



**Cisz-permetrinsav diasztereomer sóképzésen alapuló resolválása
szuperkritikus szén-dioxidban**

OTDK dolgozat

Készítette: Varga Dániel

egyetemi hallgató, MSc. I. év

Témavezető: Kózelné Dr. Székely Edit

egyetemi docens, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Konzulens: Dr. Simándi Béla

egyetemi tanár, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	3
2.	Irodalmi áttekintés.....	4
2.1.	A kiralitás fogalma	4
2.2.	Enantiomerek szétválasztása	6
2.3.	A szuperkritikus technológia.....	7
2.4.	Felhasznált anyagok	11
2.5.	Cisz-permetrinsav rezolválása	14
2.6.	Az analitikai vizsgálatok elméleti háttere	15
2.7.	A rezolválást jellemző paraméterek és a CSTR modell	16
3.	Anyagok és módszerek.....	19
3.1.	Felhasznált anyagok	18
3.2.	Számítási módszerek	19
3.3.	Kísérleti módszerek.....	20
3.4.	Analitikai vizsgálatok.....	23
4.	Eredmények és értékelésük	24
4.1.	Reszolválás (R)-FEA-val, oldószermentes technikával	24
4.2.	Reszolválás (R)-FEA-val, atmoszférikus bepárlással készült mintán	26
4.3.	Reszolválás BAB-bal, oldószermentes technikával	28
4.4.	Reszolválás BAB-bal, atmoszférikus bepárlással készült mintán.....	31
5.	Összefoglalás.....	34
6.	Köszönetnyilvánítás	35
7.	Irodalomjegyzék.....	36

1. Bevezetés

Napjainkban, mikor egyre nagyobb szerepet kap a környezetvédelem, fontos olyan új eljárások kidolgozása, amelyek jóval kisebb környezetterheléssel képesek a régi, bevált módszereket hatékonyan és biztonságosan helyettesíteni. Racém vegyületek enantiomerjeinek elválasztására ilyen eljárás a szuperkritikus szén-dioxidot (scCO_2) oldószerként használó extrakciós resolválás (SFE-R). Ekkor a resolváló szert egy megfelelő oldószerben feloldják, és a módosított Pope–Peachy módszer szerint félekvivalens mennyiségben adják a racém anyaghoz. A jó resolváló szer a vákuumbepárlás során szelektíven reagál az egyik enantiomerrel. Az oldószer elpárologtatása után visszamaradó szilárd minta kerül az extraktorba. A szén-dioxid az extrakció során az elreagálatlan enantiomert kioldja, a diasztereomer só pedig a reaktorban visszamarad. Ipari körülmények között a szén-dioxidot a művelet végén tisztítják, majd újra felhasználják, ezzel minimálisra csökkentve az oldószer által okozott környezetterhelést.

A *cisz*-permetrinsav (CPS) (*S*)-2-benzilamino-1-butanollal (BAB) a diasztereomer só kristályosításával, szerves oldószerben hatékonyan resolválható. Az SFE-R módszerrel végzett korábbi CPS resolválási kísérletek azt mutatták, hogy a CPS szuperkritikus extrakciós technikával (*R*)-fenil-etil-aminnal (FEA) resolválható, ezzel a technikával azonban, BAB-bal nem érték el számottevő enantiomer megkülönböztetést.

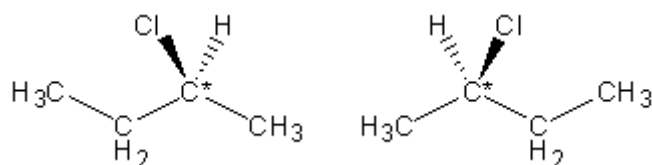
TDK munkám során kísérleteimet CPS–BAB ill. CPS–FEA rendszereken végeztem állandó nyomáson és hőmérsékleten egy nagynyomású kevert reaktorban. Feladatom volt annak vizsgálata, hogy az SFE-R módszernél a hagyományosan alkalmazott vákuumbepárlásos minta előkészítéssel, illetve ennek a lépésnek az elhagyásával (a resolváló szert és a CPS-t közvetlenül a reaktorba mérve be) milyen reakció lefutásokat mérünk szuperkritikus szén-dioxid oldószerben. A különféle módon képzett rendszerek enantiomer tisztaságának időfüggését, valamint raffínátumaik szerkezetét vizsgáltam alkalmasan választott analitikai módszerekkel.

A korábban, tanszéken végzett elő kísérletek alapján, a vizsgált négyféle reakcióút során a különböző esetekben más-más reakciókinetikát tételezhetünk fel.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 A kiralitás fogalma

Tükörképükkel fedésbe nem hozható, tükrözési szimmetriatengellyel nem rendelkező molekulákat királis molekuláknak nevezzük.¹ A királis vegyületek kiralitás centrumot tartalmaznak, ez szerves vegyületek esetén leggyakrabban szénatom, a két tükörképi sztereoisomer – enantiomer – pedig a csoportoknak a kiralitás centrumhoz viszonyított kapcsolódási sorrendjében, ún. konfigurációjukban tér el egymástól. Ebből következően az enantiomerek csaknem összes fizikai tulajdonsága (olvadáspont, forráspont, sűrűség, törésmutató, stb.) megegyezik. Az első ábrán egy enantiomer párt láthatunk; a 2-klórbután tehát királis vegyület. A kiralitáscentrumot csillaggal jelöljük.



1. ábra: a 2-klórbután enantiomerjei

Megkülönböztetésüket az teszi lehetővé, hogy a lineárisan polarizált fény síkját azonos mértékben, de ellentétes irányban forgatják el, ezért ezeket a vegyületeket optikailag aktívnak is nevezik. Ennek számszerűsítésére definiálták a forgatólépesség (α) fogalmát:²

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{100\alpha}{Lc}$$

A képletben α a polariméterben leolvasott forgatási szög, L az átvilágított réteg hossza dm -ben és c az oldat koncentrációja $g/100\text{ cm}^3$ egységben. A mérési hőmérsékletet és a fajlagos forgatóképességet felső, ill. alsó indexként adjuk meg. A fényt jobbra (óramutató járásával megegyező irányba) forgató izomert (+) jellel, a balra forgatót (–) jellel jelöljük. Ha a vizsgált oldatban a két enantiomer 1:1 arányban van jelen, a mindkét irányú forgatás kioltja egymást. A vizsgált anyag optikailag inaktív, ilyenkor racém vegyületről beszélünk, jelölése ($\pm$)-jellel történik. A $+/-$ jelölésrendszer hátránya, hogy az enantiomerek forgatásából térszerkezetükre nem tudunk következtetni. Ennek a leírására szolgál a D/L ill. R/S rendszerek.

A D/L konvenció szerinti ún. relatív konfiguráció meghatározására egy referenciamolekula bevezetése mellett döntöttek. A gliceraldehid forgatással megmért (+)

enantiomerjét, és a kiralitáscentrumot nem érintő lépésekkel belőle levezethető vegyületeket D, míg a (–) enantiomerból levezethetőket L konfigurációjának definiálták. A D/L konfiguráció megállapítása szerkezeti képletből a molekulák meghatározott szabályok szerinti síkba vetítésével, majd a főlánc legmagasabb számú királis szénatomjához kapcsolódó, heteroatomot tartalmazó szubsztituens helyzetének leírásával történik. A vetítési szabályokból következően az említett csoport a főlánc jobb vagy bal oldalán helyezkedhet el, ennek megfelelően kap a molekula D vagy L jelzést.

A molekula abszolút konfigurációjának leírására az *R/S* rendszert használjuk. A módszer szerint a kiralitáscentrumhoz kapcsolódó ligandumokat rangsoroljuk rendszámuk szerint, úgy, hogy a legnagyobb rendszámú szubsztituens kapja a legkisebb számot. A sorrend meghatározása után a molekulát képzeletben úgy forgatjuk el, hogy a legnagyobb sorszámu ligandummal ellentétes oldalról nézzünk rá a molekulára. Ha a maradék szubsztituensek kapcsolódási sorrendje az óramutató járásával egyező, az enantiomer az *R*, ellenkező esetben az *S* jelzést kapja. A fent leírt konvenciót a módszer kidolgozóinak után *CIP-szabálynak*³ is nevezik (R. S. Chan, Ch. Ignold, V. Prelog).

A három konvenció között nincs rögzített kapcsolat. A +/- csak a forgatás irányát írja le, és bár az *R* konfigurációjú atomok többségében D konfigurációjúak, az *R/S* ill. D/L leírás sem mindig korrelál. Tipikus példa erre az L relatív konfigurációval jelölt cisztein aminosav, melyben a kéntartalmú oldallánc nagy rendszáma miatt az abszolút konfiguráció megváltozik, így ez a molekula a viszonylag ritka (L)-(R)- vegyületek közé tartozik.

Több kiralitáscentrumot tartalmazó molekulákat sztereoizomerjeinek száma is nagyobb, n kiralitáscentrum esetén 2^n . Azokat a sztereoizomereket, amelyek nem kép – tükörkép viszonyban állnak egymással, diasztereomereknek nevezzük (pl. *2R,3R*- és *2S,3R*- izomerek). Ezek olyan izomerek, amik egy vagy több, de nem az összes sztereocentrum konfigurációjában különböznek.

Az enantiomer elegyek optikai tisztaságának egyik jellemzésére szolgál az *ee* (enantiomer excess, enantiomer felesleg) értéke, ahol az enantiomer felesleget (*R–S*) az összes enantiomer tartalomhoz (*R+S*) viszonyítjuk:

$$ee = \frac{|R - S|}{R + S}$$

A képletben *R* és *S* jelöli az enantiomerek mennyiségét. Az *ee* értékek kifejezhetők törtként vagy százalékban, értékük mellé azonban mindig meg kell adni a feleslegben lévő izomer jelzését.

2.2. Enantiomerek elválasztása

Királis vegyületeket optikailag aktív formában aszimmetrikus szintézisekkel lehet előállítani. A szintézis hátránya azonban, hogy általában sok lépésből áll, számos melléktermék keletkezik, a keletkező hasznos terméket pedig sokszor kis termeléssel tudjuk előállítani. Egyszerűbb tehát kevesebb lépésből, jobb termeléssel racém terméket gyártani, és az enantiomerkeveréket utólagos eljárás során elválasztani. Ezt a műveletet reszolválásnak nevezzük.¹ Ez a lépés rendkívül fontos, hiszen a kereskedelmi forgalomba hozott anyagokra – különösen a gyógyszeripart tekintve – szigorú előírások vonatkoznak. Ennek egyik kiváltó oka a németországi ún. *Contergan-botrány*, amikor is a Henkel cég piacra dobta a *Contergan* fantázianevű, thalidomid (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-izoindolin-1,3-dion) hatóanyagú gyógyszerét. A tájékoztató szerint a gyógyszer nyugtatóként alkalmazható, antidepresszáns, a gyógyszer egyik fő célcsoportja a terhes kismamák voltak. A thalidomid két optikai izomerből áll, az (R) konfigurációjú nyugtató hatású, míg az (S) konfigurációjú komoly magzatkárosító hatással bír. Ennek eredményeképpen az ötvenes évek végén Németországban sok kisgyermek fejlődési rendellenességgel, vagy halva született. Jellemzően érzékszervi károsodás, a végtagok fejlődési elváltozása volt megfigyelhető.⁴

A hagyományos reszolválások többsége kristályosításon alapszik.² Enantiomerek segédanyag nélküli kristályosítással, csak akkor reszolválhatók, ha az enantiomerek olyan tulajdonságúak, hogy képesek külön-külön kristályosodni, tehát a folyamat végén optikailag tiszta kristályok keverékét kapjuk. Ezt nevezzük konglomerátum képzésnek. Ezen a jelenségen alapult az első reszolválás: a borkősav enantiomerjeit sikerült kristályosítás után mechanikailag szétválasztani.⁵ Ellenkező esetben a kristályosítás során segédanyagot alkalmazunk. Ez a reszolváló ágens, amely képes a királis megkülönböztetésre. A racém anyagot, illetve a mól ekvivalens reszolváló szert feloldjuk, majd ezeket összeöntve az anyagok reagálnak egymással. A reszolválandó anyag és a reszolváló ágens között egyfázisú ionreakció, (diasztereomer só képzés) vagy komplexképzés játszódik le. A rosszabb oldhatóságú só kikristályosodik.

A Pope-Peachy féle eljárásban félekvivalens mennyiségű reszolválószert alkalmaznak, és az elreagálatlan enantiomert egy alkalmasan választott reagenssel oldatban tartják. Itt is a diasztereomer só kristályosodik ki az anyalúgból. A reakcióban a termodinamikus kontroll (a termékek entalpiakülönbsége alapján) szabja meg a termékösszetételt (a diasztereomer só enantiomer összetételét), az oldhatóság pedig a termelést lassú kristályosítás esetén. A reszolválás általában megvalósul, hiszen a keletkező diasztereomerek stabilitása, oldhatósága

jelentősen különbözik, tehát a két diasztereomer aránya 1:1-től eltérő lesz, következésképpen a szabadon maradó enantiomer keverék is optikailag aktívvá válik.

Mólekvalens mennyiségű rezolváló ágenszt használva a reakció általános sémája (DL jelöli a racém vegyületet, D és L a tiszta enantiomereket, R pedig a rezolváló ágenszt): $DL + 2R = DR + LR$. Így hozunk létre szelektív kristályosítással elválasztható diasztereomer sót.

Ezzel az eljárással megfelelő ee értékek érhetők el, a módszer hátránya azonban, hogy az elválasztás után az alkalmazott szerves oldószert valamilyen eljárással el kell távolítani, ami további költségekbe és időbe kerül, valamint a terméket nem mindig lehet teljes egészében megtisztítani az oldószertől. A legnagyobb nehézséget többnyire az anyalúg feldolgozása jelenti.

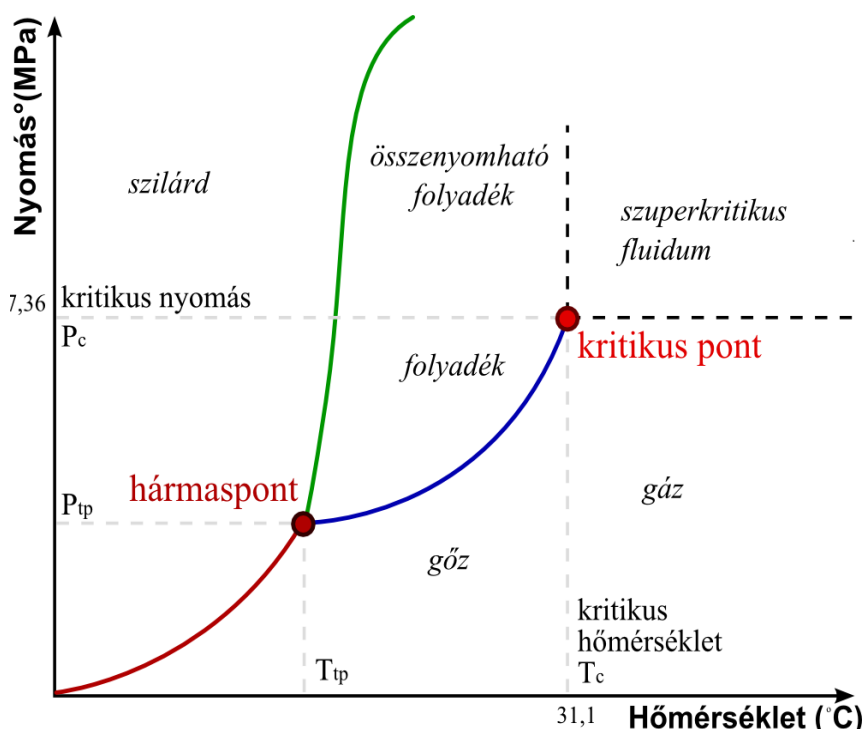
A kinetikus rezolválás olyan enzimek alkalmazásán alapszik, amik az egyes enantiomerekkel királis környezetben más-más reakciósebességgel reagálnak. Vagyis, amikor az egyik enantiomeren már végbement a reakció, a másik enantiomer még elreagálatlan formában található. A módszer segítségével akár 99%-os ee is elérhető.⁶ A módszer hátránya az enzim – termék – visszamaradt reagensek elválasztása és az enzimek magas ára.

TDK munkámban diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválást végeztem szuperkritikus szén-dioxidban.

2.3. Szuperkritikus technológia, a szuperkritikus szén-dioxid

Szuperkritikus állapot

Szuperkritikus (fluid) állapotba hozható bármely anyag a kritikus értéknél magasabb nyomáson és hőmérsékleten. Egy anyag a kritikus hőmérséklete felett gázhalmazállapotból nem cseppfolyósítható. A kritikus nyomás a gáz gőznyomása, amikor a gáz a kritikus hőmérsékleten van. Szuperkritikus állapotban csak egy fázis létezik. A fluidum állapota sem gáz, sem folyadék, legjobban talán úgy lehetne leírni, hogy a kettő közötti átmenet, olyan sűrű folyadék, mely kitölti a rendelkezésére álló teret. A szolvatációs készség megközelíti a folyadékét, anyagátadási tulajdonságai pedig a gázokéhoz hasonló.⁷ A szuperkritikus fluidumok a fázisdiagramon elfoglalt helyét szemlélteti a 2. ábra.



2. ábra: szén-dioxid p – T állapotdiagramja

A p – T állapotdiagramon a szilárd, a folyadék és a gáz halmazállapotnak megfelelő területeket az olvadás, a forrás és a szublimációs görbék választják el. A kritikus hőmérséklet és kritikus nyomás vonalai (szaggatott egyenesek) határolják a szuperkritikus állapotnak megfelelő területet. A szaggatott vonalakon átlépve nem történik fázisállapot változás, nincs éles ugrásszerű változás a fizikai tulajdonságokban.

A szuperkritikus technológia története

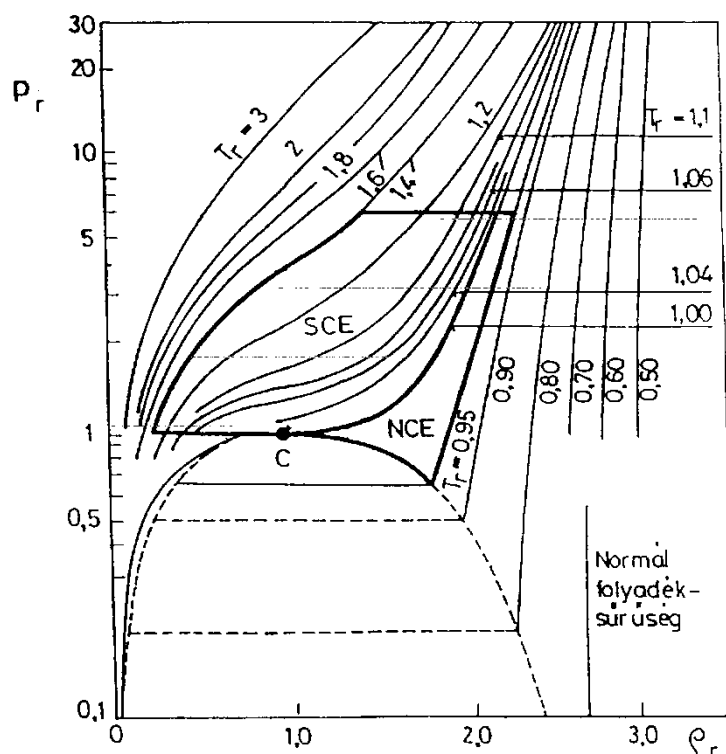
Hannay és Hogarth⁸ 1879/80 körül végeztek kísérleteket szuperkritikus etanolban ($T_c=243$ °C és $P_c=63$ bar). Megfigyeléseik szerint számos szervesen oldószerekben feloldódik, majd a nyomás csökkentésével újra kiválik. 1896-ban Villard⁹ vizsgálta szilárd anyagok oldékonyságát gázokban. Kísérletei során naftalint, kámfort, sztearinsavat paraffin gyantát vizsgált metán, etilén, szén-dioxid és nitrogén-dioxid oldószerben. 1954-ben Francis¹⁰ megjelentetett egy tanulmányt ahol 464 folyékony szén-dioxidot tartalmazó termer rendszer fázisdiagramját írta le, és 261 szerves vegyület oldékonyságát mérte meg közel kritikus állapotú folyékony szén-dioxidban. A kritikus körüli oldószernek a szerves vegyületeket oldó képességét csak később alkalmazták az iparban. Az első ilyen eljárás volt a kenőolajok aszfaltmentesítése (Wilson és mtsai, 1936).¹¹ Az eljárás előnye, hogy mivel a kritikus pont közelében az alkalmazott oldószer (propán) sűrűsége, ezáltal oldóképessége

változtatható a nyomás és a hőmérséklet változtatásával, ez alkalmassá teszi a propánt a különböző frakciók elválasztására. Az eljárást a mai napig is számos helyen alkalmazzák.¹²

Szuperkritikus extrakció

A szuperkritikus extrakciót a hetvenes évektől kezdték üzemi méretekben alkalmazni, elterjedése óta alkalmazása igen sokrétű. A szén-dioxidos szuperkritikus extrakciót főleg az élelmiszeriparban használják, leginkább növényekben lévő hatóanyagok kinyerésére. A korábbiakkal, például hexános extrakcióval szemben igen előnyös eljárás, hiszen a szén-dioxid 31,1 °C-on található kritikus hőmérséklete lehetővé teszi a termikus bomlásra érzékeny anyagok extrahálását is, továbbá - a szerves oldószerekkel szemben – nem hagy káros oldószermaradékot a termékben.⁶ Nagy mennyiségben rendelkezésre áll, olcsó, nem toxikus, nincs környezetterhelése, nem korrozív, nem tűzveszélyes. Alkalmazások például bizonyos fűszerkivonatok (vanillia, fahéj), gyógynövény hatóanyagok (kamilla)¹³ valamint a koffein kávébabból való kinyerése (kávé koffeinmentesítése).¹⁴ A szén-dioxidos extrakció a környezetvédelmi iparban a szennyezett talajból leginkább policiklusos aromás szénhidrogének, poliklórozott bifenilek, klór-fenolok, dioxinok és az olajszennyezések eltávolítására használható fel.¹⁵

A szuperkritikus extrakció területe a redukált állapotdiagramon határolható be (3. ábra). A fluid állapotnak megfelelő területet a $T_r = 1$ görbe és a $p_r = 1$ egyenes határolja. SCE jelöli azt a területet, ahol a szuperkritikus extrakció a gyakorlatban megvalósítható. Az ábráról látható, hogy az extrakcióhoz nem mindig szükséges kritikus hőmérséklet feletti fluidum ($T_r = 0,95$ esetén az ábrán). Ilyenkor nyomás alatti folyadékkal, közel kritikus állapotban (NCE) történik az extrakció, ez leginkább tűzveszélyes anyagoknál jelentős, amikor is a hőmérsékletet nem lehet túl sokáig növelni (pl. propán esetében).¹⁶ A szén-dioxid redukált sűrűség és redukált nyomás állapotdiagramja a 3. ábrán látszik.



3. ábra: szén-dioxid redukált sűrűség (ρ_r) és redukált nyomás (p_r) állapotdiagramja

Újabban ígéretes alkalmazásai vannak bizonyos anyagok (át)kristályosításánál, továbbá a gyógyszeriparban is jól alkalmazható, pl. rosszul oldódó molekulák oldhatóságának növelésére a kristálméret csökkentésén, vagy morfológia szabályozásán keresztül.

Szuperkritikus szén-dioxidban számos, reakció is végbemegy épp úgy, mint más apoláris oldószerben. A szuperkritikus fázisú reakciók további előnye, hogy a termék az oldószertől és a maradék reaktánsoktól legtöbbször frakcionált leválasztással (lépésenkénti nyomáscsökkentéssel) elválasztható.⁷

SFE-R technika

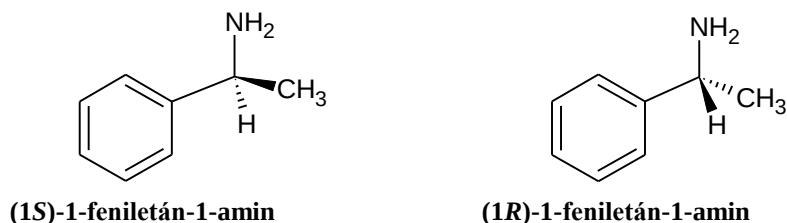
Az oldatban az a só vagy komplex keletkezik nagyobb mennyiségben, melyben a rezolváló ágens és az adott enantiomer között a kölcsönhatás a legnagyobb. Ennek a terméknek az entalpiája kisebb, vagyis alacsonyabb energiaállapotú. Az oldószer bepárlásakor a kevésbé oldódó (stabilabb) só/komplex válik ki először, majd ezt követi a jobban oldódó só, s végül az enantiomerek kiválása. Ha az enantiomerek az oldószerben kevésbé oldódnak, mint a sók/komplexek, akkor először ezek kiválásával számolhatunk. Ez lehetőséget ad a fizikai

tulajdonság alapján való elválasztásra. A szuperkritikus extrakciós resolválás módszerét először magyar kutatók írták le,¹⁷ azóta is sikeresen alkalmazzák.¹⁸ A módszer lényege, hogy a fenti művelet eredményeként, a szabadon maradt enantiomer keveréket szén-dioxid áramban távolítják el a rendszerből, a szén-dioxid szuperkritikus állapotban kerül felhasználásra. A visszamaradt raffinátum szilárd anyag formájában kinyerhető. A raffinátumban képződött diasztereomer só *in situ* megbontása is lehetséges, pl. az extrakciós hőmérséklet és nyomás emelésével.¹⁹ A módszer legkiválóbb előnyei, hogy teljesen oldószermentes terméket nyerünk, hiszen a szén-dioxid az extrakció végén távozik az extrahált anyagból, illetve a művelet során nem használunk szerves oldószert. A resolválás végrehajtható más vegyipari készülékben is, pl. nagynyomású reaktorban. Az így megvalósított kísérlet alkalmas a resolválási rendszer hosszú idejű, nyomás alatti viselkedésének, szén-dioxid atmoszférában való tanulmányozására, mivel a rendszert extrakció nélkül is az általunk kívánt ideig tarthatjuk a kívánt állapotban.

2.4. Felhasznált anyagok

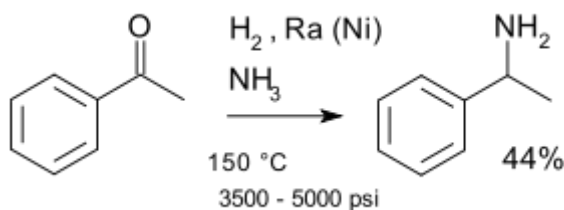
(R)-feniletil-amin ((R)-FEA)

Monoamin, bázikus jellegű, kellemetlen szagú szintelen folyadék (4. ábra).



4.ábra: Jobbra a FEA (R)-, baloldalon pedig az (S)- konfigurációjú enantiomerje és IUPAC neve

Általában az acetofenon redukív aminálásával állítják elő, (5. ábra) a végtermék 44%-os termelékenységgel nyerhető ki.²⁰ A reakció kivitelezhető nikkel katalizátoron ammónia jelenlétében,²¹ ill. platina katalizátoron ammóniával telített, ammónium kloridot alkalmazó metanolban.²²



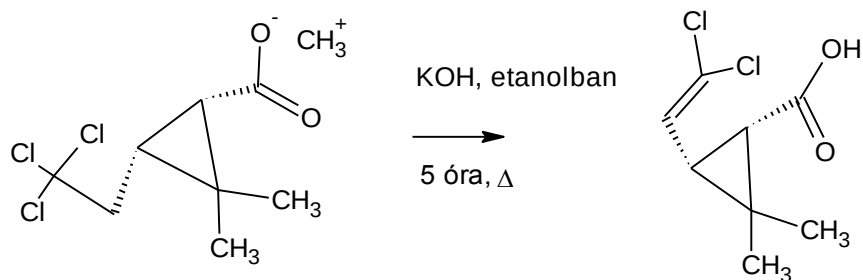
5. ábra. FEA előállítása acetofenonból

A fenti módszerrel racém, vagyis az enantiomereket 50-50%-ban tartalmazó elegyet kapunk. Az általam alkalmazott (R)-FEA-t kémiai reszolválással nyerik, az eljárás neve Theilaker-Winkler szintézis.¹ A reszolválás során L-(+)-borkősavat használnak a reakcióhoz. A FEA-borkősav diasztereomer sók kristályosítással elválaszthatók és belőlük nátrium-hidroxiddal az amin enantiomerjei kinyerhetők. A nátrium-hidroxidos kezelésre a nem vízzoldható fenil-etil-amin elkülönül, a borkősav nátrium sója pedig oldatban marad.

A FEA valamelyik, optikailag aktív enantiomerjének reszolváló ágensként való alkalmazásával már elválasztott vegyületek közé tartozik a mandulasav (beleértve az α -metil-, ill α -etil mandulasavat),²³ a fenilalanin, valin,²⁴ és még számos vegyület. A FEA-os reszolválásokban alkalmazott közegek a CHCl_3 ²⁵ a metanol-víz elegy²⁶ a CH_2Cl_2 .²⁷ Megfigyelhető, hogy ha FEA-t tartalmazó üveget sokáig hagyjuk lezárva, hosszú állás után, amikor újra kinyitjuk, az üveg tetején fehér, sószerű anyag válik ki. Ennek oka, hogy a FEA reagál a levegő CO_2 tartalmával, termékként pedig (1R)-1-feniletánaminium ((1R)-1-feniletil)karbamát (későbbiekben FEA $\cdot\text{CO}_2$) keletkezik. A FEA- CO_2 vegyület szerkezetének felderítésével foglalkoztam korábbi TDK munkám során, amiről a 2010-es kari TDK Konferencián számoltam be.²⁸

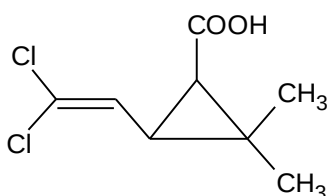
Cisz-permetrinsav (CPS)

Cisz-permetrinsav előállítása közel 100%-os termeléssel az alábbi reakcióegyenlet szerint történik (6. ábra). A kiindulási anyagot (metilium-(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(2,2,2-triklóretil)ciklopropán-karboxilát) etanolban, légköri nyomáson kálium-hidroxid jelenlétében reagáltatják. Az eljárással racém elegy keletkezik.²⁹



6. ábra: racém *cis*-permetrinsav előállítása

A permetrinsav ciklopropán vázú karbonsav (7. ábra), rovarölőszert gyártás során használják fel alapanyagként. Az inszekticid hatóanyagokat összefoglaló néven piretrineknek vagy természetes piretrineknek nevezik, ezek szintetikus analógjai a piretroidok. Ezek idegmérgek, melyek a membránok áteresztőképességét befolyásolják, de melegvérűekre nem toxikusak. Kémiaiailag két savnak, a (+)-*transz*-krizantémsavnak és a (+)-*transz*-piretrinsavnak az észterei. Az inszekticid-aktivitás nagyban fokozható, ha a (+)-*transz*-krizantémsavat (+)-CPS-re cseréljük, mivel a benne lévő klóratomok nagyban stabilizálják a molekula fotolabilis részeit, valamint a *cis* izomer észtere aktívabb a *transz* izomernél. A permetrinsavat 3-fenoxi-benzil-alkohollal észterezve eredetileg a 20:80 *cis*:*transz* izomer arányú keveréket nevezték permethrinnek, ezt ma már több cég is gyártja. Alkalmazásának előnye, hogy használata során a rovarokban nem alakul ki rezisztencia, valamint a környezetben rövid idő alatt lebomlanak, nem okozva ezzel hosszú élelmezés-egészségügyi várakozási időt.³⁰

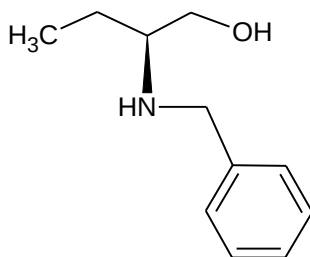


(±)-2,2-dimetil-3-*cis*-(diklór-vinil)-ciklopropánkarbonsav

7. ábra: racém *cis*-permetrinsav és IUPAC neve

(S)-(+)-2-benzilamino-1-butanol (BAB)

Általában enantiomer tiszta 2-aminobutanolból és benzaldehiddből állítják elő. Leggyakrabban rezolváló szerként és kiindulási anyagként használják (8. ábra).

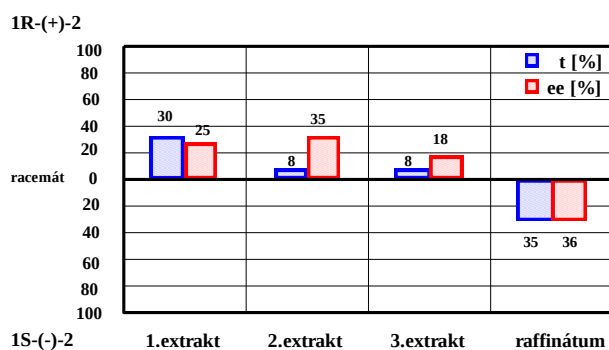


(S)-(+)-2-benzilamino-1-butanol

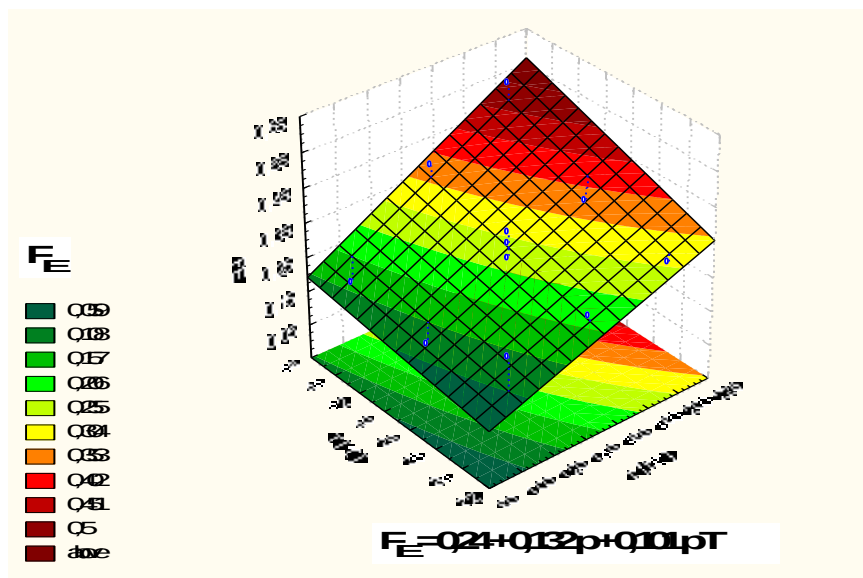
8. ábra: a 2-benzilamino-1-butanol (S) konfigurációjú enantiomerje és IUPAC neve

2.5. Cisz-permetrinsav resolválása

A CPS hagyományos, szerves oldószert alkalmazó resolválása már megvalósított reakció. Fogassy és mtsai a CPS–BAB rendszerek szerkezetét vizsgálták diasztereomer só képzésen keresztül, tanulmányozták az elválasztás hőmérséklet és pH függését, termodinamikai állandókat és a keletkező kristályszerkezetet határozták meg.³¹ Sikert továbbá víz-aceton oldószerben 99%-os optikai tisztaságú CPS-t előállítaniuk, 24%-os termeléssel.³¹ Keszei³⁰ Ph.D. értekezésében optikailag aktív savak (pl. ibuprofén, *cisz*- és *transz*- krizantémsavak, valamint *cisz*- és *transz*- permetrinsav) előállításával foglalkozott nagy nyomáson, különböző resolváló ágenseket vizsgálva. Kísérletei szerint a *cisz*-permetrinsavat FEA resolváló szerrel reagáltatva jelentős elválasztást ért el (9. ábra), BAB resolváló szer alkalmazása mellett azonban az optikailag aktív formát nem sikerült előállítani. *Transz*-permetrinsav (TPS) esetén viszont BAB-al igen jó elválasztást sikerült elérnie: a raffinátumban az (R)-(+)-TPS 87%-os, extraktumban pedig 50%-os enantiomer tisztaságban van jelen. *Cisz*-krizantémsav resolválása során pedig a raffinátumban dúsuló (S)-enantiomer 99%-ban van jelen.



9. ábra: CPS resolválása FEA-val. 1(R)-(+)-2 jelöli a (+) 1(S)-(-)-2 pedig a (-) *cisz*-permetrinsavat, kézzel a termelés, piros színnel az enantiomer tisztaság jelölve³⁰



10. ábra: a nyomás és hőmérséklet paraméterek hatása a CPS FEA-val történő resolválása során³⁰

2.6. Az analitikai vizsgálatok elméleti háttere

Gázkromatográfiás elválasztás (GC)

Az enantiomerek - királis anyagok lévén - királis környezetben választhatók el egymástól, erre alkalmas a gázkromatográfiás analízis. A vizsgálandó anyag alkotóinak elválasztása egy királis kolonnán történik, ami a mintának a helyhez kötött állófázis és az ezzel érintkező, mozgó fluid fázis közötti anyagátmeneten, valamint az egyes alkotóknak az állófázissal (és a mozgófázissal) való eltérő kölcsönhatásán alapszik. A fázisok közti anyagátmenet hajtóerejét a két fázis kémiai potenciáljának különbsége biztosítja. A mérés során vizsgált komponensek eltérő mértékben kötődnek az állófázishoz, így időben máskor hagyják el. A mérés eredményeként kromatogramot nyerünk, ahol az idő függvényében a detektor jelet látjuk.³² A (+) ill. (-) enantiomerekhez tartozó csúcsok megfelelő gázkromatográfiás módszer alkalmazásával teljesen elválnak egymástól. A csúcsok alatti terület integrálásával arányos az adott komponens koncentrációja, így a kapott területek az R, ill. S enantiomerek mennyiségét jelenti, belőlük az enantiomer felesleg számolható.

Röntgendiffrakció (XDR)

A kristályrács az atomok a térben való 3D-s elrendeződése. Ezek egymással párhuzamos síkokra bonthatóak, egymástól egy adott távolságra, amik az anyag szerkezetétől függően eltérnek. A síkok különböző anyagoknál különbözőképpen helyezkednek el. Ha a mintát monokromatikus, λ hullámhosszú röntgensugárral, θ szögben besugározzuk, csak azoknál a beesési szögeknél jelentkezik az elhajlási jelenségben konstruktív interferencia, ahol a visszavert sugarak által a mintában megtett utak különbsége éppen egyenlő a hullámhossz egész számú többszöröseivel (Bragg törvény).³³

$$\Delta\varphi = n \lambda = 2d \sin\theta$$

ahol $\Delta\varphi$ az útkülönbség, az $n = 1$, vagy 1-nél nagyobb kis egész szám, λ a hullámhossz, d a rácssíkok távolsága, θ pedig a beesési szög pótszöge.

A θ szög folyamatos változtatásával folyik a mérés. A visszaverődésszerűen elhajlított röntgensugarakat a megfelelően elhelyezkedő detektorban, vagy egy röntgenfluoreszcens ernyőn fogják fel. A diffraktogramon a másodpercenkénti röntgenfoton becsapódások számát (cps – counts per second) ábrázoljuk az elhajlási szög (a beesési szög kétszerese = 2θ) függvényében. Az eredményként kapott diffrakciós kép az anyagra jellemző, megfelelő referencia kép ismeretében azonosításra felhasználható.

A röntgendiffrakció egy adott mintáról kristályszerkezeti információkat ad - anélkül, hogy a mintát elroncsolná. Eldönthető hogy amorf, vagy kristályos az anyag, továbbá, hogy képződött-e egy adott enantiomerből és rezolváló ágensből új kristályos diasztereomer só, ugyanis ekkor az új sópár szerkezete így eltér, új csúcsok jelennek meg a kiindulási anyagok jellemző csúcsaihoz képest. Ha sókristályosodás nem történt, vagyis a két anyag továbbra is csak fizikai keveréket alkot, akkor a keverék felvétele a két anyagnak az előzetesen felvett XRD diffraktogramjában található csúcsok/csúcssorozatok szuperpozíciójából áll elő.³³

2.7. A rezolválást jellemző paraméterek és a CSTR modell

Méréseim során a nyomásálló autoklávot folyamatos kevertetés mellett üzemeltetve hosszú ideig folytattam a kísérleteket. Az extraktumok levételénél illetve a reaktor teljes térfogatának a kimosásánál a tökéletesen kevert folyamatos tartályreaktor modellt (CSTR) alkalmaztam. A modell szerint a reaktorban folyamatos betáplálás és folyamatos elvétel történik. Ha azonban a reaktorba tiszta oldószert vezetünk, akkor a betáplálás koncentrációja nulla, viszont a kimenő anyag miatt a reaktorban lévő anyag koncentrációja csökken. A

modellre levezetett egyenlet szerint, a reaktorban maradt anyag tömege, az átáramoltatott oldószer térfogatával kifejezve:

$$m = m_0 e^{-\frac{V_{mosás}}{V_{reaktor}}}$$

Átrendezve, a kimosott anyag tömege:

$$m_0 - m = m_0 - m_0 e^{-\frac{V_{mosás}}{V_{reaktor}}} = m_0 \left(1 - e^{-\frac{V_{mosás}}{V_{reaktor}}} \right)$$

m_0 a mosás kezdetekor a reaktorban lévő anyag tömege, m a t idő után a reaktorban maradt anyag tömege, $V_{mosás}$ az átáramoltatott oldószer térfogata, $V_{reaktor}$ pedig a reaktor hasznos térfogata.

Mólarányon a rezolváló ágens és a racém anyag hányadosát értjük (rac index a racém anyag, rez pedig a rezolváló szer anyagmennyiségére vonatkoznak):

$$mr = \frac{n_{rez}}{n_{rac}}$$

A módosított Pope–Peachy módszer szerint a rezolváló szert félekvivalens mennyiségben mérjük a racém anyaghoz, vagyis mr értéke 0,5 körül van.

A rezolválás után a kapott extraktum, illetve raffinátum tömegét a racém anyag tömegére vonatkoztatva nyerjük a termelést (r index raffinátumot jelöl):

$$Y_r = \frac{m_r}{m_{rac}}$$

A Fogassy-féle F paraméter a rezolválás hatékonyságát jellemzi, a raffinátum illetve extraktum ee értékének és termelésük szorzatából számítjuk (e és r indexek az extraktumra, ill. raffinátumra vonatkoznak):

$$F = Y_r * ee_r + Y_e * ee_e$$

Az F paramétert megadhatjuk a raffinátumra és az extraktumra külön-külön, azonban ez esetben, hogy értéke 0 és 100 között változzék, a termelést és az enantiomer tisztaságot egy

kettes szorzó előzi meg, pl. F paraméter a raffinátumra:

$$F_r = 2(Y_r * ee_r)$$

Az F paraméter értéke a vizsgálatok alapján, elsősorban a molarány függvényében, általában maximumon halad át. Ennek oka, az extraktum, ill. raffinátum tisztaságának és termelésének ellentétes viselkedése. Minél több reszolváló szert alkalmazunk (minél nagyobb a molarány) tapasztalat szerint annál jobb lesz az extraktum ee értéke.⁷ Azonban a reszolváló ágens nagy mennyisége miatt több, az extraktumban dúsuló enantiomerrel elreagál, vele sót, vagy komplexet képezve a raffinátumban, tehát az extraktum termelése csökken. Ebben az esetben fordítva igaz ez a raffinátumra: termelése nő, ee értéke csökken. Ha mólekivivalens mennyiségben alkalmaznánk a reszolváló szert, akkor az a racém vegyület teljes mennyiségével elreagálna, raffinátumot képezve, így annak az optikai tisztasága, az extraktumnak pedig a termelése lenne zérus. Reszolváló szer alkalmazása nélkül az F paraméter értéke szintén nulla.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Felhasznált anyagok

Az (R) -(+)-feniletil-amint (>99% GC tisztaság, sarzsszám: S19166-350), a Merck Kft. szállította, a reakcióhoz használt 99.5%-os szén-dioxid a Linde Kft. terméke volt. A kísérlet során felhasznált oldószereket (absz. etanol, aceton, >99,9% tisztaság) a Reanal Kft-től rendeltük. Az inert hordozóként használt Perfil P250™ (szűrési segédanyagként használt expandált és őrölt perlit, fajlagos felület 2,89 m²/g) a Baunit Kft. (Budapest) jóvoltából állt rendelkezésünkre.

A racém CPS ill. a BAB házilag szintetizált. A BAB szintetizálását Dr. Hegedűs László (Szerves Kémia és Technológia Tanszék) végezte az általa kidolgozott alábbi recept szerint:

Kimérünk 4,45 g (0,05 mol) enantiomer tiszta 2-aminobutanolt, amit 40 cm³ toluolban oldunk egy 100 cm³-es Erlenmeyer-lombikban. Keverés közben beadagolunk 5,30 g (0,05 mol) benzaldehid 20 cm³ toluollal készített oldatát. A reakcióelegyet kevertetés közben 50 °C-ra melegítjük, és 10 percig ezen a hőfokon tartjuk. Lehűlés után az oldatot vákuumban

bepároljuk. A nyers, sárga, olajszerű Schiff-bázis [(-)-(R)-2-(N-benzilidénamino)butanol] tömege 8,78 g, a termelés 99,2%.

Kimérünk 0,9 g 10%-os Pd/C katalizátort (Selcat Q) és 100 cm³ toluolt. A katalizátort 10 cm³ toluollal nedvesítjük és a Schiff-bázissal együtt a maradék toluollal egy 250 cm³-es, üveg, légköri nyomású hidrogénezőbe mossuk. A reaktort nitrogénnel, majd hidrogénnel átöblítjük 5–5 percig. Ezután a készüléket feltöltjük hidrogénnel, ellenőrizzük, hogy ereszt-e, majd a mágneses keverő elindításával (fordulatszám: 1100 min⁻¹) megkezdjük a hidrogénezést.

A redukciót szobahőmérsékleten végezzük, a szükséges hidrogénmennyiséget a gázbüretta ismételt feltöltésével biztosítjuk. Jellemzően 1,5 órás reakcióidő után teljes konverzió érhető el, amit a hidrogénfogyás leállása jelez. A keverést leállítjuk, a gázteret nitrogénnel átöblítjük, majd a katalizátort üvegszűrőn szűrjük és 2×10 cm³ toluollal mossuk. A leszűrt reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Az így kapott halványsárga, szilárd nyers termék mennyisége 7,41 g, a termelés 82,8%.

A termék tisztasága GC-MS-en ellenőrzött, 97,11%-os. Szennyezőként leginkább benzil-alkoholt tartalmaz, de található benne a Schiff-bázisból, valamint a kiindulási anyagból; (-)-2-aminobutanolból is fél-fél % alatti mennyiség.

3.2. Számítási módszerek

A mintavételek során először az átengedendő szén-dioxid mennyiséget határoztam meg. Pl. FEA resolváló szert alkalmazva, és az atmoszférikus minta előkészítést elvégezve 2,5 ml oldószer átengedése esetén a levett mintában lévő enantiomer mennyisége 0,01 g körül van, amit 10 ml metanolban elnyelve éppen közvetlenül kromatografálható koncentrációjú mintát kapunk, azonban ilyen kis mennyiségű anyag kimosása a termelési számítások során még elhanyagolható. A molarány azonban mintavételenként változik. 2,5 ml szén-dioxiddal való mosáskor, három minta levétele után, a 0,43-as kiindulási molarány (0,4000 g CPS és 0,1000 g FEA összemérése) 0,56-ra változik. Ez a változás még nem jelentős, így három minta levétele egy kísérletben (időtakarékossági szempontok miatt) optimális.

A folyamatos kevert tartályreaktor modellt alkalmazva, a lecserélt reaktortérfogat és a kimosott anyag tömege közötti összefüggés szerint, a reaktort kétszeres térfogattal mosva az szén-dioxidban oldható anyag jelentős része extrahálható. Tehát 60,00 ml-es mosás esetén, a kimosott anyag (m a kimosott anyag, m_0 az elreagálatlan CPS):

$$\frac{m}{m_0} = \left(1 - e^{-\frac{V_{mosás}}{V_{reaktor}}}\right) = 1 - e^{-2} = 86,5 \text{ (\%)}$$

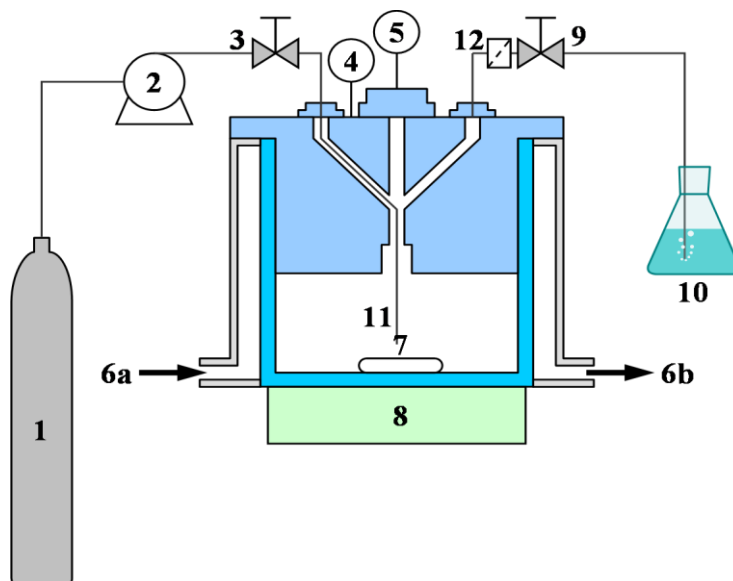
A mosás további folytatására már egyre kevesebb anyag oldódna ki a reaktorból, viszont a mérési idő jelentősen meghosszabbodna (tapasztalat szerint a reaktor maximum 1 ml/perc oldószer áramlási sebességgel mosható, mivel e felett anyagkihordás lehetséges). Illetve a fenti feltételezés szerint a mosás idejekor a reaktor a bemért anyag teljes egészét tartalmazza, ami nem igaz, hiszen a mintavételek során is lecserélődött bizonyos reaktortérfogat, ezzel is kevesebb anyagot hagyva a reaktorban. A nem teljes kimosás miatt elvileg előfordulhatna néhol 100%-on felüli termelés.

A raffinátumok termelésének (Y_r) számítása során a keletkező raffinátum tömegét elosztottam a reaktorba mért összes anyag tömegével, így kapva a diasztereomer só termelést. Perfilt tartalmazó minták esetében is hasonlóan jártam el, mivel az azonban a reakcióban csak a hordozó szerepét tölti be, teljesen inert anyag, így tömegét a kiindulási anyagból valamint a termékéből levonva számoltam.

3.3. Kísérleti módszerek

A rezolválás során használt szén-dioxidot a palackból egy nagynyomású szivattyú segítségével egy tároló pumpába juttatjuk. Ezen az ISCO 260D típusú pumpán (továbbiakban ISCO) beállítható a használni kívánt szén-dioxid nyomása, melyet a (szint távadóval ellátott) beépített dugattyú mozgatásával tud szabályozni a műszer elektronikája. A tárolt szén-dioxidot termosztáljuk. Az ISCO-ból kijövő gerincevezetéken át vezetjük a szén-dioxidot az egyes nagynyomású készülékekhez, ahol az a tűszelepek segítségével közvetlenül a reaktorba tölthető. Az ISCO kijelzőjén tudjuk nyomon követni a dugattyúban lévő szén-dioxid nyomását, mennyiségét. A rendszeren átáramoltatott szén-dioxid mennyiségét a kezdeti illetve a végtérfogat különbségeként kapjuk, század ml pontossággal.

A kísérleteket a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézete által készített nyomásálló reaktorban végeztem (11. ábra). A reaktor szén-dioxid tartalmú közegek vizsgálatára alkalmas, max. 250 bar-on és 100°C hőmérsékleten (a hasadó tárcsa 340 bar nyomás felett nyit).



11. ábra: a reakció lefolytatásához összeállított rendszer¹⁹;

részei: szén-dioxid palack (1), szivattyú és ISCO pumpa (2), tűszelep (3), nyomás és hőmérséklet távadó (4, 5), termosztáláshoz víz be/ki (6a, 6b), keverőmágnes (7), motor (8), kilépő szelep (9), metanol (10), csőszakasz (11), szűrő (12)

A szén-dioxid a palackból (1) az ISCO-n át (3) tűszeleppel egy bevezető csövön (11) keresztül vezethető be a reaktorba. A bevezető csőre azért van szükség, hogy a szén-dioxid a reaktor aljára kerüljön be, ezáltal az extrakció alatt biztosan az egész reaktor térfogatot töltse ki. A reaktorhoz nyomás és hőmérséklet távadók (4, 5) tartoznak. A mért értékek egy adatgyűjtőben tárolódnak, majd az adatokat számítógépre letöltve ellenőrizhető, hogy pl. hosszú lefutású kísérleteknél éjszaka vagy hétvégén állandó volt-e a reaktor belső nyomása és hőmérséklete. A (7) mágnes magot a (8) mágneses keverő forgatja, 50-1000 1/perc állítható tartományban. A leeresztésre (9) szelepen keresztül van lehetőség, a szelep elé azonban (az eltömődést és a szén-dioxidban oldhatatlan komponensek kihordását megakadályozandó) szűrőt, általában vattát helyezünk el (12). A mosás során vett mintát metanolban (10) fogtam fel. A reaktor hőmérséklete a külső köpenybe vezetett víz (6) hőmérsékletével állítható be, ehhez egy termosztát áll rendelkezésre. A reaktor hasznos térfogata 30 ml.

Az extrakció előkészítése, bemért mennyiségek

Kísérleteimet kétféle reszolválószerrel végeztem, két módszer szerint. A bevezetőben ismertetett, az SFE-R módszernél hagyományosan végzett vákuumbepárlásos minta előkészítést alkalmazva, illetve ezt a lépést elhagyva vizsgáltam a CPS–BAB és CPS–FEA

rendszereket. A vákuumbepárlással készült minták esetében a következő eljárást végeztem. A reszolváló szert, ill. a CPS-t úgy mértem ki, hogy a módosított Pope–Peachy módszer szerint a reszolváló szer félekvivalens mennyiségben legyen a savhoz képest. Ez 0,4000 g CPS-t, 0,1000 (R)-FEA-t, és 0,1500 g BAB-ot jelentett (a valós bemérés 0,1545 g volt, a BAB 97,11%-os tisztaságát figyelembe véve). A kimért anyagokat kromatográfiás (>99,9%) tisztaságú, általában 15-20 ml metanolban (továbbiakban GC MeOH) oldottam fel külön-külön, majd a két elegyet összeöntöttem, és rövid időre (pár perc) állni hagytam. Az oldószert vákuumban párologtattam el 55-200 mbar vákuumban, 40-45°C-on. Az első kísérlet után megtapasztaltam, hogy a szilárd anyag hosszú idő után, jégszekrényben sem kristályosodott ki. Ennek elősegítésére az elkészített elegyekhez inert hordozót, Perfil-t tettem, mintánként 1 grammot. A bepárlás után az anyagot a reaktorba helyeztem. Azoknál a méréseknél, ahol a vákuumbepárlásos lépést elhagytam, az anyagokat közvetlenül, szilárd (ill. az (R)-FEA esetében folyékony) állapotban, perfil nélkül mértem a reaktorba.

A reaktor összeszerelése után azt nyomás alá helyeztem. Mivel a hőmérséklet kismértékű változása is relatíve nagy nyomásváltozást eredményez, ezért az egyensúly beállításának gyors elérése, illetve biztonságtechnikai okok miatt a reaktor feltöltését csak akkor kezdtem el, amikor annak hőmérséklete a beállított értéket elérte.

Nyomás, hőmérséklet, keverés paraméterek

A CPS reszolválása során végzett elő kísérleteket³⁰ tanulmányozva megállapítható, hogy a nyomásnak és a hőmérsékletnek igen nagy hatása van a termék enantiomer tisztaságára. A nyomást 200 bar-ra igyekeztem beállítani, ± 5 bar-os pontossággal. A nyomás növelésének határt szab, hogy 200 bar fölé emelve a nyomást egyre közelebb vagyunk az elvileg használható 250 bar-os maximum értékhez, valamint nagyobb nyomáson a reaktor eresztésének a valószínűsége is nagyobb.

A hőmérsékletet minden mérés esetében 45°C-nak választottam meg (tapasztalat szerint ennek elérése akkor lehetséges, ha a termosztáton 47°C-ot állítunk be). A keverőn 250 1/perc fordulatszámot állítottam be.

Mintavételi eljárás

A reakció során különböző időknél mintákat vettem, a reaktort 2,50 ml térfogatú, a reaktorával azonos hőmérsékletű és nyomású szén-dioxiddal mostam. Sajnos termosztálási

problémák miatt nem minden esetben sikerült a szén-dioxidot a reakció hőmérsékletére termosztálni, ekkor az adott (laborhőmérsékletű) szén-dioxid sűrűségével korrigált térfogattal mostam (26-27°C-on 2,30 ml). Az egyes mintákat egyszerűségi szempontok miatt 6 ml GC MeOH-ban nyelettem el, majd a mosás során esetlegesen a szelepből maradt szilárd anyagot további, 2 + 2 ml metanollal a mintához mostam. Ezzel a módszerrel nyertem ki a reakció közben vett mintákat.

A reaktor nyomásmentesítése előtt nagyobb mennyiségű szén-dioxiddal mostam át a reaktort, hogy minden CO₂-ban oldható anyagot kioldjak, a reaktorban csak a rosszul oldódó diasztereomer só maradjon. A CSTR modell leírásánál közölt egyenletből adódóan, a reaktort kétszeres térfogattal (60,00 ml) mosva a reaktorban lévő anyag jelentős része kimosható. A kívánt minták levétele után a reaktort 200 bar-on és 45°C-on, folyamatos kevertetés mellett átmosva, az anyagot 20 ml GC MeOH-ban elnyelve nyertem az extraktumokat. A 60,00 ml szén-dioxid átengedése után a keverést leállítottam, a termosztátot kikapcsoltam, majd a reaktor bemenő szelepét elzárva, az anyagot továbbra is az extraktum mintához engedve, a reaktort nyomásmentesítettem. Az extraktumról az oldószert vákuum alatt párologtattam el, 10-150 mbar-on.

A raffinátum szilárd halmazállapotban marad a reaktor alján. Azokban az esetekben, amikor a raffinátum Perfil-t tartalmazott, az enantiomer tisztaság mérése a minta közvetlen GC-re injektálásával nem végezhető el. Ilyenkor a minta egy kis részletét metanolban feloldottam, majd fecskendőszűrőn átszűrve távolítottam el belőle a Perfil-t.

3.4. Analitikai vizsgálatok

Enantiomer tisztaság meghatározása gázkromatográfiával

Az elemzésre Thermo FINNIGAN Focus GC (Thermo Fischer Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) készüléket használtam. A kolonna típusa Supelco BetaDexTM 120 FS, geometriai méretei: hossz 30,0 m, belső átmérő 0,320 mm. Detektorként FID-et (lángionizációs detektor) használtam, hőmérsékletét 250°C-ra állítottam. A kolonnára juttatott mennyiség minden mérés esetében 1 µl, a bemérést manuálisan, Hamilton fecskendővel végeztem, vivőgázként héliumot (99,99%-os tisztaság) használtam. A kiértékelő szoftver 2002-es, típusa GC OCX, verziója 4.9.0.1.

A beállított hőmérsékletprogram 110°C-on indul, és egy perces izoterm szakaszt követően 10°C/perces felfűtési sebességgel éri el a 200°C-os hőmérsékletet, amin a CPS elválzik. Három perces további izoterm szakasz után ismét 10°C/perccel fűtöm a kolonnát a 230°C-os

vég hőmérsékletre, ahol a kolonna letisztítása miatt 4 percet fut. A vivőgáz nyomását 170 kPa-ra állítottam be, ez a kolonna geometriai adatait és a vivőgáz típusát figyelembe véve kb. 2,7 ml/perces térfogat áramlási sebességet jelent.

Kristályszerkezeti vizsgálatok porröntgen-diffrakcióval

A reakció után a reaktorban visszamaradt raffinátumokban található CPS–FEA illetve CPS–BAB diasztereomer sók szerkezetének vizsgálatára használtam a porröntgen diffrakció módszerét. A röntgendiffrakciós felvételek PANalytical X’Pert Pro MPD (PANalytical, Almelo, Hollandia) típusú röntgendiffraktométerrel készültek. A készülék X’celerator típusú detektorral működött, Θ - Θ elrendezésben, vagyis mind a sugárforrás, mind a detektor egyenlő és állandó sebességgel mozog és tükröpozícióban van a felvétel közben. Forrásként Cu anódú röntgensövet használtam, a Cu K_{α} hullámhosszán (1.5408 Å) mértem, 40 kV feszültség és 30 mA áramerősség alkalmazása mellett. Az elhajlási szöget 4° és 42° között változtattam. A mérési időt a jobb felbontás elérése végett 20 percre választottam.

4. eredmények és értékelésük

4.1. Rezolválás (R)-FEA-val, oldószermentes technikával

Az oldószermentes technikának megfelelően, az itt leírt kísérleteknél nem alkalmaztam atmoszférikus bepárlásos minta előkészítést, hanem a komponenseket közvetlenül a reaktorba mértem. A beméréseket a különböző mintákra, a mért enantiomer tisztaságokat és a raffinátumból nyert eredményeket az 1, és 2. táblázatban láthatjuk.

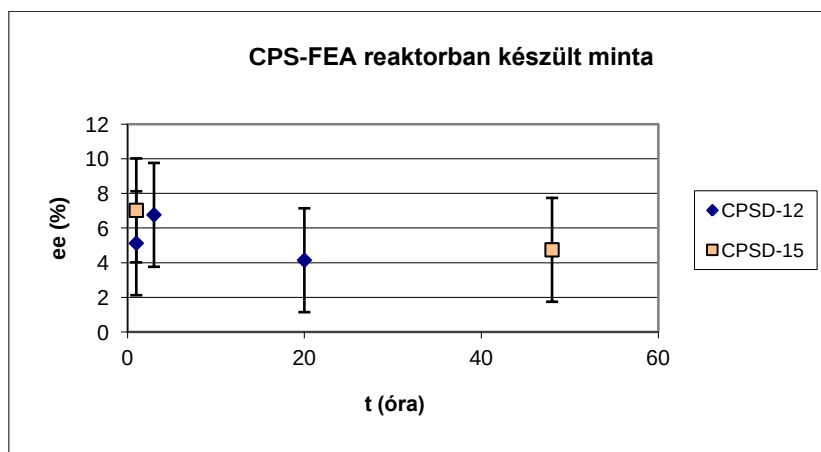
1. táblázat: bemért mennyiségek

minta jelzése	bemért CPS (g)	bemért FEA (g)	mólarány
cpsd-12	0,3968	0,1245	0,542
cpsd-15	0,3951	0,1023	0,447

2. táblázat: raffinátumok tulajdonságai és az elválasztást jellemző $F_{(r)}$ paraméter

	CPS-FEA reaktorban készített minták					
	bemérés (g)	raffinátum (g)	termelés (Y_r , %)	raffinátum ee ((-)-CPS (%))	$F_{(r)}$ paraméter	raff. vétel (h)
CPSD-12	0,5213	0,3255	62,4	11,35	0,142	44
CPSD-15	0,4974	0,2457	49,4	7,12	0,070	76

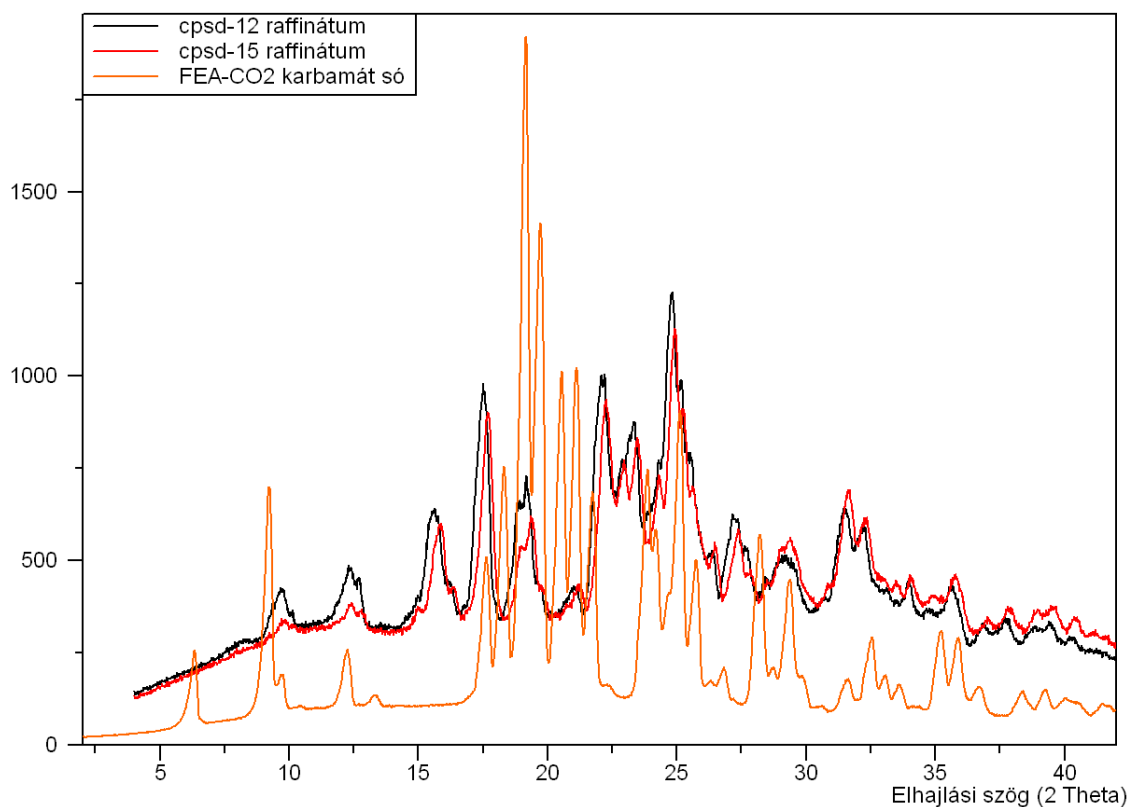
Az enantiomer tisztaságokat tekintve, annak figyelembe vételével, hogy az ee érték meghatározásának hibája 3%, az eltérés szóráson belül van, a két raffinátum között eltérést nem figyelhető meg. A reakcióidőtől függetlenül kis enantiomer tisztasággal jellemezhetőek. Az alacsony enantiomer tisztaság - még a relatíve jó termelés értékkel is - csekély $F_{(r)}$ raffinátumra jellemző paramétert ad. A 12. ábrán láthatjuk a különböző időknél vett minták ee értékei.



12. ábra: CPS reszolválása (R)-FEA-val, oldószeres mintaelőkészítés nélkül. Az enantiomer tisztaság időbeli változása

A reszolválás során a levett minták ee értékében sem látunk időbeli változást, valamint az értékek igen kicsik, és szóráson belül egy egyenesbe esnek. Ebből arra következtethetünk, hogy oldószeres átkristályosítás nélkül FEA-val nem jön létre enantiomer megkülönböztetés. A raffinátumban visszanyert anyag tömege alapján számított termelés viszont jelentős, a raffinátum tömege nagyobb a bemért reszolváló szer, és az elméletileg megképződhető FEA·CO₂ vegyület tömegénél. Ezek alapján a gyakorlatilag zérus enantiomer tisztaság oka az, hogy a reszolváló szer nem szelektíven reagál az enantiomerekkel. Történik tehát diasztereomer sóképzés, csak nem szelektíven.

A két minta raffinátumának XRD felvétele igen hasonló, mindössze intenzitás arány eltéréseket tapasztalhatunk. Ennek lehetséges oka a minták szemcseméretbeli eltérése, kristályos anyagoknál nagyobb szemcseméret esetén nagyobb jelet kapunk. Az intenzitás arány eltéréstől eltekintve, a felvételekről megállapítható, hogy mindkét mérés esetében nagyon hasonló diasztereomer sópár szerkezet képződött (13. ábra). A porröntgen felvétel is igazolja, hogy a képződött kristályos anyag nem FEA·CO₂ vegyület.



13. ábra: oldószeres átkristályosítás nélkül készült CPS-FEA minták, illetve a FEA·CO₂ vegyület felvétele

4.2. Reszolválás (R)-FEA-val, atmoszférikus bepárlással készült mintán

Oldószeres minta előkészítés szerint a komponenseket metanolból való bepárlás után mértem a reaktorba, a minták hordozóként Perfil-t tartalmaznak (3. táblázat).

3. táblázat: az atmoszférikus bepárlással készült keverékek és a belőlük reaktorba mért mennyiségek

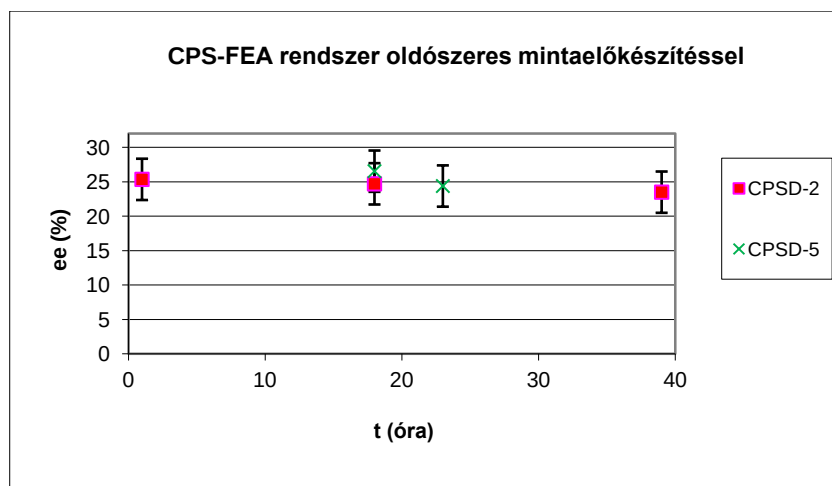
minta jelzése	reaktorba mért (g)	CPS (g)	perfil (g)	FEA (g)	mólarány
cpsd-2 keveréke		0,3997	0,9801	0,0949	0,410
cpsd-2	0,7015	0,1900	0,4662	0,0450	0,410
cpsd-5 keveréke		0,4001	0,5223	0,0974	0,420
cpsd-5	0,2923	0,1146	0,1494	0,0279	0,420
cpsd-9 keveréke		0,4110	1,0228	0,1053	0,443
cpsd-9	0,7260	0,1939	0,4823	0,0493	0,443

4. táblázat: a raffinátumok jellemzői és az F paraméter

	CPS-FEA oldószeres mintakészítés						
	bemérés (g)	perfil tartalom (g)	raffinátum (g)	termelés (Y_r , %)	raffinátum ee ((-)- CPS, %)	$F_{(r)}$ paraméter	raff. vétel (h)
CPSD-5	0,2926	0,1494	0,1835	23,8	83,07	0,3956	44
CPSD-2	0,7015	0,4662	0,4386	-11,7	55,66	-	68
CPSD-9	0,726	0,4823	0,6418	65,4	28,16	0,3686	170

A 4. táblázatban az második, CPSD-2 jelzésű minta estében előforduló negatív termelés értéknek oka, hogy egyrészt jelentős anyagveszteség volt a raffinátum kivétele során, illetve a jegyzőkönyv alapján megállapítottam, hogy a tömegét a mintatartó edényben mértem le, a mintatartóban való bemérés során pedig szintén anyagveszteség léphet fel. Fontos megjegyezni továbbá, hogy a számításkor annak feltételezése, hogy Perfil nem távozik el a rendszerből, nem teljesen pontos. Negatív termelésből F paraméter számítása értelmetlen lenne. A raffinátum enantiomer tisztasága idővel csökken. Az enantiomer tisztaság csökkenés során jellemző növekvő termelés tendencia is megfigyelhető. Mivel a kettő szorzataként adódó F paraméterben - a kitermelés, enantiomer tisztaság meghatározás hibáját figyelembe véve - gyakorlatilag nincs különbség, ez azt jelenti, hogy az enantiomer tisztaság csökkenésével arányosan nő a kitermelés.

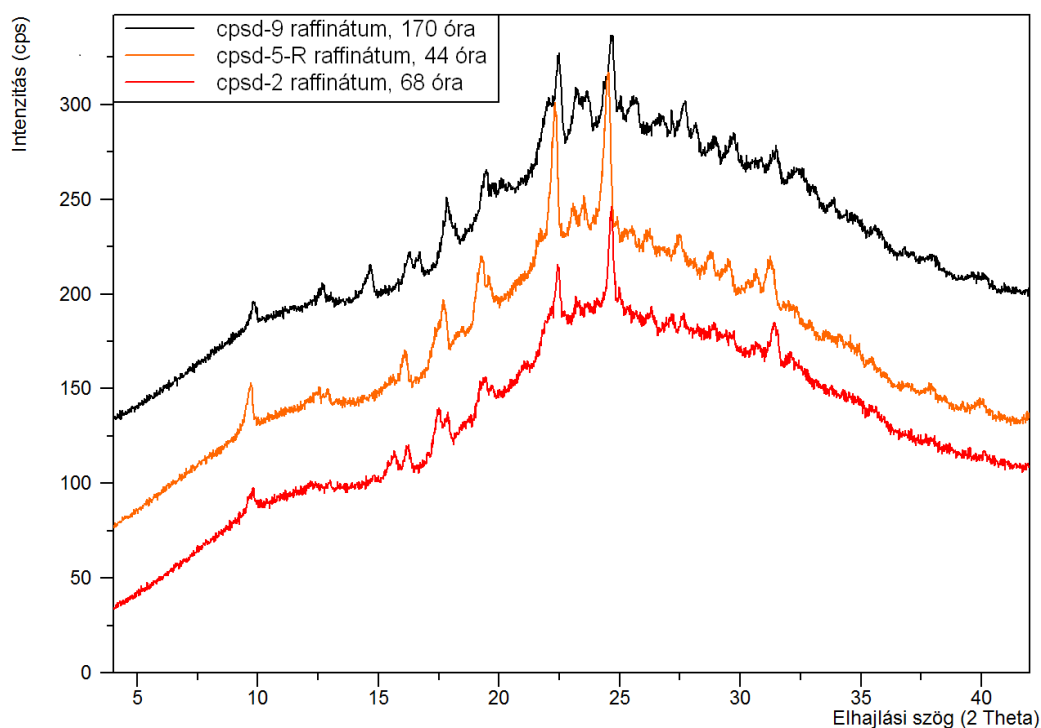
A mérés során vett extraktum minták ee értékeit a 14. ábra mutatja.



14. ábra: reaktorban készített CPS–FEA rendszer kísérletből vett extraktum minták ee értékei

A 14. ábráról látható, hogy a minták ee értékei állandó, 25% körüli enantiomer tisztasággal jellemezhetők. Egy hosszú lefutású kísérlet szerint ez az érték még 170 óra elteltével sem változik meg, a mérés eredménye 24% ee. Az oldószeres mintaelőkészítés során megképzett

diasztereomer sőt a reaktorba téve és nyomás alá helyezve, szén-dioxid atmoszféra alatt nem tolódik el tehát a kezdeti enantiomer arány, nem áll be új egyensúly. Korábbi, Keszei szakaszos extraktorban végzett kísérletei alapján ilyen enantiomer tisztaságot 150 bar és 39°C alkalmazásával lehet elérni. 200 bar és 45°C mellett 56%-os tisztaságú az extraktum. A méréseimtől való eltérés oka valószínűleg az időhatás: pár perces extraktoros mérés után levett minta nem egyezik meg az ugyan azon hőmérsékleten és nyomáson, de hosszabb ideig futtatott reaktoros resolválással. Feltételezhető, hogy e körülmények között a minta végső, 24%-os enantiomer tisztasága relatíve hamar beáll, és ezután már csak további megkötődés történik (ezért csökken a raffinátum ee értéke). További kísérleteket tervezünk a nyomás és a hőmérséklet hatásának vizsgálatára, valamint rövid időközönként levett minták vizsgálatát tervezzük, mivel Keszei kísérleteinél ezek ee értékekre gyakorolt hatásuk igen jelentős volt. CPS–FEA, atmoszférikus bepárlással készült rendszert vizsgálva a különböző ideig futtatott minták XRD képe kissé eltér egymástól. A 15. ábrán látható eltérést a jelenleg rendelkezésre álló adatok ismeretében nehéz megmagyarázni. A minták relatíve nagy perfil tartalma miatt egyrészt igen amorf háttérrel látunk a felvételeken, és még megnövelt mérési idő esetén is meglehetősen zajos alapvonalat kapunk, mely megnehezíti a kisebb csúcsok pontos azonosítását, egymással való összevetését. A képződő kristályszerkezet tanulmányozására további vizsgálatokra van szükség.



15. ábra: a FEA-val resolválta, atmoszférikus minta előkészítéssel kapott minták XRD felvételei

4.3. Reszolválás (S)-(+)-2-benzilamino-1-butanollal oldószeres mintakészítés nélkül

A reakció során az anyagokat „szárazon”, mintaelőkészítés nélkül mértem a reaktorba. A bemérési adatokat az 5. táblázatban látjuk.

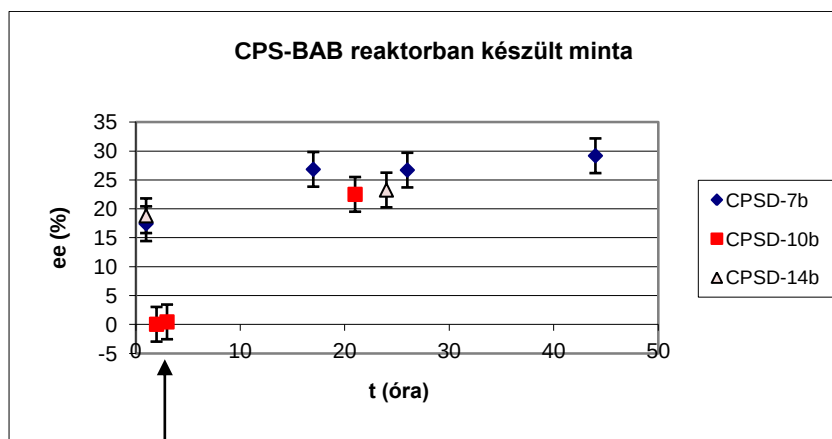
5. táblázat: a reaktorban megvalósított sóképzés során bemért anyagok

minta jelzése	CPS (g)	BAB (g)	mólarány
cpsd-7b	0,3977	0,1599	0,469
cpsd-10b	0,3966	0,1534	0,452
cpsd-14b	0,4026	0,1497	0,434

6. táblázat: a raffinátumok jellemzői és az F paraméter

	CPS–BAB reaktorban készített minták					
	bemérés (g)	raffinátum (g)	termelés (Y_r , %)	raffinátum ee ((-) CPS, %)	F paraméter	raff. vétel (h)
CPSD-10b	0,5500	0,2014	36,6	57,3	0,4196	26
CPSD-7b	0,6099	0,2026	33,2	58,73	0,3902	50
CPSD-14b	0,5523	0,1896	34,3	66,06	0,4536	92

A kísérlet során a termelések és az enantiomer tisztaságok nem mutatnak jelentős eltérést, ebből következően F paraméter értéke is állandónak tekinthető, a reakció idejének tehát nincs hatása a diasztereomer só ee értékére (6. táblázat). Megjegyzendő azonban, hogy a raffinátum igen „tapadós” anyag volt, ez megnehezítette a reaktorból való teljes kitisztítását, így a többi kísérlethez képest itt követtem el a legnagyobb hibát a tömegmérés során. Valószínűleg a valós termelés értékek az itt leírtaknál szignifikánsan nagyobbak.

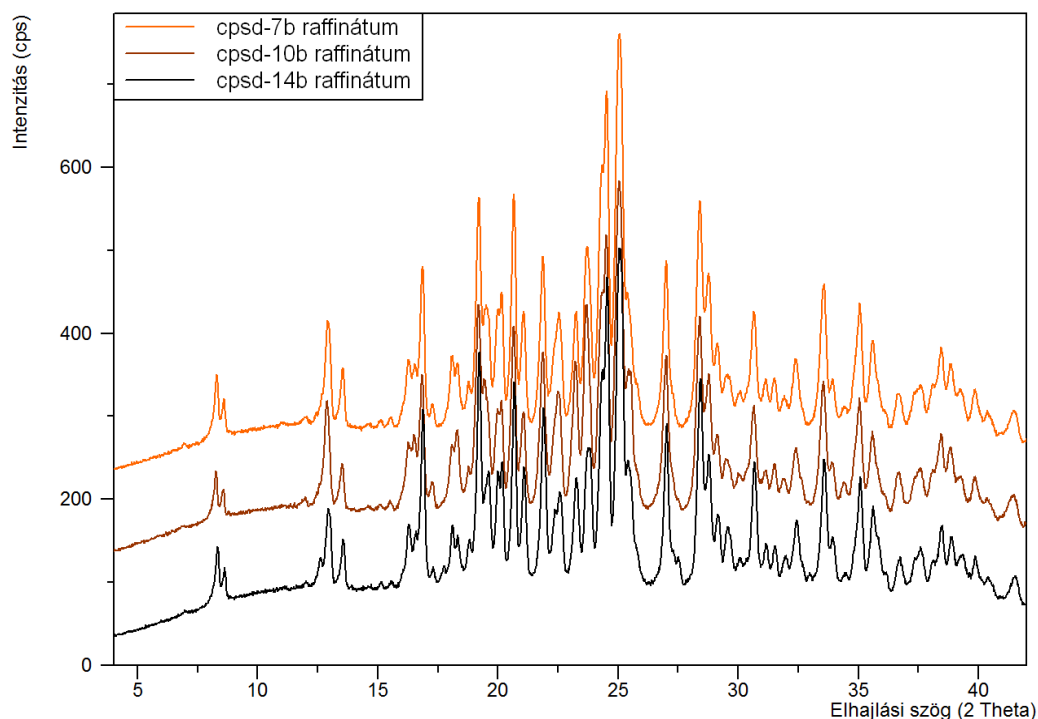


16. ábra: a kísérletek során a különböző időnként vett extraktum minták ee értékei

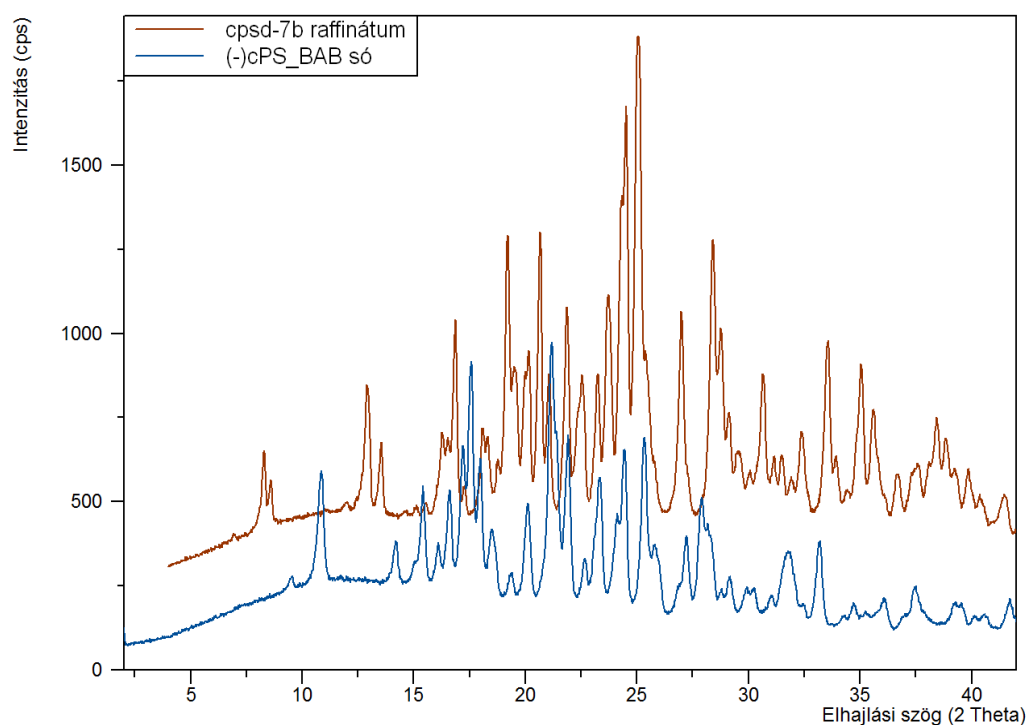
A CPSD-10b jelű reakciónál két igen kiugró mérési pontot látunk, ezeket az ábrán nyíllal jelöltem. A kísérlet során, a reaktor feltöltésénél 37 bar-os nyomáson észrevettem, hogy a reaktor ereszt, ezért azt leeresztettem, majd újratöltöttem. Az újratöltés során ismét eresztést

tapasztaltam, kb. 30 bar nyomásnál. A készüléket még alaposabban megvizsgálva sikerült megtalálni és megszüntetni a probléma okát, mely után a reaktort 200 bar nyomásra töltöttem fel, és elindítottam a mérést. Habár ilyen kicsi (30 bar körüli) nyomáson az anyag még nem oldódik szén-dioxidban, a reaktorban létrejött gáztérben mégis sűrűség szerinti fázis szeparáció jöhet létre, ami eltolhatja, késleltetheti a reakció indulását. A kísérlet során levett utolsó minta enantiomer tisztasága azonban megegyezik a többi kísérletben mért értékekkel, vagyis a mérés kezdetekor létrejött fázis szeparáció a kb. 15 óra után biztosan beálló egyensúlyt nem befolyásolja.

A rezolválás után a minták raffinátumairól készült porröntgen felvételek megegyeznek. A 17. ábrán látható csúcsok egymástól lévő távolsága és nagysága is egyezést mutat, még intenzitás arány eltérés sem tapasztalható. Ez azt jelenti, hogy minden esetben, reakcióidőtől és egyéb körülményektől (bemérési pontatlanságból adódható molarány eltérés, a reaktor eresztéséből adódó mérési hiba) függetlenül a raffinátumban ugyanolyan kristályszerkezet képződik. (17. ábra). A képződő raffinátum felvétele azonban, a régi, oldószerben megképzett (+)-CPS, ill. (-)-CPS–BAB diasztereomer só felvételével nem egyezik meg, vagyis szén-dioxidban, nagy nyomás alatt más összetételű diasztereomer só képződését tételezem fel. A két minta eltérését a 18. ábrán figyelhetjük meg.



17. ábra: a raffinátumban nyert CPS-BAB diasztereomer só minták por diffrakciós felvételei



18. ábra: CPSD-7b (-)-CPS enantiomerben dúsuló raffinátum porfelvétele, a régi standard (-)-CPS-BAB só felvételével összehasonlítva

4.4. Reszolválás (S)-(+)-2-benzilamino-1-butanollal (BAB), atmoszférikus bepárlással készült mintán

A bepárlással készített keverék, melyből a mintát vettem, valamint a reaktorba mért anyag jellemzői a 7. táblázatban láthatók.

7. táblázat: a vizsgált minta adatai

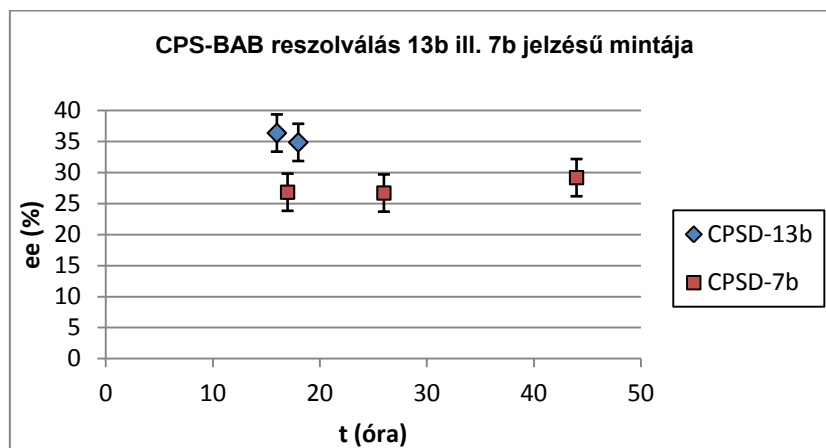
minta jelzése	reaktorba mért (g)	CPS (g)	perfil (g)	BAB (g)	mólarány
cpsd-13b keveréke		0,3872	1,0004	0,1566	0,472
cpsd-13b	0,7293	0,1828	0,4724	0,0739	0,472

8. táblázat: a raffinátum adatai és az F paraméter

	CPS-BAB oldószeres mintakészítés						
	bemérés (g)	perfil tartalom (g)	raffinátum (g)	termelés (Y _r , %)	raffinátum ee ((-)-CPS, %)	F paraméter	raff. ideje (h)
CPSD-13b	0,73	0,40	0,54	43,98	89,99	0,79	20,00

A raffinátumban igen magas, 90%-os enantiomer tisztaságot mértem. Ez egyébként is nagyon jó eredmény, különösképpen, hogy a korábbi, szakaszos extrakciós kísérletek során egyáltalán nem sikerült enantiomer megkülönböztetést elérni. A 44 %-os termelés azonban alacsony, ha

azt feltételezem, hogy ebben a BAB teljes mennyiségben visszamaradt a reaktorban, csak az eredetileg bemért CPS kb. 10%-a maradt vissza. Ezt a BAB/CPS arányt a gázkromatográfiás felvételen látható csúcsarányok is alátámasztják. A kísérlet futtatása során vett minták (lásd 19. ábra) ee értékei a reaktorban készített minta ee értékeihez hasonlóak. Valószínűleg a két kísérlet során az adott hőmérsékleten és nyomáson közel hasonló egyensúly áll be. Mivel ezt az egyensúlyt hamarabb elérjük atmoszférikus bepárlásos mintakészítést alkalmazva, és a raffinátum ee értéke is igen jó, további kísérleteket tervezünk.



19. ábra: atmoszférikus bepárlással (CPSD-13b), és szén-dioxidban (CPSD-7b) készült rendszerek mintái ee értékének összehasonlítása

5. Összefoglalás

TDK munkám keretében resolválási reakciók kinetikáját tanulmányoztam nagy nyomáson, szuperkritikus szén-dioxidban. A kísérletek során a racém *cisz*-permetrinsavat (CPS) resolváltam (S)-(+)-2-benzilamino-1-butanol (BAB) valamint (R)-(+)-1-feniletil-amin (FEA) királis reagensek jelenlétében. A CPS–BAB ill. CPS–FEA rendszerek vizsgálatakor feladatom volt annak vizsgálata, hogy a szuperkritikus fluid extrakciós resolválás (SFE-R) módszernél a hagyományosan alkalmazott vákuumbepárlásos minta előkészítéssel, illetve ennek a lépésnek az elhagyásával (a resolváló szert és a racém savat közvetlenül a reaktorba mérve be) milyen reakciókinetikákat látunk. A kiértékelés során az egyes ee értékek meghatározására királis gázkromatográfiás elválasztást használtam, a keletkező raffinátum minták kristályszerkezetét porröntgen-diffrakcióval (XRD) vizsgáltam.

Munkám során kimutattam, hogy a vizsgált reakcióidő-tartományban (1–170 óra) FEA resolváló szer használatakor a vákuumbepárlással készült minták esetében látunk hatékony, bár az irodalomból ismertnél kevésbé szelektív elválasztást. Az elválasztás során mért ee értékek nem változnak, hanem időben állandóak, egy hosszú lefutású kísérlet szerint még 170 óra elteltével is 25%-os ee a jellemző. Az oldószermentes előkészítési eljárás során nem látunk számottevő enantiomer megkülönböztetést, de diasztereomer só képződést igazoltam.

BAB resolváló szert használva az oldószeres mintakészítés esetén hamarabb elérjük az oldószermentes minta előkészítéssel is elérhető enantiomer tisztaságot, a két módszerrel futtatott kísérlet eredményei hasonló értékhez tartanak, azonban ezeket oldószeres majd vákuumbepárlásos minta előkészítést alkalmazva hamarabb elérjük. Az így készült minta raffinátumában igen jó, 90%-os enantiomer tisztaság mérhető. CPS–BAB oldószeres átkristályosítás nélküli reakciója során a raffinátumok porröntgen képei alapján az valószínűsíthető, hogy szuperkritikus szén-dioxidban a diasztereomer só más formában kristályosodik ki, mint szerves oldószerben.

6. Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Kózelné Dr. Székely Editnek, valamint konzulensemnek, Dr. Simándi Bélának, akik mindig szakértelemmel és odafigyeléssel irányították munkámat.

Külön köszönet illeti Bánsághi Györgyöt a mindennapi mérésekben, valamint a kísérletterv készítése során nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom Dr. Hegedüs Lászlónak az (S)-(+)-2-benzilamino-1-butanol nagytisztaságban való szintetizálásáért, valamint Dr. Madarász Jánosnak az XRD felvételek kiértékelésében adott segítségéért.

7. Irodalomjegyzék

-
- ¹ Novák L.; Nyitrai J.: *Szerves kémia*, Műegyetemi Kiadó, Budapest **2005**
- ² Fogassy E., Ács M., Tőke L.: *Optikai izomerek előállítása, A kémia újabb eredményei* **65**, Akadémiai Kiadó, Budapest **1987**
- ³ Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V.: Specification of Molecular Chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, (4) 385-415
- ⁴ Lenz, W.: A short history of thalidomide embryopathy, *Teratology*, **38**, 203-215 **1988**
- ⁵ Pasteur, L.; Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique, et le sens du pouvoir rotatoire, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, 24, 442, hivatkozta¹⁹
- ⁶ Zrínyi M.: *A fizikai kémia alapjai I.*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest **2004**
- ⁷ Székely E.: Reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban, *Ph. D. értekezés*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2004**
- ⁸ Hannay, J.B., Hogarth, J.: *Poc. R. Soc. London*, **29**, 324 **1879**, hivatkozta³⁰
- ⁹ Villard, P.: *J. Phys.*, **5**, 455 **1896**, hivatkozta³⁰
- ¹⁰ Francis, A.W.: *J. Phys. Chem.*, **58**, 1099. **1954**, hivatkozta³⁰
- ¹¹ Wilson, R.E., Keith, P.C., Haylett, R.E.: *Ind. Eng. Chem.*, **28**, 1065 **1936**
- ¹² Edward J. Houde, Michael J. McGrath, When solvent deasphalting is the most appropriate technology for upgrading residue, IDTC Conference London, **2006**
- ¹³ Simándi B., Sawinsky J.: *Műveletek szuperkritikus oldószerekben – tiszta technológiák*, Műszaki Kémiai Napok 2000, Veszprém, **2000**. április 25-27.
- ¹⁴ McHugh, M., Krukonis, V.: *Supercritical Fluid Extraction*, Butterworth-Heinemann, Boston, **1994**
- ¹⁵ Laitinen, A., Michaux, A., Aaltonen, O.: *Environ. Technol.*, **15**, 715-727 **1994**
- ¹⁶ Simándi B.: „Környezetbarát és katalitikus folyamatok” c. tantárgy előadássorozata, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2011**
- ¹⁷ Fogassy E.; Ács M.; Szili T.; Simándi B.; Sawinsky J.: *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 62, 257
- ¹⁸ Martín, A.; Cocero, M. J.: *Journal of Supercritical Fluids*, **2007**, 40, 67-73
- ¹⁹ Bánsághi Gy.: *Transz-1,2-ciklohexándiol részolválása szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval, OTDK dolgozat*, BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest, **2008**
- ²⁰ Robinson, J.C.; Snyder, H. R.: *Organic Syntheses, Coll.* **3**, 717 **1955**
- ²¹ Schwoegler, E. J.; Adkins, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 3499-3502

-
- ²² Mignonac, *Compt. Rend.* **1921**, 172, 223
- ²³ Ingersoll, A. W.; Babcock, S. H.; Burns, F. B.: *Journal of the American Chemical Society*, **1933**, 55, 411
- ²⁴ Overby, L. R.; Ingersoll, A. W.: *Journal of the American Chemical Society*, **73**, 3363 **1951**
- ²⁵ Eelkema, R.; Feringa, Ben L. *Organic Letters*, 8, 7 1331 – 1334, **2006**
- ²⁶ Ferreira, F. C.; Ghazali, N. F.; Cocchini, U.; Livingston, A. G.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 9, 1337 – 1348
- ²⁷ Borovkov, V. V.; Hembury, G. A.; Inoue, Y.: *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 22, 8743 – 8754.
- ²⁸ Varga D.: Szén-dioxiddal képződő (R)-(+)-1-feniletil-aminos szilárd minta összetételének, szerkezetének és termikus stabilitásának felderítése különböző analitikai és termoanalitikai, ill. fejlődőgáz-elemzési módszerekkel, *TDK dolgozat*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2010**
- ²⁹ Kleschick, W. A.: *Journal of Organic Chemistry*, 51, 26, 5429 – 5433. **1986**
- ³⁰ Keszei S.: Optikailag aktív vegyületek előállítása szuperkritikus fluidum extrakcióval, *Ph. D. értekezés*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2000**
- ³¹ Fogassy E.; Faigl F.; Ács M.; Simon K.; Kozsda E.; és mtsai: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry* 1385 – 1392 **1988**
- ³² Pokol Gy.; Sztatisz J. (szerk.): *Analitikai kémia I.*, Műegyetemi Kiadó, Budapest, **2006**
- ³³ West, A. R.: *Solid State Chemistry and its Applications*, Wiley, **1984**