

New Progress and Future Development of Chiral Drug Resolution

Shuang Zheng¹, Shimeng Wang¹, Xinman Liao², Dianshen Yang³, Chungang Fu³, Kun Qian³

¹First Clinical Medical College, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

²School of Basic Medical Science, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

³School of Public Foundation, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

Email: 1745789440@qq.com

Received: Oct. 15th, 2019; accepted: Oct. 30th, 2019; published: Nov. 6th, 2019

Abstract

Chirality, as a common physical phenomenon in nature, is ubiquitous in organisms. The structure of chiral substances can overlap like the left and right hands, but there are some differences. Because of the different stereoscopic structures of chiral molecules, the two compounds may exhibit significant differences in chemical properties. This will affect the reaction efficiency, reactivity, and even pharmacology and toxicity. At present, there are 715 articles about chiral drugs in CNKI (China National Knowledge Infrastructure), of which only 114 are about chiral resolution methods. This paper describes several popular chiral separation methods, briefly introduces the importance of chiral drugs in the field of medicine, summarizes the advantages and disadvantages of chiral drug separation methods in recent years, and collates the latest research literature on extraction and preparation of chiral drugs, hoping to make a little contribution to the study of chiral drugs.

Keywords

Resolution of Chiral Drugs, Polymer Monolithic Capillary Electrophoresis, Thin Layer Chromatography, Molecularly Imprinted Composite Membrane

手性药物拆分的新进展及 未来发展方向

郑爽¹, 王诗梦¹, 缪馨漫², 杨殿深³, 付纯刚³, 钱昆³

¹锦州医科大学, 第一临床医学院, 辽宁 锦州

²锦州医科大学, 基础医学院, 辽宁 锦州

³锦州医科大学, 公共基础学院, 辽宁 锦州

Email: 1745789440@qq.com

收稿日期: 2019年10月15日; 录用日期: 2019年10月30日; 发布日期: 2019年11月6日

摘要

手性作为自然界的一种常见的物理现象,普遍存在于生物体中。手性物质的结构就像左右手一样能重合,而又存在着一些差异。由于手性分子的空间立体结构不同,两种化合物可能表现出具有显著差异的化学性质。这会影晌反应效率,反应活性,甚至药性和毒性。目前知网中收录了关于手性药物的文献有715篇,其中关于手性拆分方法的文献仅有114篇。这里叙述了几种当前热门的拆手性分方法,简单介绍了手性药物在医药领域的重要性,概述近年来手性药物拆分方法的优缺点,整理了最新的研究提取及制备手性药物的文献,希望为研究手性药物略尽绵薄之力。

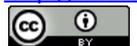
关键词

手性药物的拆分, 聚整体柱毛细管电泳, 薄层色谱法, 分子印迹复合膜

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

手性是一种普遍的物质性质,手性分子无论是对于生命还是科学都有着巨大的意义,比如许多的药物分子是具有手性的。而手性分子只能在手性环境下被区分,在非手性环境下,其物理性质和化学性质基本上是一致的[1]。虽然其物理化学性质基本相同,但是由于药物分子所作用的受体或靶位是氨基酸、核苷、膜等组成的手性蛋白质和核酸大分子等,它们对与其结合的药物分子的空间立体构型有一定的要求,因此,对映体药物在体内往往呈现很大的药效学,药动学等方面的差异[2]。一场悲剧,就是所谓的“沙利度胺灾难”:成千上万的婴儿出生时由于孕妇滥用S-沙利度胺造成1万余例畸形“海豹儿”[3]。直到20世纪80年代,才开发出有效的方法来制备高对映体纯度药物[4][5][6][7][8]。

据不完全统计,1993年全世界97个热销药中手性药物占20%。1997年,全世界100个热销药中,有50个是单一对映体(手性药物),手性药物已占世界医药市场的半壁江山。我国手性制药行业的今后发展方向主要是对手性药物的创新、手性药物的不对称合成、外消旋药物的拆分及对无效对映体的转化。

开发一种新药或者比现有药物具有更好疗改的药物消耗巨大,且风险大。手性拆分因可以很好地规避这个风险而受到青睐。而现在大部分手性药物的拆分仍然在使用经典的拆分方法,这些经典方法存在消耗大,有污染,效率低等一系列缺点。所以科学家们正在手性分子拆分的研究道路上不断探索。本文在整理各种经典拆分手性药物方法之后,简单概述了经典拆分方法的优势及不足,介绍一些最新的研究提取及制备手性药物的文献,总结了当下手性拆分的热门方法,并对手性拆分的未来进行展望,希望为研究手性药物提供新的想法。见表1。

Table 1. Comparison of traditional disassembling methods for chiral drugs**表 1.** 传统手性药物拆分方法的对比

| 方法 | 优点 | 缺点 | 参考文献 |
|---------|--------------|---------------|-----------|
| 结晶拆分 | 应用广泛 | 拆分率低 | [9] |
| 包结拆分法 | 工艺简单, 拆分收率高 | 理论不成熟 | [10] |
| 酶法 | 反应条件温和、无污染 | 特殊反应溶剂和酰体供体 | [11] [12] |
| 化学法 | 稳定性好 | 效率较低 | [12] |
| 生物化学拆分 | 专一性好, 选择性强 | 菌种筛选困难, 酶制剂保存 | [13] |
| 膜拆分 | 不同生产规模, 室温操作 | 研究阶段, 应用不广泛 | [14] |
| 分子印刷技术 | 选择性高 | 应用不广泛 | [15] |
| 毛细管电泳法 | 高效、灵敏、重现性好 | 产量低 | [16] |
| 高效液相色谱法 | 高效、快速 | 高温不稳定, 流动相昂贵 | [17] |
| 气相色谱法 | 手性识别能力强 | 应用有范围 | [18] |

2. 聚整体柱分离法

整体柱(monolithic column), 又称整体固定相、棒柱、连续床等。它在柱管内原位聚合或固定化了的连续整体多孔结构, 是一种新型的用于分离分析或作为反应器的多孔介质。整体柱已应用于多种色谱模式, 不仅能分离和分析小分子药物, 而且能分离蛋白质等生物大分子。除此之外, 整体柱还具有制备方法简单、内部结构均匀、良好的多孔性、重现性好、较高的柱效和可快速分离等优点。将整体柱与毛细管电色谱联用: 可用于对多肽的高效快速分离[19] [20]。Frechet 将含有手性选择器的单体作为反应单体, 制成手性连续床层, 实现了在 CEC 模式下拆分手性化合物。另外, 整体柱萃取还可以与高效色谱联用。整体柱根据制备材料的性质不同, 分为无机硅胶整体柱, 有机聚合物整体柱和将两者结合的聚整体柱, 聚整体由于柱结合了先前两者的优点, 成为了探讨手性药物拆分方法的热点话题[21] [22] [23]。

高效液相色谱法虽然高效、快速、自动化、广泛应用于各个领域, 但仍存在一定的局限。近年来, 有机聚合物整体柱(Organic Polymer Monolithic Colum)已成功应用于小分子物质和蛋白质大分子物质的分离分析。然而由于整体柱在小分子物质分离中柱效不高, 在大分子蛋白质的分离中选择性不佳, 因此限制了其更为深入的应用。王全[24]博士等人基于 TAIC-MMA, 即甲基丙烯酸甲酯(MMA)和三烯丙基异氰脲酸酯(TAIC)的双功能整体柱, 并在两种单体的基础上引入了二茂铁(Ferrocene)、氧化石墨烯(GO)、 β -环糊精(β -CD)等作为共聚单体, 分别制备了五种新型的聚合物整体柱, 合成了(聚) poly(TAIC-MMA)整体柱聚合物的骨架材料, 利用自由基聚合原理制备了聚(Ferrocene-MMA-TAIC)整体柱, 将制备的新型整体柱及建立的色谱分析方法成功的应用于小分子物质、生物样品、手性药物以及中药有效成分的分离分析, 同时对制备条件进行了优化。实现了对复杂生物样品和手性药物布洛芬的分离分析。

3. 手性离子液体在 HPLC 和 CE 中应用技术

离子液体(Ionic Liquids, ILs)是一类重要的具有显著性质的液体分子。超过 50%的商业药物是 ILS, 因为结合了药物活性阳离子和药物活性阴离子, 导致形成活性离子液体[25]。离子液体与传统溶剂相比更具优势, 此外, 由于其可以替代传统的有机溶剂避免传统有机溶剂因挥发造成的环境污染, 因此被誉为“绿色溶剂”。近年来, 手性离子液体(Chiral Ionic Liquids, CILs)作为手性配体、背景电解质(BGE)添加剂、高效液相色谱(HPLC)中的手性固定相(CSP)和毛细管电泳(CE)技术被广泛应用。CILs 作为一种功能型离

子液体,兼具了离子液体材料和手性材料的双重性质,自 Amstrong 等于 2004 年首次将手性离子液体应用于气相色谱以来,其在色谱领域已得到了成功应用,但在毛细管电泳手性分离领域的应用还处于起步阶段[26]。毛细管电泳作为一种新型液相分离技术,具有柱效高、分析速度快、样品消耗少、分析模式多等优势,在分离分析领域深受国内外科研工作者青睐。

3.1. 高效液相色谱法中的手性离子液体

高效液相色谱法操作简便、快速、选择性强、重现性好,通过改变流动相,在各个方面对高效液相色谱法的优化进行了控制。

3.2. 毛细管电泳中的手性离子液体

CE 以其快速、廉价的特点成为分离科学的最佳技术。在各个方面,通过改变背景电解质对 CE 的优化进行了很大的控制。这样,CILS 可以用来解决许多手性分离问题,特别是多手性中心外消旋体的分离。CE 是一种特殊的分离技术,它取决于通过运行缓冲液的外消旋体电泳迁移率的差异[27]。

Summy [28]研究了一种基于乳酸的离子液体——四甲基乳酸铵(TMA-LA)。首次在 CE 中应用克林霉素磷酸酯(CP)建立双选择体系对映体分离。与单 CP 系统或单 TMA-LA 系统相比,在双选择系统中观察到 7 种受试分株药物(普萘洛尔、奈福泮、西酞普兰、扑尔敏、美托洛尔、比索洛尔、艾司洛尔)的分离显著改善。

Sandra [29]首次报道了两种手性离子液体(四甲基赖氨酸铵([TMA][L-Lys])和四甲基谷氨酸铵([TMA][L-Glu]))作为 CE 的修饰剂,而 L-赖氨酸四丁基铵([TBA][L-Lys])和 L-谷氨酸四丁基铵([TBA][L-Lys])在 CE 中的应用尚属首次。研究了中性环糊精分离缓冲液中各离子液体的性质和浓度对每种药物对映体的拆分和迁移时间的影响。通过改变缓冲液的浓度、酸碱度、温度和分离电压,使这五种化合物的对映体分离得到最佳的双体系。

一些手性离子液体与手性试剂一起被用于手性分离。Huang [30]等人报道了用 β -CD 和手性 ILS 在 Ce 中手性分离 β -兴奋剂。Afzal [31]使用烷基吡啶、四烷基铵、烷基咪唑 ILS 和 β -环糊精。结果表明,四烷基铵基离子液体的活性更高。Jin [32]等人报道了用 ILS 和 CD 衍生物手性分离某些 B-阻滞剂。用非手性白细胞介素(GTMA) CI 与 dm- β -cd、m-b-cd 手性分离普萘洛尔、氧烯洛尔和吲哚洛尔,研究了白介素和硫化镉浓度对分离效果的影响,并在高浓度下得到了较好的分离效果。检测限在 0.10~0.65 nm 之间。采用该方法对加标尿液样品进行了对映体分离,回收率高。Zhao [33]等人描述了使用 ILS 和 CDS 对咪唑类抗真菌剂的对映体分离。在分析的 ILS 中,十二烷基三甲基氯化铵与羟丙基环糊精(HP- β -CD)效果最好。

4. 薄层色谱法(TLC)

薄层色谱法作为色谱分析的一个重要分支,具有快速、分离效率高、灵敏度高以及操作方便,无需任何设备,应用面广和定性鉴定和定量测定均可等优点,无需对样品进行任何处理即可取得较好发展。早在 20 世纪中叶, Kotake 和 Dalgliesh 就利用薄层色谱法成功拆分了手性氨基酸对映体。尽管高效液相色谱法是分析和制备对映体分离的主要技术,但手性薄层色谱(TLC)可能是一种替代方法,尤其是在需要使用简单设备进行快速分析的情况下。虽然关于手性药物拆分方法的文献如星辰大海,但近十年内关于手性薄层色谱法的文献寥寥无几。

最近 Dubey [34]等人用手性薄层色谱分离 DL-硒代蛋氨酸和 β -肾上腺素能药物,分析方法包括使用预涂和定制制备的 TLC 板将吸附剂与手性选择器浸渍,并将选择器直接以铜金属络合物的形式添加到流动相。分别以奎宁和 L-氨基酸作为手性选择剂进行对映体分离。

5. 手性固定相

手性固定相(Chiral stationary phase, CSP)法作为高效液相色谱最常用的方法之一, 开发出一个好的手性固定相是很有应用前景的。目前运用于高效液相色谱的手性固定相已达上千种, 主要分为 Prkle 型(刷型)、环糊精型、大环抗生素型、冠醚型、配体交换型、蛋白质型和多糖型等。应用的最为广泛, 最为热门的是多糖型和环糊精型手性固定相。

5.1. 多糖类手性固定相

多糖类手性固定相的典型代表为微晶纤维素和直链淀粉衍生物, 其空间结构高度有序, 具有光学活性和螺旋空穴结构的天然高分子, 存在大量的手性识别位点。这对手性拆分能力有一定的提高, 有时为了使拆分能力更加提高, 通常将其分子上的羟基进行修缮。

喻宁波[35]硕士采取新型的制备方法, 在低温下将 α -甲壳素直接溶于 8% NaOH/4% 尿素水溶液, 以环氧乙烷, 环氧丙烷和氯乙酸等为醚化剂, 制备亲水性的甲壳素衍生物, 并改变醚化剂与甲壳素的物质的量之比, 制备了不同分子量的甲壳素衍生物。用傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、核磁共振氢谱(HNMR)、凝胶渗透色谱(GPC)等对不同分子量的甲壳素衍生物表征。其后, 将羧甲基甲壳素涂覆于氨丙基硅胶表面制备成手固定相, 用 12 种外消旋体测试拆分性能, 表现出了良好的分离能力。相较传统的甲壳素手性固定相, 羧甲基甲壳素能够均相制备, 且操作简单便捷, 反应条件温和, 需要加压加热, 能量消耗低, 且产品质量较高。

5.2. 环糊精类手性固定相

环糊精(Cyclodextrin, CD), 又被称为木粉, 是 Vilers 在 1891 年发现的。是一类通过 α -1,4-糖苷键把多个葡萄糖单元连接起来的具有空腔结构的寡聚物。按照含有的葡萄糖单元数目的不同, 通常由 6、7、8 个葡萄糖单元连接而成, 环糊精可分为 α -CD、 β -CD、 γ -CD。环糊精可作为手性选择剂用于对映体的手性分离。Hattori 合成出了氨基改性的环糊精手性固定相, 首次得到了衍生化的环糊精手性固定相。目前, 在环糊精手性分离研究中, 发展最快、应用最广的手性固定相是各种 β -CD 及其衍生物, 尤其是衍生化的 β -CD 是目前研究的主要方向。因为 β -CD 价格便宜易得, 而且衍生化后仅可以改变其疏水性空腔的形状和大小, 能够与更多的溶质分子形成包含配合物, 扩大了 β -CD 固定相手性拆分的范围, 并在正相、反相和极性有机溶剂模式下均有较好的手性拆分能力[36]。

Liao [37]首次合成了一种乙二胺四乙酸二酰桥联双 β -环糊精, 用作手性配体, 采用活泼的 3-异氰酸丙基三乙氧基硅烷将其键合到硅胶表面, 制得一种乙二胺四乙酸二酰桥联双 β -环糊精手性固定相。采用质谱(MS)、元素分析(EA)、红外光谱(IR)、扫描电镜(SEM)等表征配体以及固定相的化学结构和形貌。采用酸性、碱性、中性和两性 21 种手性药物作探针, 较系统地评价新型固定相的手性色谱性能。结果表明, 所制备的桥联双环糊精固定相适用于多种分离模式, 成功地系统拆分了多类结构的药物对映体, 大多数可达完全分离。

6. 分子印迹复合膜分离

分子印迹技术的应用始于色谱领域, 是分离复杂化合物的组分是很重要的一步。由于要易于制备对模板分子具有高的选择性的材料, 分子印迹聚合物因其独特优势而被选作性能良好的分离材料。但是传统的分子印刷技术缺点在于, 本体材料只能是小分子, 对于大的模板分子难以去除。分子印迹膜(MIMs)的形成是通过将纯的光学异构体模板分子结合到膜上, 然后将模板分子洗脱下来, 进而形成具有能够识别模板分子以及其同类物空穴的印迹膜。MIMs 能选择性吸附对映体归功于手性识别位点与对映体之间

一对一的分子间相互作用[38]。

Michaels 和他同事在 1962 年进行了一次开创性研究, 研究报告中第一次将分子印迹技术应用于膜制备[39]。不同于自 1972 年以来传统的分子印迹, Michaels 的研究表明, 多聚材料可以直接将分子识别位点引入膜内, 即使原始材料与目标物没有特定结合位点。通过表面分子印迹法将具有目标分子识别位点的分子印迹聚合物(MIP)与基膜结合。这样的膜叫分子印迹复合膜, 它不仅具有膜的特性, 同时也有 MIP 的特异识别性, 因而受到国内外研究人员的广泛关注。吴洪[40]等人应用分子印迹复合膜分离手性苯丙氨酸, 所得印迹膜分离因子可达 1.43。Isezaki 等[41]用电喷雾法制备了分子印迹纳米纤维膜进行苯丙氨酸的分离, 并对其识别位点进行了“定位”考察, 发现核壳分子印迹纳米纤维膜上的印迹位点数远高于普通膜, 这为应用于高通量大容量分离提供了参考。

Tang [39]应用 FRP 法合成了一种具有大容量高选择性的苯磺酸左旋氨氯地平, 印迹 PVDF 中空纤维复合膜, 并对其印迹条件进行优化, 然后对吸附效果以及动力热力学性能进行考察, 最后经过实验证明它的分离效果很好。谢佳琪[42]博士采用表面可控分子印迹技术与中空纤维膜相结合、双水相萃取等技术, 用聚偏氟乙烯膜作为反应的基膜制备高容量的 S-苯磺酸氨氯地平分子印迹中空纤维膜, 并用了多种检测方法开展了对外消旋体苯磺酸氨氯地平拆分与检测的研究, 实验结果实现了高效分离手性药物

手性药物的展望: 在许多次生代谢物和一些药剂中, 都发现小分子含有与四种不同碳取代基结合的碳四元立体中心碳原子。对合成有机化学家来说, 以一种对映选择性的方式来构建这样的化合物仍然是一个长期的挑战。尤其是与其它官能团距离较远的四元立体中心的合成方法还不发达, 介绍了三取代烯醇与芳基硼酸的催化和对映选择性分子间 Heck 型反应。该方法可直接得到四元全碳取代的 B-、C-、D-、E-或 F-芳基羰基化合物[43]。此方法仍处于迷雾中寻找出路的阶段, 它作为星星之火为手性分子的构建提供了最新的思路和研究方向。

近日, 普林斯顿大学的 Robert R. Knowles 和耶鲁大学的 Scott J. Miller 等人[44]在 ChemRxiv 上发表了他们的一项重要成果: 使用三种催化剂和蓝光将外消旋混合物转化为相同化合物的单一对映体。该过程通过一系列有利的电子转移, 质子转移和氢原子转移破坏和重构立体异构的次甲基 C-H 键。他们提出了一种新的催化去乙酰化策略, 在三种不同的分子催化剂存在下, 胺衍生物在可见光照射下进行自发光富集。由一个激发态铱发色团引发, 该反应通过一系列有利的电子、质子和氢原子转移步骤进行, 这些步骤有助于破坏和改造立体 C-H 键。这些反应中的对映选择性是由两个独立的立体选择性步骤共同决定的, 它们在催化循环中按顺序发生, 从而产生一个比任一步骤都高的复合选择性。这些反应代表了利用激发态氧化还原事件在底物对映体之间产生非平衡产物分布的一种独特且潜在的通用方法。

另外, 有研究学者进行了新的研究[45], 回顾了实验室为产生钯氢化物而开发的方法, 以及通过 β -氢化物消除和迁移插入步骤对这些有用中间产物的操作。对于给定的烯炔功能化反应, 仔细理解 β -氢化物消除、迁移插入和转化的动力学, 使得钯烷基中间体的选择性功能化成为可能。这为我们提供了一种将钯转移到基底上所需位置以进行后续功能化的方法, 使许多有用的 C-H、C-O 和 C-C 键形成反应得以实现。这些新的研究为手性分子的构建的发展贡献了新的方向。

7. 总结

本文总结以上参考文献, 根据他们的实验方法, 测试表征及对数据的处理方法, 找到了一些共同特征。并列出其文献的亮点, 在王全学者, Sandra 及廖雪琴学者三人的研究中, 他们都在实验中引入了 β -环糊精。因为 β -CD 及其衍生物是发展最快、应用最广、价格便宜、易得的手性固定相, 尤其是衍生化的 β -CD, 将会是未来研究的主要方向。目前, 有许多学者都在实验方案中引入 β -CD, 在获得更好的手性拆分能力的范围内不断试探, 同时对 β -CD 的结构功能上进行着更加深入的研究, β -CD 将会是手性拆

分舞台上的一颗璀璨明星。此外,在这三个实验中,分别测试了在酸性、中性和碱性三种情况下的手性拆分性能,对其实验制得的手性拆分产物进行了较系统的评估,使实验方案更加严谨准确,得到最佳的手性拆分体系。更加出色的是,在这三个实验中分别利用不同的测试方法对实验结果进行分析。

例如, Wang 利用扫描电子显微镜(SEM)检测了整体柱的内部结构;通过氮吸附-解附法和压汞法考察了整体柱的孔径分布和比表面积等参数; Sandra 研究了中性环糊精分离缓冲液中各离子液体的性质和浓度对每种药物对映体的拆分和迁移时间的影响; Liao 采用质谱(MS)、元素分析(EA)、红外光谱(IR)、扫描电镜(SEM)等表征配体以及固定相的化学结构和形貌。

表 2 总结了几个代表性文献的亮点,有望成为手性拆分手段及检测手性药物方法的未来发展方向。

Table 2. Highlights of the literature

表 2. 文献的亮点

| 篇名 | 亮点 |
|---|---|
| 基于 TAIC 和 MMA 双功能单体整体柱的制备及其色谱性能研究 | 本文基于 TAIC-MMA 的双功能整体柱,采用原位自由基引发方式制备了多孔骨架型有机聚合物整体柱 |
| 氨基酸手性离子液体与羟丙基- β -环糊精联用毛细管电泳分离药物对映体 | 首次报道了两种手性离子液体(四甲基赖氨酸铵和四甲基谷氨酸铵)作为 CE 的修饰剂 |
| 薄层色谱法分离对映体 | 分析方法是使用预涂和定制制备的 TLC 板将吸附剂与手性选择器浸渍,并将选择器直接以铜金属络合物的形式添加到流动相 |
| 新型桥联双 β -环糊精键合相的制备及其手性分离应用 | 首次合成了一种乙二胺四乙酸二酰桥联双 β -环糊精,用作手性配体 |
| 中空纤维膜分子识别手性药物苯磺酸氨氯地平的研究 | 采用 FRP 法,合成了具有高通量的苯磺酸左旋氨氯地平印迹复合 PVDF 中空纤维 |

自从人们发现含有手性因素的化学药物对映体在人体内的药理活性和毒性存在显著差异后,科学家们开始了对拆分手性药物技术的深入研究。二十世纪 90 年代以来,手性药物进入市场的种类和销售额急剧增长,对手性药物的研究已被医药企业所重视。1992 年美国 FDA 发布光学活性药物发展纲要,要求新药的使用说明中必须明确量化每种对映异构体的药效作用和毒理作用,并且当两种异构体有明显的药效和毒理作用差异时,必须以光学纯的药品形式上市[46]。这些政策使得研究、发展低成本高效率的手性技术越来越重要,为广大医药工业领域的研究者带来了巨大挑战和机遇。尤其是近些年来我国西药发展迅速,但由于其药物结构式不明确,对映异构体混杂等问题受到美国药物局的限制,所以我国虽然手性药物市场前景广阔,但任务艰巨,挑战极大,阻碍居多。

近年来,关于手性药物拆分的文献不胜其数,他们主要介绍了各种手性药物分离技术,其中包括应用最为广泛气相色谱法、高效液相色谱法和毛细管电泳等。但是这些文献中大多是针对某一特定药物介绍一种分离方法,或是单独介绍一种新的手性固定相,没有综述及概总最新的手性药物拆分方法。本文根据各种拆分手性药物的文献,总结了多种经典的分离方法,并简单地介绍了他们的优缺点,收集了近十年最新的手性药物的提取及制备方法的文献,以及这些热点方法的最新进程,此外,本文介绍了手性分子构建的最新研究进展,希望给拆分各种手性药物提供参考借鉴,并对手性药物工业化拆分,批量化生产,提供一定的参考。

基金项目

国家自然科学基金项目批准号: 21701069。辽宁省自然基金指导计划, 2019-ZD-0607。大学生创新创业项目,《复合材料的制备及分离天然产物分子的应用研究》, 2019054;《分子筛孔道限域的离子液体载药前体制备技术》, 201910160028;《纳米孔 ITQ-44 分子筛限域合成碳量子点的研究》, 2019048;《水解扩散限域作用协同药物释放模型的应用研究》2019049。

参考文献

- [1] Wen, J.L., Gong, Q. and Zhang, X.M. (2019) Desymmetrization of Cyclic 1,3-Diketones via Ir-Catalyzed Hydrogenation: An Efficient Approach to Cyclic Hydroxy Ketones with a Chiral Quaternary Carbon. *Chemical Science*, **10**, 6350-6353. <https://doi.org/10.1039/C9SC01769K>
- [2] 冯洪珍, 等. 手性药物拆分的几种方法及研究进展[J]. 广东药学院学报, 2003, 19(2): 153-155.
- [3] Kim, J.H. and Scialli, A.R. (2011) Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences*, **122**, 1-6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
- [4] Shen, J. and Okamoto, Y. (2015) Efficient Separation of Enantiomers Using Stereoregular Chiral Polymers. *Chemical Reviews*, **116**, 1094-1138. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00317>
- [5] Ward, T.J. and Ward, K.D. (2011) Chiral Separations: A Review of Current Topics and Trends. *Analytical Chemistry*, **84**, 626-635. <https://doi.org/10.1021/ac202892w>
- [6] Chen, L., Reiss, P.S., Chong, S.Y., Holden, D., Jelfs, K.E., Hasell, T., Little, M.A., Kewley, A., Briggs, M.E., Stephenson, A., et al. (2014) Separation of Rare Gases and Chiral Molecules by Selective Binding in Porous Organic Cages. *Nature Materials*, **13**, 954-960. <https://doi.org/10.1038/nmat4035>
- [7] Peng, Y., Gong, T., Zhang, K., Lin, X., Liu, Y., Jiang, J., et al. (2014) Engineering Chiral Porous Metal-Organic Frameworks for Enantioselective Adsorption and Separation. *Nature Communications*, **5**, 4406. <https://doi.org/10.1038/ncomms5406>
- [8] Leung, D., Kang, S.O. and Anslyn, E.V. (2011) Rapid Determination of Enantiomeric Excess: A Focus on Optical Approaches. *ChemInform*, **41**, 448-479. <https://doi.org/10.1039/C1CS15135E>
- [9] 肖文清, 孙曰圣. 手性药物的结晶法拆分研究进展[J]. 江西化工, 2004(4): 23-25.
- [10] 冯小明, 曾德超, 蒋耀忠. 一种新的手性拆分方法包结拆分[J]. 有机化学, 2000, 20(2): 131-137.
- [11] 柯彩霞, 徐德蛟, 闫云君, 等. 生物酶法拆分手性药物的研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2016, 38(6): 517-520, 526.
- [12] 乔小飞, 许松林. 手性药物的工业拆分[J]. 天津化工, 2007, 21(5): 1-5.
- [13] 吴秀兰, 江金凤, 覃丽娟, 王慧. 浅谈手性药物拆分技术研究进展[J]. 海峡药学, 2014(7): 11-16.
- [14] 谢锐, 等. 手性拆分膜的研究与应用新进展[J]. 现代化工, 2004, 24(4): 15-18.
- [15] 瑞雪, 等. 分子印记技术研究进展[J]. 化学进展, 2002, 14(3): 182-190.
- [16] 任国宾, 等. 手性拆分技术进展[J]. 河南化工, 2002(1): 2-3.
- [17] Hussain, A., Alajmi, M.F. and Hussain, I. (2018) Future of Ionic Liquids for Chiral Separations in High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **49**, 289-305. <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1523706>
- [18] Xie, S.M. and Yuan, L.M. (2017) Recent Progress of Chiral Stationary Phases for Separation of Enantiomers in Gas Chromatography. *Journal of Separation Science*, **40**, 124. <https://doi.org/10.1002/jssc.201600808>
- [19] 鲍笑岭, 许旭, 等. 高效液相色谱整体柱技术的进展[J]. 分析化学, 2005, 33(11): 1653-1658.
- [20] 邹汉法, 吴明火, 王方军, 等. 整体柱制备技术的新进程及其在蛋白质组学中的应用[J]. 色谱, 2009, 27(5): 526-536.
- [21] 杨静. 硅胶整体柱的制备及其色谱性能的研究[D]: [硕士学位论文]. 保定: 河北大学, 2004.
- [22] 熊喜悦. 几类高选择性整体柱的研究制备[D]: [博士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2013.
- [23] 何丽, 冯建海, 李静杰, 等. 有机聚合物整体柱的改性与应用进展[J]. 分析测试学报, 2011, 7(30): 825-834.
- [24] 王全. 基于 TAIC 和 MMA 双功能单体整体柱的制备及其色谱性能研究[D]: [博士学位论文]. 保定: 河北大学, 2019.
- [25] Frank, P., Danuta, S., Harald, S. and Ralf, G. (2013) Bionics Liquids: Imidazolium-Based Ionic Liquids with Antimicrobial Activity. *Zeitschrift für Naturforschung B*, **68**, 1123-1128. <https://doi.org/10.5560/znB.2013-3150>
- [26] Ding, J., Welton, T. and Armstrong, D.W. (2004) Chiral Ionic Liquids as Stationary Phases in Gas Chromatography. *Analytical Chemistry*, **76**, 6819-6822. <https://doi.org/10.1021/ac049144c>
- [27] 杜钊, 杜迎翔, 陈家全. 手性离子液体在毛细管电泳手性分离中的应用[J]. 广东化工, 2013, 40(11): 58-59.
- [28] Sumbly, K.M., Grbin, P.R. and Jiranek, V. (2010) Microbial Modulation of Aromatic Esters in Wine: Current Knowledge and Future Prospects. *Food Chemistry*, **121**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.12.004>

- [29] Salido-Fortuna, S., Greño, M., Castro-Puyana, M. and Marina, M.L. (2019) Amino Acid Chiral Ionic Liquids Combined with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin for Drug Enantioseparation by Capillary Electrophoresis. *Journal of Chromatography A*. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460375>
- [30] Huang, L., Lin, J.M., Yu, L., Xu, L. and Chen, G. (2009) Improved Simultaneous Enantioseparation of Beta-Agonists in CE Using Beta-CD and Ionic Liquids. *Electrophoresis*, **30**, 1030-1036. <https://doi.org/10.1002/elps.200800483>
- [31] Afzal, H., Mohamed, F., Al Ajmi Iqbal, H. and Ali, I. (2019) Future of Ionic Liquids for Chiral Separations in High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **49**, 289-305. <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1523706>
- [32] Jin, Y., Chen, C., Meng, L., Chen, J., Li, M. and Zhu, Z. (2012) Simultaneous and Sensitive Capillary Electrophoretic Enantioseparation of Three β -Blockers with the Combination of Achiral Ionic Liquid and Dual CD Derivatives. *Talanta*, **89**, 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.12.005>
- [33] Zhao, M., Cui, Y., Yu, J., Xu, S. and Guo, X. (2014) Combined Use of Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and Ionic Liquids for the Simultaneous Enantioseparation of Fourazole Antifungals by CE and a Study of the Synergistic Effect. *Journal of Separation Science*, **37**, 151-157. <https://doi.org/10.1002/jssc.201300831>
- [34] Bubba, M.D., Checchini, L., Cincinelli, A. and Lepri, L. (2013) Enantioseparations by Thin-Layer Chromatography. *Methods in Molecular Biology*, **970**, 29-43. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-263-6_2
- [35] 喻宁波. 甲壳素醚类衍生物高效液相色谱手性固定相的研究[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2019.
- [36] 程彪平. 新型衍生化 β -环糊精液相色谱键合相的制备及其手性分离应用[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [37] 廖玉芹. 新型桥联双 β -环糊精键合相的制备及其手性分离应用[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [38] 谢佳琦. 手性药物苯磺酸氨氯地平的分选与测试研究[D]: [博士学位论文]. 湘潭: 湘潭大学, 2014.
- [39] 汤韶坛. 中空纤维膜分子识别手性药物苯磺酸氨氯地平的研究[D]: [硕士学位论文]. 湘潭: 湘潭大学, 2015.
- [40] 吴洪, 赵艳艳, 喻应霞, 等. 分子印迹壳聚糖膜分离手性苯丙氨酸[J]. 功能高分子学报, 2007, 20(3): 262-266.
- [41] Isezaki, J. and Yoshikawa, M. (2014) Molecularly Imprinted Nanofiber Membranes: Localization of Molecular Recognition Sites on the Surface of Nanofiber. *Journal of Membrane and Separation Technology*, **3**, 119-126. <https://doi.org/10.6000/1929-6037.2014.03.03.2>
- [42] 谢佳琦. 手性药物苯磺酸氨氯地平的分选与测试研究[D]: [博士学位论文]. 湘潭: 湘潭大学, 2014.
- [43] Mei, T.S., Patel, H.H. and Sigman, M.S. (2014) Enantioselective Construction of Remote Quaternary Stereocentres. *Nature*, **508**, 340-344. <https://doi.org/10.1038/nature13231>
- [44] Shin, N.Y., Ryss, J.M., Zhang, X, Miller, S.J. and Knowles, R.R. (2019) Light-Driven Deracemization Enabled by Excited-State Electron Transfer. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.8206634.v1>
- [45] Ryan, J., *et al.* (2014) The Strategic Generation and Interception of Palladium-Hydrides for Use in Alkene Functionalization Reactions. *Pure and Applied Chemistry*, **86**, 395-408. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-5041>
- [46] 刘志达. 左旋甲基多巴的合成工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2013.