

# 反相高效液相色谱法分离布洛芬酯的对映体

冯炎龙 施介华<sup>#</sup> 李兵<sup>\*</sup> 江峰<sup>#</sup>

(浙江林学院理学院 临安 311300 <sup>#</sup>浙江工业大学药学院杭州 310032)

**摘要** 合成了三-(4-甲基苯甲酸)纤维素酯(MCTB)手性固定相,用反相高效液相色谱法在该手性固定相上对布洛芬酯的对映体进行分离。实验结果表明,在三-(4-甲基苯甲酸)纤维素酯手性固定相上,以  $V(\text{甲醇})/V(\text{水})=85/15$  为流动相能较好地分离布洛芬甲酯、乙酯、丙酯对映体,其分离因子为 1.17、1.29 和 1.27;同时还发现在三-(4-甲基苯甲酸)纤维素酯手性固定相上布洛芬酯的酯基团的大小对其对映体的分离有明显的影响,其中以乙酯最佳。

**关键词** 手性固定相 对映体分离 高效液相色谱 布洛芬酯

## Separation of Enantiomers of Ibuprofen Esters by Reversed-phase High-performance Liquid Chromatography

Feng yanlong, Shi Jiehua<sup>#</sup>, Li bing<sup>\*</sup>, Jiang feng<sup>#</sup>

(School of Sciences, Zhejiang Forestry University, Lin'an 311300)

(<sup>#</sup> College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032)

**Abstract** Tri-(4-methylbenzoate) cellulose chiral stationary phase (MCTB) was prepared. Separation of enantiomers of ibuprofen esters had been investigated by reversed-phase high-performance liquid chromatography on the chiral stationary phase. The experimental results showed that the separation of enantiomers of the methyl, ethyl and *n*-propyl esters of ibuprofen could be achieved on the tri-(4-methylbenzoate) cellulose chiral stationary phase (MCTB) using methanol and water ( $V(\text{methanol})/V(\text{water})=85/15$ .) as mobile phase. Their separation factors were 1.17, 1.29, 1.27, respectively. At the same time, It was found that the size of the ester group obviously affected the separation efficiency of their enantiomers on the MCTB chiral stationary phase. The separation of the ethyl ester was most satisfactory.

**Key words** Chiral stationary phase, Enantiomer separation, High-performance liquid chromatography, Ibuprofen esters

布洛芬是 20 世纪 60 年代问世的一类苯丙酸类非甾体抗炎药,是一类不含皮质激素而用于抗炎、镇痛和解热作用的药物。目前主要是以外消旋的形式出售,但该药物的两个异构体活性差异较大,甚至有不同药理作用,其中(*S*)-(+)-构性的生理活性是(*R*)-(-)-构性的 28 倍。由于生物体内的酶和各种底物都有手性,对映体的治疗效果不同,因而布洛芬对映体的分离显得非常重要。

有关布洛芬及其衍生物光学异构体的分离文献已有报道<sup>[1~6]</sup>,如 Mcdanie 等<sup>[1]</sup>和 Overbeke 等

冯炎龙 男,38 岁,讲师,主要从事分析化学的研究和教学。\*联系人  
2003-06-28 收稿,2003-12-06 接受

<sup>[2]</sup>报道布洛芬及酰胺衍生物在纤维素衍生物手性固定相的正相条件下得到分离, Ducret 等<sup>[3]</sup>报道布洛芬酯在纤维素衍生物手性固定相的正相条件下得到分离。本文在自制的手性固定相上应用反相高效液相色谱法分离布洛芬酯的对映体, 布洛芬酯结构式如图 1 所示。实验结果表明, 在三(对甲基苯甲酸)纤维素酯的手性固定相上, 以  $V(\text{甲醇})/V(\text{水})=85/15$  为流动相能较好的分离布洛芬甲酯、乙酯、丙酯对映体, 其分离因子分别为 1.17、1.29 和 1.27; 同时还发现在三-(4-甲基苯甲酸)纤维素酯手性固定相上布洛芬酯对映体中酯基团的大小对分离有明显的影响, 其中以乙酯最佳。

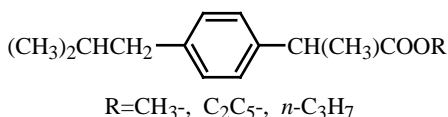


图 1 布洛芬酯的结构

Fig.1 Structure of methyl, ethyl and *n*-propyl ester of ibuprofen

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

大孔硅胶(平均粒度  $5\mu\text{m}$ , 平均孔径  $100\text{ nm}$ , 比表面积  $210\text{ m}^2/\text{g}$ )(中国科学院兰州化学物理研究所提供); 3-氨基丙基三乙氧基硅烷( $\geq 95\%$ , 由盖州市化学工业有限责任公司提供); 4-甲基苯甲酰氯( $\geq 98\%$ , 由浙江工业大学药学院药学研究所提供); 布洛芬酯甲酯、乙酯和丙酯(浙江工业大学药学院提供); 甲醇、乙醇为国产分析纯试剂; 水为纯净水; UV-200 液相色谱仪(北京市历元电子仪器技贸公司); 超越 2000 色谱工作站(浙江省科学器材进出口有限责任公司)。

### 1.2 手性固定相的制备

三(4-甲基苯甲酸)纤维素酯手性固定相(MCTB)( $250\text{mm}\times 4.6\text{mm}$ ,  $5\mu\text{m}$ )的制备方法参考文献[7]。

### 1.3 色谱分析条件

色谱柱: MCTB 手性固定相; 流动相:  $V(\text{甲醇})/V(\text{水})=85/15$ ; 检测器: 紫外可见光检测器(波长  $264\text{nm}$ )。所有的色谱分离均在室温下进行, 检测器灵敏度为  $2.00\text{AU}$ ; 所有的流动相在使用前均用  $0.45\mu\text{m}$  过滤器过滤并用超声脱气。

## 2 结果与讨论

### 2.1 不同流动相对分离的影响

为了考察不同布洛芬酯在 MCTB 上的分离效果, 笔者比较了不同流动相组成对其酯的分离影响, 结果如表 1 所示。

从表 1 中可知, 当采用无水乙醇作为流动相时, 布洛芬酯的对映体均不能得到分离。改用无水甲醇作为流动相时, 布洛芬乙酯、丙酯的对映体得到分离, 其分离因子分别为 1.28 和 1.24, 布洛芬甲酯对映体仍得不到分离; 但随着流动相甲醇中水的比例的增加, 布洛芬甲酯对映体也得到了分离, 当流动相中水的比例增大到为  $10\%$ , 其布洛芬甲酯对映体的分离因子为 1.06, 分离度为 0.56。从表 1 还可发现, 随着流动相中水的比例的增加, 色谱的容量因子也逐渐增加,

布洛芬酯对映体的分离度随着流动相中水的比例的增加逐渐增大, 当流动相中水的比例增加到 15%, 布洛芬乙酯对映体的分离度达到最大, 即分离度为 1.22, 然后随着流动相中水的比例的增加, 分离度开始变小。而布洛芬甲酯、丙酯对映体分离度随流动相中水的增加还逐渐增大。同时还发现, 布洛芬酯对映体在 MCTB 上的拆分不仅受流动相的影响, 布洛芬酯中其酯基团的大小也影响到分离的效果, 当流动相中  $V(\text{甲醇})/V(\text{水})=85/15$  时, 布洛芬乙酯对映体的分离效果最佳。

表 1 不同流动相组成对布洛芬酯对映体分离的影响

Tab.1 Effect of methyl, ethyl and *n*-propyl esters of ibuprofen in different compositions of mobile phase

流动相	乙醇	V(甲醇)/V(水)					
		100/0	98/2	95/5	90/10	85/15	80/20
甲布洛芬酯	$k'_1$	0.63	0.66	0.83	1.03	1.64	3.01
	$k'_2$	0.63	0.66	0.83	1.03	1.91	3.52
	$\alpha$	1	1	1	1.06	1.17	1.17
	$R$	0	0	0	0.56	0.63	0.77
布洛芬乙酯	$k'_1$	0.55	0.55	0.67	0.90	1.67	3.05
	$k'_2$	0.55	0.70	0.86	1.15	2.16	3.92
	$\alpha$	1	1.28	1.29	1.28	1.29	1.22
	$R$	0	0.69	0.72	0.74	1.03	1.22
布洛芬丙酯	$k'_1$	0.46	0.53	0.68	0.90	1.76	3.22
	$k'_2$	0.46	0.65	0.84	1.13	2.22	4.11
	$\alpha$	1	1.24	1.23	1.26	1.26	1.27
	$R$	0	0.43	0.47	0.62	0.81	0.83

色谱柱: MCTB; 流速: 0.6 mL/min;  $k'_1, k'_2$  为容量因子;  $\alpha$  为分离因子;  $R$  为分离度

## 2.2 不同流速对布洛芬乙酯对映体分离度的影响

在 MCTB 上以  $V(\text{甲醇})/V(\text{水})=85/15$  为流动相时, 不同流速对布洛芬乙酯对映体的分离度的影响, 其结果如表 2 所示。结果表明, 随着流动相流速的变化, 容量因子和分离因子基本不变, 但布洛芬乙酯对映体的分离度却随流动相流速的减小先增大后减小。图 2 为布洛芬乙酯对映体以  $V(\text{甲醇})/V(\text{水})=85/15$  为流动相, 流速为 0.5 mL/min 时的色谱图。

表 2 甲醇/水为流动相不同流速对布洛芬乙酯对映体的影响

Tab.2 Effect of flow rates on chiral separation of ethyl ester of ibuprofen

流速/(mL · min <sup>-1</sup> )	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3
$k'_1$	3.06	3.05	3.04	3.08	3.08	3.17
$k'_2$	3.94	3.95	3.92	3.99	3.97	4.09
$\alpha$	1.29	1.29	1.29	1.30	1.29	1.29
$R$	1.15	1.20	1.22	1.25	1.24	1.23

## 3 分离机理的探讨

一般认为三苯甲酸纤维素酯衍生物具有左旋 3/2 螺旋结构, 在它的手性螺旋空穴中沿主链存在一个极性甲酸酯, 极性甲酸酯在里面, 疏水性的苯环在外面。一般在正相条件下, 对映体进入手性空穴中, 能有效的与极性甲酸酯形成氢键作用并与 C=O 形成偶极-偶极相互作用, 另

外苯基间存在 $\pi$ - $\pi$ 相互作用,从而形成非对映体配合物。由于形成的非对映配合物所受作用不同,故在色谱分离过程中它们的容量因子不同,从而导致对映体的分离。而在醇或醇/水体系中,流动相的极性较大,溶质与手性固定相的氢键作用将明显减弱。而且布洛芬酯对映体中酯基团的大小也影响到手性拆分能力,这主要是溶质插入到三-(4-甲基苯甲酸)纤维素酯手性空穴的深度不同,将影响到溶质与手性固定相之间的苯基间 $\pi$ - $\pi$ 相互作用和偶极-偶极作用以及溶质手性碳上甲基空间取向的排斥作用,导致不同的布洛芬酯对映体在手性固定相上具有不同的分离效果。其中以乙酯对映体的分离效果最佳。

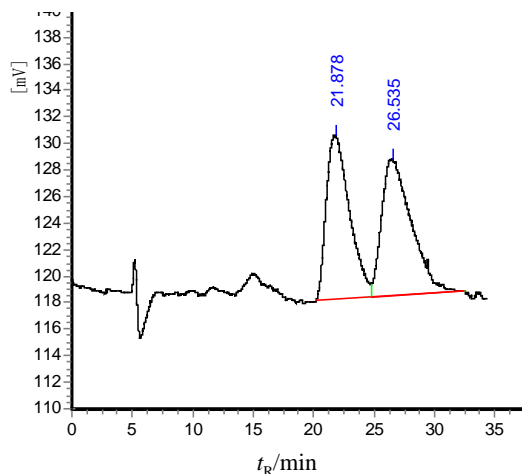


图 2 布洛芬乙酯对映体的色谱图

Fig.2 Chromatogram of ethyl ester of ibuprofen on the tri-(4-methylbenzoate) cellulose chiral stationary phase (MCTB)

1,2 为布洛芬乙酯光学异构体

### 参考文献

- [1] D M Mcdaniel, B G Snider. J. Chromatogr., 1987, 404: 123~132.
- [2] A V Overbeke, W Baeyens, C Deuaele. J. Liq. Chromatogr., 1995, 18(12): 2427~2443.
- [3] A Ducret, M Trani, P Pepin et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 1998, 16: 1225~1231.
- [4] J Monika. J. Chromatogr., 2001, 937(1-2): 135~138.
- [5] D Michelle, Beeson, V Gyula. J. Chromatogr., 1993, 634(2): 197~204.
- [6] P Karl- Johan, O Anettle. Journal of Chromatography: Biomedical Applications, 1991, 563(2): 414~418.
- [7] Y Okamoto, R Aburatani, K Hatada. J. Chromatogr., 1987, 389(1): 95~102.