

A számítástechnikai kémia alkalmazása az ipari fejlesztésben

MUCSI Zoltán,^{a,b,*} KEGLEVICH György,^a HERMECZ István,^{a,b*}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai és Technológia Tanszék, 1521 Budapest

^bSanofi Aventis, CHINOIN ZRT, 1045 Budapest, Tó utca 1-5

1. Bevezetés

A szerves vegyipar gyógyszeripari és finomkémiai ágazata viszonylag kis mennyiségű, de nagy értékű anyagokat állít elő. Napjainkban a gyógyszeripart újabb és újabb kihívások érik. A 20. század végére az originális gyógyszerkutatás a világ egyik legköltségesebb kutatási és fejlesztési tevékenységévé vált. Egy originális gyógyszer átlagos kifejlesztési költsége mára meghaladja az egy milliárd dollárt. A korszerű gyógyszerkutatás és kémiai fejlesztés a legtöbb természettudományos terület együttes alkalmazását igényli. A számítógépek teljesítménynövekedésének köszönhetően, az elméleti kémia egyre inkább teret nyer ebben a folyamatban. A felfedező kutatás a 90-es évek elején kezdte alkalmazni az elméleti módszereket „virtuális screening”-re és QSAR feladatok megoldására, kiegészítve a kísérleti munkát, a hatékony gyógyszermolekula megtalálását. A gyógyszerkutatás gyógyszerfejlesztés ága (ezen belül a kémiai fejlesztés) azonban még ma sem használja az elméleti módszereket kellőképpen. Különösen áll ez a kis molekulákkal kapcsolatos fejlesztésekre.

Felmerül a kérdés, hogy a kis molekulákkal foglalkozó kémiai fejlesztés miért alkalmazza alig az elméleti módszereket. A kérdésre a lehetséges válaszok:

1. A kísérleti kémia hatalmas adathalmazzal és egyszerűen alkalmazható szabályokkal rendelkezik és a felhalmozódott ismeretanyag könnyen és logikusan kereshető.

2. A kísérleti munka és ennek analízise általában gyorsan elvégezhető, ami egyértelmű és pontos eredményt szolgáltat.

Nem mindig áll fenn azonban ez a helyzet, és ilyenkor az elméleti kémia hatékonyan segíthet a probléma gyors megoldásában. Az elméleti kémia akkor jelenthet komoly vagy nélkülözhetetlen segítséget, ha

1. Nem áll rendelkezésre megfelelő irodalmi háttér vagy túl komplex a probléma, vagy

2. A kísérleti megvalósítás hosszadalmas, bonyolult vagy lehetetlen.

Az alkalmazásokat tekintve három fő csoportot különböztethetünk meg:

1. A mért spektroszkópiás adatok (IR, NMR, UV) értelmezése.

2. Mechanizmusok felderítése (melléktermékek keletkezésének az értelmezése).

3. Oldószerhatás becslése.

A továbbiakban ezekre mutatunk be ipari példákat ahol, egyszerű feladatok gyors megoldásában aknáztuk ki az elméleti kémia lehetőségeit.

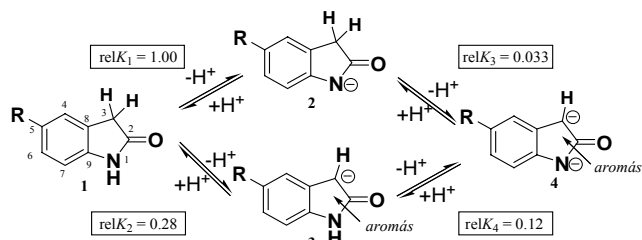
2. A mért spektroszkópiás adatok értelmezése

Az első és legegyszerűbb alkalmazás a mért spektroszkópiás adatok értelmezése számolt spektroszkópiás értékek alapján.

2.1. Indolinon deprotonálása

A ReactIR készüléket gyakran alkalmazzák adatgyűjtésre reakciók mechanizmusának a felderítésénél,¹⁻⁶ azonban a reakció egyes nem izolált intermediereinek IR spektruma többnyire nem ismert az irodalomban. Így, a reakció követése során jelentkező egyes sávok asszignálása kísérleti analógiák hiányában nehézségbe ütközhet. Egyszerűbb molekulák IR spektruma viszont megfelelő oldószermodell segítségével igen pontosan és gyorsan jósolható már akár DFT számolással 6-31++G(d,p) is. Ezen számolások birtokában már a kísérletileg kapott *in situ* IR spektrumok könnyen asszignálhatóak. Az első példában az indolinon deprotonálódását vizsgáltuk katalitikus mennyiségű erős bázis jelenlétében.⁷ A kialakult indolinon aniont a továbbiakban metil-akriláttal reagáltatva N¹-en illetve C³-on alkilezett származékhoz jutunk. A kérdés az volt, hogy melyik helyen következik be először a reakció. Az indolinon két helyen, az N¹-es és a C³-as helyzetekben deprotonálódhat, de ezen deprotonált származékok mellett a kétszeresen deprotonált származék megjelenése is elképzelhető. Az elméleti számolások⁸ során [B3LYP/6-311++G(2d,2p)⁹/PCM¹⁰ (Polarizable Continuum Model) (Me₂SO)] minden esetben úgynevezett explicit-implicit oldószermodell alkalmaztunk, ami figyelembe veszi az indolinonmolekula NH csoportja és a Me₂SO oxigénje közötti erős hidrogénkötést.⁷ Az elméleti számolások alapján a két deprotonálási állandó egy nagyságrenden belül van, azaz az N¹ deprotonálódás csak ötször kedvezőbb, mint a C³ deprotonálódás (1. ábra). Az első olvasásra talán szokatlanak tűnő eredmény annak tudható be, hogy a C³ deprotonálódás során kialakuló indolinon C³-anion egy 10π elektronos aromás rendszer, amelynek stabilitása vetekszik az indolinon N¹-anionéval. Az indolinon Me₂SO-ban mért IR spektruma egy jól definiált karbonilsávot mutat (1707 cm⁻¹, 1. táblázat). Ez az érték igen jó egyezésben van a karbonil IR-rezgés számolt frekvenciájával (1717 cm⁻¹). Egy ekvivalens t-BuOK bázis hozzáadásakor a mért spektrumban a karbonilsáv jól definiált marad és a kisebb értékek felé, 1521 cm⁻¹ értékre tolódik el, ami valamelyik anion karbonilsávjának felel meg. De melyiknek? A számolt karbonilrezgés az N¹-anion esetében 1544 cm⁻¹, míg a C³-anion esetében 1562 cm⁻¹ értéknél található. A

mért karbonilrezgés értékéhez az N¹-anion számolt értéke áll közelebb, tehát az indolinon Me₂SO-ban bázis hatására főleg az N¹ helyzetben deprotonálódik. A továbbiakban ez az anion reagál a metil-akriláttal. Az indolinon Me₂SO-os oldatához adott további t-BuOK bázis jelenlétében (10 ekv.) a karbonilsáv tovább tolódik az alacsonyabb értékek felé (1440 cm⁻¹), ami kiváló egyezést mutat a dianion karbonilrezgésének számolt értékével (1448 cm⁻¹).



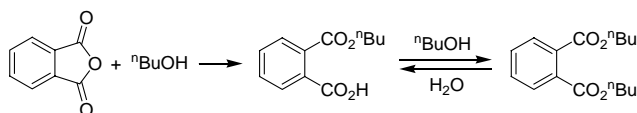
1. Ábra. Az indolinon (1) deprotonálódási egyensúlya és a számolt relatív egyensúlyi állandók (relK).

1. Táblázat. Az indolinon (1) és a deprotonálódáskor létrejövő anionok (2-4) IR karbonilsávjának mért és számolt hullámhosszadatai (cm⁻¹).

	1	2	3	4
Mért	1707	1521		1440
Számolt	1717	1544	1562	1448

2.2. Ftálsavanhidrid észteresítése butanollal

A ftálsavanhidrid → dibutil-ftalát átalakulást szintén ReactIR készülékkel tanulmányoztuk.² A gyakorlati szempontból is fontos reakció első lépése egy alkoholmolekula addíciója, míg a második lépés egy egyensúlyi észteresítés (2. ábra).

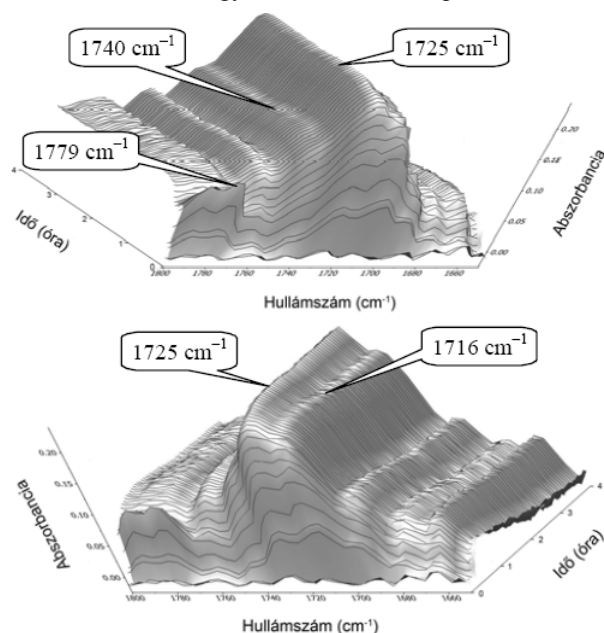


2. Ábra. A ftálsavanhidrid kétféle lépéses reakciója butanollal.

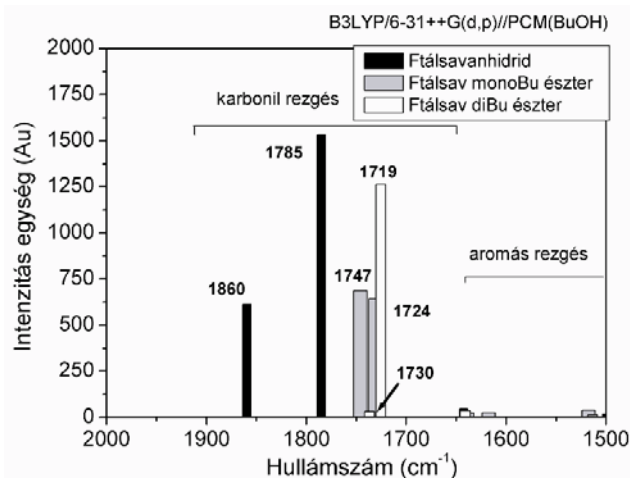
A reakciót katalizátor nélkül 20-szoros mennyiségű butanolban végeztük. A vízleválasztáshoz Marcusson-feltétet alkalmaztunk. A 3-dimenziós IR spektrum jellegzetes szegmensének két különböző nézetét a 3. ábra mutatja.

A reakcióelegy 3-dimenziós IR spektrumát tanulmányozva megállapítható, hogy a kezdetben 1779 és 1860 cm⁻¹-nél jelentkező anhidrid karbonilsávok viszonylag gyorsan eltűnnek, míg 1725 cm⁻¹-nél a diészter karboniljele fokozatosan jelenik meg (3. ábra). Két további elnyelés 1740 ill. 1716 cm⁻¹-nél a ftálsav-félészter intermedierhez rendelhető, amelyek a reakció előrehaladtával a dibutil-ftalát 1725 cm⁻¹-nél jelentkező intenzívebb, egyre növekvő és szélesedő sávjára szuperponálódnak. A harmonikus oszcillátor modell alkalmazás elméleti számolások [B3LYP/6-31++G(d,p)⁸/PCM⁹ (BuOH)] azt jósolták, hogy a ftálsavanhidrid karbonilrezgései 1785 cm⁻¹-nél, a diészteré 1719 cm⁻¹-nél, míg az intermedieré 1747 és 1724 cm⁻¹-nél jelennek meg. A számítások szerint ez utóbbi rezgések közel fele olyan intenzitásúak, mint a diészter karbonilrezgései, ezért a kísérleti spektrumban nem tudnak önállóan érvényesülni. A ftálsavanhidrid, az intermedier és a diészter

1:1:1 arányú keverékének számított IR spektrumrészletét a 4. ábrán láthatjuk. Ez a vizsgálat jó példa arra, hogy a kísérletileg kapott spektrumokat számítások segítségével akkor is értékelni tudjuk, ha az egyes komponensek IR sávjai nem azonosíthatóak egyértelműen a mért spektrumban.



3. Ábra. A ftálsavanhidrid és butanol egylépésben megvalósított észteresítési reakciójának követése FTIR spektroszkópiával.

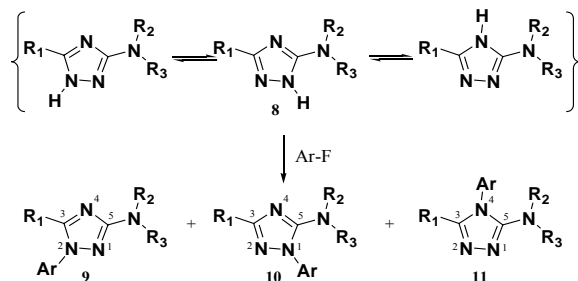


4. Ábra. A ftálsav-észteresítés komponenseinek számított IR spektruma (Au: arbitrary unit)

2.3. 1,2,4-Triazolok NMR asszignációja

Az NMR spektroszkópia az egyik leghatékonyabb szerkezetvizsgáló, és szerkezet-meghatározó módszer amivel gyakorlatilag minden kémiai szerkezeti problémára válaszolni lehet. Számos esetben, azonban a rutin NMR spektroszkópiai módszerek nem alkalmazhatóak és csak igen szofisztikált és időigényes NMR módszerekkel lehetne esetleg eredményeket elérni. Az 5. ábrán látható, aromás elektrofil szubsztitúció egyetlen terméként izolált 1,2,4-triazolszármazék pontos kémiai szerkezete rutin 1D és 2D, ¹H, ¹³C, ¹⁵N spektrumok alapján nem azonosítható egyértelműen. Ebben az esetben rendelkezésre álltak a nitrogénatomok pontos ¹⁵N eltolódásai, azonban megfelelő

irodalmi analógiák hiányában ezen eltolódások sem voltak segítségünkre. Az NMR spektrumok rutin számolása mára már megoldott, és mind a három lehetséges termékre (**9**, **10**, **11**) a számolásokat elvégeztük {GIAO módszer B3LYP/6-31+G(d)[PCM(Me₂SO)] szinten optimált geometriákon}⁷⁻⁹ (2. táblázat). Hasonlóságot csak a **9**-es triazolszármazékokra számolt ¹⁵N kémiai eltolódásoknál látunk, ezért kijelenthetjük, hogy az arilsoport az N²-re támadt.



5. Ábra. A triazol (**8**) lehetséges tautomerei és az aromás nukleofil szubsztitúció lehetséges termékei (**9**, **10**, **11**).

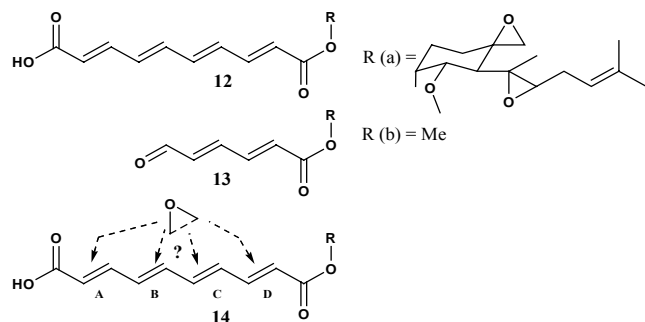
2. Táblázat. Az egyetlen, izolált termék (**X**) mért és a lehetséges termékek (**9-11**) számolt ¹⁵N kémiai eltolódásai (ppm).

N atom	Mért	Számolt		
	X	9	10	11
N ¹	254	246	120	128
N ²	89	78	76	201
N ⁴	46	34	212	41

Később, röntgendiffrakciós vizsgálatokkal egyértelműen igazolni tudtuk, hogy a kapott termék tényleg a **9**-es vegyület, megerősítve az elméleti számolások eredményeit. Végül érdemes megemlíteni, hogy a számolások egy napig tartottak, míg a röntgenvizsgálatok csak fél év múlva szolgáltatották az eredményt, így a gyors elméleti számolásoknak köszönhetően a preparatív vegyész már másnap folytathatta munkáját.¹¹

2.4. Szennyezők azonosítása számolt UV spektrumok alapján

A reneszánszát élő fumagillin gyógyszerhatóanyag (**12a**) kémiai szerkezetéből kifolyólag igen bomlékony molekula és 26 különböző ismert szennyezője van, mint például a **13**-as számmal jelölt szennyező (**6. ábra**).



6. Ábra. A fumagillin (**12**) és az egyszerűsített modellként használt Me-származék (**12b**), illetve a **13**-as és **14**-es szennyezők kémiai szerkezete.

A **14a** szennyező tömegspektrometriás analízise során a

fumagillin molekulatömegénél 16 tömegegységgel nagyobb molekulatömeget mértek. A DAD (diode array detector) detektorral kapott UV spektrum alapján egyértelmű volt, hogy a tetraén-oldalláncon történt valahol az oxidáció és egy epoxidcsoport képződött (**6. ábra**). Ennek pontos helyére azonban nem lehet következtetni. Ezért elméleti módszerrel [ZINDO módszer alkalmazása B3LYP/6-31G(d) szinten optimált geometriákon] számoltuk a négy lehetséges **14**-es szennyező egyszerűsített modelljén {**6. ábra**; R = Me; **14b[A]**, **14b[B]**, **14b[C]**, **14b[D]**} azok UV spektrumának első 10 sávját (**3. táblázat**). A módszer megbízhatóságának igazolására a **12b** és a régebben azonosított **13a** szennyező egyszerűsített modelljének (**13b**) UV spektrumát is kiszámoltuk (**3. táblázat**). A **12b** és **13b** szerkezetre számolt UV sávok kiválóan egyeznek a mért értékekkel, így bizhatunk abban, hogy a **14b[A]**–**14b[D]** szerkezetekre is megbízható eredményeket kapunk. A számolt értékek a **14b[B]** és **14b[C]** szerkezetekkel egyezik meg, így e szerkezeteket valószínűsíthetjük, ami arra utal hogy a **14a** számú szennyező szerkezete ezekkel analóg.¹¹ Mivel ezen szennyező mennyisége 0.5 % körüli, ezért kísérleti módszerekkel csak igen körülményes és hosszadalmas lehetett volna azonosítani. Megjegyezzük, hogy a gyógyszerhatóság az engedélyezési eljárás során a **14a** számú szennyező szerkezetének bizonyítását elfogadta.

3. Táblázat.

	Mért molekulatömeg (au)	Mért UV sáv (nm)	Számolt legintenzívebb UV sáv (nm)
12a	458.2	340-350	12b 342.6
13a	390.1	271	13b 270.4 14b[A] 302.6
14a	474.1	270	14b[B] 264.9 14b[C] 263.4 14b[D] 300.1

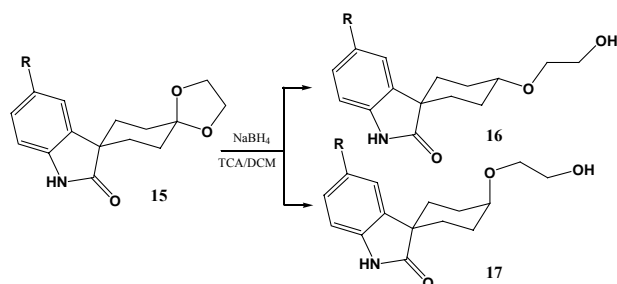
3. Reakció mechanizmus értelmezés

A kémiai fejlesztés célja, hogy a hatóanyagot minél tisztábban, hatékonyabban és reprodukálhatóan állítsuk elő. A végtermék tisztasága függ a melléktermékek mennyiségétől, ezért a mellékreakciók háttérbe szorítása fontos. A fő- és a mellékreakciók mechanizmusának részletes felderítése és megértése nagymértékben megkönnyítheti a fejlesztő munkáját. Sokszor azonban a melléktermékek keletkezésének mechanizmusa nem ismert, így nem lehet a képződésüket hatékonyan visszaszorítani.

3.1. Dioxolángyűrű redukív felnyitása

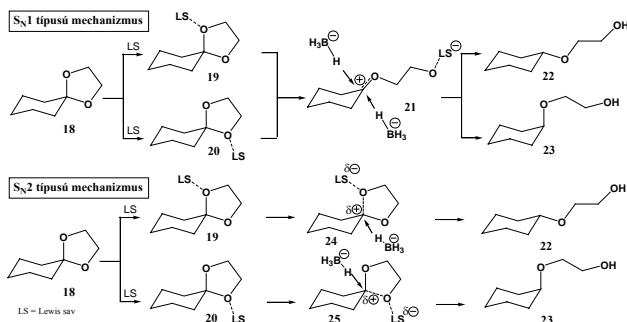
A dioxolángyűrű redukív felnyitása során keletkező –O–CH₂–CH₂–X– (X = O, NR, S ...) csoportot előszeretettel alkalmazzák két farmakofor csoport összekapcsolására. Az alkohol típusú átalakulási termék (X = OH) előállítására igen egyszerű. A megfelelő ketonból készített dioxolán gyűrűt Lewis sav jelenlétében NaBH₄-del fel lehet nyitni, és így a várt kiindulási alkoholhoz jutunk. Bizonyos esetekben, mint például az általunk tanulmányozott spiro-indolinon

származék (7. ábra, 15) átalakulásakor, a keletkező termék két sztereoizomer, egy *cisz* (**16**) és egy *transz* izomer (**17**) formában keletkezik, ahol csak az egyik, a **16**-os termék rendelkezik a kívánt térszerkezettel. A *cisz* és *transz* termékek arányát a Lewis sav minősége erősen befolyásolja, a termékarány (**16** : **17**) az 1:1 és a 6,69:1 között változott a Lewis sav minőségétől függően. Bár a 6,69:1-es termékarány már alkalmas volt a fejlesztésre, jogos kérdésként felmerült, hogy nem lehetne-e tovább növelni a kívánt termék mennyiségét, így növelve a termelést és a kémiai tisztaságot.



7. Ábra. Az tanulmányozott dioxolán (15) redukív gyűrűfelnyitása.

Ennek érdekében egy egyszerűbb modellvegyületen (8. ábra; **18**) elméleti módszerekkel valószínűsítettük a gyűrűfelnyitási reakció mechanizmusát. A bevezető lépés a Lewis sav komplexálódása a dioxolángyűrű valamelyik oxigénjén (**19**, **20**). A *cisz* terméket (**22**) az axiális (**19**), míg a *transz* terméket (**23**) az ekvatoriális oxigénnel komplexált dioxolángyűrűből (**20**) vezethetjük le. A reakció kétféle, egy S_N1 típusú és egy S_N2 -típusú mechanizmuson keresztül játszódhat le (8. ábra). Az S_N1 mechanizmus során, az erős Lewis sav felnyitja a dioxolángyűrűt (**21**), majd ezt követően, a BH_4^- anion gyors reakcióval redukálja a pozitívvá vált szénatomot. A másodrendű kinetikát követő S_N2 mechanizmus érvényesülésekor viszont a Lewis sav csak egy erős komplexet képez a dioxolángyűrű egyik oxigénjével, majd a BH_4^- anion egy lassú lépésben gyűrűfelnyitással egybekötve redukálja a spiroszénatomot (**24** és **25**). Míg az S_N1 mechanizmusnál nincs, addig az S_N2 mechanizmusnál erős sztereoselektivitás van, így akár 99:1-es termékarányt is el lehetne érni. Érdekes tehát a reakciót S_N2 mechanizmussal vezetni. Az elméleti számítások szerint az S_N2 mechanizmus aránya annál nagyobb, minél gyengébb az alkalmazott Lewis sav. A gyenge Lewis sav azonban nagymértékben lecsökkenti a reakció sebességét, ezért meg kell találni az optimumot.

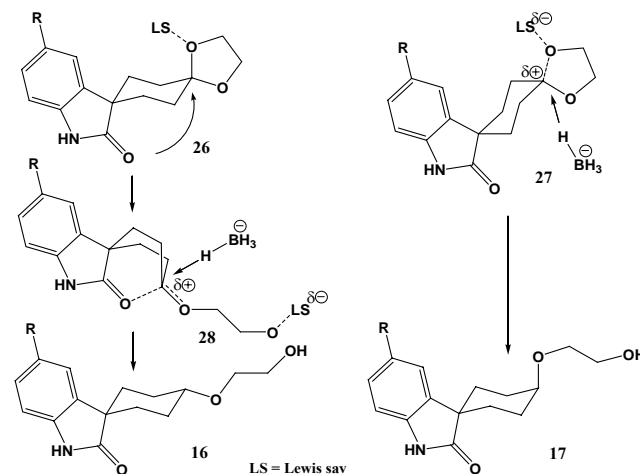


8. Ábra. Az elméleti modellezés során használt egyszerűsített modell (**18**) dioxolángyűrűjének felnyitása a S_N1 és S_N2 mechanizmusok szerint.

4. Táblázat.

Lewis sav	Mechanizmus	Termékarány (22 : 23)
CCl_3CO_2H	S_N2	99 : 1
BF_3	S_N2	89 : 1
$AlCl_3$	kevert S_N1 és S_N2	1.5 : 1
H^+ (super sav)	S_N1	1 : 1

A kísérletek szerint a triklórecetsav az optimális Lewis sav katalizátor, mert alkalmazásával a **15** dioxolánszármazékon kiváltott reakció még nem túl lassú (pár óra) és jelentős sztereoselektivitást (6.69:1) mutat. Az egyszerűsített modell (**18**) elméleti vizsgálatával kapott eredmény ezzel összhangban áll, viszont sokkal kedvezőbb termékarányt (99:1) jelez. Erre az ellentmondásra akkor találunk magyarázatot, ha a fentebb vázolt gondolatmenetnél figyelembe vesszük a **15** molekula teljes szerkezetét. Lewis sav hatására ebből két komplex képződik (9. ábra, **26** és **27**).



9. Ábra. A **15**-ös molekula feltételezett redukív gyűrűfelnyitási mechanizmusa.

A komplexált **26** molekula dioxolángyűrűjének felnyitása viszonylag szelektíven játszódik le, mert miközben a 2-es helyzetű karbonilcsoport oxigénatomja stabilizálja a kialakuló karbokation centrumot, egyúttal meggátolja a BH_4^- támadását erről az oldalról (9. ábra). Így egy viszonylag stabilis intermedier alakul ki (**26** → **28**), és ezen keresztül játszódik le a redukció (**28** → **16**).¹¹ Ugyanakkor a BH_4^- anion támadása a **27** intermedier dioxolángyűrűjén karbonilcsoport árnyékoló hatása nélkül közvetlenül éri (**27** → **16**). A **15** molekula gyűrűjének felnyitásával képződő sztereoizomer termékek arányát a **28** és **27** intermedierek relatív energiájából számolhatjuk. Az kapott kb. 20 : 1 termékarány jó egyezésben van a kísérleti értékkel.

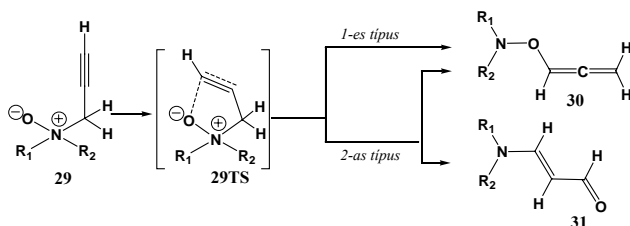
A fent bemutatott példa esetében, a kísérleti és elméleti módszerek kombinálása lecsökkentette a kísérleti munka idejét, mert a fejlesztőnek nem kellett a reakció optimalizálásával hónapokat eltöltenie. Az elméleti modellezés rávilágított arra, hogy a kísérletesen kapott termelés közel van az elméleti maximumhoz, és ezért nem érdemes tovább kísérletezni.

4. Oldószerszámítás becslése

Az alkalmas oldószer kiválasztása nemcsak a megfelelő szerkezetű, minőségű és mennyiségű termék előállításának nélkülözhetetlen feltétele, de az oldószer a reakciók sebességére is jelentős hatással van. Az oldószerszámítás egy komplex fizikai-kémiai jelenség, amelynek helyes modellezése igen nehezen valósítható meg, mivel több ezer molekula bonyolult dinamikai hatását kellene egyszerre figyelembe venni.

4.1. Tercier amin-*N*-oxidok átrendeződése

A selegilin gyógyszerhatóanyag egyik metabolitja az *N*-oxid származéka. Ez az *N*-propargil-*N*-oxid vegyület azonban könnyen tovább alakul más vegyületekké, amelyek mint további metabolitok jelennek meg, ezért a reakció kinetikai vizsgálata fontos információkat ad. Az ismert Meisenheimer átrendeződésen kívül (**29** → **30**), az *N*-oxid egy másik, addig ismeretlen átrendeződésben is részt vesz (**29** → **31**). A két reakció sebessége, valamint a két termék aránya (**30** : **31**) erősen függ az oldószertől.¹²⁻¹⁵ Bár a munkának fontos gyógyszerfejlesztési konzekvenciái is voltak, ez a tanulmány már túlmutat az egyszerű ipari alkalmazáson és alaptudományos kérdéseket is feszeget. A reakciót különböző oldószerekben tanulmányoztuk (5. táblázat) annak érdekében, hogy egy általános szabályt fogalmazhassunk meg az oldószer modellezésére.



10. Ábra. A selegilin (29) átalakulási útjai különböző oldószerekben.

5. Táblázat. A selegilin átalakulása különböző oldószerekben.

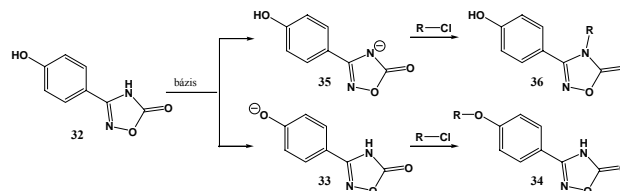
Reakció-sebesség	Aktiválási szabadentalpia		Termékarány 30 : 31		
	kísérleti k_{rel}	kísérleti ΔG_{TS}	elméleti ΔG_{TS}	kísérleti	elméleti
dioxán	0.11	89.0	86.69	1 : 0	1 : 0
MeCN	1.00	94.8	92.47	1 : 0	1 : 0
Me ₂ SO	0.67	95.9	92.64	1 : 0	1 : 0
CH ₂ Cl ₂	0.67	96.0	95.39	1 : 0	1 : 0
CHCl ₃	0.22	98.8	98.02	1 : 0	1 : 0
MeNO ₂	0.52	96.6	95.34	1 : 0	1 : 0
HOH	1.98x10 ⁻³	111.0	111.45	-	-
MeOH	3.26x10 ⁻³	109.7	110.86	1 : 0.4	1 : 0.2
tBuOH	0.0231	104.6	97.08	1 : 3.2	1 : 8.1

Megállapítottuk, hogy a vizsgált reakció szempontjából az oldószerek két csoportba oszthatók: aprotikus (1-es típusú) és protikus (2-es típusú) oldószerekre. Az 1-es típusú oldószerekben, gyors reakcióban kizárólag a **30** termék

keletkezik, míg a 2-es típusú oldószerekben két terméket (**30** és **31**) képződik (5. táblázat). Az **30** : **31** termékarányt az oldószer relatív permittivitása is befolyásolja.

4.2. (4-hidroxifenil)oxadiazolon alkilezése bázis jelenlétében

A (4-hidroxifenil)oxadiazolon (**32**) alkilezése bázis jelenlétében deprotonálódás után két helyen, egyrészt fenolos hidroxilcsoporton (**32** → **33** → **34**), másrészt az amid-nitrogén (**32** → **35** → **36**) történhet meg. A kívánt termék az *O*-alkilezett származék (**34**), míg az *N*-alkilezett molekula (**36**) melléktermék. A deprotonálódási lépés az *O*- (**33**) és az *N*-deprotonált intermediert (**35**) szolgáltathatja. Viszonylag gyors és egyszerű számításokkal előre jelezhetjük, hogy a kívánt reakció (**32** → **33** → **34**) inkább nagy relatív permittivitási állandójú (apoláros) oldószerekben domináns, míg kisebb relatív permittivitási állandójú oldószerekben a kétféle deprotonálódás közel azonos mértékben valósulhat meg, így termékegyes jönne létre. A reakciót CH₂Cl₂-ban végezve valóban termékegyest kaptunk, míg *N*-metilpirolidinonban az *N*-alkilezett termék (**36**) már csak szennyezőként jelent meg.¹¹



11. Ábra.

6. Táblázat. A (4-hidroxifenil)oxadiazolon alkilezésekor képződő termékek megoszlási arányának (**34** : **36**) függése az oldószer permittivitásától, valamint az *O*- és *N*-deprotonált intermedierek ($X = 35$; $Y = 33$) szabadentalpia-különbségétől (ΔG_{X-Y}).

	ϵ_{rel}	ΔG_{X-Y} (kJ mol ⁻¹)	34 : 36
Vákuum	1	-56.51	0 : 100
CH ₂ Cl ₂	8.1	1.40	65 : 35
NMP	35.6	5.12	89 : 11
Me ₂ SO	46.0	5.65	91 : 9

5. Összefoglalás

Az elméleti kémiai számítások alkalmazása a tárgyalt hét ipari példában hozzájárult a gyakorlati megoldásokhoz. Az első példában egy indolszármazék alkilezését vizsgáltuk. A reakcióról készített kísérleti on-line IR spektrumban megjelenő elnyelési sávok asszignációját az elméleti módszerrel számolt IR spektrumok alapján tudtuk elvégezni. Számítások hiányában mind az asszignáció, mind a mechanizmus értelmezése nehézségekbe ütközött volna. Második esetként a dibutilftalát szintézisét tanulmányoztuk IR spektroszkópiás módszerrel, ahol a monobutilftalát intermedier IR sávjait sikerült azonosítani az elméleti úton számolt IR spektrumok alapján. Az elméleti módszerek az NMR eltolódások előrejelzését is lehetővé teszik. Az vizsgált triazol molekula arilezése során a három lehetséges termék közül csak egy keletkezett. A termék szerkezetét rutinszerű NMR mérésekkel nem lehetett

egyértelműen igazolni. A lehetséges termékek számított ^{15}N NMR spektrumai alapján azonban sikerült azonosítani a képződő termék szerkezetét. A negyedik példa szintén a spektroszkópia köréből való, ahol a fumagillin egyes szennyezőinek azonosítása a kísérletileg mért és az elméleti úton számolt spektrumok összehasonlítása alapján történt. A melléktermékek képződésének megértése igen fontos szerepet tölt be a gyógyszerfejlesztés során. A nem kívánt termékek keletkezésének visszaszorítása a legtöbb esetben intenzív kísérleti munkát igényel. Számítások alkalmazása lehetővé tette a bemutatott dioxolán-származék redukív gyűrűnyílásánál az előnyös reakciókörülmények beállítását. Végezetül két egyszerű példán keresztül bemutattuk, hogy lehet egy termékárny vagy reakciósebesség oldószerektől való függését számításokkal becsülni.

Hivatkozások

- Jenkins, F. A.; White, H. E. *Fundamentals of Optics*, McGraw-Hill, New York, **1976**, 4th Ed.
- Keglevich, G.; Csontos, I.; Novák, T.; Mucsi, Z.; Marosi, Gy.; Greiner, I. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2006**, *112*, 114–116.
- Sheridan, R.; Rein, A. *Research & Development*, **1991**, *33*, 100.
- Pintar, A.; Batista, J.; Levec, J. *The Analyst*, **2002**, *127*, 1535.

The Utilization of Computational Chemistry in the Industrial Development

The theoretical chemistry that may be considered as a relatively new discipline, has already been applied intensively in the discovery research, but is used rarely in the development phase of the industrial drug research. In this paper, some recent examples are provided demonstrating the possibilities for the application in the development phase, where the theoretical tools may provide the data faster than experiments or in a more accurate way. Moreover, the theoretical data give a good opportunity to look behind the scientific background of the chemical processes and promote the work of the preparative and the analytical chemists in industry. The seven industrial examples present a wide spectrum of applications covering the fields of structure determination, evaluation of mechanisms and syntheses. In the first example, a protonation-deprotonation equilibrium of an indolinone derivative followed by an alkylation step is discussed. The deprotonation may take place either on the NH, or on the CH₂ moiety, the driving force of which is aromatization. Using only experimentally obtained IR spectra, it is difficult to assign which group is deprotonated under basic conditions. By means of theoretical calculation of the IR absorptions, one can undoubtedly identify the measured IR bands. The second example is on the esterification of phthalic anhydride with butanol, where the assignment of the measured IR spectral data was again promoted by the theoretically predicted IR bands. The arylation of a triazole derivative served as the third case that may lead to three different products as a consequence of the presence of three N-atoms. The NMR identification of the single

- Rein, A. *SPIE – Optically Based Methods for Process Analysis*, Vol. 1681, **1992**, p. 49.
- Ende, D. J.; Preigh, M. J. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **2000**, *3*, 699.
- Leung, M.; Fréchet, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 2329.
- Sánta-Csutor, A.; Mucsi, Z.; Finta, Z.; Gönczi, Cs.; Halász, J.; Csikós, É.; Hermeicz, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1769–1778.
- Minden elméleti számoláshoz a Gaussian 03 programot használtuk. Frisch M. J., at al. *Gaussian 03 6.0*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- a) Beke A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.; c) Mieliich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200.
- Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098.
- Nem publikált eredmény.
- Szabó, A.; Hermeicz, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7219–7222.
- Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermeicz, I. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2003**, *666–667*, 547–556.
- Szabó, A.; Galambos-Faragó, Á.; Mucsi, Z.; Timári, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermeicz, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 687–694.
- Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermeicz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7615–7631.

product formed proved to be too complicated as 1D and 2D NMR spectra and more sophisticated and longer methods should be applied to solve the problem. It is, however, possible to estimate the NMR chemical shifts of the different N-atoms of triazole easily by molecular computation, which made the assignment of the triazole compound unambiguous. Going to the fourth case, fumagillin that is a known pharmaceutical agent has 26 different impurities; most of them were determined, but “impurity 14” could not be identified undoubtedly by the MS and UV spectra registered. Computing the UV spectra of this impurity, one could choose the most probable chemical structure for “impurity 14”. Elimination of the formation of by-products is essential to obtain proper drug products. However, the optimization usually requires an intensive experimental work, that may be shortened by modelling and understanding the formation of the by-products by theoretical methods. An example is presented, where the reductive ringopening of a dioxolane ring gives two products and only one of them possesses the appropriate biological effect, while the other one appears as an impurity. The whole reaction was modelled by computation and the formation of the by-product was minimized. Finally, two reactions are presented, where the ratio of the products formed depends significantly on the solvent applied. In the first example, the solvent dependence of the *N*-propargyl-tertiary amine was modelled and understood theoretically. In the other example, the ratio of the two products formed in the alkylation of the oxadiazolone derivative was optimized to obtain the *O*-alkylated product exclusively.