

纤维素及其衍生物的手性诱导效应

翁文* 曾庆乐# 沈建芳 黄建辉

(福建漳州师范学院化学系 漳州 363000 *中国科学院成都有机所 成都 610041)

摘 要 纤维素及其衍生物,特别是纤维素三苯甲酸酯、三苯基氨基甲酸酯系列在色谱手性拆分已得到较广泛的应用。纤维素衍生物在核磁共振手性位移试剂、手性膜分离富集、手性催化等领域的应用也引起了人们的注意。因为超分子结构的存在,此类化合物的手性诱导机制比较复杂,与多种因素有关。

关键词 纤维素 纤维素衍生物 手性识别

Chiral Discrimination on Cellulose and Cellulose Derivatives

Weng Wen, Shen Jianfang, Huang Jianhui

(Department of Chemistry, Zhangzhou Teachers College, Zhangzhou, 363000)

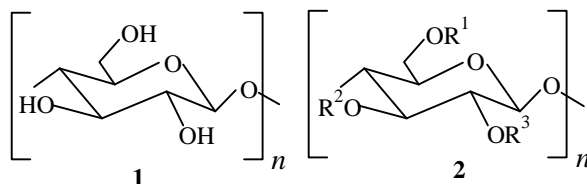
Zeng Qingle

(Chengdu Institute of Organic Chemistry, Academic Sinica, Chengdu, 610041, China)

Abstract Cellulose and cellulose derivatives, particularly cellulose tribenzoates and tri(phenylcarbamates), have been widely used on chiral resolution by chromatography. Their applications on chiral shift reagents by NMR, chiral enrichment through membranes, chiral catalysis have also been drawn the great attention. The mechanism of chiral inducement of this compound is complicated because of the existence of supramolecular structure.

Key words Cellulose, Cellulose derivatives, Chiral discrimination

纤维素是自然界中最丰富的手性物质,其手性不仅来源于不对称碳原子,还与其超分子结构有关,它的手性诱导效应已引起化学工作者的很大关注。本文就纤维素 **1** 及其衍生物 **2** 在色谱手性拆分、核磁共振手性位移试剂、手性膜分离富集、手性催化剂中的应用及手性诱导机理做一述评。



翁文 男, 28 岁, 硕士, 讲师, 主要从事催化化学的教学与科学工作。 E-mail: wxiaoyaoyou@163.net

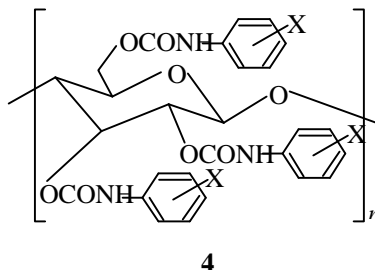
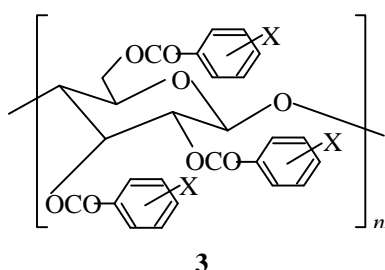
福建省高校重点科技项目基金资助(JA99210)

2001-10-21 收稿, 2002-03-06 修回

1 色谱手性拆分

纤维素及其衍生物在高效液相色谱手性拆分中的应用较广泛, 此过程的手性识别机理因为与超分子结构有关显得比较复杂。纤维素衍生官能团、衍生化条件、柱温、流动相等都将引起超分子结构的改变, 特别是可能影响到高分子链缠绕形成的手性空穴, 从而造成不同的手性识别效果^[1,2]。

1.1 衍生官能团的影响



1951 年, Kotake 等利用纤维素和直链淀粉, 首次实现纸色谱分离芳香族氨基酸, 后来 Dalgliesh 发展了这一工作。天然纤维素因分离能力不高, 溶解性不好, 应用受到限制, 所以常衍生后再用。衍生物涂敷于硅胶上或直接作为液相色谱手性填料并经证实具有好的拆分效果。

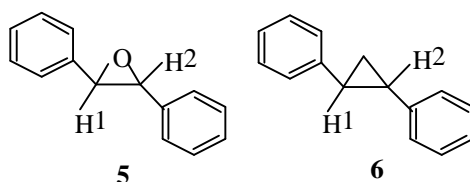
第一个广泛使用的纤维素衍生物类 CSP 是 1973 年 Hesse 等开发出来的纤维素三醋酸酯 (CTA-I)^[3], 随后这类 CSP 的推广评价即扩展到全世界。纤维素上的羟基与 (取代) 苯甲酰氯反应得纤维素三苯甲酸酯系列 3^[4], 取代基 X 可为 3,5-二甲氧基, 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-C(CH₃)₃, H, 4-F, 4-CF₃, 3,5-二氯, 3-CH₃, 2-CH₃, 3,4-二甲氧基, 3,5-二甲氧基等。国内邹公伟等也用超声法合成了 3,5-二硝基取代的衍生物, 并在布洛芬等的拆分中显示出良好的效果^[5]。2 位甲基取代的对大部分溶质识别能力差, 3 位、4 位甲基取代的手性识别能力较好。甲氧基取代的因在远离手性葡萄糖单元处与溶质产生相互作用, 手性识别能力降低。此类衍生物上的极性羰基官能团与溶质之间的氢键、偶极-偶极相互作用是手性识别的主要推动力。3-CH₃, 4-CH₃, 3,4-二甲基取代的手性识别能力总体最好, 取代基对手性识别能力的影响趋势没有下述的三苯基氨基甲酸纤维素酯系列的清楚。

若与 (取代) 异氰酸苯酯反应则得纤维素三苯基氨基甲酸酯系列 4^[6-8], 取代基可为烷基、烷氧基、卤素、硝基、硅烷基等。对大部分溶质, 3 位和 (或) 4 位引进给电子的甲基或吸电子的一X 基都将提高拆分能力, 但 2 位取代的衍生物表现出低的手性识别能力。给电子取代基将使羰基氧原子上的电子云密度增大, 吸电子取代基将使 N—H 键的极性增强。这两种情况下极性的氨基甲酸酯基—OCONH—与样品分子间的作用力都将增大, 分离效果变好。

同时具有给电子基团的甲基和吸电子基团的—Cl 或—F 的衍生物对大部分溶质显示出高的对映分离能力, 特别是 3-氯-4-甲基, 4-氯-3-甲基, 3-氟-4-甲基取代苯基氨基甲酸纤维素酯。相邻葡萄糖单元邻近氨基甲酸酯基团的分子内氢键的形成对手性识别可能很重要。这种氢键对保持纤维素衍生物的刚性结构可能有贡献。IR 谱图表明, 衍生物中的 N—H 有两个振动峰, 波数高的对应自由的 N—H 键, 低的则对应形成分子内氢键的 N—H 键。拆分能力强的间对位取代衍生物比拆分能力差的邻间位取代衍生物形成分子内氢键的 N—H 比例多 (波数低的 N—H 振

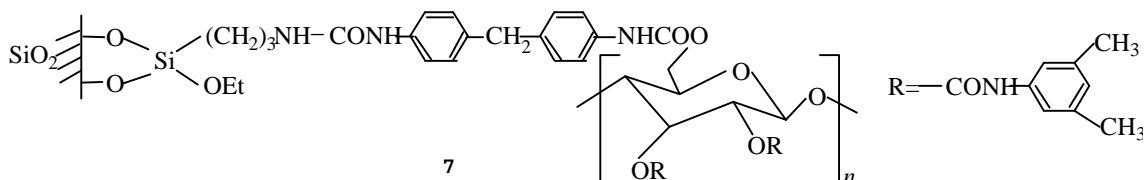
动峰强度比较大)。有规则的结构对高的手性识别可能是必须的。含杂原子取代基如甲氧基和硝基的手性识别能力弱,原因与苯甲酸酯系列相同,但这种效应表现更明显,可能是因为—OCONH—键比—OCO—键长。若取代的烷氧基基团大时,因位阻大与底物的作用变弱,手性识别能力也会提高。此系列中,3,5-二甲基、3,5-二氯取代的拆分能力总体最好,但3,5-二氯取代的在极性添加剂含量大的流动相中溶解性大,易造成流失。实验的510种消旋体中,有229种在3,5-二甲基取代的苯基氨基甲酸纤维素酯(CDMPC)上可完全拆分,86种可部分拆分,它可能是目前总体拆分效果最好的纤维素衍生物类CSP。

由于纤维素衍生物的三维结构复杂, 分子水平的手性识别机制还不很清楚, 此类固定相的使用也具有一定的盲目性。结合分子间作用力的量子化学计算, 可对手性识别机理有进一步的认识。Zugenmaier 等在 X 射线晶体衍射分析的基础上, 利用分子机制计算纤维素衍生物的优化稳定结构, 表明三苯基氨基甲酸纤维素酯 (CTPC) 具左手 $3/2$ 螺旋构型, 葡萄糖单元有规则地沿螺旋轴排列, 并沿主链形成一个个的手性沟槽。极性的 $-\text{OCONH}-$ 位于沟内, 憎水的芳基位于聚合物链的外部, 这样溶质的极性部分将进入沟槽内与固定相发生作用。



将底物 5 的两个对映体分子从各个角度靠近 CTPC, 计算最低的相互作用能, 发现 CTPC 与(-)-5 的最低作用能为 $-92.63\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 而与(+)-5 的最低作用能为 $-82.47\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明(-)-5 与 CTPC 间的作用强。作用能最低时(-)-5 的醚氧基与 CTPC 的 NH 质子间距离为 2.5 埃, 足于形成氢键; 而(+)-5 的为 3.2 Å。这个结果与色谱实验完全相符, 化合物 5 在 CTPC 上完全拆分, (+)-5 先洗脱, (-)-5 后洗脱。同样的方法探讨化合物 6, 计算结果表明两异构体与 CTPC 的作用能几乎无差别。色谱实验中 CTPC 未能拆开该化合物。

纤维素衍生物 HPLC 手性固定相中, 上面两个系列的应用最广泛。纤维素三烷基氨基甲酸酯系列也得到研究, 但总体效果不是很好。其它如纤维素三肉桂酸酯、三月桂酸酯、区域选择衍生化纤维素等在色谱拆分中也有一些应用^[9]。纤维素衍生物涂敷于硅胶上或直接作为固定相时, 不能用极性大的氯仿、THF 等作流动相的主成分, 否则将被溶解或溶胀, 这限制了它的应用。由此发展了纤维素衍生物键连固定相 7^[10]。不同柱子对拆分结果的影响可能是很大的^[11]。

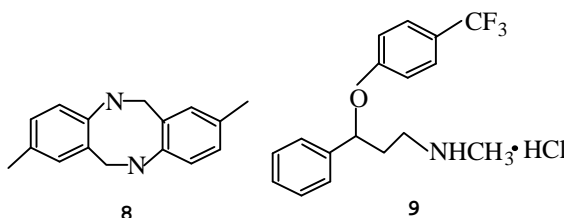


纤维素相拆分消旋体时，拆分效果跟消旋体的结构也有很大的关系，有时消旋体结构上的微小差异也会造成分离效果的很大差别，类似酶对底物作用的专一性。对含几个手性因素的化

合物,要将其所有非对映异构体和对映异构体一次全部分离较难。若将非手性柱和手性柱串联使用,对解决此问题有益^[12]。

1.2 衍生化及涂敷条件的影响

1973 年 Hesse 等开发出来的 CTA-I 是天然微晶纤维素在苯溶剂中多相乙酰化反应制得的,他们认为 CTA-I 基本保持天然纤维素的微晶结构,聚合物链扭曲成螺旋状,并认为形成的手性空穴对溶质的立体包结作用是主要的手性识别机制。Okamoto 小组将 CTA 溶解后涂敷于大孔硅胶上,得另一种 CSP (Chiralcel OA)^[13]。Chiralcel OA 在柱效、耐用性及流动相的选择上比 CTA-I 更具优势,但手性识别能力总体下降了。Xray 衍射分析表明溶解后涂敷在硅胶上的纤维素三醋酸酯是无定形的。Troger 碱 (8) 在两种填料上的洗脱顺序也相反,说明两种情况下纤维素酯的超分子结构不同。所以 CSP 的制备条件如均相或多相合成、涂敷时所用的溶剂、纤维素酯的分子量等与手性识别都有关系。



1.3 柱温

柱温改变将影响聚合物的超分子结构。当温度升高时,纤维素衍生物中的氢键被部分打开,可能从半刚性构型向柔性构型转变,这种改变将影响手性空穴的几何构型,所以也必将改变其对映选择性。柱温对拆分效果的影响可能是显著的。如 CDMPC 拆分 9 时,柱温从 23°C 改为 1°C,拆分效果明显变好^[14]。Grinberg 等^[7]也细致地研究了柱温对拆分效果的影响,认为低温下主要为熵控制的包结拆分机制,而高温时为焓控制的选择氢键作用吸附分离。

1.4 流动相

纤维素及其衍生物类手性固定相可在正相或反相色谱条件下使用,一般正相比反相条件显示出更高的对映体选择性。正相溶剂主体一般为正己烷(键合相可采用极性大的三氯甲烷或 THF 作流动相主体),低碳醇作极性添加剂。极性添加剂的种类和数量除对溶质的保留时间有较大影响外,对拆分效果的影响也可能是显著的。这主要体现在溶质在流动相中的溶解度发生变化,极性添加剂在固定相上的竞争吸附以及溶剂对聚合物的溶胀作用上。溶胀将导致手性空穴状态的改变从而使拆分效果发生改变。

对纤维素键合固定相,也可采用非质子性溶剂叔丁甲醚作为流动相成份。Velasco 等拆分了其它流动相体系(如正己烷-异丙醇)难以拆分的苋醇等的衍生物^[15]。正己烷-叔丁甲醚取代正己烷-异丙醇体系有时还会造成洗脱顺序的改变^[13]。

酸性化合物分析时常加入少量三氟醋酸改善峰形,降低分析时间,因其可抑制底物与固定相的作用。碱性化合物(如胺类)的分析常加入少量二乙胺或异丙胺抑制峰的拖尾。CDMPC 在反相条件下(磷酸盐缓冲溶液-乙腈做流动相)拆分碱性化合物也获得了成功,pH 与离子添加剂将影响分离效果^[16]。

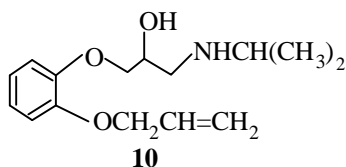
近年来, 纤维素衍生物在其它类型的色谱手性拆分也得到了开发应用。使用 CO_2 和少量异丙醇作为流动相, 纤维素衍生物被用于超临界流体色谱 (SFC) 手性分离中^[17], 从而具有潜在的制备分离价值。纤维素衍生物在毛细管电色谱 (CEC) 手性分离中也得到应用并取得了一些可喜的结果。CEC 可看作 HPLC 手性分离技术的小型化, 它具有手性固定相及流动相用量少、进样体积小、高速高效等优点^[18], pH、缓冲液组成、流动相添加物等对分离效果有影响。

2 核磁共振手性位移试剂

NMR 有助于手性识别机理的分子水平探讨。可溶于氯仿的 4-Si(CH₃)₃ 取代的苯基氨基甲酸纤维素酯 (CTSP) 是纤维素衍生物家族在核磁共振手性位移方面的首次应用。其它大多数苯基氨基甲酸纤维素酯仅溶于极性溶剂如 THF、丙酮、吡啶等而难溶于氯仿, 因这些极性溶剂与主要的手性识别位氨基甲酸酯基团的作用强, 使它们的手性识别能力差^[19]。

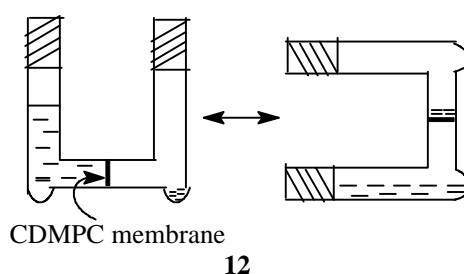
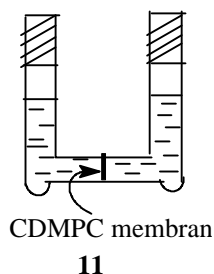
在 CDCl_3 中, CTSP 存在下, (\pm)-5 的次甲基质子峰分裂为两组, 说明 CTSP 在溶剂中也能区分对映体。用纯(-)-5 和(+)-5 实验发现, 加入 CTSP, (-)-5 的质子峰向低场移动, 而(+)-5 的几乎不改变。在色谱拆分实验中, (+)-5 比(-)-5 先洗脱。NMR 与 HPLC 数据都表明 CTSP 对(-)-5 的作用力更强。

色谱研究表明, 氨基甲酸酯基是主要的手性识别位, 化合物 5 上的环醚氧通过氢键与其作用。加入丙酮将竞争形成氢键, 分裂的两组质子峰将变为单峰, 从而进一步证实了手性识别机理。5-F-2-CH₃ 取代的苯基氨基甲酸纤维素酯作为手性识别试剂也被研究^[20]。



3 手性膜分离富集

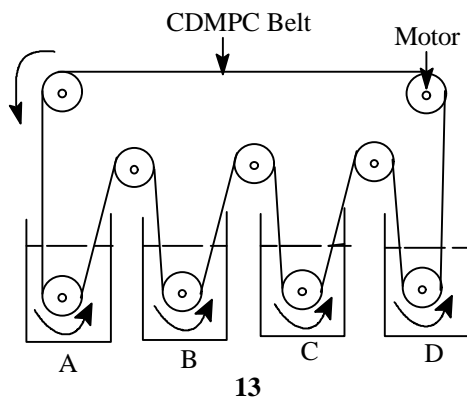
Okamoto 小组发现, CDMPC 膜对一些化合物如 10 有较强的对映选择吸附能力, 色谱分离中后洗脱的(S)异构体与 CDMPC 作用强, 优先吸附于膜上, 吸附于膜上的化合物 ee (对映体过量) 值可达 60%。为此, 该小组制备了 CDMPC 手性膜与手性带, 用于该化合物的分离。将聚四氟乙烯膜浸入 CDMPC 的 THF 溶液中, 氮气下干燥, 制得厚度约 30 μm 的手性膜^[21]。膜分离装置简图如 11、12。



11 为一般的液-液渗透装置, 一边放置 10 的消旋体溶液, 另一边为渗透物相。初时渗透过的 (R) 对映体较 (S) 的多, ee 值达 18%, 这与色谱实验结果相符。但随着时间的进行, ee 值急速降

低。采用改进了的装置 12，首先膜选择吸附，一定时间后将装置倾斜，右边的溶剂与膜接触萃取化合物 10。萃取后的溶液中 ee 值可达 50% ((S) 优先被膜吸附，过量)。

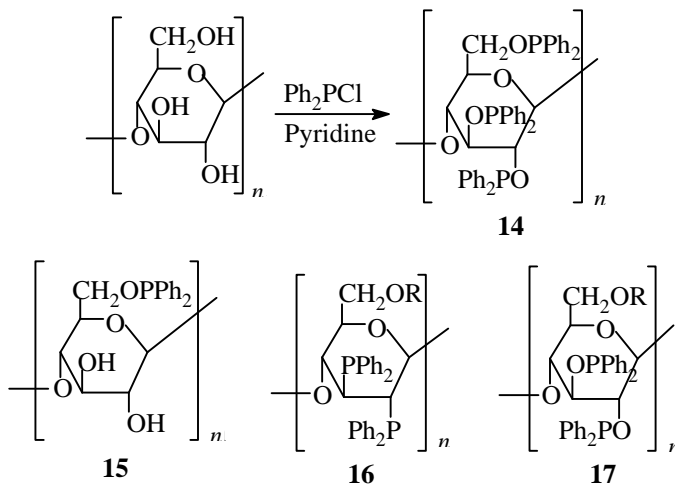
该小组还于 1995 年首次制得了“手性带”(Chiral Belt)用于连续、快速、制备规模拆分化合物 10^[22]。将一宽 1.5cm、长 120cm、重 4.82g 的人造纤维带浸入 CDMPC 的 THF 溶液中，后减压干燥制得“手性带”。分离装置如图 13。A、B、C、D 四个容器中依次装 100mL 90/10、95/5、70/30、100 的己烷/异丙醇溶液，A 中放消旋体 10。当手性带转动时，在 A 中选择吸附，B 中选择释放，C 中释放，D 中冲洗手性带。当以 64cm/h 的速度转动时，2h 后 C 中(S)对映体过量，ee 值可达 68%。此方法易放大，有用于大规模分离制备的前景。



13

4 手性催化剂

纤维素及其衍生物作为高分子配体与金属络合后用于不对称催化反应效果不理想^[23]。Pd 负载于纤维素上用于 C=C 键、C=O 键的加氢，产物几乎没有光学活性。1976 年 Kawabata 等从纤维素出发合成了手性膦配体 14，并利用 14 与 Rh(I) 形成的络合物进行潜手性烯烃的不对称加氢，产物的光学收率最高达 38%。配体 14 的手性诱导能力不理想，被认为是基团过大，与中心金属络合能力差的原因^[24]。配体 15、16、17 参与的不对称催化反应手性诱导效应也不理想。



5 结论

纤维素及其衍生物是应用广泛的一类化合物，可作高吸水性材料、高吸油性材料、金属离

子富集剂、人造器官等,而且往往具有环境协调性。手性诱导方面的应用使之往功能性材料方向迈进了一步,手性识别机理的研究也将使我们对分子间作用力的本质有更进一步的了解。

参考文献

- [1] Yashima E, Okamoto Y. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, 68(12): 3289~3307.
- [2] O'Brien T, Crocker L, Grinberg N et al. Anal. Chem., 1997, 69(11): 1999~2007.
- [3] Hesse G, Hagel R. Chromatographia., 1973, 6: 227~280.
- [4] Okamoto Y, Aburatani R, Hatada K. J. Chromatogr., 1987, 389: 95~102.
- [5] 邹公伟, 郑琦, 施耀曾 等. 化学学报, 1997, 55(6): 617~621.
- [6] Maeda K, Okamoto Y, Rappoport Z et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117(38): 9686~9689.
- [7] Yashima E, Yamamoto C, Okamoto Y. Polymer J., 1995, 27(8): 856~861.
- [8] Chhankvetadze B, Chhankvetadze L, Okamoto Y et al. J. Pharm. Biomed. Anal., 1996, 14: 1295~1303.
- [9] 尤田靶. 手性化合物的现代研究方法. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 1993: 63~71.
- [10] Yashima E, Fukaya H, Okamoto Y. J. Chromatogr. A, 1994, 677: 11~19.
- [11] Ferretti R, Gallinella B, Piccolo O et al. J. Chromatogr. A, 1998, 795: 289~295.
- [12] Ferretti R, Gallinella B, Lusi A et al. J. Chromatogr. A, 1996, 731: 340~345.
- [13] Ichida A, Shibata T, Toda Y et al. Chromatographia., 1984, 19: 280~284.
- [14] Olsen B A, Wirth D D, Larew J S. J. Pharm. Biomed. Anal., 1998, 17: 623~630.
- [15] Velasco D, Yu Z, Franco P et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7(3): 633~636.
- [16] Ceccato A, Hubert Ph, Crommen J et al. J. Pharm. Biomed. Anal., 1998, 18: 605~614.
- [17] Kaida Y, Okamoto Y. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, 65(8): 2286~2288.
- [18] Krause K, Girod M, Blaschke G et al. J. Chromatogr. A, 1999, 837: 51~63.
- [19] Yashima E, Yamada M, Okamoto Y. Chem. Lett., 1994: 579~582.
- [20] Yashima E, Yamamoto C, Okamoto Y. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118(17): 4036~4048.
- [21] Yashima E, Noguchi J, Okamoto Y. J. Appl. Polym. Sci., 1994, 54(8): 1087~1091.
- [22] Yashima E, Noguchi J, Okamoto Y. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6(8): 1889~1890.
- [23] Blaser H-U. Chem. Rev., 1992, 92(5): 935~952.
- [24] Yamashita M, Naoi M, Imoto H et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, 62(3): 942~944.