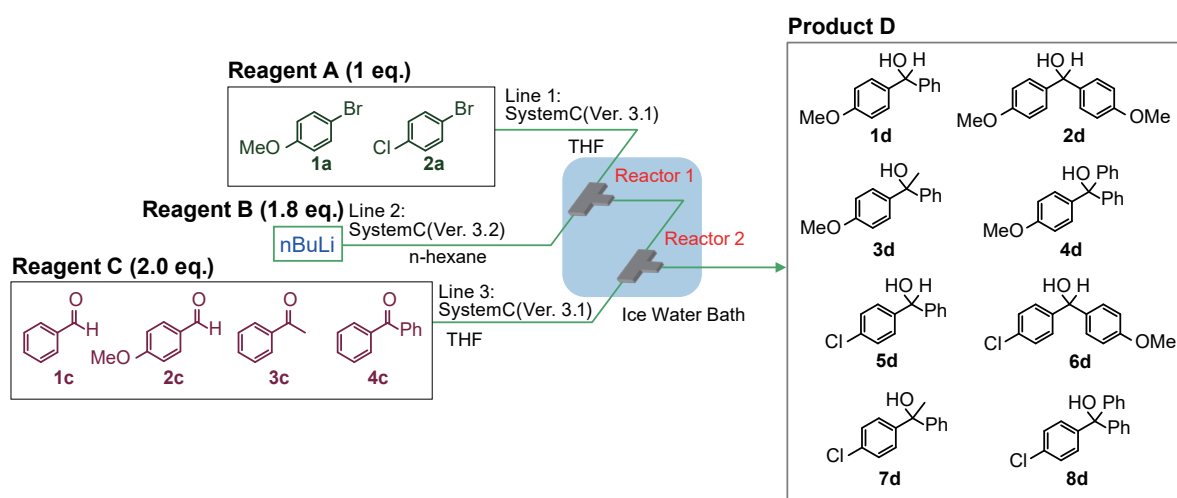


nBuLi を用いた禁水反応 3 液混合反応

概要

アリールハライド、n-BuLiそして求電子剤として芳香族カルボニル化合物を用いた計3ライン構成における禁水反応の実施例です。n-BuLiを不活性ガスが充填された1 bottle dry box内で扱うことにより、Li塩析出によるライン閉塞を大幅に抑制することができます。ライン洗浄もPC操作で容易に行える仕様となっており、様々なアリールハライドと求電子剤を連続反応させることができ、ライブラリー合成も実施可能です。



試薬調整

Reagent A : 4-Bromoanisole **1a** (1.00 g, 5.35 mmol) をTHF 19.8 mLに溶解させ、0.27 Mとした。
 1-Bromo-4-benzene **2a** (1.00 g, 5.22 mmol) をTHF 19.3 mLに溶解させ、0.27 Mとした。

Reagent B : 市販のn-BuLi(25 mL褐色容器、n-ヘキサン溶液1.58 mol/L)を使用した。

Reagent C : Benzaldehyde **1c** (1.13 g, 10.7 mmol)をTHF 11.7 mLに溶解させ、0.92 Mとした。
 [4-Methoxybenzaldehyde **2c** (1.46 g, 10.7 mmol)、Acetophenone **3c** (1.29 g, 10.7 mmol)、Benzophenone **4c** (1.95 g, 10.7 mmol)をそれぞれTHF 11.7 mLに溶解させ、0.92 Mとした]

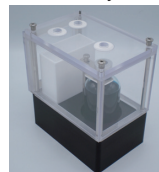
装置準備

Line 1 (**Reagent A**) : System C ver.3.1, 12 well dry box
 Line 2 (**Reagent B**) : System C ver.3.2, 1 bottle dry box
 Line 3 (**Reagent C**) : System C ver.3.1, 12 well dry box

From Loop (Line 1) to Reactor 1: SUS Tube, Length 1000 mm, I.D. 0.50 mm
 From Loop (Line 2) to Reactor 1: SUS Tube, Length 500 mm, I.D. 0.50 mm
 From Reactor 1 to Reactor 2: SUS Tube, Length 120 mm, I.D. 1.0 mm
 From Loop (Line 3) to Reactor 2: SUS Tube, Length 500 mm, I.D. 1.0 mm
 From Reactor 2 to BPR: SUS Tube, Length 800 mm, I.D. 1.0 mm

Reactor 1, 2での混合にはT字ミキサーを使用[Reactor 1: I.D. 0.25 mm, Reactor 2: I.D. 0.50 mm]を使用
 BPR = 0.2 MPaに設定, 3 reagents mode

1 Bottle dry box



12 well dry box



リアクター

Reactor 1: SUS Tube (I.D. 1.0 mm, Volume 94 μ L)、T字ミキサー、そしてT字ミキサー直前のLine1, 2のSUS Tube (それぞれ500 mm)をIce Water Bathに浸し、**OptimFlow** につないで**Reactor 1**とした。

Reactor 2: SUS Tube (I.D. 1.0 mm, Volume 393 μ L)、T字ミキサー、そしてT字ミキサー直前のLine3のSUS Tube (500 mm)をIce Water Bathに浸し、**OptimFlow** につないで**Reactor 2**とした。

フラクションコレクター

Pre Stream 0 μ L、Post Stream 250 μ L、Fraction Volumeを600 μ Lと設定し、計3本(Fr. 1, 2, 3)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)。

Experimental parameter	Calculated value										Procedure & details	Common parameter
	Exot.1	Exot.2	Exot.3	Exot.4	Exot.5	Exot.6	Exot.7	Exot.8	Exot.9	Exot.10		
Reagent1	1A1	1A1	1A1	1A1	1A2	1A2	1A2	1A2	1A9	1A10		
Reagent2	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1	2A1		
Reagent3	3A1	3A2	3A3	3A4	3A1	3A2	3A3	3A4	3A9	3A10		
Residence Time [min]	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127	0.0127		
Volume Of Reagent1 [μ L]	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800		
Conc.of Reagent1 [M]	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27		
Conc.of Reagent2 [M]	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58		
Conc.of Reagent3 [M]	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92		
Mol Ratio of Reagent1	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000		
Mol Ratio of Reagent2	1.800	1.800	1.800	1.800	1.800	1.800	1.800	1.800	1.800	1.800		
Mol Ratio of Reagent3	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000		
Pre Stream [μ L]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Post Stream [μ L]	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250		
Fraction Volume [μ L]	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600		
Set BPR [MPa]	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	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		

基準となるReagent Aの使用量 (Volume of Reagent 1)を 800 μ Lとし、R.T. of Reactor1を0.0127 min (0.8 s)と設定した。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Calculated valueの項で確認することができる。(R.T. of Reactor 2は0.0366 min (2.2 s)となる。)

得られたFr. 2の反応液 600 μ Lをあらかじめメタノール 200 μ Lを添加した試験管に捕集し、ジクロロメタン/水にて分液操作を行った後、GC分析を行った。

*GC面積百分率

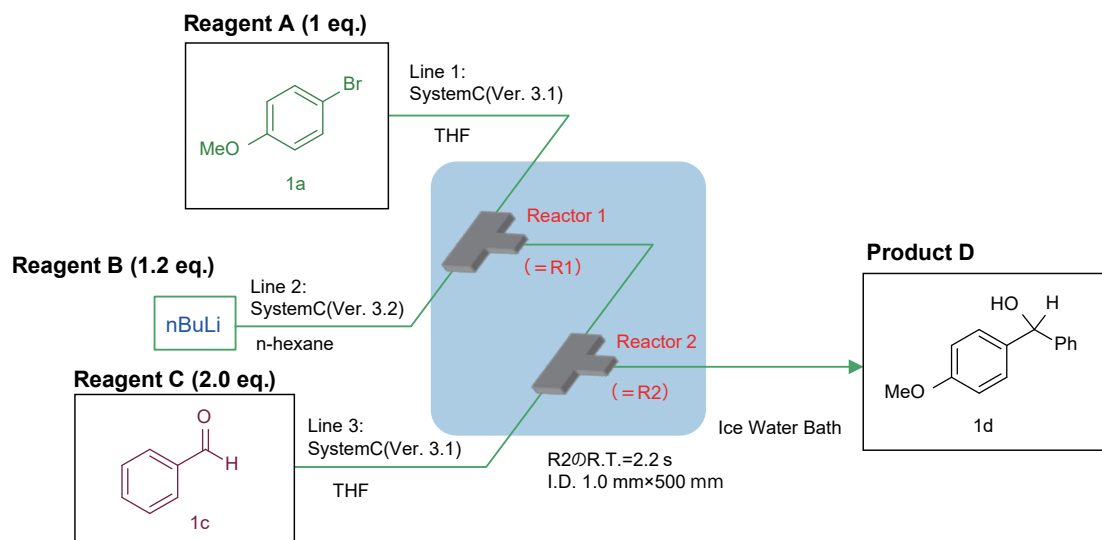
Entry	Reagent A	Reagent C	Product D	D (%)*	A (%)*	C (%)*
1	1a	1c	1d	59	5	36
2	1a	2c	2d	58	4	37
3	1a	3c	3d	36	10	46
4	1a	4c	4d	52	3	45
5	2a	1c	5d	34	17	49
6	2a	2c	6d	49	10	39
7	2a	3c	7d	53	6	38
8	2a	4c	8d	48	4	48

分析条件

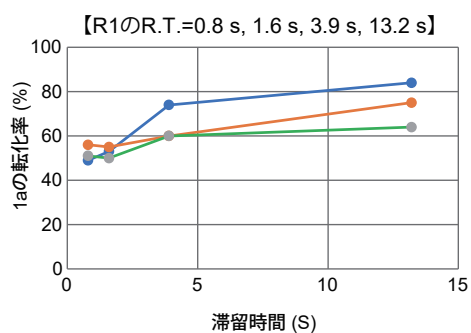
Column : DB-1 (I.D. 0.25 mm \times 30 m、膜厚0.25 μ m)
50 $^{\circ}$ C(3 min.) \rightarrow 25 $^{\circ}$ C/min. \rightarrow 300 $^{\circ}$ C (9 min.) 計22 min.
気化室温度: 300 $^{\circ}$ C
検出器温度: 300 $^{\circ}$ C
キャリアガス(He)圧力: 60 kPa
スプリット比: 10

条件検討の実施例 (ライブラリー合成のための条件最適化)

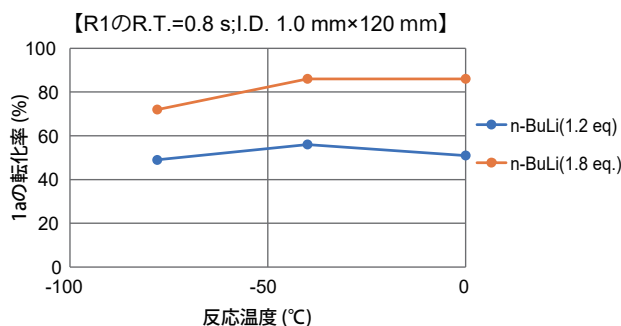
Reagent A: 4-Bromoanisole (**1a**)、**Reagent C:** Benzaldehyde (**1c**)、**Product D:** (**1d**)についての条件検討の実施例を以下に示した。これらの検討に基づき、前述のライブラリー合成を実施した。



(1) 反応温度/R1滞留時間の検討



(3) n-BuLiの当量の検討



(2) R1でのSUS tube内径と流速の影響

