

厚生労働行政推進調査事業費補助金 (化学物質リスク研究事業)  
分担研究報告書

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究  
室内空气中総揮発性有機化合物(TVOC)試験法の開発：  
2-Ethyl-1-hexanol 含有エステルの加水分解性評価に関する研究

研究分担者 神野 透人 名城大学薬学部 教授

研究要旨: 本研究では、加水分解によって 2-Ethyl-1-hexanol を生成する可能性のあるエステル類 5 化合物について、2 種類の科学計算ソフトウェア、すなわち EPI Suite/HYDROWIN および SPARC を用いて加水分解性の予測を行った。また、ガストリッピング法と加熱脱離-GC/MS 法を組み合わせ、実験的に加水分解性を評価する方法を考案し、予備的に加水分解速度を測定した。その結果、Bis(2-ethylhexyl) Adipate、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate および Tris(2-ethylhexyl) Phosphate については、科学計算による予測値と実験的に求めた加水分解性の間に比較的良好な相関が認められた。

研究協力者: 香川 聡子 (横浜薬科大学)、酒井 信夫 (国立医薬品食品衛生研究所)、河上 強志 (国立医薬品食品衛生研究所)、田原 麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所)、森 葉子 (名城大学薬学部)

#### A. 目的

2-Ethyl-1-hexanol (CAS RN : 104-76-7) は常温で無色透明の液体であり、フタル酸エステル (Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate) やアジピン酸エステル (Bis(2-ethyl-1-hexyl) Adipate) などの樹脂可塑剤の原料として、あるいはアクリル酸エステル (2-Ethyl-1-hexyl Acrylate) として接着剤や塗料などの原料に利用されている。

経済産業省生産動態統計では 2-Ethyl-1-hexanol は n-Octanol および iso-Octanol などの総計として「合成オクタノール」の品目名で集計されており、平成 26～30 年の合成オクタノールの生産量は、200,000～230,000 t の間で推移している (平成 30 年経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編, <https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/index.html>)。また、フタル酸エステル類 (フタル酸系可塑

剤) の生産量は、生産動態統計によれば 180,000～210,000 t (平成 26～30 年) である。可塑剤工業会 (<http://www.kasozai.gr.jp/>) のデータでは、その 50%程度を Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate が占めており、平成 31 年の生産量は 101,746 t と報告されている。フタル酸系可塑剤、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの生産量推移を Table 1 にまとめた。

2-Ethyl-1-hexanol は、著者らが進めてきた室内空気質の全国調査において、高頻度もしくは高濃度で検出される化合物として同定された化合物であり、第 21 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 (平成 29 年 4 月 19 日開催) で室内濃度に関する指針値案 ( $130 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) が提示された。その後、2 回の検討会での議論を経て、現在は「関係者が対策を講ずるに当たり、科学的知見のさらなる収集が必要であり、また技術的観点から実効性に疑義のある値が提案されている可能性があるとのパブリックコメント等の意見を踏まえ、「ヒトへの安全性に係る情報」、「代替物の情報」等を引き続き集積し、国際動向も踏まえながら、指針値について再検討

**Table 1** フタル酸エステル、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの生産量

	フタル酸系可塑剤	アクリル酸エステル	メタクリル酸エステル
平成 26 年	182,628	216,980	447,460
平成 27 年	188,087	224,807	404,209
平成 28 年	198,388	228,797	409,916
平成 29 年	209,930	259,989	464,936
平成 30 年	202,507	258,725	412,310

する」化合物とされている。

2-Ethyl-1-hexanol がそのまま家庭用品や建材などで使用される事例は限られている。したがって、室内空気質にかかる国民の不安を払拭し、健康で快適な生活空間を創出するためには、2-Ethyl-1-hexanol の非意図的な発生源となり得る化学物質やそれを含有する家庭用品・建材の使用を可能な限り低減化する必要がある。そこで、本研究では、室内環境における化学反応によって非意図的な生成物を生じ、それが室内空気汚染の原因となるおそれを予め予測し、対応策を講じるための方法論を提示することを最終的な目標として、エステル類の加水分解によって生じる 2-Ethyl-1-hexanol の予測方法について検討を行った。

## B. 実験方法

### B-1 対象化合物

本研究では、アルコールとして 2-Ethyl-1-hexanol を含むエステル類として、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Adipate (CAS RN: 103-23-1, SMILES: O=C(CCCCC(OCC(CC)CCCC)=O)OCC(CC)CCC)、Tris(2-ethyl-1-hexyl) Phosphate (CAS RN: 78-42-2, SMILES: O=P(OCC(CC)CCCC)(OCC(CC)CCCC)OCC(CC)CCCC)、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate (CAS RN: 117-81-7, SMILES: O=C(OCC(CC)CCCC)C1=CC=CC=C1C(OCC(CC)CCCC)=O)、2-Ethyl-1-hexyl Acrylate (CAS

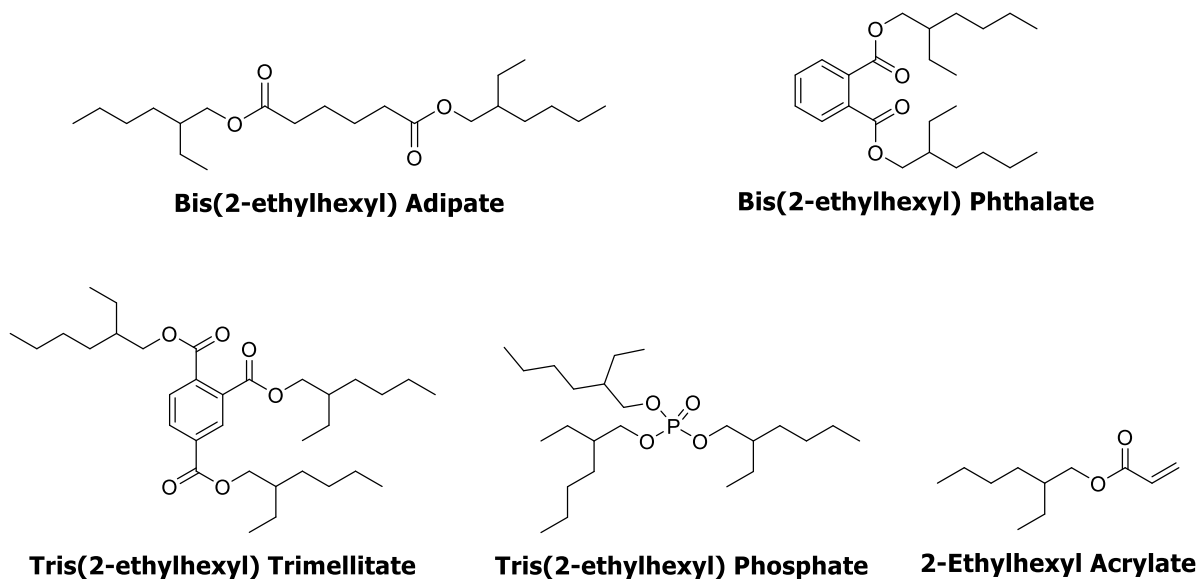
RN: 103-11-7, SMILES: CCC(CCCC)COC(C=C)=O および Tris(2-ethyl-1-hexyl) Trimellitate (CAS RN: 3319-31-1, SMILES: O=C(OCC(CC)CCCC)C1=C(C(OCC(CC)CCCC)=O)C=C(C(OCC(CC)CCCC)=O)C=C1) の 5 化合物について検討を行った。これらの化合物の構造式を Fig. 1 に示した。

### B-2 科学計算による反応性予測

本研究では、EPI Suite および SPARC の 2 種類の科学計算ソフトウェアを用いて加水分解パラメーターを算出した。前者は米国環境保護庁 (U.S. EPA) と Syracuse Research Corporation によって開発された、化学物質の物理化学的性状や環境動態を定量的構造活性相関 (QSAR) により推定する一群のプログラムであり、本研究ではそのうちの HYDROWIN ver. 2.00 を使用した。

一方、後者の SPARC (SPARC Performs Automated Reasoning in Chemistry) は、もともと Carreira et al. (1991) が開発した、力学摂動モデルによる物性計算ソフトウェアであり、現在は SPARC Calculator として ARChem 社が Web 上で運営している (<http://www.archemcalc.com/sparc.html>)。

### B-3 実験化学的手法による加水分解性の評価



**Fig.1** 対象とした 2-Ethyl-1-hexanol を含有するエステル類の構造

ページ・トラップ用 40 mL スクリューバイアルに 0.1 mM NaOH 溶液 5 mL を採り、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate、Bis(2-ethylhexyl) Adipate あるいは Tris(2-ethylhexyl) Phosphate を 1 µg/mL の濃度で添加したのちに、バイアルを転倒した状態で 40°C、1 時間反応させた。次いで、バイアルを室温まで冷却し、シリンジで HCl 溶液を加えて中和したのちに、セプタムに Peek チューブを通し、N<sub>2</sub> ガスを 50 mL/min の流速で反応溶液に 1 時間通気した。このページガスを不活性処理ステンレス製 Tenax-TA 吸着管に通し、揮散した 2-Ethyl-1-hexanol を捕集した。

Tenax TA 吸着管に捕集した 2-Ethyl-1-hexanol を、サーマルデソープションシステム Shimadzu TD-30 およびトリプル四重極型ガスクロマトグラフ質量分析計 Shimadzu GCMS-TQ8030 を用いて、加熱脱離-GC/MS 法で定量した。He ガスを 50 mL/min の流速で通しながら、Tenax TA 吸着管を 280°C で 8 分間加熱した。脱離した 2-Ethyl-1-hexanol を予め -20°C に冷却したトラップ管で再捕集したのちに、トラップ管を 280°C まで急速に加熱して、脱離した成分を GC に導入した。GC の昇温条件および 2-ethyl-hexanol の測定は

TVOC の測定条件に準じて行った (Table 2)。

**Table 2**  
加熱脱離-GC/MS による TVOC 測定条件

[Thermal Desorption]	
Desorption:	300°C, 8 min, 50 mL He/min
Cold Trap:	-20°C
Trap Desorption:	280°C, 5 min
xLine Temp.:	250°C
Valve Temp.:	250°C
[GC]	
Column:	SH-Rtx-1 (0.32 mm i.d. × 60 m, 1 µm)
Carrier Gas:	He, 40 cm/sec
Injection Method:	Split (Split Ratio: 1:10)
Oven Temp.:	40°C - (5°C/min) - 280°C (4 min)
[MS]	
Interface Temp.:	250°C
Ion Source	200°C
Temp.:	
Scan Range:	m/z 40 – 450
Scan Rate:	5 Hz

### C. 結果と考察

2-Ethyl-1-hexanol を含有する 5 つのエステル類について、HYDROWIN および SPARC で加水分解性を予測した結果を Table 3 にまとめた。

**Table 3** 科学計算による 2-Ethyl-1-hexanol 含有エステル類の加水分解性の予測

Esters of 2-Ethyl-1-hexanol	HYDROWIN	SPARC
	(Half-life at pH8)	(2 <sup>nd</sup> order rate constant)
Bis(2-ethylhexyl) Adipate	117 days	$1.45 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
Bis(2-ethylhexyl) Phthalate	194 days	$3.39 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
2-Ethylhexyl Acrylate	1.65 years	$1.78 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
Tris(2-ethylhexyl) Phosphate	10.7 years	$1.02 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$
Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate	31.7 days	$5.75 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$

SPARC で推定した、塩基性水溶液 (25°C) 中での加水分解反応定数 ( $\text{M}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ ) を比較すると、2-Ethylhexyl Acrylate ( $1.8 \times 10^{-2}$ ) および Bis(2-ethylhexyl) Adipate ( $1.5 \times 10^{-2}$ ) が最も加水分解されやすく、次いで Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate ( $5.8 \times 10^{-3}$ )、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate ( $3.4 \times 10^{-3}$ ) であり、リン酸エステル Tris(2-ethylhexyl) Phosphate ( $1.0 \times 10^{-7}$ ) は加水分解されにくいという推定結果であった。一方、Hydrowin による加水分解半減期の推定では、Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate (32 days)、次いで Bis(2-ethylhexyl) Adipate (117 days) および Bis(2-ethylhexyl) Phthalate (194 days) であり、2-Ethylhexyl Acrylate (1.7 years) および Tris(2-ethylhexyl) Phosphate (11 years) については年単位の半減期が推定された。2 種類の方法による推定結果を比べると、Acrylate については両者の解離が大きいことが分かる。

本研究では、科学計算に基づく予測に加えて、アルカリ水溶液中での加水分解性を実験的に導出する方法についても検討を行った。考案した方法は、水道水の水質試験で用いられるページ・トラップ用清浄 40 mL スクリューバイアル中で加水分解反応を行い、同一の容器を用いてガストリッピング法により 2-Ethyl-1-hexanol を Tenax TA 吸着管に捕集したのちに、加熱脱離-GC/MS 法で定量するものである。エステルを構成するアルコール部分の揮発性に依存するものの、汎用性も高く、簡便かつ高感度な試験方法である。

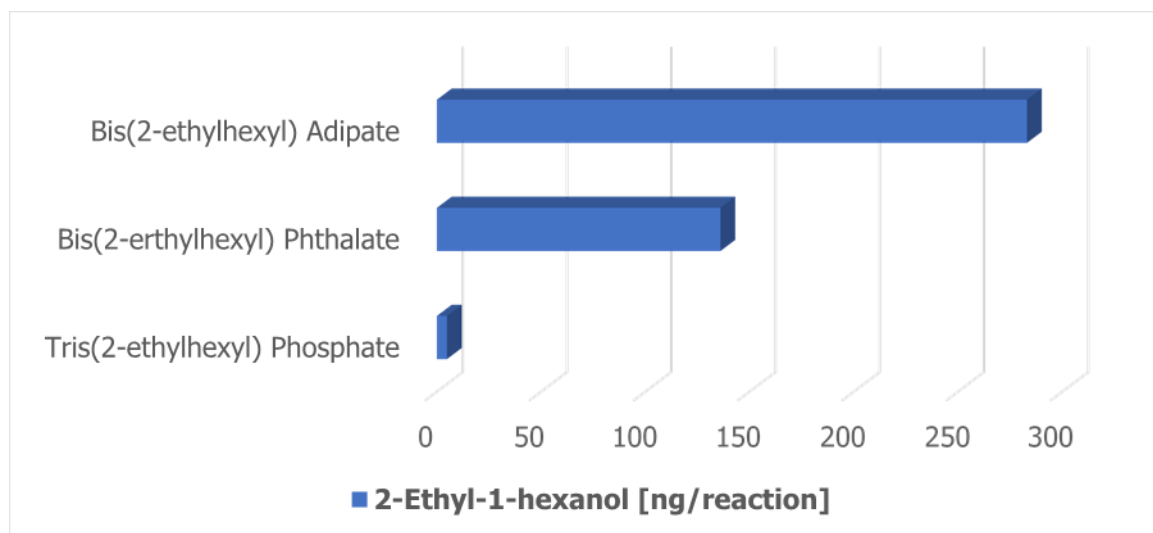
今年度は、予備的な実験として Bis(2-ethylhexyl) Adipate、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate および Tris(2-ethylhexyl) Phosphate の 3 化合物について、pH 10、40°C で 1 時間アルカリ加水分解反応を行ったときに生成する 2-Ethyl-hexanol を定量した。

その結果、Fig. 2 に示したように、Bis(2-ethylhexyl) Adipate のアルカリ加水分解に対する反応性がもっとも高く、モル数換算で、エステルの初期量の 16% に相当する 2-Ethyl-1-hexanol が生成した。次いで Bis(2-ethylhexyl) Phthalate の 8.2%、Tris(2-ethylhexyl) Phosphate ではわずか 0.32% が加水分解されたのみであった。

これらの結果は、検討を行ったエステル類 3 化合物については、計算科学で得られるアルカリ加水分解反応性の予測結果は、概ね、実験的に得られる反応性を反映しているといえる。ただし、今回の結果には、HYDROWIN と SPARC による予測結果に乖離がみられた 2-Ethylhexyl Acrylate が含まれていないため、両手法の優劣を議論することはできないが、さらに対象物質を追加して、科学計算による方法、ならびに実験化学的な手法による測定値を比較することにより、適切な予測系を構築できると考えられる。

#### D. まとめ

本研究では、加水分解によって 2-Ethyl-1-hexanol を生成する可能性のあるエステル類 5 化合物、すなわち、Bis(2-ethyl-1-hexyl)



**Fig. 2 エステル類のアルカリ加水分解による 2-Ethyl-1-hexanol の生成**

Adipate、Bis(2-ethyl-1-hexyl) Phthalate、2-Ethyl-1-hexyl Acrylate、Tris(2-ethyl-1-hexyl) Phosphate および Tris(2-ethyl-1-hexyl) Trimellitate について、2 種類の科学計算ソフトウェア、すなわち EPI Suite/HYDROWIN および SPARC を用いて加水分解性の予測を行った。その結果、2-Ethyl-1-hexyl Acrylate 以外のエステル類については、2つのソフトウェアで得られた加水分解性の予測値は互いに似通った傾向を示した。

また、ガストリッピング法と加熱脱離-GC/MS 法を組み合わせ、実験的に加水分解性を評価する方法を考案し、3 化合物について予備的に加水分解速度を測定した。その結果、Bis(2-ethylhexyl) Adipate、Bis(2-ethylhexyl) Phthalate および Tris(2-ethylhexyl) Phosphate については、科学計算による予測値と実験的に求めた加水分解性の間に比較的良好な相関が認められた。さらに対象物質を追加して、科学計算による方法、ならびに実験化学的な手法による測定値を比較することにより、適切な予測系を構築できると考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Tanaka-Kagawa T, Saito I, Onuki A, Tahara M, Kawakami T, Sakai S, Ikarashi Y, Oizumi S, Chiba M, Uemura H, Miura N, Kawamura I, Hanioka N, Jinno H. Method Validation for the Determination of Phthalates in Indoor Air by GC-MS with Solid-Phase Adsorption/Solvent Extraction using Octadecyl Silica Filter and Styrene-Divinylbenzene Copolymer Cartridge. BPB Reports. 2, 86-90 (2019).
- 2) Takeuchi S, Tanaka-Kagawa T, Saito I, Kojima H, Jinno H. Distribution of 58 Semi-Volatile Organic Chemicals in the Gas Phase and Three Particle Sizes in Indoor Air and House Dust in Residential Buildings During the Hot Season in Japan. BPB Reports. 2, 91-98 (2019).

##### 学会発表

- 1) 内藤光梨, 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 植田康次, 埴岡伸光, 香川(田中)聡子, 田原麻衣子, 酒井信夫, 神野透人: 居住住宅の総揮発性有機化合物 (TVOC) 放散速度に関する研究, 第 65 回日本薬学会東海支部大会, 名古屋, 2019 年 7 月
- 2) 近藤彩奈, 岡本誉士典, 青木明, 植田康

- 次, 神野透人: ベビーフード中に残留するネオニコチノイド系殺虫剤の分析, 第65回日本薬学会東海支部大会, 名古屋, 2019年7月
- 3) 池田茉世, 森 葉子, 青木 明, 岡本誉士典, 神野透人: Gas Stripping-加熱脱離-GC/MS による畜産物中の残留 Triflumizole の定量に関する研究, 第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京, 2019年9月
- 4) 森 葉子, 櫻井有紀, 青木 明, 岡本誉士典, 神野透人: 小型インピンジャーを用いる通気法による食品中シアン化合物の分析, 第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京, 2019年9月
- 5) 田中裕子, 長谷川達也, 武内伸治, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 大貫文, 磯部隆史, 五十嵐良明, 大河原晋, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 金属類のハウスダストを媒体とした曝露, 第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京, 2019年9月
- 6) 田中裕子, 長谷川達也, 武内伸治, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 大貫文, 大河原晋, 磯部隆史, 五十嵐良明, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子: 室内環境中における金属類の曝露, メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019年10月
- 7) 達 晃一, 徳村雅弘, 神野透人, 光崎 純, 臼井信介, 長尾祥大: 車室内空気質とTVOC値の活用検討, 2019年室内環境学会学術大会, 那覇, 2019年12月
- 8) 香川(田中)聡子, 田中裕子, 長谷川達也, 武内伸治, 斎藤育江, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁, 大貫文, 五十嵐良明, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 埴岡伸光, 神野透人: 室内環境中でのハウスダストを媒体とした金属類の曝露, 2019年室内環境学会学術大会, 那覇, 2019年12月
- 9) 斎藤育江, 大貫文, 香川(田中)聡子, 大泉詩織, 千葉真弘, 神野透人, 田原麻衣子, 酒井信夫, 小西浩之, 守安貴子: 環境試料中フタル酸ジイソノニル及びフタル酸ジイソデシルの分離定量法, 2019年室内環境学会学術大会, 那覇, 2019年12月