
 色谱仪器应用专辑

手性药物雷诺嗪在 Chiralcel OD-H 柱上 以极性有机相色谱模式的直接拆分

韩小茜 魏 燕

(兰州交通大学. 化学与生物工程学院, 兰州, 730070)

摘 要 在 Chiralcel OD-H 手性柱上, 以极性有机相色谱模式对外消旋手性药物雷诺嗪进行了拆分, 考察了流动相极性和组成对手性分离的影响。实验结果表明: 在极性有机相色谱模式下, 外消旋体雷诺嗪很容易被拆分, 在流动相组成为甲醇/乙腈(95/5, v/v)时, 分离度可达 3.43。

关键词 Chiralcel OD-H 手性柱 手性分离 极性有机相色谱模式 手性药物雷诺嗪

许多手性药物的各对映体往往具有完全不同的生物活性, 当其中一对映体表现毒性、毒理特性时, 它们的分离就变得十分必要。Chiralcel OD-H 手性柱是高效液相色谱对映异构体分离中使用最广泛的手性柱之一, 它可以在正相、反相及极性有机相等多种色谱模式中使用, 通过改变洗脱模式, 可以使在某种色谱模式下未能获得对映异构体分离或分离度较小的样品在另一种色谱模式下获得较好的分离, 这样不仅可以实现样品的对映异构体的分离, 又降低了实验的费用, 同时也拓宽了该手性柱的应用范围^[1,2]。我们在 Chiralcel OD-H 手性柱上, 极性有机相色谱模式条件下对雷诺嗪进行了拆分, 考察了流动相组成对手性拆分的影响, 得到了满意的色谱拆分结果。盐酸雷诺嗪是 1999 年美国开发的新型心脑血管药物, 它具有一个手性中心, 目前以外消旋体形式上市。尽管雷诺嗪对映异构体在液相色谱上的拆分已有报道^[3-5], 但其在极性有机相色谱模式下的直接拆分还未见文献报道。

日本岛津公司 LC-10A 高效液相色谱仪, 配有 LC-10AT 泵、DGU-12A 脱气设备、SPD-10A 紫外-可见波长检测器和 SCL-10ASP 色谱数据处理器。手性柱: Chiralcel OD-H[纤维素-三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯); 250mm × 4.6mmID; 粒径 5 μm](日本 Daicel Chemical Industries, Ltd)。样品溶解在流动相中, 所有色谱分离均在室温下进行, 检测波长 254nm, 流速为 0.5mL/min, 灵敏度 0.02A.U.F.S。

流动相所用的无水甲醇、乙腈等试剂均为分析纯, 购自天津化学试剂二厂。所有流动相均经 0.45 μm 过滤器过滤并经超声波脱气后使用。外消旋手性药物雷诺嗪购自南京泽众医化信息研究中心, 结构见图 1。

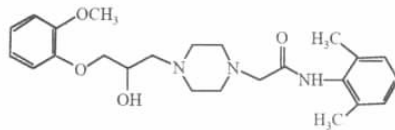


图 1 手性化合物的结构

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

1.2 色谱计算

死时间(t_0)用 1,3,5-三叔丁基苯测定。保留

基金项目: 甘肃省科技厅自然科学基金项目资助(32S042-B25-020); 甘肃省科技攻关计划项目资助(2GS064-A52-036-06); 兰州交通大学“青蓝”人才工程基金项目资助。

作者简介: 韩小茜, 女, 1965 年 11 月出生, 博士学位, 教授, 研究方向: 液相色谱分离分析及高效液相色谱手性固定相的制备及应用

E-mail: Hanxq@mail.lzjtu.cn

因子(k')按 $k'_1 = (t_1 - t_0)/t_0$, $k'_2 = (t_2 - t_0)/t_0$, 分离因子(α)按 $\alpha = k_2/k_1$, 分离度(R_s)按 $R_s = 2(t_2 - t_1)/(\omega_1 + \omega_2)$, 这里的 t_1 和 t_2 分别为先后洗脱的对映体的保留时间, ω_1 和 ω_2 则分别为第一个洗脱峰和第二个洗脱峰之基线峰宽。

2 结果与讨论

“极性有机模式”是指流动相只使用极性有机溶剂, 这个模式结合了反相液相色谱的优点, 如增加了样品的溶解性、溶剂更易蒸发除去等, 这在制备领域中对于对映体异构体的纯化显得尤为突出。尽管 Chiralcel OD-H 手性柱可以在正相、反相及极性有机相等多种色谱模式中使用, 但其在极性有机相色谱模式中使用的研究报道不多。我们系统的研究了在该模式下流动相组成对雷诺嗉手性分离的影响, 结果见图 2-4。

从图 2 可以看到, 随着流动相中乙腈含量的增加, 样品的保留因子呈先减小后增大的趋势, 分离因子呈先增大后减小的趋势, 转折点是流动相中甲醇和乙腈含量各为 50%; 样品的分离度也呈先减小后增大的趋势, 在乙腈含量为 60% 时最小。这显然与甲醇是质子性溶剂, 可以与溶质竞争, 与手性固定相上的氨基甲酸酯基团形成氢键作用而影响固定相手性空腔的大小有关; 而乙腈是非质子性溶剂, 只是一个弱的氢键接受体, 对溶质和手性固定相之间作用强度的影响较小。

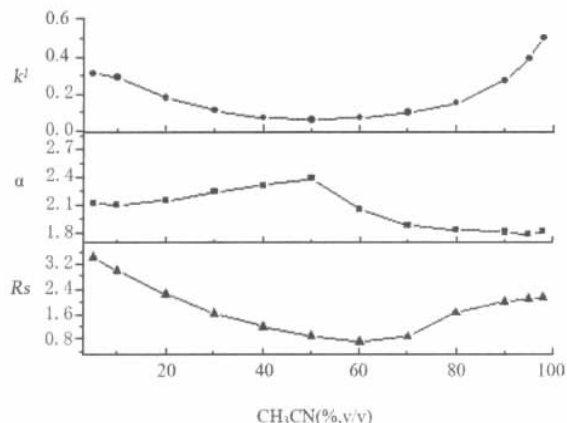


图 2 样品在甲醇/乙腈流动相中的色谱拆分结果

(流动相流速: 0.5 mL/min; 检测波长: 254 nm;

灵敏度: 0.020 A. U. F)

同结构、不同体积比含量的醇作为极性改性剂时, 样品的保留因子、分离因子、分离度呈现不同的变化。当改性剂是乙醇时, 随乙醇含量的增加, 样品的保留因子、分离因子均呈增加趋势, 但变化不大, 分离度减小; 在异丙醇为改性剂时, 样品的保留因子、分离因子、分离度随异丙醇含量的增加明显增大, 在甲醇/异丙醇=70/30(v/v)时, 分离度达到 3.40; 在正丁醇为改性剂时, 样品的保留因子呈减小趋势, 分离因子增大, 分离度减小。

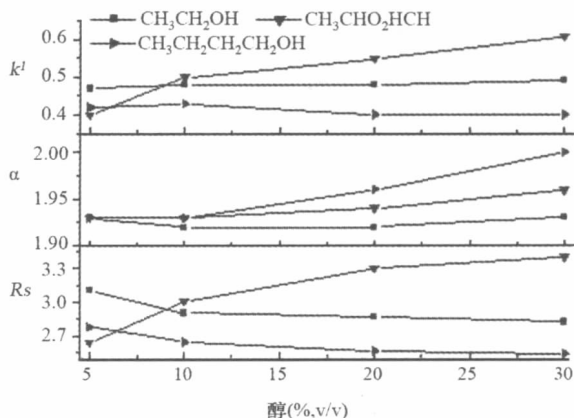


图 3 样品在甲醇/醇流动相中的色谱拆分结果

(流动相流速: 0.5 mL/min; 检测波长: 254 nm;

灵敏度: 0.020 A. U. F)

从图 4 可以看到, 以乙腈作为流动相基础溶剂时, 不同结构、不同体积比含量的醇作极性改性剂时, 随醇含量的增加, 样品的保留因子均减小、分离因子均增大, 分离度均减小, 样品在醇含量较少时, 分离效果更好些, 变化的程度与醇的结构和碳链的长度相关。图 5 为样品的部分手性拆分色谱图。

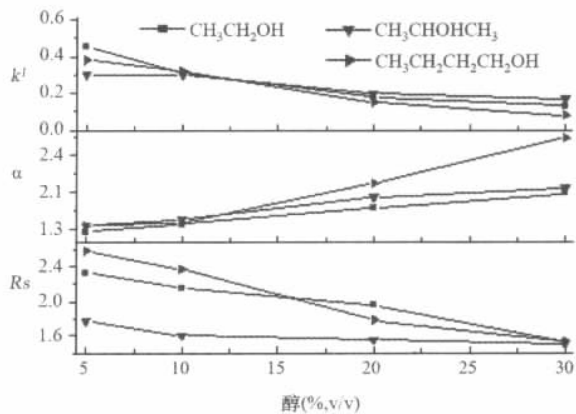


图 4 样品在乙腈/醇流动相中的色谱拆分结果

(流动相流速: 0.5 mL/min; 检测波长: 254 nm;

灵敏度: 0.020 A. U. F)

从图 3 可以看到, 以甲醇为流动相基础溶剂, 不

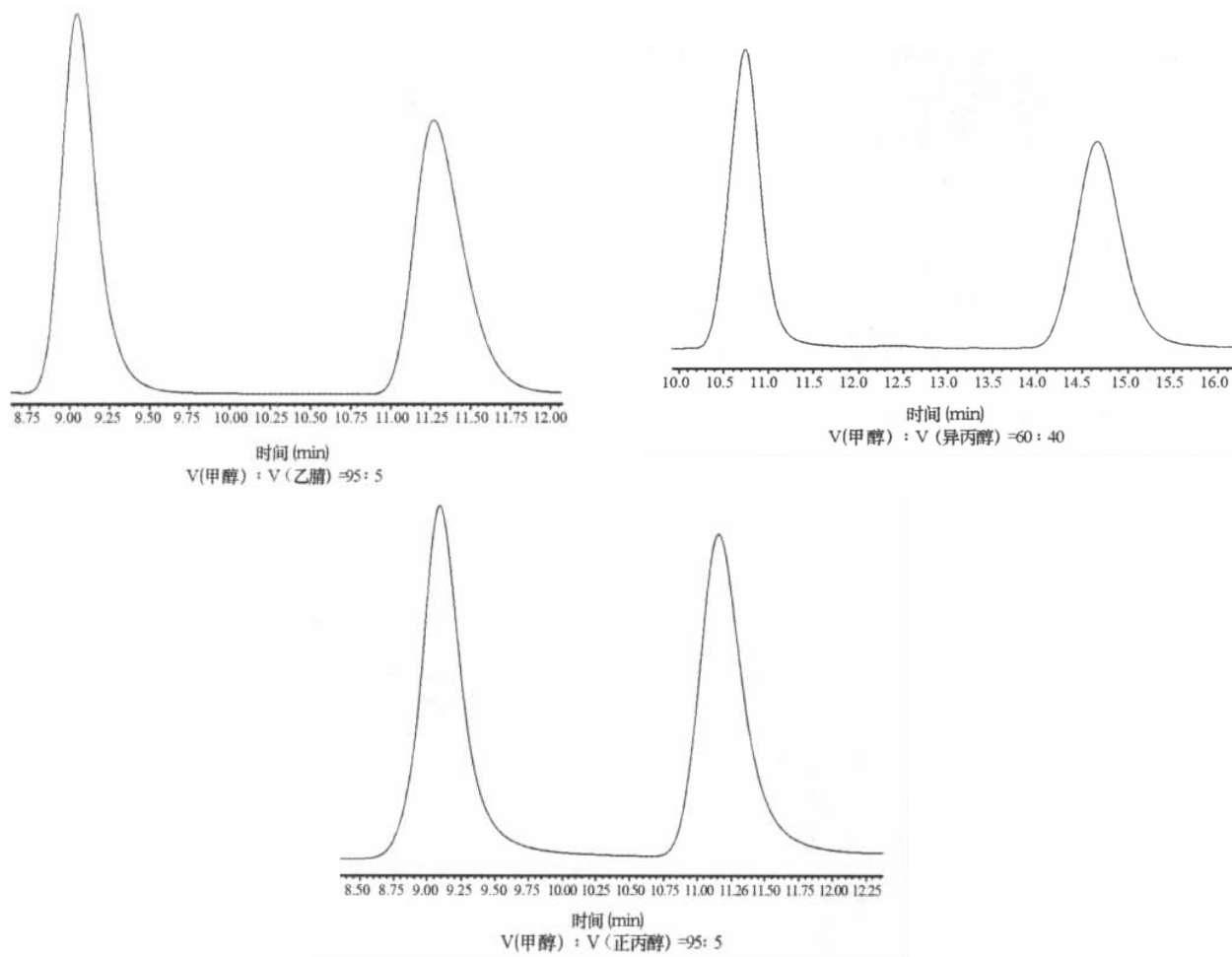


图 5 样品的色谱拆分图

3 结 论

从实验结果可以看到,在 Chiralcel OD-H 上,极性有机相色谱模式下,样品能获得很好的分离,在流动相组成成为甲醇/乙腈(95/5, v/v)时,分离度达 3.43。流动相的极性、醇的结构以及甲醇是质子性溶剂,乙腈是非质子性溶剂都对样品手性拆分有较大的影响。

参考文献

1 Nele M, Mohamed M, Yvan V H. J. Chromatogr. A,

2006, 1111: 48-61

2 Chankvetadze B, Yashima E, Okamoto Y. J. Chromatogr. A, 2001, 922: 127-131

3 Delee E, Le Garrec L, Jullien I et al. Chromatographia, 1987, 24: 357-359

4 丁文静, 许旭, 王尔华等. 分析测试学报, 2004, 23(5): 125-127

5 张红丽, 柳春辉, 赵艳芳等. 分析试验室, 2006, 25(4): 97-100

收稿日期: 2009-10-07

Enantioseparation of racemic ranolazine on Chiralcel OD-H column in polar organic phase chromatographic model. Han Xiaoqian, Wei Yan (College of Chemical and Biological Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou, 730070)

Racemic ranolazine was enantioseparated on a Chiralcel OD-H column in polar organic phase chromatographic mode. The influence of mobile phase polarity and composition on enantioseparation was investigated. The experimental results show that the racemic ranolazine can be separated easily in polar organic phase mode. Optimum resolution was achieved when using methanol/acetonitrile (95/5, v/v) as mobile phase. The R_s is 3.43.