

文章编号 :1671 - 683X(2002)04 - 0091 - 04

对羟基苯甘氨酸硫酸盐溶解度及介稳区的测定

詹予忠,任国宾,郭士岭,陈宜良

(郑州大学化工学院,河南 郑州 450002)

摘 要:利用激光监视装置,测定了对羟基苯甘氨酸硫酸盐在水-丙酮-酸度溶液中的溶解度和结晶介稳区.从分析结果可知,随着溶剂中水的增加,对羟基苯甘氨酸硫酸盐的溶解度略有增加,酸度增加,其溶解度有较大幅度的增加.溶液酸度对介稳区宽度影响较大.最后,用简化的溶解度模型关联溶解度数据,计算的溶解度和实验值符合良好.

关键词:对羟基苯甘氨酸;溶解度;结晶介稳区;激光监视技术

中图分类号:TQ 013.1 文献标识码:A

D - 对羟基苯甘氨酸(D - p - hydroxyphenyl-glycine 简称 D - p - HPG)主要用于合成广谱抗生素阿莫西林(amoxicillin), 头孢哌酮(cefoperazone), 头孢罗奇(cefprozil)等,是国家重点发展的重要药物中间体^[1].除可以用生物法直接得到外,通常采用化学合成 DL - p - HPG 外消旋体,然后再采用优先结晶法、化学拆分法或生物化学拆分法等得到光学纯的 D - p - HPG 对映体.其中优先结晶法(preferential crystallization procedure)是在消旋体的过饱和溶液中加入光学纯的 D - 型晶种,则相应的对映体可以结晶出来.该方法不需要昂贵的手性试剂,工艺简单,成本较低,是一种较广泛使用的拆分方法^[2].

介稳区指的是溶解度曲线与超溶解度曲线之间的区域.超溶解度定义为某一温度下,某物质在某一溶剂中能自发起晶时的浓度.超溶解度曲线代表溶液过饱和而能自发产生晶核的浓度曲线,它与溶解度曲线基本平行.这两条曲线将浓度-温度图分割为三个区域:不稳区、介稳区和稳定区.在稳定区域,溶液尚未达到饱和,因此没有结晶的可能;在介稳区,不会自发地产生晶核,但如果溶液中已加入了晶种,就可以诱导结晶析出;在不稳区,溶液能自发产生晶核.在优先结晶法中,必须使结晶过程控制在介稳区内,这样体系不自发产生晶核,只结晶出与晶种相同的单一对映体.因此,了解对羟基苯甘氨酸的溶解度及介温区宽

度,对设计拆分工艺以及产品的洗涤、纯化等都是必不可少的.为了符合拆分的条件,对羟基苯甘氨酸通常需先制备成各种磺酸盐. Kessels^[3]采用价廉易得的硫酸,将 DL - p - HPG 先制成硫酸盐,然后在丙酮和水的混合溶剂中采用优先结晶法拆分,取得了良好的效果.本文测定了丙酮-水混合溶剂中 DL - p - HPG 硫酸盐的溶解度及介稳区宽度,并对溶解度数据进行了关联.

1 实验部分

1.1 实验材料

实验用水为去离子水.丙酮、硫酸为市售分析纯试剂. DL - p - HPG 由石家庄瑞泰精细化工有限公司生产,经洗涤、与硫酸反应、纯化,得硫酸盐,纯度大于 99%.

带夹套玻璃溶解釜容积约 120 cm³,由黎明化工研究院玻璃加工室加工;激光监视器由郑州大学激光研究所生产;501 型超级恒温水浴由上海市实验仪器厂生产;81 - 2 型恒温磁力搅拌器由上海司乐仪器厂生产;精密水银玻璃温度计经黎明化工研究院标准化中心校准.

1.2 实验方法

溶解度的测定采用恒温溶解法在带夹套的玻璃溶解釜中进行,夹套内通恒温水浴控制的恒温水.将溶剂和稍微过量的溶质准确称量后加入溶解釜,开启磁力搅拌使固液两相混合,同时打开

收稿日期 2002 - 08 - 30,修订日期 2002 - 09 - 20

基金项目 河南省教育厅科技攻关项目(2000530005)

作者简介:詹予忠(1965 -)男,河南省罗山县人,郑州大学副教授,博士,主要从事精细化学品合成与分离方面的研究.

激光监视装置,激光穿过混合体系照射在光电转换器上,光强显示仪显示光强度.一只精度为 $\pm 0.05\text{ K}$ 的温度计插入样品中准确量取体系的温度.起初,由于溶质固体过量,悬浮于液体中的大量固体颗粒使入射激光的大部分被散射,光强显示仪上的读数很低.开启恒温水浴加热后,固体逐渐溶解进入液相,透射光强开始增加.等温度恒定后通过注射器逐滴滴加溶剂,直至光强达到最大值,记录此时体系的准确温度,作为该物系点的平衡温度.滴加量通过准确称重求得,加上开始加入的溶剂为总溶剂量.该装置经实验验证,结果可靠^[4].

升温至高于平衡温度约 5 K ,恒速搅拌 30 min ,溶解釜夹套切换冷却水恒速降温,降温速率由冷却水流量控制.打开激光监视装置,至光强数码显示器所示光强信号出现陡降,表明结晶析出.记下此时溶液的温度,平衡温度与此温度之差即为介稳区宽度 ΔT_{max} .由于介稳区宽度与测定条件密切相关,本测定控制条件为:采用聚乙烯密封电磁搅拌子,转速 210 r/min ,降温速度 5 K/h .

2 结果与讨论

对羟基苯甘氨酸硫酸盐在不同溶剂中的溶解度与介稳区宽度 ΔT_{max} 列于表1中.由表可知,随着溶剂中水的增加,溶解度略有增加.同样的水-丙酮组成,酸度增加,溶解度有较大幅度的增加.

根据固液相平衡原理^[5],固体在液体中的溶解度 x_2 (摩尔分数)可一般化地表示为

$$\ln(\gamma_2 x_2) = \frac{\Delta H_f}{R} \left(\frac{1}{T_f} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left(\ln \frac{T_f}{T} - \frac{T_f}{T} + 1 \right) - \frac{\Delta V}{RT} (P - P_f).$$

(1)

一般情况下,式(1)中的压力修正项和热容差均可忽略,且三相点温度 T_f 通常很接近于大气压下的熔点 T_m ,这样,式(1)可简化为

$$\ln(\gamma_2 x_2) = \frac{\Delta H_m}{R} \left(\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T} \right).$$

(2)

在所研究的有限范围之内, γ_2 和 ΔH_m 可视为恒定,则式(2)可简写为

$$\ln x_2 = A + B/T,$$

(3)

即溶质的摩尔分数 x_2 的对数与热力学温度 T 的倒数成线性关系.王福安等用式(3)关联丙烯酸酰胺^[6]、喹诺酮类药物^[7]及对甲苯甲酸的溶解度^[8],取得了良好的效果.

考虑到对羟基苯甘氨酸硫酸盐的摩尔质量较大,与溶剂相比,溶质的摩尔分数很小(小于 0.002),在研究的范围内,溶液的物质质量近似等于溶剂的物质质量,则可以证明,溶解度 $S(\text{g}/100\text{ g 溶剂})$ 与摩尔分数 x_2 近似成正比,即

$$S = Kx_2,$$

(4)

代入式(3),得

$$\ln S = A' + B/T.$$

(5)

用式(5)拟合实验数据,可以避免溶剂组成复杂时摩尔分数计算的困难,在实际使用时更加方便.用拟合的参数反算的溶解度数据和相对误差也列于表1中,最大误差为 2% ,可见结果相当令人满意.

测定的介稳区宽度 ΔT_{max} 也列于表1中.超溶解度曲线近似平行于溶解度曲线,但在较高温度下有相交的趋势,见图1,其中, $V(\text{水}):V(\text{丙酮}):V(\text{浓硫酸})$ 为 $8.25:100:3$.酸度对介稳区宽度的影响较大.

表1 对羟基苯甘氨酸在丙酮-水中的溶解度
Tab.1 Solubility of DL-p-HPG in water-acetone

$V(\text{水}):V(\text{丙酮}):V(\text{浓硫酸})$	T/K	$S_{\text{exp}}/(\text{g}/100\text{ g 溶剂})$	$S_{\text{cal}}/(\text{g}/100\text{ g 溶剂})$	$(S_{\text{cal}} - S_{\text{exp}}) \times 100/S_{\text{exp}}$	$\Delta T_{\text{max}}/\text{K}$
8.25:100:3	303.40	14.392	14.474	0.57	3.70
	308.60	15.226	15.226	-0.00	3.65
	313.40	16.048	15.931	-0.73	3.60
	317.40	16.600	16.526	-0.45	3.60
	322.50	17.182	17.294	0.65	3.50
8.25:100:6	303.25	17.593	17.923	1.88	3.20
	308.30	18.926	18.845	-0.43	3.20
	313.00	20.124	19.717	-2.02	3.10
	317.60	20.770	20.583	-0.90	3.05
	322.65	21.199	21.546	1.64	3.05

续表					
8.25:100:9	303.50	19.799	20.135	1.70	3.00
	308.15	21.255	21.076	-0.84	3.00
	313.45	22.405	22.166	-1.07	2.90
	318.05	23.336	23.126	-0.90	2.90
	323.75	24.038	24.332	1.22	2.80
16.50:100:3	304.05	15.282	15.426	0.94	2.55
	308.40	16.116	16.046	-0.43	2.50
	313.45	16.938	16.775	-0.96	2.50
	318.30	17.490	17.483	-0.04	2.50
	322.95	18.072	18.169	0.54	2.45
16.50:100:6	303.45	18.413	18.734	1.74	3.00
	308.30	19.617	19.450	-0.85	3.00
	313.35	20.489	20.199	-1.41	2.95
	318.00	21.023	20.892	-0.62	2.90
	323.50	21.447	21.716	1.25	2.80
16.50:100:9	303.50	20.909	21.188	1.33	2.65
	308.45	22.365	22.255	-0.49	2.60
	313.15	23.515	23.284	-0.98	2.60
	317.35	24.446	24.216	-0.94	2.55
	322.80	25.148	25.443	1.17	2.55
24.75:100:3	303.35	16.172	16.253	0.50	3.40
	308.70	17.006	17.011	0.03	3.30
	313.25	17.828	17.662	-0.93	3.30
	318.25	18.380	18.384	0.02	3.20
	322.75	18.962	19.039	0.40	3.10
24.75:100:6	303.50	19.303	19.627	1.68	2.75
	308.20	20.507	20.322	-0.90	2.70
	313.15	21.373	21.058	-1.48	2.65
	318.55	21.913	21.863	-0.23	2.60
	323.25	22.337	22.565	1.02	2.50
24.75:100:9	303.30	21.799	22.084	1.31	2.55
	308.00	23.255	23.041	-0.92	2.55
	313.80	24.405	24.237	-0.69	2.50
	317.85	25.193	25.081	-0.44	2.50
	323.25	26.006	26.217	0.81	2.40

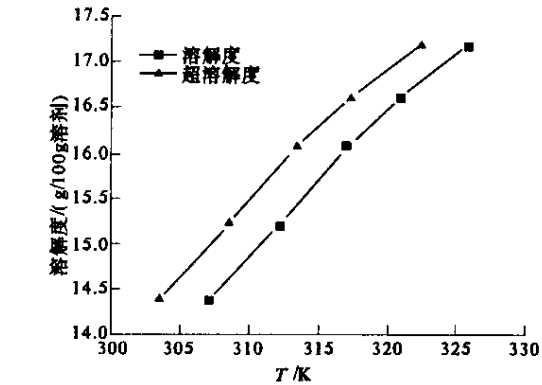


图 1 对羟基苯甘氨酸的介稳区

Fig.1 Metasable zone of DL - p - HPG
万方数据

3 结论

- (1) 利用激光监视装置 ,测得了对羟基苯甘氨酸硫酸盐在水 - 丙酮溶液中的溶解度和结晶介稳区 ,为拆分工艺提供了基础热力学数据.随着溶剂中水的增加 ,溶解度略有增加.酸度增加 ,溶解度有较大幅度的增加.
- (2) 酸度对介稳区宽度的影响较大.
- (3) 用简化的热力学方程关联对羟基苯甘氨酸硫酸盐在水 - 丙酮溶液中的溶解度 ,计算的溶解度和实验值符合较好.

符号说明

γ_2 ——溶质的活度系数；
 x_2 ——溶质的摩尔分数；
 $\Delta H_l, \Delta H_m$ ——三相点和熔点时的熔化热；
 T_l, T_m, T ——三相点温度、大气压下熔点及溶液温度；
 ΔC_p ——溶质的等压热容差；
 ΔV ——体积变化；
 P, P_l ——大气压、三相点压力；
 R ——气体常数；
 A, A', B ——拟合参数；
 K ——常数；
 S_{exp}, S_{cal} ——溶解度实验值和计算值。

参考文献：

[1] 李建生. D - 对羟基苯甘氨酸技术开发和 market 分析

[J]. 精细与专用化学品, 2001 (1): 11 - 12.
[2] 任国宾, 詹予忠, 陈宜良, 等. 对羟基苯甘氨酸的合成及拆分技术进展[J]. 精细化工中间体, 2002, 32 (1) 8 - 11.
[3] KESSELS G. L. (+) - 4 - hydroxyphenylglycine, starting from DL - 4 - hydroxyglycine[P]. US Patent : 5210288, 1993 - 05 - 11
[4] 李殿卿. 混合苯羧酸分离与利用工程基础研究[D]. 天津: 天津大学, 2001.
[5] WALAS S M. 化工相平衡[M]. 韩世钧, 译. 北京: 中国石化出版社, 1992.
[6] 王福安, 蒋登高, 杨长生, 等. 丙烯酰胺溶解度的测定与关联[J]. 天然气化工, 1992, 17 (1) 5 - 8.
[7] 王福安, 曹庭珠, 赵天源, 等. 喹诺酮类药物的溶解度模型[J]. 化工学报, 1996, 47 (5) 615 - 619.
[8] LI Dian - qing, LIU Da - zhuang, WANG Fu - an. Solubility of 4 - methylbenzoic acid between 288 K and 370 K [J]. J Chem Eng Data, 2001, 46: 234 - 236.

Study on Solubility and Crystallization Metastable Zone of DL - p - hydroxyphenylglycine in Water - acetone Solvent

ZHAN Yu - zhong, REN Guo - bin, GUO Shi - ling, CHEN Yi - liang
(College of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China)

Abstract : Using a laser monitoring observation technique, the solubilities and crystallization metastable zone of DL - p - hydroxyphenylglycine in water - acetone solvent are determined. It is found that, the solubilities increase slightly with the increase of water in solvent, but increasing the acid concentration results in significant increase of solubilities. Acid concentration also affect the metasable zone significantly. By means of solubility model to correlate the experimental results, the calculated solubilities show good agreement with experimental values.

Key words : DL - p - hydroxyphenylglycine ; solubility ; crystallization metastable zone ; laser monitoring observation technique