

การแยกอิணนทิโวเมอร์ของแหลกอชอล์ด้วยแก๊สโครโนไทกราฟี
ที่ใช้อนุพันธ์ของไฮคลเดกซ์ทรินเป็นเฟสคงที่

นางสาว อรุoma คงหวยรอบ

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1464-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ENANTIOMERIC SEPARATION OF ALCOHOLS BY GAS
CHROMATOGRAPHY USING CYCLODEXTRIN DERIVATIVES
AS STATIONARY PHASES

Miss Ornuma Konghuirob

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 2004
ISBN 974-53-1464-1

Thesis Title Enantiomeric Separation of Alcohols by Gas Chromatography
 Using Cyclodextrin Derivatives as Stationary Phases
By Miss Ornuma Konghuirob
Field of Study Chemistry
Thesis Advisor Assistant Professor 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
(Professor Piamsak Menasveta, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Associate Professor Siri Varothai, Ph.D.)

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

..... Member
(Associate Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.)

..... Member
(Associate Professor Amarawan Intasiri, Ph.D.)

อรุณา คงหัวยรบ : การแยกอิเวนนทิโอะเมอร์ของแอลกอฮอล์ด้วยแก๊สโคมาร์โถกราฟีที่
ใช้อุปััตของไซโคลเดกซ์ทรินเป็นเฟสคงที่. (ENANTIOMERIC SEPARATION OF
ALCOHOLS BY GAS CHROMATOGRAPHY USING CYCLODEXTRIN
DERIVATIVES AS STATIONARY PHASES)

อาจารย์ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. อรุณศิริ ชิตาง្ក 123 หน้า. ISBN 974-53-1464-1

ได้ทำการแยกคู่อิเวนนทิโอะเมอร์ของแอลกอฮอล์ 70 ชนิด ด้วยแก๊สโคอมาร์โถกราฟีที่มี เชป
ตะคิส(2,3-ได-โอ-เมทิล-6-โอ-เทอร์ท-บิวทิลไคเมทิลไซคลิค)ไซโคลมอดโตเชปตะโอส (หรือ
BSiMe) และ ออกตะคิส(2,3-ได-โอ-เมทิล-6-โอ-เทอร์ท-บิวทิลไคเมทิลไซคลิค)ไซโคลมอดโตออก
ตะโอส (หรือ GSiMe) เป็นเฟสคงที่ชนิดไอรัล โดยได้ทำการศึกษาผลของชนิดและตำแหน่งของ
หมู่แทนที่ ความขาวของสายโซ่carboxylic acid บนอนุพันธ์ของแอลกอฮอล์ ตำแหน่งของไอรัล และ
โครงสร้างหลักที่แตกต่างกัน ที่มีผลต่อค่าเรียนชันและค่าเลือกจำเพาะของอิเวนนทิโอะเมอร์
นอกจากนี้ ยังได้คำนวณค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ เพื่ออธิบายถึงแรงกระทำระหว่างอิเวนนทิโอะเมอร์
กับเฟสคงที่และค่าการเลือกจำเพาะสำหรับคู่อิเวนนทิโอะเมอร์ของแอลกอฮอล์ที่นำมาศึกษา

อิเวนนทิโอะเมอร์ของแอลกอฮอล์ที่นำมาศึกษาทุกตัว ยกเว้น 35F และ 2oct สามารถแยกได้
ด้วยเฟสคงที่ชนิดไคเมทิลหนึ่งหรือหั้งสองชนิด โดยที่เฟสคงที่ชนิด BSiMe สามารถแยกอิเวนนทิโอะ
เมอร์ของสารส่วนใหญ่ได้ว่าเฟสคงที่ชนิด GSiMe และยังพบว่าโครงสร้างของแอลกอฮอล์มี
ความสำคัญต่อการแยกด้วยเฟสคงที่หั้งสองชนิดนี้ โดยเมื่อเปลี่ยนตำแหน่งของหมู่แทนที่หรือ
ตำแหน่งของไอรัลทำให้แรงกระทำและค่าการเลือกจำเพาะเปลี่ยนไป ชนิดและขนาดของหมู่
แทนที่ก็มีผลต่อการเลือกจำเพาะอย่างมาก นอกจากโครงสร้างของแอลกอฮอล์แล้ว ขนาดของวงไซ
โคลเดกซ์ทรินมีผลต่อค่าการเลือกจำเพาะของอิเวนนทิโอะเมอร์ของแอลกอฮอล์อย่างมากเช่นกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา	เคมี.....	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	เคมี.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ปีการศึกษา	2547.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

457 25817 23 : MAJOR CHEMISTRY

KEYWORD: CAPILLARY GAS CHROMATOGRAPHY / CYCLODEXTRIN DERIVATIVES / CHIRAL SEPARATION / ALCOHOLS

ORNUMA KONGHUIROB: ENANTIOMERIC SEPARATION OF ALCOHOLS BY GAS CHROMATOGRAPHY USING CYCLODEXTRIN DERIVATIVES AS STATIONARY PHASES. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. AROONSIRI SHITANGKOON, Ph.D., 123pp.

ISBN 974-53-1464-1

Enantiomeric separations of 70 alcohols were studied by means of capillary gas chromatography using heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose (or BSiMe) and octakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclomaltooctaose (or GSiMe) as chiral stationary phases. The influence of analyte structure, e.g. the type and position of substituent, alcohol chain length, the position of chiral center, and main-structure of alcohols, on retention and enantioselectivity was systematically investigated. Thermodynamic data were also calculated to clarify the strength of analyte-stationary phase interaction and enantioselectivity towards the selected group of alcohols.

All of alcohols studied, except for **35F** and **2oct**, were successfully separated with either BSiMe or GSiMe, or both of them. Generally, BSiMe phase exhibited greater enantioseparation towards most analytes than GSiMe phase. On both columns, the structure of alcohol analytes plays an important role on separation. Changing the position of substituent or chiral center causes changes in the interaction and enantioselectivity. The type and size of substituent also significantly affect enantioselectivity. In addition to the analyte structure, the size of cyclodextrin molecules greatly affects enantioselectivity.

Department	Chemistry.....	Student's signature	<i>G. Konghuirob</i>
Field of study	Chemistry.....	Advisor's signature	<i>A. Shitangkoon</i>
Academic year.....	2004.....	Co-advisor's signature	

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincerest appreciation and deepest thankfulness to my advisor, Assistant Professor Dr. Aroonsiri Shitangkoon, who has been giving discerning suggestion, encouragement, sacrifice, together with careful and critical reading. My appreciation also extends to all committee for their valuable comments. For his professional advice on organic chemistry problems and kind provision of the evaporator for the syntheses of alcohol analytes, I am deeply grateful to Associate Professor Dr. Tirayut Vilaivan. Also, I am greatly thankful to Associate Professor Dr. Vudhichai Parasuk for his advice on thermodynamic studies.

Research facilities and grants provided by the Department of Chemistry and Graduate School of Chulalongkorn University are appreciatively and thankfully acknowledged.

My gratefully special thank go to Professor Gyula Vigh for his kind provision of cyclodextrin derivatives used in this research.

For her cheerful and energetic willingness to do me a huge favor, I would like to thank Amm. Moreover, I am grateful to Tan for her help and cheerfulness and also to everybody in chiral separation group for their great social support.

Finally, I am eternally grateful to my aunt for her support, my parents and every member in the family for their encouragement.

CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT (IN THAI)	iv
ABSTRACT (IN ENGLISH)	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	ix
LIST OF FIGURES	x
LIST OF ABBREVIATIONS AND SIGNS	xiv
CHAPTER I INTRODUCTION	1
CHAPTER II THEORY	4
2.1 Gas chromatographic separation of enantiomers	4
2.2 Cyclodextrins and their derivatives	4
2.3 Parameters affecting enantioseparation	6
2.4 Mechanistic considerations on enantioseparation	8
2.5 Thermodynamic investigation of enantiomeric separation by GC	9
CHAPTER III EXPERIMENTAL	12
3.1 General	12
3.2 Syntheses of racemic alcohols	12
3.3 Preparation of capillary columns	22
3.4 Gas chromatographic analyses	22

CONTENTS (Conts)

	PAGE
CHAPTER IV RESULTS AND DISCUSSION	23
4.1 Synthesis of alcohol derivatives	23
4.2 Evaluation of coated column performance	23
4.3 Gas chromatographic separation of alcohol derivatives	28
4.4 Thermodynamic investigation by van't Hoff approach	32
4.4.1 Enthalpy change (-ΔH) and entropy change (-ΔS) ...	32
4.4.2 Enthalpy difference (-Δ(ΔH)) and entropy difference (-Δ(ΔS))	40
CHAPTER V CONCLUSIONS AND SUGGESTIONS FOR FUTURE WORK	63
REFERENCES	65
APPENDICES	68
Appendix A Glossary	69
Appendix B NMR Spectra	71
Appendix C Thermodynamic studies	86
VITA	108

ศูนย์วิทยบรังษยการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
3.1	Structure and abbreviation of all alcohol derivatives used in this study	15

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1.1 Chemical structures of thalidomide, dichlorprop, and limonene	1
2.1 (a) A structure of cyclodextrin molecule with n glucose units and (b) side-view of cyclodextrin showing primary and secondary hydroxyl groups	5
4.1 Chromatogram of Grob test on OV-1701 column (16.53 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 µm film thickness); temperature program: 40 to 150 °C at 3.02 °C/min.	25
4.2 Chromatogram of Grob test on BSiMe column (15.22 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 µm film thickness); temperature program: 40 to 170 °C at 3.29 °C/min.	26
4.3 Chromatogram of Grob test on GSiMe column (15.84 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 µm film thickness); temperature program: 40 to 150 °C at 3.26 °C/min.	27
4.4 Retention factors (k') of represented alcohols on OV-1701 column at 150 °C.	29
4.5 Retention factors (k'_2) of the more retained enantiomers of represented alcohols on (a) BSiMe and (b) GSiMe columns at 150 °C.	30
4.6 Enantioselectivity values (α) of the enantiomers of represented alcohols on (a) BSiMe and (b) GSiMe columns at 150 °C.	31

FIGURE	PAGE
4.7 Enthalpy values ($-\Delta H$, kcal/mol) of alcohol analytes on OV-1701 column obtained from van't Hoff approach ($\bar{x} = 12.27$; SD = 1.01).	33
4.8 Entropy values ($-\Delta S$, cal/mol·K) of alcohol analytes on OV-1701 column obtained from van't Hoff approach ($\bar{x} = 16.74$; SD = 1.08).	34
4.9 Enthalpy values ($-\Delta H_2$, kcal/mol) of the more retained enantiomers of alcohol analytes on BSiMe column obtained from van't Hoff approach ($\bar{x} = 16.74$; SD = 1.08).	36
4.10 Entropy values ($-\Delta S_2$, cal/mol·K) of the more retained enantiomers of alcohol analytes on BSiMe column obtained from van't Hoff approach ($\bar{x} = 24.07$; SD = 2.33).	37
4.11 Enthalpy values ($-\Delta H_2$, kcal/mol) of the more retained enantiomers of alcohol analytes on GSiMe column obtained from van't Hoff approach ($\bar{x} = 13.78$; SD = 1.06).	38
4.12 Entropy values ($-\Delta S_2$, cal/mol·K) of the more retained enantiomers of alcohol analytes on GSiMe column obtained from van't Hoff approach ($\bar{x} = 19.67$; SD = 1.13).	39
4.13 Difference in enthalpy values ($-\Delta(\Delta H)$, kcal/mol) of the enantiomers of mono-substituted 1-phenylethanol derivatives on BSiMe column.	41
4.14 Difference in entropy values ($-\Delta(\Delta S)$, cal/mol·K) of the enantiomers of mono-substituted 1-phenylethanol derivatives on BSiMe column.	42
4.15 Chromatograms of (a) 2CF₃ and (b) 2Me on BSiMe column at 150 °C.	44

FIGURE	PAGE
4.16 Difference in enthalpy values (-Δ(ΔH), k cal/mol) of the enantiomers of mono-substituted 1-phenylethanol derivatives on GSiMe column	45
4.17 Chromatograms of 2Cl , 3Cl , and 4Cl on (a) BSiMe and (b) GSiMe columns at 150 °C.	46
4.18 Difference in enthalpy values (-Δ(ΔH), kcal/mol) of the enantiomers of di-substituted 1-phenylethanol derivatives on (a) BSiMe and (b) GSiMe columns.	48
4.19 Chromatograms of 24Cl , 25Cl , and 34Cl on (a) BSiMe and (b) GSiMe columns at 160 °C.	49
4.20 Difference in enthalpy values (-Δ(ΔH), kcal/mol) of the enantiomers of alcohols in series 3 on BSiMe (white bar) and GSiMe (gray bar) columns.	51
4.21 Difference in enthalpy values (-Δ(ΔH), kcal/mol) of the enantiomers of alcohols in series 3.1 on BSiMe (white bar) and GSiMe (gray bar) columns.	52
4.22 Chromatograms of (a) triF , (b) tetraF , and (c) pentaF on BSiMe column at 110 °C.	53
4.23 Difference in enthalpy values (-Δ(ΔH), kcal/mol) of the enantiomers of alcohols in series 3.2 on BSiMe (white bar) and GSiMe (gray bar) columns.	54
4.24 Chromatograms of 22 on (a) BSiMe and (b) GSiMe columns at 160 °C.	55
4.25 Chromatograms of (a) 2 and (b) 3 on BSiMe column at 170 °C.	56
4.26 Difference in enthalpy values (-Δ(ΔH), kcal/mol) of the enantiomers of alcohols in series 3.3 on BSiMe (white bar) and GSiMe (gray bar) columns.	58

FIGURE	PAGE
4.27 Ln α versus 1/T plots for the enantiomers of alcohol 8 on BSiMe (●) and GSiMe (○) columns	58
4.28 Chromatograms of (a) 1 , (b) 21 , (c) 16 , and (d) 20 on BSiMe column at 130 °C	59
4.29 Ln α versus 1/T plots for the enantiomers of alcohols 10 (●) and 12 (○) on BSiMe column	60
4.30 Difference in enthalpy values (- $\Delta(\Delta H)$, kcal/mol) of the enantiomers of alcohols in series 3.4 on BSiMe (white bar) and GSiMe (gray bar) columns	61

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS AND SIGNS

BSiMe	=	heptakis(2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose
CD	=	cyclodextrin
°C	=	degree celsius
GSiMe	=	octakis(2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)cyclomaltooctose
i.d.	=	internal diameter
K	=	distribution constant
k'	=	retention factor or capacity factor
m	=	meter
min	=	minute
mm	=	millimeter
N	=	number of theoretical plates
OV-1701	=	7% phenyl, 7% cyanopropyl, 86% dimethyl polysiloxane
ppm	=	part per million
R	=	universal gas constant (1.987 cal / mol · K)
R ²	=	correlation coefficient
SD	=	standard deviation
SN	=	separation number
T	=	absolute temperature (K)
α	=	separation factor or selectivity
β	=	phase ratio
ΔG	=	Gibb's free energy
Δ(ΔG)	=	difference in Gibb's free energy for enantiomeric pairs
ΔH	=	enthalpy change of each enantiomer in enantiomeric pairs
Δ(ΔH)	=	difference in enthalpy change for an enantiomeric pair

LIST OF ABBREVIATIONS AND SIGNS (Cont.)

ΔS	=	entropy change of each enantiomer in enantiomeric pairs
$\Delta(\Delta S)$	=	difference in entropy change for enantiomeric pair
μm	=	micrometer
\bar{x}	=	mean
σ	=	chemical shift

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย