

手性化合物的萃取分离研究进展

田晓强 薛克俭 刘元俊 邓卫华 华 兰

孙国新

(中国兵器工业集团第五三研究所,济南 250031) (济南大学化学化工学院,济南 250022)

摘要 综述手性化合物的萃取分离方法,包括亲和萃取分离、配位萃取分离、形成非对映体立体异构体萃取分离、离子交换反应萃取分离、反相胶团萃取分离以及膜萃取分离。中性氨基酸的萃取分离将会成为研究的热点。

关键词 手性化合物 萃取分离 对映体

手性^[1]是自然界的本质属性之一。构成生命有机体的分子都是不对称的手性分子,如蛋白质和DNA的构象都是右旋的,氨基酸大部分是左旋的(*L*型),糖类大部分是右旋的(*D*型)。中西药物中的许多品种或其主要成分具有光学活性,例如通过对一些中药的研究发现其有效成分具有光学活性,且左、右旋对映体的药理作用各不相同。因此为提高药物的疗效和减少药物的副作用,研究开发各类手性药物是必然的发展方向。手性化合物单一对映体的获取主要有以下途径:天然来源、以天然手性化合物为底物合成光学活性物质、不对称合成、外消旋体的分离。据文献报道,外消旋体的分离,已开发了优先结晶法、形成非对映体立体异构体结晶法、酶促分离法、色谱法(包括离子交换色谱、配位色谱、吸附色谱、气相色谱、纸色谱)和萃取法等^[2]。溶剂萃取法的依据是溶质在两互不相溶相中溶解度的差异,根据文献[3]和笔者的研究结果,溶剂萃取技术可以用于有效地分离手性化合物。用溶剂萃取技术实现手性化合物的分离时,与传统萃取分离不同的是:除待分离的手性化合物外,两互相接触的液相至少有一相要有旋光性,从理论上讲,两旋光性不同的手性化合物的分离因数只要大于1,在足够多的级数下,即可实现两者的高纯度分离。依据目前的研究^[4],萃取过程的分离因数可达2.5以上,因而只需不多的理论级数即可实现较好的分离。对于各种手性化合物的分离,尤其是水溶性手性化合物的分离,分离方法的选择有一定的规律可循。根据文献[5~14],目前存在以下几种萃取分离方法:亲和萃取分离、配位萃取分离、形成非对映体立体异构体萃取分离、离子交换反应萃取分离、反相胶团萃取分离以及膜萃取分离等^[15],笔者对以上方法进行了综述。

1 亲和萃取分离

手性化合物和分离剂之间至少分别有两个作用点,这样一对外消旋体由于构型上的差异,与分离剂实现形成的非对映体配合物的稳定性不同,其物理性质如溶解度存在较大差异,而且,作用点愈多,这种差异就越大,从而使手性化合物得以实现萃取分离。P. Deblay 等^[16]用水作萃取剂萃取含右旋酒石酸酯的樟脑酸对映体疏水溶液,结果发现水中富集了更多的左旋樟脑酸。此外,以D-酒石酸正丁酯、D-酒石酸正戊酯、D-酒石酸异戊酯、D-酒石酸环己酯及D-酒石酸正辛酯等作萃取剂,以辛烷为稀释剂,并以微量辛醇作调相剂,对麻

黄碱对映体水溶液和假麻黄碱对映体水溶液先后进行萃取实验,结果发现,含有D-酒石酸酯的辛烷溶液中富集了更多的左旋麻黄碱或左旋假麻黄碱。

2 配位萃取分离

以手性试剂为配体,与中心离子(多数为过渡元素的离子)形成的配合物(络离子)作分离剂,与对映体形成螯合物,由于对映体构型上的差异,所形成螯合物的稳定性不同,其物理性质表现出较大的差异,在两相间的分配行为表现亦不同,从而实现手性化合物的分离。T. Toshifumi^[9]用正十二烷基脯氨酸或正十二烷基羟脯氨酸的醇溶液萃取分离含Cu²⁺的亮氨酸水溶液中的亮氨酸对映体,结果发现正十二烷基-L-脯氨酸或羟脯氨酸的醇溶液中富集了更多的D-亮氨酸。T. Takeuchi 等^[6]在类似的体系中,采用连续进样逆流溶剂萃取技术,成功实现了缬氨酸的高纯度分离。

3 形成非对映立体异构体的萃取分离

分子手性的相互作用会引起非对映体分子物理化学性质的差异,其作用强度与溶剂有关,利用手性试剂使对映体转化成非对映体,依据非对映体物化性质的差异(如溶解度差异)可实现手性化合物的分离。E. Fogassy 等^[7]以手性碱化合物作为分离剂,与被分离的对映体形成非对映体立体异构体,然后,以超临界CO₂为萃取剂,成功萃取分离了5种酸性手性化合物。在实验中,E. Fogassy 先使手性碱与酸性手性化合物以0.5:1的摩尔比混合,然后将混合液承载于固体多孔介质上,再用超临界CO₂进行萃取,结果发现,萃取液中富集了游离的手性酸,其旋光方向与手性碱相反,从而实现了对映体酸的分离。另外选择合适的溶剂,采用传统液-液萃取技术同样可实现分离非对映体立体异构体的目的,这可从形成非对映体立体异构体结晶分离法的原理及实例中得到支持。

4 离子交换反应萃取分离

氨基酸的存在形态A[±]所呈现的净电荷为零,但是这类存在形态几乎不溶于普通有机溶剂。因此,采用通常的溶剂萃取法是无效的。迄今为止,有人采用了两种形式的离子交换反应萃取,一种是在低pH值下萃取氨基酸阳离子,另一种是在高pH值下萃取氨基酸阴离子^[17]。酸性磷氧类萃取剂

[如二(2-乙基己基)磷酸(D2EHPA)]和季铵盐[如甲基三辛基氯化铵(TOMAC)]是典型的阳离子萃取剂和阴离子萃取剂。T. Nato 等^[18]研究了高 pH 值条件下 TOMAC 对各种氨基酸的萃取平衡。氨基酸阳离子和季铵盐阳离子之间发生离子交换, 不同氨基酸的萃取平衡常数有很大的差异。色氨酸所获得的萃取平衡常数最大, 是甘氨酸萃取平衡常数的 260 倍。萃取平衡常数 K_a 值与氨基酸的亲油比关联较好。对于亲油比与萃取平衡常数的关系, R. Haensel 等^[18]用 TOMAC 作载体, 对 D-, L- 苯丙氨酸的萃取反应平衡作了研究。由于缓冲离子与 OH⁻的竞争萃取, 平衡常数受到初始 pH 值的影响。另外, 氨基酸的浓度越低, 则季铵盐浓度对分配系数的影响就越大。

M. P. Thien 等^[19]最先对氨基酸在乳状液膜中的传递进行了详细的研究, 他们采用 2-乙基己基磷酸钠(NaD2EHPA)为载体, 研究了乳状液膜体系中的各种参数, 如外相 pH 值、表面活性剂浓度、载体浓度、搅拌速度, 以及内相初始盐酸浓度等对 L- 苯丙氨酸传递的影响, 并且获得了最优化条件。实验证明, 经过一次间歇操作以后, 80% 的 L- 苯丙氨酸可以从外相转移到内相, 而且内相 L- 苯丙氨酸的浓度是外相的 8 倍。实验结果表明, 任何一个过程参数的变化都会影响到溶质的分离和浓缩的效率。乳状液膜系统的优化必须根据溶质分离和浓缩的相对重要性来确定。支撑液膜萃取综合了膜萃取和溶剂萃取的优点, 使萃取和反萃取过程同时进行, 且减少了有机相的使用量。P. Deblay 等从没有过滤的发酵液中萃取缬氨酸的实验表明^[20], 由于杂质的存在, 分离性能明显下降, 但缬氨酸的传递仍然最有效, 而且对缬氨酸的选择性大约是染料的 10 倍、葡萄糖的 100 倍、蔗糖的 1 000 倍。

5 反相胶团萃取分离

用 AOT/正庚烷微乳液对 6 种氨基酸的水溶液进行萃取, 实验表明^[21], 氨基酸分子在微乳液内的存在位置受到其电荷和亲油性的影响。亲水性氨基酸只存在于微乳滴的“水池”内, 具有较强亲油基团的氨基酸主要聚集在球粒的界面上。水溶液的 pH 值、离子浓度以及盐的浓度和类型对氨基酸的分离系数均有影响。对甘氨酸、色氨酸及精氨酸的研究表明, 随着溶液 pH 值的变化, 氨基酸的分离系数呈现出 1 个或 2 个平台, 当 pH < pKa_i 时, 中性氨基酸和碱性氨基酸均以阳离子形式存在, 由于 AOT 反相胶团带负电荷, 所以它们在 AOT 界面或水池内的分配就会增大, 呈现很大分离系数值。

6 膜萃取分离

膜技术已广泛用于手性化合物的分离。H. B. Ding 等^[22]将膜技术用于亮氨酸对映体的萃取分离过程, 实现了 D- 和 L- 亮氨酸的分离。K. J. Theodorus^[23]用类似的方式对 16 种对映体进行萃取分离实验, 对映体分离因数为 1.02 ~ 1.06, 如用 50% 酒石酸环己酯的庚烷溶液萃取 0.1 mol/L 碳酸盐缓冲水溶液(pH=9.5)中的苯基甘氨酸, 苯基甘氨酸对映体分离因数可达 1.06。M. G. Kojiorabe^[24]将酶反应与膜技术结合起来实现苯基甘氨酸对映体的萃取分离, 实验分为两

个阶段: 第一阶段, 苯基甘氨酸甲酯对映体混合物在酶作用下水解, 由于酶水解反应的特殊性, 对映混合物中只有 L- 苯基甘氨酸甲酯水解, 这样便形成 L- 苯基甘氨酸和 D- 苯基甘氨酸甲酯的混合水溶液; 第二阶段, 类似于文献方法^[22,23], 采用中空纤维膜技术, 以异辛烷为稀释剂, 三正辛基-甲基氯化铵等作萃取剂, 并以 2-乙基己醇作改质剂进行萃取实验, 结果 L- 苯基甘氨酸留在水相, 而 D- 苯基甘氨酸甲酯被萃取到有机相, 实现了分离的目的。

7 结论

不同类型的手性化合物宜选择合适的分离体系。新型萃取分离体系的研究对于提高分离效果与经济效益都非常重要。然而, 目前获得工业应用的分离方法尚未见报道。目前对氨基酸荷电中性分子 A[±]的萃取分离途径和方法的研究显得非常匮乏, 其萃取分离研究尚未见报道。由于氨基酸发酵母液的 pH 值一般呈中性, 对于中性氨基酸, 其存在形态几乎全为荷电中性分子 A[±]。因此开发出在此 pH 值条件下萃取分离氨基酸荷电中性分子 A[±]的方法, 无论从理论上, 还是在实际生产中, 都具有重要意义。手性化合物萃取分离动力学的研究对于能动地控制和强化萃取分离过程、改进萃取设备及提高萃取分离效率十分有意义, 这方面的研究有待开展。从以上手性化合物萃取分离的研究报道和萃取技术的固有特点可以看出, 对该技术进行深入研究, 有望使该技术成为手性化合物分离适用性强、便于连续分离操作的先进萃取分离技术。

参 考 文 献

- 1 Cahn R S, et al. Chem Int Ed Engl, 1966(5):385.
- 2 日本化学会. 光学异构体的分离, 1989(6):1.
- 3 Bowman N S, et al. J Am Chem Soc, 1968, 90(7):3848
- 4 刘阳生, 等. 萃取分离氨基酸研究进展. 现代化工, 1998, 18(8):8.
- 5 Cucciolito M E, et al. Tetrahedron Lett, 1994, 35(1):169
- 6 Takeuchi T, et al. Sep Sci Technol, 1990, 25(788):941
- 7 Fogassy E, et al. Tetrahedron Lett, 1994, 35(2):257
- 8 McCloud G T, et al. J American Chem Soc, 1968, 90(3):876
- 9 Toshifumi T. Anal Chem, 1984, 56(7):1153
- 10 Elemer F, et al. J Am Chem Soc, 1993, 115:7036
- 11 Yoshihiro A, et al. Chem Pharm Bull, 1996, 46(6):1250
- 12 Hiroshi T, et al. Inorg Chem, 1998, 37:1585
- 13 Picering P J, et al. Chem Eng Sci, 1997, 52(3):377
- 14 Kellner K H, et al. Chirality, 1997, 9:268
- 15 张鹏, 等. 化学世界, 2001(9):492
- 16 Deblay P, et al. Biotech Bioeng, 1990, 35:123
- 17 Teramoto M, et al. ISEC90, Kyoto, 1990
- 18 Noto T, et al. J Chem Eng, Janpan, 1991, 24:20
- 19 Thien U P, et al. Biotech Bioeng, 1990, 35:853
- 20 Deblay P, et al. Biotech Bioeng, 1985, 16:317
- 21 Adachi M, et al. J Phys chem, 1991, 95:7925
- 22 Ding H B, et al. AIChE, 1992, 38(10):1493
- 23 Theodorus K J. WO94/EP93/02715
- 24 Kojiroabe M G. Sep Sci Technol, 1997, 32(11):1921

ADVANCE IN THE EXTRACTION SEPARATION OF CHIRAL COMPOUNDS

Tian Xiaoqiang, Ji Kejian, Liu Yuanjun, Deng Weihua, Hua Lan

(CNGC Institute 53, Jinan 250031, China)

Sun Guoxin

(Institute of Chemistry and Chemical Engineering, Jinan University, Jinan 250022, China)

ABSTRACT The methods of extraction separation of chiral compounds were reviewed, including affine extraction separation, ligand extraction separation, forming non-enantiomer extraction separation, ion-exchange reaction extraction separation, reversed micelle extraction separation and membrane extraction separation. The extraction separation of neutral amino acids will be the focus study.

KEYWORDS chiral compound, extraction separation, enantiomer

《化学分析计量》征稿启事

《化学分析计量》是全国性分析测试、化学计量专业技术刊物,CA 收录期刊,中国石油和化工行业优秀期刊,中国兵器工业优秀期刊,山东省优秀期刊,中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。国内统一刊号:CN 37 - 1315/O6,国际标准刊号:ISSN 1008 - 6145。双月刊,大 16 开本。单月 20 日出版。

1 征稿范围

分析测试技术、计量技术,计量行业的法规、政策、标准,管理经验;标准物质的研制及应用,分析、计量仪器的新产品、新技术、新方法,仪器检定、使用、维修经验;相关专业文献综述、专题讲座、专题评论、发展动态及相关信息、简讯等。

2 征稿要求和注意事项

(1)论文要论点明确,叙述清楚,数据准确可靠;文字精炼流畅;引用资料给出参考文献。

(2)来稿应附中、英文对照题目、作者单位、摘要及关键词、作者姓名及其汉语拼音。按照期刊编辑出版标准化、国际化的要求,特对中、英文摘要作如下规定:①研究性论文的摘要应写成报道性文摘,其中应包括研究对象、研究方法、研究结果与结论等内容;以第三人称编写;不要使用读者难以理解或易于错解的缩略语、简称、代号等;要求字数为 150~200 字。②综述性文章的文摘可以写成指示性文摘,内容应包括文章陈述的主要内容、成果的性质和水平等。以 100~150 字为宜。③应重视对中文摘要的翻译,尽可能使英文摘要与中文摘要相对应。

(3)文稿(可用复印件)要求打印或抄写清楚。简化字以国务院 1986 年 10 月重新公布的《简化字总表》为准;数字请按国家语言文字工作委员会等七个单位公布的《关于出版物上数字用法的试行规定》书写;计量单位请用法定计量单位;图稿请用墨绘;照片请用相纸印出,要求清晰、层次分明。特别欢迎以 E-mail 或磁盘投稿。

(4)本刊参考文献著录格式采用顺序编码制,以 GB 7714 - 87 为依据,引用处依出现的先后顺序以阿拉伯数字排序,并用方括号标注。在文末将参考文献依次列出,其书写格式如下:

[期刊]序号作者姓名(姓名要求姓在前、名在后,外文名只要首字母大写,不加缩写点). 文题. 期刊名(外文期刊可用标准缩写,不加缩写点),年,卷(期):起页

例 陶仁骥. 密码学与数学. 自然杂志,1984,7(7):527

例 Mastri A R. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Inter Med,1980,92(22):316

[书籍]序号作者姓名. 书名. 版次(第 1 版不写). 出版地:出版单位,出版年. 起始页

例 林文修,魏健美,程旭红,等. 分析化学进展. 南京:南京大学出版社,1995.901

例 Sperling L H. Interpenetrating Polymer Networks and Related Materials. New York:N. Y. Plenum Press,1981.

[会议文献]序号作者姓名. 会议名称,文献题目. 会议地点,会议日期.

例 唐凤军. 第六届全国复合材料会议,碳/铝复合材料新工艺及设备的研制. 北京,1990.11

[专利]序号专利申请者. 专利题名. 专利国别,专利文献种类,专利号. 出版日期.

例 Carl Zeiss Jena,VBD. Anordnung zur lichtel - creischen Erfassung der Mitte eines Lichtfeldes. Schweiz, patent schrift, 608 626. 1979 - 01 - 15

来稿请发 E-mail 至:master@ anameter. net 信箱,或附软盘信寄至:济南市 108 信箱《化学分析计量》杂志社,邮政编码:250031,电话:0531 - 85878132。

来稿请将作者姓名、详细地址、邮政编码和联系电话写清楚,以便联系。

《化学分析计量》杂志社