

七(2,3,6-三-O-甲氧甲基)- β -环糊精的合成 及其在气相色谱分离中的应用

尹明明¹, 朱小波², 刘勇良¹, 钟江春³, 陈福良^{1*}

(1. 农业部农药化学与应用重点开放实验室, 中国农业科学院植物保护研究所, 北京 100193 ;
2. 中国民用航空局第二研究所, 四川 成都 610041 ; 3. 中国农业大学理学院, 北京 100193)

摘要 : 将甲氧甲基引入 β -环糊精的 2,3,6-位合成了新的气相色谱手性固定相七(2,3,6-三-O-甲氧甲基)- β -环糊精, 并采用静态法将其涂渍在毛细管内壁制备毛细管气相色谱柱。考察了毛细管柱的柱性能和分离性能。结果表明该固定相对 Grob 试剂、苯的二取代位置异构体(硝基甲苯、溴甲苯、二氯苯和二甲苯)及手性化合物(2-羟基丙酸甲酯、2-羟基丙酸乙酯和 2-甲磺酰基丙酸甲酯)都具有良好的分离效果。与固定相 2,3,6-三-O-甲基- β -环糊精的手性分离效果对比, 结果显示两种手性固定相的分离能力各异, 对一些手性脂类化合物对映体的分离存在互补性。

关键词 : 环糊精衍生物 ; 固定相 ; 毛细管气相色谱 ; 位置异构体 ; 手性化合物

中图分类号 : O658 文献标识码 : A 文章编号 : 1000-8713(2011)01-0091-04

Synthesis of heptakis(2,3,6-tri-O-methoxymethyl)- β -cyclodextrin and its application in gas chromatography

YIN Mingming¹, ZHU Xiaobo², LIU Yongliang¹, ZHONG Jiangchun³, CHEN Fuliang^{1*}

(1. Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application Technology of Ministry of Agriculture, Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China ;
2. Second Research Institute of Civil Aviation Administration of China, Chengdu 610041, China ;
3. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Abstract : A new chiral stationary phase for gas chromatography, heptakis(2,3,6-tri-O-methoxymethyl)- β -cyclodextrin, was synthesized by substituting the 2,3,6-OH groups of β -cyclodextrin with methoxymethyl groups, and a coated capillary column for gas chromatography was made by coating this new stationary phase with static method. The chromatographic properties and separation abilities of the prepared stationary phase were studied. The test results showed that it possessed good separation abilities to Grob test mixture, disubstituted benzene isomers (e. g. nitrotoluenes, bromotoluenes, dichlorobenzenes, dimethylbenzenes) and some chiral compounds such as methyl 2-hydroxypropionates, ethyl 2-hydroxypropionates, methyl 2-methylsulfonylpropionates. The comparison of chiral separation results between 2,3,6-tri-O-methoxymethyl- β -cyclodextrin and 2,3,6-tri-O-methyl- β -cyclodextrin showed that the separation abilities of the two stationary phases were different and complementary to each other for some chiral ester enantiomers.

Key words : cyclodextrin derivatives ; stationary phase ; capillary gas chromatography (CGC) ; positional isomers ; chiral compounds

随着生命科学和药物化学的发展,手性化合物的分离越来越受到人们的关注。气相色谱手性分离技术是一种重要的分析手段,已广泛用于不对称合成、药物对映体的测定、食品和环境分析等领域。在

气相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种类型的环糊精衍生物(CDs)^[1]。采用不同的衍生化方法对具有不同反应活性的环糊精分子上的羟基进行衍生,可得到性质各异、选择性

* 通讯联系人 陈福良, 博士, 副研究员. Tel : (010) 62815939.

收稿日期 2010-09-15

不同的手性固定相^[2-4]。除了常见的烷基化和酰基化衍生^[5,6]外,在环糊精分子上引入新的功能基团,合成具有特定结构的环糊精衍生物仍是目前手性固定相研究的重点^[7-9]。

本文在 β -CD的2,3,6-位引入甲氧甲基合成了新的环糊精衍生物2,3,6-三-*O*-甲氧甲基- β -CD,并将其作为手性固定相应用于毛细管气相色谱,考察其色谱性能,并与结构相近、手性选择性最好、分离范围最广的2,3,6-三-*O*-甲基- β -CD柱的柱性能和对映体分离性能进行了比较。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

SP-1000型气相色谱仪,配以氢火焰离子化检测器(北京北分瑞利分析仪器公司);BF-2002色谱工作站(浙江大学智能信息工程研究所);ECA-600型核磁共振(NMR)仪(日本电子株式会社);Nicolet IR200型红外光谱(IR)仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);0.25 mm i. d.弹性石英毛细管柱(河北永年光导纤维厂)。

β -CD(国药集团化学试剂有限公司),重结晶后真空干燥24 h;无水二氯甲烷、*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)(阿法埃莎(天津)化学有限公司),氯甲基甲醚(DCM)(日照力德士化工有限公司)。Grob试剂(组成成分为正壬烷(*n*-nonane)、正癸烷(*n*-decane)、正十一烷(*n*-undecane)、壬醛(nonanal)、正辛醇(*n*-octanol)、正十二烷(*n*-dodecane)、萘(naphthalene)、2,4-二甲苯胺(2,4-xylydine)、2,6-二甲基苯酚(2,6-dimethylphenol)、正十四烷(*n*-tetradecane)、十一酸甲酯(methyl undecylate)、十二酸甲酯(methyl dodecanoate)为自制。2,3,6-三-*O*-甲基- β -CD手性柱为自制。手性化合物由中国农业大学提供。

1.2 2,3,6-三-*O*-甲氧甲基- β -CD的合成

具体合成路线见图1。在氮气保护下,将1 g(0.88 mmol) β -CD溶解于20 mL无水二氯甲烷中,再加入16.17 mL(92.51 mmol)DIPEA。混合物搅拌均匀后冷却至0℃,逐滴加入7.03 mL(92.51 mmol)DCM,并在此温度下搅拌15 min,然后升温至回流,反应12 h。反应完毕后,将混合物倒入水

中,用氯仿萃取3次,然后依次用0.5 mol/L盐酸溶液、饱和NaHCO₃溶液和饱和NaCl溶液洗至中性。用无水硫酸钠干燥,然后旋转蒸发除去溶剂,得到粗产物。经柱色谱纯化得到产品(洗脱剂为乙酸乙酯-甲醇(30:1, v/v),产率75%。¹³C NMR(600 MHz, CDCl₃, δ): 100.48(CD(C-1)); 99.00, 97.21, 96.57(OCH₂OCH₃); 80.60(CD(C-2)); 76.81(CD(C-3)); 71.15(CD(C-4)); 66.19(CD(C-6)); 66.10(CD(C-5)); 55.82, 55.66, 55.07(OCH₂OCH₃)。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃, δ): 5.10(s, 1H, CD(H-1)), 4.90~4.63(m, 6H, OCH₂OCH₃), 3.98~3.74(m, 5H, CD(H-5)), (H-4), (H-3), (H-6)), 3.59~3.58(d, 1H, CD(H-2)), 3.43, 3.39, 3.35(s, 9H, OCH₂OCH₃)。IR(film, cm⁻¹): 2935, 2895, 2825, 1736, 1466, 1374, 1151, 1109, 1034, 920, 737。

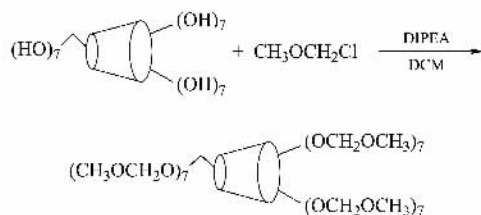


图1 一种新的 β -环糊精衍生物的合成

Fig. 1 Synthesis of a new β -cyclodextrin derivative

1.3 色谱柱的制备

将弹性石英毛细管在250℃下通N₂加热2 h,经NaCl沉积后,以二氯甲烷为溶剂,采用静态法涂渍总质量浓度为5 g/L的固定相,抽真空脱溶,于40℃开始梯度升温至180℃,并在此温度下保持4 h。

1.4 色谱条件

载气为N₂(纯度为99.9%);柱温均低于180℃;气化室温度250℃;检测器温度250℃;分流比为30:1。

2 结果与讨论

2.1 柱性能的评价

以正十二烷为测试物在120℃下测试两根色谱柱的柱效,结果见表1。可见两柱均有较高的柱效,表明两种固定相都具有较好的涂渍性能,其中2,3,6-三-*O*-甲氧甲基- β -CD的涂渍性能更好一些。

表1 所制备的色谱柱的性能

Table 1 Properties of the prepared columns

Column No.	Stationary phase	Retention factor (<i>k</i>)	Column efficiency/(plate/m)
1	2,3,6-tri- <i>O</i> -methoxymethyl- β -cyclodextrin	2.42	2792
2	2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl- β -cyclodextrin	4.72	1921

Column dimension: 20 m × 0.25 mm; film thickness: 0.31 μ m.

图 2 为 Grob 试剂在 1[#] 柱上的色谱分离图。从图 2 中可见, 这些不同极性、不同官能团以及不同酸碱性的化合物在色谱柱上的分离峰形均较好, 表明 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 作为气相色谱固定相具有较好的表面性能。

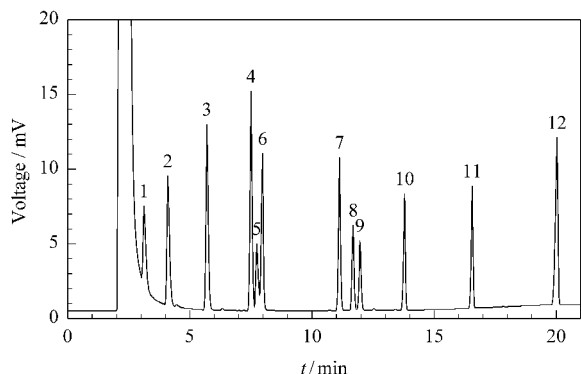


图 2 Grob 试剂在 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 柱上的气相色谱分离图

Fig. 2 Gas chromatogram of Grob test mixture on a 2,3,6-tri-O-methoxymethyl-β-cyclodextrin column

Column temperature kept at 100 °C for 4 min, then programmed to 160 °C at 4 °C/min.

Peaks: 1. *n*-nonane; 2. *n*-decane; 3. *n*-undecane; 4. nonanal; 5. *n*-octanol; 6. *n*-dodecane; 7. naphthalene; 8. 2,4-xylylidine; 9. 2,6-dimethylphenol; 10. *n*-tetradecane; 11. methyl undecylate; 12. methyl dodecanoate.

2.2 固定相的极性评价

采用麦氏常数评价固定相的极性, 结果见表 2。所合成的 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 和 2,3,6-三-O-甲基-β-CD 均为弱极性固定相, 其中 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 的极性更弱一些。

2.3 固定相分离性能的评价

2.3.1 对芳香族位置异构体的分离

表 3 列举了几种芳香族位置异构体在 2,3,6-

三-O-甲氧甲基-β-CD 色谱柱上的分离情况。从表 3 中可看出, 所制备的固定相具有较好的异构体选择性, 对硝基甲苯、溴甲苯、二氯苯和二甲苯等苯的二取代位置异构体有比较理想的分离效果(见图 3)。

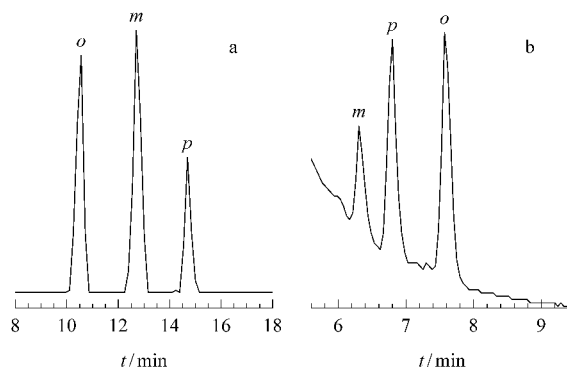


图 3 (a)硝基甲苯位置异构体和(b)二氯苯位置异构体在 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 色谱柱上的色谱分离图

Fig. 3 Chromatograms of (a) nitrotoluene positional isomers and (b) dichlorobenzene positional isomers on a 2,3,6-tri-O-methoxymethyl-β-cyclodextrin column

Separation temperatures: a. 120 °C; b. 100 °C.

2.3.2 对手性化合物对映体的分离

几种酯类手性化合物对映体在 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 和 2,3,6-三-O-甲基-β-CD 上的分离结果列于表 4。由于两种固定相结构相近, 所以对某些手性化合物的分离效果相似, 如它们对 2-羟基丙酸甲酯都具有手性选择性, 对 2-溴丙酸甲酯和 2-甲磺酰基丙酸乙酯均没有手性选择性。另外, 两种固定相对一些化合物对映体的分离还存在互补性, 如 2-羟基丙酸乙酯对映体和 2-甲磺酰基丙酸甲酯对映体在 1[#] 柱上能够很好地分离, 在 2[#] 柱上则不能, 而 2-溴丙酸甲酯对映体只在 2[#] 柱上具有分离效果。由此可见, 每一种环糊精固定相的对映体分离

表 2 固定相的麦氏常数

Table 2 McReynolds constants of stationary phases

Column No.	X'	Y'	Z'	U'	S'	Average polarity	Sum polarity	Elution order
1	59.8	143.5	130.5	232.4	160.2	145.3	726.3	X'-Y'-Z'-U'-S'
2	116.5	147.0	249.5	220.7	168.9	180.5	902.5	X'-Z'-Y'-U'-S'

X': benzene; Y': 1-butanol; Z': 2-pentanone; U': 1-nitropropane; S': pyridine.

表 3 二取代苯位置异构体在 2,3,6-三-O-甲氧甲基-β-CD 色谱柱上的分离结果

Table 3 Chromatographic separation data of disubstituted benzene positional isomers on a 2,3,6-tri-O-methoxymethyl-β-cyclodextrin column

Solute	Peak order	Temperature/ °C	Retention factor (k)	Relative retention (α)
Nitrotoluenes	<i>o</i> , <i>m</i> , <i>p</i>	120	4.85, 6.14, 7.22	1.27, 1.18
Bromotoluenes	<i>o</i> , <i>m</i> , <i>p</i>	100	3.01, 3.12, 3.20	1.04, 1.03
Dichlorobenzenes	<i>m</i> , <i>p</i> , <i>o</i>	100	2.54, 2.81, 3.27	1.11, 1.16
Dimethylbenzenes	<i>m</i> , <i>p</i> , <i>o</i>	80	1.69, 2.13, 2.85	1.26, 1.34

能力都有一定的局限性,迄今为止还没有一种环糊精衍生物可以分离所有类型的对映体。因而为了满

足分离不同手性化合物的需要,合成新的环糊精衍生物仍很有必要。

表 4 一些手性化合物在两种色谱柱上的分离结果

Table 4 Chromatographic separation data of some chiral compounds on the two columns

Solute	Column No.	Temperature/ °C	Retention factor (<i>k</i>)	Relative retention (α)
Methyl 2-hydroxypropionates	1	80	2.36, 2.62	1.11
	2	80	4.52, 5.49	1.21
Ethyl 2-hydroxypropionates	1	80	2.87, 2.92	1.02
	2	80	12.01, 12.01	1.00
Methyl 2-methylsulfonylpropionates	1	80	2.45, 2.59	1.06
	2	80	1.83, 1.83	1.00
Ethyl 2-methylsulfonylpropionates	1	80	2.96, 2.96	1.00
	2	80	1.84, 1.84	1.00
Methyl 2-bromopropionates	1	80	2.66, 2.66	1.00
	2	80	11.85, 11.85	1.00
Ethyl 2-bromopropionates	1	80	3.92, 3.92	1.00
	2	80	10.27, 11.69	1.14

3 结论

本实验成功地合成了新型气相色谱固定相 2, 3- β -三-*O*-甲氧甲基- β -CD。该固定相对苯的位置异构体和手性化合物都具有一定的分离能力,是一种具有良好应用前景的手性固定相。另外,该固定相与 2, 3- β -三-*O*-甲基- β -CD 对一些脂类化合物对映体的分离存在一定的互补性,可以扩大 β -CD 衍生物固定相的手性分离范围。

参考文献:

- [1] Li X, Zhou Z M, Meng Z H. Chinese Journal of Chromatography (李霞, 周智明, 孟子晖. 色谱), 2010, 28(4): 413
 [2] Tisse S, Peulon-Agasse V, Cardinael P, et al. Anal Chim

Acta, 2006, 560 : 207

- [3] Liu L W, Luo A Q, Dai R J, et al. Chinese Journal of Chromatography (刘立文, 罗爱芹, 戴荣继, 等. 色谱), 2004, 22 (6): 630
 [4] Dai R J, Tong B, Tang L, et al. Acta Chimica Sinica (戴荣继, 佟斌, 唐力, 等. 化学学报), 2006, 64(12): 1248
 [5] Zhu X B, Chen F L, Yin M M. Journal of Instrumental Analysis (朱小波, 陈福良, 尹明明. 分析测试学报), 2009, 28 (4): 409
 [6] Jiang Y J, Zhou L M, Wang Q H, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (蒋艳杰, 周良模, 王清海, 等. 分析化学), 2000, 28(1): 106
 [7] Shi X Y, Liang P, Gao X W. Anal Chim Acta, 2005, 548 : 86
 [8] Eisuke T, Karl-Heinz E. J Chromatogr A, 2005, 1063 : 181
 [9] Shi X Y, Shao Q L, Tao D N, et al. Chemical Journal of Chinese Universities (史雪岩, 邵青龙, 陶丹妮, 等. 高等学校化学学报), 2001, 22(7): 1098