



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

ALKOHOLOK RESZOLVÁLÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Ph.D. értekezés

Készítette: Kiss Violetta

Témavezető: Dr. Fogassy Elemér

**Konzulens: Dr. Egri Gabriella
Dr. Bálint József**

**Szerves Kémiai Technológia Tanszék
2006**

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Fogassy Elemérnek, és konzulenseimnek, Dr. Egri Gabriellának és Dr. Bálint Józsefnek a szakmai irányításért, segítségükért és bizalmukért.

Szeretnék köszönetet mondani Schindler Józsefnek az általa nyújtott sok segítségért.

Köszönettel tartozom tanszékvezetőmnek, Dr. Keglevich György professzornak, aki támogatta munkám elkészítését.

Köszönöm továbbá a Richter Gedeon Rt.-nek a doktori képzés során nyújtott anyagi támogatást.

Végezetül külön köszönettel tartozom a Szerves Kémiai Technológia Tanszék minden dolgozójának.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	3
1 BEVEZETÉS	7
2 IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	8
2.1 RACÉM VEGYÜLETEK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA BIOLÓGIAI MÓDSZERREL	10
2.1.1 Biokatalízis	10
2.1.2 Biokatalizátorok működésének mechanizmusa	13
2.1.2.1 A „kulcs-zár” mechanizmus	13
2.1.2.2 Az indukált illeszkedés modellje	13
2.1.2.3 A deszolvatációs, illetve szolvatációs-szubsztitúciós elmélet	14
2.1.2.4 A hárompontos kapcsolódás modellje	15
2.1.3 Lipáz-katalizált kinetikus rezolválás	15
2.2 RACÉM VEGYÜLETEK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA KÉMIAI MÓDSZERREL	17
2.2.1 Rezolválás	17
2.2.2 Direkt kristályosítással történő rezolválás	17
2.2.3 Diasztereomerek elválasztásával történő rezolválás	18
2.2.3.1 Diasztereomerek előállítása sóképzéssel	20
2.2.3.1.1 <i>Diasztereomer sóképzés ekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával</i>	20
2.2.3.1.2 <i>Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens és akirális hozzátét alkalmazásával</i>	21
2.2.3.1.3 <i>Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával akirális hozzátét nélkül</i>	22
2.2.3.1.4 <i>Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens</i>	
2.2.3.1.5 <i>Rezolválás a rezolválóagens enantiomerjével</i>	23
2.2.3.1.6 <i>Fordított rezolválás</i>	24
2.2.3.1.7 <i>Kölcsönös rezolválás</i>	24
2.2.3.1.8 <i>Származék-származék rezolválás</i>	25
2.2.3.1.9 <i>Másodrendű aszimmetrikus transzformáció</i>	25
2.2.3.2 Diasztereomerek előállítása kovalens kötés kialakításával	26
2.2.3.2.1 <i>Diasztereomerek elválasztása kristályosítással</i>	26
2.2.3.2.2 <i>Kinetikus rezolválás</i>	27
2.2.4 Megoszlásos módszerekkel történő rezolválás	27
2.3 ENANTIOMERKEVERÉKEK TISZTÍTÁSA	28
2.3.1 Átkristályosítás	28
2.3.2 Újrarezolválás	28
2.3.3 Szelektív módszerek	28
2.4 AZ ENANTIOMERTISZTASÁG MEGHATÁROZÁSA	29
2.4.1 Optikai tisztaság és enantiomertisztaság	29
2.4.2 A rezolválás hatékonysága lipáz-katalizált kinetikus rezolválás során	30
2.4.3 A rezolválás hatékonysága kémiai rezolválás során	31

3 KÍSÉRLETI RÉSZ	32
3.1 A KINETIKUS ÉS TERMODINAMIKAI KONTROLL SZEREPE A FLUMEQUIN INTERMEDIER RESZOLVÁLÁSA SORÁN	32
3.2 ALKOHOLOK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA BIOLÓGIAI MÓDSZERREL	36
3.2.1 Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása	36
3.2.1.1 1-Fenilpropán-1-ol (2) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása acilezéssel	38
3.2.1.1.1 <i>Enzimek kiválasztása</i>	38
3.2.1.1.2 <i>Oldószer és acilezőszer változtatása</i>	39
3.2.1.2 1-Fenilpropán-1-ol (2) észtereinek kinetikus reszolválása lipáz-katalizált hidrolízissel	40
3.2.1.2.1 <i>Racém észterek előállítása</i>	41
3.2.1.2.2 <i>Enzimek kiválasztása</i>	42
3.2.1.2.3 <i>Oldószer és reakcióhőmérséklet változtatása</i>	43
3.2.1.2.4 <i>További észterek kinetikus reszolválása lipáz-katalizált hidrolízissel</i>	44
3.2.1.3 1-Fenilpropán-2-ol (3) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása	45
3.2.1.3.1 <i>Enzimek kiválasztása</i>	46
3.2.1.3.2 <i>Oldószer és acilezőszer változtatása</i>	47
3.2.1.4 Szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása	48
3.2.1.4.1 <i>Előkísérletek</i>	49
3.2.1.4.2 <i>Enantiomertiszta vegyületek előállítása</i>	50
3.2.1.4.3 <i>Enantiomertiszta vegyületek előállítása enantiomerkeverékek újrareszolválásával</i>	52
3.2.2 Tetrametil-pirrolidinoxid származékok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása	54
3.2.2.1 Enzimek kiválasztása	54
3.2.2.2 Enantiomerkeverékek tisztítása	58
3.3 ENANTIOMERELVÁLASZTÁS KÉMIAI MÓDSZERREL	61
3.3.1 Racém félészterek előállítása	62
3.3.2 Racém félészterek reszolválása diasztereomer sóképzéssel	62
3.3.2.1 Előkísérletek	62
3.3.2.2 Maleinsavas félészterek reszolválása	64
3.3.2.3 Fenilpropanolok borostyánkősavas félésztereinek reszolválása	65
3.3.2.4 Fenilpropanolok ftálsavas félésztereinek reszolválása	66
3.3.3 Enantiomerkeverékek tisztítása újrareszolválással	67
3.3.4 Enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással	68
4 ELŐIRATOK	70
4.1 MŰSZEREK ÉS MÉRÉSI MÓDSZEREK	70
4.1.1 Enantiomertisztaság meghatározása gázkromatográfiás méréssel	70
4.1.2 Enantiomertisztaság meghatározása NMR-rel	71
4.1.3 Analitikai eredmények	71
4.2 ENANTIOMERELVÁLASZTÁS BIOLÓGIAI MÓDSZERREL	76
4.2.1 Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása	76
4.2.1.1 Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása acilezéssel	76
4.2.1.1.1 <i>Enzim kiválasztása (általános előirat)</i>	76
4.2.1.1.2 <i>Oldószer változtatása (általános előirat)</i>	77

4.2.1.1.3 Acilezőszer változtatása (általános előirat)	77
4.2.1.1.4 Enantiomertiszta vegyületek előállítása (általános előirat)	77
4.2.1.1.5 Enantiomerkeverékek tisztítása lipáz-katalizált kinetikus újrereszolválással (általános előirat)	78
4.2.1.2 Fenilpropanol észterek kinetikus reszolválása lipáz-katalizált hidrolízissel	78
4.2.1.2.1 Racém észterek előállítása (általános előirat)	78
4.2.1.2.2 Enzim kiválasztása (általános előirat)	78
4.2.1.2.3 Oldószer változtatása (általános előirat)	79
4.2.1.2.4 Reakcióhőmérséklet változtatása (általános előirat)	79
4.2.2 Tetrametil-pirrolidinoxid származékok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása acilezéssel	79
4.2.2.1 Enzim kiválasztása	79
4.2.2.2 Enantiomerkeverékek tisztítása	80
4.2.2.2.1 Optikailag aktív 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin (10) előállítása	80
4.2.2.2.2 Optikailag aktív 3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin (11) előállítása	81
4.2.2.2.3 Optikailag aktív 3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin (12) előállítása	82
4.3 ENANTIOMERELVÁLASZTÁS KÉMIAI MÓDSZERREL	82
4.3.1 Fenilpropanol félészterek előállítása	82
4.3.1.1 Maleinsavas félészter előállítása (általános előirat)	82
4.3.1.2 Borostyánkősavas félészter előállítása (általános előirat)	82
4.3.1.3 Ftálsavas félészter előállítása (általános előirat)	83
4.3.2 Diasztereomer sóképzés	83
4.3.2.1 1-Fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter (28) reszolválása (S)-(-)-1-fenil-etilaminnal (52) (általános előirat)	83
4.3.2.2 1-Fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter (31) reszolválása (S)-(-)-1-fenil-etilaminnal (52) (általános előirat)	84
4.3.2.3 Racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter (34) reszolválása (S)-(-)-1-fenil-etilaminnal (52) (általános előirat)	85
4.3.2.4 Racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter (34) reszolválása (+)-dehidro-abietilaminnal (54) (általános előirat)	86
4.3.2.5 Racém 1-(3-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félészter (37) reszolválása (R)-(+)-1-fenil-etilaminnal (53) (általános előirat)	87
4.3.2.6 Racém 1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (41) reszolválása (-)-kininnel (55)	88
4.3.2.7 Racém 1-(4-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félészter (42) reszolválása (R,R)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiollal (56)	88
4.3.2.8 Racém 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félészter (51) reszolválása (S)-(+)-benzilamino-butanollal (57)	89
4.3.3 Enantiomerkeverékek tisztítása újrereszolválással	89
4.3.3.1 Optikailag aktív félészterek előállítása (általános előirat)	89
4.3.3.2 Optikailag aktív félészterek újrereszolválása	90
4.3.4 Enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással	92
4.3.4.1 (R)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(R)-34] enantiomerkeverék tisztítása átkristályosítással	92

4.3.4.2 (R)-1-(3,4-Diklórfenil)-2-propanol [(R)-7] enantiomerkeverék tisztítása átkristályosítással (általános előírat)	93
5 ÖSSZEFOGLALÁS	94
6 IRODALOMJEGYZÉK	96

1 BEVEZETÉS

Napjainkban a királis molekulák enantiomertiszta formában történő előállítására számos területen - pl. a kémiai, a gyógyszer- vagy a növényvédőszer-kutatásban és gyártásban - mind fontosabb szerepet játszik. Mivel a királis vegyületek tükörképi izomerjeinek az élő szervezetre gyakorolt hatása gyakran különböző, célszerű az egyes enantiomerek hatását külön-külön is vizsgálni. Ez resolválási, illetve szelektív szintézismódszerek kutatását teszi szükségessé.

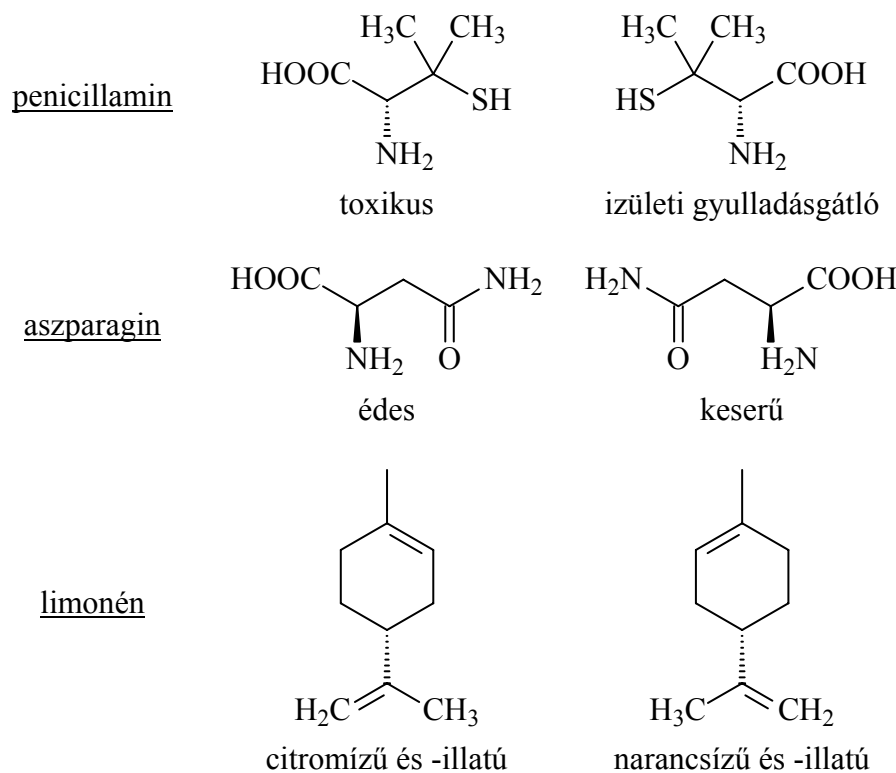
A szokásos kémiai szintézisek eredményeképpen kialakuló aszimmetrikus molekulák racém vegyületként keletkeznek. A racém vegyületből kiinduló resolválás lehetőségeit a vegyületek tulajdonságai, elsősorban a szubsztituenseik jellege határozza meg. Nem ritka, hogy a szubsztituenseken végrehajtott reakciókkal olyan származékokat állítunk elő, amelyek alkalmasabbak a resolválás végrehajtására, majd az elválasztott, esetleg tovább tisztított enantiomereket ismét visszaalakítjuk a kiindulási vegyületté. Ilyenkor nagyon fontos a megfelelő reagensek kiválasztása, ezek alkalmazásának ismerete és az elválasztás után eltávolításuk megoldása.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológia Tanszékén kutatócsoportunk optikai izomerek elválasztásával foglalkozik. Doktori munkám kezdetén egy olyan resolválást dolgoztunk ki, melynek során a racém vegyületből képzett diasztereomerek a kinetikus, illetve a termodinamikai kontroll kihasználásával egyaránt elválaszthatók. Ezt követően arra törekedtem, hogy más vegyületek - alkoholok - enantiomerjeinek elválasztásakor eltérő módszerek alkalmazásával, de mindkét kontroll lehetőségét kihasználjam. Ezért tanulmányoztam a racém alkoholok közvetlen, lipáz-katalizált resolválásának, illetve az alkoholokból képzett származékok diasztereomer sóképzésén keresztül történő kémiai resolválásának lehetőségeit.

2 IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

A szokásos kémiai szintézisek eredményeképpen kialakuló aszimmetrikus molekulák racém vegyületként keletkeznek. A racém vegyület a két enantiomer 1:1 arányú keveréke, elválasztásuk megoldása mind tudományos, mind gyakorlati szempontból fontos.

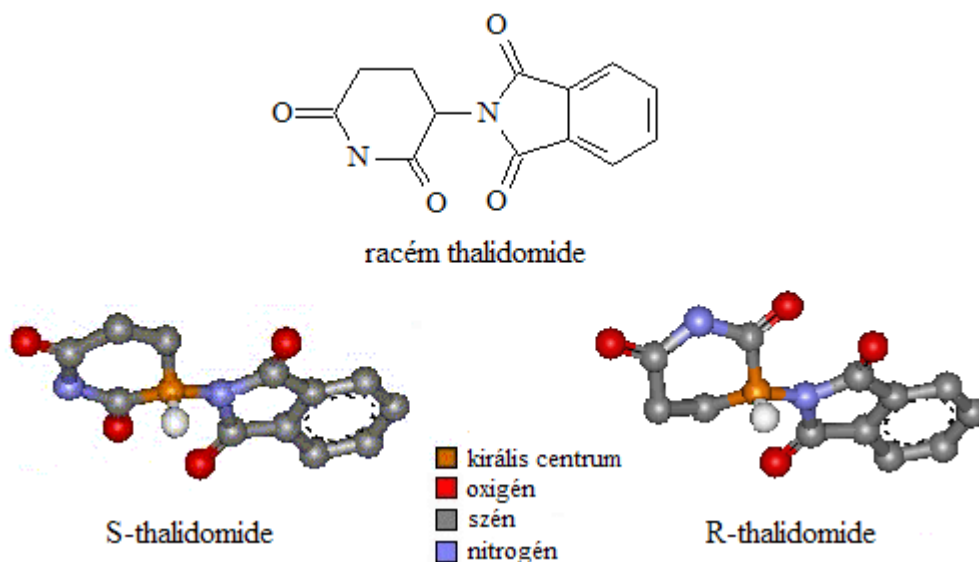
A biológiailag hatásos racém vegyületek enantiomerjeinek az élő szervezetre gyakorolt hatása gyakran különböző (**1. ábra**).



1. ábra: Biológiailag aktív vegyületek enantiomerjeinek élő szervezetre gyakorolt hatása

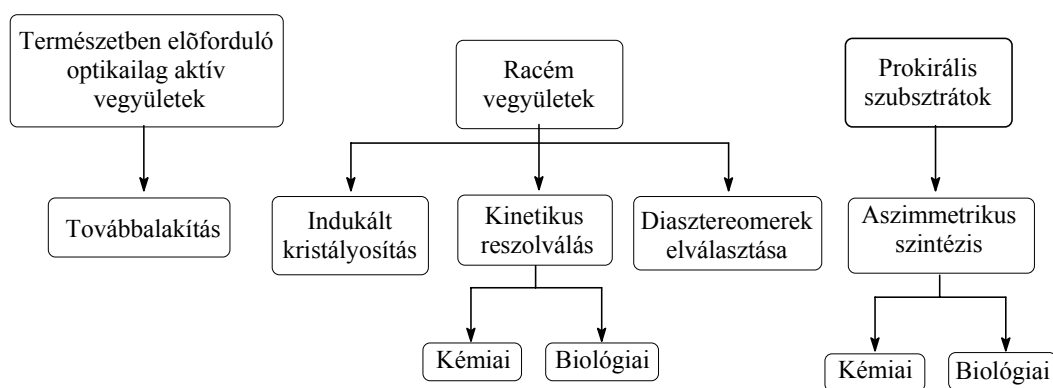
Az enantiomerek élő szervezetre gyakorolt különböző hatására jó példa az 1961-ben bekövetkezett ún. Contergan-katasztrófa. A Contergan hatóanyaga a királis atomot tartalmazó thalidomide (alfa-ftálimido-glutárimid) (**2. ábra**), melyet racém formában forgalmaztak, és melynek egyik tükörképi izomere teratogénnek bizonyult. Később kiderült az is, hogy a szervezetben a kívánt hatásért felelős izomer racemizálódik.

Az enantiomerek mellett a belőlük származó metabolitok élő szervezetekre gyakorolt hatása is különböző lehet, s emiatt egyre nagyobb jelentősége van a kedvezőbb tulajdonságú enantiomer elválasztásának, ez pedig rezolválási, illetve szelektív szintézismódszerek kutatását teszi szükségessé.



2. ábra: A thalidomide (alfa-ftálimido-glutárimid) két tükörképi izomere

Az első resolválást Pasteurnak tulajdonítják, aki 1848-ban hemiéderes, aszimmetrikus nátrium-ammónium-tartarát kristályok manuális szétválogatásával kapott a polarizált fény síkját oldatban jobbra, ill. balra forgató enantiomereket.¹ Az azóta eltelt másfél évszázad, hasonlóan a tudomány többi területéhez, az optikailag aktív vegyületek előállításában is robbanásszerű fejlődést hozott.²⁻⁴ A természetben az enantiomertiszta formában meglévő szénhidrátok, aminosavak, savak, stb. kinyerése és továbbalakítása mellett racém vagy prokirális vegyületekből állítanak elő optikailag aktív anyagokat (**3. ábra**).



3. ábra: Optikailag aktív vegyületek előállításának módszerei

Az optikailag aktív vegyületek előállításának módszerei közül napjainkban a kémiai, azon belül is a Pope és Peachey által továbbfejlesztett diasztereomer sóképzésen keresztül történő resolválás a legelterjedtebb.⁵ A meglévő módszerek rendszerező kutatása,⁶ valamint újabb módszerek (mint például különböző molekula-,⁷ ill. koordinációs⁸ komplexképzés) keresése dinamikusan fejlődő tudományterület. Az utóbbi évtizedekben a biokatalízis szerepe felértékelődött és sok tekintetben nélkülözhetlenné vált.

RACÉM VEGYÜLETEK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA BIOLÓGIAI MÓDSZERREL

2.1.1 Biokatalízis

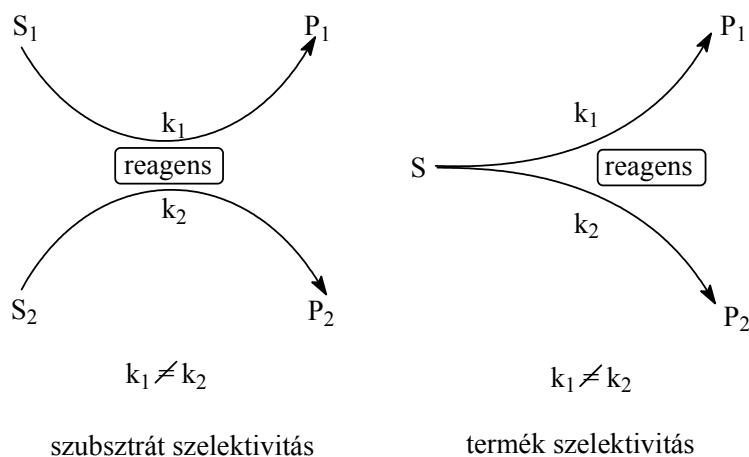
A különböző enzimeket ma már elterjedten használják katalizátorként a különböző szerves szintézisekben, mégis számos előítélet él még az enzimekkel szemben.^{9,10} Az általánosan elterjedt nézet szerint az enzimek érzékenyek, drágák, és csak saját természetes környezetükben mutatnak aktivitást. A biokatalizátoroknak azonban számos kedvező tulajdonságuk van:

- rendkívül hatékony katalizátorok (az enzim által katalizált reakciók 10^8 -szor gyorsabban játszódnak le a megfelelő nem enzimatis reakciókhoz képest. A kémiai katalizátorokat 0,1-1 mol% mennyiségben alkalmazzák egy adott reakcióban, ugyanakkor az enzimeket elegendő 10^{-3} - 10^{-4} mol% mennyiségben alkalmazni.)
- környezetbarátok (a nehézfém katalizátorokkal ellentétben az enzimek teljes mértékben lebomlanak a környezetben)
- enyhe körülmények között működnek (pH=5-8, általában pH=7 körülmények között, illetve 20-40 °C, általában 30 °C körüli hőmérséklet-tartományban)
- nem kötődnek természetes környezetükhöz (a természetben nem előforduló, szintetikus szubsztrátokkal szemben nagy toleranciát mutatnak)
- a reakciók széles körét képesek katalizálni

A kedvező tulajdonságok mellett mindenképpen meg kell említeni a biokatalizátorok kedvezőtlen tulajdonságait is:

- a természetben csak az egyik enantiomer létezik (az enzimek a természetben előforduló L-aminosavakból épülnek fel, és a tükörképi izomer hiányában a sztereokémiai szelektivitás nem fordítható meg. Egy kémiai katalizátor esetében a tükörképi izomer könnyen előállítható, és a kívánt sztereokémiai szelektivitásnak megfelelően használható.)
- szűk paraméterek között működnek (az előnyök között már említett tulajdonság bizonyos esetekben hátránnyá válhat. Abban az esetben, ha egy reakció túl lassan játszódik le a megfelelő paraméterek (hőmérséklet, pH) között, csak igen szűk lehetőség van a reakciókörülmények módosítására. A túl magas hőmérséklet, illetve az extrém pH az enzim dezaktiválódásához vezet.)
- katalitikus aktivitásuk vízben a legnagyobb (a szerves vegyületek általában gyengén oldódnak vizes közegben, így az enzimkatalizált reakciók szerves közegben való alkalmazása az enzim aktivitásának kismértékű csökkenésével jár együtt)¹¹
- bizonyos esetekben gátolhatják a reakciót (az enzimatis reakciók során felléphet a szubsztrát- vagy termékátlás jelensége, azaz nagyobb szubsztrát és/vagy termék koncentráció esetében az enzim működésképtelenné válik. A szubsztrát-inhibíció elkerülhető a szubsztrát koncentráció alacsony értéken tartásával folyamatos adagolás mellett, a termék-inhibíció elkerülése azonban bonyolultabb. A folyamatos termékeltávolítás, illetve egy újabb reakciólépés beépítésével történő kémiai eltávolítás egyaránt nehezen oldható meg.)
- allergiás reakciókat okozhatnak

A biokatalizátorok királis szerkezetükből adódóan alkalmasak szelektív folyamatok elvégzésére. A szelektív folyamatok lejátszódását az átalakítandó szubsztrát, illetve szubsztrátok szerkezete nagymértékben befolyásolja, mely szerint kétféle szelektivitást különböztetünk meg, a szubsztrát szelektivitást és a termék szelektivitást (**4. ábra**).¹⁰



4. ábra: Szubsztrát és termék szelektivitás

Szubsztrát szelektivitásról beszélünk, ha két vagy több anyag egyénen játszódik le a szelektív folyamat, termék szelektív folyamat esetében pedig egyetlen szubsztrát különböző csoportjain, illetve oldalain megy végbe olyan átalakulás, mely végül egynél több termék képződéséhez vezet.

A szelektív reakciókat más szempontok szerint is osztályozhatjuk, így négyféle szelektivitást különböztetünk meg:

- kemoszelektivitás (kémiaailag hasonló csoportok megkülönböztetése)
- regioszelektivitás (konstitúciós izomerek, illetve konstitúciójukban különböző, kémiaailag azonos csoportok megkülönböztetése)
- diasztereo-szelektivitás
 - diasztereomer szelektivitás (diasztereomerek elegyének megkülönböztetése)
 - diasztereotóp szelektivitás (egy molekulán belül a diasztereotóp csoportok, illetve oldalak megkülönböztetése)
- enantioszelektivitás
 - enantiomer szelektivitás (enantiomerek elegyének megkülönböztetése)
 - enantiotóp szelektivitás (egy molekulán belül az enantiotóp csoportok, illetve oldalak megkülönböztetése)

A szelektív reakciók közül a kemo-, regio- és diasztereo-szelektív folyamatok akirális reagensekkel vagy katalizátorokkal is elvégezhetők, ezzel szemben az enantioszelektív folyamatok lejátszódásához királis reagensekre vagy királis katalizátorokra van szükség. Mivel az enzimek a természetben előforduló L-aminosavakból felépülő fehérjék, királis katalizátoroknak tekinthetők, így alkalmasak az enantiomer szelektív és enantiotóp szelektív folyamatok elvégzésére (háromdimenziós komplex szerkezetüknek köszönhetően képesek különbséget tenni az azonos molekulában eltérő kémiai helyzetben levő funkciós csoportok között).¹²

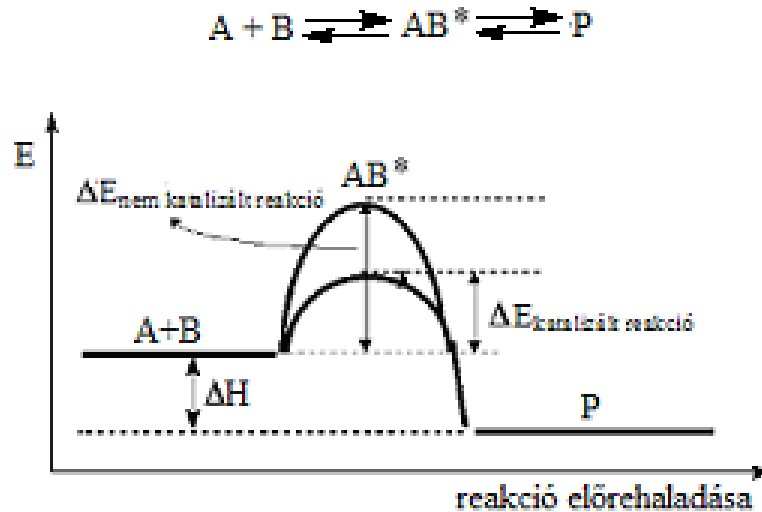
A biokatalizátorok különböző fizikai formában léteznek, és a választást közöttük nagymértékben befolyásolja a reakció típusa és mérete, illetve az újrahasznosítható kofaktorok jelenléte. A különböző fizikai formákat, annak előnyeit és hátrányait az **1. táblázat** foglalja össze.

1. táblázat: Biokatalizátorok alkalmazhatósága⁹

rendszer	forma	előny	hátrány
izolált enzim	bármilyen	egyszerű művelet és feldolgozás jó termelés nagy koncentráció-tolerancia	kofaktor visszanyerése szükséges (amennyiben az enzim működése igényel kofaktort)
	vízben oldott	nagy enzimaktivitás	mellékreakció felléphet a lipofil szubsztrátok nem oldódnak a feldolgozás extrakcióval történik
	szerves oldószerben szuszpendált	egyszerű művelet és feldolgozás lipofil szubsztrátok oldódnak az enzim könnyen visszanyerhető	csökkent enzimaktivitás
mikroorganizmus	immobilizált	az enzim könnyen visszanyerhető	csökkent enzimaktivitás
	bármilyen	bonyolult feldolgozás, alacsony termelés mellékreakciók, metabolizmus	kofaktor visszanyerése nem szükséges (amennyiben az enzim működése igényel kofaktort)
	szaporodó sejtek	nagyobb enzimaktivitás	nagy biotömeg több mellékreakció
	nyugvó sejtek	könnyebb feldolgozás kevesebb melléktermék	kisebb enzimaktivitás
	immobilizált	a sejtek újrafelhasználása lehetséges	kisebb enzimaktivitás

2.1.2 Biokatalizátorok működésének mechanizmusa

Az enzimek a reakciók aktiválási energiájának csökkentésével gyorsítják a reakciókat. Az aktiválási energiát oly módon csökkentik, hogy specifikusan megkötik a reagenseket, és belső mozgásuk révén olyan térbeli helyzetet és töltésviszonyokat teremtenek, hogy a kívánt reakció lejátsszódjon (5. ábra).^{10,13}



5. ábra: Aktiválási energia enzimkatalizált és nem katalizált reakcióban

Az enzim és a szubsztrát között kialakuló kapcsolat, illetve a katalitikus hatás magyarázatára számos elmélet született.^{9,14-16} A legszemléletesebb modellek közé tartozik a „kulcs-zár” mechanizmus, az indukált illeszkedés modellje, a deszolvatációs, illetve szolvatációs-szubsztitúciós elmélet, valamint a hárompontos kapcsolódási szabály.

2.1.2.1 A „kulcs-zár” mechanizmus

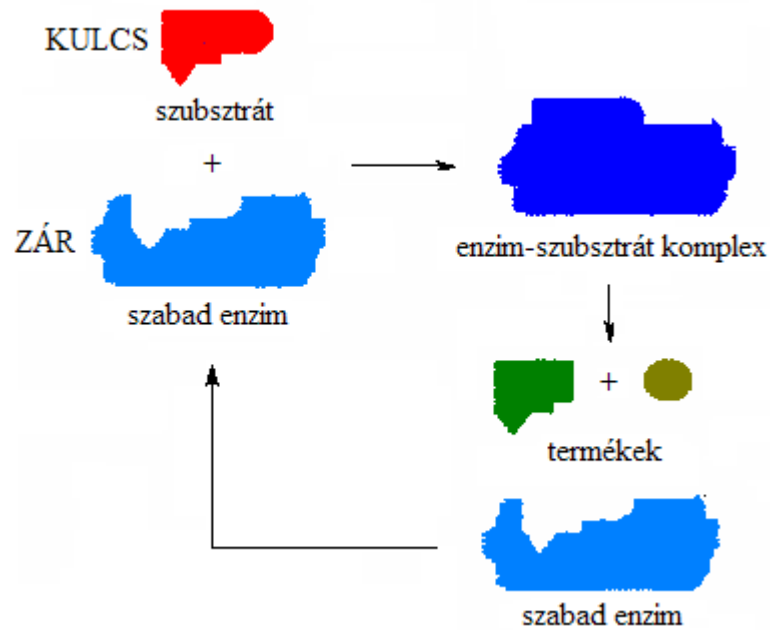
Az enzimátikus folyamatok mechanizmusának magyarázatára Fischer tett először javaslatot 1894-ben.¹⁷ A modell szerint az enzim és szubsztrátja a reakció során úgy viszonyul egymáshoz, mint kulcs és zár, és egy teljesen merev enzimszerkezetet feltételez (6. ábra).

A modell nem ad magyarázatot arra a jelenségre, hogy számos enzim nagyméretű szubsztrátokkal szemben aktív, ugyanakkor nem mutat aktivitást a hasonló szerkezetű kisméretű szubsztrátokkal szemben.

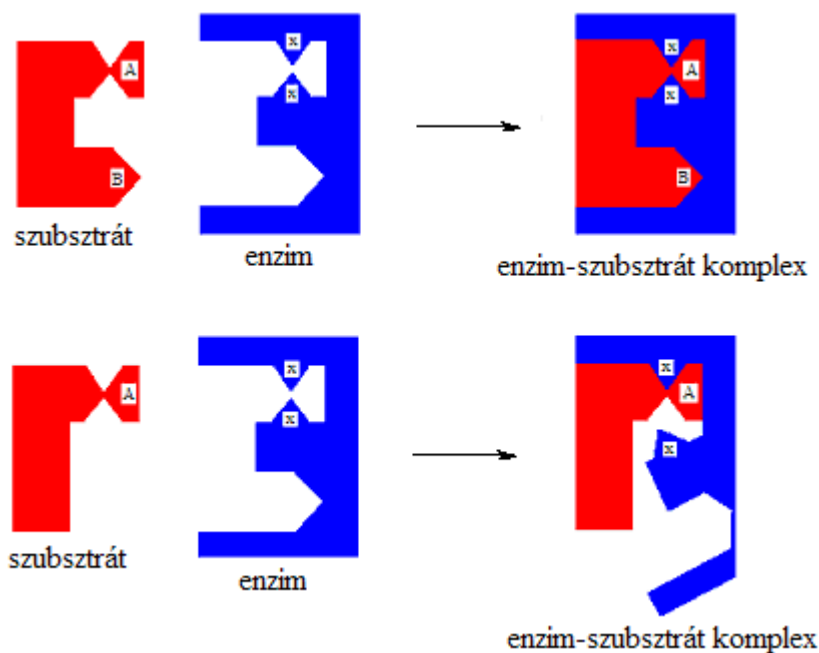
2.1.2.2 Az indukált illeszkedés modellje

Az enzimátikus folyamatok mechanizmusának magyarázatára született az 1960-as évek végén a Koshland nevéhez fűződő indukált illeszkedés modellje.¹⁸ Ez a modell azt feltételezi, hogy az enzim-szubsztrát komplex kialakulása során az enzim képes a szubsztrát hatására megváltoztatni konformációját, vagyis a modell az enzim szerkezetét már nem tekinti teljesen merevnek (7. ábra).

Az indukált illeszkedés során az enzim úgy viszonyul a szubsztráthoz, mint kesztyű a kézhez. E mechanizmus szerint működnek egyes lipázok.



6. ábra: A „kulcs-zár” mechanizmus



7. ábra: Az indukált illeszkedés

2.1.2.3 A deszolvatációs, illetve szolvatációs-szubsztitúciós elmélet

Alig két évtizede egy a korábbiaktól teljesen különböző elmélet jelent meg az enzimatis folyamatok mechanizmusának magyarázatára.¹⁹ Dewar arra a kérdésre kereste a választ, hogy miért van az, hogy az enzimatis reakciók általában lényegesen gyorsabbak és nagyobb konverzióval játszódnak le, mint a megfelelő kémiailag katalizált reakciók.²⁰ Az elmélet szerint az enzimatis reakciók kinetikája nagymértékben hasonlít a gázfázisú reakciók kinetikájához. Egy gázfázisú reakcióban a

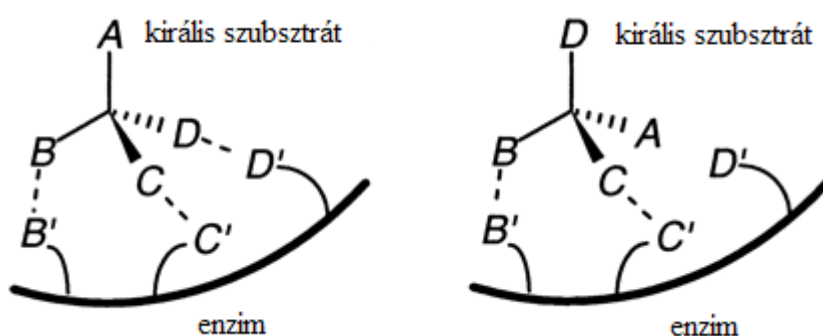
két reakciópartner gyorsan reagál egymással, azonban oldatban végezve a reakciót az oldószer gátolja a reakciópartnerek közeledését egymáshoz, ezáltal csökken a reakciósebesség.

Az enzimek természetes környezetükben vizes oldatban vannak, ennek megfelelően a hidofil poláris csoportok (-COOH, -OH, -NH₂, -SH, -CONH₂) főként az enzim külső felületén, a lipofil szubsztituensek (aril- és alkil-csoportok) pedig az enzim belsejében helyezkednek el. Az enzimek felülete vízréteggel borított, mely nem távolítható el teljes mértékben a liofilizálás során. Az enzim száraz tömegéhez viszonyítva 5-10% vizet tartalmaz, melyet szerkezeti víznek nevezünk.²¹ Ez a szerkezeti víz jelentős szerepet játszik az enzim háromdimenziós szerkezetének, így az aktivitásának kialakulásában és fenntartásában, ugyanakkor meg kell különböztetni az enzimet vizes oldatban körülvevő vízmolekuláktól.

Az elmélet szerint a vizes oldatban végzett enzimatis reakció során az enzimhez közeledő szubsztrát molekula leszorítja a vízmolekulákat az enzim aktív helyéről. A kisméretű szubsztrátok azonban nem képesek leszorítani az összes vízmolekulát az aktív helyről, ezáltal lényegesen lassabban reagálnak nagyméretű analógjaikhoz képest. A deszolvatációs elmélet azonban sok kérdésre nem tudott magyarázattal szolgálni, ezért egy új elmélet vette át a helyét, a szolvatációs-szubsztitúciós elmélet.²² Eszerint a deszolvatáció energetikailag kedvezőtlen folyamat, ehelyett az enzim-szubsztrát komplex kialakulása során az oldószer egy másik poláris környezettel helyettesítődik, vagyis az enzim hidrofób részén a hidrofób szubsztrátok helyettesítik az oldószert.

2.1.2.4 A hárompontos kapcsolódás modellje

Az enzimatis folyamatok mechanizmusának magyarázatára született elméletek közül a hárompontos kapcsolódási modell az enzimek sztereoselektivitására is magyarázattal szolgál. A hárompontos kapcsolódás modellje szerint egy királis szubsztrát egyik enantiomerje egyidejűleg három ponton kötődhet az enzimfehérjéhez, ezzel szemben ugyanazon szubsztrát másik enantiomerje nem képes ezen a három ponton kötést létesíteni az enzimfehérjével (8. ábra).²³⁻²⁵ Újabb vizsgálatok azonban nem igazolják teljes mértékben a modellt.²⁶



8. ábra: A hárompontos kapcsolódás modellje

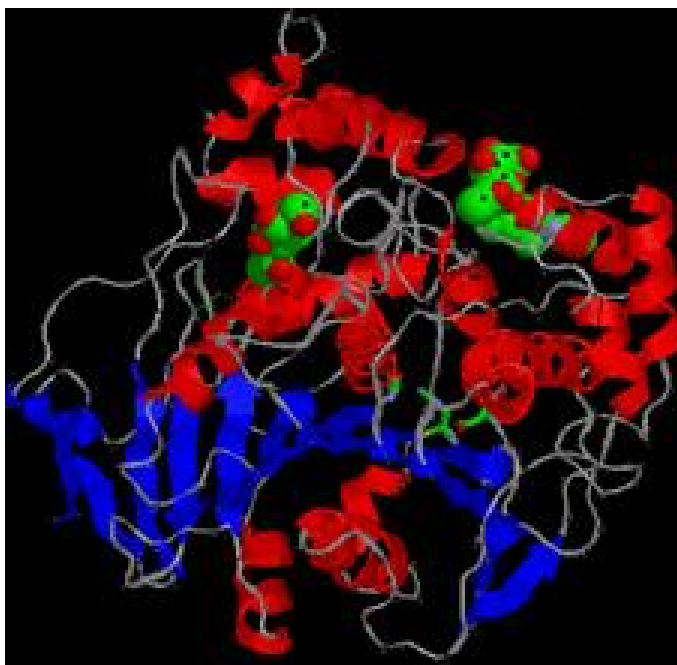
2.1.3 Lipáz-katalizált kinetikus rezolválás

Az utóbbi években a vizes közegben végzett biokatalízis mellett egyre fontosabbá váltak a nem vizes közegben végzett enzimkatalizált reakciók.^{9,10,27-44} A szerves vegyületek nagy része vizes oldatban rosszul oldódik, illetve instabillá válik, emellett pedig eltávolítása a víz magas forráspontjának, illetve a desztillációhoz

szükséges nagy hőigényének köszönhetően drága és hosszadalmas művelet. Ezzel szemben a szerves oldószerekben végzett reakcióknak számos előnye van:

- az alacsony forráspontú szerves oldószerek használata megkönnyíti a termék kinyerését, és ezáltal jobb termelés érhető el
- a nem poláris szubsztrátok megnövekedett oldhatóságuknak köszönhetően gyorsabban átalakíthatók
- a szubsztrát- és/vagy termékgtátlás minimálisra csökken
- a mellékreakciók visszaszorulnak
- nem szükséges az enzimek immobilizálása
- bizonyos oldószerekben az enzimek denaturációja (a természetes szerkezet és a katalitikus aktivitás károsodása) minimálisra csökken
- a termodinamikai egyensúly a hidrolízistól kedvezőbb szintézis felé tolódik

A szerves szintézisek széles körben alkalmazott katalizátorai a lipázok (triacilglicerol acil hidrolázok, EC 3.1.1.3) (9. ábra).^{10,27,38}



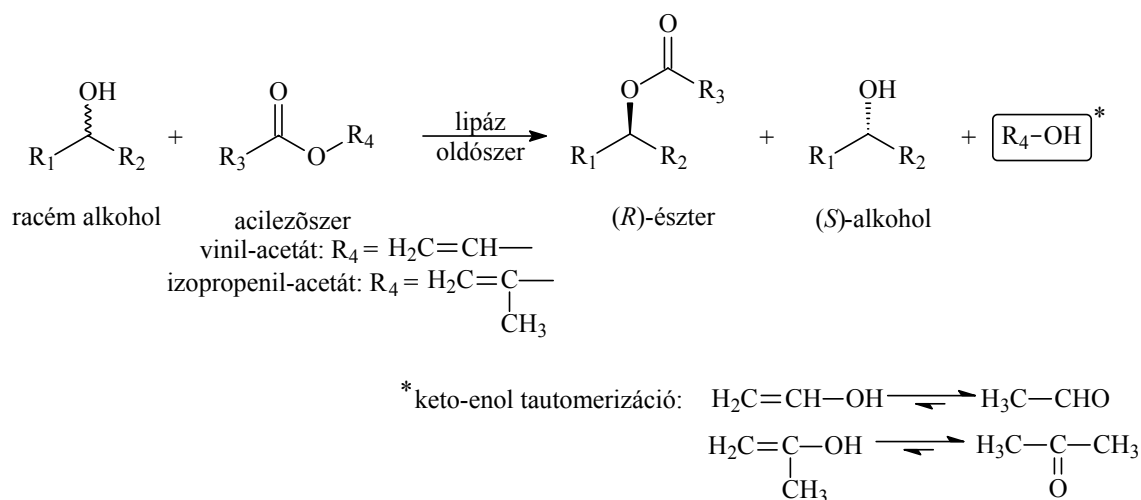
9. ábra: *Candida rugosa* (korábban *Candida cylindracea*) lipáz röntgendiffrakciós felvétele

Kereskedelmi forgalomban szabad és immobilizált (rögzített) formában egyaránt elérhetők, működésükhöz nem igényelnek különböző kofaktorokat. Optikailag aktív vegyületek előállítására főként az alábbi három reakcióban használják a lipázokat:²⁷

- racém karbonsavak és alkoholok kinetikus reszolválása
- *mezo*-dikarbonsavak és -diolok csoportjainak enantioszelektív megkülönböztetése
- prokirális dikarbonsav- és alkoholszármazékok enantiotóp csoportjainak megkülönböztetése

A racém alkoholok átészterezésen keresztül történő kinetikus reszolválása során a reakcióban acil-donorként olyan enol-észtereket használnak, mint a vinil-acetát, illetve az izopropenil-acetát. A reakció melléktermékeként keletkező alkohol azonnal keto-enol

tautomerizáción megy keresztül, a megfelelő karbonilvegyület keletkezik, és ezáltal az átészterezési reakció irreverzibilissé válik. A vinil-acetát acilezőszer használatakor keletkező vinil-alkohol acetaldehiddé, az izopropenil-acetát acilezőszer használatakor keletkező izopropenil-alkohol acetonná tautomerizálódik (**10. ábra**).



10. ábra: Racém alkoholok lipáz-katalizált átészterezési reakciója

Az enol-észterek alkalmazása következtében az átészterezési reakciók lényegesen gyorsabban és jobb konverzióval játszódnak le, mint szabad karbonsavak, illetve egyszerű észterek (pl. etil-acetát) acilezőszerként való használata során.

RACÉM VEGYÜLETEK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA KÉMIAI MÓDSZERREL

2.2.1 Reszolválás

Napjainkban az optikailag aktív vegyületek előállításának módszerei közül a legelterjedtebb a kémiai módszerekkel végzett reszolválás. Reszolváláson azt a folyamatot értjük, melynek során racém vegyületből kiindulva különböző műveletek segítségével az enantiomereket nem 1:1 arányban tartalmazó enantiomerkeverékeket kapunk.⁶ A racém vegyületek reszolválása többféle módszerrel valósítható meg:

- direkt kristályosítással történő reszolválás
- diasztereomerek elválasztásával történő reszolválás
- megoszlásos módszerekkel történő reszolválás

2.2.2 Direkt kristályosítással történő reszolválás

A direkt kristályosítással történő reszolválás, vagyis két enantiomer királis segédanyag hozzáadása nélkül történő elválasztása csak konglomerátumok esetében valósítható meg.⁴⁵

A konglomerátum a racém vegyület túltelített oldatából kristályosodik, és makroszkopikusan enantiomer kristályok keveréke, valamint racém oldat keletkezik. Az enantiomerek elválasztása a hemiéderez kristályok mechanikus szétválogatásával történik. Ezzel a módszerrel valósította meg klasszikussá vált első reszolválását Louis Pasteur.⁴⁶

Az indukált kristályosítás során a racém konglomerátumot és az egyik enantiomert feleslegben tartalmazó telített oldatból indulunk ki. Az oldat lehűtése során egy túltelített rendszer keletkezik, melyet a feleslegben levő enantiomerrel beoltva ennek az enantiomernek a kristályosodása indul meg. A kivált kristályok szűrése után az anyalúgban a másik enantiomer van feleslegben. Az oldat felmelegítése után a koncentrációt racém konglomerátum hozzáadásával a kiindulási értékre állítva a kiindulási összetétel tükörképét kapjuk meg, majd az oldat hűtése után a keletkező túltelített oldatot a feleslegbe került enantiomerrel beoltjuk. A ciklusok ismételtetősége elsősorban a kiindulási anyagok kémiai tisztaságától függ.⁴⁷ Az egyes lépések termelése a bemért racém anyag mennyiségére számolva 5-10%, de a kristálykiválás mennyisége, valamint az elért optikai tisztaság nagymértékben függ a túltelítés mértékétől is. Az indukált kristályosítás megvalósításához számos feltétel teljesülése szükséges:

- az adott oldószerben és az adott hőmérsékleten a racémát oldhatósága nagyobb legyen az egyes enantiomerek oldhatóságánál
- a racém vegyület adott oldószerrel készített túltelített oldatában a racémát oldhatósága szintén nagyobb legyen az enantiomerek oldhatóságánál
- a racém vegyület túltelített oldata kellően stabil legyen akkor is, ha az oldatot az egyik enantiomerrel beoltják, azaz csak ez az enantiomer kristályosodjon ki
- csak olyan oldószer alkalmazható, melyben az enantiomer jól, a racém vegyület rosszul oldódik

2.2.3 Diasztereomerek elválasztásával történő rezolválás

A diasztereomerek racém vegyületek és optikailag aktív királis molekulák (rezolválóágensek) között lejátszódó reakció során jönnek létre. A racém vegyület és a rezolválóágens között különböző kölcsönhatások alakulhatnak ki:

- elsődleges kölcsönhatás:
 - kovalens kötés (diasztereomer vegyület)
 - ionos kötés (diasztereomer só)
 - datív kötés (diasztereomer koordinációs komplex)
- másodlagos kölcsönhatás:
 - H-hidak és van der Waals kölcsönhatások (diasztereomer molekula-komplex)

A diasztereomer viszonyban lévő vegyületek fizikai és kémiai tulajdonságai különbözőek, eltérő viselkedésüknek köszönhetően elválaszthatók egymástól. A diasztereomerek elválasztására alkalmas lehetőségek a **2. táblázat**ban láthatóak.

A megfelelő körülmények megtalálása esetén bármely királis vegyület lehet rezolválóágens, azonban a legáltalánosabban használt rezolválóágensek természetes eredetű optikailag aktív vegyületek, melyek általában nehezen vagy egyáltalán nem racemizálhatók, és olcsón hozzáférhetőek.⁴⁸⁻⁵⁰

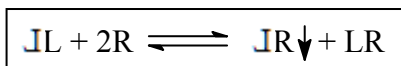
2. táblázat: Diasztereomerek elválasztási lehetőségei⁶

elválasztási módszer	fázisátmenet típusa	reszolválóagens mennyisége	előny	hátrány
oldószerből történő kristályosítás	folyadék-szilárd	ekvivalens félekvivalens (akirális hozzátét jelenlétében) félekvivalens (királis hozzátét nélkül)	szilárd, kristályos anyagok esetében alkalmazható	oldószer szükséges értékes enantiomer maradhat az anyalúgban az oldószerválasztás időigényes
szublimáció	gáz-szilárd	ekvivalens	egyszerű hatékonyan alkalmazható kis anyagmennyiségeknél is kémiai tisztítás is történik	csak szublimációra hajlamos vegyületeknél alkalmazható magas hőmérsékleten és alacsony nyomáson speciális készüléket igényel
extrakció (szuperkritikus extrakció)	folyadék-szilárd folyadék-folyadék szilárd-folyadék folyadék-szuperkritikus fluidum	félekvivalens	hatékony elválasztás környezetbarát technológia T, p változtatható paraméterek	különlleges, nagynyomású berendezést igényel
desztilláció	szilárd-folyadék gáz-folyadék	félekvivalens	kémiai tisztítás is történik	a többi módszernél bonyolultabb

2.2.3.1 Diasztereomerek előállítása sóképzéssel

2.2.3.1.1 Diasztereomer sóképzés ekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával

A racém savak vagy bázisok optikailag aktív bázisokkal vagy savakkal diasztereomer sókat képeznek, mely diasztereomer sók fizikai és kémiai sajátságai különbözőek. A diasztereomer sók elválasztása eltérő oldhatóságuk alapján valósítható meg, a két só közül az egyik jobban oldódik az alkalmazott oldószerben, vagy egyáltalán nem kristályosodik, és oldatban marad (**11. ábra**).



JL : racém vegyület

R: rezolválóagens

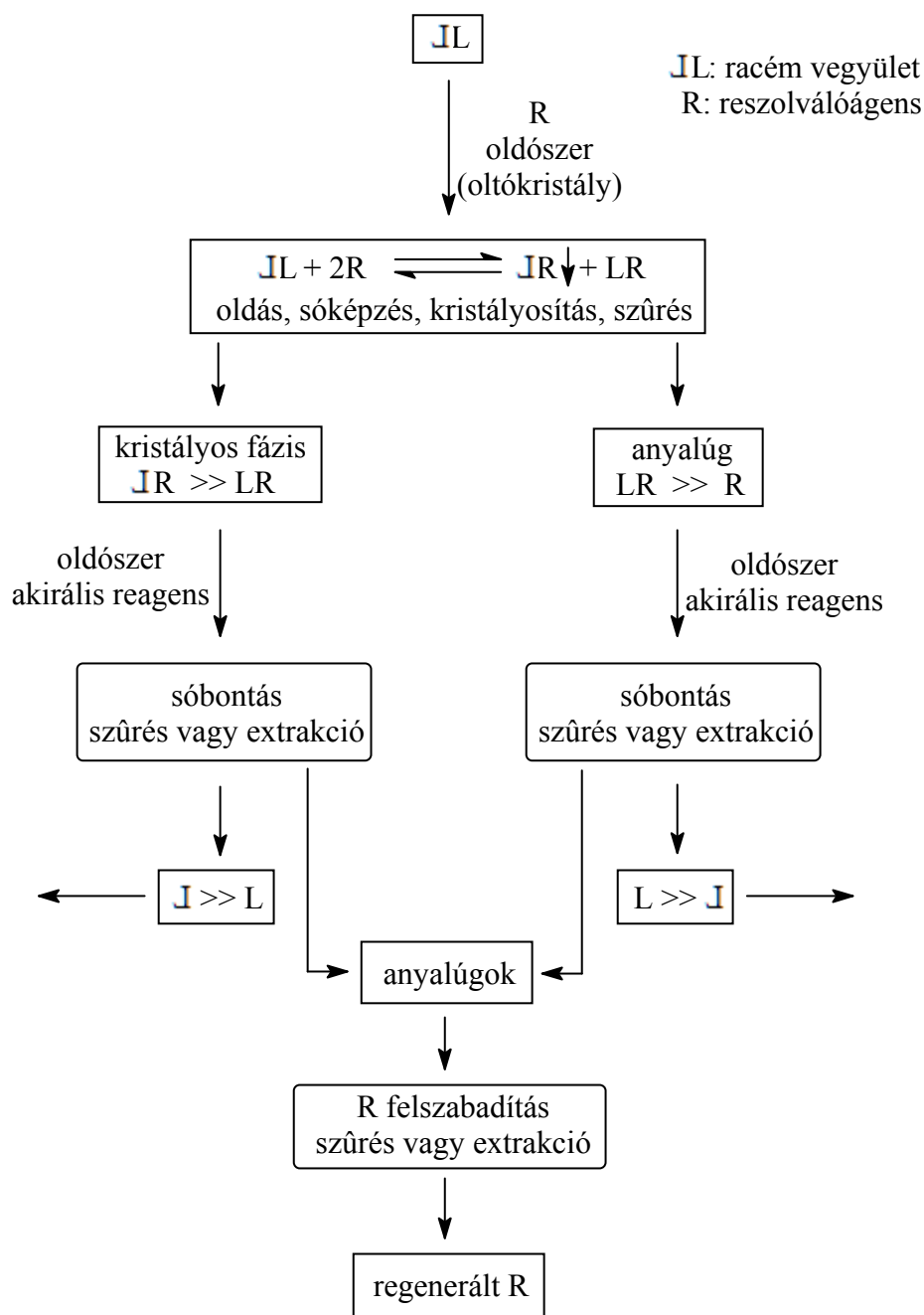
LR: kristályosodó diasztereomer só

JR: oldatban maradó diasztereomer só

11. ábra: Diasztereomer sóképzés ekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával

Általában a kristályosodó diasztereomer só szennyezésként a másik diasztereomert is tartalmazza, az esetek többségében nem kristályosodik optikailag tiszta diasztereomer só. A kivált diasztereomer só optikai tisztasága az anyalúgban maradó diasztereomer só tisztaságát is befolyásolja. A diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolválás során a racém vegyület a rezolválóagenssel oldószer jelenlétében diasztereomer sópárt képez.

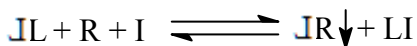
A kristályosodás befejeződése után a kivált kristályokat szűréssel választják el az anyalúgtól, majd a frakciókat külön-külön feldolgozzák. A kristályosodott, illetve az anyalúgból nyert diasztereomer sóhoz oldószert adnak, majd a sót valamilyen reagens (sav, illetve lúg) adagolásával elbontják. A só bontása után az enantiomerkeverékek kristályosan kiválnak, vagy extrakciót követő bepárlással megkaphatóak. A sóbontás során a vizes oldatba vitt rezolválóagens akirális reagens hozzáadásával felszabadítható, és ily módon regenerálható (**12. ábra**).



12. ábra: Diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolválás folyamatábrája

2.2.3.1.2 *Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens és akirális hozzátét alkalmazásával*

A diasztereomer sóképzés során ekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásakor két eltérő oldhatóságú só keletkezik, az anyalúgban maradó enantiomert a rezolválóagensnek ez a mennyisége azonban helyettesíthető azonos kémiai karakterű akirális reagenssel, azaz a rezolválás elvégezhető félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával is (13. ábra).^{48,51,52}



JL: racém vegyület

R: rezolválóagens

I: akirális hozzátét

JR: kristályosodó diasztereomer só

LI: oldatban maradó enantiomer

akirális hozzátéttel képzett sója

13. ábra: Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával

A rezolválás termelése elsősorban a rosszabbul oldódó diasztereomer só oldhatóságától függ, a kapott só optikai tisztaságát pedig a két diasztereomer só oldhatóságának aránya határozza meg. Az akirális hozzátét általában erős sav (pl. sósav) vagy erős bázis (pl. nátriumhidroxid, ammóniumhidroxid), ezáltal az anyalúgban maradó enantiomer sójának oldhatósága a rezolválóagenssel képzett só oldhatóságánál nagyobb lesz. A nagyobb oldhatóság miatt töményebb oldatokkal lehet dolgozni, ez pedig a kivált só mennyiségét növeli meg.

E módszer esetében is képződik a rezolválóagenssel képzett jobban oldódó diasztereomer só, de ez az akirális reagenssel képzett só nagyobb oldhatósága miatt kevésbé szennyezi a kristályosodó diasztereomer sőt. Az ekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával végzett rezolválások eredményeihez képest az ezzel a módszerrel kapott enantiomerek optikai tisztasága általában nagyobb. Az akirális hozzátét kémiai tulajdonságai miatt a módszer elsősorban vizes oldatokban végzett rezolválások esetében alkalmazható.

2.2.3.1.3 Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával akirális hozzátét nélkül

A diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával akirális hozzátét nélkül eredményesen használható szerves oldószerekben végzett rezolválások esetében. Az akirális hozzátét szerepét az alkalmazott oldószer veszi át, így célszerű ezt a módszert olyan esetben alkalmazni, amikor a szabad királis sav vagy bázis oldhatósága szerves oldószerben lényegesen jobb, mint vízben (**14. ábra**).

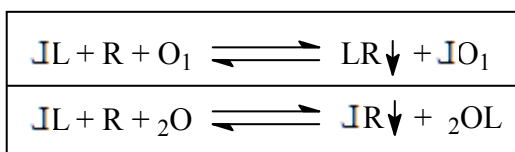
2.2.3.1.4 Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával víz és vízzel nem elegyedő oldószerpárban

A diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolválást félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával víz és vízzel nem elegyedő oldószerpárban végezve olyan eljárást kapunk, mely számos előnnyel jár:⁵²

- a molarányok tetszőlegesek lehetnek
- akirális reagens hozzáadása nélkül elvégezhető a rezolválás
- a kristályosodás feltételei kedvezőek
- a víz és a szerves oldószer előnyei egyesíthetők

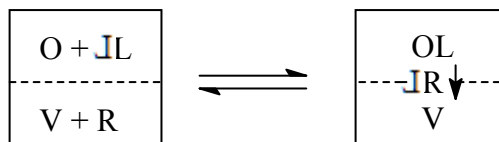
A módszer alkalmazásakor oldószerként a víz mellett olyan vízzel nem elegyedő szerves oldószert célszerű választani, amelyben a rezolválás során a szabadon maradt enantiomer jól oldódik (**15. ábra**).

A racém vegyületet a vízzel nem elegyedő szerves oldószerben oldják, majd először hozzáadják a vizet, végül a félekvivalens mennyiségű rezolválóagens egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerral készült oldatát adják az elegyhez. Két, egymással nem elegyedő oldat keletkezik, és a fázishatáron megindul a kristályosodás. A kristályosodás befejeződése után a kivált kristályokat szűrik. Feldolgozás után a diasztereomer sóból az egyik, az oldószerkeverékből a másik enantiomert kapják meg. Több racém vegyület esetében csak ezzel a módszerrel lehet a rezolválást megoldani, és sok esetben a legjobb enantiomerelválasztás is ezzel a módszerrel érhető el.



JL: racém vegyület
R: rezolválóagens
JR és LR: diasztereomer só
JO₁ és ₂OL: oldatban maradó enantiomer

14. ábra: Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával akirális hozzátét nélkül

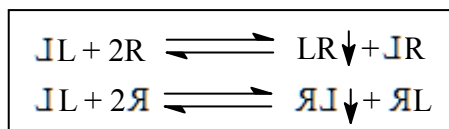


JL: racém vegyület
R: rezolválóagens
JR: diasztereomer só
O: vízzel nem elegyedő oldószer
V: víz

15. ábra: Diasztereomer sóképzés félekvivalens mennyiségű rezolválóagens alkalmazásával víz és vízzel nem elegyedő oldószerpárban

2.2.3.1.5 Rezolválás a rezolválóagens enantiomerjével

A XIX. század végén született Marckwald-elv értelmében egy racemát kölcsönhatása egy másik racemát alkotóelemeivel mindig tükörképi.⁵³ Ennek értelmében egy racém vegyület rezolválását azonos körülmények között és azonos termeléssel el lehet végezni a rezolválóagens antipódjának alkalmazásával is, és ekkor az eredeti rezolválás tükörképi reakciója játszódik le, az eredeti reakcióelegyből kicsapódó diasztereomer só tükörképe válik ki (**16. ábra**).



$\mathbb{J}L$: racém vegyület

R: rezolválóagens

\mathbb{R} : rezolválóagens antipódja

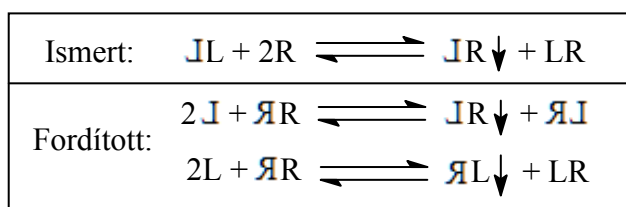
LR és $\mathbb{R}\mathbb{J}$: kristályosodó diasztereomer só

$\mathbb{J}R$ és $\mathbb{R}L$: oldatban maradó diasztereomer só

16. ábra: Rezolválás a rezolválóagens enantiomerjével

2.2.3.1.6 Fordított rezolválás

Fordított rezolválás alatt azt a módszert értjük, melynek során egy ismert rezolválás esetében alkalmazott racém vegyület enantiomerjeivel rezolváljuk a rezolválóagensnek megfelelő racém vegyületet (17. ábra). Ez esetben a két rendszer nem áll egymással tükörképi viszonyban.



$\mathbb{R}R$: racém rezolválóagens

L és \mathbb{J} : racém vegyület enantiomerjei

$\mathbb{J}R$ és $\mathbb{R}L$: kristályosodó diasztereomer só

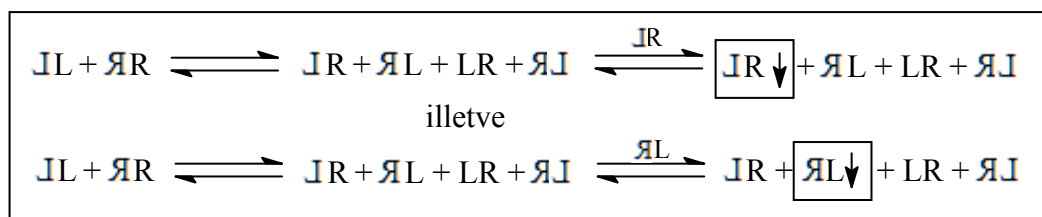
$\mathbb{R}\mathbb{J}$ és LR: oldatban maradó diasztereomer só

17. ábra: Fordított rezolválás

2.2.3.1.7 Kölcsönös rezolválás

A kölcsönös rezolválás módszerének alkalmazásakor racemátot racemáttal rezolválhatunk, a két racém vegyület enantiomerjei az indukált kristályosítás elvei szerint választhatók el egymástól.⁵⁴ A kölcsönös rezolválás alkalmazása során a két racém vegyületet tartalmazó oldatot az egyik diasztereomer sóval beoltva az adott diasztereomer só kristályosodik. A kristályosodás befejeződése után az anyalúgban maradó tükörképi só kristályosodása indul meg (18. ábra).

A kölcsönös rezolválás esetében a két rendszer egymással enantiomer viszonyban áll, és a tükörképi párok konglomerátumok képzésére hajlamosak.⁵⁵



JL és JR : racém vegyületek
 JR , JL , LR és RJ : diasztereomer sópárok

18. ábra: Kölcsönös resolválás

2.2.3.1.8 Származék-származék resolválás

A származék-származék resolválás a diasztereomer sóképzésen keresztül történő resolválások között egy olyan módszer, melynél a kiindulási racém vegyület resolválóágenseként az alapvegyület egyik enantiomerjének megfelelően átalakított származékát használják. Egy primer vagy szekunder amino-csoportot tartalmazó királis bázis akirális dikarbonsavval történő acilezésével olyan királis sav keletkezik, mely racém bázis resolválóágenseként felhasználható.⁵⁶ A származék-származék resolválás elve fordított resolválás esetében is alkalmazható módszer.

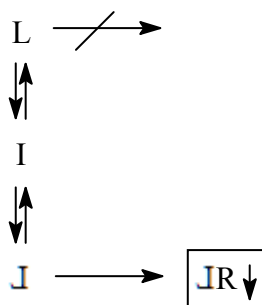
2.2.3.1.9 Másodrendű aszimmetrikus transzformáció

Számos olyan vegyület létezik, mely a resolválás körülményei között folyamatos racemizációra képes, és ilyen vegyületek esetében egy mól racém vegyületből az egyik izomer egy lépésben közel kvantitatív termeléssel nyerhető. Ez a jelenség a másodrendű aszimmetrikus transzformáció, vagy más néven dinamikus resolválás.⁵⁷

A diasztereomer sóképzésen keresztül történő resolválás során a másodrendű aszimmetrikus transzformáció lehetősége elsősorban a molekulaszervezettől függ. A só kristályosítását ekvivalens mennyiségű resolválóagens jelenlétében, az enantiomerek racemizációjának és a sóképzésnek megfelelő körülmények között végzik.

A sókiválás sebességét az oldatban maradó enantiomer racemizációjának sebessége határozhatja meg, míg a termelést a só oldhatósága befolyásolja. Az anyalug ebben az esetben nem a diasztereomer sóban kristályosuló enantiomer antipódját, hanem a racém vegyületet tartalmazza (19. ábra).

Számos esetben a racém vegyület nem, azonban valamelyik származéka racemizálódik a resolválás körülményei között. A racém vegyület teljes mennyiségéből kizárólag a rosszabbul oldódó enantiomer választható el, a resolválóagens helyes megválasztásával a kívánt enantiomer közel kvantitatív mennyiségben kapható meg.



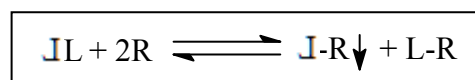
L és J : racém vegyület enantiomerjei
 I: akirális vegyület
 R: rezolválóagens
 J R : diasztereomer só

19. ábra: Másodrendű aszimmetrikus transzformáció

2.2.3.2 Diasztereomerek előállítása kovalens kötés kialakításával

2.2.3.2.1 Diasztereomerek elválasztása kristályosítással

Optikailag aktív vegyületek a racém vegyület enantiomerjei és a rezolválóagens között kialakuló kovalens kötés képzésével kialakuló diasztereomerek elválasztásával is előállíthatók (**20. ábra**).



JL : racém vegyület
 R: rezolválóagens
 J-R: kristályosodó kovalens diasztereomer
 L-R: oldatban maradó kovalens diasztereomer

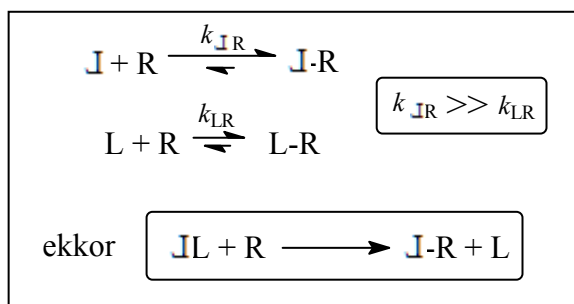
20. ábra: Diasztereomerek elválasztása kristályosítással

A diasztereomer párok eltérő tulajdonságaiknak köszönhetően oldószerből frakcionált kristályosítással elválaszthatók: az egyik diasztereomer az adott oldószerből kristályosan kiválik, vagy egy másik oldószerrel kicsapható. Az elkülönített diasztereomerekből az enantiomer és a rezolválóagens között kialakult kovalens kötés bontásával valamelyik enantiomerben dús enantiomerkeverékek nyerhetők. Rezolválóagensként a hagyományos rezolválóágensek mellett más királis vegyületek is alkalmazhatók, a kiválasztás főbb szempontjai a következők:

- a rezolválóagens és a racém vegyület között gyors, kvantitatív reakció menjen végbe
- a keletkező diasztereomerek elválasztása megoldható legyen
- a diasztereomerek bontása racemizáció nélkül menjen végbe

2.2.3.2.2 Kinetikus reszolválás

A kinetikus reszolválás módszere azon a megfigyelésen alapul, mely szerint a kovalens kötés kialakulása során a racém vegyületek enantiomerjei eltérő sebességgel reagálnak a reszolválóágenssel, így a reakcióelegyben a keletkező diasztereomerek mennyisége a reakció végéig nem lesz azonos (**21. ábra**).



J és L: racém vegyület enantiomerjei
 R: reszolválóágens
 LR és JR: diasztereomerek
 JL : racém vegyület
 k_{JR} és k_{LR} : reakciósebességi állandó

21. ábra: Kinetikus reszolválás

A módszer alkalmazása során általában még a vége előtt megszakítják a reakciót és feldolgozzák a reakcióelegyet, ezáltal nem reagált, de optikailag aktív enantiomerek keverékéhez jutnak, valamint a reakció eredményeként kapott diasztereomerek keverékeit is elválasztják. Az elválasztást megkönnyíti, hogy az egyik diasztereomer feleslegben van, azonban a módszer alkalmazásakor elérhető termelés, valamint a kapott enantiomerek optikai tisztasága nagymértékben függ a diasztereomerekhez vezető reakciók sebességi állandóinak arányától.

2.2.4 Megoszlásos módszerekkel történő reszolválás

Racém vegyületek enantiomerjeinek elválasztásában jelentős szerepe van a különféle megoszlásos módszereknek is. Az 1970-es évektől kezdődően alkalmazzák a nagynyomású folyadékkromatográfiát, melynek segítségével a diasztereomerek elválasztása néhány perc alatt elvégezhető.^{58,59}

Az oszlopkromatográfiás módszerek közül α -aminosavak és észtereinek sói esetében az elválasztáshoz eluensként királis koronaéterek kloroformos oldatát, állófázisként szilikagélen adszorbeált vizet alkalmazhatunk. Az elválasztás az aminosavészterek sóinak pozitív töltésű ammónium-csoportjai által a királis koronaéter gyűrűjében kialakuló koordinatív kötésen alapul: a keletkező „diasztereomerek” kötése erőssége eltérő, ezáltal az akirális oldószerből először az erősebben, majd a gyengébben kötött aminosav-enantiomerek oldhatók ki.⁶⁰

Ioncserélő oszlop segítségével is elérhető enantiomerelválasztás abban az esetben, ha az oszlopot optikailag aktív kationnal vagy anionnal telítik, és ezen vezetik át a racém vegyület akirális savval vagy bázissal képzett oldatát. Az eluensként alkalmazott oldószer helyes megválasztásával az oszlopon keletkező két diasztereomer só eltérő oldhatósága következtében jó elválasztás érhető el.

Eredményes rezolválás valósítható meg ún. ligandcsere-kromatográfiával is.⁶¹ Ebben az esetben az oszlop királis csoportokat tartalmaz, melyekhez réz(II)-, nikkel(II)-, illetve cinkionok kapcsolódnak koordinatív kötéssel, és az így kialakult komplexhez a racém vegyület enantiomerjei eltérő erősségű koordinatív kötéssel kapcsolódnak.

A papír- és rétegkromatográfiás módszerek esetében az enantiomerek királis anyagokat tartalmazó futtatószerke segítségével választhatók el.⁶²

Végül, de nem utolsósorban, a gáz-folyadék kromatográfiás módszerek akirális álló fázis alkalmazása esetén diasztereomer vegyületek elválasztására alkalmasak,⁶³⁻⁶⁵ királis állófázis alkalmazásával azonban számos racém vegyület, vagy valamilyen illékonyabb, akirális vegyülettel képzett származéka is elválasztható.

ENANTIOMERKEVERÉKEK TISZTÍTÁSA

A racém vegyületek rezolválásakor gyakran nem tiszta enantiomereket, hanem az egyik enantiomerben feldúsult enantiomerkeveréket kapunk. Enantiomerkeveréknek az enantiomerek 1:1 aránytól eltérő összetételű keverékeit nevezzük.⁶ Az enantiomerkeverékben feleslegben levő enantiomer és a racém hányad elválasztása további műveleteket igényel, mely műveleteket összefoglalóan enantiomerkeverékek tisztításának nevezzük. Az enantiomerkeverékek tisztítása során különféle módszereket alkalmazhatunk.

2.3.1 Átkristályosítás

A diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolválás során kristályosodó diasztereomer sókat, illetve a rezolválás anyalúgijából kapott szilárd halmazállapotú enantiomerek keverékét általában átkristályosítással tisztítjuk. Gyakori a diasztereomer só bontása után kapott szilárd halmazállapotú enantiomerkeverékek átkristályosítással történő tisztítása, illetve valamilyen jól kristályosodó akirális reagenssel képzett só átkristályosítása is.

2.3.2 Újrarezolválás

Az enantiomerkeverékek újrarezolválással történő tisztításakor a racém vegyületek rezolválásának módszereit alkalmazzuk, szem előtt tartva az enantiomerkeverékek sajátosságait. A tisztítás módját befolyásolja, hogy a rezolválás során kapott és tisztítandó enantiomerkeverék a reakcióelegy mely részében található. Az enantiomerkeverékek újrarezolválással történő tisztításakor a királis vegyületek felhasználásával történő rezolválás, illetve a lipáz-katalizált rezolválás módszerét egyaránt alkalmazhatjuk.

2.3.3 Szelektív módszerek

Az enantiomerkeverékek esetében a feleslegben levő enantiomer és a racém hányad fizikai tulajdonságai (pl. oldhatóság, fázisok közötti megoszlás) különbözőek, ennek köszönhetően az enantiomerkeverékek tisztítása királis adalék nélkül, szelektív módszerek alkalmazásával is megvalósítható. A szelektív módszerek közül a legfontosabbak:

- enantiomerkeverékek tisztítása részleges kicsapással
- enantiomerkeverékek tisztítása részleges felszabadítással és extrakcióval

- egyéb (pl. a racém vegyület és a tiszta enantiomer eltérő olvadáspontján; a kristályos, illetve adott oldószer fázisában levő és a vízben sóként oldott enantiomerkeverékek eltérő optikai tisztaságán alapuló) szelektív elválasztás

AZ ENANTIOMERTISZTASÁG MEGHATÁROZÁSA

2.4.1 Optikai tisztaság és enantiomertisztaság

A tiszta enantiomerek fizikai tulajdonságai (olvadáspont, forráspont, törésmutató) azonosak, a lineárisan polarizált fény polarizációs síkját azonos koncentrációjú oldatban azonos mértékben, de ellenkező irányban forgatják el. Ezt a jelenséget nevezzük optikai forgatóképességnek, illetve optikai aktivitásnak, mely az enantiomerek, illetve enantiomerkeverékek jellemző tulajdonsága, és a fajlagos forgatóképességgel jellemzik. A fajlagos forgatóképesség azt a szöveget jelenti, amellyel a síkban polarizált λ hullámhosszúságú fény polarizációs síkja elfordul, ha t °C hőmérsékleten az optikailag aktív anyag adott koncentrációjú oldatának adott vastagságú rétegén áthalad. A fajlagos forgatóképességet a következőképpen írhatjuk le a gyakorlatban is használt mértékegységekkel:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} \quad (1)$$

ahol $[\alpha]_{\lambda}^t$: fajlagos forgatóképesség
 α : a polarizációs sík elforgatásának szöge fokban
 λ : a fény hullámhosszúsága
 t : a mérés hőmérséklete
 l : az oldat rétegvastagsága dm-ben
 c : a koncentráció g/100 cm³ egységben

Az egyenletben használt mértékegységek használatával a fajlagos forgatóképesség mértékegysége 10⁻¹ fok×cm²×g⁻¹ (az SI mértékegység radián×m²×kg⁻¹). A fajlagos forgatóképességet a nátrium D vonalára ($l = 589$ nm) szokták vonatkoztatni.

Az enantiomerkeverékek izomer összetételét az optikai tisztasággal (OT), valamint az enantiomertisztasággal (ee) jellemezhetjük, azonban az optikai tisztaság nem lineáris függvénye az enantiomertisztaságnak.⁶⁶ Az optikai tisztaság az adott enantiomerkeverék fajlagos forgatóképességének és a tiszta enantiomer azonos körülmények között mért fajlagos forgatóképességének hányadosa:

$$OT(\%) = \frac{[\alpha]_{\lambda, \text{mért}}^t}{[\alpha]_{\lambda, \text{max}}^t} \cdot 100 \quad (2)$$

ahol OT (%) = optikai tisztaság
 $[\alpha]_{\lambda, \text{mért}}^t$ = az adott enantiomerkeverék fajlagos forgatóképessége
 $[\alpha]_{\lambda, \text{max}}^t$ = a tiszta enantiomer fajlagos forgatóképessége

Az enantiomertisztaság az enantiomerfelesleg és az összes enantiomertartalom hányadosaként számolható:

$$ee(\%) = \frac{D-L}{D+L} \cdot 100 \quad (3)$$

ahol $ee(\%)$ = enantiomertisztaság
 $D-L$ = enantiomerfelesleg
 $D+L$ = összes enantiomertartalom

Az enantiomertisztaság közvetlenül nem mérhető, az alkalmazott mérési módszerekkel általában az enantiomerek aránya (D/L) határozható meg. Az enantiomerarány meghatározására leggyakrabban alkalmazott mérési technikák a következők:

- NMR-spektroszkópia királis shift-reagensek alkalmazásával
- gázkromatográfia királis kolonnátöltet segítségével
- nagynyomású folyadékkromatográfia
- termoanalitikai vizsgálatok (DSC)
- izotóphigítás

2.4.2 A rezolválás hatékonysága lipáz-katalizált kinetikus rezolválás során

Az irreverzibilis kinetikus rezolválás eredményessége - így a lipáz-katalizált kinetikus rezolválás eredményessége is - az ún. enantiomerarány (E) jellemezhető, amely közvetlenül a reakcióban résztvevő enantiomerek reakciósebességi állandójának hányadosa, és a konverzió mértéke (c), a reakcióban keletkezett termék enantiomertisztasága (ee_p), illetve a reakcióból visszanyert szubsztrát enantiomertisztasága (ee_s) közötti összefüggést írja le.^{27,67,68}

$$E = \frac{k_R}{k_S} \quad (4)$$

ahol k_R és k_S reakciósebességi állandók

Az enantiomerarány (E) a fent említett három adat - a konverzió mértéke (c), a reakcióban keletkezett termék enantiomertisztasága (ee_p), és a reakcióból visszanyert szubsztrát enantiomertisztasága (ee_s) - közül bármely kettővel kifejezhető.^{27,67-69}

$$a. \quad E = f(c, ee_s): \quad E = \frac{\ln[(1-c)(1-ee_s)]}{\ln[(1-c)(1+ee_s)]} \quad (5a)$$

$$b. \quad E = f(c, ee_p): \quad E = \frac{\ln[1-c(1+ee_p)]}{\ln[1-c(1-ee_p)]} \quad (5b)$$

$$c. \quad E = f(ee_s, ee_p) \quad E = \frac{\ln[(1-ee_s)/(1+ee_s/ee_p)]}{\ln[(1+ee_s)/(1+ee_s/ee_p)]} \quad (5c)$$

$$d. \quad c = f(ee_s, ee_p) \quad c = \frac{ee_s}{ee_s + ee_p} \quad (5d)$$

ahol E= enantiomerarány
c= konverzió
ee_S= a szubsztrát enantiomertisztasága
ee_P= a termék enantiomertisztasága

2.4.3 A rezolválás hatékonysága kémiai rezolválás során

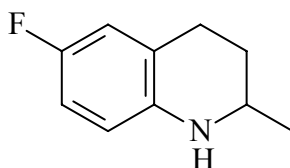
A kémiai rezolválás eredményessége a rezolválhatósággal jellemezhető, amely a rezolválás során kapott enantiomer termelésének és optikai tisztaságának szorzatával számítható:⁷⁰

$$S = T \cdot OT \leq 1, \text{ illetve } S = T \cdot ee \leq 1 \quad (6)$$

ahol S= rezolválhatóság
T: rezolválás során kapott enantiomer termelése (0-1)
OT: optikai tisztaság (0-1)
ee: enantiomertisztaság (0-1)

3 KÍSÉRLETI RÉSZ

A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéken kutatócsoportunk hosszú ideje foglalkozik rezolválással. Doktori munkám kezdetén a racém (6-fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) (**1**) (**22. ábra**) diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolválásakor egy érdekes jelenségre figyeltünk fel: a kinetikus és a termodinamikai kontroll királis felismerést ellentétesen befolyásoló hatására. A kutatásokba bekapcsolódva feladatom a kinetikus és termodinamikai kontroll alatt megvalósítható rezolválások vizsgálata lett.



22. ábra: (6-Fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) (**1**)

Munkám során különböző racém alkoholok rezolválásának, valamint az enantiomerkeverékek tisztításának lehetőségeit vizsgáltam enzimek és kémiai reagensek felhasználásával. Modellvegyületeim a racém 1-fenilpropán-1-ol (**2**), 1-fenilpropán-2-ol (**3**), 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol (**4**), 1-(3-klórfenil)-2-propanol (**5**), 1-(4-klórfenil)-2-propanol (**6**), 1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol (**7**), 1-(4-fluorfenil)-2-propanol (**8**), 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol (**9**), valamint a racém 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**10**), *transz*-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**), *transz*-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**12**) voltak (**23. ábra**).

3.1 A KINETIKUS ÉS TERMODINAMIKAI KONTROLL SZEREPE A FLUMEQUIN INTERMEDIER RESZOLVÁLÁSA SORÁN*

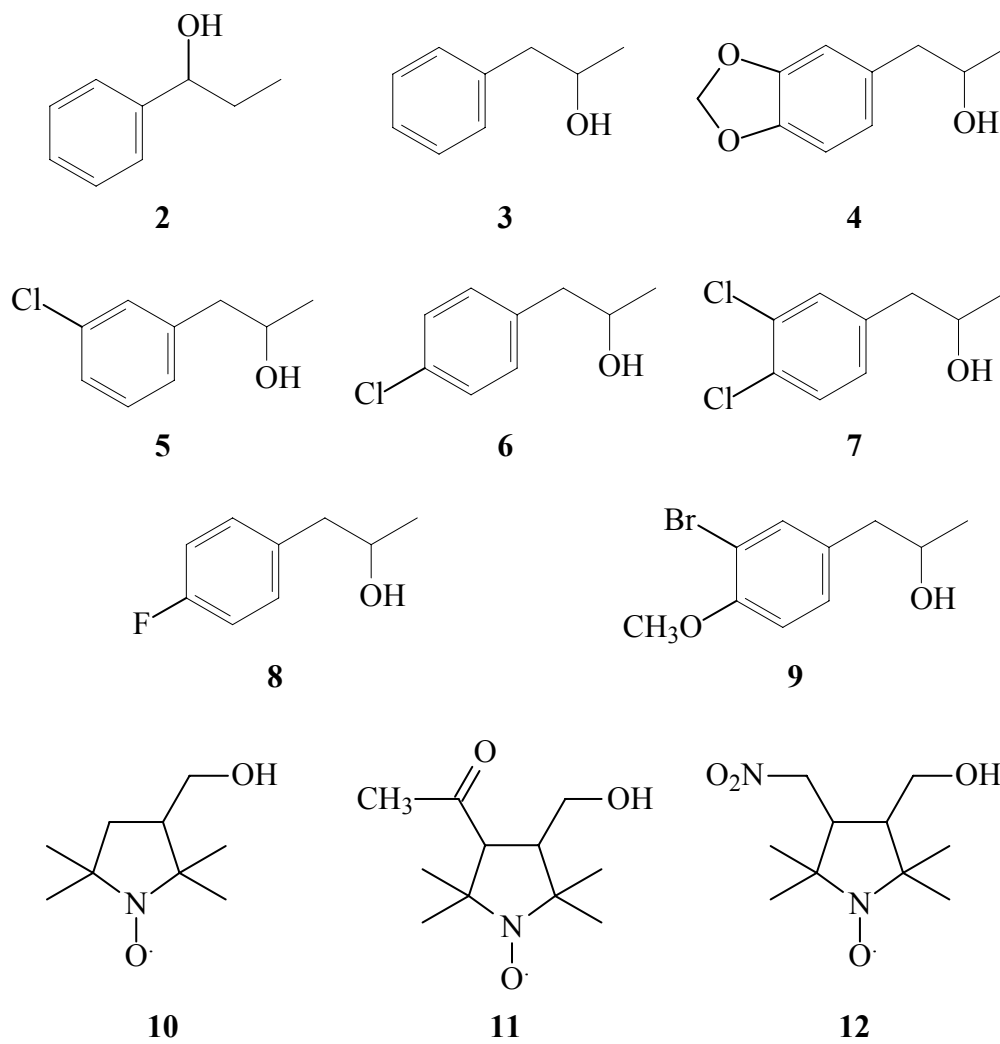
A racém (6-fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) (**1**) fontos gyógyszeripari intermedier az antibakteriális hatású Flumequine gyártásában, a hatásért az (*S*)-enantiomer felelős.⁷¹ Az (*S*)-enantiomer enantiomertiszta formában történő előállításához szükség volt ipari méretben tervezett gazdaságos eljárásra.

Az előkísérletek során különböző rezolválóágenseket és oldószereket vizsgáltunk, az eredményeket a **3. táblázat**ban foglaltam össze.

A táblázatból látható, hogy rezolválóágensként di-*p*-toluil-borkósavat használva a kristályosodó diasztereomer sóból jó, borkósavat használva közepes, míg dibenzoil-borkósavat használva gyenge enantiomerelválasztást kaptunk, és a kristályosodó diasztereomer sóban az oldószertől függően az (*R*)- illetve az (*S*)-enantiomer vett részt.

A rezolválás további vizsgálatához a metanol és etil-acetát oldószereket választottuk ki, rezolválóágensként 0,5 ekvivalens mennyiségű di-*p*-toluil-borkósavat használtunk.

* József Bálint, Gabriella Egri, Violetta Kiss, Antal Gajáry, Zoltán Juvancz and Elemér Fogassy: Unusual phenomena during the resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (FTHQ): thermodynamic-kinetic control; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 3435-3439.



23. ábra: Modellvegyületek

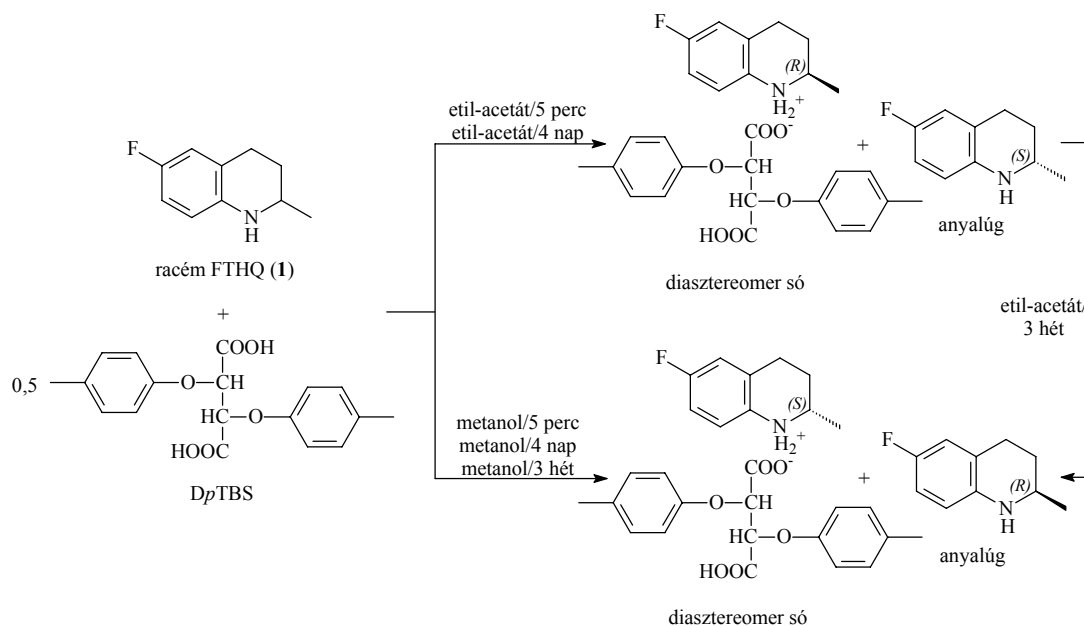
3. táblázat: Előkísérletek

reszolválóagens	oldószer	kristályosodó diasztereomer sóból nyert FTHQ			
		konf.	T (%)	ee (%) ^a	S ^b
borkősav (1 ekv.)	acetonitril	<i>R</i>	97	12	0,12
borkősav (1 ekv.)	metanol/víz	<i>S</i>	75	6	0,05
dibenzoil-borkősav (0,5 ekv.)	kloroform	<i>R</i>	89	2	0,02
dibenzoil-borkősav (0,5 ekv.)	etil-acetát	<i>S</i>	86	2	0,02
dibenzoil-borkősav (0,5 ekv.)	metanol	<i>S</i>	88	3	0,03
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	etil-acetát	<i>R</i>	91	48	0,44
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	kloroform	<i>R</i>	98	37	0,37
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	acetonitril	<i>R</i>	99	35	0,35
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	toluol	<i>R</i>	98	26	0,26
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	ecetsav	<i>R</i>	85	57	0,48
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	aceton	<i>R</i>	63	20	0,13
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	etil-acetát/ metanol	<i>racém</i>	87	-	-
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	<i>i</i> -propanol	<i>S</i>	96	51	0,49
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	metanol	<i>S</i>	70	59	0,41
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	etanol	<i>S</i>	91	44	0,40
di- <i>p</i> -toluil-borkősav (0,5 ekv.)	propanol	<i>S</i>	92	18	0,17

^a gázkromatográfiás mérés alapján^b S-faktor: $S = (T \cdot ee) / 10000$, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztaság (%)

A reszolválást nagyobb méretben elvégezve és a kísérleteket többször megismételve különböző enantiomerválasztást kaptunk, amely a kinetikus kontroll szerepére irányította figyelmünket. Ezután a reszolválást ismételten elvégeztük metanolban és etil-acetátban egyaránt, és a reakcióelegyeket 5 perc, 4 nap és 3 hét eltelte után dolgoztuk fel (**24. ábra**).

Az eredményeket a **4. táblázat** tartalmazza.



24. ábra: (6-Fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) (1) rezolválása di-*p*-toluil-borkősavval

4. táblázat: Racém 1 rezolválása 0,5 ekvivalens mennyiségű di-*p*-toluil-borkősavval

oldószer	reakcióidő	kristályosodó diasztereomer sóból nyert FTHQ					
		T (%)	(<i>R</i>)-1 ee ^a (%)	S ^b	T (%)	(<i>S</i>)-1 ee ^a (%)	S ^b
metanol	5 perc				70	59	0,41
	4 nap				74	67	0,50
	3 hét				75	68	0,51
etil-acetát	5 perc	91	48	0,44			
	4 nap	99	7	0,07			
	3 hét				9	41	0,38

^a gázkromatográfiai mérés alapján

^b S-faktor: $S = (T \cdot ee) / 10000$, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztaság (%)

Az eredményekből látható, hogy oldószerként metanolt használva a diasztereomer sóban kristályosodó (*S*)-enantiomer enantiomertisztasága folyamatosan növekszik az idő függvényében. A reakcióelegyet 5 perc után feldolgozva 70%-os termeléssel 59%-os enantiomertisztaságú (*S*)-1 bázist kaptunk. A kristályosodó diasztereomer sót 4 nap, illetve 3 hét elteltével elbontva azt tapasztaltuk, hogy az enantiomertisztaság és a termelés növekedett, a rendszer a termodinamikai egyensúly felé haladt.

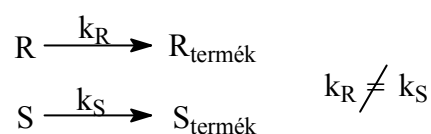
Etil-acetátban végezve a rezolválást először az (*R*)-enantiomert tartalmazó kevésbé stabil diasztereomer só kristályosodik. A diasztereomer sót 5 perc után feldolgozva 91%-os termeléssel kaptunk 48%-os enantiomertisztaságú (*R*)-1 bázist. A reakcióelegyet 4 nap után feldolgozva további kristálykiválást tapasztaltunk, és a diasztereomer sóban feldúsult (*R*)-enantiomerhez 99%-os termeléssel és 7%-os enantiomertisztasággal jutottunk. A kristályosodott diasztereomer sót 3 hét után

feldolgozva már a stabilabb, (*S*)-enantiomert kis feleslegben tartalmazó enantiomerkeveréket kaptuk. A rezolválások során ehhez hasonló kinetikus hatást korábban még nem írtak le az irodalomban.

3.2 ALKOHOLOK ENANTIOMERJEINEK ELVÁLASZTÁSA BIOLÓGIAI MÓDSZERREL

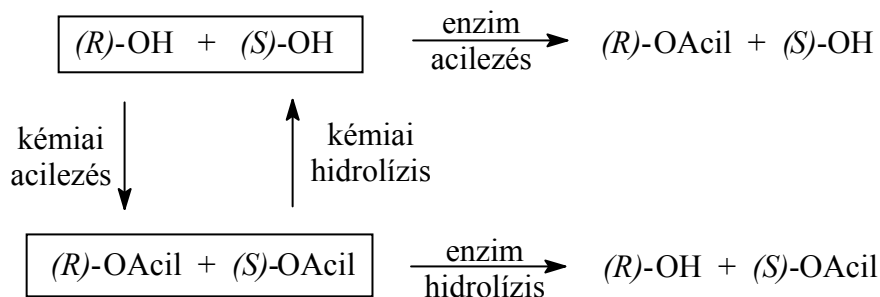
A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén már korábban is foglalkoztak enzimatisz módszerrel történő enantiomerelválasztással.⁷²⁻⁷⁵

Racém vegyületek enantiomerjeinek elválasztására elterjedten alkalmazott módszer a lipáz-katalizált kinetikus rezolválás. A reakcióban katalizátorként szereplő enzim különbséget tesz a racém vegyület két enantiomerje között, az egyik enantiomer gyorsabban reagál az adott reakciókörülmények között (**25. ábra**).^{9,10,27}



25. ábra: Lipáz-katalizált kinetikus reakció

Racém alkoholok enantiomerjeinek elválasztása gyakran lipáz-katalizált átészterezési reakcióban történik (**26. ábra**).



26. ábra: Alkoholok lipáz-katalizált átészterezése

A reakcióban az egyik enantiomer acilezett származéka gyorsabban keletkezik, így az egyik enantiomerben dús észter keletkezik és a másik enantiomerben feldúsult alkohol reagálatlanul marad vissza a reakcióelegyben. A reakciókörülmények helyes megválasztása mellett a reakcióidővel befolyásolható az enantiomertisztaság: a rövidebb reakcióidő az acileződő alkohol antipód enantiomertisztaságát növeli, míg a hosszabb reakcióidő a lassabban reagáló alkohol izomer nagy enantiomertisztasággal történő keletkezésének kedvez.

3.2.1 Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus rezolválása

A kiralitáscentrumot tartalmazó szekunder alkoholok a szerves vegyületek fontos családját alkotják, enantiomertiszta formában általánosan használt királis segédanyagok az analitikai és a szintetikus kémiában egyaránt.⁷⁶ A fenil-csoporton szubsztituált 1-fenilpropán-2-olok új benzodiazepin származékok kiindulási vegyületei. A benzodiazepinek terápiás hatásukat a GABA_A receptor benzodiazepin-kötőhelyéhez

kötődve fejtik ki: gátolják a GABA-erg rendszert, valamint az idegsejtekben a depolarizáció okozta ingerületátvivő anyag felszabadulását.

3.2.1.1 1-Fenilpropán-1-ol (2) lipáz-katalizált kinetikus rezolválása acilezéssel

A racém 1-fenilpropán-1-ol (2) enzimkatalizált kinetikus rezolválására több példát találtam az irodalomban. A közleményekben számos kereskedelmi forgalomban kapható enzimkészítménnyel, különböző oldószerekben és különböző acilezőszerek használatával írtak le eredményes enantiomereválasztást.

Córdova és munkatársai Candida antarctica lipáz B enzim toluolos oldatához adták a racém 2 alkoholt, acilezőszerként vinil-acetátot használták.⁷⁷ A keletkező acetátot a reakcióelegyben maradó (S)-2 alkoholtól szilárd fázisú hordozóval választották el. Mind az (S)-, mind az (R)-2 alkoholt ~80%-os termeléssel kapták, előbbi 78%-os, utóbbit 94%-os enantiomertisztasággal.

Japán kutatók Lipase YS enzim jelenlétében reagáltatták 2 alkoholt izopropenil-acetát acilezőszerrel diizopropil-éterben.⁷⁸ A reakcióelegyet 30 °C-os hőmérsékleten, 7 órán át kevertették. Az (R)-acetátot 83%-os, az (S)-2 alkoholt 65%-os enantiomertisztasággal nyerték közepes termeléssel. Vizsgálták az Alcaligenes species-ből kinyert Lipase QL enzimmal katalizált reakciót is, acilezőszerként izopropenil-acetátot, oldószerként diizopropil-étert alkalmaztak.⁷⁹ A reakcióelegyet szintén 30 °C-os hőmérsékleten kevertették és 50%-os konverzió elérése után feldolgozva 48%-os termeléssel, 72%-os enantiomertisztasággal kapták az (R)-acetátot. A reagálatlan (S)-2 alkoholt 45%-os termeléssel, 83%-os enantiomertisztasággal nyerték vissza. Egy másik japán kutatócsoport Amano PS enzim jelenlétében etoxi-vinil-acetátot használt acilezőszerként diizopropil-éteres oldatban, 30 °C-os hőmérsékleten.⁸⁰ A reakcióelegyet 50%-os konverzió elérése után dolgozták fel, az (R)-acetátot 99%-os, az (S)-2 alkoholt 91%-os enantiomertisztasággal kapták.

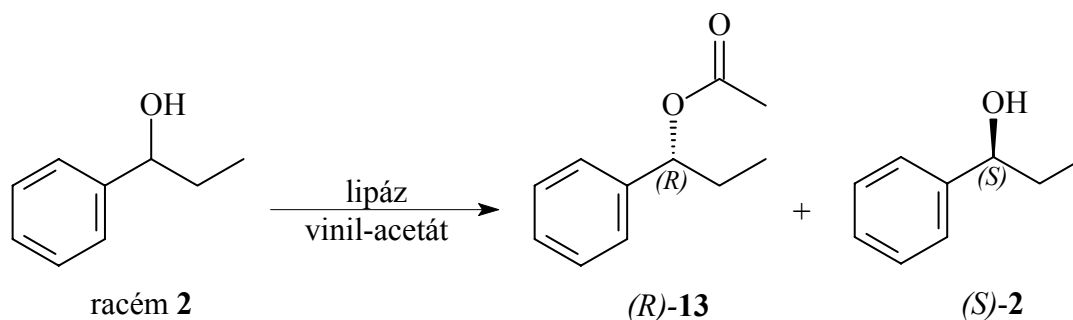
Faraldos és munkatársai vinil-acetáttal és vinil-butiráttal reagáltatták a racém 2 alkoholt az Aspergillus species által termelt aciláz 1 típusú enzim (AA-I), mint katalizátor jelenlétében, toluolos oldatban.⁸¹ A reakcióelegyek feldolgozása után az (R)-2 alkoholhoz 97%-os, az (S)-2 alkoholhoz 86%-os, illetve 96%-os enantiomertisztasággal jutottak. Egy francia kutatócsoport a Novozym SP435 enzim jelenlétében izopropil-(1-oxo-oktil)-karbonáttal végezte az acilezést metil-terc-butil-éterben.⁸² Az (S)-2 alkoholt 73%-os enantiomertisztasággal kapták 44%-os konverzió mellett.

Olasz kutatók propionsav-anhidriddel acilezték a 2 alkoholt Amano P enzim jelenlétében benzolos oldatban, és 34%-os termeléssel, 95% feletti enantiomertisztasággal különítették el az (R)-acetátot, valamint 39%-os termeléssel, 87%-os enantiomertisztasággal az (S)-2 alkoholt.⁸³ Végül Gutman és csoportja acilezőszerként borostyánkősavanhidridet használt.⁸⁴ A szelektív acilezést Amano PS és Amano Sam 2 lipázokkal végezték metil-terc-butil-éterben 40 °C-os hőmérsékleten. Mindkét lipázzal jó enantiomereválasztást értek el, 94%-os enantiomertisztasággal kapták (R)-2, 97%-os enantiomertisztasággal (S)-2 alkoholt.

Nem találtam példát azonban az irodalomban a különböző enzimpreparátumokkal végzett enantiomereválasztások során elért eredmények összehasonlítására, és nem vizsgálták részletesen a különböző acilezőszerek és oldószerek hatását sem.

3.2.1.1.1 Enzimek kiválasztása

Először nyolcféle, kereskedelmi forgalomban kapható enzimkészítménnyel végeztem előkísérleteket: 200 mg racém **2** alkoholt szobahőmérsékleten különböző lipázok által katalizált reakcióban acileztem. Oldószerként és acilezőszerként egyaránt vinil-acetátot alkalmaztam 10-szeres mennyiségben. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem (**27. ábra**).



27. ábra: Racém 1-fenilpropán-1-ol (**2**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása

A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, a reakcióelegyben visszamaradt alkohol és a keletkezett acetát enantiomertisztaságát, valamint a konverziót a reakcióelegyekből vett minták gázkromatográfiás felvételeiből határoztam meg. Az eredményeket az **5. táblázat** tartalmazza.

5. táblázat: Racém **2** acilezésére alkalmas enzim kiválasztására irányuló kísérletek

enzim (20 mg)	reakcióidő (óra)	c ^a	(S)-2 ee _S ^b (%)	(R)-13 ee _P ^b (%)	E ^c
Amano AK	72	45	81	98	249
Amano PS	72	26	33	96	68
Amano PS-C	72	49	97	99	844
PfL	72	25	33	97	91
CrL	72	24	29	91	28
PPL	72	21	24	91	27
Novozym 435	72	44	79	99	483
Lipozym IM	144	0	0	-	-

^a konverzió:^{27,67-69} $c = ee_S / (ee_S + ee_P)$

^b gázkromatográfiás mérés alapján

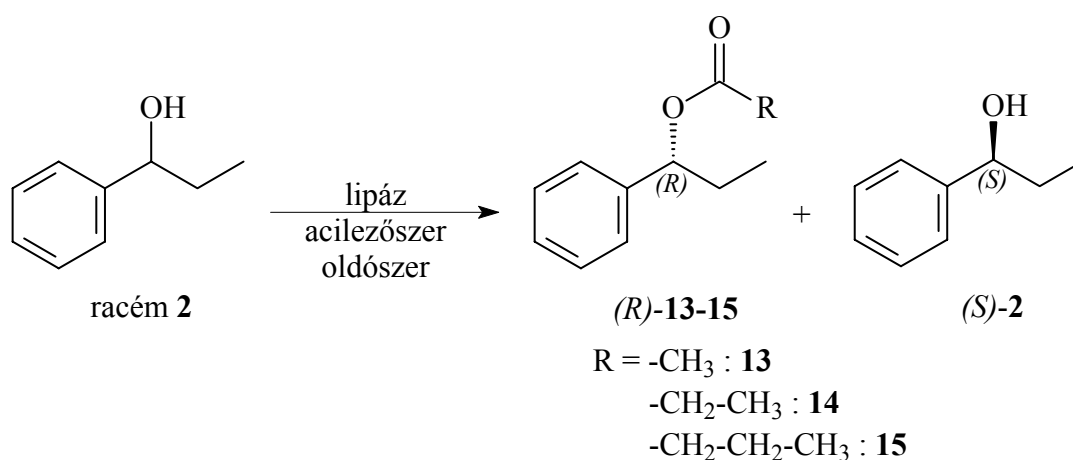
^c enantiomerarány (E):^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

A táblázatból látható, hogy **2** vegyület kinetikus reszolválása során 72 óra reakcióidő elteltével 7 lipáz esetében 90% feletti enantiomertisztasággal keletkezett az (R)-**13**, míg Lipozym IM lipázzal még 144 óra reakcióidő után sem tapasztaltam reakciót. Négy enzimkészítmény (Amano PS, PfL, CrL és PPL) enantiomer szelektivitása gyengébbnek

bizonyult, ezzel szemben az Amano AK, Amano PS-C és Novozym 435 lipázokkal végzett kísérletekben jó termelést és jó enantiomertisztaságot értem el a keletkezett acetátot és a reagálatlanul visszamaradt alkoholt tekintve egyaránt.

3.2.1.1.2 Oldószer és acilezőszer változtatása

Az előkísérletekben az acilezőszerként használt vinil-acetát volt egyben az oldószer is a reakciókban, ezért vizsgáltam, hogy milyen hatással van más oldószer használata az enantiomerelválasztásra. Az Amano PS-C és Novozym 435 enzimeket kiválasztva további kísérleteket végeztem, és vizsgáltam az oldószer, majd az acilezőszer változtatásának hatását is. Továbbra is 200 mg racém alkoholból indultam ki, oldószerként hexánt és tetrahydrofuránt, acilezőszerként vinil-acetátot, vinil-propionátot és vinil-butirátot használtam. A reakciót továbbra is szobahőmérsékleten végeztem, és vékonyréteg-kromatográfiával követtem (**28. ábra**).



28. ábra: Racém 1-fenilpropán-1-ol (**2**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása az oldószer és az acilezőszer változtatásával

A reakcióelegyben reagálatlanul maradt alkohol és a keletkezett észter enantiomertisztaságát, valamint a konverziót szintén a reakcióelegyekből vett minták gázkromatográfiás felvételeiből határoztam meg. A kísérletek eredményeit a **6. táblázat**ban foglaltam össze.

Az oldószer változtatásának vizsgálatakor az acilezési reakció sebességének csökkenését, illetve a reakcióidő növekedését tapasztaltam: a reakciókat 94 órás reakcióidő után az enzim szűrésével állítottam meg. Hexánban végezve a reakciót az Amano PS-C lipázzal katalizált reakcióban nagyon jó enantiomerelválasztást értem el: a reakciót közel 50%-os konverzióig megállítva a reagálatlan (S) -**2** 99% feletti enantiomertisztasággal maradt vissza a reakcióelegyben. Oldószerként tetrahydrofuránt használva csaknem enantiomertiszta (R) -**13** keletkezett. A Novozym 435 lipázzal katalizált reakciók esetében tetrahydrofurán oldószer használatakor nagymértékben csökkent a reakciósebesség, és közepes konverzió mellett keletkezett a nagytisztaságú (S) -**13**.

6. táblázat: Acilezőszer és oldószer változtatása racém **2** acilezése során

enzim (20 mg)	oldószer/ acilezőszer	reakcióidő (óra)	c ^a	(S)-2 ee ^b (%)	(R)-13 ee ^b (%)	E ^c
Amano PS-C	hexán/ vinil-acetát	94	51	>99	95	206
Amano PS-C	THF/ vinil-acetát	94	47	89	>99	600
Novozym 435	hexán/ vinil-acetát	94	47	87	98	283
Novozym 435	THF/ vinil-acetát	94	25	33	>99	275
Amano PS-C	hexán/ vinil-propionát	48	49	97	>99	844
Novozym 435	hexán/ vinil-propionát	24	40	55	84	20
Amano PS-C	hexán/ vinil-butirát	48	50	99	99	1057
Novozym 435	hexán/ vinil-butirát	48	50	>99	>99	1057

^a konverzió:^{27,67-69} $c = ee_S / (ee_S + ee_P)$

^b gázkromatográfias mérés alapján

^c enantiomerarány (E):^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

Más acilezőszerek vizsgálata során oldószerként hexánt használtam. Vinil-propionát acilezőszerrel Amano PS-C lipázzal katalizált reakcióban 48 órás reakcióidő után hasonló elválasztást értem el, mint vinil-acetát acilezőszerrel. A Novozym 435 lipázzal katalizált reakcióban azonban, bár a reakció sebessége jelentősen növekedett, az enantiomer szelektivitás romlott. Vinil-butirát acilezőszer használatakor hexánban mindkét lipázzal nagyon jó enantiomerelválasztást értem el. A Novozym 435 enzimmal katalizált reakciót 50%-os konverzióig megállítva mindkét enantiomert 99% feletti enantiomertisztasággal kaptam meg.

Az 1-fenilpropán-1-ol (**2**) szelektív acilezésekor kapott eredmények alapján a legjobb enantiomer szelektivitást az Amano PS-C és a Novozym 435 lipázokkal értem el, és a különböző acilezőszerekkel végzett kísérletekben az acil-csoport méretének növelésekor az enantiomer szelektivitás növekedését tapasztaltam.

3.2.1.2 1-Fenilpropán-1-ol (**2**) észtereinek kinetikus reszolválása lipáz-katalizált hidrolízissel

Vizsgáltam a lipáz-katalizált kinetikus észterhidrolízis lehetőségét is az előzőekben használt kereskedelmi forgalomban kapható enzimek készítmények közül választott hatféle lipázzal. *Az 1-fenilpropán-1-ol (2) különböző észtereinek lipáz-katalizált kinetikus hidrolízisére több példát találtam az irodalomban. A közleményekben a különböző észterek eredményes hidrolízisét többféle, kereskedelmi forgalomban kapható enzimek készítménnyel, különböző oldószerekben írják le, azonban sok esetben csak közepes enantiomerelválasztást értek el.*

Japán kutatók a 2 alkoholból képzett acetát (13) és propionát (14) vizes közegben végzett hidrolízisét Pseudomonas cepacia enzimmal katalizált reakcióban vizsgálták, a reakciót ~50%-os konverzióig folytatták.⁸⁵ Racém 13 hidrolízise során 25%-os enantiomertisztaságú (R)-2 alkohol keletkezett, és 44%-os enantiomertisztasággal

maradt vissza a reakcióelegyben az (S)-**13**. A racém **14** hidrolízisének vizsgálatakor a visszanyert, reagálatlan (S)-**14** enantiomertisztasága 15%-os volt.

Lamen és Schneider a racém **13** és a **2** alkohol klóracetátjának hidrolízisét vizsgálták Amano SAM-2 enzimmel katalizált reakcióban.⁸⁶ Az oldószer 0,1 M (pH=7) foszfát pufferoldat volt. A **13** hidrolízisének vizsgálatakor 40%-os termeléssel, 99% feletti enantiomertisztasággal kapták (R)-**2** alkoholt, és 53%-os termeléssel 72%-os enantiomertisztaságú (S)-**13** maradt vissza a reakcióelegyben. Klóracetát hidrolízisekor 99% feletti enantiomertisztasággal jutottak mindkét enantiomerhez, az (S)-klóracetátot 47%-os termeléssel különítették el a reakcióelegyből.

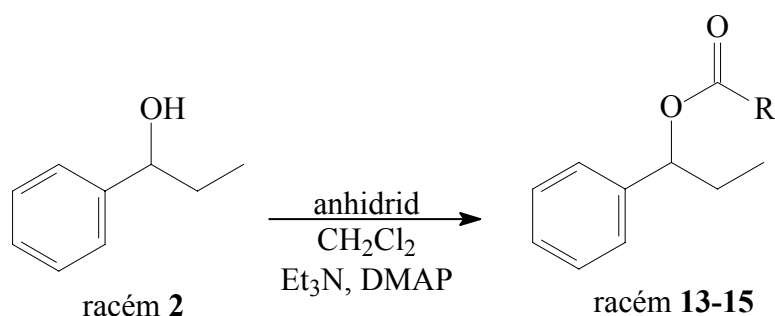
Kim és Cho a racém **13** aszimmetrikus hidrolízisét lipoprotein lipázzal (LPL Amano I) katalizált reakcióban vizsgálta, és 98% feletti enantiomertisztaságú (R)-**2** alkoholhoz jutottak.⁸⁷

Basavaiah és Raju a **2** alkoholból képzett különféle észterek hidrolízisét sertésmájából (PLAP, pig liver acetone powder) és kecskemájából (GLAP, goat liver acetone powder) kivont enzimekkel katalizált reakciókban vizsgálta.⁸⁸ Az észter éteres oldatához foszfát puffert adtak, az elegyet szobahőmérsékleten kevertették. Az acetát (**13**), propionát (**14**), butirát (**15**), *i*-propionát és *i*-butirát észterek PLAP és GLAP enzimmel katalizált hidrolízisekor mind az (R)-**2** alkoholt, mind az (S)-észtert közepes enantiomertisztasággal nyerték.

Szintén nem találtam példát a különböző enzimpreparátumokkal végzett enantiomerelválasztásokban elért eredmények összehasonlítására, valamint az oldószer és a reakcióhőmérséklet szerepének vizsgálatára.

3.2.1.2.1 Racém észterek előállítása

A vizsgálatokhoz először elkészítettem az 1-fenilpropán-1-ol (**2**) különböző észtereit (**13-15**) a megfelelő karbonsavanhidriddel: az alkohol diklórmetánnal készített oldatát ecetsav-anhidriddel, propionsav-anhidriddel és vajsav-anhidriddel reagáltattam trietilamin bázis, valamint katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)-piridin alkalmazása mellett. A reakció jó termeléssel lejártszódik, az alkohol félészterei keletkeznek (**29. ábra**).



R= -CH₃: acetát (**13**, T: 93%)

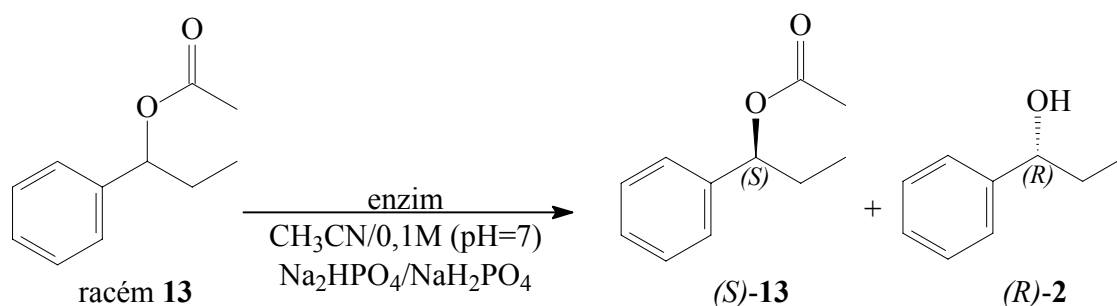
R= -C₂H₅: propionát (**14**, T: 84%)

R= -C₃H₇: butirát (**15**, T: 85%)

29. ábra: Racém 1-fenilpropán-1-ol észterek (**13-15**) előállítása

3.2.1.2.2 Enzimek kiválasztása

A racém (1-fenil-1-propil)-acetáttal (**13**) előkísérleteket végeztem: 200 mg racém észtert szobahőmérsékleten különböző lipázok által katalizált reakcióban hidrolizáltam. A reakcióban oldószerként acetonitril és 0,1M (pH=7) Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ pufferoldat elegyét használtam 10-szeres mennyiségben. A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, és a reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem (**30. ábra**).



30. ábra: Racém (1-fenil-1-propil)-acetát (**13**) kinetikus rezolválása lipáz-katalizált hidrolízissel

A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, a reakcióelegyeket feldolgoztam, majd a reagálatlan acetát és a keletkezett alkohol enantiomertisztaságát gázkromatográfiás módszerrel határoztam meg. Az eredményeket a **7. táblázat** tartalmazza.

7. táblázat: Racém **13** hidrolízisére alkalmas enzim kiválasztására irányuló kísérletek

enzim (20 mg)	reakcióidő (óra)	c ^a	(S)-13 ee ^b (%)	(R)-2 ee ^b (%)	E ^c
Amano AK	120	0	0	-	-
Amano PS	120	26	21	59	5
Amano PS-C	120	81	60	14	2
CrL	120	0	0	-	-
PPL	120	8	1	12	1
Novozym 435	120	62	>99	60	19

^a konverzió:^{27,67-69} $c = ee_S / (ee_S + ee_P)$

^b gázkromatográfiás mérés alapján

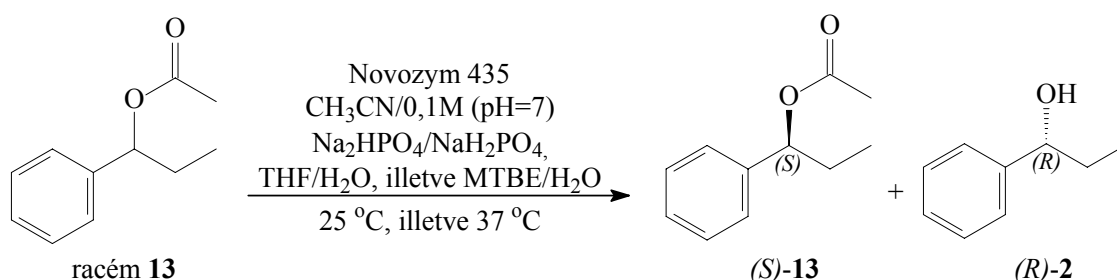
^c enantiomerarány (E):^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

A táblázatból látható, hogy **13** vegyület hidrolízise során 120 óra reakcióidő elteltével 3 lipáz esetében tapasztaltam reakciót, az Amano AK és CrL lipázokkal azonban a racém észtert kaptam vissza a reakcióelegyből. Az Amano PS és Amano PS-C lipázokkal végzett reakciók enantiomer szelektivitása szintén gyenge volt. A legjobb elválasztást Novozym 435 lipázzal értem el, a reakcióban 62%-os konverzió mellett 99% feletti enantiomertisztaságú (S)-**13** maradt vissza.

3.2.1.2.3 Oldószer és reakcióhőmérséklet változtatása

Az előkísérletek során oldószerként acetonitril és 0,1M (pH=7) Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ pufferoldat elegyét használtam és a reakciót szobahőmérsékleten végeztem. A Novozym 435 enzimet kiválasztva további kísérleteket végeztem, és vizsgáltam az oldószer és a reakcióhőmérséklet változtatásának hatását az enantiomer szelektivitásra. Továbbra is 200 mg racém acetátból indultam ki, oldószerként vízzel telített metil-*terc*-butil-étert, valamint tetrahidrofurán/víz (9:1) elegyét használtam, és a reakciót 37 °C hőmérsékleten is elvégeztem. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem (31. ábra).

A kísérletek eredményeit a 8. táblázatban foglaltam össze.



31. ábra: Racém (1-fenil-1-propil)-acetát (**13**) kinetikus resolválása lipáz-katalizált hidrolízissel az oldószer és a reakcióhőmérséklet változtatásával

8. táblázat: Oldószer és reakcióhőmérséklet változtatása racém **13** hidrolízise során

oldószer	t ^a (°C)	r ^b (óra)	c ^c	(S)-13 ee ^d (%)	(R)-2 ee ^d (%)	E ^e
H ₂ O/MTBE	25	72	54	62	82	19
H ₂ O/THF	25	168	0	0	-	-
CH ₃ CN/ 0,1 M foszfátpuffer	37	24	91	6	28	2
H ₂ O/MTBE	37	24	77	19	67	6

^a hőmérséklet

^b reakcióidő

^c konverzió:^{27,67-69} c = ee_S/(ee_S + ee_P)

^d gázkromatográfiás mérés alapján

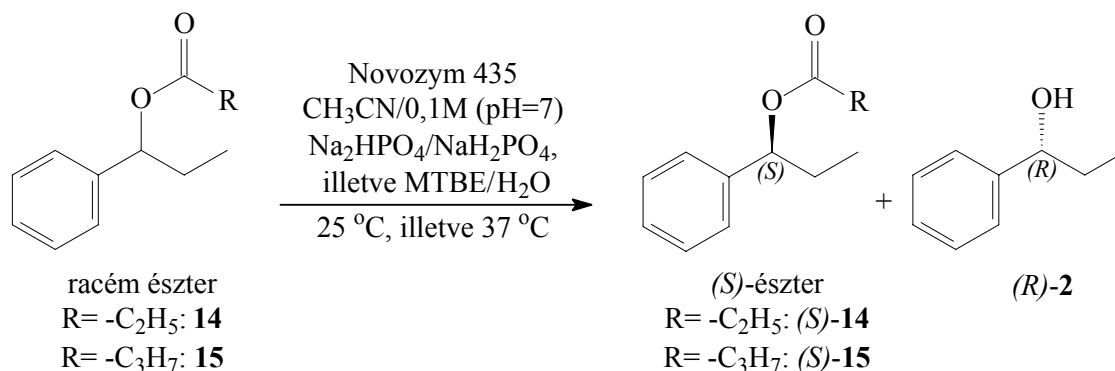
^e enantiomerarány (E):^{27,67-69} E = ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]/ ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]

Oldószerként tetrahidrofurán/víz (9:1) elegyét használva az acetát hidrolízise nem játszódtott le, míg víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben jó enantiomerszelektivitást tapasztaltam: az (*R*)-2 alkoholt 54%-os konverzió mellett 82%-os enantiomertisztasággal kaptam 72 órás reakcióidő után. Elvégeztem a reakciót 37 °C hőmérsékleten acetonitriles közegben, valamint víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben, és a szobahőmérsékleten végzett reakciókban elért eredményekhez viszonyítva az enantiomer szelektivitás csökkenését tapasztaltam mindkét reakcióban.

3.2.1.2.4 További észterek kinetikus resolválása lipáz-katalizált hidrolízissel

Vizsgáltam az (1-fenil-1-propil)-propionát (**14**) és -butirát (**15**) lipáz-katalizált hidrolízisét is Novozym 435 lipázzal katalizált reakcióban. A reakciók során 200 mg racém propionátból, illetve butirátból indultam ki, oldószerként acetonitril és 0,1M (pH=7) Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ pufferoldat elegyét, illetve víz/metil-*terc*-butil-éter rendszert használtam, és a reakciókat szobahőmérsékleten és 37 °C-os reakcióhőmérsékleten egyaránt elvégeztem. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem (**32. ábra**).

A kísérletek eredményeit a **9. táblázat**ban foglaltam össze.



32. ábra: Racém (1-fenil-1-propil)-propionát (**14**) és -butirát (**15**) kinetikus resolválása lipáz-katalizált hidrolízissel az oldószer és a reakcióhőmérséklet változtatásával

9. táblázat: Racém **14** és **15** lipáz-katalizált hidrolízise

észter	oldószer ^b	t ^a (°C)	r ^b (óra)	c ^c	(S)- 14 , (S)- 15 ee ^d (%)	(R)- 2 ee ^d (%)	E ^e
14	CH ₃ CN/ 0,1 M foszfátpuffer	25	144	30	43	>99	304
	H ₂ O/MTBE	25	24	24	32	>99	272
	CH ₃ CN/ 0,1 M foszfátpuffer	37	144	9	10	>99	220
	H ₂ O/MTBE	37	24	47	57	65	8
15	CH ₃ CN/ 0,1 M foszfátpuffer	25	24	15	16	89	20
	H ₂ O/MTBE	25	24	10	9	79	9
	CH ₃ CN/ 0,1 M foszfátpuffer	37	24	9	8	86	14
	H ₂ O/MTBE	37	24	11	11	93	31

^a hőmérséklet

^b reakcióidő

^c konverzió: ^{27,67-69} c = ee_S/(ee_S + ee_P)

^d gázkromatográfiás mérés alapján

^e enantiomerarány (E): ^{27,67-69} E = ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]/ ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]

Az (1-fenil-1-propil)-propionát (**14**) hidrolízisét acetonitriles közegben vizsgálva 144 órás reakcióidő elteltével dolgoztam fel a reakcióelegyet. Mindkét reakcióban 99% feletti enantiomertisztasággal keletkezett (*R*)-**2**, azonban szobahőmérsékleten a reakciósebesség nagyobb volt. Víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben a szobahőmérsékleten végzett reakcióban 24 órás reakcióidő alatt 24%-os konverzióval kaptam a 99% feletti enantiomertisztaságú (*R*)-**2** alkoholt, a 37°C-on végzett reakcióban azonban az enantiomer szelektivitás csökkent.

Az (1-fenil-1-propil)-butirát (**15**) hidrolízisének vizsgálatakor a reakciókat 24 órás reakcióidő után állítottam meg. A reakciókban csak közepes enantiomer szelektivitást kaptam, a legjobb eredményt a 37°C-on víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben végzett kísérletben értem el: alacsony konverzióval 93%-os enantiomertisztaságú (*R*)-**2** keletkezett.

Az 1-fenilpropán-1-ol különböző észtereinek (**13-15**) szelektív hidrolízisét tanulmányozva a legjobb enantiomer szelektivitást a Novozym 435 lipázzal értem el, és a vizsgált oldószerek és reakcióhőmérsékletek közül szobahőmérsékleten, víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben kaptam jobb eredményt. Az enantiomer szelektivitást az acil-csoport mérete is befolyásolta: az acetátnál eggyel hosszabb szénláncú propionát (**14**) hidrolízisével kaptam a legjobb elválasztást, ezzel szemben a kettővel hosszabb szénláncú butiráttal (**15**) az acetát (**13**) hidrolízise során kapott eredményekhez hasonló enantiomereválasztást értem el.

3.2.1.3 1-Fenilpropán-2-ol (**3**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása*

Az irodalomban számos példát találtam az 1-fenilpropán-2-ol enantiomerjeinek elválasztására enzimkatalizált kinetikus reakcióban.

*Córdova és csoportja a 2 alkoholnál alkalmazott módszert 3 alkohol esetében is alkalmazta: Candida antarctica lipáz B enzim toluolos oldatában vinil-acetáttal acilezték az alkoholt 50%-os konverzióig.⁷⁷ A reakcióban keletkezett acetátot a reagálatlan alkoholtól szilárd fázisú hordozó alkalmazásával választották el, így 99%-os enantiomertisztaságú (*S*)-**3** és 98%-os enantiomertisztaságú (*R*)-**3** alkoholt kaptak.*

*Olasz kutatók különböző savanhidrideket használtak acilezőszerként.⁸³ A 3 alkoholt szobahőmérsékleten Amano P lipáz jelenlétében benzolban ecetsav-anhidriddel és propionsav-anhidriddel acilezték. A reakcióelegyek feldolgozása után az (*S*)-**3** alkoholt ~40%-os termeléssel 81%-os, illetve 92%-os enantiomertisztasággal nyerték vissza a reakcióelegyből, az (*R*)-acetátot pedig 92%-os, az (*R*)-propionátot 95% feletti enantiomertisztasággal kapták ~36%-os termelés mellett.*

*Gutman és munkatársai Amano Sam 2 és Amano PS lipázokat használtak katalizátorként, és az alkoholt borostyánkősavanhidriddel acilezték metil-*terc*-butil-éteres oldatban.⁸⁴ Az Amano Sam 2 lipázzal katalizált reakcióban képződött borostyánkősavas félészter hidrolízise után az (*R*)-**3** alkoholt 97%-os enantiomertisztasággal, a reagálatlan (*S*)-**3** alkoholt 99%-os enantiomertisztasággal kapták. Katalizátorként Amano PS lipázt használva a reakcióidőtől függően 99%-os, illetve 78%-os enantiomertisztasággal jutottak az (*R*)-**3**, valamint 63%-os, illetve 89%-os enantiomertisztasággal az (*S*)-**3** alkoholhoz.*

Burgess és Jennings a 3 alkohol hexános oldatát Amano AK lipázzal katalizált reakcióban vinil-acetáttal reagáltatta.⁸⁹ A reakcióelegy feldolgozása után 43-46%-os

* Violetta Kiss, Gabriella Egri, József Bálint, István Ling, József Barkóczi and Elemér Fogassy: Kinetic and chemical resolution of different 1-phenyl-2-propanol derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 2220–2234.

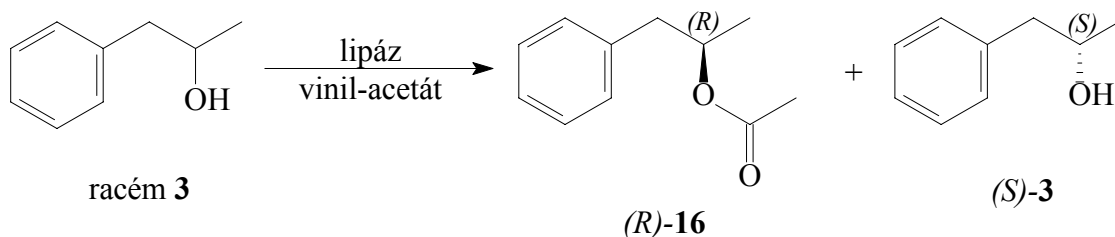
termeléssel és 95%-os enantiomertisztasággal kapták az (R)-acetátot és az (S)-3 alkoholt.

Suginaka és kutatócsoportja acilezőszerként diketént használtak, a 3 alkoholt Amano PS, Amano AK és CAL lipázok jelenlétében, izopropil-éteres oldatban resolválták.⁹⁰ Az Amano AK enzimmel katalizált reakció feldolgozása után az (R)-3 acetyl-acetátját 41%-os termeléssel és 99%-os enantiomertisztasággal különítették el, az (S)-3 alkoholt pedig 42%-os termeléssel és szintén 99%-os enantiomertisztasággal kapták.

Az 1-fenilpropán-1-olhoz (2) hasonlóan az 1-fenilpropán-2-ol (3) esetében is számos kereskedelmi forgalomban kapható enzimek készítménnyel, különböző oldószerekben és különböző acilezőszerek használatával írtak le eredményes enantiomerelválasztást, azonban ez esetben sem találtam példát a különböző enzimpreparátumokkal végzett enantiomerelválasztások során elért eredmények összehasonlítására, valamint a különféle acilezőszerekkel és oldószerekben végzett resolválások vizsgálatára.

3.2.1.3.1 Enzimek kiválasztása

Az 1-fenilpropán-1-ollal (2) végzett előkísérletekben használt nyolcféle kereskedelmi forgalomban kapható enzimek készítménnyel az 1-fenilpropán-2-ol (3) esetében is előkísérleteket végeztem: 200 mg racém alkoholt szobahőmérsékleten különböző lipázok által katalizált reakcióban acileztem. A reakciókban oldószerként és acilezőszerként egyaránt vinil-acetátot alkalmaztam 10-szeres mennyiségben. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem (33. ábra).



33. ábra: Racém 1-fenilpropán-2-ol (3) lipáz-katalizált kinetikus resolválása

A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, a reakcióelegyben visszamaradt alkohol és a keletkezett acetát enantiomertisztaságát, valamint a konverziót a reakcióelegyből vett minták gázkromatográfiás felvételeiből határoztam meg. A kísérletek eredményeit a 10. táblázatban foglaltam össze.

A táblázat eredményeiből látható, hogy a 3 vegyület kinetikus resolválása során Novozym 435 lipázzal katalizált reakcióban már 3 órás reakcióidő után jó konverzióval 99% feletti enantiomertisztaságú (R)-16 keletkezett. Az Amano PS-C lipázzal katalizált kísérletben 48 órás reakcióidő után a reagálatlan (S)-3 99% feletti enantiomertisztasággal maradt a reakcióelegyben. Két lipáz (Amano AK és PfL) esetében az acilezési reakció sebessége még kisebb volt: 68 órás reakcióidő után 97% feletti enantiomertisztaságú észter keletkezett. További két lipáz (Amano PS és CrL) használatakor még hosszabb reakcióidőre volt szükség, és emellett az enantiomer szelektivitás is kisebb volt: 191 órás reakcióidő alatt csak közepes enantiomerelválasztást értem el. A PPL és Lipozym IM enzimekkel azonban még 191 óra reakcióidő után sem tapasztaltam reakciót.

10. táblázat: Racém **3** acilezésére alkalmas enzim kiválasztására irányuló kísérletek

enzim (20 mg)	reakcióidő (óra)	c ^a	(<i>S</i>)- 2 ee ^b (%)	(<i>R</i>)- 16 ee ^b (%)	E ^c
Amano AK	68	46	81	97	165
Amano PS	191	48	77	82	23
Amano PS-C	48	52	>99	93	145
PfL	68	29	41	>99	298
CrL	191	23	19	64	5
PPL	191	0	0	-	0
Novozym 435	3	46	85	>99	544
Lipozym IM	191	0	0	-	0

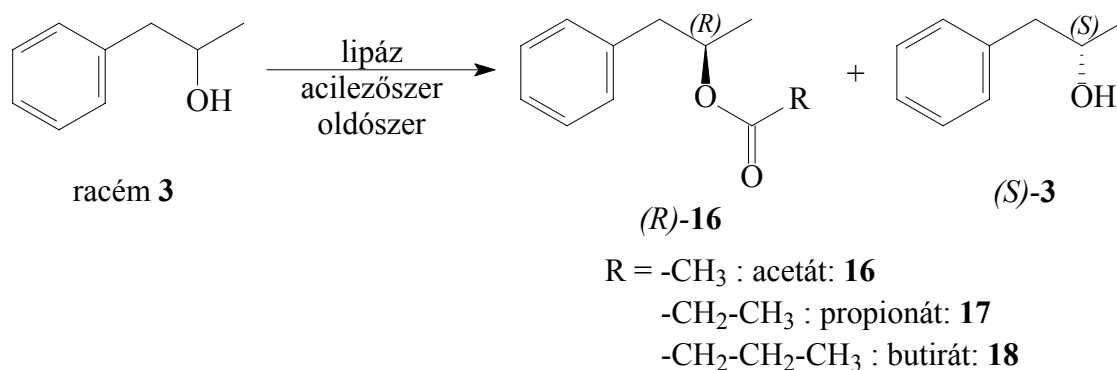
^a konverzió: ^{27,67-69} $c = ee_S / (ee_S + ee_P)$

^b gázkromatográfias mérés alapján

^c enantiomerarány (E): ^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

3.2.1.3.2 Oldószer és acilezőszer változtatása

Az előkísérletek során a vinil-acetát acilezőszer volt az oldószer is a reakciókban, ezért vizsgáltam, hogy milyen hatással van más oldószer használata az enantiomerelválasztásra. A kísérletekben az Amano PS-C és Novozym 435 lipázokkal katalizált reakciókban értem el a legjobb enantiomerelválasztást, és a további kísérletekben Amano PS-C lipázt használtam katalizátorként. Továbbra is 200 mg racém alkoholból indultam ki, oldószerként hexánt és tetrahidrofuránt, acilezőszerként vinil-acetátot, vinil-propionátot és vinil-butirátot használtam. A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, és vékonyréteg-kromatográfiával követtem (**34. ábra**).



34. ábra: Racém 1-fenilpropán-2-ol (**3**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása az oldószer és az acilezőszer változtatásával

A reakcióelegyben reagálatlanul maradt alkohol és a keletkezett acetát enantiomertisztaságát, valamint a konverziót továbbra is a reakcióelegyekből vett minták gázkromatográfias felvételeiből határoztam meg. A kísérletek eredményeit a **11. táblázatban** foglaltam össze.

11. táblázat: Acilezőszer és oldószer változtatása racém **3** acilezése során Amano PS-C lipázzal (20 mg) katalizált reakcióban

oldószer/acilezőszer	reakcióidő (óra)	c ^a	(S)-3 ee ^b (%)	(R)-16 ee ^b (%)	E ^c
hexán/vinil-acetát	48	51	>99	96	259
THF/vinil-acetát	48	50	96	97	260
hexán/vinil-propionát	48	51	>99	97	348
hexán/vinil-butirát	48	50	>99	98	525

^a konverzió: ^{27,67-69} $c = ee_S / (ee_S + ee_P)$

^b gázkromatográfiai mérés alapján

^c enantiomerarány (E): ^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

Az oldószer változtatásának vizsgálatok a reakciókat 48 órás reakcióidő után állítottam meg, és mindkét oldószerben nagyon jó enantiomerelválasztást értem el. Oldószerként tetrahidrofuránt használva az alkohol és az észter enantiomertisztasága kisebb volt, mint hexános oldatban, ezért a különböző acilezőszerekkel végzett vizsgálatokban oldószerként hexánt használtam.

Vinil-propionát és vinil-butirát acilezőszerekkel hasonló elválasztást értem el, mint vinil-acetáttal: a reagálatlan alkohol 99% feletti enantiomertisztasággal maradt vissza a reakcióelegyben, miközben az (S)-**17**, illetve (S)-**18** 97% feletti enantiomertisztasággal keletkezett.

Az 1-fenilpropán-2-ol (**3**) lipáz-katalizált szelektív acilezésének tanulmányozásakor a legjobb enantiomer szelektivitást az Amano PS-C lipázzal kaptam, a különböző oldószerrel végzett kísérletekben a hexán bizonyult jobbnak. A növekvő lánchosszúságú acil-csoportot tartalmazó acilezőszerekkel végzett kísérletekben oldószerként hexánt használtam, és az eredmények alapján elmondható, hogy az acil-csoport mérete jelentős mértékben nem befolyásolja az enantiomer szelektivitást.

3.2.1.4 Szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása*

A szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (**4-9**) közül csak az 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-propanol (**4**) és az 1-(4-klórifenil)-2-propanol (**6**) biológiai módszerrel történő előállítására találtam példát az irodalomban.

Zmijewski és munkatársai az (S)-**4** alkoholt a megfelelő ketonból kiindulva állították elő *Zygosaccharomyces rouxii*-ből izolált oxidoreduktáz használatával 96%-os termeléssel és >99,9% optikai tisztasággal.⁹¹⁻⁹³

* Z. Juvancz, V. Kiss, J. Schindler, J. Bálint: Use of achiral derivatization to increase selectivity and reverse the order of elution of enantiomers on chiral-dex; *Chromatographia*, **2004**, *60*, S161-163.

Violetta Kiss, Gabriella Egri, József Bálint, István Ling, József Barkóczy and Elemér Fogassy: Kinetic and chemical resolution of different 1-phenyl-2-propanol derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2220–2234.

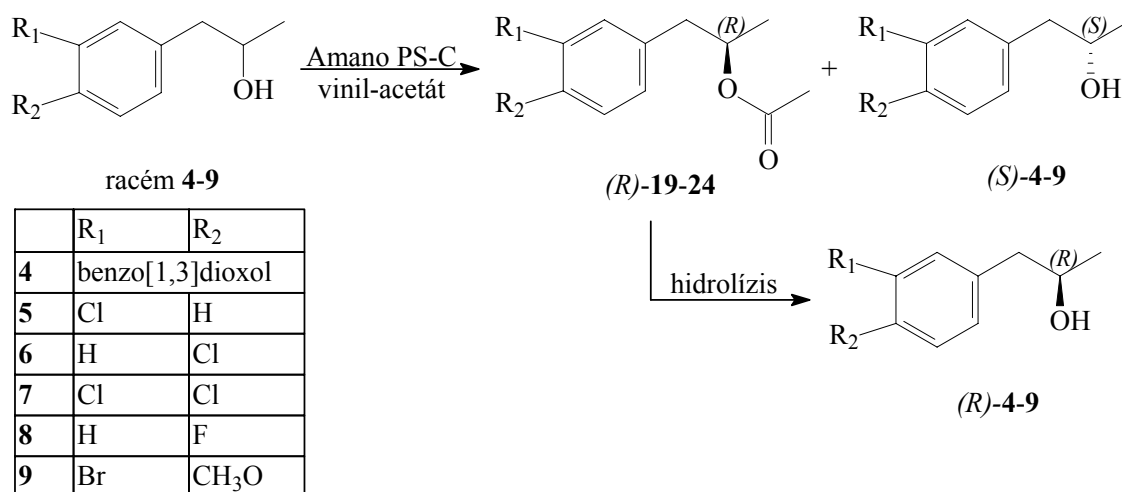
József Barkóczy, István Ling, József Bálint, Gabriella Egri, Violetta Kiss, Elemér Fogassy: Pharmaceutical intermediates and a process for the preparation thereof, WO 2006/013399 A1, International publication date: 09. February, 2006.

Poppe és munkatársai különböző prokirális ketonok redukcióját vizsgálta *Z. rouxii* és *D. hansenii* reduktázokkal.⁹⁴ A megfelelő ketonból kiindulva 99% feletti enantiomertisztasággal állították elő az (S)-4 és (S)-6 alkoholokat 89-99%-os termeléssel frissen készített, valamint 77-87%-os termeléssel liofilizált élesztő sejtek alkalmazásakor.

Indiai kutatók a racém 4 alkoholt Amano PS enzim jelenlétében vinil-acetáttal acilezték hexán és benzol 2:1 arányú oldószerek elegyében, 50°C-os hőmérsékleten.⁹⁵ A reakcióidő 72 óra volt, és a reakcióelegyből 54%-os termeléssel, 80%-os enantiomertisztasággal nyerték a reagálatlan (R)-4 alkoholt. Az (S)-acetátot 46%-os termeléssel, 96%-os enantiomertisztasággal kapták.

3.2.1.4.1 Előkísérletek

A szubsztituálatlan 1-fenilpropán-2-ol (3) lipáz-katalizált kinetikus reszolválásának vizsgálata során a legjobb enantiomerelválasztást Amano PS-C enzimmel értem el, így a 3-as és/vagy 4-es helyzetben szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (4-9) lipáz-katalizált kinetikus reszolválását ezzel az enzimmészítménnyel vizsgáltam. Az előkísérletekben 200-250 mg racém alkoholból indultam ki, és a reakcióban oldószerként és acilezőszerként egyaránt vinil-acetátot alkalmaztam 10-szeres mennyiségben. A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem (35. ábra).



35. ábra: Szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (4-9) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása (előkísérletek)

A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, a reakcióban keletkezett acetátot a reagálatlanul maradt alkoholtól oszlopkromatográfiásan választottam el, majd az acetátot hidrolizáltam. Az alkoholok enantiomertisztaságát gázkromatográfiás felvételekből és optikai forgatóképesség mérésével határoztam meg. A kísérletek eredményeit a 12. táblázat tartalmazza.

12. táblázat: Racém 4-9 acilezése Amano PS-C lipázzal (előkísérletek)

alkohol ^a	reakcióidő (óra)	T ^b (%)	(S)-4-9		(R)-4-9	
			ee ^c (%)	E ^c	T ^b (%)	ee ^c (%)
4	18	53	89	40	41	86
5	32	45	92	40	45	85
6	48	47	85	31	50	84
7	48	40	89	12	53	62
8	13	35	99 ^d	15	48	53 ^d
9	48	37	93	15	56	65

^a reakciókörülmények: 200-250 mg alkohol, 0,1x (4), illetve 0,3x (5-9) mennyiségű enzim, 10x mennyiségű vinil-acetát a kiindulási alkohol tömegére számítva

^b preparatív termelés

^c gázkromatográfias mérés alapján

^d forgatóképesség mérés alapján

^e enantiomerarány (E): ^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

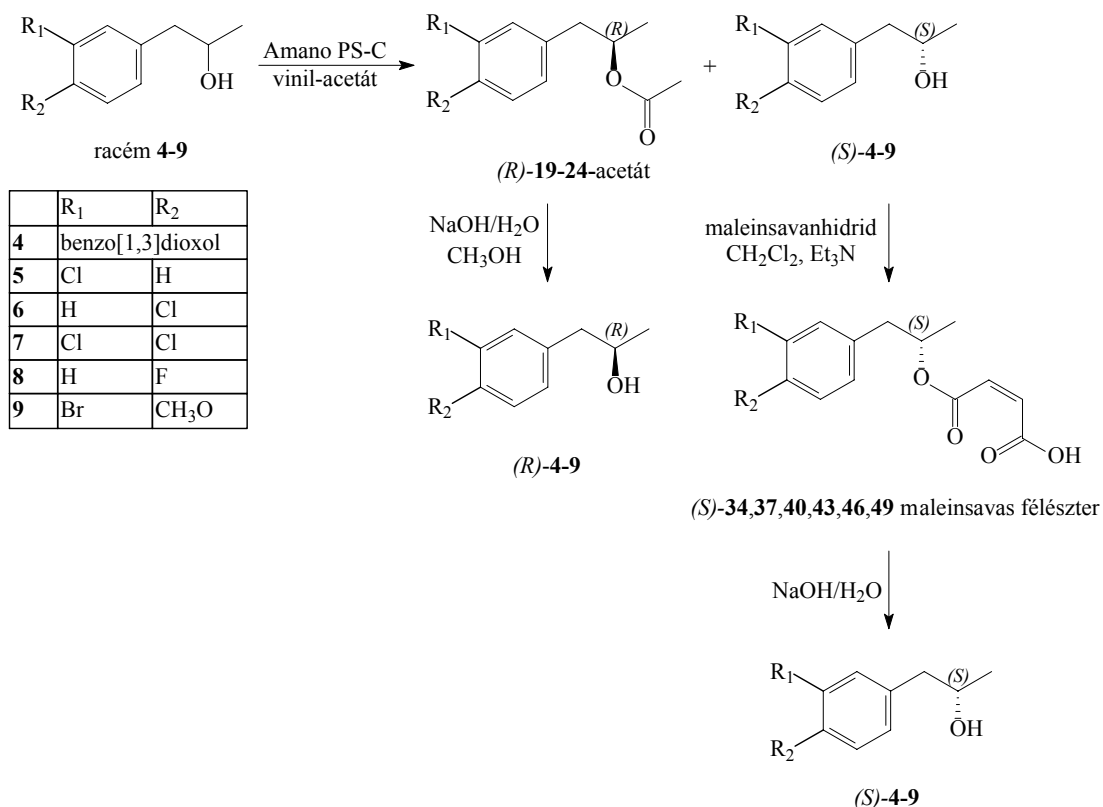
Az eredmények alapján megállapítható, hogy az Amano PS-C lipázzal végzett előkísérletekben csak közepes enantiomerelválasztást sikerült elérnem, így a reakciókörülmények optimalálása vált szükségessé.

3.2.1.4.2 Enantiomertiszta vegyületek előállítás

A reakció optimalálásával - a reakcióidő, a katalizátor, valamint az acilezőszer, illetve az oldószer mennyiségének helyes megválasztásával - és a reakcióelegy feldolgozásának változtatásával sikerült enantiomertiszta vegyületeket előállítanom. A reakciókban oldószerként és acilezőszerként továbbra is vinil-acetátot alkalmaztam, a reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem (36. ábra).

A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, a reakcióban keletkezett acetátot a reagálatlanul maradt alkoholtól kémiai módszerrel választottam el: a reakcióelegyben szabadon maradt alkoholból maleinsavas félésztert képeztem, mely extrakcióval könnyen elválasztható a lipáz-katalizált kinetikus reszolválás során keletkező acetáttól. Az alkoholok enantiomertisztaságát gázkromatográfias felvételekből és optikai forgatóképesség mérésével határoztam meg. Az eredményeket a 13. táblázatban foglaltam össze.

A táblázatból látható, hogy a vizsgált 4-9 alkoholok esetében közepes termelés mellett enantiomertiszta formában kaptam az (S)-alkoholt. A reakcióban keletkezett (R)-19-24 hidrolízise után jó termelés mellett közepes enantiomertisztasággal kaptam az (R)-4-9 alkoholokat.



36. ábra: Szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (4-9) Amano PS-C lipázzal katalizált kinetikus reszolválása

13. táblázat: Racém 4-9 acilezése Amano PS-C lipázzal

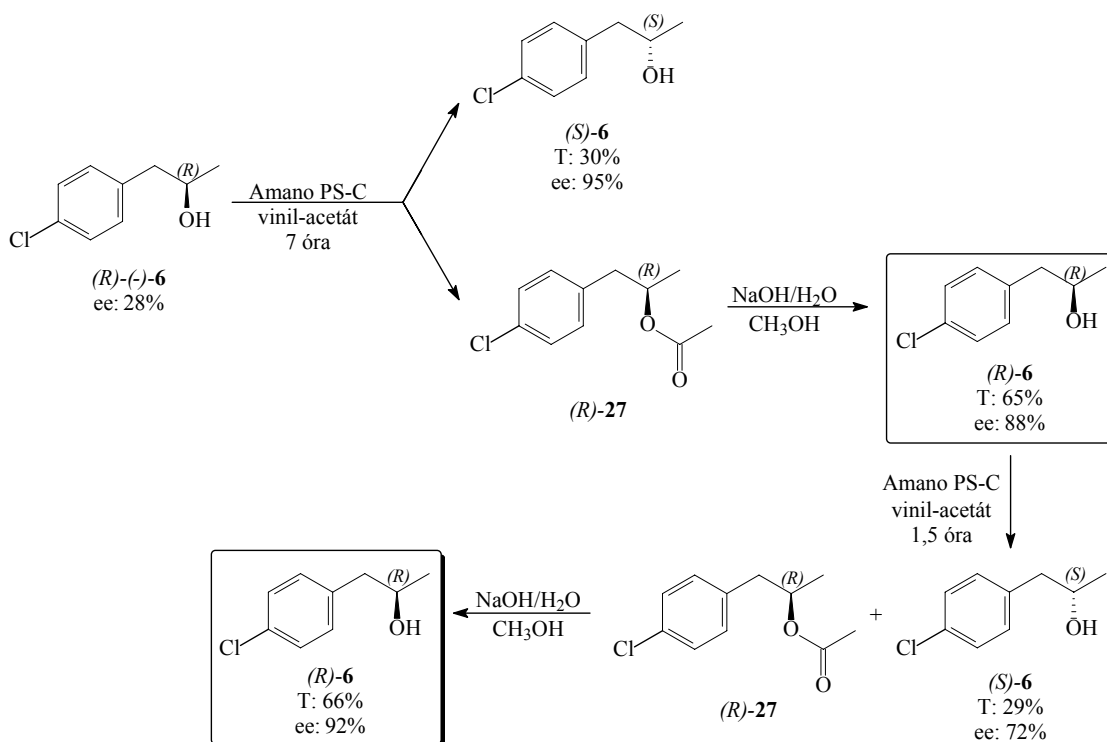
alkohol ^a	r ^b (óra)	(R)-enantiomer			(S)-enantiomer		E ^j
		T ^c (%)	T ^d (%)	ee ^e (%)	T ^f (%)	ee ^h (%)	
4	6	49	46	82	45	41	100 (51348)
5	36	60	58	58	38	34	100 (36091)
6	48	78	74	28	22	20	100 (26301)
7	30	55	53	65	39	35	100 (39359)
8	15	60	48	64 ⁱ	39	30	100 ⁱ (38854)
9	30	58	56	64	40	34	100 (38854)

^a reakcióköörülmények: 0,3x (4,6,8), illetve 0,85x (5,7,9) mennyiségű enzim, 3x (4,6,8), illetve 5x (5,7,9) mennyiségű vinil-acetát a kiindulási alkohol tömegére számítva; ^b reakcióidő; ^c preparatív termelés, (R)-19-24; ^d preparatív termelés, (R)-4-9; ^e gázkromatográfiás mérés alapján (R)-4-9; ^f preparatív termelés, (S)-34, (S)-37, (S)-40, (S)-43, (S)-46, (S)-49; ^g preparatív termelés, (S)-4-9; ^h gázkromatográfiás mérés alapján, (S)-4-9; ⁱ forgatóképesség mérés alapján; ^j enantiomerarány (E): ^{27,67-69} E = ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]

3.2.1.4.3 Enantiomertiszta vegyületek előállítása enantiomerkeverékek újraelészolvasásával

A lipáz-katalizált kinetikus reszolvasások során a katalizátorként használt enzim, az acilezőszer, az oldószer, a reakciókörülmények, illetve a reakcióidő egyaránt befolyásolják az enantiomertisztaságot, és gyakran csak közepes enantiomertisztaságú enantiomerkeverékeket kapunk. Az Amano PS-C lipázzal katalizált reakció optimalizálásával és a reakcióelegy feldolgozásának változtatásával sikerült az *(S)*-4-9 alkoholokat enantiomertiszta formában elválasztanom, azonban az *(R)*-4-9 alkoholokat csak kis vagy közepes enantiomertisztasággal kaptam meg. A különböző enantiomerkeverékek tovább tisztíthatók lipáz-katalizált kinetikus újraelészolvasással, ezért vizsgáltam enantiomerkeverékek tisztításának lehetőségét ismételt szelektív acilezési reakcióban.

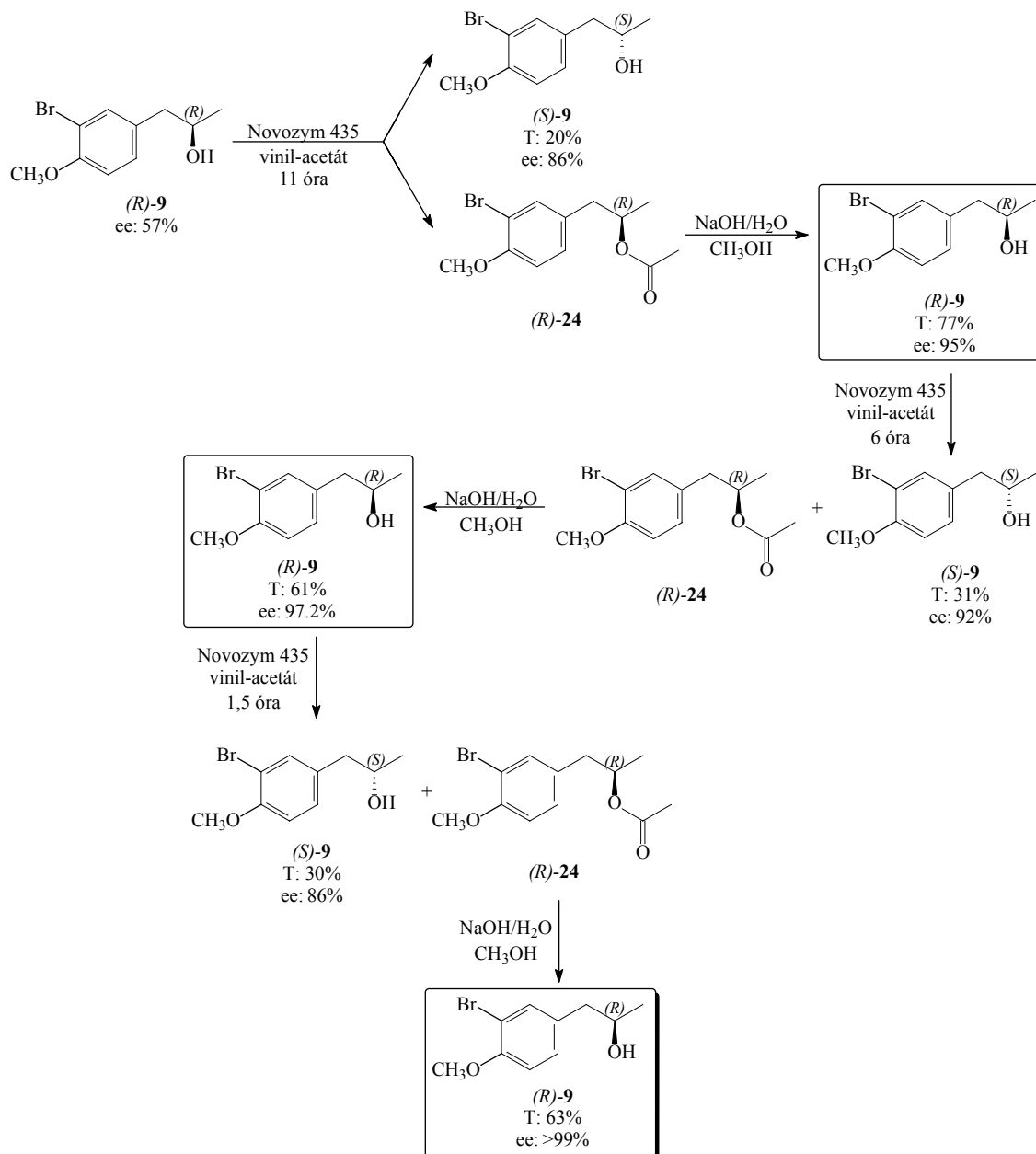
Az 1-(4-klórfe-nil)-2-propanol (**6**) Amano PS-C lipázzal katalizált szelektív acilezésekor a reakcióban keletkezett acetát hidrolízisével kapott kis enantiomertisztaságú *(R)*-6 alkoholt újraelészoltam (**37. ábra**).



37. ábra: *(R)*-1-(4-Klórfe-nil)-2-propanol (*(R)*-**6**) lipáz-katalizált kinetikus újraelészolvasása

Az *(R)*-**6** enantiomerkeverék újraelészolvasását a korábban végzett reakció körülményeivel azonosan végeztem: az acilezőszer és az oldószer 10-szeres mennyiségű vinil-acetát, a katalizátor Amano PS-C volt. A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, a reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, majd a keletkezett acetátot a reagálatlanul maradt alkoholtól oszlopkromatográfiásan választottam el, és így 65%-os termelés mellett 88%-os enantiomertisztasággal kaptam az *(R)*-**6** alkoholt. Ezt az enantiomerkeveréket az előzőek szerint újraelészoltam, és a reakcióelegy feldolgozása után végül 66%-os termeléssel és 92%-os enantiomertisztasággal kaptam az *(R)*-**6** alkoholt.

Az előkísérletekben az 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol (**9**) Amano PS-C lipázzal katalizált szelektív acilezések az (*S*)-**9** alkoholt és az (*R*)-**24** észtert egyaránt közepes termeléssel és közepes enantiomertisztsággal kaptam. Az acetát hidrolízisével nyert (*R*)-**9** alkoholt a korábban végzett reakcióval azonos körülmények között újraereszolváltam (**38. ábra**).



38. ábra: (*R*)-1-(3-Bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ((*R*)-**9**) lipáz-katalizált kinetikus újraereszolválása

A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, az acilezőszer és az oldószer 10-szeres mennyiségű vinil-acetát, a katalizátor Amano PS-C volt. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A reakciót az enzim szűrésével állítottam meg, majd a keletkezett (*R*)-**24** észtert a reagálatlanul maradt alkoholtól oszlopkromatográfiásan választottam el, és 77%-os termelés mellett 95%-os enantiomertisztsággal kaptam az (*R*)-**9** alkoholt. Ezt az enantiomerkeveréket szintén

újrareszolváltam, és a reakcióelegy feldolgozása után végül 61%-os termeléssel és 97%-os enantiomertisztasággal kaptam az (*R*)-**9** alkoholt. Ezt egy harmadik lépésben ismét újrareszolváltam, így végül 63%-os termeléssel és 99% feletti enantiomertisztasággal jutottam az (*R*)-**9** alkoholhoz.

A racém **4-9** alkoholok lipáz-katalizált szelektív acilezési reakciójában az aromás magban levő szubsztituens, illetve szubsztituensek helye és száma eltérő hatással van az enantiomer szelektivitásra. A legjobb eredményt a 3-as és 4-es helyzetben metiléndioxi szubsztituenset tartalmazó **4** alkohol esetében kaptam, míg a 3-as helyzetben szubsztituált, illetve a 3-as és 4-es helyzetben diszubsztituált **5, 7, 8, 9** alkoholok reakciójában hasonló, ugyanakkor gyengébb elválasztást tapasztaltam. A legrosszabb szelektivitással a 4-es helyzetben szubsztituált **6** alkohol acilezése ment végbe.

3.2.2 Tetrametil-pirrolidinoxid származékok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása*

A stabil nitroxid szabad gyökök széles körű alkalmazásának köszönhetően mára a paramágneses N-oxid heterociklusok nélkülözhetlenné váltak az analitikában, a szerves kémiában, valamint a polimerek kémiájában egyaránt.⁹⁶⁻⁹⁹

A nitroxid szabadgyökök két legfontosabb felhasználási területe a stabil nitroxid szabad gyökök szintézise és alkalmazása a biomakromolekulák spin-jelölésére (spinlabelling), valamint a tranzienst gyököket hosszabb életidejű gyökökké csapdázó (spin-trapping) diamágneses reagensek szintézise.¹⁰⁰ Az elmúlt években a nitroxidvegyületek kutatása során olyan új, stabil szabad gyök jelenlétében kivitelezhető reakciókat dolgoztak ki, melyek eredményeképpen kapott polifunkciós spinjelző reagensek főként fehérje cisztein pontmutánsok spinjelzésére alkalmasak. Ennek köszönhetően a hely- és funkcióspecifikusan irányított spinjelölés a fehérjék szerkezetének és funkciójának kutatásában fontos szerepet kapott. A spinjelző reagensek biomolekulákhoz, illetve fehérjékhez való kapcsolódását a pirrolin, illetve a pirrolidin gyűrű szubsztituenseinek elektronikus és szterikus hatása is befolyásolhatja.¹⁰¹⁻¹⁰⁶

Munkám során olyan 4-es helyzetben szubsztituálatlan, valamint metoxikarbonil- és nitrometil-csoportot tartalmazó 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxidok enantiomerjeinek elválasztását vizsgáltam lipáz-katalizált kinetikus reszolválással, melyek a biomakromolekulák spin-jelölésére alkalmas spinjelző reagensek kiindulási vegyületei. Az optikailag aktív 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid származékok biológiai módszerrel történő előállítására nem találtam példát az irodalomban.

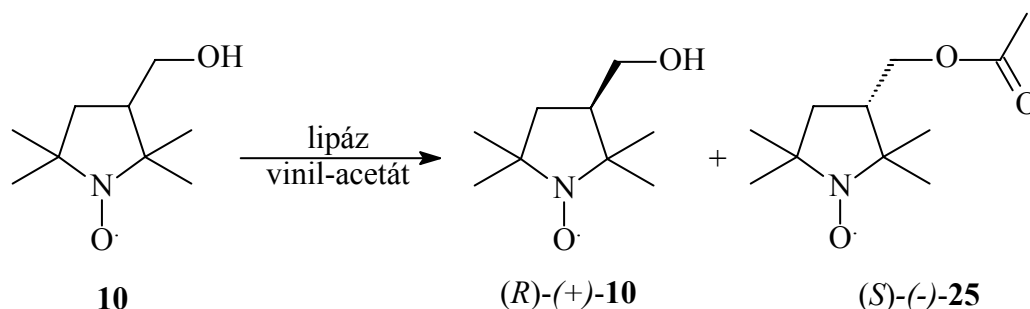
3.2.2.1 Enzimek kiválasztása

Az enzimek kiválasztásához mindhárom alkohol esetében előkísérleteket végeztem: 200 mg racém alkoholt különböző lipázok által katalizált reakcióban acileztem. A reakciókban oldószerként és acilezőszerként egyaránt vinil-acetátot alkalmaztam 10-szeres mennyiségben. A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, a reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtem.

* József Bálint, Violetta Kiss, Gabriella Egri, Tamás Kálai, Ádám Demeter, Mária Balog, Elemér Fogassy and Kálmán Hideg: Kinetic resolution of 1-oxy-3-hydroxymethyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine derivatives by lipase-catalyzed enantiomer selective acylation; *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, **2004**, 671-679.

A 4-es helyzetben szubsztituátlan 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**10**) lipáz-katalizált acilezési reakciójában (*S*)-enantiomerben dús acetát keletkezik és (*R*)-enantiomerben dús alkohol marad vissza (**39. ábra**).

Az elért eredményeket a **14. táblázat**ban foglaltam össze.



39. ábra: A racém 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**10**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása

14. táblázat: Racém **10** szelektív acilezésére alkalmas enzim kiválasztására irányuló kísérletek

enzim ^a (mg)	reakcióidő (óra)	<i>(R)</i> -(+)- 10 T ^b (%)	<i>(R)</i> -(+)- 10 ee ^c (%)	E ^d	<i>(S)</i> -(-)- 25 T ^c (%)	<i>(S)</i> -(-)- 25 ee ^e (%)
Amano AK (50)	13	38	34	2	65	19
Amano PS (50)	144	45	2	1	36	5
Amano PS-C (50)	24	44	4	1	54	6
CrL (100)	14	49	0	1	46	0
PPL (100)	13	42	80	11	34	65
Lipozym IM (100)	7	44	53	4	52	39
Novozym 435 (5)	4	35	32	2	67	18

^a reakciókörülmények: 200 mg szubsztrát, 10x mennyiségű vinil-acetát a szubsztrát tömegére számítva

^b preparatív termelés

^c az alkoholból képzett Mosher-észter ¹⁹F NMR felvétele alapján

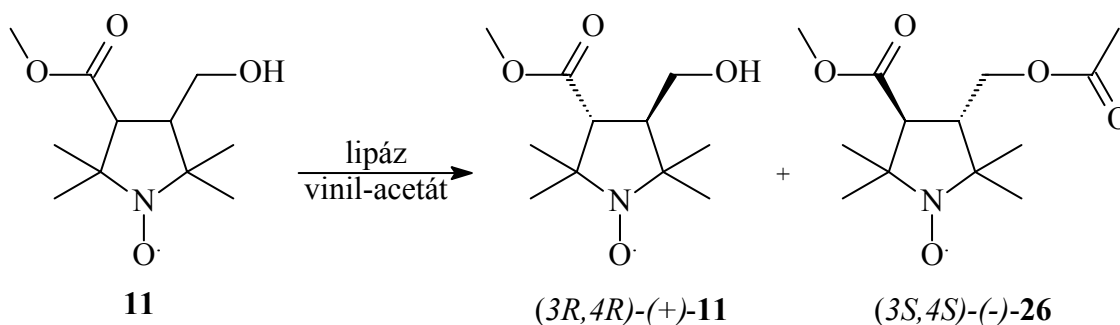
^d enantiomerarány (E):^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

^e az acetátnak megfelelő alkoholból képzett Mosher-észter ¹⁹F NMR felvétele alapján

A táblázatból látható, hogy **10** vegyület esetében a legjobb eredményt a PPL és a Lipozym IM enzimekkel értem el: a reakcióban közepes enantiomertisztasággal keletkezett (*S*)-**25**, illetve közepes enantiomertisztasággal maradt vissza a reakcióelegyben az (*R*)-**10** alkohol.

A *transz*-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**) lipáz-katalizált acilezési reakciójában (*3S,4S*)-enantiomerben dús acetát keletkezik és (*3R,4R*)-enantiomerben dús alkohol marad vissza (**40. ábra**).

Az eredményeket a **15. táblázat**ban foglaltam össze.



40. ábra: A racém *transz*-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása

15. táblázat: Racém **11** szelektív acilezésére alkalmas enzim kiválasztására irányuló kísérletek

enzim ^a	reakcióidő (óra)	<i>(3R,4R)</i> -(+)- 11		E ^d	<i>(3S,4S)</i> -(-)- 26	
		T ^b (%)	ee ^c (%)		T ^b (%)	ee ^e (%)
Amano AK	7,5	33	37	2	75	15
Amano PS-C	4	0	-	-	100	0
Amano PS-C	1,25	46	3	1	79	3
CrL	13	70	11	2	31	32
PPL	48	100	0	-	0	-
Lipozym IM	10,5	46	72	10	53	65
Novozym 435	22	45	55	5	52	51

^a reakciókörülmények: 200 mg szubsztrát, 100 mg enzim, 10x mennyiségű vinil-acetát a szubsztrát tömegére számítva

^b preparatív termelés

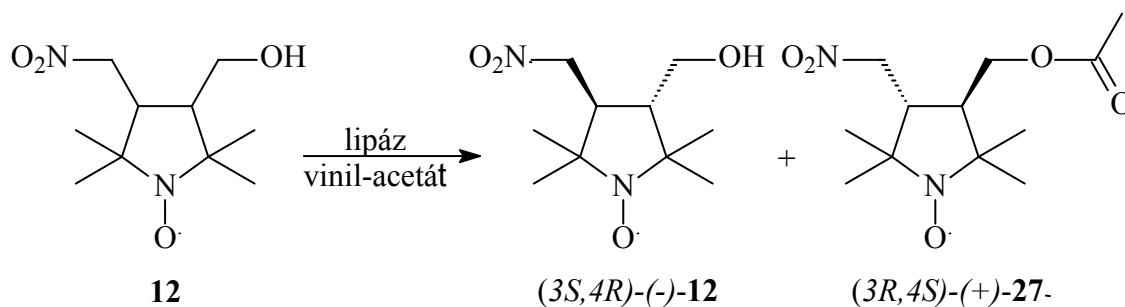
^c az alkoholból képzett Mosher-észter ¹⁹F NMR felvétele alapján

^d enantiomerarány (E):^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

^e az acetátnak megfelelő alkoholból képzett Mosher-észter ¹⁹F NMR felvétele alapján

A **11** vegyület esetében a legjobb eredményt a Lipozym IM enzimmal kaptam: a reakcióban közepes enantiomertisztasággal keletkezett a *(3S,4S)*-**26** észter, illetve közepes enantiomertisztasággal maradt vissza a *(3R,4R)*-**11** alkohol. Az Amano PS enzimmal katalizált reakcióban már 4 órás reakcióidő után az összes alkohol acileződött a reakcióelegyben, így racém acetátot kaptam. A PPL enzimmal végzett kísérletben pedig 48 óra után sem tapasztaltam reakciót.

A racém *transz*-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**12**) lipáz-katalizált acilezési reakciójában *(3R,4S)*-enantiomerben dús acetát keletkezik és *(3S,4R)*-enantiomerben dús alkohol marad vissza (**41. ábra**). Az eredményeket a **16. táblázatban** foglaltam össze.



41. ábra: A racém *transz*-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**12**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása

16. táblázat: Racém **12** szelektív acilezésére alkalmas enzim kiválasztására irányuló kísérletek

	reakcióidő (óra)	<i>(3S,4R)</i> -(-)- 12			<i>(3R,4S)</i> -(+)- 27	
		T ^b (%)	ee ^c (%)	E ^d	T ^b (%)	ee ^e (%)
Amano AK	44	29	7	1	70	6
Amano PS-C	24	44	14	2	56	14
CrL	24	28	14	1	63	3
PPL	48	100	0	-	0	-
Lipozym IM	168	100	0	-	0	-
Lipozym IM	168	55	7	1	40	9
Novozym 435	24	51	69	10	54	65

^a reakciókörülmények: 200 mg szubsztrát, 100 mg enzim, 10x mennyiségű vinil-acetát a szubsztrát tömegére számítva

^b preparatív termelés

^c az alkoholból képzett Mosher-észter ¹⁹F NMR felvétele alapján

^d enantiomerarány (E): ^{27,67-69} $E = \ln[(1-ee_S)/(1+ee_S/ee_P)] / \ln[(1+ee_S)/(1+ee_S/ee_P)]$

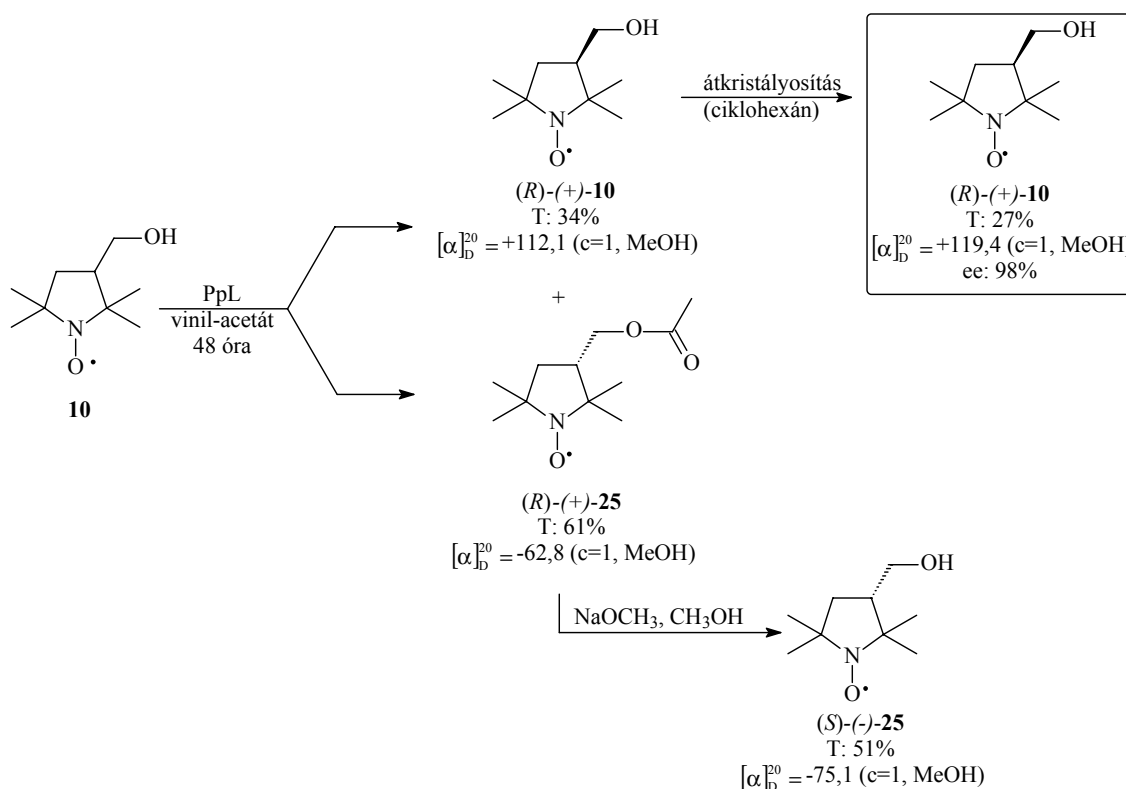
^e az acetátnak megfelelő alkoholból képzett Mosher-észter ¹⁹F NMR felvétele alapján

A táblázatból látható, hogy **12** vegyület esetében a legjobb eredményt a Novozym 435 enzimmel kaptam: a reakcióban ezúttal is közepes enantiomertisztasággal keletkezett az *(3R,4S)*-enantiomer acetátja, illetve közepes enantiomertisztasággal maradt vissza a reakcióelegyben az *(3S,4R)*-alkohol. A PPL és a Lipozym IM enzimek esetében 168 óra elteltével sem indult meg az acilezési reakció.

3.2.2.2 Enantiomerkeverékek tisztítása

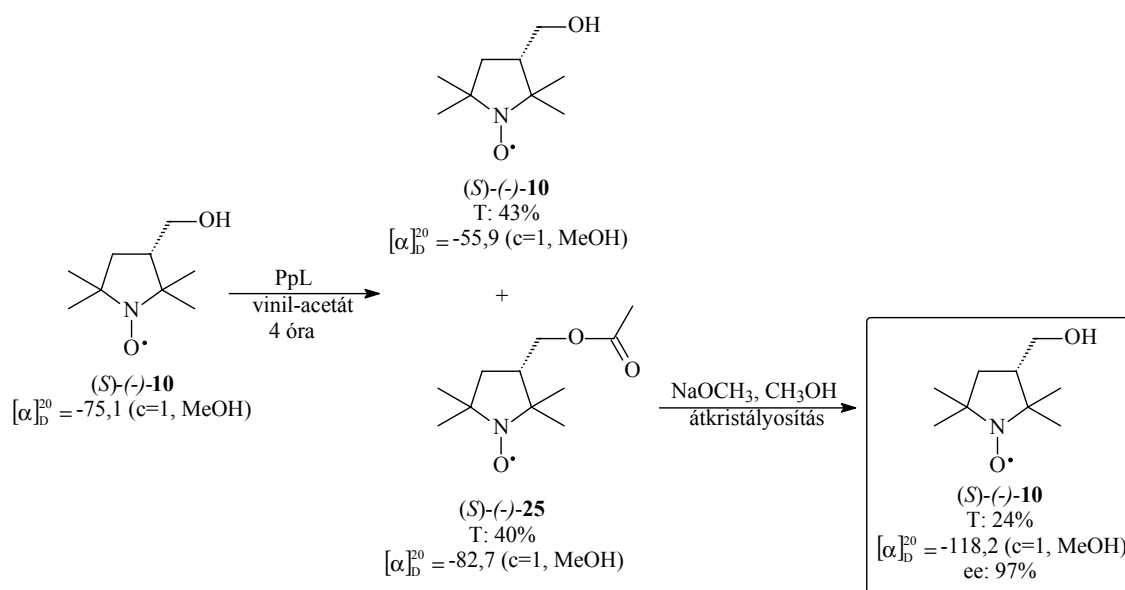
Az előkísérletek során közepes enantiomertisztsággal kaptam **10-12** pirrolidinoxidok enantiomerjeit, ezért vizsgáltam az enantiomerkeverékek tisztításának lehetőségét. Az enantiomerkeverékek tisztíthatók lipáz-katalizált kinetikus újraszolválással, valamint szilárd halmazállapotú vegyületek esetében átkristályosítással. A **10-12** pirrolidinoxid enantiomerkeverékek tisztításakor a két módszer kombinációját alkalmaztam.

A 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**10**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása során PPL lipázzal katalizált reakcióban a reakcióelegyből visszanyert reagálatlan (*R*)-alkoholt ciklohexánból átkristályosítva közepes termeléssel és 98%-os enantiomertisztsággal kaptam az (*R*)-(+)-**10** enantiomert (42. ábra).

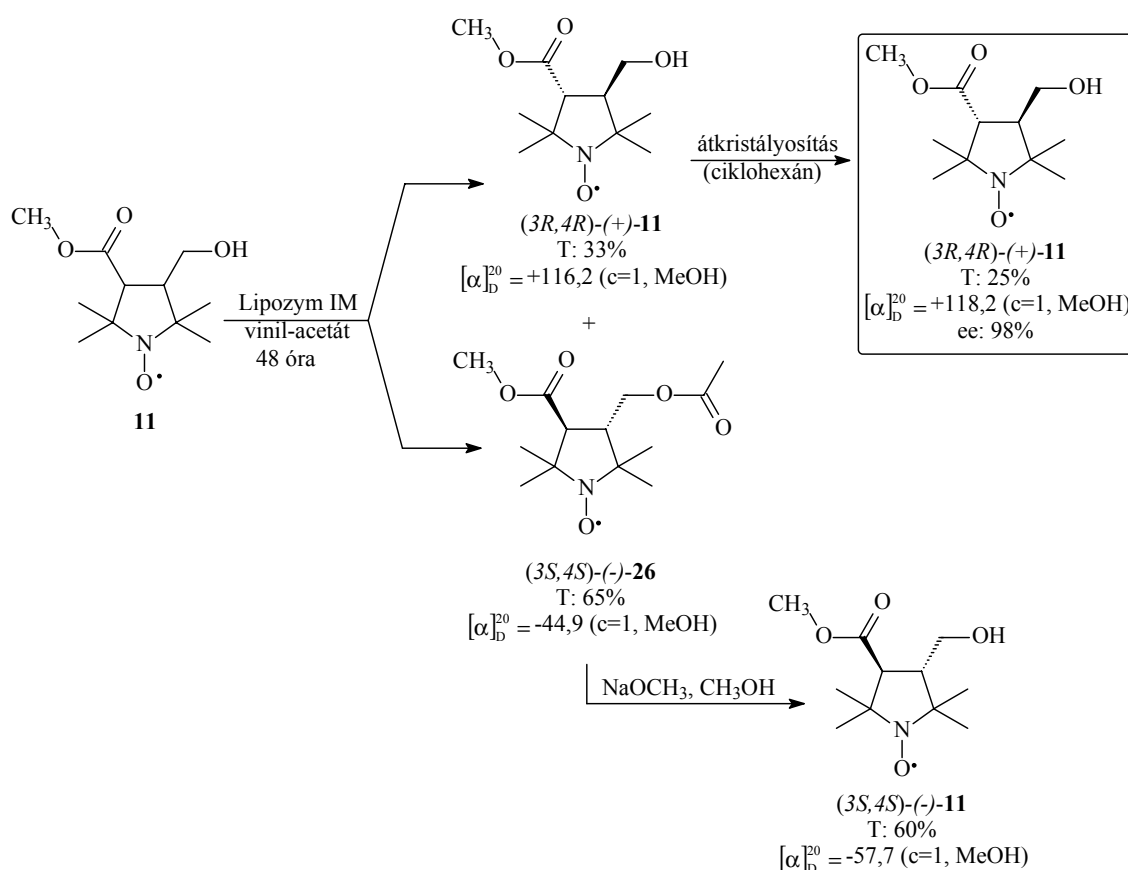


42. ábra: Racém 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**10**) lipáz-katalizált kinetikus újraszolválása

A reakcióban keletkező (*S*)-**25** hidrolízisével az (*S*)-(-)-**10** enantiomert közepes enantiomertisztsággal kaptam, ezért azonos körülmények között újraszolváltam. A reakcióban keletkező (*S*)-**25** hidrolízise, és a kapott (*S*)-**10** átkristályosítása után az (*S*)-(-)-**10** alkoholt gyenge termelés mellett nagyon jó enantiomertisztsággal kaptam (**43. ábra**).



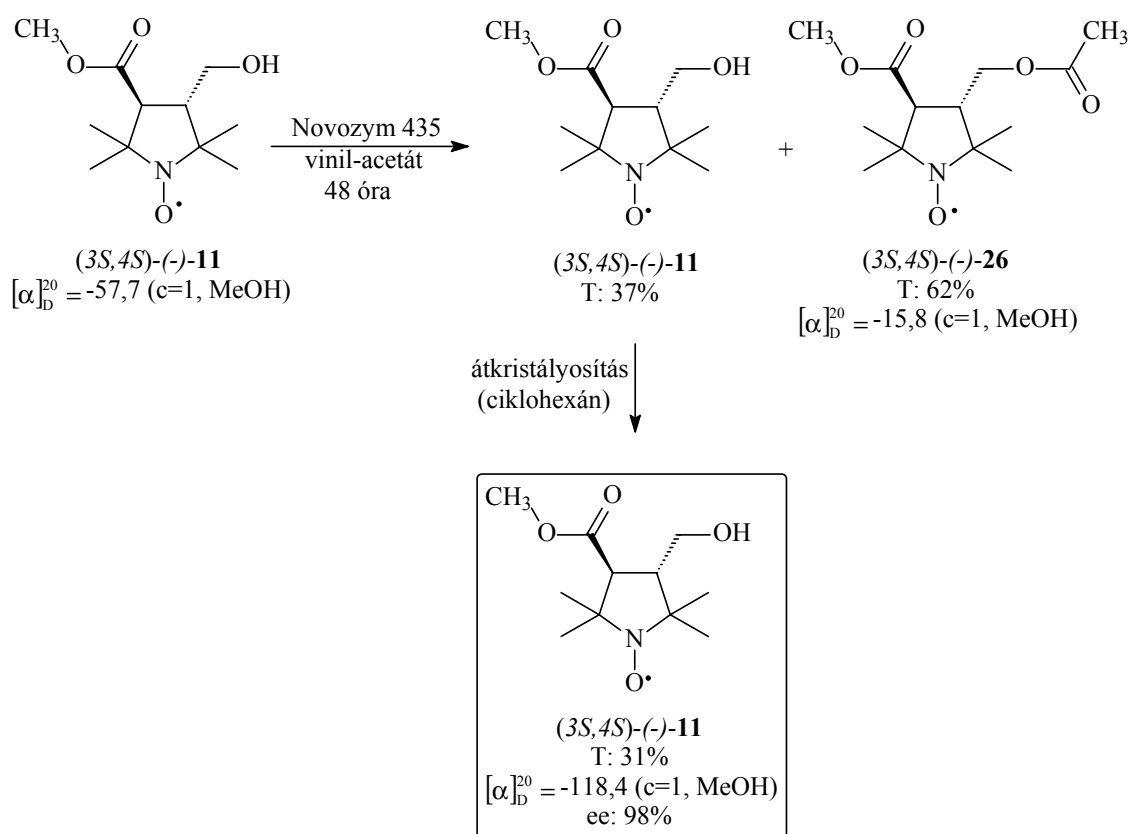
43. ábra: *(S)-(-)-3-(Hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (10)* lipáz-katalizált kinetikus újraszolválása



44. ábra: Racém 3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**) lipáz-katalizált kinetikus újraszolválása

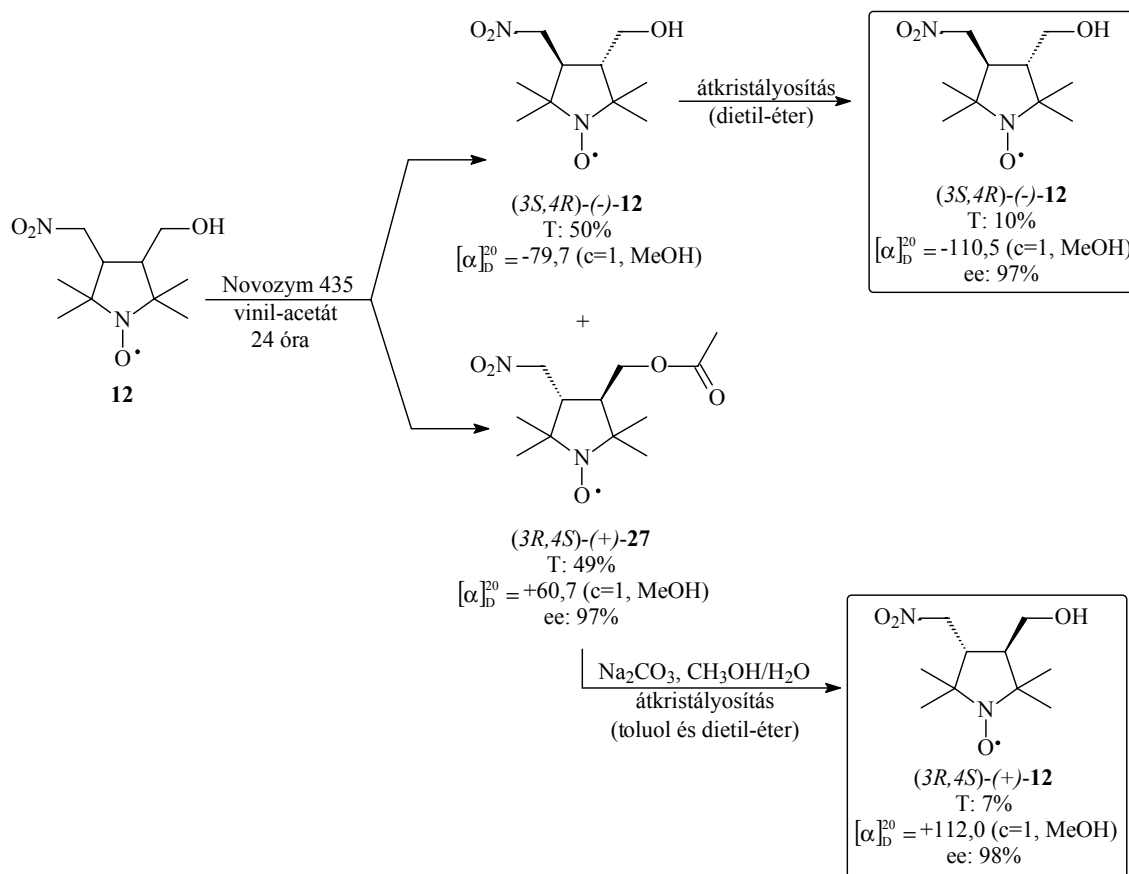
A 3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**) lipáz-katalizált kinetikus reszolválása során a Lipozym IM lipázzal katalizált reakcióban a keletkező (3*S*,4*S*)-acetátot a (3*R*,4*R*)-alkoholtól oszlopkromatográfiával választottam el. A (3*R*,4*R*)-(+)-**11** alkoholt ciklohexánból történő átkristályosítás után közepes termeléssel és nagyon jó enantiomertisztsággal kaptam (**44. ábra**).

A reakcióban keletkező (3*S*,4*S*)-**26** hidrolízisével a (3*S*,4*S*)-(-)-**11** enantiomert közepes enantiomertisztsággal kaptam, és Novozym 435 lipázzal katalizált acilezési reakcióban újrareszolváltam. A reakcióban (3*S*,4*S*)-(-)-**26** keletkezése mellett nagy enantiomertisztságú (3*S*,4*S*)-(-)-**11** alkohol marad vissza, melyet az acetáttól oszlopkromatográfián elválasztva és ciklohexánból átkristályosítva alacsony termelés mellett 98%-os enantiomertisztsággal kaptam (**45. ábra**).



45. ábra: (3*S*,4*S*)-(-)-3-(Hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**) lipáz-katalizált kinetikus újrareszolválása

A racém *transz*-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**12**) Novozym 435 lipázzal katalizált acilezési reakciója során a (3*R*,4*S*)-enantiomer acetátja keletkezik és a (3*S*,4*R*)-alkohol marad vissza. Az alkoholt elválasztva az acetáttól, majd dietil-éterből átkristályosítva alacsony termelés mellett nagyon jó enantiomertisztságú (3*S*,4*R*)-(-)-**12** alkoholt kaptam. Az acetát frakció hidrolízise és toluolból, valamint dietil-éterből történő átkristályosítása után a (3*R*,4*S*)-(+)-**12** alkoholhoz 98%-os enantiomertisztsággal és szintén gyenge termeléssel jutottam (**46. ábra**).



46. ábra: Racém *transz*-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**12**) lipáz-katalizált kinetikus újraszolválása

3.3 ENANTIOMERELVÁLASZTÁS KÉMIAI MÓDSZERREL*

A termodinamikai kontroll alatt megvalósítható reszolválások közé tartozó diasztereomer sóképzésen keresztül történő reszolválás során a racém vegyület és az optikailag aktív királis molekula, azaz a reszolválóagens között lejátszódó reakcióban a rendszer a termodinamikai stabilitás elérésére törekszik: a stabilabb diasztereomer só kristályosodása mellett a kevésbé stabil diasztereomer só oldatban marad.

A racém 1-fenilpropán-1-ol (**2**) és a racém 1-fenilpropán-2-ol (**3**) enantiomerjeinek kémiai módszerrel történő elválasztására találtam példát az irodalomban.

A 2 alkohol diasztereomer sóképzésen keresztül történő kémiai reszolválásakor a racém alkoholból először félésztert képeztek, majd ezt cinkonidinnel reszolválták.¹⁰⁷ A racém 3 alkohol enantiomerjeinek kémiai módszerrel történő elválasztására két példát találtam az irodalomban. A racém alkoholt először Pickard és Kenyon módszerét követve

* Violetta Kiss, Gabriella Egri, József Bálint, Elemér Fogassy: Enantioseparation of secondary alcohols by diastereoisomeric salt formation; *Chirality*, 18, **2006**, 1–5.

Violetta Kiss, Gabriella Egri, József Bálint, István Ling, József Barkóczi and Elemér Fogassy: Kinetic and chemical resolution of different 1-phenyl-2-propanol derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 2220–2234.

József Barkóczy, István Ling, József Bálint, Gabriella Egri, Violetta Kiss, Elemér Fogassy: Pharmaceutical intermediates and a process for the preparation thereof, WO 2006/013399 A1, International publication date: 09. February, 2006.

reszolválták,^{108,109} az alkoholból félésztert képeztek, majd ezt brucinnal reszolválták.¹¹⁰ Egy másik közleményben szintén brucinnal reszolválták a racém alkohol ftálsavas félészterét, és oldószerként is acetont használtak.¹¹¹

Az optikailag aktív 1-fenilpropán-2-ol származékok (4-9) kémiai módszerrel történő előállítására nem találtam példát az irodalomban. Több közlemény foglalkozik az 1-(3-klórfeńil)-2-propanol (5), valamint az 1-(4-klórfeńil)-2-propanol (6) tozilátjának különböző oldószerekben (etanol, 80%-os vizes etanol, ecetsav, hangyasav, trifluor-ecetsav) történő szolvólízisének vizsgálatával.^{112,113} Az 1-(4-fluorfeńil)-2-propanol (8) esetében pedig az (R)-alkoholt állították elő difeńil-oxaazaborolidin katalizátor jelenlétében oldószerként BH_3 és THF elegyét használva, 50%-os enantiomertisztasággal a kiindulási ketonból.¹¹⁴

A diasztereomer sóképzésen keresztül történő reszolváláshoz az alkoholok különböző savakkal képzett félésztereit állítottam elő, majd előkísérleteket végeztem a reszolválóagens kiválasztására.

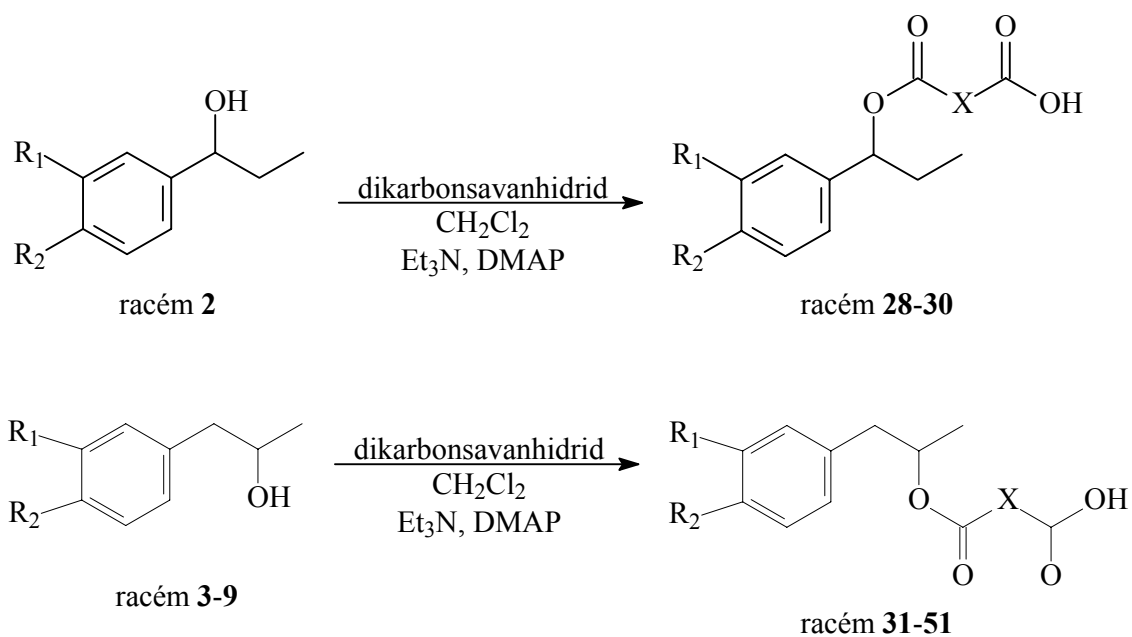
3.3.1 Racém félészterek előállítása

A racém alkoholok diklórmétánnal készített oldatát maleinsavanhidriddel, borostyánkősavanhidriddel, valamint ftálsavanhidriddel reagáltattam trietilamin bázis, és katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)-piridin alkalmazása mellett. A reakció közel kvantitatívan lejátsszódik, az alkohol félészterei keletkeznek (47. ábra). Az előállított félésztereket a 17. táblázatban foglaltam össze.

3.3.2 Racém félészterek reszolválása diasztereomer sóképzéssel


3.3.2.1 Előkísérletek

Először kristályosodási előkísérleteket végeztem 100 mg-os tételben: a félésztereket királis bázisokkal mértem össze különböző oldószerekben, és kristályosodni hagytam, majd azokkal a bázisokkal, amelyekkel kristályosodás történt, nagyobb méretben is elvégeztem a reszolválást az adott oldószerben. A kristályosodási előkísérletekben használt bázisok az (S)-(-)-1-fenil-etilamin (52), (R)-(+)-1-fenil-etilamin (53), (+)-dehidro-abietilamin (54), kinin (55), (R,R)-(-)-1-(4-nitrofeńil)-2-amino-1,3-propándiol (56), (S)-(+)-2-benzilamino-butanol (57), cinkonin (58), cinkonidin (59), (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamin (60) voltak, melyek a 18. táblázatban láthatók. Oldószerként etil-acetátot és metanolt használtam.

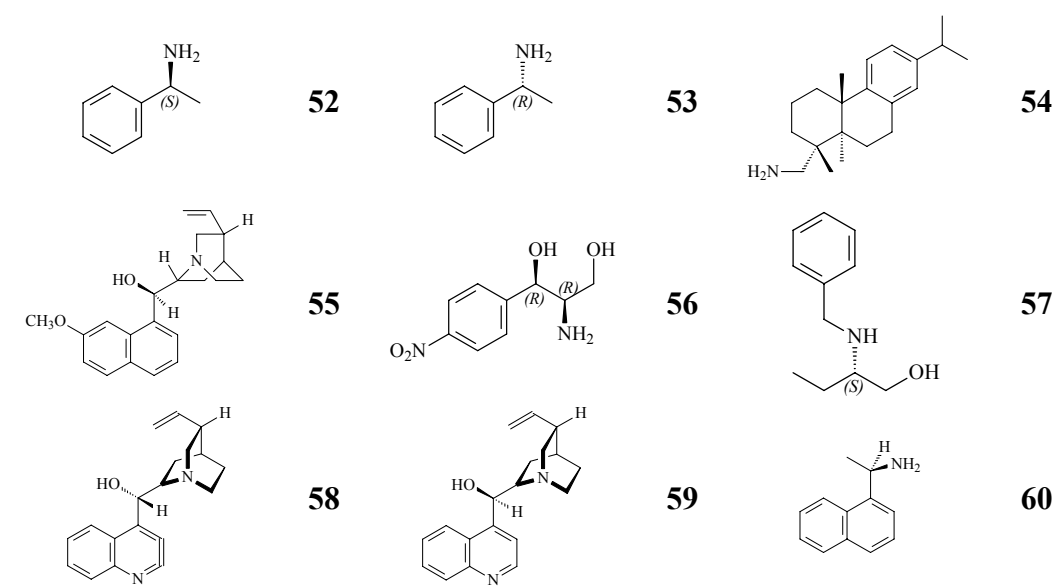


47. ábra: Racém 2-9 alkoholok félésztereinek előállítása

17. táblázat: Racém 2-9 alkoholokból képzett félészterek

	R ₁	R ₂	X = CH=CH	T (%)	X = CH ₂ -CH ₂	T (%)	X = 	T (%)
2	H	H	28	91	29	94	30	91
3	H	H	31	99	32	97	33	96
4	benzo[1.3]dioxol		34	98	35	86	36	96
5	Cl	H	37	98	38	96	39	96
6	H	Cl	40	~100	41	94	42	97
7	Cl	Cl	43	99	44	97	45	99
8	H	F	46	92	47	84	48	92
9	Br	CH ₃ O	49	98	50	98	51	98

18. táblázat: Királis bázisok



3.3.2.2 Maleinsavas félészterek resolválása

A maleinsavas félészterek esetében sikeres enantiomerelválasztást értem el az (*S*)-(-)-1-fenil-etilamin (**52**), az (*R*)-(+)-1-fenil-etilamin (**53**), a (+)-dehidro-abietilamin (**54**), a kinin (**55**), valamint a cinkonidin (**59**) bázisokkal. Az eredményeket a **19. táblázat** tartalmazza.

A **28** félésztert sikeresen resolváltam (*S*)-(-)-1-fenil-etilaminnal (**52**), valamint cinkonidinnel (**59**). Mindkét resolválóágens esetében a kristályosodó diasztereomer só az (*R*)-enantiomert tartalmazza. Resolválóágensként cinkonidint (**59**) használva a kétszeresen átkristályosított diasztereomer só bontása, valamint a félészter hidrolízise után az (*R*)-**2** alkoholt alacsony termeléssel, 100%-os enantiomertisztasággal kaptam meg.

A **31** félészter (+)-dehidro-abietilaminnal (**54**) történő resolválása során a stabilabb diasztereomer sóban az (*R*)-enantiomer kristályosodik. A kristályosodott diasztereomer sót etil-acetátból kétszer átkristályosítva, majd azt követő sóbontás és a félészter hidrolízise után az (*R*)-**3** alkoholt gyenge termeléssel és nagyon jó enantiomertisztasággal kaptam. A **31** félészter kininnel (**55**) történő resolválása során az egyszeresen átkristályosított diasztereomer só feldolgozása után szintén jó enantiomertisztasággal kaptam az (*R*)-**3** alkoholt.

A **34** félésztert (*S*)-(-)-1-fenil-etilaminnal (**52**) resolválva a diasztereomer sóban az (*S*)-enantiomer kristályosodik. A kétszeresen átkristályosított diasztereomer só bontása, és a félészter hidrolízise után az (*S*)-**4** alkoholt közepes termelés mellett nagyon jó enantiomertisztasággal kaptam meg. Szintén jó enantiomerelválasztást értem el a **34** félésztert (+)-dehidro-abietilaminnal (**54**) resolválva, a diasztereomer sót átkristályosítás nélkül feldolgozva.

19. táblázat: Racém 2-9 alkoholok maleinsavas félésztereinek resolválása

f ^a	reszolváló- ágens	oldószer	diasztereomer só				anyalúg		
			k ^b	T (%)	ee ^c (%)	S ^d	k ^b	T (%)	ee ^c (%)
28	0,65x 52	3x etil-acetát	(R)	43	63	0,27	(S)	103	22
28	0,65x 59	5x etil-acetát 1x metanol	(R)	11	100	0,11	(S)	111	30
31	0,75x 52	2x etil-acetát	(S)	45	38	0,17	(R)	74	18
31	0,65x 54	3x etil-acetát	(R)	17	98	0,17	(S)	86	54
31	0,50x 55	2x metanol 1x etil-acetát	(R)	23	90	0,21	(S)	110	25
34	0,60x 52	1,4x etil-acetát	(S)	48	98	0,47	(R)	117	48
34	0,65x 54	3x etil-acetát	(R)	55	72	0,40	(S)	73	67
37	0,75x 53	0,25x etil-acetát 0,25x aceton 4,5x diizopropil- éter	(R)	35	31	0,11	(S)	135	9
37	0,65x 54	5x etil-acetát	(R)	47	80	0,38	(S)	66	59
43	0,75x 53	2x aceton	(R)	71	4	0,03	(S)	65	4
43	0,75x 54	3x etil-acetát	(R)	33	65	0,21	(S)	59	70
49	0,65x 54	2x etil-acetát	(R)	45	64	0,29	(S)	78	48

^a racém félészter^b konfiguráció^c gázkromatográfiás mérés alapján^d S-faktor: $S = (T \cdot ee) / 10000$, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztaság (%)

3.3.2.3 Fenilpropanolok borostyánkősavas félésztereinek resolválása

A borostyánkősavas félészterek esetében sikeres enantiomerelválasztást értem el az (R)-(+)-1-fenil-etilamin (**53**), a (+)-dehidro-abietilamin (**54**), a kinin (**55**), valamint a cinkonidin (**59**) bázisokkal. Az eredményeket a **20. táblázat** tartalmazza.

A legjobb enantiomerelválasztást a **29** félésztert cinkonidinnel (**59**) resolválva értem el: a diasztereomer só átkristályosítása után alacsony termeléssel és közepes enantiomertisztasággal kaptam az (S)-**2** alkoholt.

20. táblázat: Racém 2-9 alkoholok borostyánkősavas félésztereinek resolválása

f ^a	reszolváló- ágens	oldószer	k ^b	diasztereomer só			k ^b	anyalúg	
				T (%)	ee ^c (%)	S ^d		T (%)	ee ^c (%)
29	0,65x 59	5x etil-acetát 1x metanol	(S)	26	77	0,20	(R)	111	41
41	1,00x 53	2x etil-acetát	(S)	48	35	0,17	(R)	114	23
41	0,75x 55	6x etil-acetát	(S)	76	12	0,09	(R)	64	12
44	0,75x 54	2x etil-acetát	(R)	42	17	0,07	(S)	101	11
50	1,00x 53	1x etil-acetát	(S)	11	6	0,01	(R)	51	4

^a racém félészter^b konfiguráció^c gázkromatográfiás mérés alapján.^d S-faktor: $S = (T \cdot ee) / 10000$, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztaság (%)**3.3.2.4 Fenilpropanolok ftálsavas félésztereinek resolválása**

A ftálsavas félészterek esetében sikeres enantiomerelválasztást értem el az (R)-(+)-1-fenil-etilamin (**53**) az (R,R)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiol (**56**), valamint az (S)-(+)-benzilamino-butanol (**57**) bázisokkal. Az eredményeket a **21. táblázat** tartalmazza.

21. táblázat: Racém 2-9 alkoholok ftálsavas félészterek resolválása

f ^a	reszolváló- ágens	oldószer	k ^b	diasztereomer só			k ^b	anyalúg	
				T (%)	ee ^c (%)	S ^d		T (%)	ee ^c (%)
39	0,60x 53	1x etil-acetát 4x dietil-éter	(S)	87	17	0,15	(R)	97	15
42	0,75x 56	4x diizopropil- éter	(S)	24	29	0,07	(R)	72	31
51	0,65x 56	2x etil-acetát	(R)	87	5	0,04	(S)	45	9
51	0,65x 57	3x etil-acetát	(R)	74	31	0,23	(S)	39	70

^a racém félészter^b konfiguráció^c gázkromatográfiás mérés alapján.^d S-faktor: $S = (T \cdot ee) / 10000$, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztaság (%)

A ftálsavas félészterek resolválása során az (S)-6, (S)-7 és (R)-9 alkoholokat a diasztereomer só bontását követő hidrolízis után gyenge enantiomertisztasággal kaptam meg. Ezzel szemben az **51** félészter (S)-(+)-benzilamino-butanollal (**57**) történő resolválásakor az anyalúg feldolgozása után az (S)-9 alkoholhoz közepes termeléssel és közepes enantiomertisztasággal jutottam.

3.3.3 Enantiomerkeverékek tisztítása újraszolválással

Az enantiomerkeverékek tisztítására többféle módszer alkalmazható. A lipáz-katalizált kinetikus rezolválás során a reakcióidő, illetve a konverzió alkalmas megválasztásával kaphatunk tisztább enantiomert, míg a diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolváláskor a diasztereomer só átkristályosításával, illetve az adott enantiomer újraszolválásával juthatunk jobb enantiomertisztaságú enantiomerhez.

A diasztereomer sóképzésen keresztül történő rezolválások során kapott (*S*)- és (*R*)-alkoholokból a megfelelő (*S*)- és (*R*)-félésztereket állítottam elő, melyeket a megfelelő, korábban alkalmazott rezolválóágensekkel újraszolváltam. Az eredményeket a **22. táblázat**ban foglaltam össze.

22. táblázat: Racém **2-9** alkoholok különböző enantiomertisztaságú félésztereinek újraszolválása

f ^a [%]	rezolváló- ágens	oldószer	diasztereomer só			anyalúg			
			k ^b	T (%)	ee ^c (%)	S ^d	k ^b	T (%)	ee ^c (%)
(<i>R</i>)- 31 [18]	0,75x 53	3x etil-acetát	(<i>R</i>)	34	46	0,16	(<i>R</i>)	133	13
(<i>R</i>)- 34 [48]	0,60x 53	1x etil-acetát	(<i>R</i>)	24	97	0,23	(<i>R</i>)	50	14
(<i>R</i>)- 37 [58]	1,00x 53	5x dietil-éter	(<i>R</i>)	11	74	0,08	(<i>R</i>)	61	45
(<i>R</i>)- 37 [58]	1,00x 54	5x etil-acetát	(<i>R</i>)	18	98	0,18	(<i>R</i>)	60	34
(<i>R</i>)- 41 [52]	1,50x 52	1x aceton	(<i>R</i>)	21	100	0,21	(<i>R</i>)	59	33
(<i>S</i>)- 41 [96]	1,00x 54	5x etil-acetát	(<i>S</i>)	62	99	0,61	(<i>S</i>)	23	79
(<i>R</i>)- 45 [65]	1,00x 53	4x diizopropil- éter	(<i>R</i>)	26	88	0,23	(<i>R</i>)	46	34
(<i>R</i>)- 49 [64]	1,00x 54	1x etil-acetát	(<i>R</i>)	25	97	0,24	(<i>R</i>)	18	10

^a kiindulási félészter [ee_0 (%)]

^b konfiguráció

^c gázkromatográfias mérés alapján.

^d S-faktor: $S = (T \cdot ee) / 10000$, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztaság (%)

Az (*R*)-**34** félészter enantiomerkeverék (*R*)-(+)-1-fenil-etilaminnal (**53**) történő újraszolváláskor a kristályosodó diasztereomer sót etil-acetátból kétszer átkristályosítottam, majd azután elbontottam a sót, és a félésztert hidrolizáltam. Így alacsony termeléssel és nagyon jó enantiomertisztasággal kaptam az (*R*)-**4** alkoholt.

Szintén jó eredményt értem el az (*R*)-**37** félészter újraszolváláskor (*R*)-(+)-1-fenil-etilamin (**53**) és (+)-dehidro-abietilamin (**54**) rezolválóágensekkel. Rezolválóágensként (+)-dehidro-abietilamint (**54**) használva a kétszer átkristályosított diasztereomer só bontása és a félészter hidrolízise után nagyon jó enantiomertisztasággal kaptam az (*R*)-**5** alkoholt. A termelés azonban elég alacsony volt.

A közepes enantiomertisztaságú (*R*)-**41** félésztet sikeresen újraszolváltam (*S*)-(-)-1-fenil-etilaminnal (**52**), majd a kristályosodó diasztereomer sót etil-acetátból kétszer átkristályosítottam. Az átkristályosított sót bontottam és a félésztet hidrolizáltam, így

az (*R*)-**6** alkoholt 100%-os enantiomertisztsággal kaptam meg gyenge termelés mellett. Abban az esetben, ha 96%-os enantiomertisztságú (+)-**41** félészterből indultam ki és rezolválóagensként (+)-dehidro-abietilamint (**54**) használtam, a diasztereomer sóból az (*S*)-**6** alkoholhoz 99%-os enantiomertisztsággal jutottam.

Az (*R*)-**45** félésztert (*R*)-(+)-1-fenil-etilaminnal (**53**) újraszolválva a diasztereomer sóból jó enantiomertisztsággal kaptam az (*R*)-**7** alkoholt. Az (*R*)-**49** félészter (+)-dehidro-abietilaminnal (**54**) történő újraszolválásakor a diasztereomer só bontása és a félészter hidrolízise után az (*R*)-**9** alkoholhoz nagyon jó enantiomertisztsággal jutottam.

3.3.4 Enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással

Abban az esetben, ha a rezolválandó racém vegyületek, illetve az enantiomerkeverékek szilárd halmazállapotúak, az enantiomerkeverékek tisztítása a diasztereomer só átkristályosításán, illetve az adott enantiomer újraszolválásán túl az enantiomerkeverékek átkristályosításával is megoldható. Ezért vizsgáltam a szilárd halmazállapotú félészter, illetve alkohol enantiomerkeverékek tisztítását átkristályosítással, és az eredményeket a **23. táblázat**ban foglaltam össze.

23. táblázat: Enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással

kv ^a [%]	oldószer	k ^b	kristályos fázis			k ^b	anyalóg	
			T (%)	ee ^c (%)	S ^d		T (%)	ee ^c (%)
(<i>R</i>)- 34 [48]	2x toluol	(<i>R</i>)	23	14	0,03	(<i>R</i>)	66	59
(<i>R</i>)- 7 [61]	1x hexán	(<i>R</i>)	66	80	0,53	(<i>R</i>)	34	27
(<i>R</i>)- 7 [80]	1x hexán/ 1x toluol	(<i>R</i>)	66	98,6	0,65	(<i>R</i>)	44	58
(<i>R</i>)- 7 [98.6]	3x hexán/ 1x toluol	(<i>R</i>)	84	100	0,84	(<i>R</i>)	7	90
(<i>R</i>)- 9 [57]	2,2x hexán/ 0,8x toluol	(<i>R</i>)	85	56	0,48	(<i>R</i>)	13	76
(<i>S</i>)- 9 [86]	2x hexán/ 1x toluol	(<i>S</i>)	73	89	0,65	(<i>S</i>)	26	81

^a kiindulási vegyület [ee₀ (%)]

^b konfiguráció

^c gázkromatográfiás mérés alapján.

^d S-faktor: S = (T-ee)/10000, ahol T: termelés (%), ee: enantiomertisztság (%)

A közepes enantiomertisztságú (*R*)-**34** félésztert toluolból átkristályosítva a kristályos fázis feldolgozása után gyenge enantiomertisztsággal kaptam az (*R*)-enantiomert. Az (*R*)-enantiomer az anyalúgban dúsult fel, melyhez az anyalóg feldolgozása után 59%-os enantiomertisztsággal jutottam.

A szintén közepes enantiomertisztságú (*R*)-**7** alkoholt először hexánból kristályosítottam át, majd a kristályos fázisból nyert frakciót még kétszer átkristályosítottam hexán és toluol elegyéből, és így 100%-os enantiomertisztsággal jutottam az (*R*)-**7** alkoholhoz.

Az (*R*)-**9** alkoholt hexán és toluol elegyéből átkristályosítva az anyalúgban dús frakciót kaptam, melynek feldolgozása után 100%-os enantiomertisztsággal jutottam az (*R*)-**9**

alkoholhoz. A (*S*)-**9** enantiomerkeverékből kiindulva szintén jó enantiomertisztasággal kaptam az alkoholt.

A **4-9** alkoholok kémiai rezolválásakor az enantiomerek elválasztását a hidroxil-csoport helyzete és az aromás magban levő szubsztituensek helye, száma, valamint minősége egyaránt befolyásolja. A szubsztituálatlan **2** alkoholból képzett maleinsavas és borostyánkősavas félésztereket (**28, 29**) egyaránt sikeresen rezolváltam; a szubsztituálatlan, valamint a 3-as és 4-es helyzetben metiléndioxi szubsztituenset tartalmazó **3, 4** alkoholok esetében csak a maleinsavas félészterrel (**31, 34**) kaptam sikeres enantiomerelválasztást. A 3-as helyzetben szubsztituált, illetve a 3-as és 4-es helyzetben diszubsztituált **5, 7, és 9** alkoholok rezolválása során a maleinsavas félészterek (**37, 43, 49**) mellett a borostyánkősavas és/vagy a ftálsavas félészterekkel (**39, 44, 50, 51**) is sikerült enantiomerelválasztást megvalósítanom, azonban a legjobb eredményt mindegyik alkoholnál a maleinsavas félészter rezolválásakor kaptam. Végül a 4-es helyzetben szubsztituált **6** alkohol esetében mind a borostyánkősavas, mind a ftálsavas félésztert (**41, 42**) sikeresen rezolváltam, a maleinsavas félészterrel (**40**) azonban nem értem el eredményt.

4 ELŐIRATOK

4.1 MŰSZEREK ÉS MÉRÉSI MÓDSZEREK

Az ^1H NMR és ^{13}C NMR-spektrumok Bruker Avance 300 (300 MHz) és Bruker Avance DRX-500 (500 MHz) készüléken, TMS belső standard alkalmazásával készültek.

Az optikai forgatóképességet Perkin-Elmer 241 polariméteren mértük.

A lipáz-katalizált kinetikus rezolválás során használt kereskedelmi forgalomban kapható enzimek a következők voltak:

- Amano AK: lipase AK from *Pseudomonas fluorescens*
- Amano PS: lipase from *Burkholderia cepacia*
- Amano PS-C: lipase from *Burkholderia cepacia* immobilized on ceramic particles (>1000 U/g)
- Novozym 435: lipase B from *Candida antarctica* immobilized on acrylic resin
- PfL: lipase from *Pseudomonas fluorescens*
- CrL: lipase from *Candida rugosa (cylindracea)*
- PpL: lipase from porcine pancreas
- Lipozym IM: lipase from *Mucor miehei* immobilized on a macroporous ionexchange resin

A reakciók vékonyréteg-kromatográfiás követését Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ lapokon végeztem. Az eluens hexán:etil-acetát 10:4 arányú keveréke volt. A láthatóvá tétel UV lámpával és/vagy 5 %-os etanolos foszformolibdénsavas kezelést követő hevítéssel történt.

Az oszlopkromatográfiás elválasztást Merck Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm) szilikagélen végeztük, az eluens hexán:etil-acetát 10:1, 10:2, illetve 10:4 arányú keveréke volt.

Az oldószereket technikai minőségű oldószerek desztillációjával nyertem.

A rezolválások termelését a kémiai rezolválások esetében a tiszta enantiomerre, azaz a racém anyag felére vonatkoztattam.

4.1.1 Enantiomertisztaság meghatározása gázkromatográfiás méréssel

A (6-fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) **(1)** enantiomertisztaságának meghatározása HP 5890/II készülékkel történt, FID detektort és Chirasil-Dex (12 m x 0.1 mm, permetilezett β -ciklodextrin) kolonnát használva. A mérések során a vivőgáz H_2 , a kolonna fejnnyomása 100 kPa volt. Az enantiomertisztaság meghatározásához az **1** vegyület acetátját képeztük.

Az 1-fenilpropán-1-ol **(2)** és 1-fenilpropán-2-ol **(3)** enantiomertisztaságának meghatározása Agilent 4890D készülékkel történt, FID detektort és HP Chiral (30 m x 0.25 μm , permetilezett β -ciklodextrin) kolonnát használva. A mérések során a vivőgáz H_2 , a kolonna fejnnyomása 100 kPa volt.

Mért retenciós idők:

- 1-fenilpropán-1-ol **(2)** (140 °C)/min: 10,04 (*R*)-**2** és 10,30 (*S*)-**2**
- (1-fenil-1-propil)-acetát **(13)** (140 °C)/min: 9,14 (*S*)-**13** és 9,32 (*R*)-**13**
- (1-fenil-1-propil)-propionát **(14)** (130 °C)/min: 19,49 (*S*)-**14** és 19,84 (*R*)-**14**
- (1-fenil-1-propil)-butirát **(15)** (130 °C)/min: 29,84 (*S*)-**15** és 30,27 (*R*)-**15**

- 1-fenilpropán-2-ol (**2**) (110 °C)/min: 29,75 (*S*)-**2** és 30,02 (*R*)-**2**
- (1-fenil-2-propil)-acetát (**16**) (110 °C)/min: 31,75 (*S*)-**16** és 32,34 (*R*)-**16**
- (1-fenil-2-propil)-propionát (**17**) (130 °C)/min: 21,82 (*S*)-**17** és 22,34 (*R*)-**17**
- (1-fenil-2-propil)-butirát (**18**) (130 °C)/min: 33,43 (*S*)-**18** és 34,17 (*R*)-**18**

A szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (**4-7,9**) enantiomertisztaságának meghatározása HP 5890 GC készülékkel történt, FID detektort és Chirasil-Dex (10 m x 0.1 mm, permetilezett β -ciklodextrin) kolonnát használva. A mérések során a vivőgáz H₂, a kolonna fejnnyomása 100 kPa volt.

Mért retenciósidők:

- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol (**4**) (120 °C)/min: 25,55 (*S*)-**4**
- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propil-acetát (**18**) (90 °C)/min: 116,42 (*R*)-**19**
- 1-(3-klórfenil)-2-propanol (**5**) (110 °C)/min: 19,47 (*S*)-**5**
- 1-(3-klórfenil)-2-propil-acetát (**20**) (110 °C)/min: 20,30 (*R*)-**20**
- 1-(4-klórfenil)-2-propanol (**6**) (120 °C)/min: 17,67 (*S*)-**6**
- 1-(4-klórfenil)-2-propil-acetát (**21**) (80 °C)/min: 115,51 (*R*)-**21**
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol (**7**) (120 °C)/min: 25,15 (*S*)-**7**
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propil-acetát (**22**) (100 °C)/min: 121,05 (*R*)-**22**
- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol (**9**) (120 °C)/min: 48,13 (*S*)-**9**
- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propil-butirát (**24**) (100 °C)/min: 132,13 (*R*)-**24**

Az 1-(4-fluorfenil)-2-propanol (**8**) enantiomeriztaságát optikai forgatóképesség mérésével állapítottam meg. Az optikai forgatóképességet Perkin-Elmer 241 polariméteren mértem. A tiszta enantiomer forgatása: $[\alpha]_{D,25} = +32,2^\circ$ (c=2, kloroform).

4.1.2 Enantiomertisztaság meghatározása NMR-rel

A 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid származékok (**10-12**) enantiomertisztaságát ¹⁹F NMR segítségével határoztuk meg. A ¹⁹F NMR spektrumok felvétele Varian INOVA[®] (500 MHz) készüléken, 30°C hőmérsékleten történt, CF₂CL₂ belső standard alkalmazásával ($\delta_{CF_2CL_2} = 0,00$ ppm) 1,2-difenil-hidrazin jelenlétében. A ¹⁹F NMR spektrumok felvételéhez az alkoholokból (*S*)-MTPA-kloriddal képzett Mosher-észtereket ((*R*)-MPTA-észtereket) használtam.

4.1.3 Analitikai eredmények

- (6-fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin (FTHQ) (**1**): ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 1.23 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 4.00 (s, 1H, NH), 6.36-6.61 (m, 3H).
- 1-fenilpropán-1-ol (**2**): ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.96 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.81 (s, 1H, OH), 4.50 (t, 1H), 7.19 (m, 5H).
- (1-fenil-1-propil)-acetát (**13**): ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.96 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 5.24 (t, 1H), 7.19 (m, 5H).
- (1-fenil-1-propil)-propionát (**14**): ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): 0.96 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.19 (m, 5H).

- (1-fenil-1-propil)-butirát (**15**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.96 (t, 3H és t, 3H), 1.72 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.19 (m, 5H).
- 1-fenilpropán-2-ol (**3**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H).
- (1-fenil-2-propil)-acetát (**16**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H).
- (1-fenil-2-propil)-propionát (**17**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.14 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H).
- (1-fenil-2-propil)-butirát (**18**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.96 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H).
- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol (**4**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.52-6.61 (m, 3H).
- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propil-acetát (**19**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.52-6.61 (m, 3H).
- 1-(3-klórfenil)-2-propanol (**5**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H).
- 1-(3-klórfenil)-2-propil-acetát (**20**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H).
- 1-(4-klórfenil)-2-propanol (**6**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 7.06-7.22 (m, 4H).
- 1-(4-klórfenil)-2-propil-acetát (**21**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 7.06-7.22 (m, 4H).
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol (**7**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 6.94-7.16 (m, 3H).
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propil-acetát (**22**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.94-7.16 (m, 3H).
- 1-(4-fluorfenil)-2-propanol (**8**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 6.92-7.10 (m, 4H).
- 1-(4-fluorfenil)-2-propil-acetát (**23**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.92-7.10 (m, 4H).
- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol (**9**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.21 (t, 3H), 2.00 (s, 1H, OH), 2.70 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (t, 1H), 6.61-7.18 (m, 3H).

- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propil-butirát (**24**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.52 (t, 1H), 6.61-7.18 (m, 3H).
- 1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter (**28**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.96 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-fenilpropán-1-ol borostyánkősavas félészter (**29**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.96 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.19 (m, 5H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-fenilpropán-1-ol ftálsavas félészter (**30**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.96 (t, 3H), 2.08 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.68-8.24 (m, 5H) 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- 1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter (**31**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 5H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-fenilpropán-2-ol borostyánkősavas félészter (**32**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-fenilpropán-2-ol ftálsavas félészter (**33**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.67-8.20 (m, 4H) 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter (**34**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.52-6.61 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol borostyánkősavas félészter (**35**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.52-6.61 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol ftálsavas félészter (**36**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.52-6.61 (m, 3H), 7.67-8.20 (m, 4H) 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- 1-(3-klórifenil)-2-propanol maleinsavas félészter (**37**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 5H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.

- 1-(3-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (**38**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 7.00-7.15 (m, 4H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(3-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félészter (**39**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.67-8.20 (m, 4H) 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- 1-(4-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félészter (**40**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 7.06-7.22 (m, 4H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (**41**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 7.06-7.22 (m, 4H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(4-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félészter (**42**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 7.06-7.22 (m, 4H), 7.67-8.24 (m, 4H) 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol maleinsavas félészter (**43**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 6.94-7.16 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (**44**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.94-7.16 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol ftálsavas félészter (**45**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 6.94-7.16 (m, 3H), 7.67-8.24 (m, 4H) 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- 1-(4-fluorfenil)-2-propanol maleinsavas félészter (**46**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 6.92-7.10 (m, 4H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(4-fluorfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (**47**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.92-7.10 (m, 4H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(4-fluorfenil)-2-propanol ftálsavas félészter (**48**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 6.94-7.16 (m, 3H), 6.92-7.10 (m, 4H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.

- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol maleinsavas félészter (**49**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.52 (t, 1H), 6.35-6.51 (m, 2H), 6.61-7.18 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (**50**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.52 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.61-7.18 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1748, 3034.
- 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félészter (**51**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.40 (t, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 6.94-7.16 (m, 3H), 6.61-7.18 (m, 3H), 11.00 (s, 1H, OH). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1725, 3033.
- (3*S*)-**10**-Mosher: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.06 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.51 (t, 1H, $J=12$ Hz és $J=12$ Hz), 1.78 (dd, 1H, $J=7,7$ Hz és $J=12,9$ Hz), 2.20–2.30 (m, 1H), 3.52 (s, 3H, OMe), 4.18–4.40 (m, 2H), 7.38–7.54 (m, 5H, ArH).
- (3*R*)-**10**-Mosher: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.02 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.51 (t, 1H, $J=12$ Hz és $J=12$ Hz), 1.77 (dd, 1H, $J=7,7$ Hz és $J=13,1$ Hz), 2.20–2.32 (m, 1H), 3.55 (s, 3H, OMe), 4.21 (dd, 1H, $J=7,3$ Hz és $J=11,0$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J=7,1$ Hz és $J=11,0$ Hz), 7.38–7.54 (m, 5H, ArH).
- *transz*-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**11**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.42 (ddd, 1H, $J=11,2$ Hz, $J=7,5$ Hz és $J=5,8$ Hz), 2.60 (d, 1H, $J=11,2$ Hz), 3.54 (dd, 1H, $J=7,5$ Hz és $J=10,8$ Hz), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.75 (dd, 1H, $J=5,8$ Hz és $J=10,8$ Hz), 3.77 (br s, 1H, OH). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3410 (br), 2976, 2934, 1721, 1463, 1435, 1363, 1277, 1263, 1181, 1050, 1019. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: C, 57.37; H, 8.75; N, 6.08. Found: C, 57.23; H, 8.77; N, 4.47.
- *transz*-3-(acetoximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**26**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.09 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 2.02 (s, 3H, OAc); 2.58–2.67 (m, 2H); 3.73 (s, 3H, COOMe); 4.02 (dd, 1H, $J=5,7$ Hz és $J=10,7$ Hz); 4.15 (dd, 1H, $J=6,2$ Hz és $J=10,7$ Hz). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2976, 1744, 1440, 1412, 1340, 1236, 1168, 1152, 1036. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: C, 57.34; H, 8.14; N, 5.14. Found: C, 57.23; H, 8.16; N, 5.16.
- (3*R*,4*R*)-**26**-Mosher: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.97 (s, 3H); 1.05 (s, 3H); 1.15 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 2.53 (d, 1H, $J=11,7$ Hz); 2.65 (ddd, 1H, $J=11,7$ Hz, $J=4,8$ Hz és $J=7,9$ Hz); 3.53 (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 3H, COOMe); 4.23 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz és $J=11,5$ Hz); 4.32 (dd, 1H, $J=7,9$ Hz és $J=11,5$ Hz); 7.36–7.52 (m, 5H, ArH).

- (3S,4S)-**26**-Mosher: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 0.99 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 2.53 (d, 1H, $J=11,5$ Hz); 2.61 (ddd, 1H, $J=11,5$ Hz, $J=5,1$ Hz és $J=7,2$ Hz); 3.51 (s, 3H, OMe); 3.64 (s, 3H, COOMe); 4.22–4.36 (m, 2H, $J=5,1$ Hz, $J=7,2$ Hz, és $J=11,4$ Hz); 7.36–7.52 (m, 5H, ArH).
- *transz*-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**12**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.20 (s, 3H); 1.27 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.97 (ddd, 1H, $J=11,0$ Hz, $J=7,3$ Hz és $J=4,8$ Hz); 2.82 (ddd, 1H, $J=11,0$ Hz, $J=8,5$ Hz és $J=5,1$ Hz); 3.71 (dd, 1H, $J=7,3$ Hz és $J=10,7$ Hz); 3.83 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz és $J=10,7$ Hz); 4.53 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz és $J=14,2$ Hz); 4.78 (dd, 1H, $J=5,1$ Hz és $J=14,2$ Hz). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3382 (br), 2978, 2935, 1560, 1463, 1427, 1384, 1244, 1186, 1088, 1040. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 51.93; H, 8.28; N, 12.11. Found: C, 52.01; H, 8.30; N, 12.09.
- *transz*-3-(acetoximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxid (**27**): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.29 (s, 3H); 1.38 (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 1.47 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.18–2.30 (br m, 1H); 2.80–2.90 (br m, 1H); 4.04 (dd, 1H, $J=6,7$ Hz és $J=11,7$ Hz); 4.25 (dd, 1H, $J=5,5$ Hz és $J=11,7$ Hz); 4.50–4.62 (m, 2H). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2984, 1736, 1560, 1466, 1432, 1384, 1236, 1040. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 52.74; H, 7.74; N, 10.25. Found: C, 52.70; H, 7.74; N, 10.23.
- (3R,4S)-**12**-Mosher: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.08 (s, 3H); 1.18 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.96 (m, 1H); 2.62 (ddd, 1H, $J=11,6$ Hz, $J=4,6$ Hz és $J=9,2$ Hz); 3.51 (s, 3H, OMe); 4.16 (dd, 1H, $J=6,6$ Hz és $J=11,8$ Hz); 4.20–4.32 (m, 2H, $J=4,6$ Hz, $J=9,2$ Hz és $J=14,1$ Hz); 4.53 (dd, 1H, $J=5,8$ Hz és $J=11,8$ Hz); 7.36–7.52 (m, 5H, ArH).
- (3S,4R)-**12**-Mosher: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 1.00 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 1.76 (ddd, 1H, $J=11,3$ Hz, $J=6,7$ Hz és $J=6,0$ Hz); 2.46 (ddd, 1H, $J=11,3$ Hz, $J=4,5$ Hz és $J=9,5$ Hz); 3.52 (s, 3H, OMe); 4.20 (dd, 1H, $J=4,5$ Hz és $J=13,7$ Hz); 4.27 (dd, 1H, $J=6,7$ Hz és $J=11,6$ Hz); 4.30 (dd, 1H, $J=9,5$ Hz és $J=13,7$ Hz); 4.37 (dd, 1H, $J=6,0$ Hz és $J=11,6$ Hz); 7.36–7.5 (m, 5H, ArH).

4.2 ENANTIOMERELVÁLASZTÁS BIOLÓGIAI MÓDSZERREL

4.2.1 Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus rezolválása

4.2.1.1 Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus rezolválása acilezéssel

4.2.1.1.1 Enzim kiválasztása (általános előirat)

A racém 1-fenilpropán-1-olhoz (**2**) (200 mg, 1,47 mmol) Amano AK enzimet (20 mg) és vinil-acetátot (2 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerkeletet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, és a konverziót, valamint az enantiomertisztaságot a reakcióelegyből vett minta gázkromatográfiás elemzésével határoztuk meg.

4.2.1.1.2 Oldószer változtatása (általános előirat)

A racém 1-fenilpropán-1-olhoz (2) (200 mg, 1,47 mmol) Amano PS-C enzimet (20 mg), valamint vinil-acetát (1 ml) és hexán (1 ml) elegyét adtuk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerelegyet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, és a konverziót, valamint az enantiomertisztaságot a reakcióelegyből vett minta gázkromatográfiás elemzésével határoztuk meg.

4.2.1.1.3 Acilezőszer változtatása (általános előirat)

A racém 1-fenilpropán-1-olhoz (2) (200 mg, 1,47 mmol) Amano PS-C enzimet (20 mg), valamint vinil-propionát (1 ml) és hexán (1 ml) elegyét adtuk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerelegyet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, és a konverziót, valamint az enantiomertisztaságot a reakcióelegyből vett minta gázkromatográfiás elemzésével határoztuk meg.

4.2.1.1.4 Enantiomertiszta vegyületek előállítása (általános előirat)

A racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanolhoz (4) (35,00 g, 194,23 mmol) Amano PS-C enzimet (10,50 g) és vinil-acetátot (175 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerelegyet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, kevés vinil-acetáttal mostuk, és a szűrlet bepárlásával (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*S*)-4] és (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propil-acetát [(*R*)-19] elegyét kaptuk.

Az (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*S*)-3] és (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propil-acetát [(*R*)-19] elegyét 100 ml diklórmétánban oldottuk, és trietilamint (17,50 ml, 125,73 mmol, $d=0,727$), valamint maleinsavanhidridet (11,20 g, 114,22 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 5 percen át refluxáltattuk, miközben az oldat színe sötétbarnává vált. A szobahőmérsékletre hűlt reakcióelegyet 1,5 M sósavval (1x100 ml, 1x15 ml) és vízzel (2x15 ml) extraháltuk. A szerves fázist 1 M Na₂CO₃-oldattal (1x125 ml, 2x15 ml) extraháltuk, majd az egyesített vizes fázist diklórmétánnal (3x15 ml) extraháltuk. Az egyesített diklórmétános fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 21,60 g (97,19 mmol, T: 100%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propil-acetát [(*R*)-19], $[\alpha]_{D,25} = -4,5^{\circ}$ ($c=2$, kloroform).

Az (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propil-acetáthoz [(*R*)-19] NaOH-ot (6 g, 0,15 mol), vizet (30 ml) és metanolt (15 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett 5 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, a metanolt lepároltuk, és a visszamaradó vizes fázist még dietil-éterrel (1x50 ml, 3x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 16,08 g (89,23 mmol, 92%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*R*)-3], $[\alpha]_{D,25} = -103,4^{\circ}$ ($c=2$, kloroform), ee: 82%.

A Na₂CO₃-os vizes fázis tartalmazta az (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészterét [(*S*)-34] nátrium só formájában. Az oldathoz 37%-os sósavat (30 ml) adtunk, majd diklórmétánnal (1x50 ml, 3x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 24,38 g (87,61 mmol, 90%) (*S*)-1-

benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*S*)-**34**], $[\alpha]_{D,25} = +17,3^\circ$ ($c=2$, kloroform).

Az (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészterhez [(*S*)-**34**] NaOH-ot (12 g, 0,3 mol) és vizet (36 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt dietil-éterrel (4x50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 14,16 g (78,58 mmol, 81%) (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*S*)-**3**], $[\alpha]_{D,25} = +32,2^\circ$ ($c=2$, kloroform), ee: 100%.

4.2.1.1.5 Enantiomerkeverékek tisztítása lipáz-katalizált kinetikus újraszolválással (általános előirat)

Az (*R*)-1-(4-klórfeńil)-2-propanolhoz [(*R*)-**6**] (21,97 g, 128,75 mmol, $[\alpha]_{D,25} = -8,6^\circ$ ($c=2$, kloroform), ee: 28%) Amano PS-C enzimet (8,9 g) vinil-acetátot (88 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerkeletet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, kevés vinil-acetáttal mostuk, és a szűrtet bepárlásával (*S*)-1-(4-klórfeńil)-2-propanol [(*S*)-**6**] és (*R*)-1-(4-klórfeńil)-2-propil-acetát [(*R*)-**21**] elegyét kaptuk.

Az (*S*)-1-(4-klórfeńil)-2-propanolt [(*S*)-**6**] a reakcióban keletkező (*R*)-1-(4-klórfeńil)-2-propil-acetáttól [(*R*)-**21**] preparatív oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát = 10:1 arányú elegyét használva:

- (*S*)-1-(4-klórfeńil)-2-propanol [(*S*)-**6**]: 6,68 g (39,15 mmol, T: 30%), $[\alpha]_{D,25} = +29,7^\circ$ ($c=2$, kloroform), ee: 95%;
- (*R*)-1-(4-klórfeńil)-2-propil-acetát [(*R*)-**21**]: 18,67 g (87,79 mmol, T: 68%), $[\alpha]_{D,25} = -4,5^\circ$ ($c=2$, kloroform).

Az (*R*)-1-(4-klórfeńil)-2-propil-acetáthoz [(*R*)-**21**] NaOH-ot (6,5 g, 0,16 mol), vizet (30 ml) és metanolt (15 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett 5 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, a metanolt lepároltuk, és a visszamaradó vizes fázist még dietil-éterrel (1x50 ml, 3x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 14,34 g (84,04 mmol, 65%) (*R*)-1-(4-klórfeńil)-2-propanol [(*R*)-**6**], $[\alpha]_{D,25} = -27,3^\circ$ ($c=2$, kloroform), ee: 88%.

4.2.1.2 Fenilpropanol észterek kinetikus reszolválása lipáz-katalizált hidrolízissel

4.2.1.2.1 Racém észterek előállítása (általános előirat)

A racém 1-fenilpropán-1-ol (**2**) (2,00 g, 14,68 mmol) diklórmétánnal (10 ml) készített oldatához trietilamint (4,45 g, 44,00 mmol), valamint katalitikus mennyiségű 4-(dimetilamino)-piridint, majd folyamatos kevertetés mellett egyszerre ecetsav-anhidridet (4,48 g, 44,00 mmol) adtunk. A reakcióelegyet vízfűrdő segítségével 1 órán át refluxáltattuk. A szobahőmérsékletre hűlt reakcióelegyet 1,5M HCl-oldattal (1x15 ml, 2x10 ml) és vízzel (1x15 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 2,44 g (13,70 mmol, T: 93%) színtelen olaj, (1-fenil-1-propil)-acetát (**13**).

4.2.1.2.2 Enzim kiválasztása (általános előirat)

A racém (1-fenil-1-propil)-acetáthoz (**13**) (200 mg, 1,12 mmol) Novozym 435 enzimet (50 mg), valamint acetónitrilt (1 ml) és 0,1M Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ pufferoldatot

(pH=7) (1 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerkeletet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg. A szűrlethez 1M Na₂CO₃-oldatot (5 ml) adtunk, majd etil-acetáttal (2x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist még 1M Na₂CO₃-oldattal (1x5 ml), végül desztillált vízzel (2x5 ml) mostuk. Az etil-acetátos fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. Az enantiomertisztaságot a reakcióelegyből vett minta gázkromatográfiás elemzésével határoztuk meg.

4.2.1.2.3 Oldószer változtatása (általános előirat)

A racém (1-fenil-1-propil)-acetáthoz (**13**) (200 mg, 1,12 mmol) Novozym 435 enzimet (50 mg) és vízzel telített metil-*terc*-butil-étert (2 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerkeletet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, majd a metil-*terc*-butil-étert lepároltuk. A maradékhoz 1M Na₂CO₃-oldatot (5 ml) adtunk, majd etil-acetáttal (2x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist még 1M Na₂CO₃-oldattal (1x5 ml), végül desztillált vízzel (2x5 ml) mostuk. Az etil-acetátos fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. Az enantiomertisztaságot a reakcióelegyből vett minta gázkromatográfiás elemzésével határoztuk meg.

4.2.1.2.4 Reakcióhőmérséklet változtatása (általános előirat)

A racém (1-fenil-1-propil)-acetáthoz (**13**) (200 mg, 1,12 mmol) Novozym 435 enzimet (50 mg), valamint acetonitrilt (1 ml) és 0,1M Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ pufferoldatot (pH=7) (1 ml) adtunk, és 37°C-on kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerkeletet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg. A szűrlethez 1M Na₂CO₃-oldatot (5 ml) adtunk, majd etil-acetáttal (2x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist még 1M Na₂CO₃-oldattal (1x5 ml), végül desztillált vízzel (2x5 ml) mostuk. Az etil-acetátos fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. Az enantiomertisztaságot a reakcióelegyből vett minta gázkromatográfiás elemzésével határoztuk meg.

4.2.2 Tetrametil-pirrolidinoxid származékok lipáz-katalizált kinetikus reszolválása acilezéssel

4.2.2.1 Enzim kiválasztása

A racém 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxidhoz (**10**) (200 mg, 1,16 mmol) Amano AK enzimet (50 mg) és vinil-acetátot (2 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez eluensként hexán:etil-acetát 10:4 arányú oldószerkeletet használtunk. A reakciót az enzim szűrésével állítottuk meg, és a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékban levő acetátot a reagálatlan alkoholtól preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát 10:2 arányú elegyét használva. A keletkezett acetát és a reagálatlanul maradt alkohol termelését számítottuk, optikai forgatóképességét polariméter segítségével mértük, és enantiomertisztaságát számítottuk.

4.2.2.2 Enantiomerkeverékek tisztítása

4.2.2.2.1 Optikailag aktív 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin (10) előállítása

A racém 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz (10) (600 mg, 3,48 mmol) PPL enzimet (600 mg) és vinil-acetátot (12 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakciót 48 óra reakcióidő után az enzim szűrésével állítottuk meg, és a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékban levő acetátot a reagálatlan alkoholtól preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát 10:2 arányú elegyét használva:

- (R)-(+)-3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(R)-(+)-10]: 206,6 mg (1,20 mmol, 68,0%), $[\alpha]_{D,20} = +112,1^\circ$ (c=1, CH₃OH). Ciklohexánból (10 ml) átkristályosítva: 162,4 mg (0,94 mmol, 54,0%) piszkosfehér-barnás színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,20} = +119,4^\circ$ (c=1, CH₃OH), ee: 98,0%, (op: 114-117 °C);
- (S)-(-)-3-(acetoximetilén)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(S)-(-)-25]: 453,9 mg (2,12 mmol, 121,0%), $[\alpha]_{D,20} = -62,8^\circ$ (c=1, CH₃OH).

Acetát hidrolízise: Az (S)-(-)-3-(acetoximetilén)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz [(S)-(-)-25] nátriummetilátot (0,4 g, 7,4 mmol) és metanolt (4 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett 1 órán keresztül forraltuk. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, a metanolt lepároltuk, a maradékhoz vizet (5 ml) adtunk, majd etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 306,8 mg (1,78 mmol, 84,0%) (S)-(-)-3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(S)-(-)-10] vörös színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,25} = -75,1^\circ$ (c=1, metanol).

(S)-(-)-3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(S)-(-)-10] újraszolválása:

Az (S)-(-)-3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz [(S)-(-)-10] (306,8 mg, 3,48 mmol) PPL enzimet (300 mg) és vinil-acetátot (3 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakciót 4 óra reakcióidő után az enzim szűrésével állítottuk meg, és a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékban levő acetátot a reagálatlan alkoholtól preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát 10:2 arányú elegyét használva:

- (S)-(-)-3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(S)-(-)-10]: 157,8 mg (0,92 mmol, 43,0%), $[\alpha]_{D,20} = -55,9^\circ$ (c=1, CH₃OH);
- (S)-(-)-3-(acetoximetilén)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(S)-(-)-25]: 182,5 mg (0,85 mmol, 40,0%), $[\alpha]_{D,20} = -82,7^\circ$ (c=1, CH₃OH).

Acetát hidrolízise: Az (S)-(-)-3-(acetoximetilén)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz [(S)-(-)-25] nátriummetilátot (0,1 g, 1,85 mmol) és metanolt (5 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett 1 órán keresztül forraltuk. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, a metanolt lepároltuk, a maradékhoz vizet (5 ml) adtunk, majd etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 133,2 mg (0,77 mmol, 36,0%) (S)-(-)-3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(S)-(-)-10] sárga színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,25} = -101,8^\circ$ (c=1, metanol). Ciklohexánból (15 ml) kétszer átkristályosítva: 88,4 mg (0,51 mmol, 24,0%) sárgás színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,20} = -118,2^\circ$ (c=1, CH₃OH), ee: 97,0%, (op: 115-117 °C).

4.2.2.2 Optikailag aktív 3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin (11) előállítása

A racém 3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz (11) (600 mg, 2,60 mmol) Lipozym IM enzimet (600 mg) és vinil-acetátot (6 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakciót 48 óra reakcióidő után az enzim szűrésével állítottuk meg, és a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékban levő acetátot a reagálatlan alkoholtól preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát 10:2 arányú elegyét használva:

- (3*R*,4*R*)-(+)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*R*,4*R*)-(+)-11]: 198,2 mg (0,86 mmol, 60,0%), állás közben kristályosodó sárgás színű olaj, $[\alpha]_{D,20} = +116,2^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH). Ciklohexánból (10 ml) átkristályosítva: 152,4 mg (0,664 mmol, 54,0%) sárgás színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,20} = +118,9^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH), ee: 98,0%, (op: 74-77 °C);
- (3*S*,4*S*)-(-)-3-(acetoximetilén)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*S*,4*S*)-(-)-26]: 462,3 mg (1,70 mmol, 130,0%), $[\alpha]_{D,20} = -44,9^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH).

Acetát hidrolízise: A (3*S*,4*S*)-(-)-3-(acetoximetilén)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz [(3*S*,4*S*)-(-)-26] nátriummetilátot (0,25 g, 4,63 mmol) és metanolt (2,5 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett forraltuk. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, sóoldatot (5 ml) adtunk hozzá, majd etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 362,2 mg (1,57 mmol, 120,0%) (3*S*,4*S*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*S*,4*S*)-(-)-11], $[\alpha]_{D,25} = -57,7^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH).

(3*S*,4*S*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*S*,4*S*)-(-)-11] újraeszközölése:

A (3*S*,4*S*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz [(*S*)-(-)-11] (362,2 mg, 1,57 mmol) Novozym 435 enzimet (360 mg) és vinil-acetátot (3,6 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakciót 48 óra reakcióidő után az enzim szűrésével állítottuk meg, és a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékban levő acetátot a reagálatlan alkoholtól preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát 10:2 arányú elegyét használva:

- (3*S*,4*S*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*S*,4*S*)-(-)-11]: 133,6 mg (0,58 mmol, 37,0%). Ciklohexánból (8 ml) átkristályosítva: 111,2 mg (0,48 mmol, 30,0%), $[\alpha]_{D,20} = -118,4^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH), ee: 98,0%, (op: 74-76 °C);
- (3*S*,4*S*)-(-)-3-(acetoximetilén)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*S*,4*S*)-(-)-26]: 264,2 mg (0,97 mmol, 61,0%), $[\alpha]_{D,20} = -15,8^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH).

Acetát hidrolízise: A (3*S*,4*S*)-(-)-3-(acetoximetilén)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxidhoz [(3*S*,4*S*)-(-)-26] nátriummetilátot (0,1 g, 1,85 mmol) és metanolt (1 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett forraltuk. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, sóoldatot (5 ml) adtunk hozzá, majd etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 200,7 mg (0,87 mmol, 55,0%) (3*S*,4*S*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinioxid [(3*S*,4*S*)-(-)-11], $[\alpha]_{D,25} = -21,1^{\circ}$ ($c=1$, CH₃OH).

4.2.2.2.3 Optikailag aktív 3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin (12) előállítása

A racém 3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin oxidhoz (12) (600 mg, 2,59 mmol) Novozym 435 enzimet (600 mg) és vinil-acetátot (6 ml) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertetni kezdtük. A reakciót 24 óra reakcióidő után az enzim szűrésével állítottuk meg, és a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékban levő acetátot a reagálatlan alkoholtól preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával választottuk el, eluensként hexán:etil-acetát 10:2 arányú elegyét használva:

- (3*S*,4*R*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(nitrometil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin oxid [(3*S*,4*R*)-(-)-12]: 298,3 mg (1,29 mmol, 99,0%), $[\alpha]_{D,20} = -79,7^\circ$ (c=1, CH₃OH). Toluolból (1,5 ml) átkristályosítva: 159,7 mg, majd dietil-éterből (2 ml, -78°C) átkristályosítva: 61,0 mg (0,26 mmol, 20,0%) sárga színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,20} = -110,5^\circ$ (c=1, CH₃OH), ee: 97,0%, (op: 99-102 °C);
- (3*R*,4*S*)-(+)-3-(acetoximetilén)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin oxid [(3*R*,4*S*)-(-)-27]: 349,8 mg (1,28 mmol, 100,0%), $[\alpha]_{D,20} = +60,7^\circ$ (c=1, CH₃OH).

Acetát hidrolízise: A (3*R*,4*S*)-(+)-3-(acetoximetilén)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin oxidhoz [(3*R*,4*S*)-(-)-27] nátrium-karbonátot (0,2 g, 3,7 mmol), valamint metanol és víz 1:1 arányú elegyét (4 ml) adtunk, és folyamatos kevertetés mellett forraltuk. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, sóoldatot (5 ml) adtunk hozzá, majd etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, és preparatív vákuum-oszlopkromatográfiával tisztítottuk: 228,0 mg (0,99 mmol, 76,0%) (3*R*,4*S*)-(-)-3-(hidroximetil)-4-(metoxikarbonil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin oxid [(3*R*,4*S*)-(-)-12], $[\alpha]_{D,25} = +77,2^\circ$ (c=1, metanol). Toluolból (1 ml) és dietil-éterből (1,2 ml) átkristályosítva: 38,5 mg (0,17 mmol, 12,0%) sárga színű kristályos anyag, $[\alpha]_{D,20} = +112,0^\circ$ (c=1, CH₃OH), ee: 98,0%, (op: 99-102 °C).

4.3 ENANTIOMERELVÁLASZTÁS KÉMIAI MÓDSZERREL

4.3.1 Fenilpropanol félészterek előállítása

4.3.1.1 Maleinsavas félészter előállítása (általános előirat)

Az 1-fenilpropán-1-ol (2) (10,00 g, 73,42 mmol) diklórmetánnal (50 ml) készített oldatához maleinsavanhidridet (7,35 g, 75,00 mmol) és trietilamint (7,60 g, 75,00 mmol) adtunk, és vízfürdő segítségével 1 órán át refluxáltattuk. A szobahőmérsékletre hűlt reakcióelegyet 1,5M HCl-oldattal (1x50 ml, 2x30 ml), valamint vízzel (1x30 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 15,66 g (66,8 mmol, T: 91%) barna olaj, 1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter (28).

4.3.1.2 Borostyánkősavas félészter előállítása (általános előirat)

Az 1-fenilpropán-1-ol (2) (10,00 g, 73,42 mmol) diklórmetánnal (50 ml) készített oldatához borostyánkősavanhidridet (8,06 g, 80,54 mmol) és trietilamint (8,16 g, 80,79 mmol) adtunk, és vízfürdő segítségével 1 órán át refluxáltattuk. A szobahőmérsékletre hűlt reakcióelegyet 1,5M HCl-oldattal (1x50 ml, 2x30 ml), valamint vízzel (1x30 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk,

bepároltuk: 16,3 g (69,02 mmol, T: 94%) sárga olaj, 1-fenilpropán-1-ol borostyánkősavas félészter (**29**).

4.3.1.3 Ftálsavas félészter előállítása (általános előírat)

Az 1-fenilpropán-1-ol (**2**) (10,00 g, 73,42 mmol) diklórmetánnal (50 ml) készített oldatához ftálsavanhidridet (11,94 g, 80,61 mmol) és trietilamint (8,16 g, 80,79 mmol) adtunk, és vízfürdő segítségével 1 órán át refluxáltattuk. A szobahőmérsékletre hűlt reakcióelegyet 1,5M HCl-oldattal (1x50 ml, 2x30 ml), valamint vízzel (1x30 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 19,04 g (66,80 mmol, T: 91%) sárga olaj, 1-fenilpropán-1-ol ftálsavas félészter (**30**).

4.3.2 Diasztereomer sóképzés

4.3.2.1 1-Fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter (**28**) rezolválása (*S*)-(-)-1-fenil-etilaminnal (**52**) (általános előírat)

A racém 1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félésztert (**28**) (10,00 g, 42,68 mmol) (*S*)-(-)-1-fenil-etilamint (**52**) (3,40 g, 27,91 mmol, 0,65 ekvivalens) etil-acetátban (30 ml) melegítéssel feloldottunk, majd az elegyet 10-15°C-on kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal (3x5 ml) mostuk, szárítottuk: 6,08 g fehér kristályos anyag.

A diasztereomer só egy részét (5,08 g) forró etil-acetátból (15 ml) átkristályosítottuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal (3x2 ml) mostuk, bepároltuk: 2,78 g fehér kristályos anyag.

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sót (1,00 g) etil-acetáttal (5 ml) és 1,5M sósavval (5 ml) 2 percen át kevertettük (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist még 1,5M sósavval (2x5 ml) mostuk, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, végül bepároltuk: 0,73 g (3,11 mmol, 14,6%) (*R*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter [*R*]-**28**], halványsárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = +38,54^\circ$ (c=1, kloroform).

A diasztereomer só bontásával kapott (*R*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félésztert [*R*]-**28**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,2 g, 5 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (5 ml) adtunk hozzá, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x2 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,38 g (2,79 mmol, 13,1%) (*R*)-1-fenilpropán-1-ol [*R*]-**2**], halványsárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = +13,22^\circ$ (c=1, kloroform), ee: 27,5%.

Átkristályosított diasztereomer só feldolgozása: Az átkristályosított diasztereomer sót (2,78 g) sót etil-acetáttal (15 ml) és 1,5M sósavval (15 ml) 2 percen át kevertettük (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist még 1,5M sósavval (2x10 ml) mostuk, az egyesített szerves fázist majd Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 2,43 g (10,37 mmol, 48,6%) (*R*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter [*R*]-**28**], sárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = +76,02^\circ$ (c=1, kloroform).

Az átkristályosított diasztereomer só bontása után kapott (*R*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félésztert [*R*]-**28**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (15 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (15 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist

Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,24 g (9,10 mmol, 42,6%) (*R*)-1-fenilpropán-1-ol [(*R*)-**2**], színtelen olaj, $[\alpha]_{D,25} = +29,67^\circ$ (c=1, kloroform), ee: 62,7%.

Átkristályosítás anyalúgjának feldolgozása: Az átkristályosítás anyalúgjához 1,5M sósavat (15 ml) adtunk, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még 1,5M sósavval (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,88 g (8,02 mmol, 37,6 %) (*S*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter [(*S*)-**28**], sárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = -30,13^\circ$ (c=1, kloroform).

Az átkristályosítás anyalúgjának feldolgozása után kapott (*S*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félésztert [(*S*)-**28**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,5 g, 12,5 mmol) és vizet (15 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (15 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,52 g (3,81 mmol, 17,9 %) (*S*)-1-fenilpropán-1-ol, halványsárga olaj [(*S*)-**2**], $[\alpha]_{D,25} = -9,44^\circ$ (c=1, kloroform), ee: 18,2%.

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A reszolválás anyalúgjához 1,5M sósavat (20 ml) adtunk, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még 1,5M sósavval (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 5,76 g (24,58 mmol, 115,2%) (*S*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félészter [(*S*)-**28**], sárgásbarna olaj, $[\alpha]_{D,25} = -39,24^\circ$ (c=1, kloroform).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*S*)-1-fenilpropán-1-ol maleinsavas félésztert [(*S*)-**28**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (1,2 g, 30 mmol) és vizet (20 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (15 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 2,99 g (21,97 mmol, 102,9 %) (*S*)-1-fenilpropán-1-ol [(*S*)-**2**], halványsárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = -11,14^\circ$ (c=1, kloroform), ee: 21,9%.

4.3.2.2 1-Fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter (**31**) reszolválása (*S*)-(-)-1-fenil-etilaminnal (**52**) (általános előirat)

A racém 1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert (**31**) (5,00 g, 21,34 mmol) és (*S*)-(-)-1-fenil-etilamint (**52**) (1,95 g, 16,00 mmol, 0,75 ekvivalens) etil-acetátban (10 ml) melegítéssel feloldottunk, majd az elegyet -5°C-on éjszakán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal mostuk (3x2 ml), szárítottuk: 3,15 g fehér kristályos anyag (8,85 mmol, 81,9%).

A diasztereomer só egy részét (2,50 g) etil-acetátból (25 ml) átkristályosítottuk, hűtöttük, szűrtük, etil-acetáttal (3x2 ml) mostuk, szárítottuk: 1,50 g (4,21 mmol, 39,4%).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sót (0,65 g) etil-acetáttal (5 ml) és 1,5M sósavval (5 ml) 2 percen át kevertettük (tiszta kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist még 1,5M sósavval (2x5 ml) mostuk, az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,53 g (2,26 mmol, 21,2%) (*S*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*S*)-**31**], sárgásbarna olaj, $[\alpha]_{D,25} = +2,92^\circ$ (c=1, kloroform).

A diasztereomer só bontásával kapott (*S*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*S*)-**31**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,2 g, 5 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (5 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x2 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk,

bepároltuk: 0,27 g (1,98 mmol, 18,6%) (*S*)-1-fenilpropán-2-ol [(*S*)-**3**], halványsárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = +8,88^\circ$ ($c=1$, kloroform), ee: 21,1%.

Átkristályosított diasztereomer só feldolgozása: Az átkristályosított sót (1,50 g) etil-acetáttal (10 ml) és 1,5M sósavval (10 ml) 2 percen át kevertettük (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist még 1,5M sósavval (2×5 ml) mostuk, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,27 g (5,42 mmol, 50,8%) (*S*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*S*)-**31**], sárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = +4,75^\circ$ ($c=1$, kloroform).

Az átkristályosított diasztereomer só bontása után kapott (*S*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*S*)-**31**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,5 g, 12,5 mmol) és vizet (10 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (10 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,65 g (4,77 mmol, 44,7%) (*S*)-1-fenilpropán-2-ol [(*S*)-**3**], halványsárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = +15,91^\circ$ ($c=1$, kloroform), ee: 37,7%.

Átkristályosítás anyalúgjának feldolgozása: Az átkristályosítás anyalúgijához 1,5M sósavat (10 ml) adtunk, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még 1,5M sósavval (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,85 g (3,63 mmol, 34,0%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*R*)-**31**], barna olaj, $[\alpha]_{D,25} = -2,63^\circ$ ($c=1$, kloroform).

Az átkristályosítás anyalúgjának feldolgozása után kapott (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*R*)-**31**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,2 g, 5 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (5 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,43 g (3,15 mmol, 29,5%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol [(*R*)-**2**], sárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = -6,31^\circ$ ($c=1$, kloroform), ee: 15,0%.

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A reszolválás anyalúgijához 1,5M sósavat (15 ml) adtunk, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még 1,5M sósavval (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 2,06 g (8,79 mmol, 82,4%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*R*)-**31**], sárgásbarna olaj, $[\alpha]_{D,25} = -5,20^\circ$ ($c=1$, kloroform).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*R*)-**31**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,6 g, 15 mmol) és vizet (20 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (10 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,08 g (7,93 mmol, 74,3%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol [(*R*)-**3**], halványsárga olaj, $[\alpha]_{D,25} = -7,70^\circ$ ($c=1$, kloroform), ee: 18,3%.

4.3.2.3 Racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter (**34**) reszolválása (*S*)-(-)-1-fenil-etilammal (**52**) (általános előirat)

A racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert (**34**) (90,30 g, 324,51 mmol) és az (*S*)-(-)-1-fenil-etilamint (**52**) (23,60 g, 194,75 mmol) etil-acetátban (125 ml) melegítéssel feloldottuk, az elegyet 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Dietil-étert (271 ml) adtunk hozzá, és beoltottuk kevés diasztereomer sóval. Éjszakán át kristályosodni hagytuk 1°C-on, majd a kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3×45 ml) mostuk, szárítottuk: 47,40 g barnás színű diasztereomer só (118,7 mmol, 73,1%).

A diasztereomer só (47,00 g) forró etil-acetátból (94 ml) átkristályosítottuk, lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3×25 ml) mostuk, szárítottuk: 42,10 g barnás színű kristályos anyag (105,40 mmol, 65,0%).

Az átkristályosított diasztereomer só (41,70 g) forró etil-acetátból (83 ml) ismét átkristályosítottuk, lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3×25 ml) mostuk, szárítottuk: 36,80 g barnás színű kristályos anyag (92,13 mmol, 56,8%) ($[\alpha]_{D,25} = +6.9^\circ$ (c=2, jégecet); op: 155-160 °C, 95°C-tól zsugorodik).

Kétszeresen átkristályosított diasztereomer só feldolgozása: A kétszer átkristályosított só (36,40 g) etil-acetáttal (300 ml) és 20%-os sósavval (25 ml) 30 percen át kevertettük (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist 1,5M sósavval (2×20 ml) mostuk, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 23,92 g (86,00 mmol, 53,0%) (*S*)-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*S*)-**34**], ($[\alpha]_{D,25} = +11,9^\circ$ (c=2, kloroform)).

A diasztereomer só bontásával kapott (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*S*)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (15,0 g, 0,375 mol) és vizet (45 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x45 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 14,04 g (77,91 mmol, 48,0%) (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*S*)-**4**], ($[\alpha]_{D,25} = +31,5^\circ$ (c=2, kloroform), ee: 98,0%).

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A resolválás anyalúgját 1,5M sósavval (1x65 ml, 2x10 ml) mostuk, az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 59,04 g (213,47 mmol, 131,6%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**34**], ($[\alpha]_{D,25} = -11,0^\circ$ (c=2, kloroform)).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (25 g, 0,625 mol) és vizet (100 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x100 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 34,1 g (116,7 mmol, 116,7%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*R*)-**4**], ($[\alpha]_{D,25} = -15,3^\circ$ (c=1, kloroform), ee: 48,0%).

4.3.2.4 Racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter (**34**) resolválása (+)-dehidro-abietilaminnal (**54**) (általános előirat)

A racém 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert (**34**) (4,65 g, 16,72 mmol) és a (+)-dehidro-abietilamint (**54**) (3,10 g, 10,86 mmol) etil-acetátban (14 ml) melegítéssel feloldottunk, majd éjszakán át 15°C-on kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal (4x3 ml) mostuk, szárítottuk: 4,14 g diasztereomer só (7,34 mmol, 87,9%), ($[\alpha]_{D,25} = +9.9^\circ$ (c=2, jégecet), op: 139-141°C).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer só (4,14 g) etil-acetátban (10 ml) oldottunk, majd 1M Na₂CO₃-oldattal (1x10 ml, 2x5 ml) extraháltuk. A fázisok elválasztása után az egyesített vizes fázist etil-acetáttal (2×5 ml) mostuk, 37%-os sósavval (2 ml) savanyítottuk, végül etil-acetáttal (3x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,63 g (5,85 mmol, 70,1%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**34**], ($[\alpha]_{D,25} = -10,7^\circ$ (c=10, metanol)).

A diasztereomer só bontásával kapott (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (1 g, 25 mmol), vizet (3 ml) és metanolt (1ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk.

Miután szobahőmérsékletre hűlt, vizet (10 ml) adtunk hozzá, és a metanolt lepároltuk. A maradékot etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,83 g (4,61 mmol, 55,1%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*R*)-**4**], [α]_{D,25} = 23,1° (c=2, kloroform), ee: 72,0%.

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A rezzolválás anyalúgját 1M Na₂CO₃-oldattal (1x15 ml, 2x5 ml) extraháltuk, az egyesített vizes fázist etil-acetáttal (2x5 ml) mostuk, 37%-os sósavval (2 ml) savanyítottuk, végül etil-acetáttal (3x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 2,32 g (8,33 mmol, 99,8%) (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*S*)-**34**], [α]_{D,25} = +11,1° (c=2, kloroform).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*S*)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (1 g, 25 mmol), vizet (3 ml) és metanolt (1 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, vizet (10 ml) adtunk hozzá, és a metanolt lepároltuk. A maradékot etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,32 g (6,10 mmol, 73,1%) (*S*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*S*)-**4**], [α]_{D,25} = +21,5° (c=1, kloroform), ee: 67,0%.

4.3.2.5 Racém 1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félészter (**37**) rezzolválása (*R*)-(+)-1-feńil-etilaminnal (**53**) (általános előirat)

A racém 1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félésztert (**37**) (1,00 g, 3,72 mmol) és (*R*)-(+)-1-feńil-etilamint (**53**) (0,30 g, 2,48 mmol) etil-acetát (0,25 ml), aceton (0,25 ml) és diizopropil-éter (4,5 ml) elegyében melegítéssel feloldottunk. Kevés diasztereomer sóval beoltottuk, és 24 órán keresztül kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, diizopropil-éterrel (2x1 ml) mostuk, szárítottuk: 0,28 g diasztereomer só (0,72 mmol, 38,7%).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sót (0,28 g) etil-acetáttal (10 ml) és 1,5M sósavval (5 ml) 5 percen át kevertettünk (tisza kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist 1,5M sósavval (2x5 ml) mostuk, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,18 g (0,67 mmol, 36,0%) (*R*)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**37**], [α]_{D,25} = -10,8° (c=2, kloroform).

A diasztereomer só bontásával kapott (*R*)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**37**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,11 g (0,64 mmol, 34,6%) (*R*)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol [(*R*)-**5**], [α]_{D,25} = -10,8° (c=2, kloroform), ee: 31,0%.

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A rezzolválás anyalúgját 1,5M sósavval (3x5 ml) mostuk, az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 59,04 g (213,47 mmol, 131,6%) (*S*)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félészter [(*S*)-**37**], [α]_{D,25} = +2,6° (c=2, kloroform).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*S*)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félésztert [(*S*)-**37**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 34,1 g (116,7 mmol, 135,4%) (*S*)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol [(*S*)-**5**], [α]_{D,25} = +3,2° (c=2, kloroform), ee: 9,0%.

4.3.2.6 Racém 1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter (41) reszolválása (-)-kininnel (55)

A racém 1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félésztert (41) (1,00 g, 3,69 mmol) és (-)-kinint (55) (0,90 g, 2,77 mmol) etil-acetátban (6 ml) melegítéssel feloldottunk, kevés diasztereomer sóval beoltottuk, és 24 órán keresztül kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal (2x1 ml) mostuk, szárítottuk: 1,07 g diasztereomer só (1,80 mmol, 97,3%).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sót (1,07 g) etil-acetáttal (10 ml) és 1,5M Na₂CO₃-oldattal (10 ml) 5 percen át kevertettünk (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után a vizes fázist etil-acetáttal (2x10 ml) mostuk, 1,5M sósavval (20 ml) savanyítottuk, majd dietil-éterrel (3x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,39 g (1,44 mmol, 78,0%) (S)-1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter [(S)-41].

A diasztereomer só bontásával kapott (S)-1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter [(S)-41] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,24 g (1,41 mmol, 76,1%) (S)-1-(4-klórfenil)-2-propanol [(S)-6], $[\alpha]_{D,25}=3,8^{\circ}$ (c=2, kloroform), ee: 12,0%.

Reszolválás anyalúgiának feldolgozása: A reszolválás anyalúgiáját etil-acetáttal (10 ml) és 1M Na₂CO₃-oldattal (10 ml) 5 percen át kevertettünk (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után a vizes fázist 1M Na₂CO₃-oldattal (2x10 ml) mostuk, 1,5M sósavval (20 ml) savanyítottuk, majd dietil-éterrel (3x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,35 g (1,29 mmol, 70,0%) (R)-1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félészter [(R)-41].

Az anyalúg feldolgozása után kapott (R)-1-(4-klórfenil)-2-propanol borostyánkősavas félésztert [(R)-41] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, etil-acetáttal (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,20 g (1,17 mmol, 63,5%) (R)-1-(4-klórfenil)-2-propanol [(R)-6], $[\alpha]_{D,25}=-3,9^{\circ}$ (c=2, kloroform), ee: 12,0%.

4.3.2.7 Racém 1-(4-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félészter (42) reszolválása (R,R)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiollal (56)

A racém 1-(4-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félésztert (42) (3,40 g, 10,67 mmol) és (R,R)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiolt (56) (1,36 g, 6,41 mmol) etil-acetátban (3,4 ml) melegítéssel feloldottunk. Miután az oldat szobahőmérsékletre hűlt, dietil-étert (13,6 ml) adtunk hozzá és 48 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (2x1 ml) mostuk, szárítottuk: 2,65 g diasztereomer só (4,99 mmol, 93,6%).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sót (2,65 g) etil-acetáttal (35 ml) és 1,5M sósavval (20 ml) 5 percen át kevertettünk (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után a szerves fázist 1,5M sósavval (2x20 ml) mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,58 g (4,96 mmol, 92,9%) (S)-1-(4-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félészter [(S)-42].

A diasztereomer só bontásával kapott (S)-1-(4-klórfenil)-2-propanol ftálsavas félésztert [(S)-42] hidrolizáltuk: NaOH-ot (3 g, 75 mmol) és vizet (20 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-

éterrel (4x25 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,79 g (4,63 mmol, 86,8%) (*S*)-1-(4-klórfe-nil)-2-propanol [(*S*)-**6**], [α]_{D,25}⁼ +5,2° (c=2, kloroform), ee: 17,0%.

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A resolválás anyalúg-jához etil-acetátot (35 ml) adtunk és 1,5M sósavval (3x20 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,75 g (5,49 mmol, 102,9%) (*R*)-1-(4-klórfe-nil)-2-propanol ftálsavas félészter [(*R*)-**42**].

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*R*)-1-(4-klórfe-nil)-2-propanol ftálsavas félésztert [(*R*)-**42**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (3 g, 75 mmol) és vizet (20 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x35 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,88 g (5,16 mmol, 96,7%) (*R*)-1-(4-klórfe-nil)-2-propanol [(*R*)-**6**], [α]_{D,25}⁼ -4,6° (c=2, kloroform), ee: 15,0%.

4.3.2.8 Racém 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félészter (**51**) resolválása (*S*)-(+)-benzilamino-butanollal (**57**)

A racém 1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félésztert (**51**) (1,00 g, 2,54 mmol) és (*S*)-(+)-benzilamino-butanolt (**57**) (0,30 g, 1,67 mmol) etil-acetátban (3 ml) melegítéssel feloldottunk, kevés diasztereomer sóval beoltottuk, és 24 órán keresztül kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3x1 ml) mostuk, szárítottuk: 0,89 g diasztereomer só (1,55 mmol, 122,3%).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sőt (0,89 g) etil-acetáttal (10 ml) és 1,5M sósavval (5 ml) 5 percen át kevertettünk (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után a szerves fázist 1,5M sósavval (2x5 ml) mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,56 g (1,42 mmol, 112,0%) (*R*)-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félészter [(*R*)-**51**].

A diasztereomer só bontásával kapott (*R*)-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félészter [(*R*)-**51**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,23 g (0,94 mmol, 73,8%) (*R*)-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol [(*R*)-**9**], [α]_{D,25}⁼ -7,8° (c=2, kloroform), ee: 31,0%.

Reszolválás anyalúgjának feldolgozása: A resolválás anyalúg-jához etil-acetátot (10 ml) adtunk és 1,5M sósavval (3x5 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,35 g (0,89 mmol, 70,0%) (*S*)-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félészter [(*S*)-**51**].

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*S*)-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol ftálsavas félésztert [(*S*)-**51**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,8 g, 20 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,12 g (0,89 mmol, 38,5%) (*S*)-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-2-propanol [(*S*)-**9**], [α]_{D,25}⁼ +17,5° (c=2, kloroform), ee: 70,0%.

4.3.3 Enantiomerkeverékek tisztítása újreszolválással

4.3.3.1 Optikailag aktív félészterek előállítása (általános előirat)

Az (*R*)-1-fenilpropán-2-ol [(*R*)-**3**] (1,00 g, 7,34 mmol, [α]_{D,25}⁼ -7,70° (c=1, kloroform), ee: 18,0%) diklórmetánnal (10 ml) készített oldatához maleinsavanhidridet

(0,74 g, 7,50 mmol) és trietilamint 0,76 g, 7,50 mmol) adtunk, és a reakcióelegyet vízfürdő segítségével 1 órán át refluxáltattuk. A szobahőmérsékletre hűlt reakcióelegyet 1,5M HCl-oldattal (1x15 ml, 2x10 ml), valamint vízzel (1x15 ml) extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,66 g (7,12 mmol, T: 97%) sárgásbarna olaj, (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*R*)-**31**], [α]_{D,25} = 5,20° (c=1, kloroform), ee: 18,0%.

4.3.3.2 Optikailag aktív félészterek újraszolválása

4.3.3.2.1 (*R*)-1-Fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*R*)-**31**] újraszolválása (*R*)-(+)-1-fenil-etilaminnal (**53**)

Az (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*R*)-**31**] (1,50 g, 6,40 mmol, ee: 18,0%), és 0,58 g (4,80 mmol) és (*R*)-(+)-1-fenil-etilamint (**53**) etil-acetátban (5 ml) melegítéssel feloldottunk, majd az elegyet -5°C-on kristályosodni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal (3x2 ml) mostuk, szárítottuk: 0,48 g fehér kristályos anyag (1,34 mmol, 42,1%).

Diasztereomer só feldolgozása: A diasztereomer sót (0,45 g) etil-acetáttal (5 ml) és 1,5M sósavval (5 ml) 2 percen át kevertettük (tiszta kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist még 1,5M sósavval (2x5 ml) mostuk, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,28 g (1,19 mmol, 37,2%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*R*)-**31**], sárga olaj, [α]_{D,25} = -9,02° (c=1, kloroform).

A diasztereomer só bontásával kapott (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*R*)-**31**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,2 g, 5 mmol) és vizet (5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (5 ml) adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x2 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,15 g (1,10 mmol, 34,3%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol [(*R*)-**3**], színtelen olaj, [α]_{D,25} = -19,46° (c=1, kloroform), ee: 46,3%.

Újraszolválás anyalúgjának feldolgozása: A resolválás anyalúgjához 1,5M sósavat (15 ml) adtunk, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még 1,5 M sósavval (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,08 g (4,61 mmol, 144,0%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félészter [(*R*)-**31**], sárgásbarna olaj, [α]_{D,25} = -3,80° (c=1, kloroform).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (-)-1-fenilpropán-2-ol maleinsavas félésztert [(*R*)-**31**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (0,4 g, 10 mmol) és vizet (10 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, hexánt (10 ml) adtunk hozzá, a fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist még hexánnal (2x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 0,58 g (4,25 mmol, 132,8%) (*R*)-1-fenilpropán-2-ol [(*R*)-**3**], halványsárga olaj, [α]_{D,25} = -5,54° (c=1, kloroform), ee: 13,2%.

4.3.3.2.2 (*R*)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**34**] újraszolválása (*R*)-(+)-1-fenil-etilaminnal (**53**) (általános előirat)

Az (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**34**] (10,00 g, 35,94 mmol, ee: 48%) és (*R*)-(+)-1-fenil-etilamint (**53**) (2,50 g, 20,63 mmol) etil-acetátban (10 ml) melegítéssel feloldottunk, majd dietil-étert (30 ml) adtunk hozzá. A oldatot kevés diasztereomer sóval beoltottuk és szobahőmérsékleten, 2 órán át

kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (4x4 ml) mostuk, szárítottuk: 6,78 g piszkosfehér színű diasztereomer só (16,97 mmol, 47,2%).

A diasztereomer sót (6,78 g) forró etil-acetátból (20 ml) átkristályosítottuk, lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3x2,5 ml) mostuk, szárítottuk: 6,08 g piszkosfehér színű diasztereomer só (15,22 mmol, 42,3%).

Az átkristályosított diasztereomer sót (6,08 g) forró etil-acetátból (18 ml) ismét átkristályosítottuk, lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3x2,5 ml) mostuk, szárítottuk: 5,27 g piszkosfehér színű diasztereomer só (13,19 mmol, 36,7%) ($[\alpha]_{D,25} = -6,1^\circ$ (c=2, jégecet).

Kétszeresen átkristályosított diasztereomer só feldolgozása: A kétszer átkristályosított diasztereomer sót (4,87 g) etil-acetáttal (40 ml) és 20%-os sósavval (5 ml) 15 percen át kevertettük (tisztá kétfázisú oldat). A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist 1,5M sósavval (3x5 ml) mostuk, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 3,38 g (12,14 mmol, 33,8%) (R)-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(R)-**34**], $[\alpha]_{D,25} = -15,3^\circ$ (c=2, kloroform).

A diasztereomer só bontásával kapott (R)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(R)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (1,5 g, 37,5 mmol) és vizet (4,5 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,52 g (8,43 mmol, 23,5%) (R)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(R)-**4**], $[\alpha]_{D,25} = -31,3^\circ$ (c=2, kloroform), ee: 97,0%.

Újrereszolválás anyalúgjának feldolgozása: A resolválás anyalúgját 1,5M sósavval (1x15 ml, 2x5 ml) mostuk, az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 6,19 g (22,24 mmol, 61,9%) (R)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(R)-**34**], $[\alpha]_{D,25} = -3,8^\circ$ (c=2, kloroform).

Az anyalúg feldolgozása után kapott (R)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(R)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (3 g, 75 mmol) és vizet (9 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk. Miután szobahőmérsékletre hűlt, dietil-éterrel (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 3,23 g (17,92 mmol, 49,9%) (R)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(R)-**4**], $[\alpha]_{D,25} = -4,4^\circ$ (c=2, kloroform), ee: 14,0%.

4.3.3.2.3 (R)-1-(3-Klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félészter [(R)-**40**] újrereszolválása (+)-dehidro-abietilaminnal (**54**) (általános előirat)

Az (R)-1-(3-klórfeńil)-2-propanol maleinsavas félésztert [(R)-**40**] (16,00 g, 59,54 mmol, ee: 58%) és (+)-dehidro-abietilamint (**54**) (28,00 g, 59,00 mmol) etil-acetátban (80 ml) melegítéssel feloldottunk, majd kevés diasztereomer sóval beoltottuk. Az oldatot 10 órán át kristályosodni hagytuk, végül a kivált kristályokat szűrtük, 4x5 ml etil-acetáttal mostuk, szárítottuk: 13,13 g diasztereomer só (23,69 mmol, 39,8%).

A diasztereomer sót (13,13 g) forró etil-acetátban (350 ml) feloldottuk, majd az oldatot bepároltuk (86 g). Lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, etil-acetáttal (3x5 ml) mostuk, szárítottuk: 10,20 g diasztereomer só (18,40 mmol, 30,9%).

Az átkristályosított diasztereomer sót (10,20 g) forró acetonban (300 ml) oldottuk, majd bepároltuk (63 g). Lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, dietil-éterrel (3x5 ml) mostuk,

szárítottuk: 7,97 g diasztereomer só (14,38 mmol, 24,2%) ($[\alpha]_{D,25} = -10,9^\circ$ (c=2, metanol), op: 140-143°C).

Kétszeresen átkristályosított diasztereomer só feldolgozása: A kétszer átkristályosított diasztereomer sót (7,97 g) metanolban (25 ml) oldottuk, és NaOH (0,8 g, 20 mmol) és vízzel (5 ml) készült oldatát adtuk hozzá, és végül vizet (100 ml) adtunk az oldathoz. Az oldatot diklórmetánnal (3x30 ml) extraháltuk, a vizes fázist 37%-os sósavval (3 ml) savanyítottuk, és diklórmetánnal (3x30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 3,34 g (12,43 mmol, 20,9%) (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**40**].

A diasztereomer só bontásával kapott (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**40**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (2,5 g, 62,5 mmol) és vizet (6 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk, majd dietil-éterrel (4x20 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,82 g (10,67 mmol, 17,9%) (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol [(*R*)-**5**], ($[\alpha]_{D,25} = -33,8^\circ$ (c=2, kloroform), ee: 98,0%).

Újrareszolválás anyalúgjának feldolgozása: A resolválás anyalúgját bepároltuk, és metanolt (35 ml), valamint NaOH (1 g, 10 mmol) vízzel (10 ml) készült oldatát adtuk hozzá. Az oldathoz még vizet (100 ml) adtunk, majd diklórmetánnal (3x50 ml) extraháltuk, 37%-os sósavval (5 ml) savanyítottuk, végül diklórmetánnal (3x25 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 10,22 g (38,04 mmol, 63,9%) (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**40**].

Az anyalúg feldolgozása után kapott (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**40**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (5 g, 125 mmol) és vizet (20 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk, majd dietil-éterrel (4x20 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 6,08 g (35,63 mmol, 59,8%) (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol [(*R*)-**5**], ($[\alpha]_{D,25} = 11,7^\circ$ (c=2, kloroform), ee: 34,0%).

4.3.4 Enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással

4.3.4.1 (*R*)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**34**] enantiomerkeverék tisztítása átkristályosítással

Az (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**34**] (10,00 g, 35,94 mmol, ee: 48%) toluolban (20 ml) melegítéssel feloldottuk, majd a sötétbarna oldatot a tiszta enantiomerrel beoltottuk, és 3 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat szűrtük, toluollal (3x2 ml) és hexánnal (3x2 ml) mostuk, szárítottuk: 2,50 g piszkosfehér színű kristályos (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**34**] (8,98 mmol, 25,0%), ($[\alpha]_{D,25} = -2,7^\circ$ (c=2, CHCl₃)).

A kristályosodott (*R*)-1-(3-klórfenil)-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (1,2 g, 30 mmol) és vizet (4 ml) adtunk hozzá, és folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk, majd dietil-éterrel (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 1,46 g (8,10 mmol, 22,5%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*R*)-**4**], ($[\alpha]_{D,25} = -4,5^\circ$ (c=2, kloroform), ee: 14,0%).

Az anyalúgot bepároltuk: 7,45 g (26,77 mmol, 74,5%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félészter [(*R*)-**34**].

Az anyalúgból kapott (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol maleinsavas félésztert [(*R*)-**34**] hidrolizáltuk: NaOH-ot (3,8 g, 95 mmol) és vizet (11 ml) adtunk hozzá, és

folyamatos kevertetés mellett 1 percig forraltuk, majd dietil-éterrel (4x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk: 4,24 g (23,53 mmol, 65,5%) (*R*)-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-propanol [(*R*)-4], [α]_{D,25}⁼ -19,1° (c=2, kloroform), ee: 59,0%.

4.3.4.2 (*R*)-1-(3,4-Diklórfenil)-2-propanol [(*R*)-7] enantiomerkeverék tisztítása átkristályosítással (általános előirat)

Az (*R*)-1-(3,4-diklórfenil)-2-propanolt [(*R*)-6] (6,75 g, 32,91 mmol, ee: 61%) hexánban (6,8 ml) melegítéssel feloldottuk. Az oldatot lassan szobahőmérsékletre hűtöttük, miközben két fázisra vált szét, majd a kétfázisú oldatot a tiszta enantiomerrel beoltottuk, és 20 percen keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat szűrtük, hexánnal (3x2 ml) mostuk, szárítottuk: 4,43 g fehér színű kristályos (*R*)-1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol [(*R*)-7] (21,60 mmol, 65,6%), ([α]_{D,25}⁼ -23,1° (c=2, CHCl₃), ee: 80,0%.

Az anyalúgot bepároltuk: 2,27 g (11,07 mmol, 33,6%) (*R*)-1-(3,4-diklórfenil)-2-propanol [(*R*)-7], ee: 27,0%.

5 ÖSSZEFOGLALÁS

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológia Tanszékén végzett doktori munkám során különböző racém vegyületek, főként primer és szekunder alkoholok resolválásának, valamint az enantiomerkeverékek tisztításának lehetőségeit vizsgáltam biológiai és kémiai módszerrel. Munkámban a következő eredményeket értem el:

1. Vizsgáltuk a racém (6-fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) (**1**) diasztereomer soképzésen keresztül történő resolválását különböző oldószerekben, és megállapítottuk, hogy a resolválás során az oldószertől függően kinetikus és termodinamikai hatás érvényesül.
2. A kinetikus kontroll alatt megvalósítható resolválások közül feladatomban a racém vegyületek enantiomerjeinek elválasztására elterjedten alkalmazott lipáz-katalizált kinetikus resolválás vizsgálata lett. A lipáz-katalizált kinetikus resolválás módszerét a szekunder alkoholok közül a fenilpropanolok, a primer alkoholok közül a tetrametil-pirrolidinoxid származékok esetében vizsgáltam.
 - 2.1. Vizsgáltam az 1-fenilpropán-1-ol (**2**), valamint a belőle képzett észterek (**13-15**) lipáz-katalizált kinetikus resolválását többféle, kereskedelmi forgalomban kapható enzimmészítménnyel katalizált reakcióban különböző reakcióhőmérsékleteken, különböző acilezőszerek és oldószerek jelenlétében.
 - 2.1.1. Az 1-fenilpropán-1-ol (**2**) szelektív acilezésekor a legjobb enantiomer szelektivitást az Amano PS-C és a Novozym 435 lipázokkal értem el. Az oldószer változtatásakor hexánban jobb enantiomerelválasztást és a reakcióidő növekedését tapasztaltam. A különböző acilezőszerek használatakor oldószerként hexánt használtam, és a kísérletekben az acil-csoport méretének növelése az enantiomer szelektivitás növekedését eredményezte.
 - 2.1.2. Az 1-fenilpropán-1-ol észtereinek (**13-15**) szelektív hidrolízisének vizsgálatoknál a legjobb enantiomer szelektivitást a Novozym 435 lipázzal értem el. A vizsgált oldószerek és reakcióhőmérsékletek közül szobahőmérsékleten, víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben tapasztaltam jobb enantiomerelválasztást. Az acil-csoport méretének növelésekor az enantiomer szelektivitás változását tapasztaltam: az acetátnál eggyel hosszabb szénláncú propionát (**14**) hidrolízisével kaptam a legjobb elválasztást, ezzel szemben a kettővel hosszabb szénláncú butirát (**15**) hidrolízisékor kapott eredmények hasonlóak voltak az acetát (**13**) hidrolízisé során elért enantiomer szelektivitáshoz.
 - 2.2. Vizsgáltam az 1-fenilpropán-2-ol (**3**) lipáz-katalizált szelektív acilezését az 1-fenilpropán-1-ol (**2**) esetében alkalmazott körülmények (lipáz, oldószer, acilezőszer, reakcióhőmérséklet) alkalmazásával. A legjobb enantiomer szelektivitást az Amano PS-C lipázzal kaptam, az oldószerek vizsgálatára végzett kísérletekben szintén a hexán bizonyult jobbnak. A növekvő lánchosszúságú acil-csoportot tartalmazó acilezőszerekkel végzett kísérletekben oldószerként hexánt használtam, és azt tapasztaltam, hogy az acil-csoport mérete nem befolyásolja jelentős mértékben az enantiomer szelektivitást.
 - 2.3. Sikeresen választottam el a 3-as és/vagy a 4-es helyzetben szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (**4-9**) enantiomerjeit lipáz-katalizált szelektív acilezéssel.

- 2.3.1. Megvalósítottam az acilezés során keletkező acetát kémiai módszerrel történő elválasztását a reakcióban reagálatlanul maradó alkoholtól maleinsavas félészter képzésén keresztül, valamint vizsgáltam az enantiomerkeverékek tisztítását lipáz-katalizált kinetikus újrareszolválással.
- 2.4. Sikeresen valósítottam meg a 4-es helyzetben szubsztituátlan, valamint metoxikarbonil- és nitrometil-csoportot tartalmazó 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxidok (**10-13**) enantiomerjeinek elválasztását is lipáz-katalizált kinetikus reszolválással, mely származékok enantiomerjeinek enzimatiszterikus módszerrel történő előállítására nem találtam példát az irodalomban. A reakciókban közepes enantiomertiszasággal kaptam az enantiomereket, melyeket tovább tisztítottam lipáz-katalizált kinetikus újrareszolválással, illetve átkristályosítással.
3. A termodinamikai kontroll alatt megvalósítható reszolválások közül feladatom a racém vegyületek diasztereomer sóképzésén keresztül történő reszolválásának vizsgálata lett.
 - 3.1. A diasztereomer sóképzésén keresztül történő reszolváláshoz az alkoholok maleinsavas, borostyánkósavas és ftálsavas félésztereit készítettem el (**28-51**). Reszolválóágensként (*S*)-(-)-1-fenil-etilamin (**52**), (*R*)-(+)-1-fenil-etilamin (**53**), (+)-dehidro-abietilamin (**54**), kinin (**55**), (*R,R*)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiol (**56**), (*S*)-(+)-2-benzilamino-butanol (**57**), cinkonin (**58**), cinkonidin (**59**), és (*R*)-(+)-1-(1-naftil)-etilamin (**60**) királis bázisokat használtam. Megállapítottam, hogy a hidroxil-csoport helyzetétől és az aromás magban levő szubsztituensek helyétől, számától, valamint minőségétől függően az alkoholokból képzett félészterek reszolválása és reszolválhatósága jelentős mértékben függ:
 - a szubsztituátlan 1-fenilpropán-1-olból (**2**) képzett maleinsavas és borostyánkósavas félésztereket (**28, 29**) egyaránt sikeresen reszolváltam;
 - a szubsztituátlan, valamint a 3-as és 4-es helyzetben a merev szerkezetű metiléndioxi szubsztituenset tartalmazó fenilpropanolok (**3, 4**) esetében csak a maleinsavas félészterrel (**31, 34**) kaptam sikeres enantiomerelválasztást;
 - a 3-as helyzetben szubsztituált, illetve a 3-as és 4-es helyzetben diszubsztituált fenilpropanolok (**5, 7, 9**) reszolválásának vizsgálata során a maleinsavas félészterek (**37, 43, 49**) mellett a borostyánkósavas és/vagy a ftálsavas félészterekkel (**39, 44, 50, 51**) is sikerült enantiomerelválasztást megvalósítanom, azonban a legjobb eredményt mindegyik alkoholnál a maleinsavas félészter reszolválásakor kaptam;
 - a 4-es helyzetben szubsztituált alkohol (**6**) esetében mind a borostyánkósavas, mind a ftálsavas félésztert (**41, 42**) sikeresen reszolváltam, a maleinsavas félészterrel (**40**) azonban nem értem el eredményt.
 - 3.2. Végül vizsgáltam a kapott enantiomerkeverékek tisztítását újrareszolválással a megfelelő reszolválóágensek alkalmazásával, valamint átkristályosítással szilárd halmazállapotú félészterek, illetve alkoholok esetében.

6 IRODALOMJEGYZÉK

- 1 Pasteur, L.: *C. R. Acad. Sci.*, **1848**, 26, 535-538.
- 2 Jacques, J., Collet, A., Wilen, S. H.: *Enantiomers, Racemates and Resolution*, John Wiley and Sons, New York, **1981**.
- 3 Sheldon, R. A.: *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc., **1993**.
- 4 Ács, M., Fogassy, E., Kassai, Cs., Kozma, D., Nógrádi, M.: *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation* (Ed.: Kozma, D.) CRC Press, Boca Raton, **2002**.
- 5 Pope, W. J., Peachey, S. J.: *J. Chem. Soc.*, **1899**, 75, 1066-1093.
- 6 Fogassy, E., Ács, M., Tőke, L.: *Optikai izomerek előállítása. A kémia újabb eredményei*, Akadémiai Kiadó, Budapest, **1987**.
- 7 Kozma, D., Böcskei, Zs., Kassai, Cs., Simon, K., Fogassy, E.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 753-754.
- 8 Mravik, A., Böcskei, Zs., Katona, Z., Markovits, I., Pokol, Gy., Menyhárd, D. K., Fogassy, E.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 1983-1984.
- 9 Faber, K.: *Biotransformation in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1992**.
- 10 Poppe, L., Novák, L.: *Selective Biocatalysis: A Synthetic Approach*, Weinheim-New York: Verlag Chemie, **1992**.
- 11 Klibanov, A. M.: *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 114.
- 12 Sweers, H. M., Wong C. H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6421.
- 13 Sevela, B.: *Biomérnöki műveletek és folyamatok*, Műegyetemi Kiadó, Budapest, **2001**.
- 14 Jeniks, W. P.: *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, **1969**.
- 15 Fersht, A.: *Enzyme Structure and Mechanism*, 2nd edition, Freeman, New York, **1985**.
- 16 Walsh C. (ed): *Enzymatic Reaction Mechanism*, Freeman, San Francisco, **1979**.
- 17 Fisher, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 24, 2683.
- 18 Koshland, D. E., Nelt, K. E.: *Am. Rev. Biochem.*, **1968**, 37, 359.
- 19 Dewar, M. J. S.: *Enzyme*, **1986**, 36, 8.
- 20 A 'record' rate acceleration factor of 10^4 has been reported. See: Lipscomb, W. N.: *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 232.
- 21 Cooke, R., Kuntz I. D.: *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **1974**, 3, 95.
- 22 Warshal, A., Agoist, J., Creighton, S.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1989**, 86, 5820.
- 23 Ogston, A. G.: *Nature*, **1948**, 162, 963.

- 24 Jones, J. B.: *Biochemical Systems in Organic Chemistry: Concepts, Principles and Opportunities*, in Jones, J. B., Sih, C. J., Perlman, O.: *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry*, part I, Wiley, New York, **1976**.
- 25 Sundaresan, V., Abrol, R.: *Protein Science*, **2002**, *11*, 1330-1339.
- 26 Mezzetti, A., Schrag, J. D., Cheong, C. S., Kazlauskas, R. J. : *Chemistry & Biology*, **2005**, *12*, 427-437.
- 27 Toda, F. (ed): *Enantiomer Separation*, Kluwer Academic Publishers: Amsterdam, **2004**.
- 28 Jones, J. B.: *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3351-3403.
- 29 Sih, C. J., Wu, S. H.: *Topics Stereochem.*, **1989**, *19*, 63-125.
- 30 Haraldsson, G.: *The application of lipases in organic synthesis* in Patai, S. (ed): *The chemistry of acid derivatives*, John Wiley & Sons Ltd, **1992**, vol. 2, 1396-1467.
- 31 Wong, C.-H., Whitesides, G. M.: *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Oxford, **1994**.
- 32 Drauz, K., Waldmann, H.: *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, Weinheim, **1995**.
- 33 Schoffers, E., Golebiewski, A., Johnson, C. R.: *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3769-3826.
- 34 Klibanov, A. M.: *Trends Biotechnol.*, **1997**, *15*, 87-101.
- 35 Schmid, R. D., Verger, R.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1608-1633.
- 36 Zaks, A., Dodds, R.: *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*, **1998**, *1*, 290-303.
- 37 Roberts, S. M.: *Biocatalysis for fine Chemical Synthesis*, Wiley, Weinheim, **1999**.
- 38 Bornscheuer, U. T., Kazlauskas, R. J.: *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- 39 Klibanov, A. M.: *Nature*, **2001**, *409*, 241.
- 40 Koeller, K. M., Wong, C.-H.: *Nature*, **2001**, *409*, 232-240.
- 41 Cotterill, I. C., Sutherland, A. G., Robert, S. M., Grobbauer, R., Spreitz, J., Faber, K.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1999**, *1*, 1365.
- 42 Muralidhar, R. V., Marchant, R., Nigam, P.: *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2001**, *76*, 3-8.
- 43 Nakamura, K., Matsuda, T., Harada, T.: *Chirality*, **2002**, *14*, 703-708.
- 44 Miyazawa, T., Kurita, S., Shimaoka, M., Ueji, S., Yamada, T.: *Chirality*, **1999**, *11*, 554-560.
- 45 Collet, A., Brienne, M. J., Jacques, J.: *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 215.
- 46 Pasteur, L.: *Ann. Chim. Et. Phys.*, **1848**, *24*, 442.
- 47 Harada, K.: *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1965**, *38*, 1552.
- 48 Wilen, S. H.: *Tables of Resolving Agents*, Notre Dame Press, New York, **1971**.

- 49 Newman, P. (editor): *Optical Resolution Procedures: Amines and Related Compounds*, Optical Resolution Information Center, New York, **1979**.
- 50 Newman, P. (editor): *Optical Resolution Procedures: Acids I-II.*, Optical Resolution Information Center, New York, **1981**.
- 51 Leclercq, M., Jacques, J.: *Nouv. J. Chim.*, **1979**, 3, 629.
- 52 Fogassy, E., Faigl, F., Ács, M., Grofcsik, A.: *J. Chem. Res.*, **1981**, (S), 346; *J. Chem. Res.*, **1981**, (M), 3981.
- 53 Marckwald, W.: *Ber.*, **1896**, 29, 43.
- 54 Wong, C., Wang, K.: *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 40, 3813.
- 55 Jacques, J., Leclercq, M., Brienne, M. J.: *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1727-1733.
- 56 Horváth, K.: *Műszaki doktori értekezés*, BME, **1970**.
- 57 Szántay, Cs.: *Elméleti szerves kémia*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1976**.
- 58 Kirkland, J. J.: *Modern Practice of Liquid Chromatography*, Wiley Interscience, New York, **1969**.
- 59 Vigh, Gy., Inczédy, J.: *Magyar Kémikusok Lapja*, **1973**, 28, 3113.
- 60 Dotrevi, G., Sojan, Y., Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 96, 3838.
- 61 Gaál, J., Inczédy, J.: *J. Chromatogr.*, **1974**, 102, 375.
- 62 El Din Awod, A. M.: *J. Chromatogr.*, **1974**, 93, 393.
- 63 Sauter, R. W.: *J. Chromatogr.*, **1975**, 108, 265.
- 64 Ayers, G. S., Monroe, R. E.: *J. Chromatogr.*, **1970**, 51, 307.
- 65 Dabrowiak, J. C., Cooke, D. W.: *Anal. Chem.*, **1971**, 43, 791.
- 66 Horeau, A.: *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3121-3124.
- 67 Chen, C.-H., Fujimoto, Y., Girdaukas, G., Sih, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 7294-7299.
- 68 Chen, C.-S., Wu, S.H., Girdauskas, G., Sih, C.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2812-2817.
- 69 Rahels, J. L. L., Straathof, A. J. J., Heijnen, J. J.: *Enzyme Microb. Technol.*, **1993**, 15, 1051-1056.
- 70 Fogassy, E., Faigl, F., Ács, M.: *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3093.
- 71 Grester, J. F., Rohfling, S. R., Winady, R. M.: *North American Medicinal Chemistry Symposium*, Toronto, **1982**.
- 72 Egri, G., Fogassy, E., Novák, L., Poppe, L.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 547-557.
- 73 Egri, G., Kolbert, A., Bálint, J., Fogassy, E., Novák, L., Poppe, L.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 271-283.
- 74 Bálint, J., Egri, G., Kolbert, A., Dianóczky, Cs., Fogassy, E., Novák, L., Poppe, L.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4017-4028.
- 75 Egri, G., Bálint, J., Peredi, R., Fogassy, E., Novák, L., Poppe, L.: *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2000**, 10, 583-596.

- 76 Laumen, K., Breitgoff, D., Schneider, M. P.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1459-1461.
- 77 Córdova, A., Tremblay, M. R., Clapham, B., Janda, K. D.: *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5645-5648.
- 78 Naemura, K., Fukuda, R., Konishi, M., Hirose, K., Tobe, Y.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1994**, 1253-1256.
- 79 Naemura, K., Murata, M., Tanaka, R., Yano, M., Hirose, K., Tobe, Y.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3285-3294.
- 80 Kita, Y., Takebe, Y., Murata, K., Naka, T., Akai, S.: *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 7369-7372.
- 81 Faraldos, J., Arroyo, E., Herradón, B.: *Synlett*, **1997**, 367-370.
- 82 Guibé-Jampel, E., Chalecki, Z., Bassir, M., Gelo-Pujic, M.: *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4397-4402.
- 83 Bianchi, D., Cesti, P., Battistel, E.: *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5531-5534.
- 84 Gutman, A. L., Brenner, D., Boltanski, A.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 839-844.
- 85 Horiuchi, K., Kobashi, K., Nagata, H., Satoh, T., Suemitsu, R.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1994**, *58* (7), 1330-1331.
- 86 Lamén, K., Schneider, M. P.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 598-600.
- 87 Kim, M.-J, Cho, H.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1411-1413.
- 88 D. Basavaiah, S. B. Raju; *Synth. Commun.*, **1991**, 1859-1861.
- 89 Burgess, K., Jennings, L. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6129-6139.
- 90 Suginaka, K., Hayashi, Y., Yamamoto, Y.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1153-1158.
- 91 Zmijewski, M. J., Vicenzi, J., Landen, B. E., Muth, W., Marler, P., Anderson, B.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1997**, *47*, 162-166.
- 92 Anderson, B. A., Hansen, M. M., Harkness, A. R., Henry, C. L., Vicenzi, J. T., Zmijewski, M. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12358-12359.
- 93 Costello, C. A., Payson, R. A., Menke, M. A., Larson, J. L., Brown, K. A., Tanner, J. E., Kaiser, R. E., Hershberger, C. L., Zmijewski, M. J.; *Eur. J. Biochem.*, **2000**, *267*, 5493-5501.
- 94 Erdélyi, B., Szabó, A., Seres, G., Birincsik, L., Ivanics, J., Szatzker, G., Poppe, L.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 268-274.
- 95 Easwar, S., Argade, N. P.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 333-337.
- 96 Noy, A. E. J., Besemer, A. C., Bekkum, van H.: *Synthesis*, **1996**, 1153-1174.
- 97 Krishna, M. C., Russo, A., Mitchell, J. B., Goldstein, S., Dafni, A.: *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 26026-26031.
- 98 Thomas-Smith, T.E., Blough, N. V.: *Environ. Sci. Technol.*, **2001**, *35*, 2721-2726.
- 99 Hawker, C. J., Bosman, A. W., Harth, E.: *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3661-3688.

- 100 Hideg, K.: *Pure Appl. Chem.*, **1990**, 62, 207-212.
- 101 Hideg, K.: Szabadgyökök és biológiai jelentőségük, *Bruckner termi előadóülés*, Budapest, **1998. május 29.**
- 102 Hubbell, W. L., Mchaourab, H. S., Altenbach, C., Lietzow, M.A.: *Structure*, **1996**, 4, 779-783.
- 103 Hubbell, W. L., Gross, A., Langen, R., Lietzow, M. A.: *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1998**, 8, 649-656.
- 104 Hubbell, W. L., Cafiso D. S., Altenbach, C.: *Nature Struct. Biol.*, **2000**, 7, 735-739.
- 105 Columbus, L., Kálai, T., Jekő, J., Hideg, K., Hubbell, W. L.: *Biochemistry*, **2001**, 40, 3828-3846.
- 106 Columbus, L., Hubbel, W. L.: *Trends Biochem. Sci.*, **2002**, 27, 288-295.
- 107 Kwart, H., Hoster, D. P.: *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1867.
- 108 Pickard, R. H., Kenyon, J.: *J. Chem. Soc.*, **1914**, 105, 115.
- 109 Kenyon, J., Phillips, H., Pittman, V. P.: *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1072-1084.
- 110 Arcus, C. L., Hallgarten, P. A.: *J. Org. Chem.*, **1956**, 2987.
- 111 Nordlander, J. E., Kelly, W. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 996.
- 112 Lancelot, C. J., Schleyer, P. v. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91(15), 4291-4294.
- 113 Lancelot, C. J., Harper, J. J., Schleyer, P. v. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91(15), 4294-4296.
- 114 Raber, D. J., Harris, J. M., Schleyer, P. v. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93(19), 4829-4834.