

Diasztereomer sók oldhatósági szorzatának meghatározása szuperkritikus szén-dioxid közegben

Készítette: **Kőrösi Márton**

1. éves vegyészmérnök MSc hallgató

Témavezető: **Dr. Székely Edit**

Egyetemi docens

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Budapest, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

1.	Bevezetés	2
2.	Irodalmi áttekintés	3
2.1.	Kiralitás, enantiomereleválasztás	3
2.2.	A szuperkritikus szén-dioxid, a szuperkritikus technológia	6
2.3.	Enantiomerek elválasztása szuperkritikus szén-dioxid közegben.....	11
2.4.	Oldhatósági szorzat mérések szuperkritikus szén-dioxidban	13
2.5.	Röntgen pordiffrakció.....	15
2.6.	A vizsgált vegyületek	16
2.6.1.	2-metoxi-2-fenilecetsav	16
2.6.2.	1-ciklohexiletánamin	19
3.	Kísérleti munka	21
3.1.	A rezolválási kísérletekhez használt készülék	21
3.2.	Az oldhatósági szorzat mérésekhez használt készülék.....	22
3.3.	A mérések menete	24
3.3.1.	Reszolválást célzó kísérletek	24
3.3.2.	Oldhatósági szorzat mérések állandó nyomáson szén-dioxidban, illetve segédoldószer – szén-dioxid elegyben	24
3.3.3.	Röntgen pordiffrakciós mérések	26
3.4.	Felhasznált anyagok	26
3.5.	Számítási módszerek	27
3.5.1.	Oldhatósági mérések	28
4.	A mérési eredmények és értékelésük	30
4.1.	Reszolválási, kristályosítási kísérletek	30
4.2.	Oldhatósági szorzat meghatározások	31
4.2.1.	Nyomás alatti mérések.....	31
4.2.2.	Röntgen pordiffrakciós elemzések	35
5.	Összefoglaló.....	40
	Köszönetnyilvánítás	41
	Irodalomjegyzék	42

1. BEVEZETÉS

Napjainkban az ipar számos területén megfigyelhetünk a környezetszennyezés csökkentésére irányuló törekvéseket. A környezettudatosság egyre nyilvánvalóbb fontossága, a szigorodó emissziós és termékminőségi előírások a vegyipart is környezetbarát gyártási módszerek kidolgozására sarkallják. Számos esetben már a korábban használt szerves oldószer lecserélése jelentős javulást hozhat a technológia környezetre gyakorolt hatásában. A szuperkritikus szén-dioxid, amellet, hogy alkalmazása számos új, innovatív termék előállítását teszi lehetővé, korlátozás nélkül használható, nem toxikus oldószer.

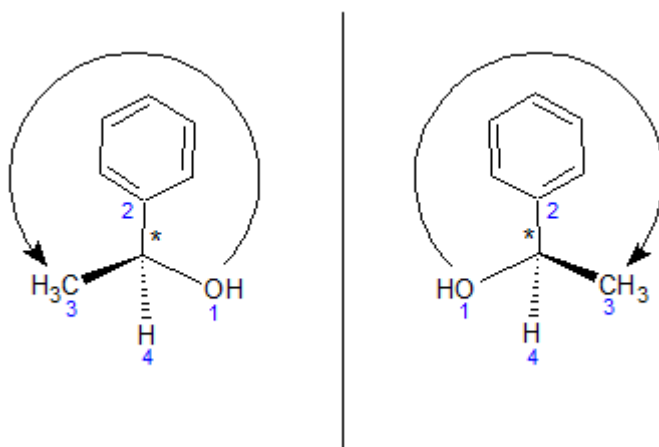
A bonyolult, hosszadalmas, és épp ezért drága sztereoszelektív szintézisek reális alternatívája mind a mai napig a királis vegyületek racém formában történő előállítása utáni resolválás. A diasztereomer sók frakcionált kristályosítása során jellemzően nagyobb mennyiségű szerves oldószert használnak. A szuperkritikus szén-dioxid segítségével végzett resolválás nem csak a szerves oldószer használatát minimalizálja, hanem a resolválási műveletek időtartamát lecsökkentheti. Az általa nyert oldószermentes termékek nagy tisztaságuk révén gyógyszer- és élelmiszeripari felhasználásra találhatnak. A BME Nagynyomású Műveletek Kutatócsoportja számos rendszerre dolgozott már ki sikeres resolválást szuperkritikus szén-dioxid felhasználásával; jellemzően a nyomás, a hőmérséklet és az összetétel hatását vizsgáltuk.

TDK munkám során feladatom volt egy új resolválási rendszerre (2-metoxi-2-fenilecetsav – 1-ciklohexiletánamin) az antizsolvens kristályosításon alapuló resolválás kidolgozása és vizsgálata. A kutatócsoport korábban sikeres diasztereomer só kristályosítást végzett atmoszférikus körülmények között. A resolválás tényleges megvalósítása mellett TDK munkám során méréseket végeztem annak meghatározására, mi lehet egy sikeres resolválás oka. Feltételezésünk szerint, ha jelentősen eltér az antipód diasztereomer sók stabilitása, akkor a termodinamikus kontroll kedvez a resolválásnak, ha pedig nem, akkor a kinetikus kontroll. Az irodalomban nem érhető el információ diasztereomer sók (általában sók) oldódásáról szuperkritikus szén-dioxidban. Mérési eljárást dolgoztam ki az oldhatósági szorzat meghatározására, mely során a szilárd diasztereomer só fölötti, arra nézve telített oldat fluid fázisból mintákat vettem, majd azokban a diasztereomer só mennyiségét meghatároztam, így vizsgáltam a diasztereomer sók oldhatóságát.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Kiralitás, enantiomerelválasztás

Izomereknek nevezzük az azonos összegképlettel leírható, de valamilyen szerkezeti eltérést mutató szerves vegyületeket. Az atomok kapcsolódási sorrendjében különböznek egymástól a konstitúciós izomerek, míg valamely csoportok térbeli helyzetében a geometriai izomerek. A geometriai izomereket két csoportra oszthatjuk: enantiomerekre, és diasztereomerekre [1]. Királisnak nevezzük azt a molekulát, amely nem hozható fedésbe saját tükörképével [2]. Az ilyen molekulák nem rendelkeznek belső szimmetriasíkkal és általában tartalmaznak valamilyen aszimmetriacentrumot, (más néven kiralitáscentrumot), mely legtöbbször aszimmetrikus szénatom. Ehhez a szénatomhoz négy különböző ligandum kötődik, sztereoképletek felrajzolásakor általában *-gal jelöljük. Ha egy adott konstitúciójú molekula felrajzolható két, egymással tükörképi viszonyú ún. sztereoizomerként és ezek egymással nem hozhatók fedésbe, úgy ezeket a molekula enantiomerjeinek nevezzük. Az enantiomerek fizikai, fizikai-kémiai, kémiai tulajdonságai akirális környezetben megegyeznek. A diasztereomerek csoportjába soroljuk azokat a geometriai izomereket, melyek nem enantiomerek. Az enantiomereket 1:1 arányban tartalmazó elegyet racém elegynek nevezzük. Amennyiben a keverék valamelyik enantiomerben feldúsul, optikailag aktívvá válik, a polarizált fény síkját elforgatja. A fény síkját jobbra forgató vegyületek a (+), a balra forgatók a (-) enantiomerek. Az optikai izomerek abszolút konfigurációját a Cahn-Ingold-Prelog-szabály (CIP-szabály) (1. ábra) segítségével mutathatjuk be [3].



1. ábra – A feniletanol enantiomerjei: balra az (S) -, míg jobbra az (R)-feniletanol látható.

Sokszor előfordul, hogy az egyes enantiomereknek eltérő az élettani hatása. Erre a legismertebb példa a Contergan nevű gyógyszer hatóanyaga, a tálidomid [4]. Az 1950-es évek végén forgalomba állított gyógyszer a várandós nők rosszsulléteit volt hivatott enyhíteni. Sajnos azonban a gyógyszer bevitelét követően a hatóanyag mindkét enantiomere megjelent a szervezetben. Az egyik enantiomer valóban a rosszsullétet csillapította, a másik azonban erősen teratogén hatású volt. A gyógyszert az események hatására 1962-ben vonták ki a piacról. Noha a magzatkárosító hatás pontos mechanizmusa nem ismert, 1998 óta sikerrel alkalmazták a leprózis és a myeloma multiplex (az immunrendszert támadó daganatos megbetegedés) kezelésére. Az eset nyomán nyilvánvalóvá vált, hogy a királis gyógyszerhatóanyagokat csak enantiomertiszta formában szabad forgalmazni, vagy bizonyítani kell, hogy a kívánt hatást kifejtő izomer mellett jelen lévő másik enantiomer semmilyen káros hatással nem rendelkezik a szervezetre. Az enantiomertiszta vegyületet tartalmazó készítményben a nem kívánt enantiomert szennyező komponensként kezelik. Természetesen találhatunk kevésbé drasztikus példát is az enantiomerek eltérő hatására. Számos, növényekben megtalálható íz- és illatanyagról bizonyosodott be, hogy az ezeket alkotó vegyületek eltérő enantiomerjei teljesen más illattal, ízzel rendelkeznek, akár egy másik növényre is jellemzőek lehetnek. Királis gázkromatográfiás elemzéssel mutatták meg például, hogy a legtöbb vörösborban az etil-2-metilbutanoát (*S*)-enantiomerje jelentős többségben van az (*R*)-enantiomerhez képest. Míg az (*S*)-észter által okozott ízt gyümölcsös, zöldalmás, epres aromákként jellemezték, addig az antipód jelenlétét jellegzetes, erős íze miatt kevésbé kedvelhetik [5]. A fenti példák alapján nyilvánvalóvá válik, hogy bizonyos vegyületek esetén szükséges az enantiomertiszta forma létrehozása. Bizonyos vegyületek a természetben is optikailag aktív formában jelennek meg. Ilyen például a menta illatanyaga, az (*S*)-karvon, melynek antipódja, az (*R*)-karvon a köményillat molekulája. Sokszor előfordul azonban, hogy természetes forrásból csak racém formában, vagy sehogy nem kinyerhető vegyület valamelyik enantiomerjéhez kívánunk hozzájutni. Ennek két alapvető módja lehetséges: aszimmetrikus szintézist alkalmazva eleve optikailag aktív vegyületet állíthatunk elő, vagy a racém vegyület előállítás után valamilyen rezolválási eljárással különítjük el az enantiomereket.

A rezolválás olyan folyamat, amely során az egyes optikai izomerek 1:1 arányú elegyét az egyik optikai izomerben dúsítjuk [6].

Királis reagens hozzáadása nélkül rezolválhatók a konglomerátumképző anyagok. Indukált kristályosítással történő rezolválásnál a racém anyag mellett a kinyerni kívánt enantiomer

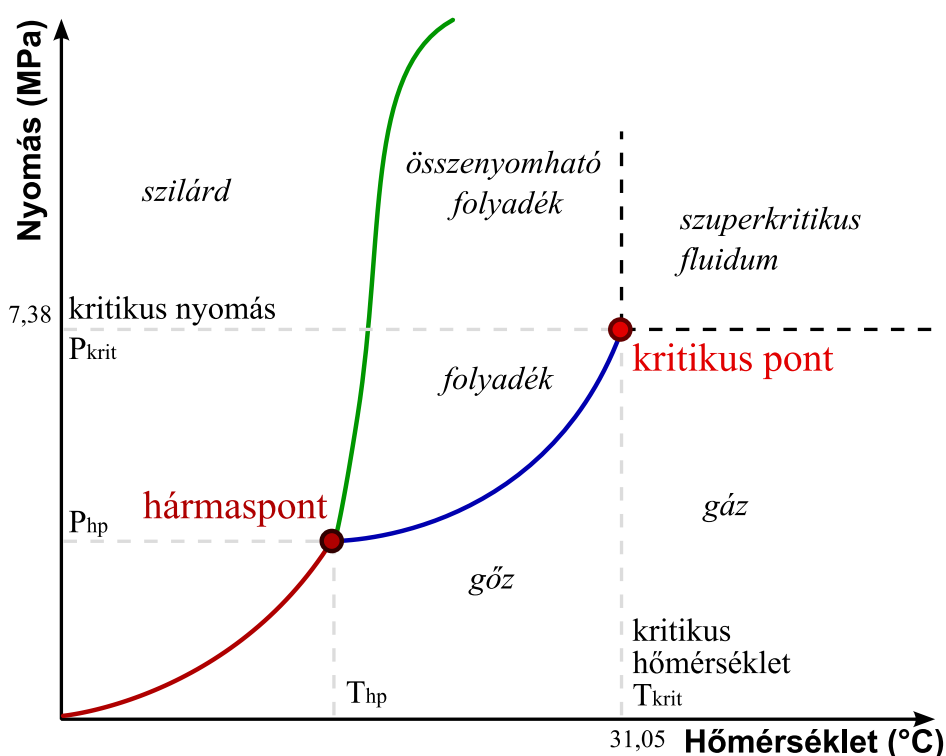
kis feleslegét tartalmazó telített oldatot hűtenek le. Az így nyert túltelített oldatot a feleslegben található enantiomerrel beoltva megindul a kristályképződés. A kristályok leszűrése után az oldatot felmelegítik és racém konglomerátumot hozzáadva állítják be az eredeti koncentrációértéket. Ezután a másik enantiomerrel ismételtethető meg a kristályosítás. A módszer egy lépésben kis termelést nyújt, de - mivel egyszer az egyik, másszor a másik enantiomer van feleslegben - többször is megismételhető [6].

A racém elegyből valamilyen királis reagenssel képzett diasztereomerek (sók, komplexek, kovalens vegyületek) fizikai-kémiai elválasztásán alapuló resolválási eljárások a legismertebbek. Az eljárás azon alapulhat, hogy az enantiomertiszta resolválószer és a racém anyag egyes optikai izomerjei közötti reakció sebessége különbözik, vagy az adott oldószerből az egyik képződött diasztereomer kiválik, míg a másik oldatban marad. Ezekhez az eljárásokhoz sok esetben használnak a természetben is megtalálható molekulákat, például borkősavat, mandulasavat, almasavat, aminosavakat, alkaloidokat. Időnként a szintetikusan előállított resolválószereket is ezen természetes anyagok valamelyikével tisztítják. A dolgozat elkészítése során végzett kísérleteim szorosan kapcsolódnak a diasztereomer sóképzésen alapuló resolválásokhoz. Ekvivalens mennyiségű resolváló ágens alkalmazásakor a diasztereomer sók oldhatóságai között mutatkozó különbség teszi lehetővé az elválasztást. A resolváló ágens félekvivalens mennyiségben történő adagolása esetén általában ugyanilyen mennyiségben adnak a keverékhez valamilyen, a kristályosításnál nem kívánt enantiomert oldatban tartani képes akirális reagenst. Ez rendszerint erős sav, vagy bázis. A kidolgozói után a Pope-Peachy-módszer nevet viselő eljárás előnye, hogy, mivel az erős savval, vagy bázissal képzett só oldhatósága általában sokkal nagyobb, mint a resolváló ágenssel képzett sóé, a módszer töményebb oldatok esetén is alkalmazható. A módszer megvalósítható az egyes komponensek összemérésével, majd a keverék feloldásával, vagy az előre elkészített oldatok elegyítésével is. Az előbbieken leírtakhoz hasonló a Marckwald-módszer [7], mely szintén 0,5-es molarányban reagáltatja a racém anyagot a resolválószerrel. A különbség az akirális reagens elhagyása, melynek szerepét az oldószer tölti be. Ekkor a preferált diasztereomer kristályos formában jelenik meg, míg az anyalúg szabad formában tartalmazza a másik optikai izomert. Számos további resolválási technika is létezik, azonban ezek bemutatása jelen dolgozatom kereteit meghaladja.

2.2. A szuperkritikus szén-dioxid, a szuperkritikus technológia

Napjaink egyik legfontosabb problémája, megoldandó feladata az ipari folyamatok környezetbaráttá tétele. Ennek egy fontos lépcsőfoka egy bizonyos ipari ökológia kiépítése, melynek egyik alapvető jellemzője, hogy az egyik iparág egy másik hulladékát használja fel nyersanyagként, energiaforrásként. A vegyiparban fontos feladat ezen kívül a sokszor környezetszennyező, gyakran tűzveszélyes, vagy mérgező szerves oldószerek megfelelő kezelése: a termékekben mérhető koncentrációjuk, illetve környezetbe történő kibocsájtásuk megfelelően alacsony szinten tartása. Éppen ezért törekszenek a szerves oldószerek más, kisebb környezetterhelésű alternatívákkal történő helyettesítésére. Sajnos jelenleg kevés a korlátozás nélkül felhasználható oldószer, ilyenek például a víz, az etanol vagy a szén-dioxid. Mivel a szén-dioxid, bár üvegházhatású gáz, más üzemek, például fosszilis energiahordozókkal üzemelő erőművek füstgázaiból viszonylag könnyen előállítható, a szén-dioxiddal végzett műveletek nem jelentenek többlet terhelést a légkörre nézve.

A szén-dioxidot gyakran használják oldószerként szuperkritikus állapotban. A szuperkritikus állapot rövid magyarázatához tekintsük a 2. ábrát.



2. ábra – A szén-dioxid állapotdiagramja. Láthatóak az alacsony kritikus paraméterek.

Szuperkritikus állapotnak nevezzük azt a fázisállapotot, melybe az anyag az úgynevezett kritikus paraméterek, a kritikus nyomás és a kritikus hőmérséklet felett kerül. A

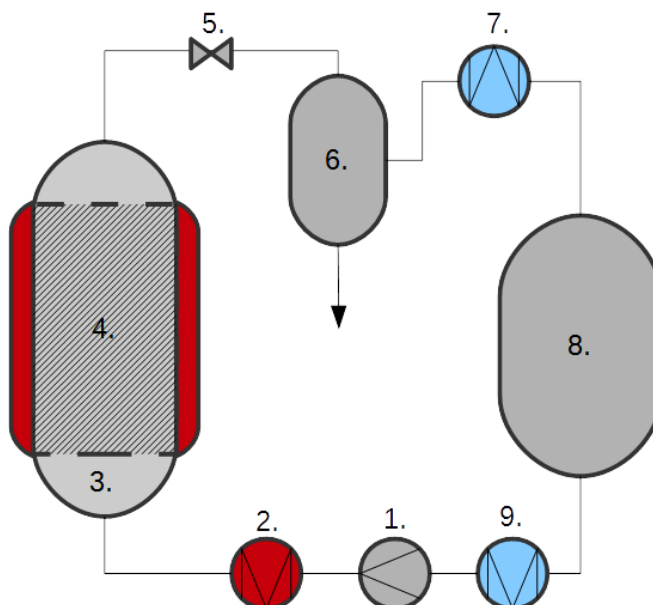
szuperkritikus fluidum átmenetet képez a gáz, és a folyadék között. Jellemző paraméterei, így sűrűsége, viszkozitása, és oldóképessége is a gázok, illetve a folyadékok megfelelő értékei közé esnek (1. táblázat).

Fiz.-kém. jellemző	Gáz	Fluid	Folyadék
Sűrűség $\left[\frac{kg}{m^3}\right]$	1	200-700	1000
Diffúziós áll. $\left[\frac{cm^2}{s}\right]$	10^{-1}	10^{-3} - 10^{-4}	10^{-5}
Viszkozitás $[Pa \cdot s]$	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}

1. táblázat – A gáz, szuperkritikus és folyadék állapotokra jellemző fizikai-kémiai állandók [8]

Noha elméletben minden anyag rendelkezik kritikus ponttal, sok olyan vegyületet ismerünk, mely még a kritikus hőmérséklet elérése előtt elbomlik, így a gyakorlatban nem hozható létre belőle szuperkritikus fluidum. A szuperkritikus szén-dioxid oldószerként történő alkalmazásának számos előnye van. A már említett környezetbarát jellegen kívül fontos jellemzője, hogy viszonylag kis koncentrációban nem mérgező, így a termékekben esetleg előforduló maradék nem okoz gondot. Ilyen maradék azonban ritkán van jelen, hiszen a termékből pusztán a nyomás lecsökkentésével eltávolítható. Ezzel szemben az extrakcióra hagyományosan alkalmazott szerves oldószerek valamilyen utólagos elválasztástechnikai eljárással, hőközléssel választhatók el a terméktől. Ez növeli a gyártás költségeit. A szuperkritikus fluidumok alkalmazásának nagy előnye továbbá, hogy a fluidum feljebb említett paraméterei pusztán a nyomás- és hőmérséklet-értékek megváltoztatásával gyakorlatilag tetszőlegesen beállíthatók, így adott komponensek szelektív oldására is lehetőséget kínál [8]. Mára a vegyipar több ága alkalmaz komprimált gázokat oldószerként. Ilyen például a kőolajiparban használt propánnal működő extrakciós eljárás a maradék aszfaltmentesítésére. Magát az extrakciót folyadék állapotú propánnal végzik, majd a propánt szuperkritikus állapotba juttatva annak sűrűsége, és ezáltal oldóképessége lecsökken, a benne oldott aszfalténes komponensek kiválnak. A módszer használatával jelentős látens hőt, és így jelentős üzemeltetési költséget spórolnak meg [9].

A szuperkritikus szén-dioxid legelterjedtebb felhasználási módja is az extrakciós oldószerként történő alkalmazás (3. ábra).



3. ábra – Egyszerű, egy szeparátorral működő szuperkritikus extrakciós üzem vázlatos folyamatábrája. A piros hőcserélő elemek fűtést, a kék hűtést jelentenek.

Ennek során a folyékony halmazállapotban lévő szén-dioxidot egy szivattyú (1.) és egy hőcserélő (2.) segítségével juttatják szuperkritikus állapotba. Ezután lép be az extraktorba (3.), ahol az előzőleg betöltött szilárd anyagból (4.) (pl. növényi részek) kioldja a kívánt komponenst, komponenseket. Ezután egy nyomáscsökkentő szelepen (5.) keresztül az oldat a szeparátorba (6.) lép, ahol a nyomás lecsökkenése miatt a szén-dioxid oldóképessége is csökken. A szén-dioxidot lehűtve (7.) juttatják ismét folyadék állapotba, majd folyadékként tárolják (8.). Annak érdekében, hogy a szén-dioxid a szivattyúban (1.) se kerüljön gáz fázisba, a szivattyúba történő belépés előtt egy hőcserélővel (9.) hűtik le. A már említett szeparátor lehet egyszerű tartály, melyben kristályok válnak ki, vagy vízzel üzemelő abszorber, amelyet például a kávé koffeinmentesítésénél használnak. A kávéból kinyert koffein magas tisztaságából adódóan további élelmiszeripari felhasználásra alkalmas. Előfordul, hogy az elválasztáshoz aktív szén adszorbenst használnak, például a tea koffeinmentesítése esetében. Ekkor a teaőrleményt az aktív szénrel váltott rétegekben helyezik el. Ilyen módon elkerülhető, hogy a koffein mellett más, értékes szín- és aromaanyagok is extrahálódnak. A nyomás több lépcsőben, több szeparátorban történő lecsökkentése akár a termékek frakcionálására is lehetőséget biztosít. A felfebb említett példákon kívül növényi olajok, vitaminok és egyéb hőérzékeny komponensek kinyerésére is használják [10].

Az extrakción kívül számos más innovatív technológia is használ szuperkritikus fluidumokat. Alkalmazásuk új, különleges tulajdonságokkal bíró termékek létrehozását teheti lehetővé. A jelenleg is kutatott, innovatív felhasználási lehetőségeket Ž. Knez és munkatársai tanulmánya foglalta össze legutóbb [11]. Mára a polimertechnológiában is megjelenik a szuperkritikus fluidumok, elsősorban a szuperkritikus szén-dioxid alkalmazása. A szén-dioxid segítségével végzett habosítással ez esetben is megkerülhetők a szerves szolvensek, habosító anyagok használatának hátrányai. Az eljárás során a nyersanyagot telítik a nagy nyomású szén-dioxiddal, majd egy gyors nyomásmentesítési lépés során alakítják ki a pórusos szerkezetet. Az eljárás energiaigénye alacsonyabb a hagyományos, azonos célt szolgáló műveletekénél. Noha a szuperkritikus technológia lehetőséget nyújt a pórusátmérők, és a méreteloszlás szabályzására, e téren nyújtott teljesítménye sajnos elmarad a 3D nyomtatókkal elérhető pontosságtól. Mivel a szuperkritikus fluidummal történő duzzasztás lecsökkenti a polimer üvegesedési átmenetének hőmérsékletét, számos műveletben alkalmazható a hődegradáció elkerülésére. Alacsonyabb hőmérsékleten hajtható végre például az extrúzió, vagy a fröccsöntés. A duzzadás során bekövetkező viszkozitáscsökkenés miatt a szén-dioxid alkalmazható közegként polimerkeverékek előállításánál. Létezik nagynyomású eljárás természetes, és szintetikus anyagú textíliák színezésére.

Fontos és rendkívül érdekes felhasználási terület a szilárd anyagok szárítása. Mivel a szuperkritikus szén-dioxid sok szerves oldószerrel jól elegyedik, segítségével megoldható azok eltávolítása valamilyen szilárd mátrixból. Az eljárás nagy előnye, hogy nem lép fel nagy felületi feszültség a gáz-folyadék-szilárd határfelületen, ezáltal a szárított anyag (pl. aerogél) szerkezete nem károsodik. Ráadásul a szárítás viszonylag alacsony hőmérsékleten végezhető el.

A szuperkritikus szén-dioxid alkalmazható alacsony hőmérsékletű pasztörizálásra is, például hidrolízisre, vagy magas hőmérsékletre érzékeny anyagok esetében.

A gyógyszeripar számára, főként intermedierek gyártásában lehet jelentősége a szuperkritikus szén-dioxid közegben futtatott enzimkatalizált reakcióknak. Ahogy az előző példákban, ez esetben is a kisebb energiaszükséglet és a nagyobb hozzáadott értékkel bíró termékek támasztják alá az ipari léptékű alkalmazást. A paraméterek szabályozására azonban gondosan kell ügyelni, hogy a nyomás, és annak változása ne deaktiválja, denaturálja az érzékeny biokatalizátort.

Felmerült a nagynyomású szén-dioxid hűtőközegként történő felhasználása is, elsősorban gépjárművek klímaberendezéseiben, de ez a technológia még nem kiforrott.

Egy másik érdekes lehetőség a kibocsátott szén-dioxid kéményvégi elválasztása, és kimerült földgáz- vagy kőolajmezőkbe történő lesajtolása, szuperkritikus állapotban történő tárolása. Azonban a szivárgás veszélye, illetve a toxikus anyagok beoldásának, talajvízbe juttatásának veszélye miatt a terület további intenzív vizsgálatokat igényel.

Jelentős, és érdekes felhasználási terület a mikronizálás. Ismertek olyan kristályosítási műveletek, melyek segítségével szűk méreteloszlású, meghatározott szemcseméretű kristályokat lehet létrehozni [10]. A RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution) eljárás során az oldott anyagot tartalmazó, nagynyomású, szuperkritikus fluidumot hirtelen, egy fűvókán keresztül kieresztve nyomásmentesítik. A nyomás lecsökkenése miatt az oldott anyag hirtelen kiválik, így oldószermentes, kis szemcseméretű kristályok jönnek létre. Sajnos, mivel a szén-dioxid nem erős oldószer, a művelet megvalósításához rendkívül nagy mennyiségre van szükség. Éppen ezért, az eljárás várhatóan nem kerül széleskörű ipari felhasználásra. Egy, már az ipari gyakorlatban is jobban használható technológia a szuperkritikus antiszolvens, vagy gáz antiszolvens kristályosítás, melynek többféle megvalósítási módja ismert. Az egyszerű GAS eljárás [12][13] során valamilyen (jellemzően poláros) szerves oldószerrel készített oldatot telítenek szuperkritikus szén-dioxiddal. A nagy nyomású térben a szén-dioxid megduzzasztja az oldószert, mely így veszít oldóképességéből, így kristályok jönnek létre. Ezután tiszta szén-dioxid átáramoltatásával az oldószert kimossák, így száraz kristályokat nyerve. Létezik a technika „fordítottja” is, ahol a szerves oldószerrel készített oldatot a szuperkritikus szén-dioxidot tartalmazó térbe porlasztják. Az oldószer duzzadása során egy bizonyos határ fölött a szerves oldószerből álló „buborékok” már nem tudnak egyben maradni, összeesnek. Ekkor a bennük oldott anyag szilárd fázisban kiválik, szintén szűk méreteloszlással. A PGSS (Particles from Gas Saturated Solution) eljárásban egy vagy több anyag olvadékát telítik szuperkritikus szén-dioxiddal, majd az elegyet egy alacsonyabb nyomású térbe engedik. Itt a nyomáscsökkenés hatására finom eloszlású kristályos anyag jön létre. Az antiszolvens módszer rendkívül változatos feladatkörben alkalmazható, az egyszerű, kontrollált szemcseméretű kristályosításon kívül is. A jövőben rendkívül fontos lehet egyes gyógyszerek esetében a kontrollált hatóanyag-leadás. A GAS technika alkalmazásával lehetséges bizonyos gyulladáscsökkentő hatóanyag különböző biopolimerekbe történő beágyazása, akár 0,10-1,5 µm szemcseátmérő mellett [14]. A kialakuló szemcsék a RESS technikával elérhetőktől

eltérően nem hosszúkás, hanem gömbölyded alakúak. Fontos előny továbbá az is, hogy a RESS technika megvalósításához szükségesnél lényegesen enyhébb körülmények között, 100-200 bar nyomáson, 40-50 °C hőmérsékleten végrehajtható a kristályosítás. Egy másik kutatásban az antioxidáns hatásának köszönhetően nagy népszerűségnek örvendő kurkumint vizsgálták. A színezőanyagként is használt vegyület előnyös tulajdonságait csak részben sikerült kihasználni, mivel vízzoldhatósága kicsi, és már viszonylag enyhe körülmények között is degradálódik [15]. Ennek kiküszöbölésére az anyag újraformulázása jelentett megoldást. PLGA polimert használva, ultrahang által előidézett fluidizációval támogatott GAS eljárásban sikerült 40-60 nm méretű részecskéket létrehozni.

2.3. Enantiomerek elválasztása szuperkritikus szén-dioxid közegben

Simándi Béla, Fogassy Elemér és munkatársaik figyelték meg, hogy adott resolválószerekkel szuperkritikus szén-dioxidos extrakció segítségével végzett resolválások szelektivitása magasabb volt, mint ugyanezen rendszerek szerves oldószerből történő kristályosítása által kapott értékek. Inert hordozót vontak be vákuum alatt a racém sav és a királis bázis 2:1 molarányú keverékével, melyet aztán scCO_2 -dal extraháltak. Az extrakció szelektíven választotta el a képződött diasztereomer sókat a szabad enantiomerektől. A magasabb szelektivitás oka az elreagálatlan enantiomer és a képződött diasztereomer só oldhatósága közötti - a szerves oldószerben tapasztalhatónál lényegesen nagyobb – különbség [16].

A szuperkritikus fluidum extrakcióval végrehajtott resolválás során a racém anyagot és a resolválószert általában 0,5-es molarányban reagáltatjuk. A választott kristályosítási technikának megfelelően előkészített mintában a resolváló ágens bázis reagál a racém sav megfelelő enantiomerjével. Az így képződő, rosszul oldódó diasztereomer só mellől az el nem reagált enantiomer extrahálható. Az extrakció során (ideális esetben) tehát ezt az enantiomert, valamint az esetlegesen felhasznált segédoldószert távolítjuk el. A cél tehát a diasztereomer só kristályos fázisban történő kinyerése. Noha jelen kísérleteim során nem érintettem minden, a kutatócsoportban végzett kristályosítási eljárást, fontosnak tartom minden lehetőség rövid bemutatását, hiszen vizsgálatuk során vetődtek fel a jelen kísérletsorozatot életre hívó kérdések. A resolválási, kristályosítási kísérleteket a kutatócsoport tagjai eleinte extraktorban, az utóbbi években legtöbbször laboratóriumi autoklávokban végezték.

In vacuo képzett diasztereomer sóról beszélünk, ha a racém szerves savat és a resolváló ágensként szereplő enantiomertiszta bázist megfelelő szerves oldószerben reagáltatjuk egymással, majd azt a rotációs vákuumbepárlón lepároljuk. Az így kapott diasztereomer sót mérjük a reaktorba. Felhasználás előtt a lepárlás során kapott anyagot szabad levegőn 1-2 napig szárítjuk. A nyomás alatt végzett kísérlet lényege ekkor az extrakciós lépés. Az eljárás végrehajtható inert hordozó, Perfil (őrölt perlit) felhasználásával is, ez esetben az atmoszférikusán elkészített oldathoz adagoljuk a porózus hordozót. Alkalmazása porszerű anyagot eredményez, segítségével elkerülhetjük az esetleg kristálypép állagú, kenődő diasztereomer só reaktoron belüli összetömörödését, ami megakadályozná a hatékony extrakciót. Ezt a technikát alkalmazta a kutatócsoport több, mint 15 resolválási rendszer esetében [17][18][19][20].

Az in situ sóképzéses kísérletek esetében a reagáló komponenseket oldószer nélkül, külön mérjük a reaktorba. Úgy tekinthetjük, hogy a reakció a szén-dioxiddal történő feltöltés után, így már oldószer jelenlétében indul meg. Ezért ebben az esetben hosszabb kevertetési idő szükséges, hiszen ki kell várnunk a reakció lehetőleg teljes lejátszódását az extraktív mosás megkezdése előtt. Az extrakció segítségével ebben az esetben is a szerves sav el nem reagált hányadát, valamint (amennyiben a sav racém volt) az esetleg keletkezett, instabilabb diasztereomer sót távolítjuk el [21][22].

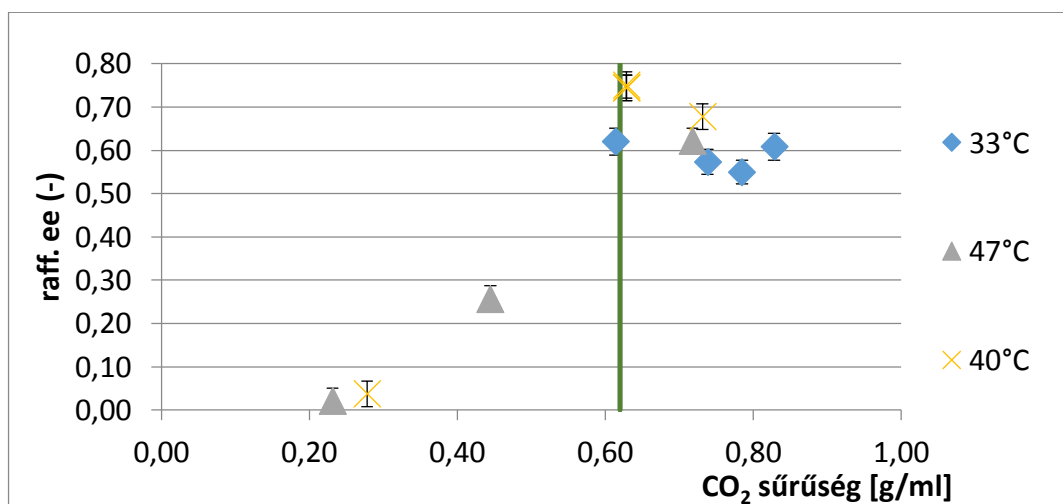
Antiszolvens kristályosításkor a savat és az optikailag tiszta bázist oldószerben reagáltatjuk. Azonban, az in vacuo módszerrel ellentétben az oldószert nem hajtjuk le. Az autoklávba a homogén oldatot töltjük be, ezután helyezük nyomás alá a rendszert. A szerves oldószerbe beoldódó szén-dioxid, mint antiszolvens idézi elő a diasztereomer só kiválását. Az extrakciós mosás során a szabadon maradó enantiomer mellett a bemért szerves oldószert is eltávolítjuk [23]. Nagyobb léptékű kísérleteknél alkalmaznak az előbbieken leírtaktól eltérő technikát is [24]. A legfontosabb különbséget az jelenti, hogy nem a szerves oldószeres fázishoz adják a szén-dioxidot, hanem éppen fordítva: a már nyomás alá helyezett berendezésbe fecskendezik be a szerves oldószerrel készített oldatot.

2.4. Oldhatósági szorzat mérések szuperkritikus szén-dioxidban

Szakdolgozatomban az irodalomban eddig nem publikált mérés technika kifejlesztésével foglalkoztam, amelynek célja a *cisz*-krizantémsav benzilamino butanollal képzett sójának vizsgálata, és a szuperkritikus szén-dioxidban a diasztereomerre jellemző oldhatósági szorzat értékek meghatározása volt.

A kutatócsoport tagjai korábban sikeresen reszolválták a piretroid-alapanyag *cisz*-krizantémsavat benzilamino butanollal 100-125 bar nyomáson, 33-47 °C hőmérsékleten. A reszolválást *in situ* és *in vacuo* kristályosítási technikával is elvégezték, vizsgálták a nyomás, a hőmérséklet, illetve ezekből adódóan a szén-dioxid sűrűségének hatását az elérhető enantiomertisztaságra és termelésre.

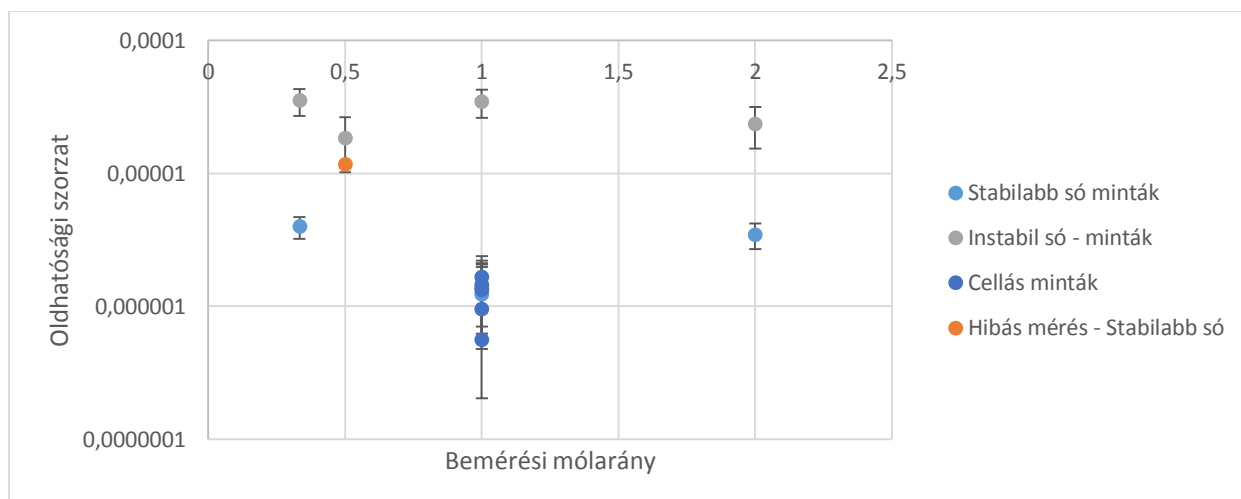
Magának a kristályosítási technikának az enantiomertisztaságra nem volt hatása. *In situ* sóképzés esetén fluid fázisban, akirális hozzátét nélkül lejátszódó reakció kb. fél óra alatt vezetett egyensúlyra. Az extrakció után a raffinátum enantiomertisztasága 75% volt 60%-os termelés mellett, míg az extraktumban 45%-os enantiomertisztaságot sikerült elérni. Az alkalmazott nyomás és hőmérséklet változása a szelektivitást széles határokon belül befolyásolta, azonban sem egyik, sem másik paraméter egyértelmű, egyedüli hatását nem sikerült igazolni. A 4. ábrán az *in situ* kristályosítási kísérletek eredményeit láthatjuk.



4. ábra – A *cisz*-krizantémsav benzilamino butanollal történő reszolválása során nyert adatok: a reakcióközeg sűrűségének hatása a raffinátum enantiomertisztaságára

Az ordináta tengelyen a raffinátum enantiomertisztaságát, az abszcissza tengelyen a szén-dioxid sűrűségét ábrázolták. Látható, hogy a zöld vonallal jelölt optimumig (kb $0,62 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$) az enantiomertisztaság nő, míg utána csökken. Az optimális paraméterek 100 bar nyomás és 40 °C hőmérséklet voltak. Azt gondoltuk, hogy a $0,62 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ alatt bekövetkező *ee*-növekedést

a szabadon maradó sav-enantiomer egyre növekvő oldhatósága, és így fokozódó kimosódása okozza. Az optimális sűrűségérték fölötti csökkenés pedig valószínűleg a kicsapódott diasztereomer só oldódásának és az extraktumban történő megjelenésének tudható be. Ezt a gondolatot alátámasztja a raffinátum termelésének csökkenése is [25]. A rezolválási eredmények értékelésekor merült fel a kérdés, hogy a diasztereomer só oldódása asszociátumként történik, vagy pedig a szervesetlen sók vizes oldataihoz hasonlóan, az oldhatósági szorzatnak megfelelően. Szakdolgozatom [26] készítése során egyik fő feladatom volt, hogy tisztázzam a só oldódási mechanizmusát. Ennek érdekében a laboratóriumi autoklávot mintavevő szerelvényekkel felszerelve végeztem méréseket, különböző bemérési molarányok mellett. A mérési pontosság ellenőrzésére a mostani kísérleteknél használt látóüveges cellában is elvégeztem az egyik mérés ismétlését. A nyomás- és hőmérséklet-értékeket a rezolválási kísérletek optimumának megfelelően 100 bar nyomáson és 40 °C hőmérsékleten végeztem. A *cisz*-krizantémsav két különböző enantiomerének hatását – hasonlóan a most tárgyalt méréssorozathoz – a királis amin két enantiomerének használatával modelleztem. A Marckwald-szabály szerint egy adott rezolváló ágens két különböző enantiomerje ugyanis felhasználható ugyanazon racém vegyület rezolválására, az ellenkező enantiomerekhez nyújtanak hozzáférést.



5. ábra – A *cisz*-krizantémsav benzilamino-butanol diasztereomer só oldhatósági szorzata a bemérési molarány szerint ábrázolva

Az 5. ábra diagramján a *cisz*-krizantémsav – benzilamino butanol diasztereomer só oldhatósági szorzatát ábrázoltam a bemérési molarány alapján. Látható, hogy a „Stabilabb só – minták”, illetve az „Instabilabb só – minták” mérési pontjai jó közelítéssel vízszintes egyenes vonalat követnek. Ebből következik, hogy a kiszámítható oldhatósági szorzat nem függ a bemérési molaránytól. Ez a következtetés igazolta, hogy a diasztereomer só oldódása

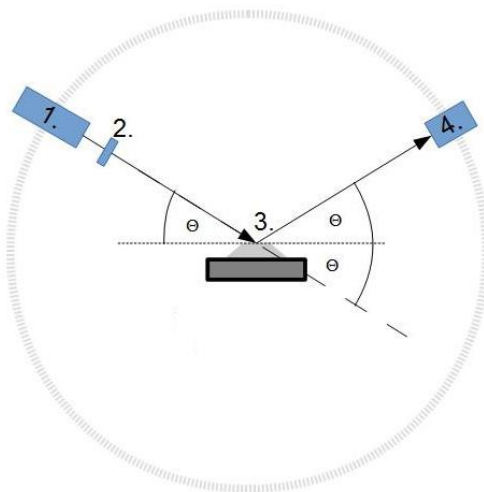
leírható az oldhatósági szorzattal. A tapasztalatot alapul véve TDK munkám során állandó mólaránnyal végeztem a méréseket.

2.5. Röntgen pordiffrakció

A röntgensugárzás szilárd testen történő diffrakciójának leírásánál több feltételezéssel is élünk [27]. A röntgenfoton hullámhosszát azonosnak tekintjük az elektronon történő szóródás előtt és után. A szórást koherensnek tekintjük: bármely szórócentrumon bekövetkező diffrakció során ugyanakkora fázisugrást feltételezünk. Végül nem vesszük figyelembe a hullám újraszóródását. A feltételezéseink alapján az adott anyag besugárzása után kapott interferenciaképet a szórócentrumok térbeli elhelyezkedése határozza meg. Egykristály diffrakciós mérés esetén a kristálytani síkok távolsága a jól ismert Bragg-egyenlet segítségével adható meg.

$$2d_{hkl} \cdot \sin \theta = \lambda$$

Az összefüggésben d_{hkl} jelöli az azonos Miller-indexű síkok távolságát, θ a röntgensugárzás beesési szöge, míg λ a sugárzás hullámhossza.



6. ábra – Röntgendiffrakciós mérés vázlatos ábrája. 1. Röntgensugárzó; 2. Rések és monokromátor; 3. Minta (egykristály vagy por); 4. Detektor

A diffraktométer fő részei a sugárforrás, a mintatartó és a detektor. A sugárforrás egy röntgensugárzó, melyben az izzó wolfram katódból kilépő elektronokat gyorsítják fel. Ezek az anódnak ütközve röntgensugárzást indukálnak. A röntgensugárzóból kilépő nyalábot résekkel szűkítik le, hullámhosszát monokromátor segítségével állítják be, majd a mintára vetítik.

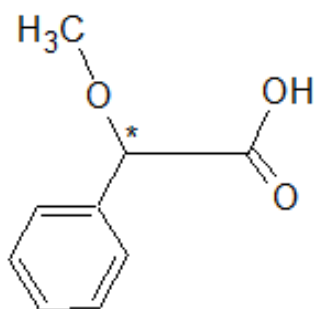
Mind a detektor, mind a sugárforrás elfordul a minta körül, melynek mindenkor szöge a θ szög. A detektor érzékeli a mintáról visszaszóródó röntgenfotonokat. A diffraktogramot számítógép állítja elő: a detektor által mért intenzitást ábrázolja a 2θ elfordulási szög függvényében.

Méréseim során az anyagi minőség ellenőrzésére használtam pordiffrakciós analízist. Az ilyen mintában – ahogy a nevéből is kitűnik – a mért térfogatban nagyon nagy számú kristályszemcse található. A kristályszemcsék orientációja véletlenszerű, ebből következőleg a mérés során kapott diffraktogram intenzitáseloszlása nem változik a minta forgatásától függően. A fentiekben leírt diffraktométer esetében csak a minta felületével párhuzamos kristálytani síkokról történik visszaszórás. A pordiffrakciós mérés esetében a részecskék véletlenszerű elhelyezkedése folytán minden síkból található olyan, mely épp párhuzamos a minta felületével. A módszer alkalmazható ismeretlen kristályos anyag azonosítására. Mivel a diffraktogramon a vonalak helyét és egymáshoz képesti relatív intenzitásait a vizsgált anyag kristályszerkezete és a rácspontokon található atomok minősége határozza meg, a pordiffraktogram a kristályos fázis azonosítására alkalmas. Mivel azonban az azonosítás csak összehasonlítás révén történhet meg, szükségünk van valamilyen standard diffraktogramra. Ehhez ismert anyagi minőségű standard, vagy pedig adatbázisból származó referencia szükséges. Szerencsére ma már rendelkezésre állnak több százezer vegyület pordiffrakciós képét tartalmazó, számítógéppel kereshető adatbázisok.

2.6. A vizsgált vegyületek

2.6.1. 2-metoxi-2-fenilecetsav

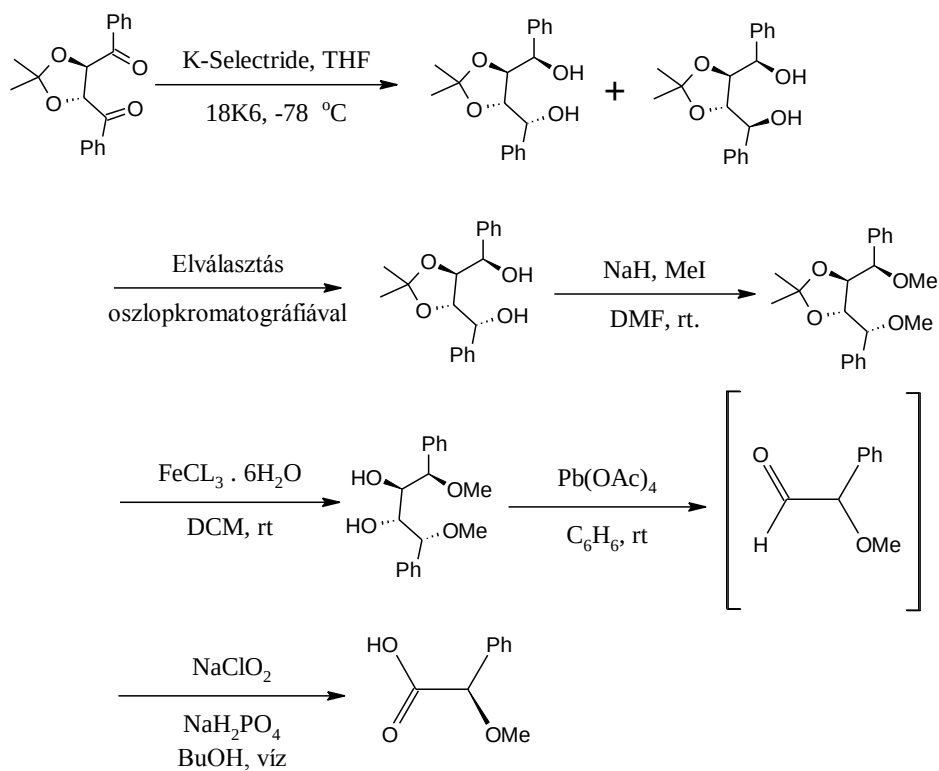
Apró, fehér kristályokból álló, szagtalan anyag. IUPAC neve 2-metoxi-2-fenilecetsav, a továbbiakban MMS-ként említem. Előállítását történhet mandulasavból, dimetil-szulfát segítségével végzett metilezéssel [28], vagy racém metil-2-bromo-2-fenilacetát és nátrium-metoxid reakciójából. Ebben az esetben a reakcióelegy hosszú refluxáltatása után nátrium-hidroxid oldattal mosva nyerhető a sav Na-sója, melyet alkoholos mosás és kénsavval végzett megbontás után tisztítási lépésekkel nyertek szilárd formában [29].



7. ábra - A 2- metoxi-2-fenilecetsav molekula szerkezete, a sztereoiszomerek elkülönítése nélkül

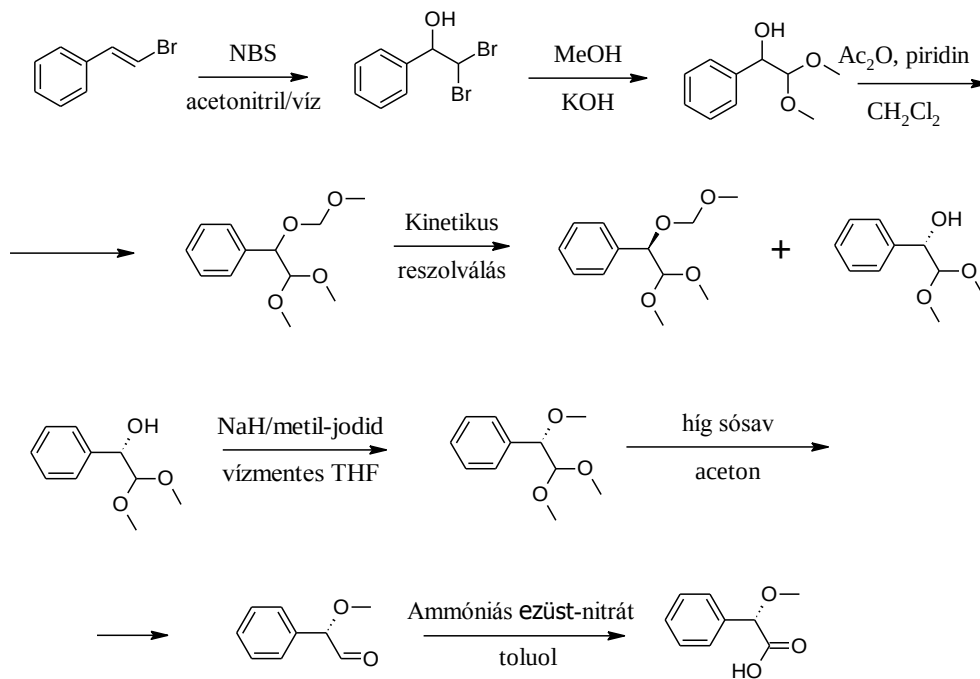
Az anyagot széleskörűen használják resolválószerként, valamint szerves szintézisek (pl. herbicidek) alapanyagaként, gyógyszeripari szintézisek alapanyagaként, segédanyagaként [30][31]. A jelen munkában használt ciklohexiletil-aminhoz igen hasonló szerkezetű feniletil-amin resolválószerrel, diasztereomer amidképzéssel (kovalens diasztereomer képzés) sikeresen resolválták: 29%-os termelés mellett 95%-os enantiomertisztaságot értek el [32]. MMS-sel diasztereomer sóképzéssel resolválható például a ciklohexiletil-amin. MMS resolválószerrel vizes oldatból kristályosítva érték el ciklohexilaminra a 89%-os enantiomertisztaságot, 11%-os termelés mellett, míg 2-propanolból végezve a kristályosítást a 88%-os tisztasághoz 27%-os termelés párosult [33]. Ekvivalens mennyiségben adva a racém anyaghoz 11%-os termelés mellett 99%-os enantiomertisztaságot figyeltek meg, ami konglomerátum jellegű vielkedésre utal. Diasztereomer észterképződésen alapul a dimetil-2-(2-O-benzilfenil)-2-hidroxiethylfoszfónát resolválása MMS-sel, ahol a képződő diasztereomereket oszlopkromatográfiával választották el [34].

Optikailag tiszta formában enantiomertiszta mandulasavból kiindulva, vagy racém MMS-t eredményező szintézis után resolválással állítják elő. Az irodalom említ egy sztereoszelektív szintézist, mely 95%-os termeléssel eredményez (R)-MMS-t [35]. A szintézis során egy dimeti-L-tartarátból előállított Weinreb-amidot reagáltatnak a megfelelő Grignard-vegyülettel, amivel egy diketont kapnak. A diketon jó termeléssel állítható elő a borkősavból, könnyen és nagy mennyiségben érhető el. A diketon előállítása utáni szintézislépéseket a 8. ábrán leírt reakcióegyenletben ismertetem.



8. ábra – Az R-MMS előállításának vázlatos reakciósémája

Egy másik sztereoszelektív szintézise során β -bromosztirolból kiindulva állítják elő 82%-os termelés mellett 80%-os enantiomertisztasággal [36]. A szintézis reakciósémáját a 9. ábrán mutatom be.



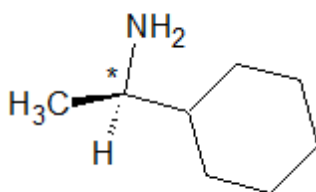
9. ábra - Sztereoszelektív szintézis a MMS előállítására

Ismert egy, az egyes enantiomereket kb. 80%-os termeléssel nyújtó 5 lépéses szintézis, mely a megfelelő vinil-arénből indul ki [37].

Számos resolváló ágense ismert, például alkaloidok, mint a kinin és a morfin, bár ezekkel nem érhető el nagy tisztaság és termelés. Efedrinnel már jó eredményeket értek el [29].

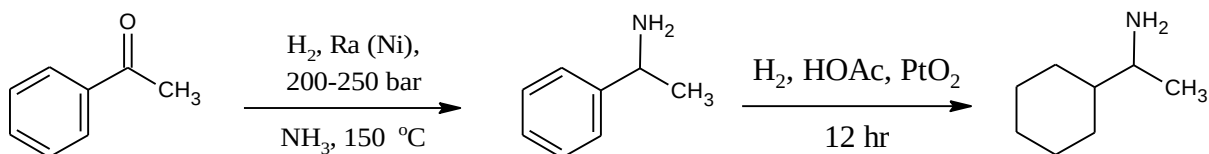
2.6.2. 1-ciklohexiletánamin

Áttetsző, igen kellemetlen szagú folyadék, bázikus monoamin. IUPAC neve 1-ciklohexiletán-1-amin, a továbbiakban CEA-ként hivatkozom rá.



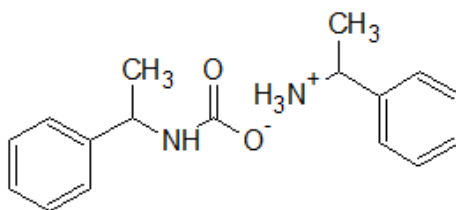
10. ábra -Az (1R)-1-ciklohexiletán-1-amin molekula szerkezete

Előállítható feniletíl-amin ecetsav oldatban végzett, PtO_2 katalizátort alkalmazó hidrogénezésével [38]. A hidrogénezés alapanyagául szolgáló 1-feniletánamint acetofenonból állítják elő Raney-nikkel vagy platina katalizátor jelenlétében történő redukív aminálással. [39]



11. ábra – Az 1-ciklohexiletán-1-amin előállítása acetofenonból kiindulva.

A CEA enantiomertiszta formája például MMS-sel történő resolválás útján nyerhető. Alkalmazását nehezíti, hogy a feniletíl-aminhoz [40] hasonlóan, levegőn annak szén-dioxid tartalmával karbamátot képez.

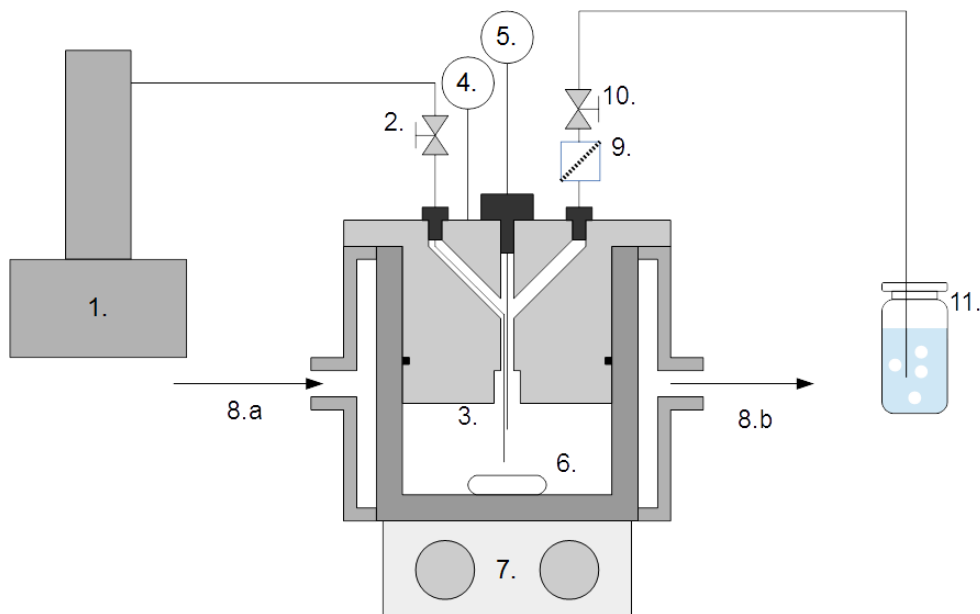


12. ábra – Az 1-feniletán amin saját magával képzett karbamát sója. Noha analitikai úton nem bizonyítottuk, nagyon valószínű, hogy levegőn, illetve szuperkritikus szén-dioxid jelenlétében a CEA a megfelelő analóg vegyületet képi.

Felhasználható királis ionos folyadékok szintézisében, melyeket enantioszelektív szintézisekben alkalmazhatnak [41], de gyógyszeripari alapanyagaként, királis LC kolonnák gyártásánál is használják [33].

3. KÍSÉRLETI MUNKA

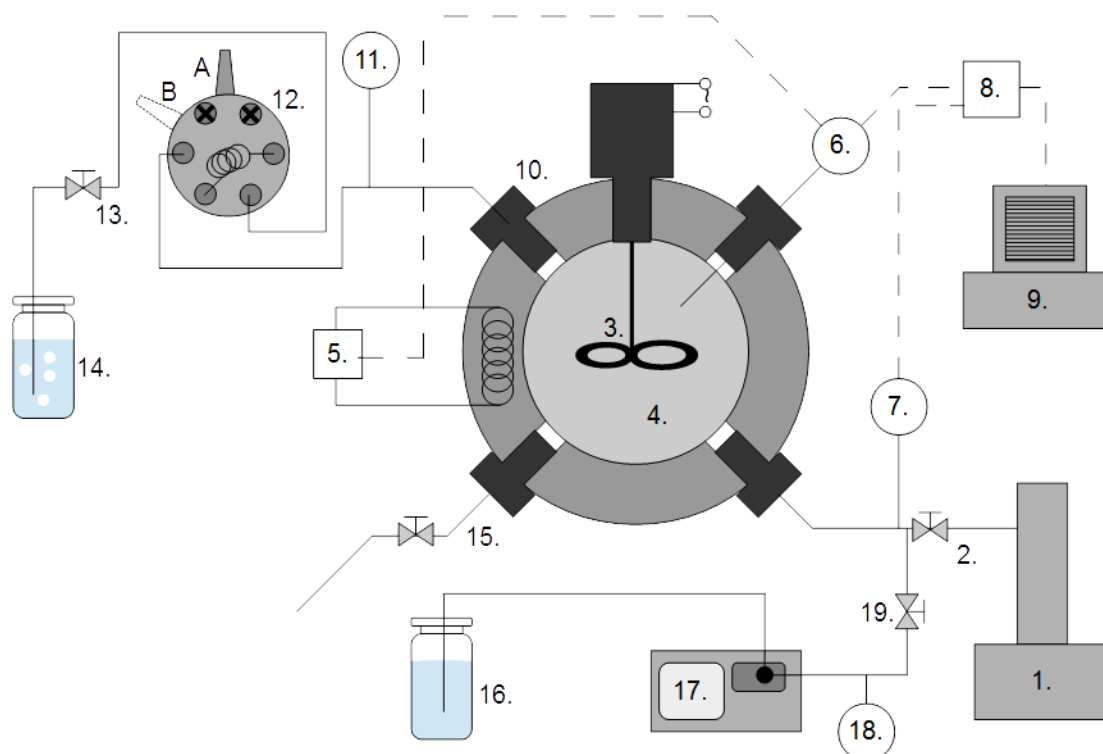
3.1. A resolválási kísérletekhez használt készülék



13. ábra – Az antiszolvens resolválásokhoz használt laboratóriumi autokláv. – 1. ISCO dugattyús szivattyú; 2. Szabályozó szelep; 3. Szén-dioxid bevezetőcső; 4. Manométer és nyomástávadó; 5. Hőmérő; 6. Mágneses keverőmag; 7. Mágneses keverő; 8. A termosztáló víz be- és kivezetése; 9. Szűrő; 10. Szabályozó szelep; 11. Folyadékcsapda

Az antiszolvens kristályosítási kísérletekhez használt laboratóriumi készülék vázlatos rajzát láthatjuk a 13. ábrán. A készüléket a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézete szállította. Az autokláv anyaga saválló acél, térfogata a szerelvényektől függően kb. 37 ml. A nyomás alatti mérések során a készüléket az (1.) ISCO 260 D típusú dugattyús szivattyú segítségével helyezhetjük nyomás alá. A feltöltés sebességét a (2.) szabályozó szelep segítségével állíthatjuk be. A szén-dioxid a (3.) bevezető csövön jut a reaktortérbe. Erre azért van szükség, hogy a kísérletek során végzett extrakciós mosások során a frissen bevezetett szén-dioxid kellően érintkezzen a reaktorban található keverékkel. Az autoklávban uralkodó körülményekről a (4.) manométer és nyomástávadó és a hőmérő (5.) nyújt tájékoztatást. Az ezek által gyűjtött adatokat számítógép segítségével monitorozzuk és tároljuk. A készülékben a keverést egy nagy teljesítményű mágneses keverőmotorral (7.) forgatott mágneses keverőmaggal (6.) biztosítjuk. Az állandó hőmérsékletet vízzel üzemelő termosztáttal biztosítjuk, mely a reaktort termosztáló köpenyen (8.a és 8.b) keresztül fűti. Az extrakció és a nyomásmentesítés során mindenképp el kell kerülni a kristálykihordást, ezért a műveletek térfogatáramát szabályozó (10.) szelep elé egy fém szűrőbetétet (9.) építünk be. A kinyert extraktumot a mosás és a nyomásmentesítés során a (11.) folyadékcsapdában fogjuk fel.

3.2. Az oldhatósági szorzat mérésekhez használt készülék



14. ábra - Az oldhatósági szorzatok méréséhez használt készülék vázlatos rajza. – 1. Dugattyús szivattyú a szén-dioxid szállításához; 2. Szelep a nyomás alá helyezés szabályozására; 3. Mágneses csatolású keverő; 4. Mozgatható dugattyú; 5. Hőmérsékletszabályozó fűtőrudakkal; 6. Hőmérséklet-távadó; 7. Nyomástávadó; 8. Jelátalakító; 9. Adatgyűjtő számítógép; 10. Mintavételi lehetőség a felső fázisból; 11. Csőrugós manométer; 12. Hatállású szelep; 13. A mintavételt szabályozó szelep; 14. Szerves oldószeres folyadékcspda; 15. Mintavételi lehetőség az alsó fázisból; 16. Beadagolható segédoldószer; 17. HPLC szivattyú; 18. Szelep a HPLC szivattyú leválasztására

A 14. ábrán látható a kísérletek során használt berendezés vázlata. Az alapkészülék (a látóüveges cella) a mérés céljainak megfelelő (nyomás alatti mintavétel és folyadékbetáplálás), gáztömör átalakítása és ellenőrzése TDK munkám részét képezte. A New Ways of Analytics Gmbh. (Németország) által gyártott nagynyomású látóüveges cella lehetőséget biztosít a benne zajló folyamatok – például kristályosodás, oldódás – közvetlen megfigyelésére. Az ábrán a készüléket szemből, metszetben ábrázoltam, hogy az általam alkalmazott, a mérés igényeihez igazított szerelvények megfelelően láthatóak legyenek. A készülék nyomás alá helyezésére az (1.) ISCO dugattyús szivattyú használható. A szivattyú elektronikája képes a beállított nyomást a dugattyú mozgatásával állandó értéken tartani. A szivattyú termosztáló köpennyel, és termoelemes hőmérővel rendelkezik, így a benne tárolt szén-dioxid állapota ismert lehet. A berendezés kijelzőjén megjelenik a henger aktuális térfogata. A feltöltés kezdetén és végén leolvasható térfogat-értékek különbségéből a szén-dioxid adott állapothoz tartozó sűrűségét adatbázisból kereshetjük ki, melynek segítségével számítható a bemért fluidum tömege. A feltöltés sebessége a (2.) szelep segítségével szabályozható. A látóüveges cellában az oldatok (vagy szuszpenziók) keverését a (3.)

mágneses csatolású keverőmotor biztosítja. Ennek fordulatszáma, így a keverés erőssége szabályozható. A cella térfogata változtatható, emiatt alkalmas a nyomás (és ezáltal a koncentrációviszonyok) állandó értéken tartására a mintavétel miatt csökkenő anyagmennyiség mellett is. A reakciótér térfogata a (4.) számú, pneumatikusan mozgatott dugattyú segítségével állítható kívánt méretűre kb. 44-70 cm³ tartományban. Természetesen szükség van a készülék hőmérsékletének pontos beállítására, ez hűtés esetén (az ábrán nem jelölt) hideg vízzel üzemeltethető hűtőköpeny, míg fűtés esetén (5.) hőmérséklet-szabályzóra kapcsolt elektromos fűtőrudak segítségével történik. A szabályzó ellenőrző jelét a (6.) termoelemes hőmérő szolgáltatja. A hőmérő, valamint a (7.) nyomástávadó jele a (8.) jelátalakítón keresztül érkezik a (9.) adatgyűjtő számítógépre. A PC monitorán megtekinthető a cellán belül mérhető nyomás-, valamint hőmérséklet-érték, de leolvasható a (4.) dugattyú aktuális pozíciójából számított térfogat is. Amennyiben a készülékben két fluidum fázisra szétváló rendszert vizsgálunk, lehetőségünk van mintavételre a nagyobb, és a kisebb sűrűségű fázisból is. Jelen mérések során a (10.) mintavevő csonkon keresztül nyertem ki a mintáimat. A (11.) csőrugós manométerről az adatgyűjtő számítógép üzemzavara esetén is leolvasható készülékben uralkodó nyomás. Ennek főként biztonságtechnikai jelentősége van, mivel a műszer pontossága jóval kisebb, mint a nyomástávadóé. A mintavevő rendszer legfontosabb eleme a (12.) mintavevő hurokkal felszerelt hatállású szelep. Ennek segítségével nyomás alatt lehet pontosan ismert térfogatú mintát leválasztani a celláról. A szelepre kapcsolt mintavevő hurok térfogata kalibrált: 2,175 ml. A hatállású szelep „A” állásban a cella felé van nyitva, míg „B” állásban a cella felé zár, és a (13.) szelep felé nyit. A (13.) szelep a mintavevő hurok nyomásmentesítésének szabályozására szolgál. A mintát a (14.) folyadékcsapdában nyelethetjük el az expandáló szén-dioxidból. Az alsó fázisból történő mintavételre szolgál a (15.) szeleppel szabályozott mintavevő csonk. Mivel méréseim során általában ülepedő kristályos fázis volt jelen, ezt a kivezetést csak a berendezés nyomásmentesítése során használtam. Amennyiben a mérés során szükség van a (16.) segédoldószer pótlására, vagy bemérésére, úgy ezt akár nyomás alatt is el tudjuk végezni a (17.) HPLC szivattyú segítségével. Mivel a HPLC szivattyú rövid idő alatt magas nyomást állít elő, valamint, mivel a mérés során ügyelni kell, hogy a szállítandó folyadékarom nyomása meghaladja a cellában található közeg nyomását, szükség van a (18.) manométer beépítésére. A (19.) szelep segítségével szabályozható a folyadékszállítás kezdetén előállított nyomás, valamint a HPLC szivattyú elzárható a szén-dioxid ellátó rendszertől, így megakadályozható, hogy abba oldószer kerüljön.

Érdemes megemlíteni, hogy a berendezés feltöltésére használt (1.) dugattyús szivattyút időnként újra kell tölteni szén-dioxiddal. A szén-dioxidot egy palackból, egy nagy nyomást előállítani képes kompresszor segítségével végezzük.

3.3. A mérések menete

Munkám során kísérleteket végeztem a MMS antiszolvens technikával történő resolválására, valamint a resolválás oldhatósági viszonyokkal magyarázható hátterének felderítésére.

3.3.1. Resolválást célzó kísérletek

Az alábbiakban a TDK munkám során kidolgozott, hatékony resolválást eredményező módszert ismertetem. 1:1 térfogatarányú toluol-acetonitril elegyben oldatot készítettem a racém MMS és enantiomertiszta (R)-CEA keverékéből. A bemérés során a resolváló ágens amint félekvivalens mennyiségben adtam a racém savhoz. Az oldatból szobahőmérsékleten kocsonyásnak tűnő, nem jól szűrhető fehér csapadék vált ki, mely azonban 40 °C környékén visszaoldódott. Az oldatot a reaktorba mértem, behelyeztem a keverőmagot, és a reaktort lezártam. Ezután az ISCO szivattyú segítségével állítottam be a kívánt szén-dioxid nyomást. Ekkor a reaktor szelepeit elzártam, és a keverést kb. 1000 rpm fordulatszámon megindítottam. Kb. fél óra várakozás után kezdtem meg a reaktorból az oldószer és az el nem reagált enantiomer kimosását. Ezt az ISCO szivattyú segítségével kb. $1,5 \frac{ml}{perc}$ térfogatárammal bevezetett szén-dioxiddal végeztem. A szivattyún megadott nyomás megegyezett a reaktorban tartani kívánt értékkel, az áramlást a leeresztést szabályozó szelep segítségével állítottam be. A távozó gáz által szállított komponenseket metanolos folyadékcspadában nyelettem el. A reaktortérfogat háromszorosának megfelelő szén-dioxid átáramoltatása után a bevezető szelepet ismét elzártam. A kivezető szelepet továbbra is nyitva tartottam, így nyomásmentesítve a készüléket. Az atmoszférikus nyomás elérése után az autoklávban található szilárd anyagot kikapartam. Az extraktum tömegének meghatározásához a csapdázáshoz használt oldószert rotációs vákuumbepárlón hajtottam le.

3.3.2. Oldhatósági szorzat mérések állandó nyomáson szén-dioxidban, illetve segédoldószer – szén-dioxid elegyben

Segédoldószer – szén-dioxid elegyben végzett mérések esetén a kutatócsoportban végzett, gáz antiszolvens technikával történő kísérletek bemérési arányait megtartva készítettem el a kiindulásként szolgáló oldatot, azaz segédoldószerként toluol és acetonitril 1:1

térfogatarányban előállított elegyét használtam. Az enantiomertiszta (S)-MMS-t kristályos formában mértem a látóüveges cellába. A folyékony, és rendkívül könnyen karbamátosodó amin megfelelő enantiomerét feloldottam 6,65 ml segédoldószerben, majd ezt az oldatot is a cellába mértem. Az előzetes oldásra azért volt szükség, hogy a beméréskor ne jelenjen meg azonnal a karbamát, mely fehér lerakódást képez a berendezés falán. A diasztereomer só képződése ugyanis sokkal lassabb, ha nem az amin, hanem annak karbamátja van nagy mennyiségben jelen. Az amint minden mérésnél ekvivalens mennyiségben adtam a savhoz. Az anyagokat a 14. ábrán jelölt (6.) hőmérő eltávolítása után egyszerűen be lehet mérni a készülékbe. A bemérést követően a hőmérő visszahelyezésével a cellát lezártam. A berendezést az (5.) hőmérséklet-szabályzó segítségével a megfelelő hőmérsékletre fűtöttem fel, majd az (1.) dugattyús szivattyú segítségével a méréshez szükséges nyomásra, ez esetben 130 barra töltöttem fel. A feltöltés közben rendszerint már elég korán megjelent a kicsapódó diasztereomer só. A nyomás növekedése során külön figyelmet kellett fordítanom arra, hogy a cella térfogatát kb. 60 ml-re állítsam be, mert ekkor a koncentrációviszonyok elég jól közelítik az autoklávos mérések viszonyait. A kívánt nyomás elérésekor egy-két percre elindítottam a keverést, de nem túl magas fordulatszámon. Így el tudtam érni, hogy a fehér, kristályos sót körülvevő fluid fázis teljesen homogén legyen, és beálljon az oldhatóságot meghatározó egyensúly.

A (14.) folyadékcsapdát gondosan megtisztított, és pontosan ismert tömegű üvegcsében készítettem el, hiszen a kinyert minta tömege rendszerint igen kicsi volt. A mintavétel során a (12.) váltószelepet „B” állásba fordítottam, majd a mintavevő hurok tartalmát óvatosan kiengedtem. Ezután a (13.) szabályozó szelepet elzártam, majd a váltószelep „A” állásba fordításával ismét feltöltöttem a mintavevő hurkot. Ekkor a (4.) dugattyú segítségével ismét a kívánt értékre állítottam a nyomást, majd néhány percet vártam, hogy a mintavevő hurokban a nyomáscsökkenés miatt kicsapódó anyagok visszaoldódhassanak. Ezt a műveletsort addig ismételtem, amíg a cella térfogatcsökkentésével már nem tudtam kompenzálni a nyomás csökkenését. Ekkor a mintavevő hurkot szerves oldószerrel (metanollal) kimostam, majd a mintát eltávolítottam. A metanol maradékát préslevegővel távolítottam el a mintavevő hurokból. A nyert mintát rotációs vákuumdesztillálón pároltam szárazra, majd tömegét mikromérlegen határoztam meg. A meghatározott tömegből, és a levett minta nyomás alatt mérhető térfogatából számítható az oldhatósági szorzat.

Hogy a mérési módszer minél hatékonyabb legyen (úgy idő, mint költségek szempontjából), a cellát nem nyomásmentesítettem az első mérés után. A szén-dioxid szivattyú segítségével

a cella térfogatát és nyomását az eredeti értékre állítottam vissza. Mivel a kristályos só nem oldódott fel teljesen, továbbra is a diasztereomer sóra nézve telített oldatként kezelhettem a fluid fázist. Azonban, mivel a mintavételek során a segédoldószer egy részét is eltávolítottam, a szén-dioxid és a szerves szolvens tömegaránya megváltozott, tehát immár egy új rendszeren ismételhettem meg a mérést.

3.3.3. Röntgen pordiffrakciós mérések

A pordiffrakciós felvételeket a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén található PANalytical X'Pert Pro MPD típusú diffraktométerrel készítettem. A készülékben X'celerator típusú detektor található. A készülék $\theta - \theta$ elrendezésű: mind a detektor, mind a sugárforrás azonos szögsebességgel mozog, a mintára nézve tükrös pozícióban. A sugárforrás réz anódú röntgenső volt, a méréseket így a réz K_{α} hullámhosszán (1,5408 Å) végeztem. A mérés során 40 kV feszültséget és 30 mA áramerősséget alkalmaztam. Az elhajlási szöget 4° és 44° között változtattam. Mivel a pordiffrakciós mérés elsősorban a minták anyagi minőségének összehasonlítását szolgálta, nem volt szükség különösen nagy felbontású felvételekre. Ezért, a gyors elemzés érdekében 3 perces mérési időt választottam.

3.4. Felhasznált anyagok

A mérések során felhasznált racém MMS-t a Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.-től szereztük be. Az enantimertiszta (S)-(+)-MMS a Thermo Fischer Scientific részét képező Acros Organics terméke. A CEA enantiomerjeit a Sigma-Aldrich Kft.-től vásároltuk, tisztaságukat gázkromatográfiás méréssel ellenőriztem. A segédoldószer elkészítéséhez használt toluol analitikai tisztaságú, a Ferak Berlin GmbH. terméke. A segédoldószer készítéséhez használt analitikai tisztaságú acetonitril, illetve a mintavételek során kinyert anyag abszorpciójához használt gradiens tisztaságú metanol, a Merck Kft. LiChroSolv termékcsaládjának része. A szén-dioxiddal végzett kísérletekhez a Linde Gáz Magyarország Zrt. minimum 99,5%-os, élelmiszeripari tisztaságú szén-dioxidját használtam, egyszer desztillálva.

3.5. Számítási módszerek

Mivel már a kísérletek közben szerepet kaptak a mérésekre vonatkozó számítások, fontosnak tartom azok részletes tárgyalását. Szükséges definiálnunk az általánosan használt molarány értéket. Ez a számérték a bemért bázis (n_b), illetve a bemért szerves sav (n_s) anyagmennyiségének hányadosa. A resolválási kísérletekben értékét 0,5-re állítjuk be. Egy később leírt egyszerűsítés miatt kísérleteimben az 1-es, mólekivivalens bemérést jelentő molarányt preferáltam.

$$MR = \frac{n_b}{n_s} \quad [-] \quad (1)$$

A resolválási kísérletek esetében értékelnem kellett az elválasztás hatékonyságát. Ennek mérésére használtam az enantiomertisztaságot, vagy enantiomerfelesleget (ee). Értéke az egyes enantiomerek százalékos aránya ($c_{\%}^R; c_{\%}^S$) különbségének abszolútértéke. Hasonlóan definiálhatjuk a diasztereomerfelesleget (de). Ekkor a számítást az egyes diasztereomerek százalékos arányaival végezzük el. A raffinátumok magas hőmérsékletű gázkromatográfiás elemzése során a diasztereomer só (feltehetően) teljesen disszociál. Így ez esetben a de értéke megegyezik az enantiomerfelesleg értékével.

$$ee = |c_{\%}^R - c_{\%}^S| \quad [\%] \quad (2)$$

A termelést (Y_R) a resolválási reakciók értékelésekor (a raffinátumét, és az extraktumét is) az elérhető maximális terméktömegre ($m_{R;elm}$) vonatkoztatva számítottam. Ez 1-nél kisebb molarány mellett a raffinátum esetében a bemért resolváló ágens anyagmennyiségének megfelelő diasztereomer só tömege. Hasonlóan számítható az extraktum termelése is, ott azonban az elérhető maximális elméleti tömeg a szabadon maradó sav tömege. A képletben m_R a raffinátum tömegét jelöli.

$$Y_R = \frac{m_R}{m_{R;elm}} \cdot 100 \quad [\%] \quad (3)$$

Mivel minden kísérletnél pontosan kellett ismernem a látóüveges cellában található segédoldószer és szén-dioxid tömegarányát, számítanom kellett ezek tömegét. A segédoldószer tömegét ($m_{s.osz.}$) bemért térfogata ($V_{s.osz.}$), és az egyes komponensek sűrűsége alapján számítottam. Mivel a két szerves szolvenst 1:1 térfogatarányban elegyítettem, az oldószerkeverék sűrűsége ($\rho_{s.osz.}$) az egyedi komponensek sűrűségének

számtani közepe. A toluol és az acetonitril keverésekor esetleg fellépő kontrakciót vagy dilatációt a bemért kis térfogat miatt elhanyagoltam.

$$\rho_{s.osz.} = \frac{\rho_{toluol} + \rho_{acetonitril}}{2} \quad \left[\frac{g}{ml} \right] \quad (4)$$

$$m_{s.osz.} = V_{s.osz.} \cdot \rho_{s.osz.} \quad [g] \quad (5)$$

A tömegarány számításához ismernem kellett a bemért szén-dioxid tömegét. Ezt a feltöltéskor használt dugattyús szivattyú kijelzőjéről leolvasott térfogatértékek segítségével számítottam. A szivattyú hengerének kezdeti (V_{ISCO_0}) és végső (V_{ISCO_1}) térfogatának különbsége (ΔV_{ISCO}), valamint a szén-dioxid sűrűsége (ρ_{CO_2}) segítségével a bemért tömeg (m_{CO_2}) könnyedén kifejezhető. A hiányzó sűrűségértékeket a NIST internetes adatbázisából kerestem ki a pontos nyomás és hőmérséklet ismeretében.

$$\Delta V_{ISCO} = V_{ISCO_0} - V_{ISCO_1} \quad [ml] \quad (6)$$

$$m_{CO_2} = \rho_{CO_2} \cdot \Delta V_{ISCO} \quad [g] \quad (7)$$

Az így kiszámolt két tömegértékből már számítható az oldószerek tömegaránya (R). Ez a mennyiség a bemért segédoldószer tömegének, illetve a feltöltéskor bemért szén-dioxid tömegének hányadosa.

$$R = \frac{m_{s.osz.}}{m_{CO_2}} \quad \left[\frac{g}{g} \right] \quad (8)$$

3.5.1. Oldhatósági mérések

A minta tömegének (m_m) megmérése után kiszámítottam annak anyagmennyiségét (n_m). Ehhez, és az ezután következő számításokhoz fontos pontosan 1-es molarány mellett bemérni a kiindulási anyagokat, mivel ezekben a számításokban a mintában található anyagot 1:1-es arányú diasztereomer sóként kezeltem. Ez megfelelően pontos bemérés esetén nem okoz pontatlanságot. A számításokhoz felhasználtam a diasztereomer só ($M_{s\acute{o}}$), a sav (M_s), illetve a bázis (M_b) moláris tömegét.

$$n_{minta} = \frac{m_m}{M_{s\acute{o}}} = \frac{m_m}{M_s + M_b} \quad [mmol] \quad (9)$$

A nyomás alatt levett minta térfogatát (V_m) a mintavevő hurok használatok számának (N_m) és a mintavevő hurok (előzőleg kalibrált) térfogatának (V_h) szorzataként számítottam.

$$V_m = N_m \cdot V_h \quad [ml] \quad (10)$$

Az anyagmennyiségből és a térfogatból meghatározható a diasztereomer só koncentrációja ($c_{s\acute{o}}$) a fluid fázisban.

$$c_{s\acute{o}} = \frac{n_m}{V_m} \quad \left[\frac{mmol}{ml} \right] \quad (11)$$

Mólekvalens bemérés esetén feltételezhető, hogy a sav és a bázis egyenlő mennyiségben jelenik meg a mintában. Így az oldhatósági szorzat (a szervetlen sók vizes oldataihoz hasonlóan) a koncentrációk szorzataként lenne számítható. Mivel azonban a sav és a bázis koncentrációja megegyezik, és a (11) egyenletben kiszámolt koncentrációval is egyenlő, az oldhatósági szorzat egyszerűbb alakban megadható.

$$L = c_{s\acute{o}}^2 \quad \left[\left(\frac{mmol}{ml} \right)^2 \right] \quad (12)$$

Az állandó nyomáson végzett mérések között, mivel a készüléket nem nyomásmentesítettem, a mintavételek számából, és a kezdeti bemérési értékekből kellett számítanom a cellában éppen található szén-dioxid ($m_{CO_2; n}$) és segédoldószer tömegét. A kezdeti bemérés, illetve az előző mérés már ismert szén-dioxid tömegét ($m_{CO_2; n-1}$) felhasználva az „új” feltöltés után a cellában található szén-dioxid tömege:

$$m_{CO_2; n} = m_{CO_2; n-1} \cdot \left(1 - \frac{V_m}{V_0} \right) + \Delta V_{ISCO} \cdot \rho_{CO_2} \quad [g] \quad (13)$$

A képletben szereplő mintatérfogat (V_m) a feltöltést megelőző mérés során levett minták térfogata, értéke a (10) egyenlettel számítható. Ehhez hasonlóan, az egyenletben szereplő hányados nevezőjében található V_0 érték a feltöltést megelőző mérés során a cella kezdeti térfogata. A (13) képletben található összeg második tagja a szén-dioxid rátöltés során bemért tömeget adja meg.

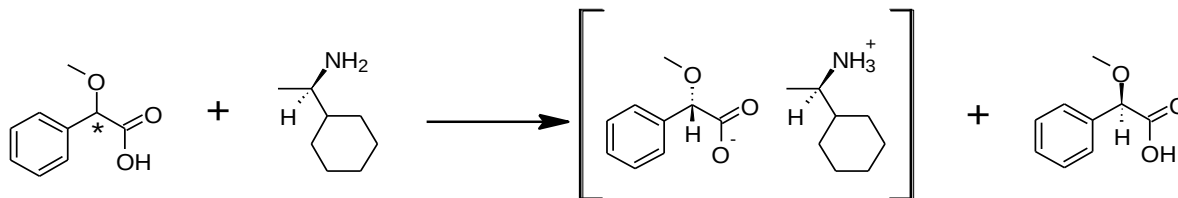
A szén-dioxid tömegéhez hasonlóan adható meg a cellában aktuálisan található segédoldószer tömege ($m_{s.osz.; n}$). Azonban, mivel az állandó nyomáson végzett mérések során nem adtam segédoldószert a rendszerhez, elég a fogyást kifejező tagot tekintenünk. Az előző mérésből, illetve a kezdeti bemérésből adódó tömegértéket $m_{s.osz.; n-1}$ jelöli

$$m_{s.osz.; n} = m_{s.osz.; n-1} \cdot \left(1 - \frac{V_m}{V_0} \right) \quad [g] \quad (14)$$

4. A MÉRÉSI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1. Reszolválási, kristályosítási kísérletek

A tanulmányozott részolválási reakció egyenletét a 14. ábrán mutatom be.



15. ábra - A racém MMS reakciója az (R)-CEA-val. Szögletes zárójelben a kicsapódó diasztereomer só.

Szakdolgozatom [26] készítése során előkísérleteket végeztem az MMS CEA-val történő részolválására. Ezen előkísérletek során antiszolvens kristályosítást célzó kísérleteket is végeztem, 0,5-es molarány mellett, metanol segédoldószerrel. TDK munkám során a segédoldószer lecserélésével próbáltam jobb enantiomertisztaságot elérni, továbbra is 0,5-es molarányt alkalmazva. A toluol-acetonitril elegy használata miatt több kísérlet is sikertelen volt, mert a tömítésre használt gumigyűrűk nem tudtak ellenállni az oldószernek. Problémákat okozott a mosás során a szűrő eldugulása. Emiatt nem lehetett megfelelő mennyiségű szén-dioxidot átáramoltatni a rendszeren, így az oldószert nem sikerült eltávolítani. Ekkor a remélt száraz termék helyett a segédoldószert tartalmazó, gyakran elfolyósodó anyagot találtam a reaktorban. A problémát meg lehet oldani nagyobb pórusméretű szűrő alkalmazásával, azonban ekkor az extraktumba kerülnek a raffinátum legapróbb kristályai. Ezáltal a módszer hatékonysága romlik. A problémák kiküszöbölése után sikerült létrehozni egy 120 baron és 40-45 °C-on reprodukálhatóan működő mérési módszert. A módszert azóta kutatócsoportunk több tagja alkalmazta a részolválási rendszer vizsgálatakor. Az ismételhetőség szemléltetésére az általam végzett mérések közül mutatok be kettőt a 2. táblázatban.

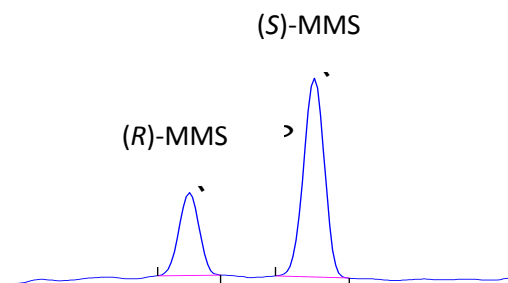
Mérés száma	Y_R [%]	Y_E [%]	ee_R^S [%]	ee_E^R [%]
MPAM-22	88	99	45,1	45,1
MPAM-26	69	116	42,5	-

2. táblázat - Az általam elvégzett antiszolvens technikát alkalmazó részolválási kísérletek eredményei

A mennyiségek megjelölésénél alsó indexben a minta (raffinátum vagy extraktum), míg felső indexben az MMS dúsuló enantiomerje található. Fontos megjegyezni, hogy az

MPAM-26 kísérlet raffinátumának nem sikerült a teljes tömegét kinyerni a reaktorból, az utólagos, oldószeres kimosás során elvesztettem egy kevés anyagot. Az alacsonyabb raffinátum termelés valószínűleg ezzel magyarázható. A túl magas extraktum termelés oka lehet kristálykihordás a reaktorból, vagy az, hogy a vákuumbepárlás után a minta még mindig tartalmazott valamennyi oldószert.

Mivel hosszas fejlesztések során sem sikerült kidolgozni megfelelő analitikai módszer, a minták elemzését a CycloLab Cyclodextrin Research & Development Laboratory, Ltd. végezte kapilláris elektroforézissel, amit ezúton is köszönünk.



16. ábra - A kapilláris elektroforézissel történő MMS meghatározás kromatogramjának részlete.

Az 16. ábrán bemutatott, általuk felvett kromatogramon látható, hogy az MMS két enantiomerének csúcsa jól elválnak egymástól.

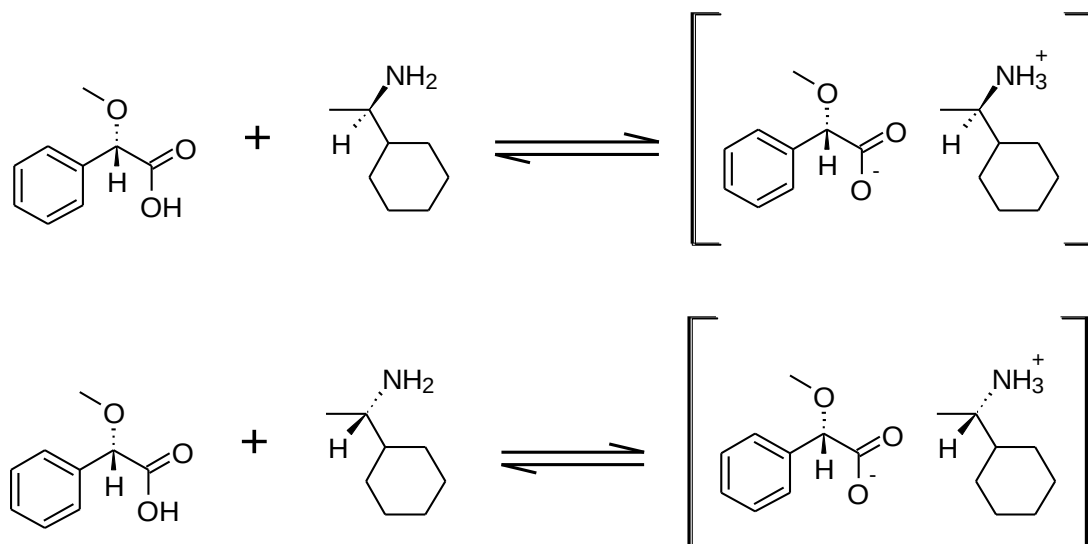
4.2. Oldhatósági szorzat meghatározások

4.2.1. Nyomás alatti mérések

Kutatócsoportunk tagjai sikerrel folytatták az in situ kristályosítással történő reszolválás kidolgozását. Tárkányi Máté kísérletei során reszolváló ágensként (R)-CEA-t felhasználva a raffinátumban 52%-os, míg az extraktumban 49%-os *ee*-t ért el egy lépésben. A reszolváló ágens félkvivalens mennyiségben adta a racém savhoz. A termelések a raffinátum esetén 92%-nak, az extraktum esetén 32%-nak adódtak. A rendkívül hosszú (kb. 170 óra) reakcióidő alatt több minta levételére is sor került, az ezek során elvesztett anyag mind az extraktum termelését csökkenti.

Az in situ kristályosítással végzett sikeres kísérletek háttérében feltételezésünk szerint termodinamikai kontroll áll: az egyik diasztereomer só sokkal jobban oldódik szén-

dioxidban, mint a másik. A jelenséget szakdolgozatomban, cisz-krizantémsavval elvégzett mérések során sikerült is igazolnom. A vegyület benzilamino-butanollal képzett diasztereomer sóinak oldhatósági szorzatai között kb. 2 nagyságrend különbség volt mérhető. Jelen munkám során a látóüveges cellában elvégeztem az MMS-CEA diasztereomer sói esetében is a szerves oldószert mellőző rendszerben az oldhatósági mérést.



17. ábra - Az -MMS reakciója az (R)-CEA-val (fent) és az (S)-CEA-val.

Az enantiomertiszta sav reakcióját a resolváló ágens két enantiomerével a 17. ábrán mutatom be. Az olcsóbb amin cseréje a rendkívül drága sav-enantiomerek helyett a kísérletek végeredményét nem befolyásolja. Marckwald szerint ugyanis a resolváló ágens különböző enantiomerjeit felhasználva a resolválandó anyag mindkét enantiomerjéhez azonos feltételek mellett juthatunk.

TDK munkám során 13 mérést végeztem, enantiomertiszta savból és a megfelelő CEA-enantiomerból előre elkészített diasztereomer sóval, segédoldószer adagolása nélkül. A komponenseket ekvivalens mennyiségben reagáltattam, a cellába mindig annyi diasztereomer sót mértem, hogy látható mennyiségű szilárd anyag maradjon meg. A méréseket 40 °C hőmérsékleten végeztem, a nyomást 100 és 200 bar között változtattam. A tömegvisszaméréshez használt analitikai mérleg pontatlansága, illetve valószínűleg a kristálykihordás miatt a kapott oldhatósági szorzatok szórása nagyon nagy. A mérések szerint a diasztereomer sók oldhatósági szorzatai a segédoldószer-mentes rendszerben $10^{-8} - 10^{-9} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{ml}}\right)^2$ nagyságrendbe esnek. Mivel azonban a későbbiekben tárgyalt segédoldószeres mérések eredményei is hasonlóak, valószínű, hogy a minták elszennyeződése, vagy a kristálykihordás miatt ezek az eredmények nem hitelesek. A

feltételezett termodinamikai kontroll egyértelmű bizonyítéka lenne a diasztereomerek oldhatósági szorzatai között észlelhető 1-2 nagyságrend különbség. Ez a mérési eredményekben valószínűleg a nagy pontatlanság miatt nem látszik.

A sikeres antiszolvens kristályosítások elméleti hátterének vizsgálatára végeztem el az oldhatóság méréseket segédoldószeres rendszerben. A segédoldószer és a szén-dioxid tömegarányának hatását vizsgáltam a képződő diasztereomer só oldhatóságára. Mivel a cellában viszonylag nagy mennyiségű kristály vált ki, nehéz volt megakadályozni, hogy szilárd anyag kerüljön a mintavevő hurokba. Kristálykihordás esetén természetesen a valószínűsíthető oldhatóságnál lényegesen nagyobb érték adódik mérési eredményként. A jelenség azonban könnyen észrevehető, hiszen a látóüveges cellában a kristályos fázis mozgását folyamatosan figyelemmel tudtam kísérni. Későbbi mérések során kevesebb anyag bemérésével csökkentettem a kicsapódó anyag térfogatát. A dolgozatban tárgyalt mérések esetén 1-es molarány mellett az (S)-MMS és (S)-CEA sóval történő méréseknél kb. 40 mg savat és kb. 30 mg bázist mértem be, míg az (S)-MMS és (R)-CEA sóval történő kísérleteknél 20 mg savval és 15 mg bázissal dolgoztam. Minden új beméréshez 6,65 ml térfogatra bemért 1:1 acetonitril-toluol elegyet használtam. A mérési eredményeket a 3. és 4. táblázatokban foglalom össze.

Minta száma	$R \left[\frac{g}{g} \right]$	$L \left[\left(\frac{mmol}{ml} \right)^2 \right]$
MPAM-53	0,104	$2,93 \cdot 10^{-8}$
MPAM-54	0,073	$2,36 \cdot 10^{-8}$
MPAM-55	0,051	$9,67 \cdot 10^{-9}$
MPAM-63	0,108	$3,36 \cdot 10^{-7}$
MPAM-64	0,075	$4,97 \cdot 10^{-7}$
MPAM-65	0,050	$9,95 \cdot 10^{-8}$

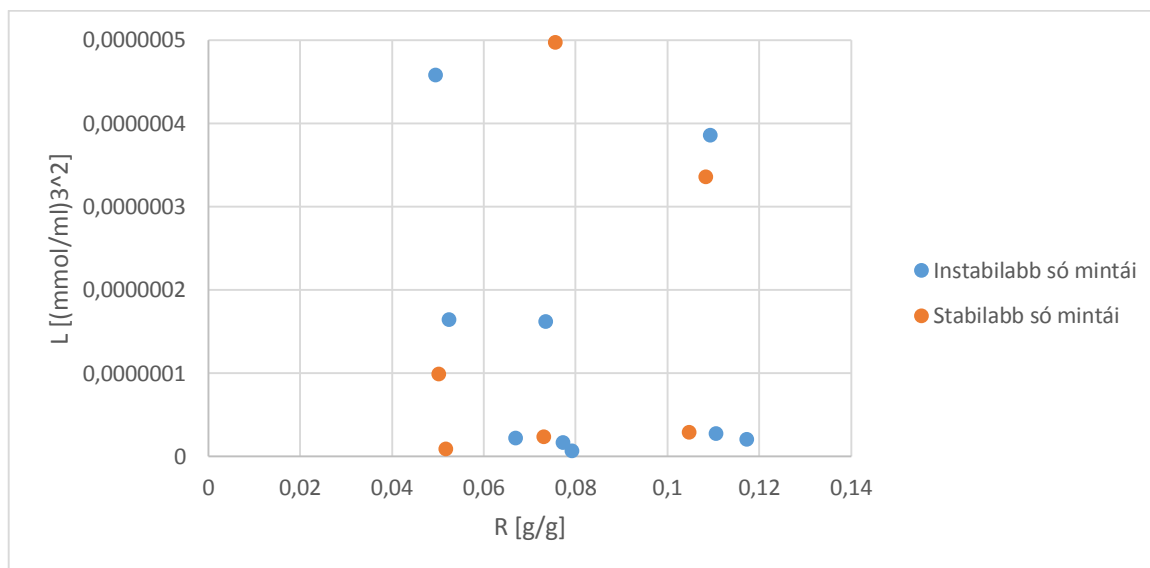
3. táblázat - Az (S)-MMS és (R)-CEA diasztereomer sójának oldhatósági szorzatai; a piros háttérű sorokban szereplő méréseknél kristálykihordást figyeltem meg.

A 3. táblázatban a stabilabb diasztereomer sóval végzett mérésekből számított oldhatósági szorzatokat foglaltam össze. A piros háttérrel megjelölt minták esetében szemmel látható volt a kristálykihordás, ennek megfelelően az eredményként kapott oldhatósági szorzat is egy-két nagyságrenddel nagyobb a hibátlan mérések eredményénél.

Minta száma	R $\left[\frac{g}{g}\right]$	L $\left[\left(\frac{mmol}{ml}\right)^2\right]$
MPAM-50	0,109349	$3,86 \cdot 10^{-7}$
MPAM-51	0,073597	$1,62 \cdot 10^{-7}$
MPAM-52	0,052446	$1,64 \cdot 10^{-7}$
MPAM-56	0,066984	$2,22 \cdot 10^{-8}$
MPAM-57	0,117322	$2,10 \cdot 10^{-8}$
MPAM-58	0,079248	$7,02 \cdot 10^{-9}$
MPAM-59	0,049606	$4,58 \cdot 10^{-7}$
MPAM-60	0,110584	$2,80 \cdot 10^{-8}$
MPAM-61	0,077356	$1,70 \cdot 10^{-8}$

4. táblázat - Az (S)-MMS és az (S)-CEA reakciójából képződő só adatai; a piros háttérű sorokban szereplő mérések során kristálykihordást figyeltem meg.

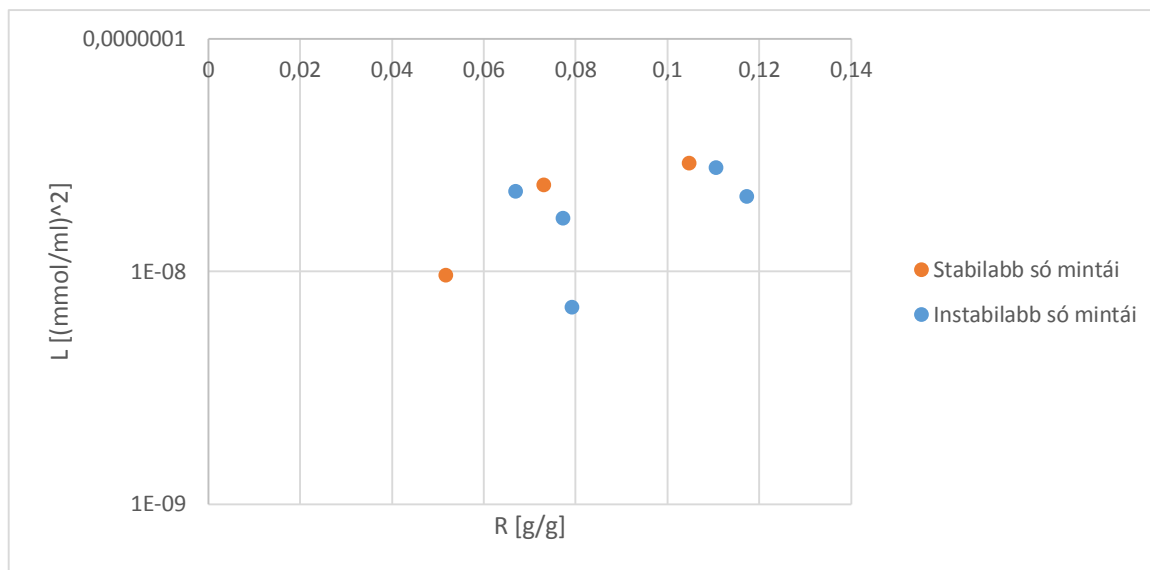
A 4. táblázatban is színes háttérrel jelöltem a kristálykihordás miatt a valósnál nagyobb oldhatóságot jelző méréseket. A mérési eredményeket diagramon ábrázolva azonnal szembetűnő a kristálykihordás által okozott nagy különbség. A diagram bemutatásával érzékeltetni szeretném, hogy a megfelelően megválasztott bemérési anyagmennyiség döntő lehet a pontos, valódi mérési eredmények szempontjából.



18. ábra - A meghatározott oldhatósági szorzatok diagramon ábrázolva. Jól látható a kristálykihordás által okozott eltérés.

A 18. ábra diagramjának abszcissa tengelyén a segédoldószer és a szén-dioxid tömegarányát, míg az ordináta tengelyen a kiszámított oldhatósági szorzatot ábrázoltam.

Amennyiben azonban elhagyjuk a nyilvánvalóan hibás mérések adatpontjait, a valós oldhatósági értékek alapján vonhatunk le következtetéseket (19. ábra).



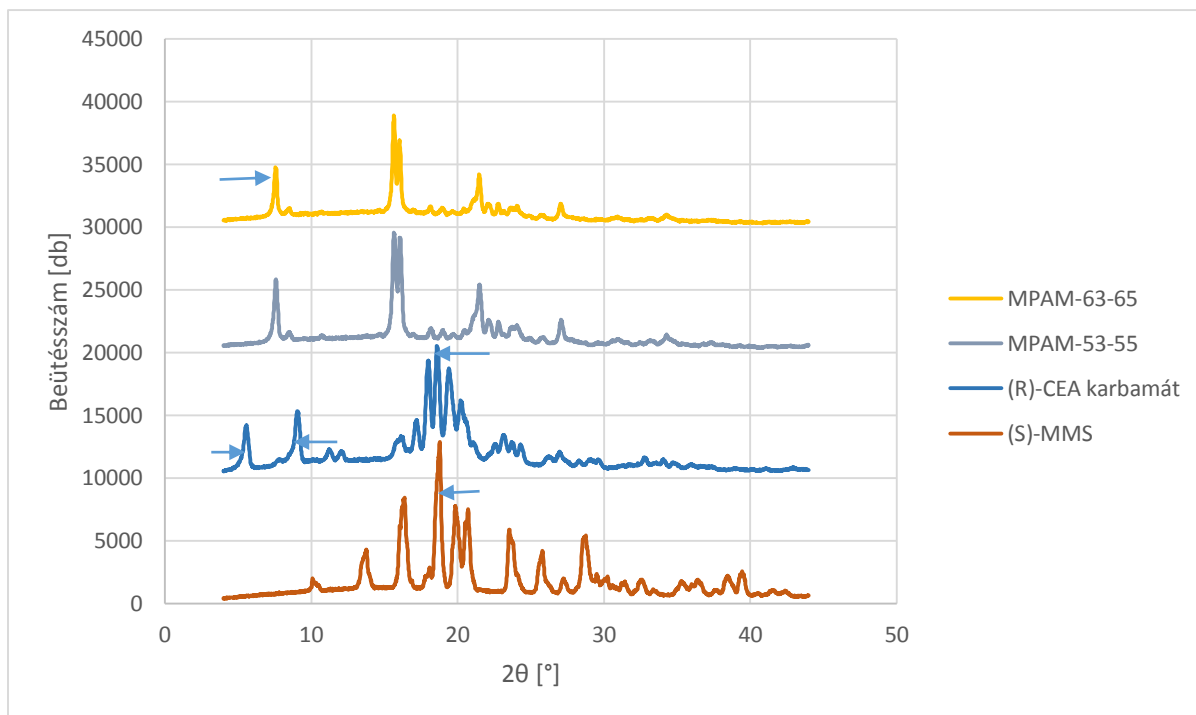
19. ábra - A meghatározott oldhatósági szorzatok, a hibás mérések adatpontjainak elhagyásával

A 19. ábrán a diagram tengelyei megegyeznek a 18. ábrán felírtakkal. Azonban itt az ordináta tengely logaritmikus skálával szerepel. A pontokat tekintve megfigyelhető, hogy a segédoldószer mennyiségének csökkentésével kis mértékben csökken a diasztereomer só oldhatósága. Ez valószínűleg magyarázható a poláros acetonnitril kisebb mennyiségével. Az is megfigyelhető, hogy a két diasztereomer só oldhatósága ebben a segédoldószeres rendszerben gyakorlatilag azonos. Ez, ellentétben a *cisz*-krizantémsav és (valószínűleg) az MMS diasztereomer sóival kizárólag szén-dioxidot használó mérések eredményeivel elveti a kristályképződés termodinamikai kontrollját. Ez esetben tehát a kristályosodás kinetikai kontrollja meghatározó: az egyik diasztereomer kristályainak göcképzési és/vagy növekedési sebessége valószínűleg sokkal nagyobb, mint a másik diasztereomeré. Ezt természetesen befolyásolhatják az oldatban esetleg jelen lévő göcképzők.

4.2.2. Röntgen pordiffrakciós elemzések

Munkám során a kiindulási anyagként használt (S)-MMS, valamint a felhasznált CEA mindkét enantiomerjéből képzett karbamát só pordiffrakciós felvételét elkészítettem. A nyomás alatti, segédoldószeres kísérletekből minden alkalommal elegendő mennyiségű diasztereomer só maradt vissza ahhoz, hogy a kristályos anyag levegőn történő kiszáritása után szintén felvételt készíthessek róla. A diffraktogramok összehasonlításával információt nyertem a kiindulási anyagok átalakulásáról. A könnyebb összehasonlítás érdekében a

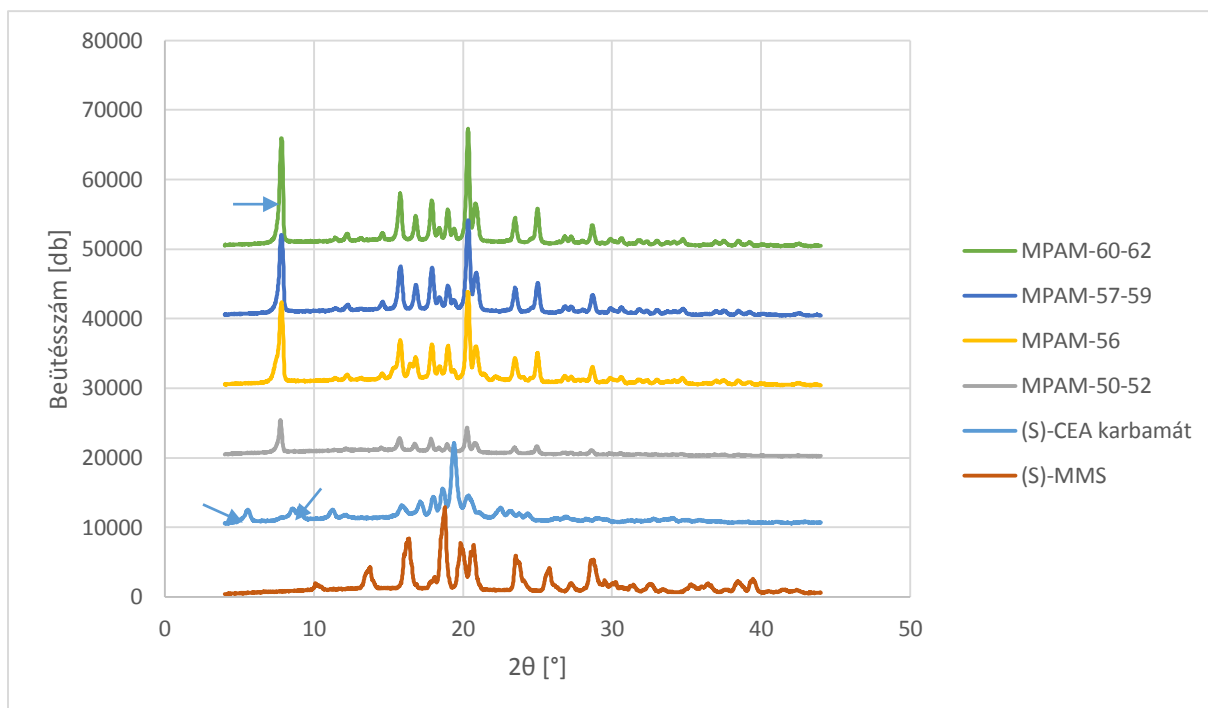
diffraktogramokat az ordináta tengely mentén egymástól eltoltam. Az összehasonlításhoz használt csúcsokat az ábrákon megjelöltem.



20. ábra –Az (S)-MMS és az (R)-CEA karbamát diffraktogramjának összehasonlítása a belőlük képzett diasztereomer sók felvételével

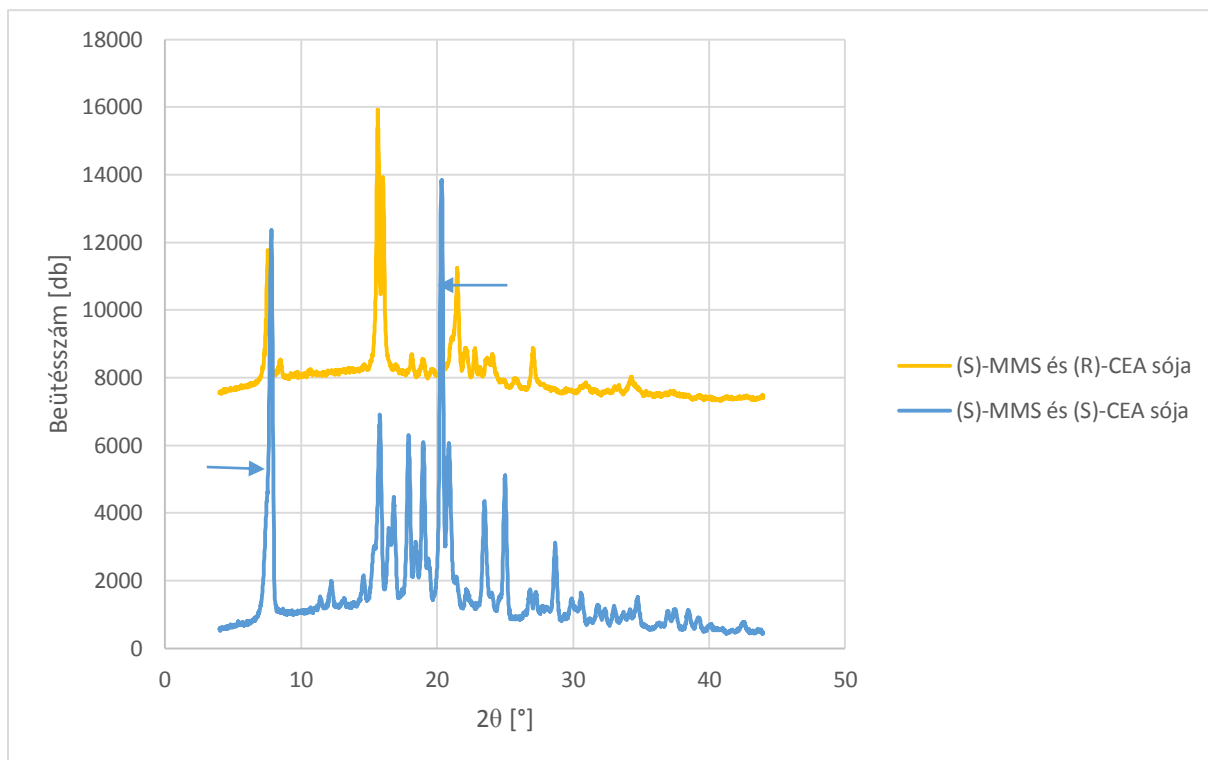
A nagynyomású szén-dioxid közegben tehát a megfelelő sav és bázis enantiomerekből képződő diasztereomer só, az (S)-MMS, valamint a bemért CEA karbamát sója fordulhatnak elő. A CEA karbamátot az oldhatósági mérésekhez nagyon hasonló körülmények között, szén-dioxidban preparáltam. A diasztereomer sókat az ábrákon a hozzájuk tartozó kísérlet-sorszámokkal jelöltem meg. Mivel egy beméréssel általában három mérést végeztem el, egy szilárd diasztereomer só is három méréshez tartozik. A 20. ábrán a stabilabb, (S)-MMS-ből és (R)-CEA-ból képzett diasztereomer diffraktogramjait láthatjuk az (S)-MMS, illetve az (R)-CEA karbamátjának felvételével összehasonlítva. A diasztereomer sók esetében megjelenő csúcs kb. 8°-nál, mely az (S)-MMS diffraktogramjáról hiányzik, valamint a tiszta sav diffraktogramján megtalálható ám a sók esetében hiányzó csúcs kb. 19°-nál egyértelművé teszi, hogy a diasztereomer sóként tekintett anyag kristályrácsa, és így maga az anyag is különbözik az előállításához használt savtól. Mivel a szén-dioxiddal történő érintkezés hatására azonnal kivált a CEA karbamát sója, ennek felvételét vizsgáltam meg. A diasztereomer sókkal összehasonlítva, látható, hogy a sók diffraktogramjairól hiányzik a CEA karbamát esetében 10°-ig bezárólag megjelenő két csúcs, valamint a 18-20° között látható csúcsok. Ezért megállapítható, hogy a mérések során nyert szilárd anyag különbözik

mindkét komponenstől: a cellában lezajló kémiai reakció terméke, a diasztereomer só. A két méréssorból készített diffraktogramok egyértelmű egyezést mutatnak, mely arra utal, hogy a két kísérletben ugyanolyan kristályrácsú, azonos minőségű anyagot sikerült előállítani.



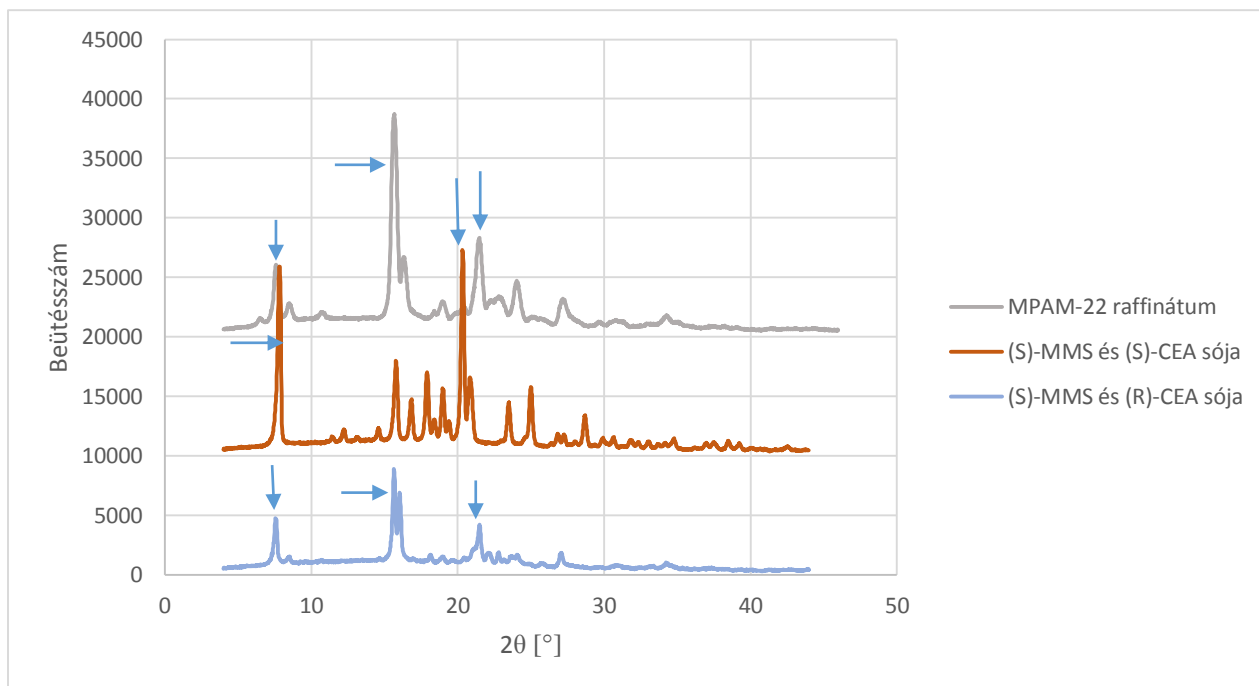
21. ábra - Az (S)-MMS és az (S)-CEA karbamátjáról, valamint a belőlük képzett diasztereomer sókról készült pordiffrakciós felvételek

Hasonlóan a 20. ábrán láthatóhoz, az instabilabb ((S)-MMS és (S)-CEA) diasztereomer sóról, és az (S)-CEA karbamátjáról is elkészítettem a diffrakciós felvételeket. A belőlük kapott diffraktogramokat foglaltam össze a 21. ábrán. A diasztereomer sók felvételein kb. 8° -nál megjelenő csúcs hiányzik mind az (S)-MMS, mind az (S)-CEA karbamátjának diffraktogramjairól. Az (S)-CEA karbamát felvételén több csúcs is megjelenik 10° -ig bezárólag, melyek a sók felvételeiről hiányoznak. Ezek alapján kijelenthető, hogy az általam diasztereomer sónak nevezett anyag valóban különbözik a kiindulási komponensektől, azok között valóban lejátszódott a kémiai reakció. Ez esetben is könnyen észrevehető, hogy a kísérletekből visszamaradt sók diffraktogramjai egymástól alig térnek el, a képződött sók tehát valószínűleg azonos minőségűek.



22. ábra - A stabilabb, és az instabilabb diasztereomer só felvételei

A 22. ábra segítségével érdekes összehasonlítást végezhetünk a stabilabb ((S)-MMS-ből és (R)-CEA-ból képzett) és az instabilabb ((S)-MMS-ből és (S)-CEA-ból képzett) diasztereomer sók pordiffrakciós felvételei között. Az instabil só diffraktogramján 10° előtt megjelenő csúcs, noha közel található a stabilabb só hasonló szögnél megjelenő csúcsához, különbözik attól. Az instabilabb diasztereomer felvételén kb. 13° -nál is találhatunk olyan kisebb csúcsokat, melyek a stabilabb anyag felvételén nem jelennek meg. A 20° -nál található kiugró csúcsot szintén nem észlelhetjük a stabil diasztereomer diffraktogramján. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a két diasztereomer eltérő kristálysírat alkot.



23. ábra - Egy antiszolvens technikával végrehajtott resolválási kísérlet raffinátuma, valamint enantimertiszta savból hasonló körülmények között előállított diasztereomer sók porröntgen felvételei.

A 23. ábrán az MPAM-22 jelű, 120 bar nyomáson és 40°C hőmérsékleten végrehajtott kísérlet, valamint az oldhatósági mérésekből visszamaradt stabilabb és instabilabb diasztereomer sók diffraktogramjai láthatók. A racém savból végzett kísérlet raffinátumát összehasonlítva az instabilabb sóval látható, hogy az (S)-MMS-(S)-CEA diasztereomer só diffraktogramján kb. 8°-nál megjelenő csúcs a raffinátum esetén hiányzik, hasonlóan a 20°-nál megjelenő csúcshoz. Az említett raffinátum és a stabilabb só azonban több ponton is egyezést mutat. A körülbelül 8°-nál megjelenő csúcsok pontosan azonos szögnél találhatók, relatív méretük is körülbelül egyforma. Hasonló a kb. 17°-nál található kettős csúcs is, bár a raffinátum esetében a nagyobb szögnél megjelenő ága kisebb. Szintén mindkét diffraktogramon megjelenik a kb. 22°-nál található kisebb csúcs. Véleményem szerint tehát a resolválási kísérlet raffinátumának kristályszerkezete azonos a stabilabb diasztereomer só kristályszerkezetével. Megállapítható, hogy, noha a minta diasztereomertisztasága csak 45% de, az nem a két kristályos fázis fizikai keveréke. A két diasztereomer a stabilabb só kristályszerkezetével azonos rácsban, együtt kristályosodik.

5. ÖSSZEFOGLALÓ

Munkám során a 2-metoxi-2-fenilecetsav (MMS) – 1-ciklohexiletánamin (CEA) diasztereomer sóképzéses resolválási rendszert vizsgáltam.

Ismételhető resolválási rendszert dolgoztam ki az MMS CEA-val történő resolválására antiszolvens kristályosítási technikát alkalmazva. A resolváló ágenszt félekvivalens molarányban adagolva, 1:1 toluol-acetonitril elegyet felhasználva segédoldószerként 120 bar nyomáson és 45 °C hőmérsékleten mind a raffinátumban, mind az extraktumban kb. 45%-os enantiomertisztaságot értem el. A raffinátum termelése kb. 80%, míg az extraktum termelése 90% fölötti volt az elméleti maximális termelésre vonatkoztatva.

TDK munkám során kísérleti eljárást dolgoztam ki az MMS-CEA diasztereomer sók oldhatóságának mérésére, oldhatósági szorzataik meghatározására. Ehhez a sav tiszta enantiomerjeit és a resolváló ágenszt 1:1 molarányban mértem a látóüveges nagynyomású cellába. A méréseket elvégeztem tiszta szén-dioxidban, illetve segédoldószert tartalmazó rendszerben is. A szerves oldószert nélkülöző méréseket 40 °C-on végeztem, 100, 150 és 200 bar nyomáson. Segédoldószerként toluol és acetonitril 1:1 térfogatarányban összemért elegyét használtam. 130 bar nyomáson és 40°C hőmérsékleten végeztem méréseket különböző segédoldószer – szén-dioxid tömegarányok mellett. A mérések közben jelentős problémát csak a nagy mennyiségű kicsapódó anyag okozta kristálykihordás jelentett. Méréseim eredményeként megállapítható, hogy mind a stabilabb (S)-MMS – (R)-CEA diasztereomer só, mind az instabilabb (S)-MMS – (S)-CEA diasztereomer só oldhatósági szorzata $7 \cdot 10^{-9} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{ml}}\right)^2$ és $3 \cdot 10^{-8} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{ml}}\right)^2$ közé esik. Az oldószerarány hatása, noha kimutatható, nem jelentős. Mivel a diasztereomer sók oldhatósági szorzata nem különbözik, valószínű, hogy a sikeres antiszolvens technikával történő resolválások háttérében a kristályosodás kinetikai kontrollja áll.

Elvégeztem mind az alapanyagok, mind a segédoldószeres mérések termékeinek röntgen pordiffrakciós méréseit. A felvételekből megállapítottam, hogy a cellában visszamaradó szilárd anyag a kiindulási komponensektől különbözik, új, kémiai reakció során képződött anyag, diasztereomer só. Az egyes diasztereomer sók diffraktogramjait összevetettem egy resolválási mérés raffinátumának diffraktogramjával. Megállapítottam, hogy a 45%-os enantiomertisztaságú minta kristályszerkezete azonos a stabil diasztereomerével.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Székely Edit tanárnőnek a kihívásokkal teli, érdekes témáért, és amiért munkámat mindig odafigyeléssel, szakmai épülésemet szem előtt tartva irányította.

Köszönet illeti Dr. Madarász János tanár urat, amiért lehetővé tette a pordiffrakciós mérések lebonyolítását, és Dr. Szilágyi Imre tanár urat a mikromérleg használatának lehetővé tételéért.

Mintáink kapilláris elektroforézissel történő analíziséért szeretnék köszönetet mondani a CycloLab Cyclodextrin Research & Development Laboratory, Ltd. munkatársainak.

Szeretném megköszönni a labor minden dolgozójának a mérések gördülékeny lebonyolításában nyújtott segítségét, és a mindennapi kellemes munkakörnyezetet. Külön köszönet illeti Bánsághi Györgyöt, akinek az együttműködése nélkül a hosszú időt igénybevevő kísérleteket nem tudtam volna elvégezni.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] J. Nyitrai and L. Novák, *Szeves kémia*. Műegyetemi Kiadó, 2005.
- [2] L. Poppe, J. Nagy, G. Hornyánszky, and Z. Boros, *Sztereoselektív szintézisek*. Typotex Kiadó, 2012.
- [3] G. Náray-Szabó, *Kémia*. Akadémiai Kiadó, 2006.
- [4] K. Ghoreishi, *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier, 2014, pp. 523–526.
- [5] G. Lytra, S. Tempere, G. de Revel, and J.-C. Barbe, “Distribution and organoleptic impact of ethyl 2-methylbutanoate enantiomers in wine,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 62, no. 22, pp. 5005–10, Jun. 2014.
- [6] E. Fogassy, M. Ács, and L. Tőke, “Optikai izomerek előállítása,” in *A kémia újabb eredményei - 65*, vol. 65, Akadémiai Kiadó, 1987.
- [7] F. C. Ferreira, N. F. Ghazali, U. Cocchini, and A. G. Livingston, “Rational approach to the selection of conditions for diastereomeric resolution of chiral amines by diacid resolving agents,” *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 17, no. 9, pp. 1337–1348, May 2006.
- [8] E. Cséfalvay, A. Deák, T. Farkas, L. Hanák, L. T. Mika, P. Mizsey, J. Sawinsky, B. Simándi, T. Szánya, E. Székely, and E. Vágó, *Vegyipari műveletek 2*. Typotex Kiadó, 2011.
- [9] E. J. Houde and M. J. Mcgrath, “When solvent deasphalting is the most appropriate technology to upgrade residue,” 2006.
- [10] B. Simándi and E. Székely, “Környezetbarát eljárások című tárgy előadássorozata,” 2012.
- [11] Ž. Knez, E. Markočič, M. Leitgeb, M. Primožič, M. Knez Hrnčič, and M. Škerget, “Industrial applications of supercritical fluids: A review,” *Energy*, DOI: 10.1016/j.energy.2014.07.044, Aug. 2014.
- [12] J. C. de la Fuente, A. Shariati, and C. J. Peters, “On the selection of optimum thermodynamic conditions for the GAS process,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 32, no. 1–3, pp. 55–61, Dec. 2004.
- [13] J. Jung and M. Perrut, “Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 20, no. 3, pp. 179–219, Aug. 2001.
- [14] A. Montes, N. Kin, M. D. Gordillo, C. Pereyra, and E. J. M. de la Ossa, “Polymer–naproxen precipitation by supercritical antisolvent (SAS) process,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 89, pp. 58–67, May 2014.
- [15] F. Zabihi, N. Xin, S. Li, J. Jia, T. Cheng, and Y. Zhao, “Polymeric coating of fluidizing nano-curcumin via anti-solvent supercritical method for sustained release,” *J. Supercrit. Fluids*, vol. 89, pp. 99–105, May 2014.

- [16] E. Fogassy, M. Ács, T. Szili, B. Simándi, and J. Sawinsky, "Molecular chiral recognition in supercritical solvents," *Tetrahedron Lett.*, vol. 35, no. 2, pp. 257–260, Jan. 1994.
- [17] E. Székely, "Reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban," Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem.
- [18] S. Keszei, "Optikailag aktív vegyületek előállítása szuperkritikus extrakcióval," Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2000.
- [19] P. Molnár, "Optikai izomerek elválasztása szuperkritikus extrakcióval," Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2009.
- [20] S. Keszei; B. Simandi; E. Fogassy; J. Sawinsky; C. Niklos; R. Lovas; "Resolution of ibuprofen and cis-chrysanthemic acid by supercritical fluid extraction," *HIGH Press. Chem. Eng.*, vol. 12, pp. 393–398, 1996.
- [21] G. Bánsághi; E. Székely; D. M. Sevilano; Z. Juvancz; B. Simándi; "Diastereomer salt formation of ibuprofen in supercritical carbon dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 69, pp. 113–116, Sep. 2012.
- [22] G. Bánsághi; D. Varga; L. Lőrincz; L. Hegedűs; J. Madarász; B. Simándi, and E. Székely, "Comparison of resolution methods of cis-permethric acid in supercritical carbon dioxide", 10th International Symposium on Supercritical Fluids, San Francisco, USA, 2012.
- [23] G. Bánsághi; L. Lőrincz; I. M. Szilágyi; J. Madarász; E. Székely, "Crystallization and Resolution of cis -Permethric Acid with Carbon Dioxide Antisolvent" *Chem. Eng. Technol.*, vol. 37, no. 8, pp. 1417–1421, Aug. 2014.
- [24] A. Martín; M. J. Cocero, "Separation of enantiomers by diastereomeric salt formation and precipitation in supercritical carbon dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 40, no. 1, pp. 67–73, Feb. 2007.
- [25] Varga D., "Ciklopropán vázú karbonsavak reszolválása szuperkritikus szén-dioxidban", Diplomamunka Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2013.
- [26] Kőrösi M., "Karbonsavak reszolválása szuperkritikus szén-dioxid közegben", Szakdolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2013.
- [27] Gubicza J.; Zsoldos L., "Röntgendiffrakció," ELTE egyetemi jegyzet
- [28] U. Rose; M. Draeger, "Synthesis, configuration, and calcium modulatory properties of enantiomerically pure 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylates," *J. Med. Chem.*, vol. 35, no. 12, pp. 2238–2243, Jun. 1992.
- [29] D. G. Neilson; D. A. V Peters, "A new resolution of alpha-Methoxy-alpha-phenylacetic acid," *J. Chem. Soc.*, p. 1519, 1962.
- [30] E. J. Corey; P. B. Hopkins; S. Kim; S.-E. Yoo; K. P. Nambiar; J. R. Falck, "Total synthesis of erythromycins. 5. Total synthesis of erythronolide A," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101, no. 23, pp. 7131–7134, Nov. 1979.

- [31] J. J. Artus Surroca; L. Rafecas Jane; L. Garriga Sanahuja, "Method of obtaining an antiepileptic agent", European Patent Office, EP 1 598 337 B1, 2004.
- [32] F. Jourdain; T. Hirokawa; T. Kogane, "Resolution of ($\pm$)-mandelic- and ($\pm$)-2-(chlorophenoxy)propionic- acid derivatives by crystallization of their diastereomeric amides with (R)- or (S)- α -arylethylamines," *Tetrahedron Lett.*, vol. 40, no. 12, pp. 2307–2310, Mar. 1999.
- [33] K. Sakai, M. Yokoyama; R. Sakurai; N. Hirayama, "Resolution of 1-cyclohexylethylamine via diastereomeric salt formation with enantiopure 2-phenylacetic acids," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 17, no. 10, pp. 1541–1543, Jun. 2006.
- [34] H. Rojas-Cabrera; M. Fernández-Zertuche; O. García-Barradas; O. Muñoz-Muñiz; M. Ordóñez, "Preparation of dimethyl (R)- and (S)-2-(2-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylphosphonate derived from salicylaldehyde via resolution using (S)-methoxyphenylacetic acid (MPA)," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 18, no. 1, pp. 142–148, Jan. 2007.
- [35] K. R. Prasad; A. Chandrakumar, "Asymmetric synthesis of α -methoxyarylacetic acid derivatives," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 16, no. 11, pp. 1897–1900, Jun. 2005.
- [36] B. Singh; P. Gupta; A. Chaubey; R. Parshad; S. Sharma, S. C. Taneja, "Enantiomerically pure α -methoxyaryl acetaldehydes as versatile precursors: a facile chemo-enzymatic methodology for their preparation," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 19, no. 22, pp. 2579–2588, Nov. 2008.
- [37] F. J. Moreno-Dorado; F. M. Guerra; M. J. Ortega; E. Zubía; G. M. Massanet, "Enantioselective synthesis of arylmethoxyacetic acid derivatives," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 14, no. 4, pp. 503–510, Feb. 2003.
- [38] M. P. McGahren; W. J.; Kunstmannm, "Revision of azoxy assignments in LL-BH872 α and elaiomycin based on circular dichroism studies on synthetic azoxy compounds," *J. Org. Chem.*, vol. 37, no. 6, pp. 902–906, 1972.
- [39] H. R. Robinson; J. C; Snyder, " α -Phenylethylamine," *Org. Synth.*, vol. 3; 23, p. 717; 68, 1943.
- [40] J. Madarász; E. Székely; J. Halász; G. Bánsághi; D. Varga; B. Simándi; G. Pokol, "Ammonium carbamate type self-derivative salts of (R)- and racemic α -methylbenzylamine," *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 111, no. 1, pp. 567–574, Jan. 2012.
- [41] Y. Suzuki, J. Wakatsuki, M. Tsubaki, and M. Sato, "Imidazolium-based chiral ionic liquids: synthesis and application," *Tetrahedron*, vol. 69, no. 46, pp. 9690–9700, Nov. 2013.