



【vol. 8】フラッシュクロマトグラフィーを成功させる 5 つのステップ

April 20, 2020 at 10:15 AM

Bob Bickler

ほとんどの化学者にとって有機合成の悩みの種は、合成ではなく精製です。合成反応混合物に不純物がないことはめったにないため、何らかの精製が必要です。ほとんどの場合、フラッシュクロマトグラフィーが使用されますが、多くの化学者にとって、それは化学反応ほどよく理解されておらず、ある程度の不安をもたらします。

この投稿では、フラッシュクロマトグラフィー法を成功させるための 5 つの最も重要なステップと、それに伴う懸念点を要約します。

1978 年の W. Clark Still による吸着フラッシュクロマトグラフィーに関する画期的な論文 (Still, Kahn, & Mitra, 1978) では、フラッシュクロマトグラフィーが、その公表されたガイドラインに従って使用された場合、ほどほどによく分離された化合物 ($\Delta R_f \geq 0.15$) に対して、高速 (10-15 分) で反応混合物の精製を提供する方法が説明されています。Still の論文が発表されてから 40 年の間に、より新しい有機合成化学の方法が開発され、しばしば複雑な混合物を生成する反応が行われるようになりました。これらの反応混合物は、純粋な目的物を単離するために、勾配溶出などの異なる精製方法を必要とし、潜在的には代替媒体を必要とするなど、精製が困難な場合があります。

クロマトグラフィー (GC、イオン、HPLC、TLC、フラッシュ) を 40 年間実践してきた中で、クロマトグラフィーには科学だけでなく芸術も関わっていることを学びました。芸術は少し主観的ですが、科学は現実的で具体的です。本当に普遍的なクロマトグラフィー法はありませんが、化学者が成功を収めるために従うべき、そして理解すべき 5 つの特定の科学に基づくステップがあります。

1. 化学的性質を理解します。基本的には、これは、あなたの混合物の溶媒適合性/溶解性、およびシリカまたは他の媒体に対する標的分子の考えられる反応性を知ることがを意味します。あなたの標的が別の溶媒やクロマトグラフィー媒体(例えば、有機アミンとシリカ)と反応したくありません
2. 溶媒の選択は、順相と逆相どちらにするかというような次の決定をするための指針となります。
 - 低極性から中極性の有機溶媒に可溶性中性/酸性反応混合物は、シリカカラムおよび順相クロマトグラフィーの候補となる可能性があります。
 - 極性溶媒 (アルコール、アセトン、アセトニトリルなど) 可溶性の混合物やイオン性/イオン化可能な反応生成物は逆相フラッシュクロマトグラフィーを必要とする可能性が高い。
 - 有機可溶性の二級アミン、三級アミン、複素環式アミンは、アミン修飾メディアを用いて分離・精製するのが最適です。
3. 適切な精製方法の開発に時間をかけます。アミン官能化媒体を必要とするものを含む順相フラッシュ精製では、ほとんどの場合、薄層クロマトグラフィー (TLC) が開始に適しています。TLC を使用すると、さまざまな溶媒および溶媒混合物を評価して、反応副産物からターゲット分子を最適に分離できるものを見つけることができます。逆相メソッドの場合、メソッド開発

は、HPLC または逆相フラッシュカラムのいずれかを使用して実行できます（これらは再利用可能です）

4. ステップグラジエントを考慮して、メソッドをさらに最適化します。ステップグラジエントは、溶媒の消費量と精製時間を削減しながら、カラムの負荷容量（サンプル負荷/スループット）を向上させることができます。同じ溶媒を異なる比率で使用して 2 回の TLC を実行すると、スケーラブルな精製方法が得られます。
5. リニアメソッドのスケールアップ。ほとんどの合成化学者は精製のスケールアップには関心がありませんが、スケールアップやキロスケールの施設では、スケールアップした精製方法を使用することがあります。成功した低スケール（mg または g）の精製方法は、カラムサイズの比率に基づいてスケールアップ可能ですが、流量には関係ありません。このためには、線速度は等しくなければなりません（またはそれに近いものでなければなりません）。それでも ~5cm/min の線速度を示唆しています。特に粒子径の小さい媒体を使用している場合、これは少し遅いと感じるかもしれません。スケールアップで重要なのは、より大きなフラッシュカラムで線速度を維持するために流量を調整しながら、同じ溶出方法とローディング%（媒体のグラムに対する精製物質のグラムで表される）を維持することです。

さらにフラッシュ精製について学びたい方はホワイトペーパーをご覧ください。

https://www.biotage.co.jp/tag/whp_process/

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/5-steps-to-successful-flash-chromatography>

※後継記事

<https://www.biotage.com/blog/5-steps-to-successful-flash-chromatography>