

# 模拟移动床色谱分离制备手性药物雷诺嗪的研究

张红丽 柳春辉 赵艳芳 翟宗德 明永飞 李永民 陈立仁\*

(中国科学院兰州化学物理研究所 兰州 730000 [chenlr@ns.lzb.ac.cn](mailto:chenlr@ns.lzb.ac.cn))

模拟移动床色谱将模拟移动床技术与色谱分离技术有机结合起来,它通过沿流动相方向定期改变进样口与出样口的位置来模拟固定相相对于流动相的逆向流动。模拟移动床色谱利用模拟移动床技术使色谱分离制备由间断变为连续过程,从而大大提高色谱制备效率,同时降低了制备溶剂消耗,降低制备成本。已有不少的手性化合物成功的被模拟移动床色谱技术拆分制备<sup>[3-4]</sup>。

雷诺嗪是1999年美国开发的新型心血管系统药物,临床上用于治疗慢性稳定型心绞痛以及充血性心力衰竭<sup>[1-4]</sup>。目前以外消旋体形式上市,为进一步研究单一对映体的药效差异,有必要探索制备手性雷诺嗪,特别是利用模拟移动床技术制备雷诺嗪单一对映体的研究具有现实意义。

## 实验部分

### 1.1 实验仪器与试剂

#### 1.1.1 制备仪器部分

本实验所用的制备系统为模拟移动床色谱,由本实验室自行组建,主要由三台岛津10A色谱泵及切换阀组成。

#### 1.1.2 色谱分析系统

色谱分析系统为Waters515色谱泵,检测器为Waters2487紫外可见波长检测器及普惠色谱数据处理软件。所有的色谱分离均在室温下进行。农药甲霜灵检测波长230nm,所有流动相均经超声波脱气后使用。

#### 1.1.3 手性柱的制作过程

球形硅胶系本实验室合成,粒径5 $\mu$ m;比表面积120m<sup>2</sup>/g;平均孔径10nm;2-氨基三乙氧基硅烷(KH550)购自辽宁盖县化工厂;微晶纤维素购自上海试剂厂;3,5-二甲基苯基异氰酸酯购自Aldrich公司。手性填料纤维素-三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)(CDMPC)的合成参照文献[13-15]合成。

## 2 实验过程及结果

### 2.1 流动相的选择

为提高制备的产率以及操作的方便,制备化合物在流动相中具有较好的溶解度是流动相组成选择的首要要求。一般要求溶解度大于10g/L。因此我们在做模拟移动床色谱制备雷诺嗪的工艺研究中首先考察了几种液体对雷诺嗪的溶解能力。实验证实相色谱制备条件下,必须选择甲醇作为流动相中主要的组成部分。

### 2.2 流动相优化

模拟移动床色谱的制备过程建立在手性拆分基础之上,因此先考察自制的手性色谱柱(0.46 $\times$ 15cm,分析型色谱柱用作制备型色谱柱)的分离能力,同时确定切换时间,流动相的选择参考文献[12]。从结果可以看出,手性对映体的保留时间分别为6.861和15.832,依据模拟移动床制备原理,切换时间要求介于被分离的化合物保留时间的之间,因此我们选用10分钟作为切换时间。

### 2.3 模拟移动床色谱制备条件及结果

由于目前我们所设计的模拟移动床色谱还没有合适的最优化理论,因此模拟移动床色谱的制备条件只能采用大量的实验来选择,最后选择的制备条件为:淋洗速度为1ml/min,进

样速度为 0.1ml/min, 进样浓度为 5g/l, 洗脱速度为 1ml/min。所提取的提取液及萃余液应用检测色谱测定, 测定条件为同考察自制的手性色谱柱 (0.46×15cm, 分析型色谱柱用作制备型色谱柱) 的分离能力时所用的色谱条件, 测定结果的色谱图见图 1 以及图 2:

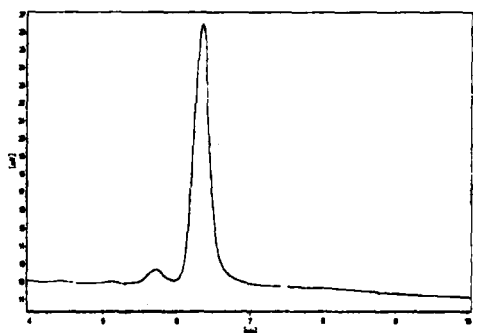


图 1 萃余液的色谱拆分图

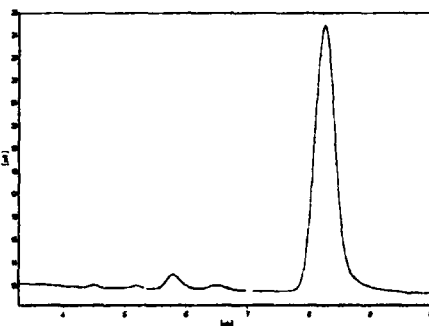


图 2 提取液的色谱拆分

最后利用色谱峰面积定量方法对制备的结果进行分析, 利用模拟移动床制备的对映体纯度分别为: 萃余液的制备纯度为 100%, 提取液的制备纯度为 98.5%。萃余液以及提取液的对映体含量为 0.45g/l, 色谱固定相的制备效率为: 每克手性固定相每天制备量为 0.12g, 制备每克对映体所消耗的流动相为 2 升。与高效液相色谱法比较, 模拟移动床的制备能力以及流动相的消耗均明显优于高效液相色谱法。

关键词 模拟移动床色谱 手性制备 雷诺嗪

#### 参考文献

- [1] Wang, Jin-xia; et al: Antianginal effects of ranolazine in various experiment models of angina. *Arzneim-Forsch* 1999; 49(3) 193-199
- [2] Jain, P. Dasgupta; et al: Ranolazine (RS-43285): A preliminary study of a new anti-anginal agent with effect on ischaemic myocardium. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38 111-114
- [3] Wyatt, Katrina M; et al: The antianginal agent ranolazine is a weak inhibitor of the respiratory complex I, but with greater potency in broken or uncoupled than in coupled mitochondria. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50(10) 1599-1606
- [4] G. Wcco; et al: Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, on exercise tolerance in angina pectoris patients treated with b-blocker or diltiazem. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 131-138
- [13] OKAMOTO Y, KAWASHIMA M, HaTaDA K. Controlled chiral recognition of cellulose triphenylcarbamate derivatives supported on silica gel[J]. *J. Chromatogr*, 1986, 363: 173-186.
- [14] 刘月启, 周文峰, 韩小茜等。直链淀粉-三(氨基甲酸苯酯)手性固定相的手性拆分性能[J]. *分析测试学报*, 2001, 20 (1): 43-45.
- [15] OKAMOTO Y, ABURATANI R, HaTaDA K. Cellulose tribenzoate derivatives as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography[J]. *J. chromatogr*, 1987, 389: 95-102.