

环氧酰胺类化合物在 OD 和 AD 柱上手性拆分的比较

夏立钧* 周永贵 唐民华 林琳 戴立信

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

摘要 在 Chiralcel OD 和 Chiralpak AD 等二支多糖类手性固定相上,以各种不同配比的正己烷-异丙醇为洗脱剂对十三种带有不同取代基的环氧酰胺类化合物的对映体进行了手性拆分。考察了这些外消旋体在这二支手性柱上的色谱行为。实验表明,环氧酰胺与手性固定相之间的作用(例如:偶极-偶极作用、氢键作用、 π - π 作用)和非手性作用(例如:空间效应)等的综合因素是支配手性拆分过程的主要原因。方法已用于环氧酰胺不对称反应产物的光学纯度鉴定。

关键词 高效液相色谱,手性固定相,光学拆分,环氧酰胺。

环氧酰胺化合物是环氧家族中重要的一员,由于它可以进行各种各样区域专一性的开环和化学转化^[1],因而在有机合成中得到广泛的应用^[2]。要制备具有光学活性的环氧酰胺化合物,控制和提高反应的选择性是重要的一环。而这就必须建立与之相应的这类外消旋物的手性拆分方法。

在多糖类 HPLC 手性固定相(CSP)上分离酰胺类化合物的对映体已有报道^[3-5],但用于拆分环氧酰胺类手性化合物很少见介绍。本文在以硅胶为基质的 Chiralpak AD 和 Chiralcel OD 柱上对十三种带有不同取代基的环氧酰胺类化合物的对映体进行了拆分条件的研究,比较了这些样品在这二支手性柱上的色谱行为,并对实验结果进行了一些探讨。方法已用于环氧酰胺类手性化合物的光学纯度鉴定,取得了很好的结果。

1 实验

1.1 仪器与试剂

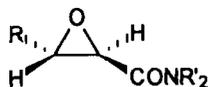
用于本工作的 HPLC 系统由 Waters 的 M510 泵, M486 可变波长紫外检测器(UV254nm 及 214nm)及 Rheodyne 7125 进样器组成。Nelson M1022 积分仪(Perkin-Elmer)用于色谱数据的收集和处理。241MC(Perkin-Elmer)旋光仪用于产物旋光的测定。色谱分离柱为 25.0 × 0.46cm(内径) Chiralcel OD(简称 OD)及 Chiralpak AD(简称 AD)(Chiral Technologies)。洗脱剂为各种不同配比的正己烷-异丙醇体系,流速为 0.7mL/min。正己烷、异丙醇、丙酮和无水乙醇等均为分析纯试剂。

1.2 外消旋样品的制备

十三种反式环氧酰胺类化合物的结构示于下图。它们的制备方法如下(以化合物 2 为例):在 25mL 的蛋形瓶中加入铈盐 0.6mmol(154mg)和二氯甲烷 4mL,冷至 0℃,加入苯甲醛 0.5mmol(53mg)和 10% NaOH 水溶液 0.4mL 反应混合物在此温度下搅拌反应 1 小时,加入 5mL 水,反应混合物用二氯甲烷提取(3 × 10mL),无水硫酸镁干燥,除去溶剂后硅胶(硅胶 H)柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯

1997-07-13 收稿,1997-10-06 修回。

= 3:1) 给出所要的环氧酰胺化合物 280mg, 产率 83%。



- | | |
|---|---|
| 1 R=p-CF ₃ C ₆ H ₄ , R'=Et | 8 R=3-pyridyl, R'=Et |
| 2 R=C ₆ H ₅ , R'=Et | 9 R=p-NO ₂ C ₆ H ₄ , R'=Et |
| 3 R=p-FC ₆ H ₄ , R'=Et | 10 R=p-ClC ₆ H ₄ , R'=Et |
| 4 R=p-CH ₃ C ₆ H ₄ , R'=Et | 11 R=p-ClC ₆ H ₄ , R'=Me |
| 5 R=n-C ₁₁ H ₂₃ , R'=Et | 12 R=p-ClC ₆ H ₄ , R'=(CH ₂) ₅ |
| 6 R=cyclohexyl, R'=Et | 13 R=p-NO ₂ C ₆ H ₄ , R'=Me |
| 7 R=p-PhC ₆ H ₄ , R'=Et | |

1.3 手性拆分能力的评价

下列两项色谱参数用于手性拆分能力的评价: k' (容量因子) = $(t - t_0)/t_0$, α (分离因子) = k_2'/k_1' , 此处 k_1' , k_2' 分别为柱上洗脱下来的第一个和第二个对映体的容量因子, t , t_0 分别为对映体的色谱保留时间和色谱体系的非保留时间(死时间)。

2 结果与讨论

表 1 不同浓度的正己烷-异丙醇(v/v)洗脱体系中十三对
外消旋样品在 AD 和 OD 柱上的拆分参数*

Tab.1 Resolution parameters of thirteen pairs of racemates on AD and OD columns
by using various hexane/2-propanol concentrations*

| Racemate | | OD | | | AD | | |
|----------|----------|------|------|------|------|------|------|
| | | A | B | C | A | B | C |
| 1 | k_1' | 1.25 | 2.31 | | 1.11 | 2.24 | |
| | α | 1.45 | 1.44 | | 1.28 | 1.28 | |
| 2 | k_1' | 1.06 | 1.96 | | 1.31 | 2.84 | |
| | α | 1.19 | 1.20 | | 1.10 | 1.08 | |
| 3 | k_1' | 1.20 | 2.23 | | 1.28 | 2.69 | |
| | α | 1.13 | 1.12 | | 1.12 | 1.12 | |
| 4 | k_1' | 0.90 | 1.68 | | 1.26 | 2.70 | |
| | α | 1.24 | 1.24 | | 1.26 | 1.25 | |
| 5 | k_1' | | 0.89 | 1.63 | | | 1.15 |
| | α | | 1.23 | 1.20 | | | 1.23 |
| 6 | k_1' | | 1.34 | 2.46 | | | 2.97 |
| | α | | 1.00 | 1.00 | | | 1.50 |
| 7 | k_1' | 1.99 | 3.83 | | 1.75 | 3.83 | |
| | α | 1.06 | 1.11 | | 1.35 | 1.32 | |
| 8 | k_1' | 3.16 | | | 3.20 | | |
| | α | 1.43 | | | 1.32 | | |
| 9 | k_1' | 3.96 | | | 3.68 | | |
| | α | 1.15 | | | 1.11 | | |
| 10 | k_1' | 1.30 | 2.52 | | 1.30 | 2.65 | |
| | α | 1.26 | 1.27 | | 1.20 | 1.21 | |
| 11 | k_1' | 2.31 | 4.92 | | 1.81 | 3.90 | |
| | α | 1.12 | 1.12 | | 1.00 | 1.00 | |
| 12 | k_1' | 1.71 | 3.50 | | 2.14 | 4.22 | |
| | α | 1.00 | 1.00 | | 1.26 | 1.26 | |
| 13 | k_1' | >7 | | | | | |

* 正己烷-异丙醇(v/v) = 80/20(A), 90/10(B), 95/5(C)。

Chiralcel OD 和 Chiralpak AD 分别是由纤维素和直链淀粉的三取代 3,5-二甲基苯氨基甲酸

酯涂在一定粒度的硅胶上制成。表 1 列出的是十三对带有不同取代基的环氧酰胺类外消旋体在 AD 和 OD 二支不同 CSP 上拆分的情况。表中数据表明,这些环氧酰胺类对映体在 AD 或 OD 柱上均可得到不同程度的分离(样品 13 例外),其中绝大多数样品还可获得基线的分离。其次,对于 OD 或 AD 柱而言,改变洗脱剂的配比,尽管可以调节各对映体在柱上的保留能力,但对分离能力(选择因子)影响甚小。

在多糖类 CSP 上进行拆分的机理目前尚不完全明了。多数人认为在对映体与 CSP 之间可以存在偶极-偶极,氢键-氢键, $\pi-\pi$ 以及立体效应等非手性作用力,这些作用力的综合结果将导致两个对映体与 CSP 之间形成的非对映体络合物的稳定性有异而形成拆分^[6]。从我们的实验结果来看,无论是在 AD 还是 OD 柱上,环氧酰胺样品上芳环取代基的不同均会对拆分带来不同程度的影响。这表明了对映体样品上的芳环与 CSP 上的芳环之间存在某种亲和作用($\pi-\pi$ 作用)。另一方面,结构上不含芳环的一些样品(如样品 5,6)能在 AD 和 OD 柱上得到满意分离的这一结果清楚表明了环氧酰胺的羰基和氧原子与 CSP 上的羰基和胺基之间的偶极-偶极作用以及氢键-氢键作用也对整个拆分过程起着重要作用。此外,比较一下表 1 中的样品 10 与 11,样品 9 与 13 在 AD 和 OD 柱上的分离结果,不难看出与酰胺氮原子相连的 R' 基团为二乙基者其在柱上的分离效果要比 R 基团为二甲基者为佳。

AD 和 OD 尽管它们的衍生基团相同,但由于它们葡萄糖片断构型上的差异以及由此带来它们空间构型上的不同会使它们对某些光学活性物质带来不同的拆分结果^[7]。表 1 中的环氧酰胺样品 6,7 以及 12 在 AD 柱上的拆分均优于它们在 OD 柱上得到的结果,这可能是这些化合物的环己基和联苯基这类尺寸较大的取代基更能与 AD 柱子的空间构型相容。表明了空间因素等对手性拆分的影响。

方法已成功用于环氧酰胺不对称反应产物的光学纯度鉴定。图 1 表示的是在不同反应条件得到的具有光学活性的环氧酰胺 1 与 9 的手性拆分谱图。各对映体的峰可通过与其相应的外消旋体的峰对照来确认。

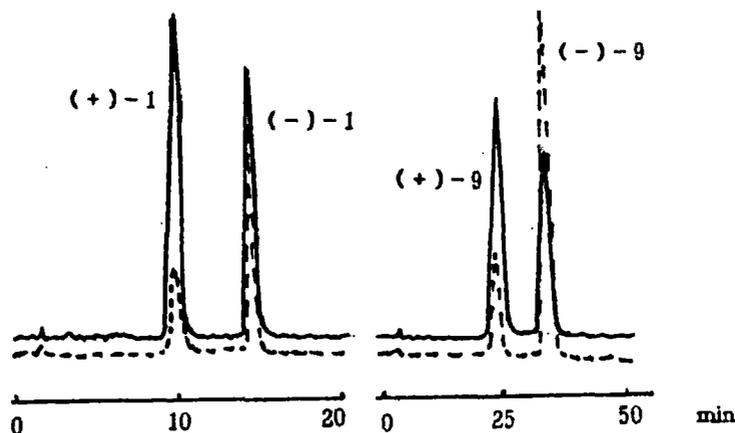


图 1 光学活性环氧酰胺化合物 (+)-1/(-)-1 和 (+)-9/(-)-9 的手性拆分
(Chiralcel OD 柱:正己烷/异丙醇 = 80/20,流速 0.7 mL/min.虚线为光学活性化合物,实线为外消旋混合物。)

Fig.1 The enantiomeric resolution of optically active (+)-1/(-)-1 and (+)-9/(-)-9
(Column: Chiralcel OD, hexane/2-propanol = 80/20, Flow rate: 0.7 mL/min. Dotted line for optically active sample, Solid line for racemate.)

致谢:本工作得到中国科学院上海有机化学研究所姜标研究员的帮助,特此致谢。

参 考 文 献

- 1 Valpuesta F M, Durante L P, López - Herrera F J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36:4681
- 2 López - Herrera F J, Pion - Gonzalez M S, Sarabia - Garacia F, Heras - Lopez A, Ortega - Alcantara J J, Pedraza - Cebrian M G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7:2065
- 3 Aboul - Enein H Y, Islam M R. *J. Lig. Chromatogr.*, **1991**, 14:667
- 4 Murata M, Achiwa K. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 46:6763
- 5 Vedejs E, Lee N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117:891
- 6 Ficarra P, Ficarra F, Chimirri A, Romeo G, Tommasini S, Calabro M L, Costantino D, Monforte A M, Carulli M. *Chromatographia*, **1994**, 38:57
- 7 Kaida Y, Okamoto Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66:2225

Comparison of Enantiomeric Resolution of 2,3 - Epoxideamides by HPLC on Chiralpak OD and Chiralcel AD Chiral Stationary Phase

XIA Li - Jun*, ZHOU Yong - Gui, TANG Ming - Hua, LIN Lin, DAI Li - Xin
(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 200032 Shanghai)

Abstract The optical resolution of racemic mixtures of thirteen 2,3 - epoxideamides with different substituting group was achieved with HPLC by using Chiralcel OD and Chiralpak AD as chiral stationary phase and hexane/2 - propanol mixtures with different concentrations as eluent. The chromatographic parameters of these racemates on AD and OD columns were examined. The results showed that the chiral recognition process was the sum of all the possible chiral interactions (the dipole - dipole, hydrogen bond and $\pi - \pi$ interactions) and achiral interaction (such as steric effect) between 2,3 - epoxideamides and the chiral stationary phase. This method had been applied to identify the optical purity of 2,3 - epoxideamides.

Key words HPLC, chiral stationary phase, enantiomeric resolution, epoxideamides

(Ed. S)