

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2019.06.003

## 功能性二氧化硅微球的制备及对色氨酸 对映体的高效拆分研究

吴大同, 孔 泳

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

**摘要:** 通过将功能性离子液体共价键合到二氧化硅微球表面制备一种功能性二氧化硅微球, 并作为手性拆分材料用于色氨酸对映体的拆分研究。首先, 对合成的有机分子和目标材料进行了 NMR, FT-IR, SEM, TGA 等测试表征, 并以该复合材料作为固相萃取剂选择性拆分数氨酸对映体。其次, 详细筛选和优化功能性二氧化硅微球对色氨酸对映体的手性拆分条件。研究表明: 在最优的分离条件下, 该二氧化硅微球对色氨酸对映体具有良好的手性拆分能力, 其对映体过量值最高可以达到 0.93。同时, 利用密度泛函理论对拆分机理进行详细研究。

**关键词:** 手性离子液体; 二氧化硅微球; 色氨酸; 手性分离

**中图分类号:** O 665

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-0411(2019)06-0017-06

## Preparation of Functional Submicrometer Silica Spheres and Their Application in Eenantioseparation of Tryptophane

WU Datong, KONG Yong

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

**Abstract:** A functional ionic liquid is synthesized and performed as modifies on the surface of submicrometer silica spheres. Next, the obtained material is characterized by using NMR, FTIR, SEM and TGA. The chiral resolution conditions for tryptophan enantiomers are analyzed and screened in detail. It is observed that the material has the excellent capability of enantioseparation for tryptophane under optimized conditions. The optimized  $E_s$  value is up to 0.93. Meantime, the mechanism is discussed by using density functional theory.

**Key words:** chiral ionic liquid; silica sphere; enantioseparation; tryptophane

**收稿日期:** 2018-11-20。

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金资助项目(21804013)。

**作者简介:** 吴大同(1990—), 男, 江苏南通人, 博士, 讲师。E-mail: wudatong@cczu.edu.cn

**引用本文:** 吴大同, 孔泳. 功能性二氧化硅微球的制备及对色氨酸对映体的高效拆分研究[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2019, 31(6): 17-22.

二氧化硅微球具有形貌可控、性质稳定、粒度均一等优点,已广泛应用于材料化学、色谱、医药等多个领域<sup>[1-3]</sup>。此外,将含有特定官能团的有机分子共价键合到二氧化硅微球表面能够满足某些特定的需求。例如,鉴于硅球表面的大量羟基,将疏水性的碳十八基团键合到硅球表面,可以制备成现在广泛使用的反相色谱填料<sup>[4]</sup>。因此,硅球表面的功能化处理已经引起了广泛的关注。其常用的合成方法是利用含有有机基团的硅烷基试剂,在甲苯或其他有机溶剂中加热回流制得<sup>[5-6]</sup>。但是,必须注意到的是现有的方法存在着一定的缺陷,包括:①含硅烷基的有机小分子并不常见,需要进行复杂的有机反应进行多步合成,导致其很难应用于工业生产中;②反应步骤的增加会影响二氧化硅微球的单分散性,从而影响其分离效率。因此,设计开发新型的功能化方法具有重要的意义。

离子液体是指在室温下呈液态,且完全由阴、阳离子组成的一类化合物<sup>[7-8]</sup>。离子液体具有较低的蒸汽压、良好的导电性且不可燃等优点。在此基础上,众多的课题组尝试将有机官能团引入到离子液体中从而满足特定的需求<sup>[9-10]</sup>。1997年,Howarth等首次报道了手性离子液体,即制备含有手性中心的离子液体<sup>[11]</sup>。经过近20年的发展,其已广泛应用于各个领域。但是,手性离子液体作为手性修饰分子键合到二氧化硅微球表面的相关报道并不多见<sup>[12]</sup>。综上所述,希望设计一种新的合成方法制备功能性硅球,并作为手性拆分材料用于一系列外消旋体的手性拆分研究。

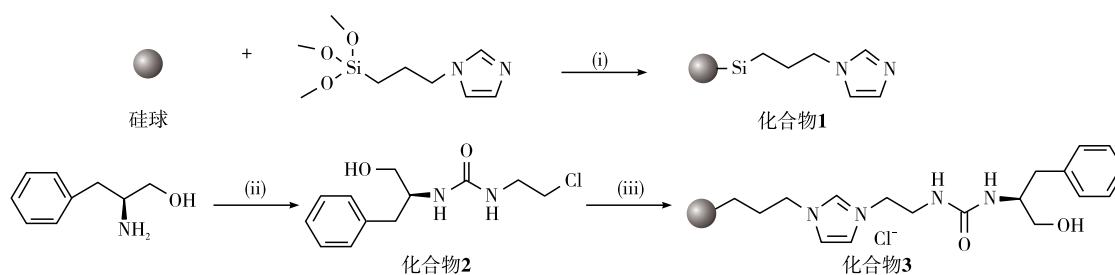


图1 功能性二氧化硅微球的制备

## 1 实验部分

### 1.1 实验仪器

扫描电镜(型号 JSM-6380LV,工作电压 15 kV)表征功能性二氧化硅微球的形貌,傅里叶红外光谱(型号 Nicolet NEXUS-470)确认手性离子液体修饰到硅球表面,高效液相色谱仪(型号岛津 LC-6A)用于测定色氨酸的对映体过量值。

### 1.2 实验试剂

(S)-苯丙氨醇(分析纯),氨水(质量分数为 25%),2-氯乙基异腈酸酯(分析纯),1-(3-氯丙基)咪唑(分析纯),二氧化硅微球(6~10  $\mu\text{m}$ ),D-色氨酸(98%),L-色氨酸(99%)均购自上海阿拉丁生化科技有限公司,二氯甲烷(分析纯)和乙醇(分析纯)购自国药集团化学试剂有限公司,超纯水由 Water Purifier (WP-UP-IV-20)系统制备。

### 1.3 样品制备

#### 1.3.1 化合物 1 的制备

在 100 mL 圆底烧瓶中,量取并依次加入 0.5 g 二氧化硅微球,1.15 g 1-(3-氯丙基)咪唑,5 mL 氨

水,75 mL  $V(\text{乙醇})/V(\text{水})=9/1$ ,室温下磁力搅拌 12 h。反应完全后,依次用 30 mL 乙醇洗涤 3 次,30 mL 水洗涤 3 次,80 °C 干燥 12 h,得到白色固体(1.22 g)。

### 1.3.2 化合物 2 的制备

称取 0.755 g 的(S)-苯丙氨醇溶于 25 mL 二氯甲烷,在 50 mL 圆底烧瓶中磁力搅拌(转速 500 r/min)。随后称取 0.525 g 2-氯乙基异腈酸酯滴加至上述溶液中,反应 2 h 后,减压除去溶剂,得到 1.28 g 白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.31~7.16 (m, 5H), 6.48~6.46 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.41~3.38 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.42~4.36 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55~3.52 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.30~3.25 (m, 2H), 2.99~2.85 (m, 2H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  172.96, 157.11, 137.02, 129.13, 128.24, 126.53, 54.03, 51.68, 44.48, 41.27, 37.46。

### 1.3.3 化合物 3 的制备

在 100 mL 圆底烧瓶中,量取并依次加入化合物 1(0.768 g, 3 mmol),化合物 2(0.7 g),乙腈(50 mL),加热回流搅拌 36 h。反应完全后将得到的产物离心沉淀,依次用 30 mL 乙醇洗涤 3 次,30 mL 水洗涤 3 次,80 °C 干燥 12 h,得到 1.30 g 白色固体。

### 1.3.4 手性离子液体的制备

为了比较有无二氧化硅的负载对拆分效率的影响,本研究制备了相对应的手性离子液体,其制备过程如下:在 50 mL 圆底烧瓶中,量取并依次加入 0.256 g 化合物 1,0.082 g *N*-甲基咪唑,50 mL 乙腈,加热回流搅拌 36 h。反应完全后,减压除去溶剂,乙酸乙酯洗涤,80 °C 干燥 12 h,得到 0.270 g 白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.75~7.71 (m, 2H), 6.76~6.52 (m, 1H), 6.26~6.09 (m, 1H), 4.95~4.86 (m, 1H), 4.68~4.50 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55~3.53 (m, 2H), 3.22~3.11 (m, 2H), 2.81~2.71 (m, 2H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  171.82, 156.44, 136.04, 135.66, 127.98, 126.40, 126.19, 123.13, 124.63, 61.53, 51.66, 50.77, 40.64, 36.60。

## 1.4 固相萃取

称取 100 mg 的 L/D-色氨酸,加入到 100 mL 的超纯水中,室温下搅拌,制备成 1 mg/mL 的色氨酸溶液。然后量取 2 mL 上述溶液,加入 20 mg 化合物 3,振荡 2 min,离心,取上清液。高效液相色谱分析其对映体过量值  $E_e$ ,其计算公式为

$$E_e = (\rho_D - \rho_L) / (\rho_D + \rho_L)$$

式中: $\rho_L$ 和 $\rho_D$ 分别为 L 型色氨酸和 D 型色氨酸质量浓度。

## 2 结果与讨论

### 2.1 表征

为了确认手性离子液体成功键合到二氧化硅微球表面,对其进行了 FT-IR 测试。如图 2 所示,曲线 a,b,c 分别为化合物 1,化合物 2 和化合物 3 的 FT-IR 曲线。从图中可以看出,1 090  $\text{cm}^{-1}$  处的强吸收峰为 Si—O—Si 的振动吸收峰,均出现在曲线 a 和 c 中,这是二氧化硅骨架的特征吸收峰。此外,曲线 a 的 1 560  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰为咪唑环的 C=C 或 C=N 的振动吸收峰,表明 1-(3-氯丙基)咪唑水解共价键合到二氧化硅微球表面。曲线 b 和 c 中 1 734  $\text{cm}^{-1}$  处的有机官能团脲基的振动吸收峰以及 1 594  $\text{cm}^{-1}$  处的苯环 C=C 的振动吸收峰清楚的表明手性离子液体的成功合成。

图 3 为微球的 SEM 成像图片,从图像中可以清楚地看出手性离子液体键合到了二氧化硅微球的表

面并没有改变其形貌,呈现的是未出现黏连的粒度均一的微球,其粒径保持在  $8.0 \sim 10.0 \mu\text{m}$  范围内。此外,功能性有机分子在硅球表面的键合量决定了其拆分效率和饱和度,经热重分析发现,当该材料完全燃烧后得到其有机分子的质量分数为 16.7%。

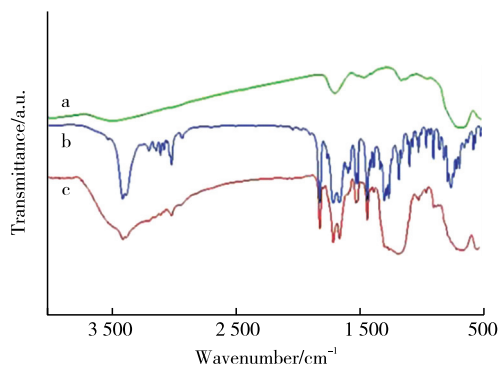


图2 FT-IR 表征

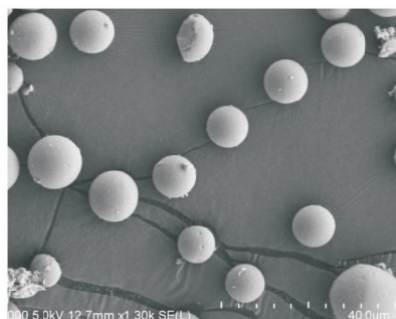


图3 化合物 3 的扫描电镜图

## 2.2 手性分离条件的筛选优化

在前期研究基础上<sup>[13]</sup>,图 4 对可能影响拆分效率的因素(金属离子和色氨酸浓度)进行了详细地筛选优化。实验结果表明,当没有铜离子参与时,固相萃取后其上清液的  $E_c$  值仅有 0.08,该材料几乎没有手性拆分能力。当加入一定浓度的铜离子后,其手性拆分效率明显提高。如图 4(a)所示,当铜离子与色氨酸的物质的量比为 0.5 时,能够得到最优的拆分效率,其  $E_c$  为 0.93。同时,该结果表明在铜离子的参与下,L-色氨酸以及硅球表面的手性离子液体三者能够生成稳定的络合产物。此外还发现,在酸性条件下的拆分效率明显降低,分析可能的原因是酸性的增加使得络合产物的配位键断裂,从而很难生成稳定的络合产物。最终优化得到色氨酸对映体的最优拆分条件为中性条件且铜离子与色氨酸物质的量比为 1:2。

如前所述,利用 TGA 分析得到了手性离子液体在微球表面的负载量,表明该材料具有一定的饱和度。在此基础上,尝试了不同质量浓度的色氨酸对拆分效率的影响。如图 4(b)所示,在保持二氧化硅质量(20 mg)不变的情况下,对不同质量浓度的色氨酸(0.2~1.2 mg/mL, 2 mL)进行拆分研究。结果表明,当色氨酸质量浓度在 0.2~0.6 mg/mL 范围内时,其仍具有良好的手性拆分能力。随着色氨酸质量浓度的增加,其拆分效率显著降低。因此,确定该固相萃取剂与色氨酸的饱和比值为 20:1.2。此外,如果以手性离子液体(未修饰到二氧化硅微球表面)直接作为手性拆分剂,并不能实现手性分离。

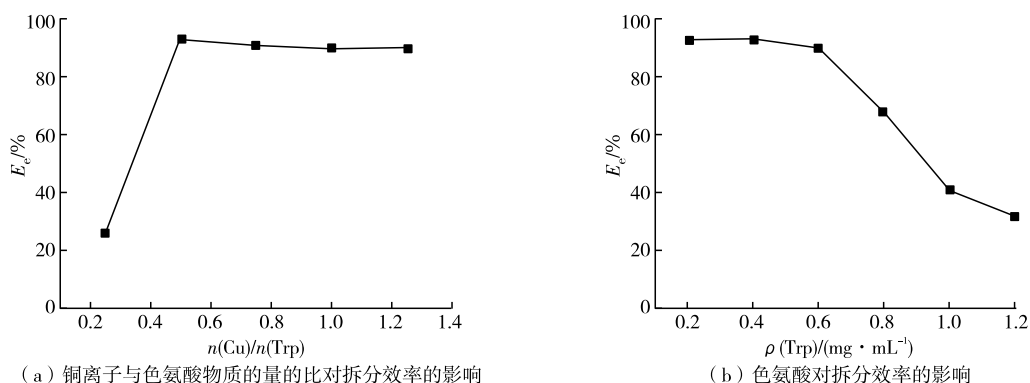


图4 手性分离条件的筛选优化

## 2.3 固相材料的回收

在萃取过程中,L-色氨酸、手性离子液体以及铜离子三组分可以通过配位络合生成配位络合物。鉴于配位络合物酸性条件易水解的情况,尝试利用不同 pH 的水溶液对固相材料进行回收,同时也可以获得水解后纯度较高的 L-色氨酸。如图 5 所示,当 pH 为 0 时,络合产物水解,其回收率可以达到 63%。然而,在酸度较低的溶液中,很难使络合产物水解。因此,在后续的实验中选择 pH 为 0 的酸性溶液对固相材料进行回收。

## 2.4 固相材料的重复萃取

图 6 显示的是萃取剂的重复使用对拆分效率影响的考察。由于在固相材料的回收过程中使用了 pH 为 0 的酸性溶液,其对二氧化硅微球的拆分效率影响非常显著。当固相材料第 1 次使用时,其  $E_c$  值达到了 93%。然而,固相材料经 pH 为 0 的酸性溶液回收重复使用后,萃取后其上清液的  $E_c$  值仅达到 68%。数据显示,2 次回收后的拆分效率明显降低。该结果表明,使用强酸溶液对固相材料进行回收会严重损坏材料本身的稳定性。因此,在后续的研究中,需要将回收方法的改进考虑在内。

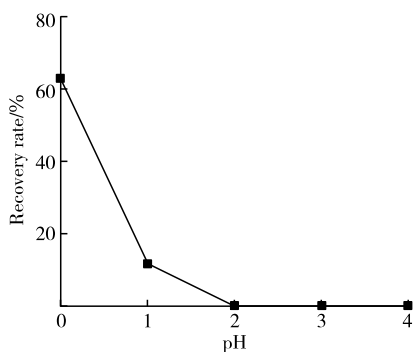


图 5 pH 对回收率的影响

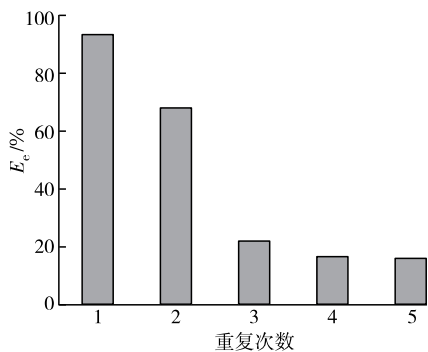


图 6 萃取剂的重复使用对拆分效率的影响

## 2.5 拆分机理

通过分子模拟计算发现,该手性离子液体与不同异构体形成络合物的最低能量有很大的差异。如图 7 所示,氨基酸的氨基和羧基与手性离子液体的羟基和脒基,能够与铜离子形成稳定的配位键。此外,在图 7(a)中,L-色氨酸的苯环与手性离子液体的咪唑环具有很强的  $\pi$ - $\pi$  作用。然而,在图 7(b)中,D-色氨酸的苯环并不能够与咪唑环发生  $\pi$ - $\pi$  作用,导致其稳定性降低。两者之间的能量差值能够达到

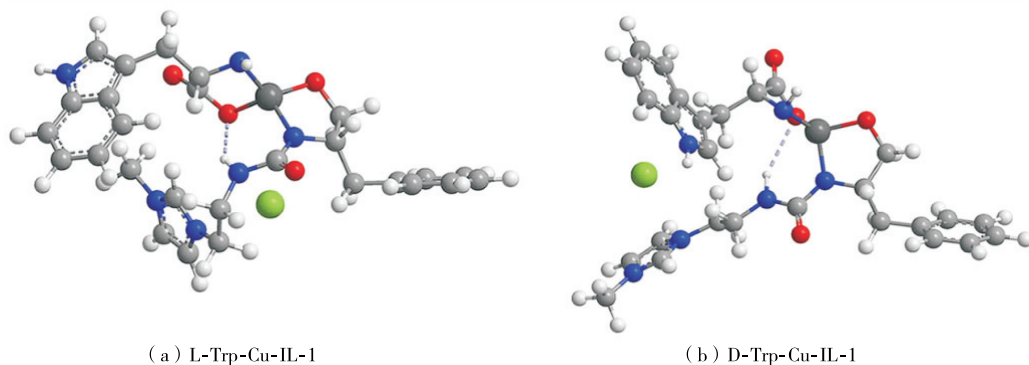


图 7 分子模拟计算



4.8 kcal/mol,该理论计算结果与本实验结果相符合。

### 3 结 论

通过选择合适的硅烷基试剂成功制备出含有手性离子液体的功能化二氧化硅微球,经过 FT-IR, SEM, TGA 等表征手段分析显示手性离子液体成功共价键合到了二氧化硅微球的表面。现以该材料作为固定相,实现了基于固相萃取的手性拆分研究。结果表明,在最优条件下能够对色氨酸对映体进行高效拆分,  $E_c$  值最高可以达到 93%。相比于其他的拆分方法,基于固相萃取的手性拆分法具有操作简单、成本低、拆分效率高等优点,突显示出良好的应用价值。

### 参考文献:

- [1]NOZAWA K, GAILHANOU H, GAILHANOU L, et al. Smart control of monodisperse Stober silica particles: effect of reactant addition rate on growth process[J]. *Langmuir*, 2005, 21:1516-1523.
- [2]STOBER W, FINK A, BOHN E, et al. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range[J]. *Journal of Colloid Interface Science*, 1968, 26:62-69.
- [3]HOWARD A G, KHDARY N H. Nanoscavenger based dispersion preconcentration: submicron particulate extractants for analyte collection and enrichment[J]. *Analyst*, 2005, 130:1432-1438.
- [4]GRITTI F, GUIOCHON G. Adsorption mechanism in reversed-phase liquid chromatography: effect of the surface coverage of a monomeric C18-silica stationary phase[J]. *Journal of Chromatography A*, 2006, 1115:142-163.
- [5]LI H, ZHANG X, ZHANG L, et al. Silica stationary phase functionalized by 4-carboxy-benzoboroxole with enhanced boronate affinity nature for selective capture and separation of cis-diol compounds[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2017, 985:91-100.
- [6]HASHEMI P, SHAMIZADEH M, BADIEI A, et al. Amino ethyl-functionalized nanoporous silica as a novel fiber coating for solid-phase microextraction[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2009, 646:1-5.
- [7]PLECHKOVA N V, SEDDON K R. Applications of ionic liquids in the chemical industry[J]. *Chemical Society Reviews*, 2008, 37:123-150.
- [8]PETKOVIC M, SEDDON K R, REBELO L P N, et al. Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability[J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40:1383-1403.
- [9]LEE J S, WANG X, LUO H, et al. Facile ionothermal synthesis of microporous and mesoporous carbons from task specific ionic liquids[J]. *Journal of American Chemical Society*, 2009, 131:4596-4597.
- [10]AMARASEKARA A S. Acidic ionic liquids[J]. *Chemical Reviews*, 2016, 116:6133-6183.
- [11]HOWARTH J, HANLON K, FAYNE D, et al. Moisture stable dialkylimidazolium salts as heterogeneous and homogeneous Lewis acids in the Diels-Alder reaction[J]. *Tetrahedron Letters*, 1997, 38:3097-3100.
- [12]QIAN G, SONG H, YAO S. Immobilized chiral tropine ionic liquid on silica gel as adsorbent for separation of metal ions and racemic amino acids[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2016, 1429:127-133.
- [13]WU D, YIN Q, CAI P, et al. Enhancement of visual chiral sensing via an anion-binding approach: novel ionic liquids as the chiral selectors[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2017, 962:97-103.

(责任编辑:殷丽莉)