

OTKA nyilvántartási szám: T 042725
Témavezető neve: Dr. Fogassy Elemér
Pályázat címe: Királis rendszerek nem lineáris szelektív kölcsönhatásainak vizsgálata
Össztámogatás (eFt): 8000
Kutatási időszak: 2003–2007 (5 év)

Szakmai zárójelentés

Munkánk során a királis rendszerek nem lineáris szelektív kölcsönhatásait vizsgáltuk a racém vegyületekből kiinduló enantiomerek elkülönítésének folyamataiban, a kölcsönhatások következtében keletkezett diasztereomerek és enantiomerek keverékeinek az elválasztásai során mért adatok (enantiomer tisztaság, termelés, reszolválhatóság) alapján.

A racém vegyületeket alkotó enantiomerek elkülönítését minden esetben gyakorlatilag fél ekvivalens királis reagens (reszolválóagens) alkalmazásával vizsgáltuk. Ilyenkor a reakció során az egyik enantiomert feleslegben tartalmazó diasztereomerek keverékét kell elválasztani a másik enantiomert feleslegben tartalmazó enantiomer keveréktől. Az elválasztás csak akkor lehetséges, ha a diasztereomerek és az enantiomerek két fázis között oszlanak meg. A megoszlás feltétele, hogy az alkalmazott reszolválóagens és az enantiomerek közötti kölcsönhatás eltérő legyen és ez az eltérés lehetővé tegye, hogy a két fázisban az enantiomer keverékek aránya ne legyen 1:1. Ezeknek a feltételeknek megfelelően az is, ha a diasztereomerek csak molekula komplexek, akkor ha a két fázisnak a fizikai elválasztása megoldható.

Felismertük, hogy a hagyományosan diasztereomer sókat képező reszolválóágensek, mint a dibenzoil-borkősav és a di-p-toluil-borkősav, alkalmasak arra is, hogy diasztereomer molekulakomplexeket képezzenek alkoholokkal. Ezek a molekulakomplexek a reszolválóágenst és az enantiomert 1:1 arányban tartalmazzák. Igen jó enantiomer elválasztás érhető el a racém ciklohexanol származékok esetében. Egyedülálló módon a racém mentol a dibenzoil-borkősavval oldószer nélkül olvadék-kristályosítással reszolválható, míg a racém neomentol a di-p-toluil-borkősavval reszolválható ezzel a módszerrel. Figyelemreméltó, hogy a mentol reszolválása oldószer jelenlétében jó eredménnyel elvégezhető, míg a neomentolé csak olvadékban. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a nagyon közeli molekulaszervezetek közötti kölcsönhatások, még olyan kis molakulaszerkezeti változtatás esetén is, mint a reszolválóágensek fenil-csoportjának a metil szubsztituense esetleg nem teszik lehetővé az elválasztásokat. Fontos szempont az is, hogy a reakciókörülmények (oldószer, olvadék, stb) milyen nagy szerepet játszanak.

A dibenzoil-borkósav molekulakomplexeinek a stabilitás különbségei frakcionált szublimációt, illetve extrakciót is lehetővé tesznek. Így az önmagában is igen jelentős szilárd-szilárd reakcióval keletkező keverékből, mely a transz-2-jód-ciklohexanol és a dibenzoil-borkósavból alakul ki a transz-2-jód-ciklohexanol enantiomerek szublimációval frakciókra választhatók. A rezolválóágenssel a transz-2-klór -ciklohexanol szuprakritikus állapotú széndioxiddal végzett frakcionált extrakcióval enantiomerekre bontható.

A foszfor-kiralitáscentrumot tartalmazó gyűrűs vegyületek enantiomer elválasztása eddig néhány példától eltekintve nem volt megoldott. Munkáink során ugyancsak borkósav származékokkal (TADDOL, SPIROTADDOL) a racém 1-szubsztituált-2-metil-3-foszfórolén-1-oxid (az 1-helyen aril-, alkil- és alkoxi-csoportokkal szubsztituált) származékaiból, diasztereomer molekulakomplexek elválasztásával igen eredményes enantiomer elválasztásokat értünk el.

Mindezek erősítik azt a feltételezésünket, hogy a hagyományos rezolválóágensek azért használhatók olyan széles körben, mert elsősorban molekulakomplex kialakulására alkalmas szerkezetűek és így ezek a tulajdonságok a szerkezetük módosításával is kedvezően viselkednek (borkósav, dibenzoil-borkósav, TADDOL).

A racém N-metil-fenil-izopropilamin rezolválását szuperkritikus állapotú széndioxid alkalmazásával dibenzoil-borkósavval és di-p-toluil-borkósavval egyaránt tanulmányoztuk; ezek az eredmények is azt igazolják, hogy a rezolválóágensek csaknem teljesen közös szerkezetének az enantiomer felismerőképességét a metil-csoportok jelenléte jelentősen megváltoztatja. Ebben az esetben a metil-csoport jelenléte rontja az enantiomer elválasztást, (ee: 62-70%, F: 0,61) míg a szubsztituens nélkül az elválasztás eredményesebb (ee: 83-85%, F: 0,80).

Miután a királis molekulák egymás közötti viselkedését határozottan megváltoztatja egyes szubsztituensek jelenléte, ugyanakkor a közös molekulaváz hasonló viselkedést biztosít, módszeresen kezdtük vizsgálni olyan racém vegyületek rezolválási lehetőségeit, melyekben a racém vegyülettel közeli molekulaszerkezetű rezolválóágenseket használtunk.

Vizsgáltuk az 1-fenil-etilalkohol és a szubsztituált 1-fenil-izopropil-alkohol dikarbonsavakkal képzett félésztereinek a rezolválási lehetőségeit különböző rezolválóágensekkel. Általában a maleinsavas félészterek fenil-etilamin enantiomerekkel végzett rezolválásai a kedvezőbbek.

Hasonlóképpen feniletilamint és gyűrűn szubsztituált feniletilaminokat acileztünk dikarbonsavakkal és a kapott racém félamidok rezolválását vizsgáltuk fenil-etilamin enantiomerekkel és viszont. Ekkor is a szubsztituensek helye és a dikarbonsavak jellege a

meghatározó. Az elválasztás eredménye jelentősen javítható olyan akirális reagens jelenlétével, mely a racém vegyület egy részével (a savamid résszel) azonos szerkezetű. Ilyen volt a karbamid alkalmazása. Ilyen példa a fenil-etilamin-glutánsav félészter enantiomerrel, mint rezolválóágenssel, a racém feniletilamin rezolválása. Ezt 90%-os enantiomer tisztasággal és jó rezolválhatósággal (F:0,49) oldottuk meg, míg karbamid nélkül lényegesen gyengébb elválasztás érhető el (ee: 62%, F:0,36)

Vizsgáltuk a racém fenil-etilamin és a racém fenil-glicin N-acil származékainak a rezolválását a közeli szerkezetű feniletilamin és a β - feniletilamin, ill. ezek származékaival. Minden alkalmazott reagenssel rezolválható valamelyik racém vegyületünk, de a fenilglicin-metilészterrel mindegyik jól rezolválható. Ugyanakkor az N-acetil vegyületeink valamilyen mértékig a legtöbb ilyen szerkezetű rezolválóágenssel elválasztható. Az optimális enantiomer felismerés az N-acetil származékok és a metil-észterek között alakult ki. Megállapítottuk, hogy az enantiomer felismerést fokozza, ha a rezolválóágens bázis egy részét benzilaminnal, illetve a racém vegyület egy részét fenoxi-ecetsavval helyettesítjük. Ekkor is a molekulaszervezeti rokonság hatása nyilvánul meg.

A diasztereomer sók elválasztása során fellépő kinetikus kontroll szerepét eddig nem írták le, de kutatócsoportunk több esetben felfigyelt ilyen hatásra. Így a formil-fenilalanin feniletilaminnal végzett rezolválása esetében a csaknem azonos stabilitású két diasztereomer közül az egyik sokkal nagyobb sebességgel kristályosodik és így igen jó enantiomer tisztasággal választhatók szét.

Ugyanakkor ha az előbbi racém vegyületet, a formil-fenilalanint az ugyancsak benzilamin származék, benzilamino-butanollal rezolváljuk, akkor a kristályosodás során először szerény enantiomer elválasztás történik, de a reakcióelegy állása közben, a termodinamikai kontroll érvényesülése miatt igen jó enantiomer elválasztás érhető el.

Összefoglalva kutatásunk főbb területei az alábbiak:

- racém homológ sorok rezolválása azonos rezolválóágenssel;
- származék rezolválóágens alkalmazása;
- a diasztereomer szerkezeti felépítésének vizsgálata;
- az oldószer szerepének vizsgálata a rezolválási műveletek során,
- oldószer nélküli elválasztások;
- enantiomer keverékek elválasztása olvadékkristályosítással;

- enantiomer keverékek és származékainak viselkedése a származékok függvényében.

A projekt időtartama alatt 30 – túlnyomórészt nemzetközi – folyóiratcikk (melyek közül 2 nagy érdeklődésnek és olvasottságnak örvendő review) született. Az eredményeket 10 külföldi és 6 hazai konferencián is bemutattuk. (ezek konferencia-kiadványokban is megjelentek).

1. Simon H, Marthi K, Pokol G, **Fogassy E**, Kozma D.: O,O '-di-p-toluoyl-(2R,3R)-tartaric acid as supramolecular resolving agent. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 74 (1): 155-162 (2003) (1 hivatkozás , független: 0) **IF: 1.425**
2. Szekely E, Simandi B, Fogassy E, Kemeny S, Kmecz I.: Enantioseparation of chiral alcohols by complex formation and subsequent supercritical fluid extraction. *Chirality* 15 (9): 783-786 (2003) (2 hivatkozás , független: 1) **IF: 2.072**
3. Egressy M., Schindler J., E. Fogassy: Resolution of 1-phenylethylamine and its derivatives by 1-phenylethylamine enantiomeric derivatives *Periodica politechnica* 61 (2003) **IF: 0**
4. Balint J, Kiss V, Egri G, Kalai T, Demeter A, Balog M, **Fogassy E**, Hideg K.: Kinetic resolution of 1-oxyl-3-hydroxymethyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine derivatives by lipase-catalyzed enantiomer selective acylation. *Tetrahedron:Asymmetry* 15 (4): 671-679 (2004) (4 hivatkozás , független: 2) **IF: 2.429**
5. Juvancz Z, Kiss V, Schindler J, **Fogassy E**.:Use of achiral derivatization to increase selectivity and reverse the order of elution of enantiomers on chirasil-dex *Chromatografia* 60: S161-S163 Suppl. S (2004) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 0.959**
6. Kmecz D, Simandi M, Szekely E, **Fogassy E**.: Resolution of N-methylamphetamine enantiomers with tartaric acid derivatives by supercritical fluid extraction. *Tetrahedron:Asymmetry* 15 (12): 1841-1845 (2004) (7 hivatkozás , független: 6) **IF: 2.429**
7. Balint J, Schindler J, Egri G, Hanusz M, Marthi K, Juvancz Z, **Fogassy E**.: Resolution of methyl-1-phenylethylamines by acidic derivatives of 1-phenylethylamine. *Tetrahedron:Asymmetry* 15 (21): 3401-3405 (2004) (3 hivatkozás , független: 1) **IF: 2.429**
8. Simon H, Vincze Z, Marthi K, Levai G, Pokol G, **Fogassy E**, Kozma D.: Thermoanalytical study of O,O '-dibenzoyl-(2R, 3R)-tartaric acid SMC - Part IV. SMC formation in melt. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 75 (3): 787-793 2004 (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 1.425**

9. **Fogassy E.**, Schindler J., Kiss V., Pálovics E.: Kiralitás és a szerves kémia néhány összefüggése. *Magyar Kémiai Folyóirat*. 109-110, 64-70, (2004) **IF: 0**
10. Szekely E, Simandi B, Illes R, Molnar P, Gebefugi I, Kmecz I, **Fogassy E.**: Application of supercritical fluid extraction for fractionation of enantiomers. *Journal of Supercritical Fluids* 31 (1): 33-40 (2004). (6 hivatkozás , független: 4) **IF: 2.144**
11. Bálint J., Schindler J., Egri G, Hanusz M., Marthi K., Juvancz Z., **Fogassy E.**: Resolution of methyl-1-phenylethylamines by acidic derivatives of 1-phenylethylamine. *Tetrahedron:Asymmetry* 15 (21): 3401-3405 (2004) (3 hivatkozás , független: 1) **IF: 2.429**
12. Kovári Z., Böcskei Zs., Kassai Cs., **Fogassy E.**, Kozma D.: Alcohol-O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric Acid Complexes. *Chirality* (16) 23-27 (2004) (1 hivatkozás , független: 1) **IF: 2.072**
13. **Fogassy E**, Nogradi M, Palovics E, Schindler J.: Resolution of enantiomers by non-conventional methods. *Synthesis-Stuttgart* (10): 1555-1568 (2005) (9 hivatkozás, független: 7) **IF: 2.401**
14. Schindler J, Egressy M, Balint E, Hell Z, **Fogassy E.**: Optical resolution by crystallization from melt using enantiomer derivatives as resolving agents: Nonlinear behavior of resolving agent mixtures. *Chirality* 17 (9): 565-569 (2005) (2 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.072**
15. Kassai C, **Fogassy E**, Kozma D.: One-pot resolution of trans-2-iodo-cyclohexanol with O,O '-dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid in solid phase. *Synthetic Communications* 36 (8): 1015-1018 (2006) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 0.860**
16. Kiss V, Egri G, Balint J, **Fogassy E.**: Enantioseparation of secondary alcohols by diastereoisomeric salt formation. *Chirality* 18 (2): 116-120 (2006). (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.072**
17. Kiss V, Egri G, Balint J, Ling I, Barkoczi J, **Fogassy E.** Kinetic and chemical resolution of different 1-phenyl-2-propanol derivatives *Tetrahedron:Asymmetry* 17 (15): 2220-2234, (2006) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.429**
18. **Fogassy E**, Nogradi M, Kozma D, Egri G, Pálovics E, Kiss V.. Optical resolution methods. *Organic & Biomolecular Chemistry* 4 (16): 3011-3030 (2006) (10 hivatkozás , független: 10) **IF: 2.547**
19. Molnar M, Szekely E, Simandi B, Keszei S, Lovasz , **Fogassy E.** Enantio separation of ibuprofen by supercritical fluid extraction. *Journal of Supercritical Fluids* 37 (3): 384-389, (2006) (1 hivatkozás , független: 1) **IF: 2.144**
20. Novak T, Schindler J, Ujj V, Czugler M, **Fogassy E**, Keglevich G. Resolution of 3-methyl-3-phospholene 1-oxides by molecular complex formation with TADDOL derivatives. *Tetrahedron:Asymmetry* 17 (18): 2599-2602, (2006) (1 hivatkozás, független: 0) **IF: 2.429**

21. Faigl F, Schindler J, **Fogassy E** Advantages of structural similarities of the reactants in optical resolution processes *Topics in Current Chemistry* 269: 133-157, (2007) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 4.163**
22. Bereczki L, Palovics E, Bombicz P, Pokol G, **Fogassy E**, Marthi K. Optical resolution of N-formylphenylalanine succeeds by crystal growth rate differences diastereomeric salts *Tetrahedron:Asymmetry* 18 (2): 260-264, 14 (2007) (1 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.429**
23. Schindler J, Egressy M, Bereczki L, Pokol G, **Fogassy E**, Marthi K. Enhanced efficiency due to the use of achiral additives in the optical resolution of 1-phenylethylamine by its glutaric acid derivative. *Chirality* 19 (3): 239-244, (2007) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.072**
24. Palovics E, **Fogassy E**, Schindler J, Nogradi M. Nonlinear chiral interactions in resolutions with benzylamine derivatives. *Chirality* 19 (1): 1-4, (2007) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.072**
25. Kmecz I, Simandi B, Szekely E, Lovasz J, **Fogassy E**. Application of mixtures of tartaric acid derivatives in resolution via supercritical fluid extraction. *Chirality* 19, 430-433. (2007) (0 hivatkozás , független: 0) **IF: 2.072**
26. **Fogassy E**, Marthi K. Királis vegyületek előállítás. *Természet Világa*, 1, 79-81, (2007). **IF: 0**
27. Palovics E, Bereczki L, Marthi K, Pokol G, Faigl F, **Fogassy E**. Solvent dependency though not solvate formation in the derivative-derivative resolution of N-formylphenylalanine *Tetrahedron:Asymmetry* 18 (21): 2531-2536 (2007) **IF: 2.429**
28. Novak T, Ujj V, Schindler J, Czugler M, Kubinyi M, Mayer Zs, **Fogassy E**, Keglevich G. Resolution of 1-substituted-3-methyl-3-phospholene 1-oxides by molecular complex formation with TADDOL derivatives. *Tetrahedron:Asymmetry*, 18, 2965-2972, (2007). **IF: 2.429**
29. Kmecz I, Simandi B, Szekely E, Lovasz J, **Fogassy E**. Application of mixtures of tartaric acid derivatives in resolution via supercritical fluid extraction. *Chirality*, 19(6), 430-433, (2007) **IF: 2.072**
30. Faigl F, Schindler J, **Fogassy E**. Advantages of structural similarities of the reactants in optical resolution processes , *Novel Optical resolution Technologies*, 269, 133-157, (2007).

Konferenciákon (10 külföldi és 6 hazai) tartott előadások.:

1. Kmecz I., Simándi B., Székely E., Fogassy E: *Separation of N-methylamphetamine enantiomers by supercritical fluid extraction*, 6th International Symposium on Supercritical Fluids, Versailles, Franciaország, in Proceedings Tome I., 451, 2003
2. Pokol Gy., Kozma D., Marthi K., Faigl F., Fogassy E: *Supramolecular Entities in Chiral Recognition. Interpretation of Resolution Processes*, 7th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, Innsbruck, Ausztria, 2003 szeptember 7-10., 2003
3. Simándi B., Székely E., Kmecz I., Fogassy E., Molnár P., Sawinsky J.: *Separation of enantiomers by supercritical fluid extraction*, ECCE., 4th European Congress of Chemical Engineering, Granada, Spanyolország, 2003. szeptember 24-26, 2003
4. Simon H., Fogassy E., Kozma D: *O'-Dibenzoil-(2R,3R)-tartaric acid as supramolecular Compound Forming Resolving agent*, 15 th International Symposium on Chiral discrimination, Shiznoka, Japán, 2003 október, 2003
5. Fogassy E., Pálovics E., Schindler J.: *The effect of structurally related molecules on the enantiomer recognition during the resolution*, 10th International Conference of Chemistry Kolozsvár, Románia 2004 november 12-14, 2004
6. Kiss V., Fogassy E.: *Resolution of racemic 1-phenyl-1-propanol*, Conference of MSc Students, 2004
7. E. Fogassy, F. Faigl, E. Pálovics, J. Schindler: *The effect of structurally related molecules on the enantiomer recognition during the resolution II.*, 11th International Conference of Chemistry Cluj, 2005
8. J. Schindler, J. Bálint, K. Marthy, L. Bereczky, E. Fogassy: *Optical resolution of substituted 1-arylethylamines by its acidic derivatives*, 17th ISCD Parma, 2005
9. Székely E., Simándi B., Molnár P., Kmecz I., Fogassy E: *Enantiomerek elválasztása szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval*, Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása” Konferencia előadás Budapest, 2005
10. K. Marthi, D. Kozma, G. Pokol, F. Faigl, E. Fogassy: *Chiral recognition on a supramolecular level n optical resolutions*, 17th ISCD Parma, 2005
11. L. Bereczki, E. Pálovics, J. Schindler, E. Fogassy, K. Marthi, Gy. Pokol: *Thermoanalytical and X-ray diffraction studies of derivative-derivative diastereomeric salts*, ESF Research Conference, Helsinki, 2005
12. Molnár P., Simándi B., Keszei S., Lovász J., Székely E., Fogassy E: *Ibuprofén intermedierjeinek elválasztása szuperkritikus állapotú szén-dioxiddal*, „Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása” Konferencia előadás Budapest, 2005
13. Molnár P., Székely E., Simándi B., Keszei S., Fogassy E: *Racém ibuprofén rezolválása szuperkritikus extrakcióval*, MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005
14. Pálovics E., Schindler J., Faigl F., Fogassy E: *Rokon szerkezetű molekulák hatása az enantiomerfelismerésre II*, MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005
15. Pálovics E., Schindler J., Borsodi J., Bereczki L., Marthi K., Faigl F., Fogassy E.: *The effect of structurally related molecules on the enantiomer recognition during the*

resolution, 12th International Conference of Chemistry Csíkszereda, Románia 2006
október 12-14, 2006

16. Pálovics E, Schindler J, Bereczki L, Marthi K, Faigl F, Fogassy E: The effect of structurally related molecules on the enantiomer recognition during the resolution IV., 13th International Conference of Chemistry Cluj, 2007