

丙吡胺对映异构体的毛细管电泳手性拆分

侯经国, 杜红英, 王柱命, 毛学锋, 高锦章

(西北师范大学化学化工学院, 甘肃 兰州 730070)

关键词: 毛细管电泳, 手性拆分, 丙吡胺, 2- β -O-二甲基- β -环糊精

中图分类号: O658 文献标识码: B 文章编号: 1000-8713(2005)02-0210-01

目前市场上销售的手性合成药物, 大多以外消旋体形式面市。但在药物外消旋体的两个对映体中, 只有一个对映体对生物体具有活性和治疗作用, 另一个对映体则是非活性或具有毒副作用, 表现出不同的疗效和毒理学性能, 因而手性化合物的拆分在药物、临床及生命科学中具有十分重要的意义。丙吡胺(分子结构见图1), 又称双异丙吡胺、吡二丙胺、达舒平, 是广谱抗心律失常药。其电生理、血流动力学和抗心律失常作用与奎尼丁相似, 具有直接膜稳定作用和间接抗胆碱作用, 主要用于治疗慢性室性心律失常, 成功率约为30%~50%^[1]。因此对其外消旋体进行分离具有非常重要的意义。陆豪杰等人^[2]利用磺丁基- β -环糊精对丙吡胺对映体进行了毛细管电泳拆分, 但未达到基线分离; Juvancz等人^[3]也曾用羧甲基- β -环糊精对丙吡胺对映体进行了拆分。本文以2- β -O-二甲基- β -环糊精(DM- β -CD)为手性选择剂对丙吡胺对映体进行了分离。结果表明, 优化拆分条件后, 利用毛细管区带电泳可使丙吡胺对映体达到基线分离。

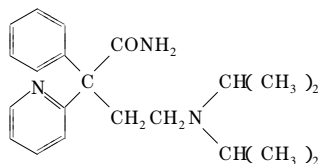


图1 丙吡胺的分子结构图

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

P/ACE System 5510 毛细管电泳仪, 数据采集及处理装置为 P/ACE Station(以上均为美国 Beckman 公司产品); 普通石英毛细管柱(内径 50 μ m, 总长 47 cm, 有效长度 40 cm, 河北永年光导纤维厂产品); 0.45 μ m 微孔滤膜(上海市新亚净化器件厂产品); pH 211 精密数显酸度计(意大利 Hanna 公司产品)。

DM- β -CD(Beckman 公司产品), 丙吡胺对映体(由中科院兰州化学物理研究所提供), 磷酸氢二钠($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), 磷酸和氢氧化钠均为分析纯(西安化学试剂厂产品), 实验中所用水均为二次去离子水。

1.2 实验方法

背景缓冲溶液为 30 mmol/L 磷酸氢二钠, 加入一定量的

DM- β -CD。工作电压 14 kV, 温度 23 $^{\circ}\text{C}$, 用紫外检测器检测, 检测波长 214 nm, 压力进样(0.6 MPa \times 3 s)。手性样品用二次去离子水配制为 0.2 g/L 的工作溶液。进样前先用微孔滤膜过滤, 然后用超声波脱气。石英毛细管使用前, 依次用 0.1 mol/L NaOH、二次去离子水及缓冲溶液各冲洗 5 min, 两次运行之间用二次去离子水和缓冲溶液各冲洗 2 min, 然后进样。

2 结果与讨论

以 DM- β -CD 作为手性选择剂, 利用毛细管电泳仪对抗心律失常药物丙吡胺对映体进行了手性拆分。分别考察了环糊精的种类、DM- β -CD 的浓度、背景电解质溶液的 pH 值、运行电压以及操作温度等因素对手性拆分的影响。结果表明, 在固定背景缓冲溶液为 30 mmol/L 磷酸氢二钠的条件下, 拆分丙吡胺对映体的最佳条件为: 25 mmol/L DM- β -CD, pH 3.50, 运行电压 14 kV, 操作温度 23 $^{\circ}\text{C}$ 。在上述优化条件下, 丙吡胺对映体的毛细管电泳图如图 2 所示, 此时丙吡胺对映体在比较短的时间内得到基线分离。在本实验中, 手性药物的最高分离度达到 2.70。

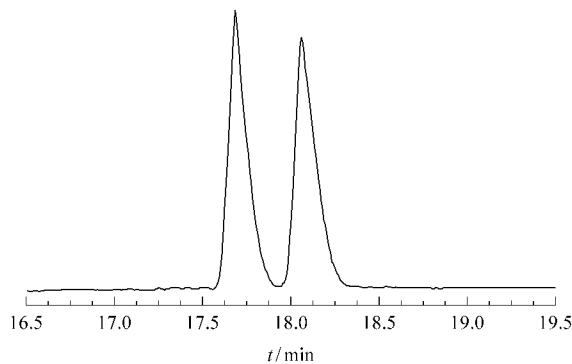


图2 丙吡胺对映体的毛细管电泳图

参考文献:

- [1] 国家基本药物领导小组. 国家基本药物(西药). 北京: 人民卫生出版社, 1999. 379
- [2] 陆豪杰, 阮宗琴, 欧庆瑜. 分析测试学报, 2000, 19(5): 16
- [3] Juvancz Z, Markides K E, Jicsinszky L. Electrophoresis, 1997, 18(6): 1 002

收稿日期 2004-04-20

作者简介: 侯经国, 男, 博士, 教授, 主要从事高效液相色谱及现代分离技术研究。

通讯联系人: 高锦章, E-mail: jzgao@nwnu.edu.cn.

基金项目: 西北师范大学科技创新工程项目(NWNU-KJCXGC-01).