

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24310101

研究課題名(和文) インテリジェントセンサを集積化したオンタイム有機光反応システムの開発

研究課題名(英文) Development of On-time Analyzing Systems 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・物質創成科学研究科・教授

研究者番号：60152592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,300,000円

## 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。光反応では単にマイクロリアクターを利用するだけでなく、光を効率よく照射するセットアップが重要であることを明らかにするとともに、マイクロリアクター特有のフローモードである交互流(スラグ流)を積極的に用いることで、通常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、不斉光反応をオンタイム計測するためのオンチップ吸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、一連の光反応の進行度合いを吸光度並びに旋光度いずれからも追跡することに成功した。

研究成果の概要(英文)： In this research, we designed some microflow devices for various photoreactions. 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 on time. As a result, we achieved to monitor the asymmetric photoreaction proceeding on time 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

有機光反応では、熱反応では合成困難な化合物を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ラジカルやラジカルカチオン・アニオン対などの高エネルギー状態の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。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に原因している。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展開してきた (*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7488; *Chirality* **2006**, *18*, 217; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785 など)。[2+2]光反応で生成するピシクロ[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 (Namyslo, J. C., Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485 など)、研究代表者も本光反応を利用し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、ラセミ体として用いたピシクロ[4.2.0]オクタノン類を立体選択的に光学活性体として合成できれば、生成物である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、前述のように高エネルギー状態を経る光反応の制御の困難さが原因となり、これまで光反応の医薬品不斉合成への適用は大きな制限をうけてきた。研究代表者らは、不斉補助基の誘導化や反応条件を精査することで、光反応としては非常に高い立体選択性を実現したが (94 : 6 選択性)、実用面においては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量や反応環境の精密制御を可能にすることが知られており、この観点から最近マイクロフロー系による光反応が積極的に検討されている。しかしながら、これら検討例の多くは、フラスコと同様の反応が生起することに力点が置かれているだけであった。

### 2. 研究の目的

本研究では、マイクロリアクターの特長を最大限活かした、有機光反应用新規マイクロフローシステムの開発を目的とした。すでに、研究代表者は、マイクロ計測技術のスペシャリストである共同研究者・連携研究者らとともに、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を実証している。そこで、本研究では、双方の技術をさらに密接に融合することで、CMOS インテリジェントセンサを集積化したマイクロフローリアクターを作製し、それを用いたオンタイム有機光反応システムを開発することを目指した。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オンタイムに行い、高速、高収率、高選択的な有機光反応の実現を目指すことを目的とした (図 1)。

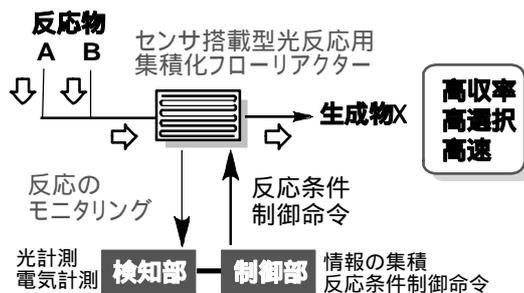


図1 オンタイム有機光反応システム

### 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) マイクロフローシステムの有機光反応への適用
- (2) CMOS マイクロセンサ計測システムの構築
- (3) 試作装置による有機光反応の実施と応用

(1)については、マイクロフローシステムの優位性や問題点の解明を明らかにするために、各種有機光反応において、種々のマイクロフローシステムを検討した。

(2)については、シリコン集積回路技術を用いたオンチップ偏光分析 CMOS イメージセンサの設計・作製を行い、これによる旋光度計測システムの構築を行うとともに、光学活性物質の連続計測を行った。

(3)については、旋光度計測と紫外可視計測機能を実装した CMOS マイクロセンサを構築し、実際の光反応のオンタイム計測と定量的解析を行った。さらに、多様な有機光反応への応用を目指し、センサチップの改良を行った。

### 4. 研究成果

- (1) マイクロフローシステムの有機光反応への適用

有機光反応の進行に対し、マイクロフローシステムが与える影響を調べるために、まず図2に示す光反応について、バッチ型光反応系とマイクロフローリアクターを用いた光反応系との比較検討を行った。

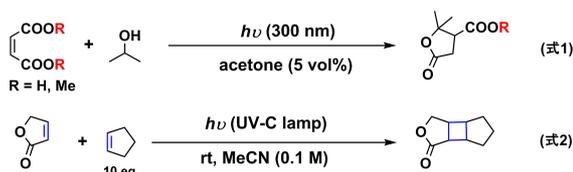


図2 反応器の影響を検討するためのモデル反応

式 1 の反応において、バッチ型反応器と、市販のプレート型光反応マイクロリアクター (図 3(a)) 並びにテフロン製チューブを用いた自作のマイクロキャピラリーリアクター (図 3(b)) を比較検討したところ、マイクロリアクターとマイクロキャピラリーリアクターいずれにおいても、バッチ型反応器と比較して収率、エネルギー効率ともに優れた結果が得られた。特に、自作のキャピラリーリアクターでは、光源にチューブを直接巻きつけることにより光を無駄なく利用できるため、バッチ型反応器のみならず、市販のマイクロリアクターよりも優れたエネルギー効率を示した。市販のマイクロリアクターはサイズの変更が困難であるものの、マイクロキャピラリーリアクターは、用いるチューブの長さを任意に変更可能であるため、優れた反応器であると言える。一方、式 2 の反応において、チューブを光源に直接巻きつける方法ではなく、ガラス製円筒にキャピラリーリアクターを巻きつけ、外側に置いた光源から光照射した (図 3(c))。バッチ型反応器に比べ反応時間を 1/3 程度に短縮できたものの、エネルギー効率に関しては、照射面積まで考慮に入れるとバッチ型反応器に比べて劣る結果となった。このことから、エネルギー効率の良い光反応を達成するためには、単にマイクロリアクターやマイクロキャピラリーリアクターを用いるだけでなく、光源のエネルギーを無駄なく利用する装置のセットアップが重要であることが明らかとなった。

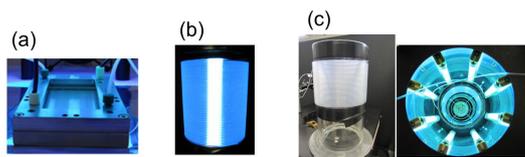


図 3 検討したマイクロリアクター

さらに、マイクロリアクターならではの反応系の検討も行った。マイクロリアクター内においては、液相 - 気相あるいは液相 - 液相の交互流を容易に作製することができる。この特性を利用して、酸素ガスを利用した酸化反応や水素ガスを利用した水素化反応の効率が劇的に向上することが知られている。光反応においても、研究代表者らはエチレンガスを利用した[2+2]環化付加反応において、交互流条件を利用することで、劇的に反応効率が向上することを報告している (*J. Flow Chem.* **2012**, 2, 73)。本研究では交互流の特性をさらに活かした反応を検討するために、マイクロキャピラリーリアクターをマイクロリアクターとし、液相 - 一相系で進行する不斉光反応に対し、意図的に不活性試薬(水)を加えて交互流条件で不斉光反応を行い、その効率について詳細に検討した (図 4)。

まず、通常の一相系条件で光反応を行うと、バッチ型反応器と比較して高速な光反応が達成された。これはマイクロリアクターの短

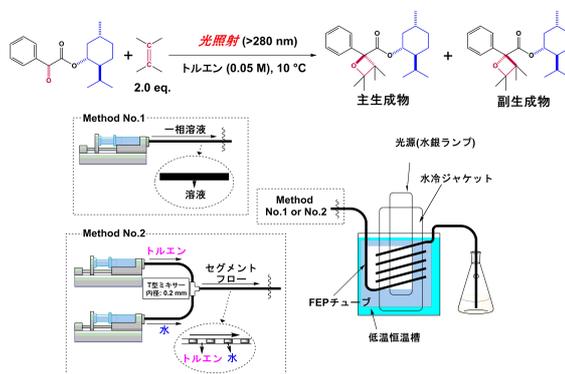


図 4 交互流条件を利用した不斉光反応

い光路長に起因した効率的な光照射が達成されたためである。一方、不活性試薬との交互流条件で光反応を検討すると、一相系条件と比較しても、さらに高速な光反応が進行することを見出した。光反応後の水相には基質も生成物も観測されなかったことから、一相系と同様に有機溶液相で光反応が進行しているにもかかわらず、交互流とするだけで反応が加速されることが明らかとなった。一方で、不斉選択性については、それぞれの条件でほとんど違いは見られなかった。反応溶媒について詳細な検討を行ったところ、屈折率の高い溶媒を用いるほど、より高速な反応が観測されたことから、屈折率の高い有機溶液中に光が閉じ込められることにより、高速な反応が進行したと考えられる。また、この手法はグラムスケールの合成においても利用可能であることも見出した。さらに、別のモデル反応に展開できることも明らかにした。

## (2) CMOS マイクロセンサ計測システムの構築

共同研究者・連携研究者らは、オンチップ偏光センサの試作・改良においては、CMOS 半導体集積回路技術による専用偏光計測センサを利用した *in situ* 不斉計測システムの構築を目指し、インライン型不斉計測デバイスの小型化と計測機能の向上、超微細半導体プロセスの導入によるセンサ性能向上を行った。その結果、超微細半導体プロセスの導入により、6 倍以上の偏光分解能を達成した。さらに、セル構造の改善による圧力・溶媒依存性の低減の改善を行い、光学系の調整技術の確立に成功した。加えて、測定セルに溶液が進入する前過程に高性能脱気装置を組み込むことで、気液二相系の交互流反応であっても、測定が実施できる技術を確立した。また、画素信号の読み出し経路の再設計を行った結果、低照度における出力線形性が向上し、変更プロファイル測定のみずみを低減するだけでなく、精度の向上につなげることに成功した。

## (3) 試作装置による有機光反応の実施と応用

開発した CMOS センサを用いて、図 4 に

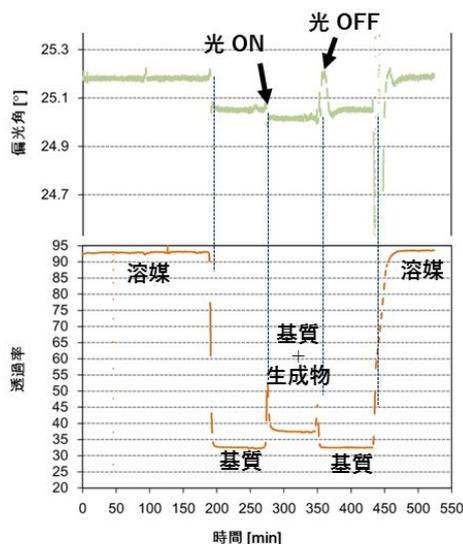


図 5 開発した CMOS センサ搭載セルを用いた不斉光反応の観測

示す不斉光反応を一相系条件で行い、オンラインでの反応結果のモニタリングを実施した (図 5)。溶媒のみを流した状態で測定を開始した後、基質溶液を流し始めると、速やかな偏光角の変化と透過率の変化が観測された。これは、キラル基質の溶液が測定セル内に侵入することにより、偏光角に変化が生じたとともに、基質により光が吸収されることで透過率が減少したためである。光照射を開始すると、偏光角はさらに変化した。これはキラルな生成物が光反応により生成したためである。一方、透過率は光照射を開始することで増大した。透過率を測定する 405 nm の波長は基質のみが吸収し、生成物はこの波長の光を吸収しないため、光反応が進行し基質が消費されることで、透過率が増大したと考えられる。光照射を止めると、偏光角、透過率ともに、光照射を行う前とほぼ同じ値を示した。これはセル内には基質のみの溶液が流入しているためである。さらに、基質から溶媒のみに変更すると、最初の溶媒のみの結果と同じ値を示した。以上の結果から、我々が開発したシステムはオンタイムで不斉光反応の進行を計測できることを明らかにした。

以上、本研究では、マイクロフローシステムを利用した光反応において、マイクロリアクター特有の交直流条件を積極的に利用することで、通常のバッチ型反応器よりも劇的に高速な反応を進行させることが可能であることを明らかにするとともに、インテリジェントセンサを集積させた新たなシステムを開発し、不斉光反応の進行をオンタイムで計測可能であることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 14 件)

1. 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 年、46 巻、pp169-172、査読無
2. Takashi Tokuda, Norimitsu Wakama, Kimitada Terao, Keita Masuda, Ryota Mori, Toshihiko Noda, Kiyotake Sasagawa, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, Jun Ohta, “CMOS sensor-based palm-sized in-line optical analysis device for microchemistry systems” *Electronics Letters*, vol.50, 2014, pp1222-1224, 査読有, DOI: 10.1049/el.2014.1572
3. Yasuhiro Nishiyama, Ryota Mori, Kosei Nishida, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, “Diastereodifferentiating [2+2] Photocycloaddition of a Chiral Cyclohexenone with Cyclopentene in Supercritical Carbon Dioxide Using a Flow Microreactor” *Journal of Flow Chemistry*, vol.4, 2014, pp184-188, 査読有, DOI: 10.1556/JFC-D-14-00012
4. Takashi Tokuda, Kiyotaka Sasagawa, Norimitsu Wakama, Toshihiko Noda, Kiyomi Kakiuchi, Jun Ohta, “Demonstrations of polarization imaging capability and novel functionality of polarization-analyzing CMOS image sensor with 65 nm standard CMOS process” *ITE Transactions on Media Technology and Applications*, vol.2, 2014, pp131-138, 査読有, DOI: 10.3169/mta.2.131
5. Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, “Highly efficient asymmetric Paternó-Büchi reaction in a microcapillary reactor utilizing slug flow” *Journal of Flow Chemistry*, vol.4, 2014, pp35-39, 査読有, DOI: 10.1556/JFC-D-13-00035
6. Sylvestre Bachollet, Kimitada Terao, Shin Aida, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, Michael Oelgemöller, “Microflow photochemistry: UVC-induced [2 + 2]-photoadditions to furanone in a microcapillary reactor” *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol.9, 2013, pp2015-2021, 査読有, DOI: 10.3762/bjoc.9.237
7. Takashi Tokuda, Hitoshi Matsuoka, Nobuya Tachikawa, Norimitsu Wakama, Kimitada Terao, Mikiko Shibata, Toshihiko Noda, Kiyotaka

- Sasagawa, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, and Jun Ohta, “CMOS sensor-based miniaturized in-line dual-functional optical analyser for high-speed, in situ chirality monitoring” *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol.176, 2013, pp1032-1037, 査読有, DOI: 10.1016/j.snb.2012.09.042
8. Shin Aida, Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, Michael Oelgemöller, “Microflow photochemistry - a reactor comparison study using the photochemical synthesis of terebic acid as a model reaction” *Tetrahedron Letters*, vol.53, 2012, pp55781-5581, 査読有, DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.07.143
- 〔学会発表〕(計 36 件)
1. 中野百恵、寺尾公維、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高効率な有機光反応の開発」、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学 京田辺キャンパス(京都府・京田辺市)、2016 年 3 月 25 日
  2. 中塚篤志、本田眞彬、中野百恵、竹原宏明、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「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」、平成 28 年電気学会全国大会、東北大学 川内北キャンパス(宮城県・仙台市)、2016 年 3 月 16 日
  3. Yasuhiro Nishiyama, Kimitada Terao, Kiyomi Kakiuchi, “Highly efficient organic photoreactions in flow microreactors under slug-flow conditions” PACIFICHEM 2015, Honolulu (USA), 12/16/2015
  4. Yasuhiro Nishiyama, Kimitada Terao, Kiyomi Kakiuchi, “Highly efficient asymmetric photoreactions by flow microreactors” PACIFICHEM 2015, Honolulu (USA), 12/16/2015
  5. Yasuhiro Nishiyama, Momoe Nakano, Kimitada Terao, Kiyomi Kakiuchi, “Highly Efficient Paternò-Büchi Reaction using Flow Microreactor” 2015 年光化学討論会、大阪市立大学 杉本キャンパス(大阪府・大阪市)、2015 年 9 月 11 日
  6. 本田眞彬、森亮太、増田啓太、竹原宏明、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、西山靖浩、垣内喜代三、太田淳、「マイクロリアクタ搭載に向けた偏光計測 CMOS イメージセンサの機能向上」、平成 27 年電気学会全国大会、東京都市大学 世田谷キャンパス(東京都・世田谷区)、2015 年 3 月 25 日
  7. Yasuhiro Nishiyama, Ryota Mori, Kimitada Terao, Kiyomi Kakiuchi, “Highly Efficient Organic Photoreaction in Specific Reaction Field using Flow Microreactor”, 日本化学会第 95 春季年会、日本大学 船橋キャンパス(千葉県・船橋市)、2015 年 3 月 28 日
  8. Ryota Mori, Kazuya Nakatani, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, “Highly effective and diastereoselective [2+2] photocycloaddition of cyclohexenone with olefin” The Ninth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-9), 淡路夢舞台国際会議場(兵庫県・淡路市)、2014 年 11 月 15 日
  9. Yasuhiro Nishiyama, Kimitada Terao, Ryota Mori, Kiyomi Kakiuchi, “Highly Efficient and Diastereoselective Photoreactions Using Flow Microreactors” IIVth IUPAC Symposium on Photochemistry, Bordeaux (France), 7/15/2014
  10. Yasuhiro Nishiyama, Kimitada Terao, Ryota Mori, Kiyomi Kakiuchi, “Study on Microphotochemistry Achievement on Highly Efficient and Diastereoselective Photoreactions” The 10th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience 2014, Seoul (Korea), 6/23/2014
  11. Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, “Asymmetric Paternò-Büchi Type Photoreaction using Two-Layer Flow in Microreactor” The Eighth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8), 東大寺総合文化センター(奈良県・奈良市)、2013 年 11 月 29 日
  12. Kimitada Terao, Shin Aida, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, “Highly Efficient Asymmetric Photoreactions using Microflow Reactors” 2013 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience, Seoul (Korea), 11/25/2013
  13. Takashi Tokuda, Norimitsu Wakama, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Kiyomi Kakiuchi, Jun Ohta, “Application Demonstration of Polarization-Analyzing CMOS Image Sensor and Performance Improvement Using 65 nm Standard CMOS Process” 2013 International Image Sensor Workshop (IISW2013), Utah (USA), 6/13/2013
  14. 西山靖浩、会田森、寺尾公維、垣内喜代三、「マイクロリアクターを用いた高濃度溶液中でのジアステレオ区別 [2+2] 光付加環化反応」、日本化学会第 93 春季年

会、立命館大学 びわこ・くさつキャンパス(滋賀県・草津市)、2013年3月23日

15. Kimitada Terao, Norimitsu Wakama, Nobuya Tachikawa, Yasuhiro Nishiyama, Takashi Tokuda, Jun Ohta, Kiyomi Kakiuchi, “Building the Integrated Asymmetric Photoreaction System Using a Microcapillary Reactor and a New Monitoring Unit”, The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 京都リーガロイヤルホテル(京都府・京都市)、2012年11月14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

<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

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