

〔特集〕 流体力学と化学反応

# 高速マイクロ混合とフロー合成

京都大学大学院 工学研究科

永木 愛一郎

京都大学大学院 工学研究科

吉田 潤一†

## Fast Micromixing and Flow Synthesis

Aiichiro NAGAKI, Graduate School of Engineering, Kyoto University

Jun-ichi YOSHIDA, Graduate School of Engineering, Kyoto University

(Received; in revised form)

### 1 はじめに

有機合成化学は、生物活性物質や医薬、電気・磁気・光などに関連する各種機能性材料など様々な分子の合成を通じ、医学・薬学・材料科学等の広範な分野に貢献している。有機合成に利用されている反応の多くは二つの溶液の混合により開始される。合成化学の研究室では、フラスコなどのバッチ型反応器中で磁気攪拌子を使用して、かき混ぜによる混合を行うことが多い。しかし、そのような混合が合成反応のための混合として、最適であるとは限らない。溶液の加え方や反応器の形状や大きさが混合に影響をあたえ、それによって生成物の収率や選択性などが異なる場合も多い。工業化のための反応のスケールアップのために、多大な時間と労力が費やされてきたのは、このような混合の影響が大きな原因の一つである。ここでは、合成化学者が慣れ親しんだフラスコなどのバッチ型マクロ反応器による合成ではなく、高速混合を可能にするマイクロミキサーをもつフロー型反応器（フロー・マイクロリアクター）による合成について、その原理と特徴、そしていくつかの応用例を紹介する。

### 2 フロー・マイクロリアクターと高速混合

最近、フロー・マイクロリアクター<sup>1)</sup>を用いた有機合成が盛んに行われるようになってきた。マイクロリアクターは、マイクロメートルオーダー（数 $\mu\text{m}$ から数百 $\mu\text{m}$ ）の微細構造をもつ化学反応を行うためのマイクロデバイスのことであり、マイクロリ

アクターの多くは、流体を流しながら反応させるフロー系の反応装置である。溶液を高速に混合するためのデバイスとして、マイクロ構造を有するマイクロミキサー<sup>2)</sup>があり、マイクロリアクターと連結して利用されることが多い。

溶液の混合は、最終的には分子拡散に依存する。一般に、攪拌子を使用したフラスコなどのバッチ型反応器での混合では、まずかき混ぜにより渦ができ、この渦が拡散し、最後に分子拡散により渦がなくなり、均一溶液が得られる。渦の大きさはかき混ぜの強さに依存するが、その最小の大きさは、いくら強くかき混ぜても10  $\mu\text{m}$  から100  $\mu\text{m}$  程度であるといわれている。一連のプロセスのなかで分子拡散が最も時間を要し、その時間は、拡散距離つまり渦の大きさの2乗に比例する（式1）。

$$t \sim d^2 / D \quad (1)$$

(t: 混合に要する時間, d: 拡散距離, D: 拡散係数)

拡散距離を100  $\mu\text{m}$  とすると、均一溶液が得られるまでには秒オーダーの時間がかかることになる。従って、フラスコのようなバッチ型マクロ反応器では、秒オーダー以下に反応時間を短く制御することは原理的に困難である。

一方、マイクロミキサーでは、高速混合を達成するために、マイクロ構造を利用して強制的に小さな溶液塊をつくり、拡散距離を小さくすることにより混合を促進させる。例えば、最も単純なマイクロミキサーであるT字型やV字型などの対面衝突型のマイクロミキサー（図1）では、二つの溶液を高速に衝突させて小さな溶液塊に分裂させ拡散距離を小さくして、

\*〒615-8510 京都府京都市西京区京都大学桂

† E-mail: yoshida@sbchem.kyoto-u.ac.jp

高速に混合を行う。しかし、デバイスによって適切な流量条件で混合する必要がある。実際、最適流量よりも遅い流量では、混合が遅く、望む選択性などが得られないことが多い。

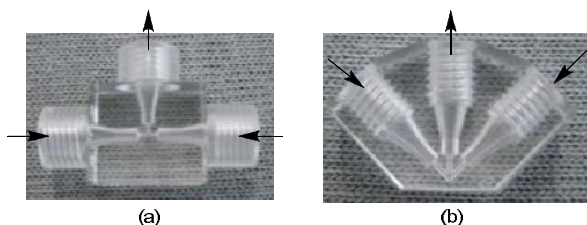


図 1. 三幸精機工業株式会社製(a) T字型および(b) V字型マイクロミキサー<sup>3)</sup>

多層流型のマイクロミキサーでは、二つの液が交互に短い間隔で流れるようマイクロ流路を多数合流させて、拡散距離を小さくしている(図2)。また、合流後に溶液を縮流させることにより、拡散距離をさらに短くして混合時間を短縮することもできる。その代表的なマイクロミキサーとして、ドイツIMM製マイクロミキサーがある。その他にも、分割合流型や渦混合型や二重管構造型など様々なマイクロ混合の方式があり、それに対応したマイクロミキサーが開発されている。これらのマイクロミキサーを用いることによりはじめて、通常のバッチ型マクロ反応器のかき混ぜ混合では実現できないようなミリ秒オーダーでの高速マイクロ混合が行える<sup>4)</sup>。

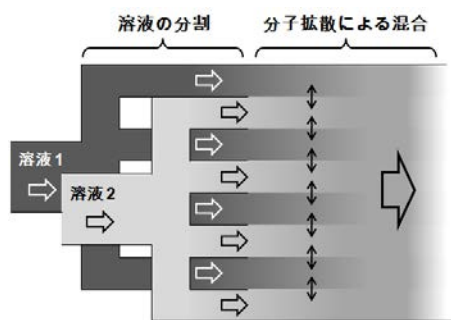


図 2. 多層流型マイクロミキサーの混合原理

また、フロー・マイクロリアクターは、バッチ型マクロ反応器に比べて、単位容積あたりの表面積が大きいという特長もある。反応器内外の熱移動は反応器の表面を介して起こる。単位容積あたりの表面積が大きいマイクロリアクターでは熱移動が高速に起こり、そのため温度制御が精密に行える。また、フロー・マイクロリアクターには、マイクロ流路の長さや流速を調節することにより、溶液が反応器内にいる時間、つまり滞留時間を精密かつ短く制御す

ることもできるという特長もある<sup>5)</sup>。

近年、上記で述べたフロー・マイクロリアクターの特長を活かすことにより、通常のフラスコでは不可能な合成反応が実現できるようになってきた<sup>6)</sup>。以下の節では、高速マイクロ混合に焦点をあて、どのような合成反応に有効かについて、CFD (computational fluid dynamics) シミュレーションによる考察とともに、実例をあげながら議論を進めたい。

### 3 高速マイクロ混合による競争的逐次反応の選択性制御

混合の仕方が化学反応の結果を大きく左右する可能性があることは古くから知られている。混合により溶液が均一になる前に反応が進行する場合、混合の仕方が反応の選択性に極めて大きな影響を与える。その代表例の一つとして速い競争的逐次反応がある。例えば、図 3 のような競争的逐次反応では、1分子の **A** と 1分子の **B** が反応して望む生成物 **P1** が得られるが(図 4)、**P1** はもう 1分子の **B** と反応して **P2** を生成する可能性もある。最初の反応の速度定数  $k_1$  が次の反応の速度定数  $k_2$  よりもかなり大きい場合には、**A** と **B** を 1 : 1 のモル比で反応させると **P1** が選択的に得られるはずである。しかし、実際の反応ではこのような速度論に基づく選択性が得られない場合がある。つまり、混合によって **A** の溶液塊が瞬時になくなり、完全に均一な溶液になってから反応するのであれば、速度と濃度だけで選択性が決まるはずであるが、反応が非常に速く混合が完全に起こる前に反応が進行する場合には速度論は成り立たない。後者の場合には、反応は **A** と **B** の溶液塊の界面で起こり、そこに **P1** が生成する。そうすると溶液塊の中心部にある **B** と外側にある **A** との反応は抑えられ、**P1** と **B** が優先的に反応し、その界面に **P2** が生成する。したがって、たとえ  $k_1$  が  $k_2$  よりもはるかに大きくても **P2** がかなりの量生成することになる。このような現象は、Rys らによって、反応速度による選択性ではなく混合に依存する選択性として *disguised chemical selectivity* (隠された選択性)<sup>7)</sup>と定義されている。

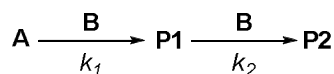


図 3. 競争的逐次反応

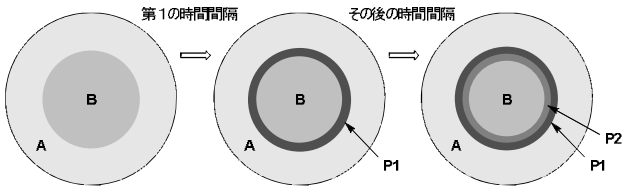


図 4. 競争的逐次反応における隠された選択性

### 3.1 競争的逐次反応の CFD シミュレーション

そこで、競争的逐次反応の CFD シミュレーションの結果から、隠された選択性について考えてみる<sup>8)</sup>。

図 5 に示すフロー型反応器の中を 1 : 1 のモル比で A と B を層流で流す場合を考える。両者の混合は分子拡散のみで起こるとする。第一段目の A と B との反応の速度定数  $k_1$  は第二段目の A と P1 (A と B の反応生成物) 反応の速度定数  $k_2$  よりも 100 倍大きいと仮定する。次に、 $k_1$  が  $10^4$  L/mol·s、 $10^5$  L/mol·s、 $10^6$  L/mol·s について、CFD シミュレーションを行い混合が生成物の選択性に与える影響を調べた。層流幅を 100  $\mu\text{m}$ 、25  $\mu\text{m}$ 、2.5  $\mu\text{m}$  と変えることにより、拡散距離を変化させ混合時間を変化させた。また、反応管内に入るとすぐに均一溶液になる理想混合についてもシミュレーションを行った。

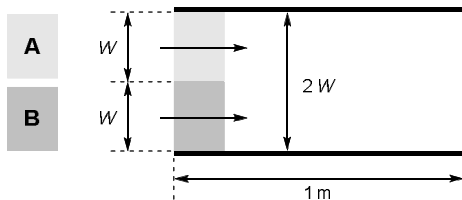


図 5. CFD シミュレーションによる競争的逐次反応の選択性 (密度:  $1.317 \times 10^3$  kg/m<sup>3</sup>, 分子拡散係数:  $10^{-9}$  m<sup>2</sup>/s, 粘度: 0.00119 Pa s, 初期濃度 (A, B): 0.01 mol/L, 流速: 0.1 m/s)

表 1. CFD シミュレーションにより求めた選択性

$k_1$ (L/mol·s)	$k_2$ (L/mol·s)	混合	W ( $\mu\text{m}$ )	P1の収率 (%)	P2の収率 (%)	P1 : P2
$10^4$	$10^2$	理想混合	-	94.6	2.7	97 : 3
$10^4$	$10^2$	拡散混合	100	60.6	19.7	75 : 25
			25	89.6	4.5	95 : 5
			2.5	94.7	2.6	97 : 3
$10^5$	$10^3$	拡散混合	100	31.1	34.3	47 : 53
			25	67.8	15.9	81 : 19
			2.5	94.5	2.7	97 : 3
$10^6$	$10^4$	拡散混合	100	14.5	42.7	25 : 75
			25	36.1	31.9	53 : 47
			2.5	90.5	4.7	95 : 5

理想混合では、反応速度論に基づく選択性となる。P1 と P2 の比は 97 : 3 である (表 1)。一方、拡散に有限の時間がかかる混合の場合には、より層流幅が

小さくなると P1 と P2 の比が向上し、速度論に基づく選択性に近づくが、層流幅が 100  $\mu\text{m}$  と大きくなると、速度論に基づく選択性からはかなり乖離する。特に、反応速度が大きくなると、層流幅の効果はより顕著となる。100  $\mu\text{m}$  の場合では、25 : 75 と選択性が逆転する。これらのシミュレーションの結果から、反応速度が大きくなるにつれて、拡散時間 (混合時間) が生成物の選択性に与える影響が大きくなり、「隠された選択性」の効果が顕著になることがわかる。このことは、速い反応に対してマイクロミキサーを備えたフロー・マイクロリアクターが特に有効であることを示唆している。

### 3.2 N-アシルイミニウムイオンとトリメトキシベンゼンの反応

次に競争的逐次反応において生成物の選択性が高速度マイクロ混合によって大きく向上する例として、1,3,5-トリメトキシベンゼン(1) と N-アシルイミニウムイオン (2) との反応を紹介する。

磁気攪拌子を備えたフラスコ中で 1 を 1 当量の 2 と反応させると、モノアルキル化体 (3) (37%) のほかにジアルキル化体 (4) がかなり生成した (32%) (図 6)。この問題の解決に高速マイクロ混合が有効であった。マイクロミキサーを用いて 1 の溶液と 2 の溶液を高速混合しフロー・マイクロリアクター中で反応させると、モノアルキル化体 (3) が高い選択性で得られた (92%)。ジアルキル化体 (4) は 4%しか生成しない<sup>9)</sup>。マイクロミキサーにより混合が反応より速くなったために、本来の反応速度に基づく選択性に近い選択性が発現したものと推定される。

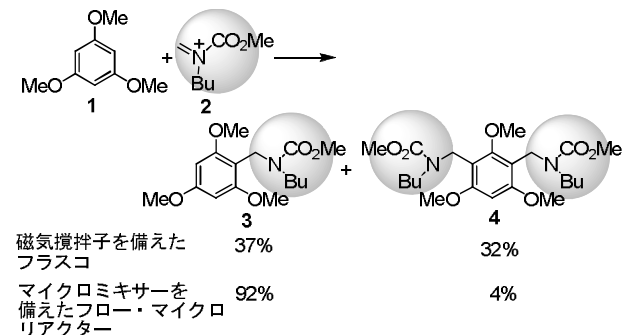


図 6. 1,3,5-トリメトキシベンゼン(1)と N-アシルイミニウムイオン (2) の反応

### 3.3 シュウ酸ジエチルとフェニルリチウムとの反応

シュウ酸ジエチル (5) とフェニルリチウム (PhLi) との反応でも混合の影響が顕著に見られる。5

に1当量の PhLi が反応すると、1:1 反応生成物であるケトエステル (6) が生成する<sup>10)</sup>。しかし、6 がさらに PhLi と反応して 7 や 8 が副生成物として得られる (図 7)。

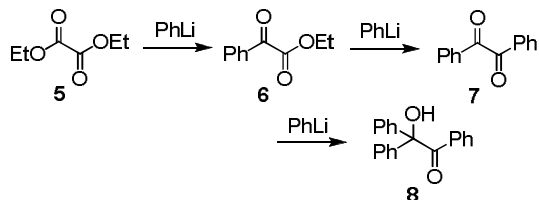


図 7. シュウ酸ジエチル (5) のフェニルリチウム (PhLi) との反応

まず、バッチ型マクロ反応器 (フラスコ) による混合方法の反応選択性への影響を調べた (表 2)。-78 °C でシュウ酸ジエチル (5) の溶液を PhLi の溶液に加えた場合には、多量 7 と 8 が生成し、望むケトエステル (6) の収率は極めて低い。逆に、PhLi の溶液を 5 の溶液に加えた場合には、混合時の有機リチウム種の濃度が小さくなるため、7 と 8 の生成量は減少し、6 の収率が向上する。しかし、反応温度を上昇させると選択性は低下する。二つの溶液を同時にフラスコに加えた場合には、5 に対して PhLi を加えた場合とほぼ同様の結果となった。

表 2. フラスコによるシュウ酸ジエチル(5)とフェニルリチウム(PhLi)の反応

混合方法	反応温度 (°C)	変換率 (%)	収率 (%)		
			5	6	7
PhLi に対して 5 を加える	-78	59	25	21	1
5 に対して PhLi を加える	-78	70	63	9	7
	-60	71	66	13	3
	-40	81	62	15	5
PhLi と 5 を同時に加える	-20	83	55	18	9
	-78	66	56	17	6

これに対して、図 8 に示すフロー・マイクロリアクターを用いて PhLi を調製し、それを 5 の溶液と高速マイクロ混合した場合は、かなり高い選択性でケトエステル (6) が得られた。この場合、M2 のマイクロミキサーの内径、M2 に導入する溶液の総流量の違いにより、選択性が大きく異なることがわかった (表 3)。

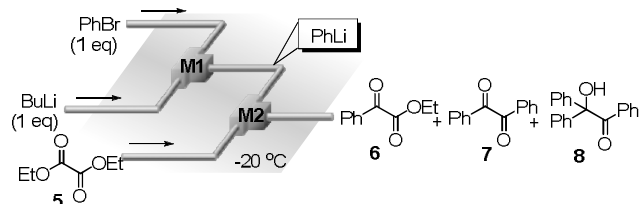


図 8. 高速マイクロ混合によるシュウ酸ジエチル(5)とフェニルリチウム (PhLi) との反応

例えば、内径の小さいマイクロミキサーを使用した方が、混合が速くなるので、高い選択性でケトエステル (6) が得られた。また、一般に流量を大きくするほど混合が速くなることが知られているが、この反応においても、流量が大きいほど選択性が高いという結果が得られた。つまり、1:1 反応生成物であるケトエステル (6) を選択的に得るためには、両者の溶液を高速に混合することが極めて重要であることがわかった。

表 3. マイクロミキサーの内径と流量の影響

M2 の内径 ( $\mu\text{m}$ )	M2 での総流量 (mL/min)	変換率 (%)				収率 (%)			
		5	6	7	8	5	6	7	8
800	14	72	47	22	8				
500	14	88	77	17	2				
250	14	98	93	5	0				
250	17	98	95	5	0				
250	10.5	96	90	5	0				
250	7.0	92	80	8	2				
250	3.5	60	29	10	5				

### 3.4 ケトアルデヒドとフェニルリチウムの反応

ケトアルデヒドとフェニルリチウムとの反応でも混合の影響が顕著に見られる。一般に、アルデヒドとケトンでは、アルデヒドの方がフェニルリチウムと反応しやすい。しかし、図 9 に示す 4-ベンゾイルベンズアルデヒド (9) と 1 当量のフェニルリチウム (PhLi) との反応をバッチ型マクロ反応器で行うと、アルデヒドカルボニル基との反応により 10 が 23% で生成したが、ケトンカルボニル基との反応により 11 が 7%、さらに、両方のカルボニル基との反応により 12 が 26% で生成した。

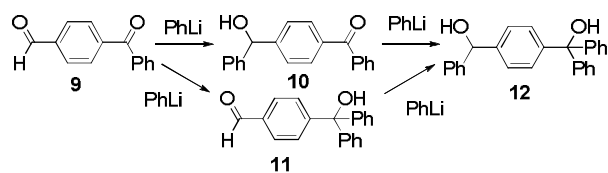


図 9. 4-ベンゾイルベンズアルデヒドとフェニルリチウムとの反応

これに対して、両者をフロー系で高速マイクロ混

合した場合には (図 10)、バッチ型マクロ反応器の場合にくらべてかなり高い選択性で **10** が得られた<sup>11)</sup>。この場合にも、流量に選択性が大きく影響を受け、より高速に混合が可能な高流量条件の方が高い選択性で **10** が得られた (図 11)。一方、流量が小さいと **11** や **12** がより多く副生する。つまり、この場合にも選択性制御に高速マイクロ混合が極めて有効であることがわかった。本法は、保護基を用いることなく高度に官能基化された化合物を合成する<sup>12)</sup>、保護基フリー合成<sup>13)</sup>のための強力な手法となる。

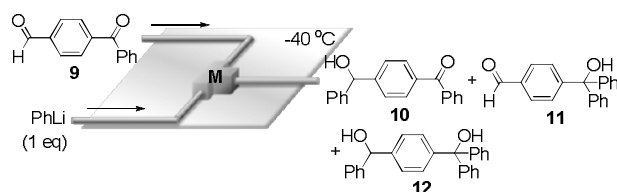


図 10. 高速マイクロ混合による 4-ベンゾイルベンズアルデヒド(**9**)とフェニルリチウム(**PhLi**)との反応

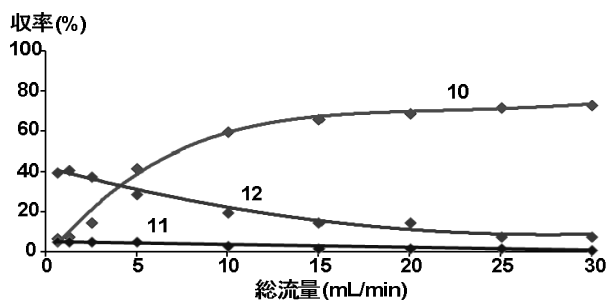


図 11. 流量の効果

### 3.5 その他の例<sup>14)</sup>

上記の例以外にも、マイクロミキサーを用いた高速混合によって、様々な反応の選択性を飛躍的に向上させることができることが報告されている。例えば、選択的[4+2]付加環化反応<sup>15)</sup>、ジブプロモビアール類のモノリチオ化反応<sup>16)</sup>、ポリル化反応<sup>17)</sup>、エステルの DIBAL-H による選択的還元反応<sup>18)</sup>、芳香族のヨウ素化<sup>19)</sup>など様々な有機合成反応において高速マイクロ混合が有効である。また、カチオン重合<sup>20)</sup>やアニオン重合<sup>21)</sup>においても高速マイクロ混合によって分子量や分子量分布制御が可能となることが報告されている。

## 4 まとめ

マイクロミキサーを用いて高速混合を行うことにより、競争的逐次反応の選択性などが飛躍的に向上することが明らかとなった。とくに、反応速度が速

く混合速度と拮抗するような系について高速マイクロ混合が効果的である。このような高速マイクロ混合は、反応時間ミリ秒から秒オーダーの超高速反応による新しい有機合成であるフラッシュケミストリー<sup>22)</sup>に必要な不可欠のものであり、この分野の今後のさらなる展開が大いに期待される。

## 引用文献

- (a) Hessel, V. Hardt, S. & Löwe, H.: *Chemical Micro Process Engineering*; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, (2004). (b) Hessel, V. Renken, A. Schouten, J. C. & Yoshida, J.: *Micro Process Engineering*; Wiley-Blackwell, (2009).
- Kakuta, M. Bessoth, F. G. & Manz, A.: Microfabricated devices for fluid mixing and their application for chemical synthesis. *Chem. Record*, 1 (2001) 395-405.
- <http://www.sankoh-mc.co.jp/>
- Kim, H. Nagaki, A. & Yoshida, J.: A flow microreactor approach to protecting-group-free synthesis using organolithium compounds, *Nat. Commun.*, 2 (2011) 264.
- Yoshida, J. Saito, K. Nokami, T. & Nagaki, A.: Space integration of reactions: An approach to increase the capability of organic synthesis, *Synlett*, 9 (2011) 1189-1194.
- Yoshida, J. Takahashi, Y. & Nagaki, A.: Flash chemistry: Flow chemistry that cannot be done in batch, *Chem. Commun.*, 49 (2013) 9896-9904.
- Rys, P.: Disguised chemical selectivities, *Acc. Chem. Res.*, 9 (1976) 345-351.
- Nagaki, A. Togai, M. Suga, S. Aoki, N. Mae, K. & Yoshida, J.: Control of extremely fast competitive consecutive reactions using micromixing. Selective Friedel-Crafts aminoalkylation, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 11666-11675.
- Suga, S. Nagaki, A. & Yoshida, J.: Highly selective Friedel-Crafts monoalkylation using micromixing, *Chem. Commun.*, (2003) 354-355.
- Nagaki, A. Ichinari, D. & Yoshida, J. Reactions of organolithiums with dialkyl oxalates. A flow microreactor approach to synthesis of functionalized  $\alpha$ -keto esters, *Chem. Commun.*, 49 (2013) 3242-3244.
- Nagaki, A. Imai, K. Ishiuchi, S. & Yoshida, J.:

- Reactions of difunctional electrophiles with functionalized aryllithium compounds: Remarkable chemoselectivity by flash chemistry, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 54, (2015) 1914-1918.
- 12) Young, I. S. & Baran, P. S.: Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention. *Nat. Chem.*, 1, (2009) 193-204.
- 13) (a) Nagaki, A. Kim, H. & Yoshida, J.: Aryllithium compounds bearing alkoxy-carbonyl groups. Generation and reactions using a microflow system, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47 (2008) 7833-7836. (b) Nagaki, A. Kim, H. & Yoshida, J.: Nitro-substituted aryl lithium compounds in microreactor synthesis: Switch between kinetic and thermodynamic control, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48 (2009) 8063-8065. (c) Nagaki, A. Kim, H. Moriwaki, Y. Matsuo, C. & Yoshida, J.: A flow microreactor system enables organolithium reactions without protecting alkoxy-carbonyl groups, *Chem. Eur. J.*, 16 (2010) 11167-11177.
- 14) Yoshida, J. Nagaki, A. Iwasaki, T. & Suga, S.: Enhancement of chemical selectivity by microreactors, *Chem. Eng. Tech.*, 28 (2005) 259-266
- 15) (a) Suga, S. Nagaki, A. Tsutsui, Y. & Yoshida, J.: "N-Acyliminium ion pool" as a heterodiene in [4+2] cycloaddition reaction, *Org. Lett.*, 5 (2003) 945-947. (b) Suga, S. Tsutsui, Y. Nagaki, A. & Yoshida, J.: Cycloaddition of "N-acyliminium ion pool" with carbon-carbon multiple bonds, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 78 (2005) 1206-1217.
- 16) (a) Nagaki, A. Takabayashi, N. Tomida, Y. & Yoshida, J.: Selective monolithiation of dibromobiaryls using microflow systems, *Org. Lett.*, 10 (2008) 3937-3940. (b) Nagaki, A. Takabayashi, N. Tomida, Y. & Yoshida, J.: Synthesis of unsymmetrically substituted biaryls via sequential lithiation of dibromobiaryls using integrated microflow systems, *Beilstein J. Org. Chem.*, 5, No16 (2009), 1-11. (c) Suzuki, T. Uchimura, Y. Ishigaki, Y. Takeda, T. Katoono, R. Kawai, H. Fujiwara, K. Nagaki, A. & Yoshida, J.: Nonadditive substituent effects on expanding prestrained C-C bond in crystal: X-ray analyses on unsymmetrically substituted tetraarylpyracenes prepared by a flow microreactor method, *Chem. Lett.*, 41 (2012) 541-543.
- 17) Hessel, V. Hofmann, C. Löwe, H. Meudt, A. Scherer, S. Schönfeld, F. & Werner, B.: Selectivity gains and energy savings for the industrial phenyl boronic acid process using micromixer/tubular reactors, *Org. Process Res. Dev.*, 8 (2004) 511-523.
- 18) (a) Webb D. & Jamison, T. F.: Diisobutylaluminum hydride reductions revitalized: A fast, robust, and selective continuous flow system for aldehyde synthesis, *Org. Lett.*, 14 (2012) 568-571. (b) 千葉博之, 田上 克也, ハラヴェン (エリブリンメシル酸塩) の開発研究, 有機合成化学協会誌, 14, (2011), 600-610.
- 19) Midorikawa, K. Suga, S. & Yoshida, J.: Selective monoiodination of aromatic compounds with electrochemically generated I<sup>+</sup> using micromixing. *Chem. Commun.*, (2006) 3794.
- 20) (a) Nagaki, A., Kawamura, K., Suga, S., Ando, T., Sawamoto, M. & Yoshida, J.: Cation pool-initiated controlled/living polymerization using microsystems, *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 14702-14703. (b) Iwasaki, T. Nagaki, A. & Yoshida, J.: Microsystem controlled cationic polymerization of vinyl ethers initiated by CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, *Chem. Commun.*, (2007) 1263-1265. (c) Nagaki, A. Iwasaki, T. Kawamura, K. Yamada, D. Suga, S. Ando, T. Sawamoto, M. & Yoshida, J.: Microflow system controlled carbocationic polymerization of vinyl ethers, *Chem. Asian J.*, 3 (2008) 1558-1567.
- 21) (a) Nagaki, A., Tomida, Y. & Yoshida, J.: Microflow-system-controlled anionic polymerization of styrenes, *Macromolecules*, 41 (2008) 6322-6330. (b) Nagaki, A., Tomida, Y., Miyazaki, A. & Yoshida, J.: Microflow system controlled anionic polymerization of alkyl methacrylates, *Macromolecules*, 42 (2009) 4384-4387. (c) Nagaki, A. Miyazaki, A. & Yoshida, J.: Synthesis of polystyrenes-poly(alkyl methacrylates) block copolymers via anionic polymerization using an integrated flow microreactor system, *Macromolecules*, 43 (2010) 8424-8429. (d) Nagaki, A. Takahashi, Y. Akahori, K. & Yoshida, J.: Living anionic polymerization of *tert*-butyl acrylate in a flow microreactor system and its applications to the synthesis of block copolymers, *Macromol. React. Eng.*, 6 (2012) 467-472. (e) Nagaki, A. Akahori, K. Takahashi, Y. & Yoshida, J.: Flow microreactor synthesis of fluorine-containing block copolymers, *J.*

*Flow Chem.*, 4 (2014) 168-172.

- 22) Flash chemistry: (a) Yoshida, J.: *Flash chemistry fast organic synthesis in microsystems* (Wiley, 2008). (b) Yoshida, J.: Flash chemistry using electrochemical method and microsystems, *Chem. Commun.*, (2005) 4509-4516. (c) Yoshida, J. Nagaki, A. & Yamada, T.: Flash chemistry: fast chemical synthesis by using microreactors, *Chem. Eur. J.*, 14 (2008) 7450-7459. (d) Yoshida, J.: Flash chemistry: flow microreactor synthesis based on high-resolution reaction time control, *Chem. Record*, 10 (2010) 332-341.

