

การแยกอิแนนทิโอเมอร์ของแอร์แมติกแอลกอฮอล์ด้วยแก๊สโครมาโทกราฟี
ที่มีอนุพันธ์ของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินเป็นเฟสคงที่

นางสาววิราณี เอี่ยมสำอางค์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-2259-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

120916802

**ENANTIOMERIC SEPARATION OF AROMATIC ALCOHOLS BY GAS
CHROMATOGRAPHY USING DERIVATIZED β -CYCLODEXTRINS
AS STATIONARY PHASES**



WIRANEE IAMSAM-ANG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in chemistry

Department of Chemistry

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-2259-1

Thesis Title Enantiomeric separation of aromatic alcohols by gas
 chromatography using derivatized β -cyclodextrins as stationary
 phases
By Miss Wiranee Iamsam-ang
Department Chemistry
Thesis Advisor Aroonsiri Shitangkoon, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Science Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


..... Dean of Faculty of Science
(Associate Professor Wanchai Phothiphichitr, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Associate Professor Sophon Reongsumran, Ph.D.)


..... Thesis Advisor
(Aroonsiri Shitangkoon, Ph.D.)


..... Member
(Assistant Professor Kanyarat Ka'ampakorn, M.Sc.)


..... Member
(Assistant Professor Buncha Pulpoka, Ph.D.)

วิราณี เอี่ยมสำอางค์ : การแยกอิแนนทิโอเมอร์ของแอโรแมติกแอลกอฮอล์ด้วยแก๊สโครมาโทกราฟีที่มีอนุพันธ์ของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินเป็นเฟสคงที่. (ENANTIOMERIC SEPARATION OF AROMATIC ALCOHOLS BY GAS CHROMATOGRAPHY USING DERIVATIZED β -CYCLODEXTRINS AS STATIONARY PHASES) อาจารย์ที่ปรึกษา: ดร.อรุณศิริ ชิตางกูร 99 หน้า. ISBN 974-172-259-1

ได้ทำการศึกษาผลของชนิดและตำแหน่งของหมู่แทนที่ของอนุพันธ์ของ 1-ฟีนิลเอทานอล ที่มีต่อรีเทนชันและค่าการคัดเลือกจำเพาะ ด้วยเทคนิคแก๊สโครมาโทกราฟี โดยใช้เฟสคงที่ที่เป็นอนุพันธ์ของเบตาไซโคลเดกซ์ทริน 2 ชนิด คือ เฮปตะคิส(2,3,6-ไทร-O-เมทิล)ไซโคลมอลโตเฮปตะโอส (หรือ BMe) และ เฮปตะคิส(2,3-ได-O-เมทิล-6-O-เทอร์ท-บิวทิลไดเมทิลไซลิล)ไซโคลมอลโตเฮปตะโอส (หรือ BSiMe) ค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ที่คำนวณจาก 2 วิธีของทั้งสองคอลัมน์ แสดงให้เห็นว่าค่ารีเทนชันเพิ่มขึ้น เมื่อมวลโมเลกุล และ/หรือความมีขั้วของหมู่แทนที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ตำแหน่งของหมู่แทนที่มีผลต่อค่ารีเทนชันเพียงเล็กน้อย ในทางตรงกันข้าม ตำแหน่งของหมู่แทนที่มีผลอย่างมากต่อค่าการคัดเลือกจำเพาะ โดยในกลุ่มสารที่มีหมู่แทนที่ชนิดเดียวกัน สารที่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งออร์โท จะมีค่าการคัดเลือกจำเพาะสูงมาก นอกจากนี้ยังพบว่า BSiMe มีค่าการคัดเลือกจำเพาะต่อสารที่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งออร์โท สูงกว่า BMe ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากหมู่เทอร์ท-บิวทิลไดเมทิลไซลิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 ของ BSiMe ที่ส่งผลให้โมเลกุลของไซโคลเดกซ์ทรินมีโครงสร้างเปลี่ยนไป และมีการเลือกจำเพาะที่ดีขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร

ภาควิชา.....เคมี.....
สาขาวิชา.....เคมี.....
ปีการศึกษา.....2545.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อรุณศิริ ชิตางกูร.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

427 23996 23 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD: CAPILLARY GAS CHROMATOGRAPHY/ CYCLODEXTRIN DERIVATIVES/ CHIRAL SEPARATION/ AROMATIC ALCOHOLS WIRANEE IAMSAM-ANG : ENANTIOMERIC SEPARATION OF AROMATIC ALCOHOLS BY GAS CHROMATOGRAPHY USING DERIVATIZED β -CYCLODEXTRINS AS STATIONARY PHASES. THESIS ADVISOR: AROONSIRI SHITANGKON, Ph.D., 99 pp. ISBN 974-17-2259-1

The effects of substitution types and positions of 1-phenylethanol derivatives on retention and enantioselectivity have been investigated by gas chromatography using two derivatized- β -cyclodextrin stationary phases: heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl) cyclomaltoheptaose (or BMe) and heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose (or BSiMe). Thermodynamic parameters acquired by two different methods revealed that, on both columns, retention increases as molecular weight and/or polarity of substituent increases while substituent position shows little effect on retention. Contrary to retention, substituent position has a strong influence on enantioselectivity. Substantially large enantioselectivities were observed with *ortho*-substituted analytes of the same substituent type. Furthermore, it was found that BSiMe provided higher selectivity towards *ortho*-substituted analytes than BMe. This should be the influence of the *tert*-butyldimethylsilyl group at C6 carbons of BSiMe, which results in a structural change of cyclodextrin molecule and improved selectivities.

Department.....Chemistry.....

Field of study.....Chemistry.....

Academic year.....2002.....

Student's signature.....*Wiranee*.....

Advisor's signature.....*A. Shitangkoon*.....

Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENT

I wish to express sincere thanks and grateful appreciation to Dr. Aroonsiri Shitangkoon, my advisor who has been giving all her support and guidance throughout the research work. My appreciation also extends to all committee members for their comments.

I also would like to thank Department of Chemical for the equipment and facilities throughout the course of my thesis. The Graduate School, Chulalongkorn University and the Ministry of University Affairs are gratefully acknowledged for providing partial financial support for this research.

For her cheerful and energetic willingness to do me a huge favor, I want to thank Amm. Additionally, I am grateful to every member of chiral separation group.

Finally, I wish to extend my sincere appreciation to the Isotope Production Division for the opportunity to be in school.



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (IN THAI).....	iv
ABSTRACT (IN ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xii
CHAPTER I : INTRODUCTION.....	1
CHAPTER II : THEORY	
2.1 Cyclodextrin.....	5
2.2 Cyclodextrin as Stationary Phase in GC.....	6
2.3 Gas Chromatographic Separation of Enantiomer with Cyclodextrin Derivatives.....	7
2.4 Thermodynamic of Enantioseparation.....	10
CHAPTER III : EXPERIMENT	
3.1 Preparation of Alcohols Derivatives.....	14
3.2 Capillary Column Coating.....	16
3.3 Gas Chromatographic Analyses.....	16
CHAPTER IV : RESULTS AND DISCUSSION	
4.1 Preparation of 1-Phenylethanol Derivatives.....	18
4.2 Capillary Column Coating.....	20
4.3 Gas Chromatographic Separation of 1-Phenylethanol Derivatives.....	22
4.4 Thermodynamic Parameters.....	27
CHAPTER V : CONCLUSION.....	50
REFERENCES.....	53

APPENDICES

Appendix A: NMR spectra.....	58
Appendix B: Thermodynamic data.....	68
VITA.....	87



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

		Page
Table		
1.1	Chiral drugs with different pharmacological effect for each enantiomer	1
2.1	Molecular dimension and physical properties of cyclodextrins	5
4.1	Structure of all 1-phenylethanol derivatives used in this study	18



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
2.1	Schematic structure of cyclodextrin (n = 6, 7, 8 correspond to α -, β -, and γ -cyclodextrins, respectively)	5
4.1	A chromatogram of the Grob test mixture on a 32.40 m long, 0.25 mm i.d. capillary, coated with 0.25 μ m film of OV-1701. Temperature program 40-160 $^{\circ}$ C at 1.54 $^{\circ}$ C/min.	21
4.2	A chromatogram of the Grob test mixture on a 31.80 m long, 0.25 mm i.d. capillary, coated with 0.25 μ m film of 25.5% BSiMe in OV-1701. Temperature program: 40-160 $^{\circ}$ C at 1.57 $^{\circ}$ C/min.	22
4.3	Retention factors (k') of the more retained enantiomers of 1-phenylethanol derivatives at 150 $^{\circ}$ C on all stationary phases	23
4.4	Separation factors (α) of all racemates at 150 $^{\circ}$ C on BSiMe and BMe columns	24
4.5	Chromatograms of (a) 2Cl ; (b) 3Cl ; and (c) 4Cl at 150 $^{\circ}$ C on BSiMe column	26
4.6	Chromatograms of 2Br at 150 $^{\circ}$ C on (a) BSiMe and (b) BMe columns	27
4.7	Enthalpy values of the more retained enantiomers on all three columns calculated by method A	28
4.8	Entropy values of the more retained enantiomers on all three columns calculated by method A	29
4.9	Differences in enthalpy values of enantiomers on BSiMe and BMe columns calculated by method A	31
4.10	Differences in entropy values of enantiomers on BSiMe and BMe columns calculated by method A	32
4.11	Chromatograms of (a) H ; (b) 2F ; (c) 3F ; and (d) 4F at 160 $^{\circ}$ C on BSiMe column	34
4.12	Chromatograms of (a) 2F ; (b) 2Cl ; and (c) 2Br at 160 $^{\circ}$ C on BSiMe column	34

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figures	Page	
4.13	Chromatograms of 2Br at 160 °C on (a) BSiMe and (b) BMe columns	35
4.14	Chromatograms of 4Cl and Cl-TF at 160 °C on (a) BSiMe and (b) BMe columns	36
4.15	Enthalpy values of the more retained enantiomers on BSiMe and BMe columns calculated by method B	38
4.16	Entropy values of the more retained enantiomers on BSiMe and BMe columns calculated by method B	39
4.17	Differences in enthalpy values of enantiomers on BSiMe and BMe columns calculated by method B	40
4.18	Differences in entropy values of enantiomers on BSiMe and BMe columns calculated by method B	41
4.19	Comparison of enthalpy values of the more retained enantiomers on BSiMe column calculated by two methods	42
4.20	Comparison of entropy values of the more retained enantiomers on BSiMe column calculated by two methods	43
4.21	Comparison of enthalpy values of the more retained enantiomers on BMe column calculated by two methods	44
4.22	Comparison of entropy values of the more retained enantiomers on BMe column calculated by two methods	45
4.23	Comparison of enthalpy differences on BSiMe column calculated by two methods	46
4.24	Comparison of entropy differences on BSiMe column calculated by two methods	47
4.25	Comparison of enthalpy differences on BMe column calculated by two methods	48
4.26	Comparison of entropy differences on BMe column calculated by two methods	49

LIST OF ABBREVIATIONS

α	=	separation factor or selectivity
β	=	phase ratio (ratio of mobile phase volume to stationary phase volume)
$\Delta(\Delta H)$	=	difference in enthalpy change for enantiomeric pair
$\Delta(\Delta S)$	=	difference in entropy change for enantiomeric pair
ΔG	=	Gibb's free energy change
ΔH	=	enthalpy change
ΔS	=	entropy change
BMe	=	heptakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)cyclomaltoheptaose
BSiMe	=	heptakis (2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl) cyclomaltoheptaose
K	=	thermodynamic association constant
k'	=	retention factor or capacity factor
K_L^0	=	distribution constant
m	=	molality
R	=	universal gas constant (1.987 cal/mol·K)
r	=	relative adjust retention data of analyte on chiral column
R'	=	retention increment
r_0	=	relative adjust retention data of analyte on reference column
T	=	absolute temperature (K)

ศูนย์วิจัยเภสัชวิทยา
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย