

绿色环保离子液体在药学研究中的应用进展

朱占洲¹, 孙青龔², 沈颂章², 何邦平², 王小燕² (1 第二军医大学 2006级药学本科, 上海 200433 2 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 本文综述了作为环境友好溶剂和催化剂的离子液体性质以及在天然药物有效成分的提取(萃取)、药物合成、药物分析等方面的研究概况。

关键词 离子液体; 药物研究; 应用进展

中图分类号: R914 4 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)04-0248-03

室温离子液体(简称离子液体)是一类在室温(或低于 100 °C)呈熔融状态的盐,通常由体积较大的有机阳离子和无机酸根离子组成^[1]。由于离子液体极低的甚至“零”挥发性使得困扰人们的有机溶剂挥发、易燃易爆等难题的解决出现了希望,因而离子液体作为绿色溶剂备受重视^[2]。离子液体在 20 世纪 30 年代就被人们合成,但直到上世纪 90 年代低熔点、抗水解、稳定性强的 1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐离子液体([Emim]BF₄)的问世^[3],才使离子液体的研究真正得以迅速发展。近十多年来,室温离子液体已经发展成为相关学者所关注的重要焦点之一,特别是绿色化学概念的提出,使人们更关注于寻找无公害、环境友好的新型溶剂,而室温离子液体具有其它常规溶剂系统无法比拟的性质最有可能实现这种理想。为此,本文就离子液体的性质及其在药学研究领域中的应用概况进行综述。

1 离子液体的性质及应用

1.1 离子液体的性质 与常见的有机溶剂相比,离子液体的特性是蒸汽压低、挥发性弱,除了能满足一般化学反应和分离提纯操作的需要外,还适用于要求高真空或较高温度的反应体系;稳定性好,不易燃易爆;溶解度大,易回收重复利用;极性较高、络合能力较弱,是使用过渡金属催化剂反应的理想介质;对某些反应有一定的催化和选择作用。基于这些独特的性质,室温离子液体被认为是继超临界流体 CO₂ 之后的新一代“绿色”溶剂,相关研究十分广泛^[4]。

1.2 离子液体的应用 在离子液体被广泛应用于

有机合成以及作为均相催化反应的媒介的同时^[5],一些学者也针对离子液体在萃取分离中的应用作了卓有成效的研究^[6];当然离子液体还有很多其他的应用,例如在环保方面,用离子液体吸收 SO₂ 来达到烟道除硫^[7],用离子液体对环境污染物质进行分离分析^[8];在生物化学中用于生物催化反应^[9],用离子液体和水达到在两相中有效实现整体细胞的生物转化。

2 离子液体在天然药物成分提取中的应用

天然有机物质中有效特定成分的分离提取一直有很大的困难。传统的提取分离技术如溶剂浸提法、回流法、渗滤法等,存在产品回收率小,纯度低,且成本高的问题。因此,就资源的有效利用而言,研究开发出高收率、低成本、操作安全的新型分离技术显得尤为重要。

杜甫佑等^[10]以离子液体溶液为溶剂,研究了离子液体微波辅助萃取石蒜中石蒜碱、力克拉敏和加兰他敏生物碱所起的作用。考察了离子液体的种类和浓度对萃取石蒜生物碱的影响,并与传统有机溶剂和传统萃取技术进行了对比研究。结果表明,1.0 mol/L 氯化 1-丁基-3-甲基咪唑盐离子液体([Bmim]Cl)溶液为溶剂,液固比(mL:g) 15:1,80 °C 微波辅助萃取 10 min,石蒜碱、力可拉敏和加兰他敏生物碱的萃取率分别为 2.730、0.857 和 0.179 mg/g。与传统的萃取方法比较,本方法快速高效、环境友好。

邓凡政等^[11]采用 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐离子液体([Bmim]BF₄)/NaH₂PO₄ 双水相体系萃取分离苋菜红。观察了盐的浓度、离子液体浓度、溶液酸度、其它共存物质对苋菜红萃取率的影响。结果表明,NaH₂PO₄ 加入量在 2~2.5 g,离子液量在 1.0~2.0 mL,苋菜红溶液量在 1.5 mL,溶液酸度在 pH 4~6 范围,离子液体双水相体系对苋菜红的萃取

基金项目:第二军医大学教改研究重点项目(JYB2008004)。

作者简介:朱占洲(1987-),男,第二军医大学 2006 级药学本科学员。

通讯作者:王小燕, Tel (021)81871340, E-mail syjzcx325@163.com.

率大于 90%^[10]。他们后来还将该双水相萃取体系应用于芦丁的萃取分离研究,考察了离子液体用量、芦丁的浓度、盐的加入量、溶液酸度和加入其它物质对芦丁在两相中分配的影响。结果表明: 1.0~2.5 mL的离子液体和 1.0~2.0 g的磷酸二氢钠加入到 0.5~2.5 mL的芦丁溶液中,调节 pH 值在 2~7 范围内,芦丁在离子液体双水相体系中有较高的萃取率超过 90%^[12]。与传统的萃取方法比较,离子液体双水相体系萃取分离芦丁溶液酸度范围较宽,分相迅速,萃取率高,界面清晰,萃取过程不发生乳化现象。

3 离子液体在药物合成中的应用

3.1 巴比妥酸类药物及其中间体的合成 马晶军等^[13]报道了在室温离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 [Bmim]⁺BF₄⁻存在下,采用室温研磨和微波辐射的方法,由芳香醛和巴比妥酸或硫代巴比妥酸经 Knoevenagel 缩合反应,制备了相应的 5-亚芳基巴比妥酸或 5-亚芳基硫代巴比妥酸衍生物。室温下研磨 2 h 收率为 78%~96%;在功率为 160 W 的微波辐射下反应 20 s 收率为 82%~98%,强极性离子液体的加入,使中间体碳负离子的稳定性增加,因而能促使反应快速进行。

3.2 磺胺或磺酰胺类药物的合成 Kort 等^[14]合成了具有芳醛基结构的离子液体,用它作为类固相有机合成的载体,用以承载底物。他们在同一种离子液体中通过一个连续五步反应合成了磺酰胺类药物-替罗非班 (triofiban),反应中间体无需分离,实现了反应过程连续化,这是一个类似固相合成的典型例子,具有承载量高和液相反应速度快的优点。反应通过 HPLC/MS 检测,没有离子液体承载的底物进入有机相或水相中,避免了反应试剂的浪费。

3.3 维生素中间体的合成 Dhanalshmi 等^[15]用三苯基磷三间磺酸钠盐 (TPPTS) 作为离子液体,1-乙基-3-甲基咪唑二(三氟甲基磺酰)亚胺盐 ([Emim]⁺NTf₂⁻) 固载氯化环辛二烯基合铑的配体,催化月桂烯和乙酰乙酸乙酯之间的 Michael 反应,以 93% 的收率得到了维生素 A 和维生素 E 的中间体,反应几乎没有副产物生成,催化剂和离子液体至少可重复使用 5 次,反应活性无明显降低。

3.4 药物中间体的拆分 酶在某些离子液体中仍然可保持较高的活性和对映选择性。因此,离子液体也被用作酶催化手性拆分的反应介质^[16]。Zhao 等^[17]考察了水-离子液体两相体系中的萘普生的酶法拆分反应,发现与传统的水/有机溶剂两相反应相

比,酶的活性没有明显变化,但是酶的催化选择性却有很大提高,并有效解决了在分离过程中溶剂的乳化问题,消除了使用挥发性有机溶剂所带来的安全隐患和对环境的污染。

4 离子液体在药物分析中的应用

4.1 高效液相色谱 离子液体在高效液相色谱中的应用有两个方面,一个是用作液相色谱流动相的添加剂,一个是把离子液体固载化后用作液相色谱的固定相。

4.1.1 流动相添加剂 Kaliszan 和 Marszall 等证明了离子液体对硅烷醇有着很好的掩盖作用^[18-19]。他们采用离子液体作为薄层色谱和高效液相色谱的流动相添加剂,分别考察了正相模式和反相模式。考察结果表明,离子液体作为添加剂,不仅可以提高分离效率,还可以增加实验室的安全性。

4.1.2 固定相 Collins 等^[20]把吡啶化学键合在氯丙基硅烷化后的硅胶上制备了一种新型阴离子交换固定相。只要选择适当的分离条件,还可以达到无机、有机阴离子和一些中性有机化合物的同时分离,甚至可以只使用纯水作流动相,就可以成功地分离一些有机化合物,如酚类和碱基等,从而避免使用对环境产生污染的有机溶剂,体现了绿色离子液体在液相色谱应用上的真正含义。

4.2 气相色谱 周岩等^[21]合成了一种用作新型气相色谱固定相的室温离子液体 [C₇H₁₇NO]⁺[(CF₃SO₂)₂N]⁻,并考察其色谱性能。该固定相具有较好的成膜性、较高的柱效、较强的极性,对正构烷烃、芳香族化合物以及一些位置异构体具有良好的分离效果。

Armstrong 等把离子液体涂敷在熔融毛细管中用作气相色谱固定相^[22-23],考察了离子液体与样品分子之间的相互作用。研究结果表明,离子液体作为气相色谱固定相能表现出两种不同的特性。当分析对象是中性或非极性样品时,样品在离子液体改性的色谱柱上的保留与在其他非极性色谱柱上的保留是一致的;但当分离的样品是强极性 or 强电子给予体时,样品在离子液体改性的色谱柱上的保留又远远强于其他非极性色谱柱。

4.3 薄层色谱 吕芳等以 1-烷基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐类离子液体作为薄层色谱展开剂的添加剂^[24-25],考察了对 4 种麻黄碱分离的影响。结果发现,添加离子液体能有效改善麻黄碱的展开效果及分离选择性,并且所有分析物的比移值 (R_f) 随离子液体浓度的增加呈规律性的变化,即先增加后保持

不变。其分离机理是咪唑基离子液体能有效抑制硅胶基固定相表面自由硅羟基的有害作用,从而提高分离效果。

5 结语

综上所述,离子液体已经成功地应用于药学研究的多个方面,并表现出传统方法不可比拟的优势,如很多离子液体对药物合成反应具有催化作用,且由于离子液体对有机物有很好的溶解性,因此,可以兼作催化剂和反应介质,是传统溶剂难以比拟的;离子液体特别是新型手性离子液体能有效地促进多种药物合成反应(包括部分酶促反应)的进行,显著地提高反应收率和选择性,这对于高纯度精细化学品及医药中间体的合成特别具有应用前景;天然药物成分提取物或药物合成反应后产物、离子液体、催化剂的分离操作简单,离子液体/催化剂可循环使用,体现了环境友好和原子经济性的特点。

随着对离子液体结构和功能的了解,其在药学研究领域中的应用将不断地深化。但是由于离子液体出现的时间短、种类多、对其完整的物理化学性质和结构参数的内容缺乏相应的积累,许多新型的离子液体的性能参数如热力学数据、动力学数据等需要进一步研究,如功能性离子液体的合成与应用,对离子液体的阴阳离子进行功能化修饰,以适应不同药物提取、合成、分析需要;离子液体作用机理的研究,如溶剂萃取分离、两相分配、结构与功能之间关系等,有利于从本质上对离子液体的设计应用找到理论依据;离子液体自身理化性质的积累;离子液体的价格目前还偏高,需要设计合成高效、功能专一、价廉的离子液体。随着这些问题的深入研究,离子液体在药学研究中的应用将更加广泛和高效。

参考文献:

[1] 胡和兵,吴勇民,王珍珍,等.离子液体合成及其应用研究[J].中国酿造,2007,29

[2] 张庆华,王瑞峰,李作鹏,等.离子液体在绿色催化和清洁合成中应用的进展[J].石油化工,2006,36(10):975

[3] Camper WR, Pflug JL, Wilkes JS. Dual spin probe NMR relaxation studies of ionic structure in 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride $[\text{EMIM}][\text{Cl}]$ molten salts[J]. Chem Commun, 1992, 202: 89.

[4] 董均,陈晓岚.离子液体的制备及N烷基化反应研究[J].化工技术与开发,2008,5(5):39.

[5] 周智明,姜飞,莫凡洋.离子液体中手性催化剂回收研究[J].化学进展,2007,19(1):42

[6] 那吉,杨青海,董学畅,等.离子液体 $[\text{BPy}][\text{BF}_4]$ 双水相萃取芦丁的研究[J].云南化工,2008,6,35(3):36

[7] 胡松青,张军,刘冰,等.离子液体萃取脱硫的探索性研究.石油学报[J],2007,23(1):100

[8] 黄明华,马晓国,黄蓓.离子液体及其在环境污染物分离分析中的应用[J].理化检验·化学分册,2007,43(11):982

[9] 刘海洲,张媛媛,刘均洪.离子液体中的生物催化[J].化工生产与技术,2004,11(4):27

[10] 杜甫佑,肖小华,李攻科.离子液体微波辅助萃取石蒜中生物碱的研究[J].分析化学,2007,35(11):1570

[11] 邓凡政,郭东方.离子液体双水相萃取分离莼菜红的研究[J].分析实验室,2007,26(6):15.

[12] 邓凡政,郭东方.芦丁在离子液体双水相中分配性能[J].应用化学,2007,24(7):838

[13] 马晶军,王春,臧晓欢,等.室温离子液体促进的52亚芳基巴比妥酸衍生物的合成[J].有机化学,2006,26(5):723

[14] Kort M, Tuin AW, Kuiper S, *et al*. Development of a novel ionic support and its application in the ionic liquid phase assisted synthesis of a potent antithrombotic[J]. Tetrahedron Lett, 2004, 45: 2171.

[15] Dhannalakshmi K, Michel V. Rhodium catalysed coupling reaction of myrcene with ethyl acetoacetate in the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium triflimide[J]. Tetrahedron, 2003, 59: 9907.

[16] 王强,梁洪泽,包伟良.功能化离子液体的制备及其在合成中的应用[J].应用化学,2007,2:117

[17] Zhao Y, Xin J, Li Z, *et al*. The comparison study on the enzymatic resolution of Naproxen in aqueous ionic liquids with aqueous organic solvent system[J]. Fenzi Cuihua, 2004, 18(1):6

[18] Kalisz R, Marszall M P, Marakowski M J, *et al*. Suppression of deleterious Effects of free silanols in liquid chromatography by imidazolium tetrafluoroborate ionic liquids[J]. J Chromatogr, 2004, 1030: 263.

[19] Marszall M P, Baczek T, Kalisz R. Reduction of silanophilic interactions in liquid chromatography[J]. Anal Chem Acta, 2005, 547: 172.

[20] Auler LA, Silva CR, Collins KE. New stationary phase for anion exchange chromatography. Collins CH[J]. J Chromatogr A, 2005, 1073: 147.

[21] 周岩,字敏,韩熠,等.新型离子液体气相色谱固定相研究[J].化学试剂,2006,28(1):8

[22] Lantz AW, Pino V, Anderson JL, *et al*. Determination of solute partition behavior with room-temperature ionic liquid based micellar gas-liquid chromatography stationary phases using the pseudophase model[J]. J Chromatogr A, 2006, 115: 217.

[23] Pino V, Lantz AW, Anderson JL, *et al*. Theory and Use of the Pseudophase Model in Gas-Liquid Enantimeric Separations[J]. Anal Chem, 2006, 78: 113.

[24] 吕芳,何丽君,伍艳.离子液体作薄层色谱添加剂对麻黄碱分离的影响[J].化学试剂,2006,28(9):551

[25] 褚明杰,张袖丽,王磊.离子液体在萃取和色谱分析技术中的应用[J].安徽农业科学,2008,36(14):5720

收稿日期:2009-02-13