

Итоговый отчет по конкурсу молодёжных поисковых проектов 2007.

«Разделение хиральных сульфоксидов методом жидкостной колоночной хроматографии с гомохиральными металл-органическими полимерами в качестве сорбентов»

Нуждин Алексей Леонидович

До начала выполнения работ по данному поисковому проекту имелся следующий научный задел. Был исследован гомохиральный металл-органический микропористый полимер, $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$, который представляет собой открытую трёхмерную структуру со стабильными порами размером примерно 5 \AA во всех трёх измерениях (рисунок 1).

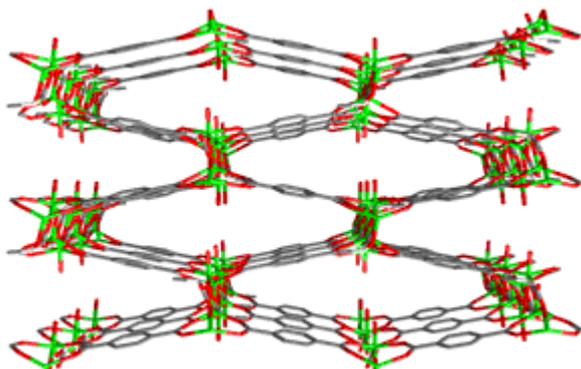


Рисунок 1. Кристаллическая структура $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$.

Обнаружено, что данный материал способен к размерно- и энантио- селективной сорбции сульфоксидов. При сорбции из рацемических смесей, энантиоселективность достигала 60%, причём лучше сорбировались S-энантиомеры (наибольшая энантиоселективность наблюдается при сорбции PhSOMe в CH_2Cl_2). Была изготовлена хроматографическая колонка с $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$ в качестве хиральной неподвижной фазы. На данной колонке выполнены полупрепаративные разделения ряда алкиларилсульфоксидов, причём в случае с PhSOMe наблюдается полное разделение энантиомеров (рисунок 2). Это первый пример использования гомохирального металл-органического координационного полимера для хроматографического разделения оптических изомеров.

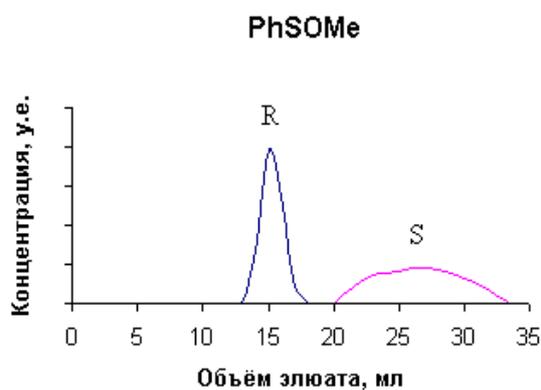


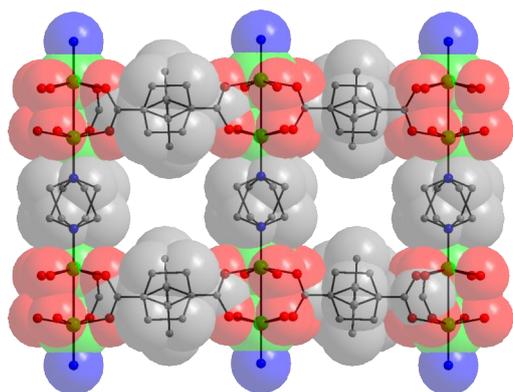
Рисунок 2. Хроматографическое разделение энантиомеров метилфенилсульфоксида.

Цели проекта:

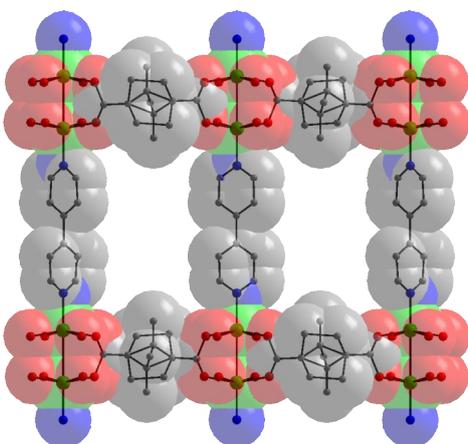
- Исследовать ряд новых гомохиральных металл-органических микропористых полимеров в отношении энантиоселективной сорбции хиральных сульфоксидов.
- Провести полупрепаративные хроматографические разделения энантиомерных смесей сульфоксидов на колонках с наиболее перспективными полимерами.
- Отработать методики энантиоселективного хроматографического разделения оптических изомеров лекарственных форм (или их предшественников) с использованием $[Zn_2(bdc)(L-lac)(dmf)] \cdot (DMF)$ (а возможно и других полимеров) в качестве хиральной неподвижной фазы.

В соответствии с целями работы было исследовано несколько новых гомохиральных пористых координационных полимеров, синтезированных в ИНХе СО РАН, в отношении энантиоселективной сорбции хиральных сульфоксидов.

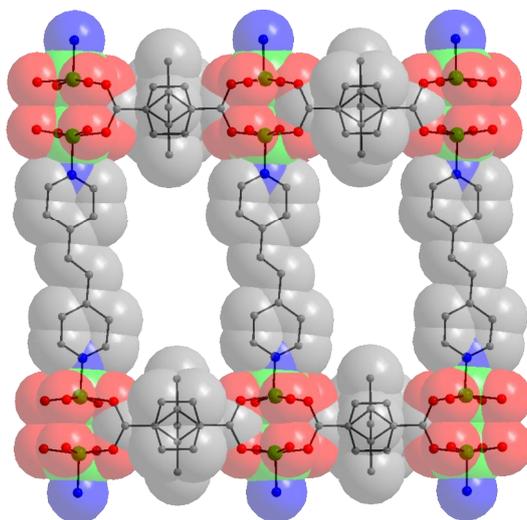
Были изучены энантиоселективные сорбционные свойства семейства полимеров, полученных на основе (+)-камфорной кислоты: $[Zn_2camph_2dabco] \cdot DMF \cdot H_2O$, **1**; $[Zn_2camph_2bipy] \cdot 3DMF \cdot H_2O$, **2**; $[Zn_2camph_2bpe] \cdot 5DMF \cdot H_2O$, **3** (где H_2camph - (+)-камфорная кислота, dabco - диазабицикло[2.2.2]октан, bipy - 4,4'-бипиридил, bpe - транс-бис(4-пиридил)этилен, DMF - диметилформамид) (рисунок 3). Не обнаружено сорбции PhSOMe и p-MePhSOMe на полимер **1**, имеющий небольшие поры размером $3 \times 3.5 \text{ \AA}$. Во всех остальных случаях наблюдалась нестереоселективная сорбция, при этом сорбировалось примерно 0.2-0.5 молекул сульфоксида на одну формульную единицу полимера (таблица 1). Вероятно, это связано со строением данной разновидности полимеров, в которых хиральные центры экранированы от полостей, что препятствует стереоселективному распознаванию хиральных субстратов. Кроме того, хиральные центры имеют гидрофобное окружение, в отличие от гидрофильных сульфоксидов.



$[\text{Zn}_2\text{camph}_2\text{dabco}] \cdot \text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1. Размер пор 3 – 3.5 Å



$[\text{Zn}_2\text{camph}_2\text{bipy}] \cdot 3\text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2. Размер пор 5 - 7 Å



$[\text{Zn}_2\text{camph}_2\text{bpe}] \cdot 5\text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 3. Размер пор 5 - 10 Å

Рисунок 3. Строение гомохиральных пористых металл-органических каркасов 1-3.

Таблица 1. Сорбция сульфоксидов на гомохиральных пористых координационных полимерах **1-3**, полученных на основе (+)-камфорной кислоты.

| № | Сульфоксид | Сорбент | сорбция, ЭИ ⁽¹⁾ | Растворитель |
|----|------------------------|----------|----------------------------|--|
| 1 | p-MePhSOMe | 2 | +(*), 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 2 | PhSOMe | 3 | +, 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 3 | p-MePhSOMe | 3 | +, 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 4 | PhSOCH ₂ Ph | 2 | +, 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 5 | PhSOCH ₂ Ph | 2 | +, 0 | C ₆ H ₆ :CCl ₄ =5:1 |
| 6 | PhSOCH ₂ Ph | 3 | +, 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 7 | 2-naphthylSOMe | 2 | +, 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 8 | 2-naphthylSOMe | 3 | +, 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 9 | PhSOMe | 1 | - | CH ₂ Cl ₂ |
| 10 | p-MePhSOMe | 1 | - | CH ₂ Cl ₂ |

Условия эксперимента: 30 мг сорбента, 0.05-0.1 ммоль сульфоксида, 1 мл растворителя, перемешивание при комнатной температуре в течение 16 часов.

(*)-Знак плюс означает наличие сорбции 0.2-0.5 молекул сульфоксида на одну формульную единицу полимера (под формульной единицей подразумевается [Zn₂camph₂dabco], [Zn₂camph₂bipy], [Zn₂camph₂bpe] для разных полимеров).

⁽¹⁾ - энантиомерный избыток, ЭИ=([S]-[R])/([S]+[R])·100%, где [R] и [S] концентрации оптических изомеров вида R и S, определён с помощью ¹H ЯМР с Eu(hfc)₃ в CCl₄ (CDCl₃)

Таким образом, для наличия стереоселективного распознавания хиральных молекул необходимо, чтобы металл-органических каркас имел пористую структуру, причем соответствующие хиральные центры должны быть расположены на поверхности внутренних полостей.

Также были проведены исследования по сорбции сульфоксидов на гомохиральных координационных полимерах с крупными порами [Zn₂(bpdс)(L-lac)(dmf)]·5DMF·H₂O, **4** и [Zn₂(bpdс)(R-man)(dmf)]·4DMF·H₂O, **5** (где H₂bpdс - 4,4'-бифенилдикарбоновая кислота, L-H₂lac - (L)-молочная кислота, R-H₂man - (R)-миндальная кислота) изоструктурных материалу [Zn₂(bdc)(L-lac)(dmf)]·(DMF) (рисунок 4).

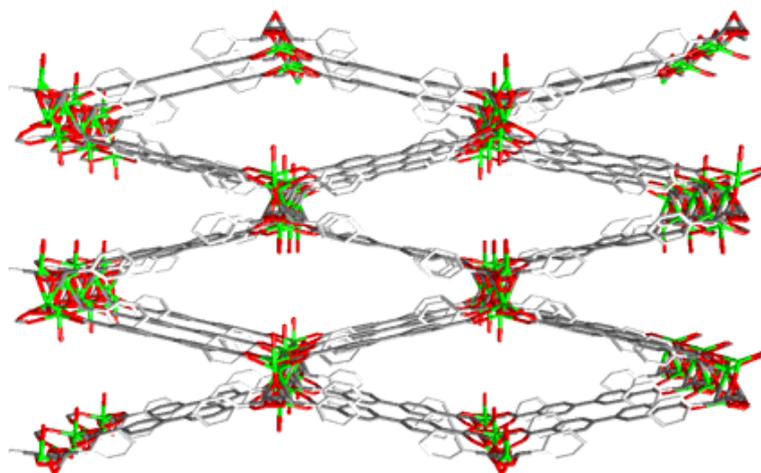


Рисунок 4. Строение $[Zn_2(bpdc)(R-man)(dmf)] \cdot 4DMF \cdot H_2O$, **5.** Размер пор 4 – 14 Å.

Во всех экспериментах сорбция алкиларилсульфоксидов оказалась не энантиоселективной (таблица 2).

Таблица 2. Сорбция алкиларилсульфоксидов на координационных полимерах **4-5.**

| № | Сульфоксид | Сорбент | Сорбция, ЭИ | Растворитель |
|---|------------------------|----------|-------------|---------------------------------|
| 1 | PhSOMe | 5 | +(*) , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 2 | PhSOCH ₂ Ph | 5 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 3 | 2-naphthylSOMe | 5 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 4 | p-BrPhSOMe | 5 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 5 | 2-naphthylSOMe | 5 | + , 0 | CHCl ₃ |
| 6 | PhSOMe | 4 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 7 | p-BrPhSOMe | 4 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 8 | 2-naphthylSOMe | 4 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |
| 9 | PhSOCH ₂ Ph | 4 | + , 0 | CH ₂ Cl ₂ |

Условия эксперимента: 40 мг сорбента, 0.05-0.1 ммоль сульфоксида, 1 мл растворителя, перемешивание при комнатной температуре в течение 16 часов.

(*)-Знак плюс означает наличие сорбции 0.2-0.5 молекул сульфоксида на одну формульную единицу полимера (под формульной единицей подразумевается $[Zn_2(bpdc)(L-lac)(dmf)]$ или $[Zn_2(bpdc)(R-man)(dmf)]$).

Кроме того, были проведены эксперименты по сорбции омепразола и оксисурана на полимеры $[Zn_2(bpdc)(L-lac)(dmf)] \cdot 5DMF \cdot H_2O$, **4** и $[Zn_2(bpdc)(R-man)(dmf)] \cdot 4DMF \cdot H_2O$, **5**. Обнаружено, что лишь при сорбции омепразола (противоязвенный препарат) на

$[\text{Zn}_2(\text{bpdc})(\text{R-man})(\text{dmf})]\cdot 4\text{DMF}\cdot \text{H}_2\text{O}$, наблюдается небольшая энантиоселективность (ЭИ=5%, в сорбированном сульфоксиде преобладает (*S*)-энантиомер) (таблица 3).

Таблица 3. Сорбция фармпрепаратов на гомохиральных пористых координационных полимерах 4-5.

| № | Сульфоксид | Координационный полимер | Сорбция молек./форм. ед. | ЭИ, % |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| 1 | омепразол ⁽¹⁾ | 4 | 0.45 | 0 ⁽³⁾ |
| 2 | омепразол | 5 | 0.40 | 5 ⁽³⁾ |
| 3 | омепразол ⁽¹⁾ | 5 | 0.38 | 5 ⁽³⁾ |
| 4 | оксисуран | 4 | 0.38 | 0 ⁽²⁾ |
| 5 | оксисуран | 5 | 0.34 | 0 ⁽²⁾ |

Условия эксперимента: перемешивание сульфоксида (0.1 ммоль) с координационным полимером (40 мг) в 2 мл CH_2Cl_2 в течение 16 часов при комнатной температуре.

форм. ед. = $[\text{Zn}_2(\text{bpdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})]$ или $[\text{Zn}_2(\text{bpdc})(\text{R-man})(\text{dmf})]$.

⁽¹⁾- добавляли ДМФА, $C(\text{ДМФА})=0.01$ моль/л; ⁽²⁾- определён с помощью ¹H ЯМР с $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ в CCl_4 ; ⁽³⁾- определён с помощью ВЭЖХ с хиральной колонкой CHIRALCEL OD-H.

Таким образом, пористый хиральный каркас **5** показывает энантиоселективную сорбцию «гостей» с размерами, соответствующими размерам пор: небольшая энантиоселективность наблюдалась лишь для самого крупного сорбтива (омепразола). Отсутствие энантиоселективности при сорбции на полимер **4**, можно объяснить тем, что в крупных порах не происходит жёсткой фиксации сорбтивов, вследствие чего молекулы, находящиеся внутри полостей полимера, могут легко менять свою ориентацию. Кроме того, в порах данного полимера хиральный лиганд занимает незначительную часть внутренней поверхности.

В одном из синтетических способов получения противоракового препарата (*S*)-сульфорафана, в качестве промежуточного соединения образуется (*S*)- $\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$. Нами установлено, что рацемический $\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ энантиоселективно сорбируется на гомохиральный пористый координационный полимер $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})]\cdot (\text{DMF})$ с достаточно высокой стереоселективностью (ЭИ порядка 20-30%) (таблица 4). В сорбированном сульфоксиде преобладал *R*-энантиомер, тогда как в оставшемся после отделения сорбента растворе в избытке присутствовал *S*-энантиомер. На одну формульную единицу полимера $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})]\cdot (\text{DMF})$ сорбировалось 0.65 молекул сульфоксида. Оптическую чистоту (*P*) определяли методом поляриметрии.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{100 * \alpha}{l * c}, P=100*[\alpha]/[\alpha]_{\max}$$

Где α - измеренное оптическое вращение, T – температура, $^{\circ}\text{C}$, l – длина оптического пути в кювете, дм , c – концентрация, $\text{г}/100 \text{ мл}$, $[\alpha]_{\lambda}^T$ - удельное вращение, $[\alpha]_{\max}$ – удельное вращение оптически чистого соединения.

Таблица 4. Сорбция $\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ на $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$.

| | Концентрация, $\text{M}^{[1]}$ | Концентрация, $\text{г}/100\text{мл}$ | $\alpha, ^{\circ}[2]$ | $[\alpha]$ | P, % | K_R/K_S |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|------------|------|-----------|
| Сульфоксид в растворе (1) | 0.020 | 0.27 | 0.034 | 12.6 | 15 | 2.1 |
| Сорбированный сульфоксид(1) | 0.008 | 0.11 | -0.019 | -17.3 | 21 | 2.1 |
| Сульфоксид в растворе (2) | 0.035 | 0.48 | 0.050 | 10.4 | 13 | 1.9 |
| Сорбированный сульфоксид(2) | 0.029 | 0.39 | -0.061 | -15.6 | 19 | 1.9 |

Условия эксперимента: перемешивали сульфоксид (185 мг) и ГПКП (720 мг) в смеси CH_2Cl_2 (16 мл)/ CH_3CN (4мл) в течение 16 часов при комнатной температуре.

^[1] – определяли по спектрам ^1H ЯМР в CH_2Cl_2 с добавлением известного количества эталона (3,5-дитрет-бутилсалицилового альдегида), ^[2] – определяли на поляриметре KRUSS P3002RS, $l=1$ дм . Для *S*-энантиомера $\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ $[\alpha]_D^{25} = [\alpha]_{\max} = 82.8$ (c 0.91, CH_2Cl_2).

Объединив результаты, полученные при изучении сорбционных свойств $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$, с результатами экспериментов, выполненных в рамках данного проекта, можно сделать вывод о том, что для наличия энантиоселективной сорбции на гомохиральных пористых координационных полимерах необходимо соответствие размера молекул сорбтива с размерами пор. Этот вывод был подтверждён последними результатами, полученными при изучении сорбции хиральных алкиларилсульфоксидов на гомохиральный координационный полимер $[\text{Zn}_2(\text{ndc})(\text{R-man})(\text{dmf})] \cdot x(\text{DMF})$, (H_2ndc - нафталин дикарбоновая кислота), который был совсем недавно синтезирован в ИНХ СО РАН (таблица 5). Поры данного полимера больше чем у $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$, но меньше пор $[\text{Zn}_2(\text{bpdc})(\text{R-man})(\text{dmf})] \cdot 4\text{DMF} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вероятно, размер 2-нафтилметилсульфоксида наиболее близок размеру пор $[\text{Zn}_2(\text{ndc})(\text{R-man})(\text{dmf})] \cdot x(\text{DMF})$. Для самого крупного из рассмотренных сорбтивов

(бензилфенилсульфоксида) сорбция практически отсутствовала, тогда как сорбция пара-бромфенилметилсульфоксида, размеры которого меньше размеров пор, велика, но нестереоселективна. В сорбированном сульфоксиде преобладал *R*-энантиомер.

Таблица 5. Энантиоселективная сорбция сульфоксидов на $[\text{Zn}_2(\text{ndc})(\text{R-man})(\text{dmf})] \cdot x(\text{DMF})$.

| № | Сульфоксид | m(сорбента), мг | C(сульф-оксида, М | Сорбция, мг/мг(сорбента) | ЭИ, % |
|---|------------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| 1 | PhSOCH ₂ Ph | 31 | 0.037 | ≈0,01 | 0 |
| 2 | 2-naphSOMe | 26 | 0.042 | 0,05 | 30 ^(a) |
| 3 | PhSOiPr | 38 | 0.040 | ≈0,06 | 8 |
| 4 | p-BrPhSOMe | 39 | 0.035 | ≈0,07 | 0 |

^(a)- $K_R/K_S \approx 2$

В ходе выполнения работы было замечено, что полимеры на основе (+)-камфорной кислоты могут сорбировать как сульфоксиды, так и соответствующие сульфиды и сульфоны. Сорбция осуществляется исключительно за счёт вандерваальсовских нековалентных взаимодействий, так как для данных полимеров невозможна координация молекул сорбтива к металлическим центрам в силу экранирования последних. На полимеры с молочной и миндальной кислотами помимо сульфоксидов сорбировались сульфоны, но для сульфидов сорбция отсутствовала. Вероятно, в этом случае сорбция осуществляется за счёт координации молекул, содержащих полярные -S=O и -S(O)₂ группы, к металлическим центрам и именно координационные взаимодействия ответственны за её энантиоселективность.

Не удалось осуществить хроматографическое разделение энантиомеров CH₃SO(CH₂)₄OH на колонке с $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$, несмотря на то, что это соединение (предшественник сульфорафана) сорбируется в порах $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$ с достаточно высокой энантиоселективностью. Найдено отношение констант сорбции энантиомеров $K_1/K_2 \approx 2$, создаёт принципиальную возможность для хроматографического разделения оптических изомеров. Однако существует ряд проблем, препятствующих проведению такого разделения. Благодаря наличию OH-группы CH₃SO(CH₂)₄OH очень сильно координируется к ионам цинка в полимере. Для полного выведения данного соединения из пор $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$ необходимо использовать полярный элюент (0.5-1 об.% раствор ДМФА в CH₂Cl₂) на протяжении длительного времени. Кроме того, существуют трудности с определением оптической чистоты CH₃SO(CH₂)₄OH (в литературе есть данные об определении оптической чистоты

данного соединения только методом поляриметрии, для которого необходимы большие количества вещества), а также с детектированием содержания сульфоксида во фракциях (данный сульфоксид плохо растворим в CDCl_3 (CCl_4) и др.).

В ходе выполнения работы было показано, что для энантиоселективной сорбции на гомохиральных пористых координационных полимерах необходимо соответствие размера молекул сорбтива с размерами пор. Большие успехи, достигнутые за последние годы в области синтеза координационных полимеров, позволяют создавать хиральные металл-органические каркасы с определённым размером пор и внутренним хиральным окружением. Дальнейший дизайн координационных полимеров может привести к появлению материала, который будет сорбировать коммерчески значимые соединения с высокой энантиоселективностью. Полученные результаты свидетельствуют о принципиальной возможности использования гомохиральных координационных полимеров для разделения оптических изомеров сложных функционализированных сульфоксидов - действующих веществ лекарственных препаратов. Таким образом, весьма вероятно, что гомохиральные пористые координационные полимеры в ближайшем будущем найдут практическое применение.

Результаты получены с использованием современных физико-химических методов исследования ^1H ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ с хиральной колонкой и поляриметрии.

Считаю, что заявленный объём работы выполнен. К сожалению исследованные в ходе выполнения проекта координационные полимеры либо не обладали энантиоселективными сорбционными свойствами либо уступали исследованному ранее $[\text{Zn}_2(\text{bdc})(\text{L-lac})(\text{dmf})]\cdot(\text{DMF})$. Основным достижением данной работы является выявление некоторых закономерностей, которые вносят вклад в развитие рационального подхода в области разделения энантиомеров на гомохиральных пористых координационных полимерах. Полученные в ходе выполнения проекта результаты вошли в защищённую диссертацию. По результатам работы одна статья опубликована (Nuzhdin, A. L., Dybtsev, D. N., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P., Fedin, V. P. Enantioselective Chromatographic Resolution and One-Pot Synthesis of Enantiomerically Pure Sulfoxides over a Homochiral Zn-Organic Framework. // J. Am. Chem. Soc. - 2007. - V. 129. - N 43. - P. 12958-12959) и ещё одна в настоящее время готовится к печати.

Нуждин А.Л.

