

Rokon szerkezetű molekulák hatása az enantiomer felismerésre a rezolválás folyamataiban III.

The Effect of Structurally Related Molecules on the Enantiomer Recognition During the Resolution III.

PÁLOVICS Emese¹, SCHINDLER József¹, BORSODI János², BERECZKI Laura³, MARTHI Katalin³, FAIGL Ferenc², FOGASSY Elemér²

¹ MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport,

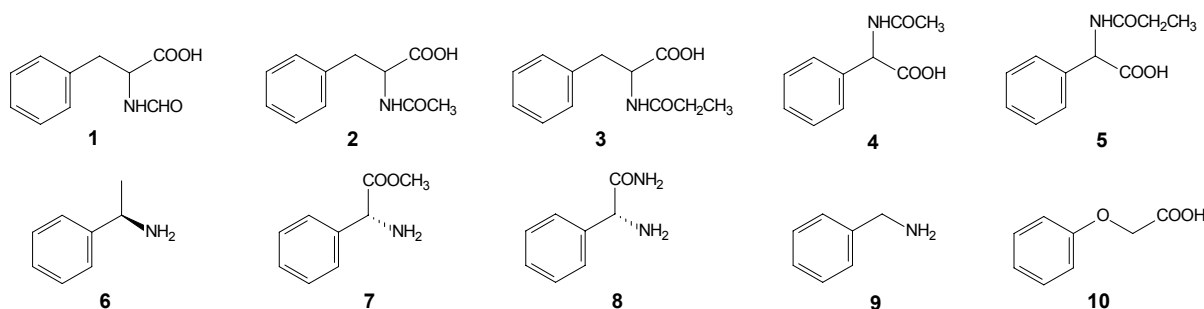
² BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék,
H-1111 Budapest, Budafoki út 8.,

³ BME Analitikai Tanszék, H-1111 Budapest, Szt. Gellért tér 4.

ABSTRACT

Potential resolving agents of a given racemate can be structurally similar, optically active relatives of the parent racemic compound, especially when one of them is also structurally similar to the racemic compound. When the resolution is carried out with the mixture of two compounds having a similar structure—even though one of them is achiral—better optical purity can be obtained than with the use of a unique resolving agent with the same molar ratio. Structurally similar molecules increase the enantiomer recognition ability of the favourable reagent with their presence. One of the methods for preparation of an optically pure enantiomer is the recrystallization of the diastereoisomeric salt several times however, an economic process can only be based on the selective separation of the enantiomer mixtures.

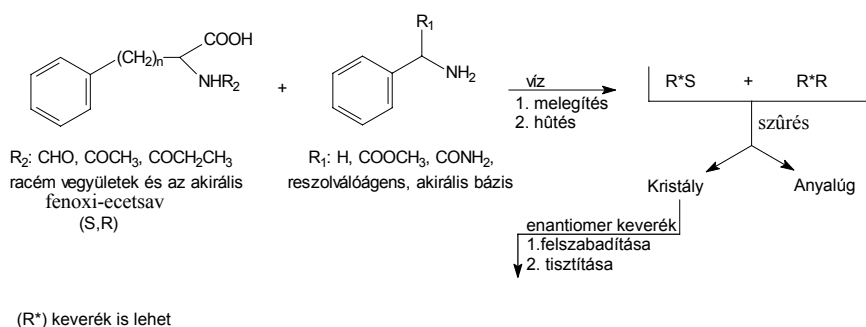
A királis vegyületek előállításának az egyik legjobban vizsgált és napjainkban még legfontosabb módszere a szintézisek során keletkezett vegyületeket képező enantiomerek elválasztása, a rezolválás [1]. A racém vegyületek rezolválására különböző eljárásokat írtak le [2-3].



1. ábra

Racém és az akirális vegyületek valamint a rezolválóágensek

Az 1-10 vegyületek közül (1. ábra) a savak és bázisok egymáshoz viszonyítva rokon molekulaszervezeti részeket tartalmaznak [4-7], egyfelől a glicin fenil- ill. benzil- származékai, másfelől többen a benzilamin származékai. A két akirális vegyület közül esetenként a benzilamin a bázikus karakterű rezolválóágensek, a fenoxi-ecetsav a racém vegyületek egy részét, a felét helyettesíti. Ily módon minden esetben vizes oldatban melegítve semleges sókat képeztünk. Lehűtve, a kristályos diasztereomer sót szűréssel elkülönítettük a jobban oldódó párjától (2. ábra). A diasztereomer sókból vizes oldatban sósavval szabadítottuk fel az enantiomer keverékeket, melyek közül a kristályos diasztereomer sókból kaptak eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.



2. ábra
A rezolválás folyamatai

Mindhárom rezolválóágenssel rezolválni lehet a racém fenil alanin és a racém fenilglicin valamelyik származékát. A fenil-etilaminnal (**6**) a formil-fenilalanin (**1**) enantiomerjeit csaknem tisztán (ee>95%) lehet előállítani, míg a sokkal polárisabb fenil-glicin metilészterrel (**7**) és a fenilglicinamiddal (**8**) 75-100% os ee – ssel lehet a formil- és az acetilszármazékokat ((**1**), (**2**) és (**4**)) rezolválni. A propionil származékokat 33-68% között ee-szel választhatjuk el.

Figyelemreméltó a „Holland rezolválás” érvényesülése a **6** és **7** keverék esetében az **1** racémnél 75,4 helyett a 76,0%-os ee, ill. a **4** racémnél a 0,546 helyett a 0,600 rezolválhatóság.

A kristályos szilárd fázisból kapott enantiomer keverékek eredményei

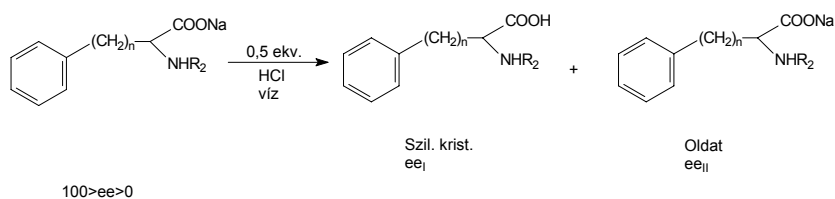
1. táblázat.

R ₁	R ₂														
	n: 1									n: 0					
	1 CHO			2 COCH ₃			3 CO CH ₂ CH ₃			4 COCH ₃			5 COCH ₂ CH ₃		
	konf.	ee	F	konf.	ee	F	konf.	ee	F	konf.	ee	F	konf.	ee	F
CH ₃ 6	R	95,1	0,419	R	5,0	0,051	-	-	-	R	9,8	0,082	-	-	-
CH ₃ /H 1:1 6/9	R	74,7	0,255	-	-	-	-	-	-	R	26,2	0,119	-	-	-
CH ₃ / 1:1 6/10	-	-	-	S	87,5	0,536	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃ 7	R	75,4	0,407	S	55,6	0,778	S	33,5	0,287	S	81,0	0,469	S	68,5	0,239
COOCH ₃ /H 1:1 7/9	R	74,5	0,373	S	95,0	0,190	-	-	-	S	85,1	0,546	-	-	-
CONH ₂ 8	-	-	-	S	100	0,760	R	33,8	0,068	-	-	-	R	62,5	0,113
CONH ₂ /H 1:1 8/9	-	-	-	S	100	0,810	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CH ₃ /COOCH ₃ 1:1 6/7	R	76,0	0,304	S	2,5	0,034	-	-	-	S	75,0	0,600	-	-	-
COOCH ₃ /CONH ₂ 1:1 7/8	-	-	-	S	100	0,790	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A **4** racém vegyület **6** reagenssel végzett rezolválásakor a **9** akirális vegyület alkalmazása az ee értékét 9,8-ról 26,2-re növelte. A **2** esetében a rezolválás eredménye (F= ee × T) igen jelentősen (55,6→95,0), a **4** racém vegyület esetében előnyösen változik (0,469→0,546).

Ha a racém vegyület **2** mellé a **10** akirális savat mérjük be és ezt a keveréket a **6** feniletalammal rezolváljuk akkor igen szembevető mind az ee (5,0→87,5%), mind a rezolválás eredményének (0,051→0,538) a jelentős megnövekedése. Miután az **1-5** racém vegyületek sorában a többi rezolválóágenssel szemben, csak az **1** rezolválása oldható meg jó ee és rezolválhatósági értékkel a **6** rezolválóágenssel. Feltételezzük, hogy noha, mint mindegyik rezolválás esetében a racém vegyület *R* enantiomerje képezi a vizsgált rezolválóágenssel a stabilabb diasztereomer sót, de a **6** rezolválóágenssel az **1**-racém *R* enantiomerje gyorsan kristályosodik és legfeljebb egy órai állás után elkülönítettük a kivált diasztereomer sót, így nem volt idő a lényegesen kedvezőtlenebb termodinamikai egyensúly beállítására, amire utal a **2** és **4** racém vegyületek **6** reagenssel végzett rezolválások egybecsengő kedvezőtlen eredménye is.

Vegyületeiknél általánosan alkalmazható módszernek a bázissal semlegesített enantiomer keverékek vizes oldatának a frakcionált sósavvá kicsapása bizonyult (4. ábra).



3. ábra
Az enantiomer keverékek frakcionált elválasztása

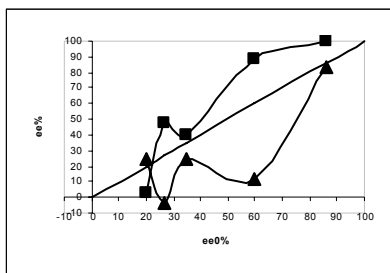
Enantiomer keverékek semleges oldatának frakcionált kicsapása

3. táblázat

Enantiomer kev.	ee ₀ %	ee% I frakció	ee% II frakció	Racemátokat képeznek
Fo-FA 1	49,6 73,4	19,3 70,8	75,0 68,0	Az eutektikumon nem lehet átjutni
Ac-FA 2	45,0 78,2	6,0 6,7	59,6 100	Konglomerátum
Pr-FA 3	20,0 24,7 34,8 59,6 88,8	2,8 44,4 36,5 92,0 100	23,6 -4,4 22,5 12,3 84,3	A kísérleti v. kinetikus eutektikum ee ₀ 20% és 36% közelében van, de ezt a kristályosodás kinetikája idézi elő. A feleslegben lévő enantiomer kristály katalizálja a kiválást. A termodinamikai eutektikum feljebb van.
Ac-FG 4	63,6 89,1	52,6 76,8	86,2 86,6	Az eutektikumon nem lehet így átjutni
Pr-FG 5	10,0 12,6 15,0 25,0 35,0 50,0 75,0 90,0	5,1 26,9 37,8 26,9 59,0 82,7 89,1 91,0	16,7 -3,8 -5,1 0,8 0,8 0,8 16,0 75,0	A kísérleti v. kinetikus eutektikum ee ₀ 11% és 25% közelében van, és a termodinamikai eutektikum itt is lényegesen lejjebb van.

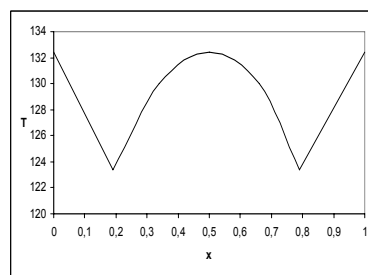
Ha az enantiomer keverékek semleges vizes oldatainak a kicsapását (sósavval) két részletben végezzük, akkor mindegyik vegyület enantiomer keverékei racemátként viselkednek. Az **1** enantiomer keverékek eutektikuma 68-75%-os ee₀-nál alakul ki, de ilyen módszerrel ezt nem tudjuk meghaladni. A **2** enantiomer keverékek esetében az eutektikumot nem mértük ki de az 45,0% ee₀ alatt lehet. A **4** vegyület enantiomer keverékei 76-89%-os ee₀-nál képeznek eutektikumot és ezzel a módszerrel ezt sem tudjuk meghaladni.

A **3** és **5** vegyületek enantiomer keverékei a kicsapás során, a kivált enantiomer felesleg katalitikus hatására „kinetikus eutektikumok” jelentkeznek, a **3** enantiomer keverékek (4-5. ábrák) esetében 20 és 36%-os ee₀-nál, az **5** enantiomer keverékek (6-7. ábrák) esetében 11 és 25%-os ee₀ értékeknél. A két enantiomerkeverék sorozat esetében a termodinamikailag kimérhető eutektikum a **3** enantiomerkeverékek esetében ee₀~60%-nál és az **5** enantiomerkeverékek esetében ee₀~6%-nál van.



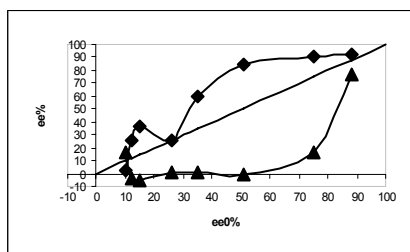
4. ábra

A Pr-FA (3) keverékek frakcionált elválasztása



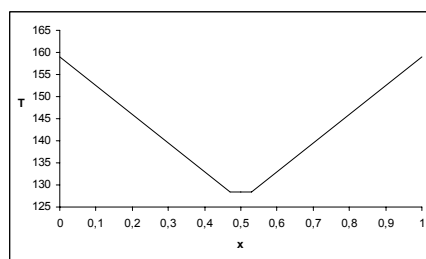
5. ábra

A Pr-FA (3) keverékek biner fázisdiagrammja



6. ábra

A Pr-FG (5) keverékek frakcionált elválasztása



7. ábra

A Pr-FG (5) keverékek biner fázisdiagrammja

Általánosan megállapítható, hogy az általunk vizsgált enantiomer elválasztási folyamatok nem jellemezhetők lineáris összefüggésekkel [8], [9].

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA (T 42725), valamint az Európai Unió és a Magyar Állam által támogatott GVOP 3.2.2.2004-07-0006/3.0 projektek által nyújtott segítségért

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] a. Sheldon, R. A.: *Chirotechnology*, Dekker, New York 1995.
b. Jacques, I., Collet, A., Wilen, S.H., *Enantiomers, racemates, and resolutions* Wiley, New York, 1981.
c. Kozma, D.: *Optical resolutions via diastereomeric salt formation* CRC Press, London, 2002.
d. Newman, P.: *Optical resolution procedures for chemical compounds I-IV*, O.R.I.C. Manhattan College Riverdale, New York I-IV, 1978-1984.
- [2] a 193 201 sz. magyar találmányi leírás 1984, CAN:104:168835.
b 193 202 sz. magyar találmányi leírás 1984, CAN:104:168835.
- [3] Kozma D, Fogassy E. Preparative methods for enantiomeric enrichment of non-racemic enantiomeric mixtures. *Enantiomer* 1997, 2, 51-59.
- [4] Kozma, D., Pokol, Gy., Ács, M.: Calculation of the efficiency of optical resolution on the basis of the binary phase diagram for the diastereomeric salts, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 2*, 1992, 435-439.
- [5] Kaptein, B., Elsenberg, H., Grimbergen, R. F.P., Broxterman, Q. B., Hulshof, L. A., Vries, T.: Dutch resolution of racemic 4-hydroxy- and 4-fluorophenylglycine with mixtures of phenylglycine and (+)-10-camporsulfonic acid, *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 1343-1351.
- [6] W. J. Pope and S. J. Peachey, *J. Chem. Soc.* 1899, 75, 1066
- [7] a. Fogassy, E., Pálovics, E., Schindler, J.: The effect of structurally related molecules on the enantiomer recognition during the resolution, 10th International conference of chemistry (Cluj) 2004, 342-346.
b. Fogassy, E., Pálovics, E., Schindler, J.: The effect of structurally related molecules on the enantiomer recognition during the resolution II, 11th International conference of chemistry (Cluj) 2005, 357-362.
- [8] Fogassy E, Nógrádi M, Pálovics E, Schindler J. Resolution of enantiomers by non-conventional methods. *Synthesis* 2005, 10, 1556-1568.
- [9] Fogassy E, Nógrádi M, Kozma D, Egri G, Pálovics E, Kiss V. Optical resolution methods. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, 4, 3011 – 3030.