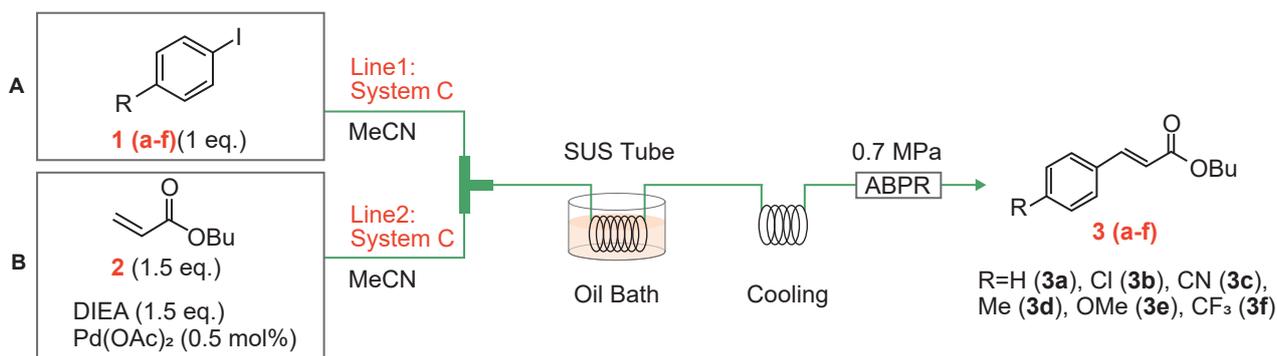


Superheating 溝呂木-Heck 反応 2 液混合反応

概要

基本的な 2 ライン構成における Superheating でのライブラリー合成実施例です。反応液濃度や触媒当量、反応温度等の反応条件の検討も PC 操作で安全かつ簡便に実施可能です。



試薬調整

Reagent A: Iodobenzene **1a** (50.0 mg, 0.245 mmol) を MeCN 1 mL に溶解し、0.24 M とした。
[**1b** 1-chloro-4-iodobenzene (56.1 mg), **1c** 4-iodobenzonitrile (58.4 mg), **1d** 1-iodo-4-methylbenzene (53.4 mg),
1e 1-iodo-4-methoxybenzene (57.4 mg), **1f** 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (66.7 mg) / (全て) 0.245 mmol]

Reagent B: Butyl acrylate **2** (47.1 mg, 0.368 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (47.5 mg, 0.368 mmol),
palladium(II) acetate (0.275 mg, 1.23 μmol) を MeCN 1 mL に溶解した。

装置準備

Line1: System C ver.3.1, Line2: System C ver.3.1
(定流量性向上のため、プランジャーポンプOutに小型背圧弁を使用。吐出圧: 1.7 MPa)
From Loop to Reactor: SUS Tube, Length 500 mm, I.D. 0.50 mm
BPR = 0.7 MPa, 2 reagents mode, T字ミキサー使用
BPR 0.7 MPa にセットし、室温から送液を開始して Oil Bath で 160°C まで昇温した。
流速が安定してから実験を開始した。

Batch 合成では reflux で 82°C までの加熱が限界

リアクター

SUS Tube (I.D. 1.0 mm, Volume 2 mL) を Oil Bath につけ、**OptimFlow** につないでリアクターとした。リアクター直後に冷却用として SUS Tube 500 mm をつなぎ、空冷した。ABPR までの接続に PTFE Tube 500 mm を用いた (From Reactor 1 to BPR: Length 1000 mm, I.D. 0.50 mm)。

フラクションコレクター

Pre Stream Ratio 800 μL, Post Stream Ratio 800 μL, Fraction Volume を 2000 μL と設定し、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ーを入力した (Experimental parameter)。

基準となるReagent Aの使用量 (Volume of Reagent 1) を 200 μ L とし、Residence Timeは2.5 min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。

Experimental parameter	Calculated value										Procedure & details	Common parameter			
	Expt.1	Expt.2	Expt.3	Expt.4	Expt.5	Expt.6	Expt.7	Expt.8	Expt.9	Expt.10		Expt.11			
Reagent1	1A1	1A2	1A3	1A4	1A5	1A6	1A7	1A8	1A9	1A10	1A11				
Reagent2	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1				
Residence Time [min]	25000	25000	25000	25000	25000	25000	25000	25000	25000	25000	25000				
Volume Of Reagent1 [μ L]	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200				
Conc.of Reagent1 [M]	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24				
Conc.of Reagent2 [M]	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24				
Mol Ratio of Reagent1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Mol Ratio of Reagent2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Pre Stream [μ L]	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800				
Post Stream [μ L]	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800				
Fraction Volume [μ L]	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000				
Set BPR [MPa]	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7				
Upper Limit of Pressure [MPa]	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00				

得られた反応液 5 μ L を MeOH 120 μ L で希釈し、UPLC-MSにて分析した。

収率は、生成物および原料、副生成物のUV面積百分率より算出した。

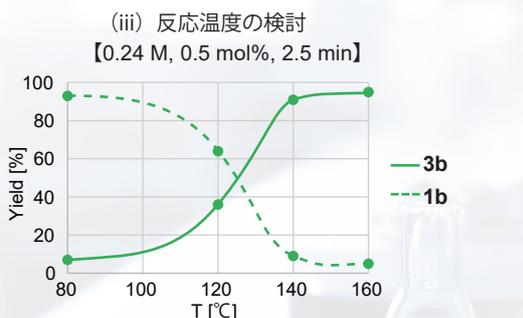
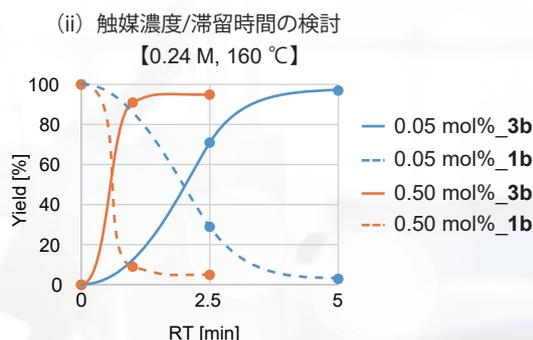
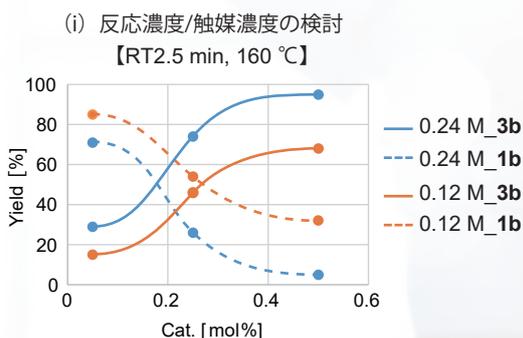
Entry	1	R	3 (%)*	1 (%)*
1	1a	H	86	14
2	1b	Cl	79	21
3	1c	CN	75	11
4	1d	Me	74	26
5	1e	OMe	55	45
6	1f	CF ₃	61	34

* 収率は、3と1をモル比1:1で混合したサンプルにおいて3と1のUV強度比が等しい波長で解析し、算出した。

解析波長 (nm) R=H: 220, Cl: 225, CN: 262, Me: 225,
OMe: 228, CF₃: 244

分析条件 Column: ACQUITY UPLC BEH C18
(1.7 μ m, 2.1 \times 30mm), 60 $^{\circ}$ C
Solvent A: 0.05% TFA aq., B: 0.05% TFA/MeCN
Gradient: 30-100% B in 2.2 min
Flow Rate: 1.0 mL/min

R=Clの条件検討実施例を以下に示す。<Line1: 1b, 2, DIEA, Line2: Pd(OAc)₂>



- ✓ 反応濃度や触媒濃度の検討では、リキッドハンドラー付きの多検体仕様のため反応液の再調整が不要。
- ✓ 滞留時間はPC上の入力のみで変更可能。