

文章编号:1674-2869(2008)03-0001-03

两种聚合物型手性固定相的分离特性

魏文娟,张君毅,尹传奇,柏正武*

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘要:为研究(1S,2R)-(+)-2-氨基二苯基乙醇与对苯二异氰酸酯的二元共聚物和(1S,2R)-(+)-2-氨基二苯基乙醇、对苯二异氰酸酯及对苯二甲酰氯三元共聚物这两种手性固定相所识别手性化合物的结构特点,用一系列手性样品对其分离能力进行了测试,讨论了这两种固定相的构效关系,并用光学纯的手性化合物为标准品,用其混旋体为样品进行分离,结果表明:前一种固定相可用来进行对映体过量的定量分析。

关键词:手性固定相;共聚物;手性识别;定量分析

中图分类号:O 657.7

文献标识码:A

0 引言

在化学合成的药物中,有许多化合物是手性的,而往往只有一个异构体有效,另一个异构体对治疗疾病无效,甚至对人体有毒副作用。所以手性化合物单一对映体的分离和检测一直受到人们的普遍关注^[1~3]。至今为止,基于手性固定相(Chiral stationary phase, CSP)的高效液相色谱法是分离和检测手性化合物的最有效方法之一,它具有简便、重现性好的特点,而手性固定相是该技术的核心^[4~5]。一种手性固定相不可能分离所有的手性化合物,手

性固定相的结构特征决定了其所能分离手性化合物的范围。目前这一领域的研究工作包括开发新的分离能力好的固定相;再则,探讨某一固定相的结构与其分离特点之间的关系,即构效关系。在我们前期工作中,合成了一系列高分子型的手性固定相,其中一些固定相有优良的手性识别能力,并且研究了其中一部分固定相的分离特性,得出一些有规律性的结论^[6~8]。本工作的目的是研究二苯基乙二胺和对苯二异氰酸酯的共聚物手性固定相(CSP1)和二苯基乙二胺与对苯二异氰酸酯、对苯二甲酰氯三元共聚物手性固定相(CSP2)的分离特点。

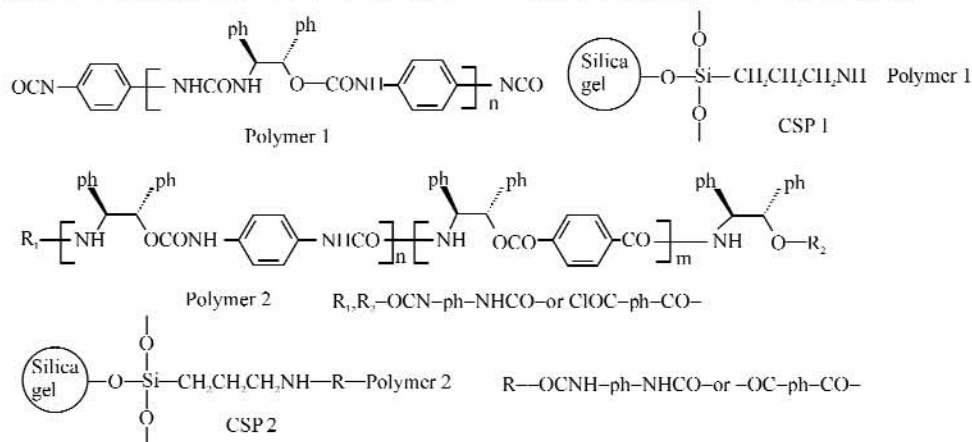


图1 高分子型手性选择体及固定相的结构

Fig. 1 The structures of polymer-type chiral selectors and corresponding stationary phases

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙腈、乙酸、甲醇、三乙胺和三氯乙酸均为分析纯试剂, Waters 型高效液相色谱仪系统包括

600E 泵, 717 Plus 自动进样器, 996 二极管阵列检测器, 色谱软件为 Millennium³². 梅特勒-托利多仪器有限公司 Delta 320 s pH 计。

1.2 固定相的制备与分离

手性固定相和相应色谱柱的制备按文献进行^[9]。

收稿日期:2008-03-12

基金项目:国家自然科学基金项目(20675061)

作者简介:魏文娟(1983-),女,江苏徐州人,硕士研究生,研究方向:手性化合物的制备及其分离。

指导老师:柏正武,教授,硕士生导师,研究方向:手性化合物的制备及其分离。*通信联系人

色谱条件:用乙腈配制手性样品溶液,进样前用 $0.45\ \mu\text{m}$ 过滤膜过滤.缓冲溶液用三乙胺和乙酸配制成浓度为 $0.1\ \text{mol/L}$ 的盐溶液,通过控制酸碱的用量调节到所需要的 pH 值.所有流动相均在使用前配制、过滤和超声脱气.流动相流速:

$1.0\ \text{mL/min}$;除特别表明外,检测柱温: 25°C .

2 结果与讨论

2.1 化合物的结构对手性分离的影响

用于手性分离的化合物如图 2 所示.

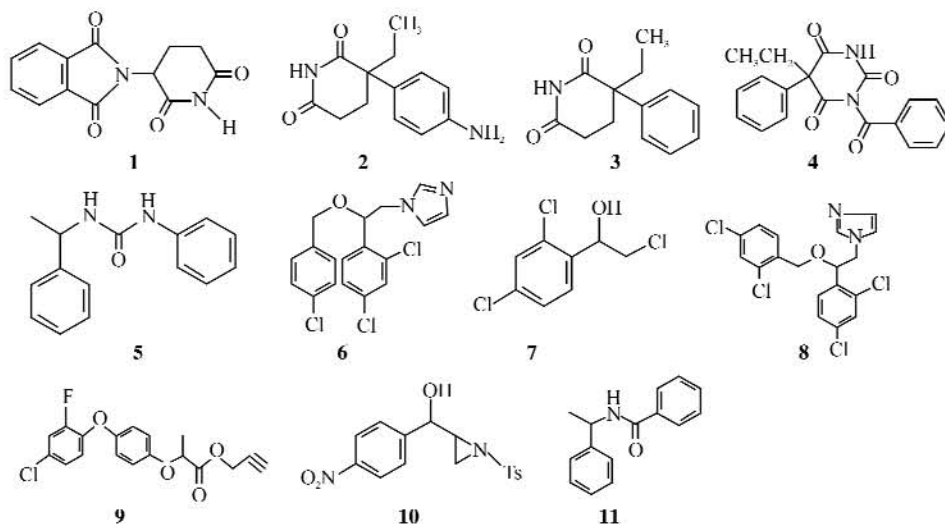


图 2 手性样品的结构

Fig. 2 The structures of chiral analytes

实验发现具有环状酰胺或脲键的手性样品,即图 2 中的化合物 1~5,都能被 CSP1 分离,但不能被 CSP2 分离.其原因是具有这种结构的一对对映体可以与 CSP1 上手性选择体的脲键形成氢键,继而与手性选择体形成两个短暂的非对映络合物,这两种络合物稳定性的不同可导致一对对映体的分离.而在 CSP2 的手性选择体中,脲键相对较少,与这些化合物形成氢键的能力不强,所以不能识别含有这种结构的手性化合物的一对对映体.

CSP1 中手性选择体的部分苯环主要与脲键或氯酯键的氮原子相连接,这些官能团属于给电子基团,使相连接的苯环电子云密度增大呈 π -碱性,而 CSP2 上手性选择体的部分苯环主要与酰胺键或酯键的羰基相连接,这些官能团属于吸电子基团,使相连接的苯环电子云密度减小呈 π -酸性.当样品分子中的苯环上含有两个氯原子时,即图 2 中的化合物 6~8,由于氯原子电负性大,具有吸电子效应,同时,氯原子上的孤对电子又存在向苯环转移的倾向,使苯环上电子云密度增大的趋势.总的电子效应使得 6、7 和 8 的对映体都被 CSP2 识别,而不能被 CSP1 识别.在化合物 6~8 中,手性中心连在氯原子的邻、对位上,在这种情况下两个氯原子给电子的共振效应可能占主导地位,所以手性样品中苯环上为 π -碱性的位置可与 CSP2 上的呈 π -酸性的苯环相互作用,从而形成短暂的络合物.在化合物 9 中,苯环上其中的一个氯原子换

成氟原子,由于氟原子的电负性更大,吸电子的作用更强,所以使苯环具有更强的 π -酸性.但与手性中心相连的两个醚键又使另一个苯环具有 π -碱性,所以,化合物 9 既能被 CSP1 识别,又能被 CSP2 识别.

2.2 溶剂对手性分离的影响

在反相色谱中,质子性溶剂甲醇和非质子性溶剂乙腈相比较,乙腈往往具有更强的洗脱能力.而在液相色谱的手性分离中,甲醇作为流动相的一部分可以增强体系中的氢键作用,使一对对映体与选择体之间形成的短暂非对映体络合物的稳定性的差别明显加大,促使固定相表现出更好的对映体选择性.图 3 是化合物 10 在 CSP1 上不同条件下的对映体分离色谱图.通过比较可以发现样品的对映体在含甲醇流动相中可以在较短时间内达到基线分离,而在乙腈流动相中分离度却很差.在化合物 10 中,含有磺酰基、羟基和氮,这些官能团都能与选择体之间形成氢键,甲醇的存在增强了对映体与选择体之间的相互作用,保留时间稍有增加.

2.3 对映体过量的测定

通过测定旋光度或比较核磁共振谱图上的积分面积,可确定对映体过量(enantiomeric excess, 简称 c. c. 值),但是这些方法误差大,重现性不好,一般只用作粗略估计.况且测旋光度需要一定量的样品,许多微量、半微量反应都不能用此方法测

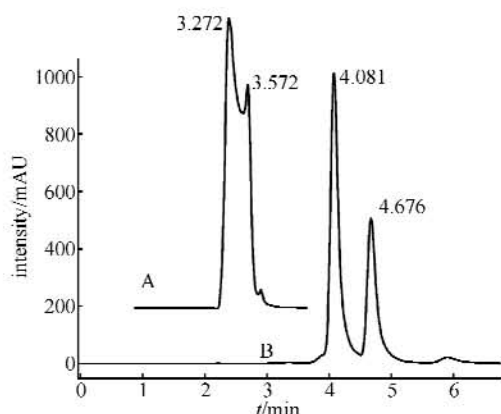


图3 化合物10在CSP1上的分离色谱图

Fig. 3 The chromatograms of compound 10 resolved on CSP1

注:流动相—(A)乙腈/水(90/10);(B)甲醇/水(90/10).

定 e. e. 值. 手性色谱法测定 e. e. 值所需的样品少, 而且精密度高、重现性好、检测快速, 常用于不对称合成中. 当进样量在 15 μg 以下时, 化合物 11 能被 CSP1 基线分离(图 4). 图 5 为化合物 11 的 R 构型色谱图, 由此可以确定图 4 中前者为 R-构型, 后者为 S-构型. 图 6 是 S-构型的色谱图, 其中含微量 R-构型, 是用 CSP1 来模拟测定化合物 11 的 e. e. 值. 两个峰的面积比例为 R:S=1.12:98.88, 由此确定混合物的 e. e. 值为 97.76%, 与预计的相一致.

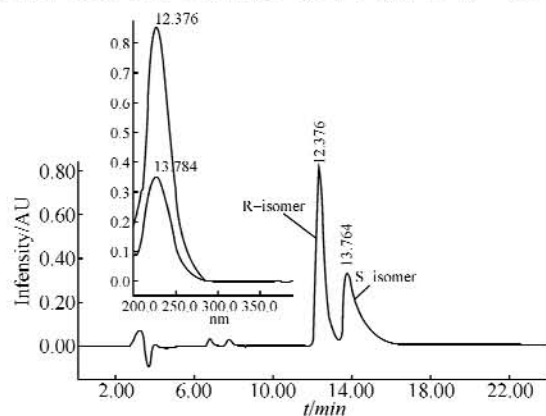


图4 化合物11的外消旋体在CSP1上的分离色谱图和紫外光谱图

Fig. 4 The chromatogram and the UV spectrum of racemic compound 11 separated on CSP1.

注:分离条件—乙腈/缓冲溶液(pH=5.35)(40/60, v/v), $t=40^\circ\text{C}$.

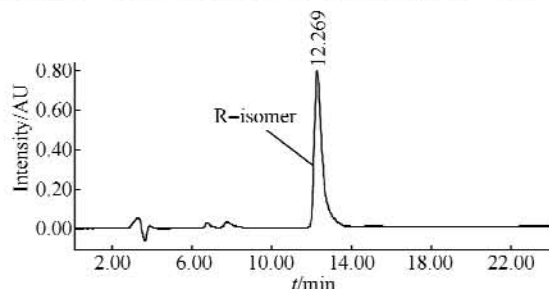


图5 化合物11的R-构型色谱图

Fig. 5 The chromatogram of R-isomer of compound 11 on CSP1.

注:色谱条件—乙腈/缓冲溶液(pH=5.35)(40/60, v/v), $t=40^\circ\text{C}$.

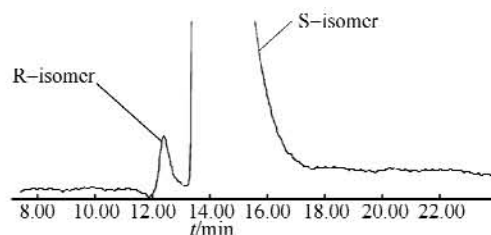


图6 不等量的化合物11 R-构型和 S-构型混合物的色谱图

Fig. 6 The chromatography of mixture of unequal R-, S-isomer.

注:分离条件—乙腈/缓冲溶液(pH=5.35)(40/60, v/v), $t=40^\circ\text{C}$.

3 结 语

CPS1 中含有较多可形成氢键的基团, 对分离含酰胺的手性化合物较有利; 手性中心连在苯基上, 苯基的邻对位为氯原子的手性化合物, 容易被 CSP2 分离; 既含 π -酸, 又含 π -碱基团的手性化合物均能被 CSP1 和 CSP2 分离. 当手性样品达到基线分离时, CSP1 或 CSP2 能用来测定对映体过量.

参考文献:

- [1] Cancelliere G D, Acquarica I, Gasparrini F, et al. Synthesis and applications of novel, highly efficient HPLC chiral stationary phase; a chiral dimension in drug research analysis[J]. PSTT, 1999, 2(12): 484-492.
- [2] 王晓东, 姚金水. 手性识别及氨基酸类手性固定相的研究进展[J]. 有机化学, 2006, 26(7): 912-921.
- [3] 孟 磊, 袁黎明. 纤维素及其衍生物作为高效液相色谱手性固定相的研究进展[J]. 化学试剂, 2001, 23(4): 220-223.
- [4] 达世禄, 徐 伟, 董亚琼. 手性高效液相色谱固定相[J]. 化学通报, 1997, (2): 33-34.
- [5] Hofstetter H, Hofstetter O. Antibodies as tailor-made chiral selectors for detection and separation of stereoisomers[J]. Trends Anal Chem, 2005, 24(10): 869-879.
- [6] Huang S H, Bai Z W, Yin C Q, et al. Synthesis of polymer type chiral stationary phases and their enantioseparation evaluation by high-performance liquid chromatography[J]. Chirality, 2007, 19(2): 129-140.
- [7] Huang S H, Bai Z W, Pan Z Q, et al. Dendrimer-Like Chiral Stationary Phases Derived from (1R, 2R)-(+)-1, 2-Diphenylethylenediamine and 1, 3, 5-Benzene-tricarbonyl Trichloride [J]. Chromatographia, 2006, 64(11-12): 641-646.

(下转第 32 页)

- 基吡唑/过硫酸钾体系引发丙烯酰胺聚合[J]. 化学研究, 2000, 11(3): 18-20.
- [4] 张贞浴, 祖春兴, 乔丽艳. 含胺基功能性单体的聚合研究Ⅳ. 含二甲基丙烯酰胺类衍生物与过硫酸钾引发体系引发的丙烯酰胺聚合[J]. 高分子学报, 1990, (5): 623-627.
- [5] 张贞浴, 潘桂兰, 赵延庆, 等. 过硫酸盐—含叔胺单体—亚硫酸氢钠复合引发体系引发丙烯酰胺聚合动力学研究[J]. 黑龙江大学自然科学学报, 1997, 14(1): 102-104.
- [6] GB17514-1998, 水处理剂聚丙烯酰胺[S].

Study on synthesis of polyacrylamide in microemulsion by initiator containing functional monomer

LI Li^{1,2}, WANG Guang-hua^{1,2}, GAO Xiang^{1,2}, CHEN Hui-gang¹, LI Lei³, LI Wen-bing^{1,2}

- (1. College of Chemical Engineering and Technology, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China;
2. Hubei Key Laboratory of Coal Conversion and New Carbon Materials, Wuhan 430081, China;
3. Center of Analysis and Test, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: A kind of redox initiator containing functional monomer was used to synthesize polyacrylamide through inverse microemulsion, and the result of the orthogonal experiments showed that $m_{\text{functional monomer}}/m_{\text{reductant}}$ (the mass ratio) and the reaction temperature were the major factors which affected the molecular-weight of polyacrylamide. The optimal reaction conditions were as follows: monomer mass concentration was 30%, the reaction temperature was 30°C, the initiator mass concentration was 0.15%, $m_{\text{functional monomer}}/m_{\text{reductant}}$ was 0.25. The molecular-weight of polyacrylamide with 1.09×10^5 was synthesized under this optimal conditions. FT-TR spectrum had been used to characterize the synthesised PAM.

Key words: PAM; functional monomer; inverse microemulsion; characterization

本文编辑: 张 瑞



(上接第 3 页)

- [8] Huang S H, Bai Z W, Yin C Q. Covalently Bonding Chiral Polyurethane on Aminated Silica Gel: A New Strategy to Prepare Chiral Stationary Phases For High Performance Liquid Chromatography [J]. Chin J Polym Sci, 2006, 24(2): 107-114.
- [9] 黄少华. 选择体为聚合物及树型分子的手性固定相的研究: [学位论文]. 武汉: 武汉化工学院化工与制药学院, 2005: 46-53.

Enantioseparation properties of two polymer-type chiral stationary phases

WEI Wen-juan, ZHANG Jun-yi, YIN Chuan-qi, BAI Zheng-wu

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology,
Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China)

Abstract: To investigate the enantioseparation properties of two chiral stationary phases (CSPs), which were derived from the copolymerization of (1S, 2R)-()-2-amino-1, 2-diphenylethanol and 1, 4-phenylene diisocyanate; and the copolymerization of (1S, 2R)-(+) -2-amino-1, 2-diphenylethanol, 1, 4-phenylene diisocyanate and terephthaloyl chloride, the enantioseparation ability of these two chiral stationary phases were evaluated with a series of chiral analytes. The relationship of structural features between chiral compounds separated and the CSPs were discussed. Using an optically pure chiral compound as the standard, its racemate as the sample, the separation results showed that the CSPs could be applied for quantitative determination of enantiomer excess.

Key words: chiral stationary phases; enantioseparation property; chiral resolution; quantitative determination

本文编辑: 张 瑞