

マイクロウェーブ反応のチュートリアル

教育機関の研究室での反応例



マイクロウェーブ反応のチュートリアル

目次

- 1 マイクロウェーブを利用した有機合成で化学教育を成功に導く
- 3 MnO_2 によるアルコールからケトンへの酸化
- 4 MP-BH_4 を用いたアルデヒドからアルコールへの還元反応
- 5 無溶媒系でのアミド結合形成反応
- 6 2段階反応その1: 鈴木反応と Catalytic Transfer Hydrogenation
- 7 ステップ2: Catalytic Transfer Hydrogenation
- 8 2段階反応その2: ディールス・アルダー環化付加とイミド形成
- 9 ステップ2: イミド形成
- 10 3化合物反応
- 11 Hantzsch, 3 化合物合成反応
- 12 芳香族求核置換反応
- 13 還元的アミノ化反応
- 14 ペプチドカップリング反応
- 15 エポキシドの開環反応
- 16 クネーフェナーゲル縮合
- 17 ヘック反応
- 18 ウィッティヒ反応
- 19 マイクロウェーブ合成入門
- 21 Biotage® Initiator+

マイクロウェーブを利用した有機合成で化学教育を成功に導く

マイクロウェーブ照射は、化学プロセスの反応速度を向上させる方法として確立されています。

マイクロウェーブを用いて、正確に制御された条件下で高温高压を発生させることにより、何時間もかかっていた化学反応が数分で達成されることが当たり前になります。

マイクロウェーブを利用した有機合成(MAOS)を利用して新しい反応が実施され、新しい化合物を迅速に開発する製薬会社や化学会社の研究室が年々増えています。しかし、大学の研究室は通常迅速に合成するシステムに投資していないため、大学の学部生がMAOSで実践的な経験を積む機会はほとんどありません。

Biotageは現在、特に教育研究室向けに革新的な市場をリードするBiotage® Initiator+システムを提供することにより、このギャップを埋めています。Initiator+は、学生がMAOSの経験を積み、非常に短時間で多くの反応を調べることを可能にします。

化学教育での成功

マイクロウェーブ合成は、安全かつ制御可能な方法で化学反応の速度を大幅に向上させることができる優れた方法です。大学の研究室では、多段階の化学反応を短時間で体験させることができ、多忙な教育スケジュールの中で利用可能な時間を最大限に活用することができます。さらに、反応時間は通常5分以内なので、複数の研究グループが1台のマイクロウェーブ装置を共有することができます。

MAOSを研究室に導入する企業が増えるにつれ、マイクロウェーブ合成を経験した学生は、その後の就職先で直結する知識を得ることができ、化学分野のキャリアで有利なスタートを切ることができるのです。

時間のハードルを乗り越える

化学合成の多くは時間がかかります。多くの反応は最低でも数時間行う必要があるため、学生の研究室での1日に複数の反応を組み込むことは現実的ではありません。その結果、最も興味深い化学プロセスの多く、例えば薬学的に重要な低分子薬物設計の主流である多段階反応などは、大学の研究室では利用することができません。つまり、化学業界に入ってしまった研究者たちは、研究室において一般的な反応やプロセスを経験することなく、大学から巣立っていくことになります。

この問題を解決するのが、マイクロウェーブ合成です。マイクロウェーブを利用した有機合成(MAOS)を使用すると、本来数時間かかる反応を数分に短縮することができ、同時に反応効率と化合物の純度を向上させることができます。MAOSを使えば、多段階の反応が身近になり、ほとんどの大学研究室が重視する化学の基礎を学生に身につけさせることができます。1週間以上かけて行っていた多段階反応を、1回の実験期間で完了できると想像してみてください。

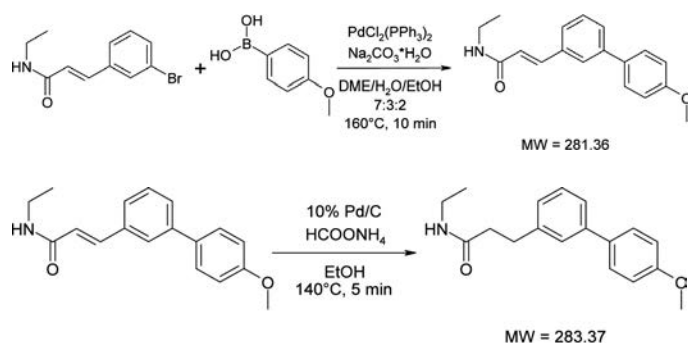


図 1. MAOS が関与する典型的な多段階の反応。

自己主導型学習

教育において、自己主導型学習とは、個人が単独またはグループで、自分の学習要求を理解し、学習目標を達成するための道筋を明らかにし、戦略を立てるプロセスであると説明できます。実験室での化学教育では、自己主導型学習は創造性に重点を置いています。化学合成では、このような創造性は、合成経路の開発、実行、結果の評価、そして必要に応じて実験の再設計を繰り返すサイクルと表現することができます。このような自己管理型学習は、真の意味での理解を深めるための最も効果的な方法と考えられています。

残念ながら、多くの化学系教育機関では、従来の有機合成の時間的制約から、化学的創造性が教科書的学習に取って代わられているのが現状です。学生たちはしばしば、問題、解決方法、そして成功したかどうかの評価方法を提示されます。

また、合成に必要な条件が提示されることもあり、創造性を発揮する余地はほとんどありません。しかし、MAOS では反応時間が短縮されるため、反復的な実験設計が可能となり、試行錯誤を繰り返すことができます。このような自主的なプロセスは、最も効果的な教育方法の一つとして認識されており、研究機関や企業で求められる要件を明確に理解した化学者を輩出されます。

適切な反応例

次のページたちでは、教育機関の研究室で使用できる反応例をご紹介します。これらは、MAOS を利用する反応の例であり、化学業界において重要な合成を紹介する新しい教育ラボコースを開発しようとしている教育関係者にインスピレーションを与える可能性があります。



図 2. Biotage® Initiator+ は、ラボスケールのマイクロウェーブを利用した有機合成のための標準的なツールです。

MnO₂ によるアルコールのケトンへの酸化



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
1-Phenylethanol	122.17	2.5	1	305.4 mg	302 μ L	
Manganese(IV)oxide (MnO ₂)	86.94	3.0	1.2	260.8 mg		
1,2-Dichloroethane (DCE)	98.96				2.5 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5 mLの反応バイアルに、MnO₂、1-フェニルエタノール、次に1,2-ジクロロエタンを加えます。固形物が溶液内にあることを確認します。必要であれば、溶媒で壁面をすすぎます。バイアルにキャップをし、Initiatorの使用法に記載の要領で加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

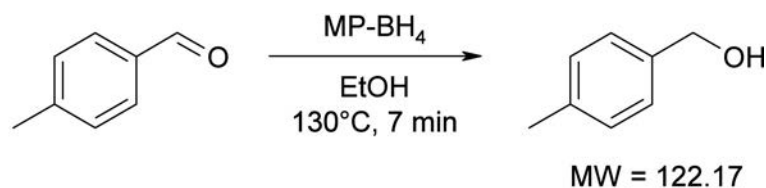
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、208 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

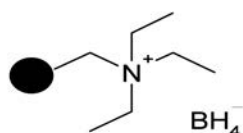
Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
15 minutes	200 °C	Normal	On

反応混合物を HPLC-MS で分析したところ、208 nm で 70% の生成物純度が確認されました。混合物を Celite で濾過し、固体残渣を添加した DCE で洗浄し、洗浄液を合わせた透明な溶液を減圧下で濃縮し、乾燥させました。サンプルを ¹H NMR で分析したところ、アルコールからケトンへの変換率は 65% になりました。

MP-BH₄ を用いたアルデヒドのアルコールへの還元反応



MP-BH₄, Polystyrene-supported Borohydride:



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
p-Tolualdehyde	120.15	1	1	120 mg	118 μ L	
MP-BH ₄ (3.2 mmol/g)		0.75	0.75	234 mg		
Ethanol (EtOH)	46.07				3.0 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5 mLの反応バイアルに、MP-BH₄、p-トルアルデヒド、それからエタノールを加えます。固形物が溶液内にあることを確認します。必要であれば、溶媒で壁面をすすぎます。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+を使用して説明書の要領で加熱する。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

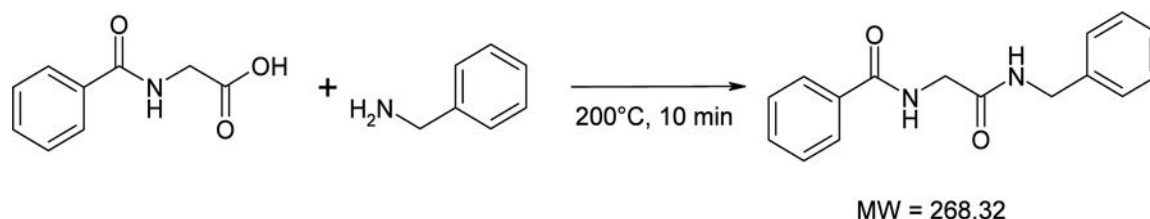
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、215 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
7 minutes	130 °C	High	On

反応混合物を HPLC-MS で分析したところ、215 nm で完全な変換が確認されました。反応後、反応混合物を濾過し、固形物をジクロロメタンで洗浄しました。洗浄液を合わせた溶液を減圧下で濃縮し、乾燥させました。HPLC-MS および ¹H NMR によると、収率 95%、純度 97%以上の生成物を得られました。

無溶媒系でのアミド結合形成反応



Chemical Name	MW	Amount	Equiv	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or
Hippuric acid	179.18	2.75	1	492.0 mg		
Benzylamine	107.16	2.75	1	294.3 mg	300 μ L	

マグネチックスターラーの入った 0.5~2 mL 反応バイアルに、Hippuric acid(馬尿酸)とベンジルアミンを加えます。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+の使用法の要領に従い加熱します。バイアルが 50°C以下に冷却され、Lid が開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

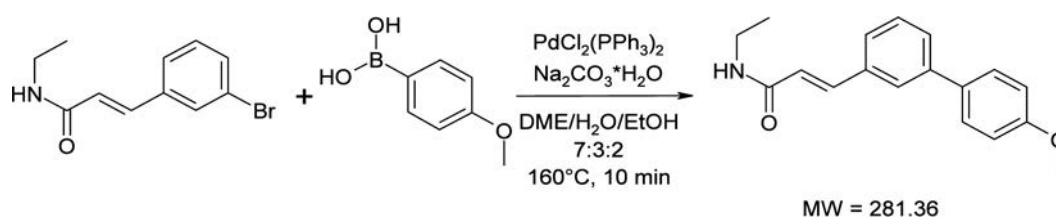
得られた固体は TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、254 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
10 minutes	200 °C	Very High	On

反応混合物を HPLC-MS で分析したところ、254 nm で生成物の純度は 69%を示しました。生成物をジクロロメタン-メタノールからの再結晶によって精製したところ、HPLC-MS、¹H NMR および ¹³C NMR によると、純度 97%、収率 82%で得られました。

2 段階反応その 1: 鈴木反応と Catalytic Transfer Hydrogenation



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
<i>trans</i> -3-Bromo- <i>N</i> -ethylcinnamamide	254.13	0.410	1	104.2 mg		
4-Methoxyphenylboronic acid	151.96	0.615	1.5	93.5 mg		
Bis(triphenylphosphine) palladium(II) chloride((Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂)	701.89	0.005	0.01	3.5 mg		
Sodium carbonate monohydrate (Na ₂ CO ₃ ·H ₂ O)	124.00	0.615	1.5	76.3 mg		
Dimethoxyethanol/water/ethanol (DME/H ₂ O/EtOH) 7:3:2					2.5 mL (1.59:0.68:0.46)	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、トランス-3-ブロモ-N-エチルシナナムアミド、4-メトキシフェニルボロン酸、炭酸ナトリウム 1 水和物および触媒を加えます。最後に、溶媒混合物を加えます。固形物が溶液内にあることを確認し、必要であれば溶媒で壁面を洗い流します。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+の使用法の要領に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、254 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

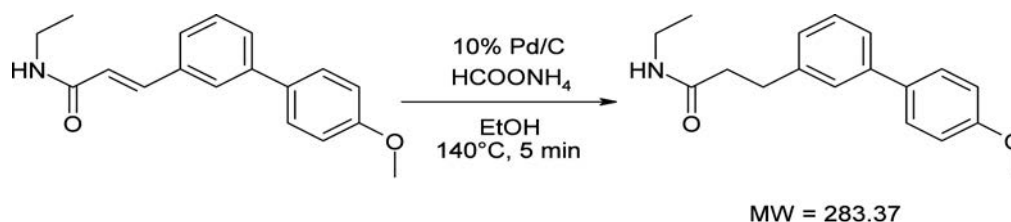
装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
10 minutes	160 °C	High	On

反応混合物を HPLC-MS で分析したところ、254 nm で生成物は純度 86%を示しました。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮させ、残渣をジクロロメタンに溶解し、最初に飽和 Na₂CO₃水溶液で、次に水で洗浄しました。有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、乾燥させました。固体残渣を酢酸エチルから再結晶し、HPLC-MS および ¹H NMR によると、収率 70%、純度 95% 以上で生成物が得られました。

この生成物は、次のステップで使用されます。

ステップ 2: Catalytic Transfer Hydrogenation



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
<i>trans</i> -3-(4-Methoxyphenyl)- <i>N</i> -ethylcinnamamide	281.36	0.3	1	84.4 mg		
10% Pd on charcoal (Pd/C) (0.94 mmol/g)		0.009	0.03	9.6 mg		
Ammonium formate (HCOONH ₄)	63.06	1.5	5	94.6 mg		
Ethanol (EtOH)	46.07				2.5 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、トランス-3-(4-メトキシフェニル)-*N*-エチルシンナムアミド、ギ酸アンモニウム、パラジウムカーボンを加えます。最後に、エタノールを加えます。固形物が溶液中にあることを確認し、必要であれば溶媒で壁面を洗い流します。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

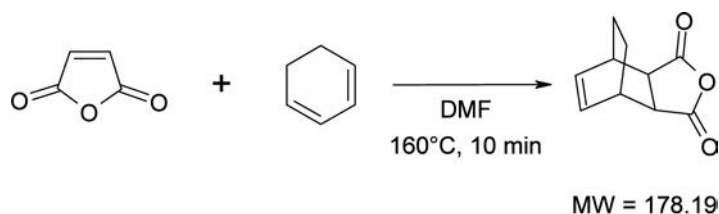
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、220 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
5 minutes	140 °C	Normal	Off

反応混合物を HPLC-MS で分析したところ、220 nm で 95%の生成物純度を示しました。Celiteを通してろ過し、固形物をエタノールで洗浄し、溶媒を除去して乾燥させると、純粋な (¹H NMR によると 99%以上) 生成物が 98%の収率で得られました。

2 段階反応その 2: ディールス・アルダー環化付加とイミド形成



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
Maleic anhydride	98.06	1.250	1	122.6 mg		
1,3-Cyclohexadiene	80.13	1.875	1.5	150.2 mg	179 μ L	
<i>N,N</i> -Dimethylformamide (DMF)	73.09				2.5 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mL 反応バイアルに、無水マレイン酸、1,3-シクロヘキサジエンおよびDMFを加えます。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、200 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

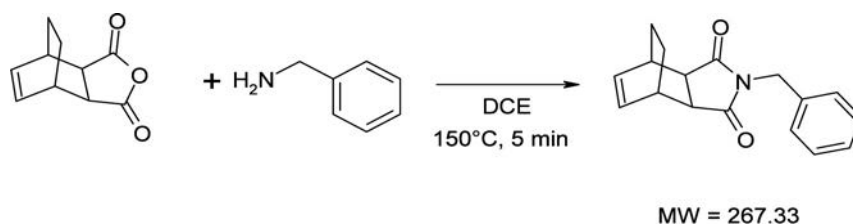
装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
10 minutes	160 °C	Normal	On

HPLC-MS および ^1H NMR によると、生成物の単離収率は99%、純度は97%になりました。

反応後、次のステップの前に、溶媒と残りのシクロヘキサジエンを除去させる必要があります（減圧と高温下で実施する必要があります）。

ステップ 2: イミド形成



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
Diels-Alder product	178.19	1	1	178.2 mg		
Benzylamine	107.16	1	1	107.2 mg	109 μ L	
1,2-Dichloroethane (DCE)	98.96				2.5 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mL 反応バイアルに、ステップ1のディールスアルダー反応の生成物、ベンジルアミンおよび1,2-ジクロロエタンを加えます。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

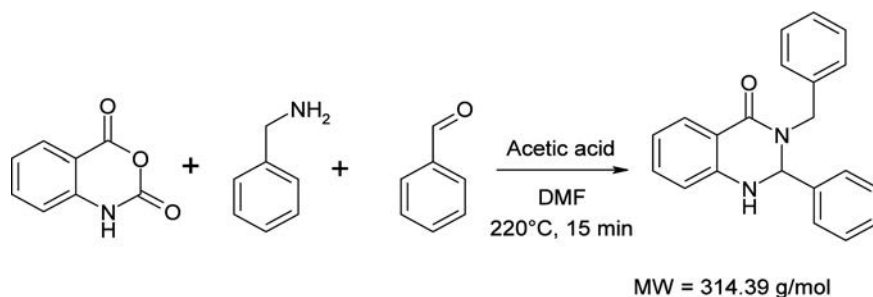
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、208 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
5 minutes	100 °C	Normal	Off

室温でベンジルアミンを加えると、開環したアミド固形物が析出します。加熱すると透明な溶液が得られました。この溶液を濃縮し、乾燥させました。92%の純度と定量的収率で生成物が得られました。

3 化合物反応



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
Isatoic anhydride	163.13	1.7	1	277 mg		
Benzylamine	107.16	1.7	1	182 mg	186 μ L	
Benzaldehyde	106.12	1.7	1	180 mg	173 μ L	
Acetic acid	60.05	1.7	1	102 mg	97 μ L	
<i>N,N</i> -Dimethylformamide (DMF)	73.09				3.0 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、無水イサト酸、ベンジルアミン、ベンズアルデヒド、酢酸を加えます。最後に、DMFを加えます。バイアルにキャップをし、Biotage® Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

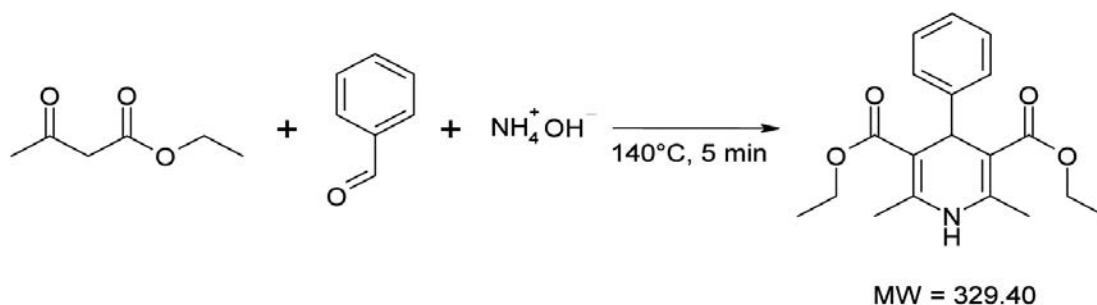
反応混合物は、TLCまたはHPLC-MSでモニターして分析することができ、235 nmの吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
15 minutes	220 °C	Normal	On

反応混合物をHPLC-MSで分析したところ、235 nmで生成物の純度78%を示しました。反応混合物の溶媒を減圧下で濃縮させ、残渣をシリカに吸着させました。次に、Biotage フラッシュクロマトグラフィー精製システムを用いて、酢酸エチル/ヘプタンのグラジエントで生成物を精製しました。純粋な生成物 (¹H NMRによると>97%) が収率70%で単離されました。

Hantzsch, 3 化合物化合物反応



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
Ethyl acetoacetate	130.14	12.5	5	1.63 g	1.59 mL	
Benzaldehyde	106.12	2.5	1	265.3 mg	254 μ L	
Ammonia (14.0 M NH ₃ in H ₂ O)	35.05	10	4		714 μ L	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、アセト酢酸エチル、ベンズアルデヒド、アンモニア水を加えます。バイアルにキャップをし、Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

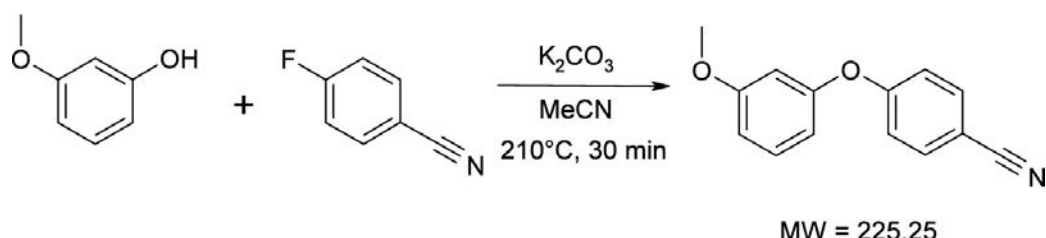
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、215 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time	Pre-stirring
5 minutes	140 °C	High	On	20 sec

反応混合物を HPLC-MS で分析したところ、215 nm で生成物の純度 75%を示しました。水を蒸発させ、残渣をエタノールと水から再結晶させ、59%の収率で純粋な生成物（HPLC-MS によると 97%）が得られました。

芳香族求核置換反応



Chemical	MW	Amount	Equiv	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or
3-Methoxyphenol	124.14	1	1	124.1 mg	108 μ L	
4-Fluorobenzonitrile	121.11	1	1	121.1 mg		
Potassium carbonate (K_2CO_3)	138.20	1.2	1.2	165.8 mg		
Acetonitrile (MeCN)	41.05				3 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5 mLの反応バイアルに、炭酸カリウム、4-フルオロベンゾニトリル、3-メトキシフェノール、およびアセトニトリルを加えます。バイアルにキャップをし、Initiatorの使用方法に従って加熱します。温度と同様に圧力値も設定する必要がありますが、装置は最初に到達した値（210 °Cまたは20 bar）に留まるように出力を調節します。これは、この反応によりバイアル内が高圧になり、22barに達すると、ユーザーの安全を確保するためにシステムがシャットダウンされるからです。これを行うには、アドバンスド・エディット・モードに移行する必要があります。advanced edit（ロボット付き装置の反応リストの下、またはロボット無し装置の左上隅）を押して、新しいウィンドウでEdit（編集）を押してください。開いた新しいウィンドウで、圧力を含むすべてのパラメータを設定することができます。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

※圧力リミットはInitiatorが22bar、Initiator+は30barになります。

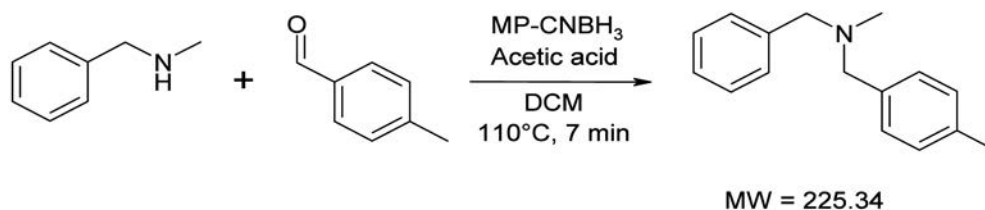
反応混合物は、TLCまたはHPLC-MSでモニターして分析することができ、235 nmの吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

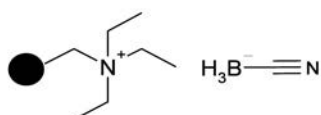
Time	Temperature	Pressure	Absorption level	Fixed Hold Time
30 minutes	210 °C	20 bar	Normal	Off

加熱後、反応混合物を濾過し、固形物をアセトニトリルで洗浄しました。洗浄液を合わせた有機層を減圧下で濃縮し、Biotage フラッシュクロマトグラフィー精製システムで酢酸エチル-ヘプタングラジエント（0-20% 酢酸エチル）の溶出条件で実施し、生成物を精製しました。純度98%（HPLC-MSおよび¹H-NMRによる）、収率96%で生成物が得られました。

還元的アミノ化反応



MP-CNBH₃, Polystyrene-supported Cyanoborohydride:



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
N-Benzylmethylamine	121.18	0.5	1	60.6 mg	65 μ L	
p-Tolualdehyde	120.15	0.6	1.2	72.1 mg	71 μ L	
MP-CNBH ₃ (2.4 mmol/g)		1.25	2.5	520 mg		
Acetic acid	60.05	2.5	5	150 mg	143 mL	
Dichloromethane (DCM)	84.93				2.5 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、MP-CNBH₃、N-ベンジルメチルアミン、酢酸、p-トルアルデヒドおよびジクロロメタンを加えます。バイアルにキャップをし、Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

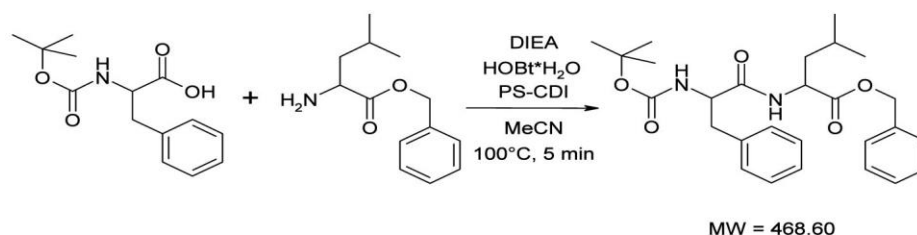
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、220 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

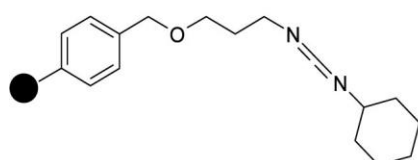
Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
7 minutes	110 °C	Normal	Off

固相試薬を濾過し、DCM で洗浄しました。洗浄液を合わせた有機層を、最初は飽和 NaHCO₃ で、次に水で洗浄し、最後に Na₂SO₄ で乾燥させました。濾過して乾燥剤を除去し、溶媒を濃縮させた後、生成物を、トルエン-酢酸エチル 10:1 で溶出するシリカカラムのカラムクロマトグラフィーによって精製しました。精製後、HPLC-MS および ¹H NMR によると、収率は 95%、純度は 96% になりました。

ペプチドカップリング反応



PS-CDI, Polystyrene-supported Carbodiimide:



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
N-tert-Butoxycarbonylphenylalanine (Boc-Phe-OH)	265.31	1.845	1.3	489 mg		
Leucine benzyl ester (H-Leu-OBzl)	221.30	1.419	1	314 mg		
Diisopropylethylamine (DIEA)	129.25	1.845	1.3		316 μ L	
1H-1,2,3-Benzotriazol-1-ol hydrate (HOBt·H ₂ O)	153.14	1.845	1.3	283 mg		
PS-CDI (1.35 mmol/g)		2.412	1.7	179 mg		
Acetonitrile (MeCN)	41.05				1.3 μ L	

マグネチックスターラーの入った 2~5 mL 反応バイアルに、Boc-Phe-OH、H-Leu-OBzl、HOBt·H₂O、PS-CDI、ジイソプロピルエチルアミンを加えます。最後に、アセトニトリルを加えます。固形物が溶液中にあることを確認し、必要であれば溶媒で壁面を洗います。バイアルにキャップをし、Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが 50°C以下に冷却され、Lid が開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

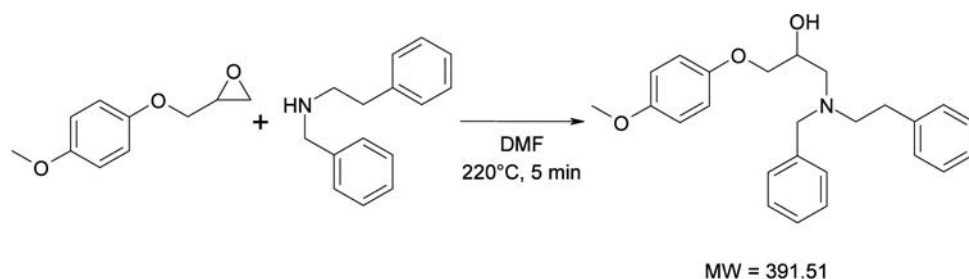
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、254 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time	Pre-stirring
5 minutes	100 °C	High	On	25 sec

固形物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄しました。洗浄液を合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンに再溶解し、洗浄しました；最初は飽和 NaHCO₃ で、次に水で、そして最後に Na₂SO₄ で乾燥させました。ろ過して乾燥剤を除去し、溶媒を濃縮させた後、Biotage フラッシュクロマトグラフィー精製システムでヘプタン/酢酸エチルグラジエントを用いて生成物を精製しました。

エポキシドの開環反応



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
2,3-Epoxypropyl-4-methoxyphenyl ether	180.20	1.43	1.1	258 mg		
N-Benzyl-N-2-phenylethylamine	211.31	1.3	1	275 mg		
N,N-Dimethylformamide (DMF)	73.10				150 μ L	

マグネチックスターラーの入った 0.5~2 mL の反応バイアルに、2,3-エポキシプロピル-4-メトキシフェニルエーテル、N-ベンジル-N-2-フェニルエチルアミンおよび DMF を加えます。バイアルにキャップをし、使用方法に従って加熱します。Initiator+バイアルが 50°C 以下に冷却され、Lid が開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

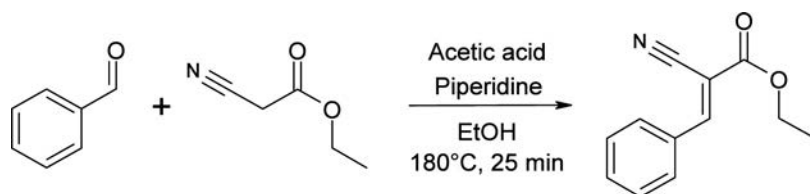
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、254 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
5 minutes	220 °C	Normal	Off

反応混合物を 254nm で分析し（純度 72%）、生成物を分取 HPLC-MS で精製しました。

クネーフェナーゲル縮合



MW = 201.23

Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
Benzaldehyde	106.12	0.5	1	53.1 mg	51 μ L	
Ethyl cyanoacetate	113.12	0.6	1.1	67.9 mg	64 μ L	
Piperidine	85.15	0.1	0.2	8.5 mg	10 μ L	
Acetic acid	60.05	0.1	0.2	6 mg	6 μ L	
Ethanol (EtOH)	46.07				2.1 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、ベンズアルデヒド、アセト酢酸エチル、ピペリジン、酢酸およびエタノールを加えます。バイアルにキャップをし、Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

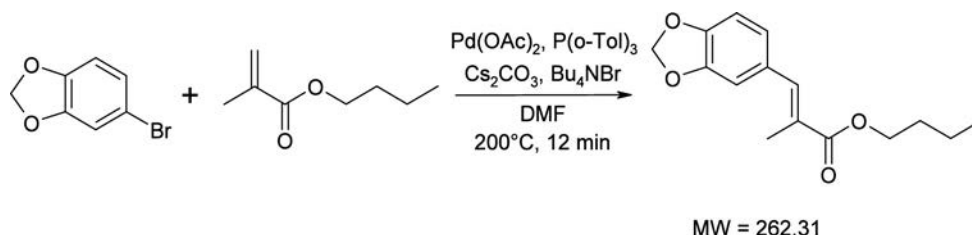
反応混合物は、TLC または HPLC-MS でモニターして分析することができ、254 nm の吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption Level	Fixed Hold Time
25 minutes	180 °C	Normal	Off

反応混合物は、254 nm での HPLC-MS によれば、生成物の純度 92%を示しました。反応後、反応混合物から溶媒を濃縮し、残渣を Biotage フラッシュクロマトグラフィー精製システムで酢酸エチル-ヘプタン、1 : 2 の溶出条件で精製しました。生成物は HPLC-MS および ^1H NMR で特性評価しました。

ヘック反応



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
4-Bromo-1,2-(methylenedioxy)benzene	201.02	0.1	1	20.1 mg	12 μ L	
Butyl methacrylate	142.20	0.15	1.5	21.3 mg	24 μ L	
Palladium(II) acetate (Pd(OAc) ₂)	224.49	0.004	0.04	0.9 mg		
Tri-ortho-tolylphosphine (P(o-Tol) ₃)	304.37	0.1	1	3.0 mg		
Cesium carbonate (Cs ₂ CO ₃)	325.82	0.12	1.2	39.1 mg		
Tetrabutylammonium bromide (Bu ₄ NBr)	322.37	0.1	1	32.2 mg		
<i>N,N</i> -Dimethylformamide (DMF)	73.10				1.12 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、炭酸セシウム、酢酸パラジウム（II）、臭化テトラブチルアンモニウムおよびトリ-*o*-トリルホスフィンを加えます。次に、4-ブロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼン、メタクリル酸ブチル、そして最後にDMFを加えます。固形物が溶液内にあることを確認し、必要であれば溶媒で壁面を洗います。バイアルにキャップをし、Initiator+の使用方法に従って加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

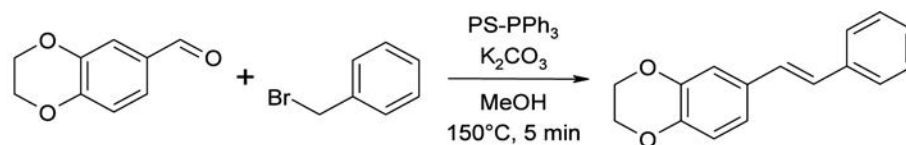
反応混合物は、TLCまたはHPLC-MSでモニターして分析することができ、254 nmの吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption Level	Fixed Hold Time
12 minutes	200 °C	Normal	Off

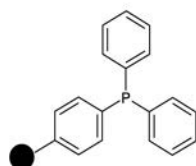
反応後、塩化ナトリウム飽和水溶液 3.0 mL を反応液に加えました。次にそれを 5×2.5mL の酢酸エチルで抽出しました。抽出液を合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、Celite で濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮しました。残りの混合物を酢酸エチル-ヘプタン 1:10 の分取 TLC で精製し、83%の収率で生成物が得られました。

ウィッティヒ反応



MW = 238.29

PS-PPh₃, Polystyrene-supported Triphenylphosphine:



Chemical Name	MW (g/mol)	Amount (mmol)	Equiv.	Theoretical Weight	Theoretical Volume	Real Weight or Volume
2,3-Dihydro-1,4-benzodioxane-6-carbaldehyde	164.16	0.3	1	49.2 mg		
Benzylbromide	171.04	1.2	4	205 mg	144 μ L	
PS-Triphenylphosphine (1.8 mmol/g)		0.9	3	500 mg		
Potassium carbonate (K ₂ CO ₃)	138.20	1.2	4	166 mg		
Methanol (MeOH)	32.04				2.1 mL	

マグネチックスターラーの入った2~5mLの反応バイアルに、炭酸カリウム、PS-トリフェニルホスフィン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-6-カルバルデヒド、ベンジルブロマイドを加えます。最後にメタノールを加えます。固形物が溶液中にあることを確認し、必要であれば溶媒で壁面を洗います。バイアルにキャップをし、Initiator+の使用法にならって加熱します。バイアルが50°C以下に冷却され、Lidが開いたら、反応バイアルのキャップを外すことができます。

反応混合物は、TLCまたはHPLC-MSでモニターして分析することができ、280 nmの吸光度から最適な情報を得ることができます。

装置設定

Time	Temperature	Absorption level	Fixed Hold Time
5 minutes	150 °C	Normal	Off

反応をHPLC-MSで280 nmでモニターしたところ、反応混合物中の生成物純度は80%になりました。反応混合物をシリカパッドで濾過し、ろ液を濃縮しました。生成物を分取HPLC-MSで精製しました。

マイクロウェーブ合成入門

マイクロウェーブ合成はユニークな結果をもたらすことが多いのですが、その結果はいくつかのよく知られた現象に大きく支配されています。これらの現象を知ることによって、マイクロウェーブ合成を利用するメリットが大きくなります。

反応条件を作成する

化学者は独自の条件を作成することができます。最も一般的な方法は、既存の合成手順をマイクロウェーブを利用した条件に変更することです。マイクロウェーブシステムの性能を最大限に活用するために合成経路を適合させる際に考慮すべきパラメータを以下にリストアップしました。

適切な条件

マイクロウェーブ合成は、通常、今日の化学実験室で従来使用されている条件とはかなり異なる条件下で行われます。Biotage マイクロウェーブ合成装置は、様々な溶媒、容量、濃度、相に対応した多様な反応条件をサポートし、再現性の高い結果が得られることが特徴です。

溶媒

一般的な溶媒

マイクロウェーブによる有機合成には、アセトニトリル、DMF、アルコール類が一般的に使用されます。

溶媒の固定

従来の化学の条件で指定された反応溶媒から変更する必要がない場合もあります。まずは、通常使用する溶媒で試してみてください。

極性溶媒

極性溶媒（DMF、NMP、DMSO、メタノール、エタノール、酢酸など）は、その極性によりマイクロウェーブと相性が良いです。極性溶媒を使用する場合は、Absorption Level を Normal または High に設定してください。

非極性溶媒

非極性溶媒（例えば、トルエン、ジオキサン、THF）は、反応混合物中の他の成分がマイクロウェーブエネルギーに反応する場合、すなわち反応混合物が極性反応物またはイオン（下記のイオン液体参照）を含む場合、より効率的に加熱されることができます。極性の低い溶媒を使用する場合、より濃度が高い反応混合物が望ましいかもしれません。非極性溶媒を使用する場合は、Absorption Level を Normal あるいは Low に設定します。

イオン液体

イオン液体はすべてイオンで構成されているため、マイクロウェーブ照射の吸収効率が非常に高いです。また、蒸気圧が低いので、より適しています。イオン液体は様々な有機溶媒に溶解するため、吸収率の低い溶媒や反応混合物のマイクロウェーブ吸収率を高めるために使用することができます。イオン液体を使用する場合は、吸収量を「Very High」に設定してください。

容量

マイクロウェーブバイアルの指定容量範囲を超えたり、下回ったりしないようにしてください。容積が小さすぎると誤った温度測定になり、大きすぎると圧力上昇のための十分なヘッドスペースが確保されません。トルエンやジオキサンなどの低吸収性溶媒や非極性溶媒を使用する場合は、必ず指定された最大容量までマイクロウェーブバイアルに溶媒を充填してください。

濃度

濃度は、実施する反応条件の種類によって異なります。単分子反応は濃度に依存しないので、濃度が薄い溶液でも行うことができます。一方、二分子または三分子反応は濃度に大きく依存し、濃度が高いほど反応速度が速くなります。最大濃度は、基質や試薬の性質、使用する溶媒の性質に依存します。

位相

溶液相、固相、固体担持試薬、スカベンジャー樹脂、無溶媒反応など、さまざまな相を使用することができます。

温度

40 °C ~ 300 °C の温度範囲で反応させることができます（Biotage® Initiator+）。最適に使用する反応温度は、分解が始まる前の基質や生成物が許容する温度、または反応溶媒が許容する温度のうち、最も低い温度とする必要があります。

圧力

最大 30bar の圧力で安全に反応を行うことができます（Biotage® Initiator+）。マイクロウェーブバイアル内の圧力が高くなると、自動的に加熱が停止され、冷却が開始されます。反応の予想圧力の目安は、溶媒表をご利用ください。

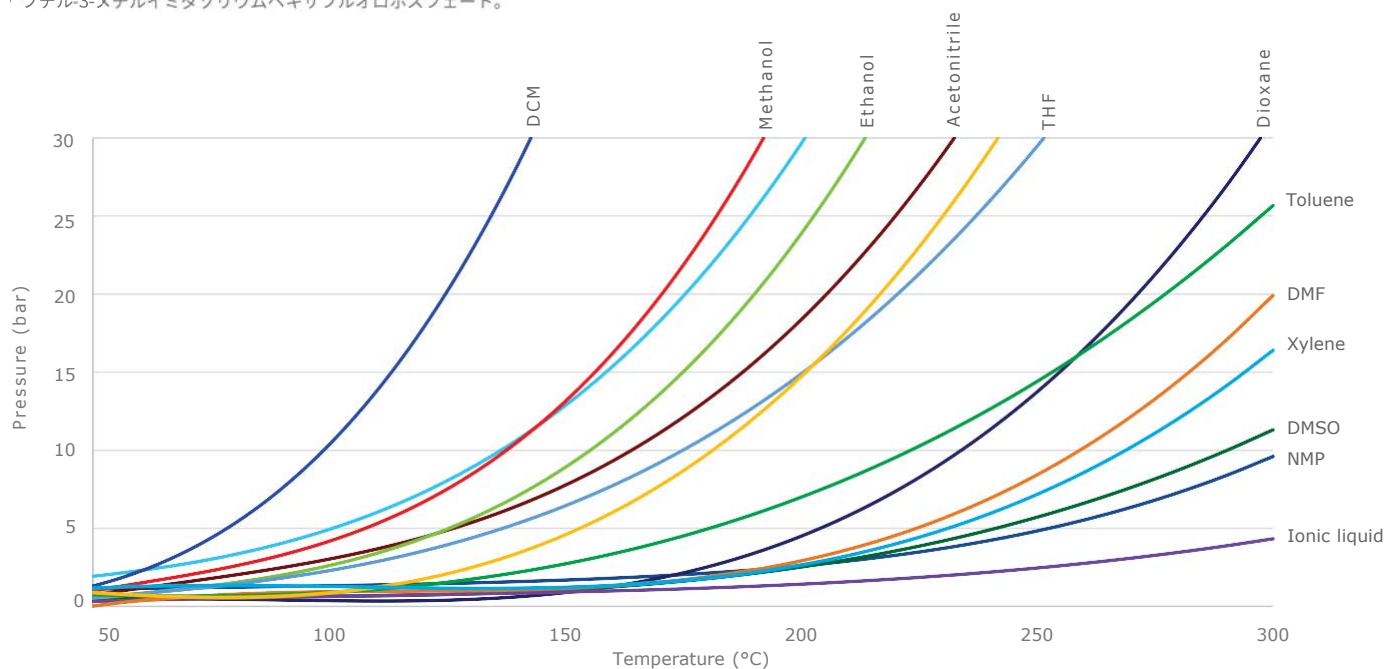
その他の反応については、参考書をご覧ください。*Microwave Assisted Organic Synthesis*, J.P. Tierney and P. Lidström.

Solvent (Volume = 5 mL)	Boiling Point (1 atm) (°C)	Time (seconds)	Temperature (°C)	Pressure (bar)
1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP)	202	95	250	30
1,4-dioxane*	100	285	284	26.7
Acetone*	56	280	206	30
Acetonitrile	81	203	225	30
Dichloromethane (DCM)	40	174	200	30
Dimethylsulfoxide (DMSO)	189	60	300	11
Ethanol*	78	121	210	29
Ionic liquid*	n/a	95	300	5
Methanol*	65	155	190	30
N,N-dimethylformamide (DMF)	153	308	300	19
Tetrahydrofuran (THF)*	65	245	242	30
Toluene*	111	660	250	15.5
Water (deionized)*	100	136	239	30
Xylenes	137	720	300	15

マイクロウェーブ照射に対する各種溶媒の反応を示すため、Biotage® Initiator+システムで照射中の純溶媒の温度と圧力を測定しました。5 mLの溶媒を2-5 mLのマイクロウェーブ反応バイアルで加熱し、30 barまたは300 °Cに到達したときの到達時間、温度、圧力を記録しました。特に指定がない限り、温度は300 °C、Absorption LevelはNormalに設定した。

* これらの溶媒は、Low吸収の設定で加熱しました。記載されている時間はおおよそのものであり、低吸収の溶媒では大きなばらつきが生じる可能性があります。

† プチル-3-メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート。



Biotage® Initiator+

マイクロウェーブ合成装置

プロセス&メソッド開発のための迅速なマイクロウェーブを利用した有機合成

Biotage® Initiator+は、有機化学、医薬化学、材料化学、ナノ・高分子化学の専門家のための新世代の装置です。ケミストが革新的な発見をするための、アップグレード可能で信頼性の高いプラットフォームです。Initiator+は、0.2~20mLのすべてのBiotageバイアルを、システムを変更することなく任意の順序や組み合わせで、いつでも利用できる柔軟なシステムであり、ミリグラムからグラムへの直接スケールアップを実現します。

Initiator+は、Vialをデリバリーする連続合成する機能をアップグレードすることで、より高いスループットを実現し、時間とコストを削減することも可能です。最大300°C、30barの高温高圧に対応することで、難しい反応や新しい化合物への可能性を開きます。沸点の低い溶媒でも高温で反応させることができます。これにより、溶媒をより柔軟に選択できます。

詳しくは、www.biotage.co.jpをご覧ください。



Biotage® Initiator+は、有機化学用マイクロウェーブ合成装置で、コンパクトで安全・安心な装置です。詳細については、Biotage社の担当者にお問い合わせください。

効果的な反応 プロセスを実現する 完全なパートナー

Biotage 社は、研究室スタッフやプロセス科学者の作業を容易にする機器やアクセサリを世界中に提供しています。業界に関する深い知識、学術機関との連携、社内の I&D チームにより、お客様の課題に最適なソリューションをお届けします。当社は、お客様の個々のニーズに応えられる柔軟性と能力に誇りを持っています。分析化学、有機化学、プロセス化学において強力な基盤を持つ当社は、市場で最も幅広いソリューションを提供することができます。

EUROPE
Main Office: +46 18 565900
Toll Free: +800 18 565710
Fax: +46 18 591922
Order Tel: +46 18 565710
Order Fax: +46 18 565705
order@biotage.com
Support Tel: +46 18 56 59 11
Support Fax: + 46 18 56 57 11
eu-1-pointsupport@biotage.com

NORTH & LATIN AMERICA
Main Office: +1 704 654 4900
Toll Free: +1 800 446 4752
Fax: +1 704 654 4917
Order Tel: +1 704 654 4900
Order Fax: +1 434 296 8217
ordermailbox@biotage.com
Support Tel: +1 800 446 4752
Outside US: +1 704 654 4900
us-1-pointsupport@biotage.com

JAPAN
Tel: +81 3 5627 3123
Fax: +81 3 5627 3121
jp_order@biotage.com
jp-1-pointsupport@biotage.com
CHINA
Tel: +86 21 68162810
Fax: +86 21 68162829
cn_order@biotage.com
cn-1-pointsupport@biotage.com

KOREA
Tel: +82 31 706 8500
Fax: +82 31 706 8510
korea_info@biotage.com
kr-1-pointsupport@biotage.com
INDIA
Tel: +91 22 4005 3712
india@biotage.com

その他の地域の販売店については、www.biotage.com に記載。

文献番号: UI307.V.2-JP_220324Mkt

© 2022 Biotage. 無断複写・転載を禁じます。Biotage 社の書面による許可なく、資料を複製、出版することはできません。本書に記載されている情報は、予告なく変更されるもので、Biotage 社による確約を示すものではありません。誤記、脱漏等の責任は負いかねます。Biotage AB が所有する全商標のリストは、www.biotage.com/legal から確認することができます。本書に記載されているその他の製品および会社名は、各所有者の商標または登録商標または役務商標である可能性があります。これらは、説明および所有者の利益のためにのみ使用されるもので、権利を侵害する意図はありません。

