



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20080102 A2

HR P20080102 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

B01J 20/29 (2006.01)
B01D 15/08 (2006.01)
C07C 233/64 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P20080102A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

07.03.2008.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.09.2009.

(71) Podnositelj prijave:

Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, HR

(72) Izumitelji:

Vladimir Vinković, Vile Velebita 34, 10040 Zagreb, HR

Darko Kontrec, Ivana Gundulića 43, 10000 Zagreb, HR

Goran Landek, Oroslavska 21, 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnici:

Tatjana Sučić, dipl. ing., Vivalang d.o.o., Zagreb, HR

Tihomir Dragun, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**NOVE KIRALNE NEPOKRETNE FAZE ZA KROMATOGRAFIJU TEMELJENE NA
AROMATSKIM ALILNIM AMINIMA**

(57) Sažetak: Pripravljene su nove kiralne nepokretne faze u kojima su kiralni selektori kovalentno vezani na kruti nosač. Kiralni selektori dobiveni su iz enantiomerno čistih aromatskih amina i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline, a zatim su vezani preko alilne dvostruke veze na površinu nosača. Tako dobiveni materijali osiguravaju enantioselekciju u procesu separacije racemata ili djelomično enantiomerno obogaćenih spojeva. Kiralne nepokretne faze mogu se primijeniti u kolonama za separaciju enantiomera lijekova tipa naproksena i drugih sličnih nestereoidnih protuupalnih lijekova (NSAID) visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom, a postupak se može provesti kako na analitičkoj tako i na preparativnoj skali.

HR P20080102 A2

OPIS IZUMA

Područje tehnike

- 5 Ovaj izum se odnosi na pripravljanje novih kiralnih nepokretnih faza u kojima su kiralni selektori kovalentno vezani na kruti nosač. Tako dobiveni materijali osiguravaju enantioselekciju u procesu separacije racemata ili djelomično enantiomerno obogaćenih spojeva. Kao takav izum je razvrstan prema međunarodnoj klasifikaciji патената u skupinu **C07D** - organska kemija - heterociklički spojevi.

10 Tehnički problem

- Separacija enantiomera bilo kojom od metoda tekućinske kromatografije zasniva se na selektivnoj interakciji enantiomera s kiralnom nepokretnom fazom (CSP, *engl.* chiral stationary phase). Metoda neposredne separacije enantiomera, u svojoj osnovnoj izvedbi, dovodi u interakciju racemičnu smjesu ili smjesu enantiomera obogaćenu na
15 jednom od enantiomera, s kiralnom nepokretnom fazom koja se u pravilu koristi u kromatografskoj koloni.

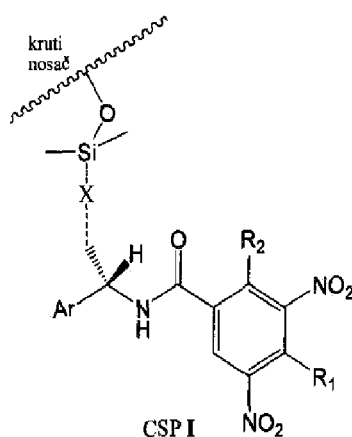
Kratak opis slika

Izum je prikazan na slikama u prilogu koje prikazuju:

- 20 **SLIKA 1.** Sintetski put do **CSP-1** i **CSP-2**
SLIKA 2. Sintetski put do **CSP-3** i **CSP-4**
SLIKA 3. Strukture test racemata
SLIKA 4. Kromatogram dobiven za **TR-2** (*benzoin*) na koloni napunjenom sa **CSP-4**
SLIKA 5. Kromatogram dobiven za **TR-4** (Trögerova baza) na koloni napunjenom sa **CSP-2**
 25 **SLIKA 6.** Kromatogram dobiven za **TR-7** na koloni napunjenom sa **CSP-2**
SLIKA 7. Kromatogram dobiven za **TR-9** na koloni napunjenom sa **CSP-4**
SLIKA 8. Kromatogram dobiven za **TR-19** (*naproksen*) na koloni napunjenom sa **CSP-4**

Detaljan opis izuma

- 30 Ovaj izum odnosi se na kiralne nepokretne faze za tekućinsku kromatografiju koje imaju široki spektar separacije racemičnih ili enantiomerno obogaćenih smjesa, a koje su prikazane strukturom **CSP I**:



- 35 u kojoj R_1 i R_2 označavaju vodikov atom ili metilnu skupinu, Ar označava skupinu odabranu između fenilne, 3,5-dimetilfenilne, 1-naftilne ili 9-antrilne, a X označava razmaknicu, gdje je skupina razmaknice kovalentno vezana na kruti nosač za kromatografiju. (*S*)-Apsolutna konfiguracija selektora je odabrana slučajnim odabirom, a može biti i (*R*)-konfiguracija.

- 40 Kruti nosač je takav materijal koji je prikladan za upotrebu u uvjetima kromatografske separacije, i preferirano je anorganske prirode. Kruti nosači za kromatografiju sadrže preferirano hidroksilne skupine (ili su na neki način hidroksilirane, koje su u stanju formirati kovalentnu vezu s prikladnim funkcionalnim skupinama, dajući tako funkcionalizirani kruti nosač. Stoga je kruti nosač vezan na ostatak molekule formule **CSP I** kovalentnom vezom koja
45 uključuje jednu od hidroksilnih/oksigeniranih skupina krutog nosača. Primjeri krutog nosača su silikagel, aluminijev oksid, kaolin, oksidi titana, oksidi magnezija, silikati i sintetski polimeri.

Daljnji predmet ovog izuma je postupak za pripremu kiralnih nepokretnih faza formule I. U svojoj najopćenitijoj izvedbi ovaj postupak uključuje sljedeće stupnjeve:

- sinteza racemičnih aromatskih alilnih amina;
- resolucija enantiomera kiralnih aromatskih amina enzimima ili preko diastereomernih soli s nekom optički čistom kiselinom koja se može reciklirati;
- stvaranje kovalentne veze između razmaknice i krutog nosača.

U shemama na Slikama 1 i 2 prikazani su mogući putevi pripreme nekih kiralnih nepokretnih faza za koje se zahtjeva zaštita.

Ovdje opisane nepokretne faze omogućavaju separaciju različitih racemičnih smjesa od komercijalnog i industrijskog interesa.

Dalji aspekt ovog izuma čini upotreba ovih kiralnih nepokretnih faza za enantioseparaciju putem kromatografije, i posebno njihova upotreba u pripravi kolona za tekućinsku kromatografiju.

Ovaj izum omogućava analitičku i preparativnu separaciju enantiomera različite kemijske strukture. Osim toga ova enantioseparacija omogućuje točno određivanje enantiomernog sastava neke smjese, dobivene npr. asimetričnom (enantioselektivnom) sintezom.

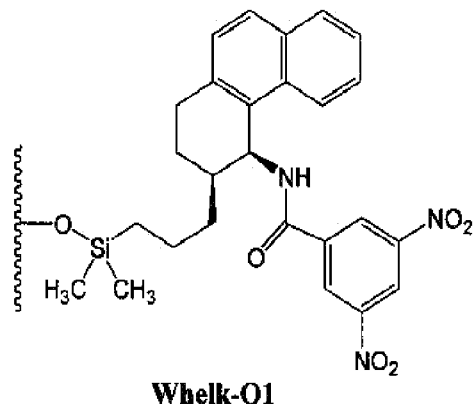
Proces enantioseparacije odvija se putem različitih interakcija između kiralnog selektora i pojedinih enantiomera. Općenito se ona zasniva na nekovalentnim interakcijama između kiralnih selektora i enantiomera, kombinacijom vodikovih veza, π - π interakcija, hidrofobnih i van der Waalsovih interakcija (C. Allenmark, "Chromatographic Enantioseparation Methods and Application", 2nd. ed., New York, Ellis Horwood, 1991). Zapaženo je da je kombinacija π -donorskog i π -akceptorskog aromatskog sustava u kiralnom selektoru ključna za enantioseparaciju širokog spektra racemičnih analita (C. J. Welch, *J. Chromatogr. A*, **1994**, 666, 3-26; M. H. Huyn, Y. D. Kim, S. C. Han, J. B. Lee, *J. High Resol. Chromatogr.* **1998**, 21, 464-470). Pri tome može tzv. mjesto račvanja (*engl.* branching unit), tj. onaj dio kiralnog selektora koji povezuje razmaknicu s kiralnom jedinicom u CSP, ujedno djelovati kao π -donorska ili π -akceptorska komponenta u CSP (D. Kontrec, V. Vinković, A. Lesac, V. Šunjić, A. Aced, *Enantiomer*, **2001**, 5, 333-34.; D. Kontrec, A. Abbatangelo, V. Vinković, V. Šunjić, *Chirality*, **2001**, 13, 294-301).

Bez namjere da se ulazi u detaljna teorijska razmatranja interakcija između u ovom izumu opisanih kiralnih nepokretnih faza i racemata koje one razdvajaju, želimo istaknuti da je osnovna karakteristika ovih faza njihova specifična rigidna i jednostavna struktura. Od površine silikagela prema elucijskom mediju usmjerena je 3,5-dinitrobenzoilna skupina koja je izrazito siromašna π -elektronima te lako stupa u π - π interakcije. Druga aromatska skupina, bogata elektronima, smještena je iza nje i radi štita ispred površine silikagela što smanjuje neproduktivne akiralne interakcije s polarnim skupinama silikagela. Za razliku od većine prije poznatih kiralnih nepokretnih faza, ovdje predložene faze ne sadrže dodatnu amidnu vezu na razmaknici prema silikagelu. Na taj način još više je smanjen utjecaj akiralnih interakcija pa kiralne nepokretne faze opisane ovim izumom pružaju jednoznačnije rezultate u kiralnom prepoznavanju.

Ovim izumom rješava se problem nedjelotvorne ili slabo djelotvorne separacije nekih skupina racemata ostvarene s većinom komercijalno dostupnih četkolikih kiralnih nepokretnih faza, zahvaljujući specifičnoj kemijskoj strukturi novih kiralnih selektora koji su predmet ovog izuma. Posebno se ovim izumom rješava separacija enantiomera α -aril propionskih kiselina, tzv. profena, supstancija iz skupine protuupalnih nestereoidnih lijekova. To su kiralne supstancije za koje je poznato da je (*S*)-enantiomer mnogo aktivniji; npr. izmjereno je da (*S*)-naproksen ima 28 puta jaču protupalnu aktivnost od (*R*)-enantiomera (S. S. Adams, P. Bresloff, C. G. Mason, *J. Pharm. Pharmacol.* **1976**, 28, 256). Nadalje se ovim izumom posebno rješava slaba ili nedjelotvorna separacija racemata na kolonama koje su predmet ranijih patentnih prijava (V. Šunjić, D. Kontrec, V. Vinković, WO 00/00464, **2000**; D. Kontrec, V. Vinković, V. Šunjić, P. Mariotti, L. Navarini, WO 02/070124 A1, **2002**), kod kojih su kiralne nepokretne faze sadržavale selektore kompleksnije građe.

Zbog kompleksnije strukture selektora odgovarajuće nepokretne faze su manje univerzalne, dok u ovom izumu opisane kiralne nepokretne faze sadrže kiralne selektore jednostavne strukture ali potpuno definirane geometrije, zbog čega mogu stvarati komplekse s analitima šireg spektra struktura, i na taj način odijeliti njihove enantiomere.

Strukture kiralnih nepokretnih faza opisane u ovom izumu su u principu najbližije kiralnoj fazi nazvanoj Whelk-O1 koja je razvijena od Pirklea i suradnika (W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. R. Lamm, WO 93/06080, **1993**; W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. R. Lamm, WO 96/39377, **1996**), a na tržištu je prodaje Regis Technologies, Inc. (Morton Grove, IL, USA). Whelk-O1 je najuniverzalnija kiralna nepokretna faza četkolikog tipa do sada opisana i, bez sumnje je trenutno komercijalno najuspješnija faza četkolikog tipa.



Međutim, kiralne nepokretne faze opisane ovim izumom imaju nekoliko bitnih prednosti u odnosu na Whelk-O1 fazu. Prva prednost se odnosi na strukturu kiralnog selektora koja je kod Whelk-O1 izvedena iz tetrahidrofenantrena i tako još jednim prstenom dodatno zakočena. To geometriju selektora čini krajnje rigidnom, ali iz tog razloga i manje adaptibilnom za ulazak u interakciju s analitima. Kiralne nepokretne faze tipa CSP I opisane ovim izumom ne sadrže takvu dodatnu zakočenost pa, unatoč dosta čvrstoj geometriji, ipak mogu djelomično prilagoditi kiralnu šupljinu i na taj način ući u interakciju sa strukturno različitim analitima. To se naročito odnosi kada je selektor izveden iz amina koji sadrži manju aromatsku skupinu, a postupak dobivanja CSP I omogućava prilagodbu aromatske skupine. Druga prednost kiralnih nepokretnih faza iz ovog izuma je način njihove pripreme. Da bi se dobio enantiomerno čisti kiralni selektor za Whelk-O1 potrebno je razdijeliti enantiomere selektora prije samog vezanja na silikagel kiralnom kromatografijom. Kako taj selektor sadrži 3,5-dinitrobenzojevu skupinu on se jako dobro odjeljuje na π -donorskim kiralnim nepokretnim fazama, ali je istovremeno njegova topljivost jako slaba. Stoga je i produktivnost toga kromatografskog procesa vrlo niska. U slučaju CSP I iz ovog izuma pojedini enantiomeri aromatskih alilnih amina se dobivaju resolucijom preko diastereomernih soli ili resolucijom enzimima, preferirano s enzimima koji se industrijski upotrebljavaju na velikoj skali i lako su dostupni uz povoljnu cijenu. Taj postupak se može provesti na znatno većoj skali pa je stoga produktivnost i dostupnost kiralnog selektora znatno povoljnija.

Specifični primjeri pripreme kiralnih selektora i kiralnih nepokretnih faza, te enantioseparacije racemata na novim nepokretnim fazama koje su predmet ovog izuma dani su u eksperimentalnom dijelu. Posebna pažnja posvećena je separaciji racemata koji su od terapijskog ili komercijalnog interesa, kao što su npr. derivati benzodiazepina, binaftola i protuupalni lijekovi iz skupine profena.

Primjeri koji slijede služe za bolji opis našeg izuma i ne ograničavaju ga u bilo kojem pogledu.

EKSPERIMENTALNI DIO

Primjeri pripreme kiralnih selektora i kiralnih nepokretnih faza

30 **Primjer 1: Cinamolni ester 2,2-trikloracetimidske kiseline (2)**

240 mg (7,45 mmol) natrijevog hidrida (80 %-tna disperzija u mineralnom ulju) dispergirano je u inertnoj atmosferi u 5 ml suhog dietil-etera. U suspenziju je dokapavana otopina cinamola **1** (10 g, 74,53 mmol) u suhom dietil-eteru (10 ml) te miješano 15 min na 20 °C. Reakcijska smjesa ohlađena je na -10 °C pa je dokapavan trikloracetoni-tril (8,2 ml, 81,98 mmol) pazeći da temperatura reakcijske smjese ne naraste preko 0 °C. Miješano 45 minuta na -10 °C, potom 20 sati na 20 °C. Reakcijska smjesa svijetložute boje uparena je do uljastog ostatka koji je dispegirano u smjesi heksana (111 ml) i metanola (0,3 ml). Nastali talog je odvojen filtracijom i ispran s dietil-eterom (2 x 10 ml). Filtrat je uparen do žutog ulja mase 20,818 g (97 %). Prema ¹H NMR spektru i HPLC analizi, spoj **2** je dovoljno čist za daljnju reakciju; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4,97 (d, 2H, J=6,4 Hz, CH₂O), 6,40 (td, 1H, J=6,0 Hz, J=16,0 Hz, CHCH₂), 6,75 (d, 1H, J=16,0 Hz, PhCHCH), 7,25-7,29 (1H, m, ArH), 7,31-7,35 (2H, m, ArH), 7,40-7,44 (2H, m, ArH), 8,40 (s, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 69,80 (CH₂O), 95,6 (CCl₃), 126,74 (C₂ i C₆Ph), 128,21 (C₄Ph), 128,66 (C₃ i C₅Ph), 136, 14 (C₇Ph), 162,56 (CNH) ppm.

Primjer 2: *N*-(1-fenilalil)-2,2,2-trikloracetamid (3)

U inertnoj atmosferi spoj **2** (20 g, 72,0 mmol) refluksiran je 48 sati u 450 ml suhog toluena. Nakon hlađenja, otopina tamne boje je profiltrirana kroz kratki stupac silikagela (2 x 4 cm) koji je ispran s 100 ml toluena. Filtrati su spojeni i upareni dajući crvenožuto ulje koje polako kristalizira stajanjem na 4 °C. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz mobilnu fazu CH₂Cl₂ / heksan = 5 : 1. Dobiveno je 14,2 g (71 %) svijetložute krutine koja se tali pri sobnoj temperaturi; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5,32 (1H, d, J=17,2 Hz, CH₂CH), 5,36 (1H, d, J=10,6 Hz, CH₂CH), 5,57 (1H, m, CHNH), 6,06 (1H, m, CHCH₂), 6,89 (1H, bs, NH), 7,31-7,37 (3H, ArH), 7,38-7,42 (3H, ArH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 59,10 (CNH), 101,0 (CCl₃), 115,3 (CH₂), 126,74 (C₂ i C₆Ph), 128,21 (C₄Ph), 128,6 (C₃ i C₅Ph), 135,2 (CCH₂), 136,14 (C₇Ph), 162,56 (COCCl₃) ppm.

Primjer 3: 1-Fenilalilamin (4)

Amid **3** (13,9 g, 49,9 mmol), pripremljen kako je opisano u Primjeru 2, otopljen je u 267 ml destiliranog etanola i u otopinu je dodano 240 ml 6 M vodene otopine NaOH. Reakcijska smjesa je miješana na 20 °C 72 sata, uparena do vodenog ostatka koji je zakiseljen s 5 M HCl do pH = 2. Ekstrahirano je dva puta s 100 ml diklormetana. Vodeni sloj je zaluzen s natrijevim karbonatom do pH = 8 i ekstrahirano tri puta s 100 ml dietil-etera. Organski slojevi su spojeni i sušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom. Filtriranjem i uparavanjem dobiveno je žuto ulje mase 3,19 g (48 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (2H, bs, NH₂), 4,52 (1H, d, J = 5,8 Hz, CHNH₂), 5,11 (1H, d, J = 10,2 Hz, CHCH₂), 5,24 (1H, d, J = 17,2 Hz, CHCH₂), 6,03 (1H, m, CHCH₂), 7,33-7,35 (5H, m, ArH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 55,9 (CNH), 114,8 (CH₂), 126,3 (CPh), 127,4 (2xCPh), 128,2 (2xCPh), 134,7 (CCH₂) ppm.

Primjer 4: (*S*)-1-Fenilalilamin (*S*-4)

Amin **4** (200mg, 1,5 mmol) otopljen je u 20 ml izopropil-acetata i 3 ml heksana te je dodano 4,0 g Novozyma 435. Smjesa je miješana 48 sati na 30 °C. Tijek reakcije je praćen HPLC analizom na *Chiralcel OD* HPLC koloni (250 x 4,6 mm) uz pokretnu fazu heksan / izopropanol / dietilamin = 95 / 5 / 0,2 (1 ml/min, 254 nm, t_{R(R)} = 7,1 min, t_{R(S)} = 9,1 min). Po završetku reakcije enzim je odvojen filtriranjem, a filtrat je uparen do uljastog ostatka. On je dispergirani u 10 ml 1 M HCl i ekstrahirani dva puta s 10 ml diklormetana. Vodeni sloj je zaluzen krutim natrijevim karbonatom do pH = 8 i ekstrahirani tri puta s 15 ml dietil-etera. Organski slojevi su spojeni i sušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom, profiltrirani i upareni do žutog ulja mase 94 mg (94 %). Prema HPLC analizi ev > 99 %. [α]_D²⁵ = -10,2 (c = 1 M, CHCl₃).

Primjer 5: (*S*)-*N*-(1-fenilalil)-3,5-dinitrobenzamid (5)

3,5-Dinitrobenzoil klorid (190 mg, 0,83 mmol) i amin *S*-4 (100mg, 0,75 mmol) otopljeni su u inertnoj atmosferi u 15 ml suhog tetrahidrofurana (THF). Otopina žute boje miješana je pri 20 °C 10 minuta, a potom je ohlađena u ledenoj kupelji na 4 °C. Dodano je 1 ml (14,3 mmol) propilen oksida i miješano na sniženoj temperaturi 45 min, a potom 20 sati na 20 °C. Reakcijska smjesa je uparena do blijedožutog amorfnog taloga koji je prekrizaliziran iz 6 ml metanola. Dobiveno je 140 mg bijelih igličastih kristala. Postupak prekrizalizacije ponovljen je s filtratom dva puta. Ukupna masa izoliranih kristala je 200 mg (81 %). [α]_D²⁵ = -21 (c = 0,03 M, THF); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5,25-5,33 (2H, m, CH₂CH), 5,80 (1H, bd, J = 6,3 Hz, ArCHNH), 6,19 (1H, m, CHCH₂), 7,24-7,43 (5H, m, ArH), 9,08 (2H, d, J = 2,0 Hz, Ar(NO₂)₂-*o*-H), 9,12 (1H, t, J = 2,0 Hz, Ar(NO₂)₂-*p*-H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 56,7 (PhCNH), 115,9 (CH₂), 120,7 (p-CAr(NO₂)₂), 127,0 (p-CPh), 127,3 (2x o-CPh), 128,3 (2x m-CPh), 136,7 (CHCH₂), 137,4 (CAr(NO₂)₂), 140,4 (CAr), 148,7 (2x CNO₂), 152,7 (CO) ppm.

Primjer 6: (*S*)-*N*-[1-fenil-3-(klordimetilsilil)-propil]-3,5-dinitrobenzamid (6)

1 g (3,06 mmol) amida **5** dispergirani je u inertnoj atmosferi u 10 ml suhog diklormetana. 12 mg H₂PtCl₆·xH₂O dispergirano je u 0,25 ml izopropanola i nastala suspenzija smeđe boje dodana je u reakcijsku smjesu. Potom je dodano 10 ml dimetilklorsilana (92 mmol) i reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa šest sati. Prozirna otopina žute boje uparena je do smolastog ostatka koji je otopljen u 5 ml suhog diklormetana te ponovo uparen do suha.

Primjer 7: Kiralna nepokretna faza CSP-1

Spoj **6**, čija je priprava opisana u Primjeru 6, otopljen je u 9 ml suhog diklormetana i u reakcijsku smjesu je postupno dokapavana smjesa trietilamina (5 ml) i apsolutnog etanola (5 ml). Nakon dokapavanja smjesa je miješana na 20 °C pola sata i onda uparena do uljastog ostatka. Produkt je pročišćen na stupcu silikagela uz pomoć pokretne faze diklormetan : metanol = 100 : 1. Uparavanjem frakcija dobivena je žutozelena smola koja je otopljena u 10 ml suhog toluena i dodana u suspenziju silikagela (3,0 g; veličina čestica 5 μm) u 100 ml suhog toluena u Dean-Starkovoj aparaturi. Nastala suspenzija miješana je na temperaturi refluksa 24 sata, a zatim profiltrirana preko G-4 lijevka i kruti produkt ispran s 50

ml toluena, 50 ml metanola i 50 ml propan-2-ola. Nakon sušenja na 60 °C 6 sati dobiveno je 3,05 g **CSP-1**. Elementna analiza: C 5,19 %, H 1,22 % i N 1,01 %, što znači da nepokretna faza sadrži 0,24 mmol/g vezanog kiralnog selektora.

Primjer 8: Kiralna nepokretna faza CSP-2

2,7 g **CSP-1**, dobivene kako je opisano u Primjeru 7, dispergirano je u 18 ml suhog diklormetana u inertnoj atmosferi te dodano 2 ml (9,47 mmol) heksametilodisilazana. Miješano je 24 sata na 20 °C te je suspenzija profiltrirana preko G-4 lijevka i produkt ispran s 20 ml diklormetana, metanola i izopropanola. Nakon sušenja na 60 °C 6 sati dobiveno je 2,77 g **CSP-2**.

Primjer 9: (2E)-Etilni ester 3-(naft-1-il) akrilne kiseline (8)

Pirid-4-il-dimetilamin (780 mg; 6,4 mmol) otopljen je u 60 ml *N,N*-dimetilformamida. U otopinu dodano je 8,17 g (48 mmol) kalijevog monoetil-malonata i 4,3 ml (32 mmol) 1-naftilaldehida. Suspenzija je ohlađena u ledenoj kupelji i u reakcijsku smjesu je dokapano 2,8 ml (48 mmol) octene kiseline, a potom 0,64 ml (6,4 mmol) piperidina. Miješano 48 sati na 20 °C, a potom zagrijano na 60 °C i miješano još 96 sati. U reakcijsku smjesu je dodano 100 ml dietil-etera i 50 ml vode te su slojevi razdvojeni. Organski sloj je ispran s 50 ml zasićene vodene otopine amonijevog klorida, 50 ml vode i 50 ml zasićene vodene otopine natrijevog hidrogenkarbonata, a potom osušen nad bezvodnim natrijevim sulfatom. Filtriranjem i uparavanjem dobiveno je žuto ulje mase 7,023 g (97 %). Prema HPLC analizi i ¹H NMR spektru dobiveni produkt je dovoljno čist za slijedeći stupanj reakcije; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,38 (t, 3H, J=7,1 Hz, CH₃CH₂O), 4,32 (q, 2H, J=7,1 Hz, CH₃CH₂O), 6,53 (d, 1H, J=15,8 Hz, ArCHCH), 7,25-7,29 (1H, m, ArH), 7,43-8,22 (7H, m, ArH), 8,52 (d, 1H, ArCHCH) ppm.

Primjer 10: (2E)-3-(Naft-1-il)-prop-2-en-1-ol (9)

U inertnoj atmosferi otopljeno je 3,5 grama (15,5 mmol) estera **8** u 70 ml suhog diklormetana i otopina žute boje ohlađena je na -20 °C. U nju je polako dokapavano 32 ml (32,2 mmol) 1M otopine diizobutilaluminijevog hidrida (DIBAL-H) u toluenu. Miješano je tri sata na -20 °C do -10 °C i potom još jedan sat na 0 °C. U reakcijsku smjesu dodano je 30 ml etanola i 50 ml zasićene vodne otopine kalijevog natrijevog tartarata (Rochelleova sol). Slojevi su odvojeni, a vodeni sloj je ispran s diklormetanom (3 x 50 ml). Organski slojevi su spojeni i sušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom. Filtriranjem i uparavanjem dobiveno je crvenožuto ulje koje je pročišćeno kromatografijom na stupcu silikagela uz mobilnu fazu heksan : etil-acetat = 2 : 1. Dobiveno je 2,6 grama (91 %) uljastog produkta; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (bs, 1H, OH), 4,42 (d, 2H, J=5,4 Hz, CHCH₂OH), 6,38 (dt, 1H, J=15,8 Hz, J=5,4 Hz, CHCH₂), 7,37 (d, 1H, J=15,8 Hz), 7,42-8,15 (7H, m, ArH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 63,44 (CH₂OH); 123,26 (CH); 123,44 (CH); 125,13 (CH); 125,31 (CH); 125,57 (CH); 127,55 (CH); 127,71 (CH); 128,05 (CH); 130,68 (C); 131,31 (CH); 133,12 (C); 133,97 (C) ppm.

Primjer 11: (2E)-3-(Naft-1-il)-atilni ester 2,2,2-trikloracetimidske kiseline (10)

Natrijev hidrid (60 %-tna disperzija u mineralnom ulju, 51 mg, 1,28 mmol) dispergirano je u inertnoj atmosferi u 10 ml suhog dietil-etera. U suspenziju je dodana otopina alkohola **9** (2,6 g, 14,09 mmol) u suhom dietil-eteru (20 ml) te miješano 15 min na 20 °C. Reakcijska smjesa potom je ohlađena na -10 °C te je dokapavan kroz pet minuta trikloracetnitril (1,5 ml, 14,1 mmol). Nakon završetka dokapavanja miješano je 15 minuta na -10 °C, a potom zagrijano do sobne temperature i miješanje nastavljeno 48 sati na 20 °C. Reakcijska smjesa žute boje uparena je do uljastog ostatka koji je dispergirano u smjesi heksana (5 ml) i metanola (30 μl). Nastali bijeli talog je odvojen filtracijom i ispran s dietil-eterom (2 x 10 ml). Filtrat je uparen do žutog ulja mase 4,315 g (93 %). Prema ¹H NMR spektru i HPLC analizi, spoj **10** je dovoljno čist za daljnju reakciju; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5,09 (dd, 2H, J=6,1 Hz, J=1,5 Hz, CHCH₂O), 6,42 (dt, 1H, J=15,7 Hz, J=6,0 Hz, CHCH₂), 7,45 (d, 1H, J=15,7 Hz), 7,46-8,13 (7H, m, ArH), 8,41 (bs, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 69,71 (CH₂OH); 123,65 (CH); 124,15 (CH); 125,51 (CH); 125,58 (CH); 125,88 (CH); 126,24 (CH); 128,46 (CH); 128,58 (CH); 131,50 (CH); 133,56 (C); 133,94 (C); 162,56 (CNH) ppm.

Primjer 12: N-[1-(naft-1-il)-atil]-2,2,2-trikloracetamid (11)

4,3 g (13,1 mmol) spoja **10** otopljeno je u inertnoj atmosferi u 50 ml suhog ksilena i otopina refluksirana 22 sata. Nastala otopina profiltrirana je preko kratkog stupca silikagela i isprana s 25 ml toluena i 25 ml diklormetana. Filtrat je uparen do uljastog ostatka koji je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz mobilnu fazu heksan : diklormetan = 1 : 1. Dobiveno je 3,01 g (70 %) bijelog taloga, *t.t.* = 105 - 106 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5,36-5,49 (2H, m, J=17,2 Hz, CH₂CH), 6,17-6,30 (1H, m, CHCH₂), 6,31-6,38 (1H, m, CHAr), 6,88 (1H, d, J = 6,4 Hz, NH), 7,45-7,61 (4H, m, ArH), 7,84-7,93 (m, 2H, ArH), 8,02 (d, 1H, J = 8,2 Hz, ArH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 53,27 (CCNH); 105,80 (CCl₃); 116,83 (CH₂); 123,03 (CH); 125,20 (CH); 125,25 (CH); 126,26 (CH); 127,09 (CH); 129,00 (CH); 129,48 (CH); 131,12 (C); 134,26 (C); 135,35 (CH) ppm.

Primjer 12: 1-(Naft-1-il)-alilamin (12)

Amid **11** (3,0 g, 9,1 mmol) otopljen je u 50 ml destiliranog etanola i u otopinu je dodano 50 ml 3 M vodene otopine NaOH. Miješano na 20 °C 24 sata i zatim upareno do vodenog ostatka u kojeg je dodano 32 ml 5 M HCl. Ekstrahirano je dva puta s 40 ml diklormetana. Vodeni sloj je zalužen s natrijevim karbonatom do pH = 8 i ekstrahirano tri puta s 50 ml dietil-etera. Organski slojevi su spojeni i sušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom. Filtriranjem i uparavanjem dobiveno je žuto ulje mase 1,20 g (72 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,72 (2H, bs, NH₂), 5,18-5,24 (1H, m, CH₂), 5,30-5,38 (1H+1H, m, CHCH₂ + ArCHNH₂), 6,15-6,27 (1H, m, CHCH₂), 7,42-7,60 (4H, m, ArH), 7,74-7,78 (m, 1H, ArH), 7,84-7,89 (m, 1H, ArH), 8,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 53,92 (CNH₂), 114,28 (CH₂), 123,41 (CH), 123,51 (CH), 125,55 (CH), 125,56 (CH), 126,05 (CH), 127,80 (CH), 128,92 (CH), 131,40 (C), 134,00 (C), 141,71 (CH) ppm.

Primjer 13: (S)-1-(Naft-1-il)-alilamin (S-12)

Amin **12** (600mg, 3,3 mmol) otopljen je u 40 ml metil-*tert*-butil-etera. U otopinu je dodano 1 ml etil-metoksiacetata i 5,0 g Novozyma 435, te miješano 120 sati na 30 °C. Tijek reakcije je praćen HPLC analizom na *Chiralcel OD* koloni (250 x 4,6 mm) uz mobilnu fazu heksan : *t*-BuOH : dietilamin = 92 : 8 : 0,2 (1 ml/min, 254 nm, t_{R(S)} = 15,31 min, t_{R(R)} = 18,28 min). Enzim je odvojen od reakcijske smjese filtriranjem te je filtrat uparen do uljastog ostatka koji je dispergirano u 10 ml 1 M HCl i ekstrahirano dva puta s 20 ml diklormetana. Vodeni sloj je zalužen s krutim natrijevim karbonatom do pH = 8 i ekstrahirano tri puta s 20 ml dietil-etera. Organski slojevi su spojeni i sušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon filtriranja i uklanjanja otapala dobiven je **S-12** kao žuto ulje mase 267 mg (89 %). Prema HPLC analizi ev > 99 %. [α]_D²⁵ = -46 (c = 0,05 M, CHCl₃).

Primjer 14: (S)-N-[1-(naft-1-il)-alil]-3,5-dinitrobenzamid (13)

3,5-Dinitrobenzoid klorid (370 mg, 1,6 mmol) i amin **S-12** (267 mg, 1,5 mmol) otopljeni su u inertnoj atmosferi u 10 ml suhog tetrahidrofurana (THF). Otopina žute boje miješana je pri 20 °C 10 minuta, a potom je ohlađena u ledenoj kupelji na 4 °C. Dodano je 1,5 ml (21,5 mmol) propilen oksida i miješano na sniženoj temperaturi 45 min, a potom 20 sati na 20 °C. Reakcijska smjesa je uparena do blijedožutog amorfno taloga koji je prekrizaliziran iz 12 ml metanola. Dobiveno je 423 mg bijelih igličastih kristala. Filtrat je uparen do suha i još jednom prekrizaliziran s 5 ml metanola. Dobiveno je 72 mg bijelih kristala. Ukupna masa izoliranih kristala bila je 495 mg (87 %). [α]_D²⁵ = +38 (c = 0,03 M, acetone); *t.t.* = 201 °C – 203 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5,28 (1H, dd, J = 17,2 Hz, J = 1,8 Hz, CH₂CH), 5,39 (1H, dd, J = 10,4 Hz, J = 1,8 Hz, CH₂CH), 6,16-6,28 (1H, m, CHCH₂), 6,47-6,51 (1H, m, NH), 7,39-7,53 (4H, m, ArH), 7,76-7,85 (m, 2H, ArH), 7,95-8,0 (m, 1H, ArH), 8,99 (2H, d, J = 2,0 Hz, Ar(NO₂)₂*o*-H), 9,04 (1H, t, J = 2,0 Hz, Ar(NO₂)₂*p*-H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 52,0 (ArCNH), 116,61 (CH₂), 120,91 (CH), 123,10 (CH), 125,11 (CH), 125,13 (CH), 125,48 (CH), 126,14 (CH), 126,93 (CH), 127,58 (CH), 128,81 (CH), 128,93 (CH), 131,06 (C), 133,81 (C), 135,23 (C), 136,01 (CH), 137,25 (C), 148,29 (C), 162,03 (CO) ppm.

Primjer 15: (S)-N-[1-(naft-1-il)-3-(klordimetilsilil)-propil]-3,5-dinitrobenzamid (14)

1 g (2,65 mmol) amida **7** dispergirano je u inertnoj atmosferi u 10 ml suhog diklormetana. 20 mg H₂PtCl₆·xH₂O dispergirano je u 0,30 ml izopropanola i nastala suspenzija smeđe boje dodana u reakcijsku smjesu. Potom je dodano 10 ml (92 mmol) dimetilklorosilana i reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa šest sati. Prozirna otopina smeđe boje uparena je do smolastog ostatka koji je još jednom otopljen u 5 ml suhog diklormetana, te ponovo upareno do suha.

Primjer 16: Kiralna nepokretna faza CSP-3

Spoj **14** otopljen je u 8 ml suhog diklormetana i u reakcijsku smjesu je postupno dokapavana smjesa trietilamina (5 ml) i apsolutnog etanola (5 ml). Nakon dokapavanja miješano na 20 °C pola sata i upareno do uljastog ostatka. On je pročišćen na stupcu silikagela uz pomoć mobilne faze diklormetan : metanol = 100 : 1. Uparavanjem filtrata dobivena je žuta smola. Ona je otopljena u 10 ml suhog toluena i dodana u suspenziju silikagela (3,0 g; 5 μm) u 100 ml suhog toluena u Dean-Starkovoj aparaturi. Suspenzija je miješana na temperaturi refluksa 24 sata, profiltrirana preko G-4 lijevka i produkt isparan s 50 ml toluena, 2x50 ml metanola i 50 ml izopropanola. Zatim je produkt sušen na 60 °C 4 sata dajući 3,07 g **CSP-3**. Elementna analiza: C 5,65 %, H 1,42 % i N 0,98 %, što znači da nepokretna faza sadrži 0,23 mmol/g vezanog kiralnog selektora.

Primjer 17: Kiralna nepokretna faza CSP-4

2,5 g osušene CSP-3, pripravljene prema postupku opisanog u Primjeru 16, je dispergirano u 20 ml suhog diklormetana u inertnoj atmosferi te dodano 3 ml (14,2 mmol) heksametildisilazana. Miješano je 24 sata na 20 °C, a potom je

suspenzija profiltrirana preko G-4 lijevka i isprana s po 20 ml diklormetana, metanola i izopropanola. Produkt je osušen na 60 °C 4 sata dajući 2,62 g CSP-4.

Primjeri odjeljivanja racemata na kiralnim nepokretnim fazama koje su predmet ovoga izuma

5

Primjer 18: Opća procedura primijenjena za odjeljivanje racemičnih analita na HPLC kolonama koje sadrže kiralne nepokretne faze iz ovog izuma

10

HPLC mjerenja izvedena su na instrumentu sastavljenom od Knauer HPLC Pump 64 (Knauer, Berlin, Njemačka) ekipiranoj sa 4-Port Knauer Degasser, CD detektorom Jasco CD-2095 (Jasco, Tokio, Japan), koji simultano mjeri i UV i CD signal, Interface Knauer, očuvatelj otapala VICI Jour Research Model 2909 (VICI Jour Research, Onsala, Švedska) i UV detektorom Knauer Variable Wavelength Monitor. Detekcija je postignuta pri 254 nm na oba detektora. Integriranje kromatograma je učinjeno sa Chromatography Software Management System EUROCHROM 2000 za Windows, Version 1.65, software paket (Knauer, Berlin, Njemačka).

15

Pakiranje HPLC kolona, nabavljenih od tvrtke Max Stevenson (Berlin, Njemačka), dimenzija 250 mm x 4.6 mm I.D., obavljeno je suspenzijskom tehnikom upotrijebivši Knauer pneumatsku pumpu. Za kromatografiju i punjenje kolona korišteni *n*-heksan, propan-2-ol i diklormetan su bili analitičke čistoće (J. T. Baker), te predestilirani prije upotrebe. Mrtvi volumen (t_0) HPLC kolona je određen pomoću 1,3,5-tri-*tert*-butilbenzena. Uzorci analita su pripremljeni otapanjem cca. 1 mg racemičnog spoja u 1 ml propan-2-ol. Za analitičke svrhe ubrizgano je 5 μ l svježe pripravljene otopine.

20

25

Na temelju retencijskih vremena enantiomera (t_{R1} i t_{R2}), izračunati su sljedeći kromatografski parametri: retencijski faktor prvoizlazećeg enantiomera $k_1 = (t_1 - t_0)/t_0$; retencijski faktor drugoizlazećeg enantiomera $k_2 = (t_2 - t_0)/t_0$; faktor odjeljivanja $\alpha = k_2/k_1$; i rezolucijski faktor $R_S = 2(t_2 - t_1)/(w_1 + w_2)$, gdje w predstavlja širinu vrpce pri osnovnoj kromatografskoj liniji dobivenu povlačenjem tangenta na infleksijske točke kromatografskog pika.

Primjer 19: Separacija enantiomera na CSP-1 i CSP-2

30

Enantiomeri test racemata **1-18**, Slika 3, odijeljeni su na analitičkim kolonama za HPLC (250 mm x 4.6 mm), napunjenim s **CSP-1** i **CSP-2**. Iz rezultata je vidljiva u pravilu veća djelotvornost, tj. bolja enantioseparacija, kolone s **CSP 2** u odnosu **CSP-1**, a neki rezultati dobiveni na **CSP-2** prikazani su u Tablicama 1 i 2.

35

TABLICA 1. Odjeljivanja enantiomera nekih test racemata na koloni napunjenoj s **CSP-2** (250 mm x 4.6 mm ID), uz pokretnu fazu heksan : *i*-PrOH = 9:1 i protok od 1 ml/min, 254 nm

TR	t_{R1}/min	t_{R2}/min	k_1	α	R_S
TR-1	5,98	6,93	0,97	1,32	2,16
TR-2	15,20	17,20	4,00	1,17	1,76
TR-3	11,41	11,62	2,76	1,03	0,32
TR-4	7,07	8,27	1,33	1,30	2,45
TR-5	9,93	11,63	2,27	1,25	2,18
TR-6	9,71	12,91	2,19	1,48	3,20
TR-8	27,80	30,54	8,17	1,11	1,61

TABLICA 2. Odjeljivanja enantiomera nekih test racemata na koloni napunjenoj sa **CSP-2** (250 mm x 4.6 mm ID), uz pokretnu fazu heksan : *i*-PrOH = 7:3 i protok od 1 ml/min, 254 nm

40

TR	t_{R1}/min	t_{R2}/min	k_1	α	R_S
TR-7	16,79	24,66	4,47	1,57	4,20
TR-9	8,19	10,90	1,83	1,52	4,40
TR-12	7,13	9,48	1,46	1,56	3,76
TR-13	28,90	37,21	8,99	1,32	3,28
TR-14	16,62	17,63	4,74	1,07	0,65
TR-15	17,02	17,81	4,88	1,06	0,45
TR-17	24,30	27,62	7,41	1,15	1,95

Primjer 20: Separacija enantiomera na CSP-3 i CSP-4

Enantiomeri test racemata **1-18**, Slika 3, odijeljeni su na analitičkim kolonama za HPLC (250 mm x 4.6 mm), napunjenim sa **CSP-3** i **CSP-4**. Iz rezultata je vidljiva u pravilu veća djelotvornost, tj. bolja enantioseparacija, kolone sa **CSP 4** u odnosu **CSP-3**, a neki rezultati dobiveni na **CSP-4** prikazani su u Tablicama 3 i 4. Općenito je **CSP-4**, u usporedbi s drugima ovdje spomenutim nepokretnim fazama, odijelila najviše enantiomera, ali u nekim pojedinačnim slučajevima je **CSP-2** učinkovitija. Odabrani kromatogrami su prikazani na Slikama 4-7.

TABLICA 3. Odjeljivanja enantiomera nekih test racemata na koloni napunjenoj sa **CSP-4** (250 mm x 4.6 mm ID), uz pokretnu fazu heksan : *i*-PrOH = 9:1 i protok od 1 ml/min, 254 nm

TR	t_{R1}/min	t_{R2}/min	k_1	α	R_s
TR-1	4,61	5,31	0,56	1,42	2,84
TR-2	8,99	10,92	2,04	1,32	2,69
TR-4	5,71	6,74	0,93	1,37	2,45
TR-5	7,01	7,51	1,37	1,12	0,81
TR-6	8,16	8,84	1,76	1,13	1,31
TR-8	14,02	15,63	3,75	1,14	2,86

TABLICA 4. Odjeljivanja enantiomera nekih test racemata na koloni napunjenoj sa **CSP-4** (250 mm x 4.6 mm ID), uz pokretnu fazu heksan : *i*-PrOH = 7:3 i protok od 1 ml/min, 254 nm

TR	t_{R1}/min	t_{R2}/min	k_1	α	R_s
TR-9	6,16	10,29	1,18	2,24	11,01
TR-10	9,48	14,36	2,36	1,73	8,34
TR-11	27,16	39,90	8,63	1,52	4,91
TR-12	5,96	7,84	1,11	1,60	5,45
TR-13	21,27	28,10	6,54	1,38	4,69
TR-14	11,78	13,88	3,18	1,23	3,13
TR-15	11,61	14,50	3,12	1,33	3,40
TR-16	9,62	13,41	2,41	1,56	6,48
TR-17	19,20	19,81	5,81	1,04	0,35
TR-18	13,68	17,03	3,68	1,31	2,76

Primjer 21: Separacija enantiomera nestereoidnih antiupalnih lijekova TR 19-23

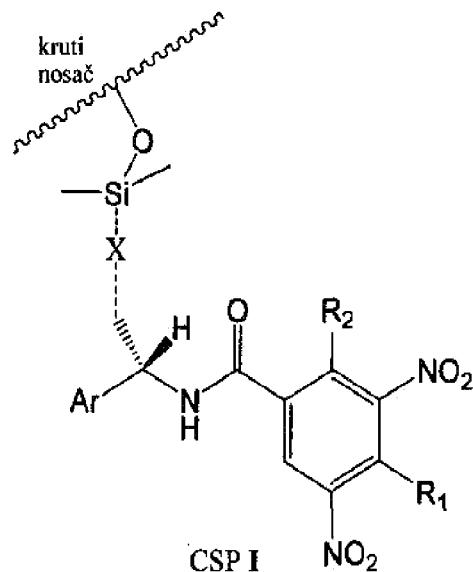
Enantiomeri test racemata **TR 19-23**, poznatih lijekova iz skupine nestereoidnih antiupalnih lijekova, odijeljeni su na analitičkim kolonama za HPLC (250 mm x 4.6 mm), napunjenim sa **CSP-4** ili **CSP-3**. Kako su ti spojevi po strukturi slobodne karboksilne kiseline bilo je potrebno koristiti polarnu mobilnu nepokretnu fazu koja sadrži i određenu količinu amonijevog acetata. Rezultati dobiveni enantioselektivnom separacijom tih spojeva prikazani su Tablicom 5 i kromatogramom dobivenim za enantiomere naproksena, Slika 8.

TABLICA 5. Odjeljivanja enantiomera test racemata **TR 20-23** na koloni napunjenoj s **CSP-3** (250 mm x 4.6 mm ID), uz pokretnu fazu heksan : 2-PrOH = 8:2 + 1g/L NH₄OAc, 1 ml/min, 254 nm

TR	t_{R1}/min	t_{R2}/min	k_1	α	R_s
TR-20 (<i>ketoprofen</i>)	39,02	46,71	12,2	1,21	1,33
TR-21 (<i>fenoprofen</i>)	10,01	14,03	2,42	1,55	3,51
TR-22 (<i>flurbiprofen</i>)	15,02	20,16	4,10	1,42	2,44
TR-23 (<i>ibuprofen</i>)	9,14	11,22	2,10	1,33	2,58

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Kiralne nepokretne faze **naznačene time** da su prikazane strukturom **I**

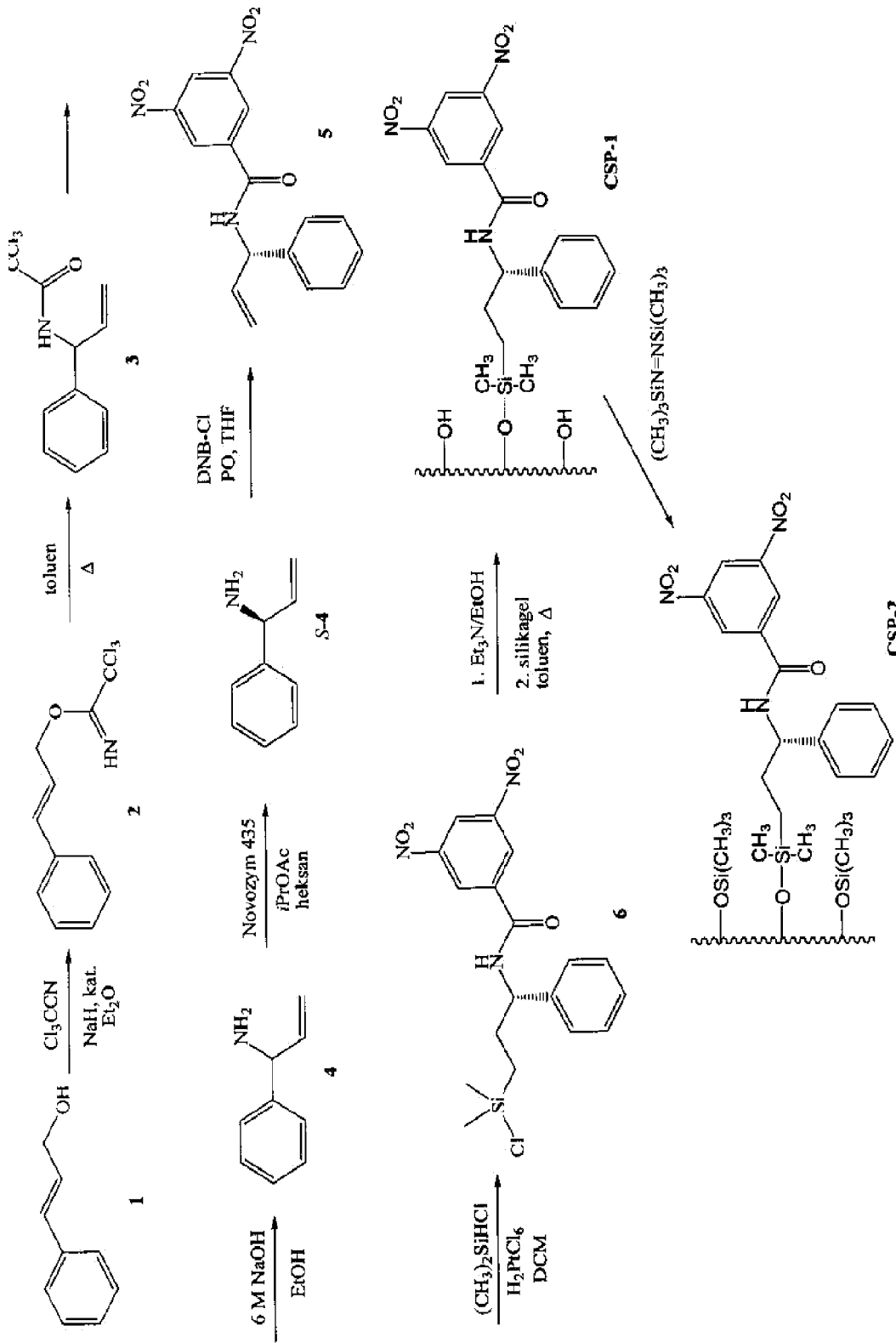


u kojoj R_1 i R_2 označavaju vodikov atom ili metilnu skupinu, Ar označava skupinu odabranu između fenilne, 3,5-dimetilfenilne, 1-naftilne ili 9-antrilne, a X označava razmaknicu koja je kovalentno vezana na kruti nosač za kromatografiju, pri čemu je (*S*)-Apsolutna konfiguracija selektora odabrana slučajnim odabirom, a može biti i (*R*)-konfiguracija.

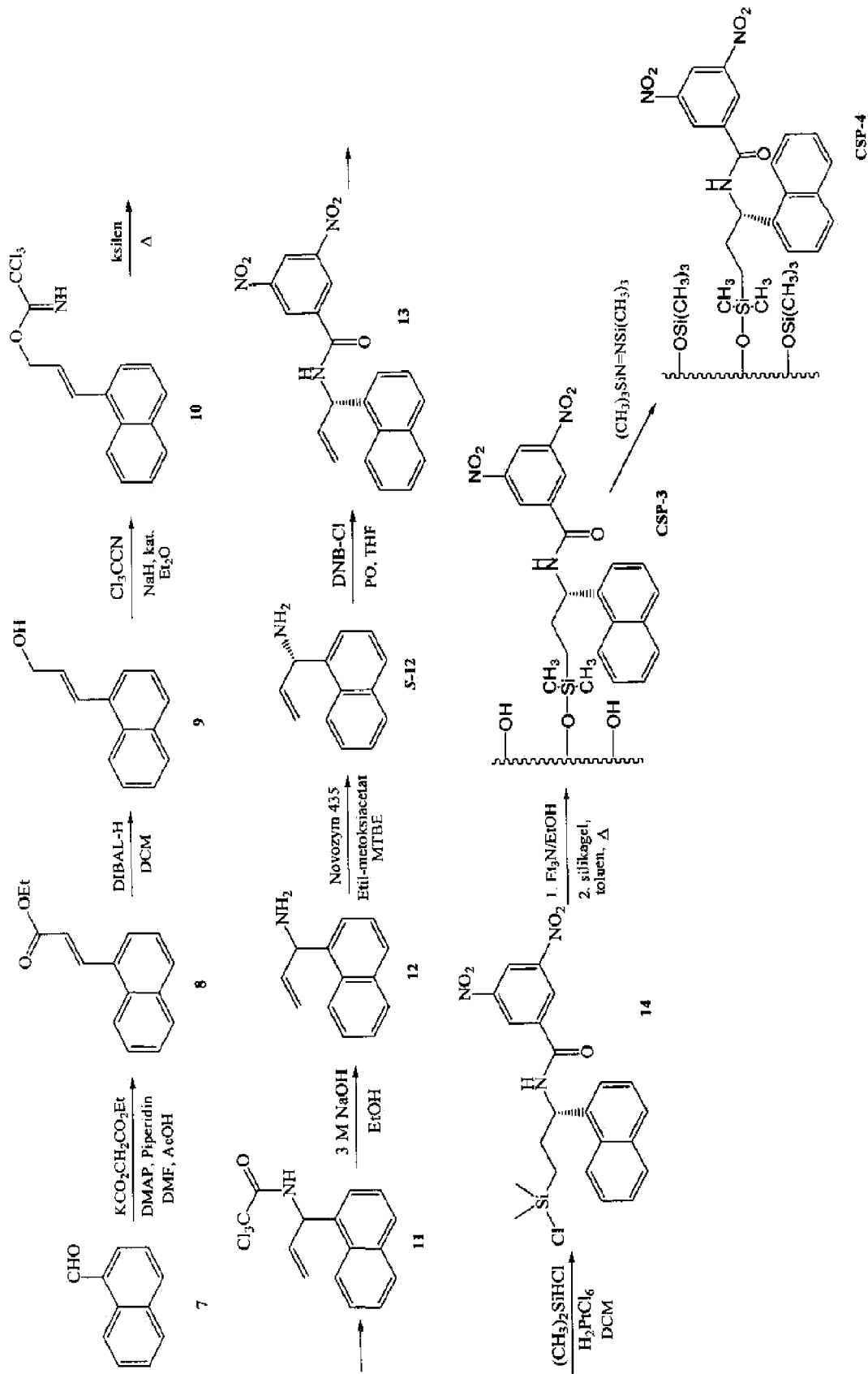
2. Kiralne nepokretne faze u skladu sa zahtjevom 1, **naznačene time** da je kruti nosač anorganski materijal.
3. Kiralne nepokretne faze u skladu sa zahtjevima 1-2, **naznačene time** da je kruti nosač odabran između silikagela, aluminijevog oksida, kaolina, titanijevog oksida, magnezijevog oksida, silikata, ili sintetskog polimera.
- 10 4. Postupak za pripremu kiralnih nepokretnih faza opće formule CSP I, prema zahtjevima 1-3, **naznačen time** da sadrži slijedeće stupnjeve:
 - sinteza racemičnih aromatskih alilnih amina;
 - resolucija enantiomera kiralnih aromatskih amina enzimima ili preko diastereomernih soli
 - stvaranje kovalentne veze između razmaknice i krutog nosača.
- 15 5. Primjena kiralnih nepokretnih faza prema bilo kojem od zahtjeva 1-3 **naznačena time** da se koristi u kromatografskoj analitičkoj separaciji enantiomera ili racemičnih smjesa.
6. Primjena kiralnih nepokretnih faza prema bilo kojem od zahtjeva 1-3 **naznačena time** da se koristi u kromatografskoj analitičkoj separaciji enantiomera naproksena i drugih sličnih nestereoidnih protuupalnih lijekova (*engl.* NSAID).
- 20 7. Primjena kiralnih nepokretnih faza prema zahtjevu 6, **naznačena time** da se separacija enantiomera provodi visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom (*engl.* HPLC), kromatografijom simuliranih pokretnih čestica (*engl.* SMB) ili kromatografijom u superkritičnoj tekućini (*engl.* SFC).

25 SAŽETAK

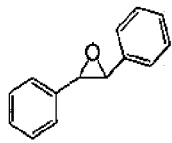
Pripravljene su nove kiralne nepokretne faze u kojima su kiralni selektori kovalentno vezani na kruti nosač. Kiralni selektori dobiveni su iz enantiomerno čistih aromatskih amina i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline, a zatim su vezani preko alilne dvostruke veze na površinu nosača. Tako dobiveni materijali osiguravaju enantioselekciju u procesu separacije racemata ili djelomično enantiomerno obogaćenih spojeva. Kiralne nepokretne faze mogu se primijeniti u kolonama za separaciju enantiomera lijekova tipa naproksena i drugih sličnih nestereoidnih protuupalnih lijekova (NSAID) visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom, a postupak se može provesti kako na analitičkoj tako i na preparativnoj skali.



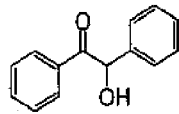
SLIKA 1



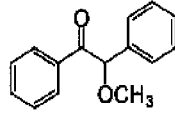
SLIKA 2



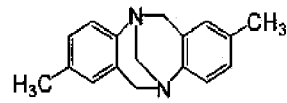
TR-1



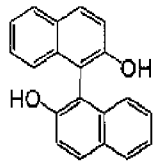
TR-2



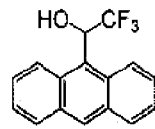
TR-3



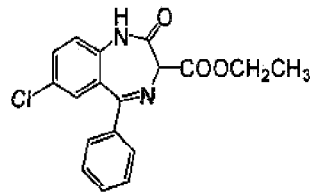
TR-4



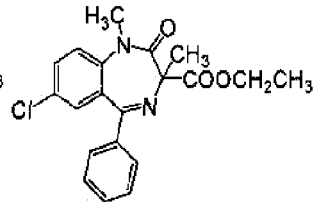
TR-5



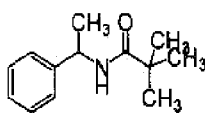
TR-6



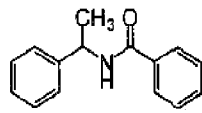
TR-7



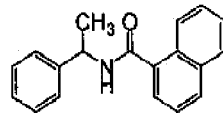
TR-8



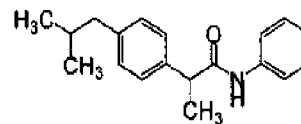
TR-9



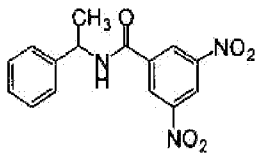
TR-10



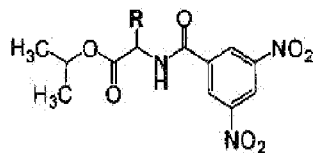
TR-11



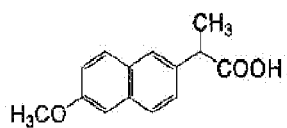
TR-12



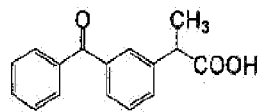
TR-13



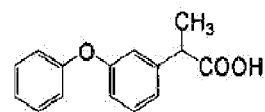
TR-14 Ala
TR-15 Val
TR-16 Leu
TR-17 PhGly
TR-18 Glu



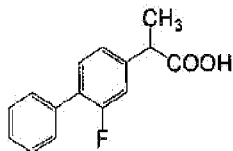
TR 19, NAPROKSEN



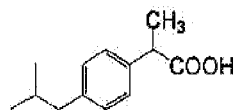
TR 20, KETOPROFEN



TR-21, FENOPROFEN

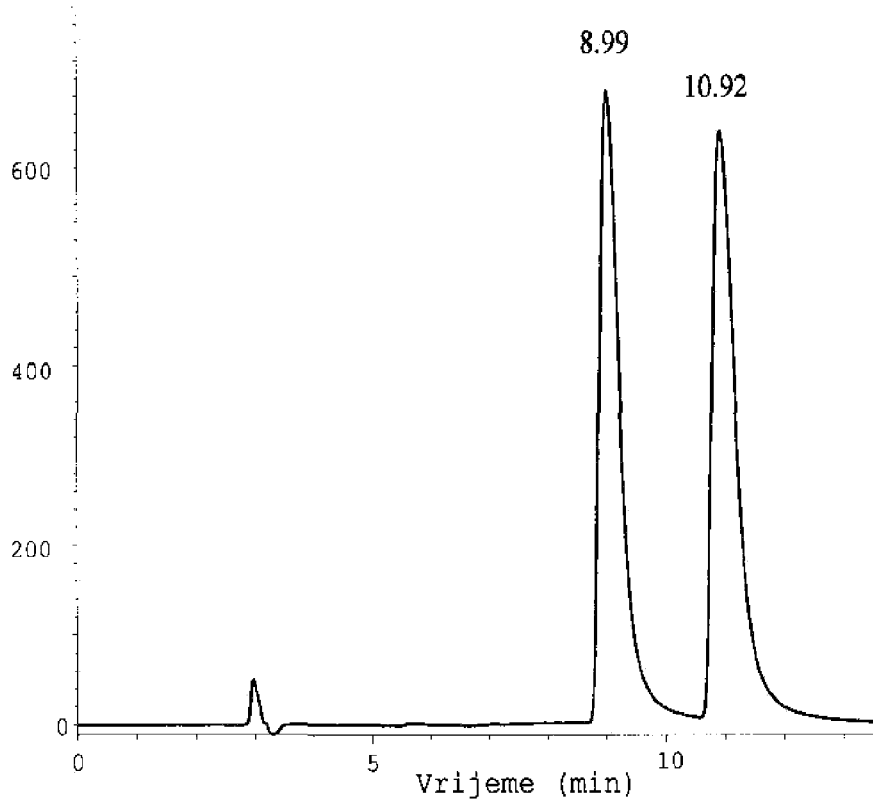


TR-22, FLURBIPROFEN

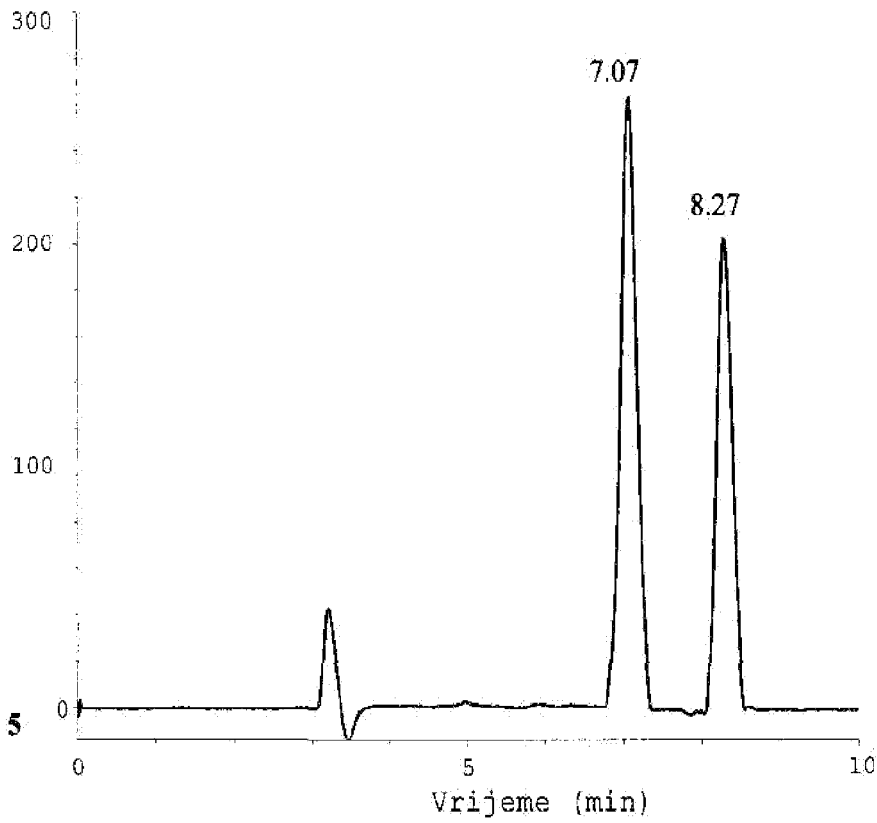


TR-23, IBUPROFEN

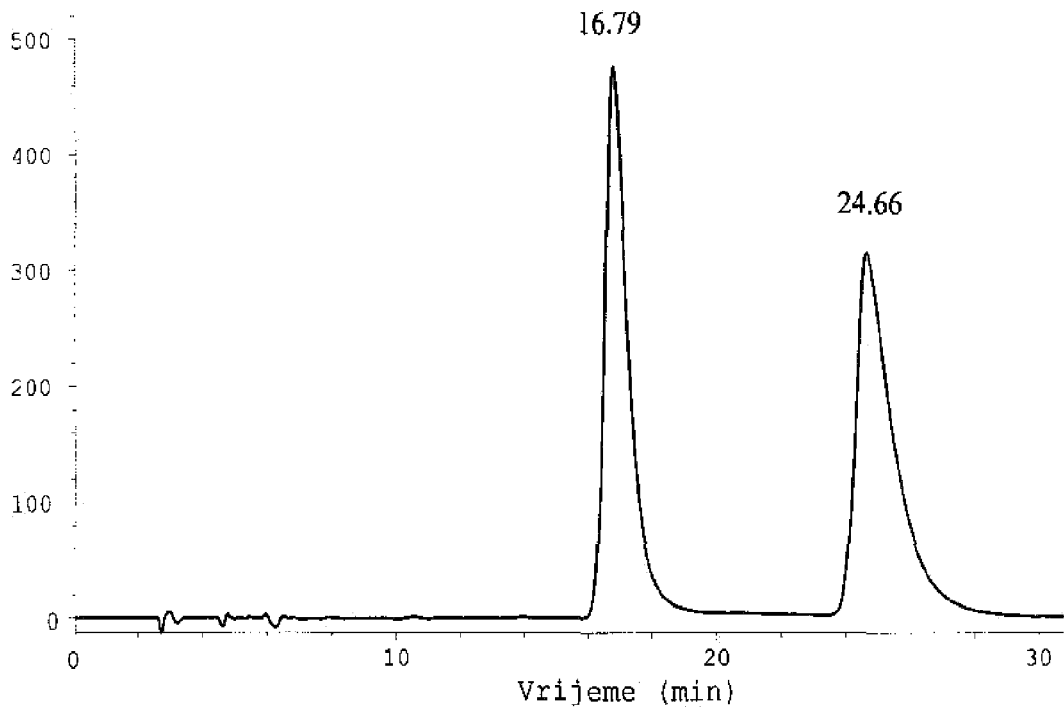
SLIKA 3



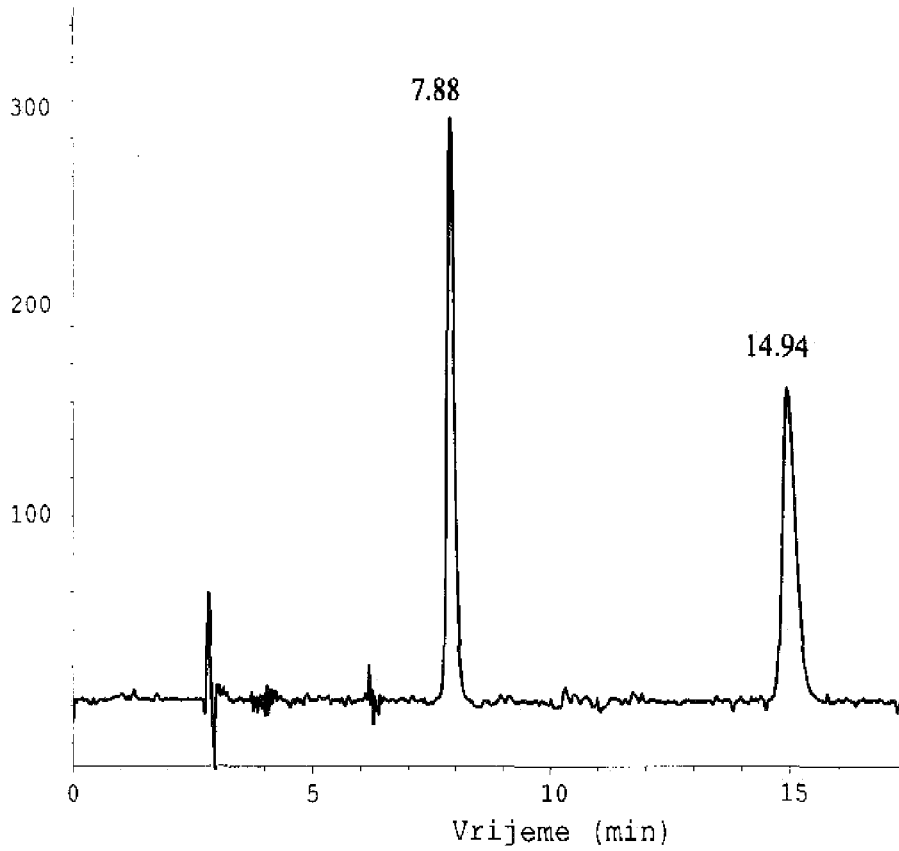
SLIKA 4



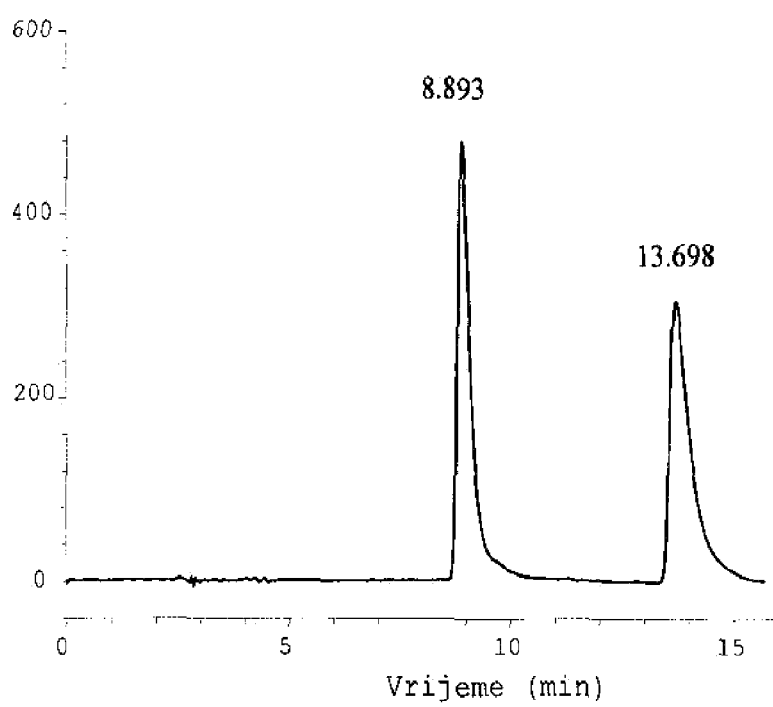
SLIKA 5



SLIKA 6



SLIKA 7



SLIKA 8.