

doi: 10.12452/j.fxcxb.26012805

# 磺酸功能化共价有机框架色谱固定相的制备及其在手性分离中的应用

欧阳莉晴<sup>1#</sup>, 黄新羽<sup>1#</sup>, 陈林楚<sup>1</sup>, 杨娜<sup>1</sup>, 杨晶<sup>2</sup>, 张书胜<sup>3</sup>,  
廖琼峰<sup>1\*</sup>, 陈彦龙<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广东 广州 510006; 2. 中国人民解放军南部战区空军医院, 广东 广州 510000; 3. 郑州大学 化学学院, 河南 郑州 450001)

**摘要:** 手性分离是药物研发、食品科学领域的关键技术。现有多数固定相存在选择性不足与分离效率难以兼顾的问题, 限制了其高效应用。该研究采用分步后修饰策略, 在共价有机骨架材料(COFs)的纳米孔道内依次引入奎宁(QN)和1, 3-丙磺酸内酯(PS), 构建具有多重识别位点的手性共价有机框架材料(QN-PS COF)。通过原位修饰法将其负载于SiO<sub>2</sub>表面, 制备高效液相色谱手性固定相。实验结果表明, QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱能够高效拆分9种不同结构的手性化合物, 并在反复使用中展现出优异的稳定性。分子模拟结果表明, 分离性能源于奎宁与1, 3-丙磺酸内酯构建的独特手性微环境。该研究可为手性药物的高效分离提供技术支撑, 推动手性化合物分离技术的发展。

**关键词:** 手性分离; 共价有机框架; 手性固定相; 识别机理; 高效液相色谱

**中图分类号:** O657.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)05-1054-07

## Preparation of Sulfonic Acid-functionalized Covalent Organic Framework Chromatographic Stationary Phases and Their Application in Chiral Separation

OUYANG Li-qing<sup>1#</sup>, HUANG Xin-yu<sup>1#</sup>, CHEN Lin-chu<sup>1</sup>, YANG Na<sup>1</sup>, YANG Jing<sup>2</sup>,  
ZHANG Shu-sheng<sup>3</sup>, LIAO Qiong-feng<sup>1\*</sup>, CHEN Yan-long<sup>1\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;  
2. The Air Force Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510000, China; 3. College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** Chiral separation plays a pivotal role in pharmaceutical development and food analysis, as the enantiomeric composition of chiral compounds can critically influence their biological activity and safety. However, conventional chiral stationary phases often suffer from limited enantioselectivity and an inherent trade-off between separation resolution and column efficiency, which hampers their performance in high-resolution chromatographic applications. In this work, a stepwise post-synthetic modification strategy was developed to anchor quinine (QN) sequentially and 1, 3-propanesultone (PS) within the nanochannels of a covalent organic framework (COF), yielding a chiral COF material with multiple cooperative interaction sites (denoted as QN-PS COF). The modified COF was subsequently immobilized onto porous silica microspheres via an in situ coating approach to fabricate a novel chiral stationary phase (QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>) for high-performance liquid chromatography (HPLC). The resulting column enabled effective resolution of nine chiral compounds with diverse structural features, demonstrating broad applicability. In addition, the QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> column exhibited excellent reproducibility and operational stability over repeated injections. Molecular simulation studies revealed that the enhanced chiral recognition arises from the well-defined chiral micro-

收稿日期: 2026-01-28; 修回日期: 2026-03-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22204029)

\*通讯作者: 陈彦龙, 博士, 讲师, 研究方向: 色谱-质谱分析、手性药物分离, E-mail: chenyl8909@163.com

廖琼峰, 博士, 教授, 研究方向: 药物分析, E-mail: zyfxliao@gzucm.edu.cn

#共同第一作者

网络首发日期: 2026-04-02

environment generated by the synergistic integration of quinine and propanesultone moieties within the confined COF nanochannels, which collectively strengthen stereoselective interactions. Overall, this study provides a COF-based strategy for the rational design of high-performance chiral stationary phases and contributes to the development of efficient and versatile enantioseparation materials.

**Key words:** chiral separation; covalent organic frameworks; chiral stationary phase; recognition mechanism; HPLC

手性是生命代谢活动的核心特征<sup>[1]</sup>。在现代药学研究中,手性药物的立体异构特性直接关系到临床疗效和用药安全性<sup>[2-3]</sup>。近年来,手性药物研发已成为新药创制的重要方向。据统计,近十年全球获批新药中超过60%为手性药物,其中单一对映体药物逐渐占据市场主导地位<sup>[4]</sup>。在众多对映体拆分技术中,基于色谱固定相的色谱分离法凭借其成熟的技术体系、优异的稳定性和良好的重现性,已成为手性分离最常用的方法<sup>[5]</sup>。其中,手性固定相(CSP)是实现高效分离的关键,其独特的手性微环境为实现手性识别提供了结构基础<sup>[6]</sup>。然而,目前手性色谱柱仍存在类型有限、分离选择性不足等瓶颈问题<sup>[7]</sup>。因此,开发新型手性色谱固定相成为提升手性药物分离纯度和效率的重要途径。

共价有机骨架材料(COFs)是一类新型晶体多孔材料,具有孔道有序、比表面积大、可修饰性强和功能化灵活等优势,在色谱分离、药物递送和化学传感等领域应用前景广阔<sup>[7-8]</sup>。通过在COFs的有机构建单元中引入手性结构基元,可赋予其手性特征。手性COFs不仅继承了母体材料的高孔隙率和稳定性,还因手性环境的引入而展现优异的对映选择性,在不对称催化和手性分离中具有显著潜力<sup>[9]</sup>。其连续的开放纳米孔道可为手性功能团与对映体分子之间的相互作用提供高表面积界面,同时优良的化学和热稳定性也保证了分离过程的可靠性<sup>[10]</sup>。然而,大多数COFs呈亚微米级颗粒,粒径分布不均、形貌不规则,若直接用于色谱柱填装,易导致柱压升高、柱效下降等问题<sup>[11]</sup>。相比之下,微米级球形SiO<sub>2</sub>具有优异的形貌和填装性能,与COFs复合制备COFs@SiO<sub>2</sub>可有效改善上述不足<sup>[12]</sup>。尽管已有部分手性COFs在手性分离中表现出良好性能<sup>[13]</sup>,但其识别与分离能力仍存在局限性<sup>[14]</sup>。

针对上述问题,本研究通过分子设计与后修饰策略构建新型手性COFs固定相,并应用于手性药物分离。奎宁(QN)含有多个手性中心,可通过氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积和立体排斥等多重作用实现高效手性识别,其刚性喹啉环结构有助于维持孔道有序排列,从而促进手性分子传输与识别;其丰富的羟基和叔胺基则为功能化提供反应位点。同时,奎宁来源广泛、成本低廉,适合规模化制备,且具有良好的生物相容性<sup>[15-17]</sup>。在此基础上,引入1,3-丙磺酸内酯(PS)进行功能化修饰,其环状磺酸酯基团可通过温和和开环反应与QN-COF中的氨基或羟基结合,从而在COF孔道中引入磺酸基( $-\text{SO}_3^-$ )。磺酸基的引入可显著增强手性COF的极性和亲水性,提高对水溶性手性分子的吸附能力<sup>[18]</sup>。此外,磺酸基团可作为酸性位点增强对带正电分子的选择性,且修饰条件温和,可调控其负载量以优化分离性能。

基于此,本研究利用QN与PS的协同作用合成了具有多识别位点的手性QN-PS COF,并将其负载于球形SiO<sub>2</sub>制备成手性色谱固定相QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>。结合高效液相色谱技术,该固定相实现了对9种手性化合物的高效拆分,表现出良好的稳定性和重现性。结果表明,QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>兼具奎宁的天然手性优势与磺酸基团的功能化增强作用,为开发高效稳定的手性色谱固定相提供了一种新思路,在手性药物分离分析中具有重要的应用前景。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与设备

2,4,6-三(4-氨基苯基)-1,3,5-三嗪(TAPT,分析纯)购于上海毕得医药科技股份有限公司;2,3,5,6-四氟对苯二甲醛(TFPA,分析纯)、2,5-二羟基对苯二甲醛(DHPA,分析纯)、奎宁(分析纯)、1,3-丙磺酸内酯(分析纯)、乙酸(试剂级)、邻二氯苯(分析纯)、3-氨基丙基三乙氧基硅烷(APTES,分析纯)均购于上海麦克林生化科技有限公司;硅胶(色谱级)购于天津倍思乐色谱技术开发中心;甲醇、异丙醇、正己烷、乙腈(均为色谱级)购于德国默克公司。无水乙醇、碳酸钾(均为分析纯)购于天津致远化学试剂有限公司;乙醇(色谱级)购于科密欧化学试剂有限公司;无水四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯(均为优级纯)购于北京百灵威科技有限公司;盐酸(分析纯)购于广州化学

试剂厂。手性标准品均购于上海阿拉丁试剂有限公司(纯度大于98%)。

利用 Spectrum 3 傅里叶变换红外光谱(Perkin Elmer, America)、STA449C 热重分析仪(Netzsch, Germany)对合成材料进行表征; TGL-16aR 高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂, 中国); XW-80A 旋涡混合器(转速范围: 0~3 000 r/min)(海门市林贝尔仪器有限公司, 中国)。

## 1.2 手性共价有机框架材料的制备

**1.2.1 共价有机框架(OH-F-COF)的制备** 分别称取31.9 mg(0.09 mmol) TAPT、9.27 mg(0.045 mmol) TFPA、15 mg(0.09 mmol) DHPA, 置于耐压玻璃管中, 加入1 mL无水乙醇、1 mL邻二氯苯, 超声至溶解; 随后逐滴加入0.2 mL(6 mol/L)乙酸溶液, 混合均匀, 在室温下反应72 h; 反应产物用1, 4-二氧六环、甲醇和乙醇交替洗涤数次, 在80 °C真空干燥12 h, 得到OH-F-COF。

**1.2.2 奎宁功能化共价有机框架(QN-COF)的制备** 分别称取357.6 mg OH-F-COF、259.2 mg(0.8 mmol) QN、800 mg无水碳酸钾, 置于耐压玻璃管中, 加入36 mL无水四氢呋喃、4 mL N, N-二甲基甲酰胺, 混合均匀, 在85 °C恒温振荡器中反应48 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用乙酸、乙醇和水洗涤数次后, 于80 °C真空干燥12 h, 获得QN-COF。

**1.2.3 奎宁-1, 3-丙磺酸内酯功能化共价有机框架(QN-PS COF)的制备** 将15 mL PS、30 mL 甲苯置于装有130 mg QN-COF的圆底烧瓶中, 充分溶解后于120 °C加热回流反应6 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用甲醇和水清洗数次后, 于60 °C真空干燥12 h, 获得QN-PS COF。其制备过程如图1所示。

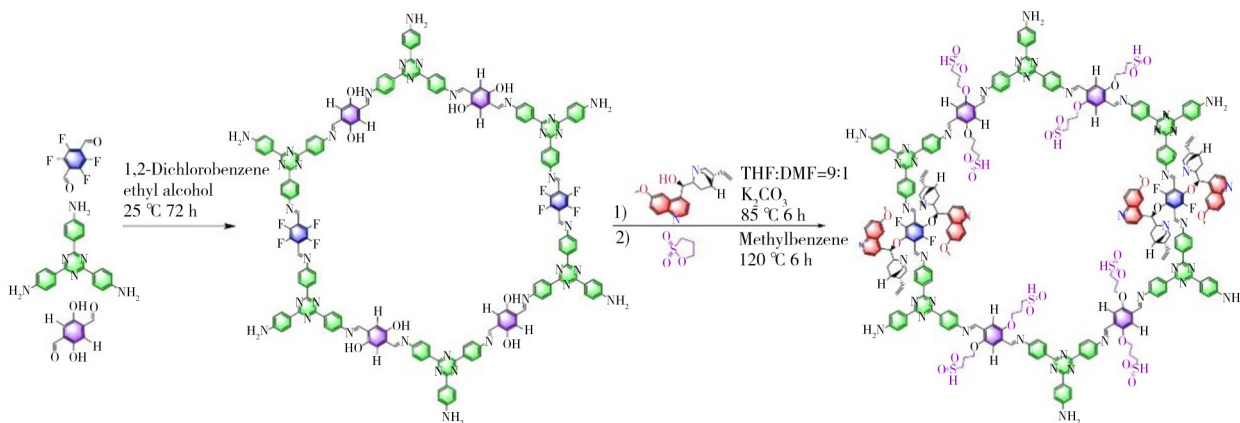


图1 QN-PS COF的制备过程  
Fig. 1 Preparation process of QN-PS COF

## 1.3 手性共价有机框架色谱固定相的制备

**1.3.1 氨基化硅胶的制备** 硅胶的活化: 称取3 g硅胶置于圆底烧瓶中, 加入20 mL(0.1 mol/L) HCl, 于90 °C回流3 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用甲醇和水清洗数次, 直至硅胶为中性, 在90 °C真空干燥12 h, 获得活化后的硅胶。

氨基化硅胶: 将3 g活化后硅胶置于圆底烧瓶中, 加入75 mL甲苯、2 mL APTES, 在100 °C下回流24 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用甲醇和水清洗数次后, 于90 °C真空干燥12 h, 获得氨基化硅胶。

**1.3.2 OH-F-COF@SiO<sub>2</sub>的制备** 分别称取2 g氨基化的硅胶、354 mg(1 mmol) TAPT、115 mg(0.5 mmol) TFPA、166 mg(1 mmol) DHPA, 置于耐压玻璃瓶中, 加入10 mL邻二氯苯、10 mL无水乙醇, 超声至溶解; 随后逐滴加入2 mL(6 mol/L)乙酸溶液, 在室温下振荡反应72 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用乙醇、甲醇和水交替洗涤数次, 在80 °C真空干燥12 h, 获得OH-F-COF@SiO<sub>2</sub>。

**1.3.3 QN-COF@SiO<sub>2</sub>的制备** 分别称取1.2 g OH-F-COF@SiO<sub>2</sub>、1 296.3 mg(4 mmol) QN、4.0 g无水碳酸钾, 置于耐压玻璃管中, 加入36 mL无水四氢呋喃、4 mL N, N-二甲基甲酰胺, 于85 °C恒温振荡器中反应48 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用乙酸、乙醇和水清洗数次后, 于60 °C真空干燥12 h, 获得QN-COF@SiO<sub>2</sub>。

**1.3.4 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>的制备** 分别取1.2 g QN-COF、15 mL PS、30 mL 甲苯, 置于圆底烧瓶中, 于120 °C加热回流反应6 h; 将反应产物离心收集沉淀, 用甲醇和水清洗数次, 在60 °C真空干燥

12 h, 获得QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>。

#### 1.4 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱的制备

称取3 g QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>置于离心管中, 加入50 mL甲醇, 超声处理10 min, 使其均匀分散, 形成悬浮液; 随后, 将上述悬浮液快速转移至预先与空柱管连接的匀浆罐中; 将匀浆罐接入装柱装置, 于35 MPa压力下持续填充40 min, 之后缓慢释放压力至常压; 填充完成后, 将制备的色谱柱连接至高效液相色谱仪, 以甲醇为流动相, 于0.5 mL/min流速下冲洗24 h, 即完成QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱的制备。

#### 1.5 实验条件

**1.5.1 色谱条件** 高效液相色谱空柱(150 mm×4.6 mm i. d.)购自郑州英诺有限公司。Chiralpak IB(250 mm×4.6 mm i. d.)、Chiralpak IC(250 mm×4.6 mm i. d.)色谱柱购自Daicel公司(中国上海)。流动相由不同比例的甲醇/水或正己烷/异丙醇组成, 样品进样体积为10 μL, 温度为室温, 实验过程如图2所示。

**1.5.2 色谱拆分条件和性能评价参数** 采用甲醇或不同体积比的正己烷/异丙醇作为流动相, 流速为0.5~1.0 mL/min, 紫外检测波长为210~300 nm, 柱温为25 °C, 注入体积为10 μL。

色谱柱的分离效果采用分离因子( $\alpha$ )和分离度( $R_s$ )评价。公式分别为:

$$\alpha = \frac{t_2 - t_0}{t_1 - t_0} \quad (1)$$

$$R_s = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_1 + W_2} \quad (2)$$

式中,  $t_0$ 为色谱柱死时间;  $t_1$ 和 $t_2$ 分别为不同手性物质的保留时间, 单位为min;  $W_1$ 和 $W_2$ 分别为不同手性物质的峰宽, 单位为min。一般认为 $R_s > 1.5$ 时达到基线分离的标准。

**1.5.3 分子模拟计算** 为研究QN-PS COF和手性化合物之间的相互作用机理, 利用分子模拟技术对QN-PS COF和手性化合物之间的结合位点和吸附能进行计算<sup>[19]</sup>。静电势图能够便捷且直观地显示分子表面静电势分布, 进而为分子间结合强度及结合方式提供有力的解释。本研究利用GaussView软件进行静电势分析, 通过直观的图形化手段, 研究QN-PS COF和手性化合物之间的结合位点。吸附能( $\Delta E$ )通过Gaussian(16版)计算, 公式如下:

$$\Delta E = E_{\text{adsorbent+analyte}} - E_{\text{adsorbent}} - E_{\text{analyte}} \quad (3)$$

其中 $E_{\text{adsorbent+analyte}}$ 代表固定相-目标物复合物的总能量,  $E_{\text{adsorbent}}$ 和 $E_{\text{analyte}}$ 分别代表固定相和分析物的能量。 $\Delta E$ 的负值越大, 表明该复合物越稳定, 目标物和吸附剂之间的相互作用越强。

## 2 结果与讨论

### 2.1 QN-PS COF的表征

采用X射线衍射仪测试QN-PS COF的晶体结构。由图3A可知, OH-F-COF在2.8°处呈现特征衍射峰, 功能化修饰后衍射峰仍保留, 表明“后修饰”过程未对OH-F-COF的晶体结构造成破坏。采用傅里叶变换红外光谱对QN-PS COF的化学结构进行表征。由图3B可知, QN-COF在2700~3000 cm<sup>-1</sup>区间出现明显的一CH<sub>2</sub>吸收峰, 证实奎宁成功连接到OH-F-COF骨架中; 同时, QN-PS COF在1000~1300 cm<sup>-1</sup>处出现一S=O特征吸收峰, 表明1,3-丙磺酸内酯也被有效修饰到COF框架中。综上表明QN-PS COF成功合成。考察QN-PS COF的热稳定性, 将其从25 °C匀速升温至600 °C, 由热重曲线(图3C)可见, QN-PS COF在300 °C时质量损失率约为10%, 表明QN-PS COF具有很好的热稳定性。此外, 使用扫描电子显微镜对QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>表面进行形貌分析(图3D), 可知QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>具有均匀的球形形貌, QN-PS COF较好地修饰在硅胶表面。

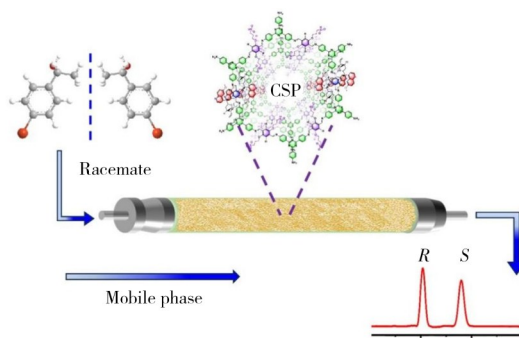


图2 QN-PS COF的液相色谱分离  
Fig. 2 Liquid chromatography separation of QN-PS COF

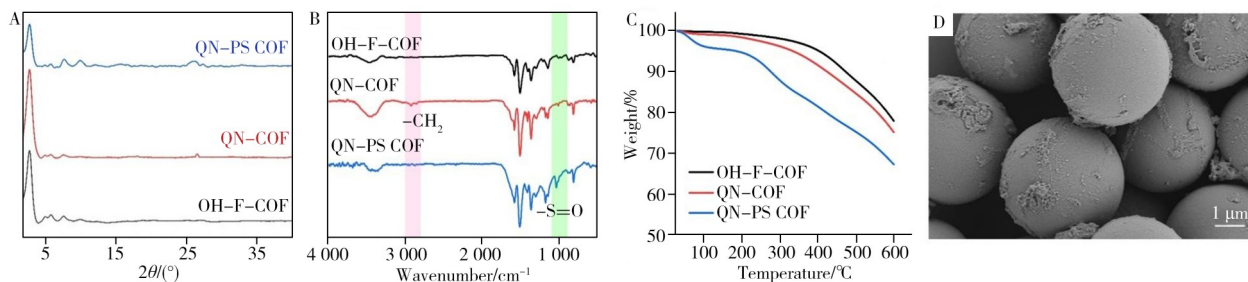


图3 QN-PS COF的表征: XRD图谱(A)、FT-IR图谱(B)、TG图谱(C)及SEM图谱(D)

Fig. 3 Characterization of QN-PS COF: XRD pattern(A), FT-IR spectrum(B), TG curve(C) and SEM image(D)

## 2.2 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱用于手性化合物的分离

为测试 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱对手性化合物的拆分性能, 分别在正相和反相条件下, 采用自制的 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱对手性醇类、手性酸类等手性医药中间体及手性药物进行拆分, 其中流速为 0.5 mL/min, 波长为 210~290 nm。从分离结果可以看出, QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱对 1-(4-氯苯基)乙醇、1-(4-溴苯基)乙醇、3-氨基-3-苯基-1-丙醇、3-氯-1-苯基-1-丙醇、苯丙醇、2-氨基-1-苯乙醇 6 种手性化合物均实现了基线分离(图 4)。而蒎烯、扁桃酸、N-苄氧羰基-D/L-苯丙氨酸 3 种手性化合物也得到了不同程度的分离(图 5)。

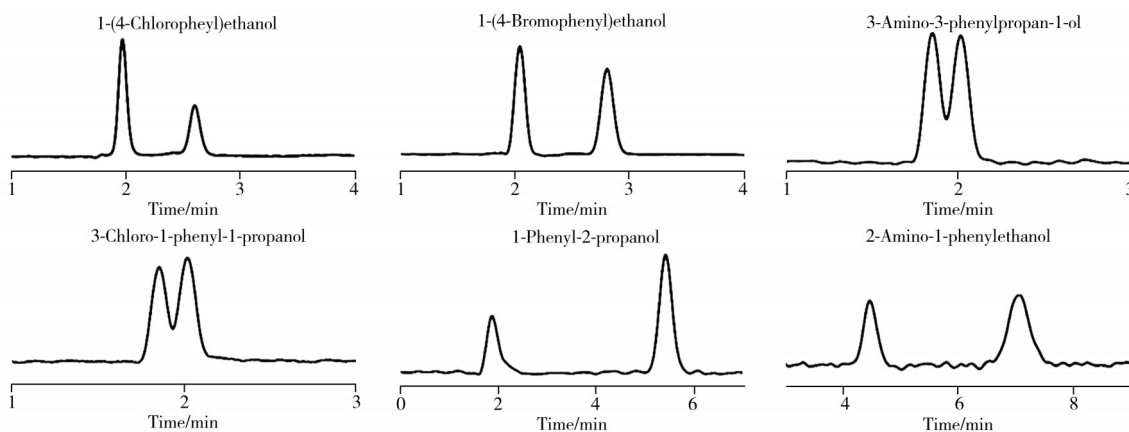


图4 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱拆分的手性醇类色谱图

Fig. 4 Chromatograms of chiral alcohols separated on the QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> column

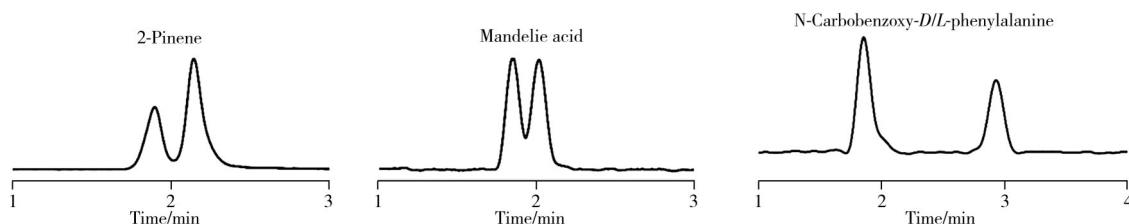


图5 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱拆分的手性有机酸类和萜类色谱图

Fig. 5 Chromatograms of chiral organic acids and terpenoids separated on the QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> column

为进一步验证修饰策略的有效性, 对比了单一奎宁修饰的 QN-COF@SiO<sub>2</sub> 的手性拆分能力。如图 6 所示, QN-COF@SiO<sub>2</sub> 对 1-(4-氯苯)乙醇、2-氨基-1-苯乙醇、苯丙胺醇、吡啶啉-2-羧酸 4 种手性化合物实现了有效拆分, 表现出一定程度的手性识别能力。然而, 与 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 材料相比, 两者的拆分效能存在显著差异。这可能归因于 1, 3-丙磺酸内酯修饰对 COFs 骨架空间位阻效应的调控作用: 经 1, 3-丙磺酸内酯修饰的 COFs 骨架通过增强空间位阻, 可与奎宁分子协同提升手性分离效应, 从而优化手性识别过程; 而单一奎宁修饰体系中, 由于缺乏空间位阻的协同作用, 导致整体手性识别能力受到一定影响。

同时, 在相同流动相条件下依次使用商业化手性色谱柱 Chiralpak IB 和 Chiralpak IC, 对上述手性医药中间体及手性药物开展拆分实验, 比较 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> 色谱柱与商业化色谱柱的分离性能差异。

如表1所示, QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>柱在分离能力上优势显著, 能够拆分更多种类的手性医药中间体和手性化合物, 表明QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱具有更强的手性识别能力与通用性。鉴于此, QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱可作为高效液相色谱的手性固定相, 应用于手性药物中间体和手性天然化合物的分离。

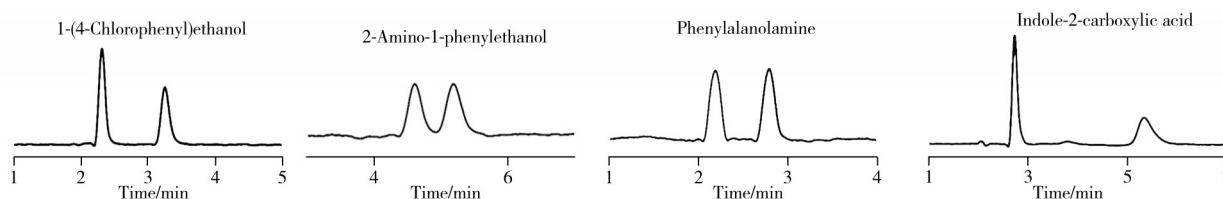


图6 QN-COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱拆分的手性化合物色谱图

Fig. 6 Chromatograms of chiral compounds separated by QN-COF@SiO<sub>2</sub> column  
the mobile phase was methanol

表1 不同色谱柱拆分的手性化合物

Table 1 Chiral compounds separated by different chromatographic columns

Chiral compound	QN-PS COF@SiO <sub>2</sub>		Chiralpak IB		Chiralpak IC		
	$\alpha$	$R_s$	$\alpha$	$R_s$	$\alpha$	$R_s$	
Chiral alcohols	2-Amino-1-phenylethanol <sup>a</sup>	1.98	3.85	-	-	-	-
	1-Phenyl-2-propanol <sup>a</sup>	56.12	6.39	-	-	-	-
	1-(4-Chlorophenyl)ethanol <sup>b</sup>	4.67	3.41	1.21	1.41	2.07	5.37
	3-Amino-3-phenylpropan-1-ol <sup>b</sup>	4.11	0.75	-	-	-	-
	1-(4-Bromophenyl)ethanol <sup>b</sup>	4.31	3.34	-	-	2.18	6.03
Other categories	3-Chloro-1-phenyl-1-propanol <sup>b</sup>	4.27	0.78	-	-	-	-
	N-Carbobenzoxy-D/L-phenylalanine <sup>b</sup>	18.44	4.06	-	-	-	-
	Mandelic acid <sup>b</sup>	3.84	0.15	-	-	-	-
	2-Pinene <sup>b</sup>	3.81	1.15	-	-	-	-

a: the mobile phase was *n*-hexane : isopropanol (*v* : *v*, 9 : 1); b: the mobile phase was methanol;  $\alpha$  is the separation factor,  $R_s$  is the resolution; “-” indicates that effective separation has not been achieved

### 2.3 进样量对QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱分离性能的影响

为考察不同进样量对QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱出峰的影响, 以100  $\mu\text{g/mL}$  (*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇对映体为代表, 在同一条件下分别取0.5、0.75、1.0、1.5、2.0  $\mu\text{g}$ 的(*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇溶液, 并分别检测其出峰情况。如图7A所示, 进样量对保留时间无影响, 峰面积随进样量增大而增大, 说明在一定浓度范围内, 进样量不影响QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱的分离性能。

### 2.4 温度对QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱分离性能的影响

为进一步研究QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱的热力学性质, 以100  $\mu\text{g/mL}$  (*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇对映体为代表, 在不同柱温下进行分离。由图7B和7D可知, 随着柱温的逐渐升高, (*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇对映体的 $R_s$ 和 $\alpha$ 值逐渐降低, 分离的范特-霍夫(Van't Hoff)图也表现出良好线性, 表明在一定温度范围内, 色谱柱的分离性能与柱温呈负相关。

### 2.5 QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱的稳定性考察

为探究QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱的稳定性, 以100  $\mu\text{g/mL}$  (*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇对映体为代表, 流动相为甲醇, 流速为1 mL/min条件下, 在不同时间重复分离(*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇。由图7C可知, 在一个月分不同时间段进样, QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱依然可分离(*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇。对映体 $R_s$ 和 $\alpha$ 值的相对标准偏差(RSD)均小于2.0%, 表明QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱具有良好的稳定性。

### 2.6 手性分离机制

为从微观上深入了解识别和分离的机制, 通过分子模拟技术, 研究QN-PS COF和手性分子间的相互作用力。图8为(*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇和QN-PS COF的结合位点、结合能和静电势图。由图8可知, (*R/S*)-1-(4-氯苯基)乙醇的-OH基团优先与磺酸基中的-S=O形成氢键, 且(*S*)-1-(4-氯苯基)乙醇和(*R*)-1-(4-氯苯基)乙醇的结合能不同, 分别为-34.80 kcal/mol和-26.91 kcal/mol, 表明(*S*)-1-(4-氯苯基)乙醇比(*R*)-1-(4-氯苯基)乙醇与QN-PS COF的相互作用更强, 从而导致(*S*)-1-(4-氯苯基)乙醇在QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>柱上的保留时间比(*R*)-1-(4-氯苯基)乙醇更长。

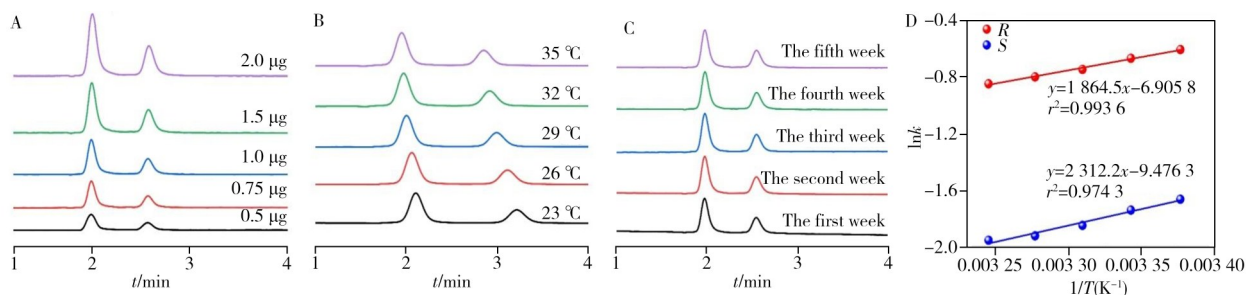


图 7 不同进样量(A)、温度(B)、时间(C)下(R/S)-1-(4-氯苯基)乙醇在QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>色谱柱的分离谱图与Van't Hoff曲线(D)

Fig. 7 Separation chromatograms of (R/S)-1-(4-chlorophenyl) ethanol on the QN-PS COF@SiO<sub>2</sub> column under different injection volumes(A), temperatures(B) and times(C), along with the Van't Hoff curves (D)

上述结果表明, QN-PS COF 材料所具备的手性分离性能归因于其修饰的手性结构单元能够定向构筑特异性手性识别位点。这些位点通过与手性对映体分子间的立体选择性相互作用(包括氢键协同识别及空间位阻匹配效应), 实现了对映异构体的高效识别与拆分。该结果进一步证明了QN-PS COF 具有较高选择性。

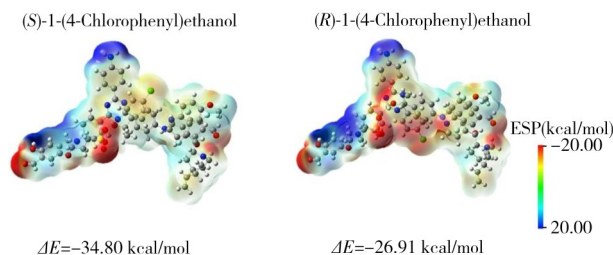


图 8 QN-PS COF 与手性 1-(4-氯苯基)乙醇间的相互作用

Fig. 8 The interaction between QN-PS COF and chiral 1-(4-chlorophenyl) ethanol

### 3 结论

本文采用分步后修饰策略, 成功设计并制备具有规整晶体结构、高比表面积、良好热稳定性及丰富手性识别位点的QN-PS COF。作为高效液相色谱的手性固定相, QN-PS COF 成功拆分了6种手性醇类、2种手性有机酸类及1种手性天然化合物。QN-PS COF 在识别能力与适用范围上均显著优于商业化手性色谱柱。分子模拟分析进一步证实, QN-PS COF 内部的手性结构可提供多重协同作用位点, 从而实现对手性分子的高效识别与拆分。综上, QN-PS COF@SiO<sub>2</sub>作为新型手性固定相, 通过构筑多重协同位点有效解决了手性分离难题, 在手性药物纯化中具有广阔的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] Betzenbichler G, Huber L, Kräth S, Morkos M L K, Siegle A F, Trapp O. *Chirality*, **2022**, 34(5): 732-759.
- [2] Dan M J, Hao P, Zhao Y, Li P F. *China Terminol.* (淡美俊, 郝鹏, 赵怡, 李鹏飞. 中国科技术语), **2016**, 18(3): 62-64.
- [3] Li C Z, Zhu Y Y, Gu S X. *Chin. J. Anal. Lab.* (李陈宗, 朱园园, 古双喜. 分析实验室), **2022**, 41(5): 588-599.
- [4] McVicker R U, O'Boyle N M. *J. Med. Chem.*, **2024**, 67(4): 2305-2320.
- [5] Felletti S, Marchetti N, DeLuca C, Catani M, Nosengo C, Compagnin G, Bozza D, Franchina F A, Pasti L, Cavazzini A. *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2024**, 176: 117740.
- [6] Wu Y, Zhang N, Luo K X, Liu Y J, Bai Z W, Tang S. *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2022**, 153: 116647.
- [7] Zhang S H, Yang Q, Wang C, Luo X L, Kim J, Wang Z, Yamauchi Y. *Adv. Sci.*, **2018**, 5(12): 1801116.
- [8] Li B Y, Chen J, Qiu H D. *J. Instrum. Anal.* (李丙阳, 陈佳, 邱洪灯. 分析测试学报), **2025**, 44(2): 195-210.
- [9] Ma J X, Shu T, Sun Y P, Zhou X, Ren C Y, Su L, Zhang X J. *Small*, **2022**, 18(3): e2103516.
- [10] Zhang C Y, Luo J X, Li A Y, Jiang M L, Yu G P, Pan C Y. *Polym. Bull.* (张春燕, 罗建新, 李爱阳, 蒋美丽, 喻桂鹏, 潘春跃. 高分子通报), **2016**, (2): 32-39.
- [11] Chen Y, He Q, Liu Y Y, Wang Q, He C Y, Liu S R. *Anal. Chim. Acta*, **2024**, 1287: 342061.
- [12] Li X, Yang C X. *J. Instrum. Anal.* (李雪, 杨成雄. 分析测试学报), **2021**, 40(7): 1091-1097.
- [13] Si T T, Zhao W, Sun Q H, Rong R, Sun M. *J. Instrum. Anal.* (司甜甜, 赵薇, 孙启慧, 容蓉, 孙敏. 分析测试学报), **2025**, 44(1): 82-90.
- [14] Wu J J X, Wang X Y, Wang Q, Lou Z P, Li S R, Zhu Y Y, Qin L, Wei H. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48(4): 1004-1076.
- [15] Kawasaki M, Shirai T, Yatsuzuka K, Shirai R. *Chem. Pharm. Bull.*, **2024**, 72: 913-916.