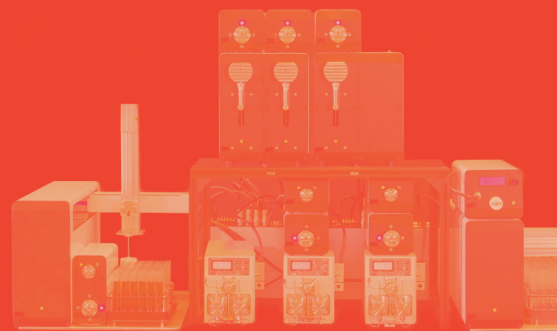


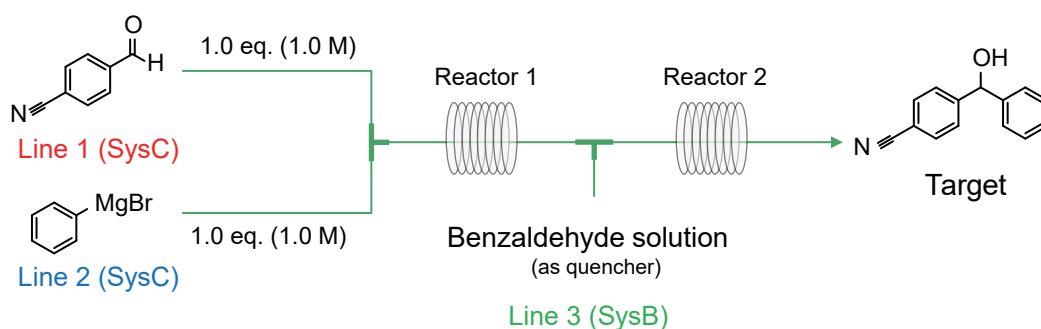


Grignard 反応 2+1 液混合反応

概要

2+1 ライン構成における Grignard 反応の適用例です。1 bottle dry box を使用することで窒素雰囲気下で反応を実施でき、禁水性試薬や発火性試薬を安全に用いることが可能です。

ここでは、Grignard 試薬を用いた条件最適化検討の例を示します。

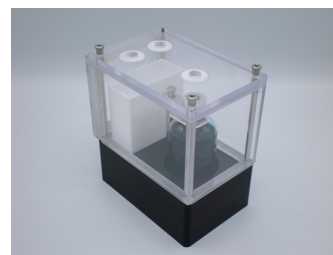


試薬調整

Reagent A: 4-Cyanobenzaldehyde (1.31 g, 10.0 mmol) を THF 10 mL に溶解し、1.0 mol/L 溶液に調整した。

Reagent B: 1M Phenyl magnesium bromide in THF solution (関東化学) を専用 1 bottle dry box に設置した。(右写真)

Reagent C: Benzaldehyde (1.06 g, 10.0 mmol) を THF 10 mL に溶解し、1.0 mol/L 溶液に調整した。



装置準備

Line1: System C ver.3.1, Line2: System C ver.3.2, Line3: System B

From Loop to Reactor: PTFE Tube, Length 500 mm, I.D. 0.50 mm

BPR = 0 - 0.2 MPa (実験項参照), 2+1 reagents mode, T字ミキサー2台使用

流速が安定してから実験を開始した。

リアクター

Reactor1: PTFE Tube (I.D. 0.5 mm, Volume 2000 μ L) を **OptimFlow** につないでリアクターとした。

Reactor2: PTFE Tube (I.D. 0.5 mm, Volume 295 μ L) をクエンチ用リアクターとして Line3 とつなぎ、反応を停止させた。

ABPR までの接続には PTFE Tube, Length 500 mm, I.D. 0.50 mm を用いた。

フラクションコレクター

Pre Stream 1000 μ L, Post Stream 1000 μ L, Fraction Volume を 1000 μ L (entry1 and 2),

Pre Stream 500 μ L, Post Stream 500 μ L, Fraction Volume を 500 μ L (entry3 to 6) と設定し、5本の試験管に捕集した。

実験

Reagent Aの使用量、Residence Time及びBPRを左図のように設定した。Reagent ratio A: B: Cは全て1:1:1に設定した。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 **OptimFlow**内のCalculated valueの項で確認することができる。

Experimental Parameter										
Experimental parameter	Calculated value						Common parameter			
	Expt.1	Expt.2	Expt.3	Expt.4	Expt.5	Expt.6	Expt.7	Expt.8	Expt.9	Expt.10
Reagent1	1A1	1A1	1A1	1A1	1A1	1A1				
Reagent2	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1				
Reagent3	3A1	3A1	3A1	3A1	3A1	3A1				
Residence Time [min]	12.5000	12.5000	12.5000	12.5000	4.1700	1.2500				
Volume Of Reagent1 [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Conc.of Reagent1 [M]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Conc.of Reagent2 [M]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Conc.of Reagent3 [M]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Mol Ratio of Reagent1	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000				
Mol Ratio of Reagent2	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000				
Mol Ratio of Reagent3	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000				
Pre Stream [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Post Stream [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Fraction Volume [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Set BPR [MPa]	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2
Upper Limit of Pressure [MPa]	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50

Experimental Parameter										
Experimental parameter	Calculated value						Common parameter			
	Expt.1	Expt.2	Expt.3	Expt.4	Expt.5	Expt.6	Expt.7	Expt.8	Expt.9	Expt.10
Reagent1	1A1	1A1	1A1	1A1	1A1	1A1				
Reagent2	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1				
Reagent3	3A1	3A1	3A1	3A1	3A1	3A1				
Residence Time [min]	12.5000	12.5000	12.5000	12.5000	4.1700	1.2500				
Volume Of Reagent1 [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Conc.of Reagent1 [M]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Conc.of Reagent2 [M]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Conc.of Reagent3 [M]	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
Mol Ratio of Reagent1	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000				
Mol Ratio of Reagent2	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000				
Mol Ratio of Reagent3	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000				
Pre Stream [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Post Stream [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Fraction Volume [uL]	1000	1000	500	500	500	500				
Set BPR [MPa]	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2
Upper Limit of Pressure [MPa]	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50

得られた全画分を纏めた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて2回抽出した。合わせた有機層は硫酸ナトリウムにて乾燥、濾去後、溶媒を留去した。粗生成物はカラムクロマトグラフィー(NH-SiO₂,ノルマルヘプタン/酢酸エチル=10/1~5/1)にて精製し、各エントリー毎に単離収率として算出した。

Entry	BPR (MPa)	Sample 1 Injection Volume (mL)	Residence Time (min)	Flow rate (mL/min)	Isolated Yield (%)
1	0.0	1	12.5	0.08	54
2	0.2	1	12.5	0.08	60
3	0.0	0.5	12.5	0.08	56
4	0.2	0.5	12.5	0.08	51
5	0.0	0.5	4.17	0.24	56
6	0.0	0.5	1.25	0.80	57