

УДК 543.544

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ КАРБОНИЛЬНЫХ И ДИЦИКЛОПЕНТАДИЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ НА ИХ ЭНАНТИОРАСПОЗНАВАНИЕ

Н.Л. Меркулова, Е.Н. Шаповалова, О.А. Шпигун

(кафедра аналитической химии, shapovalova@analyt.chem.msu.ru)

Изучено разделение энантиомеров ряда металлоорганических комплексов разных типов хиральности при использовании в качестве хирального селектора [трис (фенилкарбаминат)] целлюлозы. Показано, что на условия разделения существенно влияют природа и соотношение полярного и неполярного компонентов подвижной фазы. Установлено, что эффективность взаимодействия сорбатов с неподвижной хиральной фазой зависит как от наличия полярных групп, так и от структуры и геометрии заместителей в металлоорганических комплексах. Подобраны условия разделения энантиомеров.

Металлоорганические комплексы играют важную роль в исследовании механизмов органических реакций, асимметрическом катализе и синтезе оптически чистых соединений. Во всех перечисленных случаях необходимо использование препаратов, содержащих лишь один оптический изомер, поэтому разделение энантиомеров металлоорганических комплексов представляет особый интерес [1, 2]. Разделение, как правило, осуществляется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хиральной неподвижной фазы. Особо популярны хиральные неподвижные фазы на основе производных полисахаридов [3, 4]. Производные целлюлозы наиболее часто используют для создания хиральных неподвижных фаз, отличающихся высокой селективностью, эффективностью и устойчивостью. Из четырех основных групп производных целлюлозы, которые можно легко получить путем модификации ее свободных гидроксильных групп, лучшую энантиоселективность демонстрируют органические сложные эфиры и карбаминаты, что связано с наличием полярной карбонильной группы, вызывающей увеличение удерживания полярных сорбатов [5]. Условия хроматографического разделения энантиомеров металлоорганических комплексов различны. Механизмы взаимодействия с хиральным селектором могут определяться разными факторами и представляют обширную область исследования.

Объектами исследования в настоящей работе выбраны карбонильные комплексы хрома, определение энергии рацемизации которых представляет интерес для теоретической органической химии, а

также металлоцены. Металлоцены используют в асимметрическом органическом синтезе, поэтому важна их оптическая чистота. Цель данной работы состояла в изучении влияния состава подвижной фазы и структуры комплексов на удерживание и энантиоселективность ряда металлоорганических комплексов, а также на выбор оптимальных условий их разделения.

Экспериментальная часть

Металлоорганические комплексы синтезированы на кафедре органической химии химического факультета МГУ и предоставлены докт. хим. наук Ю.Ф. Опруненко. Чистота исследуемых образцов проверена методом ЯМР.

Растворы металлоорганических комплексов (0,5–1 мг/мл) готовили в гексане по точной навеске. Для приготовления подвижной фазы использовали гексан, 2-пропанол, 2-бутанол, этиловый эфир уксусной кислоты квалификации “х.ч.” (“Криохром”, Россия).

Разделение проводили на колонке “Chiracel OD-H” (Дайсел Кемикал Индастриз, ЛТД, Япония) размером (25×4,6) мм при использовании в качестве хирального селектора [трис (фенилкарбаминат)] целлюлозы (рис. 1). В работе использовали жидкостной хроматограф “Shimadzu” (максимальное рабочее давление 16 МПа, скорость подвижной фазы 0,5–1 мл/мин), состоящий из насоса “LC-10AT”, спектрофотометрического детектора “SPD-10 AV Shimadzu” ($\lambda = 254$ нм) и дозатора.

Перед проведением эксперимента хроматографическую колонку промывали элюентом в течение

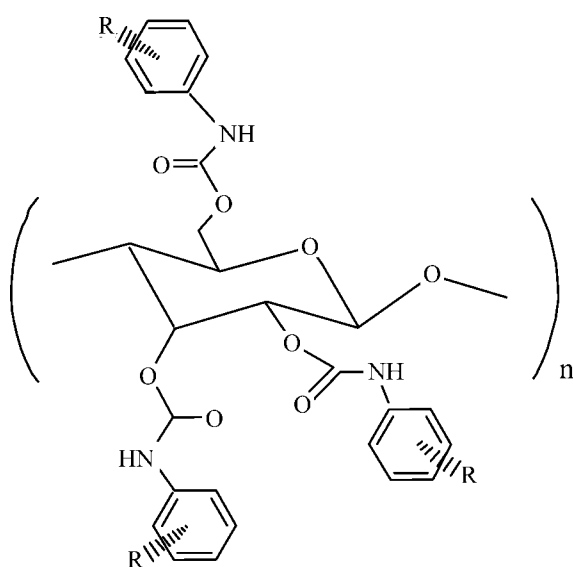


Рис. 1. Хиральный селектор – трис(фенилкарбаминат)целлюлозы

20 мин, растворы исследуемых веществ вводили в колонку с помощью дозирующей петли (20 мкл) и элюировали подвижной фазой. Далее определяли времена удерживания сорбатов и рассчитывали коэффициенты селективности.

Результаты и их обсуждение

Исследование проводили в нормально-фазовом варианте ВЭЖХ, используя в качестве элюента смеси гексана с различными полярными добавками.

Изучено удерживание и разделение оптических изомеров 2-триметилстаннил-(5-8-η⁶)нафталинхром-

трикарбонила (1), 1-триметил-станнил-(5-8η⁶)нафталинхромтрикарбонила (2), 2,6-инденхромтрикарбонила (3), (7а,8-10,10а-η⁶)флуоран-тенхромдикарбонилтриметилфосфита (4), (1а,1-4,4а-η⁶хромдикарбонилтриметилфосфита-(7а,8-10,10а,10-η⁶)флуоран-тентрикарбонила (5), а также дипентациклодиеновых комплексов рутения (6, 7) и железа (8, 9). Структурные формулы исследуемых соединений приведены на рис. 2.

Для разделения оптических изомеров на хиральных неподвижных фазах с производными полисахаридов в качестве хирального селектора обычно используют смеси гексана и изопропилового или этилового спиртов. В таблице приведены хроматографические параметры разделения энантиомеров исследованных комплексов. Наиболее важным критерием для выбора оптимальных условий разделения было разрешение пиков энантиомеров. В работе изучено влияние природы компонентов подвижной фазы на эту величину. Полученные экспериментальные результаты показали, что разделение энантиомеров сильно зависит от природы полярной добавки. Установлено, что для разделения энантиомеров исследованных соединений не подходят метиловый и этиловый спирты, значение R_s составляет 0,4–0,6. Применение изопропилового и изобутилового спиртов в качестве полярной добавки позволяет достичь наиболее высокой селективности.

Время удерживания энантиомеров существенно зависит от соотношения полярного и неполярного

Хроматографические параметры исследованных комплексов

№ комплекса	Подвижная фаза, об, %	k_1'	k_2'	N_1	N_2	R_s	α
1	(95:5)He: <i>i</i> -BuOH	0,80	3,62	3054	3370	12,48	4,52
2	(95:5)He: <i>i</i> -BuOH	0,75	0,87	1484	951	0,55	1,16
3	(95:5)He: <i>i</i> -BuOH	2,04	2,36	2910	3208	1,26	1,16
4	(95:5)He: <i>i</i> -BuOH	3,09	3,55	3164	2870	1,44	1,15
6	(93:7)He: <i>i</i> -PrOH	0,33	0,48	1064	1038	1,00	1,49
8	(95:5)He: <i>i</i> -BuOH	0,58	2,34	1925	2758	4,78	2,33
9	(94:6)He: EtAc	2,88	4,85	1584	1880	1,82	1,24

Примечание. He – гексан, HeP – гептан, *i*-PrOH – изопропиловый спирт, *i*-BuOH – изобутиловый спирт, EtAc – этилацетат.

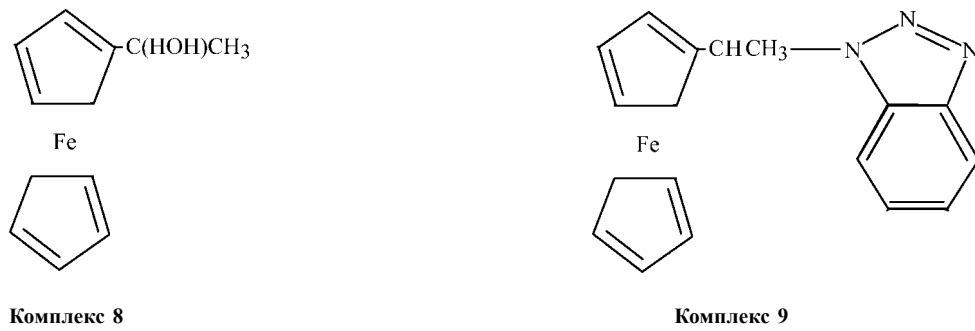
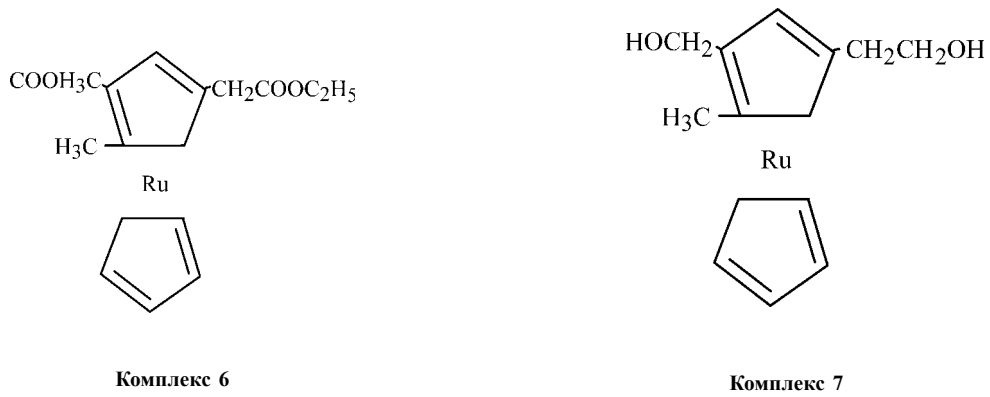
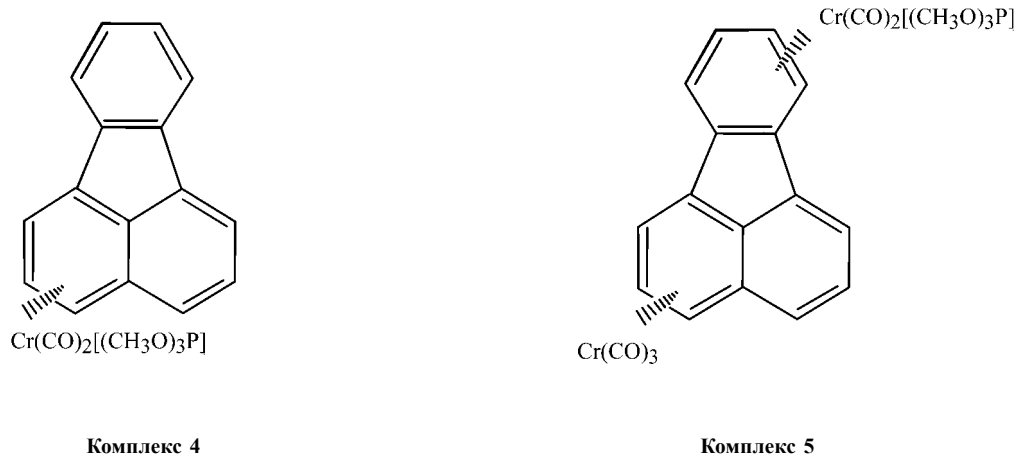
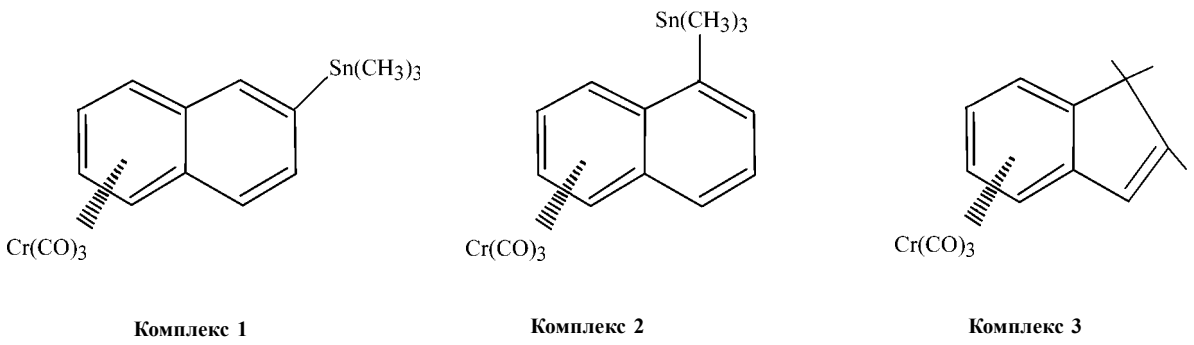


Рис. 2. Структурные формулы комплексов

компонентов, комплексы быстрее элюируются при повышении концентрации полярной добавки, что вполне согласуется с литературными данными [6]. Влияние концентрации полярной добавки исследовано на примере **4**. Так, при увеличении концентрации изопропилового спирта от 2 до 10% время удерживания энантимеров уменьшается с 17,04 до 10,80 мин для первого изомера и с 19,24 до 11,6 мин – для второго. Лучшая селективность

разделения (коэффициент селективности 1,2) при наименьшем времени элюирования энантимеров достигается в случае 5%-й концентрации изопропилового спирта в подвижной фазе. На примере комплекса **1** видно, что подвижные фазы, содержащие изопропиловый спирт, обеспечивают высокую энантиоселективность, в то время как добавка в подвижную фазу изобутилового спирта повышает эффективность разделения (рис. 3).

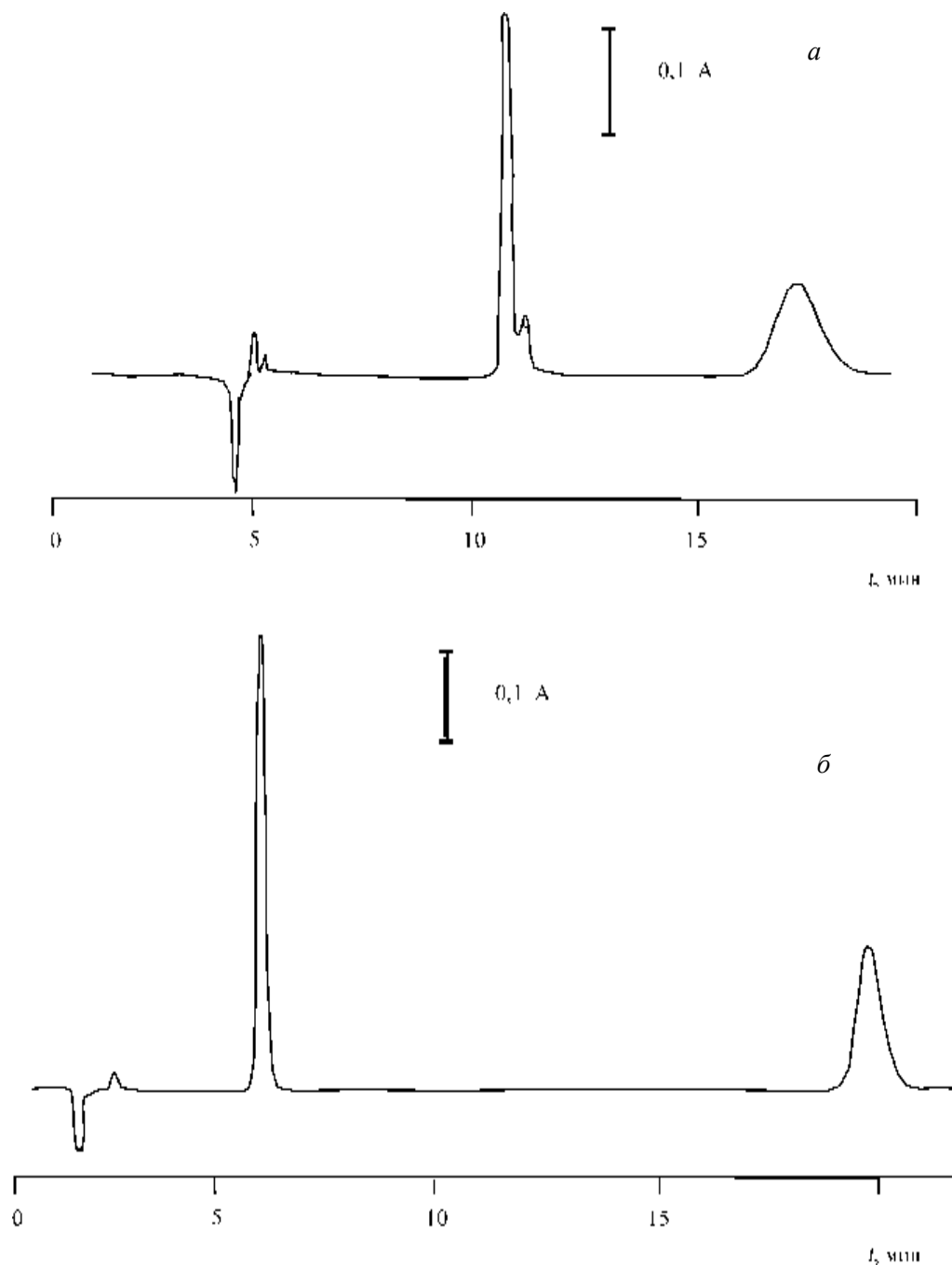


Рис. 3. Влияние природы полярной добавки на энантиораспознавание комплекса **1**. Подвижная фаза: *a* – изопропанол–гексан (3:97), *б* – изобутанол–гексан (5:95); скорость подачи подвижной фазы 1 мл/мин, $\lambda = 254$ нм

Определенный вклад вносит и природа неполярного компонента. В ряде случаев энантиоразделение улучшается при переходе от гексана к гептану. Так, на хроматограмме смеси энантиомеров комплекса **2** при его элюировании смесью гексан–изобутиловый спирт присутствует один несимметричный пик. При замене гексана на гептан наблюдается разделение

изомеров практически до базовой линии (рис. 4). Интересно, что на энантиораспознавание влияет растворитель, использованный для приготовления растворов комплексов. Для всех изученных соединений при введении в колонку их толуольных растворов (растворимость веществ в толуоле значительно выше, нежели в гексане) наблюдали появление лишь одно-

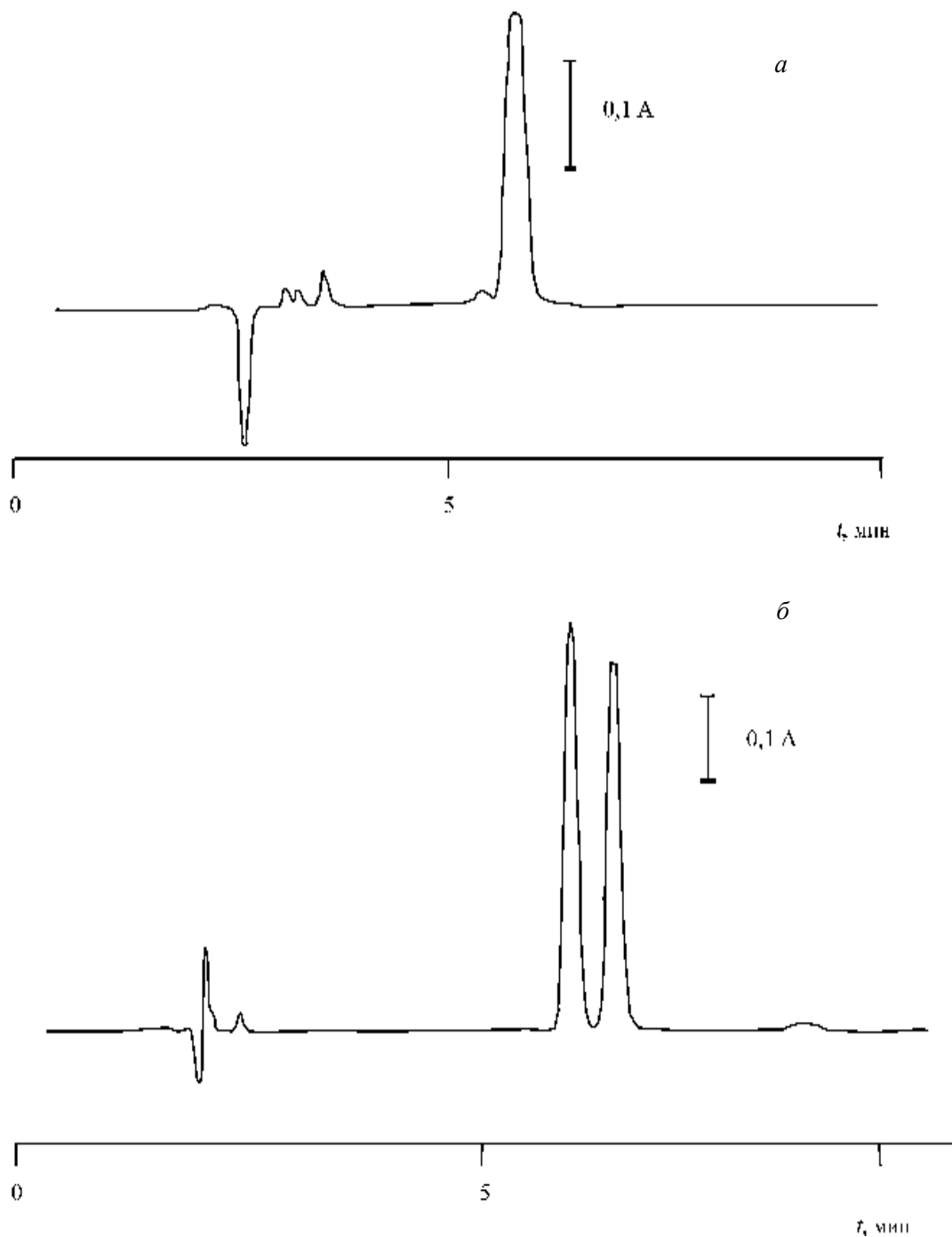


Рис. 4. Влияние природы неполярного компонента на селективность энантиораспознавания комплекса **2**. Подвижная фаза: *a* – изобутанол–гексан (5:95), *б* – изобутанол–гептан (5:95); скорость подачи подвижной фазы 1 мл/мин; $\lambda = 254$ нм

го размытого пика. По-видимому, происходит образование сольватов комплексов с толуолом, что делает невозможным энантиораспознавание.

Обсуждение влияния структуры комплексов нецелесообразно без понимания механизма хиральной дискриминации соответствующего селектора. Авторы [7] подробно рассмотрели влияние структуры производных целлюлозы и природы заместителей (в случае фенилкарбаминатов – в фенильном кольце) на энантиоселективность. Было показано, что разделительную способность улучшают заместители с электронодонорной метильной группой или электроноакцепторным атомом галогена в *мета*- и/или *пара*-положении. В варианте нормально-фазовой ВЭЖХ образование водородных связей энантиомеров с карбаминатными группами является основным фактором хиральной дискриминации. Важность взаимодействия карбаминатных групп хиральных неподвижных фаз с рацематами подтверждается ЯМР-исследованиями. Также отмечается чувствительность трифенилкарбаминатов к молекулярной геометрии субстратов [7].

Исследованные соединения отличаются как молекулярной геометрией, так и типом хиральности. Карбонильные комплексы хрома являются соединениями с планарной хиральностью, рутеноцены обладают “металлоценовой” хиральностью, а в комплексах ферроценов присутствует асимметрический атом углерода. Поэтому представляется интересным рассмотреть влияние на разрешение энантиомеров молекулярной структуры сорбатов внутри “групп”.

Сравнивая структуры комплексов 1–5, можно предположить, что для эффективного взаимодействия сорбата с хиральным селектором важно присутствие карбонильной группы, способной взаимодействовать с амидными группами карбамината, и возможность π – π -взаимодействия ароматических групп сорбата и селектора. Причем в случае комплексов 1–2 на взаимодействие –C=O-групп субстрата с NH-группировками карбамината влияет присутствие объемного станильного заместителя. Его положение не должно препятствовать образованию водородных связей между соответствующими полярными группировками. Изменение положения станильной группы в нафталине (комплексы 1 и 2) существенно сказывается на условиях разделения и величине коэффициента селективности. Для соединения 1 характерна высокая селективность в присутствии спиртов, в то время как для комплекса 2 разделение до базовой линии достигается при заме-

не изопропилового спирта этилацетатом или же при использовании смеси изобутилового спирта и гептана. Для комплекса 4 селективность повышается при использовании вместо изопропилового изобутилового спирта (достигается разделение пиков энантиомеров до базовой линии). Эффективность π – π -взаимодействия ароматических систем субстрата и селектора достаточно велика, удерживаются даже объемные молекулы комплекса 4. Время удерживания комплекса 5 весьма близко к “мертвому” времени колонки и практически не меняется при изменении состава подвижной фазы. Наличие объемного заместителя – $\text{Cr}(\text{CO})_2[(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}]$, видимо, затрудняет взаимодействие комплекса с хиральным селектором. Комплексы 6 и 7 различаются природой заместителей в циклопентадиенильном кольце, спиртовые и ацетатные группировки при прочих равных условиях полностью меняют хиральное поведение субстратов. Для комплекса 7 не удалось найти приемлемых условий разделения, несмотря на присутствие спиртовых группировок, склонных к образованию водородной связи. Разделение энантиомеров комплекса 6 до базовой линии возможно при использовании различных подвижных фаз. Лучшая селективность разделения (коэффициент селективности $\alpha = 1,46$ – $1,58$) получена для смесей гексана и изопропилового спирта. Максимальное значение коэффициента селективности получено для подвижной фазы гексан:изопропиловый спирт (98:2).

Соединения 8 и 9 тоже являются циклопентадиенильными комплексами, но они обладают центральной хиральностью. Разделения энантиомеров комплекса 8 с высоким коэффициентом селективности ($\alpha = 2,35$) удалось достичь, используя в качестве подвижной фазы гексан:изобутиловый спирт (95:5). В случае комплекса 9 разделение энантиомеров происходит до базовой линии для всех используемых составов подвижных фаз, изменяется эффективность разделения, наиболее успешным оказывается использование смеси гексан–изобутиловый спирт (95:5).

Механизм взаимодействия металлоорганических соединений с хиральной неподвижной фазой и факторы, отвечающие за энантиоселективную дискриминацию, сложны и многообразны. Полученные данные показывают, что выбранный хиральный селектор универсален, он подходит для разделения энантиомеров соединений с различным типом хиральности и молекулярной геометрии. Для разделения энантио-

меров важно наличие групп, способных к образованию водородных связей и π - π -взаимодействий. Существенным моментом является стерическая доступность этих групп.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 03-03-32164)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tajuri A., Morita N.* // *Angew. Chem.* 1985. **97**. P. 342.
2. *Schlögl K., Werner A.* // *Monatshefte für Chemie.* 1986. **117**. P. 1423.
3. *Aburatani R., Okamoto Y., Hatada K.* // *Bull. Chem. Jpn.* 1990. **63**. P. 3606.
4. *Yashima E., Fukaya H., Okamoto Y.* // *J. Chromatogr. A.* 1994. **677**. P.11.
5. *Алленмарк С.* Хроматографическое разделение энантиомеров. М., 1991.
6. *Ramsden J. A., Garner C. M., Gladysz J.A.* // *Organometallics.* 1991. **10**. P. 1631.
7. *Okamoto Y., Yashima E.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998. **37**. P. 1020.

Поступила в редакцию 31.06.03

INFLUENCE OF THE CARBONYL AND BICYCLOPENTADIENE ORGANOMETALLIC COMPLEXES STRUCTURE ON THE ENANTIOSEPARATION

N.L. Merkulova, E.N. Shapovalova, O.A. Shpigun

(Division of Analytical Chemistry)

It was investigated the enantioseparation of metalloorganic complexes with different chirality types. It was shown that the nature and concentration of the polar and nonpolar compounds in the mobile phase affect on the separation conditions. It was found that enantioseparation depends on the type of the polar groups and the structure and disposition of the substituents in metalloorganic complexes. Optimum conditions of enantioseparation were found.