

**Zárójelentés „A királis vegyületek keverékeinek kölcsönhatásain alapuló, nemlineáris összefüggésekkel jellemezhető tiszta enantiomer előállítási lehetőségeinek kutatása és rendszerezése” című pályázat 2013-2017 között végzett munkáról és eredményekről.**

Munkánk során enantiomerek elválasztási lehetőségeit, racém vegyületekből diasztereomerek előállításával kezdtük. A diasztereomerek a racém vegyületektől függően molekulakomplexek, koordinációs komplexek és diasztereomer sók voltak.

A molekulakomplex és a koordinációs komplex diasztereomerek foszfor heterociklusos vegyületek voltak.

Folytattuk a 3-metil-foszfolén származékok enantiomerjeinek elválasztását. Részletesen vizsgáltuk az 1-n-butyl- és 1-n-propoxi-3-metil-foszfolének molekula és koordinációs komplexeinek izolálását, ugyanis ezek reszolválását korábban még nem valósították meg. [1,2] Előállítottuk és jellemeztük az izolált *P*-heterociklusok enantiomerjeinek platina(II)-komplexeit. [3,4,5]

Munkánk során elsőként állítottuk elő optikailag aktív formában az 1-butyl-, 1-i-butyl-, 1-i-pentil- és 1-propoxi-3-foszfolén-1-oxidokat, a 3-fenil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid és a fenil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxidokat [6].

Kidolgoztuk a 1-butyl-, 1-i-butyl- és 1-propoxi-3-foszfolén-1-oxidok reszolválását TADDOL-származékokat, valamint (-)-O,O'-dibenzoil- és (-)-O,O'-di-p-toluil-(2R,3R)-borkősav Ca<sup>2+</sup>-sóit alkalmazva reszolválószerként. Reszolválási eljárásokat dolgoztunk ki az 1-butyl- és 1-propoxi-3-foszfolén-1-oxidok mindkét antipódjának előállítására. Az 1-butyl-3-foszfolén-1-oxid mindkét enantiomerje előállítható spiro-TADDOL reszolválószerrel különböző oldószerekben. Azonban az 1-propoxi-3-foszfolén-1-oxid egyik enantiomerjét TADDOL-lal állítottuk elő, így a spiro-TADDOL-lal végzett reszolválás a másik antipódot eredményezte [7,8,9].

Bebizonyítottuk, hogy a 3-fenil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid kizárólag TADDOL származékokkal és borkősav származékok Ca<sup>2+</sup>-sóival állítható elő optikailag aktív formában, ugyanis az optikailag aktív fenil-foszfolén-oxid kettőskötésére történő diklórkarbén addíció racemizációval jár [10].

Azt találtuk, hogy a fenil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxid enantiomerjei optikailag aktív fenil-1,2-dihidrofoszfinin-oxidból, valamint a megfelelő racém vegyület TADDOL-lal és (-)-O,O'-di-p-toluil-borkősav Ca<sup>2+</sup>-sójával is előállíthatók [11].

A következőkben vizsgáltuk a racém 1-butyl-3-metil-3-foszfolén-1-oxid reszolválását, az enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit, valamint a koordinációs és molekulakomplexek kristályszerkezetét. Elválasztottuk a racém 1-izopropil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid enantiomerjeit és vizsgáltuk a borán, valamint platina komplexeik kristályszerkezetét. Összefoglaltuk az optikailag aktív *P*-heterociklusok enantiomerjeinek környezetbarát előállítási lehetőségeit [10,11].

A diasztereomer sókat racém bázisok illetve savak, valamint amfoter karakterű vegyületek rezolválásával állítottuk elő.

Munkánk 2013-as kezdetekor ismert volt, hogy amennyiben az alkalmazott rezolváló ágensek és racém vegyületek szerkezetileg hasonlóak, úgy a rezolválás során kristályosodott diasztereomerekből izolált enantiomerek átlagos enantiomertisztasága jó egyezést mutat az enantiomerkeverékek eutektikus összetételével. Továbbá a kapott enantiomerek tisztasága és a rezolválás eredményessége arányos a rezolváló ágensben és az enantiomerekben található kötőhosszak különbségével. Ezen kívül korábban az amfoter rezolválószerrel és racém vegyületekkel végzett enantiomer-elválasztásokat is rendszereztük. [12,13,14]

Jelen munkánk során sikeresen bebizonyítottuk az enantiomerkeverékek két fázis közötti lehetséges megoszlásának, és a diasztereomerkeverékek megoszlásának azonosságát. [14,15]

Eredményesen alkalmaztuk az aszpartám dipeptidet mandulasav rezolválására. [16] Vizsgáltuk továbbá  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  aminosavak alkalmazhatóságát racém mandulasav és 2-klór-mandulasav enantiomerek elválasztásában. [13,17,18] Ezekben az esetekben a kristályosítási idő, a rezolválóágensek szerkezete, valamint a reagensek eutektikus összetétele is döntő volt.

Munkánk következő részében bebizonyítottuk, hogy a vizsgált enantiomerkeverékek tulajdonságai meghatározzák az enantiomerek (diasztereomerek) két fázis közötti megoszlását. Így az alkalmazott királis komponensek viselkedése meghatározza az enantiomerek és diasztereomerek elválasztásának hatékonyságát. Felismertük, hogy a rezolválás során a diasztereomerek az őket alkotó enantiomerkeverékekhez hasonlóan viselkednek, amennyiben a rezolválószer és a racém vegyület szerkezetileg hasonlóak. Bebizonyítottuk továbbá azt is, hogy a racém vegyület és/vagy a rezolválószer eutektikus összetétele meghatározza a keletkező kristályos diasztereomer összetételét, abban az esetben is, ha a diasztereomerképző királis vegyületek szerkezetileg nem hasonlóak. [15,19,20,21,22]

A fenti megállapítást a rezolválások során kapott enantiomerkeverékek ee értékeinek összehasonlítása igazolta, vagyis az enantiomerelválasztást a magasabb eutektikus összetétel uralja. Továbbá úgy gondoljuk, hogy a diasztereomerképző enantiomerek eutektikus összetétele meghatározza a diasztereomersó, molekula- illetve koordinációs-komplex képzéssel végbemenő rezolválások hatékonyságát. Ezek a hatások akkor érvényesülnek, ha az elválasztás két fázis között játszódik le. [23]

A továbbiakban tanulmányoztuk a mandulasav (**MA**) és 2-klór-mandulasav (**CMA**) rezolválását (*R*)-Pregabalin [(*R*)-**PREG**] rezolválóágens alkalmazásával. A legmagasabb kapott enantiomertisztaság érték **MA** esetén 80%, **CMA** esetén pedig 92% volt. A rezolválást a kinetikus kontroll is befolyásolta, ami az enantiomerkeverékek viselkedésével magyarázható. Azt találtuk, hogy a kinetikusan kontrollált rezolválásban résztvevő vegyületek eutektikus összetétele ( $ee_{Eu}$ ) befolyásolhatja az enantiomerelválasztás hatékonyságát. Megállapítottuk, hogy a korábbi közleményeinkben kiemelt meghatározó szerkezeti hasonlóság mellett a racém vegyület és a rezolválószer eutektikus összetételét ( $ee_{Eu}$ ) is érdemes figyelembe venni a megfelelő rezolválószer kiválasztásánál. Ehhez egy

racemátképző vegyület eutektikus összetétele ( $ee_{Eu}$ ) egy sor kristályosítási kísérlettel meghatározható volt. [19,20,24]

Az enantiomerkeverékek elválasztásának korlátai a diasztereomerek enantiomerkeverékeinek eutektikus összetételéből kiszámíthatók. A diasztereomerek összetétele az enantiomerek eutektikus összetételéből meghatározható, amit a kinetikus vagy termodinamikus kontroll is befolyásol. A mandulasav amfoter rezolválószerrel végzett rezolválása során a kapott diasztereomerek összetételét nem-lineáris összefüggések biztosítják. A kristályos só összetétele a pH függvénye. Az elválasztás eredményessége növelhető a diasztereomersót képző molekulák kötőhosszai közötti különbség növelésével. [21,25,26,27]

Munkánk következő részében kidolgoztunk egy félfolyamatos eljárást („a rezolválószer kalitkában”), ahol a rezolválóagens a rezolválás után a reaktorban marad és újrafelhasználható. A diaszteremersó képzést in-line Raman-spektroszkópia segítségével követtük. Azt találtuk, hogy az ultrahangos besugárzás pozitív hatással van a kinetikusan kontrollált rezolválásra.[28] Amfoter rezolválószer alkalmazása esetén akkor értük el a legjobb eredményeket, amikor a pH érték a rezolváló ágens karboxilcsoportjának pKa értékének megfelelően lett beállítva. [29]

Irodalmi előzmények alapján, például az eutektikus összetételek szerepe az organokatalízisben, valamint annak a felismerése, hogy tükörképi viszonyú kristályok akirális és királis molekulák kettősspirálok kialakulásával keletkezhetnek, feltételeztük, hogy az enantiomer keverékek és a diasztereomer keverékek kristályosodása során is hasonló molekuláris kölcsönhatásokat kell feltételeznünk. [30]

Ugyancsak a királis molekulák szupramolekuláris helikális asszociátumai az oldatokban szükségszerűen homo- és heterokirális, kettősspirál képződéssel járhatnak, melyek mindegyike M és P helicitású lehet. Az így kialakuló egyensúlyok során ezeknek a szerkezeteknek olyan elrendeződésűvé kell alakulnia az oldatban, hogy képes legyen kristályosodni. Mindezekhez figyelembe kell venni, hogy a jelen lévő királis molekulák enantiomer keverékeinek az eutektikus összetételei, időben eltolva, de megjelenhetnek a kristályos kiválásban.[30,31,32,33,34]

A munkánk során tapasztaltakat felhasználva, sikerült megoldani a tofizopam [35] és az Amlodipin [36] enantiomerkeverékek elválasztását, valamint ezek szerkezetinek feltérképezése is megtörtént.

A projekt ideje alatt, munkánk, felismeréseink eredményeiről 20 nemzetközi- és 2 magyar nyelvű folyóiratcikkekben, valamint 12 nemzetközi konferencián tartott szóbeli előadáson számoltunk be.

Egy doktori értekezés és 2 szakdolgozat készült el az említett munkák alapján.

- [1] Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G.: Resolution of 1-n-Butyl-3-Methyl-3-Phospholene 1-Oxide with TADDOL derivatives and calcium salts of O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)-or O,O'-di-p-toluoyl-(2R,3R)-tartari acid *Chirality* 26(3), 174-182, 2014.
- [2] Bagi P., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G.: Resolution of 1-n-propoxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide by diastereomeric complex formation using TADDOL derivatives and calcium salts of O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)-or O,O'-di-p-toluoyl-(2R,3R)-tartari acid, *Tetrahedron:Asymm* 25(4), 318-326, 2014.
- [3] Bagi P., Kovács T., Szilvási T., Pongrácz P., Kollár L., Drahos L., Fogassy E., Keglevich G.: Platinum(II) complexes incorporating racemic and optically active 1-alkyl-3-phospholene P-ligands: Synthesis, stereostructure, NMR properties and catalytic activity. *J. Organomet. Chem.* 751, 306-313, 2014.
- [4a] Bagi P., Kovács T., Kollár L., Fogassy E., Keglevich G.: Novel Platinum(II)-Complexes Incorporating Optically Active P-Heterocycles as the Ligands, *Phosphorous Sulfur* 190: (5-6) 821-823, 2015.
- [4b] Bagi P., Kovács T., Kollár L., Fogassy E., Keglevich G.: Novel platinum(II) complexes incorporating optically active P-heterocycles as the ligands: In 20th International Conference on Phosphorous Chemistry Conference, Dublin 2014.06.28-2014.07.02, pp.137 2014.
- [5] Bagi P., Karaghiosoff K., Czugler M., Hessz D., Kállay M., Kubinyi M., Szilvási T., Pongrácz P., Kollár L., Timári T., Kövér K.E., Drahos L., Fogassy E., Keglevich G.: Synthesis, Characterization and application of Platinum(II) complexes incorporating racemic and optically active 4-chloro-5-methyl-1-phenyl-1,2,3,6- Heteroatom Chemistry 27(2), 91-101, 2016.
- [6] Bagi P., Fogassy E., Keglevich Gy.: Öt- és hattagú P-heterociklusok rezolválása és hasznosítása ligandumként, *Magy Kém Foly Kém Közl* 121: (4) 152-156, 2015.
- [7] Keglevich Gy., Grün A., Bagi P., Bálint E., Kiss N.Z., Kovács R., Jablonkai E., Kovács T., Fogassy E., Greiner I.: Environmentally Friendly Chemistry with Organophosphorus Syntheses in Focus, *Period Politechn Chem Eng* 59: (1) 82-95, 2015
- [8] Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich Gy.: A Case Study on the Resolution of the 1-i-Butyl-3-methyl-3-phospholene 1-Oxide via Diastereomeric Complex Formation Using TADDOL Derivatives and via Diastereomeric Coordination Complexes Formed from the Calcium Salts of O,O'-Diaroyl-(2R,3R)-tartaric Acids, *Heteroatom Chem* 26: (1) 79-90, 2015
- [9] Bagi P., Juhász K., Timári I., Kövér K.E, Mester D., Kállay M., Kubinyi M., Szilvási T., Pongrácz P., Kollár L., Karaghiosoff K., Czugler M., Drahos L., Fogassy E., Keglevich G.: A study on the optical resolution of 1-isopropyl-3-methyl-3-phospholene 1-oxide and its use the synthesis of borane and platinum complexes, *J Organomet Chem* 797: 140-152, 2015.

- [10] Herbay R., Bagi P., Mucsi Z., Mátravölgyi B., Drahos L., Fogassy E., Keglevich G.: A novel preparation of chlorophospholenium chlorides and their application in the synthesis of phospholene boranes, *Tetrahedron Lett.* 58: (5) 458-461, 2017
- [11] Bagi P, Ujj V, Czugler M, Fogassy E, Keglevich G: Resolution of P-stereogenic P-heterocycles via the formation of diastereomeric molecular and coordination complexes, *Dalton Transactions* 45:(5) pp. 1823-1842, 2016
- [12] Pálovics E., Szelezky Zs., Faigl F., Fogassy E.: Amfoter karaktreű vegyületek a rezolválásban, *Műszak Szemle* 61, 34-38, 2013.
- [13] Szelezky Zs., Földi B., Pálovics E., Fogassy E.: Amfoter karakterű rezolválóágensek vizsgálata, *XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Baia-Mare, Románia, 21-24, 33, 2013.
- [14] Pálovics E., Szelezky Zs., Földi B., Faigl F., Fogassy E.: Kódolja-e a királis vegyületek tulajdonsága az enantiomerfelismerést?, *XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Baia-Mare, Románia, 21-24, 64, 2013.
- [15] Pálovics E., Szelezky Zs., Faigl F., Fogassy E.: Correlations between the separations of enantiomeric and diastereomeric mixtures, *New trends and strategies in the chemistry of advanced materials with relevance in biological systems, technique and environmental protection*, *XIIIth Timisoara's academic days*, 2013.
- [16] Szelezky Zs., Pálovics E., Fogassy E.: Resolution of mandelic acid with aspartame, *15th Austrian Chemistry Days*, Graz, Ausztria, szeptember 23-26, ISBN 978-3-900554-7-9, 2013.
- [17] Szelezky Zsolt, Bagi Péter, Pálovics Emese, Fogassy Elemér: The Effect of SDE on the Separation of Diastereomeric Salts - A Case Study for the Resolution of Mandelic Acid Derivatives with Pregabalin, *Tetrahedron: Asymmetry* 25: (15) 1095-1099, 2014.
- [18] Szelezky Zsolt, Bagi Péter, Földi Balázs, Semsey Sándor, Pálovics Emese, Faigl Ferenc, Fogassy Elemér: Non-linear effects in the enantiomeric separation of mandelic acid using the mixtures of amphoteric resolving agents, *Tetrahedron: Asymmetry* 26: 721-731, 2015.
- [19] Szelezky Zsolt, Pálovics Emese, Földi Balázs, Tóth Gábor, Faigl Ferenc, Fogassy Elemér: Chiral discrimination in diastereomeric salt formation, In: *26th International Symposium on Chiral Discrimination*, ISCD-26.2014. pp. 295, 2014.
- [20] Pálovics E, Szelezky Z, Bagi P, Faigl F, Fogassy E: Regularities between Separations of Enantiomeric and Diastereoisomeric Mixtures. Prediction of the Efficiency of Diastereomeric/Enantiomeric Separations on the Basis of Behaviour of Enantiomeric Mixtures, *Period Politechn Chem Eng* 59: (1) 26-37, 2015.
- [21] Szelezky Zs., Bagi P., Pálovics E., Fogassy E.: The effect of the eutectic composition on the outcome of kinetically and thermodynamically controlled resolutions that are based on the formation of diastereomers, *Tetrahedron: Asymmetry* 26: (7) 377-384, 2015.

- [22] Szelezcky Zs., Semsey S., Bagi P., Pálovics E., Faigl F., Fogassy E.: Selecting Resolving Agents in Respect of Their Eutectic Compositions, *Chirality* 28(3), 230-234, 2016.
- [23] Pálovics E., Szelezcky Zs., Faigl F., Fogassy E.: Prediction of efficiency of resolution processes based on the regularities observed and encoded on properties of racemic compound and resolving agents, In: The 7 th Edition of *New trends and strategies in the chemistry of advanced materials with relevance in biological systems, technique and environmental protection*. Temesvár, Románia, 2014.06.05-2014.06.06. Kiadvány: 2014. pp. 1, 2014.
- [24] Pálovics Emese, Szelezcky Zsolt, Földi Balázs, Faigl Ferenc, Fogassy Elemér: Prediction of the efficiency of diastereoisomer separation on the basis of the behaviour of enantiomeric mixtures, *RSC Advances* 4: 21254-21261, 2014.
- [25] Szelezcky Zs., Bagi P., Pálovics E., Faigl F., Fogassy E.: The pH-dependency of diastereomeric salt resolutions with amphoteric resolving agents, *J Chem Res-S* 40(1), 20-25, 2016.
- [26] Szelezcky Zs., Semsey S., Bagi P., Földi B., Faigl F., Pálovics E., Fogassy E.: An Aspect of Selecting Resolving Agents – The Role of Differences in Molecule Length in Diastereomeric Salt Resolutions, *Sep. Sci. Technol.*, 1-6, 2016
- [27] Pálovics E., Szelezcky Zs., Faigl F., Fogassy E.: Prediction of the efficiency in resolution processes, In: *5th EuCheMS Chemistry Congress* . Isztambul, Törökország, 2014.08.31-2014.09.04. Kiadvány: 2014. pp. 1133, 2014.
- [28]. Szelezcky Zs., Kis-Mihály E., Semsey S., Pataki H., Bagi P., Pálovics E., Marosi Gy., Pokol Gy., Fogassy E., Madarász J.: Effect of ultrasound-assisted crystallization in the diastereomeric salt resolution of tetramisole enantiomers in ternary system with O,O'-dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid, *Ultrasonics Sonochemistry* 32: pp. 8-17, 2016
- [29]. Szelezcky Zsolt: *Új felismerések a rezolválás folyamataiban*, PhD értekezés, <http://www.doktori.hu/index.php?menuid=193&lang=HU&vid=15611>, 2016
- [30] Pálovics E., Szelezcky Zs., Fogassy E.: Influence of Helical Structured Supramolecular Associates and that of Eutectic Composition on the Distribution of Enantiomeric and Diastereomeric Mixtures between Phases, *Chem. Bull. "POLITEHNICA" Univ.* 61(75), 1, 40-43, 2016.
- [31] Pálovics E., Szelezcky Zs., Faigl F., Fogassy E.: Hogyan befolyásolják az enantiomer-felismerést a királis rendszerekben lejátszódó kölcsönhatások?, In: *XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia . Kolozsvár, Románia*, 2014. pp. 75, 2014.
- [32] Pálovics E., Szelezcky Zs., Faigl F., Fogassy E.: A presumable mechanism of the separation of diastereomeric- and enantiomeric mixtures, *XXII Nemzetközi Vegyészkonferencia\_Temesvár*, 2016.
- [33] Pálovics E., Szelezcky Zs., Faigl F., Fogassy E.: Preparation of pure enantiomers by separation of deastereoisomers *New trends and strategies in the chemistry of advanced*

*materials with relevance in biological systems, technique and enviromental protection.* (Ed. Tudose R) 14-16, 2017.

[34] Pálovics E., Szeleczky Zs., Fogassy E.: A presumable mechanism of the separation of deastereomeric- and enantiomeric mixtures, *Separation Techniques*, October 23-25, Paris France ISSN2157-7064, Vol. 8, Issue 7, 14-16, 2017.

[35] Bosits Miklós: **Tofizopám rezolválása diasztereomer sóképzéssel és az enantiomer keverék tisztítási módszereinek vizsgálata** (BME Szakdolgozat, 2017).

[36] Dóra Szolcsányi: **Opikailag aktív amlodipin előállítása diasztereomer sóképzéses rezolválással** (BME Szakdolgozat, 2017)