

1, 1'-联萘-2, 2'-二酚-单-[-]-孟基] 碳酸酯旋光异构体的反相高效液 相色谱分离及光学纯度测定

阮源萍, 陈安齐, 刘文远, 郑锦丽, 黄培强

(厦门大学化学化工学院, 现代分析科学教育部重点实验室, 福建 厦门 361005)

摘要: 采用反相高效液相色谱法分离了 1, 1'-联萘-2, 2'-二酚-单-[-]-孟基]碳酸酯旋光异构体。考察了这一对旋光化合物的反相高效液相色谱行为。结果表明, C₁₈及 C₈柱和醇/水流动相体系适合于这一对旋光异构体的分离。进一步优化了色谱分离条件, 并用于它们的光学纯度测定。

关键词: 反相高效液相色谱; 旋光异构体; 1, 1'-联萘-2, 2'-二酚-单-[-]-孟基]碳酸酯

中图分类号: O 652.63

文献标识码: A

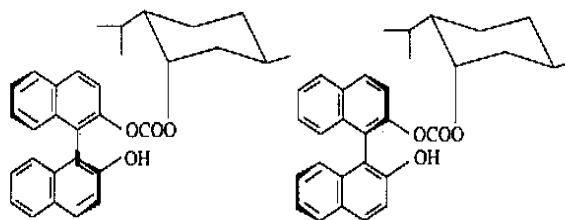
手性 1, 1'-联萘二酚类化合物在不对称合成、新型材料研制以及作为色谱拆分剂方面都有重要应用^[1]。最近, 我们通过用(-)-孟基氯代碳酸酯对外消旋的 1, 1'-联萘-2, 2'-二酚进行非对映衍生化, 实现了(±)-1, 1'-联萘-2, 2'-二酚的拆分, 制得(R)-1, 1'-联萘-2, 2'-二酚-单-[-]-孟基]碳酸酯((R)-1, 1'-binaphthalene-2, 2'-diol mono-[-]-menthyl]-carbonate, (R)-BDMM C)和(S)-1, 1'-联萘-2, 2'-二酚-单-[-]-孟基]碳酸酯((S)-1, 1'-binaphthalene-2, 2'-diol mono-[-]-menthyl]-carbonate, (S)-BDMM C)光活性化合物。这两个新化合物除了在旋光性、溶解度、熔点等方面有较大的差异, 在薄层色谱、柱层析以及波谱分析(UV, FL, IR, NMR 等)的差异很小。因此, 需要建立一种测定这两个异构体的简便有效的方法。

对 1, 1'-联萘二酚类旋光异构体的光学纯度测定大多采用手性色谱和手性毛细管电泳技术^[2-7]。我们曾采用 DNBPG 和 S-LEU & (S)-NEA 两种手性高效液相色谱柱成功地拆分了 1, 1'-联萘-2, 2'-二酚-单-[-]-孟基]碳酸酯这一对旋光异构体, 并测定它们拆分后的光学纯度, 结果另文发表。考虑到这一对旋光异构体为非对映体, 作者对它们在非手性条件下的高效液相色谱分离进行了探索, 筛选了它们在反相 C₁₈和 C₈色谱柱, 醇/水流动相的高效液相色谱分离条件, 并探讨它们可能的保留机理。

收稿日期: 2000-02-28

基金项目: 教育部留学回国人员基金资助项目

作者简介: 阮源萍(1956-), 男, 副教授



(S)-(-)-BDMMC

(R)-(+)-BDMMC

图1 1,1'-联萘-2,2'-二酚单-[(1)-薄荷基]碳酸酯的化学结构式

Fig. 1 The Chemical structure of 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol mono-[(1)-menthyl]-carbonate

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

Waters HPLC 系统: 510 型高压泵; 486 型 UV-VIS 检测器; 六通进样阀; CGS-色谱工作站 (厦门); CQ-50 超声波除气装置 Waters Nova Pak C₁₈ (3.9 × 150 mm, 4 μm) 和 Symmetry™ C₈ (3.9 × 150 mm, 4 μm) 色谱柱; 国家色谱中心的 Spherisorb C₁₈ (4 × 200 mm, 5 μm)、Spherisorb C₆H₅ (4 × 250 mm, 10 μm) 和 YW G-CN (4 × 250 mm, 10 μm) 色谱柱

甲醇和乙腈为液相色谱淋洗剂; 乙醇、异丙醇、丙醇、丁醇、戊醇和四氢呋喃均为分析纯试剂; 水为二次去离子水, 经玻璃系统重蒸馏; 四氢呋喃经重蒸处理

1.2 实验方法

分别称取 25.0 mg (R)-BDMMC 和 (S)-BDMMC 溶解在 50.00 mL 的甲醇溶液中, 制成 0.500 mg/mL 的贮备液。使用时, 用流动相溶液稀释至一定浓度

色谱分析采用 Nova Pak C₁₈ 色谱柱, V_{甲醇}: V_水 = 80:20 流动相, 室温下, 流速为 1 mL/min, 待色谱柱平衡后进样分析。进样体积 20 μL, 254 nm 波长检测。以尿嘧啶测定 t_R

2 结果与讨论

2.1 (R)-BDMMC 和 (S)-BDMMC 的色谱行为

色谱柱的选择: 考察了 (R) 和 (S)-BDMMC 化合物在 V_{甲醇}: V_水 = 75:25 流动相, Nova Pak C₁₈、Symmetry™ C₈、Spherisorb C₁₈、Spherisorb C₆H₅ 和 YW G-CN 色谱柱上的保留行为。实验结果表明: 样品在色谱柱 Nova Pak C₁₈、Symmetry™ C₈ 和 Spherisorb C₁₈ 柱上的保留时间都较长, 可以得到较好分开 (见图 2), (R)-BDMMC 在 (S)-BDMMC 之前出峰; 在 Spherisorb C₆H₅ 和 YW G-CN 色谱柱上的保留时间较短, 即使降低流动相中甲醇的含量, 也未能将它们分离。由于这一对旋光异构体之间仅在 C₂ 轴的立体结构存在差异, 两个萘基还有一定转动空间, 因此, 它们的色谱保留机理不仅与固定相的疏水性有关, 而且可能与 C₁₈ 和 C₈ 色谱柱的长烷基链固定相的柔性有关

流动相的选择: CH₃OH/H₂O, CH₃CN/H₂O 和 THF/H₂O 是反相色谱中最常用的流动相体系, 通常这三个体系有不同的分离选择性。本研究发现, 当采用 C₁₈ 和 C₈ 色谱柱, CH₃CN/H₂O 和 THF/H₂O 流动相时, (R) 和 (S)-BDMMC 未能得到分离, 这是一个较少见的色谱现象

象 为进一步探讨产生这一现象的原因, 作者采用 Nova Pak C₁₈ 色谱柱, 以一系列三元流动相 $V_{\text{甲醇}} : V_X : V_{\text{水}} = 70 : 10 : 20$ (X 为另一有机溶剂) 进行实验 参照 80% CH₃OH/H₂O 流动相的实验结果, 对比 (R) 和 (S)-BDMM C 这一对旋光异构体的分离情况 由实验结果得知, 加入 10% 的异丙醇, 可略缩短样品溶质的保留时间, 并略有提高 (R) 和 (S)-BDMM C 的分离度; 而加入 10% 的乙醇, 正丙醇, 正丁醇, 正戊醇, 样品溶质的保留时间缩短, 但也能较好地分离 (R) 和 (S)-BDMM C; 加入 10% 的四氢呋喃或乙腈, 虽缩短溶质的保留时间, 但 (R) 和 (S)-BDMM C 分离度却大为降低 实验条件及结果见表 1 这些实验结果说明, 甲醇及醇类/水流动相体系有利于 (R) 和 (S)-BDMM C 的分离, 而乙腈/水和四氢呋喃/水不适合于分离 (R) 和 (S)-BDMM C 光活性异构体 结构分析表明, (R) 和 (S)-BDMM C 化合物酚羟基形成分子间氢键 因此, (R) 和 (S)-BDMM C 的色谱分离可能还与溶剂-溶质氢键作用力有关

表 1 流动相对 1, 1'-联萘-2, 2'-二酚单碳酸酯旋光异构体分离的影响

Tab. 1 Effects of mobile phase composition on the resolution of BDMM C
(Nova Pak C₁₈, 70% CH₃OH + 10% X + 20% H₂O)

| 有机溶剂, X | 容量因子, k_1 | 分离度, α | 分辨率, R_s |
|------------|-------------|---------------|------------|
| MeOH | 13.70 | 1.07 | 1.38 |
| EtOH | 10.46 | 1.07 | 1.21 |
| i-PrOH | 11.30 | 1.08 | 1.44 |
| n-PrOH | 6.70 | 1.08 | 1.33 |
| n-BuOH | 5.90 | 1.07 | 1.10 |
| n-Pentanol | 3.46 | 1.08 | 1.00 |
| MeCN | 28.92 | 1.04 | 0.68 |
| THF | 9.09 | 1.04 | 0.71 |
| dioxane | 14.49 | 1.07 | 1.11 |

2.2 甲醇含量对分离的影响

在 Nova Pak C₁₈ 色谱柱上, 以 CH₃OH/H₂O 为流动相体系, 考察了甲醇含量对 1, 1'-联萘-2, 2'-二酚单碳酸酯旋光异构体分离的影响 当 CH₃OH% 的含量分别为 95%, 85%, 75% 依次递减时, 可以观察到这两个化合物的保留时间依次增大, 色谱峰逐渐分开, 分离度增大 实验条件及结果见图 3

同样, 我们也在 SymmetryTM C₈ 色谱柱上, 以 CH₃OH/H₂O 为流动相体系, 考察了甲醇含量对 BDMM C 异构体分离的影响 实验结果类似于在 Nova Pak C₁₈ 色谱柱的情况 即当降低流动相中 CH₃OH 的含量时, 样品的保留时间增长, 样品的分离度也增大 比较 Nova Pak C₁₈ 和 SymmetryTM C₈ 色谱柱的实验结果, 可以看出, 在相同实验条件下, 样品在 Nova Pak C₁₈ 色谱柱上的保留时间, 较之在 SymmetryTM C₈ 色谱柱长, 但这两个化合物的分离度相差不大

2.3 工作曲线

于 10.00 mL 容量瓶中分别配制一系列 4.00, 16.0, 32.0, 64.0, 128, 256 $\mu\text{g/mL}$ 的 (R)-BDMM C 标准溶液, 并配制一系列 6.20, 25.0, 50.0, 100, 200, 400 $\mu\text{g/mL}$ 的 (S)-BDMM C 标

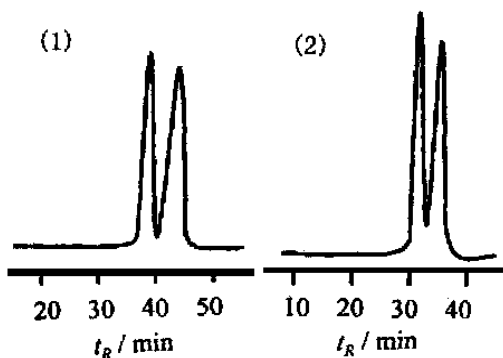


图2 (R)和(S)-BDMMC的色谱图

(1) Nova Pak C₁₈ (2) Symmetry C₈
mobile phase: 75% CH₃OH/H₂O

Fig 2 Chromatogram of 1, 1'-binaphtha-lene-2,
2'-diol mono-[-menthyl] carbonate

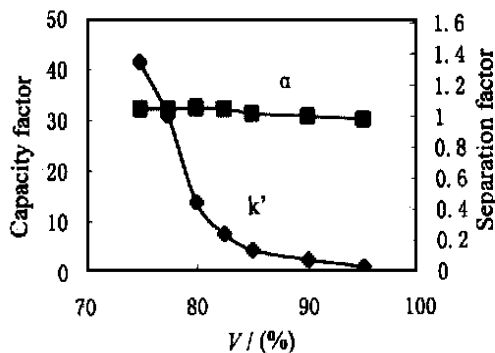


图3 甲醇含量对色谱分离的影响

Fig 3 Effect of the content of methanol in
mobile phase on the retention and
resolution

准溶液。实验结果表明,当(R)-BDMMC和(S)-BDMMC在上述的浓度范围内线性很好。拟合方程分别为

$$Y_R = 528.1X - 6.6, Y_R = 0.998$$

$$Y_S = 523.9X - 6.4, Y_S = 0.997$$

2.4 样品光学纯度测定

按实验方法,将(R)和(S)-BDMMC混合液在最佳的色谱条件下测定,它们的百分含量测定结果见表2。

表2 样品光学纯度的测定

Tab 2 The determination of optical purity in samples

| 样品 | (R)-BDMMC/% | (S)-BDMMC/% |
|----|-------------|-------------|
| 1 | 39.94 | 60.06 |
| 2 | 95.75 | 4.25 |
| 3 | 16.67 | 83.33 |
| 4 | 4.46 | 95.54 |
| 5 | 45.84 | 54.16 |

3 结论

(R)和(S)-BDMMC是一对光活性异构体,由于联萘二酚对映体的手性轴与孟基碳酸酯的手性碳原子相距较远(中间间隔4个原子),使得它们具有很多相同的物化性质,给色谱分离带来困难。通过本研究,找到了它们在常用的C₁₈和C₈柱上,CH₃OH/H₂O体系作流动相的最佳分离条件。本文建立的实验方法,可简便用于对(R)和(S)-1,1'-联萘-2,2'-二酚-单-[-孟基]碳酸酯这一对光活性异构体的色谱分析。这对于测定这一对化合物的光学纯度具有重要的

实际意义 同时利用(*-*)-薄荷碳酸酐氯为一种手性衍生剂,可建立分离联萘二酚对映体的高效液相色谱方法

参考文献:

- [1] Cai D, Hughes D L, Verhoeven T R, et al Simple and Efficient Resolution of 1,1'-Bi-2-naphthol[J] Tetrahedron Letters, 1995, 36(44): 7 991- 7 994
- [2] 张玉霞,叶英植,毛陆原,等 毛细管电泳法分离联萘酚对映体[J] 分析化学,1998,26(10): 1 189-1 190
- [3] Hu R, Takeuchi T, Jin J, et al Separation of enantiomers by microcolumn Liquid Chromatography with methylated β -cyclodextrin as mobile phase additive[J] Anal Chim Acta, 1994, 295: 173- 179
- [4] 朱全红,余品香,邓芹英,等 联萘类对映体的手性薄层色谱拆分[J] 分析化学,1999,27(11): 1 320-1 323
- [5] Okamoto Y, Hatada K Resolution of Enantiomers by HPLC on optically active Poly (Triphenylmethylmethacrylate) [J] J of Liq Chromatogr, 1986, 9(2/3): 369- 384
- [6] Matsumoto K, Yamamoto C, Yashima E, et al Chiral recognition of cellulose tri (5-fluoro-2-methylphenylcarbamate) toward (*R*)- and (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol detected by electron ionization mass spectrometry[J] Anal Commun, 1998, 35(2): 63- 66
- [7] Pakulski Z, Zamojski A. Separation of racemic binaphthol into enantiomers Synthesis of neomenthylthioacetic acid chloride- A new chiral resolving agent[J] Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6 (1): 111- 114

Optical Isomeric Separation and Determination of (*R*, *S*)-1,1'-Binaphthalene-2,2'-Diol Mono- [(*-*)-Menthyl] Carbonate by RP-HPLC

RUAN Yuan-ping, CHEN An-qi, LIU Wen-yuan,
ZHENG Jin-li, HUANG Pei-qiang
(Dept of Chem., The Key Lab of Anal Sci of MOE,
Xiamen Univ., Xiamen 361005, China)

Abstract: (*R*)-1,1'-binaphthalene-2,2'-diol mono-[(*-*)-menthyl] carbonate and (*S*)-1,1'-binaphthalene-2,2'-diol mono-[(*-*)-menthyl] carbonate were separated by reverse-phase high performance liquid chromatography. The effects of different types of stationary phase and mobile phase composition on the optical isomeric separation were investigated. The result showed that the C_{18} or C_8 column and alcohol-water as mobile phase are suitable for the separation. The mechanism of separation is also discussed.

Key words: reverse-phase high performance liquid chromatography; optical isomer separation; 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol mono-[(*-*)-menthyl] carbonate