



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

**Közös alapvázú, rokon
molekulaszerkezetű vegyületek a
reszolválás folyamataiban**

Ph.D. értekezés

**Készítette: Pálovics Emese
Témavezető: Dr. Fogassy Elemér
egyetemi tanár**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2008

Tartalomjegyzék

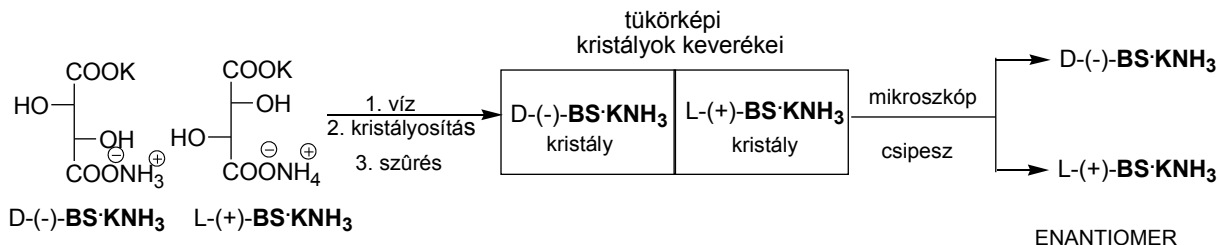
1. Bevezetés.....	3
2. Irodalmi összefoglaló.....	5
2.1 Az optimális resolvingagens kiválasztása.....	6
2.2 Az oldószer és a pH szerepe.....	18
2.3 Idegen molekula (nem oldószer) hatása az enantiomereválasztásra.....	19
2.4 Fázisdiagramok alkalmazása az optimáláshoz.....	19
2.5 Fél molekvivalens resolvingagens alkalmazási lehetőségei.....	19
2.6 A hőmérséklet szerepe.....	20
2.7 Az enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségei.....	21
3 Kísérleti rész.....	25
3.1 Kísérletek az <i>N</i> -formil-fenilalanin (FoFA) enantiomerek elválasztására.....	26
3.2 Kísérletek az <i>N</i> -acetyl-fenilalanin (AcFA) enantiomerek elválasztására.....	34
3.3 Kísérletek az <i>N</i> -propionil-fenilalanin (PFA) enantiomerek elválasztására.....	41
3.4 Kísérletek az <i>N</i> -acetyl-fenilglicin (AcFG) enantiomerek elválasztására.....	45
3.5 Kísérletek a racém <i>N</i> -acetyl-(4-fluor-fenil)-glicin enantiomerek elválasztására (AcFFG).....	50
3.6 Kísérletek a racém <i>N</i> -propionil-fenilglicin enantiomerek elválasztására (PFG).....	52
3.7 Összefüggések a racém vegyületek és a resolvingagentek molekula-szerkezeti hasonlósága és a kapott eredmények között.....	55
4 Előiratok.....	63
4.1 A racém <i>N</i> -formil-fenilalanin resolvingági előiratai.....	63
4.2 A racém <i>N</i> -acetyl-fenilalanin (AcFA) resolvingági előiratai.....	66
4.3 Az <i>N</i> -propionil-fenilalanin (PFA) resolvingága.....	69
4.4 A racém <i>N</i> -acetyl-fenilglicin resolvingági előiratai (AcFG).....	71
4.5 A racém <i>N</i> -acetyl-(4-fluor-fenil)-glicin resolvingági előiratai (AcFFG).....	74
4.6 A racém <i>N</i> -propionil-fenilglicin resolvingági előiratai (PFG).....	75
5. Összefoglalás.....	77
6 Irodalomjegyzék	79

Publikációk

Mellékletek

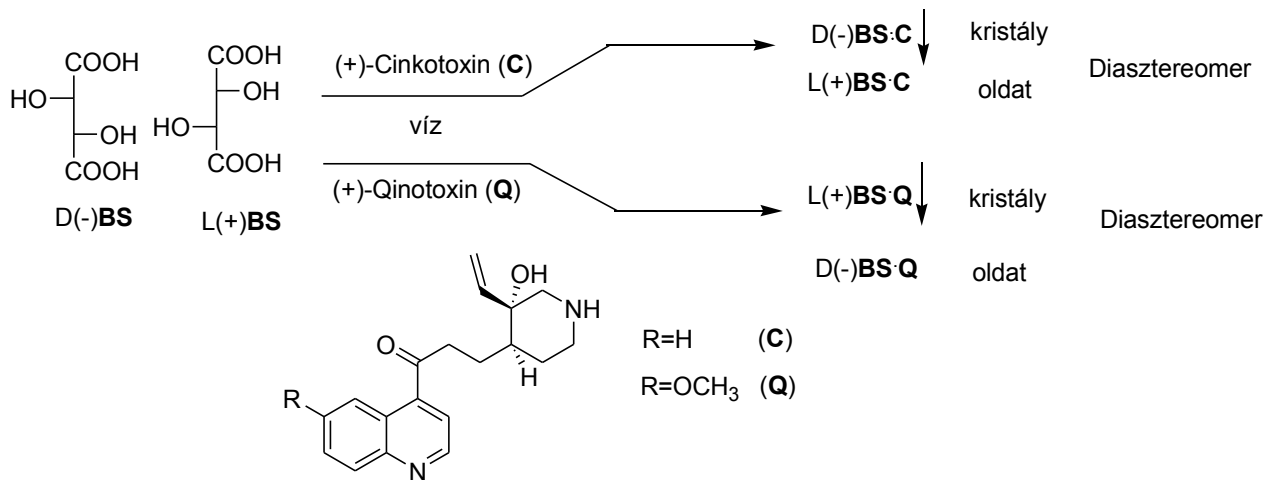
1. Bevezetés

Az enantiomerek elválasztásával a kutatók töretlenül növekvő érdeklődéssel foglalkoznak már 160 éve. Pasteur volt az első aki 1848-ban észrevette, hogy a szőlősav (racém borkósav) kálium-ammónium sójának vizes oldatából kiváló kristályok egymás tükörképei, és ezek mikroszkóp alatt csipesszel szétválogathatók¹ (1. ábra).



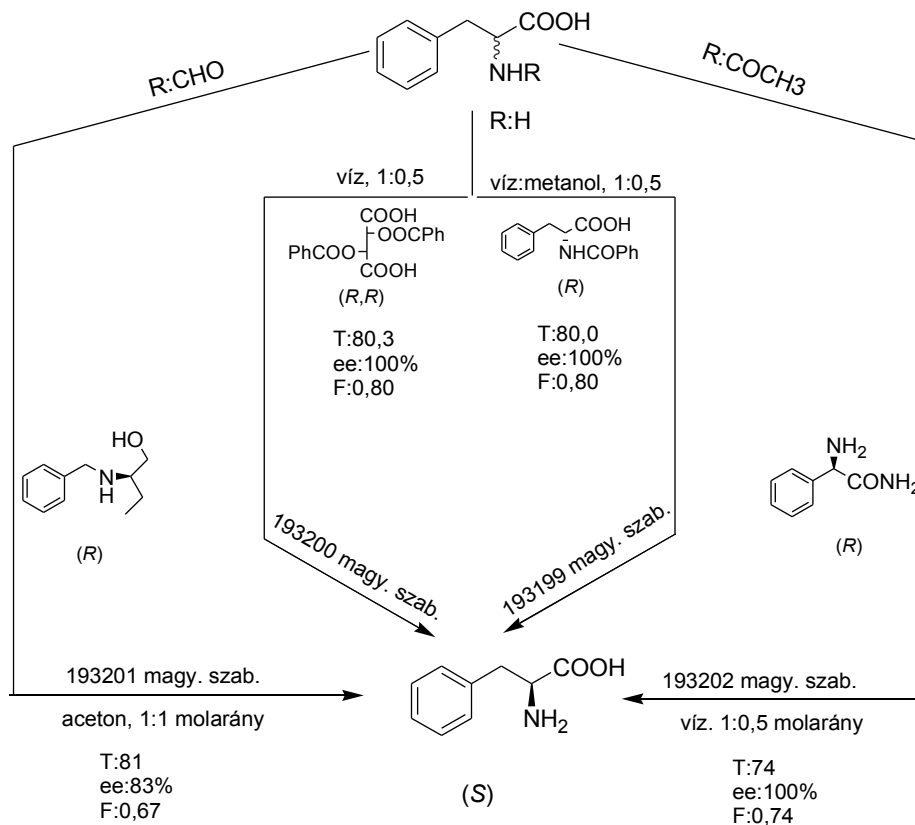
1. ábra A borkósav kálium-ammónium sójának kristályosodásakor kapott enantiomerek.

Öt évvel később² már idegen királis rezolválóágensek (quinotoxin illetve cinkotoxin) alkalmazásával jutott el a kívánt enantiomerekhez. Később kiderült, hogy az előbbi alkalmazásakor a L-borkósav, míg az utóbbival a D-borkósav található meg a kristályos kiválásban. Az alkalmazott rokon molekulaszervezetű rezolválóágenseknek az enantiomerfelismerő képessége tehát különböző, bár csak egy metoxi-csoportban térnek el egymástól (2. ábra).



2. ábra. Az első rezolválóágens alkalmazásával végbemenő rezolválás

A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén 1984-ben egy tervezett ipari eljárás kifejlesztéséhez négy találmányi oltalmat nyert alternatív eljárást dolgoztak ki az (*S*)-fenilalanin előállítására (3. ábra). Mindegyik eljárással tiszta enantiomert különítettek el jó termeléssel, így bármelyik alapja lehetne egy gazdaságos eljárásnak. A kiinduláshoz a racém fenilalanint, vagy *N*-acil-származékát használták, vagyis a racém vegyületek rokon szerkezetűek voltak. Két esetben a rezolválóágensek is rokon szerkezetűek a racém vegyületekkel, hiszen aminosav származékok, noha az egyik amid a másik *N*-acil-származék. Ugyanakkor két rezolválóágens a benzilamin származéka. Egy kivétellel vizet, vagy vizet tartalmazó oldószert használtak.



3. ábra az (S)-fenilalanin előállítására kidolgozott eljárások.

Ezek a megfigyelések vetették fel azt a kérdést, hogy a racém vegyületek, illetve a rezolválóágensek szerkezeti rokonsága milyen határok között biztosíthat eredményes enantiomerelválasztást, illetve milyen módon lehetne közelíteni, de ugyanakkor általánosítani is a rokon szerkezetek adta lehetőségeket.

A választ keresve olyan rezolválási kísérleteket kívántunk végezni, melyekben a racém vegyületek és az alkalmazott rezolválóágensek esetében a fenil-csoport mellett α - vagy β -helyzetben aminocsoport vagy acilezett, esetleg alkilezett aminocsoport van (az összehasonlíthatóság miatt - néhány kivételtől eltekintve- a reakciókat vizes közegben végeztük).

Célul tűztük ki annak vizsgálatát is, hogy milyen hatása van a rezolválásra ha a racém vegyület, vagy a rezolválóágens egy részét akirális, de rokon molekulászerkezetű vegyülettel helyettesítjük, illetve rezolválóágens keverékeket alkalmazunk.

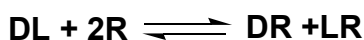
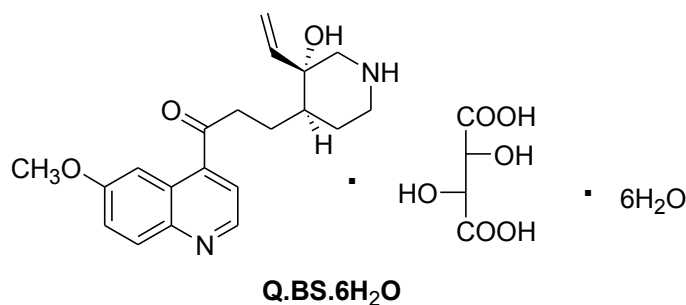
Tanulmányozni szándékoztuk a rezolválásokkal nyert nem racém enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit idegen királis reagensek nélkül, így további rokon-rokon molekulászerkezetek alkotta homo- és heterokirális kölcsönhatásokra vonatkozó vizsgálatokra nyíltak lehetőségeink.

Fentiek megvalósításához először rendszereztük a rezolválási módszereket, ill. a nem konvencionális módszereket, majd a kísérleti tapasztalataink alapján új ismereteket kívántunk megfogalmazni a racém vegyületek rezolválásának stratégiájára vonatkozóan.³⁻⁵

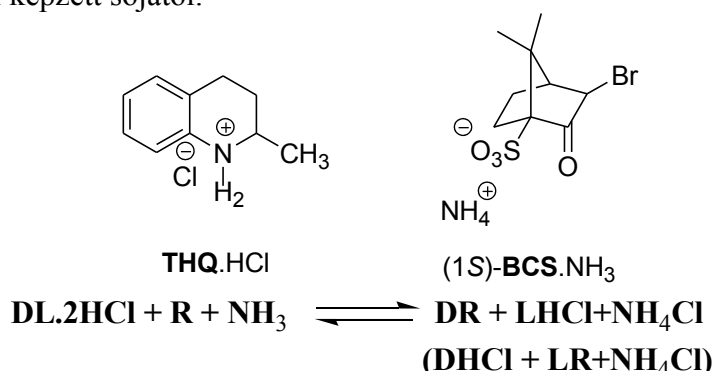
2. Irodalmi összefoglaló

A királis vegyületek kölcsönhatásait, viselkedését és ezek következményeit, meghatározó módon Pasteur ismerte fel. Az eltelt több mint másfél évszázad alatt ezen a területen született minden újabb eredmény alapját, kimondva-kimondatlanul, az ő eredményei képezik.^{1,2} A racém vegyületek indukált kristályosításán alapuló módszerével igazolta, hogy a konglomerátum képző anyagok esetén az erős homokirális asszociátum képző hajlam enantiomerelválasztást tesz lehetővé, mert a csaknem racém vegyület oldatából tiszta enantiomer kristályosodhat ki.¹ Az enantiomerek elválasztását még eredményesebbé tette azzal, hogy a racém vegyülethez egy idegen királis vegyületet adott és ekkor is rokon szerkezetű "molekulák", diasztereomerek¹ keletkeztek, melyek nem tükörképei egymásnak így (tulajdonságaik) az oldhatóságuk eltérő, könnyebben elválaszthatók egymástól. Az elválasztott diasztereomerekből az enantiomerek elkülöníthetők. Ezt a racém borkősav (**BS**) (vagy szőlősav) quinotoxinnal (**Q**) végzett rezolválásával igazolta.²

Tehát ebben az esetben az idegen királis molekula és az enantiomerek közötti királis-királis felismerés még eredményesebb elválasztást tett lehetővé, mint az enantiomerek közötti asszociáció.



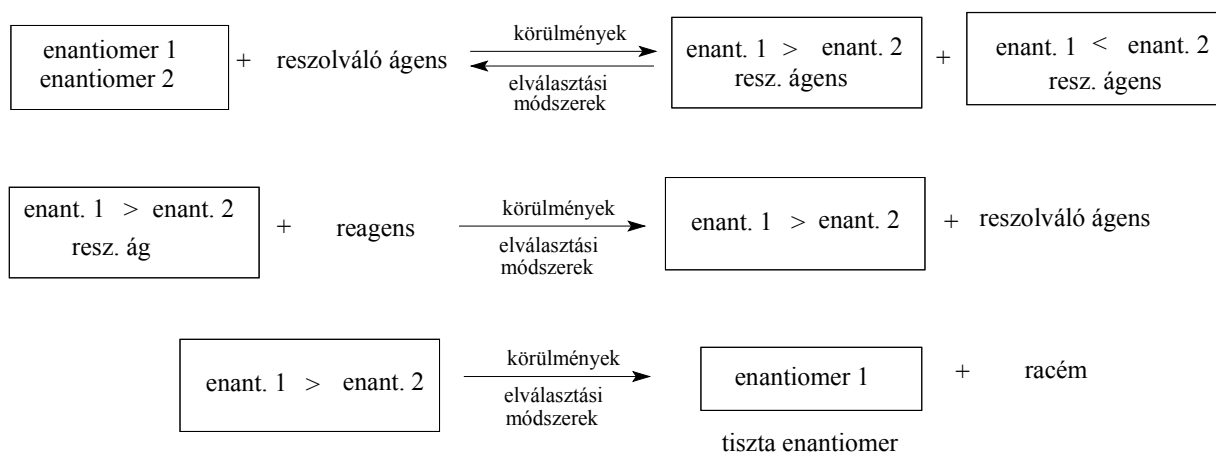
Pasteur felismerését, hogy a racém vegyület enantiomerjeit diasztereomerekké alakítja és diasztereomereket választ el egymástól, Pope és Peachey úgy módosította, hogy fél mólnyi rezolválószerrel fél mólnyi – a rezolválószerrel azonos karakterű – akirális hozzátét mellett és az oldhatósági egyensúly beállása után egy diasztereomer só-t választott el a másik enantiomer akirális vegyülettel képzett sójától.⁶



Így rezolválták például a racém 1-metil-tetrahidrokinolint (**THQ**) fél ekvivalens ammónium bróm-kámfor-szulfonát (**BCS**) jelenlétben.

¹ A diasztereomer elnevezés felületesen tűnhet, de az egyszerűség kedvéért a *diasztereomer* kifejezést használok a diasztereomer só-, -komplex és minden királis vegyület kémiaiilag kötött származék elnevezésére.

Ha abból indulunk ki, hogy van egy molekulánk, amelynek nem ismert a resolválása, és a racém vegyület egyik enantiomerjét kell elválasztanunk, akkor sorra kell venni, hogy a resolválás folyamataiban milyen gondolatmenet alapján, milyen lehetőségek közül választva juthatunk el az egyik tiszta enantiomerhez, lehetőleg olyan úton, mely alkalmas lehet ipari technológia kidolgozására is. A teendőnk röviden az, hogy találnunk kell egy resolválóágenst, mely lehetőleg hozzáférhető legyen (pl. kereskedelemben kapható, vagy könnyen előállítható) és képes legyen az egyik enantiomerrel a másiktól, vagy a másik valamilyen származékától elkülöníthető diasztereomert képezni. Az elkülönítést megoldhatjuk valamilyen ismert elválasztási módszerrel, mint pl. szűrés, extrakció, desztilláció stb. Ezt követően a kívánt enantiomert tartalmazó diasztereomerből, vagy más elegyből az enantiomerünket feleslegben tartalmazó keveréket különítjük el, végül ebből a keverékből a szükséges tisztaságú enantiomert választjuk el. Vázlatosan az alábbi folyamatokkal kell számolnunk (4. ábra).



4. ábra A resolválás általános folyamata

A felvázolt folyamatokhoz első közelítésben a következő kérdésekre keressük a választ:

- mi legyen a resolválóágens: hagyományos, új, vagy származék;
- milyen legyen az optimális molarány;
- kell-e oldószer, vagy sem;
- milyenek legyenek a diasztereomerek és az enantiomerkeverékek elválasztási módszerei;
- milyenek legyenek a körülmények, a koncentráció, a hőfok, az idő stb.

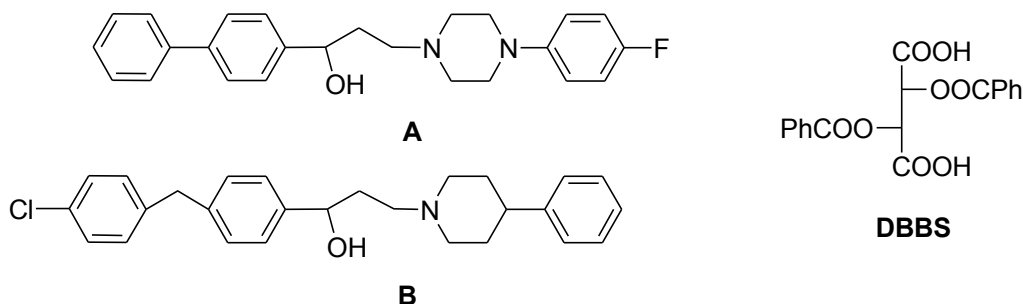
A feladat megoldásához tiszta anyagok, kitűnő enantiomertisztaság mérés, sok kísérleti munka, türelem, idő, szakmai rutin, intuíció, hit és nem utolsó sorban szerencse, az eredmények állandó értékelése és értelmezése kell.

2.1 Az optimális resolválóágens kiválasztása

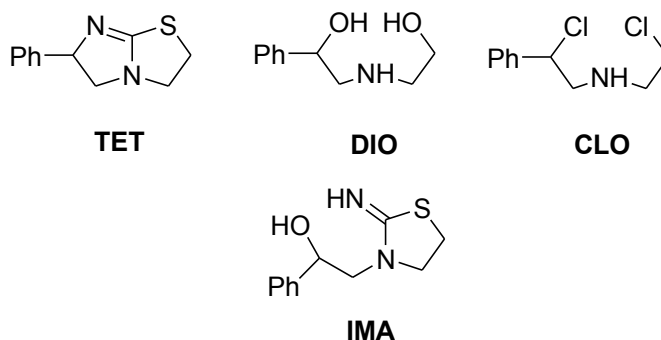
A legismertebb resolválóágenst az összefoglaló munkákban megtaláljuk.^{3-5, 7-13} Ezekben olyan statisztikákat is találunk, melyek felsorolják a használatuk gyakoriságát, sőt azt is, hogy adott resolválóágenssel milyen vegyületeket milyen körülmények között resolváláltak. Kézenfekvő, hogy az eredményesen resolváló racém vegyületek származékait is a már alkalmasnak bizonyult resolválóágenssel kísérelik meg először resolválni és az oldószer, valamint a körülmények változtatásával addig próbálkoznak, míg eredményt nem érnek el, vagy kifogynak a további ötletekből. Ezek után még mindig maradnak ennek a

rezolválóágensnek a közelében és próbálkoznak tovább a származékaival, vagy rokon szerkezetű vegyületekkel.

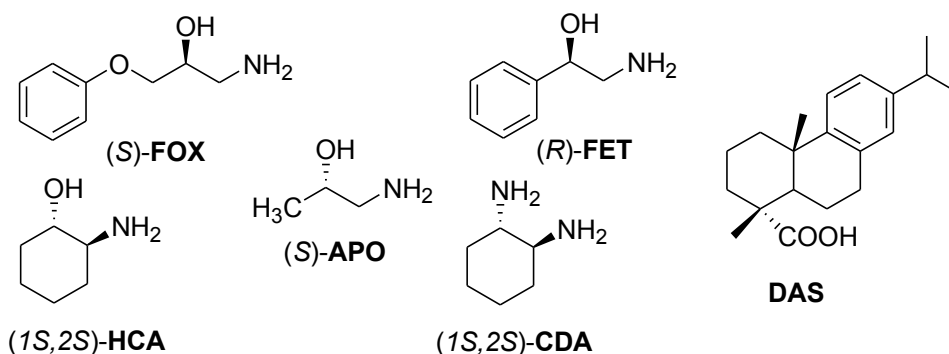
Ilyen gondolatmenet szerint sok esetben értek el eredményt. Lehetséges, hogy a szerkezeti rokonság, a szubsztituensek és elhelyezkedésük nem olyan szembeötlő, de a molekula felépítése, kiterjedése (pl. a hossza) „rokon szerkezetű” lehet. Például az **A** és **B** vegyületek esetében, ha az egyik rezolválható volt a dibenzoil-borkósavval (**DBBS**), miután jelentős a csoportok elhelyezkedésének a hasonlósága - az OH és a N környezete teljesen egyezik - a másik molekula is rezolválható volt teljesen azonos módon és eredménnyel.¹⁴



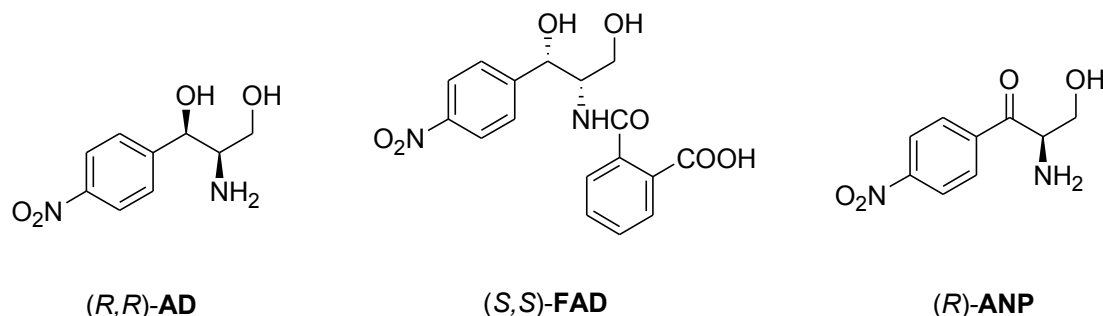
A Tetramisole (**TET**) rezolválását megoldották dibenzoil-borkósav (**DBBS**) alkalmazásával és a szerkezeti hasonlóság alapján az intermediereket is (**DIO**, **CLO**, **IMA**) eredményesen rezolválták vele, de az eltérő flexibilitás miatt eltérő körülmények között.¹⁵



A racém vegyület kiralitáscentrumának a környezete is alapja lehet a szerkezeti hasonlóság feltételezésének. A dehidroabietil sav alkalmazásával (**DAS**) rezolválható jónéhány királis, 1- illetve 2- helyettesített 2-aminoetanol származék (fenoxi-aminoetanol (**FOX**), fenil-aminoetanol (**FET**), aminopropanol (**APO**), hidroxci-klo-hexilamin (**HCA**), ciklohexán-diamin (**CDA**)).¹⁶



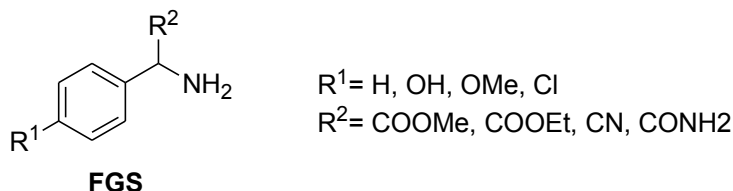
A klorocid szintézis racém intermedierjei közül az egyik (**AD**) resolválható volt az enantiomerból előállított resolválóágenssel ((*S,S*)-**FAD**), mellyel más körülmények között a rokon szerkezetű másik intermedier (**ANP**) is resolválható.¹⁷



2.1.1 Resolválóágens kijelölése a resolválhatóság alapján

2.1.1.1 Kiválasztás a rokon szerkezetek azonos resolválóágens alapján

Vizsgálták, hogy egy racém vegyületcsalád tagjainak a resolválhatósága ($F = ee \cdot T$)* hogyan számítható a kiralitáscentrum ligandumjainak hidrofobicitására jellemző Hansch paraméter (π), az elektronikus tulajdonságára jellemző σ^* (Taft) állandó, illetve a térkitöltést leíró M_R , (szterikus paraméter) valamint az alkalmazott oldószer polaritását jellemző E_T (empirikus polaritás faktor) paraméter felhasználásával, ha a resolválóágens azonos. A számítások alapfeltevése az volt, hogy a diasztereomer sókban a fő kötést biztosító ionviszony mellett a resolválószer és a fenilglicinszármazék (**FGS**) enantiomerek között kialakuló másodrendű



kölcsönhatások (H-híd, donor-akceptor kapcsolat, van der Waals kölcsönhatások) határozzák meg a diasztereomer sók közötti energiakülönbségeket és így ezek a kölcsönhatások határozzák meg döntően a resolválások eredményét. A racém vegyületek fenilglicin származékok (**FGS**) voltak, a közös reagens az (*R,R*)-borkősav (**BS**).^{18,19}

A kísérleti eredményekből induló számítógépes korreláció-analízis négy, statisztikai jóság szempontjából egyenértékű egyenletet adott (1-4 egyenlet), melyekkel számítani lehetett az addigi számításokban figyelembe nem vett **FGS** modellvegyületek resolválhatóságát is. A várható értékek és a kísérleti adatok jó egyezést mutattak.

$$F = 0,517 \pi_2 + 2,28 \sigma_2^* - 0,015 E_T - 0,001 \quad (1. \text{ egyenlet})$$

$$F = 0,524 \pi_2 + 2,082 \sigma_2^* - 0,016 E_T + 0,017 M_R^1 - 0,107 \quad (2. \text{ egyenlet})$$

$$F = 4,374 \sigma_2^* + 0,107 M_R^2 - 0,014 E_T - 2,590 \quad (3. \text{ egyenlet})$$

$$F = 4,183 \sigma_2^* + 0,110 M_R^2 - 0,015 E_T + 0,021 M_R^1 - 2,461 \quad (4. \text{ egyenlet})$$

* F: resolválhatóság (az irodalomban a resolválhatóságot mind S mind pedig F jellel is jelölik. Dolgozatomban az elsőként leírók (Faigl-Fogassy) iránti tiszteletből én inkább az F jelölést használom), ee: enantiomertisztaság, T: termelés

Az egyenletekből látható, hogy a rezolválások eredményét döntően a kiralitáscentrumhoz kapcsolódó R² helyettesítő tulajdonságai (pl. π_2, σ_2^*) befolyásolják.

Megjegyzendő, hogy a számítások során a rezolválhatóság értékét önkényesen előjelesen vették figyelembe, vagyis pozitív volt, ha az (R)-FGS sója vált ki és negatív előjelű, ha az (S)-FGS só kristályosodott. Így nemcsak a rezolválás hatékonyságát, hanem a kiváló sóban lévő enantiomer várható konfigurációját is számítani lehetett. Az egyenletek alapján az segíti jobban az (R)-FGS.BS só kristályosodását, ha R² hidrofób, induktív és mezomer szempontból is elektronszívó, nagy térkitöltésű csoport. Ha viszont R² hidrofil, kevésbé elektronszívó kis térkitöltésű csoport (savamid), akkor az (S)-FGS.BS só kristályosodása várható, a kísérleti eredményekkel összhangban.

Ugyanezen vegyületcsalád borkősav jelenlétében megvalósítható másodrendű aszimmetrikus transzformációit is hasonló módszerrel elemezték, és ebben az esetben is szignifikáns összefüggéseket találtak a kiralitáscentrumhoz kapcsolódó szubsztituens elektronikus és hidrofób tulajdonságai, az alkalmazott oldószer polaritása és a rezolválás hatékonysága között.²⁰

2.1.1.2 Az enantiomerek és a rezolválóagens kölcsönhatásai alapján

Az előző modellnél látható volt, hogy a rezolválhatóság legnagyobb mértékben a σ^* értékétől függött. Ezért megkísérelték az ismert rezolválások F értékeit, az enantiomerek és a megfelelő rezolválóagens egymással páronkénti kölcsönhatásait, a σ^* értékekkel jellemezve összefüggésbe hozni. Sikerült ilyen összefüggést kiszámítani²¹ (5. egyenlet és 5. ábra), aminek az alapján egy $\log F - \Delta\sigma^*$ ábrázolásban egyeneshez jutottak.

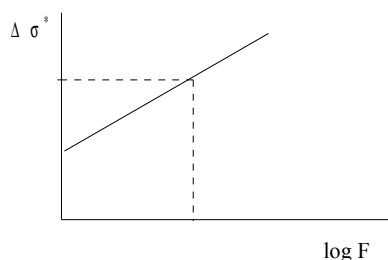
$$1 + \log F = \alpha \Sigma\Delta\sigma^* + \beta \quad (5. \text{ egyenlet})$$

$$\sigma^* = 1.38 F + 0.14 R$$

σ^* Taft féle paraméter

F Swain és Lupton féle induktív hatás

R az aromás szubsztituensekre jellemző mezomer paraméter



5. ábra. A rezolválhatóság (F) és a diasztereomerekre jellemző $\Delta\sigma^*$ értékek közötti összefüggés.

A racém vegyület enantiomerjeinek és a rezolválóagens térszerkezetének ismeretében a σ^* állandókból a diasztereomerekre jellemző $\Delta\sigma^*$ értékek megadhatók, és ebből számítható az F várható értéke az egyenlet alapján. Eldönthető, hogy alkalmas-e a rezolválóagens a szükséges enantiomerelválasztásra.

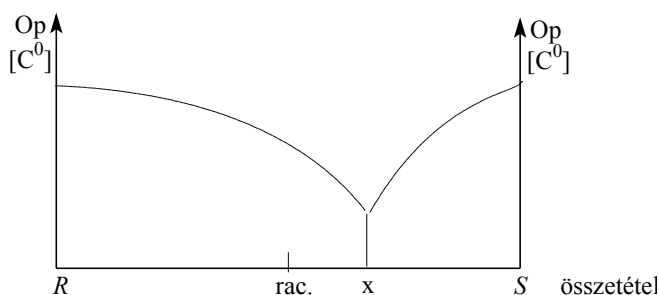
2.1.1.3 A racém vegyület és a rezolválóágensek kristályainak DSC mérésével

Kiválaszthatják a rezolválóágens termodinamikai mérésekkel is, ha a racém vegyülettel rendre ekvimoláris arányban összemérik, feloldják és bepárolják. A szilárd kristályos maradékokból DSC méréseket végeznek, amiknek az alapján számítani lehet a diasztereomer-

párok biner fázisdiagramjait (6 ábra). Az olvadási biner fázisdiagramok eutektikus összetétele ismeretében számítani lehet az egyes rezolválóágensekkel elérhető F értékeket (6. egyenlet), melyek közül a legkedvezőbbel, megfelelő kísérleti munkával lehet az enantiomereket elválasztani.²²

$$F = \frac{1 - 2x}{1 - x} \quad (6. \text{ egyenlet})$$

ahol x az eutektikus összetétel moltörtje



6.ábra. Az olvadási biner fázisdiagramon ábrázolt összetétel

2.1.2 A rezolválóágens kiválasztása preparatív kísérletekkel

Most nézzük a rezolválóágens kiválasztás preparatív lehetőségeit. Jaques és Wilen munkái alapján minél kisebb mintákkal kell dolgozni, és mol-mol arányban kell összemérni a racém vegyületet és a rezolválóágenszt. Gyakran nagyon hosszú idő kell (esetleg több hét) míg megindul a kristályosodás. Módszeresen kell az oldószereket végigpróbálni. Érdemes a vízzel kezdeni, majd alkoholokkal folytatni, aszerint, hogy a racémát miben oldódik és miben nem. Ha a racém vegyület olaj, akkor félekvivalens mennyiségű rezolválóágenssel olvasztották meg és hagyták kristályosodni.²³ A kiválást szűrték, vagy az olvadék fázist extrahálták. A nem reagált enantiomerkeverékek vákuumdesztillációval is elválaszthatóak. Molekulakomplex esetében az enantiomerkeverékek elválasztása frakcionált desztillációval is lehetséges.²⁴ A vizsgált minták esetében a kis mennyiségek és a molekulák gyakran nagy mérete és szerkezete miatt polariméterrel nem lehet az *ee* értékét megmérni, míg a királis állófázisú HPLC, illetve GC gyors és biztos eredményt adhat.

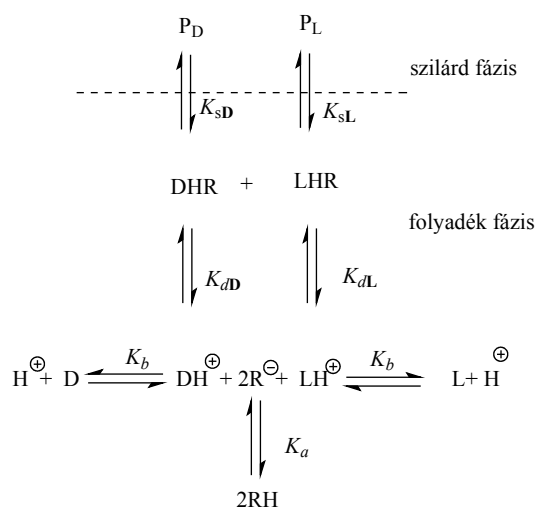
2.1.2.1 Az optimális rezolválóágens kiválasztása a fázisdiagramok alapján

Amennyiben az enantiomerkeverékekből sikerül tiszta enantiomereket és diasztereomereket előállítani (a módszereket lásd később), akkor a tiszta diasztereomerek keverékeinek a DSC felvételei alapján megszerkesztett biner fázisdiagram segítségével az F érték ugyancsak számítható.²⁵⁻²⁹

2.1.2.2 Az optimális rezolválóágens kiválasztása termodinamikai adatok alapján

Abban az esetben, ha sikerül a tiszta diasztereomer sókat előállítani, az enantiomerek és diasztereomer sók termodinamikai adatai (oldhatóság, egyensúlyi állandó stb.) mérhetők. A kutatócsoportban mintegy 30 éve dolgozták ki a sóképzéses rezolválás egyensúlyi modelljét. Például egy DL racém bázis RH rezolváló savval végzett diasztereomer sóképzési

reakciójának teljes egyensúlyi modellje alapján a meghatározott egyensúlyi állandók felhasználásával kiszámítható az F értéke³⁰ (7. ábra, 7. egyenlet).



7. ábra. Egy (DL) racém bázis (RH) reszolváló savval végzett diasztereomer sóképzési reakciójának teljes egyensúlyi modellje.

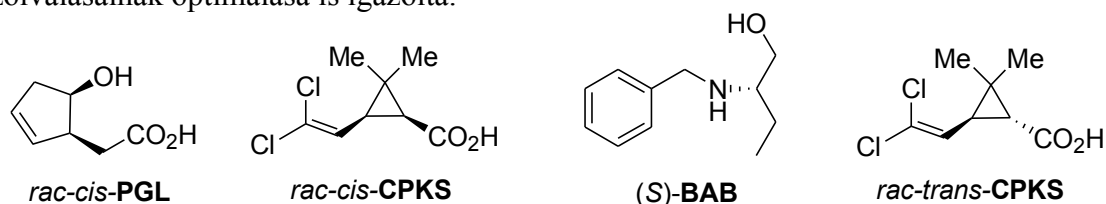
$$0,5c_0 F = K_{sD} - K_{sL} + \left(1 + \frac{K_b}{[H^{\oplus}]} + \frac{[H^{\oplus}]}{K_a} + \frac{K_b}{K_a} \right) \frac{K_{sD} K_{dD} - K_{sL} K_{dL}}{[RH_0] - 0,5c_0 y - (K_{sD} + K_{sL})} \quad (7. \text{ egyenlet})$$

ahol K_{sD} , K_{sL} a sók oldhatósági állandói, K_{dD} , K_{dL} a sók disszociációs állandói, K_a és K_b a sav, ill. bázisállandók, c_0 a racemát kiindulási koncentrációja, y a termelés.

A termodinamikai egyensúlyi modell segítségével ipari méretű reszolválások optimalizálása a számítások után lényegesen kevesebb kísérleti munkával valósítható meg, mint hagyományos úton. A modell jelentőségét emellett az adja, hogy elemzésével olyan elméleti következtetésekre juthatunk, amelyek egyrészt magyarázatot adnak ismert kísérleti eredményekre, másrészt nagyban segítheti új reszolválási módszerek kifejlesztését.

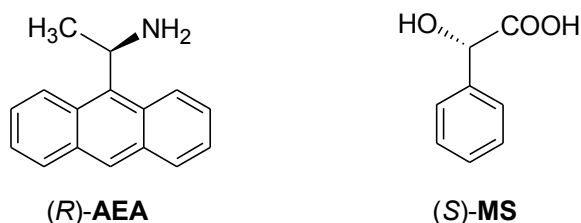
Az egyenletből látszik, hogy a sóképzéses reszolválás hatékonysága (F) legtöbbször pH függő. Csak nemprótikus közegben várható, hogy az egyenlet második, $[H^+]$ koncentrációt is tartalmazó tagja elhanyagolható, vagyis $F \approx (K_{sL} - K_{sD})$. Az $F = f(H^+)$ függvény minimuma a $[H^+] = (K_a K_b)^{0,5}$ értéknél van, ami megfelel a semleges diasztereomer só hidrolízise által biztosított $[H^+]$ értéknek, vagyis abban az esetben, ha $K_{sD} < K_{sL}$ és $K_{dD} < K_{dL}$, akkor ekvivalens módszerrel érjük el a legrosszabb hatásfokú elválasztást. A modell alapján számítható³⁰ a félekvivalens reszolválóagens használatával, illetve akirális sav vagy bázis hozzávételében elérhető, általában jobb eredmény, valamint alkalmazható a két oldószerfázisú reszolválás módszerére is. Az F optimális értékének az ismerete nem jelenti, hogy jól tudunk reszolválni, csak azt, hogy az esetek többségében az adott reszolválóaggenssel, ha megkeressük az optimális körülményeket, ez az érték elérhető.

A termodinamikai modell gyakorlati hasznosságát a *cisz*-2-hidroxi-ciklopent-4-enilecetsav (**PGL**) és 1-feniletilamin egymással történő reszolválásainak,^{26,27} valamint a racém *cisz*- és *transz*-permetrinsavak (**cCPKS** és **tCPKS**) (*S*)-2-benzilaminobutanollal (**BAB**) végzett reszolválásainak optimalizálása is igazolta.^{28,29}

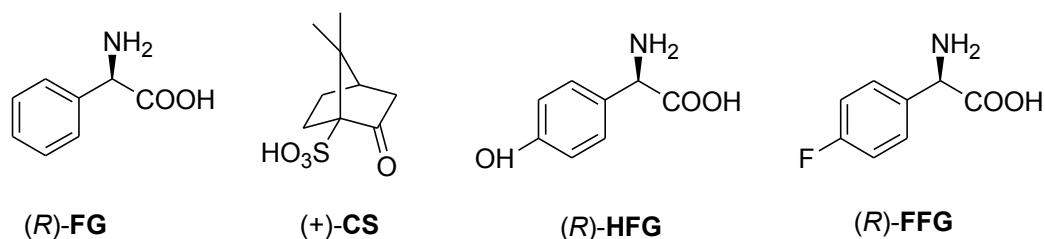


2.1.3 A kiralitáscentrum környezetének szerkezeti rokonsága

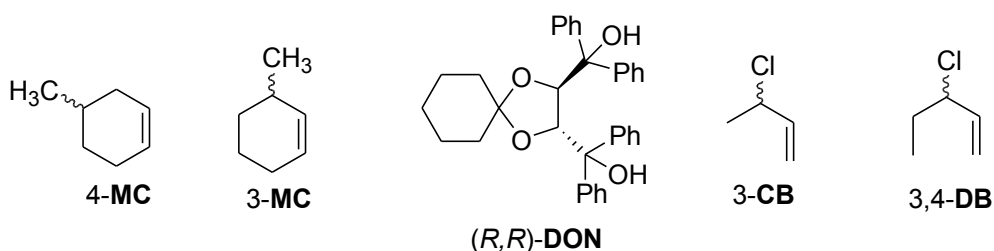
A racém vegyület és a rezolválóagens kiralitáscentrumai környezetének térszerkezeti rokonsága is segítheti az eredményes enantiomerelválasztást. Például (*S*)-mandulasavval (**MS**) a racém 1-antraceni-etilamin (**AEA**) vegyület (*R*)-enantiomerje válik ki, mint stabilabb diasztereomer, a reakcióelegyből³¹



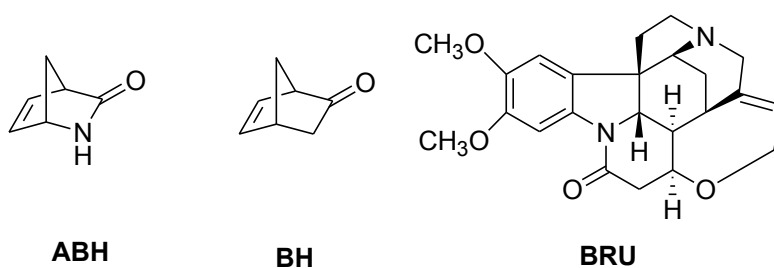
Ugyancsak a kiralitáscentrumok hasonló környezete teszi lehetővé azt, hogy ha egy racém vegyület (pl. a fenilglicin, **FG**) rezolválható egy rezolválóagenssel (pl. kámfor-szulfonsavval, **CS**), és ha ehhez egy olyan rokon szerkezetű racém vegyületet adunk, amelyik nem rezolválható az adott rezolválóagenssel (pl. a fenilglicin hidrox- vagy fluor származékát (**HFG** ill. **FFG**)), akkor a rezolválóagenssel kikristályosodó sók mindkét racém vegyület azonos enantiomerjét tartalmazzák.³²



Szintén a kiralitáscentrumok környezeti hasonlósága okozza az "inklúziós komplex" képződéssel járó enantiomerelválasztást racém szénhidrogének (3-**MC**, 4-**MC**, illetve 3-**CB**, 3,4-**DB**) esetében is azonos rezolválóagenssel (**DON**).³³

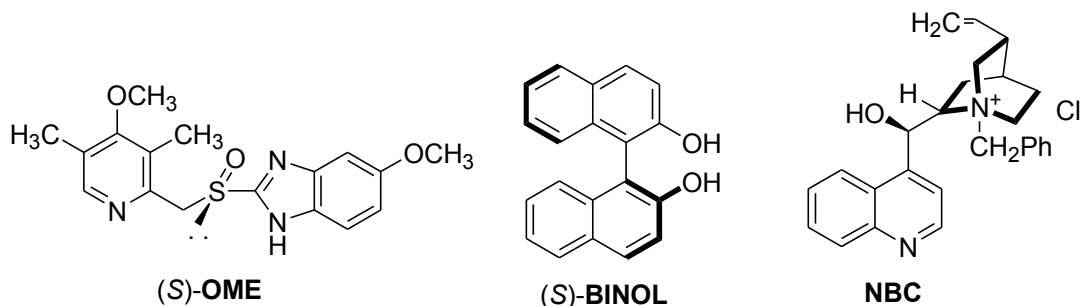


A hasonló molekulászerkezet más esetben is lehetővé teszi az azonos rezolválóagens eredményes használatát, mint például az **ABH** és a **BH** esetében, amikor a brucin (**BRU**) mindkét esetben eredményes reagensnek bizonyult.³⁴



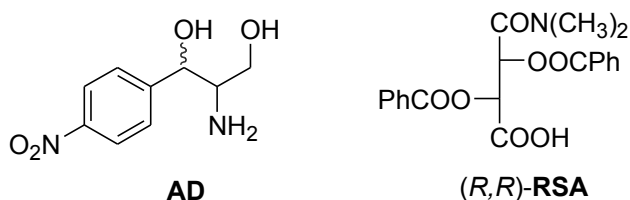
2.1.4 Többfunkciós rezolválóágenssel rezolválható vegyületek enantiomerjeinek alkalmazása többfunkciós racém anyagok rezolválására

Érdekes egybeesés, hogy lényegében egyidőben két kutatócsoport közül az egyik a nagy, bonyolult molekulájú racém omeprazol (OME) rezolválta az (*S*)-BINOL-lal, amikor az (*S*)-OME komplexe keletkezett.³⁵ A másik csoport viszont a racém BINOL-t rezolválta a szintén bonyolult, "gondolatébresztő szerkezetű" *N*-benzil-cinchonium-kloriddal (NBC).³⁶



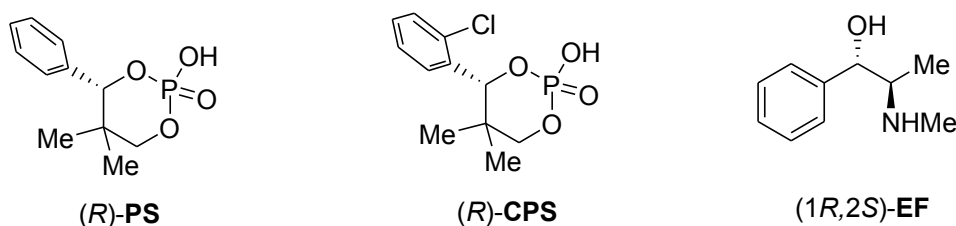
2.1.5 A racém vegyület és a rezolválóágens reakciója

Az irodalmi adatok arra is rámutatnak, hogy nem mindegy, hogy a racém vegyületet és a rezolválóágenst milyen módon reagáltatják, mert ha vizes közeget használnak, akkor gyakran a reagenseket és diasztereomereket sem tudják oldatba vinni. Ilyenkor legegyszerűbb a sókat reagáltatni, mint például amikor a racém aminodiol (AD) sósavas vizes oldatához adják a rezolválóágens (RSA) ammóniával semlegesített vizes oldatát. Ilyenkor az olajos kiválás lassan kristályosodik.³⁷ Ha az RSA kalcium sóját szilárdan adjuk a racém bázis-hidroklorid semleges oldatához, akkor azonnal kristályosodik és a rezolválás eredménye is jobb.³⁸

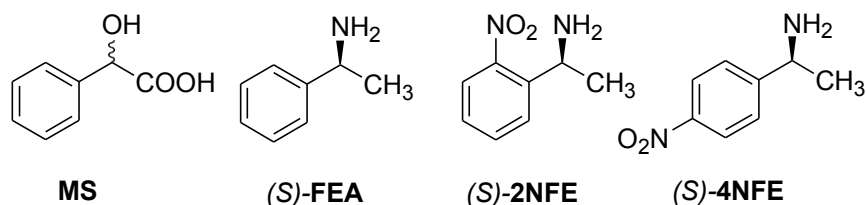


2.1.6 A rezolválóágens és másik királis molekula együttthatása (Holland rezolválás)

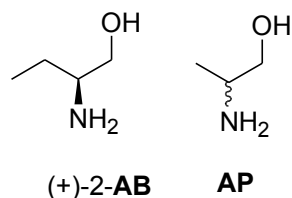
Felismerték, hogy rokon szerkezetű rezolválóágens keverékével eredményesebb rezolválás érhető el, mint bármelyikkel külön-külön.³⁹ Például az (*R*)-PS és az (*R*)-CPS 1:1 arányú keverékével a racém efedrin (EF) jobb eredménnyel rezolválható, mint külön-külön a reagensekkel.



Bemutatták azokat a vegyületcsoportokat, melyek keverékei alkalmasak lehetnek a Holland rezolválás során.³⁹ Például a racém mandulasav (**MS**) 1-feniletilammal (**FEA**) végzett rezolválásakor elért eredmény (ee: 14%, F: 0,19) javul, ha a rezolválóagens 10%-a helyett rokon szerkezetű királis vegyületek 1:1 arányú keverékét ((*S*)-2-nitrofeniletilamin (**NFE**) és (*S*)-4-nitrofeniletilamin (**NFE**)) adjuk. Így lényegesen kedvezőbb eredmény érhető el (ee:55%, F: 0,41).



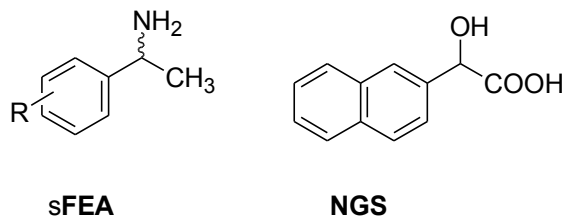
A fordított Holland rezolválás³⁹ során a racém vegyület mellé tesznek rokon szerkezetű királis vegyületet, amelyik jól oldható sőt képez a rezolválóágenssel. Ilyenkor is igen jó eredménnyel lehet az enantiomereket elválasztani. Például, ha a racém aminopropanol (**AP**) mellé (2:1 arányban) (+)-2-aminobutanolt (**AB**) adnak akkor az (*R*)-mandulasavval (**MS**) a (-)-**AP** sója igen tisztán (ee: 94%) válik ki.



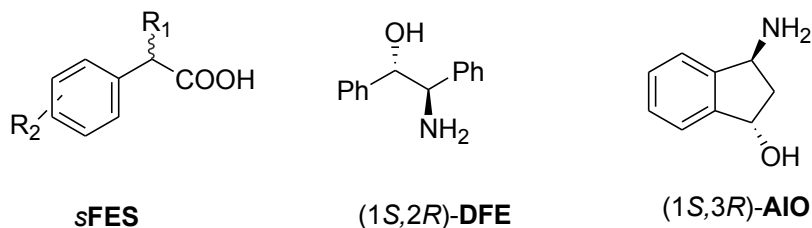
Különbéféle molekulacsoportokat ajánlanak a racém vegyületek, illetve a rezolválóágenssek mellé, melyek jelentősen javítják az enantiomerelválasztást.^{40,41}

2.1.7 A „crystal engineering” alkalmazása

A rezolválóagens megtervezéséhez japán szerzők a „crystal engineering” alkalmazását ajánlják, mellyel bemutatják, hogy egy racém vegyülethez hogyan lehet megtervezni a stabil hidrogén-kötés rendszert,⁴² így például a fenilcsoporton szubsztituált racém bázisok (**sFEA**) rezolválásához ennek alapján a naftil-glikolsavat (**NGS**) általában kedvezőbbnek találták szinte minden szubsztituens esetében. Ekkor is rokon molekulaszervezetekről volt szó.



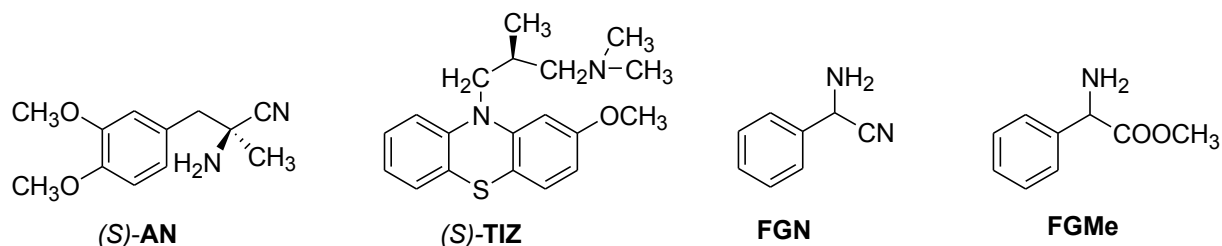
A fenilcsoporton, illetve a 2-helyzetben szubsztituált fenilecetsavakat (**sFES**) rezolválták az (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanollal ((1*R*,2*S*)-**DFE**). A szerkezetek alapján kiválasztották az (1*S*,3*R*)-1-aminoindán-2-ol-t ((1*S*,3*R*)-**AIO**), amellyel lényegesen jobb eredményt értek el.



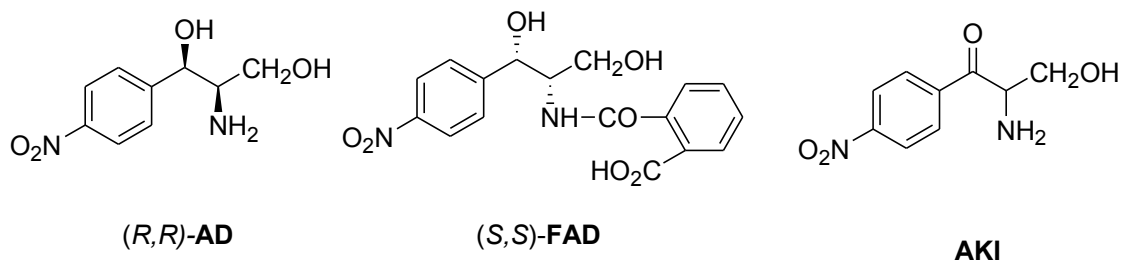
Az ilyen módon talált kedvezőbb rezolválóágensek, mint például az **(1S,3R)-AIO**, a szubsztituált naftilecetsav származékok rezolválására is előnyösnek bizonyultak.

2.1.8 A rezolválóágens melyik enantiomerjét használjuk?

Gyakran előfordul, hogy a hosszas kísérleti munka során talált egyedi rezolválóágenssel kivált diasztereomer nem a számunkra szükséges enantiomert tartalmazza feleslegben, hanem a másikat. Ilyen eset volt például a α -metil-DOPA intermedierjének (**AN**), vagy a racém tizercinnek⁴³ (**TIZ**) a rezolválása a rezolválás szempontjából kedvezőbb *(S,S)*-borkósav helyett a nála lényegesen olcsóbb *(R,R)*-borkósavval, amikor a szükséges⁴⁴ *(S)*-**AN**, illetve az *(S)*-**TIZ** az anyalúgból különíthető el. Ekkor, ennek megfelelő eljárást kellett kidolgozni.



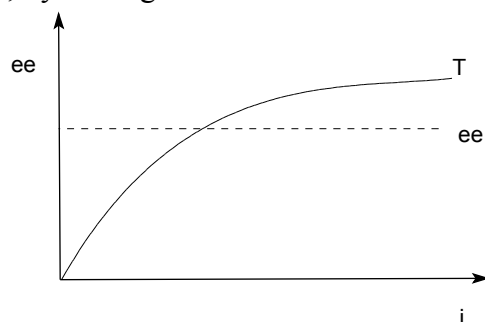
Ha viszont az enantiomerek a rezolválás körülményei között racemizálódhatnak, igen gondosan kell a körülményeket megválasztanunk. Szerencsés esetben, mint a fenilglicin-nitril (**FGN**), vagy a fenilglicin-metilészter (**FGMe**) ipari eljárásainál, az *(R)*-enantiomer másodrendű aszimmetrikus transzformációval történő előállításánál¹⁹ a lényegesen olcsóbb *(R,R)*-borkósav, vagy származéka volt a kedvező reagens. A kedvező reagens lehet például a szintézis valamelyik, a végtermékhez nem vezető királis intermedier megfelelő származéka is. Például a klorocid intermedier (**AKI**) rezolválását és másodrendű transzformációját ugyancsak egy szintézis intermedierből előállított reagenssel, az aminodiol (**AD**) *N*-ftaloil származékával (*(S,S)*-**FAD**) valósították meg.¹⁷



2.1.9 A termodinamikus és kinetikus kontroll érvényesülése

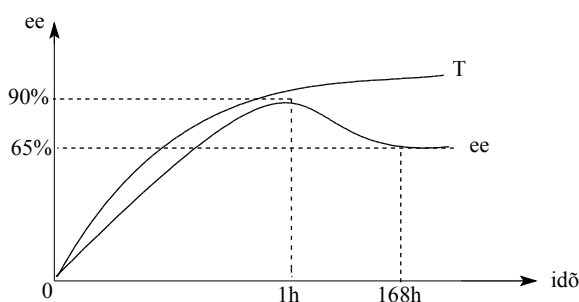
Általában az a szokás, hogy a rezolválás folyamán a kristályosodó reakcióelegyet rövidebb-hosszabb ideig állni hagyják, hogy a diasztereomer kiválását tejjessé tegyék. Legtöbbször feltételezik, hogy a rosszabbul oldódó, stabilabb diasztereomer tudja a dolgát és

kiválik. Példákkal cáfolható, hogy ez nem minden esetben történik így. Éppen ezért minden új rezolválás, vagy rezolválóagens kipróbálásakor célszerű megmérni a kristályosodást követően minél előbb és jóval (napokkal, hetekkel) később a kristályosan kiváló diasztereomerben az ee értékét. Ha a rezolválás folyamán a termodinamikus kontroll és a kinetikus kontroll ugyanazon diasztereomer kristályosodásának kedvez, akkor a két időpontban történt ee mérésnek egyeznie kell (8. ábra). A diasztereomer termelése sokszor az egyensúly beálltáig változik, ilyen a legtöbb rezolválás.



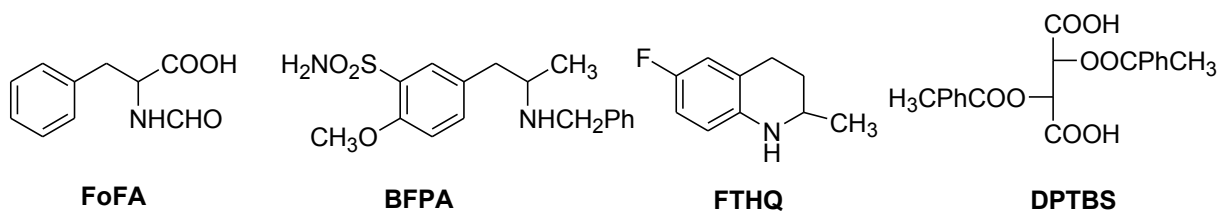
8 ábra A kristályos diasztereomerek enantiomerfeleslegének (és a termelésnek) időbeli változása általános esetben

A racém *N*-formil-fenilalanin (**FoFA**) rezolválása feniletilamin (**FEA**) enantiomerrel vizes oldatban úgy történik, hogy az összemérés és melegítés után az oldatból jó termeléssel csaknem tiszta diasztereomer kristályosodik ki néhány perc alatt, de ez az eredmény sokkal jobb, mint a diasztereomerek biner fázisdigrama alapján számított. Ha hígítjuk a reakcióelegyet és napokig állni hagyjuk, a kezdeti eredmény jelentősen romlik. Tehát a kivált diasztereomer esetében a kinetikus kontroll érvényesült, de állás közben a másik diasztereomer felszaporodik a szilárd fázisban, érvényesül a termodinamikai kontroll (9. ábra).



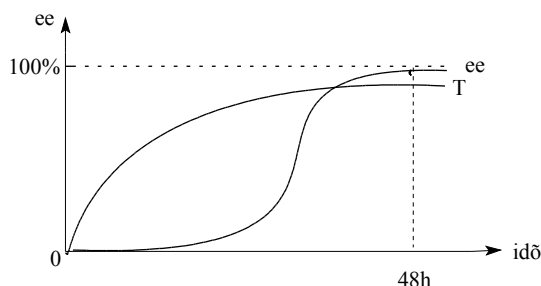
9. ábra A **FoFA** és **FEA** kristályos diasztereomerek enantiomerfeleslegének (ee) és a termelésnek (T) időbeli változása általános esetben

A példánkban a kicsit stabilabb diasztereomer igen gyorsan kristályosodik.⁴⁵



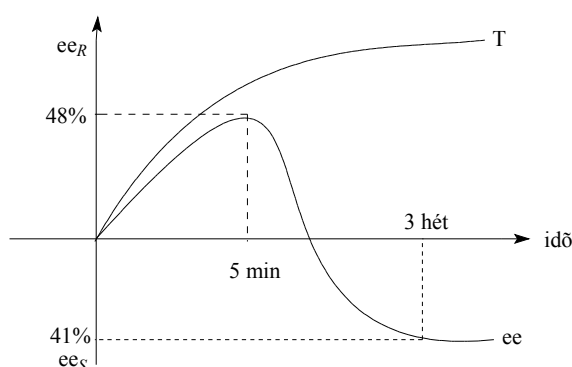
A racém 5-(2-benzilamino-propil)-2-metoxi-benzolszulfonamid (**BFPA**) dibenzoil-borkósavval (**DBBS**) végzett rezolválásakor, az egyébként jó termeléssel kivált

diasztereomer só órákon át a racém vegyületet tartalmazza, de kétnapi állás után a kivált diasztereomerben már csak az egyik enantiomer mutatható ki (10. ábra). Ekkor mindkét diasztereomer só csaknem azonos sebességgel, gyorsan keletkezik, de állás közben a lényegesen stabilabb diasztereomerben dúsul fel a szilárd fázisban a termodinamikai kontroll érvényesülése miatt,⁴⁶ miközben a termelés közel állandó.



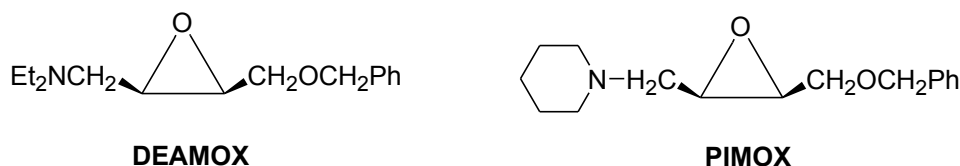
10. ábra A **BFPA-DBBS** kristályos diasztereomer só enantiomerfeleslegének és a termelésnek időbeli változása

Előfordulhat az is, hogy a diasztereomer kiválás kezdetben az egyik enantiomert tartalmazza feleslegben, majd hosszabb állás után a másikat. Például a racém fluor-tetrahidrokinolin (**FTHQ**) rezolválását megfelelő oldószerben di-para-toluil-borkősavval (**DPTBS**) végezve a 11. ábrának megfelelően kezdetben az (*S*)-**FTHQ**, majd állás közben a másik enantiomer lesz feleslegben a kristályosan kivált diasztereomerben.⁴⁷



11. ábra Az **FTHQ-DPTBS** kristályos diasztereomer só enantiomerfeleslegének és a termelésnek időbeli változása

A *cisz*-2-benziloximetil-3-dietilamino-etiloxirán (**DEAMOX**) és a *cisz*-2-benziloximetil-3-piperidino-metiloxirán (**PIMOX**) (*R,R*)-dibenzoil-borkősavval (**DBBS**) végzett rezolválásakor



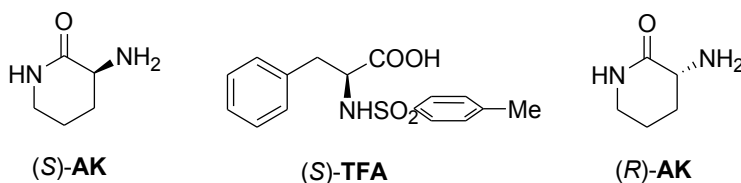
azt tapasztalták, hogy a kristályos diasztereomer só termelése időben nem változik, de a többségben kristályosodó amin enantiomertisztasága időben fokozatosan nő. Míg az 1 órás kristályosítás után a sóból kapott amin enantiomerek ee értéke 87%, ill. 71%, addig abban az esetben ha 72 vagy 144 órás kristályosítási idő után szűrték a sókat, a belőlük kapott aminok ee értéke 98 % volt.⁴⁸

2.2 Az oldószer és a pH szerepe

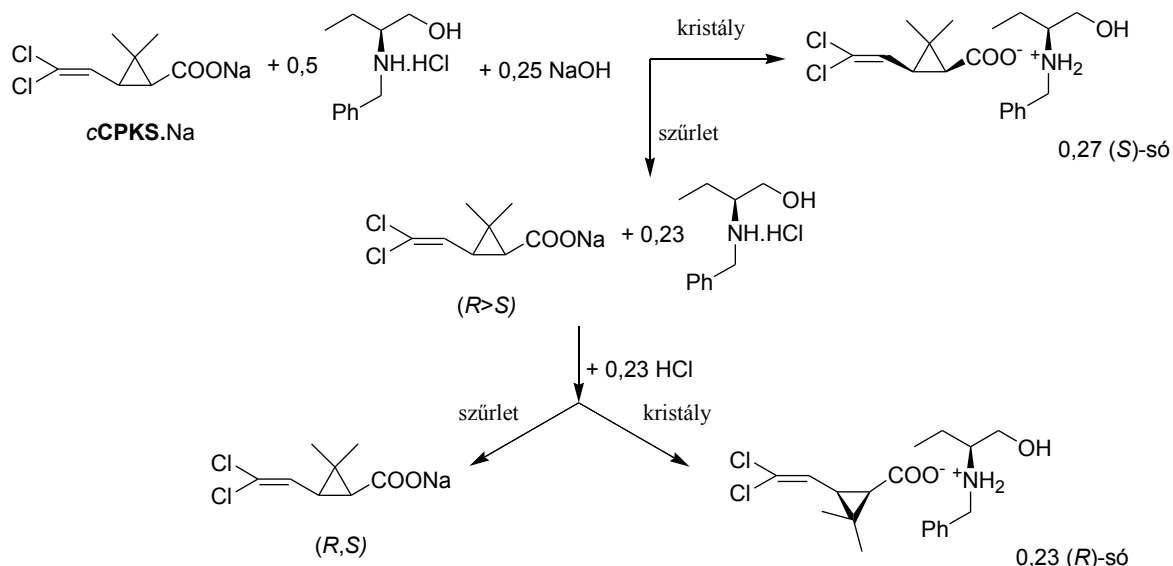
Gyakori, hogy az adott resolválás csak bizonyos oldószerben, vagy oldószerekben valósítható meg. Például a korábban már említett racém **FTHQ** resolválásakor az (*R,R*)-**DPTBS** használatával etilacetátból az (*R*)-enantiomer, metanolból az (*S*)-enantiomer található először a kristályos diasztereomer sóban, de az előbbi oldószerben ez a kinetikus kontroll hatására válik ki, míg a metanolban csak a termodinamikus kontroll érvényesül. Kloroform, acetonitril, toluol, ecetsav és aceton oldószerekből mindig az (*R*)-enantiomer, a propanolból pedig az (*S*)-enantiomer kerül a diasztereomer sóba.⁴⁷ Tehát bizonyos esetekben remélhetjük, hogy a hozzáférhetőbb resolválóágenssel dolgozva, az oldószer változtatásával a számunkra kívánatos enantiomer fog kikristályosodni.

A fenilglicin-származékok borkósavas resolválásainak számítógépes modellezésekor kitűnt, hogy az elválasztás eredményességét az alkalmazott oldószer polaritása befolyásolja. Néhány esetben, amikor a resolválást keverék oldószerben (pl. benzol jelenlétében alkoholban) hajtották végre, a kis mennyiségben alkalmazott oldószer kristályszolvátként befolyásolta a kiváló só termelését és konfigurációját.¹⁸

Felismerték azt is, hogy a diasztereomer sóképzésen alapuló resolválásokhoz használt oldószerek, oldószerkeverékek dielektromos állandója, a resolválás eredménye és a sóban található enantiomerek aránya között figyelemreméltó összefüggés lehet.⁴⁹⁻⁵¹ Például az α -amino-kaprolaktám (**AK**) *N*-tozil-(*S*)-fenilalanin (**TFA**) reagenssel, különböző oldószerekben végzett resolválásai során ha ϵ kisebb mint 27, vagy nagyobb, mint 62, akkor az (*S*)-**AK** kerül feleslegben a diasztereomer sóba, ha pedig az ϵ 29 és 58 között van, akkor az (*R*)-**AK** lesz feleslegben.



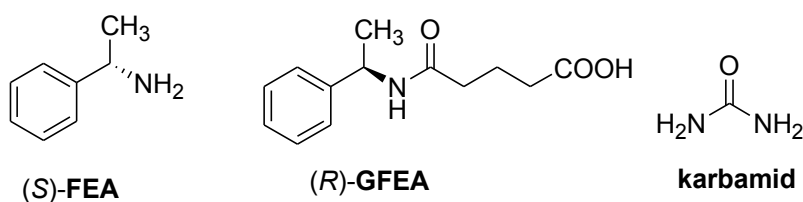
A resolválások során gyakran döntő módon befolyásolhatja a kiváló só konfigurációját és tisztaságát a közeg pH értéke. Ennek egyik legelső példáját a *cis*- és *transz*-permetrinsavak resolválása szolgáltatta (*c*CPKS és *t*CPKS).^{28,29} Lúgfelesleg jelenlétében végezve a sóképzést félekvivalens (*S*)-2-benzilaminobutanollal (**BAB**) az (*S*)-*c*CPKS sója kristályosodott (ee: 96%), majd ennek kiszűrése és a lúgfelesleg közömbösítése után a tiszta (*R*)-*c*CPKS só vált ki. Vagyis egyfajta konfigurációjú resolválószert alkalmazásával egy reakcióelegyből, csupán a pH érték változtatásával mindkét diasztereoiszomer sót tiszta formában sikerült kinyerni, a második szűrletben maradó racém *c*CPKS pedig a resolválás elejére visszavezethető (12. ábra).



12. ábra A cisz- és transz-permetrinsavak reszolválása benzilaminobutanollal.

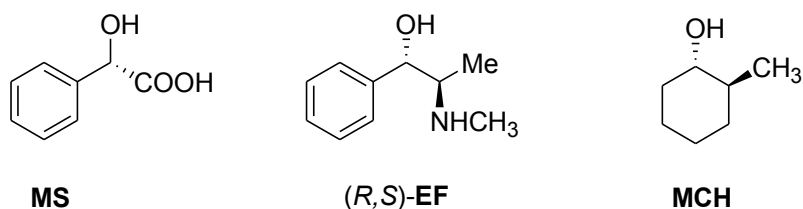
2.3 Idegen molekula (nem oldószer) hatása az enantiomerelválasztásra

Megfigyelték, hogy a reakcióelegyben jelen lévő idegen molekula is növelheti az elválasztás eredményét. Például, ha a racém feniletilamin (**FEA**) reszolválását az egyik enantiomer származékával az (*R*)-glutamilammal (**GFEA**) végzik akkor lényegesen jobb elválasztás érhető el karbamid jelenlétében, mint nélküle.⁵²



2.4 Fázisdiagramok alkalmazása az optimáláshoz

A Pasteur-i reszolválás racionalizálására módszert dolgoztak ki⁵³ a biner fázisdiagramok segítségével. A modellvegyületük a racém mandulasav (**MS**) volt és etanolos oldatban az efedrinnel (*(R,S)*-**EF**) és a kininnel végeztek reszolválásokat.



Mások az „inclusion resolution” esetében vizsgálták a diasztereomerek fázisdiagramjait.⁵⁴ Reszolválóágensként **TADDOL**-t használtak a racém **FEA**, valamint a transz-2-metil-ciklohexanol (**MCH**) enantiomerek elválasztásához.

2.5 Fél molekvivalens reszolválóagens alkalmazási lehetőségei

Pope és Peachey⁶ felismerése szerint az 1:1 molarányú rezolválás 1:0,5 molaránnyal is elvégezhető. Lényegében azonos körülmények között, ha semlegesítés céljából a rezolválóágenssel azonos kémiai karakterű akirális reagenst is adunk 0,5 mol mennyiségben a reakcióelegyhez, gyakorlati szempontból az eddigieknél több rezolválási módszer kialakulását tette lehetővé. A Pasteur-i rezolválás során diasztereomerek elválasztása történik, míg a Pope és Peachey módszer szerint diasztereomert és enantiomert (a valóságban az 1:1-től többé-kevésbé eltérő enantiomerek keverékeit, az egyiket diasztereomerként, a másikat ebben az esetben sóként) választunk el egymástól. A legtöbb esetben ilyenkor is azt kell megoldani, hogy lehetőleg homogén oldatból indulhasson a rezolválás.

2.5.1 Termodinamikai egyensúlyi számítások³⁰

A 2.1.2.2 pontban leírt termodinamikai egyensúlyi modell egyenletéből (7. egyenlet) következik, hogy maximális rezolválhatóságot akkor várhatunk, ha az egyenlet második tagjának nevezője közel nulla.

$$0,5c_0 F = K_{sD} - K_{sL} + \left(1 + \frac{K_b}{[H^{\oplus}]} + \frac{[H^{\oplus}]}{K_a} + \frac{K_b}{K_a} \right) \frac{K_{sD} K_{dD} - K_{sL} K_{dL}}{[RH_0] - 0,5c_0 y - (K_{sD} + K_{sL})}$$

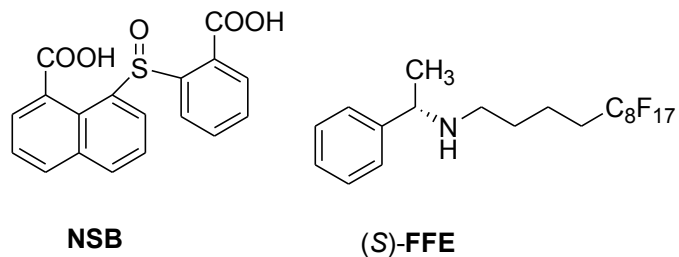
$$\text{Vagyis} \quad F_{\max.} \Rightarrow [RH_0] \approx 0,5c_0 + K_{sD} + K_{sL} \quad \text{(8. egyenlet)}$$

Tehát akkor érhetünk el maximális hatásfokot, ha a rezolválószer kezdeti koncentrációja $[RH_0]$ a racém vegyület koncentrációjának (c_0) közel a fele (növelve a diasztereomer sók oldhatósága miatti értékekkel). A modell tehát matematikai formában is igazolja a Pope és Peachey munkája óta ismert tapasztalatot, hogy félekvivalens rezolválószerrel legtöbbször hatékonyabb elválasztás érhető el, mint a Pasteur által bevezetett ekvivalens módszerrel.

2.6 A hőmérséklet szerepe

A diasztereomer sók kristályosítási hőmérsékletének hatásáról csak ritkán találunk utalást az irodalomban.⁵⁵⁻⁵⁷ A legtöbb esetben meleg oldatból lehűlés közben indítják meg a kristályosítást, tehát arra figyelnek, hogy különbség van a fokozatos hőelvonás és a hirtelen lehűtés között, de ritkán figyelnek arra, hogy egy adott hőfoknak kitüntetett szerepe lehet az enantiomerelválasztás eredményére. Például, ha a racém tizercint (**TIZ**) izopropilalkoholban 0,5 ekvivalens sósav jelenlétében **BS**-val⁵⁸, vagy **DBBS**-val⁴³ rezolválják, akkor szokatlanul hosszú ideig (16 óra) kell keverés közben 40^o C-on kristályosítani, mert rövidebb idő vagy magasabb hőfok rontja a termelést, alacsonyabb hőmérsékleten viszont az enantiomertisztaság csökken (bár a kristályosodás gyorsabban megy végbe). Megjegyzendő, hogy a **BS** alkalmazásakor igen alacsony a termelés és mindkét esetben az (*R*)-**TIZ** képezi a kristályosót.

Hasonlóképpen, az (*S*)-**FFE** és a (+)-8-karboxi-naftil-szulfonil-benzoosav (**NSB**) diasztereomer kristályosodása 90^o C-on optimális.⁵⁹



2.7 Az enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségei

A racém vegyületek rezolválásakor gyakran nem tiszta enantiomereket, hanem az egyik enantiomerben feldúsult enantiomerkeveréket kapunk. Enantiomerkeveréknek az enantiomerek 1:1 aránytól eltérő összetételű keverékeit nevezik. Az enantiomerkeverékben feleslegben lévő enantiomer és a racém hányad elválasztására irányuló művelet az enantiomerkeverékek tisztítása. Az enantiomerkeverékek tisztítására több módszert is alkalmaznak.

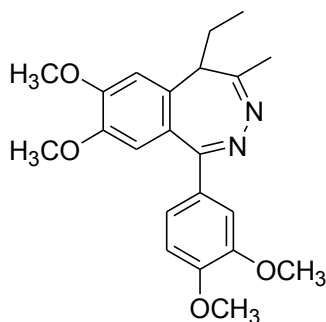
2.7.1 A kivált diasztereomer só átkristályosítása

A számunkra fontos enantiomer kedvező esetben a kristályosan kivált diasztereomer sóban, nem olyan kedvező esetben pedig, az anyalúgban található. Eltekintve néhány ritka esettől még a kristályos diasztereomer só sem tartalmazza a teljesen tiszta enantiomert, de az anyalúg sohasem. A nem racém enantiomerkeverékek további elválasztása, a manapság megkívánt 99,9 %-os enantiomertisztaság elérése ismét az előzőekhez hasonló gondolkodásmódot igényel. Az irodalomban számos módszert írtak le az enantiomerkeverékek dúsítására. Először érintsük a legegyszerűbb lehetőséget, amikor az enantiomerünket az elkülönített diasztereomer só tartalmazza. Ekkor a legtöbb esetben egy, vagy több átkristályosítás, esetleg az eddig használttól eltérő oldószerből, vagy oldószerekből igen nagy enantiomertisztaságot eredményezhet.

2.7.2 Az enantiomerkeverék újraszolválása

Ha az átkristályosítás nem vezetett megfelelő eredményre, akkor a diasztereomer sóból elkülönített enantiomerkeveréket az eredeti rezolválóágenssel, vagy egy újabbal újraszolválják.

Leírták azt is, hogy az anyalúgban maradt enantiomerkeveréket az eredeti rezolválóágenssel újraszolválják, mert ilyenkor a diasztereomer ennek a keveréknek a racém hányadát csökkentheti. Például a racém Tofizopam (**TOF**) (*R,R*)-**DBBS** rezolválóágenssel történő



TOF

rezolválása során az anyalúgból 57%-os ee-vel különíthető el az (*S*)-**TOF**, melyet az eredeti körülmények között kétszer újraszolválnak és így az (*S*)-**TOF** 70%-os ee-vel nyerhető ki.⁶⁰

2.7.3 Az enantiomerkeverék tisztítása idegen királis vegyület nélkül

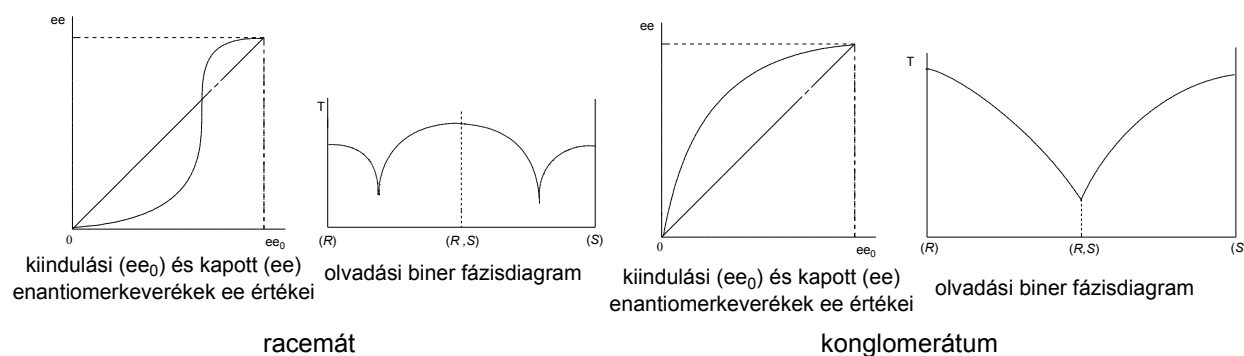
Eljutottunk oda, hogy idegen királis hatás nélkül végezzük tovább a tisztítást. Természetesen ilyenkor a kézenfekvő és szokásos módszer az átkristályosítási tisztítás. Például az előbbi módszerrel már tisztított (*S*)-**TOF**-ot etilacetátból (ee: 70%) kétszer átkristályosítva „tiszta enantiomert” kapunk.⁶¹

Már ennél a klasszikus módszernél is beleütközünk abba a kérdésbe, hogy az átkristályosításkor hol keressük a kiindulásnál tisztább enantiomer frakciót.

Az enantiomerkeverékek mintegy 90%-a a racémát képző viselkedést követi, azaz az átkristályosításkor a biner fázisdiagramjuk eutektikus összetételénél kisebb kiindulási enantiomerkeverékből mindig a stabilabb racém hányad, a nagyobból az enantiomerfelesleg kristályosodik ki, és értelemszerűen az enantiomerfelesleg, ill. a racém hányad marad

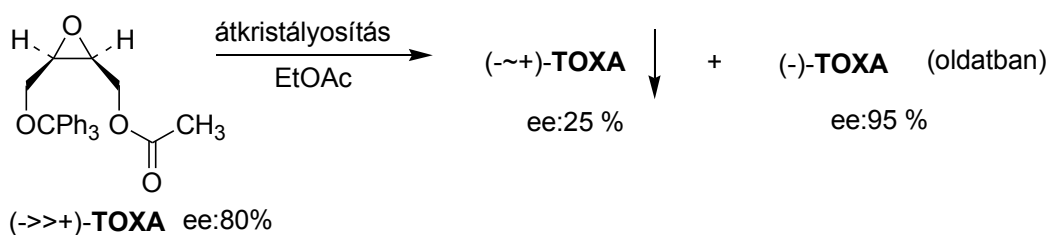
oldatban. A 10%-ra tehető konglomerátumot alkotó enantiomerkeverékekből az átkristályosításkor mindig a tisztább frakció kristályosodik ki. (Megjegyzendő, hogy az indukált kristályosításon - a kristályosodás kinetikáján - alapuló rezolválás a konglomerátumok esetében alkalmazható.)

Az átkristályosítások várható menete előre jelezhető a biner (enantiomer összetétel-olvadáspont) fázisdiagramok alapján. Sokszor tapasztalható, hogy a kapott kristályos termékek enantiomertisztaságának (ee) a kiindulási keverék enantiomertisztasága (ee_0) függvényében felvett diagramján az eutektikus összetételnek megfelelő helyen találunk inflexiós pontot, bár ez néhány esetben (a kristályosítás kinetikájának köszönhetően) átugorható⁶² (13. ábra).



13. ábra Az átkristályosítással kapott kristályos termékek fázisdiagramjai racemátok ill. konglomerátumok esetén

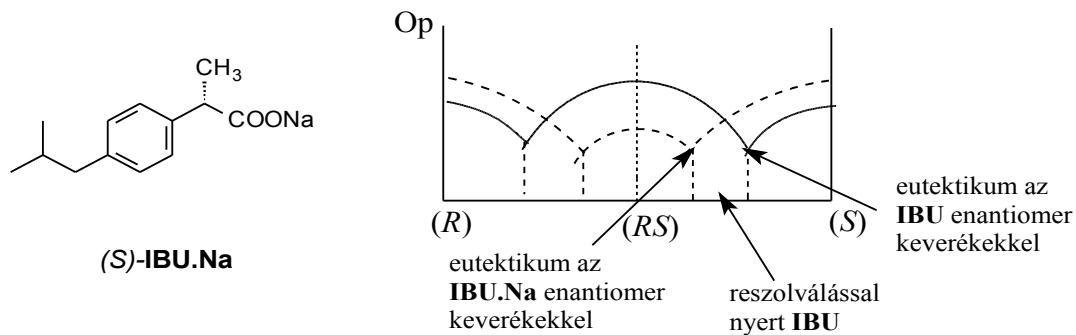
Jó példa az erős racemátképző hajlam enantiomerdúsításban betöltött szerepére az enzimatisz rezolválással nyert, 80 %-os enantiomertisztaságú *cisz*-4-tritiloxi-2,3-epoxi-butil-acetát (**TOXA**) dúsítása etilacetátból történő átkristályosítással. A túltelített oldatból csaknem racém (ee 25%) összetételű anyag válik ki, míg az oldatban 95% feletti enantiomertisztaságú **TOXA** észter marad vissza⁶³ (14. ábra).



14. ábra A **TOXA** dúsítása etil-acetátból történő átkristályosítással.

2.7.4 Az eutektikum „megkerülése”

A racemát-szerű visekedésű enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással akkor a legkedvezőbb, ha a rezolválással az eutektikus összetételnél tisztább enantiomerkeveréket kapunk. Szerencsés esetben a kristályosodáskor fellépő katalitikus hatás még segíthet túljutni az eutektikus összetételre, de ha ez sem hoz eredményt, akkor meg kell próbálni ezt az enantiomerkeverék olyan származékával, melynek az eutektikus összetétele a rezolválással kapott keverék összetétele alatt van. Például a racém ibuprofén (**IBU**) **FEA** enantiomerekkel végzett rezolválásakor olyan enantiomer keveréket kapnak, amely az eutektikus arány alatt marad, átkristályosítással nem lehet tisztítani (15. ábra).



15. ábra Példa az eutektikum "megkerülésére" az **IBU** rezolválása esetén **FEA**-al

Felismerték viszont, hogy az enantiomerkeverék nátrium sójának az eutektikus összetétele lényegesen alatta marad a rezolválással kapott tisztaságnak, tehát az ibuprofén enantiomerkeverékek tisztítására a nátrium só átkristályosítása volt a megoldás (15. ábra).⁵⁵

Mindezek fényében megállapíthatjuk, hogy egy racém vegyület rezolválóágense bármilyen tiszta enantiomer lehet, amelyik képes különböző stabilitású, kinetikájú molekuláris kapcsolatot létesíteni az enantiomerekkel.

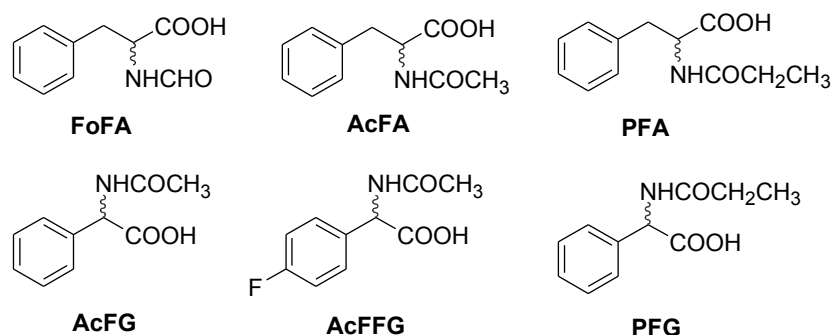
3 Kísérleti rész

Pasteur^{1,2} megfigyeléseiből következik, hogy egy racém vegyület (vagy valamilyen származéka) oldatból úgy kristályosodhat, hogy a szilárd fázisban az egyik enantiomer kis mennyiségben feldúsul, míg oldatban csaknem racém összetételű enantiomerkeverék marad, tehát a két fázis egymással diasztereomer viszonyban van. A diasztereomerek, általában sók, melyek a racém vegyületből és egy másik vegyület egyik enantiomerjéből keletkeznek, oldatból szintén két fázist képeznek és a szilárd fázisban nagy mennyiségben feldúsul az egyik diasztereomer forma.

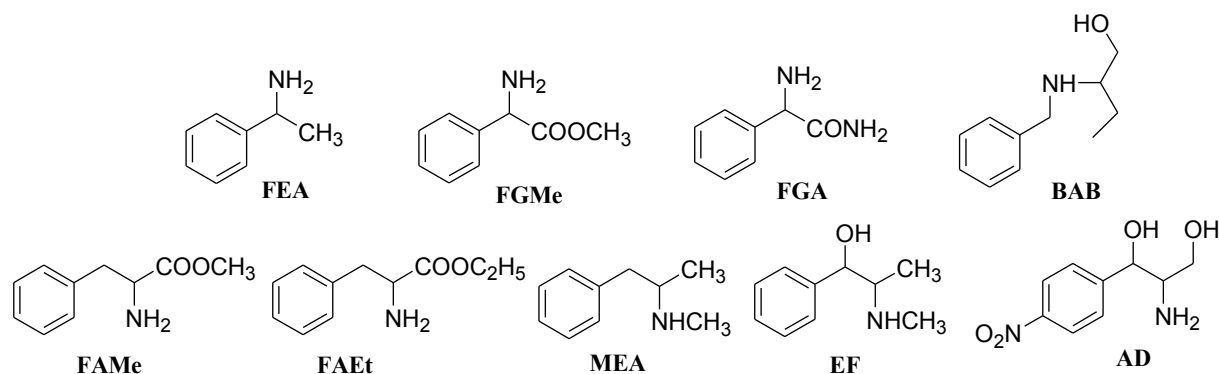
Pope és Peachey eredményeiből következik, hogy az oldatban a másik diasztereomer só helyett, a megfelelő enantiomer szervesen reagálva képzett sója is egyensúlyt tarthat a szilárd fázisba kerülő diasztereomerrel. A Holland rezolválás pedig azon a felismerésen alapul, hogy a rezolválóagens lehet rokon molekulaszervezetű királis reagensek keveréke is és ekkor az elválasztás kedvezőbb lehet, mint az egyedi reagensekkel.

Kutatócsoportunk felismerte, hogy a rezolválóagens egy része helyettesíthető a vele rokon molekulaszervezetű akirális reagenssel, illetve a racém vegyület is helyettesíthető ugyancsak rokon szerkezetű akirális reagenssel, és mindkét esetben a helyettesítés nélküli elválasztásoknál kedvezőbb eredmény érhető el.

A racém vegyület enantiomerjei is hajlamosak szilárd–folyadék fázisok közötti megoszlásra, ebből következik, hogy ha a rezolválóagens rokon szerkezetű a racém vegyület valamelyik enantiomerjével, akkor ez növeli a diasztereomer elválasztás hajlamát. Ezért olyan rezolválásokat vizsgáltunk, melyeknél a racém vegyületek (16. ábra) egymással, de főképpen a rezolválóágensekkel (17. ábra) rokon molekulaszervezetűek azért, hogy a diasztereomerek megoszlásánál közelítsük az enantiomerkeverékek viselkedését.



16 ábra. A vizsgált racém vegyületek



17 ábra. Az alkalmazott rezolválóágensek

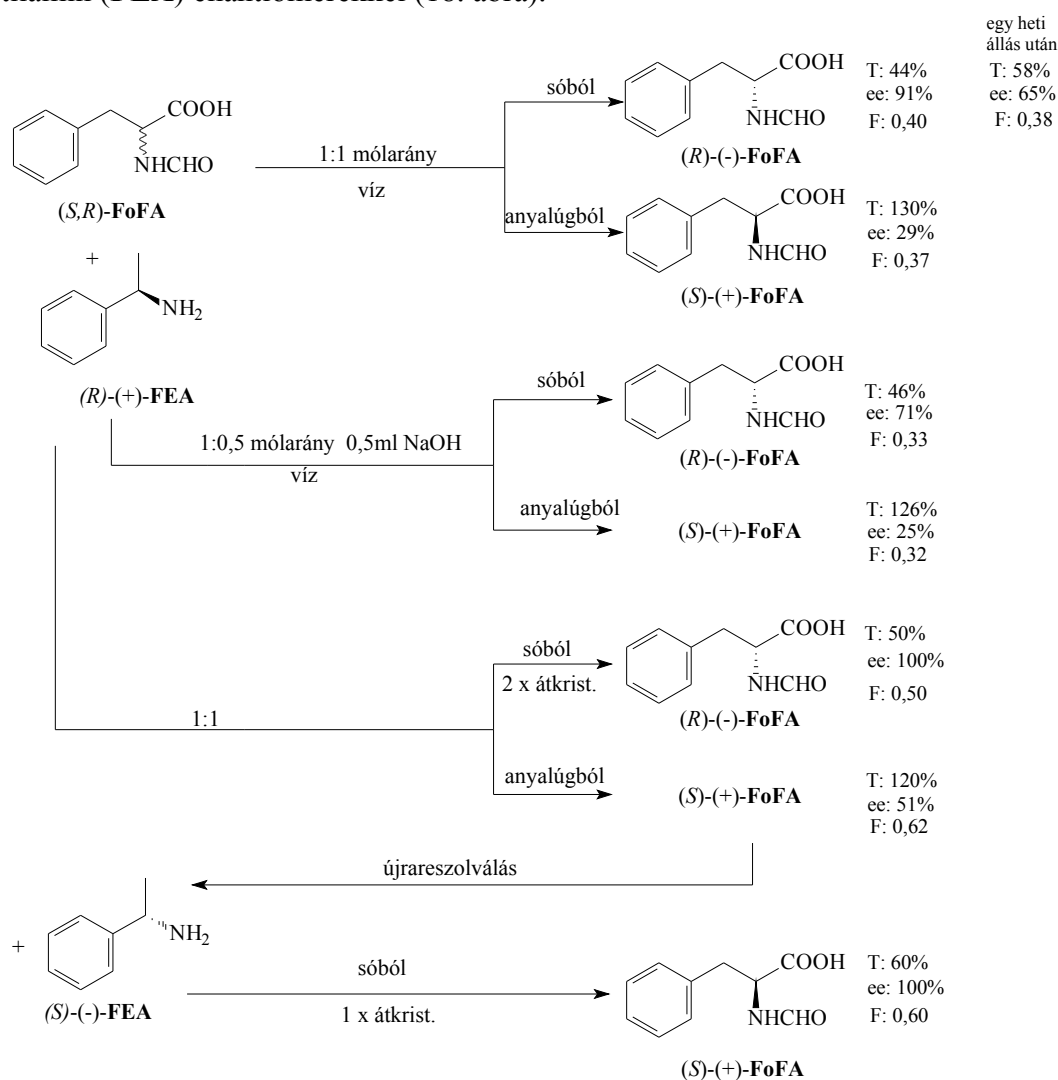
3.1 Kísérletek az *N*-formil-fenilalanin (FoFA) enantiomerek elválasztására

A szakirodalomban több példát is találunk az *N*-formil-fenilalanin (FoFA) rezolválására különböző rezolválóágensekkel és oldószerekben. Metilalkoholban brucinnal,⁶⁴ (-)-1-hidroxi-2-aminobutánnal butanol:benzol (1:1) keverékében,⁶⁵ vízben (-)- α -fenchilaminnal és (-)- α -feniletilaminnal,⁶⁶ valamint vizes oldatban (-)- α -fenil-tiazonium-acetáttal⁶⁷ érték eredményes elválasztást.

Overby és Ingersoll eljárása szerint a racém *N*-formil-fenilalanint ekvivalens mennyiségű (*S*)- α -feniletilaminnal kétszeres mennyiségű vízben melegen oldották, majd lehűtötték, a kivált diasztereomert szűrték és többszöri átkristályosítás után 45%-os termeléssel tiszta enantiomert tartalmazó diasztereomer sót kaptak. Összességében ezzel az eljárással (a bontás után, a racém vegyületre számított) 43%-os termeléssel enantiomertiszta terméket kaptak.⁶⁶

3.1.1 Rezolválás az α -feniletilamin enantiomerekkel (FEA)

Az előzőekben ismertetett eljárás alapján vizsgáltuk a racém FoFA rezolválását α -feniletilamin (FEA) enantiomerekkel (18. ábra).

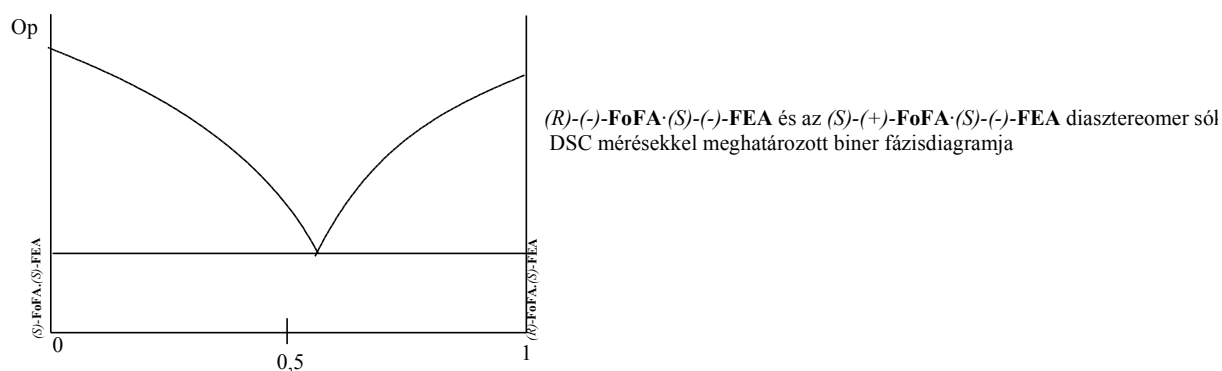


18. ábra A racém FoFA rezolválása FEA-al és a tiszta enantiomer elválasztása

Ha a leírás⁶⁶ szerint jártunk el, de a kapott diasztereomert nem kristályosítjuk át, akkor a diasztereomer sóból 44%-os termeléssel, 91% tisztaságú enantiomert különítettünk el, így az anyalúgból 130%-os termeléssel 29%-os tisztasággal kaptuk a másik enantiomert. Ha félekvivalens mennyiségű **FEA** enantiomerrel dolgoztunk fél molekvivalens nátriumhidroxid jelenlétében, akkor a diasztereomer sóból kapott enantiomer termelése 46%, az enantiomertisztasága 71%-os. Úgy tűnik, hogy az ekvivalens rezolválóagens alkalmazása kedvezőbb. Ezekután azt vizsgáltuk, hogy ha a diasztereomer sót kétszer átkristályosítjuk (az eredetileg felhasznált víz 0,5 majd 0,4x-es mennyiségéből) akkor hogyan módosulnak az eredmények. Ekkor tiszta enantiomert különítettünk el a diasztereomer sóból 50%-os termeléssel, ami azt jelenti, hogy ezzel a megoldással lényegesen gazdaságosabban kapunk tiszta enantiomert mint akkor, ha a nyers diasztereomert bontjuk el, mert az így kapott enantiomer még nem tiszta. A rezolválás eredménye is a 0,40-ról így 0,50-ra növekedett, ami meghaladja az eredeti eljárás 0,42-es értékét is, feltehetően az átkristályosításhoz használt oldószer arányok javítása miatt. Az ilyen módon végzett rezolválás anyalúgjából kapott 51%-os enantiomertisztaságú (az eredeti racém bemérésre számítva 60%-nyi), a másik enantiomert feleslegben tartalmazó enantiomerkeveréket ugyancsak az eredeti rezolválóagens másik enantiomerjével, azonos körülmények között újra rezolváltuk.

A kapott diasztereomer sót egyszer átkristályosítottuk a rezolváláshoz használt (0,8x-os) vízmennyiség alkalmazásával. A diasztereomer sóból a másik tiszta enantiomert a racém bemérésre számítva 60%-os termeléssel nyertük. A rezolválás eredménye a racém bemérés felére számítva 0,60, ami annak a következménye, hogy az anyalúgból elkülönített enantiomerkeverék esetében újrarezolválást végeztünk, csak most a racém rezolválását a másik rezolválóagenssel kezdtük.

A tisztább enantiomerkeverékek rezolválása és elkülönítése is jobb termeléssel végezhető el. Előállítottuk az $(R)-(-)\text{-FoFA}\cdot(S)-(-)\text{-FEA}$ és az $(S)-(+)\text{-FoFA}\cdot(S)-(-)\text{-FEA}$ diasztereomer sókat, és DSC mérésekkel meghatároztuk biner fázisdiagramjukat.



A biner fázisdiagram alapján számított rezolválás eredménye ($F=0,10$). Az általunk mért eredmények közül minden esetben ennek az értéknek a három-ötszörösét kaptunk.

Feltételeztük, hogy a termodinamikai adatokból számított értéknél lényegesen jobb enantiomerelválasztást a stabilabb diasztereomer sónak a másik sóhoz képest lényegesen gyorsabb kristályosodása, azaz a kinetikus kontroll érvényesülése eredményezte. Ezt az elgondolásunkat erősíti az a tény, hogy az átkristályosítással, vagy az újrarezolválással, amikor a stabilabb diasztereomer a másiknál nagyobb mennyiségben van jelen, lényegesen jobb a rezolválás eredménye, mint a racém vegyület rezolválásakor. Elgondolásunkat kísérletileg is igazoltuk, mert ha a kristályos reakcióelegyet állni hagytuk, akkor a kivált só enantiomertisztasága csökkent. Ennek értelmében párhuzamosan végzett két rezolválás közül az egyiket feldolgoztuk, a másikat pedig 1 hétig állni hagyjuk. A kapott eredményeket a 1. táblázatban összegeztük.

1. táblázat. A **FoFA** (*R*)-(+)-**FEA** –al való rezolválás idő függése

Diasztereomer só	szűrés egy óra után	szűrés egy hét után
T	44 %	58%
ee	91%	65%
F	0,40	0,38

Ilyen jelenségről a szakirodalomban eddigi ismereteink szerint csak kutatócsoportunk számolt be.⁴⁷ Fontosnak tartjuk azt kiemelni, hogy a körülmények és az enantiomerfelismerés módja igen kedvezően befolyásolhatja a rezolválás eredményét, ha számolunk a diasztereomer sók elválasztásánál a kinetikus kontroll fellépésével is.

Az elmúlt években számos közlemény (több összefoglaló is) megjelent,⁶⁸ melyek arról számolnak be, hogy a homogén közegben végrehajtott reakciók királis katalizátorainak az ee-je és a kapott termékek ee értéke között (pozitív vagy negatív) nemlineáris összefüggés lehet, amiért gyakran igen kis optikai aktivitású katalizátorok igen nagy enantiomertisztaságú termékek keletkezését eredményezik. Tehát a kedvező enantiomer kis feleslege sok racém hányad mellett elegendő lehet az ugyanolyan királis felismeréshez, mint a teljes egészében tiszta enantiomer. Egy másik kutatócsoport³⁹ felismerte, hogy rokon molekulaszervezetű rezolválóágensek közül a hatástalan és a hatásos keverékével végzett rezolválás eredményesebb lehet, mint a tisztán hatásos alkalmazása, a hatástalan a kedvező reagenssel együtt enantiomerfelismerővé válik.

Mindezek alapján a rokon szerkezetű vegyületek és a különböző ee értékű reagensek együttes viselkedését kívántuk vizsgálni, és ezért a racém **FoFA** rezolválását elvégeztük különböző arányú (*R*)-(+)-**FEA** és (*S*)-(-)-**FEA** enantiomerkeverékekkel. A kapott eredményeket az 2. táblázatban foglaltuk össze.

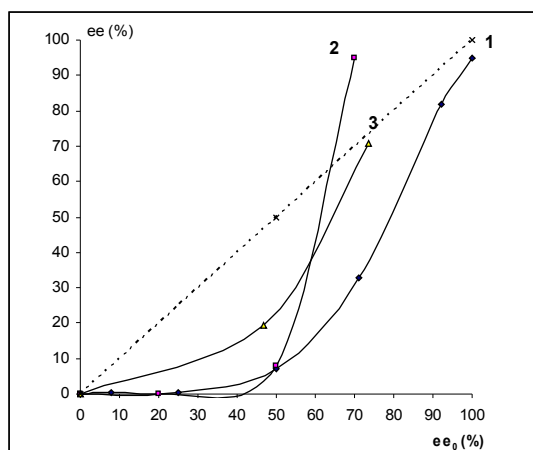
2. táblázat A racém **FoFA** rezolválásának eredményei a **FEA** –enantiomerkeverékekkel

rezolválóágens	Kristályos diasztereomer só	
	ee	F
100	95	0,42
92	82	0,35
71	33	0,18
50	7	0,08
25	0,3	0,00
8	0,5	0,01

A táblázatból kitűnik, hogy az 50%-os ee értékű (enantiomerkeverék) rezolválóágens gyakorlatilag nem eredményez elválasztást. Ha a rezolválóágens tisztasága és a diasztereomer sóból elválasztott enantiomertisztasága között lineáris összefüggés állna fenn, akkor itt 50% körüli enantiomertisztaságú enantiomert kellene kapnunk (negatív nemlineáris összefüggés).

Miután változtattuk a rezolválóágens enantiomertisztaságát, változott a racém vegyületből elválasztott enantiomerkeverékek tisztasága is (19. ábra 1. görbe), feltehetően a királis – királis kölcsönhatások miatt. Hogy kiküszöböljük a rezolválóágens enantiomerek és a racém vegyületet alkotó dimerek egymásra hatását, ábrázoltuk a rezolválóágens keverékek oxalátjaival végzett átkristályosítások eredményeit is (19. ábra 2. görbe). Ekkor is lényegében hasonló görbét kaptunk, tehát az 50%-os enantiomertisztaságú rezolválóágensnek a racém hányada oszlik meg a kristályos és a folyadék fázis között. Lényegében ugyanígy viselkednek a **FoFA** enantiomerkeverékek a semleges vizes oldatuk frakcionált kicsapása során is, azaz

50%-os enantiomertisztaságú keverékek részleges kicsapásokor is a kristályos fázis tartalmazza a racém hányadot (19. ábra 3. görbe).

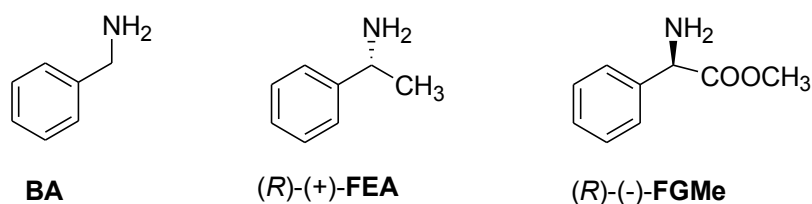


19. ábra 1. A *rac* FoFA reszolválása különböző ee értékű (*R*)-FEA alkalmazásával. 2. FEA enantiomerkeverékek oxalátjainak átkristályosítása. 3. A FoFA enantiomerkeverékek frakcionált kicsapása.

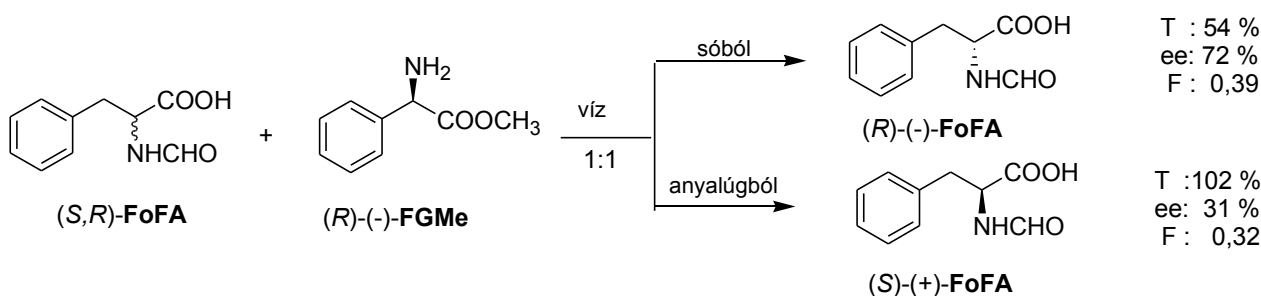
Ezek az ee_0 – ee összefüggések sem lineárisak és itt is negatív effektus lép fel. Ez azt jelenti, hogy az összes racém és enantiomerfelesleg 1:1 (moláris) arányú keverékénél nem jön létre enantiomer elválasztás, illetve feltehető, hogy az egyedi enantiomerkeverékek (reszolválóagens, ill. a racém enantiomerjei) meghatározzák, hogy együttes jelenlétük esetén is milyen lesz az elválasztás.

3.1.2 Reszolválás az (*R*)-(-)-fenilglicin-metilészterrel (FGMe)

Miután az α -feniletilamin (FEA) 1-helyettesített benzilamin (BA), feltételeztük, hogy kedvező reszolválóagens lehet a benzilamin más 1-szubsztituált királis származéka is. Így vizsgáltuk a racém formil-fenilalanin (FoFA) enantiomerek viselkedését (*R*)-fenilglicin-metilészterrel (FGMe) végzett reszolválásokban.



Az (*S*)-(-)-FEA és az (*R*)-(-)-FGMe szubsztituensei azonos elrendezésűek, ezért azt vártuk, hogy a királis felismerőképességük is azonos lesz (20. ábra).

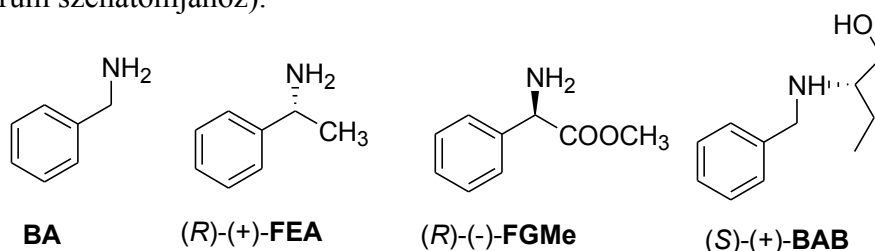


20. ábra A racém FoFA reszolválása FGMe-el

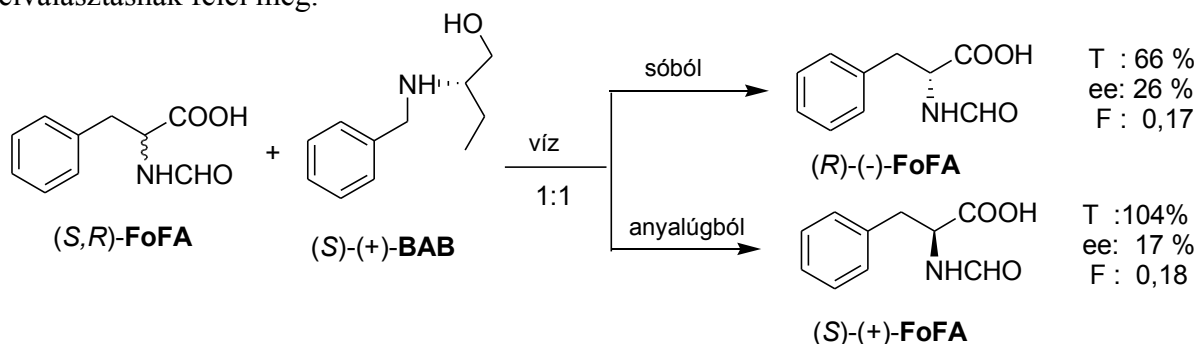
A diasztereomer sóból kapott enantiomertisztasága (72%) alatta marad a **FEA**-al kapott enantiomertisztaságnak, viszont a termelés (54%) felülmúlja azt, a rezolválás hatékonysága pedig (0,39) közel azonos mint amit a **FEA** enantiomerekkel végzett rezolválás esetén elértünk. Elvégeztük a rezolválást félekvivalens mennyiségű **FGMe** alkalmazásával, de mind a diasztereomer sóból (T: 100%, ee: 17%, F: 0,17) mind az anyalúgból (T: 54%, ee: 36%, F: 0,19) lényegesen szerényebb eredményt kaptunk.

3.1.3 Rezolválás az (S)-(+)-2-benzilamino-butanollal (**BAB**)

A **FEA** és a **FGMe** esetében a fenil csoport közvetlenül kapcsolódik a kiralitáscentrumhoz, a továbbiakban vizsgáltuk az (S)-(+)-2-benzilamino-butanol (**BAB**) enantiomer-megkülönböztető képességét vizes oldatban. Ezt a reagenst is a **BA** származékaként tekintettük (ebben az esetben a nitrogén igen, viszont a fenilcsoport nem kapcsolódik a kiralitáscentrum szénatomjához).



Az 1:1 molarányú rezolválás (21. ábra) elegyből 12 napi állás után kivált az (R)-(-)-**FoFA**- (S)-(+)-**BAB** diasztereomer 66%-os termeléssel és 26%-os enantiomertisztasággal (F: 0,17), az anyalúgból lényegében ennek megfelelő eredményeket kaptunk (T: 104%, ee: 17%, F: 0,18), ami közelítőleg a félekvivalens mennyiségű **FGMe** alkalmazásával kapott enantiomer elválasztásnak felel meg.

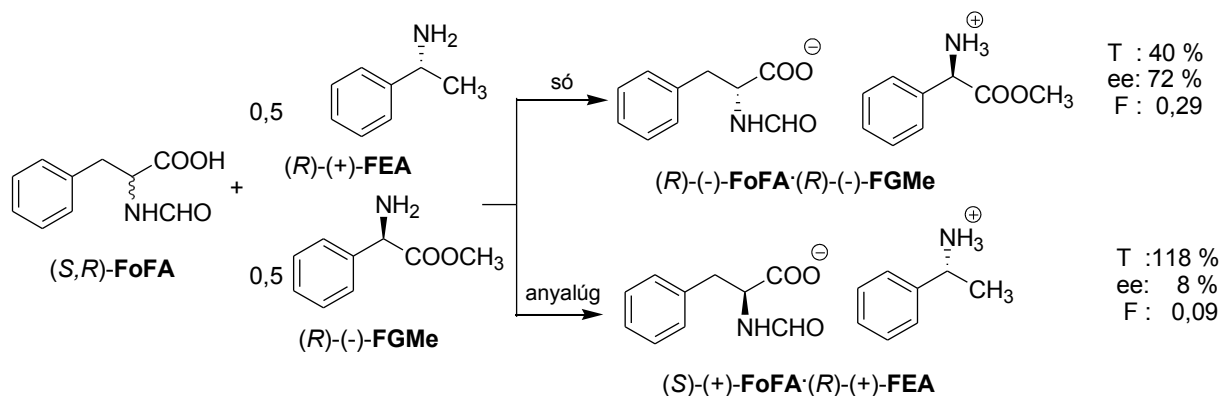


21. ábra A racém **FoFA** rezolválása **BAB**-al

Ha a rezolválást félekvivalens mennyiségű **BAB**-al végezzük, az ee: 53%-os, T: 42%, az eredmény F: 0,22 lesz, ami csak kismértékű javulást jelent.

3.1.4 Rezolválás királis, illetve akirális benzilamin-származékok keverékével

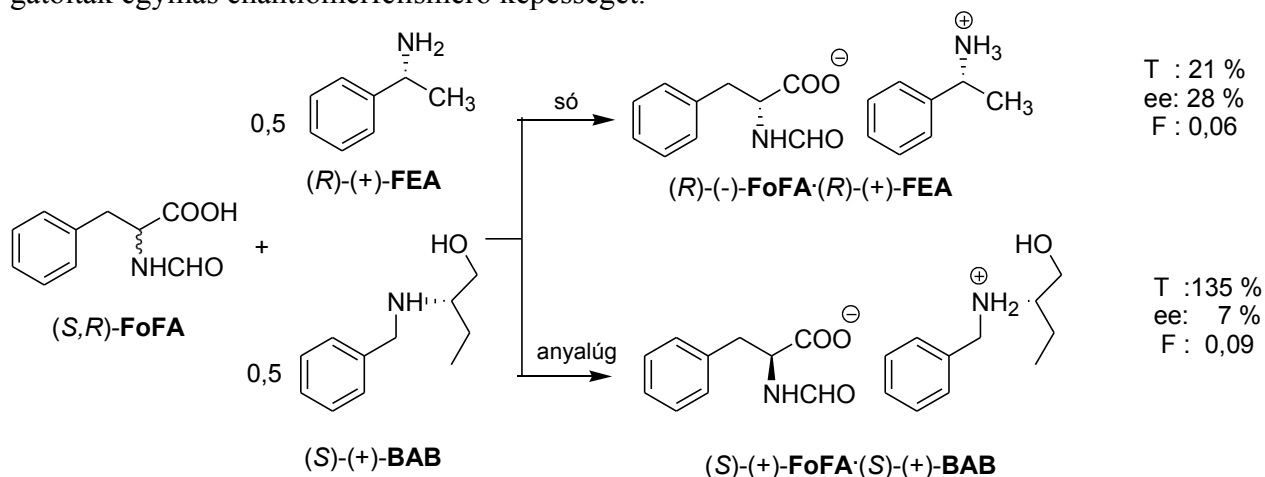
A királis benzilamin-származékok közül a **FEA** és a **FGMe** lényegében egyenértékű rezolválóágensei a racém **FoFA** vegyületnek. A két rezolválóagens 1:1 arányú keverékével végezve a rezolválást (22. ábra) azt vártuk, hogy valamilyen arányban mindkét rezolválóagens megtalálható lesz a kristályos sóban. A kísérletek azt mutatták, hogy a diasztereomer só csak a **FGMe**-t tartalmazta, tehát a két rezolválóagens közül ennek az enantiomer-felismerő képessége a nagyobb.



22. ábra A racém **FoFA** rezolválása **FEA** és **FGMe** keverékével

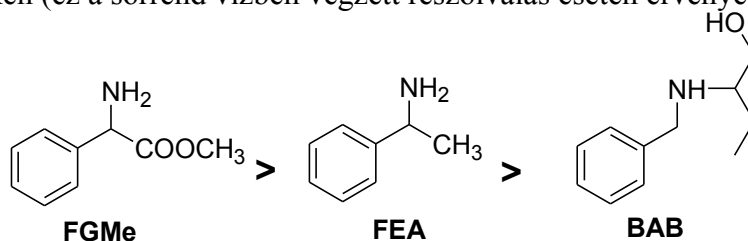
A rezolválóágenseink enantiomer-megkülönböztetése között fennálló sorrend megállapításához elvégeztük az 1:1 arányú $(R)\text{-}(+)\text{-FEA}$ és $(S)\text{-}(+)\text{-BAB}$ keverékével is a racém **FoFA** rezolválását (23. ábra). A kristályosan kivált diasztereomer a **FEA** és feleslegben $(R)\text{-}(-)\text{-FoFA}$ volt, mely nem tartalmazta a **BAB**-ot.

A diasztereomer sóból elkülönített $(R)\text{-}(-)\text{-FoFA}$ jellemző adatai (T: 21%, ee: 28%, F: 0,06) alatta maradnak az egyedi rezolválóágensekkel elérhető értékeknek, tehát kölcsönösen gátolták egymás enantiomerfelismerő képességét.



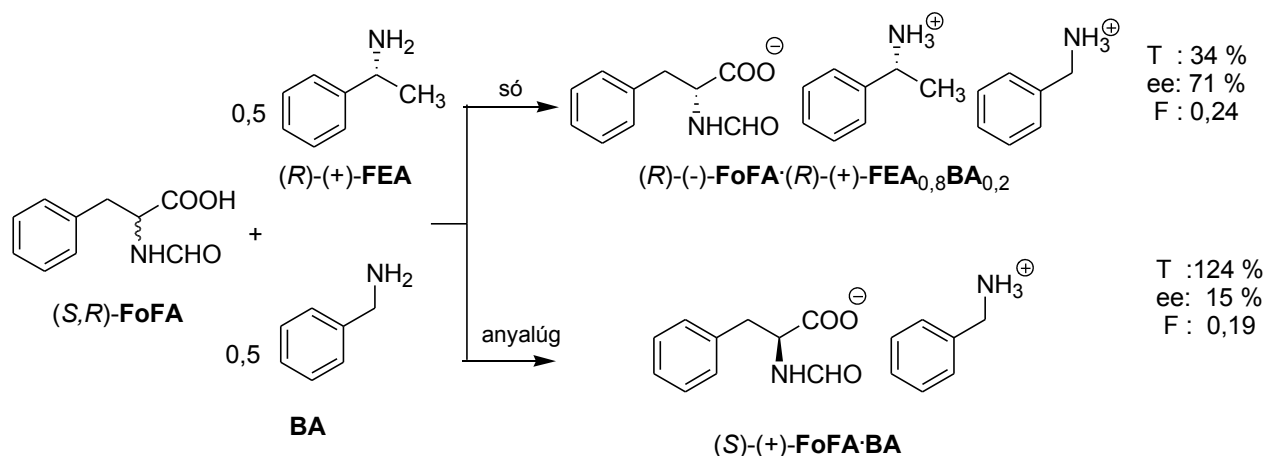
23. ábra A racém **FoFA** rezolválása **FEA** és **BAB** keverékével

A királis reagenseink enantiomerfelismerő képessége, a **FoFA** rezolválása során a következő sorrendben csökken (ez a sorrend vízben végzett rezolválás esetén érvényes).



Együttal azt is megállapíthatjuk, hogy egymás mellett alkalmazva őket negatív hatást idézhetünk elő.

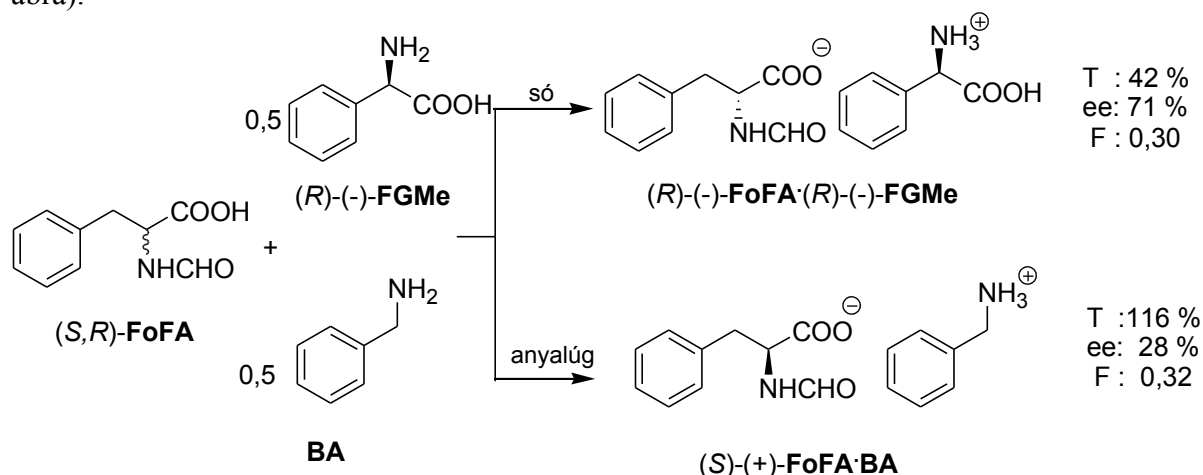
Vizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy ha a kedvező rezolválóágensek felét az akirális, de rokon szerkezetű benzilaminra cseréljük (a **BA** és a rezolválóágens molaránya 1:1) és ilyen keverékkel rezolváljuk a racém **FoFA** vegyületet, milyen eredményt kapunk.



24. ábra A racém FoFA reszolválása FEA és BA keverékével

A kísérletekből megállapítottuk, hogy az akirális BA nem csökkenti a FEA enantiomerfelismerő képességét (24. ábra) de a kristályos diasztereomer sóban 20 mol% BA is kiválik a reszolválóagens mellett. Ez azt jelenti, hogy a kristályosan kivált diasztereomer sóban lévő 80% -nyi (R) -(-)-FoFA·FEA só enantiomertisztasága 89%, ami jól egyezik a BA nélkül végzett reszolválás során elért 91%-os ee értékkel.

Elvégeztük a FoFA reszolválását az (R) -(-)-FGMe és a BA 1:1 molarányú keverékével is (25. ábra).



25. ábra A racém FoFA reszolválása FGMe és BA keverékével

Ebben az esetben a kapott diasztereomer só csak a FGMe bázist tartalmazta, az optikai tisztaság (71%) csaknem azonos az eredeti 1:1 molarányú, BA nélkül végzett reszolválással kapottal, noha a termelés kisebb. Itt is elmondhatjuk, hogy az akirális rokon szerkezetű vegyület jelenléte nem gátolja, de nem is javítja a reszolválóagens enantiomerfelismerő képességét, és a FGMe ekkor is kedvezőbb reszolválóagensnek bizonyult, mint a FEA.

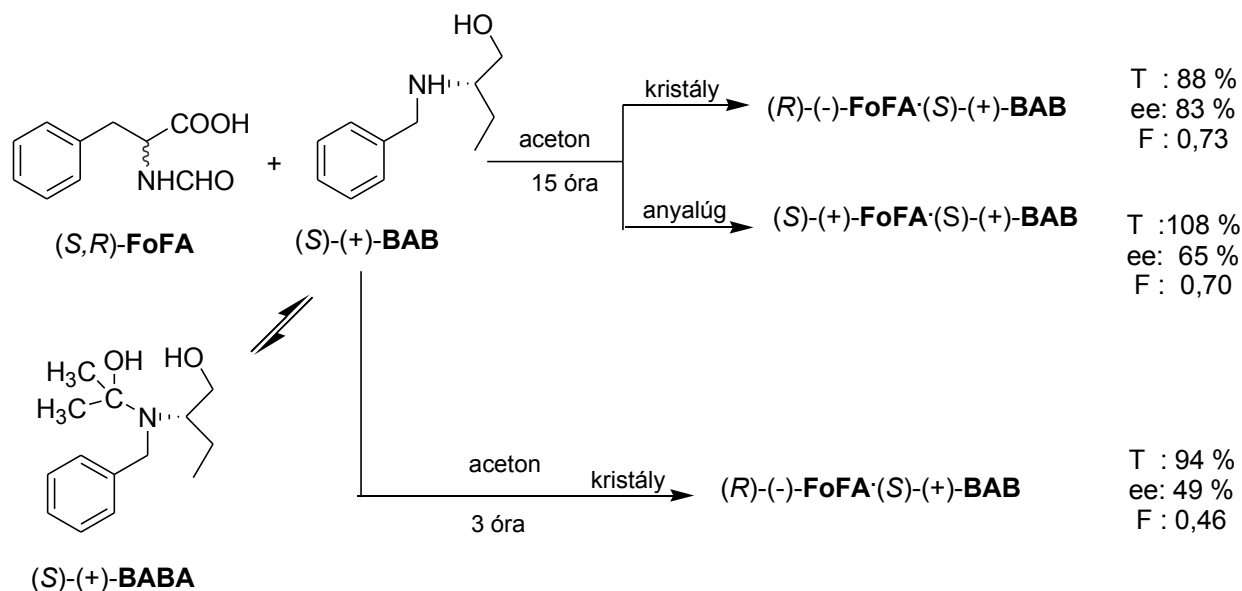
Összességében azt mondhatjuk tehát, hogy a racém vegyülettel ekvimoláris mennyiségű reszolválóagens használata esetén érhető el a legeredményesebb elválasztás. Királis vagy akirális rokon molekulás szerkezetű reagensek keverékével végezve a sóképzést, a termelés mindig romlik, az enantiomertisztaság viszont esetenként nem csökken.

3.1.4.1 Reszolválás szerves oldószerben

Az (R) -(-)-FoFA· (S) -(+)-BAB és az (S) -(+)-FoFA· (S) -(+)-BAB diasztereomer sók biner fázisdiagram adataiból az $F=(1-2x)/(1-x)$ egyenlet alapján kiszámítottuk a reszolválás várható

eredményét (F:0,51), ami lényegesen meghaladta a vizes oldatban végzett rezolválás kísérleti eredményét (F: 0,18 ill. 0,22).

Visszatértünk az eredetileg acetoneban (1:1 molarány) végzett rezolválás (26. ábra) tanulmányozásához,⁶⁹ amikor a kísérlet során kapott rezolválhatósági érték sokkal magasabb volt a biner fázisdiagramból számítottnál.



26. ábra A racém FoFA rezolválása BAB-al acetone oldószerben

A kísérleti eredmények alapján megállapítottuk, hogy a vizes közegben végzett rezolvások más oldószerekben esetenként kedvezőbb eredménnyel is végrehajthatók.

A párhuzamosan végezett reakciók esetén láthatjuk, hogy 15 órás kristályosítás után elért termelés 88%-os, a kapott enantiomertisztasága 83%-os és a rezolválás eredménye F: 0,73, ami lényegesen nagyobb, mint a biner fázisdiagram alapján számított (F:0,51). A diasztereomer biner fázisdiagramja alapján számított F értéke jól egyezik a 3 órás kristályosodással kapott kísérlet eredményeiből kapottal, ami azt jelenti, hogy ekkor a termodinamikai kontroll érvényesült. Ugyanakkor a 15 órás kristályosodással végzett rezolválás eredménye és enantiomertisztasága ennél lényegesen nagyobb. Ezt úgy magyarázhatjuk, hogy a benzilamino-butanol a hosszabb idő alatt lassú addíciós reakcióba lép az oldószerként nagy feleslegben jelen lévő acetoneval és keletkezik a terciér amin ((S)-(+)-BABA) ami a szekunder aminnal rokon szerkezetű, tehát rokon szerkezetű rezolválóágensek keverékeként viselkedve javítja az elért eredményeket. Végző soron a diasztereomer kiválasztását a kétféle rezolválóágens (a szekunder és a terciér bázis) termodinamikai egyensúlya határozza meg. Mivel a terciér bázis esetében nem érvényes a szekunder bázis biner fázisdiagramja alapján számítható F érték, ezért lesz a kísérleti eredmény alapján kapott érték nagyobb. Ez a feltételezés megfelel a Holland rezolválás eredményeinek (rokon szerkezetű rezolválóágensek keveréke előnyös lehet).

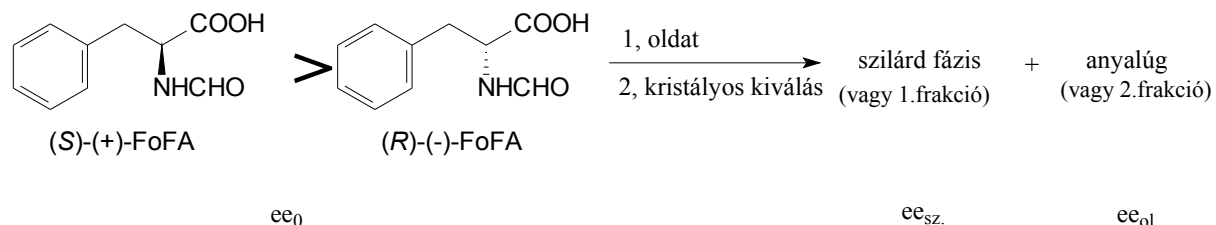
Ugyanakkor az is lehetséges, hogy az acetoneos addukttal képzett diasztereomer ((S)-FoFA·S-(+)-BABA) sokkal jobban oldódik és ezért lesz nagyobb a kristály enantiomertisztasága.

3.1.5 A FoFA enantiomerkeverékek tisztítása

A vizsgált FoFA rezolválásai során két esetben értünk el jó enantiomertisztaságot, a FEA (ee: 91%) és a BAB (ee: 83%) alkalmazásával, de az előbbi alacsony termelése miatt a rezolválás eredménye az utóbbi javára lényegesen a kedvezőbb (F: 0,40 ill. F: 0,73).

Megállapítottuk azt is, hogy a diasztereomer sók átkristályosításával enantiomertiszta **FoFA** különíthető el.

Az enantiomerkeverékek tisztítása azonban idegen királis reagens alkalmazása nélkül is elvégezhető az enantiomerkeverék átkristályosításával vagy szelektív kicsapással. Általában úgy, hogy oldatból kiindulva hűtésre, vagy kicsapásra a keverék egy része kristályosan kiválik, és a keletkezett két fázis enantiomertisztasága egymástól és a kiindulási aránytól eltér ($ee_0 \neq ee_{sz} \neq ee_{ol}$)



Esetünkben a **FoFA** enantiomerkeverékek átkristályosítással vízből nem, de a savkeverék nátriumhidroxiddal semlegesített oldatának frakcionált kicsapásával kb. 75%-os ee értékig tisztíthatók, feltehetően itt eutektikum található (3. táblázat).

3. táblázat A **FoFA** enantiomerkeverékek tisztítása frakcionált kicsapással

kiindulási $ee_0\%$	I frakció $ee\%$	II frakció $ee\%$
49,6	19,3	75,0
73,4	70,8	68,0

3.2 Kísérletek az *N*-acetyl-fenilalanin (**AcFA**) enantiomerek elválasztására

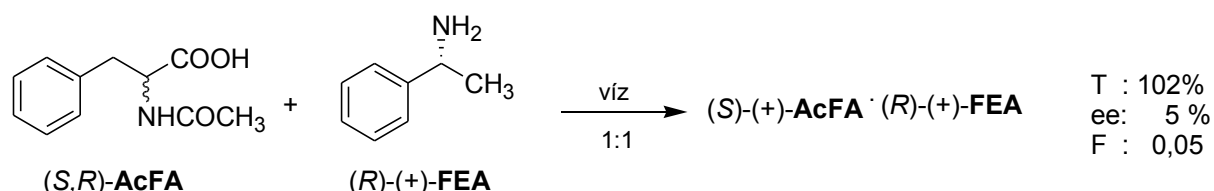
A racém *N*-acetyl-fenilalanint (**AcFA**) α -fenchilaminnal vizes közegben reszolválták és 81%-os termeléssel tiszta enantiomert kaptak a diasztereomer sóból.⁷⁰ Ugyancsak vizes oldatban reszolválták az (*S,S*)-(+)-1-(4 nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiollal ((*S,S*)-**AD**) és az (*S*)-(+)-**AcFA** sójából 81% termeléssel kapták az enantiomert. A reszolválást propanol, ill. etanol oldószerekből is elvégezték, de mind a termelés mind az enantiomertisztaság elmaradt a vízben kapott eredményektől.⁷¹ Leucinamiddal etanolban reszolválták 46%-os termeléssel.⁷² Szintén etanolban amfetamin enantiomerrel reszolválták, a kapott sókat ioncserélővel bontották el.⁷³ A reszolválást 2-(2,5-dimetil-benzilamino)-butanol enantiomerrel vízben oldották meg, és a diasztereomer sókat 72%-os termeléssel nyerték, melyből 90%-os termeléssel kapták az **AcFA** enantiomert.⁷⁴

A felsorolt eredmények közül kiemelkedően jó az aminodiol (**AD**) enantiomerrel végzett reszolválás. A munkánk során ezt az eredményt tekintettük vonatkozási alapnak és ezek alapján más fenilalanin (**FA**) származékkal is ezt az eljárást alkalmazzuk.

3.2.1 Reszolválás feniletilamin enantiomerrel (FEA)

A racém **FoFA** reszolválása során szerzett tapasztalataink alapján a reszolválóágensek egy részének a királis vagy akirális racém vegyülettel történő helyettesítését nem a fejezet végén, hanem az aktuális helyen mutatjuk be.

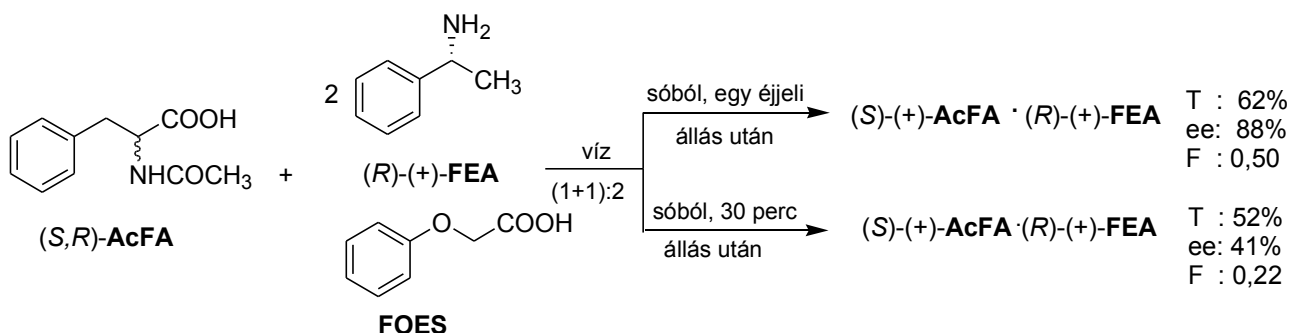
A racém **AcFA** (*R*)-(+)-**FEA** enantiomerrel (27. ábra) igen kis optikai tisztasággal ((*S*)-(+)-**AcFA** ee: 5%) reszolválható. Feltehetően a két diasztereomer stabilitása között igen kis különbség van.



27. ábra A racém **AcFA** reszolválása **FEA**-al

Akirális rokon molekulaszervezetű vegyületek jelenlétében azonban hatékony enantiomer elválasztást érhetünk el. Ha a racém vegyülettel ekvivalens mennyiségű fenoxi-ecetsavat (**FOES**) és a savakkal ekvivalens **FEA** enantiomert reagáltatunk (28. ábra), nagy enantiomertisztaságot (ee: 88%) és jó reszolválhatóságot (F: 0,50) értünk el.

Ezt a kísérletet úgy végeztük, hogy a diasztereomer sóit egy éjjeli állás után szűrtük le. Abban az esetben, ha a szűrést a kristályosodás után 30 perccel végeztük el, mind az enantiomertisztaság (ee: 41%), mind a reszolválás eredménye (F:0,22) kisebb lett. Ezzel egy újabb példát találtunk arra, hogy a termodinamikus kontroll csak hosszú kristályosodási idő alatt érvényesül.

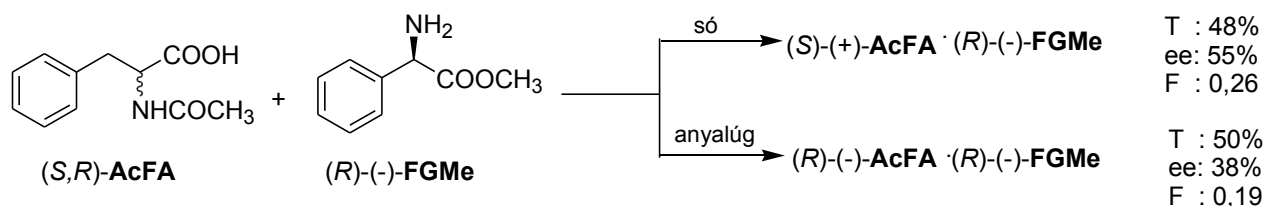


28. ábra A racém **AcFA** reszolválása **FEA**-al akirális **FOES** jelenlétében

Tehát a **FEA** enantiomerekkel a racém **AcFA** gyakorlatilag nem reszolválható. Ha azonban ha a reszolválóágens egy „rokon szerkezetű” savval képzett sója a diasztereomerekkel ekvivalens mennyiségben van jelen az oldatban, akkor a kristályos diasztereomer só nagyon jó tisztasággal (88%), de kisebb termeléssel válik ki.

3.2.2 Reszolválás az (*R*)-(-)-fenilglicin metilészterrel (FGMe)

A **FGMe** enantiomer a racém **FoFA** vegyület esetében is alkalmas reszolválóágensnek bizonyult, így a racém **AcFA** reszolválásánál is vizsgáltuk (29. ábra).



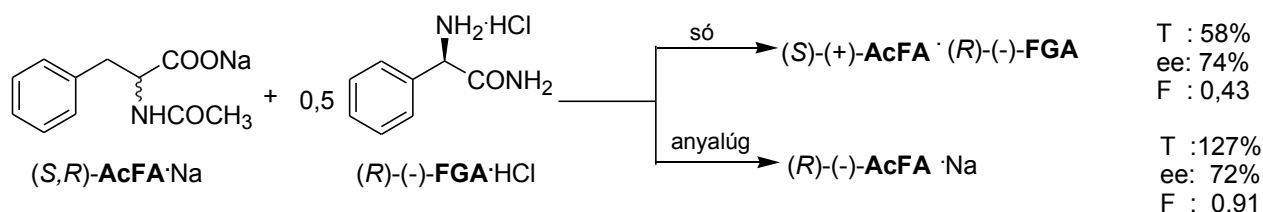
29. ábra A racém **AcFA** resolválása **FGMe**-el

A termelés 50% alatt maradt, a diasztereomer sóból kapott enantiomertisztaság 55%-os, a resolválás eredménye elfogadható. Megállapíthatjuk tehát, hogy ez a benzilamin-származék lényegesen jobb enantiomerfelismerésre képes mint a **FEA**.

3.2.3 Reszolválás az (R)-(-)-fenilglicin amiddal (**FGA**)

A racém **AcFA** resolválására a kutatócsoport korábban⁷⁵ igen eredményesen alkalmazta az (R)-(-)-**FGA**-ot. Az enantiomertiszta (S)-(+)-**AcFA** termelése 74%-os volt, így a resolválás eredménye is magas (F: 0,74).

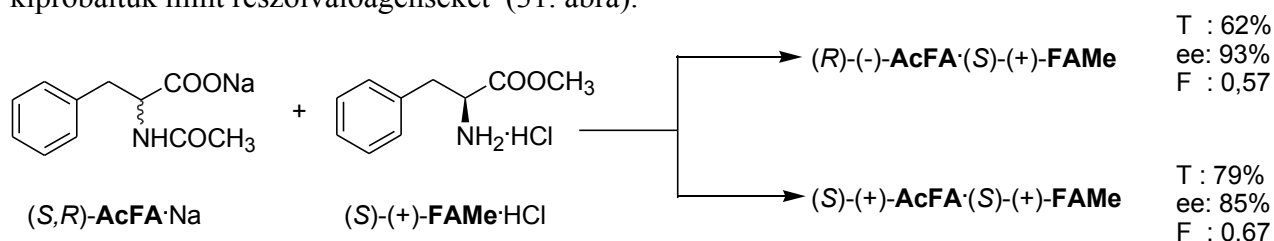
Abban az esetben, ha félekvivalens mennyiségű resolválóágenssel (30. ábra) végeztük a resolválást, kedvezőtlenebb enantiomerfelismerést és elválasztás értünk el.



30. ábra A racém **AcFA** resolválása félekvivalens mennyiségű **FGA**-al

3.2.4 Reszolválás az (S)-(+)-fenilalanin észtereivel (fenilalanin-metilészterrel (**FAME**) és fenilalanin-etilészterrel (**FAEt**))

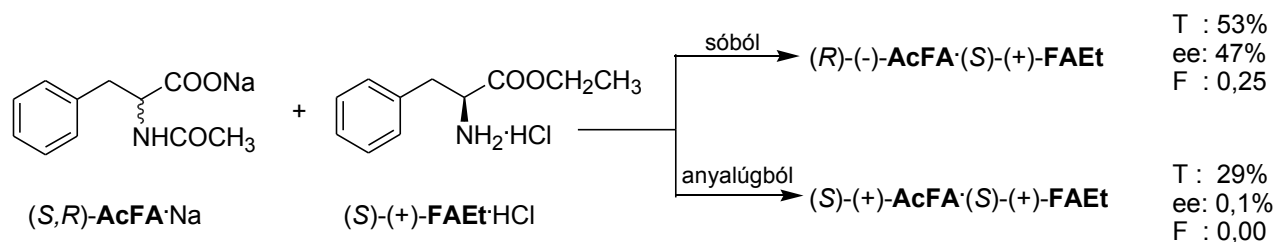
A fenilglicin származékaival igen eredményes resolválásokat értünk el a racém fenilalanin-származékok esetében. Kézenfekvő volt, hogy a fenilalanin enantiomerek származékait is kipróbáltuk mint resolválóágenszeket (31. ábra).



31. ábra A racém **AcFA** resolválása **FAME**-el

A kísérleteink alapján a **FAME** nagyon jó resolválóágensnek bizonyult az **AcFA** resolválására.

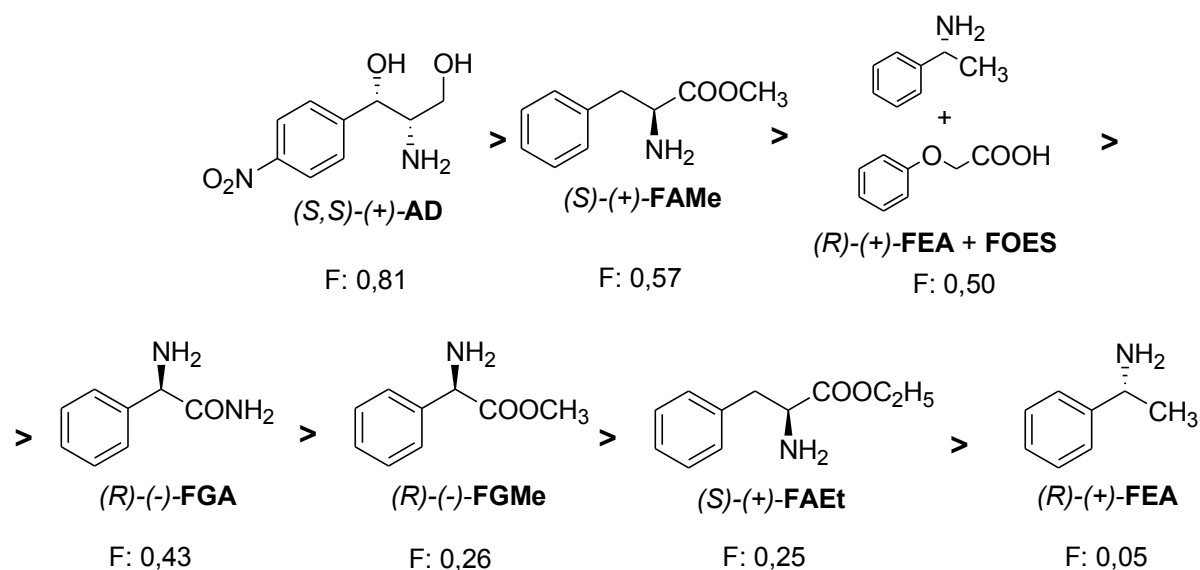
Miután a **FAME** alkalmazása ilyen eredményes volt, vizsgáltuk a fenilalanin-etilészter alkalmazási lehetőségét (32. ábra) is.



32. ábra A racém **AcFA** resolválása **FAEt**-el

A kapott eredmények alapján úgy tűnik, hogy a fenilalanin-etilészter (**FAEt**) nem olyan jó resolválóágense az **AcFA**-nak mint a fenilalanin-metilészter (**FAMe**).

Az eddigi eredmények alapján az **AcFA** enantiomerek megkülönböztetésének hatékonysága a rokon molekulaszervezetű reagensekkel a következő:

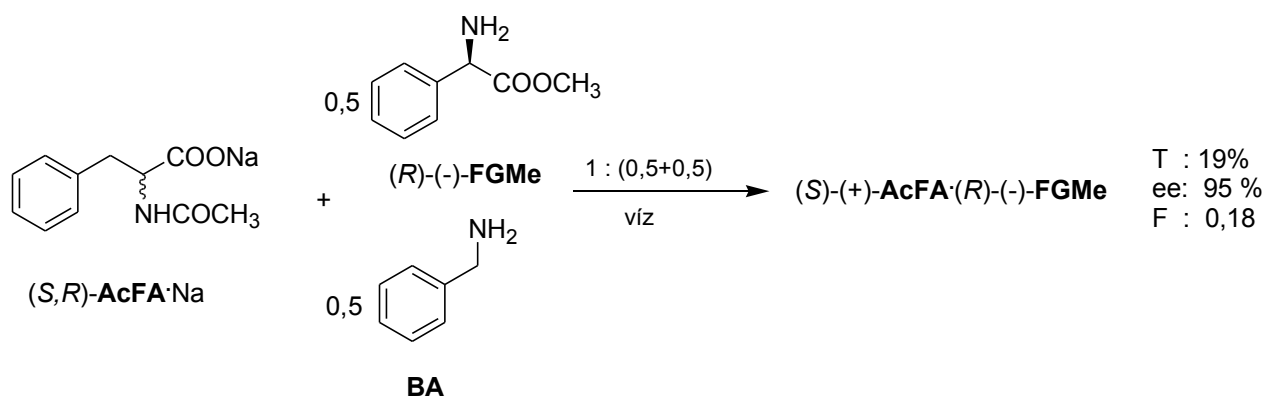


Látható, hogy a **FGA** lényegében az **AD**-val megegyező jó enantiomer elválasztást eredményez. A **FEA+FOES** együttes alkalmazásakor és a **FAMe** resolválóágens alkalmazásakor is jó eredményt kaptunk.

3.2.5 Reszolválás a benzilamin és királis származékainak a keverékeivel

A továbbiakban olyan enantiomer elválasztásokról számolunk be, melyeknél a resolválóágens egy királis benzilamin-származék és az akirális benzilamin 1:1 molarányú keveréke.

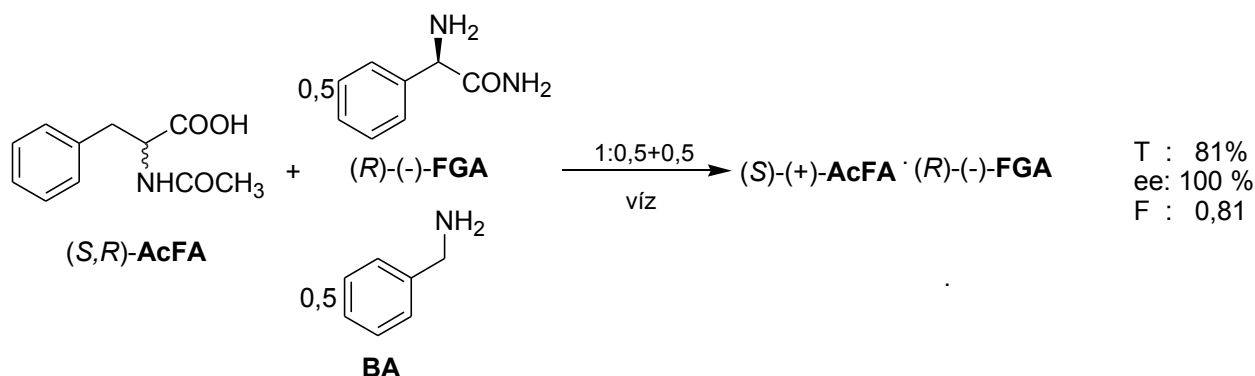
Abban az esetben, ha a racém **AcFA**-t **FEA** és a **BA** keverékével resolváltuk, 64%-os termeléssel 25%-os enantiomertisztaságú diasztereomert kaptunk, a resolválás eredménye pedig F: 0,16 volt. Látjuk, hogy az akirális **BA** jelenléte javítja a **FEA** enantiomerfelismerését. A racém **AcFA** resolválásakor **FGMe** és a **BA** keverékével lényegesen nagyobb enantiomertisztaságú diasztereomert kristályosítottunk ki, mint önmagában a királis resolválóágenssel (ee: 55%→ee: 95%) (33. ábra).



33. ábra A racém **AcFA** reszolválása **FGMe** és **BA** keverékével

Mint látjuk, a **FGMe** önmagában való alkalmazásával szemben az enantiomertisztaság növekedésével egyidejűleg erősen romlott a termelés, de a **BA** vitathatatlan szerepe, hogy mind a **FEA**, mind a **FGMe** mellett alkalmazva a biztosan kiváló diasztereomer sóban növeli a stabilabb diasztereomer arányát.

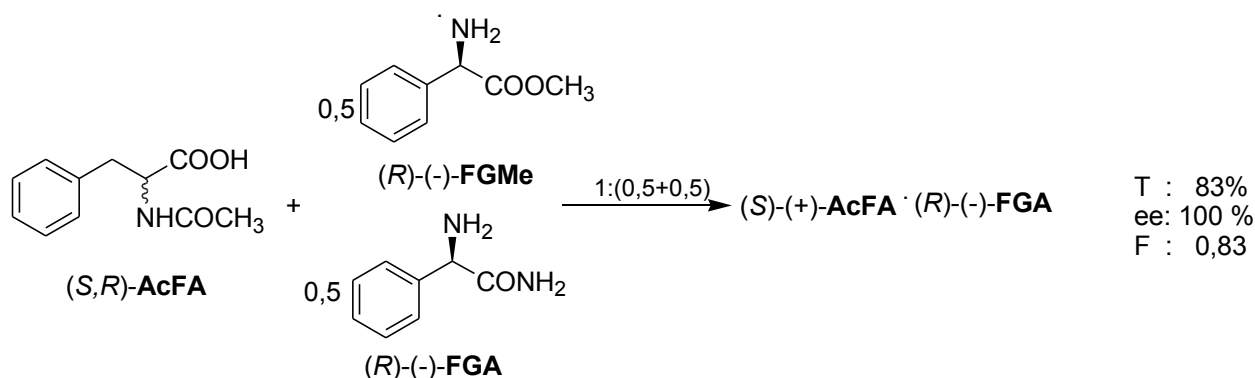
A **FGA** és a **BA** keverékével enantiomertiszta diasztereomer kristályosodik ki, melyből 81 %-os termeléssel kaptuk a tiszta enantiomert (34. ábra), vagyis javult az önmagában **FGA**-al elérhető eredmény (ee: 74% → ee: 100%; F: 0,43 → F: 0,81).



34. ábra A racém **AcFA** reszolválása **FGA** és **BA** keverékével

Megállapíthatjuk, hogy a vizsgált esetekben a rezolválóagens felét helyettesítő akirális alapvegyület (a **BA**) növeli a diasztereomerekből kapott enantiomertisztaságát és két esetben (**FEA** és **FGA**) a termelést is.

Ha a királis benzilamin-származékok keverékeivel végezzük el a racém **AcFA** reszolválását, akkor nem meglepő, hogy a **FEA** és a **FGMe** keverékével gyakorlatilag nem lehet enantiomerfelismerést elérni (ee: 2,5%). Ugyanakkor az sem meglepő, hogy a **FGMe** és a **FGA** keverékével kapott eredmény felülmúlja az egyedi reagensekkel elért elválasztást (35. ábra). (**FGMe** egyedi alkalmazása esetén ee: 55% F: 0,26; **FGA** egyedi alkalmazása esetén ee: 74%, F: 43).

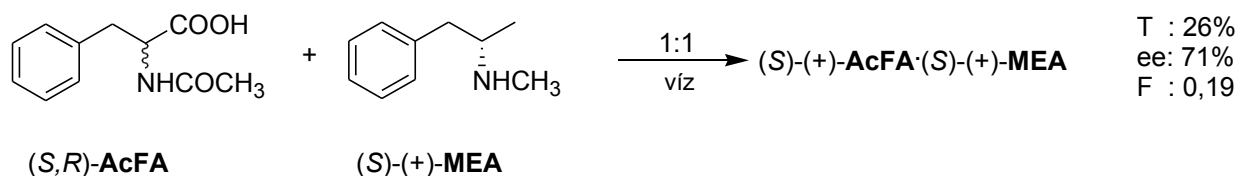


35. ábra A racém **AcFA** rezolválása **FGMe** és **FGA** keverékével

Nem váratlan, hogy a **FGMe** és a **FGA** keverékével végzett rezolválás során a diasztereomerben a lényegesen jobb enantiomerfelismerő képességű **FGA**-ot találtunk. Megállapíthatjuk, a racém **AcFA** enantiomer elválasztásához vizsgált egymással rokon szerkezetű rezolválóágensek közül kedvezőbb a **FGA**, és az akirális **BA** alkalmazásával az enantiomerfelismerőképesség jelentősen növelhető.

3.2.6 Rezolválás az (S)-(+)-1-fenil-2-metilamino-propánnal (**MEA**)

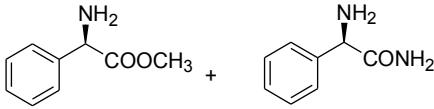
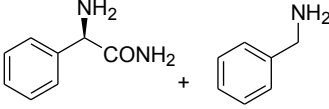
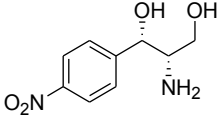
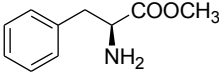
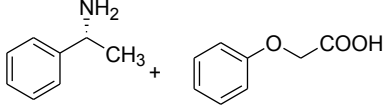
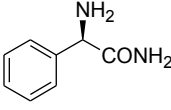
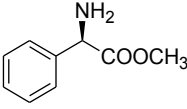
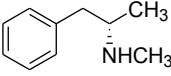
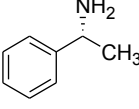
Miután az (*S,S*)-**AD** alkalmas rezolválóágense volt a racém **AcFA** vegyületeknek és az irodalmi adatok alapján az (*S,S*)-**AD**·(*S*)-**AcFA** diasztereomert különítettük el, kísérleteket végeztünk az (*S*)-(+)-**MEA**, mint szintén rokon molekulaszervezetű rezolválóágenssel. A tömény vizes oldatból 24 napi állás után jelentkezett kristályos kiválás, majd ezt 43 napi állás után szűréssel elválasztottuk. A diasztereomer sóból az (*S*)-(+)-**AcFA** enantiomert 72%-os enantiomertisztasággal 26%-os termeléssel különítettük el (36. ábra).



36. ábra A racém **AcFA** rezolválása **MEA** -al

Látható, hogy a **MEA** esetében a diasztereomer kvázi konglomerátumot képez, hasonlóképpen mint az **AD** esetében. Mindezek után a rezolválóágenseket sorrendbe állítottuk az elért F eredmények alapján (4. táblázat).

4. táblázat Az **AcFA** rezolválásának hatékonysága különböző rezolválóágensekkel

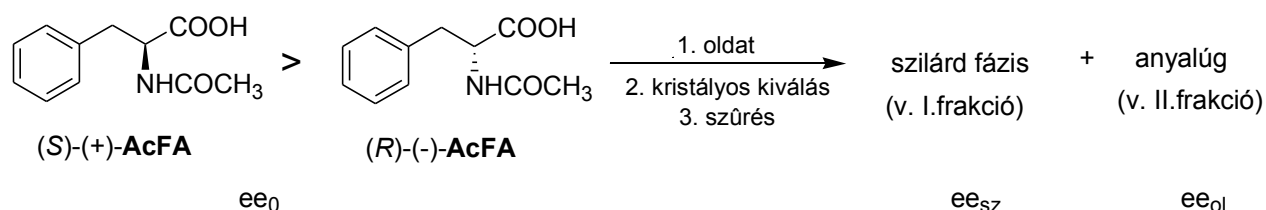
F	Alkalmazott rezolválóágensek
0,81-0,83	 <p>(R)-(-)-FGMe + (R)-(-)-FGA</p>
	 <p>(R)-(-)-FGA + BA</p>
	 <p>(S,S)-(+)-AD</p>
0,57	 <p>(S)-(+)-FAMe</p>
0,50	 <p>(R)-(+)-FEA + FOES</p>
0,43	 <p>(R)-(-)-FGA</p>
0,26	 <p>(R)-(-)-FGMe</p>
0,19	 <p>(S)-(+)-MEA</p>
0,05	 <p>(R)-(-)-FEA</p>

3.2.7 Kísérletek a racém **AcFA** rezolválására optikailag aktív aminosavakkal

Lizin, cisztein és aszparagin rezolválóágensekkel nem sikerült az **AcFA**-t izomerjeire bontani. Ugyanakkor az (*S*)-prolinnal a kristályos diasztereomerből 131%-os termeléssel 4%-os enantiomertisztaságú (*S*)-(+)-**AcFA** és az anyalúgból 24%-os termeléssel 5%-os enantiomertisztaságú (*R*)-(-)-**AcFA** enantiomerkeveréket különítettünk el. (Természetesen mint rezolválás ez igen szerény, de figyelemreméltó, hogy szabad aminosavval is el lehet érni enantiomer megkülönböztetést). Tehát a 7-es izoelektromos pontú aminosav, mint „bázis”, vizes közegben képes az **AcFA** racém összetételét megbontani. Természetesen ekkor sem az volt a célunk, hogy eljárást dolgozzunk ki, csak a molekulaszervezeti rokonság és enantiomerfelismerés összefüggéseit, határait kerestük.

3.2.8 Az **AcFA** enantiomerkeverékek tisztítása

Az enantiomerkeverékek jól ismert tisztítási módszereit (újrareszolválás) nem, viszont a nem racém enantiomerkeverékek, vagy származékuk rezolválóagens nélküli tisztítását a továbbiakban is vizsgáltuk.



Az **AcFA** enantiomerkeverékek izomerdúsítását vizes oldatból történő átkristályosítással és a nátrium só vizes oldatából induló szelektív kicsapással (minden esetben a bemérésekre 0,5 ekvivalens sósavat adtunk az I., majd további 0,6 ekvivalenst a II. frakció kicsapásához) kíséreltük meg (5. táblázat).

5. táblázat Az **AcFA** enantiomerkeverékek semleges vizes oldatokból sósavas kicsapással kapott frakciók enantiomertisztaságai

kiindulási ee_0	I. frakció ee_{sz}	II. frakció ee_{ol}
48,5	100	15
50,0	98	6
74,3	78	46
78,0	99,5	62

A kísérleti adatokból látható, hogy fracionált kicsapással már 50%-os tisztaságú enantiomerkeverékből is 98%-os enantiomertisztaságú termék nyerhető. Úgy tűnik, hogy ebben az ee tartományban az **AcFA** enantiomerkeverékek konglomerátumként viselkednek.

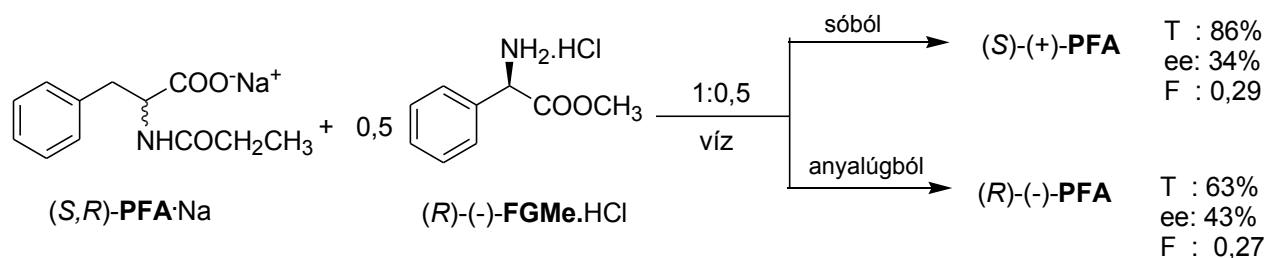
3.3 Kísérletek az *N*-propionil-fenilalanin (**PFA**) enantiomerek elválasztására

Eddig vizsgáltuk az *N*-formil- és az *N*-acetyl-fenilalanin enantiomerek elválasztását vizes oldatból történő kristályosítással. Mindkét racém vegyület rezolválható volt rokon molekulaszervezetű rezolválóágensekkel (a **FEA**, a **FGMe** és a **FGA** enantiomerekkel). Irodalmi leírást találtunk a **FoFA** rezolválására a **BAB**, ill. az **AcFA** rezolválására az **AD** alkalmazásával amiket az eredményeink értékelésénél is számításba vettünk.

Az előzőekben tanulmányozott molekulavegyületekkel (**FoFA**, **AcFA**) ellentétben az *N*-propionil-fenilalanin (**PFA**) rezolválására vonatkozóan nem találtunk irodalmi adatokat, ezért az eddigi eredményeink figyelembevételével vizsgáltuk a **PFA** rezolválási lehetőségeit. Ebben az esetben a **FEA** enantiomerekkel még **BA**, ill. **FOES** jelenlétében sem értünk el enantiomer elválasztást, tehát az enantiomer megkülönböztetést a propionilcsoport már meggátolja. A diasztereomer keverék nem is kristályosodik vízből.

3.3.1 Rezolválás az (*R*)-(-)-fenilglicin metilészterrel (**FGMe**)

Miután a **FGMe** volt az a rezolválóágens, mellyel mind a racém **FoFA**, mind az **AcFA** jól rezolválható volt, feltételeztük, hogy a **PFA** rezolválására is alkalmas ágens lesz.

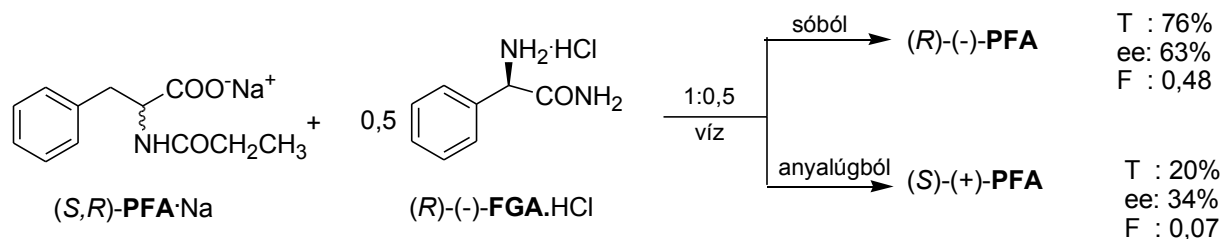


37. ábra A racém **PFA** rezolválása **FGMe**-el

A kapott eredmények lényegesen jobbák, mint a **FoFA** félekvivalens **FGMe**-rel végzett rezolválása során tapasztalt hatékonyság. A diasztereomer sóban lévő enantiomertisztaság azonban az acilcsoport növekedésével csökken **FoFA** (ee: 71%), **AcFA** (55%) és a **PFA** (34%) (37. ábra).

3.3.2 Rezolválás (*R*)-(-)-fenilglicin amiddal (**FGA**)

A **FGA** a racém **AcFA** rezolválásai során lényegesen eredményesebb volt (F: 0,74), mint a **FGMe** (F: 0,26), így nagy várakozással alkalmaztuk a racém **PFA** rezolválására is (38. ábra).



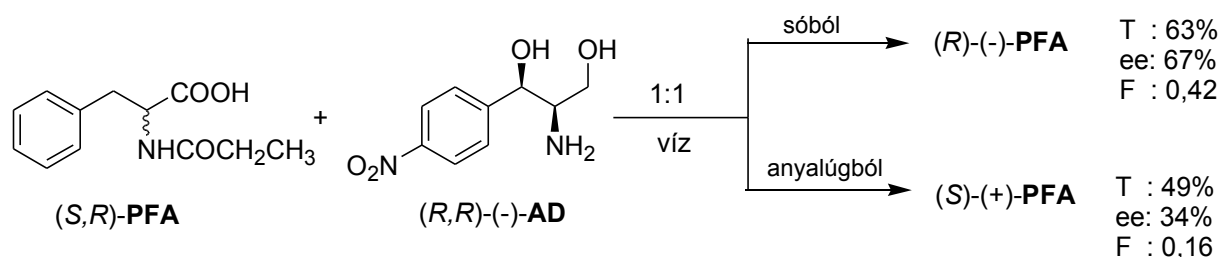
38. ábra A racém **PFA** rezolválása **FGA**-al

A rezolválás eredménye nem váltotta be a reményeket, de az elért enantiomertisztaságok meghaladták a **FGMe**-rel elérteteket, így összességében ebben az esetben is ez a kedvezőbb rezolválás.

3.3.3 Rezolválás az (*R,R*)-(-)-1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiollal (**AD**)

A racém **AcFA** rezolválását a (*S,S*)-(+)-**AD** alkalmazásával megoldották, a diasztereomer sóban az (*S*)-(+)-**AcFA** található, az enantiomertiszta vegyületet 81%-os termeléssel különítették el (lásd 3. táblázat).⁶⁶ Mi megkíséreltük a racém **PFA** rezolválását az (*R,R*)-(-)-**AD** alkalmazásával (39. ábra). A diasztereomer sóból az (*R*)-(-)-**PFA** különíthető el 63%-os termeléssel és 67%-os enantiomertisztasággal. A rezolválás eredménye (F: 0,42) tehát

elmarad a racém **AcFA** eredményétől (F: 0,81). Ha a rezolválást 0,5 ekvivalens (*R,R*)-(-)-**AD**-el végeztük romlott az enantiomertisztaság (49%), a termelés lényegében nem változott, értelemszerűen a rezolválás eredménye is romlott (0,30) mint eddig minden esetben, ha 0,5 molekvivalens rezolválóágenssel dolgoztunk.

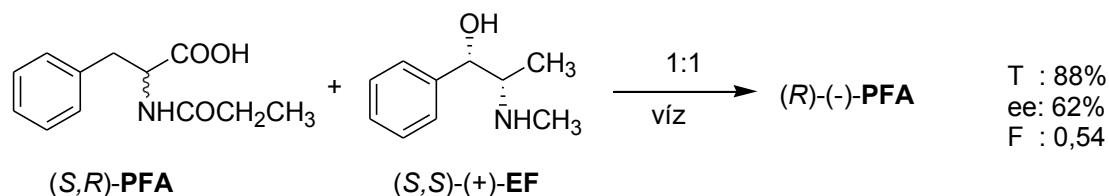


39. ábra A racém **PFA** rezolválása **AD**-al

Az adott **AD** enantiomer mind az **AcFA**, mind a **PFA** rezolválásakor ugyanazzal a konfigurációjú enantiomerrel képezi a stabilabb diasztereomer sót, de ekkor is kedvezőtlenül hat az acil csoport növelése (mint a **FGMe** és a **FGA** rezolválóágens alkalmazásakor is).

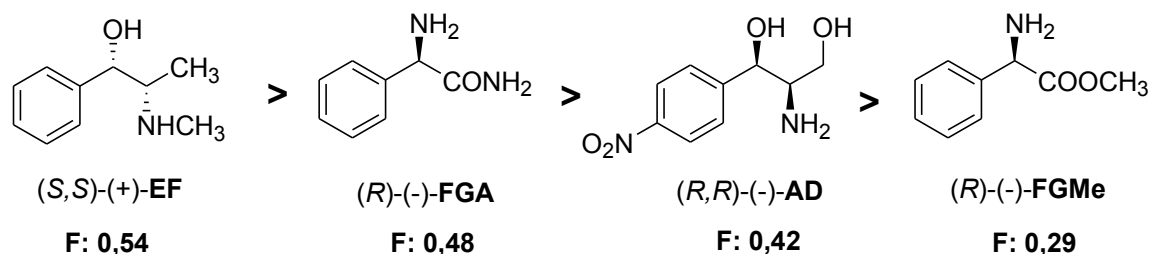
3.3.4 Rezolválás az (*1S,2S*)-(+)-1-fenil-2-metilamino-1-propanollal (**EF**)

Miután az **AD** a racém **PFA** rezolválása során is kedvezőbb enantiomer megkülönböztetésre volt képes, mint a **FGMe** és a **FGA**, ezért vizsgáltuk a racém **PFA** rezolválását az (*1S,2S*)-(+)-**EF** alkalmazásával is (40. ábra), mint az **AD** rokon molekulaszervezetű vegyületével. A kapott termék enantiomertisztasága (61,0%) nem éri el az **AD** alkalmazásakor kapott értéket, de a nagyobb termelés (88,0%) miatt a rezolválás eredménye igen jó (F: 0,54).



40. ábra A racém **PFA** rezolválása **FGA**-al

A négy közeli szerkezetű rezolválóágens közül az **EF** a leghatékonyabb. Noha az **EF** „kvázi tükörképe” az **AD**-nek, mégis ugyanazzal a konfigurációjú **PFA**-al képeznek kristályos diasztereomereket. Az eredmények alapján az enantiomer megkülönböztetés sorrendje:

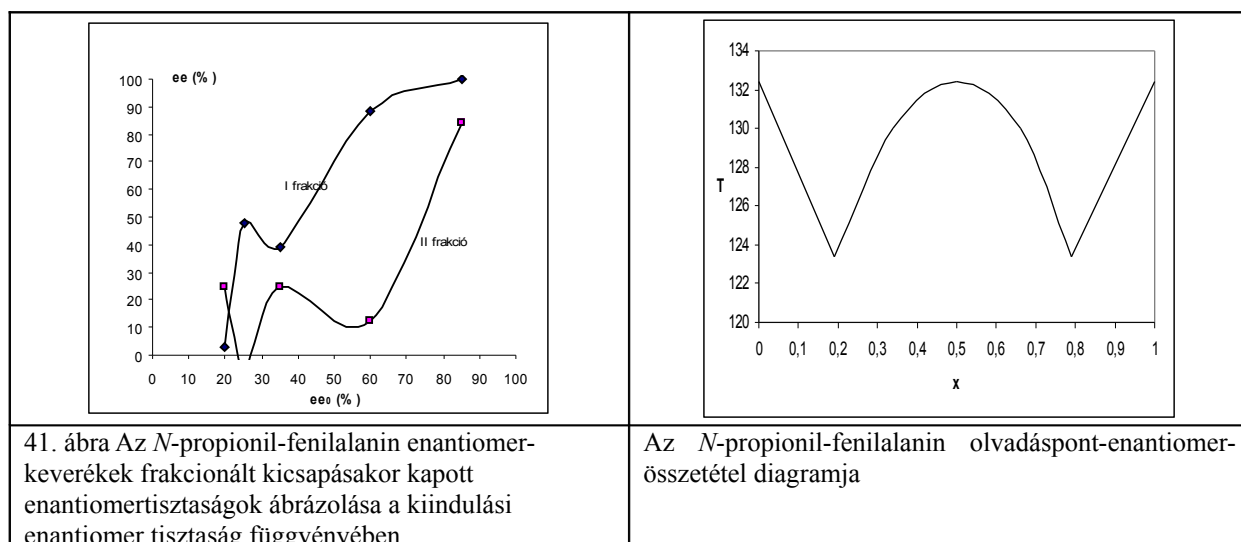


3.3.5 Kísérletek a PFA enantiomerkeverékek tisztítására

A FoFA és az AcFA enantiomerkeverékek átkristályosítással nem, csak frakcionált kicsapással tisztíthatók. Ezért a PFA enantiomerkeverékeit frakcionált kicsapással tisztítottuk. Az *N*-propionil-fenilalanin enantiomerkeverékek nátriumsóját vízben oldottuk és a részleges kicsapást fél molekvivalens sósavval végeztük. Az eredményeket az 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat Az *N*-propionil-fenilalanin enantiomerkeverékek tisztítása frakcionált kicsapással

Kiindulási ee_0	I. frakció ee_{sz}	II. frakció ee_{o1}
20	2,77	24,8
25	47,7	-4,3
36	39,0	24,3
60	88,7	12,4
85	99,9	83,8



Az enantiomerkeverékek frakcionált kicsapásai során a semleges oldatból szabad sav (PFA) szabadul fel és kikristályosodik, de a szilárd és a folyadék fázis elválasztásáig (szűrésig) a szilárd szabad sav egyensúlyt tart az oldatban maradt nátrium sóval. A termodinamikai kontroll esetén a biner fázisdiagramnak egy olyan ee_0 - ee görbe felelne meg, mely az eutektikus pontig (ee : 58%) az első frakcióból a kiindulásnál kevésbé tiszta, a felett pedig tisztább enantiomerkeverék kerül.

A termodinamikai adatok alapján várt ee_0 - ee görbe helyett, a 41. ábrán látható kísérleti adatokat kaptuk, melyeket ismételt kísérletekkel ellenőriztünk. A görbéken ee_0 : 20% és ee_0 : 36%-nál „kinetikus eutektikum” található. Ezt úgy értelmezzük, hogy a kicsapás folyamatában az enantiomerfelesleg kristályai katalizálják a termodinamikai kontroll által várható kismértékű enantiomerfelesleg kiválása helyett a sokkal nagyobb enantiomertisztaságú kristálykiválást. Ennek a következménye az, hogy ee_0 : 28% közelében indukált kristályosodás játszódik le és így az első frakcióban az egyik, a második frakcióban pedig a másik enantiomer dúsul fel. A biner fázisdiagram szerinti racemát viselkedés csak az ee_0 : 20%-ig érvényesül, majd összességében mintha konglomerátum lenne. Úgy véljük ez a

viselkedés a kinetikai kontroll érvényesülésével magyarázható. Gyakorlati szempontból ez a viselkedés kedvező, mert lehetővé teszi az eutektikus pont gátjának a megkerülését.

Mindezek tükrében, ha áttekintjük a fenilalanin *N*-acil-származékainak az enantiomer megkülönböztetését az ugyancsak rokon molekulaszervezetű rezolválóágensekkel, akkor azt látjuk, hogy a racém vegyület alapvázához minél inkább közelítő molekula-felépítés eredményezi a jobb elválasztást, a nagyobb enantiomerfelismerést.

A **PFA**-al szemben a másik két esetben nem megy végbe kinetikus rezolválás. Általában azonban megállapítható, hogy az eddig tárgyalt racém vegyületekre és több rezolválóágensre jellemző a fenil-csoporthoz legalább 2 (ami minden esetben, mind a racém vegyületekre, mind a rezolválóágensekre jellemző) kapcsolódás. Ennyi molekuláris kölcsönhatási lehetőség szükséges az eredményes enantiomerfelismeréshez, mert a racém vegyületek ilyen felépítésűek. Úgy tűnik, hogy a **FEA-FOES** együttes alkalmazása azért jár igen jó enantiomer elválasztással, mert a **FOES** molekula hozza a racém vegyülettel a hosszirányú kiterjedést, míg a **FEA** a királis hatást.

Látható az is, hogy a fenilalanin aminocsoportján az acil-csoport az alkalmazott rezolválóágenssel együtt határozza meg a legjobb enantiomerfelismerést; ekkor jelentősen nagyobb a rezolválás eredménye. Tehát arra kell törekedni, hogy a rezolválóágens molekulaváza minél inkább közelítse a racém vegyület molekulavázát, de az enantiomerfelismerés fokozható a racém vegyület, illetve a rezolválóágens molekulavázának kedvező szubsztituálásával. Legyen közvetlenül a fenil csoport melletti atom elektronban gazdag (oxigén) vagy ehhez ilyen csoport kapcsolódjon (NH_2 , OH , ilyen hatást biztosít az akirális **BA** is) ezen túl az eredményt jelentősen növeli a β helyzetű N vagy O atomot tartalmazó szubsztituens.

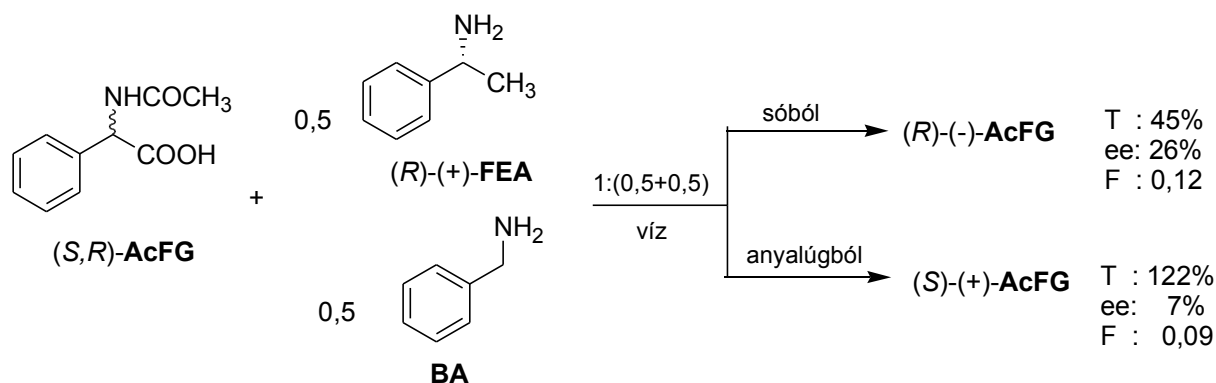
3.4 Kísérletek az *N*-acetyl-fenilglycine (**AcFG**) enantiomerek elválasztására

Az **AcFG** rezolválását dehidroabietilamin alkalmazásával alkoholos oldószerben leírták.⁷⁶ A fenilglycine-re és az észtereire számos rezolválás ismeretes.^{19,20}

3.4.1 Rezolválás α -feniletilamin enantiomerekkel (**FEA**)

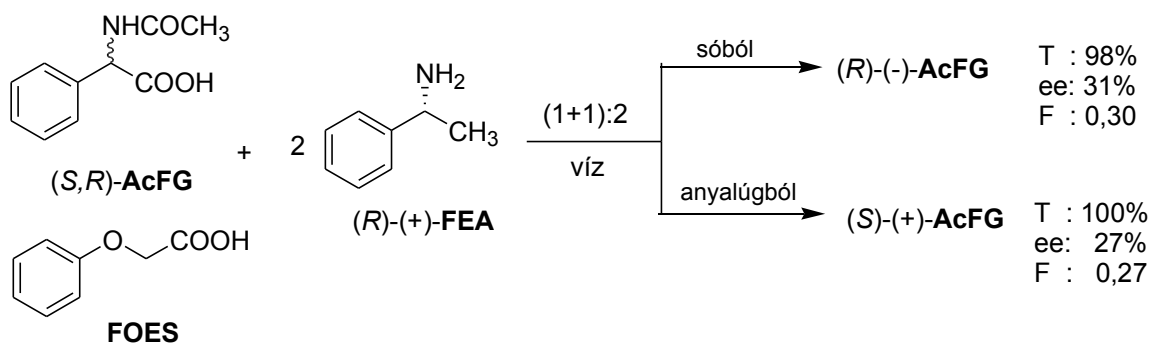
A racém *N*-acetyl-fenilalanin enantiomerek elválasztásánál szerzett tapasztalataink alapján először a **FEA**-t alkalmaztuk a racém vegyületünk (az **AcFG**) rezolválására.

Az enantiomerfelismerés rendkívül kis különbségű, így a rezolválás eredménye is igen szerény (F:0,08). Annak igazolására, hogy a rokon szerkezetű, de akirális vegyületek jelenléte a rezolválás folyamatában növelheti az enantiomer megkülönböztetés mértékét, elvégeztük a rezolválást úgy, hogy az (*R*)-(+)-**FEA** felét **BA**-al helyettesítettük (42. ábra).



42. ábra A racém **AcFG** rezolválása **FEA** és **BA** keverékével

Ismét bebizonyosodott, hogy a rokon molekulaszervezetű akirális vegyület jelenléte, csakúgy mint a fenilalanin-származékok esetében, javítja az enantiomerfelismerést (ee: 26%). Ezért vizsgáltuk a racém vegyület molekulavázát megközelítő **FOES** jelenlétében is a **FEA** alkalmazását (43. ábra).



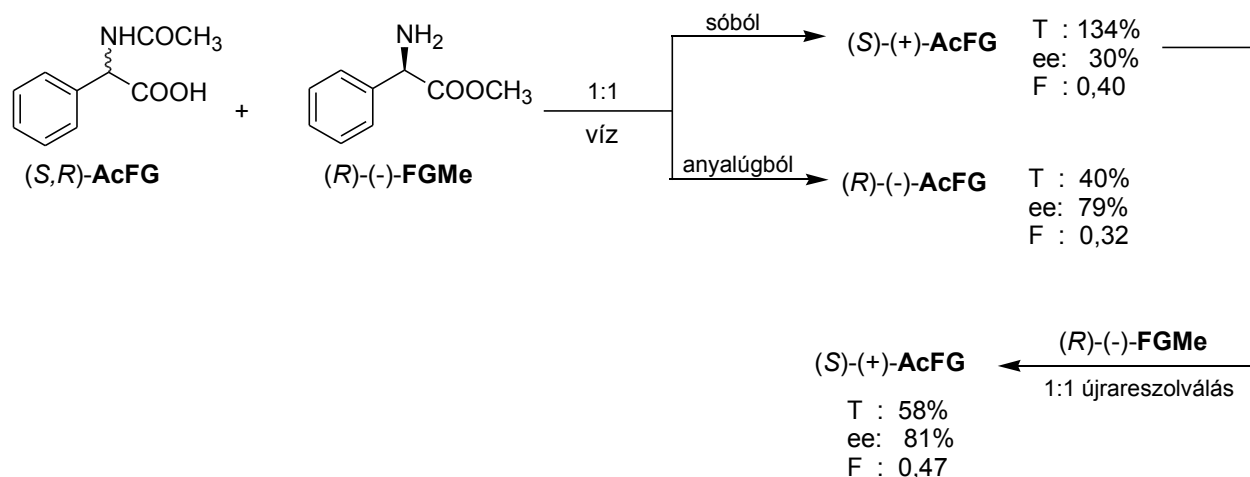
43. ábra A racém **AcFG** resolválása **FEA**-al **FOES** jelenlétében

A **FEA-FOES**, mint resolválóagens keverék a racém **AcFG** resolválásának eredményét is igen jelentősen javította a **FEA** egyedi alkalmazásához képest, csakúgy mint a racém **AcFA** esetében.

Összességében az akirális **BA** és **FOES** jelenléte a reakcióelegyben jelentősen elősegítette, lehetővé tette az **AcFG** enantiomerek megkülönböztetését (F: 0,08→0,12→0,30).

3.4.2 Reszolválás az *(R)*-(-)-fenilglicin metilészterrel (**FGMe**)

A benzilamin-származék **FEA** módosításaként kezdtük vizsgálni a **FGMe** alkalmazását az acilezett racém fenilalanin-származékok resolválására és az elért eredmény felülmúlta a **FEA** alkalmazásával kapottakat. Az **AcFG** **FGMe**-el végzett resolválása során várható volt, hogy a diasztereomer „kvázi racémátot” képez (44. ábra).

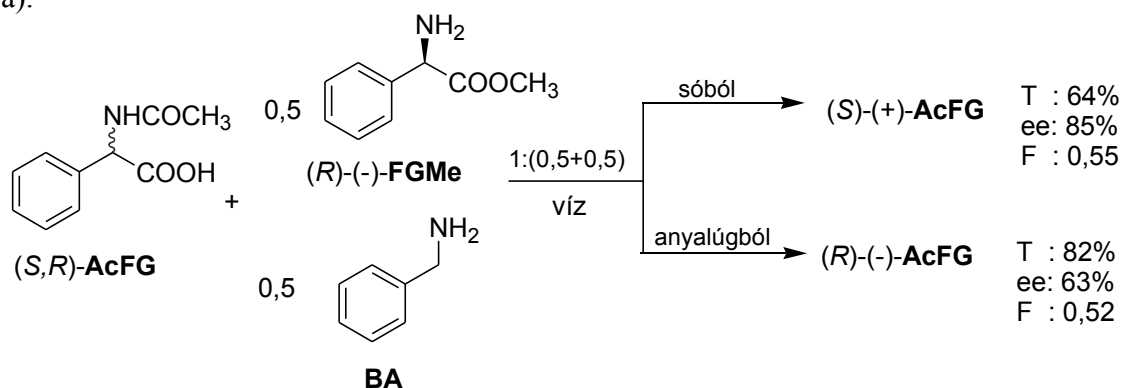


44. ábra A racém **AcFG** resolválása **FGMe**-el

A várakozásunknak megfelelő eredmény született, jó enantiomer megkülönböztetést tapasztaltunk, tehát a származék-származék resolválás jó elválasztást biztosított.

Az **AcFG** újreszolválásával igen jelentősen növeltük a kapott termék enantiomertisztaságát (ee: 30%-os anyagból ee: 81%-os terméket tudunk előállítani) és a resolválás eredményét (F: 0,40→F: 0,47).

Kísérleteket végeztünk annak megállapítására, hogy milyen lesz az enantiomerfelismerés eredménye, ha a **FGMe** felét akirális **BA**-ra cseréljük ki és úgy végezzük el a rezolválást (45. ábra).



45. ábra A racém **AcFG** rezolválása **FGMe**-el **BA** jelenlétében

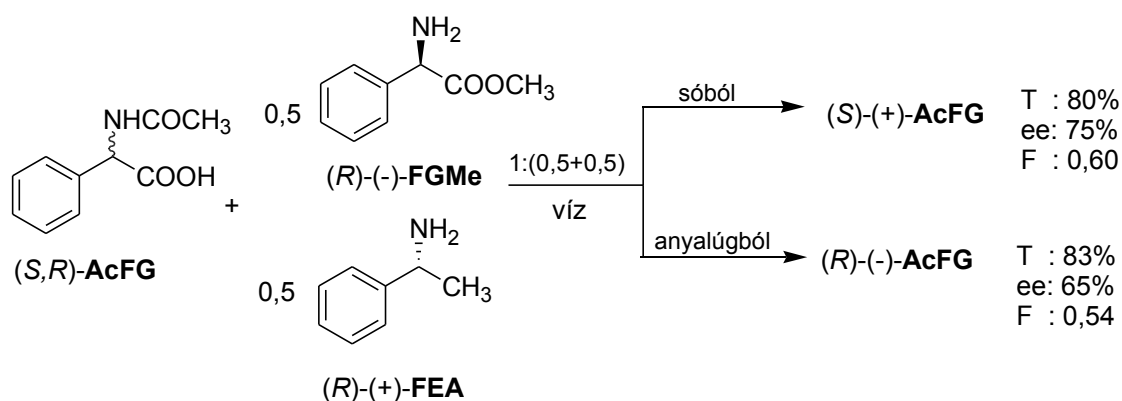
A rezolválóagens egy részének a helyettesítése rokon szerkezetű akirális reagenssel igen előnyösnek bizonyult, mert ennek hatásfoka felülmúlta még az újarezolválással kapott eredményeket is (7. táblázat).

7. táblázat Az **AcFG**-nek **FGMe**-el történő rezolválásakor elért eredmények.

AcFG	FGMe	újarezolválás	FGMe+BA
T %	138	58	64
ee%	30	81	85
F	0,4	0,47	0,55

Úgy tűnik az eddig bemutatott rezolválások közül itt jelentkezett leginkább a rokon szerkezetek alkalmazásának pozitív együtthatása.

Ha az akirális **BA** ilyen jelentősen fokozta a **FGMe** enantiomer megkülönböztető képességét, akkor kérdés, hogy a racém **AcFG** rezolválására önmagában lényegében nem használható **FEA** milyen módon befolyásolja a rezolválás eredményét. A kérdés megválaszolásához az **(R)-(-)-FGMe** felét **(R)-(+)-FEA**-ra cseréltük (46. ábra).

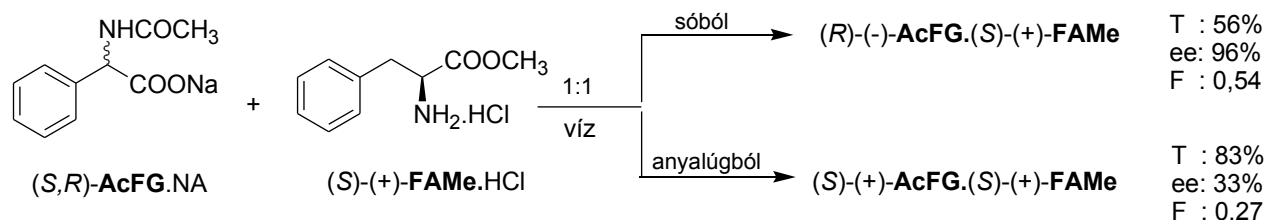


46. ábra A racém **AcFG** rezolválása **FGMe** és **FEA** keverékével

A kapott eredmény az általunk végzett összes **AcFA** rezolválás eredményét felülmúlta. Megjegyzendő, hogy ugyanezen rezolválóagens keverékével végzett rezolválás a racém **AcFA** esetében gyakorlatilag nem adott elválasztást, noha a **FGMe** önmagában ott is jó rezolválást (F: 0,28) tett lehetővé.

3.4.3 Reszolválás az (S)-(+)-fenilalanin metilészterrel (FAMe)

Az **AcFA** reszolválását igen jó eredménnyel oldottuk meg az (S)-(+)-**FAMe** alkalmazásával, így az **AcFG** esetében is sikeres enantiomer elválasztást vártunk (47. ábra).

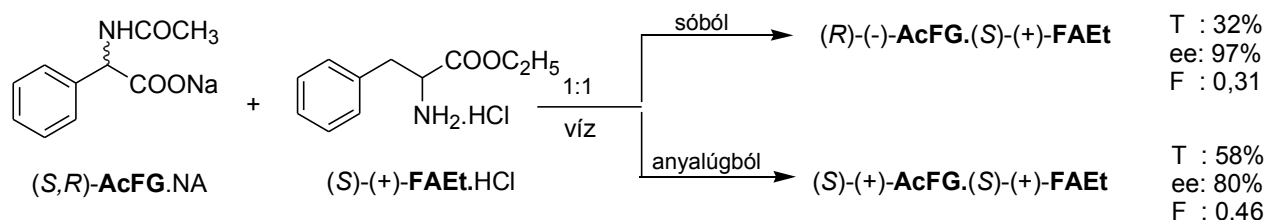


47. ábra A racém **AcFG** reszolválása **FAMe**-el

A fentebb bemutatott kísérletek során kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy az **AcFG** enantiomerek elválasztására a legeredményesebb egyedi reszolválóágensnek bizonyult a **FAMe** (ee: 96%, F: 0,54).

3.4.4 Reszolválás az (S)-(+)-fenilalanin etilészterrel (FAEt)

Ugyanúgy, mint a **AcFA** sorozatban, az **AcFG** reszolválása esetén is tanulmányoztuk a reszolválószerben lévő etil- és a metilcsoportok hatását, ezért az **AcFG** reszolválását elvégeztük az (S)-(+)-**FAEt** alkalmazásával is (48. ábra).

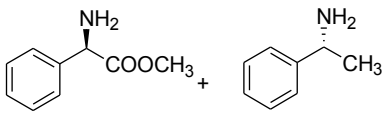
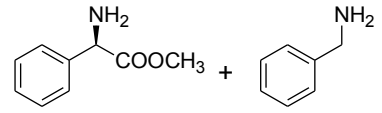
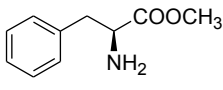
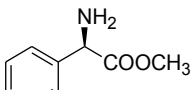
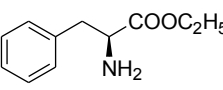
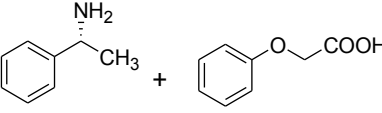
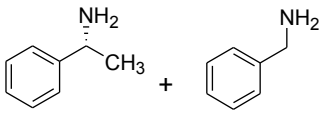
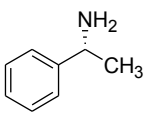


48. ábra A racém **AcFG** reszolválása **FAEt**-el

Azt tapasztaltuk, hogy bár a kristályosan kivált diasztereomer sókban az enantiomertisztaság közel azonos, a termelésnek köszönhetően, a **FAEt** kevésbé hatékony (F: 0,31), mint a **FAMe** (F: 0,54).

A 8. táblázatban összefoglaltuk a racém **AcFG** reszolválások eredményeit. Ebből a sorrendből látható, hogy rokon szerkezetű akirális vegyületek keverékeivel jobb eredményt lehet elérni, mint önmagában az egyedi reszolválóágenssel.

8 táblázat Az **AcFG** reszolválásánál az alkalmazott reszolválóágensnek között felállítható sorrend az elért eredmények alapján

F	Alkalmazott resolválóágensek
0,60	 <chem>CN[C@@H](c1ccccc1)C(=O)OC</chem> + <chem>CN[C@H](c1ccccc1)C</chem> (R)-(-)-FGMe (R)-(+)-FEA
0,55	 <chem>CN[C@@H](c1ccccc1)C(=O)OC</chem> + <chem>NCC1=CC=CC=C1</chem> (R)-(-)-FGMe BA
0,54	 <chem>CN[C@H](c1ccccc1)C(=O)OC</chem> (S)-(+)-FAMe
0,40	 <chem>CN[C@@H](c1ccccc1)C(=O)OC</chem> (R)-(-)-FGMe
0,31	 <chem>CN[C@H](c1ccccc1)C(=O)OCC</chem> (S)-(+)-FAEt
0,30	 <chem>CN[C@H](c1ccccc1)C</chem> + <chem>OC(=O)COc1ccc(O)cc1</chem> (R)-(+)-FEA FOES
0,12	 <chem>CN[C@H](c1ccccc1)C</chem> + <chem>NCC1=CC=CC=C1</chem> (R)-(+)-FEA BA
0,01	 <chem>CN[C@H](c1ccccc1)C</chem> (R)-(+)-FEA

3.4.5 Az **AcFG** enantiomerkeverékek tisztítása

A tiszta enantiomerek előállításának az **AcFG** keverékek esetében is a biztos módja az újraszolválás. Emellett megkíséreltük az enantiomerkeverékek további elválasztását idegen királis reagens nélkül is, hiszen a „királis hatás” az enantiomerfelesleg.

Az átkristályosítás hasonlóan az általunk vizsgált enantiomerkeverékekhez nem járt enantiomer elválasztással.

A szelektív kicsapások során az enantiomerkeverékek ammóniumsójának vizes oldatából először a bemérés felével ekvivalens sósavval kicsaptuk az 1. frakciót, majd további ilyen

mennyiségű sósavval a 2. frakciót csaptuk ki. A racemátképző hajlamnak megfelelően eutektikus összetételt figyeltünk meg ee: 86% összetételnél. Az eredményeket a 9. táblázatban foglaltuk össze.

9 táblázat Az **AcFG** enantiomerek frakcionált kicsapása ee₀-ee táblázat.

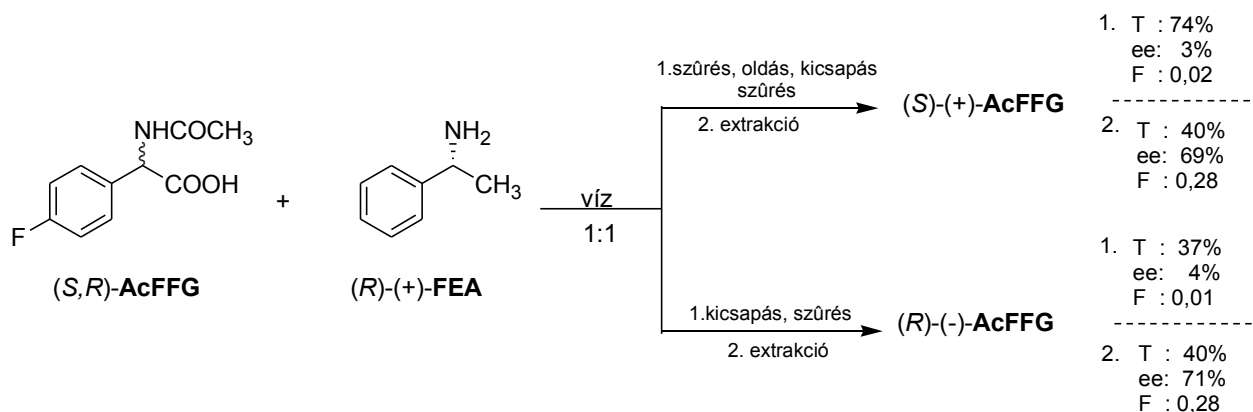
Bemérés ee ₀	1. frakció ee	2. frakció ee
64	53	86
80	77	87

3.5 Kísérletek a racém *N*-acetyl-(4-fluor-fenil)-glicin enantiomerek elválasztására (**AcFFG**)

3.5.1 Reszolválás *α*-feniletilamin enantiomerekkel (**FEA**)

Sem az oldószer, sem a racém vegyületek aromás gyűrűjén lévő szubsztituens hatását nem vizsgáltuk, de ahogy a **FoFA** – **BAB** rezolválás esetén is tettünk egy nem „tervezett” utat, így most egy a fenil-csoporton szubsztituált racém vegyület a **AcFFG** rezolválási lehetőségeit tanulmányoztuk, összehasonlítva az **AcFG** rezolválásaival.

Most is először az (*R*)-(+)-**FEA** alkalmazásával próbálkoztunk. A kristályos só és az anyalug szokott módon végzett feldolgozása után jó termelést, de igen alacsony ee értékeket kaptunk, de ha a kicsapott diasztereomer keveréket etilacetáttal extraháltuk, a rezolválással kapott enantiomerkeverékek a savanyítás után megoszlanak a kristályos, kisebb enantiomertisztaságú, és az oldott, nagyobb enantiomertisztaságú frakciókra (49. ábra).



49. ábra A racém **AcFFG** rezolválása **FEA**-al

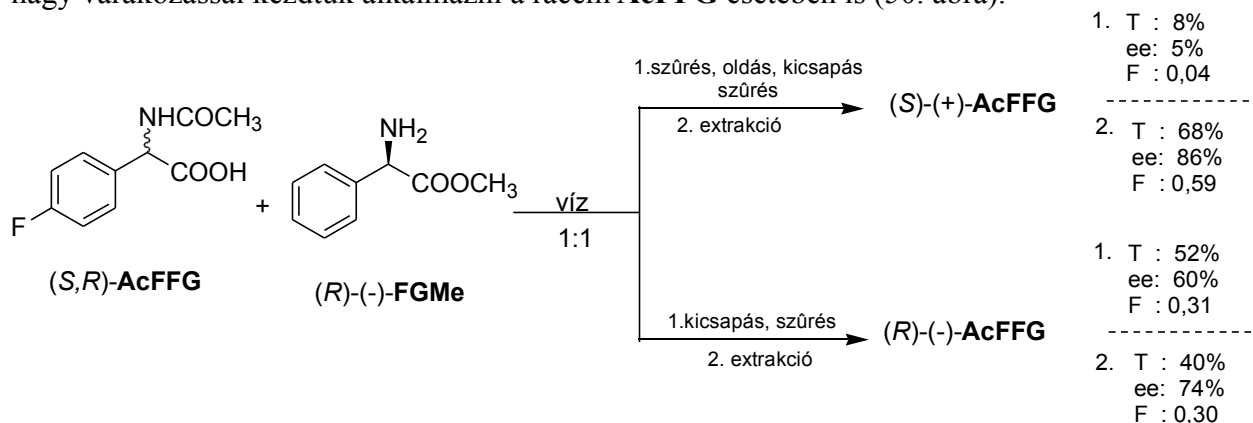
Tehát a fenilcsoporton a *p*-helyzetű fluor jelentősen javítja a **FEA** enantiomerfelismerő képességét a helyettesítetlenhez képest, másrészt az enantiomerfelesleg racemát viselkedésű enantiomerkeverék, mert a csaknem racém hányad kiválik a vízből, míg az enantiomerfelesleg oldatban marad.

Ez a rezolválás is jó példa arra, hogy nem elég mechanikusan végezni a jól megszokott lépéseket (pl. vizes oldatból savanyítással az enantiomerkeverék kicsapása), hanem oda kell figyelni a látszólagos eredménytelenségekre is. Hiszen láttuk, hogy a **FEA** (akirális hozzátétellel) rezolválóágense volt az **AcFG**-nek ami csak egy fluor szubsztituensben különbözik az **AcFFG**-től. A rokon szerkezetük miatt arra számítottunk, hogy ebben az esetben is hasonló eredményekhez jutunk. A látszólagos eredménytelenségnek az volt az oka, hogy a *p*-helyzetű fluor jelentősen növelte a tiszta enantiomer vízoldhatóságát, így a tiszta

enantiomer oldatban maradt, míg a racém hányad kristályosodott ki. Szemben az **AcFG** enantiomerkeverék kicsapásával, az **AcFFG** enantiomert vizes oldatból csak extrakcióval nyerhettük ki.

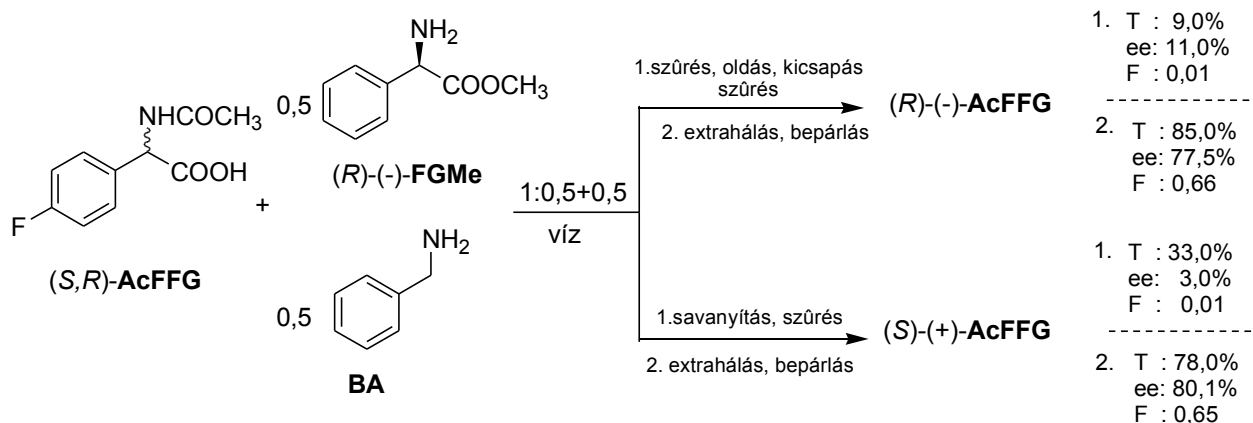
3.5.2 Reszolválás *(R)*-(-)-fenilglicin-metilészterrel (**FGMe**)

A **FGMe** a racém **AcFA** esetében igen kiváló reszolválóagensnek bizonyult (F: 0,40), így nagy várakozással kezdtük alkalmazni a racém **AcFFG** esetében is (50. ábra).



50. ábra A racém **AcFFG** reszolválása **FGMe**-el

Várható volt, hogy a **FEA** alkalmazásánál jobb enantiomerfelismerést érünk el, de a **FGMe** ebben az esetben a legjobb eredményt biztosító reszolválóagens. Kérdés volt, hogy lehet-e ezt az eredményt fokozni, ha a **FGMe** felét félekvivalens mennyiségű akirális **BA**-al helyettesítjük (51. ábra).

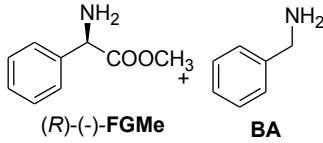
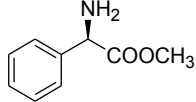
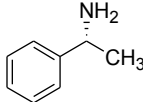


51. ábra A racém **AcFFG** reszolválása **FGMe** és **BA** keverékével

A kísérleti válasz pozitív volt, hiszen az akirális benzilamin jelenléte jelentősen növelte az önmagában is igen kiváló enantiomer megkülönböztetésre képes **FGMe**-al végzett reszolválás hatékonyságát (F: 0,59→F: 0,66).

A kísérleti eredményeket összegezve (10. táblázat) megállapítottuk, hogy a racém **AcFFG** enantiomerfelismerésére alkalmazott reagensek közül most is a királis és akirális keverék reszolválóagenssel érhető el a legjobb enantiomerfelismerés.

10.táblázat. Az **AcFFG** reszolválásánál alkalmazott reszolválóagensnek között felállított sorrend az elért eredmény alapján.

F	Alkalmazott rezolválóágensek
0,66	 $(R)\text{-}(-)\text{-FGMe}$ BA
0,59	 $(R)\text{-}(-)\text{-FGMe}$
0,28	 $(R)\text{-}(+)\text{-FEA}$

3.5.3 Az **AcFFG** enantiomerkeverékek tisztítása

Az **AcFFG** enantiomerdúsítására végzett szelektív kicsapási kísérletek azt igazolják, hogy az **AcFFG** enantiomerkeverékek racemátképzők, mert a kísérletek során mindig a lényegesen alacsonyabb enantiomertisztaságú hányad kristályosodik ki, és szűrés után az anyalúg extrakciójával jutottunk a lényegesen nagyobb enantiomertisztaságú frakcióhoz (11. táblázat).

11. táblázat Az **AcFFG** enantiomerkeverékek fracionált elválasztása, sósavas kicsapással (I) és extrakcióval (II)

kiindulási ee ₀ %	I. frakció ee%	II. frakció ee%
77,7	5	87
65,9	60	74

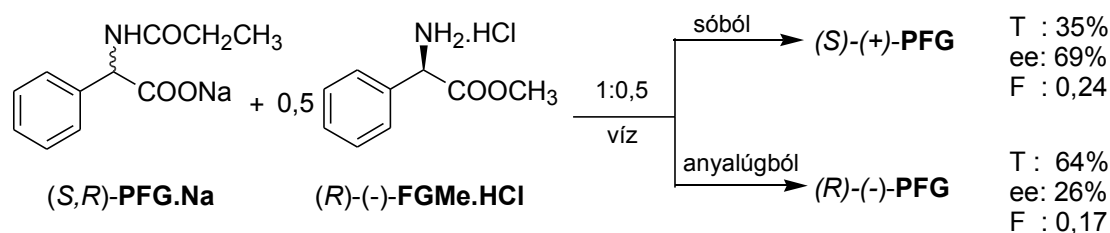
3.6 Kísérletek a racém *N*-propionil-fenilglicin enantiomerek elválasztására (PFG)

Láttuk, hogy a **PFA** rezolválása az általunk használt rezolválóágensekkel a nagyobb *N*-acil szubsztituens miatt kedvezőtlenebb eredményekkel járt mint az **AcFA** esetében.

A kísérleti tapasztalataink alapján arra az elhatározásra jutottunk, hogy a **PFG** rezolválását a **FGMe** alkalmazásával kezdjük, mivel a **FGMe** rezolválóágenssel értük el a legjobb eredményt, bár megkíséreltük a **FEA** alkalmazását is, eredménytelenül.

3.6.1 Rezolválás *(R)*-(-)-fenilglicin-metilészterrel (**FGMe**)

A racém **PFG** enantiomer elválasztását a szokásos módon a racém vegyület nátrium sójának semleges oldatához adott *(R)*-(-)-**FGMe** sósavas sójával végeztük, úgy hogy félekvivalens mennyiségű rezolválóágenszt alkalmaztunk (52. ábra).

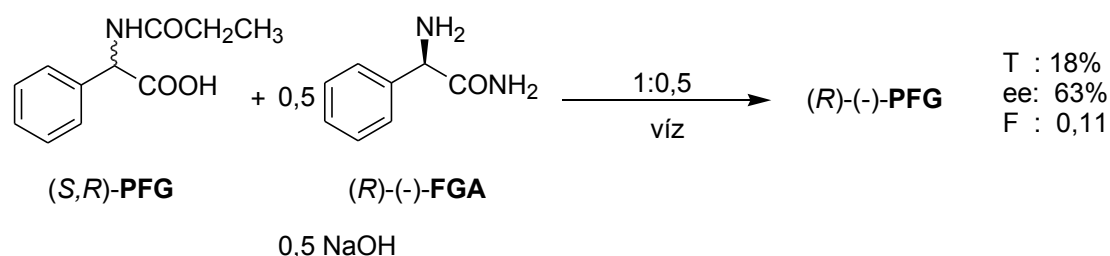


52. ábra A racém PFG resolválása FGMe -el

A kapott eredményt összehasonlítva a racém AcFG-nek a FGMe alkalmazásával végzett resolválás eredményével megállapíthatjuk, hogy bár az optikai tisztaság magasabb (ee: 69% > ee: 30%) viszont a resolválás eredménye kisebb (F: 0,24 < 0,40). A resolválás eredménye leginkább a racém PFA 0,5 molekvivalens FGMe-rel végzett resolválásával elért eredményt közelíti meg (F: 0,24 < 0,27) de ugyancsak felülmúlja az ott kapott enantiomertisztaságot (ee: 69% > ee: 43%).

3.6.2 Resolválás (R)-(-)-fenilglicin-amiddal (FGA)

Miután a FGMe a racém PFG esetében lényegében olyan resolválóágensnek bizonyult, mely eddig minden racém vegyületnél alkalmas volt eredményes enantiomer megkülönböztetésre, indokolt volt, hogy az (R)-(-)-FGA alkalmasságát is megvizsgáljuk (53. ábra).

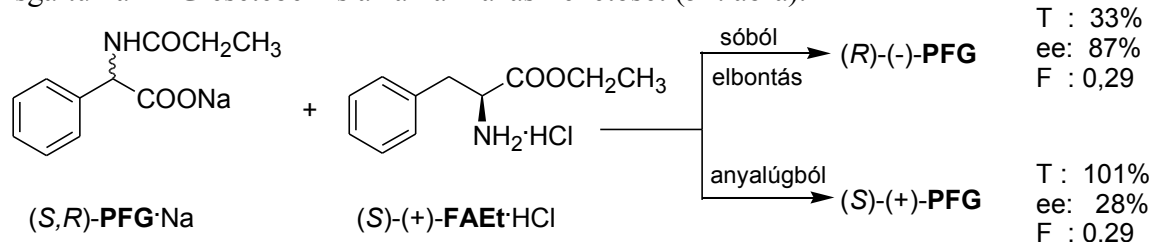


53. ábra A racém PFG resolválása FGA -al

Megállapítottuk, hogy a racém PFG enantiomerek elválasztása a FGA resolválóágenssel lényegében hasonló enantiomertisztaságot eredményezett, mint a PFA esetében.

3.6.3 Resolválás (S)-(-)-fenilalanin etilészterrel (FAEt)

Az AcFA és az AcFG resolválásakor az FAEt eredményes resolválóágensnek bizonyult, vizsgáltuk a PFG esetében is az alkalmazási lehetőségét (54. ábra).



54. ábra A racém PFG resolválása FAEt -al

A kísérleti eredmények azt mutatták, hogy a PFG enantiomerek elválasztására a FAEt lényegében azonos eredménnyel alkalmazható, mint a PFA esetében.

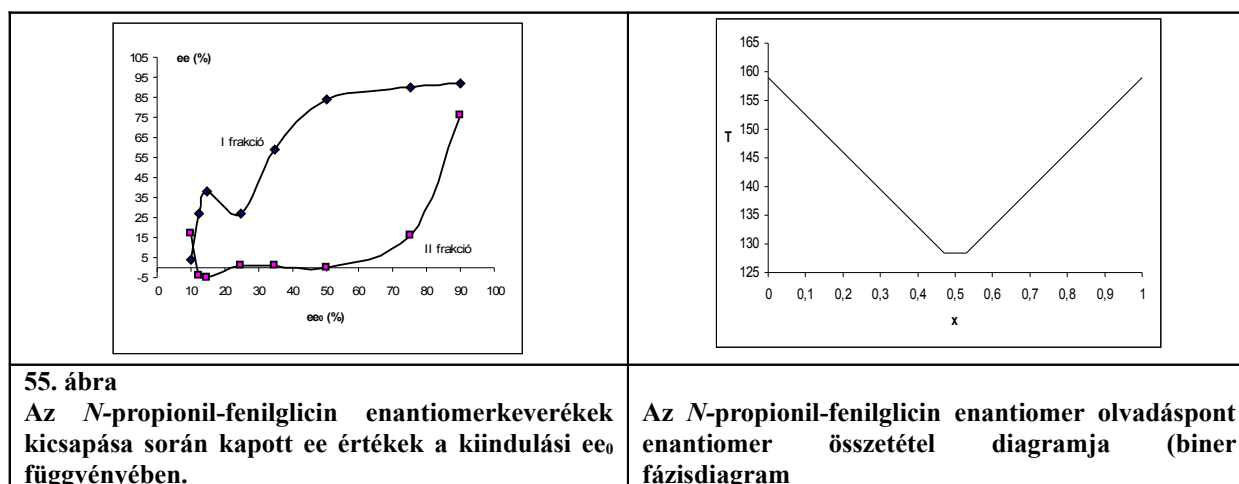
3.6.4 A PFG enantiomerkeverékek tisztítása

A PFG enantiomerkeverékek tisztítását, az előző modellvegyületekhez hasonlóan, frakcionált kicsapással végeztük úgy, hogy az enantiomerkeverék semleges oldatát félekvivalens mennyiségű sósavval reagáltattuk, a kivált 1. frakció szűrése után visszamaradt anyalugot további, azonos mennyiségű sósavval savanyítottuk, majd a kivált 2. frakciót is kiszűrtük. Az eredményeket a 12. táblázatban foglaltuk össze és ee_0 - ee diagrammban ábrázoltuk (55. ábra).

A PFG enantiomerkeverékek viselkedése konglomerátumszerű eredményt mutat. Több ee_0 -hoz tartozó frakció esetében a második frakció elszegényedik a kiinduláskor feleslegben levő enantiomerben és ezeken a helyeken a kinetikus kontroll érvényesülésével az indukált kristályosításhoz hasonló enantiomer elválasztást kapunk.

12. táblázat Az *N*-propionil-fenilglicin enantiomerkeverékek nátriumsóinak frakcionált kicsapása sósavval.

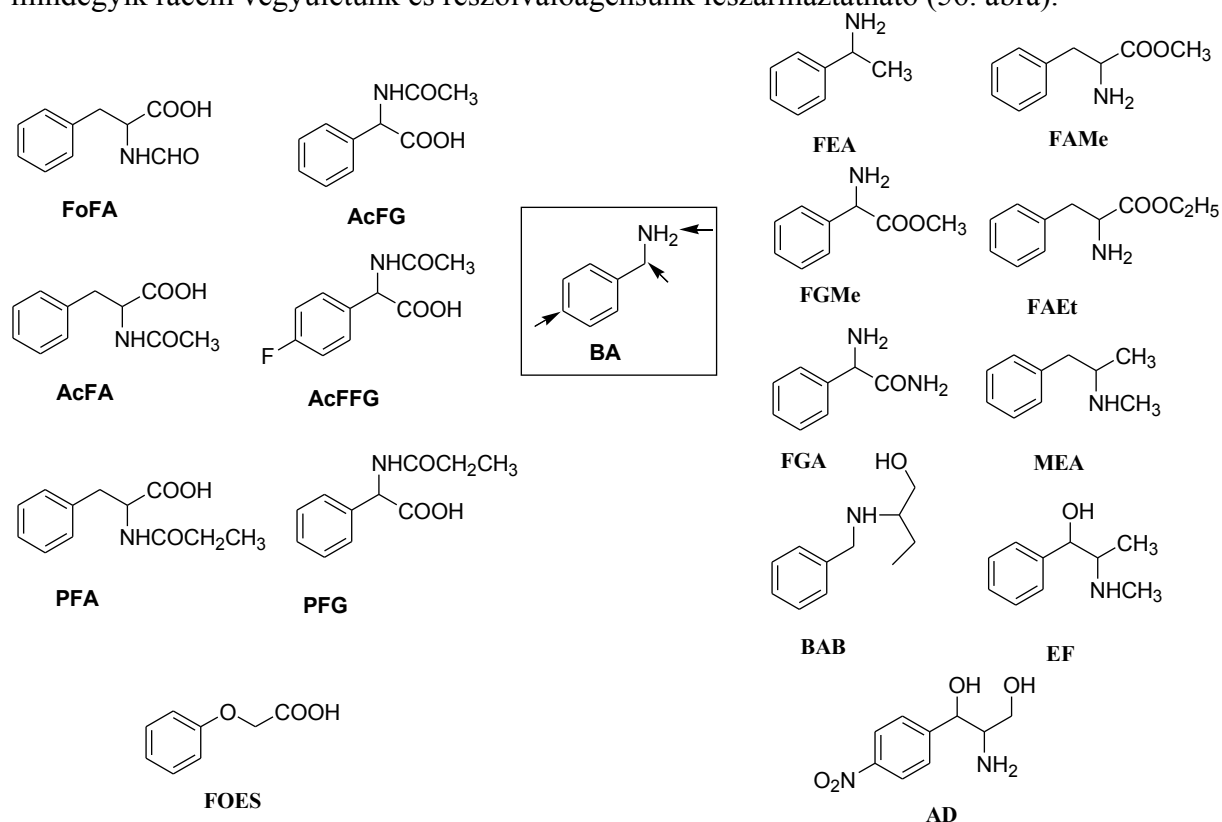
kiindulási ee_0 %	I. frakció ee %	I. frakció ee_1 %
10	4	17
12,5	27	-4
15	38	-5
25	27	1
35	59	1
50	84	-0,4
75	90	16
90	92	76



3.7 Összefüggések a racém vegyületek és a rezolválóágensek molekulaszerkezeti hasonlósága és a kapott eredmények között.

Mindezekkel a kísérletekkel a munka elején kitűzött célokat, úgy érzem, sikerült megvalósítanunk.

Mivel a hagyományos rezolválóágensek gyakran nem alkalmazhatóak, vagy az alkalmazásuk nem jár a kívánt eredménnyel, kézenfekvőnek tűnt a gondolat, hogy a racém vegyület tulajdonságait, viselkedését minél nagyobb mértékig figyelembevéve alakítsuk ki az enantiomer elválasztáshoz legkedvezőbb rezolválóágens szerkezetét, és esetleg, a kívánt hatás elérése érdekében, magának a racém vegyületnek az átmeneti átalakítását is.^{4,5} A munkám során olyan királis savak rezolválási lehetőségeit vizsgáltuk (α -fenilglicin vagy β -fenilalanin *N*-acil származékai), amelyek nemcsak egymással, hanem a rezolválóágensként alkalmazott királis bázisokkal (α vagy β -feniletilamin származékok) is szerkezeti rokonságban vannak. Összességében a **BA** szerkezetének „kismértékű” módosításával mindegyik racém vegyületünk és rezolválóágensünk leszármaztatható (56. ábra).



56. ábra. A közös alapváz a BA, és az általunk használt racém vegyületek és rezolválóágensek

Ez a gondolatmenetünk összhangban van azzal, hogy saját és mások munkáiban is több esetben alkalmaztak a racém vegyülettel rokon molekulaszerkezetű rezolválóágenseket,⁷⁷ illetve a királis-királis felismerés elősegítésére rokon molekulaszerkezetű rezolválóágensek,³⁹ ill. racém vegyületek keverékeit,³² valamint azzal a megállapítással, hogy eredményes rezolválás esetén a racém vegyület és a rezolválóágens szerkezetének közel azonos vagy nagyrészt hasonló a térkitöltése.⁷⁸

A racém vegyület és a rezolválóágens reakciójával kapott diasztereomerek szerkezetei és az utóbbiak jellemző adatai (termelés, optikai tisztaság, F faktor) között számos esetben határozott összefüggéseket találtunk.

Kérdés volt, hogy mitől függ, hogy a kristályosan kiváló diasztereomer milyen összetételű lesz, azaz mitől függ az adott rezolválás kvázi racemát (heterokirális összetételű diasztereomer), vagy kvázi konglomerátum (homokirális összetételű diasztereomer) szerű viselkedése.

Kérdés volt az is, hogy a kristályosan kiváló diasztereomer eredménye (F) mitől függ; az eredeti szerkezet, vagy a módosított szerkezet a meghatározó; mi legyen a racém vegyület, és mi legyen a rezolválóágens módosítása, és melyik a legkedvezőbb.

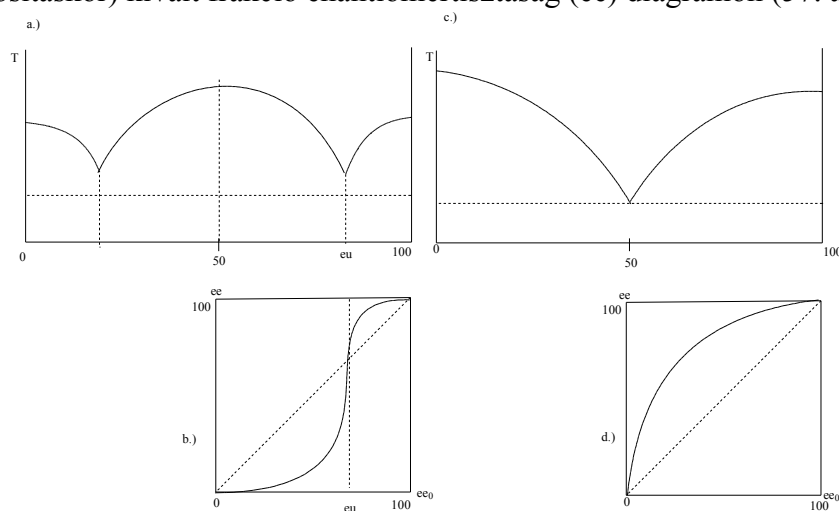
Tudjuk, hogy ha egy racém vegyületet és valamelyik enantiomerjét úgy alakítjuk át, hogy az egyik sav, a másik bázis legyen, ekkor a két vegyület reakciójával diasztereomerek keletkeznek, melyek megfelelő körülmények között frakcionált kristályosítással elválaszthatók egymástól.

Ha az elválasztott diasztereomerekből eltávolítjuk az előző átalakítás szubsztituenseit, akkor visszakapjuk az eredeti racém vegyületeket, vagy enantiomereket.

Feltételeztük, hogy ha az átalakításokkal nem változtattuk meg jelentősen a racém vegyületünk és a rezolválóágensnek kiválasztott enantiomer szerkezetét, akkor az 1:1 molarányú rezolválás esetén a diasztereomereknek hasonlóan kell viselkedniük, mint az 50%-os tisztaságú (át nem alakított) enantiomerkeverékeknek, azaz kvázi enantiomerkeverékként. Ekkor a kristályosan kiváló diasztereomer hetero- vagy homokirális összetételű lehet, tehát a lehetséges rezolválások mindegyikénél kvázi racemát, vagy kvázi konglomerátum kristályosodása várható.

A hagyományos rezolválóágens alkalmazásakor a kristályos diasztereomerek kristályszerkezetét a legtöbb esetben a rezolválóágens szerkezete határozza meg. Így a borkősav és származékai, pl. a dibenzoil-borkősav esetében a fej-láb szerkezet,⁷⁹⁻⁸¹ míg a brucin, strichnin stb. esetében az ezekből kialakult réteges szerkezet a meghatározó. A közeli szerkezetek, mint pl. a feniletilamin és mandulasav alkotta oszlopos szerkezet esetében akár mindkettő meghatározó lehet.⁸²

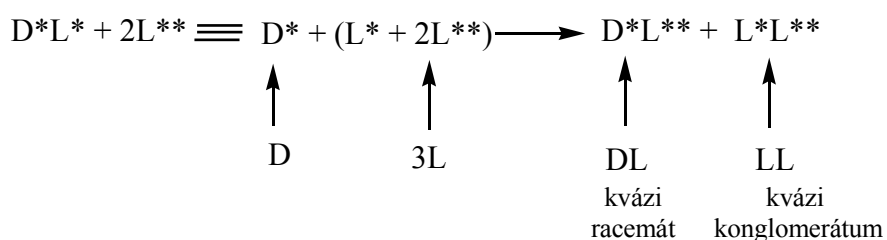
A racém vegyület enantiomerkeverékének várható viselkedése pl. átkristályosítás, vagy frakcionált kicsapás esetén az, hogy a racém, vagy az enantiomer kristályosodik ki az oldatból. Ha az előbbi, akkor racemát viselkedésű, ha az utóbbi, akkor konglomerátum viselkedésű a keverék. Az enantiomerkeverékek 90% körüli hányada racemát viselkedésű⁹. Ez az enantiomerkeverék viselkedés jól kitér az olvadási biner fázisdiagramok, illetve az enantiomerkeverék elválasztásai során a kiindulási enantiomertisztaság (ee_0) és az oldatból (pl. átkristályosításkor) kivált frakció enantiomertisztaság (ee) diagramon (57. ábra).



57. ábra. a.) és b.) ábrák a racemátra jellemző olvadási biner fázisdiagram és az ee- ee_0 diagram, a c.) és d.) ábrák a konglomerátumra jellemző olvadási biner fázisdiagram és az ee- ee_0 diagram.

A fentiek szerint egy 50%-os enantiomertisztaságú keverék elválasztása ideális esetben tiszta enantiomert (LL) és racém vegyületet (DL) eredményez. A valóságban ezeket az összetételeket csak jól megközelíthetjük

Rokon molekulaszerkezetű rezolválóagens esetében lényegében ugyanaz várható:



Ha a kiválasztott vegyületek esetében a rezolválások során kikristályosodó diasztereomerek következetesen (vagy a racém vegyületnek, vagy a rezolválóagensnek a származékai) kvázi racemát, vagy kvázi konglomerátum viselkedésűek, akkor ezért csak a racém vegyület szerkezete (a közös alapváz közelítése) lehet a felelős.

A kiválasztott modellvegyületeinkkel vizes közegben végeztünk rezolválásokat. A rezolválásokat ekvivalens mennyiségű rezolválóagenssel valamint az alkalmazott rezolválóagens keverékeivel végeztük. Vizsgáltuk a rezolválás folyamatát abban az esetben is amikor a rezolválóagens felét a rokon molekulaszerkezetű akirális **BA**-ra cseréltük, ill. amikor a racém vegyület felét a Sakai⁷⁸ szerinti rokon szerkezetű **FOES**-ra cseréltük. Az eredményeket az 13. táblázatban foglaltuk össze.

13. táblázat. A rezolválási kísérletek adatai

Racém vegyület	Rezolválóagens	Diasztereomer konfiguráció	ee%	F
		<i>Enant.-resz. ágens</i>		
FoFA	FEA	<i>R-R</i>	90,8	0,40
	FGMe	<i>R-R</i>	71,9	0,39
	FEA/FGMe	<i>R-R</i>	72,4	0,29
	FEA/BA	<i>R-R</i>	71,2	0,24
	FGMe/BA	<i>R-R</i>	71,1	0,30
AcFA	FEA/FOES	<i>S-R</i>	89,0	0,55
	FGME	<i>S-R</i>	55,0	0,26
	FGA	<i>S-R</i>	77,5	0,43
	FGMe/BA	<i>S-R</i>	95,0	0,18
	FGA/BA	<i>S-R</i>	100	0,81
	FGMe/FGA	<i>S-R</i>	100	0,80
	EF	<i>R-S</i>	47,0	0,25
	AD	<i>S-R</i>	80,6	0,80
AcFG	FEA/FOES	<i>R-R</i>	31,0	0,30
	FGMe	<i>S-R</i>	78,7	0,40
	FGMe/BA	<i>S-R</i>	85,1	0,55
	FGMe/FEA	<i>S-R</i>	75,0	0,60
	FAEt	<i>R-S</i>	96,5	0,31
AcFFG	FEA	<i>S-R</i>	69,4	0,28
	FGMe	<i>S-R</i>	86,3	0,59
	FGMe/BA	<i>S-R</i>	77,5	0,66
PFG	FGMe	<i>S-R</i>	68,5	0,24
	FGA	<i>R-R</i>	62,0	0,11
	FAEt	<i>R-S</i>	87,4	0,29
PFA	FGMe	<i>S-R</i>	43,3	0,29
	FGA	<i>R-R</i>	63,3	0,48
	EF	<i>R-S</i>	61,0	0,54
	AD	<i>R-R</i>	67,0	0,42

Az eredményeket összehasonlítva szembevető, hogy a kristályosan kivált diasztereomerek konfigurációját egyértelműen a racém vegyület szerkezete (szubsztituense) határozza meg, mert néhány kivételtől eltekintve következetesen heterokirális összetételűek öt esetben, következetesen homokirális összetételűek egy esetben (az összes **FoFA** resolválás során).

A kísérleti eredményeink azt mutatják, hogy a racém vegyületeink rokon molekulaszervezetű resolválóágensekkel végzett resolválásainak 83%-a kvázi racemát viselkedést mutat, 17%-a pedig kvázi konglomerátum viselkedésű, ami igen jól közelíti az enantiomerkeverékek esetében várható 90%-os valószínűségű racemát és 10%-os valószínűségű konglomerátum viselkedést. Kijelenthetjük, hogy ha a racém vegyület és a resolválóágens molekulaszervezeti rokonságban van, akkor a diasztereomer konfigurációját a racém vegyület szerkezete határozza meg. Ez azt jelenti, hogy az eredeti racém vegyület szubsztituenseinek a változtatásával megválaszthatjuk, hogy melyik enantiomerje kerüljön a kristályosan kiváló diasztereomerbe.

A fenti konfigurációkra vonatkozó megállapítás nem érvényes az **AD** és **FGA** resolválóágensekre, noha jó eredménnyel alkalmazhatók. Ezek szerint az **AD**, mint két kiralitáscentrumot tartalmazó vegyület már nem tekinthető igazán rokon szerkezetűnek, a **FGA** (amid) pedig az (*R,R*)-borkósavval végzett resolválások során is a **FGMe** (észter)¹⁸ tükörképi szerkezetét helyettesítette a diasztereomerben. A **FEA/FOES** keverék alkalmazása az **AcFG** resolválására ugyancsak nem lehet „rokon” szerkezetű, mert az **AcFG** önmagában a **FEA** alkalmazásával (vizes oldatban) nem resolválható. Ilyen esetekben a diasztereomer konfigurációját a resolválóágens, vagy az akirális vegyület határozza meg.

A 13. táblázat adataiból azt is megállapíthatjuk, hogy a vizsgált racém vegyületek legkedvezőbb szubsztituense az acetylsoport, míg a resolválóágensek közül a metil- vagy etilészterek az előnyösek. Tehát azt mondhatjuk, hogy a kedvező eredmény elérése érdekében lehetőleg azonos vagy közeli molekulaváza és szubsztitúciója kell legyen a resolválóágensnek a racém vegyülettel.

A racém vegyület szubsztituense meghatározhatja, hogy rokon molekulaszervezetű resolválóágens alkalmazásakor melyik enantiomerje kristályosodjon ki. Feltettük a kérdést, hogy van-e további hatása a diasztereomer összetételére. Ezt az is indokolta, hogy a racém **FoFA** resolválását **FEA** enantiomerkeverékekkel vizsgálva⁸³ a resolválás során kapott diasztereomerek és a resolválóágens enantiomerkeverékeinek az összefüggése hasonló görbét eredményezett, mint amilyeneket a **FoFA** és a **FEA** enantiomerkeverékeinek a frakcionált elválasztása során kaptunk.

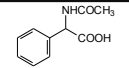
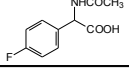
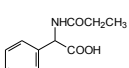
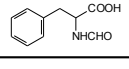
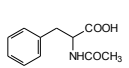
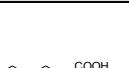
Ezek után összehasonlítottuk a racém vegyületek enantiomerkeverékeinek az oladási biner fázisdiagramjain lévő eutektikus ponthoz tartozó ee értékeket (ee_E), az ezekkel megegyező kísérleti ee értékeket az egyedi resolválóágensekkel végzett resolválások adataival (14. táblázat).

A 14. táblázatban feltüntetett adatokat figyelve, a racemát viselkedésű enantiomerkeverékek esetén ezek az értékek feltűnően közeliek.

Míndezek alapján azt mondhatjuk, hogy ha racém vegyületet rokon molekulaszervezetű resolválóágenssel resolváljuk, a racém vegyület szerkezete a felelős, hogy melyik enantiomerje kerül a diasztereomerbe és milyen enantiomertisztasággal. Ezek szerint, ha a racém vegyület enantiomerkeverékei racemátot képeznek, az eutektikus összetétel határozza meg a diasztereomer tisztaságát, (a felső határt), ha konglomerátumot képeznek akkor az enantiomertisztaságnak nincs felső határa.

Feltételeztük, hogy ha a racém vegyület elsősorban a kapott kristályos diasztereomer konfigurációját és enantiomertisztaságát határozza meg, akkor az alkalmazott rokon molekulaszervezetű resolválóágens a resolválás eredményének a másik meghatározó tényezőjére, a termelésre fog hatást gyakorolni.

14. táblázat. A racém vegyületek és resolválóágensek eredményes resolválásai

Racém vegyület	ee _E (%) enant. kev		Reszolváló ágens	enantiomer a diasztereomerben		átlag ee%	F	kvázi
	biner f.	kísérl.		konfig.	ee%			
	86	86	(<i>R</i>)-FGMe (<i>S</i>)-FAEt	<i>S</i> <i>R</i>	81 97	89	0,40 0,41	racemát
	88	86	(<i>R</i>)-FEA (<i>R</i>)-FGMe	<i>S</i> <i>R</i>	69 86	77,5	0,28 0,59	racemát
	konglomerátum		(<i>R</i>)-FGMe (<i>R</i>)-FGA (<i>S</i>)-FAEt	<i>S</i> <i>R</i> <i>R</i>	69 63 87	73	0,24 0,11 0,29	racemát
	70	69	(<i>R</i>)-FEA (<i>R</i>)-FGMe	<i>R</i> <i>R</i>	65 72	68,5	0,40 0,39	konglomerátum
	konglomerátum		(<i>R</i>)-FGMe (<i>R</i>)-FGA (<i>S</i>)-FAME (<i>S</i>)-FAEt	<i>S</i> <i>S</i> <i>R</i> <i>R</i>	55 74 93 47	67	0,26 0,43 0,25 0,80	racemát
	58	Kinetikus kontroll	(<i>R</i>)-FGMe (<i>R</i>)-FGA (<i>R,R</i>)-AD (<i>S,S</i>)-EF	<i>S</i> <i>R</i> <i>R</i> <i>R</i>	34 63 67 61	56	0,29 0,48 0,54 0,42	racemát

Ezek után összehasonlítottuk a racém vegyületeink resolválóágens-felismerő képességét. Ezt egyrészt nézhetjük úgy, hogy hány resolválóágenssel lehet resolválni, illetve, hogy az egyes racém vegyületet átlagosan milyen enantiomertisztasággal lehet resolválni (az átlag az alkalmas resolválóágensekkel elért tisztaságok alapján került kiszámításra) (15. táblázat).

A racém vegyületek N-acetil származékai minden vonatkozásban a legalkalmasabbak a rokon molekulaszervezetű resolválóágensekkel történő resolválásra. Ez azt jelenti, hogy bármelyik resolválóágensünk alkalmas lehet és még az enantiomertisztaságok is a legtöbbször 80% közeli értékek.

15. táblázat. A racém vegyületeink resolválására alkalmazott eredményes resolválóágensek száma (a) és a racém vegyületek különböző resolválóágensekkel végzett resolválásaink átlagos enantiomertisztaságai (b). A helyezési számuk összege alapján a resolválásra alkalmasság sorrendje a racém vegyületeinknél (c).

a)	Kísérlet sorrend.	Racém vegyület	Eredményes resolválóágensek (keverékek) száma
	1	AcFA	9
	2	AcFG	6
	3	FoFA	5
	4	PFA	4
	5	AcFFA	3
	6	PFG	3

b)	Kísérlet sorrend	Racém vegyület	Az eredményes resolválóágenssel elért átlag ee%
	1	AcFA	81,9
	2	AcFFG	77,8
	3	AcFG	77,1
	4	PFG	73,5
	5	FoFA	70,3
	6	PFA	58,7

c)	Racém vegyület	a x b	sorrend.
	AcFA	7,4	1
	AcFG	4,7	2
	FoFA	3,5	3
	PFA	2,4	4
	AcFFA	2,3	5
	PFG	2,2	6

Lényegében az előzők kiegészítéseképpen hasonlítsuk össze a racém vegyületekhez használt rokon molekulaszervezetű resolválóágenseket úgy, hogy figyelembe vesszük hány racém vegyülettel és hány rokon szerkezetű vegyülettel (keverékkel) értünk el velük resolválást (16. táblázat). Ezen túlmenően, mint megállapítottuk, a resolválás eredményét meghatározó ee érték a racém vegyület szerkezetének a függvénye, így a másik meghatározó, a termelés (T) kialakításában a resolválóágenseknek jut a fő szerep, így ezek összehasonlítására az

eredményes rezolválások mellett az adott rezolválóágenssel elért átlagos ee és F értékekből számított t értékek az alkalmasak ($F=ee \cdot T$).

A **FGM** mind a 6 racém vegyület esetében jó rezolválóágensnek bizonyult, de ezen túlmenően királis és akirális rokon szerkezetű molekulákkal keverékben még ennél is kiemelkedőbb, 11 enantiomerfelismerést biztosított a vizsgált vegyületeinknél. A **FEA** önmagában csak a racém **FoFA** és **AcFFG** rezolválására volt alkalmas, a másik két esetben pedig a racém **AcFG** és az **AcFA** mellett a racém vegyületekkel részlegesen rokon szerkezetű **FOES** jelenlétében volt alkalmazható.

A **FGA** önmagában a racém **AcFA**, **PFG** és a **PFA** rezolválására alkalmas, míg az akirális rokon szerkezetű **BA** és a **FGMe** mellett keverékben alkalmazva az **AcFA** rezolválása esetén igen nagy ee (100%) mellett a rezolválás eredménye is a legmagasabb (F: 0,80) a vizsgált és eredményes rezolválóágenseink közül.

Ugyanakkor a rezolválóágensekre jellemző számított átlagos termelési eredményeket figyelembevéve az **AD** (83%) és az **EF** (72%) igen jó rezolválóágensek, de csak a legközelebbi rokon szerkezetű **AcFA** és **PFA** racém vegyületeknél, igazolva a minél nagyobb szerkezeti átfedés⁷⁷ gondolatát. Noha az **FAEt** és a **FAMe** hasonlóan a **FGMe**-hez alacsony átlag termelést biztosít, de igen magas, közel 90%-os enantiomertisztaságot kapunk az alkalmazásukkal.

16. táblázat-a). A rezolválóágenssel végzett eredményes rezolválások száma (királis és akirális keverékekkel együtt). b). A rezolválóágenssel végzett rezolválások számított átlagos termelése. c). A rezolválóágenssel végzett rezolválások és átlag termelések szorzata, átlag ee: a racémhez vagy a rezolválóágenshez tartozó ee átlagai, T: a racémhez vagy a rezolválóágenshez tartozó átlag F és átlag ee alapján számított

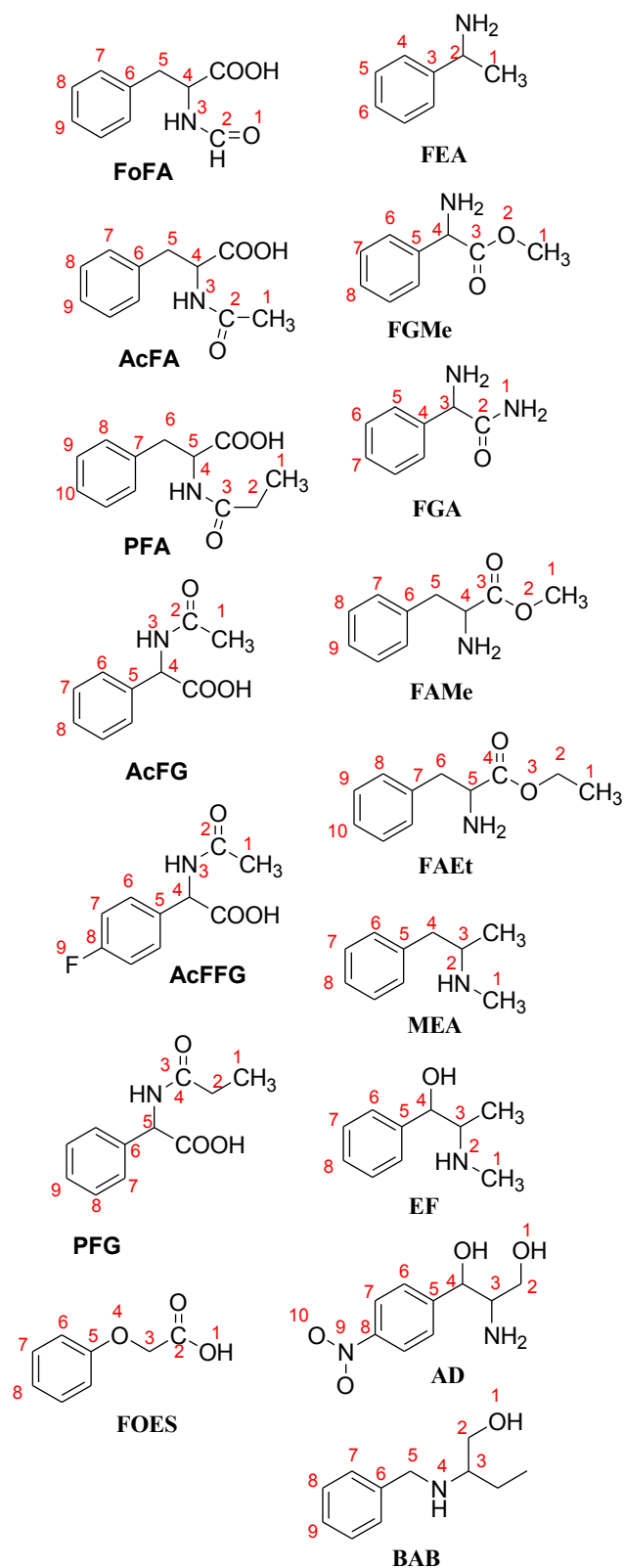
a)	Kísérlet sorrend	Rezolváló ágens	a
	1	FGMe	6 (11)
	2	FEA	4 (5)
	3	FGA	3 (4)
	4	FAMe	2 (2)
	4	FAEt	2 (2)
	4	EF	2 (2)
	4	AD	2 (2)

b)	Kísérlet sorrend	Rezolváló ágens	b
	1	AD	83
	2	FGA	74
	3	EF	72
	4	FEA	68
	5	FAMe	60
	6	FGMe	50
	7	FAEt	33

c)	Rezolváló ágens	a x b	sorrend
	FGMe	5,48	1
	FEA	3,38	2
	FGA	2,96	3
	AD	1,65	4
	EF	1,44	5
	FAMe	1,19	6
	FAEt	0,65	7

Sakai és kutatócsoportja által tett megfigyelés,⁷⁸ mely szerint a rezolválás során kristályosan kiváló diasztereomereket alkotó molekulák egymáshoz viszonyított hossza (a különbségük) befolyásolja a diasztereomerben lévő enantiomer tisztaságát (minél kisebb a különbség annál kedvezőbb az eredmény), arra ösztönzött, hogy ilyen szempontból is keressünk összefüggéseket a kristályos diasztereomert alkotó rezolválóágens és az enantiomer kötőhosszai, valamint a rezolválás eredményei között.

Összehasonlítottuk a racém vegyületeink és az alkalmazott rezolválóágenseink molekulahosszát (58. ábra) a kapott eredményeinkkel. A molekulaméretkülönbségei és az azonos különbségekhez tartozó rezolválások ee, illetve F értékeinek az átlagai között lineáris összefüggést találtunk (59. ábra). Ezek szerint ha a rezolválóágens rövidebb az enantiomernél, az eredmények kedvezőtlenebbek, ugyanakkor előnyös, ha a rezolválóágens mellett az enantiomerrel azonos kémiai karakterű akirális molekulát is tartalmaz a reakcióelegy, olyat amely az enantiomerrel azonos hosszúságú ((**AcFA/AcFG+FOES**)+**FEA**).



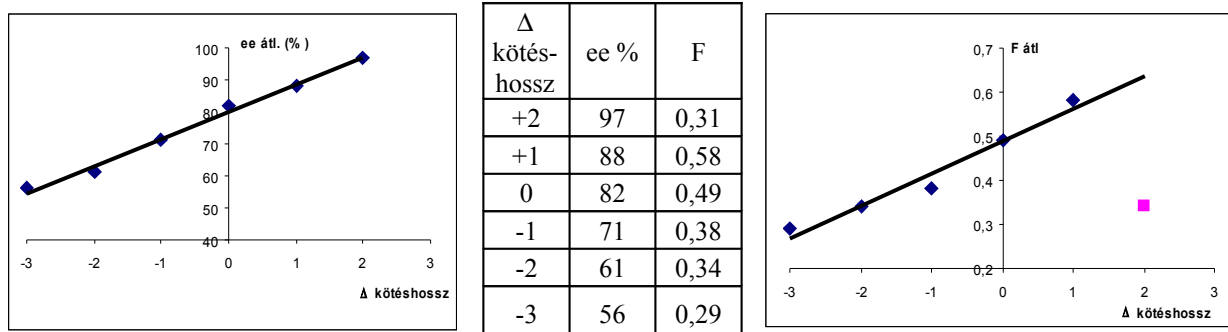
Racém vegyület	Reszolválóagens (váltás)	ee %	F	Δ kötés-hossz
FoFA	FEA	91	0,40	-3
AcFA	FEA	0	0	-3
AcFA	FEA, FOES	89	0,55	0
AcFG	FEA	0	0	-2
AcFG	FEA, FOES	31	0,30	+1
AcFG	FEA	69	0,28	-3
AcFA	FGMe	55	0,26	-1
FoFA	FGMe	72	0,39	-1
AcFG	FGMe	79	0,40	0
AcFFG	FGMe	86	0,59	-1
PFG	FGMe	69	0,24	-1
PFA	FGMe	43	0,29	-2
AcFA	FGA	78	0,43	-2
PFG	FGA	62	0,11	-2
PFA	FGA	63	0,48	-3
AcFA	MEA	72	0,19	-1
AcFA	FAME	93	0,57	0
AcFG	FAME	96	0,54	-1
AcFG	FAEt	97	0,31	+2
PFG	FAEt	87	0,29	+1
AcFA	EF	47	0,25	-1
PFA	EF	61	0,54	-2
AcFA	AD	81	0,86	+1
PFA	AD	67	0,42	0
FoFA	BAB, aceton	83	0,73	0

17. táblázat. A racém vegyületek, a reszolválóágensek, az enantiomertisztaság, a reszolválás eredménye és a relatív kötéshosszak különbsége

58. ábra Avizsgált racém vegyületek és az alkalmazott reszolválóágensek molekulahosszai.

A 17. táblázatban összesítettük a vizsgált racém vegyületeink resolválásakor elért eredményeket (az enantiomertisztaságot (ee), a resolválás eredményét (F)) és a diasztereomert alkotó resolválóágens és az enantiomer kötэшosszainak a különbségeit.

59. ábra. Az azonos Δ kötэшossz értékekhez tartozó átlagos ee % és F értékek és a fennálló lineáris összefüggések



Összesítve a rokon szerkezetű racém vegyületeink és resolválóágenseink alkalmazásával vizes közegben elért eredményeink értékelését, megerősítést nyert a Sakai féle elgondolás: előnyös a minél nagyobb hasonlóság a racém vegyület és a resolválóágens molekula felépítésében, kiegészítve azzal, hogy az akirális rokon szerkezetű reagensek jelenlétének további előnyös hatása lehet.

Tehát kimondhatjuk, hogy a királis-királis felismerésben az *N*-acetyl aminosavak, ill. az aminosavak metil (etil-) észterei és amidjai már vizes közegben is a biztos resolválás kölcsönös reagensei lehetnek akár racém vegyületként, akár resolválóágensként.

Az enantiomerfelismerést mind a racém vegyülettel rokon, mind a resolválóágenssel rokon molekulászerkezetű akirális vegyületek elősegíthetik.

Igazoltuk, hogy rokon molekulászerkezetű vegyületek között kialakuló enantiomerfelismerés folyamata a diasztereomereik kvázi racemát, ill. kvázi konglomerátum viselkedése a racém vegyület szerkezetének a függvénye valamint azt, hogy a racém szerkezet enantiomerkeverékeinek a racemát, ill. konglomerátum viselkedése meghatározza a stabilabb diasztereomerben az enantiomertisztaságát. Valószínűnek tűnik, hogy a rokon szerkezetű resolválóágensek azon túlmenően, hogy alkalmasak a racém vegyület enantiomerfelismerésére, a legfőbb meghatározói a kristályosan kiváló diasztereomer termelésének.

4 Előiratok

4.1 A racém *N*-formil-fenilalanin reszolválási előiratai

4.1.1. Reszolválás feniletilaminnal (FEA)

Az összemért 4,0 g (20,7mmol) racém FoFA és 2,4g (19,8mmol) (*R*)-(-)-FEA elegyéhez 8 cm³ vizet adtunk, melyet oldásig melegítettünk. Lehülés után a kristályos kiválást egy napi állás után szűrtük, majd 2 cm³ vízzel mostuk. Az így kapott diasztereomer sót 10 cm³ vízben szuszpendáltuk és 4 cm³ cc. HCl-at adtunk hozzá. Az elegyet 4 órán át állni hagytuk, majd szűrés után 2x1 cm³ vízzel mostuk.

A kapott (*R*)-(-)-FoFA tömege: 0,88g $[\alpha]_D^{20} = -68,1$ (c=2, etanol) T:44%, ee: 91%, F: 0,4.

A diasztereomer só anyalúgját 4 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, majd az előzőek szerint jártunk el.

A kapott (*S*)-(+)-FoFA tömege: 2,59g, $[\alpha]_D^{20} = +21,5$ (c=2, etanol) T:130%, ee: 29%, F: 0,37.

4.1.2 Reszolválás félekvivalens mennyiségű feniletilaminnal (FEA)

Az összemért 1,9 g (9,8 mmol) racém FoFA, 0,6g (5,0mmol) (*R*)-(-)-FEA, valamint 0,2g (5,0mmol) NaOH elegyét 4 cm³ vízzel melegen feloldottuk, majd a kivált diasztereomer sót két napi állás után leszűrtük, 2x0,5cm³ vízzel mostuk. A nedves sót 7 cm³ vízzel szuszpendáljuk és 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk. A kiválást 4 órai állás után leszűrtük, majd 2x0,5 cm³ vízzel mostuk.

A kapott (*R*)-(-)-FoFA tömege: 0,44g $[\alpha]_D^{20} = -52,9$ (c=2, etanol) T:46%, ee: 71%, F: 0,33.

A diasztereomer só anyalúgját 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, majd az előzőek szerint jártunk el.

A kapott (*S*)-(+)-FoFA tömege: 1,2g $[\alpha]_D^{20} = +18,7$ (c=2, etanol) T:126%, ee: 25%, F: 0,32.

4.1.3 A feniletilaminnal kapott diasztereomer só átkristályosítása, újraszolválása

Az összemért 6,0 g (31,1mmol) racém FoFA, 3,6g (29,8mmol) (*R*)-(+)-FEA és 10 cm³ víz elegyét melegítéssel oldottuk, majd egy napig állni hagytuk. A kivált diasztereomer sót szűrtük és 2x1 cm³ vízzel mostuk. A kapott nedves sót 5 cm³ vízben oldottuk és az előzőek szerint jártunk el, majd az így kapott nedves sót újra átkristályosítottuk 4 cm³ vízből. A kétszer átkristályosított sót 13,5 cm³ vízben 2,7 cm³ cc. HCl-al elbontottuk.

A kapott (*R*)-(-)-FoFA tömege: 1,5g $[\alpha]_D^{20} = -71,2$ (c=2, etanol) T:50%, ee: 100%, F: 0,5.

A diasztereomer só anyalúgját 5 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk. A kapott 3,5 g (*S*)-(+)-FoFA $[\alpha]_D^{20} = +38,4$ (c=2, etanol) újraszolválását 2,1g (17,4mmol) (*S*)-(-)-FEA és 6 cm³ víz hozzáadásával végeztük.

A diasztereomer sót egy napi állás után szűrtük 2x1 cm³ vízzel mostuk, majd 5 cm³ vízből átkristályosítottuk. A kivált sót 10 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk, 4 órai állás után szűrtük, majd 2x1 cm³ vízzel mostuk.

A kapott (*S*)-(+)-FoFA tömege: 1,8g $[\alpha]_D^{20} = +71,8$ (c=1, etanol) T:60%, ee: 100%, F: 0,6.

4.1.4 Reszolválás fenilglicin-metilészterrel (FGMe)

Az összemért 1,0 g (5,2 mmol) racém FoFA és 0,28g (2,6 mmol) Na₂CO₃ keverékét 11 cm³ vízben oldottuk, majd ehhez 1,0 g (4,96 mmol) FGMe.HCl sótadtunk. A keletkezett elegyet két órai állás után szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk. Az így kapott diasztereomer sót 6 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk, a kivált anyagot szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk.

A kapott (R)-(-)-FoFA tömege: 0,27 g [α]_D²⁰=-53,9 (c=2, etanol) T:54%, ee: 72%, F: 0,39.

A diasztereomer só anyalúgját 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, majd az előzőek szerint jártunk el.

Az anyalúgból kapott (S)-(+)-FoFA tömege: 0,51 g [α]_D²⁰=+23,5 (c=2, etanol) T:102%, ee: 31%, F: 0,32.

4.1.5 Reszolválás félekvivalens fenilglicin-metilészterrel (FGMe)

Az összemért 1,0 g (5,2 mmol) racém FoFA és 0,26g (2,5 mmol) Na₂CO₃ keverékét 5 cm³ vízben feloldottuk, majd ehhez 0,5g (2,48 mmol) FGMe.HCl sótadtunk. Az előzőek szerint jártunk el.

A kapott (R)-(-)-FoFA tömege: 0,27 g [α]_D²⁰=-27,1 (c=2, etanol) T: 54%, ee: 37%, F: 0,16.

A diasztereomer só anyalúgját 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, a kiválást szűrtük, mostuk.

Az kapott (S)-(+)-FoFA tömege: 0,50 g [α]_D²⁰=+13,1 (c=2, etanol) T: 100%, ee: 17%, F: 0,17.

4.1.6 Reszolválás benzilamino-butanollal (BAB)

Az összemért 1,93 g (10,0 mmol) racém FoFA és 1,8 g (10,9 mmol) (S)-(+)-BAB keverékét 5 cm³ vízzel melegítve oldottuk, melyből 12 napi állás után vált ki a diasztereomer só. Szűrtük, 2x0,3 cm³ vízzel mostuk, majd 6 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al reagáltattuk.

A kivált (R)-(-)-FoFA tömege: 0,64 g [α]_D²⁰= -19,3 (c=2, etanol) T: 66%, ee: 26%, F: 0,17.

A diasztereomer só anyalúgját 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, a kiválást szűrtük, mostuk.

A kapott (S)-(+)-FoFA tömege: 1,0 g [α]_D²⁰=+12,5 (c=2, etanol) T: 104%, ee: 17%, F: 0,18.

4.1.7 Reszolválás fenilglicin-metilészter és benzilamin keverékével (FGMe+BA)

Az összemért 1,0 g (5,2 mmol) racém FoFA, 0,27 g (2,5 mmol) BA és 0,134 g (1,264 mmol) Na₂CO₃ keverékének 6 cm³ vízzel készült oldatához 0,5 g (2,5 mmol) (R)-(-)-FGMe.HCl sótadtunk. Az kapott diasztereomer sót szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, majd elbontottuk.

A kapott (R)-(-)-FoFA tömege: 0,21 g [α]_D²⁰= -53,3 (c=2, etanol) T: 42%, ee: 71%, F: 0,30.

A diasztereomer só anyalúgját 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, a kiválást szűrtük, mostuk.

A kapott (S)-(+)-FoFA tömege: 0,58 g [α]_D²⁰=+20,9 (c=2, etanol) T: 116%, ee: 28%, F: 0,32.

4.1.8 Reszolválás feniletilamin és benzilamino-butanol keverékével (FEA+BAB)

Az összemért 1,93 g (10,0 mmol) racém FoFA, 0,67g (5,5mmol) (R)-(+)-FEA, 0,9 g (5,5mmol) (S)-(+)-BAB és 5 cm³ víz oldatából két napi állás után kivált diasztereomer sót szűrtük, 2x0,3 cm³ vízzel mostuk. A kapott sót 5 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk.

Az (R)-(-)-FoFA tömege: 0,2 g [α]_D²⁰= -20,8 (c=2, etanol) T: 21%, ee: 28%, F: 0,06.

Az anyalúgot 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, a kiválást szűrtük, mostuk.

A kapott (S)-(+)-FoFA tömege: 1,3 g [α]_D²⁰=+4,9 (c=2, etanol) T: 135%, ee: 7%, F: 0,09.

4.1.9 Reszolválás feniletilamin és benzilamin keverékével (FEA+BA)

Az összemért 1,93 g (10,0 mmol) racém **FoFA**, 0,6g (5,0 mmol) (R)-(+)-**FEA**, 0,54 g (5,50 mmol) **BA** és 4,5 cm³ víz oldatából két nap alatt kivált diasztereomer sót szűrtük. A sót 5 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk, szűrtük, mostuk.

A kapott (R)-(-)-FoFA tömege: 0,33 g [α]_D²⁰= -53,4 (c=2, etanol) T: 34%, ee: 71%, F: 0,24.

A diasztereomer só **FEA/BA** aránya 82,7/17,3 (kb. 5:1)

Az anyalúgot 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, szűrtük, mostuk.

A kapott (S)-(+)-FoFA tömege: 1,2 g [α]_D²⁰=+11,3 (c=2, etanol) T: 124%, ee: 15%, F: 0,19.

4.1.10 Reszolválás feniletilamin és fenilglicin-metilészter keverékével (FEA-FGMe)

Az összemért 1,0 g (5,2 mmol) racém **FoFA**, 0,31g (2,6 mmol) (R)-(+)-**FEA**, 0,134 g (1,264 mmol) Na₂CO₃, 0,5 g (2,5 mmol) **FGMe.HCl** sót és a hozzáadott 6 cm³ vizet oldásig melegítettük. A kivált diasztereomer sót, mely csak a FGMe-t tartalmazta, szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, 5 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk.

A kapott (R)-(-)-FoFA tömege: 0,2 g [α]_D²⁰= -54,3 (c=2, etanol) T: 40%, ee: 72%, F: 0,29.

A diasztereomer só anyalúgját 2 cm³ cc. HCl-al savanyítottuk, szűrtük, mostuk.

A kivált (S)-(+)-FoFA tömege: 0,59 g [α]_D²⁰=+5,8 (c=2, etanol) T: 118%, ee: 8%, F: 0,09.

4.1.11 Reszolválás (R)-(+)-FEA- (S)-(-)-FEA keverék alkalmazásával

Összemértünk 2,0 g (10,4 mmol) racém **FoFA** és 1,2 g (10,0 mmol) különböző arányú **FEA** enantiomer keveréket, amit 4 cm³ vízben oldottunk, majd minden esetben az 5.1.1. előírat szerint jártunk el.

(R)-(+)- FEA ee %	Krist. diasztereomer sóból Kapott (R)-(-)- FoFA			Anyalúgból kapott (S)-(+)- FoFA		
	[α] _D ²⁰	ee %	termelés %	[α] _D ²⁰	ee %	termelés %
100	68,1	91	44	21,5	29	129
92	61,8	82	42	19,1	26	127
71	24,9	33	53	22,4	30	98
50	5,3	7	106	6,0	8	57
25	0,2	0,3	94	0,9	1	70
8	0,4	0,6	128	0,3	0,4	30

4.1.12 A FoFA enantiomer keverékek elválasztása frakcionált kicsapással

Az 1,93 g (10,0 mmol) **FoFA** enantiomer keverék ([α]_D²⁰=+35,5 (c=2, etanol) ee: 47%) és 0,53g (5,0 mmol) Na₂CO₃ 10cm³ vízzel készült oldatához 0,52 cm³ 32,0 %-os HCl (0,6 ekvivalens) 2 cm³ vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kristályos elegyet 1,5 órán át állni hagytuk, majd szűrtük, szárítottuk **tömege: 0,71 g [α]_D²⁰=+14,2 (c=2, etanol) ee:19%.**

Az anyalúgot 2 cm³ sósavval tovább savanyítottuk, a kristályos elegyet 1,5 órán át állni hagytuk, majd szűrtük, szárítottuk. A második frakció **tömege: 0,89 g [α]_D²⁰=+53,6 (c=2, etanol) ee:73%.**

ee ₀ %	ee _I %	ee _{II} %
47	19	73
39	18	71
73	71	68

4.2 A racém *N*-acil-fenilalanin (AcFA) rezolválási előiratai

4.2.1 Rezolválás feniletilamin és benzilamin keverékével (FEA+BA)

Az összemért 2,1 g (10,0 mmol) racém AcFA és 0,7 g (5,8 mmol) (*S*)-(-)-FEA és 0,54g (5,8 mmol) BA elegyét 16 cm³ vízben melegen feloldottuk, lehűtöttük, 2 órai állás után a diasztereomert szűrtük és 1 cm³ vízben 3 cm³ cc. HCl hozzáadásával elbontottuk. Az elegyet 1 órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*R*)-(-)-AcFA tömege: 0,84 g (80,0%) [α]_D²⁰ = -10⁰(c=1, metanol) T: 80%, ee: 25%, F: 0,20.

Az anyalúgot 3 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, 1 órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*S*)-(+)-AcFA tömege: 0,89 g (84,8%), [α]_D²⁰ = +5⁰(c=1, metanol) T: 85%, ee: 13%, F: 0,11.

4.2.2 Rezolválás feniletilamin fenoxi-ecetsav keverékével (FEA+ FOES)

Az összemért 2,1 g (10,0 mmol) racém AcFA, 2,2 g (1,8 mmol) (*R*)-(+)-FEA és 1,5g (010,0 mmol) FOES elegyéhez 20 cm³ vizet adtunk, melegen oldat keletkezett, lehűtve kristályosodott. Egy éjjeli állás után szűrtük, majd 2x1 cm³ vízzel mostuk. A kapott diasztereomer só 10 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl hozzáadásával elbontottuk. A kristályos kiválást 1 órai állás után leszűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*S*)-(+)-AcFA tömege: 0,65 g (61,5%) [α]_D²⁰ = +35,6 (c=1, metanol) T: 23%, ee: 88%, F: 0,20.

Megismételve, de a diasztereomer só kristályosodása után 30 perccel végezve el a diasztereomer szűrését, a továbbiakban az előzőek szerint jártunk el.

A kapott (*S*)-(+)-AcFA tömege: 0,55 g (52,4%) [α]_D²⁰ = +16,5 (c=1, metanol) T: 53,6%, ee: 41%, F: 0,22.

4.2.3 Rezolválás fenilglicin-metilészter alkalmazásával (FGMe)

Az összemért 2,1 g (10,0 mmol) racém AcFA, 2,1 g (10,0 mmol) (*R*)-(-)-FGMe·HCl és 0,54g (5,0 mmol) Na₂CO₃ elegyét 32 cm³ vízben oldottuk, egy éjszakai állás után a kiválást szűrtük és 40 cm³ vízből átkristályosítottuk. Állás után (1 napi) a kivált diasztereomer só 15 cm³ víz és 2 cm³ cc. HCl hozzáadásával elbontottuk, szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*S*)-(+)-AcFA tömege: 0,5 g, [α]_D²⁰ = +22 (c=1, metanol) T: 48%, ee: 55%, F: 0,26.

Az anyalúgot 1 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kivált terméket szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*R*)-(-)-AcFA tömege: 0,52 g, [α]_D²⁰ = -15,0 (c=1, metanol) T: 50%, ee: 38%, F: 0,19.

4.2.4 Rezolválás fenilglicin-metilészter és benzilamin keverékével (FGMe+BA)

Az összemért 2,1 g (10,0 mmol) racém AcFA, 1,05 g (5,0 mmol) (*R*)-(-)-FGMe·HCl, 0,55g (5,0 mmol) BA és 0,27g (2,5 mmol) Na₂CO₃ keverékét 15 cm³ vízben oldottuk, majd egy éjjel állni hagytuk. A kiválást leszűrtük és 15 cm³ vízből átkristályosítottuk. A kristályos kiválást

szűrtük. Az így kapott anyagot 15 cm³ vízben, 1 cm³ cc. HCl hozzáadásával elbontottuk. A kristályosodás 2 óra múlva indult meg. Az elegyet egy éjjel állni hagytuk, majd a kiválást szűrtük és 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, majd szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 0,2 g, $[\alpha]_D^{20}=+38,0$ (c=1, metanol) T:19%, ee: 95%, F: 0,18.

Az anyalúgot 1 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, egy éjjeli állás után szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFA tömege: 0,62 g, $[\alpha]_D^{20}= -9,0$ (c=1, metanol) T: 59%, ee: 22%, F: 0,13.

4.2.5 Reszolválás fenilglicinamid alkalmazásával (FGA)

A bemért 5,2 g (25,0 mmol) racém AcFA-t 12 cm³ vízben oldottuk és pH~7-ig cc. NH₄OH oldattal semlegesítettük. Az oldathoz 2,6 g (13,9 mmol) (R)-(-)-FGA·HCl -t adtunk. A kristályos kiválást 2 órai állás után szűrtük. Az anyagot 10 cm³ vízben szuszpendáltuk és 1 cm³ cc. NaOH-ot adtunk hozzá. A kristályos kiválást szűrtük, majd a szűrletet 5 cm³ cc. sósavval savanyítottuk. A kivált anyagot 2 órai állás után szűrtük, majd 7,5 cm³ cc. sósavval szuszpendáltuk és 4 órán át állni hagytuk. Ezután szűrtük. A kapott anyagot 10 cm³ vízzel forraltuk, a szuszpenziót 30 percig állni hagytuk, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 1,51g, $[\alpha]_D^{20}=+29,8^0$ (c=1, metanol) T: 58%, ee: 74%, F: 0,43.

Az anyalúgot 5 cm³ cc. sósavval megsavanyítottuk, a kiválást 2 órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, majd szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFA tömege: 2,29 g, $[\alpha]_D^{20}= -28,9^0$ (c=1, metanol) T:88%, ee: 72%, F: 0,64.

4.2.6 Reszolválás fenilglicin-amid és benzilamin keverékével (FGA+BA)

Az összemért 2,1 g (10,0 mmol) racém AcFA, 0,95 g (5,0 mmol) (R)-(-)-FGA·HCl, 0,55g (5,0 mmol) BA és 0,27g (2,5 mmol) Na₂CO₃ elegyéhez 20 cm³ vizet adtunk és feloldottuk. Az elegyet egy éjjel állni hagytuk, majd a kiválást szűrtük. A nedves anyagot 10 cm³ vízben 3 cm³ cc. HCl -al elbontottuk, majd az elegyet 2 órán át állni hagytuk és leszűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 0,85 g $[\alpha]_D^{20}=+40,0$ (c=1, metanol) T:81%, ee: 100%, F: 0,81.

Az anyalúgot 3 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, az elegyet 2 órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFA tömege: 1,15 g, $[\alpha]_D^{20}= -32,3$ (c=1, metanol) T:110%, ee: 81%, F: 0,88.

4.2.7 Reszolválás fenilglicin-metilészter és fenilglicin-amid keverékével (FGMe+FGA)

Az összemért 2,1 g (10,0 mmol) racém AcFA, 1,0 g (5,0 mmol) (R)-(-)-FGMe·HCl, 0,95 g (5,0 mmol) (R)-(-)-FGA·HCl és 0,53g (5,0 mmol) Na₂CO₃ elegyéhez 15 cm³ vizet adtunk, melegen oldat keletkezett, lehűtve gyors kristályosodás indult meg. Az elegyet egy éjjel állni hagytuk, szűrtük. Az anyagot 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, majd 10 cm³ vízben 3 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. Az elegyet egy órán át állni hagytuk majd szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 0,83 g $[\alpha]_D^{20}=+40,0$ (c=1, metanol) T: 79%, ee: 100%, F: 0,79.

Az anyalúghoz 3 cm³ cc. sósavat adtunk, a kiválást 1 órán át állni hagytuk, szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFA tömege: 1,2 g, $[\alpha]_D^{20} = -35,3$ (c=1, metanol) T:114%, ee: 88%, F: 1,00.

4.2.8 Reszolválás fenilalanin-metilészter alkalmazásával (FAMe)

Az összemért 0,21 g (1,0 mmol) racém AcFA, 0,053 g (0,5 mmol) Na₂CO₃ és 0,22 (1,0 mmol) (S)-(+)- FAMeHCl elegyét 4 cm³ vízben oldottuk. A kristályosodást követően 1 óra múlva szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk. Az anyagot 0,5 cm³ vízben 0,2 cm³ cc. HCl -al elbontottuk, szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFA tömege: 0,064g, $[\alpha]_D^{20} = -37,1$ (c=1, metanol) T: 62%, ee: 93%, F: 0,57.

Az anyalúgot bepároltuk, a maradékot 0,5 cm³ vízben 0,2 cm³ cc. sósavval elbontottuk. A kiválást 1 órai állás után szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 0,082 g, $[\alpha]_D^{20} = +34,0$ (c=1, metanol) T:79%, ee: 85%, F:0,67.

4.2.9 Reszolválás fenilalanin-etilészter alkalmazásával (FAEt)

Az összemért 0,21 g (1,0 mmol) racém AcFA, 0,053 g (0,5 mmol) Na₂CO₃ és 0,23 (1,0 mmol) (S)-(+)-FAEtHCl elegyéhez 4 cm³ vizet adtunk, egy éjjel állni hagytuk. A kiválást szűrtük és 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, majd 2 cm³ vízben 0,2 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. Az elegyet állni hagytuk és egy óra múlva leszűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFA tömege: 0,055g, $[\alpha]_D^{20} = -18,8$ (c=1, metanol) T: 53%, ee: 47%, F: 0,25.

Az anyalúgot 0,2 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, az anyagot 1 órai állás után szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 0,03 g, $[\alpha]_D^{20} = +3,7$ (c=1, metanol) T:29%, ee: 0,1%, F:0,00.

4.2.10 Reszolválás (S)-(+)- 1-fenil-2-metilamino-propánnal alkalmazásával (MEA)

Az összemért 0,21 g (1,0 mmol) racém AcFA, 0,15 (1,0 mmol) (S)-(+)-MEA elegyét 4 cm³ vízben oldottuk. Az oldatból 24 napi állás után megindult a kristályosodás és további 43 napi állás után szűrtük. A kapott diasztereomert 2 cm³ vízben 0,2 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. A kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x0,1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFA tömege: 0,0273g, $[\alpha]_D^{20} = +28,7$ (c=1, metanol) T: 26%, ee: 72%, F: 0,19.

4.2.11 Az AcFA enantiomer keverékek elválasztása.

Az AcFA enantiomer keveréket (2,0 g, $[\alpha]_D^{20} = +19,4$ (c=1, metanol) ee:48,5%) 5 cm³ vízben cc. NH₄OH-al oldottuk (p_H~7). A kiválást szűrtük, (nedves tömege: 0,77g), majd 5 cm³ vízben 1 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. A kivált enantiomert szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott kristályos kiválás tömege: 0,59g $[\alpha]_D^{20} = +40$ (c=1, metanol) ee: 100%.

Az anyalúgot 1 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott kristályos kiválás tömege: 1,24 g, $[\alpha]_D^{20} = +5,9$ (c=1, metanol) ee:15%.

kiindulási ee ₀	I. frakció ee _{sz}	II. frakció ee _{ol}
48,5	100	15
50,0	98	6
74,3	78	46
78,0	99,5	62

4.3 Az *N*-propionil-fenilalanin (PFA) reszolválása

4.3.1 Reszolválás fenilglicin-metilészter alkalmazásával (FGMe)

Összemértünk 4,00 g (18,01 mmol) racém PFA, 1,83 g (9,05 mmol) (*R*)-(-)-FGMeHCl, 0,96 g (9,06 mmol) nátriumkarbonátot, majd 8 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Három órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, 5 cm³ desztillált vízben oldottuk, az oldathoz 1,5 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (*S*)-(+)-PFA tömege 1,71 g, $[\alpha]_D^{20} = +11,6$ (c=1, metanol) T: 86%, ee: 34%, F:0,29.

A reszolválás anyalúgijához 1,5 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege 1,26 g, $[\alpha]_D^{20} = -15,0$ (c=1, metanol) T: 63%, ee: 43%, F:0,27.

4.3.2 A propionil-fenilalanin enantiomer keverékek frakcionált kicsapása

A diasztereomer sóból kapott savhoz (1,71g ee:34%) nátriumkarbonátot (0,41 g, 3,83mmol) adtunk, majd 2 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Ezután 0,32 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk hozzá. A kivált kristályokat leszűrtük, a kapott tömeg: **0,52 g, $[\alpha]_D^{20} = +34,5$ (c=1, metanol), T: 26%, ee: 100%**.

A szelektív kicsapás anyalúgijához 0,32 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat leszűrtük, a kapott tömeg: **0,74 g, $[\alpha] = -10,4$ (c=1, metanol), T: 37%, ee: 30%**.

A reszolválás anyalúgijából kapott savhoz (1,26g ee:43,33%) nátriumkarbonátot (0,30 g, 2,85 mmol) adtunk, majd 2 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Ezután 0,23 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk hozzá. A kivált kristályokat szűrtük, a kapott tömeg: **0,23 g, $[\alpha] = +30,8$ (c=1, metanol), T: 12%, ee: 89%**.

A szelektív kicsapás ezen anyalúgijához 0,23 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat leszűrtük, a kapott tömeg: **0,43 g, $[\alpha]_D^{20} = -8,5$ (c=1, metanol), T: 22%, ee: 25%**.

4.3.3 Reszolválás (*R*)-(-)-fenilglicin-amid alkalmazásával (FGA)

Összemértünk 1,00 g (4,53 mmol) racém PFA, 0,42 g (2,26 mmol) (*R*)-(-)-FGAHCl és 0,24 g (2,26 mmol) nátriumkarbonátot. Mindezt 3 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Egy héten át állni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, 1 cm³ desztillált vízben oldottuk, az oldathoz 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, majd a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege: 0,35g, $[\alpha] = -22,2$ (c=1, metanol), T: 76%, ee: 63%, F:0,48.

A reszolválás anyalúgijához 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kiválást szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*S*)-(+)-PFA tömege: 0,10 g, $[\alpha]_D^{20} = +11,7$ (c=1, metanol), T: 20%, ee: 34%, F:0,07.

4.3.4 Reszolválás *D*-treo-aminodiollal (*AD*)

Az összemért 1,00 g (4,52 mmol) racém PFA és 0,96 g (4,52 mmol) (*R,R*)-(-)-*AD* elegyét 3 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Másfél órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, 1,5 cm³ desztillált vízben oldottuk, majd az oldathoz 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk. A kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege: 0,32 g, $[\alpha] = -23,2$ (c=1, metanol). T: 63%, ee: 67%, F:0,42.

A reszolválás anyalúgijához 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kiválást szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (*S*)-(+)-PFA tömege: 0,24g, $[\alpha]_{D}^{20} = +11,6$ (c=1, metanol), T: 49%, ee: 34%, F:0,16.

4.3.5 Reszolválás fél ekvivalens *D*-treo-aminodiollal (*AD*)

Az összemért 1,00 g (4,52 mmol) racém PFA-t, 0,48 g (2,26 mmol) (*R,R*)-(-)-*AD*-t és 0,12 g (1,14 mmol) nátriumkarbonátot 2 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Egy napi állás után kivált kristályokat szűrtük, 1 cm³ desztillált vízben oldottuk, az oldathoz 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege: 0,32 g, $[\alpha]_{D}^{20} = -16,9$ (c=1, metanol), T: 62%, ee: 49%, F:0,30.

A reszolválás anyalúgijához 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk.

A kapott (*S*)-(+)-PFA tömege: 0,29 g, $[\alpha]_{D}^{20} = +9,1$ (c=1, metanol) T: 58%, ee: 27%, F:0,15.

4.3.6 Reszolválás ekvivalens *D*-treo-aminodiollal, benzilamin jelenlétében (*AD+BA*)

Az összemért 1,00 g (4,52 mmol) racém PFA-t, 0,48 g (2,26 mmol) (*R,R*)-(-)-*AD*-t, 0,24 g (2,26 mmol) benzilamint 2 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Egy napi állás után a kivált kristályokat szűrtük, 1 cm³ desztillált vízben oldottuk, az oldathoz 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege: 0,33 g $[\alpha] = -10,4$ (c=1, metanol) T: 66%, ee: 31%, F:0,20.

A reszolválás anyalúgijához 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk.

A kapott (*S*)-(+)-PFA tömege: 0,29 g, $[\alpha]_{D}^{20} = +6,5$ (c=1, metanol), T: 58%, ee: 19%, F:0,11.

4.3.7 Reszolválás (*1S,2S*)-(+)-efedrinnel (*EF*)

Az összemért 1,00 g (4,52 mmol) racém PFA és 0,79g (4,79 mmol) (*1S,2S*)-(+)-*EF* keverékét 0,8 cm³ vízben oldottuk. Az elegyet egy hétig állni hagytuk, a kristályos kiválást leszűrtük és 0,8 cm³ vízben oldottuk az oldathoz 0,8 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege: 0,44g, $[\alpha]_{D}^{20} = -21,1$ (c=1,metanol) T: 88,0%, ee: 62%, F:0,54.

4.3.8 Az *N*-propionil-fenilalanin enantiomer keverékek tisztítása frakcionált kicsapással

Feloldottunk 0,6g (2,71 mmol) (*R*)-(-)-PFA és 0,4g (1,81 mmol) racém PFA 1,65 cm³ 10 %-os NaOH oldatban (pH = 7). Majd 0,22 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk hozzá. A kivált kristályokat (első frakció) szűrtük.

A kapott (*R*)-(-)-PFA tömege: 0,54 g, $[\alpha] = +30,7^{\circ}$ (c=1, metanol), ee: 89%.

Az anyalúghoz 0,22 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat (második frakció) szűrtük.

A kapott (S)-(+)-PFA tömege: 0,34 g, $[\alpha]_D^{20} = +4,3^\circ$ (c=1, metanol), ee: 12%.

Az optikai tisztaság görbék kimérése során a különböző enantiomer-tisztaságú kiindulási keverékeken a fent leírtakkal teljesen megegyező eljárást hajtottunk végre, az eredményeket pedig az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

4.3.9 Az *N*-propionil-fenilalanin szelektív kicsapása

Kiindulási enantiomertisztasága (%)	Első frakció fajlagos optikai forgatóképessége	Első frakció enantiomertisztasága (%)	Második frakció fajlagos optikai forgatóképessége	Második frakció enantiomertisztasága (%)
20	+0,96	3	+8,6	25
25	+16,5	48	-1,5	-4
35	+13,5	39	+8,4	24
60	+30,7	89	+4,3	12
90	+34,5	100	+29,0	84

4.4 A racém *N*-acetyl-fenilglicin rezolválási előiratai (AcFG)

4.4.1 Rezolválás feniletilamin alkalmazásával (FEA)

Az összemért 1,9 g (0,01 mol) racém AcFG és 1,2 g (0,01 mol) (R)-(+)-FEA keverékéhez 10 cm³ vizet adtunk, melegen oldódott, lehűtve kristályosodott. Egy éjjeli állás után szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk. A diasztereomert 5 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. A kiválást szűrtük és 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kristályos kiválás tömege: 1,48g, $[\alpha]_D^{20} = -1,3^\circ$ (c=1, metanol).

Az így kapott enantiomer keverékből 1,48g-ot és 0,9g (R)-(+)-FEA keverékét 10 cm³ vízben újra rezolváltuk és az előzőek szerint jártunk el.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,8g, $[\alpha]_D^{20} = -20,7$ (c=1, metanol), T:84%, ee: 9%, F: 0,08.

Az anyalúgból 2 cm³ cc. sósavval felszabadítottuk a másik enantiomer keveréket, szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk és szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,21g, $[\alpha]_D^{20} = +39$ (c=1, metanol) T:22%, ee: 18%, F: 0,04.

4.4.2 Rezolválás feniletilamin és benzilamin keverékével (FEA + BA)

Az összemért 1,9 g (10,0 mmol) racém AcFG, 0,6g (5,0 mmol) (R)-(+)-FEA és 0,54g (5,0 mmol) BA keverékét 15 cm³ vízben melegen oldottuk, lehűtve kristályosodott. A kiválást 2 napi állás után szűrtük, 2x 0,5 cm³ vízzel mostuk. Az így kapott diasztereomert 15 cm³ vízben 3 cm³ cc. HCl -al elbontottuk, a kristályos kiválást 1 órai állás után szűrtük, 2x 0,3 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,43 g, $[\alpha]_D^{20} = -55,6$ (c=1, metanol) T: 45%, ee: 26%, F: 0,12.

A diasztereomer anyalúgját 3 cm³ cc. sósavval kicsapjuk, a kiválást 1 órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 1,17g, $[\alpha]_D^{20} = +15,5$ (c=1, metanol) T:122%, ee: 7%, F: 0,09.

4.4.3 Reszolválás feniletilamin és fenoxi-ecetsav keverékével (**FEA+FOES**)

Az összemért 1,9 g (10,0 mmol) racém **AcFG**, 1,5g (10,0 mmol) **FOES** és 2,2 g (1,8 mmol) **(S)-(-)-FEA** keverékét melegen 20 cm³ vízben oldottuk. Lehűtve lassan kristályosodott, egy éjjeli állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk. A kapott nedves diasztereomert 10 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl hozzáadásával elbontottuk. 1 órai állás után szűrtük, 2x 0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,73 g, $[\alpha]_D^{20}=+74,2$ (c=1, metanol) T:77%, ee: 35%, F: 0,27.

Hat napi állás után további kiválást kaptunk az anyalúgból, melyet elkülönítettünk.

Tömege: 0,2 g $[\alpha]_D^{20}=+33,8$ (c=1, metanol) T: 21%, ee: 16%, F: 0,03.

A két frakció termelése: T:98%, ee: 31%, F: 0,30.

A diasztereomer anyalúgját megsavanyítottuk 2 cm³ cc. sósavval, a kiválást szűrtük, mostuk, szárítottuk.

A kapott első frakció tömege: 0,77g, $[\alpha]_D^{20}= -60,4$ (c=1, metanol) T:81%, ee: 28%, F: 0,23.

A második frakciót hat napi állás után szűrtük, mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,18g, $[\alpha]_D^{20}= -40,8$ (c=1, metanol) T:19%, ee: 19%, F: 0,04.

A két frakció termelése: T: 100%, ee: 27%, F: 0,27.

4.4.4 Reszolválás fenilglicin-metilészter alkalmazásával, újra reszolválással (**FGMe**)

Az összemért 1,9 g (10,0 mmol) racém **AcFG**, 2,0 g (10,0 mmol) **(R)-(-)-FGMeHCl** és 0,53g (5,0 mmol) Na₂CO₃, elegyéhez 40 cm³ vizet adtunk, melegen oldódott, lehűtve kristályosodott. A kiválást egy napi állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, majd 5 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl-al elbontottuk. Az elegyet egy napi állás után szűrtük, mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 1,27g, $[\alpha]_D^{20}=+63,2$ (c=1, metanol), T:134%, ee: 30%, F: 0,40.

Az enantiomer keverékből 1,2g **AcFG**, 1,3g **(R)-(-)-FGMeHCl** és 0,33g Na₂CO₃ elegyét 30 cm³ vízben oldottuk, majd 2 órán át kristályosítottuk. A kivált diasztereomert leszűrtük, 2x1cm³ vízzel mostuk, majd 15 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. A kiválást 2 órai állás után leszűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,55g $[\alpha]_D^{20}=+171,8$ (c=1, metanol), T:58%, ee: 81%, F: 0,47.

Az első diasztereomer anyalúgját 2 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást 2 órai állás után szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,38g, $[\alpha]_D^{20}= -166,9$ (c=1, metanol) T:40%, ee: 78%, F: 0,32.

4.4.5 Reszolválás fenilglicin-metilészter és benzilamin keverékével (**FGMe+ BA**)

Az összemért 1,9 g (10,0 mmol) racém **AcFG**, 1,0 g (5,0 mmol) **(R)-(-)-FGMeHCl**, 0,54g (5,0 mmol) **BA** és 0,27g (2,5 mmol) Na₂CO₃, keverékét 40 cm³ vízben melegen feloldottuk, a kristályosodó oldatot egy éjjel állni hagytuk, majd leszűrtük. A diasztereomert 2x1 cm³ vízzel mostuk, majd 15 cm³ vízben 2 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. Az elegyet két órai állás után szűrtük, 2x 0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,61g, $[\alpha]_D^{20}=+180,3$ (c=1, metanol), T:64%, ee: 85%, F: 0,55.

Az anyalúgot 2 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, 2 órai állás után a kivált enantiomert szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,78g, $[\alpha]_D^{20} = -133,3$ (c=1, metanol) T:82%, ee: 63%, F: 0,52.

4.4.6 Reszolválás fenilglicin-metilészter és feniletilamin keverékével (FGMe+ FEA)

Az összemért 1,9 g (10,0 mmol) racém AcFG, 1,0 g (5,0 mmol) (R)-(-)-FGMe, 0,6g (5,0 mmol) (R)-(+)-FEA és 0,27g (2,5 mmol) Na₂CO₃, keverékét 40 cm³ vízben melegen feloldottuk, a kristályosodó elegyet egy éjjel állni hagyjuk. A kiválást szűrtük. A diasztereomert 2x1 cm³ vízzel mostuk, majd 15 cm³ vízben 3 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. A kivált enantiomert egy órai állás után szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,76g, $[\alpha]_D^{20} = +159,1$ (c=1, metanol), T:80%, ee: 75%, F: 0,60.

Az anyalúgot 3 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást egy órai állás után leszűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,79g, $[\alpha]_D^{20} = -138,0$ (c=1, metanol) T:83%, ee: 65%, F: 0,54.

4.4.7 Reszolválás fenilalanin-metilészter alkalmazásával (FAMe)

Az összemért 0,193 g (1 mmol) racém AcFG, 0,22 g (1 mmol) (S)-(+)-FAMeHCl és 0,056g (0,5 mmol) Na₂CO₃ keverékét 2 cm³ vízben oldottuk, két napi állás után szűrtük, 2x0,1 cm³ vízzel mostuk. A kapott diasztereomert 0,5 cm³ vízben 0,05 cm³ cc. HCl -al elbontottuk. A kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,054g, $[\alpha]_D^{20} = -204,3$ (c=1, metanol), T:56%, ee: 96%, F: 0,54.

Az anyalúgot 0,05 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, az elegyet állni hagyjuk 1 órán át, majd leszűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,027g, $[\alpha]_D^{20} = +6,6$ (c=1, metanol) T:28%, ee: 0,03%, F~0.

A szűrletet 0,5 cm³-re bepároltuk és 2 órán át állni hagyjuk, majd szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,08g, $[\alpha]_D^{20} = +75,1$ (c=1, metanol) T:83% ee: 33%, F: 0,27.

4.4.8 Reszolválás fenilalanin-etilészter alkalmazásával (FAEt)

Az összemért 0,193 g (1 mmol) racém AcFG, 0,23 g (1 mmol) (S)-(+)-FAEtHCl és 0,056g (0,5 mmol) Na₂CO₃ keverékét 2 cm³ vízben melegen oldottuk, két napi állás után a kivált diasztereomert szűrtük, 2x0,1 cm³ vízzel mostuk. Az anyagot 2 cm³ vízben 0,05 cm³ cc. sósavval elbontottuk és egy órai állás után a kiválást szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFG tömege: 0,031g, $[\alpha]_D^{20} = -204,3$ (c=1, metanol), T:32%, ee: 97%, F: 0,31.

Az anyalúgot 0,05 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást egy órai állás után szűrtük, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,024g, $[\alpha]_D^{20} = +6,6$ (c=1, metanol). T:24%, ee: 0,03%, F: 0,01

A szűrletet 0,5 cm³-re bepároltuk és 2 órán át állni hagyjuk, majd szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk

A kapott (S)-(+)-AcFG tömege: 0,056g, $[\alpha]_D^{20}=+171,2$ (c=1, metanol). T:58%, ee: 80%, F: 0,01

4.4.9 Az acetyl-fenilglicin enantiomer keverékek elválasztása (AcFG)

Az összemért 0,5g AcFG enantiomer keveréket ($[\alpha]_D^{20}=+169,0$, ee:80%) 7 cm³ vízben cc. NH₄OH oldattal melegen oldottuk (p_H ~7), lehülés után 1 cm³ cc. sósavat adtunk hozzá, a kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk. **A tömege: 0,2g $[\alpha]_D^{20}=+163,3$ (c=1, metanol) ee: 77%.**

Az anyalúgot 1 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk. **A tömege: 0,17 g, $[\alpha]_D^{20}=+184,2$ (c=1, metanol) ee:87%.**

ee ₀ %	ee _I %	ee _{II} %
80	77	87
63	53	86

4.5 A racém N-acetyl-(4-fluor-fenil)-glicin rezolválási előiratai (AcFFG)

4.5.1 Rezolválás feniletilamin alkalmazásával (FEA)

Az összemért 0,5 g (2,4 mmol) racém AcFFG, 0,31 g (2,6 mmol) (R)-(+)-FEA keverékét 5 cm³ vízben oldottuk, állás közben kristályosodott, majd két óra múlva a diasztereomer sót leszűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk. A nedves diasztereomer sót 5 cm³ vízben oldottuk és 1 cm³ cc. sósavval savanyítottuk. A kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x 0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (S)-(+)-AcFFG tömege: 0,19g, $[\alpha]_D^{20}= +3,2$ (c=1, metanol), T:74%, ee: 3%, F:0,02.

A szűrletet 10 majd 20 cm³ etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített extraktumokat szárítottuk és bepároltuk.

A kristályos kiválás tömege: 0,1g, $[\alpha]_D^{20}=+137,7$ (c=1, metanol) T:40%, ee: 69%, F: 0,28.

A diasztereomer anyalúgját 1 cm³ cc. sósavval megsavanyítottuk, a kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A kapott (R)-(-)-AcFFG tömege: 0,09g, $[\alpha]_D^{20}= -9,0$ (c=1, metanol), T: 37%, ee: 4%, F:0,01.

A szűrletet 10 majd 20 cm³ etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített oldatokat szárítottuk, bepároltuk. **A tömege: 0,1g, $[\alpha]_D^{20}= -140,4$ (c=1, metanol) T:40%, ee: 71%, F: 0,28.**

4.5.2 Rezolválás fenilglicin-metilészter alkalmazásával (FGMe)

Az összemért 0,5 g (2,4 mmol) racém AcFFG, 0,46 g (2,3 mmol) (R)-(-)-FGMeHCl és 0,122g (1,2 mmol) Na₂CO₃, keverékét 15 cm³ vízben melegen oldottuk, lehülve megindul a kristályosodás, majd a kivált diasztereomert két órai állás után szűrtük, 2x1 cm³ vízzel mostuk. A nedves anyagot 5 cm³ vízben 1 cm³ cc. HCl-al elbontottuk. A kiválást két órai állás után leszűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk. **A tömege: 0,02g, $[\alpha]_D^{20}=+10,0^0$ (c=1, metanol). T:8%, ee: 5%, F: 0,04.**

A szűrletet 10 majd 20 cm³ etil-acetáttal extraháltuk, az oldatokat szárítottuk és bepároltuk.

A kapott (S)-(+)-AcFFG tömege: 0,17g, $[\alpha]_D^{20}=+171,3$ (c=1, metanol) T:68%, ee: 86%, F: 0,59.

A diasztereomer anyalúgját 1 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást két órai állás után szűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk. **A tömege: 0,13g, $[\alpha]_D^{20}= -118,0$ (c=1, metanol), T:52%, ee: 60%, F: 0,31.**

A szűrletet 10 majd 20 cm³ etil-acetáttal extraháltuk, az oldatokat egyesítettük, szárítottuk, bepároltuk.

A kapott (R)-(-)-AcFFG tömege: 0,1g [α]_D²⁰ = -147,4 (c=1, metanol) T:40%, ee: 74%, F: 0,30.

4.5.3 Reszolválás fenilglicin-metilészter és benzilamin keverékével (FGMe+ BA)

Az összemért 2,0 g (1,0 mmol) racém AcFFG, 1,0 g (5,0 mmol) (R)-(-)-FGMeHCl, 0,54g (5,0 mmol) BA és 0,27g (2,5 mmol) Na₂CO₃ elegyét 40 cm³ vízben melegén oldottuk. Nehezen kristályosodott. Egy éjjel állni hagytuk, majd a kivált diasztereomer sót szűrtük. Az anyagot 2x2 cm³ vízzel mostuk, majd a nedves diasztereomer sót 20 cm³ vízben 4 cm³ cc. HCl-al elbontottuk. Egy órai állás után a kiválást leszűrtük, 2x0,2 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk. **A tömege: 0,09g**, [α]_D²⁰ = +21,9 (c=1, metanol), T:9%, ee: 11%, F: 0,01.

A szűrletet 40, majd 80 cm³ etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített savas oldatokat szárítottuk, bepároltuk.

A kapott (S)-(+)-AcFFG tömege: 0,85g, [α]_D²⁰ = +153,8 (c=1, metanol) T: 85%, ee:77,5%, F: 0,66.

A diasztereomer anyalúgját 4 cm³ cc. sósavval savanyítottuk, a kiválást egy órai állás után szűrtük, 2x0,5 cm³ vízzel mostuk, szárítottuk.

A tömege: 0,33g, [α]_D²⁰ = -6,0 (c=1, metanol) T:33%, ee: 3%, F: 0,01.

A szűrletet 40, majd 80 cm³ etil-acetáttal extraháltuk, szárítják és bepárolás után

A kapott (R)-(-)-AcFFG tömege: 0,78g, [α]_D²⁰ = -159,0 (c=1, metanol) T:78%, ee: 80,1%, F: 0,65.

4.5.4 Az acetyl-fluor-fenilglicin enantiomer keverékek elválasztása

Az enantiomer keverékre számított 10-szeres vízben feloldottuk ekvivalens nátriumkarbonáttal 1,2 ekvivalens mennyiségű cc. sósav adagolásával az I frakciót kicsapjuk, egy órai állás után szűrtük, szárítottuk. A szűrletet az enantiomer keverék 40, majd 80-szoros mennyiségű etil-acetáttal extraháltuk, a savas oldatokat egyesítettük, szárítottuk és bepároltuk. A maradék a II frakció.

ee ₀ %	ee _I %	ee _{II} %
66	60	74
78	5	87

4.6 A racém N-propionil-fenilglicin reszolválási előiratai (PFG)

4.6.1 Reszolválás fenilglicin-metilészterrel (FGMe)

Az összemért 4,00 g (19,32 mmol) racém PFG, az 1,95g (9,66 mmol) (R)-(-)-FGMeHCl és 1,024g (9,66 mmol) nátriumkarbonát keverékét 8 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Két és fél órán át kristályosodni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, 5 cm³ desztillált vízben oldottuk, az oldathoz 1,5 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (S)-(+)-PFG tömege 1,37 g, [α]_D²⁰ = +135,2 (c=1, metanol), T: 35%, ee: 69%, F: 0,24.

A reszolválás anyalúgjához 2 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk.

A kapott (R)-(-)-PFG tömege: 1,27g, [α]_D²⁰ = -50 (c=1, metanol), T: 64%, ee: 26%, F: 0,17.

A kapott enantiomerkeverékek tisztítását szelektív kicsapással végeztük.

A diasztereomer sóból kapott savhoz 0,35g (3,27mmol) nátriumkarbonátot adtunk, majd 2 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Ezután 0,27 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk hozzá. A kivált kristályokat leszűrtük, szárítottuk.

A kapott kristályos kiválás tömege: 0,59g, $[\alpha]_D^{20} = +131,2$ (c=1, metanol), ee: 67%.

A szelektív kicsapás anyalúgijához 0,27 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük, szárítottuk.

A kapott kristályos kiválás tömege: 0,50 g, $[\alpha]_D^{20} = -78,9$ (c=1, metanol), ee: 40%.

A rezolválás anyalúgijából kapott savhoz nátriumkarbonátot (0,32 g, 3,02 mmol) adtunk, majd 2 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Ezután 0,25 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk hozzá. A kivált kristályokat leszűrtük.

A kapott kristályos kiválás tömege: 0,45 g, $[\alpha]_D^{20} = -19,3$ (c=1, metanol), ee: 10%.

A szelektív kicsapás ezen anyalúgijához 0,25 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat leszűrtük.

A kapott kristályos kiválás tömege: 0,46 g, $[\alpha]_D^{20} = +20,1$ (c=1, metanol), ee: 11%.

4.6.2 Reszolválás (R)-(-)-fenilglicin-amiddal (FGA)

Az összemért 1,00g (4,83 mmol) racém PFG, 0,45 g (2,41 mmol) (R)-(-)-FGA és 0,26g (2,45 mmol) nátriumkarbonát keverékét 3 cm³ vízben oldódásig melegítettük. Egy heti állás után a kivált kristályokat szűrtük, 0,5 cm³ desztillált vízben oldottuk. Az oldathoz 1 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat szűrtük.

A kapott (R)-(-)-PFG tömege: 0,09 g, $[\alpha]_D^{20} = -120,6$ (c=1, metanol), T: 18%, ee: 63 %, F: 0,11.

4.6.3 Az N-propionil-fenilglicin enantiomer keverékek tisztítása frakcionált kicsapással

Az összemért 0,15g (0,725 mmol) (R)-(-)-PFG és 0,85g (4,11 mmol) racém PFG összemérése után 1,70 cm³ 10 %-os NaOH oldatban feloldottuk (pH=7). Majd 0,23 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk hozzá. A kivált kristályokat (első frakció) szűrtük.

A kapott kristályok tömege: 0,56g, $[\alpha]_D^{20} = -73,7$ (c=1, metanol), ee: 38%.

Az anyalúghoz 0,23 cm³ 32%-os HCl oldatot adtunk, a kivált kristályokat (második frakció) szűrtük.

A kapott kristályos kiválás tömege: 0,45 g, $[\alpha]_D^{20} = +9,2$ (c=1, metanol), ee: 4,8 %.

4.6.4 Az N-propionil-fenilglicin enantiomer keverékek szelektív kicsapása

Kiindulási enantiomer tisztaság (%)	Első frakció fajlagos optikai forgatóképessége	Első frakció enantiomertisztasága (%)	Második frakció fajlagos optikai forgatóképessége	Második frakció enantiomertisztasága (%)
10	-8,0	4	-33,0	17
13	-51,8	27	+7,0	-4
15	-73,7	38	+9,2	-5
25	-52,4	27	-2,3	1
35	-114,1	59	-1,7	1
50	-162,0	84	+0,7	0
75	-173,8	90	-30,3	16
90	-176,5	92	-146,8	76

5. Összefoglalás

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén végzett munkám során, rokon molekulaszervezetű vegyületek viselkedését vizsgáltam a resolválás folyamataiban. (A vizsgált racém vegyületek és az alkalmazott resolválóágensek esetében a fenil-csoport mellett α - vagy β -helyzetben aminocsoport vagy acilezett, esetleg alkilezett aminocsoportot tartalmaznak). Választ kerestünk arra, hogy a racém vegyületek, illetve a resolválóágensek szerkezeti rokonsága milyen határok között biztosíthat eredményes enantiomerelválasztást, illetve milyen módon lehetne közelíteni, de ugyanakkor általánosítani is a rokon szerkezetek adta lehetőségeket. Tanulmányoztuk a resolválásokkal nyert nem racém enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit idegen királis reagensek nélkül, így további rokon-rokon molekulaszervezetek alkotta homo- és heterokirális kölcsönhatásokra vonatkozó vizsgálatokra nyílt lehetőségünk. Az elvégzett kísérletek alapján a következő eredményekről lehet beszámolni:

1. Rokon szerkezetű racém vegyületek resolválási lehetőségeit vizsgáltuk rokon szerkezetű resolválóágensekkel vizes közegben. A kristályosan kivált diasztereomerek adatait (ee , T , F) összehasonlítottuk. A kapott enantiomerkeverékeket a diasztereomerek átkristályosításával, újra resolválásával vagy frakcionál kicsapással tisztítottuk. Rendkívül figyelemreméltó, hogy noha a **PFA** racemát, a **PFG** gyakorlatilag konglomerátum, de a **PFA** és a **PFG** enantiomer keverékek frakcionált kicsapások során, alacsony enantiomer tisztaságú ee_0 esetében a kivált (a feleslegben lévő) enantiomerben elszegényedik az anyalúg és a második frakcióban a másik enantiomer kerül feleslegbe. Indukált kristályosodáshoz hasonló, kinetikus kristályosodás indul meg, így jóval a termodinamikusan viselkedésre jellemző eutektikus pont (összetétele) alatt már a feleslegben lévő enantiomer kerül az első frakcióba, így jó enantiomer tisztítás válik lehetővé, a tisztítást az eutektikum nem gátolja. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy különböző származékok esetén az enantiomer keverékek eltérő eutektikus összetétele, a resolválás mellett segítheti az enantiomer tisztítást (vegyületeinknél az *N*-propionil szubsztitúció elősegítheti a tisztítást). Megfigyeltük, hogy a diasztereomerek kristályosodásakor esetenként a kinetikus kontroll, ill. a termodinamikusan kontroll hatása jelentősebb. A kinetikus kontroll a racém vegyület szubsztituenseitől függ. A termodinamikusan kontrollnak különösen nagy a jelentősége, ha az oldószer vagy más akirális vegyület jelenléte segíti az elválasztás hatékonyságát.
2. Kísérletekkel igazoltuk, hogy ha a reakcióelegyben rokon szerkezetű akirális vagy királis vegyület van jelen, a resolválás eredménye javítható. A resolválóágens egy részét (felét) rokon szerkezetű reagensekkel (királis vagy akirális) helyettesítve, a resolválás eredménye jelentősen javítható az egyedi resolválásokhoz képest. A racém vegyülettel rokon szerkezetű akirális reagens növelheti vagy lehetővé teheti az enantiomer elválasztást adott resolválóágens alkalmazásakor.
3. Bemutattuk, hogy az enantiomerkeverékek racemát vagy konglomerátum viselkedése a racém vegyület szubsztituenseinek a következménye. Ez vonatkozik arra az esetre is, ha az elválasztást itt is a kinetikus kontroll segíti. A vegyületekkel végzett resolválások során kapott diasztereomerek kvázi konglomerátumot vagy kvázi racemátot képeznek, ami a racém vegyület

(szubsztituensének) a függvénye (arányok: 17/83, ugyanez az enantiomerek esetében 10/90).

4. Reszolválást végeztünk a rezolválóagens enantiomerkeverékeivel. Ábrázolva a kristályosan kivált diaszteromer sóban lévő enantiomertisztaságot a rezolválóagens enantiomertisztasága függvényében azt tapasztaltuk, hogy az eredmények nem lineárisan változnak. Megállapítottuk, hogy a rezolválás folyamata a racém vegyület enantiomerkeverékének viselkedésétől függ.
5. Lineáris összefüggést találtunk a rezolválóagens és enantiomer molekulahosszai közötti különbség és a rezolválás során kapott enantiomertisztaságok átlag értékei valamint az átlag rezolválhatósági értékek között.
6. A rezolválóagens (a **FEA**) enantiomer keverékekkel végzett kísérleteink értékelése során úgy tűnt, hogy az enantiomer megkülönböztetés eredménye (F), elsősorban az enantiomer tisztaság (ee) mindenképpen összefüggésben van a racém vegyület enantiomer keverékének a viselkedésével. Addig jön létre rezolválás, amíg a racém hányad a rosszabbul oldódó, ez pedig a racemát fázisdiagramjának az eutektikus pontja körüli eeknek felel meg.
Ezért a racemát viselkedésű enantiomer keverékek (**FoFA**, **PFA**, **AcFG**, **AcFFG**) biner fázisdiagramján található eutektikus összetételhez tartozó ee értékeket, valamint az ennek megfelelő frakcionált kicsapáson alapuló kísérleti eutektikus ee értékeket és az adott racém vegyületek különböző rezolválóágensekkel elvégzett rezolválásai során a kristályos diasztereomerekből elkülönített enantiomer keverékek ee értékeit összehasonlítva jó egyezést kaptunk (70/69/71; 58/-/62,1; 86/86/77; 88/86/86). Ezekután azt mondhatjuk, hogy a rezolválás során, rokon molekulaszervezetek esetén a diasztereomer elérhető enantiomer tisztaságát a racém vegyület enantiomer keverékének a viselkedése szabja meg, racemát esetén ez a tisztaság elérheti az eutektikus összetételt, de nem közelíti meg a 100%-ot. Ugyanakkor a valódi konglomerátumot képező enantiomer keverékek racém vegyületének a rezolválásainál (pl esetünkben az **AcFA**) elérhető, bár csak rokon szerkezetű reagensek keverékével.
Megállapítottuk, hogy a diasztereomerekből kapott enantiomerkeverékek tisztasága (rokon szerkezetű rezolválóágensek esetében) a racém vegyület szerkezetétől függ, a termelés (a rezolválhatóságot meghatározó másik tényező) pedig az alkalmazott rezolválóagens függvénye.
7. A rezolválóágensek enantiomer-felismerő képességét, ill. a racém vegyület reagens-felismerő képességét sorrendbe állítottuk. A racém vegyület legelőnyösebb szubsztituense az acetyl-csoport, míg a rezolválóágensnél legelőnyösebb a metilészter, de esetenként a specifikus reagensek igen előnyösek. Mindez a sorrend biztosan csak a vizes közegre érvényes.
8. A kutatócsoport több esetben alkalmazta ezeket a megfigyeléseket különböző, eredményesen elvégzett rezolválások alkalmával. Ekkor rokon szerkezetű racém savakat azonos rezolválóágenssel, míg rokon szerkezetű aminosav észtereket rokon szerkezetű N-acetyl-aminosavval, majd egyik specifikus rezolválóágensünkkel rokon szerkezeti felépítésű racém bázist ugyancsak N-acetyl-aminosavval választotta enantiomerjeire.

6 Irodalomjegyzék

1. Pasteur, L.: *Acad. Sci.* **1848**, 26, 535.
2. a. Pasteur, L.: *Compt. Rend.* **1853**, 37, 162.
b. Woodward, R.B.; Doering, W.E.: *J. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860.
3. Faigl, F.; Schindler J.; Fogassy E.: Advantages of structural similarities of the reactants in optical resolution processes in *Topics in Current Chemistry* (ed. Sakai, K), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, pp.133-159, **2006**.
4. Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J.: *Synthesis* **2005**, 10, 1555.
5. a. Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V.: *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 16, 3011.
b. Faigl, F.; Fogassy E.; Nógrádi M.; Pálovics E.; Schindler, J.: *Tetrahedron: Asym.* **2008**, 19, 519.
6. Pope, W.J.; Peachey, S.J.: *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 1066.
7. Wilen, S.H.: *Topics in stereochemistry* (ed. by Eliel E.L. and Allinger N.L.) 6, pp. 107. John Wiley-and Sons, New York, **1972**.
8. Newman, P. (editor): *Optical resolution procedures of chiral compounds 1-3*, Optical Resolution Information Center, New York, **1978-84**.
9. Jaques, J.; Wilen, S.H.; Collet, A.: *Enantiomers racemates and resolution*, John Wiley-and Sons, New York, **1881**.
10. Scheldon, R.A.: *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc., **1993**.
11. Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Monder, L.N.: *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley-and Sons, New York, **1994**.
12. Ács, M.; Fogassy, E.; Kassai, Cs.; Kozma, D.; Nógrádi, M.: *CRC Handbook of Optical resolutions via diastereomeric salt formation* (Ed. Kozma, D.) CRC Press, Boca Raton, **2002**.
13. Faigl, F.; Kozma, D.: in *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*, (Ed. Toda, F.), Kluwer Academic Press, Dordrecht, **2004**, pp 73.
14. Gizur, T.; Péteri, I.; Harsányi, K.; Fogassy, E.: *Tetrahedron: Asym.* **1996**, 7, 1589.
15. Bálint, J.; Marthi, K.; Ács, M.; Egri, G.; Fogassy, E.: *Enantiomer 2* **1997**, 27.
16. Guangyou, Z.; Yaqiung, L.; Zhohui, W.; Nokira, H.; Hirose, T.: *Tetrahedron: Asym.* **2003**, 14, 3297.
17. Faigl, F.; Fogassy, E.; Kiss, Cs.; Orbán, I.: Hung. Pat. no. 195174, **1984**.
18. Fogassy, E.; Lopata, A.; Faigl, F.; Ács, M.; Darvas, F.; Tőke, L.: *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 647.
19. Lopata, A.; Faigl, F.; Fogassy, E.; Darvas, F.: *J. Chem. Res.* **1984** (14) S 322, M 2930.
20. Lopata, A.; Faigl, F.; Fogassy, E.; Darvas, F.: *J. Chem. Res.* **1984** (14) S 324, M 2953.
21. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.: *Tetrahedron* **1985**, 41, 2837.
22. Kozma, D.; Pokol, Gy.; Ács, M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 435.
23. Schindler, J.; Egressy, M.; Bálint, J.; Hell, Z.; Fogassy, E.: *Chirality* **2005**, 17, 565.
24. Ács, M.; Mravik, A.; Fogassy, E.; Böcskei, Zs.: *Chirality* **1994**, 6, 314.
25. Madarász, J.; Kozma, D.; Pokol, Gy.; Ács, M.; Fogassy, E.: *J. Therm. Anal.* **1994**, 42, 877.
26. Ács, M.; Faigl, F.; Réti, G.; Fogassy, E.; Pokol, Gy.; Czugler, M.; Simon, K.: *Dynamics of Mol. Cryst.* **1987**, 293. Hung. Pat. no. 207697, **1991**.
27. Czugler, M.; Csöreg, I.; Kálmán, A.; Faigl, F.; Ács, M.: *J. Mol. Struct.* **1989**, 196, 157
28. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.; Simon, K.; Kozsda, É.; Podányi, B.; Czugler, M.; Reck, G.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1988**, 1385. Hung. Pat. no.188.255, **1983**.

29. Simon, K.; Kozsda, É.; Faigl, F.; Fogassy, E.; Reck, G.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1990**, 1395. Hung. Pat. no. 197.866, **1985**.
30. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.; Grofcsik, A.: *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 346.
31. Roje, M.; Hamersok, Z.; Sinijic, V.: *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3413.
32. Kaptein, B.; Elsenberg, N.; Grinbergen, R.F.P.; Broxterman, Q.B.; Hulshof, L.A.; Vries T.: *Tetrahedron: Asym.* **2000**, 11, 1343.
33. Mijomoto, H.; Sakomoto, M.; Yoshioko, K.; Takaoko, R.; Toda, F.: *Tetrahedron: Asym.* **2000**, 11, 3045.
34. Tanaka, K.; Kato, M.; Toda, F.: *Heterocycles* **2001**, 54, 405.
35. Deng, J.; Cli, Y.; Eu, F.; Cui, X.; Yu, K.; Zhu, J.; Jiong, Y.: *Tetrahedron: Asym.* **2000**, 11, 1729.
36. Wang, Y.; Sun, J.; Ding, K.: *Tetrahedron* **2000**, 56, 4447.
37. Soós, R.; Nagy, F.; Résey, F.; Galambos, T.; Alföldi, I.; Nagy, K.; Horváth, K.; Fogassy, E.; Boros, K.: Hung. Pat. no. 163526, **1971**.
38. Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.: Hung. Pat. no. 146896, **1958**.
39. Kellogg, R.M.; Nieuwenhuijzen, J.W.; Pouwer, K.; Vries, T.R.; Broxterman, Q.B.; Grimbergen, R.F.P.; Kaptein, B.; La Crois, R.M.; de Wever, E.; Zwaagstra, K.; van der Laan, A.C.: *Synthesis* **2003**, 10, 1626.
40. Dalmolen, J.; Tiemersma-Wegman, T.D.; Nieuwenhuijzen, J.W.; van der Sluis, M.; van Echten, E.; Vries, T.R.; Kaptein, B.; Broxterman, Q.B.; Kellogg, R.M.: *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5619.
41. Nieuwenhuijzen, J.W.; Grimbergen, R.F.P.; Koopman, C.; Kellogg, R.M.; Vries, T.R.; Pouwer, K.; van Echten, E.; Kaptein, B.; Hulshof, L.A.; Broxterman, Q.B.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4281.
42. Kinbara, K.: *Synlett* **2005**, 5, 732.
43. EGIS EGYT Co: Hung. Pat. no. 152208, **1963**.
44. Hagedorn, A.; Braun, F.; Guthlein, W.: Ger. Pat. no 1 274 586, **1968**.
45. Bereczki, L.; Pálovics, E.; Bombicz, P.; Pokol, G.; Fogassy, E.; Marthi, K.: *Tetrahedron: Asym.* **2007**, 18, 260.
46. Gizur, T.; Törley, J.; Fogassy, E.; Bálint, J.; Egri, G.; Demeter, Á.: Hung. Pat. no. 225505, **2002**, CAN 140: 253341
47. Bálint, J.; Egri, G.; Kiss, V.; Gajáry, A.; Juvancz, Z.; Fogassy, E.: *Tetrahedron: Asym.* **2001**, 12, 3435.
48. Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Proszenyák, Á.; Valacchi, M.; Mordini, A.: *Arkivoc* **2004**, 7, 53.
49. Sakai, K.; Sakurai, R.; Yuzawa, A.; Hirayama, N.: *Tetrahedron: Asym.* **2003**, 14, 3716.
50. Sakurai, R.; Sakai, K.: *Tetrahedron: Asym.* **2003**, 14, 411.
51. Sakai, K.; Sakurai, R.; Hirayama, N.: *Tetrahedron: Asym.* **2004**, 15, 1073.
52. Bálint, J.; Schindler, J.; Egri, G.; Hanusz, M.; Marthi, K.; Juvancz, Z.; Fogassy E.: *Tetrahedron: Asym.* **2004**, 15, 3401.
53. Marchand, P.; Lefebvre, L.; Querniard, F.; Cardinaél, P.; Perez, G.; Counioux, JJ.; Coquerel, G.: *Tetrahedron: Asym.* **2004**, 15, 2455.
54. Müller, S.; Ariaans, G.; Kaptein, B.; Broxterman, Q.B.; Bruggink, A.: *Tetrahedron: Asym.* **2005**, 16, 2535.
55. Nemák, K.; Kozma, D.; Fogassy, E.: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 276, 31.
56. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.: *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3093.
57. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.: *Tetrahedron* **1985**, 41, 2841.
58. Bindernagel, K.; Lobedan, E.; Manz, E.; Bisinger, H.J: GB Pat. 1 034638, **1976**.
59. Szabó, D.; Nemes, Á.; Kövesdi, I.; Farkas, V.; Hollósi, M.; Rábai, J.: *J. Fluorine Chemistry*, **2006**, 127, 1405.

60. Bencsik, P.; Ács, M.; Tóke, L.; Fogassy, E.: Hung Pat. 79452, **1978**, *CAN.* **1978**, 97 6331.
61. Kosóczky, I.; Petőcz, L.; Fogassy, E.: Hung Pat. 178516, **1978**.
62. Kozma, D.; Fogassy, E. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 4315.
63. Manimaran, T.; Stamly, G.P.: *Tetrahedron: Asym.* **1993**, 4, 1949.
64. Fischer, F.; Schoeller, W.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 1, 357.
65. Radke, F.H.; Fearing, R.B.; Fox, S.W.: *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2801.
66. Overby, L.R.; Ingersoll, A.W.: *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3363.
67. Klötzer, W.: *Monatsh. Chem.* **1956**, 87, 346.
68. Girard, C.; Kagan, H.B.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2922.
69. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.: Hung. Pat. no. 193201, **1984**.
70. Radke, F.H.; Fearing, R.B.; Fox, S.W.: *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 73, 2801.
71. Geipel, H.: *J. Prakt. Chem.* **1959**, 9, 104.
72. Kato, T., Tsuchya, Y.: *Agr. Biol. Chem.* **1962**, 26, 467.
73. Gillingham, J. M.: U.S:Pat. 3 028395, **1962**.
74. Halmos, I. A.: U.S. Pat. 4, 151.198, **1979**.
75. Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.: Hung. Pat. no. 193202, **1984**.
76. Palmer, D.R.: GB. Pat. 1314739, **1973**.
77. Fogassy, E., Kozma D.: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 276, 37.
78. Sakai, K.; Sakurai, R.; Nohira, H.: New resolution technologies controlled by chiral discrimination mechanism in *Topics in Current Chemistry* (ed. Sakai, K), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, pp.199-231 **2006**.
79. Simon, K.; Ecsery, Z.; Rohonczy, J.; Fogassy, E.; Ács, M.; Faigl, F.: *Acta Crystallogr. A* **1985**, 40A, C81.
80. Gould, R.O.; Walkinshaw, M.D.: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7840.
81. Gould, R.O.; Kelly, R.; Walkinshaw, M.D.: *J. Am. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* **1985**, 847, 7840.
82. Kobayashi, Y.; Kodama, K.; Saigo, K.: *Org. Lett.* **2004**, 6, 2941.
83. Pálovics, E.; Fogassy, E.; Shindler, J.; Nográdi, M.: *Chirality* **2007**, 19, 1.