

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21310081

研究課題名（和文）時空間制御に基づくオンタイム・オンデマンド有機光合成システムの開発

研究課題名（英文）Development of *on time* and *on demand* organic photoreaction system based on the time-space control

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・物質創成科学研究科・教授

研究者番号：60152592

研究成果の概要（和文）：本研究では、光反応に適したマイクロフローデバイスの設計・構築を行った。光反応は市販のマイクロリアクターあるいは自作のフローリアクターを用いて検討し、極めて短い光路長による高い光透過性という特性を利用して高効率な光反応を達成した。さらに、光反応をオンタイム計測するためのオンチップ分光光度センサおよび偏光分析 CMOS イメージセンサの動作実証を行い、従来の各分析機器で得られるデータと誤差のないデータをレスポンスよく得られることを見出した。

研究成果の概要（英文）：In this work, we designed and fabricated the microflow device for photoreactions. We performed the photoreaction using a commercially available and hand-made microflow reactors, and could achieve a very highly efficient photoreaction because of very high transmission due to the very short pathlengths. Furthermore, we examined the validation of both on-chip spectrophotometry sensor and optical rotation analyzing CMOS image sensor for measuring photoreaction *on time*. As a result, we could elucidate that our sensor could operate favorably comparing with conventional each analysis instrument.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：総合理工

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ化学・ナノマイクロシステム

キーワード：マイクロ化学・有機光反応・マイクロデバイス・CMOS センサ・オンタイム計測・マイクロリアクター・フローリアクター・偏光分析

1. 研究開始当初の背景

(1) 有機光反応は、熱反応では合成困難な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、光吸収により生成する反応性の高い光活性種を精密制御する手法が確立されているとは言えない問題がある。これは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が原因となっている。一方で、研究代表者らは不斉 [2+2] 光付加環化反応の研究を詳細に展開している (*Chirality* **2006**, *18*, 217; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7621; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785 など)。[2+2] 光反応で生成するビシクロ [4.2.0] オクタノン類は、抗腫瘍性

などの薬理活性を有する様々な医薬天然物の出発原料となりうる事が知られており、すでに本光反応を利用し抗ガン活性タキソールの全合成研究を始め多様な生理活性天然物の合成に応用してきた。しかし、光活性種制御の困難さゆえ、本反応など光反応の医薬品不斉合成への適用は大きな制限を受けている。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ているものの (88%ジアステレオマー過剰率 (de)), 実用面を考慮するとより高い選択性が必要不可欠であり、従来の合成システムでは限界に近づきつつある。この問題を解決しうる新しい合成ツールとして、微小空間で反応を行うマイクロリアクターが挙げられる。反応容器の最小化は光量や反応環境の精密制御を可能にするため多くの光反応にも利用されているものの、これまでの検討はフラスコと同様の反応が生起することにのみ力点が置かれている。

(2) 本共同研究者は、マイクロ計測技術のスペシャリストであり、*in vitro* 及び *in vivo* 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成功している (*Jpn. J. Appl. Phys.* **2007**, *46* (4B), 2806, *Jpn. J. Appl. Phys.* **2007**, *46*, 2811, *Sensors & Actuators: A* **2006**, *125* (2), 273)。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、有機合成とマイクロ計測技術の双方の技術を融合することで CMOS インテリジェント複合センサを集積化したマイクロリアクターを作成し、分子集団の物質移動に関する基礎的知見と深く関わりながら、光反応において分子集団の物質移動が及ぼす効果を明確にするとともに、その効果を利用した新規有機光反応実施法の開発を目的とした。

(2) 光反応に適したマイクロフローデバイス設計・構築し、微細時空間分布制御に基づいて、有機光反応により生成する各種光反応活性種の観測及びそれらの反応性の評価を行う。さらに、マイクロデバイス内で不斉光反応を詳細に検討することで、これまでほとんど検討例のないマイクロ流路内での不斉誘導についての知見を得ることによりデバイスの特長を生かした精密不斉制御法の開拓を目指す。

(3) 目的の達成のために、マイクロデバイス作成の専門家と一体となり、リアルタイム計測を可能とするマイクロフローチップを考

案する。本チップを用いることで、医薬合成を含めた実用的有機合成法への光反応利用を可能とするオンタイム・オンデマンド新合成システムを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 有機合成分野

目的を達成するために、モデル反応 (図 1) のさらなる高選択性を目指し、新規メントール補助基の合成を検討した。さらにこれまでほとんど検討例のない、マイクロ流路内での不斉選択性を検討するために、市販あるいは自作のフロー型マイクロリアクターを用いてモデル反応である不斉 [2+2] 光付加環化反応を検討し、反応の効率に関する知見を得るとともに、マイクロ流路内での不斉誘導に関する知見を得ることを試みた。

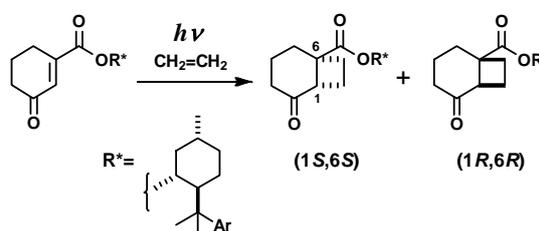


図 1. ジアステレオ区別 [2+2] 光環化反応

特に本研究でカップリングパートナーとして用いているエチレンはガスであるため、気液二相系の不均一反応について市販のリアクターと自作のマイクロリアクターの比較を行い、リアクターの性能評価も行った。

(2) マイクロデバイス分野

目的達成のため、シリコン集積回路技術によりオンチップ分光光度センサを設計・試作した。さらに、本研究のキーワードである不斉合成反応を解析するために、不斉度を計測するのに必要な偏光検出機能を CMOS センサチップに搭載した。特定の直線偏光に対して高い感度を持つ画素をデザインし、外部光源に組み込んだ偏光子とのコンビネーションによって、世界初の旋光度測定マイクロデバイスへの集積化を行った。

4. 研究成果

(1) 有機合成分野

これまでの検討により、メントール基に置換した芳香環とシクロヘキセノン部位との π - π 相互作用が高選択性を与えることが明らかとなっていた。そこで、二次的な相互作用として芳香環に様々な置換基を導入したところ、ニトロ基を導入することでシクロヘキセノン部との間に軌道相互作用が働き、最高 90% de まで向上させることに成功した。同時に、反応基質の円二色性吸収スペクトルと生成物の不斉選択性に極めて高い相関性があ

Cyclohexenone Carboxylates with Cyclopentene by a Microreactor”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A* vol.242, 2012, pp13-19, 査読有

- ③ 徳田崇、藤岡侑司、宍戸三四郎、野田俊彦、笹川清隆、垣内喜代三、太田淳、「標準プロセスによる偏光分析CMOSイメージセンサの機能向上」映像情報メディア学会誌、vol.65, 2011, pp.367-370, 査読有
 - ④ Sanshiro Shishido, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Polarization Analyzing Image Sensor with On-chip Metal Wire Grid Polarizer in 65-nm standard CMOS Process", *Japanese Journal of Applied Physics* vol.50, 2011, pp.04DL01, 査読有
 - ⑤ Ken Tsutsumi, Kimitada Terao, Hiroki Yamaguchi, Shyogo Yoshimura, Tsumoru, Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Takahide Fukuyama, and Ilhyong Ryu, "Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition of Chiral Cyclic Enone and Cyclopentene Using a Microflow Reactor System", *Chemistry Letters* vol.39, 2010, 828-829, 査読有
 - ⑥ Ken Tsutsumi, Yuuki Yanagisawa, Akinori Furutani, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Takehiko Wada, Tadashi Mori, and Yoshihisa Inoue, "Diastereodifferentiating [2+2] Photocycloaddition of Ethylene to Arylmenthyl Cyclohexenonoates: Stacking-Driven Enhancement of the Product Diastereoselectivity Which Is Correlated with the Reactant Ellipticity", *Chemistry A European Journal* vol.16, 2010, 7488-7455, 査読有
- [学会発表] (計 36 件)
- ① Norimitsu Wakama, Nobuya Tachikawa, Kimitada Terao, Mikiko Shibata, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, and Jun Ohta, "Real-time Multifunctional Optical Analyzer Based on Polarization-analyzing CMOS Image Sensor for Microchemical Systems," 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2012), Kyoto, 9/26/2012
 - ② 若間範充、岡林大恭、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、垣内喜代三、太田淳、「65 nm 標準 CMOS プロセスを用いた偏光分析 CMOS イメージセンサの消光比評価」、応用物理学学会学術講演会、愛媛、2012 年 9 月 13 日
 - ③ 寺尾公維、立川展也、若間範充、芝田実希子、西山靖浩、徳田崇、太田淳、垣内喜代三、「不斉光反応の制御を指向した反応集積化手法の開発」、2012 年光化学討論会、東京、2012 年 9 月 12 日
 - ④ 寺尾公維、「フローリアクター中における立体選択的光反応のオンライン観察システム開発」、第 33 回光化学若手の会、群馬、2012 年 6 月 23 日
 - ⑤ 杉浦遼、「ケージド化合物創成に向けた新規光解離性保護基の合成と応用」、第 33 回光化学若手の会、群馬、2012 年 6 月 23 日
 - ⑥ 若間範充、松岡均、寺尾公維、芝田実希子、立川展也、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「偏光分析 CMOS イメージセンサによるマイクロ化学システム用 in situ 不斉計測デバイス」、電気学会バイオ・マイクロシステム研究会、京都、2012 年 6 月 12 日
 - ⑦ Norimitsu Wakama, Hitoshi Matsuoka, Keisuke Ando, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "A polarization analyzing CMOS image sensor with metal wire grid in 65-nm standard CMOS technology", IEEE International Meeting for Future of Electron Devices, Kansai (IMFEDK 2012), Osaka, 5/10/2012
 - ⑧ Kiyotaka Sasagawa, Keisuke Ando, Hitoshi Matsuoka, Takuma Kobayashi, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "On-chip metal wire grid polarizer for CMOS image sensor based on 65-nm technology" Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO 2012), San Jose, USA, 5/7/2012
 - ⑨ 会田森、西山靖浩、寺尾公維、垣内喜代三、Michael Oelgemöller、「光付加反応におけるマイクロリアクタの導入と比較」、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012 年 3 月 26 日
 - ⑩ 寺尾公維、西山靖浩、松岡均、森本積、徳田崇、野田俊彦、笹川清隆、太田淳、垣内喜代三、「フローリアクターを用いたジアステレオ区別光反応のオンライン観察」、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012 年 3 月 26 日
 - ⑪ 若間範充、松岡均、安藤圭祐、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、太田淳、「65nm 標準プロセスを用いた高消光比偏光分析 CMOS イメージセンサ」平成 24 年電気学会全国大会、広島、2012 年 3 月 23 日
 - ⑫ 立川展也、松岡均、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、寺尾公維、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「偏光分析 CMOS イメージセンサを用いたマイクロ化学システム用リアルタイム不斉計測デバイス」、応用物理学関係連合講演会、東京、2012 年 3 月 16 日
 - ⑬ Kimitada Terao, Hitoshi Matsuoka,

- Yasuhiro Nishiyama, Takashi Tokuda, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi, "Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition in a Microflow System with On-line Analysis", International Conference on Microreaction Technology (IMRET 12), Lyon, France, 2/20-2/21/2012
- ⑭ Yasuhiro Nishiyama, Shin Aida, Kimitada Terao, and Kiyomi Kakiuchi, "Photochemistry using Microreactor –Diastereodifferentiating [2+2] Photocycloadditions–", 2011 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience (2011 KJFP), Seoul, Korea, 10/30/2011
- ⑮ Yasuhiro Nishiyama, Shin Aida, Kimitada Terao, and Kiyomi Kakiuchi, "Diastereodifferentiating [2+2] Photocycloadditions using Photo-Microreactor", The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7), Hyogo, 10/10/2011
- ⑯ 会田森、西山靖浩、寺尾公維、垣内喜代三、「マイクロリアクタ光反応装置を用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応」2011年光化学討論会、宮崎、2011年9月7日
- ⑰ 寺尾公維、松岡均、西山靖浩、徳田崇、野田俊彦、笹川清隆、太田淳、垣内喜代三、「フローリアクターを用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応のオンライン観察」、2011年光化学討論会、宮崎、2011年9月6日
- ⑱ 安藤圭祐、小田有城、松岡均、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、太田淳、「65nmプロセスによる偏光計測イメージセンサの機能向上」、2011年映像情報メディア学会年次大会、東京、2011年8月26日
- ⑲ 松岡均、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、寺尾公維、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「偏光分析 CMOS イメージセンサを用いた in situ 不斉計測」、2011年映像情報メディア学会年次大会、東京、2011年8月26日
- ⑳ Takashi Tokuda, Hitoshi Matsuoka, Sanshiro Shishido, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, and Jun Ohta, "Performance Improvements of Polarization Analyzing CMOS Image Sensor Using Multiple Pixel Array Architecture and 65nm Standard CMOS Process", 2011 International Image Sensor Workshop (IISW2011), Hokkaido, 6/8/2011
- 21 松岡均、藤岡侑司、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、寺尾公維、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「偏光分析 CMOS イメージセンサの高精度化と in situ 不斉計測への応用」、映像情報メディア学会 情報センシング研究会(IST)、東京、2011年5月27日
- 22 松岡均、藤岡侑司、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、寺尾公維、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「 μ TAS 搭載用偏光分析 CMOS イメージセンサの機能向上」、平成 23 年電気学会全国大会、大阪、2011年3月18日
- 23 会田森、西山靖浩、寺尾公維、垣内喜代三、「マイクロリアクターを用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応の検討」日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011年3月11日
- 24 寺尾公維、藤岡侑司、西山靖浩、森本積、徳田崇、野田俊彦、笹川清隆、太田淳、垣内喜代三、「マイクロフローシステムを用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応の in situ 観察による精密制御」日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011年3月11日
- 25 柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三、「環状エノンとエチレンとのエナンチオ区別超分子不斉[2+2]光付加環化反応」、日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011年3月11日
- 26 Kimitada Terao, Ken Tsutsumi, Hiroki Yamaguchi, Syogo Yoshimura, Yasuhiro Nishiyama, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Takahide Fukuyama, and Ilhyong Ryu, "Diastereoselective [2+2] photocycloaddition of chiral cyclic enone and cyclopentene using a microflow reactor system", 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), Honolulu, USA, 12/18/2010
- 27 Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Tsumoru Morimoto, Yuji Fujioka, Takashi Tokuda, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi, "Precise Control of Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition in the Microflow System with in situ Analysis", GIST-NCTU-NAIST Joint Symposium 2010, Nara, 11/15/2010
- 28 藤岡侑司、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、寺尾公維、西山靖浩、堤健、垣内喜代三、太田淳、「リアルタイム不斉計測に向けた偏光分析 CMOS イメージセンサの開発」第 29 回秋季応用物理学会、長崎、2010年9月16日
- 29 柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三、「環状エノンとエチレンとのエナンチオ区別超分子不斉[2+2]光付加環化反応」、2010年光化学討論会、千葉、2010年9月8日
- 30 Takashi Tokuda, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi, "Polarization-analyzing CMOS

image sensors with monolithically embedded wire grid structure”, CMOS Emerging Technologies workshop 2010, Whistler, Canada, 5/21/2010

- 31 寺尾公維、古谷聡健、堤健、森本積、垣内喜代三、「シクロペンテンとキラルシクロヘキセノン誘導体の高ジアステレオ的[2+2]光付加環化反応」、日本化学会第90春季年会、大阪、2010年3月27日
- 32 藤岡侑司、下島弘也、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、寺尾公維、堤健、垣内喜代三、太田淳、「偏光分析 CMOS イメージセンサを用いたインライン不斉計測システムの開発」、平成22年電気学会全国大会、東京、2010年3月19日
- 33 Ken Tsutsumi and Kiyomi Kakiuchi, “Asymmetric [2+2] Photocycloadditions of Chiral Cyclic Enones with Ethylene in Various Phases”, 1st NCTU-NAIST Workshop on Molecular Nano Science 2009, Hsinchu, Taiwan, 11/12/2009
- 34 堤健、秋山直也、垣内喜代三「キラルナフチルメントール不斉補助基を用いた高ジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応のメカニズム」、2009年光化学討論会、群馬、2009年9月17日
- 35 下島弘也、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、太田淳「不斉度計測のための偏光分析 CMOS イメージセンサの高精度化」、平成21年秋季応用物理学会学術講演会、富山、2009年9月10日
- 36 徳田崇、山田博文、下島弘也、笹川清隆、太田淳、「埋め込みワイヤグリッド構造を利用した偏光計測 CMOS イメージセンサ」、映像情報メディア学会 情報センシング研究会、東京、2009年7月24日

[図書] (計0件)

[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) 研究代表者

垣内 喜代三 (KAKIUCHI KIYOMI)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・教授

研究者番号：60152592

(2) 研究分担者

太田 淳 (OHTA JUN)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・教授

研究者番号：80304161

(3) 連携研究者

徳田 崇 (TOKUDA TAKASHI)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授

研究者番号：50314539

堤 健 (TSUTSUMI KEN)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：00304163

(H21)

西山 靖浩 (NISHIYAMA YASUHIRO)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：00581430

(H22~H23)