

Aszimmetrikus vegyületek keverékeinek viselkedése és elválasztása

PÁLOVICS Emese* és FOGASSY Elemér

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A királis vegyületek kikerülhetetlenül mindennapi életünk részesei. A gyógyszerek igen jelentős része a királis vegyületek csak egyik enantiomerjét tartalmazza, hiszen a tükörképi párok biológiai hatása különböző, egyes esetekben ellentétes is lehet, tehát az emberi szervezetre kifejtett hatásuk is. Ez nem meglepő, hiszen az élő szervezet meghatározó építőkövei is aszimmetrikus molekulák, enantiomereket tartalmazó molekulák.

A kémiai szintézisek során keletkezett racém vegyületek (melyekben a tükörképi párok aránya 1:1) elválasztásával juthatunk a megfelelő királis vegyülethez (a tiszta enantiomerekhez). A racém vegyületek enantiomerjeinek az elválasztására több módszer ismeretes (pl. entio-szelektív szintézisek), 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.¹

Pasteur² 1848-ban a szőlősav Na-ammónium sójának kristályosításakor felfigyelt arra, hogy a túltelítet oldatból tükörképi viszonyú kristályok váltak ki. Ezeket szétválasztotta, és azt tapasztalta, hogy vizes oldatban az egyik kristály a poláros fény síkját (+) irányba, míg a másik a poláros fény síkját azonos mértékben, de (-) irányba térítette el, természetesen azonos koncentrációk mellett.

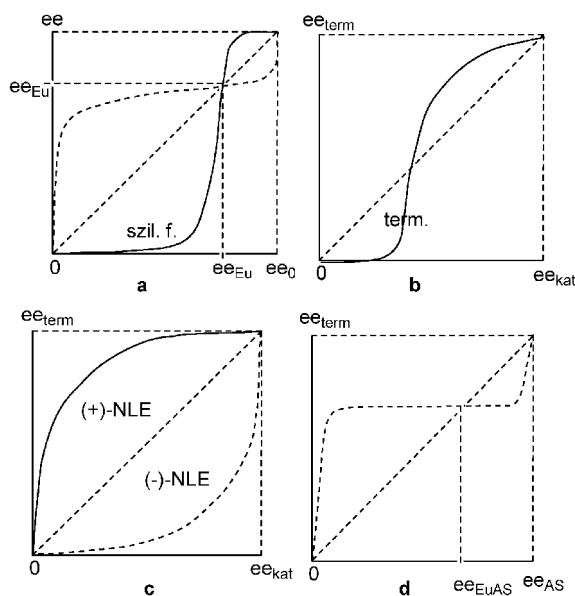
Később a szőlősavat bázisokkal,³ pl. quinotoxinnal reagáltatva a kapott sókat kristályosította. A kivált kristályokat elválasztotta, és így is sikerült a (+) borkősavat elkülönítenie.

Azt a következtetést vont le, hogy a (+) és (-) borkősavak tükörképi viszonyúak, vagyis enantiomerek. Ugyanakkor a szőlősavból ptikailag aktív bázisokkal kapott sók esetében ez a viszony nem tükörképi, ezek diasztereomerek, melyek elbontásával elkülöníthetőek az enantiomerek.

A kapott enantiomerkeverékekből kristályosítással elválasztható a feleslegben lévő enantiomer a racém hányadtól. Az enantiomerkeverékek elválasztása során kiderült, hogy ilyenkor vagy az enantiomerfelesleg, vagy a racém hányad kristályosodik ki, de hogy melyik az a kiindulási keverék enantiomer arányának a nem lineáris függvénye.⁴

Ha a kiindulási enantiomertisztaság (ee_0) az eutektikus pont (ee_{Eu}) felett van, akkor a kristályos kiválás tisztasága is nagyobb lesz a kiindulásinál, ha pedig alatta van, akkor kevésbé tiszta kiválást kapunk (1. Ábra/a).

A katalizált reakciók esetében is megfigyelték, hogy a kapott termékeknek az enantiomer aránya a katalizátor enantiomer arányától függ. A királis fém-komplex katalizátorok ligandumainak az enantiomer tisztasága (ee_{kat}) függvényében ábrázolva a termék enantiomertisztaságát (ee_{term}) ugyancsak megjelenik egy olyan pont, melynél ez a két érték azonos. (1. ábra/b)⁵ ugyanakkor határozottan kimutatható (+) és (-) nemlineáris hatás is (1. ábra/c).⁵ Az aminosav katalízis⁶ alkalmazásakor (pl. aldol reakció esetén) csaknem minden aminosav összetétel (ee_{AS}) esetében az alkalmazott aminosav eutektikus összetételével jól megegyező ($ee_{term} \sim ee_{EuAS}$) enantiomertisztaságú termék keletkezik (1. ábra/d). Tehát úgy tűnik, hogy az eutektikus összetételnek (amely minden enantiomerkeverékre jellemző összetétel) meghatározó szerepe van a folyamatokban, melyekben részt vesznek ezek a királis vegyületek.

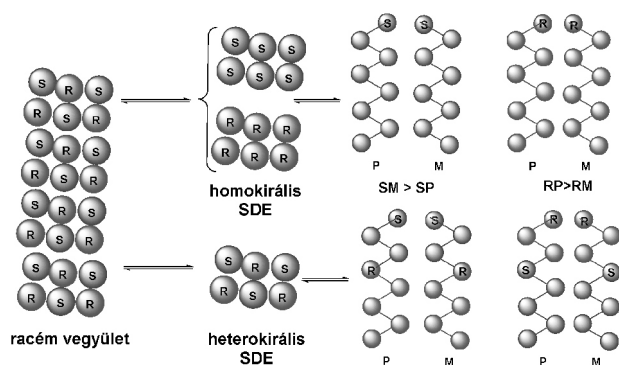


1. Ábra. Az enantiomerkeverékek bármilyen két fázis közötti megoszlása a kiindulási enantiomerkeverékek összetételének (ee_0 - ee) a függvényében ábrázolva. a) Átkristályosításakor; b,c) királis fémkatalizátorok esetén; d) organokatalízis során.

* Tel.: 06-1-463-2101 ; fax: 06-1-463-3648 ; e-mail: epalo@mail.bme.hu

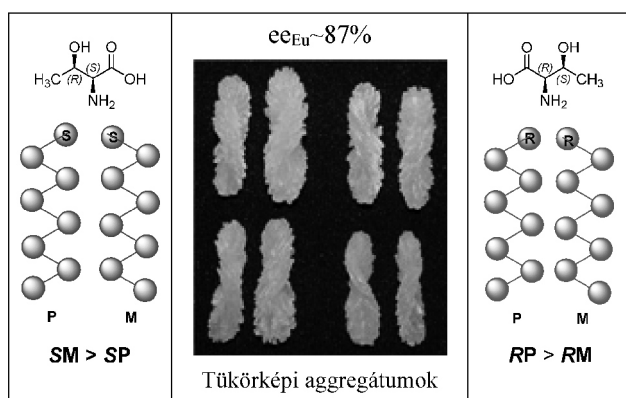
2. Eredmények és értékelés

Mások megfigyeléseit és saját, évtizedeken keresztül végzett munkánk eredményeit rendszerezve, úgy véljük, hogy ennek az az oka, hogy az enantiomerkeverékek oldataiban szupramolekuláris szerkezetű asszociátumok vannak, melyek önszerveződésének (SDE-self-disproportionation of enantiomers)⁷ köszönhetően homo- és heterokirális asszociátumok keletkeznek, melyek egymással diasztereomer viszonyban lehetnek. Így a rosszabbul oldódó vagy gyorsabban kristályosodó, nagyobb koncentrációjú „diasztereomer asszociátum” kristályosodik ki (2. ábra).



2. Ábra. Az enantiomerkeverékek oldataiban az enantiomerek önszerveződése során kialakuló homo- és heterokirális szupramolekuláris szerkezetű helikális asszociátumok.

Ezek szupramolekuláris helikális, kettősspirál képződésével járó asszociátumok.⁸ Az **M** (minusz) és **P** (plusz) helicitás teszi lehetővé, hogy az enantiomer keverékekből tükörképi kristályok képződjenek. A tiszta ($ee=100\%$) enantiomerek oldatából is kiválhatnak tükörképi kristályok, melyekben a két helicitás nem azonos. Jellemzően az **S** enantiomer esetében az **M** helicitás van túlsúlyban, míg az **R** esetében viszont a **P** helicitás van többségben. Érdekes módon az **M/P** aránya az adott enantiomerkeverékek eutektikus összetételével egyezik meg (3. ábra).⁹

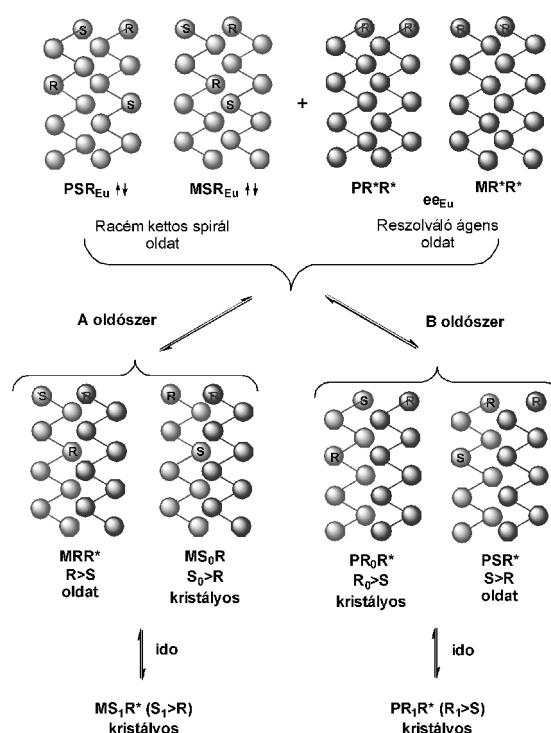


3. Ábra. A treonin aggregátumok helicitása, a tükörképi kristályoknak tükörképi a csavarodása is.

Pasteur felismerését úgy általánosíthatjuk, hogy a királis vegyületek sztereoisomer keverékeiben a diasztereomer viszonyú hányadaik elválasztásához minden olyan eljárás

alkalmas, melynél lehetőséget biztosítunk a keverékek két fázis közötti megoszlására. Így enantiomerkeverékek olvadákból, oldatából történő kristályosítása, kicsapása, részleges sóképzése és desztillációja, nem elegendő oldószer közötti megoszlása mind-mind lehetőséget biztosít az enantiomerek elválasztására.¹⁰

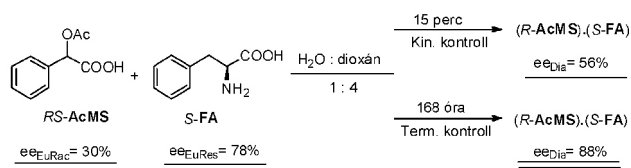
A tükörképi viszonyú aszimmetrikus vegyületek nem 1:1 arányú keverékei önszerveződésükkel enantiomer feleslegre és racém hányadra választhatók el, a fázisok közötti megoszlásukat kihasználva. Ha a racém (1:1) összetételű enantiomerkeverékeket kívánjuk elbontani, akkor ezt egy harmadik királis vegyület hozzáadásával (ú.n. rezolválóágenssel) érhetjük el (4. ábra). A kapott diasztereomerekből elkülönített enantiomerkeverékek, az előzőek szerint viselkednek.



4. Ábra. Enantiomerkeverék elbontása idegen királis vegyület hozzáadásával.

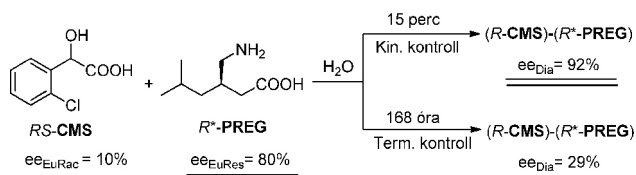
A keletkező diasztereomerek fázisok közti megoszlását is az egymással reagáló vegyületek valamelyikének az eutektikus összetétele határozza meg, de az oldószer és a kristályosítási idő függvényében.

Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy ha a kinetikus kontroll esetén a racém hatása (ee_{EuRac}) érvényesül, akkor a termodinamikussal szemben a rezolválóágens hatása (ee_{EuRes}) lesz a meghatározóbb. A helikális szupramolekuláris szerkezetek **M/P** arányát az eutektikus összetétel idézi elő. Az acetil mandulasav (**AcMS**) fenil-alaninnal (**FA**) való rezolválásakor kinetikus kontroll esetén a racém hatása (ee_{EuRac}) érvényesül, viszont ha megvárjuk a termodinamikai egyensúly beálltát, akkor a kivált diasztereomer só összetételében a rezolválóágens eutektikus összetétele (ee_{EuRes}) a meghatározó (5. ábra).¹¹



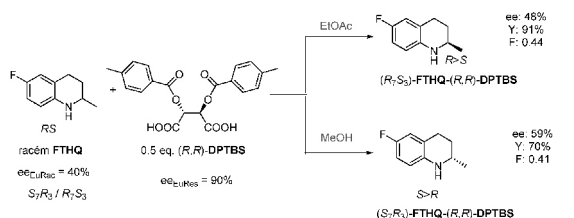
5. **Ábra.** Az acetil mandulasav (AcMS) fenil-alaninnal (FA) való resolválásnál érvényesülő „kódok” kinetikus és termodinamikus kontroll esetén.

Természetesen más keveréknél a fordított hatású kiválás is lehetséges. Erre egy példa a klórmandulasav (CMS) pregabalinnal (PREG) való resolválása, amikor a resolválóagens eutektikus összetétele (ee_{EuRes}) kinetikus kontroll esetén a meghatározó, míg a racém vegyület hatása termodinamikus kontroll esetén érvényesül jobban (6. **ábra**).¹²



6. **Ábra.** A klórmandulasav (CMS) pregabalinnal (PREG) való resolválásakor kinetikus kontroll esetén a resolválóagens hatása (ee_{EuRes}) érvényesül.

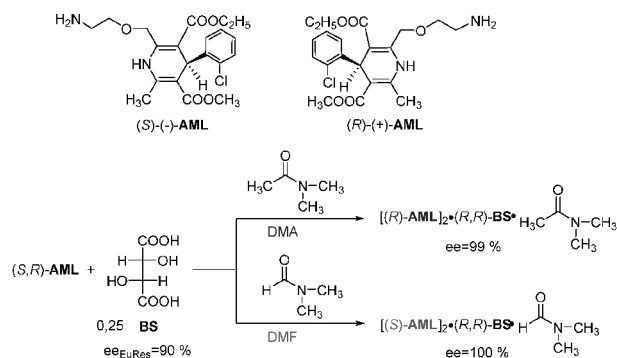
A resolválások során az oldószer eredményt befolyásoló hatása is megfigyelhető. Ha a kristályosítást különböző oldószerekben azonos ideig végezzük, találhatunk olyan oldószereket, amelyeknél a kristályos kiválásban kapott diasztereomer sztöchiometriák kialakulásának a sorrendje megfordulhat (7. **ábra**).¹³



7. **Ábra.** A Flumechin intermedierjének (FTHQ) di-p-toluil-borkósavval (DPTBS) végzett resolválásai esetén az oldószer hatása a kivált diasztereomer összetételére.

Az oldószer szerepét megfigyelhettük a racém amlodipin (AML) resolválásakor is, amikor különböző oldószereket alkalmazva megváltoztatható a két fázisban lévő diasztereomerek sztöchiometriája (8. **ábra**).¹⁴

Mindezekon túlmenően a racém összetételű enantiomer keverékekből a kívánt enantiomer gazdaságosabb előállítása a kiindulási reakcióelegy további módosításával (szolvátképző molekulák, a racém vegyülettel, vagy a resolválóágenssel rokon molekulaszervezetű akirális, esetleg királis vegyületek hozzáadásával) tovább javítható.



8. **Ábra.** A racém amlodipine (AML) (R,R)-borkósavval (BS) végzett resolválása során a dimetil-acetamid (DMA) és dimetil-formamid (DMF) oldószerekből kivált diasztereomer tisztán tartalmazza az AML ellentétes enantiomerjeit.

Mechanizmus javaslat

Az enantiomerkeverékekből kiinduló (single) enantiomer elválasztásának a folyamataira a jelenlegi ismeretekkel összhangban egy lehetséges mechanizmust javasoltunk. Ezzel értelmezhetjük a kiinduló diasztereomer-viszonyú enantiomerkeverékek és diasztereomer keverékek hasonló fázisok közötti megoszlását. E szerint a javasolt mechanizmus szerint, az enantiomer- és diasztereomer keverékek elválasztásának az eredményét, a fázisok közötti megoszlásukat a jelen lévő királis molekulák enantiomerkeverékeinek eutektikus összetételei határozzák meg, kódolják. Hatásuk van a szilárd és folyadék fázisok összetételére, mely módosítható vagy felcserélhető az oldószer, az akirális adalékok a körülmények változtatásával, illetve a megoszlási idővel.¹⁵ A resolválások során egy önreprodukcióna való törekvés történik. Míg a racém vegyület önreprodukcióna az eutektikus összetétele határozza meg, addig a resolválóagens megpróbálja a racém vegyületből reprodukálni önmagát a saját eutektikus összetételének arányában, a saját sztöchiometriájának megfelelően.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az NKFIH-nak a K124180 sz. kutatás támogatásáért.

Hivatkozások

1. a) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 947-959. <https://doi.org/10.1039/b917564d>
b) Pálovics, E.; Zs. Szelezky, B. Földi, F. Faigl, E. Fogassy, *RSC Advances*, 2014, 4, 21254-21261. <https://doi.org/10.1039/b917564d>
2. Pasteur, L. *Acad. Sci.* 1848, 26, 535.
3. Pasteur, L. *Compt. Rend.* 1853, 37, 162.
4. a) Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M. *Tetrahedron* 1985, 41, 2841–2845. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96602-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96602-5)
b) Roozeboom, H.W.B.; Z. *Phys. Chem.*, 1899, 28, 494, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96602-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96602-5)
5. Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922–2935. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981116\)37:21<2922::AID-ANIE2922>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981116)37:21<2922::AID-ANIE2922>3.0.CO;2-1)
6. Klussmann, M.; Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Wells, D. H.; Pandya, U.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Nature* **2006** 441, 621–623. <https://doi.org/10.1038/nature04780>
7. Soloshonok, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 766–769. <https://doi.org/10.1002/ange.200503373>
8. Koshima, H.; Matsuura, T. *J. Synth. Org. Chem.* **1998**, 56, 268-279. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.56.268>
9. Viedma, C.; McBride, J. M.; Kahr, B.; Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10545–10548. <https://doi.org/10.1002/anie.201303915>
10. Pálovics, E.; Faigl, F.; Fogassy, E. In *Advances in Crystallization Processes*; Mastai, Y., Ed.; InTech, Rijeka, **2012**, pp 1-37. ISBN 978-953-51-0581-7
11. Pálovics, E.; Schindler, J.; Faigl, F.; Fogassy, E. In *Comprehensive Chirality*; Carreira, E.; Yamamoto, H., Eds.; Elsevier Ltd., Oxford, **2012**; Vol. 8, pp 91-95, ISBN (print): 978-0-08-095167-6. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095167-6.00818-1>
12. Szelezky, Zs.; Egri, G.; Bagi, P.; Pálovics, E.; Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymm.* **2014**, 1095–1099. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.06.015>
13. Bálint, J.; Egri, G.; Kiss, V.; Gajáry, A.; Juvancz, Z.; Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, 12, 3435–3439. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00021-6)
14. a) Lee, J.; Lee, M.S.; Yang W.K.; Lee, J.C.; Choi C.J.; Kim H.K.; Chang Y.K.; Lee G. W.O. Patent 2008/010659; *Chem. Abstr.* 148:175751. b) Grogan D.; Bush L. W.O. Patent 070462 2005; *Chem. Abstr.* 143:179633.
15. Pálovics, E.; Szelezky, Zs.; Fogassy, E. *Chem. Bull. "POLITEHNICA" Univ. (Timisoara)* **2016**, 61(75), 40-43.

Behaviour and separation of mixtures of asymmetrical compounds.

Even though several new methods and selective syntheses are known in the pharmaceutical practice, resolution, the separation of racemic compounds (1:1 mixture of the two enantiomers), remains the most common and economic method, during which enantiomers of the racemic mixture obtained in chemical syntheses are separated by using another chiral non-racemic compound, the so-called resolving agent. In this case the separation of enantiomeric mixtures is based on the exploitation of the distribution of hetero- and homochiral associates between two phases (most often between solid and liquid).¹

How does a resolution process work in general? To the solution of racemic compound obtained at the chemical syntheses, which is an equimolar mixture of mirror-image pairs of enantiomers, the resolving agent is added. In the solution due to the self-disproportionation of enantiomers (SDE), supramolecular associates are formed and these are distributed between two phases, according to the conditions and circumstances of the process. The distribution depends, mainly on the properties of the starting compounds, on the eutectic compositions of the racemic compound (ee_{EuRac}) and the resolving agent (ee_{EuRes}), respectively. The solvent applied, and the time of crystallization have a significant effect as well.

The behaviour of enantiomeric mixtures can be described as racemic-like, (about 80%), and conglomerate-like behaviour (about 20%). A non-linear correlation can be seen between the purity of the crystallized mixture and the initial composition, both the melting point diagrams and purity-purity diagrams are specific for a given behaviour (*Scheme 1*).

In each cases a specific composition of enantiomeric mixtures can be observed, the so-called eutectic composition, when the enantiomeric composition is the same in each phases. The composition of the crystalline phase depends on the eutectic composition in the case of enantiomeric mixtures having racemic-like behaviour, namely, if the starting composition is higher than the eutectic composition, a purer mixture can be obtained in the crystalline phase, while starting out from a lower composition than the eutectic composition, the crystallized part will have a nearly racemic composition.

In the solution of an enantiomeric mixture homochiral supramolecular associates are formed according to their self-disproportionation (SDE). In the crystalline phase we can find the pure (purer) enantiomer. If we change the temperature the heterochiral associations become more stable and less soluble, so the crystalline phase will contain an enantiomeric mixture with nearly racemic composition (*Scheme 2*). If in the solution only one of the enantiomers is present, it was demonstrated, that the homochiral self-organized supramolecular associates can have plus (**P**) and minus (**M**) helicity. For example in the case of threonine, the deposited aggregates show an obvious right and left-handed configuration. It was observed at the same time, that in the *R* configuration the **P** helical structure is present in 85% amount, while in the *S* configuration the **M** helical structure was formed in crystalline phase in the same amount. This ratio between **P** and **M** helical structures is almost the same as the ee_{Eu} of the enantiomeric mixture of Threonine (*Scheme 3*).⁸

In case of resolution processes of small chiral molecules, the racemic compounds tend to form homo and heterochiral

associations due to their self organization, and these groups have helical structures, where **P** and **M** helices are formed in a definite amount encoded by their own code. These helices tend to form homo and heterochiral double helices which will be distributed between two phases (*Scheme 3*). The homochiral helices can be transformed to helices, having eutectic composition. From the heterochiral double helices racemic crystals are precipitated, if the starting enantiomeric ratio does not exceed the eutectic composition. Due to the resolution processes the resolving agent, with its **P** and **M** double helices can react with the antiparallel **P** and **M** heterochiral double helices of the racemic compound.

The crystallization time affects the composition, the stoichiometry of phases. When kinetic control is applied, the results are determined by the eutectic composition of the racemic compound (ee_{EuRac}). On the contrary, on thermodynamic control, the determining factor is the eutectic composition of the resolving agent (ee_{EuRes}) (*Scheme 6*).

The composition of the diastereomer in crystalline phase can be influenced by the applied solvent. From different solvents, not the same diastereomers precipitate, most probably due to the different solubility of the double helix structures. Their stoichiometry is decisively determined by the eutectic composition of the racemic compound (*Scheme 7*), but sometimes the eutectic composition of the resolving agent encodes the stoichiometry of diastereomers (*Scheme 8*).

In resolution processes the self-reproduction of supramolecular associates is observed; their helical structure tends to reproduce itself.

While the self reproduction of racemic compound is encoded by its eutectic composition, the resolving agent pursues to reproduce itself from the enantiomers of racemic compound but in the ratio of its eutectic composition.