



【vol. 12】 反応溶媒の選択は合成結果に影響するか？

June 30, 2020

Bob Bickler

ほとんどの化学反応は液体で行われます。これは、溶液中の化合物は、特に加熱されたときに互いに作用しやすくなるからです。反応溶媒の選択は、試薬の溶解度と必要な反応温度によって異なります。現在、多くの反応は高温を必要とするため、ジメチルホルムアミド (DMF) やジメチルスルホキシド (DMSO) などの溶媒がよく使われています。しかし、試薬の溶解度が適切で、沸点が高いからといって、その反応溶媒を使用すべきとは限りません。なぜでしょうか？この記事でご紹介するように、溶媒自体が反応速度や副生成物の数や種類を変えることで、合成効率を変えることができるからです。

本記事では、マイクロ波アシスト有機合成 (MAOS) を用いて、DMF、ジクロロメタン (DCM)、酢酸エチル (EtOAc)、DMSO の 4 つの溶媒で同じ反応を行った場合のフラッシュクロマトグラフィープロファイルと比較しています。

イソト酸無水物 + ベンジルアミン + ベンズアルデヒド + 酢酸 (試薬総質量 741mg) の反応に、Biotage® Initiator+を用いて 220°C^[1]で 15 分間反応させました (図 1)。すべての試薬は DMF と DMSO に完全に溶解しましたが、無水イソト酸は DCM と EtOAc にわずかにしか溶けませんでした。しかし、周知のように、熱を加えると溶解度が高まり、反応温度を 150°C (DCM) / 220°C (EtOAc) にすると、完全に溶解して反応が進行しました。

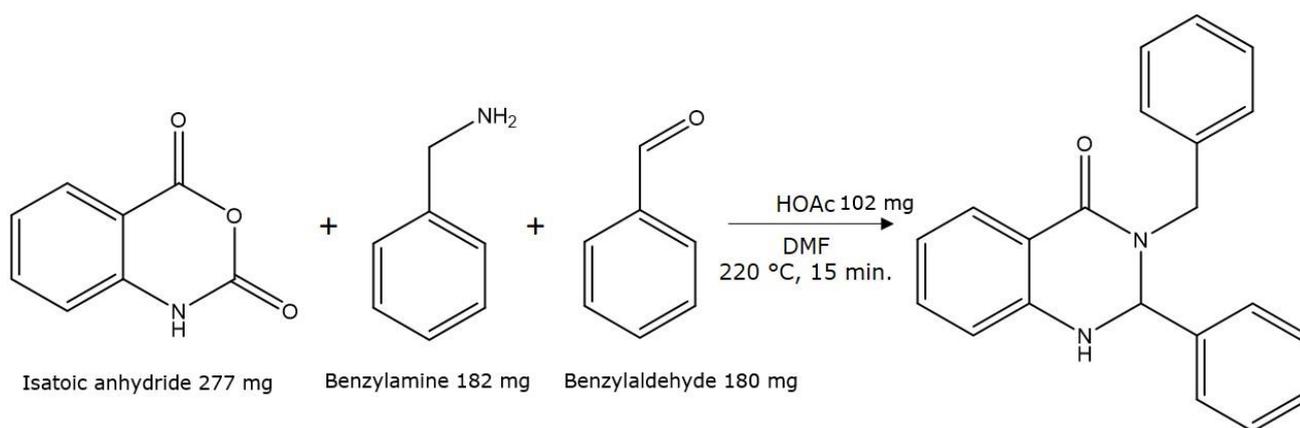


図 1. 本投稿のために行った合成。反応溶媒としては、DMF の他に DMSO、DCM、EtOAc を使用した。

合成後、各反応バイアルの内容物を 20mL のシンチレーションバイアルに移し、冷却しました。冷却後、酢酸エチル反応混合物は白色の結晶を析出し、生成物が溶媒に不溶であることを示します。これ

は、生成物の純度という点では化学者にとって理想的な状況ですが、収率は必ずしも高くありません。

酢酸エチル反応溶液（例：母液）をデカンテーションした後、析出した結晶を 2×1 mL の酢酸エチルで洗浄しました。この洗浄液をデカンテーションした母液に加え、後で精製しました。

フラッシュクロマトグラフィー精製は、Biotage® Selekt、12g の Biotage® Sfär C18 カラム、および 1g の Biotage® Sfär C18 Samplet カートリッジを使用した逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、各反応混合物と酢酸エチル母液を 0.1 mL の少量（～20 mg）ずつ分取して行いました。Samplet カートリッジを風乾させて、親油性の反応溶媒（DCM, EtOAc）によるクロマトグラフィーの影響を排除し、精製方法の一貫性を確保しました。

フラッシュ精製では、すべての合成で目的の生成物が生成されたことが示されましたが、生成物と副生成物の量は大きく異なりました（図 2）。

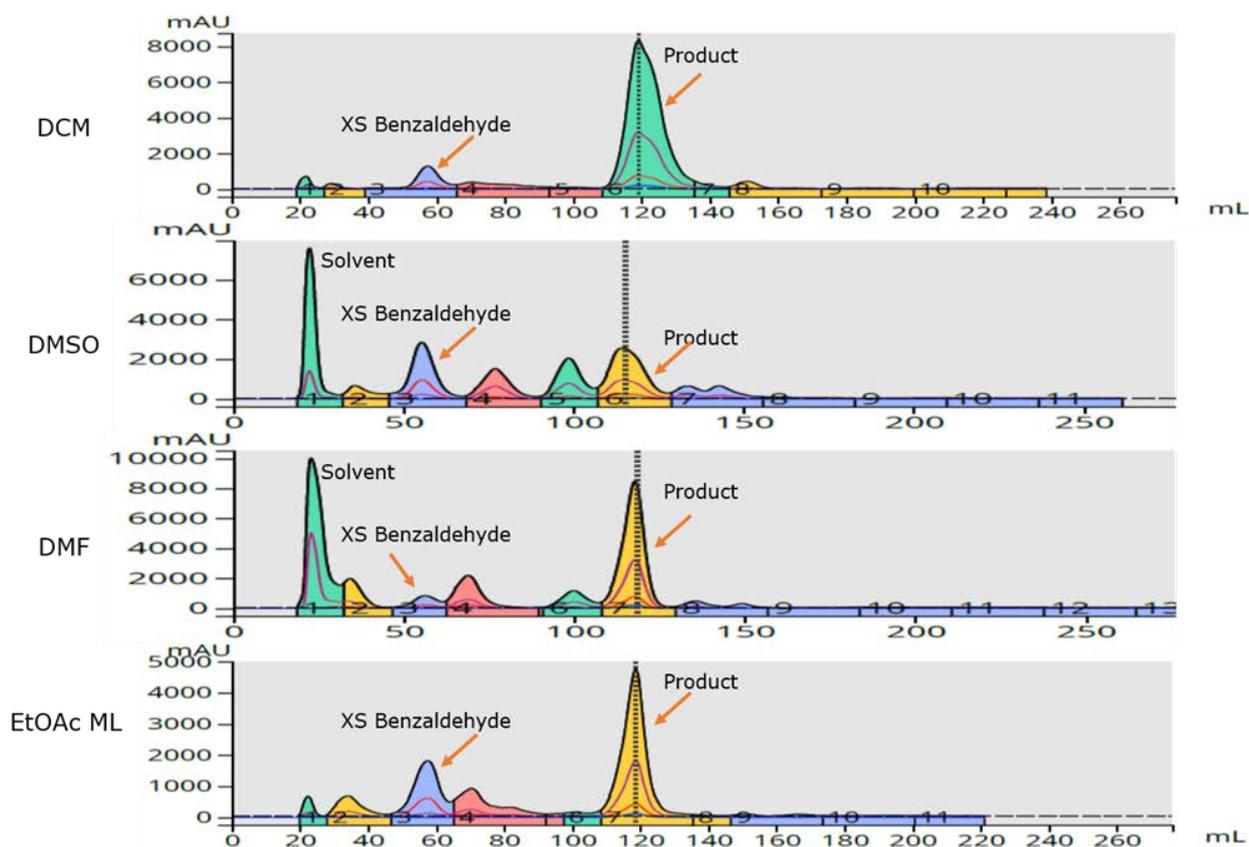


図 2. 4 つの反応混合物のフラッシュクロマトグラフィー比較。DCM と EtOAc 母液の精製では密接に溶出する主要な不純物が見られないのに対し、DMSO および DMF 反応ではいくつかの不純物が発生している。

では、なぜ合成結果に違いが出るのでしょうか？ DMSO の反応については、他の反応溶媒よりも反応性が高いのではないかと推測しています。フラッシュクロマトグラフィーのデータから、DMSO のスルホニル基が反応中のベンズアルデヒドと競合し、かなりの量の副生成物を生み出しているのではないかと考えられます。DMSO の反応混合クロマトグラム中の過剰（未反応）ベンズアルデヒドの UV 吸光度ピークは、他の反応溶媒よりもかなり高いので、これは理にかなっています（図 2）。

0.1mL ずつ採取した生成物のフラクションを Biotage® V-10 Touch エバポレーションシステム（HPLC フラクション法）を使用して風袋を量ったバイアルに乾燥させ、合成収率を決定しました。各分画は

20mg で、酢酸エチル母液（結晶洗浄で希釈後 10.5mg）を除き、得られた収率は 26.5%（DMSO 反応）から 86.5%（DCM 反応）の範囲でした（表 1）。

表 1. 溶媒の種類による反応収率

Solvent	RxN Conc. (mg/mL)	Load (mg)	Yield (mg)	%Yield
DCM	200	20	17.3	86.5
DMF	200	20	11.8	59.0
DMSO	200	20	5.3	26.5
EtOAc (ppt)	200	N/A	216.6	29.2
EtOAc (m. liquor)	105	10.5	8.2	78.1

つまり、反応溶媒の選択は、合成の成功に影響を与える可能性があるということです。今回の実験では、「不活性」な溶媒を使用することで、合成の収率が向上しました。DMSO と DMF は、反応混合物のすべての成分を完全に溶解しますが、生成物の収率は最も低いものでした。DCM と EtOAc は、室温での試薬の溶解度は限られていましたが、同様の疎水性で最も高い収率と少ない副生成物という理想的な結果でした。

さらに詳しい情報をお知りになりたい方はホワイトペーパー「Reducing the Bottleneck in Target Synthesis」をダウンロードしてください。

Download Now

[1] DCM reaction conducted at 150 °C

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/can-reaction-solvent-choice-impact-synthesis-results>