



【vol. 10】不純物を極力排除して目的の化合物を精製する方法

February 23, 2021 at 2:05 PM

Bob Bickler

化学者にとって、合成品を高収率で、不純物を最小限に抑えて効率的に精製することは重要な目標です。新規化合物の発見段階では、比較的シンプルで効果的なフラッシュ・クロマトグラフィーが精製技術としてよく使われます。

合成中間体の場合、純度の目標値は通常 85%以上ですが、収率の方が重要な指標となります。しかし、これらの合成中間体は通常、新しい分子であるため、高い固有の価値を持っており、疑問が生じます。不純物や副生成物が残っていると、その後の反応でさらに副生成物が発生し、精製が複雑になってしまいます。純度を最大限に高めるためには、精製方法を工夫する必要があるのではないでしょうか？

それがこの記事の焦点です。フラッシュ・クロマトグラフィーを使って製品の純度を最大化するためのシンプルな戦略を採用しています。

Biotage® Selekt および Biotage® Isolera プラットフォームに搭載されている TLC からリニアグラジエント、[TLC からステップグラジエント](#)、そして Isolera に搭載されている従来のフラッシュ法をステップグラジエントに最適化する機能など、既存の製品や技術を用いた順相および逆相の両方の[メソッドの最適化](#)について何度か投稿してきました。

一般的な 0-100%リニアグラジエント

一般的な 0-100%リニアグラジエントでは、サンプルの精製を完了するために 13 本以上のカラム容量を消費しますが、TLC を使用して得られる溶媒と吸着剤に対する化合物の親和性の違いに関連性がないため、実際には目的の製品純度が得られない場合があります。

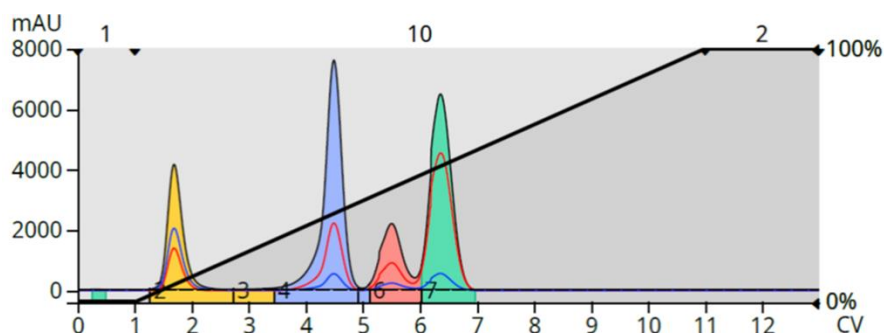


図 1.4 成分の混合物を一般的な 0-100%のリニアグラジエントで精製したところ、最後に溶出した化合物からターゲット（ピンク）が不完全に分離された。

TLC からリニアグラジエントへ

1枚の TLC プレートから得られた Rf データをリニアグラジエントに変換することで、精製効果を高めることができます。生成されたメソッドはグラジエントスロープを減少させるため、質量移動のカイネティクスが遅くなり、0~100%の一般的なグラジエントに比べて選択性と分離能が向上します (図 2)。TLC は並行して行うことができるので、化学者は 様々な溶媒や溶媒のブレンドで TLC を開発する ことで利益を得ることができます。

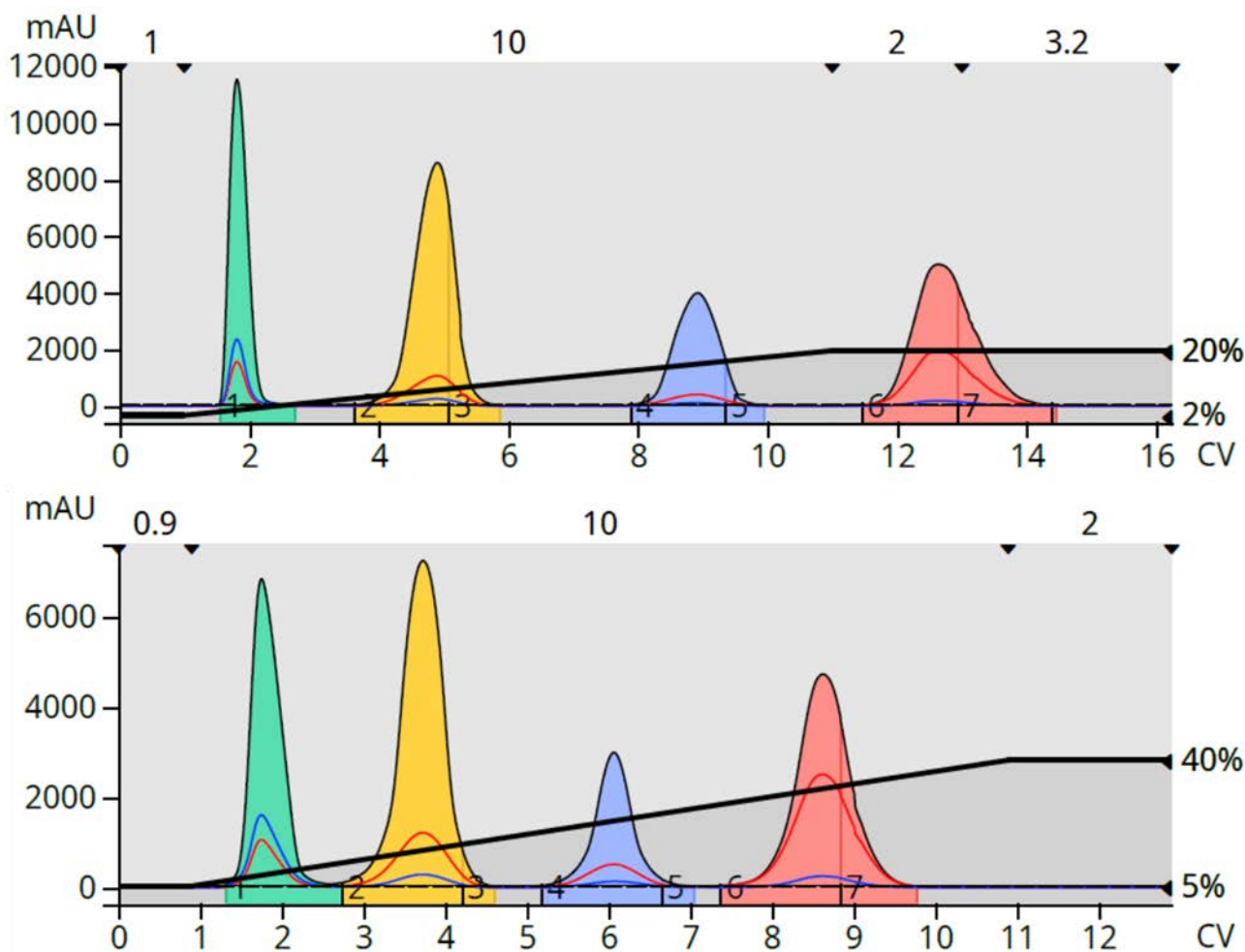


図 2. 4 成分の混合物に対する TLC ベースのリニアグラジエント。上段-2-20%では、ターゲットと不純物の分離が良好であったが、240mL を消費した。下 - 5-40%では 195 mL で完全な精製ができた。

TLC からステップグラジエントへ

同じ溶媒を異なる比率で使用した 2 組目の TLC データを用いて、ターゲット分子のメソッドをさらに最適化することができます。2 枚の TLC プレートから得られた溶媒比と Rf 値は、フラッシュシステムによって、最大の純度でターゲットを分離するように設計されたステップグラジエントに変換されます (図 3)。その結果、合成品の精製時間を短縮し、より目的に合った精製を行うことができます。

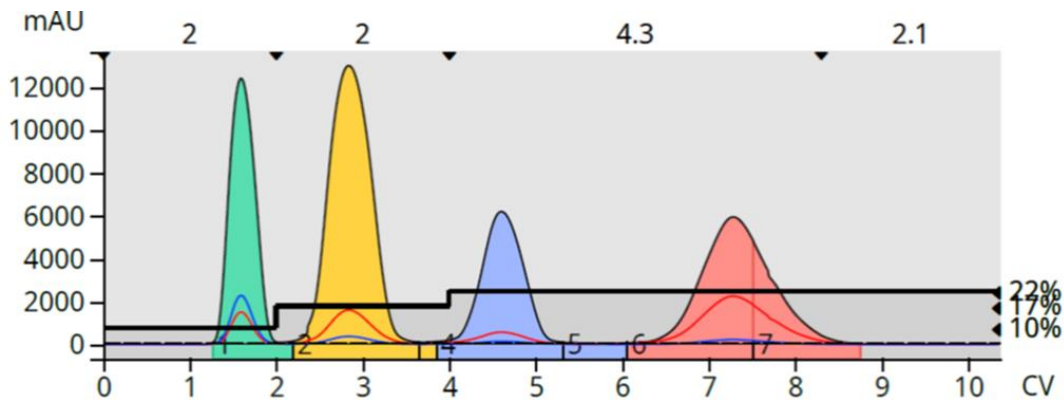


図 3. 最適化されたステップグラジエントにより、わずか 156mL で目的物（青）とそれに最も近い溶出不純物が完全に分離された。

過去の精製ランの最適化

もう一つの効果的な最適化手法は、既存のフラッシュ精製データを利用することです。これは現在 Biotage Isolera システムのみに搭載されているユニークな機能で、順相と逆相の両方の精製に使用することができます。

どのピークに最適化が必要かをシステムに指示することにより、システムは、ターゲット分子の精製を達成するためのシングルステップグラジエントメソッドを提案します。この場合、ターゲット化合物に対して 5%~40%の B リニアグラジエントを 30%~36%の B ステップグラジエントに変換します。図 4。

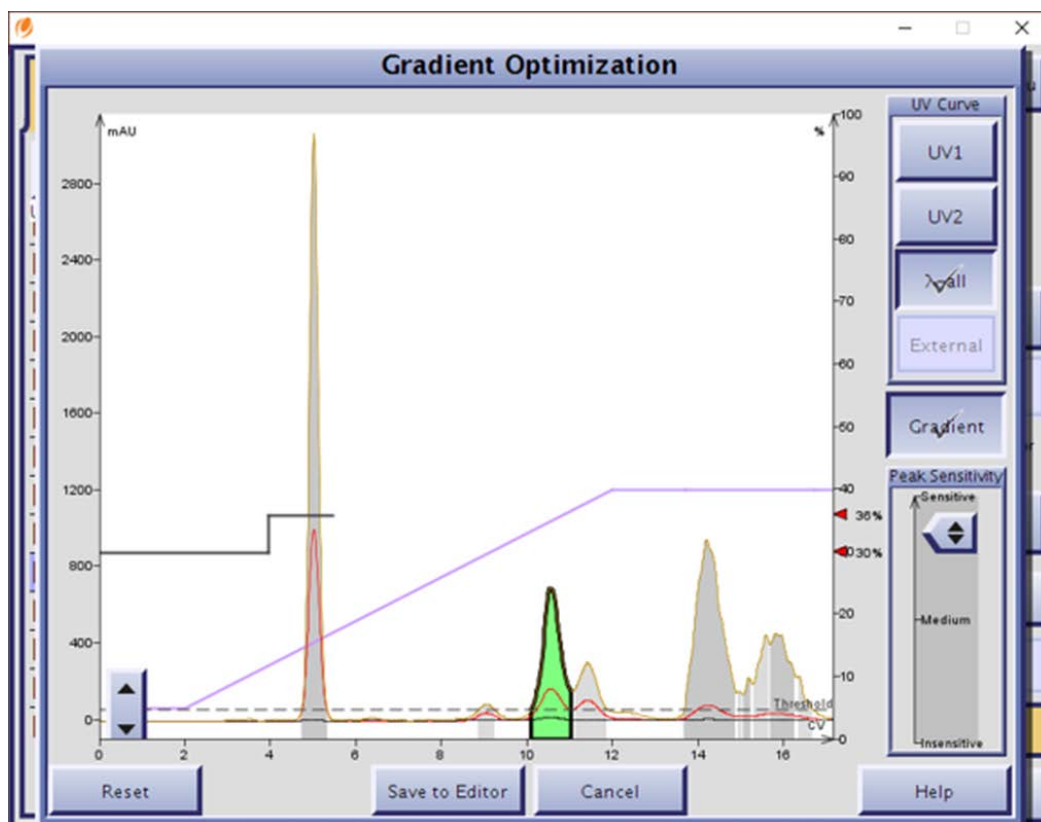


図 4. ターゲット化合物（緑）に対して、5%-40%B の直線的なグラジエントを 30%-36%B のステップグラジエントに最適化したもの。

TLC からステップグラジエントの場合と同様に、同じサンプルで異なるグラジエントを使用した別の精製のデータがあれば、別のステップグラジエントのオプションが得られます。ここでは、最初の 7%~60%の B グラジエントから 36%~43%の B ステップグラジエントが生成されます (図 5)。

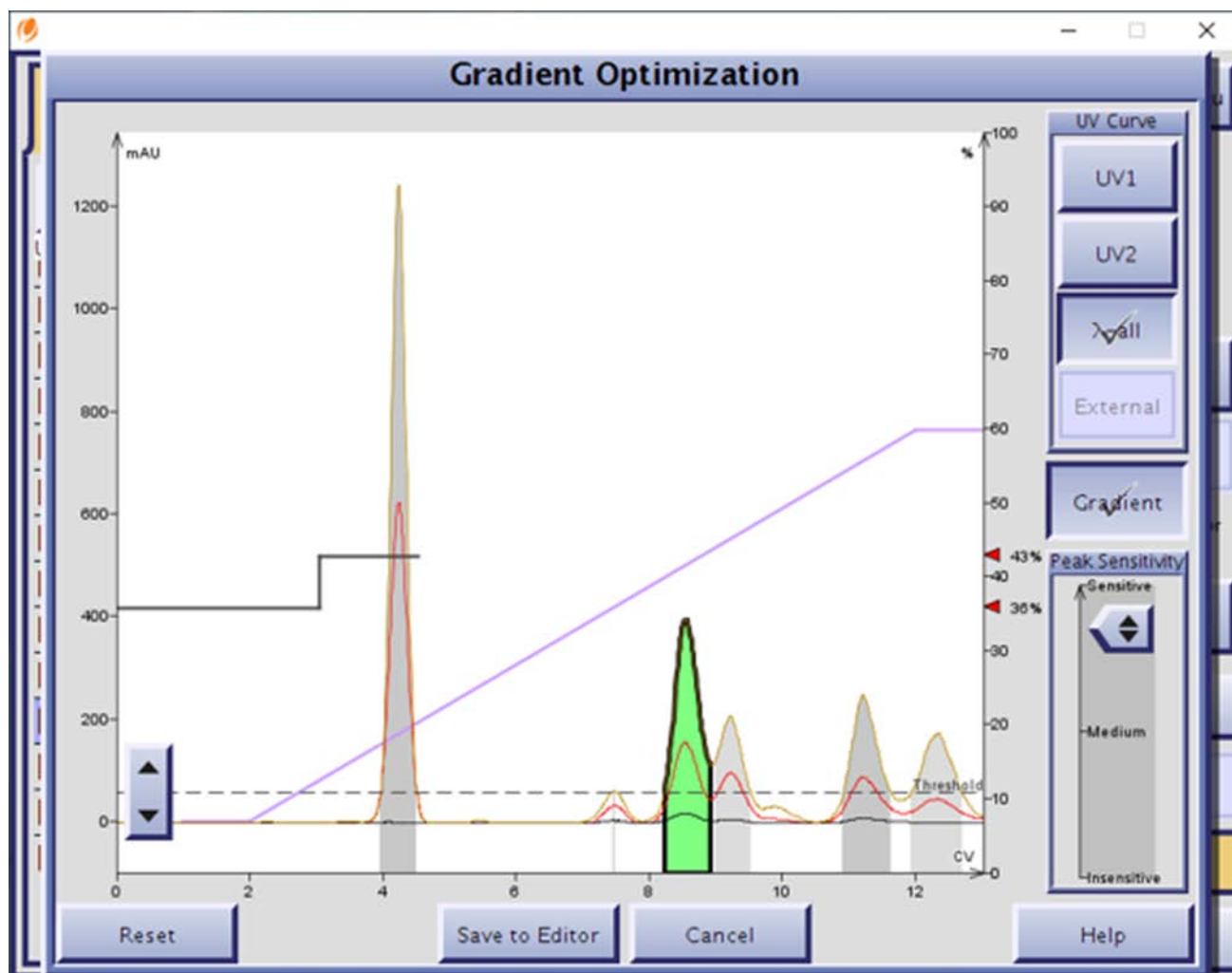


図 5. 7-60%の直線的なグラジエントを、ターゲット化合物 (緑) のために 36%-43%の単一ステップグラジエントに最適化した。

提案されたステップグラジエントを組み合わせることで、高度に最適化された精製方法を生み出すことができます。図 4 および図 5 のデータを用いて、30%から始まり、36%、43%と 3 段階のグラジエントを行うと、図 6 のように目的の反応生成物に最適な方法が得られました。

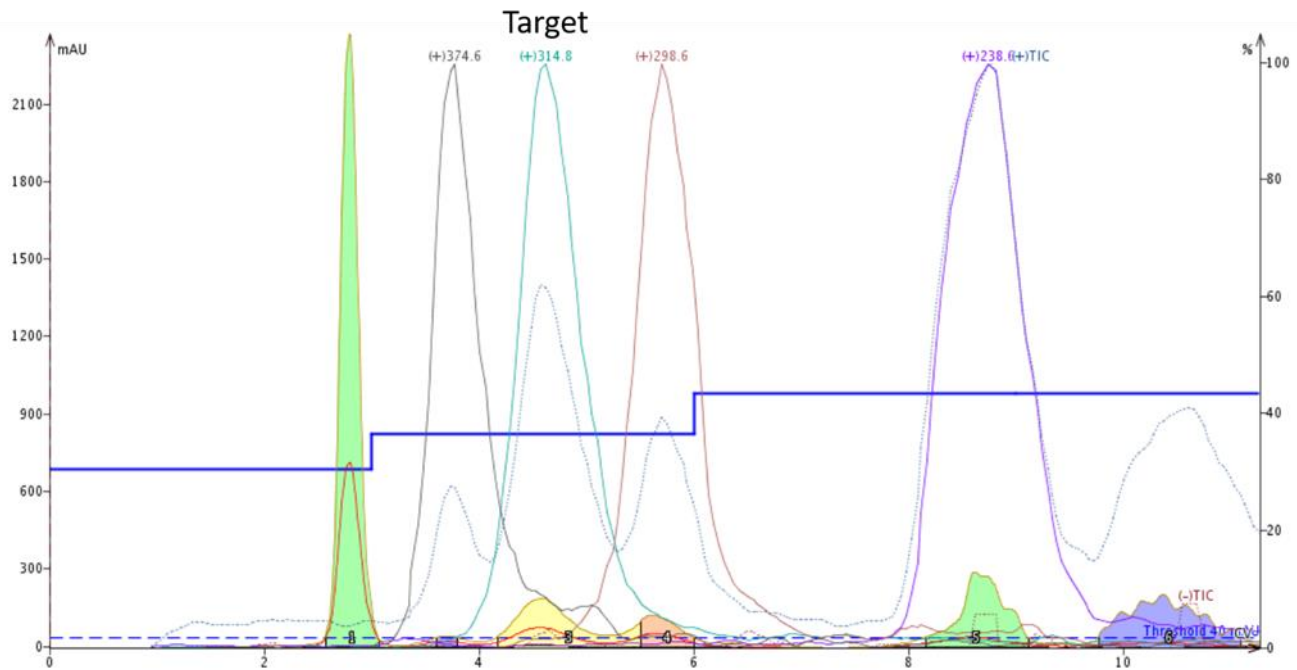


図 6. 最適化されたステップグラジエントにより、目的の化合物（黄色のピーク）とそれに最も近い副生成物が分離された。

Biotage フラッシュシステムには最適化オプションが用意されており、順相と逆相の両方の精製に使用することで高い効果を発揮します。使いやすく、時間的にも効率的で、より高純度の単離されたターゲット化合物を得ることができます。

Biotage ではリソースライブラリーをご用意しております。ホームページの「ナレッジ」タブからご覧いただけますので、ぜひご活用ください。

[Learn More](#)

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/how-to-purify-your-target-compound-with-minimal-impurities>