

In-situ のモニターとしての赤外・ラマン分光法

IR and Raman Spectroscopy for In-situ Chemical Monitoring

株式会社 エス・ティ・ジャパン 落合 周吉
S.T.Japan Inc.
Shukichi OCHIAI

Recently, the use of IR and Raman spectroscopy for in-situ chemical monitoring has been getting popular. Near-IR spectroscopy has been running ahead in this field. IR and Raman spectroscopy for chemical monitoring has some advantages compared with NIR, especially for the investigations of chemical structure change. In this paper, the present situation of IR and Raman spectroscopy for this purpose will be introduced.

1) 化学反応のように時間とともに変化してゆく現象の中間過程を観測するために、ある時間で試料を抜き出し液体クロマトグラフや気体クロマトグラフなどで分析し中間過程を知る手段としていることが多い。このいわゆるグラフサンプリングは不安定種や水分、酸素に対して分解したりする成分には不向きである。また早いフィードバックを要するような時には解析の時間遅れが問題となる。そこで最近では赤外、ラマンそして近赤外などの分光法(以下それぞれ IR, ラマン, NIR)を用いた in-situ 観測が注目されるようになってきている。Table 1 に IR, ラマン, NIR をモニターとして使用する場合の長所、短所をまとめた。NIR はモニターとして最も多く使用されているが、一般的には定量目的で使用されることが多い。本稿では中間過程での構造変化についても重要な知見を与える IR, ラマンにおける in-situ のモニターに焦点を当てその現状をみることにする。

IR の in-situ モニターによって反応メカニズム、中間体、反応終点、反応の最適化、動力学パラメータなどについての情報の取得が期待される。ラマンからも同様な情報が得られるが、最近では薬品業界で注目されている結晶多形のモニターにも期待が寄せられている。IR およびラマンを in-situ モニターとして利用している幾つかの参考文献^{1),2)}を文末に示す。

Table 1 Technology Comparison Table of IR, Raman and NIR for Chemical monitoring

	長所	短所
赤外分光法	・多様なモデリングが可能 ・基準振動に基づく ・高感度	・遠隔測定が困難(> 5 m) ・水の影響が大きい ・サンプリングシステムが必要
近赤外分光法	・遠隔測定が可能(数百 m) ・PLS モデリング ・サンプリングが容易	・定性分析が苦手 ・水の影響が大きい
ラマン分光法	・遠隔測定が可能(数百 m) ・水の影響を受けにくい ・サンプリングが容易	・定量法に制約がある ・感度に限界がある ・蛍光による妨害

2) IRにおいて溶液反応を追求する場合透過測定法に替わって全反射測定法(ATR)が用いられることが多い。透過法では微小厚みのセル中に溶液を通す必要があり、セル中の溶液のスムーズな流れなどが問題となるからである。またセル厚を大きくすると多くの IR バンドが飽和してしまう。その点 ATR 法はセンサー部が反応溶液に接していれば良く、透過測定セル厚みに当たる ATR 長も ATR 結晶と溶液の屈折率、入射角および多重反射回数によってきまり、ある条件下で ATR 長一定として扱うことができ、溶液反応のモニターとして使用するには有効な方法である。ATR の導入によって水を溶媒とした反応も充分取り扱えるようになった。Fig.1 に反応モニターFT-IR 装置の一例を示す。左側が FT-IR 装置および電気系、右側のアーム部分は導管と呼ばれ、FT-IR の干渉計からの光はこの導管中に設置されている鏡によって中継され先端部に到達する。右側の細くなっている部分はプローブと呼ばれ、反応溶液に浸透する部分である。プローブの先端に ATR 結晶(センサー)が埋められている。導管を光ファイバーで構成できれば使用勝手は格段に向上するが、赤外領域でのファイバーはそのスループット、使用可能波数領域などの性能面を考えると一般用途目的には解決しなければならない問題が多々ある。

センサー部が目的の溶液と接していれば、それを通して溶液の情報を得ることができる。センサーを含むプローブは反応溶液と接するところであり、色々の反応条件に耐え、必要情報を逃さず取り込めるものが望ましいが現実的には万能のものはない。Fig.2 に研究用に最も広く用いられているプローブを示す。Fig.2 の右側にはセンサー部の構造を示す。この他にもプロセス用、オートクレーブ用など用途に合わせたプローブが設計使用されている。センサーとプローブ金属間のシールは有機化合物を避け圧着金シールとなっている。良く利用されるセンサー材を Table 2 にその使用可能 pH 範囲と共に示した。中でも耐腐食性、耐酸、耐アルカリ、安全性などの観点から、ダイヤモンドが最も広く使用されている。ただダイヤモンドには $1900 \sim 2300 \text{ cm}^{-1}$ 付近に吸収があり、ATR の反射回数が 6 回以上のダイヤモンドセンサーはこの領域での定量には不向きである。その目的には反射回数の少ないダイヤモンドや他のセンサーを用いる。プローブの外側も反応溶液に浸透されるので、ハステロイ、チタン、テフロンコーティングなど色々の材質が用意されている。使用可能な温度、圧力条件は $-80 \text{ }^{\circ}\text{C} \sim 250 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $10 \text{ mmHg} \sim 100 \text{ atm}$ である。

Table 2 Sensor Material

材質	使用可能 pH レンジ	波数レンジ(cm^{-1})
ダイヤモンド	1 — 14	~ 400
シリコン	1 — 9	~ 650
ジルコニア	1 — 14	~ 1500

Fig.3 は β -ラクタム環形成に対して考えられる反応経路である。どちらの経路をたどるかが、IR による反応モニターによって追及された。Fig.4 は β -ラクタム環形成反応³⁾をモニターした IR の 3D スペクトルである。 2100 cm^{-1} 付近の吸収はケテンに帰属されることから、この反応中間体としてケテンを通り進行してゆくことが in-situ モニタリングによって判明した。また最近のケモメトリックスソフトウェアの進歩は目覚ましいものがある。Fig.5 は無水酢酸の加水分解の 3D スペクトルである。一つ一つのスペクトルは反応の時間、時間でのスナップショットである。この 3D ファイルがどのようなスペクトルの重なり合いになって構成されているのかを統計的手段によって分離を試みた結果($2000 \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$ の領域について)を Fig.6 に示す。条件としては $2000 \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$ の領域指定と水のスペクトルの入力を行っている。Fig.6 の分離されたスペクトルは無水酢酸、酢酸の実測スペクトルにそれぞれ良く一致している。



Fig. 1 In-situ IR monitoring system (ReactIR1000)

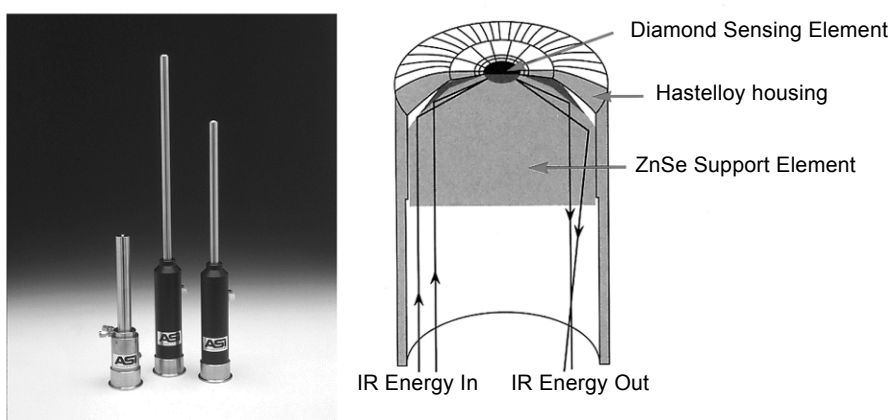


Fig. 2 Probes and sensor part schematic

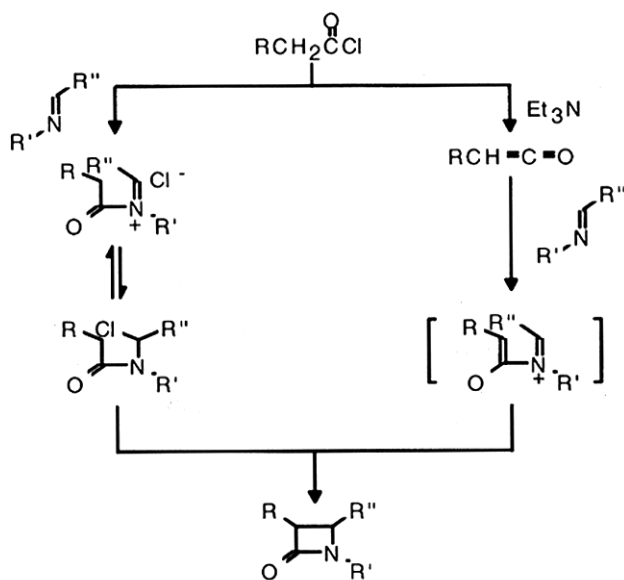


Fig. 3 Proposed pathways for β -lactam ring formation

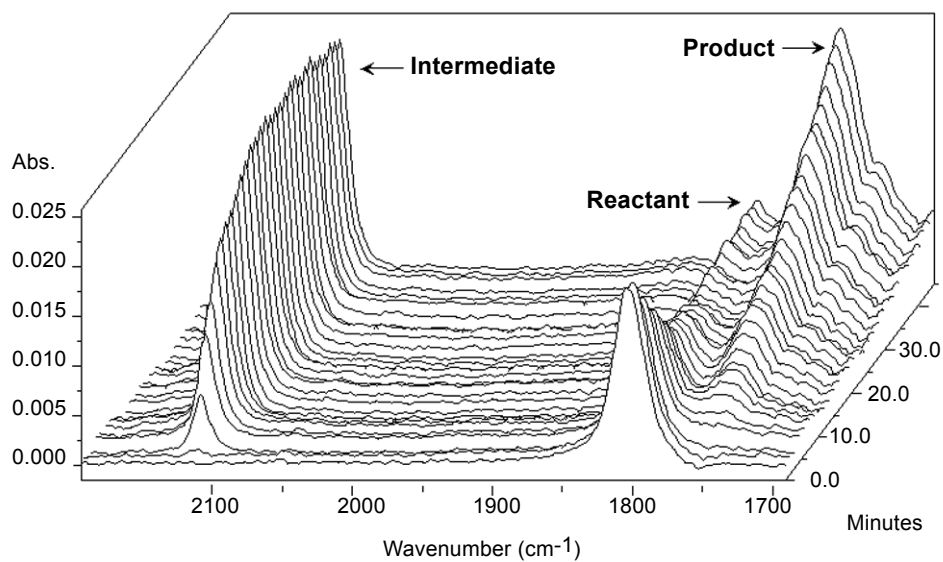


Fig. 4 IR monitoring spectra for β -lactam ring formation ³⁾

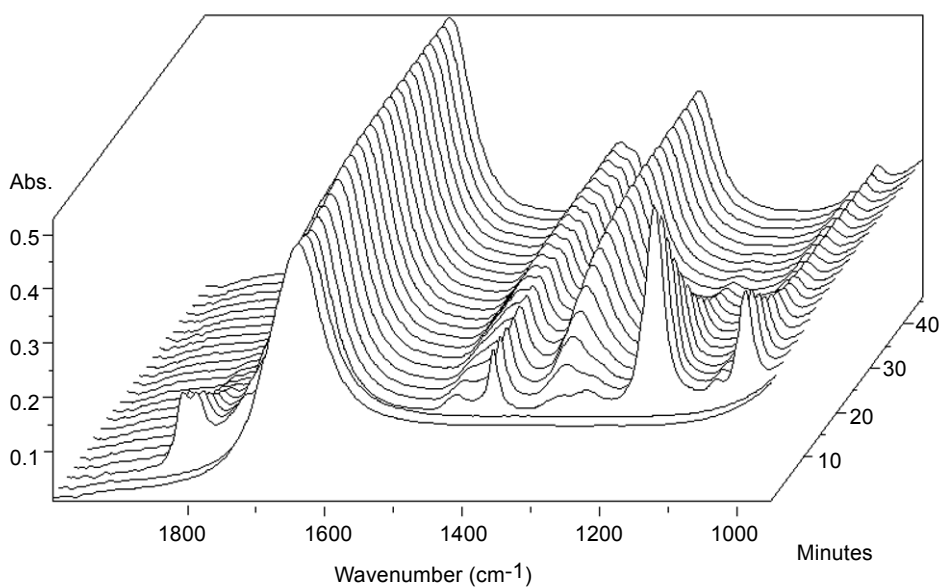


Fig. 5 IR monitoring spectra for acetic anhydride hydrolysis

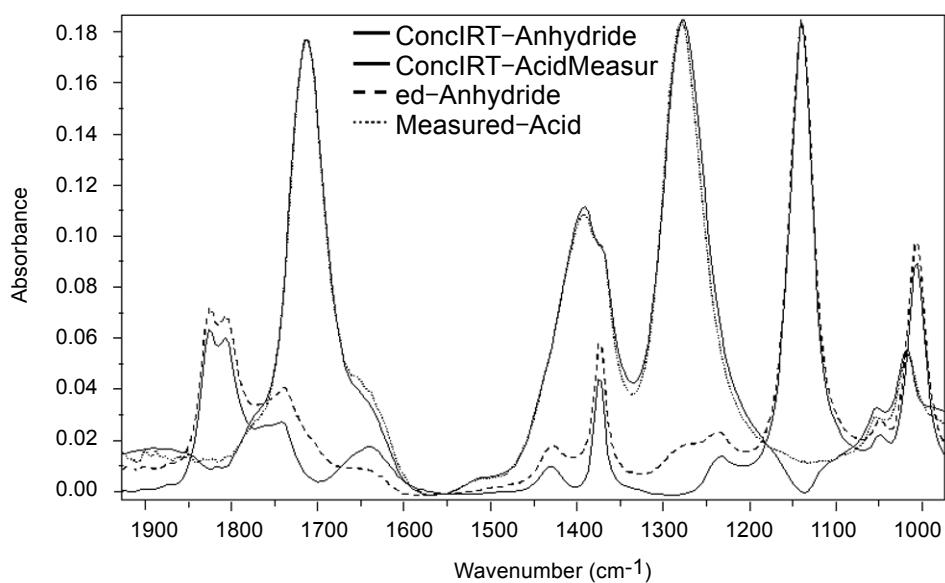


Fig. 6 Extracted by chemometrix software (ConcIRT) and measured spectra ³⁾

3) CD 検出器, ノッチフィルターなどの光学素子の進歩によってラマンは身近な装置になってきた. 最近ではモニターとしてのラマンの利用も活発になってきている. もともとラマンは光ファイバーが使用可能, 非接触サンプリングなどモニターに適した性質を持ち合わせている. Fig.7 にプローブヘッドを備えた光ファイバーラマン装置のブロックダイアグラムを示す. 光ファイバーは 200 m 程度まで伸ばすことができるので遠くにあるプラントの制御等にも比較的容易に対応できる. またラマンの場合はガラス, サファイアに対しての吸収はあまり強くないので, ガラス容器, サファイア窓が使用できる強みがある. Fig.8 にプローブヘッドの取り付けの幾つかの対物レンズを示した. 左の 2 つは浸透タイプである. これは IR の場合と同様溶液に浸透して使用する. 窓材にはサファイア, 石英などが通常用いられている. 他は作動距離の異なる非接触型タイプのものである. 非接触型タイプを利用すればガラスやサファイア窓を通して中にある対象物を直接モニターできるので, 高圧, 高温, 腐食性など厳しい条件に対しても対処し得る. 例えば超臨界水中での反応のモニター, 高温, 高圧ガス反応なども反応容器の工夫と対物レンズの設計により他の分光法に比べれば比較的容易にモニターが可能になる. ラマンは蛍光という厄介な問題がついて回るが, 励起波長レーザーの選択で蛍光の影響を軽減可能となってきた.

Fig.9 は DSC(Differential Scanning Calorimeter)ーラマンオンラインモニター装置である. DSC 試料室の金属製上蓋を石英製のものに取り替えるだけで容易にモニターシステムが出来上がる. DSC-IR は試みられているが, 越えなければならない諸問題があり完成の域に達していない. Fig.10 は DSC-ラマンシステムによって 5 分ごとに測定されたポリ塩化ビニル(PVC)のラマンスペクトルである. 130 °C 以上の温度で 1500 cm^{-1} と 1120 cm^{-1} 付近に新しいバンドが出現する. これらは共役二重結合に関連したバンドであり脱塩酸が起きていることがわかる.

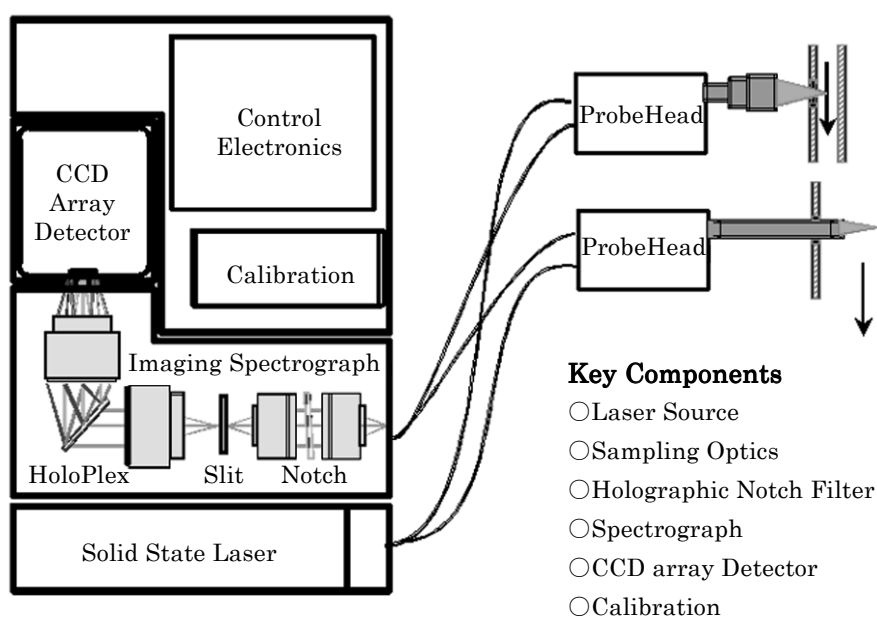
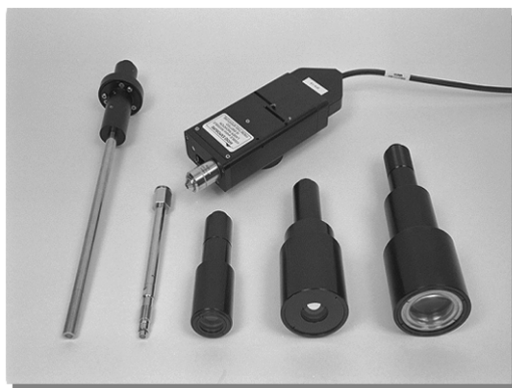


Fig. 7 Block diagram of Raman instrument with probe head



immersion Optics Dynisco Optics Non-Contact Optics
 < 280 C, < 2000 psi < 280 C, < 15,000 psi 0.3" to 17"

Fig. 8 Sampling Optics

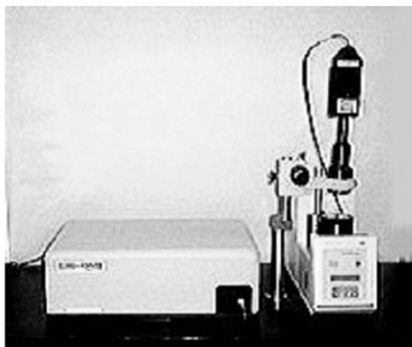


Fig. 9 DSC-Raman on-line System

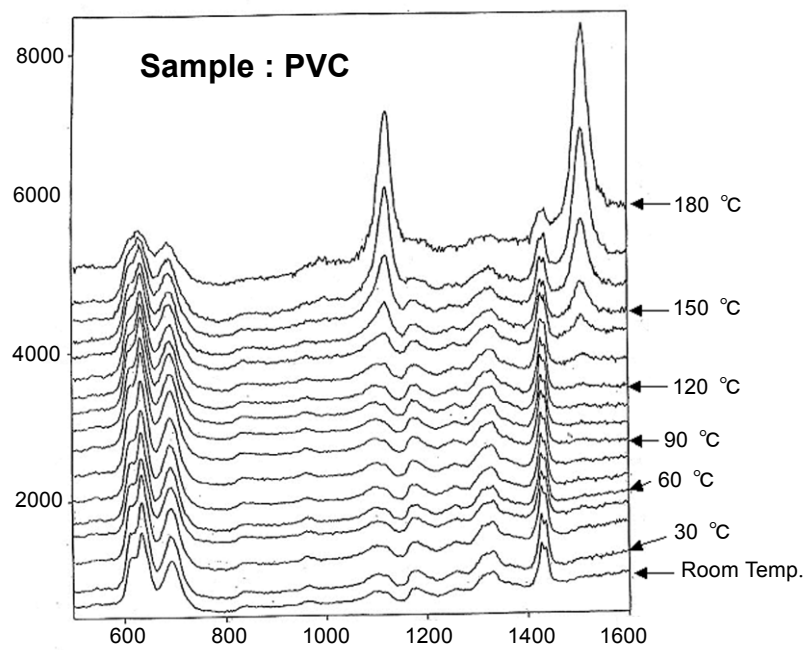


Fig. 10 Raman spectra from DSC-Raman on-line system

4) IR ではその装置上の性格から通常の FT-IR 装置をモニター用に改造するのはそう容易ではなく、モニター専用機が使用されることが多い。最近ではパラレル合成を見据えたモニター機も工夫されてきている。微小容量反応器との組み合わせは今後の重要な方向となってくるであろう。ラマンでは専用機も市販されているが、研究目的ではファイバータイプの通常のラマン分光器が目的と使用反応容器にあわせて多少の変更を加えて用いられている。時間と共に変化してゆく現象を in-situ で観測することの重要性は今後さらに増大してゆくものと思われる。さらに複合同時モニター(例えば IR, ラマン, NIR)への要求もますます多くなっていくだろう。

References

1) IR 関連

- X. Sun and D. B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.*, **122**, 2459-2463, 2000
- X.Sun and David B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.*, **122**, 2452-2458, 2000
- N. A. Magnus, P. N. Confalone and L. Storace, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3015-3019, 2000
- A. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, and D. B. Collum, *J.Am.Chem.Soc.*, **120**, 2028-2038, 1998
- M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo and T. Sakamoto, *J.Am.Chem.Soc.*, **120**, 4934-4946, 1998
- Y. Wang and M. F. G. Stevens, *J.Org.Chem.*, **62**, 7288-7294, 1997
- M. Defernez and R. H. Wilson, *Anal.Chem.*, **69**, 1288-1294, 1997
- K. D. Braekeller, A. D. Juan, F. C. Sanchez, P. A. Hailey, D. C. A. Sharp, P. Dunn and D. L. Massart, *Applied Spectroscopy*, **54**, 601-607, 2000
- R. F. Storey and A. B. Donnalley, *Macromole*, **33**, 33-59, 2000

2) ラマン関連

- E.D.Lipp and R.L.Grosse, *Applied Spectroscopy*, **52**, 42-46, 1998
- N.J.Everall, *Applied Spectroscopy*, **52**, 1498-1504, 1998
- J.M.Tedesco and K.L.Davis, *SPIE*, **3537**, 200-212, 1998

3) ASI Application Notes, 1995