



【vol. 18】有機合成の反応溶媒として水は使えるのか？

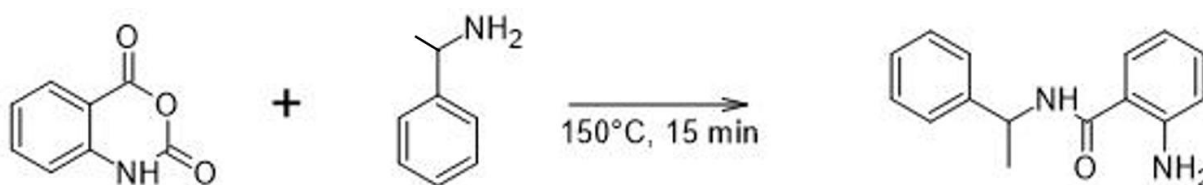
September 23, 2021

Bob Bickler

化学者や化学者を雇用する機関が、合成法やクロマトグラフィー法の両方で有機溶媒の使用量を削減するさまざまな方法を評価するにつれ、環境に優しい合成ワークフローの問題が重要になってきています。合成の場合、反応温度、反応溶媒、時間、スケール、触媒の選択など、化学者が最小限の溶媒と時間で目的の生成物を得るための最適な収量を求めるために、最も対処すべき変数があります。反応混合物の精製についても同様で、速度、負荷容量、方法の簡便さなどが、最適化を必要とする最も一般的な項目です。

この投稿では、反応スケール、時間、温度を一定にし、合成にさまざまな溶媒を使用した後、グリーン性能の高い逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製を行った最近の実験結果を共有します。

私の反応は、無水イサト酸と α -メチルベンジルアミン（モル比 1 : 2）を、マイクロ波加熱（Biotage® Initiator+）を用いて 150°C で 15 分間反応させ、2-アミノ-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド（図 1）を生成するという、かなりシンプルなものです。この合成は、以前投稿した反応溶媒の評価と類似していますが、その研究では水は含まれていませんでした。



2-amino-N-(1-phenylethyl)benzamide

図 1. 無水イサト酸と α -メチルベンジルアミンをマイクロウェーブで 150°C、15 分間反応させ、2-アミノ-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミドを生成する。

この反応では、約 280mg のイサト酸無水物と約 400mg の α -メチルベンジルアミンを約 4mL の溶媒と混合して 2~5mL の密閉反応バイアルに入れて使用しました。

水に加えて、評価された他の溶媒には、アセトニトリル、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、ジメチルスルホキシド、アセトン、トルエン、およびジクロロメタンが含まれていました。双極子 dipole、極性 polarity、誘電率 dielectric の違いから、これらの反応溶媒を選択しました（表 1）。

表 1. 反応溶媒の特性。

| Solvent | Dipole (20 °C) | Dielectric (20 °C) | Polarity index |
|---------|----------------|--------------------|----------------|
| Toluene | 0.31 | 2.38 | 2.4 |
| DCM | 1.6 | 9.14 | 3.1 |
| EtOAc | 1.78 | 6.081 | 4.4 |
| MeOH | 1.7 | 33 | 5.1 |
| Acetone | 2.88 | 21 | 5.1 |
| MeCN | 3.924 | 36.64 | 5.8 |
| DMF | 3.82 | 38.25 | 6.4 |
| NMP | 4.09 | 32.55 | 6.7 |
| DMSO | 3.96 | 47.2 | 7.2 |
| H2O | 1.83 | 80 | 10.2 |

ご覧のように、双極子モーメントは0.31（トルエン）から4.09（NMP）まで、誘電率は大きく変化していることがわかります。マイクロ波反応化学における双極子と誘電率は重要です。マイクロ波エネルギーで加熱するためには、溶媒が永久双極子[1]を持ち、マイクロ波を吸収する（誘電率）ことが必要だからです。加熱された溶媒は、その熱を反応物に伝え（溶媒自身がエネルギーを吸収しない場合）、反応物の衝突を引き起こし、摩擦と圧力を発生させながら反応速度を増加させます。

有機溶媒の誘電率は、低いもので2.38（トルエン）から高いもので47.2（DMSO）まであり、基本的にはその極性と一致します[2]。誘電率や極性が高い溶媒は、低い溶媒よりも急速に加熱される傾向があります。

水はご覧のように、他のどの溶媒よりもはるかに高い誘電率と極性を持ち、一般にほとんどの有機化合物を溶かすことが苦手です。しかし、水は加熱されると誘電率が低下し、150 °Cでは42.5という推定値を持ち、擬似的な有機溶媒和の性質を持つようになります[3]。この値（42.5）は、Lange's Handbook of Chemistry [4]に公開されている水の誘電率と温度のデータに加えて、参考文献3の300°Cでのデータポイントをプロットすることによって決定されました（図2）。

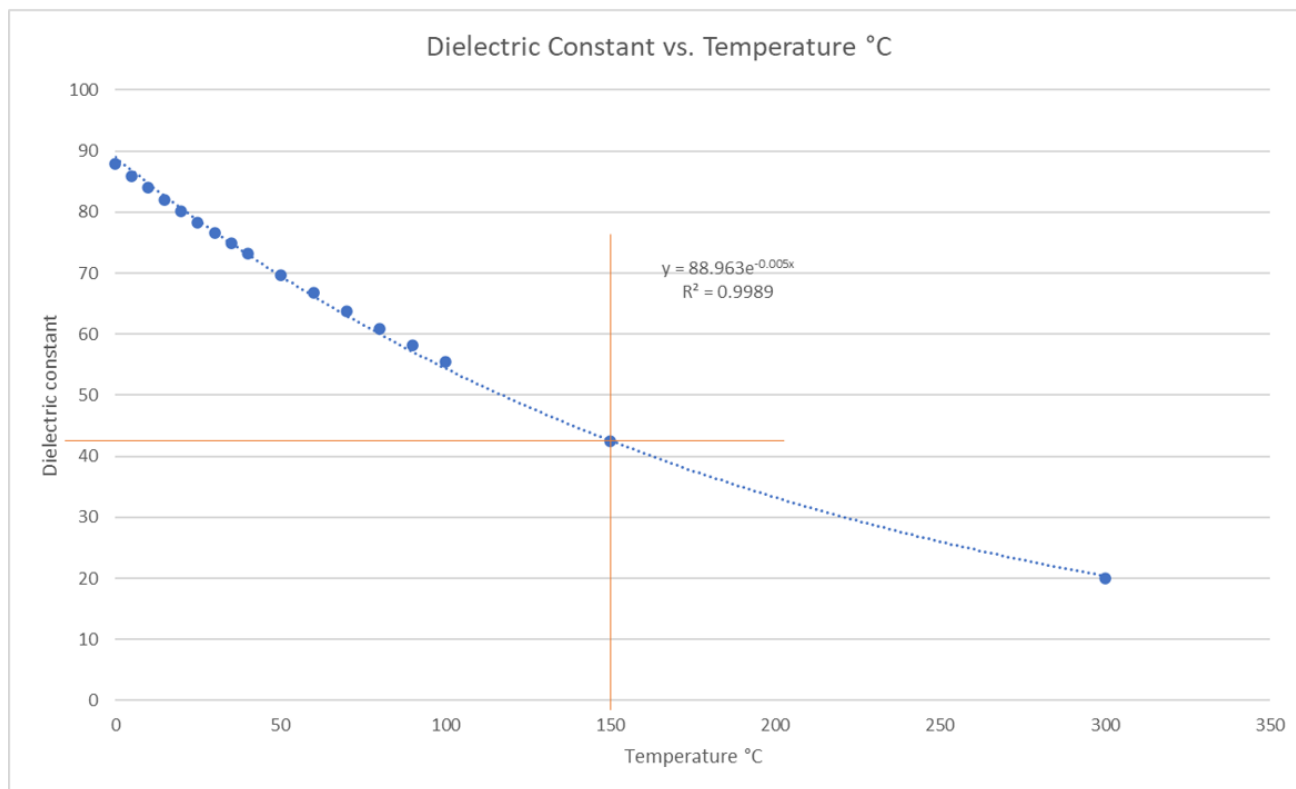


図 2. 水の誘電率-温度グラフから、150℃では、水の誘電率は～42.5 であることがわかる。

さて、背景がわかったところで、私にとってはかなり啓発的だったデータを紹介します。

水を使った反応以外では、最終的な反応溶液は茶色の油性液体でした。水反応では、生成物とその副生成物は、反応バイアルに付着した茶色の不溶性油でした。水のフラッシュクロマトグラフィーは、生成物が生成されたことを示しましたが、それはほとんど存在しませんでした (図 3)。

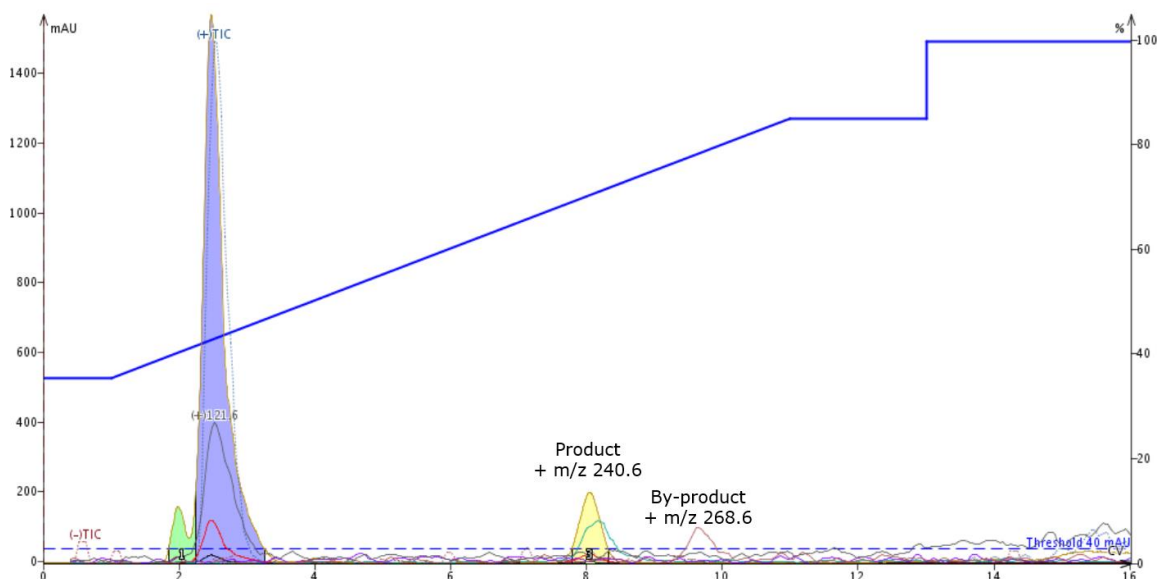


図 3. 水溶媒での合成の分析では、生成物と主な副生成物が低レベルで存在することがわかります。

茶色のオイルを [Biotage® Phase Separator](#) と DCM で抽出した。抽出を行うために、私は反応混合物の水性部分をフェーズセパレーターに移しました。次に、反応バイアルの内容物に DCM を加え、溶解した生成物をフェーズセパレーターに移しました。フェーズセパレーターは DCM のみを通過させます（水は疎水性フィルターを通過できません）。反応容器の 3 回の DCM 洗浄をフェーズセパレーターに加え、DCM 抽出物を風袋を量った 20 mL シンチレーションバイアルに採取しました。

他の溶媒の反応瓶の内容物も同様の方法で抽出し、抽出液を風袋を量った 20 mL シンチレーションバイアルに採取し、それぞれ Biotage® V-10 Touch で乾燥させました。乾燥した各反応混合物は、濃厚な褐色の油でした。しかし、水反応の乾燥オイルには結晶の形成が見られ、他の反応とは異なる現象が見られました。抽出後、精製前の粗反応収量は 451 mg (MeOH 反応) から 535 mg (DMF 反応) であり、水反応の収量は 463 mg でした (表 2)。

表 2. 抽出された反応の収量 (グラム)。

| Solvent | Reaction yield |
|---------|----------------|
| Acetone | 0.4959 |
| DCM | 0.4992 |
| DMF | 0.5346 |
| DMSO | 0.4389 |
| EtOAc | 0.4960 |
| H2O | 0.4629 |
| MeCN | 0.4670 |
| MeOH | 0.4510 |
| NMP | 0.5275 |
| Toluene | 0.5210 |

乾燥した各反応混合物を、12 グラムの Biotage® SfärC18 カラムとドライロード吸着剤として Biotage® KP-C18-HS を使用する外部 [ドライロード](#) 容器を備えた逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage® Selekt) で精製しました。グラジエントは、10 カラム容量 (CV) で 35-85%メタノール水溶液としました。化合物は UV (λ -all 200-400 nm) で分画されました。

クロマトグラフィーの結果、それぞれの反応で目的の生成物といくつかの副生成物が生成していることが確認されました (図 4)。

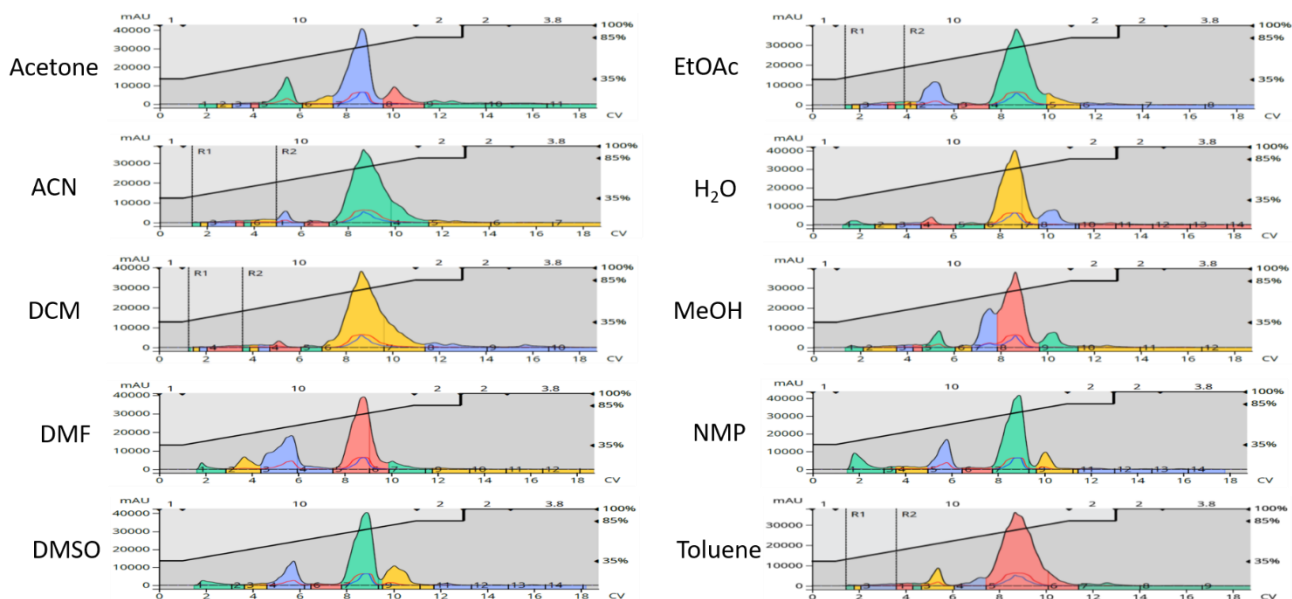


図 4. 反応精製コンポジットでは、水溶媒での合成は（アセトニトリルやジクロロメタンと並んで）副生成物が最も少ないことが示されました。

UV に基づく粗生成物の純度は、ACN 反応で最も高く（73.0%）、次いで DCM で 71.7% でした。水溶媒反応による生成物の純度は 62.2% であった。最も純度の低い生成物はメタノール合成（45.8%）で、生成物ピークの前方に溶出する主要な副生成物を生成した唯一の反応でした（アルコールは無水物と反応するので、これは驚くことではありません）。同様に、精製収率は、MeCN (77.0%), DCM (74.7%), トルエン (70.3%), および水 (64.1%) で最も良好でした。精製収率はいずれも 51% 未満のものはありませんでした（表 3）。

これらの結果から、化学反応をサポートするには双極子、極性、誘電特性が必要ですが、特にこの反応のように反応物がマイクロ波エネルギーを吸収する場合には、実際の値は合成収率や純度には関係ないようです。

表 3. 精製された生成物の収率と反応溶媒の特性を比較したものの。

| Solvent | Dipole | Dielectric | Polarity | Purified Yield % |
|---------|--------|------------|----------|------------------|
| Acetone | 2.69 | 20.7 | 5.1 | 53.7% |
| DCM | 1.60 | 9.14 | 3.1 | 74.7% |
| DMF | 3.82 | 38.25 | 6.4 | 53.8% |
| DMSO | 3.96 | 46.7 | 7.2 | 62.4% |
| EtOAc | 1.78 | 6.08 | 4.4 | 61.5% |
| H2O | 1.83 | 80.00 | 10.2 | 64.1% |
| MeCN | 3.92 | 36.64 | 5.8 | 62.6% |
| MeOH | 1.70 | 33.00 | 5.1 | 51.6% |
| NMP | 4.09 | 32.55 | 6.7 | 54.3% |
| Toluene | 0.31 | 2.38 | 2.40 | 70.3% |

つまり、本題の答えは「Yes」です。水は、特にその沸点以上に加熱し、圧力をかけた場合、反応溶媒として有効に利用することができるのです。抽出は必要ですが、DCM の量は少なく、多くの不純物を

取り除くことができます。

逆相フラッシュクロマトグラフィーと組み合わせることで、非常にグリーンでサステイナブルな合成ワークフローが実現します。

逆相フラッシュクロマトグラフィーの詳細はこちらをクリックしてください（日本語ホワイトペーパー：逆相フラッシュクロマトグラフィー負荷容量の決定方法）

[ホワイトペーパーを読む](#)

[1] [Microwave Chemistry in Organic Synthesis.pdf \(ucla.edu\)](#)

[2] [Solvent Physical Properties \(umass.edu\)](#)

[3] A brief review: Microwave assisted organic reaction. Madhvi A. Surati, Smita Jauhari, K. R. Desai, Scholars Research Library Archives of Applied Science Research, 2012, 4 (1):645-661

[4] Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed. John A. Dean, p 5.134

元の記事 ; <https://www.biotage.com/blog/can-water-be-used-as-an-organic-synthesis-solvent>