

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05142

研究課題名(和文) オンチップ集積化マイクロ波化学システムの提案

研究課題名(英文) Proposal of Integrated Microwave Reactors in Microfluidics

研究代表者

内海 裕一 (Utsumi, Yuichi)

兵庫県立大学・高度産業科学技術研究所・教授

研究者番号：80326298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロ波(MW)(24.15GHz)のポスト壁導波路中にマイクロ流路を挿入して加熱・反応可能なMW化学チップを提案した。MW(24.15GHz)が照射されるアプリアーターに定在派を生成した共振器型として水を5秒で100℃までの急速加熱(MW入力4W)に成功した。また放射光リソグラフィーとプロトタイピングを併用した方法によりチップの作製誤差を±5ミクロン以下に抑え加熱の均一性を大幅に高めた。反応への適用として金と銀のナノ粒子の作製およびルテニウム錯体合成を流路内の蛍光発光の2次元分布としてとらえることに成功した。多段反応の応用としてカップリング反応を取り上げ対応した設計を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

24.15GHzのマイクロ波による複数の反応部を有したマイクロ流路が集積化され、高い反応速度と収率で化学合成が可能な、新規のマイクロ波化学システムを実現した。これにより無機化学、高分子化学、触媒化学などの様々な分野においてマイクロ波加熱の著しい迅速さと高い反応収率、選択性などの特性を活かし、マイクロチャンネルの任意な組み合わせによって多数の有機合成ステップが一括して可能な革新的化学合成法の創出が期待できる。すなわちファインケミカルや創薬分野で多品種のコンビナトリアル化学合成への展開がオンチップで可能となる。このシステムは少量ながら一度に数十～数百の高速・高収率の合成を目標としている。

研究成果の概要(英文)：We proposed a "microwave chemistry chip" in which a microchannel is inserted into a microwave (24.15 GHz) post-wall waveguide to heat and react. By making the applicator irradiated with microwaves (24.15GHz) as a resonator type that generated a standing wave, we succeeded in rapidly heating water to 100 °C in 5 seconds (microwave input is 4W). In addition, by using a method that combines synchrotron radiation lithography and prototyping, the chip fabrication error was suppressed to ± 5 microns or less, and the heating uniformity was greatly improved. As an application to the reaction, we succeeded in the production of gold and silver nanoparticles and monitoring the synthesis of ruthenium complex as a two-dimensional distribution of fluorescence emission in the flow path. As an application of the multi-step reaction, we took up the coupling reactions and started to design a prototype chip in which chemical operations correspond to it.

研究分野：マイクロ化学システム

キーワード：マイクロ波有機合成 マイクロ波加熱創薬 microfluidics マイクロ化学システム コンビナトリアル化学 導波路

研究課題名 オンチップ集積化マイクロ波化学システムの提案

1. 研究開始当初の背景

近年マイクロ波を熱源としたマイクロ波化学に関する研究開発が著しく進展している。マイクロ波加熱の著しい迅速さと高い反応収率、選択性などの特性が有機/無機化学、高分子化学、金属化学、触媒化学などの様々な分野で実証され革新的な化学合成法として認知されている。しかし従来のマイクロ波化学装置の基本構造は方形導波管系やマルチモードキャビティがマイクロ波加熱源として用いられ、反応場が外部から隔離閉鎖しているために、異なる条件の複数の逐次合成や並列合成反応は実現できずコンビナトリアル化学への展開は困難であった。また用いる周波数(主に 2.45GHz)で決まる導波路のサイズの制限から反応装置の寸法は数十cm以上となっており、量産用の大型プラントへのマイクロ波の応用がここ数年で始まっている。しかしながら複数の化合物を一度に合成するには至っていない。

一方、樹脂や石英の小型チップ上に複数のマイクロチャンネルを組み合わせ、逐次的な単位化学操作を実現するマイクロ化学システム(チップ)の研究開発が盛んである。これは反応空間をマイクロ化することで反応分子の拡散時間を短くして反応速度を著しく向上でき、複数の反応ステップをコンビナトリアルに進めることができる。このマイクロ化学システムのリアクタ部分をマイクロ波によって個別かつ局所的に高速加熱できれば、マイクロ波のコンビナトリアル化学への展開がオンチップで可能となる。このシステムの生産量は多くはないが一度に数十~数百の高速・高収率の合成が可能である。しかしながら現在までに有効なマイクロ波加熱によるマイクロ化学システムは実現していなかった。

2. 研究の目的

本研究では 24.15GHz のマイクロ波を用いて加熱する複数の反応部を有するマイクロチャンネルを一つのチップに集積化し高い反応速度・収率でコンビナトリアル化学合成が可能な新規のオンチップ集積化マイクロ波化学システムを実現する。24.15GHz を用いれば導波路のサイズはマイクロチャンネルと同等になる。さらに各種有機合成に適用しその有用性を検証することを目的とする。

マイクロチャンネル上の任意の位置に局所的な加熱が可能になるとマイクロ反応空間のサイズ効果が加わり、従来反応時間を要した炭素骨格形成反応や官能基置換反応、Stille、鈴木-宮浦等のカップリング反応など複雑な有機化合物の合成が初めてオンチップで迅速に可能となる。

24.15GHz のマイクロ波化学チップを用いた化学合成実験系を試作しているが、適用例として有機 EL の発光層に用いられる材料の一つであるルテニウム錯体の合成を試みた。スタート材料は塩化ルテニウム(III)水和物とピピリジンの混合液である。以下の反応でトリス(2-2'ピピリジン)ルテニウム($\text{Ru}(\text{bpy})_3$)が合成されるが、



通常のオイルバスによる熱反応では 6 時間程度かかり収率も 40% と悪い。本化学チップによって合成されたルテニウム錯体の蛍光スペクトル観察から反応時間は 120 秒で

(Ru(bpy)₃)₂を従来のオイルバスの180分の1の短時間、かつ85.7%の高い収率で合成することに成功した。このように従来マイクロ化学チップ上での効率的なマイクロ波加熱によって具体的な有機合成に成功した例は無かった。

3. 研究の方法

オンチップ集積化マイクロ波化学システムの実現のために、先ずより高い反応速度と収率を有する単一の化学合成チャンネルを構築し、複数の単位化学操作を実現しながらより高次の構造の化合物が数十～数百種類合成可能なシステムへと展開する。次にPET検査用放射性薬剤や医薬品中間体等の有機合成を検討する。さらに、反応の光学的なその場観察可能な手法を新規に開発し、マイクロ波化学の反応ダイナミクス解明に向けた検討を行う。

以下に具体的に進めた研究内容項目を示す。

1) マイクロ波化学チップの反応効率の促進(内海、岸原)

先ずは加熱温度の向上のためにマイクロ波(24.15GHz)が照射される部分(アプリケーション)を定在派を生成した共振器型シングルモードにしてエネルギー密度をアップする。さらにマイクロチャンネルのみにマイクロ波エネルギーを均一集中させるための共振器構造や最適なポスト壁の幅、高さ、形状等の検討を行う。

2) マイクロ波反応のモニタリング手法の開発(内海、山口)

マイクロ波化学反応の特長として、顕著な促進 選択制の向上 無触媒化 無溶媒化などが挙げられる。そのメカニズムについては急速な分子内部加熱によるスーパーヒーティング、極性溶媒や極性基質あるいは極性の反応中間体によるマイクロ波の選択的吸収等々が考えられているがメカニズムは未解明の部分が多い。本システムは導波路の上下並行板に光学的に透明なITO電極を用いるため(COMSOL, Multiphysics等によるシミュレーションでは確認済み) 光学的な手法を用いて反応のモニタリングが可能となる。吸光度分光や発光分光などの具体的なモニタリング手法の選択とマイクロチャンネルに適用できるデバイスの設計・製作を行い、実際のマイクロ波反応のモニタリング手法の開発を行う。

3) 集積化マイクロ波化学システムの設計と作製(内海、岸原)

金属製のポストウォールとそれらの間を通過するマイクロチャンネルで構成するユニットを単位化学操作毎に接続、集積化したマイクロ波加熱化学システムの作製を目標に設計を行う。当初はシステムのプロトタイプ of 要素構造を作製し、構造の最適化を行った後、申請者らの発明による放射光を用いたPTFEの高精度微細加工技術を用いて加工精度を数マイクロンレベルにアップする。

4) 反応への適用と多段階反応ステップを有するマイクロ波化学システムの設計(内海)

マイクロ波加熱による化学反応に混合、乾固、分離、濃縮などの複数の単位化学操作を組み合わせた多段階反応ステップの化学チップの設計を行う。構造は光学的なモニタリングを可能とするために、導波路の上下平行板に透明ITO膜基板を用い、反応箇所は投入すべきエネルギーを制御するために共振器構造を検討する。複数の流路中の反応箇所を異なる温

度で同時に加熱可能なポスト壁構造を設計する。最近の我々の電磁場解析を用いた設計結果では、複数の共振キャビティを使うことにより単一のマイクロチャンネルの異なる部位を異なる温度で同時に加熱可能なことを見いだしている。

4. 研究成果

以上に示した具体的な研究内容項目ごとの研究成果を示す。

1) マイクロ波化学チップの反応効率の促進 (内海、岸原)

加熱温度の向上のためにマイクロ波(24.15GHz)が照射される領域(アプリアケータ)に定在派を生成した共振器型シングルモードの条件を電磁場解析シミュレーションを用いて求め、アプリアケータを含めた新たなマイクロ波化学チップ構造の最適化と試作を行った。シミュレーションの結果、大幅にエネルギー密度をアップすることが可能となり、マイクロ流路内の水が4Wのマイクロ波の入力で5秒で100℃まで急速に加熱可能なことを見出した。また、マイクロ流路の厚さを最適化することによりマイクロ流体内の温度勾配を緩和することが数値解析結果によって分かったが、これを検証するためのチップの試作を行った。従来作製した構造においてもマイクロ波の流体への吸収を考慮して入力側電場に対して出力側の電場を高くして最適化を行えば加熱の均一性が得られる事が分かった。

2) マイクロ波反応のモニタリング手法の開発 (内海、山口)

光学的なモニタリングを可能とするために、導波路の上下平行板に透明ITO膜基板を用いた構造を試作した。マイクロ波化学チップの構造として2枚のFEPシート(厚さ:1500 μm)でマイクロチャンネルとポストウォール導波路を形成し、さらに厚さ3mmのITO膜が被覆された2枚のガラスで挟みこむものとした。スパッタされたITO膜のマイクロ波透過率は周波数24.125GHzのマイクロ波の透過率は約27.5dB、450~700nmの可視光領域で約70~80%の透過率を示した。

具体的にはルテニウム錯体合成の時間経過に応じて、生成物を流路内の蛍光発光による2次元の強度分布としてとらえることに成功した。

3) 集積化マイクロ波化学システムの設計と作製 (内海、岸原)

マイクロチップは、金属製のポストウォールとそれらの間を通過するマイクロチャンネルで構成した。マイクロチャンネルを構成する材料の比誘電率は2.1。半径0.365mmの金属製の支柱は1.7mmの間隔で配置した。コネクタの長さとしてマイクロチャンネルの幅は、それぞれ3.2mmと1.6mm。マイクロチャンネルを導波管の内側に接続するために、マイクロチャンネルが通過する両側のポストウォール間の距離を1.4mmに調整した。同軸線の中心導体の長さは1.5mmで、その上に機械加工された空気層の高さは0.5mm。ポストウォール導波路は、厚さ1.5mmのFEPシートを積み重ねて形成した。マイクロチャンネルの高さは1.6mmであるため、マイクロチャンネルの断面は一辺が1.6mmの正方形の構造とした。導波管の高さは3mm、導波管の幅は6.8mm、後壁間の距離は1.8mm。この設計では、カットオフ周波数が約16GHz、減衰が約0.05Np/m以下になるように寸法を調整した。一般に、ポストウォール導波路の高さは波長の半分未満であり、高さ方向の断面積が一定であるため、伝搬モードはTE₁₀に似ており、従来の金属のTE₁₀モードと同様である。流体を導入するマイクロチャンネルは湾曲し

た形状をしており、液体を外側からスムーズに操作できます。さらに、マイクロ波の漏れを防ぐために、マイクロ波の近くに2つのポストウォールを追加した。マイクロ波の波長は液体中で減少する。このマイクロ波化学チップは、2枚のFEPシート(厚さ:1500 μm)でマイクロチャンネルとポストウォール導波路を形成し、厚さ3 mmのITO膜が被覆された2枚のガラスに挟まれている。ポストウォール導波路を使用することにより、マイクロ波エネルギーを導波路に閉じ込めたまま、金属柱間のスペースを利用してマイクロチャンネルを簡単に組み込むことができる。さらに、複雑な化学単位操作を応じた複数のマイクロチャンネル比較的自由に設計できる見通しを得た。以上の設計に基づき具体的な反応モニタリングが可能なマイクロ波化学チップの試作を行った。試作にはUVフォトプロセスおよび放射光によるディープX線リソグラフィーを用いた。

4)-1 反応への適用(内海)

反応への適用に先立って、マイクロチャンネル中における水およびエチレングリコールの加熱特性を調べた。水は22.5 から82.7 に上昇したが、シミュレーションでは4W照射の最高温度が330 に達し、大きな差が見られた。実験で最高温度が低くなる要因は、シミュレーションでは考慮されなかった相転移による気化熱と外部支持構造への熱拡散であると予想される。またマイクロ波照射の10秒後に気泡の発生が観察された。マイクロ波入力セクションで温度が最も高かったことを示しており、シミュレーション結果の温度分布と定性的に一致した。また、FEPやITOフィルムガラスの加工精度や隙間からの漏れの影響も計算結果への違いに寄与すると考えられる。加工精度を向上させ、FEPとITOガラスの隙間を埋めるためにFEPとITOフィルムガラスを接着することにより、実験値はシミュレーション結果に近い結果となることを確認した。水よりも沸点が高いエチレングリコール(沸点:197)を用いて同様の実験を行った。60秒で75.3 に上昇し、その後も最高値91.5まで上昇し続けた。また、エチレングリコールの反応においても、マイクロチャンネル壁に沿って少量の気泡が発生した。以上の特性の確認をした後にルテニウム錯体合成を行った。時間経過に応じて、生成物を流路内の蛍光発光による2次元の強度分布としてとらえ、流体へのマイクロ波の吸収が進むにつれてルテニウム錯体が順次形成される様子も詳しくその場観察として捉えることに成功した。さらに、金と銀のナノ粒子の高速合成にも成功した。

4)-2 多段階反応ステップを有するマイクロ波化学システムの設計(内海)

多段階反応ステップを有するマイクロ波化学システムの設計:マイクロ波加熱による化学反応に混合、乾固、分離、濃縮などの複数の単位化学操作を組み合わせた多段階反応ステップの化学チップの構造の検討を行った。特に触媒を担持あるいは保持したカラム構造の検討を行った。多段階反応の応用として、カップリング反応などに対応したチップの設計を開始した。

以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kaito Fujitani, Mitsuyoshi Kishihara, Tomoyuki Nakano, Ryota Tanaka, Akinobu Yamaguchi, and Yuichi Utsumi	4. 巻 33
2. 論文標題 Development of Microfluidic Device Coupled with Post-wall Waveguide for Microwave Heating at 24.125 GHz	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1,10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18494/SAM.2021.3308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 M. Kishihara, M. Takeuchi, A. Yamaguchi, Y. Utsumi, and I. Ota	4. 巻 E104-C, No.9
2. 論文標題 Design and Fabrication of PTFE Substrate Integrated Waveguide Coupler by SR Direct Etching	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEICE Trans. Electron.	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1587/transele.2020ECP5043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaito Fujitani, Masaya Takeuchi, Yuichi Haruyama, Akinobu Yamaguchi, and Yuichi Utsumi	4. 巻 4
2. 論文標題 Anisotropic pyrochemical dry etching of fluorinated ethylene propylene induced by pre-irradiation with synchrotron radiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/6.0000702	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masaya Takeuchi, Mitsuyoshi Kishihara, Takao Fukuoka, Akinobu Yamaguchi, Yucih Utsumi,	4. 巻 103
2. 論文標題 On Chip Synthesis of Au Nanoparticles by Microwave Heating	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on C	6. 最初と最後の頁 49-55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1541/ieejeiss.103.49	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masaya Takeuchi, Kaito Fujitani, Atsushi Ishimoto, Akinobu Yamaguchi, Yuichi Utsumi	4. 巻 140
2. 論文標題 Mixing of different density liquids by Euler-force on Lab-on-a-disc	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on C	6. 最初と最後の頁 465,470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejtrans.140.465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masaya Takeuchi, Hirokazu Izumi, Mari Ishihara, Toshiro Kobayashi, Akinobu Yamaguchi, and Yuichi Utsumi	4. 巻 32
2. 論文標題 Deposition of Polytetrafluoroethylene Film Assisted by Synchrotron Radiation Irradiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science and Technology	6. 最初と最後の頁 249-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masaya Takeuchi, Toshiro Kobayashi, Akinobu Yamaguchi, and Yuichi Utsumi,	4. 巻 32
2. 論文標題 Modification of the Transmittance of Bulk Polytetrafluoroethylene via Synchrotron Radiation Irradiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science and Technology	6. 最初と最後の頁 253-256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshiro Kobayashi, Yuhei Yoshimasa, Masaya Takeuchi, Yuichi Utsumi, and Akinobu Yamaguchi	4. 巻 4
2. 論文標題 Improving the mixing performance of a 3D lab-on-a-chip device by using fluid dynamics simulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Experimental Mechanics	6. 最初と最後の頁 55-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Akinobu Yamaguchi, Yuichi Utsumi, Kyoko Namura, Motofumi Suzuki, and Takao Fukuoka
2. 発表標題 Aqueous-soluble Ink including Nano Beaco
3. 学会等名 L51-03, , Pittcon 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Fujitani, M. Takeuchi, A. Yamaguchi, Y. Utsumi
2. 発表標題 Anisotropic pyrochemical etching of polytetrafluoroethylene by soft X-ray,
3. 学会等名 MNC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Takeuchi, M. Kishihara, T. Kobayashi, A. Yamaguchi, T. Matsumura-Inoue, Y. Utsumi
2. 発表標題 On-chip synthesis of ruthenium complex in a microchannel by microwave heating
3. 学会等名 45th International conference on micro & nano engineering
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岸原 充佳 (kishihara mitsuyoshi) (50336905)	岡山県立大学・情報工学部・准教授 (25301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	山口 明啓 (yamaguti akinobu) (70423035)	兵庫県立大学・高度産業科学技術研究所・准教授 (24506)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関