

酒石酸酯固载薄层色谱法拆分盐酸克伦特罗对映异构体

于金刚, 刘素琴, 黄可龙, 焦飞鹏, 彭霞辉

(中南大学化学化工学院功能材料化学研究所, 湖南长沙 410083)

关键词 (2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯((2*R*, 3*R*)-dicyclohexyl tartrate); 薄层色谱(thin layer chromatography); 拆分(enantioseparation); 克伦特罗(clenbuterol)

中图分类号: O658 文献标识码: B 文章编号: 1000-8713(2005)06-0687-01

药物对映体的各个单体通常具有不同的生物活性、药理活性, 所以需要对他们进行拆分以得到旋光单体^[1]。D-和L-酒石酸是廉价的手性原料, (2*R*, 3*R*)-酒石酸^[2]可直接从自然界获取。选择酒石酸衍生物例如酒石酸二酯、酒石酸单酰胺、酒石酸二酰胺等用于对映体拆分, 效果比较令人满意。本工作将(2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯固载在硅胶 GF254 板上, 成功地拆分了盐酸克伦特罗对映体, 并对其拆分机理进行了探讨。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

ZT-1 型三用紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂); P-1 型薄层层析展开缸(上海信谊仪器厂)。(2*R*, 3*R*)-酒石酸(常茂生物化学工程股份有限公司; ≥99.7%) (2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯参照文献[2]合成。

1.2 酒石酸酯固载薄层色谱板的制备

分别准确称取 0.25, 0.50, 0.75, 1.00 g (2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯, 按文献[3]的方法制备薄层板。

1.3 薄层色谱分离

采用乙腈-叔丁醇(体积比为 50:50)为展开剂, 在室温下按文献[3]的方法进行实验和分析数据。

2 结果与讨论

2.1 分离条件的选择

分别采用乙腈-不同种类的醇(体积比为 50:50)作展开剂, 在室温下拆分盐酸克伦特罗对映体。考察结果表明, 采用正丁醇、仲丁醇、叔丁醇、正庚醇、正辛醇时均可拆分盐酸克伦特罗对映体, 其中正丁醇、仲丁醇、叔丁醇可实现基线分离。而其他醇(甲醇、乙醇、异丙醇、正戊醇、异戊醇、正己醇)为展开剂时无法拆分盐酸克伦特罗对映体。结果还表明, 使用乙腈-叔丁醇为展开剂时, 分离度最大, 分离效果最好, 所以本实验采用乙腈-叔丁醇作展开剂。实验还考察了乙腈-叔丁醇的比例对拆分效果的影响, 结果表明, 当体积比为 50:50 时分离效果最好。

考察了(2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯固载量对拆分效果的影响, 结果发现, 将 0.5 g (2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯固载于 15.0 g 硅胶上而制备的薄层板, 其分离效果最好, 分离度为 4.76。且样品拆分后在薄层板上的两对映体斑点大小一致, 分离效果较好。

缓冲溶液一般可改善色谱的拆分效果。本实验采用乙腈-叔丁醇(体积比为 50:50)为展开剂拆分盐酸克伦特罗对

映体时有轻微拖尾现象, 因此实验中配制了 0.1 mol/L Na₂HPO₄ 缓冲溶液(pH 3)作为拖尾抑制剂添加到展开剂中, 当其比例在 0.2% ~ 2.0% 变化时, 不仅不能改善拖尾现象, 还严重影响对映体的拆分效果, 分离度均为 0。由于拖尾现象非常轻微, 故实验中选择的展开剂不添加缓冲溶液。

综上所述, 选择拆分条件为: 将 0.5 g (2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯固载于 15.0 g 硅胶上制备薄层板, 采用乙腈-叔丁醇(体积比为 50:50)为展开剂, 在室温下拆分盐酸克伦特罗对映体。

2.2 (2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯的结构特点和拆分机理

(2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯具有弹性的羟基和刚性的羰基, 有与被拆分手性溶质相作用的位置, 主要与多种类型手性化合物发生氢键相互作用实现手性识别, 具有较广泛的适用性。在进行薄层色谱拆分时, 克伦特罗对映体与覆盖于固定相表面的(2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯形成不同的分子间作用力(见图 1), 故在薄层板上的移动速度不同。(+) -*S* 构型的克伦特罗对映体与固定相的作用力强, 存在 3 个主要的作用点, 在硅胶板上移动速度相对较慢, 展开后位于硅胶板的展开起始端近点, 而(-) -*R* 构型的对映体与固定相仅能形成“两点作用”, 在硅胶板上移动速度快, 位于硅胶板的展开前沿的近点, 因而可以实现拆分。

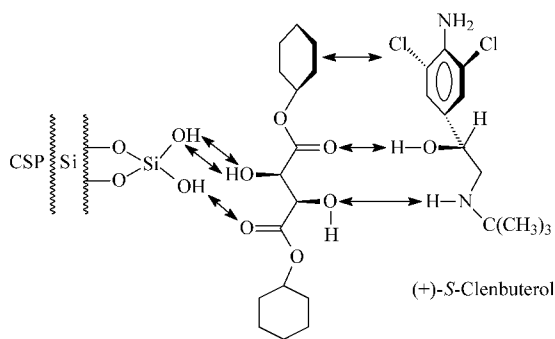


图 1 (+)-*S*-克伦特罗与固定相(2*R*, 3*R*)-酒石酸-二环己酯相互作用模式

参考文献:

[1] 朱全红, 邓芹英, 曾陇梅. 药物分析杂志, 2002, 22(2): 155
[2] Heldin E, Linder K J, Pettersson C, Linder W, Rao R. Chromatographia, 1991, 32(9-10): 407
[3] 于金刚, 黄可龙, 焦飞鹏, 彭霞辉. 色谱, 2005, 23(4): 431

收稿日期 2004-10-09

作者简介: 于金刚, 男, 硕士, E-mail: yujingangcsu@163.com.

通讯联系人: 黄可龙, 男, 教授, 博士生导师, Tel (0731) 8879850, E-mail: klhuang@mail.csu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 20376085)和中南大学研究生教育创新选项立项目(No. 040206).