

**ROZDZIELENIE MIESZANIN RACEMICZNYCH
ZA POMOCĄ KRYSTALIZACJI. CZĘŚĆ II.
ROZDZIELENIE RACEMATÓW Z UTWORZENIEM
DIASTEREOIZOMERYCZNYCH SOLI**

**SEPARATION OF THE RACEMIC MIXTURES
BY CRYSTALLIZATION. PART II.
RESOLUTION BY FORMATION
OF DIASTEREOMERIC SALTS**

**Renata Kołodziejska¹, Renata Studzińska²,
Ewa Kopkowska¹, Aleksandra Karczmarzka-Wódzka¹,
Beata Augustyńska¹**

¹ *Katedra i Zakład Biochemii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń
ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz*

² *Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
UMK Toruń
ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz*

Abstract

Wprowadzenie

1. Tworzenie diastereoizomerycznych soli
2. Rozdzielenie racemicznych amin
3. Rozdzielenie racemicznych kwasów

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Dr Renata Kołodziejska, pracownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.



Dr Ewa Kopkowska, starszy wykładowca w Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w Katedrze Biochemii. Jej zainteresowania naukowe dotyczą wpływu struktury nukleozydów pirymidynowych i ich analogów na ich własności fizykochemiczne (pKa, lipofilowość) w związku z potencjalną aktywnością biologiczną tych związków.



Dr Renata Studzińska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą układów heterocyklicznych m.in. zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych o potencjalnej aktywności biologicznej.



Dr Aleksandra Karczmarzka-Wódzka, pracownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



Dr hab. n. med. Beata Augustyńska, kierownik Katedry i Zakładu Biochemii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują ocenę stanu oksydacyjnego z zastosowaniem enzymatycznych i nieenzymatycznych wykładników.

ABSTRACT

The enantioseparation of a racemate through diastereomeric salt formation with a resolving agent is one of the most attractive methods for obtaining an enantiopure compound, with advantages such as its simplicity in operation, recyclability of the chiral source, and applicability on an industrial scale.

In this method the enantiomers are converted into a diastereomeric salt pair by reaction with a single enantiomer of resolving agent. The diastereomers are then separated by crystallization taking advantage of the different solubility of the two compounds [1–3].

The formation of diastereomers, to be separated afterward, usually consists of salt formation with a resolving agent of opposite acide-base character (Scheme 1, **9**). In this process, the molecules of opposite character (amine and acid) recognize each other by various interactions on the basis of their molecular structures and functional groups [3].

Using this method can be obtained a series of enantiomerically pure amines (Scheme 2–8) [4–26] and acids (Scheme 10–17) [27–41] which may be valuable substrates for asymmetric synthesis. The conditions for enantioseparation play an important role. On the efficiency of the enantioseparation has an effect the resolving agent, nature of the solvent or just its dielectric constant and the character and amount of some supplementary additives.

Keywords: crystallization, resolution of racemic mixture, resolution of rac-amines, resolution of rac-acids, diastereoisomeric salts

Słowa kluczowe: krystalizacja, rozdzielanie racemicznych amin, rozdzielanie racemicznych kwasów, diastereoizomeryczne sole

WPROWADZENIE

Naturalne związki chemiczne występujące w organizmach żywych, o ile zawierają centrum stereogeniczne, są homochiralne, tzn. posiadają określoną konfigurację. Do tej grupy związków należą na przykład aminokwasy i cukry. Ich odbicia lustrzane mają identyczne właściwości chemiczne i fizyczne, poza skręcalnością światła spolaryzowanego. Jednak oddziaływanie z podłożem chiralnym pary izomerów optycznych nie jest identyczne. Z tego powodu chiralne związki mogą znacznie różnić się swoją aktywnością. Jeden z enancjomerów może być biologicznie czynny, podczas gdy drugi z nich być nieaktywny lub posiadać inny rodzaj pożądanej lub niepożądanej aktywności farmakologicznej. Z tego względu synteza enancjomeerycznie czystych związków chiralnych jest jednym z ważniejszych wyzwań chemii organicznej. Otrzymanie chiralnego związku o dużej czystości optycznej przeprowadza się najczęściej na drodze syntezy asymetrycznej, rozdzielaniu kinetycznego mieszanin racemicznych lub enancjoseparacji standardowymi metodami fizycznymi.

Jedną z najstarszych metod rozdzielenia mieszanin enancjomerów jest krystalizacja. Od czasu pierwszej enancjoseparacji przeprowadzonej przez Pasteura w 1848 roku można stwierdzić znaczny rozwój tego prostego i niekosztownego sposobu rozdzielania.

W klasycznej procedurze przeprowadza się enancjomery w diastereoizomeryczne pochodne, które rozdziela się wykorzystując ich różne właściwości fizyczne i chemiczne. Podczas optymalizacji rozdzielenia mieszaniny enancjomerów największym problemem jest wybór właściwego czynnika chiralnego oraz rozpuszczalnika. Pomimo, iż opracowano metody teoretyczne, które znacznie ułatwiają enancjoseparację to i tak w większości przypadków dobór właściwych warunków rozdzielania enancjomerów odbywa się na drodze eksperymentalnej. Z tego powodu rozdzielanie racematów jest żmudnym i długotrwałym procesem [1–3].

W pracy przedstawiono przykłady rozdzielania mieszanin racemicznych poprzez utworzenie diastereoizomerycznych soli przeprowadzonych w ciągu kilku ostatnich lat.

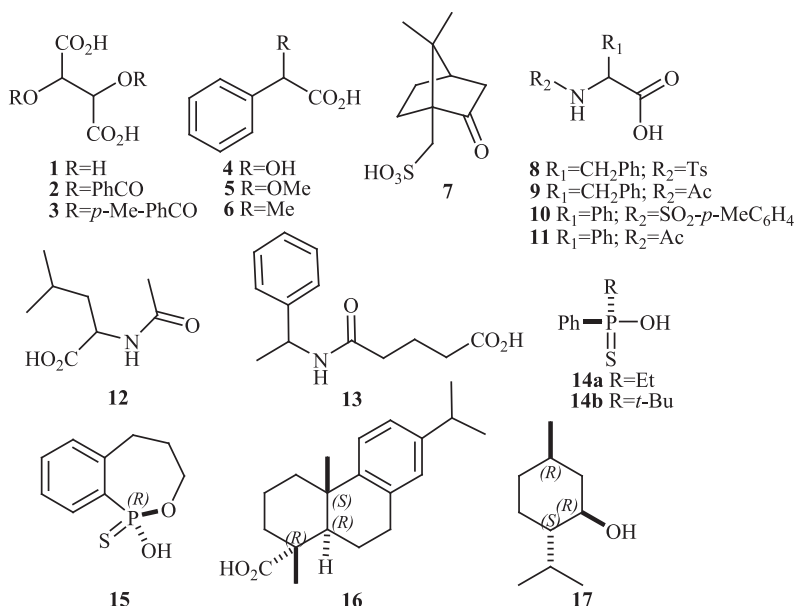
1. TWORZENIE DIASTEREOIZOMERYCZNYCH SOLI

Powstawanie diastereoizomerów jest możliwe, jeśli enancjomery rozdzielanej mieszaniny posiadają odpowiednią chemicznie czynną grupę, która może oddziaływać z czynnikiem chiralnym. Cząsteczki „rozpoznają” się wzajemnie dzięki odpowiednim interakcjom określonych grup funkcyjnych. Charakter chemiczny rozdzielanej mieszaniny powinien odpowiadać charakterowi chemicznemu odczynnika chiralnego. Na przykład do rozdzielania racemicznych amin wykorzystuje się kwasowe czynniki chiralne, podczas gdy rozdzielenie kwasów ma miejsce gdy zastosuje się czystą enancjomeerycznie aminę. Utworzone diastereoizomeryczne sole różnią się właściwościami fizycznymi w tym rozpuszczalnością. Preferencyjnie krystalizuje

mniej rozpuszczalna sól, podczas gdy druga z soli pozostaje w roztworze. Wykryształowaną sól oczyszcza się na drodze kilkukrotnej krystalizacji. Ostatecznie dekompozycja soli pozwala otrzymać z rozdzielanej mieszaniny czysty optycznie izomer [3].

2. ROZDZIELENIE RACEMICZNYCH AMIN

Kwas winowy (**1**) oraz jego diacylowe (**2** i **3**) pochodne są powszechnie wykorzystywanymi odczynnikami do rozdzielania zasadowych mieszanin racemicznych zarówno w laboratorium jak i na skalę przemysłową. Obecnie obok kwasu winowego używa się całej gamy czystych enancjomerycznych kwasów jako czynników chiralnych. Na schemacie 1 przedstawiono przykładowe związki pomocnicze stosowane w rozdzielaniu równomolowych mieszanin chiralnych amin [3].



Schemat 1. Kwasowe czynniki chiralne

Scheme 1. Acidic resolving agents

Za pomocą krystalizacji udało się rozdzielić szereg amin o różnej rzędowości.

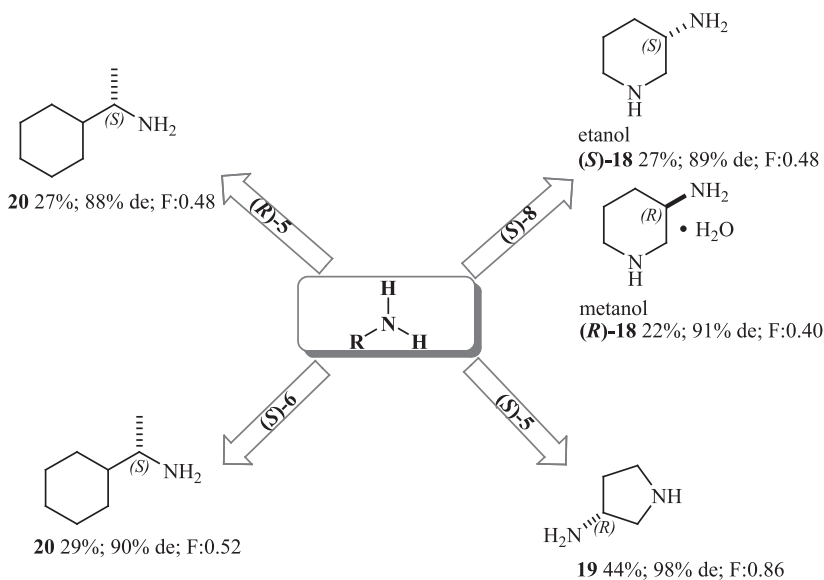
Aminy pierwszorzędowe alifatyczne, aromatyczne jak również polifunkcyjne skutecznie rozdziela się poprzez przeprowadzenie w odpowiednie diastereoizomeryczne sole.

Na przykład racemiczną 3-aminopiperdynę (**18**) rozczepiono stosując *N*-(*p*-toluenosulfonylo)-(*S*)-fenyloalaninę (**8**) jako czynnik chiralny (Schemat 2, **18**) [4]. W zależności od polarności rozpuszczalnika preferencyjnie krystalizowała sól

diastereoizomeryczna zawierająca enancjomer (*R*) lub (*S*). Na przykład w etanolu ($\epsilon = 24$) selektywnie wypadała z roztworu sól homochiralna (*S*)-**18**.(*S*)-**8**, natomiast w metanolu ($\epsilon = 33$) krystalizowała sól heterochiralna (*R*)-**18**.(*S*)-**8**. W obu przypadkach otrzymane sole charakteryzowały się wysoką czystości diastereoizomeryczną.

Kwas (*S*)-2-metoksy-2-fenyllooctowy (**5**) okazał się najlepszym czynnikiem chiralnym do rozdzielania racemicznej 3-aminopiperolidyny (**19**) [5]. Efektywność rozczepienia enancjomerów zwiększono poprzez dodatek czynnika achiralnego kwasu chlorowodorowego, który z jednym z enancjomerów tworzył bardziej rozpuszczalną sól. W zoptymalizowanych warunkach ((*R,S*)-**19**/*S*)-**5**/HCl 1:1:1) z roztworu preferencyjnie krystalizowała diastereoizomeryczna sól (*R*)-**19**.(*S*)-**5** w stosunku (1:2) (Schemat 2, **19**). W skali preparatywnej z 50 kg racemicznego chlorowodoru 3-aminopiperolidyny otrzymano 53,8 kg słabiej rozpuszczalnej soli z 98% nadmiarem diastereoizomerycznym.

(*S*)-1-cykloheksyloetanoaminę (**20**) o wysokiej czystości optycznej uzyskano podczas enancjoseparacji z jej racemicznej mieszaniny z zastosowaniem kwasów (*R*)-2-metoksy-2-fenyllooctowego (**5**) oraz (*S*)-2-fenylpropionowego (**6**) [6]. W zależności od odczynnika chiralnego z izopropanolu selektywnie krystalizowała sól homo- lub heterochiralna zawierająca enancjomer (*S*) (Schemat 2, **20**).



Schemat 2. Rozdzielenie racematów związków **18-20**

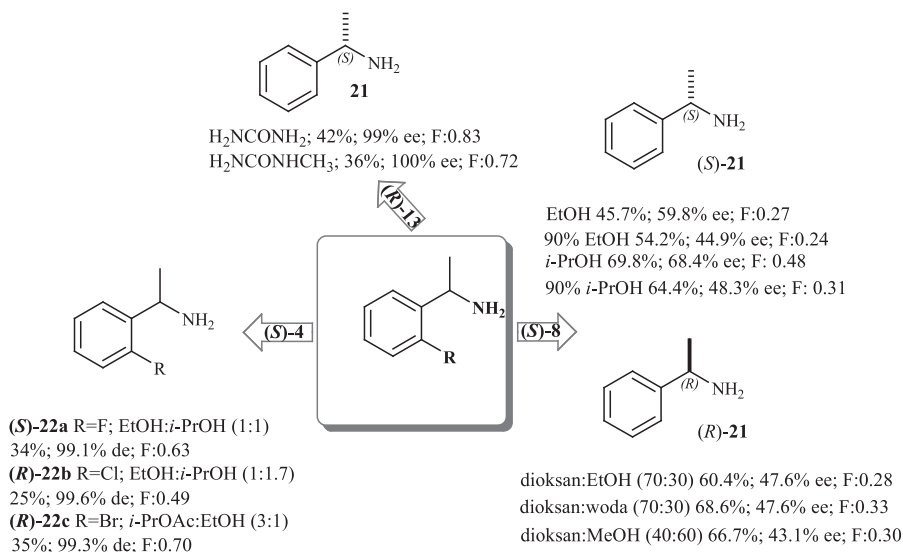
Scheme 2. Resolution of *rac*-**18-20**

Skutecznie rozczepia się również aminy z podstawnikami aryłowymi. Obecność podstawnika aryłowego w większości przypadków wpływa na zwiększenie stabilności mniej rozpuszczalnej soli diastereoizomerycznej. Na przykład racemiczną 1-fenylloetanolaminę (**21**) rozdzielono z (*S*)-**8** [7]. Z roztworu krystalizowała słabiej

rozpuszczalna sól diastereoizomeryczna zawierająca 1-fenyletylaminę o różnej konfiguracji absolutnej w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika. Sól (*S*)-**21**. (*S*)-**8** słabiej rozpuszczała się w alkoholach lub ich wodnych roztworach. Natomiast z mieszaniny dioksanu i alkoholu lub wody wypadł diastereoizomer zawierający enancjomer o konfiguracji przeciwnej. Ostatecznie otrzymano oba enancjomery z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 3, **21**).

Na efektywność rozdzielania 1-fenyletyloaminy (**21**) z kwasem (*R*)-*N*-(1-fenyletylo)-glutaminowym (**13**) wpływa dodatek związku achiralnego [8]. Najlepsze wyniki uzyskano w wyniku rozczepienia przeprowadzonego w obecności mocznika i *N*-metylomocznika. Efekt inhibicji tworzenia zarodków krystalizacji (nukleacji) bardziej rozpuszczalnej soli diastereoizomerycznej umożliwił preferencyjną krystalizację czystej optycznie soli heterochiralnej (Schemat 3, **21**).

Z sukcesem rozdzielono również *ortho*-halogenopodstawione pochodne fenyletyloaminy (**22**) z zastosowaniem kwasu (*S*)-migdałowego ((*S*)-**4**) jako czynnika chiralnego [9]. W przypadku 2-fluoro- (**22a**) i 2-chloroamino (**22b**) najlepszą wydajność uzyskano z mieszaniny etanolu i izopropanolu. Natomiast czystą optycznie 2-bromopochodną (**22c**) otrzymano w mieszaninie octanu izopropylu i etanolu. W przypadku *o*-chloro- i *o*-bromopochodnych fenyletyloaminy preferencyjnie krystalizowała sól heterochiralna, podczas gdy z *o*-fluoropochodną selektywnie wypadła z roztworu sól homochiralna (Schemat 3, **22a-c**).



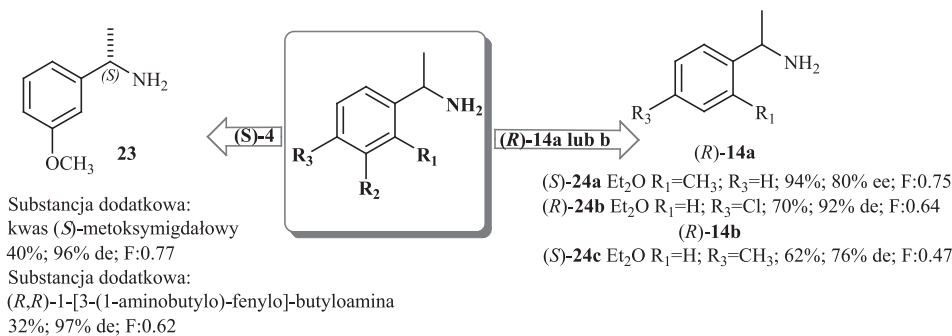
Schemat 3. Rozdzielenie racemicznych amin **21**, **22**

Scheme 3. Resolution of *rac*-amines **21**, **22**

Na wydajność rozczepienia racemicznej 3-metoksyfenyletyloaminy (**23**) z (*S*)-**4** wpływa chiralna substancja dodatkowa [10]. Dodany związek chiralny był strukturalnym analogiem czynnika rozdzielającego (tzw. Dutch rozdział) lub roz-

dzielanej mieszaniny. W pierwszym przypadku najlepsze wyniki uzyskano z kwasem (*S*)-metoksymigdałowym, w drugim jeśli zastosowano (*R,R*)-1-[3-(1-aminobutylo)-fenylo]-butyloaminę (Schemat 4, **23**). Obecność chiralnej substancji dodatkowej umożliwiła otrzymanie homochiralnej diastereoizomerycznej soli o wysokiej czystości optycznej, w porównaniu z rozdzieleniem bez chiralnego inhibitora nukleacji.

Orto- lub *para*-analogii 1-feniloetyloaminy (Schemat 4, **24a-c**) rozdzielono za pomocą czystych optycznie kwasów alkilofenylofosfotiotowych(V) (**14a i b**) [11]. Kwas (*R*)-**14a** okazał się dobrym czynnikiem chiralnym do rozczepienia racemicznej *o*-metylowej pochodnej 1-feniloetyloaminy (**24a**). W przypadku *para* analogu (**24c**) najlepsze wyniki uzyskano z zastosowaniem związku (*R*)-**14b**. W obu przypadkach krystalizowała preferencyjnie sól z enancjomerem (*S*). Natomiast 1-*p*-Cl-feniloetyloamina (**24b**) selektywnie krystalizowała w obecności związku (*R*)-**14a** w postaci homochiralnej soli diastereoizomerycznej zawierającej enancjomer (*R*).



Schemat 4. Rozdzielenie racematów związków **23** i **24**
Scheme 4. Resolution of *rac*-**23** and *rac*-**24**

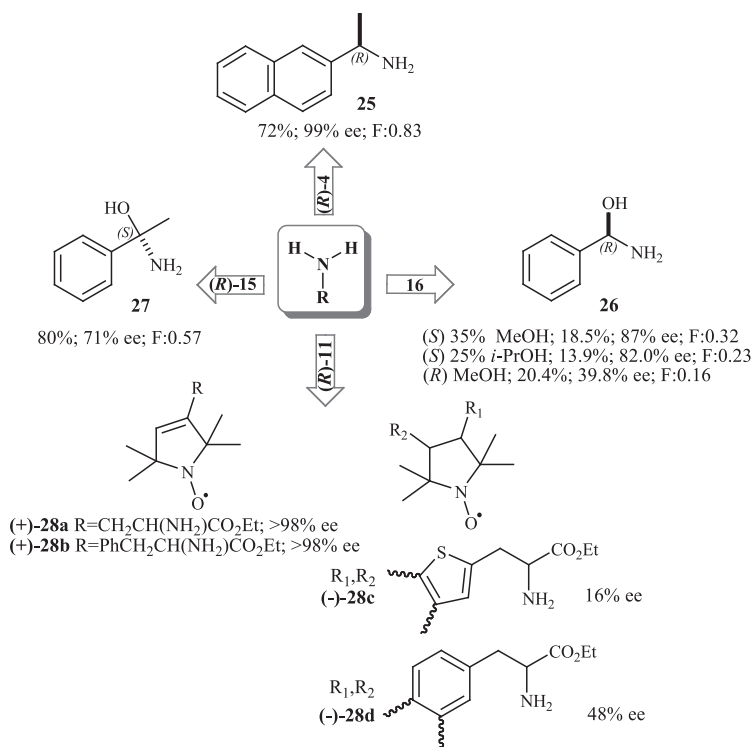
W obecności (*R*)-**4** rozdzielono mieszaninę racemiczną 1-naftyloetyloaminy (**25**) [12]. Z etanolu preferencyjnie krystalizowała czysta diastereoizomerycznie sól (*R*)-**25**. (*R*)-**4** z wysoką wydajnością (72%) (Schemat 5, **25**).

Enancjoseparację 2-amino-1-feniloetanolu (**26**) przeprowadzono z użyciem kwasu dehydroabietynowego (**16**) (kwas abietynowy – naturalny kwas znajdujący się w żywicach drzew sosnowych) [13]. (*R*) i (*S*)-aminoalkohole uzyskano stosując rozpuszczalniki lub roztwory wodne tych rozpuszczalników o różnej polarności (Schemat 5, **26**). (*S*)-enancjomer o wysokiej czystości optycznej otrzymano z wodnych roztworów metanolu i izopropanolu, dla których wartość $\epsilon > 50$. Natomiast enancjomer o konfiguracji przeciwnej uzyskano z mniej polarnych układów ($20 < \epsilon < 40$). Jednak czystość optyczna (*R*)-aminoalkoholi w mniej polarnym środowisku była zdecydowanie niższa (od 15,1 do 39,8% *ee*).

2-amino-2-feniloetanol (**27**) rozdzielono za pomocą kwasu *O*-alkilofenylofosfotiotowego(V) zawierającego siedmiocłonowy pierścień ((*R*)-**15**) [14]. Z mieszaniny heksan/acetone preferencyjnie krystalizowała sól heterochiralna (Sche-

mat 5, 27). Ostatecznie otrzymano (*S*)-**27** z 71% nadmiarem enanjomerycznym i 80% wydajnością (F: 0,57).

Racemiczne estry α -aminokwasów o właściwościach paramagnetycznych (Schemat 5, **28a-d**) rozdzielono z użyciem (*R*)-*N*-acetylofenyloglicyny (**11**), którą zmieszana z racematem w stosunku 0,5:1 [15]. Otrzymano z wysoką czystością enanjomeryczną związków **28a** i **28b** (ee > 98%). Natomiast czystość optyczna związków **28c** i **28d** była zdecydowanie niższa i wynosiła odpowiednio 16% i 48% ee.



Schemat 5. Rozdzielenie racematów związków 25–28

Scheme 5. Resolution of *rac*- 25–28

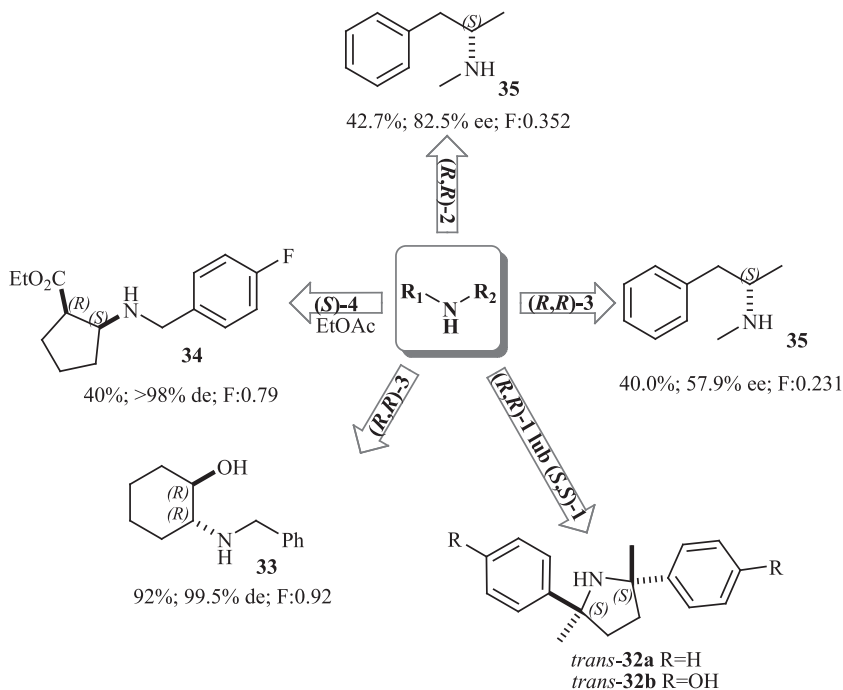
Za pomocą *N*-zabezpieczonych aminokwasów rozdzielono *rac*- α -aminoacetale (**29**) [16]. Związki **29a-d** rozczepiono z (*S*)- i (*R*)-*N*-acetylofenyloalaniną (**9**), natomiast racemiczny związek **29e** z (*S*)-*N*-acetyloleucyną (**12**) (Schemat 6, **29a-e**). Najwyższą wartość F dla prawie wszystkich α -aminoacetali uzyskano z izopropanolu lub z mieszaniny izopropanolu z acetonem. Tylko w przypadku związku **29e** najlepszą efektywność rozdzielania racematu otrzymano w mieszaninie THF i acetonu.

Inną aminę pierwszorzędową o dużej zawadzie przestrzennej, amlodypinę (**30**) rozdzielono w obecności kwasu (*R,R*)-winowego ((*R,R*)-**1**) [17]. (*S*)-amlodypina oraz jej sole należą do długo działających blokerów wapniowych. Lek ten stosowany jest w zaburzeniach sercowo-naczyniowych. Podczas rozdzielania mieszaniny *rac*-

Drugorzędową aminę pochodnej 2,5-diarylopirolidyny (**32**) rozdzielono z zastosowaniem (*R,R*)-**1** lub (*S,S*)-**1** jako czynnika chiralnego [19]. Otrzymano enancjomerycznie czyste aminy: *trans*-2,5-dimetylo-2,5-difenylopirolidynę (**32a**) oraz *trans*-2,5-dimetylo-2,5-bis(3-hydroksyfenylo)-pirolidynę (**32b**) (Schemat 7, **32a-b**).

Racemiczny *trans*-2-(benzyloamino)cycloheksanol (**33**) rozczepiono w obecności kwasu (*R,R*)-di-*p*-toluolwinowego ((*R,R*)-**3**) (Schemat 7, **33**) [20]. Czysty diastereoizomerycznie *trans*-**33** o konfiguracji (*R,R*) otrzymano w układzie z achiralną substancją dodatkową: kwasem chlorowodorowy. Optymalny stosunek molowy poszczególnych składników mieszaniny wynosił: *rac*-**33**/*(R,R)*-**3**/HCl 1,0:0,6:0,4.

Ester kwasu *cis*-2-(4'-fluorobenzylamino)cyclopentanokarboksylowego (**34**) jest intermediatem w syntezie inhibitora polimerazy HCV NS5B [21]. Racemiczną mieszaninę tego związku rozdzielono za pomocą (*S*)-**4**. Po rozpuszczeniu racematu i czynnika chiralnego w octanie etylu preferencyjnie krystalizowała sól (1*R*,2*S*)-**34**. (*S*)-**4** o wysokiej czystości optycznej (>99% de) (Schemat 7, **34**). W celu uzyskania enancjomery o konfiguracji przeciwnej przeprowadzono rozdzielanie w obecności (*R*)-**4**. W tym przypadku wyizolowano sól zawierającą (1*S*,2*R*)-izomer z identycznym, ponad 99% nadmiarem diastereoizomerycznym (F: 0,73).

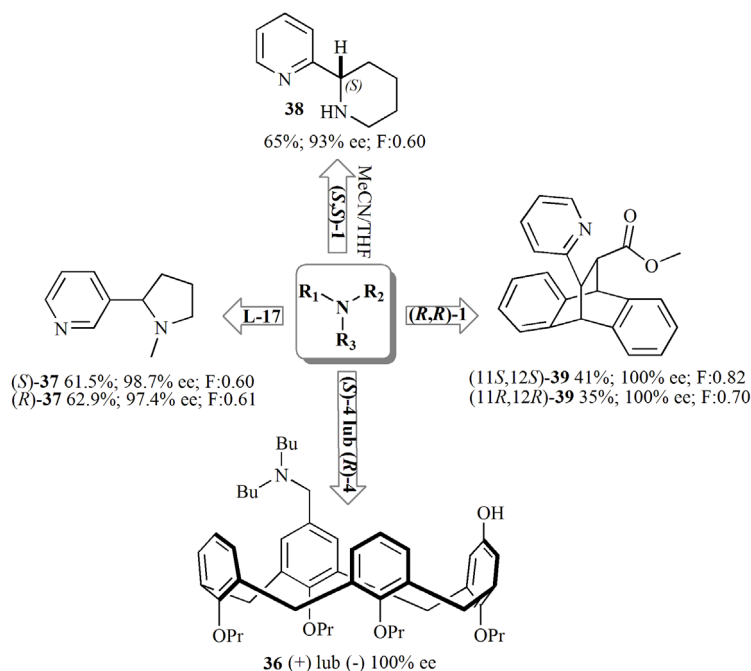


Schemat 7. Rozdzielenie racematów związków **32-35**
Scheme 7. Resolution of *rac*-**32-35**

Rozdzielenie trzeciorzędowej aminy pochodnej kaliks[4]arenu (**36**) (makrocząsteczki powstałej w wyniku kondensacji formaldehydu i pochodnych fenolu)

przeprowadzono w obecności kwasu migdałowego (Schemat 8, **36**) [23]. W zależności od konfiguracji absolutnej czynnika chiralnego otrzymano z wysoką czystością optyczną prawo- i lewoskrętne enancjomery związku **36**.

L-mentol (**17**) został użyty jako czynnik rozdzielający mieszaninę racemiczną nikotyny (**37**) [24]. Preferencyjnie z roztworu krystalizowała sól zawierająca (*S*)-nikotyne. Okazało się, że obie diastereoizomeryczne sole można było również rozdzielić i to mechanicznie po odparowaniu rozpuszczalnika, ponieważ tworzyły różne jakościowo kryształy. Sól z (*S*)-enancjomerem tworzyła duże przezroczyste kryształy, podczas gdy bardziej rozpuszczalna sól zawierająca (*R*)-enancjomer tworzyła nieprzezroczyste, białe, małe i pierzaste kryształy. Po rekrystalizacji i dekompozycji otrzymanych soli uzyskano (*S*)-**37** i (*R*)-**37** z odpowiednio 98,7% i 97,4% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 8, **37**).



Schemat 8. Rozdzielenie racematów związków **36-39**

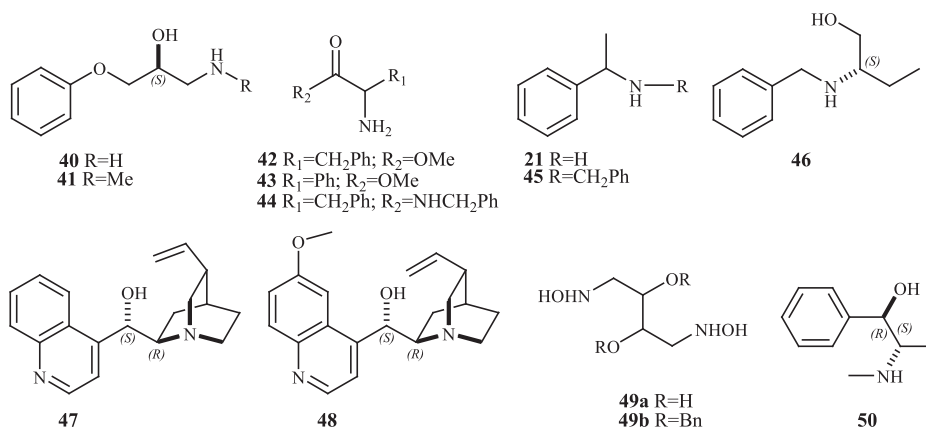
Scheme 8. Resolution of *rac*-**36-39**

2-(2'-piperydinylo)pirydyna (**38**) jest atrakcyjnym *N,N*-dwukleszczowym ligandem kompleksującym metale, chętnie stosowanym w katalizie asymetrycznej. Pochodną *N*-benzylową związku **38** rozdzielono z (*S,S*)-**1** z utworzeniem diastereoizomerycznej soli zawierającej enancjomer (*S*) [25]. Po dekompozycji i usunięciu grupy benzylowej uzyskano związek **38** o konfiguracji (*S*) z wysokim 93% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 8, **38**).

Konformacyjnie sztywne chiralne cząsteczki zawierające pierścień pirydynowy wykorzystuje się jako chiralne ligandy lub organokatalizatory. W wyniku dodania do racemicznej mieszaniny estru kwasu *trans*-12-(pirydyn-2-yl)-9,10-dihydro-9,10-etanoantraceno-11-karboksylowego (**39**) kwasu (*R,R*)-winowego można otrzymać oba enancjomery rozdzielanego związku z 100% czystością optyczną (Schemat 8, **39**) [26].

3. ROZDZIELENIE RACEMICZNYCH KWASÓW

Optycznie czyste aminy są ważnymi prekursorami związków biologicznie czynnych, mają zastosowanie jako chiralne katalizatory w syntezie asymetrycznej. Ponadto mogą pełnić funkcję chiralnych czynników derywatyzujących, co ma szczególne znaczenie w rozdzielaniu racemicznych kwasów. Poniżej na Schemacie 9 przedstawiono niektóre aminy stosowane w enancjoseparacji racemicznych kwasów [3].

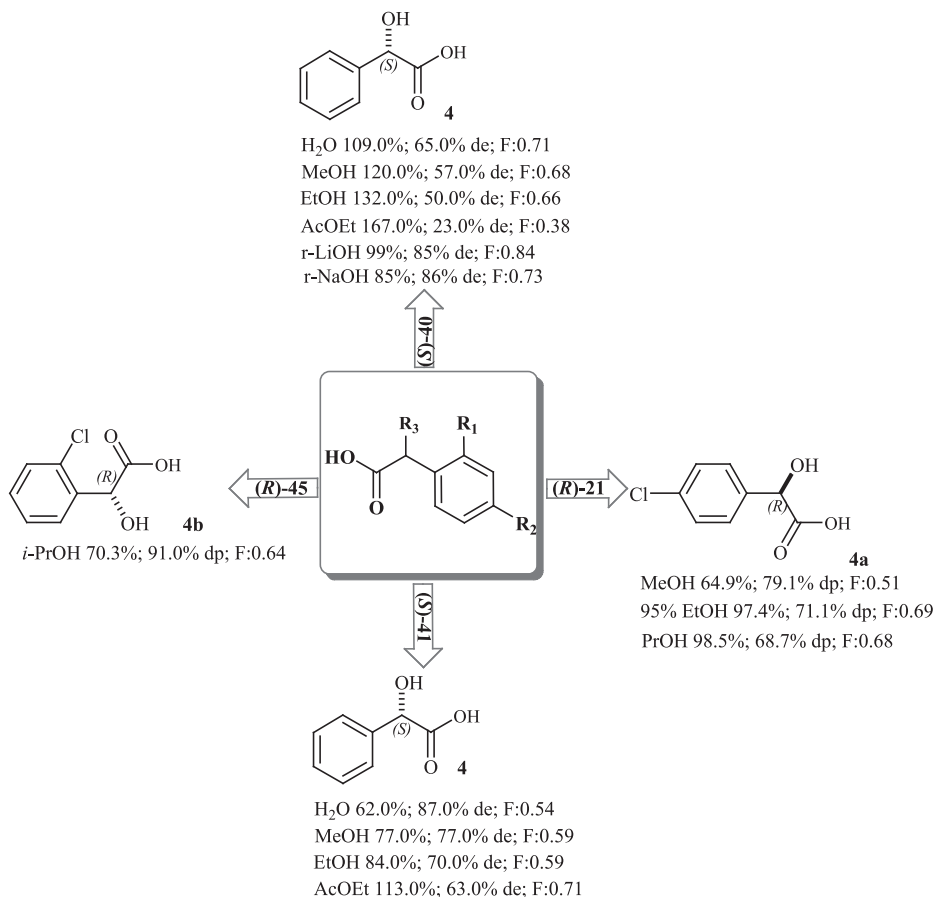


Schemat 9. Zasadowe czynniki chiralne
Scheme 9. Basic resolving agents

Enancjomerycznie czyste aryloksypropyloaminy (*S*)-**40** i (*S*)-**41** zostały użyte do rozdzielania racemicznego kwasu migdałowego (**4**) [27]. Niezależnie od rozpuszczalnika czystość diastereoizomeryczna soli była wyższa w obecności (*S*)-**41** niż (*S*)-**40**. Preferencyjnie z roztworów krystalizowała sól homochiralna zawierająca (*S*)-enancjomer. Dodanie do mieszaniny (*S*)-**40**/*rac*-**4** (4:5) achiralnego związku (LiOH lub NaOH, stosunek zasady/*rac*-**4** 1:5) o zbliżonym charakterze do odczynnika rozdzielającego wpłynęło na zwiększenie czystości optycznej uzyskanych soli diastereoizomerycznych (Schemat 10, **4**).

Czystej optycznie aminy (*R*)-**21** użyto jako chiralny związek rozdzielający do enancjoseparacji pochodnej kwasu migdałowego (**4a**). Na efektywność rozczepienia enancjomerów z mieszaniny racemicznej miał wpływ zastosowany rozpuszczalnik

oraz stosunek molowy czynnika chiralnego do racematu. Najlepsze wyniki uzyskano stosując równomolową mieszaninę obu reagentów i 95%-wego etanolu. Po dekompozycji diastereoizomerycznej soli otrzymano kwas *p*-chloromigdałowy (**4a**) o konfiguracji (*R*) z ponad 99% nadmiarem enancjomerycznym [28]. Natomiast czysty optycznie *o*-chloro analog kwasu migdałowego (**4b**) otrzymano w wyniku rozczepienia z zastosowaniem (*R*)-*N*-benzyl-1-fenyletyloaminy (**45**) [29]. W tym przypadku najlepszym środowiskiem okazał się izopropanol. Podobnie jak w rozdziale racemicznego związku **4a** preferencyjnie krystalizowała sól homochiralna (Schemat 10, **4a** i **b**).



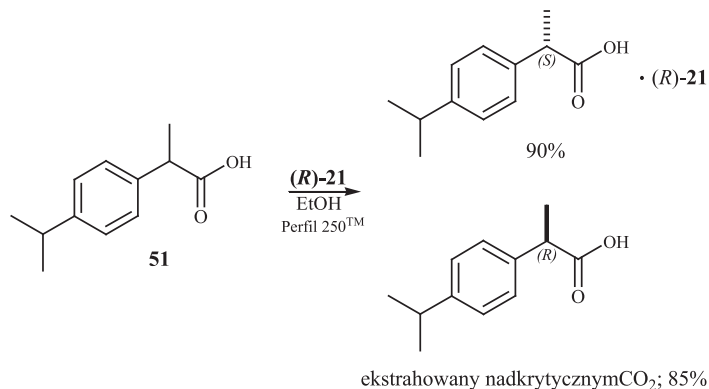
dp - czystość diastereoizomeryczna definiowana jako stosunek skręcalność otrzymanej diastereoizomerycznej soli do skręcalności czystej optycznie diastereoizomerycznej soli

Schemat 10. Rozdzielenie związku **4** i jego analogów

Scheme 10. Resolution of **4** and its analogues

Enancjoseparację racemicznego ibuprofenu (**51**) przeprowadzono w obecności (*R*)-**21** [30]. Z alkoholu etylowego selektywnie krystalizowała sól heterochiralna.

Natomiast niereaktywny enancjomer pozostający w roztworze oddzielono poprzez ekstrakcję nadkrytycznym ditlenkiem węgla (Schemat 11).

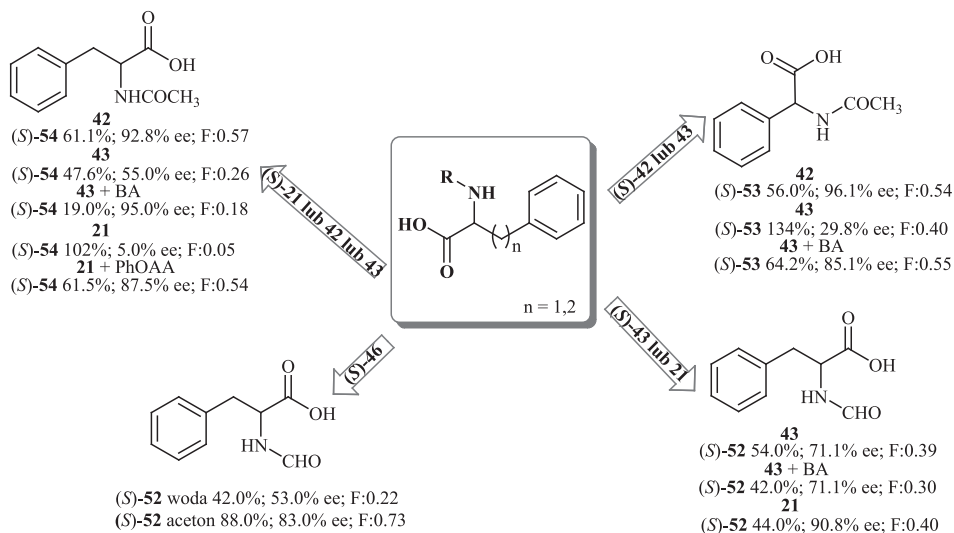


Schemat 11. Rozdział *rac*-ibuprofenu (**51**)

Scheme 11. Resolution of *rac*-ibuprofen (**51**)

Często do rozdzielania mieszanin racemicznych dodaje się czynnika chiralnego o podobnej strukturze, co zapewnia lepsze wzajemne dopasowanie odczynnika chiralnego do enancjomerów rozdzielanej mieszaniny. Na przykład serię *N*-acylowych pochodnych aminokwasów (**52-54**) rozdzielono za pomocą strukturalnych analogów: enancjomerycznie czystych estrów metylowych fenyloalaniny (**42**) i fenyloglicyny (**43**) oraz 1-fenyloetyloaminy (**21**) [31]. Wprowadzenie wraz z czynnikiem chiralnym dodatkowej substancji achiralnej (benzyloaminy (BA) lub kwasu fenoksyoctowego (PhOOA)) w niektórych przypadkach umożliwiło poprawę czystości optycznej krystalizujących soli (Schemat 12, **52-54**).

Efektywne rozczepienie *rac*-*N*-formyloalaniny (**52**) zostało przeprowadzone również z zastosowaniem (*S*)-2-(benzyloamino)butanolu (**46**) jako czynnika chiralnego [32]. Wartość *F* zależała od użytego rozpuszczalnika. Najlepsze wyniki uzyskano w acetonie. Z acetonem związek (*S*)-**52** tworzył *in situ* hemiaminal będący w równowadze z diastereoizomeryczną homochiralną solą, co ostatecznie miało wpływ na zwiększenie wydajności (Schemat 12, **52**).

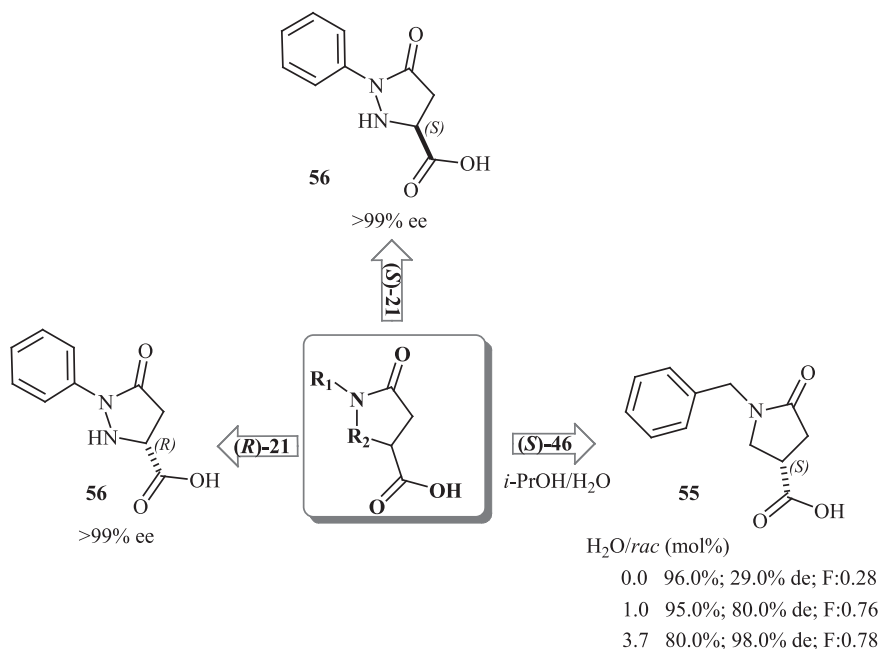


Schemat 12. Rozdzielenie związków 52-54

Scheme 12. Resolution of 52-54

Najlepszą enancjoseparację kwasu 1-benzyl-5-okso-3-pirolidynokarboksylowego (**55**), chiralnego syntonu o dużej aktywności farmakologicznej, uzyskano w obecności *N*-benzylamidu (*S*)-fenyloalaniny (**44**) [33]. W tym przypadku na efektywność rozdzielania miała wpływ niewielka ilość wody, którą dodano do rozpuszczalnika – izopropanolu (Schemat 13, **55**).

Enancjomerycznie czysty (*R*)- i (*S*)-kwas 5-okso-1-fenylpirazolidyno-3-karboksylowy (**56**) otrzymano poprzez utworzenie diastereoizomerycznych soli z (*R*)- lub (*S*)-**21** (Schemat 13, **56**) [34]. Rozdzielenie diastereoizomerów przeprowadzono w mieszaninie AcOEt:*i*-PrOH (7:3). Preferencyjnie krystalizowały sole homochiralne. Odpowiednio w obecności (*R*)-**21** tworzyła się sól z enancjomerem o konfiguracji (*R*). Natomiast stosując (*S*)-**21** selektywnie wytrącała się sól (*S*)-**21**.(*S*)-**56**.

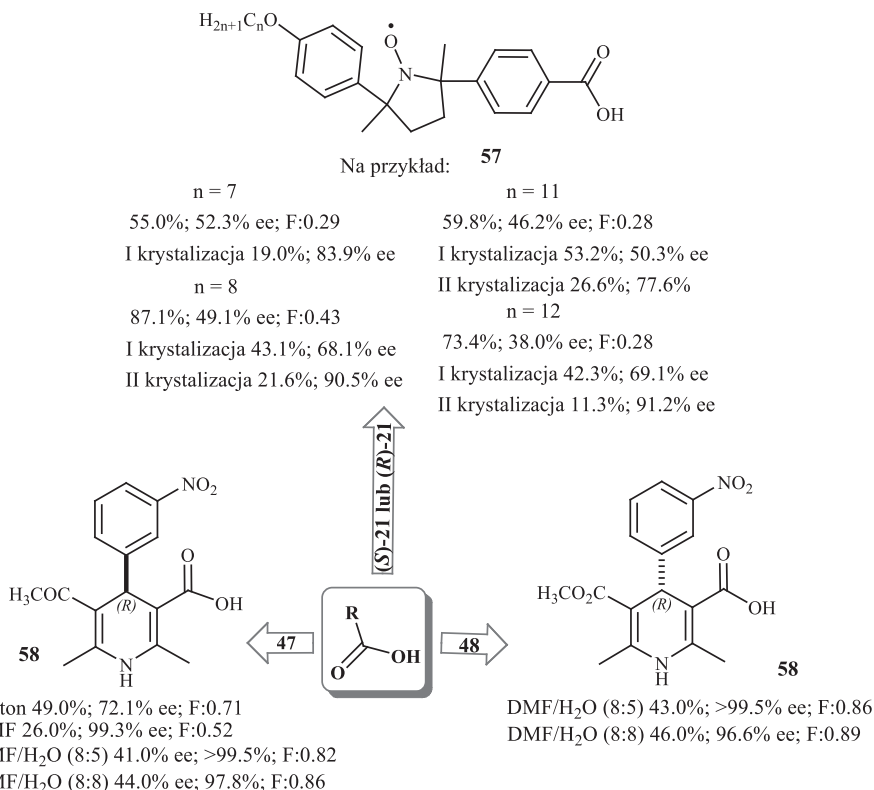


Schemat 13. Rozdzielenie związków 55, 56

Scheme 13. Resolution of 55, 56

Serie racemicznych kwasów *trans*-4-[5-(alkoksyfenylo)-2,5-dimetylopirolidyn-1-oksyl-2-yl]benzoesowych (**57**) rozdzielono za pomocą (*R*)- lub (*S*)-**21** [35]. W zależności od konfiguracji chiralnego czynnika rozdzielającego krystalizowały preferencyjnie sole zawierające odpowiednio w przewodzie (*2R,5R*)- lub (*2S,5S*)-izomery. Po dwukrotnej rekrystalizacji otrzymano kwasy o wysokiej czystości optycznej (Schemat 14, **57**).

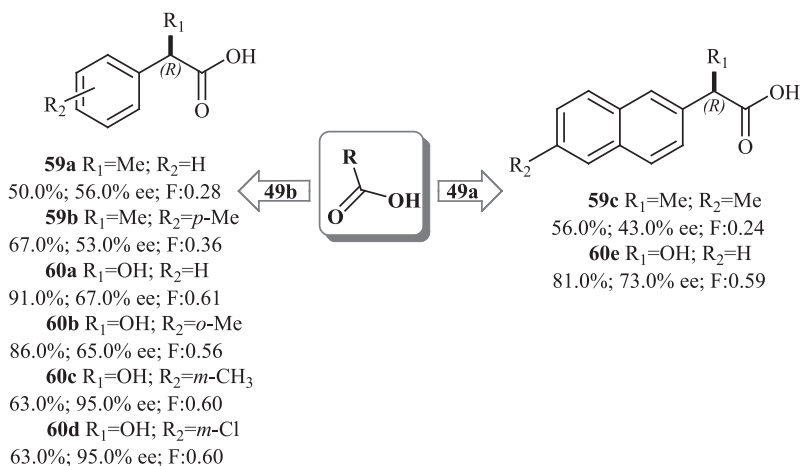
Kwas 3-metylo-5-pentylo-2,6-dimetylo-4-(3-nitrofenylo)-1,4-dihydropirydino-3,5-dikarboksylowy jest obiecującym analogiem 1,4-dihydropirydyny (1,4-DHPD) o potencjalnych właściwościach biologicznych. Jednym z etapów syntezy tego związku było rozdzielenie racemicznej mieszaniny kwasu 2,6-dimetylo-5-metoksykarbonylo-4-(3-nitrofenylo)-1,4-dihydropirydino-3-karboksylowego (**58**) alkaloidami z drzewa chinowego: cynchoniny (**47**) i chinidyny (**48**) [36]. Najlepsze wyniki uzyskano w mieszaninie DMF z wodą. W obecności cynchoniny otrzymano czysty optycznie (*S*)-enancjomer (>99.5%). Natomiast zastosowanie chinidyny umożliwia uzyskanie enancjomeru o konfiguracji przeciwnej z taką samą czystością optyczną (Schemat 14, **58**).



Schemat 14. Rozdzielenie związków 57, 58

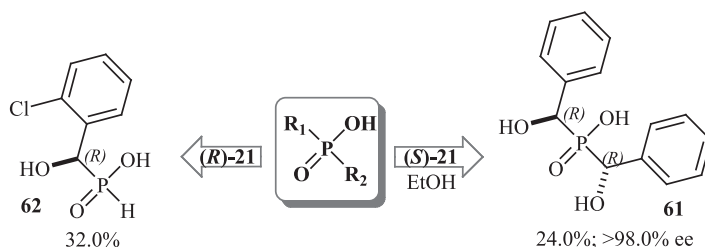
Scheme 14. Resolution of 57, 58

Związki (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroksy-1,4-bis(hydroksyamino)butan (**49a**) i (2*S*,3*S*)-2,3-dibenzyloksy-1,4-bis(hydroksyamino)butan (**49b**), zsyntetyzowane z odpowiednich alkilowych pochodnych kwasu winowego, wykorzystano jako czynniki chiralne do rozdzielania racemicznych mieszanin kwasów 2-arylopropionowych (**59a-c**) oraz aryloglikolowych (**60a-e**) – Schemat 15 [37]. W przypadku kwasów 2-arylopropionowych żaden z zastosowanych czynników rozdzielających nie dał zadowalających rezultatów. Z **49b** uzyskano diastereoizomeryczne sole o umiarkowanej czystości optycznej. Natomiast z **49a** nie udało się rozdzielić racemicznych związków **60a-c**, ponieważ uzyskane pochodne niechętnie krystalizowały. Zupełnie inaczej wyglądał rozdział związków **60**, po dodaniu **49b** z układu preferencyjnie krystalizowała jedna z diastereoizomerycznych soli (sól heterochiralna). Po potraktowaniu tych soli kwasem solnym ostatecznie otrzymano kwasy aryloglikolowe z wysokimi nadmiarami enancjomerycznym.

Schemat 15. Rozdzielenie związków **59**, **60**Scheme 15. Resolution of **59**, **60**

Za pomocą krystalizacji można również rozczepiać racemiczne związki fosforu. Na przykład z etanolowego roztworu racemicznego kwasu bis(1-hydroksyfenylo-metylo)fosfinowego(V) (**61**) potraktowanego czynnikiem chiralnym (*S*)-**21** preferencyjnie krystalizowała sól diastereoizomeryczna (*R,R*)-**61**·(*S*)-**21** (Schemat 16, **61**) [38]. Po dekompozycji soli kwasem chlorowodorowym otrzymano czysty optycznie związek **61** o konfiguracji (*R,R*) (wydajność 24%, ee > 98,0%). Rozdzielenie związku **61** w tych samych warunkach w obecności (*R*)-**21** prowadzi do wytrącenia słabo rozpuszczalnej soli zawierającej enancjomer (*S,S*) z 21,6% wydajnością. Zmiana rozpuszczalnika na izopropanol wpłynęła na poprawę wydajności. Uzyskano (*S,S*)-**61** i (*R,R*)-**61** z wydajnością odpowiednio 35,3% i 31,4%.

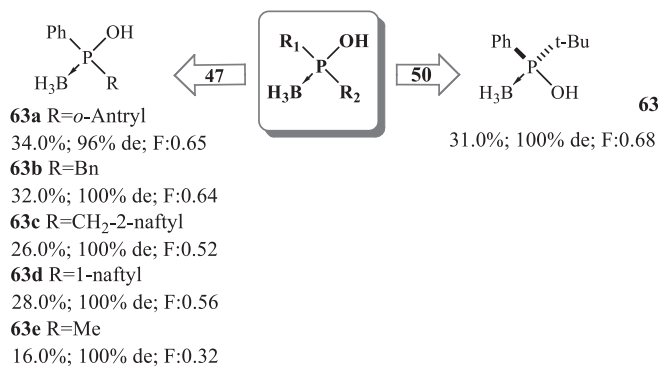
W podobny sposób rozdzielono kwas *rac*- α -hydroksy-H-fosfinowy(V) (**62**). Po dodaniu do etanolu związków *rac*-**62** i (*R*)-**21** selektywnie krystalizowała sól homochiralna (*R*)-**62**·(*R*)-**21** (Schemat 16, zw. **62**) [39]. W innym rozpuszczalniku (metanol i mieszanina metanolu z wodą) nie udało się przeprowadzić skutecznego rozczepienia, ponieważ obie sole diastereoizomeryczne zbyt dobrze się rozpuszczały.

Schemat 16. Rozdzielenie związków **61**, **62**Scheme 16. Resolution of **61**, **62**

Efedrynę (**50**) i cynchoninę (**47**) wykorzystano jako czynniki chiralne do rozczepienia racemicznego kompleksu: boranu i pochodnej kwasu fosfinowego(III) **63** (Schemat 17, **63**) [40]. Po dodaniu do heksanu równomolowej ilości racematu i efedryny (monohydrat w dichlorometanie) uzyskano diastereoizomeryczną sól zawierającą enancjomer (*S*). Dekompozycja kwasem solnym prowadziła do czystego optycznie kwasu (*S*)-**63** z 31% wydajnością. Kwas **63** o konfiguracji przeciwnej otrzymano w wyniku rozdziału z cynchoniną. Selektywnie z układu krystalizowała sól z 100% de i 34% wydajnością. Po dodaniu kwasu ostatecznie otrzymano czysty optycznie (*R*)-enancjomer związku **63**.

Rozdzielenie racemicznych kwasów pochodnych związku **63** przeprowadzono również w obecności cynchoniny [41]. Czystość optyczna uzyskanych soli diastereoizomerycznych była uzależniona od podstawników przy atomie fosforu (Schemat 17, **63a-e**).

Powyższe procedury umożliwiają otrzymanie czystych enancjomerycznie kwasów z centrum stereogenicznym na atomie fosforu.



Schemat 17. Rozdzielenie związku **63**

Scheme 17. Resolution of **63**

UWAGI KOŃCOWE

Rozdzielenie mieszanin racemicznych metodą krystalizacji pozostaje jedną z najbardziej popularnych metod otrzymania czystych optycznie enancjomerów. Pomimo matematycznych modeli teoretycznych wiążących efektywność rozdzielania racematów od parametrów fizykochemicznych separacja na drodze krystalizacji nadal wymaga podejścia eksperymentalnego. Praktycznie każdy racemat to indywidualny przypadek. Zebrane w pracy przykłady stanowią źródło informacji w jaki sposób na drodze doświadczalnej można dokonać optymalizacji warunków rozczepienia mieszanin racemicznych metodą pośrednią przeprowadzając składniki mieszaniny w odpowiednie diastereoizomeryczne sole.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W.M Potapow, *Stereochemia*, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1986.
- [2] F. Faigl, E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálóvics, J. Schindler, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 519.
- [3] R. Siedlecka, *Tetrahedron Asymmetry*, 2013, **69**, 6331.
- [4] R. Sakurai, K. Sakai, K. Kodama, M. Yamaura, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 221.
- [5] R. Sakurai, A. Yuzawa, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1622.
- [6] K. Sakai, R. Sakurai, M. Yokoyama, N. Hirayama, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1541.
- [7] T. Hirose, M. Begum, M. S. Islam, K. Taniguchi, M. Yasutake, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1641.
- [8] J. Schindler, M. Egressy, L. Bereczki, G. Pokol, E. Fogassy, K. Marthi, *Chirality*, 2007, **19**, 239.
- [9] L.M. Klingensmith, K.A. Nadeau, G.A. Moniz, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 4589.
- [10] M. Leeman, G. Brasile, E. Gelens, T. Vries, B. Kaptein, R. Kellog, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 1287.
- [11] Y. Kobayashi, H. Handa, J. Maeda, K. Saigo, *Chirality*, 2008, **20**, 577.
- [12] V.T. Mathad, G.B. Shinde, S.S. Ippar, N.C. Niphade, R.K. Panchangam, P.J. Vankawala, *Synth. Commun.*, 2011, **41**, 341.
- [13] K. Taniguchi, M. Aruga, M. Yasutake, T. Hirose, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 458.
- [14] N. Ribeiro, Y. Kobayashi, J. Maeda, K. Saigo, *Chirality*, 2011, **23**, 438.
- [15] T. Kálai, J. Schindler, M. Balog, E. Fogassy, K. Hideg, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1094.
- [16] M. Albalat-Serradeil, G. Primazot, D. Wilhelm, J.-C. Vallejos, N. Vanthuyne, C. Roussel, *Amino Acids*, 2012, **43**, 687.
- [17] D.M. Gotrane, R.D. Deshmukh, P.V. Ranade, S.P. Sonawane, B.M. Bhawal, M.M. Gharpure, M.K. Gurjar, *Org. Process Res. Dev.*, 2010, **14**, 640.
- [18] M. Schmitt, D. Schollmeyer, S.R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 1007.
- [19] Y. Uchida, Y. Nakayama, K. Suzuki, S. Oki, M. Horiguchi, H. Tsue, R. Tamura, *Heterocycles*, 2008, **76**, 875.
- [20] R. Ogawa, T. Fujino, N. Hirayama, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2458.
- [21] P.S. Dragovich, D.E. Murphy, K. Dao, S.H. Kim, L.-S. Li, F. Ruebsam, Z. Sun, C.V. Tran, A.X. Xiang, Y. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2796.
- [22] I. Kmecc, B. Simándi, E. Székely, J. Lovász, E. Fogassy, *Chirality*, 2007, **19**, 430.
- [23] S. Shirakawa, A. Moriyama, S. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 5957.
- [24] J.B. III Paine, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4939.
- [25] Y.-Q. Cheng, Z. Bian, C.-Q. Kang, H.-Q. Guo, L.-X. Gao, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1572.
- [26] E. Gnanamani, C.R. Ramanathan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2211.
- [27] P. Wang, E. Zhang, J.-F. Niu, Q.-H. Ren, P. Zhao, H.-M. Liu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 1046.
- [28] Q. He, Y.-F. Peng, S. Rohani, *Chirality*, 2010, **22**, 16.
- [29] Y.-F. Peng, Q. He, S. Rohani, H. Jenkins, *Chirality*, 2012, **24**, 349.
- [30] P. Molnár, P. Bombicz, C. Varga, L. Bereczki, E. Székely, G. Pokol, E. Fogassy, B. Simándi, *Chirality*, 2009, **21**, 628.
- [31] E. Pálóvics, J. Schindler, F. Faigl, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 2429.
- [32] E. Pálóvics, L. Bereczki, K. Marthi, G. Pokol, F. Faigl, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2531.
- [33] M. Morimoto, A. Yamakawa, H. Katagiri, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2869.
- [34] R. Melgar-Fernandez, R. Gonzalez-Olvera, J. Vargas-Caporalí, R. Perez-Isidoro, E. Juaristi, *Arki- voc*, 2010, **8**, 55.

- [35] Y. Uchida, T. Uematsu, Y. Nakayama, H. Takahashi, H. Tsue, K. Tanaka, R. Tamura, *Chirality*, 2008, **20**, 282.
- [36] B. Zhang, W. He, X. Shi, M. Huan, Q. Huang, S. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 805.
- [37] Y. Kobayashi, Y. Kokubo, T. Aisaka, K. Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2536.
- [38] B. Kaboudin, H. Haghghat, T. Yokomatsu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 862.
- [39] B. Kaboudin, S. Alaie, T. Yokomatsu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1813.
- [40] M. Stankevič, K.M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 816.
- [41] M. Stankevič, K.A. Pietrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 552.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 grudnia 2014