

ปีติภมล คงสมัย : การแยกดีแอลแอสพาราจีนเอนทิโอเมอร์โดยการตกผลึกด้วยสาร

ยับยั้ง (SEPARATION OF DL-ASPARAGINE ENANTIOMERS USING

CRYSTALLIZATION INHIBITORS) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ฉลองศรี

พลัด, 250 หน้า

ในปัจจุบันอุตสาหกรรมยา อาหารและการเกษตรมีผลิตภัณฑ์หลายอย่างที่อยู่ในรูปของสารประกอบไครรัลแต่มีเอนทิโอเมอร์ตัวเดียวจากสารผสมราซีมิกของกลุ่มเอนทิโอเมอร์ที่มีประโยชน์และสามารถนำไปใช้งานได้จริง ดังนั้นกระบวนการแยกเอนทิโอเมอร์จึงเป็นกระบวนการที่สำคัญ งานวิจัยนี้มีความสนใจในกระบวนการตกผลึกแบบเลือกตกซึ่งมีข้อดีคือเป็นกระบวนการที่ง่าย ประหยัดและได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณมาก แต่ข้อเสียของกระบวนการนี้คือนิวเคลียสของเอนทิโอเมอร์ที่ไม่ต้องการสามารถเกิดขึ้นได้เองในกระบวนการ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจการใช้สารเติมแต่งเทเลอร์เมคเพื่อยับยั้งการเกิดนิวเคลียสของเอนทิโอเมอร์ที่ไม่ต้องการ โดยศึกษาการตกผลึกของกรดอะมิโนชนิดดีแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่มีรูปแบบผลึกเป็นแบบคอนโกเมอร์พและได้ใช้สารเติมแต่งชนิดดีและแอลของกรดแอสปาดิก ดีและแอลของกรดกลูตามิก ดีและแอลเวลีน และดีและแอลลิซีน สำหรับงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลกระทบของสารเติมแต่งแต่ละชนิดต่อความสามารถในการละลาย ความกว้างของบริเวณที่ไม่เกิดผลึก อัตราการโตของผลึก การเกิดนิวเคลียส การตกผลึกแบบเลือกตก และการกระจายตัวของขนาดผลึกของดีและแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรต

จากผลการศึกษาพบว่าความสามารถในการละลายของแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตในน้ำเพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้สารเติมแต่ง โดยที่ความกว้างของบริเวณที่ไม่เกิดผลึกเพิ่มขึ้นเมื่ออัตราการลดอุณหภูมิเพิ่มขึ้น แต่เมื่อมีการใช้สารเติมแต่งจะส่งผลให้ความกว้างของบริเวณที่ไม่เกิดผลึกเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างไม่ชัดเจน เนื่องจากเป็นกระบวนการเกิดนิวเคลียสซึ่งเป็นการเกิดแบบสุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการโตของผลึกแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตจากดีแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตจะลดลงอย่างชัดเจนเมื่อใช้สารเติมแต่งชนิดแอลของกรดของแอสปาดิก และแอลของกรดกลูตามิก แต่มีผลน้อยมากเมื่อใช้สารเติมแต่งชนิดแอลเวลีนและแอลลิซีน

จากการศึกษากระบวนการการเกิดนิวเคลียสของดีแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตจากดีแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตในการบวนการตกผลึกโดยไม่อาศัยตัวล่อ พบว่าแอลของกรดแอสปาดิก และแอลของกรดกลูตามิกสามารถยับยั้งการเกิดนิวเคลียสของแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตได้ และมีผลในทางเดียวกันเมื่อใช้สารเติมแต่งชนิดดีของกรดแอสปาดิกและดีของกรดกลูตามิกในการ

ยับยั้งการเกิดนิวเคลียสของดีแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตเนื่องจากมีชนิดของอิแนนทิโอเมอร์เป็นแบบเดียวกัน แต่ดีและแอลเวสทิน และดีและแอลลิวซีนแทบจะไม่มีผลต่อการเกิดนิวเคลียสของดีและแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรต และจากการทดลองพบว่าสารเติมแต่งแอลของกรดแอสปาติกและแอลของกรดกลูตามิกยังยับยั้งการตกผลึกของดีแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตบางส่วนซึ่งไม่ได้เป็นชนิดของอิแนนทิโอเมอร์ชนิดเดียวกัน

จากการศึกษากระบวนการตกผลึกแบบเลือกตกของแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตจากสารละลายดีแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตโดยใช้สารเติมแต่งชนิดดีของกรดแอสปาติกและดีของกรดกลูตามิกพบว่าเมื่อมีการใช้สารเติมแต่ง ช่วงเวลาที่แอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตตกผลึกในรูปแบบบริสุทธิ์และปริมาณของแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตที่บริสุทธิ์เพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้ามถ้าใช้ปริมาณสารเติมแต่งมากเกินไปจะส่งผลให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์แอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตลดลง เนื่องจากความสามารถในการละลายของแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตในน้ำสูงขึ้น นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาการกระจายตัวของขนาดผลึกในกระบวนการตกผลึกแบบเลือกตก จากการทดลองพบว่าอัตราการโตของผลึกจะลดลงเมื่อค่าการอิมิตวียังขูดสัมพัทธ์ลดลง และเมื่อใช้สารเติมแต่งจะทำให้ค่าอัตราการโตของผลึกลดลงมากขึ้น ซึ่งจากผลการทดลองนี้ทำให้ทราบว่า การใช้สารเติมแต่งจะส่งผลให้เวลาที่ในการตกผลึกของแอลแอสพาราจีน โมโนไฮเดรตที่บริสุทธิ์นานขึ้น และได้ปริมาณของผลิตภัณฑ์มากขึ้น แต่ในทางกลับกันการใช้สารเติมแต่งนี้จะส่งผลให้ขนาดของผลึกมีอัตราการโตช้าลง

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อนักศึกษา ชัชวาลย์ อม

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Chalongin Hood

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Adha Fai

PEETIKAMOL KONGSAMAI : SEPARATION OF DL-ASPARAGINE  
ENANTIOMERS USING CRYSTALLIZATION INHIBITORS. THESIS  
ADVISOR : ASST. PROF. CHALONGSRI FLOOD, Ph.D., 250 PP.

PREFERENTIAL CRYSTALLIZATION/TAILOR-MADE ADDITIVES/CRYSTAL  
GROWTH RATE/ NUCLEATION/INDUSTRIAL CRYSTALLIZATION

Many products from the pharmaceutical, food and agrochemical industries are chiral compounds. Normally, only one enantiomer from racemic mixture is wanted because the other enantiomer did not have a benefit, and sometimes it is harmful. Therefore, the separation of enantiomers is interesting. This research is interested in preferential crystallization (PC) because this method is easy to operate, low cost, and gives a high yield of product. However, the main problem of this method is the spontaneous primary nucleation of counter enantiomer.

In this research, we investigated the use of tailor-made additives, which is any additive that can change the crystallization in a desired way. We investigated the effect of these additives to the solubility, metastable zone width (MSZW), crystal growth rate, nucleation rate, the PC process, and crystal size distribution (CSD) by using DL-asparagine monohydrate (DL-Asn·H<sub>2</sub>O), which is a racemic mixture in a conglomerate forming system, to produce pure L-Asn·H<sub>2</sub>O by using D-/L-aspartic acid (D-/L-Asp), D-/L-glutamic acid (D-/L-Glu), D-/L-valine (D-/L-Val), D-/L-leucine (D-/L-Leu) as additives.

The solubility of D-/L-/DL-Asn·H<sub>2</sub>O increased when using additives. The additives change the MSZW of D-/L-/DL-Asn·H<sub>2</sub>O but they did not show a clear trend. The crystal growth rate of L-Asn·H<sub>2</sub>O from DL-Asn·H<sub>2</sub>O decreased when using L-Asp


and L-Glu. The nucleation of L-Asn·H<sub>2</sub>O in DL-Asn·H<sub>2</sub>O was inhibited by L-Asp and L-Glu, the nucleation of D-Asn·H<sub>2</sub>O was inhibited by D-Asp, and D-Glu. D-/L-Val and D-/L-Leu showed very limited inhibition for this process. From crystal growth and nucleation, L-Asp and L-Glu inhibited the crystallization pathway of L-Asn·H<sub>2</sub>O, which has the same absolute configuration. However, these additives also slightly inhibited the crystallization pathway of D-Asn·H<sub>2</sub>O which has a different absolute configuration.

In the PC of L-Asn·H<sub>2</sub>O from DL-Asn·H<sub>2</sub>O with and without D-amino acid additives, the time of pure L-Asn·H<sub>2</sub>O crystallization increased when using D-Asp and D-Glu additives. The yield of L-Asn·H<sub>2</sub>O, during the crystallization of only L-Asn·H<sub>2</sub>O without D-Asn·H<sub>2</sub>O nucleation, also increased when using D-Asp and D-Glu. The time available for production of pure L-Asn·H<sub>2</sub>O increased when the amount of D-Asp and D-Glu increased, but when using a very high amount of these additives, the yield is lower than when a small amount of additive was used because these additives also increase the solubility, which is related to the yield.

The CSD during the PC was studied. The crystal growth rate decreased when the relative supersaturation decreased, and the crystal growth rate is lower when using additives. From these results, the time of pure L-Asn·H<sub>2</sub>O crystallized is longer and the yield is higher when using the D-Asp and D-Glu additives; however, the crystal growth rate of L-Asn·H<sub>2</sub>O is lower when compared with the process without additives.

School of Chemical Engineering

Academic Year 2017

Student's Signature 

Advisor's Signature 

Co-Advisor's Signature 