

毛细管气相色谱手性固定相 2,6-O 烯丙基-3-O 酰基- β 环糊精拆分环丙烷衍生物对映体

尹明明 史雪岩 边庆华 王 敏*
(中国农业大学理学院,北京 100094)

摘 要 使用 3 种 2,6-O 烯丙基-3-O 酰基 β 环糊精作为毛细管气相色谱手性固定相,对 15 对环丙烷衍生物对映异构体进行拆分,发现分离结果同固定相和溶质的结构与性质均有关。

关键词 β 环糊精衍生物,对映体分离,环丙烷衍生物

1 引 言

手性环丙烷结构是医药和农药的基本结构之一,如拟除虫菊酯类农药和止咳药物 1,1-二苯基环丙羧酸和抗生素 Cilastatin 等^[1]。这类手性化合物,除了一小部分可以从天然产物分离得到外,不对称合成是获得光学活性物质的重要途径^[2]。因此,发展高效的不对称合成环烷类化合物方法是有机化学家们关注的热点。而建立相关的手性化合物的拆分方法,对于不对称合成方法的评价以及光学活性物质的鉴定都是必不可少的。气相色谱手性分离技术被广泛应用于不对称合成、药物对映体分离和环境分析等。常见的气相色谱手性固定相有手性氨基酸衍生物、光学活性金属络合物、环糊精衍生物、杯芳烃和冠醚等^[3~5]。目前,在色谱手性分离研究中发展最快应用最广的手性固定相是各类环糊精衍生物^[6]。

本实验用烯丙基取代 2,6-OH,酰基(戊酰基、庚酰基、辛酰基)取代 3-OH 合成了 3 种环糊精衍生物并用作气相色谱手性固定相。将 15 对环丙烷衍生物对映异构体在涂有这些固定相的毛细管色谱柱上进行拆分,获得了较好的拆分效果。

2 实验部分

2.1 仪器和色谱条件

SP-6800A 气相色谱仪,配有氢火焰离子化检测器(鲁南分析仪器厂);N-2000 色谱数据工作站(浙江大学智能信息工程研究所);0.25 mm i.d 弹性石英毛细管柱(河北永年光纤厂);载气为 N_2 (99.9%);柱温均小于 180 ;汽化室温度 250 ;检测器温度 250 ;分流比为 30:1。

2.2 固定相的合成

参照文献[7]报道的方法,先用烯丙基取代环糊精 2,6 位羟基,再将环糊精 3 位羟基用不同链长的酰基酯化,共合成如下 3 种 β 环糊精衍生物:2,6-二-O 烯丙基-3-O 戊酰基 β 环糊精,¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.91, 1.25 ~ 1.33, 1.60, 2.31, 3.34 ~ 4.52, 5.07 ~ 5.28 和 5.87 ~ 6.02, IR (Film) ν : 3400, 3080, 2990, 2870, 2820, 2760, 1740, 1460, 1420, 1340, 1155 ~ 1045 和 925 cm^{-1} ; 2,6-二-O 烯丙基-3-O 庚酰基 β 环糊精,¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.88, 1.29, 1.61, 2.32 ~ 2.37, 3.34 ~ 4.46, 5.07 ~ 5.28 和 5.90, IR (Film) ν : 3400, 3080, 2990, 2900, 2820, 2760, 1740, 1455, 1420, 1350, 1160 ~ 1045 和 925 cm^{-1} ; 2,6-二-O 烯丙基-3-O 辛酰基 β 环糊精,¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.85 ~ 0.88, 1.28, 1.61 ~ 1.63, 2.29 ~ 2.36, 3.33 ~ 4.30, 5.07 ~ 5.29 和 5.84 ~ 5.98, IR (Film) ν : 3400, 3080, 2990, 2870, 2800, 2750, 1740, 1150 ~ 1040 和 925 cm^{-1} 。

2.3 色谱柱的制备

将弹性石英毛细管柱在 260 下通 N_2 加热 2 h,用 NaCl 沉积毛细管,静态法涂渍总质量浓度为 0.5% (m/V) 的固定相,抽真空脱溶,并从 40 开始阶梯升温老化至 180 ,在 180 下保持 4 h。

2004-12-06 收稿;2005-01-25 接受

3 结果与讨论

3.1 柱性能

用正十二烷为测试物在 120 ℃下测试 3根色谱柱的柱效,表 1结果显示 3根色谱柱均具有较高的柱效,说明 3种固定相都具有较好的涂渍性能。用萘在 150 ℃下测试 3根色谱柱的不对称因子都接近 1,表明手性柱具有良好的惰性。

表 1 3根色谱柱的柱性能

Table 1 The properties of the prepared three columns

柱号 Column No	固定相 Stationary phase	容量因子 (k) Retention factor	柱效 (plates/m) Column efficiency	不对称因子 Asymmetry factor
1#	2,6-二-O烯丙基-3-O戊酰基-β环糊精 2,6-di-O-allyl-3-O-valeryl-β-CD	1.37	2301	1.10
2#	2,6-二-O烯丙基-3-O庚酰基-β环糊精 2,6-di-O-allyl-3-O-heptanonyl-β-CD	1.25	3181	0.91
3#	2,6-二-O烯丙基-3-O辛酰基-β环糊精 2,6-di-O-allyl-3-O-octanoyl-β-CD	1.50	3440	1.10

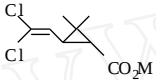
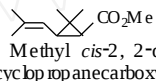
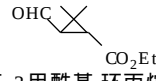
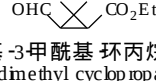
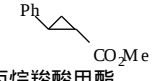
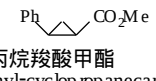
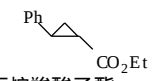
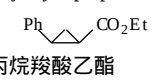
柱尺寸 (column dimension): 20 m ×0.25 mm (i.d.), 膜厚 (film thickness): 0.31 μm

3.2 柱分离性能

将 15对环丙烷衍生物对映异构体在 3根毛细管色谱柱上进行拆分,其中对手性化合物反式-二氯菊酸甲酯、顺式-菊酸甲酯、2,2-二甲基-3-甲酰基-环丙烷羧酸乙酯、顺式-2-苯基-环丙烷羧酸甲酯和顺式-2-苯基-环丙烷羧酸乙酯能够很好的拆分,色谱分离数据见表 2。

表 2 几种环丙烷衍生物在 3根色谱柱上的容量因子 (k)和手性分离因子 (α)

Table 2 The capacity factor k and relative retention α values of cyclopropane derivatives on the three columns

测试物 Solute	柱号 Column No	测试温度 (°C) Temperature	容量因子 (k) Capacity factor	手性分离因子 (α) Relative retention
 反式-二氯菊酸甲酯 Methyl trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate	1#	100	27.23 28.37	1.04
	2#	100	23.32 24.24	1.04
	3#	100	23.88 24.60	1.03
 顺式-菊酸甲酯 Methyl cis-2,2-dichlorovinyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropanecarboxylate	1#	100	19.30 20.06	1.04
	2#	100	15.01 15.58	1.04
	3#	100	15.83 16.26	1.03
 反式-2,2-二甲基-3-甲酰基-环丙烷羧酸乙酯 Ethyl trans-3-formyl-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate	1#	100	13.45 13.88	1.03
	2#	100	11.01 11.35	1.03
	3#	100	10.97 11.22	1.02
 顺式-2,2-二甲基-3-甲酰基-环丙烷羧酸乙酯 Ethyl cis-3-formyl-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate	1#	100	23.24 23.89	1.03
	2#	100	18.79 19.25	1.02
	3#	100	18.52 18.95	1.02
 反式-2-苯基-环丙烷羧酸甲酯 Methyl trans-2-phenylcyclopropanecarboxylate	1#	120	26.24 26.55	1.01
	2#	120	21.84 22.13	1.01
	3#	120	22.21 22.21	1.00
 顺式-2-苯基-环丙烷羧酸甲酯 Methyl cis-2-phenylcyclopropanecarboxylate	1#	120	18.70 18.97	1.01
	2#	120	15.51 15.78	1.02
	3#	120	15.76 15.95	1.01
 反式-2-苯基-环丙烷羧酸乙酯 Ethyl trans-2-phenylcyclopropanecarboxylate	1#	120	24.87 25.11	1.01
	2#	120	20.82 21.09	1.01
	3#	120	22.35 22.35	1.00
 顺式-2-苯基-环丙烷羧酸乙酯 Ethyl cis-2-phenylcyclopropanecarboxylate	1#	120	17.83 18.08	1.01
	2#	120	14.13 15.01	1.02
	3#	120	15.85 16.05	1.01

3.2.1 对映体的结构和性质对分离结果的影响 对映体的结构和性质对手性分离结果有一定的影响,有时其结构的细微变化将导致分离结果的不同。例如,虽然反式-二氯菊酸甲酯在 3 根色谱柱上均可被拆分,但其顺式结构在 3 根色谱柱上均不能被分开。反式-菊酸甲酯在 3 根色谱柱上的手性分离结果和反式-二氯菊酸甲酯恰恰相反,尽管反式-菊酸甲酯在 3 根色谱柱上均不能被分开,其顺式结构却能很好的被分离。再如,虽然反式-2-苯基-环丙烷羧酸甲酯只能在 1[#]柱和 2[#]柱上分离,但其顺式结构在 3 根柱上均能很好分离。相似地,反式-2-苯基-环丙烷羧酸乙酯只能在 1[#]柱和 2[#]柱上分离,而其顺式结构在 3 根柱上很好的被分离。菊酸的甲酯和乙酯衍生物的色谱分离数据也表明,顺式-菊酸甲酯在 3 根色谱柱上均能很好的分离。而菊酸乙酯,其顺式结构和反式结构均不能被分离。

3.2.2 β-环糊精衍生物的结构和性质对分离结果的影响 2,6 位取代为烯丙基,3 位取代为不同链长的酰基(戊酰基、庚酰基、辛酰基)的 3 种 β-环糊精衍生物由于具有相似的结构和性质,因此对于一些环丙烷衍生物具有相似的分离结果。例如,它们对 2,2-二甲基-3-甲酰基-环丙烷羧酸乙酯的顺式结构和反式结构均能够很好的分离;而对反式-3,3-二甲基-1,2-环丙烷二羧酸乙酯、反式-3,3-二甲基-1,2-环丙烷二羧酸甲乙酯和顺式-3,3-二甲基-1,2-环丙烷二羧酸甲酯均没有分离效果。

实验结果表明,3 根色谱柱尽管结构和性质相似,但对某些环丙烷衍生物的分离能力还是有所不同。尽管 1[#]柱和 2[#]柱能够分离反式-2-苯基-环丙烷羧酸乙酯,但 3[#]柱对其没有分离能力。分离结果与固定相和溶质的结构及性能都有关系。

References

- 1 Salaun J. *Chem. Rev.*, **1989**, 89 (5): 1247 ~ 1270
- 2 Pyne S G, Dong Z, Skelton B W, White A H. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(8): 2337 ~ 2343
- 3 Mnuk P, Feld L. *J. Chromatogr. A*, **1996**, 732: 63 ~ 74
- 4 Qing Xiaotian(卿笑天), Tang Ying(唐英). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **1998**, 26(5): 545 ~ 547
- 5 Ye Hanying(叶汉英), Lin Lin(林琳), Wu Caiying(吴采樱). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **1999**, 27(9): 1087 ~ 1090
- 6 Spank I, Krupcik J, Skacan I. *J. High Resol. Chromatogr.*, **1997**, 20: 688 ~ 692
- 7 Bansal P S, Francis C L, Hart N K. *Aust. J. Chem.*, **1998**, 51(10): 915 ~ 923

The Enantiomer Separations of Cyclopropane Derivatives Using Three 2, 6-di-O-allyl-3-O-acylated-β-Cyclodextrins as Capillary Gas Chromatography Chiral Stationary Phases

Yin Mingning, Shi Xueyan, Bian Qinghua, Wang Min*

(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100094)

Abstract Three new β-cyclodextrin (β-CD) derivatives were synthesized by substituting the 2, 6-OH groups of β-CD with allyl groups and the 3-OH groups with three different acyl groups (valeryl, heptanonyl, octanonyl) and were used as gas chromatography chiral stationary phases. Fifteen pairs of enantiomers of cyclopropane derivatives were resolved well on capillary gas chromatography using these β-CD derivatives as chiral stationary phases. The results show that the three β-CD derivatives can separate well the racemic compounds of methyl *trans*-3-(2, 2-dichlorovinyl)-2, 2-dimethylcyclopropanecarboxylate, methyl *cis*-2, 2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl) cyclopropanecarboxylate, ethyl 3-formyl-2, 2-dimethyl cyclopropanecarboxylate, methyl *cis*-2-phenyl-cyclopropanecarboxylate and ethyl *cis*-2-phenyl-cyclopropanecarboxylate. The separation results show that the three β-CD derivatives can separate some of the racemic 25 cyclopropane derivatives well, and the enantiomer separation results are affected by the structure and properties of both solutes and the β-CD derivatives.

Keywords β-Cyclodextrin derivatives, enantioseparation, cyclopropane derivatives

(Received 6 December 2004; accepted 25 January 2005)