

КРАТКАЯ АННОТАЦИЯ РАБОТЫ

«Разделение хиральных сульфоксидов методом жидкостной колоночной хроматографии с гомохиральными металл-органическими полимерами в качестве сорбентов»

Нуждин Алексей Леонидович

Введение

Тенденции развития мировой фармацевтической промышленности за последнее десятилетие свидетельствуют о растущей потребности в получении оптически чистых лекарственных форм. Так, оптически чистые хиральные соединения лидируют по продажам современных медпрепаратов на Западе (к примеру, объём мировых продаж лишь одного оптически чистого препарата (S)-омепразола, применяющегося для лечения язвенной болезни, в 2003 году превышал \$3.8 млрд., а в 2006 году достиг \$4.1 млрд.) [1,2]. Как правило, биологической активностью обладает только один стереоизомер, в то время как второй может оказаться как безвредным для организма, так и ядом, канцерогеном, мутагеном и др. Требования к оптической чистоте препаратов постоянно растут: так, в США уже сейчас хиральные медпрепараты могут быть допущены к продаже только в виде чистых энантиомеров (а не в виде рацемических смесей, как это было ещё несколько лет назад и как это продолжает оставаться в Российской Федерации), поэтому производителям приходится существенно модифицировать многие технологические процессы, а также разрабатывать новые эффективные методы разделения энантиомеров.

Асимметрические сульфоксиды широко применяются в синтезе хиральных органических соединений, а некоторые из них являются биологически активными веществами [3]. Основным подходом к получению хиральных сульфоксидов является каталитическое асимметрическое окисление тиоэфиров [4]. Известные каталитические системы не дают 100%-ной энантиоселективности, и, следовательно, существует проблема очистки хиральных сульфоксидов от нежелательных примесей меньшего энантиомера. Кроме того, используемые на практике комплексы переходных металлов с хиральными лигандами имеет высокую стоимость. Поэтому разработка методов разделения смесей энантиомерных сульфоксидов имеет большое значение для органической химии и фармацевтической промышленности [5]. Классические методы разделения энантиомеров основаны на получении диастереомерных солей и разделении последних кристаллизацией или с помощью колоночной хроматографии. Существенным недостатком таких методов является необходимость использования стехиометрических количеств оптически активного агента; кроме того, разделение, как правило, сопровождается потерей части вещества, не говоря уже о том, что данные подходы требуют разработки специальных методик в каждом отдельном случае и применимы лишь для узкого круга соединений. Хроматографическое разделение с применением хиральной неподвижной фазы лишено этих недостатков и, несомненно, представляет значительный интерес.

В ряде работ сообщается об успешном разделении энантиомерных смесей сульфоксидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на различных хиральных неподвижных фазах полисахаридной природы [6-9]. Однако подобные сорбенты применяются лишь для аналитических разделений. Напротив, о препаративном хроматографическом разделении хиральных сульфоксидов данных нет, что объясняется отсутствием ёмких, высокоэффективных и при этом недорогих хиральных сорбентов.

В последние годы появился новый класс соединений – пористые хиральные металлоорганические координационные полимеры, являющиеся аналогами

неорганических цеолитов. Подобные материалы, состоящие из модульных органических блоков, соединённых через нековалентные взаимодействия, привлекают большое внимание научной общественности, поскольку их использование обеспечивает новые подходы к получению энантимерно чистых соединений. Гомохиральные полимеры могут быть получены на основе самых простых и доступных строительных блоков природного происхождения, поэтому они имеют чрезвычайно низкую себестоимость (на порядки ниже, чем применяемые в настоящее время для колоночной хроматографии модифицированные хиральные циклодекстрины). В этой связи использование данных материалов в качестве хиральных неподвижных фаз для препаративного энантиоселективного хроматографического разделения является весьма перспективным.

Цели работы

- Исследовать ряд новых гомохиральных металлоорганических микропористых полимеров (синтезом которых занимаются в ИНХ СО РАН) в отношении энантиоселективной сорбции хиральных сульфоксидов.
- Провести полупрепаративные хроматографические разделения энантиомерных смесей сульфоксидов на колонках с наиболее перспективными полимерами.
- Отработать методики энантиоселективного хроматографического разделения оптических изомеров лекарственных форм (или их предшественников) с использованием $[Zn_2BDC(L-Lac)DMF](DMF)$ (а возможно и других полимеров) в качестве хиральной неподвижной фазы.

Основные задачи

Проверить энантиоселективность сорбции сульфоксидов (PhSOMe, *p*-MePhSOMe, PhSOCH₂Ph и др.) на гомохиральные микропористые полимеры: Zn-Ca-bipy, Zn-Ca-bpe, Zn-Ca-dabco, Zn-bpbc-man и др., где Ca - дианион камфорной кислоты, man – дианион миндальной кислоты bipy - 4,4'-бипиридил, bpe – биспиридилэтилен, dabco – триэтилендиамин. В том случае, если сорбция окажется энантиоселективной, планируется создание хроматографических колонок на основе наиболее перспективных полимеров и проведение полупрепаративного хроматографического разделения энантиомеров лекарственных форм или их предшественников.

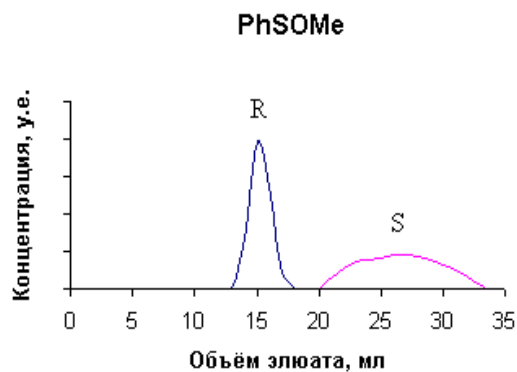
Этапы исследований

- 1) Исследование сорбционных свойств ряда новых гомохиральных металлоорганических микропористых материалов с использованием в качестве сорбатов хиральных алкиларилсульфоксидов.
- 2) Проведение энантиоселективных хроматографических разделений энантиомеров алкиларилсульфоксидов с использованием в качестве стационарных фаз гомохиральных полимеров $[Zn_2BDC(L-Lac)DMF](DMF)$ и других.
- 3) Выполнение хроматографических разделений оптических изомеров лекарственных форм (или их предшественников) на колонках с гомохиральными полимерами.

Имеющийся научный задел

Нами исследован гомохиральный металл-органический микропористый полимер, $[Zn_2BDC(L-Lac)DMF](DMF)$, который представляет собой открытую трёхмерную структуру со стабильными порами размером примерно 5Å во всех трёх измерениях. Обнаружено, что данный материал способен к размерно- и энантиоселективной сорбции сульфоксидов. При сорбции из рацемических смесей, энантиоселективность достигала 60%, причём лучше сорбировались *S*-энантиомеры. Наибольшая энантиоселективность наблюдается при сорбции PhSOMe в CH₂Cl₂.

Для практического разделения сульфоксидов была изготовлена колонка для жидкостной хроматографии с $[Zn_2BDC(L-Lac)DMF](DMF)$, в качестве хиральной неподвижной фазы. На данной колонке выполнены полупрепаративные разделения ряда алкиларилсульфоксидов, причём в случае с PhSOMe достигнуто полное разделение энантиомеров. Это первый пример использования гомохиральных металл-органических координационных полимеров для препаративного энантиоселективного хроматографического разделения хиральных соединений.



Впервые обнаружено, что изученный материал, как и другие цинксодержащие соединения, катализирует нестереоселективное окисление сульфидов пероксидом водорода с высокой химической селективностью. Таким образом $[Zn_2BDC(L-Lac)DMF](DMF)$ обладает уникальным сочетанием свойств: катализирует окисление тиоэфиров, используя дешёвым и экологически чистый окислитель, а также энантиоселективно сорбирует образующиеся сульфоксиды.

Воспользовавшись этим, мы получили энантиомерно чистые сульфоксиды (R- и S-изомеры) в «одном процессе» с выходом до 75%, нанеся на колонку одновременно PhSOMe и пероксид водорода. Такой подход является альтернативным традиционному асимметричному окислению тиоэфиров с хиральными комплексами переходных металлов.

По результатам выполненной работы опубликована статья и подана заявка в РОСПАТЕНТ:

Dybtsev D. N., Nuzhdin A. L., Chun H., Bryliakov K. P., Talsi E. P., Fedin V. P., Kim K. A. Metal-Organic Material with permanent Porosity, Enantioselective Sorption Properties, and Catalytic Activity// *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, v.45, p.916-920.

Заявка на Пат. Российской Федерации, N 2006120925/15(022722). Способ разделения хиральных сульфоксидов с помощью энантиоселективной хроматографии / Нуждин А.Л., Дыбцев Д.Н. Брыляков К. П., Федин В. П., Талзи Е. П., получена 13.06.2006.

Экспериментальное оборудование: импульсный фурье-ЯМР-спектрометр “Bruker DPX-250”, жидкостный хроматограф с набором хиральных колонок (должен быть приобретен в ближайшее время).

Использованная литература

1. Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News*, 2003, 81, 56.
2. Federsel, H.-J. *Chirality*, 2003, 15, 128.
3. Прилежаева, Е.Н. *Успехи химии*, 2000, 69, 403.
4. Inmaculada, F., Nouredine, K. *Chem. Rev.*, 2003, 103, 3651.
5. Алленмарк С. *Хроматографическое разделение энантиомеров: пер. с англ.* М.: Мир, 1991.
6. Cass, Q.B., Batigaglia, F. *J. Chromatogr. A.*, 2003, 987, 445.
7. Chankvetadze, B., Yamamoto, C., Okamoto, Y. *J. Chromatogr. A.*, 2001, 922, 127.
8. Chankvetadze, B., Yamamoto, C., Okamoto, Y. *Chem. Lett.*, 2000, 29, 1176.
9. Bonato, P.S., Pias, F.O. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2004, 15, 318.

**Анкета участника конкурса Молодежных поисковых проектов
Института катализа им. Г. К. Борескова СО РАН**

2007 г

Фамилия, имя, отчество	Нуждин Алексей Леонидович
Дата рождения	4.08.1984
Образование, какой ВУЗ окончен, в каком году	высшее, окончил НГУ в 2006
Должность	аспирант
Звание	нет
Лаборатория	Исследования механизмов каталитических реакций
Научный руководитель	Брыляков К.П.
Количество публикаций в рецензируемых изданиях	1
Количество сообщений на международных научных конференциях	нет
Количество сообщений на Всероссийских научных конференциях	1
Количество и номера грантов различных научных фондов (за последние 3 года)	РФФИ № 03-03-32009 РФФИ № 06-03-32214 Роснаука № 02.512.11.2077 (гос. контракт)
Контактные телефоны	3306877
E-mail	anuzhdin@mail.ru
Подпись соискателя	