

吡啶环衍生物在直链淀粉柱上的拆分

葛晋^{1,2}, 张红丽¹, 周伟^{1,2}, 赵亮¹, 陈立仁¹, 师彦平^{1*}

(1. 甘肃省天然药物重点实验室, 中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000;

2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要: 在自制的直链淀粉-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(ADMPC)手性固定相上对八种吡啶环衍生物对映体的手性拆分进行了研究, 系统的选用不同种类及不同含量的醇改性剂, 对样品的保留时间和立体选择性进行了考察。与八种吡啶环衍生物对映体在自制的纤维素-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(CDMPC)手性固定相上的拆分结果相比, 直链淀粉-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)手性固定相显示了一定的互补性。

关键词: 手性拆分, 直链淀粉-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯), 吡啶环衍生物

作为一种重要的精细化工产品, 吡啶在工业、农业和医药领域中具有非常广泛的用途, 它不仅可用作香料和合成染料, 而且可用于合成饲料添加剂、植物生长素及医治癌症的药物^{1,2}, 随着吡啶环化合物应用的日趋广泛, 它在不对称合成中也越来越被人们所重视³⁻⁵, 吡啶环外消旋体的手性拆分也越来越重要^{6,7}。对于吡啶环手性化合物的拆分主要是应用高效液相色谱法, 它具备诸多优点如柱容量大, 不会发生分离物高温构型变化或生物活性被破坏现象, 而且可用于制备分离等。在众多的手性固定相中, 纤维素-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(CDMPC)和直链淀粉-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(ADMPC)是最重要最常用的手性固定相(也就是的OD柱和AD柱), 它们可以完成80%以上的手性分离。本文在自制的直链淀粉-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(ADMPC)手性固定相上对八种吡啶环衍生物对映体的手性拆分进行了研究, 系统的考察了不同种类及不同含量的醇改性剂对保留时间和立体选择性的影响, 并与纤维素-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(CDMPC)手性固定相上的拆分结果进行了比较, 为吡啶环化合物的成功拆分打下了基础。

1 试验部分

1.1 试剂与仪器

球形硅胶系本实验室合成, 粒径为 5 μm, 比表面积为 120 m²/g, 平均孔径为 10nm; γ-氨基丙基三乙氧基硅烷(KH550)(武汉天目科技发展有限公司); 直链淀粉购自 Sigma 公司, 3, 5-二甲基苯基异氰酸酯购自 Merck 公司; 正己烷、无水甲醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇、叔丁醇、无水乙醇均为分析纯(天津化学试剂有限公司); 吡啶环衍生物外消旋体由周伟博士惠赠。

1.2 手性柱的制备

γ-氨基硅胶(APS)和 ADMPC 参照文献[8]合成。将 4.5gADMPC 溶于 30mL 四氢呋喃中, 取 10mL 该溶液加入到 APS 中, 蒸发除去溶剂。此过程重复 3 次后, 干燥。所得填料在 40MPa 压力下, 匀浆装入不锈钢柱中(分析柱内径 150mm×4.6 mm)。

1.3 仪器与色谱条件

色谱柱为 15 cm×4.6 mm 不锈钢柱, 匀浆装柱。液相色谱系统由 SEPU3000 工作站(杭州普惠科学仪器有限公司产品)、Waters 515HPLC 泵、2487 可调波长紫外检测器和 7725i 手动进样阀(20 μL)(均为美国 Waters 公司产品)组成。所有的色谱分离均在室温下进行。流速 1mL/min, 检测波长为 225nm, 所有流动相均经超声波脱气后使用。

E-mail: shiyp@lzb.ac.cn

2 结果与讨论

吲哚环衍生物外消旋体的结构见图1。优化条件后的色谱拆分图见图2。

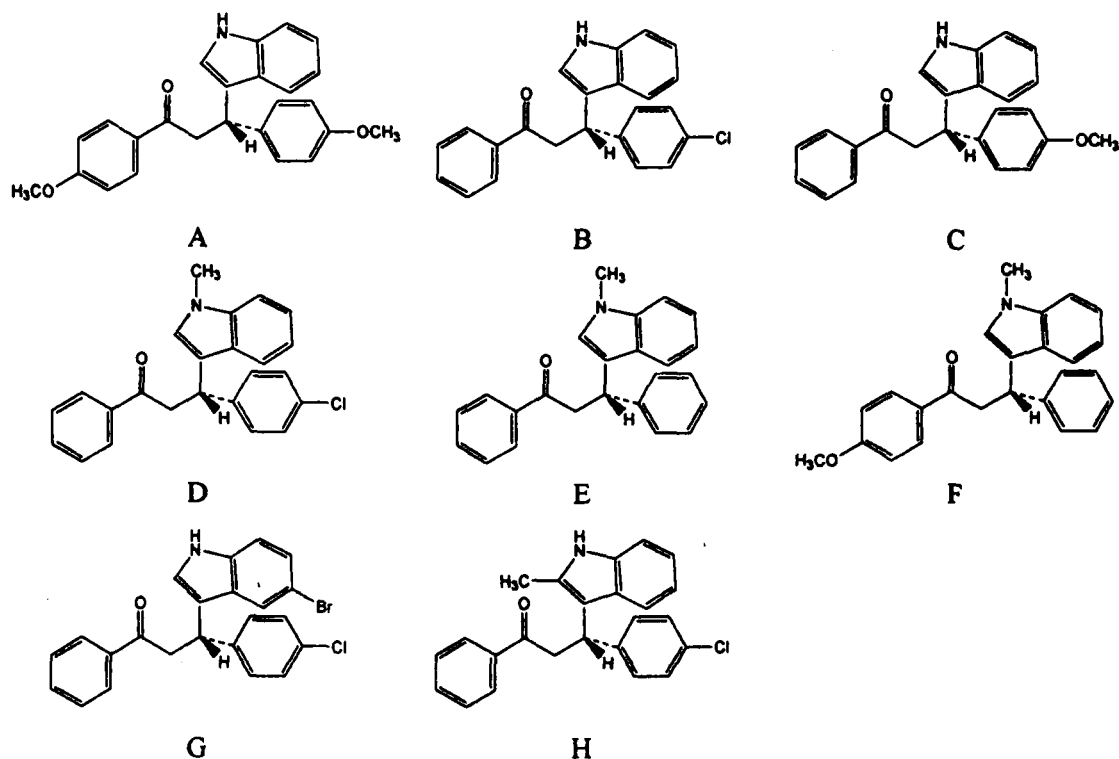


图1 吲哚环衍生物的结构

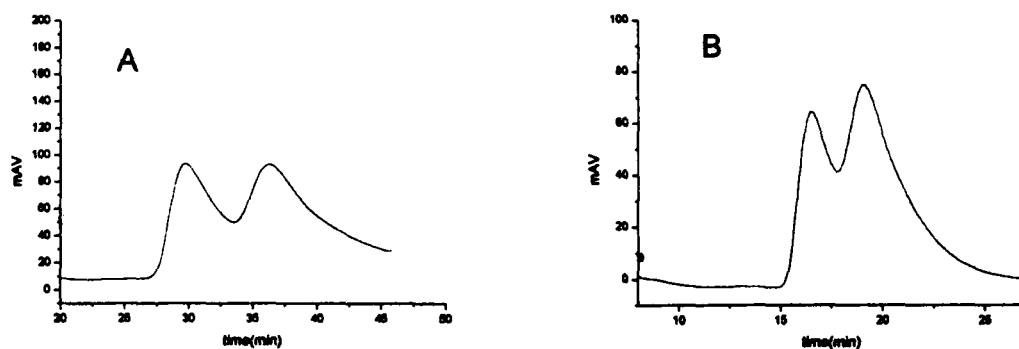


图2 吲哚环衍生物在直链淀粉柱上的色谱拆分图

2.1 CDMPC 和 ADMPC 手性固定相对吲哚衍生物手性对映体拆分的影响

手性拆分中,最常用的醇类改性剂为异丙醇,我们就以异丙醇为极性改性剂对八种吲哚环外消旋体进行了拆分,结果发现 ADMPC 手性固定相对化合物 5 的分离选择性较好,而 CDMPC 手性固定相对化合物 5 则没有选择性。另外化合物 6 在 ADMPC 手性固定相上也有一定的分离选择性,这与 ADMPC 手性固定相上的结果相同。而对于其余 6 种化合物 ADMPC 手性固定相对它们则没有手性选择性,而 CDMPC 手性固定相对它们均有较好的选择性。这说明 CDMPC 和 ADMPC 手性固定相对吲哚衍生物手性对映体的拆分具有一定的互补性。

2.2 不同流动相体系对吲哚衍生物手性对映体拆分的影响

实验中,以乙醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇和叔丁醇分别为醇类改性剂对 8 种化合物拆分的影

响进行了考察, 结果发现: 对于8种化合物使用各种改性剂时, 只有5和6在异丙醇为改性剂时有分离选择性。而在CDMPC柱上拆分时发现8种化合物除化合物5以外均在使用异丙醇为醇类改性剂时就可得到满意的分离。

2.3 流动相体系中醇改性剂含量对手性拆分的影响

以异丙醇为醇类改性剂, 对流动相中醇类改性剂含量对八种吲哚环外消旋体拆分的影响进行了考察, 结果见表1。从表1可以看到随着异丙醇含量的降低, 化合物的容量因子 k' 降低, 选择性因子增加, 分离因子增加, 这说明化合物的保留随着醇改性剂的含量的增加而降低, 分离选择性稍微增加。通常认为, 手性化合物的拆分是由于两种外消旋体与固定相的手性环境形成一个复杂体, 由于两个对映体手征性的不同形成复杂体的稳定性的不同导致保留时间不同, 化合物才被分开。醇类改性剂的加入对复杂体的形成起到了竞争的作用, 因而化合物的保留降低。

表1 异丙醇含量对吲哚环衍生物拆分结果的影响

样品	流动相	K_1	α	R_s
6	7.5	2.70	1.12	0.36
6	5	3.76	1.13	0.47
6	4	6.43	1.15	0.53
6	3	7.31	1.16	0.56
6	2	9.80	1.17	0.66
5	2.5	18.54	1.23	0.75
5	5	10.37	1.19	0.71
5	7.5	7.09	1.16	0.62

3 结论

对8种吲哚环化合物拆分的结果显示, ADMPC手性固定相对该类吲哚衍生物有一定的分离选择性, 其最佳的醇类改性剂为最常用的异丙醇。与CDMPC手性固定相相比, 其使用的广泛性虽然差一些, 但对于一些CDMPC手性固定相上分离不是很满意的化合物, ADMPC也显示了一定的优越性, 两种手性固定相该类化合物的拆分显示了一定的互补性。

参考文献:

- 1 章恩规. 实用精细化学品手册: 有机卷(下) [M]. 北京: 化学工业出版社, 1996, 1529.
- 2 Telang, N. T.; Katdare, M.; Bradlow, H. L.; Osbome, M. P.; Fishman, J. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1997, 216, 246.
- 3 Tiina Putkonen, a Arto Tolvanen, b Reija Jokela, a, Salvatore Caccamesec and Nunziatina Parrinello Tetrahedron 59 (2003) 8589 - 8595
- 4 Anil K. Saxena, a, Suresh K. Pandey, a Ravish C. Tripathia and Ram Raghurib Bioorganic & Medicinal Chemistry 9 (2001) 1559 - 1570
- 5 Birgit Ortner, Harald Hu"bner and Peter Gmeiner Tetrahedron: Asymmetry 12 (2001) 3205 - 3208
- 6 F. Hui, K.H. Ekborg-Ott, D.W. Armstrong Journal of Chromatography A, 906 (2001) 91 - 103
- 7 阮源萍, 徐秀青, 贺明珠, 周香, 黄培强 高等学校化学学报 chemical journal of Chinese universities 2004 25 1031-1033
- 8 翟宗德, 张虹, 敦惠娟, 柳春晖, 陈立仁, 李永民 色谱 Chinese journal of chromatography 2004 22 244-247.