

- Ther, 2015(17): 24. Doi: 10.1186/s13075-015-0540-6.
- [26] WERGEDAL J E, KESAVAN C, BROMMAGE R, et al. Role of WNT16 in the regulation of periosteal bone formation in female mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3): 1023-1032.
- [27] BARON R, SAITO H, GORI F. Bone cells crosstalk: noncanonical Ror1 in the Wnt [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(3): 415-417.
- [28] TAKAHASHI N, MAEDA K, ISHIHARA A, et al. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals [J]. *Front Biosci*, 2011(16): 21-30.
- [29] YU B, CHANG J, LIU Y, et al. Wnt4 signaling prevents skeletal aging and inflammation by inhibiting nuclear factor- κ B [J]. *Nat Med*, 2014, 20(9): 1009-1017.
- 收稿日期: 2015-06-05

液液平衡手性萃取拆分的研究进展

熊晴¹, 王小平¹, 鲁梦霞¹, 黄娟², 童胜强^{1*} (1.浙江工业大学, 杭州 310032; 2.浙江省兽药饲料监察所, 杭州 310020)

摘要: 目的 介绍液液平衡手性萃取拆分技术的基本原理, 总结近年来液液平衡手性萃取拆分的研究进展。方法 根据手性选择剂的分类, 对近年来液液平衡手性萃取拆分的最新应用研究情况做了介绍。结果 总结归纳了 5 大类手性选择剂的应用, 包括过渡金属络合物、酒石酸衍生物、冠醚类、 β -环糊精衍生物及金鸡纳碱类, 并简要介绍了液液萃取拆分相关模型研究。结论 液液平衡手性萃取拆分技术分离效果良好, 适用性强, 易于实现工业规模, 有望成为制备型分离外消旋体化合物的先进技术。

关键词: 液液平衡手性萃取拆分; 手性分离; 手性试剂; 研究进展

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)11-1408-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.030

Progress on Enantioselective Liquid-Liquid Extraction

XIONG Qing¹, WANG Xiaoping¹, LU Mengxia¹, HUANG Juan², TONG Shengqiang^{1*} (1.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China; 2.Zhejiang Province Institute of Veterinary Drug and Feed Control, Hangzhou 310020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the principle of enantioselective liquid-liquid extraction, and to review the progress on enantioselective liquid-liquid extraction in recent years. **METHODS** The recent progress on enantioselective liquid-liquid extraction was systematically reviewed according to the classification of chiral selectors. **RESULTS** Five typical types of chiral selector were summarized, including transitional metal complexes, tartaric acid derivatives, crown ethers, β -cyclodextrin derivatives and cinchona alkaloids. Meanwhile, studies on modeling and reaction kinetics of this technique were mentioned. **CONCLUSION** Enantioselective liquid-liquid extraction is an ideal resolution technology for preparative enantioseparation of racemates due to its high separation efficiency and ease-to-be scaled up characteristics.

KEY WORDS: enantioselective liquid-liquid extraction; chiral separation; chiral selector; progress

随着人们对单一手性物质尤其是手性药物的需求日益增长, 手性物质的拆分技术成为科研和很多高科技新产品开发领域的热点。获得光学纯化合物最常用的技术是传统的结晶拆分法, 但是此方法通用性较差。与其他手性拆分方法相比, 液液平衡手性萃取拆分技术(Enantioselective liquid-liquid extraction, ELLE)成本低, 操作简便, 容易实现连续拆分, 且能量消耗低, 分离效果好, 更容易扩大生产规模, 将有很广阔的应用空间。

1 液液平衡手性萃取拆分的基本原理

液液平衡手性萃取拆分与主-客体化学这个大领域密切相关, 此方法结合了对映体识别和溶剂萃取两个概念^[1]。对映体识别原则对于对映选择性结合来说很重要, 因此其对于 ELLE 技术也很重要。手性识别的原理是手性试剂通过分子间作用力与对映体形成非对映体而实现的。这些分子间作用力可能包括离子配对、氢键、 π - π 共轭、偶极作用和范德华力等。基本原理可以分为 3 种萃取

基金项目: 国家自然科学基金(21105090); 浙江省高等学校中青年学科带头人攀登项目(pd2013031)

作者简介: 熊晴, 女, 硕士生 Tel: 17764526972 E-mail: 1009152692@qq.com *通信作者: 童胜强, 男, 博士, 副教授 Tel: (0571) 88320613 E-mail: sqtong@zjut.edu.cn

拆分机制：配位萃取拆分、亲和萃取拆分、形成非对映立体异构体拆分^[2]。配位萃取拆分机制是以中心离子与配体形成的配合物作手性试剂，与对映体形成螯合物，螯合物的稳定性因对映体构型上的差异而不同，其物理性质也不同，在两相间的分配行为表现亦不同，从而实现拆分；亲和萃取拆分机制与形成非对映立体异构体拆分机制一般是指外消旋体和手性试剂之间有相互作用点，两种不同的构型分别与手性试剂结合后形成的非对映配合物稳定性不同，物理性质也有差异，而且作用点越多差异越大，从而实现拆分。配位萃取拆分机制与形成非对映立体异构体拆分机制见图 1。

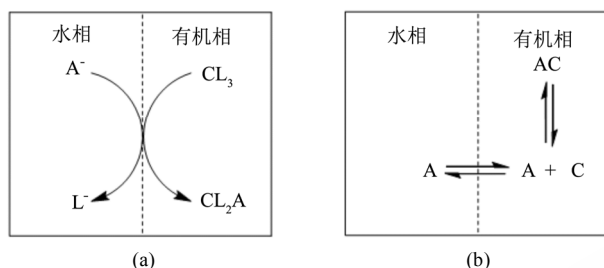


图 1 配位萃取拆分(a)与形成非对映异构体拆分(b)

Fig. 1 Complexing extraction separation(a) and forming the diastereomer extraction separation(b)

互不相溶的两相溶剂对于 ELLE 技术来说也十分重要。典型的液液平衡手性萃取拆分系统最初使客体存在水相中，加入亲脂性的主体或手性试剂后，客体通过主体作为媒介发生了相转移，从水相进入有机相，与主体结合。主体与(S)-对映体间的相互作用优于与(R)-对映体间的相互作用，因此有机相中最终主要含(S)-对映体，水相中则主要含(R)-对映体^[2]，见图 2。

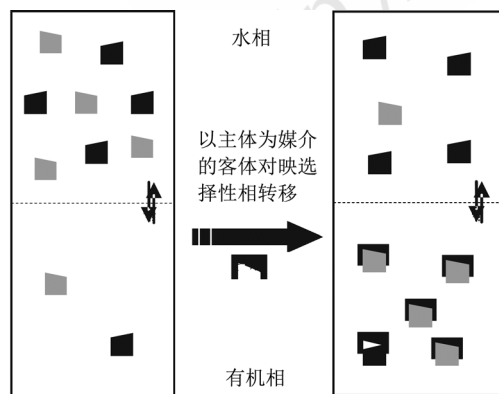


图 2 两相系统中的萃取和对映性识别^[1]

■: S-对映体, ■: R-对映体, □: 手性主体。

Fig.2 Extraction and enantiomeric recognition in a biphasic system

■: (S)-enantiomer, ■: (R)-enantiomer, □: chiral host.

手性试剂在液液平衡手性萃取拆分过程中发挥着关键作用，在拆分某些对纯度要求高的对映体时，手性试剂的高度选择性可以大大降低其拆分难度，而较低的对映选择性常常限制了其更广泛的应用。本文根据手性试剂的分类及其在液液平衡手性萃取拆分中的应用情况进行了综述。

2 各类手性试剂在液液平衡手性萃取拆分中的应用

2.1 金属络合物类

金属络合物常用于拆分氨基酸类外消旋体，手性试剂与氨基酸通常以配位键结合形成非对映异构体来实现拆分。近年来研究的金属络合物类手性试剂主要有钯-(S)-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦(钯-(S)-BINAP)络合物、Cu(I)-(S)-BINAP 络合物、Cu(II)脯氨酸衍生物络合物、镧(III)反式(β-二酮)络合物、金属卟啉、Co(III)salen 络合物，其中对钯-(S)-BINAP 络合物的研究最为深入。

2.1.1 钯-(S)-BINAP 络合物 近年来 Verkuijl 等^[3]以钯-(S)-BINAP 络合物为基础建立了一种拆分体系，其中 PdCl₂-(S)-BINAP 络合物能够选择性地拆分氨基酸，拆分色氨酸的分离因子(α)高达 2.80，见图 3a。随后 Verkuijl 等^[4]通过对 BINAP 及其类似物等配体的拆分性能进行比较，发现(S)-联萘(3,5-二甲苯基)膦(S)-xylyl-BINAP 配体因空间位阻较大而具有更高的选择性，用其钯络合物拆分苯丙氨酸类似物时 α 高达 7.0。同年 Verkuijl 等^[5]首次使用 N 键配体钯络合物拆分氨基酸，其中钯-二噁唑啉吡啶(Pd-pyBOX)拆分蛋氨酸时 α 为 2.30，并指出含 N 键配体的钯络合物有望成为更先进的手性拆分剂。Schoor 等^[6]对拆分 D(L)-α-甲基苯甘氨酸酰胺的手性试剂进行了筛选，其中 PdCl₂-(S)-BINAP 和 PdCl₂-(S)-xylyl-BINAP 效果最佳，α 分别为 6.20 和 7.40。Tang 课题组也采用 PdCl₂-(S)-BINAP 络合物拆分了对羟基苯甘氨酸^[7]和对氯苯甘氨酸^[8]，α 分别为 1.73 和 1.86。

2.1.2 Cu(I)-(S)-BINAP 络合物 Tang 课题组^[9]研究发现，(S)-BINAP 可与廉价的 Cu(I)形成配合物，用于拆分苯丁氨酸，α 为 1.84；随后该课题组采用 CuPF₆-(S)-BINAP 为拆分剂，拆分了多种氨基酸外消旋体并取得了很高的分离因子，如拆分苯丙氨酸^[10]、缬氨酸^[11]及氨基-(4-硝基苯)-乙酸^[12]，α 分别为 5.20、3.65 及 3.86，见图 3b。对氨基-(4-硝基苯)-乙酸进行多级拆分，实现了完全分离，最小级

数为 16 时得到 $ee_{eq} > 97\%$; 最小级数为 18 时得到 $ee_{eq} > 99\%$ ^[13]。

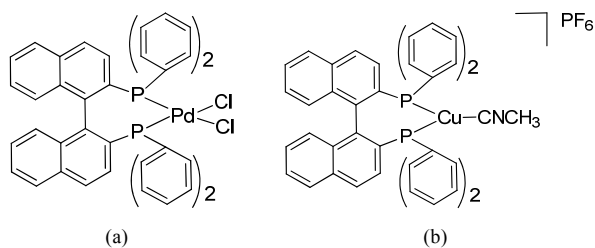


图 3 二氯钯(II)-*S*-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦(a)和六氟磷酸铜(I)-*S*-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦(b)

Fig.3 $PdCl_2$ -(*S*)-BINAP(a) and $CuPF_6$ -(*S*)-BINAP(b)

2.1.3 Cu(II)脯氨酸类络合物 在配体交换色谱中, 外消旋 α -氨基酸通过与络合物中的 Cu(II)离子形成双配位键得到稳定性不同的非对映异构体, 从而实现 α -氨基酸的拆分。Takeuchi 等^[14]最先将此系统应用到 α -氨基酸的液液平衡手性萃取拆分中, N-烷基化-L-脯氨酸衍生物与铜离子形成络合物可将手性试剂限制在有机相中。Tang 等^[15]以配位交换反应为基础, 在含有 Cu^{2+} 和 N-*n*-十二烷基-L-脯氨酸配体的两相萃取拆分体系中考察了扁桃酸对映体的分配行为, 当手性配体与 Cu^{2+} 的浓度比为 2:1 时, 分配系数与分离因子最佳。

2.1.4 其他过渡金属手性配体类 镧(III)反式(β -二酮)络合物是一种有效的阴离子基质受体, 可与未受保护氨基酸的铵盐部分通过静电作用在分子内配位络合^[16]; Konishi 等^[17]研究了一种 N-烷基卟啉与 Zn 络合得到的手性试剂金属卟啉, 将此手性试剂应用于液液平衡萃取体系中拆分了 15 种氨基酸; 采用手性钴 Co(III)salen 络合物拆分 N-苄基- α -氨基酸也取得良好的效果^[18]。

2.2 酒石酸酯衍生物

酒石酸酯衍生物手性试剂最早应用于麻黄碱的拆分, 其手性识别作用主要靠氢键、范德华力等分子间力实现, 作用力较弱, 仅限于氨基醇类外消旋体的拆分。近年来研究建立的以酒石酸酯衍生物为基础的配位化合物的应用提高了其手性识别能力, 并且广泛应用于手性萃取拆分中。

2.2.1 酒石酸酯-硼酸 Abe 等^[19]在 L-酒石酸酯-硼酸手性萃取拆分体系中实现了一些重要氨基醇的拆分, 如 β -阻断剂吲哚洛尔、普萘洛尔、阿普洛尔等。笔者所在课题组^[20]基于酒石酸酯-硼酸手

性试剂的液液平衡手性萃取拆分方法, 成功地拆分了普罗帕酮对映体。以氯仿-水相(含 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硼酸的醋酸-三乙胺缓冲溶液)为溶剂体系, 其中有机相中含 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 L-酒石酸正丁酯。在最优条件下得到分离因子 α 为 1.50。

2.2.2 二(2-乙基己基)磷酸(D_2 EHPA)-酒石酸衍生物 Tan 等^[21]以 D_2 EHPA 与酒石酸衍生物(O, O'-二苯甲酰-(2*R*, 3*R*)-酒石酸)形成的配合物作为手性试剂拆分了色氨酸, α 达到最大值 5.30, 水相中测得 ee 值高达 57%, 该过程中 D_2 EHPA 起到了协助萃取色氨酸至有机相的作用。

2.2.3 联萘二磷酸盐 Ohki 等^[22]将联萘二磷酸盐作为手性试剂拆分二-O-苯甲酰酒石酸, 分离因子为 1.36。试验显示单磷酸盐几乎没有选择性, 表明了双官能团对于手性试剂的必要性。

2.2.4 烷基酒石酸酯与 β -环糊精类手性试剂结合 Tang 等^[23]提出了双相(W/O)识别技术并将其用于手性萃取拆分中, 在有机相与水相同时各自含有 *D*(*L*)-酒石酸异丁酯以及 β -环糊精衍生物的体系中分别实现了 α -环己基扁桃酸和萘普生对映体的分离。该过程中酒石酸酯和环糊精表现出相反的手性识别能力, 提高了手性萃取拆分中的分离因子, 2 种外消旋体的 α 分别达 2.49 和 1.65。该课题组采用双相识别方式进一步研究了其他底物如苯基丁二酸^[24]、氟比洛芬^[25]、布洛芬^[26]与佐匹克隆^[27]的拆分。

2.3 冠醚类

冠醚是一种呈冠状结构的含有醚键的环形化合物, 对部分氨基醇和氨基酸类化合物有较高的对映选择性。

2.3.1 Cram's 联萘酚冠醚系统 Cram's 联萘酚冠醚包含一个不带电荷的大环冠醚载体, 载体两侧是两个联萘酚手性单元, 其中一个手性单元的两个苯环在 3,3'位上都有一个甲基侧链, 见图 4a^[28]。由于图 4a 的络合能力较弱且含有 2 个不同的手性单元, 使其合成起来很复杂, 因此 Lingenfelter 等^[29]设计了只有一个手性单元的手性试剂, 见图 4b, 在双腔环上只添加一个联萘酚手性基团, 联萘酚苯环的侧链(A)成为手性识别的重要部分, A=H 时手性识别能力较弱; A=苯基时手性识别能力最强, 以 α -氨基酸和 α -氨基酸甲酯作为底物时铵盐的 α 从 3.90 提升为 19.50。

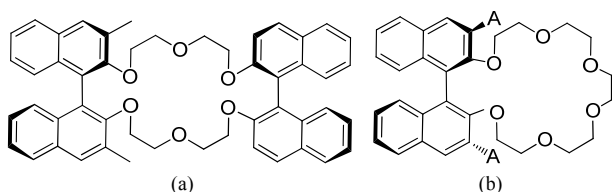


图4 Gram's 双腔冠醚手性试剂(a)和只含一个手性单元的冠醚手性试剂(b)^[1]

A-侧链。

Fig.4 Gram's dilocal crown ether chiral selector (a) and Chiral crown ether chiral selector with only one chiral element (b)

A-directing side group.

2.3.2 胍盐-冠醚组合 Galan 等^[30]研究了胍盐冠醚联合手性识别拆分 α -氨基酸外消旋体。

2.3.3 亲脂性冠醚 Colera 等^[31]以亲脂性冠醚为手性试剂, 拆分了氨基苦味酸盐类, α 高达 3.0。

2.3.4 偶氮酚冠醚 Naemura 等^[32]合成了偶氮酚冠醚并用它来研究手性胺和氨基酸在均相溶剂中的络合作用。冠醚与中性氨基酸表现出类似于三脚架的形状络合, 通过苯酚的酸性质子与氨基以氢键结合形成非对映异构体实现拆分。

2.4 环糊精类

环糊精类手性试剂通过包结作用实现外消旋体的拆分, 价廉且分离效果良好, 在医药化工及其他行业有着广泛的应用。Li 等^[33]采用聚乙二醇(PEG)/柠檬酸钠双水相体系, 以 Cu_2 - β -CD 为手性试剂, 实现了 α -环己基-扁桃酸外消旋体的分离, α 能达到 1.36。Tang 等^[34-36]研究了几种环糊精衍生物为手性试剂拆分苯基丁二酸、布洛芬与羟基-(2-甲苯基)-乙酸, 发现羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)效果最佳。

2.5 金鸡纳碱衍生物

金鸡纳碱类手性试剂价格较高但手性识别能力较强, 对氨基酸及氨基酸衍生物表现出高度的对映选择性。Kellner 等^[37]将金鸡纳碱衍生化后作为疏水性萃取剂用于萃取拆分 3,5-二硝基苯(DNB)取代的 α -氨基酸, 获得了较高的对映体选择性, 使金鸡纳碱衍生物的研究颇具吸引力。Schoor 等^[38]将金鸡纳碱作为有机相手性试剂, 拆分 DNB-*D*, *L*-亮氨酸外消旋体, ee 值为 34%, 结构式见图 5。

2.6 其他手性选择剂

扁桃酸酯衍生物 Peng 等^[39]研究了系列(*R*)-扁桃酸酯衍生物对唑吡酮外消旋体的拆分条件, 发现(*R*)-邻氯扁桃酸酯对唑吡酮的手性识别能力最强, 获得最大 α 为 1.6。

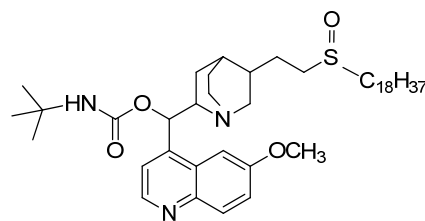


图5 金鸡纳碱手性试剂^[38]。

Fig. 5 Cinchona alkaloid chiral selector

2.6.1 3,3'-二芳基-BINOL 磷酸 Verkuijl 等^[40]将 3,3'-二芳基-BINOL 磷酸做为手性试剂萃取拆分苄基伯胺类, 拆分苯甘氨酸时 α 为 2.20(图 6)。Schoor 等^[41]研究了联萘磷酸衍生物对苯甘氨酸的多级连续萃取拆分, 发现(*S*)-苯甘氨酸能够优先从外消旋体中萃取出来, 取得 ee 值为 70%。

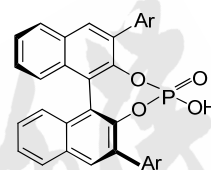


图6 3,3'-二芳基-BINOL 磷酸 图片引自文献[1]

Fig. 6 3,3'-Diary-BINOL phosphoric acids

除了上述几种常用手性试剂, 还有甾体胍类、脱氧鸟苷衍生物、噻啉-拉沙里菌、TRISPHA 盐及氢键辅助 BINOL-乙醛等手性试剂。甾体胍类手性试剂能萃取有机相中的 *N*-酰基保护的 α -氨基酸^[42-43]; 脱氧鸟苷衍生物作为手性试剂拆分 2,4-二硝基苯- α -氨基酸钾盐时 α 高达 3^[44]; 噻啉-拉沙里菌手性试剂用于拆分 α -氨基酸, 质子化的噻啉能与 α -氨基酸的羧酸盐部分结合, 而拉沙里菌能与质子化的氨基络合, 从而实现外消旋体的拆分^[45]。TRISPHA 盐则能对三(二亚胺)钨(II)络合物展现出较高的对映选择性, 并且 α 高达 49^[46]。氢键辅助 BINOL-乙醛手性试剂是 Tang^[47]等发现的包含联萘基团的手性试剂, 在液液平衡手性萃取体系中用于拆分氨基酸类外消旋体。

3 液液平衡手性萃取拆分模型

手性萃取拆分中平衡模型、动力学模型的研究与建立主要用于过程优化与预测对映体分配行为及分离效率。Steensma 等^[48]采用 Lewis 池作为液液平衡反应器, 研究了脂肪胺类、氨基酸及氨基醇类物质在手性萃取拆分中的动力学模型; Schoor 等^[49-50]建立了有机相均相反应模型, 研究金鸡纳碱萃取拆分 DNB-(*R,S*)-亮氨酸, 通过实验得到了与模型吻合的结果; 在此基础上, 建立了

液液平衡连续萃取拆分模型,在优化的实验条件下得到结果:最小拆分级数为12时, ee_s 和 ee_r 均>99%。Tang等^[51]采用亲水性的 β -环糊精作为手性试剂拆分疏水性的奥昔布宁外消旋体,通过建立均相反应模型预测了一些重要的实验参数,然后进行实验确证,模型与实验的结合使得萃取条件得到优化,分离因子为1.26,与理论值1.32接近。

4 结论与展望

液液平衡手性萃取拆分技术因其成本低且易于实现工业规模而受到广泛关注,而手性试剂是此技术的一个重要研究领域。部分手性试剂具有很高的对映体选择性,但是适用对象较少。大多数手性试剂的手性选择性不高,所以实现完全拆分需要多个萃取阶段。因此如何提高手性试剂的对映选择性及扩大其拆分范围是今后研究的重要方向。唐课文等^[23]提出的双相(W/O)识别手性萃取体系在一定程度上很好的解决了某些手性试剂选择性不高的问题,对外消旋体化合物的制备型分离有着十分重要的意义。但是在实际研究过程中需要找到起双相识别作用的一对手性试剂非常困难,限制了该技术的拓展应用。

通过研究发现更多高效的手性试剂是提高手性萃取拆分效果的一种方法,而研究的方向很多。首先,目前只有部分类型的手性试剂如金属络合物类及酒石酸酯衍生物类得到了深入的研究,还有很多其他的适用范围较窄但选择性较高的手性试剂没有获得进一步的研究应用,若对这些手性试剂加以关注和开发,相信会有很多有潜力的手性试剂诞生。其次,对映体与手性试剂之间的结合程度与二者之间的作用点密切相关,一般作用点越多拆分效果也更好,通过改变手性试剂的结构或者选择合适的溶剂来增加它与对映体之间的作用点或者非对映体的溶解度也至关重要。最后,目前使用的大多数手性试剂都是很复杂的有机试剂,合成起来比较困难,且成本高,有些试剂毒性高,对环境污染大,因此开发简单价廉对环境友好的手性试剂也是一项重要的研究内容。

REFERENCES

- [1] SCHUUR B, VERKUIJL B J V, MINNAARD A J, et al. Chiral separation by enantioselective liquid-liquid extraction [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, 9(1): 36-51.
- [2] LI J, CAI S H, ZHU Z N. Study on the extraction separation of chiral compounds [J]. *Chemical World (化学世界)*, 2001, 42(5): 233-236.
- [3] VERKUIJL B J V, MINNAARD A J, DE VRIES J G, et al. Chiral separation of underivatized amino acids by reactive extraction with palladium-BINAP complexes [J]. *J Organ Chem*, 2009, 74(17): 6526-6533.
- [4] VERKUIJL B J V, SCHUUR B, MINNAARD A J, et al. Chiral separation of substituted phenylalanine analogues using chiral palladium phosphine complexes with enantioselective liquid-liquid extraction [J]. *Organ Biomol Chem*, 2010, 8(13): 3045-3054.
- [5] VERKUIJL B J V, SCHOONEN A K, MINNAARD A J, et al. The use of N-type ligands in the enantioselective liquid-liquid extraction of underivatized amino acids [J]. *Europ J Organ Chem*, 2010, 2010(27): 5197-5202.
- [6] SCHUUR B, BLAHUŠIAK M, VITASARI C R, et al. Selector screening for enantioseparation of DL- α -methyl phenylglycine amide by liquid-liquid extraction [J]. *Chirality*, 2015, 27(2): 123-130.
- [7] TANG K W, WU G H, ZHANG P L, et al. Experimental and model study on enantioselective reactive extraction of p-hydroxyphenylglycine enantiomers with metal phosphine complexes [J]. *Separat Purificat Technol*, 2013(115): 83-91.
- [8] TANG K W, FU T, ZHANG P L, et al. Modeling and experimental evaluation of enantioselective liquid-liquid extraction of (D,L)-4-chlorophenylglycine in a biphasic system [J]. *Chem Engin Res Design*, 2015(94): 290-300.
- [9] TANG K W, FU T, ZHANG P L. Equilibrium studies on enantioselective liquid-liquid extraction of homophenylalanine enantiomers with metal-BINAP complexes [J]. *Process Biochem*, 2012, 47(12): 2275-2283.
- [10] TANG K W, FU T, ZHANG P L. Equilibrium studies on enantioselective liquid-liquid extraction of phenylalanine enantiomers using BINAP-metal complexes [J]. *J Chem Engin Data*, 2012, 57(12): 3628-3635.
- [11] TANG K W, FU T, ZHANG P L. Enantioselective liquid-liquid extraction of (D,L)-valine using metal-BINAP complex as chiral extractant [J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 2013, 88(10): 1920-1929.
- [12] ZHANG P L, LIU C, TANG K W, et al. Studies on enantioselective liquid-liquid extraction of amino-(4-nitrophenyl)-acetic acid enantiomers: modeling and optimization [J]. *Chirality*, 2014, 26(2): 79-87.
- [13] TANG K W, WEN P, ZHANG P L, et al. Studies on multistage enantioselective liquid-liquid extraction of amino-(4-nitrophenyl)-acetic acid enantiomers using CuPF₆{(S)-BINAP}: experiments and modeling [J]. *Separat Purificat Technol*, 2014(134): 100-109.
- [14] TAKEUCHI T, HORIKAWA R, TANIMURA T. Enantioselective solvent extraction of neutral DL-amino acids in two-phase systems containing N-n-alkyl-L-proline derivatives and copper (II) ion [J]. *Anal Chem*, 1984, 56(7): 1152-1155.
- [15] 唐课文, 陈国斌, 周春山. 手性配体立体选择性萃取分离扁桃酸对映体 [J]. *无机化学学报*, 2008, 20(3): 339-343.
- [16] SULLIVAN G R, CIAVARELLA D, MOSHER H S. Correlation of configuration of chiral secondary carbinols by use of a chiral lanthanide nuclear magnetic resonance shift reagent [J]. *J Organ Chem*, 1974, 39(16): 2411-2412.
- [17] KONISHI K, YAHARA K, TOSHISHIGE H, et al. A novel anion-binding chiral receptor based on a metalloporphyrin with molecular asymmetry. Highly enantioselective recognition of amino acid derivative [J]. *J Americ Chem Soc*, 1994, 116(4): 1337-1344.
- [18] REEVE T B, CROS J P, GENNARI C, et al. A practical approach to the resolution of racemic N-benzyl α -amino acids by liquid-liquid extraction with a lipophilic chiral Salen-Cobalt(III) complex [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45(15): 2449-2453.
- [19] ABE Y, SHOJI T, KOBAYASHI M, et al. Enantioselective

- distribution of amino-alcohols in a liquid-liquid two-phase system containing dialkyl L-tartrate and boric acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(2): 262-265.
- [20] SHEN M M, ZHANG H, YAN J Z, et al. Chiral separation of propafenone enantiomers by enantioselective liquid-liquid extraction [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2014, 49(14): 1258-1261.
- [21] TAN B, LUO G S, QI X, et al. Enantioselective extraction of D, L-tryptophan by a new chiral selector: Complex formation with di(2-ethylhexyl) phosphoric acid and O, O'-dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid [J]. *Separat Purificat Technol*, 2006, 49(2): 186-191.
- [22] OHKI A, MIYASHITA R, NAKA K, et al. Enantioselective extraction of di-O-benzoyltartrate anion by ion-pair extractant having binaphthyl-unit [J]. *Bull Chem Soc Japan*, 1991, 64(9): 2714-2719.
- [23] TANG K W, CHEN Y Y, HUANG K L, et al. Enantioselective resolution of chiral aromatic acids by biphasic recognition chiral extraction [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18(20): 2399-2408.
- [24] TANG K W, YI J M, LIU Y B, et al. Enantioselective separation of R,S-phenylsuccinic acid by biphasic recognition chiral extraction [J]. *Chem Engin Sci*, 2009, 64(18): 4081-4088.
- [25] TANG K W, SONG L T, LIU Y B, et al. Separation of flurbiprofen enantiomers by biphasic recognition chiral extraction [J]. *Chem Engin J*, 2010, 158(3): 411-417.
- [26] TANG K, SONG L T, PAN Y, et al. Enantioselective partitioning of racemic ibuprofen in a biphasic recognition chiral extraction system [J]. *Chin J Chem*, 2010, 28(1): 119-124.
- [27] TANG K, CHEN Y Y, LIU J J. Resolution of zopiclone enantiomers by biphasic recognition chiral extraction [J]. *Separat Purificat Technol*, 2008, 62(3): 681-686.
- [28] KYBA E P, TIMKO J M, KAPLAN L J, et al. Host-guest complexation. 11. Survey of chiral recognition of amine and amino ester salts by dilocular bisdinaphthyl hosts [J]. *J Americ Chem Soc*, 1978, 100(14): 4555-4568.
- [29] LINGENFELTER D S, HELGESON R C, CRAM D J. Host-guest complexation. 23. High chiral recognition of amino acid and ester guests by hosts containing one chiral element [J]. *J Organic Chem*, 1981, 46(2): 393-406.
- [30] GALAN A, ANDREU D, ECHAVARREN A M, et al. A receptor for the enantioselective recognition of phenylalanine and tryptophan under neutral conditions [J]. *J Americ Chem Soc*, 1992, 114(4): 1511-1512.
- [31] COLERA M, COSTERO A M, GAVIÑA P, et al. Synthesis of chiral 18-crown-6 ethers containing lipophilic chains and their enantiomeric recognition of chiral ammonium picrates [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, 16(15): 2673-2679.
- [32] NAEMURA K, NISHIOKA K, OGASAHARA K, et al. Preparation and temperature-dependent enantioselectivities of homochiral phenolic crown ethers having aryl chiral barriers: thermodynamic parameters for enantioselective complexation with chiral amines [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9(4): 563-574.
- [33] LI L H, LI F F. Chiral separation of α -cyclohexyl-mandelic-acid by aqueous two phase system combined with Cu 2- β -cyclodextrin complex [J]. *Chem Engin J*, 2012, (211/212): 240-245.
- [34] TANG K W, MIAO J B, ZHOU T, et al. Equilibrium studies on liquid-liquid reactive extraction of phenylsuccinic acid enantiomers using hydrophilic β -CD derivatives extractants [J]. *Chin J Chem Engin*, 2011, 19(3): 397-403.
- [35] TANG K W, ZHANG P L, LI H J. Experimental and model study on the multiple chemical equilibrium for reactive extraction of ibuprofen enantiomers with HP- β -CD as hydrophilic selector [J]. *Pro Biochem*, 2011, 46(9): 1817-1824.
- [36] TANG K W, LUO J J, ZHANG P L, et al. Kinetics study on reactive extraction of hydroxy-(2-methyl-phenyl)-acetic acid enantiomers from organic solution by HP- β -CD [J]. *Chem Engin Res Design*, 2013, 91(5): 919-924.
- [37] KELLNER K H, BLASCH A, CHMIEL H, et al. Enantioseparation of N-protected α -amino acid derivatives by liquid-liquid extraction technique employing stereoselective ion-pair formation with a carbamoylated quinine derivative [J]. *Chirality*, 1997, 9(3): 268-273.
- [38] SCHUUR B, FLOURE J, HALLETT A J, et al. Continuous chiral separation of amino acid derivatives by enantioselective liquid-liquid extraction in centrifugal contactor separators [J]. *Organ Pro Res Dev*, 2008, 12(5): 950-955.
- [39] PENG Y F, HE Q, ZUO B, et al. Enantioselective liquid-liquid extraction of zopiclone with mandelic acid ester derivatives [J]. *Chirality*, 2013, 25(12): 952-956.
- [40] VERKUIJL B J V, DE VRIES J G, FERINGA B L. 3, 3'-diaryl-BINOL phosphoric acids as enantioselective extractants of benzylic primary amines [J]. *Chirality*, 2011, 23(1): 34-43.
- [41] SCHUUR B, VERKUIJL B J V, BOKHOVE J, et al. Enantioselective liquid-liquid extraction of (R,S)-phenylglycinol using a bisnaphthyl phosphoric acid derivative as chiral extractant [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(2): 462-470.
- [42] LAWLESS L J, BLACKBURN A G, AYLING A J, et al. Steroidal guanidines as enantioselective receptors for N-acyl α -amino acids. Part 1. 3 α -Guanylated carbamates derived from cholic acid [J]. *J Chem Soc, Perk Transact 1*, 2001, 11(11): 1329-1341.
- [43] DAVIS A P, LAWLESS L J. Steroidal guanidinium receptors for the enantioselective recognition of N-acyl α -amino acids [J]. *Chem Commun*, 1999 (1): 9-10.
- [44] ANDRISANO V, GOTTARELLI G, MASIERO S, et al. Enantioselective extraction of dinitrophenyl amino acids mediated by lipophilic deoxyguanosine derivatives: chiral discrimination by self-assembly [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38(16): 2386-2388.
- [45] SESSLER J L, ANDRIEVSKY A. Sapphyrin-lasalocid conjugate: a novel carrier for aromatic amino acid transport [J]. *Chem Commun*, 1996(10): 1119-1120.
- [46] JODRY J J, LACOUR J. Efficient resolution of a dinuclear triple helicate by asymmetric extraction/precipitation with TRISPHAT anions as resolving agents [J]. *Chemistry-A Europr J*, 2000, 6(23): 4297-4304.
- [47] TANG L J, CHOI S J, NANDHAKUMAR R J, et al. Reactive extraction of enantiomers of 1,2-amino alcohols via stereoselective thermodynamic and kinetic processes [J]. *J Organic Chem*, 2008, 73(15): 5996-5999.
- [48] STEENSMA M, KUIPERS N J M, DE HAAN A B, et al. Modelling and experimental evaluation of reaction kinetics in reactive extraction for chiral separation of amines, amino acids and amino-alcohols [J]. *Chem Eng Sci*, 2007, 62(5): 1395-1407.
- [49] SCHUUR B, WINKELMAN J G M, HEERES H J. Equilibrium studies on enantioselective liquid-liquid amino acid extraction using a cinchona alkaloid extractant [J]. *Indust Eng Chem Res*, 2008, 47(24): 10027-10033.
- [50] SCHUUR B, WINKELMAN J G M, DE VRIES J G, et al. Experimental and modeling studies on the enantio-separation of 3,5-dinitrobenzoyl-(R),(S)-leucine by continuous liquid-liquid extraction in a cascade of centrifugal contactor separators [J]. *Chem Eng Sci*, 2010, 65(16): 4682-4690.
- [51] TANG K W, ZHANG P L, PAN C Y, et al. Equilibrium studies on enantioselective extraction of oxybutynin enantiomers by hydrophilic β -cyclodextrin derivatives [J]. *AIChE J*, 2011, 57(11): 3027-3036.

收稿日期: 2015-05-28