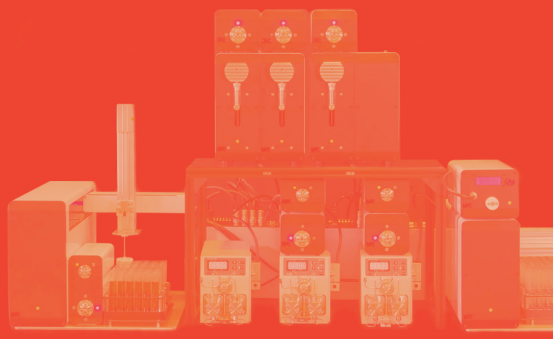
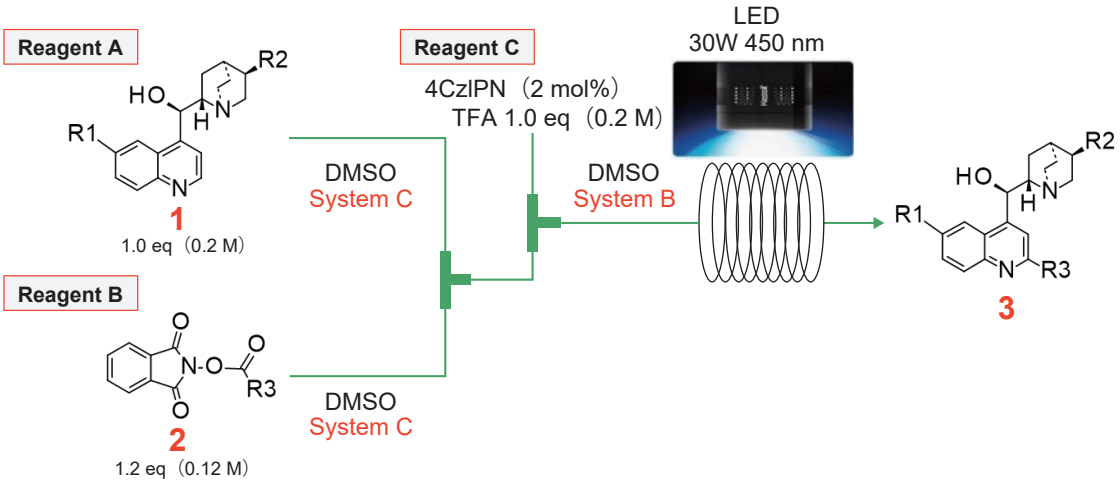
No.2
アプリケーションノート



光 Minisci 反応　3 液混合反応

概 要

3 液混合反応は 2 液混合反応と比べ、試薬供給のタイミングやフローレートの調整が複雑になるため、本装置が真価を発揮します。
調整した各基質、触媒の濃度と混合比率を装置に入力するだけで、複雑な計算をすることなくフロー合成を開始することが出来ます。予め複数の実験条件を入力しておくことにより装置が自動で一連の反応を行うため、実験者の労力や時間コストを大幅に削減することができ、ライブラリー合成や実験条件検討などに威力を発揮します。ここでは、3×2 のライブラリー合成を例に示します。



試薬調整

Reagent A1：(-)-キニーネ **1a**（130 mg, 0.40 mmol）をDMSO（2 mL）に溶解させたのち、窒素ガスを約3分間吹き込んだ。
Reagent A2：(-)-シンコニジン **1b**（117 mg, 0.40 mmol）をDMSO（2 mL）に溶解させたのち、窒素ガスを約3分間吹き込んだ。
Reagent A3：(-)-ジヒドロキニーネ **1c**（130 mg, 0.40 mmol）をDMSO（2 mL）に溶解させたのち、窒素ガスを約3分間吹き込んだ。

Reagent B1：(1,3-dioxoisoindolin-2-yl) cyclohexanecarboxylate **2a** (131 mg, 0.48 mmol)をDMSO（4 mL）に溶解させたのち、窒素ガスを約3分間吹き込んだ。
Reagent B2：同様に、(1,3-dioxoisoindolin-2-yl) adamantane-1-carboxylate **2b** (156 mg, 0.48 mmol) をDMSO（4 mL）に溶解させて、その後窒素ガスを約3分間吹き込んだ。

Reagent C：光触媒4CzIPN（2,4,5,6-tetra(9*H*-carbazol-9-yl)isophthalonitrile）(6.3 mg, 0.008 mmol)、トリフルオロ酢酸（61 μL, 0.80 mmol）をDMSO（4 mL）に溶かして、窒素ガスを約3分間吹き込んだ。

装置準備

ライン1：System C ver.3.1 ライン2：System C ver.3.1 ライン3：System B
BPR=0.5 MPa　3 reagents mode　T字ミキサー2台を使用し、T字ミキサー間は可能な限り短いPTFEチューブ（内径0.5 mm、長さ約3~4 cm）で接続した。

リアクター

PTFEチューブ（内径0.5 mm、長さ10 m、内容量1.98 mL）を束ねたものを、HepatoChem社製PhotoRedOx Boxに入れ OptimFlow にセットした。光源は30W 450nm LEDランプを使用した。

フラクションコレクター

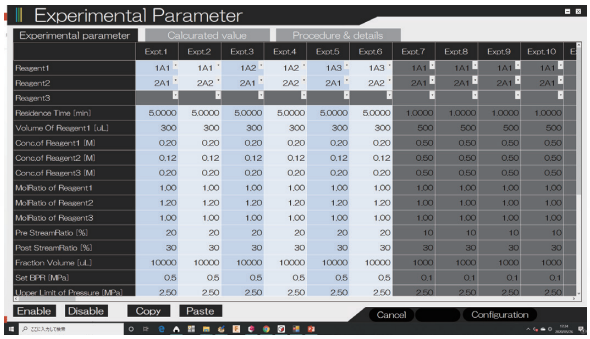
Pre Stream Ratio 20%、Post Stream Ratio 30%として、実験の反応液をまとめて1本の試験管に捕集した。

実　験

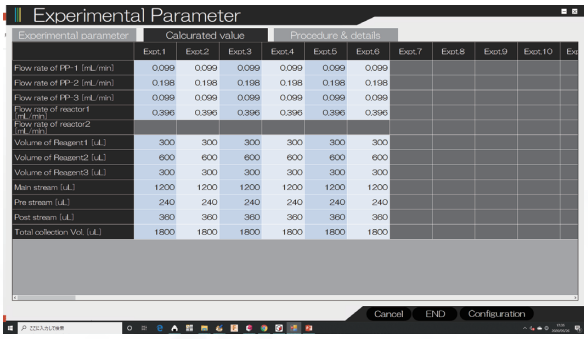
ソフト入力例に示すように各実験のパラメータをセットした（Experimental Parameter）。
反応時間（Residence Time）は5分、基準となるReagent Aの使用量（Volume of Reagent 1）を300 μLとした。Conc. of Reagent 1, 2, 3に実際に調整した各試薬の濃度（0.20 M, 0.12 M, 0.20 M）を入力した。Mol Ratio of Reagent 1, 2, 3に、各試薬の当量（1.00, 1.20, 1.00）を入力した。

Fraction collectorの設定はPre Stream Ratio 20%, Post Stream Ratio 30%とした。一つの試験管に1実験の反応液をすべて回収するように、Fraction Volume を10000 μLとした。

上記の設定におけるFlow rate、各試薬の使用量および総反応液量はCalculated valueの項で確認することができる。



Exprimental Parameter



Calculated value

反応終了後、得られた反応溶液の5 μLを200 μLのDMFで希釈して、UHPLC-MSにて分析をした。転化率は、生成物3および未反応の原料1の比率としてELSDの面積値から面積百分率法により算出した。

1a : Quinine R1=MeO, R2=vinyl

run	Sub2:R3	3 (%)	1 (%)	2 (%)	Conv. (%)
1	c-Hex **2a**	45	35	19	56
2	ADA **2b**	69	16	-	81

1b : Cinchonidine R1=H, R2=vinyl

run	Sub2:R3	3 (%)	1 (%)	2 (%)	Conv. (%)
3	c-Hex **2a**	25	47	25	35
4	ADA **2b**	38	28	33	58

1c : Dihydroquinine R1=MeO, R2=Et

run	Sub2:R3	3 (%)	1 (%)	2 (%)	Conv. (%)
5	c-Hex **2a**	37	38	22	49
6	ADA **2b**	63	17	18	79