

手性拆分膜的研究与应用新进展

谢 锐 褚良银 曲剑波
(四川大学化工学院, 四川 成都 610065)

摘要: 手性拆分膜技术作为一种低能耗和易于工业放大的手性拆分技术, 近年来随着单一手性物质需求的日益增长得到了广泛的关注。着重介绍了用于对映体分离的支撑液膜、乳化液膜、厚体液膜、扩散选择型手性固膜和吸附选择型手性固膜等膜分离技术的近期研究成果和应用开发现状, 并总结了各种方法的优缺点。手性拆分液膜传输速度快, 但稳定性较差; 而稳定性好的手性拆分固膜, 迄今尚难同时实现高选择性和高通量。因此, 进一步研制一种既具有良好稳定性、又具有高精度和大通量的手性拆分膜具有重要的意义。

关键词: 分离膜; 手性拆分; 对映异构体分离

中图分类号: TQ028.8

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2004)04-0015-04

Development and application of membranes for chiral resolutions

XIE Rui, CHU Liang-Yin, QU Jian-Bo

(School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: With the need of pure isomer of racemic mixture increasing, more and more attentions have been paid to the chiral resolution membrane technology, which has been known as an energy-saving technology and considered as an easily scale-up chiral resolution technique. The achievements of development and application status of supported liquid membranes, emulsion liquid membranes, bulk liquid membranes, diffusion-selection type solid membranes and adsorption-selection type solid membranes for enantiomer separations, were reviewed. The advantages and the disadvantages of each method were also summarized. The chiral resolution liquid membranes have quicker transfer velocity, but have poorer stability; while the stable chiral resolution solid membranes are hard to have high selectivity and high flux both at the same time. Therefore, the development of a kind of chiral resolution membrane with good stability, high accuracy and high flux is of great significance.

Key words: separation membranes; chiral resolution; enantiomer separation

手性是自然界的一种普遍现象, 天然存在的手性化合物品种很多, 而且构成生物体的基本物质如氨基酸、糖类等也都是手性分子^[1]。1992 年美国食品与药物管理局(FDA)公布了光学活性药物的发展纲要, 它要求在新药的使用说明中必须明确量化每种对映异构体的药效作用和毒理作用, 并且当新药的 2 种对映异构体有明显的药效和毒理作用差异时, 必须以光学纯的药品形式上市。此项决定大大促进了手性药物的研发, 使得世界药物市场中的药物销售类型发生了巨大的变化, 手性药物的销售额正以迅猛的势头不断增长^[2]。

由于不对称合成方法在技术上的困难性和经济上的不合算, 外消旋体的手性拆分目前在单一手性物质的制备上仍占有极其重要的地位。迄今, 手性拆分技术主要有直接结晶拆分法、化学拆分法、动力学拆分法、色谱拆分法(含毛细管电泳法)和手性膜

拆分法等五大类^[2]。其中, 包括目前作为手性拆分主要方法的色谱技术在内的前 4 类方法, 由于批处理能力小、工业放大成本高, 不适合大规模生产; 相反, 膜分离技术具有能耗低、易于连续操作等优点, 被普遍认为是进行大规模手性拆分非常有潜力的方法之一, 具有良好的应用前景。因此, 手性拆分膜技术引起了国内外研究者的广泛关注, 并成为膜学界研究的新热点。本文中分别对近年来手性拆分液膜和固膜技术的研究与应用新进展进行较全面的综述。

1 手性拆分液膜

1.1 支撑液膜

在支撑液膜(SLM)中, 具有手性选择能力的载体溶解于一定的液体溶剂之中, 通过与某个对映异构体特异性的结合, 将其从上相运输到下相, 从而实

收稿日期: 2003-11-11; 修回日期: 2004-02-17

基金项目: 国家自然科学基金(50373029)和教育部跨世纪优秀人才计划基金(2002-48)资助项目

作者简介: 谢锐(1979-), 女, 硕士生; 褚良银(1967-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为膜分离过程与膜材料, 通讯联系人, 028-85460682, chuly@scu.edu.cn。

现手性分离^[2]。支撑液膜作为一种萃取方法,最突出的优点是只需少量手性选择剂。通常用于手性拆分的支撑液膜是将膜液(溶剂和手性选择剂)通过毛细管力吸附在多孔固体膜(液体的支撑膜)的孔道中,这种液膜也可称为浸渍式液膜。

Hadik 等^[3]用基于多孔聚丙烯中空纤维膜的支撑液膜研究了 *D, L*-乳酸和 *D, L*-丙氨酸溶质的拆分。作为手性选择剂的 *N*-3,5-二硝基苯甲酰基-*L*-丙氨酸-辛酯溶解在疏水的液膜(甲苯)中,整个溶液固定在多孔聚丙烯中空纤维膜的孔中,它将亲水的腔内水相和膜外水相分开。反应开始时,乳酸(17.9 mmol/L)或丙氨酸(31.4 mmol/L)的外消旋混合物在腔内流动,二次蒸馏水作为接收相在中空纤维膜外流动,以避免疏水溶剂蒸发。膜孔中的疏水溶剂在亲水的腔内和膜外溶液间形成机械阻力,减小了两部分间 *D, L*-乳酸和 *D, L*-丙氨酸的非手性选择传递。研究表明,*D, L*-乳酸和 *D, L*-丙氨酸的最大分离因子分别是 2 和 1.75,且都是 *D*-对映体优先透过。

Keurentjes 等^[4]采用基于逆流分馏和液膜技术结合的过程来分离外消旋混合物。在一个完全对称的体系中,分别含有 *D*-和 *L*-对映体手性选择剂的 2 种流体逆流流动,它们被水性液膜分开。外消旋混合物在系统的中部加入,可以在系统的两端分别得到单一的对映异构体。膜液只能让对映体透过,而高度亲脂的手性选择剂分子却不能透过。他们将中空纤维膜结构应用于该系统,并用酒石酸二己酯(0.25 mol/L)的 2 种对映异构体作为手性选择剂,结果将去甲基麻黄素完全手性分离。由于适当调节装置的长度,在相对低的对映体选择率(1.05 ~ 1.2)时就能完全将对映体分离,这项技术得到了广泛关注^[5]。

1.2 乳化液膜

乳化液膜(ELM)又称液体表面活性剂膜,实质上是一种复乳。内相和外相是相溶的,而它们与膜相则互不相溶。膜相通常含有表面活性剂、萃取剂(载体)、溶剂与其他添加剂以控制液膜的稳定性、渗透性和选择性。乳化液膜萃取的优点除了类似于大多数液膜过程的传输速度快、对极性溶剂容量大之外,由于表面活性剂的稳定效应,受表面活性介质破坏的影响较小,因此,乳化液膜比支撑液膜过程更稳定^[6]。

Dzygiel 和 Wiczorek^[7]用工业表面活性剂和卵磷脂作为乳化液膜的稳定剂来萃取氨基酸。在均质

器强烈的剪切力作用下,60 mL 饱和的 CCl_4 内部水相(含有欲分离的对映体混合物,调节到适当的 pH 值)缓慢地加入到 30 mL 含有适量表面活性剂的 CCl_4 有机溶液中,形成稳定的 W/O 乳液。再将 60 mL W/O 乳液加到 180 mL 外部水相中,这样就得到了 ELM 系统。为了提高接收相中色氨酸的浓度,实验中加入二-(2-乙基己酯基)磷酸(D2EHP)作为手性载体,它可促进正电荷氨基酸(内部水相 pH 值低)的透过,而烷基苯磺酸作为稳定剂。实验表明在氨基酸萃取过程中,工业表面活性剂不能作为手性载体,需要另加载体,有趣的是被认为是天然表面活性剂的卵磷脂也有相同的特点。

Pickering 和 Chaudhuri^[6]用 *N*-癸基-*L*-羟基脯氨酸铜作为手性载体溶解在膜溶剂(乙醇和癸烷)中制得了乳化液膜,研究了 *D*-苯基丙氨酸从外消旋混合物中的手性选择传输。尽管由于浓度作用效应手性选择率随时间增加而减小,在该系统的研究中得到最大的对映体选择率为 2.4。实验还发现内部水相采用较低的 pH 值能强化手性选择传输。

1.3 厚体液膜

在厚体液膜(BLM)中,一层相对较厚的不混溶的流体将料液相与接收相分开^[8]。膜相不需要支撑,它仅仅是借助不可混溶性与其他相分开。用 β -环糊精作为手性载体的单级(1 个膜相和 1 个接收相)和多级(3 个膜相和 3 个接收相)厚体液膜可对外消旋氯噻酮混合物进行手性富集。单级厚体液膜由 30 mL 分散有 β -环糊精乙酸乙酯(EtOAc)饱和水溶液作为膜相,10 mL 溶解有氯噻酮外消旋混合物的乙酸乙酯溶液作为料液相,20 mL 乙酸乙酯溶液作为接收相组成。而多级厚体液膜系统由 1 个料液相、3 个膜相和 3 个接收相串联得到。由氯噻酮在乙酸乙酯和水中初始溶解度和分配系数得到分布系数(K_d)为 0.04,包结的吉布斯自由能 ΔG 为 7.8 kJ/mol。Krieg 等^[8]实验研究了 pH 值和载体浓度对厚体液膜手性富集的影响。尽管 K_d 很小而 ΔG 又为正,在料液相、接收相和多水膜相处于低 pH 值(pH=5)和相对低的载体浓度(环糊精与氯噻酮的摩尔比为 1:4),采用多级 BLM 反应 28 h 后,可以实现手性富集并得到氯噻酮外消旋混合物最高的对映体选择率(1.41)。

实验室规模的液膜手性拆分均取得了较高的选择性,但是,手性液膜均存在一个难以克服的共同缺点,即稳定性较差。因此,其应用受到了很大限制。为了克服液膜的不足,近来人们把更多的注意力投

向了手性拆分固膜技术。

2 手性拆分固膜

2.1 选择扩散型手性固膜

2.1.1 具有手性选择性并能自身支撑的高聚物固膜

由于带有光学活性侧链的双取代乙炔聚合物作为稳定的外消旋混合物拆分膜的潜在应用,它的制备引起了研究者极大的兴趣。 $(-)-1-[4-[二甲基(10-蒎烷基)硅基]苯基]-2-苯乙炔$ 、 $(-)-1-[3-[二甲基(10-蒎烷基)硅基]苯基]-2-苯乙炔$ 、 $(-)-1-[4-[二甲基(10-蒎烷基)硅基]苯基]-1-丙炔$ 和 $(-)-1-氯-2-[4-[二甲基(10-蒎烷基)硅基]苯基]乙炔$ 等带有手性基团的双取代乙炔(以下分别用数字1~4代替)在基于 $NbCl_5$ 、 $TaCl_5$ 、 $MoCl_5$ 的催化剂作用下聚合得到。实验根据聚(1)和聚(2)在紫外可见光(UV-vis)区域内表现出强烈的圆二色效应和大的旋光性推测出它们具有螺旋构型,而随着温度的上升,它们的圆二色效应没有明显变化,说明它们的螺旋构型是很稳定的。另一方面,聚(3)和聚(4)的圆二色效应强度大约是前2种聚合物的1/10,这意味着2个芳香侧基的引入有利于使双取代乙炔聚合物产生螺旋结构。分别用聚(1)、(2)和(3)得到的膜进行了手性选择色氨酸外消旋体的透过实验,发现对映体选择率随透过率的减低而增加,其中聚(3)的对映体选择率最高(3.16)^[9]。

Aoki等^[10]还制得了 $(+)-聚[2-[二甲基(10-蒎烷基)硅基]降冰片二烯]$ 即 $(+)-poly(DPSN)$ 手性拆分固膜。二氯二甲基硅烷和 $(-)-\beta$ -蒎烯通过氯化硅烷化反应得到氯二甲基(10-蒎烷基)硅烷(CDPS),CDPS再和2,5-降冰片二烯合成 $(-)-2-[10-蒎烷基)硅基]降冰片二烯$ 即 $(-)-DPSN$,在 WCl_6 作催化剂而四甲基锡作辅助催化剂条件下聚合得到 $(+)-poly(DPSN)$ 。由于降冰片二烯侧链上带有光学活性基团,因此由它合成的 $(+)-poly(DPSN)$ 可以作为光学分离膜材料。与 $(+)-聚[1-[二甲基(10-蒎烷基)硅基]-1-丙炔]$ 即 $(+)-poly(DPSP)$ 和聚 $[2-(三甲基硅基)降冰片二烯]$ 即 $poly(TM-SN)$ 类似, $(+)-poly(DPSN)$ 的分子质量大,但它的成膜能力是最好的。在室温下, $(+)-poly(DPSN)$ 膜与 $(+)-poly(DPSP)$ 膜相比更柔韧、坚固。实验结果表明,用 $(+)-poly(DPSN)$ 膜对心得安(β -受体阻滞药)外消旋体有很高的对映体选择率,而色氨酸的透过率比 $(+)-poly(DPSP)$ 膜高得多。

2.1.2 由不能自身支撑而具有手性选择性的高聚物和非选择性支撑层组成的非对称复合固膜

Thoelen等^[11]首先制得L-谷氨酸-5-甲基酯的N-羧基酐单体,然后由三乙胺作为引发剂,在二氯甲烷或氯仿溶液中反应12h聚合得到聚 γ -甲基-L-谷氨酸酯(PMLG),在玻璃平板上流延成膜。实验表明,尽管PMLG膜的高分子链具有 α -螺旋结构,但是在压力驱动的渗透实验中对D,L-色氨酸没有手性选择能力。因此,让PMLG与Igepal和Brij[®]30(均为醇类物质)发生酯交换反应,形成由少数氧乙烯和长烷基链构成的两亲侧链,用带有聚酯层的多孔聚丙烯腈作为支撑形成非对称膜。这种支撑膜对D-色氨酸的对映体过量值达到20%,对酪氨酸和苯基丙氨酸有相同数量级的透过率。但是,手性物通过量随时间显著减小,为了得到恒定的对映体过量,实验用电势差作为驱动力,PMLG膜和Brij[®]30改性的PMLG膜对N-乙酰-D,L-色氨酸(Ac-Trp)选择透过的对映体选择率分别为3.04和1.57,3.04是迄今报道的手性拆分固膜最好的之一,这说明聚(氨基酸)膜的电渗析作为光学拆分膜过程具有很大的潜力。

Lee等^[12]则用聚谷氨酸酯衍生物对聚偏氟乙烯超滤膜改性,得到非对称的手性拆分固膜。首先用蒸气吸附方法让 γ -苯甲基-L-谷氨酸酯的N-羧基酐单体发生开环反应,物理或化学吸附在聚偏氟乙烯膜上,从而得到PBLG膜,PBLG膜分别经过取代苯环和酯交换反应得到聚L-谷氨酸(PLGA)和具有三缩(乙二醇)单乙醚侧链的聚谷氨酸酯(PLTEG)非对称固膜。对手性 α -氨基酸(色氨酸、苯基丙氨酸和酪氨酸)和手性药物(心得安、氨酰心安和布洛芬)进行了渗透实验,对映体选择率为1.04~1.47。实验观察到化学接枝的聚合物与物理吸附的多肽相比,手性选择率有所增加,这可能是因为分子质量和高分子链密度的增加促进手性混合物和表面束缚的多肽之间相互作用。由于选择性与透过通量之间的反相关系,选择扩散型手性固膜处理量一般都较小,通过扩大膜面积或者增加平衡级数来弥补,在工业规模应用不太经济;而与之相比,选择吸附型手性固膜则有更大的工业应用前景。

2.2 选择吸附型手性固膜

2.2.1 采用接枝或浸渍等方法将手性选择剂固定多孔基材上的手性固膜

手性选择剂通常有环糊精及其衍生物、牛族血清白蛋白、脱辅基酶和DNA等。

Randon 等^[13]采用 2 种方法来拆分色氨酸等外消旋体混合物,即溶液系统中的用牛族血清白蛋白(BSA)作为自由手性选择剂的超滤和用接枝 BSA 的尼龙膜渗析。Nakamura 和 Kiyohara 等^[5,14-15]采用 BSA 作为手性选择剂固定在多孔的聚乙烯中空纤维孔内的接枝高分子链上,从而得到手性拆分固膜。聚乙烯膜上 BSA 的固定量分别是 150 mg/g 和 190 mg/g,相当于 3 层和 4 层 BSA。2 种膜的区别在于前者固定的是交链的 BSA 分子。实验得出固定交链 BSA 的多孔纤维对 *D, L*-色氨酸的分离因子为 12,并且相当稳定。

Lakshmi 和 Martin^[5,16]将脱辅基酶包封在聚吡咯/聚碳酸酯/聚吡啶夹心式膜中制得手性拆分固膜。实验分别采用乙醇脱氢酶蛋白(apo-ADH)、乙醛脱氢酶蛋白(apo-AdDH)和 *D*-氨基酸氧化酶蛋白(apo-*D*-AAO)等 3 种酶。当采用膜孔径为 30 nm,包封 apo-*D*-AAO 时,*D*-苯基丙氨酸相对于 *L*-苯基丙氨酸的选择率是 4.9。而由于 DNA 与 *L*-苯基丙氨酸的相互作用,固定 DNA 的纤维素手性拆分膜优先透过 *L*-苯基丙氨酸^[17]。Krieg 等^[18]将无机支撑层的强度与惰性和环糊精的手性选择性结合起来,即用 β -环糊精高分子浸渍多孔管状陶瓷膜,从而得到手性拆分固膜。尽管在外消旋药物氯噻酮的选择透过过程中, β -环糊精会流失,但平均还是能得到 1.24 的分离因子。

2.2.2 将环糊精等手性选择剂混合溶解于制膜液而制成的无孔高分子手性膜

龙远德和黄天宝^[19]将氨基取代的环糊精分子共价键合于聚乙烯醇上,制得带有环糊精基团的聚合物膜。实验用未衍生的 β -环糊精聚合物膜渗透拆分 *D, L*-色氨酸和 *D, L*-酪氨酸,其对映体过量值仅为 1% 和 2%,而采用乙酰化 β -环糊精聚合物膜时对映体过量值最大分别是 25.4% 和 16.4%。可以看出, β -环糊精乙酰化后有效地改善了渗透拆分 *D, L*-氨基酸的能力,另外,还减小了膜的亲水性,提高了膜材料的抗水能力和稳定性。除苯基丙氨酸外,色氨酸和酪氨酸在乙酰化 β -环糊精聚合物膜上的渗透分离的规律较相似,其 *D*-异构体的量大于 *L*-异构体的量,对映体过量值达到最大后逐渐减小到零。

2.2.3 采用分子印迹技术制备的具有手性识别功能的高分子膜

近年来发展起来的分子印迹技术由于其卓越的手性识别能力,被应用在对映体拆分领域。

Yoshikawa 等^[20-21]成功制备了 2 种分子印迹聚合物手性膜,它们分别是用叔丁氧羰基-*L*-色氨酸(Boc-*L*-Trp)作为模板分子得到的具有三肽残基 H-Glu(OBzl)-Glu(OBzl)-Glu(OBzl)-CH₂-即 EEE 分子印迹聚合物膜和由不同分子结构类似“镊子”的寡肽出发采用叔丁氧羰基-*D*-色氨酸(Boc-*D*-Trp)作为模板分子制得的分子印迹聚合物膜。这类膜只对模板分子的类似物表现出吸附选择性。第一种膜的手性识别位点只识别乙酰-*L*-色氨酸(Ac-*L*-Trp),而第二种膜刚好相反。用电渗析方法,第一种膜对 *L*-异构体的分离因子可达 5.0。

参考文献

- [1] 任国宾,詹予忠,郭士岭.[J].河南化工,2002,(1):1-3.
- [2] 黄蓓,杨立荣,吴坚平.[J].化工进展,2002,21(6):375-380.
- [3] Hadik P, Szabó L-P, Nagy E.[J]. Desalination, 2002, 148(1-3): 193-198.
- [4] Keurentjes J T F, Nabuurs L J W M, Vegter E A.[J]. Journal of Membrane Science, 1996, 113(2): 351-360.
- [5] Maier N M, Franco P, Lindner W.[J]. Journal of Chromatography A, 2001, 906(1-2): 3-33.
- [6] Pickering P J, Chaudhuri J B.[J]. Journal of Membrane Science, 1997, 127(2): 115-130.
- [7] Dzygiel P, Wieczorek P.[J]. Journal of Membrane Science, 2000, 172(1-2): 223-232.
- [8] Krieg H M, Lotter J, Keizer K, et al.[J]. Journal of Membrane Science, 2000, 167(1): 33-45.
- [9] Aoki T, Kobayashi Y, Kaneko T, et al.[J]. Macromolecules, 1999, 32(1): 79-85.
- [10] Aoki T, Ohshima M, Shinohara K, et al.[J]. Polymer, 1997, 38(1): 235-238.
- [11] Thoelen C, De bruyne M, Theunissen E, et al.[J]. Journal of Membrane Science, 2001, 186(2): 153-163.
- [12] Lee N H, Frank C W.[J]. Polymer, 2002, 43(23): 6255-6262.
- [13] Randon J, Garnier F, Rocca J L, et al.[J]. Journal of Membrane Science, 2000, 175(1): 111-117.
- [14] Nakamura M, Kiyohara S, Saito K, et al.[J]. Journal of Chromatography A, 1998, 822(1): 53-58.
- [15] Kiyohara S, Nakamura M, Saito K, et al.[J]. Journal of Membrane Science, 1999, 152(2): 143-149.
- [16] Lakshmi B B, Martin C R.[J]. Nature, 1997, 388: 758-760.
- [17] Higuchi A, Furuta K, Yomogita H, et al.[J]. Desalination, 2002, 148(1-3): 155-157.
- [18] Krieg H M, Breytenbach J C, Keizer K.[J]. Journal of Membrane Science, 2000, 164(1-2): 177-185.
- [19] 龙远德,黄天宝.[J].高等学校化学学报,1999,20(6):884-886.
- [20] Yoshikawa M, Yonetani K.[J]. Desalination, 2002, 149(1-3): 287-292.
- [21] Yoshikawa M, Ooi T, Izumi J.[J]. European Polymer Journal, 2001, 37(2): 335-342. ■