

## 【应用合集】 No.15 | 使用E-PAK, SiliaCarb, SiliaMetS从Sandmeyer反应中除去铜

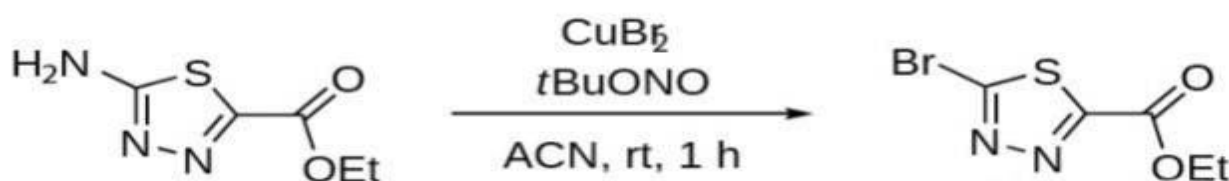
### 背景介绍

芳香族化合物的功能化一直是获得各种合成物进行进一步反应的最有用的转变之一。实现这种功能化的反应之一是Sandmeyer反应。1884年，特劳戈特·桑德梅尔(Traugott Sandmeyer)发表了从苯二氮氯化物中合成氯苯的反应<sup>1</sup>，这一发现催生出了现在的桑德梅尔反应。使用该反应的一些最常见的取代是溴化、氯化或使用铜(I)盐的氰化<sup>2</sup>。

Schäfer等人在研究噻二唑的合成时发现其中一个组成部分是需要使用CuBr<sub>2</sub>在其偶联到芳香基团之前将其溴化<sup>3</sup>。然而，当反应达到公斤级时发现了高达820 ppm的铜，于是铜的清除就成为了一个很关键的问题。产物中残余的铜会影响下一步使用Pd Xantphos配合物进行的Suzuki交叉偶联反应。一些实验室结果也证明，去除铜使得最终的耦合产物转化率更高并且钯含量更低。由于这些放大时会存在的问题，SiliCycle的R&D团队设计实验证明了SiliaCarb活性炭和SiliaMetS金属清除剂在粉末和E-PAK模式形式下对该体系的清除方案和效率。

下面的反应(图1)是受到Schäfer等人发表的合成路线的启发<sup>3</sup>，开发的一种噻二唑关键组成部分**2**的合成路线。

图1: Sandmeyer反应



合成得到27.2 g粗产品**2**，其中含有12,650 ppm (2.15 g)的残余Cu。在小规模生产上，用NH<sub>4</sub>Cl水溶液清洗即可显著降低Cu的残留量。然而，在公斤级生产上，铜的去除是很大的问题，大量的铜残留在反应中，阻碍了钯催化的下一步的交叉偶联反应。

参考文献:

1. Sandmeyer, T. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 1633.
2. Hodgson, H. H. Chem. Rev. 1946, 38, 251.
3. Schäfer et al. Org. Process. Res. Dev. 2020, 24, 228.

### 第一步: SiliaCarb活性炭筛选

为考察不同SiliaCarb活性炭对反应中铜的去除效果，在不同活性炭投量比、不同实验条件下进行了筛选。在筛选过程中，甲醇被预先选为溶剂，因为粗产物在乙酸乙酯中常常变得浑浊，并且时间越长越不易溶解。

方法开发过程

两组四种不同的SiliaCarb活性炭在聚丙烯管中预称重(分别为20 mg - 50% w/w和40 mg - 100% w/w)。将5 mL原料药溶液(1.247 g粗产物溶于150 mL甲醇)添加到每个管中。在室温下震荡1小时，每份溶液取0.5 mL过滤(0.45 μm)。同样记录下震荡4小时后的结果。

重复同样的过程在50 °C下测1h和4h的结果。采用ICP-OES法测定样品的铜含量。清除结果如表1所示。

表1：SiliaCarb活性炭在22 °C和50 °C，甲醇溶液中对铜的清除率

| SiliaCarb 活性炭在22° C和50° C， 甲醇溶液中对铜的清除率 |        |               |               |               |               |
|----------------------------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 活性炭种类                                  | 温度(°C) | 50 % w/w      |               | 100 % w/w     |               |
|                                        |        | 1 h<br>清除率(%) | 4 h<br>清除率(%) | 1 h<br>清除率(%) | 4 h<br>清除率(%) |
| SiliaCarb C-CA                         | 22     | 68            | 67            | 88            | 89            |
|                                        | 50     | 68            | 67            | 83            | 84            |
| SiliaCarb C-HA                         | 22     | 66            | 66            | 91            | 90            |
|                                        | 50     | 67            | 66            | 89            | 86            |
| SiliaCarb C-VA                         | 22     | 50            | 48            | 78            | 84            |
|                                        | 50     | 52            | 52            | 52            | 76            |
| SiliaCarb C-VW                         | 22     | 63            | 59            | 86            | 84            |
|                                        | 50     | 63            | 58            | 90            | 88            |

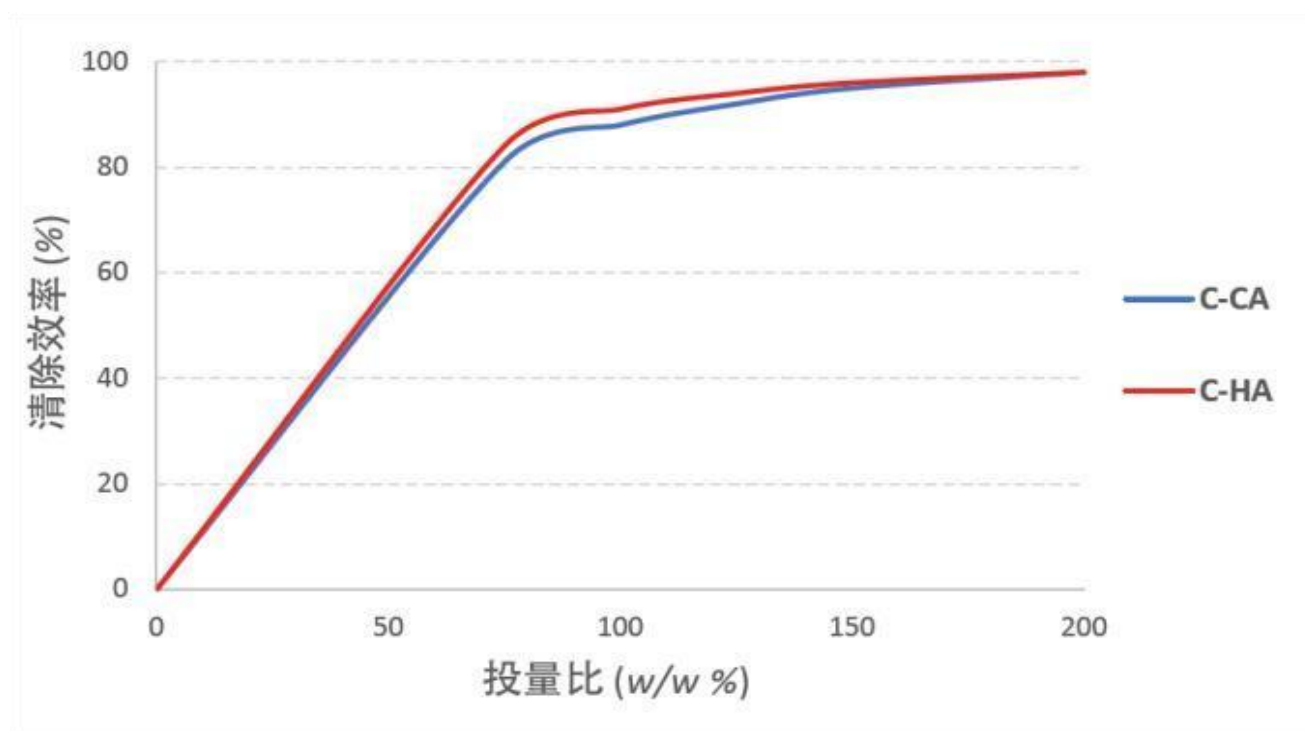
从上表可以看出，增加接触时间和升高温度都没有提高清除率。但增加SiliaCarb的投量比可以。四种活性炭中，SiliaCarbC-CA和C-HA在100% w/w时的效率略高。

因此，对这两种SiliaCarb进行了第二次筛选，以进一步研究它们在75% w/w到200% w/w投量时的效率(表2)。

表2：在22 °C，甲醇溶剂中，不同SiliaCarb运行1小时对铜的清除效果

| 在22° C， 甲醇溶剂中， 不同SiliaCarb 运行1小时对铜的清除效果 |                     |                      |                      |                      |                      |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 活性炭种类                                   | 75 % w/w<br>清除率 (%) | 100 % w/w<br>清除率 (%) | 125 % w/w<br>清除率 (%) | 150 % w/w<br>清除率 (%) | 200 % w/w<br>清除率 (%) |
| SiliaCarb C-CA                          | 81                  | 88                   | 92                   | 95                   | 98                   |
| SiliaCarb C-HA                          | 84                  | 91                   | 94                   | 96                   | 98                   |

图2: 在22 °C, 甲醇溶剂中, 使用不同SiliaCarbC- CA和C-HA / API 投量比1h, 对铜的清除率(%)



虽然清除结果非常相似, 但在前处理的状况下, 最终选择在室温下投入125% w/w的SiliaCarbC-HA 1h最合适, 可清除高达94%的Cu(剩余浓度为760 ppm)。

最终选择的SiliaCarb的清除条件为:

- 活性炭:SiliaCarb C-HA
- 投量比:125% w/w
- 反应时间:1小时
- 溶剂:甲醇
- 温度:22°C

## 第二步: SiliaMetS筛选

下一步是筛选不同的SiliaMetS金属清除剂, 以确定活性炭处理后(760 ppm)去除溶液中剩余Cu的最佳清除剂。

## 方法开发过程

为了筛选 SiliaMetS金属清除剂, 将5g被760 ppm铜污染的粗产品 **2**(已用 SiliaCarb C-HA预处理过)溶解在100mL甲醇中。基于之前的经验, 对Cu亲和力好的 SiliaMetS可以在低至10% w/w的投量比时依然有效, 因此选择该比例进行第一轮筛选。

首先, 在聚丙烯管中预称12种不同的SiliaMetS 20 mg (10% w/w), 然后加入4 mL预处理过的粗溶液。在室温下振荡1h, 每份溶液取0.5 mL, 过滤(0.45 µm), 得到12个样品, 用ICP-OES分析Cu含量。同样的实验也在50 °C进行一次(结果见表3)。

表3：在甲醇溶剂中，22°C和50°C反应1h，初步筛选Silia *MetS*(10% w/w)对铜的清除率(%)

| 在甲醇溶剂中，22° C和50° C反应1h，初步筛选Silia <i>MetS</i><br>(10% w/w)对铜的清除率(%) |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Silia <i>MetS</i>                                                  | 22°C<br>清除率(%) | 50°C<br>清除率(%) |
| Silia <i>MetS</i> AMPA                                             | 94             | 94             |
| Silia <i>MetS</i> Cysteine                                         | 81             | 84             |
| Silia <i>MetS</i> DEAM                                             | 52             | 55             |
| Silia <i>MetS</i> Diamine                                          | 76             | 85             |
| Silia <i>MetS</i> DMT                                              | 99             | > 99.5         |
| Silia <i>MetS</i> DOTA                                             | 97             | 98             |
| Silia <i>MetS</i> Imidazole                                        | 92             | 93             |
| Silia <i>MetS</i> TAAcOH                                           | 99             | 99             |
| Silia <i>MetS</i> TAAcONa                                          | 99             | > 99.5         |
| Silia <i>MetS</i> Thiol                                            | 99             | > 99.5         |
| Silia <i>MetS</i> Thiourea                                         | 98             | > 99.5         |
| Silia <i>MetS</i> Triamine                                         | 92             | 92             |

虽然大多数金属清除剂都表现良好，但12种中有5种效果更为突出。Silia *MetS* DMT, TAAcOH, TAAcONa, Thiol和Thiourea是最有效的。下一步是在相同的22°C，甲醇条件下，将投量比降低至5% w/w，并在1h和4h记录清除效果(表4)。

表4：在甲醇中，22°C 1 h和4 h时，五种Silia *MetS* (5% w/w)对铜清除率(%)

| 在甲醇中，22° C 1 h和4 h时，五种Silia <i>MetS</i> (5% w/w)对铜清除率(%) |               |               |
|----------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Silia <i>MetS</i>                                        | 1 h<br>清除率(%) | 4 h<br>清除率(%) |
| Silia <i>MetS</i> DMT                                    | 94            | 95            |
| Silia <i>MetS</i> TAAcOH                                 | 75            | 77            |
| Silia <i>MetS</i> TAAcONa                                | 80            | 83            |
| Silia <i>MetS</i> Thiol                                  | 97            | 93            |
| Silia <i>MetS</i> Thiourea                               | 97            | 98            |

减少投量比后DMT、Thiol和Thiourea的清除效果依旧良好，清除率高达98%。接下来，可以选择一个更低的投量比并且也不会对清除率有影响。



之前的一些经验表明，连续多次投入Silia*MetS*相比于一次投入处理较长时间更能够提升清除效果。在室温下进行连续1h 处理(2.5% w/w 和5% w/w的Silia*MetS*)，对Thiourea进行了两种不同投放策略的比较。每处理1h后都进行过滤(表5)。

表5: Silia *MetS*Thiourea在22°C, 甲醇中连续处理后对铜的清除率(%)

| Silia <i>MetS</i> Thiourea在22°C, 甲醇中连续处理后对铜的清除率(%) |             |             |             |             |
|----------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 方案                                                 | 1<br>清除率(%) | 2<br>清除率(%) | 3<br>清除率(%) | 4<br>清除率(%) |
| 2.5 % w/w                                          | 70          | 91          | 96          | 97          |
| 5 % w/w                                            | 97          | 96          | 98          | 99          |

实验成功表明，每次处理后过滤去除铜络合的硅胶可以防止金属回到处理过的溶液中。

下一步实验选择的清除条件是在室温下用2.5 - 5% (w/w)的Silia*MetS*Thiourea在甲醇中处理3 - 4次。每次处理1h之后过滤。

最终选择的Silia*MetS*清除条件为:

- 清除剂: Silia*MetS*Thiourea
- 投量比: 2.5% w/w
- 溶剂: 甲醇
- 温度: 22°C
- 处理次数: 3 ~ 4次

### 第三步：使用E-PAK滤芯和粉末的比较

为了比较 E-PAK滤芯与粉末 Silia*CarbC*的效率，在相同实验条件下，确定在Sandmeyer反应后去除铜的最有效的方式。

#### Silia*CarbC*-HA 粉末操作

在装有机械搅拌器的1L三颈圆底烧瓶中，分别投入溶解在300 mL甲醇中的粗产物**2** 10.6 g和Silia*CarbC*-HA 12.6 g。将悬浮液搅拌1小时，并在Celite 545上过滤。之后用约300mL甲醇清洗。滤液被蒸发至干燥，得到7.7 g处理过的产品(产品回收率为 73%)。

#### Silia*CarbC*-HA E-PAK滤芯操作

将5 x 1 cm的E-PAK Silia*CarbC*-HA(含4.4 g活性炭)插入适当的滤壳中。甲醇 (150 mL)用于设备的预处理。3.5 g粗产品**2**溶于170 mL甲醇的溶液中，在无背压的情况下，通过滤芯循环2h(流量为20 mL/min)。最后用100 mL甲醇冲洗整个系统，得到约270 mL处理过的混合物，蒸发至干燥，得到2.4 g处理过的化合物(回收率为 69%)。

表6呈现了粉末和E-PAK处理之间的结果比较

表6：22°C，甲醇中粉末和E-PAK SiliaCarb C- HA对铜的清除率(%)的比较

| 22° C, 甲醇中粉末和E-PAK SiliaCarb C- HA对铜的清除率(%)的比较 |            |         |            |         |
|------------------------------------------------|------------|---------|------------|---------|
| 时间 (h)                                         | 粉末         |         | E-PAK      |         |
|                                                | [Cu] (ppm) | 清除率 (%) | [Cu] (ppm) | 清除率 (%) |
| 初始浓度                                           | 12,650     | ---     | 12,650     | ---     |
| 1                                              | 506        | 96      | 890        | 93      |
| 2                                              | ---        | ---     | 719        | 94      |

虽然粉末运行过程的动力学更快，但两种方式最终的清除率差不多。最终选择E-PAK滤芯的方式是因为它让SiliaCarbC-HA更容易操作，避免每次称重和打开反应釜对活性炭的清扫。

### SiliaMetS Thiourea 操作

在室温下，将含有7.7 g粗产物**2**的溶液(用E - PAK SiliaCarbC-HA预处理过的)加入105 mL甲醇中机械搅拌。加入385 mg的SiliaMetS Thiourea，1 h后过滤悬浮液。这个过程重复三次。每次处理后采集0.5 mL样品，用ICP-OES分析铜含量。

最终溶液蒸发至干燥，得到7.5 g粗产品**2**(产物回收率为97%)和7ppm的残余铜。结果见表7。

表7：在22°C甲醇中连续投入5% w/w SiliaMetS Thiourea处理后的铜清除率(%)

| 在22° C甲醇中连续投入5% w/w SiliaMetS Thiourea处理后的铜清除率(%) |            |         |
|---------------------------------------------------|------------|---------|
| 处理次数                                              | [Cu] (ppm) | 清除率 (%) |
| 初始                                                | 719        | ---     |
| 1                                                 | 112        | 85      |
| 2                                                 | 47         | 94      |
| 3                                                 | 7          | 99      |

### 总结

在本应用，Sandmeyer反应后存在大量的残余铜。先使用E-PAK SiliaCarbC-HA处理可清除高达94%的残余铜(719 ppm)，产品回收率为73%。此外，还证明了再用SiliaMetS Thiourea处理溶液需要在5% w/w的条件下连续处理三次，能在室温下进一步将剩余的铜降低到7ppm(99%的清除率和97%的产品回收率)。

整个清除过程可以将铜含量从12,650降低到7ppm(清除率99.9%)，产品的总回收率高达71%