

1260 Infinity III LCで
同等の結果を得られます

芳香族スルホニルクロリドの ラジカル臭素化におけるオンライン LC 反応モニタリング

Agilent InfinityLab オンライン LC ソリューションによる
フロー合成反応のモニタリング

著者

Conor Burke, Hajeeth
Thankappan, Melba Simon,
Brian Glennon
APC Ltd.
Dublin, Ireland

Edgar Naegele, Daniel
Kutscher
Agilent Technologies, Inc.
Waldbronn, Germany

概要

このアプリケーションノートでは、Agilent InfinityLab オンライン LC ソリューションとフロー合成リアクタシステムとの接続について説明します。Agilent 1260 Infinity II オンラインサンプルマネージャによる高速かつ高精度のサンプリングにより、ユーザーは反応をリアルタイムでモニタリングし、必要に応じて反応パラメータを変更することができます。Agilent オンライン LC モニタリングソフトウェアにより、サンプリングと分析が完全に制御できます。このソフトウェアの設定により、安全かつ経済的な方法で実験モニタリングを完全に自動化できます。

はじめに

現代の複雑な低分子医薬品化合物の最終合成には、いわゆる構成要素の効果的な合成が重要です。従来、それらは反応容器内でバッチ式で生産されてきました。これらの化合物をフロー反応合成によって連続的に生産できれば、大幅な改善が実現できます。

フロー反応合成は、低分子化合物を生成するのにより経済的な方法を提供します。常に高い収率と品質を維持するには、連続した反応モニタリングが必要になります。

このアプリケーションノートでは、Agilent Infinity Lab オンライン LC ソリューションを使用してフロー合成をモニタリングする方法について説明します。例として、4-メチルベンゼンスルホニルクロリドのラジカル臭素化を選択しました。生成物には、目的の 4-(ブromoメチル)ベンゼンスルホニルクロリドと、望ましくない二臭素化副生成物が含まれます (図 1)。¹

Agilent オンライン LC モニタリングソフトウェアを用いて、実験のオンライン分析を制御します。得られたデータを使用して反応を最適化し、目的の生成物の収率を最大化できるようになります。

実験

機器

- Agilent 1290 Infinity II ハイスピードポンプ (G7120A)
- Agilent 1260 Infinity II オンラインサンプルマネージャセット (G3167AA) : Agilent 1260 Infinity II オンラインサンプルマネージャ (G3167A)、外部バルブ (部品番号 5067-6680) とクラスタ化した Agilent 1290 Infinity バルブドライブ (G1170A) および Agilent オンライン LC モニタリングソフトウェア
- Agilent 1260 Infinity II オンラインサンプルマネージャ用サーモスタット (G7167-60005)
- Agilent 1290 Infinity II マルチカラムサーモスタット (G7116B)、Agilent InfinityLab クイックコネク特熱交換器、標準フロー (部品番号 G7116-60051) を装着
- Agilent 1290 Infinity II ダイオードアレイ検出器 (G7117B)、Agilent InfinityLab Max-Light カートリッジセル、10 mm (部品番号 G4212-60008) を装着

ソフトウェア

- Agilent OpenLab CDS、バージョン 2.6 以降
- Agilent オンライン LC モニタリングソフトウェア、バージョン 1.0

カラム

Helix Chromatography Heritage MA ミックスマードカラム、4.6 × 50 mm、5 μm

分析メソッド

パラメータ	設定値
溶媒	A) 80 mM のギ酸アンモニウムを含む水/アセトニトリル 70/30 (pH 3) B) アセトニトリル
分析流量	1 mL/min
グラジエント	時間 (分) %B 0 5 5 50 5.01 5 6 5
ストップタイム	7 分
カラム温度	55 °C
フロースルー注入	吸引スピード: 100 μL/min 吐出スピード: 400 μL/min 吸引後待機時間: 1.2 秒
サンプル量	3 μL
ニードル洗浄	水/アセトニトリル 50/50 で 3 秒 (S1)
サンプリング	サンプリングメソッドを参照
ダイオードアレイ検出器	255 ± 4 nm、リファレンス波長オフ、データレート 2.5 Hz

リアクタストリームからのサンプリングメソッド

パラメータ	設定値
吸引スピード	設定 2 (吸引スピード100 μL/分、待ち時間 3.6 秒)
ターゲットボリューム	800 μL
希釈係数	100
希釈速度	10,000 μL/min
希釈溶媒	S1、水/アセトニトリル 50/50
サンプリング間隔	サンプルは、約 30 秒から 1 分または 2 分間隔で収集されました (特定の実験の速度によって異なる場合があります)。

- サンプルはバイアルに採取してトレイに保管し、その後すぐに順番に注入しました。
- 注入間隔は、臭素化 LC メソッドの分析時間によって決定されました (注入間の急勾配の有機グラジエントからカラムを平衡化させるために、注入間に約 7 分のターンアラウンドが必要です)。

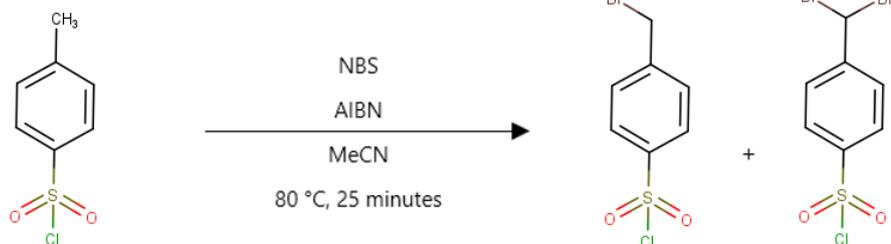


図 1. 抽出物 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (1) のラジカル臭素化による生成物 (2) と二臭素化不純物 (3) の生成。NBS は N-ブロモスクシンイミド、AIBN は 2,2'-アゾビス (イソブチロニトリル)、MeCN はアセトニトリルを指します。

フロー合成反応

適用した Vapourtec R シリーズ モジュラフロー化学システムは、2つのポンプを備えた R2 ポンプモジュールと、加熱フローキャピラリーを備えた R4 フローリアクタヒーター / クーラーモジュールで構成されています (図 2)。²

溶媒と試薬

- すべての溶媒はドイツの Merck 社から購入しました。
- 試薬はドイツの VWR 社から購入しました。
- 超純水は、LC-Pak Polisher および 0.22 μm メンブレンユースポイントカートリッジ (Millipak 社) を装着した Milli-Q Integral 純水装置で精製しました。

結果と考察

上述のフロー合成反応のモニタリングのために、再調整を含め合計分析時間が7分である短い5分間のクロマトグラフィー分離メソッドを開発しました (図 3)。このメソッドにより、化学的特性の類似性のために困難であった出発物質からの生成物の分離を実現することができました (図 1)。さらに、臭素化が進んで副産物が生成される可能性があるため、これも分離する必要がありました。

フロー合成反応中の生成物収率を最適化するために、さまざまな条件と試薬濃度を化学反応に適用しました。臭素化試薬 (NBS) の量、ラジカル反応開始剤 (AIBN) のモル当量、フローリアクタ内の滞留時間、および反応温度をフローモードの下で変化させ、その結果生じる変化をモニタリングしました。

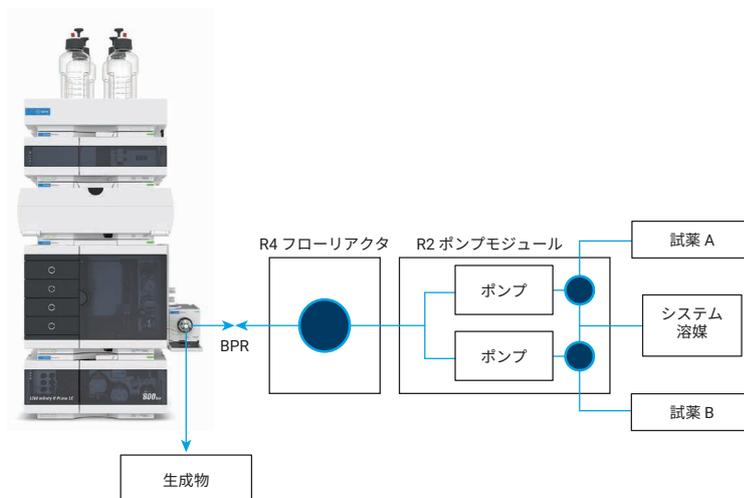


図 2. Agilent InfinityLab オンライン LC ソリューションに接続された Vapourtec R シリーズ モジュラフロー合成システムの概略図。BPR は背圧レギュレータを指します。

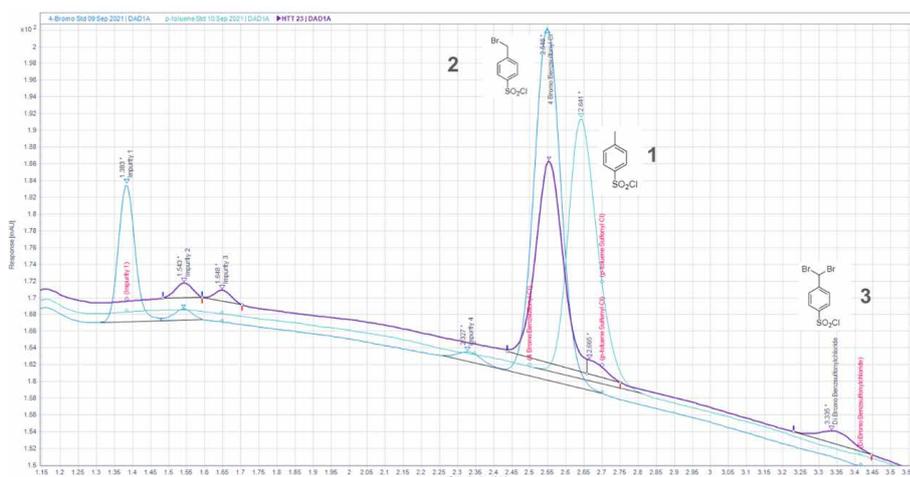


図 3. ラジカル臭素化反応の抽出物 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (1, RT = 2.653 分) と生成物 4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (2, RT = 2.554 分) の分離。さらに、不純物 (3) の一部とコハク酸イミドも分離可能です。重ね書き表示は、反応混合物 (紫)、抽出物 (青緑)、および生成物標準 (青) です。

臭素化試薬の濃度が増加すると、生成物への転化率が増加する可能性があります (図 4)。0.5M NBS の濃度で、目的生成物 (2) への転化率は最大 86 % に達しましたが、これは HPLC 測定によって決定されたものです。さらに NBS 濃度を増加させると生成物転化率は低下し、代わりに二臭素化反応による副生成物 (3) の量が増加しました。

反応温度を上昇させることにより、反応温度が転化率に及ぼす影響を調べました。生成物 (2) への転化率は、反応温度 80 °C で最大 86 % に達しました。このレベルでは二臭化物副産物への転化率は 7 % であり、反応温度をさらに上昇させると増加しました (図 5)。

AIBN を 0.1 当量以下に下げると、生成物の生成が減り、出発化合物の残留量が増加します (図 6)。一方、AIBN の当量が増えると、メチル基での二臭素化による副産物が増加し始めます。

フロー合成反応で最後に変更したパラメータは、フローリアクタ内の滞留時間です。滞留時間は 2.5 ~ 25 分の範囲で変化させました。目的生成物への最大転化率は 86 % で、これは滞留時間が 10 分を超える場合に達成されました。これらの条件下では、二臭化物不純物 (3) の生成はわずか 7 % でした (図 7)。

好ましい反応モードを見つけるために、達成された転化率をフロー反応条件とバッチ反応条件間で比較しました (表 1)。最適化されたフロー合成反応では、フローリアクタ滞留時間 10 分で 86 % の転化率を示しましたが、バッチ反応では、反応時間 5 時間で目的生成物転化率 45 % を示しました。

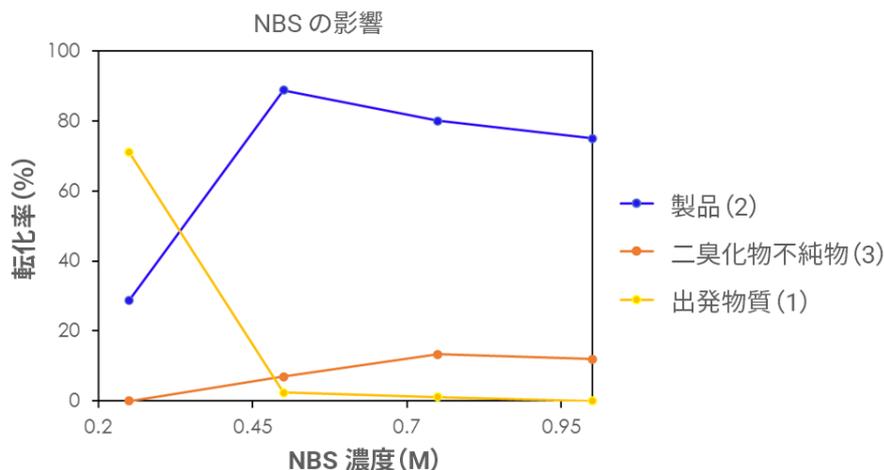


図 4. NBS 濃度が生成物収率に与える影響。NBS 濃度が高くなると (最大 0.5 M)、目的生成物への転化率も増加します。NBS 濃度がさらに増加すると、二臭化物不純物 (3) が形成され、目的生成物が減少します。他の反応条件は次のとおりです。0.5 M 出発物質 (1)、温度 80 °C、0.047 M AIBN (0.1 当量)、および滞留時間 25 分

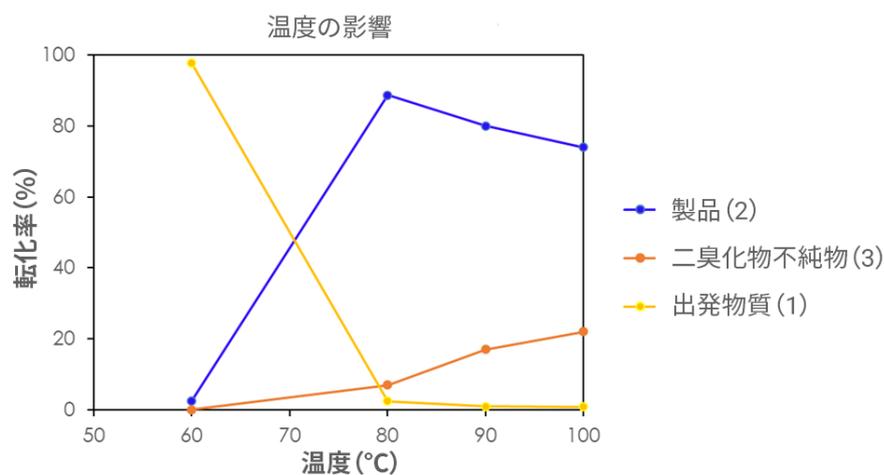


図 5. 反応温度が生成物収率に与える影響。最大転化率は、抽出物 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (1) の不在下で 80 °C で達成されます。80 °C を超える温度では、二臭化物不純物への転化率が増加することがわかります。他の反応条件は次のとおりです。0.5 M 出発物質 (1)、0.5 M NBS、0.047 M AIBN (0.1 当量)、および滞留時間 25 分

表 1. フロー合成反応条件とバッチ反応条件下でのラジカル臭素化反応の比較

モード	抽出物 (1) (M)	NBS (M)	AIBN (当量)	滞留時間 (分)	HPLC による転化率 (%)	不純物 (3) (%)	収率 (%)
流量	0.5	0.5	0.1	12	86	6.57	68
バッチ	0.5	0.5	0.1	300	45	28	48

結論

このアプリケーションノートでは、ラジカル反応によるアリールスルホニルクロリドの連続臭素化を行うフロー合成リアクタへの Agilent InfinityLab オンライン LC ソリューションの適用について説明しました。オンライン LC システムを使用して、目的の臭素化生成物の収率を最大化する最適反応条件を決定しました。Agilent InfinityLab オンライン LC ソリューションと Agilent オンライン LC モニタリングソフトウェアを使用すると、安全かつ経済的な条件下で実験を自動的に制御できます。Agilent 1260 Infinity II オンラインサンプルマネージャの高精度かつ高速なサンプリング機能により、フローリアクタからの流出液の直接注入およびサンプリングが可能となり、反応パラメータの特性評価および最適化を行い、最適な収率を得ることができます。

参考文献

- Gensini, M; et al. Solvent Dependent Benzylic Radical Bromination of Aromatic Sulfonyl Chlorides. *Letters in Organic Chemistry* **2006**, 3(3), 191–194.
- Vapourtec Ltd. **2022**, www.vapourtec.com

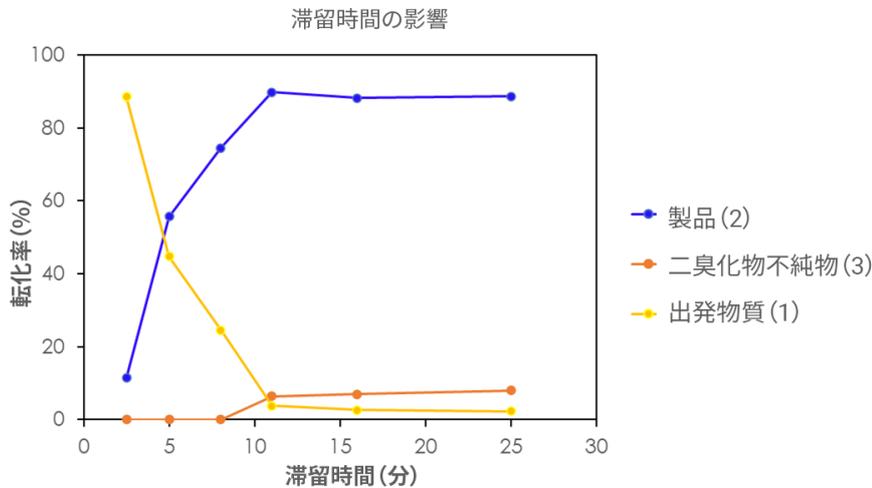


図 6. AIBN が抽出物の変換に与える影響。AIBN を 0.1 当量以下に下げると、生成物の生成が減り、出発化合物の残量が増加します。他の反応条件は次のとおりです。0.5 M 出発物質 (1)、温度 80 °C、0.5 M NBS、および滞留時間 25 分

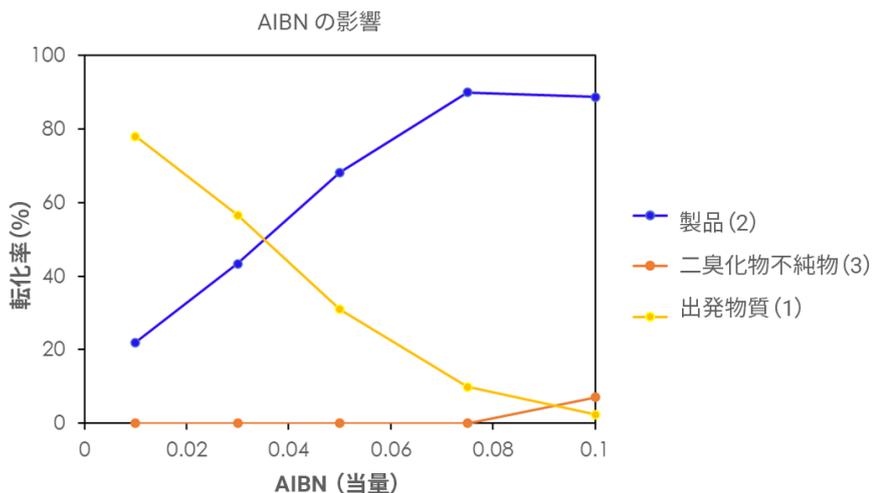


図 7. フローリアクタ内の滞留時間が生成物収率に与える影響。最大転化率は 10 分以上で達成され、目的生成物 (2) への転化率は 86 % でした。他の反応条件は次のとおりです。0.5 M 出発物質 (1)、温度 80 °C、0.047 M AIBN (0.1 当量)、0.5 M NBS および滞留時間 2.5 ~ 25 分

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンター

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っていません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

DE32414607

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2024

Printed in Japan, October 15, 2024

5994-5099JAJP