

Kölcsönös resolválás lehetőségei rokon szerkezetű vegyületek körében

The Possibilities of Reciprocal Resolution within the Domain of Compounds with Relative Structures

Posibilitatea resolvării reciproci a compușilor cu structuri relative

PÁLOVICS Emese¹, SCHINDLER József¹, 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

We have examined the reciprocal resolutions between racemic compounds and the enantiomers with relative structure. Among of the used compounds with relative structures the N-acetyl-substituents of amino-acides, and their esters proved to be favourable. We have observed, that the separation of enantiomers can be improved significantly if a part of the resolving agent or of the racemic compound was replaced by an achiral compound with relative structure. The effect of the kinetic and thermodynamic controll also were observed at the reciprocal resolution.

REZUMAT

Am studiat resolvarea reciproce a compușilor racemice cu structuri înrudite și a compușilor enantiomerice. Substituenții aminoacizilor și esterii lor sunt favorabili în rezolvare. Agentul de rezolvare sau o parte din compuși racemici se pot înlocui cu compuși achirali care de multe ori îmbunătățesc separarea enantiomerilor. Atât controlul cinetic, cât și termodinamic sunt valabile în cazul resolvării inverse.

ÖSSZEFOGLALÁS:

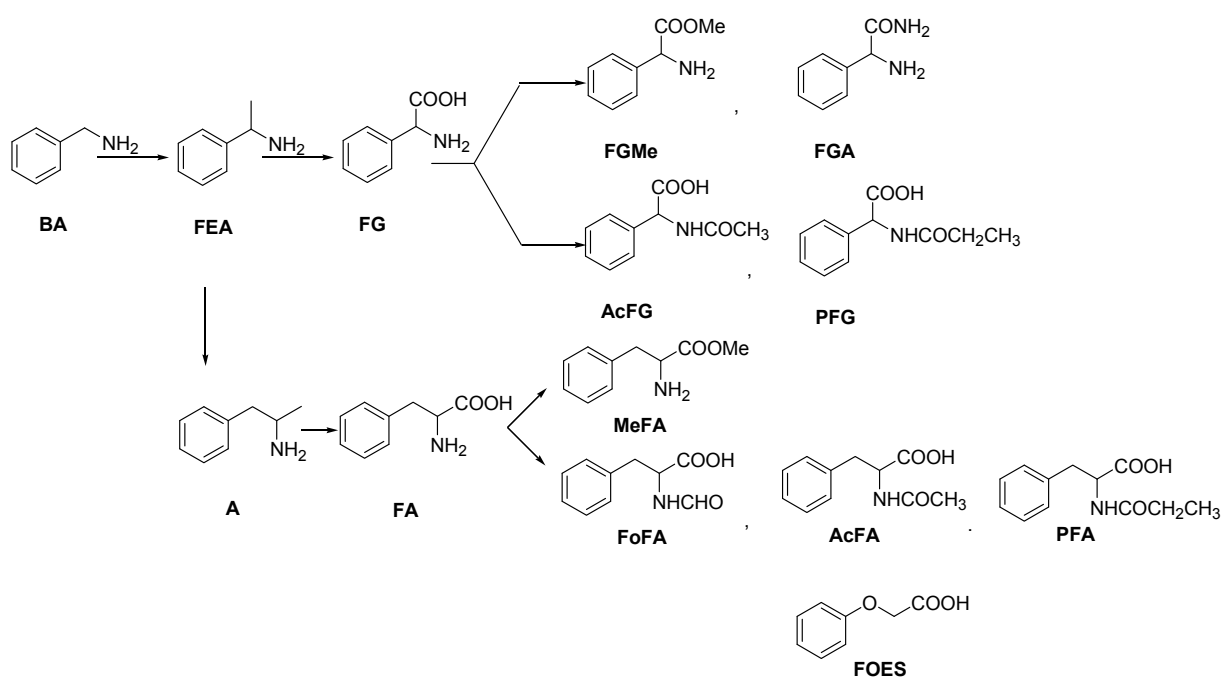
Rokon molekulaszervezetű racém vegyületek és enantiomerek kölcsönös resolválásait vizsgáltuk. A rokon molekulaszervezetek körében az aminosavak N-acetil-szubsztituensei, ill. észterei kedvezőek a resolválások során. A resolválóagens, vagy a racém vegyület egy része helyettesíthető rokon molekulaszervezetű akirális vegyülettel és ez esetenként jelentősen javíthatja az enantiomereleválasztást. Mind a kinetikus, mind a termodinamikussal kontrollt érvényesül a fordított resolválás során is.

Kulcsszavak: Resolválás, enantiomer-keverékek, enantiomer-tisztaság, resolválhatóság, rokon királis és akirális molekulaszervezetek, kinetikus-, termodinamikussal kontroll, fordított resolválás.

A racém vegyületek enantiomerjeinek az elválasztására Pasteur (1853) óta a diasztereomerek frakcionált kristályosításán alapuló eljárások alkalmazása a leggyakoribb módszer, mind az ipari gyakorlatban, mind a kutatásban. Az ismert eljárásokat számos könyv [1] és közlemény [2] rendszerezte és ismertette. Az eltelt idők során igen jelentős eredmények gazdagították az ismereteinket, melyek közül néhány szemléleti változást is eredményezett, ilyen például a Marckwald szabály [3], vagy Pope és Peachey [4] felismerése, hogy ha a racém vegyületet ekvimolekulárisnál kevesebb resolválóagens és ezzel azonos kémiai karakterű akirális reagens keverékével reagáltatjuk, akkor nem diasztereomereket, hanem ezek és enantiomerek keverékét választjuk el frakcionált kristályosítással. Ugyancsak fontos felismerés volt a Holland resolválás [5], amikor resolválóagens (főleg rokon molekulaszervezetű) keverékét reagáltatva a racém vegyülettel jobb elválasztás érhető el, mint az egyedi resolválóagenssel, melyek közül az egyik önmagában alkalmatlan is lehet diasztereomer elválasztására. Sakai [5] felismerte, hogy a diasztereomerek kristályosodását az alkalmazott oldószer(ek) dielektromos állandója függvényében akár meg is fordíthatjuk. Sakai [6] kimutatta, hogy rokon molekulaszervezetű racém vegyületek és ezekkel is rokon szerkezetű resolválóagens alkalmazásával el-

végzett resolválások eredményei összefüggésbe hozhatók a racém vegyület és a resolválóagens molekula-hosszainak különbségével.

Miután racém aminosavak resolválását több esetben is más aminok, vagy saját enantiomerjük származékával, mint resolválóágenssel oldottuk meg (pl. **FEA**, benzoil-**FA**, **FoFA**/**FGA**), vizsgálni kezdtük, hogy milyen felismerésekhez juthatunk, ha adott aminosav savanyú vagy bázikus karakterű származékait használjuk racém vegyületként, vagy resolválóágensként. Ugyanakkor ezeket a származékokat, bizonyos határon belül, igen nagy szerkezeti rokonság jellemzi. Az alkalmazott vegyületeink a feniletilaminból (**FEA**), ill. a fenilizopropilaminból (**A**) leszármaztathatók, így a fenilglicin (**FG**) és a fenilalanin (**FA**) *N*-acilezett, vagy észteressített származékai (1. ábra).



1. ábra

A rokon szerkezetű molekulavegyületeink

1. Racém *N*-acil-aminosavak resolválása rokon molekulaszervezetű bázisokkal

Először a racém *N*-acil-aminosavakat resolváltuk, vizes közegben az észterekkel, az amiddal és a kiindulási bázisunkkal, ill. egyiknek a származékával (**MEA**) (1. táblázat)

1. táblázat A racém *N*-acil-aminosavak a bázikus származékokkal végzett resolválásainak eredményei

Racém vegyület	Reszolválóagens														
	FGMe			MeFA			FGA			FEA			MEA		
	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F
AcFG	29,8	134	0,40	96,1	56,0	0,54									
PFG	68,5	34,5	0,24				62,5	18,0	0,11						
FoFA	71,9	54,0	0,39							90,8	44,0	0,40			
AcFA	55,0	47,6	0,26	92,8	61,1	0,57	74,5	58,1	0,43	5,0	102	0,05	71,8	26,4	0,19
PFA	33,5	85,5	0,29				63,3	76,0	0,48						

Az 1. táblázat adatai alapján megállapítható, hogy az aminosav enantiomerek metilészterei mindegyik racém vegyület resolválására alkalmasak és lényegében elmondható ez a fenilglicin-amidról is. Ugyanakkor a racém *N*-acetyl-származékok mindegyike jól resolválható, különösen az *N*-acetyl-fenilalanin. Feltűnő, hogy a feniletil-aminnal gyakorlatilag csak a formil-fenilalanin resolválható, ezért vizsgáltuk, hogy milyen módon alkalmazható eredményesen a többi racém vegyületek resolválására.

2. RESZOLVÁLÓÁGENS ÉS ROKON MOLEKULASZERKEZETŰ VEGYÜLETEK KEVERÉKÉNEK ALKAMAZÁSA

Miután a Holland resolválással olyan esetekben is növelték az elválasztás eredményét, amikor a resolválóágensek keveréke olyan rokon szerkezetű reagenst tartalmazott, mely önmagában alkalmatlan volt diasztereomerek elválasztására, de a rokon szerkezet miatt javította a jelenlétével az önmagában eredményes reagenssel elérhető eredményt, feltételeztük, hogy ha a feniletilamin egy részét (a felét) a rokon szerkezetű, de akirális benzilaminra (**BA**) cseréljük, javíthat a **FEA** hatásán a racém vegyületeink egy részénél. Amelyik racém vegyületünk a **FEA**-al önmagában, vagy **FEA-BA** keverékével resolválható volt, ott resolválást végeztünk a **FGMe-BA** (1:1 arányú) keverékével is, az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat

A racém *N*-acil-aminosavak resolválása **FEA**, **FGMe** és **BA** keverékkel

Racém vegyület	Reszolválóágensek											
	FEA			FEA+BA			FGMe			FGMe+BA		
	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F
AcFG				26,2	45,3	0,12	29,8	13,4	0,40	85,1	64,2	0,55
FoFA	90,8	44,0	0,40	71,2	34,2	0,24	71,9	54,0	0,39	71,1	42,0	0,30
AcFA	5,0	100	0,05	25,0	64,	0,16	55,0	47,6	0,26	95,0	19,0	0,18

A 2. táblázat alapján megállapíthatjuk, hogy a **FGMe-BA** keverékkel igen nagy enantiomertisztaság növekedéssel (29,8→85,1 és 55,0→95,0) resolválható az **AcFG** és az **AcFA** egyedileg alkalmazott **FGMe**-hez képest.

3. RACÉM ÉS ROKON MOLEKULASZERKEZETŰ VEGYÜLETEK KEVERÉKÉNEK RESZOLVÁLÁSA

A Holland resolválás nyomán végeztek eredményes racém vegyület diasztereomer elválasztást úgy, hogy az adott resolválóágenssel nem lehetett resolválni, de ha a resolválóágenssel resolválható rokon szerkezetű racém vegyülettel keverékben végezték el a frakcionált kristályosítást, akkor a diasztereomer keverékben megjelent a nem resolválható racém vegyület megfelelő enantiomerjének a sója is. Úgy véltük, hogy ha a racém vegyületeink mellé, melyek **FEA**-al nem resolválhatók, akirális vegyületet adunk, melynek a felépítése követi a racém vegyületet, ilyen akirális vegyületnek a **FOES** bizonyult, akkor ugyancsak képesek leszünk resolválást elérni. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. táblázat

A racém *N*-acil-aminosavak resolválása **FEA**, **FEA** és **FOES** keverékkel

Racém vegyület	Reszolválóágensek					
	FEA			FEA+FOES		
	ee	T	F	ee	T	F
AcFG				31,0	97,9	0,30
AcFA	5,0	102	0,05	87,5	61,5	0,54

A 3. táblázatból kitűnik, hogy az **AcFG** is resolválható a **FEA+FOES** keverékkel, de az **AcFA** ezzel a keverékkel igen jó eredménnyel választható el. Úgy véljük, hogy a racém vegyülettel ekvivalens **FOES** és ezekkel ekvivalens **FEA** főleg a kristályosodás feltételeit teszi kedvezőbbé.

4. A KRISTÁLYOSODÁS IDEJÉNEK A HATÁSA

Korábbi munkáink során beszámoltunk arról [7], hogy a racém **FoFA** és **FEA** diasztereomerek kristályosodása során jelentős szerepe van az időnek, mert a kezdetben nagy (90,8%) az enantiomertisztaság, ha viszont nem szűrjük le a kristályos diasztereomert, hanem állni hagyjuk, ez az érték jelentősen lecsökken. Ezt a kinetikus kontrollt a két diasztereomer eltérő kristályosodási sebessége is bizonyította [8]. A gyorsabban keletkező diasztereomer kristályai minden irányban növekedtek, míg a másik diasztereomer kristályai esetében csak lineáris növekedést figyelhettünk meg (4/a táblázat). Ugyanakkor a 3. táblázatban bemutatott racém **AcFA** resolválásának az eredménye a **FEA+FOES** alkalmazásakor viszont úgy érhető el, hogy a kristályosodást követően a reakcióelegyet hosszabb ideig állni hagyjuk. Ezt a termodinamikus kontrollt is a jelenlévő sók eltérő sebességű kristályosodásával, ill. eltérő oldhatóságával magyarázzuk. A **FOES** és **FEA** gyorsan kristályosodik, az

AcFA és **FEA** só kristályosodása lassúbb, de háromszor rosszabbul oldódik mint az előző só és a két só keverékéből 79%-os tisztaságú **AcFA** enantiomert lehet elkülöníteni. Ezért a rezolválás folyamán a kristályosodáskor a **FOES-FEA** só kristályosodik ki először, majd az **AcFA** enantiomer és **FEA** só. Ekkor a kristályos kiválásból elkülöníthető **AcFA** enantiomer tisztasága lényegesen alacsonyabb, mint hosszabb kristályosodás után, mert ennek során beáll az előbbieken megadott oldhatóságuknak megfelelő egyensúly (4/b táblázat).

4. táblázat

A kinetikus kontroll (a) és a termodinamikus (b) kontroll érvényesülése a kristályosodási idő függvényében

	Racém vegyület	Idő óra	Reszolválóágensek					
			FEA			FEA+FOES		
			ee	T	F	ee	T	F
a	FoFA	2	90,8	44,0	0,40			
		168	65,1	58,4	0,38			
b	AcFA	0,5				41,3	53,3	0,22
		15				87,5	61,5	0,54

5. A KRISTÁLYOSODÁS IDEJE FORDÍTOTT RESZOLVÁLÁS ESETÉN

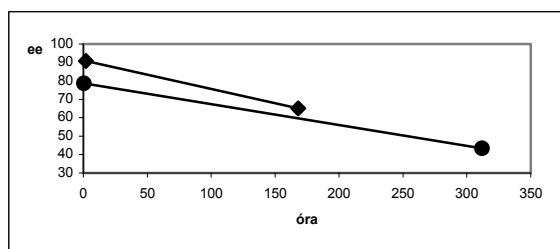
Láttuk, hogy a racém *N*-acil-aminosavak jól rezolválhatók a rokon szerkezetű bázisokkal, de a legkedvezőbb rezolválások az *N*-acetyl-származékokkal végezhetők. A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy az *N*-acil-aminosavak enantiomerjeivel milyen eredményekkel rezolválhatók az alkalmazott bázisok racém vegyületei. Itt különösen érdekesnek tűnt az utóbbi rezolválások időfüggésének lehetősége a fordított rezolválások esetében, ezért vizsgáltuk a racém **FEA** rezolválását **FoFA** enantiomerrel és **AcFA** enantiomer + **FOES** keverékével. Az előbbi eredményeit az 5a, az utóbbiét az 5b táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat

A fordított rezolválás (l. 4. táblát) esetén a kinetikus kontroll (a) és a termodinamikus (b) kontroll érvényesülése a kristályosodási idő függvényében

	Racém vegyület	Idő óra	Reszolválóágensek					
			FoFA			AcFA+FOES		
			ee	T	F	ee	T	F
a	FEA	0,5	78,6	46,0	0,36			
		312	43,3	63,0	0,28			
b	FEA	3				26,0	41,7	0,11
		168				49,3	57,0	0,28

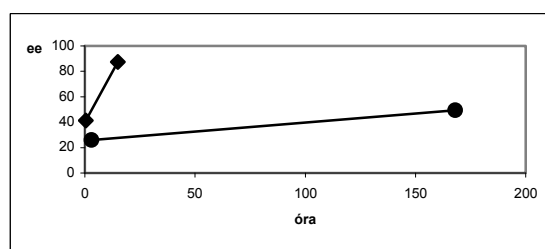
Az 5. táblázat adatai azt bizonyítják, hogy a kinetikus kontroll a racém **FoFA-FEA** rezolválás fordítottja esetében is fellép. A termodinamikus kontroll szintén jelentkezik az **AcFA-FEA+FOES** rezolválás fordítottja esetében is. Miután a fordított rezolválások esetében is ugyanaz a diasztereomer kristályosodik ki, várható volt, hogy mind a kinetikus, mind a termodinamikus kontroll érvényesül. Ugyanakkor a **FoFA-FEA** rezolválások során az időbeli változás párhuzamos (l. 2. ábra), míg az **AcFA-FEA+FOES** rezolválások esetében ez eltérő (l. 3. ábra), mert az egyik esetben a kristályos diasztereomer anyalúgijában csak két molekulaszervezet, míg a másik esetben három molekulaszervezet tart egyensúlyt.



2. ábra

A fordított kinetikus rezolválások időbeni változása

- ◆-◆ a racém **FoFA-FEA** rezolválás
- a racém **FEA-FoFA** rezolválás



3. ábra

A fordított kinetikus rezolválások időbeni változása

- ◆-◆ a racém **AcFA-FEA+FOES** rezolválás
- a racém **FEA-AcFA+FOES** rezolválás

6. ROKON SZERKEZETŰ BÁZIS RESZOLVÁLÁSA N-ACIL-AMINOSAVAKKAL

Láttuk, hogy az előzőekben vizsgált racém vegyületeink enantiomerjei alkalmasak a resolválóágenseink racém vegyületeinek resolválására, tehát a rokon szerkezetek racém vegyületként, ill. resolválóágensként hasonlóan viselkednek a diasztereomer elválasztás során.

Ezek után a racém vegyületünk enantiomerjeinek resolválóágenskénti alkalmazását is vizsgáltuk. Mivel a **MEA** enantiomer jó elválasztást eredményezett a racém **AcFA** esetében, az összehasonlításhoz az alapvegyület racém A resolválását tanulmányoztuk. Az előzőek tükrében most is azonos oldószerben (IPA) végeztük a resolválásainkat, mert a racém **AcFA-MEA** resolválása vizes közegben több napos kristályosodási időt igényelt. Az eredményeinket a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat
A racém A resolválása N-acilezett származékokkal

Racém vegyület	Resolválóágens														
	AcFG			PFG			FoFA			AcFA			PFA		
	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F	ee	T	F
A	42,2	16,3	0,07	16,9	43,8	0,07	46,8	43,8	0,21	50,0	75,2	0,38	14,2	50,0	0,07

A 6. táblázat alapján megállapíthatjuk, hogy resolválásainkhoz kiválasztott *N*-acil-aminosavak enantiomerjei alkalmasak a resolváláshoz kiválasztott bázisok racém vegyületeinek a resolválására, valamint úgy tűnik, hogy a kiválasztott savak jobb eredményekkel resolválhatók a kiválasztott bázisoknál. Ugyanakkor a bázisok resolválásai során is az *N*-acetyl-aminosavak jobb eredményeket hoztak ami összhangban van a korábbi megállapításokkal, hogy ezek a vegyületek racémként is jobban resolválhatók.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA (T 75236) által nyújtott támogatásért.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] a).Jaques, J.; Wilen, S.H.; Collet, A.: Enantiomers racemates and resolution Wiley-Interference, N.Y. 1881.
b). Scheldon, R.A.: Chirotechnology, Marcel Dekker Inc. N.Y 1993.
c). Kozma, D.: Optical resolutions via diastereomeric salt tranzactions, CRC Press London 2002.
- [2] a). Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis*, 10, 1555, 2005.
b). Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem*, 16, 3011, 2006.
c). Faigl, F.; Fogassy E.; Nogradi M.; Pálovics E.;Schindler, J.; *Tetrahedron:Asymmetry* 4, 519, 2008.
- [3] Marckwald, W.: *Ber.* **1896**, 29, 43.
- [4] Pope, W.J.; Peachey, S.J.: *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 1066.
- [5] Sakai, K.; Sakurai, R.; Yuzawa, A.; Hirayama, N.: *Tetrahedron: Asym.* **2003**, 14, 3716.
- [6] Sakai, K.; Sakurai, R.; Nohira, H.: *Advantages of structural similarities of the reactants in optical resolution processes* in Topics in Current Chemistry (ed. Sakai, K), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, pp.199-231, 2006.
- [7] Pálovics, E.; Bereczky, L.; Marthi, K.; Pokol, G.; Faigl, F.; Fogassy, E.: *Tetrahedron: Asymmetry* 18, 2531, 2007.
- [8] Bereczk, L.; Pálovics, E.; Bombicz, P.; Pokol, G.; Fogassy, E.; Marthi, K.: *Tetrahedron:Asymmetry* 18 (2): 260 2007