

研究简报

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

王彦华, 徐 文, 字 敏, 袁黎明*

(云南师范大学化学化工学院, 昆明 650500)

摘要:采用 C_4 、 C_8 、 C_{18} 、 NH_2 修饰的大孔硅胶及纯大孔硅胶作基质, 分别涂覆纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)(CTMB) 制备了 5 种高效液相色谱手性固定相, 考察了在 4 种流动相下这 5 种手性柱对布洛芬、扁桃酸、DNB-亮氨酸、酮洛芬和氟比洛芬 5 种手性药物的拆分效果, 为该五种手性药物的拆分提供了依据。实验结果显示, 五种手性药物在五种手性柱上都有不同程度的拆分, CTMB 涂覆在氨基化大孔硅胶和纯大孔硅胶对五种手性药物的整体拆分效果优于反相大孔硅胶且部分样品在正向流动相下拆分效果较差, 这为这五种手性药物的实际拆分提供了参考价值。

关键词:手性药物; 纤维素三(4-甲基苯甲酸酯); 手性固定相; 对映体拆分

手性现象广泛地存在于自然界中, 最典型的是化学医药领域, 据统计, 已知药物中约有 30%~40% 是具有手性的^[1]。两个对映体表现出来的药理作用和毒理作用往往不同, 甚至是截然相反的。例如, 手性药物布洛芬是一类非甾体抗炎药物, 其临床应用广泛^[2], 它主要通过可逆性的抑制环氧化酶来抑制作为炎症介质的各种前列腺素的生成, 从而起到解热镇痛抗炎等药理作用。在结构上, 由于在其 α -碳上存在一个手性中心, 因此其具有 R(-)-型和 S(+)-型两个光学对映异构体, 且两个异构体之间的差异是很大的, R(-)-型异构体的药理活性远远低于 S(+)-型异构体的药理活性, 且 R(-)-型异构体是引起药物产生副作用的主要原因^[3]。因此对布洛芬进行手性拆分, 得到较高纯度的 S(+)-型异构体有重要的医学意义。迄今为止, 大部分药物在临床应用中大多为外消旋体, 为了避免再次发生“反应停”类似事件^[4], 更好的提高药物利用率, 研究手性化合物的拆分具有非常重要的医学现实意义^[5]。

实现手性药物拆分的方法较多, 常用的有晶种结晶、化学拆分、膜拆分、色谱拆分和酶法拆分等^[6]。色谱拆分法拆分速度快、灵敏度高、操作简单, 所以在分离分析和纯度检测方面应用较为广泛^[7]。目前, 色谱法已成为光学拆分最有效的方法之一^[8], 色谱拆分法的关键在于手性固定相的制备^[9]。在众多的手性固定相中, 多糖及其衍生物特别是纤维素衍生物具有较好的手性识别能力, 以纤维素为手性源的多糖手性固定相应用最为广泛, 大部分纤维素类多糖柱也已商品化^[10~12]。纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)(CTMB)及其衍生物是一类手性高分子, 分子中具有多种有机官能团^[13]。将纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)及其衍生物通过化学方法键合在硅胶上, 制备的手性固定相具有稳定性好、不容易被流动相溶解和溶胀等优点, 但键合型手性固定相的手性识别能力却比涂覆型手性固定相弱^[14,15], 且涂覆型手性固定相的商业化为手性药物的分离提供了更好的途径^[16]。纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)柱是一种具有实用价值的手性柱, 其对各种外消旋体表现出较好的手性识别能力。现今, 文献报道的纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)柱大多在正相流动相(正己烷和异丙醇)条件下对手性药物进行拆分, 其在反相条件下对酸性手性化合物的研究报道较少。因为不同碳链硅胶的极性不同, 碳链越长极性越小, 极性大小排序为: 大孔硅胶>氨基化硅胶> C_4 > C_8 > C_{18} , 所以本文选用了 C_4 、 C_8 、 C_{18} 、 NH_2 修饰的大孔硅胶及纯大孔硅胶 5 种表面不同衍生

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.10.006

收稿:2020-07-30;修回:2021-04-28;

基金项目:国家自然科学基金资助(91856123);

作者简介:王彦华(1996-),女,硕士研究生,从事高效液相色谱手性分离研究;

* 通讯联系人:袁黎明(1961-),男,博士,教授,主要研究方向为手性分离。E-mail: yuan_limingpd@126.com.

化的硅胶作为基质,将 CTMB 涂覆到这些基质上,制备了 5 种高效液相色谱手性柱。使用不同比例的甲醇和水及正己烷异丙醇作为流动相,研究制备的 5 种手性柱对布洛芬、扁桃酸、DNB-亮氨酸、酮洛芬和氟比洛芬 5 种酸性手性药物的拆分情况,并对比了正反相流动相对 5 种手性药物的拆分效果,为该五种手性药物的拆分提供依据。目前还未见系统研究纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)分别涂覆到不同衍生化的硅胶上的比较研究报道。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

微晶纤维素、4-甲基苯甲酰氯、十八烷基三氯硅烷均购于阿达玛斯试剂有限公司;大孔硅胶购于日本 Daisogel 公司;正辛基二甲基氯硅烷购于阿拉丁试剂有限公司;正丁基二甲基氯硅烷购于阿尔法试剂有限公司;所用溶剂均购于天津市风船化学试剂科技有限公司;手性化合物(西格玛和阿拉丁试剂有限公司)。高效液相色谱(大连依利特公司);Model 1666 Slurry Packer 高效液相色谱装柱机(美国 Alltech 公司)。

1.2 纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)的合成

CTMB 的合成参照文献^[17]:将 1g 微晶纤维素加入到圆底烧瓶中,在 N_2 保护下,依次加入 30mL 无水吡啶,4mL 的 4-甲基苯甲酰氯,于 100°C 下反应 24h。冷却至室温,加 1L 甲醇,白色絮状物析出,搅拌过夜,次日减压抽滤除去溶剂,用甲醇洗涤沉淀, 65°C 下真空干燥,得到白色固体。

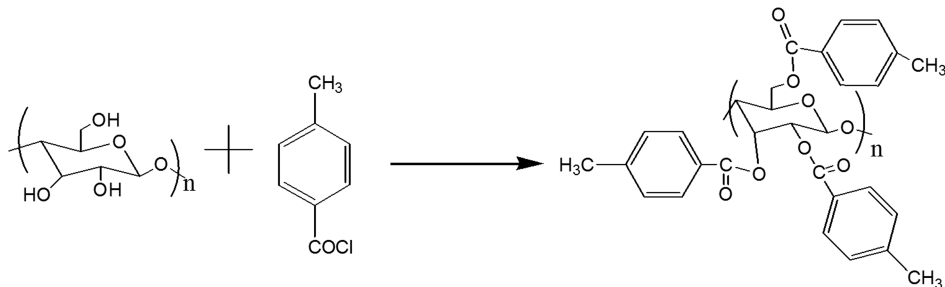


图1 CTMB 的合成

Figure 1 Synthesis of CTMB

1.3 手性固定相基质的制备

1.3.1 C_4 、 C_8 、 C_{18} 大孔硅胶的合成 活化硅胶: N_2 保护下将 10g 大孔硅胶加入 250mL 的圆底烧瓶中,再加入 100mL 盐酸溶液(10% HCl), 100°C 搅拌回流 24h。冷却后减压抽滤,用蒸馏水洗涤沉淀至中性,于 100°C 下真空干燥 5h。

称取 8g 活化硅胶于 250mL 圆底烧瓶中,依次加入 100mL 无水甲苯、10mL 正丁基二甲基氯硅烷,于 110°C 反应 24h,过滤得到的沉淀用甲苯洗涤备用。在上述得到的沉淀中加入 100mL 无水甲苯,1mL 三甲氯硅烷,于 110°C 反应 6h。反应结束后,冷却至室温减压抽滤,依次用甲苯、甲醇、二氯甲烷洗涤,真空干燥得到 C_4 反相大孔硅胶。 C_8 反相大孔硅胶由二甲基辛基氯硅烷合成,其余步骤与上述相同; C_{18} 反相大孔硅胶由十八烷基三氯硅烷合成,其余步骤与上述步骤相同。

1.3.2 氨丙基大孔硅胶的合成 将 4g 活化硅胶加入到 150mL 圆底烧瓶内,在 N_2 保护下依次加入 100mL 无水甲苯,1mL 无水吡啶,2mL 的 3-氨丙基三乙氧基硅烷, 100°C 搅拌回流 24h,反应结束后,冷却减压抽滤,洗涤多次,真空干燥,得到氨丙基大孔硅胶。

1.4 CTMB 涂覆于 C_4 、 C_8 、 C_{18} 、 NH_2 大孔硅胶及纯大孔硅胶表面制备手性固定相 CSP-A、CSP-B、CSP-C、CSP-D 和 CSP-E

在 50mL 的圆底烧瓶中加入 0.6g CTMB,加入 20mL 二氯甲烷使其溶解完全, 40°C 下采用旋转蒸发

法将上述溶液分别涂覆到 4.0g C₄、C₈、C₁₈、NH₂ 大孔硅胶及大孔硅胶的表面,即得到相应的固定相 CTMB-C₄ 大孔硅胶(CSP-A),CTMB-C₈ 大孔硅胶(CSP-B),CTMB-C₁₈ 大孔硅胶(CSP-C),CTMB-NH₂ 大孔硅胶(CSP-D),大孔硅胶(CSP-E)。

1.5 手性柱的填装

首先将制备的 5 种固定相过 250 目筛,然后采用湿法装柱,具体操作如下:用小烧杯称 1.5g 制备好的手性固定相,加入 20mL 正己烷/异丙醇(9 : 1,V/V)溶液,搅拌成悬浮液后倒入匀浆罐,在 40MPa~50MPa 压力下,用正己烷/异丙醇(9 : 1,V/V)溶液作为顶替液装柱。实验测样前,用正己烷/异丙醇(9 : 1,V/V)溶液作为流动相,色谱柱在 0.1mL/min 流速下冲至基线平稳。柱维:2.0mm×250mm 的手性柱。

1.6 高效液相色谱的拆分条件

扁桃酸、DNB-亮氨酸、布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬用色谱纯的流动相进行溶解,所用流动相如下:正己烷/异丙醇(9 : 1,V/V)、甲醇、甲醇/水(9 : 1,V/V)、甲醇/水(3 : 1,V/V),流动相中均加入了 2%的 CF₃COOH,使用前超声脱气 20min,流速为 0.1mL/min,色谱柱柱温:25℃,进样量为 10 μL,检测波长为 254nm。

2 结果与讨论

2.1 手性固定相的核磁表征

利用核磁共振氢谱对合成的 CTMB 进行了表征,其谱图见图 2。从图 2 中可以看出,化学位移 7.25ppm 是氘代氯仿的氢峰,2.00ppm~2.25ppm 是纤维素结构上 2-和 3-位引入的 4-甲基苯甲酸酯上的一CH₃ 质子峰,2.25ppm~2.50ppm 的峰为纤维素结构 6-位引入 4-甲基苯甲酸酯上的一CH₃ 质子峰,3.00ppm~5.60ppm 为纤维素结构上的质子峰,6.00ppm~7.75ppm 为苯环上的质子峰,同时峰面积与各组氢质子的比例基本吻合。由核磁氢谱可以确认,微晶纤维素上 2-、3-和 6-位的羟基被 4-甲基苯甲酸酯取代,表明成功合成了 CTMB。

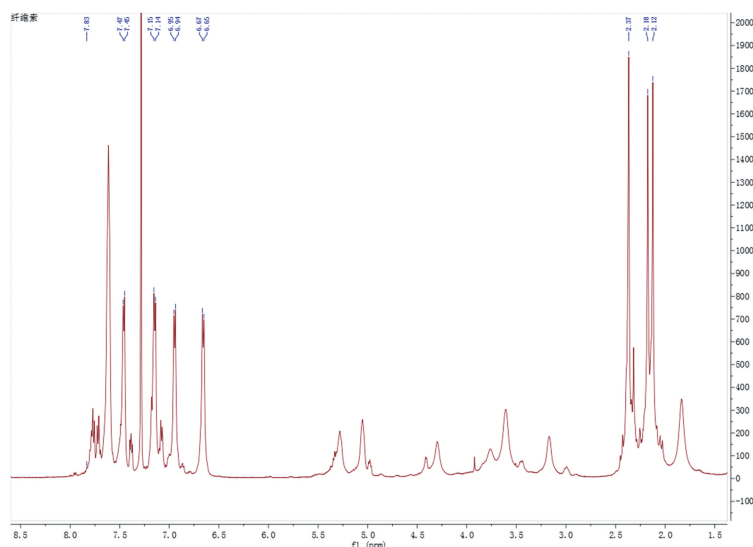


图 2 纤维素三(4-甲基苯甲酸酯)的核磁氢谱图

Figure 2 NMR spectrum of cellulose tri(4-methylbenzoate)

2.2 5 种手性固定相的扫描电镜(SEM)表征

分别对 5 种硅胶衍生物及纯硅胶、5 种手性固定相进行 SEM 表征,如图 3 所示。图(A)、(C)、(E)、(G)、(I)分别为未涂覆的硅胶衍生物及纯硅胶的 SEM 图,从图中可见 5 种硅胶表面相对光滑。图(B)、(D)、(F)、(H)、(J)分别是制备的 5 种手性固定相的 SEM 图,从 SEM 图可以看出,涂覆后的硅胶表面有附着物,表明 CTMB 成功涂覆于 5 种硅胶表面上。

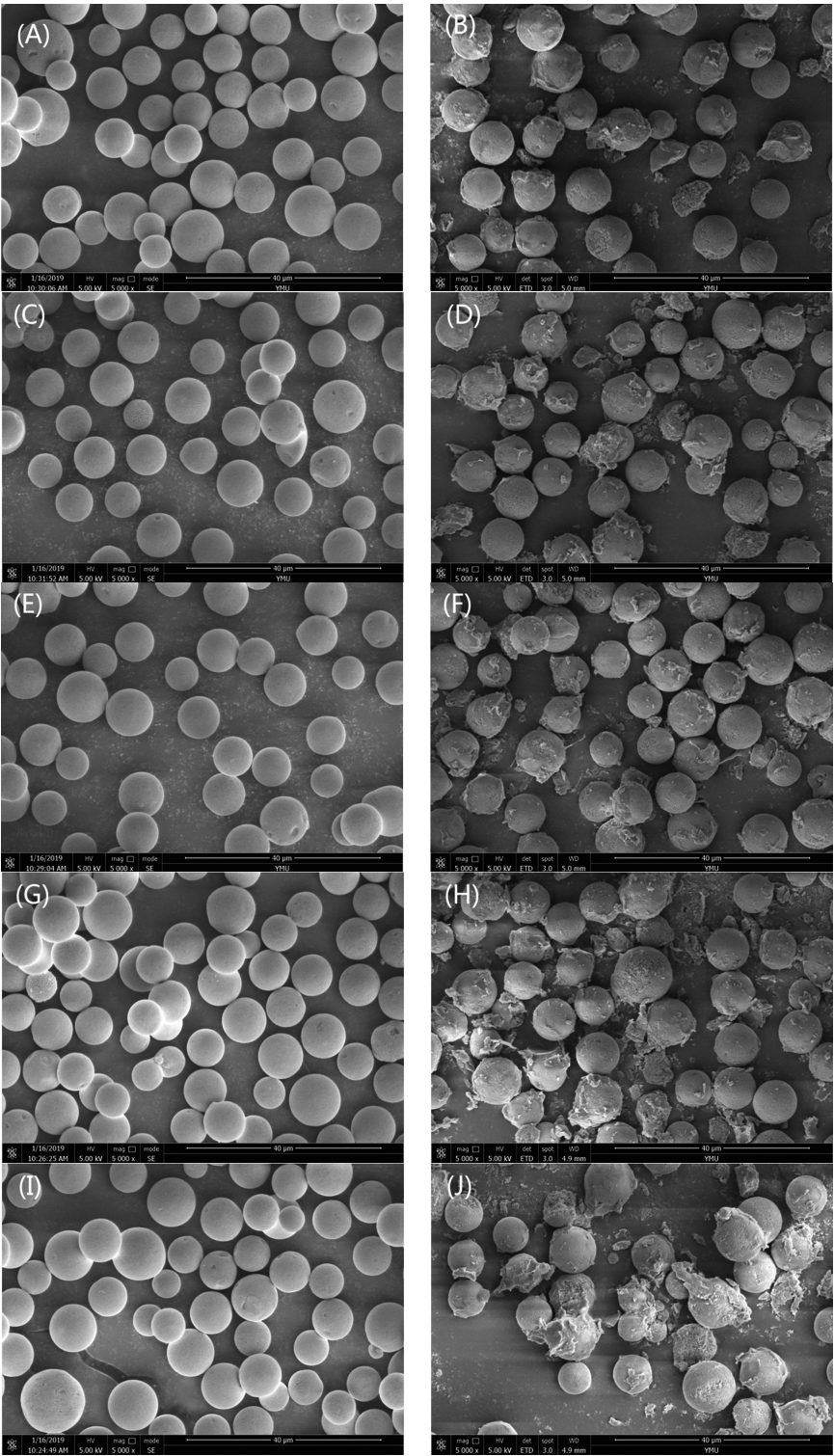


图 3 扫描电镜图

(A)C₄ 大孔硅胶;(B)CSP-A;(C)C₈ 大孔硅胶;(D)CSP-B;(E)C₁₈ 大孔硅胶;(F)CSP-C;(G)NH₂ 大孔硅胶;
(H)CSP-D;(I)大孔硅胶;(J)CSP-E

Figure 3 SEM images

(A) C₄ macropore silica gel; (B) CSP-A;(C) C₈ macropore silica gel; (D) CSP-B; (E) C₁₈ macropore silica gel;
(F) CSP-C; (G) NH₂ macropore silica gel; (H) CSP-D; (I) macropore silica gel; (J) CSP-E

2.3 5 种手性固定相在不同流动相下对 5 种手性药物的拆分性能研究

为了评价在不同的流动相下将 CTMB 涂覆到不同类型大孔硅胶(CSP-A、CSP-B、CSP-C、CSP-D、CSP-E)对五种手性药物(扁桃酸、DNB-亮氨酸、布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬)的拆分能力,将制备的 5 种手性固定相填充到色谱柱中,成功制备了高效液相色谱手性柱。一定的色谱条件下,以 4 种不同的流动相下考察制备的手性柱对 5 种手性药物的拆分性能。表 1 列出了 CSP-A~CSP-E 5 种手性固定相对五种手性药物的拆分结果。图 4 为 5 种手性药物在制备的 5 种手性柱上拆分的最佳色谱图。

表 1 五种手性化合物在 CSP-A~CSP-E 柱上的拆分结果
Table 1 Resolution results of five chiral compounds on CSP-A~CSP-E columns

流动相	手性 固定相	DNB-亮氨酸				扁桃酸				布洛芬				酮洛芬				氟比洛芬			
		k_1	K_2	α	Rs	k_1	K_2	α	Rs	k_1	K_2	α	Rs	k_1	K_2	α	Rs	k_1	K_2	α	Rs
$V_{\text{正己烷}}$: $V_{\text{异丙醇}} = 9 : 1$	CSP-A	7.16	8.93	1.25	0.61	—	—	—	—	—	—	—	—	3.97	4.18	1.05	0.45	2.87	3.08	1.07	0.51
	CSP-B	7.59	9.40	1.24	0.76	—	—	—	—	0.37	0.41	1.11	0.43	3.92	4.12	1.05	0.46	2.69	2.80	1.04	0.33
	CSP-C	6.41	7.81	1.22	0.77	3.36	3.55	1.06	0.30	0.40	0.45	1.12	0.49	3.35	3.67	1.10	0.82	2.73	2.92	1.07	0.50
	CSP-D	8.39	10.11	1.21	0.63	4.41	4.76	1.08	0.50	0.39	0.44	1.12	0.53	4.01	4.36	1.09	0.84	2.66	2.81	1.06	0.45
	CSP-E	7.76	9.03	1.16	0.39	3.44	3.65	1.06	0.37	0.35	0.39	1.11	0.45	3.35	3.64	1.08	0.76	2.45	2.51	1.02	0.21
甲醇	CSP-A	—	—	—	—	—	—	—	—	0.66	0.71	1.08	0.44	—	—	—	—	0.87	1.06	1.22	1.17
	CSP-B	—	—	—	—	—	—	—	—	-c	-c	-c	-c	—	—	—	—	0.74	0.89	1.21	1.05
	CSP-C	—	—	—	—	—	—	—	—	0.27	0.31	1.12	0.41	—	—	—	—	0.77	0.90	1.18	1.02
	CSP-D	—	—	—	—	—	—	—	—	0.33	0.36	1.11	0.47	—	—	—	—	0.80	0.95	1.18	1.26
	CSP-E	—	—	—	—	—	—	—	—	0.19	0.22	1.14	0.43	—	—	—	—	0.62	0.74	1.20	1.30
$V_{\text{甲醇}}$: $V_{\text{水}} = 9 : 1$	CSP-A	—	—	—	—	—	—	—	—	0.80	0.92	1.16	0.82	—	—	—	—	2.76	3.25	1.18	1.19
	CSP-B	—	—	—	—	—	—	—	—	0.64	0.75	1.17	0.80	—	—	—	—	2.43	2.87	1.18	1.32
	CSP-C	—	—	—	—	—	—	—	—	0.73	0.84	1.15	0.82	—	—	—	—	2.40	2.81	1.17	1.32
	CSP-D	—	—	—	—	—	—	—	—	0.85	0.96	1.14	0.81	—	—	—	—	3.49	3.91	1.12	1.09
	CSP-E	—	—	—	—	—	—	—	—	0.53	0.63	1.18	0.89	—	—	—	—	2.02	2.40	1.19	1.59
$V_{\text{甲醇}}$: $V_{\text{水}} = 3 : 1$	CSP-A	3.30	3.54	1.07	0.31	—	—	—	—	4.07	4.70	1.16	1.02	—	—	—	—	17.98	21.17	1.18	1.08
	CSP-B	3.21	3.48	1.09	0.32	—	—	—	—	3.84	4.45	1.16	1.15	—	—	—	—	17.91	21.17	1.18	1.28
	CSP-C	3.23	3.68	1.14	0.50	—	—	—	—	3.66	4.21	1.15	1.14	—	—	—	—	18.11	21.60	1.19	1.58
	CSP-D	3.65	3.97	1.09	0.49	—	—	—	—	3.48	4.00	1.15	1.08	—	—	—	—	15.34	18.11	1.18	1.40
	CSP-E	2.28	2.53	1.11	0.40	—	—	—	—	2.33	2.68	1.15	1.35	—	—	—	—	9.50	11.06	1.16	1.64

由表 1 可知:当流动相为正己烷/异丙醇(9 : 1, V/V)时:CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对 DNB-亮氨酸的拆分效果为 C₁₈ 大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶>NH₂ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶>大孔硅胶,因此,在使用三(4-甲基苯甲酸酯)纤维素(Chiralcel-OJ)柱对 DNB-亮氨酸进行测定时,选用 CTMB 涂覆在反相 C₁₈ 大孔硅胶上最佳;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对布洛芬及酮洛芬的拆分效果:NH₂ 大孔硅胶>C₁₈ 大孔硅胶>大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶,因此,在使用 OJ 柱对布洛芬及酮洛芬进行测定时,选用 CTMB 涂覆在反相 NH₂ 大孔硅胶上最佳;5 根手性柱对氟比洛芬的拆分效果不佳,分离度较小。

当流动相为甲醇时:在 CSP-A~CSP-E 上分离扁桃酸、DNB-亮氨酸及酮洛芬,实验结果显示,无拆分效果;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对布洛芬的拆分效果为 NH₂ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶>大孔硅胶>C₁₈ 大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶;在此流动相对布洛芬分离的整体效果比正相流动相下差,因此,在此流动相下不是最佳拆分条件;5 根手性柱对氟比洛芬的拆分效果较好,分离度远大于正相流动相下的拆分,且

出峰时间缩短,因此,在此流动相下有利于对氟比洛芬进行定性分析。

当流动相为甲醇/水(9:1, V/V)时:在 CSP-A~CSP-E 上分离扁桃酸、DNB-亮氨酸及酮洛芬,实验结果显示,无拆分效果;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对布洛芬的拆分效果为大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶>C₁₈ 大孔硅胶>NH₂ 大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶,在此流动相下适合对布洛芬进行拆分,有利于布洛芬的定性分析;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对氟比洛芬的拆分效果为大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶=C₁₈ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶>NH₂ 大孔硅胶,且 CSP-E 的分离度超过 1.5,对氟比洛芬基本可以达到基线分离,拆分时间与在正相流动相下几乎相同,因此,CSP-E 基本可以达到对氟比洛芬进行定性定量分析。

当流动相为甲醇/水(3:1, V/V)时:在 CSP-A~CSP-E 上分离扁桃酸及酮洛芬,实验结果显示,无拆分效果;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对 DNB-亮氨酸的拆分效果为 C₁₈ 大孔硅胶>NH₂ 大孔硅胶>大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶,在使用此流动相时 DNB-亮氨酸的分离度较小,但是其出峰时间比正相流动相提前,有利于定性测试;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对布洛芬的拆分效果为大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶>C₁₈ 大孔硅胶>NH₂ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶,在此流动相下对布洛芬进行拆分有一定优势,有利于布洛芬的定性分析;CTMB 涂覆在 5 种衍生硅胶上对氟比洛芬的拆分效果为大孔硅胶>C₁₈ 大孔硅胶>NH₂ 大孔硅胶>C₈ 大孔硅胶>C₄ 大孔硅胶,且 CSP-E 的分离度达到 1.64,对氟比洛芬基本可以达到基线分离,因此,CSP-E 基本可以达到对氟比洛芬进行定性定量分析。

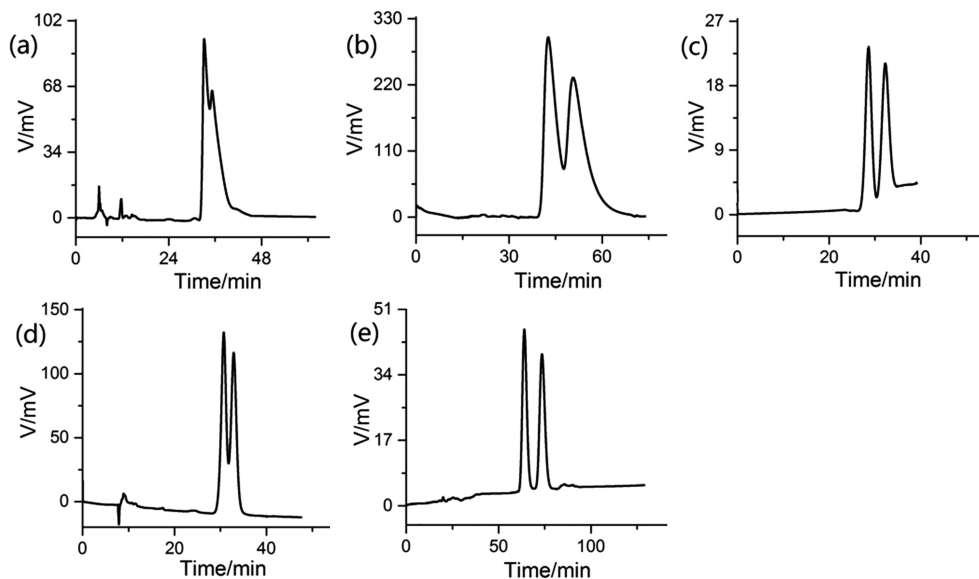


图 4 5 种手性柱拆分手性药物的最佳色谱图。(a)扁桃酸, CSP-D, 正己烷/异丙醇(9:1, V/V);(b)DNB-亮氨酸, CSP-C, 正己烷/异丙醇(9:1, V/V);(c)布洛芬, CSP-B, 甲醇/水(3:1, V/V);(d)酮洛芬, CSP-D, 正己烷/异丙醇(9:1, V/V);(e)氟比洛芬, CSP-E, 甲醇/水(3:1, V/V)

Figure 4 Chromatograms of chiral drugs resolved on 5 chiral columns. (a)Mandelic acid, CSP-D, N-hexane/isopropanol (9:1, V/V); (b)DNB-Leucine, CSP-C, N-hexane/isopropanol(9:1, V/V);(c)Ibuprofen, CSP-B, Methanol/water (3:1, V/V); (d)Ketoprofen, CSP-D, N-hexane/isopropanol(9:1, V/V);(e)Flurbiprofen, CSP-E, Methanol/water (3:1, V/V)

5 种酸性样品的拆分最佳条件各不相同,流动相和色谱基质的选择都影响着手性化合物拆分的效果。5 种溶质皆有芳环和羧基,CTMB 上纤维素酯结构中的空穴与手性药物通过氢键作用、 π - π 相互作用以及偶极-偶极等相互作用而被吸附。CTMB 上的各种有机官能团,如羰基、苯基等在分离过程中起重要作用。手性拆分的过程和机理较为复杂,造成拆分结果的差异,可能是由于 CTMB 的特殊手性环境受不同衍生化的硅胶表面官能团的影响,在与结构差异较大的手性药物作用过程中发生特异性识别,官能团在色谱分离过程中起重要作用。手性化合物和手性材料通过偶极-偶极作用力、氢键、范德华力、 π - π 作用

力、疏水作用等之间的作用,决定了手性化合物的拆分效果。

3 小结

本文合成了 CTMB,并将合成的 CTMB 涂覆于 5 种大孔硅胶上制备得到 5 种手性固定相(CSP-A~CSP-E),考察了在 4 种不同的流动相条件下 5 种手性柱对 5 种手性药物的拆分效果,目的在于比较不同极性的硅胶(担体)对分离效果的影响。实验结果显示,CTMB 涂覆在氨基化大孔硅胶和纯大孔硅胶上所制备的手性固定相对 5 种手性化合物的整体拆分效果优于反相大孔硅胶,制备的 5 种手性柱在不同的流动相下拆分酸性手性药物具有一定的互补作用。此外,流动相的选择对样品拆分的结果有着很大影响,对同一手性药物,在大极性流动相下,流动相含水量越高拆分性能越好。本文实验结果为实际测样提供了较好的参考价值。

参考文献:

- [1] 冯洪珍,孟昭力,王如斌. 广东药学院学报,2003,2: 153~155.
- [2] 罗时荷,景乐,王群芳,吴静柔,吴浩,郭丹曼,全丽娇,汪朝阳. 高分子通报,2018,2:9~21.
- [3] 林文辉. 手性药物布洛芬的体内药物动力学研究. 沈阳: 沈阳药科大学,2004.
- [4] 周颖. 药物不良反应杂志,2010,12(5): 335~337.
- [5] 刘子修,雍太萍,李燕思,周艳萍,戴国梁,陆瑜. 中国临床药学杂志,2013,22(1): 59~62.
- [6] 黄霜霜. 脂肪酶拆分手性药物布洛芬的工艺研究. 武汉: 华中科技大学,2015.
- [7] 李倩,李海洋,赵宇新. 科技资讯,2020,18(12): 59,61.
- [8] 王辉,徐晓冬. 高分子通报,2011,1: 94~99.
- [9] 魏明星,姚金水,王晓东,武光,张希岩,何倩倩. 高分子通报,2006,10: 23~28.
- [10] 李国祥,艾萍,周玲玲,赵峰,丁惠,李莉,袁黎明. 化学研究,2006,4: 71~72,75.
- [11] Yoshio O, Eiji Y. Angew Chem Int Ed, 1998, 37(8): 1020~1043.
- [12] 胡喜章,苏天升. 高分子通报,1989,3: 54~62,43.
- [13] 施介华,杨根生,郑云峰. 高校化学工程学报,2002,4: 373~377.
- [14] 陈小明,杨利,皱汉法,张强,倪坚毅. 分析化学,2000,28(9): 1074~1078.
- [15] Eiji Y, Hiroyasu F, Yoshio O. J Chromatogr A, 1994, 667(1): 11~19.
- [16] 朱元棋,徐晓冬,冯四伟,常秀娟,邱蕾蕾. 高分子通报,2012,6:92~97.
- [17] 吴海波,薛兴亚,李奎永,周永正. 分析测试学报,2019,38(1): 64~68.

Resolutions of Five Chiral Drugs on Cellulose Tris(4-methylbenzoate) Chiral Columns

WANG Yan-hua, XU Wen, ZI Min, YUAN Li-ming*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China)

Abstract: Using C_4 , C_8 , C_{18} , NH_2 -modified macroporous silica gel and pure macroporous silica gel as substrates, five cellulose tris(4-methylbenzoate) (CTMB) chiral stationary phases for high performance liquid chromatography were prepared. With four mobile phases, ibuprofen, mandelic acid, DNB-leucine, ketoprofen and flurbiprofen were resolved on those chiral columns. The experimental results confirm that five chiral drugs have different degrees of resolution on five chiral columns. CTMB coated on aminated macroporous silica gel and pure macroporous silica gel usually has a good resolution. This research provides a way for the actual resolution of five chiral drugs.

Key words: Chiral drugs; Cellulose tris(4-methylbenzoate); Chromatography; Enantiomeric resolution