

【コラム vol.35】 反応温度は合成生成物の収率と純度にどのくらい影響を与えるか？

Bob Bickler

このブログは精製について良く取り上げていますが、時折、有機合成の実験結果についても触れたいと思います。これは、合成ワークフローのフロントエンドである有機合成の実験が、皆さんの反応の一助になればという思いからです。そこで今回は、抗菌性化合物の可能性のあるアミド、2-アミノ-N-ベンジルベンズアミドの合成における反応温度の影響について、いくつかの知見を報告します^[1]。

反応は、無水イサト酸とベンジルアミンを有機合成で良く利用されているマイクロウェーブ合成装置 ([Biotage® Initiator+](#)) で行いました。反応は、酢酸エチルと水という全く異なる2つの溶媒を用い、異なる温度で行いました (図1)。

非常に類似した反応について私が行った以前の研究では、水は優れた熱伝導体として働き、ほとんどの有機溶媒で行った合成よりも少ない副生成物で二相反応が起こることを証明し、ブログでも投稿しました。

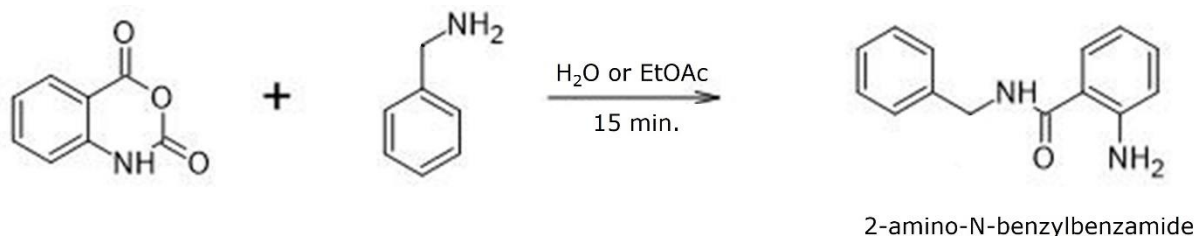


図1：無水イサト酸とベンジルアミンを反応させると、2-アミノ-N-ベンジルベンズアミドが生成した。溶媒は水またはEtOAcを使用し、温度は75℃から200℃まで変化させた。

この合成では、合成時間を15分に保ちながら、反応温度を75℃から200℃まで25℃間隔で変化させました。合成後、すべての反応を5 x 2 mL DCMで抽出し、両反応が同じプロトコルに従っていることを確認し、“apples-to-apples”ゲームのような比較を実施しました：反応生成物と副生成物は水溶性ではなく、酢酸エチルに可溶しました。抽出には、一般的な分液漏斗の代わりに [ISOLUTE® Phase Separator](#) カートリッジを使用しました。DCM抽出液は超高速濃縮装置 [Biotage® V-10 Touch](#) を使って濃縮しました。酢酸エチルは副生成物を多く溶解するためか、水ベースの合成では反応収率が低くなりました (表1)。

表1. 水とEtOAcの無水イサト酸+ベンジルアミンの反応収量。

Temp. (°C)	H ₂ O Yield (g)	EtOAc Yield (g)
75	0.4518	0.4846
100	0.4198	0.5051
125	0.4384	0.5102
150	0.4552	0.5767
175	0.4032	0.5605
200	0.4837	0.5562

逆相でのフラッシュクロマトグラフィーを用いて、12gの [Biotage® Sfär C18 カラム](#) に 8~10 mg をロードし、生成物の純度を評価しました（図 2）。

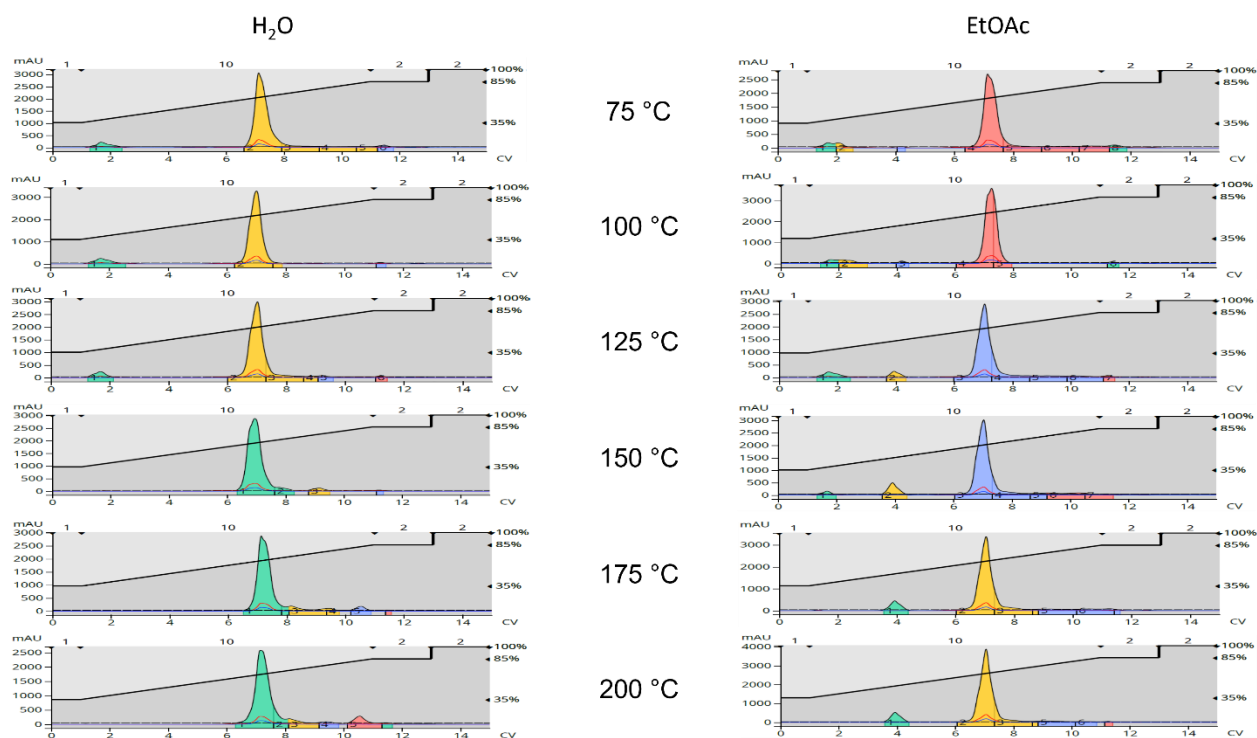


図 2：無水イサト酸とベンジルアミンのフラッシュクロマトグラフィーの比較-水（左）と EtOAc（右）。

[Biotage® Selekt](#) を使用したフラッシュクロマトグラフィーのデータでは、どの温度においても、水性反応の方が酢酸エチル溶媒和反応よりも純度が高いことを示しました（表 2）。

表 2. 異なる温度における粗反応生成物の純度。

Temp. (°C)	H ₂ O	EtOAc
75	87.1%	74.0%
100	88.5%	80.0%
125	88.0%	71.0%
150	86.6%	64.8%
175	81.9%	72.5%
200	79.6%	77.9%

100°Cでの酢酸エチルでの反応と水での反応の両方で最高純度の生成物が得られ、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Biotage® Sfär C18 12g, 35-85%メタノールを 10CV かけて, Biotage® KP-C18-HS でドライロード）を用いて精製しました。クロマトグラムは、比較的高い負荷（水反応：3.5 重量%ロード、EtOAc 反応：4.2 重量%ロード）でも、生成物とその直前に溶出する副生成物を完全に分離できることを示しました（図 3）。

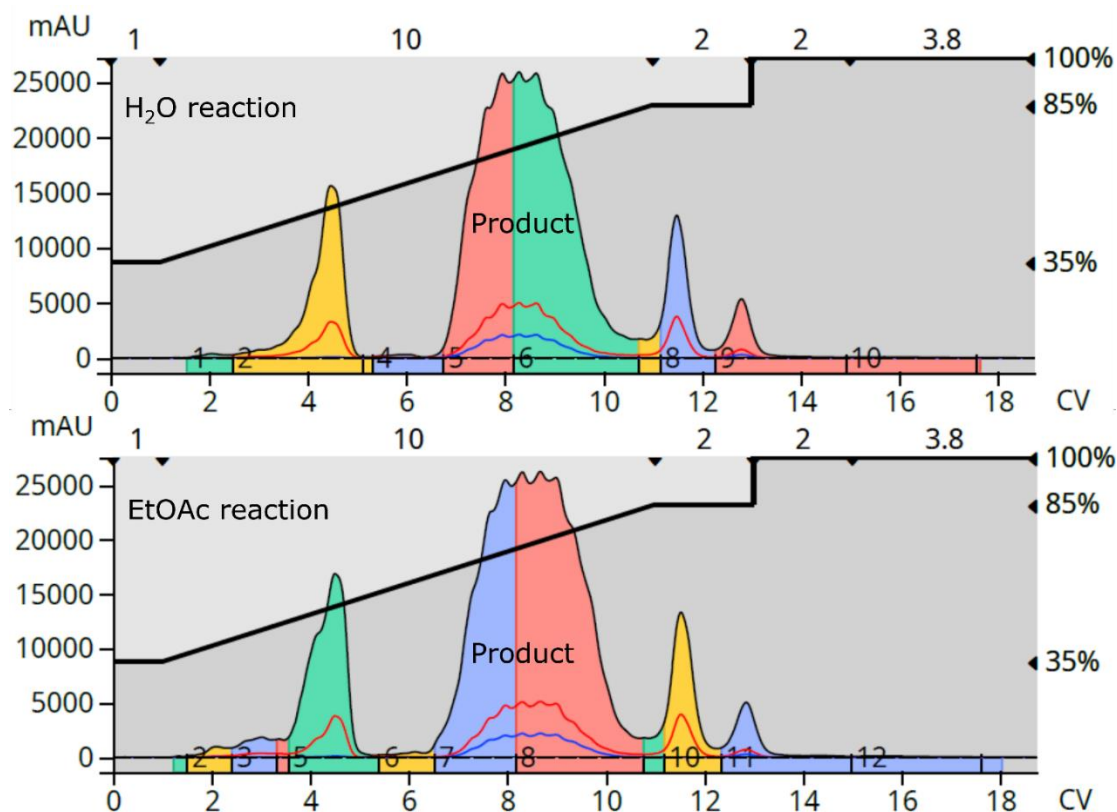


図 3：水反応（上）と EtOAc 反応（下）のフラッシュ精製の比較。

精製収率は水反応で 0.2402 g、EtOAc 反応で 0.2725 g であり、それぞれ 57.2%と 53.9%に相当しました（表 3）。

表 3：精製収率の比較

Purification yield	EtOAc	Water
Product	0.2725	0.2402
RxN mix	0.5051	0.4198
% Yield	53.9%	57.2%

このデータは何を示しているのでしょうか？それは、この反応、そしておそらく他のアミドを生成する反応を行う場合、次のことを示唆しています。

1. 反応生成物の純度と収率に関して、溶媒の選択は重要である。
2. アミド合成の反応温度はそれほど高くする必要はない。
3. 水は、1 つ以上の反応物が不溶性であっても、マイクロウェーブを使った反応には優れた "溶媒" である。

マイクロウェーブ反応の例についての詳細は、マイクロ波反応チュートリアルをダウンロードして下さい。

[Download The Tutorial](#)

[1] Isonah, U.O. et.al. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Investigation of Some Isatoic Anhydride Derived Amides. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2021, 8(5), 124-127.

元の記事：<https://www.biotage.com/blog/can-reaction-temperature-impact-synthetic-product-yield-and-purity>