

С. В. РОГОЖИН, В. А. ДАВАНКОВ

**ХРОМАТОГРАФИЯ ЛИГАНДОВ НА ДИССИМЕТРИЧЕСКИХ
КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СОРБЕНТАХ — НОВЫЙ ПРИНЦИП
РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМАТОВ**

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 13 I 1970)

В основе всех процессов расщепления рацемических соединений на оптические антиподы лежат стереоселективные эффекты. Этим термином мы обозначаем различие (термодинамического или кинетического характера) во взаимодействии двух молекул — оптических антиподов с какой-либо третьей диссимметрической структурой*. Количественной мерой такого различия является степень стереоселективности процесса.

Высокой степенью стереоселективности отличаются ферментативные процессы, характеризующиеся большим различием в стабильности и реакционной способности аддуктов, образуемых ферментом с молекулами (+)- и (-)-изомеров субстрата. Высокой степенью стереоселективности нередко характеризуются также процессы образования кристаллической фазы, например, раздельная кристаллизация оптических изомеров из раствора рацемата (случай «рацемической смеси») или кристаллизация только одной диастереомерной соли из раствора, содержащего рацемическое основание и оптически активную кислоту. В обоих случаях молекулы оптических антиподов вступают в очень тесное многоточечное взаимодействие с диссимметрическими структурами — активным центром фермента или недостроенной элементарной ячейкой растущего кристалла. На стереоселективности ферментативных и кристаллизационных процессов базируются все препаративные методики расщепления рацематов.

Были предприняты многочисленные попытки использовать для расщепления рацематов стереоселективность еще трех типов процессов: сольватации молекул рацемата оптически активным растворителем, образования ионных пар с оптически активным основанием (или кислотой) и образования ассоциатов с оптически активными нейтральными молекулами. Степень стереоселективности этих процессов ничтожно мала, однако она может быть резко повышена путем перехода к гетерогенным системам с применением хроматографической методики, позволяющей суммировать стереоселективность большого числа повторяющихся последовательно элементарных актов процесса. Поэтому названные три типа процессов легли в основу трех методик хроматографического разделения оптических изомеров: газожидкостной распределительной хроматографии^(1, 2) и противоточного распределения⁽²⁾, ионообменной хроматографии^(1, 2) и, наконец, газодсорбционной, жидкостной адсорбционной и хроматографии на бумаге^(1, 2). Несмотря на то, что хроматографические методы разделения оптических изомеров имеют некоторые принципиальные преимущества⁽³⁾ по сравнению с ферментативными и кристаллизационными методами, до настоящего времени хроматография использовалась для качественного обна-

* Общепринятой интерпретации терминов стереоселективность и стереоспецифичность в настоящее время не существует.

ружения оптических изомеров при анализе оптически активных соединений и не нашла применения для препаративного расщепления рацематов. Причина этому — крайне низкая степень стереоселективности указанных процессов. Расчеты показывают (⁴, ⁵), что при достигнутых степенях стереоселективности для полного разделения оптических изомеров методом жидкостной хроматографии необходимы колонны длиной в несколько километров.

Однако существует еще один тип процессов, стереоселективность которых может достигать достаточно высоких степеней, — образование комплексов с бидентатными лигандами и особенно с лигандами большей дентатности (⁶). Стереоселективность этих процессов объясняется компактностью координационных сфер комплексов, а также тем, что каждый хелатообразующий лиганд участвует в образовании диссимметрического комплекса несколькими связями. Эти стереоселективные эффекты еще не были использованы для практического разделения оптических изомеров, если не считать тех случаев (⁷⁻¹¹), в которых комплексообразование сочеталось с кристаллизацией.

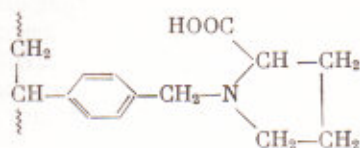
Мы попытались использовать стереоселективные эффекты в образовании комплексов в сочетании с хроматографической методикой. Для этого один оптически активный лиганд должен быть жестко связан со стационарной фазой, а второй — рацемический лиганд — перемещаться с подвижной фазой. Комплексообразующий атом металла может быть связан как с подвижным, так и со стационарным лигандом. Важно лишь, чтобы образующие им комплексы были достаточно кинетически лабильны, т. е. могли легко разрушаться и образовываться вновь. Эти соображения легли в основу разработанного нами нового принципа расщепления рацематов ряда соединений, способных образовывать комплексы с ионами переходных металлов.

При выборе диссимметрического сорбента для хроматографического расщепления определенного рацемата необходимо учитывать дентатность стационарного лиганда и молекул рацемата. Желательно, чтобы состав образующихся комплексов был 1 : 1 : 1, а суммарная дентатность обоих лигандов соответствовала координационному числу центрального атома металла. Следует избегать условий, при которых стационарный комплекс и подвижный лиганд могут иметь одноименные заряды.

Для проверки высказанных соображений мы провели хроматографию ряда рацемических соединений на ставших после наших исследований вполне доступными (³) диссимметрических сорбентах с *L*- α -аминокислотными ионогенными группировками в присутствии комплексообразующих ионов металлов. При выполнении указанных выше условий на этих сорбентах нами была установлена исключительно высокая стереоселективность сорбции для большого числа оптически активных соединений различных классов. В ряде случаев наблюдалось количественное разделение оптических изомеров за один хроматографический цикл.

Полученные результаты указывают на общность характера открытого явления, которое, очевидно, может быть использовано для хроматографического расщепления различных рацематов, способных образовывать комплексы с переходными металлами. Основные закономерности явления стереоселективной сорбции, а также условия, обеспечивающие наибольшую эффективность расщепления рацематов разнообразных соединений на соответствующих диссимметрических сорбентах, продолжают успешно изучаться в настоящее время.

Найденный новый принцип хроматографического расщепления рацематов был положен в основу создания препаративных методов разделения оптических изомеров для ряда органических соединений. В экспериментальной части данной работы и в последующих сообщениях (¹²) предполагается изложить основные результаты по расщеплению рацемических аминокислот и других рацемических соединений.



получен путем обработки хлорметилированного сополимера стирола с 0,8% *n*-дивинилбензола *L*-пролином⁽³⁾. Аналитическая обменная емкость составляет 1,96 мг-экв/г. 12 г сорбента с диаметром гранул 0,03—0,05 мм обрабатывали избытком 0,1 *N* раствора CuSO_4 в 1 *N* растворе NH_3 , промывали водой и загружали в колонну ($d = 9$ мм, $l = 500$ мм). За этой колонной последовательно подключали маленькую колонку, содержащую 2 г того же сорбента, но не обработанного раствором соли меди. Маленькая колонка служит для полного улавливания ионов меди, выносимых элюатом из основной колонны⁽¹³⁾.

В колонну ввели раствор 0,5 г *DL*-пролина в 5 мл воды и промывали систему водой со скоростью 10 мл/час. Упариванием элюата, дающего положительную реакцию с нингидрином, получили 0,25 г *L*-пролина с удельным вращением $[\alpha]_D^{20} -80,5$ ($C = 1$, вода). Затем через колонки пропустили 100 мл 1 *N* раствора аммиака. Упариванием собранного элюата получили также 0,25 г оптически чистого *D*-пролина.

Институт элементоорганических соединений
Академии наук СССР
Москва

Поступило
5 I 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. В. Рогожин, В. А. Даванков, Усп. хим., **37**, 1327 (1968). ² D. R. Buss, T. Vermeulen, J. Ind. and Eng. Chem., **60**, 12 (1968). ³ В. А. Даванков Кандидатская диссертация ИИЭОС АН СССР, 1966. ⁴ J. A. Lott, W. Rieman, J. Org. Chem., **31**, 561 (1966). ⁵ R. E. Leitch, H. L. Rothbart, W. Rieman, J. Chromatogr., **28**, 132 (1967). ⁶ J. H. Dunlop, R. D. Gillard, Adv. in Inorg. Chem. and Radiochem., **9**, 185 (1966). ⁷ A. D. Gott, J. C. Bailar, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4820 (1952). ⁸ K. Harada, Nature, **205**, 590 (1965). ⁹ M. Shibata, Y. Fujita et al., Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 485 (1963). ¹⁰ M. Shibata, H. Nishikawa, K. Hosaka, Bull. Chem. Soc. Japan, **41**, 130 (1968). ¹¹ J. H. Dunlop, R. D. Gillard et al., Chem. Commun., № 23, 874 (1966). ¹² В. А. Даванков, С. В. Рогожин, ДАН, **193**, № 1 (1970). ¹³ R. Hering, K. Heilmann, J. prakt. Chem., 4 Reihe, **32**, 59 (1966).