

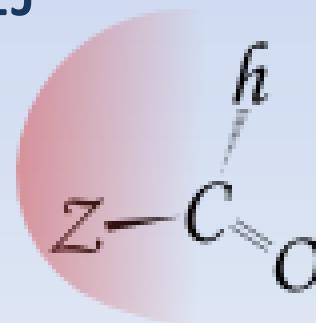


SYNTEZA ASYMETRYCZNA

Dr inż. Tomasz Rowicki

ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ

Konsultacje: pon. 14¹⁵-16⁰⁰, pok. 135, G.Ch.



Zagadnienia na dziś

1. Metody otrzymywania związków optycznie czynnych.
2. Rozdział mieszanin racemicznych.
 - przestarzały i nieefektywny czy prosty i skuteczny?
 - a) Klasyka, czyli diastereoizomeryczne pochodne w rozdziale racematu.
 - b) Pomoże nam natura – enzymatyczne metody rozdziału racematu
 - c) Jak zastąpić naturę?
 - kinetyczny rozdziału racematu bez udziału enzymów.
 - d) Cenne wyjątki – selektywna krystalizacja
 - e) Dwa w jednym – dynamiczny rozdział kinetyczny

Otrzymywanie związków chiralnych

Rozdział
mieszanin
racemicznych

Pozyskiwanie
ze źródeł
naturalnych

Synteza
asymetryczna

Pozyskiwanie ze źródeł naturalnych

- Tanie ... i łatwo dostępne ...
... ale nie zawsze
- Nie wszystko można uzyskać , a ewentualna modyfikacja syntetyczna ...
... może być dłuuuuuuuuuuuuga ...

... k^a_r k^o ł^o m^a ... i nieopłacalna

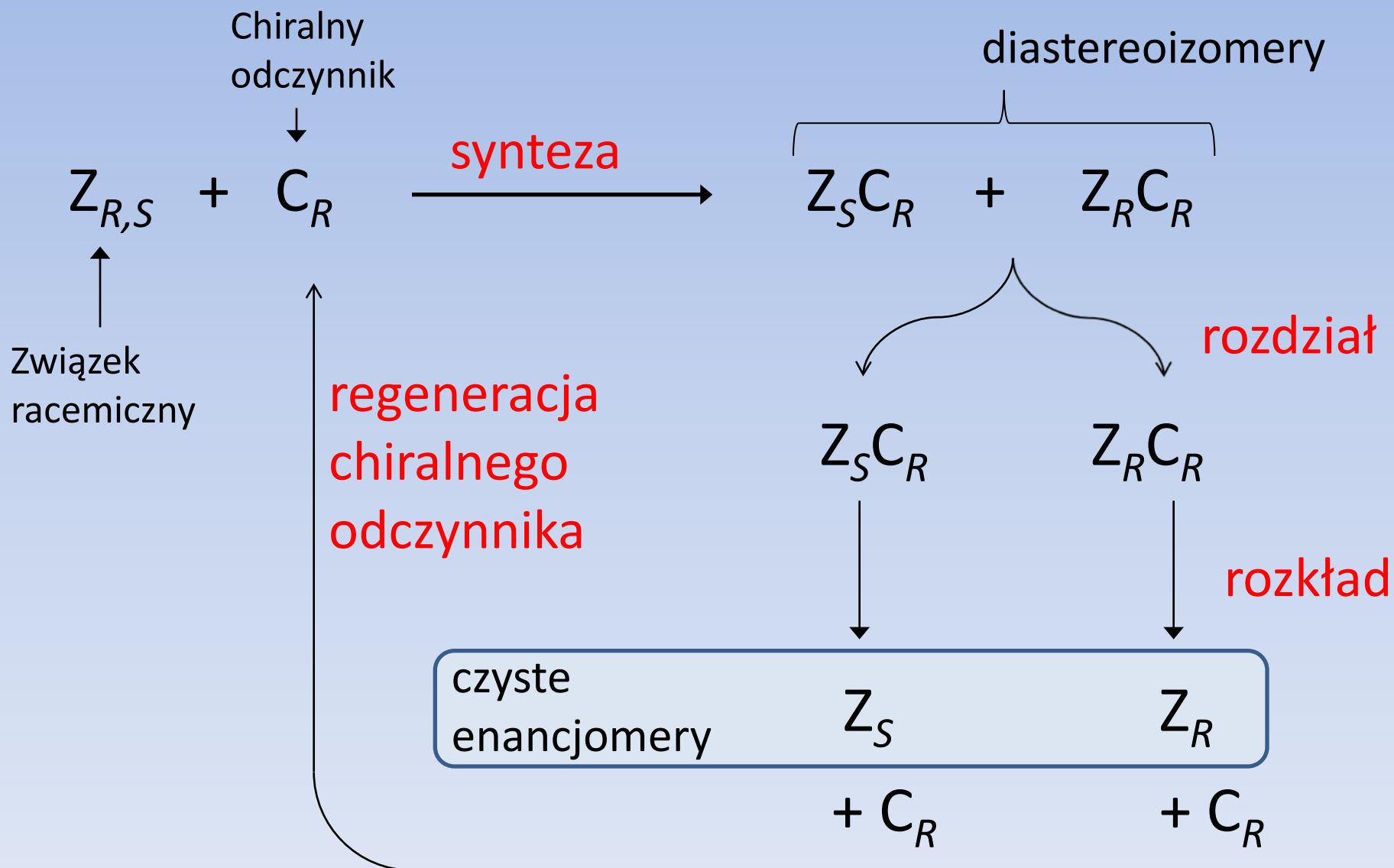
- Biosynteza ?

- **Biosynteza !**

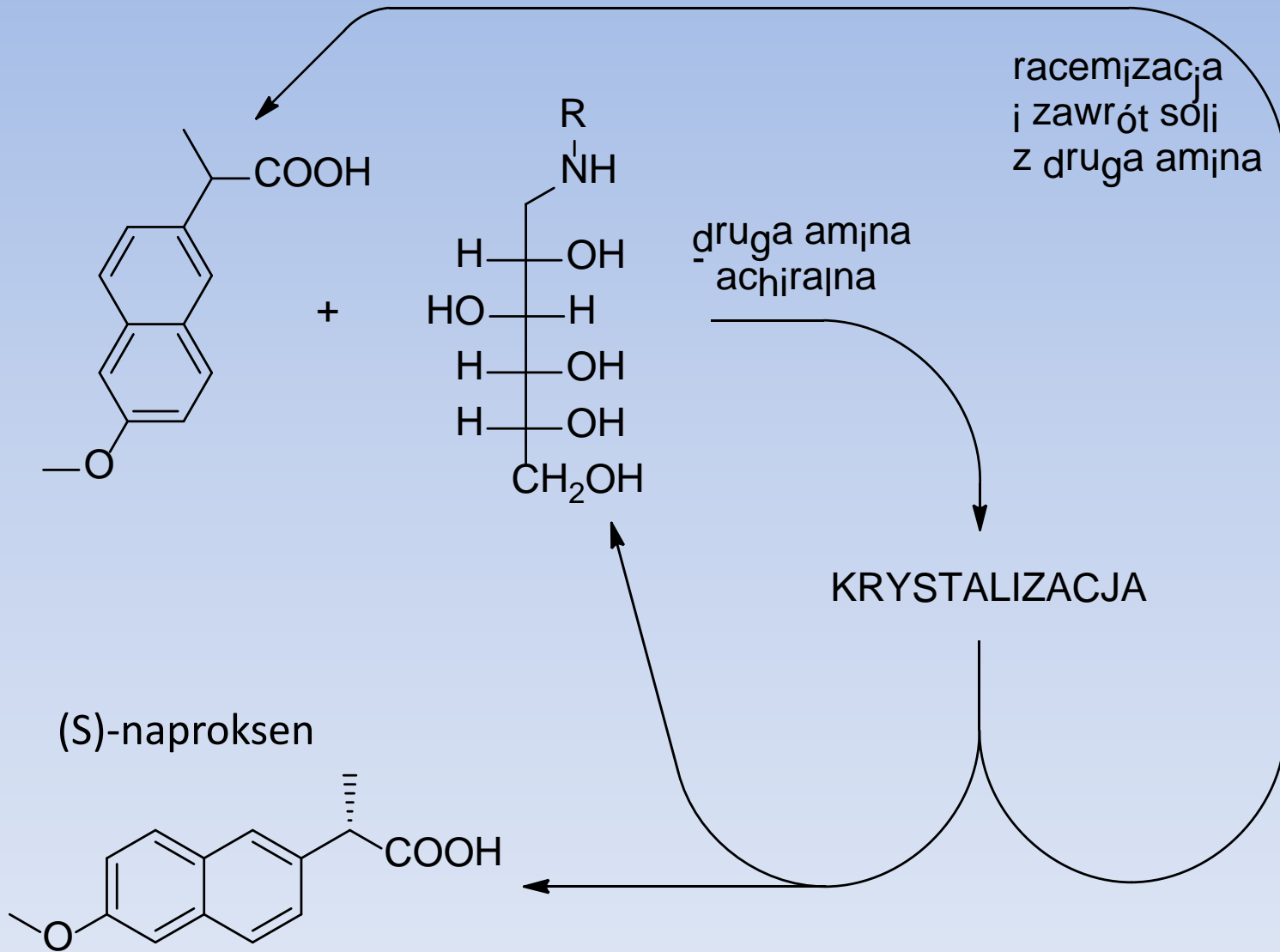
Rozdzielanie mieszanin racemicznych

- Tworzenie diastereoizomerycznych pochodnych – „klasyczny” rozdział racematu
- Kinetyczny rozdział racematu i dynamiczny rozdział kinetyczny racematu
- Selektywna krystalizacja
- Chromatografia, procesy membranowe i inne techniki

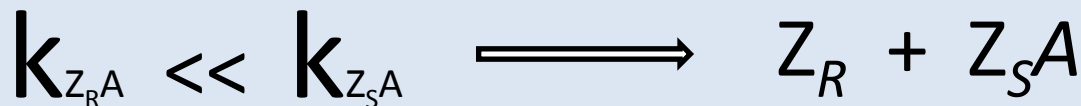
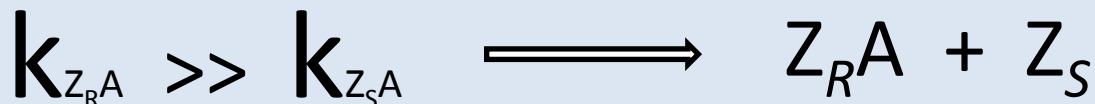
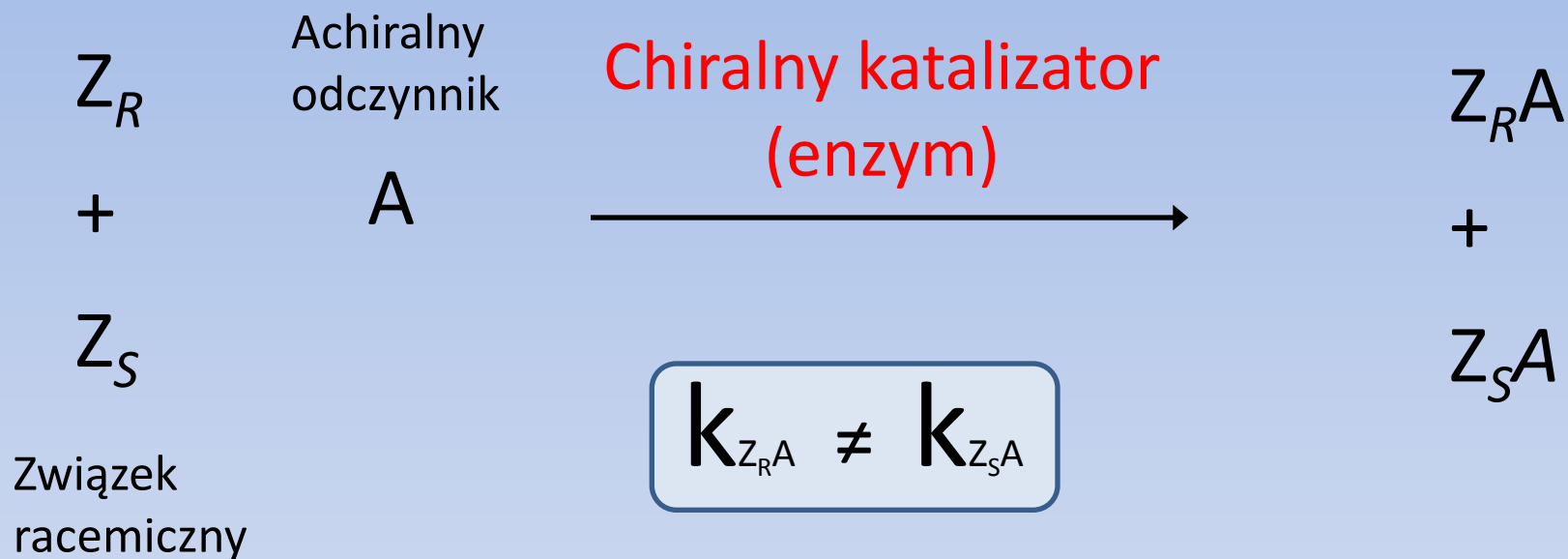
„Klasyczny” rozdział racematu



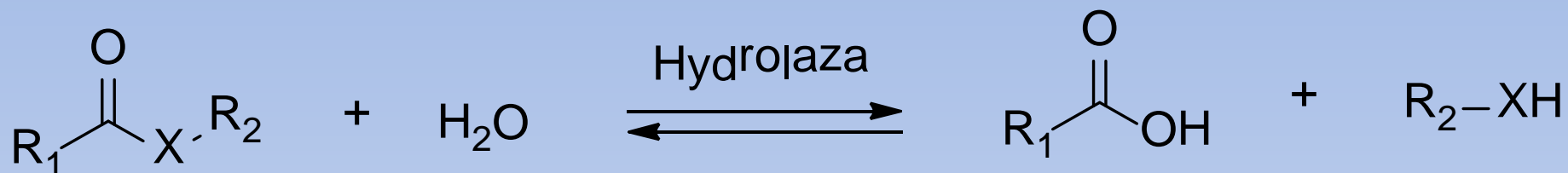
„Klasyczny” rozdział racematu



Kinetyczny rozdział racematu

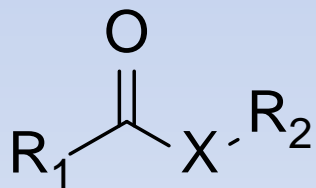


Enzymatyczny kinetyczny rozdział racematu



X = O Lipazy, Esterazy

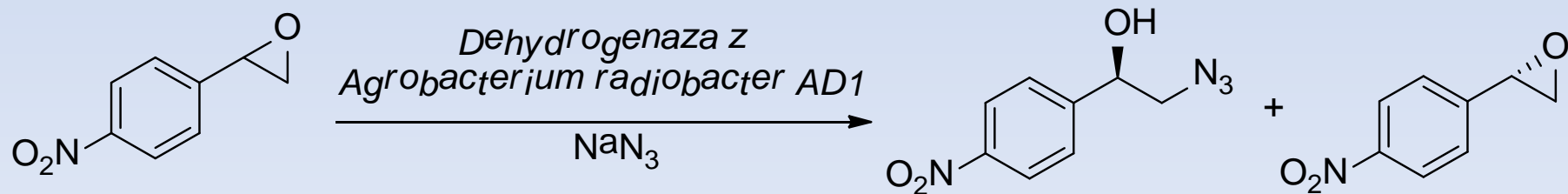
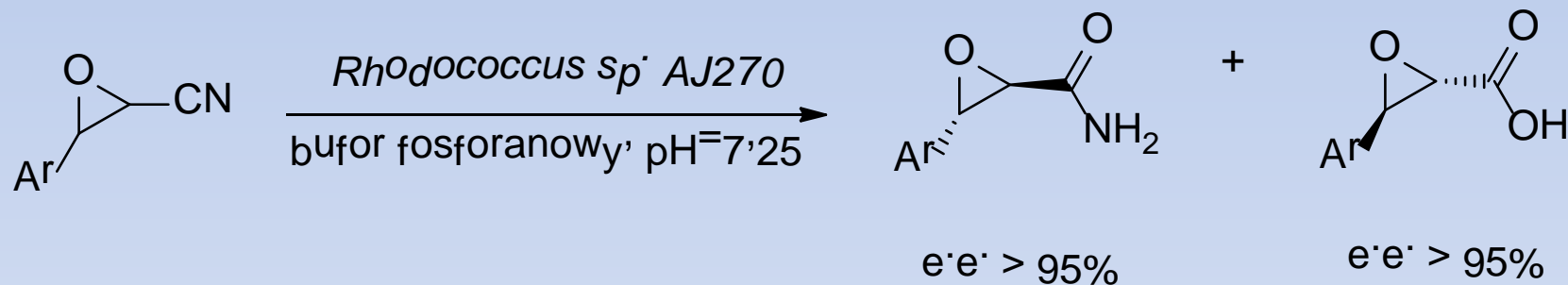
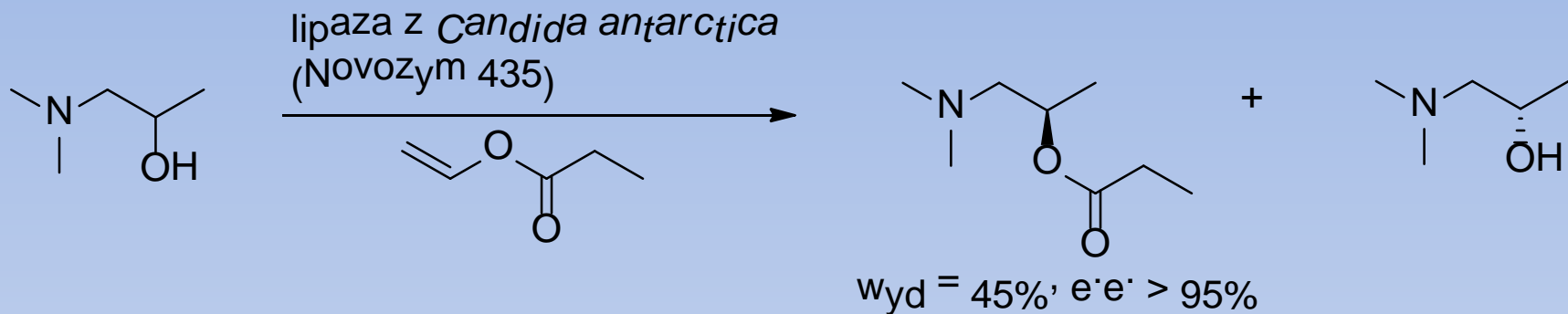
X = NH Proteazy, Amidazy, Acylazy



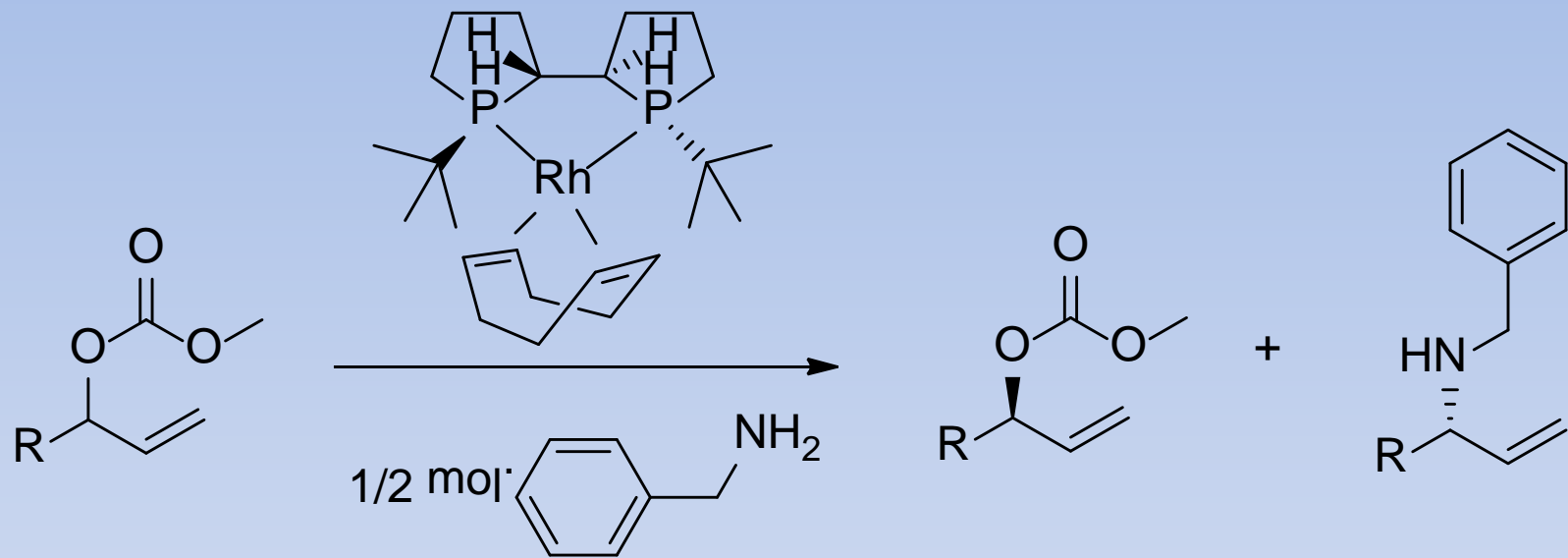
R₁ duży i chiralny R₂ mały → esterazy

R₁ mały R₂ duży i chiralny → lipazy

Enzymatyczny kinetyczny rozdział racematu



Nieenzymatyczny kinetyczny rozdział racematu



R = CH₃, C₂H₅, izobutyl, benzyl, fenyl

Wydajność ≤ 50%

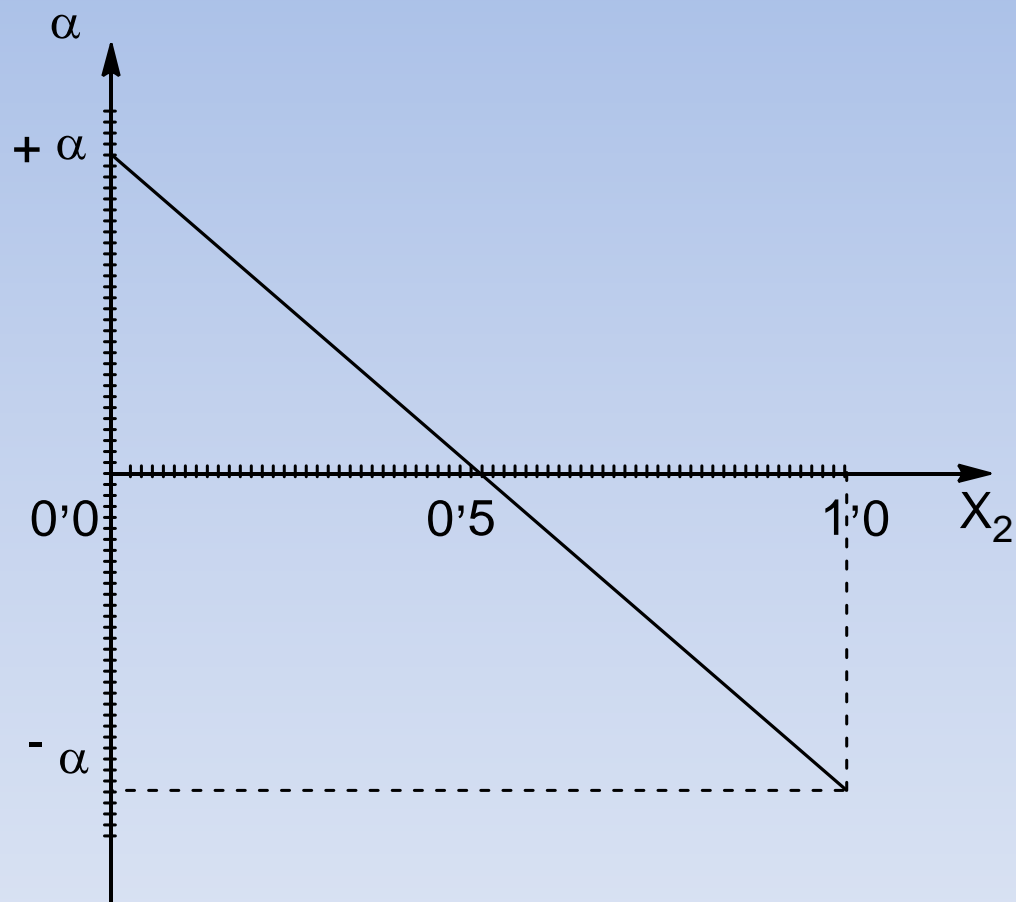
Selektywna krystalizacja

Co wiemy o enancjomerach?

- gęstość
 - lepkość
 - temperatura topnienia (wrzenia),
 - stała dielektryczna
 - współczynnik załamania światła,
 - widma IR, UV, Ramana, NMR (w achiralnym rozpuszczalniku)
 - ... i inne
-
- Kąt skręcenia płaszczyzny światła spolaryzowanego

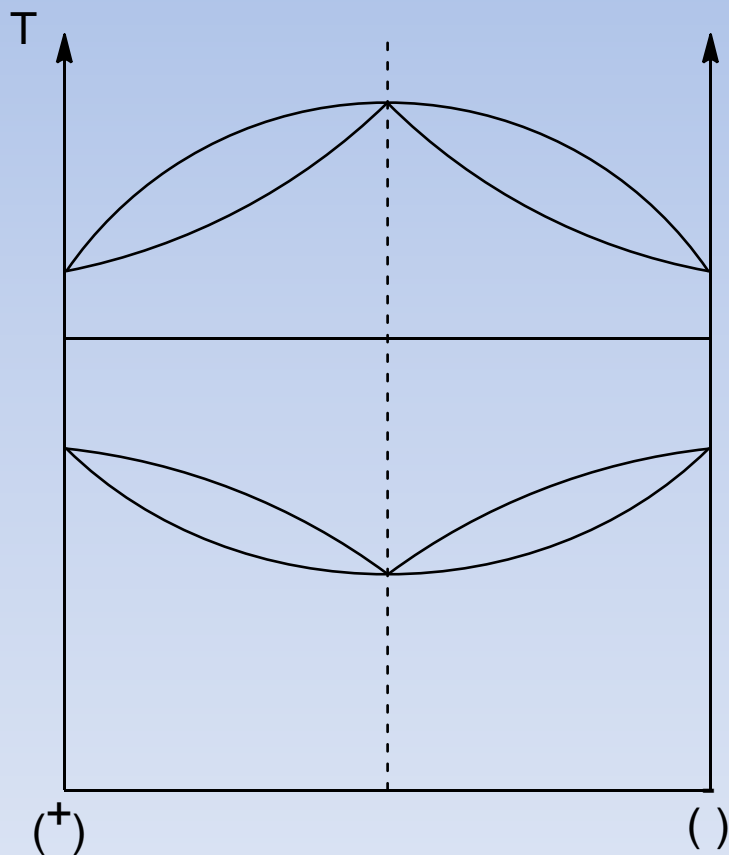
Selektywna krystalizacja

Co wiemy o mieszaninach enancjomerów?



Selektywna krystalizacja

Co wiemy o mieszaninach enancjomerów?

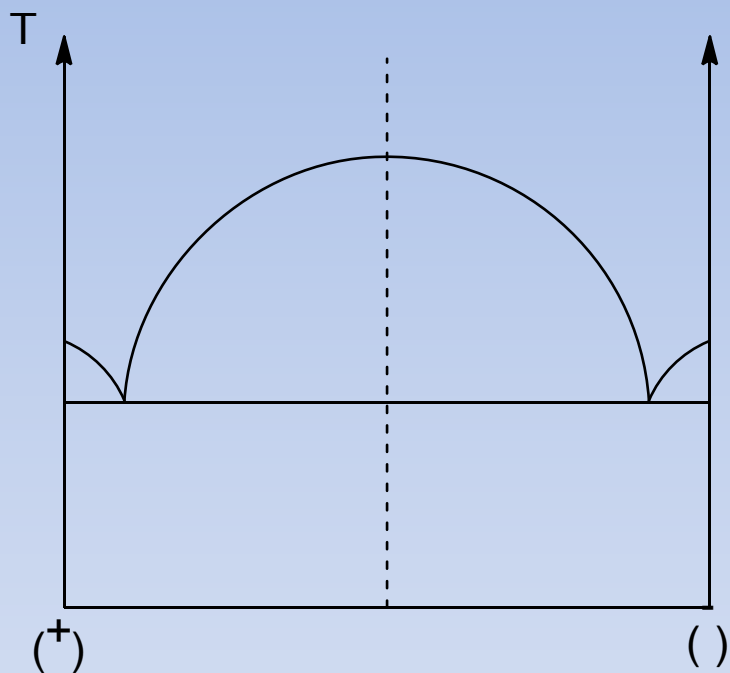


a) roztwór stały

Idealne wymieszanie składników
w fazie stałej
(typowe dla stopów metali)

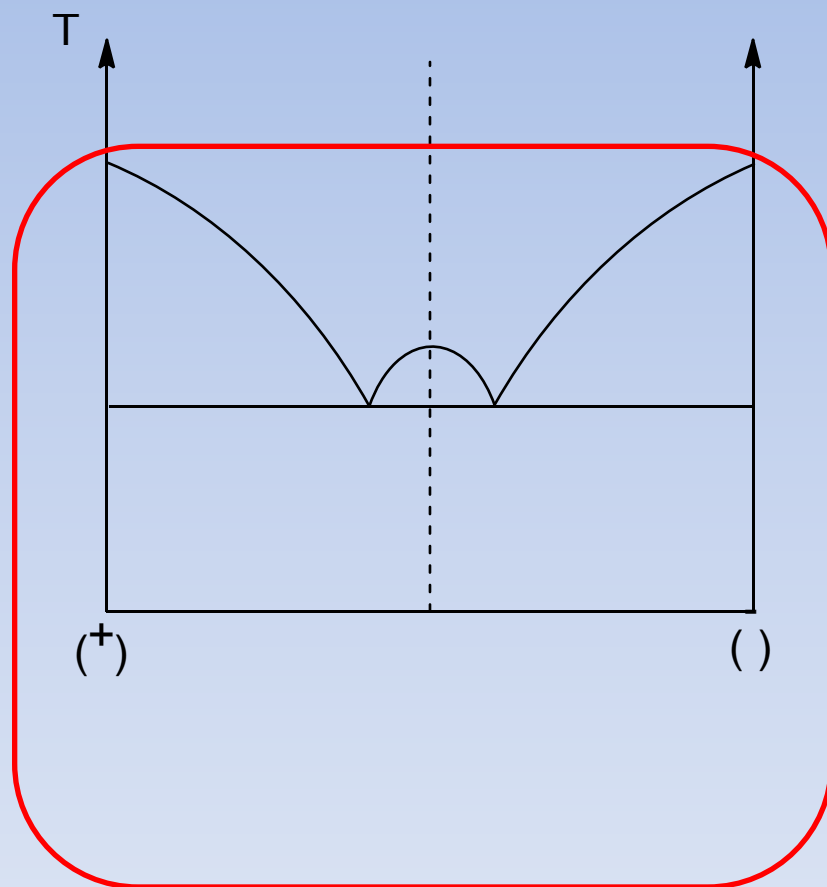
Selektywna krystalizacja

Co wiemy o mieszaninach enancjomerów?



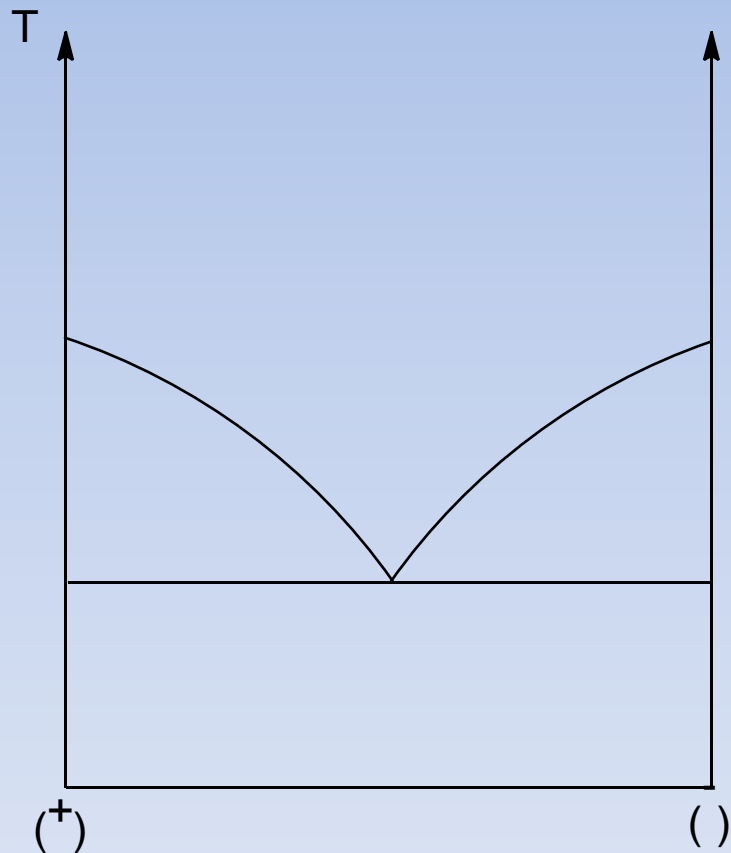
b) kryształ racemiczny

90 – 95% związków



Selektywna krystalizacja

Co wiemy o mieszaninach enancjomerów?

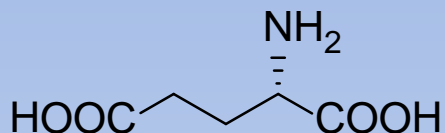


c) konglomerat

Faza stała jest mieszaniną kryształów czystych enancjomerów !

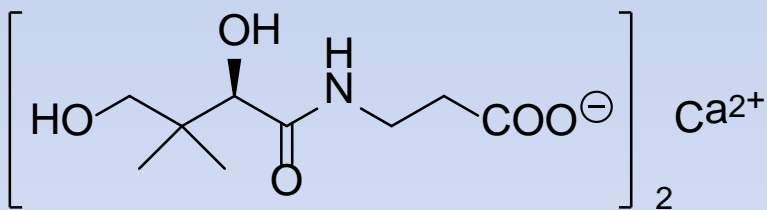
5 – 10% związków

Selektywna krystalizacja



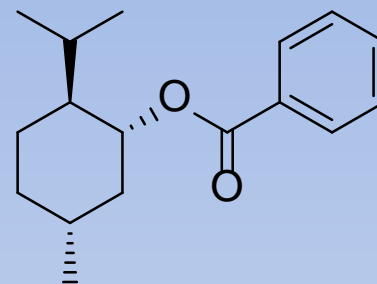
Kwas L-glutaminowy

13 000 t/rok Ajinomoto



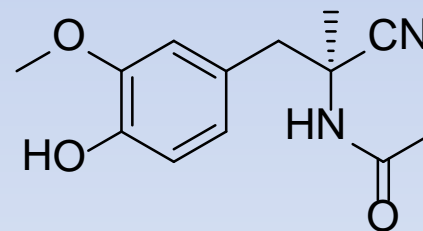
R-pantotenian wapnia

450 t/rok GZF Polfa



(-)-mentol (jako benzoesan)

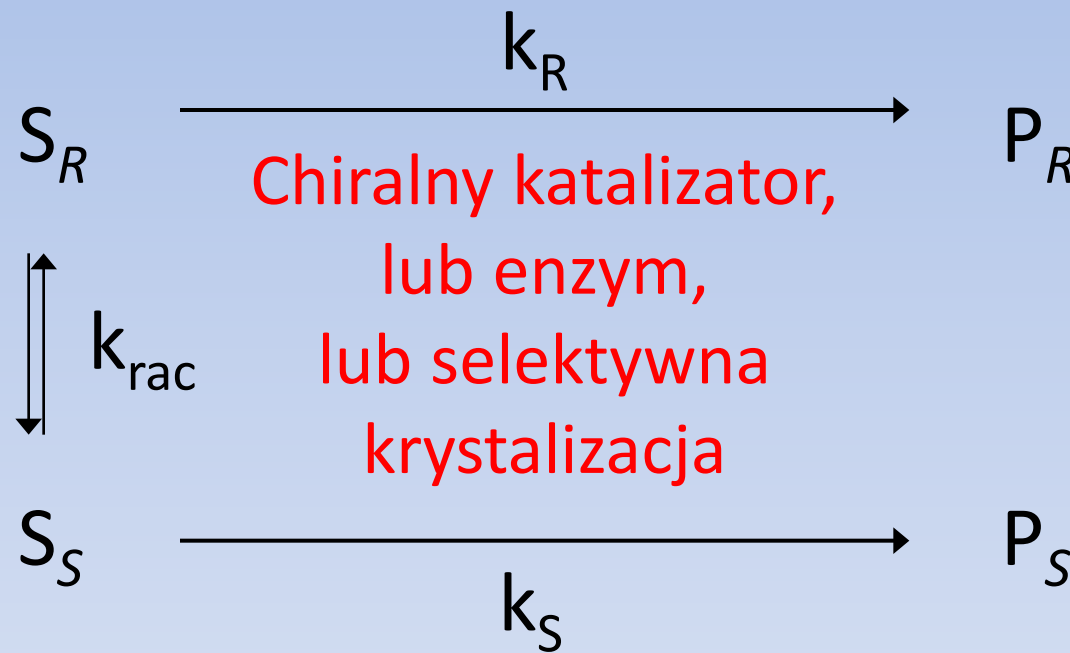
1 400 t/rok Haarmann & Reimer



Prekursor L-metyldopa

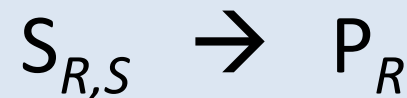
100 t/rok Merck

Dynamiczny kinetyczny rozdział racematu - deracemizacja

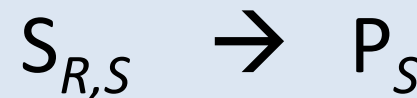


$$k_{rac} \gg k_R \text{ lub } k_S$$

a) $k_R > k_S$

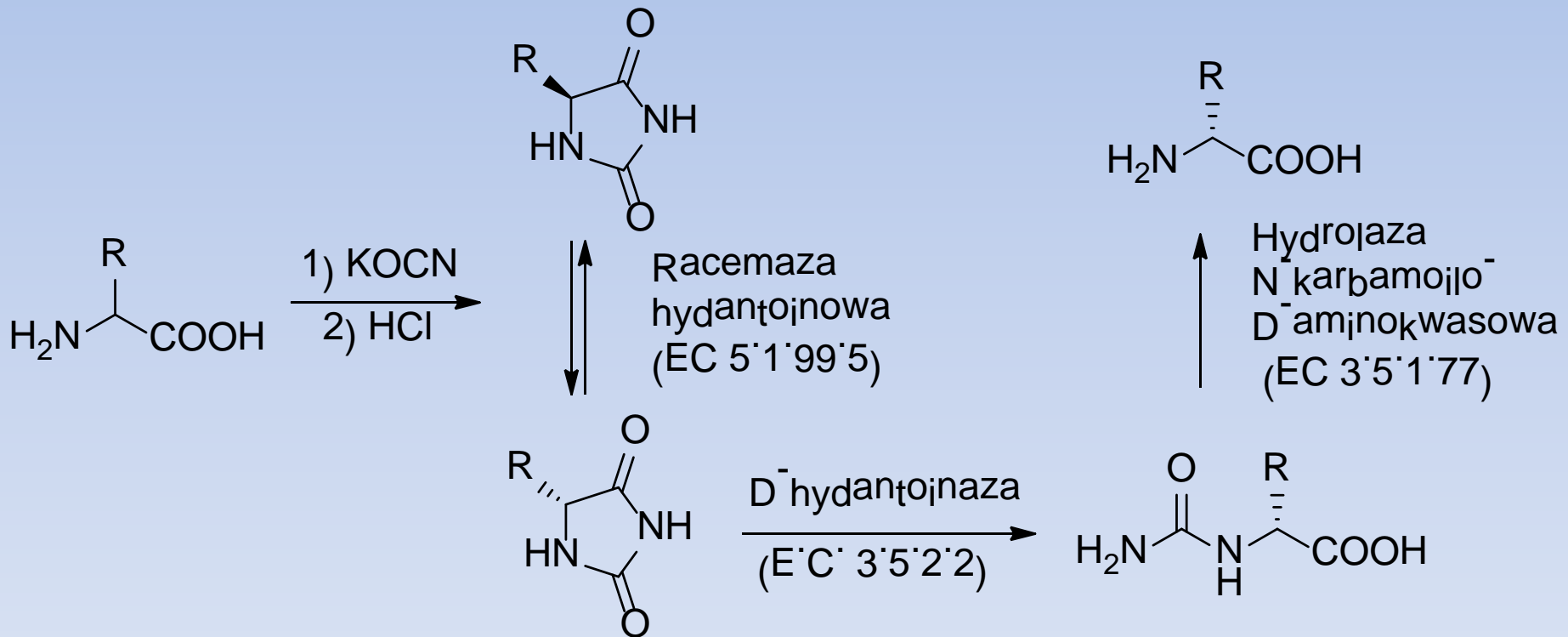


b) $k_R < k_S$

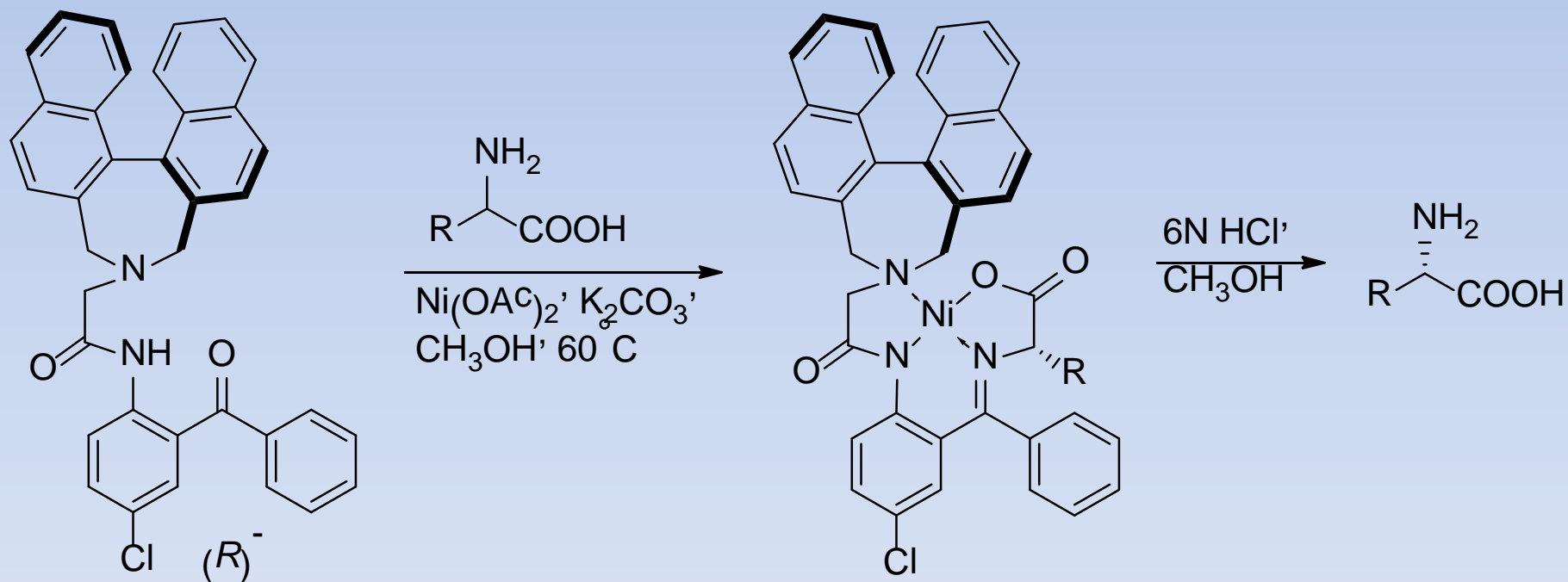


Racemiczny substrat \rightleftharpoons Chiralny produkt

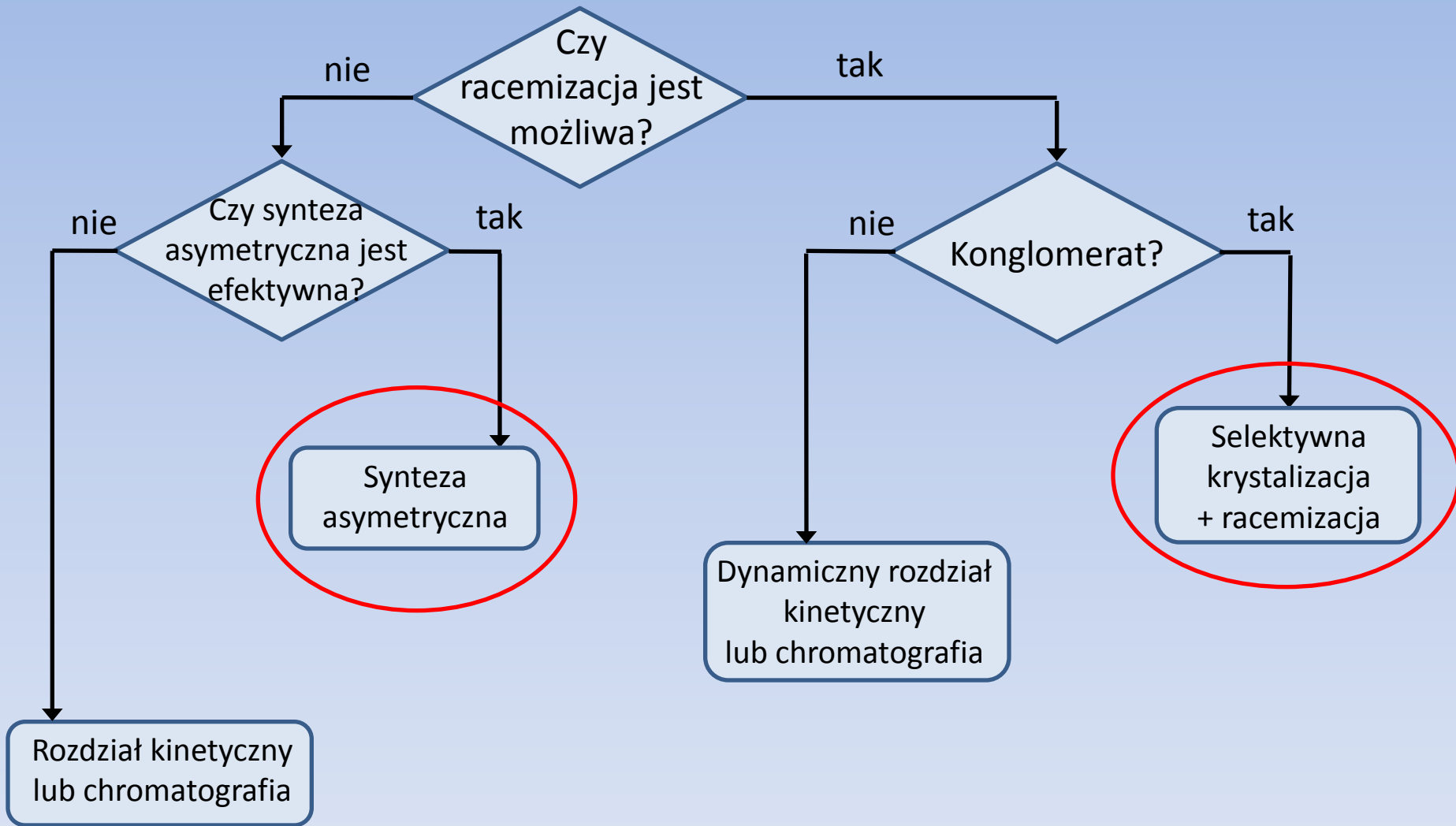
Dynamiczny kinetyczny rozdział racematu - deracemizacja



Dynamiczny kinetyczny rozdział racematu - deracemizacja



Wybór metody przemysłowej



Literatura do dzisiejszych zagadnień

1. H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1218-1250
2. Z.J. Li, M.T. Zell, E.J. Munson, D.J.W. Grant, *J. Pharm. Sci.*, **1999**, *88*, 337-346
3. L. Synoradzki, H. Hajmowicz, J. Wisialski, A. Mizerski, T. Rowicki, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2008**, *12*, 1238-1244
4. S. Wang, S. Zhou, J. Wang, Y. Nian, A. Kawashima, H. Moriwaki, J. L. Aceña, V.A. Soloshonok, H Liu, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 9817-9830
5. P. J. Harrington, E. Lodewijk, *Org. Proc. Res. Dev.*, **1997**, *1*, 72-76
6. Separation of Enantiomers, pr. zbior., red. M. Todd, Wiley-VCH, Weinheim 2014



SYNTEZA ASYMETRYCZNA

Dziękuję za uwagę

Konsultacje: pon. 14¹⁵-16⁰⁰, pok. 135, G.Ch.

