

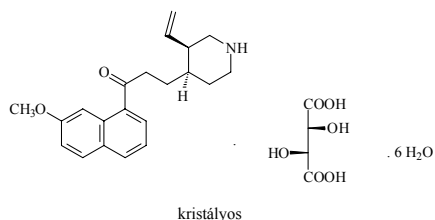
Kiralitás és a szerves kémia néhány összefüggése

FOGASSY Elemér,* SCHINDLER József, KISS Violetta, PÁLOVICS Emese

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3

Az optikai izoméria, a kiralitás felismerése a kémia területén, a szerves kémiában egy új gondolkodásmódot alakított ki. A kémiai reakciók során, ha királis vegyületek keletkeznek minden esetben számolnunk kell a királis-királis kölcsönhatások következményeivel. Az alábbiakban ezek közül önkényesen elsősorban az enantiomerek elválasztási lehetőségeinek néhány jellegzetes példáját mutatjuk be.

A Pasteur¹ által ismertett első diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválással kapcsolatban többen a cinchotoxint tartották az első rezolválóagensnek, de Woodward és Doering tisztázta a félreértést. Megállapították, hogy a d-kinotoxin volt az első rezolválóagens és hogy Pasteur első rezolválásából kivált diasztereomer só a d-kinotoxin-d-tartarát hexahidrát volt. (1. ábra)



1. Ábra. A d-kinotoxin-d-tartarát hexahidrát

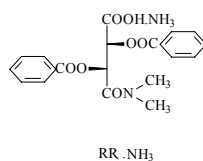
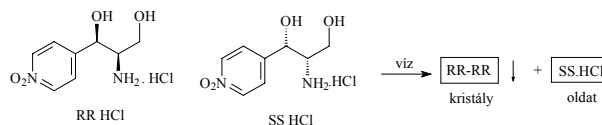
Leszögezhetjük, hogy Pasteur volt, aki az első fizikailag is megvalósított enantiomer-megkülönböztetést elvégezte a szőlősav (racém borkősav) kristályos nátrium ammóniumsóinak a szétválogatásával, felismerve az enzimmkatalizálta kinetikus rezolválás és a diasztereomerek elválasztásán alapuló enantiomer-elkülönítés lehetőségeit is.

Pope és Peachey² feltételezte, hogy az oldatban maradó, jobban oldódó diasztereomerben lévő királis savat –a rezolválóagens- akirálisra cserélhetik. Ezt a racém 2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin sósavas sójának és a (+)-bróm-kámforszulfonsav ammóniumsójának a vizes oldatai az összeöntését követő frakcionált kristályosítással bizonyították, mert ebben az esetben is a rosszabbul oldódó (-)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin(+)-bróm-kámfor-szulfonsav só vált ki az oldatból.

A klorocid² racém intermedierje sósavas sójának vizes oldatát és a fél ekvivalens mennyiségű rezolválóagens ammóniumsójának vizes oldatát összeöntik és a kapott oldatból csak a végtermék konfigurációjának megfelelő enantiomert tartalmazó diasztereomer só kristályosodik ki. (2. ábra) A másik enantiomer hidrokloridja oldatban marad.

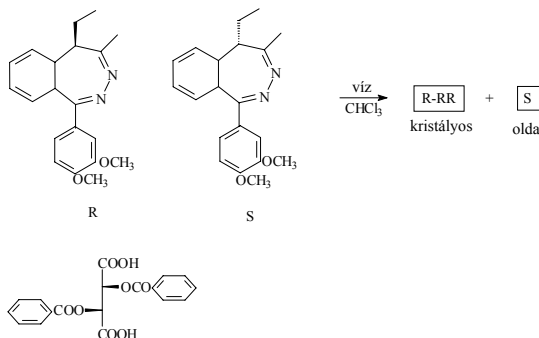
Nem szükséges az akirális reagens, ha az alkalmazott oldószer oldatban tartja az enantiomert. Két egymással nem elegyedő oldószer szükséges azonban, ha valamiért előnyösebb. Például ha a víz kedvező oldószere a diasztere-

omer kristályosodásának, de nem oldja a szabad állapotú enantiomert, ilyenkor vízzel nem elegyedő oldószer alkalmazása igen kedvező enantiomer-elválasztást idézhet elő.



2. Ábra. A klorocid intermedierjének elválasztása

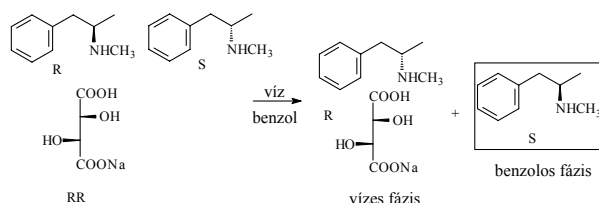
Például a Grandaxin³ rezolválását eddig csak víz és kloroform oldószerkeletben sikerült dibenzoil-borkőssal megoldani. (3. ábra)



3. Ábra. A grandaxin enantiomerek elválasztása

A rezolválóagenssel sót képez és kristályosan kiválik az egyik enantiomer, míg a másik enantiomer a szerves fázisban oldatban marad.

Ha a diasztereomer is oldódik az egymással nem elegyedő oldószerek valamelyikében, akkor a két fázis (szilárd-folyadék) közötti megoszlást minden bizonnyal folyadék-folyadék megoszlás is helyettesítheti. Ilyen például a jumex intermedierjének a rezolválása⁴. (4. ábra)

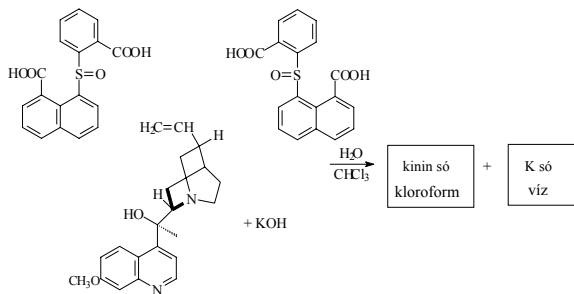


4. Ábra. Rezolválás két oldószerfázis elválasztásával, a diasztereomer só a vizes oldatba kerül.

* Fogassy Elemér. Tel: 463-1883; fax: 463-3648; efogassy@mail.bme.hu

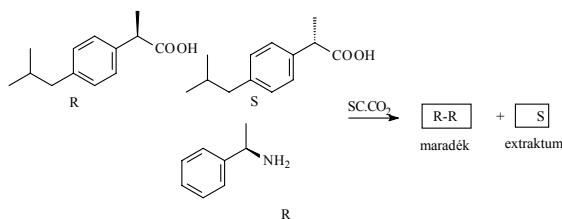
A négy szénatomos dikarbonsavak semleges sói vízben jobban oldódnak, mint a megfelelő savanyú sók, így a diasztereomer só vizes oldatban marad.

Rábai⁵ víz és kloroform oldószerek együttes alkalmazásával oldotta meg racém savak resolválását például kininnel úgy, hogy az egyik enantiomer kloroformos fázisban helyezkedett el, mert a kinin sója jól oldódik, míg a másik enantiomer káliumsója a vizes fázisban maradt. (5. ábra)

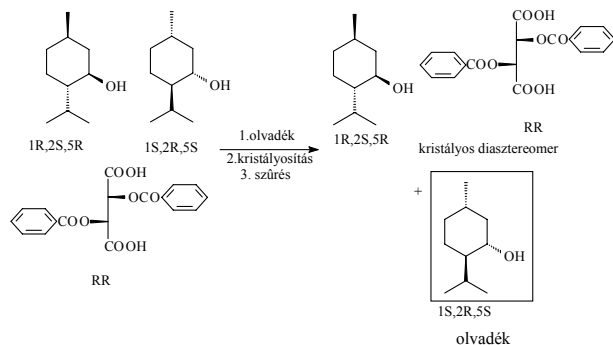


5. Ábra. Reszolválás két oldószerezfázis elválasztásával, a diasztereomer só a szerves fázisba kerül

A diasztereomer mellől a szabad állapotú enantiomer elválasztását megoldhatjuk úgy is, hogy a resolválóágenst és a racém vegyületet megfelelő arányban (0,5:1) összemérjük, esetleg oldatban reagáltatjuk, majd az utóbbi esetben az oldószert eltávolítjuk és a maradék elegyet szuperkritikus állapotú oldószerral (a legtöbb esetben széndioxiddal) extraháljuk, így visszamarad az a diasztereomer só, amelyik frakcionált kristályosítás alkalmazásakor a megfelelő oldószerekből kiválik. A szabad állapotú enantiomert az extraktumból lehet elkülöníteni. Például az Ibuprofén resolválását⁶ fenil-etil aminnal így is meg lehet oldani. (6. ábra)



6. Ábra Reszolválás szuperkritikus állapotú széndioxiddal történő extrakcióval

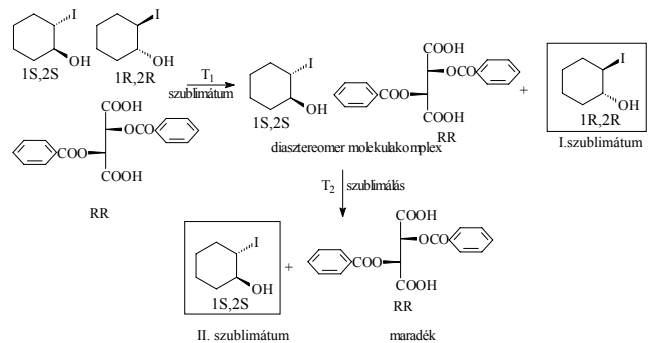


7. Ábra. Reszolválás olvadék-kristályosítással

A racém mentolt és a dibenzoil-borkősavat (DBBS) olvadékban reagáltatjuk⁷, a (-)-mentol diasztereomer

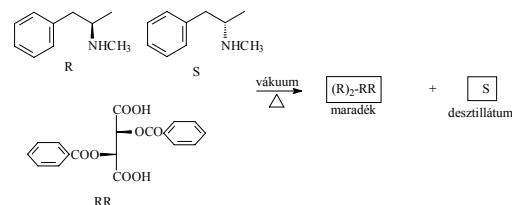
komplex, mely néhány perc alatt kikristályosodik az olvadékból kiszűrhető, (hexán hozzáadása megkönnyíti a szűrést). (7. ábra)

A racém *transz* 2-jód-ciklohexanolt DBBS-sel összekeverve szilárd fázisok között játszódik le a királis kölcsönhatás. Az egyik enantiomer és a resolválóágens részvételével, a diasztereomer komplex kialakulása. Az így kapott keverékből frakcionált szublimációval elválaszthatjuk az enantiomereket egymástól és a resolválóágenstől is⁸. (8. ábra)



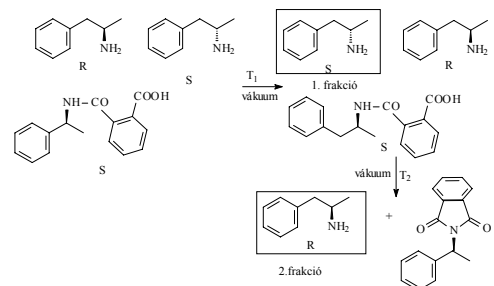
8. Ábra. Reszolválás frakcionált szublimálással.

Alkalmazhatunk olyan elválasztást is, hogy a racém vegyület és a resolválóágens keverékből a szabad állapotú enantiomer felesleget kidesztilláljuk. Például ha a már említett jumex intermediert DBBS-sel reagáltatjuk és desztilláljuk⁹, természetesen a maradék az a diasztereomer lesz, amelyik frakcionált kristályosításnál az oldatból kikristályosodik. (9. ábra)



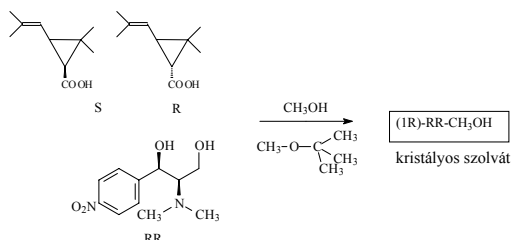
9. Ábra. Reszolválás vákuumdesztillációval.

Az enantiomer elválasztást frakcionált desztillációval is elvégezhetjük, ha a diasztereomer, mely az első frakció után visszamarad magasabb hőfokon elbomlik és a diasztereomer só bomlásával kémiaiileg lehetséges termékek keletkeznek. Ez történik ha dikarbonsavval acilezett optikailag aktív 1-feniletil-amin a resolválóágens. Ekkor a maradék a resolválóágensnek megfelelő imid lesz. Például a racém amfetamin¹⁰ resolválása ilyen módszerrel is megoldható. (10. ábra)



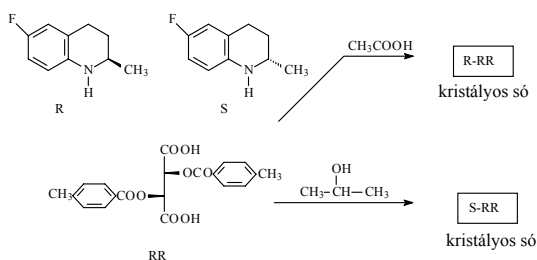
10. Ábra. Reszolválás frakcionált vákuumdesztillációval

Van olyan eset, amikor egy adott oldószer akár másik oldószerrel keverékben szükséges a jó elválasztáshoz. Ilyen például a racém *transz*-krizanténsav resolválása egy nem hagyományos resolválóágenssel. Ekkor a legkedvezőbb elválasztás metanol jelenlétében¹¹ valamilyen éter típusú oldószerben érhető el. (11. ábra)



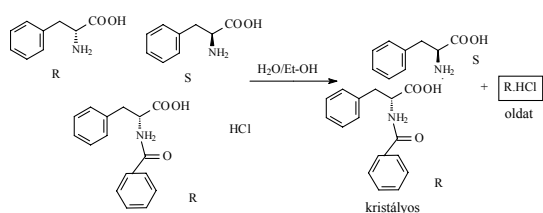
11. Ábra A racém krizanténsav resolválása metanol tartalmú diasztereomer kiválásával

Az oldószerkiválasztás értelemszerűen meghatározza az elválasztás mértékét, de meghatározhatja azt is, hogy melyik enantiomert tartalmazza a kristályosan kiváló diasztereomer. Például a flumequin intermedier bázis resolválásakor¹² di-*p*-toluil-borkósavval ecetsavas közegből az *R* enantiomer, izopropilalkoholos oldatból az *S* enantiomer képez jól kristályosodó sót. (12. ábra)



12. Ábra. A racém flumequin intermedier oldószerfüggő resolválása

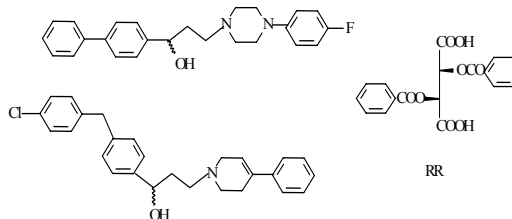
A resolválóágens kiválasztására különböző számítási (termodinamikai, a kiralitáscentrum szubsztituens állandóinak felhasználásával) módszereket dolgoztak ki²¹. Ugyanakkor a terner és a biner fázisdiagramok felhasználásával méréseken alapuló módszereket is javasolnak¹³. A kiválasztást a felsoroltakon túl számos empirikus megfigyelés is elősegíti. Ezek közül talán az egyik legfontosabb, hogy a racém vegyület valamelyik enantiomerjét kémiai módosítással resolválóágenssé alakítjuk¹⁴. Például racém aminosavak vagy bázisok resolválására igen jól alkalmazhatjuk az egyik enantiomer aminocsoportjának acilezésével nyert királis savat. Az aminok esetében az acilezést dikarbonsavanhidriddel¹⁵, az aminosavak esetében karbonsavval¹⁶ végezzük.



13. Ábra. A racém fenil-alanin resolválása az egyik enantiomer származékával.

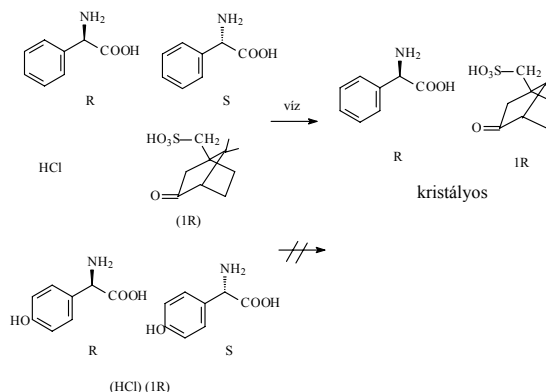
A 13. ábrán bemutatjuk a racém fenilalanin resolválását az egyik benzoilezett enantiomerrel, melynek során a kiváló diasztereomer só kvázi-racemát összetételű és az oldatban a másik enantiomer sósavas sója marad.

Hasonló szerkezetű racém vegyületek valamelyikének a resolválóágensé, azonos körülmények között, alkalmas lehet a másik resolválására is. A 14. ábrán bemutatott racém molekulák hasonlósága miatt bevált ez az elképzelés. Ekkor teljesen azonos körülmények között azonos eredménnyel sikerült elválasztást elérni.



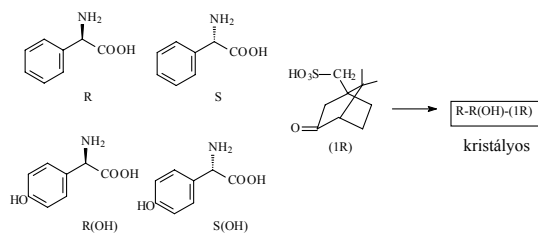
14. Ábra. Hasonló szerkezetű racém vegyületek, melyek azonos körülmények között resolválhatók

Úgy tűnik, hogy kisebb molekuláknál gyakran már egy helyettesítés is meggátolhatja az azonos resolválóágens eredményes alkalmazását. Például a racém fenil-glicin kámfor-szulfonsavval jól resolválható, de a 4-hidroxi-fenil-glicin nem resolválható. (15. ábra)



15. Ábra. A racém vegyület helyettesítése meggátolhatja, a szerkezeti hasonlóság ellenére is az azonos körülmények eredményes alkalmazását

Viszont ugyanakkor, ha a racém fenil-glicint és a hasonló szerkezetű racém 4-hidroxi-fenil-glicint összekeverjük és a keveréket resolváljuk¹⁷ a kámfor-szulfonsavval, akkor a diasztereomer só mindkét racém vegyület *R*-izomerjét tartalmazza. (16. ábra)

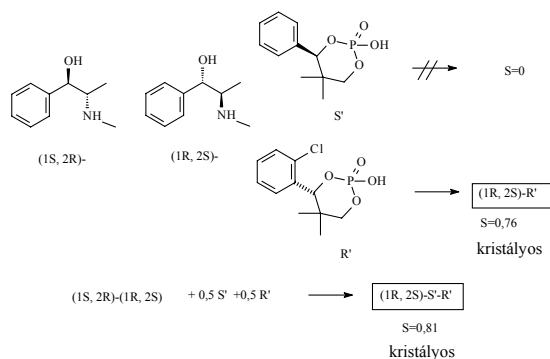


16. Ábra. Racém vegyületek keverékei esetleg resolválhatók, noha külön-külön csak az egyik választható enantiomerekre a közös resolválóágenssel.

Tehát ha a diasztereomer só rokon szerkezetű enantiomerek és a resolválóagens alkotják, akkor lehet a sóban olyan királis vegyület, mellyel önállóan a resolválóagens nem képzett volna sót. Mintha a resolválóagenssel eredetileg is reagált enantiomer egyfajta rokon szerkezetű szolvát lenne.

Úgy tűnik a kedvező eredményű jól kristályosodó diasztereomer só létrejöttéhez esetenként kell egy csaknem indifferens harmadik molekula, mely lehet rokon szerkezetű is.

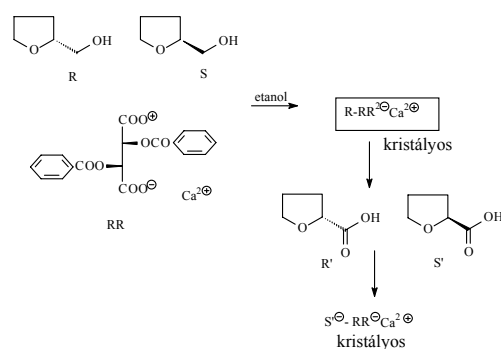
Ezt a viselkedést használja ki az úgynevezett Holland resolválás¹⁸, mikor egy racém vegyület resolválásához rokon szerkezetű resolválóagens keverékét használják. Például a racém *eritro*-efedrin resolválását rokon szerkezetű (csak egy szubsztituensben eltérő) azonos konfigurációjú resolválóagenssel vizsgálták, melyek közül csak az egyikkel érték el resolválást. Ha azonban a kettő keverékét használták, a hatástalan resolválóagens is úgy viselkedett, mintha az is az igen kedvező reagens lenne. (17. ábra)



17. Ábra. Példa a Holland resolválásra, rokon szerkezetű resolválóagens keverékével.

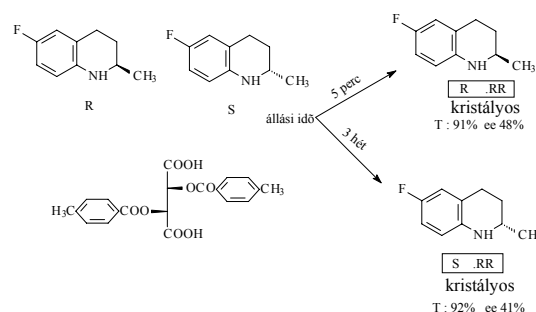
A koordinációs komplexekben a megszokottakon kívül más fém, például a kalcium is résztvehet¹⁹. Ekkor a resolválóagens a dibenzoil-borkósav-kalcium sója, mely koordinációs komplexet képez a racém alkohol egyik enantiomerjével és kiválik a reakcióelegyből.

A keletkezett tetrahydro-furfurilalkohol komplex adott esetben tovább is felhasználható, mint resolválóagens a tetrahydrofuran-karbonsav resolválásához. Ekkor a komplex megszűnik és ismét diasztereomer só keletkezik, melyben savat savval resolválnak. (18. ábra)



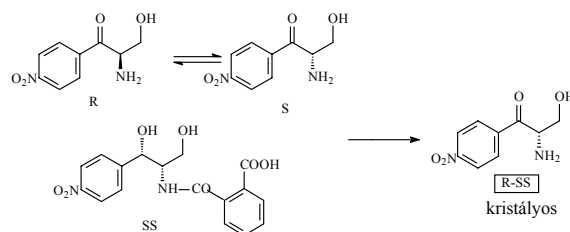
18. Ábra. Koordinációs komplex diasztereomer kalcium só keletkezése és felhasználása racém sav resolválására.

A racém vegyület és a resolválóagens reakciójának eredményeképpen keletkezett, külön fázisban elhelyezkedő és elválasztható diasztereomerek, az eddigi példák alapján azt sugallják, hogy a kristályosodás befejeződése után a diasztereomerben mindig ugyanaz az enantiomer található. Ugyankor gyakran előfordul, hogy a kivált kristályok gyakorlatilag racém vegyületet, vagy az egyik enantiomert tartalmazzák, de ha a reakcióelegyet hosszabb ideig állni hagyjuk, akkor az előbbi esetben valamelyik enantiomer feldúsul, vagy a másik enantiomer kerül a kristályos diasztereomerbe. Ilyenkor az enantiomerek kristályosodási sebessége közel azonos, vagy az egyik gyorsabban kristályosodik (kinetikus kontroll), de állás közben a stabilabb diasztereomer kristályokat képző enantiomer kerül túlsúlyba (termodinamikai kontroll). A jelenséget a már említett Flumequin intermedier resolválásánál tapasztaltakkal mutatjuk be¹². (19. ábra)



19. Ábra. Racém vegyület resolválása kinetikus és termodinamikai kontroll kihasználásával

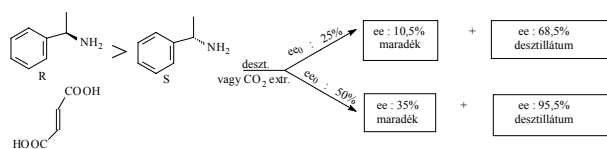
Elősorban a gyógyszer- és a növényvédőszer-ipar egyre inkább a racém vegyület helyett annak egyik enantiomerjét használja fel, így gyakori probléma a másik enantiomer hasznosítása. A hasznosítás legkedvezőbb módja a racemizáció, mely különösen akkor gazdaságos, ha a racemizáció a resolválással párhuzamosan játszódik le (II. aszimmetrikus transzformáció). Ennek egy érdekes példája²⁰ az, amikor a klorocidiszintézis folyamán a melléktermékként keletkező izomert használták fel a racém vegyület enantiomerjével rokon szerkezetű, származék resolválóagens előállítására (20. ábra.)



20. Ábra. Resolválás rokon szerkezetű, származék resolválóagenssel, II. aszimmetrikus transzformációval.

Ha konglomerátum képzésére hajlamos racém vegyület túltelített oldatát a tiszta enantiomerekkel felváltva beoltják, akkor az oltókristállyal azonos enantiomerből kristályosodás indul meg (indukált kristályosítás). Ilyenkor a kiszűrhető kristályok mennyisége több, mint amit a beoltáskor használtak²¹.

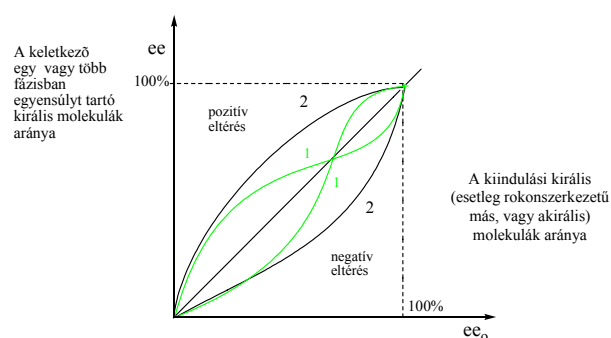
Ha az enantiomer keverékből részlegesen sót képezünk valamilyen oldószerben, majd bepároljuk, akkor a szabad állapotú enantiomer hányad szuperkritikus fluidummal végzett extrakcióval, vagy desztillációval is elválasztható a sótól²⁶. A két frakció enantiomer feleslege (*ee*) eltérő lesz. Konglomerátum esetén mindig a só tartalmazza a nagyobb enantiomer felesleget, míg racemát esetén az eutektikus pontnak megfelelő összetétel alatti kiindulási keverékből akisebb enantiomer feleslegű lesz a só. (27. ábra)



27. Ábra. Racemátképző enantiomer keverékek részleges sói mellől a szabad enantiomer felesleg megfelelő extrakcióval, vagy desztillációval elválasztható

Az ilyen keverékekből elkülöníthető enantiomer feleslege (*ee*) lényegesen meghaladja az eredeti keverék feleslegét (*ee₀*).

Láttuk, hogy a termékek enantiomer-aránya, a rokon szerkezetű keverék resolválóágensek és az elválasztott diasztereomerek enantiomer-aránya között nincs lineáris összefüggés. Ha az enantiomerkeverékek biner, terner fázisdiagrammjait, vagy bármilyen viselkedésük (reakcióik, frakcionált kristályosítás, olvadék kristályosítás, szelektív kicsapás, részleges sóképzés és extrakció, vagy desztilláció) során a kiindulási enantiomer-arány és a kapott eredmény enantiomer-arány összefüggését vizsgáljuk, akkor sem kapunk lineáris összefüggést. Fel kell tételeznünk, hogy a királis molekulák bármilyen keverékének az arányával sem az akirális, sem a királis reagensek alkalmazásakor létrejött változás hatása nem állhat lineáris összefüggésben. (28. ábra)



28. Ábra. Királis kiindulási körülmények és a folyamat végén mérhető királis eredmény közötti nem lineáris összefüggések várható lefutása

Összefoglalás

Pasteur majd később Pope és Peachey korukat megelőző munkásságát követően a sztereokémia, a szerves kémia és a kémiai elkülönítési műveletek rohamos fejlődésnek indultak. A felhalmozódott ismeretek egymásrahatása a királis vegyületek különböző keverékeinek az elválasztási

lehetőségeit nem várt eredményekkel gazdagította. Ezek közül, a teljesség igénye nélkül, néhány példát mutattunk be jelen összeállításunkban. A példák a racém vegyületek és a félekivalens mennyiségű resolválóágens reakcióit, a keletkezett diasztereomer és az egyik enantiomer két fázis közötti megoszlásának feltételeit, valamint szétválasztásuk lehetőségeit mutatják be. Ilyenek a só-só reakciók, az egymással nem elegyedő oldószerek alkalmazása kristályosodással, vagy anélkül, illetve az oldószer mentes reakcióelegy elválasztása a szuperkritikus állapotú széndioxidval végzett extrakcióval. A racém vegyület és a resolválóágens reakciója olvadékban, vagy szilárd fázisban. A molekula komplex diasztereomer mellől az enantiomer elválasztása szublimációval, desztillációval, illetve az előbbi műveletek frakcionált módosításával. Példákat mutattunk be az oldószer szerepére, hogy néha csak a kristályos szolvát keletkezése teszi lehetővé a resolválást, illetve oldószer függő lehet, hogy melyik enantiomert tartalmazza a diasztereomer. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a diasztereomerek keletkezésekor kinetikus kontroll is érvényesülhet. Példákat mutatunk be arra, hogy a racém vegyület előnyösen resolválható rokon szerkezetű resolválóágenssel. Bemutatjuk a rokon szerkezetű racém vegyületek keverékeinek, illetve a rokon szerkezetű resolválóágensek keverékeinek a viselkedését. Utalunk a kalcium sók alkalmazási lehetőségeire. Végül bemutatjuk a nem racém összetételű enantiomer keverékek idegen királis reagens alkalmazása nélkül elvégezhető elválasztásainak törvényszerű viselkedését.

Példákat mutatunk be az enantiomer keverékek elválasztására olvadék kristályosítással, átkristályosítással, frakcionált kicsapással és részleges sóképzést követő extrakcióval. Végül felhívjuk az olvasó figyelmét arra, hogy a királis vegyületek bármilyen keverékével végrehajtott reakciók, illetve a különféle elválasztási műveletek során a kiindulási *ee₀* és a keletkező, vagy a fázisokban elhelyezkedő *ee* értékek között az összefüggés nem lineáris.

Munkánkat az OTKA T15042725 számú pályázat támogatásával végeztük.

Hivatkozások

1. a) Pasteur, L. *Compt. rend.* **1853**, *37*, 162.
b) Woodward, R.B.; Doering, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.
c) Popey, W.J.; Peachey, S.J. *J. Chem. Soc.* **1899**, *75*, 1066.
2. a) 146 896 sz. magyar szabadalom (1958).
b) 163 526 sz. magyar szabadalom (1984).
3. a) 178 516 sz. magyar szabadalom (1978).
b) Fogassy, E.; Ács, M.; Tóth, G.; Simon, K.; Láng, T.; Ladányi, L.; Párkányi, L. *J. Mol. Str.* **1986**, *147*, 143.
4. a) 169 845 sz. magyar szabadalom (1974).
b) Ács, M.; Kozma, D.; Fogassy, E. *ACH. Mod. Chem.* **1995**, *132*, 475.
5. Rábay, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1631.
6. Fogassy, E.; Ács, M.; Szili, T.; Simándi, B.; Sawinsky, J. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 257.
7. Simon, H. PhD disszertáció, BME **2003**.
8. Kassai, Cs. PhD disszertáció, BME **2000**.
9. 212 667 sz. magyar szabadalom.

10. Ács, M.; Mravik, A.; Fogassy, E.; Böcskei, Zs. *Chirality* **1994**, *6*, 314.
11. Kozsda, K.E.; Keser, Gy.; Böcskei, Zs.; Szilágyi, J.; Simon, K.; Bertók, B.; Fogassy, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2000**, 149.
12. Bálint, J.; Egri, G.; Kiss, V.; Gajáry, A.; Juvancz, Z.; Fogassy E. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3435.
13. a). Fogassy, E.; Lopata, A.; Faigl, F.; Ács, M.; Darvas F.; Tke, L. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 647.
b). Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.; Grofcsik, A. *J. Chem. Res.(S)* **1981**, *11*, 346; *(M)* **1981**, 3981.
c). Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2837.
14. Fogassy, E.; Kozma, D. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5069.
15. Bálint, J.; Egri, G.; Vass, G.; Schindler, J.; Gajáry, A.; Friesz, A.; Fogassy, E. *Tetrahedron Asymetry* **2000**, *11*, 809.
16. 193 199 sz. magyar szabadalom (1984).
17. Kaptein, B.; Elsenberg, H.; Grimbergen, R.F.P.; Broxterman, Q.B.; Hulshof, L.A.; Vries, T. *Tetrahedron Asymetry* **2000**, *11*, 1343.
18. Vries, T.; Wynberg, H.; van Echten, E.; Kock, J.; ten Hoeve, W.; Kellogg, R.M.; Broxterman, Q.B.; Minnard, A.; Kaptein, B.; van der Sluis, S.; Hulshof, L.A. *Angew. Chem. Int.Ed.* **1998**, *37*, 2349.
19. Mravik, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1621.
20. 195 174 számú magyar szabadalom (1984).
21. Pasteur, L. *Ann. Chim.et Phys.* **1848**, *24*, 442.
22. Mravik, A.; Lepp, Zs.; Fogassy, E. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2387.
23. a). 181 416 számú magyar szabadalom (1979).
b). Ács, M.; Pokol, Gy.; Faigl, F.; Fogassy, E. *Therm. Anal.* **1988**, *33*, 1241.
24. a). 179 452 számú magyar szabadalom (1978).
b). Fogassy, E.; Ács, M.; Tóth, G.; Simon, K.; Láng, T.; Ladányi, L.; Párkányi, L. *J. Mol. Struct.* **1986**, *147*, 143.
25. Ács, M.; Fogassy, E.; Faigl, F.; Tomor, K.; Simon, K.; Marsó, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *156*, 193.
26. Simon, H.; Kassai, Cs.; Madarász, Z.; Fogassy, E.; Kozma, D. *Chirality* **2001**, *13*, 29.

Chirality and selected organic chemical relationships

After Pasteur's and later Pope and Peachey's activity being ahead of their time the stereochemistry, the organic chemistry and the chemical separational operations have been reached a speedy development. The interaction of the accumulated knowledge enriched the possibilities of the separation of different mixtures of the chiral compounds with unexpected results. From these possibilities we have presented some examples in this report without the demand of completeness. The examples show the reactions of the racemic compounds with half-equivalent resolving agents, the conditions of the distribution of the diastereoisomer and one of the enantiomers between two phases, as well as the possibilities of their separation. These are the salt-salt reactions, the application of immiscible solvents with or without crystallization, or the separation of the solvent-free reaction mixture by extraction using supercritical carbon-dioxide. These are the reaction of the racemic compound and the resolving agent in molten or in solid phase, the separation of the enantiomer from beside the molecular complex diastereoisomer by sublimation, distillation or rather the fractional modification of these former operations, too. Some examples have been presented for the role of the solvent, that sometimes only the formation of the crystal solvate could make the resolution possible, or it depended on the solvent, which enantiomer was present in the diastereoisomer.

We have called the attention to the fact that kinetic control could be standing out during the formation of the diastereoisomers, too. Some examples have been presented that a racemic compound could favourably be resolved with resolution agents having related structure. We have presented the behaviour of the mixtures of racemic compounds having related structure, and the mixture of the relative resolving agents, too. We have referred to the possibilities of the application of the calcium salts. Finally we have presented the regular behaviour of the separations of enantiomer mixtures with non-racemic composition without the use of strange chiral reagent.

Examples have been shown for the separation of the enantiomer mixtures by crystallization of melt, recrystallization, fractional precipitation and extraction after partial salt-formation. Finally, we would like to direct the reader's attention the fact that during the reaction of chiral compounds with any composition as well as during the different separations there is a nonlinear relation between the starting ee_0 and the ee 's obtained or the ee 's in the phases.

Beérkezett: 2003. X. 31.