



---

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM**

**ALKOHOLOK RESZOLVÁLÁSÁNAK VIZSGÁLATA**

**Ph.D. értekezés tézisei**

<b>Készítette:</b>	<b>Kiss Violetta</b>
<b>Témavezető:</b>	<b>Dr. Fogassy Elemér</b> nyug. egyetemi tanár
<b>Konzulens:</b>	<b>Dr. Egri Gabriella</b> <b>Dr. Bálint József</b>

**Szerves Kémiai Technológia Tanszék**  
**2006**

## 1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A szokásos kémiai szintézisek eredményeképpen kialakuló aszimmetrikus molekulák racém vegyületként keletkeznek. A racém vegyület két, egymással tükörképi viszonyban álló enantiomer 1:1 arányú keveréke. A királis vegyületek tükörképi izomerjeinek élő szervezetre gyakorolt hatása gyakran különböző, ezért célszerű az egyes enantiomerek hatását külön-külön vizsgálni. A királis molekulák enantiomertiszta formában történő előállítása számos területen - a kémiai, a gyógyszer- vagy a növényvédőszer-kutatásban és gyártásban - egyre fontosabb szerepet játszik, ez pedig reszolválási, illetve szelektív szintézismódszerek kutatását teszi szükségessé.

Mióta a XIX. század közepén Pasteur a nátrium-ammónium-tartarát kristályok manuális szétválogatásával elvégezte az első reszolválást, az optikailag aktív vegyületek előállítása - hasonlóan a tudomány többi területéhez - robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. Az optikailag aktív vegyületek előállításának módszerei közül a legelterjedtebb módszer napjainkban a diasztereomer sóképzésen keresztül történő kémiai reszolválás. Az utóbbi évtizedekben a biokatalízis szerepe ugyancsak felértékelődött és sok tekintetben nélkülözhetetlenné vált.

Doktori munkám során különböző racém alkoholok reszolválásának, valamint az enantiomerkeverékek tisztításának lehetőségeit vizsgáltam enzimek és kémiai reagensek felhasználásával.

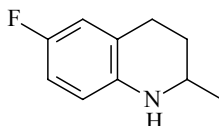
## 2. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

### 2.1. Modellvegyületek

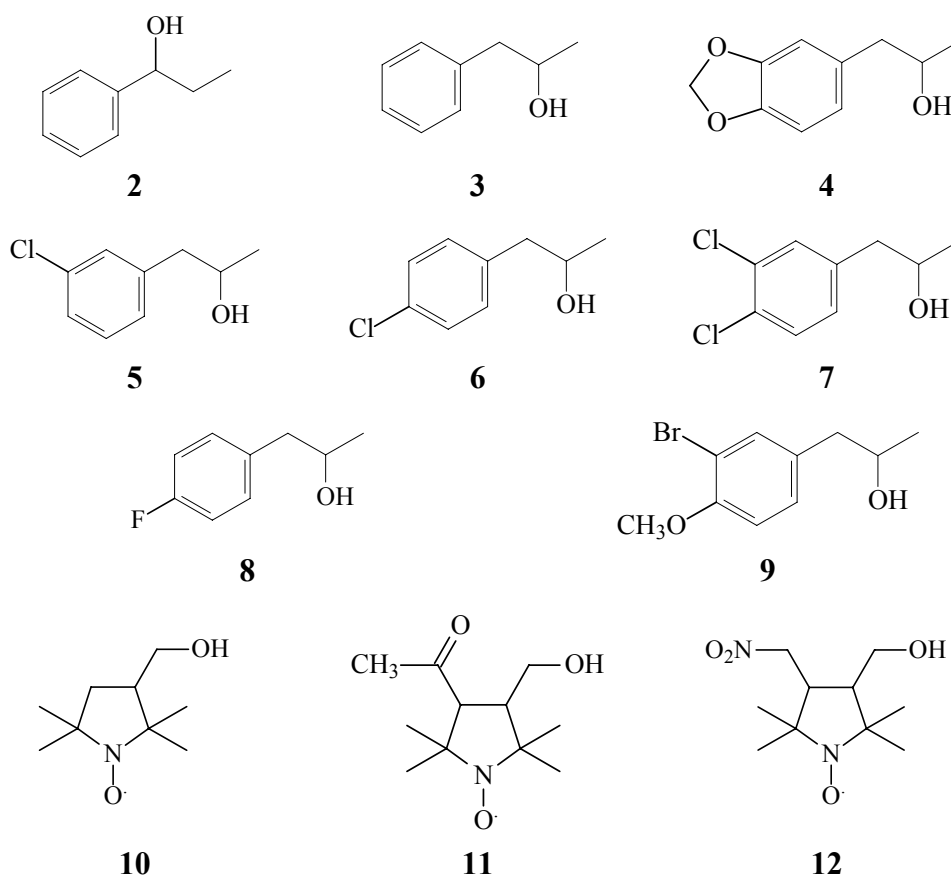
A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéken kutatócsoportunk hosszú ideje foglalkozik reszolválással. Doktori munkám kezdetén a racém (6-fluor-2-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (FTHQ) **(1)** (**1. ábra**) diasztereomer sóképzésen keresztül történő reszolválásakor egy érdekes jelenségre figyeltünk fel: a kinetikus és a termodinamikai kontroll királis felismerést ellentétesen befolyásoló hatására.

A kutatásokba bekapcsolódva feladatom a kinetikus és termodinamikai kontroll alatt megvalósítható reszolválások vizsgálata lett. 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 (2. ábra).



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



2. ábra: Modellvegyületek

## 2.2. A kinetikus és termodinamikai kontroll szerepe a Flumequin intermedier resolválása során<sup>1</sup>

Az előkísérletek során azt találtuk, hogy a diasztereomer sóban az oldószertől függően az (*R*)- illetve az (*S*)-enantiomer egyaránt kristályosodik. További vizsgálatokhoz a metanol és etil-acetát oldószereket választottuk ki, resolválóágensként pedig 0,5 ekvivalens mennyiségű di-*p*-toluil-borkósavat használtunk. Megfigyeltük, hogy oldószerként metanolt használva a

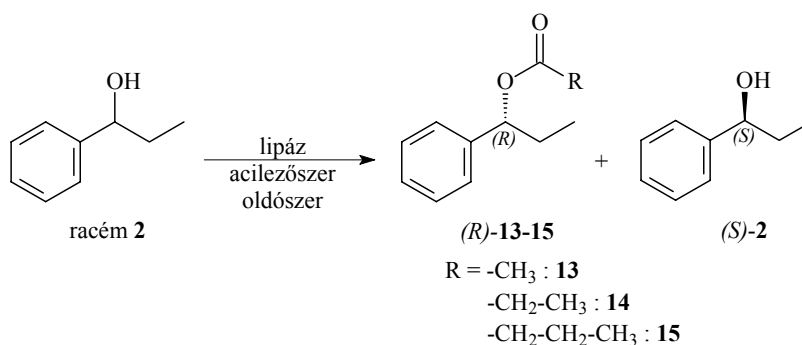
diasztereomer sóban kristályosodó (*S*)-enantiomer enantiomertisztasága folyamatosan növekszik az idő függvényében. A kristályosodó diasztereomer sót 5 perc, 4 nap, illetve 3 hét elteltével dolgoztuk fel, és azt tapasztaltuk, hogy az enantiomertisztaság és a termelés növekedett, a rendszer a termodinamikai egyensúly felé haladt. Etil-acetátban végezve a rezolválást először az (*R*)-enantiomert tartalmazó kevésbé stabil diasztereomer só kristályosodik. A diasztereomer sót 5 perc, majd azután 4 nap elteltével feldolgozva további kristálykiválást tapasztaltunk az (*R*)-izomerben dús enantiomerkeverék enantiomertisztaságának csökkenése mellett, míg a diasztereomer sót 3 hét után elbontva már a stabilabb, (*S*)-enantiomert feleslegben tartalmazó enantiomerkeveréket kaptunk. A rezolválások során ehhez hasonló kinetikus hatást korábban még nem írtak le az irodalomban.

### 2.3. Alkoholok enantiomerjeinek elválasztása biológiai módszerrel

#### 2.3.1. Fenilpropanolok lipáz-katalizált kinetikus rezolválása

##### 2.3.1.1. 1-Fenilpropán-1-ol (2) lipáz-katalizált kinetikus rezolválása acilezéssel

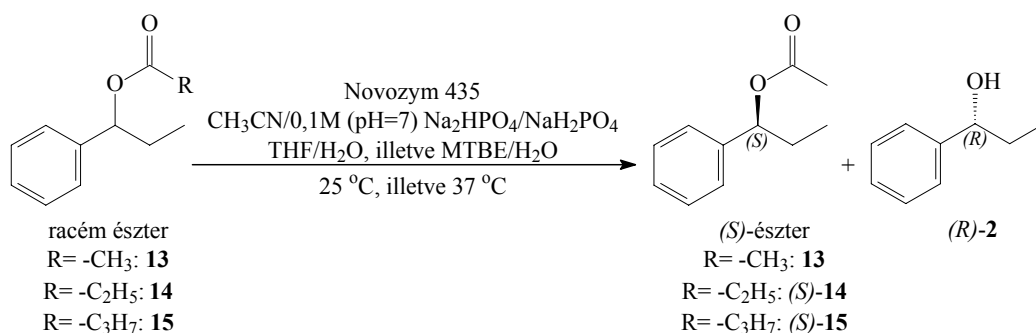
Az 1-fenilpropán-1-ol (2) szelektív acilezésekor (3. ábra) vinil-acetát acilezőszerrel a legjobb enantiomerszelektivitást az Amano PS-C és a Novozym 435 lipázokkal értem el. Az oldószer változtatásakor hexánban jobb enantiomerszelektivitást és a reakcióidő növekedését tapasztaltam. A különböző acilezőszerek (vinil-propionát, vinil-butirát) használatakor oldószerként hexánt használtam, és a kísérletekben az acilcsoport méretének növelése az enantiomerszelektivitás növekedését eredményezte.



3. ábra: Racém 1-fenilpropán-1-ol (2) lipáz-katalizált rezolválása acilezéssel

### 2.3.1.2.1-Fenilpropán-1-ol észterek (13-15) lipáz-katalizált kinetikus resolválása hidrolízissel

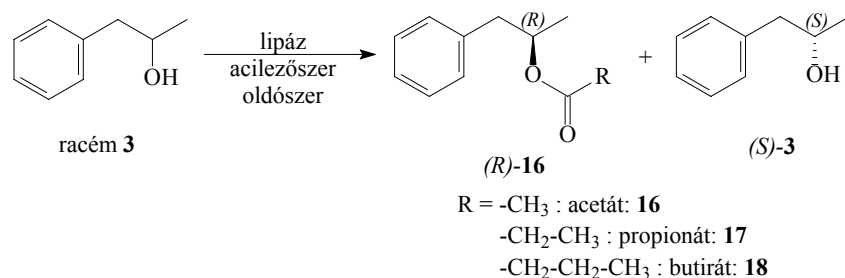
Az 1-fenilpropán-1-ol észtereinek (13-15) szelektív hidrolízisének vizsgálatakor a legjobb enantiomerszelektivitást a Novozym 435 lipázzal értem el (4. ábra). A vizsgált oldószerek és reakcióhőmérsékletek közül szobahőmérsékleten, víz/metil-*terc*-butil-éter rendszerben tapasztaltam jobb enantiomerszelektivitást. Az acilcsoport méretének növelésekor az enantiomerszelektivitás változását tapasztaltam: az acetátnál eggyel hosszabb szénláncú propionát (14) hidrolízisével kaptam a legjobb elválasztást, ezzel szemben a kettővel hosszabb szénláncú butirát (15) hidrolízisekor kapott eredmények hasonlóak voltak az acetát (13) hidrolízise során elért enantiomerszelektivitáshoz.



4. ábra: Racém 1-fenilpropán-1-ol észtereinek (13-15) szelektív hidrolízise

### 2.3.1.3.1-Fenilpropán-2-ol (3) lipáz-katalizált kinetikus resolválása<sup>2</sup>

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 (5. ábra). A legjobb enantiomerszelektivitást az Amano PS-C lipázzal kaptam, az oldószerek vizsgálatára végzett kísérletekben szintén a hexán bizonyult jobbnak. A növekvő lánchosszúságú acilcsoportot tartalmazó acilezőszerekkel végzett kísérletekben oldószerként hexánt használtam, és azt tapasztaltam, hogy az acilcsoport mérete nem befolyásolja jelentős mértékben az enantiomerszelektivitást.

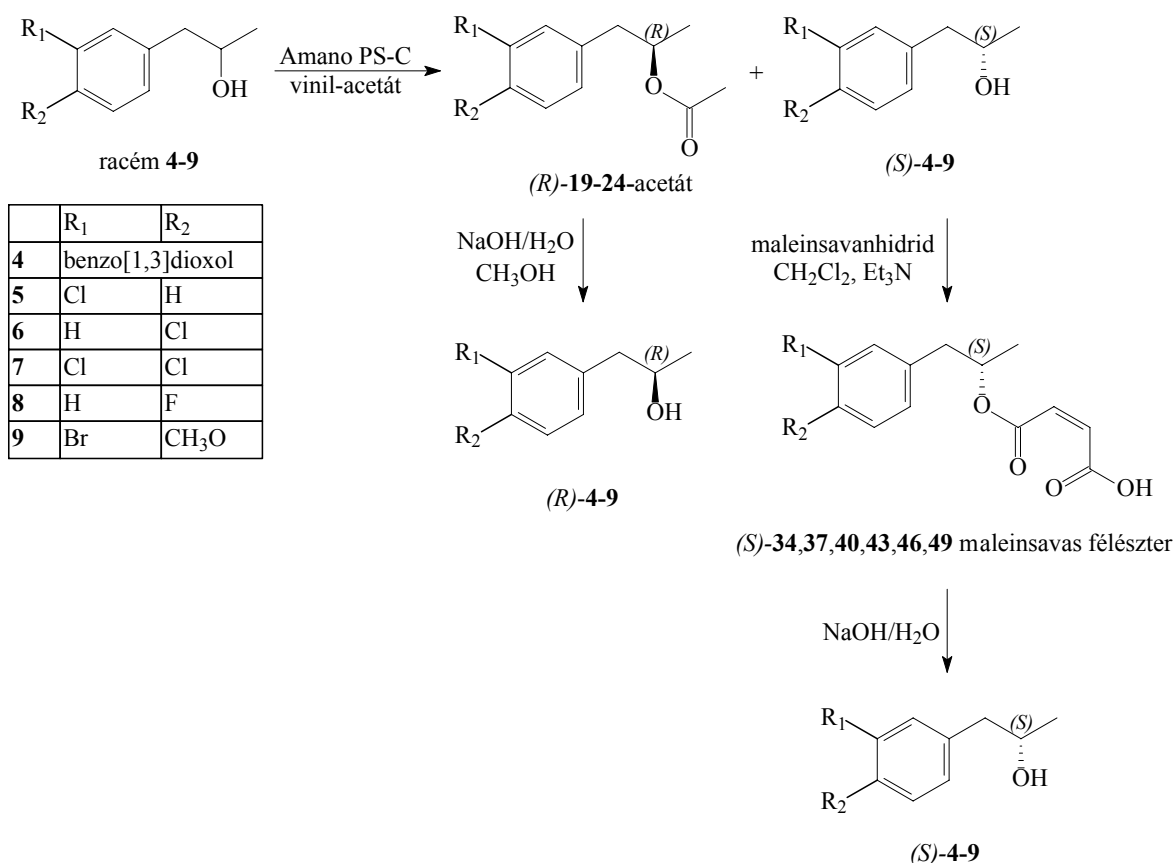


**5. ábra:** Racém 1-fenilpropán-2-ol (3) szelektív acilezése

2.3.1.4. Szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (4-9) lipáz-katalizált kinetikus resolválása<sup>2,3,8</sup>

Sikeresen választottam el a 3-as és/vagy a 4-es helyzetben szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (4-9) enantiomerjeit Amano PS-C lipázzal katalizált szelektív acilezéssel. Megvalósítottam az acilezés során keletkező acetát kémiai módszerrel történő elválasztását a reakcióban reagálatlanul maradó alkoholtól maleinsavas félészter képzésén keresztül (6. ábra), valamint vizsgáltam az enantiomerkeverékek tisztítását is lipáz-katalizált kinetikus újraresolválással.

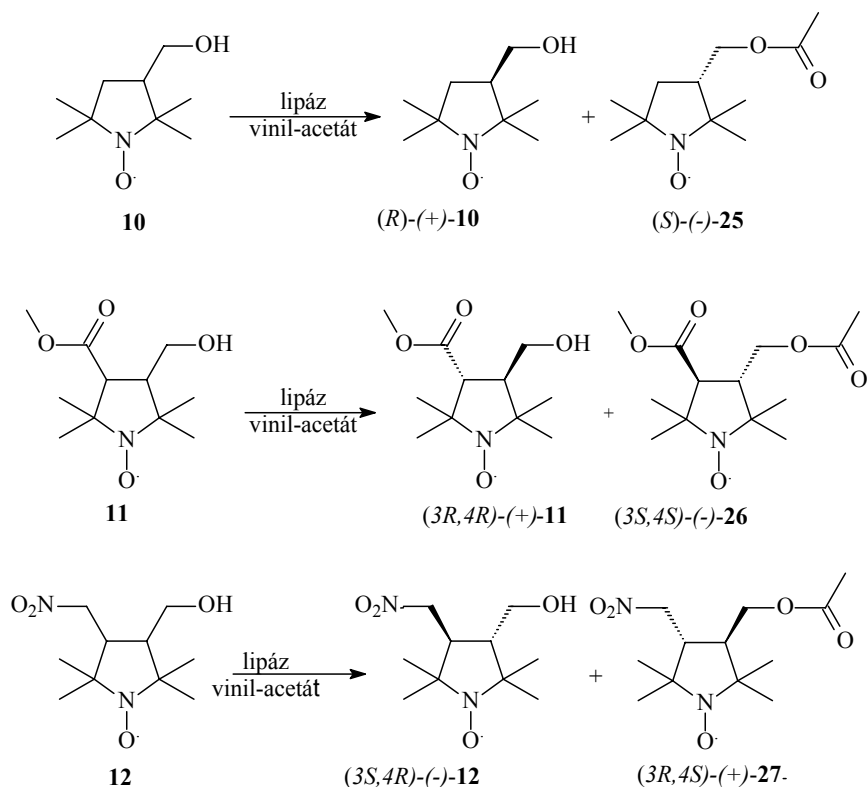
A racém 4-9 alkoholok lipáz-katalizált szelektív acilezési reakciójában az aromás magban levő szubsztituens, illetve szubsztituensek helye és száma eltérő hatással van az enantiomerszelektivitásra. A legjobb eredményt a 3-as és 4-es helyzetben metiléndioxi szubsztituenst tartalmazó 4 alkohol esetében 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.



**6. ábra:** Szubsztituált 1-fenilpropán-2-ol származékok (**4-9**) Amano PS-C lipázzal katalizált szelektív acilezése

#### 2.4. Tetrametil-pirrolidinoxid származékok lipáz-katalizált kinetikus resolválása<sup>4</sup>

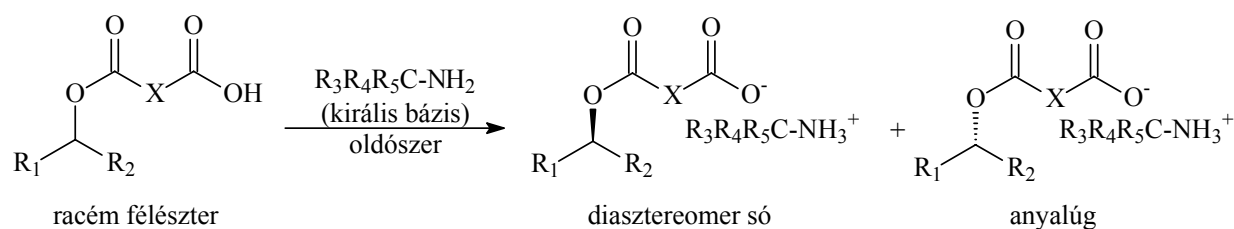
Sikeresen valósítottam meg a 4-es helyzetben szubsztituátlan, valamint metoxikarbonil- és nitrometil-csoportot tartalmazó 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidinoxidok (**10-13**) enantiomerjeinek elválasztását is lipáz-katalizált kinetikus resolválással (**7. ábra**), mely származékok enantiomerjeinek enzimatis módszerrel történő előállítására nem találtam példát az irodalomban. A reakciókban közepes enantiomertisztsággal kaptam az enantiomereket, melyeket tovább tisztítottam lipáz-katalizált kinetikus újresolválással, illetve átkristályosítással.



7. ábra: Tetrametil-pirrolidinoxid származékok (10-12) szelektív acilezése

### 2.5. Alkoholok enantiomerjeinek elválasztása kémiai módszerrel<sup>2,5</sup>

A termodinamikai kontroll alatt megvalósítható diasztereomer sóképzésen keresztül történő kémiai resolváláshoz (8. ábra) a 2-9 alkoholok maleinsavas, borostyánkősavas és ftálsavas félésztereit készítettem el (28-51) (1. táblázat).




8. ábra: Diasztereomer sóképzésen keresztül történő kémiai resolválás

Reszolválóágensként (*S*)-(-)-1-fenil-etilamin (52), (*R*)-(+)-1-fenil-etilamin (53), (+)-dehidroabietilamin (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)

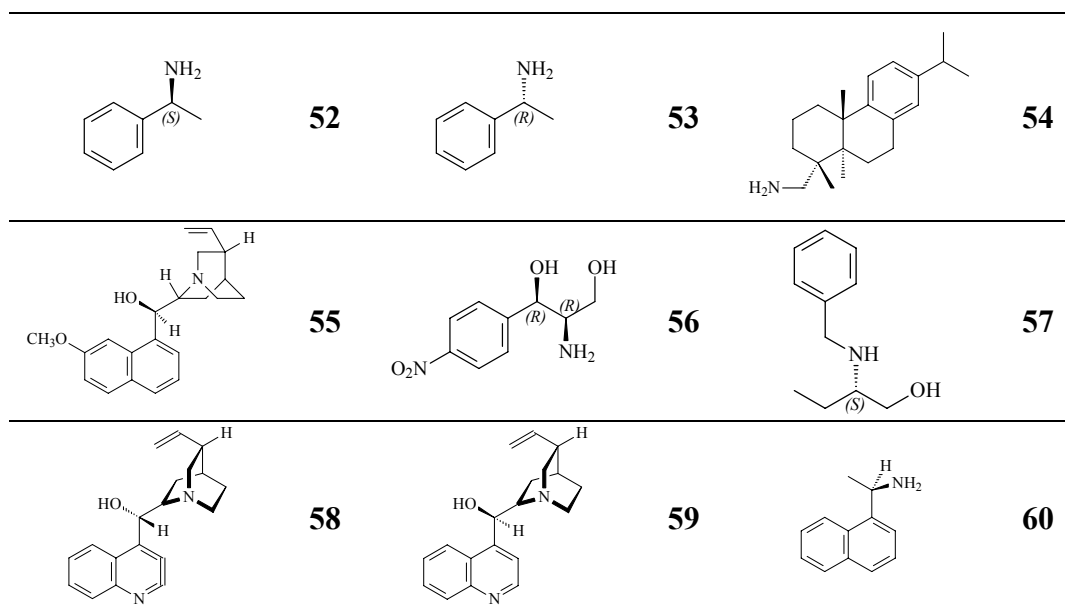


királis bázisokat használtam (**2. táblázat**). Az oldószer etil-acetát, aceton, metanol, dietil-éter, diizopropil-éter, illetve ezek elegyei voltak.

**1. táblázat:** Racém **2-9** alkoholok félészterei

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

**2. táblázat:** Királis bázisok



Megállapítottam, hogy az enantiomerek elválasztását a hidroxil-csoport helyzete és az aromás magban levő szubsztituensek helye, száma, valamint minősége egyaránt befolyásolja. A szubsztituátlan **2** alkoholból képzett maleinsavas és borostyánkősavas félésztereket (**28**, **29**) egyaránt sikeresen resolváltam; a szubsztituátlan, valamint a 3-as és 4-es helyzetben metiléndioxi szubsztituenst 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 resolválása 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 reszolválásakor kaptam. Végül a 4-es helyzetben szubsztituált **6** alkohol esetében mind a borostyánkősavas, mind a ftálsavas félésztert (41, 42) sikeresen reszolváltam, a maleinsavas félészterrel (40) azonban nem értem el eredményt.

Végül vizsgáltam a kapott enantiomerkeverékek tisztítását újraszolválással a megfelelő reszolválóágensek alkalmazásával, valamint átkristályosítással szilárd halmazállapotú félészterek, illetve alkoholok esetében.

### 3. PUBLIKÁCIÓ

#### *Az értekezés témakörében megjelent publikációk*

1. 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.
2. 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.
3. Z. Juvancz, V. Kiss, J. Schindler, J. Bálint: Use of achiral derivatization to increase selectivity and reverse the order of elution of enantiomers on chirasil-dex; *Chromatographia*, **2004**, *60*, S161-163.
4. József Bálint, Violetta Kiss, Gabriella Egri, Tamás Kálai, Ádám Demeter, Mária Balog, Elemér Fogassy and Kálmán Hideg: Kinetic resolution of 1-oxyl-3-hydroxymethyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine derivatives by lipase-catalyzed enantiomer selective acylation; *Tetrahedron: Asymmetry*, *15*, **2004**, 671-679.
5. Violetta Kiss, Gabriella Egri, József Bálint, Elemér Fogassy: Enantioseparation of secondary alcohols by diastereoisomeric salt formation; *Chirality*, *18*, **2006**, 1–5.

#### *További megjelent publikációk*

6. Violetta Kiss and Elemér Fogassy: Resolution of different phenylisopropanol derivatives; PhD Students: 2nd Conference of PhD Students at Faculty of Chemical Engineering, *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, *49/1*, **2004**, 55-56.
7. Tamás Horváth, Violetta Kiss and Elemér Fogassy: Resolution of racemic 1-phenyl-1-propanol; MSc Students: Conference of MSc Students, *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, *47/2*, **2003**, 132-133.

### 3.3. Az értekezés témaköréhez kapcsolódó szabadalom

8. 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**.

### 3.4. Az értekezés témaköréhez kapcsolódó posztterek

9. Kiss Violetta, Egri Gabriella, Bálint József: Fenil-izopropanol származékok resolválásának vizsgálata; **2. Doktoráns Konferencia**, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki Kar, 2004. november 24.
10. Kiss Violetta, Dr. Egri Gabriella, Dr. Bálint József, Dr. Fogassy Elemér: 1-Fenil-2-propanol resolválási lehetőségei; **MKE Vegyészkonferencia**, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28.

### 3.5. Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó publikációk

11. Elemér Fogassy, Mihály Nógrádi, Dávid Kozma, Gabriella Egri, Emese Pálovics, Violetta Kiss: Optical resolution methods; *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 3011-3030.
12. Fogassy Elemér, Schindler József, Kiss Violetta, Pálovics Emese: Kiralítás és a szerves kémia néhány összefüggése; *Magyar Kémiai Folyóirat*, 109-110, **2004**, 64-70.
13. József Bálint, Gabriella Egri, Mátyás Czugler, József Schindler, Violetta Kiss, Zoltán Juvancz and Elemér Fogassy: Resolution of alpha-phenylethylamine by its acidic derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, **2001**, 1511-1518.