

中图分类号: R97; O652.63

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)14-0071-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.14.014



一种三肽纤维素酯手性固定相的制备与应用

李 杨

(河南省药品医疗器械检验院, 河南 郑州 450018)

摘要:目的 制备三肽纤维素酯(TCE)手性固定相,并考察其手性拆分能力。方法 通过合成TCE和氨基硅胶制备手性固定相(CSP-TW),将CSP-TW以正己烷-异丙醇(80:20,V/V)为匀浆液和填充液,采用匀浆法装柱(装柱压力为40 MPa),得自制手性色谱柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为正己烷-乙醇(90:10,V/V),根据药物的酸碱性和拆分情况添加适量三氟乙酸或二乙胺,柱温为30℃,检测波长为190~400 nm,进样量为20 μL。以正向色谱法对30个手性药物的消旋体进行手性拆分,并评价拆分效果。结果 自制手性色谱柱可识别手性药物19种(>60%,与进口手性色谱柱CHIRALCEL OD-H柱手性识别能力相当),完全分离11种。其中β受体激动剂、非甾体抗炎药和二氢吡啶类药物分离效果相对较好。结论 所制备的CSP-TW固定相手性识别能力较强,能同时拆分多种手性药物。

关键词:纤维素衍生物;肽;手性固定相;高效液相色谱法;手性拆分

Preparation and Application of a Tripeptide Cellulose Ester Chiral Stationary Phase

Li Yang

(Henan Institute for Drug and Medical Device Control, Zhengzhou, Henan 450018, China)

Abstract: Objective To prepare a tripeptide cellulose ester (TCE) chiral stationary phase and evaluate its enantioseparation capability. **Methods** The chiral stationary phase (CSP-TW) was prepared by synthesizing TCE and aminopropyl silica gel. The CSP-TW was packed into a self-made chiral chromatographic column (150 mm×4.6 mm, 5 μm) using a slurry packing method, with n-hexane-isopropanol (80:20, V/V) as both the slurry and packing solvent, under a packing pressure of 40 MPa. The mobile phase was n-hexane-ethanol (90:10, V/V), with appropriate amounts of trifluoroacetic acid or diethylamine added depending on the acidity/basicity of the analytes and the enantioseparation conditions. The column temperature was 30℃, the detection wavelength range was 190-400 nm, and the injection volume was 20 μL. The enantioseparation of 30 racemic chiral drugs was performed using normal-phase chromatography, and the enantioseparation performance was evaluated. **Results** The self-

第一作者:李杨,男,博士,副主任药师,研究方向为药品质量控制,(电子信箱)lyang611@163.com。

- 中医,2024,46(9):1567-1570.
- [3] 王哲,王毛毛,马定财,等. 大黄不同炮制品化学成分及药效差异的研究进展[J]. 华西药学杂志,2024,39(6):733-736.
- [4] 侯淇允,张林林,郝艳琦,等. 虎杖研究进展及质量标志物预测[J]. 中国现代中药,2024,26(5):912-926.
- [5] 王连睿,东红阳,苗明三. 鱼腥草的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(7):1084-1092.
- [6] 韩杨杨,高凡,秦飘然,等. 紫菀的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药,2023,25(3):655-664.
- [7] 徐小龙,伏东宁,常志惠,等. 中药医院制剂质量标准提高的研究进展[J]. 临床合理用药,2024,17(23):173-176.
- [8] 蒙健林,李清清,陈雅璐,等. 扶正挽肝颗粒水提工艺及质量标准研究[J]. 亚太传统医药,2024,20(1):76-80.
- [9] 吴广颖,邹异,张睿西,等. 活血消痛酒质量标准及制备工艺研究[J]. 中医康复,2024,1(1):36-42.
- [10] 高昱,黄莉,许龙,等. 加味乳核颗粒工艺优选和质量标准研究[J]. 中国药业,2024,33(19):76-82.
- [11] 宿曼筠,傅超,杨晓云,等. 春生丸质量标准提升研究[J]. 中国药业,2024,33(18):78-82.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2025.
- [13] 施显怡,付珍映,田炜,等. 顽癣清洗剂制备工艺及质量标准研究[J]. 中国药业,2025,34(14):55-60.
- [14] 韩瑞伟,张彦雨,何礼,等. 正交实验优化玉液汤煎膏剂中葛根素和总皂苷提取工艺及制备工艺的研究[J]. 化学与粘合,2021,43(1):24-27.
- [15] 李学明,林善华,陈华龙. 煎煮工艺对清金化痰膏质量的影响[J]. 北方药学,2020,17(4):1-7.
- [16] 赵永利,李萍,王隼,等. 归芍养血酒提取工艺及质量标准研究[J]. 中国药业,2025,34(17):75-79.
- [17] 冯李乐,罗晓曼,栾飞,等. 天蒲清脑颗粒制剂工艺及质量标准研究[J]. 中南药学,2024,22(12):3259-3263.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2025.
- [19] 杨园,罗舒,宋怡,等. 中药提取及澄清工艺优化指标选择的研究进展[J]. 四川农业科技,2024(4):78-82.
- [20] 张海霞,梅梅. 小檗碱药物的研究进展[J]. 广东化工,2024,51(1):75-77.
- [21] 王淋丽,丁家昱,韩宪忠. 复方玄黄利咽口服液水提工艺优选[J]. 中国药业,2025,34(8):61-64.

(收稿日期:2025-10-29;修回日期:2026-02-01)

made chiral column was capable of recognizing 19 chiral drugs (> 60%, showing enantioseparation capability comparable to that of the commercially available CHIRALCEL OD - H column), with complete baseline enantioseparation achieved for 11 compounds. Among these, β - receptor agonists, nonsteroidal anti - inflammatory drugs, and dihydropyridine drugs exhibited relatively better enantioseparation effects. **Conclusion** The prepared CSP - TW stationary phase demonstrates high chiral recognition ability and is capable of simultaneously enantioseparating a wide range of chiral drugs.

Key words: cellulose derivatives; peptide; chiral stationary phase; HPLC; enantioseparation

2025年版《中国药典》中,约50%药物具有手性特征,由国家药品监督管理局和中国食品药品检定研究院组织的历年国家药品评价性抽检(以下简称国抽)中,每年均包含手性药物品种,但其中部分药物尚未建立其手性拆分方法及质量控制标准。我院连续十年承接的国抽任务中均涉及手性药物,但对其光学异构体实施有效控制仍面临较大技术难度。因此,为更高质量地完成国抽探索性研究任务,更全面地评价药品质量,本研究中拟开发一种应用广泛的手性色谱柱。其中,刷型肽类手性固定相与纤维素酯类衍生物手性固定相在手性拆分中均展现出良好的应用前景。肽类化合物具有末端或支链羧基的,纤维素为多羟基化合物,二者结合即生成酯^[1-3],但真正将二者化学键合方式用于手性拆分的研究报道较少。本研究中基于前期研究成果^[4-5],将三肽链——3,5 - 二硝基苯甲酰(DNB) - L - 缬氨酰 - L - 苯丙氨酰 - L - 脯氨酸与纤维素结合生成的酯,涂敷于氨基硅胶,制成手性色谱柱 CSP - TW,以正己烷 - 醇类为流动相,针对30种手性药物进行拆分,根据结构相似的同类药物在拆分结果上的差异,深入探讨该固定相的作用机制,并考察其是否综合了纤维素衍生物和刷型固定相的各自优势,以期对手性固定相的发展提供新的思路,同时为后续国抽探索性研究工作奠定技术基础。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC - 30A型高效液相色谱仪,配置二极管阵列检测器(日本 Shimadzu 公司);AL204 - IC型天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为0.01 mg);CU - 600型水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司)。

1.2 试剂

微晶纤维素(德国 Merck 公司,批号为 hz - 29226,含量为99.9%);苄氧羰基 - L - 缬氨酸 - L - 苯丙氨酸 - L - 脯氨酸(Fmoc - Val - Phe - Pro - OH,武汉克米克生物医药技术有限公司,批号为20210513,含量99%);3,5 - 二硝基苯甲酸(DNB,批号为G2290805,含量为99.9%)、1 - 羟基苯并三唑(HOBT,批号为G230915,含量99.9%)、1 - 乙基 - (3 - 二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI,批号为G2490109,含量99.9%)、N,N - 二异丙基乙胺(DIEA,批号为G240819,

含量99.9%),均购自美国 Sigma - Aldrich 公司;硅胶(日本 Daiso 公司,批号为83324 - 3308,粒径为5 μ m,孔径为120 Å);无水 N,N - 二甲基乙酰胺(DMAc,批号为C0220708),N,N - 二甲基甲酰胺(DMF,批号为C0210605),3 - 氨丙基三乙氧基硅烷(KH - 550,批号为C0220616),吡啶(批号为C0221104),甲苯(批号为C0221230),甲醇(批号为C0220923),均购自天津市科密欧化学试剂有限公司,均为分析纯;二氯甲烷(批号为220908),二氯亚砷(SOCl₂,批号为221212),乙醇胺(批号为211209),丙酮(批号为220803),氯化锂(批号为220102),三氟乙酸(TFA,批号为210315),二乙胺(DEA,批号为220611),均购自美国 TEDIA 公司,均为分析纯;待拆分手性药物均由中国食品药品检定研究院提供(药物信息见表1)。

2 方法与结果

2.1 手性固定相的制备

2.1.1 三肽纤维素酯(TCE)的合成^[5]

产物a:取 Fmoc - Val - Phe - Pro - OH 20 g,加入装有搅拌子、温度计、回流冷凝管的500 mL三口烧瓶中,加二氯甲烷200 mL,搅拌均匀,取二氯亚砷50 mL溶于50 mL二氯甲烷中,于冰浴条件下缓慢加入烧瓶中,0.5 h内滴加完毕,通入氮气;升温至40 °C,反应20 h;减压蒸去溶剂及过量的SOCl₂,得淡黄色块状固体,即产物a(苄氧羰基 - L - 缬氨酰 - L - 苯丙氨酰 - L - 脯氨酰氯, Fmoc - Val - Phe - Pro - Cl)。

产物b:取微晶纤维素1.0 g,置无水DMAc溶液中,130 °C条件下溶胀3 h,冷却至100 °C,加入适量无水氯化钾,冷却至室温,搅拌至微晶纤维素完全溶解;加入产物a(16.5 g预先溶解于50 mL DMAc中)和适量吡啶作为缚酸剂,加热至100 °C,反应20 h;稍冷却后将反应液倾入大量50%甲醇中,析出淡黄色沉淀,取沉淀,洗涤,30 °C真空干燥过夜后,得产物b(苄氧羰基 - L - 缬氨酰 - L - 苯丙氨酰 - L - 脯氨酸纤维素酯)。

产物c:取产物b 4.5 g,置100 mL含50%乙醇胺的二氯甲烷溶液中,室温搅拌3 h,过滤,取不溶性固体,洗涤,干燥,即得产物c(L - 缬氨酰 - L - 苯丙氨酰 - L - 脯氨酸纤维素酯)。

目标产物:取产物c适量,置适量的DMF溶液中,加入适量EDCI和DIEA,搅拌1 h;于冰浴条件下加入适

表 1 待拆分手性药物信息

Tab. 1 Information of chiral drugs to be enantioseparated				
类别	编号	名称	批号	含量(%)
β受体激动剂	1	特布他林	100273-201803	99.8
	2	异丙肾上腺素	100166-201004	99.2
	3	沙丁胺醇	100204-201103	99.7
	4	克仑特罗	100072-201504	99.7
	5	环伦特罗	100473-202002	100.0
	6	丙卡特罗	100275-202104	96.9
	7	妥洛特罗	100472-200401	100.0
	8	地匹福林	100763-201502	98.9
	9	氯丙那林	100220-201603	99.9
抗真菌药物	10	咪康唑	100213-201406	100.0
	11	噻康唑	100212-201408	100.0
	12	益康唑	100214-201204	100.0
非甾体抗炎药	13	氟比洛芬	100725-202203	99.9
	14	布洛芬	100179-202308	99.9
	15	酮洛芬	100337-201104	99.9
	16	普拉洛芬	101427-201801	99.3
二氢吡啶类药物	17	非洛地平	100717-201403	99.6
	18	尼索地平	100574-200401	100.0
	19	尼莫地平	100270-201403	99.7
	20	尼群地平	100585-201104	99.0
	21	氨氯地平	100374-201605	100.0
亚砷类药物	22	兰索拉唑	100709-201705	99.6
	23	奥美拉唑	100367-201706	100.0
	24	雷贝拉唑	100658-201705	99.7
抗组胺类药物	25	二氧丙嗪	100299-201202	99.9
	26	异丙嗪	100422-201603	99.5
安息香及其衍生物	27	二苯丁酮	101309-201401	99.6
	28	安息香	121186-201302	98.0
其他	29	胍生	100664-201805	98.3
	30	缬沙坦	100651-202006	99.0

量的 DNB 和 HOBt 溶液,搅拌 2.5 h;于 30 ℃条件下反应 24 h;洗涤,干燥,得棕色固体,即目标产物[3,5-二硝基苯甲酰-L-缬氨酰-L-苯丙氨酰-L-脯氨酸纤维素酯,又名三肽纤维素酯(TCE)]。

2.1.2 氨丙基硅胶的合成

取硅胶 5 g、无水甲苯 160 mL,置同一烧瓶中,通入氮气,加热回流 6 h;缓慢加入 KH-550 溶液 10 mL 和吡啶 1 mL,加热至 105 ℃,回流 14 h;抽滤,取不溶固体,以甲苯、DMF、甲醇、丙酮充分洗涤,60 ℃减压条件下干燥 12 h,得氨丙基硅胶(APS)。经热重分析得键合量为 7.7%(m/m)。

2.1.3 手性固定相的制备

取纤维素衍生物 TCE 1 g,精密称定,加 100 mL 吡

啶溶解,分 10 次涂敷在 5 g APS 表面并以减压旋转蒸发除去吡啶,即得固定相 CSP-TW。经热重分析,得失重量为 24.62%(m/m),减去 APS 中的有机物质量[7.72%(m/m)],计算得涂敷量为 16.90%。

2.2 色谱条件与溶液制备

装柱条件:色谱柱管(150 mm×4.6 mm,5 μm),取 CSP-TW 固定相 3.5 g,精密称定,以正己烷-异丙醇(80:20,V/V)为匀浆液和填充液,采用匀浆法装柱,装柱压力为 40 MPa,制得手性色谱柱。

检测条件:流动相为正己烷-乙醇(90:10,V/V)(根据药物的酸碱性和拆分情况添加适量 TFA 或 DEA),流速为 0.5 mL/min,检测波长为 190~400 nm,柱温为 30 ℃,进样量为 20 μL,采用正相色谱法。以 1,3,5-三叔丁基苯测定死时间(t_0),分离参数如下,保留因子 $k:k=(t-t_0)/t_0$,其中, t 为对映单体的保留时间;分离因子 $\alpha=k_2/k_1(k_2>k_1)$, $\alpha>1$ 为具有手性识别能力, α 越大表明手性识别能力越强;分离度 R_s 由色谱软件自动计算, $R_s\geq 1.5$ 为完全分离^[6-7]。

供试品溶液制备:取各待拆分手性药物约 8 mg,精密称定,分别置 100 mL 容量瓶中,加 50 mL 乙醇振荡溶解,加正己烷定容,摇匀,即得。

2.3 拆分结果

30 种手性药物中具有手性识别能力的共 19 种(手性识别能力>60%,与市售 CHIRALCEL OD-H 柱相当^[8-9]),完全分离的有 11 种。其中 β 受体激动剂、非甾体抗炎药和二氢吡啶类药物分离效果相对较好。详见表 2。

3 讨论

3.1 拆分机制研究

β 受体激动剂:5 种药物中,手性识别能力大小排序为药物 1>药物 2>药物 3>药物 5>药物 4,其中药物 2 与药物 3、药物 4 与药物 5 的 α 值相近,原因可能为,药物 2、3 分子结构中苯环上的取代基为-OH 或-CH₂OH,均为供电子基团,而药物 4、5 分子结构中苯环上含有 2 个吸电子基团(-Cl),其苯环上的电子云密度相应低于药物 2、3。由此推测,该色谱柱对此类药物的手性拆分主要依赖手性中心所连苯环上的取代基性质,供电子基团越多,苯环电子云密度越高,相应的 α 就越大。因此可以推断,与该类药物苯环发生 π-π 相互作用的应为三肽链上的电子云密度较低的 DNB 基团。药物 7、9 分子结构中苯环上仅含有一个吸电子基团-Cl,且未观察到拆分迹象,进一步证实了与 DNB 基团 π-π 相互作用是此类药物手性拆分的核心作用力。综上,在拆分 β 受体激动剂时,三肽链末端的 DNB 基团发挥了关键作用。

表 2 拆分结果
Tab. 2 Results of enantioseparation

编号	CSP - TW			添加剂
	k_1	α	R_s	
1	1.63	1.57	4.0	0.1% DEA
2	2.14	1.43	4.2	0.1% DEA
3	1.14	1.40	2.9	0.1% DEA
4	1.26	1.29	2.1	0.1% DEA
5	1.25	1.3	2.1	0.1% DEA
6	1.49	1.73	2.2	0.1% DEA
7	0.32	1.00	0	0.1% DEA
8	-	-	-	0.1% DEA
9	0.37	1.00	0	0.1% DEA
10	0.91	1.07	0.1	0.1% DEA + 0.1% TFA
11	0.76	1.00	0	0.1% DEA + 0.1% TFA
12	0.80	1.00	0	0.1% DEA + 0.1% TFA
13	2.62	1.13	2.1	0.1% TFA
14	0.49	1.24	1.2	0.1% TFA
15	3.31	1.18	3.1	0.1% TFA
16	-	-	-	0.1% TFA
17	2.68	1.13	1.0	0.1% DEA
18	1.90	1.44	3.4	0.1% DEA
19	3.28	1.47	2.8	0.1% DEA
20	4.58	1.10	1.0	0.1% DEA
21	1.18	1.00	0	0.1% DEA
22	2.70	1.06	1.2	0.1% DEA + 0.1% TFA
23	3.78	1.00	0	0.1% DEA + 0.1% TFA
24	2.95	1.00	0	0.1% DEA + 0.1% TFA
25	6.51	1.08	0.2	0.1% DEA
26	5.97	1.00	0	0.1% DEA
27	1.91	1.04	0.5	
28	-	-	-	
29	1.96	1.13	1.3	0.1% DEA
30	1.15	1.35	1.5	0.1% TFA

注: - 为 1 h 内未洗脱。

Note: - indicates that the compound was not eluted within 1 h.

抗真菌药物: 药物 10、11、12 的手性中心直接与二氯苯基相连。由于二氯苯基中的氯为吸电子基团, 其与 DNB 基团间的 $\pi - \pi$ 相互作用较弱, 未能实现手性拆分。再次证明了 $\pi - \pi$ 相互作用是 CSP - TW 手性拆分中的重要环节。

非甾体抗炎药: 药物 13、14、15、16 的手性中心(C*H)均连接有苯环、 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{COOH}$, 差异仅在于苯环上取代基的不同。其中, 药物 14 的苯环对位含有一个供电子基团(异丁基), 而药物 13、15 的苯环上均含有强吸电子基团(分别为 $-\text{F}$ 和苯甲酰基)。从苯环电子云密度看, 药物 14 的 α 最大, 与本研究结果一致。药物 16 在 1 h 内

未被洗脱, 原因可能为其结构中的苯并吡喃[2, 3 - b]吡啶环与固定相之间的作用力过强, 导致难以洗脱。

二氢吡啶类药物: 在药物 17 - 21 中, 仅药物 21 未能实现手性分离(其吡啶环 2 - 位为氨乙氧甲基), 其余 4 种药物的 2 - 、6 - 位均为甲基, 由此判断 2 - 、6 - 位的甲基是此类药物在 CSP - TW 上实现手性分离的基本结构条件。药物 17 与药物 20 结构相近, 药物 20 的苯环上为间位硝基, 药物 17 的苯环上为邻、间二氯基, 二者取代基虽不同, 但 α 相近, 表明该替换并未影响手性拆分的实现, 由此可见, CSP - TW 拆分二氢吡啶类药物时, 电子效应和 $\pi - \pi$ 相互作用并非关键因素。药物 19、20 结构极相似, 仅药物 19 的吡啶环上的取代基体积明显大于药物 20, 但该差别导致药物 19 的 α 高于药物 20, 且 k 小于 20。据此判断, 分子位阻作用是本固定相手性拆分该类药物的主要作用力。

亚砷类药物: 该类药物的手性中心为亚砷中的硫原子, 而非碳原子^[10]。亚砷类化合物在纤维素衍生物类固定相中常能获得良好的拆分效果, 这与纤维素的空间构象密切相关。例如, 翁文等^[11]采用 OD 柱成功拆分了 6 种亚砷类化合物, 狄斌等^[12]采用键合型纤维素类固定相成功拆分了奥美拉唑。药物 24 与药物 22 结构最相似, 但药物 24 未能实现拆分。二者的区别在于吡啶环上的取代基, 药物 22 为 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, 药物 24 为 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, 药物 24 拆分失败, 推测原因与吡啶环上的取代基密切相关。吡啶环在化学性质上与硝基苯类似, 其电子云密度较低, 能与三肽纤维素酯中苯丙氨酸的高电子云密度苯环发生 $\pi - \pi$ 相互作用, 由于药物 24 的取代基为供电子力较强的 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, 提高了吡啶环上的电子云密度, 从而削弱了 $\pi - \pi$ 相互作用, 导致难以分离。同理, 药物 23 的吡啶环上的取代基为两个 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{OCH}_3$, 均为供电子基团, 因此也未能实现拆分; 而药物 22 上的取代基 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 中含有强吸电子基团 $-\text{CF}_3$, 降低了 $-\text{OCH}_2-$ 的供电子能力, 从而达到良好的拆分效果。综上, CSP - TW 拆分手性中心为硫原子的质子泵抑制剂时, 主要依赖于其肽链上苯丙氨酸残基的 $\pi - \pi$ 相互作用, 能否拆分的关键在于吡啶环上取代基的电负性。

抗组胺药: 药物 25 与药物 26 结构十分相似, 区别仅在于药物 26 中的硫原子在药物 25 中变成了砷基, 但药物 25 却显示出不同于药物 26 的拆分迹象。该结果表明, 所制色谱柱具有纤维素衍生物类固定相的共性, 对拆分硫原子被氧化为砷或亚砷的化合物具有良好效果^[13]。

安息香及其衍生物: 药物 28 手性中心上的 $-\text{OH}$ 被乙基取代后得到药物 27。乙基的引入更有利于手性拆分, 这是因为 $-\text{OH}$ 的存在增强了手性药物与固定相之间的相

相互作用,导致流动相难以有效洗脱,而乙基取代—OH后,消除了—OH对手性拆分的不利影响,增强了与三肽链之间的疏水作用,从而在较小的 α 下获得了手性拆分。

3.2 CSP-TW 的应用前景探讨

药物1-16可归入3类药物,但其手性中心均与芳基相连, α 大于1.00的比例为62.5%。表明,CSP-TW对手性中心连接有芳基的化合物具有显著的手性拆分优势。其中,拆分效果较好的药物,其芳基上多带有供电子基团(如药物6和药物14);而芳基上被吸电子基团取代(如药物10、11、12)拆分效果较差。尽管该3类药物的基本母核各不相同,但只要芳基上含有供电子基团,拆分的可能性就大。据此,本研究初步认为,CSP-TW拆分对象并不局限于特定药物,而是对于手性中心所连芳基上带有供电子基团的药物具有拆分优势。此外,纤维素衍生化的基团不同会导致螺旋沟槽结构的差异^[14],三肽纤维素酯的手性螺旋沟槽与三肽链协同作用,针对手性中心附近含有芳环等基团的药物(如二氢吡啶类、砜和亚砜类、部分酰胺类及简单的苯环类化合物)也有良好的拆分效果。

药物5(环仑特罗)属 β_2 受体激动剂,药物29(胍生)属降压类药物,目前临床仍在使其消旋体,其手性拆分尚未有成功先例,二者的光学异构体是否具有药理活性及代谢差异尚不明确。因此,二者在CSP-TW上的有效拆分,对于研究其手性差异及开发光学纯药物具有重要意义。

缬沙坦、布洛芬及酮洛芬,均是左旋体起主要疗效,因此在合成过程中手性拆分是必要环节。实际工作中,缬沙坦常采用蛋白质柱进行拆分^[15],而布洛芬和酮洛芬更适用于纤维素类手性柱^[16-17],目前尚无一种色谱柱能够同时拆分三者。本研究初步证明,CSP-TW能实现三者同时拆分,显示出较好的应用前景。有报道指出,手性色谱柱对药物的拆分出峰顺序与柱温、流动相密切相关^[18]。预试验中在改变部分色谱条件后进行检测,发现出峰顺序仍保持不变,因此,可以认为,在实验室常规的色谱条件内,该固定相手性拆分性能相对稳定。

3.3 小结

本研究中所制备的CSP-TW固定相手性识别能力较强,能同时拆分多种手性药物,其手性拆分主要依赖于纤维素衍生物的空间构象、芳环的 $\pi-\pi$ 相互作用、疏水作用,以及空间位阻等协同作用。

参考文献

[1] Edwards J V, Prevost N, Sethumadhavan K, et al. Peptide conjugated cellulose nanocrystals with sensitive human neutrophil elastase sensor activity[J]. Cellulose, 2013, 20(3): 1223-1235.

[2] Ohkawa K, Hachisu M, Devarayan K, et al. Synthesis of peptide-cellulose conjugate mediated by a soluble cellulose derivative having β -Ala esters(II): conjugates with O-phospho-L-serine containing peptides[J]. Cellulose, 2013, 20(2): 365-378.

[3] Ohkawa K, Nishibayashi M, Devarayan K, et al. Synthesis of peptide-cellulose conjugate mediated by a soluble cellulose derivative having β -Ala esters[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 53(2): 150-159.

[4] Li Y, Jiang D G, Huang D Y, et al. Preparation and characterization of tripeptide chiral stationary phases with varying amino acid sequences and terminal groups[J]. Anal Methods-UK, 2015, 7(9): 3772-3778.

[5] 李杨, 朱进科, 李连杰, 等. 三肽纤维素酯的制备及应用研究[J]. 林产化学与工业, 2016, 36(2): 71-78.

[6] Shen J, Liu S Y, Li P F, et al. Controlled synthesis and chiral recognition of immobilized cellulose and amylase tris(cyclohexylcarbamate)s/3-(triethoxysilyl)propylcarbamates as chiral packing materials for high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr A, 2012, 1246: 137-144.

[7] Qu H T, Li J Q, Wu G S, et al. Preparation and chiral recognition in HPLC of cellulose 3, 5-dichlorophenylcarbamates immobilized onto silica gel[J]. J Sep Sci, 2011, 34(5): 536-541.

[8] 张美, 奚文汇, 字敏, 等. 高效液相色谱的4种商品手性柱对38种手性化合物的拆分研究[J]. 分析化学, 2010, 38(2): 181-186.

[9] 袁黎明. 手性识别材料[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 260.

[10] 何炜, 乔丽欣, 张生勇. 不对称催化反应在手性药物合成中的应用[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(11): 1-8.

[11] 翁文, 林文士, 熊雪珠, 等. 纤维素型手性固定相拆分亚砷系列化合物[J]. 分析化学, 2006, 34(6): 805-808.

[12] 狄斌, 赵敬丹, 冯芳, 等. 键合型纤维素手性固定相的制备及应用[J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(5): 431-434.

[13] Küsters E, Loux V, Schmid E, et al. Enantiomeric separation of chiral sulfoxides: Screening of cellulose-based sorbents with particular reference to cellulose tribenzoate[J]. J Chromatogr A, 1994, 666(1-2): 421-432.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 1911.

[15] 王彦华, 徐文, 字敏, 等. 纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)手性柱对5种手性药物的拆分研究[J]. 高分子通报, 2021, 34(10): 51-57.

[16] 张琼文, 郭兴杰. 纤维素键合手性固定相拆分5种非甾体抗炎药物对映体[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(7): 598-602.

[17] 姚彤炜. 手性药物分析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 49.

[18] 周静秋, 万美君, 何洁, 等. 新型衍生化纤维素和N-异丙基丙烯酰胺共修饰的多模式热响应型手性固定相的制备[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(6): 478-483.

(收稿日期: 2025-05-19; 修回日期: 2026-01-17)