



【vol. 11】高沸点溶媒からの反応生成物の抽出方法

September 22, 2020

Bob Bickler

有機化学の合成では、高温の反応を容易にするために、極性のある高沸点溶媒を使用することが多い。しかし、これらの溶媒は、蒸発、結晶化、さらにはフラッシュクロマトグラフィーなど、下流での化合物の精製を複雑にしてしまう。

この種の反応混合物から合成物を分離するためには、極性反応溶媒から合成物を抽出する必要がある。従来の方法では、割れやすいガラス製の分液漏斗と、合成物の溶解度が反応溶媒よりも高いことが望まれる非混和性の溶媒を用いて抽出する。有機抽出溶媒としては、他の溶媒よりも密度が高く、多くの有機化合物を溶かすことができるジクロロメタン（DCM）が有名である。

適切な分離漏斗抽出には、以下に要約されている[多くのステップ\[1\]](#)が必要である。

1. クリーンな分離漏斗を組み立てます。
2. 反応混合物を分離漏斗に移します。
3. DCM と必要に応じて水を添加し、相分離を行います。
4. DCM と反応溶媒が最大限に接触するように、DCM と反応溶媒をゆっくりと回転させます；エマルション形成を避けます。
5. 分離漏斗を逆さにし、ストップコックを開き、ガスを逃がします。
6. 攪拌とガス抜きを2回繰り返します。
7. 清潔なビーカーまたはフラスコの上にあるリングスタンドのホルダーに分離漏斗を挿入します。
8. ストップコックを開き、ゆっくりとメニスカスまたは溶媒の界面で流れを止めることを確認しながら、ビーカーまたはフラスコに DCM を収集します。
9. DCM をさらに追加し、上記のステップ 4~8 を繰り返します。
10. 硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムを追加して、微量の水を除去します。
11. 逆相による精製の前に、DCM 抽出物の精製または溶媒交換を行います。
12. ガラス製の分液漏斗をアセトンやその他の溶媒、場合によっては洗剤などで洗浄します。

このプロセスには、約 22 のステップ（繰り返しのステップを含む）といくつかの溶媒が必要で、時間がかかり、[ワークフロー](#)の妨げになります。

この記事では、ガラス製の分液漏斗に代わる、環境に優しく効率的なリサイクル可能なポリプロピレン製の相分離器についてご紹介します（図 1）。



図 1. Biotage® Gravity Rack に設置された Biotage® Phase Separator。

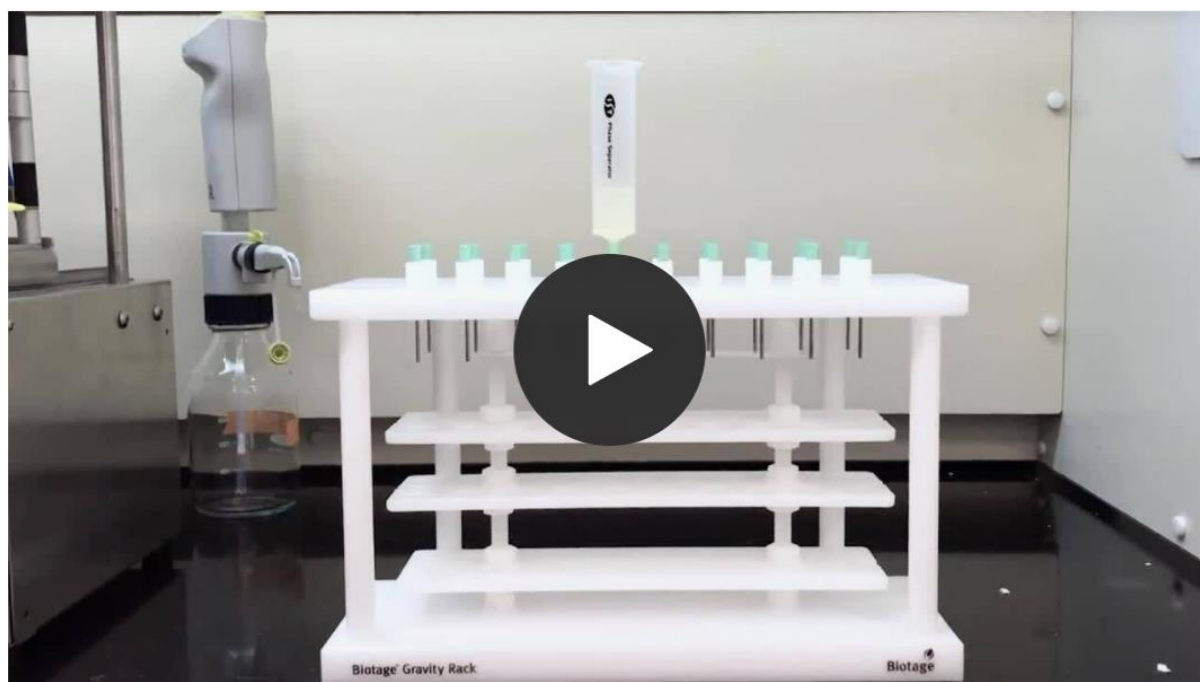
このポリプロピレン製のフェーズセパレーターには疎水性のフリットが入っており、有機溶媒のみを通過させ、水を保持します。同一のフェーズセパレーターで複数回の抽出が可能のため、抽出のたびに漏斗のコックを開いてガス抜きする必要がありません。水/有機界面が明確に定義されているため、溶媒界面がストップコックを通過する直前に抽出を停止する必要がありません。抽出終了後は、フェーズセパレーターを乾燥させてリサイクルすることができ、有機溶媒、水、洗剤で装置を洗浄する必要がありません。

フェーズセパレーターの抽出効率を評価するために、Biotage® Initiator+ を使用して DMSO 中でコハク酸とベンジルアミンを反応させて N、N'-ジベンジルスクシニアミドを生成することにより、独自の合成生成物を作成しました。

DMSO 反応混合物から生成物を抽出する際のフェーズセパレーターの有効性を評価するために、以下のステップを実行しました...

1. 0.5 mL の反応混合物を 20 mL のシンチレーションバイアルに移します。
2. 5mL の水を加えてから 3mL の DCM を加えて、明確な相分離を作成します。
3. 振って
4. 25mL の Biotage® Phase Separator を 20mL のシンチレーションバイアルが入った Biotage® Gravity Rack に取り付けます（試験管でも可）。
5. フェーズセパレーターに DCM/反応混合物を注ぐ。
6. 流れの速い DCM 抽出物を採取する（流量を調節する必要はありません）
7. 水溶液に 2 回目の 3mL DCM を加え、DCM を回収します。
8. DCM を蒸発させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー用に 1:1 メタノール/アセトンで再溶解します。
9. フラッシュクロマトグラフィーで精製
10. 空気乾燥し、フェーズセパレーターをリサイクルします。

10 ステップ、最も長いのは 10 分間のフラッシュ精製です。洗浄するものは何もなく、分離漏斗の流量や溶媒の界面を監視する必要もなく、高価で割れやすいガラス器具も必要ありません。以下のビデオを参照してください...



逆相フラッシュクロマトグラフィーを用いて抽出効果を評価しました。クロマトグラフィーでは、図 2 に示すように、反応溶媒である DMSO からいくつかの化合物をうまく抽出し、分離することができました。

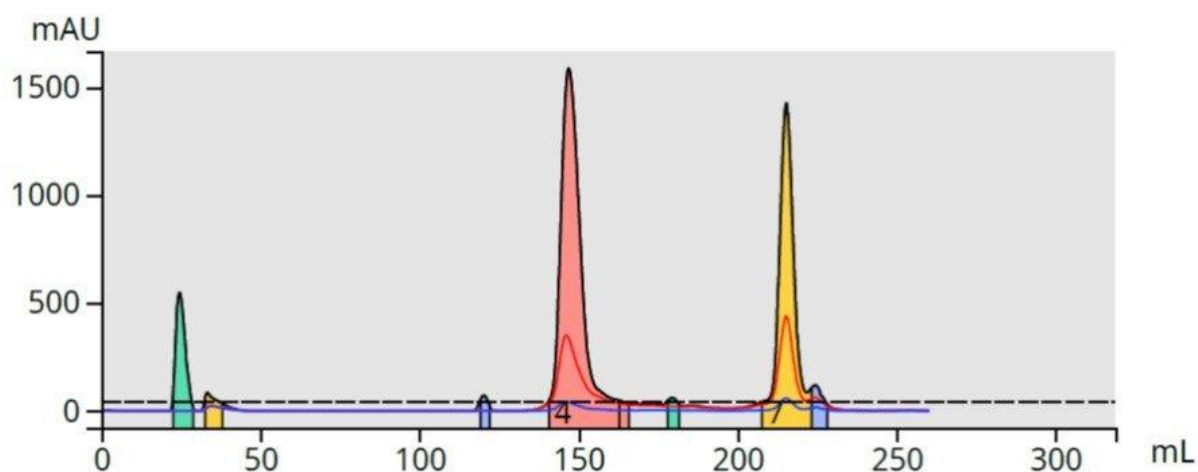


図 2.DCM 抽出物のフラッシュクロマトグラフィーは、2つの主要なピークといくつかのマイナーな副産物の存在を示しています。

抽出効率を調べるために、水相部分も同様の方法でフラッシュクロマトグラフィーを行ったところ、反応生成物がほぼ完全に抽出されました（図 3）。

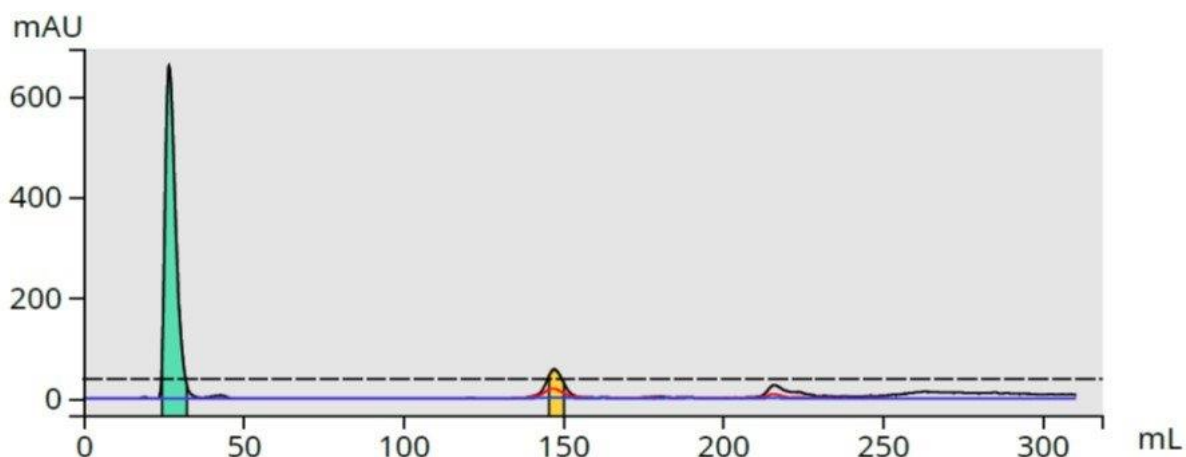


図 3.上層にある水層逆相フラッシュクロマトグラフィーでは、反応副生成物の量が少ないことがわかります。

リサイクル可能な同じ抽出容器を使用することで、同じ反応混合物を数秒で複数回抽出することができるため、このフェーズセパレーターは多くの製薬会社の合成研究に使用されており、生産性の向上と研究コストの削減に貢献しています。

Biotage ワークアップ製品の詳細については、以下のリンクをクリックしてください。

Learn More

[1]

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_\(Nichols\)/04%3A_Extraction/4.05%3A_Step-by-Step_Procedures_For_Extractions#:~:text=%20%20%20%20%20Return%20the%20aqueous%20layer,flask%20that%20was%20used%20for%20the...%20More%20](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_(Nichols)/04%3A_Extraction/4.05%3A_Step-by-Step_Procedures_For_Extractions#:~:text=%20%20%20%20%20Return%20the%20aqueous%20layer,flask%20that%20was%20used%20for%20the...%20More%20)

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/is-there-a-more-efficient-way-to-extract-reaction-products-from-polar-high-boiling-point-solvents>