

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4068052号  
(P4068052)

(45) 発行日 平成20年3月26日(2008.3.26)

(24) 登録日 平成20年1月18日(2008.1.18)

(51) Int. Cl.		F I		
<b>GO 1 R 33/31</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	24/02	5 1 O F
<b>GO 1 R 33/32</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	24/04	5 1 O G
<b>GO 1 R 33/30</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	24/02	5 1 O D

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2003-433568 (P2003-433568)	(73) 特許権者	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成15年12月26日(2003.12.26)	(73) 特許権者	000004271 日本電子株式会社 東京都昭島市武蔵野3丁目1番2号
(65) 公開番号	特開2005-189191 (P2005-189191A)	(74) 代理人	100107009 弁理士 山口 隆生
(43) 公開日	平成17年7月14日(2005.7.14)	(72) 発明者	中村 正治 東京都文京区向丘1-1-15-903
審査請求日	平成17年10月26日(2005.10.26)	(72) 発明者	高瀬 俊和 東京都羽村市西2-7-2
		(72) 発明者	江口 恵二 東京都立川市砂川町8-31-27

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低温フローNMR

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数の試薬と、シリンジポンプまたはLCポンプと、低温バスサーキュレータと、低温ボックス冷媒槽と、反応混合器と、超伝導マグネット(SCM)と、超伝導マグネット内に設置された貫通型NMRプローブと、長時間低温空気供給装置を有する低温フローNMRであって、試薬を送液する手段は、シリンジポンプまたはLCポンプにより前記複数の試薬を、低温バスサーキュレータに浸した試薬流路としてのテフロンチューブ(「テフロン(登録商標)」、以下同じ)の細管と保冷ホースを経由して、前記超伝導マグネットの下部に位置する前記低温ボックス冷媒槽に浸した、試薬を零度以下の低温下で混合・反応させて反応液を得る前記反応混合器に低温下で送液する構成であり、前記反応混合器から出たテフロンチューブの細管は、テフロンチューブガイドを経由して低温空気路で上方に向かい、前記超伝導マグネット内に設置された貫通型NMRプローブの断熱された管の内部を上方に向かい、前記NMRプローブ内のNMR検出部を通過し、前記超伝導マグネットの下部入口から導入された前記反応液を上部出口から外部に排出するように構成され、前記長時間低温空気供給装置は、前記低温ボックスの低温空気路の下部入口から低温空気を供給し、前記NMRプローブの管の内部に送風し、前記テフロンチューブと前記NMR検出部を冷却した後、出口から排出するように構成され、前記NMR検出部で、テフロンチューブの細管中を移動する低温反応液を低温下で測定することを特徴とする低温フローNMR。

【請求項2】

前記試薬を零度以下の低温下で反応させ、反応液を低温のままNMR検出部に送液する手段は、複数の試薬を、複数のシリンジポンプまたはLCポンプで、第1の試薬組の試薬流路のテフロンチューブ（「テフロン（登録商標）」、以下同じ）の細管を低温バスサーキュレータに浸し、保冷ホースを経由して低温ボックス冷媒槽の前記反応混合器に送液し、第2の試薬組の試薬流路のテフロンチューブの細管により前記低温ボックス冷媒槽の前記反応混合器に送液し反応させ、その反応液が低温ボックスの冷媒槽から低温空気路に移動する流路を通過してそのままプローブ内流路に移動可能な構成としたことを特徴とする請求項1記載の低温フローNMR。

【請求項3】

前記NMR検出部を通過する前記テフロンチューブの細管は、前記NMRプローブ内の二重ガラス管の中を通り抜け、該二重ガラス管をNMRプローブにNMR検出位置でロータのガラス管ホルダーの中を通過することで保持し、そのテフロンチューブ内流路を通過する低温に保持した反応液をそのままNMR測定することを特徴とする請求項1又は請求項2記載の低温フローNMR。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液相反応を低温下で行ない、低温に保持したままNMR測定を行なう低温フローNMRに関する。

【背景技術】

【0002】

従来、磁気モーメントを持つ原子核を含む試料を保持手段により冷却して保持し、この試料に磁場強度が試料の基準軸に対して勾配を有するように傾斜した磁場を試料に印加し、磁場が印加された試料に電磁波を照射することにより、試料から放出される電磁波を検出して試料の内部での原子核の分布を検知するNMRは知られている（例えば、特許文献1参照。）。

【0003】

また、液体の試薬をNMR測定するための従来のLC（フロー型）プローブとして、図5に示すものが使用されている。図において、NMR測定の試料はプローブ8の下方のフロー入口から細管を通過してプローブの検出部9に注入され、プローブの下方のフロー出口から排液される。一方、低温状態にするための冷風はプローブの下端の冷風入口から送風され、NMR検出部9の温度を低温にし、プローブの下部の冷風出口から排出される。こうして、試料は検出部9においてのみ低温にして測定されている。

【特許文献1】特開2002-365353号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来のLC（フロー型）プローブを使用したNMR測定では、LCプローブの検出部は低温にできるが、プローブ下部入口からNMR検出部に至る流路の温度を低温にはできず、試薬、反応液を低温に保持したまま、NMR測定は行えなかった。即ち、低温下でないと不安定な反応生成物などの、NMR観測はできなかった。また、LC（フロー型）プローブでは、フローセルが汚れてしまった場合のフローセル交換も容易ではない等の問題があった。そこで、本発明は、NMRプローブの検出部はもとより、プローブ下部入口からNMR検出部に至る流路の温度を低温にできて、試薬、反応液を低温に保持したままNMR測定が可能な、低温フローNMRを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記目的を達成するために、この発明の請求項1に係る低温フローNMRは、複数の試薬と、シリンジポンプまたはLCポンプと、低温バスサーキュレータと、低温ボックス冷媒槽と、反応混合器と、超伝導マグネット（SCM）と、超伝導マグネット内に設置され

10

20

30

40

50

た貫通型NMRプローブと、長時間低温空気供給装置を有する低温フローNMRであって、試薬を送液する手段は、シリンジポンプまたはLCポンプにより前記複数の試薬を、低温バスサーキュレータに浸した試薬流路としてのテフロンチューブ（「テフロン（登録商標）」、以下同じ）の細管と保冷ホースを経由して、前記超伝導マグネットの下部に位置する前記低温ボックス冷媒槽に浸した、試薬を零度以下の低温下で混合・反応させて反応液を得る前記反応混合器に低温下で送液する構成であり、前記反応混合器から出たテフロンチューブの細管は、テフロンチューブガイドを経由して低温空気路で上方に向かい、前記超伝導マグネット内に設置された貫通型NMRプローブの断熱された管の内部を上方に向かい、前記NMRプローブ内のNMR検出部を通過し、前記超伝導マグネットの下部入口から導入された前記反応液を上部出口から外部に排出するように構成され、前記長時間低温空気供給装置は、前記低温ボックスの低温空気路の下部入口から低温空気を供給し、前記NMRプローブの管の内部に送風し、前記テフロンチューブと前記NMR検出部を冷却した後、出口から排出するように構成され、前記NMR検出部で、テフロンチューブの細管中を移動する低温反応液を低温下で測定するように構成した。

10

## 【0006】

これにより、複数の試薬を、シリンジポンプまたはLCポンプで、試薬流路としてのテフロンチューブ等の細管を経由して、低温ボックス冷媒槽に浸した反応混合器に送液する試薬を低温下で送液できるため、試薬温度を予め目的の低温度にでき、低温ボックスの冷媒槽で反応を低温下で行え、低温ボックス、及び長時間低温空気供給装置からの冷風の送風により、反応液を低温のままNMRプローブへ送液できる。また、反応液を、NMR

20

## 【0007】

この発明の請求項2に係る低温フローNMRは、前記試薬を零度以下の低温下で反応させ、反応液を低温のままNMR検出部に送液する手段は、複数の試薬を、複数のシリンジポンプまたはLCポンプで、第1の試薬組の試薬流路のテフロンチューブ（「テフロン（登録商標）」、以下同じ）の細管を低温バスサーキュレータに浸し、保冷ホースを経由して低温ボックス冷媒槽の前記反応混合器に送液し、第2の試薬組の試薬流路のテフロンチューブの細管により前記低温ボックス冷媒槽の前記反応混合器に送液し反応させ、その反

30

## 【0008】

これにより、複数の試薬を、複数のシリンジポンプまたはLCポンプで、試薬流路としてのテフロンチューブ等の細管を低温バスサーキュレータに浸し、保冷ホースを経由して反応混合器に送液し、第2の試薬組の試薬流路のテフロンチューブ等の細管を直接低温ボックス冷媒槽に入れ、低温ボックス冷媒槽に浸した反応混合器に送液する試薬を低温下で送液試薬温度を予め目的の低温度にでき、低温ボックスの冷媒槽で反応を低温下で行えるため、不安定な反応、マイクロリアクタを使用した低温反応など、低温で反応させたい種々の目的に使用できる。

40

## 【0009】

この発明の請求項3に係る低温フローNMRは、請求項1又は請求項2記載の低温フローNMRにおいて、前記NMR検出部を通過する前記テフロンチューブの細管は、前記NMRプローブ内の二重ガラス管の中を通り抜け、該二重ガラス管をNMRプローブにNMR検出位置でロータのガラス管ホルダーの中を通過することで保持し、そのテフロンチューブ内流路を通過する低温に保持した反応液をそのままNMR測定するように構成した。

## 【0010】

これにより、反応を低温下で行い低温を保持したままNMR観測ができるため、有機金属錯体や反応中間体など不安定な化合物のNMR観測や、マイクロリアクタ - などを使用した低温反応で低温のままNMR観測を行なうことができる。また、反応により、テフロ

50

ンチューブがかなり汚れた場合でもテフロンチューブを容易に交換できる。

【発明の効果】

【0011】

以上のように、本発明の低温フローNMRは、次のような効果を奏する。

1) 試薬を反応混合器まで低温下で送液できるため、試薬温度を予め目的の低温度に行える。

2) 低温ボックスの冷媒槽で反応を低温下で行えるため、不安定な反応、マイクロリアクタを使用した低温反応など、低温で反応させたい種々の目的に使用できる。

3) 低温ボックス、及び長時間低温空気供給装置からの冷風の送風により、反応液を低温のままNMRプローブへ送液できる。

4) 反応液を、NMRプローブ下部から測定検出部まで低温のまま送液できるため、低温のままNMR測定できる。

5) 上記により、反応を低温下で行い低温を保持したままNMR観測ができるため、有機金属錯体や反応中間体など不安定な化合物のNMR観測や、マイクロリアクタ - などを使用した低温反応で低温のままNMR観測を行なうことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の低温フローNMRの概要を図1により説明する。図において、1はシリンジポンプ(またはLCポンプ)、2は低温バスサーキュレータ、3は試薬R1、R2を送液するテフロンチューブの細管(「テフロン(登録商標)」、以下同じ)、4は保冷ホース、5は低温ボックスであり、低温冷媒槽、低温空気送風路を有し、試薬、反応液を低温に保持したまま、NMRプローブに送液するものである。6は反応混合器(ミキサー)、7は長時間低温空気供給装置、8はNMRプローブであり、本発明では、LCプローブ(フロー型)を用いず、試料管用プローブを用いる。9は検出部、10はガラス管、ガラス管ホルダー、ロータであり、ガラス管はロータのガラス管ホルダーで保持される。11は超伝導マグネット(SCM)、12は排液ボトルである。

【0013】

次に、以上のような構成のNMRの測定動作を説明する。シリンジポンプ1から、所定の流速で(例えば、0.125mL/min)で、テフロンチューブ3中に送液される試薬R1、R2は低温バスサーキュレータ2で、所定の温度に冷却され、保冷ホース4を經由して、低温ボックス5の冷媒槽中の反応混合器(ミキサー)6で混合され反応する。

【0014】

反応液は、テフロンチューブ3の中で、低温に保持されたまま、低温ボックス5の低温空気路を經由して、プローブ8の内管に通したテフロンチューブ3に送液され(例えば、0.25mL/minの流速で)検出部9を通過する。試料管用プローブは貫通型であり、NMRプローブ8の下部から検出部9まで真空2重管で断熱されているので、ここにテフロンチューブ3を通し、低温空気を送風し、テフロンチューブ3を冷却、低温状態に保持する。このテフロンチューブ3の中を移動する反応液をそのまま測定する。検出部9を通過するテフロンチューブ3はガラス管で保持される。そして、検出部9でのNMRの測定は、ポンプ1をストップしてまたはフローのままで行う。

【0015】

長時間低温空気供給装置7から供給される低温空気(-80℃まで可)を、低温ボックス5の低温空気路、および、NMRプローブ8の内管に送風し、反応液流路のテフロンチューブ3を冷却し、反応液を低温に保持する(例えば、検出部で反応液温度、約-36℃)。低温空気が吹きつけられて、検出部を低温に保持して通過後プローブ下部から排気する。検出部を通過したテフロンチューブ3は、上方に向かい、超伝導マグネット(SCM)11の外部の排液ボトル12に排液される。

【0016】

こうして、本発明は液相反応を低温下で行い、低温を保持したまま、NMR測定が行えるため、有機金属錯体や反応中間体など不安定な化合物のNMR観測や、マイクロリアク

10

20

30

40

50

タ - などを使用した低温反応を行い、低温のまま NMR 観測がおこなえる。また、反応によりテフロンチューブ 3 がかなり汚れた場合でもテフロンチューブを容易に交換できる。

【0017】

本発明の NMR プローブとして用いる試料管用プローブを図 2 に示す。試料管用プローブは貫通型であり、NMR プローブ 8 の下部から検出部 9 まで真空 2 重管 22 で断熱されている。ここにテフロンチューブ 3 を通し、長時間低温空気供給装置から供給される低温空気を NMR プローブ 8 の内管に送風し、検出部 9 までテフロンチューブ 3 を冷却し、反応液を低温に保持する（例えば、検出部で反応液温度は約 -36）。低温空気は吹きつけられて、検出部を低温に保持して通過後プローブ下部から排気する。

【0018】

反応液は NMR プローブの下端の試薬フロー入口からテフロンチューブ 3 を上方に向かい、NMR プローブ（断熱された管の内部）を上方に向かい、NMR 検出部 9 を通過する。このテフロンチューブ 3 の中を移動する反応液をそのまま測定する。検出部 9 を通過するテフロンチューブ 3 はガラス管、ガラス管ホルダー、ロータ 10 のガラス管で保持される。検出部 9 を通過したテフロンチューブ 3 は、NMR プローブの上端の試薬フロー出口から上方に向かい、超伝導マグネットの外部の排液ボトル（図示せず）に排液される。反応により、テフロンチューブがかなり汚れた場合でもテフロンチューブを容易に交換できる。

【0019】

次に、本発明の NMR プローブに送液する前段階における、低温バスサーキュレータ 2 と低温ボックス 5 での試薬と反応液の低温化を維持する態様として、2つの実施例を図 3 ~ 図 4 を参照して説明する。

【実施例 1】

【0020】

図 3 において、1 はシリンジポンプ（または LC ポンプ）、2 は低温バスサーキュレータ、3 は試薬 R1, R2 を送液するテフロンチューブ、4 は保冷ホース、5 は低温ボックス、6 は反応混合器（ミキサー）であり、これらは図 1 のものと同様である。13 は長時間低温空気供給装置（図示せず）から供給される低温空気、14 は低温空気ガイド 2 重管 1、15 は低温空気ガイド 2 重管 2、16 は低温空気槽、17 はテフロンチューブガイド、18 は温度センサー挿入管、19 はテフロンチューブガイド E 型管、23 は温度センサーである。ここで、低温バスサーキュレータ 2 には、冷媒循環用の送液ポンプ a および吸引ポンプ b が存在するため、保冷ホース 4、テフロンチューブ 3 の配管は図示のように構成する。

【0021】

以上のような構成で試薬と反応液の低温化を維持する動作を説明する。テフロンチューブ 3 を流路とし、シリンジポンプ 1 から送液される試薬 R1, R2 は、低温バスサーキュレータ 2 には、冷媒槽の循環冷媒の入口、出口にモータがあるため、低温バスサーキュレータ 2 の冷媒槽のテフロンチューブガイド E 型管 19 で保冷ホース 4 の中に導入され、反応器までの流路を低温に保持しながら、低温ボックス 5 の冷媒槽の反応混合器（ミキサー）6 に到達し反応する。この時、反応温度は低温バスサーキュレータ 2 で設定でき、例えば、室温 ~ -40 の温度範囲で設定できる。

【0022】

反応液は、テフロンチューブを流路とし、テフロンチューブガイド管 17 を経由して、低温ボックス 5 の冷媒槽から低温空気槽 16 へ導入され、低温空気ガイド 2 重管 15 から、NMR プローブ（図示せず）に送液される。低温ボックス 5 の中の冷媒槽、低温空気槽 16 は、断熱材で覆い結露を少なくする。低温ボックス 5 の冷媒槽の温度は、温度センサー挿入管 18 より、温度センサー 23 を入れ測定記録する。

【実施例 2】

【0023】

図 4 において、図 3 と同一物には同一符号 1 ~ 18 を付している。 20 はテフロンチュ

10

20

30

40

50

ープ挿入管である。21は第2のはシリンジポンプ(またはLCポンプ)である。この実施例は、実施例1と実施例2を併用した構成をとるものであり、テフロンチューブ3を流路として、反応試薬を最大4試薬R1, R2とR3, R4まで使用した低温反応が行える。このような構成で試薬と反応液の低温化を維持する動作を説明する。

【0024】

テフロンチューブ3を流路とし、シリンジポンプ1から送液される試薬R1, R2は、低温バスサーキュレータ2の冷媒槽のテフロンチューブガイドE型管19で保冷ホース4の中に導入され、低温ボックス5の冷媒槽の反応混合器(ミキサー)6に到達する。また、シリンジポンプ21から送液される試薬R3, R4は直接、低温ボックス5の冷媒槽の反応混合器(ミキサー)6に到達する。従って、最大4試薬の反応が行える。この時、反応温度は低温バスサーキュレータ2で設定する。

10

【0025】

反応液は、テフロンチューブ3を流路とし、テフロンチューブガイド管17を經由して、低温ボックス5の冷媒槽から低温空気槽16へ導入され、低温空気ガイド2重管15から、NMRプローブ(図示せず)に送液される。低温ボックス5の中の冷媒槽、低温空気槽16は、断熱材で覆い、結露を少なくする。低温ボックス5の冷媒槽の温度は、温度センサー挿入管18より、温度センサーを入れ測定記録する。

【0026】

以上のように、本発明の低温フローNMRは、液相反応を低温下で行ない、低温に保持したままNMR測定を行なうものであるが、本発明の構成部材である、低温バスサーキュレータ、長時間温度可変空気供給装置は、設定温度の変更で、高温にできるため、反応を高温下で行い高温を保持NMR測定にも適用できる。

20

【産業上の利用可能性】

【0027】

本発明の低温フローNMRは、有機金属錯体や反応中間体など、不安定な化合物のNMR観測を必要とする分野や、マイクロリアクタ-などを使用した低温反応を行ない、そのままNMR観測したい分野などに適用できる。そして、NMRプローブの検出部はもとより、NMRプローブ下部入口からNMR検出部に至る流路の温度を低温にできて、試薬、反応液を低温に保持したままNMR測定が可能となる。

【図面の簡単な説明】

30

【0028】

【図1】本発明の低温フローNMRの概要図。

【図2】本発明の試料管用プローブ図。

【図3】本発明の第1の実施例図。

【図4】本発明の第2の実施例図。

【図5】従来のプローブ図。

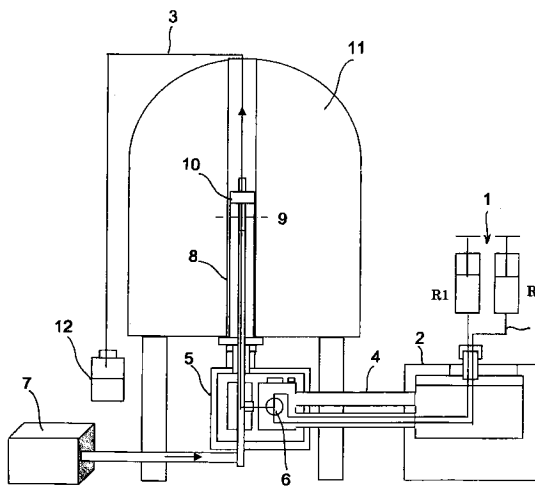
【符号の説明】

【0029】

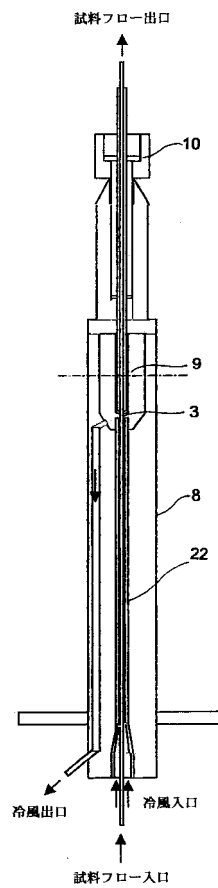
- |       |                   |    |
|-------|-------------------|----|
| 1, 21 | シリンジポンプ(またはLCポンプ) |    |
| 2     | 低温バスサーキュレータ       | 40 |
| 3     | テフロンチューブ等の細管      |    |
| 4     | 保冷ホース             |    |
| 5     | 低温ボックス            |    |
| 6     | 反応混合器(ミキサー)       |    |
| 7     | 長時間低温空気供給装置       |    |
| 8     | NMRプローブ           |    |
| 9     | 検出部               |    |
| 10    | ガラス管、ガラス管ホルダー、ロータ |    |
| 11    | 超伝導マグネット(SCM)     |    |
| 12    | 排液ボトル             | 50 |

- 1 3 低温空気
- 1 4 低温空気ガイド 2重管 1
- 1 5 低温空気ガイド 2重管 2
- 1 6 低温空気槽
- 1 7 テフロンチューブガイド
- 1 8 温度センサー挿入管
- 1 9 テフロンチューブガイド E 型管
- 2 0 テフロンチューブ挿入管
- 2 2 2重ガラス管
- 2 3 温度センサー

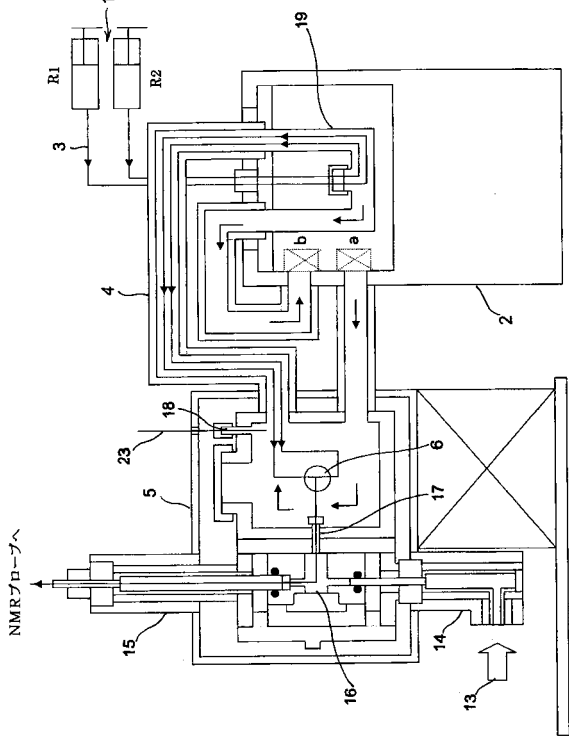
【図 1】



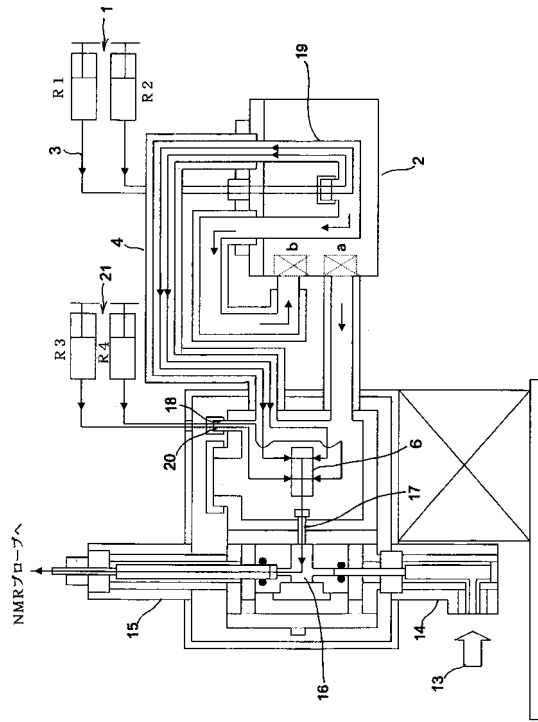
【図 2】



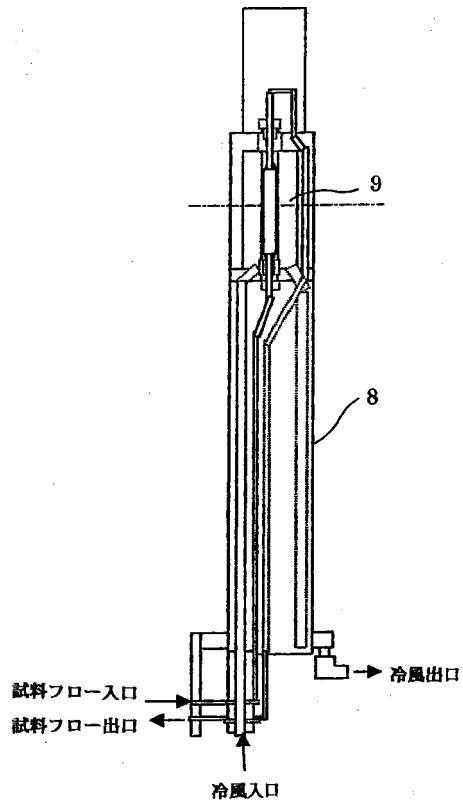
【図3】



【図4】



【図5】





---

フロントページの続き

審査官 田中 洋介

- (56)参考文献 米国特許第06380737(US, B1)  
特開2000-098014(JP, A)  
特開平05-322773(JP, A)  
特開2002-296283(JP, A)  
特開2002-116243(JP, A)  
特開2003-139831(JP, A)  
特表2004-534958(JP, A)  
特表2003-514229(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 24/00 - 24/14  
G01R 33/20 - 33/64  
JSTPlus(JDream2)  
JST7580(JDream2)