

Királis és akirális rokon szerkezetek szerepe az enantiomer felismerésben

SCHINDLER József**

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Műegyetem rkp. 3., 1111 Budapest*

1. Bevezetés

A kémiában rokon szerkezetű vegyületek, vagy izomerkeverékek elválasztásakor sokszor olyan módszert alkalmaznak, hogy a keveréket feloldják valamilyen oldószerben és azt egy harmadik vegyülettel reagáltatják. Ennek hatására a keletkezett új képződmény kiválik az oldatból. A szilárd fázis tartalmazza az egyik, a folyadékfázis a másik kiindulási vegyületet, vagy származékát. Ezt a módszert alkalmazta Pasteur is, amikor a racém borkősav (szőlősav) enantiomerjeit elválasztotta.¹ A vizes oldathoz d-quinotoxint adott és a kikristályosodó d-quinotoxin-d-borkősav hexahidrártól leszűrve elkülönítette a borkősav két enantiomerét. Felismerte, hogy az enantiomereket csak egy idegen szerkezetű, optikailag aktív vegyülettel lehet megkülönböztetni. Azóta tudjuk, hogy az ilyen kristályos disztereomer szerkezetekre a szupramolekuláris szerveződés a jellemző, amit esetenként az oldószer molekulák beépülése is stabilizál.²⁻⁷ Felismerték továbbá, hogy ez a királis molekula a racém vegyület enantiomerjeiből is előállítható és ez lehet a legkedvezőbb rezolválóagens.⁸⁻¹⁴ Holland kutatók felismerték azt is, hogy előnyös lehet több, egymással rokon szerkezetű rezolválóagens keverékének az együttes alkalmazása.¹⁵⁻¹⁶ Mások pedig azt találták, hogy egy adott rezolválóagenssel nem rezolválható racém vegyület, a vele rokon szerkezetű, de rezolválható racém vegyülettel keverve rezolválható lesz.¹⁷ Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy az enantiomer-megkülönböztetés, vagyis a királis–királis felismerés igen kedvező lehet, ha a két enantiomeren és a rezolválóagensen kívül legalább egy további királis vegyület is jelen van. Ez lehet a racém vegyülettel, vagy a rezolválóagenssel rokon szerkezetű. A kiralitás és a szerves kémiai molekulaszerveződés összefügg és ok-okozati összefüggéseket találhatunk.¹⁸⁻²⁰ Ha a rezolválóagens keresésénél figyelembe vesszük azt, kölcsönhatásokat tervezhetünk, illetve a lehetőségeket nem szűkítjük le a véletlenszerű összemérésekre, akkor sokkal nagyobb eséllyel találhatjuk meg a választ a „Hogyan találjak rezolválóagenst a racém molekulámhoz?” kérdésre.

A fentiek ismeretében felmerül a kérdés, hogy előnyös-e, ha a keverék rezolválóagensnek nemcsak egymással, hanem a racém vegyületekkel is rokon szerkezetűek. Kérdéses, hogy a diasztereomerbe beépülő kristálysolvát csak oldószer molekula lehet, vagy egyéb akirális vegyület is? Ha az oldó-

szer molekulák helyett más akirális molekulák épülnek be a szupramolekuláris szerkezetbe, akkor kérdés, hogy ezek lehetnek-e rokon szerkezetűek a rezolválóagenssel, vagy a racém vegyülettel? Végezetül az egyik enantiomer és a másik optikai izomerből képzett, stabilabb diasztereomer elválasztásához szükséges-e egyáltalán oldószer, hiszen azt a desztillációs, szublimációs eljárások esetében legfeljebb csak az elválasztás előkészítéséhez használják. A diasztereomer komplexek és enantiomerek olvadákos elválasztásakor is csak a kristályosítás utáni műveletekhez alkalmaztak oldószert. Kérdés, lehetséges-e a racém vegyület és a rezolválóagens olvadékból a stabilabb diasztereomer kristályosodását követően a maradékban lévő enantiomer elválasztása, és keverék reagensek esetében is előnyös-e ez a módszer?

Munkáink során modellvegyületeken keresztül a fenti kérdésekre kerestük a választ. Arra törekedtünk, hogy egy-egy sorozat rezolválásakor lehetőleg azonos körülmények között dolgozzunk és így kimutathatók legyenek a származékok és keverékek viselkedésének hasonlóságai, vagy éppen az eltérései. Nem volt cél az egyedi rezolválások optimalizálása, a legkedvezőbb körülmények kimérése.

2. Optikai izomerek elválasztása a racém vegyület egyik enantiomerjéből előállított ellentétes karakterű rezolválóagenssel

2.1. Racém-6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin rezolválása N-ftaloil származékával

A racém 6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (*rac*-1) rezolválására az irodalomban egyetlen eljárás ismert.²¹ A módszert a Riker Laboratories munkatársai dolgozták ki, ez a cég szabadalmaztatta a Flumequint és analogonjait. A tetrahidrokinolint N-tozil-L-prolil-kloriddal acilezik, a keletkező diasztereomereket oszlopkromatográfiásan választják el, majd nátrium-etiláttal etanolban elbontják.

A *rac*-1 diasztereomer sóképzéses rezolválásait Bálint térképezte fel a következő optikailag aktív vegyületekkel: bróm-kámforszulfonsav, *L*-borkősav, di-(*p*-toluil)-*L*-borkősav, FTHQ saját N-ftaloil (*R*)-konfigurációjú származéka (*(R)*-2) (1. Táblázat).²²

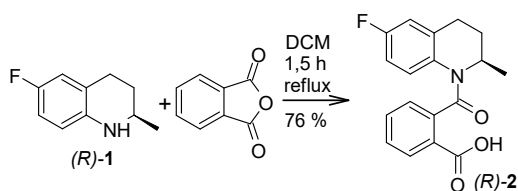
* Schindler József. Tel.: +36 1 463 3653; fax: +36 1 4633648; e-Mail: schindler.jozsef@vbk.bme.hu

1. Táblázat. *Rac-1* rezolválása különböző rezolválóágensekkel

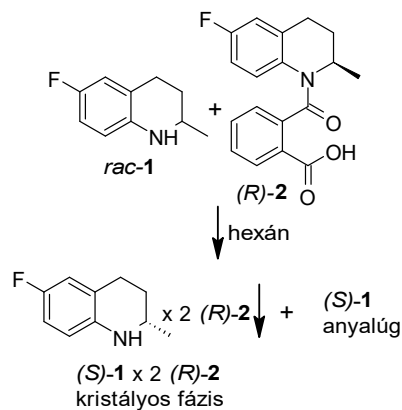
Rezolválóágens	T (%)	OT (%)	S ^a
Bróm-kámforszulfonsav	46	86	0,40
<i>L</i> -Borkősav	97	12	0,12
Di-(<i>p</i> -toluil)- <i>L</i> -borkősav	54	96	0,52
(<i>R</i>)-2	86	28	0,24

^a Rezolválhatóság, S=T x OT.

A rokon szerkezetű rezolválóágenszt (*R*)-1 és ftálsavanhidrid reakciójával állították elő (1. Ábra).

1. Ábra. (*R*)-2 rezolválóágens előállítás

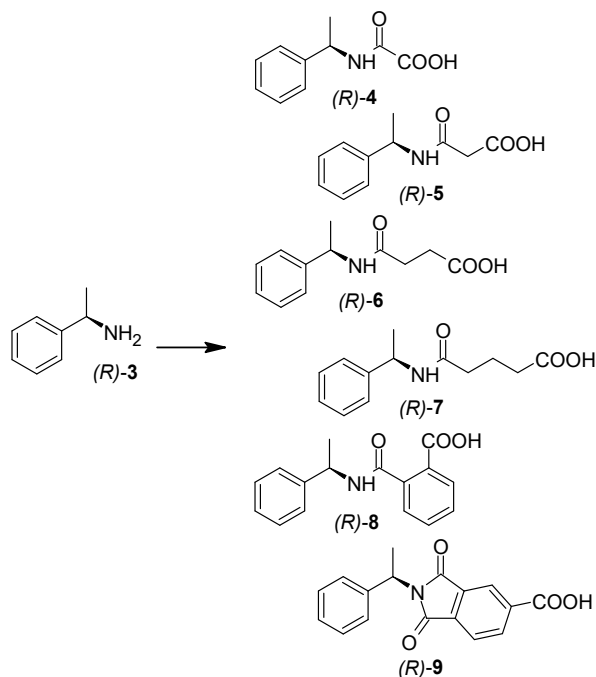
Saját származékkal az elérhető optikai tisztaság (OT=28%), így a rezolválhatóság is (S=0,24) messze elmarad attól, amit egy jó rezolválóágensztől elvárnánk. A Bálint által kidolgozott módszert módosítottuk és abban az esetben, ha a rezolválóágenszt szilárd formában adtuk a *rac-1* hexánnal készült oldatához olyan diasztereomer képződmény keletkezett, amely egy mol bázist és két mol rezolválóágenszt tartalmazott (2. Ábra).

2. Ábra. *Rac-1* rezolálása saját (*R*)-2 származékával

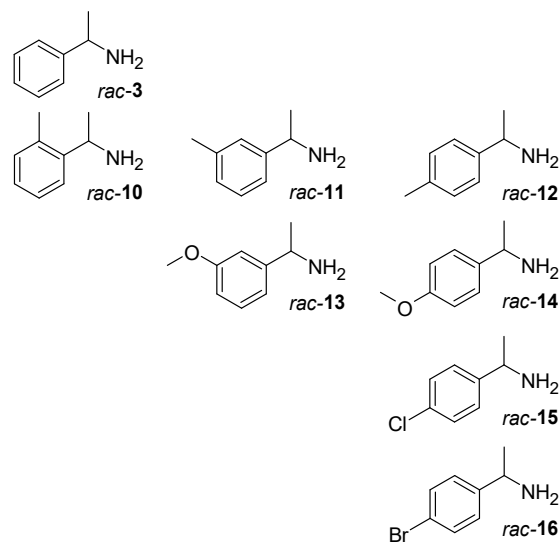
A komplexből 85 %-os termeléssel és 75 % optikai tisztasággal (S=0,64) kaptuk az (*S*)-1 bázist.²³ Az így kapott eredmény lényegesen jobb, mint a korábbiak.

2.2. *Racém-1*-feniletilamin és rokon struktúrák rezolválása saját dikarbonsav-félamid származékokkal

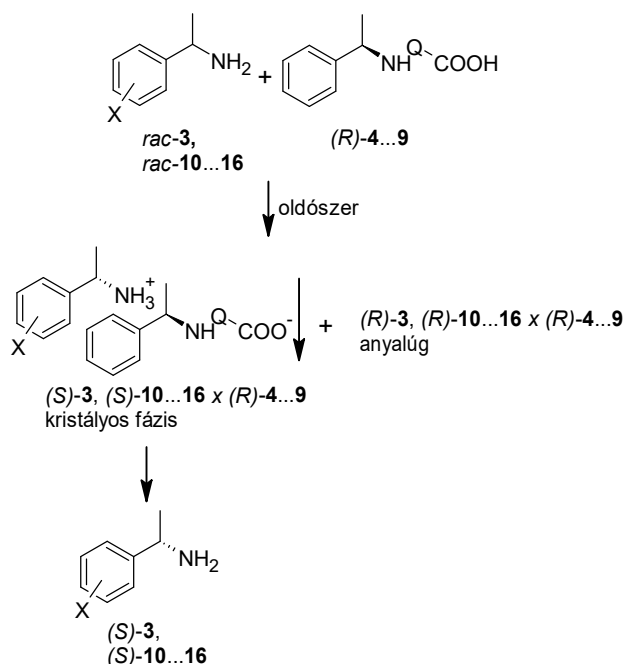
A rokon szerkezetű racém vegyület-rezolválóágens kapcsolatok vizsgálataihoz az 1-feniletilamin (*rac-3*) és ennek az optikailag tiszta enantiomerjéből (*R*)-3 előállított, részben homológ sort alkotó dikarbonsav-félamid rezolválóágensek ((*R*)-4...9) kölcsönhatásait tanulmányoztuk (3. Ábra).

3. Ábra. (*R*)-4...(*R*)-9 dikarbonsav-félamid rezolválóágensek

Ezzel a modellel lényegesen jobban kiterjeszthettük a vizsgálatainkat. A rokon szerkezeteket a racém oldalon is bővítettük, aromás magban szubsztituált metil-, metoxi- és halogén vegyületeket (*rac-10*...16) is teszteltünk (4. Ábra).

4. Ábra. *Rac-3*...16 racém vegyületek

A *rac*-**3**, *rac*-**10**...**16** rezolválhatóságát a klasszikus módon, oldószerből történő diasztereomer sóképzéses módszerrel vizsgáltuk a rokon szerkezetű (*R*)-**4**...**9** rezolválóágensekkel (5. Ábra).



5. Ábra. *Rac*-**3**, *rac*-**10**...**16** rezolválása (*R*)-**4**...**9** rezolválóágensekkel

Az (*R*)-**8** és (*R*)-**9** rezolválóágensek alkalmatlannak bizonyultak, mert jellemzően nem adtak kristályos diasztereomer sót *rac*-**3**, illetve *rac*-**10**...**16** bázisokkal, vagy a kristályosodó diasztereomer racém összetételben tartalmazta az azokat. Az (*R*)-**4**...**6** rezolválóágenseket és a *rac*-**3**, illetve *rac*-**10**...**16** bázisokat diasztereomer só kristályosításához alkalmas oldószerben reagáltattuk. Erre a célra leginkább az acetone vagy etilacetát vált be. A kikristályosodó sókat szűrtük, majd kétszeri átkristályosítás után felszabadítottuk a bázist és minősítettük. A legtöbb esetben közel enantiomer tiszta anyagokat kaptunk (2. Táblázat).²⁴⁻²⁶

A diasztereomer sók között minden esetben a heterokirális kapcsolat volt a stabilabb, vagyis a kikristályosodó diasztereomer só az (*S*)-konfigurációjú **3**, **10**...**16** enantiomereket tartalmazta. A p-pozícióban halogént tartalmazó bázisok (*rac*-**15**, *rac*-**16**) esetén az (*R*)-**5** rezolválóágens bizonyult alkalmasnak az enantiomer megkülönböztetéshez, míg az (*R*)-**6** esetén a diasztereomer só racém összetételben tartalmazta a **15** és **16** vegyületek enantiomereit. Ez utóbbiakról eltekintve minden esetben a heterokirális diasztereomer (kvázi racemát) kristályosodott, ebből arra következtettünk, hogy ezekben a sókban hasonlóak a királis kölcsönhatások, tehát a különböző anyagi minőségű diasztereomerek szupramolekuláris szerkezete is hasonló. Ennek bizonyítására több diasztereomer só szerkezetét határoztuk meg egykristály röntgendiffrakció segítségével. Választ kerestünk a hetero- és a homokirális diasztereomerek különbségére.

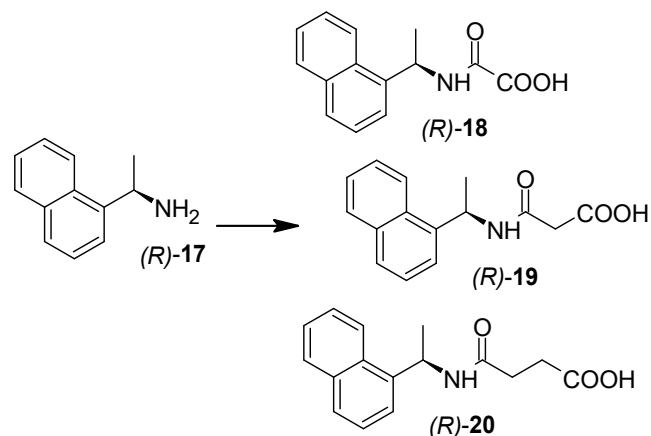
2. Táblázat. *Rac*-**3**, *rac*-**10**...**16** 1-feniletilamin származékok rezolválása rokon szerkezetű (*R*)-**4**...**6** rezolválóágensekkel

Rezolválóágens	<i>(R)</i> - 4			<i>(R)</i> - 5			<i>(R)</i> - 6		
Bázis	T (%)	OT (%)	S	T (%)	OT (%)	S	T (%)	OT (%)	S
<i>Rac</i> - 3	38	98	0,37	56	99	0,55	61	100	0,61
<i>Rac</i> - 10	46	98	0,45	-	-	-	76	19	0,14
<i>Rac</i> - 11	-	-	-	54	99	0,53	-	-	-
<i>Rac</i> - 12	-	-	-	55	100	0,55	36	100	0,36
<i>Rac</i> - 13	-	-	-	-	-	-	51	100	0,51
<i>Rac</i> - 14	-	-	-	32	99	0,32	45	97	0,44
<i>Rac</i> - 15	-	-	-	48	99	0,48	racém	-	-
<i>Rac</i> - 16	-	-	-	49	100	0,49	racém	-	-

Vizsgálatainkhoz a stabil, (*S*)-**3** x (*R*)-**4** són túl sikeresen előállítottuk a kevésbé stabil (*R*)-**3** x (*R*)-**4** sót is. Az egyetlen, látható szerkezeti különbség (eltekintve egyéb igen gyenge atom-atom kölcsönhatásoktól) a C-H... π ("gyűrű közép") típusú, elektrosztatikus kölcsönhatás. Míg az alapvető összetartó kölcsönhatások hasonlóak, addig a gyűrű-gyűrű kölcsönhatás miatt a rácsűrűség eltér annyira, hogy az meghatározó legyen a királis megkülönböztetésnél.

2.3. Racém-1-naftiletilamin rezolválása saját dikarbonsav-félamid származékokkal

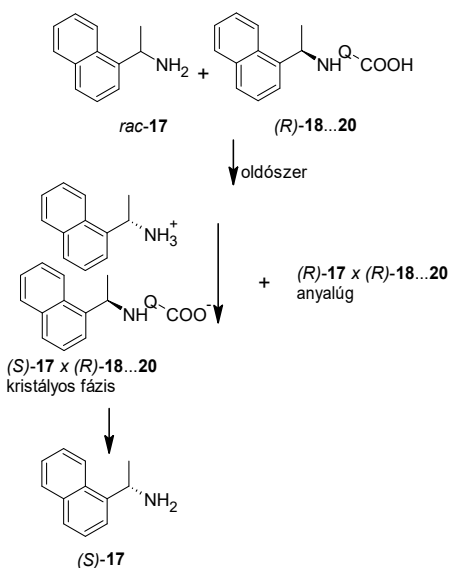
A kísérleteket kiterjesztettük az 1-feniletilaminnal analóg 1-naftiletilamin (*rac*-**17**) vizsgálatára is. Az (*R*)-**17** enantiomerből -hasonlóan, mint az (*R*)-**3**à(*R*)-**4**...**6** esetén-, rezolválóágenseket ((*R*)-**18**...**20**) állítottunk elő (6. Ábra).



6. Ábra. (*R*)-**18**...**20** dikarbonsav-félamid rezolválóágensek

Az *(R)*-18...19 rezolválóágenseket *(R)*-17 és nagy feleslegben vett dietil-oxalát, illetve dietil-malonát reakciójával, majd az azt követő hidrolízissel állítottuk elő, míg a *(R)*-20 esetén az *(R)*-17-t borostyánkősavanhidriddel reagáltattuk. Az így kapott *(R)*-18...20 savakkal a *rac*-17 bázis rezolválhatóságát vizsgáltuk (7. Ábra).²⁷

A feniletilamin sorozathoz hasonló eredményt kaptunk: mindhárom rezolválóagens alkalmasnak bizonyult az öt felépítő, de racém vegyület rezolválásához (3. Táblázat). A feniletilamin sorozatnál a rezolválóagens oldalkarjának növelésével (*(R)*-4a6) az alapmolekula (*rac*-3) esetén növekvő rezolválhatóságot értünk el és ez hasonló, mint amit a nafi-tilamin (*rac*-17) esetén az oxálamid (*(R)*-19) és a szukcinamidnál (*(R)*-20) tapasztaltunk. Ezzel szemben eltérő a malonamid (*rac*-18) viselkedése: a körülményektől függően a homo-, vagy a heterokirális szerkezet volt stabilabb hasonló, de gyenge eredménnyel.



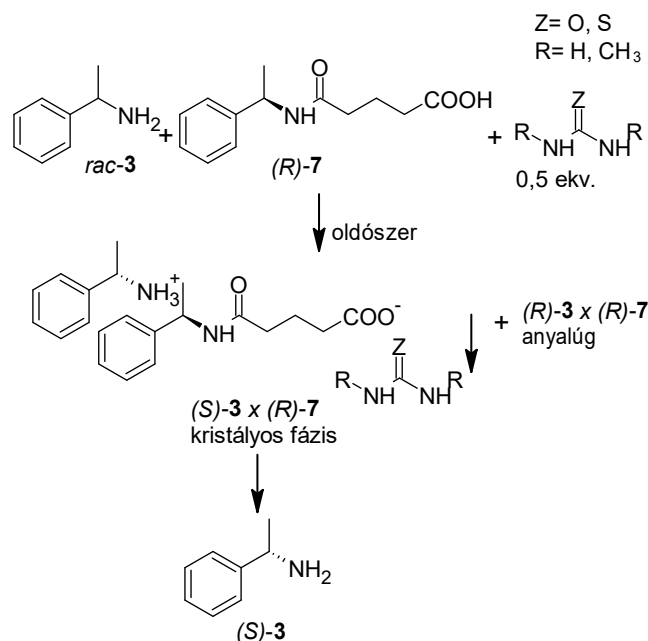
7. Ábra. *Rac*-17 rezolválása *(R)*-18...20 rezolválóágensekkel

3. Táblázat. *Rac*-17 rezolválása rokon szerkezetű *(R)*-18...20 rezolválóágensekkel

Rezolválóagens	<i>(R)</i> -18			<i>(R)</i> -19			<i>(R)</i> -20					
Bázis	T (%)	OT (%)	S	T (%)	OT (%)	S	T (%)	OT (%)	S			
<i>Rac</i> -17	60	99,8	0,59	86	12 (<i>R</i>)	0,10	32	100	0,32			
				homokirális (víz-ciklohexán)								
				86	15 (<i>S</i>)	0,13						
				heterokirális (víz)								

2.4. Racém-(3) rezolválása saját dikarbonsav-félamid származékokkal karbamidok jelenlétében

A rezolválóágensekben jelenlévő amid-kötésnek kiemelt szerepe van a diasztereomer stabilizációjánál. További hasonlósági vizsgálatainkhoz olyan savamid molekulaszervezettel rokon molekulát kerestünk, ami minimális kiterjedéssel és a rezolválóagenshez hasonló csoporttal rendelkezik. „Lecsupasztott” savamidnak a karbamidot, az N-metil-, és N,N'-dimetil-karbamidot, illetve az ezekkel rokon tiokarbamidot választottuk. A kísérleteket a korábbi eredmények összehasonlíthatósága miatt az *(R)*-4...7 rezolválóágensekkel végeztük el úgy, hogy a félekvivalens mennyiségű karbamid származékok voltak jelen. Érdekes tapasztalat, hogy amíg az *(R)*-4, *(R)*-5, *(R)*-6 rezolválóágensek önmagukban jó eredményt adtak, addig karbamidok jelenlétében nem alakult ki kristályos szerkezet, így rezolválásról sem beszélhetünk. *(R)*-7 rezolválóágenst önmagában alkalmazva a diasztereomer só többszöri átkristályosítása után 77%-os optikai tisztaságnál eutektikus összetételt tapasztalunk.²⁸ Karbamidok jelenlétében ezt az eutektikus összetételt az első kristályosításnál „átugorjuk”, így két átkristályosítás után gyakorlatilag tiszta heterokirális diasztereomer sókat izolálunk (8. Ábra).



8. Ábra. *Rac*-3 rezolválása *(R)*-7 rezolválóágensszel karbamidok jelenlétében

4. Táblázat. *Rac-3* rezolválása (*R*)-7 rezolválóágenssel karbamidok jelenlétében, eredmények

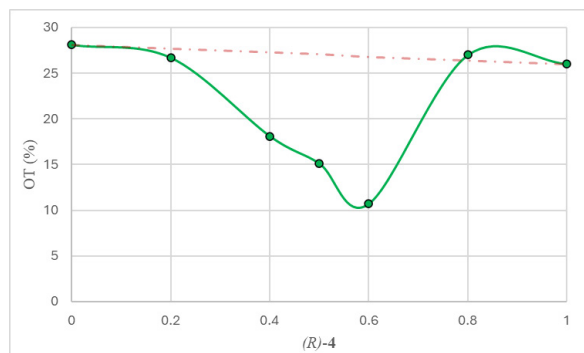
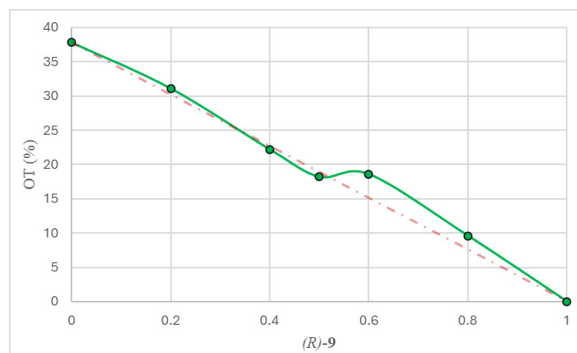
Karbamidok	Oldatból kiváló diasztereomer só			Diasztereomer só kétszeri átkristályosítás után		
	T (%)	OT (%)	S	T (%)	OT (%)	S
-	62	58	0,36	45	77	0,35
Karbamid	54	90	0,49	42	99	0,41
Tiokarbamid	51	73	0,37	35	100	0,35
N-metilkarbamid	53	83	0,44	36	100	0,36
N,N'-dimetilkarbamid	51	82	0,42	33	100	0,33

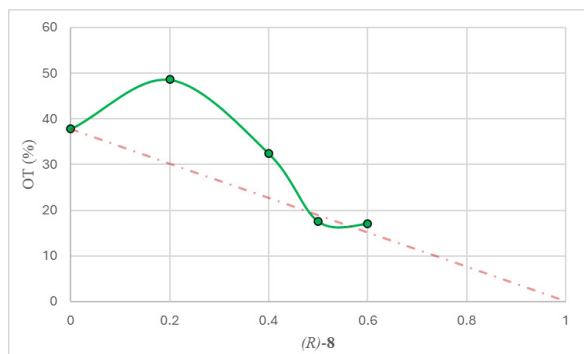
Termoanalitikai és HPLC mérésekkel kimutattuk, hogy a diasztereomer sók karbamid esetén $\approx 0,5$ ekvivalens mennyiséget tartalmaznak, míg a többi származék alkalmazásánál az akirális adalékok nem épültek be a sókba. A 4. Táblázatból látszik, hogy a karbamid beépülése a többiekhez képest plusz nyereséggel jár: a rezolválhatóság is javul. A többi karbamid jelenlétében elért rezolválhatóság kísértetiesen hasonló az eredeti, akirális additív nélküli eredményhez, de az annál több, mert az optikai tisztaság gyakorlatilag 100%.

A heterokirális kapcsolatok hasonlóságának vizsgálatához az (*S*)-3 x (*R*)-4 diasztereomer só egykristály röntgendiffrakciós felvételét hasonlítottuk össze az (*S*)-3 x (*R*)-7, az (*S*)-12 x (*R*)-6, illetve az (*S*)-17 x (*R*)-18 sókkal. Minden esetben hasonló hidrogénhid rendszert találtunk, illetve kitüntetett szerepe van az aromás π - π , illetve a C-H... π ("gyűrű közép") típusú kölcsönhatásoknak. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy a rokon szerkezetű vegyületek nagy valószínűséggel hasonló kölcsönhatásokat alakítanak ki. Ennek az a következménye, ha a racém vegyület egyik enantiomeréből ellentétes karakterű rezolválóágens családát állítunk elő, akkor nagy valószínűséggel találhatunk közte a kiindulási racém vegyületre nézve alkalmas rezolválóágens, illetve a rendszer „finomhangolható” a hasonló, de mégis picit eltérő struktúrákkal.

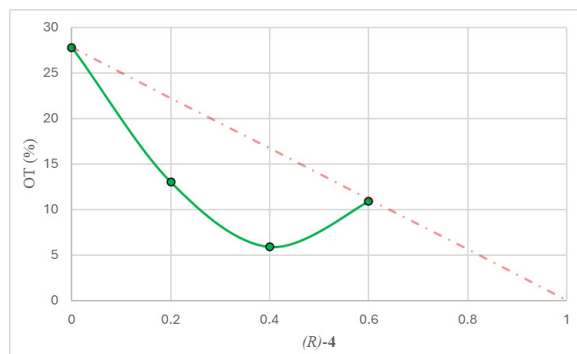
2.5. Rezolválás olvadékkristályosítással

Az eltérő, de mégis nagyrészt hasonló struktúrák szerepét vizsgáltuk úgy, hogy igyekeztünk minél jobban „lecsupaszítani” a rendszert és figyelmen kívül hagyni az oldószer okozta eltéréseket. A korábban megismert rezolválásokat úgy módosítottuk, hogy elhagytuk az oldószert és minden esetben félekvivalens mennyiségű rezolválóágenszt alkalmaztunk. Összemérés után az elegyet a teljes oldódásig melegítettük és a diasztereomer sót ebből kristályosítottuk. A kapott szuszpenzióhoz hexánt adtunk, így a bemért racém bázisra számítva félekvivalens mennyiségű diasztereomer sót és szabad bázist különítettünk el. Ez a megoldás gyors teszt módszernek bizonyult, így vizsgálatainkat kiterjesztettük olyan esetekre, amikor a kémiai egységes rezolválóágens helyett rezolválóágens keverékeket alkalmaztunk.²⁹ Ezeknél a vizsgálatoknál összességében szintén félekvivalens mennyiségű rezolválóágenszt alkalmaztunk, így jól megfigyelhető volt a rezolválóágensnek egymásra gyakorolt szinerg hatása. A kapott optikai tisztaság adatokat a rezolválóágens összetételének a függvényében az 1. Diagram-5. Diagramokon ábrázoltuk. Minden esetben behúztuk a két tiszta rezolválóágenssel kapott eredményből számolható lineáris effektust is.

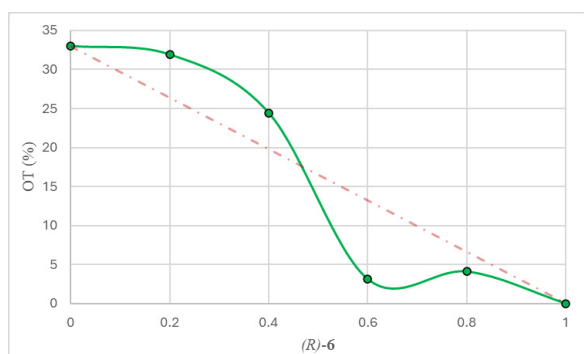
**1. Diagram.** *Rac-1* rezolválása (*R*)-4 (*R*)-6 rezolválóágens keverékekkel**2. Diagram.** *Rac-1* rezolválása (*R*)-9 (*R*)-7 rezolválóágens keverékekkel



3. Diagram. *Rac-1* rezolválása (*R*)-8 (*R*)-7 rezolválóagens keverékekkel



4. Diagram. *Rac-12* rezolválása (*R*)-4 (*R*)-6 rezolválóagens keverékekkel



5. Diagram. *Rac-16* rezolválása (*R*)-6 (*R*)-5 rezolválóagens keverékekkel

Kíváncsiak voltunk olyan esetekre, amikor mindkét rezolválóagens alkalmas a racém vegyület enantiomerjeinek a megkülönböztetésére, de kiemelt szerepet kaptak azok a kombinációk, amikor valamelyik rezolválóagens önmagában nem volt jó (2. Diagram-5. Diagramok). Ez lehet azért, mert nem kristályosodik az adott racém vegyülettel (3. Diagram és 4. Diagramok), vagy ugyan tapasztalunk kristályos kiválást, de az racém összetételben tartalmazza az elválasztani kívánt enantiomereket (2. Diagram és 5. Diagramok). Ezek figyelembevételével tervezett kísérlet-sorozatokról megállapíthatjuk, hogy a 2. Diagram keverékeinél az elért optikai tisztaság-keverékarány összefüggés közel lineáris. Ezzel szemben az 1. Diagram és 4. Diagramok keverékeinél negatív, míg a 3. Diagram keverékeinél ellenben pozitív kölcsönhatást kapunk. Az 5. Diagram keverékeivel a reagensek arányától függően pozitív és negatív kölcsönhatást tapasztalunk.

3. Összefoglalás

Az eredmények tükrében jópár általánosítást tehetünk a rezolválóagens kereséssel kapcsolatban:

- Származék rezolválóagensok között biztosan találunk olyat, amelyik alkalmas az enantiomerek elválasztására.

- A rezolválóagens core molekuláriszletét tartalmazó racém összetétel több saját származékkal is, a szubsztituált racém core vegyület ezek közül valamelyikkel nagy valószínűséggel rezolválható.
- Rokonszerkezetű rezolválóagens keverékeket alkalmazva javítható a királis megkülönböztető képesség. Az egyik molekula lehet önmagában alkalmatlan is.
- Az oldószer meghatározhatja, hogy melyik enantiomer vesz részt a kristályosodó szupramolekuláris szerkezetben.
- Olvadékból is lehet diasztereomer sőt kristályosítani.
- Nemcsak oldószer molekula épülhet be a diasztereomerbe, hanem más akirális vegyület is. Előnyös lehet a szerkezetében hasonló.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti Dr. Fogassy Elemért, illetve Dr. Keglevich Györgyöt, nélkülük nem jött volna létre sem a kutatási terület, sem pedig ez a cikk. A szerző hálás továbbá a PharmaLab Nemzeti Labornak (RRF-2.3.1-21-2022-00015) a támogatásért.

Hivatkozások

1. a) Pasteur, L. C. R. *Acad. Sci.* **1853**, 37, 162. b) Pasteur, L. *Ann. Chim. (Paris)*, **1853**, 38, 437.
2. Sakurai, R., Yuzawa, A., Sakai, K., and Hirayama, N. *Cryst. Growth Design*, **2006**, 6, 1606-1610.
<https://doi.org/10.1021/cg060041s>
3. Sakurai, R., Sakai, K. *Pharmaceutical Process Chemistry*, **2010**, 19.
4. Kodama, K., Kimura, Y., Shitara, H., Yasutake, M., Sakurai, R., Hirose, T. *Chirality*, **2010**, 23, 326-332.
<https://doi.org/10.1002/chir.20922>
5. Novák T., Ujj V., Schindler J., Czugler M., Kubinyi M., Mayer Z.A., Fogassy E., Keglevich G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17 2599–2602.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.09.016>
6. Ujj V., Schindler J., Novák T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich GY. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1973-1977.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.07.029>
7. Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., and Keglevich G. *Heteroatom Chemistry* **2015**, 26, 79-90.
<https://doi.org/10.1002/hc.21218>
8. Gizur, T., Péter, I., Harsányi, K., Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1589.
[https://doi.org/10.1016/0957-4166\(96\)00188-7](https://doi.org/10.1016/0957-4166(96)00188-7)
9. Fogassy, E., Kozma, D. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A* **1996**, 276, 37-45.
10. Suzuki, K., Kondo, S., Fujino, M., Takauchi, H., Kawachi, Y. Japanese Patent 73, 103,516, 1973; *Chem. Abstr.* **1973**, 80, 133826.
11. Hung. Pat. 195174, 1984, *Chem. Abstr.* **1984**, 102, 61849.
12. Schneider, G., Feller, A., Greff, Z., Lempert, K., Fetter, J., Hornyák, Gy., Sohár, P., Fogassy, E., Ács, M., Kürthy, M., Fekete, M. Hung. Pat. 2069/91.
13. Fogassy, E., Kozma, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 28,5069-5070.
[https://doi.org/10.1016/00404-0399\(50\)09415-](https://doi.org/10.1016/00404-0399(50)09415-)
14. Faigl, F., Fogassy, E., Ács, M. Hung. Pat. 193199, 1984, W08503,932, *Chem. Abstr.* **1984**, 104, 190891.
15. Vries, T., Wynberg, H., van Echten, E., Koek, J., ten Hoeve, W., Kellogg, R. M., Broxterman, Q. B., Minnaard, A., Kaptein, B., van der Sluis, S., Hulshof, L. A., Kooistra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 17, 2349-2354.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980918\)37:17<2349::AID-ANIE2349>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980918)37:17<2349::AID-ANIE2349>3.0.CO;2-I)
16. R.M. Kellogg, M. Leeman *Comprehensive Chirality*, **2012**, 367-399.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095167-6.00918-6>
17. Kaptein, B., Elsberg, H., Grimbergen, R. F. P., Broxterman, Q. B., Hulshof, L. A., Pouwer, K. L., Vries, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1343-1351.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00048-3)
18. Fogassy E., Schindler J., Kiss V., Pálovics E. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2004**, 2, 64-70.
19. E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálovics and J. Schindler *Synthesis* **2005**, 10, 1555-1568.
<https://doi.org/10.1055/s-2005-869903>
20. F. Faigl, J. Schindler, E. Fogassy *Topics in Current Chemistry, Volume: Novel Optical Resolution Technologies*, **2006**.
21. Gerster, J. F., Rohlfing, S. R., Winandy, R. M.: North American Medicinal Chemistry Symposium, Toronto, 1982.
22. Bálint József PhD értekezés Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Kar Szerves Kémiai Technológia Tanszék Budapest, 1996.
23. Balint, J., Egri, G., Vass, G., Schindler, J., Gajary, A., Friesz, A., Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3, 809-813.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00527-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00527-3)
24. Balint, J., Egri, G., Czugler, M., Schindler, J., Kiss, V., Juvancz, Z., Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12 1511-1518.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00254-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00254-3)
25. Egressy M., Schindler J., E. Fogassy *Periodica politechnica* **2003**, 61.
26. Bálint J., Schindler J., Egri G., Hánusz M., Marthi K., Juvancz Z., Fogassy E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3401-3405.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.09.017>
27. Laura Bereczki, Petra Bombicz, József Bálint, Gabriella Egri, József Schindler, György Pokol, Elemér Fogassy, Katalin Marthi *Chirality* **2009**, 21, 331-338
<https://doi.org/10.1002/chir.20535>
28. J. Schindler, M. Egressy, L. Bereczki, G. Pokol, E. Fogassy and K. Marthi *Chirality* **2007**, 19, 239-244
29. J. Schindler, M. Egressy, J. Bálint, Z. Hell, E. Fogassy *Chirality* **2005**, 17, 565-569.

The role of chiral and aciral related structures in enantiomer recognition

In chemistry, the most widely used method for separating compounds of similar structure or mixtures of isomers is as follows: the dissolved mixture is reacted with a third compound and the resulting product precipitates from the solution. The solid phase contains one compound, the liquid the other or their derivatives. This method was first used by Pasteur, who separated the enantiomers of racemic tartaric acid.¹ He added the racemic tartaric acid to the aqueous solution of d-quinotoxine and the crystals of d-quinotoxine-d-tartaric acid hexahydrate could be separated by filtration. He realised that the only way to distinguish the enantiomers was to use an optically active compound with foreign structures.

Since then it has been known that these crystalline diastereomeric structures are characterised by a supramolecular organisation, which in some cases is stabilised by the presence of solvent molecules.²⁻⁷

It was also recognised that this chiral molecule could be derived from enantiomers of racemic compounds, which could be the most advantageous resolving agent.⁸⁻¹⁴

Dutch researchers recognised that the joint use of mixtures of several resolving agents of similar structure can be advantageous for separation.¹⁵⁻¹⁶

Others have observed that a racemic compound which is inseparable by one resolving agent becomes separable when mixed with an analogous but separable racemic compound.¹⁷ In summary, enantiomeric discrimination, chiral-chiral recognition, can be improved if a chiral compound of similar structure (either to the racemic compound or to the resolving agent) is present in addition to the resolving agent. Chirality and the organisation of organic chemical molecules are related, and causal relationships can be found.¹⁸⁻²⁰ Taking into account the fact that you can design interactions when searching for a resolving agent and not limiting the possibilities to random combinations gives you a much better chance of answering the question, 'How do I find a resolving agent for my racemic molecule?'

In the light of the above, the question arises as to whether it is advantageous to have a mixture of resolving agents with a structure related not only to each other but also to the racemic compounds. The question is whether the crystal solvate incorporated in the diastereomer can be only a solvent molecule or also other aciral compounds. If other aciral molecules are incorporated into the supramolecular structure instead of solvent molecules, can they be related to the resolving agent or to the racemic compound? Finally, is a solvent needed at all to separate one enantiomer from the more stable diastereomer formed from the other optical isomer, which is at most used to prepare the separation in distillation and sublimation processes? Solvents are also used in the melt separation of diastereomeric complexes and enantiomers only for post-crystallisation operations. The question is whether it is possible to separate the residual enantiomer from the melt of the racemic compound and the resolving agent after crystallisation of the more stable diastereomer, and whether this method is also advantageous for mixed reagents.

Our work has sought to answer these questions through model compounds. Our aim was to work under the same conditions as far as possible when isolating a series of compounds, so that similarities or differences in the behaviour of the derivatives and mixtures could be detected. The aim was not to optimise individual resolves, but not to find the most favourable conditions.

There is only one known method in the literature for the resolution of racemic 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (*rac*-1).²¹ The method was developed by Riker Laboratories, which patented flumequine and its analogues. Tetrahydroquinoline is acylated with N-tosyl-L-prolyl chloride, the resulting diastereomers are separated by column chromatography, and then decomposed in ethanol with sodium ethylate.

The salt-forming resolutions of the *rac*-1 diastereoisomer were mapped by Bálint with the following optically active compounds: bromocamphorsulfonic acid, *L*-tartaric acid, di-(*p*-toluyl)-*L*-tartaric acid, FTHQ's own *N*-phenyl (*R*)-configuration derivative (*R*)-2) (Table 1).²²

For its own derivative, the optical purity (OT= 28%) and thus the resolvability (S= 0.24) is far below what would be expected for a good resolving agent. The method developed by Bálint was modified and when the resolving agent was added in solid form to a solution of *rac*-1 with hexane, a diastereomeric formation was obtained containing one mole of base and two moles of resolving agent (Figure 2). From the complex, the (*S*)-1 base was obtained with 85% production and 75% optical purity (S= 0.64).²³ The result obtained is significantly better than the previous ones.

To investigate the interactions of racemic resolving agents with related structures, the interactions of 1-phenylethylamine (*rac*-3) and its partially homologous dicarboxylic acid halfamide resolving agents (*R*)-4...9), prepared from its optically pure enantiomer (*R*)-3), were studied (Figure 3).

With this model, we were able to expand the scope of our studies significantly. We also extended the related structures on the racemic side by testing methyl, methoxy, and halogen compounds (*rac*-10...16) substituted in the aromatic core (Figure 4).

The solubility of *rac*-3, *rac*-10...16 was investigated in the classical way by the solvent diastereomer salt formation method with the resolving agents (*R*)-4...9 with related structures (Figure 5).

The resolving agents (*R*)-8 and (*R*)-9 were found to be unsuitable because they typically did not yield crystalline diastereomeric salts with *rac*-3 or *rac*-10...16 bases or the crystallizing diastereomer contained them in a racemic composition. The (*R*)-4...6 resolving agents and the *rac*-3 and *rac*-10...16 bases were reacted in a solvent suitable for crystallization of the diastereomeric salt. Acetone or ethyl acetate were the most suitable solvents. After two crystallisation cycles, the crystallising salts were filtered and the base was liberated and qualified. In most cases, near-pure enantiomers were obtained (Table 2).²⁴⁻²⁶

In all cases, the heterochiral relationship was the most stable among the diastereomeric salts, i.e. the crystallizing diastereomeric salt contained (*S*)-configuration of 3, 10...16 enantiomers. In the case of bases containing halogen in the *p*-position (*rac*-15, *rac*-16), the resolving agent (*R*)-5 was found to be suitable for enantiomer discrimination, whereas in the case of (*R*)-6 the diastereomeric salt contained the enantiomers of compounds 15 and 16 in racemic configuration. Except for the latter, in all cases the heterochiral diastereomer (quasi racemate) crystallized, from which it was concluded that these salts have similar chiral interactions and thus the supramolecular structure of the diastereomers of different material qualities is similar. To prove this, the structure of several diastereomeric salts was determined by single crystal X-ray diffraction. An answer to the difference between hetero- and homochiral diastereoisomers was attempted.

In addition to the stable (*S*)-**3** x (*R*)-**4** salt, we have also successfully prepared the less stable (*R*)-**3** x (*R*)-**4** salt for our studies. The only observed structural difference (apart from other very weak atom-atom interactions) is the C-H... π ("ring center") type electrostatic interaction. While the basic cohesive interactions are similar, the ring-ring interaction causes the lattice density to differ enough to be decisive for the chiral distinction.

The experiments were extended to 1-naphthylethylamine (*rac*-**17**), an analog of 1-phenylethylamine. The resolving agents ((*R*)-**18**...**20**) were prepared from the enantiomer (*R*)-**17**, similar to (*R*)-**3** and (*R*)-**4** (Figure 6). The resolving agents (*R*)-**18**...**19** were prepared by reacting (*R*)-**17** with diethyl oxalate or diethyl malonate in large excess followed by hydrolysis, while for (*R*)-**20** (*R*)-**17** was reacted with succinic anhydride. The resulting (*R*)-**18**...**20** acids were used to study the resolution of the *rac*-**17** base (Figure 7).²⁷ Results were similar to those obtained for the phenylethylamine series: all three resolving agents were found to be suitable for resolving the racemic compound formed (Table 3). For the phenylethylamine series, increasing the side chain ((*R*)-**4** to **6**) of the resolving agent for the parent molecule (*rac*-**3**) resulted in increasing resolvability and is similar to that observed for naphthylamine (*rac*-**17**) for oxalamide ((*R*)-**19**) and succinamide ((*R*)-**20**). In contrast, the behavior of malonamide (*rac*-**18**) is different: depending on the conditions, the homo- or heterochiral structure was more stable with similar but poor results.

The amide bond present in the resolving agents plays a key role in diastereomer stabilisation. For our further similarity studies we aimed to find a molecule related to the amide molecular structure with minimal extension and a group similar to the resolving agent. We chose urea, *N*-methyl- and *N,N'*-dimethylurea and their related thiourea as 'stripped' amides. For comparison with previous results, the experiments were carried out with (*R*)-**4**...**7** resolving agents, with half-equivalent amounts of urea derivatives present. It is interesting to note that while (*R*)-**4**, (*R*)-**5**, (*R*)-**6** gave good results on their own, no crystalline structure was formed in the presence of ureas and therefore no resolution could be observed. (*R*)-**7** resolving agent alone, after repeated recrystallization of the diastereomeric salt, gave a eutectic composition with 77% optical purity.²⁸ In the presence of ureas, this eutectic composition is "skipped" on the first crystallization, so that after two recrystallizations pure heterochiral diastereomeric salts are isolated (Figure 8).

Thermoanalytical and HPLC measurements showed that the diastereomeric salts contain ≈ 0.5 equivalent amount of urea, while the other derivatives did not incorporate aciral additives. From Table 4 it can be seen that the incorporation of urea gives an additional gain compared to the others: the resolvability is also improved. The resolvability achieved in the presence of other ureas

is eerily similar to the original result without acrylic additives. Furthermore, the optical purity is practically 100%.

To investigate the similarity of heterochiral relationships, single crystal X-ray diffraction patterns of the diastereomeric salt (*S*)-**3** x (*R*)-**4** were compared with those of the salts (*S*)-**3** x (*R*)-**7**, (*S*)-**12** x (*R*)-**6**, and (*S*)-**17** x (*R*)-**18**. In all cases, similar hydrogen bridge systems were found and the aromatic π - π and C-H... π ("ring center") interactions play a predominant role. These results suggest that compounds with related structures are likely to have similar interactions. The consequence is that, if a family of resolving agents with different properties is prepared from one enantiomer of the racemic compound, it is highly likely that a suitable resolving agent for the starting racemic compound will be found among them. Alternatively, the system can be 'fine-tuned' using similar structures with slight differences.

We investigated the role of the different, but still largely similar, structures by trying to "strip down" the system as much as possible, ignoring solvent-induced differences. Previously known optical resolutions were modified by omitting the solvent and using half the amount of resolving agent in each case. After mixing, the mixture was heated to complete dissolution and the diastereomeric salt was crystallized out. Hexane was added to the resulting suspension to separate half the equivalent amount of diastereomeric salt and free base per measured racemic base. This solution proved to be a rapid test method, and we extended our studies to cases where mixtures of resolving agents were used instead of chemically uniform resolving agents.²⁹ In these studies, we also used a total of half equivalent amounts of resolving agents so that the synergistic effect of the resolving agents on each other could be well observed. The optical purity data obtained as a function of the resolving agent composition are plotted in diagrams 1 to 5. In each case, the linear effect calculated from the result obtained with two pure resolving agents is also included.

We were interested in cases where both resolving agents were good at distinguishing the enantiomers of the racemic compound, but we gave priority to combinations where one of the resolving agents alone was not good (Diagrams 2-5). This may be because it does not crystallize with the racemic compound (Diagrams 3 and 4), or because crystalline precipitation is observed but the racemic composition contains the enantiomers to be separated (Diagrams 2 and 5). For a series of experiments designed with this in mind, it can be concluded that the optical purity/mixing ratio relationship obtained for the mixtures in Diagram 2 is almost linear. In contrast, a negative interaction is obtained for the mixtures of Diagrams 1 and 4, while a positive interaction is obtained for the mixtures of Diagram 3. For the mixtures in Diagram 5 we find positive and negative interactions depending on the ratio of the reagents.