

Amfoter karakterű rezolválóágensek vizsgálata

Study of Resolving Agents with Amphoteric Character

Studiul agenților de rezolvare cu caracter amfoteric

SZELECZKY Zsolt¹, FŐDI Balázs¹, Dr. PÁLOVICS Emese², Dr. FOGASSY Elemér¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

²MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport
1111 Budapest, Budafoki út 8., Tel.: +36-1-463-1111/5889, Fax: +36-1-463-3648
e-mail: szeleczy@mail.bme.hu

ABSTRACT

During our research we examined the role of compounds having amphoteric character in the chiral-chiral recognition. We intended to study the optical resolution of mandelic acid using as resolving agent, alpha, beta and gamma amino acids.

ÖSSZEFOGLALÓ

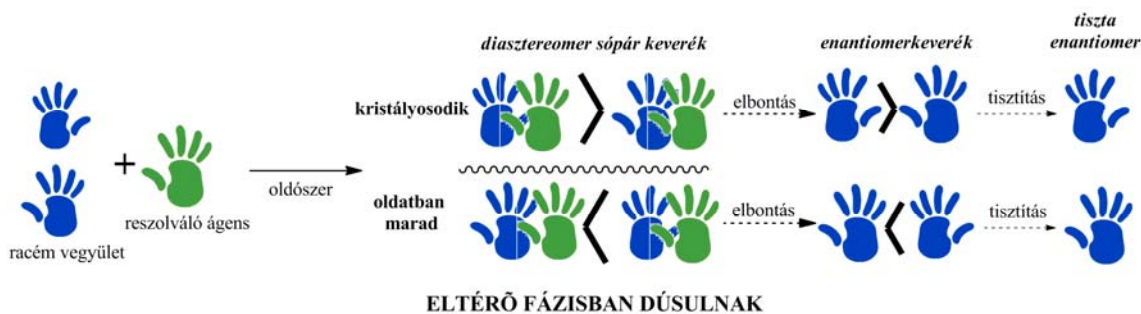
Kutatómunkánk során az amfoter karakterű vegyületek királis-királis kölcsönhatásokban történő szerepét vizsgáljuk. A racém mandulasav modellvegyületünk sóképzéses rezolválásai során α -, β - és γ -aminosav rezolválóágenseket alkalmaztunk.

Kulcsszavak: diasztereomer sóképzéses rezolválás, enantiomerkeverék, eutektikus összetétel, amfoter karakter

1. RACÉM VEGYÜLETEK ELVÁLASZTÁSA

1.1. Racém vegyületek rezolválása

A szintézisek során többnyire racém formába vagyis a jobb és balkezes forma (enantiomerek) egy-egy arányú keverékeként állítják elő a gyógyszerhatóanyagokat és a közti termékeit. A racém vegyületek rezolválása Pasteur felismerésén alapszik, aki szerint az enantiomerek szimmetrikus környezetben azonosan, aszimmetrikus környezetben eltérően viselkednek [1]. A racém vegyület enantiomerjeinek elválasztására továbbra is a legegyszerűbb iparilag alkalmazható eljárás a diasztereomer sóképzéses rezolválás [2]. A racém összetételű bázisok optikailag aktív savakkal a racém összetételű savak optikailag aktív bázisokkal diasztereomer viszonyban álló sópárokat képeznek és ezek sikeres elválasztás esetén eltérő fázisban dúsulnak. Ezek elbontásából enantiomerkeverékek nyerhetőek, amikből különböző enantiomerkeverék tisztítási eljárások után (például frakcionált kristályosítás vagy frakcionált kicsapás) tiszta enantiomerek nyerhetőek (1. ábra).

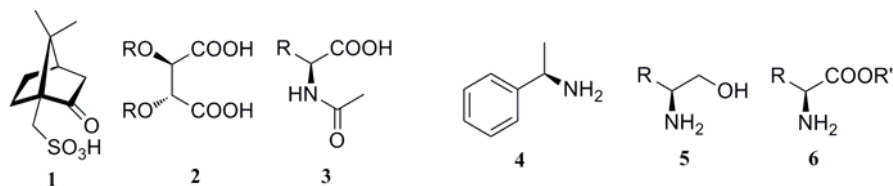


1. ábra

Diasztereomer sóképzéses rezolválás sematikus ábrája

1.2. Rezolválóágensek

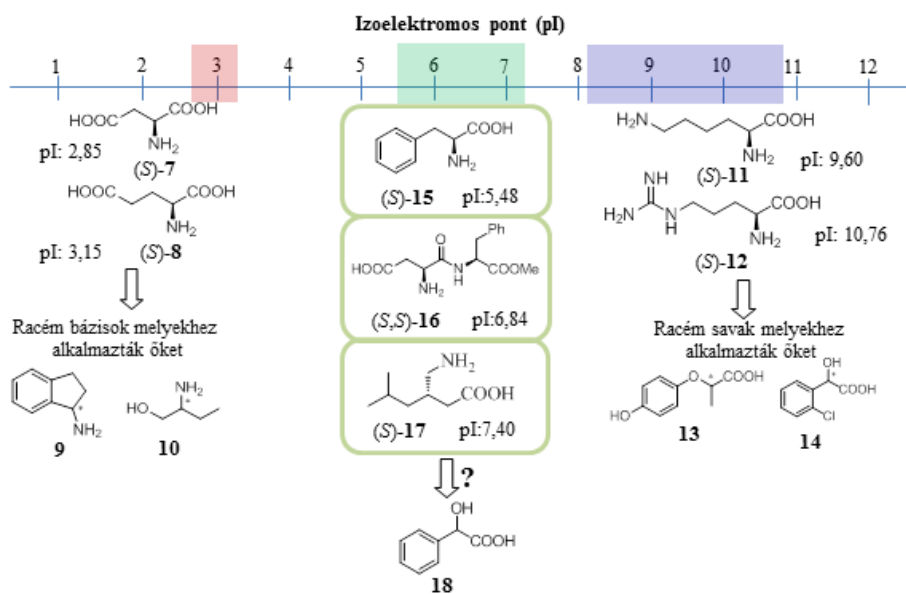
A racém vegyület mellett alkalmazott idegen királis vegyület, a rezolválóágens ipari alkalmazásának különböző kritériumai vannak. A jó rezolválóágens kritériuma, hogy olcsón, könnyen hozzáférhető, nem toxikus és jól regenerálható. A racém bázisok jó rezolválóágensei a természetből származó királis vegyületek és származékaik, mint az (*S*)-kámforszulfonsav (**1**), az (*R,R*)-borkősav és származékai (**2**) és az *N*-védett királis aminosavak (**3**). A racém savak rezolválására a toxikusságuk miatt háttérbe szorult természetes alkaloidok (brucin, kinin, sztichnin) helyett szintetikus királis bázisokat alkalmaznak, mint például (*R*)-1-fenil-etil-amin (**4**), valamint a királis aminosavakból képzett (*S*)-2-amino-alkanolok (**5**) és aminosav észterek (**6**) (2. ábra).



2. ábra

Közkedvelten alkalmazott rezolválóágensek

Azonban a királis amfoter karakterű vegyületek közül az aminosavak is teljesítik a jó rezolválóágens kritériumait. Racém bázisok rezolválására a savas oldalláncú aminosavak, az (*S*)-aszparaginsav ((*S*)-**7**) és az (*S*)-glutaminsav ((*S*)-**8**) is alkalmas. Sikeresen rezolválták az 1-aminoindánt (**9**) félekvivalens (*S*)-aszparaginsavval és a diasztereomersóból a Rasagilin hatóanyag intermediereként felhasználható (*R*)-enantiomert különítették el [3]. Ugyancsak sikeresen alkalmazták a 2-aminobutanol rezolválására a glutaminsavat [4]. A racém savak rezolválására a bázikus oldallánccal rendelkező aminosavak is használhatóak, mint a például az (*S*)-lizin ((*S*)-**11**), amit sikeresen alkalmaztak a Clopidogrel intermediereként alkalmazható 2-klór-mandulasav (**14**) rezolválására [5]. A célunk az volt, hogy 6-os körüli izoelektromos ponttal, és nem bázikus oldallánccal rendelkező aminosavakat alkalmazzunk rezolválóágensként, illetve rezolválóágens keverékeként. Alfa aminosavnak az (*S*)-fenilalanint ((*S*)-**15**) választottuk, béta aminosavnak a könnyen hozzáférhető olcsó édesítőszer, az aszpartámot ((*S,S*)-**16**), gamma aminosavnak pedig az (*S*)-pregabalint ((*S*)-**17**). A modellvegyületünknek a mandulasavat (**18**) választottuk, amely jó királis felismerőképességgel rendelkezik (3. ábra). Célunk volt továbbá, a rezolválóágenssel szerkezetileg hasonló, korábban nem alkalmazott, akirális amfoter karakterű vegyületek használata akirális hozzájárulásként.



3. ábra

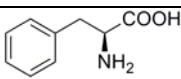
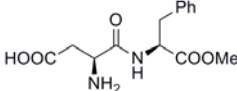
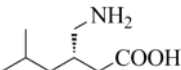
Aminosavak izoelektromos pont szerint és alkalmazásuk rezolválóágensként

2. EREDMÉNYEK

2.1. Várható rezolválhatóság

A rezolválás hatékonyságának mérőszáma az *F* faktor, vagyis rezolválhatóság, ami az enantiomertisztaság (*ee*) és termelés (*T*) szorzata. A tiszta diasztereomerek DSC mérése után a Schröder-van Laar egyenlettel szerkeszthető a biner fázisdiagram. A rezolválások maximális rezolválhatósága kiszámítható a diasztereomerek eutektikus összetételéből ($F=1-2^*x_{eu}/1-x_{eu}$) [6]. A rezolválásokat azonos koncentrációban, vízben végeztük a Pasteur-féle ekvivalens [1], a félekvivalens és a Pope-Peachey-féle [7] módszert, a félekvivalens rezolválóagens mellett félekvivalens akirális bázist (NaOH-ot) alkalmazva. A várható rezolválások, és a kapott eredményeket az 1. táblázat mutatja. A prediktált értékek szerint a (*S*)-17-al várható a legjobb elválasztás. A kísérletek szerint valóban ezzel lehet a legjobb elválasztást elérni a Pasteur-féle ekvivalens és a Pope-Peachey-féle félekvivalens módszer szerint, viszont a félekvivalens módszer esetén az (*S*)-15 bizonyult a legjobbnak. A várható számított rezolválhatóságot az ekvivalens (*S,S*)-16-al végzett rezolválás során sikerült elérni, a másik két rezolválóagens esetében elmaradtunk a prediktált értéktől, ami a diasztereomerek elválasztásának körülményeit megfelelően változtatva feltételezhetően elérhető.

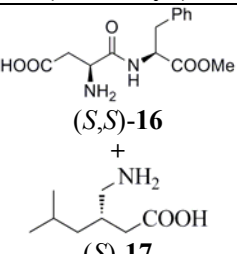
1. táblázat: Várható és kísérleti rezolválhatóság értékek

Rezolválóagens	Kalkulált F	Kísérleti F értékek		
		Pasteur	félekv.	Pope-Peachey
 (<i>S</i>)-15	0,63	0,36	0,34	0,25
 (<i>S,S</i>)-16	0,39	0,39	0,11	0,11
 (<i>S</i>)-17	0,70	0,44	0,22	0,35

2.2. Rezolválóagens keverékek vizsgálata

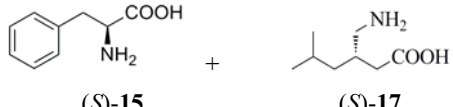
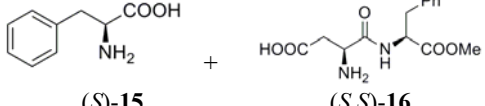
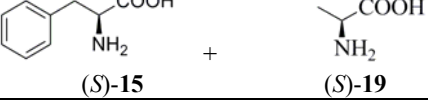
A holland rezolváláson alapulva, ahol is rezolválóagens keverékek alkalmazásával egyes esetekben jobb eredményeket értek el, mint a rezolválóagensekkel külön-külön, az aminosavaink keverékeit alkalmaztuk [8]. Az interakció jellemzésére az egyedi rezolválások rezolválhatóság átlagainak és a rezolválóagens keverékeivel végzett rezolválások rezolválhatóságainak hányadosa jellemzi. Pozitív kölcsönhatás esetén ez a szám nagyobb mint egy, negatív interakció esetén egy alatti érték. A 2. táblázatban a (*S,S*)-16 és (*S*)-17 keverékeivel végzett rezolválások eredményei minden esetben negatív interakciót mutatnak. Vagyis a β és γ -aminosav együttes alkalmazása minden esetben rontja a királis-királis felismerést.

2. táblázat: β - és γ -aminosav keverék alkalmazása rezolválóagensként

Rezolválóagens keverék (1:1 arányú)	Módszer	<i>ee</i> [%]	<i>T</i> [%]	<i>F</i> [-]	Interakció mértéke
	Pasteur	5	58	0,03	0,07
	félekv.	17	34	0,36	0,36
	Pope-Peachey	51	30	0,11	0,65

További rezolválóagens keverék vizsgálatnál a (*S*)-15-al együtt γ -, β - és α -aminosavakat alkalmaztunk, és az tapasztaltuk, hogy ebben a sorrendben javul a királis felismerés (3. táblázat). Vagyis a szerkezetileg hasonló amfoter karakterű rezolválóagens keverékek alkalmazása előnyös lehet. Annak ellenére, hogy az α -aminosav rezolválóagens keverékben az (*S*)-alanin ((*S*)-19) önmagában képtelen volt királis felismerésre a mandulasavval szemben.

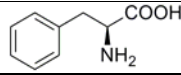
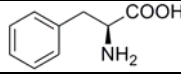
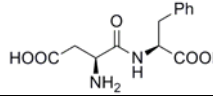
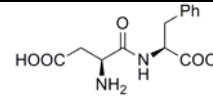
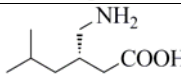
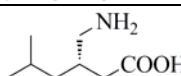
3. táblázat: Szerkezetileg hasonló aminosav keverékek alkalmazása rezolválóagens keverékként

Aminosavak	Rezolválóagens keverékek (1:1 arányú)	Módszer		
		Pasteur	félekv.	Pope-Peachey
$\alpha+\gamma$	 (S)-15 + (S)-17	0,93	0,64	0,74
$\alpha+\beta$	 (S)-15 + (S,S)-16	0,88	1,11	1,55
$\alpha+\alpha$	 (S)-15 + (S)-19	2,27	1,18	1,60

2.3. Akirális hozzátétek vizsgálata

A racém vegülethez vagy a rezolválóagenshez szerkezetileg hasonló akirális hozzátét alkalmazásával ugyancsak javítható a rezolválás hatékonysága [9]. Ezért a rezolválóagenhez szerkezetileg hasonló és ugyancsak amfoter karakterű akirális hozzátétek alkalmaztunk (4. táblázat). A (S)-15 rezolválóagens esetében a vele rokonszerkezetű akirális amfoter karakterű hozzátétként glicint (**20**) alkalmazva, enantiomertisztaság növekedést tapasztaltunk a félekvivalens rezolváláshoz képest (Δee :17%). A rezolválhatóság a félekvivalens rezolváláshoz képest csekély javulást mutatott (ΔF :0,02). Az (S,S)-16 esetében a β -alanin (**21**) hozzátét alkalmazásával jelentősebb enantiomertisztaság növekedést tapasztaltunk (Δee :38%) és jelentős rezolválhatóság érték növekedést (ΔF :0,16). A (S)-17 mellett alkalmazott γ -aminovajsav (**22**) akirális hozzátét esetében csekély mértékű enantiomertisztaság és termelésnövekedés tapasztalható, de a rezolválhatóság emiatt jelentősen javult (ΔF :0,12).

4. táblázat: Amfoter karakterű akirális hozzátétek alkalmazása

Rezolválóagens	Akirális hozzátét	Kísérleti eredmények			Különbség	
		<i>ee</i> [%]	T [%]	F [-]	Δee [%]	ΔF [-]
 (S)-15	-	35	96	0,34	-	-
 (S)-15	H ₂ N-CH ₂ -COOH 20	50	71	0,36	17	0,02
 (S,S)-16	-	11	97	0,11	-	-
 (S,S)-16	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -COOH 21	49	55	0,27	38	0,16
 (S)-17	-	42	53	0,22	-	-
 (S)-17	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH 22	51	66	0,34	9	0,12

3. ÖSSZEFOGLALÁS

Aminosavak enantiomerjei alkalmazhatóak racém savak rezolválása során rezolválóagensként. Technológiai előnyük miatt a klasszikus bázikus karakterű rezolválóagens mellett érdemes kipróbálni őket. A szerkezetileg hasonló rezolválóagens keverékekkel javuló eredmények érhetőek el. Egyes esetekben, ha az önmagában nem hatásos rezolválóagenssel helyettesítjük a hatásos rezolválóagens egy részét, jelentős

rezolválhatóság érték növekedést érhetünk el. Ugyancsak kedvező a rezolválás optimalizálása során az amfoter karakterű akirális hozzáadékok alkalmazása is.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA (K 104769) és a Richter Gedeon Nyrt. által nyújtott támogatásért.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Pasteur, L. *Compt.Rend.* **1853**, 26, 162.
- [2] a). Jacques, J. C.; Collet, A.; Willen, S. H. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; John Wiley: New York, **1981**. b). Sheldon, R. A. *Chirotechnology, Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*; Marcel Dekker: New York, **1993**. c). Kozma, D. *CRC Handbook of Optical Resolutions Via Diastereomeric Salt Formation*; CRC Press: London, **2002**.
- [3] Dymáček, B.: PCT Patent No. 2011/053211, **2012**
- [4] Radke, F. H.; Fearing, R. B.; Fox, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2801.
- [5] a). Bálint, J.; Csatáriné Nagy, M.; Dombrády, Z.; Fogassy, E.; Gajáry, A.; Suba, C.: PCT Patent No. 03/000636, **2001** b). Bousquet, A.; Musolino, A.: US Patent No. 6573381, **2003**
- [6] Kozma, D.; Pokol, G.; Ács, M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1992**, 435.
- [7] Pope, W. J.; Peachey, S. J. *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 1066.
- [8] Vries, T.; Wynberg, H.; van Echten, E.; Koek, J.; ten Hoeve, W.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B.; Minnaard, A.; Kaptein, B.; van der Sluis, S.; Hulshof, L.; Kooistra, J. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37, 2349.
- [9] Pálovics, E.; Fogassy, E.; Schindler, J.; Nógrádi, M. *Chirality* **2007**, 19, 1.