

フローケミストリーと 機械学習の融合

Integrating Flow Chemistry and Machine Learning

間瀬 暢之
Nobuyuki MASE

静岡大学 グリーン科学技術研究所 教授
Shizuoka University, Institute of Green Science and Technology (Professor)

KEYWORD ▶ フローケミストリー 機械学習 (ML) 実験計画法 (DoE)

はじめに

01

分子や物質を取り扱う化学者は、数値では表せない事象に対する定性評価と、数値で表せる事象に対する定量評価により、構造に対する物性や反応性などの因果関係や相関関係を解明し、化学の発展に貢献してきた。その過程で研究者が明らかにしたい「目的変数」に対して作用する「説明変数」の設定が、研究の難易度、実施期間、成果に深く関与することは言うまでもない。無数にある説明変数の中から因果関係となりうる変数を設定するのが、研究者の腕の見せ所であり、一般的に説明変数を如何に少なくするかに対し、熟考と実証が重ねられてきた。また、実験データに関して、いわゆる「ネガティブデータ」は世の中に公表されることなく、「ポジティブデータ」で目的変数が議論されてきた。このことは、多くの説明変数を一度に扱うことが難しい人間の能力の限界であるとともに、適切な説明変数をひらめきにより特定できる人間の類まれな能力の賜物といえる。しかし、選択されなかった説明変数やネガティブデータは、本当に目的変数に

対して因果・相関関係はないのだろうか？近年、計算機の性能やソフトウェア、アルゴリズムが格段に進歩し、実験や計算から得られる膨大なデータの利用可能性が急速に高まったことにより、化学分野に適用できる統計的手法が飛躍的に発展している¹⁾。インフォマティクスを融合した新しい研究の波は、実験化学者に大きく依存する有機化学にも取り入れられ、エンドユーザーでも機械学習を利用できる環境が2010年代以降に整いつつある。そのため、ケモインフォマティクスやマテリアルズインフォマティクスなどの単語を論文誌上で見ない日がないぐらいになってきた。また、本特集にあるように、フローケミストリーは急速に発展しており、有機化学における実験の仕方やデータのとり方、さらには研究室から生産レベルまでの「ものづくり」が大きく変わろうとしている。ここでは、フローケミストリーと機械学習の融合について紹介するとともに、効率よく研究室レベルから工業生産するために必要な学問分野であるプロセス化学に基いたプロセスインフォマティクス (Process Informatics, PI) の活用によるフロー有機合成の強化や、グリーンものづくりへの展望についても概説する (図1)。

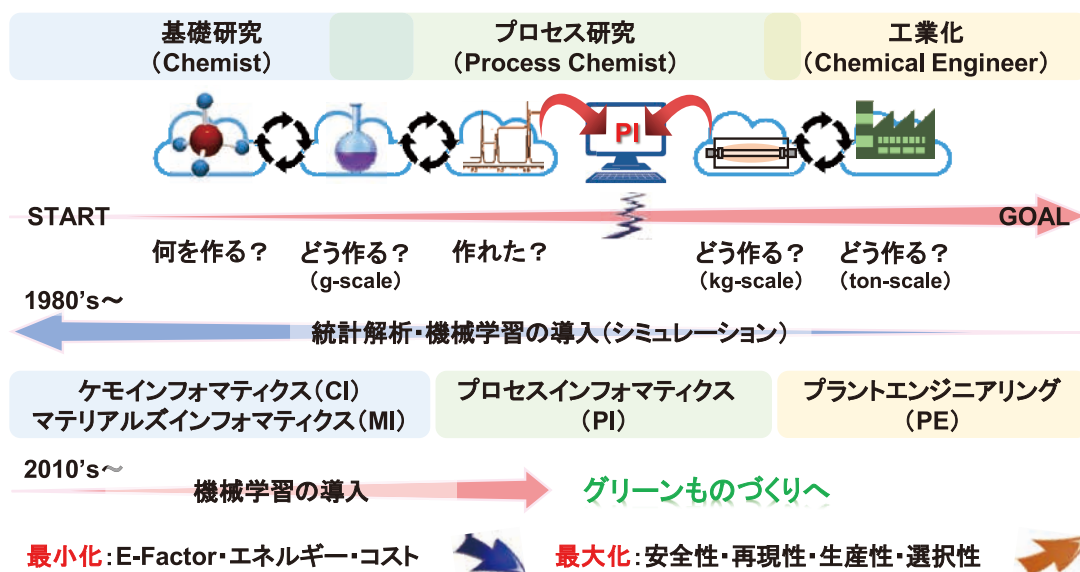


図1 グリーンものづくりにおけるインフォマティクス

インフォマティクスが先導する
新しい研究の進め方

02

千億個を超える巨大な分子ライブラリーが報告されている現代において²⁾、目的変数を満たす唯一の分子を特定するには機械学習によるバーチャルスクリーニングが有効であり、計算コストがかかるものの量子化学計算と専門家の英知を活用して10⁷個を超える化合物ライブラリーから、候補分子を10²個に絞り込むなど、労働集約的には成し遂げることができなかった例が、「何を作る?」において報告されている³⁾。さらに、設計した分子を「どう作る(gスケール)?」において逆合成解析が進化しており、Chemical Abstracts Service(CAS)が提供するSciFinder[®]やGrzybowskiらが開発したChematica⁴⁾は、合成化学者の必須ツールへと入りつつある。また、実験プロトコル作成において、自動的に文献からデジタル実験ノートへの入力自然言語処理により進んでいることは興味深く⁵⁾、ロボットを用いた自動合成技術との親和性が極めて高いと考えられることから、今後の有機合成化学の実験・研究様式が大きく変わる可能性がある⁶⁻¹¹⁾。さらに、絞り込まれた候補分子を迅速に合成・評価するには、ハイスループットスクリーニング手法が有効であり、機械学習を駆使した最適触媒探索における収率・選択性予測¹²⁻¹⁴⁾、最適溶媒の選択¹⁵⁻¹⁷⁾、反応性検索の自動化¹⁸⁾などが進められている。同時に、合成した分子に対して混合物からの自動分離、化合物ライブラリーからの類似性検索などによる構造決定の自動化も進んでおり、有機合成化学の専門知識がなくても比較的高い精度で構造決定(「作れた?」)ができるようになってきている。今後、これらの集積化が進むと考えられることから、反応条件の自動最適化が期待される¹⁹⁾。さらに、学术界と産業界の両方で使用できるように「ChemPU」のようなデジタル化学プラットフォームがオープンスタンダードで開発され始めており²⁰⁾、インフォマティクスが先導する新しい研究の進め方は急速に発展している。

フローケミストリーによる
グリーンものづくり

03

上述したバッチ系でのハイスループットスクリーニングでは $\mu\text{g}\sim\text{mg}\sim\text{g}$ スケールが主流である。しかし、世界中の人々の手元に開発した物質を届けるには、「必要な時に、必要な量を供給できるシステム」の構築が必要である。さらに、グリーンケミストリーに基づいたものづくりだけでなく、持続可能な開発目標であるSDGsに基づいた「つくる責任」も同時に果たさなければならない。合成反応をフロー化することは、グリーンプロセスの原則である「効率の最大化」「廃棄物の最小化」「コストの削減」に対して貢献できることから²¹⁾、E-Factor・エネルギー・コストを最小化して、安全性・再現性・生産性・選択性を最大化にする「グリーンものづくり」につながる(図1)。例えば、1970年代に石油化学を中心に発展したバルクケミカルズ合成はグリーンものづくりの代表例であり、cmサイズの配管を用いてtonスケールのフロー

合成が実用化されてきた。そして、2000年代以降に学术界を中心に μm サイズの配管における微小空間での新しいフロー化学が $\mu\text{g}\sim\text{mg}\sim\text{g}$ スケールで展開され、ファインケミカルズの連続合成プロセスの自動化も急速に発展している²²⁻²⁴⁾。また、フロー系でのハイスループットスクリーニングも開発されており、改良されたHPLC-MSシステムを用いて、一日当たり1,500以上の反応をナノモルスケールで探索したり、その特定された条件で、従来のフローおよびバッチへとスケールアップすることにより50~200 mgスケールで再現できたりするなど、フロー探索手法の有用性が明示されている²⁵⁾。さらに、フロー手法と相性の良いNMR、IR、NIR、UVなどのin-line解析技術により、迅速に反応を解析・評価することが可能になってきている²⁶⁻²⁹⁾。

フローケミストリーにおける
プロセスインフォマティクス

04

バッチ系でのスケールアップにおいて、化学者による基礎研究から化学エンジニアによる生産への移行には「大きな谷」があり(図1)、特に、工程数が多く、扱える装置の制限があるファインケミカルズのスケールアップでは、それを乗り越えるためにプロセス化学者の知識・経験・ノウハウに依存したもののづくりが展開されてきた。連続的に生産できるフロー手法はスケールアップに適していると考えられ、流量を上げられる速い反応の場合、 μm サイズの配管によるフロー合成も $\text{g}\sim\text{kg}$ へのスケールアップは比較的容易である。しかし、遅い反応において、生産性を上げるためにナンバリングアップで対応するにしても、システム全体の制御の複雑化が懸念される。もし、mmサイズの配管による精緻なフロー合成が確立されれば、 $\text{g}\sim\text{kg}$ 、さらにはtonスケールの生産が期待される。しかし、スケールアップを実施する分、反応条件最適化などのすべての工程にかかる廃棄物量も増大することから、基礎研究の時点で「プロセスインフォマティクス(一連の工程に関する情報科学)」の視点に基づいた取り組みが必要である(図1)。

また、反応条件を最適化する場合、説明変数の設定とその組み合わせは、最適化手法の精度と確度に直結する。一般的な最適化法である単変量解析One Variable At a Time法は、ある要因の変数を一定値としたまま、別の要因の変数の最適値を求める方法であり³⁰⁾、要因間の相関をすべて考慮できないことから求めた最適値が見かけの最適値となり、真の最適値を求められない場合がある。我々は実験計画法に基づいて反応条件を検討し、得られたデータから応答曲面法により最適値を予測する手法をフロー反応における反応条件最適化に適用した。以下、大きな活性化エネルギーを有する難合成反応のマイクロ波による高速化と、大流量化によるkgスケール供給を満たすとともに、フロー反応条件迅速最適化プログラムによる高収率化(=高純度化)を実行できるシステムの開発例について紹介する。

グリーンものづくりにむけて:定常状態
フロー反応条件最適化法(9+4+1法) 05

我々は、後処理工程を極限まで削減することが、理想的な有機合成生産プロセス、すなわちグリーンものづくりに近づくと考え、「ファインバブルを用いた新奇反応場における有機合成」³¹⁻³⁴と「マイクロ波フロー反応を用いた当量反応の開発」に取り組んでいる^{35,36}。特に、後者においてマイクロ波の弱点であった浸透深さの問題に対し、mmサイズの配管の使用によりその問題を克服するとともに、マイクロ波による内部急速加熱による反応加速を期待した(図2上)。しかし、マイクロ波加熱は一般的な伝熱加熱と加熱原理が異なり、マイクロ波の吸収特性が物質ごとに異なる。例えば、ホットプレート上で水、エタノール、ヘキサンが入っているサンプルを150℃で3分加熱しても、それぞれのサンプルの温度に差はなく、サーモグラフィーでホットプレート上が赤くなっていることから多くの熱が逃げていることがわかる。一方、マイクロ波700Wで10秒間サンプルを加熱すると、エタノール → 水 → ヘキサンの順で溶媒部分のみが加熱される(図2下)。このように、マイクロ波による加熱特性が物質により異なることから、マイクロ波フロー反応装置の操作条件として温度ではなく、出力(W)が入力値として採用される。したがって、マイクロ波フロー反応条件最適化は容易ではなく、有機化学者でも取り扱うことができるようになってきた機械学習の導入に取り組んだ。

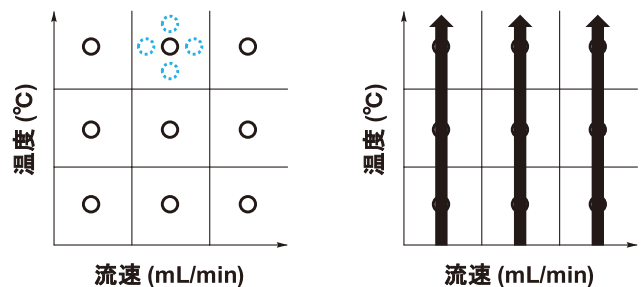
反応効率と生産性はプロセスを指向したフロー法における最重要目的変数であり、反応効率は温度と滞留時間で、生産性は流量で制御できる。どの装置を使用する場合においても、機器の温度と流量の設定範囲は機器ごとに決められていることから、その設定範囲の下限値と上限値を考慮し、説明変数を温度と流量に絞って最適反応条件を特定すれば、ある装置で実施可能な反応効率と生産性を容易に評価することができる。具体的には、2要因3水準(3²=9条件)でフロー反応を実施し、定常状態のサンプルを分析した。マイクロ波の急速加熱効果により反応管(内

容量6mL、外径6mm、内径3.6mm)は5分程度で加熱定常状態に達するが、念のため10分後のサンプルを反応定常状態サンプルとして分析した。さらに、予測精度を高めるために、最高収率条件を中心にして、近傍領域4条件の実験を追加した。9+4=13の実験データをもとに、最小平均二乗(LMS)アルゴリズムで応答曲面を作成し、予測された最適反応条件に従って14回目の実験を実施した。合計140分の反応検討時間で、最適フロー反応条件を特定した。なお、適切な応答曲面を作成できない場合、閾値を設定してデータ数を絞り込むことで対応した(ただし、6点以上のデータは必要)。我々は本手法を「9+4+1法」と名付けた³⁵(図3-①)。

1) 実験デザイン(サンプリング法)

① 9+4+1法 (オフライン)

② グラジエント法 (インライン or オフライン)



○: 1st 反応条件(9実験)

↑: 1st 反応条件(3実験)

⊙: 2nd 反応条件(4実験)

2) 応答曲面法による最適条件予測

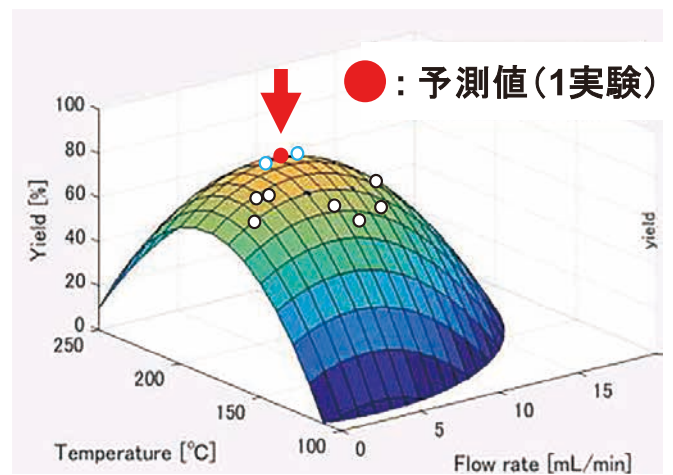


図3 フロー反応条件最適化手法

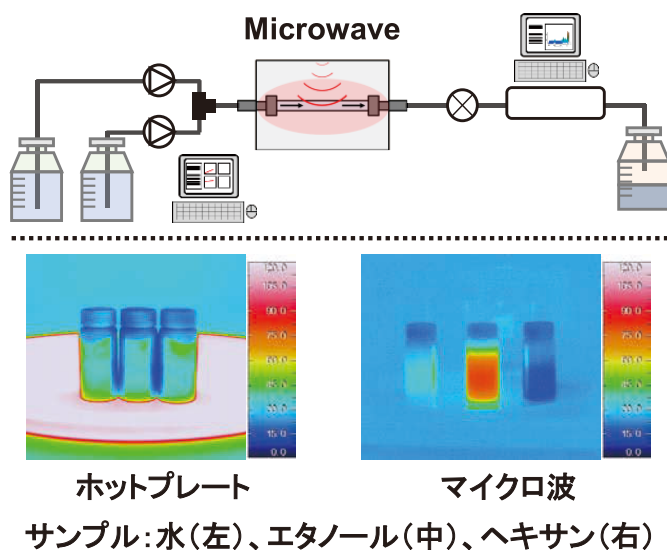


図2 マイクロ波フロー合成(上)と加熱特性(下)

表1 マイクロ波フローアセチル化反応:9+4+1法による最適化

R	Microwave power [W]	Flow rate [mL/min] ^[a]	Temperature [°C] ^[b]	Yield [%] ^[c]	Productivity [g/day]
Bn	98	5.1 (71 s)	257	99	5,328
Et	134	6.5 (56 s)	248	99	5,112
Bu	109	4.9 (74 s)	266	99	4,189
<i>i</i> -Pr	87	4.5 (81 s)	250	99	3,564
<i>c</i> -Hex	200	9.0 (40 s)	299	99	8,983
Geranyl	50	2.5 (145 s)	170	99	2,532
<i>t</i> -Bu	120	5.0 (73 s)	244	66	2,800
Ph	125	5.0 (73 s)	270	99	5,129

[a] Residence time in parentheses. [b] Outlet temperature. [c] Determined by GC.

すべての反応は200Wフロー型マイクロ波合成装置を用いて2.5MPaの背圧条件下で実施した。本装置は、反応の進行に伴う内容物の組成変化により、同一周波数でのマイクロ波吸収量が変化するにもかかわらず、常に最適な周波数を自動設定する特徴があり、短時間で高温化することに優れている。また、10分間定常化後の反応出口サンプル(エンドポイントサンプリング)を、GC、HPLC、NMRなどを用いたオフライン分析により反応収率を算出した。まず、無水酢酸(1.05当量)を用いたアルコールのアセチル化を9+4+1法で最適化した結果、一級、二級アルコール、フェノール性水酸基のアセチル化が定量的に進行した(表1)。さらに、バッチ条件において同一時間では反応が進行しない *tert*-ブチルアルコールのアセチル化においても、収率66%でア

セチル化体が得られた。*tert*-ブチルアルコールやゲラニオールのアセチル化では、反応温度の高温化に伴い、脱離や環化等の副反応が進行する。しかし、反応条件最適化によりマイクロ波出力と滞留時間が制御され、収率を最大限にすることが可能になった。また、生産性において注目すべきは、シクロヘキサノールのアセチル化において収率99%、生産性(計算値)9.0kg/day(3.1 ton/year)まで向上したことである。反応容器の容積はわずか6.05mLであるにもかかわらず、一つのフローラインで年産tonスケールでの生産可能性を示した。

続いて、9+4+1法の有用性を証明するために、フィッシャーインドール合成、ディールスアルダー反応を触媒非存在下で最適化した(図4)。まずフィッシャーインドール合成では、予測された最適条件(134W、247°C、6.4mL/min)において収率99%、生産性778g/day(284 kg/year)でインドールが得られた。わずか14実験の条件最適化により、報告された収率(83%、24実験)³⁷⁾を超える定量的な収率でインドールが得られており、本手法の有用性を示す結果であるといえる。同様に、ディールスアルダー反応においても、予測された最適条件(92W、209°C、3.4 mL/min)において収率94%、生産性547g/day(200kg/year)で付加体が得られ、報告された収率(85%、60実験)³⁷⁾より良好な結果が得られた。なお、反応温度が210°Cを超えるとレトロディールスアルダー反応が進行するために収率が著しく低下する。

従来法では、反応ごとに最適な条件を設定するのが一般的であり、各基質の反応条件を最適化するのはとても手間のかかる作業であった。しかし、「9+4+1法」は各反応・各基質に対して最適条件を迅速に特定することを可能にした。さらに、大きな活性化エネルギーを有する難合成反応に対しても、マイクロ波の急速加熱による反応加速効果と、それに付随する大流量化によるkgスケール供給が可能になった。

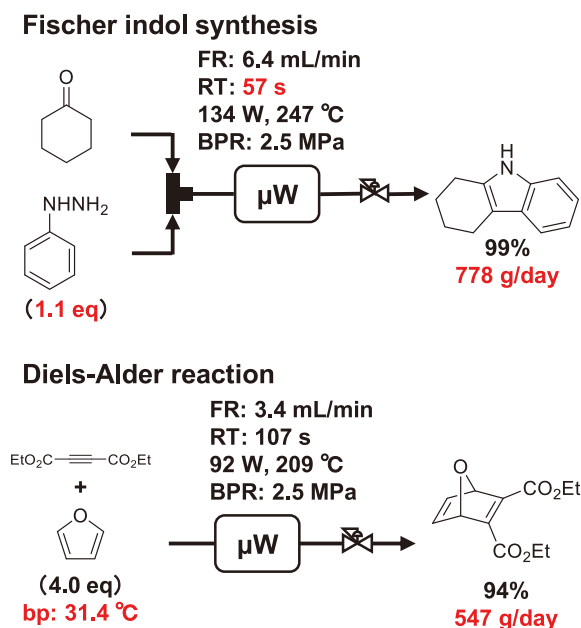
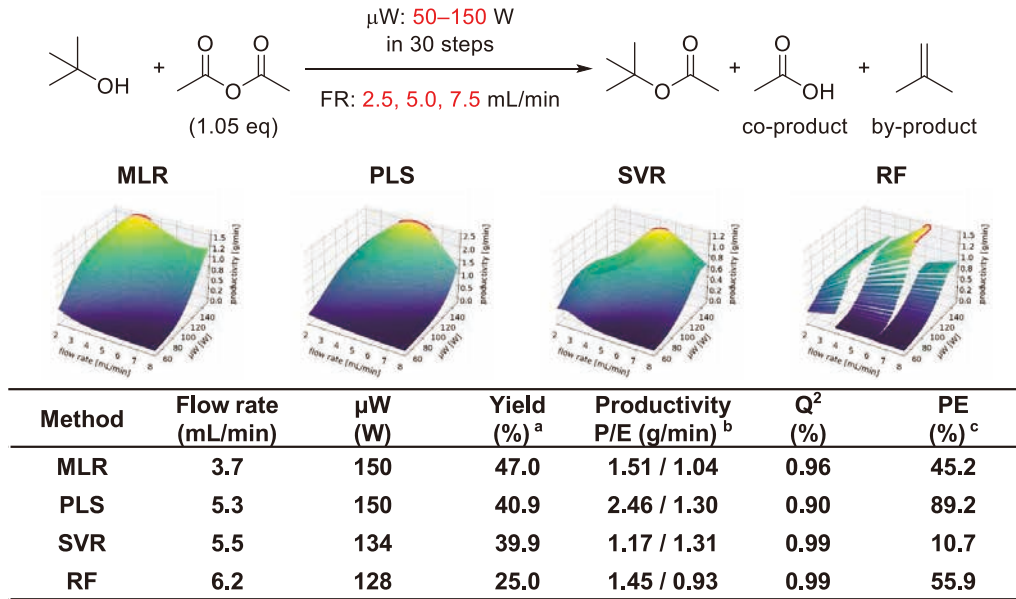


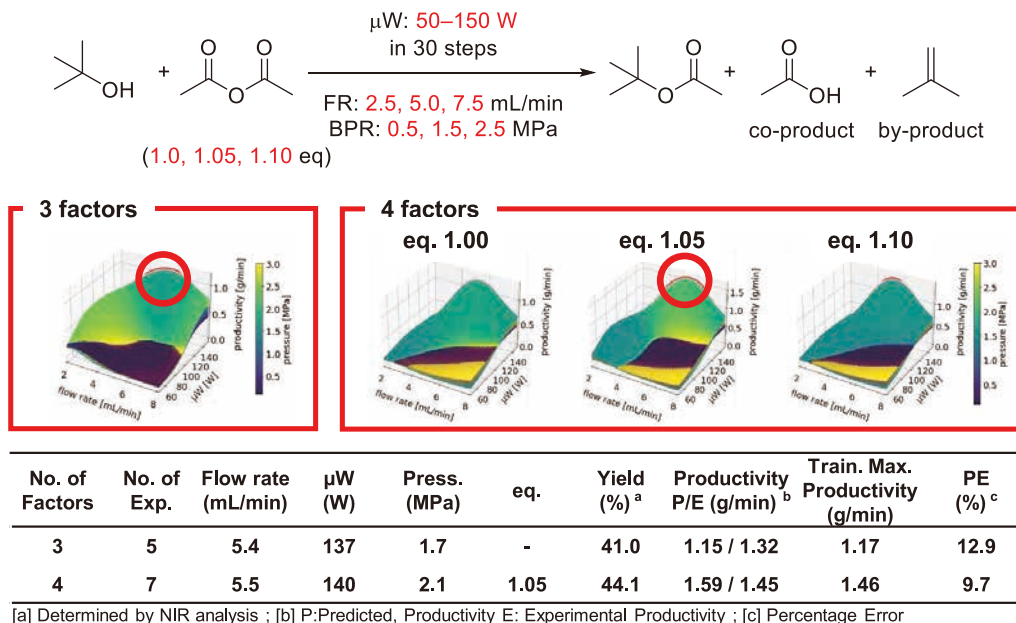
図4 マイクロ波フロー反応:9+4+1法による最適化

表2 擬定常状態フロー反応条件最適化法:グラジエント法



[a] Determined by NIR analysis ; [b] P: Predicted Productivity E: Experimental Productivity ; [c] Percentage Error

表3 グラジエント法による3または4変数3水準フロー反応条件最適化



[a] Determined by NIR analysis ; [b] P: Predicted, Productivity E: Experimental Productivity ; [c] Percentage Error

グリーンものづくりにむけて:擬定常状態 フロー反応条件最適化法(グラジエント法) 06

実験計画法により条件最適化に要する実験数を削減してきたが、より実験数を削減するために、定常状態(エンドポイントサンプリング手法)から擬定常状態(グラジエントサンプリング手法)での最適手法へと拡張し、より高度に計算でき、かつ有機化学者でも扱いやすくなってきた機械学習を取り入れ、さらにオンラインNIR、またはIRを用いて連続的に実験データを取得した。*tert*-ブチルアルコールのアセチル化をモデル反応として、マイクロ波出力を50~150Wに変化させるグラジエント法を適用し、マイクロ波出力と流量の2変数3水準(網羅的アプローチの場合、 $3^2=9$ 条件)の最適化を、わずか3実験(30分)で実施した(表2)。

線形回帰である線形重回帰分析(MLR)、部分的最小二乗回帰(PLS)と、非線形回帰であるサポートベクター回帰(SVR)、ランダムフォレスト(RF)を機械学習アルゴリズムとして選択し、最適条件を予測した後、それぞれの反応条件で検証した結果、SVRによる予測条件で訓練データの最高値(1.17g/min)を超える収量(1.31g/min)が得られた。また、予測収量と実測収量のパーセント誤差(PE)もSVRで最小値を与えた。続いて、3~4変数3水準同時最適化に取り組んだ結果、マイクロ波出力と流量、圧力の3変数3水準($3^3=27$ 条件)最適化では、5実験で条件予測を達成した。また、当量を変数に加えた4変数3水準($3^4=81$ 条件)最適化では、7実験まで削減しても、高収量を得られる条件の予測に成功した(表3)。以上の結果から、連続型変数の複数要因同時最適化手法の開発を達成した。

グリーンものづくりにむけて：
離散型変数の最適化

07

変数には大きく分けて連続型と離散型があり(図5)、温度や圧力などは連続型変数に属し、反応性などの化学的事象との相関を求めたり、数式化したりすることに適している。これまで、連続型変数の複数要因同時最適化手法を開発し、プロセス化学への活用に資する成果を示してきた。一方、基質や溶媒などは離散型変数に属し、ある一つの変数でその特徴を表すことができない。分子の特徴を化学構造に基づいて数値として表わした分子記述子(molecular descriptor)は、離散型変数である分子の数値化に適していることから、数千以上の分子記述子の中から、化学反応における重要度が高い変数を機械学習により求め、予測回帰モデル式を構築することに取り組んだ。その対象として、経験に依存した溶媒選定において、個人の知識・経験の範疇を超えた溶媒の提案が課題となることから、ある反応における溶媒の最適化に取り組み、予測された溶媒を検証した。

溶媒最適化プログラムを評価するため、反応・分析可能な溶媒を探索したところ、エタノールを基質としたアセチル化反応において50溶媒の反応収率データが得られた。また、各溶媒の分子記述子を計算し、7,296種の記述子で溶媒を表現した。ここに39種の物性値を加え、計7,335種の変数に対して複数の変数選択処理をしたところ、変数を920種まで削減し、回帰モデル式を作成した。これらの変数と、3溶媒の初期学習データを用いて、事前実験で最高収率が得られた*N*-メチル-2-ピロリドン(NMP)を目的溶媒とし、目的溶媒探索に必要な溶媒数と初期学習溶媒を変更して回帰モデル式を評価した。その結果、必要な溶媒数は最初に入力する溶媒の種類に依存するが、平均して15.4回の試行数で目的溶媒の探索を達成した。なお、ランダム手法での平均試行数は21.5回である。また、標準偏差(SD)も本手法は7.91であり、ランダム手法では14.3であることから、効率よく最適溶媒を特定できる(表4)。

次に、本手法の汎用性を評価するため、基質をイソプロピルアルコールと*tert*-ブチルアルコールに変更して同様に検討した。その結果、基質がイソプロピルアルコールのとき、計58溶媒の中から平均16.4溶媒で目的溶媒であるNMPの予測を達成した。また、基質が*tert*-ブチルアルコールの際には、目的溶媒であったトリアセチンの早期予測は困難であった。しかし、2番目に収率の高かったγ-バレロラクトンは計62溶媒の中から平均12.2溶媒で予測しており、高収率溶媒の早期探索を達成した。以上の結果から、離散型変数である溶媒の最適化手法の開発に成功した。

連続型変数 離散型変数 分子記述子 >5,000
化学構造に基づいた数値

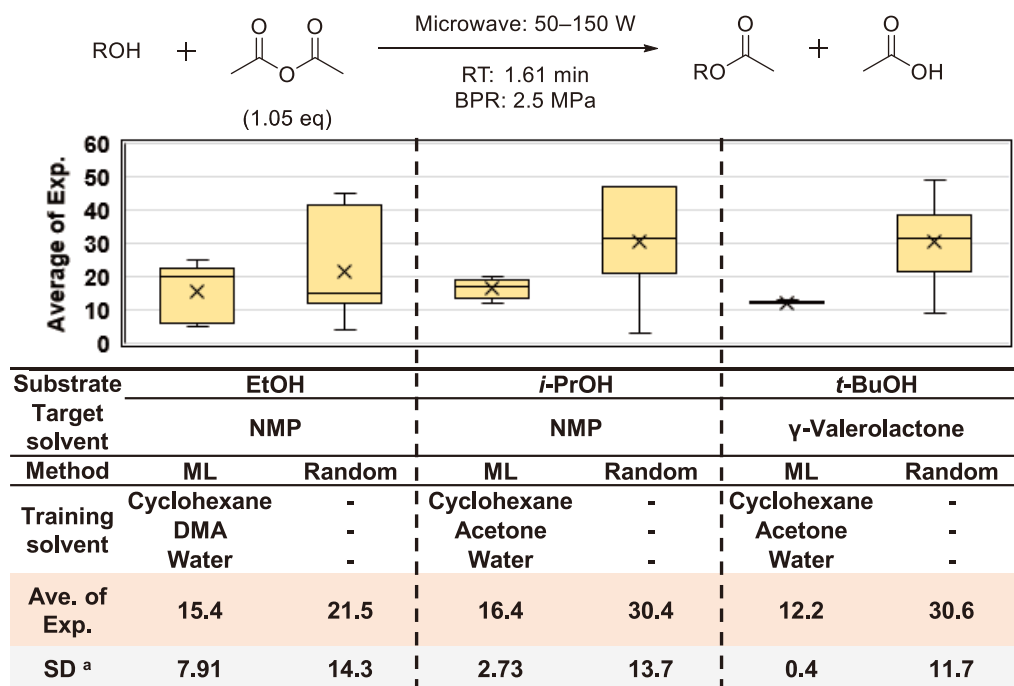
温度
濃度
圧力
時間

基質
試薬
触媒
溶媒

構成, フラグメント数
Fingerprints
トポロジカル, 幾何学
相互作用エネルギー

図5 連続型・離散型変数と分子記述子

表4 フローアセチル化反応における機械学習溶媒最適化



[a]: SD: Standard deviation

本研究では、プロセスインフォマティクスの活用によるフロー有機合成工程の強化を指向し、ファインケミカルズ合成に適するkgスケールのグリーンものづくりを実行できるシステムの開発例を紹介した。定常状態手法である9+4+1法と、擬定常状態手法であるグラジエント法を開発することにより、30分以内に複数反応条件を最適化できるシステムが構築された。また、連続型変数最適化手法を離散型変数に拡張した手法の開発により、反応溶媒の最適化も可能になった。今後、これらの最適化情報を集積化することにより、デスクトッププラントに資する装置の開発が見込まれるとともに、ファインケミカルズの多段階合成におけるフロー法による量的供給が期待される。そして、研究室から生産レベルまでの「ものづくり」の変革につながるこれらの取り組みを基礎研究段階から推進することにより、グリーンものづくりが加速されることを期待する。

謝辞

フロー型マイクロ波合成装置ならびに技術サポートをしてくださった(株)サイダ・FDSに感謝します。本研究を実施するにあたり、日夜研究に励んでくれた静岡大学の学生諸氏(P. Vámosi、松尾圭哉、金 拓哉)、ならびに武田和宏先生、佐藤浩平先生に深く感謝します。

参考文献

- 1) Special Issue in *Acc. Chem. Res.* “Data Science Meets Chemistry” (2021).
- 2) L. Ruddigkeit, R. van Deursen, L. C. Blum, J. L. Reymond, *J. Chem. Inf. Model.* **52**(11), 2864-2875 (2012).
- 3) R. Pollice, G. D. Gomes, M. Aldeghi, R. J. Hickman, M. Krenn, C. Lavigne, M. Lindner-D’Addario, A. Nigam, C. T. Ser, Z. P. Yao, A. Aspuru-Guzik, *Acc. Chem. Res.* **54**(4), 849-860 (2021).
- 4) K. Molga, S. Szymkuć, B. A. Grzybowski, *Acc. Chem. Res.* **54**(5), 1094-1106 (2021).
- 5) S. H. M. Mehr, M. Craven, A. I. Leonov, G. Keenan, L. Cronin, *Science* **370**(6512), 101-108 (2020).
- 6) T. Hardwick, N. Ahmed, *Chem. Sci.* **11**(44), 11973-11988 (2020).
- 7) C. W. Coley, D. A. Thomas III, J. A. M. Lummiss, J. N. Jaworski, C. P. Breen, V. Schultz, T. Hart, J. S. Fishman, L. Rogers, H. Gao, R. W. Hicklin, P. P. Plehiers, J. Byington, J. S. Piotti, W. H. Green, A. J. Hart, T. F. Jamison, K. F. Jensen, *Science* **365**(6453), 557 (2019).
- 8) S. Steiner, J. Wolf, S. Glatzel, A. Andreou, J. M. Granda, G. Keenan, T. Hinkley, G. Aragon-Camarasa, P. J. Kitson, D. Angelone, L. Cronin, *Science* **363**(6423), 144 (2019).
- 9) G. Schneider, *Nat. Rev. Drug Discov.* **17**, 97-118 (2018).
- 10) A. Milo, *Isr. J. Chem.* **58**(1), 131-135 (2018).
- 11) B. Maryasin, P. Marquetand, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(24), 6978-6980 (2018).
- 12) A. M. Żurański, J. I. Martinez Alvarado, B. J. Shields, A. G. Doyle, *Acc. Chem. Res.* **54**(8), 1856-1865 (2021).
- 13) D. T. Ahneman, J. G. Estrada, S. S. Lin, S. D. Dreher, A. G. Doyle, *Science* **360**(6385), 186 (2018).
- 14) A. Yada, K. Nagata, Y. Ando, T. Matsumura, S. Ichinoseki, K. Sato, *Chem. Lett.* **47**(3), 284-287 (2018).
- 15) M. Fujinami, H. Maekawara, R. Isshiki, J. Seino, J. Yamaguchi, H. Nakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **93**(7), 841-845 (2020).
- 16) C. H. Zhang, Y. Amar, L. W. Cao, A. A. Lapkin, *Org. Process Res. Dev.* **24**(12), 2864-2873 (2020).
- 17) P. M. Piccione, J. Baumeister, T. Salvesen, C. Grosjean, Y. Flores, E. Groelly, V. Murudi, A. Shyadligeri, O. Lobanova, C. Lothschütz, *Org. Process Res. Dev.* **23**(5), 998-1016 (2019).
- 18) J. M. Granda, L. Donina, V. Dragone, D. L. Long, L. Cronin, *Nature* **559**, 377-381 (2018).
- 19) D. E. Fitzpatrick, C. Battilocchio, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **20**(2), 386-394 (2016).
- 20) L. Wilbraham, S. H. M. Mehr, L. Cronin, *Acc. Chem. Res.* **54**(2), 253-262 (2021).
- 21) D. Dallinger, C. O. Kappe, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **7**, 6-12 (2017).
- 22) Special Issue in *Org. Process Res. Dev.* “Flow Chemistry Enabling Efficient Synthesis”.
- 23) J. R. Naber, C. O. Kappe, J. A. Pesti, *Org. Process Res. Dev.* **24**(10), 1779-1780 (2020).
- 24) M. Trobe, M. D. Burke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(16), 4192-4214 (2018).
- 25) D. Perera, J. W. Tucker, S. Brahmabhatt, C. J. Helal, A. Chong, W. Farrell, P. Richardson, N. W. Sach, *Science* **359**(6374), 429-434 (2018).
- 26) P. Sagmeister, R. Lebl, I. Castillo, J. Rehrl, J. Krusz, M. Sipek, M. Horn, S. Sacher, D. Cantillo, J. D. Williams, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**(15), 8139-8148 (2021).
- 27) P. Sagmeister, J. D. Williams, C. A. Hone, C. O. Kappe, *React. Chem. Eng.* **4**(9), 1571-1578 (2019).
- 28) P. Sagmeister, J. Poms, J. D. Williams, C. O. Kappe, *React. Chem. Eng.* **5**(4), 677-684 (2020).
- 29) S. Parkinson, S. T. Knox, R. A. Bourne, N. J. Warren, *Polym. Chem.* **11**(20), 3465-3474 (2020).
- 30) P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D. K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **14**(8), 2373-2384 (2016).
- 31) T. Iio, K. Nagai, T. Kozuka, A. M. Sammi, K. Sato, T. Narumi, N. Mase, *Synlett* **31**(19), 1919-1924 (2020).
- 32) N. Mase, Y. Nishina, S. Isomura, K. Sato, T. Narumi, N. Watanabe, *Synlett* **28**(16), 2184-2188 (2017).
- 33) N. Mase, S. Isomura, M. Toda, N. Watanabe, *Synlett* **24**(17), 2225-2228 (2013).
- 34) N. Mase, T. Mizumori, Y. Tatemoto, *Chem. Commun.* **47**(7), 2086-2088 (2011).
- 35) P. Vámosi, K. Matsuo, T. Masuda, K. Sato, T. Narumi, K. Takeda, N. Mase, *Chem. Rec.* **19**(1), 77-84 (2019).
- 36) H. Egami, S. Tamaoki, M. Abe, N. Ohneda, T. Yoshimura, T. Okamoto, H. Odajima, N. Mase, K. Takeda, Y. Hamashima, *Org. Process Res. Dev.* **22**(8), 1029-1033 (2018).
- 37) S. Yokozawa, N. Ohneda, K. Muramatsu, T. Okamoto, H. Odajima, T. Ikawa, J. Sugiyama, M. Fujita, T. Sawairi, H. Egami, Y. Hamashima, M. Egi, S. Akai, *RSC Adv.* **5**(14), 10204-10210 (2015).