

令和元年6月6日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03544

研究課題名(和文) インテリジェントセンサを集積化したマイクロフロー有機光反応システムの開拓

研究課題名(英文) Development of In-line Analysis System for Organic Photoreactions with Integrated Intelligent Sensors

研究代表者

垣内 喜代三 (KAKIUCHI, Kiyomi)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究者番号：60152592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、光反応に適したフローマイクロデバイスの設計・構築を行った。光反応では、マイクロリアクターでしか作り出せないフローモードである二相交互流(スラグ流)環境が反応液への高効率光照射を可能とし、単相流よりもさらに高効率に反応が進行することを見出した。さらに、不斉光反応をインライン計測するためのオンチップ吸光度センサおよび変更分析CMOSイメージセンサの動作実証を行い、一連の光反応の進行度合いを吸光度並びに旋光度の両方から追跡することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、有機光化学反応の物質移動の効果に関する新しい知見が得られただけでなく、有機光化学・合成化学とマイクロ計測デバイス学が融合した新しい研究領域を生み出し、学術的意義は極めて大きい。その成果は、創薬をはじめとする合成分野への波及効果が極めて大きい。以上の成果は、様々な熱反応、触媒反応や、微量分析へ展開が考えられ、未来型インライン自動合成システムのモデルを提供するものとなりうる。

研究成果の概要(英文)：We elucidated that the fabrication of the appropriate set-up is very important for the efficient photoreaction proceeding, in addition to only utilizing microreactors. Furthermore, the slug flow mode, which is the specific flow mode in microreactors, enabled to improve the photoreaction efficiency (conversion, yield, and productivity) compared to that not only in batch reactors but also in microreactors under normal one-layer conditions. Additionally, we validated both on-chip spectrophotometry and optical rotation with CMOS image sensors for measuring photoreactions in in-line. The outcome led to the highly accurate in-line monitoring of the asymmetric photoreaction proceeding from the data of both the transmittance and optical rotation.

研究分野：有機光化学

キーワード：マイクロ・ナノデバイス CMOSセンサ マイクロフロー 有機光反応 インライン有機光反応システム

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機光反応では、熱反応では合成困難な複雑な構造や歪んだ構造を有する化合物を容易に構築できる大きな利点を有しているものの、光エネルギー吸収により生成する励起状態活性種の高い反応性を精密制御する手法が確立されているとは言いがたい。これは励起状態種の寿命が短いことに加え、透過する光量や不十分な攪拌による局所濃度のばらつき、さらには精密な温度制御の困難さに起因するものである。一方で、研究代表者らは、効率的な不斉 [2+2] 光付加環化反応の研究を展開している (*Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 2123; *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 782; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7186 など)。[2+2] 光反応で生成するシクロブタン骨格は、抗腫瘍性などの薬理活性を有する様々な医薬天然物の重要な鍵中間体であり (Bach, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000 など)、これまでに研究代表者もこの光反応を抗ガン活性タキソールの全合成研究 (*Tetrahedron* **2008**, *64*, 4051; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1401 など) を始め多様な生理活性天然物の合成に応用してきた。従って、高立体選択的なシクロブタン骨格合成が達成できれば、天然物も光学活性体として誘導することが可能となる。しかしながら、前述の光反応の問題点が原因となり、本反応の医薬品不斉合成への応用は大きな制限を受けてきた。研究代表者らは、不斉補助基の誘導化や反応条件を精査し、光反応としては高い立体選択性を実現したが (96%de, 98:2 選択性)、プロセスを志向した場合にはより効率の良い反応の確立が必要不可欠であり、従来の合成手法では限界に近づきつつある。

このような背景下、新しい合成ツールとして、微小空間で反応を行うフローマイクロリアクターの開発が進められている。反応容器の最小化は光の透過度を向上させると共に反応環境の精密制御が可能になることが知られており、近年フローマイクロ系による光反応が積極的に検討されている。我々も市販品のフローマイクロリアクターや自作のキャピラリーリアクターを用いた不斉 [2+2] 光環化付加反応を検討しており、単に光反応の効率を上げるだけでなく、精密な温度制御に起因して不斉選択性の向上にも成功している (*J. Flow Chem.* **2014**, in press; *J. Photochem. Photobiol. A*, **2012**, *242*, 13 など)。特に、市販の FEP (Fluorinated ethylene-propylene copolymer) チューブを高圧水銀灯に直接巻きつけた自作のフローキャピラリーリアクターを用いた場合に非常に効率よく反応を起こせることを明らかにした (*J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 73)。

本共同研究者ら (徳田、太田) は、マイクロデバイスのスペシャリストであり、*in vitro* (生体から取り出して) 及び *in vivo* (生体内にある状態で) 生体組織や脳神経系をイメージングする CMOS センサや、オンチップ配置で電位や電気化学計測と蛍光計測を併用して DNA を検出するマルチファンクショナル CMOS センサの開発を世界に先駆けて成功している。また、本研究代表者らとともに、先に示した不斉 [2+2] 光付加環化反応の反応過程を CMOS マイクロセンサで計測可能であることも実証している (*Sen. Actuat.: B. Chem.*, **2013**, *176*, 1032)。しかしながら、実用的な計測システムへと展開するにはまだまだ改良が必要であった。

2. 研究の目的

以上の観点から、本研究では、フローマイクロリアクターの優れた反応器特性をさらに活かした有機光反応技術の開発を目指した。加えて、有機光・合成化学者とセンサ技術者の双方を密接に融合することにより、より実用的な利用を志向した、フローマイクロリアクターなどの光反応系と CMOS インテリジェントセンサなどの計測系を集積化したプレート型インライン有機光反応システムを開拓する。一枚のプレート上で反応系と多様な CMOS センサを有するチップを組み込んだ計測系を用いて反応条件を統合的にコントロールするシステムを構築し、有機光反応の反応前後の化合物の物性データを同時計測することにより反応性の評価をインラインで行い、高速、高収率、高選択的な有機光反応の実現を目指した。

3. 研究の方法

本研究目的を達成するために、以下の手法で研究を進めることとした。

(1) フローマイクロリアクターでの有機光反応の新手法

内径 1mm のフッ素系チューブを高圧水銀灯などの光源に巻き付けることにより、光反応用フローマイクロリアクターとする (図 1)。シリンジポンプから注入した反応溶液は、このフッ素系チューブ内を通り、光源周囲を通過する際に光反応する。照射領域を通過した反応溶液を分析し、原料の転化率および生成物の収率を算出し、反応効率の指標とする。2 台のシリンジポンプからそれぞれ反応溶液、不活性試薬 (水・窒素ガス) を注入し、ミキサーを通して合流、それぞれが数ミリ単位で交互に並ぶように流速を調整し二相交互流を作成する。

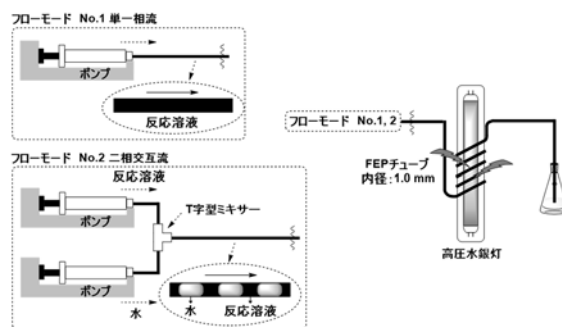


図 1. 液-液二相交互流下での光反応

(2) フロー式不斉有機光反应用インライン不斉計測デバイスの開発

研究分担者が開発した独自のセンシング技術である偏光分析 CMOS イメージセンサをコアとするインライン不斉計測デバイスの性能向上を図り、合成の in situ モニタリングと、将来的な合成プロセスのリアルタイム最適化・インテリジェント化のための基礎評価を行う (図 2)。変更分析 CMOS イメージセンサは 0.35 μ m 標準 CMOS プロセスによって試作したものをを用いるが、研究の過程において感度向上のための改良設計を実施する。加えて、インライン不斉計測の液体サンプル保持部に相当するフローセルの構造最適化と分析プログラムの改良も行う。

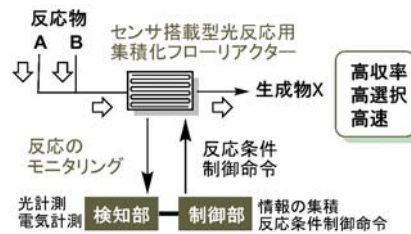


図 2. インライン不斉計測デバイス概要

4. 研究成果

(1) フローマイクロリアクターでの有機光反応の新手法

① 水を不活性相とした液-液二相交互流

上述のように、我々は以前に、アルケンとアルケンとのフローマイクロリアクターでの不斉 [2+2] 光付加環化反応を開発した。この手法では、基質アルケンとエチレンガスが数ミリ単位のセグメントが交互に並んだ二相交互流 (スラグフロー) を採用し、その結果より高効率な反応を達成した。今回はまず、アルケンとカルボニル化合物との Paternó-Büchi 型 [2+2] 光付加環化反応を、光反応に全く関与しない水を意図的に加えた有機/水の二相から成るスラグフロー環境下で行い、単一相流と比べて高い転化率、収率、生産性をもって進行することを見出した。

ベンゾイルギ酸エステルと 2,3-ジメチル-2-ブテンとのトルエン溶液および水を、二連式シリンジポンプを通してスラグフローで流通させた。その結果、単一相フロー環境下での反応に比べて、照射時間が短縮でき大幅に反応効率が向上することが分かった (図 3)。



エントリー	フローモード	照射時間(秒)	転化率 (%)	収率 (%)	d.e (%)
1	一相	30		39	52
2		60	100	53	50
3	二相	15		45	49
4		30	100	56	51

図 3. 液-液二相交互流下での光反応

スラグ流によるこの反応効率向上の要因として、スラグ内での高速な混合効果 (攪拌効果)、チューブと水相の間に形成される反応溶液の薄膜形成の効果 (薄膜効果)、および、入射光が有機相に部分的に閉じ込められる効果 (光閉じ込め効果) を提案し、検証した (図 4)。まず、ほぼ同じ屈折率で粘度の異なる溶媒を用いて、スラグ流下での転化率・収率の向上度に与える影響を調査した。その結果、粘度の低い溶媒中での反応ほど反応の向上度が高くなることが明らかとなった。これは、スラグ内での高速内部混合が反応効率の向上に大きく影響している攪拌効果を示唆している。また、共焦点顕微鏡を用いてトルエン溶媒と水から成るスラグ流を直接観察したところ、水相周囲に有機薄膜が観測され、光路長の短い薄膜中での高効率反応の寄与、すなわち薄膜効果も考えられる結果となった。一方、溶媒の屈折率と原料転化率や生成物収率との間には顕著な相関が見られた。不活性相の水との屈折率の差との相関が確認されたことより、反応溶液と水との界面における照射光の部分的反射による光閉じ込め効果も、反応効率の向上に大きく寄与していることが明らかとなった。以上、本検討より、水を用いた二相交互流 (スラグフロー) において、反応溶液内での攪拌効果、反応溶液の薄膜効果、および、照射光の反射による光閉じ込め効果が相乗的に働き、結果として単一相流下での反応に比して大きく効率向上となった。

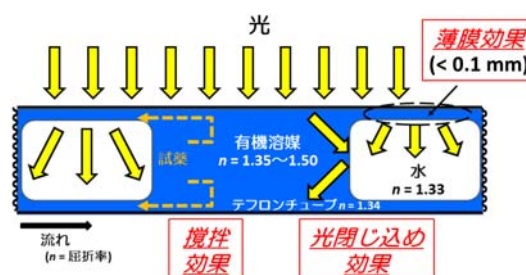


図 4. スラグフロー下での反応効率向上の要因

② 窒素ガスを不活性相とした気-液二相交互流
水を不活性相とした二相交互流反応には、水に溶解する、あるいは、水と反応する原料の光化学変換が適用できない。また、反応終了後に反応液と水との液-液分離の操作が必要となる。これらは、単一相流では問題とならない。これらの欠点を解決するために、次に窒素ガスを不活性相として利用した気-液二相交互流を作製し、そのフロー環境においても上述の内部混合効果、薄膜効果、光閉じ込め効果が有効であることを実証することとした。

図 3 と同様の光反応を、ポンプ流量を制御して作製した反応液相 1mm、窒素相 1mm から成る二相交互フローモード下で実施すると、水を不活性相とした場合と同様、原料転化率、生成物収率ともに、単一相フロー下での反応の 1.4 倍に向上した。二相交互フローにおいて窒素ガスが有効

な不活性相であることを実証した。

次に、反応効率の向上をもたらした要因の解明を目指した。まず、同程度の屈折率を持ち、粘度の異なる4種の溶媒を用い、二相交互フロー環境下での反応を検討した。粘度が高くなるにつれ、向上度が低下する現象が見られた(図5、カッコ内の数値は溶媒の屈折率)。この結果より、反応溶液相内での攪拌効果が反応の進行に影響しているものと考えられた。次に、単相および交互に並んだ二相を静止させた状態で光照射し反応させたところ、有機相単相よりも気-液二相の方が原料転化率・生成物収率ともに大きく向上した(1.4倍)。すなわち、内部混合の影響、薄膜形成の影響を排除できる状況でのこれらの結果は、交互に並んだ二相環境では、窒素ガスを用いた場合にも光閉じ込め効果が大きく働いたものであると推測される。また、ハイスピードカメラを用いて、窒素ガス相とチューブ壁面での反応溶液の薄膜形成の直接観察を試みたが、確認できなかった。一方、一定長のトルエン溶液相に対して窒素ガス相の長さを伸ばすにつれて反応効率が上昇したことから、薄膜効果が少なからず影響していることが示唆された(図6)。

さらに、気-液二相交互流が、他の基質・反応剤を用いた Paternó-Büchi 型反応、芳香族アルケン類へのアミンの光ヒドロアミノ化反応に対しても有効であることを実証した。

(2) フロー式不斉有機光反应用インライン不斉計測デバイスの開発

図7に本研究で開発したインライン不斉計測デバイスの外観を示す。本デバイスは液体試料を流しながら保持するフローセルの両端にガラス窓を設置し、フローセル内に光を通すことで不斉計測および吸光(単一波長)を行うことができる。本研究では特に CMOS センサ部の性能、およびデータ取得システムとプログラムの改善により、不斉計測(実質的には偏光方向計測)の精度を向上した。具体的な研究成果は以下である。

① 拡散キャリアによる画素間クロストークを考慮した新型センサの実現

図8に示すように、隣接する偏光計測画素の間に遮光画素を配置するとともに、複数の画素で特定角の信号を計測する新しい偏光分析イメージセンサを開発した。このセンサを拡散キャリアによるクロストークを抑制することが可能になった。

② 信号取得アンプシステムの改善

本研究では変更分析 CMOS センサのアナログ電圧出力のデジタル変換を専用のチップ(ADCチップ)で行っているが、ADCチップの入力容量に起因する画素信号クロストークが無視できないことが判明した。これを改善するためにセンサ信号を増幅する回路を導入し、ADC入力容量起因のクロストークを抑制することに成功した。

③ 偏光角推定アルゴリズムの改善

本計測システムでは偏光分析 CMOS イメージセンサによって得られた偏光プロファイルをフーリエ変換して特定の周期成分を検出している。そのアルゴリズムを改善することで、ノイズ等によって信号品質が劣化した際の異常データに対する耐性を向上させた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Momoe Nakano, Tsumoru Morimoto, Jiro Noguchi, Hiroki Tanimoto, Hajime Mori, Shin-ichi Tokumoto, Hideyuki Koishi, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, “Accelerated Organic Photoreactions in Flow Microreactors under Gas-Liquid Slug Flow Conditions Using N₂ Gas as an Unreactive Substance,” Bull. Chem. Soc. Jpn., 2019, 査読有, in press.
- ② 中野百恵、野口次郎、西山靖浩、垣内喜代三、「フローマイクロリアクターの二相交互流を

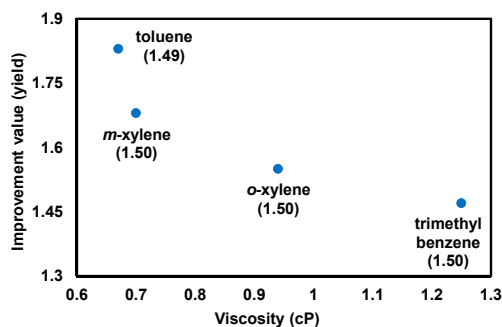


図5. 種々の溶媒を用いた交互流下での光反応

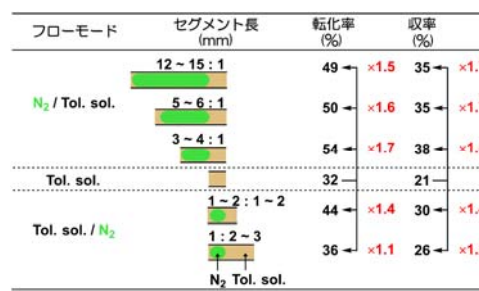


図6. 気-液二相交互流下での光反応



図7

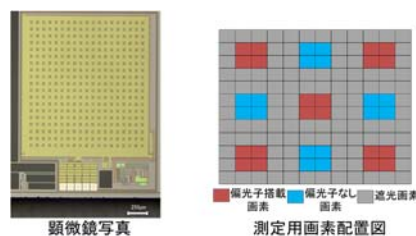


図8

- 駆使した有機光反応の新技术」、ケミカルエンジニアリング, 2018, 63, 14-20, 査読無.
- ③ 徳田崇、春田牧人、野田俊彦、笹川清隆、垣内喜代三、太田淳、「オンチップ偏光子を用いた偏光分析 CMOS イメージセンサー」、光学, 2018, 47 (1), 2-7, 査読有, <http://myosj.or.jp/kogaku/backnumber/47-1/>.
 - ④ 西山靖浩、水野一彦、垣内喜代三、「フローマイクロリアクターを用いた有機光反応の高効率化」、ファイナケミカル, 2017, 46 (12), 5-14, 査読無, https://www.cmcbooks.co.jp/products/detail.php?product_id=5363.
 - ⑤ Momoe Nakano, Yasuhiro Nishiyama, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, and Kiyomi Kakiuchi, “Remarkable Improvement of Organic Photoreaction Efficiency in the Flow Microreactor by the Slug Flow Condition Using Water,” Org. Process. Res. Dev., 2016, 20 (9), 1626-1632, 査読有, DOI: 10.1021/acs.oprd.6b00181.
 - ⑥ 西山靖浩、「フローマイクロリアクターを利用した高効率なジアステレオ区別有機光反応」、ケミカルエンジニアリング, 2016, 61 (9), 643-648, 査読無.
 - ⑦ 西山靖浩、水野一彦、「フローマイクロリアクターを利用した高効率・高選択的なジアステレオ区別有機光反応」、有機合成化学協会誌, 2015, 73 (5), 460-468, 査読有, DOI: <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaisi.73.460>, 査読無.
 - ⑧ 西山靖浩、垣内喜代三、「フローマイクロリアクターを利用した有機光反応の高効率化」、光化学, 2015, 46 (3), 169-172, 査読有, https://photochemistry.jp/doc/koukagaku/vol46_3J.pdf.

[学会発表] (計 35 件)

- ① Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, 他 5 名 “Study on effect of use of unreactive substances on organic photoreactions in flow microreactors,” 日本化学会第 99 春季年会, 2019 年.
- ② Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, 他 3 名 “Enhanced Efficiency of Photoreactions Using Flow Microreactor under Slug Flow Mode,” The 14th international Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14), 2018 年.
- ③ 垣内喜代三、「テルペン合成からフロー光化学への展開」、第 62 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (TEAC2018)、**特別講演**、2018 年.
- ④ Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, 他 3 名 “Innovative approach for highly efficient organic photoreactions in flow microreactors by using unreactive substances,” 2018 年光化学討論会, 2018 年.
- ⑤ 垣内喜代三、「フローマイクロ光化学による効率的物質合成」、有機合成夏期セミナー、**招待講演**、2018 年.
- ⑥ Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, 他 2 名 “Flow Microreactor Technique for Highly Efficient Photoreactions under Slug Flow Conditions Using Unreactive Substances,” 27th PhotoIUPAC 2018, 2018 年.
- ⑦ Takashi Tokuda, Kiyomi Kakiuchi, 他 8 名 “Miniature in-line chiral analyzer based on polarization-analyzing CMOS image sensor,” The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1), 2018 年.
- ⑧ Jiro Noguchi, Kiyomi Kakiuchi, 他 2 名 “Improvement of Organic Photoreaction Efficiency by Difference of Refractive Index of Each Segment in Slug Flow Mode,” The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1), 2018 年.
- ⑨ 野口次郎、垣内喜代三、他 2 名 「交互流内の屈折率の差を利用したフローマイクロリアクターにおける有機光反応の高効率化」、2017 年光化学討論会、2017 年.
- ⑩ 垣内喜代三、「フローマイクロリアクターを用いた有機光反応の高効率化」、第 31 回フロー・マイクロ合成研究会公開講演会、**招待講演**、2017 年.
- ⑪ 垣内喜代三、「有機光反応の有用性とマイクロリアクターを利用した光反応の高効率化」、第 66 回和歌山県化学技術者協会総会、**招待講演**、2017 年.
- ⑫ 野口次郎、垣内喜代三、他 2 名 「フローマイクロリアクターでのスラグ流を利用した高効率有機光反応手法の開発」、日本化学会第 97 春季年会、2017 年.
- ⑬ Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, 他 1 名 “Synthesis of fluorine compounds at interface of two phase flow in flow microreactors,” 日本化学会第 97 春季年会、2017 年.
- ⑭ 宮崎駿佑、徳田崇、垣内喜代三、他 7 名 「マイクロリアクター向け不斉分析用偏光分析 CMOS イメージセンサの消光性能向上」、H29 年電気学会全国大会、2017 年.
- ⑮ Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, 他 2 名 “Improvement of Photoreactions Efficiency in Flow Microreactors under Slug Flow Conditions”, The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), 2016 年.
- ⑯ Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, 他 1 名 “Highly efficient organic photoreactions under slug flow conditions in flow microreactors,” 2016 年光化学討論会、2016 年.
- ⑰ 中塚篤志、徳田崇、垣内喜代三、他 6 名 「偏光計測 CMOS イメージセンサを用いたマイクロ

リアクタ向け不斉反応計測デバイスの性能向上」、映像情報メディア学会年次大会 2016、2016年。

- ⑱ Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, 他 2 名 “Highly Effective Synthetic Method for the Organic Photoreactions by Unique Flow Mode in Flow Microreactors,” 26th IUPAC International Symposium on Photochemistry, 2016 年。
- ⑲ 中野百恵、垣内喜代三、他 2 名「フローマイクロリアクターを利用した高効率な有機光反応の開発」、日本化学会第 96 春季年会、2016 年。
- ⑳ 中塚篤志、徳田崇、垣内喜代三、他 7 名「マイクロリアクタ向け偏光計測 CMOS イメージセンサの性能向上」、H28 電気学会全国大会、2016 年。
- ㉑ 本田眞彬、徳田崇、垣内喜代三、他 7 名「マイクロリアクタ用不斉分析のための偏光計測イメージセンサ」、日本光学会情報フォトンクス研究グループ第 14 回関西学生研究論文講演会、2016 年。
- ㉒ Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, 他 1 名 “Highly efficient asymmetric photoreactions by flow microreactors,” Pacificchem2015, 2015 年。
- ㉓ Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, 他 1 名 ” Highly efficient organic photoreactions in flow microreactors under slug-flow conditions,” Pacificchem2015, 2015 年。
- ㉔ Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, 他 2 名 “Highly Efficient Paterno-Buchi Reaction using Flow Microreactor,” 2015 光化学討論会、2015 年。
- ㉕ 本田眞彬、徳田崇、垣内喜代三、他 6 名「マイクロリアクタ向け偏光分析 CMOS イメージセンサの機能向上」、映像情報メディア学会年次大会 2015、2015 年。

[図書] (計 2 件)

- ① 垣内喜代三、西山靖浩 (分担執筆)、化学同人、「DOJIN ACADEMIC SERIES 『光化学フロンティア』」水野一彦編
第 4 章 典型的な有機化合物の光化学反応 4.1 環化、付加環化、異性化、71-79、2018 年。
- ② 垣内喜代三、西山靖浩 (分担執筆)、丸善出版、「有機合成実験法ハンドブック 第 2 版」有機合成化学協会編
27.1.4 増感剤、27.1.5 暗反応、962-968、2015 年。

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://mswebs.naist.jp/LABs/kakiuchi/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：徳田 崇

ローマ字氏名：TOKUDA, takashi

所属研究機関名：奈良先端科学技術大学院大学

部局名：先端科学技術研究科

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：50314539

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：太田 淳

ローマ字氏名：OHTA, jun

研究協力者氏名：西山 靖浩

ローマ字氏名：NISHIYAMA, yasuihiro

研究協力者氏名：中野 百恵

ローマ字氏名：NAKANO, momoe

研究協力者氏名：野口次郎

ローマ字氏名：NOGUCHI, jiro

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。