

文章编号:1671-6833(2013)01-0039-05

## R-和 S- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸盐在四种溶剂中溶解度的测定及关联

黄 强, 高莹玉, 牛柏林, 班春兰, 张 蕊

(郑州大学 化工与能源学院 河南 郑州 450001)

**摘 要:**采用动态法测定了常压下 R- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸和 S- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸非对映体盐在甲醇、乙醇、DMF 和丙酮与水体积比为 5:2 的溶液中的溶解度. 在这几种溶剂中, 两种非对映体盐的溶解度随温度的升高而增大. 用简化方程、Apelblat 方程和四参数多项式对溶解度数据进行了关联, 其平均绝对相对偏差的范围分别为  $0.66 < \text{AARD} < 2.67$ ,  $0.72 < \text{AARD} < 7.69$ ,  $1.09 < \text{AARD} < 13.64$ .

**关键词:**R- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸; S- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸; 溶解度; 关联

**中图分类号:**TQ46;O645.12

**文献标志码:**A

doi:10.3969/j.issn.1671-6833.2013.01.010

### 0 引言

手性药物的疗效好、毒副作用小, 受到了医药界的广泛关注, 拥有广阔的市场前景. 手性药物的对映体之间具有药理差异, 在生物体内可能会产生不同的治疗效果、副作用甚至毒性反应. 因此, 手性药物最好以单一对映体形式应用于医药中. 非对映体盐结晶法是工业上获得单一对映体手性药物的重要方法<sup>[1]</sup>, 研究手性药物非对映体盐的溶解度对于手性药物的拆分研究具有重要的意义. 笔者采用动态法测定了常压下 R- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸和 S- $\alpha$ -苯乙胺-D-酒石酸非对映体盐在甲醇、乙醇、DMF 和丙酮与水体积比为 5:2 的溶液中的溶解度, 并用简化方程、Apelblat 方程和四参数多项式对溶解度数据进行了关联, 为光活性  $\alpha$ -苯乙胺的理论研究和工业生产提供了重要的溶解度参数依据.

### 1 实验部分

#### 1.1 实验原料

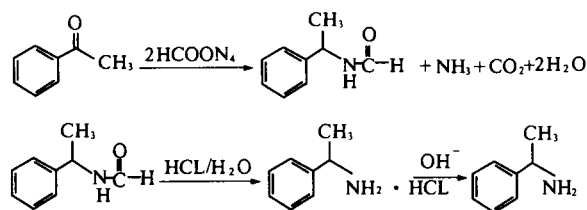
甲酸铵, 分析纯, 中国派尼化学试剂厂生产, 含量  $\geq 98\%$ ; 苯乙酮, 分析纯, 天津市福晨化学试剂厂生产, 含量  $\geq 99.5\%$ ; D-酒石酸, 分析纯, 天津市福晨化学试剂厂生产, 含量  $\geq 99.5\%$ ; 甲醇, 分析纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司生产, 含量

$\geq 99.5\%$ ; 无水乙醇, 分析纯, 天津市化学试剂三厂生产, 含量  $\geq 99.7\%$ ; 丙酮, 分析纯, 天津市化学试剂三厂生产, 含量  $\geq 99.7\%$ ; 实验用水为去离子蒸馏水.

#### 1.2 实验方法

##### 1.2.1 外消旋 $\alpha$ -苯乙胺的制备

根据 Leuckart<sup>[2]</sup> 反应原理, 由苯乙酮和甲酸铵合成外消旋的  $\alpha$ -苯乙胺, 反应式如下所示, 并经过多次精馏.



所制备的外消旋  $\alpha$ -苯乙胺的沸点为  $188\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 相对密度为 0.939 5, 折光率为 1.525 3, 与文献值一致. 用气相色谱 (GC9800) 测定所制备的外消旋  $\alpha$ -苯乙胺的含量为 99.92% (面积归一法, 最小峰面积 100), 气相色谱的操作条件为: 柱温:  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 气化室温度:  $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 热导检测器温度:  $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 填充柱: SE-30 ( $\Phi 3\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$ ); 载气: 氢气; 载气流量:  $40\text{ mL/min}$ ; 进样量:  $2\text{ }\mu\text{L}$ . 用红外光谱和核磁共振氢谱对所制备的外消旋  $\alpha$ -苯乙胺进行了分析, 结果如图 1, 2 所示, 与标准图谱一致.

收稿日期:2012-11-28; 修订日期:2012-12-23

基金项目:郑州市科技攻关项目资助(10PTGS484-18)

作者简介:黄强(1965-), 男, 山东邹县人, 郑州大学副教授, 主要从事药物及其中间体合成工艺开发研究, E-mail: huangqwen609@souhu.com.



(2) Apelblat 方程<sup>[9]</sup>

$$\ln x = A + \frac{B}{T} + C \ln T. \tag{2}$$

式中: $x$  为溶质的摩尔分数; $T$  为温度; $A, B, C$  为方程参数.

(3) 四参数多项式<sup>[10]</sup>

$$x = AT^3 + BT^2 + CT + D. \tag{3}$$

式中: $x$  为溶质的摩尔分数; $T$  为温度; $A, B, C, D$  为方程参数.

表 1 S-α-苯乙胺-D-酒石酸在不同溶剂中的溶解度数据  
Tab.1 Experimental data of the solubility of S-α-phenylethylamine-D-tartrate in different solvents

溶液	温度 $T/K$	$x \times 10^3$	温度 $T/K$	$x \times 10^3$
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 甲醇	285.75	1.489 1	309.65	3.126 2
	289.15	1.671 7	311.85	3.285 0
	292.75	1.930 7	314.75	3.469 0
	297.65	2.234 1	317.85	3.689 0
	301.85	2.484 3	320.75	3.873 0
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 乙醇	305.15	2.734 4	323.55	4.061 1
	284.75	0.297 8	310.05	0.454 3
	288.75	0.316 2	316.65	0.512 6
	293.65	0.346 9	321.45	0.564 8
	299.75	0.383 7	324.05	0.592 4
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + DMF	305.45	0.423 6	327.05	0.632 2
	284.65	3.282 0	307.35	6.742 9
	287.65	3.362 7	310.05	7.731 3
	290.45	3.491 7	315.85	9.769 9
	292.85	3.628 8	322.95	13.201 8
酒石酸 + 丙酮与水混合物(体积比 5:2)	297.85	4.063 9	326.65	14.784 7
	303.15	5.134 0		
	285.85	2.683 2	306.75	6.093 2
	289.55	3.154 2	310.15	6.863 9
	293.15	3.651 4	313.55	7.836 2
酒石酸 + 丙酮与水混合物(体积比 5:2)	298.05	4.362 5	317.35	8.962 4
	298.55	4.427 9	320.65	10.199 1
	301.45	5.003 3	324.75	11.877 4
	304.55	5.596 5		

表 2 R-α-苯乙胺-D-酒石酸在不同溶剂中的溶解度数据  
Tab.2 Experimental data of the solubility of R-α-phenylethylamine-D-tartrate in different solvents

溶液	温度 $T/K$	$x \times 10^3$	温度 $T/K$	$x \times 10^3$
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 甲醇	284.15	11.935 4	305.85	21.277 6
	285.15	12.595 9	309.05	22.983 1
	287.65	13.342 7	316.75	27.006 5
	289.65	14.239 1	321.45	30.433 6
	294.15	16.162 7	325.25	32.749 7
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 乙醇	301.15	19.069 9		
	289.95	0.777 6	311.15	1.429 7
	293.35	0.872 0	317.05	1.721 1
	298.25	1.009 4	321.85	1.969 6
	302.15	1.120 9	326.65	2.205 0
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + DMF	307.25	1.292 5		
	283.15	39.118 5	309.95	135.997 7
	287.35	54.868 5	313.55	149.222 3
	291.15	69.692 6	316.75	162.171 8
	297.45	91.897 9	320.65	175.498 9
酒石酸 + 丙酮与水混合物(体积比 5:2)	301.75	107.732 8	324.45	193.213 8
	305.95	122.005 0		
	287.15	7.164 5	303.65	13.485 9
	287.75	7.294 5	308.35	16.440 2
	289.25	7.888 9	312.85	19.323 3
酒石酸 + 丙酮与水混合物(体积比 5:2)	292.55	9.124 2	317.05	22.410 1
	296.65	10.715 5	321.25	25.931 2
	299.85	11.947 8	325.45	29.758 8

2.3 关联结果

分别采用简化方程、Apelblat 方程和四参数多项式对溶解度数据进行了关联,并计算了关联值与实验值的平均绝对相对偏差(AARD). AARD 值根据下式进行计算:

$$AARD = \frac{1}{N} \sum_i \left| \frac{x_{i(cal)} - x_{i(exp)}}{x_{i(exp)}} \right| \times 100\% \tag{4}$$

式中: $N$  为实验点数; $x_{i(cal)}$  为关联值; $x_{i(exp)}$  为实验值.

关联得到的方程参数与 AARD 值如表 3 所示.由表 3 可以看出,四参数多项式的关联结果最好,0.66 < AARD < 2.67;用简化方程关联时,0.72 < AARD < 7.69;用 Apelblat 方程关联时,1.09 < AARD < 13.64.

表 3 各关联方程的参数及平均绝对相对偏差  
Tab. 3 Parameters and the AARD values of the correlation equations

溶液	方程	参数				AARD/%
		A	B	C	D	
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 甲醇	简化	-2 472.534 1	2.181 6	—	—	2.35
	Apelblat	-53.366 1	44.096 8	8.267 0	—	2.84
	四参数	-1.763 7 × 10 <sup>-8</sup>	1.625 9 × 10 <sup>-5</sup>	-4.922 1 × 10 <sup>-3</sup>	0.491 9	1.48
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 乙醇	简化	-1 645.959 4	-2.362 1	—	—	1.40
	Apelblat	-36.461 5	54.835 1	4.985 7	—	2.63
	四参数	1.724 9 × 10 <sup>-9</sup>	-1.494 7 × 10 <sup>-6</sup>	4.374 2 × 10 <sup>-4</sup>	4.288 6 × 10 <sup>-2</sup>	1.06
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + DMF	简化	-359 2.897 8	6.722 2	—	—	7.69
	Apelblat	-56.771 8	42.970 4	9.010 2	—	13.64
	四参数	-7.076 1 × 10 <sup>-8</sup>	7.176 5 × 10 <sup>-5</sup>	-2.373 4 × 10 <sup>-2</sup>	2.576 6	2.43
S-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 丙酮 与水混合物(体积比 5:2)	简化	-3 515.266 0	6.367 4	—	—	1.06
	Apelblat	-56.715 0	42.856 0	8.986 1	—	8.52
	四参数	5.995 7 × 10 <sup>-8</sup>	-5.086 4 × 10 <sup>-5</sup>	1.450 5 × 10 <sup>-2</sup>	-1.388 0	2.67
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 甲醇	简化	-2 206.550 2	3.362 4	—	—	0.77
	Apelblat	-46.530 7	29.882 4	7.438 8	—	1.09
	四参数	-7.188 9 × 10 <sup>-8</sup>	-6.171 8 × 10 <sup>-5</sup>	1.806 4 × 10 <sup>-2</sup>	-1.787 1	0.67
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 乙醇	简化	-2 688.152 2	2.109 3	—	—	0.85
	Apelblat	-49.640 6	47.253 6	7.479 4	—	4.69
	四参数	1.549 4 × 10 <sup>-9</sup>	-9.485 8 × 10 <sup>-7</sup>	1.815 4 × 10 <sup>-4</sup>	9.873 2 × 10 <sup>-3</sup>	0.76
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + DMF	简化	-3 351.138 6	8.778 6	—	—	7.06
	Apelblat	-59.784 8	40.581 3	10.039 5	—	8.07
	四参数	5.274 1 × 10 <sup>-7</sup>	-4.775 7 × 10 <sup>-4</sup>	0.147 6	15.449 4	0.69
R-α-苯乙胺-D-酒石酸 + 丙酮与 水混合物(体积比 5:2)	简化	-3 459.605 8	7.112 7	—	—	0.72
	Apelblat	-58.439 9	41.698 4	9.448 5	—	7.56
	四参数	8.670 6 × 10 <sup>-8</sup>	-7.067 9 × 10 <sup>-5</sup>	1.945 3 × 10 <sup>-2</sup>	-1.803 8	0.66

3 结论

用动态法测定了 R-α-苯乙胺-D-酒石酸和 S-α-苯乙胺-D-酒石酸非对映体盐在甲醇、乙醇、DMF 以及体积比 5:2 的丙酮与水混合物中的溶解度.在这几种溶剂中,两种非对映体盐的溶解度均随温度的升高而增大.分别采用简化方程、Apelblat 方程、四参数多项式对溶解度数据进行了关联,并计算了 AARD 值,四参数多项式的关联结果要优于简化方程和 Apelblat 方程.

参考文献:

[1] FAIGL F, FAGEASSY E, NOGRADI M, et al. Strategies in optical resolution: a pratical guide[J]. Tetrahedron: Symmetry, 2008, 19(5): 519 - 536.

[2] KADYROV R, RIERMEIER T H. Highly Enantioselective hydrogen-transfer reductive amination: catalytic asymmetric synthesis of primary amines[J] Angew. Chem., 2003,115:5630 - 5632.

[3] AULT A. R(+) - and s(-) -α-Phenylethylamine

[J]. Org. Synth,1973,5:932 - 936.

[4] 周彩荣,石晓华,冯伟,等. 新戊二醇在溶剂中溶解度的测定及关联[J]. 高校化学工程学报,2010,24(3): 365 - 369.

[5] 孙学习,李涛,计新静,等. 木糖在 5 种醇类溶剂中溶解度的测定和关联[J]. 郑州大学学报:工学版, 2011, 32(5): 42 - 45.

[6] BUCHOWSKI H, KSIAZCAK A, PIETRZYK S. Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen bonding solids [J]. J PhysChem, 1980, 84(9): 975 - 979.

[7] DEAN J A. Lange ' s Handbook of Chemistry[M]. New York: Mc Graw-Hill, 1999.

[8] PARK J K, LEE K J. Separation of boric acid in liquid waste with anion exchange membrane contactor [J]. Waste Management, 1995, 15(4): 283 - 291.

[9] APELBLAT A, MANZUROL A E. Solubilities of o-acetylsalicylic, 3, 5-dinitrosalicylic, and p - toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K[J] . J. Chem. Thermodyn., 1999, 31: 85 - 91.

- [10] 孙贤祥,陈玉婷,夏天喜. S-噻吗洛尔-D-酒石酸非  
对映体盐在有机溶剂中的溶解度测定和预测[J].  
高校化学工程学报,2012,26(1):7-12.

## Measurement and Correlation of Solubilities of R- and S- $\alpha$ -phenylethylamine-D-tartrate in Four Solvents

HUANG Qiang, GAO Ying-yu, NIU Bo-lin, BAN Chun-lan, ZHANG Rui

(School of chemical engineering and energy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** The solubility of R- $\alpha$ -phenylethylamine-D-tartrate and S- $\alpha$ -phenylethylamine-D-tartrate in methanol, ethanol, DMF and a solvent mixture of acetone and water with the volume ratio of 5:2 were measured by dynamic method under atmospheric pressure. The solubility of the two salts in the above mentioned solvent systems increase with increasing temperature. The experimental data were correlated with simplified equation, Apelblat equation and the polynomial equation, the ranges of average absolute relative derivation (AARD) were  $0.66 < \text{AARD} < 2.67$ ,  $0.72 < \text{AARD} < 7.69$ ,  $1.09 < \text{AARD} < 13.64$ , respectively.

**Key words:** R- $\alpha$ -phenylethylamine-D-tartrate; S- $\alpha$ -phenylethylamine-D-tartrate; solubility; correlation

(上接第 38 页)

## Experimental Research of Moisture Infiltration in Loess with Electrical Resistivity and Dye Tracer Method

LIU Zhi-bin, FANG Wei, CHEN Zhi-long

(School of Transportation, Southeast University, Nanjing 210096, China)

**Abstract:** To study the quantitative characterization methods of moisture infiltration in loess, column leaching tests with dye tracer solution were conducted. The variation of electrical resistivity of loess during moisture infiltration and the morphology of cross-sectional stained area of different depths after infiltration were quantitatively analyzed. The test results indicate that under the same condition of moisture infiltration, the electrical resistivity decrease of natural loess with time is higher than that of remolded loess, while the electrical resistivity decrease of remolded loess possesses staged property. Due to the existence of macropores, the moisture can infiltrate into natural loess deeper than remolded loess, and the stained area ratio decreases less in natural loess than in remolded loess. Generally the fractal dimension of stained area boundary increases monotonously in remolded loess, but increases first and then decreases in natural loess.

**Key words:** loess; moisture infiltration; electrical resistivity; dye tracer test; morphological analysis