

合成聚合物在手性分离中的应用进展

唐力¹, 戴荣继^{1*}, 佟斌², 邓玉林¹

(1. 北京理工大学生命科学与技术学院, 北京 100081;

2. 北京理工大学材料科学与工程学院, 北京 100081)

摘要:介绍了合成聚合物在手性分离中的应用, 合成聚合物包括: 包含有环糊精的聚合物、包含有冠醚的聚合物、聚丙烯酰胺衍生物、聚甲基丙烯酸酯衍生物、聚表面活性剂等。共引用文献 44 篇。

关键词:手性分离; 聚合物; 环糊精; 冠醚; 聚丙烯酰胺衍生物

前言

手性异构体的存在是自然界的普遍现象, 并且目前的合成药物往往也是两种对映体同时存在的外消旋化合物。药物的立体结构与其生物活性有着密切的关系, 因此对映体在生理和治疗效果上存在着很大的差异。通常一种对映体具有良好的生物活性, 另一种活性很弱或者没有活性, 甚至还有毒副作用。所以, 手性拆分尤其是手性药物拆分近些年来引起了人们的广泛关注。

色谱方法被认为是手性异构体拆分最有效的方法, 主要原因是分离非常简便, 通常可以找到一种色谱方法, 使分离在几分钟之内进行。手性拆分色谱方法主要有: 薄层色谱法(TLC)、气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)、毛细管电泳法(CE)、超临界流体色谱法(SFC)、膜分离法等。

将聚合物用作手性选择剂进行对映体的拆分, 近些年来报道较多。与小分子手性拆分剂相比, 具有多官能团多手性中心的聚合物具有更为强大的拆分能力。不同的聚合物, 由于其自身的结构特点, 可以与手性异构体产生多种作用, 如疏水作用、包合作用、偶极-偶极叠加作用、 π - π 电荷转移相互作用、形成氢键、立体排斥、范德华力相互作用及协同作用等。

本文介绍了近几年报道的用作手性选择剂的合成聚合物。这些聚合物的手性识别能力, 主要来自于它的手性侧基。由于环糊精和冠醚是常用的手性拆分剂, 所以文中首先单独地对包含有环糊精和冠醚的聚合物进行一下介绍。

1 包含有环糊精(CD)的聚合物

1.1 环糊精交联聚合物

天然环糊精以及化学修饰环糊精作为手性选择剂, 已对大量的对映异构体进行了色谱分离。环糊精葡萄糖单元中 2、3 和 6 位羟基具有化学反应活性, 允许制备一些环糊精的聚合衍生物。这些交联聚合物可以通过环糊精与交联剂, 比如: 醛、酮、异氰酸酯或环氧化物进行缩合反应来实现^[1]。

使用最广泛的是以环氧氯丙烷为交联剂的环糊精聚合物, 如图 1 所示, 产物在低聚和度时是水溶的, 进一步聚合成三维网络, 成为一种水不溶聚合物。引入到聚合物中的 CD 空腔, 仍保留识别和选择结合有机小分子或基团的性质, 键合在聚合物链上的相邻 CD, 在结合稍大的有机分子, 特别是在分子几何尺

基金项目:国家自然科学基金(20275004)、北京理工大学基础研究基金资助课题(BIT-UBF-200306B06);

作者简介:唐力(1979—), 女, 北京理工大学生命科学与技术学院硕士研究生, 研究方向为多作用点手性选择剂的合成及性能测试;

* 通讯联系人: Tel: 010-68949331; E-mail: dairongji@bit.edu.cn

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

寸与空腔匹配的情况下,由于协同效应,表现出很高的识别与选择结合能力。

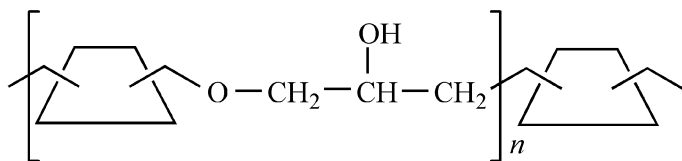


图 1 环氧氯丙烷为交联剂的环糊精聚合物的结构示意图

Figure 1 Structure of β -CD/epichlorohydrin polymer

Thuaud 等^[2]将环氧氯丙烷- β -环糊精聚合物沉积于硅胶上,作为 HPLC 的固定相,成功地分离了杀鼠灵(Warfarin)对映体。Thuaud 等^[3]还在 HPLC 中,研究了环氧氯丙烷- β -环糊精聚合物与杀鼠灵的络合作用,发现杀鼠灵与 β -CD 单元是以 1:1 化学计量络合,并推定,由存在于单个 β -CD 环上的几个丙三基($-O-CH_2-CHOH-CH_2-O-$)和二羟丙基($-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$)同时产生作用,对杀鼠灵进行手性识别。Guillaume 等^[4]使用 HPLC 研究了(R)-和(S)-杀鼠灵在环氧氯丙烷- β -环糊精聚合物涂渍的硅胶载体上的保留性能。

Ševčík 等^[5]以环氧氯丙烷- β -环糊精聚合物为手性选择剂,使用毛细管区带电泳,手性分离了麻黄碱等三种化合物。史雪岩等^[6]以环氧氯丙烷为交联剂,合成了聚合- β -环糊精、羧甲基-聚合- β -环糊精、羟丙基-聚合- β -环糊精等毛细管电泳手性选择剂,发现羧甲基-聚合- β -环糊精和羟丙基-聚合- β -环糊精具有较强的手性拆分能力,可将硫喷妥钠等七种药物对映体进行较好的拆分。麻丽媛等^[7]用合成的环氧氯丙烷- β -环糊精聚合物作为毛细管电泳的手性拆分剂,选取扑尔敏、山梗菜碱、维拉帕米为测试物,优化分离条件,研究了聚合物的拆分能力。

Yi 等^[8]将非水溶性环氧氯丙烷- β -CD 交联聚合物涂渍在毛细管上作为毛细管气相色谱固定相,分离了蒾烯等八种对映异构体,结果显示 β -CD 聚合物适合作为毛细管气相色谱固定相。唐阔文等^[9]用非水溶性环氧氯丙烷- β -CD 交联聚合物作为毛细管气相色谱固定相,分离了一系列手性化合物,发现该毛细管柱具有广泛的手性识别性,尤其对烯烃、酮类、酯类等对映体具有较强的拆分能力。

1.2 环糊精在侧链上的聚合物

Chiari 等^[10]使用一种新型的水溶性的包含有 β -环糊精的聚合物作为毛细管电泳手性选择剂,用以拆分 2,4-二硝基苯氨酸,证明此环糊精聚合物比天然环糊精有更为优良的拆分性能。这种新型的聚合物由 2-羟基-3-异丁烯酰基- β -环糊精单体与烯丙胺进行自由基共聚合而获得。如图 2 所示,在聚合物中, β -CD 通过一间隔臂与骨架相连,这样防止产生 CD 空腔的空间障碍;并且骨架上的正电荷有助于提高对带负电荷的对映异构体的分离。

环糊精可以接到聚硅氧烷上,作为手性固定相。如图 3 所示。Shi 等^[11]合成了一种新型的毛细管气相色谱固定相,由单(2,6-二-O-苄基-3-丙基-(3'))- β -CD,六(2,6-二-O-苄基-3-O-甲基)- β -CD 键合到聚硅氧烷上而获得,这种固定相显示了对一些二取代苯异构体及一些手性物质的分离性能。Ruderisch 等^[12]将带有 L-缬氨酸联氨侧基的间苯二酚芳烃与全甲基- β -CD 都键合到聚硅氧烷上,制得一种新型的混合手性固定相,在气相色谱中可以手性分离一些非极性的碳氢化合物和极性的氨基酸衍生物。

Koide 等^[13]将烯丙基甲胺酰- β -环糊精(AC- β -CD)结合到带有负电荷的聚丙烯酰胺凝胶上,如图 4 所示,作为毛细管电色谱的整体固定相,手性分离了 15 种阳离子化合物。

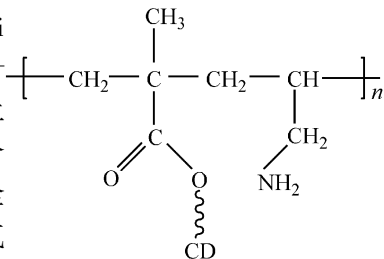


图 2 烯丙胺- β -CD 聚合物的结构示意图

Figure 2 Structure of Allylamine- β -cyclodextrin copolymer

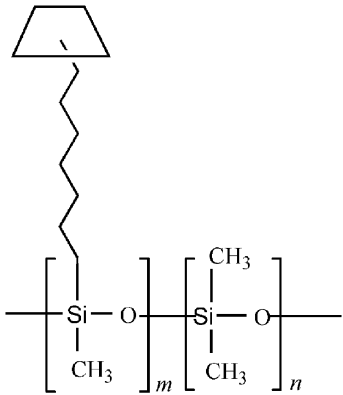


图 3 β -CD 键合聚硅氧烷的结构示意图

Figure 3 Schematic structures of β -CD bonded to polysiloxane

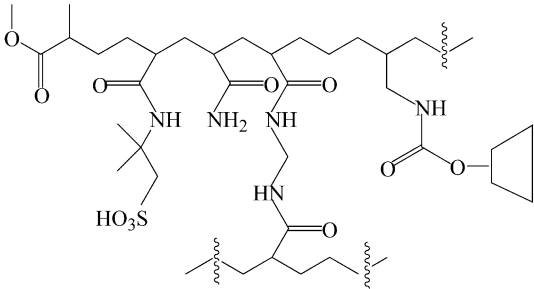


图 4 AC- β -CD 键合聚丙烯酰胺凝胶
的结构示意图

Figure 4 Schematic structures of AC- β -CD
bonded polyacrylamide gels

2 包含有冠醚的聚合物

Zhang 等^[14]合成了一种由冠醚衍生物,4'烯丙基二苯并-18 冠-6,共价地结合到聚异丙基丙烯酰胺水凝胶上[聚(NIPA-co-CE)],如图 5 所示,这种热敏性的水凝胶被认为在手性药物拆分方面具有潜在的应用能力。

Koide 等^[15]将两种手性冠醚衍生物键合到带有负电荷的聚丙烯酰胺上(如图 6 所示),制得所谓的毛细管电色谱整体固定相,手性分离了 12 种伯氨基化合物。

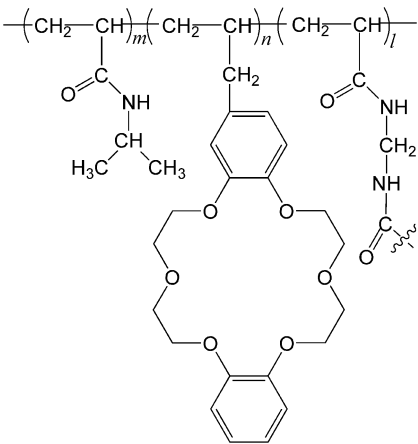


图 5 聚 (NIPA-co-CE) 的结构示意图

Figure 5 The structures of poly(NIPA-co-CE)

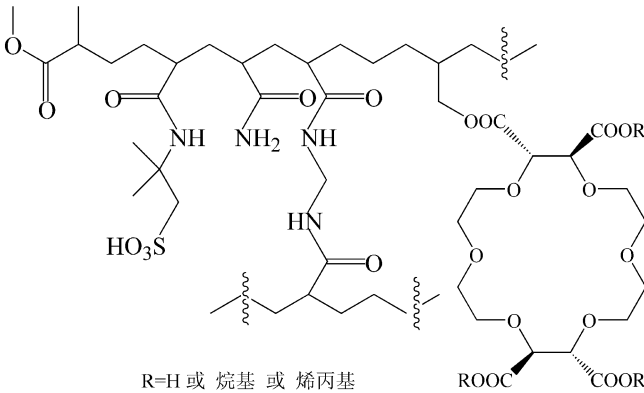


图 6 手性冠醚衍生物键合聚
丙烯酰胺的结构示意图

Figure 6 Schematic structures of chiral crown
ether bonded polyacrylamide gels

3 聚丙烯酰胺衍生物

聚丙烯酰胺及其衍生物键合到硅胶上作为 HPLC 的手性固定相已广为人们所知。承载有手性侧基的聚甲基丙酰胺作为手性固定相,之所以具有出色的识别能力,是由于酰胺基团间的氢键所控制的构象引起的。最近的报道有,HIV-1 反转录酶抑制剂及其对映异构体的拆分^[16],一系列苯并噻二嗪蒽酮和硫酮的拆分^[17]。

Krause 等^[18]将聚丙烯酰苯丙氨酸乙酯共价键合到硅胶上(如图 7 所示),作为毛细管电色谱的手性固定相,对卞氟噻嗪等手性化合物进行了拆分。

5 聚表面活性剂

具有手性选择性的聚合拟固定相进行手性分离最先的报道来自于 Warner^[25] 和 Dobashi^[26], 用 L-缬氨酸修饰十一烯酸酯, 得到手性表面活性剂, 进而通过 γ 射线或 UV 使手性表面活性剂聚合, 得到手性胶束高分子^[27], 如图 10 所示。

Billiot 等^[28] 提出分析物渗入高分子手性表面活性剂胶束内芯的深度在手性识别中起着关键作用。影响分析物渗入深度的因素包括疏水程度, 空间因素及分析物和表面活性剂所带电荷。疏水的中性分析物优先与聚表面活性剂的 N 末端氨基酸反应, 阳离子的对映异构体优先与聚表面活性剂的 C 末端氨基酸反应, 适度疏水的分析物与 C 和 N 末端的氨基酸都反应。此外温度在络合物的形成及稳定性方面也起着关键的作用^[29]。聚表面活性剂主要的优点在于良好的化学稳定性、零临界胶束浓度、允许有机溶剂在 50%~60% 范围内及较低的焦尔热^[30]。

自从聚合拟固定相用于手性分离以来, 由许多文章报道了这一方面的应用情况^[28, 3135]。最近 Billiot 等^[36] 使用聚(十一碳烯基亮氨酸-白氨酸酯钠盐)(SULL), 作为拟固定相, 在电动色谱中, 手性分离了三种联萘衍生物, 并研究了温度对联萘衍生物渗入胶束内芯的深度的影响。

6 其他类型的聚合物

Kurata 等^[37] 将 L-缬氨酸联氨衍生物组成的手性热敏性高分子(如图 11 所示), 键合在硅胶载体上, 作为液相色谱固定相, 分离了外销旋 N-3, 5-二硝基苯甲酰氨基酸异丙酯。

目前, 分子印迹聚合物作为一种分离介质在手性化合物拆分方面的应用已成为手性拆分领域中的热点, 应用于多种色谱方法, 如 HPLC、CEC、SFC 等, 并且已有了多篇详尽的报道^[3844], 这里不作详细地介绍。

7 小结

以上介绍了几种不同类型的用于手性拆分的聚合物, 每种聚合物都有其独特的手性识别能力, 在手性分离领域, 显示了其突出的优点。如果能够了解聚合物的高级结构及其与对映异构体的作用机理, 势必将有助于设计出新型的聚合物, 提高聚合物的手性识别能力。

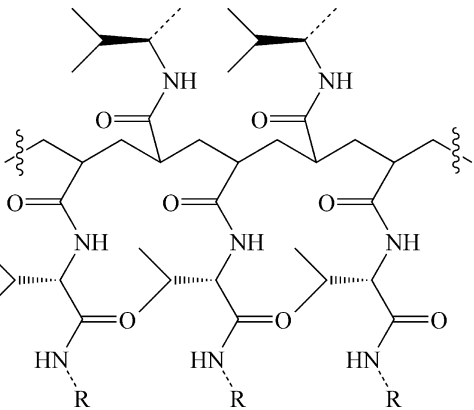


图 11 L-缬氨酸联氨衍生物组成的手性热敏性高分子的结构示意图

Figure 11 Structure of temperature-responsive chiral polymers composed of L-valine diamide derivatives

参考文献:

[1] Crini G, Morcellet M. J Sep Sci, 2002, 25: 789~813.
[2] Thuaud N, S  bille B, Deratani A, et al. J Chromatogr, 1991, 555: 53~64.
[3] Thuaud N, S  bille B, Renard E. J Biochem Biophy Methods, 2002, 54: 327~337.
[4] Guillaume M, Jaulmes A, S  bille B, et al. J Chromatogr B, 2001, 753: 131~138.
[5]   ve  k J, Str  nsky Z, Ingelse B A, et al. J Pharm Biomed Anal, 1996, 14: 1089~1094.
[6] 史雪岩. 环糊精类气相色谱固定相和毛细管电泳手性剂的合成及应用研究. 北京: 京理工大学化工与材料学院, 学位论文, 2000.
[7] 麻丽媛, 韩江华, 王洪, 等. 色谱, 1999, 17(6): 567~569.
[8] Yi J M, Tang K W. J Chromatogr A, 2000, 883: 137~142.
[9] 唐阔文, 陈国斌. 应用化学, 2000, 17(6): 677~679.
[10] Chiari M, Cretich M, Crini G. J Chromatogr A, 2000, 894: 95~103.
[11] Shi X Y, Fu R N, Gu J L. Journal of Beijing Institute of Technology (English Edition), 2002, 11(3): 285~289.

- [12] Ruderisch A, Pfeiffer J, Schurig V. J Chromatogr A, 2003, 994; 127~135.
- [13] Koide T, Ueno K. J Chromatogr A, 2000, 893; 177~187.
- [14] Zhang X Z, Zhang J T, Chu C C. Polymer, 2002, 43; 4823~4827.
- [15] Koide T, Ueno K. J Chromatogr A, 2001, 909; 305~315.
- [16] Tao W, Grinberg N, Bicker G, et al. J Chromatogr A, 1996, 738; 290~294.
- [17] Cirilli R, Costi R, Santo R D, et al. J Chromatogr A, 2003, 993; 17~28.
- [18] Krause K, Girod M, Chankvetadze B, et al. J Chromatogr A, 1999, 837; 51~63.
- [19] Nakano T. J Chromatogr A, 2001, 906; 205~225.
- [20] Lee Y K, Yamashita K, Eto M, et al. Polymer, 2002, 43; 7539~7547.
- [21] Lee Y K, Nakashima Y, Onimura K, et al. J Appl Polym Sci. 2003, 90(4); 1018~1025.
- [22] Lee Y K, Hisamitsu N, Onimura K, et al. Polym J, 2002, 34(1); 9~17.
- [23] Wistuba D, Schurig V. J Chromatogr A, 2000, 875; 255~276.
- [24] Zhang K, Krishnaswami R, Sun L. Anal Chim Acta, 2003, 496; 185~193.
- [25] Wang J, Warner I M. Anal Chem, 1994, 66; 3773~3776.
- [26] Dobashi A, Hamada M, Dobashi Y. Anal Chem, 1995, 67; 3011~3017.
- [27] Palmer C P, Tanaka N. S. J Chromatogr A, 1997, 792; 105~124.
- [28] Billiot E, Yhibodeaux S, Shamsi S, et al. Anal Chem, 1999, 71; 4044~4049.
- [29] Yarabe H H, Shamsi S A, Warner I M. Anal Chem, 1999, 71; 3992~3999.
- [30] Yarabe H H, Billiot E, Warner I M. J Chromatogr A, 2000, 875; 179~206.
- [31] Dobashi A, Hamada M. J Chromatogr A, 1997, 780; 179~189.
- [32] Billiot F H, Billiot E J, Warner I M. J Chromatogr A, 2001, 922; 329~338.
- [33] Billiot E, Agburia R A, Thibodeaux S, et al. Anal Chem, 1999, 71; 1252~1256.
- [34] Billiot E, Macossay J, Thibodeaux S, et al. Anal Chem, 1998, 70; 1375~1381.
- [35] Yarabe H H, Billiot E, Warner I M. J Chromatogr A, 2001, 922; 329~338.
- [36] Billiot F H, Billiot E J, Warner I M. J Chromatogr A, 2002, 950; 233~239.
- [37] Kurata K, Shimoyama T, Dobashi A. J Chromatogr A, 2003, 1012; 47~56.
- [38] Lu Y, Li C X, Zhang H S, et al. Anal Chim Acta, 2003, 489; 33~43.
- [39] Lei J D, Tan T W. Biochem Eng J, 2002, 11; 175~179.
- [40] Ellwanger A, Owens P K, Karlsson L. J Chromatogr A, 2000, 897; 317~327.
- [41] Szabelski P, Kaczmarek K, Cavazzini A. J Chromatogr A, 2002, 964; 99~111.
- [42] Sellergren B. J Chromatogr A, 2001, 906; 227~252.
- [43] Vallano P T, Remcho V T. J Chromatogr A, 2000, 887; 125~135.
- [44] 黎艳, 刘虎威. 色谱, 2000, 18; 212~217.

Research Progress in Chiral Separation Using Synthetic Polymers

TANG Li¹, DAI Rong-ji^{1*}, TONG Bin², DENG Yu-lin¹

(1. School of Life Science and Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;
2. School of Materials Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: Research progress in chiral separation using synthetic polymers was reviewed in this paper. The polymers including cyclodextrin polymers, crown ether polymers, polyacrylamide derivatives, polymethacrylate derivatives, polymeric surfactants and so on, were discussed, respectively. 44 papers were referred.

Key words: Chiral separation; Polymers; Cyclodextrin; Crown ether; Polyacrylamide derivatives