

具生物相容性萃取溶劑之電腦輔助產品設計

程厚捷

國立中正大學化學工程系
嘉義 621，台灣，中華民國
d891425007@ccu.edu.tw

王逢盛

國立中正大學化學工程系
嘉義 621，台灣，中華民國
chmfsw@ccu.edu.tw

摘要

本研究應用電腦輔助設計於生物反應系統之溶劑設計，此溶劑的功能就是萃取出產物以減低產物對微生物的抑制作用，進而增加產率。對於溶劑在生物反應的特性須考慮包括生物共存性與造成相分離的能力，我們利用群體貢獻法來定量表示溶劑分子結構與溶劑性質之間的相互關係，此問題的架構可以被描述為混整數非線性規劃的問題，接著我們利用混合整數差值進化法來解得最適化設計結果。在文中我們以一個連續式乙醇萃取發酵系統為例來求得最適溶劑分子設計。

1. 前言

在許多工業程序上，溶劑已經很廣泛的應用在吸附、萃取、塗料、塗佈與清潔用品各方面。然而，在環保高漲的今天，必須明確的考量溶劑對於環境影響與限制[1]。因此，對於溶劑分子設計的問題也日益受到重視。一般來說，有三種主要的方式可以應用於溶劑分子設計問題。傳統上，以實驗方式直接合成出化合物，看是否符合設計者需求，實驗法不僅花費昂貴而且耗時，並不是一個具有效率的作法。第二種方法是資料庫搜尋技術[2]，但是靠此技術要找出一個適合的溶劑仍是一大挑戰，主要為下列三項因素：第一、溶劑的選擇僅侷限在資料庫中；第二、溶劑選擇時，使用者不能任意加入限制條件來作篩選；第三、資料庫方法不能夠有系統的解釋設計者目標與限制條件的衝突以及系統之間的影響。最後一

種方法是利用最近熱門的電腦輔助分子設計(Computer Aided Molecular Design, CAMD)的方法，此方法是先設定期望的物理與化學性質，接著藉由數學規劃模式以及程序模擬計算搜尋出最佳的化合物，並且可以同時滿足所期望的物理與化學性質限制。

在生物反應系統方面，如發酵程序上存在產物抑制的影響[2]，當產品濃度達到某一定值時，它有可能會毒化細胞以及抑制反應進行。為了減少這樣的影響以及增加產率，我們可以將溶劑添加至生化反應系統，並且誘導出第二萃取相，更進一步地將產物由反應相移除。但是所添加的溶劑除了必須具備好地選擇性之外，還要考慮到溶劑本身會不會毒化細胞以及對於整個程序系統的影響。對於微生物或酵素催化反應而言，溶劑與微生物的生物共存性是一個很重要的議題。如果溶劑對於反應系統沒有衝擊或是刺激

性，它就具有完全的生物共存性，生物共存性需要一個嚴格的限制規範。也就是說，溶劑必須與反應物有完全的生物相容性。至今，對於此溶劑設計的問題並沒有一套有系統的方法可以來加以應用，所以藉由發展電腦輔助分子設計的系統，將可以滿足程序上的各種需求。

近年來，特性建模方法、數值計算以及個人電腦的發展，使得成功帶動各式各樣的電腦輔助化學產品設計的研究發展。迄今為止，已經有很多成功的溶劑設計例子，例如冷凍劑[3-5]、高分子與高分子之間的摻和[6,7]、溶劑對於氣體的吸附[8,9]、溶劑於液-液萃取[10-11]、印刷版清洗溶劑[12]..等等。然而，相對地上述的這些研究卻比較少注意到溶劑在反應媒介中的影響性，因此我們藉由電腦輔助化學產品設計技術應用於萃取發酵程序，來設計出生物相容性之萃取溶劑。

2. 分子產品設計問題描述

本研究之最適溶劑分子產品設計的問題，我們以一個數學規劃模式表示如下：

$$\min/\max_{x,y} J(x,y)$$

其中 J 為所期望的萃取溶劑之分子特性指標， x 為物質特性之連續變數， y 為選取之決策變數。此最適選取決策問題受到物質的結構、特性、系統與生物相容性等限制。

電腦輔助產品設計理論，首要的工作是要知道如何篩選出適當的分子產品以及計算出分子的物性與化學性質，以利將產品設計的問題公式化。第二個工作是決定出一系列化合物必須滿足設計者的期望，最後則透過程序模擬包括分析與最適化來確認最後所設計的分。

對於分子設計有四個主要步驟。步驟一，

必須先分類與篩選出分子群體數並且決定預測的目標性質。舉例來說，若針對環境的考量，則不考慮鹵族的 Cl 群體分子；若針對冷凍劑的設計則不考慮雙鍵或三鍵的群體分子。步驟二，在分子結構的計算方法中加入由步驟一所篩選出的群體分子以及配合決策的目標性質，即可設計出一系列化合物。步驟三，將上述步驟所產生的化合物除了藉由計算與主要目標性質做比對之外，也要利用第二性質如溶解參數、黏度、分佈係數..等來輔助篩選出化合物。最後，結合上述步驟將整個程序系統以最適化問題描述，並且結合最適操作條件，以利設計者選擇出最佳化合物。本研究考慮下列各項限制條件，分別敘述如下：

2.1 分子結構的選取

既然 CAMD 問題是必須配合分子的適合性質找出最佳化合物，因此分子的結構必須先決定出來。

(1) 根據 Sinha[13]，我們定義出一個二元變數 u_{ij} 為：

$$u_{ij} \begin{cases} 1, & \text{分子中如果第 } i \text{ 個位置有結構群體 } j, \\ 0, & \text{否則} \end{cases}$$

其 $i=1, \dots, N_{\max}$ (一個分子位置的最大數目)， $j=1, \dots, M$ (可獲得分子群的數目)。

(2) 為了確保一個分子上的官能基僅能佔用一個位置，導出以下的限制條件：

$$\sum_j u_{ij} \leq 1, i = 1, \dots, N_{\max}$$

(3) 為了確定分子的結構是可行的，必須利用結構八偶體規則 (Octet Rule)，令

$$\sum_j (2 - v_j) N_j = 2m \quad (1)$$

其中 N_j 與 v_j 是代表群體 j 的數目與價數，而 m

若等於 1、0 或 -1 代表是無環、單環或二環的分子結構。式(1)並沒有應用到環類或苯環化合物為支鏈。因此，所設計分子並不會超出式(1)的範圍。

分子結構確立之後，我們可以使用群體貢獻法來計算沸點(T_b)、熔點(T_f)、吉布示自由能(ΔG)等分別表示如下：

$$T_b(K) = 198 + \sum_i \sum_j u_{ij} T_{bj} \quad (2)$$

$$T_f(K) = 122.5 + \sum_i \sum_j u_{ij} T_{fj} \quad (3)$$

$$\Delta G(kj/mol) = 53.88 + \sum_i \sum_j u_{ij} \Delta G_j \quad (4)$$

2.2 生物共存性

對於微生物或酵素催化反應而言，溶劑與微生物的生物共存性是一個很重要的性質。如果溶劑對於反應系統沒有衝擊或是刺激性，它就具有完全的生物共存性。與其它溶劑的特徵作比較，生物共存性需要一個嚴格的限制規範[14]。

定量的計算生物共存性是非常困難的。主要因為沒有很多資料可以被獲得。本研究採用 Geo 等人[15]所提出對於小銀魚(minnow)的致命濃度(LC₅₀)來描述生物共存的特徵，所提的群體貢獻模式表示為：

$$-\log LC_{50} = \sum_{j=1}^I N_j \alpha_j \quad (5)$$

LC₅₀ 致命濃度表示會造成小銀魚 50% 的死亡率， N_j 代表化合物中的群體 j 的數目， α_j 是群體 j 的貢獻度；L 是在 j 群體分子中的數目。

雖然式(5)是由小銀魚實驗資料所得，但也可以應用來描述毒性化合物的特徵。為了確保溶劑與生化反應系統是可共存的，我們限制 $-\log LC_{50} < \mu$ ， μ 是探索得到的常數值。在本

研究中，我們假設小銀魚和微生物是相對應的。此外，我們也忽略群體在化學結構位置上的影響。

2.3 相分離

選擇萃取發酵所需的溶劑應該對於產品有較高的分離能力或選擇性。其基本需求是需要溶劑能夠誘導出相分離，而且更進一步地形成液-液平衡。

為了預測液相分離，我們直接計算平衡組成，也可以利用作為相分離的限制條件。而每個相中的每個成份之莫爾數 n_i^E 和 n_i^R 必須滿足質量平衡式： $n_i^E + n_i^R = Z_i, i = 1, \dots, N$ ，其中 Z_i 是總體成份的莫爾分率，而且對於進料而言，全部的莫爾分率為 1。因此，相平衡方程式必須為

$\gamma_i^E \cdot x_i^E = \gamma_i^R \cdot x_i^R$ ，並且定義在萃取相中液體分率當成 β 並且定義 K_i 為 $K_i = \frac{\gamma_i^R}{\gamma_i^E} = \frac{x_i^E}{x_i^R}$ 。而莫爾平衡式為 $\sum x_i^E - \sum x_i^R = 0$ ，再加以推導成為 $\sum \frac{z_i(K_i - 1)}{1 + (K_i - 1)\beta} = 0$ 。如果 $0 < \beta < 1$ 表示發

生相分離，其中意喻此溶劑是可能的候選者。當 $\beta = 0$ 或 1 ，表示原始相是穩定的，沒有相分離發生。

3. 混合整數差值進化

上述之分子結構選取模式，包含連續變數與整數變數，而且目標函數與限制條件為非線性系統，所以對於此產品設計的問題是屬於一個混合整數非線性問題 (Mixed-Integer Nonlinear Programs, MINLP)。

本文應用混合整數差值進化法 (Mixed-Integer Hybrid Differential Evolution, MIHDE) 來解此

表 1 進化演算法與混合差值演算法之基本運算

進化演算法(EA)	混合整數差值法(MIHDE)
1.Representation and Initialization 2.Mutation 3.Crossover operation 4.Selection and Evaluation 5.Repeat steps 2 to 4	1.Representation and Initialization 2.Mutation with rounding operation 3.Crossover operation 4.Selection and Evaluation 5.Acceleration if necessary 6.Migration if necessary 7.Repeat steps 2 to 6

MINLP 問題，MIHDE 是由混合差值進化(Hybrid 方法 [16]，對於 MIHDE 與進化演算法 (Evolutionary Algorithms, EA)的基本操作如表 1 所示。

由表 1 比較可以發現 EA 與 MIHDE 在操作上有幾個相異處，第一、對於 MIHDE 的突變相 (mutation)，當 MIHDE 在搜尋決策變數中的整數與實數部份時，是分別將其所對應的邊界條件相減，並且乘上一個亂數產生的突變因子 (mutation factor)，然後直接進行編碼計算；第二、如果在進化演算法中無法以突變或交配來產生更好之函數值時，我們可透過加速相 (acceleration) 以遞降法 (descent method) 來獲得更好的值，同時可以加快收斂的速度；第三、為了避免全部的個體集中在最好個體附近，而降低了族群多樣性，則可利用移居相 (migration) 來提升族群之多樣性，避免答案落到局部解裏。綜合上述可知，混合整數差值演算法是將傳統進化演算法結合加速運算與移居運算，並且在加速運算及族群多樣性上做一個折衷協調 (trade-off)，這種作法在收斂速度與族群多樣性二方面都可兼顧。

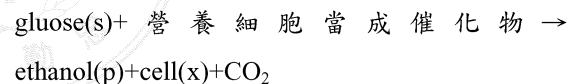
4. 範例

在本研究中，我們利用乙醇萃取發酵的例子來確認所建議的架構，Kolerup 和 Daugulis[2]

Differential Evolution, HDE) 所延伸的一種演算宣稱當乙醇濃度達 12% (重量/體積) 乙醇發酵將會被完全抑制。從發酵程序中連續移除乙醇，可導致乙醇產率提升。乙醇萃取發酵一般使用連續式系統，溫度設定在 298K，壓力設定 1atm，如圖 1 所示。

為了將此系統公式化，我們可以制定以下假設與定義：

(1) 反應將發生在殘液相中 (solvent lean)，而且發酵反應可以被表示為：



(2) 對於 cell 的成長速率 [17] 表示為，

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} \frac{K_p}{K_p + P}$$

μ_{\max} 為最大成長速率 (h^{-1})， K_s 為基質飽和常數 (1.0 gL^{-1})， K_p 是乙醇抑制常數 (23.0 gL^{-1})， S 和 P 是基質和乙醇濃度 (gL^{-1})。

(3) 乙醇發酵反應產率係數被定義為 $Y_{X/S} = 0.1$, $Y_{P/S} = 0.46$, $Y_{\text{CO}_2/S} = 0.44$

(4) 相平衡時，萃取相和殘餘相中有兩個輸出口。在本研究，溶劑的萃取效率 (EE)，基質的轉化率 (conv)，溶劑的質量流率 ($F_s \rho_s$)，計算如下列所示：

$$EE = \frac{F_s' P_s}{F_s' P_s + F' P} \quad (6)$$

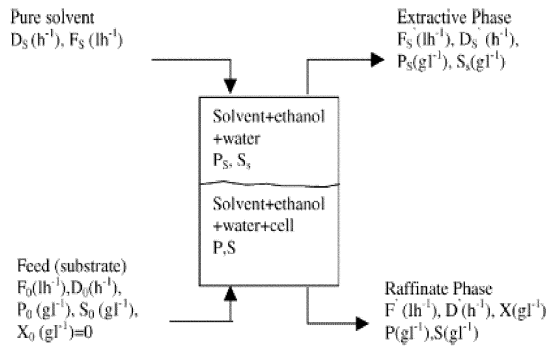


圖 1 乙醇萃取發酵系統

$$conv = 1 - \frac{D'S}{D_0S_0} - \frac{D_s'S_s}{D_0S_0} \quad (7)$$

$$F_s \rho_s = (D_{ETOH} \frac{x_s^E}{x_{ethanol}^E} F_s' + \frac{x_s^R}{x_{ethanol}^R} F') \frac{P}{MW_{ethanol}} MW_{solvent} \quad (8)$$

我們從經濟效益來看，應該適當的使用少量的溶劑已達到最大的萃取效率，所以基質的轉化率至少需達 0.75 以上，而萃取效率要大於 0.8。我們組合各種分子群體來形成溶劑，當然也需要確認分子結構的可行性。值得注意的就是在選擇群體分子時，要了解此系統是考量到生物相容性的，所以 -Cl、-Br、-Ar 是被排除在外的。另外，也要避免選擇酸性溶劑，因為有可能與乙醇作反應，因此-COOH 被排除。本文主要是從下列較受歡迎的溶劑做選擇，如碳氫化合物、酯類、酮類、醇類以及醚類。這裡所選擇的基礎群體分子列於 G1=[CH₃, CH₂, CH, OH, CH₃COO, CH₂COO, CH₃CO, CH₂CO, CH₃O, CH₂O, CHO]，接著將前面所提到的需求轉化成如表 2 所示的數學形式。經由 MIHDE 求解，我們獲得一個最佳的結果示於表 3，其最佳結構包含了 2 個 CH₃、2 個 CH₂ 和 2 個 CH₂O，根據溶劑的沸點與熔點作參考，其唯一的可能就是乙二醇二乙醚(Ethylene glycol diethyl ether)。過去 Kollerup 和 Daugulis[2]曾經報導僅有十二碳醇

表 2 目標函數與限制條件

Attribute	Requirement
Performance	Min $D_s \rho_s$
Substrate conversion	$Conv \geq 0.75$
Extractive efficiency	$EE \geq 0.80$
Biocompatiability	$\sum_i \sum_j u_{ij} \alpha_j \leq 3.5$
Inertness to the reaction	$583.57 - \sum_i \sum_j u_{ij} \Delta G_j > 0$
Liquid state	$122.5 + \sum_i \sum_j u_{ij} T_{bj} \leq 288$
Easy to separate from ethanol	$198 + \sum_i \sum_j u_{ij} T_{bj} \geq 373$ $198 + \sum_i \sum_j u_{ij} T_{bj} \leq 403$
Feasible structure	$\sum_i \sum_j u_{ij} (2 - v_j) = 2$
Phase equilibrium	$(r_k y_k)^E = (r_k x_k)^R$

(Dodecanol)已成功的應用在連續式乙醇發酵系統，所以我們將表 3 中所得到的溶劑與文獻作比較，除了較低的選擇性之外，但是具有較高的分佈係數與生物相容性。而且乙二醇二乙醚溶劑有較低沸點，意謂著如果回收要利用到蒸餾程序，將會減少能量的消耗。而十二碳醇溶劑的另一缺點就是熔點非常接近反應溫度，如果在發酵過程中溫度上下偏差，那麼十二碳醇將不能維持液相狀態。

5. 結論

表 3 溶劑設計結果

	Optimal results	Database result[2]
Structure	$(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2\text{O})_2$	$(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$
Name	Ethylene glycol diethyl ether	Dodecanol
CAS number	629-14-1	112-53-8
Molecular weight	118	186
Boiling point(K)	381.5(394 ± 3)	533
Melting Point(K)	201.8(199.15)	299
-LogLC ₅₀	1.74	4.24
Conversion(%)	75.3	
Extraction efficiency(%)	88.6	
Distribution coefficient of ethano	0.446	0.34
Selectivity (mass basis)	1.2	1.47
Objective function(g/hL)	1845.9	
Solvent type	Ether	Alcohol

本文針對連續式乙醇萃取發酵系統，利用電腦輔助分子產品來設計出一個具有生物相容性的溶劑，對於此複雜的 MINLP 問題，雖然我們可以獲得較具生物相容性的溶劑，但是在選擇性上並沒有較高的突破，因此對於電腦輔助分子設計問題仍有許多改進的空間，例如：在分子結構選取方面除了可以加入二階結構的概念[18]，也可以考慮群體之間如何相互鍵結[19]，如此可有效的辨識同分異構物的分子；另外，所設計的乙二醇二乙醚的其沸點與熔點與文獻值有些許不同，這是因為我們所使用的群體貢獻法僅考慮每個群體的貢獻度而沒有考慮到群體之間的相互影響[20]。因此，在往後的研究上，我們可以根據上述的觀點加以應用，以利設計出更符合程序系統的化學產品。

參考文獻

- [1] E. M. Kirschner, Environment, health concerns force shift in use of organic solvents, *Chemical and Engineering News*, 1994, June 20,13
- [2] F. Kollerup and A.J. Daugulis, Screening and Identification of Extractive Fermentation Solvents Using a Database, *Canadian J. Chem. Eng.*, 63:919-927, 1985.
- [3] A. P. Duvedi and L.E.K. Achenie, Designing environmentally safe refrigerants using mathematical programming, *Chemical Engineering Science*, 51:3727- 3739, 1996.
- [4] N. Churi and L.E.K. Achenie, Novel mathematical programming model for computer aided molecular

- design, *Ind. & Eng. Chem. Research*, 35:3788-3794, 1996.
- [5] K. G. Joback and R. C. Reid, Estimation of pure-component properties from group contribution, *Chme. Eng. Comm.*, 57:233-234, 1987.
- [6] R. Vaidyanathan and M. El-Halwagi, Computer aided synthesis of polymers and blends with target properties, *Ind. & Eng. Chem. Research*, 35:627-624, 1996.
- [7] C. D. Maranas, Optimal computer-aided molecular design: a polymer design case study, *Ind. & Eng. Chem. Research*, 35:3403-3414, 1996.
- [8] O. Odele and S. Machietto, Computer aided molecular design: a novel method for optimal solvent selection, *Fluid Phase Equilibrium*, 82:47-54, 1993.
- [9] E. N. Pistikopoulos and S. K. Stefanis, Optimal solvent design for environmental impact minimization, *Computers and Chemical Engineering*, 22:717-733, 1998.
- [10] E. J. Pretel, P. A. Lopez, and S. B. Bottini, Computer-aided molecular design of solvents for separation processes, *American Institute of Chemical Engineering Journal*, 40:1349-1360, 1994.
- [11] M. Hostrup, P. M. Harper, and R. Gani, Design of environmentally benign processes: integration of solvent design and separation process synthesis, *Computers and Chemical Engineering*, 23:1395-1414, 1999.
- [12] E. C. Marcoulaki and A.C. Kokossis, On the development of novel chemicals using a systematic optimization approach. Part II. Solvent design, *Chemical Engineering Science*, 55:2547-2561, 2000a.
- [13] M. Sinha, L.E.K. Achenie, G.M. Ostrovsky, Environmentally benign solvent design by global optimization. *Computers and Chemical Engineering*, 23:1381-1394, 1999.
- [14] L. J. Bruce and A. J. Daugulis. Solvent Selection Strategies for Extractive Biocatalysis. *Biotechnol. Prog.*, 7:116-124, 1991.
- [15] C. Gao, R. Govind and H. H. Tabak. Application of the group contribution method for predicting the toxicity of organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 11:631-636, 1992.
- [16] J. P. Chiou and F. S. Wang. Hybrid method of evolution algorithms for static and dynamic optimization problems with application to a fedbatch fermentation process. *Computers and Chemical Engineering*, 23:1277-1291, 1999.
- [17] F. Kollerup and A. J. Daugulis. A mathematical model for ethanol production by extractive Fermentation in a continuous stirred tank fermentor. *Biotechnology and Bioengineering*, 27:1335-1346, 1985.
- [18] L. Constantinos and R. Gani. New group contribution method for estimating properties of pure compounds. *AIChE J.*, 40:1697-1710, 1994.
- [19] N. Churi and L.E.K. Achenie. Novel mathematical programming model for computer aided molecular design. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35:3788-3794, 1996.
- [20] J. Marrero and R. Gani. Group-contribution based estimation of pure component properties. *Fluid Phase Equilibrium*, 183-184:183-208, 2001.