

Kódolja-e a királis vegyületek tulajdonsága az enantiomer felismerést?

Is Encoded the Enantiomeric Recognition in the Properties of Chiral Compounds?

Este codificată recunoașterea enantiomerică în proprietățile compușilor chirali?

PÁLOVICS Emese¹, SZELECZKI Zsolt², FÓDI Balázs², FAIGL Ferenc², FOGASSY Elemér²

¹ MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport,

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

ABSTRACT

To obtain the pure enantiomers is necessary to find the appropriate conditions and resolving agent. On the basis of our and others observations we can declare that exist correlation between behaviours of enantiomeric mixture and diastereoisomers, and the eutectic compositions of enantiomeric mixtures of racemic compound and resolving agent influence the average ee value of enantiomers isolated from diastereoisomers.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tiszta enantiomerek előállításánál meghatározó a megfelelő rezolválóagens kiválasztása, valamint az optimális körülmények megtalálása. Saját és más kutatók megfigyeléseit alapul véve kijelenthetjük, hogy az enantiomer- s diasztereomerkeverékek viselkedését a rezolválásokban résztvevő (racém vegyület és rezolválóagens) enantiomerkeverékek átlagos eutektikus összetétele határozza meg. A rezolválás során kapott diasztereomer sókból elkülönített enantiomerek átlagos enantiomertisztasága megegyezik a nagyobb értékű átlagos enantiomer tisztaságokkal.

Kulcsszavak: rezolválás, rezolváló ágens, racém vegyület, eutektikus összetétel, enantiomer-keverékek

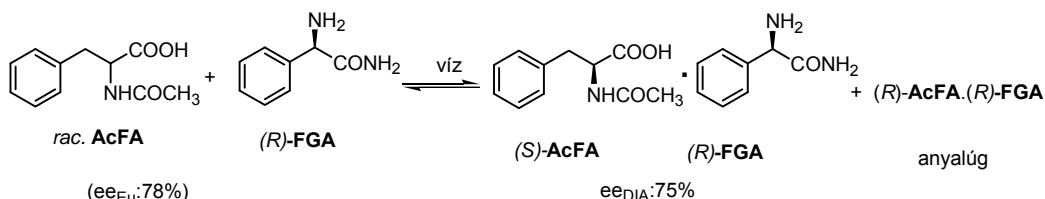
BEVEZETÉS, ELŐZMÉNYEK

Az élő szervezet különböző módon reagál különböző enantiomerekre (citrom- ill. narancsillatú Limonén enantiomerek, keserű ill. édes Aszparagin enantiomerek, különböző terápiás hatású enantiomerek). Ez nem meglepő, hiszen az élő szervezet építőkövei (RNS, DNS, fehérjék, cukrok amelyek szintén enantiomerek) ezekkel az enantiomerekkel diasztereomereket képeznek, melyek megoszlanak két fázis között (szilárd-gáz, szilárd-folyadék). Az élő szervezetek ezen receptorai rezolválóagensként viselkednek, melyek válogatnak az enantiomerek között. Kérdés, hogy az enantiomerek válogathatnak-e? A kérdés megválaszolásához ismernünk kell az enantiomer keverékek (a legegyszerűbb keverék) viselkedését, amelynek két fázis közötti megoszlását nem lineáris összefüggések jellemzik [1]. Megállapíthatjuk, saját és mások munkáinak eredményeit [2-11] tanulmányozva, hogy az enantiomerkeverékek molekulaszervezetüknek megfelelő, szupramolekuláris felépítésű asszociátumokat képeznek, melyekre jellemző az összetételük (az arányuk). Az eutektikum esetén mind a szilárd mind olvadék enantiomer aránya azonos. Ez érvényes minden esetben mikor az enantiomer keverékek valamilyen oknál fogva (körülmények, kémiai reakció) két fázis közötti megoszlásra kerül sor.

Az esetek túlnyomó részében az elválasztások során idegen királis vegyületet (rezolválóagenst) alkalmazunk amikor diasztereomerek keletkeznek, amelyeket valamilyen módon szintén két fázis közötti megoszlásra kell kényszerítenünk.[2-10] Feltételeztük, hogy a diasztereomerek keverékeire ugyanaz a viselkedés a jellemző.

Hogy ezt alátámasszuk, először olyan rezolválóagenst alkalmaztunk, amely rokon molekulaszervezetű a racém vegyület enantiomerjével. Az elvégzett kísérletek eredményei alapján, azt találtuk, hogy a kapott kristályosan kivált diasztereomerek konfigurációinak (homo- ill. heterokirális) aránya (17%:83%) jól egyezik az

enantiomerkeverékeknel becsült aránnyal (20%:80%) [4]. Tehát kvázi konglomerátum ill. racemát viselkedésűek. Ugyanakkor a kristályosan kivált diasztereomerekből elkülönített enantiomerek átlag tisztasága jól közelíti a racém vegyület enantiomerkeverékének eutektikus összetételét.



1. ábra

A racém acetil-fenilalanin rezolválása a rokon szerkezetű FGA enantiomerrel

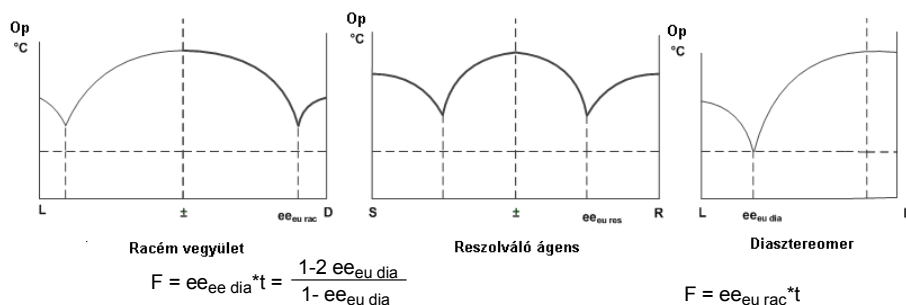
Összehasonlítva a racém AcFa rokon molekulaszereztű rezolválóágensekkel (8 rezolválás eredménye) kapott diasztereomerek enantiomertisztaságainak átlagát (82%), azt tapasztaltuk, hogy ez jól közelíti a racém vegyület eutektikus összetételét (78%).

A következő kérdés az volt, hogy milyen összefüggést tapasztalunk akkor, ha a rezolválóagens nem feltétlenül rokon molekulaszereztű a racém vegyület enantiomerjével. Ezért összehasonlítottuk 45 rezolválás eredményeit és azt tapasztaltuk, hogy a kiváló diasztereomerekből elkülönített enantiomer keverékek enantiomertisztaságainak (ee_{Dia}) az átlaga (78%) és a kiindulási racém vegyületek enantiomerkeverékének kimért eutektikus összetételeinek (ee_{EuRac}) az átlaga (73%) igen közeli értéket ad. Azokban az esetekben (29 rezolválás) amikor a rezolválóágensek enantiomerkeverékének eutektikus összetétele (ee_{EuRes}) magasabb volt, a kristályosan kiváló diasztereomerekből elkülönített enantiomer keverékek (ee_{Dia}) összetételének az átlaga (80%), az előbbieknél is jobban egyezik a rezolválóágensek enantiomerkeverékére jellemző eutektikus összetételek átlag értékével (78%) (1. táblázat) [13].

1. táblázat: A korábban elvégzett rezolválások átlag eredményei

Kísérletek száma	ee_{EuRac} (átlag)%	ee_{EuRes} (átlag)%	ee_{Dia} (átlag)%	F
45	73	-	78	0.56
29	-	78	80	0.54

Tehát amellett, hogy a diasztereomerek keverékének olvadási biner fázisdiagramjának eutektikus összetétele (ee_{EuD}) és az F (rezolválhatóság) között összefüggést [12] (2. ábra) állapítottunk meg, láthattuk, hogy vagy a racém vegyület vagy pedig a rezolválóagens enantiomerkeverékének eutektikus összetétele meghatározza a keletkezett diasztereomer enantiomertisztaságát is.



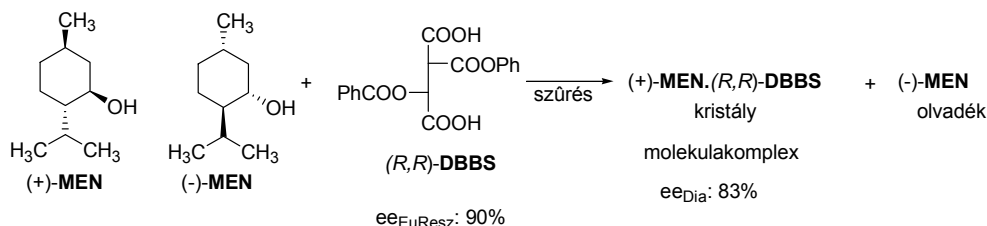
2. ábra

A racém vegyületek és rezolválóágensek enantiomerkeverékének hatása a belőlük keletkezett diasztereomerkeverékek enantiomertisztaságára az olvadási biner fázisdiagramokon ábrázolva.

Természetesen az elválasztások során nemcsak a kiindulási molekulák tulajdonságai játszanak fontos szerepet, hanem az alkalmazott elválasztási módszer és a körülmények is. A diasztereomerkeverékek elválasztására hasonló módszerek alkalmazhatóak, mint az enantiomerkeverékek esetében.

DIASZTEREOMEREK ELVÁLASZTÁSA OLVADEK-KRISTÁLYOSÍTÁSSAL

A diasztereomerek keverékei is elválaszthatók olvadék-kristályosítással, ha megolvasztjuk a racém vegyület és rezolválóagens keverékét, és az olvadék hűtésekor a stabilabb szerkezetű, gyorsabban kristályosodó diasztereomer kialakulása teszi lehetővé az elválasztást (ha mód van rá, akkor szűréssel elkülönítjük a kristályosan kivált diasztereomert). Erre példaként a Mentol (**MEN**) és a **DBBS** olvadékából történő **MEN-DBBS** molekulakomplex kristályosodását mutatjuk be [13] (3. ábra). Tehát megállapíthatjuk, hogy nemcsak a diasztereomer sókra érvényes ez a viselkedés, hanem általában a diasztereomerekre (a molekulakomplexekre, koordinációs komplexekre).

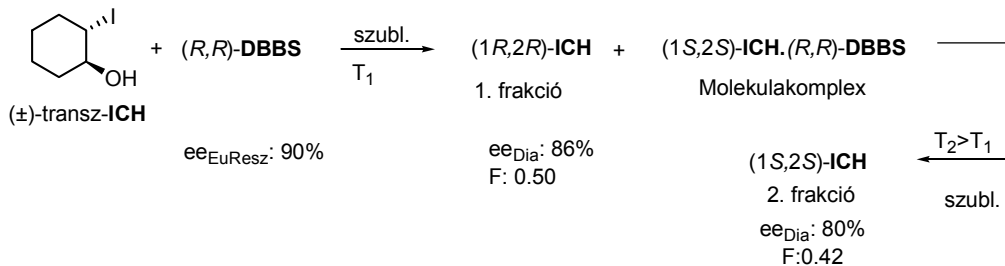


3. ábra

Elválasztás olvadékból való kristályosítással

DIASZTEREOMEREK ELVÁLASZTÁSA FRAKCIONÁLT SZUBLIMÁCIÓVAL

Egy másik elválasztási mód, amikor 2-jód-transz-ciklohexanol (**ICH**) **DBBS**-el végzett rezolválásakor szilárd-szilárd reakcióval keletkezett diasztereomerek keverékét (három hónapi várás után) vákuumban frakcionáltan szublimáljuk [15]. Azt tapasztaltuk, hogy mind az első mind pedig a második frakcióban kapott molekulakomplex (itt is molekulakomplex keletkezik) enantiomertisztasága közelíti a rezolválóagens eutektikus összetételét (4. ábra).

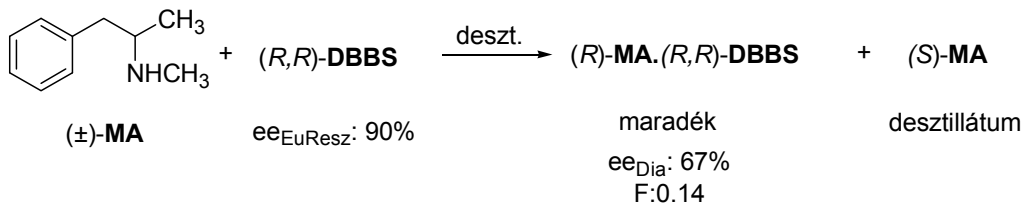


4. ábra

Diasztereomer keverék elválasztása frakcionált szublimációval.

DIASZTEREOMEREK ELVÁLASZTÁSA DESZTILLÁCIÓVAL

A racém metil-Anara (**MA**) félekvivalens mennyiségű **DBBS**-el olvadékból (5. ábra) a kristályosodást követően vákuumban történő desztillációval elválasztható [16], kidesztillálható a keverékből az egyik enantiomer és a visszamaradó diasztereomer elválasztásával megkapjuk a másik enantiomert is. A diasztereomer enantiomertisztaságát a rezolválóagens eutektikus összetétele határozza meg.

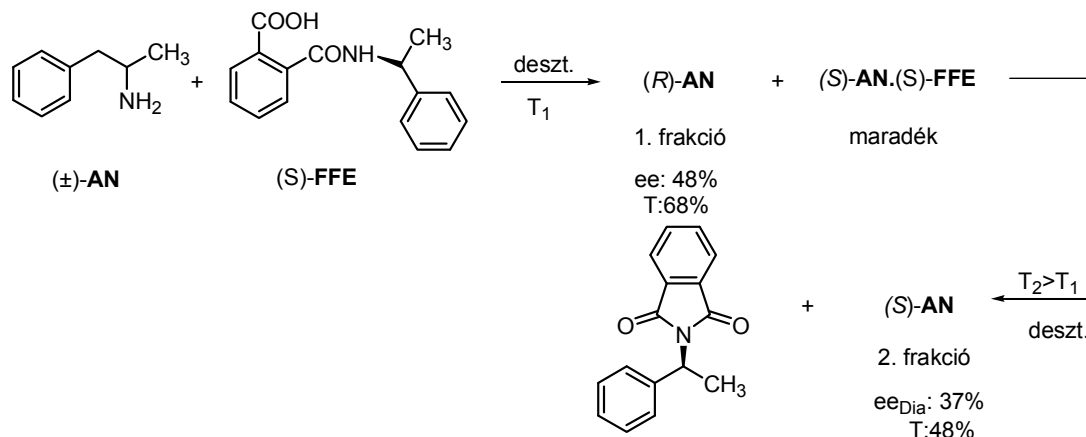


5. ábra

Diasztereomer keverék elválasztása desztillációval

DIASZTEREOMER ELVÁLASZTÁS A KEVERÉK FRAKCIONÁLT DESZTILLÁCIÓJÁVAL

Ez a módszer frakcionált elválasztásra is alkalmas akkor, hogyha a rezolválóagensünk ugyancsak sót képez és ez a só képes károsodás nélkül elbomlani. Erre példa a racém Anara (AN) rezolválása a lényegében rokon molekulaszervezetű FEA-nak a ftaloilezett származékával (FFE). A kristályosodást követően vákuumban a szabadon maradt FEA enantiomert desztilláljuk, majd magasabb hőmérsékleten a diasztereomer sónk elbomlik, és így az eddig megkötött enantiomer kidesztillálható [17] (6. ábra). A diasztereomer enantiomertisztaságát mind az első mind pedig a második frakcióban feltételezhetően a rezolválóagens eutektikus összetétele határozza meg.

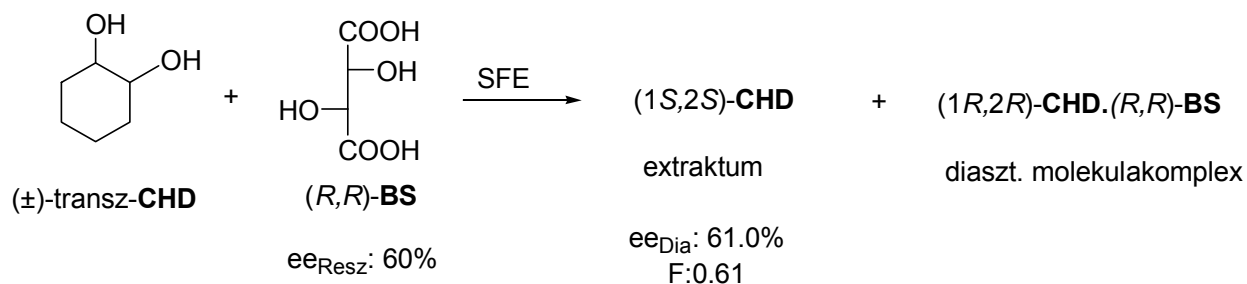


6. ábra

Diasztereomer keverék elválasztása frakcionált desztillációval

EXTRAKCIÓ SZUPERKRITIKUS ÁLLAPOTÚ CO₂-AL

Természetesen a racém vegyület és rezolválóagens keverékéből a kristályosodást követően extrakcióval is eltávolíthatjuk a szabadon maradt enantiomer hányadot és az extrakciót szuperkritikus állapotú fluidummal (CO₂) is el lehet végezni (7. ábra). Ebben az esetben a kapott diasztereomer enantiomertisztasága nagyon jól közelíti a rezolválóagens eutektikus összetételét.

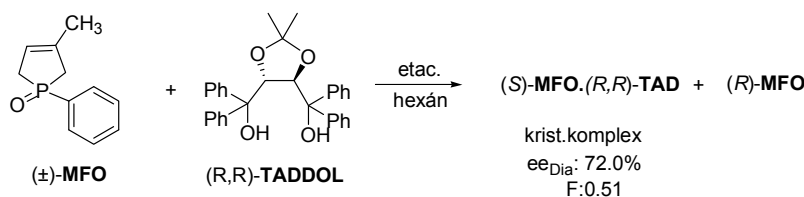


7. ábra

Extrakció szuperkritikus állapotú CO₂-al

MOLEKULAKOMPLEXEK ELVÁLASZTÁSA FRAKCIONÁLT KRISTÁLYOSÍTÁSSAL

Nemcsak C kiralitáscentrumot tartalmazó racém vegyületek rezolválása oldható meg ilyen módszerekkel hanem pl. P kiralitáscentrumot tartalmazó vegyületek is elválaszthatók így. Például egy sor 3-metilfoszfolén származék elválasztásánál a rezolválóagenssel molekulakomplexet képezhetnek az enantiomerek, majd a stabilabb molekulakomplexet képező diasztereomer kikristályosodik és szűréssel elkülöníthető [18] (8. ábra). A kapott enantiomer tisztaságát itt is feltételezhetően a rezolválóagens eutektikus összetétele határozza meg.

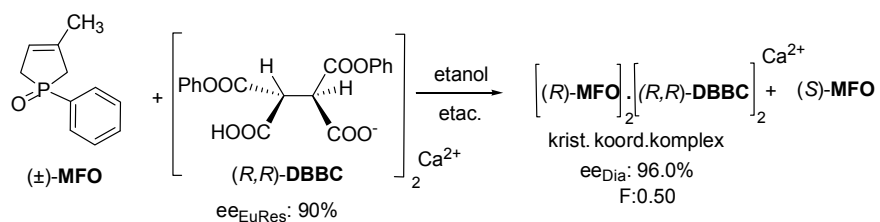


8. ábra

Molekulakomplexek elválasztása frakcionált kristályosítással

KOORDINÁCIÓS KOMPLEX DIASZTEREOMEREK ELVÁLASZTÁSA

Más esetben a P heteroatomot tartalmazó gyűrűs királis vegyületek koordinációs komplex képzéssel keletkező diasztereomerek elválasztásával is enantiomerkeverékekre bonthatók. Rezolválóágensként a **DBBS** Ca vagy Mg sóit használhatják [19] (9. ábra). A diasztereomer enantiomertisztaságát a rezolválóágens eutektikus összetétele határozza meg.

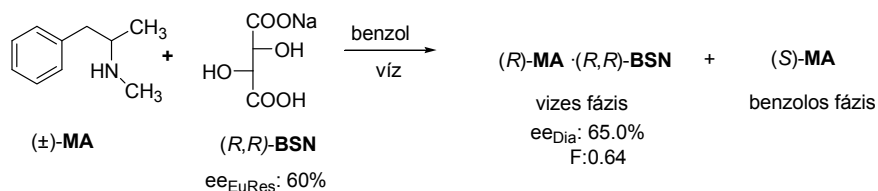


9. ábra

Koordinációs komplexekek elválasztása frakcionált kristályosítással

KÉT OLDÓSZERFÁZIS KRISTÁLYOSÍTÁS NÉLKÜL

Lehet olyan diasztereomer elválasztás is, hogy két folyadék fázis között jön létre a megoszlás. Erre példa a racém metil-anara (**MA**) rezolválása félekvivalensnyi **BS**-nak a mono-Na sójával [20] (10. ábra). Az elért enantiomertisztaságot ebben az esetben is a rezolválóágens eutektikus összetétele határozta meg.

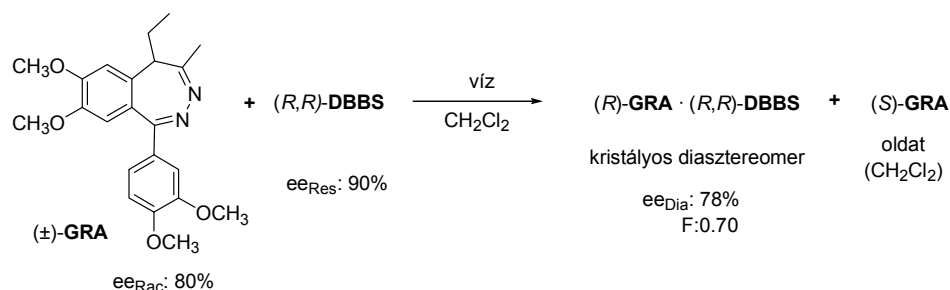


10. ábra

Két oldószerfázis közötti megoszlás kristályosítás nélkül

KÉT OLDÓSZERFÁZIS KRISTÁLYOSODÁSSAL

A két oldószerfázis abban az esetben, hogyha kristályosodással jár a diasztereomer keletkezése és nem oldódik egyik fázisban sem, különösen jó enantiomerelválasztást is biztosíthat. Erre példa a racém Grandaxint rezolválása félekvivalens mennyiségű **DBBS**-al víz és kloroform (vagy DKM, DKE) keverékében [21] (11. ábra). A kapott enantiomertisztaságot mindkét kiindulási molekula eutektikus összetétele befolyásolta.

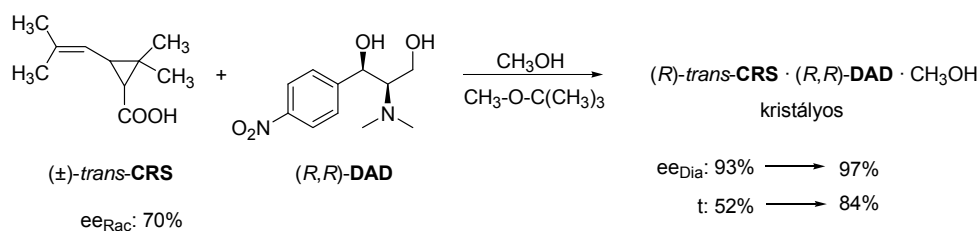


11. ábra

Két oldószerfázis közötti megoszlás kristályosítással

DIASZTEREOMER KRISTÁLYOSÍTÁS SZOLVÁTKÉPZÉSEL

Nagyon gyakori a diasztereomerek elválasztása során, hogy csak akkor kedvező az enantiomer elválasztás enantiomer tisztasága és a termelés mértéke, ha szolvát képzéssel történik a diasztereomer kristályosítása [22] (12. ábra).

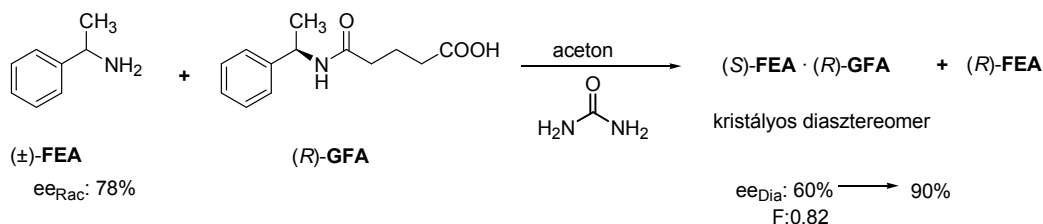


12. ábra

Diasztereomer kristályosítás szolvátképzéssel

A DIASZTEREOMER KRISTÁLYOSODÁSA AZ AKIRÁLIS HOZZÁTÉTEN INDUL

Abban az esetben, ha a rezolválóagens egy részével rokon molekulaszervezetű akirális vegyületet is alkalmazunk, akkor jobb enantiomertisztaságot érhetünk el, amit a racém vegyület enantiomerkeverékének az eutektikus összetétele határoz meg [23] (13. ábra).



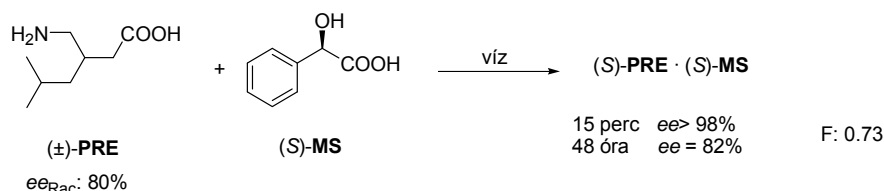
13. ábra

Akirális hozzátét alkalmazása előnyös a diasztereomer elválasztásra

AZ IDŐ SZEREPE

Kinetikus kontroll érvényesülése

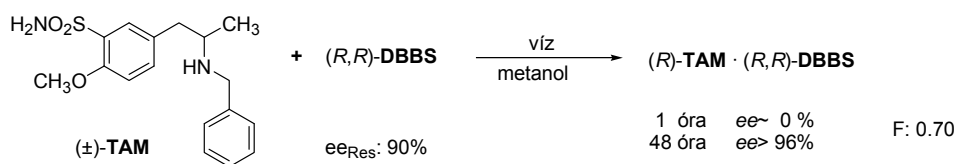
Nemcsak az oldószer, vagy az alkalmazott módszer megválasztása fontos, hanem az időnek is meghatározó szerepe van. A racém Pregabalin (**PRE**) rezolválásakor (*S*)-**MS**-al vizes közegben a kinetikus kontroll érvényesülését tapasztaltuk [24] (14. ábra). A racém vegyület enantiomerkeverékének az eutektikus összetétele lesz a meghatározó még a termodinamikai egyensúly beálltakor is.



14. ábra
Kinetikus kontroll érvényesülése

Termodinamikus kontroll érvényesülése

Ugyanakkor a Tamsulozin (**TAM**) egyik intermedierjének a rezolválása során a termodinamikus egyensúly beállta eredményezte a megfelelő enantiomertisztaságot, melyet a rezolválóagens eutektikus összetétele kódolt [25] (15. ábra).



15. ábra
Termodinamikus kontroll érvényesülése

Összehasonlítva a bemutatott rezolválások során kapott átlag enantiomertisztaságokat a racém vegyületeink ill rezolválóágensek eutektikus összetételeinek az átlagával, azt tapasztaltuk, hogy az elválasztási módszertől függetlenül a diasztereomerekből elkülönített enantiomerek tisztaságát kódolja a kiindulási vegyületek tulajdonsága, eutektikus összetétele (2. táblázat).

2. táblázat: Az elvégzett kísérletekben résztvevő vegyületek átlag ee értékei

A kísérletek száma	$ee_{\text{EuRac}}/ee_{\text{EuRes}}$ Átlag értékei	ee_{Dia} Átlag értékei	F Átlag értékei
13 (10*)	80%	78%	0.58

*A kiindulási molekulák nem rokon molekulaszervezetűek

KÖVETKEZTETÉSEK

Az elválasztások során meghatározó az enantiomerkeverékek szimmetriára való törekvése, melynek következménye a két fázis közötti megoszlás. A keverékekre jellemző eutektikus összetétel megszabja, hogy melyik fázisba kerüljön a szimmetrikusabb és melyikbe az aszimmetrikusabb asszociátum. Ugyanez a törekvés a meghatározó idegen királis molekula jelenlétekor, viszont a magasabb eutektikus értékkel rendelkező vegyület hatása lesz a domináns.

Mind a királis-királis felismerés mind pedig a szimmetriára való törekvés elősegíti az enantiomerelválasztást illetve a terápiás hatást. Ugyanakkor a kívánt eredmény eléréséhez a résztvevő enantiomerek geometriája és töltéseloszlása is megfelelő kell legyen, hiszen a komplementaritásukkal a szimmetriára való törekvést segíti, amely az élet mozgató rugója is.

Mindezek alapján nagy valószínűséggel a királis molekulák felépítésükben és térszerkezetükben hordozzák a részvételükkel lejártszódó királis-királis folyamatok kódját is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA (K 104769 és K 104528), valamint a Richter Centenárium Alapítvány által nyújtott anyagi támogatásért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Pálovics E, Fogassy E, Schindler J, Nógrádi M., *Chirality* 2007/19, 1-4 ,
- [2] Newman P., *Optical resolution procedures of chiral compounds 1-3*, NY, 1978-1984.
- [3] Wilen S. H., *Topics in Stereochemistry*, (ed. By E. L. Eliel), Wiley-Interscience, New York. 1972/ 6, 107.
- [4] Jaques J., Wilen S. H., Collet A., *Enantiomers Racemates and Resolution*, Wiley-Interscience, N.Y, 1981.
- [5] Faigl F. Kozma D., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*, (Ed. F. Toda), Kluwer Academic Press, Dordrecht, 2004, 73.
- [6] Fogassy E., Nógrádi M., Pálovics E., Schindler J., *Synthesis*, 2005/10, 1555.
- [7] Fogassy E., Nógrádi M., Kozma D., Egri G., Pálovics E., Kiss V., *Org. Biomol. Chem*, 2006/16, 3011.
- [8] Faigl F., Fogassy E., Nógrádi M., Pálovics E., Schindler J., *Tetrahedron: Asymm.*, 2008/4, 519.
- [9] Sheldon R. A., *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc. New York, 1993.
- [10] Wilen S.H., Collet A., Jaques J., *Tetrahedron*, 1977/33, 2725.
- [11] Kobayash Y., Kodama K., Saigo K., *Org. Lett.*, 2004/17, 2941.
- [12] Kozma D, Pokol G., Ács M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1992/ 2, 435
- [13] Pálovics E., Szelezky Zs., Faigl F., Fogassy E., New trends and strategies in the chemistry of advanced materials, (Ed. S.G. Muntean, R. Tudose) 2013, 74-79.
- [14] Simon K, Vincze Z, Marthi K, Lévai G, Pokol Gy, Fogassy E, Kozma D: *J. Therm. Anal.Col.*2004/75, 787.
- [15] Kassai Cs, Kozma D, Fogassy E: *Synth. Commun.* 2006/36, 1015.
- [16] Ács M, Mravik A, Fogassy E, Böcskei Zs.: *Chirality*, 1994/6, 314.
- [17] Molnár P, Thörey P, Bánsághi Gy, Székely E, Poppe L, Tomin A, Kemény S, Fogassy E, Simándi B: *Tetrahedron:Asymm.*, 2008/19, 1587
- [18] Novák T, Schindler J, Ujj V, Czugler M, Fogassy E, Keglevich Gy: *Tetrahedron:Asymm.*, 2006/17, 2599
- [19] a).Ujj V, Schindler J, Novák T, Czugler M, Fogassy E, Keglevich Gy: *Tetrahedron:Asymm.*, 2008/19, 1973
- [20] Ács M, Kozma D, Fogassy E: *ACH. Mod. Chem.*, 1995/132, 475.
- [21] Fogassy E, Tóth G, Simon K, Láng T, Ladányi L, Párkányi L.:*J. Mol. Struct.*, 1978/147,143.
- [22] Ács M, Kozma D, Kozsda É, Keserű Gy, Böcskei Zs, Szilágyi J, Simon K, Bertók B, Fogassy E: *J.Chem.Soc.Perkin Trans 2.*, 2000, 149.
- [23] Schindler J, Egressy M, Bereczki L, Pokol Gy, Fogassy E, Marthi K:*Chirality*, 2007/19,239,
- [24] a). Neu J, Fogassy E, Szalma N, Kálvin P, Schindler J, Jakab G, Garadnay S, Pálovics E: 1000186 sz szabadalmi bej. 2010; b) Fogassy E, Pálovics E, Szelezky Zs: P 1200227 sz. szabadalmi bej. 2012
- [25] Gizur T, Törley J, Fogassy E, Egri G, Bálint J, Demeter Á: 202 963 sz szabadalom 2002