



Diasztereomersók kristályosítása szuperkritikus antiszolvens technológiával

OTDK dolgozat

Készítette: Lőrincz László

IV. éves vegyészmérnök Bsc hallgató

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

Témavezető: Kózelné Dr. Székely Edit

egyetemi docens

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Konzulens: Bánsághi György

doktoráns

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1--2010-0009 "Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos műhelyeiben" című program támogatta.

Budapest, 2012. október 15.

Tartalom

1.	Bevezetés.....	3
2.	Irodalmi áttekintés	4
2.1.	A kiralitás fogalma	4
2.2.	Enantiomerek elválasztása	6
2.3.	Szuperkritikus technológia.....	8
2.4.	Szuperkritikus antiszolvens technológia	11
2.5.	Folyamatosan kevert tartályreaktor	13
2.6.	Analitikai vizsgálatok elméleti háttere	14
2.7.	Felhasznált anyagok	15
3.	Anyagok és módszerek.....	18
3.1.	Felhasznált anyagok	18
3.2.	Kísérleti módszerek	19
3.3.	Számítási módszerek	22
3.4.	Analitikai vizsgálatok:	24
4.	Eredmények és értékelésük	26
4.1.	Megvizsgált anyagok:	26
4.2.	Ibuprofén (<i>R</i>)-feniletil-amin rendszer vizsgálata:.....	27
4.3.	<i>Cisz</i> -permetrinsav (<i>R</i>)-feniletilamin rendszer vizsgálata	29
5.	Összefoglalás	37
6.	Köszönetnyilvánítás	39
7.	Irodalomjegyzék	40

1. Bevezetés

A vegyipar egyre több területén szükségesek az optikailag aktív vegyületek. Ezért nagy jelentősége van azoknak a technológiáknak, amelyekkel gazdaságosan, nagy mennyiségben, környezetbarát módon lehet előállítani nagy enantiomer tisztaságú termékeket. A kis környezetterhelésű eljárások kidolgozása során az egyik sarkalatos pont az oldószer megválasztása.

A szuperkritikus szén-dioxidnak számos előnye van. Nagy mennyiségben, jó tisztasággal és olcsón áll rendelkezésünkre. Kiváló apoláris oldószer és reakció közeg, alapvető tulajdonságai, mint a sűrűsége és az oldott anyag diffúziós állandója a nyomással és hőmérséklettel szabályozható. Emellett nem mérgező és nem gyúlékony. Előnye még, hogy nyomásmentesítés után nyom nélkül eltávozik a termékből, nem szennyezi azt. A felhasználás után könnyedén tisztítható és újrahasznosítható.

A szuperkritikus szén-dioxid alkalmazhatóságának az oldóképessége szab határt, ugyanis csak kis molekulatömegű nem poláris anyagok oldódnak jól a szuperkritikus szén-dioxidban. Így extrakciós műveletben csak az apoláris anyagokat lehet kinyerni, ez korlátozza például a gyógyszeripari alkalmazhatóságát. Poláris anyagok esetében a szén-dioxid oldószer helyett, inkább antizsolvensként lehet hatékony. Az eljárás lényege, hogy egy poláris oldószerben jól oldódó anyag oldatához, antizsolvensként adagoljuk az apoláris szén-dioxidot, amely az oldatba diffundál. Az oldószer térfogata jelentősen, akár százszorosára is megnő, ezáltal lecsökken az oldószer oldóképessége. A szilárd anyag kiválik az oldatból. A módszer nagy előnye, hogy ezzel lehetőség nyílik az egyre nagyobb jelentőséggel bíró mikrokristályok előállítására. Hagyományos őrléssel nagyon nehezen lehet előállítani a μm -es tartományba eső kristálméretet.

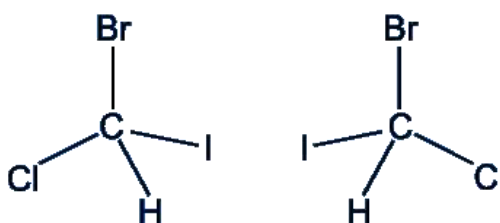
Munkám során különböző racém elegy - rezolváló szer párokkal végzett diasztereomer só képzést vizsgáltam szuperkritikus antizsolvens technológiával. A módszer elvi alkalmazhatóságát eddig az irodalomban is összesen két cikkben mutatták be 1-1 mintapéldán, részletes vizsgálatok közlése nélkül.

TDK munkámban a módszer alkalmazhatóságát öt vegyületeppárral teszteltem, és ebből két pár esetében részletesen vizsgáltam a műveleti paraméterek hatását a kikristályosodó diasztereomer só enantiomertisztaságára és termelésére.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A kiralitás fogalma

A tükörképükkel fedésbe nem hozható, tükrözési szimmetriatengellyel nem rendelkező molekulákat királis molekuláknak nevezzük¹. A királis vegyületek kiralitáscentrumot tartalmaznak, ez szerves vegyületek esetén leggyakrabban szénatom, a két tükörképi sztereoisomer – enantiomer – pedig a csoportoknak a kiralitáscentrumhoz viszonyított kapcsolódási sorrendjében, ún. konfigurációjukban tér el egymástól. Ebből következően az enantiomerek csaknem összes fizikai tulajdonsága (olvadáspont, forráspont, sűrűség, törésmutató, stb.) megegyezik. Az 1. ábrán látható egy enantiomer pár. A kiralitáscentrumot általában csillaggal jelöljük, az ábrán ez a szénatom.



1. ábra: bróm-jód-klórmetán enantiomerjei

Ezen vegyületepárok megkülönböztetésének alapjául az szolgál, hogy a polarizált fény síkját azonos mértékben, de ellentétes irányba forgatják. Ezért szokás az enantiomertiszta vegyületeket optikailag aktív vegyületnek nevezni. Ezen jelenségre bevezették a forgatóképesség (α) fogalmát².

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

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. Ha a megfigyelő felé haladó polarizált fény síkja az óramutató járásával megegyező irányba fordul el, akkor az izomert (+) jellel, ellenkező esetben (-) jellel jelöljük. Ha a vizsgált oldatban a két enantiomer 1:1 arányban van jelen, a két ellentétes 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 szolgálnak a D/L ill. R/S rendszerek.

A D/L konvenció¹ szerinti ún. relatív konfiguráció meghatározására egy referenciamolekula bevezetése mellett döntöttek. A glicerinaldehid forgatással megmért (+) enantiomerjét, és a kiralitáscentrumot nem érintő lépésekkel belőle levezethető vegyületeket D, míg a (-) enantiomerből 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. Amennyiben két kapcsolódó atom rendszáma megegyezik, úgy az ezekhez kapcsolódó atomok sorszámát vesszük figyelembe és így tovább az első eltérésig. A sorrend meghatározása után a molekulát képzeletben úgy forgatjuk el, hogy a legnagyobb sorszámú ligandummal ellentétes oldalról nézzünk rá a molekulára. Ha a maradék három szubsztituens 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 molekulák sztereoizomerjeinek száma is nagyobb, n kiralitáscentrum esetén 2^n . Azokat a sztereoizomereket, amelyek nem kép-tükörkép viszonyban állnak egymással, diasztereomereknek nevezzük (pl. 2*R*,3*R*- és 2*S*,3*R*- izomerek). Ezek olyan izomerek, amik egy vagy több, de nem az összes sztereocentrum konfigurációjában különböznek.

2.2. Enantiomerek elválasztása

Az enantiomer tiszta vegyületek egyre fontosabbak lassan az egész vegyipar területén. Egyre több racém vegyületről derül ki, hogy csak az egyik enantiomer hatásos az adott célra, a másik vagy gátolja vagy hatástalan és felesleges terhelést jelent. Az enantiomer elválasztásra az első igényt egy németországi ún. Contergan-botrány jelentette. Az ötvenes években a Henkel cég piacra dobta a *Contergan* fantázianevét, 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 királis vegyületek optikailag aktív formában történő előállítására többféle lehetőség van. Egyik lehetséges út, hogy a vegyület szintetizálása közben aszimmetrikus szintézis lépést iktatunk be. Ezek a reakció utak viszont sokszor kerülőt jelentenek, meghosszabbítják az előállítást, melléktermékek keletkezhetnek és a termelés is sokszor alacsony. Ezért többnyire gazdaságosabb racém formában előállítani a vegyületeket, majd reszolválni a racém formát.

A klasszikus értelemben vett reszolválás kristályosításon alapul. Az enantiomerek kristályosodhatnak akár segédanyag nélkül is külön-külön. Ilyen anyag a borkősav, amelynek enantiomerjei képesek külön-külön kristályosodni majd ezek mechanikusan elválaszthatók.⁵ Alkalmazhatunk a kristályosítás során segédanyagot is, úgynevezett reszolváló ágenszt, amely képes a királis megkülönböztetésre. Ekkor a racém vegyületet és a reszolváló szert feloldjuk és összeöntjük őket. Ekkor egyfázisú ionreakció játszódik le, diasztereomer só keletkezik. A rosszabbul oldódó só kikristályosodik. A reszolválást molekuláris komplexképzésen alapuló eljárásokkal is meg lehet valósítani, mint a ciklohexán-diol borkősav esetén.

A Pope–Peachy⁶ féle eljárásban a reszolváló szert félekvivalens mennyiségben adjuk a racém anyag oldatához és az elreagálatlan enantiomert egy alkalmas oldószerrel oldatban tartjuk. A diasztereomer só kiválik. A diasztereomer só enantiomer összetételét a termodinamikus kontroll (a termékek entalpiakülönbsége) szabja meg. Lassú kristályosodás esetén az oldhatóság a termelést szabja meg. Mivel a keletkező diasztereomerek stabilitása és

oldhatósága is különbözik, ezért a szabadon maradó enantiomerkeverék optikailag aktívvá válik.

A kinetikus rezolválás során egy olyan enzimet vagy kémiai kataliztort alkalmazunk, amely különböző sebességgel reagál az egyes enantiomerekkel. Ideális esetben az egyik enantiomerrel teljesen végbemegy a reakció, amikor még a másik enantiomer elreagálatlan formában van jelen. Ezzel igen jelentős (akár 99%) enantiomer tisztaság érhető el⁷. A hátránya, hogy nagyon drága és érzékeny az enzim illetve a kellő szelektivitású királis katalizátor.

Enantiomer tisztaság (ee)

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.

Termelés (Y)

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 resolválást jellemző F paraméter:

A Fogassy-féle F paraméter a resolválás 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:

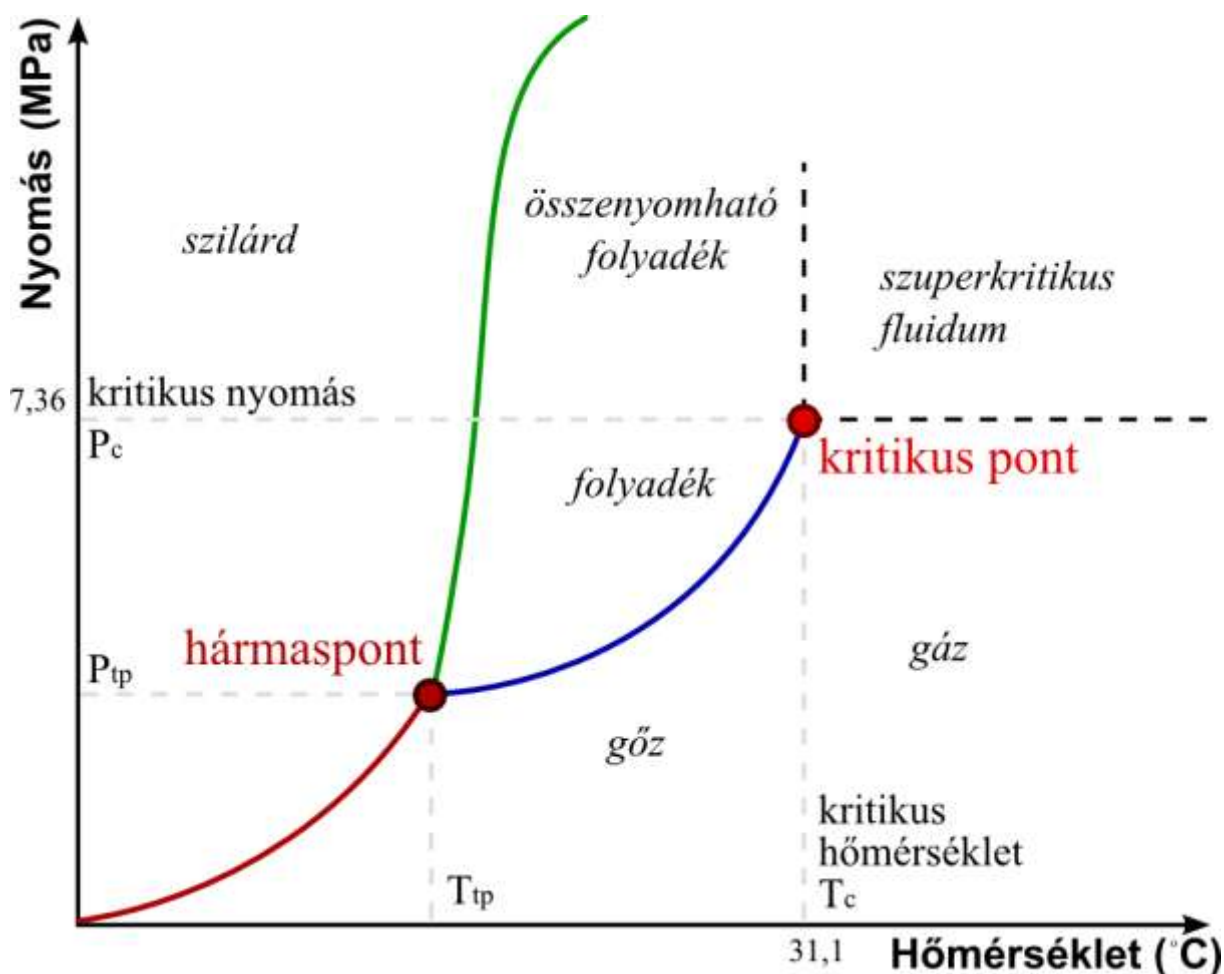
$$F_r = 2(Y_r * ee_r)$$

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 resolváló szert alkalmazunk (minél nagyobb a molarány) tapasztalat szerint annál jobb lesz az extraktum ee értéke.⁸ Azonban a resolváló 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 resolváló 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.

2.3. Szuperkritikus technológia

A superkritikus állapot

Szuperkritikus (fluid) állapotba hozható bármely anyag a rá jellemző 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, hanem 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.⁹



2. ábra: szén-dioxid nyomás-hőmérséklet diagramja

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.

Szuperkritikus technológia történelmi áttekintése

Hannay és Hogarth¹⁰ 1879/80 körül végeztek kísérleteket szuperkritikus etanolban ($T_c=243$ °C és $P_c=63$ bar). Megfigyeléseik szerint számos szervesetlen só szuperkritikus oldószerben feloldódik, majd a nyomás csökkentésével újra kiválik.

Villard¹¹ 1896-ban vizsgálta szilárd anyagok oldékonyságát gázokban. Kísérletei során naftalint, kámfort, sztearinsavat paraffin gyantát vizsgált metán, etilén, szén-dioxid és nitrogén-dioxid oldószerben.

Wilson és mtsai¹² 1936-ban kenőolajok aszfaltmentesítésére szuperkritikus propánt alkalmaztak. A kritikus állapot körüli oldószerek remekül oldják a szerves vegyületeket. A nyomás és hőmérséklet változtatásával nagyon jól lehet befolyásolni az oldóképességet, így különböző frakciókat jól el lehet választani.

Francis¹³ 1954-ben megjelentetett egy tanulmányt ahol 464 folyékony szén-dioxidot tartalmazó turner rendszer fázisdiagramját írta le, és 261 szerves vegyület oldékonyságát mérte meg közel kritikus állapotú folyékony szén-dioxidban.

Szuperkritikus extrakció

A szuperkritikus extrakciót a 70-es évtől kezdve használják nagyüzemi szinten. Igen elterjedt az élelmiszer iparban növényi hatóanyagok kinyerésére. A hexánnál sokkal előnyösebb a szuperkritikus szén-dioxidot használni, ugyanis nyom nélkül eltávolítható a termékekből. Nem korrozív, nem tűzveszélyes, nem toxikus, olcsó, nagy tisztaságban kapható. Mivel alacsony a kritikus hőmérséklete, így a hőérzékeny anyagok esetén is használható. Alkalmazások például bizonyos fűszerkivonatok (vanillia, fahéj), gyógynövény hatóanyagok (kamilla)¹⁴ valamint a koffein kávébabból való kinyerése (kávé koffeinmentesítése)¹⁵. 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.¹⁶

Szuperkritikus szén-dioxid mint reakcióközeg

A szuperkritikus szén-dioxidban megvalósított reakciók irodalma igen terjedelmes. Noyori és mtsai¹⁷ hangyasavat állítottak elő a szén-dioxid *in substantia* hidrogénezésével, homogén fázisú ródium katalizátorral. Propilén hidroformilezése szuperkritikus szén-dioxidban megvalósítva¹⁸ regioselektíven zajlik le, több egyenes mint elágazó szénláncú butiraldehidet képezve. Alacsony viszkozitása és a felületi feszültség hiánya miatt a szuperkritikus szén-dioxid ideális közeg gyökös reakciók kivitelezésére

A szuperkritikus szén-dioxid alkalmas enzimreakciók megvalósítására is, ugyanis az enzim nemcsak megőrzi az aktivitását, hanem akár 15-szörösére¹⁹ is nőhet. Egyes enzimeknél akár sztereoselektív reakciók lejátszódását is megfigyelték, így enantiomer elválasztásra is

alkalmazható. Szuperkritikus szén-dioxidban valósították meg például aromás és aliciklusos ketonok aszimmetrikus reakcióját alkohol dehidrogenáz²⁰ és az 1-feniletanol aszimmetrikus észterezését *Candida antarctica* lipáz B²¹ enzimekkel.

2.4. Szuperkritikus antizsolvens technológia

A szuperkritikus szén-dioxid alkalmas mikrorészecskék előállítására is. Nagy igény van kisméretű részecskék előállítására például pigmenteknél, gyógyszerhatóanyagoknál, robbanóanyagoknál. Különösen a gyógyszeriparban lehet fontos minél szűkebb méreteloszlású és kisméretű hatóanyag részecskék előállítására. Injekció gyártásnál rendkívül fontos, hogy ne legyen az oldatban 1 µm-nél nagyobb részecske, mert éreltömődést okozhatnak. A kisebb méretű kristályoknak sokkal nagyobb a felülete, így könnyebben oldódik fel a hatóanyag, még akkor is ha vízben rosszul oldódik.

Hagyományos módszernek tekinthető őrléssel egy bizonyos határ alatt csak nagyon nagy energia befektetéssel lehet a részecske méretet csökkenteni. Ráadásul a súrlódás miatt jelentősen felmelegszik az anyag, így a kristályok megolvadnak, hőre érzékeny anyagok sérülhetnek.

A mikrorészecskék előállítására kiválóan alkalmas a kicsapásos kristályosítás (GAS: Gas Antisolvent Precipitation), a porlasztva szárítás komprimált gázzal és a kicsapásos kristályosítás kombinációja (ASES: Aerosol Solvent Extraction System és SEDS: Solution Enhanced Dispersion of Solids), valamint a szuperkritikus oldatok kisebb nyomású térbe történő porlasztásával való kristályosítás (PGSS: Particles from Gas Saturated Solution és RESS: Rapid Expansion of Supercritical Solution). A szuperkritikus oldószerekben rosszul oldódó anyagok kristályosítására az antizsolvens (kicsapásos) módszerek, azaz a GAS, ASES és a SEDS eljárások használhatóak.

A GAS eljárás

Az eljárás lényege, hogy egy nyomásálló készülékben a szilárd anyagot tartalmazó oldathoz kicsapó szert (antizsolvenst) adagolnak, ez lehet gáz, mint a szén-dioxid. Ilyenkor a gáz elkezd a nyomás növelésével az oldatba diffundálni és lecsökkenti az oldószer oldóképességét, tehát a szilárd anyag oldhatóságát. Ekkor a szilárd anyag kiválik kristályok formájában. Az eljárást 1989-ben ismertették először²². A módszer előnye, hogy nyom nélkül

eltávozik a termékből a gáz. A feltöltés sebességének emelésével növelhető a túltelítettség, így csökken a kritikus csírámeret ezáltal a szemcsemeret is csökkenthető.

Szakaszos GAS eljárás során a gáz beadagolással kicsapják a szilárd anyagot, majd nyomás alatt szűrik. A kristályokat szuperkritikus állapotú szén-dioxiddal szárítják. Jól alkalmazható gyógyszerhatóanyagok, robbanóanyagok és műanyagok kristályosítására. Antiszolvensként általában szén-dioxidot alkalmaznak, az anyalug oldószere lehet a metanol, etanol, aceton, izopropil-acetát, toluol, tetrahydrofuran.

Az ASES és SEDS eljárás

Az oldatot egy nyomásálló készülékbe permetezik be. A kis cseppekbe az ellen vagy egyenáramban áramoltatott nagy nyomású fluid állapotú gáz könnyedén bediffundál, az anyag ennek következtében kiválik. A gáz extrahálja a cseppekből az oldószert. A nagy felület miatt gyors az anyagátadás. Az ASES módszerrel kisebb méreteloszlású és finomabb kristályokat lehet előállítani, mint a GAS eljárással. Az ASES és a SEDS eljárás abban különbözik, hogy a SEDS eljárásnál a gázt és az oldatot egy közös fűvőkén vezetik be a készülékbe, míg az ASES esetén két külön fűvőkén.

Az irodalomban eddig csak 2 cikk jelent meg, amelyekben a mikrokristályok előállítását összekötötték racém vegyületek resolválásával.

1999-ben Kordikowski²³ és mtsi racém efedrint resolváltak mandulasav resolváló ágenssel SEDS eljárást alkalmazva. A resolváló szert félekvivalens mennyiségben adta a racém anyaghoz. Az alkalmazott oldószer a metanol volt. Az oldat betáplálása után a kristályosítót szén-dioxiddal mosta, az oldószer teljes eltávolítása végett. A vizsgált nyomástartományban (100-350 bar) és hőmérséklet tartományban (35-75°C) az enantiomer tisztaság 89-92% közötti érték volt, a termelés 40-45% közti érték.

2007-ban Martin és Cocero²⁴ racém mandulasavat resolvált (R)-feniletil-amin resolváló ágens felhasználásával. A nyomásálló készüléket először feltöltötték az előre meghatározott nyomásra, és adott hőmérsékletre termosztálták. Ezután elindították a keverést és betáplálták a diasztereomer sót tartalmazó oldatot. Majd nyomásmentesítés előtt, az oldószert szén-dioxiddal kimosták a reaktorból. A kristálykihordás megakadályozására szűrőt alkalmazottak. Az alkalmazott oldószer dimetil-szulfoxid és etil-acetát 2:5 arányú elegye volt. A

diasztereomer só képzését 3 féle módszerrel vizsgálták. Először mólekvalens mennyiségben adtak hozzá a resolváló szert a racém anyag oldatához, második esetben félekvalens mennyiségben alkalmazták a resolváló szert. A harmadik esetben a resolváló szert szintén félekvalens mennyiségben alkalmazták, de a nyomásálló készülékbe először csak a racém oldatot majd ezután a resolváló szer oldatát táplálták be. Így a diasztereomer sóképzés a szuperkritikus szén-dioxidban történt meg. Vizsgálták még a nyomás (80 bar-150 bar) és hőmérséklet (35°C-55°C) hatását is. A legjobb értékeket a reaktorban történő diasztereomer só képzéssel érték el 55°C-on és 80 bar nyomáson, ami 63% enantiomer tisztaság és 92% termelési

2.5. Folyamatosan kevert tartályreaktor

Méréseim során a nyomásálló autoklávot folyamatos kevertetés mellett üzemeltetve folytattam a kísérleteket. Az első, 1 órán át tartó kevertetés után 1 órán át mostam állandó nyomáson a reaktort. Az 1 órás mosás számításához a tökéletesen kevert folyamatos tartályreaktor modellt (CSTR) alkalmaztam. A modell szerint a reaktorban folyamatos betáplálás és folyamatos elvétel történik. Tökéletes keveredést feltételezve a betáplálás koncentrációja pillanatszerűen a konverzióknak megfelelő értékre változik, így nincsen koncentráció gradiens. Ha azonban a reaktorba tiszta oldószert vezetünk, akkor a betáplálás koncentrációja nulla, viszont a kimenő anyag miatt a reaktorban lévő anyag koncentrációja csökken.

Jelölje $m(t)$ a reaktorban lévő oldott anyag tömegét, $V_{reaktor}$ a reaktor hasznos térfogatát, V az oldószer térfogatáramát, $V(t)$ az átáramlott oldószer térfogatát, $c(t)$ pedig a kilépő áram koncentrációját. A tömegmegmaradás elve alapján a reaktorban lévő anyag tömegváltozása határozza meg a kilépő áramban a tömegáramot:

$$\dot{V} \cdot c(t) = -V_{reaktor} \cdot \frac{dc(t)}{dt}$$

A koncentráció monoton csökken, így egy negatív előjel jelenik meg. Átrendezve az egyenletet és felhasználva, hogy $dc(t) = \frac{dm(t)}{V_{reaktor}}$; $\dot{V} = \frac{dV(t)}{dt}$

$$\frac{dV(t)}{dt} \cdot \frac{m(t)}{V_{reaktor}} \cdot dt = -V_{reaktor} \cdot \frac{dm(t)}{V_{reaktor}}$$

egyszerűsítés után:

$$\frac{dV(t)}{V_{reaktor}} \cdot m(t) = -dm(t)$$

a differenciál egyenlet változói szeparálhatók:

$$\frac{dV(t)}{V_{reaktor}} = -\frac{dm(t)}{m}$$

Az adott idő után átáramlott térfogatot jelölje $V_{mosás}$. Legyen $t = 0$ a mosás kezdete, ekkor $V(t) = 0$. A mosás kezdetekor a reaktorban lévő anyag tömegét jelölje m_0 . Ezekkel a feltételekkel elvégezve az integrálást:

$$\frac{1}{V_{reaktor}} \int_0^{V_{mosás}} dV = \int_{m_0}^m \frac{dm}{m}$$

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

A logaritmusokat összevonva kapjuk az alábbi összefüggést, amely megadja a reaktorban maradó anyag tömegét az átáramoltatott oldószer térfogatának függvényében.

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

Átrendezve, a kimosott anyag tömege:

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

2.6. Analitikai vizsgálatok elméleti háttere

Gázkromatográfiás elválasztás (GC)

Az enantiomerek királis környezetben elválaszthatók egymástól. Ehhez alkalmas eszköz a gázkromatográf királis kolonnával. A királis állófázis és a mozgó fluid fázis közt a minta alkotóinak anyagátmenete és az állófázison való eltérő kölcsönhatásának köszönhetően különböző idő alatt érnek végig az egyes enantiomerek. A mérés eredményeként kapjuk a kromatogramot, ahol az idő függvényében a detektor jelet látjuk.²⁵ Megfelelő beállításokkal a (+) és (-) enantiomerhez tartozó csúcsok teljesen elválnak egymástól. A kolonnán való áthaladáshoz szükséges időt retenciós időnek nevezzük, ami egy-egy vegyületre jellemző. A csúcsok alatti terület integrálásával kapott értékek arányosak a mintában levő anyagok koncentrációjával. Így ezek ismeretével kiszámítható az enantiomerfelesleg.

Porröntgendiffrakció (XRD)

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 beesési 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).²⁶

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

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 röntgendiffrakcióval egy mintáról anélkül lehet kristályszerkezeti információt kapni, hogy azt roncsolnánk. A méréssel el lehet dönteni, hogy az adott anyag kristályos vagy amorf, illetve képződött-e diasztereomer só az adott enantiomerből és a resolváló szerből. Ekkor a diffraktogramon új csúcsok jelennek meg a kiindulási anyagokéhoz képest. Ha nem történik sóképződés, akkor a diffraktogramon levő csúcsok a kiindulási anyagok csúcsainak szuperpozíciójából áll össze.

2.7. Felhasznált anyagok

(R)-feniletil-amin (FEA)

Az 1-feniletil-amin monoamin, bázikus jellegű, egy kiralitás centrummal rendelkezik, tehát két enantiomerje van.



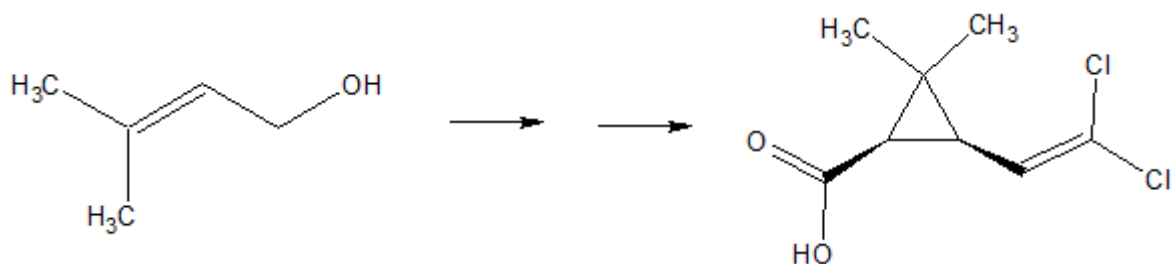
3. ábra: balra a FEA (S)-, jobboldalon pedig az (R)- konfigurációjú enantiomerje

Általában az acetofenon redukív aminálásával állítják elő, a végtermék 44%-os termelékenységgel nyerhető ki.²⁷ A reakció kivitelezhető nikkel katalizátoron ammónia jelenlétében,²⁸ ill. platina katalizátoron ammóniával telített, ammónium kloridot alkalmazó metanolban.²⁹ Az így előállított FEA racém, ezért reszolválni szükséges. Erre lehetséges megoldás az almasavval³⁰ vagy borkősavval³¹ képzett diasztereomer sók frakcionált kristályosítása. Az (R)-FEA aszimmetrikus szintézissel is elő lehet állítani például D- α -feniletil-metil keton oximjából Beckmann átrendeződéssel³².

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)³³, a fenilalanin²², valin³⁴, és még számos vegyület. A FEA racém savak reszolválásakor általánosan használt reszolválószer.

Cisz-permetrinsav (CPS)

A cisz-permetrinsavat 3-metilbut-2-én-1-ol-ból kiindulva több lépésben lehet előállítani.



4. ábra: racém cisz-permetrinsav előállítása

Az eljárással racém elegy keletkezik.³⁵ A IUPAC neve: ($\pm$)-2,2-dimetil-3-cisz-(diklór-vinil)-ciklopropánkarbonsav.

A permetrinsav ciklopropán vázú karbonsav, rovarölőszert gyártása során használják fel alapanyagként. Az inszekticidek idegmérgek, amelyek a membránok áteresztő képességét befolyásolják, de a melegvérűekre nem toxikusak. Az inszekticid hatását nagymértékben lehet

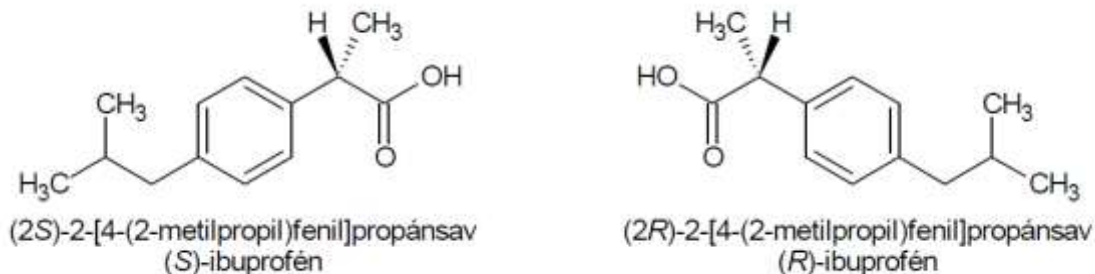
növelni, ha nem racém CPS-ből indulunk ki hanem (+)-CPS-t használunk. Ezáltal kevesebb anyagra van szükség és elkerülhető a rezisztencia kialakulása is.

Korábbi munkákban foglalkoztak *cisz*-permetrinsav resolválásával feniletil-amin resolváló szerrel szuperkritikus szén-dioxidban is. Keszei Sándor³⁶ Ph.D. értekezésében optikailag aktív savak (pl. ibuprofén, *cisz*- és *transz*-krizantémsavak, valamint *cisz*- *transz*-permetrinsav) előállításával foglalkozott nagy nyomáson, különböző resolváló ágenseket vizsgálva. Kísérletei szerint a *cisz*-permetrinsavat FEA resolváló szerrel reagáltatva a raffinátumban 36% enantiomer tisztaságot és 35% termelést ért el.

Varga Dániel korábbi munkájában³⁷ szintén foglalkozott *cisz*-permetrinsav resolválásával feniletil-amin resolváló szerrel. Oldószeres minta előkészítés szerint a komponenseket metanolból való bepárlás után mérte a reaktorba, a minták hordozóként perfilt tartalmaztak. Sikerült elérni 83 %-os enantiomer tisztaságot 24 %-os termelés mellett.

Ibuprofén (IBU)

Az ibuprofén szintén egy kiralitás centrumot tartalmaz, így két enantiomerrel rendelkezik:



5. ábra: Az ibuprofen szerkezeti képlete és IUPAC neve

Az ibuprofén nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer. Fájdalomcsillapítóként alkalmazzák több ma is forgalomban levő készítményben (Advil, Algoflex, Nurofen). Akut és krónikus fájdalmak kezelésére használják mint például ízületi gyulladás, menstruációs fájdalmak vagy láz. A hatást az (S) izomer fejt ki, de manapság is racém formában hozzák forgalomba, ugyanis az (R) enantiomer a szervezetbe kerülve bioinverziót³⁸ szenved és átalakul a hatásos enantiomerré. Mégis nagy jelentősége lehet az enantiomer tiszta formában történő adagolásnak, mert tisztán az (S) izomer akár 100-szor hatékonyabb a racém vegyületnél³⁹.

Előállítás a Hoechst-eljárás⁴⁰ alapján történik. Első lépést az izobutilbenzol Friedel-Crafts alkilezése jelenti. Ezután egy katalitikus hidrogénezés és egy katalitikus karbonilezés következik, amivel kész is az ibuprofén. Ezzel az eljárással racém formában keletkezik az IBU, így resolválni szükséges. Az IBU aszimmetrikus szintézise is megoldott⁴¹.

A racém ibuprofén resolválását szerves oldószerekben megoldották már. Szuperkritikus szén-dioxidot alkalmazva is vizsgálták már a resolválását. Bánsághi György⁴² korábbi munkájában vizsgálta a racém ibuprofén resolválását feniletil-amin resolváló ágenssel. Szén-dioxidban végzett in situ sóképzéssel 3 napos reakcióidő esetén sikerült elérnie 62%-os enantiomer tisztaságot 70-80 % termelés mellett.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Felhasznált anyagok

A Merck Kft-től vásároltuk az (*R*)-(+)-feniletil-amint (>99% GC tisztaság, sarzsszám: S19166-013) és az analitikai tisztaságú metanolt ($\geq 99,5\%$ GC). Szintén a Merck Kft-től vásároltuk az acetont (>99,0%), az etanolt (>99,5%) és a diklór-metánt (99,0%).

A reakciókhoz használt 99,5 %-os tisztaságú szén-dioxid a Linde Kft. szállította.

A racém *cisz*-permetrinsavat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék bocsájtotta a rendelkezésünkre, tisztasága >98% (GC-MS).

A 2-(benzilamino)bután-1-ol (BAB) a Szerves Kémiai és Technológia Tanszéken szintetizálták, tisztasága >97,11% (GC-MS), gyártás időpontja: 2011.04.12.

A *cisz*-krizantémsav (CKS) szintén a Szerves Kémiai és Technológia Tanszékről szereztük be.

A *transz*-1,2-ciklohexándiol (CHD) a Fluka-tól vásároltuk, tisztasága >96,0%.

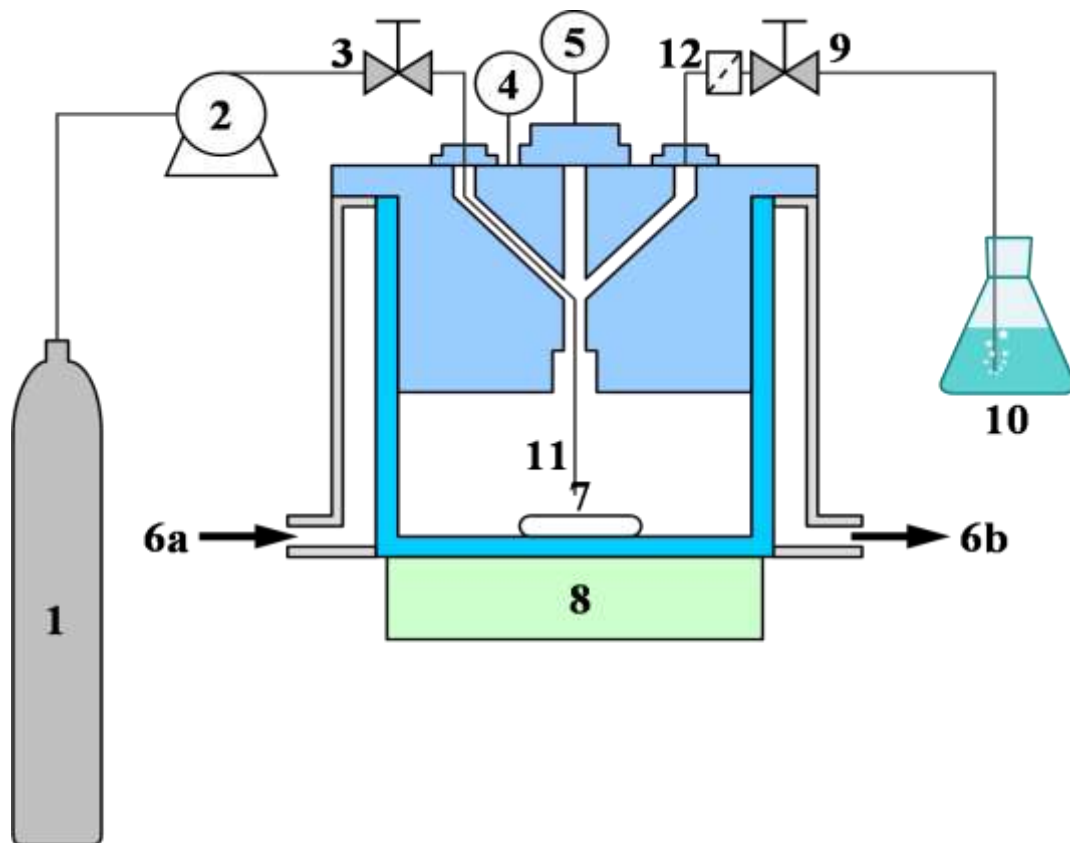
A racém ibuprofént ($\geq 98\%$ GC) és az L-borkősavat (BS) (>99,5%) a Sigma-Aldrich Kft-től (Budapest) szereztük be.

Az etil-acetátot a Molar Kft-től vásároltuk, tisztaság 99,93%.

3.2. Kísérleti módszerek

A kísérletekhez használt nagynyomású kristályosító berendezés sematikus rajza a 6. ábrán látható. A kísérletek során használt szén-dioxidot egy kereskedelmi palackból szelepen és csővezetéken át egy nagynyomású szivattyú segítségével egy ISCO 260D típusú (továbbiakban ISCO) tároló szivattyúba juttatjuk. Ezen a tároló szivattyún beállítható a használni kívánt szén-dioxid nyomása, melyet a (szinttávadóval ellátott) beépített dugattyú mozgatásával tud szabályozni a műszer elektronikája. A tárolt szén-dioxidot termosztáljuk. Az ISCO-ból kijövő gerincvezetéken 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, 0,01 ml pontossággal.

A kísérleteket a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézete által készített nyomásálló reaktorban végeztem, amit kisebb mértékben módosítottunk (11 és 12 számú részek beépítése), hogy alkalmas legyen kristályosító berendezésnek (6. ábra). A reaktor szén-dioxid tartalmú közegek vizsgálatára alkalmas, max. 250 bar-on és 100°C hőmérsékleten (a hasadótárcsa 340 bar nyomás felett nyit).



6. ábra: a kísérletek kivitelezéséhez használt rendszer

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

A szén-dioxidot a palackból (1) a nagynyomású szivattyún át az ISCO-ba töltjük. Itt termosztáljuk és a (3) tűszelepen át a (11) csövön a reaktor aljába vezetjük. Erre a (11) csőszakaszra azért van szükség, hogy a szén-dioxid a készülék aljára áramoljon és ne fordulhasson elő mosás közben, hogy nem az egész reaktor térfogaton áramlik át, ezzel rontva a mosás hatékonyságát. A reaktor tetejéről egy hőmérséklet távadó (5) nyúlik be, a mért adatokat egy adatgyűjtőn át számítógépen rögzítjük. Ezzel bármikor meg lehet nézni az éppen aktuális hőmérsékletet, de akár napokon át is nyomon lehet követni a hőmérséklet értékeket. A nyomás mérésére egy nyomás távadó (4) csatlakozik a reaktor tetejéhez, a mért nyomásértékeket szintén egy adatgyűjtőn át számítógépen rögzítjük. A nyomás távadón egy digitális kijelzőn közvetlenül nyomon lehet követni az éppen aktuális nyomást. A (7) mágneses keverőmagot a (8) keverőmotor forgatja meg, 50-1400 1/perc fordulatszámmal. A

leeresztés (9) szelepen át van lehetőség. A szelep előtt egy szűrő (12) van beépítve, hogy a kristálykihordást megakadályozza. Mosás és leeresztés során a (9) szelepen át egy csőszakasszal 30 ml metanolba vezetem a szén-dioxidot. Így a kioldott anyagokat fel tudtam fogni. A reaktor hőmérsékletét a külső köpenybe vezetett vízzel (6) állítottam be a kívánt értékekre, ehhez egy termosztát állt rendelkezésre. A reaktor hasznos térfogata 30 ml.

A kísérlet előkészítése, bemért mennyiségek

A kísérleteimhez mindig 2 ml metanolos oldatot készítettem. A metanolt automata pipettával mértem. A kimért mennyiségek arányát úgy határoztam meg, hogy a módosított Pope-Peachy módszer szerint a rezolváló szer félekvivalens mennyiségben legyen a racém anyaghoz képest. A CPS-BAB esetén az elméleti kimért anyagok CPS: 0,1300g (0,62mmol), BAB:0,0554g (0,31mmol); a CHD-BS esetén CHD: 0,0500g (0,44mmol) BS 0,0323g (0,22mmol); CKS-BAB esetén CKS:0,1000g (0,6mmol), BAB:0,0480g (0,27mmol) volt. Itt az anyagok mind szilárd halmazállapotúak voltak, ezért két különböző papírcsónakra kimértem őket majd külön-külön 1-1 ml metanolban feloldottam őket. Egy pár percet váraкоztam és összeöntöttem őket. A papírcsónakokat visszamérve pontosan meg tudtam mondani mennyi anyagot mértem be. Ezek elég jól közelítették az elméleti mennyiségeket, $\pm 0,0010\text{g}$ pontossággal. Így a félekvivalens arányt elég jól lehetett tartani. Az összeöntés után is vártam 5-10 percet majd a reaktor aljára pipettáztam az oldatot. Atmoszférikus körülmények között az oldatból kristálykiválást nem tapasztaltam.

A CPS-FEA pár esetén a CPS:0,1300g (0,62mmol), FEA: 0,0376g (0,31mmol). A CPS-t papírcsónakra mértem ki. A FEA, mivel folyékony, ezért 50 μl -es Hamilton fecskendővel mértem ki közvetlenül az üvegcsébe. Ezután gyorsan rápipettáztam a 2 ml metanolt nehogy a levegő szén-dioxid tartalmától jelentősen karbamátosodjon⁴³. Majd ebbe az üvegcsébe szórtam bele a CPS-t így pontosabban be tudtam állítani az arányokat.

Az IBU-FEA esetén az IBU: 0,1569g (0,76mmol), FEA 0,0413g (0,34mmol). A kimérést pont úgy végeztem mint a CPS-FEA esetén.

A mérés menete

Az oldatok minden esetben egy lezárt üvegcsében álltak 5-10 percet, mielőtt az előre elkészített és előmelegített reaktor aljára pipettáztam volna. Ezután gyorsan lezártam a készüléket, majd elindítottam a keverést 1100 1/perc fordulatszámmal. Ezután óvatosan elkezdtem feltölteni. A feltöltés 10-15 percig tartott a nyomástól függően, így a hőmérséklet

sem ingadozott nagyon. Az ISCO termosztálását nem lehetett 45°C-ra beállítani, ezért a beáramló szén-dioxid alacsonyabb hőmérsékletű volt, a reaktorba jutva idő kellett a felmelegedéséhez. Miután a kívánt nyomásra feltöltöttem 1 órán át kevertettem. Ezzel elegendő időt adtam a diasztereomer só kiválására. Ezután 1 órán át háromszoros reaktor térfogattal, 90 ml adott nyomású szén-dioxiddal mostam a reaktort 1,5 ml/perc áramlási sebességgel, keverés mellett. A beáramló szén-dioxid ugyan nem érte el az adott hőmérsékletet, de ilyen térfogatáramnál nem befolyásolta a reaktor hőmérsékletét, gyorsan felmelegedett. A pontos térfogatot az ISCO kezdeti és végső állásának különbségéből számoltam ki két tizedes pontossággal. Az átáramlott szén-dioxidot egy csövön át 30 ml metanolt tartalmazó lombikba vezettem. Itt fogtam fel az extrahált anyagokat. A metanol párolgásának csökkentése érdekében a lombik száját bedugaszoltam.

A raffinátum kinyerése

Miután a 90 ml szén-dioxid átáramlott, elzártam a bevezető szelepet és a leeresztő szelepet nyitva hagytam. Körülbelül 10-15 perc alatt nyomásmentesítettem a kristályosítót. Ekkor szétszereltem a reaktort, a reaktor oldalán és az alján levő kristályokat mikrokánállal kikapargattam egy letárazott üvegcsébe (SAS..-R jelzésű minták). A reaktor aljában és oldalán maradt anyagot metanollal kimostam szintén egy letárazott üvegcsébe (SAS..-R-M jelzésű minták). A reaktor felső részében, a szűrő előtti csőszakaszon levő anyagot szintén metanollal mostam ki egy letárazott üvegcsébe (SAS..-R-SZE jelzésű minták). Így a lehető legpontosabban tudtam meghatározni a raffinátum termelését. Ügyelnem kellett rá, hogy a reaktor felső részén levő tömítő gyűrűből minél kevesebb gumitörmelék kerüljön bele, mert szétszereléskor mindig keletkezett változó mennyiségben.

Az oldat formában kinyert anyagokat GC vizsgálat után inkubátorban 50 °C-on bepároltam, majd lemértem az üvegcsék tömegét, a tömegnövekedésből számolhattam a kinyert raffinátum tömegét.

3.3. Számítási módszerek

A folyamatos kevert tartályreaktor modellt alkalmazva, a kimosott anyag tömege és az átáramoltatott oldószer térfogata között az alábbi összefüggés áll fent:

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

Ha kétszeres reaktor térfogattal mosom csak 86,5 %-a cserélődik ki.

$$\frac{m}{m_0} = \left(1 - e^{-\frac{V_{\text{mosás}}}{V_{\text{reaktor}}}} \right) = 1 - e^{-3} = 95 (\%)$$

Az előkísérletek tanulsága alapján a kétszeres reaktor térfogattal történő mosás során maradt annyi metanol a reaktorban, hogy a keletkező diasztereomer só egy részét visszaoldja. Ezért a reaktor 30 ml térfogatát 90 ml szén-dioxiddal mostam, tehát háromszoros reaktortérfogattal. Így a kiindulási oldószert (metanolt) jórészt ki tudtam mosni és nem kellett attól tartani, hogy a visszamaradó metanol nyomásmentesítéskor visszaoldja a kivált diasztereomer sót. Mivel alkalmaztam szűrőt ezért 1,5 ml/perc áramlási sebességnél sem kellett jelentős kristálykihordástól tartanom.

Raffinátum termelés (Y_r)

A raffinátum termelését az alábbi képlet alapján számítottam:

$$Y_r(\%) = \frac{m_r}{m_{\text{elméleti raff.}}} \cdot 100$$

Az m_r a reaktorban visszamaradt összes diasztereomer só tömege, amit a három különböző jelzésű minta tömegének összege adja.

$$m_r = m_{re} + m_m + m_{sze}$$

m_{re} : a reaktorból szilárd formában kinyert diasztereomer só tömege (g)

m_m : , a reaktor aljáról és oldaláról kimosott és bepárolt minta tömege (g)

m_{sze} : a reaktor tetején a szűrő előtti csőszakaszból kimosott és bepárolt minta tömege (g)

Az elméleti raffinátum tömege ($m_{\text{elméleti raff.}}$) a bemért racém vegyület tömegének fele valamint a rezolváló szer tömegének összege, ugyanis ezek mennyisége mólekvalens.

Raffinátum enantiomer tisztasága (ee_r)

Mivel a pontosabb tömeg meghatározás miatt a szilárd formában ki nem nyerhető anyagot metanollal mostam ki több részletben, így a GC-re külön-külön szúrtam fel az egyes mintákat.

Ahhoz hogy a teljes raffinátum enantiomer tisztaságát tudjam jellemezni az egyes minták enantiomer tisztaságát súlyoztam a tömegükkel:

$$ee_r = \frac{ee_{re} \cdot m_{re} + ee_m \cdot m_m + ee_{sze} \cdot m_{sze}}{m_{re} + m_m + m_{sze}}$$

Az enantiomer tisztaság értékeket a GC kromatogramok alapján számoltam. Az egyes enantiomerek csúcs alatti területének felhasználásával.

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

R: az R enantiomer mennyisége, amely arányos a megfelelő csúcs alatti terület nagyságával

S: az S enantiomer mennyisége, amely arányos a megfelelő csúcs alatti terület nagyságával

A raffinátumra vonatkoztatott F paraméter

A raffinátum enantiomer tisztaságának és a raffinátum termelésének szorzata:

$$F_r = Y_r \cdot ee_r$$

Az F paraméter értéke 0 és 1 között mozog, mivel a termelés és az enantiomer tisztaság is 0 és 1 közt mozog.

3.4. Analitikai vizsgálatok:

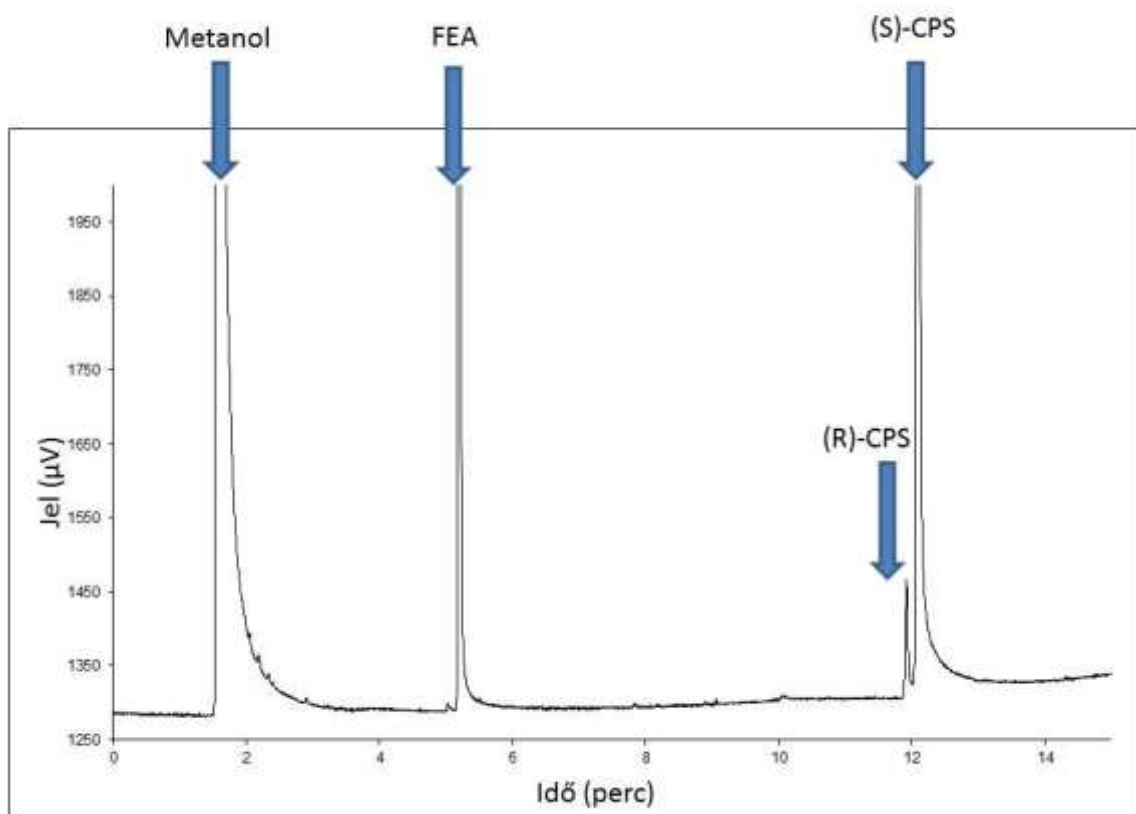
Enantiomer tisztaság meghatározása gázkromatográfiával (GC)

Az elemzésre Thermo FINNIGAN Focus GC (Thermo Fischer Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) készüléket használtam. A kolonna típusa Supelco BetaDex™ 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 0,6 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.

Anyagpároktól függően különböző GC módszert használtam.

CPS-FEA esetén 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 elválik. Három perces további izoterm szakasz után ismét 10°C/perccel fűtöm a kolonnát a 230°C-os véghőmérsékletre, 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.

Egy kromatográfiás eljárás akkor jó, ha elegendő mértékben elválnak a csúcsok, a lehető legkevesebb idő alatt. A SAS30 kísérlet során előállított CPS-FEA kristályokról készült kromatogram a 7. ábrán látható. Nyilakkal bejelöltem az egyes csúcsok melyik anyagot jelentik. A két enantiomer jó elválik egymástól.



7. ábra: SAS30-R mintáról készült kromatogram

IBU-FEA páros esetén egy másik hőmérséklet programot használtam. A módszer első szakasza egy 2 perces izoterm szakasz 100 °C-on, amely után 20 °C/perc felfűtési sebességgel

éri el a 160 °C-ot, ahol 8 perces izoterm szakasz következik. Majd 10 °C/perc sebességgel eléri a 210 °C-ot. Itt egy 8 perces izoterm szakasz következik. Végül 10 °C/perc sebességgel eléri a 230°C-ot. Itt még egy 4 perces izoterm szakasz következik. Vivőgázként 140 kPa nyomású héliumot használtunk (split flow 50 ml/min),

A raffinátum kristályszerkezetének vizsgálata pörröntgen-diffrakcióval

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 tükörpozícióban 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. A Cu K_{β} vonalát nikkel fóliával szűrtem ki. Az elhajlási szöget 4° és 42° között változtattam. A mérési időt a jobb felbontás elérése végett 20 percrek választottam.

4. Eredmények és értékelésük

4.1. Megvizsgált anyagok:

A munkámat a kutatócsoportban korábban használt és más módszerekkel jó elválasztást adó racém vegyület - rezolváló szer párosok vizsgálatával kezdtem. A célom olyan anyagpárok keresése volt, amelynél ígéretes lehet az antiszolvens technológia alkalmazása. Ezért mind nyomásból, mind hőmérsékletből egy közepes értéket választottam. Mindegyik kísérletet azonos nyomáson (150 bar) és hőmérsékleten (45°C) végeztem. A rezolváló szert mindig félekvivalens mennyiségben adtam hozzá.

Az oldószer kiválasztásához oldáspróbákat végeztem. A racém vegyületet és a rezolváló szert külön üvegcsében 1-1 ml oldószerben feloldottam. Ezután összeöntve 2 ml oldatot kaptam, amelyből ha kivált a diasztereomer só alkalmatlan volt a módszer alkalmazására. A kipróbált oldószerek: acetón, etil-acetát, diklórmétán, metanol, etanol. Mivel csak a metanollal kaptam minden esetben tiszta oldatot ezért az összehasonlíthatóság miatt ezt alkalmaztam. A további kísérleteimet 2 ml metanolos oldattal végeztem.

Az előkísérletek eredményeit az 1. táblázatban foglaltam össze. Az ee értékeket a raffinátumra, vagyis a reaktorban keletkezett kristályokra tüntettem fel.

1. táblázat: Kristályosítási előkísérletek 150 bar nyomáson és 45 °C hőmérsékleten 2 ml metanol oldószerből

racém vegyület	Reszolváló ágens	ee_r (%)	Kristály
cisz-permetrinsav	2-(benzilamino)bután-1-ol	9,5	nincs
transz-1,2-ciklohexándiol	L-borkősav	0,2	kevés
cisz-krizantémsav	2-(benzilamino)bután-1-ol	1,1	nincs
cisz-permetrinsav	(R)-1-(feniletil)amin	74,6	van
Ibuprofén	(R)-1-(feniletil)amin	84,1	van

A CPS-BAB esetén semmilyen kristály nem keletkezett. A reaktorból kimosott mintában kismértékű enantiomer megkülönböztetést észleltem, a 9,5%-os ee értéket nem lehet a GC módszer szórására fogni. Mivel a készülékben nem maradt vissza kristályos anyag, valószínűleg a tesztelés során használt 150 bar nyomás, 45 °C mellett mindkét diaszteromer só oldódik a metanol-szén-dioxid elegyben.

A CHD-BS esetében nincsen enantiomer megkülönböztetés. Viszont egy nagyon kevés kristály nagyon vékony rétegben kirakódott a reaktor falára. CKS-BAB párosnál sem enantiomer megkülönböztetést, sem kristály keletkezést sem tapasztaltam.

A CPS-FEA illetve az IBU-FEA párosok esetén a reaktorban szilárd formában diasztereomer só volt. Enantiomer tisztasága jelentős, 70-85 % közötti érték. Ezért ezeknél az anyagoknál további kísérleteket végeztem.

4.2. Ibuprofén (R)-feniletil-amin rendszer vizsgálata:

Az IBU-FEA rendszer esetén az készülék által behatárolt nyomástartományt közel lefedő 3 mérést végeztem. A hőmérséklet minden esetben 45°C volt. 2 ml metanolos oldattal végeztem a kísérleteket. Az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: IBU-FEA rendszer nyomásfüggése. Hőmérséklet 45 °C, 2 ml metanol oldószer.

minta jele	nyomás (bar)	m _r (g)	Y _r (%)	ee _r (%)	F _r (-)
SAS14	100	0,0554	48	89	0,43
SAS15	150	0,0485	42	84	0,35
SAS16	200	0,0298	26	84	0,22

A raffinátum enantiomer tisztaság nagyon kis mértékben csökken a nyomás emelésével. A raffinátum termelés értékek igen jelentősen csökkennek a nyomás növelésével, 48%-tól 26 %-ig. Ezért a raffinátumra számolt F paraméter értéke is nagymértékben változik. A rezolválásnak az alacsonyabb nyomás kedvez. Mind az enantiomer tisztaság, mind a termelés és ezért az F paraméter is itt a legjobb.

A nyomás növelésével járó termelés csökkenést a következőképpen magyarázhatjuk. Feltételezésem szerint nagyobb nyomáson a szén-dioxid (megnövekedett sűrűsége miatt) több diasztereomer só old ki a reaktorból. Nagyobb sűrűségű szén-dioxiddal mosva ugyanis, nagyobb tömegű szén-dioxid áramlik át a rendszeren, és a diasztereomer só tömegszázalékban definiált oldhatósága is jobb lesz. Ennek a folyamatnak az enantiomer tisztaságra nincs hatása abban az esetben van hatása, ha megváltozik a diasztereomer sók oldhatóságának aránya, ami ebben az esetben nem figyelhető meg.

Az IBU-FEA esetén metanol helyett etanolt is használtam. Egy üvegcsében 1 ml etanolban feloldottam 0,1500 g IBU-t majd egy másik üvegcsében szintén 1 ml etanolban feloldottam 0,0395g FEA-t. Mindkét esetben tiszta oldatot kaptam. Ezeket összeöntve szintén tiszta oldatot kaptam, nem vált ki a diasztereomer só a 2 ml etanos oldatból.

3. táblázat: oldószer hatása az IBU-FEA rendszerre. Hőmérséklet 45 °C, 2 ml szerves oldószer.

minta jele	nyomás (bar)	oldószer	m _r (g)	Y _r (%)	ee _r (%)	F _r (-)
SAS15	150	metanol	0,0485	42	84	0,35
SAS17	150	etanol	0,0206	18	77	0,14

A táblázat alapján látható, hogy az oldószernek is van hatása. A raffinátum termelés közel a felére csökkent. A raffinátum enantiomer tisztasága ugyan alig 6%-kal csökken, de a termelés drasztikus lecsökkenése miatt a raffinátumra vonatkoztatott F paraméter is csökkent.

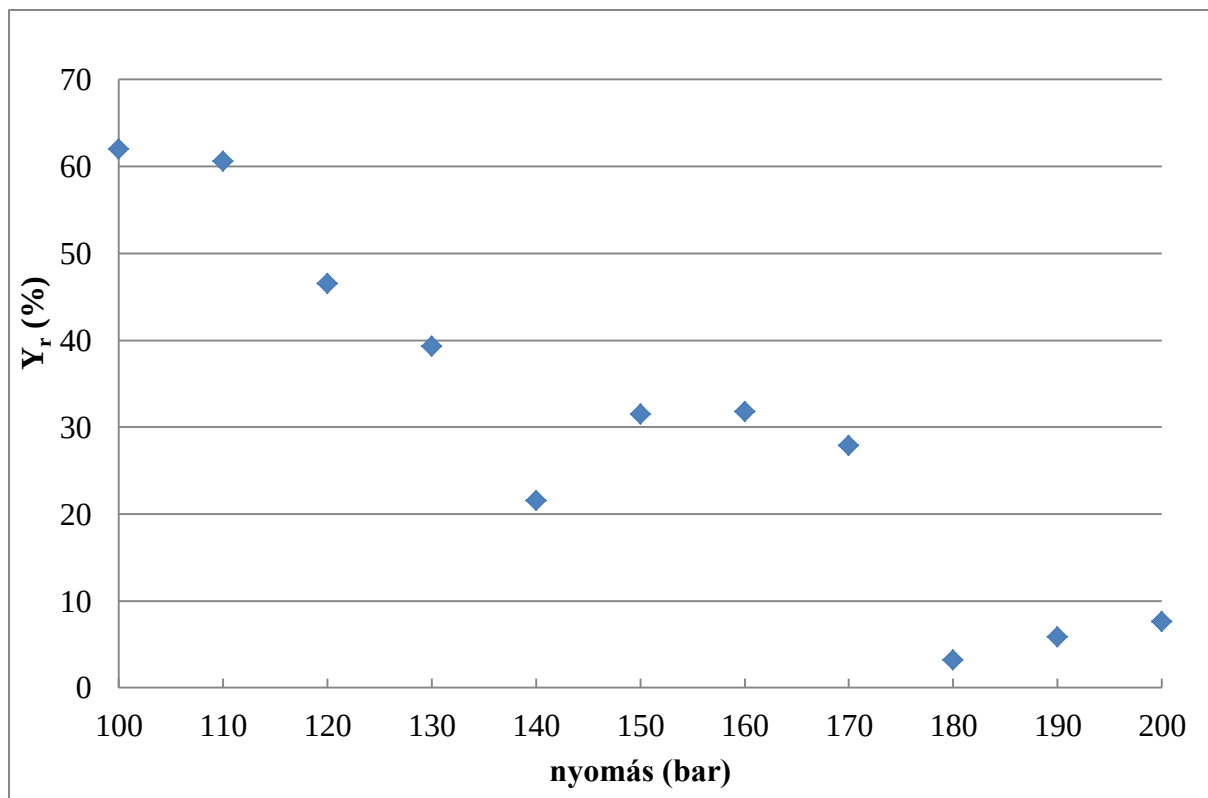
4.3. Cisz-permetrinsav (R)-feniletilamin rendszer vizsgálata:

A CPS-FEA páros esetén metanolt alkalmazva 45°C-on 200-100 bar nyomáson 10 baronként végeztem méréseket. Az eredményeket a 4. táblázatban. összefoglalom

4. táblázat: CPS-FEA nyomásfüggése 45°C-on. Oldószer: 2 ml metanol.

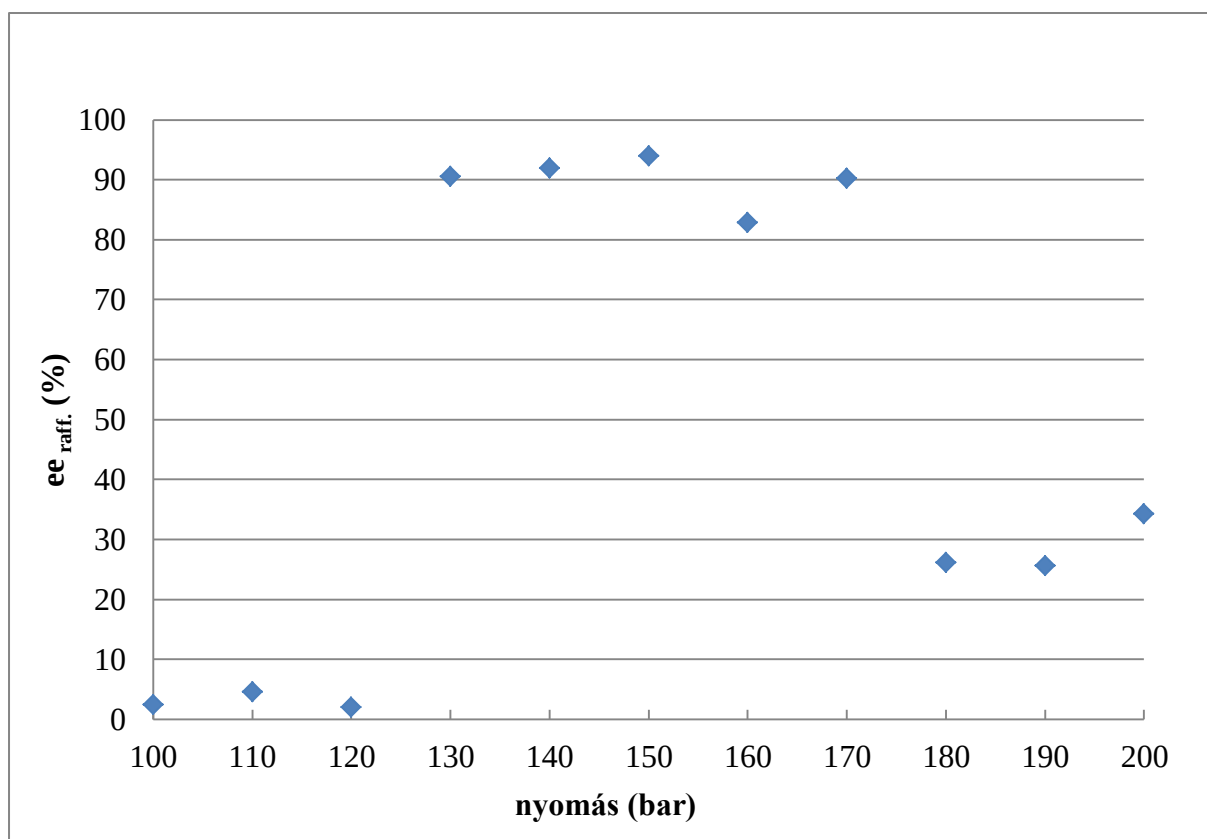
minta jele	nyomás (bar)	m _r (g)	Y _r (%)	ee _r (%)	F _r (-)
SAS18	200	0,0078	8	34	0,03
SAS19	190	0,0060	6	26	0,02
SAS20	180	0,0033	3	26	0,01
SAS22	170	0,0286	28	90	0,25
SAS23	160	0,0326	32	83	0,26
SAS30	150	0,0323	32	94	0,30
SAS24	140	0,0221	22	92	0,20
SAS25	130	0,0403	39	91	0,36
SAS26	120	0,0477	46	2	0,01
SAS27	110	0,0622	61	5	0,03
SAS12	100	0,0636	62	2	0,02

Az adatok átláthatósága érdekében külön ábrázolom a raffinátum termelését, a raffinátum enantiomer tisztaságát és a raffinátumra vonatkoztatott F paramétert a nyomás függvényében. (8-9-10 ábrák)



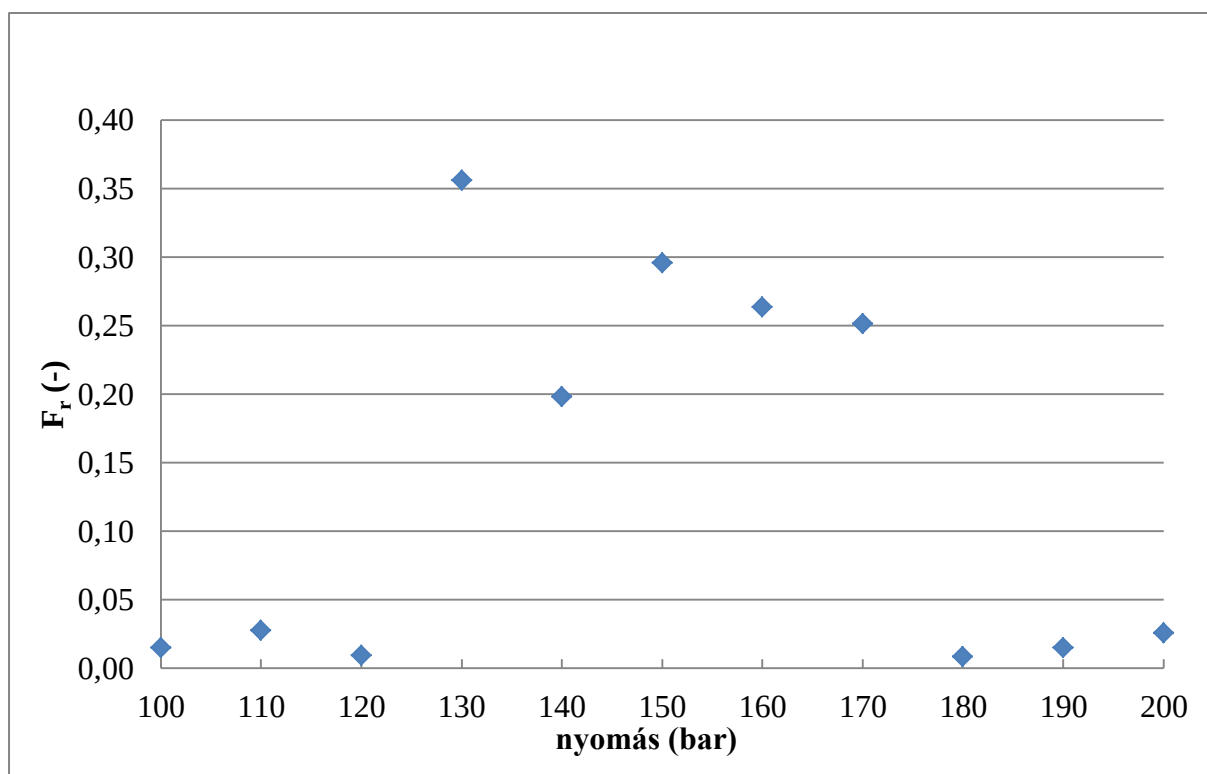
8. ábra: A CPS-FEA rendszer raffinátum termelésének nyomásfüggése

Megfigyelhető, hogy a termelés a nyomás növekedésével csökken. A legjobb termelés értékek 60% feletti, 100-110 bar nyomáson. Ezután 50-30 % közötti értékek adódnak. Valamilyen kis mértékben csökkenő tendencia figyelhető meg. Ettől a 140 baros értékek egy kicsit eltér. Majd 180-200 bar között 10 % alatti a termelés. A 180 bartól fokozatosan kis mértékben emelkedik a termelés, de ez nem mondható számottevőnek. A raffinátum kinyerésénél könnyedén lehet ekkora veszteség, annak ellenére, hogy alaposan kimosom a reaktort metanollal. Kerülhet bele több kevesebb gumitörmelék is, amely a tömítő gyűrűből forgácsolódott le szétszerelés közben. Ugyan igyekeztem mindig egyformán eltávolítani, de mindig különböző mennyiségű gumitörmelék keletkezett a reaktor szétszedésekor.



9. ábra: A CPS-FEA rendszer raffinátum enantiomer tisztaságának nyomásfüggése

A raffinátum enantiomer tisztasága szintén jelentősen függ a nyomástól a vizsgált tartományban, a pontokat 3 csoportba lehet osztani. 100-120 bar nyomáson azt lehet mondani, hogy nincsen enantiomer megkülönböztetés. Egy nagyon éles váltást követően 130-170 bar értékeknél független a nyomástól az enantiomer tisztaság, végig 90% feletti értékek. Egyedül a 160 bar nyomáson végzett kísérlet tér el a többi ponttól, de ott is 83 % az enantiomer tisztaság értéke. 180-200 bar közötti értékeknél szintén élesen változik, lecsökken az enantiomer tisztaság 25-35 % közé. Megjegyezném, hogy itt nagyon kevés kristályt találtam a reaktorban.



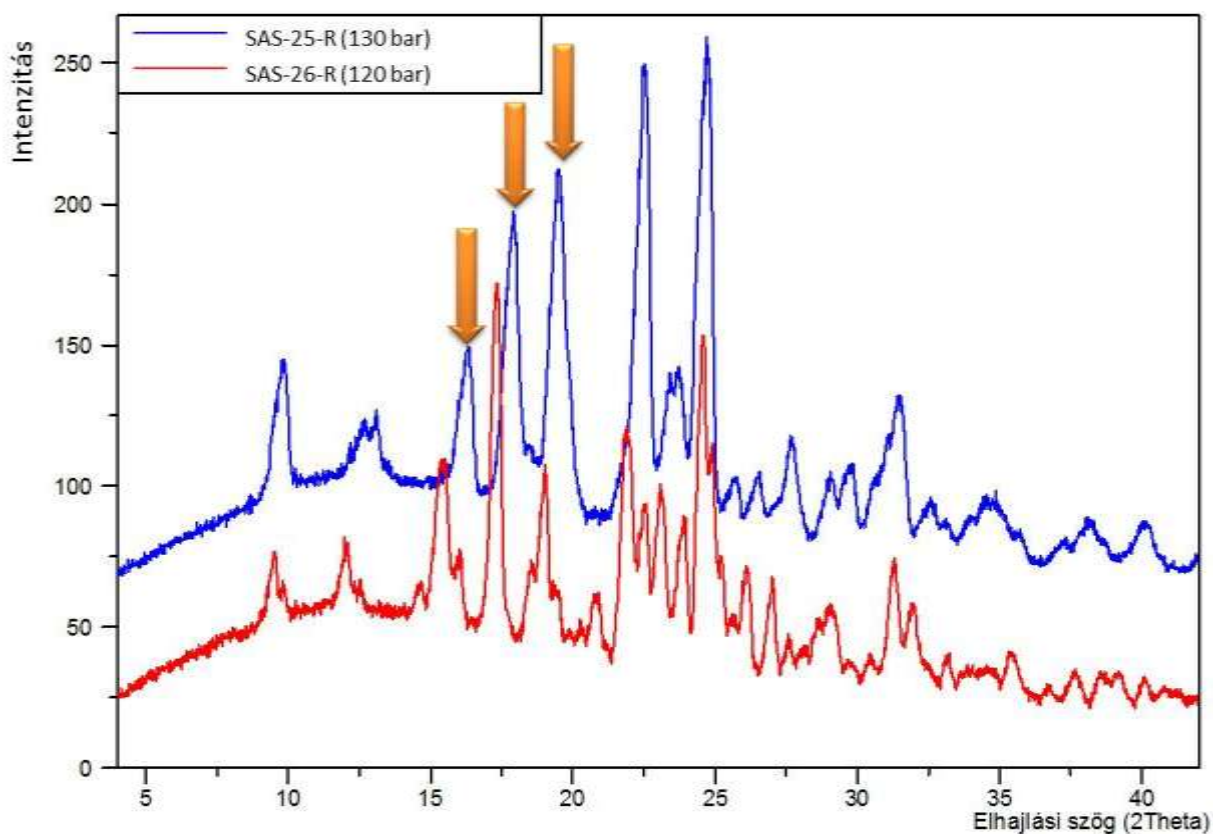
10. ábra: A CPS-FEA rendszer raffinátumra vonatkoztatott F paraméter nyomásfüggése

Hasonlóan az enantiomertisztaság nyomás függésénél tapasztaltakhoz, itt is 3 csoportra lehet osztani a pontokat. 100-120 bar és 180-200 bar értékeknél a raffinátumra vonatkoztatott F paraméter 0,02 körüli értékek. Ezek egy nagyságrenddel kisebbek, mint a 130-170 bar nyomáson tapasztalt 0,2-0,45 értékek. A 140 baron mért érték lefelé, a 150 baron mért érték felfelé lóg ki.

Egy lehetséges magyarázat lehet ezekre, hogy a 100-120 bar közötti tartományban mind a diasztereomer só mind a másik enantiomer kiválik, a szén-dioxid nem oldja jól őket. Ezért magas a termelés érték és gyakorlatilag nincsen enantiomer megkülönböztetés. 130 bar nyomáson hirtelen jelentősen javul az elreagálatlan enantiomer oldhatósága. Így jelentős a 130-170 bar tartományban az enantiomer tisztaság, végig 90 % feletti. A diasztereomer só oldhatósága fokozatosan növekszik ebben a tartományban, ezért lehet azt látni, hogy csökken a termelés. 180 bar nyomáson a diasztereomer só oldhatósága is jelentősen megnövekszik, így szinte a teljes anyag kimosódik a reaktorból. A benne maradó 5% körüli termelés oka, hogy nem a teljes reaktor térfogatot tudtam lecserélni, csak a 95%-át.

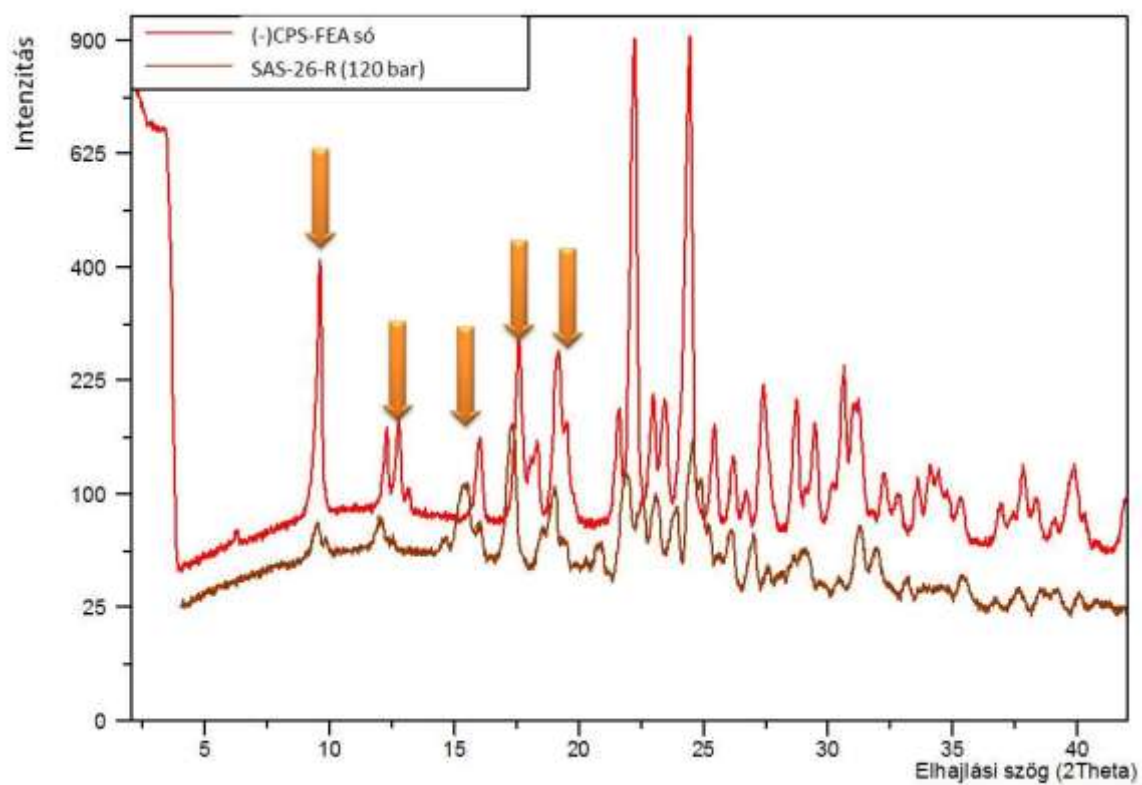
Készítettem röntgendiffrakciós felvételt a 120 baron és 130 baron készült mintáról, hogy jobban megvizsgálhassam ezt a hirtelen változást. A 170 baron és a 180 baron készült mintáról nem tudtam ilyen összehasonlító felvételt készíteni, mert ezeken a nyomásokon annyira kevés anyag maradt a reaktorban, hogy az nem volt elegendő egy diffraktogram felvételéhez.

Jól látható, hogy a két minta XRD felvétele jelentősen eltér. Ennek oka, hogy más anyag kristályosodott ki a két kísérlet során. Ez okozza az enantiomer tisztaság jelentős változását. A két minta közötti eltérést a 11. ábrán figyelhetjük meg. A jelentősebb eltéréseket nyilak jelölik.

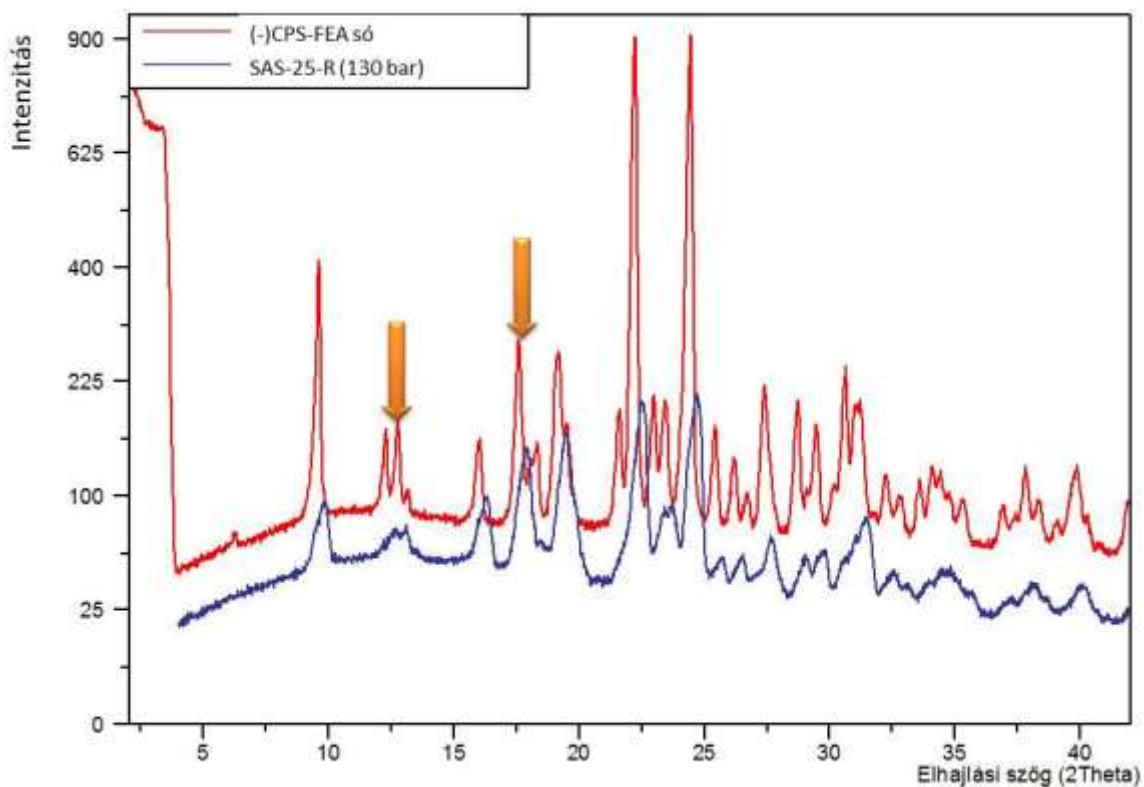


11. ábra: 120 és 130 baron végzett kísérlet raffinátumának XRD felvétele

A következő két ábrán (12. és 13. ábrák) a két minta felvételét hasonlítom össze a tiszta (–) CPS-FEA só felvételével. A raffinátum (–)-CPS-ben dúsul, tehát ha enantiomertiszta a kristály akkor ehhez fog hasonlítani.



12. ábra: A 120 bar nyomáson és 45 °C hőmérsékleten metanolból szén-dioxid antiszolvenssel készített minta és a referencia (-) CPS-FEA só XRD felvételeinek összehasonlítása. A jellemző eltéréseket mutatják a nyilak.



13. ábra: A 130 bar nyomáson és 45 °C hőmérsékleten metanolból szén-dioxid antiszolvenssel készített minta és a referencia (-) CPS-FEA só XRD felvételeinek összehasonlítása. A jellemző eltéréseket mutatják a nyilak.

Látható, hogy a 130 baron készült raffinátum (13. ábra) sokkal jobban hasonlít a (-) CPS-FEA sóhoz, eltérések mindössze csúcsintenzitás-arányban látszik két helyen. A 120 baron készült minta sokkal jobban eltér a referenciához képest, mások a csúcsok arányai és több helyen látunk felbontott csúcsokat.

Hőmérséklet hatása a CPS-FEA rendszerre

A hőmérséklet hatását is vizsgáltam. Ezeknél a kísérleteknél is 2 ml metanolos oldatból indultam ki. Itt a nyomást választottam állandó 150 bar-nak. A hőmérsékletet 35-45-55 °C-nak választottam. Az eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: A CPS-FEA rendszer hőmérséklet függése 150 bar nyomáson.

minta jele	hőmérséklet (°C)	m_r (g)	Y_r (%)	ee_r (%)	F_r (-)
SAS28	55	0,0099	10	42	0,04
SAS30	45	0,0323	32	94	0,30
SAS29	35	0,0607	59	3	0,02

A termelés egyértelműen növekszik a hőmérséklet csökkenésével. Viszont 35°C-on nincsen enantiomer megkülönböztetés, míg 55 °C-on is csak 41%. Az enantiomer tisztaságnak 45 °C-on maximuma van. Ebből kifolyólag a raffinátumra vonatkoztatott F paraméter is maximumot mutat 45 °C-on.

5. Összefoglalás

A kísérleti módszerem lényege: a racém elegy oldatához félekvivalens mennyiségben adtam a rezolváló szert, amely az egyik enantiomerrel diasztereomer sót képezhet. Az oldatot nyomásálló készülékbe mértem, feltöltöttem az antiszolvensként alkalmazott szén-dioxiddal. A szén-dioxid az oldatba diffundált, ezáltal az oldószer oldóképessége lecsökkent, az elreagált enantiomer diasztereomer só formájában kivált. A teljes kiválás érdekében egy órán át kevertettem az oldatot, majd állandó nyomáson és hőmérsékleten szén-dioxidot áramoltattam át azon. Ezzel kimostam az elreagálatlan enantiomert és az oldószert. Nyomásmentesítés után a diasztereomer sót szilárd formában nyertem ki. Az enantiomer tisztaságot királis gázkromatográfiával határoztam meg.

Az előkísérletekben a vizsgált rezolválási rendszerek közül a *cisz*-permetrinsav–2-(benzilamino)bután-1-ol, a *transz*-1,2-ciklohexándiol–*L*-borkősav és a *cisz*-krizantémsav–2-(benzilamino)bután-1-ol rendszerek esetén metanolt alkalmazva nem tapasztaltam királis megkülönböztetést, a képződött diasztereomer sók gyakorlatilag racémak voltak. A *cisz*-permetrinsav–(*R*)-1-feniletilamin és ibuprofén–(*R*)-1-feniletilamin rendszerek esetében (szintén metanolt alkalmazva) kevés diasztereomer képződött, azonban enantiomerfelesleg értékeik elérték a 80–90%-ot.

Az ibuprofén feniletil-amin páros esetén vizsgáltam a nyomás hatását 100-150-200 bar nyomáson 45°C-on. Az enantiomer tisztaság alig változott, végig 80-90 % közötti értéken maradt. A termelés 26-48 % között mozgott. A korábbi szupertkritikus szén-dioxidban végzett kísérletekhez képest sikerült jelentősen jobb enantiomer tisztasággal megvalósítani a rezolválást, elfogadható termelés mellett.

A *cisz*-permetrinsav feniletil-amin rendszer esetén szintén 100-200 bar közt vizsgáltam a nyomás hatását 45°C-on. Azt tapasztaltam, hogy nagyon éles váltás figyelhető meg az enantiomer tisztaság értékekben. Ennek oka az lehet, hogy az oldhatóság nagyon hirtelen változik, nyomásra érzékeny. 130-170 bar nyomás között az enantiomer tisztaság a raffinátumban végig 90% feletti volt, ami messze meghaladja a korábbi egylépéses rezolválások eredményességét.

A nyomásnak, a hőmérsékletnek és az alkalmazott oldószernek jelentős hatása van a képződő diasztereomer só összetételére és mennyiségére. Ez a hatás azonban racém vegyület – rezolválószer páronként eltérő lehet. A továbbiakban tervezem, ezen tényezők hatásának pontos feltérképezését, az optimum megkeresését. Érdekes lehet továbbá megvizsgálni a diasztereomer só koncentrációját is az oldatban, befolyásolja-e rezolválás eredményességét, illetve az oldószer a szén-dioxid arány hatását is.

Összességében sikerült egy olyan módszert találni, amellyel a szuperkritikus szén-dioxid adta előnyöket ki lehet használni: mind rezolválásra, mind mikrokristályok előállítására egyetlen művelet során. A kísérletek a jelenlegi módszerrel kiemelkedően jól működő és enantiomer tisztaság szempontjából kitűnően ismételhetőek, a termelés értékek nagyobb szórását a kis mintamennyiség okozza. A korábbi szuperkritikus szén-dioxidos eljárásokhoz képest, amelyek összevethetőek vagy hatékonyabbak voltak a hagyományos rezolválásoknál, jobb enantiomer tisztaságot lehet elérni, megfelelő termelés mellett.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Kózelné Dr. Székely Editnek ezt a remek témát, továbbá hogy mindig nagy odafigyeléssel irányította a munkámat. Köszönet illeti Bánsághi Györgyöt a mindennapos mérésekben nyújtott segítségéért és a felmerülő problémák megoldásáért.

Köszönöm továbbá Varga Dánielnek a dolgozat megírásában nyújtott támogatásáért.

Külön köszönet illeti Dr. Madarász Jánost a porröntgen-diffrakciós mérések kivitelezésében és értékelésében nyújtott 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
- ⁴ Lenz, W.: A short history of thalidomide embryopathy, *Teratology*, **1988**, 38, 203
- 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
hivatkozta³⁷
- ⁶ Pope, W. J.; Peachy, S. J.: The application of powerful optically active acids to the resolution of externally compensated basic substances. Resolution of tetrahydro-quinolidine, *J. Chem. Soc.* **1899**, 75 1066
- ⁷ Zrínyi M.: *A fizikai kémia alapjai* I., Műszaki Könyvkiadó, Budapest **2004**
- ⁸ Székely E.: Reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban, *Ph. D. értekezés*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2004**
- ⁹ Székely E.: „*Supercritical Fluid Extraction*”, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2007**
- ¹⁰ Hannay, J.B., Hogarth, J.: *Poc. R. Soc.* **1879**, 29, 324 hivatkozta³⁶
- ¹¹ Villard, P.: *J. Phys.*, **1896**, 5, 455 hivatkozta³⁶
- ¹² Wilson, R.E., Keith, P.C., Haylett, R.E.: *Ind. Eng. Chem.*, **1936**, 28, 1065
- ¹³ Francis, A.W.: *J. Phys. Chem.*, **1954**, 58, 1099. hivatkozta³⁶
- ¹⁴ Simándi B., Sawinsky J.: *Műveletek szuperkritikus oldószerekben – tiszta technológiák*, Műszaki Kémiai Napok 2000, Veszprém, **2000**
- ¹⁵ McHugh, M., Krukonis, V.: *Supercritical Fluid Extraction*, Butterworth-Heinemann, Boston, **1994**
- ¹⁶ Laitinen, A., Michaux, A., Aaltonen, O.: *Environ. Technol.*, **1994**, 15, 715
- ¹⁷ Griffith, J. W.; Raymond, D. H.: The first commercial supercritical water oxidation sludge processing plant, *Waste Management* **2002**, 22, 453
- ¹⁸ Rathke, J. W.; Klingler, R. J.; Krause, T. R.: Propylene hydroformylation in supercritical carbon dioxide, *Organometallics* **1991**, 10, 1350

-
- ¹⁹ DeSimone, J. M.; Tumas, W. (szerk.): *Green chemistry using liquid and supercritical carbon dioxide*, Oxford University Press, **2003**
- ²⁰ Matsuda, T.; Harada, T.; Nakamura, K.: Alcohol dehydrogenase is active in supercritical carbon dioxide, *Chem. Commun.* **2000**, 15, 1367
- ²¹ Dijkstra, Z. J.; Weyten, H.; Willems, L.; Keurentjes, J. T. F.: The effect of water concentration on the activity and stability of CLECs in supercritical CO₂ in continuous operation, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2006**, 39, 112
- ²² Gallagher, P.M., Coffey, M.P., Krukons, V.J., Klasutis, N.: Gas anti-solvent recrystallisation: new process to recrystallise compounds insoluble in supercritical fluid sin Johnston, K.P, Penniger, J.M.L. (Eds.), ACS Symposium Series 406; *American Chemical Society*: Washington, DC, **1989**
- ²³ A Kordikowski, P York, D Latham: *Resolution of ephedrine in supercritical CO(2): A novel technique for the separation of chiral drugs*, *J Pharm Sci.* **1999**, 88, 786
- ²⁴ A. Martín, M.J. Cocero: Separation of enantiomers by diastereomeric salt formation and precipitation in supercritical carbon dioxide Application to the resolution of mandelic acid, *The Journal of Supercritical Fluids*, **2007**, 40, 67
- ²⁵ Pokol Gy.; Sztatisz J. (szerk.): *Analitikai kémia I.*, Műegyetemi Kiadó, Budapest, **2006**
- ²⁶ West, A. R.: *Solid State Chemistry and its Applications*, Wiley, **1984**
- ²⁷ Robinson, J.C.; Snyder, H. R.: *Organic Syntheses*, **1955**, Coll. 3, 717
- ²⁸ Schwoegler, E. J.; Adkins, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 3499
- ²⁹ Mignonac, *Compt. Rend.* **1921**, 172, 223
- ³⁰ Ingersoll, A. W.: A Method for the Complete, Mutual Resolution of Inactive Acids and Bases, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 47, 1168
- ³¹ Theilacker, W.; Winkler, H.-G.: Eine einfache Methode zur Darstellung von optisch aktivem α -Phenyl-äthylamin, *Chemische Berichte* **1954**, 87, 690 hivatkozta⁴²
- ³² Campbell, A.; Kenyon, J.: 9. Retention of asymmetry during the Beckmann, Lossen, and Curtius changes, *J. Chem. Soc.* **1946** 25 hivatkozta⁴²
- ³³ Ingersoll, A. W.; Babcock, S. H.; Burns, F. B.: Solubility relationships among optically isomeric salts. III. The mandelates and alphabromocamphor-pi-sulfonates of alpha-phenylethylamine and alpha-para-tolyethylamine, *Journal of the American Chemical Society*, **1933**, 55, 411
- ³⁴ Overby, L. R.; Ingersoll, A. W.: The resolution of amino acids. I. Phenylalanine and valine, *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, 73, 3363

-
- ³⁵ Kleschick, W. A.: Stereoselective synthesis of cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid, *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51, 5429
- ³⁶ Keszei, S.: Optikailag aktív vegyületek előállítása szuperkritikus fluidum extrakcióval, *Ph.D. értekezés*, Budapesti Műszaki Egyetem **2000**
- ³⁷ Varga D.: Cisz-permetrinsav diasztereomer sóképzésen alapuló resolválása szuperkritikus szén-dioxidban, *TDK dolgozat*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2011**
- ³⁸ Cheng, H.; Rogers, J. D.; Demetriades, J. L.; Holland, S. D.; Seibold, J. R.; Depuy, E.: Pharmacokinetics and Bioinversion of Ibuprofen Enantiomers in Humans, *Pharmaceutical Res.* **1994**, 11, 824
- ³⁹ Adams, S. S.; Bresloff, P.; Manson, G. C.: Pharmacological difference between the optical isomers of ibuprofen: evidence for metabolic inversion of the (-)-isomer, *J. Pharm. Pharmacol.* **1976**, 28, 156
- ⁴⁰ Bommarius, A. S.; Riebel, B. R.: Biocatalysis: *Fundamentals and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim **2004**
- ⁴¹ Bando, T., Namba, Y., Shishido, K.: Lipase-mediated asymmetric construction of 2-arylpropionic acids: enantiocontrolled syntheses of S-naproxen and S-ibuprofen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2159
- ⁴² Bánsághi Gy.: Ibuprofén diasztereomer sóképzési reakciója szuperkritikus szén-dioxidban, *TDK dolgozat*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2010**
- ⁴³ 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**