

# 新型噻吩杂环衍生化 $\beta$ -环糊精手性固定相 合成及其气相色谱分离性能

周美杨, 凌云, 申刚义, 杨新玲  
(中国农业大学应用化学系, 北京 100094)

**摘要** 设计合成了新的噻吩杂环衍生化 $\beta$ -环糊精手性固定相 2,6-二-*O*-戊基-3-*O*-[(2-甲酰基)-噻吩基]- $\beta$ -CD, 研究了色谱分离性能. 结果表明, 该固定相对各类有机化合物, 特别是芳香族位置异构体及对映异构体有较好的分离能力, 并对含多手性中心的菊酸衍生物具有一定的分离效果, 显示了较强的立体选择能力.

**关键词**  $\beta$ -环糊精衍生物; 噻吩; 气相色谱固定相; 异构体分离

**中图分类号** O657.7

**文献标识码** A

**文章编号** 0251-0790(2008)03-0493-05

在气相色谱手性分离研究中, 研究得最多、应用得最广的手性固定相是各种类型的环糊精衍生物(CDs)<sup>[1~3]</sup>. 环糊精是由6~8个吡喃葡萄糖单元以1,4-糖苷键相连组成的环状化合物, 因而具有独特的腔体分子结构和多个手性碳原子, 能选择性包结多种化合物, 形成具有不同稳定性的包合物, 尤其对手性化合物具有良好的识别能力. 其中尤以 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)衍生物研究最多, 原因在于 $\beta$ -环糊精廉价易得, 具有特定的空腔体积, 适于用作气相色谱手性固定相. 有关各类 $\beta$ -环糊精衍生物固定相对不同类型化合物异构体的分离研究已有大量的文献报道<sup>[4~8]</sup>, 结果证实衍生化的 $\beta$ -环糊精类固定相表现出良好的色谱分离能力.

在环糊精分子的2,3,6-位上引入不同种类和特性的基团是制备环糊精衍生物的一般方法, 由此合成的多种类型的环糊精衍生物可用作气相色谱固定相, 用于分离那些在聚硅氧烷类等常规固定相上难于分离的化合物, 如芳香族位置异构体和光学异构体等. 但并非所有的环糊精衍生物都具有良好的手性识别能力, 事实上, 只有特定的基团引入环糊精分子形成的衍生物才具有理想的手性拆分能力, 如不同长度的烷基、各种类型的苯环取代基以及接枝聚硅氧烷等基团取代的环糊精衍生物<sup>[9]</sup>.

芳香环系具有较强的 $\pi$ - $\pi$ 共轭体系, 可增强环糊精分子的诱导作用<sup>[10]</sup>, 同时还可以作为强氢键电子受体, 与客体分子中的活泼氢形成氢键, 因此将芳香杂环引入环糊精分子可提高其手性识别能力. 近年来我们一直致力于芳香杂环取代的环糊精衍生物的合成及手性分离性能方面的研究, 发现将含氮原子的吡啶环和含氧原子的呋喃环分别引入 $\beta$ -环糊精分子后对其立体选择能力有一定的影响<sup>[11,12]</sup>. 为了进一步探讨不同杂环衍生对环糊精手性识别能力的影响规律, 本文在 $\beta$ -环糊精大口端的3位引入了含硫原子的噻吩基, 设计合成了一种新的噻吩基环糊精衍生物 2,6-二-*O*-戊基-3-*O*-[(2-甲酰基)-噻吩基]- $\beta$ -CD(GCPS1), 并将其作为手性固定相应用于毛细管气相色谱, 考察了其色谱分离能力. 结果表明, 该固定相对氯苯胺、苯二酚等一些芳香族位置异构体有较好的分离效果, 同时对于某些手性化合物也有一定的分离效果. 此外, 该固定相对于同类文献中鲜有报道的某些多手性中心的手性化合物具有较好的分离效果, 显示了较强的选择性包结能力.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

GC-9900 型气相色谱仪, 配 FID 检测器, 北京佳分分析仪器技术有限公司, N-2000 色谱数据工作

收稿日期: 2007-07-05.

基金项目: 国家“九七三”计划(批准号: 2003CB114400)和国家自然科学基金(批准号: 20672138)资助.

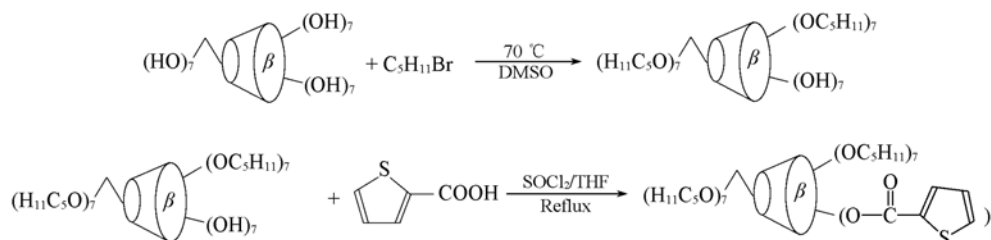
联系人简介: 杨新玲, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事新农药分子设计、合成与分析方面研究. E-mail: yangxl@cau.edu.cn

站浙江大学智能信息工程研究所; Bruker DPX300 型核磁共振波谱仪; Shimadzu IR-435 型红外光谱仪; 20 m × 0.25 mm (i. d.). 弹性石英毛细管柱, 河北永年光纤厂.

所用溶剂和试剂均为市售分析纯或化学纯(反应特殊要求的溶剂需进行精制), 所用样品均由中国农业大学应用化学系提供, 各种菊酸均用重氮甲烷将其酯化.

## 1.2 固定相的合成

参照文献[13,14]方法, 采用两步法合成目标化合物(GCPS1). 具体合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1 Synthetic routes of compound GCPS1

1.2.1 2,6-二-O-戊基- $\beta$ -环糊精的合成 将 5.7 g (5 mmol)  $\beta$ -环糊精和 7.8 g (14 mmol) NaOH 及 100 mL 无水处理的 DMSO 置于 250 mL 三颈瓶内, 在 45 °C 下搅拌 1 h 后, 滴加 17.5 mL (14 mmol) 溴戊烷, 于 70 °C 反应 7 h. 反应完毕后, 将产物倒入水中, 用氯仿萃取, 水洗有机层至中性, 再用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥. 旋转蒸发除去溶剂, 粗产物经硅胶柱纯化[ $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:4$ ]得到 6.2 g 浅黄色粘稠状液体.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5.00 (m, CD 异头 H), 4.30 ~ 3.20 (m, CD 环 2, 6 位 H,  $\text{OCH}_2\text{R}$ ), 1.58 ~ 1.10 [m,  $-(\text{CH}_2)_3$ ], 0.89 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2900, 2850, 1480, 1250 ~ 1050.

1.2.2 2,6-二-O-戊基-3-O-噻吩甲酰基- $\beta$ -环糊精(GCPS1)的合成 在 100 mL 的三口瓶中, 将 3 g (1.42 mmol) 2,6-二-O-戊基- $\beta$ -环糊精溶于 50 mL 无水四氢呋喃中, 在氮气保护下搅拌, 加入 3.84 g (30 mmol) 2-噻吩甲酸, 升温至回流, 反应过程中分批缓慢滴加过量的二氯亚砷(12 mL), 回流反应 10 h. 反应完毕后, 将产物倒入 100 mL 冰水中, 用氯仿(50 mL × 3)萃取, 合并有机层, 依次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和蒸馏水洗至中性, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 旋转蒸发脱去溶剂, 粗产物经硅胶柱纯化[梯度淋洗,  $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1 \sim 1:1$ ], 真空干燥得到褐色粘稠液(GCPS1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.87 ~ 7.12 (m, 噻吩-H), 5.12 ~ 4.89 (m, CD 异头 H), 3.11 ~ 3.42 (m, CD 环 2, 6 位 H,  $\text{OCH}_2\text{R}$ ), 1.88 ~ 1.22 [m,  $-(\text{CH}_2)_3$ ], 0.89 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2920, 2820, 1710, 1520, 1455, 1415, 1355, 1250, 1130 ~ 1020, 890, 860, 730.

## 1.3 色谱柱的制备及分离性能

1.3.1 色谱柱的制备 将弹性石英毛细管柱在 260 °C 下通  $\text{N}_2$  气加热 2 h, 用 NaCl 沉积毛细管后<sup>[15]</sup>, 静态法涂渍浓度为 1.0% (质量/体积) 的固定相. 从 50 °C 开始老化, 以 2 °C/min 程序升温至 220 °C, 在 220 °C 下保持 6 h.

1.3.2 色谱条件 载气: 高纯氮气; 柱前压: 40 kPa; 分流比: 60:1. 柱温均不超过 200 °C, 气化室温度 225 °C, 检测器温度 250 °C.

1.3.3 分离性能测试 在上述色谱条件下, 利用 GCPS1 固定相涂渍的毛细管柱对 Grob 试剂、6 种芳香族位置异构体(二氯苯、氯甲苯、硝基苯胺、氯苯胺、苯二酚、萘酚)和 4 种菊酸衍生物(菊酸甲酯、菊酸仲丁酯、二氯菊酸仲丁酯、功夫菊酸仲丁胺)进行了分离性能测试.

## 2 结果与讨论

### 2.1 柱性能

在 120 °C 时, 以正十二烷为标准, 测得容量因子为 5.37, 柱效为 1326 块/m. 柱温在 200 °C 基线无

漂移, 表明柱热稳定性较好, 适合作气相色谱固定相. 图 1 为 Grob 试剂的色谱分离图, 从图 1 可见, 用 GCPS1 固定相涂渍的毛细管柱有较好的柱表面性能.

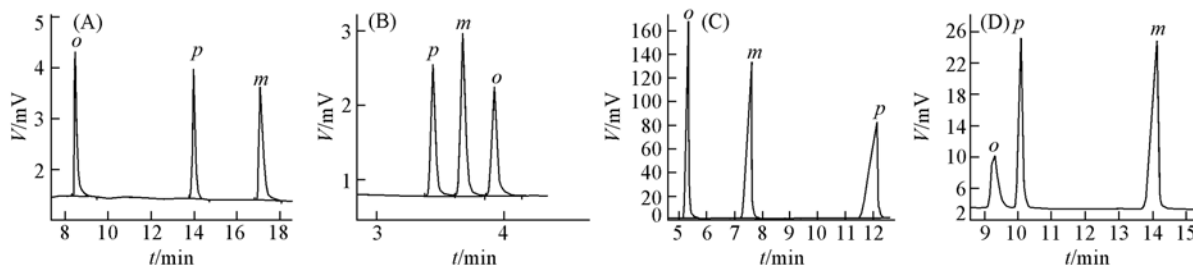
## 2.2 分离性能

### 2.2.1 GCPS1 固定相对芳香族位置异构体的分离

表 1 列举了几种芳香族位置异构体在 GCPS1 柱上的分离情况. 从表 1 中可看出, 所制备的固定相具有较好的立体选择性, 对几类芳香族的位置异构体有比较理想的分离效果. 图 2(A) ~ (D) 分别是该固定相对苯二酚、二氯苯、氯甲苯及硝基苯胺的分离图. 与同类型的苯基取代环糊精衍生物固定相相比, 噻吩杂环取代的固定相对各类芳香族位置异构体的分离效果有一定的提高, 如对氯代甲苯的拆分相对保留值(1.584, 1.731)明显超过了文献值(1.08, 1.00)<sup>[16]</sup>.

**Table 1 Retention factor  $k$  and relative retention value( $\alpha$ ) of disubstituted benzene isomers on the columns(GCPS1)**

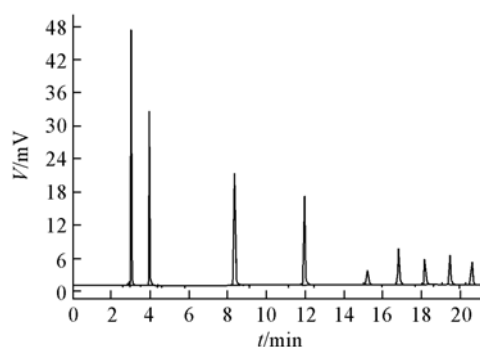
Solute	Temperature/ $^{\circ}\text{C}$	Peak order	Retention factor( $k$ )			Relative retention( $\alpha$ )	
			$k_1$	$k_2$	$k_3$	$\alpha_{2/1}$	$\alpha_{3/2}$
Dichlorobenzene	140	<i>p, m, o</i>	1.817	2.050	2.300	1.128	1.122
Chlorotoluene	140	<i>o, m, p</i>	3.891	6.166	10.675	1.584	1.731
Nitroaniline	200	<i>o, p, m</i>	8.133	8.966	12.966	1.102	1.446
Chloroaniline	160	<i>o, p, m</i>	5.258	6.650	9.858	1.265	1.482
Dihydroxybenzene	200	<i>o, p, m</i>	7.016	12.525	15.633	1.785	1.248
Naphthol	180	1, 2	21.008	22.992		1.094	



**Fig. 2 Chromatogram separations of the dihydroxybenzene(A), dichlorobenzene(B), chlorotoluene(C) and nitroaniline(D) on the columns**

2.2.2 GCPS1 固定相对菊酯类农药中间体菊酸衍生物对映异构体的分离 拟除虫菊酯类农药自问世以来因其具有很高的杀虫活性而得到广泛的使用. 但菊酯类农药的不同构型间药效差异也较大, 如溴氰菊酯的 8 个光学异构体中只有 (+)-反式体和 (+)-顺式体生物活性最强, 而其它 6 种对映异构体则几乎无效, 造成了极大的浪费以及对环境的严重污染<sup>[17]</sup>. 利用环糊精衍生物手性固定相独特的立体选择性则有可能实现对手性农药及其中间体的手性分离. 表 2 列出了 GCPS1 毛细管柱对几种菊酯类农药中间体菊酸的衍生物分离的容量因子和相对保留值. 从表 2 可以看出, 噻吩杂环衍生的 $\beta$ -环糊精类手性固定相 GCPS1 对这几种菊酸的酯类和胺类衍生物的对映异构体分离的相对保留值都在 1.01 以上, 基本实现了色谱分离.

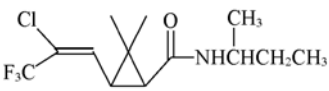
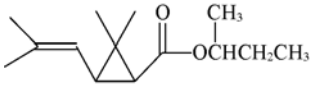

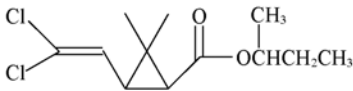
含有多个手性中心手性分子的拆分一直是手性分离研究工作中的难点和热点, 已有的文献报道鲜有涉及多手性中心的分子的手性拆分研究. 烷基、酰基等取代的环糊精衍生物手性固定相很难实现多手性中心的菊酯类农药及其中间体的完全分离<sup>[18]</sup>. 本文将噻吩杂环引入环糊精分子后, 实现了对环糊精分子特殊的改性作用, 由此制备的噻吩环衍生的环糊精类手性固定相(GCPS1)对于多手性中心的菊



**Fig. 1 Chromatogram separations of the Grob mixture**

Column temp. programmed from 100  $^{\circ}\text{C}$  to 160  $^{\circ}\text{C}$  (at 3  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ); peaks: 1. *n*-octane; 2. *n*-decane; 3. *n*-undecane; 4. *n*-dodecane; 5. 1,3-butanediol; 6. *n*-octanol; 7. naphthalene; 8. 2,6-dimethylbenzenamine; 9. methylundecanoate.

Table 2 Capacity factor ( $k$ ) and relative retention ( $\alpha$ ) values of pyrethroic derivatives on the columns

Solute (structure)	Temperature/ $^{\circ}\text{C}$	Retention factor ( $k$ )	Relative retention ( $\alpha$ )
	130 $^{\circ}\text{C}$ (10 min)—180 $^{\circ}\text{C}$ (20 min) at 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$	$k_1 = 32.316$ $k_2 = 33.083$ $k_3 = 34.483$ $k_4 = 34.950$ $k_5 = 35.483$ $k_6 = 36.216$	$\alpha_{2/1} = 1.024$ $\alpha_{4/3} = 1.013$ $\alpha_{6/5} = 1.020$
	110—160 $^{\circ}\text{C}$ at 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$	$k_1 = 27.241$ $k_2 = 27.833$ $k_3 = 30.066$ $k_4 = 30.633$	$\alpha_{2/1} = 1.021$ $\alpha_{4/3} = 1.019$
	100—160 $^{\circ}\text{C}$ at 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$	$k_1 = 24.017$ $k_2 = 24.317$ $k_3 = 25.834$ $k_4 = 26.167$	$\alpha_{2/1} = 1.012$ $\alpha_{4/3} = 1.013$
	110 $^{\circ}\text{C}$ (5 min) ~ 160 $^{\circ}\text{C}$ (15 min) at 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$	$k_1 = 31.567$ $k_2 = 31.967$ $k_3 = 33.967$ $k_4 = 34.334$	$\alpha_{2/1} = 1.012$ $\alpha_{4/3} = 1.010$

酸衍生物具有一定的分离能力, 图 3[(A)~(D)]分别是菊酸甲酯、菊酸仲丁酯、二氯菊酸仲丁酯以及功夫菊酸仲丁胺的色谱分离图. 该固定相分别对菊酸甲酯和菊酸仲丁酯的 4 个对映异构体实现了分离[图 3(A)和(B)]. 固定相 GCPS1 对二氯菊酸仲丁酯分离出 4 个对映异构体, 峰形对称[图 3(C)]. 图 3(D)则表明该固定相对功夫菊酸仲丁胺可分离出 6 个对映异构体, 峰形对称. 可见, 含噻吩杂环衍生的  $\beta$ -环糊精固定相在多手性中心手性分子的分离中具有较大的应用价值及开发潜力.

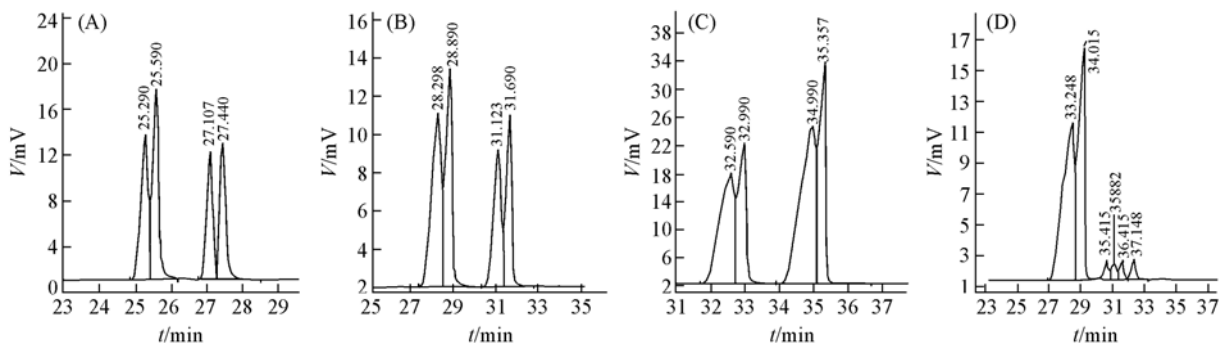


Fig. 3 Chromatogram separations of methyl 2,2-dimethyl-3-[(*E*)-propen-1-yl] (A), *sec*-butyl 2,2-dimethyl-3-[(*E*)-propen-1-yl] (B), *sec*-butyl 3-[(*E*)-2-chlorovinyl]-2,2-dimethyl (C) cyclopropanecarboxylate and cyclopropanecarboxamide, 3-(2-fluoroform, 2-chloroethenyl)-2,2-dimethyl-*N*-(1-methylpropyl) (D) on the column

由于杂环对环糊精分子产生了改性作用, 影响了其分子的极性和立体选择性, 缩短了测试对象在柱上的保留时间. 实验结果显示, GCPS1 对这 4 种菊酸衍生物拆分的保留时间都不超过 40 min, 在一定程度上解决了 GC 手性分离中普遍存在的分离时间较长的问题<sup>[19]</sup>.

### 3 结 论

研究表明, 在  $\beta$ -环糊精母体中衍生噻吩杂环后, 增强了主客体分子之间的作用力, 与单纯烷基取代或苯环取代的环糊精衍生物固定相相比, 含噻吩杂环的引入对环糊精类固定相的分子识别能力有一定的提高. 噻吩杂环衍生化的环糊精手性固定相不仅对芳香族位置异构体有较好的分离效果, 而且随着杂环的引入, 也使环糊精类固定相对含有多个手性中心的菊酯类农药中间体及衍生物都具有较强的分离能力, 如具有两个手性中心的菊酸甲酯, 其 4 个对映异构体都在该柱上实现了拆分, 同时功夫菊酰仲丁胺的 8 个对映异构体也有 6 个得到了明显的分离效果. 由于同类文献中鲜有报道环糊精

类手性固定相相对于多个手性中心的手性化合物的分离, 可以预见, 杂环衍生化的环糊精手性固定相将是一类具有广阔应用前景的手性选择剂, 随着研究的不断深入, 结构复杂的多手性中心化合物亦有可能实现方便快捷的拆分。

### 参 考 文 献

- [1] Li W. Y., Jin H. L., Arostrong D. W. . J. Chromatogr. A [J], 1990, **509**: 303—309
- [2] Arostrong D. W., Li W. Y., Chang Chau-Dung. Anal. Chem. [J], 1990, **62**: 914—923
- [3] ZHOU Liang-Mo(周良模), GUO Fang-Qiu(郭方遒), LIU Xue-Liang(刘学良), *et al.*. Chinese J. Anal. Chem. (分析化学) [J], 1997, **25**(10): 1153—1156
- [4] Stalcup M. L., Chang S. C. Armstrong D. W., *et al.*. J. Chromatogr. A [J], 1991, **540**: 113—128
- [5] Hargitai T., Kaida Y., Okamoto Y. . J. Chromatogr. A [J], 1993, **628**: 11—22
- [6] Schurig V. . J. Chromatogr. A [J], 1994, **666**: 111—129
- [7] Zhang H. B., Ling Y., Fu R. N., *et al.*. Chromatogra. [J], 1997, **46**(1/2): 40—48
- [8] Nie M. Y., Zhou L. M., Liu X. L., *et al.*. Chromatogra. [J], 2000, **51**(7/8): 450—454
- [9] SHI Xue-Yan(史雪岩), WANG Min(王敏), FU Ruo-Nong(傅若农). Journal of Instrumental Analysis(分析测试学报) [J], 2001, **20**(6): 75—79
- [10] Pirkle W. H., Hyun M. H., Bank B. . J. Chromatogr. A [J], 1984, **49**: 3043—3051
- [11] SHEN Gang-Yi(申刚义), YANG Xin-Ling(杨新玲), LING Yun(凌云), *et al.*. Proceedings of International Symposium on Pesticide and Environmental Safety(农药与环境安全国际会议论文集) [C], Beijing: China Agricultural University Press, 2003: 233—237
- [12] ZHOU Mei-Yang(周美杨), LING Yun(凌云), ZHAO Yong-Chang(赵永长), *et al.*. Proceedings of International Symposium on Pesticide and Environmental Safety(农药与环境安全国际会议论文集) [C], Beijing: China Agricultural University Press, 2005: 237—241
- [13] WAN Hong(万宏), OU Qing-Yu(欧庆瑜). Chinese J. Chromatogr. (色谱) [J], 1994, **12**(3): 183—185
- [14] FAN Neng-Yan(樊能延). Encyclopedia of Organic Syntheses(有机合成事典) [M], Beijing: Beijing Institute of Technology Press, 1995
- [15] HUANG Ai-Jin(黄爱今), NAN Nan(南楠), CHEN Min(陈敏), *et al.*. J. Peking University, Natural Science Edition(北京大学学报, 自然科学版) [J], 1998, **24**: 419—421
- [16] SHI Xue-Yan(史雪岩), SHAO Qing-Long(邵青龙), TAO Dan-Ni(陶丹妮), *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 2001, **22**(7): 1098—1101
- [17] CHENG Tian-En(程天恩), ZHANG Yu-Cang(张育仓), XU Yi-Mei(徐逸楣), *et al.*. Guide of Pesticide Design and Development(农药的设计与开发指南) [M], Beijing: Chemical Industry Press, 1988
- [18] YIN Ming-Ming(尹明明), SHI Xue-Yan(史雪岩), BIAN Qing-Hua(边庆华), *et al.*. Chinese Journal of Analytical Chemistry(分析化学) [J], 2005, **33**(12): 1747—1749
- [19] LI Chao-Yang(李朝阳), ZHANG Zhi-Chao(张智超), ZHANG Ling(张玲), *et al.*. Modern Agrochemicals(现代农药) [J], 2006, **5**(5): 1—5

## Preparation of a New Thiophene Heterocyclic $\beta$ -Cyclodextrin Derivative as GC Stationary Phase and Gas Chromatographic Isomer Separation Performance

ZHOU Mei-Yang, LING Yun, SHEN Gang-Yi, YANG Xin-Ling\*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

**Abstract** A new thiophene heterocyclic  $\beta$ -cyclodextrin derivative, 2,6-di-*O*-allyl-3-*O*-[2-(prop-1-en-2-yl)thiophene]- $\beta$ -CD(GCPS1), was prepared and used as a GC stationary phase. It's separability for some benzenic isomers and pyrethroid derivatives enantiomers was studied. The result shows that the separation for some benzenic isomers is better than that in the literature. And in meanwhile, four chiral pyrethroid derivatives can be separated well on the column where GCPS1 was used as the gas chromatography stationary phase.

**Keywords**  $\beta$ -Cyclodextrin derivative; Thiophene; Gas chromatography stationary phase; Isomer separation

(Ed.: V, G)