



医薬品原薬製造を志向したプロセス開発に関する二面的アプローチ

細谷, 昌弘

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Date of Publication)

2025-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8939号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490164>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文

(論文題目)

医薬品原薬製造を志向したプロセス開発に関する
二面的アプローチ

令和6年1月

神戸大学大学院工学研究科

(氏名) 細谷 昌弘

Kobe University
Doctoral Dissertation

Bilateral Approach for Process Development
toward Manufacturing Drug Substances

January 2024
Department of Chemical Science and Engineering
Graduate School of Engineering

Masahiro HOSOYA

目次

1. 序論.....	9
1.1 化学合成を用いた医薬品製造.....	9
1.2 医薬品原薬の化学合成事例.....	14
1.3 医薬品原薬製造を志向した反応開発.....	17
1.4 医薬品製造に用いられる連続生産技術.....	20
1.5 医薬品原薬製造へのフロー合成技術の適用事例.....	22
1.6 連続生産技術の社会実装に向けた課題.....	25
1.7 研究目的.....	28
1.8 本論の構成.....	29
1.9 参考文献.....	31
2. Taylor vortex flow reactor を用いた液-液 2 相系アルキル化反応の開発と連続晶析との統合	33
2.1 研究背景と目的.....	33
2.1.1 液-液 2 相系アルキル化反応をスケールアップする際の課題点.....	33
2.1.2 液-液 2 相系アルキル化反応に対するフロー合成適用.....	33
2.1.3 Taylor vortex flow reactor の特徴.....	33
2.1.4 本研究の目的.....	35
2.2 結果と考察.....	36
2.2.1 液-液 2 相系アルキル化反応に用いる溶媒の最適化.....	36
2.2.2 スラッグ流を用いたフロー合成条件下における液-液 2 相系アルキル化反応.....	38
2.2.3 Taylor vortex flow reactor を用いた液-液 2 相系アルキル化反応.....	41
2.2.4 Taylor vortex flow reactor を用いた液-液 2 相系アルキル化反応の基質一般性.....	44
2.2.5 スループット向上に向けた反応条件の最適化.....	45
2.2.6 フロー合成条件下での反応条件の最適化.....	47
2.2.7 Taylor vortex flow reactor の傾きが反応転化率に与える影響.....	51
2.2.8 Long-run 検証.....	53
2.2.9 バッチ条件における後処理、晶析検討.....	55
2.2.10 連続晶析の検討.....	57
2.2.11 連続生産に向けた連続操作の統合検証.....	62
2.2.12 スケールアップリアクターによる検証.....	67
2.2.13 結論.....	71
2.3 実験の部.....	72
2.4 参考文献および注釈.....	85
3. ハニカムリアクターを用いたフロー合成条件下における酸素酸化反応の開発	87
3.1 研究背景と目的.....	87
3.1.1 酸化反応の開発と課題点.....	87
3.1.2 爆発リスクを低減するためのフローリアクターの活用.....	87

3.1.3	気-液 2 相系反応へのフロー合成技術の適用.....	87
3.1.4	ハニカムリアクターの活用.....	88
3.1.5	本研究の目的.....	89
3.2	結果と考察.....	90
3.2.1	バッチ条件における反応スクリーニング.....	90
3.2.2	バッチ条件における酸素酸化反応条件の最適化.....	92
3.2.3	反応熱量の評価.....	95
3.2.4	フロー合成条件下における反応速度の評価.....	96
3.2.5	ハニカムリアクターを用いたスループット最大化検討.....	101
3.2.6	ハニカムリアクターを用いた基質一般性検討.....	102
3.2.7	補足実験：Inline IR を用いたハニカムリアクターにおける滞留時間分布の評価.....	104
3.3	結論.....	106
3.4	実験の部.....	107
3.5	参考文献および注釈.....	119
4.	基質に制限されないプロモピリジルチオフェンの位置多様性合成.....	121
4.1	研究背景と目的.....	121
4.1.1	フロー合成の限界.....	121
4.1.2	チオフェンおよびピリジルチオフェンの有用性.....	123
4.1.3	チオフェンの誘導化とハロゲンダンスの活用.....	123
4.1.4	ピリジルチオフェンによる基質制限と誘導化に関する合成戦略.....	123
4.1.5	本研究の目的.....	125
4.2	結果と考察.....	126
4.2.1	ピリジルチオフェンの位置多様性合成に向けた反応条件検討.....	126
4.2.2	他の配向基を有するチオフェンへの展開.....	130
4.2.3	計算化学を用いた脱プロトン化位置の考察.....	132
4.2.4	機能性分子への応用研究.....	133
4.2.5	補足実験：ルイス酸を用いた選択性制御検討.....	134
4.2.6	補足実験：滴下順序、金属アミド塩基および塩化亜鉛ジアミン錯体スクリーニングによる in situ トランスメタル化の検討.....	136
4.3	結論.....	138
4.4	実験の部.....	139
4.5	参考文献および注釈.....	158
5.	総括.....	161
6.	業績リストなど.....	163
6.1	論文リスト.....	163
6.2	本研究に関連する論文リスト.....	163
6.3	学会発表リスト.....	164
6.3.1	国際学会.....	164

6.3.2 国内学会.....	164
7. 謝辞.....	166

略語表

本文中、以下の略語および用語を使用した。

Ac	acetyl
ADDP	1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine
AFR	advanced-flow reactor
API	active pharmaceutical ingredient
aq.	aqueous
Ar	aryl
ATR	attenuated total reflection
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BPR	back pressure regulator
Bu	butyl
c	concentration
°C	degrees Celsius
CADD	computer-aided drug design
calcd.	calculated value
cat.	catalytic amount or catalyst
CFD	computational fluid dynamics
cm ⁻¹	wavenumber(s)
COBR	continuous oscillatory baffled reactor
Conv	conversion
CPME	cyclopentyl methyl ether
CSTR	continuous stirred tank reactor
δ	chemical shift
d	doublet
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DFT	density functional theory
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimethylethylenediamine
DMPU	dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
DPEN	diphenylethylenediamine
DPEphos	bis[2-(diphenylphosphino)phenyl] ether
EI	electron impact ionization
equiv	equivalent(s)

ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
g	gram(s)
G	Gibbs free energy
GMP	good manufacturing practice
h	hour(s)
HIV	human immunodeficiency virus
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use
IR	infrared
<i>J</i>	coupling constant
L	liter(s)
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LiTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
μ	micro
M	mol/L
m	multiplet; milli
<i>m</i>	meta
MAD	methylaluminum bis(4-substituted-2,6-di- <i>tert</i> -4-methylphenoxy)
Me	methyl
MFC	mass flow controller
MIBK	methyl isobutyl ketone
Min	minute(s)
mol	mole(s)
Mp	melting point
MS	mass spectrometry
m/z	mass to charge ratio
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMI	<i>N</i> -methylimidazole
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
nor-AZADO	9-azanoradamantane <i>N</i> -oxyl

<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PFR	plug flow reactor
PGA	pyroglutamic acid
Ph	phenyl
PMB	4-methoxybenzyl
ppm	part(s) per million
Pr	propyl
PROTAC	proteolysis-targeting chimeras
PTZ	phenothiazine
q	quartet
quant.	quantitative yield
R	alkyl
Rf	retention factor (in chromatography)
rpm	rotation per minute
ROR	retinoid-related orphan receptor
rt	room temperature
s	singlet
sat.	saturated
SGLT	sodium-glucose transporter
SM	starting material
SNIPER	specific and nongenetic IAP-dependent protein eraser
t	triplet
<i>t</i>	tertiary
TBAB	tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
Temp	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
TMPDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-1,3-propanediamine
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
T3P	propylphosphonic anhydride
wt%	weight percent
v	volume

1. 序論

1.1 化学合成を用いた医薬品製造

医薬品とは、ヒトの心身の不調を改善するために創出される化学物質である。添加剤などを除いた医薬品の有効成分本体を原薬 (API) と呼ぶ。原薬の供給方法として、化学合成、細胞培養や微生物による産生、動植物などの天然物からの抽出などに大別されるが、本論文では化学合成による供給に着目する^{1,2}。化学合成は、主に低分子医薬品 (一般的に分子量 500 以下) ~ 中分子医薬品 (分子量 500 ~ 2000 程度: ペプチドや核酸など) を安価かつ高品質に供給するために開発されてきた手法である。化学合成により供給される低分子医薬品は、中分子あるいは高分子医薬品と比較して安価に供給できることから、抗体を始めとする高分子医薬品の重要度が増している昨今においても、依然として 50%程度のシェアを占めている^{3,4}。従来の低分子医薬品開発では、主に特定のタンパク質に対するリガンドの構造に基づいて分子設計を行ってきたため、明確なリガンド結合部位を持たないタンパク質を標的とすることは困難であった。しかし、SNIPER⁵、PROTAC 技術⁶など、従来の低分子医薬品では標的と出来なかったタンパク質を特異的に分解する分子設計技術や、タンパク質間相互作用を標的とする高分子医薬品の低分子化技術⁷などが盛んに研究されており、低分子医薬品は今もなお高い重要性を有している。

化学合成により創出される医薬品について、開発の流れを以下に示す (Figure 1-1)。まず、対象とする疾患を選定し、その薬理評価系を確立する。その後、ランダムスクリーニングや CADD などによりある程度の活性を有するリード化合物を得る。リード化合物の構造を起点として、活性の増強・毒性や副作用の軽減・安定性や薬物動態の改善のために、主に化学修飾により構造活性相関が調査され、リード化合物の最適化が行われる。その後、有効性、毒性、物性、薬物動態、市場価値などを総合的に評価し、医薬品候補化合物が選定される。それと同時に、市場への大量かつ安定供給を目的とした製造プロセス開発 (プロセス化学) が展開される。開発されたプロセスを基に製造された医薬品候補化合物は、臨床試験にて有効性・安全性が高次評価され、その妥当性が医薬品規制当局に承認された後に医薬品として上市される。

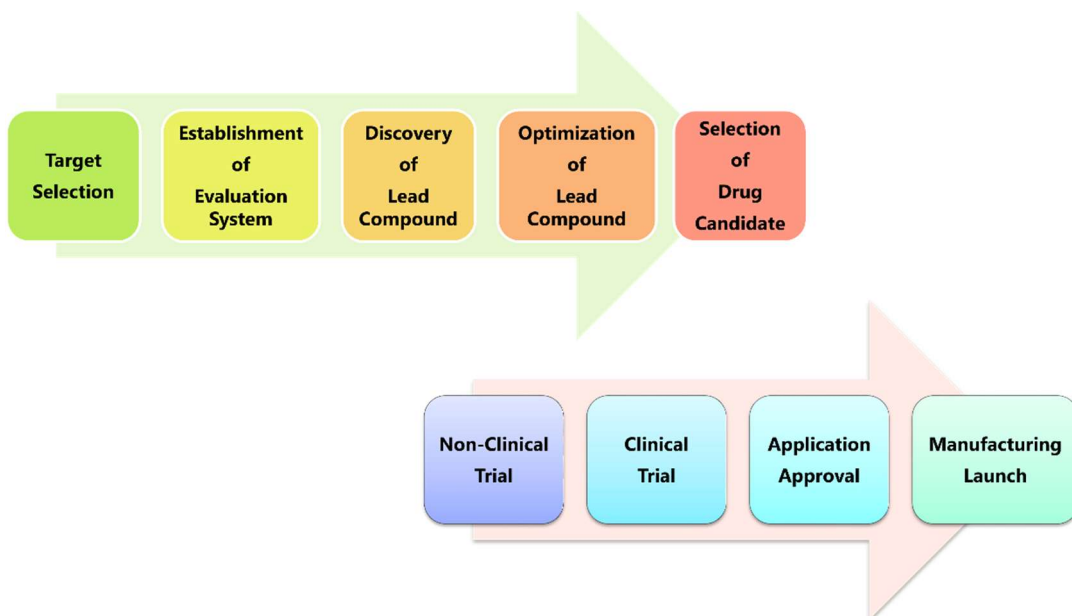


Figure 1-1. Flowchart for the drug development.

本論文では、著者自身が仕事として携わっているプロセス化学に着目する。プロセス化学は有機合成化学を基盤として、化学工学やレギュラトリーサイエンスなどの知識を総動員して初めて遂行できる研究分野であり、実際に医薬品を製品として世に送り出すために非常に重要な役割を担っている^{8,9}。

開発ステージと必要な原薬量の関係について、概要を Figure 1-2 に示す。創薬化学の分野においては、一般的に、医薬品候補化合物の評価および選定を行うために数 g あれば十分である。また、非臨床試験に入る前の予備的な毒性評価において、数 100 g の原薬供給が必要になる場合、大量供給に適していない製造法であっても供給速度を重視してそのまま製造されることも多い。一方、非臨床試験では多い場合 1 kg 以上の原薬が必要となるため、プロセス化学に基づいた大量供給に適した製造法が検討される。

初期の臨床試験においても通常数 kg ~ 数 10 kg 程度の原薬供給が必要になり、最終的には投与量や製造量にもよるが、数 100 kg ~ 数 ton の供給が必要になる。創薬段階では多様な誘導体を得るために設計された合成経路であることが多く、必ずしも大量供給に適しているとは限らない。そのため、製造プロセス開発では主に以下の指標に基づいて、大量供給に適した製造法であるかを評価する。

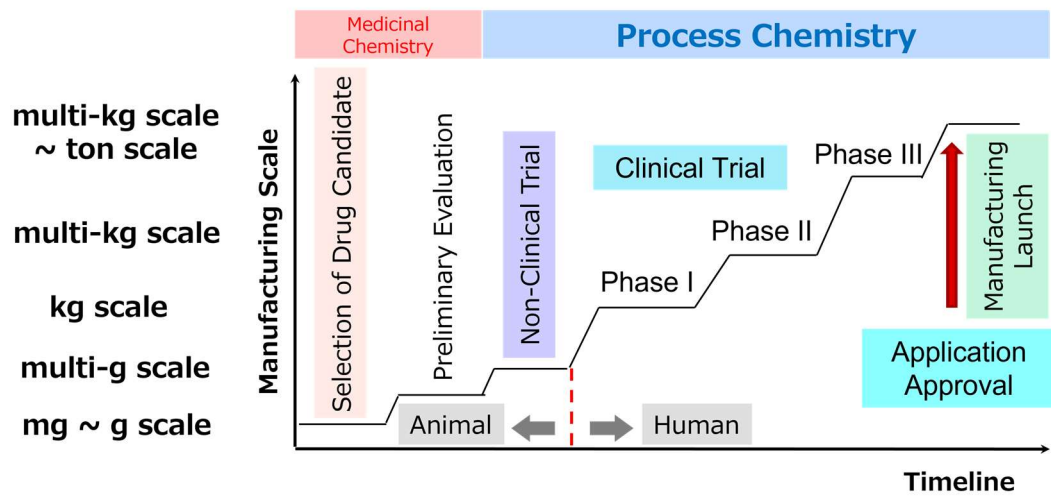


Figure 1-2. Supply of a drug substance according to the development stage.

- 合成経路
 - 基本的にアカデミアにおける全合成研究と同様に、短く収束的な合成経路が望ましい。しかし、操作の堅牢性という観点から原則カラムクロマトグラフィーによる精製を行わずに単離精製する必要があり、結晶性の中間体が多いかどうかも合成経路選定の指標となる。また、選定した合成経路の原料となる化合物が安価で入手性が高いかどうかも考慮される。さらには作業保護の観点から、爆発性や発火性など危険性が高い反応についてのリスク評価も十分行う必要がある。
- 操作の堅牢性
 - 操作が煩雑である反応やスケールアップ時の再現性に乏しい反応は、安定供給の観点から避けるべきである。現場で製造するのは作業員であり、高い有機合成の操作技術を要求するような反応は安定供給を考える際にリスクとなる。アカデミアでは、自身の研究室で開発した新規反応を全合成経路に組み込んで鍵反応とすることも多いが、基質一般性に対する知見の少ない新規反応を原薬の合成経路に組み込む場合は、再現性の徹底した確認がより重要となる。
- 収率
 - 原料から原薬を得るまでの総収率は製造コストに直接影響を与えるため、アカデミアにおける全合成研究と同様に、収率は極力上げることが望ましい。ただし、除去しにくい副生成物が生じる場合には、収率が低くても高純度の原薬を合成できる方法を採用する場合もある。
- 品質
 - 医薬品の品質管理に関する統一的な基準を示す ICH Q3A¹⁰ において、報告の必要な不純物の閾値は 0.05% (1 日最大投与量 2 g/day 以下の場合) である。したがって、実際には原薬中の不純物は 0.01% の精度で制御することが要求されるため、品質制御のための高度な有機合成力が要求される。
- 原価率
 - 製薬企業としての活動を継続的に行うためには、一定の利益を確保し、次の開発に投資していく必要がある。したがって、(売上原価) / (製品の売上高) の割合を極力下げることが求められ、安価な原料の選定や簡潔かつ収束的な合成経路の選定、収率の改善などプロセス化学が貢献できる要素は非常に多い。
- 原料・反応剤の安定性・安全性
 - 原料、反応剤を選定する場合、安価で入手性が高いのはもちろんのこと、長期保管できる安定性を有するか、腐食性・発火性・爆発性がないかなども考慮する。
- 遺伝毒性物質および法規制物質
 - 使用する原料、反応剤および生成物について、遺伝毒性物質やその他法規制物質に該当する場合、通常の不純物よりも高い管理基準の設定が要求されることも多く、事前にそのリスクを評価する必要がある。

上記指標に基づいて合成経路を絞り込んだ後に、各反応の操作性や品質プロファイルに注視しながら詳細な製造法設定を行う。

医薬品原薬製造における代表的な製造操作手順を以下に示す (Figure 1-3)。一般的には有機合成化学的な手法を用いて、反応、後処理、晶析により中間体を固体として取り出す。それを 1 工程として、多段階の工程を経て最終的に医薬品原薬が得られる。

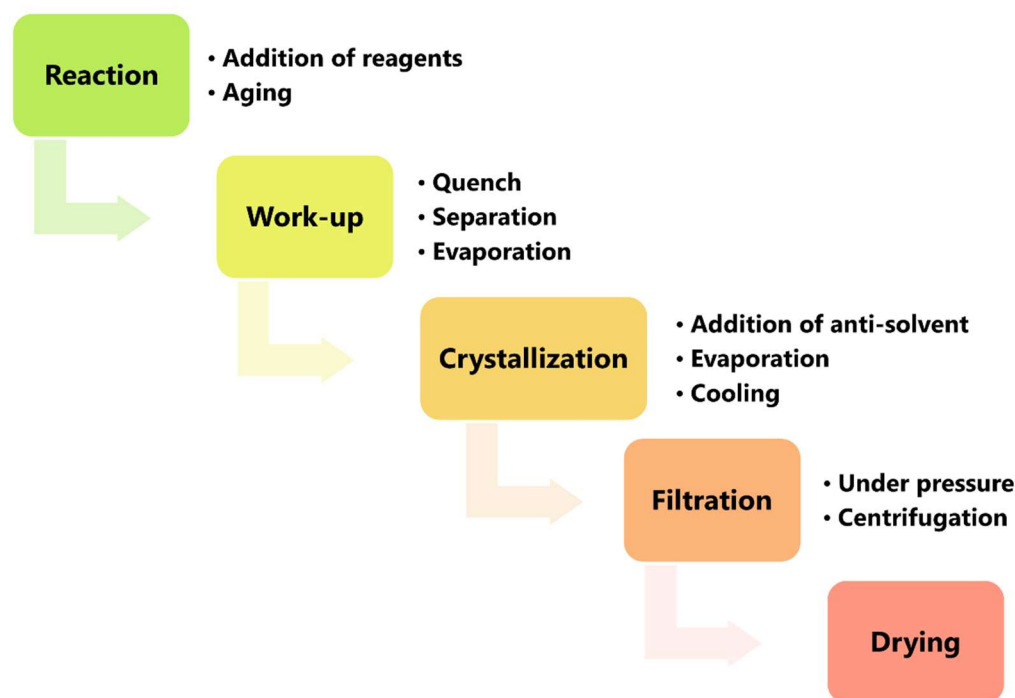


Figure 1-3. General procedures for manufacturing drug substances.

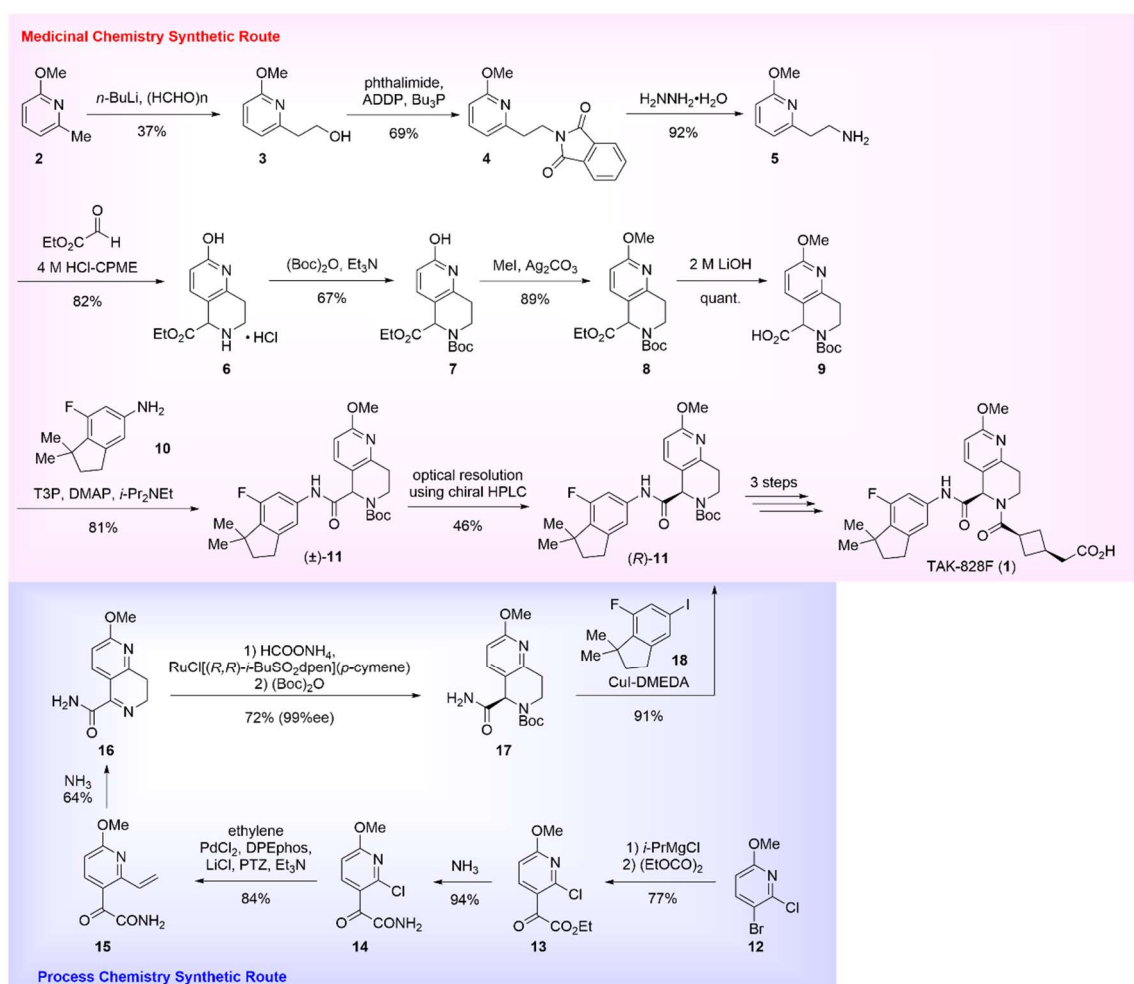
得られた原薬は、医薬品の用途に合わせて適切な剤形が選定され、製剤化を経て医薬品となる。中分子医薬品および高分子医薬品は、薬物動態の観点から経口投与が困難であるため、注射剤として開発される例が多く、投与の利便性が低下するという根本的な課題がある。一方、低分子医薬品は経口投与が比較的容易であり、主に錠剤やカプセル剤として開発されている。

主要な製造工程はすべて GMP によって管理され、原則としてすべての操作手順が文書によって規定される。その文書に基づき、常に一定の品質で医薬品原薬を安定的に供給することが求められる。その管理体系の妥当性が医薬品規制当局に認められると、初めて医薬品原薬の製造法として承認され、製品として市場に供給できる。この段階までがプロセス化学者に求められる主な役割であり、製薬企業の研究活動の中でも比較的製品に近い場所で、有機合成化学の知識、技術を活かしながら仕事ができる。

1.2 医薬品原薬の化学合成事例

実際の医薬品原薬の製造プロセス開発事例について、アカデミアにおける類似点および相違点を交えながら紹介する。

1つ目の例は、レチノイド関連オーファン受容体 (ROR γ t) 逆作動薬として武田薬品工業にて開発された TAK-828F (**1**) の製造プロセス開発事例である¹¹。創薬段階の合成経路において、テトラヒドロナフチリジン骨格の構築のために Pictet-Spengler 反応を用いており、ラセミ体をキラル HPLC により光学分割する手法が取られていた。本反応を不斉反応とする難易度は高く、また脱メチル化の抑制が困難であり、再メチル化が不可避であったことから、抜本的な合成経路を検討することとなった (Scheme 1-1)。

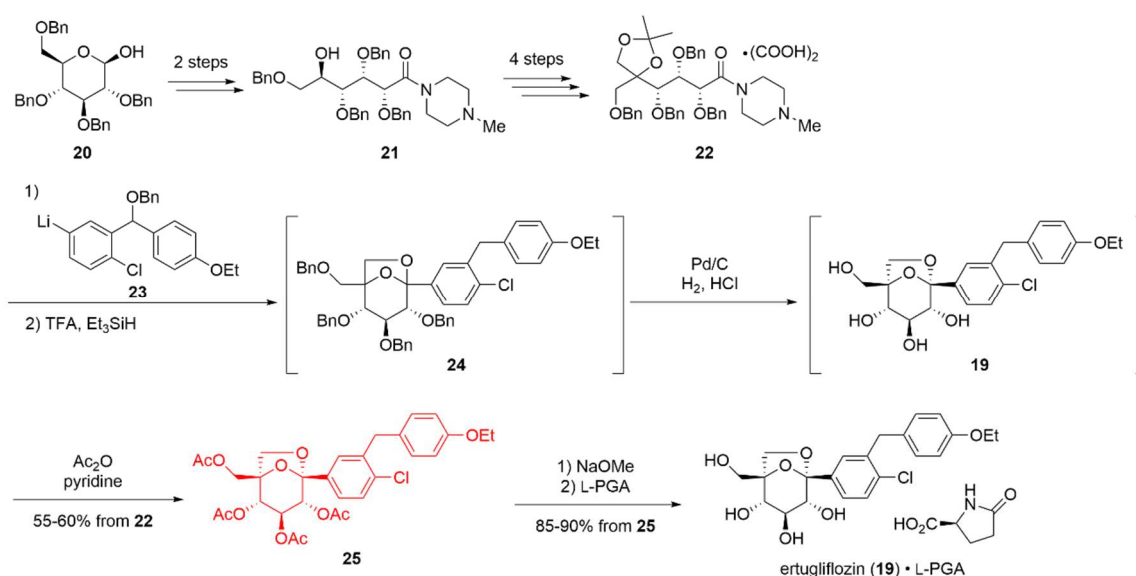


Scheme 1-1. Synthetic route to TAK-828F.

鍵となるのは、ジヒドロナフチリジン骨格の構築とそれに続く不斉還元である (**15** → **16** → **17**)。本手法の開発により、キラル HPLC による光学分割を回避するとともに、工程数の短縮および原子効率の向上に成功した。高選択的な合成手法の開発により合成経路を短縮および効率

化する検討は、アカデミアの全合成研究と共通している。さらに、ADDP やヒドラジンなどの危険性の高い反応剤や炭酸銀や T3P などの高価な反応剤の回避に成功し、原料や反応剤のコスト低減も達成している。

2 つ目の例として、Pfizer 社が開発した SGLT2 阻害薬であるエルツグリフロジンの製造プロセス開発事例を示す¹²。糖鎖部位の効率的構築が最大の課題であり、さまざまな原料から出発する合成経路を検討した結果、最終的にはグルコースを一度開環した後に、ヒドロキシメチル基を導入する経路を採用している。最も特徴的なのは、目的物まで一旦誘導した後に、品質制御のために一度アセチル化し結晶性中間体を得ている部分である (Scheme 1-2)。結晶性中間体が少なく、複数の反応を連続化している部分が多く見られ、原薬に誘導する工程でも 3 反応を連続化している。本工程は、非単離中間体 **24** における立体選択性の制御は困難であったものの、続く脱ベンジル化工程において酸を添加し、目的とする立体異性体に収束させることに成功している。しかし、3 反応を連続化した後に得た原薬中の不純物除去が困難であったことから、やむを得ず保護基の脱着という 2 工程をあえて増やし、結晶性中間体として **25** を得ている。

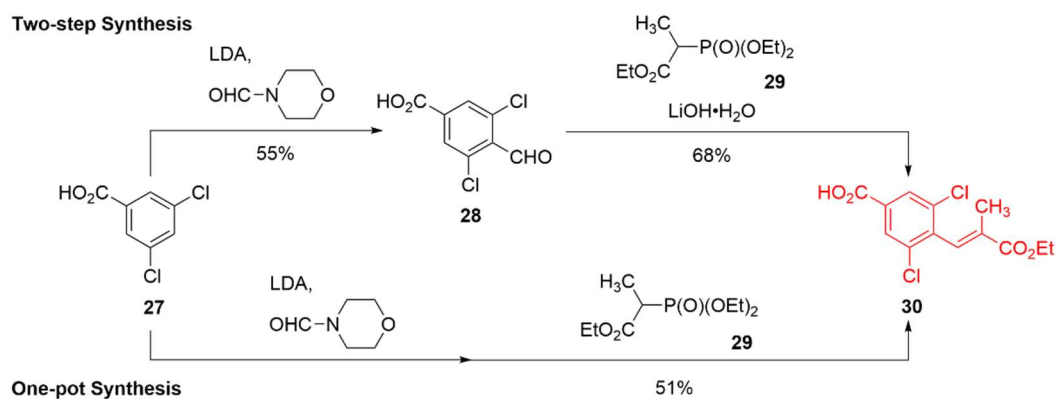


Scheme 1-2. Synthetic route to ertugliflozin.

1.1 で述べたように、医薬品原薬の製造では原則としてカラムクロマトグラフィーによる精製を回避する必要があるため、どのような戦略にしたがって品質を制御するかが原薬の品質保証を行う上で非常に重要である。そのため、1 つ目の事例と異なり、製造プロセス開発では合成経路を可能な限り短くすることが常に最善策とは限らない。

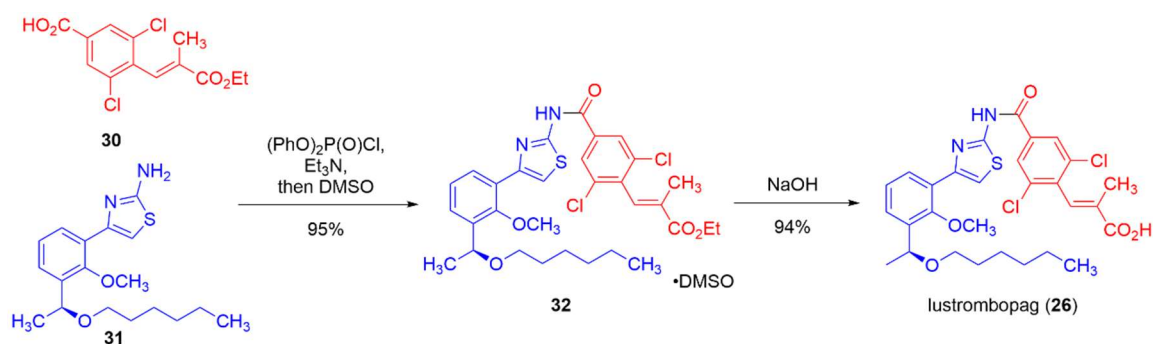
最後の例として、血小板産生促進剤として塩野義製薬にて開発されたルストロンボパグの原薬製造法の開発について紹介する¹³。ルストロンボパグは複数の合成工程を経てアミノチアゾール誘導体 **31** および安息香酸誘導体 **30** が合成され、それらのセグメントをカップリングさせて最終中間体 **32** を合成する。その後、加水分解工程を経てルストロンボパグ原薬を得ている (Scheme 1-3 and 1-4)。安息香酸誘導体 **30** を合成する過程において、ホルミル化に続く Horner–Wadsworth–Emmons 反応が別々に行われているため、不安定なアルデヒドを単離しているとい

う課題があった。また Horner–Wadsworth–Emmons 反応で使用する水酸化リチウム中の水分により、安息香酸誘導体 **30** が一部加水分解されることも課題であった。そこでワンポット化検討が行われ、LDA を両反応に対する共通の塩基として用いて反応の連続化を達成し、堅牢性の高い安息香酸誘導体 **30** の合成手法を確立した (Scheme 1-3)¹⁴。



Scheme 1-3. Synthetic route to the synthetic intermediate of lustrombopag.

一方、最終中間体 **32** は結晶化せず、非単離のまま加水分解により原薬を得ていたため、それに伴う不純物管理が複雑化していることが課題であった。そこで、最終中間体としてカップリング体を結晶として単離するために、結晶化の検討が行われた。最終的に、合成中間体 **32** を DMSO 付加物として単離することに成功した (Scheme 1-4)¹³。これにより、加水分解反応の前に単離可能な合成中間体を設定でき、高度な品質管理が可能となった。本製造プロセス開発においては、上流の工程においては反応を連続化して合成経路の効率化を図る一方で、原薬工程に近いポイントでは品質コントロールを重視した戦略を取っている。製造工程の段階や特性に応じて、最適な製造法を選択していくことが重要である。



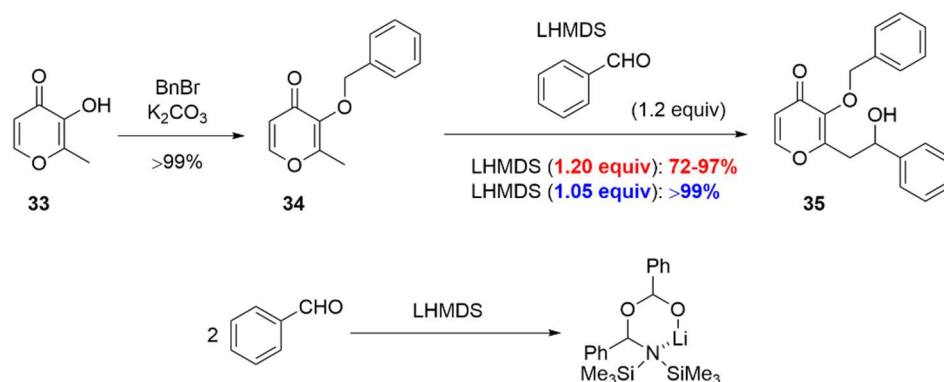
Scheme 1-4. Synthetic route to lustrombopag.

1.3 医薬品原薬製造を志向した反応開発

前項では、製造プロセス開発における合成経路の設計について、事例を踏まえて解説した。本項では、製造プロセス開発における各反応を最適化の際の考え方について述べる。

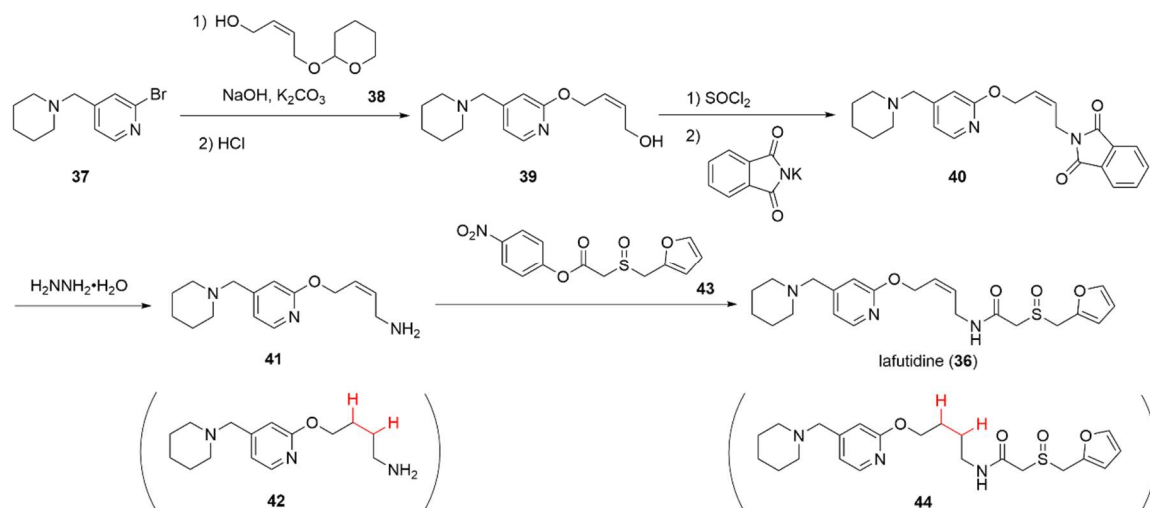
1.1 で述べたように、製造プロセス開発における反応条件の最適化においても、高品質、高収率が重視されるのは共通であるが、堅牢性が高い、安全性が高い、環境負荷が低い、低コスト、反応剤の入手性が高いなども同程度に重視される。とくに堅牢性について、毎回誰が行っても同等の品質および収率で目的物が得られるという高い再現性が追求される。そのため、あらゆるパラメータの変動に関する品質・収率への影響が綿密に調査され、医薬品原薬の製造法に耐え得る高い堅牢性が担保されている。

1つ目の具体例として、塩野義製薬にて行われた HIV インテグラーゼ阻害剤の鍵中間体 **35** を合成するためのアルドール反応の条件最適化について紹介する (Scheme 1-5)¹⁵。LHMDS を用いたアルドール反応において、単純な操作にも関わらず 100 kg スケールの製造において収率が 72–97% と一定せず、それに対応して原料 **34** の残存量が変動するという課題があった。LHMDS は 1.2 当量と過剰量使用しているため、反応剤の失活が原因でないと推測された。この原因を究明するために ReactIR を用いて反応液を解析したところ、過剰の LHMDS とベンズアルデヒドが反応して 1:2 の複合体を形成していることが明らかとなった。その結果、ベンズアルデヒドが消費されるため、**34** の脱プロトン化体が未反応のまま残存し、後処理により化合物 **34** が回収されたと考えた。実際の操作では脱プロトン化の後にベンズアルデヒドを滴下しているが、製造スケールの違いにより攪拌状態が異なり、本複合体の生成量が変動していると推測された。この考察にもとづいて、LHMDS を小過剰 (1.05 当量) 用いたところ、ほぼ定量的に目的物 **35** が得られ、キログラムスケールの製造においても再現性良く反応を実施できた。通常、反応条件を最適化する際は、原料の残存が認められる場合は反応剤の当量を増やすが、本例では徹底したプロセス理解に基づいた逆のアプローチにより、反応条件の最適化に成功した事例である。アカデミアにおける反応開発では、今まで例がなかった新しい反応を開発するか、既存の反応の課題を克服できる反応を主に開発するが、製造プロセス開発では既存の反応を徹底的に最適化するアプローチも重要な役割を担う。



Scheme 1-5. Synthetic route to key synthetic intermediate for HIV integrase inhibitors.

2つ目の具体例として、Sun らによる H₂ ブロッカーであるラフチジンの製造プロセス開発における反応開発事例について紹介する (Scheme 1-6)¹⁶。最終工程のカップリング前駆体としてアミン **41** を合成する際に、Gabriel アミン合成を用いている。その際に基質に存在するオレフィン部位がヒドラジンにより還元され、ラフチジン原薬 **36** 中に分離不可能な不純物としてジヒドロ体 **44** が混入する点が課題であった。

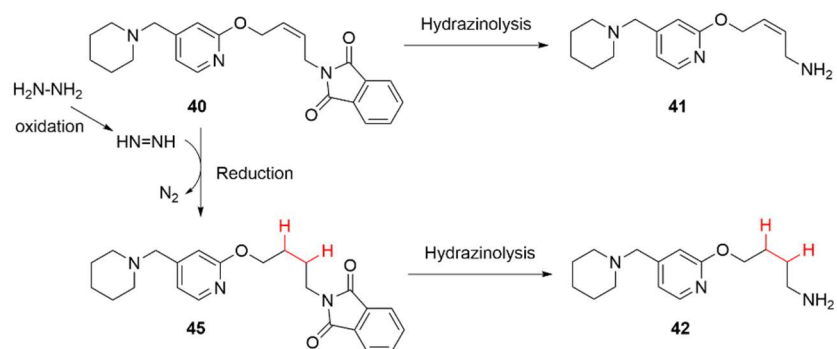


Scheme 1-6. Synthetic route to lafutidine.

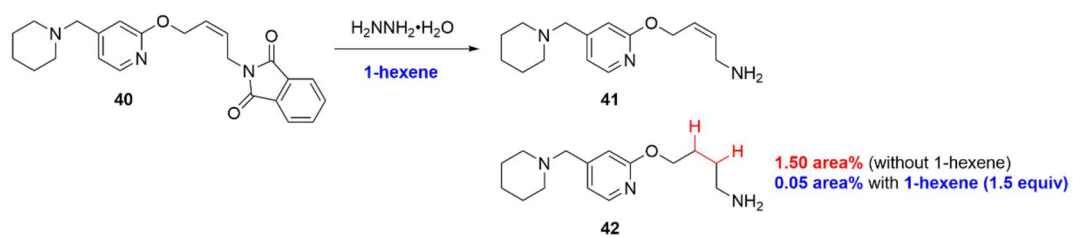
反応挙動を精査した結果、ヒドラジンの酸化により一部生成したジイミドがオレフィンを還元していると推測された。量子化学計算の結果に基づく、望まない還元反応はフタルイミドの分解よりも速く進行することが示唆されたため (Scheme 1-7)、基質よりも還元されやすい物質を犠牲基質としてあらかじめ共存させておき、原料および目的物を還元から保護して、望まないジヒドロ体 **42** の生成を抑制するアプローチが取られている。検討の結果、1-hexene を 1.5 equiv 添加するとジヒドロ体 **42** の生成量を 1.50% から 0.05% まで抑制できている。この事例では、反応温度や時間など操作パラメータの最適化によるアプローチではなく、化学的な考察により副生成物の量を抑制するアプローチを採用した結果、堅牢な反応条件の確立に成功した。

従来の条件でもジヒドロ体 **42** は 1.5% であるため、一般的に考えると目的物の純度自体は決して低くはない。しかし 1.1 で述べたように、医薬品原薬中において不純物の報告の必要な閾値は 0.05% (1 日最大投与量 2 g/day 以下の場合) であるため、それを基準に考えると非常に大きな値である。また、0.15% 以上 (1 日最大投与量 2 g/day 以下の場合) 含まれる際は、別途毒性試験が必要となるため、医薬品を開発する上で大きな問題となり得る。したがって、製造プロセス開発において反応条件を検討する場合は、0.01% の精度で不純物の挙動を精査する必要がある。

Reaction pathway for generation of byproduct 42



Suppression of the formation of byproduct 42 by adding 1-hexene



Scheme 1-7. Reaction pathway for the generation of hydrogenated byproduct.

1.4 医薬品製造に用いられる連続生産技術

近年、少量多品種の原薬を無駄なくかつタイムリーに供給することが求められている。従来のバッチ製造においては、1ロットの製造量は原則固定されており、1ロットの製造を変更する際には医薬品規制当局へ申請が必要になる。そのため、社会の医薬品需要に合わせて柔軟に供給量を調整することが困難となり、供給不足による品薄あるいは供給過多による在庫の増加が起きやすい。また、在庫の増加は有効期限切れによる廃棄にもつながり得る。

以上の背景から、より柔軟に製造量を調整できる可能性を有する連続生産技術が注目されるようになってきた^{17,18}。連続生産技術をGMP下での製造に適用するために、堅牢な反応開発・製造技術が盛んに研究され始めている。特に、反応部分の連続生産技術を連続フロー合成（単にフロー合成）、晶析部分の連続生産技術を連続晶析と呼んでいる。

一般的なバッチ合成と比較して、フロー合成には以下のような化学的な利点があると考えられている^{19,20}。

- 高速混合
 - 狭いマイクロスケールのミキサー内で2液を混合するため、バッチ合成よりも高い混合効率を実現できる。そのため、フラッシュケミストリーに代表されるような、バッチ合成では制御困難な混合律速の反応を制御する、あるいは混合操作を一気に完了させたい場合に有効である。
- 高い熱交換効率
 - バッチ合成と比較してリアクターの比表面積が増加するため、効率的な冷却および加熱が可能になる。バッチ合成ではスケールアップに伴い冷却、加熱時間が増大するため、その操作時間の変動を抑制するのに有効である。
- 滞留時間の精密制御
 - 流量とフローリアクターの容量を調整すれば、秒単位での滞留時間の管理が可能になる。したがって、バッチ合成において困難である、精密な反応時間の管理が可能になる。
- 製造設備のコンパクト化
 - 大量の原料を一括で仕込むバッチ合成に対して、フロー合成は原料を連続的に送液して順次反応を行うため、大規模な反応装置を必要としない。数kgならばラボ実験設備程度の規模で十分対応可能であり、装置稼働のための光熱費を抑制し、製造装置の運転コストを抑制できる。
- 完全閉鎖系での反応剤の取り扱い
 - フロー合成において、原料の仕込みから反応および反応停止までを完全な閉鎖系で実施可能となるため、爆発性の高いアジド中間体などを系中で発生させ、即座に反応させるなどの取り扱いが可能になる。また、腐食性や催涙性などを有する有害性の高い物質の取り扱いも容易になる。

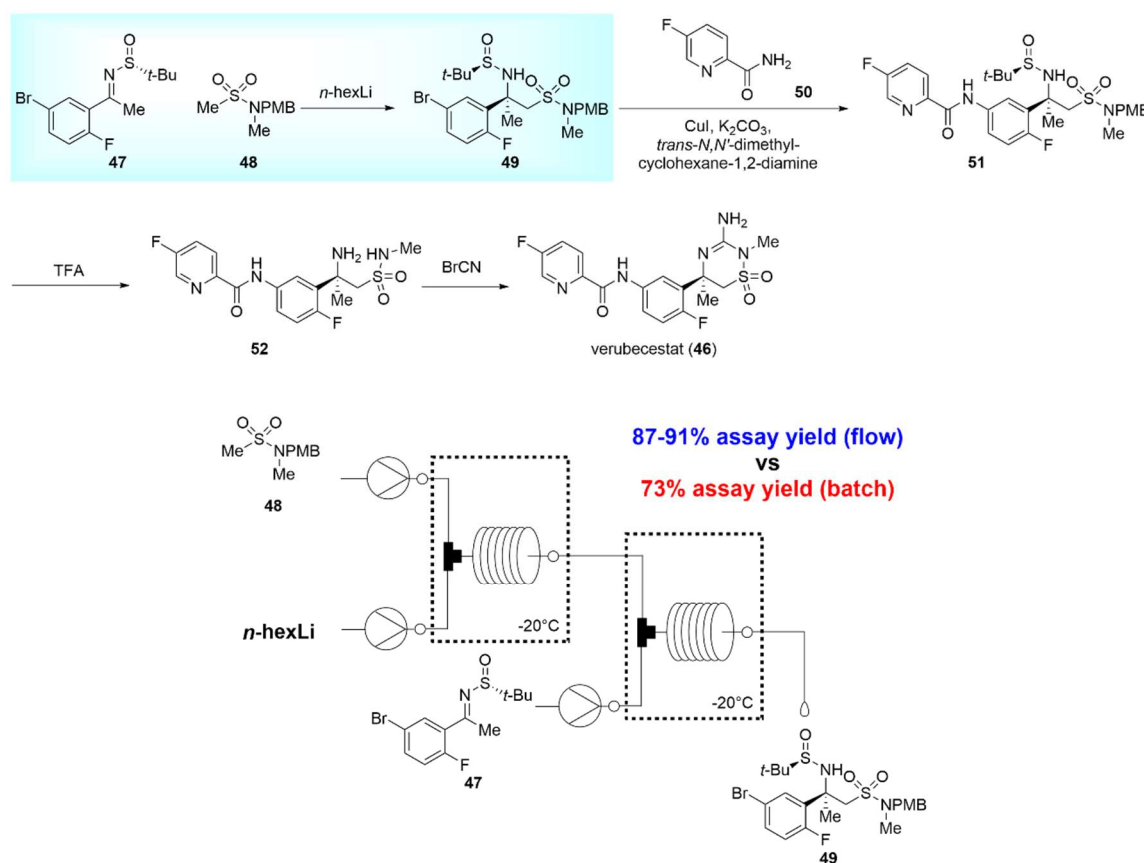
連続晶析には、上記利点に加えて以下のような特性を有する^{21,22}。

- 迅速な晶析
コンパクトな設備の中で、バッチ合成と比較して高い剪断力を与えることが可能となるため、結晶化するまでの時間の短縮、結晶化の成長速度の加速などが期待される。
- 結晶形および粒度分布の制御
コンパクトな設備の中で均一に結晶を形成・成長させることができ、かつ滞留時間の精密制御が可能であるため、結晶形や粒度分布の制御が容易になることが期待される。

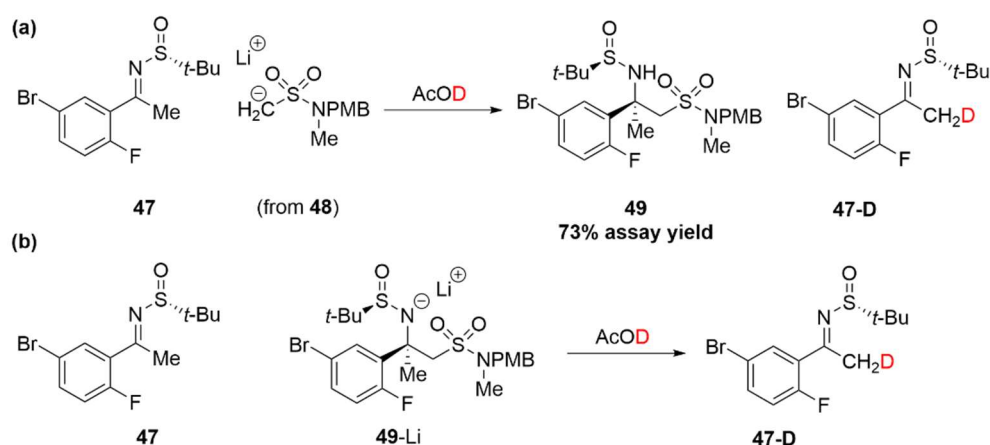
上記のように、フロー合成技術の活用は収率や品質面で利点があるだけでなく、コスト面や操作面での利点もある。したがって、従来のバッチ製造における問題の解決法を提示できると考えられる。

1.5 医薬品原薬製造へのフロー合成技術の適用事例

フロー合成技術を医薬品原薬製造に適用する試みは各社で精力的に行われており、1.3 で述べたようなバッチ合成における反応開発では実現困難な操作を達成した具体例について紹介する。Merck 社では Ellman イミン **47** を基質として Mannich 反応を行う工程において、収率改善のためにフロー合成を適用している (Scheme 1-8)²³。本反応はイミン **47** への付加と脱プロトン化が競合するため、目的とする付加反応が完全に進行せず、収率が上がらないと考えられていた (Scheme 1-9a)。本来、フロー合成は、温度や滞留時間などの操作パラメータを精密に制御する、あるいは狭い空間を反応場として混合効率を向上させる技術であり、反応速度定数などの熱力学的なパラメータを動かせるわけではない点を常に意識しておく必要がある。それを念頭に考えると、本事例においてフロー合成を適用しても、競合反応を抑制することは困難である。しかし、反応メカニズムを再度考察したところ、実際は生成した目的物 **49** のリチウム塩も原料のイミン **47** を脱プロトン化していることが明らかとなった (Scheme 1-9b)。すなわち、原料 **47** の残存に対して、競合反応だけが原因ではなく、目的物 **49** と原料 **47** による過剰反応も原因の一つである。したがって、この場合は高速混合可能なフロー合成が効果的に働く事例となり、実際に 15%程度の収率改善を達成している。フロー合成の特性を正しく理解した上で、反応メカニズムを基に副反応が進行する原因を考察し、フロー合成が有効か否かを判断できた事例である。



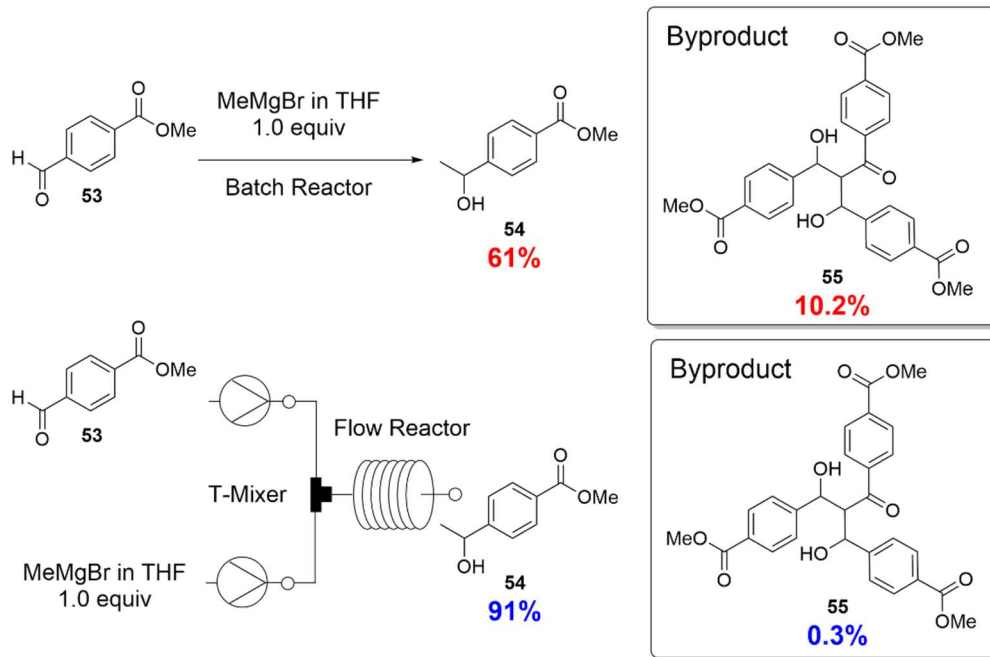
Scheme 1-8. Synthetic route to verubecestat using batch or flow synthesis.



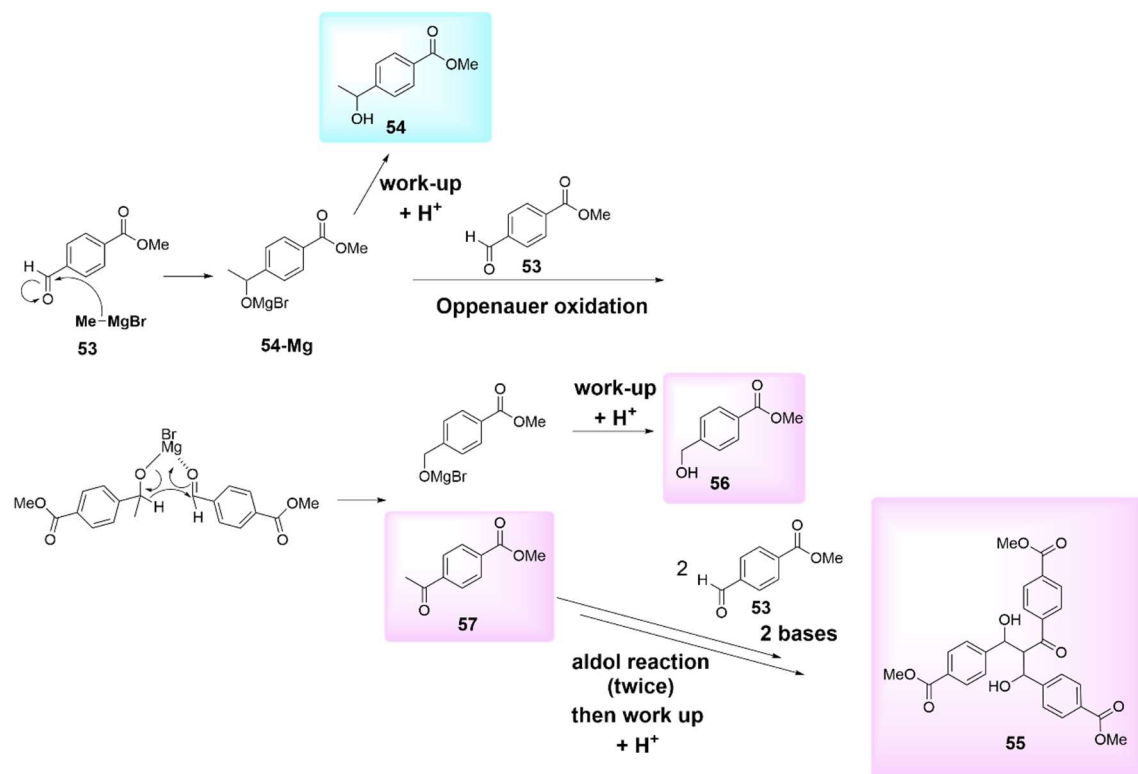
Scheme 1-9. Mechanism for the recovery of the starting sulfinylimine.

続いて、著者らの行った Grignard 反応へのフロー合成技術事例について述べる²⁴。芳香族アルデヒドへの Grignard 反応を検討した際、バッチ合成において特徴的な三量体副生成物 **55** が生成することを見出した (Scheme 1-10)。本反応のメカニズム解析により、Grignard 試薬の滴下中に目的物 **54** に対応するマグネシウム塩と原料 **53** が反応し本副生成物が生成することを明らかにした (Scheme 1-11)。そこで、高速混合を可能にするフロー合成を本反応に適用し、目的物 **54** のマグネシウム塩と原料 **53** が共存する時間を 2 s まで短くした結果、三量体副生成物を 10.2% から 0.3% へ劇的に抑制することに成功した。本研究を通じて、温和な条件かつ高収率で目的物 **54** を得る製造プロセスを確立した。また、本反応は大きな発熱を伴うため、高い熱交換効率により素早く除熱できることも本反応にフロー合成を適用する利点の 1 つであると言える²⁵。

バッチ合成では、スケールアップに従い滴下時間や加熱冷却時間などあらゆる操作時間が延びることが不可避であり、操作時間の延長リスクを勘案して各段階で十分な安定性を確保することが必須とされてきた。しかし上記 2 例が示すように、フロー合成は高速混合や急冷、急加熱というバッチ合成では不可能な操作を可能にする技術であり、これまでの製造プロセス開発の常識を覆す可能性を秘めている。



Scheme 1-10. Grignard reaction under continuous flow conditions.



Scheme 1-11. Plausible mechanism for the generation of a trimerized byproduct.

1.6 連続生産技術の社会実装に向けた課題

医薬品製造における連続生産技術は、製剤化工程において先行して適用され始めている。製剤化工程は、ある程度標準化された操作（混合・造粒・打錠など：固形製剤の場合）の組み合わせから成り立っているため、各操作に適した連続生産装置の開発は比較的容易であることが連続生産技術を適用しやすい一因であると考えられる。一方、多種多様な化学反応を駆使する医薬品原薬の製造に関しては、各操作を標準化することが難しく、均一系溶液以外の反応性状や後処理操作に対応できる汎用的な装置開発が進んでいないのが現状である²⁶⁻²⁸。また、GMP下で医薬品原薬を製造する際に、法規制が十分に整備されていないことも医薬品製造への連続生産技術の普及を阻害する一因ともなっている。

医薬品原薬製造の連続生産について、メガファーマを中心に各操作に適した連続生産装置の設計が行われており、連続生産技術の社会実装に向けて取り組んでいる (Figure 1-4)²⁹。こういった取り組みは設備導入コストが莫大に掛かるため、豊富な資金力を有していない企業が単独で実行することは難しい。そこで日本においては、複数の企業が協力して汎用的な連続生産設備を開発し、導入リスクを緩和しようという試みがある。ifactory[®]に代表されるように、医薬品原薬製造に関する各操作に適した汎用的な製造設備の開発を通じて、設備の過度な個別化および複雑化を防ぎ、連続生産設備を標準化することを目標に取り組んでいる³⁰。法規制の整備に関しても、主に製剤化を意図した ICH Q11 に加えて、医薬品原薬の連続生産を志向したガイドライン ICH Q13 の整備が進んでいる³¹。その中で重要な概念の1つが、**Steady State** である。本概念は、いかに連続生産を管理された状態に保ち、安定した医薬品原薬の連続生産を可能にするかということに対して、基本的な指針を与えるものである。より具体的には、定常状態に達するまでの装置の立ち上げ、定常状態の保持、製造終了後の運転停止に至るまでの動的な状態を連続的に管理することの重要性が明記されている。したがって、ラボ実験の段階から定常状態に達するまでの動的な挙動を把握することが重要となってくる。

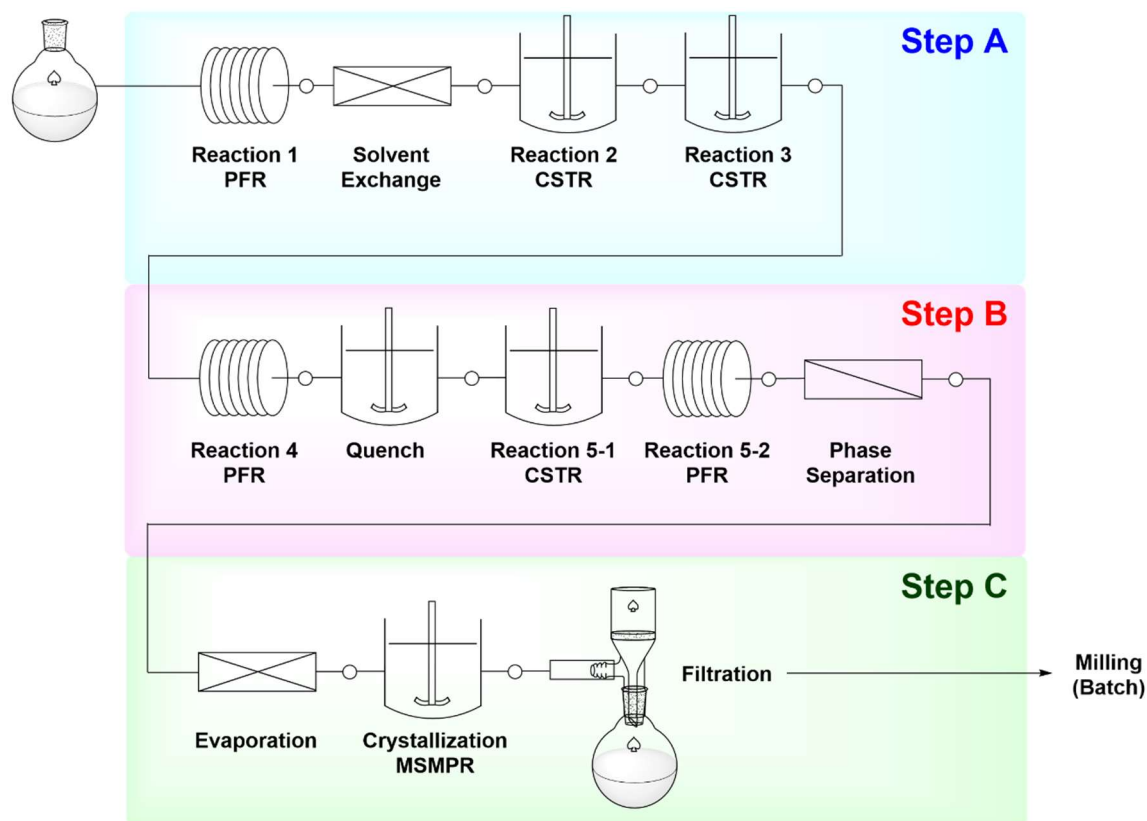


Figure 1-4. Integrated continuous manufacturing equipment.

化学的な視点から連続生産技術の課題について考察する。医薬品原薬製造について最も代表的なものは、1.5 に示したように、均一系溶液の反応にフロー合成技術を適用させることである (Figure 1-5)。これは汎用的なチューブリアクターを適用できるためであり、医薬品原薬の連続生産技術のなかでも最も取り扱いやすい反応系である。したがって、フロー合成を適用するために、条件検討により不均一な反応系を均一系溶液反応に変換することがしばしば求められる³²。

この戦略は実用的な手段である一方、基質や反応剤、生成物の溶解度を考慮するとすべての反応系を均一系溶液反応に変換することは困難であり、この変換により合成化学的に最適な反応条件から乖離することも考えられる。実際に、著者が今までに関わってきた医薬品原薬の開発プロジェクトにおいて、均一系溶液の反応は全体の 50%弱にすぎず、残りは不均一な反応系である (Figure 1-6)。したがって、より広範な反応にフロー合成技術を適用するためには、個々の反応の性状はそのままに最適な連続生産技術を選定することが重要である。

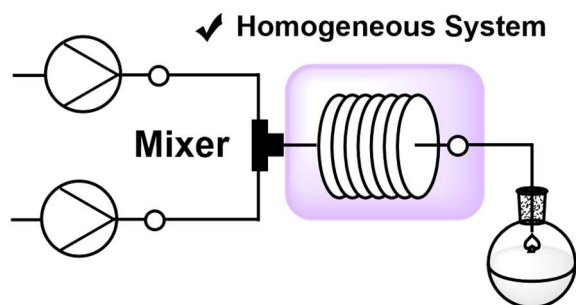


Figure 1-5. Conventional strategy for application of continuous manufacturing.

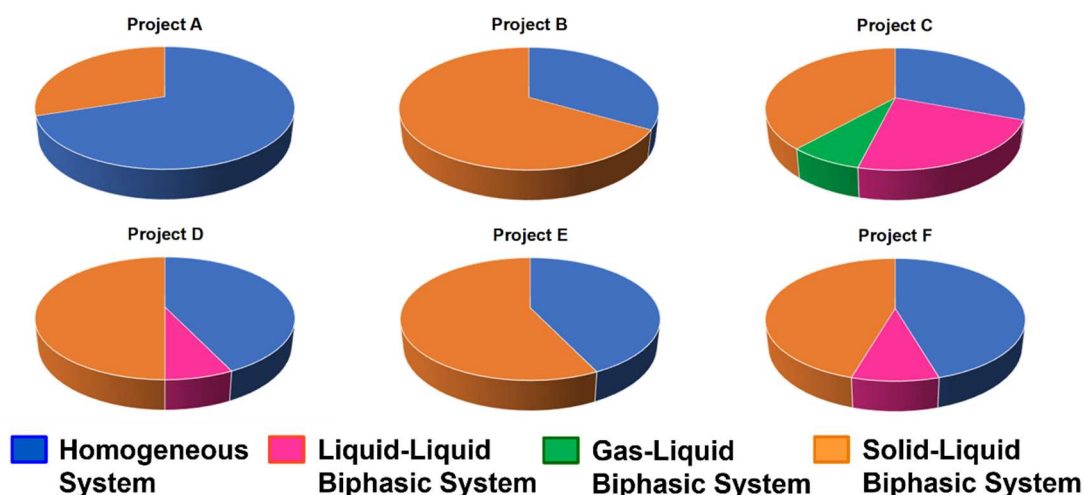


Figure 1-6. Data of reaction description in selected six projects.

また、フロー合成技術の原理上、反応速度定数そのものを変えることはできない。そのため、滞留時間の精密制御により過剰反応を抑制するといったことには有効であるが、競争反応を抑制するあるいは反応の選択性を逆転するといったアプローチに対しては有効でない。したがって、従来のバッチ合成を用いた反応開発は依然として重要な役割を担っており、相補的に使用していく必要がある (Figure 1-7)。

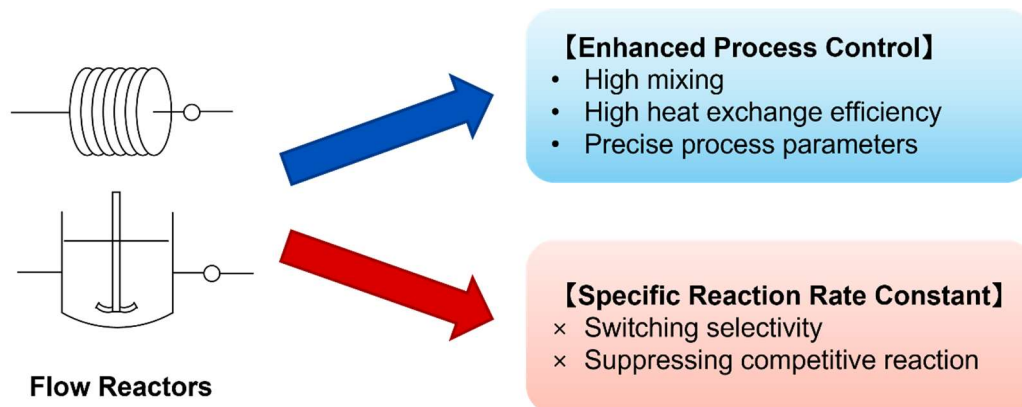


Figure 1-7. Limitation for application of continuous flow synthesis.

1.7 研究目的

1.4 および 1.5 で示したように、連続生産技術はより精緻な製造プロセス開発を可能にし、より効率的に医薬品を社会に供給できる可能性を有している。一方、1.6 に示したように、医薬品原薬製造に連続生産技術を適用する際には、いくつかの課題点を有する。著者は本論文において、従来のバッチ合成を用いた反応開発による化学的なアプローチと連続生産技術を用いた装置的なアプローチの二面的なアプローチを駆使した製造プロセス開発に関して論ずる (Figure 1-8)。本研究を通じて、1.1 から 1.3 において示したような化学合成を用いた医薬品原薬の製造プロセス開発の精度をさらに向上させ、理想的な医薬品原薬製造法の構築の一助とすることを本研究の目的とする。

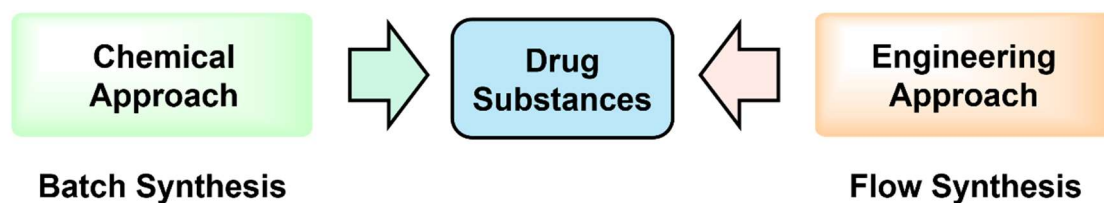


Figure 1-8. Bilateral approach for process development toward manufacturing drug substances.

1.8 本論の構成

本論文の構成について述べる。

第1章では、医薬品原薬製造に求められる要件および連続生産技術の現状について実例を交えながら解説した。これを基に、医薬品原薬製造に関する現状の課題を提示し、本論文の目的について述べた。

第2章では、フロー合成を不均一な反応系に適用した研究として、液-液2相系アルキル化反応の開発について述べる。従来の技術の限界を示しながら、それを克服するための新規技術の提案と検証を行った。

なお、第2章は主に以下の論文から構成される。

- *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418.
Development of a Liquid-Liquid Biphasic Reaction Using a Taylor Vortex Flow Reactor
Masahiro Hosoya*, Atsushi Manaka, Shogo Nishijima, and Naoki Tsuno
<https://doi.org/10.1002/ajoc.202100166>
- *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544.
Integration of Liquid-Liquid Biphasic Flow Alkylation and Continuous Crystallization Using Taylor Vortex Flow Reactors
Masahiro Hosoya*, Masashi Tanaka, Atsushi Manaka, Shogo Nishijima, and Naoki Tsuno
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00088>

第3章では、フロー合成を不均一な反応系に適用した研究として、気-液2相系の酸素酸化反応の開発について述べる。バッチ合成においては爆発性のリスクがある酸素酸化反応について、フロー合成技術を適用することによりそのリスクを低減させながら、製造適用が期待できる新規技術の提案と検証を行った。

なお、第3章は主に以下の論文から構成される。

- *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.
Honeycomb reactor: a promising device for streamlining aerobic oxidation under continuous-flow conditions
Masahiro Hosoya*, Yusuke Saito, Yousuke Horiuchi
<https://doi.org/10.3762/bjoc.19.55>

第4章では、フロー合成での適用では解決が難しい選択性の制御について述べる。従来のバッチ合成を用いて、ピリジルチオフェンの誘導化に関する研究を行った。金属アミドを用いた脱プロトン化の条件検討により、その反応性および位置選択性を制御し、多様な構造異性体を作り分ける合成手法について検証を行った。

なお、第4章は主に以下の論文から構成される。

- *Synlett* **2023**, *in press*

Regiodivergent Synthesis of Brominated Pyridylthiophenes by Overriding the Inherent Substrate Bias

Masahiro Hosoya, Atsunori Mori, Kentaro Okano*

<https://doi.org/10.1055/a-2106-1678>

第5章では、それらを統括し、著者の行った研究が医薬品原薬製造の製造プロセス開発に対してどのように貢献できるか考察するとともに、今後の展望について述べた。

1.9 参考文献

1. 長野 哲雄、夏莉 英昭、原 博、創薬化学、東京化学同人、**2004**.
2. 北 泰行、平岡 哲夫、創薬化学 –有機合成からのアプローチ–、東京化学同人、**2004**.
3. 医薬産業政策研究所、リサーチペーパー・シリーズ No.72 「創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像 -低分子から中分子への広がり-」 (**2018** 年 5 月)
4. 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.64, Points of View 「新薬における創薬モダリティのトレンド -多様化／高分子化の流れと、進化する低分子医薬-」 (**2021** 年 11 月)
5. Ohoka, N. *YAKUGAKUZASSHI* **2018**, *138*, 1135–1143.
6. Churcher, I. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 444–452.
7. Fujii, I. *MEDCHEM NEWS* **2017**, *27*, 30–34.
8. 日本プロセス化学会、医薬品のプロセス化学、化学同人、**2005**.
9. 日本プロセス化学会、プロセス化学の現場 –事例に学ぶ製法開発のヒント、化学同人、**2009**.
10. International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Q3A (ICH-Q3A). Impurities in New Drug Substances. See ICH website. <http://www.ich.org> (accessed November 1, 2023)
11. Tsuruoka, R.; Yoshikawa, N.; Konishi, T.; Yamano, M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10797–10805.
12. Bowles, P.; Brenek, S. J.; Caron, S.; Do, N. M.; Drexler, M. T.; Duan, S.; Dubé, P.; Hansen, E. C.; Jones, B. P.; Jones, K. N.; Ljubicic, T. A.; Makowski, T. W.; Mustakis, J.; Nelson, J. D.; Olivier, M.; Peng, Z.; Perfect, H. H.; Place, D. W.; Ragan, J. A.; Salisbury, J. J.; Stanchina, C. L.; Vanderplas, B. C.; Webster, M. E.; Weekly, R. M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 66–81.
13. (a) Takayama, M.; Kurose, N. Patent WO2009017098A1, **2009**. (b) Fukui, Y.; Maegawa, Y.; Matsuura, T.; Kurita, T. Patent WO2015093586A1, **2015**.
14. Matsuura, T.; Sato, Y.; Nishino, Y.; Komurasaki, T.; Imamura, Y.; Kakinuma, M. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2651–2656.
15. Fukui, Y.; Oda, S.; Suzuki, H.; Hakogi, T.; Yamada, D.; Takagi, Y.; Aoyama, Y.; Kitamura, H.; Ogawa, M.; Kikuchi, J. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1783–1786.
16. Wu, C.; Li, Z.; Wang, C.; Zhou, Y. Sun, T. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1081–1085.
17. Lee, S. L.; O’Connor, T. F.; Yang, X.; Cruz, C. N.; Chatterjee, S.; Madurawe, R. D.; Moore, C. M. V.; Yu, L. X.; Woodcock, J. *J. Pharm. Innovation* **2015**, *10*, 191–199.
18. Nasr, M. M.; Krumme, M.; Matsuda, Y.; Trout, B. L.; Badman, C.; Mascia, S.; Cooney, C. L.; Jensen, K. D.; Florence, A.; Johnston, C.; Konstantinov, K.; Lee, S. L. *J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 3199–3206.
19. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
20. Schaber, S. D.; Gerogiorgis, D. I.; Ramachandran, R.; Evans, J. M. B.; Barton, P. I.; Trout, B. L. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 10083–10092.
21. Wang, T.; Lu, H.; Wang, J.; Xiao, Y.; Zhou, Y.; Bao, Y.; Hao, H. *J. Ind. Eng. Chem.* **2017**, *54*, 14–29.
22. Jiang, M.; Braatz, R. D. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 3534–3551.
23. Thaisrivongs, D. A.; Naber, J. R.; McMullen, J. P. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1997–2004.
24. Hosoya, M.; Nishijima, S.; Kurose, N. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 405–414.

25. Hosoya, M.; Nishijima, S.; Kurose, N. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1095–1103.
26. Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Myerson, A. S.; Trout, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12359–12363.
27. Heider, P. L.; Born, S. C.; Basak, S.; Benyahia, B.; Lakerveld, R.; Zhang, H.; Hogan, R.; Buchbinder, L.; Wolfe, A.; Mascia, S.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 402–409.
28. Zhang, H.; Lakerveld, R.; Heider, P. L.; Tao, M.; Su, M.; Testa, C. J.; D'Antonio, A. N.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Trout, B. L.; Myerson, A. S.; Jensen, K. F.; Evans, J. M. B. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2148–2157.
29. Johnson, M. D.; Burcham, C. L.; May, S. A.; Calvin, J. R.; Groh, J. M.; Myers, S. S.; Webster, L. P.; Roberts, J. C.; Reddy, V. R.; Luciani, C. V.; Corrigan, A. P.; Spencer, R. D.; Moylan, R.; Boyse, R.; Murphy, J. D.; Stout, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1284–1351.
30. <https://ifactory.tokyo> (accessed November 1, 2023)
31. ICH-Q13. Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products. See ICH website. <http://www.ich.org> (accessed November 1, 2023)
32. Yasukouchi, H.; Nishiyama, A.; Mitsuda, M. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 247–251.

2. Taylor vortex flow reactor を用いた液-液 2 相系アルキル化反応の開発と連続晶析との統合

2.1 研究背景と目的

2.1.1 液-液 2 相系アルキル化反応をスケールアップする際の課題点

ハロゲン化アルキルと求核剤によるアルキル化反応は古典的な合成手法であるが、信頼性の高いアルキル化法として医薬品原薬製造にもしばしば用いられている³³。本アルキル化においては、非プロトン性極性溶媒としてアミド系溶媒が汎用される。しかし、アミド系溶媒は高い沸点を有し、かつ水と混和するため、アミド系溶媒を除去するための分液操作に使用する溶媒量が増加するなど、製造プロセス面における課題が多い。また、毒性の面でも使用を避けるべき溶媒である³⁴。

一方、相関移動触媒を用いた液-液 2 相系アルキル化反応は、安価な無機塩を使用し、アミド系溶媒の使用を回避できるなど、工業スケールでの製造に多くの利点を有する³⁵。また、分液操作により反応系中の無機塩を効率的に除去することが可能であり³⁶、そのまま晶析操作に移行できるため、製造プロセス面における利点も有する。

しかし、液-液 2 相系アルキル化反応は不均一な反応系となるため、均一系溶液の反応と比較してその反応速度は低下し、2 相の混合効率が反応速度に大きな影響を与える。したがって、工業スケールで本反応を使用するためには、ラボスケールと工業スケールで混合効率を高くかつ均一に保つことが要求され、その実現のためには高度な化学工学の知識が要求される³⁷。

2.1.2 液-液 2 相系アルキル化反応に対するフロー合成適用

液-液 2 相系アルキル化反応の混合効率を高くかつ均一に保つために、フロー合成技術の適用が検討されている。最も一般的なものはチューブリアクターを用いたスラグ流反応である³⁸。スラグ流反応では、有機層と水層のセグメントが交互に送液されるため、比表面積が増大するとともに、内部循環流の発生により高い混合効率および高い反応速度を実現できると考えられている³⁹。しかし、本手法の適用は、多くの場合内径が 1 mm 以下のマイクロリアクターに限られており^{38,40}、数 100 kg 以上の工業スケールに対応できる技術ではなかった。

その中で、混合効率を向上させるためのフローリアクターが幅広く開発されている。代表的な例としてスタティックミキサーがあるが、流速を高く保たない限り高い混合効率が期待できない⁴¹。流速に依存せずに高い混合効率を発揮するフローリアクターとして、continuous oscillatory baffled reactor (COBR)⁴²や Corning 社の開発した advanced-flow reactor (AFR)などがあるが^{41,43}、これらの特殊な装置を導入するためには高度な化学工学の知識および多額の導入費用が必要となり、汎用的に使用できる装置ではない。

2.1.3 Taylor vortex flow reactor の特徴

前項の装置と比較して、Taylor vortex flow reactor は Figure 2-1 に示すようにシンプルな構造であり、外筒と回転軸のみから構成されている⁴⁴。回転軸の回転により内部に Taylor 渦が発生し、その Taylor 渦により高い混合効率が発揮できることが期待される⁴⁵。過去の研究例では、本手

法は効率的な抽出操作⁴⁶や晶析⁴⁷のために活用されてきた。しかし、著者らは本装置が液-液2相系アルキル化反応に対してフロー合成を適用するための理想的なフローリアクターになり得ると考えた。本装置の適用により、流速に依存せずに従来の技術よりも高い混合効率を実現し、ラボスケールの実験結果をスムーズに工業スケールに転用することが可能となると考えられる^{48,49}。また、Taylor vortex flow reactorは先述の通り、外筒と回転軸のみから構成されるため、洗浄性に優れることも利点であり、意図しない他製品の混入を防ぐというGMP上の観点からも重要な意味を持つ⁵⁰。さらには、この単純な構造のために、固体による閉塞⁵¹も起こりにくく、連続晶析にも転用できる^{47,52}。

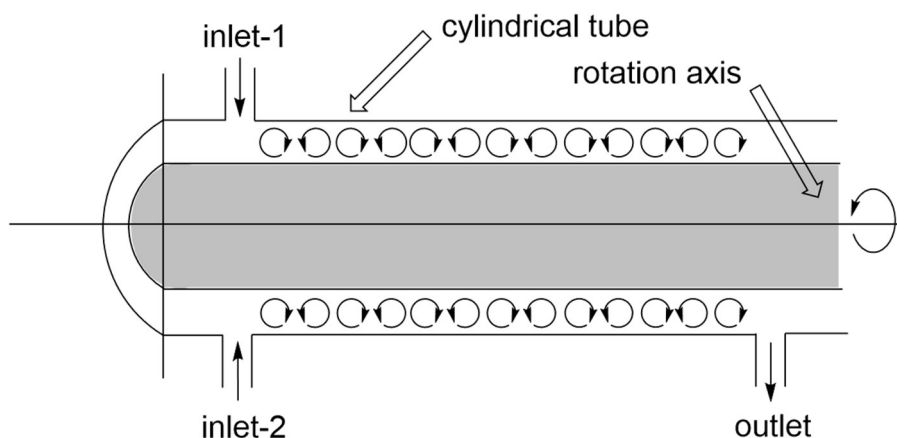


Figure 2-1. Structure of Taylor vortex flow reactor.

Reprinted with permission from *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.

医薬品原薬の製造においては、各操作に応じた専用の連続生産装置が必要になるため、フロー合成と下流の後処理工程を統合させた連続生産システムの構築例は限られている^{26-28,53}。以前の著者らの研究では、チューブリアクターを用いたフロー合成とCSTRを用いた連続生産システムを構築したが⁵⁴、実際の製造に適用する際には、それぞれ専用の連続生産設備を設計、導入する必要がある。上述のように、Taylor vortex flow reactorを反応および晶析に適用できれば、連続生産設備の設計を簡素化し、多段階の操作を有する原薬製造の連続生産を促進できると期待される。

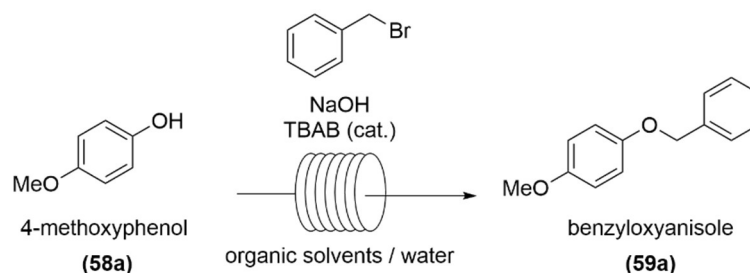
2.1.4 本研究の目的

本研究では、不均一な反応系として液-液 2 相系アルキル化反応を取り上げ、従来のスラグ流やスタティックミキサーを用いたフロー合成の限界を明らかにする。また、Taylor vortex flow reactor を活用し、バッチ合成や従来のフロー合成技術と同等以上の反応速度を示すことを実証する。さらには、本装置を続く晶析操作にも転用して、フロー合成、反応停止、分液、晶析、ろ過までのすべての操作を連続生産システムの中で統合させ、汎用性の高い連続生産システムを提案することを目的とする。

2.2 結果と考察

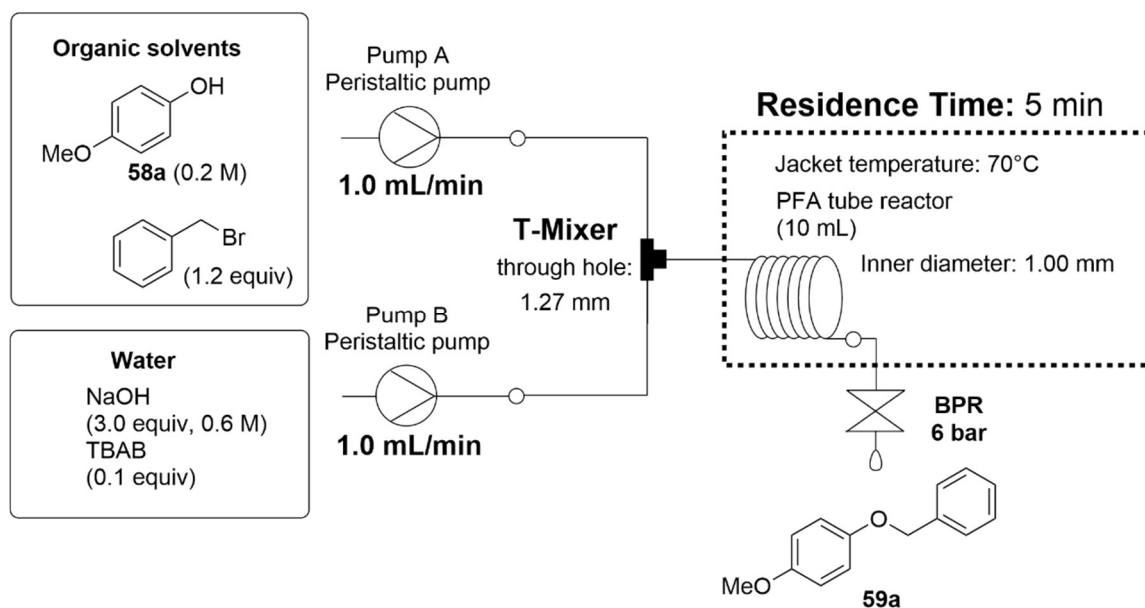
2.2.1 液-液 2 相系アルキル化反応に用いる溶媒の最適化

液-液 2 相系アルキル化反応の基質として、4-メトキシフェノール (**58a**) および臭化ベンジルを用いて、塩基として水酸化ナトリウム、相間移動触媒として TBAB を使用した (Scheme 2-1) ^{38a,38b}。



Scheme 2-1. Selected liquid-liquid biphasic reaction.

まず、反応溶媒のスクリーニングとして水と混和しない有機溶媒の選定を行った (Scheme 2-2 and Table 2-1)。一般的なチューブリアクターを用いたスラグ流条件において 70 °C、滞留時間 5 min で固定して反応転化率を比較した。ヘプタン、シクロヘキサン、トルエンなどの炭化水素系有機溶媒は基質が溶解しない、あるいは反応転化率が非常に低いことから、本溶媒系として不適切であると判断した (entries 1-3)。また、エーテルやエステル系の溶媒でも反応転化率は 50%以下であった (entries 4-8)。ジクロロメタンおよび MIBK を用いると、反応転化率が 50%を超え、反応転化率の点ではジクロロメタンがもっとも良好な結果を与えた (entries 9 and 10)。ジクロロメタンはラボスケールでは汎用される有機溶媒であるが、その毒性の高さから工業スケールでの使用は推奨されていない⁵⁵。また、ジクロロメタンは低沸点であり、高温で反応を実施するには高圧下で反応を行う必要があるため、工業スケールにより適した MIBK を選定した。また、本反応において顕著な不純物は観測されず、HPLC より算出される反応転化率と単離収率には高い相関があったため、以降の検討では主に反応転化率を比較して、その反応速度を評価した (entry 10)。



Scheme 2-2. Flow reactor setup for solvent screening in the slug flow reaction.

Table 2-1. Solvent screening for the liquid-liquid biphasic flow reaction.

Entry	Solvents	Reaction solution (area% in HPLC) ^a		Conv (%) ^b
		58a	59a	
1	<i>n</i> -heptane	– ^c	– ^c	– ^c
2	cyclohexane	– ^c	– ^c	– ^c
3	toluene	76.4	17.3	6
4	anisole	67.3	29.2	12
5	MTBE	73.8	16.9	6
6	CPME	82.8	12.7	4
7	2-MeTHF	34.3	61.4	35
8	AcO <i>t</i> -Bu	64.4	27.2	11
9	CH ₂ Cl ₂	5.9	87.3	82
10	MIBK	12.3	84.8	68

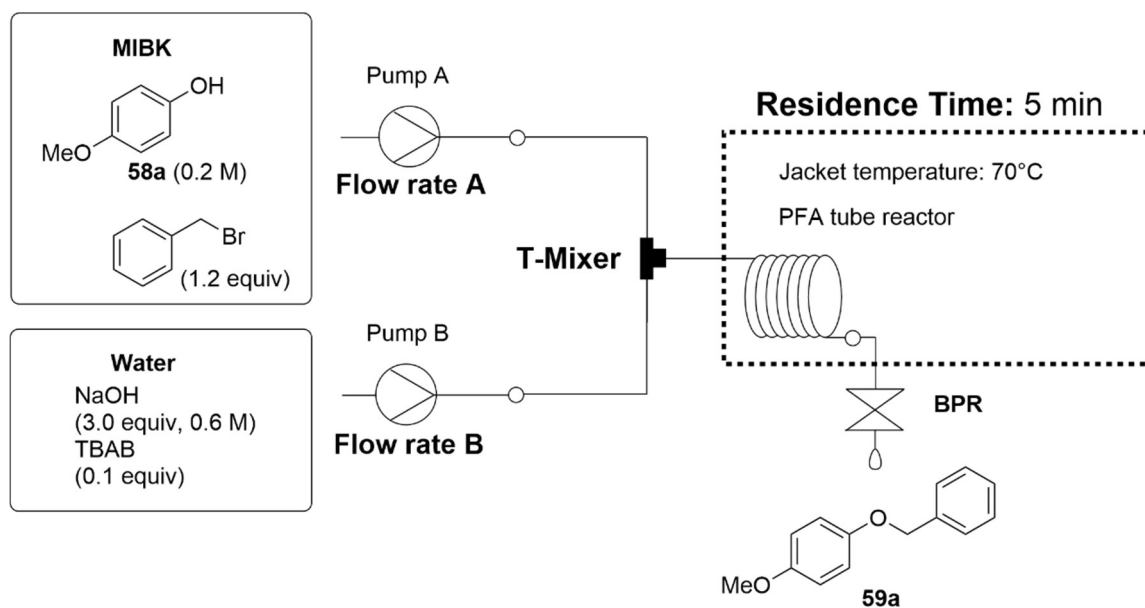
(**59a**: 64%)^d
(**58a**: 33% recovery)^d

[a] Reaction solution was quenched by aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC. [c] Flow experiments could not be conducted due to low solubility at 50 °C. [d] The isolated yields are given in parentheses.

2.2.2 スラグ流を用いたフロー合成条件下における液-液 2 相系アルキル化反応

続いて、反応速度に対するフロー合成装置の影響について評価した (Scheme 2-3 and Table 2-2)。バッチ合成における反応時間 5 min の反応転化率との比較を評価基準とした (entry 1)。なお、バッチ合成の反応容器としては EasyMax および三枚後退翼を使用し、最大回転数である 1000 rpm で攪拌した。チューブリアクターの内径が 1.00 mm の場合、背圧の有無によらずほぼ同等の反応転化率であった (entries 2 and 3)。また、流量は反応転化率に大きな影響を及ぼさなかった (entries 3 and 4)。一般的に、流量を大きくするとスラグ流における各セグメント内の内部循環流が増大し、反応速度が大きくなるが、今回検討した低流量ではその顕著な効果は見られなかったと考えられる。チューブの内径を太くした場合、予想通り反応転化率が低下した (entries 5 and 6)。チューブの内径が太い場合、2 相の反応液の比表面積および内部循環流の効果が相対的に小さくなるため、反応転化率の低下につながったと考えられる。また、スタティックミキサーを内蔵したチューブリアクターは、評価した中で最も低い反応転化率であった (entry 6)。一般的にスタティックミキサーは不均一なフロー合成系の混合効率を高める効果を持つが、今回検討したようなラボスケールで使用される低流量の領域では、その効果は得られなかったと考えられる。また、これら一連の結果はバッチ合成よりも反応転化率が低かったため、反応転化率を改善する条件をさらに探索した。

チューブ内径を 0.5 mm と細くした場合、予想に反して反応転化率が低下した (entry 7)。原因解明のために、本フロー合成条件においてハイスピードカメラを用いてスラグ流の様子を解析した (Figure 2-2)。その結果、Table 2-2 の entry 7 におけるスラグ流の間隔 (50 mm) は Table 2-2 の entry 3 (5 mm) と比較して優位に大きいことが判明した (Figure 2-2a and Figure 2-2b)。このことから、T-ミキサーのサイズとチューブリアクターの内径のバランスがスラグ流の形成に大きく影響を与えており、有意に長いスラグ流の間隔によって、2 相の反応液の比表面積が低下したと考えられる。このスラグ流の間隔を改善するために、T-ミキサーの内径を小さいものへ交換し検討を行った (entry 8)。この結果、スラグ流の間隔が短くなり、反応転化率が改善したものの、その反応転化率はバッチ合成の結果より低いものであった。再度ハイスピードカメラを用いて、スラグ流の解析を詳細に行ったところ、Table 2-2 の entry 8 において多くのスラグ流はその間隔が 1 mm 程度であったものの、スラグ流の間隔が 3 mm 程度の比較的大きいものも含まれていることが判明した。この解析結果より、ペリスタポンプにより生じる脈流により有機層同士および水層同士のセグメントの融合が起これ、部分的に間隔の広いスラグ流が形成されているものと考えた。そこで、脈流なく送液できるシリンジポンプに変更したところ、短い間隔 (1 mm) を有するスラグ流を安定的に形成し、バッチ合成を超える反応速度を実現することが出来た (entry 9 in Table 2-2 and Figure 2-2c)。



Scheme 2-3. Flow reactor setup for flow conditions screening in the slug flow reaction.

Table 2-2. Reaction conversions for the slug flow reaction.

Entry	Tube I. D. T-mixer I. D. (mm)	Flow rate A Flow rate B (mL/min)	Pump (back pressure)	Reaction solution (area% in HPLC) ^a		Conv (%) ^b
				58a	59a	
1	Batch	Batch	N.A.	6.3	90.6	81
2	1.00	1.0	peristaltic	12.3	84.8	68
	1.27	1.0	(6 bar)			
3	1.00	1.0	peristaltic	13.0	84.0	66
	1.27	1.0	(3 bar)			
4	1.00	0.5	peristaltic	13.2	83.6	66
	1.27	0.5	(3 bar)			
5	2.18	3.7	peristaltic	13.8	82.4	64
	1.27	3.7	(3 bar)			
6	3.20 ^c	2.0	peristaltic	17.8	78.2	57
	1.27	2.0	(3 bar)			
7	0.50	0.2	peristaltic	16.4	78.5	59
	1.27	0.2	(3 bar)			
8	0.50	0.2	peristaltic	8.9	86.8	75
	0.51	0.2	(3 bar)			
9	0.50	0.2	syringe	5.3	91.2	84
	0.51	0.2	(N.A.)			

N.A. = not applicable. [a] Reaction solution was quenched by aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC. [c] Static mixer was equipped.

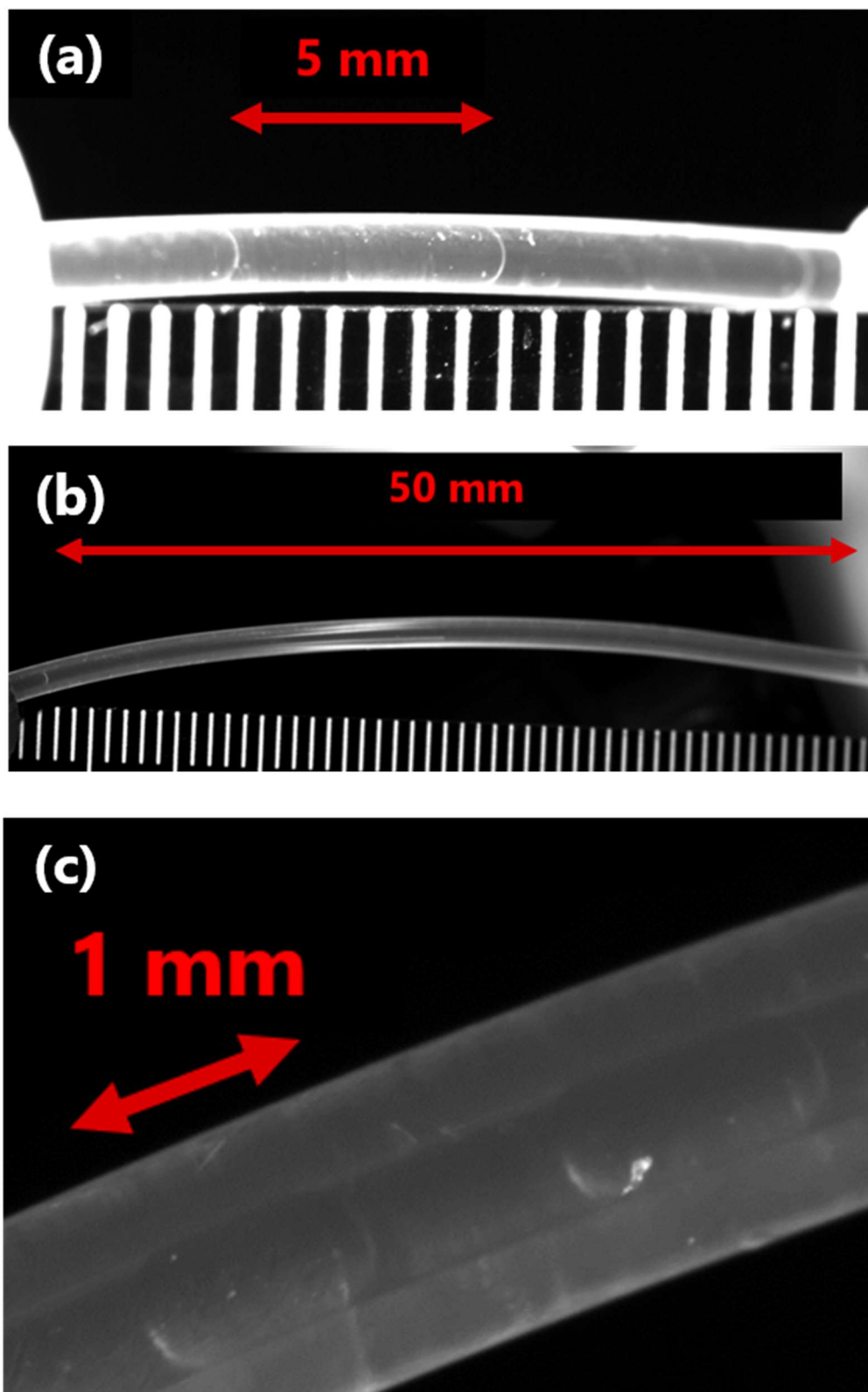


Figure 2-2. Images of the slug flow in Table 2-2. (a) Entry 3. (b) Entry 7. (c) Entry 9.

Reprinted with permission from *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.

2.2.3 Taylor vortex flow reactor を用いた液-液 2 相系アルキル化反応

スラグ流を用いる場合、装置条件の最適化によりバッチ合成よりも高い反応転化率を示すことが明らかとなったが、同時にチューブ内径、ミキサーのサイズ、ポンプの種類など様々な装置構成に影響を受ける堅牢性の低い技術であることを示した。過去の研究例においても、チューブ内径が 1.0 mm よりも小さい場合にのみバッチ合成よりも高い反応転化率を示している⁴⁰。したがって、スラグ流による反応加速効果は、フローマイクロリアクターを使用したときのみ発揮できると考えられ、そのスケールアップは困難である。

本制約を解消するため、Figure 2-3 に示す Taylor vortex flow reactor を適用することを検証した。外筒の内径は 12 mm、回転軸は 10 mm であるため、そのクリアランスは 1 mm となる。この Taylor vortex flow reactor の断面積は 34.54 mm² と算出され、一般的なチューブリアクターの内径に換算すると 6.63 mm に相当する。この大きな断面積は圧力損失の増大を防ぐため、スケールアップする際の利点になると考えられる。Taylor vortex flow reactor の混合効率は、主に回転軸の回転数に依存し⁵⁶、スラグ流やスタティックミキサーと比較して、その混合効率が流量に依存しないのが利点と言える⁴⁸。

フローリアクターの装置構成を Scheme 2-4 に示す。Taylor vortex flow reactor を使用して、バッチ合成およびスラグ流を用いた際の反応転化率と比較した (Table 2-3)。1000 rpm と低い回転数では、Taylor 渦を形成させることが出来ず、Taylor vortex flow reactor の下部を 2 相の反応液が流れてしまい、非常に低い反応転化率 (45%) となった (entry 3)。そこから回転数を上げるとともに反応転化率が向上し、2000 rpm に回転数を上げた際には、最も高い反応転化率を示した (entries 1, 2, 4 and 5)。ハイスピードカメラを用いて解析した 2 相系の反応液の様子を Figure 2-4 に示す。回転数 1500 rpm と 2000 rpm では液滴の大きさが明らかに異なり、2 相の接触面積が飛躍的に向上していると考えられる。その結果、反応転化率もそれに応じて改善された。また、滞留時間を 10 min まで延長すると、ほぼ反応は完結した (entry 6)。

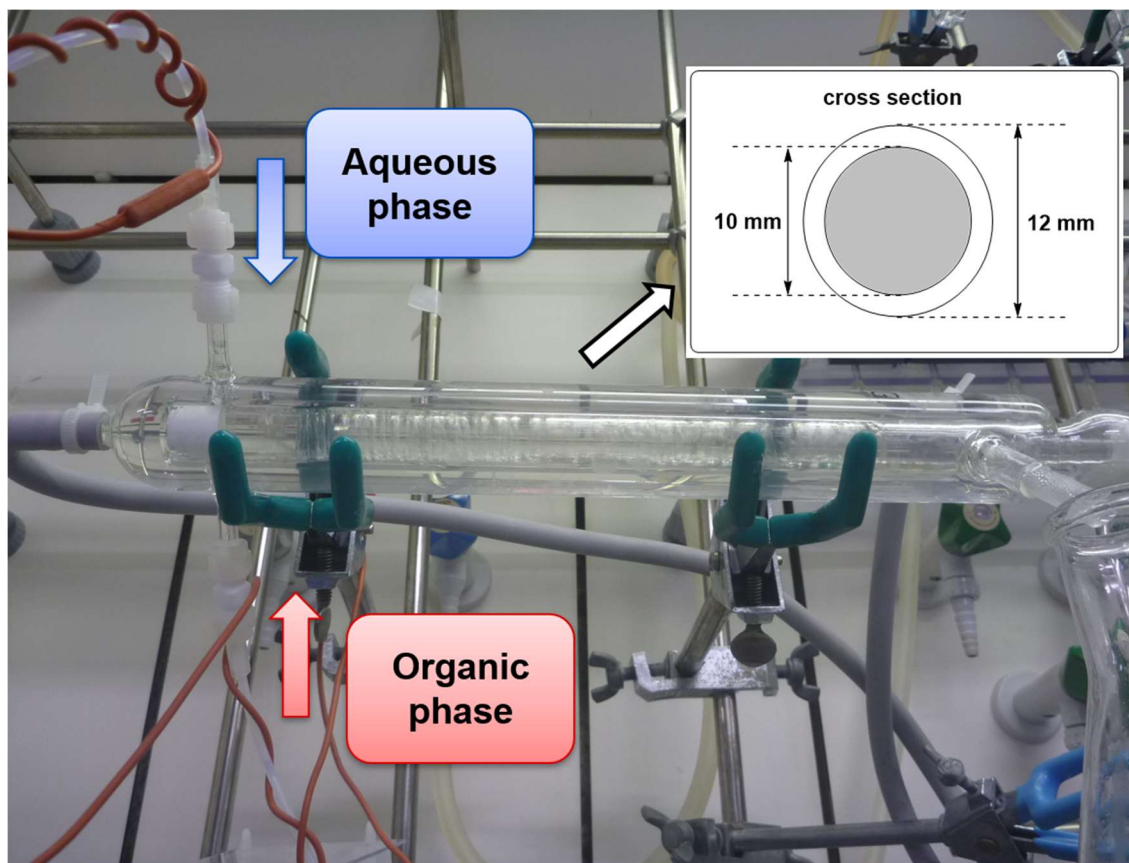
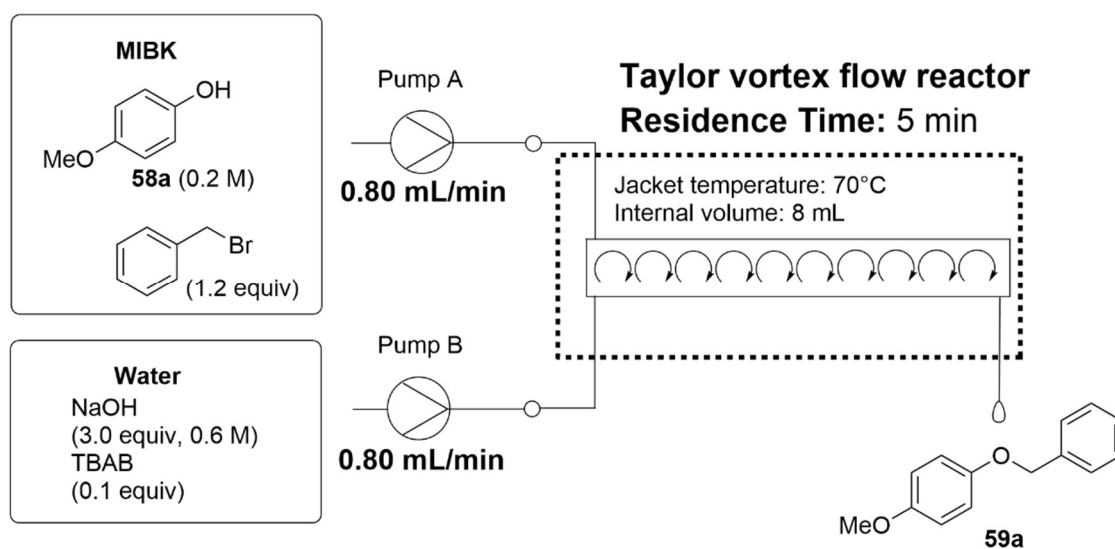


Figure 2-3. Taylor vortex flow reactor.

Reprinted with permission from *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.



Scheme 2-4. Flow reactor setup for the Taylor vortex flow reaction.

Table 2-3. Reaction conversions using the Taylor vortex flow reactor.

Entry	Reactor (rotation axis)	Pump (back pressure)	Reaction solution (area% in HPLC) ^a		Conv (%) ^b
			58a	59a	
1	Batch	N.A.	6.3	90.6	81
2	Slug ^c	syringe (N.A.)	5.3	91.2	84
3	Taylor (1000 rpm)	syringe (N.A.)	26.6	71.5	45
4	Taylor (1500 rpm)	syringe (N.A.)	5.8	91.1	83
5	Taylor (2000 rpm)	syringe (N.A.)	3.3	93.9	90
6 ^{d,e}	Taylor (2000 rpm)	syringe (N.A.)	1.0	97.2	97

[a] Reaction solution was quenched by aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] $\text{Conv} = (\text{area}\% \text{ of } \mathbf{59a}) / ((\text{area}\% \text{ of } \mathbf{58a}) \times 3.302 + (\text{area}\% \text{ of } \mathbf{59a})) \times 100$. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC. [c] Result in entry 9 in Table 2-2. [d] Average value for 6 sampling points during long-run for 120 min. [e] Flow rates of Pump A and Pump B were 0.4 mL/min and 0.4 mL/min, and the residence time was calculated to be 10 min.

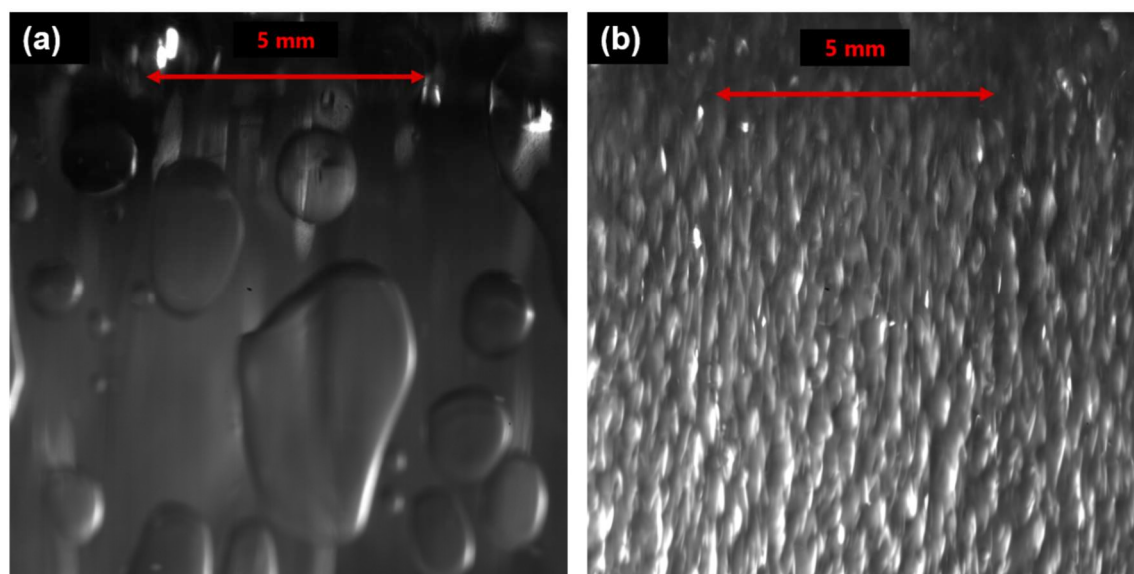


Figure 2-4. Images of the Taylor vortex flow. (a) Rotating speed at 1500 rpm. (b) Rotating speed at 2000 rpm.

Reprinted with permission from *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.

2.2.4 Taylor vortex flow reactor を用いた液-液 2 相系アルキル化反応の基質一般性

液-液 2 相系アルキル化反応に Taylor vortex flow reactor を適用することの有用性を一般化するために、基質一般性を評価した (Table 2-4)。様々な置換基を有するフェノール類と臭化ベンジル類を用いて、2.2.3 と同様に比較検討した結果、反応転化率の差は 10%以下ではあるものの、バッチ合成に対して反応転化率の改善が認められた (entries 1–6)。

Table 2-4. Substrate scope using the batch, slug and Taylor systems.

phenols **58a-d**

NaOH (3.0 equiv)
TBAB (0.1 equiv)
MIBK / water

59a-f

59a: R₁ = *p*-OMe, R₂ = H
59b: R₁ = H, R₂ = H
59c: R₁ = *p*-Br, R₂ = H
59d: R₁ = *o*-Me, R₂ = H
59e: R₁ = *p*-OMe, R₂ = Me
59f: R₁ = *p*-OMe, R₂ = Br

Entry	Phenol 58a-d	Benzyl bromides	Reaction solution (area% in HPLC) ^a		Conv (%) ^b
			58a-d Batch Slug Taylor	59a-f Batch Slug Taylor	
1 ^c			6.3	90.6	81
			5.3	91.2	
			3.3	93.9	
2 ^c			6.6	92.3	84
			6.6	92.1	
			5.7	92.9	
3 ^c			2.3	96.7	93
			0.6	98.9	
			1.2	97.8	
4 ^c			2.2	96.5	95
			2.3	96.3	
			1.3	97.3	
5 ^c			8.1	87.8	76
			6.9	89.6	
			6.4	89.8	
6 ^c			3.1	96.3	90
			2.3	97.1	
			1.5	98.2	

[a] Reaction solution was quenched by aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] Conv = (area% of **59a-f**) / ((area% of **58a-d**) × (relative sensitivity coefficient) + (area% of **59a-f**)) × 100. Relative sensitivity coefficients on HPLC were summarized in Experimental Section. [c] The residence times were 5 min (entries 1–4) and 3 min (entries 5 and 6). Other experimental details were described in Experimental Section.

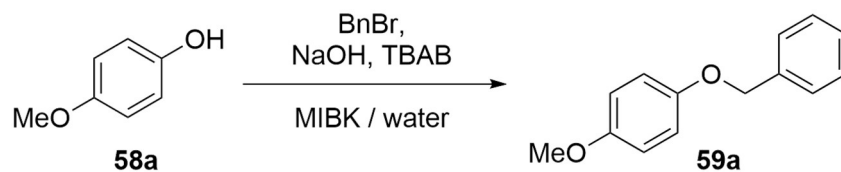
2.2.5 スループット向上に向けた反応条件の最適化

前項までにおいて、液-液 2 相系アルキル化反応に Taylor vortex flow reactor を適用することの有用性を明らかにした。設定した反応条件を entry 1 (Table 2-5) に示すが、本条件でフロー合成をおこなった場合、原料 **58a** の処理速度 (スループット) は 0.6 g/h⁵⁷ であり、工業スケールに対応できるスループットではなかった。スループットを改善するために、まずはバッチ合成にて反応条件最適化を実施した。バッチ合成の反応容器としては EasyMax および三枚後退翼を使用し、最大回転数である 1000 rpm で撹拌した。

反応速度を加速させるため、溶媒量を削減した。初期条件の溶媒量である 40 mL/g of MIBK / 40 mL/g of water から 10 mL/g of MIBK / 10 mL/g of water まで 1/4 量とした。その結果、反応速度が有意に改善し、70 °C、3 min で反応が完結した (entry 2)。溶媒量を 5 mL/g of MIBK / 5 mL/g of water まで削減したところ、水層において無機塩が完全に溶解しなかった。そのため、無機塩が溶解するまで水を追加したところ、3 mL/g of water 追加したところで完全に溶解した。したがって、最適溶媒量を 5 mL/g of MIBK / 8 mL/g of water と設定した。また、最適化した溶媒量においては、70 °C、2 min で反応が完結した (entry 3)。

続いて、他のプロセスパラメータについて最適化した。反応転化率が 97% の場合、残存した原料 **58a** は晶析において完全に除去できることを確認できたため (2.2.9 参照)、反応転化率の基準は 98% 以上と設定した。反応温度を下げていくと、原料の残存量が増加し、50 °C では 0.5 area% (反応転化率 98% 相当) となった (entries 4 and 5)。反応剤の量を低減する余地を残すため、反応温度は 60 °C と設定した。臭化ベンジルを 1.05 当量まで低減すると、原料の残存が許容できないと判断したため、臭化ベンジルは 1.10 当量と設定した (entries 6 and 7)。同様の手順で、TBAB は 0.08 当量 (entries 8 and 9)、水酸化ナトリウムを 2.5 当量 (entries 10 and 11) と設定した。以上の検討結果より、entry 10 をバッチ合成に基づく最適化条件とした。

Table 2-5. Reaction screening under batch conditions.



Entry	MIBK (mL/g) / water (mL/g)	BnBr (equiv)	NaOH (equiv)	TBAB (equiv)	Conditions (°C, min)	Reaction solution (area% in HPLC) ^a		Conv (%) ^b
						58a	59a	
1	40 / 40	1.20	3.0	0.10	70, 5	6.3	90.6	81
2	10 / 10	1.20	3.0	0.10	70, 3	0.0	98.7	100
3	5 / 8	1.20	3.0	0.10	70, 2	0.0	98.5	100
4	5 / 8	1.20	3.0	0.10	60, 2	0.0	99.2	100
5	5 / 8	1.20	3.0	0.10	50, 2	0.5	99.1	98
6	5 / 8	1.10	3.0	0.10	60, 2	0.4	99.1	99
7	5 / 8	1.05	3.0	0.10	60, 2	0.8	98.6	97
8	5 / 8	1.10	3.0	0.08	60, 2	0.6	98.8	98
9	5 / 8	1.10	3.0	0.05	60, 2	1.5	97.6	95
10	5 / 8	1.10	2.5	0.08	60, 2	0.6	98.5	98
11	5 / 8	1.10	2.0	0.08	60, 2	1.5	97.4	95

[a] Reaction solution was quenched by 10 wt% aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC.

2.2.6 フロー合成条件下での反応条件の最適化

バッチ合成によって最適化した反応条件を基点として、Taylor vortex flow reactor を用いたフロー合成条件下での最適化を実施した。流量の調整により各滞留時間における反応転化率を算出し、バッチ合成における結果と比較した (Figure 2-5 and Table 2-6)。回転数を 1500 rpm から 3000 rpm まで変動させたところ、回転数の増加に応じて反応転化率が改善したが (entries 2-4)、2500 rpm と 3000 rpm では反応転化率がバッチ合成とほぼ同等であった (entries 1, 4 and 5)。これらの結果から、2500 rpm と 3000 rpm およびバッチ合成では混合効率が十分高く保たれており、反応速度がほぼ変わらなかったと考えられる。Taylor vortex flow reactor を用いた滞留時間 120 s の条件において反応を完結させるために、反応温度を 70 °C まで上げたところ、99%以上の反応転化率となった。したがって、entry 6 をフロー合成条件下における最適条件とした。

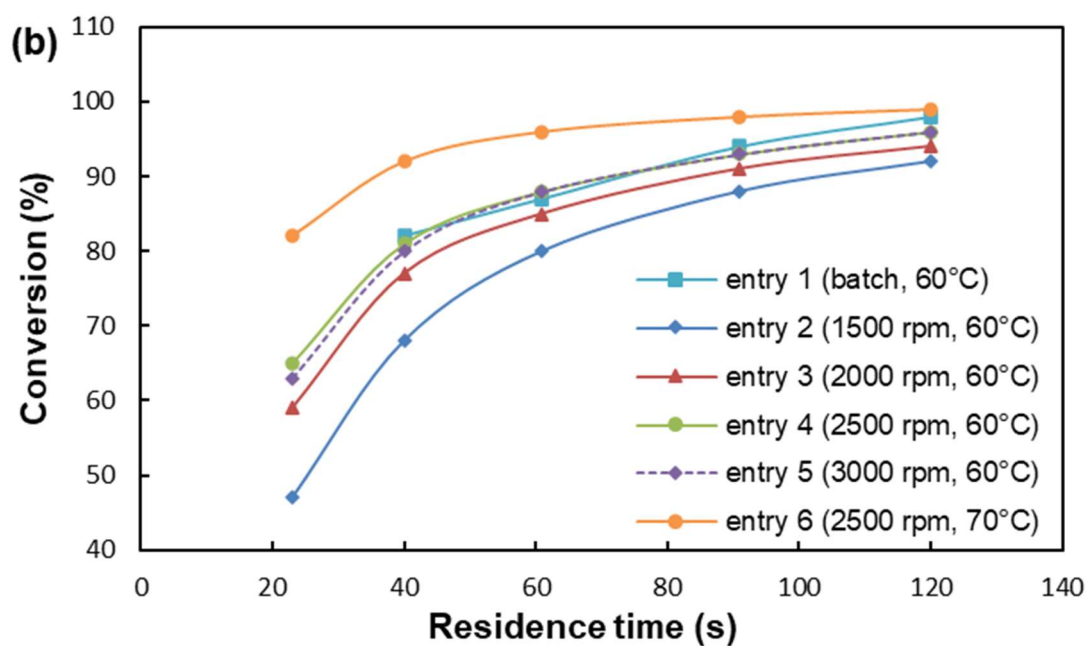
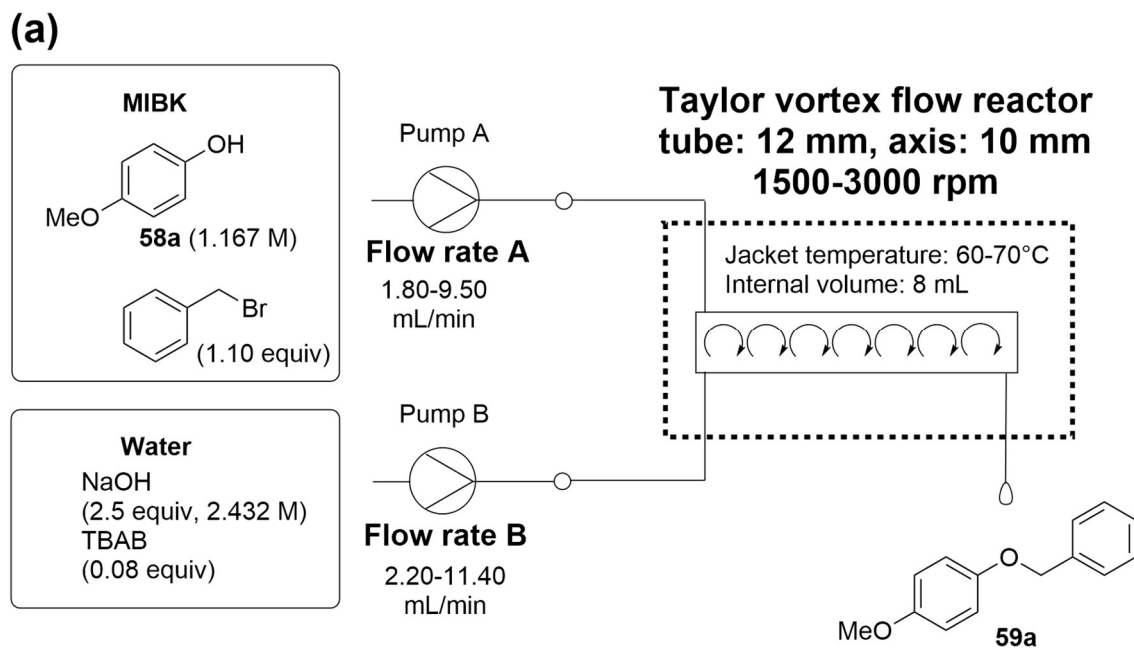


Figure 2-5. Transition of the reaction conversion using a Taylor vortex flow reactor. (a) Flow setup for evaluating the reaction conversion. (b) Transition of the reaction conversion at various rotating speeds.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

Table 2-6. Numerical data of the reaction conversion in Figure 2-5.

Entry ^a	Reactor	Rotating speed (rpm)	Temp (°C)	Residence time (s)				
				23	40	61	91	120
				Conv (%) ^b				
1	Batch	– (vigorously stirring) ^c	60	–	82	87	94	98
2	Taylor	1500	60	47	68	80	88	92
3	Taylor	2000	60	59	77	85	91	94
4	Taylor	2500	60	65	81	88	93	96
5	Taylor	3000	60	63	80	88	93	96
6	Taylor	2500	70	82	92	96	98	99

[a] Equivalents of the reagents and solvent volumes were set as entry 10 in Table 2-5. [b] Reaction solution was quenched by 10 wt% aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC. [c] The reaction mixture was stirred using a three-blade retreat curve impeller at 1000 rpm (maximum stirring speed in Easy Max).

2.2.3 に示したように、反応条件を最適化する前のフロー合成検討において、Taylor vortex flow reactor を用いた場合にはバッチ合成よりも高い反応転化率を示した。反応条件を最適化した後の知見との差異について以下のように考察した。反応条件を最適化した後の 2 相系の反応液の様子をハイスピードカメラにて解析すると、Figure 2-4 と比較して液滴が明らかに小さいことが判明した (Figure 2-6)。例えば、回転数 1500 rpm において、Figure 2-4a では液滴の直径が 2 mm 程度のもので多いのに対して、Figure 2-6a では 1 mm 以下である。つまり、Figure 2-4 に示す低濃度の反応条件では、混合により 2 相の反応液の接触効率が向上する余地が十分残されていたのに対して、Figure 2-6 に示す最適化後の高濃度の条件では、2500 rpm 以上の回転数およびバッチ合成においてすでに液滴は十分に細かく、エマルションのような状態となっていると考えられる。したがって、2 相の接触効率は十分高くなっており、反応速度に差が出なかったと考えている (entries 4 and 5 in Table 2-6 and batch conditions (entry 1 in Table 2-6))。

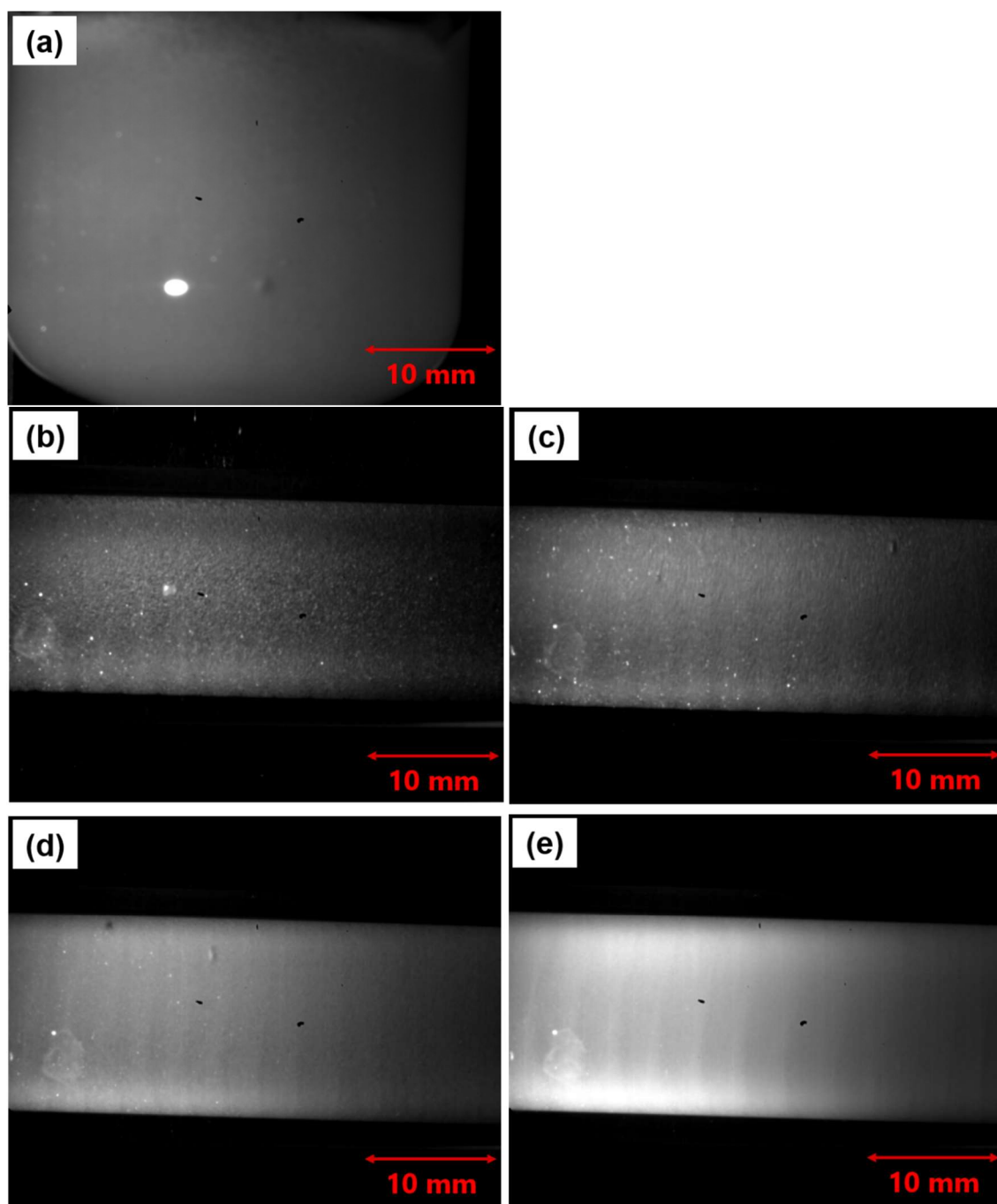


Figure 2-6. Images of biphasic reaction solution taken with a high-speed camera at 60 °C. (a) Batch conditions. (b) 1500 rpm (Taylor). (c) 2000 rpm (Taylor). (d) 2500 rpm (Taylor). (e) 3000 rpm (Taylor).

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

2.2.7 Taylor vortex flow reactor の傾きが反応転化率に与える影響

装置パラメータとして、Taylor vortex flow reactor の傾きが反応転化率に与える影響について評価した (Figure 2-7)。本反応系において有機層の密度は水層の密度よりも小さいため、有機層は浮力により水層よりも上側に移行する。Taylor vortex flow reactor が水平でない場合、その浮力により有機層の方がリアクター内を早く通過し、リアクター内の有機層と水層の体積比が本来の体積比から変化する可能性がある。Table 2-7 に示すように、有機層は 1.80 mL/min、水層は 2.20 mL/min で送液しているため、反応前の有機層/水層の体積比は 1/1.2 となるはずである。また、反応後の有機層と水層の体積比をバッチ合成の際に実測したところ、1/1.3 であった。これは有機層中の臭化ベンジルが反応により消費され、副生する臭化ナトリウムが水層に移行するため反応前との体積比から若干変動したと考えられる。各傾きにおいて、実際に反応を行った後に、リアクター内に残存している有機層と水層の体積比を実測した (Table 2-7)。その結果、予想通り傾きを大きくするほど、有機層の割合が小さくなり、有機層の滞留時間が短くなっていることが示された (entries 1-4)。傾きが 60° の場合 (entry 4)、有機層と水層の体積比が 1/2.1 となっており、本来の有機層の体積の 75% 程度となっていた。その場合、有機層の滞留時間は本来の滞留時間の 75% である 90 s となっていると考えられ、実際に反応転化率も低下していることが示された。これらの評価結果より、反応時は Taylor vortex flow reactor を水平に保つことが、目的の滞留時間を担保するために重要であると結論付けた。

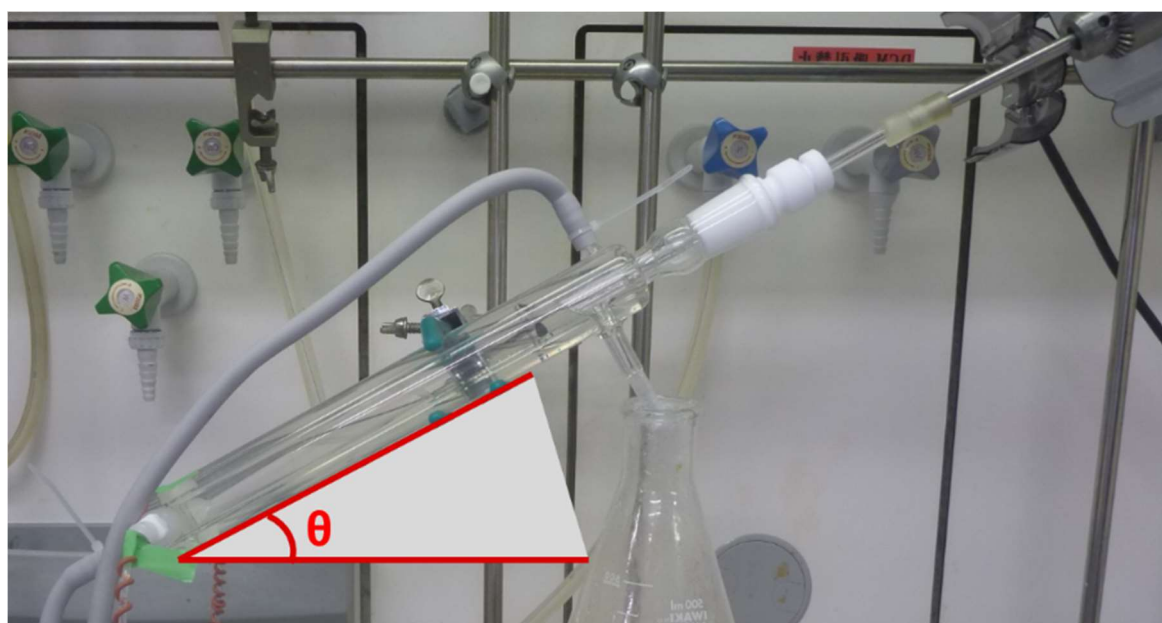


Figure 2-7. Tilt of the flow reactor.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

Table 2-7. Reaction conversions and volumetric ratios at various angles.

Entry ^a	Tilt (°)	Reaction solution (area% in HPLC) ^b		Conv (%) ^c	Internal volume (organic / aqueous phase) (mL)
		58a	59a		
1	0	1.3	98.1	96	3.5 / 4.5 (= 1 / 1.3)
2	15	1.7	97.7	95	2.9 / 5.1 (= 1 / 1.8)
3	30	1.6	97.6	95	2.9 / 5.1 (= 1 / 1.8)
4	60	2.4	96.5	92	2.6 / 5.4 (= 1 / 2.1)

[a] Flow rate A (Solution of **58a** and BnBr in MIBK): 1.80 mL/min, flow rate B (aqueous solution of NaOH and TBAB): 2.20 mL/min, residence time: 120 s, jacket temperature: 60 °C, rotating speed: 2500 rpm. [b] Reaction solution was quenched by 10 wt% aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [c] Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC.

2.2.8 Long-run 検証

確立したフローシステムが長時間安定的に稼働するか検証するために、最適化した条件で long-run 検証を行った (Figure 2-8)。反応転化率は 240 min 間安定しており、各送液時間におけるモニタリング結果と、long-run 検証後に得られた有機層全体の品質評価が同等であったことから、送液時間による品質の変動はないと判断した (Table 2-9 and Figure 2-9)。得られた有機層はバッチ条件にてメタノール水溶液を用いて晶析させたところ (2.2.9 参照)、HPLC 99.9 area% 以上の純度、単離収率 95%で目的物 **59a** を取得できた。

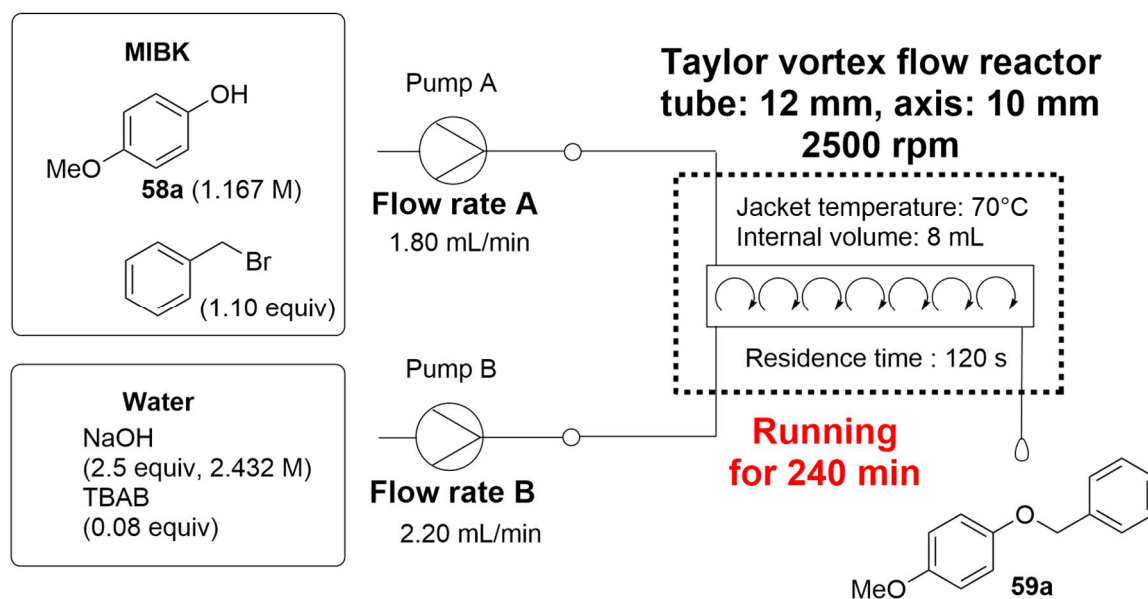


Figure 2-8. Flow setup for the long-run experiment.

Table 2-8. Reaction conversions during long-run experiment.

Entry ^a	Running time (min)	Reaction solution (area% in HPLC) ^b		Conv (%) ^c
		58a	59a	
1	5	0.3	98.9	99
2	30	0.3	99.0	99
3	60	0.3	99.1	99
4	90	0.3	99.0	99
5	120	0.3	99.0	99
6	150	0.3	99.1	99
7	180	0.3	99.1	99
8	210	0.3	99.1	99
9	240	0.3	99.0	99
10	organic phase	0.3	99.0	99

[a] Reaction solution was quenched by 10 wt% aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC.

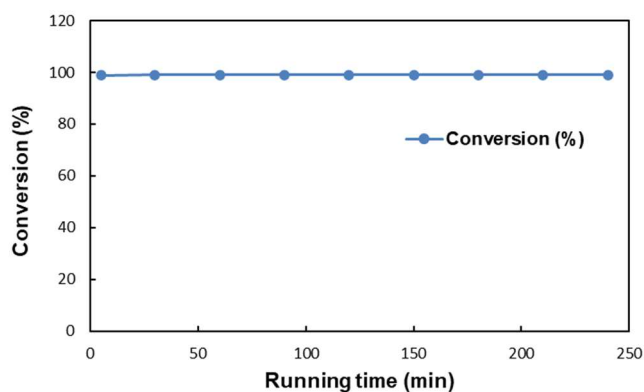


Figure 2-9. Reaction conversion at the exit of the flow reactor.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

原料 **58a** の処理速度は 15.6 g/h (= 260.8 mg/min = 1.167 mmol/mL × 1.80 mL/min × 124.14 mg/mmol) と計算され、**59a** の単離収率 95%として生産性を算出すると、25.6 g/h (= 15.6 g/h × 214.26/124.14 × 0.95) となる。本最適化により、初期的な条件 (feeding rate of **58a**: 0.6 g/h) から 20 倍以上の生産性の向上に成功した。

2.2.9 バッチ条件における後処理、晶析検討

フロー合成条件が最適化されたため、続く後処理操作、晶析操作の最適化をバッチ条件にて実施した。反応後に得られる有機層は 40 °C 以下では目的物 **59a** の結晶が析出するため、分液温度は 40 °C とした。また、分液性を改善するため 10 wt% の塩酸を用いて反応を停止した後に分液することとした。その結果、水層中の目的物 **59a** は 0.1% 以下であり、無視できる量であった。

晶析溶媒の選定のために、目的物 **59a** の溶解度を測定した (Table 2-9 and Figure 2-10)。ヘプタンやメタノールは 5 °C でも 2 wt% 以上の溶解度を示すため、非水系溶媒を用いた晶析では目的物 **59a** を高収率で得られないと判断した (entries 2 and 3)。一方、目的物 **59a** の水への溶解度は非常に低いため、水が貧溶媒として適切である (entry 4)。MIBK と水は混和しないことから、均一な晶析溶媒とするための媒介溶媒としてメタノールを使用した。

Table 2-9. Solubility of target product **59a** in various solvents.

Entry	Solvent	Temp (°C)	Solubility of 59a (wt%)
1	MIBK	5	15.82
		25	25.36
		45	45.08
2	heptane	5	2.18
		25	2.92
		45	5.47
3	MeOH	5	2.09
		25	3.40
		45	7.47
4	water	5	0.00
		25	0.00
		45	0.00

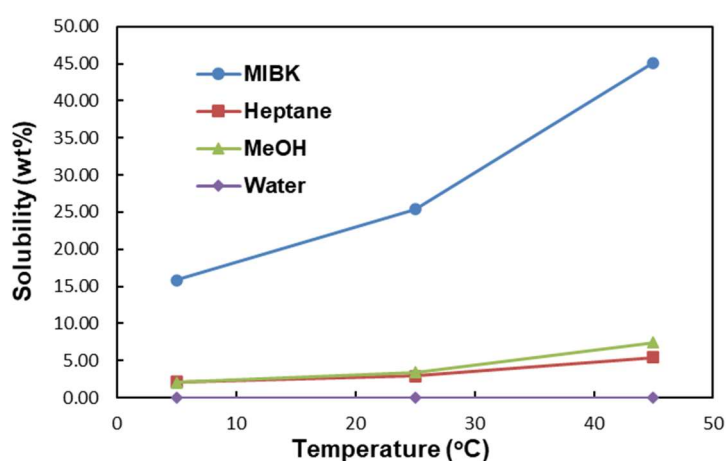
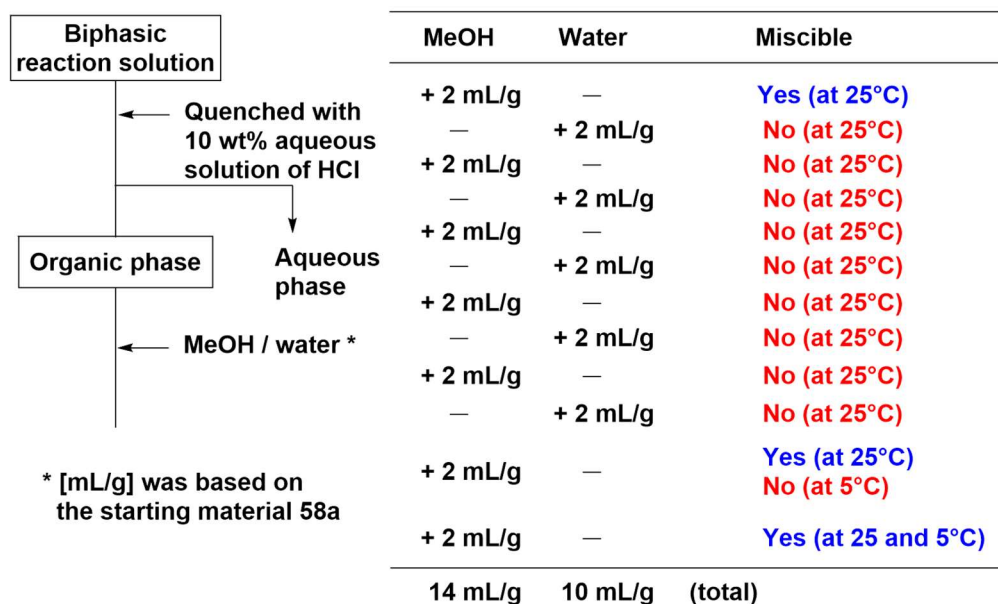


Figure 2-10. Solubility of target product **59a** in various solvents.

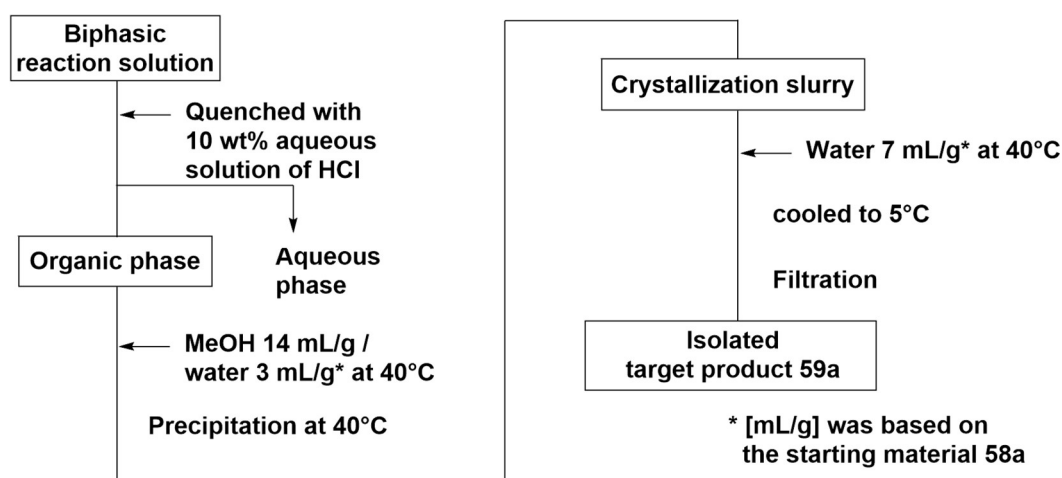
Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

有機層に対して、メタノールおよび水を段階的に加えて晶析の挙動を調査した (Scheme 2-5)。合計で 14 mL/g of MeOH および 10 mL/g of water を加えたところ、5 °C でも均一な溶液を調製することができた。本溶媒組成における母液中の目的物 **59a** は 5 °C で 3%程度であることから、貧溶媒量としては 14 mL/g of MeOH および 10 mL/g of water を設定した。



Scheme 2-5. Optimization of volumes of anti-solvents MeOH/water.

以上の知見に基づき、バッチ条件にて晶析操作を実施した (Scheme 2-6)。40 °C において 14 mL/g of MeOH および 3 mL/g of water を加えたところ、目的物 **59a** が析出しはじめた。得られた晶析スラリーの流動性は良好であり、反応容器の壁への付着も大きな問題はなかった。その後、晶析スラリーに対して水を 7 mL/g 追加したが、スラリー性状は悪化しなかった。その後、晶析スラリーを 5 °C に冷却したが、変わらずスラリー流動性は良好であった。以上の検討より、本品析操作により問題なく目的物 **59a** の結晶が単離できることを実証した。



Scheme 2-6. Crystallization procedure under batch conditions.

2.2.10 連続晶析の検討

液-液2相系アルキル化反応に対して、Taylor vortex flow reactor を用いたフロー合成の適用に成功したため、同型の Taylor vortex flow reactor を連続晶析にも転用できるか検討した。Taylor vortex flow reactor をフロー合成および連続晶析の両方に用いれば、医薬品原薬の製造設備に対するメンテナンスの簡素化につながる。

Taylor vortex flow reactor の連続晶析への適用可否を検証するため、目的物 **59a** の MIBK 溶液を模擬液として用いて検証した (Figure 2-11a)。回転数を 2500 rpm と設定し、模擬液とメタノール水溶液を混合させたところ、すぐさま析出が開始し、Taylor 渦の形成を目視で確認した (Figure 2-12)。連続晶析の検討中、晶析装置の入り口付近に結晶の固着が認められたが、それ以外の部位では固着は認められなかった (Figure 2-13a)。この固着により連続運転時の閉塞が懸念されたため⁵⁸、long-run 検証により本リスクを評価した。

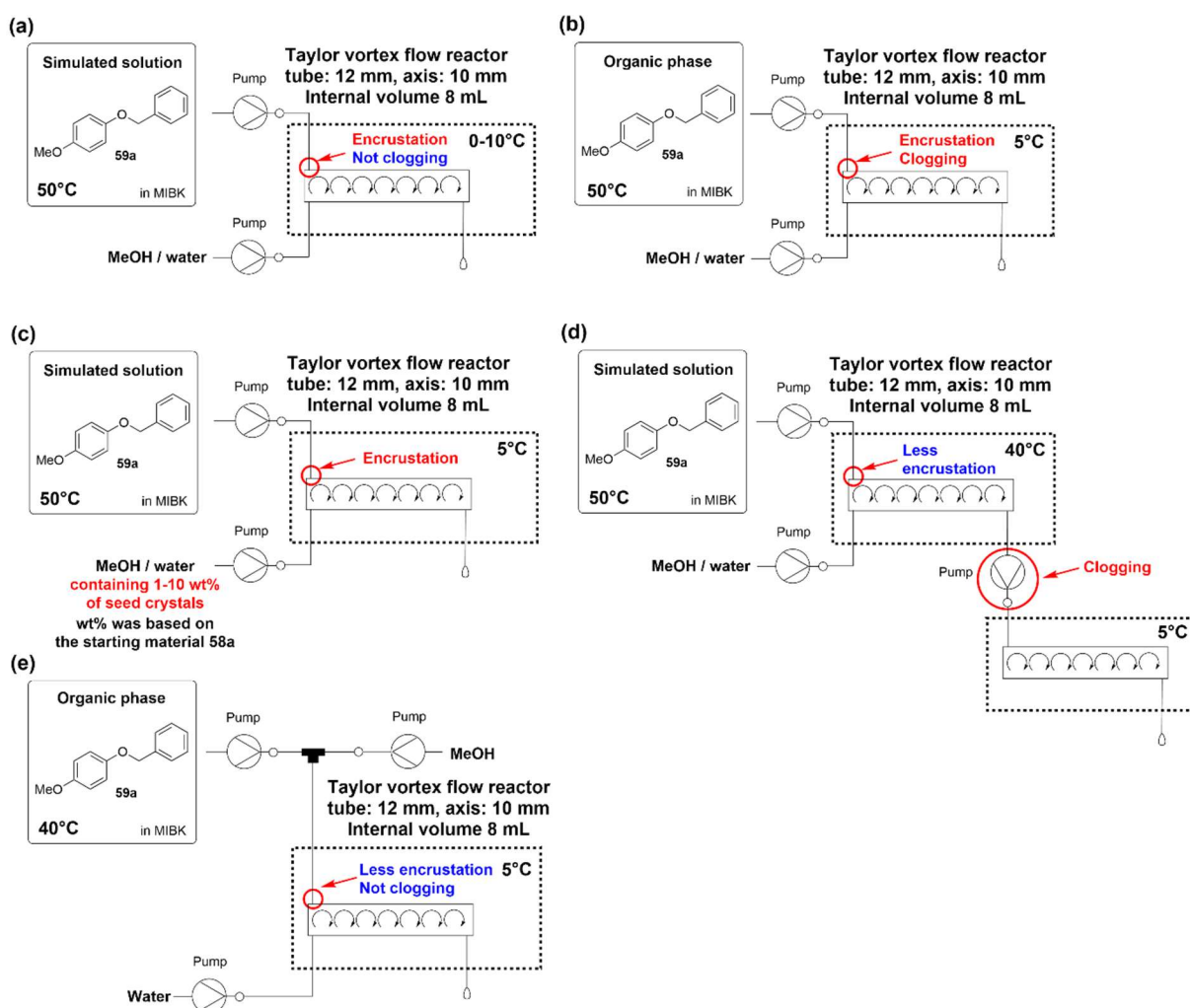


Figure 2-11. Flow setups for continuous crystallization. (a) Anti-solvent crystallization using the simulated solution. (b) Anti-solvent crystallization using the actual organic phase. (c) Seed crystallization. (d) Anti-solvent and cooling crystallization. (e) Anti-solvent crystallization by mixing with methanol prior to mixing with water.



Figure 2-12. Images of Taylor vortices.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

ジャケット温度を 0 °C に設定し、模擬液を用いて 3 h の連続運転を行った。定常状態をモニタリングするため、晶析装置出口で継続的にサンプリングし、HPLC により上澄み濃度を、レーザー回折式粒度分布測定装置により粒度分布を算出した。その結果、上澄み濃度は送液開始直後から安定しており、滞留時間 1 min 以内に母液中の目的物 **59a** が 3%相当になる上澄み濃度まで下がっていることを確認できた (Figure 2-14)。また、粒度分布も一定の分布を保っていることが分かった (Figure 2-15)。したがって、Taylor vortex flow reactor の適用により迅速な晶析が可能となった。3 h の連続運転中、懸念された入り口付近の固着は悪化せず、閉塞は認められなかった。

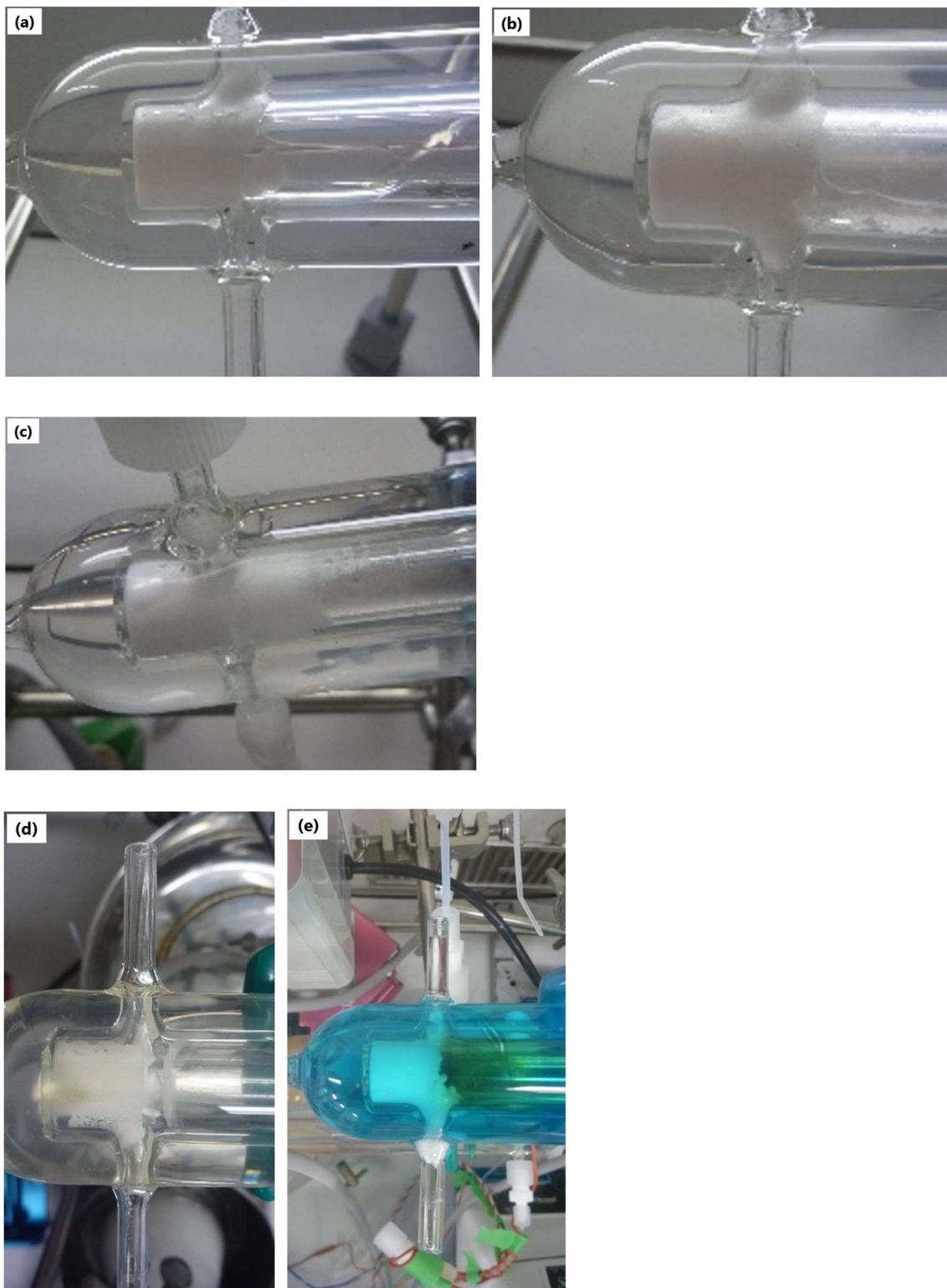


Figure 2-13. Encrustation under various conditions. (a) Image of Figure 2-11a. (b) Image of Figure 2-11c using 1 wt% of seed crystals. (c) Image of Figure 2-11c using 10 wt% of seed crystals. (d) Image of Figure 2-11d. (e) Image of Figure 2-11e.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

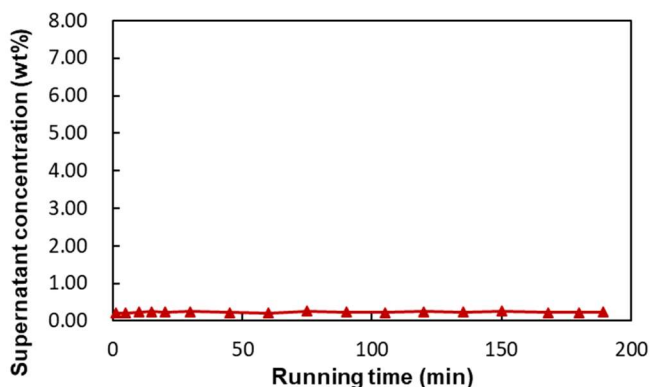


Figure 2-14. Transition for the supernatant concentration at the exit of the crystallizer.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

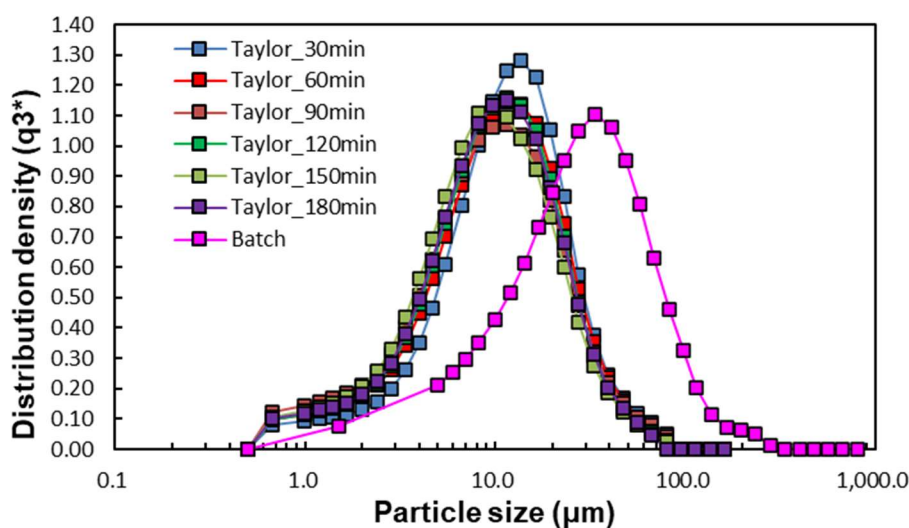


Figure 2-15. Transition for the particle size distribution.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

しかし、実際の分液後の有機層を用いると、連続運転 30 min 程度で入り口付近に固体が堆積し、晶析装置の入り口付近が閉塞した (Figure 2-11b)。模擬液と比較して、反応液中の副生成物や溶媒組成が若干変わるため、目的物 **59a** がより析出しやすくなり、入り口付近の閉塞を招いたと考えられる。そこで、閉塞を改善するために連続晶析の条件を検討した。

固着を低減するために、種晶を加えた (Figure 2-11c)。種晶の添加により結晶成長および2次核化が支配的となり、晶析機表面での不均一核発生が抑制できると期待した⁵⁹。しかし、種晶量を10 wt%まで増量しても、固着および閉塞を改善できなかった (Figure 2-13b and Figure 2-13c)。本装置構成では貧溶媒を一気に混合する形になるため、晶析装置表面での不均一核発生による固着を十分に抑制できていないと考えられる。したがって、過飽和の度合いをより低くするために、1つ目の晶析装置において貧溶媒と混合後に40 °Cで1次晶析した後に、2つ目の晶析装置において冷却するという装置構成に変更した (Figure 2-11d)。その結果、1つ目の晶析装置における固着および閉塞は劇的に改善された (Figure 2-13d)。その後、1つ目の晶析装置から2つ目の晶析装置へスラリーを移送する際に、移送チューブ中で結晶が堆積し、移送ポンプ中で閉塞が発生した。1つ目の晶析装置でジャケットを2段とするなど装置構成上の改善の余地はあるが、装置構成が複雑化するため、より簡便な装置構成を再検証した。

分液後の有機層とメタノール水溶液を一気に混合する構成を取っていたため、有機層を事前にメタノールで希釈した後に水を混合する装置構成に変更した (Figure 2-11e)。事前にメタノールを混合することにより晶析装置へ入る有機層側の流量が増大するため、入り口付近の固着および閉塞のリスクが軽減できると考えた。本装置構成で2 hの連続運転を行ったところ、入り口付近での固着は期待通り軽減され (Figure 2-13e)、閉塞を回避することに成功し、安定した連続晶析が可能となった (Figure 2-16)。

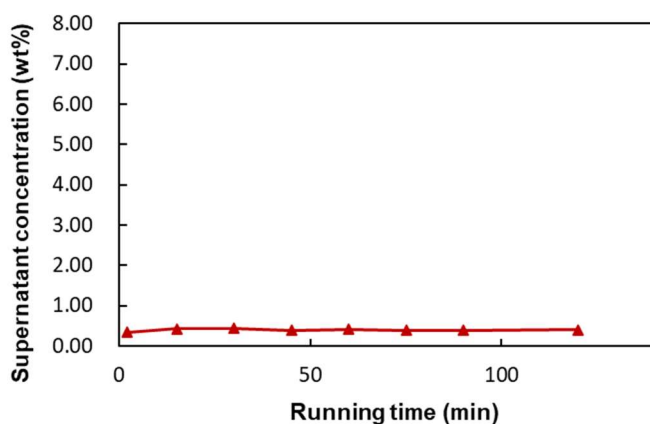
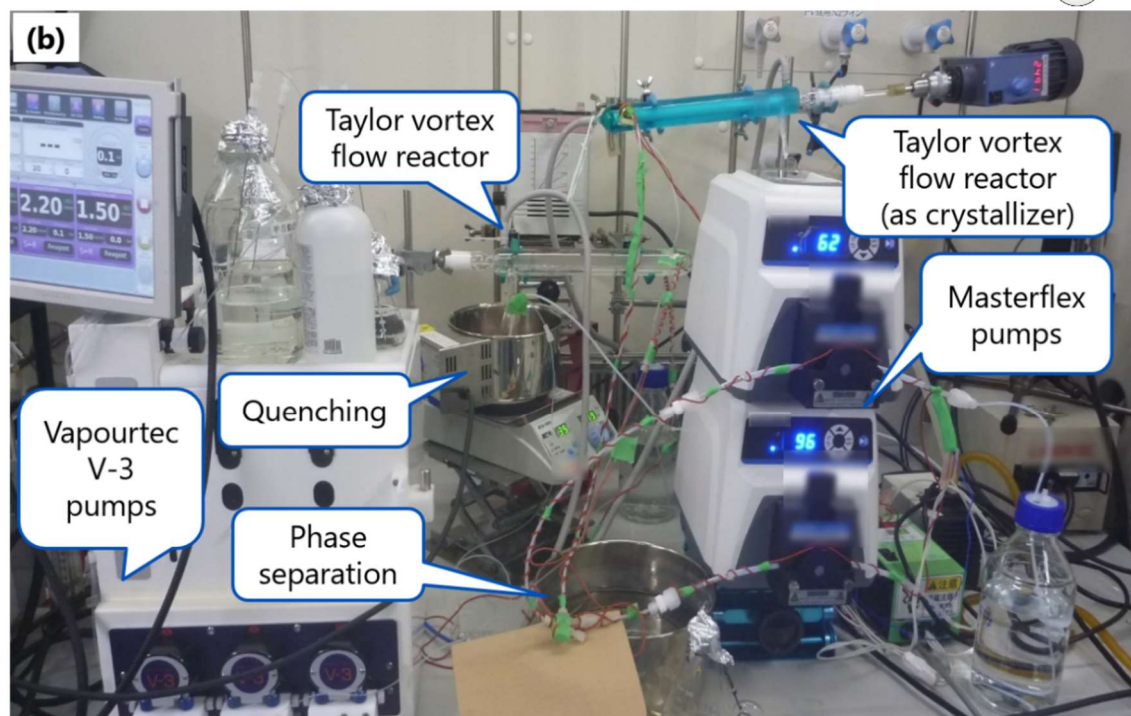
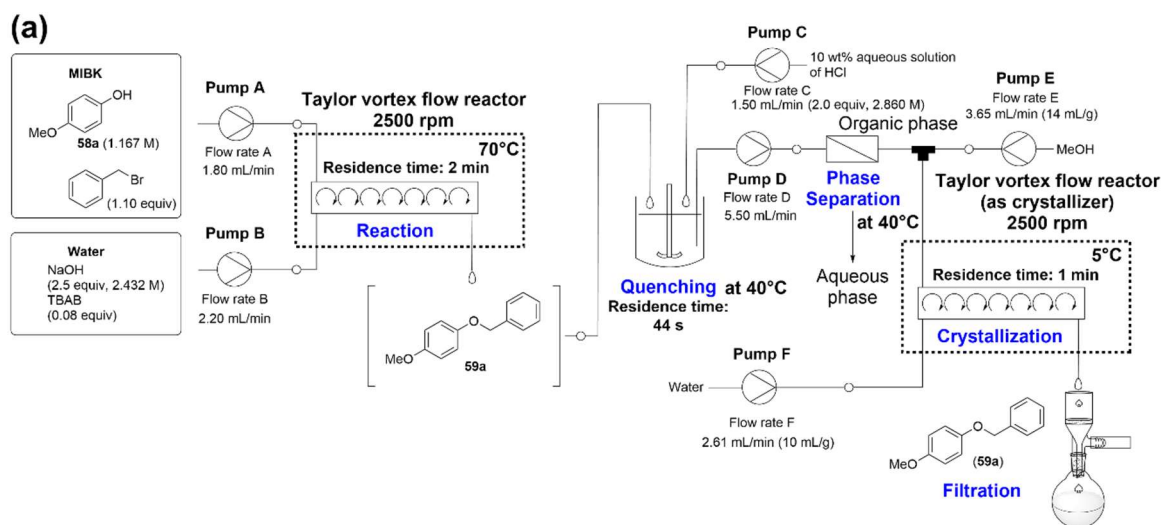


Figure 2-16. Transition for the supernatant concentration at the exit of the crystallizer.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

2.2.11 連続生産に向けた連続操作の統合検証

前項で最適な連続晶析条件を確立したため、完全な連続生産の実現に向けて、液-液 2 相系アルキル化反応、反応停止、分液、晶析、ろ過すべての操作の統合を検証した (Figure 2-17)。反応停止は CSTR を用いて行い、分液は疎水性膜を装着した液-液セパレータを用いて行った⁶⁰。フロー合成および連続晶析のために同型の Taylor vortex flow reactor を使用し、得られた晶析スラリーを連続的にろ過する装置構成とした。ろ過のサイズは 4 h の long-run 検証の途中で交換する必要がないように、十分大きなサイズのろ過器を選定した。



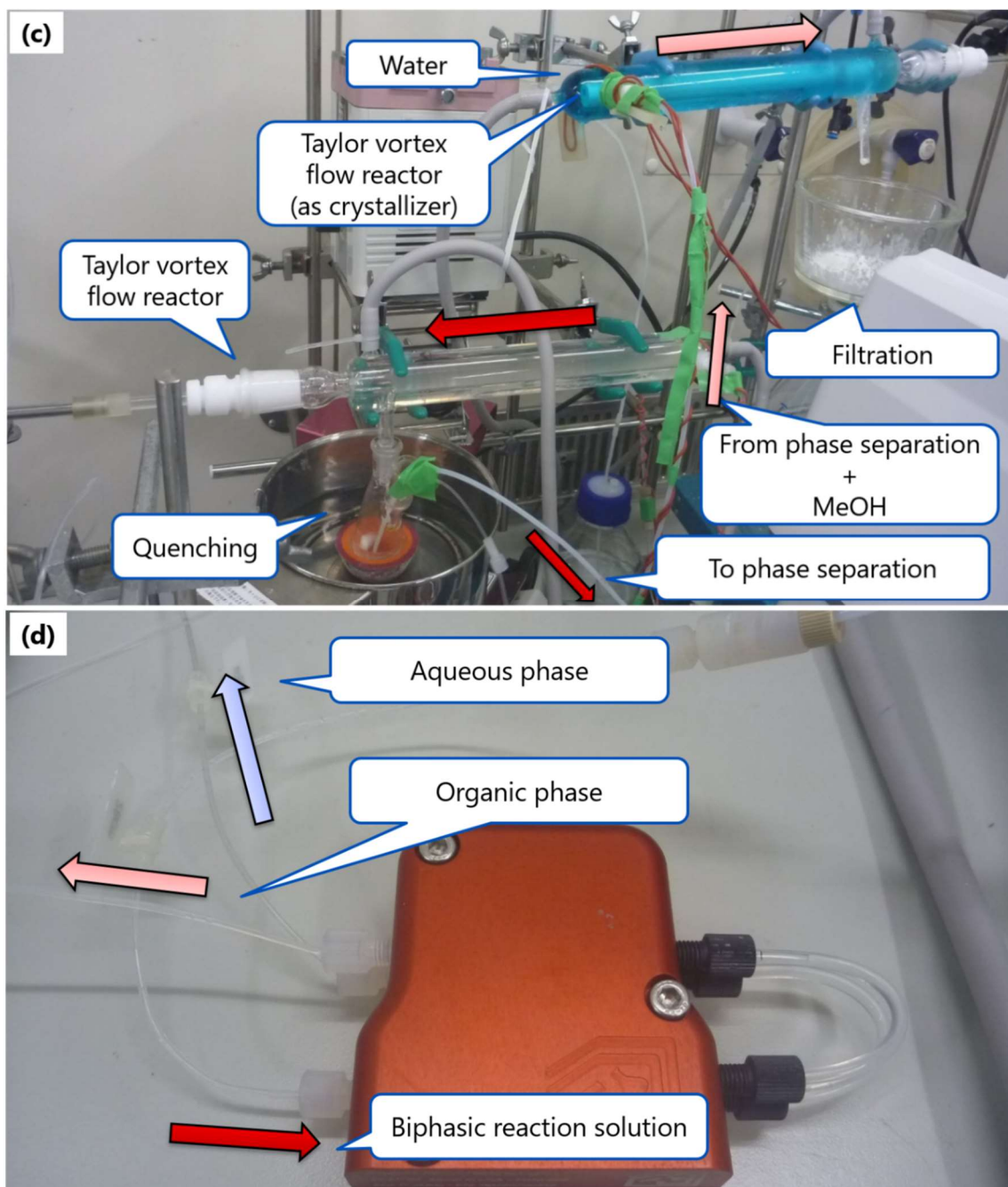


Figure 2-17. Integrated flow setup. (a) Integrated flow conditions. (b) and (c) Images of the integrated flow setup. (d) Image of a liquid-liquid separator.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

まず、反応転化率は事前に検証した long-run 検証のときと同様であり (Table 2-8 and Figure 2-9)、反応転化率および上澄み濃度推移は 4 h の運転中安定していた (Figure 2-18)。しかし、単離収率は 88% とバッチ晶析した結果 (95%) より低かった。原因を調査した結果、分液時に問題があることが分かった。液-液セパレータは疎水性膜によって有機層が透過し、水層は非透過であるため、連続的に分液が可能な装置である。実際に、分液操作のみ連続的に行ったところ、問題なく分液可能であった。一方、実際の装置構成では、有機層側は直接晶析機へと接続されているため、その圧力損失により抵抗が増していると考えられる。この抵抗の増加により、疎水性膜を透過できなかった有機層の一部が水層側に混入したために、単離収率が低下したと考えられる。実際に水層側に排出された有機層中の目的物 **59a** を定量したところ、7% であった。これを考慮すると物質収支は整合性が取れる。得られた結晶形はバッチ晶析時の結晶形と同等であり (Figure 2-19)、一挙に晶析したため、粒度分布はバッチ晶析と比較して細かくなった (50% 粒子径 (D50): 28 μm (バッチ晶析), 13 μm (連続晶析)) (Figure 2-20 and Figure 2-21)。本反応系は作業者が臭化ベンジルへ暴露するリスクがあるが、本システムを用いる場合、仕込み時以外は完全閉鎖系であり、特に暴露しやすい反応停止や分液を連続的に実施可能であるため、その暴露リスクを低減できる。本システムの開発により、滞留時間 5 min 以内に反応からろ過まですべての操作を完了し、迅速に目的物を供給する連続生産システムを確立した。また、同型の Taylor vortex flow reactor をフロー合成、連続晶析に用いており、装置設計が容易な汎用性の高い連続生産システムと言える。

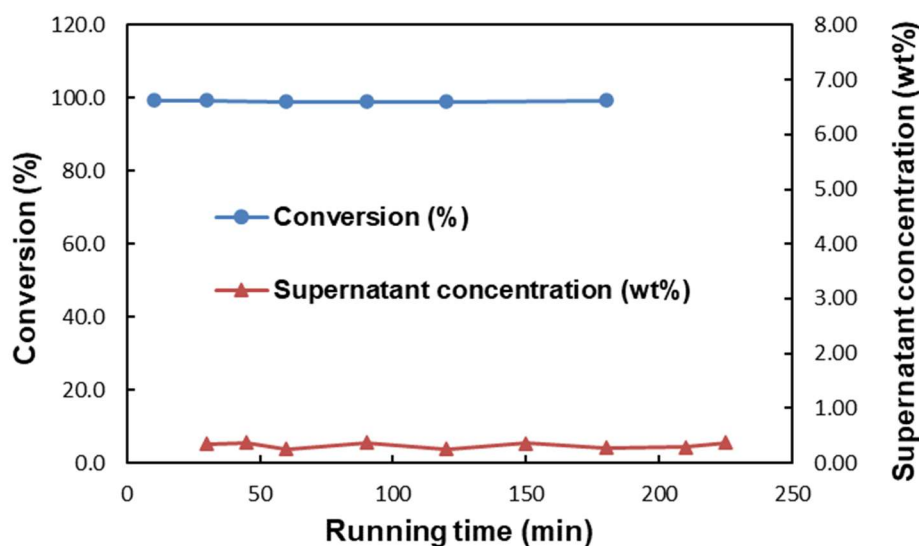


Figure 2-18. Reaction conversion at the exit of the flow reactor and the supernatant concentration at the exit of the crystallizer.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

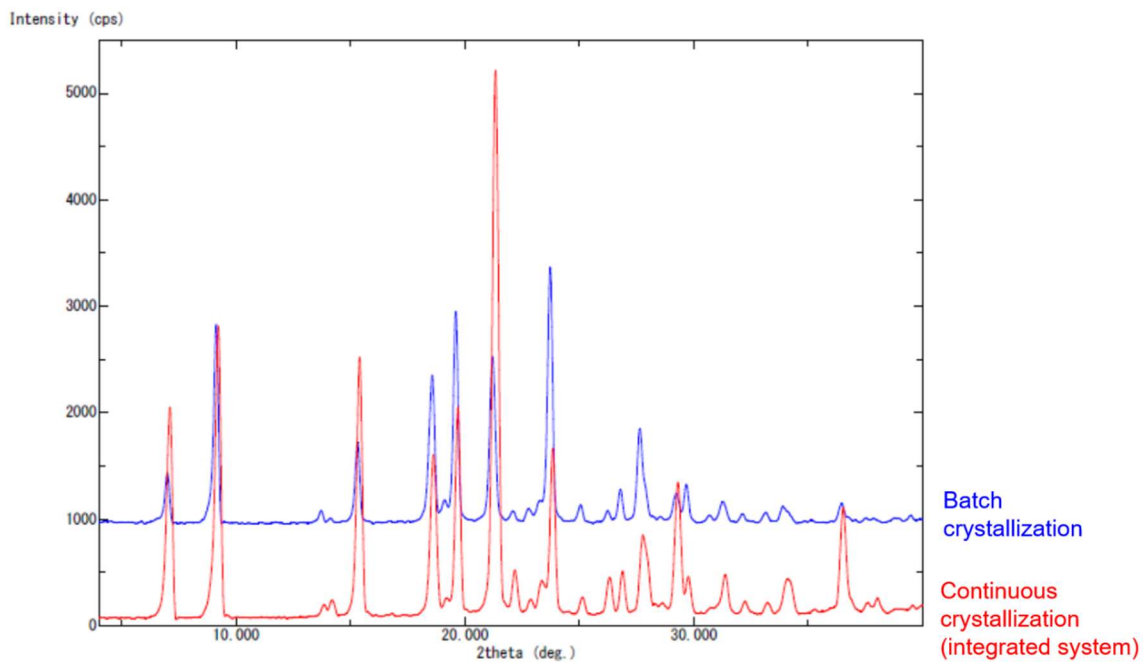


Figure 2-19. X-ray powder diffraction analysis of the target product.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531-1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

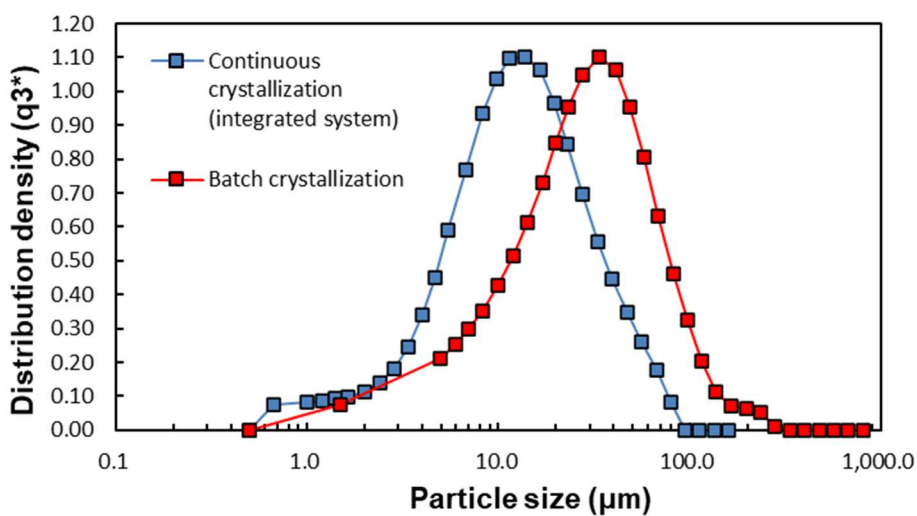


Figure 2-20. Particle size distribution of the target product obtained from the integrated system.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1531-1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

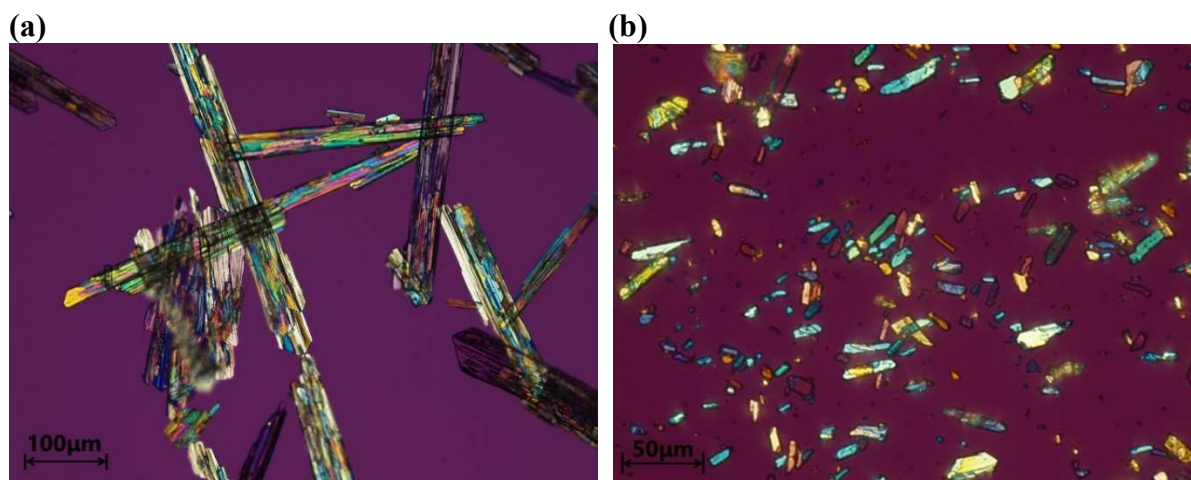


Figure 2-21. Images of crystals of the target product **59a**. (a) Batch crystallization. (b) Continuous crystallization (integrated system).

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

2.2.12 スケールアップリアクターによる検証

さらなるスケールアップを志向して、パイロットスケールとして大容量の Taylor vortex flow reactor (内容量: 200 mL) による検証を行った (Figure 2-22)^{44a}。スケールアップ理論として以下2つを検証した。すなわち、レイノルズ数一定 (equation 2-1) と回転軸と垂直方向のせん断応力一定 (equation 2-2) である^{47d}。

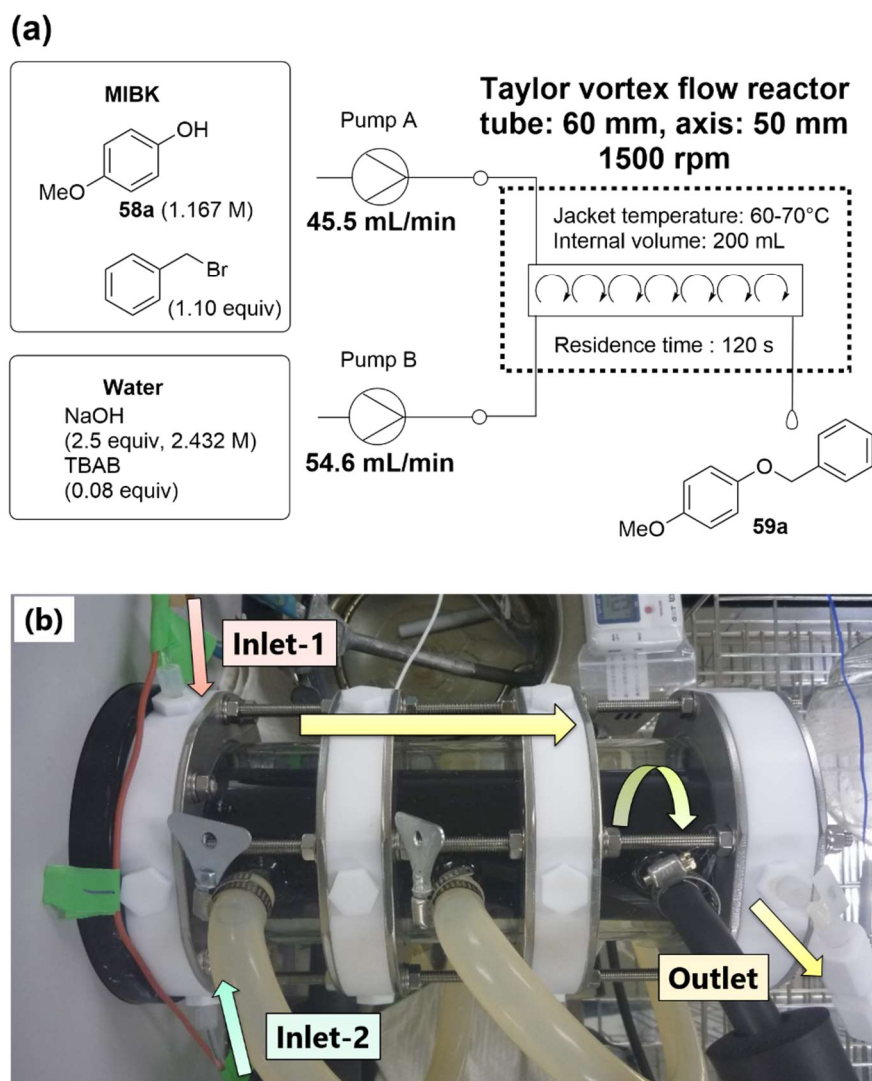


Figure 2-22. Pilot-scale flow setup (a) Reaction conditions. (b) Image of the pilot-scale Taylor vortex flow reactor.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

$$\frac{r_i^I d^I \omega_i^I}{\nu^I} = \frac{r_i^{II} d^{II} \omega_i^{II}}{\nu^{II}} \quad (2-1)$$

$$\frac{\mu^I r_i^I \omega_i^I}{d^I} = \frac{\mu^{II} r_i^{II} \omega_i^{II}}{d^{II}} \quad (2-2)$$

- ν : kinetic viscosity [$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$]
 r_i : inner diameter of the rotation axis [mm]
 d : gap between the cylindrical tube and the rotation axis [mm]
 ω_i : angular velocity [$\text{rad} \cdot \text{s}^{-1}$]
 μ : viscosity [$\text{Pa} \cdot \text{s}$]

パイロットスケールの Taylor vortex flow reactor における回転数はラボ実験用のリアクター 1500 rpm を基点に計算した (1500 rpm, entry 2 in Table 2-10)。式 2-1 および式 2-2 に基づいて、パイロットスケールの Taylor vortex flow reactor における回転数は 60 rpm および 1500 rpm と計算された⁶¹。60 rpm では明らかに回転数が不足しており、目視で 2 相の反応液が明らかに混合できていないことを確認した。一方、1500 rpm で回転させると、ラボスケールとほぼ同等の反応転化率であることを実証した (entries 1 and 2 in Table 2-10)。その後、70 °C に温度を上げて実験を行うと、ほぼ反応を完結させることができた (entry 3)。以上の結果より、せん断応力一定に基づいた Taylor vortex flow reactor のスケールアップ理論の有用性を示すとともに、このスケールアップ検証により 25 倍のスケールアップに成功した。

今回のパイロットスケールによる Taylor vortex flow reactor 実験時の反応液の様子もハイスピードカメラを用いて解析したが (Figure 2-6 and Figure 2-23)、液滴のサイズなどからは混合状態が同等であると明確に判断できなかつたため、流体シミュレーション (CFD) などを用いた計算による検証も必要である。Taylor vortex flow reactor によるスケールアップ理論は現在一般化できているわけではないため、本スケールアップ理論が他の反応系や晶析系でも適用可能なのか、流体力学に基づいた理論および実験両面からさらなる検証が必要である^{44b,62}。

Table 2-10. Reaction conversions at laboratory scale and pilot scale.

Entry ^a	r_i / d^b (mm)	Rotating speed (rpm)	Temp (°C)	Reaction solution (area% in HPLC) ^c		Conv (%) ^d
				58a	59a	
1	10 / 1	1500	60	2.6	96.7	92
2	50 / 5	1500	60	2.9	96.5	91
3	50 / 5	1500	70	1.3	98.1	96

[a] Flow rate A (Solution of **58a** and BnBr in MIBK): 1.80 mL/min (entry 1) and 45.5 mL/min (entries 2 and 3), flow rate B (aqueous solution of NaOH and TBAB): 2.20 mL/min (entry 1) and 54.6 mL/min (entries 2 and 3), residence time: 120 s. [b] r_i : inner diameter of the rotation axis, d_i : gap between the cylindrical tube and the rotation axis. [c] Reaction solution was quenched by 10 wt% aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [d] $\text{Conv} = (\text{area\% of } \mathbf{59a}) / ((\text{area\% of } \mathbf{58a}) \times 3.302 + (\text{area\% of } \mathbf{59a})) \times 100$. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC.



Figure 2-23. Images of biphasic reaction solution taken with a high-speed camera at 60 °C using the pilot-scale Taylor vortex flow reactor.

Reprinted with permission from *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. Copyright 2022 American Chemical Society.

なお、ラボスケールとパイロットスケールの Taylor vortex flow reactor について、定常状態に達するまでの送液時間を比較した (Table 2-11)。この結果、ラボスケールではリアクター容量の 2 倍程度送液すれば定常状態に達していたものが、パイロットスケールでは 5 倍程度送液する必要があった。パイロットスケールにおける大きなクリアランスにより滞留時間分布が広くなったことが要因であると考えられる。したがって、過剰反応などが品質に大きな影響を与える反応系の場合には注意が必要である。

Table 2-11. Running time required to reach the steady state.

Running time (min)	Conv (%) ^{a,b}	
	Laboratory-scale Taylor vortex flow reactor	Pilot-scale Taylor vortex flow reactor
4	92	–
5	92	86
7	–	90
9	–	90
10	–	91
11	–	91

[a] Reaction solution was quenched by 10 wt% aqueous solution of HCl, and then the organic phase was analyzed. [b] Conv = (area% of **59a**) / ((area% of **58a**) × 3.302 + (area% of **59a**)) × 100. 3.302: relative sensitivity coefficient on HPLC. [c] Reaction conditions were described in entry 1 in Table 2-10. d Reaction conditions were described in entry 2 in Table 2-10.

2.2.13 結論

著者は、不均一な反応系として液-液 2 相系アルキル化反応を取り上げ、スラグ流を用いる場合には装置構成が反応転化率に大きな影響を与え、スケールアップ困難な手法であることを実証した。それに代わるフロー合成装置として、Taylor vortex flow reactor を提案した。本装置を用いた反応速度評価により、バッチ合成およびスラグ流と比較して同等以上の反応速度を示し、かつ容易にスケールアップ可能であることを実証した。

また、2 つの同型の Taylor vortex flow reactor をフロー合成、連続晶析両方に適用し、フロー合成、反応停止、分液、晶析、ろ過までのすべての操作を連続生産システムの中で統合させ、装置設計が容易な汎用性の高い連続生産システムを構築した。これにより、総滞留時間 5 min 以内に迅速に原料から目的物を得る連続生産システムを確立した。

2.3 実験の部

General Information

All reactions were run under a nitrogen atmosphere. Solvents and reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Starting material 4-methoxyphenol (**58a**) was purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation or Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. High performance liquid chromatographic (HPLC) analysis was carried out using a Shimadzu LC-2010CHT. ^1H NMR (400 MHz) and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz) spectra were recorded on a Bruker AVANCE III HD. Crystal polymorphs were analyzed using Rigaku MiniFlexII. Particle size distribution was measured using Sympatec HELOS&RODOS (HELOS/BR, RODOS/M). The images of the obtained crystals were taken using OLYMPUS microscope BX50. A batch reaction was conducted using Mettler Toledo EasyMax 102 with a three-blade retreat curve impeller. T-shape mixers were purchased from M&S Instruments Inc. (P-633, through hole 0.05 inch (= 1.27 mm), P-632, through hole 0.02 inch (=0.51 mm)) or EYELA Co., Ltd. (JTF-320, through hole 2.0 mm). A tube reactor equipped with static mixer was purchased from Vapourtec Ltd (large diameter tubular reactor for rapid mixing, inner diameter: 3.20 mm, internal volume: 20 mL). A backpressure regulator was purchased from DFC Co. Ltd (FC-BPV1-250). A liquid-liquid separator was purchased from Zaiput Flow Technologies (SEP-10) with a hydrophobic PTFE membrane (OB-900). The images of biphasic reaction solutions were taken using a high-speed camera from Photron Limited (FASTCAM Mini WX100).

Taylor vortex flow reactor (laboratory scale) was produced by Asahi Glassplant Inc. The rotation axis is a smooth rod. The inner diameter of the cylindrical tube is 12 mm, and the rotation axis is 10 mm, and the internal volume is 8 mL. In this case, the gap between the cylindrical tube and the rotation axis is 1 mm. The cross-sectional area is calculated as follows. $6\text{ (mm)} \times 6\text{ (mm)} \times 3.14 - 5\text{ (mm)} \times 5\text{ (mm)} \times 3.14 = 34.54\text{ mm}^2$. The inner diameter of the tube reactor (D) is calculated as follows. $D/2\text{ (mm)} \times D/2\text{ (mm)} \times 3.14 = 34.54\text{ (mm}^2)$, $D = 6.63\text{ mm}$. The internal temperature was measured at the exit of the Taylor vortex flow reactor and confirmed the same temperature as that in jacket.

Taylor vortex flow reactor (pilot scale) was produced by Laminar Co., Ltd. The rotation axis is a smooth rod. The inner diameter of the cylindrical tube is 60 mm, and the rotation axis is 50 mm, and the internal volume is 200 mL. In this case, the gap between the cylindrical tube and the rotation axis is 5 mm. The cross-sectional area is calculated as follows. $60\text{ (mm)} \times 60\text{ (mm)} \times 3.14 - 50\text{ (mm)} \times 50\text{ (mm)} \times 3.14 = 3454\text{ mm}^2 = 34.54\text{ cm}^2$. The internal temperature was measured at the exit of the Taylor vortex flow reactor and confirmed the same temperature as that in jacket.

The solutions were fed using the Vapourtec V-3 pump (peristaltic pump), HARVARD Econoflo syringe pump (70-2205) (syringe pump), EYELA tube pump (MP-1000) (peristaltic pump), Masterflex L/S (07528-20) with Masterflex L/S Pump Head for PTFE Tubing (77390-00) (peristaltic pump), and Bronkhorst mass flow pump (M14-RAD-22-0-S) (gear pump).

Flow rates were calibrated manually as follows: the weight of the fed amount was measured for 1 min using MIBK (pump A and D), water (pump B, C and F), and MeOH (pump E). The measured weight was converted to the volume using the density.

The flow procedures for solvent screening in Table 2-1

Two solutions were fed by the Vapourtec V-3; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (1.00 g, 8.06 mmol) in organic solvent (40 mL, 0.2 M) with benzyl bromide (1.65 g, 9.65 mmol, 1.2 equiv), solution B was a solution of NaOH (966.7 mg, 24.17 mmol, 3.0 equiv) in water (40 mL, 0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (260.0 mg, 0.81 mmol, 0.1 equiv). Flow rate of solution A was set as 1.0 mL/min, that of solution B was set as 1.0 mL/min, so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 3.0 equiv. Solution A and B were mixed by a T-shape mixer (through hole 1.27 mm), and the slug flow was passed through a PFA tube reactor (inner diameter: 1.00 mm, internal volume: 10 mL, residence time 5 min) at 70 °C for jacket temperature under 6 bar. The obtained biphasic solution was poured for 30 sec into a solution of MIBK (500 μ L) / 10% aqueous solution of HCl (500 μ L). The quenched organic phase (10 μ L) was diluted in MeCN/H₂O (990 μ L, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

The isolating procedure in entry 10 in Table 2-1

Two solutions were fed by the Vapourtec V-3; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (1.00 g, 8.06 mmol) in MIBK (40 mL, 0.2 M) with benzyl bromide (1.65 g, 9.65 mmol, 1.2 equiv), solution B was a solution of NaOH (966.7 mg, 24.17 mmol, 3.0 equiv) in water (40 mL, 0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (260.0 mg, 0.81 mmol, 0.1 equiv). Flow rate of solution A was set as 1.0 mL/min, that of solution B was set as 1.0 mL/min, so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 3.0 equiv. Solution A and B were mixed by a T-shape mixer (through hole 1.27 mm), and the slug flow was passed through a PFA tube reactor (inner diameter: 1.00 mm, internal volume: 10 mL, residence time 5 min) at 70 °C for jacket temperature under 6 bar. The obtained biphasic solution (1: 200.0 mg (1.61 mmol) scale) was poured into a solution of MIBK (8.4 mL) / 10% aqueous solution of HCl (8.4 mL). The aqueous phase was separated and extracted from MIBK again (15 mL). The combined organic phases were evaporated and purified by flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt=95/5 to 50/50) to give the recovery of **58a** (66.2 mg, 33%) and the mixture of benzyloxy anisole (**59a**) and benzyl bromide. The mixture of **59a** and benzyl bromide was crystallized from MeOH / water to give the purified **59a** as a white solid (220.4 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.28 (5H, m), 6.93–6.80 (4H, m), 5.01 (2H, s), 3.76 (3H, s); ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.16, 153.14, 137.50, 128.68, 128.01, 127.61, 116.04, 114.82, 70.90, 55.87; MS (ESI⁺): *m/z* 215 [M+H]⁺.

These NMR spectra were consistent with the previously reported spectra.⁶³

The batch procedure for reaction conditions screening in Table 2-2

A solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (250.0 mg, 2.01 mmol) in MIBK (10 mL, 0.2 M) with benzyl bromide (413.3 mg, 2.42 mmol, 1.2 equiv) was heated to 70 °C in a batch reactor (EasyMax 50 mL). A solution of NaOH (241.7 mg, 6.04 mmol, 3.0 equiv) in water (10 mL, 0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (64.9 mg, 0.20 mmol, 0.1 equiv) was kept warm at 70 °C and added to the batch reactor. The reaction mixture was stirred using three swept wings at 1000 rpm (maximum stirring speed in Easy Max) for 5 min at 70 °C. A solution of MIBK (10 mL) / 10% aqueous solution of HCl (10 mL) was added to the reaction mixture. The quenched organic phase (10 µL) was diluted in MeCN/H₂O (990 µL, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

The flow procedures for reaction conditions screening in Table 2-2

Two solutions were fed by the Vapourtec V-3 or syringe pumps; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (2.50 g, 20.1 mmol) in MIBK (100 mL, 0.2 M) with benzyl bromide (4.13 g, 24.1 mmol, 1.2 equiv), solution B was a solution of NaOH (2.42 g, 60.5 mmol, 3.0 equiv) in water (100 mL, 0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (649.2 mg, 2.01 mmol, 0.1 equiv). Flow rate of solution A was set as 0.2–3.7 mL/min, that of solution B was set as 0.2–3.7 mL/min, so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 3.0 equiv. Solution A and B were mixed by a T-shape mixer (through hole 1.27 mm or 0.51 mm), and the slug flow was passed through a PFA tube reactor (inner diameter: 0.50–3.20 mm, internal volume: 2–37 mL, residence time 5 min) at 70 °C for jacket temperature under 0–6 bar. The obtained biphasic solution was poured for 10–120 sec (sampling amount of the reaction mixture: around 1 mL) into a solution of MIBK (500 µL) / 10% aqueous solution of HCl (500 µL). The quenched organic phase (10 µL) was diluted in MeCN/H₂O (990 µL, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

The flow procedures using Taylor vortex flow reactor in Table 2-3

Two solutions were fed by syringe pumps; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (2.50 g, 20.1 mmol) in MIBK (100 mL, 0.2 M) with benzyl bromide (4.13 g, 24.1 mmol, 1.2 equiv), solution B was a solution of NaOH (2.42 g, 60.5 mmol, 3.0 equiv) in water (100 mL, 0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (649.4 mg, 2.01 mmol, 0.1 equiv). Flow rate of solution A was set as 0.8 mL/min, that of solution B was set as 0.8 mL/min, so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 3.0 equiv. Solution A and B were fed in Taylor vortex flow reactor, and the reaction mixture was passed through Taylor vortex flow reactor (internal volume: 8 mL, residence time 5 min, 1000–2000 rpm) at 70 °C for jacket temperature. The obtained biphasic solution was poured for 30 sec into a solution of MIBK (500 µL) / 10% aqueous solution of HCl (500 µL). The quenched organic phase (10 µL) was diluted in MeCN/H₂O (990 µL, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

The batch procedures in Table 2-4

A solution of phenol (**58a-d**) (2.01 mmol) in MIBK (0.2 M) with benzyl bromides (1.2 equiv) was heated to 70 °C in a batch reactor (EasyMax 50 mL). A solution of NaOH (3.0 equiv) in water (0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (0.1 equiv) was kept warm at 70 °C and added to the batch reactor. The reaction mixture was stirred using three swept wings at 1000 rpm (maximum stirring speed in Easy Max) for 3 or 5 min at 70 °C. A solution of MIBK (10 mL) / 10% aqueous solution of HCl (10 mL) was added to the reaction mixture. The quenched organic phase (10 µL) was diluted in MeCN/H₂O (990 µL, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

The flow procedures using slug-flow in Table 2-4

Two solutions were fed by syringe pumps; solution A was a solution of phenols (**58a-d**) in MIBK (0.2 M) with benzyl bromides (1.2 equiv), solution B was a solution of NaOH (3.0 equiv) in water (0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (0.1 equiv). Flow rate of solution A was set as 0.20 or 0.33 mL/min, that of solution B was set as 0.20 or 0.33 mL/min, so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 3.0 equiv. Solution A and B were mixed by a T-shape mixer (through hole 0.51 mm), and the slug flow was passed through a PFA tube reactor (inner diameter: 0.50 mm, internal volume: 2 mL, residence time 3 or 5 min) at 70 °C for jacket temperature under 0 bar. The obtained biphasic solution was poured for 90–150 sec (sampling amount of the reaction mixture: around 1 mL) into a solution of MIBK (500 µL) / 10% aqueous solution of HCl (500 µL). The quenched organic phase (10 µL) was diluted in MeCN/H₂O (990 µL, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

The flow procedures using Taylor vortex flow reactor in Table 2-4

Two solutions were fed by syringe pumps; solution A was a solution of phenols (**58a-d**) in MIBK (0.2 M) with benzyl bromides (1.2 equiv), solution B was a solution of NaOH (3.0 equiv) in water (0.6 M) with tetrabutylammonium bromide (0.1 equiv). Flow rate of solution A was set as 0.80 or 1.34 mL/min, that of solution B was set as 0.80 or 1.34 mL/min, so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 3.0 equiv. Solution A and B were fed in Taylor vortex flow reactor, and the reaction mixture was passed through Taylor vortex flow reactor (internal volume: 8 mL, residence time 3 or 5 min, 2000 rpm) at 70 °C for jacket temperature. The obtained biphasic solution was poured for 20–40 sec (sampling amount of the reaction mixture: around 1 mL) into a solution of MIBK (500 µL) / 10% aqueous solution of HCl (500 µL). The quenched organic phase (10 µL) was diluted in MeCN/H₂O (990 µL, 80/20 (v/v)), and analyzed by HPLC.

Typical Batch Procedure for Optimizing Reaction Conditions (entry 10, Table 2-5)

A solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (1.50 g, 12.1 mmol) in MIBK (7.5 mL, 5 mL/g) with benzyl bromide (2.27 g, 13.3 mmol, 1.10 equiv) was heated to 60 °C in a batch reactor (EasyMax 50 mL). A solution of NaOH (1.21 g, 30.3 mmol, 2.5 equiv) in water (12 mL, 8 mL/g) with tetrabutylammonium bromide (312.0 mg, 0.97 mmol, 0.08 equiv) was kept warm at 60 °C and added to the batch reactor. The reaction mixture was stirred using a three-blade retreat curve impeller at 1000 rpm (maximum stirring speed in Easy Max) for 2 min at 60 °C. 10 wt% aqueous solution of HCl (15 mL) was added to the reaction mixture. The quenched organic phase (10 μ L) was added to MeCN/H₂O (990 μ L, 80/20 (v/v)). The sample solution was diluted 10 times with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) and analyzed by HPLC.

Flow Procedures Using Taylor Vortex Flow Reactor in Figure 2-5 and Table 2-6

A Taylor vortex flow reactor (laboratory scale) was set horizontally. Two solutions were fed by Vapourtec V-3 pumps; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (20.00 g, 161.1 mmol) in MIBK (100 mL, 5 mL/g, 1.167 mmol/mL) with benzyl bromide (30.31 g, 177.2 mmol, 1.10 equiv), solution B was a solution of NaOH (16.11 g, 402.8 mmol, 2.5 equiv) in water (160 mL, 8 mL/g, 2.432 mmol/mL) with tetrabutylammonium bromide (4.15 g, 12.9 mmol, 0.08 equiv). Flow rate of solution A was set as 1.80–9.50 mL/min, that of solution B was set as 2.20–11.40 mL/min (two V-3 pumps were used when the flow rate exceeded 10 mL/min) so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 2.5 equiv. Solution A and B were fed in the Taylor vortex flow reactor (the feeding lines of solutions were heated to 60–70 °C with a ribbon heater), and the reaction mixture was passed through the Taylor vortex flow reactor (internal volume: 8 mL, residence time 23–120 s, 1500–3000 rpm) at 60–70 °C for jacket temperature. After 2 residence times, the obtained biphasic solution was quenched with 10 wt% aqueous solution of HCl. The quenched organic phase (10 μ L) was added to MeCN/H₂O (990 μ L, 80/20 (v/v)). The sample solution was diluted 10 times with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) and analyzed by HPLC.

Long-Run Experiment and Crystallization Procedure in Batch (See Figure 2-8 for Reactor Setup)

A Taylor vortex flow reactor (laboratory scale) was set horizontally. Two solutions were fed by Vapourtec V-3 pumps; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (70.00 g, 563.9 mmol) in MIBK (350 mL, 5 mL/g, 1.167 mmol/mL) with benzyl bromide (106.09 g, 620.3 mmol, 1.10 equiv), solution B was a solution of NaOH (56.38 g, 1.410 mol, 2.5 equiv) in water (560 mL, 8 mL/g, 2.432 mmol/mL) with tetrabutylammonium bromide (14.54 g, 45.10 mmol, 0.08 equiv). Flow rate of solution A was set as 1.80 mL/min, that of solution B was set as 2.20 mL/min so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 2.5 equiv. Solution A and B were fed in the Taylor vortex flow reactor (the feeding lines of solutions were heated to 70 °C with a ribbon heater), and the reaction mixture was passed through the Taylor vortex flow reactor (internal volume: 8 mL, residence time 120 s, 2500 rpm) at 70 °C for jacket temperature. During the long-run demonstration, the obtained biphasic solution was transferred to downstream operations in batch (for 240 min (running time: 5–245 min), the input amount of starting material **58a** was calculated to be 62.58 g (= 1.167 mmol/mL × 1.80 mL/min × 240 min × 124.14 mg/mmol / 1000)). The obtained biphasic solution was subsequently quenched with 10 wt% aqueous solution of HCl (375.5 g, 6 wt, 2.0 equiv). The organic phase was separated at 40 °C, and MeOH (693.45 g, 14 mL/g) was added to the separated organic phase. After addition of water (187.74 g, 3 mL/g), the precipitation started at 40 °C. The obtained slurry was stirred for 10 min at 40 °C, and water (438.06 g, 7 mL/g) was further added to the slurry for 5 min. The slurry was cooled to 5 °C for 35 min and stirred at 5 °C for 30 min. The slurry was filtered, and the obtained crystals were washed with MeOH/water (438 mL (7 mL/g)/250 mL (4 mL/g)) at 5 °C and dried at 50 °C to give the target product **59a** (102.84 g, 95.2% yield, ≥99.9 area% purity, the loss of the mother/washing liquor: 2.6%). HPLC analysis showed that approximately 0.1 area% of benzyl alcohol was generated during the reaction and was completely purged in the crystallization step. HPLC analysis also showed that the residual benzyl bromide was completely purged in the crystallization step. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) analysis showed that tetrabutylammonium bromide partially remained in the organic phase (1 mol% based on the target product **59a**) and was completely purged in the crystallization step.

Experimental procedures for investigating continuous crystallization using a Taylor vortex flow reactor as a crystallizer

Flow procedure for Figure 2-11a

The simulated solution was used as the feed solution in Figure 2-11a. The simulated solution was prepared by dissolving 4-benzyloxyanisole (the target product **59a**) (113.49 g) in MIBK (329 mL) at 50 °C and held at this temperature during the crystallization because the solution was unsaturated under 40 °C. The concentration of the solution was approximately equal to that of the actual organic phase. The feeding line of the solution was heated to 50 °C with a ribbon heater to avoid clogging caused by precipitation of **59a** in the line. Flow rate of the solution was set as 2.0 mL/min. Methanol/water (14/10 v/v) was used as an anti-solvent, and flow rate of the anti-solvent was set as 9.6 mL/min. The residence time was calculated to be 41 s ($= 0.69 \text{ min} = 8 \text{ (mL)} / (2.0 + 9.6) \text{ (mL/min)}$). The jacket temperature was set at 10 °C. Before starting continuous crystallization, the crystallizer was filled with anti-solvent. To generate Taylor vortices, the rotating speed of the axis was set as 2500 rpm. When the jacket temperature was further cooled to 0 °C, a long run experiment for approximately 3 h was conducted.

Flow procedure for Figure 2-11b

The actual organic phase after quenching kept at 50 °C was fed in the Taylor vortex flow reactor (flow rate: 1.80 mL/min), and MeOH /water (14/10 v/v) as an anti-solvent was fed in the Taylor vortex flow reactor simultaneously (flow rate: 6.26 mL/min). The crystallization slurry was passed through the Taylor vortex flow reactor (laboratory scale, residence time: 1 min, 2500 rpm) at 5 °C for jacket temperature. However, clogging occurred at the inlet of the reaction solution in the crystallizer after operation for approximately 30 min, and stable operation unfortunately failed.

Flow procedure for Figure 2-11c

To investigate the effect of seeding on the amount of encrustation, seeds were added to the anti-solvent Methanol/water (14/10 v/v) at a rate of 1–10 wt% based on the amount of the starting material **58a** fed into the crystallizer. The flow rates were identical to those for Figure 2-11a. The crystallization slurry was passed through the Taylor vortex flow reactor (laboratory scale, 2500 rpm) at 5 °C for jacket temperature. After continuous crystallization for 18 min, seeding could not reduce encrustation.

Flow procedure for Figure 2-11d

Two Taylor vortex flow reactors were used as crystallizers to carry out anti-solvent and cooling crystallization separately, that is, anti-solvent crystallization was carried out in the first one at higher temperature, and then the cooling crystallization was carried out in the second one. The first one is the same type as the second one (laboratory scale, 2500 rpm). The flow rates were identical to those for Figure 2-11a. When the anti-solvent crystallization was done at 40°C for 18min, encrustation decreased dramatically. After that, two continuous Taylor vortex crystallizers were connected by PFA tube (I.D. 4 mm) through a peristaltic pump, and the slurry coming out from the first crystallizer was fed to the second one where the jacket was cooled at 5 °C. During the slurry transfer from the first crystallizer to the second one, solids settled in the tubing, causing clogging at the pump.

Flow procedure for Figure 2-11e

The actual organic phase after quenching (flow rate: 1.80 mL/min) kept at 40 °C was mixed with MeOH (flow rate: 3.65 mL/min, 14 mL/g based on the starting material **58a**) at a T-shape mixer at 40 °C. The combined solution was transferred to a Taylor vortex flow reactor (laboratory scale, 2500 rpm), and water as an antisolvent was fed in the Taylor vortex flow reactor (flow rate: 2.61 mL/min, 10 mL/g based on the starting material **58a**) simultaneously. The crystallization slurry was passed through the Taylor vortex flow reactor (laboratory scale, residence time 1 min, 2500 rpm) at 5 °C for jacket temperature. To monitor the steady state, the slurry coming out from the crystallizer was sampled periodically, and its supernatant concentration was monitored by off-line HPLC.

Integration Studies for Multiple Operations (See Figure 2-17 for Reactor Setup)

A Taylor vortex flow reactor for the flow reaction (laboratory scale) was set horizontally. Two solutions were fed by Vapourtec V-3 pumps; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (70.00 g, 563.9 mmol) in MIBK (350 mL, 5 mL/g, 1.167 mmol/mL) with benzyl bromide (106.09 g, 620.26 mmol, 1.10 equiv), solution B was a solution of NaOH (56.38 g, 1.410 mol, 2.5 equiv) in water (560 mL, 8 mL/g, 2.432 mmol/mL) with tetrabutylammonium bromide (14.54 g, 45.10 mmol, 0.08 equiv). Flow rate of solution A was set as 1.80 mL/min (Pump A), that of solution B was set as 2.20 mL/min (Pump B) so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 2.5 equiv. Solution A and B were fed in the Taylor vortex flow reactor (the feeding lines of solutions were heated to 70 °C with a ribbon heater), and the reaction mixture was passed through the Taylor vortex flow reactor (internal volume: 8 mL, residence time 2 min, 2500 rpm) at 70 °C for jacket temperature.

The biphasic reaction solution was fed directly from the flow reactor outlet into a two-necked flask with a stirring bar under gravity (see Figure 2-17c), and 10 wt% aqueous solution of HCl was fed using a Vapourtec V-3 pump (Pump C, flow rate: 1.50 mL/min, 6 wt, 2.860 mmol/mL, 2.0 equiv) into the two-necked flask simultaneously. The tip of the withdraw port was placed at the liquid level in the two-necked flask, and the internal volume was maintained as 4 mL at 40 °C. The quenched biphasic solution was transferred from the two-necked flask to a liquid-liquid separator using a Masterflex pump (Pump D, flow rate: 5.50 mL/min). The separated organic phase was mixed at 40 °C (heated with a ribbon heater) with MeOH using a Masterflex pump (Pump E, flow rate: 3.65 mL/min, 14 mL/g) at a T-shape mixer.

The combined solution was transferred to a Taylor vortex flow reactor (laboratory scale, as a crystallizer), and water as an anti-solvent was fed in the Taylor vortex flow reactor (as the crystallizer) using EYELA tube pump (Pump F, flow rate: 2.61 mL/min, 10 mL/g) simultaneously. The crystallization slurry was passed through the Taylor vortex flow reactor (internal volume: 8 mL, residence time 1 min, 2500 rpm, as the crystallizer) at 5 °C for jacket temperature.

During the continuous operation for 4 h, the slurry was filtered directly from the exit of the Taylor vortex flow reactor (as the crystallizer) for 90 min (running time: 30–120 min) (input amount of the starting material **58a** was defined as 23.47 g (= 1.167 mmol/mL × 1.80 mL/min × 90 min × 124.14 mg/mmol / 1000)). Once product collection ceased, the filtered crystals were washed with MeOH/water (164 mL (7 mL/g)/94 mL (4 mL/g)) at 5 °C and dried at 50 °C to give the target product **59a** (35.71 g, 88.2% yield, ≥99.9 area% purity, the loss of the mother/washing liquor: 3.6%).

Scale-up Demonstration

A Taylor vortex flow reactor (pilot scale) was set horizontally. Two solutions were fed by Bronkhorst mass flow pumps; solution A was a solution of 4-methoxyphenol (**58a**) (80.00 g, 644.4 mmol) in MIBK (400 mL, 5 mL/g, 1.167 mmol/mL) with benzyl bromide (121.25 g, 708.9 mmol, 1.10 equiv), solution B was a solution of NaOH (64.44 g, 1.611 mol, 2.5 equiv) in water (640 mL, 8 mL/g, 2.432 mmol/mL) with tetrabutylammonium bromide (16.62 g, 51.56 mmol, 0.08 equiv). Flow rate of solution A was set as 45.5 mL/min, that of solution B was set as 54.6 mL/min so that the equivalent of NaOH would be adjusted to 2.5 equiv. Solution A and B were fed in the Taylor vortex flow reactor (the feeding lines of solutions were heated to 60–70 °C with water baths (the internal volume for preheating: 11 mL)), and the reaction mixture was passed through the Taylor vortex flow reactor (internal volume: 200 mL, residence time 120 s, 1500 rpm) at 60–70 °C for jacket temperature. After 5 residence times, the obtained biphasic solution was quenched with 10 wt% aqueous solution of HCl. The quenched organic phase (10 μ L) was added to MeCN/H₂O (990 μ L, 80/20 (v/v)). The sample solution was diluted 10 times with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) and analyzed by HPLC.

HPLC method for liquid-liquid biphasic reaction

Column: Waters Xbridge C18, 4.6 × 150 mm, 5 μm

Mobile phase A: 10 mM CH₃COONH₄ in purified water. Mobile phase B: MeCN.

B concentration (Gradient): 0.0-12.0 min 15-90%, 12.0-15.0 min 90%, 15.0-15.1 min 90-15%, 15.1-20.0 min 15%.

Flow rate: 1.0 mL/min

Injection volume: 5 μL

Column temperature: 35 °C

Wavelength: 210 nm

The peaks of solvents and the peak of benzyl bromide were excluded for analysis.

Table 2-12. Summary of relative sensitivity coefficients.

Item	Relative sensitivity coefficient
58a/59a	3.302
58b/59b	2.616
58c/59c	3.110
58d/59d	2.498
58a/59e	3.387
58a/59f	3.389

Detailed description of the equipment used for continuous flow synthesis

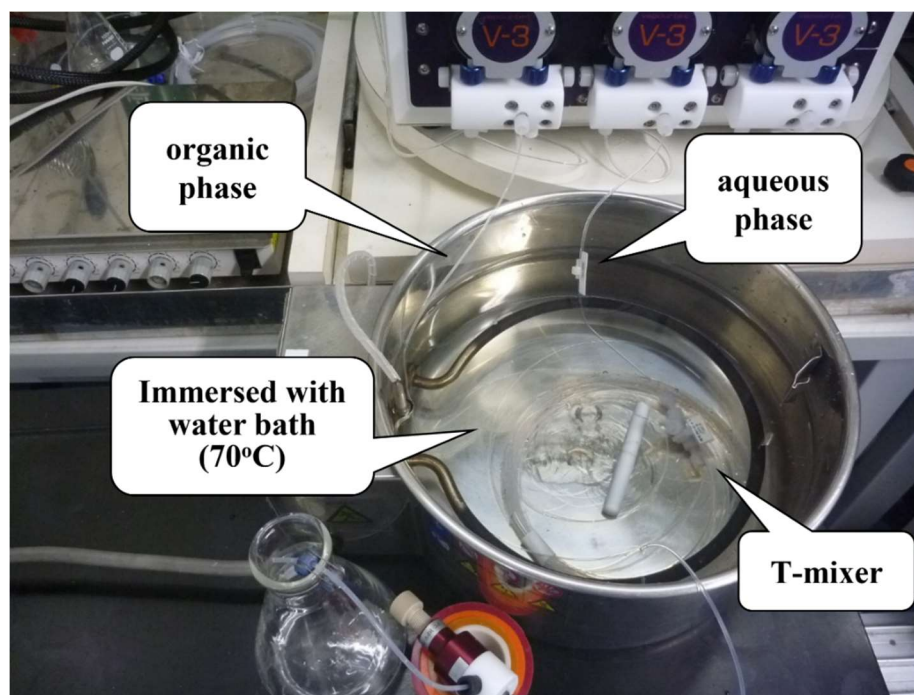


Figure 2-24. Detailed description of the equipment used for continuous flow synthesis -1.

Reprinted with permission from *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.

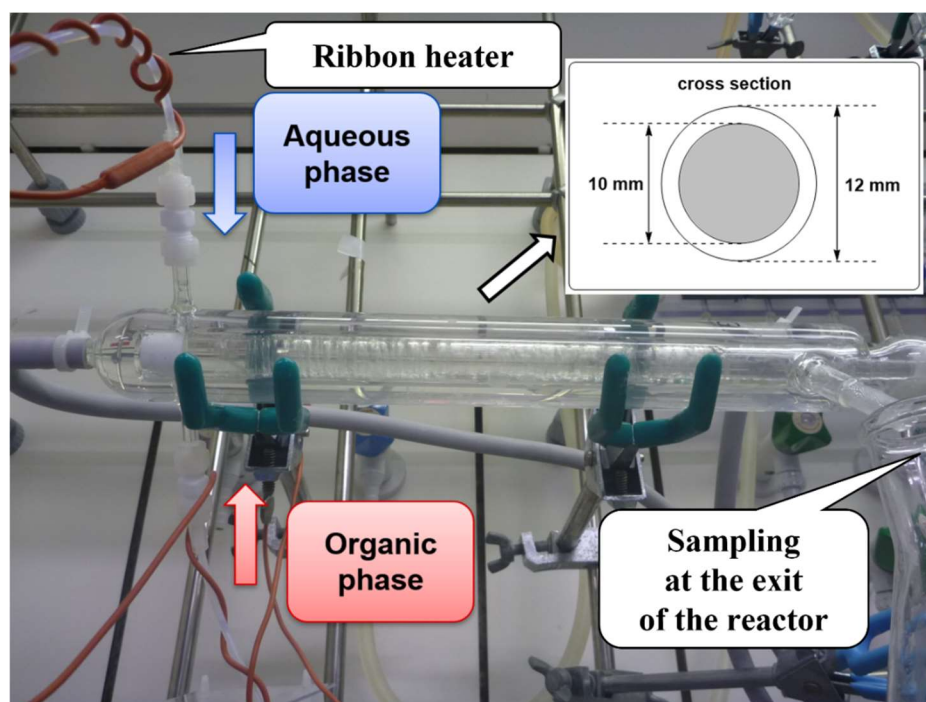


Figure 2-25. Detailed description of the equipment used for continuous flow synthesis -2.

Reprinted with permission from *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. Copyright 2021 Wiley-VCH GmbH.

2.4 参考文献および注釈

33. (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Tannai, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8339–8342. (b) Hasimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682.
34. Kennedy, G. L. *Drug Chem. Toxicol.* **1986**, *9*, 147–170.
35. (a) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195–199. (b) McKillop, A.; Fiaud, J.-C.; Hug, R. P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379–1382. (c) Freedman, H. H.; Dubois, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3251–3254. (d) Denmark, S. E.; Weintraub, R. C.; Gould, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13415–13429.
36. Yadav, G. D.; Kadam, A. A. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 755–763.
37. (a) Obenndip, D. A.; Sharratt, P. N. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 430–440. (b) Anantpinijwatna, A.; Sales-Cruz, M.; Kim, S. H.; O’Connell, J. P.; Gani, R. *Chem. Eng. Res. Des.* **2016**, *115*, 407–422.
38. (a) De Zani, D.; Colombo, M.; *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 5–7. (b) Reichart, B.; Kappe, C. O.; Glasnov, T. N. *Synlett* **2013**, *24*, 2393–2396. (c) Mori, H.; Saito, A.; Nishiyama, Y. *J. Flow Chem.* **2019**, *9*, 115–121. (d) Ahmed, B.; Barrow, D.; Wirth, T. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1043–1048. (e) Ahmed-Omer, B.; Barrow, D.; Wirth, T. *Chem. Eng. J.* **2008**, *135S*, S280–S283.
39. Ahmed-Omer, B.; Barrow, D. A.; Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3352–3355.
40. Ueno, M.; Hisamoto, H.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 936–937.
41. Nieves-Remacha, M. J.; Kulkarni, A. A.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 16251–16262.
42. Bianchi, P.; Williams, J. D.; Kappe, C. O. *J. Flow Chem.* **2020**, *10*, 475–490.
43. (a) Nieves-Remacha, M. J.; Kulkarni, A. A.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 8996–9010. (b) Woitalka, A.; Kuhn, S.; Jensen, K. F. *Chem. Eng. Sci.* **2014**, *116*, 1–8.
44. (a) Hong, J.; Lee, H.; Choi, G.; Lee, J.; Chae, H. Patent WO2014084547A1, **2014**. (b) Schrimpf, M.; Esteban, J.; Warmeling, H.; Färber, T.; Behr, A.; Vorholt, A. *J. AIChE J.* **2021**, *67*, e17228.
45. Campero, R. J.; Vigil, R. D. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 1094–1098.
46. Chen, M.; Xie, T.; Xu, C. *Chem. Eng. Process.* **2018**, *125*, 1–7.
47. (a) Nguyen, A.-T.; Joo, Y. L.; Kim, W.-S. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2780–2788. (b) Kim, W.-S. *J. Chem. Eng. Jpn.* **2014**, *47*, 115–123. (c) Jiang, M.; Braatz, R. D. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 3534–3551. (d) Yamaguchi, Y.; Kim, W.-S.; Takiyama, H. *J. Chem. Eng. Jpn.* **2019**, *52*, 308–310. (e) Koyama, M.; Kudo, S.; Amari, S.; Takiyama, H. *J. Ind. Eng. Chem.* **2020**, *89*, 111–114.
48. (a) Lee, D. S.; Amara, Z.; Clark, C. A.; Xu, Z.; Kakimpa, B.; Morvan, H. P.; Pickering, S. J.; Poliakoff, M.; George, M. W. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1042–1050. (b) Love, A.; Lee, D. S.; Gennari, G.; Jefferson-Loveday, R.; Pickering, S. J.; Poliakoff, M.; George, M. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1619–1627. (c) Wei, X.; Takahashi, H.; Sato, S.; Nomura, M. *J. Appl. Polym.* **2001**, *80*, 1931–1942.
49. Other reactor designs based on dynamic mixing were shown below (a) DART-DM reactors: Shaalan, Y.; Boulton, L.; Jamieson, C. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2745–2751. (b) Reactor column: Mandrelli, F.; Bucu, A.; Piccioni, L.; Renner, F.; Guelat, B.; Martin, B.; Schenkel, B.; Venturoni, F. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1425–1430.
50. (a) Valvis, I. I.; Champion, Jr., W. L. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 44–52. (b) Lee, C. K.; Khoo, H.

- H.; Tan, R. B. H. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1937–1948.
51. Schoenitz, M.; Grundemann, L.; Augustin, W.; Scholl, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8213–8228.
52. (a) Zhang, D.; Xu, S.; Du, S.; Wang, J.; Gong, J. *Engineering* **2017**, *3*, 354–364. (b) Orehek, J.; Teslić, D.; Likozar, B. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 16–42.
53. (a) Nagy, B.; Szilágyi, B.; Domokos, A.; Tacsı, K.; Pataki, H.; Marosi, G.; Nagy, Z. K.; Nagy, Z. K. *Chem. Eng. J.* **2021**, *413*, 127566. (b) Domokos, A.; Nagy, B.; Szilágyi, B.; Marosi, G.; Nagy, Z. K. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 721–739. (c) Lichtenegger, G. J.; Maier, M.; Khinast, J. G.; Gruber-Wölfler, H. *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 244–251.
54. Tanaka, M.; Hosoya, M.; Manaka, A.; Tsuno, N. *Chem. Eng. Res. Des.* **2021**, *175*, 259–271.
55. DiVincenzo, G. D.; Kaplan, C. J. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1981**, *59*, 130–140.
56. Kataoka, K.; Doi, H.; Hongo, T.; Futagawa, M. *J. Chem. Eng. Jpn.* **1975**, *8*, 472–476.
57. Concentration of the feed solution of **58a** was 0.2 mmol/mL, feeding rate was 0.40 mL/min (See entry 6 in Table 2-3). 0.6 g/h (= 9.93 mg/min = 0.2 mmol/mL × 0.40 mL/min × 124.14 mg/mmol).
58. Acevedo, D.; Yang, X.; Liu, Y. C.; O'Connor, T. F.; Koswara, A.; Nagy, Z. K.; Madurawe, R.; Cruz, C. N. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1134–1142.
59. 久保田 徳昭、平沢 泉、小針 昌則、晶析工学、東京電機大学出版局、**2016**.
60. Martini, P.; Uccelli, L.; Duatti, A.; Marvelli, L.; Esposito, J.; Boschi, A. *Molecules* **2021**, *26*, 5699.
61. In calculating the rotating speeds, the viscosity or kinetic viscosity is offset according to equations 2-1 and 2-2 because the reaction mixture does not change depending on the scale. Therefore, the viscosity or kinetic viscosity does not need to be directly calculated to calculate the rotating speeds.
62. Another scale-up strategy was presented based on computational fluid dynamics (CFD) modeling. See Lee, D. S.; Sharabi, M.; Jefferson-Loveday, R.; Pickering, S. J.; Poliakoff, M.; George, M. W. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 201–206.
63. Kuwano, R.; Kusano, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1979–1982.

3. ハニカムリアクターを用いたフロー合成条件下における酸素酸化反応の開発

3.1 研究背景と目的

3.1.1 酸化反応の開発と課題点

酸化反応は高度に官能基化された化合物の合成において重要な役割を担っている^{64,65}。Jones 酸化⁶⁶や KMnO_4 を用いた酸化⁶⁷などは古典的で信頼性の高い合成手法であるが、その基質一般性の低さおよび用いる反応剤の毒性の高さから複雑な構造を有する分子への適用は限られていた。そのため、より温和で選択性の高い酸化反応が開発されてきた。例えば、Swern 酸化⁶⁸、TPAP を用いた酸化⁶⁹、Pinnick 酸化⁷⁰、TEMPO 酸化⁷¹などが目的に応じて使い分けられている。その中でも TEMPO 酸化は安価かつグリーンな酸化反応として工業スケールにも適用されてきた⁷²。しかし、これらの酸化反応は一般的に化学量論量の酸化剤を必要とし、還元された副生成物を精製工程で除去する必要があったため、原子効率の観点から課題が残されていた⁶⁵。

この課題を解決するためには、分子状酸素を酸化剤として使用する酸素酸化反応が最も理想的な解決方法の1つである^{73,74}。分子状酸素が還元された際に副生するものは理論上水のみであり、高い原子効率を有する反応プロセスとなり得る。しかし、分子状酸素の使用は特に工業スケールで実施した際に爆発のリスクが伴う⁷⁵。一般に燃焼の三要素として、可燃物、酸素供給、点火源が必要であり⁷⁶、通常可燃性の有機溶媒を用いる酸素酸化反応においては、可燃物と酸素供給の条件がすでに揃ってしまう。したがって、設備や作業員による静電気発生など予期せぬ点火源の存在により、重大な爆発事故へとつながることが考えられる。特に、工業スケールでのバッチ合成で酸素酸化反応を使用する場合、その大きなヘッドスペースに酸素が充満し爆発リスクがさらに高まるため、その適用実績は極めて限られている⁷⁷。

3.1.2 爆発リスクを低減するためのフローリアクターの活用

近年、フロー合成の適用がこの爆発リスクを低減できるものと期待され、盛んに研究がなされている^{78,79}。コンパクトかつ閉鎖系環境の中で実施できるフロー合成は予期せぬ点火源を可能な限り排除し、酸素酸化反応のプロセス安全性を向上させることが期待できる。このプロセス安全性上の利点により、様々な酸素酸化反応への適用が検討され、tube-in-tube リアクターや触媒固定床リアクターなど専用のデバイスを伴ってその適用が拡大している⁸⁰⁻⁸³。

3.1.3 気-液 2 相系反応へのフロー合成技術の適用

酸素酸化反応とフロー合成技術の組み合わせによる有用性を最大化するために、気-液 2 相系の反応をフロー合成条件下で適切に制御する技術が必要となる。本反応は、液相への気体の高い物質移動速度を保つために、高い混合効率を保持する必要がある。これにより、気-液 2 相系反応の反応速度を高く保つことが可能となる^{43a}。不均一な系のフロー合成において、その混合メカニズムから active mixing と passive mixing の 2 つに大別される⁸⁴。Active mixing は混合のために外部動力と接続された駆動部を必要とする。酸素酸化反応において、この active mixing は駆動部による摩擦などにより着火するリスクが増すため、著者らは適切でないと考えた。一

方、passive mixing は、着火リスクを低減できるだけでなく、ジャケット媒体として水などの不燃性の媒体を使用し、リアクター全体をその媒体中に浸すことができるため、より高いプロセス安全性を実現できると期待される。Passive mixing は、一般的にはスラグ流⁸⁵やスタティックミキサー⁸⁶を用いて達成される。スラグ流はシンプルな手法であるが、その混合効率はチューブ径に大きく依存し、チューブ径が大きくなると混合効率は低下するため、スケールアップに不向きな手法である^{40,87}。以上の議論から、スタティックミキサーを用いた混合が、酸素酸化反応の製造プロセス開発には最も適していると考えられる。スタティックミキサーは一般的にチューブリアクターの中に挿入して使用されるが、気-液2相系反応の場合、反応が完了するまで常に混合効率を高く保つ必要があるため、チューブリアクターの全領域にスタティックミキサーを挿入する必要がある。この複雑な装置構成により工業的なスケールで汎用的に使用することが難しく、結果として高コストへとつながる懸念がある。

3.1.4 ハニカムリアクターの活用

この懸念を解決するために、著者らは自動車の排気ガス処理に広く用いられている多孔質素材に着目した。この多孔質素材は、排気ガスにおけるガスの接触効率を改善し高温下で安定的に使用可能できる素材として当該分野で標準的に使用されている⁸⁸⁻⁹¹。株式会社キャタラーは、この多孔質素材を基に気-液2相系の混合効率を高めるデバイスとしてハニカムリアクターを開発してきた (Figure 3-1)^{92,93}。多孔質素材の壁によって隔てられた細かい流路を高密度に集積させ、各流路に対して交互にかつ一端だけに目封じを施している。これにより、気-液2相系の反応液がハニカムリアクターを通過する際に、多孔質素材から成る壁がスタティックミキサーとしての役割を担い、高い気-液2相系の混合効率を実現できると期待される。

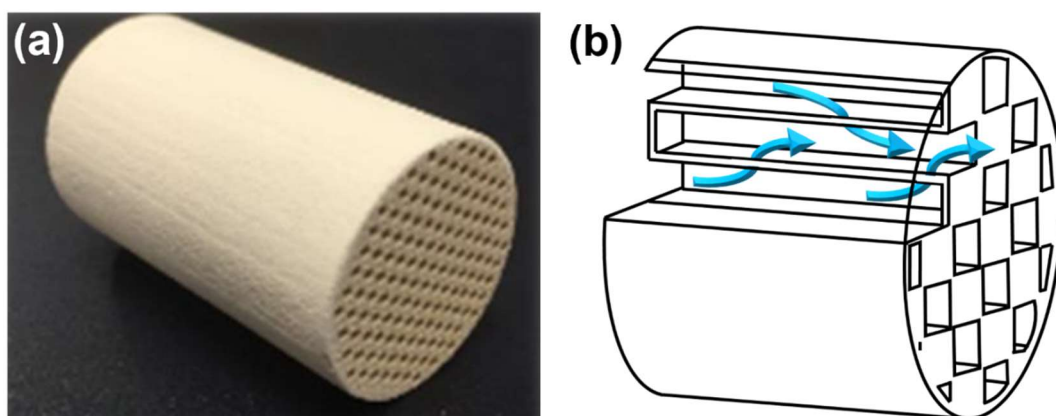


Figure 3-1. Honeycomb reactor (outer dimensions: $\Phi 30 \times 50$ mm). (a) Photograph. (b) Schematic diagram.

Reprinted under CC BY license from *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

3.1.5 本研究の目的

本研究では、このハニカムリアクターが全領域にスタティックミキサーを内蔵した効率的かつ信頼性のあるフローリアクターとして有効に機能することを実証する。これにより、本リアクターが連続フロー合成条件下において酸素酸化反応を実施するための理想的なデバイスであることを示し、酸素酸化反応の工業スケールにおける適用を活性化させることを目的とする。

3.2 結果と考察

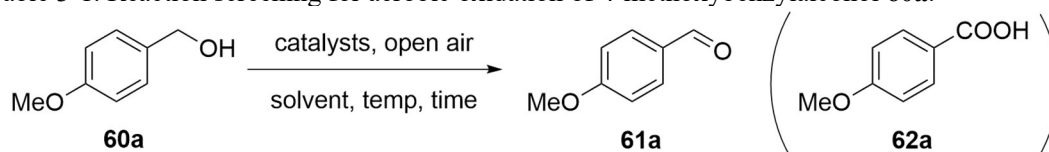
3.2.1 バッチ条件における反応スクリーニング

代表的な酸素酸化反応のモデル反応を選定するため、4-メトキシベンジルアルコール (**60a**) を基質とした反応条件をスクリーニングした (Table 3-1)。目的物として得られる *p*-アニスアルデヒド (**61a**) は食品化学において重要な化合物^{94,95}であり、医薬品原薬の有用な中間体⁹⁶でもある。また、酸素酸化反応における触媒活性を評価するためのベンチマークとして適用されている⁹⁷。したがって、そのスクリーニング結果は他のベンジルアルコール類からベンズアルデヒド類を得る酸素酸化反応にも転用可能であると考えられる。まずはスクリーニングとして、バッチ合成にて検討を行った。フロー合成への適用に向けて、反応速度や反応転化率、収率、触媒の汎用性などに加えて、その反応性状についても着目した。ハニカムリアクターは多孔質素材から成っているため、均一な溶液を保持し、析出物により閉塞を起こさないことも重要な評価指標となる。

Stahl らは TEMPO と銅触媒を組み合わせた高活性な酸素酸化反応を開発しており⁹⁸、本手法を用いると室温下 30 min で反応が完結した (entry 1)。しかし、4種類の触媒を使用する必要があり、よりシンプルな触媒系が望まれる。高活性なニトロキシラジカル系触媒である nor-AZADO を亜硝酸ナトリウムとともに用いると⁹⁹、室温下 60 min で反応は完結した (entry 2)。本触媒系は entry 1 と比較してよりシンプルな触媒系であるが、nor-AZADO は高価である。Hong らは TEMPO と硝酸塩を用いた安価な触媒系を開発している¹⁰⁰。本先行研究に基づき、Fe(NO₃)₃ (entry 3)、Cu(NO₃)₂ (entry 4)、Zn(NO₃)₂ (entry 5) をそれぞれ TEMPO と組み合わせたところ、酸素酸化反応の触媒として機能した。その反応性は entry 1、2 と比較して大きく低下しているが、室温下終夜反応させると反応は完結した。触媒は AcOH に完全に溶解し、entries 3-5 の反応は終始溶液状態を保持した。医薬品原薬製造の観点から考えると、ICH Q3D¹⁰¹ に従い銅の残留金属量は基準値以下に制御する必要がある。一方、鉄や亜鉛は比較的毒性が低く、ICH Q3D 上ではリスト化されていない。Fe(NO₃)₃ と Zn(NO₃)₂ を比較すると、初期の反応速度から、entry 3 の反応条件をさらに最適化する価値があると判断した。TEMPO の代わりに遷移金属触媒を用いた酸素酸化反応を検討した。Pd(OAc)₂ (entry 6)¹⁰²、Cu(OAc)₂ (entry 7)¹⁰³ および Ni(OH)₂ (entry 8)¹⁰⁴ はほとんど反応が進行しない、あるいは反応が完結せず原料が残る結果となった。Pd(OAc)₂ は中程度反応が進行したものの、ピリジン共存下でもトルエンに溶解しなかった。続いて、TEMPO の代替として DDQ を検討した (entries 9-10)¹⁰⁵。反応性自体は entries 3-5 における TEMPO と比較して改善されたが、その反応液は漆黒であり、触媒が溶解しているかどうかの確認が困難であった。連続フロー合成条件下において触媒が溶け残っていた場合、リアクターの閉塞に繋がるため、本条件は不適切であると考えた。

以上のスクリーニング結果から、entry 3 の条件が安価かつ環境負荷の低い酸素酸化反応を行うための触媒系であると考え、反応速度を改善するためにさらなる条件最適化を行うこととした。

Table 3-1. Reaction screening for aerobic oxidation of 4-methoxybenzylalcohol **60a**.



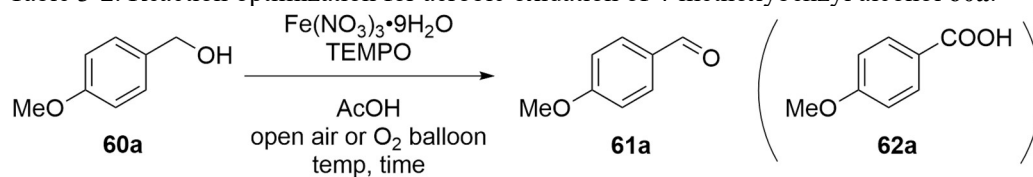
Entry ^a	Catalysts (equiv)	Solvent (mL/g)	Description	Temp (°C)	Time	HPLC (area%)			Conv (%) ^b
						60a	61a	62a	
1	TEMPO (0.05), Cu(MeCN) ₄ OTf (0.05), 2,2'-bipyridyl (0.05), NMI (0.10) ^c	MeCN (12)	brown to green solution	25	30 min	0.0	97.7	0.4	100
2	nor-AZADO (0.01), NaNO ₂ (0.20)	AcOH (14)	pale yellow solution	25	15 min	8.9	90.3	0.0	42
					60 min	0.0	99.9	0.0	100
3	TEMPO (0.05), Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O (0.05)	AcOH (7)	orange solution	25	60 min	49.3	50.7	0.0	7
					23 h	0.0	98.8	0.5	100
4	TEMPO (0.05), Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O (0.075)	AcOH (7)	blue solution	25	60 min	26.9	64.2	0.0	14
					20 h	0.0	98.9	0.4	100
5	TEMPO (0.05), Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (0.075)	AcOH (7)	pale yellow solution	25	60 min	68.8	29.9	0.0	3
					20 h	0.0	98.3	0.7	100
6	Pd(OAc) ₂ (0.05), pyridine (0.10)	Toluene (7)	pale brown slurry	50	60 min	24.8	72.8	0.0	17
					20 h	4.4	88.4	7.2	59
7	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (0.05), pyridine (0.60)	Toluene (7)	blue slurry	50	360 min	97.7	1.9	0.1	0
8	Ni(OH) ₂ (0.10)	Toluene (7)	green slurry	50	60 min	98.1	1.8	0.0	0
9	DDQ (0.10), NaNO ₂ (0.10)	AcOH (7)	black slurry	25	60 min	1.1	95.9	0.0	86
					360 min	0.0	97.0	0.0	100
10	DDQ (0.05), Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O (0.05)	AcOH (7)	black solution	25	60 min	5.5	92.7	0.0	54
					360 min	0.6	97.9	0.1	92

[a] 1.0 mmol of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) was used. The reaction was conducted under open air in EYELA ChemiStation (PPS-1511) with a cross-shaped stirring bar. [b] Conv (%) = (area% of **61a**) / ((area% of **60a**) × 14.083 + (area% of **61a**) × 100. 14.083: relative sensitivity coefficient on HPLC.

3.2.2 バッチ条件における酸素酸化反応条件の最適化

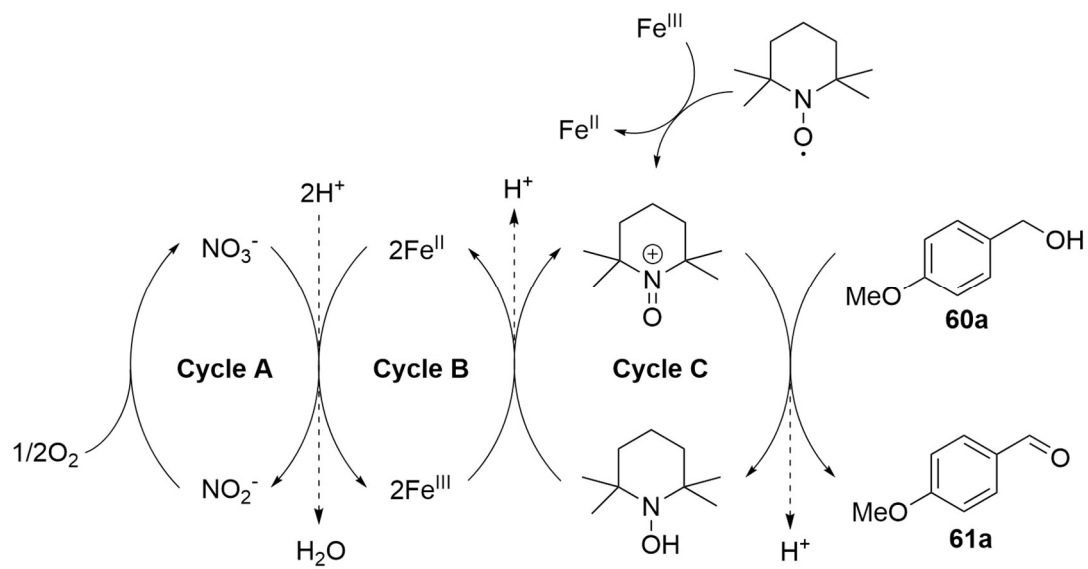
Entry 3 in Table 3-1 を基点として、反応速度を向上させる検討を行った (Table 3-2)。まず、開放系から酸素雰囲気下に変更し、酸素分圧を上げた (entry 1-4)。その結果、室温下では、酸素分圧を上げたにも関わらず反応速度は向上しなかった。一方、60 °C において、酸素雰囲気下では反応速度が劇的に向上し、反応は 20 min で完結した。推定される本酸素酸化反応の触媒サイクルを Scheme 3-1 に示す^{100,106,107}。室温下では酸素ガスの溶解度が比較的高く、酸素ガスの溶解度が関係する触媒サイクル A が反応の律速段階でないと考えられる。その結果、反応速度が開放系と酸素雰囲気下で大きく変わらなかったと考えられる。一方、反応温度を上げていくと、酸素ガスの溶解度が低下し、60 °C では触媒サイクル A が反応の律速段階になったと考えられる。その結果、酸素雰囲気下での反応加速が認められた。触媒量を 0.02 当量に低減させたところ (entry 5)、反応完結まで 60 min を要した。そこで、さらに 80 °C まで昇温させると、Fe(NO₃)₃/TEMPO を 0.02 当量としても反応は 20 min で完結した (entry 6)。80 °C において触媒量を 0.01 当量まで低減させると、反応時間が 60 min まで延長したため、フロー合成には適さない反応時間である (entry 7)。以上の検討結果に基づき、entry 6 の酸素酸化反応条件が、ハニカムリアクターを用いたフロー合成に適用するための最適な条件であると判断した。

Table 3-2. Reaction optimization for aerobic oxidation of 4-methoxybenzyl alcohol **60a**.



Entry ^a	Catalysts $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ / TEMPO (equiv)	Solvent (mL/g)	Oxidant	Temp (°C)	Time	HPLC (area%)			Conv (%) ^b
						60a	61a	62a	
1	0.05/0.05	AcOH (7)	open air	25	30 min	65.1	34.9	0.0	4
					60 min	49.3	50.7	0.0	7
					150 min	23.8	75.6	0.0	18
					23 h	0.0	98.8	0.5	100
2	0.05/0.05	AcOH (7)	O_2 balloon	25	60 min	53.9	44.6	0.0	6
					180 min	16.4	82.3	0.0	26
3	0.05/0.05	AcOH (7)	open air	60	10 min	7.5	90.9	0.0	46
					20 min	2.6	96.1	0.0	72
					30 min	0.4	98.2	0.0	95
					40 min	0.0	98.4	0.2	100
4	0.05/0.05	AcOH (7)	O_2 balloon	60	10 min	0.5	97.5	0.0	93
					20 min	0.0	98.5	0.6	100
5	0.02/0.02	AcOH (3)	O_2 balloon	60	10 min	33.3	62.4	0.0	12
					20 min	16.3	81.0	0.0	26
					30 min	8.5	86.5	0.0	42
					40 min	3.9	94.6	0.1	63
					50 min	0.5	98.0	0.1	93
					60 min	0.0	98.8	0.3	100
6	0.02/0.02	AcOH (3)	O_2 balloon	80	10 min	2.8	95.3	0.1	71
					20 min	0.0	98.1	0.7	100
7	0.01/0.01	AcOH (1)	O_2 balloon	80	10 min	20.0	76.8	0.0	21
					20 min	8.9	89.0	0.0	42
					30 min	4.2	94.0	0.1	61
					40 min	1.7	96.7	0.1	80
					50 min	0.6	97.9	0.1	92
					60 min	0.0	98.6	0.1	100

[a] The charge amount of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**): 1.0 mmol (entries 1-4), 2.5 mmol (entries 5-6) and 5.0 mmol (entry 7). The reaction was conducted in EYELA ChemiStation (PPS-1511) with a cross-shaped stirring bar. [b] Conv (%) = (area% of **61a**) / ((area% of **60a**) × 14.083 + (area% of **61a**)) × 100. 14.083: relative sensitivity coefficient on HPLC. [c] Quantitative yield using an authentic sample on HPLC. [d] Isolated yield (**60a**: 3.6 mmol scale).



Scheme 3-1. Proposed catalytic cycle for aerobic oxidation using Fe(NO₃)₃/TEMPO.

3.2.3 反応熱量の評価

フロー合成の適用に先立って、本酸素酸化反応の反応熱を実測した。一般的に酸化反応は大きな反応熱を有するため、フローリアクターの除熱能力の際によって内温分布がリアクター毎に変動する可能性がある。内温分布が変動する場合、反応速度の正確な評価が困難となるため、その影響を事前に評価した。

反応中のヒートフローから計算される反応熱は 161 kJ/mol (原料 **60a** 基準) (詳細は実験の部 3.4 を参照) と算出された。また、反応熱の発生速度から本反応は 0 次反応であり、その速度は基質濃度に依存しないことが分かった (the red line in Figure 3-2)。Table 3-2 の entries 3 および 4 で示したように、本反応の律速段階は Scheme 3-1 の触媒サイクル A であると考えられ、基質濃度に依存しないという反応熱の発生速度データと矛盾しない。また、断熱昇温は 138 K (詳細は実験の部 3.4 を参照) と算出された。したがって、予想通り大きな発熱により内温が上昇するリスクが高いと判断した。この内温上昇を抑制するために、用いる酢酸の量を 3 mL/g から 120 mL/g へ 40 倍に増量した。本希釈により断熱昇温は 5 K 以下に抑制できるため、以下のフロー合成における反応速度をより正確に比較評価できる。

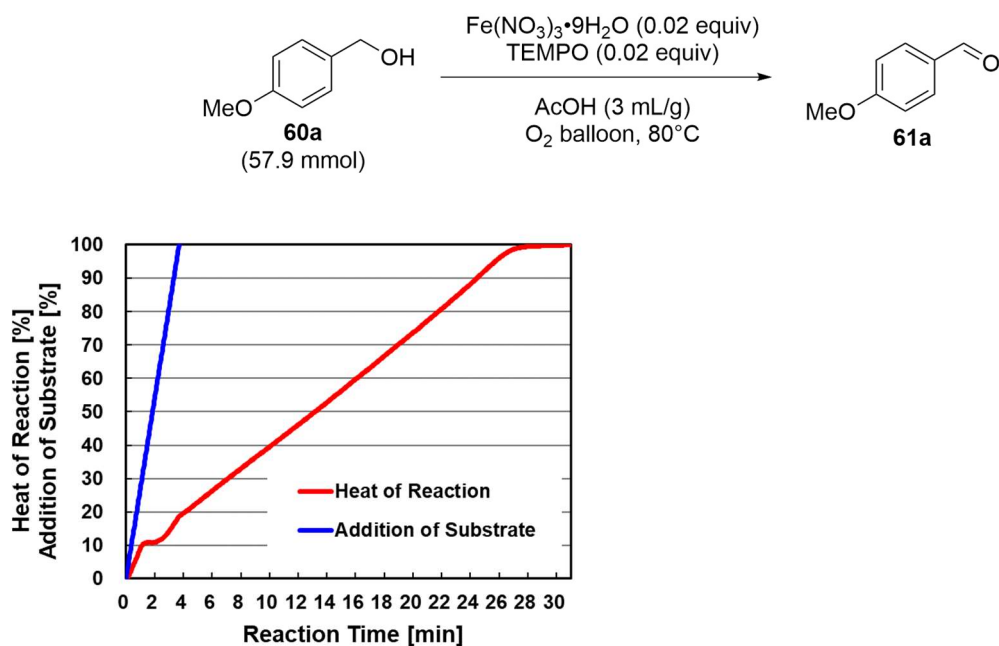


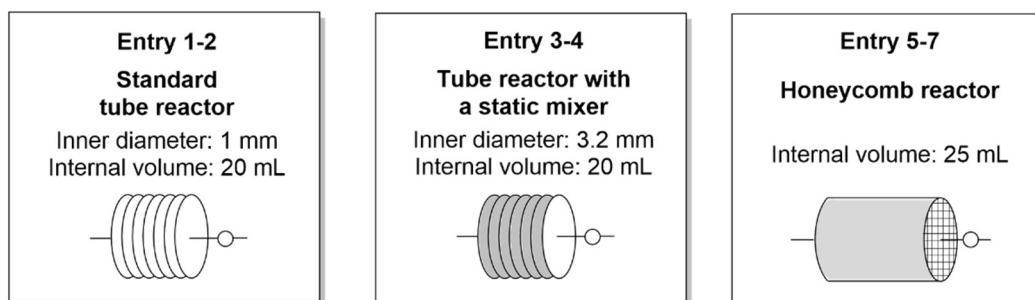
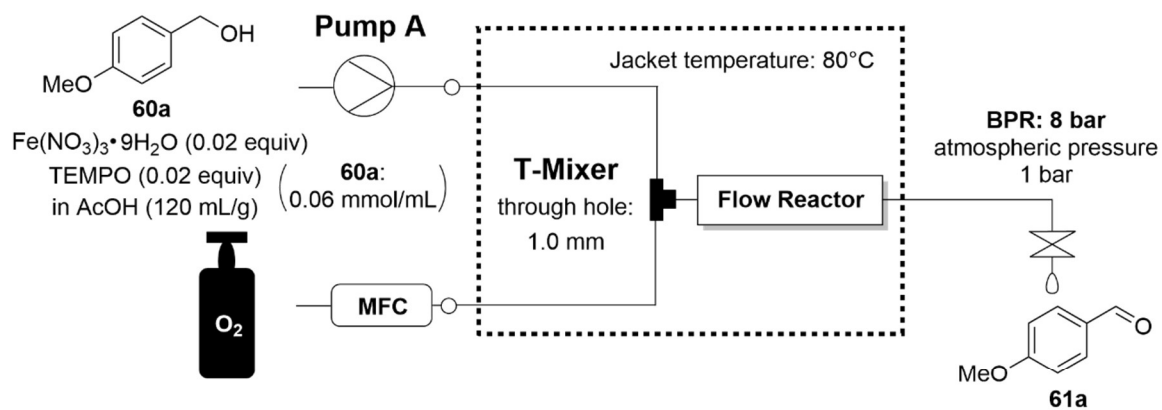
Figure 3-2. Time course of the heat of reaction for aerobic oxidation.

Reprinted under CC BY license from *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

3.2.4 フロー合成条件下における反応速度の評価

一般的なチューブリアクター・スタティックミキサー内蔵のチューブリアクター・ハニカムリアクターを用いて、フロー合成条件下における酸素酸化反応の反応速度を評価した (Scheme 3-2, Figure 3-3 and Table 3-3)。前項の結果から、酢酸の量を 120 mL/g として、反応剤の当量および温度は Table 3-2 の entry 6 に基づいて設定した。また、流量と内容量の比はすべてのリアクターで一定になるように設定した。チューブリアクターにおいて、スラグ流が形成され、反応転化率は 47% であった (entry 1)。流量の増加による反応速度への影響を評価するために、流量を 3 倍にして 3 回リアクターに通液して評価した (entry 2)。流量の増加に伴い、スラグ流の内部循環流が増大し、混合効率が改善したため、反応転化率が 67% まで向上した。スタティックミキサー内蔵のチューブリアクターにおいて、反応転化率自体は一般的なチューブリアクターよりも改善されたが、流量の影響はほとんどなかった (entries 3 and 4)。スタティックミキサー内蔵のチューブリアクターは構造上チューブ内径自体が 3.2 mm と太くなるため、線速度が大きく低下し、混合効率および反応速度に与える影響が小さくなったと考えられる。ハニカムリアクターを水平に設置した場合 (entry 5)、反応転化率はチューブリアクターと同程度であった。一方、ハニカムリアクターを垂直に設置した場合 (entry 6)、反応速度は大きく向上し、スタティックミキサー内蔵のチューブリアクターと同程度になった。ハニカムリアクターを水平に設置した場合、酸素ガスがリアクターの上部を、溶液がリアクターの下部をそれぞれ通過してしまうことが考えられる。その不均一な流動状態により混合効率が低下し、反応転化率の低下につながったと考えられる。実際にハニカムリアクターを設置する向きによって、目的物 **61a** の滞留時間分布をリアルタイムモニタリングにより解析した。その結果、水平に設置した際の滞留時間分布が想定よりも有意に短いことが明らかとなったため、上記考察を支持する結果となった (3.2.7 参照)。また確認のために、BPR を取り除いて entry 6 の実験と同様の実験を行った結果、反応転化率は大幅に低下した (entry 7)。背圧の減少により酸素ガスの見かけの体積が増加し滞留時間が短くなるとともに、溶液中への酸素の溶解度が低下した結果、反応転化率が低下したと考えられる。流量を上げて 3 回ハニカムリアクターに通液した際には (entry 8)、反応転化率は 95% と最も高い値を示した。また、3 つのハニカムリアクターを直列に連結した場合には、1 つのリアクターに 3 回通液させる場合と同等の反応転化率となった (entry 9)。実際の製造への適用を想定した場合、entry 9 に示す装置構成の方が適切であるが、途中の反応推移データを取得することが出来るため entry 8 の装置構成の方がラボ実験上は実用的である。最後に、長期送液時に問題が生じないか確認するために、120 min 間の反応推移をモニタリングしたが、送液時間ごとの反応転化率の変動は認められなかった (Scheme 3-3 and Table 3-4)。

以上の結果より、ハニカムリアクターの多孔質素材がスタティックミキサーとして機能することにより、より高い混合効率および反応転化率を達成できた。この評価結果により、本ハニカムリアクターが気-液 2 相系のフロー合成に対して有効なデバイスであることが実証できた。



Scheme 3-2. Flow setup for aerobic oxidation using various flow reactors.

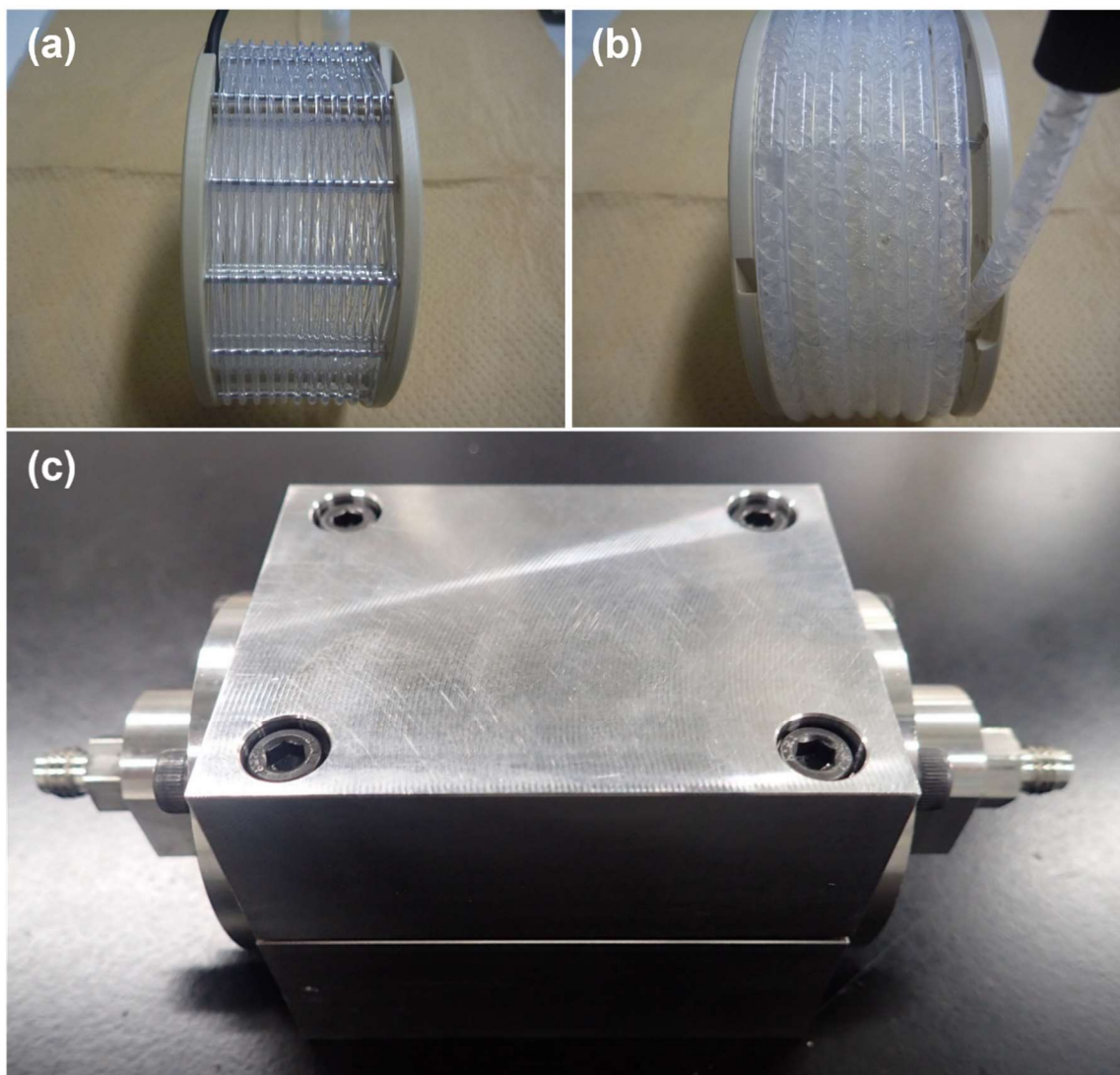


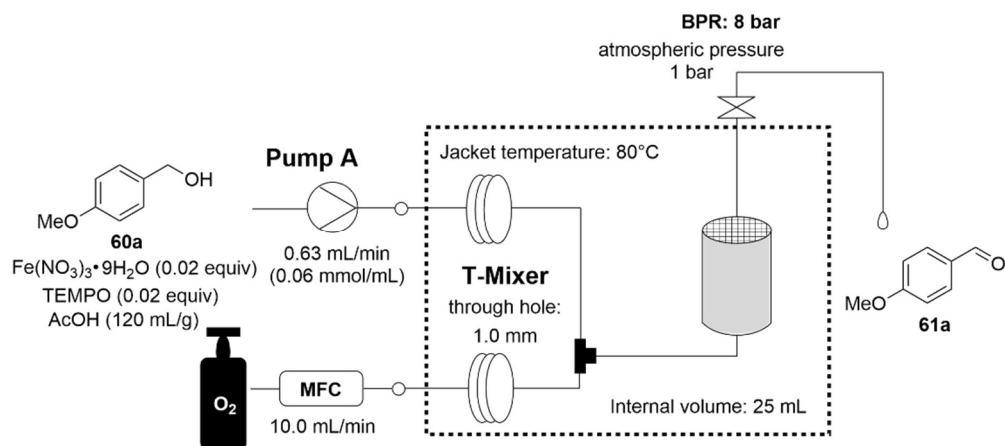
Figure 3-3. Photographs of the various reactors. (a) Standard tube reactor. (b) Tube reactor with a static mixer. (c) Honeycomb reactor.

Reprinted under CC BY license from *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

Table 3-3. Evaluation of the reaction rate using various flow reactors.

Entry	Pump A / MFC (mL/min)	Reactor	Internal volume (mL)	Cycle(s)	HPLC (area%)			Conv (%) ^a
					60a	61a	62a	
1	0.5/8.0	standard tube	20	1	7.5	92.1	0.1	47
2	1.5/24.0	standard tube	20 (3 cycles: 60)	1	19.6	80.0	0.0	22
				2	8.6	91.0	0.1	43
				3	3.4	96.3	0.1	67
3	0.5/8.0	static mixer	20	1	1.1	98.2	0.2	86
4	1.5/24.0	static mixer	20 (3 cycles: 60)	1	16.3	83.2	0.0	27
				2	5.5	94.1	0.1	55
				3	1.2	98.1	0.2	85
5	0.63/10.0	honeycomb (horizontal)	25	1	6.7	92.3	0.4	49
6	0.63/10.0	honeycomb (vertical, upflow)	25	1	1.3	97.2	0.6	84
7	0.63/10.0	honeycomb (vertical, upflow) ^c	25	1	6.8	92.1	0.0	49
8	1.88/30.0	honeycomb (vertical, upflow)	25 (3 cycles: 75)	1	9.9	89.5	0.1	39
				2	1.9	97.3	0.3	78
				3	0.4	98.3	0.6	95
9	1.88/30.0	honeycomb (vertical, upflow)	25×3 ^b	1	0.4	98.4	0.6	95

[a] Conv (%) = (area% of **61a**) / ((area% of **60a**) × 14.083 + (area% of **61a**)) × 100. 14.083: relative sensitivity coefficient on HPLC. [b] Three honeycomb reactors were connected in series. [c] BPR: not applicable.



Scheme 3-3. Flow setup for evaluation of the transition of reaction rate using the honeycomb reactor.

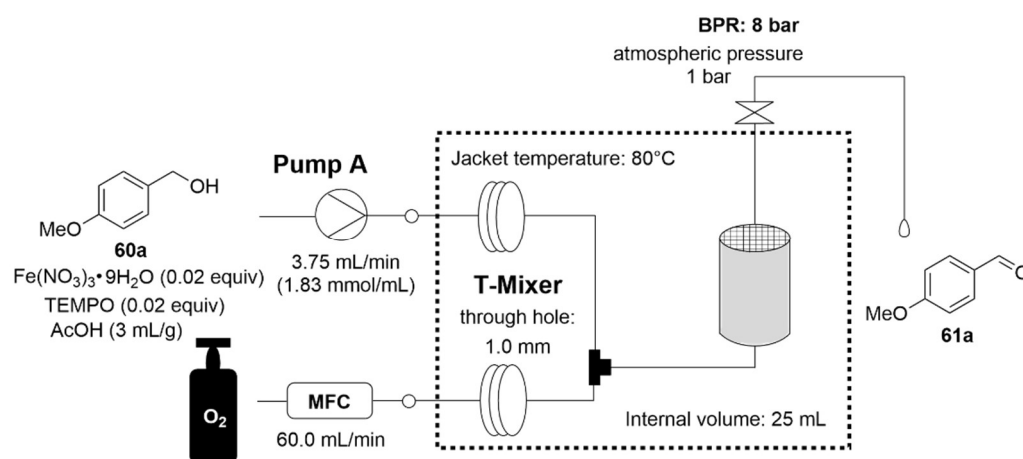
Table 3-4. Transition of reaction rate using the honeycomb reactor.

Pump A / MFC (mL/min)	Internal volume (mL)	Running time (min)	HPLC (area%)			Conv (%) ^a
			60a	61a	62a	
0.63/10.0	25	80	1.2	97.4	0.6	85
		90	1.3	97.3	0.6	84
		100	1.3	97.2	0.6	84
		110	1.3	97.3	0.6	84
		120	1.3	97.2	0.6	84

[a] Conv (%) = (area% of 61a) / ((area% of 60a) × 14.083 + (area% of 61a)) × 100. 14.083: relative sensitivity coefficient on HPLC.

3.2.5 ハニカムリアクターを用いたスループット最大化検討

前項までの検証により、ハニカムリアクターを酸素酸化反応に適用する有用性を示した。本項では、スループットの最大化を行うために、基質の濃度をバッチ合成検討時と同等 (AcOH: 3 mL/g) に設定した (Scheme 3-4 and Table 3-5)。この条件でハニカムリアクターを用いて3回通液させたところ、2回目の通液で反応が完結した。基質濃度が上がったことにより、反応熱による内温上昇が顕著になり、その内温上昇の影響で反応がすみやかに完結したと考えられる。HPLCを用いた収率は98.3%であり、過剰酸化体としてカルボン酸 **62a** が1.3%の収率で得られた。カルボン酸 **62a** は炭酸水素ナトリウムなどを用いた塩基性の分液操作で容易に除去可能であり、品質上の影響はない。以上の検討結果より、スループットは 1.4 kg/day (= 57 g/h = $1.83 \times 3.75 \times 138.17 = 948$ mg/min) まで向上し、コンパクトなラボ用のリアクターでもキログラムスケールの合成が可能であることを示した。



Scheme 3-4. Flow setup for high-throughput aerobic oxidation using the honeycomb reactor.

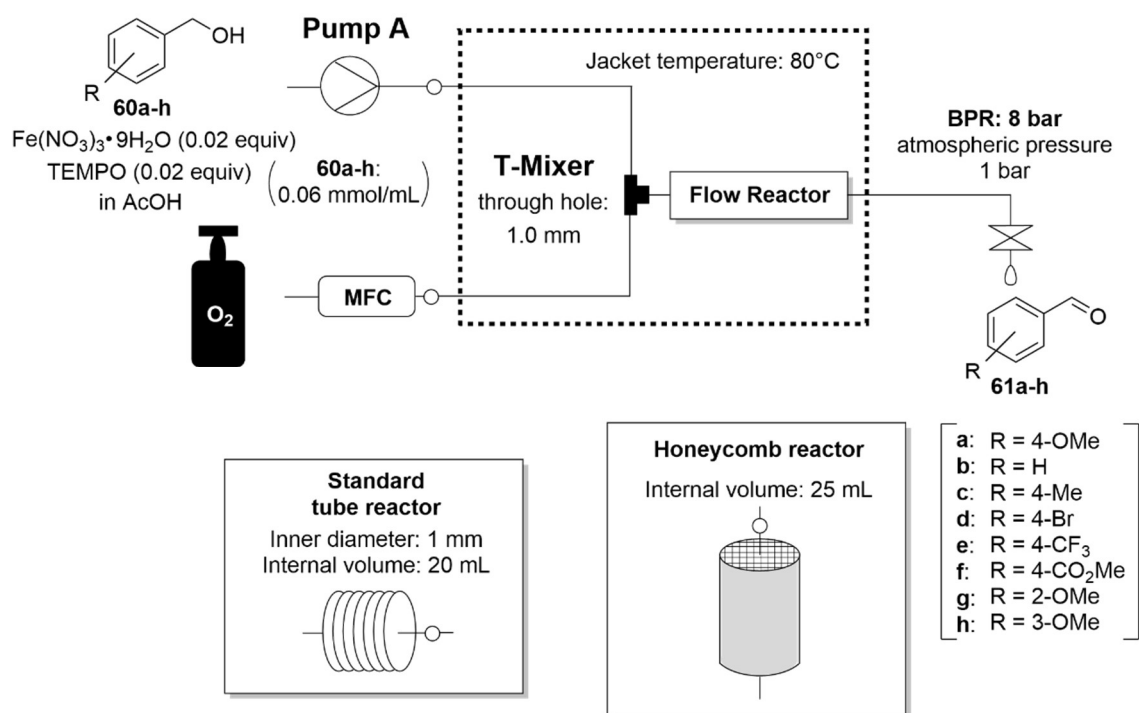
Table 3-5. Reaction rate for high-throughput aerobic oxidation using the honeycomb reactor.

Pump A / MFC (mL/min)	Internal volume (mL)	Cycle(s)	HPLC (area%)			Conv (%) ^a
			60a	61a	62a	
3.75/60.0	25 (3 cycles: 75)	1	4.5	91.9	3.0	59
		2	0.0	95.2	4.2	100
		3	0.0	(98.3) ^b	(1.3) ^b	100

[a] Conv (%) = (area% of **61a**) / ((area% of **60a**) × 14.083 + (area% of **61a**)) × 100. 14.083: relative sensitivity coefficient on HPLC. [b] Quantitative yield using an authentic sample on HPLC.

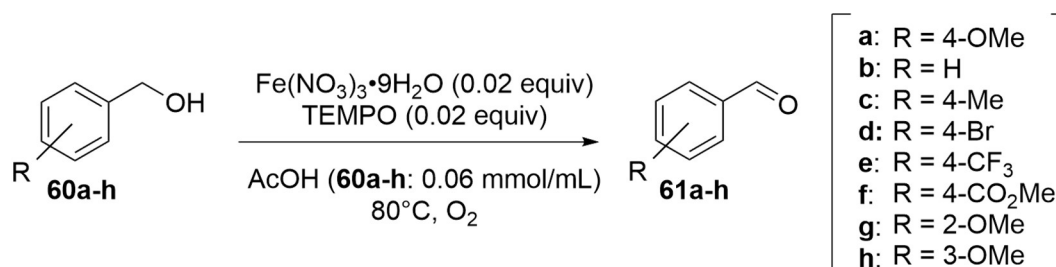
3.2.6 ハニカムリアクターを用いた基質一般性検討

ハニカムリアクターの有用性をさらに拡大するために、基質一般性の検証を行った。各種ベンジルアルコール類を基質として、チューブリアクターおよびハニカムリアクターを用いて酸素酸化反応を行った (Scheme 3-5 and Table 3-6)。ベンジルアルコールおよび4位に OMe、Me、Br、CF₃ および CO₂Me を有するベンジルアルコール、2位および3位にメトキシ基を有するベンジルアルコール類を検討した。その結果、ハニカムリアクターを用いた場合に反応の加速が認められ、過剰酸化体はほとんど生成することなく、ほぼ定量的に対応するアルデヒドが得られた (entry 1-8)。Table 3-1 で Fe(NO₃)₃/TEMPO と同様に触媒として機能することを示した Cu(NO₃)₂ あるいは Zn(NO₃)₂/TEMPO を用いても、同様にハニカムリアクターの優位性を示すことができたが、その反応加速効果は Fe(NO₃)₃/TEMPO 触媒系よりも限定的であった (entry 9 and 10)。これらの触媒系においては、酸素ガスの溶解度が明確に反応の律速段階ではない可能性が示唆された。これらの議論により、酸素の溶解度が反応の律速段階である場合において、ハニカムリアクターは気-液の混合効率を高め、フロー合成条件下における反応速度を高める効果があると言える。



Scheme 3-5. Flow setup for substrate scope and additional screening.

Table 3-6. Substrate scope and additional screening for aerobic oxidation using the standard tube reactor and the honeycomb reactor.



Entry	R	Reactor	Conv (%) ^a	Quantitative yield (%) ^b
1	4-OMe	standard tube ^c	47	47
		honeycomb ^d	84	83
2	H	standard tube ^c	42	43
		honeycomb ^d	85	85
3	4-Me	standard tube ^c	39	39
		honeycomb ^d	81	79
4	4-Br	standard tube ^c	49	48
		honeycomb ^d	83	82
5	4-CF ₃	standard tube ^c	56	54
		honeycomb ^d	84	82
6	4-CO ₂ Me	standard tube ^c	64	61
		honeycomb ^d	84	81
7	2-OMe	standard tube ^c	51	51
		honeycomb ^d	74	70
8	3-OMe	standard tube ^c	61	61
		honeycomb ^d	80	79
9	4-OMe ^e	standard tube ^c	46	45
		honeycomb ^d	54	52
10	4-OMe ^f	standard tube ^c	31	32
		honeycomb ^d	44	43

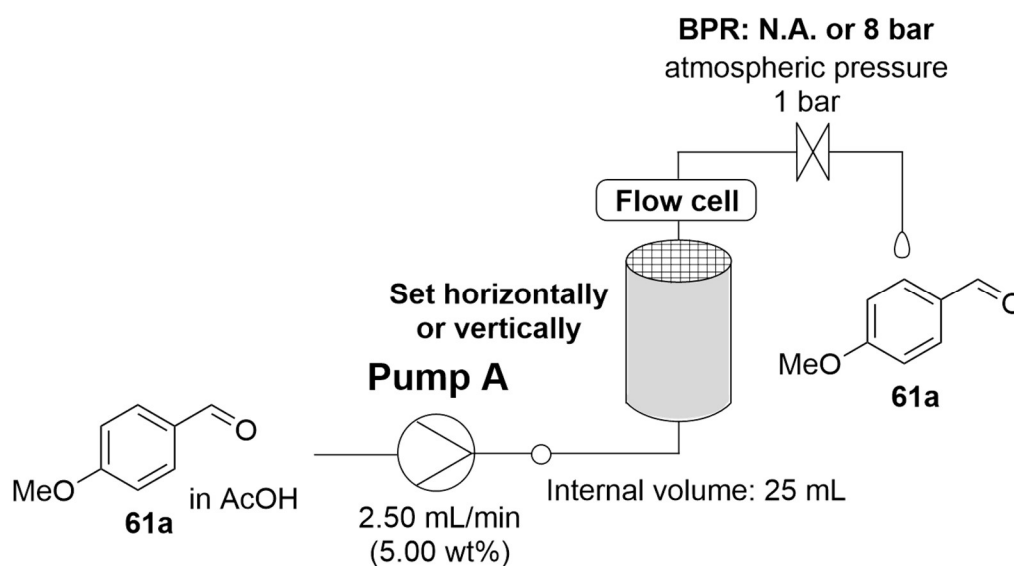
[a] Conv (%) = (area% of **61a-h**) / ((area% of **60a-h**) × (relative sensitivity coefficient) + (area% of **61a-h**)) × 100. Relative sensitivity coefficients on HPLC were summarized in Experimental Section. [b] Quantitative yield using an authentic sample on HPLC. [c] Reaction conditions were described in entry 1 in Table 3-3. [d] Reaction conditions were described in entry 6 in Table 3-3. [e] Cu(NO₃)₂ · 3H₂O (0.03 equiv) was used instead of Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.02 equiv). [f] Zn(NO₃)₂ · 6H₂O (0.03 equiv) was used instead of Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.02 equiv).

3.2.7 補足実験：Inline IR を用いたハニカムリアクターにおける滞留時間分布の評価

目的物である *p*-アニスアルデヒド (**61a**) 10.00 g を AcOH 190.00 g に溶解させた溶液を試料溶液として滞留時間分布を評価した。Vapourtec V-3 ポンプを用いて、2.50 mL/min の流量で送液した。ハニカムリアクターの流路および多孔質素材の空隙からなる内容量は 25 mL であるため、滞留時間は 10 min と計算される。室温 (25 °C) において、背圧なしあるいは 8 bar の条件で検証した。ハニカムリアクターの出口直後に ReactIR のフローセルを挿入し、リアルタイムモニタリングを実施した (See Scheme 3-6 for the flow setup)。

試料溶液を送液する前に、事前に溶媒の酢酸でリアクター内を満たしておき、試料溶液送液開始時を 0 min とした。60 min 試料溶液を送液した後に、再び酢酸を送液し、目的物が検出されなくなるまで送液を続けた。なお、送液時間はデッドボリュームの影響を除くように補正している。

IR のリアルタイムモニタリングにおいて、1602 cm^{-1} のピーク高さを計測した (1636 および 1538 cm^{-1} を基準に 2 点ベースライン補正を実施)。また、酢酸自身の 1602 cm^{-1} におけるピーク高さを差し引いて 0 点補正を行った。測定曲線はそのまま目的物の滞留時間分布を示すことになる。これらの得られた測定曲線を理論曲線と比較した (Figure 3-4)。ハニカムリアクターを垂直に設置し、かつ 8 bar の背圧下で測定した曲線が最も右側にシフトし (Figure 3-4c)、ハニカムリアクターの内容積を最大限に活用できているリアクターの設置方法であることが分かった。



Scheme 3-6. Flow setup for investigating the residence time distribution.

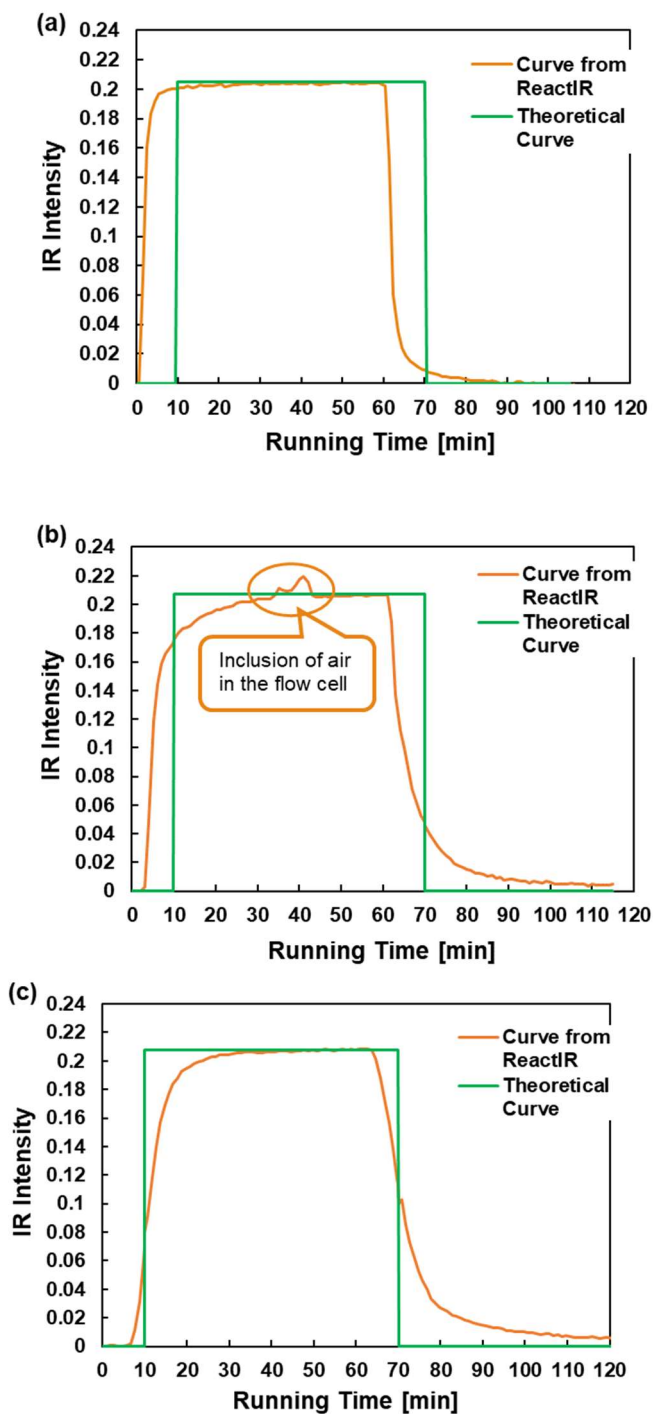


Figure 3-4. Residence time distribution using ReactIR in the honeycomb reactor: (a) Set horizontally without back pressure. (b) Set vertically without back pressure. (c) Set vertically under 8 bar.

Note that unexpected inclusion of air in the flow cell temporarily disturbed the IR measurement in (b), which was included in the reactor when the flow channel was switched from AcOH to solution of **61a**.

Reprinted under CC BY license from *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

3.3 結論

ベンジルアルコール類のベンズアルデヒド類への酸素酸化反応において、フロー合成条件下ハニカムリアクターが、チューブリアクターやスタティックミキサー内蔵のチューブリアクターよりも高い反応速度を示すことを実証した。ハニカムリアクターはフロー合成条件下において酸素酸化反応を効率的かつ安全に行うための理想的なデバイスの1つとなり得る¹⁰⁸。また、ハニカムリアクターは、その高い気-液接触効率により他の気-液2相系反応をフロー合成条件下で行うための効果的なデバイスであると言える。

3.4 実験の部

General Information

Solvents and reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Benzyl alcohols (**60a–h**) and authentic samples (**61a**, **62a** and **61b–h**) were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. TEMPO was purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. and $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ was purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. High performance liquid chromatographic (HPLC) analysis was carried out using a Shimadzu LC-2010CHT. ^1H NMR (400 MHz) and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz) spectra were recorded on a Bruker AVANCE III HD. A batch reaction was conducted using EYELA ChemiStation PPS-1511 with a cross-shaped stirring bar unless otherwise noted. The heat of reaction was evaluated using a Mettler Toledo EasyMax 102 (100 mL). IR spectra were measured using Mettler Toledo ReactIR 702L with a TE-MCT detector connected with a flow cell (DS dicomp micro flow cell, internal volume: 50 μL). Differential Scanning Calorimetry (DSC) was carried out using a Mettler Toledo Thermal Analysis System DSC 3+.

A standard tube reactor was purchased from Vapourtec Ltd (Vapourtec standard coiled tubular reactor, inner diameter: 1.0 mm, internal volume: 20 mL (10 mL \times 2)). A tube reactor equipped with a static mixer was purchased from Vapourtec Ltd (large diameter tubular reactor for rapid mixing, inner diameter: 3.2 mm, internal volume: 20 mL). A T-shape mixer was purchased from EYELA Co., Ltd. (JTF-310, through hole 1.0 mm). A backpressure regulator (BPR) was purchased from DFC Co. Ltd (FC-BPV1-250). The Vapourtec V-3 is a peristaltic pump. Mass flow controller (MFC) was purchased from Bronkhorst High-Tech B.V. (FG-201CV-RGD-11-E-DA-000, the indicated volume of O_2 means the volume at the standard conditions (273K, 1 atm), not the observed volume).

Flow rates were calibrated manually as follows: the weight of the fed amount was measured for 1 min using AcOH and the measured weight was converted to the volume using the density (pump A). The volume of the fed O_2 gas was collected for 1 min over water, and the measured volume was converted to that under standard conditions (273K, 1 atm) according to Boyle-Charles law (MFC).

Detailed Information for the Honeycomb Reactor (See also Figure 3-1)

Porous material: Cordierite ($2\text{MgO}\cdot 2\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 5\text{SiO}_2$)

Average pore diameter of the porous material: 12 μm

Porosity of the porous material: 48%

Outer dimensions of the honeycomb reactor: $\Phi 30\times 50$ mm

Cell number of the honeycomb reactor: 300 cells/in²

Size of each cell: 1.14 mm on a side (cross section of each cell: square)

Thickness of the porous walls: 300 μm

Internal volume: 25 mL

The honeycomb reactor was coated with fluorine-based film for leak prevention ¹⁰⁹ and was contained in a housing made of stainless steel (See also Figure 3-3c).

[Cleaning method]

After the use of the honeycomb reactor, the reaction solvent was fed under 8 bar until the remaining O₂ gas was not observed. After feeding the reaction solvent, the BPR was eliminated, and the honeycomb reactor was flushed with inert N₂ gas until the reaction solvent was not observed.

Representative Batch Procedure for Reaction Screening (Entry 3 in Table 1)

AcOH (1 mL, 7 mL/g) was added to the mixture of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (138.1 mg, 1.00 mmol), TEMPO (7.80 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (20.1 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv). The reaction solution was vigorously stirred at 25 °C in open air. The reaction solution (10 μL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 1.5 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

Representative Batch Procedure for Reaction Optimization (Entry 6 in Table 2)

(Reaction monitoring and calculation of quantitative yield)

AcOH (1 mL, 3 mL/g) was added to the mixture of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (345.3 mg, 2.50 mmol), TEMPO (7.80 mg, 0.05 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (20.2 mg, 0.05 mmol, 0.02 equiv). The reaction solution was vigorously stirred at 80 °C under an O₂ balloon. The reaction solution (10 μL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 1 mL). The diluted sample was further diluted 4 times with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) and analyzed by HPLC (In the calculation of quantitative yield: The reaction solution (200 mg) was sampled and diluted in a measuring flask (100 mL) with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)). The quantitative yield was calculated using the authentic sample **61a** on HPLC.

(Calculation of isolated yield)

AcOH (1.5 mL, 3 mL/g) was added to the mixture of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (500.9 mg, 3.63 mmol), TEMPO (11.3 mg, 0.07 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (29.2 mg, 0.07 mmol, 0.02 equiv). The reaction solution was vigorously stirred at 80 °C under an O₂ balloon for 20 min. After the completion of reaction confirmed by HPLC, the reaction solution was quenched with AcOEt (20 mL) / 7.5 wt% aqueous solution of Na₂CO₃ (20 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (20 mL). The combined organic phases were washed with water (10 mL) and evaporated, and the residue was purified by the flash column chromatography (*n*-heptane/AcOEt = 9/1) to give *p*-anisaldehyde (**61a**) as colorless oil (462.7 mg, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.89 (1H, s), 7.84 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.89 (3H, s); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.90, 164.76, 132.11, 130.15, 114.46, 55.71. These NMR spectra were consistent with the previously reported spectra ¹¹⁰.

Evaluation of the Heat of Reaction (Figure 3-2)

TEMPO (180.9 mg, 1.16 mmol, 0.02 equiv), Fe(NO₃)₃·9H₂O (468.0 mg, 1.16 mmol, 0.02 equiv) and AcOH (24.18 g) were mixed in EasyMax 102 (100 mL). The catalyst solution was heated to 80 °C under an O₂ balloon. To the catalyst solution was added 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (8.00 g, 57.9 mmol) for 3 min, and the vessel of **60a** was washed with AcOH (1.00 g) (total amount of AcOH: 25.18 g, 24 mL, 3 mL/g), which was added to the reaction solution. The reaction solution was vigorously stirred at 80 °C under the O₂ balloon until the exotherm was not detected in EasyMax. After the exotherm was not detected, the reaction solution (10 μL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 1 mL). The diluted sample was further diluted 4 times with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) and analyzed by HPLC, which confirmed the completion of reaction.

The time course of $T_r - T_j$ was shown in Figure 3-5, and ΔH_R and ΔT_{ad} were calculated from the following formulae. ΔH_R was calculated to be 161 kJ/mol, and ΔT_{ad} was calculated to be 138 K (= $161 \times 0.05790 / (0.03383 \times 2.0)$).

$$q = U \times A \times (T_r - T_j)$$

$$\Delta H_R = \frac{\int_{T_0}^{T_1} q dt}{M}$$

$$\Delta T_{ad} = \frac{\Delta H_R \times M}{W \times C_p}$$

q :	amount of heat transfer [J/s]
U :	overall heat transfer coefficient [$\text{J}/\text{m}^2 \cdot \text{K} \cdot \text{s}$] (188 $\text{J}/\text{m}^2 \cdot \text{K} \cdot \text{s}$)
A :	heat transfer area [m^2] (0.00422 m^2)
T_r :	internal temperature [K] (See Figure 3-5)
T_j :	jacket temperature [K] (See Figure 3-5)
ΔH_R :	heat of reaction [kJ/mol]
T_0 :	time at the start of reaction [s]
T_1 :	time at the end of reaction [s]
t :	reaction time [s]
M :	input amount of starting material 60a [mol] (0.0579 mol)
ΔT_{ad} :	adiabatic heating [K]
W :	reaction mass [kg] (0.03383 kg)
C_p :	specific heat [kJ/kg·K] (2.0 kJ/kg·K)

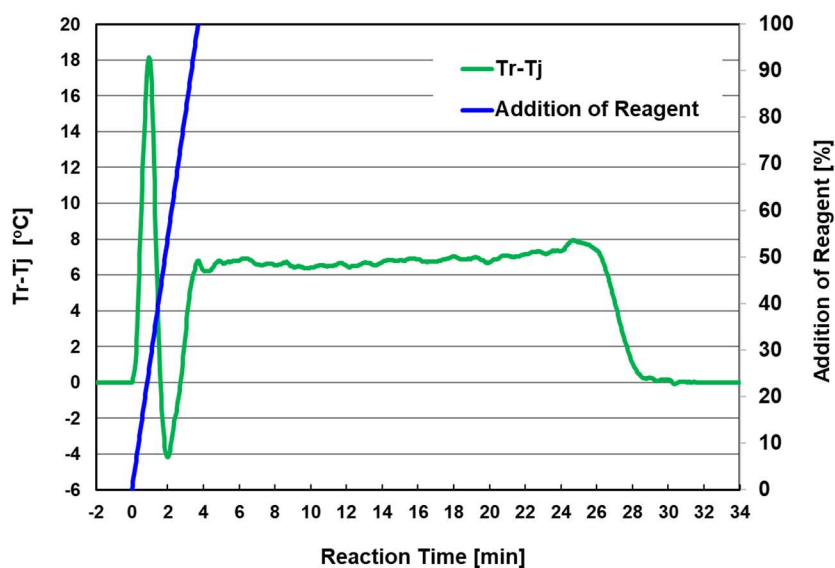


Figure 3-5. Time course of $Tr - Tj$.

Reprinted under CC BY license from *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

DSC analysis of the reaction solution did not show any exotherms (Table 3-7).

Table 3-7. Summary of DSC data.

Sample name ^a	Process temp (°C)	T_{onset} (°C)	Enthalpy (J/g)
4-Methoxybenzyl alcohol	–	–	–
TEMPO	–	37	–40 (melting point)
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	–	54	–209 (melting point)
		178	214
Reaction Solution	80	–	–

[a] Measured temperature range: 30–250 °C, thermal analysis crucibles made of stainless steel, 10.00 K/min, N_2 40.0 mL/min.

Flow Procedures for Evaluating the Reaction Rate (Table 3-3)

(Entry 1)

The reaction solution was fed by the Vapourtec V-3, and O₂ gas was fed by MFC; the reaction solution was a solution of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (1.00 g, 7.24 mmol), TEMPO (22.6 mg, 0.14 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (58.5 mg, 0.14 mmol, 0.02 equiv) in AcOH (120 mL) (0.060 mmol/mL). Flow rate of the reaction solution was set as 0.50 mL/min, that of O₂ gas was set as 8.0 mL/min.

The equivalent of O₂ gas was calculated to be 12 equiv (excess amount).

The detailed calculation of the equivalent was shown as follows: feeding rate of **60a**: $0.060 \times 0.50 = 0.030$ mmol/min, feeding rate of O₂ gas: $8.0/22.4 = 0.357$ mmol/min, $0.357/0.030 = 12$.

The reaction solution and O₂ gas were mixed by a T-shape mixer (through hole: 1.0 mm), and the slug flow was passed through the standard tube reactor (internal volume: 20 mL) at 80 °C for jacket temperature under 8 bar (atmospheric pressure: 1 bar).

After running for 30 min, the obtained reaction solution (100 µL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

(Entry 2)

The reaction solution was fed by the Vapourtec V-3, and O₂ gas was fed by MFC; the reaction solution was a solution of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (2.00 g, 14.5 mmol), TEMPO (45.2 mg, 0.29 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (117.0 mg, 0.29 mmol, 0.02 equiv) in AcOH (240 mL) (0.060 mmol/mL). Flow rate of the reaction solution was set as 1.50 mL/min, that of O₂ gas was set as 24.0 mL/min.

The equivalent of O₂ gas in each cycle was calculated to be 12 equiv (excess amount).

The detailed calculation of the equivalent was shown as follows: feeding rate of **60a**: $0.060 \times 1.50 = 0.090$ mmol/min, feeding rate of O₂ gas: $24.0/22.4 = 1.071$ mmol/min, $1.071/0.090 = 12$.

The reaction solution and O₂ gas were mixed by a T-shape mixer (through hole: 1.0 mm), and the slug flow was passed through the standard tube reactor (internal volume: 20 mL) at 80 °C for jacket temperature under 8 bar (atmospheric pressure: 1 bar).

The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 30 min (running time: 10–40 min) (the first cycle).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the first cycle (the second cycle). The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 20 min (running time: 10–30 min).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the second cycle (the third cycle). After running 10 min, the obtained reaction solution (100 µL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

(Entry 3)

Entry 3 was conducted using the tube reactor with static mixer (internal volume: 20 mL) in the similar manner to entry 1 using the standard tube reactor.

After running for 50 min, the obtained reaction solution (100 μ L) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

(Entry 4)

Entry 4 was conducted using the tube reactor with static mixer (internal volume: 20 mL) in the similar manner to entry 2 using the standard tube reactor.

The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 45 min (running time: 15–60 min) (the first cycle).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the first cycle (the second cycle). The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 30 min (running time: 15–45 min).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the second cycle (the third cycle). After running 15 min, the obtained reaction solution (100 μ L) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

(Entries 5, 6 and 7)

Entries 5, 6 and 7 were conducted using the honeycomb reactor (internal volume: 25 mL) in the similar manner to entry 1 using the standard tube reactor.

After running for 90 min, the obtained reaction solution (100 μ L) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

(Entry 8)

Entry 8 was conducted using the honeycomb reactor (internal volume: 25 mL) in the similar manner to entry 2 using the standard tube reactor.

The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 70 min (running time: 30–100 min) (the first cycle).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the first cycle (the second cycle). The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 40 min (running time: 30–70 min).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the second cycle (the third cycle). After running 30 min, the obtained reaction solution (100 μ L) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

(Entry 9)

The reaction solution was fed by the Vapourtec V-3, and O₂ gas was fed by MFC; the reaction solution was a solution of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (2.00g, 14.5 mmol), TEMPO (45.2 mg, 0.29 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (117.1 mg, 0.29 mmol, 0.02 equiv) in AcOH (240 mL) (0.060 mmol/mL).

The reaction solution and O₂ gas were mixed by a T-shape mixer (through hole: 1.0 mm), and the slug flow was passed through the three honeycomb reactors in series (internal volume: 75 mL) at 80 °C for jacket temperature under 8 bar (atmospheric pressure: 1 bar). After running for 90 min, the obtained reaction solution (100 µL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 0.9 mL). The diluted sample was analyzed by HPLC.

Flow Procedure for Maximizing the Throughput (Table 3-5)

The reaction solution was fed by the Vapourtec V-3, and O₂ gas was fed by MFC; the reaction solution was a solution of 4-methoxybenzyl alcohol (**60a**) (60.00 g, 434.2 mmol), TEMPO (1.36 g, 8.70 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (3.51 g, 8.69 mmol, 0.02 equiv) in AcOH (180 mL) (the concentration of **60a** was calculated to be 1.83 mmol/mL). Flow rate of the reaction solution was set as 3.75 mL/min, that of O₂ gas was set as 60.0 mL/min.

The equivalent of O₂ in each cycle was calculated to be 0.4 equiv.

The detailed calculation of the equivalent was shown as follows: feeding rate of **60a**: $1.83 \times 3.75 = 6.863$ mmol/min, feeding rate of O₂ gas: $60.0/22.4 = 2.679$ mmol/min, $2.679/6.863 = 0.4$.

The reaction solution and O₂ gas were mixed by a T-shape mixer (through hole: 1.0 mm), and the slug flow was passed through the honeycomb reactor (internal volume: 25 mL) at 80 °C for jacket temperature under 8 bar (atmospheric pressure: 1 bar).

The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 35 min (running time: 15–50 min) (the first cycle).

The stored reaction solution was fed in the similar manner to the first cycle (the second cycle). The obtained reaction solution was stored at 15 °C for 20 min (running time: 15–35 min). The stored reaction solution was fed in the similar manner to the second cycle (the third cycle). After running 15 min, the reaction solution (10 μL) was sampled and diluted in MeCN/H₂O (80/20 (v/v), 1 mL). The diluted sample was further diluted 4 times with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) and analyzed by HPLC. (In the calculation of quantitative yield: The reaction solution (200 mg) was sampled and diluted in a measuring flask (100 mL) with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)) The quantitative yields were calculated using the authentic samples **61a** and **62a** on HPLC.

Flow Procedures for Substrate Scope (Table 3-6)

The reaction solution was fed by the Vapourtec V-3, and O₂ gas was fed by MFC; the reaction solution was a solution of benzyl alcohols (**60a–h**) (7.24 mmol), TEMPO (22.6 mg, 0.14 mmol, 0.02 equiv) and Fe(NO₃)₃·9H₂O (58.5 mg, 0.14 mmol, 0.02 equiv) in AcOH (120 mL) (0.060 mmol/mL). In the case of entries 9 and 10, Cu(NO₃)₂·3H₂O (52.5 mg, 0.22 mmol, 0.03 equiv) and Zn(NO₃)₂·6H₂O (64.6 mg, 0.22 mmol, 0.03 equiv) were used instead of Fe(NO₃)₃·9H₂O (0.02 equiv), respectively.

(Standard tube reactor)

Flow rate of the reaction solution was set as 0.50 mL/min, that of O₂ gas was set as 8.0 mL/min.

The reaction solution and O₂ gas were mixed by a T-shape mixer (through hole: 1.0 mm), and the slug flow was passed through the standard tube reactor (internal volume: 20 mL) at 80 °C for jacket temperature under 8 bar (atmospheric pressure: 1 bar).

After running for 30 min, the obtained reaction solution (200 mg) was sampled and diluted in a measuring flask (10 mL) with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)). The diluted sample was analyzed by HPLC. The quantitative yields were calculated using the authentic samples **61a–h** on HPLC.

(Honeycomb reactor)

Flow rate of the reaction solution was set as 0.63 mL/min, that of O₂ gas was set as 10.0 mL/min.

The reaction solution and O₂ gas were mixed by a T-shape mixer (through hole: 1.0 mm), and the slug flow was passed through the honeycomb reactor (internal volume: 25 mL) at 80 °C for jacket temperature under 8 bar (atmospheric pressure: 1 bar).

After running for 90 min, the obtained reaction solution (200 mg) was sampled and diluted in a measuring flask (10 mL) with MeCN/H₂O (80/20 (v/v)). The diluted sample was analyzed by HPLC. The quantitative yields were calculated using the authentic samples **61a–h** on HPLC.

HPLC Method for Aerobic Oxidation

Column: Waters Xbridge C18, 4.6 × 150 mm, 5 μm

Mobile phase A: 0.3% TFA in purified water. Mobile phase B: MeCN.

B concentration (Gradient): 0.0–15.0 min 15-20%, 15.0–17.0 min 20–85%, 17.0-22.0 min 85%, 22.0-22.1 min 85–15%, 22.1–30.0 min 15%.

Flow rate: 1.0 mL/min

Injection volume: 5 μL

Column temperature: 40 °C

Wavelength: 254 nm

Sample was diluted with MeCN/H₂O (80/20 (v/v))

The relative sensitivity coefficients at 254 nm were determined to calculate Conv (%) and summarized in Table 3-8.

Table 3-8. Summary of relative sensitivity coefficients.

Item	Relative sensitivity coefficient
60a/61a	14.083
60b/61b	72.552
60c/61c	76.628
60d/61d	85.399
60e/61e	10.266
60f/61f	3.806
60g/61g	24.192
60h/61h	24.904

Detailed Description of the Setup for the Honeycomb Reactor

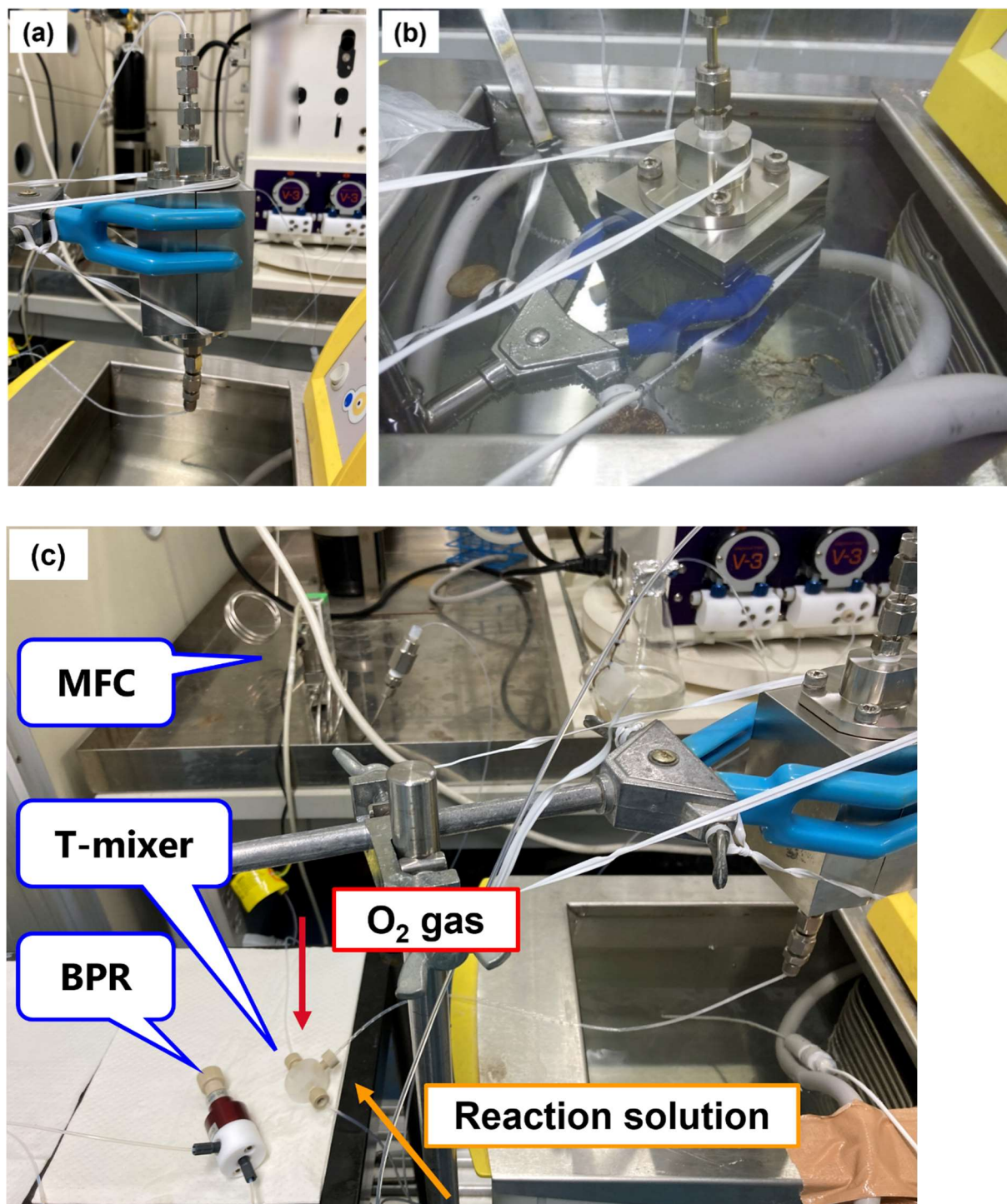


Figure 3-6. Detailed description of the setup for the honeycomb reactor. (a) Honeycomb reactor set vertically. (b) Immersed honeycomb reactor in water bath. (c) Overview.

Reprinted under CC BY license from *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763.

3.5 参考文献および注釈

64. Tohma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111–124.
65. Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H, B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943–2989.
66. Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
67. Shaabani, A.; Tavasoli-Rad, F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 571–580.
68. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
69. Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
70. Bal, B. S.; Childers, W. E. Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
71. Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, 1979–1993.
72. Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 245–251.
73. Chen, K.; Zhang, P.; Wang, Y.; Li, H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2344–2374.
74. Liu, J.; Guðmundsson, A.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15686–15704.
75. Cavani, F.; Teles, J. H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 508–534.
76. Pekalski, A. A.; Zevenbergen, J. F.; Lemkowitz, S. M.; Pasman, H, J. *Process Saf. Environ. Prot.* **2005**, *83*, 1–17.
77. Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, S. P.; Marziano, I.; Sherlock, J.-P.; White, W. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002–3027.
78. Gemoets, H. P. L.; Su, Y.; Shang, M.; Hessel, V.; Luque, R.; Noël, T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 83–117.
79. Hone, C. A.; Roberge, D. M.; Kappe, C. O. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 32–41.
80. Hone, C. A.; Kappe, C. O. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 2.
81. Wu, G.; Brett, G. L.; Cao, E.; Constantinou, A.; Ellis, P.; Kuhn, S.; Hutchings, G. J.; Bethell, D.; Gavriilidis, A. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4749–4758.
82. Durndell, L. J.; Isaacs, M. A.; Li, C.; Parlett, C. M. A.; Wilson, K.; Lee, A. F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5345–5352.
83. Zhou, W.; Chen, G.; Yu, B.; Zhou, J.; Qian, J.; He, M.; Chen, Q. *Appl. Catal., A.* **2020**, *592*, 117417.
84. Hessel, V.; Löwe, H.; Schönfeld, F. *Chem. Eng. Sci.* **2005**, *60*, 2479–2501.
85. Chen, L.; Tian, Y. S.; Karayiannis, T. G. *Int. J. Heat Mass Transfer* **2006**, *49*, 4220–4230.
86. Bertsch, A.; Heimgartner, S.; Cousseau, P.; Renaud, P. *Lab Chip* **2001**, *1*, 56–60.
87. Hosoya, M.; Manaka, A.; Nishijima, S.; Tsuno, N. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418.
88. Qin, J.; Chen, Q.; Yang, C.; Huang, Y. *J. Alloys Compd.* **2016**, *654*, 39–44.
89. Okada, A. *J. Eur. Ceram. Soc.* **2008**, *28*, 1097–1104.
90. Wu, G.; Kuznetsov, A. V.; Jasper, W. J. *J. Aerosol Sci.* **2011**, *42*, 447–461.
91. Stratakis, G. A.; Psarianos, D. L.; Stamatelos, A. M. *J. Automob. Eng.* **2002**, *216*, 773–784.
92. Mizukami, T.; Saito, Y.; Mase, N. Patent WO2020054680A1, **2020**.
93. Mizukami, T.; Saito, Y.; Mase, N. Patent WO2020054679A1, **2020**.

94. Venkateshwarlu, G.; Chandravadana, M. V.; Pandey, M.; Tewari, R. P.; Selvaraj, Y. *Flavour Fragr. J.* **2000**, *15*, 320–322.
95. Lin, Y.; Huang, R.; Sun, X.; Yu, X.; Xiao, Y.; Wang, L.; Hu, W.; Zhong, T. *Food Control* **2021**, *130*, 108346.
96. Wang, J.; Zhou, R.-G.; Wu, T.; Yang, T.; Qin, Q.-X.; Li, I.; Yang, B.; Yang, J. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 121–122.
97. Chen, Y.; Zhang, X.; Wang, X.; Drout, R. J.; Mian, M. R.; Cao, R.; Ma, K.; Xia, Q.; Li, Z.; Farha, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4302–4310.
98. Steves, J. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742–15745.
99. (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412–8413. (b) Hayashi, M.; Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570–1573.
100. Hong, M.; Min, J.; Wu, S.; Cui, H.; Zhao, Y.; Li, J.; Wang, S. *ACS Omega* **2019**, *4*, 7054–7060.
101. ICH-Q3D. Guideline for Elemental Impurities. See ICH website. <http://www.ich.org> (accessed November 1, 2023)
102. Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6011–6014.
103. Liu, W.; Twilton, J.; Wei, B.; Lee, M.; Hopkins, M. N.; Bacsa, J.; Stahl, S. S.; Davies, H. M. L. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 2676–2683.
104. Ji, H.-B.; Wang, T.-T.; Zhang, M.-Y.; Chen, Q.-L.; Gao, X.-N. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, *90*, 251–257.
105. Wang, L.; Li, J.; Yang, H.; Lv, Y.; Gao, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 790–794.
106. Gao, B.; Zhang, D.; Li, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 124–132.
107. Nutting, J. E.; Mao, K.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10565–10570.
108. Hosoya, M.; Saito, Y.; Horiuchi, Y. *ChemRxiv*, **2023**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-g0j05.
109. Kosaka T.; Mizukami, T.; Saito, Y. Patent WO2022024748A1, **2022**.
110. Inamoto, K.; Yamada, T.; Kato, S.-I.; Kikkawa, S.; Kondo, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9192–9199.

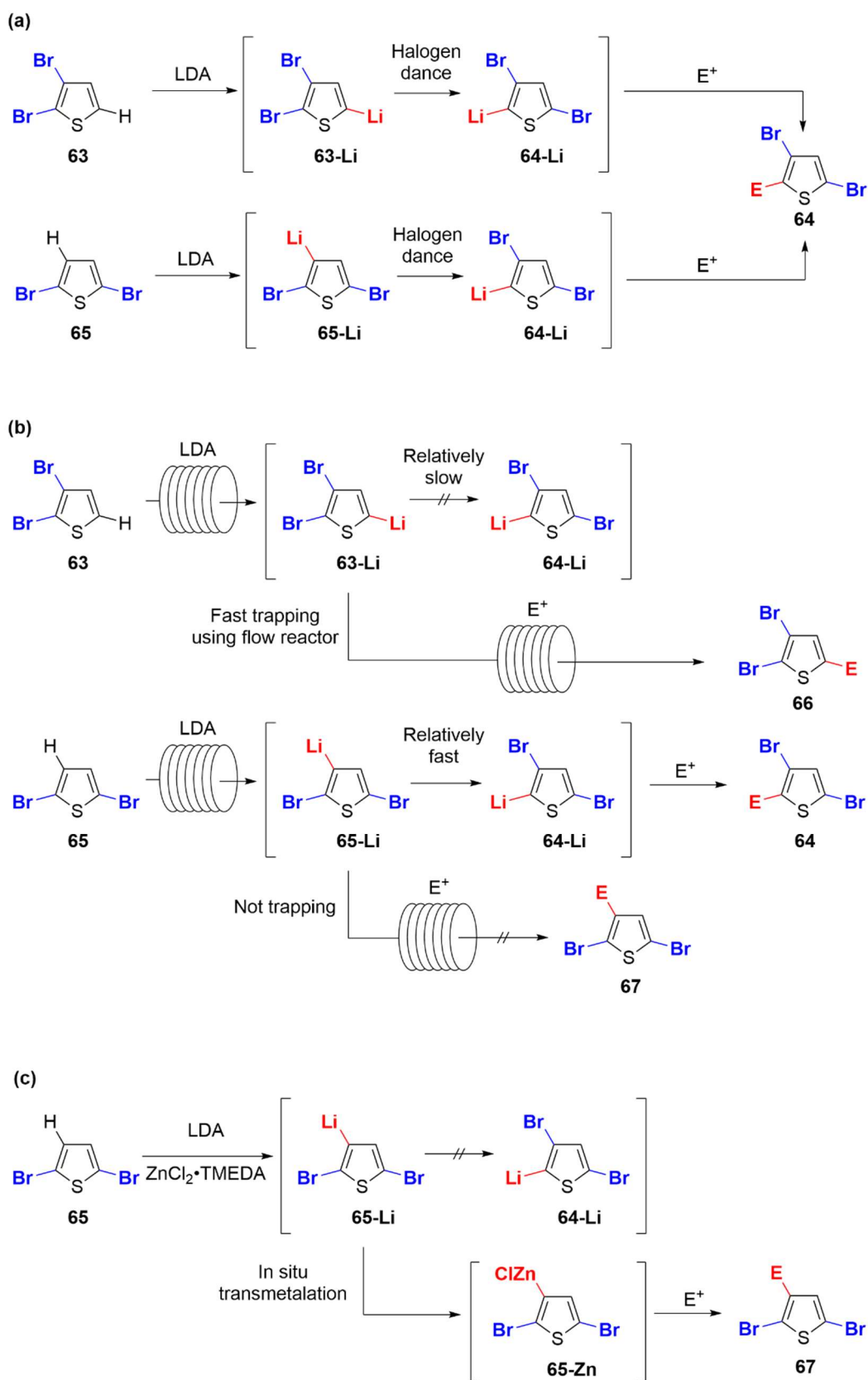
4. 基質に制限されないブロモピリジルチオフェンの位置多様性合成

4.1 研究背景と目的

4.1.1 フロー合成の限界

フロー合成は、滞留時間の精密制御により、逐次反応の中間体を選択的に捕捉することが可能である。例えば、2,3-ジブロモチオフェンに LDA を作用させると、脱プロトン化およびそれに続くハロゲン金属交換反応によりブロモ基が転位 (ハロゲンダンス) することが知られている (Scheme 4-1a)¹¹¹。著者の所属する研究室の先行研究において、本反応にフロー合成を適用し、ハロゲンダンスが起きる前の脱プロトン化体を求電子剤により捕捉できることを見出した (Scheme 4-1b)¹¹²。一方、2,5-ジブロモチオフェンは脱プロトン化と比較してハロゲンダンスの反応速度が速いため、滞留時間の精密制御だけでは脱プロトン化体を捕捉できないことも分かっている。そこで、脱プロトン化された直後に *in-situ* トランスメタル化によりすみやかに中間体を捕捉することを目指して、塩化亜鉛ジアミン錯体が検討されている。その結果、塩化亜鉛 TMEDA 錯体を添加したところ、フロー合成では捕捉できなかった脱プロトン化体をバッチ合成において捕捉することが可能となった (Scheme 4-1c)¹¹³。

上記の研究例が示すように、フロー合成は精密制御を可能にする技術ではあるものの、反応速度定数そのものを変えることはできないため、その成否は用いる基質に依存する。したがって、従来のバッチ合成を用いた反応開発による化学的なアプローチは今なお重要である。



Scheme 4-1. Functionalization of dibromo thiophenes. (a) Reaction pathway for halogen dance. (b) Fast trapping using flow synthesis. (c) In situ transmetalation using $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ in batch synthesis.

4.1.2 チオフェンおよびピリジルチオフェンの有用性

チオフェンは生物活性物質¹¹⁴や電子材料¹¹⁵として有用なヘテロ芳香環である。また、チオフェンの酸化反応により生成するチオフェンジオキシドは、多置換ベンゼン誘導体へ変換可能な合成中間体¹¹⁶やケミカルバイオロジーのツール¹¹⁷として用いられている。そのなかでも、ピリジルチオフェンは魅力的なビアリール骨格として様々な機能に関する研究が盛んに行われており、医薬品¹¹⁸、 α -helix や β -strand などのペプチドミミック¹¹⁹、金属捕捉剤^{120,121}、フォトクロミック分子¹²²や蛍光分子¹²³への応用の可能性が報告されている。そのため、ピリジルチオフェン骨格の応用をさらに促進させるためには、位置多様性に富む構造異性体を作り分ける合成手法の開発が不可欠である。

4.1.3 チオフェンの誘導化とハロゲンダンスの活用

チオフェンは一般的に、求電子置換反応¹²⁴、脱プロトン化¹²⁵、クロスカップリング反応¹²⁶などにより官能基が導入される。最近の研究では、C-H 活性化によって官能基を導入する方法も盛んに開発されている¹²⁷。著者の所属する研究室では、脱プロトン化を基点とする反応開発を行っており、その中でもハロゲン金属交換反応に基づいて芳香環上のプロモ基あるいはヨード基が転位するハロゲンダンス反応に着目してきた^{128,129}。先行研究において、本反応を制御して多置換チオフェンの合成にも成功している^{129a}。ハロゲンダンスは脱プロトン化およびそれに付随する分子間ハロゲン-金属交換反応に基づくため^{128,130}、ハロゲン原子を失うことなく芳香環に官能基を導入できることが利点であり、転位後のハロゲンはさらなる誘導体化に利用できる。しかし、脱プロトン化の位置は芳香環上の置換基の電子的あるいは立体的な要因により速度論的および熱力学的に支配されており¹³¹、さらに、ハロゲンダンスは熱力学的により安定なアニオンを生成するように進行する。したがって、基質の電子的あるいは立体的な特性に反した官能基化の導入は困難とされていた。

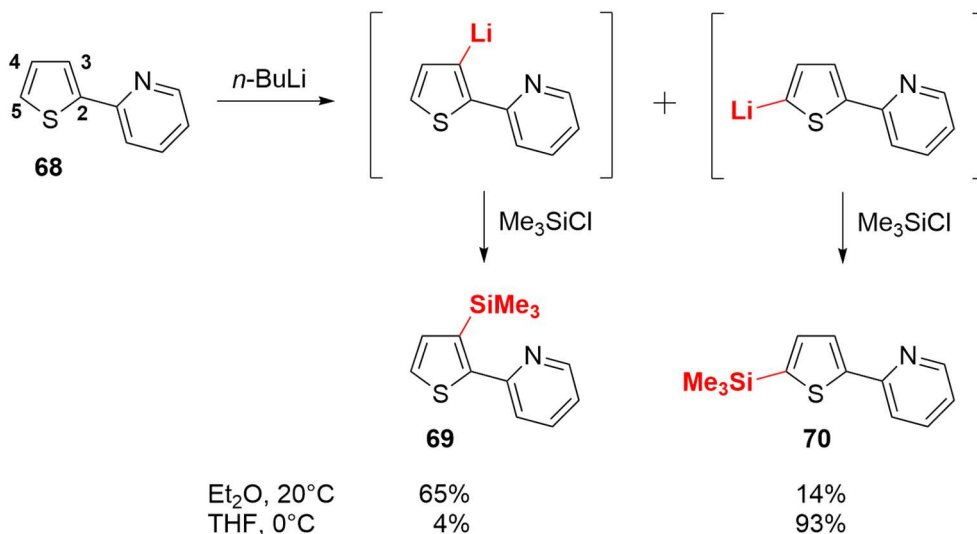
4.1.4 ピリジルチオフェンによる基質制限と誘導化に関する合成戦略

ピリジルチオフェンに官能基を導入する場合、ピリジンは強力な配向基として機能することが考えられる。実際に、遷移金属触媒を用いた C-H 官能基化反応においては、ピリジンに隣接するチオフェンの3位が選択的に官能基化されることが報告されている¹³²。また、ピリジルチオフェンの脱プロトン化においても、反応溶媒としてジエチルエーテルあるいはテトラヒドロフランを用いると、3位あるいは5位の脱プロトン化が選択的に進行することが知られている (Scheme 4-2a)¹³³。著者の所属する研究室の先行研究においては、配向基の有無によりチオフェン上の脱プロトン化の位置が変化し、それに応じてハロゲンダンスの位置が変化することを報告している^{129b,129e}。これらの研究から、ピリジルチオフェンの4位を官能基化することは、ピリジンの配向性という基質制限を乗り越える必要があるため、極めて難易度が高いと予想される。

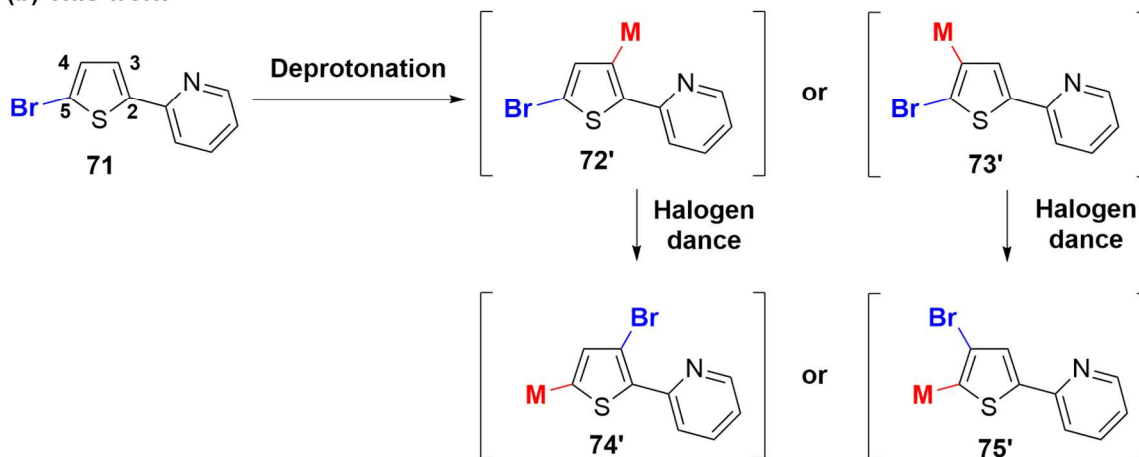
この問題を解決するための具体的な合成戦略を以下に示す (Scheme 4-2b)。市販品として入手可能な2-(5-プロモ2-チエニル)ピリジン (**71**) の脱プロトン化では、2種類の β -メタル化ピリジルチオフェン **72'**および **73'**が生成し得る。生成した脱プロトン化体はハロゲンダンスにより α -

メタル化ピリジルチオフェン **74'** および **75'** に変換される。これらの脱プロトン化体は求電子剤により捕捉され、対応する構造異性体を与える。一方、著者の所属する研究室の先行研究において、ハロゲン化亜鉛ジアミン錯体を添加することにより、ハロゲンダンスを抑制できることを報告している¹³⁴。本手法は適切な亜鉛ジアミン錯体を選択することにより直接的かつ選択的に構造異性体を得る合成手法である。したがって、反応の起点となる脱プロトン化の位置を転換できれば、本手法と組み合わせて4種類の構造異性体を作り分けることが可能となる。

(a) Kauffmann et al.



(b) This work



Scheme 4-2. Approaches to generate isomeric metalated pyridylthiophenes (a) Previous work: pyridine as a directing group in deprotonative lithiation. (b) Our strategy: combination of selective deprotonation and halogen dance.

4.1.5 本研究の目的

本研究では、金属アミド塩基、溶媒、添加剤および反応温度などの反応条件の最適化により、ピリジルチオフェン骨格の選択的な脱プロトン化および続くハロゲンダンスを制御する。本合成手法により、単一の原料としてピリジルチオフェン **71** を用いて、4種類のヨウ素化された異性体を作り分けることを目的とする。

4.2 結果と考察

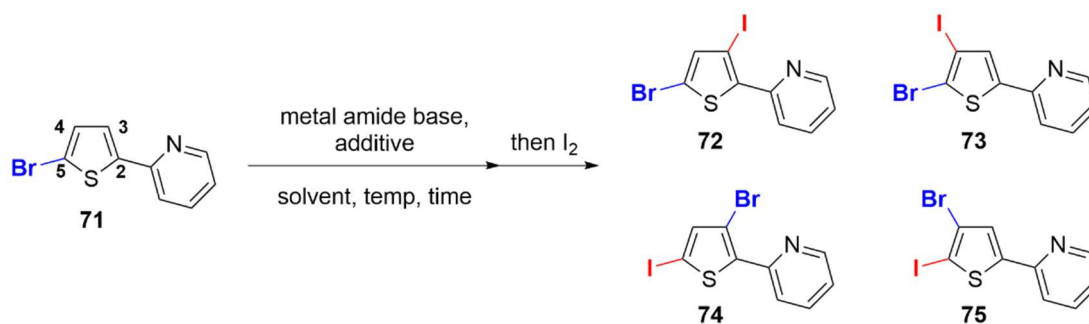
4.2.1 ピリジルチオフェンの位置多様性合成に向けた反応条件検討

2-(5-ブロモ 2-チエニル)ピリジン (**71**) を原料として、金属アミド塩基を用いて脱プロトン化させた後、ヨウ素を用いて反応を停止した。その後、生成する各ヨウ素化体 **72–75** の NMR 収率を測定して、その選択性を評価した。なお、各ヨウ素化体の構造は X 線結晶構造解析を用いて決定している (Table 4-1)¹³⁵。まずは先行研究に従い、LDA を用いて $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で脱プロトン化したところ^{128,129}、ハロゲンダンスが進行し、ヨウ素化体 **74** および **75** がそれぞれ 48%, 13% で得られた (entry 1)。この結果より、2-ピリジル構造が配向基として機能し、ブロモ基の 1,3 転位が優先したと考えられる^{129b,129c}。そこで、Kauffmann らの知見に基づき^{133a}、THF よりも極性の低いトルエンを溶媒として用いたところ、ピリジルチオフェン **74** が収率 70% で選択的に得られた (entry 2)。この結果は、リチウムイオンに配位する THF を除外したため、基質のピリジン窒素原子のリチウムへの配位が相対的に優先されたためであると考えられる (Scheme 4-3a)。その結果、チオフェン 3 位での選択的な脱プロトン化が進行し、リチオ化されたチオフェンが生成する。その後、リチオ化体 **72'** と原料 **71** の間でハロゲン–リチウム交換が起こり、 α -リチオ化体 **76'** とジブロモチオフェン **77** が生成する。最後に、2 回目のハロゲン–リチウム交換により、 α -リチオ化体 **74'** と原料 **71** が再生する。もう 1 つの考えられる経路として、 β -リチオ化体 **72'** とジブロモチオフェン **77** の間のハロゲン–リチウム交換によりジブロモチオフェン **77** が触媒として機能し、 α -リチオ化体 **74'** が生成する。これらの反応経路を考慮すると、DMPU などのピリジンよりも強いLewis塩基を使用すれば、リチウムへのピリジン上の窒素原子の配位が弱まり、脱プロトン化の選択性が転換すると期待される (Scheme 4-3b)¹³⁶。その場合、チオフェン 4 位で脱プロトン化が進行し β -リチオ化体 **73'** が生成した後に、Scheme 4-3a と同様の経路でハロゲンダンスが進行し、 α -リチオ化体 **75'** が生成する。実際に、THF/DMPU (1:1, v/v) を用いて反応を行ったところ、ピリジルチオフェン **75** が主生成物として得られた (entry 3)。DMPU の比率を下げる (THF/DMPU = 4:1, v/v) と、ピリジルチオフェン **75** の収率は 76% まで向上した (entry 4)。一方、DMPU と同様の効果を持つと期待される HMPA を使用した際は良好な結果を得られなかった (entry 5)。

リチオ化されたピリジルチオフェン **74'** および **75'** を得る手法が見出されたことから、次にリチオ化体 **72'** および **73'** を捕捉する検討を行った。通常の脱プロトン化の条件ではすみやかに起こるハロゲンダンスを抑制するために、塩化亜鉛 TMEDA 錯体を添加した。塩化亜鉛 TMEDA 錯体の添加により、脱プロトン化により生成する有機リチウムがすみやかに *in situ* トランスメタル化され、より安定な有機亜鉛に変換されることが考えられる (entry 6)^{134,137}。THF 中、塩化亜鉛 TMEDA 錯体存在下で LDA を作用させたところ、期待通りハロゲンダンスが抑制され、ヨウ素化されたピリジルチオフェン **72** および **73** が収率 74% および 13% で得られた。この比率はピリジルチオフェン **71** の脱プロトン化の比率に対応しており、entry 1 におけるピリジルチオフェン **74** および **75** の比率と相関があることを確認できた。ピリジルチオフェン **72** を選択的に得るために、トルエン/塩化亜鉛 TMEDA 錯体の組み合わせを検討したところ、望みのピリジルチオフェン **72** が選択的に得られたが、原料の残存が認められた (entry 7)。本条件はスラリーの流動性が非常に悪く、攪拌困難な状態であったため、反応が完全に進行せず原料が残存したと考え

られる。また、その攪拌困難な状況から実験の再現性にも懸念があったため、代替条件を検討した。種々検討の結果、Knochel-Hauser base¹³⁸を使用し、ピリジルチオフェン **72** を単一生成物として収率 67%で得ることに成功した (entry 8)。生成する有機マグネシウムは 60 °C でも顕著に分解せず (entry 9)、マグネシウムへのピリジン窒素原子の配位が相対的に優先したと考えている (Scheme 4-3a)。続いて、ヨウ素化されたピリジルチオフェン **73** を主生成物として得るために、DMPU による溶媒効果 (entries 3 and 4) と塩化亜鉛 TMEDA 錯体による in situ トランスメタル化 (entry 6) の組み合わせを検討した。THF/DMPU (1:1, v/v) 中で -78 °C、塩化亜鉛 TMEDA 錯体存在下 LDA を用いたところ、予想に反してハロゲンダンスを十分に抑制できなかった。すなわち、ハロゲンダンスが進行したピリジルチオフェン **75** および原料回収が認められた (entry 10)。THF/DMPU (1:1, v/v) では DMPU の比率が高く、in situ トランスメタル化よりもハロゲンダンスが促進されたと考えられる。反応剤を加える順序や塩化亜鉛ジアミン錯体の種類を変更するなどの検討を試みたが良好な結果が得られなかったため (4.2.6 参照)、DMPU の比率を下げ、THF/DMPU (4:1, v/v) として検討した。その結果、in situ トランスメタル化によりハロゲンダンスが抑制され、ヨウ素化されたピリジルチオフェン **73** が主生成物として得られるようになった (entry 11 and Scheme 4-3b)。反応温度を -50 °C まで上げると、in situ トランスメタル化の効率はさらに向上したが、その代わりに若干の脱プロトン化の選択性の低下と原料の残存の増加が認められた (entry 12)。反応温度を上げた結果、LDA と塩化亜鉛 TMEDA 錯体が先に反応する、あるいは LDA と THF が先に反応するため、LDA が不足し脱プロトン化が十分に進行しなかったと考えられる。そこで、反応剤および溶媒量を 2 倍にしたところ、原料が完全に消失し、ピリジルチオフェン **73** が主生成物として収率 68%で得られた (entry 13)。以上の検討結果より、単一のピリジルチオフェン **71** から出発して、反応条件の選択により、1 段階で 4 種のヨウ素化された異性体を作り分けに成功した。脱プロトン化体 **72'-75'** はヨウ素だけでなく他の求電子剤による捕捉も可能であり、また得られたピリジルチオフェン **72-75** はブロモ基とヨード基を区別してさらなる誘導体化が可能である¹³⁹。

Table 4-1. Screening of reaction conditions to obtain the four constitutional isomers.

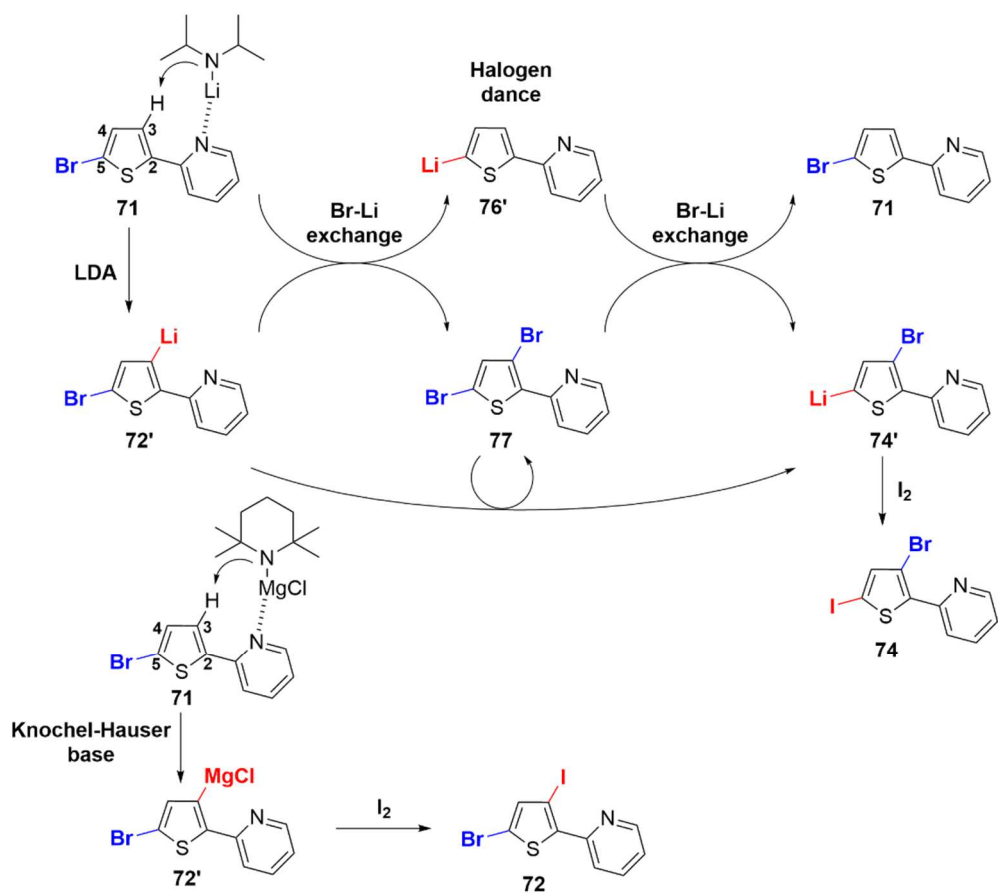


Entry	Base (equiv) Additive (equiv)	Solvent	Temp	Time (min)	1H -NMR yield (%) ^a				
					71	72	73	74	75
1	LDA (1.5 equiv)	THF ^b	-78 °C	60	–	–	–	48	13
2	LDA (1.5 equiv)	toluene ^b	-78 °C	90	–	–	–	70 (66 ^c)	–
3	LDA (1.5 equiv)	THF/DMPU (1:1, v/v) ^b	-78 °C	60	–	–	–	7	60
4	LDA (1.5 equiv)	THF/DMPU (4:1, v/v) ^b	-78 °C	60	–	–	–	16	76 (74 ^c)
5	LDA (1.5 equiv)	THF/HMPA (4:1, v/v) ^b	-78 °C	60	–	–	–	24	27
6	ZnCl ₂ ·TMEDA (1.5 equiv) then LDA (1.5 equiv)	THF ^b	-78 °C	60	–	74	13	–	–
7	ZnCl ₂ ·TMEDA (1.5 equiv) then LDA (1.5 equiv)	toluene ^b	-78 °C	60	17	82	–	–	–
8	(TMP)MgCl·LiCl (2.0 equiv)	THF ^b	rt	150	–	67 (53 ^c)	–	–	–
9	(TMP)MgCl·LiCl (2.0 equiv)	THF ^b	60 °C	120	–	50	–	–	–
10	ZnCl ₂ ·TMEDA (1.5 equiv) then LDA (1.5 equiv)	THF/DMPU (1:1, v/v) ^b	-78 °C	60	45	–	8	<5	39
11	ZnCl ₂ ·TMEDA (1.5 equiv) then LDA (1.5 equiv)	THF/DMPU (4:1, v/v) ^b	-78 °C	60	14	17	48	<5	18
12	ZnCl ₂ ·TMEDA (1.5 equiv) then LDA (1.5 equiv)	THF/DMPU (4:1, v/v) ^b	-50 °C	60	32	21	42	<5	5
13	ZnCl ₂ ·TMEDA (3.0 equiv) then LDA (3.0 equiv)	THF/DMPU (4:1, v/v) ^d	-50 °C	60	–	22	68 (66 ^c)	<5	8

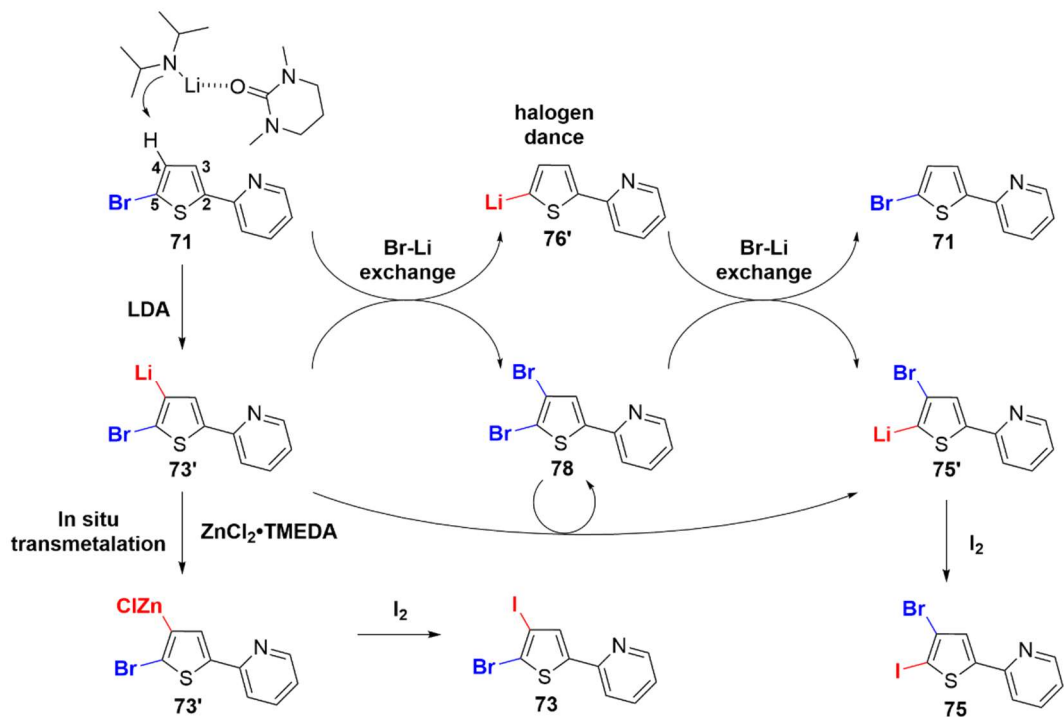
[a] Yield was determined by 1H NMR spectrum of the crude product with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

[b] Concentration of a solution of **71**: 0.2 M. [c] Isolated yield. [d] Concentration of a solution of **71**: 0.1 M

(a) Solvent: THF or toluene (coordination of pyridine to metal amide preferred)



(b) Solvent: THF/DMPU or THF/HMPA (coordination of DMPU or HMPA to metal amide preferred)

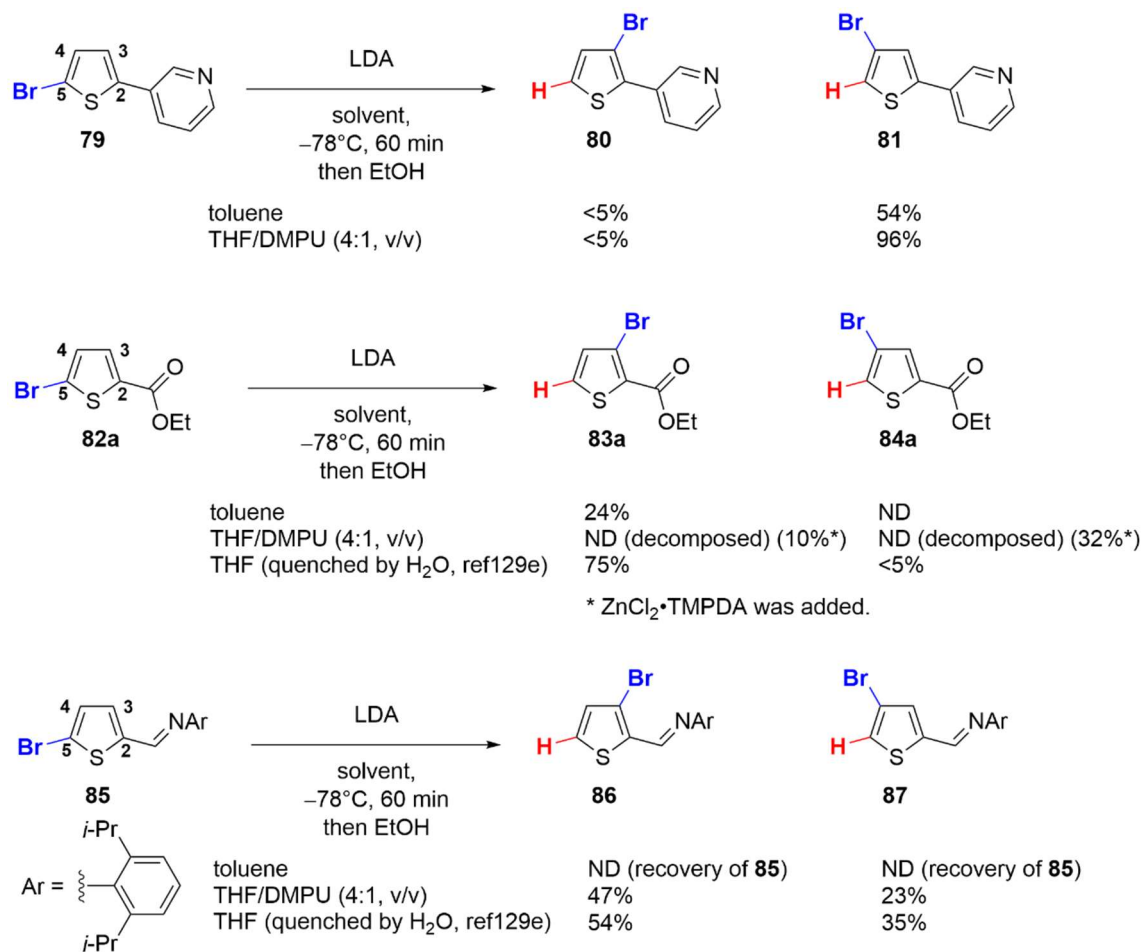


Scheme 4-3. Rationale for the solvent effect on the regioselective formation of the thienylmetal species in the halogen dance reaction.

4.2.2 他の配向基を有するチオフエンへの展開

ピリジン窒素原子の位置による影響を確認するために、3-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン(79)に対して toluene 中および THF/DMPU 中で脱プロトン化およびハロゲンダンスを行った後に、エタノールを用いて反応を停止した (Scheme 4-4a)。2-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (71) の場合と異なり、いずれの溶媒中においても 4-ブロモチオフエン 81 が主生成物として得られ、3-ブロモチオフエン 80 は5%以下であった。したがって、3-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (79) では、3-ピリジル骨格は 2-ピリジル骨格のような配向基としてではなく、フェニル基と同等の置換基として働くために¹⁴⁰、溶媒によらず4位が主に脱プロトン化されたと考えられる。

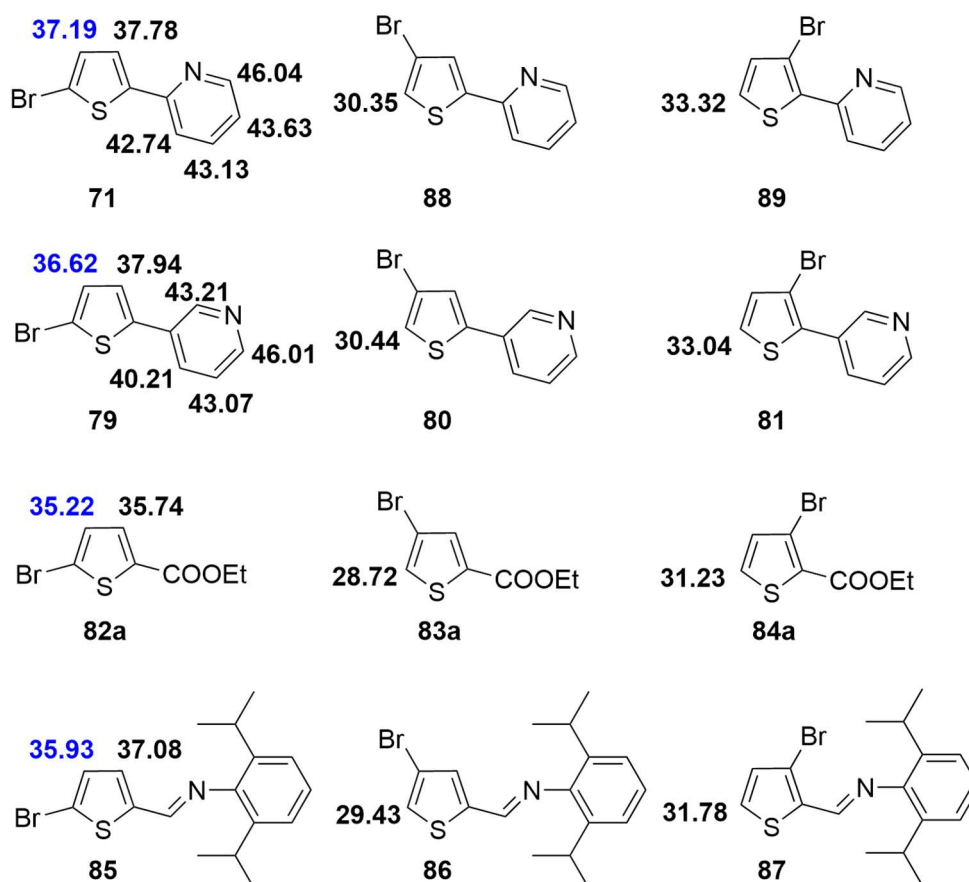
2-ピリジル基と同様に配向基として機能し得るエステルを有する基質に対して、同様の検討を行った (Scheme 4-4b)。トルエン中で LDA を作用させると、2-ピリジル基と同様に3位脱プロトン化体由来する 3-ブロモチオフエン 83a が低収率ながら選択的に得られた。続いて THF/DMPU 中で反応を行うと、目的物は得られなかった。先行研究において、THF 中では 3-ブロモチオフエン 83a が得られていることから^{129e}、THF/DMPU 中では生成した脱プロトン化体の安定性が低く、分解していると考えられた。そこで、脱プロトン化およびハロゲンダンス後のリチオ化体を捕捉するために、塩化亜鉛 TMPDA 錯体^{134a}を添加したところ、低収率ながら期待通りの目的物が得られ、4-ブロモチオフエン 84a が主生成物として得られた。したがって、配向基としてエステルを有するチオフエンに関しても、2-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (71) と同様に、溶媒の選択によって脱プロトン化の位置が転換できることを明らかにした。一方、エステルと同等の働きをすると期待されるイミンにおいても同様の検討を行ったが、脱プロトン化の位置を転換できなかった (Scheme 4-4c)。一度リチウムヘイミンが配位すると、その嵩高さにより速度論的に DMPU の配位が阻害され、DMPU のルイス塩基性を発揮できなかった可能性があるが、詳細な理由については解明できていない。



Scheme 4-4. Substrate scope for regiodivergent synthesis of thiophene derivatives.

4.2.3 計算化学を用いた脱プロトン化位置の考察

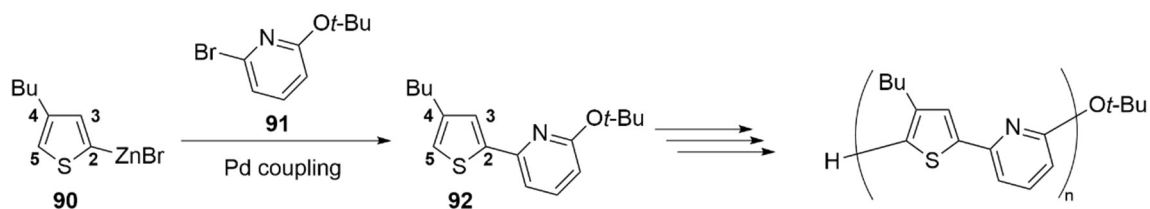
計算化学を用いて、実験で用いた基質およびその構造異性体の pK_a を算出した (Scheme 4-5)。実際に脱プロトン化される位置は pK_a の値だけでなく、立体的効果や配位効果など速度論的に影響を受けるが^{131f}、どの位置が脱プロトン化されやすいか知るための初期的な指標となる。その結果、2-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (**71**) については、わずかな差ではあるが、4位の酸性度が高いことが判明した。したがって、THF/DMPU 中では配位効果が相対的に弱く、酸性度の高い4位が脱プロトン化されたと考えられる。一方、トルエン中では、ピリジン窒素原子の LDA への配位により、速度論的に3位が脱プロトン化されやすくなった、あるいはピリジン環上の電子密度が下がることにより3位の酸性度が上がり、より脱プロトン化されやすくなったと考えられる。3-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (**79**) については、3-ピリジル基が配向基として機能せず、溶媒に関わらず酸性度の高い4位が脱プロトン化され、その後ハロゲンダンスが進行したと考えられ、実験結果と矛盾しない。エステルおよびイミンを有する基質は、計算結果からは2-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (**71**) と同様の傾向を示すと予想される。実際にエステルを有する基質については、実験結果から2-(5-ブロモ-2-チエニル)ピリジン (**71**) と同様の傾向を示した。しかし、イミンについては、前項で述べた速度論的な影響の可能性により、DMPUの配位効果が十分に発揮できていないと考えている。



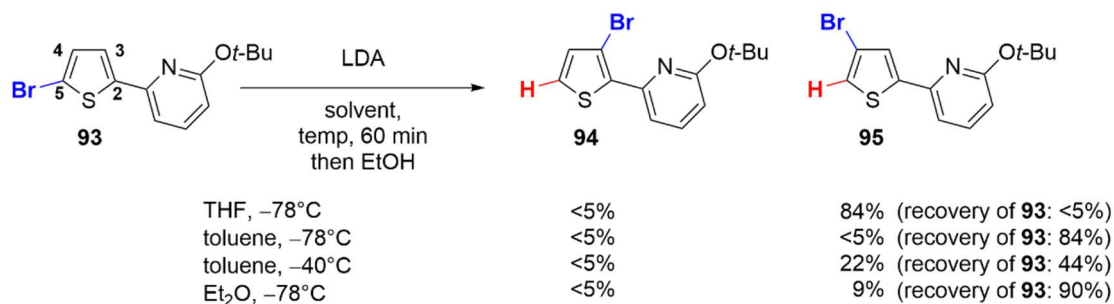
Scheme 4-5. pK_a calculation for thiophene derivatives.

4.2.4 機能性分子への応用研究

Finney らは、ピリジルチオフェンの蛍光性分子としての機能を研究している。そのモノマー合成において、3-ブチルチオフェンから出発してカップリングを行う合成経路を設定している (Scheme 4-6)^{123b}。したがって本合成手法においては、チオフェン上のブチル基を後から変換することができない。そこで今回開発した手法を用いて、本モノマーへの合成展開が可能か検討した (Scheme 4-7)。その結果、ピリジンの2位に *t*-BuO 基を有する基質 **90** では、溶媒によらずチオフェン上の4位が脱プロトン化された後にハロゲンダンスが進行することが判明した。本ブromo基を様々な置換基に変換すれば4位の構造展開は可能であるが、3位への構造展開は困難である。ピリジンの2位に位置する *t*-BuO 基は嵩高く、ピリジン窒素原子の LDA への配位が阻害され、配向基として機能しなくなったと考えられる。ピリジン環の立体的な要因および電子的な要因によっては、脱プロトン化の選択性の転換が困難であると示唆されたため、基質の適用範囲を広げるためには、金属アミド塩基とルイス塩基の組み合わせた反応条件をさらに精査する必要がある。



Scheme 4-6. Synthetic route for a monomer of fluorescent compound.

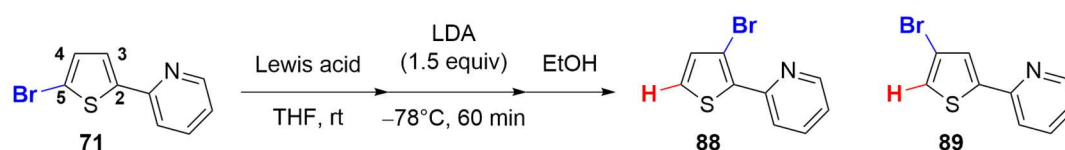


Scheme 4-7. Synthetic Procedure for a pyridyl thiophene derivative.

4.2.5 補足実験：ルイス酸を用いた選択性制御検討

別のアプローチとして、ルイス酸と金属アミド塩基による選択性制御の検討を行った。Knochelらが報告しているBF₃あるいはかさ高いB(C₆F₅)₃やMADなどのルイス酸と金属アミド塩基の組み合わせを検討した (Table 4-2 and Table 4-3)¹⁴¹。その結果、LDAやKnochel-Hauser塩基とBF₃やB(C₆F₅)₃を用いた場合、反応は進行せず主に原料回収であった。また、嵩高いルイス酸であるMADを用いたところ、反応は進行するものの、その選択性についてはMADを添加しない場合と大きく変化しなかった。以上の検討結果から、ルイス酸と金属アミド塩基の組み合わせによるアプローチにおいて有用な知見は得られていない。

Table 4-2. Investigation for combination study of Lewis acids and metal amide bases-1.



Entry	Lewis acid	Equiv	¹ H NMR yield (%)		
			71	88	89
1	none	—	—	67	19
2	MAD	1.0	—	53	10
3	B(C ₆ F ₅) ₃	1.0	quant.	—	—
4	BF ₃ ·OEt ₂	1.0	87	—	—
5 ^a	BF ₃ ·OEt ₂	1.0	32	— ^a	— ^a

[a] TMPMgCl·LiCl (2.0 equiv) was used instead of LDA (1.5 equiv), and the reaction was quenched by iodine. Only the starting material **71** was recovered.

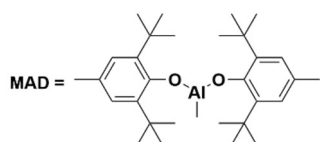


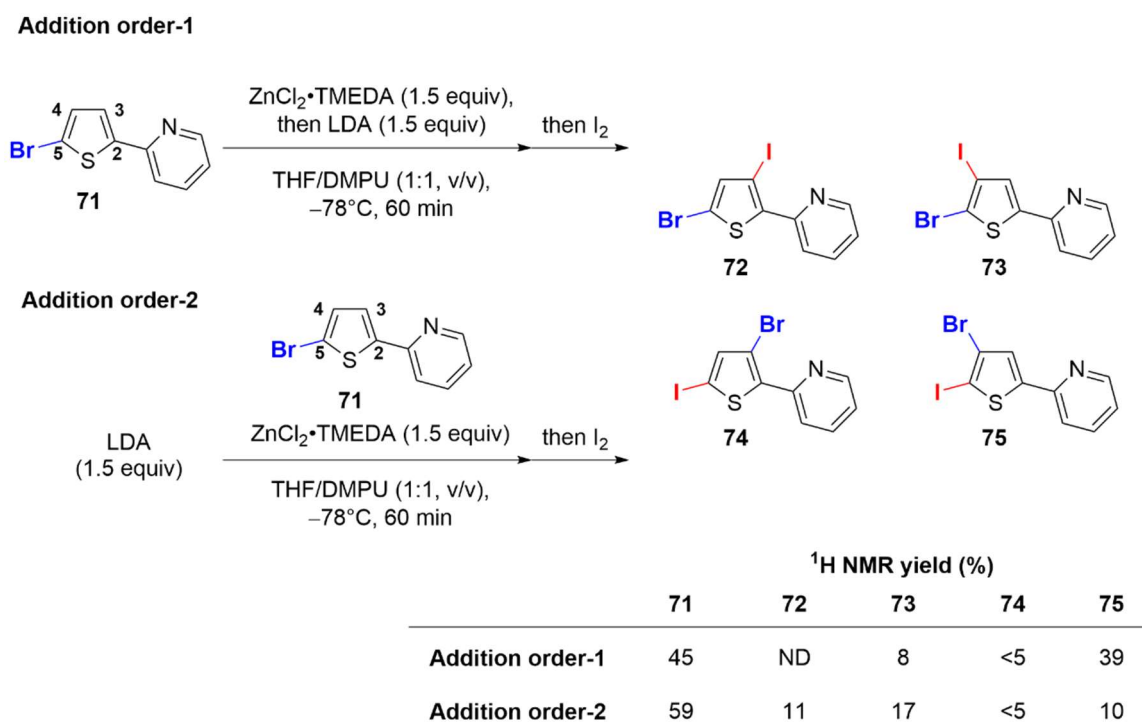
Table 4-3. Investigation for combination study of Lewis acids and metal amide bases-2.



Entry	R	Lewis acid	Equiv	Solvent	¹ H NMR yield (%)		
					82a-c	83a-c	84a-c
1	OEt	none	–	THF	–	69	trace
2	OEt	MAD	1.0	THF	–	73	trace
3	OEt	B(C ₆ F ₅) ₃	1.0	THF	trace	9	trace
4	OEt	MAD	1.0	toluene	<20	23	trace
5	O- <i>t</i> -Bu	none	–	THF	–	84	trace
6	O- <i>t</i> -Bu	MAD	1.0	THF	–	61	–
7	Ni-Pr ₂	none	–	THF	–	76	5
8	Ni-Pr ₂	MAD	1.0	THF	74	25	–
9	Ni-Pr ₂	BF ₃ ·OEt ₂	1.0	THF	35	–	–

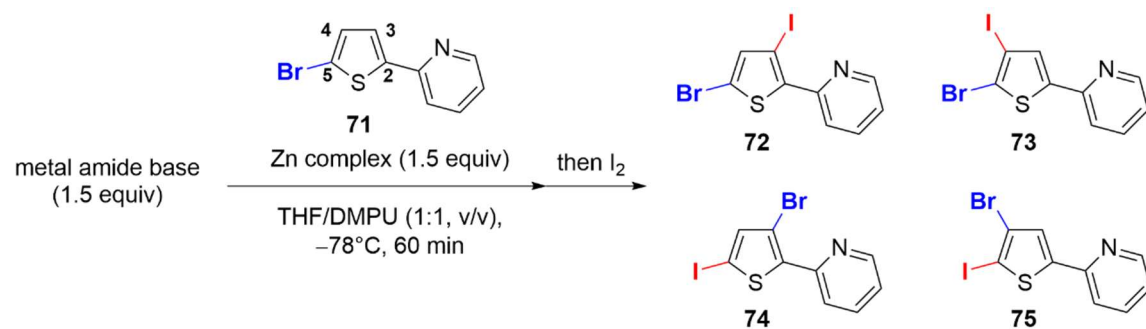
4.2.6 補足実験：滴下順序、金属アミド塩基および塩化亜鉛ジアミン錯体スクリーニングによる in situ トランスメタル化の検討

THF/DMPU (1:1, v/v) 中で塩化亜鉛 TMEDA 錯体存在下 LDA を滴下する方法 (entry 10 in Table 4-1) では、目的物 **73** を主生成物として得られなかった。そこで、溶媒比率を固定して、その他の反応条件を検討した。LDA 中に基質溶液を滴下するように操作手順を変更したところ、ハロゲンダンスの抑制効果がわずかに向上し、不十分ながら目的物 **73** の収率が向上した (Scheme 4-8)。そこで、基質溶液を滴下する条件においてさらなる最適化を実施した (Table 4-4)。LDA よりも嵩高い LiTMP を検討したが、ハロゲンダンスは抑制できなかった (entries 1 and 2)。続いて、ハロゲン化亜鉛ジアミン錯体をスクリーニングしたが、塩化亜鉛・臭化亜鉛・ヨウ化亜鉛の TMEDA 錯体および塩化亜鉛 TMPDA 錯体を用いても顕著な差は見られず、目的物 **73** は低収率に留まった (entry 1 and entries 3-5)。



Scheme 4-8. Investigation for the addition order.

Table 4-4. Screening of metal amide bases and zinc halide diamine complexes.



Entry	Metal amide Base	Zn complex	¹ H-NMR yield (%) ^a				
			71	72	73	74	75
1	LDA	ZnCl ₂ ·TMEDA	59	11	17	<5	10
2	LiTMP	ZnCl ₂ ·TMEDA	45	<5	12	6	32
3	LDA	ZnBr ₂ ·TMEDA	32	12	19	12	18
4	LDA	ZnI ₂ ·TMEDA	32	7	20	7	20
5	LDA	ZnCl ₂ ·TMPDA	37	<5	10	5	25

4.3 結論

2-(5-ブロモ 2-チエニル)ピリジンを単一の出発原料として、ルイス塩基である DMPU の添加によりチオフェン上の脱プロトン化の位置を転換した。また、続くハロゲンダンスの制御により 4 種の構造異性体を 1 段階で作分けすることに成功した。本手法は、多様な置換基を持つピリジルチオフェン誘導体の網羅的合成に寄与できると期待される。

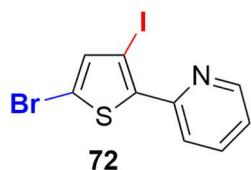
4.4 実験の部

General Information

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Wako 70 F₂₅₄ glass sheets precoated with a 0.25 mm thickness of silica gel. Melting points (mp) were measured on a Yanaco MP-J3 and are uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Alpha with an ATR attachment (Ge) and are reported in wave numbers (cm⁻¹). ¹H NMR (400 MHz) and ¹³C{¹H} NMR (100 MHz) spectra were measured on JEOL ECZ400 spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CHCl₃: δ 7.26 ppm, DMSO-*d*₆: δ 2.50 ppm), and coupling constants are given in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, m = multiplet. Chemical shifts for ¹³C{¹H} NMR are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: δ 77.16 ppm, CD₃CN: δ 118.26 ppm). High-resolution mass spectroscopy (HRMS) was performed on a JEOL JMS T100LP AccuTOF LC-Plus [electrospray ionization (ESI)] with a JEOL MS-5414DART attachment, and [electron ionization (EI)] with a JEOL JMS-700 MStation.

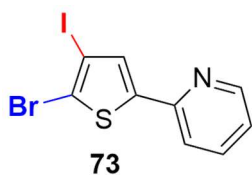
Unless otherwise stated, all reactions were conducted in a flame-dried glassware under an inert atmosphere of argon, and a preheated oil bath was used for the reactions that require heating. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents in air. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Flash column chromatography was performed on Wakogel® 60N (63–212 μm, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Anhydrous THF (>99.5%, water content: <30 ppm) was purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation or Kanto Chemical Co. and further dried by passing through a solvent purification system (Glass Contour) prior to use. LDA (2.0 M in THF/heptane/ethylbenzene) was purchased from Sigma-Aldrich Co. (Product number: 361798) and used as received. TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF/toluene) was purchased from Sigma-Aldrich Co. (Product number: 703540) and used as received. DMPU was purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (Product number: D2014) and used as received. Toluene was purchased from Nacalai Tesque, Inc. (Product number: 34121-25) and used as received. Freshly prepared ZnX₂·diamine complexes^{134a} were used in the following experiment.

Screening for Reaction Conditions (Table 4-1)



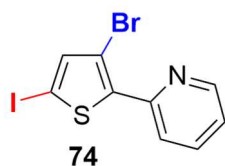
2-(5-Bromo-3-iodothiophen-2-yl)pyridine (**72**) (entry 8)

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (100.0 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv) and THF (1.0 mL). $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.0 M, 0.83 mL, 0.83 mmol, 2.0 equiv) was added to the Schlenk tube at room temperature. After stirring at room temperature for 150 min, iodine (211.9 mg, 0.835 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture in one portion (the septum was removed temporarily). After stirring at room temperature for 30 min, the reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (5 mL). Each of the organic layers was washed with water (5 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product. The assay yield of 2-(5-bromo-3-iodothiophen-2-yl)pyridine (**72**) was determined to be 67% (0.277 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.77 ppm (1 proton for 2) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 9:1) to provide 2-(5-bromo-3-iodothiophen-2-yl)pyridine (**72**) as a pale yellow solid (80.9 mg, 0.221 mmol, 53%). R_f = 0.33 (hexane/diethyl ether = 9:1); Mp 45.7–46.9 °C; IR (ATR, cm^{-1}): 1583, 1567, 1509, 1460, 1435, 1424, 994, 985, 819, 802, 775, 738, 661; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.60–8.57 (m, 1H), 8.28–8.24 (m, 1H), 7.77 (ddd, 1H, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz), 7.25 (ddd, 1H, J = 7.6, 5.0, 0.8 Hz), 7.13 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.4, 149.7, 144.5, 139.8, 136.5, 123.1, 120.4, 116.6, 75.6; HRMS (EI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrINS}$, 364.8365 $[\text{M}]^+$; found 364.8370.



2-(5-Bromo-4-iodothiophen-2-yl)pyridine (**73**) (entry 13)

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (100.0 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv), ZnCl₂·TMEDA (315.5 mg, 1.250 mmol, 3.0 equiv), THF (3.2 mL), and DMPU (0.8 mL). The resulting solution was cooled to -50 °C. LDA (2.0 M, 0.62 mL, 1.2 mmol, 3.0 equiv) was added to the Schlenk tube at -50 °C. After stirring at -50 °C for 60 min, iodine (422.8 mg, 1.666 mmol, 4.0 equiv) was added to the reaction mixture in one portion (the septum was removed temporarily). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with diethyl ether (20 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (20 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product. The assay yield of 2-(5-bromo-4-iodothiophen-2-yl)pyridine (**73**) was determined to be 68% (0.282 mmol) by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.37 ppm (1 proton for **73**) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 20:1) to provide 2-(5-bromo-4-iodothiophen-2-yl)pyridine (**73**) as a pale yellow solid (101.1 mg, 0.276 mmol, 66%). R_f = 0.27 (hexane/diethyl ether = 9:1); Mp 93.0–93.4 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 1582, 1564, 1461, 1432, 1410, 1315, 1288, 1158, 995, 771; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.69 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.18 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.7, 149.8, 147.6, 137.0, 131.6, 122.9, 119.6, 118.3, 86.4; HRMS (EI⁺) *m/z*: calcd. for C₉H₅⁷⁹BrINS, 364.8365 [M]⁺; found 364.8374.



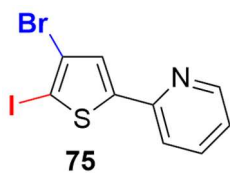
2-(3-Bromo-5-iodothiophen-yl)pyridine (74) (entry 2)

In the case of calculation of the assay yield

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (100.0 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv) and toluene (2.0 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and changed into the slurry. LDA (2.0 M, 0.32 mL, 0.64 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min, the dissolution of the precipitation was confirmed, and iodine (211.4 mg, 0.833 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture in one portion (the septum was removed temporarily). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product. The assay yield of 2-(3-bromo-5-iodothiophen-yl)pyridine (**74**) was determined to be 70% (0.290 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.25 ppm (1 proton for **74**) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.

In the case of isolation

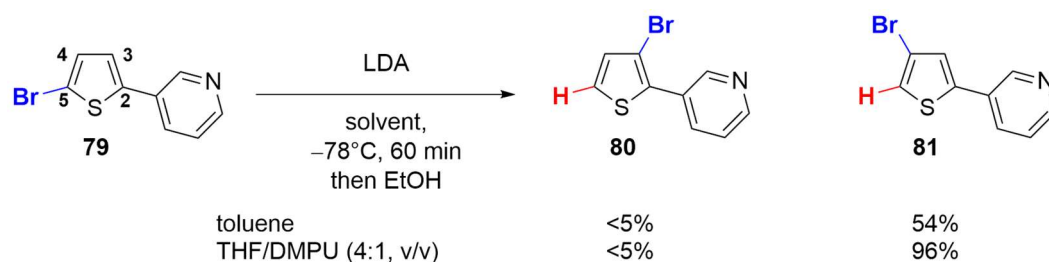
A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (200.4 mg, 0.835 mmol, 1.0 equiv) and toluene (4.0 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and changed into the slurry. LDA (2.0 M, 0.62 mL, 1.2 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 min, the dissolution of the precipitation was confirmed, and iodine (422.8 mg, 1.666 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture in one portion (the septum was removed temporarily). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with diethyl ether (20 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (20 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (20 mL). Each of the organic layers was washed with water (20 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 20:1) to provide 2-(3-bromo-5-iodothiophen-yl)pyridine (**74**) as a pale yellow solid (200.6 mg, 0.548 mmol, 66%). $R_f = 0.37$ (hexane/diethyl ether = 9:1); Mp 66.8–67.7 $^{\circ}\text{C}$; IR (ATR, cm^{-1}): 1582, 1567, 1518, 1460, 1435, 1423, 1305, 1154, 994, 975, 821, 776, 738, 713, 659; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.8, 1.6$ Hz), 7.23 (ddd, 1H, $J = 7.8, 4.8, 1.2$ Hz), 7.20 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.7, 149.7, 145.2, 141.3, 136.7, 123.0, 120.3, 107.3, 77.0; HRMS (EI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrINS}$, 364.8365 $[\text{M}]^+$; found 364.8373.



2-(4-Bromo-5-iodothiophen-2-yl)pyridine (**75**) (entry 4)

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (100.3 mg, 0.418 mmol, 1.0 equiv), THF (1.6 mL), and DMPU (0.4 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. LDA (2.0 M, 0.32 mL, 0.64 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 60 min, iodine (211.4 mg, 0.833 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture in one portion (the septum was removed temporarily). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product. The assay yield of 2-(4-bromo-5-iodothiophen-2-yl)pyridine (**75**) was determined to be 76% (0.319 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.56–7.54 ppm (1 proton for **75**) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 20:1) to provide 2-(4-bromo-5-iodothiophen-2-yl)pyridine (**75**) as a pale yellow solid (112.6 mg, 0.308 mmol, 74%). R_f = 0.23 (hexane/diethyl ether = 9:1); Mp 101.3–103.0 $^{\circ}\text{C}$; IR (ATR, cm^{-1}): 1584, 1564, 1461, 1433, 1408, 1321, 1289, 994, 979, 813, 772; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56–8.53 (m, 1H), 7.71 (ddd, 1H, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (ddd, 1H, J = 7.8, 4.8, 1.2 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.80, 150.78, 149.8, 137.1, 126.7, 123.0, 120.9, 118.3, 80.3; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 152.0, 151.2, 150.4, 138.3, 127.8, 124.2, 121.4, 119.3, 81.5; HRMS (EI^+) m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_5^{79}\text{BrINS}$, 364.8365 $[\text{M}]^+$; found 364.8374.

Substrate scope for regiodivergent synthesis of thiophene derivatives. (Scheme 4-4)

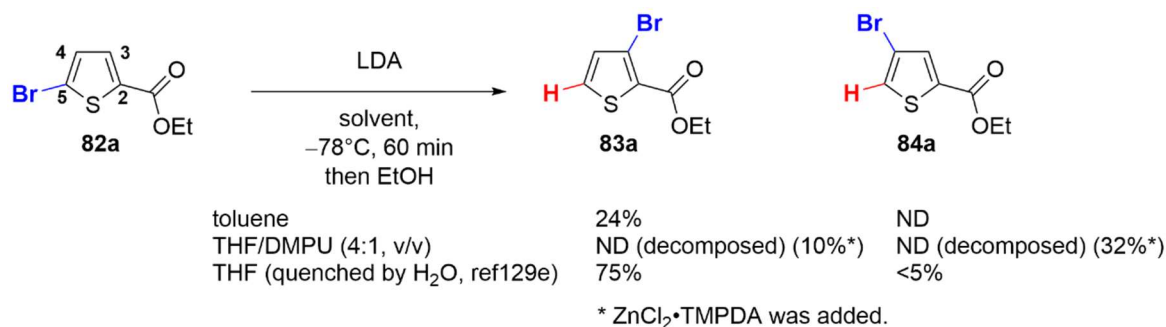


Halogen dance reaction in toluene using **79**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 3-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**79**) (100.0 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv) and toluene (2.0 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C. LDA (2.0 M, 0.31 mL, 0.62 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at -78 °C. After stirring at -78 °C for 60 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and water (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product 3-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**81**) and 3-(3-bromothiophen-2-yl)pyridine (**80**), whose ¹H NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature. The assay yield of 3-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**81**) was determined to be 54% (0.227 mmol) by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.06 ppm (1 proton for **81** in DMSO-*d*₆) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 6.93 ppm¹⁴². The assay yield of 3-(3-bromothiophen-2-yl)pyridine (**80**) was determined to be 1% (0.002 mmol) by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.98 ppm (1 proton for **80** in CDCl₃) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm¹⁴³.

Halogen dance reaction in THF/DMPU using **79**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 3-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**79**) (100.0 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv), THF (1.6 mL), and DMPU (0.4 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. LDA (2.0 M, 0.31 mL, 0.62 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 60 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and water (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product 3-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**81**) and 3-(3-bromothiophen-2-yl)pyridine (**80**), whose ^1H NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature. The assay yield of 3-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**81**) was determined to be 96% (0.398 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.06 ppm (1 proton for **81** in DMSO-*d*₆) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 6.93 ppm.¹⁴² The assay yield of 3-(3-bromothiophen-2-yl)pyridine (**80**) was determined to be 2% (0.009 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.98 ppm (1 proton for **80** in CDCl₃) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.¹⁴³

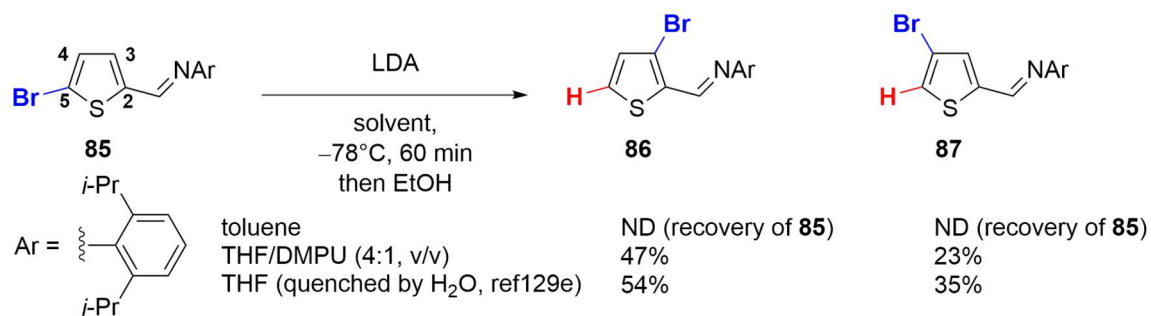


Halogen dance reaction in toluene using **82a**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with ethyl 5-bromothiophen-2-carboxylate (**82a**) (100.4 mg, 0.427 mmol, 1.0 equiv) and toluene (2.0 mL). The resulting solution was cooled to -78°C . LDA (2.0 M, 0.32 mL, 0.64 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at -78°C . After stirring at -78°C for 90 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and 1 M hydrochloric acid (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product ethyl 3-bromothiophen-2-carboxylate (**83a**), whose ¹H NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature.¹⁴⁴ The assay yield of ethyl 3-bromothiophen-2-carboxylate (**83a**) was determined to be 24% (0.103 mmol) by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.46 ppm (1 proton for **83a** in CDCl₃) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.

Halogen dance reaction in THF/DMPU using **82a**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with ethyl 5-bromothiophen-2-carboxylate (**82a**) (100.0 mg, 0.425 mmol, 1.0 equiv) ZnCl₂·TMPDA (170.0mg, 0.638 mmol, 1.5 equiv), THF (1.6 mL), and DMPU (0.4 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C. LDA (2.0 M, 0.32 mL, 0.64 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at -78 °C. After stirring at -78 °C for 60 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and 1 M hydrochloric acid (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product ethyl 3-bromothiophen-2-carboxylate (**83a**) and ethyl 4-bromothiophen-2-carboxylate (**84a**), whose ¹H NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature.^{144,145} The assay yield of ethyl 3-bromothiophen-2-carboxylate (**83a**) was determined to be 10% (0.041 mmol) by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.46 ppm (1 proton for **83a** in CDCl₃) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. The assay yield of ethyl 4-bromothiophen-2-carboxylate (**84a**) was determined to be 31% (0.132 mmol) by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.43 ppm (1 proton for **84a** in CDCl₃) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.



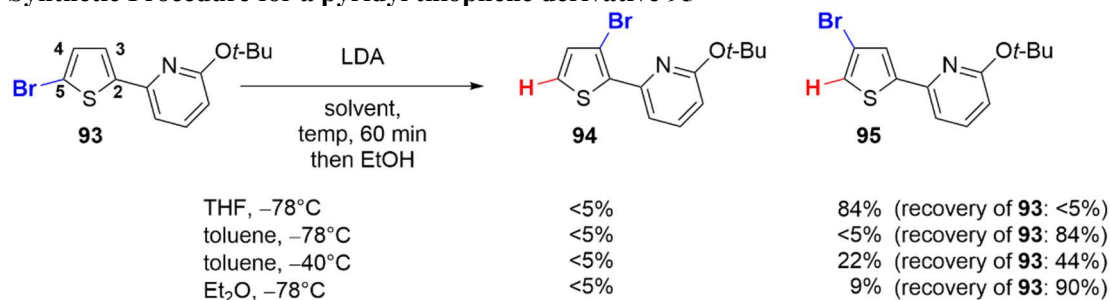
Halogen dance reaction in toluene using **85**

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with (*E*)-1-(5-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methanimine (**85**) (145.7 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv) and toluene (2.0 mL). The resulting solution was cooled to -78°C . LDA (2.0 M, 0.31 mL, 0.62 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at -78°C . After stirring at -78°C for 90 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give the recovery of (*E*)-1-(5-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methanimine (**85**). The assay yield of recovery of (*E*)-1-(3-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methanimine (**85**) was determined to be 96% (0.399 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.15 ppm (1 proton for **85** in CDCl_3) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.

Halogen dance reaction in THF/DMPU using **85**

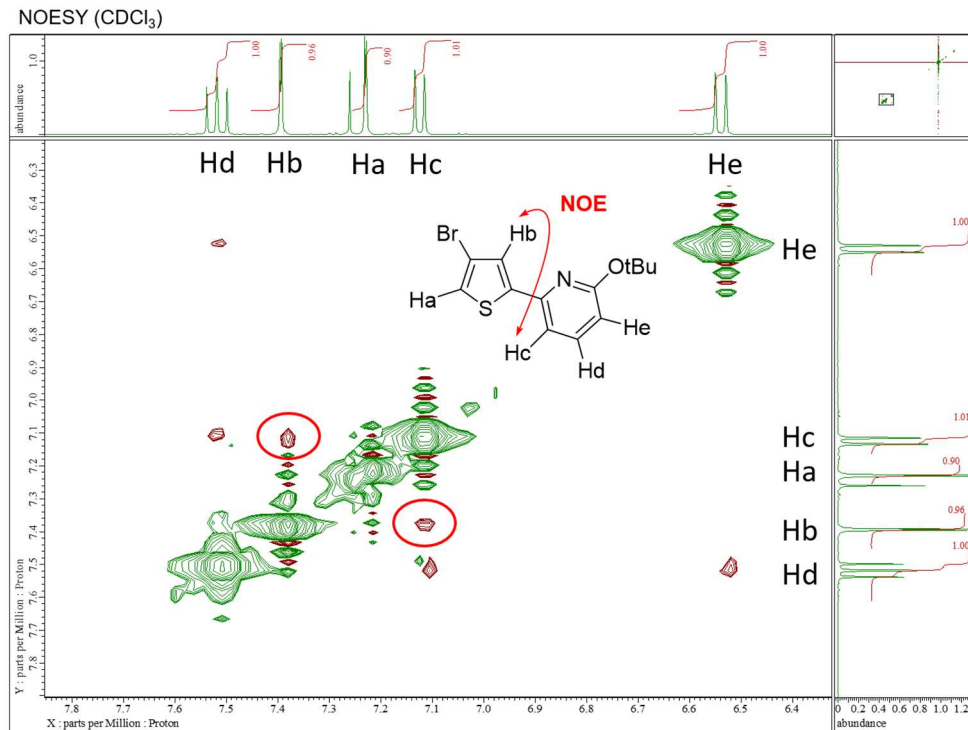
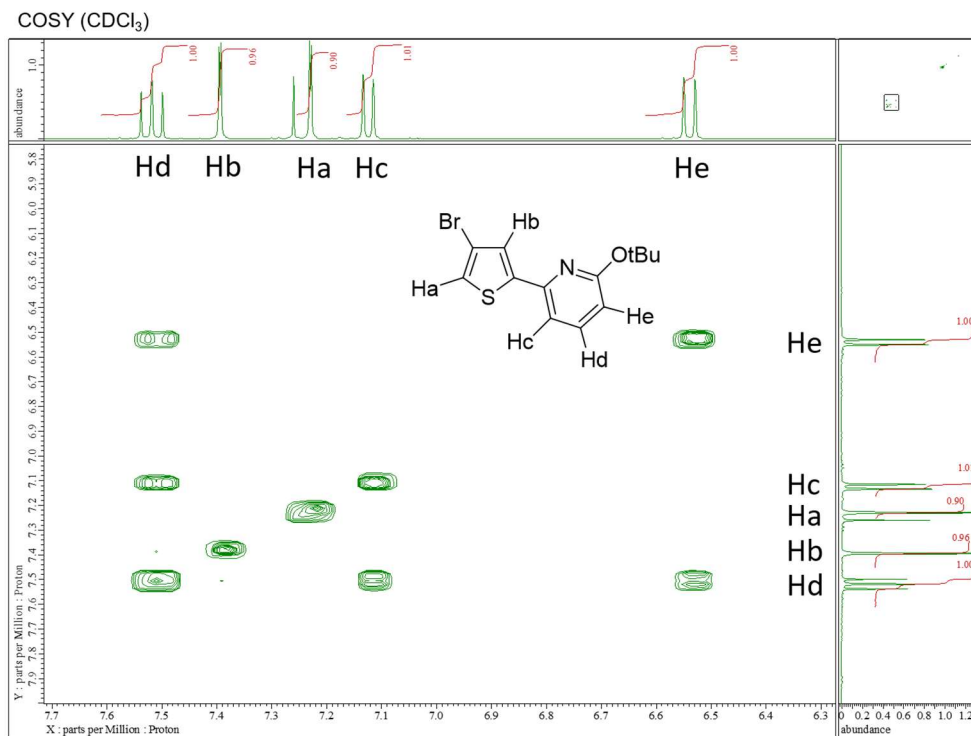
A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with (*E*)-1-(5-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methaneimine (**85**) (145.7 mg, 0.416 mmol, 1.0 equiv), THF (1.6 mL), and DMPU (0.4 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. LDA (2.0 M, 0.31 mL, 0.62 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 60 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and aqueous ammonium chloride (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product (*E*)-1-(3-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methaneimine (**86**) and (*E*)-1-(4-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methaneimine (**87**), whose ^1H NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature.^{129c} The assay yield of (*E*)-1-(3-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methaneimine (**86**) was determined to be 47% (0.196 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.35 ppm (1 proton for **86** in CDCl_3) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. The assay yield of (*E*)-1-(4-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)-methaneimine (**87**) was determined to be 23% (0.096 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.21 ppm (1 proton for **87** in CDCl_3) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.

Synthetic Procedure for a pyridyl thiophene derivative **95**



A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**93**) (145.2 mg, 0.465 mmol, 1.0 equiv) and THF (2.5 mL). The resulting solution was cooled to -78°C . LDA (2.0 M, 0.35 mL, 0.70 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at -78°C . After stirring at -78°C for 60 min, the reaction mixture was treated with EtOH (1.0 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and water (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**95**). The assay yield of 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**95**) was determined to be 84% (0.389 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 7.39 ppm (1 proton for **95** in CDCl_3) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 97:3) to provide 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(4-bromothiophen-2-yl)pyridine (**95**) as a colorless oil (115.9 mg, 0.371 mmol, 80%). The position of bromo group in the target product **95** was determined by 2D NMR. $R_f = 0.43$ (hexane/dichloromethane = 9:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2978, 1591, 1568, 1445, 1326, 1248, 1173, 1151, 1046, 933, 914; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (dd, 1H, $J = 8.4, 7.2$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 1.65 Hz (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 164.1, 148.7, 147.4, 140.6, 127.2, 125.9, 113.0, 111.6, 110.8, 80.7, 28.7; HRMS (DART⁺) m/z : calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNOS}$, 312.0052 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 312.0053.

2D NMR spectra of 95



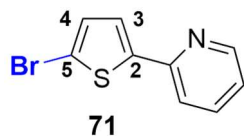
Typical procedure in Table 4-2 (entry 4)

A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (100.1 mg, 0.417 mmol, 1.0 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (52 μL , $d = 1.14 \text{ g/mL}$, 0.42 mmol, 1.0 equiv), THF (2.0 mL). The resulting solution was cooled to -78°C . LDA (2.0 M, 0.31 mL, 0.62 mmol, 1.5 equiv) was added to the Schlenk tube at -78°C . After stirring at -78°C for 60 min, the reaction mixture was quenched by saturated aqueous ammonium chloride (10 mL). After the reaction mixture was warmed to room temperature, diethyl ether (10 mL) was added. After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (5 mL). Each of the organic layers was washed with water (5 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give the recovery of **71**. The assay yield of 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) was determined to be 87% (0.361 mmol) by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard by comparing relative values of integration for the peak observed at 8.53 ppm (1 proton for **71** in CDCl_3) with that of 1,1,2,2-tetrachloroethane observed at 5.96 ppm.

Typical procedure in Scheme 4-8 and Table 4-4 (entry 1)

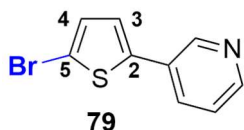
A flame-dried 20-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with LDA (2.0 M, 0.32 mL, 0.64 mmol, 1.5 equiv) and THF 1.0 mL. The resulting solution was cooled to -78°C . A solution of 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) (100.3 mg, 0.418 mmol, 1.0 equiv), $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (158.0 mg, 0.626 mmol, 1.5 equiv) and DMPU (1.0 mL) was added to the Schlenk tube at -78°C . After stirring at -78°C for 60 min, iodine (211.4 mg, 0.833 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture in one portion (the septum was removed temporarily). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was treated with diethyl ether (10 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (10 mL). Each of the organic layers was washed with water (10 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give a crude product. The assay yields of **71**–**74** were determined by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard in the similar manner to Table 4-1.

Preparation of Starting Materials



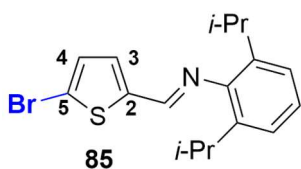
2-(5-Bromothiophen-2-yl)pyridine (71)

A 300-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(thiophen-2-yl)pyridine (2.00 g, 12.4 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (60 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C. Bromine (2.97 g, 18.6 mmol, 1.5 equiv) was added to the flask at 0 °C. After stirring at 0 °C for 10 min, bromine (0.99 g, 6.2 mmol, 0.5 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was treated with saturated aqueous sodium thiosulfate (100 mL) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (30 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with dichloromethane (30 mL). The combined organic extracts were washed with water (60 mL) and concentrated under reduced pressure to give a crude product. The crude product was recrystallized from hexane/dichloromethane to provide 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**71**) as a colorless solid (2.24 g, 9.33 mmol, 75%), whose ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature.¹⁴⁶ $R_f = 0.20$ (hexane/diethyl ether = 9:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.67 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.8, 2.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.15 (ddd, 1H, $J = 7.4, 4.8, 1.6$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.9, 149.7, 146.5, 136.9, 131.0, 124.5, 122.3, 118.2, 115.2.



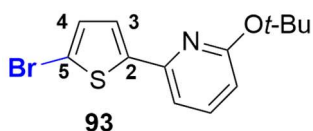
3-(5-Bromothiophen-2-yl)pyridine (**79**)

A 20-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 3-(thiophen-2-yl)pyridine (500.0 mg, 3.101 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane (10 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C. Bromine (743.8 mg, 4.654 mmol, 1.5 equiv) was added to the flask at 0 °C. After stirring at 0 °C for 10 min, bromine (248.0 mg, 1.552 mmol, 0.5 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was treated with saturated aqueous sodium thiosulfate (25 mL) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with dichloromethane (10 mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL) and concentrated under reduced pressure to give a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/diethyl ether = 1:1) to provide 3-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**79**) as a pale yellow solid (566.1 mg, 2.358 mmol, 76%), whose ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopic data were identical to those reported in the literature.¹⁴⁷ $R_f = 0.20$ (hexane/diethyl ether = 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.78 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.52 (dd, 1H, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 7.75 (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.6, 1.6$ Hz), 7.29 (ddd, 1H, $J = 8.0, 4.4, 0.8$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.9, 146.7, 141.9, 132.8, 131.2, 129.7, 124.6, 123.8, 112.9.



(*E*)-1-(5-bromothiophene-2-yl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)methanimine (**85**)

The starting material **85** was synthesized according to the literature.^{129e}



2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(5-bromothiophen-2-yl)pyridine (**93**)

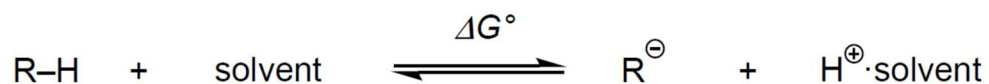
A 50-mL Schlenk tube equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-bromo-6-(1,1-dimethylethoxy)pyridine (1.05 g, 4.56 mmol, 1.0 equiv), 2-thiopheneboronic acid (1.17 g, 9.14 mmol, 2.0 equiv), potassium carbonate (2.52 g, 18.2 mmol, 4.0 equiv), Pd(PPh₃)₄ (263.7 mg, 0.228 mmol, 0.05 equiv), 1,4-dioxane (18 mL), and water (4.5 mL). The resulting mixture was heated to 90 °C and stirred at 90 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was treated with diethyl ether (150 mL) and water (100 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (80 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL) and concentrated under reduced pressure to give a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 9:1) to provide 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(thiophene-2-yl)pyridine as a colorless solid (1.00 g, 4.29 mmol, 94%). R_f = 0.29 (hexane/dichloromethane = 9:1); Mp 54.5–55.8 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2977, 1591, 1568, 1447, 1435, 1363, 1325, 1249, 1174, 1151, 1039, 1023, 931, 912; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (dd, 1H, *J* = 3.6, 0.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 8.2, 7.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.8 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.6 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.67 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3, 149.5, 145.9, 138.9, 128.1, 127.0, 123.8, 111.3, 110.4, 79.9, 28.7; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₁₃H₁₆NOS, 234.0947 [M+H]⁺; found 234.0950.

A 50-mL round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar and a rubber septum under argon was charged with 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(thiophene-2-yl)pyridine (360.5 mg, 1.545 mmol, 1.0 equiv), dichloromethane (12 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C. NBS (302.5 mg, 1.700 mmol, 1.1 equiv) was added to the Schlenk tube at 0 °C. After stirring at 0 °C for 4 h 30 min, the reaction mixture was treated with dichloromethane (8 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (15 mL). After being partitioned, the aqueous layer was extracted with dichloromethane (5 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL) and concentrated under reduced pressure to give a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane = 19:1) to provide 2-(1,1-dimethylethoxy)-6-(5-bromothiophene-2-yl)pyridine (**93**) as a colorless solid (257.7 mg, 0.825 mmol, 53%). R_f = 0.39 (hexane/dichloromethane = 9:1); Mp 90.4–92.1 °C; IR (ATR, cm⁻¹): 2979, 1590, 1568, 1439, 1364, 1249, 1175, 1151, 1042, 968, 929; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, 1H, *J* = 8.4, 7.2 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.02 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 1.64 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3, 148.7, 147.5, 139.0, 131.0, 123.6, 114.4, 111.7, 109.7, 80.1, 28.7; HRMS (DART⁺) *m/z*: calcd. for C₁₃H₁₅⁷⁹BrNOS, 312.0052 [M+H]⁺; found 312.0054.

pKa calculation

All calculations studies on equilibrium geometry at ground state were performed on DFT by Spartan ver. 18 (Wavefunction Inc.)

ΔG^0 values were calculated using B3LYP/6-311+G** level of theory in polar solvent at 298K and 1 atm.



Based on pKa values in DMSO by Evans,¹⁴⁸ the obtained ΔG^0 values were converted into pKa values in DMSO by the calibration curve according to the similar procedure shown in the literature.^{129m}

4.5 参考文献および注釈

111. Fröhlich, H.; Kalt, W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2993–2995.
112. Okano, K.; Yamane, Y.; Nagaki, A.; Mori, A. *Synlett* **2020**, *31*, 1913–1918.
113. 岡野 健太郎、公益社団法人 京都技術科学センター **2019** 年度研究助成成果報告書、
<http://www.khc.or.jp/enquiry/result/2019results.html> (accessed November 1, 2023)
114. (a) Bey, E.; Marchais-Oberwinkler, S.; Negri, M.; Kruchten, P.; Oster, A.; Klein, T.; Sapadaro, A.; Werth, R.; Frotscher, M.; Birk, B.; Hartmann, R. *W. J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6724–6743. (b) Badland, M.; Compère, D.; Courté, K.; Dublanchet, A.-C.; Blais, S.; Manage, A.; Peron, G.; Wrigglesworth, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 528–530. (c) Li, Y.; Fan, W.; Gong, Q.; Tian, J.; Zhou, M.; Li, Q.; Uwituze, L. B.; Zhang, Z.; Hong, R.; Wang, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 10260–10285.
115. (a) Schipper, D. J.; Fagnou, K. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 1594–1600. (b) Yang, Y. S.; Yasuda, T.; Kakizoe, H.; Mieno, H.; Kino, H.; Tateyama, Y.; Adachi, C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6483–6485. (c) Meng, L.; Fujikawa, T.; Kuwayama, M.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10351–10355.
116. Suzuki, S.; Segawa, Y.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 227–233.
117. Ji, X.; El-labbad, E. M.; Ji, K.; Lasheen, D. S.; Serya, R. A. T.; Abouzid, K. A.; Wang, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 818–821.
118. (a) Chang, H.-F.; Phillips, E. Patent WO2005005435A1, **2005**. (b) Beno, B. R.; Yeung, K.-S.; Bartberger, M. D.; Pennington, L. D.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4383–4438.
119. (a) De Giorgi, M.; Voisin-Chiret, A. S.; Sopková-de Oliveira Santos, J.; Corbo, F.; Franchini, C.; Rault, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6145–6154. (b) Jouanne, M.; Voisin-Chiret, A. S.; Legay, R.; Coufourier, S.; Rault, S.; Sopkova-de Oliveira Santos, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5686–5696.
120. Chelucci, G.; Muroli, D.; Saba, A.; Socolini, F. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *197*, 27–35.
121. Liu, B.; Bao, Y.; Du, F.; Wang, H.; Tian, J.; Bai, R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1731–1733.
122. Wong, H.-L.; Wong, W.-T.; Yam, V. W.-W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1862–1865.
123. (a) Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Shafikov, M. Z.; Prokhorov, A. M.; Bruce, D. W.; Williams, J. A. G. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3804–3815. (b) Rocha, S. V.; Finney, N. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11255–11261.
124. (a) Belen'kii, L. I.; Kim, T. G.; Suslov, I. A.; Chuvylkin, N. D. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 853–863. (b) Jean, A.; Cantat, J.; Bérard, D.; Bouchu, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2553–2556.
125. Piller, F. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 445–448.
126. Messina, C.; Ottenwaelder, X.; Forgione, P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7348–7352.
127. Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622–14623.
128. (a) Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 139–147. (b) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046–1057. (c) Erb, W.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4973–4988.
129. (a) Okano, K.; Sunahara, K.; Yamane, Y.; Hayashi, Y.; Mori, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16450–16454. (b) Miyagawa, N.; Murase, Y.; Okano, K.; Mori, A. *Synlett* **2017**, *28*, 1106–1110. (c) Hayashi, Y.;

- Okano, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 958–961. (d) Yamane, Y.; Sunahara, K.; Okano, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1688–1691. (e) Mari, D.; Miyagawa, N.; Okano, K.; Mori, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14126–14137. (f) Okano, K.; Murase, Y.; Mori, A. *Heterocycles* **2019**, *99*, 1444–1451. (g) Okano, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2020**, *78*, 930–942. (h) Inoue, K.; Okano, K. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1548–1561. (i) Morikawa, D.; Morii, K.; Yasuda, Y.; Mori, A.; Okano, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8603–8617. (j) Morii, K.; Yasuda, Y.; Morikawa, D.; Mori, A.; Okano, K. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13388–13401. (k) Okui, Y.; Yasuda, Y.; Mori, A.; Okano, K. *Synthesis* **2022**, *54*, 2647–2660. (l) Okumi, T.; Mori, A.; Okano, K. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 1046–1049. (m) Inoue, K.; Hirano, K.; Fujioka, S.; Uchiyama, M.; Mori, A.; Okano, K. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3788–3793.
130. Jones, L.; Whitaker, B. J. *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 1697–1703.
131. (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933. (b) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393. (c) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824. (d) Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253–4269. (e) Robertson, S. D.; Uzelac, M.; Mulvey, R. E. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8332–8405. (f) Balkenhohl, M.; Jangra, H.; Makarov, I. S.; Yang, S.-M.; Zipse, H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14992–14999.
132. (a) Chatani, N.; Ie, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2604–2610. (b) Hull, K. L.; Lanni, E. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047–14049. (c) Vogler, T.; Studer, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129–131. (d) Gao, K.; Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12249–12251. (e) Yoshikai, N.; Asako, S.; Yamakawa, T.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 3059–3065. (f) Zhang, Q.; Yang, F.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 694–697. (g) Wippich, J.; Schnapperelle, I.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3166–3168. (h) Yang, Q.-L.; Liu, Y.; Liang, L.; Li, Z.-H.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6161–6178.
133. (a) Kauffmann, T.; Mitschker, A.; Woltermann, A. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 992–1000. (b) Lucchesini, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9951–9966. (c) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1–360.
134. (a) Inoue, K.; Feng, Y.; Mori, A.; Okano, K. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10267–10273. (b) Feng, Y.; Yukioka, T.; Matsuyama, M.; Mori, A.; Okano, K. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3013–3017.
135. CCDC 2168990, 2259861, and 2259860 contain the supplementary crystallographic data for compounds **72**, **73**, and **75**, respectively. The data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/structures. The crystallographic data for compound **74** was less accurate, but the substitution positions of the bromo and iodo groups were unambiguously confirmed.
136. (a) Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385–391. A very recent paper on switching the site selectivity in deprotonative lithiation of chromane and its congeners using a combination of a Lewis base and alkyllithium such as t-BuLi, see: (b) Crockett, M. P.; Piña, J.; Gogoi, A. R.; Lalis, R. F.; Nguyen, A. V.; Gutierrez, O.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 10743–10755.

137. (a) Seggio, A.; Lannou, M.-I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9982–9989. (b) Frischmuth, A.; Fernández, M.; Barl, N. M.; Achraimer, F.; Zipse, H.; Berionni, G.; Mayr, H.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7928–7932. (c) McLellan, R.; Uzelac, M.; Kennedy, A. R.; Hevia, E.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9566–9570. (d) Brikci-Nigassa, N. M.; Bentabed-Ababsa, G.; Erb, W.; Mongin, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 3615–3633.
138. Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958–2961.
139. (a) Christophersen, C.; Begtrup, M.; Ebdrup, S.; Petersen, H.; Vedsø, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9513–9516. (b) Nagarjuna, G.; Yurt, S.; Jadhav, K. G.; Venkataraman, D. *Macromolecules* **2010**, *43*, 8045–8050. (c) Guo, X.; Puniredd, S. R.; Baumgarten, M.; Pisula, W.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8404–8407. (d) Court, J. J.; Poisson, C.; Ardzinski, A.; Bilimoria, D.; Chan, L.; Chandupatla, K.; Chauret, N.; Collier, P. N.; Das, S. K.; Denis, F.; Dorsch, W.; Iyer, G.; Lauffer, D.; L’Heureux, L.; Li, P.; Luisi, B. S.; Mani, N.; Nanthakumar, S.; Nicolas, O.; Rao, B. G.; Ronkin, S.; Selliah, S.; Shawgo, R. S.; Tang, Q.; Waal, N. D.; Yannopoulos, C. G.; Green, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6293–6302. (e) Freeze, B. S.; Hirose, M.; Hu, Y.; Hu, Z.; Lee, H. M.; Sells, T. B.; Shi, Z.; Vyskocil, S.; Xu, T. Patent WO2012021696A1, **2012**. (f) Gao, W.; Wang, X.; Zhang, L.; Niu, J. Patent US11345689B2, **2022**.
140. Mouri, K.; Saito, S.; Hisaki, I.; Yamaguchi, S. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4465–4469.
141. (a) Balkenhohl, M.; Greiner, R.; Makarov, I. S.; Heinz, B.; Karaghiosoff, K.; Zipse, H.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13046–13050. (b) Balkenhohl, M.; Salgues, B.; Hirai, T.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3114–3118. (c) Balkenhohl, M.; Jangra, H.; Lenz, T.; Ebeling, M.; Zipse, H.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9244–9247. (d) Shang, M.; Wang, X.; Koo, S. M.; Youn, J.; Chan, J. Z.; Yao, W.; Hastings, B. T.; Wasa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95–98. (e) Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316–322.
142. Darwish, S. S.; Abdel-Halim M.; Salah, M.; Abadi, A. H.; Becker, W.; Engel, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 1031–1050.
143. Gronowitz, S.; Zhang, Y.; Hörnfeldt, A.-B. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 654–660.
144. Mori-Quiroz, L. M.; Shimkin, K. W.; Rezazadeh, S.; Kozlowski, R. A.; Watson, D. A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15654–15658.
145. Taydakov, I. V.; Krasnoselskiy, S. S. *Synthesis* **2010**, *17*, 2965–2968.
146. Wippich, J.; Schnapperelle, I.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3166–3168.
147. Tünnermann, M.; Rehsies, P.; Flörke, U.; Bauer, M. *Synlett.* **2018**, *29*, 2638–2642.
148. Ripin, D. H.; Evans, D. A. http://ccc.chem.pitt.edu/wipf/MechOMs/evans_pKa_table.pdf. (accessed November 1, 2023)

5. 総括

第2章では、フロー合成を不均一な反応系に適用した研究として、液-液2相系アルキル化反応の開発について述べた。Taylor vortex flow reactorの適用により堅牢なフロー合成法の確立に成功した。また、スケールアップ検証を行った結果、10 kg/day以上の原料を処理できるまでに生産性を向上させ、医薬品原薬をキログラムスケールで供給できる技術確立した。さらに、液-液2相系のフロー合成に用いたものと同型のTaylor vortex flow reactorを連続晶析にも適用させることに成功し、反応からろ過までの操作全てを連続生産システムの中で統合することに成功した。これは1.6で示した、製造設備の統一化の部分に貢献できる結果であると言える。

第3章では、フロー合成を不均一な反応系に適用した研究として、気-液2相系の酸素酸化反応の開発について述べた。ハニカムリアクターの適用により従来のスラグ流やスタティックミキサーよりも高い反応転化率を示すことを実証した。また生産性向上のための検討を実施し、小型のラボ用リアクターにおいても1 kg/day以上の生産性を発揮できることを実証した。本研究により、バッチでは爆発の危険が伴う酸素酸化反応の普及に貢献できると期待される。また、ハニカムリアクターはすでに自動車業界においては標準的に使用されている装置であるため、医薬品用途に向けた量産化は容易であり、気-液2相系のフロー合成を行う際の標準的なフローリアクターとして使用できる可能性を秘めている。

第4章では、フロー合成の適用では解決が難しい脱プロトン化の選択性制御およびハロゲンダンスの反応性制御に関する研究を行った。バッチ合成にて溶媒のルイス塩基性を調整したところ、ピリジルチオフェン上の脱プロトン化の位置選択性を制御できることを発見した。これに加え、金属アミドの金属種検討や亜鉛錯体の添加を含む反応条件のさらなる検討を行った結果、ハロゲンダンスの制御が可能となり、先述の脱プロトン化による位置選択制御と組み合わせ、1つの原料から4種の位置異性体を作り分けることに成功した。本手法は、多置換のピリジルチオフェン誘導体を作り分け、多様な類縁体を合成できるため、創薬化学の面で貢献が期待できる。また、芳香環の望みの位置へ置換基導入できる本手法は、合成経路の簡素化できることから、プロセス化学の発展にも寄与する。

本研究において、著者は従来のバッチ合成を用いた反応開発による化学的なアプローチと連続生産技術を用いた装置的なアプローチについて研究を行った (Figure 5-1)。本研究を通じて、より広範な反応性状に対応できるフロー合成技術の開発を行い、均一系溶液反応以外の多種多様な化学反応にフロー合成技術を適用できるようになった。また、位置選択性の制御や競争反応の制御など、フロー合成では解決が困難な課題に対しては、従来のバッチ合成を用いた化学的なアプローチを駆使して課題を解決した。医薬品原薬開発において、フロー合成の適用範囲を広げる装置的なアプローチと従来の化学的なアプローチを合成経路や各工程の反応特性に応じて使い分けられれば、より高い精度の医薬品原薬の製造プロセス開発が可能になると考えている。

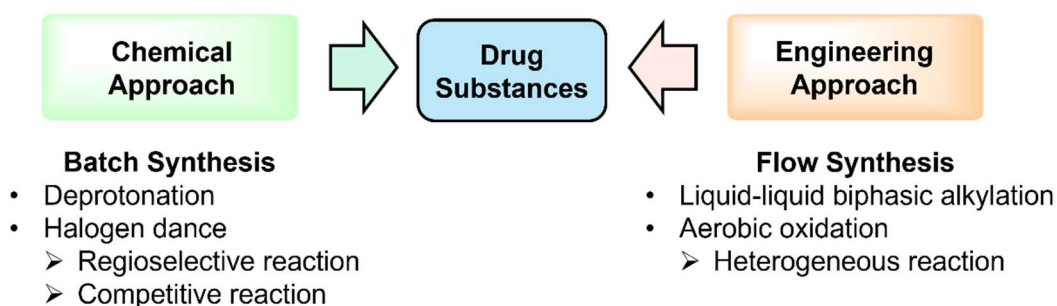


Figure 5-1. Investigated bilateral approach for process development toward manufacturing drug substances.

また将来的には、これら2つのアプローチを組み合わせ、さらなる製造プロセス開発の効率化に取り組むたいと考えている。例えば、第4章で開発した位置多様性を志向した合成手法は、脱プロトン化体の分解や位置選択性の低下を防ぐために、精密に温度を制御すべき反応である。したがって、フロー合成による操作パラメータの精密制御と組み合わせれば、収率や選択性の制御がより容易になると期待される。2つのアプローチを使い分けるだけでなく、相補的に活用できれば、より柔軟な製造プロセス開発を可能にし、社会に対する医薬品の安定的かつ効率的な供給に貢献できると考えている。

6. 業績リストなど

6.1 論文リスト

- *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1531–1544. (第2章)
Integration of Liquid-Liquid Biphasic Flow Alkylation and Continuous Crystallization Using Taylor Vortex Flow Reactors
Masahiro Hosoya*, Masashi Tanaka, Atsushi Manaka, Shogo Nishijima, and Naoki Tsuno
- *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 752–763. (第3章)
Honeycomb reactor: a promising device for streamlining aerobic oxidation under continuous-flow conditions
Masahiro Hosoya*, Yusuke Saito, Yousuke Horiuchi
- *Synlett* **2023**, *in press* (<https://doi.org/10.1055/a-2106-1678>). (第4章)
Regiodivergent Synthesis of Brominated Pyridylthiophenes by Overriding the Inherent Substrate Bias
Masahiro Hosoya, Atsunori Mori, Kentaro Okano*

6.2 本研究に関連する論文リスト

- *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 405–414. (第1章)
Investigation into an Unexpected Impurity: A Practical Approach to Process Development for the Addition of Grignard Reagents to Aldehydes Using Continuous Flow Synthesis
Masahiro Hosoya*, Shogo Nishijima, and Noriyuki Kurose
- *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1095–1103. (第1章)
Management of the Heat of Reaction under Continuous Flow Conditions Using In-Line Monitoring Technologies
Masahiro Hosoya*, Shogo Nishijima, and Noriyuki Kurose
- *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1414–1418. (第2章)
Development of a Liquid-Liquid Biphasic Reaction Using a Taylor Vortex Flow Reactor
Masahiro Hosoya*, Atsushi Manaka, Shogo Nishijima, and Naoki Tsuno

6.3 学会発表リスト

6.3.1 国際学会

- The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)
Process development of a Grignard reaction using continuous flow synthesis
Masahiro Hosoya○, Shogo Nishijima, and Noriyuki Kurose
- The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)
Development of in-line monitoring technologies under continuous flow conditions
Masahiro Hosoya○, Shogo Nishijima, and Noriyuki Kurose

6.3.2 国内学会

- 招待講演：日本 RXE フォーラム 2021 (メトラー・トレド主催)
インラインモニタリング技術を駆使した連続フロー反応におけるプロセス理解と安全性評価
細谷 昌弘○
- 招待講演：フロー・マイクロ合成研究会 第 93 回研究会 (GRAMS 主催)
医薬品原薬製造を志向したフロー合成技術開発
細谷 昌弘○
- 招待講演：日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム
医薬品原薬製造を志向した多様な性状に対応するフロー合成技術の開発
細谷昌弘○
- 日本化学会 第 102 春季年会 (2022)
テイラー渦を用いた液-液 2 相系フローアルキル化反応と連続晶析の統合
細谷 昌弘○、田中 雅巳、間中 敦史、西島 尚吾、津野 真樹
- 招待講演：マイクロ化学プロセス講演会
医薬品原薬の連続生産技術とそのプロセス解析技術
細谷昌弘○
- 日本化学会 第 103 春季年会 (2023)
Regiodivergent Synthesis of Brominated Pyridylthiophenes by Overriding the Inherent Substrate Bias
細谷 昌弘○、岡野 健太郎、森 敦紀
- 招待講演：日本プロセス化学会東四国地区フォーラム
医薬品原薬製造を志向した連続生産技術開発
細谷昌弘○

- 日本プロセス化学会 2023 サマーシンポジウム
ハニカムリアクターを用いた連続フロー条件下における酸素酸化反応の開発
細谷昌弘○、齋藤祐介、堀内洋輔

7. 謝辞

本研究のテーマ立案、実施、考察、論文執筆に至るまで、多大なご指導、ご討論を頂きました神戸大学大学院工学研究科准教授 岡野 健太郎先生に心より感謝申し上げます。博士課程後期課程からの入学かつ社会人という立場でも温かく研究室に受け入れていただき、研究を進める際の姿勢や考え方についてもご指導いただきました。

本研究を遂行するにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました神戸大学大学院工学研究科教授 森 敦紀先生に謹んで感謝申し上げます。研究報告会の際は、研究方針に関して多大なご助言を賜りました。

本論文の審査にあたり、有益なご助言、ご指導を賜りました神戸大学大学院工学研究科教授 西野 孝先生、同教授 丸山 達生先生に篤く御礼申し上げます。

本研究を遂行するに当たって、X 線結晶構造解析を行っていただきました愛媛大学学術支援センター 森 重樹先生、小西 理実氏に感謝申し上げます。また、マススペクトルの測定を行っていただきました奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学領域 山垣 美恵子氏に感謝いたします。

普段の研究室生活および実験の両面において、井上 拳悟氏を始め多くの研究室の方々に支えられて本研究を遂行できました。深く感謝いたします。

本学で学ぶに当たり、博士課程後期課程に入学することを許可いただき、またご助言いただきました塩野義製薬株式会社 釣谷 孝之氏、大原 孝文氏、津野 真樹氏、黒瀬 規之氏、青山 恭規氏、井埜 章氏、西島 尚吾氏、田中 雅巳氏、間中 敦史氏に感謝申し上げます。また、塩野義製薬株式会社の自己投資支援制度を活用し、学費の一部を補助していただきましたことに感謝申し上げます。本学で学んだことを業務に活かしながら、一層研究開発に邁進する所存です。

第3章における研究は、塩野義製薬株式会社と株式会社キャタラーの共同研究の一環として得られた成果であり、株式会社キャタラーの齋藤 祐介氏、堀内 洋輔氏、平岡 樹氏、林 清高氏、千葉 明哉氏、竹内 道彦氏、小坂 民生氏に感謝申し上げます。

修士課程までご指導を賜りました東京大学大学院薬学系研究科教授 大和田 智彦先生、同准教授 尾谷 優子先生に感謝申し上げます。修士課程までに培った研究に関する基本的な姿勢が礎となり、本研究を遂行できたものと考えております。

最後に、本学で学ぶ機会を与えてくださるとともに、博士課程後期課程の研究室生活を支えてくれた家族（妻：菜穂子、子：祐子、幸平、桃子、父：敏郎、母：久子、姉：亜紗子、義父：梯 節男、義母：梯 幸子）に心より感謝申し上げます。

2024年1月 細谷 昌弘

神戸大学博士論文「医薬品原薬製造を志向したプロセス開発に関する二面的アプローチ」全
167 頁

提出日 2024年1月15日

本博士論文が神戸大学機関リポジトリ **Kernel** にて掲載される場合、掲載登録日（公開日）は
リポジトリの該当ページ上に掲載されます。

© 細谷 昌弘

本論文の内容の一部あるいは全部を無断で複製・転載・翻訳することを禁じます。