

Chiralność odgrywa ważną rolę w opracowywaniu nowych leków. Ponad połowa produkowanych obecnie leków składa się ze związków chiralnych. Poszczególne enancjomery w chiralnym leku mogą różnić się pod względem aktywności biologicznej, farmakologii, toksykologii, farmakokinetyki i metabolizmu. Zwykle tylko jeden enancjomer oddziałuje specyficznie z receptorem komórkowym i zapewnia pożądany efekt farmakologiczny, podczas gdy drugi może nie wykazywać żadnego działania, wywoływać zupełnie inne efekty, a w skrajnych przypadkach może być nawet szkodliwy. Dlatego większość produkowanych obecnie chiralnych leków jako substancję aktywną zawiera pojedyncze enancjomery. Wytwarzanie związku chiralnego w postaci czystego, pojedynczego enancjomeru można zrealizować przez stereoselektywną syntezę ze związku prochiralnego lub pochodzącego z puli chiralnej. Obie te metody mogą zapewnić produkty o dużym nadmiarze enancjomerycznym jednak wymagają użycia odpowiedniego katalizatora, chiralnego środka pomocniczego lub prekursora, zdolnego do wytworzenia enancjoselektywnych oddziaływań z substratem. Z tego powodu synteza enancjomerów w warunkach achiralnych jest zwykle bardziej opłacalna niż synteza stereoselektywna i ma szerokie zastosowanie w przemyśle. Produkty powstają w postaci równomolowej mieszaniny obu enancjomerów (mieszaniny racemicznej), którą następnie poddaje się rozdzielaniu i oczyszczaniu w środowisku chiralnym w celu wyodrębnienia pożądanego enancjomeru. Istnieją różne metody rozdzielania racematów, takie jak np.: krystalizacja, chromatografia czy specjalne techniki membranowe, każda z nich ma swoje wady i zalety. Pomimo intensywnego rozwoju, w ostatnich latach, różnych technik separacji enancjomerów najbardziej uniwersalną metodą wciąż pozostaje chromatografia. Ilość dostępnych chiralnych faz stacjonarnych (CSP) jest bardzo duża, i stale rośnie, dzięki czemu możliwe jest rozdzielanie bardzo wielu różnych mieszanin enancjomerów z wysoką selektywnością, otrzymując produkt o wysokiej czystości farmaceutycznej. Pomimo tego chiralna chromatografia (CCh) jest zazwyczaj najdroższym etapem procesu produkcji czystych enancjomerów. Wynika to z wysokiej ceny CSP oraz ich ograniczonej odporności mechanicznej. Celem tego projektu jest opracowanie nowego sposobu rozdzielania enancjomerów, który pozwoli na znaczące obniżenie kosztów jego realizacji. Będzie to możliwe dzięki częściowemu zastąpieniu CCh achiralną chromatografią (ACh) na żelu krzemionkowym, która jest procesem znacznie tańszym w realizacji. ACh będzie stosowna do izolacji pożądanego enancjomeru z mieszaniny wzbogaconej w ten enancjomer otrzymanej po syntezie asymetrycznej lub po wstępnym wzbogaceniu za pomocą CCh.

Pomimo identycznych właściwości fizykochemicznych enancjomerów w wielu przypadkach możliwe jest ich rozdzielanie w warunkach achiralnych. Wynika to z asymetrycznych oddziaływań pomiędzy enancjomerami w fazie ciekłej oraz zaadsorbowanej, w wyniku czego tworzą się homo i heterochiralne asocjaty różniące się właściwościami adsorpcyjnymi. Zjawisko to nazywane jest samodysproporcjonowaniem enancjomerów (SDE) i chociaż zostało opisane w literaturze dla wielu różnych grup związków chemicznych, to jego termodynamika nadal pozostaje niewyjaśniona. Ponadto dynamika procesu chromatografii z wykorzystaniem zjawiska SDE nie została do tej pory opisana w literaturze. Dlatego celem poznawczym tego projektu jest przebadanie i opisanie asymetrycznych oddziaływań występujących pomiędzy enancjomerami w fazie ciekłej i zaadsorbowanej. Aby tego dokonać zostanie opracowany mechanistyczny model opisujący zjawisko SDE w procesie chromatograficznym. Opisanie zjawiska SDE powinno umożliwić zaprojektowanie i realizację procesu separacji enancjomerów wykazujących SDE w skali preparatywnej i przemysłowej.

Kolejnym celem projektu jest opracowanie sposobu realizacji chromatograficznego rozdzielania enancjomerów wykazujących zjawisko SDE za pomocą chromatografii ciągłej, opartej na tzw. procesie symulowanego ruchu złoża (SMB). Nowa koncepcja zakłada połączenie dwóch jednostek SMB, z których jedna będzie składała się z kolumn z achiralnym wypełnieniem (ACh), a druga z kolumn chiralnych (CCh). Na koniec cały proces zostanie eksperymentalnie zweryfikowany przy użyciu zmodyfikowanego półpreparatywnego systemu SMB, we współpracy z zespołem badawczym z Instytutu Maxa Plancka w Magdeburgu.

Równolegle zostanie przebadana możliwość rozdzielania wybranych mieszanin enancjomerów wykazujących SDE za pomocą procesu achiralnej krystalizacji (ACry) połączonej z CCh (ACry-CCh). W przeciwieństwie do procesu krystalizacji diastereoizomerycznej ACry nie wymaga zastosowania chiralnych czynników rozdzielających, jednak rozdzielana mieszanina musi być wzbogacona w pożądaną składnik. Otrzymane wyniki zostaną porównane z wynikami dla procesu ACh-CCh przeprowadzonego w trybie okresowym jak i ciągłym, pod kątem produktywności, wydajności oraz zużycia rozpuszczalnika.