



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Dédoublément de molécules pharmaceutiques chirales par cristallisation préférentielle<sup>☆</sup>

Resolution of chiral molecules of pharmaceutical interest by means of preferential crystallization

G. Coquerel

*Unité de croissance cristalline et de modélisation moléculaire, université de Rouen,  
1, rue Tesnière, 76821 Mont Saint-Aignan cedex, France*

Reçu le 16 décembre 2008 ; accepté le 25 février 2009  
Disponible sur Internet le 23 mai 2009

### MOTS CLÉS

Discrimination chirale à l'état solide ;  
Cristallisation stéréosélective ;  
Équilibres stables et métastables ;  
Dédoublément de molécules chirales ;  
Cristallisation préférentielle

### KEYWORDS

Chiral discrimination in the solid state;

**Résumé** Différents aspects de la discrimination chirale à l'état solide sont examinés. L'intérêt du conglomerat est illustré au niveau de deux applications : la purification énantiomérique quantitative et la cristallisation préférentielle. Ce dernier procédé est décrit par un examen minutieux des équilibres hétérogènes qui guident la sélectivité de cette cristallisation. Deux variantes de la cristallisation préférentielle sont décrites. Un « bon » exemple sert d'illustration à la productivité à l'échelle laboratoire. Le ratio des énergies d'interaction homochirales sur les énergies d'interaction hétérochirales aux interfaces cristal–solution pseudo-racémique sursaturée est incriminé pour justifier des cas où l'effet d'entraînement est limité.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Various aspects of the chiral discrimination in the solid state are examined. The interests of the conglomerate are illustrated by two applications: the preparative enantiomeric purification and the preferential crystallization. The latter process is described by a careful examination of the heterogeneous equilibria that govern the crystallization and its selectivity.

<sup>☆</sup> Communication présentée à l'Académie de Pharmacie lors de la séance thématique « Chiralité et médicaments » du 19 novembre 2008.

Adresse e-mail : [gerard.coquerel@univ-rouen.fr](mailto:gerard.coquerel@univ-rouen.fr).

Stereoselective  
Crystallization;  
Stable and  
metastable  
equilibria;  
Chiral resolution;  
Preferential  
crystallization

Two variants of the preferential crystallization are detailed. A "good" example illustrates the productivity at the laboratory scale. The ratio between homochiral interaction energies and heterochiral interaction energies at different (hkl) interfaces are involved in the "difficult" cases where the entrainment effect is limited.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

En dehors des problèmes fondamentaux que pose la discrimination chirale à l'état solide et son rôle dans l'amplification d'une déviation minime par rapport au mélange purement racémique, l'industrie pharmaceutique développe de plus en plus des molécules asymétriques. Le chimiste organicien doit donc essayer de trouver des voies d'accès stéréospécifiques qui permettront la production de l'énantiomère souhaité (eutomère). Malgré les progrès substantiels qui ont été réalisés, il reste beaucoup de cas où des problèmes variés limitent l'application de la synthèse asymétrique. Sans être exhaustif on peut citer :

- la présence de catalyseur dans le produit final ;
- la non-spécificité absolue de la méthode de synthèse ;
- le coût de la synthèse, etc.

L'approche « synthèse classique + dédoublement » garde donc certains avantages compétitifs surtout si elle offre la possibilité d'une racémisation aisée de l'énantiomère non voulu (distomère).

Parmi les méthodes classiques de dédoublement qui peuvent s'extrapoler à l'échelle de la production industrielle, il y a :

- la fermentation ;
- la digestion enzymatique ;
- la chromatographie préparative ;
- et les techniques de cristallisation.

Nous allons nous limiter à la cristallisation préférentielle ; nous ne traiterons donc pas ici les autres méthodes de dédoublement par cristallisation pasteurienne et des méthodes de cristallisation de complexes hôtes–invités.

Afin d'apporter le rationnel nécessaire à la compréhension des phénomènes physicochimiques qui président à la séparation par cristallisation préférentielle, il est nécessaire d'aborder, au préalable, quelques sujets fondamentaux concernant les comportements physicochimiques des énantiomères.

## Aspect physicochimique de la discrimination chirale à l'état solide

### Énantiomères et ordre du système

Deux énantiomères sont-ils deux constituants indépendants ? Pour répondre à cette question envisageons deux situations extrêmes :

- les deux antipodes optiques peuvent rapidement se racémiser à température ambiante. Le système est alors uninaire ; chaque énantiomère est une forme dynamique ;
- les deux antipodes ne peuvent pas s'interconvertir même à l'état liquide et gazeux. Le système est binaire. Toutefois, là encore, ce système est dégénéré car en plus des relations habituelles concernant les potentiels chimiques de chaque constituant, dans chaque phase, on a  $G(R) = G(S)$ . Il faut donc modifier la règle des phases de Gibbs pour tenir compte de la symétrie entre les deux constituants [1,2].

Bien entendu, il existe un continuum entre ces deux situations extrêmes ; certaines racémisations nécessitant, par exemple, des milliers d'années pour être quantifiables [3].

Dans la suite de cet article nous ne considérerons que des antipodes optiques sans racémisation appréciable, c'est-à-dire des systèmes binaires vrais symétriques. Notons que la connaissance des équilibres hétérogènes binaires a servi pour la quantification de la chiralité [4].

### Binaires entre énantiomères non racémisables

Une revue traite du sujet [2]. Nous ne reprendrons que les aspects les plus importants nécessaires au traitement de la discrimination chirale. Les Fig. 1a à d montrent, dans l'ordre décroissant, les cas d'un composé racémique présentant une stabilité thermique supérieure par rapport à celles des énantiomères. La prédominance de la stabilité thermique du composé racémique baisse successivement jusqu'à être inférieure à la température de l'eutectique entre les deux énantiomères. L'invariant eutectique qui avait un caractère métastable devient maintenant stable dans le cas de la Fig. 1e. Toutefois, la compétition en termes de stabilité thermodynamique est permanente à toute température. Le cas représenté sur la Fig. 1f montre un système binaire où, à haute température, le conglomerat est stable, mais en dessous de la température  $T_{\pi}$ , le composé racémique est plus stable que le mélange équimolaire des deux antipodes. Cet invariant est un péritectoïde et ne doit pas être confondu avec du polymorphisme. En effet, il s'agit d'un invariant à trois phases correspondant à l'équilibre :



De façon réciproque un conglomerat peut être stable à basse température mais, à partir de  $T \geq T_{\varepsilon}$ , c'est le composé racémique qui est stable (Fig. 1g). Cet invariant triphasé est

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478431>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478431>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)