

利用 C2P 系统快速获得游离碱形态有机合成产物

摘要：本实验利用岛津全自动纯化系统 Crude2Pure 对 4 种制备分离的样品进行溶剂回收固体粉末化处理，根据化合物极性和疏水性特点，该系统以自动方式将馏分溶液中的目标化合物富集于 C2P 捕集柱上，并在线实现目标化合物粉末化过程。实验表明，使用该系统可以快速对样品馏分溶液进行回收处理，避免传统方式中交叉污染的可能。

关键词：全自动纯化系统 C2P 制备 纯化 粉末化 游离碱

全自动纯化系统，即 Crude2Pure 系统（以下简称 C2P 系统）提供了一种全新的制备分离所得馏分后处理模式，可在短暂的时间内完成从馏分溶液到目标物固体粉末的获得。并且在这一过程中，有效地除去了流动相中加入的添加剂，即便是已经和化合物结合成盐的，也可以通过置换的手段得到满足后续实验要求的盐的形态，有效降低了目标化合物分解的危险。由于可以直接生成固体粉末，免去了转移等操作，极大程度的降低了由于多步骤操作而引入杂质或损失产物的风险。

1. 实验部分

1.1 仪器配置

1.1.1 捕集系统

LC-20AP×2（上样泵和补偿泵），FCV-230AL×2（溶剂选择阀），SIL-10AP（自动进样器），FCV-20AH₂（流路切换阀），Trapping Module（捕集模块），CBM-20A（系统控制器），Trapping Controller（捕集控制器）

1.1.2 回收系统

LC-20AP×2（前处理泵和后处理泵），FCV-230AL×3（溶剂选择阀），FCV-14AH×2（流路切换阀），Recovery Module（回收模块），Option Box（辅助控制器）

1.2 实验条件

捕集柱：Shim-pack C2P 20 mm id×30 mm L, 40 μm

流动相和溶剂：超纯水；乙腈（色谱纯）；甲醇（色谱纯）；二氯甲烷（色谱纯）；

三氟乙酸（色谱纯）；甲酸（色谱纯），氨水

1.3 实验过程

1.3.1 保留时间测定

利用化合物的极性与疏水特性，C2P 系统根据待测化合物的在反相高效液相（超快速液

C2P 系统由捕集系统和回收系统组成（图 1）。捕集系统根据化合物的极性和疏水特性通过一定比例和组成的流动相将馏分溶液输送通过 C2P 捕集柱，目标化合物将被保留在捕集柱中。将该捕集柱转移至回收系统，选择需要的化合物形态（盐，游离碱等）后，回收系统通过冲洗 C2P 捕集柱去除多余的流动相添加剂，转化成盐形态，除水等步骤后，以二氯甲烷-甲醇溶剂洗脱目标化合物，同时辅以加热和氮气干燥，进而在 3 小时内得到目标化合物的固体粉末。

相) 色谱分析的保留时间划分区带 (见表 1), 区带按照保留时间由小到大分布。

表 1 保留时间区带划分

区带	保留时间范围 (min)		乙腈浓度范围 (%)	
	起始	终止	起始	终止
A	0.00	0.75	5.00	53.21
B	0.75	1.15	53.21	78.93
C	1.15	1.40	78.93	95.00

测试色谱条件

色谱柱: C18, 2.1 mm ID×5 mm L, 2.5 μm

流动相: A 相-0.075%TFA B 相-乙腈

梯度: B% 0 min(5%)——1.4 min(95%)

1.3.2 捕集过程

捕集系统使用的上样泵和补偿泵分别准备了 3 种不同极性和酸碱性的捕集用和稀释用溶剂 (见表 2), 以满足不同保留特性样品的捕集需求。

表 2 捕集系统流动相组成类型

输液泵	流动相类别	流动相组成 (V/V)
上样泵	A	Water/NH ₃ = 100/1
	B	Water/TFA = 1000/1
	C	Water/Acetonitrile/TFA = 700/300/1
补偿泵	A	Water/NH ₃ = 100/1
	B	Water/TFA = 1000/1
	C	Water/Acetonitrile/TFA = 900/100/1

系统根据化合物保留时间匹配化合物所在的区带信息, 然后根据表 3 中设定自动选择对应的上样泵和补偿泵的溶剂及流速, 完成对该样品的捕集操作。

表 3 捕集系统流动相比例和流速

区带	输液泵	流动相	流速 (mL/min)
A	上样泵	A	10
	补偿泵	A	30
B	上样泵	B	10
	补偿泵	B	50
C	上样泵	C	10
	补偿泵	B	40

1.3.3 回收过程

回收过程包含前处理、后处理和洗脱三个过程, 所用流动相见表 4。

表 4 回收系统流动相类型

输液泵	流动相	流动相组成 (V/V)
前处理泵	A	Water
	B	Water/TFA = 1000/1

	C	Water/NH ₃ = 100/1
	D	Water/Formic=100/1
后处理泵	A	Acetonitrile 100%
	B	Water/Acetonitrile/NH ₃ =186/800/14
洗脱泵	A	DCM/Methanol = 9/1
	B	Acetonitrile 100%

2. 实验结果与讨论

2.1 样品粉末化结果

本实验共对 4 种有机合成化合物进行了全自动粉末化操作, 根据目标化合物在反相液相色谱中保留时间特点将其划分为 A、B、C 三个区带, 样品溶剂回收过程选择游离碱形态, 系统自动选择为前处理泵 C 路流动相, 各区带中样品的化合物形态和粉末化结果如表 5 所示。

表 5 样品测试结果

化合物#	保留时间 (min)	区带	化合物形态	粉末化结果
1	0.39	Band A	Free-base	Success
2	0.47	Band A	Free-base	Success
3	1.12	Band B	Free-base	Success
4	1.17	Band C	Free-base	Success



图 1 粉末化结果

3. 结论

本实验使用岛津 Crude2Pure 系统对 4 种化合物进行溶剂回收粉末化处理。该系统根据化合物 HPLC 保留时间划分区带, 自动确定各区带对应捕集使用的流动相组成, 根据需要得到的化合物游离碱形态确定 1%氨水溶液为回收系统的前处理流动相, 单个样品在 3h 内完成粉末化处理过程。该系统提供了一种快速、安全、有效的全新分离制备后处理方法, 同传统的样品分离纯化后处理方法相比节省处理时间 3 倍以上, 节省人力, 可以成为化学合成和天然产物分离等行业和领域高纯产品获得的一种有效手段。