

# 一种3-甲基黄嘌呤纯化工艺研究

石磊<sup>1</sup>, 张雪梅<sup>1</sup>, 郝六平<sup>1</sup>, 刘丽芳<sup>1</sup>, 田玉妙<sup>2</sup>, 马丽锋<sup>1</sup>

(1. 河北化工医药职业技术学院, 河北石家庄050026;

2. 石药集团新诺威制药股份有限公司, 河北石家庄051430)

**摘要:**考察了HZ16c型大孔吸附树脂对3-甲基黄嘌呤粗粉的纯化工艺。利用吸附及解吸的单因素影响试验, 筛选树脂的最佳工艺条件。最佳纯化工艺条件为: HZ16c型大孔吸附树脂静态吸附量为22.5 mg/g; 上样液3-甲基黄嘌呤pH为9.5~10.0; 解吸溶剂为60%乙醇溶液(pH 10.0), 控制解吸速度为2.0 mL/min, 解吸体积约为3倍树脂体积(3BV)。该3-甲基黄嘌呤的纯化工艺路线收率达到75%。大孔吸附树脂HZ16c能有效纯化3-甲基黄嘌呤, 该工艺简捷, 有一定工业化应用价值。

**关键词:**3-甲基黄嘌呤; 大孔吸附树脂; 纯化; 工艺

**中图分类号:** TQ465

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2015)08-0121-03

## A purification method of 3-methylxanthine

SHI Lei<sup>1</sup>, ZHANG Xue-mei<sup>1</sup>, HAO Liu-ping<sup>1</sup>, LIU Li-fang<sup>1</sup>, TIAN Yu-miao<sup>2</sup>, MA Li-feng<sup>1</sup>

(1. Hebei Chemical & Pharmaceutical Vocational Technology College, Shijiazhuang 050026, China;

2. CSPC Innovation Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China)

**Abstract:** The purification process of 3-methylxanthine by HZ16c macroporous resin is studied. The optimal purification conditions of resin are obtained based on adsorption and desorption. The key optimum conditions are: about 22.5 mg/g of the static adsorption capacities of HZ16c resin for 3-methylxanthine, 60% alcohol (pH 10.0) as the elution, 2.0 mL/min of eluting velocity and about 3 BV of elution volume. The average yield of purification process of 3-methylxanthine reaches 75%. HZ16c resin is an ideal macroporous adsorbent for separating and purifying 3-methylxanthine. This purification process could be used in industrial production.

**Key words:** 3-methylxanthine; macroporous adsorption resin; purification; process

3-甲基黄嘌呤(3-methylxanthine)属于嘌呤类化合物, 在医药工业属于一种重要的医药中间体, 可以合成嘌呤类医药产品, 如咖啡因、可可碱、己酮可可碱(舒安灵)、MRS 1754、DMPTX 或新药利拉利汀等<sup>[1-5]</sup>, 目前, 3-甲基黄嘌呤工业需求量大, 市场前景广阔, 而中国也是全球最大的产品供应商。

吸附树脂属于高分子聚合物吸附剂, 因其分离机理为吸附原理和分子筛原理, 因而具有独特的吸附选择性。同时吸附树脂具有稳定性好, 再生简捷, 吸附及解吸条件温和, 可以构成闭路循环, 使用周期长, 操作成本低等诸多优点, 因而具有非常好的工业化应用价值, 尤其在医药领域, 具有良好的应用前景<sup>[6]</sup>。

国内工业化规模制备3-甲基黄嘌呤以化学合成为主, 在工业合成生产中, 每生产1 t产品会得到约5 t母液, 浓缩母液回收溶剂后会残留3-甲基黄嘌呤油状粗粉, 该油膏物由于含较多杂质, 很难通过重结晶等工艺来纯化回收, 只能按“三废”处理, 显然会加剧企业生产和环保成本。对于采用吸附树脂分离纯化有机物的研究应用方面有较多报道<sup>[7-9]</sup>,

笔者首次采用了吸附树脂纯化3-甲基黄嘌呤粗粉。

## 1 实验

### 1.1 试剂与仪器

**实验试剂:**3-甲基黄嘌呤对照品, 质量分数为99%, LGC Standards 公司生产; 3-甲基黄嘌呤粗粉, 石药集团新诺威制药股份有限公司提供; 吸附树脂HZ16c, 上海华震科技有限公司生产; 氢氧化钠, 试剂纯, 北京化工厂生产; 甲醇, 色谱纯, 美国merck公司生产; 活性炭, 785型, 浙皖振华炭业有限公司生产; 其他试剂为国产分析纯。

**实验仪器:**高效液相色谱仪, 含G1314型单元泵、VWD型可变波长检测器、7725i型手动进样器, 美国安捷伦公司生产; 柱温箱, CBL Model 100型, 美国Photoelectron Technology公司生产; 梅特勒-托利多双量程电子天平, 梅特勒-托利多仪器上海有限公司生产; PHS-3c型酸度计, 上海雷磁仪器厂生产; TGL-16G高速离心机, 上海安亭科学仪器厂生产; BSZ-30自动收集器, 上海沪西分析仪器厂生产; 蠕动泵, 保定兰格恒流泵有限公司生产。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 HPLC 检测方法<sup>[10]</sup>

色谱柱: Agilent extend RP-C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 5.4 g/L 磷酸二氢钾水溶液-甲醇体积比 = 80: 20; 流速: 1.0 mL/min; 检验波长: 273 nm; 柱温: 35℃; 进样量: 20 μL。

### 1.2.2 样品的处理

粗粉碾碎, 加蒸馏水, 少量多次滴加 1 mol/L NaOH 溶液到 pH 为 9.0 ~ 9.5, 搅拌溶解待用。

### 1.2.3 树脂的预处理

树脂预处理目的是除去新树脂中所含有的低聚物、致孔剂等有机物和有害离子。树脂用 95% 乙醇充分溶胀后再湿法装入玻璃层析柱, 用 95% 乙醇浸泡 4 h, 放出浸液, 继续反复用 95% 乙醇冲洗至洗出液加入蒸馏水振摇而不出现白色浑浊为止; 再用 5% HCl 溶液以 2 倍树脂体积/h 流速洗涤置换出水, 浸泡 2 h 后, 蒸馏水洗至中性; 再用 5% NaOH 溶液以 2 BV/h 流速洗涤置换出水, 蒸馏水洗至中性备用。再生树脂的方法与预处理基本相同。

### 1.2.4 树脂静态吸附试验

每批实验分别量取 5 g HZ16c 树脂置于 250 mL 具塞锥形瓶中, 加入 100 mL 质量浓度为 5.15 mg/mL 的 3-甲基黄嘌呤溶液, 在室温下置于摇床中振荡 12 h 以达到吸附平衡; 吸附饱和后, 测定残余液中 3-甲基黄嘌呤质量浓度。计算树脂的静态饱和吸附量。计算公式如下:

$$\text{饱和吸附量}(\text{mg/g 湿树脂}) = (C_0 - C_e) \times V/m$$

式中,  $C_0$  为溶液中 3-甲基黄嘌呤的起始质量浓度 (mg/mL);  $C_e$  为吸附后 3-甲基黄嘌呤的平衡质量浓度 (mg/mL);  $V$  为料液体积 (mL);  $m$  为吸附树脂湿重 (g)。

### 1.2.5 树脂动态吸附及解吸实验

称取树脂 100 g, 湿法装入玻璃层析柱中, 保证树脂间隙无气泡。将同批号 3-甲基黄嘌呤料液 (质量浓度为 4.91 mg/mL) 以恒定流速通过树脂柱。待树脂吸附饱和后, 用少量蒸馏水置换出树脂间夹带的溶液, 用不同质量浓度乙醇溶液解吸, 考察解吸效果。动态解吸过程, 用标号收集瓶分批收集解吸液, 测定其质量浓度并计算解吸率和绘制解吸曲线。动态吸附量及解吸率计算式如下:

动态吸附量:

$$Q_d = (C_0 - C_1) \times V_1/m$$

式中,  $C_0$  为上柱液中 3-甲基黄嘌呤的起始质量浓度 (mg/mL);  $C_1$  为下柱液中 3-甲基黄嘌呤的质量浓

度 (mg/mL);  $V_1$  为上柱料液体积 (mL);  $m$  为吸附树脂湿重 (g)。

动态解吸率:

$$R = (C_d \times V_d)/Q_d \times 100\%$$

式中,  $C_d$  为解吸液中 3-甲基黄嘌呤的质量浓度 (mg/mL);  $V_d$  为合并高单位解吸液体积 (mL);  $Q_d$  为动态吸附量 (mg/g)。

## 2 实验结果与讨论

### 2.1 树脂静态吸附量

树脂 HZ16c 静态吸附量的 3 组平行实验如表 1 所示。

表 1 树脂的静态吸附量的测定结果

实验批号	1	2	3
静态吸附量/[mg·(g 湿树脂) <sup>-1</sup> ]	23.03	22.47	22.81

由表 1 可以看出, HZ16c 树脂的静态吸附容量为 22.55 mg/(g 湿树脂)。

### 2.2 吸附动力学

据吸附基本原理可知, 溶液中的 3-甲基黄嘌呤在吸附到树脂官能团上之前需经过 3 步: ① 3-甲基黄嘌呤分子从溶液扩散到树脂内部 (液膜扩散); ② 3-甲基黄嘌呤分子在树脂内部扩散 (粒子内扩散); ③ 3-甲基黄嘌呤分子被吸附到树脂的官能团上。其中第 ③ 步速率比第 ①、② 步快的多, 即 3-甲基黄嘌呤从溶液中扩散到树脂内部并在树脂内部进一步扩散的快慢是影响吸附速率的主要因素, 故吸附需要一定的传质时间。298 K 下, 以 5 g 预处理好的 HZ16c 树脂对 3-甲基黄嘌呤溶液进行静态吸附实验, 每隔一段时间检测其溶液质量浓度, 计算吸附量。得到 HZ16c 树脂对 3-甲基黄嘌呤的吸附动力学曲线如图 1 所示。

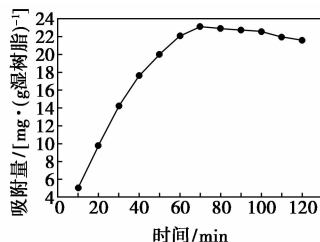


图 1 吸附动力学曲线

从图 1 可以看出, 当吸附时间小于 70 min 时, 吸附速率相对较快, 说明在这一阶段, 3-甲基黄嘌呤对树脂 HZ16c 向孔内传质较快; 当大于 70 min 时, 吸附既达到平衡, 基本接近最大吸附量。3-甲

基黄嘌呤在树脂吸附过程中近似认为是稳态吸附,符合 Fick 定律所推导的液膜扩散原理。因此,3-甲基黄嘌呤对树脂 HZ16c 向孔内传质较快,符合工业化要求。

### 2.3 解吸剂的选择

采用动态条件确定解吸剂。树脂吸附饱和后,用少量蒸馏水在同一流速下置换出残留在树脂间隙的料液及杂质,以保证解吸效果;用不同体积分数的乙醇溶液(NaOH 溶液调 pH 为 10.0)解吸。根据解吸工艺要求,解吸液总体积控制在 500 mL 以内,解吸流速为 1 倍树脂体积/h(100 mL/h),合并高浓度的解吸液后并检测其浓度,计算解吸率。结果如表 2 所示。

表 2 解吸剂体积分数对解吸效果的影响

乙醇体积分数/%	40	50	60	70
解吸收率/%	71.8	83.2	92.1	92.3
解吸液色谱纯度/%	91.6	88.9	86.4	80.2

从表 2 可知,解吸过程是一个有效的分离纯化和富集过程,综合解吸收率和纯化效果,优选体积分数为 60% 乙醇为解吸液。

### 2.4 解吸流速的确定

按照上述实验确定的吸附条件,取相同质量浓度的 3-甲基黄嘌呤溶液,分别用 4 根相同规模树脂柱(各含 100 g 湿树脂)动态吸附饱和;再用 1 倍树脂体积蒸馏水洗涤树脂柱,各取 300 mL 体积分数为 60% 乙醇,按照 1、2、3、4 mL/min 的流速解吸,收集高浓度解吸液,计算解吸率。结果如图 2 所示。

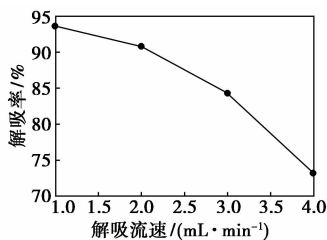


图 2 解吸流速对收率的影响

从图 2 可知,解吸剂的流速和收率为负相关,即流速越慢解吸效果越好,但流速太慢会使柱压力变大,又会使生产周期过长。2 mL/min 洗脱流速与 1 mL/min 流速洗脱率相差不大,可达到 91% 的解吸率,所以选择解吸速率为 2 mL/min。

### 2.5 解吸曲线

取 100 g 树脂 HZ16c 湿法装入玻璃层析柱中,树脂动态吸附 3-甲基黄嘌呤饱和后,室温下,用

400 mL 体积分数 60% 乙醇按照 2 mL/min 的流速解吸,每解吸 50 mL 检测解吸液质量浓度。动态解吸曲线如图 3 所示。收集高浓度解吸液,计算解吸率。

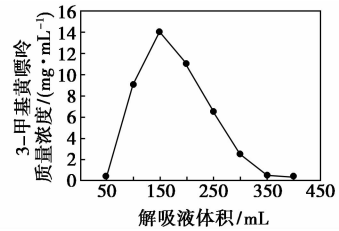


图 3 树脂的动态解吸曲线

由图 3 可知,解吸液较高质量浓度集中在 50 ~ 250 mL 中,其中最高质量浓度集中在第 150 mL,该区域为 3-甲基黄嘌呤主要富集区(92% 左右)。解吸曲线脱尾不明显,峰形较好,约用 3 倍树脂体积的解吸液可以将 3-甲基黄嘌呤基本解吸完毕。浓缩回收解吸液中 3-甲基黄嘌呤,剩余乙醇溶液可以循环套用,从而降低成本。

### 2.6 解吸液脱色

将质量浓度高于 1 mg/mL 的解吸液合并,均分 4 份,按照 W:V(质量体积比)分别加入 0.5%、1.0%、1.5%、2.0% 活性炭,室温搅拌 60 min 后过滤,检测滤液中 3-甲基黄嘌呤质量浓度,观测脱色效果,计算脱色收率。结果如表 3 所示。

表 3 活性炭脱色效果比较

活性炭(W/V)/%	0.5	1.0	1.5	2.0
脱色收率/%	97.5	96.4	93.9	92.7

活性炭属于非极性吸附剂,对极性很低的色素等杂质具有较好的吸附能力。通过观测,加入 1.0% 的活性炭有较明显的脱色效果,且能保证有较高的收率;加入 1.5%、2.0% 活性炭,产品损失较高。综合比较,脱色选择加入 1.0% 的活性炭。

## 3 结论

(1) 根据实验所得出的最佳工艺条件,用 HZ16c 树脂对 3-甲基黄嘌呤进行吸附-解吸稳定性验证试验,并考察回收产品前后的色谱纯度。通过平行试验,HZ16c 树脂吸附饱和后,用 60% 乙醇动态解吸;合并高单位解吸液,用 1.0% 活性炭脱色。实验平均解吸收率为 91.8%,解吸液色谱纯度为 85.9%,解吸液脱色收率为 96.7%。该树脂纯化工艺条件下总的纯化收率在 75% 左右,符合工业应用的要求。

(下转第 125 页)

## 1.2 催化剂表征

### 1.2.1 扫描电子显微镜分析(SEM)

用JSM-6700F型发射扫描电子显微镜(SEM, 加速电压为0.5~30 kV,分辨率为1.0 nm(15 kV)/2.2 nm(1 kV))对催化剂表面进行分析。

### 1.2.2 X射线衍射分析(XRD)

采用DX-2700型X射线衍射仪对催化剂活性组分的晶体结构进行测试,Cu靶,K $\alpha$ 辐射源,扫描范围为10~85°,扫描速度为8°/min。

### 1.2.3 N<sub>2</sub>吸附脱附测试(BET)

采用3H-2000PS2型比表面积测试仪对催化剂孔道结构进行测试。样品在250℃下脱气5 h,在液氮温度下吸脱附氮气。

## 1.3 催化剂测试

催化剂的活性评价在固定床管式反应器中进行,石英管内径为20 mm,恒温区为100 mm,固定床层温度由控温仪控制,升温的同时通入氮气吹扫床层,流速为50 mL/min,待床层温度达到550℃,将氮气切换为氢气,恒温2 h,之后继续升温至600℃,通入原料气(CH<sub>4</sub>/CO<sub>2</sub>流量比为1),流速用质量流量计控制,总流量为120 mL/min。产品气流量用皂沫流量计检测,出口气体组成及含量用GC950(检测CH<sub>4</sub>、CO、CO<sub>2</sub>)和GC9890(检测H<sub>2</sub>)气相色谱进行检测。

原料气的转化率和产品气的选择性计算式如下:

$$X = [1 - (F_{out} \cdot C_{out}) / (F_{in} \cdot C_{in})] \times 100\%$$

$$S_{H_2} = (F_{out} \cdot C_{out,H_2}) / 2(F_{in} \cdot C_{in,CH_4} - F_{out} \cdot C_{out,CH_4}) \times 100\%$$

$$S_{CO} = (F_{out} \cdot C_{out,CO}) / [(F_{in} \cdot C_{in,CO_2} - F_{out} \cdot C_{out,CO_2}) +$$

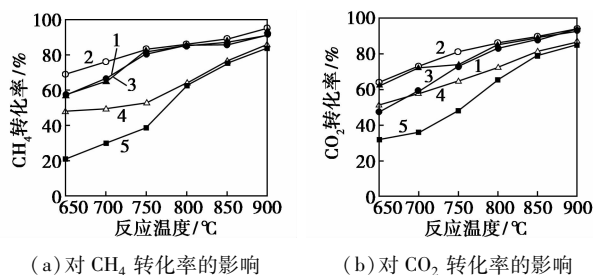
$$(F_{in} \cdot C_{in,CH_4} - F_{out} \cdot C_{out,CH_4})] \times 100\%$$

式中: $X$ 为CH<sub>4</sub>、CO<sub>2</sub>原料气转化率,%; $F_{out}$ 为产品气流量,mL/min; $F_{in}$ 为进气流量,mL/min; $C_{out}$ 为产品气中CH<sub>4</sub>或CO<sub>2</sub>浓度,mol/L; $C_{in}$ 为原料气中CH<sub>4</sub>或CO<sub>2</sub>浓度,mol/L; $S_{CO}$ 、 $S_{H_2}$ 为CO和H<sub>2</sub>的选择性; $C_{out,H_2}$ 、 $C_{out,CO}$ 为H<sub>2</sub>和CO在产气中的浓度,mol/L; $C_{in,H_2}$ 、 $C_{in,CO}$ 为H<sub>2</sub>和CO在进气中的浓度,mol/L。

## 2 结果与讨论

### 2.1 助剂对催化剂活性的影响

在Co/AC催化剂中添加不同质量分数的MgO对催化剂活性具有明显的影响。以共浸渍的方法制备了5种不同配比的催化剂,在焙烧温度为600℃,焙烧时间为4 h下,不同添加量的MgO对催化剂的活性影响如图1所示。



(a) 对 CH<sub>4</sub> 转化率的影响

(b) 对 CO<sub>2</sub> 转化率的影响

1—1.14 mol/L Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O;

2—1.140 mol/L Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O,0.070 mol/L Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O;

3—1.140 mol/L Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O,0.107 mol/L Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O;

4—1.140 mol/L Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O,0.150 mol/L Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O;

5—1.140 mol/L Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O,0.208 mol/L Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O

图1 Co/Mg摩尔比对CH<sub>4</sub>和CO<sub>2</sub>转化率的影响

cils: An efficient route to A2Adenosine re-ceptor antagonists[J]. Tetrahedron Letters,2008,49(31):4633-4635.

[4] Nieto M I, Balo M C, Brea J. Synthesis of novel 1-alkyl-8-substituted-3-(3-methoxypropyl) xanthines as putative A2Areceptor antagonists[J]. Med Chem,2009,17(9):3426-3432.

[5] 孙成钰,武春江,朱五福.利拉利汀合成路线图解[J].中国新药杂志,2014,23(10):1197-1200.

[6] 浦宇,王芝祥.吸附树脂及其在天然产物和抗生素中的应用[J].中国医药工业杂志,2003,34(12):636-643.

[7] 尹进华,高学顺,孙培宾,等.极性大孔树脂XDA-8在提取工业咖啡因上的应用研究[J].应用化工,2011,40(5):870-874.

[8] 石磊.霉酚酸粗品结晶母液回收工艺研究[J].中国药学杂志,2011,46(24):1948-1951.

[9] 刘安军,刘慧慧,郭丹青,等.大孔吸附树脂分离纯化枸杞叶总黄酮的研究[J].现代食品科技,2012,38(3):292-296.

[10] 刘晖,石磊,王麟.高效液相法测定母液中的3-甲基黄嘌呤的含量[J].中国医药科学,2014,4(7):110-112. ■

(上接第123页)

(2)采用吸附树脂对3-甲基黄嘌呤的纯化工艺研究的结果表明,吸附树脂HZ16c为较理想的纯化介质,产品回收率为75%,纯化回收的3-甲基黄嘌呤经过结晶等工艺手段后可以获得符合质量要求的产品。该工艺重现性良好,工艺可操作性强,可作为3-甲基黄嘌呤粗粉的分离纯化工艺路线。

## 参考文献

[1] 李兴泰,舒瑞友,丰宇胜,等.3-甲基黄嘌呤二钠盐甲化制备可碱的新方法[P].CN,101220032,2008-07-16.

[2] Maria Carmen Balo, Jose Brea. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 1- and 8-substituted-3-furylyl xanthines as adenosine receptor antagonists[J]. Med Chem, 2009, 17(18): 6755-6760.

[3] Ma Dong. Synthesis of 8-substituted xanthines via 5,6-diaminoura-