

# 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 Emese<sup>1</sup>, SZELECZKY Zsolt<sup>2</sup>, FAIGL Ferenc<sup>2</sup>, FOGASSY Elemér<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MTA-BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport,

<sup>2</sup> 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.*

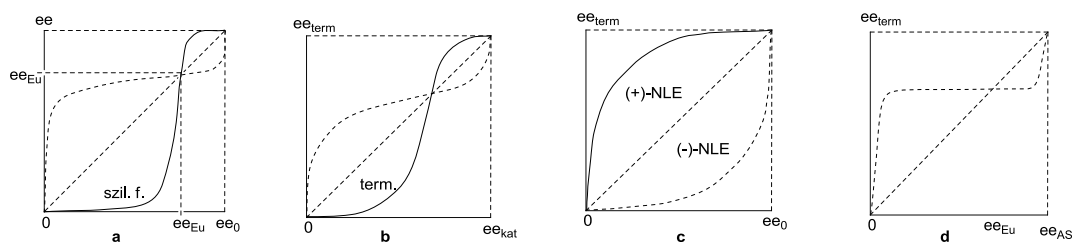
**Kulcsszavak:** Reszolválás, szimmetrikus asszociátum, aszimmetrikus asszociátum, fázisok közötti megoszlás, eutektikus összetétel.

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).

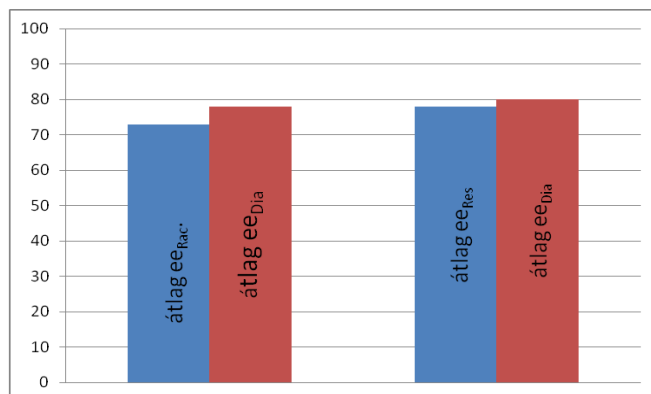


1. ábra

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 rezolválóagens 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 rezolválóagens 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].

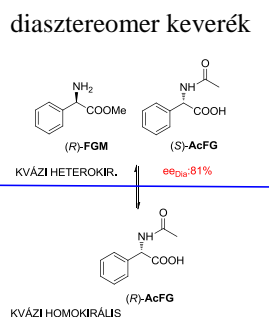
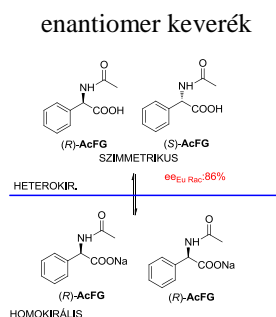
Miután a single enantiomer rezolválóagens eutektikus összetétele felülírhatja a jelen lévő racém vegyület eutektikus összetételének az érvényesülését, ez csak azért lehet, mert hordozza a szerkezeti felépítésében az eutektikus összetételének a kódját és saját nem lineáris viselkedését érvényesíti.

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.

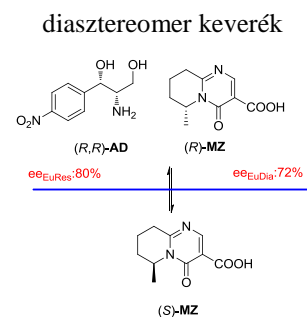
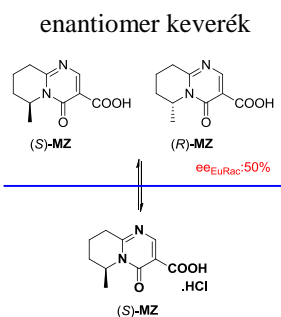
Ebből következik, hogy az elkülönítésre alkalmas fázisok a diasztereomer keverékek megoszlására is lehetőséget adnak, melyeket az alkotó királis vegyületek eutektikus összetételei határoznak meg.

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

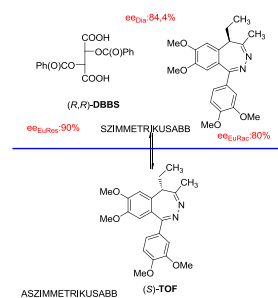
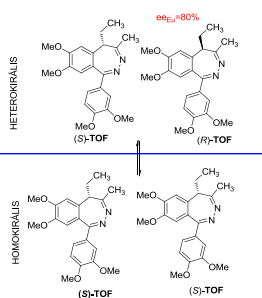
Az **AcFG** enantiomerek előállítása enantiomer- illetve diasztereomer keverékeiből.



4. ábra

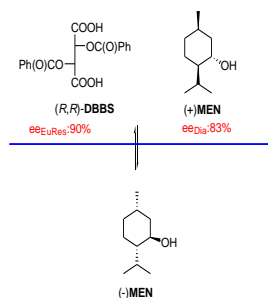
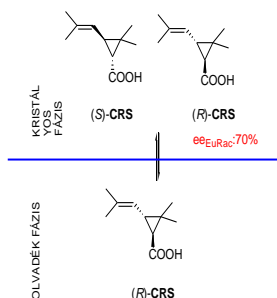
Az **MZ** enantiomerek előállítása enantiomer- illetve diasztereomer keverékeiből.

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.

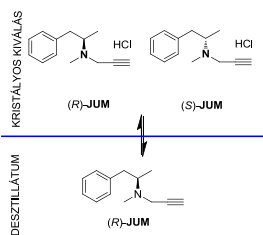


6. ábra

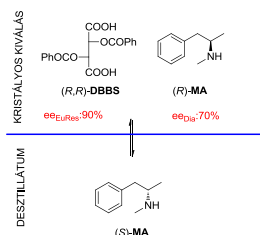
Olvadék-kristályosítás alkalmazása tiszta enantiomerek előállítására enantiomer- illetve diasztereomer keverékekből.

A Tofizopám (**TOF**) enantiomerkeverékek kristályosítással kialakuló szimmetrikusabb és kevésbé szimmetrikus fázisok megoszlását jól követi a diasztereomer és enantiomer keverék megoszlása (szilárd-H<sub>2</sub>O-CHCl<sub>3</sub>) 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].

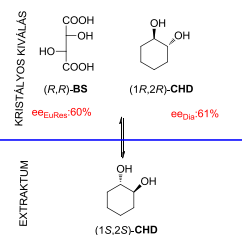
Olvadékok frakcionált kristályosításával elválasztott enantiomer keverékeknél a szimmetrikusabb keverék kerül a kristályos fázisba (6a. ábra), csakúgy mint a racém mentol dibenzoil borkósav diasztereomer esetében (b. ábra) amikor a kristályos fázisba kerülő szimmetrikusabb diasztereomer elválasztható 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 hányaduk sósavas sói mellől (7. ábra).



7. ábra  
Enantiomerek előállítása desztillációval.



8. ábra  
Elválasztás nem elegyedő oldószerekkel



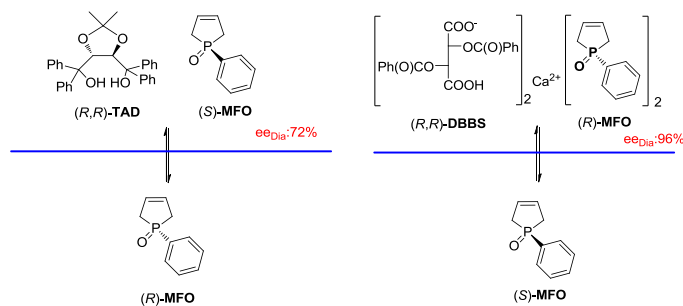
9. ábra  
Szuperkritikus extrakciós elválasztás.

Ugyanakkor a rokon molekulaszervezetű intermedierjének a diasztereomer sója mellől ennek az enantiomerje desztillációval 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].

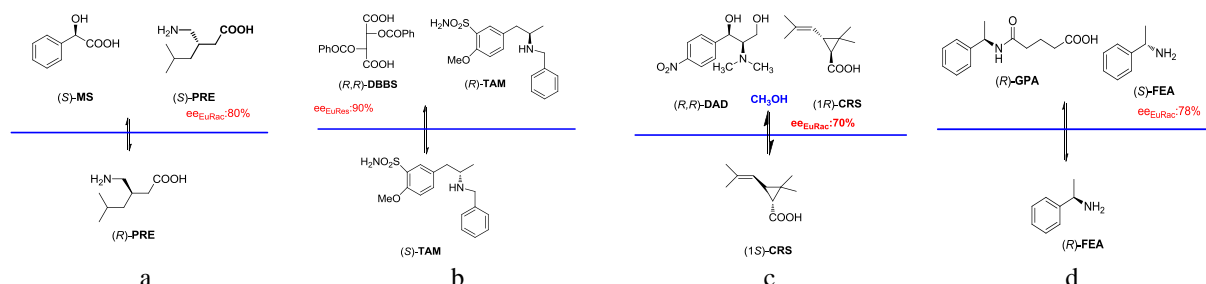
Noha az előzőekben is mutattunk be olyan példákat, melyek során a diasztereomereket molekulakomplexek képezik (**MEN**, **CHD**), de ezek mindegyike C kiralitáscentrumot tartalmazott. A foszfor kiralitáscentrumot tartalmazó diasztereomer-enantiomer keverék szilárd-folyadék megoszlásánál a diasztereomer 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 molekula-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 pregabalin (**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 szerkezeti 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).