

Rokon szerkezetű molekulák viselkedése a resolválás folyamataiban

Behaviour of Structurally Similar Molecules in the Resolution Processes

Comportamentul moleculelor cu structuri similare în procesele de rezoluție

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

The resolution of racemic compounds with structurally similar resolving agents were examined. Summarizing our experimental results, we can establish, that the SDE (self-disproportionation of enantiomers) characteristic for the mixture of enantiomers of the racemic compound, determines not only the results of the separations (of enantiomer mixtures and diastereomers) but the behaviour of diastereomers obtained.

ÖSSZEFOGLALÁS

Rokon molekulaszerkezetű racém vegyületek és enantiomerek resolválásait vizsgáltuk. Kísérleteink eredményeit összegezve megállapíthatjuk, hogy a racém vegyület enantiomer keverékeire jellemző SDE („self-disproportionation of enantiomers; önszerveződés”) meghatározza az elválasztások (mind az enantiomer keverék mind pedig a diasztereomer elválasztás) eredményét, és a keletkezett diasztereomerek viselkedését is.

Kulcsszavak: Resolválás, önszerveződés, enantiomer-keverékek, enantiomer-tisztaság, resolválhatóság, rokon királis és akirális molekulaszerkezetek, kvázi konglomerátum ill. racémát viselkedés.

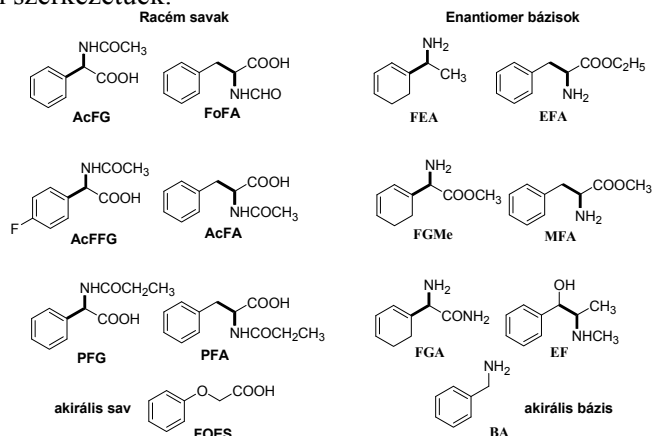
Mai ismereteink alapján tudjuk, hogy enantiomereket egymástól elválasztani csak akkor lehet, ha elérjük, hogy két fázis közötti megoszlással elkülönüljenek egymástól (olyan körülményeket kell létrehoznunk, amelyek között az enantiomer keverékekben kialakuló homokirális és heterokirális, egymással diasztereomer viszonyú asszociátumoknak, vagy a belőlük idegen királis reagenssel keletkező diasztereomereknek erre lehetőségek van).

Ha az enantiomer keveréknek csak az egyik enantiomerjével ekvivalens idegen királis reagenst alkalmazunk, akkor a diasztereomer(ek) és az enantiomer(ek) két fázis közötti megoszlását érhetjük el. Ily módon, a két fázis elválasztásával az enantiomer keverékeket elkülönítjük, és a kapott *ee* értékek a két fázisban nem egyeznek a kiindulási *ee*₀ értékével és természetesen egymással sem [1-9].

Munkáink során azt tapasztaltuk, hogy bármilyen enantiomer elválasztást választunk (végzünk) – beleértve az idegen királis reagens (reszolválóagens) alkalmazásával végzeteket is – végsősoron az elválasztás korlátait (*ee*, *T*, *F*) mindig az eredeti racém vegyület enantiomer keverékeinek a viselkedése határozza meg. Tehát az SDE [10] meghatározza nemcsak azoknak az resolválásoknak az eredményeit amelyekben enantiomer keverékeket választunk el [11], hanem a belőlük keletkező diasztereomerek elválasztásainak az eredményét is, ha a resolválóagens rokon szerkezetű az enantiomer keverékkel.

Úgy véljük, hogy előnyös lehet, ha a resolválás folyamataiban használt vegyületek szerkezetei minél jobban közelítenek egymáshoz, tehát a racém vegyületek és a resolválóágensek egymással rokon szerkezetűek legyenek, mert ekkor a racém vegyületek enantiomer keverékeire jellemző SDE az így létrejött kvázi enantiomer (diasztereomer) keverékek kvázi SDE-jét is segíti. Ezt kívántuk alátámasztani, amikor kísérleteink során a „holland resolválás”, valamint Pope és Peachey [12] megállapításait ötvözve, olyan resolválásokat végeztünk, melyekben savak resolválási lehetőségeit vizsgáltuk olyan bázisokkal, melyek szerkezeti rokon-ságban vannak a vizsgált racém vegyületekkel (1. ábra). Esetenként a resolválóagens felét rokon szerkezetű

királis vagy akirális reagensre cseréltük, illetve ugyanezt tettük a racém vegyületünk felével. Az alkalmazott akirális vegyületek is rokon szerkezetűek.



1.ábra

A vizsgált racém vegyületek és a velük szerkezeti rokonságban lévő resolválóágensek

A 1. táblázatban a racém vegyületeink és resolválóágenseink eredményes resolválásait foglaltuk össze, melyeket mindig vizes oldatból történő kristályosítással végeztünk.

1. táblázat. A rokon molekulaszervezetű vegyületekkel vizes közegben végzett resolválások eredményei

Racém vegy.	Reszolválóágens	Diaszt. konfiguráció	ee%	F	megjegyzés kvázi
		Enant.-resz. ágens			
AcFG	FEA/FOES	<i>R-R</i>	31,0	0,30	racemát
	FGMe	<i>S-R</i>	78,7	0,40	
	FGMe/BA	<i>S-R</i>	85,1	0,55	
	FGMe/FEA	<i>S-R</i>	75,0	0,60	
	EFA	<i>R-S</i>	96,5	0,31	
	MFA	<i>R-S</i>	96,1	0,51	
AcFFG	FEA	<i>S-R</i>	69,4	0,28	racemát
	FGMe	<i>S-R</i>	86,3	0,59	
	FGMe/BA	<i>S-R</i>	77,5	0,66	
PFG	FGMe	<i>S-R</i>	68,5	0,24	racemát
	FGA	<i>R-R</i>	62,0	0,11	
	FAEt	<i>R-S</i>	87,4	0,29	
FoFA	FEA	<i>R-R</i>	90,8	0,40	konglomerátum
	FGMe	<i>R-R</i>	71,9	0,39	
	FEA/FGMe	<i>R-R</i>	72,4	0,29	
	FEA/BA	<i>R-R</i>	71,2	0,24	
	FGMe/BA	<i>R-R</i>	71,1	0,30	
AcFA	FEA/FOES	<i>S-R</i>	89,0	0,55	racemát
	FGME	<i>S-R</i>	55,0	0,26	
	FGA	<i>S-R</i>	77,5	0,43	
	FGMe/BA	<i>S-R</i>	95,0	0,18	
	FGA/BA	<i>S-R</i>	100	0,81	
	FGMe/FGA	<i>S-R</i>	100	0,80	
	EF	<i>R-S</i>	47,0	0,25	
	MFA	<i>R-S</i>	92,8	0,57	
PFA	FGMe	<i>S-R</i>	43,3	0,29	racemát
	FGA	<i>R-R</i>	63,3	0,48	
	EF	<i>R-S</i>	61,0	0,54	
	AD	<i>R-R</i>	67,0	0,42	

A legszembeütőbb, hogy a racém **FoFa** esetében minden resolválás eredményeképpen kapott diasztereomer homokirális összetételű, míg néhány kivételtől eltekintve a többi öt racém vegyület resolválása során kapott diasztereomerek heterokirálisak, tehát kvázi konglomerátum ill kvázi racemát viselkedésűek.

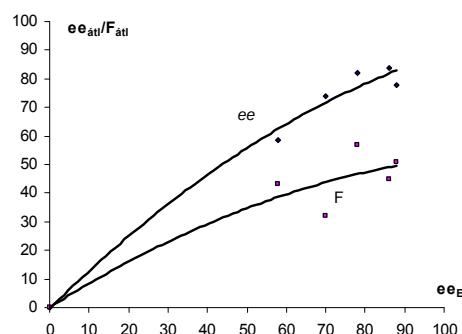
A kvázi SDE viselkedést még a statisztikai egyezés is igazolja, mert Jaques szerint az enantiomer keverékek becslésük alapján 90/10 arányban racemátok vagy konglomerátumok, esetünkben 83/17 arányú a kvázi racemát és kvázi konglomerátum aránya. Ez most azt is jelenti, hogy a racém vegyületeink enantiomer keverékeinek viselkedése befolyásolhatja a rokon szerkezetű resolválóágensekkel végrehajtható resolválások eredményét, hiszen korábban kimértük, hogy a resolválóágens enantiomer keverékeivel végzett resolválások eredménye az enantiomer keverék ee értékének is a függvénye [13].

Mindezek után azt vártuk, hogy az enantiomer keverékek viselkedése kihat a belőlük keletkező rokon molekulaszereztű resolválóágensekkel végzett resolválások során kapott diasztereomerek viselkedésére is, miután kvázi racemátokat ill. kvázi konglomerátumokat képeznek.

A 2. táblázatban feltüntettük a racém vegyületeink rokon szerkeztű resolválóágensekkel végzett resolválásainak átlagos ee és F értékeit, valamint a racém vegyületek enantiomer keverékeinek viselkedését jellemző, kísérletileg meghatározott és mért eutektikus ee értékeit. Megállapíthatjuk, hogy a diasztereomer sókból kapott enantiomer keverékek és a megfelelő racém vegyületekhez tartozó átlagos ee értékek igen jól közelítik az eutektikus pontok ee_E értékeit, tehát ez utóbbiak meghatározzák, hogy milyen tisztaságú diasztereomer só válik ki a rokon szerkeztű resolválások során. Feltűnő, hogy azok a racém vegyületek amelyek enantiomer keverékeinek frakcionált kicsapásakor kinetikus kontroll lép fel, eltérően viselkednek. A resolválások átlagos eredménye (F) a konglomerátomot képző **PFG** esetében alacsonyabb (0,21) mint a racemátot képző **PFA** esetében (0,43).

2. táblázat. Az enantiomer keverékek tisztítása frakcionált kicsapással

Racém	ee_E kís.(mért)	$ee_{\text{átlag}}$ (%)	$F_{\text{átlag}}$	Kvázi enant.kev.
AcFG	87(86)	83.7	0.45	racemát
AcFFG	86 (88)	77.7	0.51	racemát
PFG	Kinet (kongl)	73.6	0.21	racemát
FoFa	69 (70)	73.8	0.32	konglom.
AcFA	78 –	81.9	0.57	racemát
PFA	Kinet (58)	58.7	0.43	racemát



Akkor is alacsony ez az eredmény (0.32), ha a diasztereomerek kvázi konglomerátumokat képeznek (a racém **FoFa** esetében).

Mindezek arra vezethetők vissza, hogy az enantiomer keverékek lényegesen nagyobb hányadát a stabilabb összetételű racemát vegyületek képezik, amiből következik, hogy a rokon szerkeztű diasztereomerek nagyobb hányadát is a heterokirális kvázi racemátok képezik.

Végül, ha a kiindulási racém enantiomer keveréket az eutektikus összetételének (ee_E) a függvényében ábrázoljuk a hozzájuk tartozó resolválásokból nyert kristályos diasztereomerek átlagos ee és átlagos F értékeit közel lineáris összefüggést kapunk.

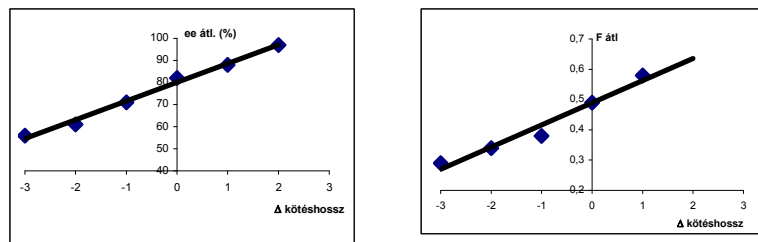
Tehát úgy tűnik, a rokon szerkeztű molekulákkal végzett resolválások kvázi enantiomer keverékként viselkednek és az elválasztások átlag eredményei a racém vegyületek enantiomer keverékeinek a viselkedésétől függenek.

Sakai [14] összefüggést talált rokon molekulaszereztű vegyületek diasztereomereit alkotó molekula hosszak közti különbség és a resolválás eredményei között. Kíváncsiak voltunk, hogy az általunk végzett resolválások esetében is érvényes-e ez a megállapítás. A 2. ábra alapján számítottuk ki (a kötések számának figyelembevételével) a diasztereomereket képző enantiomerek és resolválóágensek molekulahossz különbségeit és az azonos relatív molekulahossz különbségekhöz tartozó átlagos ee és F értékeket ábrázolva, lineáris összefüggést találtunk (3. ábra), ami az általunk vizsgált vegyületek „rokon szerkeztét” igazolja.

	Δ kötés-hossz	$ee_{\text{átl}}(\%)$	$F_{\text{átlag}}$
	+2	97	0,31
	+1	88	0,58
	0	82	0,49
	-1	71	0,38
	-2	61	0,34
	-3	56	0,29

2. ábra

A relatív molekulahossz különbségek számítása és az azonos relatív molekulahossz különbségekhez tartozó átlag ee és F értékek



3. ábra

Az ee (átlagos) és F (átlagos) értékek változása a racém anyag és a resolválóagens molekulahossz különbségének függvényében.

Ezek szerint várhatóan nem kedvező, ha az enantiomernél rövidebb a resolválóagens. Ugyanakkor kedvező lehet a racém vegyülettel rokon molekulaszervezetű akirális vegyület jelenléte (**AcFA**- és **AcFG**-**FEA** resolválóagens esetében a **FOES** jelenléte).

Megállapíthatjuk, hogy rokon molekulaszervezetű vegyületekkel végzett resolválások során képződő diasztereomerek gyakran kvázi racémátot (heterokirális), ritkábban kvázi konglomerátumot (homokirális) képeznek, és az, hogy melyik fajta kölcsönhatás dominál, azt döntően a racém vegyület szerkezete determinálja.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Jaques, J.; Wilen, S.H.; Collet, A.: *Enantiomers racemates and resolution* Wiley-Interf., N.Y. 1881.
- [2] Sheldon, R.A.: *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc. N.Y 1993.
- [3] Kozma, D.: *Optical resolutions via diastereomeric salt transactions*, CRC Press London 2002.
- [4] Faigl, F.; Kozma, D.: in *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*, (Ed. F. Toda), Kluwer Academic Press, Dordrecht, pp 73, 2004.
- [5] Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis*, 10, 1555, 2005.
- [6] Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem*, 16, 3011, 2006.
- [7] Faigl, F.; Fogassy E.; Nogradi M.; Pálovics E.;Schindler, J.; *Tetrahedron:Asymmetry* 4, 519, 2008.
- [8] Sakai, K.; Sakurai, R.; Yuzawa, A.; Hirayama, N.: *Tetrahedron: Asym.* 2003, 14, 3716.
- [9] Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Monder, L.N.: *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley-and Sons, New York, 1994.
- [10] Soloshonok, V.A.: *Angewandte Chemie International Ed.*, 45, 766-769, 2006.
- [11] Faigl, F.; Fogassy E.; Nogradi M.; Pálovics E.;Schindler, J.; *Org. Biomol. Chem*, 8, 947-, 2010
- [12] Pope, W.J.; Peachey, S.J.: *J. Chem. Soc.*, 75, 1066, 1899.
- [13] Pálovics, E.; Fogassy, E.; Schindler, J.; Nógrádi, M.: *Chirality* 19: 1-4 , 2007
- [14] 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, pp.199-231, 2006.