

Hogyan befolyásolják az enantiomer-felismerést a királis rendszerekben lejátszódó kölcsönhatások?

How is the Enantiomeric Recognition Influenced by the Interactions of Chiral Systems?

Cum este influențată recunoașterea chirală de către interacțiunile care apar în sistemele chirale?

PÁLOVICS Emese¹, SZELECZKY Zsolt², FAIGL Ferenc², FOGASSY Elemér²

¹ MTA-BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport,

² BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, H-1111 Budapest, Budafoki út 8

ABSTRACT

The driving force [1] of the formation of the homo- and heterochiral associates in the mixtures of chiral compounds is probably the effort of the system to separate the most symmetric associates from the less symmetric ones. A possible way to achieve separation of these associates is the distribution between two phases which is controlled by the interactions formed in chiral systems.

ÖSSZEFOGLALÁS

A királis vegyületek keverékeiben a homo- és heterokirális asszociátumok képződésének a mozgató ereje valószínűleg a rendszer azon természetes törekvésén alapszik, hogy a szimmetrikusabb asszociátum elváljon a kevésbé szimmetrikustól. Ezen szétválasztás egyik legbiztosabb módja a két fázis közötti megoszlás, ami a királis rendszerben kialakuló kölcsönhatásokat kihasználva érhetünk el.

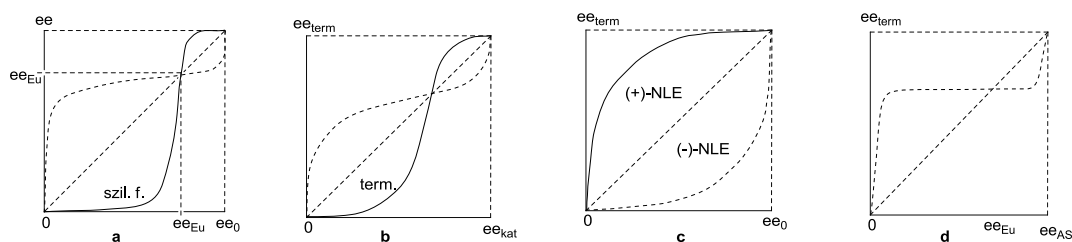
Kulcsszavak: Reszolválás, szimmetrikus asszociátum, aszimmetrikus asszociátum, fázisok közötti megoszlás, eutektikus összetétel.

Az élő szervezetekben, a gyógyszerek között meghatározó szerepe van a királis (az aszimmetrikus) vegyületeknek. A kémiai szintézisek során, keletkezett racém vegyületek elválasztásával juthatunk a megfelelő királis vegyülethez (a single enantiomerekhez). A racém vegyületek enantiomerjeinek az elválasztására több módszer ismeretes, de az ipari célokra történő elkülönítési módszerek közös jellemzője, hogy a királis vegyületek keverékeinek két (vagy több) fázis közötti megoszlására és ezeknek a fázisoknak az elválasztására épülnek.

Jellemző, hogy a királis molekulák jelenlétében, vagy részvételükkel lejátszódó kémia és fizikai folyamatok eredményei nem írhatók le lineáris összefüggésekkel. Az enantiomer keverékek olvadási biner fázisdiagramjai [1] csak a racém, az eutektikus összetétel és a single enantiomer esetében azonos a szilárd és az olvadási fázis közötti megoszlás. Az enantiomer keverékek oldhatósági terner fázisdiagramjain is ugyanezek figyelhetők meg [2].

Ha az enantiomerkeverékek bármilyen két fázis közötti megoszlását a kiindulási enantiomer keverékek összetételének (ee_0 - ee) a függvényében ábrázoljuk (1 ábra), feltűnő, hogy az eutektikus összetétel (ee_{Eu}) alatt, a racémhez közelebbi összetételű enantiomer keverékek, a szimmetrikusabbak, a szilárd fázisba kerülnek és egyensúlyt tartanak a másik fázisba kerülő kevésbé szimmetrikus keverékkel (1a ábra) [3].

A királis fém-komplex katalizátorok ligandumainak az enantiomer tisztasága (ee_{kat}) függvényében ábrázolva (1 ábra b, c) [4] a termék enantiomertisztaságát (ee_{term}) ugyancsak megjelenik egy olyan pont mellynél ez a két érték azonos. Az aminosav katalízis [5] alkalmazásakor (aldol reakció esetén) csaknem minden aminosav összetétel (ee_{AS}) esetében a felhasznált aminosav eutektikus összetételével jól megegyező ($ee_{term} \sim ee_{EuAS}$) enantiomertisztaságú termék keletkezik (1 ábra d).

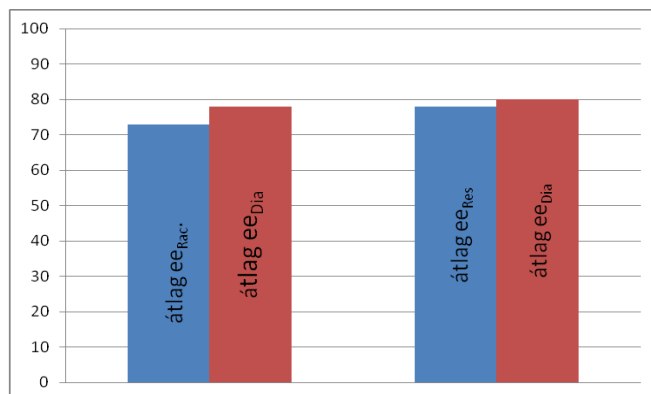


1. ábra

Az enantiomerkeverékek bármilyen két fázis közötti megoszlása a kiindulási enantiomer keverékek összetételének (ee_0 - ee) a függvényében ábrázolva. a) átkristályosításkor, b,c) királis fémkatalizátorok esetén, d) organokatalízis során.

Mindezek alapján feltételezhető, hogy nemcsak az enantiomerkeverékek elválasztásánál, hanem a részvételükkel lejátszódó kémiai folyamatok során is a keletkezett diasztereomer viszonyú átmeneti termék enantiomer tisztaságát a jelen lévő királis katalizátorok eutektikus összetétele határozza meg.

Összehasonlítva 45 elvégzett rezolválás eredményeit azt tapasztaltuk, hogy a kristályosan kivált (főleg racemát viselkedésű) diasztereomerekből elkülönített enantiomerek átlag enantiomer tisztasága ($ee_{EuDia} = 78\%$) jól egyezik a kiindulási racém vegyületek eutektikus összetételének az átlag értékével. ($ee_{EuRac} = 73\%$)[6] (2a ábra). Azokban az esetekben, amikor a rezolválóagens eutektikus összetétele magasabb, mint a racém vegyület eutektikus összetétele (29 esetben) jobb egyezést tapasztaltunk a kristályosan kivált diasztereomerek átlag enantiomer tisztasága ($ee_{EuDia} = 80\%$) és a rezolválóágensek enantiomerkeverékeinek eutektikus összetételének az átlag között ($ee_{EuRes} = 78\%$) (2b ábra).



2. ábra

A kapott átlag enantiomertisztaság egyezése a vizsgált racém vegyületek átlag eutektikus összetételével a) és a rezolválóágensek eutektikus összetételének átlagával b)

Ez azt mutatja, hogy a stabilabb, a szimmetrikusabb diasztereomer sók összetételét a single enantiomer rezolválóagens mellett a racém vegyületből megjelenő enantiomer keverék képezi, melynek az összetétele $ee_{Dia} \sim ee_{EuRac}$ vagy $ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$. Ha diasztereomer keletkezését kinetikus vagy termodinamikus kontroll határozza meg, és az összetételét először az egyik ee_{Eu} határozta meg, akkor a másik később érvényesül [7].

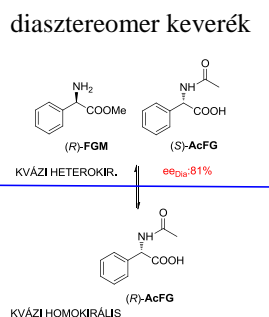
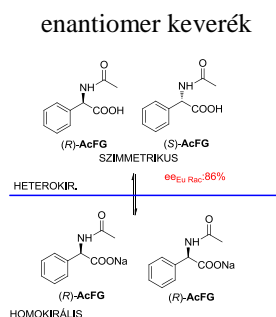
Miután a single enantiomer rezolválóagens eutektikus összetétele felülírhatja a jelen lévő racém vegyület eutektikus összetételének az érvényesülését, ez csak azért lehet, mert hordozza a szerkezeti felépítésében az eutektikus összetételének a kódját és saját nem lineáris viselkedését érvényesíti.

Úgy véljük, hogy a single enantiomerek, ill. az enantiomer keverékek minden összetételben hordozzák és igyekeznek érvényesíteni az eutektikus összetételük, a nem lineáris viselkedésük kódját.

A továbbiakban a teljesség igénye nélkül bemutatjuk, hogy az enantiomer és diasztereomer keverékek fázisok közötti megoszlásai minden esetben a szimmetrikusabb és a kevésbé szimmetrikus hányadok elkülönítéséhez vezetnek. Az enantiomer keverékek megoszlása csak azért lehetséges, mert a kialakuló szupramolekuláris asszociátumok között diasztereomer viszony jön létre, melyet az önszerveződésük (SDE) [8], az eutektikus összetételük kódol.

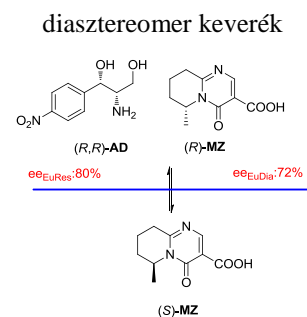
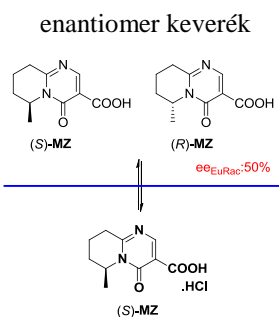
Ebből következik, hogy az elkülönítésre alkalmas fázisok a diasztereomer keverékek megoszlására is lehetőséget adnak, melyeket az alkotó királis vegyületek eutektikus összetételei határoznak meg.

Az acetil-fenilglicin (**AcFG**) (racemát viselkedésű) enantiomer keverékek semleges nátrium sójából frakcionált kicsapáskor (3. ábra) (ee_{Eu} : 86%) a szimmetrikusabb összetétel került a kristályos fázisba, csakúgy mint a rokon molekulaszervezetű rezolválóágenssel képzett diasztereomer (kvázi enantiomer keverék) esetén [9]. A diasztereomer sóból a racém vegyület eutektikus összetételével jól egyező tisztaságú enantiomerkeverék különíthető el. ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRac}$, 81%~86%).



3. ábra

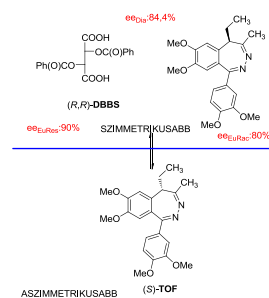
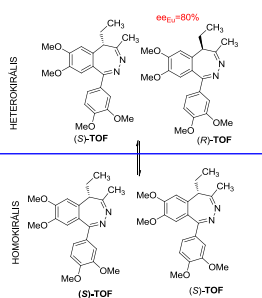
Az **AcFG** enantiomerek előállítása enantiomer- illetve diasztereomer keverékeiből.



4. ábra

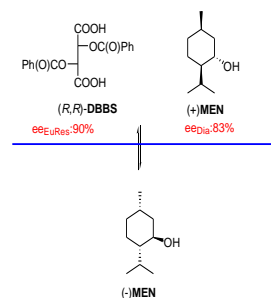
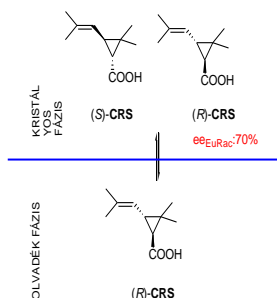
Az **MZ** enantiomerek előállítása enantiomer- illetve diasztereomer keverékeiből.

A Probon intemedier (**MZ**) enantiomerkeverékeinek a szilárd-folyadék fázisok közötti megoszlása akkor is hasonló, ha a rezolválóágens nem rokon molekulaszervezetű a racém vegyülettel (4. ábra). A diasztereomer só keletkezésénél már a rezolválóágens kódja érvényesül a ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$) a racém vegyület enantiomer keverékeivel szemben [10].



5. ábra

Az **TOF** enantiomerek előállítása enantiomer- illetve diasztereomer keverékeiből.

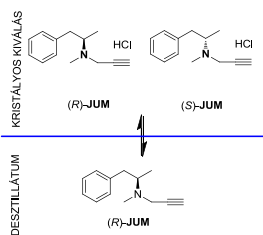


6. ábra

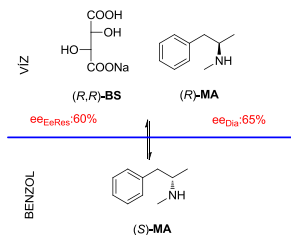
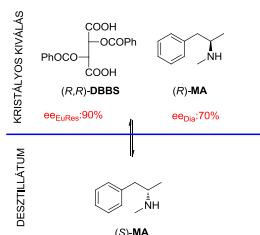
Olvadék-kristályosítás alkalmazása tiszta enantiomerek előállítására enantiomer- illetve diasztereomer keverékekből.

A Tofizopám (**TOF**) enantiomerkeverékek kristályosítással kialakuló szimmetrikusabb és kevésbé szimmetrikus fázisok megoszlását jól követi a diasztereomer és enantiomer keverék megoszlása (szilárd-H₂O-CHCl₃) a fázisok között (5. ábra). A diasztereomer ekkor is a szimmetrikusabb fázisba kerül, melynek az enantiomer összetételét a rezolválóágens kódja határozza meg ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$, 84.4%~90%)[11].

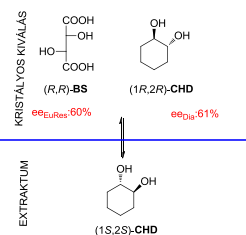
Olvadékok frakcionált kristályosításával elválasztott enantiomer keverékeknél a szimmetrikusabb keverék kerül a kristályos fázisba (6a. ábra), csakúgy mint a racém mentol dibenzoil borkósav diasztereomer esetében (b. ábra) amikor a kristályos fázisba kerülő szimmetrikusabb diasztereomer elválasztható az olvadék fázisban maradó kevésbé szimmetrikus enantiomerektől (a diasztereomer enantiomer összetételét a rezolválóágens kódolja ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$, 83%~90%) [12]. Az enantiomer keverékek desztillációval elválaszthatók, ha a szimmetrikusabb (a racém) hányadát nem illékony vegyületté alakítjuk. Például a Jumex bázis enantiomer keverékeiből kidesztillálható a racém hányadék sósavas sói mellől (7. ábra).



7. ábra
Enantiomerek előállítása deszillációval.



8. ábra
Elválasztás nem elegendő oldószerekkel



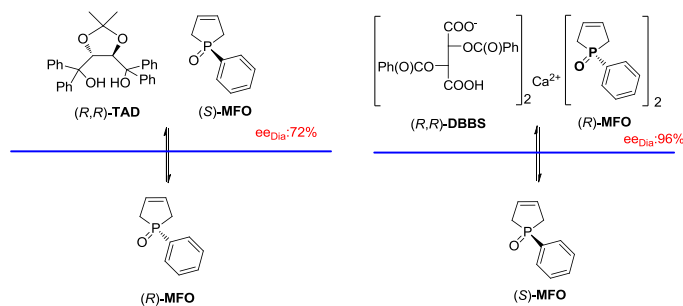
9. ábra
Szuperkritikus extrakciós elválasztás.

Ugyanakkor a rokon molekuláris szerkezetű intermedierjének a diasztereomer sója mellől ennek az enantiomerje deszillációval választható el, és ekkor a diasztereomer só enantiomer összetételét feltehetően a rezolválóagens eutektikus összetétele határozza meg [13].

A megoszláshoz nem feltétlenül szükséges a kristályos fázis (8. ábra). Ebben az esetben a diasztereomer-enantiomer keverék egymással nem elegyedő (víz-benzol) két fázis között oszlik meg, és a vízben oldódó diasztereomer enantiomer összetételét minden bizonnyal a rezolválóagens eutektikus összetétele kódolja ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$, 65%~60%) [14].

A diasztereomer-enantiomer keverék szilárd-szuperkritikus állapotú fluidumban fázisok közötti megoszlása esetében is a diasztereomer enantiomer összetételét az egyik vegyület eutektikus összetétele határozza meg ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$, 61%~60%) (9. ábrán) [15].

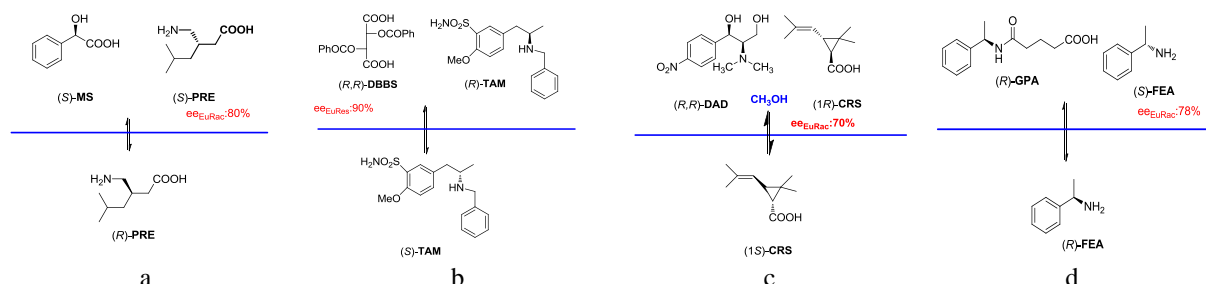
Noha az előzőekben is mutattunk be olyan példákat, melyek során a diasztereomereket molekulakomplexek képezik (**MEN**, **CHD**), de ezek mindegyike C kiralitáscentrumot tartalmazott. A foszfor kiralitáscentrumot tartalmazó diasztereomer-enantiomer keverék szilárd-folyadék megoszlásánál a diasztereomer képezi a szimmetrikusabb frakciót (10 ábra), és miután a racém vegyület olaj, így a diasztereomer enantiomer összetételét minden bizonnyal a rezolválóagens határozza meg [16a]. A racém **MFO** vegyület és a **DBTA** kalcium só reakciója során viszont koordinációs komplex diasztereomerek keletkeznek, melyek szilárd-folyadék megoszlását ugyancsak rezolválóagens kódja határozza meg ($ee_{Dia} \sim ee_{EuRes}$, 96%~90%) [16b].



10. ábra
P kiralitáscentrumot tartalmazó keverékek elválasztása molekuláris ill. koordinációs komplexeken keresztül.

A bemutatott enantiomer- ill. diasztereomer keverékek közös jellemzője, hogy ha lehetőségük van több fázis közötti megoszlásra, akkor a szimmetrikusabb – kevésbé szimmetrikus királis vegyületek keverékére oszlik. A szimmetrikusabb fázis enantiomer összetételét minden esetben alkotó enantiomerek valamelyikének a kódja (ee_{Eu}) határozza meg. Az előzőek alapján arra számíthatunk, hogy a lehetséges két fázis között egyensúlyt tartó enantiomer keverékek közül a szimmetrikusabb felépítésű diasztereomerben az enantiomer keverék arányát (az enantiomer tisztaságát) a diasztereomert alkotó enantiomerek keverékére jellemző eutektikus

összetételei közül valamelyik határozza meg. Ez attól függ, hogy a nagyobb (ee_{Eu}) eutektikus összetétel mikor érvényesül. Ha a nagyobb ee_{Eu} gyorsabb kristályosodást eredményez, akkor a két fázist gyorsan kell elkülöníteni, mint például a (11a. ábra) racém pregabalín (**PRE**) rezolválásánál [17] ahol a racém vegyület nagyobb (ee_{Eu}) összetételét is meghaladja a gyorsan kristályosodó diasztereomer összetétele ($ee_{Dia} > ee_{EuRac}$).



11. ábra

A várt eredmények optimalizálási lehetőségei

Ha viszont a nagyobb eutektikus (ee_{Eu}) összetétel kódja hosszabban érvényesül, akkor a két fázist csak a termodinamikus egyensúly beállta után lehet elválasztani. Ilyen eset a tamszulozin racém intermedierjének (**TAM**) a rezolválása [18]. (11b. ábra)

Előfordulhat, hogy a kristályosan kiváló diasztereomer az oldószerrel szolvátot képez, de az adott oldószerben a diasztereomer oldhatósága nem kedvező. Ekkor más oldószer előnyös lehet, de tartalmaznia kell a szolvátot eredményező oldószert is. A racém transz krizantémsav rezolválása (11c. ábra) során a jelentős termelés-növekedés mellett az enantiomer tisztasága is növekszik a diasztereomer sóból elkülönített enantiomer keveréknél [19].

Gyakran előnyösen javítja az enantiomer elválasztás eredményét ha a diasztereomer alkotó valamelyik molekulával (vagy annak egy részével) rokon szerkezetű akirális vegyület jelenlétében jön létre a kristályosodási egyensúly. Ilyen a racém **FEA** rezolválása a dikarbonsavval acilezett származékával, melyik a savamid szerkezeti részével rokon szerkezetű részével rokon szerkezetű karbamid jelenlétében igen nagymértékben javítja a diasztereomer sóból elkülöníthető enantiomer keverék tisztaságát [20]. (11d. ábra)

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a rezolválások során a királis (aszimmetrikus) vegyületek követik az eutektikus összetételük "kódját". Igyekeznek a szimmetrikusabb (stabilabb) szerkezetet megtalálni. A királis vegyület a két fázisközött nem egyenlően oszlik meg. A megoszlást a magasabb eutektikus összetételű királis vegyület (enantiomer keverék) fogja meghatározni. Az így kapott fázisok elválasztásával az eredeti keveréknél tisztább enantiomerhez jutunk.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA (K 104769 Fogassy E. és K 104528 Faigl F.) valamint a Richter Gedeon Nyrt. által nyújtott támogatásért.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK:

- [1] Roozeboom H.W.B. *Z. Phys. Chem.*, 28, 49, (1899).
- [2] J. Jaques, S. H. Wilen and A. Collet, *Enantiomers Racemates and Resolution*, Wiley-Interscience, New York, (1981).
- [3] Fogassy E., Faigl F., Ács M., *Tetrahedron* 41/14, 2841 (1985)
- [4] C. Girard, H.B. Kagan: *Angew. Chem.*, 37, 2922 (1998)
- [5] M. Klusmann, H. Iwamura, S. P. Mathew at al. *Nature* 441/1, 621 (2006)
- [6] Pálovics E., Szeleczy Zs., Faigl F., Fogassy E.: *New trends and strategies in the chemistry*. (Ed. Tudose R) 74-82, (2013).
- [7] Szeleczy, Z.; Bagi, P.; Pálovics, E.; Fogassy, E. *Tetrahedron Asymmetry*, 5, 1095 (2014)
- [8] Soloshonok, V.A. *Angewandte Chemie International Ed.*, 45, 766-769 (2006).
- [9] Pálovics, E., PhD theses. <http://www.doktori.hu/index.php?menuid=193&vid=2140&lang=EN> (2009)
- [10] Fogassy, E., Ács, M., Hermecz, I.: *Period. Pol.* 20/3, 263, (1976)
- [11] Fogassy, E., Ács, M., Tóth, G., Simon, K., Láng, T., Ladányi, L. and Párkányi, L. *J. Mol. Structure*, 147, 143 (1986).

- [12] Simon, K., Vincze, Z., Marthi, K., Lévai, G., Pokol, Gy., Fogassy E. and Kozma, D. *J. Therm. Anal. Col.*, **75**, 787 (2004)
- [13] Fogassy, E., Ács, M., Kozma, D. and Madarász, Z. 212 667 HU Pat, (1996).
- [14] Ács, M., Kozma, D. and Fogassy, E., *ACH. Mod. Chem.*, **132**, **475** (1995)
- [15] Molnár, P., Thörey, P., Bánsághi, Gy., Székely, E., Poppe, L., Tomin, A., Kemény, S., Fogassy, E. and Simándi, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, **1587** (2008).
- [16] a). Novák, T., Schindler, J. Ujj, V., Czugler, M., Fogassy, E. and Keglevich, Gy. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, **2599**, (2006). b). Ujj, V., Schindler, J., Novák, T., Czugler, M., Fogassy, E. and Keglevich, Gy. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, **1973**, (2008).
- [17] Neu, J., Fogassy, E. Szalma, N., Kálvin, P., Schindler, J., Jakab, G., Garadnay, S. and Pálovics E. Hung. Pat. Appl. 1000186 (2010)., Fogassy, E., Pálovics, E. and Szeleczy, Zs. Hung. Pat. Appl. 1200227, (2012).
- [18] Gizur, T., Törley, J., Fogassy, E., Egri, G., Bálint, J. and Demeter, Á. Hung. Pat. 202963 (2002).
- [19] Ács, M., Kozma, D., Kozsda, É., Keserű, Gy., Böcskei, Zs., Szilágyi, J., Simon, K., Bertók, B. and Fogassy, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2.*, **149** (2000)
- [20] Schindler, J., Egressy, M., Bereczki, L., Pokol, Gy., Fogassy, E. and Marthi, K. *Chirality*, **19**, **239**, (2007).