

2500, Parc-Technologique Blvd,  
Quebec City (Quebec) G1P 4S6,  
Canada

Phone : +1 418 874.0054  
Email : info@silicycle.com

上海市长宁区天山路600号  
1号楼306

电话: 021-60736273  
邮箱: contact@silicyclechina.com

306, Building 1, 600 Tianshan Road,  
Changning District, Shanghai, China

Phone: 021-60736273  
E-mail: contact@silicyclechina.com

# E-I-P-A-K 指导手册

SiliCycle® Inc. 成立于1995年, 是世界领先的, 集研发, 生产和商业于一体的公司。我们提供高品质硅胶和专业色谱, 分析和有机合成领域的专业产品。我们的业务范围遍及全球50多个国家, 我们的客户遍布于各个领域。包括制药及生物行业公司, 合成研究, 制造业及大学实验室, 医学研究中心, 农副业, 环保及化工等公司。

SiliCycle, 凭借高纯度硅胶和聚合物吸着剂, 以及我们迅速调整产品的能力, 为满足科学家特殊需求, 始终列于色谱行业最前沿。我们提供创新一流的超纯产品。为保证产品最优性能, 确保高纯度和极低比例的细度微粒, 我们不断优化的自动化生产流程。凭借我们超强的研发能力, 我们将是您达到所有分析, 金属去除, 催化, 合成和纯化要求的首选伴侣。



Silicycle Inc. 总公司与工厂  
魁北克, 加拿大

## 目录

<b>E-PAK 技术介绍</b> .....	2
产品简介 .....	3
规格选择及其它各项参数 .....	5
实验室级装置及操作说明 .....	7
中试和商业级装置及操作说明 .....	10
<b>E-PAK 应用案例研究</b> .....	13
<b>Pd</b> .....	14
某中型药物公司API三期试验：硼基化反应中钯催化剂的清除 .....	14
Suzuki偶联合成AKN028反应中钯催化剂的清除 .....	21
Suzuki偶联合成Ceritini反应中钯催化剂的清除 .....	27
<b>Ir</b> .....	31
使用E-PAK技术对催化加氢反应中铱的有效清除 .....	31



## E-PAK 技术介绍

## E-PAK®简介

### 专为制药工艺开发的径向流吸附滤芯

E-PAK滤芯由SiliCycle专有技术制造而成，可在各种流速下提供高效的吸附动力学，滤芯的处理能力可运用于实验室级别，中试级别直至商业化级别。

E-PAK在有机溶剂和水性溶剂中均有良好的适用性，其产品特性使其能广泛用于活性药物成分（API）的生产中。



## 特点及优势

- 快速简单可靠的滤芯设计
- 高吸附力和高流速
- 固定床设计，确保更安全的操作，清洗及废弃处置
- 在较小的占地面积下提供较大的吸附容量，可在提高产品回收率的同时减少溶剂使用量

## 吸附剂选择

### E-PAK滤芯选择（SiliaMetS® 系列吸附剂）

E-PAK滤芯可根据实际应用需求选择不同种类的吸附剂来制作。

下表中未包含的其他类型吸附剂也可根据要求提供。

E-PAK 吸附剂选择表			
活性吸附剂	可去除和/或可回收的金属	pH操作范围	
SiliaMetS Thiol (1.2 mmol/g)	Pd, Ag, Hg, Os, Ru, Cu, Ir, Pb, Rh, Se & Sn	2 to 9	
SiliaMetS DMT (0.5 mmol/g)	Pd, As, Ir, Ni, Os, Pt, Rh, Ru, Se, Cd, Co, Cu, Fe, Sc & Zn		
SiliaMetS AMPA (0.8 mmol/g)	Al, Ce, Dy, Er, Eu, Gd, Ho, La, Lu, Mn, Nd, Ni, Pm, Pr, Sb, Sn, Tb, Tm, V, Yb, Co, Cu, Fe, Mg & Zn		
SiliaMetS Imidazole (0.96 mmol/g)	Cd, Co, Cu, Fe, Ir, Li, Mg, Ni, Os, W, Zn, Cr, Pd & Rh		
SiliaBond Amine (1.2 mmol/g)	Pd, Cr, Pt, W, Zn, Cd, Co, Cu, Fe, Hg, Ni, Pb, Ru, Sc & Se		
SiliaMetS Diamine (1.28 mmol/g)			
SiliaMetS Triamine (1.11 mmol/g)			
SiliaMetS TAAcOH (0.41 mmol/g)	Ca, Co, Ir, Li, Mg, Ni, Os, Ru, Sc, Cr, Cs, Fe, Pd, Rh & Sn		
SiliaMetS TAAcONa (0.41 mmol/g)	Ca, Cd, Cs, Cu, Fe, Ir, La, Li, Mg, Ni, Os, Rh, Sc, Sn, Cr, Pd, Ru, Se & Zn		
SiliaBond Cyano & Florisil (1.38 mmol/g)	各种有机分子		
SiliaBond Propylsulfonic Acid SCX-2 (0.63 mmol/g)	胺和苯胺类, 离子交换		
纯硅胶 SiliaFlash	多种有机杂质, 金属, 有色物质...		
活性炭 C-941	贵金属催化剂, 脱色		1 to 13
活性炭 C-944			
活性炭 C-947			
活性炭 C-948			

E-PAK滤芯由专有技术制作而成，在大多数有机溶剂中有良好的稳定性。

经过测试发现E-PAK在以下常用溶剂中均可适用，

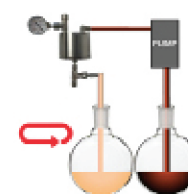
例如：甲醇，二氯甲烷，乙酸乙酯，四氢呋喃，甲苯和N-乙基-2-吡咯烷酮。



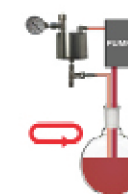
## E-PAK的多种使用模式

可根据实际案例及操作习惯，灵活调整使用方法。如下图所示，

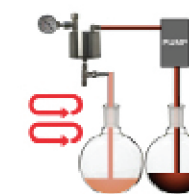
对于采用单次通过模式的溶液，我们建议在低流速下操作，反之，多次通过模式时，建议使用高流速。



单次通过



再循环



多次通过



2个滤芯串联

## SiliaMetS® E-PAK® 产品规格

### 实验室级

实验室规模的滤芯主要用于少量样本的评估。在使用E-PAK滤芯运行前，可以先用少量粉末状的介质来处理小至几毫升的样品，确定对杂质清除最有效的方法及获得最高回收率的配方。

实验室规模滤芯				
滤芯尺寸 直径*高度	流速范围 (经验值)	压降	填料重量	
			SiliaMetS & SiliaBond	SiliaFlash & 活性炭
5 x 1 cm	1 - 20 mL/min	≤ 5 psig	8 g	5 g
5 x 10 cm	10 - 200 mL/min	≤ 5 psig	75 g	50 g
5 x 25 cm	25 - 500 mL/min	≤ 5 psig	200 g	125 g



注：根据实际应用及清除的难度，实验室级的滤芯也可使用更快的流速进行操作（1cm的滤芯最高运行流速可达100mL/min，10cm的可至500mL/min，25cm的可至1L/min）。

### 中试及商业级

E-PAK中试规模的滤芯可快速处理10升至数百升体积的料液，由于E-PAK装置具有线性可放大性，因此在生产规模放大时也能轻易建立操作参数。

E-PAK商业规模的滤芯可为大于10,000L的大批量生产提供快速的处理方法，商业规模的滤芯也更适合复式的连续运行的操作。

中试及商业级滤芯				
滤芯尺寸 直径*高度	流速范围 (经验值)	压降	填料重量	
			SiliaMetS & SiliaBond	SiliaFlash & 活性炭
<b>中试级滤芯</b>				
16.5 x 12.5 cm	0.10 - 2.5 L/min	≤ 10 psig	875 g	850 g
16.5 x 25 cm	0.25 - 5 L/min	≤ 10 psig	1.75 kg	1.7 kg
<b>商业级滤芯</b>				
16.5 x 50 cm	0.50 - 10 L/min	≤ 10 psig	3.5 kg	3.4 kg
16.5 x 100 cm	1 - 20 L/min	≤ 10 psig	7 kg	6.8 kg



中试和商业级滤芯都提供了Code8型号的密封配置，（密闭的顶部和开口的底部，盖底有两个2-222Teflon®封装的Viton®O形圈）。为提高产能，可并联使用E-PAK滤芯。

## 外壳

### 实验室级

- 可提供多种长度外壳（分别适配1cm，10cm和25cm的滤芯）
- 配套标准泵
- 外壳的压力等级，150psi
- 可通过更换外壳的柱体大小轻松调节以适应所有长度



### 中试及商业级

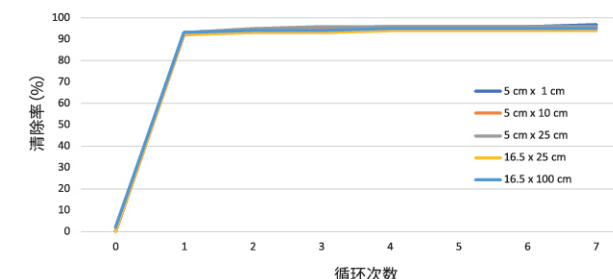
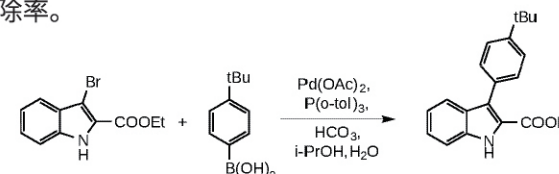
- 多种规格的外壳，可供1至12只滤芯同时工作
- 不锈钢或哈氏合金制成
- 压力等级：150 psi
- 可并联运行，批产规模可至 10,000 L以上



## 线性可放大性证明

使用如下这种Suzuki-Miyaura反应，约12摩尔当量，从实验室级到商业级规模进行放大。

结果如图所示，可以看出，每一种规格都表现出了相似的清除率。



## 放大计算

实验证明了当测试条件（包括接触时间，温度，溶剂类型，污染物和化合物含量）不变时，基于吸附剂质量的线性外推法对生产放大的预测是非常准确的。

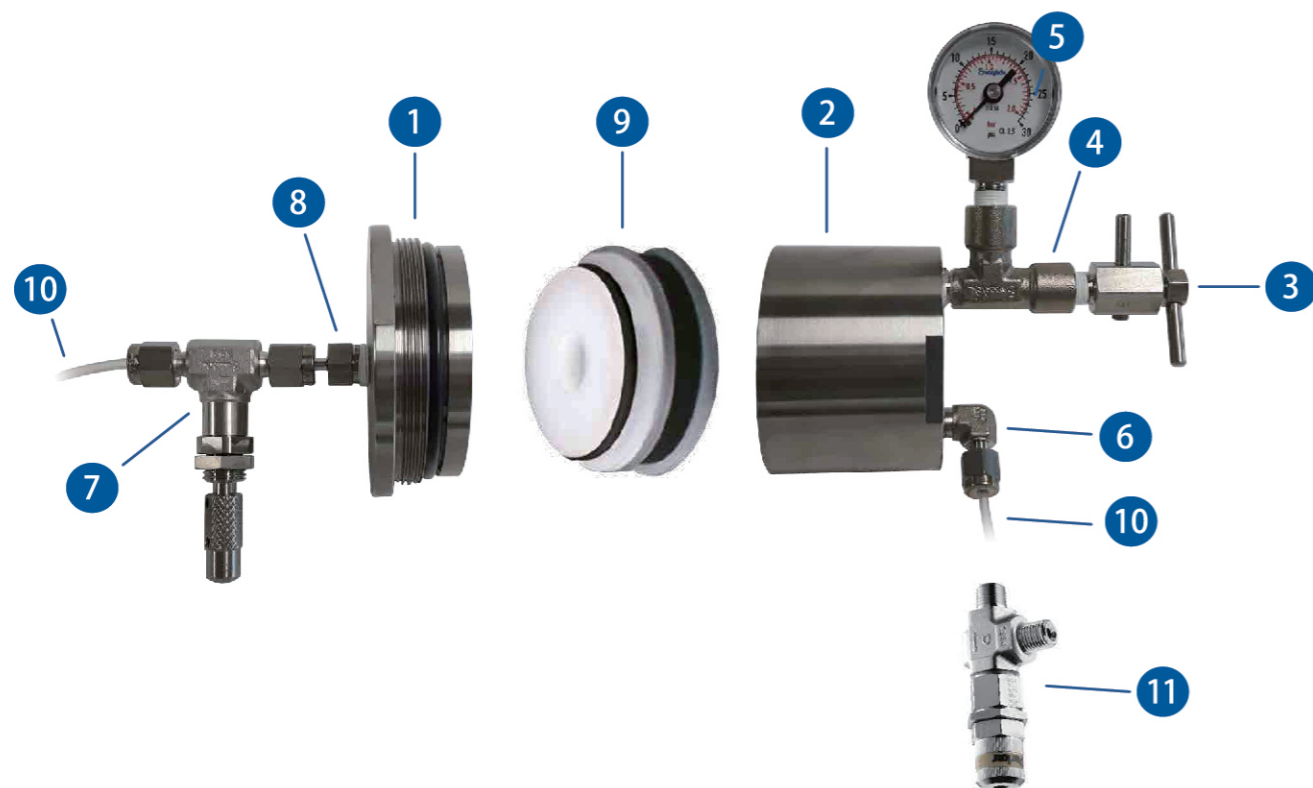
下表显示了各种清除剂的实验室级，中试级和商业级的E-PAK滤芯之间等比放大/相对质量变化。

吸附剂含量放大计算							
滤芯规格	5 x 1 cm	5 x 10 cm	5 x 25 cm	16.5 x 12.5 cm	16.5 x 25 cm	16.5 x 50 cm	16.5 x 100 cm
放大系数	-	10	25	80	220	440	875
填料质量 (g)	8	75	200	875	1,750	3,500	7,000
# mmol SiliaMetS Thiol (1.20 mmol/g)	9.6	90	240	1,050	2,100	4,200	8,400
# mmol SiliaMetS DMT (0.50 mmol/g)	4.0	38	100	438	875	1,750	3,500
# mmol SiliaMetS Imidazole (0.96 mmol/g)	7.7	72	192	840	1,680	3,360	6,720
# mmol SiliaBond Amine (1.20 mmol/g)	9.6	90	240	1,050	2,100	4,200	8,400
# mmol SiliaMetS Diamine (1.28 mmol/g)	10.2	96	256	1,120	2,240	4,480	8,960
# mmol SiliaMetS Triamine (1.11 mmol/g)	8.9	83	222	971	1,942	3,885	7,770
床层体积 (cm³)	18.8	188	470	2,375	4,750	9,500	19,000
推荐运行流速 (mL/min)	7.5	75	190	950	1,900	3,800	7,600
流速范围经验值 (mL/min)	1 - 20	10 - 200	25 - 500	100 - 2,500	250 - 5,000	500 - 10,000	1,000 - 20,000
罐体估计值	50 mL	200 mL	450 mL	2.5 L	5 L	11.6 L	23.3 L
装置预调溶液量	150 mL	600 mL	1.35 L	7.5 L	15 L	35 L	70 L

## 计算方法

- 放大系数：填料量/ 8 g（最小量）
- 填料量 (g)：滤芯中硅胶清除剂填充量
- # mmol SiliaMetS XXX (X.X mmol / g)：填料量x SiliaMetS / SiliaBond的载量
- 床层体积 (cm³)：滤芯除去盖部分的剩余体积
- 推荐运行流速 (mL / min)：在停留时间为2.5min时的流速
- 流速范围经验值 (mL / min)：针对停留时间为1至20min时的流速，某些应用中也可考虑使用更快的流速
- 装置预调溶液量：3倍的罐体积

## E-PAK 实验室级装置图



## 零部件表

编号	图片	描述	编号	图片	描述
1		带O型圈的外壳底盘	7		计量阀
2		外壳碗盖	8		1/8" NPT螺纹, 对接1/8"压缩接头
3		排气阀	9		E-PAK实验室级滤芯
4		T型接头	10		1/8" OD管
5		压力表	11		安全阀, 对接1/4"压力管
6		入口弯管			

## 检查和安装

为方便起见, 我们在运输前已预安装好E-PAK外壳

1. 仔细检查预安装的部件是否有损坏或者松弛现象。拧紧所有在运输过程中易松弛的部分。如有部件损坏或丢失, 请与我们的客服人员联系。
2. 确保压力表数值为0 psi, 若压力表显示不为0, 请与我们联系。
3. 将外壳底盘 (#1) 从外壳碗盖 (#2) 上分离。
4. 将选好的滤芯用一点压力轻轻旋转插入底盘中。  
提示: 如果被选滤芯很难插入, 请使用滤芯兼容的溶剂润湿O型圈。
5. 将外壳底盘插入碗盖中重组, 顺时针旋转直至贴紧, 小心避免错扣。  
提示: 在大多数情况下, 用手拧紧足以将底盘和碗盖密封好。但如果发生泄漏, 可以使用带式扳手进一步卡紧松弛部分。当外壳被用于通过酸性溶液时, 在螺纹基线上包裹一圈Teflon®胶带以避免金属摩擦破损。
6. 将外壳组件固定在实验室环形支架上。排气阀 (#3) 应位于组件的顶部。用管子连接排气阀至合适的容器内, 该容器可用于收集空气吹扫步骤中残留在阀门中的液体。
7. 从外壳底盘上暂时卸下预安装好的计量阀 (#7)。  
注: 为防止孔口堵塞, 先拆除计量阀直到装置清洗完成后。
8. 使用如零部件表中所示的管子将外壳入口与压力安全阀, 压力安全阀与泵出口, 泵入口与原料储蓄池, 外壳出口与出料收集池连接。

## 操作方法

### 系统清洗

- 确保所选的E-PAK滤芯已被安装好, 然后使用滤芯可兼容的溶剂对装置进行冲洗。这一步可以除去装置中散落的硅胶/活性炭粉末和其他可能堵塞背压控制阀的颗粒。溶剂通入的流速 $\geq 10$  mL/min时可以达到最佳的冲洗效果。
- 使用排气阀 (#3也称为排气阀) 排出壳体中的残留空气, 然后关闭阀门并向系统中泵入至少三倍反应体积的溶剂。所用溶剂最终需被收集并丢弃。  
注: 确认计量阀 (#7) 已被卸下, 保证溶剂不会通过这个阀门。  
不同大小滤芯的反应体积: 1 cm=50 mL, 10 cm=200 mL, 25 cm=450 mL。
- 在溶剂冲洗完成后, 用小型可调扳手将计量阀和外壳重新连接并重连好出口管。

### 详细操作步骤

- 确保所有的组装检查以及准备工作全部完成。
- 将计量阀完全打开 (#7)。
- 泵设置在一个较低的流速 (如, 5 mL/min)。
- 完全打开顶部的排气阀。
- 启动泵, 观察液体是否已存在于排气阀中。  
提示: 在测试过程中, 泵的排气会使额外的气体周期性地积聚在外壳中。这些气体应通过排气阀排出, 以便在滤芯中形成均匀的流量分布。
- 启动泵, 观察液体是否已存在于排气阀中。
- 当排气阀开始排出液体时, 说明所有空气已被排出系统。此时请关闭排气阀。

- 关闭放气阀后，请仔细观察压力表。此时压力应缓慢增加（以几psi/秒增加）。  
如果压力迅速升高，请立即关闭泵并拆下滤芯外壳，检查是否存在堵塞。如果没有发现堵塞，则考虑是否是因为原料液的特性造成的；原料液粘度高或固体含量高也会造成压力问题。  
提示：我们建议使用者预先过滤那些含有大量不溶性物质的待测溶液。
- 如果压力是缓慢增加的，通常当泵设置为5 mL/min的流速时压力会稳定在2到6psi，如果压力/或流量不在目标范围内，请根据需要缓慢调节出口阀和/或泵。
- 根据对数据的需求或对溶液循环次数的要求，每隔一段时间对滤芯上的样品进行加载和收集。  
提示：在样品收集过程中，定期监测流量和压力，调节计量阀和泵的设置确保它们都在目标范围内。

## E-PAK中试及商业级装置图



### 零部件表

部件	图片	描述	部件	图片	描述
1		压力表, 位于装置最顶部	6		倾斜螺栓, 用于固定外壳与底盘
2		放气阀	7		底盘/底座
3		圆顶状外壳钟罩, 根据滤芯的大小和排列要求, 如果只需要一个外壳钟罩的话, 则选用该圆顶外壳钟罩	8		管口连接器 (用于与入口软管相连)
4		螺母和螺栓, 用于连接固定两个外壳罩	9		管口连接器 (用于与出口软管相连)
5		柱状外壳罩, 根据滤芯的大小和排列要求, 如果需要两个外壳罩的话, 则需要同时用到圆顶钟罩及该柱状外壳罩			

## 安全性

E-PAK 实验系统用于可操控的实验环境中。操作员有责任严格遵照本手册进行安装，否则将可能引起被测材料的安全危害。

## 详细安装步骤-----中试及商业化级别的外壳

### 查验环节

- 取下容器上的所有塑料外包装。确保无任何外包装残留在容器内或入口/出口处
- 检查发货清单上的货物零件是否有遗漏，特别注意O型圈，紧固件，容器组件等
- 检查预安装好的装置，拧紧所有松懈部位
- 如有任何货品遗漏或任装置破损问题，请及时联系我们：电话 +1418.874.0054 邮箱support@silicycle.com

### 安装

- 底盘应放置在能够支持该设备重量的光滑平面上。我们建议将装置的底部固定在地面上

### 组装

- 将底盘安装在适当的位置后，即可开始组装。该容器是一种分体式的钟罩设计，可以是一个圆顶的钟罩加一个底部的延伸柱体罩，也可以是只包含一个钟罩的设计。

### 滤芯安装

- 如果在无滤芯的情况下使用该装置（如用于清洁或其他目的），则可跳过此步骤。
- 将外壳与底盘分开（由于装置较重，强烈建议至少两个人一起操作）
- 每个滤芯的批号都刻在了滤芯顶部位置。  
**建议：**滤芯的批号应与容器的批号一同标注在母料的记录中。
- 选择合适的滤芯进行安装，将其居中放置在接收杯中，然后用少许压力轻微旋转将滤芯插入底盘中。如果滤芯安装正确，则滤芯底端应是平放在底盘内。  
**提示：**如果滤芯很难插入，请用溶剂润湿滤芯的O形圈。处理时要特别注意50cm和100cm的滤芯，避免损坏。

### 外壳钟罩安装

- 将外壳部分放置在底盘上进行组装（确保PTFE封装的O形圈正确放置）。使用扳手或气动冲击枪拧紧螺母和螺栓，如果用于连接外壳的螺栓是倾斜螺栓，则扭紧倾斜螺栓。
- 将出口软管连接到中间的管口连接器上（底盘下方），并将入口软管连接到其余的管口连接器上。
- 将放气阀的管道插入合适的容器中，该容器可用于空气吹扫清洗中系统内残留液体的收集。

## 详细操作步骤-----中试及商业级别

### 装置清洗及调节

- 确保被选用的滤芯已固定安装好，然后泵入可兼容的溶剂对整个系统进行冲洗。
- 暂时关闭底盘的出口阀。
- 使用放气阀排出残留在外壳中的空气。
- 放气阀开始排放液体时立刻将其关闭，说明此时所有的空气都已被排出系统。
- 在上一步之后，立即缓慢打开出口阀（需要快速完成此步骤，以免压力升高）。
- 保证至少用三倍容器体积的溶剂量对系统进行冲洗（参考第5页表中建议的调节量），收集并处理残留溶剂。

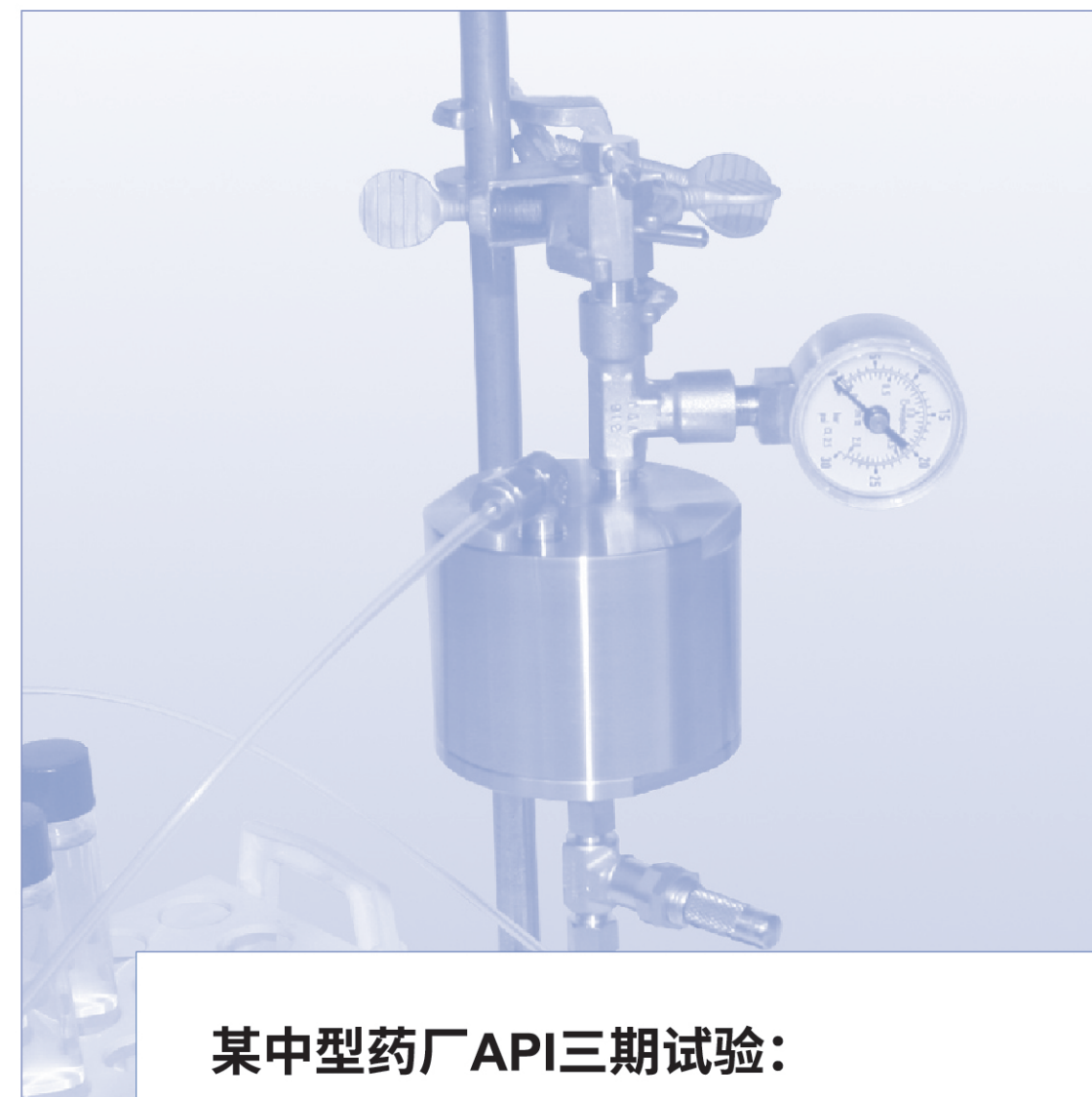
### 冲洗溶剂的清洗

- 用于预冲洗滤芯的溶剂可以通过加压氮气吹扫，或者待测溶液的冲洗将其排出。为判断何时能达到完全清除，先测量好填满管道，泵和外壳所需的冲洗溶剂量，在通入待测溶液正式运行前，排出这些量即可。（某些情况下，可观察溶液颜色变化判断冲洗溶剂是否完全被待测溶液取代）。
- 关闭泵和出口阀。

### 运行操作步骤

- 完全打开出口阀。
- 将泵设置到所需流量（请参阅第4页表中建议流量）。
- 完全打开顶部的放气阀。
- 开启泵，观察待测溶液是否已存在于放气阀中（如仍含有预冲洗溶剂，需再等几秒让待测溶液全部替代预冲洗溶剂）。  
**提示：**在测试过程中，泵的排气会使额外的气体周期性地积聚在外壳中。这些气体应通过放气阀排出，以便在滤芯中形成均匀的流量分布。
- 当放气阀开始排出液体时，请关闭放气阀。此时说明所有空气已被排出系统。
- 关闭放气阀后，请仔细观察压力表。此时压力应缓慢增加（以几psi/秒增加）。  
如果压力迅速升高，请立即关闭泵并拆下滤芯外壳，检查是否存在堵塞。如果没有发现堵塞，则考虑是否是因为原料液的特性造成的；原料液粘度高或固体含量高也会造成压力问题。
- 如果压力/或流量不在目标范围内，请根据需要缓慢调节出口阀和/或泵。
- 一旦滤芯过滤完成后，用两到三倍容器体积的新鲜溶剂对系统进行冲洗并收集冲洗溶剂。
- 当没有液体再从出口阀中排出时，关闭泵。  
**建议：**冲洗过程结束时，如果滤芯内仍剩余大量溶剂/溶液，建议使用空气或惰性气体对外壳进行吹扫，以便能在干燥状态下拆卸滤芯并清理。否则，滤芯可能会破损。
- 拆卸整个装置时请小心，会有剩余的溶液残留在装置中。
- 轻轻旋转，取出滤芯（可使用工具辅助，例如平口螺丝刀等）。
- 丢弃滤芯。
- 用干净的溶剂清洗装置所有部件。

E-PAK 应用案例研究



某中型药厂API三期试验:

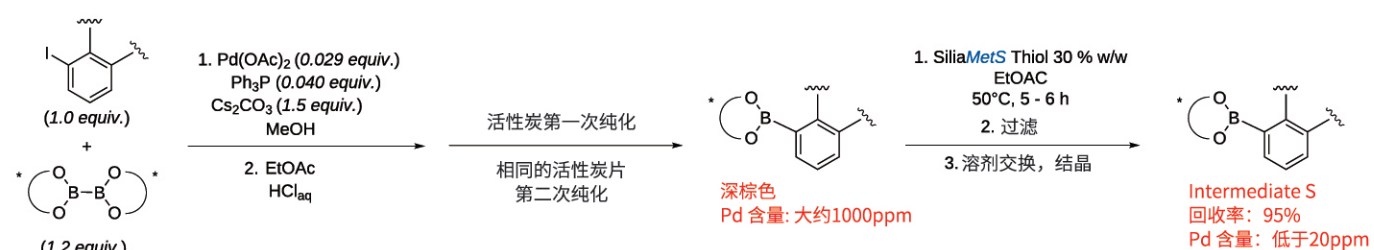
**硼基化反应中钯催化剂的清除**



## 项目

这项研究是由SiliCycle的一个客户从2014年起开始支持完成的，该客户是一家中型药物公司，研究中所涉及的API正处于三期试验阶段。在这个项目中，他们从多种纯化方式中选择了加入我们的SiliaMetS作为钯催化剂的清除方法。SiliCycle优化了使用SiliaMetS时的纯化方案得到了一种新的清除解决方法：E-PAK径向流滤芯，这是一项全新的针对任何规模的药物纯化过程都有效的技术。这项技术可以保证API完全回收，确保只有十分微小的浸出，并且拥有更强的溶剂耐受性和更宽泛的pH适用范围，同时在生产上具有高度等比放大性。除此之外，也同时实现了环境和经济的效益。对于使用E-PAK进行清除的具体方案描述如下。

对于大规模生产的硼基化反应中钯催化剂的去除，该项目选择了一种两步的有效清除方式：第一步是采用两次通过同一个活性炭片进行一个初步过滤，第二步再采用我们的SiliaMetS Thiol钯金属清除剂进行深度纯化。合成及分离步骤简图如下所示。



图一 硼基化合成反应及钯催化剂清除流程简图

## 第一步：活性炭初步纯化

### 在粉末状态下的预实验

实验结果如下：

活性炭过滤后Pd清除率 (初始[Pd]: 4,280 mg/kg)		
过滤纯化条件	Pd浓度 (mg/kg)	清除率 (%)
C-941过滤 - 第一次通过	866	80
C-941过滤 - 第二次通过	785	82
C-947过滤 - 第一次通过	739	83
C-947过滤 - 第二次通过	640	85
C-948过滤 - 第一次通过	935	78
C-948过滤 - 第二次通过	704	84

表1：粉末状活性炭初步除钯效果实验结果

## 实验步骤

- 在硼基化反应完成后，3组60mL的有机层溶液被分别通过0.56g的三种活性炭中（C-941，C-947和C-948），并用12mL的乙酸乙酯润洗。
- 从每份活性炭过滤后的溶液中取出0.5mL样品，用ICP-OES检测Pd的含量。
- 每份滤液用70mL的HCl清洗（4M），并再次通过同一块活性炭饼进行二次过滤。
- 再次从每份过滤后的溶液中提取5mL样品并用ICP-OES分析他们的Pd含量。

## 结论

- 从表中可以看出，即使三种活性炭呈现出近似的结果，C-947依然表现出轻微的清除优势。
- 在所有的测试中可以发现，使用活性炭过滤两次可以对清除效果有某种程度上的提高。
- 因此，C-947将作为被选的活性炭运用到下面的E-PAK滤芯中。

## 使用C-947活性炭填充的E-PAK滤芯进行纯化优化

下述实验是将一根5 × 1cm (5g) 的C-947活性炭E-PAK滤芯放入合适的外壳中（实验室大小的外壳）所得到的实验结果。



实验结果如下表所示：

5 × 1cm (实验室规模) C-947 E-PAK滤芯对Pd的清除效果 (初始[Pd]: 4,280 mg/kg)		
E-PAK纯化条件	Pd浓度 (mg/kg)	清除率 (%)
C-947过滤 - 第一次通过	655	85
C-947过滤 - 第二次通过	510	88
C-947过滤 - 第三次通过	539	87

表2：装填C-947滤芯的E-PAK对钯清除效果的实验结果

## 实验步骤

- 用150mL的乙酸乙酯（HPLC级）先对整个单元进行预润洗。
- 让525mL的原料液以12.5mL/min的流速通过滤芯。
- 最后，以同样的流速在滤芯进行3次洗脱。
- 在每一次洗脱后，都收集0.5mL的样本用ICP-OES测量Pd的含量。

## 结论

连续两次通过一根5 × 1cm的C-947 E-PAK滤芯柱可以有效地避免了使用HCl溶液再清洗一遍的这一步并可以使Pd含量降到更低的值。

## 第二步：用SiliaMetS进行更有针对性的纯化

### 在粉末状态下的预实验

为了确定在目前这个反应体系中哪一种清除剂最适合用于清除钯，本实验测试了8种官能团键合的硅胶清除剂，并比较了温度和反应时间对清除效果的影响。

实验结果如下所示：

室温下反应1h的Pd清除效果 (初始[Pd]: 1,150 mg/kg)			
SiliaMetS	10 % w/w (%)	20 % w/w (%)	30 % w/w (%)
SiliaMetS Cysteine	47	64	71
SiliaMetS Diamine	38	59	68
SiliaMetS DMT	<b>67</b>	<b>91</b>	<b>97</b>
SiliaMetS Imidazole	67	85	91
SiliaMetS TAAcOH	35	53	60
SiliaMetS Thiol	44	54	63
SiliaMetS Thiourea	<b>68</b>	<b>93</b>	<b>97</b>
SiliaMetS Triamine	21	33	40

表3：8种SiliaMetS金属清除剂在室温，反应1h后对钯的清除效果

50°C下反应1h的Pd清除效果 (初始[Pd]: 1,150 mg/kg)			
SiliaMetS	10 % w/w (%)	20 % w/w (%)	30 % w/w (%)
SiliaMetS Cysteine	53	71	78
SiliaMetS Diamine	51	68	78
SiliaMetS DMT	<b>79</b>	<b>96</b>	<b>98</b>
SiliaMetS Imidazole	76	90	94
SiliaMetS TAAcOH	46	56	64
SiliaMetS Thiol	50	59	69
SiliaMetS Thiourea	<b>77</b>	<b>95</b>	<b>97</b>
SiliaMetS Triamine	27	38	48

表4：8种SiliaMetS金属清除剂在50°C，反应1h后对钯的清除效果

室温下反应4h的Pd清除效果 (初始[Pd]: 1,150 mg/kg)			
SiliaMetS	10 % w/w (%)	20 % w/w (%)	30 % w/w (%)
SiliaMetS Cysteine	59	75	81
SiliaMetS Diamine	54	74	80
SiliaMetS DMT	<b>83</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
SiliaMetS Imidazole	76	94	96
SiliaMetS TAAcOH	34	58	65
SiliaMetS Thiol	42	62	77
SiliaMetS Thiourea	<b>86</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
SiliaMetS Triamine	16	39	42

表5：8种SiliaMetS金属清除剂在室温，反应4h后对钯的清除效果

50°C下反应4h的Pd清除效果 (初始[Pd]: 1,150 mg/kg)			
SiliaMetS	10 % w/w (%)	20 % w/w (%)	30 % w/w (%)
SiliaMetS Cysteine	51	75	81
SiliaMetS Diamine	57	74	80
SiliaMetS DMT	<b>93</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
SiliaMetS Imidazole	83	94	96
SiliaMetS TAAcOH	47	58	65
SiliaMetS Thiol	51	62	77
SiliaMetS Thiourea	<b>91</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
SiliaMetS Triamine	22	39	42

表6：8种SiliaMetS金属清除剂在50°C，反应4h后对钯的清除效果

### 实验步骤

- 在容量瓶中配置500mL的包含50g中间体S的乙酸乙酯溶液。
- 针对中间体S：8种待测试的SiliaMetS，每种均称量出80mg（10% w/w），160mg（20% w/w）和240mg（30% w/w）三种重量的样品分别放入SiliCycle MiniBlock®中的24个聚丙烯试管内。
- 向每个试管内加入8mL上述配置好的溶液（包含0.8g中间体S）。
- 在室温下MiniBlock持续震荡工作60min，然后从每管中提取0.5mL样本用0.45μm的过滤网过滤。
- 剩余的溶液继续被震荡反应3h后再进行过滤。
- 所有的48份样品用ICP-OES检测Pd含量。
- 在50°C的条件下再次进行上述理想的操作，同样得到48份样品并检测最后的Pd含量。

### 结论

- 从图中结果可以看出，SiliaMetS DMT和SiliaMetS Thiourea在这个工艺流股中是除钯最优的清除剂。
- 使用20到30 % w/w的功能性硅胶对达到钯的有效清除是非常有必要的。
- 升高温度和延长反应时间对清除效果会有些许提高。
- 如果要投入E-PAK使用，SiliaMetS DMT在工业化生产的可用性方面会比SiliaMetS Thiourea有更多的基础。

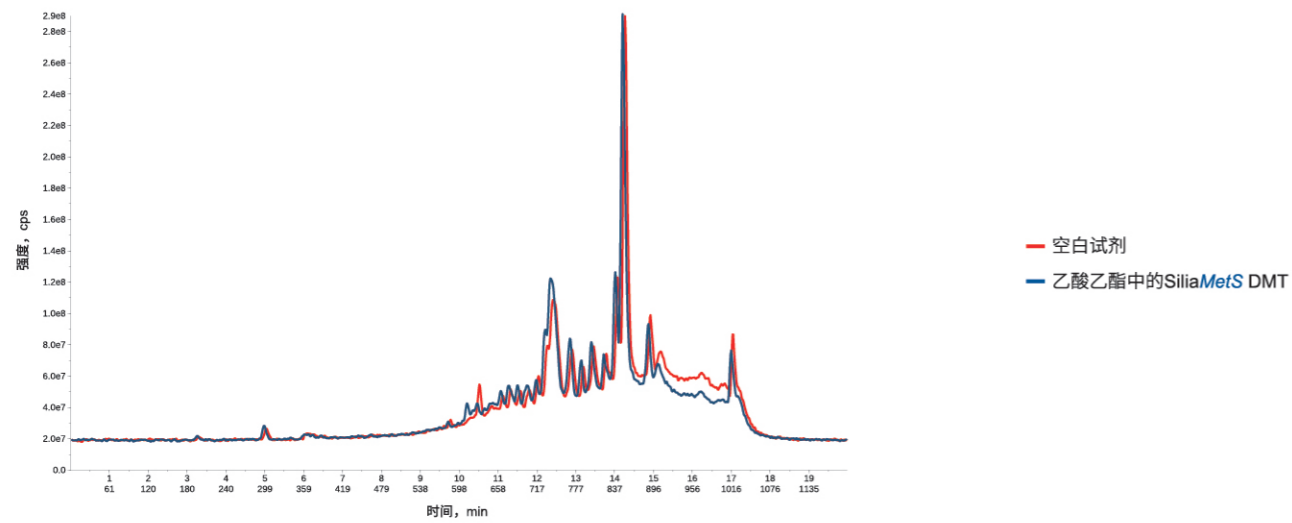
### 浸出性研究

为了确定是否有任何可提取物浸出到最终的产品里，我们设计了以下实验。

### 实验步骤

- 取0.3g的SiliaMetS DMT样品沉浸到5mL的乙酸乙酯中（HPLC级），并在室温下震荡4h。
- 反应后的悬浮液用0.45μm的注射式过滤器过滤，蒸发后并在1mL的甲醇（HPLC级）中重组。
- 对空白样本同样进行了检测。
- 用LC-MS（ESI+）对两份样品都进行了测试，没有可提取的物质在LC/MS/MS中被检测到。

实验结果如下图所示：



图二 浸出实验结果图

### 使用滤芯为SiliaMetS DMT的E-PAK装置优化纯化过程

根据前面的结果，选择在20和30 % w/w的条件下进行E-PAK的纯化过程。

实验结果如下：



每次洗脱后的Pd清除效果 (初始[Pd]: 1,103 mg/kg)				
SiliaMetS	20 % w/w 时Pd浓度 (mg/kg)	20 % w/w 时清除率 (%)	30 % w/w 时Pd浓度 (mg/kg)	30 % w/w 时清除率 (%)
1 <sup>st</sup> 洗脱	333	70	304	74
2 <sup>nd</sup> 洗脱	243	78	248	78
3 <sup>rd</sup> 洗脱	180	84	173	85
4 <sup>th</sup> 洗脱	N/A	N/A	132	89
5 <sup>th</sup> 洗脱	N/A	N/A	93	92
6 <sup>th</sup> 洗脱	N/A	N/A	69	94
7 <sup>th</sup> 洗脱	N/A	N/A	53	95

表7: E-PAK装置除钯效果实验结果

### 实验步骤

- 选择5 × 1cm的SiliaMetS DMT (8g) 滤芯装入合适大小的外壳 (实验室规模)。
- 用150mL的乙酸乙酯 (HPLC级) 先对整个单元进行预润洗。
- 在容量瓶中向200mL的乙酸乙酯中加入40g的中间体S配置出溶液S。再取0.5mL溶液S的样品用于后续的ICP-OES分析。
- 以12.5mL/min的流速让整个溶液通过滤芯。
- 最后，以同样的流速在滤芯上进行3次洗脱。
- 在每次洗脱后都取0.5mL样品并用ICP-OES分析其中的Pd含量。

用相似的方法以30 % w/w比例的清除剂量进行实验。

- 因此，133mL (含26.6g中间体S) 的溶液S以12.5mL/min的流速通过SiliaMetS DMT的E-PAK装置。
- 最后，以同样的流速在滤芯上进行7次洗脱。
- 在每次洗脱后都取0.5mL样品并用ICP-OES分析其中的Pd含量。

### 结论

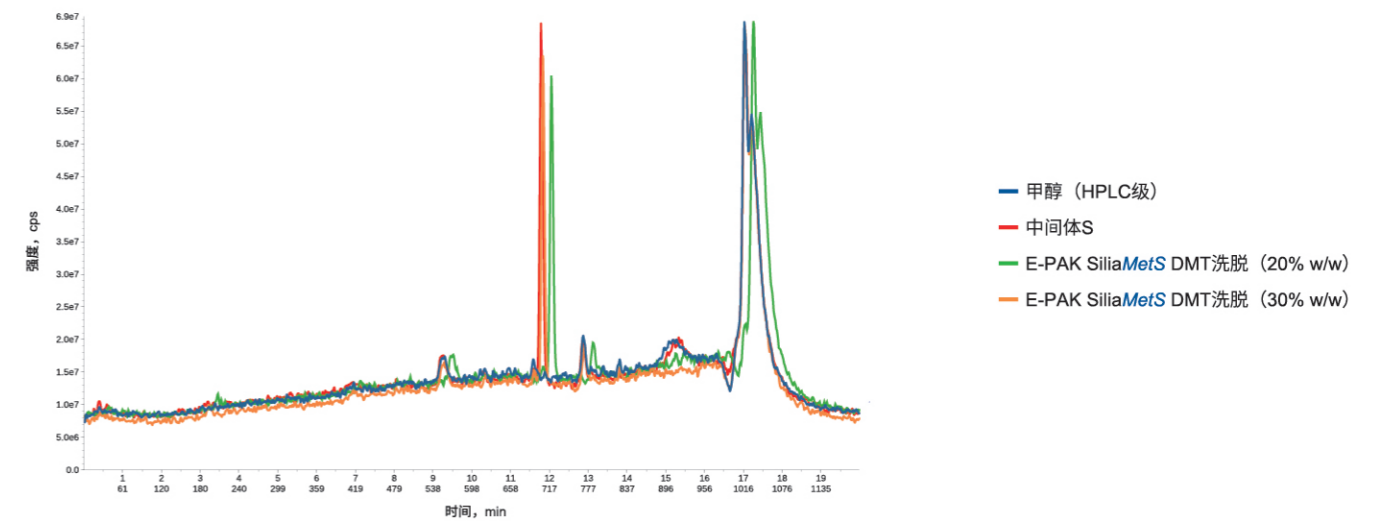
使用20 % w/w比例加入清除剂可以获得最佳的除钯效果。

### 副反应研究

上述实验最后得到的产物以及中间体S用LC-MS (ESI-) 进行分析，以甲醇 (HPLC级) 作为空白对照来测试。

### 结论

没有新的产物被检测到。



图三 副产物检测实验结果

### 最终结论

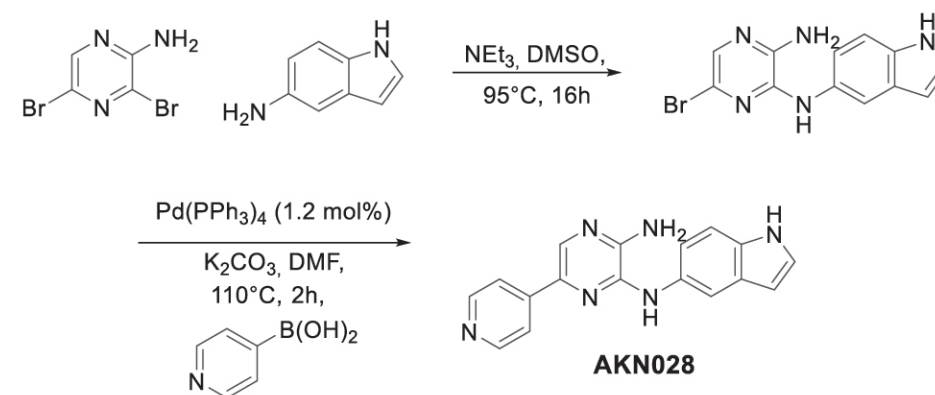
- 使用E-PAK可以省去使用传统粉末清除剂时所产生的繁琐耗时的纯化步骤，传统方法纯化步骤如下：
  - 用活性炭进行第一次过滤后并用新鲜的乙酸乙酯溶液清洗
  - 用HCl溶液 (4M) 对得到的有机层进行第二次清洗
  - 再用活性炭第二次过滤后并用新鲜的乙酸乙酯溶液清洗
  - 选择30% w/w的SiliaMetS Thiol在60°C下处理6h
  - 第三次过滤并蒸发掉乙酸乙酯
  - 从冷的庚烷中重结晶
- 从测试的三种活性炭中发现C-947具有最好的清除效果。
- 连续两次通过装填C-947的E-PAK装置可以省略掉使用HCl溶液二次清洗这一步。
- 在批量模式和室温下使用20-30 % w/w的SiliaMetS DMT来处理中间体S可以得到98%的Pd清除率。
- 在室温条件下通过SiliaMetS DMT装填的E-PAK装置 (20-30% w/w SiliaMetS DMT) 可以得到同样的结果，但从实验角度来说，使用E-PAK将会使操作友好性更强，步骤更简便，并且可以避免不溶性物质在反应器中的残留。



SiliaMetS<sup>®</sup> E-PAK<sup>®</sup>

## Suzuki偶联合成AKN028反应中钯催化剂的清除

以下催化剂清除能力研究是基于合成激酶抑制剂AKN028的一个固定模型反应。该反应的最后一步是利用Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>将4-吡啶硼酸与主体进行Suzuki偶联产生AKN028。下面对该反应所产生的Pd污染产物进行了清除研究。



图一 AKN028合成流程简图

该合成是改进自Wennerberg等人的研究 (Org. Process. Res. Dev. 2018, 22, 1360-1364)。粗产物中钯的浓度为4960 mg/kg。

### 第一步：活性炭筛选

#### 流程

采用50 % 和100 % w/w (活性炭/原料药) 的比例对各种活性炭进行了初步筛选。样品在聚丙烯管内进行预称重，该聚丙烯管适用于一个可容纳多反应同时进行的装置。部分没有经过任何净化的溶于DMF中的原料药被加入到每根管子内。这部分原料药在设计的时间和温度下在管中进行震荡和反应。然后从每根管子中收集部分溶液并过滤 (过滤器为0.45 μm)，作为样品用ICP-OES分析其中Pd的含量。

表1: 在22°C条件下，以DMF为溶剂使用50和100 % 活性炭/API (w/w) 的清除效率 (%)

活性炭	在22°C条件下，以DMF为溶剂使用50和100 % 活性炭/API (w/w) 的清除效率 (%)			
	1h		4h	
	50 % w/w	100 % w/w	50 % w/w	100 % w/w
C-941	64	79	71	82
C-944	16	23	23	42
C-947	49	66	51	66
C-948	50	65	50	67

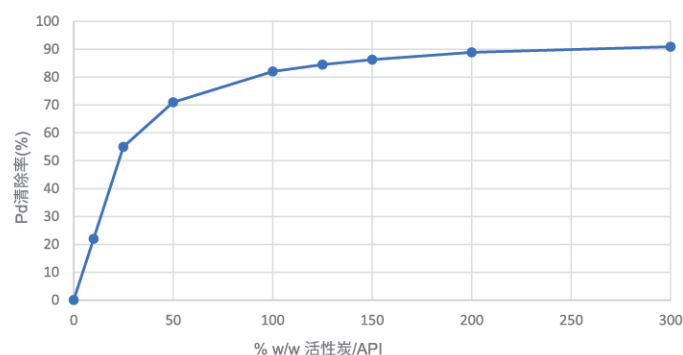
实验结果 (表1) 表明，C-941是最有效的活性炭，反应4小时后Pd的清除率高达82%。此外，延长接触时间和提高温度对清除率影响不大。因此,在接下来的步骤中选择使用室温下接触一小时作为反应条件。

为了调整得到C-941的最佳用量，我们在室温下测试了使用不同用量的活性炭处理一小时的清除率表（2）。

表2: 22°C下在DMF溶剂中使用不同 % w/w的活性炭/API运行1h后C-941的清除率（%）

22°C下在DMF溶剂中使用不同 % w/w的活性炭/API运行1h后C-941的清除率（%）	
% w/w	清除率（%）
10	22
25	55
50	71
100	79
125	85
150	86
200	89
300	91

图二: 不同 % w/w（活性炭/API）下C-941的清除效率（%）



在剩下的研究中，选择以125 % w/w的比例进行，125 % w/w时清除率基本不再提高（图二）。

综上所述，对不同活性炭的筛选实验结果表明，C-941效果最好并可达到91%的清除率。

## 第二步：SiliaMetS 筛选

### 流程

筛选初期，在室温下使用125 % w/w的C-941对溶于DMF中的AKN028处理1小时，再用Celite 545的滤片过滤。滤片用DMF溶液润洗。滤液再通过5mm的膜，作为SiliaMetS筛选所用的实验溶液。

为了筛选清除剂，在聚丙烯试管中提前称量好活性炭/API比例为 20% w/w 的不同种的SiliaMetS，适用于可多个反应同时进行的反应装置。在每个试管中加入部分配制好的上述溶液。试管在所设定的时间和温度下有规律的震荡反应。然后，从每一份溶液中取出一部分并过滤（0.45μm），用ICP-OES测定样品中的Pd含量。表3提供的结果显示，Diamine和Imidazole是该试验中最有效的清除剂。因此，对它们进行了二次筛选以确定最优的清除剂。在本应用中SiliaMetS的选择结果比活性炭的选择结果更有价值，因此，二次筛选仅对SiliaMetS进行。

表3: 22°C下在DMF溶剂中20 % w/w的SiliaMetS/API清除钯的能力（%）

22°C下在DMF溶剂中20 % w/w的SiliaMetS/API清除钯的能力（%）	
清除剂	清除率(%)
DMT	25
Diamine	68
DEAM	2
Imidazole	93
TAAcONa	25

## 二次筛选

经过初步筛选试验，发现Diamine和Imidazole的清除效率最高，二次筛选中将观察温度、反应时间和使用SiliaMetS的百分比（w/w）对清除效率的影响。

表4: 22°C下在DMF溶液中使用不同 % w/w的SiliaMetS/API清除钯的效率（%）

22°C下在DMF溶液中使用不同 % w/w的SiliaMetS/API清除钯的效率（%）												
清除剂	10 % w/w			20 % w/w			30 % w/w			40 % w/w		
	1h	4h	20h	1h	4h	20h	1h	4h	20h	1h	4h	20h
Diamine	25	37	57	40	62	68	64	87	96	84	92	97
Imidazole	59	80	93	93	94	95	94	95	95	95	96	96

表5: 50°C下在DMF溶液中使用不同 % w/w的SiliaMetS /API清除钯的效率（%）

50°C下在DMF溶液中使用不同 % w/w的SiliaMetS /API清除钯的效率（%）												
清除剂	10 % w/w			20 % w/w			30 % w/w			40 % w/w		
	1h	4h	20h	1h	4h	20h	1h	4h	20h	1h	4h	20h
Diamine	34	48	83	78	92	96	92	96	97	95	96	97
Imidazole	73	93	93	94	95	95	95	95	96	96	96	96

## 结论

- 在室温下SiliaMetS Imidazole比SiliaMetS Diamine效果更好（表4）。
- 与SiliaMetS Imidazole接触至少4h对于达到较高的清除率是十分必要的。
- 高温对使用SiliaMetS Diamine作为清除剂时的清除效率有不可忽略的影响（表5）。
- 因为SiliaMetS Imidazole表现出更好的动力学性能，并且在室温下清除性能更优（表4），所以它被最终选择作为后续E-PAK实验研究的滤芯材料。



图三 筛选步骤流程简图

### 第三步：E-PAK滤芯筛选实验

粗产物首先用125 % w/w的C-941进行预处理，将Pd浓度从4960 mg/kg 降至415 mg/kg。然后，用SiliaMetS Imidazole装填的E-PAK装置处理溶液。这一步采用的是一个5 × 1cm的E-PAK滤芯。SiliaMetS Imidazole（含8克被修饰的二氧化硅）被放入到合适大小的滤芯外壳中。并用150mL的DMF溶剂对这个单元进行预润洗。接着用875mL含27g AKN028的DMF溶液（已用125% w/w的C-941进行预处理；Pd浓度从4960mg/kg降至415 mg/kg，获得92%的清除率）在室温下循环通过E-PAK滤芯（流速为60mL/min）。分别于运行1、4、6、24、48h后采集0.5mL样品，用ICP-OES测定Pd含量。实验数据显示运行24小时后，对Pd的清除能力高达95%，最终将Pd浓度从415mg/kg降至19 mg/kg（表6）。在一定时间后再增加接触时间并不能提高Pd清除效率（或减少Pd含量）。

表6: 在22°C, DMF溶剂中使用SiliaMetS Imidazole（负载1.0 mmol/g）E-PAK装置清除钯的效率（%）

在22°C, DMF溶剂中使用SiliaMetS Imidazole（负载1.0 mmol/g）E-PAK装置清除钯的效率（%）					
Pd初始浓度 mg/kg	1h	4h	6h	24h	48h
415	87	91	92	95	95

注: E-PAK滤芯处理的溶液体积: 875ml, 流速: 60 ml/min

#### 对回收率和浸出的评估

为了确认使用E-PAK装置和批量处理的方式均没有浸出，在LC-UV（254nm）下对比了粗产品AKN028和处理后的样品，未观察到明显的产品损失。此外，没有检测到副产物（图四）。

检测时取10mg干燥产品溶解在10ml甲醇中并注射到仪器中。

色谱柱: SiliaChrom® Plus C18, 4.6×150 mm, 5 μm, 100 Å

流动相A: H<sub>2</sub>O/MeOH（95/5）0.1 % F.A.

流动相B: H<sub>2</sub>O/MeOH（5/95）0.1 % F.A.

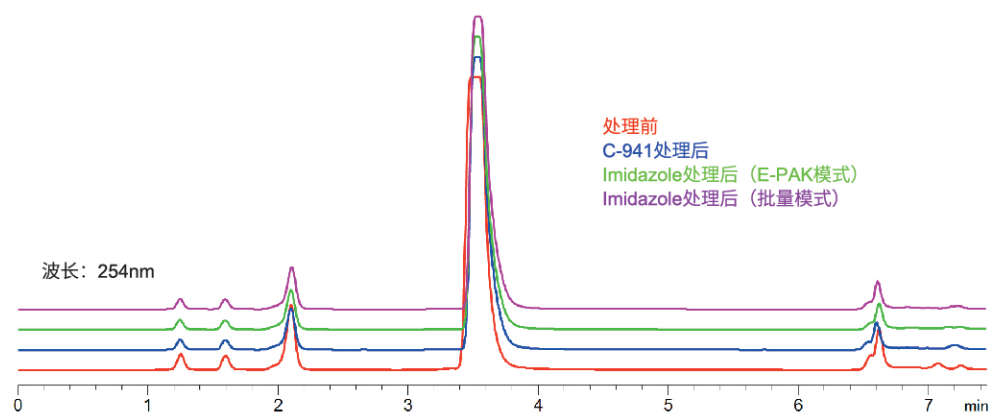
梯度工作: 在70 % 的流动相A和30%的流动相B下运行4 min,再在30%的流动相A 和70%的流动相B下保持4min,

离子喷雾电压, ESI电压: 5.5 kV（ESI+）

流速: 1 mL/min

运行时间: 8 min

图四: LC-UV对AKN028在处理前和处理后的检测结果



### 结论

- 活性炭C-941可使Pd含量降低85 - 90%（从4,960 mg/kg至415 mg/kg）。
- 实验证明 SiliaMetS Imidazole 是对该过程最有效的清除剂，可获得高达95%的清除率。在批量模式时，使用30% w/w 的SiliaMetS Imidazole/API在室温下处理超过4小时对达到理想的清除率是十分必要的。
- 在相同的条件下可以把批量模式转化为使用SiliaMetS Imidazole装填的E-PAK模式，也能得到相似的清除结果。
- 使用C-941和SiliaMetS Imidazole装填的E-PAK处理后均未发现有浸出。
- 没有检测到有主要产物的损失。



实验室级别SiliaMetS E-PAK滤芯



实验室级别活性炭E-PAK滤芯



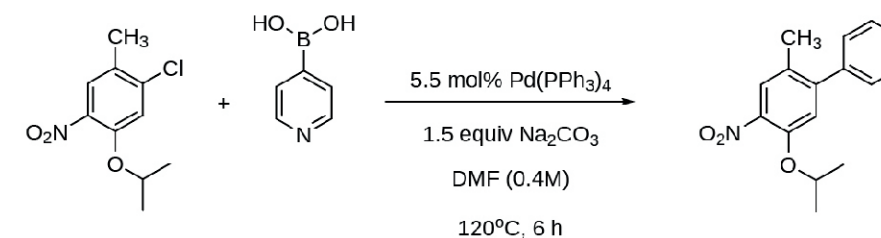
E-PAK®

## Suzuki偶联合成Ceritini反应中钯催化剂的清除



碳碳 (C-C) 键的形成是有机化学中最流行的反应之一，Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应能生产出各种可应用于制药，化学，高分子行业的化合物。针对新的ICH-Q3D指导中对金属催化剂残留浓度的限制，Silicycle的研究人员比较了多种金属清除剂对一种非常常用的Suzuki催化剂，Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，在痕量下的清除效果。实验采用的是MiniBlock设备来确定效果最好的金属清除剂。本文的主要目的是为了证明常规的清除剂使用模式可直接转化为E-PAK模式并具有相同的效力。

本文选择的研究对象是Suzuki偶联合成Ceritini的反应。Ceritini是一种间变性淋巴瘤激酶（简称ALK），它是用于治疗转移性强的非小细胞肺癌的阳性抑制剂。反应流程简图如下。



图一 Ceritini合成反应流程简图

### 实验步骤

#### 批量清除模式下的筛选

在MiniBlock装置适配的聚丙烯管中，对8种不同种类的SiliaMetS金属清除剂（5或10摩尔当量）进行预称量。将溶于DMF的API粗产品添加到每个管中。MiniBlock在所设计的实验时间和温度下进行规律的轨道震动。然后，收集每种溶液的一部分并过滤（0.45μm过滤器）作为样品，用ICP-OES分析样品中Pd的含量。

#### E-PAK模式下的筛选

一个 5 × 1 cm 的含SiliaMetS DMT的E-PAK滤芯（包含8g官能团键合的硅胶）被放置到合适的外壳中。加入150mL的DMF对整个单元进行预处理。将250mL含240 - 305 mg/L Pd的DMF溶液在室温下循环通过滤芯（流量为10 mL/min）。分别于1、2、4、20小时后采集0.5 mL样品，并用ICP-OES分析样品中Pd的含量。

## 初步筛选

加入相当于Pd含量5或10摩尔当量的各种SiliaMetS清除剂，确定哪一种是对反应剩余的催化剂清除效果最显著的清除剂（表1）。粗产物溶于DMF后直接用SiliaMetS处理，不进行任何其他的前期纯化步骤。

表1: 22°C DMF溶剂下，5和10 equiv.SiliaMetS对钯的清除率（%）

清除剂	钯清除率（%）					
	1h		4h		20h	
	5 equiv	10 equiv	5 equiv	10 equiv	5 equiv	10 equiv
Cysteine	57	80	69	88	79	95
Diamine	69	82	81	91	88	95
DMT	76	90	89	94	95	96
Imidazole	49	77	59	81	64	86
TAAcONa	31	39	38	46	45	50
Thiol	74	94	90	98	97	99
Thiourea	61	78	74	84	79	89
Triamine	74	89	86	94	91	96

## 二次筛选

### 温度影响研究

根据初步筛选的结果，已经确定了最佳的清除剂。然后，在不同温度和清除时间条件下，进行进一步的筛选试验。所有种类的清除剂均在4小时后完成清除，停止反应（表2）。

由于使用5摩尔当量的清除剂足以达到较高的清除率了，所有二次筛选实验的清除剂用量都以这个比例进行。

表2: 在22°C、55°C和70°C条件下，以DMF为溶剂，使用5摩尔当量的SiliaMetS对钯的清除率（%）

清除剂	钯清除率（%）											
	0.5 h			1 h			2 h			4 h		
	22°C	50°C	70°C	22°C	50°C	70°C	22°C	50°C	70°C	22°C	50°C	70°C
Cysteine	45	69	74	57	74	81	63	83	86	69	88	89
Diamine	58	67	73	69	73	80	75	83	84	81	87	88
DMT	65	76	83	76	82	91	84	91	96	89	94	97
Thiol	60	76	79	74	85	89	83	92	95	90	95	98
Triamine	65	77	81	74	84	87	81	89	90	86	92	92

### 溶剂影响研究

在研究了温度对清除效果的影响后，发现 SiliaMetS DMT 和 Thiol 是对该体系最有效的清除剂。同时这两种清除剂在22°C时所表现的清除效率也更高。因此，他们被选择用于进一步的溶剂筛选实验中（表3）。

表3: 22°C下加入5 equiv.的SiliaMetS运行4h后对钯的清除率（%）

清除剂	钯清除率（%）								
	DMF	甲醇	异丙醇	异丁醇	MTBE	甲苯	THF	乙酸乙酯	二氯甲烷
DMT	90	89	90	95	89	88	98	99	91
Thiol	90	86	94	97	91	94	98	96	82

\*由于API会部分溶于甲醇、异丙醇、异丁醇和MTBE，因此如果需要使用这些溶剂，可选择像20 % DMF-80 % 异丙醇或20 % DMF-80 % 异丁醇的混合物作为溶剂。

### E-PAK模式下研究

SiliaMetS DMT 和 Thiol 清除剂在所有溶剂下均有高效的清除效果，且两者之间没有什么明显差异。SiliaMetS DMT 被选择用于E-PAK技术中（表4）。

表4: 在22°C下，以DMF为溶剂，SiliaMetS DMT为E-PAK滤芯（载量0.6 mmol/g）时所得的Pd清除率（%）和最终浓度（mg/L）

实验	Pd初始浓度 (mg/L)	钯清除							
		循环次数							
		2 (1 h)		4 (2 h)		10 (4 h)		~ 48 (继续运行20h)	
%	mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	mg/L		
1	485	99.0	4.9	99.4	2.9	99.9	0.5	---	---
2	305	88.0	36.6	95.0	15.3	98.7	4.0	99.5	1.5

注: 用E-PAK装置处理的溶液体积:240mL

流速: 10 mL/min

## 结论

### 批量模式

- 实验证明SiliaMetS Thiol和DMT是对Certinib Suzuki偶联反应中Pd的最佳清除剂。
- 至少反应接触4小时对达到98%甚至更高的清除率是十分必要的。
- 将溶液加热至50到70°C可以降低所需的接触时间。
- 使用5摩尔当量的SiliaMetS产品足以达到良好的清除效果，但使用更长的反应时间和/或更高的反应温度对达到目标清除率是更有必要的。
- 清除效率在所有测试的溶剂下都很高。

### E-PAK模式

- 用 SiliaMetS DMT 装填的 E-PAK 装置在预设条件下（10摩尔当量，室温，处理2h或更久）对清除产品中的Pd十分有效。



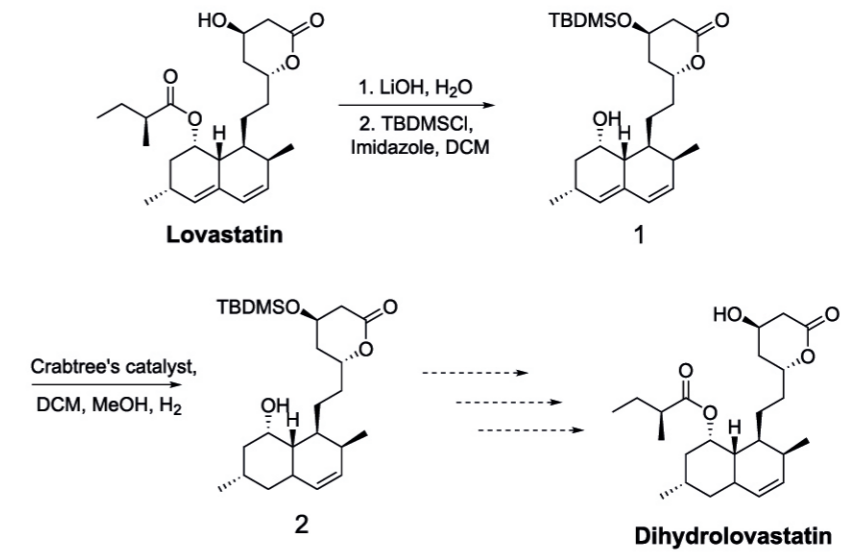
## 使用E-PAK技术对催化加氢反应中铱的有效清除



双键催化加氢是化学中一种最常见和被研究的反应。加氢反应中最复杂的一类包括用烯烃来生成手性中心。70年代早期，Crabtree及其研究团队开发了一种铱催化剂，该催化剂可对不对称的烯烃进行单取代、二取代、三取代和四取代加氢反应并且具有高的对映选择性<sup>1</sup>。从第一份研究发表开始，Crabtree的催化剂已经进行了多次改进换代，形成了由不同的配体合成的铱催化剂<sup>2</sup>。这种催化剂已被广泛用于工业生产中，其中的一项挑战就是反应后对铱的清除。本应用研究中，对活性炭在粉末及E-PAK滤芯两种模式下铱的清除效率进行了说明。

## 实验

为了阐述我们的各种清除剂的效力，以一个成熟的化学反应为例，该反应是由洛伐他汀（一种有效的降低胆固醇的试剂）合成二氢洛伐他汀<sup>3</sup>，其中Crabtree的含铱催化剂被用于该合成加氢的这一步。针对反应后得到的含铱的污染产品，我们用活性炭对其进行了连续的实验研究，探究了活性炭对该系统中铱的清除效率。



图一 洛伐他汀合成二氢洛伐他汀流程图

## 第一步：活性炭筛选实验

### 一般方法

不同种类的活性炭各48 mg (100 % w/w) 放入聚丙烯管内预称重，该聚丙烯管适用于可多反应同时进行的仪器。每管中加入4 mL API溶液 (由1.2g API溶于100 mL乙酸乙酯中配置)。它们在室温 (22°C) 下被轨道震动60分钟，反应后从每管中各收集0.5 mL溶液并过滤 (0.45µm)。在反应4小时后同样收集一次并过滤。

上述所有实验步骤再于50°C时进行一次。

收集的所有样品采用ICP-OES分析其中铱的含量，结果见表1。

表1: 不同种类活性炭 (100 % w/w API) 在甲醇溶剂中对铱的清除效率 (%) 筛选结果

活性炭	不同种类活性炭 (100 % w/w API) 在甲醇溶剂中对铱的清除效率 (%) 筛选结果			
	22°C		50°C	
	1h	4h	1h	4h
C-941	91	92	92	93
C-944	43	47	44	45
C-947	84	85	85	86
C-948	83	84	85	86

结果表明，室温下接触1小时为最佳清除条件。此外，C-941是针对该系统最有效的活性炭。因此，本研究选择C-941作为进一步改善清除能力的材料。

接下来，研究了C-941在不同溶剂中对铱的吸附影响，实验步骤与上述类似。

表2: C-941在不同溶剂中对铱的吸附率 (%)

溶剂	C-941在不同溶剂中对铱的吸附率 (%)			
	22°C		50°C	
	1h	4h	1h	4h
丙酮	69	74	71	74
DMF	51	48	56	62
乙酸乙酯	91	92	92	93
甲醇	93	94	94	94
MTBE	91	91	91	90
THF	50	48	47	42

有趣的是，如表2所示，可以看出使用不同的溶剂在清除率上有相当大的差异。在THF，DMF和丙酮中没有表现出较好的吸附性能，但在乙酸乙酯、MTBE以及甲醇为溶剂时铱的清除率有明显的提高，并且甲醇在某种程度上效果更好。因此，在随后一系列测试中选择用甲醇来评估C-941含量对清除效果的影响。同样值得注意的是，甲醇作为溶剂时并不需要在较高的温度下才能达到高的产率。

为了优化出最合适的活性炭/API使用比例，在室温下加入不同量的C-941并考察不同接触时间对清除效果的影响。

表3: 22°C时在甲醇溶剂中不同w/w活性炭比例下铱的清除率 (%)

22°C时在甲醇溶剂中不同w/w活性炭比例下铱的清除率 (%)		
% (w/w)	1h	4h
100 %	93	94
125 %	95	96
150 %	96	97
175 %	97	97
200 %	97	98

综上所述，表3的结果显示，室温下125 % w/w的C-941以甲醇为溶剂反应1小时是清除反应混合物中铱的最佳条件。

## 第二步：E-PAK实验

将5 × 1 cm 的C-941 E-PAK滤芯 (含有5g活性炭) 放入合适的外壳中。用150 mL甲醇对装置进行预处理。然后，将含4g API的200mL甲醇溶液在室温下 (流量20mL/min) 循环通过滤芯1h。实验中没有观察到有背压。过滤后的溶液用ICP-OES分析其中铱的含量。

## 结论

本研究表明，在常温下以甲醇为溶剂，用C-941活性炭对产品进行预处理，对于清除溶液中90%以上的铱是十分必要的。使用含C-941的E-PAK装置可以将铱含量从5130 ppm降低到360 ppm (清除率93%)，E-PAK模式与传统的粉末清除模式具有同等效力且API损失较小，操作方法简单，可以进一步运用于放大生产中。

## 参考文献

- (a) Crabtree, R. Acc. Chem. Res., **1979**, 12, 331.  
(b) Crabtree, R. H. et al. J. Organomet. Chem., **1977**, 141, 205.  
(c) Crabtree, R. H.; et al. J. Organomet. Chem., **1977**, 141, 113.
- Verendel, J. J. et al. Chem. Rev., **2013**, 114, 2130.
- (a) Verderas et al. Org. Biol. Chem., **2003**, 1, 50.  
(b) Willard et al. J. Label. Compd. Radiopharm., **1982**, 19, 337.