

**ALKOHOLOK RESZOLVÁLÁSA ÉS ENANTIOMER KEVERÉKEK
TISZTÍTÁSA**

című

PH.D. ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

SIMON HELÉN

okl. vegyészmérnök

Témavezető: Dr. Fogassy Elemér
egyetemi tanár

1 Konzulens: Dr. Kozma Dávid

2 Ph.D.

Buadapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémiai Technológia Tanszék

2003. szeptember

1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

Az élő szervezetek aszimmetrikus molekulákból épülnek fel, különböző módon reagálnak ugyanannak a királis molekulának két tükörképi izomerjével, így pl. egy kiralitáscentrumot tartalmazó gyógyszer hatása attól függ, hogy melyik sztereoizomert alkalmazzák. A nagyipari szintézisek régebben akirális körülmények között mentek végbe, amelyek során racém vegyületek keletkeztek. Manapság túlnyomórészt rezolválással jutnak el a kívánt hatásos enantiomerhez. Az iparban leginkább elterjedt rezolválási eljárás azon alapul, hogy a racém anyagból királis rezolválóagenssel diasztereomer sópárt állítanak elő és a sókat oldószerből történő frakcionált kristályosítással választják el egymástól. Az első rezolválási lépésben általában nem keletkezik optikailag tiszta enantiomer és sokszor az enantiomer keverékek további elválasztása a rezolválással egyenértékű, bonyolult feladatot jelent. A másik probléma az, hogy a savas, vagy bázikus funkcióval nem rendelkező vegyületek rezolválása ezzel a módszerrel csak származékképzés után lehetséges, amely megnehezíti az eljárást.

A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén már régóta foglalkoznak az optikai izomerek elválasztásával. Doktori dolgozatomban a racém alkoholok származékképzés nélküli, közvetlen rezolválását tűztem ki célul, illetve vizsgáltam a királis adalék nélküli enantiomer tisztítás néhány kérdését, modellként az α -feniletilamin (FEA) és a metamfetamin enantiomer keverékeket, -sókként -melyek tisztítása eddig csak újrarezolválással volt megoldható.

2. AZ ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

TG és DTG analízis:

A mérőeszköz TA Instruments TGA 2050 Thermogravimetric Analyzer.

DSC analízis:

A mérőeszköz TA Instruments DSC 2920 Modulated DSC.

Termomikroszkópos vizsgálat:

A mérőeszköz NU2 típusú fűthető tárgyasztalos fénymikroszkóp.

IR mérések:

Az IR felvételek Perkin Elmer FT-IR 1600 Series típusú készüléken készültek.

Optikai forgatóképesség mérése:

Az optikai forgatóképességet Perkin Elmer 241 típusú polariméteren mértem.

NMR mérések:

Az NMR vizsgálatokat Bruker AC 250-es típusú készüléken végeztem.

Egykristály-röntgendiffrakciós analízis:

Az adatgyűjtés szobahőmérsékleten Rigaku AFC6S típusú diffraktométerrel végeztük Cu-K α besugárzást alkalmazva.

3. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

1. Enantiomer elválasztást értünk el hexános oldatból diasztereomer molekulakomplex-képzéssel, O,O'-di-p-toluil-(2R,3R)-borkősav (DPTBS) rezolválóágenssel a racém *transz*-2-jód-ciklohexanol és mentol, **(4)** az R(-)-mandulasav-benzilészter rezolválóágenssel a racém mentol és a 4-metil-2-pentanol, valamint az R(-)-mandulasav-benzilészter-oxaláttal a 4-metil-2-pentanol esetében. (1. Táblázat)) A rezolválás folyamatát műszeres módszerekkel is tanulmányoztuk (IR, DSC, mikroszkóp)

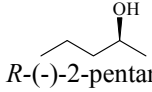
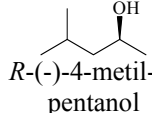
1. Táblázat *Eredményes rezolválások oldószerből*

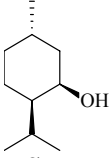
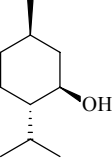
Alkohol/rezolváló- ágens	mentol			4-metil-2-pentanol			<i>transz</i> -2-jód- ciklohexanol		
	T(%)	o.t. (%)	S	T (%)	o.t. (%)	S	T (%)	o.t. (%)	S
DPTBS	-	-	-	-	-	-	71	61	0,43
R(-)-mandulasav- benzilészter	2,0	10,6	0,002	140,6*	4,19*	0,03*	-	-	-
R(-)-mandulasav- benzilészter-oxalát	-	-	-	102*	3,72*	0,04*	-	-	-

*.hexános fázisból felszabadított alkohol

2. Felismertük, hogy a diasztereomer molekulakomplex-képzésen alapuló enantiomer elválasztás érhető el oldószer nélkül, a racém alkohol és a rezolválóágens olvadékból történő kristályosításával. **(5, 6)** Ezzel a módszerrel az eddig ismert eljárással szemben az egyheti reakcióidő legfeljebb néhány órára csökkenthető és az enantiomer elválasztás eredménye kedvezőbb az oldószeres eljárásénál. Így rezolváltuk O,O'-dibenzoil-(2R,3R)-borkősavval (DBBS) a racém mentolt, a neomentolt, a 2-pentantolt és a 4-metil-2-pentantolt, valamint β -ciklodextrinnel a racém mentolt (2. Táblázat).

2. Táblázat *Racém alkoholok rezolválása DBBS-val, olvadékban*

Komplexálódott alkoholok	Molekulakomplexből felszabadított alkohol		
	T(%)	o.t.(%)	S
 R(-)-2-pentanol	18,5 63,2*	38,3 20,1*	0,071 0,126*
 R(-)-4-metil-2- pentanol	106 91,0*	44,5 28,1*	0,475 0,255*

 (1R,2R,5S)-neomentol	72,9	49,6	0,361
 (1R,2S,5R)-mentol	72,6 45,0*	62,8 83,0*	0,456 0,370*

*: hexánnal végzett kísérletek eredményei

3. Megállapítottuk, hogy az olvadékkristályosításon alapuló rezolválás optimuma 0,5 molekvivalens mennyiségű, míg az optikai tisztaság maximuma ennél kevesebb rezolválóagenssel érhető el (3. Táblázat).

3. Táblázat Racém mentol enantiomer elválasztása olvadékból történő diasztereomer kristályosítással, különböző DBBS molarányokkal

DBBS mol:mol racém mentol*	Olvadékfázis (+)-mentol			Diasztereomer komplex (-)-mentol		
	T(%)	o.t.(%)	S	T(%)	o.t.(%)	S
0,2	128,8	7,5	0,095	12,0	89,2	0,107
0,3	156,0	16,4	0,256	30,0	85,1	0,255
0,4	137,8	28,2	0,389	51,8	76,1	0,394
0,5	113,4	44,2	0,501	72,6	62,8	0,456
0,6	124,2	33,7	0,419	56,4	67,1	0,378
0,7	109,4	29,7	0,322	73,6	44,3	0,326

4. Munkánk során kiderült, hogy a DBBS alkalmazásakor előnyösebb a molekulakomplex előállítás víz jelenlétében, mint vízmentes közegben; illetve ha az olvadékkristályosítás után az olvadék egy részét szublimáljuk, majd a maradékból különítjük el a diasztereomert, akkor jelentősen növelhetjük az enantiomer elválasztás eredményét (4. Táblázat).

4. Táblázat Racém mentol és DBBS molekulakompleképzésen alapuló rezolválási módszereinek összehasonlítása

Kompleképzés módszere	T(%)	o.t.(%)	S
Oldószerből DBBS.H ₂ O	45,0	83,0	0,374
Olvadékból DBBS.H ₂ O	72,6	62,8	0,456
Olvadékból DBBS	72,0	62,8	0,452
Olvadékból DBBS.H ₂ O vízhozzáadással	70,4	67,1	0,472
Olvadékból szublimálással DBBS.H ₂ O	85,6	67,8	0,574
Olvadékból szublimálással DBBS	74,2	64,4	0,509

5. Felismertük, hogy rokon szerkezetű rezolválóágensek (DBBS, DPTBS, (2R,3R)-borkősav) keverékeivel mind hexános oldatból, mind olvadékból elválaszthatók a racém mentol enantiomerjei, utóbbi esetben is kedvezőbbek az olvadékkristályosítással elérhető eredmények. Az önmagukban alig, vagy egyáltalán nem megfelelő rezolválóágensek az igen kedvező DBBS-hoz adva növelik az arányának megfelelő elválasztás mértékét, a hatásuk szinergens (5.-6. Táblázatok).

5. Táblázat Racém mentol rezolválása szilárd rezolválóagens-keverékekkel, oldószerrel

Keverék rezolválóágensek	Szilárd fázisból felszabadított mentol		
	T%	o.t.%	S
DBBS : DPTBS	-	-	-
(+)-DBBS : DPTBS	76,5	12,2	0,093
DBBS : DPTBS : BS	16	50,5	0,081

6. Táblázat Racém mentol rezolválása szilárd rezolválóagens-keverékekkel, olvadékban

DBBS. H ₂ O mol	DPTBS mol	BS mol	Olvadékfázis (+)-mentol			Diasztereomer komplex (-)-mentol		
			T (%)	o.t. (%)	S	T (%)	o.t. (%)	S
0,25	0,25	0	118,0	26,2	0,309	67,6	40,0	0,270
0,25	0	0,25	179,6	6,0	0,108	13,6	79,6	0,108
0,16	0,16	0,16	175%	0,73	0,014	25	68,6	0,171
-	0,25	-	Nem kristályosodott ki					
-	-	0,25	Nem kristályosodott ki					

6. A racém alkoholok rezolválásai során nem kaptunk tiszta enantiomert, csak enantiomer keveréket, ezek újrarezolválós tisztításakor csak úgy értünk el jó eredményt, ha a rezolválóagens mennyisége ekvivalens az enantiomer felesleggel. (7. Táblázat)

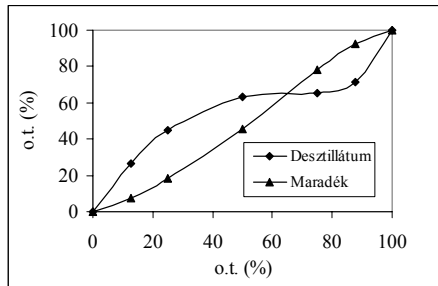
7. Táblázat Mentol enantiomer keverékek újrarezolválása olvadékból történő diasztereomer kristályosítással különböző DBBS.H₂O molarányokkal

DBBS.H ₂ O mol:mol mentol enantiomer keverék	Kiindulási enantiomer keverék (-)-mentol o.t.(%)	Olvadékfázis (-)-mentol		Diasztereomer komplex (-)-mentol	
		T(%)	o.t.(%)	T(%)	o.t.(%)
0,50	63,8	49,1	40,6	45,6	94,4
0,65	63,8	29,3	10,4	60,3	92,0
	(+)-mentol	(+) -mentol		(-)-mentol	
0,60	28,8	68,8	41,4	20,7	16,4

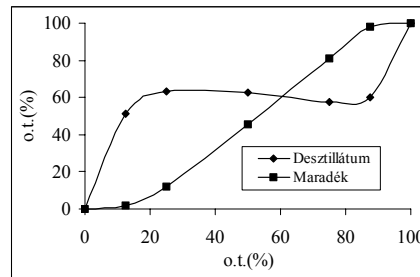
7. Nehezen tisztítható racém molekulavegyületet képző enantiomer keverékeket (FEA) akirális sóként (oxálsav, malonsav, fumársav, ftálsav) tudtuk tisztítani (1., 2., 3. Ábrák). **(1,2)**

1. **Ábra** Az α -feniletilamin enantiomer keverékek desztillációval történő elválasztása

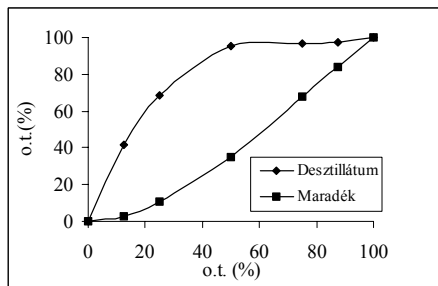
(R)- α -feniletilammónium-oxalát



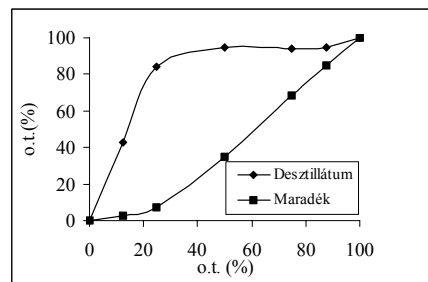
(R)- α -feniletilammónium-malonát



(R)- α -feniletilammónium-fumarát

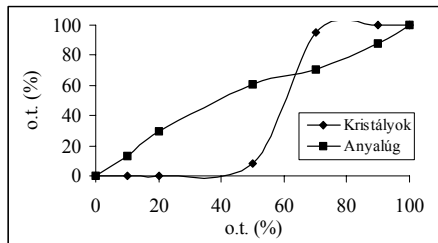


(R)- α -feniletilammónium-ftalát

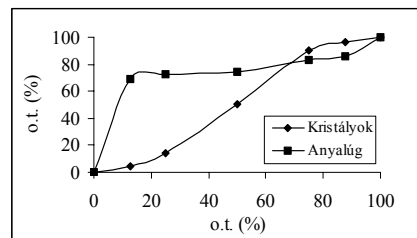


2. **Ábra** Az α -feniletilamin enantiomer keverékek átkristályosítással történő elválasztása

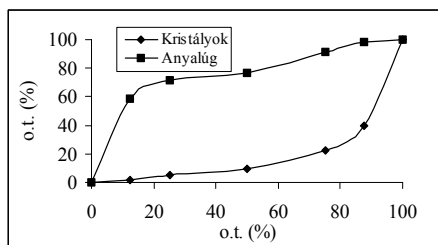
(R)- α -feniletilammónium-oxalát



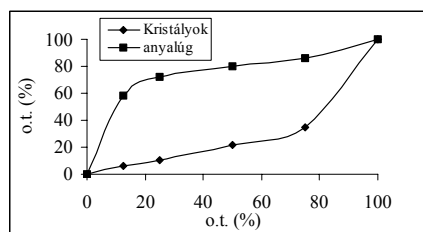
(R)- α -feniletilammónium-malonát



(R)- α -feniletilammónium-fumarát

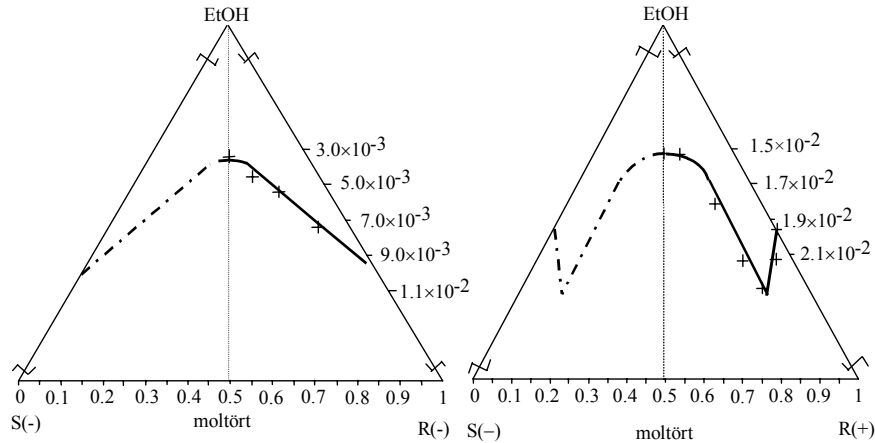


(R)- α -feniletilammónium-ftalát



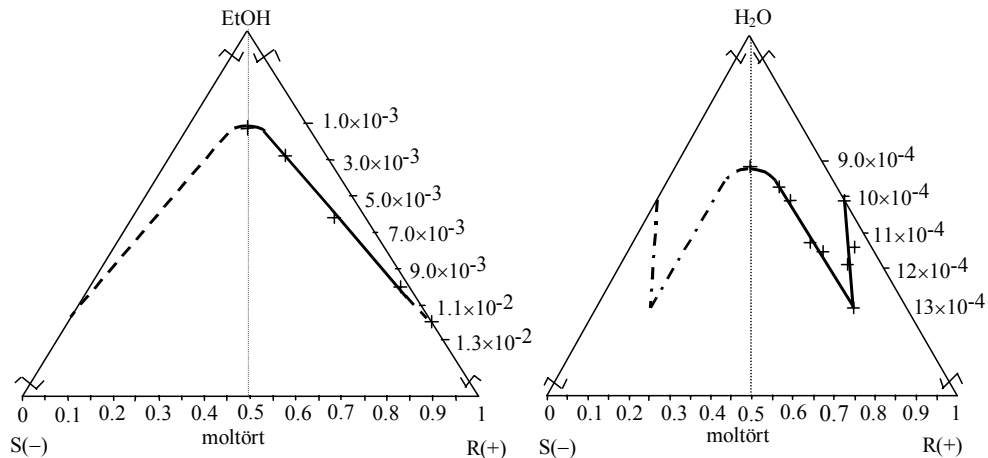
3. ábra Az α -feniletilamin dikarbonsavakkal képzett sók oldhatósági háromszögdiagramja

(*R*)- α -feniletilammónium-ftalát (*R*)- α -feniletilammónium-malonát



(*R*)- α -feniletilammónium-fumarát

(*R*)- α -feniletilammónium-oxalát



8. Megállapítottuk, hogy a részlegesen semlegesített enantiomer keverékekből desztillációval a kiindulásnál lényegesen tisztább enantiomer keverékek választhatók el, míg a semleges sók kristályosításakor az anyalúgból nyerjük a nagyobb optikai tisztaságú enantiomer keveréket. Ha az enantiomer keverék eutektikus pontja a tiszta enantiomertól távol helyezkedik el, mint a FEA oxálsavas és malonsavas sói esetében, akkor az eutektikus összetétel feletti kiindulási optikai tisztaságú keverékeknél a desztilláció folyamán a maradékban, az átkristályosítás során pedig a kristályos kiválásban nagyobb az optikai tisztaság. Fumársavas és ftálsavas sók esetében igen nagy optikai tisztaság növekedés érhető el a tisztítás során.
9. Megfigyeltük, hogy az oxálsavas és malonsavas sók oldhatósági terner fázisdiagramjának eutónikus enantiomer összetétele, a desztillációs és átkristályosításos kísérletek eutektikus összetételével, és az

enantiomer keverékek IR spektrumai alapján a C-H és C-N rezgések eltolódásainak ábrázolásával kimért inflexiós pont enantiomer összetételével jó egyezést mutatnak (8. Táblázat).

8. Táblázat Különböző módszerekkel meghatározott eutektikus pontnak megfelelő enantiomer összetételek összehasonlítása

Sók/ módszerek	(R)- α -feniletilammónium-malonát o.t.(%)	(R)- α -feniletilammónium-oxalát o.t.(%)
Desztilláció	59	65
Átkristályosítás	68	65
Oldhatósági háromszög-diagram	65	63
IR	63	65

10. Nehezen tisztítható konglomerátum típusú enantiomerek elválasztását valósítottuk meg a metamfetamin (MA) példáján, ugyancsak akirális sav, sósav alkalmazásával. **(3)** Megállapítottuk, hogy a nyolcféle tisztítási módszer valamelyikénél akkor lehet jó eredményt elérni, ha a módszernek megfelelően bázissal ekvivalens, vagy nem ekvivalens mennyiségű akirális ágenszt alkalmazunk. Hatékony elválasztás akkor érhető el, ha az elválasztás során szilárd fázis is jelen van (9., 10. Táblázatok).

9. Táblázat Akirális ágens nélkül, vagy ekvivalens mennyiségű HCl alkalmazása enantiomer keverékek elválasztására

Módszer	"A" keverék (o.t.(%)=76,3)				"A" keverék (o.t.(%)=76,3)				
	$[\alpha]_D^{20}$	o.t.(%)	m (g)	T (%)	$[\alpha]_D^{20}$	o.t.(%)	m(g)	T(%)	EEE
DESZTILLÁCIÓ									
Maradék	-13,8	73,3	0,50	25,0	-	-	-	-	-
Desztillátum	-13,8	73,3	1,40	70,0					
EXTRAKCIÓ									
Szerves fázis	-13,8	73,3	1,20	60,0	-	-	-	-	-
Vizes fázis	-13,8	73,3	0,70	35,0					
KRISTÁLYOSÍTÁS									
Kivált kristály	-	-	-	-	+17,7	93,6	0,83	41,5	53,0
Anyalúg					+10,8	60,3	1,15	57,5	-
SZUBLIMÁCIÓ									
Szublimátum	-	-	-	-	+13,5	71,2	1,78	89,0	-
Maradék					+18,5	97,9	0,21	10,5	14,0

10. Táblázat Nem ekvivalens mennyiségű HCl alkalmazása enantiomer keverékek elválasztására

Módszer	"B" keverék (o.t.)=76.1					"C" keverék (o.t.)=84.6				
	$[\alpha]_D^{20}$	o.t.(%)	m(g)	T(%)	EEE	$[\alpha]_D^{20}$	o.t.(%)	m(g)	T(%)	EEE
KRISTÁLYOSÍTÁS										
Kivált kristály	17,9	94,9	1,60	80,0	99,8	+18,5	97,9	0,38	20	23,1
Anyalóg	-	0,9*	-	-	-	-	81,2*	-	-	-
DESZTILLÁCIÓ										
Maradék	17,4	92,1	1,57	78,5	95,0	+18,1	95,6	0,40	20,0	22,6
Desztillátum	0,0	0,0	0,39	19,5	-	+15,4	81,7	1,55	77,5	-
VÍZGŐZ										
DESZTILLÁCIÓ										
Maradék	-	79,3*	-	82,5*	86,0	-	92,2*	-	20,0*	21,8
Desztillátum	14,3	75,3	0,35	17,5	-	+15,6	82,7	1,50	75,0	-
EXTRAKCIÓ										
Szerves fázis	-13,9	73,8	0,36	18,0	-	+15,7	83,1	1,62	81,0	-
Vizes fázis		85,5*	-	82,0*	92,1	-	90,6*	-	19,0*	20,3

*. A másik fázisból lett visszszámolva

4. KÖZLEMÉNYEK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBŐL

1. Dávid Kozma*, Helén Simon, Csaba Kassai, Zoltán Madarász and Elemér Fogassy: Investigation of the Physicochemical Basis of Enantiomeric Enrichment: The Example of α -Phenylethylamine with Achiral Dicarboxylic Acids
Chirality, 13, 29-33. **2001**
2. Simon Helén, Kassai Csaba, Madarász Zoltán, Fogassy Elemér és Kozma Dávid*: Enantiomerkeverékek királis ágens nélkül történő enantiomerdúsításának vizsgálata
Magyar Kémiai Folyóirat, 107 évf. 507-516, **2001**
3. D. Kozma*, H. Simon, Gy. Pokol and E. Fogassy: Enantiomeric Enrichment of Partially Resolved N-methyl-amphetamine
J. Term. Anal. and Cal., Vol. 69, 409-416, **2002**
4. H. Simon, K. Marthi, Gy. Pokol, E. Fogassy and D. Kozma*: O,O'-di-para-toluyll-(2R,3R)-tartaric acid as supramolecular resolving agent
J. Term. Anal. and Cal., Vol 74/1. 155-162, **2003**
5. H. Simon, Z. Vincze, K. Marthi, G. Lévai, Gy. Pokol, E. Fogassy and D. Kozma*: Thermoanalytical study of O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid supramolecular compounds Part IV.
J. Term. Anal. and Cal. (Közlésre elfogadva)

Találmányi leírás:

6. Fogassy Elemér, Kozma Dávid és Simon Helén: Eljárás (-)-mentol elválasztására
P 0300458 sz. Magyar találmányi bejelentés

5. ELŐADÁSOK, POSZTEREK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBŐL

ELŐADÁSOK:

1. Simon Helén, Kassai Csaba, Madarász Zoltán, Kozma Dávid és Fogassy Elemér: α -fenil-etilamin enantiomer keverékek elválasztása részleges sóképzést követő desztillációval
XXII. Kémiai Előadói Napok, 1999. nov. 1-3. Szeged
2. Simon Helén, Marthi Katalin, Mavre Francois, Fogassy Elemér és Kozma Dávid: Racém alkoholok reszolválása molekulakomplex képzéssel
XXIV. Kémiai Előadói Napok, 2001. okt. 29-31. Szeged
3. Simon Helén, Fogassy Elemér és Kozma Dávid: Alkoholok molekula-komplekképzésen keresztüli reszolválásának vizsgálata
XXV. Kémiai Előadói Napok, 2002. okt. 28-30. Szeged
4. Simon Helén, Fogassy Elemér és Kozma Dávid: Egyéb alkoholok molekula-komplekképzésen keresztül történő vizsgálata
MKE Vegyészkonferencia, 2003. június 26-28. Hajdúszoboszló

5. Simon Helén, Fogassy Elemér és Kozma Dávid : O,O'-Dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid as Supramolecular Compound Forming Resolving Agent
15 th International Symposium on Chiral Discrimination 2003 október
Shiznoka - Japan (előadás elfogadva)

POSZTEREK:

1. Simon Helén, Kassai Csaba, Madarász Zoltán, Kozma Dávid és Fogassy Elemér: α -fenil-etilamin enantiomer keverékek akirális dikarbonsavakkal való részleges sóképzést követő desztillációval történő elválasztásának vizsgálata
MKE Vegyészkonferencia, 1999. jún. 22-24. Eger
2. Helén Simon, Csaba Kassai, Zoltán Madarász, Elemér Fogassy and Dávid Kozma: Investigation of the Physico-chemical Background of the Enantiomeric Enrichment
ISCD 12 - Chirality 2000, 2000. szept. 24-28. Chamonix- Mont Blanc France
3. Simon Helén, Pokol György, Fogassy Elemér és Kozma Dávid: N-metamfetamin enantiomertisztításának vizsgálata
MKE Vegyészkonferencia, 2001. jún. 27-29. Hajdúszoboszló