

[研究简报]

手性高效液相色谱拆分 3-取代异吲哚-1-酮的研究

阮源萍^{1,2}, 徐秀青^{1,2}, 贺明珠¹, 周香¹, 黄培强¹

(1. 厦门大学化学系; 2. 厦门大学现代分析科学教育部重点实验室, 厦门 361005)

关键词 3-取代异吲哚-1-酮; 对映体拆分; 高效液相色谱; 手性固定相

中图分类号 O657.7

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2004)06-1031-03

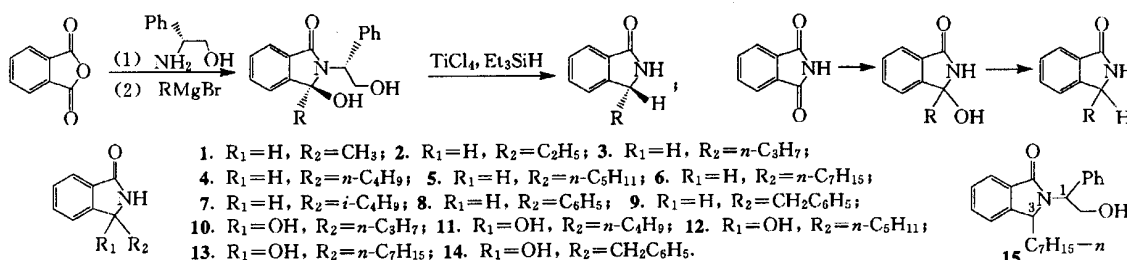
从伏牛花类植物中提取的生物碱Lennoxamine^[1]、Nuevamine和Chilene, 新研发的抗焦虑药Pazinacbone^[2]和Pagocbone^[3]以及利尿、抗高血压药Chibrtalidone^[4]等均含有光活性3-取代异吲哚-1-酮(2, 3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮)。这类化合物还一类新型的不对称合成手性辅助基^[5]。因此, 光学纯的3-取代异吲哚-1-酮化合物在药物研发和不对称合成等领域具有应用前景。但有关它们的色谱拆分少见报道^[6,7]。本文对15个外消旋3-取代异吲哚-1-酮样品进行高效液相色谱拆分研究, 通过建立的手性色谱方法, 不仅准确测定了相关产物的光学纯度, 而且确认了*N*-取代邻苯二甲酰亚胺上手性辅助基在不对称合成过程^[8]中未发生消旋化。同时探讨了样品中3-位取代基对手性拆分的影响。

1 实验部分

1.1 仪器及试剂 美国TSP HPLC系统: Constametric 3500-3200型梯度高压泵; Rheodyne 7725i进样阀(取样20 μ L), Spectra System UV 2000型双波长紫外-可见光吸收检测器; PC1000色谱工作站 美国Phenomenex公司的(*S*)-叔-亮氨酸基-(*S*)-1-(α -萘基)乙胺[CHIREX(*S*)-LEU & (*S*)-NEA]色谱柱(4.0 mm \times 250 mm, 5 μ m, i.d.). PE 341型微量旋光仪。

正己烷、异丙醇和乙醇均为上海化学试剂公司分析纯试剂, 使用前均重蒸处理。

1.2 光活性及外消旋样品的制备 光活性化合物(1~9)采用环外手性中心不对称诱导合成^[8], 外消旋化合物(1~14)通过邻苯二甲酰亚胺直接加成还原制备, 外消旋化合物(15)则采用(\pm)-苯基甘氨酸以类似的加成-还原法合成。样品均经硅胶柱纯化后由IR、NMR谱和MS确定结构。合成路线如下:



2 结果与讨论

2.1 流动相组成对色谱拆分的影响 样品用流动相配制, 质量浓度约为0.1 mg/mL。色谱实验在20 $^{\circ}$ C下进行。表1给出流动相中异丙醇或乙醇含量对容量因子(k')、对映体选择性(α)及分离度(R_s)的影响。外消旋异吲哚-1-酮(1~14)在脲型手性柱上拆分得较好。样品中的苯环、酰胺基、羟基和烷基可能与手性固定相的酰胺基、脲基、萘基和叔丁基发生氢键、 π - π 键、偶极-偶极作用和空间匹配作用, 对其色谱保留和手性拆分产生不同影响。醇调节剂通过氢键和偶极-偶极作用与对映体竞争从而与固定相作用。增加醇溶剂含量, 容量因子明显下降, 含量相同的极性大的乙醇代替异丙醇作流动相时各溶质

收稿日期: 2003-08-18

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20072031, 20270048 和 203900505)资助

联系人简介: 黄培强(1962年出生), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事不对称合成研究。E-mail: pquang@xmu.edu.cn

的容量因子相应减少; 醇的种类及其含量对容量因子和分离度的影响均较大, 但对分离选择性的影响较小. 这说明氢键作用是样品保留的主要作用力, 但它们并不是手性拆分的主要影响因素.

Table 1 The effects of mobile phase on enantioseparation of 3-substituted isoindolin-1-ones

Compd	Mobile phase ^a	<i>k</i> ₁	α	<i>R</i> _s	Compd	Mobile phase ^a	<i>k</i> ₁	α	<i>R</i> _s	
1	3% 2-Propanol	6.667	1.084	1.50 ^b	7	6% Ethanol	1.106	1.186	2.20	
	3% Ethanol	4.834	1.083	1.50 ^b		8	2% 2-Propanol	7.453	1.153	1.40 ^b
	6% Ethanol	2.464	1.045	1.30 ^b			3% 2-Propanol	4.105	1.140	1.65
2	3% 2-Propanol	4.629	1.122	2.00	6% 2-Propanol		2.529	1.119	1.20 ^b	
	5% 2-Propanol	3.384	1.130	1.40 ^b	3% Ethanol	3.236	1.110	1.30 ^b		
	3% Ethanol	3.341	1.120	1.92	6% Ethanol	1.979	1.098	1.20 ^b		
	6% Ethanol	1.790	1.109	1.40 ^b	9	3% 2-Propanol	5.146	1.150	2.55	
3	3% 2-Propanol	4.314	1.188	2.56		6% 2-Propanol	2.846	1.160	1.30 ^b	
	5% 2-Propanol	2.450	1.185	1.67	10	3% 2-Propanol	8.404	1.073	1.55	
	3% Ethanol	2.545	1.164	2.31		5% 2-Propanol	4.018	1.082	1.20 ^b	
	6% Ethanol	1.360	1.149	1.80	3% Ethanol	3.776	1.102	1.68		
4	2% 2-Propanol	4.182	1.172	4.02	6% Ethanol	1.520	1.083	1.20 ^b		
	3% 2-Propanol	3.419	1.217	3.50	11	2% 2-Propanol	8.472	1.130	3.55	
	5% 2-Propanol	1.965	1.225	3.25		3% 2-Propanol	6.039	1.194	2.00	
	3% Ethanol	2.125	1.203	3.18	3% Ethanol	3.580	1.152	1.60		
	6% Ethanol	1.138	1.181	2.30	6% Ethanol	1.422	1.133	1.50 ^b		
	5	2% 2-Propanol	4.337	1.260	3.56	12	3% 2-Propanol	5.547	1.174	2.50
3% 2-Propanol		2.996	1.263	3.01	3% Ethanol		3.063	1.179	1.65	
3% Ethanol		1.849	1.222	3.16	6% Ethanol	1.236	1.154	1.50 ^b		
6% Ethanol		0.971	1.193	2.31	13	3% 2-Propanol	4.841	1.247	2.33	
6	3% 2-Propanol	2.410	1.304	3.54		3% Ethanol	2.344	1.214	2.96	
	3% Ethanol	1.313	1.244	3.14	6% Ethanol	0.908	1.193	2.50		
	6% Ethanol	0.647	1.238	2.09	14	3% 2-Propanol	8.584	1.116	1.65	
7	3% 2-Propanol	2.964	1.221	2.85		5% 2-Propanol	3.806	1.087	0.80 ^b	
	3% Ethanol	1.905	1.211	2.99						

^a The percentage means the volume fraction; ^b not sufficiently resolved

2.2 3-位取代基对色谱拆分的影响 当3-位H原子分别被甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基和正庚基取代时, 烷基链越长, 化合物极性越小, 从而保留时间减少, 分离选择性增大, 对映体越易拆分 [图1(A)]. 在3-烷基异吲哚-1-酮中, 3-甲基异吲哚-1-酮最难拆分. 与丁基异吲哚-1-酮相比, 异丁基异吲哚-1-酮的保留时间和分离度略有下降, 但选择性略有增加. 可见, 3-位烷基的位阻效应对手性拆分的影响较大. 当3-位为苯基和苄基时, 其保留时间大于多数3-烷基异吲哚-1-酮, 拆分难度增大. 取代芳基和苯环母体同时与脲型固定相发生 π - π 作用可能削弱3-取代基位阻效应对手性拆分的影响. 对比3-苯基和3-苄基异吲哚-1-酮对映体的分离, 后者的保留时间比前者长且更易拆分, 这可能与苄基的部分柔软性有关. 外消旋化合物(1~9)均是(*R*)-构型先流出, 表明3-烷基异吲哚-1-酮在脲型固定相上的手性拆分机理相似, 这与3-位羟基的空间匹配有关. 3-羟基异吲哚-1-酮(10~14)的3-位羟基和母体酰亚胺同时与脲型固定相形成氢键, 增大了样品保留时间, 但削弱了手性拆分能力, 分离度下降.

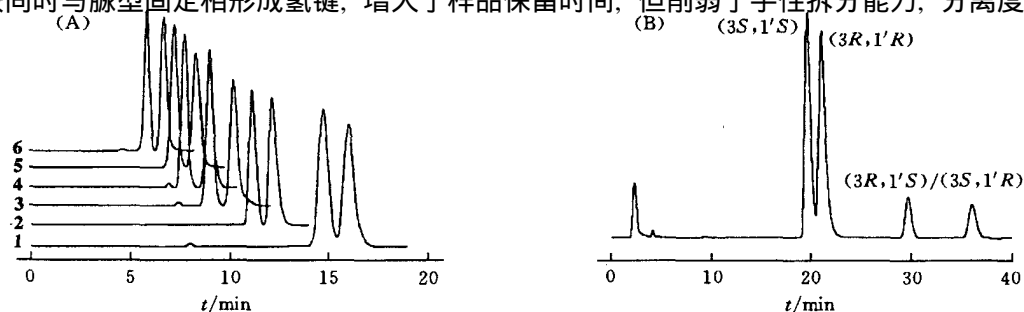


Fig 1 Chromatograms of some racemates 1-6(A) and 15(B)

Flow rate: 1.0 mL/min; detection at 250 nm; (A) $V(n\text{-hexane})/V(\text{EtOH}) = 97/3$; (B) $V(n\text{-hexane})/V(2\text{-propanol}) = 99/1$

2.3 3-庚基-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮的色谱拆分 (3*R*)-甲基-(1*R*)-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮(1的中间体)的旋光值与文献值^[6]差异较大,为检验合成过程中异吲哚-1-酮*N*上手性辅助基是否发生部分外消旋化,合成了外消旋 3-庚基-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮(15)以进行色谱拆分研究。实验表明,采用正己烷-异丙醇(体积比 99:1)作为流动相,15 的 2 对对映体在脞型柱上的拆分较好[见图 1(B)]。(3*R*,1*R*)/(3*S*,1*S*)对映体极性较小,在(3*R*,1*S*)/(3*S*,1*R*)对映体之前出峰,(3*S*,1*S*)对映体在(3*R*,1*R*)之前出峰。增大异丙醇含量,保留时间明显减少,分离度下降(表 2)。

Table 2 The effects of 2-propanol on retention and resolution of the racemate 15

Volume fraction of 2-propanol(%)	$k_{S,S}$	$k_{R,R}$	α	$R_{s,1}$	k_1^*	k_2^*	α_c	$R_{s,2}$
1	6.923	7.365	1.064	1.44	10.56	13.41	1.270	5.58
2	3.078	3.250	1.056	0.96	3.760	4.754	1.264	4.62
3	2.235	2.348	1.050	0.59	2.684	3.469	1.292	3.00

* The elution order of (3*S*,1*R*)/(3*R*,1*S*) has not been determined

通过手性色谱分析,测得(3*R*)-庚基-(1*R*)-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮的 e_e 值大于 99%,证实了在所建立的不对称合成方法中异吲哚-1-酮*N*上手性辅助基未发生消旋化。确认了(3*R*)-甲基-(1*R*)-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮的旋光值 $[\alpha]_D^{20} = 88.6 (c 2.26, CH_2Cl_2)$ 是可信的,这与文献值^[9]相吻合。可见,发展手性色谱分析对于不对称合成研究是十分重要的。

参 考 文 献

- [1] Fuchs J. R., Funk R. L. . Org. Lett [J], 2001, 3: 3 923—3 925
- [2] Takahashi L., Kawagami T., Hirano E. et al. Syn. Lett [J], 1996: 353—355
- [3] Sorbera L. A., Leeson P. A., Silvestre J. et al. Drug of Future[J], 2001, 26(7): 651—657
- [4] Windholtz M. . The Merck Index, 10th Ed. [M], Rahway: Merck & Co. Inc., 1983: 130
- [5] McAnan H., Murphy J. P., Nieuwenhuysen M. et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1[J], 2002: 69—79
- [6] Allin S. M., Northfield C. J., Page M. I. et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1[J], 2000: 1 715—1 721
- [7] RUAN Yuan-Ping(阮源萍), HUANG Pei-Qiang(黄培强). Chinese J. Anal. Lab(分析实验室)[J], 2001, 20(Supp.): 48—49
- [8] Chen M. D., He M. Z., Huang L. Q. et al. Chinese J. Chem. [J], 2002, 20: 1 149—1 153
- [9] P éard Viret J., Prang é T., Tomas A. et al. Tetrahedron[J], 2002, 58: 5 103—5 108

Enantioseparation of 3-Substituted Isoindolin-1-ones by HPLC

RUAN Yuan-Ping^{1,2}, XU Xiu-Qing^{1,2}, HEMing-Zhu¹, ZHOU Xiang¹, HUANG Pei-Qiang^{1*}

(1. Department of Chemistry, 2. The Key Laboratory of Analytical Science of Ministry of Education, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract The enantioseparation of 3-alkylisoindolin-1-ones(1—9) and 3-alkyl-3-hydroxyisoindolin-1-ones(10—14) (R = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₇H₁₅, *i*-Bu, Ph and Bn), as well as 3-*n*-heptyl-2-[2-hydroxy-1-phenylethyl]-isoindolin-1-one(15) by HPLC using (*S*)-*tert*-leucine and (*S*)-1- α -NEA as a chiral stationary phase, and 1%—6% (volume fraction) 2-propanol or ethanol in hexane as the mobile phase was studied. The effect of content of polar solvent in mobile phase on the enantioseparation was discussed. The effects of 3-substituents on retention factor and chiral recognition were studied. For the majority of racemates(1—14), a baseline separation could be obtained. For racemate(15), the elution orders are (3*R*,1*R*)/(3*S*,1*S*) then (3*R*,1*S*)/(3*S*,1*R*) with *n*-hexane/2-propanol(volume ratio 99:1) as a mobile phase and the resolutions are 1.44 and 5.58, respectively.

Keywords 3-Substituted isoindolin-1-one; Enantioseparation; High performance liquid chromatography (HPLC); Chiral stationary phase (Ed: A, G)