

A rezolválóagens szerkezetének hatása az enantiomer elválasztásra

Influence of Structure of Resolving Agent on the Separation of Enantiomers

Efectul structurii agenților de rezoluție asupra separării enantiomerilor

PÁLOVICS Emese¹, FAIGL Ferenc², FOGASSY Elemér²

¹ MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport,
²BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
H-1111 Budapest, Budafoki út 8, tel:+36-1-463-2101, fax: :+36-1-463-3648

ABSTRACT

Were continued the investigation of resolutions between structurally related compounds (the resolving agent having analogue structure with the racemic compound). Summarizing our experimental results, we can establish, that while the structure of racemic compound (its substituents) determines the enantiomeric excess of diastereomers the structure of resolving agent will be responsible for the yield obtained during the resolution process.

ÖSSZEFOGLALÁS

Folytattuk azoknak a rezolválásoknak a vizsgálatát melyekben a racém vegyületek és a rezolválóagensként alkalmazott enantiomerek rokon molekulaszervezetűek. Kísérleteink eredményeit összegezve megállapítottuk, hogy míg a racém vegyület szerkezete meghatározza a diasztereomerben lévő enantiomer tisztaságát, addig a rezolválóagens szerkezete a rezolválás során elért termelésért felelős.

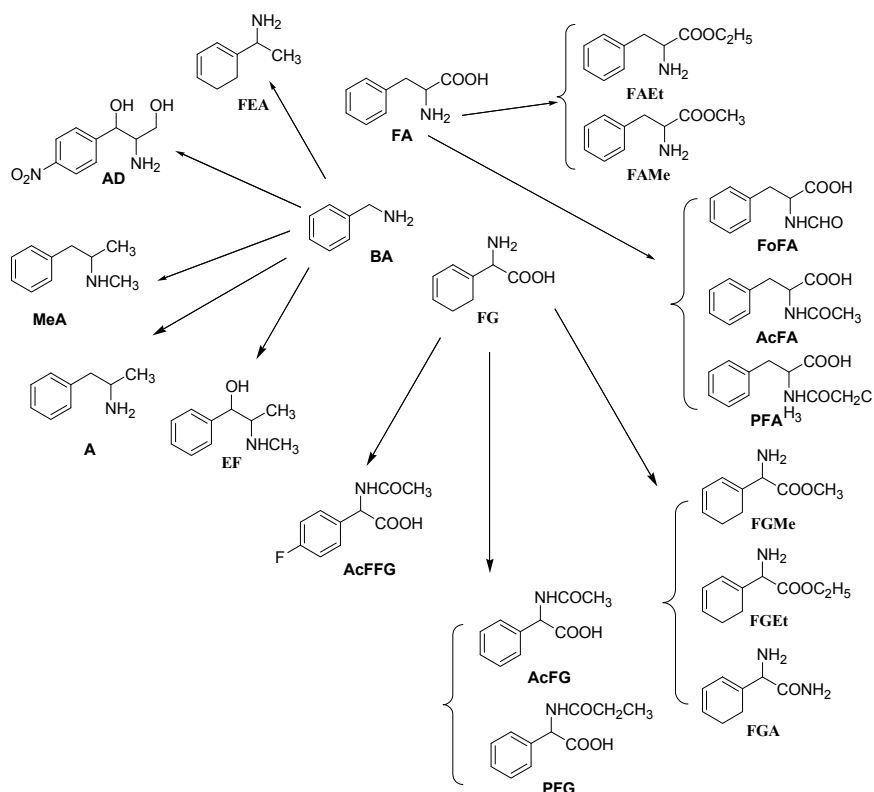
Kulcsszavak: rezolválás, enantiomer-keverékek, enantiomer-tisztaság, termelés, rezolválhatóság, rokon molekulaszervezet, kvázi konglomerátum ill. racemát viselkedés.

Napjainkban az enantiomertiszta királis vegyületek elválasztására, mind a tudományos kutatásban, mind az iparban, különösen a gyógyszeriparban egyre nagyobb az igény.

Ezt a célt több más lehetőség mellett (természetes eredetű vegyületek, sztereoselektív reakciók, stb.) elérhetjük, ha a szintézisek során keletkező racém vegyületek, vagy más enantiomer keverékek közvetlen enantiomer elválasztásával, vagy az ezekből előállított diasztereomerek keverékeinek az elválasztásával és elbontásával próbálkozunk.[1-10].

Vizsgáltuk, hogy a rokon molekulaszervezetű (azonos, vagy hasonló alapvázú) enantiomerkeverékek hogyan viselkednek az elválasztásaik során, illetve az enantiomerek megfelelő származékait alkalmazva ezeknek a racém vegyületeknek az elválasztására milyen viselkedésre számíthatunk a „kvázi enantiomer keverék” diasztereomerek elválasztásai során. Az elválasztások során nemcsak a rezolválóagens szerkezetének van hatása, hanem a racém vegyület enantiomerkeverékeinek szerkezete, önrendeződése (SDE) [11] is hatással kell legyen a rezolválás folyamatára.

A racém vegyületeink a **FG** és a **FA** származékai, a rezolválóágenseink ezek enantiomerjeinek az észterei, az amidjai, ill. ahogy a felsoroltak is a **BA**-ból (önkéntesen) leszarmaztathatók, más ugyancsak a **BA**-ból leszarmaztatott bázikus királis vegyületek.

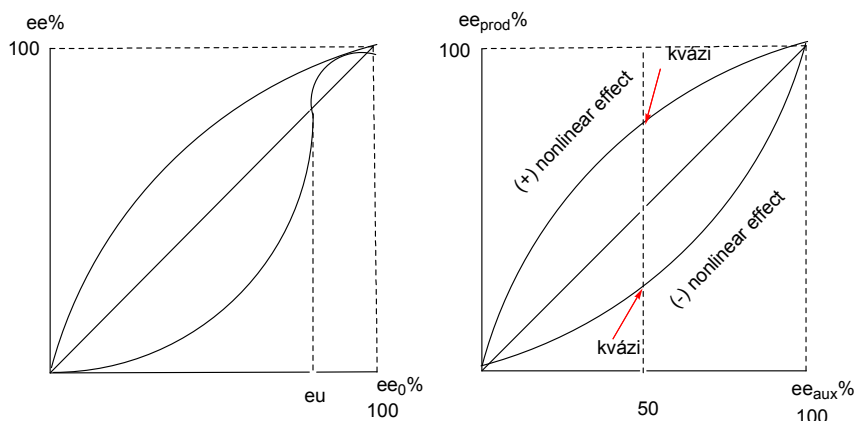


1. ábra

A reakciókban alkalmazott vegyületek „családfája”

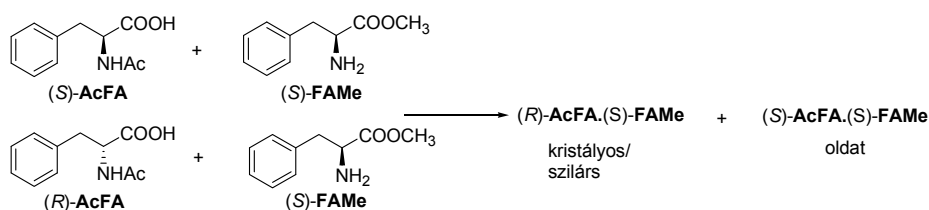
Az N-acilezett enantiomer keverékek elválasztása (az enantiomer feleslegre és racém hányadra) jó eredménnyel oldható meg, ha a semleges vizes oldataikból számított mennyiségű sósav hozzáadásával a keverékek egy részét felszabadítjuk (frakcionált kicsapás). Az eredményeket a kiindulási enantiomer keverékek függvényében ábrázoltuk (kísérleti ee_0 - ee ábrák). Ezek a tisztítási görbék jól követik a megfelelő enantiomer keverékek olvadási biner fázisdiagramjait.[12] Konglomerátum (**AcFA** esetében) és racemát viselkedést (**FoFA**, **AcFG** és **AcFFG** esetében) figyelhettünk meg, illetve a propionil származékok esetén (**PFA** és **PFG**) a kinetikus kontroll érvényesülését tapasztaltuk, vagyis ebben az esetben az olvadási biner fázisdiagram alapján várt racemát viselkedés helyett egy konglomerátumszerű viselkedésről beszélhetünk. Tehát azonos alapvázhoz tartozó különböző szubsztituensek (a racém vegyület szerkezete, önrendeződése) határozzák meg az enantiomerkeverék viselkedését.

Az enantiomer keverékek frakcionált kicsapásával végzett elválasztásainak az eredményeit ábrázoló kiindulási enantiomer tisztaság (ee_0) és (a szilárd fázisban) kapott enantiomer tisztaság (ee) görbék lefutása ugyanazt a kiindulási kiralitás – kapott kiralitás összefüggést mutatja, mint más szerzők [13] által bemutatott görbék (kiralis termék ee - katalizátor ee_0 összefüggések). Az általuk (+) és (-) nemlineáris hatás elnevezések megfelelnek az általunk konglomerátum ill. racemát viselkedésnek.



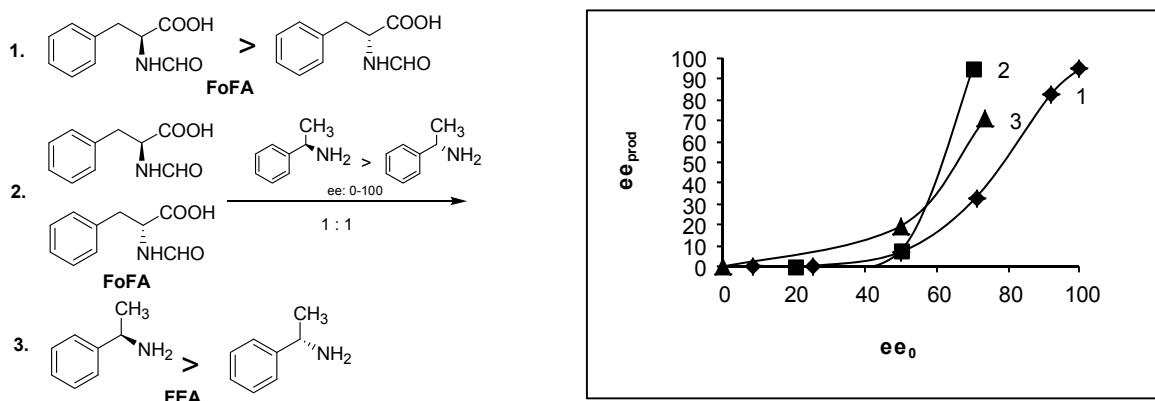
Azaz egy rendszer, melynek egy meghatározott kiralitása van, meghatározza, hogy a homogén fázisban kialakult asszociátumok közül melyik eredményezi a racém vegyület vagy az enantiomerje elkülönülését (vagy katalitikus reakció esetén a keletkezését).

Ha az enantiomer keverékek elkülönülése (két fázis közötti megoszlása) ilyen határozottan követi a királis katalitikus reakciók jellemző viselkedését, akkor a kvázi racemátot képező diasztereomereknek is követnie kell. Például, ha a racém **FA**-t acilezzük, keletkezik a racém (egy sav) az **AcFA** és ha az egyik (pl. a *S*) enantiomerjét észtereszítjük, akkor (*S*)-**FAME** (egy enantiomer bázis) keletkezik. Ezeknek az ekvivalens keverékeiből két diasztereomer keletkezik, melyek közül az egyik kristályosodik.



Belátható, hogy ha ugyanezt a racém **FA** és az (*S*)-**FA** 1:1 arányú keverékeinek a reakciójával (az 50%-os enantiomertisztaságú **FA** enantiomer keverékkel) végezzük megfelelő körülmények között homo- és heterokirális frakciókat kapunk és (+) vagy (-) „non. lineáris effektus” várható. Tehát a felírt reakciót egy 50%-os kvázi enantiomer keveréknek tekinthetjük és esetünkben, a szilárd fázisban heterokirális összetételű (kvázi racém) diasztereomer kerül. Így ez a (-) „non. lineáris effektnek” felel meg.

Vizsgálunk kellett, hogy hogyan függ a kapott diasztereomer enantiomer tisztasága a resolválóagens ill. a racém vegyület enantiomer keverékeinek viselkedésétől.



2. ábra

A FoFA enantiomerkeverékek tisztításakor (1), a FoFA resolválásakor kapott eredmények különböző enantiomertisztaságú FEA Falkalmazásakor(2), valamint a FEA (oxalátok) tisztításakor (3) kapott nemlineáris összefüggések

A rac. **FoFA** resolválásai **FEA**-enantiomerrel igen nagy enantiomer tisztaságú (ee:90,8%) diasztereomer kristályosodását eredményezi. Ez nem meglepő, hiszen mind a racém vegyület mind pedig a resolválóagens enantiomerkeverékei ugyanazt a nemlineáris viselkedést mutatják [14]. Tehát az önrendeződsük ugyanolyan irányú, erősítik-kiegészítik egymást és így nem meglepő a jó eredménnyel végződő elválasztás.

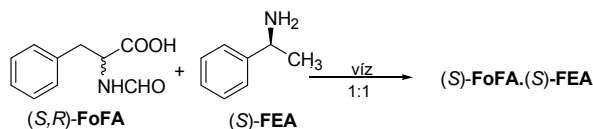
Megállapíthatjuk, hogy a rokon molekulaszervezetű resolválás esetén mindkét komponens enantiomer keverékeinek a viselkedése meghatározza a kristályosan kiváló diasztereomer enantiomer tisztaságát, de hogyan?

Az elvégzett resolválások során a vizsgált hat racém vegyületünk közül öt esetben a keletkező diasztereomer konfigurációja következetesen heterokirális (kvázi racemát), egy esetben (**FoFA**) pedig homokirális (kvázi konglomerátum). [15] Összehasonlítva a resolválások során kapott átlagos ee és F értékeket, valamint a racém vegyületek enantiomer keverékeinek viselkedését jellemző, kísérletileg meghatározott és mért, eutektikus ee értékeket, megállapítottuk, hogy a diasztereomer sókból kapott enantiomer keverékek és a megfelelő racém vegyületekhez tartozó átlagos ee értékek igen jól közelítik az eutektikus pontok ee_E értékeit, tehát racém vegyület

(SDE-je) meghatározza, hogy milyen tisztaságú diasztereomer só válik ki a rokon szerkezetű rezolválások során, míg a rezolválóagens szerkezete (SDE-je) a rezolválhatóság másik tényezőjét, a termelést fogja befolyásolni.

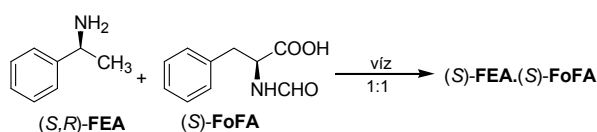
Az enantiomer keverékek elválasztásai során talákoztunk mind a termodinamikussal, mind pedig a kinetikus kontroll fellépésével, a rokon-rokon szerkezetű (a kvázi enantiomer keverék) rezolválások esetében.

A kinetikus kontroll érvényesülésére a **FoFA** rezolválása **FEA** enantiomerrel az érdekes példa.



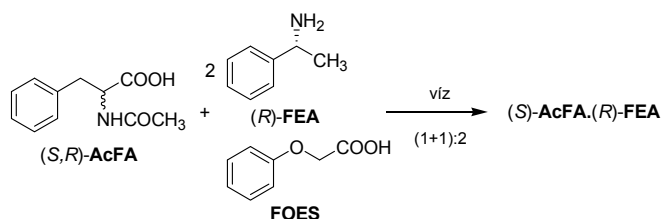
Racém vegyület	Idő óra	Rezolválóágensek		
		FEA		
		ee	T	F
FoFA	2	90,8	44,0	0,40
	168	65,1	58,4	0,38

Megfigyeltük, hogy a fordított rezolválás (a racém **FEA** rezolválásakor **FoFA** enantiomerrel) is kinetikus kontroll mellett játszódik le.



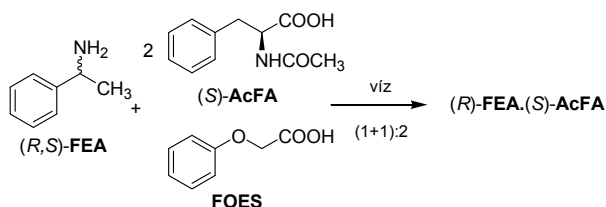
Racém vegyület	Idő óra	Rezolválóágensek		
		FoFA		
		ee	T	F
FEA	0,5	78,6	46,0	0,36
	312	43,3	63,0	0,28

A termodinamikussal érvényesülése egyúttal a rokon szerkezetű akirális reagens pozitív hatására példa a racém **AcFA** rezolválása **FEA** enantiomerrel **FOES** jelenlétében,



Racém vegyület	Idő óra	Rezolválóágensek		
		FEA+FOES		
		ee	T	F
AcFA	0,5	41,3	53,3	0,22
	15	87,5	61,5	0,54

ill. a fordított rezolválása, a racém **FEA** rezolválása **AcFA** enantiomerrel **FOES** jelenlétében.



Racém vegyület	Idő óra	Rezolválóágensek		
		AcFA+FOES		
		ee	T	F
FEA	3	26,0	41,7	0,11
	168	49,3	57,0	0,28

Az eredmények alapján kijelenthetjük, hogy a racém vegyületekkel rokon molekulászerkezetű rezolválóágensek körében feltétlenül találhatunk megfelelő rezolválóágenst, és miután ezt azzal magyarázzuk, hogy ezeknél a diasztereomereknél csaknem olyan jó az alkotó molekulák komplementaritása mint az alapvázak enantiomer keverékeinél, de ez nem jelenti azt, hogy más idegen molekulászerkezetű reagenssel nem lehet még kedvezőbb eredményt elérni.

Vizsgáltuk a racém bázisok (fordított rezolválás) rezolválásakor kapott eredményeket királis savak alkalmazásával. Példaként az anarát (**A**) választottuk, mert a **MEA** enantiomer alkalmas volt az **AcFA** rezolválására, de miután vizes közegben csak több napi kristályosodás után sikerült az elválasztás és így a racém **A** rezolválását **IPA** oldószerben végeztük a rokon molekulászerkezetű rezolválóágensekkel. A táblázat azt igazolja, hogy az N-acil fenilglicin és az N-acil-fenilalanin is kedvezőbb eredményt kapunk mint más szubsztituensek esetén, de a rezolválás eredménye a (szerkezetileg legközelebbi) fenilalanin származéknál lényegesen nagyobb.

Racém vegyület	Reszolválóagens														
	AcFG			PFG			FoFA			AcFA			PFA		
	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F
A	42,2	16,3	0,07	16,9	43,8	0,07	46,8	43,8	0,21	50,0	75,2	0,38	14,2	50,0	0,07

Megállapíthatjuk, hogy egy adott racém vegyület valamelyik ellentétes kémiai karakterű származékai között biztos van egy kedvező reszolválóagens, nem biztos, hogy idegen királis molekula alkalmas reagens lehet, de ha mégis alkalmas reszolválóagens (az ananra reszolválását **BS** (borkősav)) alkalmazásával megoldották [16-17]) akkor akár lényegesen kedvezőbb is lehet, mint a származékok bármelyike. Ebben az esetben ennek a nem rokon molekulaszervezetű reszolválóagensnek a komplementaritása a legjobb.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA (T 75236) valamint a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 projekt által nyújtott támogatásért.

IRODALOM

- [1] Jaques, J.; Wilen, S.H.; Collet, A.: *Enantiomers racemates and resolution* Wiley-Interf., N.Y. 1881.
- [2] Sheldon, R.A.: *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc. N.Y. **1993**.
- [3] Kozma, D.: *Optical resolutions via diastereomeric salt tranzactions*, CRC Press London **2002**.
- [4] Faigl, F.; Kozma, D.: in *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*, (Ed. F. Toda), Kluwer Academic Press, Dordrecht, pp 73, **2004**.
- [5] Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis*, 10, 1555, **2005**.
- [6] Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem*, 16, 3011, **2006**.
- [7] Faigl, F.; Fogassy E.; Nogradi M.; Pálovics E.;Schindler, J.; *Tetrahedron:Assymetry* 4, 519, **2008**.
- [8] Faigl, F.; Fogassy E.; Nogradi M.; Pálovics E.;Schindler, J.; *Org. Biomol. Chem*, 8, 947-, **2010**
- [9] Sakai, K.; Sakurai, R.; Yuzawa, A.; Hirayama, N.: *Tetrahedron: Asym*. **2003**, 14, 3716.
- [10] Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Monder, L.N.: *Stereochemistry of organic compuonds*, John Wiley-and Sons, New York, **1994**.
- [11] Soloshonok, V.A.: *Angewandte Chemie International Ed.*, 45, 766-769, **2006**.
- [12] Pálovics, E.; Faigl, F.; Fogassy, E.: *New Trends and Strategies in the Chemistry of Advanced Materials* Timisoara, **2010**, pp 20-26, ISSN: 2065-0760
- [13] Girard, B Kagan: *Angew. Chem. Int. Ed.* (1998) 37, 2922,
- [14] Pálovics, E.; Fogassy, E.; Schindler, J.; Nógradi, M.: *Chirality* 19: 1-4 , **2007**
- [15] Pálovics, E. Schindler J.; Faigl, F.; Fogassy, E.: *Műszaki Szemle*, 52, 40-43, **2010**,
- [16] Leithe, W. *Chem. Ber.* 65, 660, **1932**
- [17] Blackburn, D.; Burghard, G.I.: *J. Pharm. Sci.* 54, 1586, **1965**