


การแยกอินเนทไอเมอร์ของเอสเทอร์ด้วยแก๊สโครมาโทกราฟี  
ที่ใช้อนุพันธ์ของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินเป็นเฟสคงที่



นางสาว ปัทมา ช่างสีแปลก

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี


คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1896-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ENANTIOMERIC SEPARATION OF ESTERS BY GAS  
CHROMATOGRAPHY USING DERIVATIZED  $\beta$ -CYCLODEXTRINS  
AS STATIONARY PHASES



Miss Pattama Changseeplag

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 974-17-1896-9

Thesis Title            Enantiomeric Separation of Esters by Gas Chromatography  
                                  Using Derivatized  $\beta$ -Cyclodextrins as Stationary Phases  
By                            Miss Pattama Changseeplag  
Field of Study            Chemistry  
Thesis Advisor          Aroonsiri Shitangkoon, Ph.D.

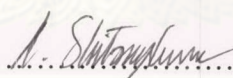
---

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 Siri Varothai, Ph.D.)

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

  
..... Member  
(Assistant Professor Kanyarat Kalampakorn, M.Sc.)

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

ปีทมา ช้างสีแปลก : การแยกอีนแนนทิโอเมอร์ของเอสเทอร์ด้วยแก๊สโครมาโทกราฟีที่ใช้  
อนุพันธ์ของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินเป็นเฟสคงที่. (ENANTIOMERIC SEPARATION OF  
ESTERS BY GAS CHROMATOGRAPHY USING DERIVATIZED  $\beta$ -CYCLODEXTRINS  
AS STATIONARY PHASES) อาจารย์ที่ปรึกษา : ดร. อรุณศิริ ชิตางกูร 132 หน้า.  
ISBN 974-17-1896-9

ได้ทำการแยกคู่อีนแนนทิโอเมอร์ของเอสเทอร์ด้วยแก๊สโครมาโทกราฟีที่มีอนุพันธ์ของเบตา  
ไซโคลเดกซ์ทรินชนิด เฮปตะคิส(2,3-ได-*O*-เมทิล-6-*O*-เทอร์ท-บิวทิลโดเมทิลไซลิล)ไซโคลมอล  
โตเฮปตะโอส (หรือ BSiMe) และ เฮปตะคิส(2,3-ได-*O*-อะเซทิล-6-*O*-เทอร์ท-บิวทิลโดเมทิลไซลิล)  
ไซโคลมอลโตเฮปตะโอส (หรือ BSiAc) เป็นเฟสคงที่ โดยได้ทำการศึกษาผลของชนิดและ  
ตำแหน่งของหมู่แทนที่ และความยาวของสายโซ่คาร์บอนบนอนุพันธ์ของเอสเทอร์ที่มีต่อค่ารีเทน  
ชันและค่าการคัดเลือกจำเพาะของอีนแนนทิโอเมอร์ นอกจากนี้ ยังได้คำนวณค่าทางเทอร์โมไดนา  
มิกส์ เพื่ออธิบายถึงแรงกระทำระหว่างอีนแนนทิโอเมอร์กับเฟสคงที่และค่าการคัดเลือกจำเพาะ  
สำหรับคู่อีนแนนทิโอเมอร์ของเอสเทอร์ที่นำมาศึกษา

อีนแนนทิโอเมอร์ของเอสเทอร์ทุกตัวสามารถแยกได้ด้วยเฟสคงที่ชนิดใดชนิดหนึ่งหรือทั้ง  
สองชนิด โดยที่เฟสคงที่ชนิด BSiAc มีการคัดเลือกจำเพาะกับสารส่วนใหญ่ดีกว่าเฟสคงที่ชนิด  
BSiMe ผลที่ได้จากการแยกทางโครมาโทกราฟีและข้อมูลทางเทอร์โมไดนามิกส์แสดงให้เห็นว่า  
โครงสร้างของเอสเทอร์มีความสำคัญต่อการแยกด้วยเฟสคงที่ทั้งสองชนิดนี้ โดยส่วนใหญ่ เมื่อ  
ความยาวของสายโซ่คาร์บอนเพิ่มขึ้น แรงกระทำระหว่างสารกับเฟสคงที่ทั้งสองชนิดเพิ่มขึ้น แต่ค่า  
การคัดเลือกจำเพาะกลับลดลง เมื่อเปลี่ยนตำแหน่งของหมู่แทนที่หรือตำแหน่งของไครัลทำให้แรง  
กระทำและค่าการคัดเลือกจำเพาะเปลี่ยนไป นอกจากนี้ ความแรงและจำนวนของแรงกระทำรวม  
ถึงการแยกของอีนแนนทิโอเมอร์บนเฟสสองชนิดยังขึ้นอยู่กับชนิดของหมู่แทนที่บนเอสเทอร์ เช่น  
ขนาดและความมีขั้วของหมู่แทนที่

ภาควิชา.....เคมี.....

สาขาวิชา.....เคมี.....

ปีการศึกษา.....2545.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อรุณศิริ ชิตางกูร.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 437 23326 23 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD: CAPILLARY GAS CHROMATOGRAPHY / CYCLODEXTRIN DERIVATIVES / CHIRAL SEPARATION / ESTERS

PATTAMA CHANGSEEPLAG : ENANTIOMERIC SEPARATION OF ESTERS BY GAS CHROMATOGRAPHY USING DERIVATIZED  $\beta$ -CYCLODEXTRINS AS STATIONARY PHASES. THESIS ADVISOR: AROONSIRI SHITANGKON, Ph.D., 132 pp. ISBN 974-17-1896-9.

Enantiomeric separations of some esters were studied by means of capillary gas chromatography using heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose (or BSiMe) and heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose (or BSiAc) as stationary phases. The influence of analyte structure, e.g. the type and position of substituent together with ester chain length, on retention and enantioselectivity was systematically investigated. Thermodynamic data were also calculated in order to clarify the strength of analyte-stationary phase interaction and enantioselectivity towards these selected groups of esters.

All esters with different substitution patterns were successfully separated with either BSiMe or BSiAc, or otherwise both of them. Generally, BSiAc phase exhibited greater enantioselectivity towards most analytes than BSiMe phase. From chromatographic and thermodynamic data obtained, it can be concluded that the structure of ester analytes plays an important role on separation. In most cases, the interaction of these two phases towards esters slightly increased with lengthening alkyl chain while enantioselectivity significantly decreased. Also, changing the position of substituent or chiral center caused changes in the interaction and enantioselectivity. Moreover, the degrees of interaction strength and sites as well as enantioselectivity of these esters depended upon the size and polarity of substituents.

Department.....Chemistry..... Student's signature.....  
 Field of study .....Chemistry..... Advisor's signature.....  
 Academic year .....2002..... Co-advisor's signature.....

## ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my sincerest appreciation and deepest gratitude to my advisor, Dr. Aroonsiri Shitangkoon, for her professionalism, discerning suggestion, forbearance, encouragement, together with careful and critical reading. Also, I am greatly thankful to the thesis committee for their valuable comments. My gratefully special thanks go to Assistant Professor Dr. Tirayut Vilaivan for his professional advice on organic chemistry problems particularly the syntheses of ester analytes.

Research facilities and grants provided by the Department of Chemistry and Graduate School of Chulalongkorn University are appreciatively and thankfully acknowledged. My gratitude also goes to the staff at the department for their helpfulness.

Furthermore, I am greatly indebted 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. Additionally, I am thankful to Bee for his many beneficial pieces of advice about organic chemistry.

Finally, I am eternally grateful to my beloved parents and the rest of family members for all their enormously ever-willing support. Moreover, I would like to extend special thanks to many best friends of mine who are very kind to me. Thanks to Eve for helping me scan NMR spectra. My great appreciation goes to Ou for a great deal of her moral support and encouragement throughout the course of my graduate study.

Pattama Changseeplag

# 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.....	xiii
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 Mechanistic aspects of chiral separation.....	5
2.4 Parameters affecting enantioseparation.....	6
2.5 Thermodynamic investigation of enantiomeric separation by gas chromatography.....	10
CHAPTER III : EXPERIMENTAL.....	16
3.1 Procedures.....	16
3.2 Materials.....	16
3.3 Syntheses of ester derivatives.....	17
3.4 Capillary columns.....	24
3.5 Gas chromatographic analyses.....	24
CHAPTER IV : RESULTS AND DISCUSSION.....	26
4.1 Determination of coated column performance.....	26
4.2 Gas chromatographic separation results.....	29
4.3 Thermodynamic investigation by <i>van't Hoff approach</i> .....	33
4.3.1 Esters with different alkyl chain length (Series 1).....	37
4.3.2 Esters with different positions of substituent or chiral center (Series 2).....	41

## CONTENTS (Cont.)

	PAGE
4.3.3 Esters with different types of substituents, alkyl esters of 2-X-propionic acid (Series 3).....	47
4.3.4 Esters with different types of substituents, methyl esters of 2-X-butyric acid (Series 4).....	52
4.3.5 Esters with different types of substituents, alkyl esters of 2-X-2-phenylacetic acid (Series 5).....	56
4.4 Thermodynamic investigation by <i>Schurig approach</i> .....	63
CHAPTER V : CONCLUSIONS AND SUGGESTIONS FOR FUTURE WORK	66
REFERENCES.....	69
APPENDICES.....	74
Appendix A Glossary.....	75
Appendix B NMR Spectra.....	77
Appendix C Thermodynamic Studies.....	86
VITA.....	119

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF TABLES

TABLES		PAGE
3.1	Esters with different alkyl chain length (Series 1).....	19
3.2	Esters with different positions of substituent or chiral center (Series 2).....	20
3.3	Esters with different types of substituents, alkyl esters of 2-X-propionic acid (Series 3).....	21
3.4	Esters with different types of substituents, methyl esters of 2-X-butyric acid (Series 4).....	22
3.5	Esters with different types of substituents, alkyl esters of 2-X-2-phenylacetic acid (Series 5).....	23
4.1	Retention factors ( $k'$ ) and separation factors ( $\alpha$ ) of chiral esters with different substitution patterns on three different stationary phases.....	30
4.2	Comparison of thermodynamic parameters obtained from <i>van't Hoff approach</i> and <i>Shurig approach</i> .....	65

  
 ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF FIGURES

FIGURES	PAGE
1.1 Chemical structures of penicillamine and Dopa.....	1
2.1 (a) A native cyclodextrin molecule with $n$ glucose units (b) Schematic representation of CD structure, showing primary hydroxyl side and secondary hydroxyl side.....	5
3.1 Kovats plots of $\log t'$ vs. $n$ ( $n$ = number of carbon atoms) for a homologous series of $n$ -alkanes on a BSiMe column.....	25
4.1 Chromatogram of Grob test on OV-1701 column (32.38 m $\times$ 0.25 mm i.d. $\times$ 0.25 $\mu$ m film thickness); temperature program: 40 $^{\circ}$ C to 160 $^{\circ}$ C at 1.54 $^{\circ}$ C/min.....	27
4.2 Chromatogram of Grob test on BSiMe column (31.8 m $\times$ 0.25 mm i.d. $\times$ 0.25 $\mu$ m film thickness); temperature program: 40 $^{\circ}$ C to 160 $^{\circ}$ C at 1.57 $^{\circ}$ C/min.....	28
4.3 Chromatogram of Grob test on BSiAc column (30.24 m $\times$ 0.25 mm i.d. $\times$ 0.25 $\mu$ m film thickness); temperature program: 40 $^{\circ}$ C to 160 $^{\circ}$ C at 1.65 $^{\circ}$ C/min.....	28
4.4 Differences in $-\Delta H_2$ values for second-eluted enantiomers of esters (series 1-5) between chiral columns and OV-1701 column.....	35
4.5 Differences in $-\Delta S_2$ values for second-eluted enantiomers of esters (series 1-5) between chiral columns and OV-1701 column.....	36
4.6 Enthalpy values for second-eluted enantiomers of esters (series 1) on BSiMe and BSiAc columns.....	38
4.7 Entropy values for second-eluted enantiomers of esters (series 1) on BSiMe and BSiAc columns.....	39
4.8 Differences in enthalpy values for enantiomers of esters (series 1) on BSiMe and BSiAc columns.....	39
4.9 Differences in entropy values for enantiomers of esters (series 1) on BSiMe and BSiAc columns.....	40
4.10 Separation of <b>P3-Me</b> at 110 $^{\circ}$ C on (a) BSiAc and (b) BSiMe columns.....	40

## LIST OF FIGURES (Cont.)

FIGURES	PAGE
4.11 Plots of $\ln \alpha$ versus $1/T$ of <b>P3-Me</b> on BSiMe and BSiAc columns.....	41
4.12 Enthalpy values for second-eluted enantiomers of esters (series 2) on BSiMe and BSiAc columns.....	42
4.13 Entropy values for second-eluted enantiomers of esters (series 2) on BSiMe and BSiAc columns.....	42
4.14 Differences in enthalpy values for enantiomers of esters (series 2) on BSiMe and BSiAc columns.....	43
4.15 Differences in entropy values for enantiomers of esters (series 2) on BSiMe and BSiAc columns.....	43
4.16 Separation of esters in series 2 (subgroup I) at 110 °C on BSiMe column.....	46
4.17 Separation of esters in series 2 (subgroup I) at 110 °C on BSiAc column.....	46
4.18 Enthalpy values for second-eluted enantiomers of esters (series 3) on BSiMe and BSiAc columns.....	47
4.19 Entropy values for second-eluted enantiomers of esters (series 3) on BSiMe and BSiAc columns.....	48
4.20 Differences in enthalpy values for enantiomers of esters (series 3) on BSiMe and BSiAc columns.....	48
4.21 Differences in entropy values for enantiomers of esters (series 3) on BSiMe and BSiAc columns.....	49
4.22 Separation of esters in series 3 at 120 °C on BSiMe column ( <b>M17-Me</b> was prepared with <i>R</i> -enantiomer enriched.).....	51
4.23 Separation of esters in series 3 at 120 °C on BSiAc column( <b>M17-Me</b> was prepared with <i>R</i> -enantiomer enriched.).....	52
4.24 Enthalpy values for second-eluted enantiomers of esters (series 4) on BSiMe and BSiAc columns.....	53
4.25 Entropy values for second-eluted enantiomers of esters (series 4) on BSiMe and BSiAc columns.....	54
4.26 Differences in enthalpy values for enantiomers of esters (series 4) on BSiMe and BSiAc columns.....	54

## LIST OF FIGURES (Cont.)

FIGURES	PAGE
4.27 Differences in entropy values for enantiomers of esters (series 4) on BSiMe and BSiAc columns.....	55
4.28 Comparison of $\ln \alpha$ vs. $1/T$ plots of <b>M11-Me</b> and <b>M9-Me</b> on (a) BSiMe and (b) BSiAc columns.....	56
4.29 Enthalpy values for second-eluted enantiomers of esters (series 5) on BSiMe and BSiAc columns.....	59
4.30 Entropy values for second-eluted enantiomers of esters (series 5) on BSiMe and BSiAc columns.....	59
4.31 Differences in enthalpy values for enantiomers of esters (series 5) on BSiMe and BSiAc columns.....	60
4.32 Differences in entropy values for enantiomers of esters (series 5) on BSiMe and BSiAc columns.....	60
4.33 Comparison of separations of <b>M10-Me</b> , <b>C8-Me</b> , and <b>M20-Me</b> on BSiMe (left) and BSiAc (right) columns at 130 °C.....	61
4.34 Comparison of the separations of <b>C8-Me</b> with <b>M12-Me</b> at 130 °C on (a) BSiMe and (b) BSiAc columns.....	62
4.35 Comparison of the separations of <b>M10-Me</b> with <b>M11-Me</b> at 130 °C on (a) BSiMe and (b) BSiAc columns.....	62

ศูนย์วิจัยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF ABBREVIATIONS AND SIGNS

BSiAc	=	heptakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose
BSiMe	=	heptakis(2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose
i.d.	=	internal diameter
K	=	association constant
$K$	=	distribution constant
$k'$	=	retention factor or capacity factor
M	=	molarity (mol/L)
m	=	molality (mol/kg)
mm	=	millimeter
N	=	number of theoretical plates
OV-1701	=	7% phenyl, 7% cyanopropyl, 86% dimethyl polysiloxane
$r$	=	relative adjusted retention data on a chiral column
$r_0$	=	relative adjusted retention data on an achiral reference column
R	=	universal gas constant (1.987 cal/mol·K)
$R'$	=	retention increment or chemical capacity factor
$R^2$	=	correlation coefficient
T	=	absolute temperature (K)
$t'$	=	adjusted retention time
$\alpha$	=	separation factor or selectivity
$\beta$	=	phase ratio
$\Delta G$	=	Gibb's free energy
$\Delta(\Delta G)$	=	difference in Gibb's free energy for enantiomeric pairs
$\Delta H$	=	enthalpy change of each enantiomer in enantiomeric pairs
$\Delta(\Delta H)$	=	difference in enthalpy for an enantiomeric pair
$\Delta S$	=	entropy change of each enantiomer in enantiomeric pairs
$\Delta(\Delta S)$	=	difference in entropy for an enantiomeric pair
$\mu$	=	dipole moment (D)
$\mu\text{m}$	=	micrometer