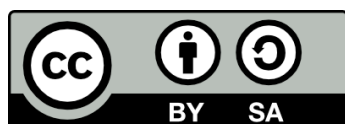




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Enantioselectivitat en sistemes líquids bifàsics

Núria Rubio Esplugas



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartigual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartigual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**

## **ANNEX II. TAULES EXPERIMENTS CCC**

## Annex II. Taules experiments CCC

**Taula A-1. Separació dels enantiòmers de ( $\pm$ )-3 utilitzant (S)-11 com a selector quiral en un dispositiu de CCC (volum intern 17,8 mL), sistema de dissolvents quaternari compost per heptà – acetat d'etil – metanol – aigua (9:1:9:1).**

Num	Conc.SQ	Flux	V <sub>inj.</sub>	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	$\alpha$	R <sub>s</sub>
1	30	1,0	1,0	79	19,9	10,0	11,5	5,7	6,7	1,18	-
2	50	1,0	1,0	79	26,0	12,2	14,6	7,1	8,7	1,23	0,60
3	75	1,0	1,0	76	56,1	8,3	10,2	3,2	4,1	1,30	0,65
4	100	1,0	1,0	79	68,1	8,3	10,8	4,6	6,2	1,36	0,85
5	125	1,0	1,0	76	75,7	9,17	11,8	3,6	4,9	1,37	0,86
6	100	0,5	1,0	79	57,7	19,0	24,3	5,3	7,1	1,33	0,85
7	100	0,5	2,5	79	56,8	18,0	23,3	5,0	6,8	1,35	0,86
8 <sup>a</sup>	100	1,0	1,0	68	50,0	12,5	16,0	7,3	9,7	1,32	-

<sup>a</sup> Aquest experiment s'ha dut a terme en un dispositiu que constava d'una columna de 20 mL de volum intern (VC) i 1,6 mm d.i., la màxima velocitat de rotació permesa per l'aparell era 1800 rpm.

Conc. SQ., concentració de SQ en la fase orgànica estacionària (mM). Flux en mL/min. V<sub>inj.</sub> volum en que es dissol l'analit per a ser injectat donat en percentatge sobre V<sub>C</sub> (17,8 mL). S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària retinguda a l'interior de la columna donat en percentatge sobre V<sub>C</sub> 17,8 mL. r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>S</sub>. t<sub>i</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. k'<sub>i</sub>, factor de capacitat.  $\alpha$ , factor d'enantioselectivitat. R<sub>s</sub>, resolució calculada sobre els cromatogrames construïts a partir de la suma dels perfils d'elució.

**Taula A-2 Separació dels enantiòmers de ( $\pm$ )-3 (100 mg) utilitzant el selector quiral (S)-11 en un dispositiu CPC (190 mL) a concentracions creixents de SQ (S)-11 en la fase estacionària polar del sistema de dissolvents compost per heptà – acetat d'etil – metanol – aigua (9:1:9:1).**

Num	Conc. SQ	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	$\alpha$
9	50	72	36,4	34,0	37,0	2,2	2,5	1,13
10	75	86	64,8	28,0	34,0	1,5	1,9	1,27
11	100	85	85,8	28,0	33,0	1,7	2,2	1,28

Conc. SQ., concentració de SQ en la fase orgànica estacionària (mM). S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge sobre VC 190 mL. r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>S</sub> (volum fase estacionària a l'interior de la columna). t<sub>i</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. k'<sub>i</sub>, factor de capacitat.  $\alpha$ , factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-3 Separació en dispositiu CPC dels enantiòmers de ( $\pm$ )-3 utilitzant el selector quiral (S)-11 100 mM en la fase estacionària polar del sistema de dissolvents: hepta – atectat d'etil – metanol – aigua (9:1:9:1).**

Num	Q <sub>rac</sub>	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	$\alpha$
12	200	85	43,6	27,0	33,0	1,9	2,5	1,34
13	300	86	26,2	30,5	36,0	1,9	2,4	1,28
14	400	78	20,5	30,0	34,0	1,8	2,2	1,21
15	500	81	14,8	33,0	37,0	2,5	3,0	1,20
16	650	73	13,0	29,0	33,0	1,8	2,2	1,21
17	900	84	9,4	22,0	25,0	1,4	1,8	1,23

Conc. SQ., concentració de SQ en la fase orgànica estacionària (mM) Q<sub>rac</sub>, quantitat de racèmic injectat (mg). S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge sobre V<sub>C</sub> 190 mL. r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>S</sub> (volum fase estacionària a l'interior de la columna). t<sub>i</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. k'<sub>i</sub>, factor de capacitat.  $\alpha$ , factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-4 Separacions dutes a terme en el dispositiu analític CCC utilitzant (R,R)-3 com a SQ en la fase estacionària orgànica del sistema de dissolvents quaternari AZ #N (XIV).**

Num	Racèmic	Conc. SQ	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	$\alpha$
18	Naproxèn	37,6	64	20,7	28,0	30,0	3,38	3,69	1,10
19	Naproxèn	30,0	70	18,0	28,5	30,0	4,59	4,81	1,06
20 <sup>a</sup>	Naproxèn	37,6	64	20,7	30,0	32,0	3,92	4,25	1,08
21	Warfarina	37,6	64	20,1	22,0	23,0	2,61	2,77	1,09
22	( $\pm$ )-11	37,6	64	19,3	40,0	50,0	5,56	7,20	1,29
23	( $\pm$ )-12	37,6	64	20,7	43,0	50,0	6,05	7,20	1,19
24	Base de Tröger	37,6	67	21,6	92,0	94,0	15,43	15,79	1,02
25	Talidomida	37,6	73	27,9	6,0	-	0,30	-	1,00
26	Indapamida	37,6	73	16,8	10,0	-	1,17	-	1,00

<sup>a</sup>En aquest experiment s'ha afegit un modificador àcid (0,05% TFA) en la fase estacionària orgànica.

Conc. SQ., concentració de SQ en la fase orgànica estacionària. S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge (V<sub>c</sub> 17,8 mL). r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>S</sub>. t<sub>i</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. k'<sub>i</sub>, factor de capacitat.  $\alpha$ , factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-5 Separacions dutes a terme en el dispositiu analític CCC utilitzant (R,R)-3 com a SQ en una concentració de 33,8 mM en la fase estacionària orgànica del sistema de dissolvents quaternari AZ #L.**

Num	Racèmic	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	α
27	Naproxè	50	12,0	84,0	87,0	8,77	9,12	1,04
28	Warfarina	50	14,4	69,0	81,0	7,02	8,42	1,20
29	(±)-11	50	14,4	151,0	171,0	16,56	18,88	1,14
30	(±)-12	50	14,4	211,0	231,0	23,53	25,86	1,09

S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge (V<sub>c</sub> 17,8 mL). r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>s</sub>. t<sub>i</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. . k'<sub>i</sub>, factor de capacitat. α, factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-6 Separacions dutes a terme en el dispositiu analític CCC utilitzant (R,R)-3 com a SQ amb una concentració de 30 mM en la fase estacionària orgànica del sistema de dissolvents binari compost per MTBE i tampó fosfat 50 mM pH 8,0.**

Num	Racèmic	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	α
31	Naproxèn	82	21,0	24,0	28,0	6,74	8,03	1,19
32	Warfarina	82	21,0	30,0	36,0	8,68	10,61	1,22
33	Ibuprofèn	82	21,0	22,0	-	6,10	-	1,00
34	Ketoprofèn	82	21,0	23,0	-	6,42	-	1,00

S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge (V<sub>c</sub> 17,8 mL). r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>s</sub>. t<sub>i</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. . k'<sub>i</sub>, factor de capacitat. α, factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-7 Separacions del naproxèn dutes a terme en el dispositiu analític CCC utilitzant (R,R)-3 com a SQ (30 mM) en mode pH-zone refining.**

Num	Sistema de dissolvents	Despl.	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>
35	AZ #N	5,0	30,0	70	12,0	14,0
36	AZ #N	2,5	30,0	70	37,0	38,0
37	MTBE/aigua	2,5	30,0	70	49,0	55,0

Desp., agent de desplaçament addicionat a la fase mòbil (mM), la concentració d'agent de retenció es fixa a 10 mM. S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge (V<sub>c</sub> 17,8 mL). r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>s</sub>. t<sub>i</sub>, temps de retenció de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic.

**Taula A-8 Separació dels enantiòmers de DNB-(±)-Leu en CCC utilitzant (S)-11 (30 mM) com a SQ: pH fase mòbil i temperatura.**

Num	pH FM	T.	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	α
38	6,0	20°C	70	19,5	28,0	34,0	5,0	6,1	1,25
39	6,0	30°C	80	22,5	29,0	34,0	9,3	11,1	1,19
40	7,0	20°C	74	21,0	13,0	14,0	2,4	2,7	1,11
41	7,0	30°C	80	24,0	10,0	11,0	9,0	10,0	1,11

pH FM, valor de pH de la fase mòbil aquosa del sistema binari MTBE/tampó fosfat sòdic 50 mM. T temperatura del dispositiu. S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge sobre V<sub>c</sub> 17,8 mL. r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>s</sub> (volum fase estacionària a l'interior de la columna). t<sub>1</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. k'<sub>1</sub>, factor de capacitat. α, factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-9 Separació dels enantiòmers de DNB-(±)-Leu en CCC utilitzant (S)-11 com a SQ a concentracions creixents en la fase aquosa del sistema de dissolvents MTBE – tampo fosfat pH 6,0.**

Num	Conc. SQ	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	k' <sub>1</sub>	k' <sub>2</sub>	α	R <sub>s</sub>
42	60	84	45,0	38,0	48,0	12,6	16,1	1,28	0,67
43	90	84	67,5	44,0	58,0	14,5	19,9	1,37	0,96
44	120	84	90,0	53,0	73,0	17,7	25,3	1,43	1,00
45	150	79	105,0	52,0	74,0	12,7	18,5	1,46	1,33

Conc. SQ., concentració de SQ en la fase orgànica estacionària (mM). Q rac. quantitat de racèmic injectat (mg). S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària retinguda a la columna (volum total: V<sub>c</sub> 17,8 mL). r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>s</sub> (volum fase estacionària retinguda a la columna). t<sub>1</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. k'<sub>1</sub>, factor de capacitat. α, factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-10 Separació dels enantiòmers de DNB-(±)-Val i DNB-(±)-Phe (14 i 15) en CCC utilitzant (S)-11 com a SQ en la fase estacionària aquosa del sistema de dissolvents MTBE – tampo fosfat sodic 50 mM pH 6.0.**

Num	Racèmic	Conc. SQ	$S_f$	$r_{SQ/rac}$	$t_1$	$t_2$	$k'_1$	$k'_2$	$\alpha$	$R_s$
46	(±)-14	30	80	22,5	22,0	23,0	6,9	7,2	1,05	-
47	(±)-14	90	80	67,5	20,0	23,5	6,1	7,4	1,17	0,58
48	(±)-14	150	84	135,0	22,0	26,0	6,9	8,3	1,23	0,70
49	(±)-14	180	80	112,5	20,0	25,0	6,1	7,9	1,29	0,99
50	(±)-15	30	84	22,5	44,0	50,0	14,7	16,9	1,15	-
51	(±)-15	90	83	66,6	41,0	49,0	13,6	16,5	1,21	0,41
52	(±)-15	150	84	112,5	42,0	54,0	14,0	18,3	1,31	1,12
53	(±)-15	180	80	135,0	38,0	49,0	12,6	16,5	1,31	1,15

Conc. SQ., concentració de SQ en la fase orgànica estacionària (mM).  $S_f$ , fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge sobre  $V_c$  17,8 mL.  $r_{SQ/rac}$ , relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a  $V_s$  (volum fase estacionària a l'interior de la columna).  $t_1$ , temps de retenció (min) de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic.  $k'_1$ , factors de capacitat per a cada pic.  $\alpha$ , factor d'enantioselectivitat.

**Taula A-11 Separacions per comparar el mode clàssic i el mode *pH-zone refining* en CCC i CPC utilitzant (S)-11 com a SQ (30 mM).**

Num	Disp.	Mode	Sist. dissolvents	flux	Despl.	$S_f$	$r_{SQ/rac}$	$t_1$	$t_2$	$\alpha$
54	CCC	<i>pH-z</i>	MTBE/aigua	1,0	2,5	80	19,1	35,0	37,0	-
55	CCC	<i>pH-z</i>	MTBE/aigua	0,3	2,5	80	19,1	127,0	129,0	-
56	CPC	clàssic	MTBE/ T. pH 6,0	3,0	-	74	19,5	128,0	148,0	1,17
57	CPC	<i>pH-z</i>	MTBE/aigua	3,0	5,0	74	19,5	51,0	57,0	-
58	CPC	<i>pH-z</i>	MTBE/aigua	3,0	2,5	74	19,5	58,0	79,0	-

Disp. dispositiu utilitzat; Flux de la fase mòbil en mL/min. Despl., agent de desplaçament addicionat a la fase mòbil (mM), la concentració d'agent de retenció es fixà a 10 mM.  $S_f$ , fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge ( $V_c$  17,8 mL o 190 mL segons dispositiu).  $r_{SQ/rac}$ , relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a  $V_s$ .  $t_1$ , temps de retenció de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic.  $\alpha$ , factor d'enantioselectivitat, determinat només pels experiments en mode clàssic.

**Taula A-12 Separacions per comparar el mode clàssic i el mode pH-zone refining en CCC (dispositiu 20 mL i 1,6 mm d.i.) utilitzant (S)-11 com a SQ (30 mM).**

Num	Mode	Sist. dissolvents	flux	Conc. SQ	S <sub>f</sub>	r <sub>SQ/rac</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	α
59	clàssic	MTBE/ T. pH 6,0	0,3	30	82	20,5	140,0	164,0	1,19
60	pH-z	MTBE/aigua <sup>b</sup>	0,3	30	80	19,5	70,0	78,0	-
61	clàssic	MTBE/T.pH 6,0	1,0	120	80	92,0	74,0	112,0	1,65
62	pH-z	MTBE/aigua <sup>b</sup>	1,0	120	82	91,5	20,0	22,0	-

<sup>b</sup> En els experiments en mode pH-z l'agent de retenció en la fase estacionària es fixà en 10 mM de TFA en la fase orgànica estacionària, mentre l'agent de desplaçament es fixà en 5 mM de NH<sub>4</sub>OH en la fase mòbil aquosa.

Flux de la fase mòbil en mL/min. S<sub>f</sub>, fracció de fase estacionària al interior de la columna donat en percentatge (V<sub>c</sub> 20,4 mL). r<sub>SQ/rac</sub>, relació molar SQ/racèmic, la quantitat de SQ s'ha calculat en base a V<sub>s</sub>. t<sub>f</sub>, temps de retenció de cada enantiòmer correspon a la intensitat màxima del pic. α, factor d'enantioselectivitat, determinat només pels experiments en mode clàssic.

**Taula A-13 Separació de (±)-3 amb (S)-11 com a SQ en la fase polar del sistema quaternari AZ #X: comparació de mode clàssic amb mode dual i multidual d'elució.**

Num	Mode d'elució	Període en FI (min)	T elució després darrera inversió (min)	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	Període d'elució (min)	R <sub>s</sub>
63	MD	-	25	48,0	53,0	16 (frac. #: 42-58)	-
64	MMD	10	6	39,0	45,0	16 (frac. #: 35-51)	0,87
65	MMD	15	8	46,0	56,0	23 (frac. #: 42-65)	1,33
66	MMD	20	12	56,0	67,0	34 (frac. #: 51-75)	1,51
67	MMD	15+15+15	15	96,0	108,0	22 (frac. #: 92-114)	1,38

<sup>b</sup> 1 fracció/min; flux 1 mL/min així doncs cada fracció conté 1 mL de FM.

Temps d'elució després de la darrera inversió de fases. t<sub>f</sub>, temps de retenció (min) de cada enantiòmer des de l'inici de l'experiment. Correspon a la intensitat màxima del pic. R<sub>s</sub>, resolució calculada sobre els cromatogrames construïts a partir de la suma dels perfils d'elució per a cada enantiòmer.



**Taula A-14 Efecte del mode d'elució sobre la separació del racemic DNB-(±)-Leu, (±)-13 amb el SQ (S)-11 en la fase orgànica del sistema de dissolvents binari conatuit per una mescla de MTBE i tampó fosfat sòdic 50 mM pH 6,0.**

Num	Mode d'elució	Conc. SQ	Període en FN	T. de dè-mora	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	Període d'elució	R <sub>s</sub>
38	clàssic	30	-	-	28,0	35,0	16 (frac. #: 21-37) <sup>b</sup>	<0,54
68	MD	30	-	5	29,0	31,0	10 (frac. #: 23-33)	-
69	MMD (1)	30	13	12	49,0	54,0	13 (frac. #: 43-56)	0,74
43	clàssic	90	-	-	44,0	58,0	30 (frac. #: 32-62)	0,95
70	MD	90	-	5	37,0	39,0	15 (frac. #: 48-33)	-
71	MMD (1)	90	6	9	64,0	80,0	36 (frac. #: 88-52)	1,14
72	MMD (3)	90	6+6+6	15	98,0	108,0	24 (frac. #: 91-115)	1,15
73	MMD modif (1)	90	6	20	62,0	77,0	32 (frac. #: 54-86)	1,19
74	MMD modif (3)	90	6+6+6	16	98,0	112,0	24 (frac. #: 92-116)	1,40

Concentració de SQ en la fase estacionària (mM). Període en fase normal (FN) (min); Temps de dè-mora abans de l'elució dels enantiòmers després de la darrera inversió de fases (min). t<sub>1</sub>, temps de retenció per cada enantiòmer (min). Període d'elució dels enantiòmers (min) (fraccions recollides que contenen els enantiòmers, recollides a raó 1 fracció/min, flux 1mL/min). R<sub>s</sub>, factor de resolució.

**Taula A-15 MMD combinat amb *peak-shaving* en CCC utilitzant com a SQ (S)-11 en la fase estacionària del sistema de dissolvents utilitzat.**

Num <sup>a</sup>	Mode d'elució	Racèmic	Conc. SQ	Període en fase revertida	Temps entre cicles
75	MDps	(±)-3	100	-	-
76	MMDps	(±)-3	100	11	-
77	MDps	(±)-13	30	-	-
78	MMDps	(±)-13	30	8	-
79	MMDps (6 cicles)	(±)-13	30	8+8+8+8+8+8	10

MDps mode dual d'elució combinat amb *peak-shaving*; MMDps mode multidual d'elució combinat amb *peak-shaving*. Conc. de SQ en la fase estacionària (mM). Període en fase revertida (min). Temps entre cicles (min).



