



【vol. 26】極性反応混合物の精製において、DCM/MeOH の代わりになるものは何ですか？

August 24, 2021

Bob Bickler

有機反応混合物を精製する化学者にとって、順相フラッシュクロマトグラフィーは最もよく使われる手法です。これは、分離が適切に行われれば、迅速かつ比較的効率的で、比較的高いローディング容量が得られるからです。しかし、ほとんどのケースがこれらの精製を行うのに2種類の溶媒に依存しています。

- ヘキサン(またはヘプタン)と酢酸エチル：低～中程度の極性の反応混合物には、ヘキサン(またはヘプタン)と酢酸エチルの混合溶液を使用します。
- 塩化メチレン(DCM)とメタノール(時々塩基を添加するケースもある)：極性の高い反応混合物には、塩化メチレン(DCM)とメタノールの混合溶液を使用します。

DCM/MeOH で精製された極性反応混合物は、合成された化合物の溶出が早すぎる、遅すぎる、あるいは全く分離しないという問題が頻繁に発生します。また、DCM は安全な溶媒ではなく、現在多くの製薬会社や化学会社で注目されている持続可能なグリーンケミストリーには向いていません。

そこで、この記事では、極性反応生成物の精製について、さまざまな溶媒系を比較しながら、精製の選択肢をご紹介します。

化学実験室における有害な溶媒の使用を減らすという目標は、何年も前から続けられています。私が Biotage で 22 年以上働いている間、この話題は頻繁に起こります。ルーチンおよび非ルーチンの精製をより安全に行うために何が出来るかをお客様から尋ねられます。もう一つよく聞かれるのが、DCM/MeOH 移動相グラジエントで溶出しない、あるいは分離しない極性化合物の分離方法についてです。これらは別々の問題ですが、関連する場合があります。

反応混合物を精製する場合、反応混合物の溶解度に基づいていくつかのガイドラインを作成しました(表 1)。この表では、反応混合物の溶媒の極性が高いほど、逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用する必要性が高くなります。

表 1. 溶媒極性に基づく精製モード一覧表。

Rank	Solvent polarity	Mode
1	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	Reversed-phase
2	Dimethyl formamide (DMF)	Reversed-phase
3	Water	Reversed-phase
4	Methanol (MeOH)	Reversed-phase
5	Acetonitrile (MeCN)	Reversed-phase
6	Ethanol (EtOH)	Reversed-phase
7	Acetone	Reversed-phase/Normal-phase*
8	Propanol (PrOH)	Reversed-phase/Normal-phase*
9	Tetrahydrofuran (THF)	Reversed-phase/Normal-phase*
10	Ethyl acetate (EtOAc)	Reversed-phase/Normal-phase*
11	Ether	Reversed-phase/Normal-phase*
12	Methylene chloride (DCM)	Reversed-phase/Normal-phase*
13	Toluene	Reversed-phase/Normal-phase*
14	Hexane	Reversed-phase/Normal-phase^

様々な精製の移動相を検討するために、Biotage® Initiator+マイクロウェーブを使用して、ヒブリン酸とα-メチルベンジルアミンを反応させました（図 1）。反応溶媒は、合成に干渉しにくい非プロトン性の極性溶媒であるアセトニトリルを使用しました。

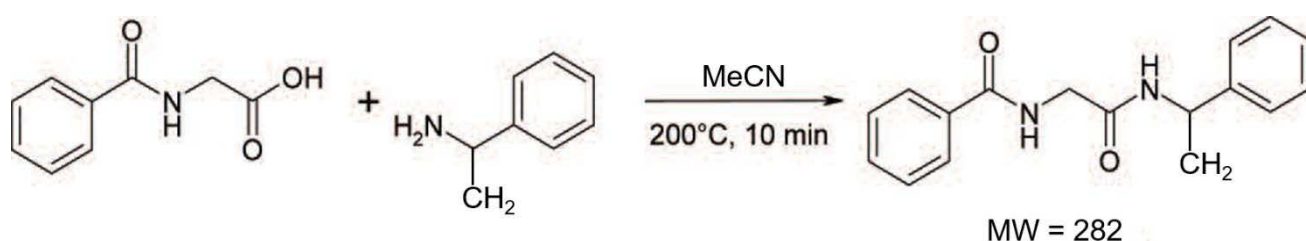


図 1. この投稿で使用した反応混合物。

この反応生成物は、最初はアセトニトリルに溶けていたが、冷却しながらゆっくりと結晶化し始めました。結晶化を早めるため、Biotage® V-10 Touch でアセトニトリルを蒸発させ、固体をメタノールに再溶解しました（DCM ではうまくいきませんでした）。その後、3つの異なる溶媒系で TLC を行い、分離能力を評価しました。

- 5% MeOH in DCM

- 10% MeCN in DCM
- 40% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane

最初の混合溶媒である MeOH/DCM は、この種の反応混合物に非常によく使用されます。私自身は、MeOH/DCM よりも TLC Rf 値がフラッシュとよく相関する MeCN/DCM を好んで使用しています。3 番目の溶媒ブレンド (40% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane) は、Emily Peterson とその同僚が 2012 年に Green Chemistry 誌に発表した研究に基づいています (Taygerly, Miller, Yee, & Peterson, 2012)。この論文では、医薬品類似化合物の DCM/MeOH に代わる多くの移動相を評価し、ヘプタンと併用する場合、EtOAc/EtOH の 3 : 1 比率が最適であることを見出しました。

これら 3 つの溶媒ミクスチャーからの TLC データは、生成物が 0.4 から 0.7 の間の Rf 値で溶出することを示しています。しかし、いくつかの不純物からの生成物の分離は、EtOAc/IPA/ヘキサン混合溶媒を使用した場合に明らかに最良でした (図 2)。

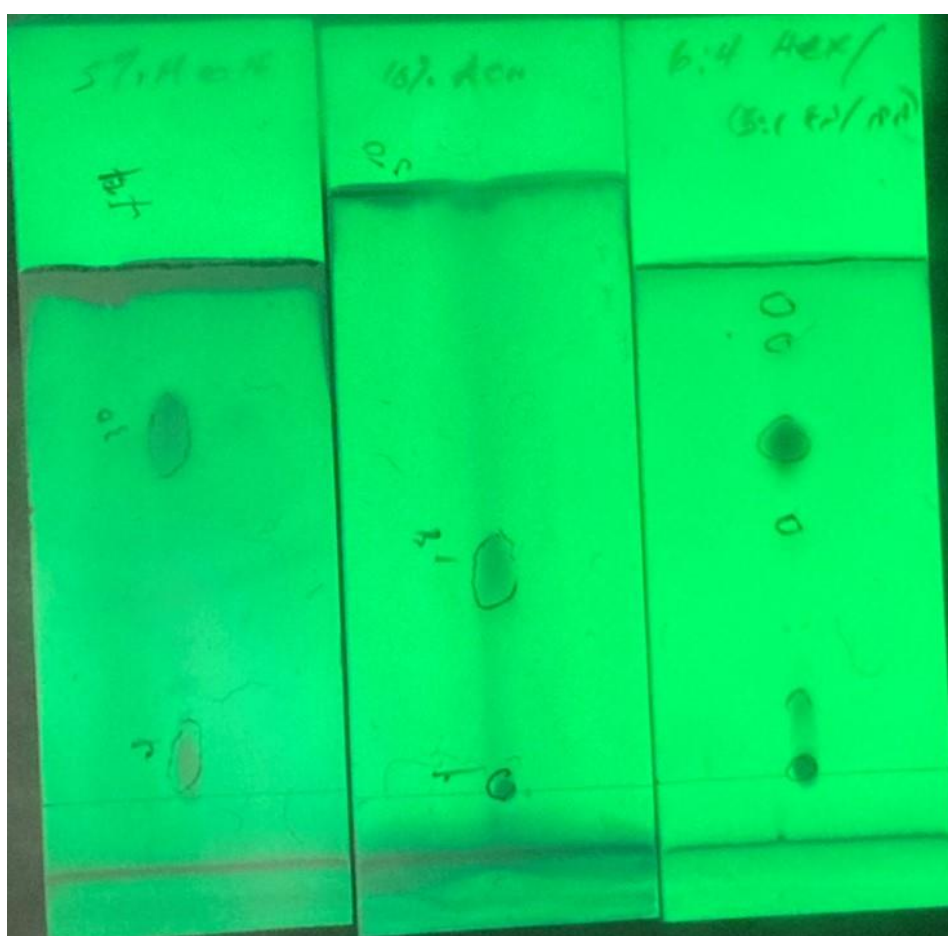


図 2. 異なる溶媒系を用いた反応混合物の TLC。左 - 5% MeOH in DCM。中 - 10% MeCN in DCM。右側 - 40% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane.

Biotage® Isolera Dalton 2000 を用いたフラッシュクロマトグラフィーでは、EtOAc/IPA/ヘキサンのグラジエントが最も効果的な順相法であり、生成物 (+m/z 283) から主要副産物 (+m/z 164) を十分に除去することができました。DCM/MeOH と DCM/MeCN のいずれも、副生成物から生成物をそれほど効果的に分離しませんでした (図 3)。

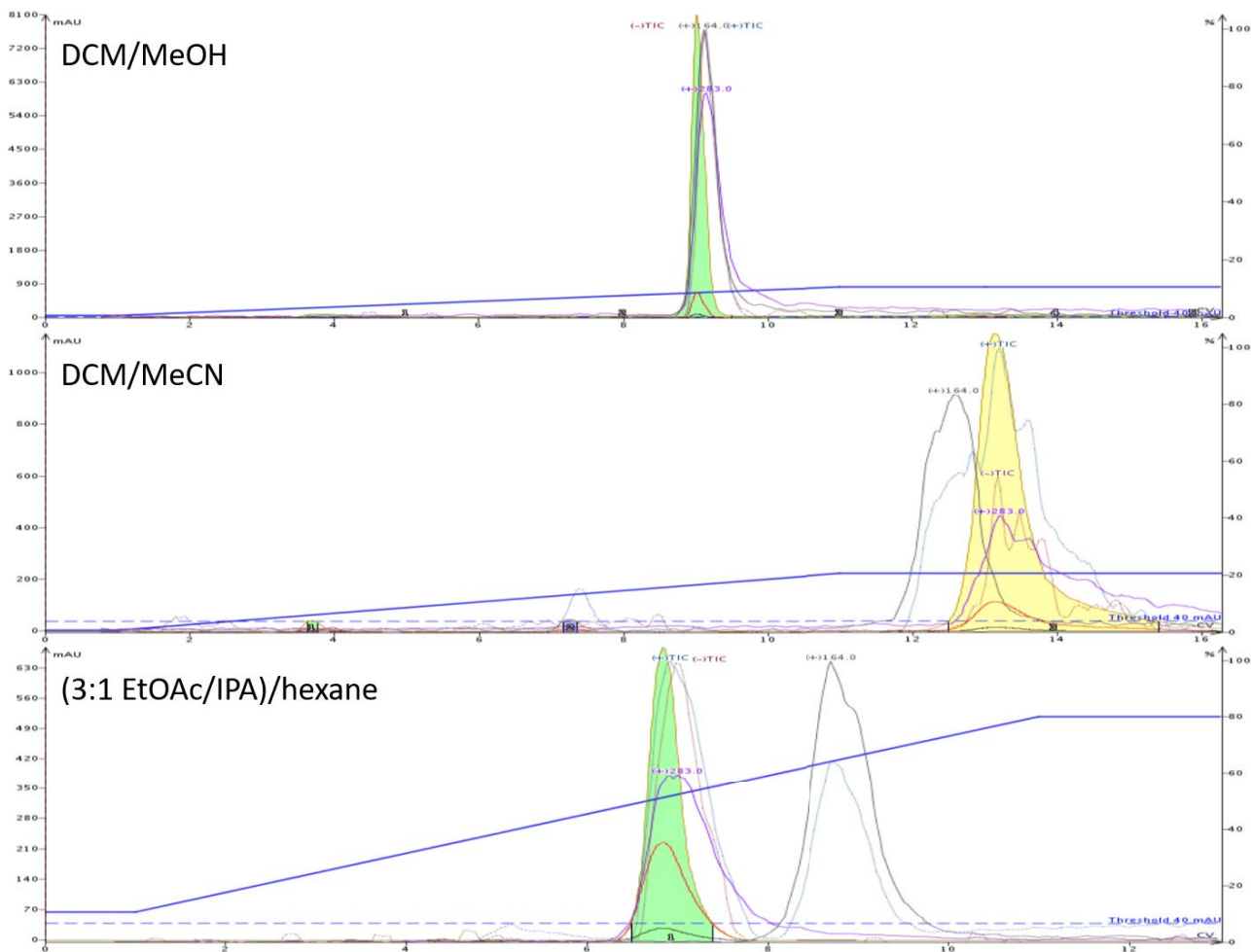


図 3. 反応混合物のフラッシュクロマトグラフィー比較。上段 - 0-10% MeOH in DCM (生成物と副生成物の分離なし)。中段 - 0-20% MeCN in DCM (生成物と副生成物の部分的分離)。下 - 10-80% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane (生成物と副生成物の完全分離)。

従って、3つの順相フラッシュのうち、EtOAc/IPA/ヘキサンのメソッドは明らかに最高の精製を提供し、最も持続可能/グリーンな溶媒を使用しています。

この反応混合物には、さらに持続可能でグリーンな精製方法である逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用することができます。確かに、生成物のフラクションから水を蒸発させる必要がありますが、それはそれほど大きな問題ではありません。

逆相カラムはシリカカラムよりも高価ですが、精製結果はもちろんのこと、環境安全性や持続可能性の向上も、順相よりも逆相の方がはるかに優れている可能性があります (図 4)。

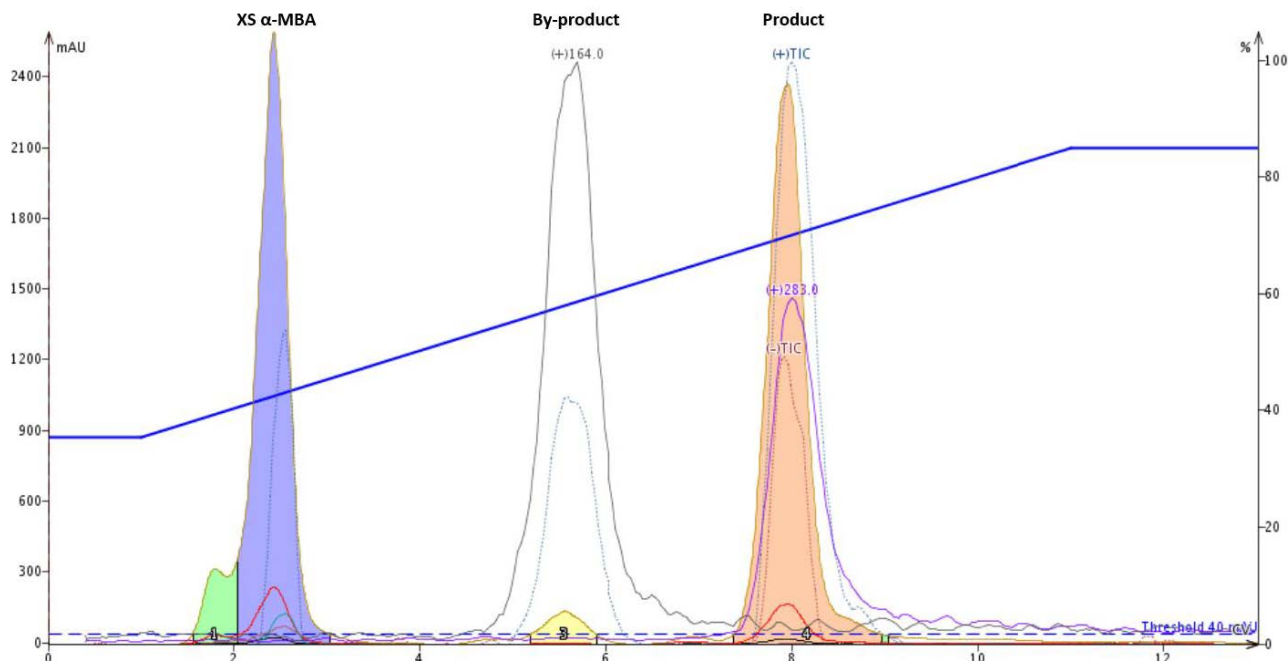


図 4. 反応混合物の逆相精製(35-85% MeOH in water)で生成物（ピンク色のピーク）を主要な副生成物と過剰な出発物質から分離する。

その中でも逆相は、廃棄物の発生が少ないため、最も持続可能な方法です...

- 有機溶媒の廃棄が少ない
- プラスチックカラムの廃棄が少ない (逆相カラムは再利用可能)

そこで、DCM/MeOH 精製法に代わる方法として、2つの選択肢を用意しました...

- 弱溶媒ヘキサンまたはヘプタンと強溶媒 3:1 EtOAc/EtOH または 3:1 EtOAc/IPA による順相系
- 逆相

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 (UI468 reversed-phase loading capacity whitepaper)

Learn More

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/what-are-the-alternatives-to-dcm/meoh-for-polar-reaction-mix-purifications>