

## 在多糖衍生物类色谱柱上手性拆分 乙炔基氮杂环丙烷类化合物

夏立钧\* 周永贵 李安虎 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** 在以正己烷-异丙醇为移动相的体系中,用 Chiralpak AD 和 Chiralcel OD 作为手性固定相对 15 种乙炔基氮杂环丙烷类化合物对映体进行了 HPLC 手性拆分。这些化合物至少在一支柱上能基线级分离。考察了它们于不同浓度配比的这类洗脱体系中在柱上的色谱行为。实验表明,AD 和 OD 手性固定相上葡萄糖片段构型的差异和它们高级结构的不同以及手性固定相上的二甲基苯基氨基甲酸酯与样品中的极性基团之间的相互作用可能是支配手性拆分的主要原因。方法已用于不对称氮杂环丙烷化反应产物光学纯度的鉴定。

**关键词** 手性固定相,手性拆分,多糖衍生物,外消旋物

### 1 引言

不对称合成是获得光活性物质的一个重要而又吸引人的途径。光活性的氮杂环丙烷类化合物由于其大量的开环及重排反应,已在许多含氮生理活性化合物的合成中得到应用。在研究简便、有效和通用的高立体选择性的不对称氮杂环丙烷化反应过程中,手性拆分外消旋体及光活性物质对于合成方法的评估和光活性物质的纯度鉴定都是必不可少的。

在带有手性识别器的手性固定相(chiral stationary phase, CSP)上分离光活性物质,尤其是在多糖衍生物类 CSP 上分离药物对映体已有不少例子<sup>[1~3,6]</sup>。但是用于乙炔基氮杂环类化合物的手性分离很少见报道<sup>[4]</sup>。作者在以硅胶为载体的 2 支多糖衍生物类手性柱上,对 15 种乙炔基氮杂环丙烷类化合物的对映体进行了拆分条件的研究,考察了这些化合物在这 2 种不同构型的 CSP 上的色谱行为。方法已用于不对称氮杂环丙烷化反应产物的光学纯度鉴定,并取得满意的结果。

### 2 实验部分

#### 2.1 仪器与试剂

HPLC 系统由 Waters 的 M510 泵, M440 紫外检测器(UV. 254 nm)及 Rheodyne 7725 进样器组成。色谱分离柱为 25.0×0.46 cm(内径)Chiralcel OD 和 Chiralpak AD (Chiral Technologies)。241 MC(Perkin-Elmer)旋光仪用于产物旋光的测定。用作洗脱剂的正己烷,异丙醇及乙醇、丙酮等均为分析纯试剂。洗脱剂流速是 0.7 mL/min。

#### 2.2 外消旋体及光学活性物质的制备

15 种乙炔基氮杂环丙烷化合物的制备方法参见文献<sup>[5]</sup>。

#### 2.3 手性拆分能力的评价

下列三项指标用于手性拆分结果的评价: $k'$ (容量因子) =  $(t - t_0)/t_0$ ,  $\alpha$ (分离因子) =  $k'_2/k'_1$ ,  $R_s$ (拆分因子) =  $2(t_2 - t_1)/(W_1 + W_2)$ ( $t_1, t_2$  分别为对映体峰的保留时间; $t_0$  为死时间;

1997-03-04 收稿, 1997-09-02 接受。

$W_1, W_2$  为峰底宽)。

### 3 结果与讨论

用于本研究的都是顺式乙炔基氮杂环丙烷类化合物。15 种乙炔基氮杂环丙烷化合物的结构列于图 1。

Chiralcel OD 和 Chiralpak AD 分别是由纤维素和直链淀粉的三取代 3,5-二甲苯基氨基甲酸酯涂在粒度为  $10\ \mu\text{m}$  的硅胶上制成。表 1 和表 2 列出了在不同洗脱条件下 9 对氮杂环丙烷外消旋体在这 2 支柱上的色谱参数。实验结果表明, 无论是 AD 还是 OD 柱子, 改变洗脱剂中异丙醇的比例可以调节对映体在手性柱上的容量因子  $k'$  及拆分因子  $R_s$ , 但对选择因子  $\alpha$  影响甚微。表 3 比较了 15 对外消旋体分别在这 2 支柱上的拆分能力。实验表明, 当  $R_1$  基团分别为卤代芳烃(1~3)、硝基苯基(4)、吡啶基(5)和苯乙炔基(11)的化合物在 OD 柱上的拆分能力要优于 AD 柱。反之, 对于  $R_1$  基团为苯基(6)、甲氧基苯基(7)、乙酰基苯基(10)、环己基(12)、异丙基(13)、叔丁基(14)和咪喃基(15)的外消旋体在 AD 柱上的拆分能力均好于在 OD 柱上得到的结果。有趣的是, 除了  $R_1$  基团为咪喃环(15)的化合物其在 AD 和 OD 柱上都是带(+)旋光的对映体先洗脱下来外, 其余 14 种外消旋物无论在 AD 还是在 OD 柱上, 第一个洗脱出来的峰均为带(-)旋光的对映体。

表 1 在 AD 柱上 5 种外消旋样品在不同浓度的正己烷-异丙醇(V/V)洗脱体系中的色谱参数

Table 1 Chromatographic parameters of the five pairs of racemates on AD column using various hexane-2-propanol concentrations in the mobile phase

外消旋体 Racemate	80/20			90/10			95/5			100/2.5			100/1.5		
	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$
6				1.76	1.00	0.0	2.53	1.08	0.66	3.67	1.12	1.0	5.28	1.20	1.99
7	0.70	1.36	2.50	1.20	1.38	3.07				2.65	1.37	3.42			
12	0.38	2.13	3.96	0.52	2.30	4.50	0.80	2.34	6.75	1.19	2.39	7.17			
13				0.42	1.26	1.30	0.65	1.25	1.76	0.91	1.26	2.01			
15	0.99	1.10	0.86	1.53	1.12	1.23	2.24	1.17	1.83	2.99	1.21	2.05			

表 2 在 OD 柱上 4 对外消旋样品在不同浓度的正己烷-异丙醇(V/V)洗脱体系中的色谱参数

Table 2 Chromatographic parameters of the four pairs of racemates on OD column using various hexane-2-propanol concentrations in the mobile phase

外消旋体 Racemate	90/10			100/2.5			100/1.5			100/0.5			100/0.1		
	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$	$k'_1$	$\alpha$	$R_s$
5	4.30	1.55	2.60	13.1	1.54	3.50									
6				1.86	1.10	0.36	2.04	1.12	0.63				4.43	1.16	1.11
10				2.72	1.03	0				5.64	1.07	0.34			
13				0.79	1.16	0.61				1.64	1.18	1.21			

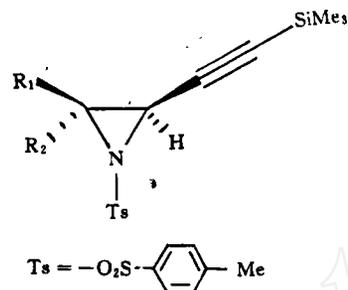


图 1 15 种乙炔基氮杂环丙烷化合物的结构

Fig. 1 The structure of fifteen acetylenylaziridines

化合物 (compounds), (1)  $R_1 = p\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (2)  $R_1 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (3)  $R_1 = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (4)  $R_1 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (5)  $R_1 = 3\text{-Pyridyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (6)  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (7)  $R_1 = o\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (8)  $R_1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (9)  $R_1 = p\text{-AcOC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (10)  $R_1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (11)  $R_1 = \text{Phenylvinyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (12)  $R_1 = \text{Cyclohexyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (13)  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ; (14)  $R_1 = t\text{-Butyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; (15)  $R_1 = 2\text{-Furyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$ .

在多糖填料上进行手性拆分的机理目前尚不完全明了,但许多有关理解拆分的试验和讨论已有不少报道<sup>[1~3]</sup>。目前较普遍的看法是这类多糖聚合物的拆分能力不仅与多糖上衍生物基团的功能有关,而且与聚合物的空间结构有关。从我们的实验结果可以看出,不仅 OD 柱上的氨基和羧基可以与样品的磺酰基发生氢键或偶极-偶极作用,而且其二甲基苯的给电子特性将有助于增强它与那些芳环上存在吸电子基团(如 F、Cl、Br,硝基,吡啶基等)样品之间的  $\pi$ - $\pi$  作用,导致它们较好地分离。另一方面,AD 和 OD 柱尽管具有相同的衍生物官能团,但由于它们葡糖片段构型上的差异以及由此带来的它们空间构型上的不同,导致同样的对映体样品在这 2 支柱上有着完全不同的拆分能力(表 3),这在选用这类 CSP 填料时尤为重要。

表 3 外消旋样品在 AD 和 OD 柱上拆分能力的比较( $R_s$ )

Table 3 Comparison of optical resolution of racemates between AD and OD column

外消旋物 Racemate	AD						OD			
	正己烷(hexane)/IPA(V/V)						正己烷(hexane)/IPA(V/V)			
	80/20	90/10	95/5	100/2.5	100/1.5	100/1.0	100/2.5	100/1.0	100/0.5	100/0.1
1							1.87(-)			
2				0			1.75(-)			
3							1.43(-)			
4			1.14(-)				2.04(-)			
5				0			3.50(-)			
6					1.99(-)					1.11(-)
7				3.42(-)						0
8		2.22(-)								
9	5.26(-)							0.30(-)		
10		3.0(-)					0.34(-)			
11					0.95(-)			1.91(-)		
12				7.17(-)					0.76(-)	
13						3.11(-)			1.21(-)	
14						1.38(-)	0		0	
15				2.05(+)				1.19(+)		

括号内符号为第一个对映体峰的旋光性(the sign in parentheses shows optical rotation of the first-eluted isomer)。

方法已成功用于不对称氮杂环丙烷化反应产物的光学纯度测定。图 2 表示的是在不同反应条件下得到的光学活性(5)的色谱图。洗脱剂为正己烷-异丙烷=100/2.5(V/V),各对映体的峰可通过其相应的外消旋体的峰对照确认。

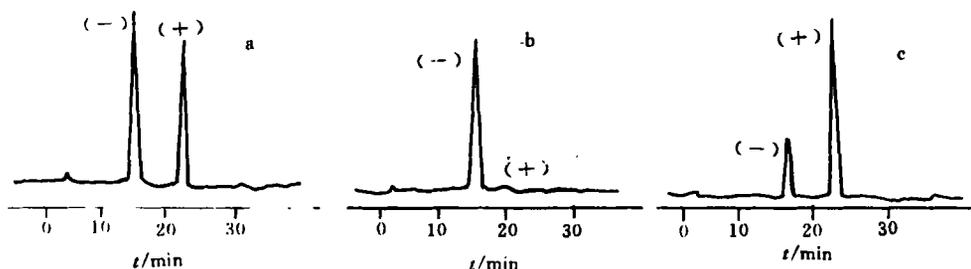


图 2 光学活性氮杂环丙烷(+)-5-及(-)-5 的色谱拆分结果

Fig. 2 The resolution results of optically active aziridines (+)-5 and (-) 5 on the Chiralcel OD column

a. 外消旋样品(racemic aziridines); b, c. 不同条件下得到的光学活性样品(optically active aziridines obtained under different conditions)。

致 谢 本工作得到上海有机化学研究所姜标研究员的大力帮助, 特此致谢。

### 参 考 文 献

- 1 Okamoto Y, Kaida Y. *J. Chromatogr.*, 1994, 666:403A
- 2 Yashima E, Okamoto Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1995, 68:3289
- 3 Abu-Lafi S, Sterin M, Levin S, Mechoulam R. *J. Chromatogr.*, 1994, 664:159A
- 4 夏立钧, 李安虎, 林琳, 戴立信. 有机化学, 待发表
- 5 李安虎. 中国科学院上海有机化学研究所博士论文. 1996
- 6 Okamoto Y, Kaida Y. *J. High. Resol. Chromatogr.*, 1990, 13:708

## Direct Enantiomeric Separation of Acetylenylaziridines Using Polysaccharide Derivatives as Chiral Stationary Phases

Xia Lijun\*, Zhou Yonggui, Li Anhu, Tang Minhua, Lin Lin, Dai Lixin

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Abstract** Direct enantiomeric separation of racemic mixtures of 15 acetylenylaziridines was achieved by HPLC using Chiralpak AD and Chiralcel OD as chiral stationary phases and with hexane-2-propanol mixture as an eluent. These acetylenylaziridines were completely separated into enantiomers at least on one of the stationary phases. The chromatographic parameters of these racemates on AD and OD columns using various hexane-2-propanol concentrations were examined. The results showed that the different configuration and higher order structure of the glucose residues of the stationary phases and interactions between dimethylphenylcarbamate group of chiral stationary phase and the polar groups of aziridines may be responsible for the chiral recognition. This method has been used to identify the optical purity of the products from asymmetric aziridination.

**Keywords** Chiral stationary phase, optical resolution, polysaccharide derivative, racemate

(Received 4 March 1997; accepted 2 September 1997)