

维生素类化合物结晶提纯法研究进展

齐天骄,徐瑞娟

(中国工程物理研究院化工材料研究所,四川 绵阳 621900)

摘要:维生素类化合物是人体必需的营养元素,维生素缺乏会导致人体健康受到严重影响,提纯是制备维生素类化合物的重要过程,结晶法有很好的选择性,析出的晶体纯度高,结晶过程成本低,设备简单,因此广泛用于各种维生素的精制。本文中特别介绍了维生素结晶的降温法、蒸发法、溶析法、熔融结晶法以及结晶分离的新技术。

关键词:维生素;结晶分离法;新技术

中图分类号:TQ466;0782

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2011)03-0033-04

Research progress in crystallization of vitamins

QI Tian-jiao, XU Rui-juan

(Institute of Chemical Materials, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China)

Abstract: Vitamins are the necessary nutritive elements in human body. Hypovitaminosis is an illness that has serious influence on human health. Purification is an important process in the preparation of vitamins. Crystallization is a purification method that has good choices, high purity, low cost and no need of complicated device, which is used to refine the vitamins widely. In the paper, the falling temperature method, evaporation method, solvating-out method and melt crystallization are introduced. New techniques of crystallization are the future developmental trend.

Key words: vitamin; crystallization; new technique

1 概述

维生素又名维他命,通俗来讲,即维持生命的元素,是人类酵素系统的要素,负责营养成分的分配和调节生理机能,充当辅助酶素,促进体内各类生化反应及生长发育^[1]。各种维生素的化学结构以及性质虽然不同,但它们却有着以下共同点:①维生素均以维生素原(维生素前体)的形式存在于食物中;②维生素不是构成机体组织和细胞的组成成分,它也不会产生能量,它的作用主要是参与机体代谢的调节;③大多数的维生素,机体不能合成或合成量不足,不能满足机体的需要,必须经常通过食物中获得;④人体对维生素的需要量很小,日需要量常以毫克(mg)或微克(μg)计算,但一旦缺乏就会引发相应的维生素缺乏症,对人体健康造成损害。

维生素与碳水化合物、脂肪和蛋白质三大物质不同,在天然食物中仅占极少比例,又为人体所必需。如维生素 B6 由动物肠道内的细菌合成,合成量可满足动物的需要;动物细胞可将色氨酸转变成烟酸(一种 B 族维生素),但生成量不敷需要;维生素 C 除灵长类(包括人类)及豚鼠以外,其他动物都可以自身合成;维生素 K 是一种萘醌结构的化合物,只能由植物或真菌合成,但其作为人体内能量传递的电子载体和游离基清除剂来维持人体内部的氧

化还原平衡是不可或缺的一种物质^[2]。

维生素是个庞大的家族,就目前所知的维生素就有几十种,根据溶解性能分为脂溶性维生素及水溶性维生素 2 大类。脂溶性维生素易溶于非极性有机溶剂,而不易溶于水,可随脂肪为人体吸收并在体内储积,排泄率不高,大部分由胆盐帮助吸收,由淋巴系统循环到体内各器官,如维生素 A 和 D 主要储存于肝脏,维生素 E 主要存于体内脂肪组织;水溶性维生素从肠道吸收后,通过循环到机体需要的组织中,多余的部分大多由尿排出,在体内储存甚少,维生素 B 族和维生素 C 是典型的水溶性维生素。

维生素与人体健康息息相关,它们在体内的含量很少,但不可或缺。维生素 A 主要的作用是维护上皮细胞的健康及增进免疫功能,如果缺乏,可能得夜盲病和干眼病,严重的可能失明。维生素 B 族主要功能是保证热能代谢正常进行,助长发育,预防神经炎,维持皮肤、口腔和眼的健康,如果缺乏,常发生口角溃疡、舌炎、唇炎等病;维生素 C 功能很多,可以促进营养代谢,保障人体健康发育,如果缺乏,可发生坏血病,腿痛,牙龈、皮肤出血、伤口不易愈合,抗病能力降低等;维生素 D 能帮助钙、磷的吸收,促进牙齿和骨骼的发育,避免发生佝偻病;维生素 K 主要参与一些凝血因子的合成,有防止出血的作用;维生素 E 目前有关动物实验发现,它具有抗氧化

功能,并与性器官成熟及胚胎发育有关^[3]。

结晶是一个重要的化工过程,溶质从溶剂中结晶出来要经历 3 个步骤:形成饱和溶液、晶核形成和晶体生长,晶核形成是在过饱和溶液中生成一定数量的晶核;而在晶核的基础上成长为晶体,则为晶体生长^[4]。结晶过程中的成核过程较为重要,它决定了晶体的结晶形态。晶体成核根据其生长方式,分为原生成核(一次成核)和辅助成核(二次成核)^[5]。原生成核又包括均匀成核(自发成核)和非均匀成核(非自发成核)。均匀成核是指新相在母相的整个体积内均匀地成核;非均匀成核是指新相择优在母相的不均匀处形成,更确切地说,非均匀成核是一种“催化”成核。成核的另一种发生方式,即辅助成核,例如,人工制备维生素 D 时,在母相中放置一个小晶体(籽晶),而后在小晶体提供的表面上成核并长大成为大晶体^[6]。

晶体生长是一个相变的过程,它是复杂的物理过程相互作用的结果,受晶体热力学和晶体动力学之间相互作用的影响,热力学第二定律说明了体系的吉布斯自由能可以自发地向降低的方向移动,只有新相的自由能低于旧相才会有新相的产生,从而形成晶体,这是晶体形成的重要条件之一,由于体系能量随着温度的降低而降低,通常会采用冷却降温法对样品进行结晶处理^[7]。晶体生长动力学主要是说明在不同生长条件下的晶体生长机制,以及晶体生长速率与生长驱动力间的规律,如溶剂对晶体生长形态的影响,这是由于溶剂影响了样品的溶解度,使得晶体形态有所不同^[8-9],维生素 K 在不同比例的乙醇和水溶剂中会产生针状晶体和片状晶体 2 种不同的结晶形态^[10]。

2 结晶提纯方法

结晶是提纯的有效方法,由于只有同类分子或离子才能排列成晶体,故结晶过程有很好的选择性,析出的晶体纯度高,此外结晶过程成本低,设备简单,因此广泛用于各种维生素的精制。对于不同的结晶物系,产生饱和度方法不同,选择何种技术生长,取决于晶体的物理、化学性质和应用要求。选择的一般原则是:有利于快速生长且具有较高实用价值、符合一定技术要求的晶体;有利于提高晶体的完整性,严格控制晶体中的杂质和缺陷;有利于提高晶体的利用率、降低成本;有利于晶体的后加工和器件化;有利于晶体生长的重复性和产业化,一般是冷却、蒸发、溶析、加压或双相萃取等。

2.1 降温法

降温法是从溶液中培养晶体的一种最常见的方法,该方法适用于溶解度高和正溶解度温度系数大的材料,并需要一定的温度区间。降温法的基本原理是利用晶体物质较大的正溶解度温度系数,在一定温度下配置饱和溶液,于封闭的状态下保持溶剂总量不变,在晶体生长过程中逐渐降低温度,使析出的溶质不断在晶体上生长^[11]。由于体系温度速率直接影响晶体生长的形态,会造成某些区域不均匀^[12],因此降温法必须精确控制溶液温度,控制点按拟定的程序下降。

工业上常采用降温法制备各类维生素类化合物。有文献报道利用皂化-冷析法提纯维生素 E,使产品的比旋光度基本达到了 FCC 标准(比旋光度 $[\alpha_D^{25}] > 20^\circ$),该文献还讨论了温度对结晶过程的影响,发现冷析温度过低会使产品的收率大为降低^[13]。降温法还常用于维生素 C 的结晶过程中,根据维生素 C 结晶研究^[14]得出,维生素 C-水-乙醇物系的结晶温度约为 -7°C 左右,故采用冷却结晶法是可行的^[15]。Jan 等^[16]研究了维生素 C 的冷却结晶,讨论了结晶过程中的条件控制,得到了晶形较好的维生素 C 晶体。

采用冷却法制备高黏度液体如维生素 K 结晶比较困难,一种新方法是利用可互溶剂和热黏液相直接接触气化传热使晶体析出^[17],酒精液滴在可互溶的浓溶液中汽化冷却,浓缩成了分散的晶种并继续长大,获得了粒度分布均匀、质量较高的晶粒。

2.2 溶析法

溶析结晶是一种常见的分离提纯方法,广泛用于化工、医药、食品等行业,溶析结晶属于溶液结晶范畴,它操作温度低,特别适用于热敏性物质如抗生素^[18]、炸药的制备;它能耗低,如溶析结晶 NaCl 的能耗比四效蒸发结晶工艺的能耗低 29%^[19]。

溶析结晶的基本原理是晶体物系在不同溶剂中的溶解度不同,加一种物质于溶液中,以使溶质的溶解度降低形成过饱和溶液为结晶,这种物质可以是一种溶剂或能溶于溶液中的另一种物质。

溶析结晶过程中选择合适的溶剂和溶析液是很重要的,溶剂对结晶产品的晶形、纯度、色泽等有很大影响^[20],以维生素 K 为例,在纯水和乙醇中的结晶形态有所不同,且其维生素 K 含量和杂质含量都互不相同^[21]。维生素类化合物多用于医药、食品和饲料添加剂,所以结晶过程中选择无毒无害或低毒的溶剂,并且要易于分离,一般来讲,乙醇是一种

比较理想的析出溶剂。维生素 C 用溶析结晶法进行精制提纯^[22],选择无水乙醇作为溶析剂,在碱性条件下,维生素 C 的收率达 75% 以上。Chen 等^[23]研究了维生素 B₁₂ 的溶析结晶法,在不同条件下得到了晶形与纯度都较好的维生素 B₁₂ 产品。

溶析-冷却结晶法在工业生产上的应用是以以后的发展方向,它的结晶过程控制较简单,降温与溶析结晶相结合,实现了对维生素类化合物的分离提纯。维生素 K3 进行冷却结晶,过滤,经乙醇重结晶,产品收率可达 75% 以上^[24]。

2.3 蒸发法

蒸发法生长晶体的基本原理是将溶剂不断蒸发移去,而使溶液保持过饱和状态,这样晶体不断析出。蒸发法适合于溶解度虽高,但正溶解度温度系数很小或者是具有负温度系数的材料和溶解度随温度降低变化不大或具有逆溶解度的物质。一般来说,蒸发法的晶体生长是在恒温下进行的^[25-27]。 β -甲基萘醌是维生素 K 的中间体,它的结晶过程通常采用减压蒸馏的方式进行, β -甲基萘醌的转化率为 96%^[28]。

工业上蒸发法常与降温法或溶析结晶法相结合,*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的合成就是将样品在旋转蒸发器上浓缩后加入乙醇进行结晶^[29]。Verboven 等^[30]在血液中提取并采用蒸发结晶法精制维生素 D,得到的晶体结构 $a = b = 135.5(4)$, $c = 75.9(4)$ 。

2.4 熔融结晶法

熔融结晶只有 1 个固-液相变的过程,当晶体温度高于熔点时,它就融化成为熔体,当熔体温度低于凝固点时,熔体就会转变成为结晶固体。熔融结晶与溶液结晶相比区别在于,熔融结晶的操作温度是在结晶成分的熔点附近,溶液结晶主要是取决于溶剂的性质;熔融结晶的产品往往呈液相或整体固相,仅在熔融结晶过程中就包含有固液两相的转化,熔融结晶的目的常常不是得到颗粒状产品,而是为了分离和纯化某一物质^[31]。

新型熔融结晶技术独具特点:①低能耗,结晶相转变仅是精馏的 1/3 ~ 1/7;②低操作温度;③高选择性,可制取高纯度或超纯($\geq 99.9\%$ 色谱纯)产品;④较少环境污染。熔融结晶特别适合分离同分异构体、热敏性物质、共沸物和提取超纯组分^[32]。

3 耦合结晶新技术

随着新技术的发展,结晶法也得到了相应的发

展,新技术与结晶法相结合,衍生了多种新型的分离技术,这些新型结晶技术正在工业生产上得到应用和推广。

3.1 溶剂超声波协同结晶

传统的起晶是自然起晶和刺激起晶,这种方法不容易控制生成晶核的数目和大小,溶剂超声波协同法快速成核是一种先进的制备技术。利用超声波的分散效应和空化效应,与溶析效应相结合,加速溶质分子之间的相互碰撞,促进成核过程的一系列可逆链式反应进行,导致晶核的生成,使析出来的粒子成为尺寸均匀、表面完整的晶体^[33]。

溶剂超声波协同法已经先后用于蔗糖、味精等晶体的结晶过程中,但对于维生素类化合物结晶还未见报道。

3.2 附加声场结晶

晶体生长过程是待结晶的溶质穿过静止液层到达晶体表面。附加声场的作用与超声波协同法有相似的原理,声波在介质中疏密相间的向前辐射,使液体流动而产生数以万计的微小气泡,这些气泡在声波纵向传播成的负压区形成、生长,而在正压区迅速闭合,在这种被称为“空化”效应的过程中气泡闭合可形成超过 1 000 个气压的瞬间高压,连续不断产生的高压就像一连串的“小爆炸”不断地将晶体击碎,破碎后的晶体有部分溶解,而大部分作为新的晶种而生长成晶体。附加声场有利于晶体的生长,提高结晶效率与质量。

3.3 添加助剂结晶

表面活性剂是一种具有两性基团的物质,在物系结晶过程中,亲水基朝向晶膜,力争吸附在晶体表面上,与正常的成长单元相互竞争,这样有效减少晶体间的相互摩擦碰撞,影响晶体生长方式^[34]。另外,表面活性剂的竞争机制也会将吸附在晶体表面的杂质清洗下来,达到改善晶体生长环境,减少伪晶、黏晶生成^[35],并且对于黏稠液,加入表面活性剂的另一个作用是增加液体的流动性^[36]。

4 结语

近年来人们在维生素的结晶机理、结晶分离方法及结晶分离设备等方面的研究取得了较大进展,采用降温法、溶剂析出法、蒸发法及各种方法相互耦合对维生素类化合物进行结晶提纯,可以达到提高结晶效率和晶型质量良好的目的;新技术在维生素类化合物结晶上的应用有利于结晶过程的控制和晶体的形成,成为未来结晶分离法的发展方向。

参考文献

- [1] 曾琪淑. 维生素家族与诺贝尔奖[J]. 科学发展, 2008(7): 20 - 25.
- [2] Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C, *et al.* The vitamin K cycle[J]. *Vitamins & Hormones*, 2008, 78: 35 - 62.
- [3] 魏卿. 关于维生素对人体的功能综述[J]. 中小企业管理与科技, 2010(6): 256.
- [4] 张海德, 李琳, 郭祀远. 结晶分离技术新进展[J]. 现代化工, 2001, 21(5): 13 - 16.
- [5] 罗玉峰, 廖卫兵, 刘仪柯. 太阳能电池硅材料生产技术[M]. 南昌: 江西高校出版社, 2009: 13.
- [6] Vogelaar N J, Lindberg U, Schutt C E. Crystallization and preliminary X-ray analysis of Gc, the vitamin D-binding protein in serum [J]. *Journal of Molecular Biology*, 1991, 220(3): 545 - 547.
- [7] Susan H, Bodor B. On the morphological and chemical stability of vitamin C crystals[J]. *Journal of Crystal Growth*, 1993, 128(1/4): 1212 - 1217.
- [8] 陈玉胜, 张祥福, 张勇, 等. 水析结晶精制对二氯苯研究[J]. 化学工程, 2000(4): 27 - 29.
- [9] Chen H L. Chemical synthesis of several phosphoric esters of *L*-ascorbic acid[J]. *Carbohydrate Research*, 1978, 67(1): 127 - 135.
- [10] Murahashi S-I, Fujii A, Inubushi Y, *et al.* Synthesis of 2-substituted quinones, vitamin K₃, and vitamin K₁ from *p*-cresol BF₃·OEt₂-catalyzed methyl migration of 4-*tert*-butyldioxycyclohexadienones[J]. *Tetrahedron Letters*, 2010, 41: 2339 - 2341.
- [11] 张克从, 张乐惠. 晶体生长科学与技术[M]. 北京: 科技出版社, 1997: 204.
- [12] 叶青, 裴兆蓉, 韶晖, 等. 用降温结晶法分离人造麝香的研究[J]. 化工进展, 2004, 23(11): 1233 - 1235.
- [13] 金涛, 孙登文, 陈福明. 皂化-冷析法精制天然维生素 E 工艺的研究[J]. 中国油脂, 2003, 28(3): 61 - 62.
- [14] 王静康, 陈慧萍, 尹秋向, 等. 维生素 C 结晶系相图的测定[J]. 化学工业与工程, 1999, 16(1): 11 - 14.
- [15] 王胜春, 尹秋向, 王静康, 等. 维生素 C 冷却结晶研究进展[J]. 化学工业与工程, 2002, 19(1): 89 - 95.
- [16] Jan E, Michel K, Jeroen C, *et al.* Monitoring size and shape during cooling crystallization of ascorbic acid[J]. *Chemical Engineering Science*, 2009, 64(1): 163 - 171.
- [17] Qi Tao, Shen Ziqiu. Direct-contact evaporating heat transfer of immiscible drops in vertical pipe[J]. *J Chem Eng of Chinese Univ*, 1996, 10(3): 232 - 238.
- [18] 赵茜, 高大维, 陈永泉, 等. 红霉素溶析结晶过程中原溶剂对其晶状及纯度的影响研究[J]. 中国抗生素杂志, 1999, 24(6): 410 - 414.
- [19] Zijlema T G, Geertman R M, Witkamp G-J, *et al.* Antisolvent crystallization as an alternative to evaporative crystallization for the production of sodium chloride[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2000, 39(5): 1330 - 1337.
- [20] 顾辉煌. 溶媒结晶法制备注射用维生素 U[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(2): 60 - 61.
- [21] 王留成, 徐海, 宋成盈, 等. 饲料添加剂: 维生素 K₃ 的合成研究[J]. 郑州工业大学学报, 2001, 22(3): 31 - 33.
- [22] 曹晓伟, 魏金慧, 江振西, 等. *L*-抗坏血酸多聚磷酸酯的合成研究[J]. 现代化工, 2009, 29(S1): 228 - 230.
- [23] Chen H, Song Z L, Liang B C, *et al.* Investigations into the crystallization of cobalamine and the influence of ionic impurities on crystal growth[J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2010, 88: 1351 - 1355.
- [24] 曹晓群, 程岱峰, 王玉民, 等. 维生素 K₃ 的合成研究[J]. 山东化工, 2003, 32(1): 3 - 4.
- [25] 姚连增. 晶体生长基础[M]. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 1995: 28.
- [26] Robinson A E. The growth of large crystals of the ADP and lithium sulphate[J]. *Disc Farad Soc*, 1949, 5: 315.
- [27] Walker A C, Kohman G T. Growing crystals of ethylene diamine tartrate[J]. *AIEE Trans*, 1948, 67: 565.
- [28] 王凤军, 靳会杰, 刘国际, 等. K 系维生素中间体 β -甲基萘醌的合成工艺研究[J]. 化工中间体, 2008(12): 33 - 36.
- [29] 黄金钊, 马延军, 孙明昆, 等. *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的合成[J]. 青岛海洋大学学报, 1999(S): 221 - 223.
- [30] Verboven C C, De Bondt H L, De Ranter C, *et al.* Crystallization and X-ray investigation of vitamin D-binding protein from human serum identification of the crystal content[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1995, 54(1/2): 11 - 14.
- [31] 朱政. 熔融结晶法提纯 β -甲基萘研究[D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [32] Rojko ski ZH ed. Proceedings of 21th symposium on industrial crystallization[J]. Warsaw Poland, 1993: 1013 - 1036.
- [33] 张茜, 高大维, 秦贯峰. 溶剂超声波协同法用于有机物系结晶快速成核[J]. 化工学报, 1997, 48(5): 631 - 634.
- [34] 侯长军, 霍丹群, 唐晓萍. 结晶添加剂对硫酸钾结晶过程影响研究[J]. 海湖盐与化工, 2001, 31(2): 20 - 24.
- [35] 闰序东, 杨瑞金, 卢蓉蓉, 等. 果糖结晶性能的研究[J]. 食品工业科技, 2008, 29(9): 227 - 230.
- [36] 毛瑞丰, 罗远潮, 黄悦刚. 蔗糖用糖助剂中的表面活性剂[J]. 广西轻工业, 2003(2): 5 - 8. ■

欢迎登陆中国精馏网

中国精馏网(www.distillation.net.cn)是由中国化工信息中心主办,服务于国内精馏行业的门户网站。专业报道与精馏单元操作相关的技术、设备、工程实例、国内外最新进展、精馏相关专利信息等内容;设置资讯中心、工程实例、文章荟萃、技术创新、专利信息、论坛、专家访谈、企业推荐、会员单位、专家库、企业库、《精馏》电子版等专栏。欢迎精馏行业从事生产、科研、贸易的单位及个人注册本站。联系方式:010-64444095、64444125;distillation@chem-info.gov.cn。