

三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)多糖手性固定相拆分芳基硒代甘油醚对映体

徐秀青¹, 阮源萍^{1*}, 王进贤²

(1. 厦门大学化学系, 现代分析科学教育部重点实验室, 福建 厦门 361005;

2. 西北师范大学化学化工学院, 甘肃 兰州 730070)

摘要: 采用 Chiralcel OD-H 和 Chiralpak AD-H 手性柱, 研究 5 种新近合成的外消旋双芳基硒代甘油硫醚和 4 种芳基硒代甘油烷氧醚对映体的高效液相色谱拆分方法. 对比这两种手性固定相、异丙醇和乙醇流动相调节剂、以及样品结构对硒代甘油醚色谱拆分的影响. 除样品(1c)外, 其他 8 个外消旋硒代甘油醚样品均可达到基线拆分.

关键词: 硒代甘油硫醚; 硒代甘油醚; 对映体拆分; 高效液相色谱; 手性固定相

中图分类号: O 657.72

文献标识码: A

文章编号: 0438-0479(2005)01-0077-04

近 20 年来有机硒化学迅速发展, 新的有机硒试剂在有机药物合成中起着重要的作用, 如有机硒抗病毒、抗肿瘤药物的合成^[1]. 硒醚不仅是一类重要的有机硒试剂, 而且具有明显的抗氧化能力, 有望成为一类新的抗氧化药物^[2]. 有关硒代甘油醚, 特别是硒代甘油硫醚的手性色谱报道并不多见, 主要是陈立仁课题组采用一些自制的苯基氨基甲酸酯多糖衍生手性固定相进行的拆分工作^[3-7].

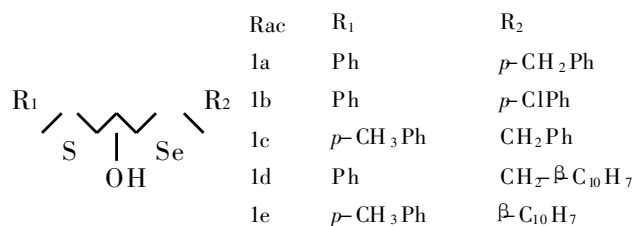
纤维素三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(CDMPC, Chiralcel OD)和直链淀粉-三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(ADMPC, Chiralpak AD)手性固定相是目前在手性液相色谱中应用最广泛的一类多糖手性固定相^[8,9]. 本文采用 Chiralcel OD-H 和 Chiralpak AD-H 手性柱对 5 种新合成的外消旋芳基硒代甘油硫醚和 4 种硒代甘油烷氧醚对映体化合物进行对比拆分研究. 本研究所用的硒代甘油醚样品拆分未见文献报道.

1 实验部分

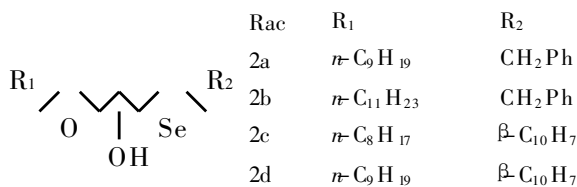
1.1 仪器和试剂

美国 TSP 公司 HPLC 仪: 3500-3200 型高压梯度泵; UV2000 型双波长吸收检测器; Rheodyne7725i 进样阀; PC1000 色谱工作站. 日本 Daicel 公司 Chiralcel OD-H 和 Chiralpak AD-H 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm).

正己烷, 异丙醇, 无水乙醇均为上海化学试剂公司分析纯试剂, 重蒸后使用. 外消旋硒代甘油醚样品由王进贤教授提供^[10], 其化学结构如下:



1-arylthio-3-arylseleno-2-propanol



1-alkoxy-3-arylseleno-2-propanol

1.2 色谱条件

采用正己烷-异丙醇(或正己烷-乙醇)流动相, 流速 0.75 mL/min, 254 nm 波长检测. 样品溶解在流动相中, 浓度约为 0.1 mg/mL, 进样体积 20 μL. 所有色谱分离均在室温下进行.

2 结果与讨论

表 1 给出 9 种外消旋硒代甘油醚对映体在 Chiralcel OD-H 和 Chiralpak AD-H 柱上拆分时的容量因子(k')、对映体分离选择性(α)和分离度(R_s)等一些主要色谱数据. 随着流动相中异丙醇含量降低, 容量

收稿日期: 2004-01-06

作者简介: 徐秀青(1978-), 女, 硕士研究生.

* Corresponding author, E-mail: ypruan@jingxian.xmu.edu.cn

表 1 外消旋硒代甘油醚对映体拆分的色谱数据

Tab.1 Resolution results of nine pairs of racemic 1-substituted 3-arylseleno-2-propanols

化合物	Chiralcel OD-H				Chiralpak AD-H			
	Φ(醇)/%	k_1'	α	R_s	Φ(醇)/%	k_1'	α	R_s
1a	20(IPA)	1.056	1.00		20(IPA)	1.178	1.19	2.93
	10(IPA)	1.950	1.00		10(IPA)	1.978	1.20	3.60
	5(IPA)	3.720	1.02	0.60	5(IPA)	4.518	1.20	4.59
	5(EtOH)	2.065	1.00		10(EtOH)	3.807	1.89	15.2
1b	20(IPA)	1.438	1.00		20(IPA)	1.400	1.16	2.43
	10(IPA)	2.717	1.00		10(IPA)	2.364	1.16	3.03
	5(IPA)	5.404	1.00		5(IPA)	5.544	1.17	3.97
	5(EtOH)	2.821	1.00		10(EtOH)	4.504	1.33	7.06
1c	30(IPA)	0.998	1.00		20(IPA)	1.742	1.00	
	20(IPA)	1.389	1.00		10(IPA)	2.748	1.00	
	10(IPA)	2.470	1.00		5(IPA)	6.172	1.00	
	5(IPA)	4.798	1.00		10(EtOH)	5.368	1.00	
1d	20(IPA)	3.086	1.05	0.70	20(IPA)	2.454	1.17	3.18
	10(IPA)	6.369	1.06	1.00	10(IPA)	4.221	1.16	3.57
	5(IPA)	12.089	1.07	1.20	5(IPA)	9.010	1.17	4.11
	5(EtOH)	5.609	1.04	0.80	10(EtOH)	7.902	1.34	7.61
1e	20(IPA)	3.044	1.05	0.70	20(IPA)	2.394	1.17	3.18
	10(IPA)	6.023	1.06	1.00	10(IPA)	4.215	1.17	3.68
	5(IPA)	12.202	1.07	1.20	5(IPA)	9.258	1.16	4.15
	5(EtOH)	5.598	1.04	0.80	10(EtOH)	8.038	1.34	7.57
2a	20(IPA)	0.270	1.00		10(IPA)	0.484	1.06	0.80
	10(IPA)	0.543	ca. 1	ca. 0.5	5(IPA)	1.315	1.06	1.00
	5(IPA)	1.043	1.05	0.70	1(IPA)	3.746	1.21	4.22
	5(EtOH)	0.587	1.00		10(EtOH)	0.788	1.06	1.00
2b	20(IPA)	0.247	1.00		10(IPA)	0.384	1.00	
	10(IPA)	0.462	1.00		5(IPA)	1.027	1.04	0.60
	5(IPA)	0.924	1.05	0.70	1(IPA)	3.002	1.16	3.37
	5(EtOH)	0.518	1.00		10(EtOH)	0.623	ca. 1	ca. 0.5
2c	20(IPA)	0.434	1.21	1.56	20(IPA)	0.689	1.15	1.68
	10(IPA)	0.835	1.20	2.02	10(IPA)	1.087	1.14	1.99
	5(IPA)	1.643	1.20	2.57	5(IPA)	2.389	1.12	2.39
	5(EtOH)	0.895	1.21	2.45	10(EtOH)	1.554	1.00	
2d	20(IPA)	0.401	1.23	1.52	20(IPA)	0.597	1.14	1.30
	10(IPA)	0.779	1.20	2.00	10(IPA)	0.939	1.13	1.76
	5(IPA)	1.539	1.20	2.51	5(IPA)	2.092	1.11	1.96
	5(EtOH)	0.838	1.22	2.45	10(EtOH)	1.298	1.00	

因子增大,大多数样品对映体分离选择性和分离度也增大.

2.1 手性色谱柱类型对拆分的影响

由于多糖基质中葡萄糖单元构型差异和手性固定相高级结构的不同, Chiralcel OD-H 柱和 Chiralpak

AD-H 柱对外消旋硒代甘油醚的拆分能力有较大的差异. 在 OD-H 柱上, 不管是硒代甘油硫醚(1), 还是硒代甘油氧醚(2), 含有硒基萘环的化合物(1d, 1e, 2c, 2d)的容量因子、对映体选择性和分离度明显大于含有硒基苯环的化合物(1a-c, 2a, 2b). 这可能与萘环的 π π

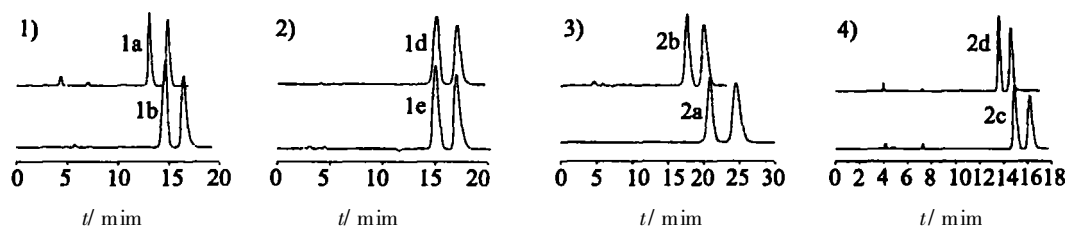


图 1 外消旋硒代甘油醚对映体拆分色谱图

色谱柱(column): Chiralpak AD-H; 流动相(mobile phase): V (正己烷): V (异丙醇)
(hexane-2-propanol, V/V): 1) 9: 1; 2) 8: 2; 3) 99: 1; 4) 95: 5

Fig. 1 Chromatograms of some racemic 1-substituted 3-arylseleno-2-propanols

作用和空间位阻效应比苯环大有关, 说明硒代萘基在溶质保留和手性识别过程中可能具有重要的作用. 萘基硒代甘油醚(2c, 2d)在OD-H柱上容易达到基线分离; 而苯基硒代甘油醚(2a, 2b)由于保留能力较弱, 只有当异丙醇含量降至1%时, 才得到一定程度的拆分. 硒代甘油硫醚(1a, 1d, 1e)在OD-H柱上可得到一定程度的拆分, 而化合物(1b, 1c)在实验条件下则难于拆分. 3个类似的硒代甘油硫醚在自制的CDMPC固定相上也未能得到拆分^[7].

在AD-H柱上, 萘基硒代甘油醚(1d, 1e, 2c, 2d)的容量因子同样明显大于苯基硒代甘油醚(1a-c, 2a, 2b). 但它们在对手性选择性和分离度的差异不如在OD-H柱上明显. 除样品(1c)外, 其他8个外消旋硒代甘油醚均可在AD-H柱上得到基线分离. 可见, ADMPC固定相更适用于硒代甘油醚, 特别是硒代甘油硫醚的拆分.

图1给出部分手性化合物拆分色谱图.

2.2 流动相醇类调节剂对拆分的影响

不同醇类调节剂对多糖手性固定相的色谱拆分性能影响是个值得关注的问题^[6,9]. 对于OD-H柱, 当采用 V (正己烷): V (乙醇) = 95: 5流动相代替 V (正己烷): V (异丙醇) = 95: 5流动相时, 样品的容量因子明显下降. 这是由于乙醇的极性明显大于异丙醇, 容量因子下降符合正相色谱的特征. 但外消旋化合物(2c, 2d)仍可达基线分离; 而外消旋化合物(1d, 1e)对映体分离度则变差.

在AD-H柱上, 以 V (正己烷): V (乙醇) = 90: 10流动相代替 V (正己烷): V (异丙醇) = 90: 10流动相时, 所有硒代甘油醚样品的容量因子不但不减少, 反而相应增大. 同时, 一些硒代甘油醚样品对映体的分离选择性发生了很大变化. 萘基硒代甘油硫醚(1d, 1e)和萘基硒代甘油醚(2c, 2d)对映体选择性和分离度明显增大, 更容易达到基线分离; 而苯基硒代甘油醚(2a, 2b)分离度变化最为明显, 从原来的基线分离降低到不能

拆分. 这可能是极性大、位阻小的乙醇溶剂改变了ADMPC固定相的高级有序的手性空腔环境, 造成溶质的色谱保留增大, 对映体分离选择性发生变化. 可见, 醇类调节剂的选择是手性色谱的一个重要条件.

研究表明: Chiralpak AD-H色谱柱比Chiralcel OD-H色谱柱更适用于硒代甘油醚对映异构体的拆分. 本文所建立的手性色谱方法在手性硒代甘油醚开发研究中有广泛的应用前景.

参考文献:

- [1] 陈家威, 黄锦霞. 有机硒化学研究进展[J]. 湖北大学学报, 1994, 16(1): 86-96.
- [2] 肖颖歆, 刘秀芳, 徐汉生. 有机硒药物研究进展及开发应用前景[J]. 中国现代应用药学, 1997, 14(5): 1-6.
- [3] 于兆文, 周志强, 蒋生祥, 等. 高效液相色谱法直接分离硒代缩水甘油醚对映异构体[J]. 分析化学, 1999, 27(2): 206-209.
- [4] 于兆文, 刘月启, 刘快之, 等. 直链淀粉-三(3, 5-二甲基苯基氨基甲酸酯)手性固定相分离硒代甘油醚对映体[J]. 分析化学, 1999, 27(10): 1164-1167.
- [5] 于兆文, 刘快之, 蒋生祥, 等. 衍生化纤维素手性固定相分离硫代和硒代甘油醚对映异构体[J]. 高等学校化学学报, 1999, 20(9): 1376-1379.
- [6] 韩小茜, 齐邦峰, 敦惠娟, 等. 流动相组成对有机硒手性化合物拆分的影响[J]. 色谱, 2002, 20(3): 241-244.
- [7] 韩小茜, 王进贤, 纳鹏君, 等. 外消旋硫代缩水甘油醚在多糖基质手性柱上的手性拆分[J]. 分析测试学报, 2003, 22(3): 1-4.
- [8] Okamoto Y, Yashima E. Polysaccharide derivatives for chromatographic separation of enantiomers[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37: 1021-1043.
- [9] Wang T, Chen Y W. Application and comparison of derivatized cellulose and amylose chiral stationary phases for the separation of enantiomers of pharmaceutical compounds by high performance liquid chromatography[J]. J. Chromatogr. A, 1999, 855: 411-421.
- [10] Wang Jin-xian, Wu Xiao-wei, HU Yu-lai, et al. Synthesis

of substituted glycerol selenide ethers under microwave irradiation[J]. J. Chem. Research (M), 1999: 3 038 -

3 045.

Enantioseparation of 1-substituted 3-arylseleno-2-propanols on Polysaccharide Tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) Chiral Stationary Phases

XU Xiu-qing¹, RUAN Yuan-ping^{1*}, WANG Jin-xian²

(1. Dept. of Chem., The MOE Key Lab. of Anal. Sci., Xiamen Univ., Xiamen 361005, China;

2. Dept. of Chem., Northwest Normal Univ., Lanzhou 730070, China)

Abstract: The enantiomer separation of nine pairs of racemic 1-arylthio-3-arylseleno-2-propanols and 1-alkoxy-3-arylseleno-2-propanols was achieved with high performance liquid chromatography by using cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) (Chiralcel OD-H) and amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) (Chiralpak AD-H) as chiral stationary phases and hexane-2-propanol or hexane-ethanol as mobile phases in various percentages. Amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) exhibited higher chiral recognition ability compared to cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate). The effects of alcohol in the mobile phase and solute structures on the retention and resolution were investigated. On the Chiralcel OD-H column, solutes elute faster with ethanol than with 2-propanol modifier as expected from the higher polarity of ethanol. However, on Chiralpak AD-H column the retention factors of all the enantiomers increase, the enantioseparation factors and resolutions dramatically change on changing 2-propanol to ethanol. The explanation may be that ethanol changes the higher order structure of amylose. The enantioseparation on the Chiralpak AD-H column is much more influenced by the kind of alcohol in the mobile phase than the Chiralcel OD-H. Under optimized conditions, baseline enantioseparation of eight pairs of racemic 1-substituted 3-arylseleno-2-propanols were obtained.

Key words: 1-arylthio-3-arylseleno-2-propanol; 1-alkoxy-3-arylseleno-2-propanol; enantiomer separation; high performance liquid chromatography; chiral stationary phase