

# Amfoter karakterű vegyületek a rezolválásban

## Compounds with Amphoteric Character in the Resolution Processes

### Metode de rezolvare a compușilor cu caracter amfoter

PÁLOVICS Emese<sup>1</sup>, SZELECZKI Zsolt<sup>2</sup>, FAIGL Ferenc<sup>2</sup>, FOGASSY Elemér<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport,

<sup>2</sup> BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, H-1111 Budapest, Budafoki út 8,

#### ABSTRACT

*We had systematized the typical resolutions in which compounds having amphoteric character take part either racemic compound or resolving agent. In the overwhelming majority of cases, the fractionated crystallisation of diastereomers effectuated from water or from aqueous solutions brings about enantiomeric enrichment with good yield and enantiomeric excess. The resolving agents having amphoteric character can be regenerated economically as well as the presented methods of chiral-chiral recognition applying compounds with amphoteric character can render help to interpret these interactions.*

#### ÖSSZEFOGLALÁS:

*Munkánk során rendszereztük azokat a jellegzetes rezolválásokat, melyekben az amfoter karakterű vegyületek vesznek részt racémként illetve rezolválóagensként. Az esetek túlnyomó többségében a diasztereomerek frakcionált kristályosítása vizes, vagy vizet tartalmazó oldószerből történhet, jó termeléssel és enantiomertisztasággal eredményezik a tiszta enantiomereket. Az amfoter karakterű rezolválóagens gazdaságosan regenerálható, valamint a királis-királis felismerés alkalmazásának az amfoter vegyületek részvételével bemutatott módszerei ezeknek a kölcsönhatásoknak az értelmezésében is segítséget nyújthatnak.*

**Kulcsszavak:** Rezolválás, amfoter karakter, enantiomer-keverékek, enantiomer-tisztaság, rezolválhatóság.

A királis-királis kölcsönhatások megfigyelése, ezek következményeinek elméleti és gyakorlati alkalmazásának egyszerűbb modellje a molekuláris kölcsönhatások lehetnek. Ezek sorában mind a kutatás, mind az ipar területén a szintézisek során keletkező racém vegyületek enantiomerjeinek az elválasztása igen sok jól hasznosítható felismerést eredményezett. Az enantiomerek elválasztásának, előállításának jelenleg is a legegyszerűbb módszere a diasztereomerek előállításán és elválasztásán alapul. A legtöbb ilyen elválasztás a savbázis reakciók alkalmazásával kapott diasztereomer sók frakcionált kristályosításával történik [1]. Ilyenkor úgy járunk el, hogy a racém savat egy alkalmas királis bázissal a megfelelő oldószerben reagáltatjuk, melyből a keletkezett diasztereomer sók közül az egyik rosszabbul oldódik, ez kikristályosodik, tehát szűréssel ezek elválaszthatóak egymástól. Így a racém vegyület két enantiomerjét diasztereomer sójukként elkülönítik, majd ezekből elbontással nyerik az enantiomereket. Értelemszerűen, amikor a racém bázist királis savval reagáltatják akkor is az előzőek szerint járnak el [2].

Ha a racém vegyület amfoter karakterű, pl. aminosav, akkor általában az enantiomerek elválasztása előtt az egyik funkciós csoportot átmenetileg védeni kell, pl. aminosavak esetében ilyenkor acilezéssel savat, észteressítéssel bázist állítanak elő, elvégzik a rezolválást, majd a védőcsoportot, esetünkben hidrolízissel eltávolítják. Ilyenkor az eredeti racém vegyület enantiomerjeinek az előállítása a rezolválás reakciólépésein túl további két lépéssel bővül, és értelemszerűen ez növeli az enantiomer elválasztás munka, készülék és anyagigényét, illetve rontja a rezolválás eredményét is, így jelentősen növeli a költségeket ahhoz képest, hogy közvetlenül a racém amfoter vegyület enantiomerjét választjuk el. Miután az amfoter karakterű racém vegyületek közvetlen rezolválására mind a szakirodalomban, mind a saját munkáinkban jellegzetes példákat találtunk megkíséreltük az ilyen típusú eljárásokat rendszerezni, ill. néhány saját példánkkal az eddigi ismeretekhez hozzájárulni. A felsorolt példáinkkal nem törekedtünk a teljességre, inkább csak bizonyítani kívánjuk, hogy az utóbbi évszázadban többen is eredményesen éltek ezzel a lehetőséggel. A példáinkat két csoportra

osztottuk, melyek közül az első a racém amfoter karakterű vegyületek reszolválási lehetőségeit mutatja be királis bázisokkal, ill. királis savakkal, mint reszolválóágensekkel. A másik csoportban viszont olyan példákat sorolunk fel, melyeknél a reszolválóágens amfoter karakterű vegyületek enantiomerjei, melyekkel racém bázisokat, ill. racém savakat reszolváltak.

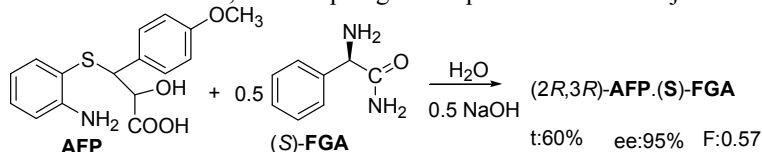
## 1. PÉLDÁK SZABAD ÁLLAPOTÚ AMFOTER KARAKTERŰ VEGYŰLETEK RESZOLVÁLÁSÁRA

reszolváló ágens

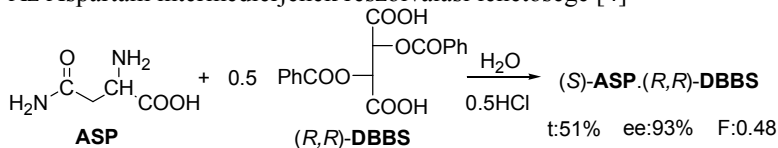
Bázikus karakterű reszolválóágens, amely szintén amfoter karakterű vegyület származéka [3]

példák

Az AFP a Diltiazem, a FGA pedig az Ampicillin intermedierje

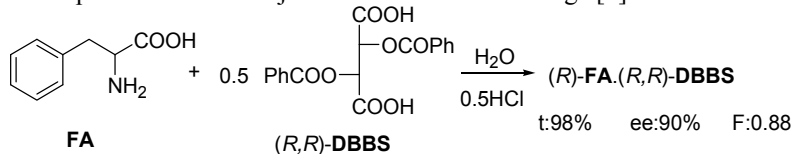


Az Aspartam intermedierjének reszolválási lehetősége [4]

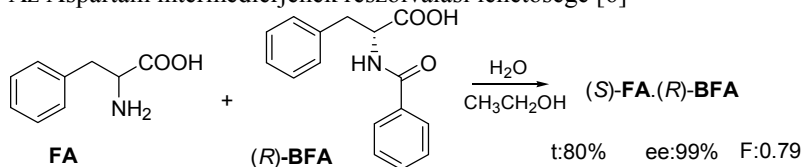


Az Aspartam intermedierjének reszolválási lehetősége [5]

savas karakterű reszolválóágens



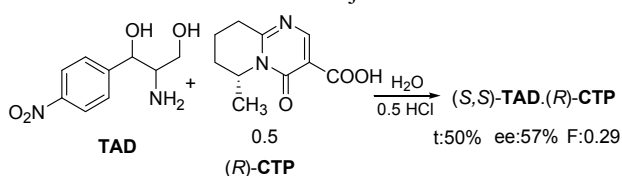
Az Aspartam intermedierjének reszolválási lehetősége [6]



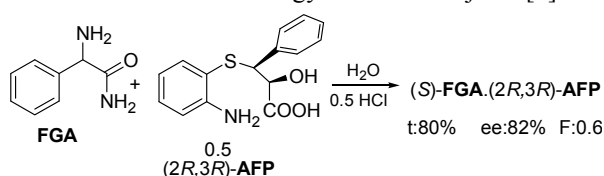
## 2. RACÉM VEGYŰLETEK RESZOLVÁLÁSA SZABAD ÁLLAPOTÚ AMFOTER KARAKTERŰ RESZOLVÁLÓÁGENSEKKEL

### 2.1 Bázikus karakterű racém vegyületek reszolválása szabad állapotú amfoter karakterű reszolválóágenssel

A Chlorocid intermedierjének reszolválása a Probon intermedierjével

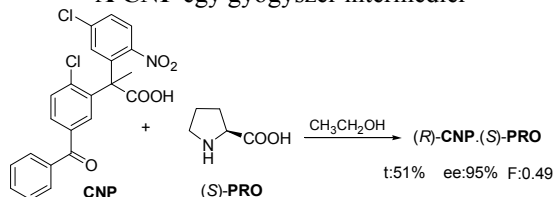


Az Ampicillin intermedier (FG) reszolválása a Diltiazem intermedier egyik enantiomerjével [3]

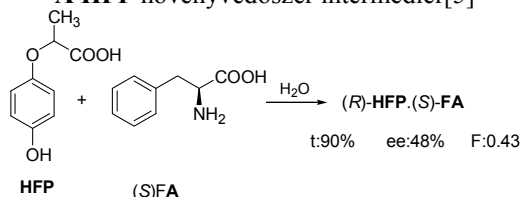


### 2.2. Savas karakterű racém vegyületek reszolválása szabad állapotú amfoter karakterű reszolválóágenssel

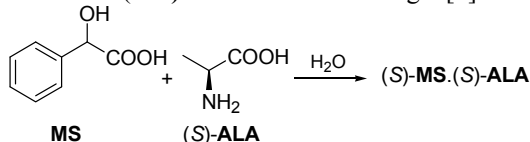
A CNP egy gyógyszer intermedier



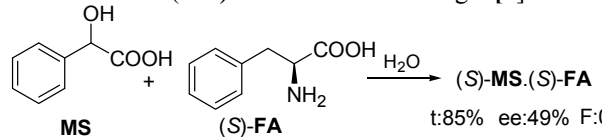
A HFP növényvédőszer intermedier[5]



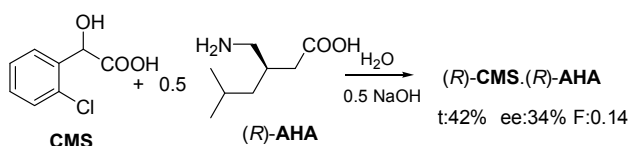
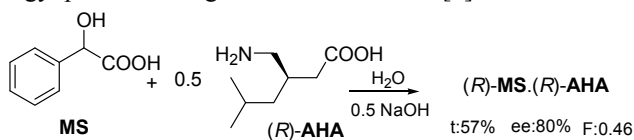
A mandulasav (MS) rezolválási lehetőségei [7]



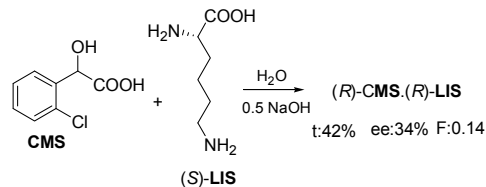
A mandulasav (MS) rezolválási lehetőségei [7]



Egy ipari technológia melléktermékével [8]

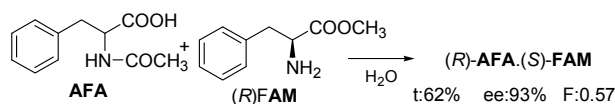
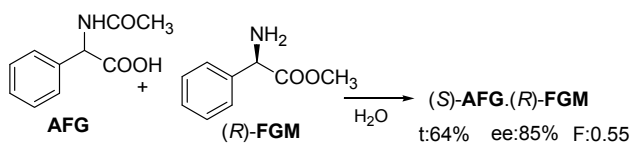


[9]



### 3. RESZOLVÁLÁSOK, MELYBEN MIND A RACÉM VEGYÜLET, MIND PEDIG A RESZOLVÁLÓÁGENS AMFOTER KARAKTERŰ VEGYÜLET SZÁRMAZÉKA

Aminosavak származékai



Összegezve a bemutatott példákat, úgy véljük, hogy egyre nagyobb számú eredményes rezolválásról számol be a szakirodalom, melyek közvetlenül amfoter karakterű vegyületeket rezolválnak, vagy amfoter karakterű rezolválóágensokat használnak. Bízunk benne, hogy a bemutatott példák jól érzékeltetik az amfoter karakterű vegyületek esetében a királis-királis felismerés lehetőségeit és gyakorlati előnyeit. Az 1970-es évektől évről évre több ilyen példát írnak le.

Az eredmények értékelésénél azt is figyelembe kell venni, hogy az amfoter vegyületek közvetlen rezolválási műveletei során megtakaríthatunk két reakciólépést a savas vagy bázikus frakció erősítését, majd a származékok elbontását. Értelemszerűen választhatjuk a Pasteur, a Pope és Peachy, ill. a Marckwald féle felismeréseket a megfelelő diasztereomerek frakcionált kristályosításakor. Figyelemreméltó, hogy a bemutatott példák túlnyomó részében (16-ból 14 esetben) a diasztereomerek frakcionált kristályosítása vizes, vagy vizet tartalmazó oldószerből történhet. A diasztereomerekből elkülönített enantiomerek tisztasága magas. Ugyancsak említésre méltó, hogy a rezolválás eredménye, az F faktor is sok esetben jó (10 esetben az  $F \sim 0,5$ ). Csoportunk kísérleti tapasztalatai (14 esetben) alapján úgy véljük, hogy a diasztereomerek elbontását követően az elválasztott enantiomer (keverék) és a rezolválóágens jól elkülöníthető egymástól is. Szükség esetén az amfoter karakterű rezolválóágens gazdaságosan reagáltatható.

Végül úgy véljük, hogy a királis-királis felismerés alkalmazásának az amfoter vegyületek részvételével bemutatott módszerei ezeknek a kölcsönhatásoknak az értelmezésében is segítséget nyújthatnak.

Megállapíthatjuk, hogy az amfoter karakterű vegyületek rezolválhatóak mind szabad állapotban mind pedig savas illetve bázikus karakterű származékká alakítva, ugyanakkor ezen vegyületek enantiomerjei alkalmassak különböző savas illetve bázikus karakterű racém vegyületek elválasztására is. Amellett, hogy az enantiomerek biztos rezolválóágensnek bizonyulnak a rokon molekulászerkezetű racém vegyületek elválasztásánál, ezek nem toxikusak, és alkalmazásukkal nem terheljük sem az élő szervezeteket sem pedig a környezetünket.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA ( T 75236) által nyújtott támogatásért.

## IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] a). Jaques, J.; Wilen, S.H.; Collet, A.: *Enantiomers racemates and resolution* Wiley-Interscience, N.Y. 1881.  
b). Sheldon, R.A.: *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc. N.Y (1993).  
c). Kozma, D.: *Optical resolutions via diastereomeric salt transactions*, CRC Press London (2002).
- [2] a). Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis*, 10, 1555, (2005).  
b). Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem*, 16, 3011, (2006).  
c). Faigl, F.; Fogassy E.; Nogradi M.; Pálovics E.; Schindler, J.; *Tetrahedron:Asymmetry* 4, 519, (2008).
- [3] Aracs J., Berki K., Fogassy E., Gizur T., Harsányi K., Tőke L., Ács M., Mártonfyné Jászay Zs.: HU Pat.204774 (1989)
- [4] R. Soós, E. Fogassy, J. Gressay, A. Erdélyi, Hu Pat. 165115, (1974)
- [5] F. Faigl, E. Fogassy, M. Ács, HU Pat 193200 (1984)
- [6] F. Faigl, E. Fogassy, M. Ács, HU pat 193199 (1984)
- [7] E. Fogassy, E. Pálovics, Zs. Szeleczky, Hu Pat. P1200227 (2012).
- [8] J. Bálint, M. Csatáriné Nagy, Z. Dombrády, E. Fogassy, A. Gajáry, C. Suba, PCT Patent No. 03/000636, (2001)
- [9] E. Pálovics, J. Schindler, F. Faigl, E. Fogassy, *Compreh. Chir.*, ISBN: 9780080951676, Vol. 8, (2012), pp-91-97.