



УДК 543.544

## Энантоселективность новых неподвижных фаз на основе ионных жидкостей с анионами на основе L-аминокислот

Шашков М.В.<sup>1,2</sup>, Сидельников В.Н.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Федеральное Государственное Бюджетное учреждение науки Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск

Поступила в редакцию 1.12.2017 г.

В связи с постоянным расширением возможностей инструментальных методов анализа, в том числе и газовой хроматографии (ГХ), происходит постоянный поиск новых хроматографических материалов расширяющих возможности метода. Это касается и хиральных фаз, где существующий ассортимент энантиоселективных капиллярных колонок достаточно ограничен. В данной работе поставлена цель получения и изучения селективности новых хиральных фаз на основе имидазольных ионных жидкостей (ИЖ) с анионами на основе L-аминокислот. Впервые использованы ИЖ с хиральным анионом на основе аминокислоты в качестве материала для капиллярных колонок. Показано, что использование данного варианта хиральной ИЖФ позволяет получать коэффициенты энантиоселективности того же порядка что и для циклодекстриновых ИЖФ и достигать хорошей селективности для аминов.

**Ключевые слова:** газовая хроматография, ионные жидкости, разделение энантиомеров

## Enantioselectivity of new stationary phase based on ionic liquids with L-aminoacid anions

Shashkov M.V.<sup>1,2</sup>, Sidelnikov V.N.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk<sup>2</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk

Due to continuous expansion of possibilities of the instrumental analytical methods including gas chromatography (GC), there is a continuous search of new chromatographic materials which extend the possibilities of the method. The same applies to chiral stationary liquid phases (SLP), where the existing range of enantioselective capillary columns is limited. It should be noted that the use of ionic liquids based on chiral anions for capillary gas-liquid chromatography is an original approach is not described in the literature. This also applies to anions based on the amino acids that promising from the point of view of the large variety of available amino acids. In this work the aim of obtaining and studying the selectivity of new chiral phases based on imidazolium ionic liquids (IL) with L-amino acid anions. We study the two ILs: C8MImLeu and C8MImAla with anions on the basis of L-leucine and L-alanine respectively. This ILs were coated to the capillary by a static method followed by enantioselectivity for a number of pairs of enantiomers was measured. Among them: menthol (L, D-isomers), camphor (L,D-isomers) carvone (R,S-isomers), 1,2-Cyclohexyldiamine (RR,SS isomers)  $\alpha$ -Methylbenzylamine (R,S-isomers). Measured for them enantioselectivity are in the range of 1.001-1.011. The best enantioselectivity was achieved for the amines ( $\alpha$ -Methylbenzylamine, 1,2-Cyclohexyldiamine). Among the ILs the best enantioselectivity showed C8MImAla. Good selectivity and peak parameters for amines may relate to the presence of free amino groups in the structure of the anion. This is perspective for a successful analysis of chiral amino compounds, including amino acids. Thus, first used ILs with chiral anion-based amino acids as material for capillary columns. It is shown

---

that the use of this type of chiral SLP allows one to obtain the coefficients of enantioselectivity the same order as for cyclodextrin based SLP and to achieve good selectivity for amines.

**Keywords:** gas chromatography, ionic liquids, enantiomer separation.

## Введение

Разработка и исследование материалов с новыми свойствами является в настоящее время важным направлением развития современной химии. В аналитической химии использование новых материалов позволяет расширять круг объектов для анализа, либо упростить/удешевить известные методики анализа. Для анализа летучих хиральных соединений (либо веществ, которые можно перевести в летучее состояние) наиболее эффективным является метод газовой хроматографии (ГХ) на капиллярных колонках с хиральными неподвижными жидкими фазами (НЖФ). В настоящее время ГХ анализ энантиомеров производится лишь на двух типах колонок – колонки с НЖФ на основе циклодекстринов (ЦД-фазах) [1], и на так называемых «валиновых фазах» [2]. Однако данные фазы имеют ряд ограничений и не охватывают постоянно расширяющийся спектр задач хирального анализа.

Одним из недостатков существующих хиральных фаз является то, что они являются фазами низкой полярности. Как правило в хиральном анализе приходится иметь дело с полярными аналитами (кислород-, серо- и азот-содержащие). Поэтому, было бы уместно использование полярных хиральных неподвижных фаз, что позволяет улучшить качество разделения для полярных аналитов. Кроме того, использование полярной фазы положительно сказывается и на энантиоселективности, так как в этом случае сильнее проявляются специфические взаимодействия, которые оказывают решающее значение на взаимодействие энантиомеров с хиральными фрагментами НЖФ [3].

С этой точки зрения представляется интересным использование новых типов полярных материалов для хроматографии – ионных жидкостей (ИЖ). Благодаря своим уникальным свойствам ИЖ находят применения в различных сепарационных методах анализа таких как: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [4], капиллярный зонный электрофорез [5]. Что касается их применения в газовой хроматографии, ИЖ являются новым классом НЖФ, которые обладают рядом значительных преимуществ по сравнению с традиционными полярными фазами. Они являются как высокополярными, так и термостабильными (до 300°C) [6], и в то же время устойчивыми к окислению [7]. А структурное ядро катиона ИЖ позволяет проводить его многочисленные химические модификации, что позволяет создать множество ИЖ с широким набором свойств. Это открывает новые возможности для дизайна новых классов НЖФ, в том числе и хиральных.

В настоящее время опубликовано немного работ посвященных успешному использованию ИЖ в качестве фаз для разделений энантиомеров методом капиллярной хроматографии [8]. Известно, что эффективность колонок с пленкой ИЖ получается существенно ниже по сравнению с колонками, где в качестве неподвижных фаз используют традиционные НЖФ [9]. Это связано с тем, что большинство ИЖ не образуют на поверхности колонки стабильную пленку, которая является условием хорошей эффективности колонки. Поэтому, даже при хорошей энантиоселективности фазы разделить пару энантиомеров бывает затруднительно. В научной периодике можно найти работы посвященные изучению энантиоселективности ИЖ на основе хирального имидазольного или аммонийного катиона [8-11]. Однако вопрос об использовании НЖФ с ИЖ на основе хирального аниона в настоящее время не ставился, также и не найдено работ по использованию аминокислот в составе ИЖ для

хирального ГХ-анализа. В тоже время, при использовании таких типов ИЖ можно достичь хорошей энантиоселективности при использовании в методах ВЭЖХ и капиллярного зонного электрофореза [12]. Ранее мы показали, что при использовании аниона на основе винной кислоты можно получить достаточную энантиоселективность по ряду хиральных соединений [13]. Другим интересным подходом к работам в данном направлении является использование в качестве анионов аминокислот, так как они являются доступными природными хиральными молекулами с достаточно большим разнообразием структур.

В данной работе приведены результаты по исследованию капиллярных колонок с ИЖ на основе 1-метил-3-октилимидазольного катиона и анионами на основе L-аланина и L-лейцина.

## Эксперимент

**Материалы и реактивы.** Ионные жидкости (рис.1), предоставленные группой Карцовой Л.А., полученные путем алкилирования 1-метилимидазола 1-бромоктаном с последующим обменом бромид-аниона на анион L-аминокислоты.

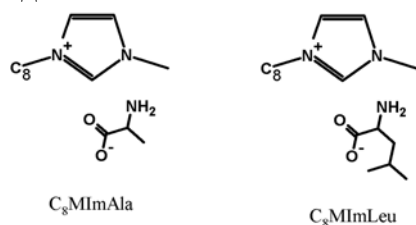


Рис. 1. Используемые в работе ИЖ

Растворитель для нанесения фаз квалификации ОСЧ: дихлорметан. Тестовые вещества и компоненты тестовых смесей производства ALFA AESAR и Sigma-Aldrich: Ментол (L, D-изомеры), Камфора (L,D-изомеры) Карвон (R,S-изомеры) 1,2-Циклогексилдиамин (RR,SS-изомеры),  $\alpha$ -Метилбензиламин (R,S-изомеры). Оптическая чистота всех соединений не ниже 95%.

**Приготовление капиллярных колонок.** Для приготовления колонок использовался кварцевый капилляр (Polymicro) с внутренним диаметром 0.25 мм. Для приготовления колонок был использован статический метод низкого давления согласно методике, описанной в [10], растворитель для нанесения – дихлорметан. В результате были получены колонки с расчетной толщиной пленки 0.2 мкм и длиной 15 м. Эффективность полученных колонок была равна порядка 1500 теор. тарелок/м (измерение по пику нафталина при 120°C).

**Проведение измерений.** Для испытаний колонок и измерений характеристик энантиоселективности использовали хроматограф Agilent 7890 с автосамплером. Во всех измерениях температура инжектора составляла 250°C, и гелий был использован в качестве газа-носителя. Температура колонок для каждого измерения приведена в табл. 1. Ввиду недостаточной эффективности колонок, определение энантиоселективности проводили путем последовательного ввода хиральных изомеров. Такого рода измерения возможны, так как Agilent 7890, который позволяет при использовании автосамплера воспроизводить времена удерживания с точностью до 0.0001 сек [14]. Измерения проводили следующим образом: при постоянной температуре для одного из хиральных изомеров измеряли время удерживания по времени элюирования максимума пика. Затем вводили другой изомер и тоже проводили измерение времени удерживания, данную процедуру повторяли 3 раза. Из усредненных данных по временам удерживания вычисляли коэффициент селективности  $\alpha$ . Разница во

времена выхода в большинстве измерений составляла 2-30 сек. В тех случаях, когда разница времен удерживания изомеров при двух последовательных вводах составляла менее 2 секунд, считалось, что энантимеры не разделяются.

Таблица 1. Энантиоселективность ИЖ C<sub>8</sub>MImLeu C<sub>8</sub>MImAla по ряду тестовых аналитов

		C <sub>8</sub> MImLeu	C <sub>8</sub> MImAla
Ментол (L,D)	<i>k</i>	14.34	6.31
	T, °C	130	120
	$\alpha$	1.002	1.006
Камфора (L,D)	<i>k</i>	11.55	4.72
	T, °C	80	90
	$\alpha$	1.001	1.004
Карвон(R,S)	<i>k</i>	6.03	3.72
	T, °C	120	120
	$\alpha$	1.002	1.004
1,2-Циклогексилдиамин (RR, SS)	<i>k</i>	9.12	6.125
	T, °C	130	130
	$\alpha$	1.006	1.011
$\alpha$ -Метилбензиламин (R,S)	<i>k</i>	5.18	4.4
	T, °C	110	110
	$\alpha$	1.005	1.011

### Обсуждение результатов

Одним из основных преимуществ ИЖ перед традиционными фазами является их высокая полярность, а также селективность, которая обусловлена различным типами межмолекулярных взаимодействий между фазой и аналитом. Поскольку в процессе взаимодействий принимают участие как катион, так и анион, то селективность определена, прежде всего, их структурой. В научной периодике не найдено сведений об использовании ИЖ с аминокислотой в качестве хирального аниона как неподвижной фазы для ГХ. Можно также предположить, что фазы с такой структурой за счет свободной аминогруппы аниона будут проявлять основные свойства. И действительно было обнаружено, что данные ИЖ имеют хорошую селективность по отношению к аминам (табл.1). Известно, что в ряде случаев анализ аминов является проблемным для газовой хроматографии, в том числе и для НЖФ на основе ИЖ [15].

Что касается исследований энантиоселективности, то мы испытали данные ИЖ на парах энантимеров: Ментол (L, D-изомеры), Камфора (L,D-изомеры) Карвон(R,S-изомеры), 1,2-Циклогексилдиамин (RR,SS-изомеры),  $\alpha$ -Метилбензиламин (R,S-изомеры). Это те энантимеры, которые показали наилучшие результаты по энантиоселективности. Особенно хорошая энантиоселективность достигнута для аминов - 1,2-Циклогексилдиамин (RR,SS-изомеры),  $\alpha$ -Метилбензиламин (R,S-изомеры). Для C<sub>8</sub>MImAla показатель энантиоселективности по обоим из этих соединений оказался равен 1.011 (табл. 1). Для C<sub>8</sub>MImLeu он оказался ниже - 1.006. Относительно хорошая селективность по аминам обеспечивается благодаря наличию аминогруппы в структуре ИЖ. И хотя реальное разделение для пар энантимеров получить не удалось ввиду недостаточной эффективности колонки, при наложении хроматограмм соответствующих отдельному энантиomerу (рис. 2) можно наблюдать, что пики имеют заметное (более 30 сек.) отличие во временах удерживания. Поэтому данные вещества вполне могут быть разделены, если будут предприняты меры по

увеличению эффективности колонок в том случае, когда будет создана методика нанесения пленки данной фазы приводящей к получению эффективных колонок.

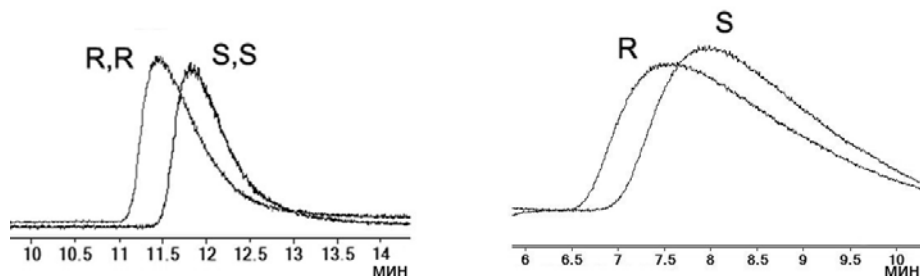


Рис. 2. Наложение хроматограмм энантиомеров аминов на колонке с  $C_8MImAla$ . Циклогексилдиамин (RR,SS-изомеры, слева),  $\alpha$ -Метилбензиламин (R,S-изомеры, справа).

Колонка  $20m \times 0.25mm \times 0.25 \mu m$ . Температура термостата:  $140^\circ C$ , газ-носитель: гелий.

В отличие от аминов, получить хорошие пики для энантиомеров полярных кислородсодержащих представляет собой проблему из-за наличия свободной амино-группы. Тем не менее, для ряда терпеноидов таких как ментол, карвон и камфора нам удалось получить удовлетворительные пики изомеров и измерить энантиоселективность. Полученные данные представлены в табл. 1. Найденные значения энантиоселективности оказались заметно ниже, чем для аминов, однако они сравнимы с показателями циклодекстриновых фаз для этих же соединений [16]. Если сравнить между собой показатели энантиоселективности  $C_8MImLeu$  и  $C_8MImAla$  то во всех случаях наиболее энантиоселективной оказалась ИЖ с анионом на основе L-аланина. Это можно объяснить тем, что метильная группа в случае  $C_8MImAla$  создает меньше пространственных затруднений для взаимодействий аниона ИЖ и хиральных аналитов, чем изобутильная группа в случае  $C_8MImLeu$ . Кроме того, метильная группа обеспечивает более высокую полярность ИЖ  $C_8MImAla$ .

Полученные результаты показывают, что ИЖ  $C_8MImLeu$ ,  $C_8MImAla$  могут являться эффективным инструментом для разделения различных смесей энантиомеров.

## Заключение

Таким образом, рассмотрены возможные пути приготовления колонок на основе энантиоселективных НЖФ с использованием двух имидазолиевых ионных жидкостей с анионом на основе L-аминокислот. Впервые использованы ИЖ с хиральным анионом аминокислотной природы и показано, что использование данного варианта хиральной ИЖ позволяет получать коэффициенты энантиоселективности того же порядка что и для циклодекстриновых НЖФ. Наилучшие результаты достигнуты для разделения аминов. В настоящее время не описаны способы приготовления высокоэффективных колонок на основе ИЖ. Однако, в случае разработки удачных методик нанесения ИЖ на кварцевые капилляры данные колонки могут оказаться инструментом разделения, по своим свойствам отличающихся от колонок, полученных для ЦД и обеспечить решение аналитических задач, которые к настоящему времени не решены.

*Авторы благодарят научную группу д.х.н. профессора кафедры органической химии химического факультета СПбГУ Карцову Анну Алексеевну за предоставленные образцы ионных жидкостей.*

Работа выполнена при поддержке РФФИ, № проекта 16-33-00183

### Список литературы

- Schurig V. // *J. Chromatogr. A*. 1994. Vol. 906. pp. 275-299.
- HP-Chirasil-Val, application note., Agilent tech. 2010.
- Kenig W.A. Gas Chromatographic enantiomer separation with modified cyclodextrins. Heidelberg. Huthig. 1992. 132 p.
- Somova V.D., Bessonova E.A., Kartsova L.A. // *Analytics and Control*. 2017. Vol. 21. pp 241-250.
- Kolobova E.A., Kartsova L.A., Bessonova E.A. // *Journal of Analytical Chemistry* 2015. Vol. 70. Issue 11. pp. 1342-1346.
- Shashkov M.V., Sidelnikov V.N. // *Anal. Bioanal.Chem.* 2012. Vol. 403. No 9. pp. 2673-2681.
- Wasserscheid P., Welton, T. Ionic liquids in synthesis. Weinheim. Germany. Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA. 2002. 355 p.
- Shamsi S.A., Danielson N.D. // *J. Sep. Sci.* 2007. Vol. 30. No 11. pp. 1729-1750.
- Ding J., Welton T., Armstrong D.W. // *Anal. Chem.* 2004. Vol. 76. No 22. pp. 6819-6822.
- Berthod A., He L., Armstrong D.W. // *Chromatographia*. 2001. Vol. 53. No 1-2. pp. 63-68.
- Tran C.D., Oliveira D., Yu S.F. // *Anal. Chem.* 2006. Vol. 78. No 4. pp. 1349-1356.
- Карцова Л.А., Бессонова Е.А., Колобова Е.А. // *Журнал Аналитической химии*. 2016. Т. 71. С. 141-152.
- Шашков М.В., Сидельников В.Н. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2017. Т. 17. № 2. С. 220-227
- Газовый хроматограф Agilent 7890B. Брошюра. Agilent Technologies. 2013.
- Payagala T., Zhang Y., Wanigasekara E. et al. // *Anal. Chem.* 2009. Vol. 81. No 1. pp. 160.
- Ткачев А.В. // *Успехи химии*. 2007. Т. 76. №10. С. 1014-1033.

### References

- Schurig V., *J. Chromatogr. A.*, 1994, Vol. 906, pp. 275-299. DOI: 10.1016/S0021-9673(00)00505-7
- HP-Chirasil-Val, application note., Agilent tech., 2010.
- Kenig W.A., Gas Chromatographic enantiomer separation with modified cyclodextrins. Heidelberg, Huthig, 1992, 132 p.
- Somova V.D., Bessonova E.A., Kartsova L.A., *Analytics and Control.*, 2017, Vol. 21, pp. 241-250. DOI: 10.15826/analitika.2017.21.3.004.
- Kolobova E.A., Kartsova L.A., Bessonova E.A., *Journal of Analyt. Chem.*, 2015, Vol. 70, Issue 11, pp. 1342-1346. DOI: 10.1134/S1061934815110076
- Shashkov M.V., Sidelnikov V.N., *Anal. Bioanal. Chem.*, 2012, Vol. 403, No 9, pp. 2673-2681. DOI: 10.1007/s00216-012-6020-9
- Wasserscheid P., Welton, T. Ionic liquids in synthesis. Weinheim, Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, 2002, 355 p.
- Shamsi S.A., Danielson N.D., *J. Sep. Sci.*, 2007, Vol. 30, No 11, pp. 1729-1750. DOI: 10.1002/jssc.200700136
- Ding J., Welton T., Armstrong D.W., *Anal. Chem.*, 2004, Vol. 76, No 22, pp. 6819-6822. DOI: 10.1021/ac049144c.
- Berthod A., He L., Armstrong D. W., *Chromatographia.*, 2001, Vol. 53, No 1-2, pp. 63-68. DOI: 10.1007/BF02492429
- Tran C.D., Oliveira D., Yu S.F., *Anal. Chem.*, 2006, Vol. 78, No 4, pp. 1349-1356. DOI: 10.1021/ac051897r
- Kartsova L.A., Bessonova E.A., Kolobova E.A., *Journal of Analyt. Chem.*, 2016, Vol. 71, No 2, pp. 147-158. DOI: 10.1134/S1061934816020064
- Shashkov M.V., Sidelnikov V.N., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2017, Vol. 17, No 2, pp. 220-227.
- Gas chromatograph Agilent 7890B, brochure, Agilent Technologies, 2013.
- Payagala T., Zhang Y., Wanigasekara E. et al., *Anal.Chem.*, 2009, Vol. 81, No 1, pp. 160. DOI: 10.1021/ac900136z.
- Tkachev A.V., *Uspekhi khimii*, 2007, Vol. 76, No 10, pp. 1014-1033.

**Шашков Михаил Вадимович** – к.х.н., научный сотрудник Института Катализа СО РАН, Новосибирск

**Сидельников Владимир Николаевич** – д.х.н., проф., зав. аналитической лаборатории Института Катализа СО РАН, Новосибирск

**Shashkov Mikhail V.** – Ph. D., researcher in Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk, e-mail: [shashkov@catalysis.ru](mailto:shashkov@catalysis.ru)

**Sidelnikov Vladimir N.** – Ph. D. Doctor science, head of analytical laboratory in Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk, e-mail: [vlad@catalysis.ru](mailto:vlad@catalysis.ru)