

Összefoglaló Kőrösi Márton

Enhancing the enantiomeric purity of scalemic mixtures by gas antisolvent fractionation

című PhD értekezéséről

Témavezető: Dr. Székely Edit egyetemi docens, BME, KKFT

A témához kapcsolódó 5 legfontosabb publikáció:

- [1] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Fast further purification of diastereomeric salts of a nonracemic acid by gas antisolvent fractionation, *Chirality*. 29 (2017) 610–615. doi:10.1002/chir.22730.
- [2] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, A fast, new method to enhance the enantiomeric purity of non-racemic mixtures: self-disproportionation of enantiomers in the gas antisolvent fractionation of chlorine-substituted mandelic acid derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*. 28 (2017) 1568–1572. doi:10.1016/J.TETASY.2017.09.005.
- [3] M. Kőrösi, A. Sedon, K. Komka, T. Sohajda, E. Székely, Gas Antisolvent Fractionation: a New Method to Obtain Enantiopure Compounds, a Case Study on Mandelic Acid, *Period. Polytech. Chem. Eng.* 63 (2018) 130–137. doi:10.3311/PPch.11741.
- [4] M. Kőrösi, J. Béri, A. Hanu, S. Kareth, E. Székely, High-pressure melting equilibrium of chiral compounds: A practical study on chlorinated mandelic acids under carbon dioxide atmosphere, *J. CO2 Util.* 37 (2020) 173–179. doi:10.1016/j.jcou.2019.11.026.
- [5] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Enantiomeric enrichment by antisolvent fractionation of the diastereomeric salt 4-chloromandelic acid, 16th European Meeting on Supercritical Fluids-EMSF 2017., Lisbon: Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Portugal 2017

PhD kutatómunkám során a nem racém enantiomerkeverékek gáz antiszolvens frakcionálással történő továbbtisztításának lehetőségeit vizsgáltam, melyhez modellvegyületként a mandulasav és a 4-klórmandulasav 1-feniletánammónium sóit, illetve a 2-, 3- és 4-klórmandulasavakat választottam. Mind a diasztereomer sókat, mind a reagálatlan savak enantiomerkeverékeit nagynyomású szén-dioxid segítségével csaptam ki szerves oldószeres oldatukból. Adott modellvegyület esetében végig azonos paraméterbeállítások – nyomás, hőmérséklet, szerves oldószer koncentráció – mellett vizsgáltam a kiindulási enantiomer- illetve diasztereomer-összetétel hatását a termékek összetételére. Mind a 4-klórmandulasav 1-feniletánammónium sójának átkristályosítása során, mind kettő elreagálatlan klórmandulasav enantiomerkeverékei esetében a továbbtisztítást limitáló összetételt figyeltem meg. Ezen limitáló összetétel erős korrelációt mutatott a vegyületekre atmoszferikus nyomáson jellemző oladási eutektikus összetétellel. Ez az egyezés a termodinamikai hatások dominanciájára enged következtetni, amely a gáz antiszolvens frakcionálás során lejátszódó gyors kristályosodást alapul véve meglepő konklúzió. A korreláció mélyebb megértése érdekében szén-dioxid nyomás alatt vizsgáltam a klórozott mandulasav származékok és a 4-klórmandulasav 1-feniletánammónium sójának oladási viselkedését. Ennek során megállapítottam, hogy az atmoszferikus körülmények között elterjedten használt Schröder–van Laar és Prigogine–Defay egyenletek a nyomás alatti, szén-dioxidot is tartalmazó rendszer leírására is alkalmasak. Ezen egyenletek bemenő paramétereit nagynyomású differenciális pásztázó kalorimetriás mérésekkel határoztam meg, a számított görbék érvényességét nagynyomású látóüveges cellában végzett mérésekkel ellenőriztem. A kapott oladási görbék az atmoszferikus nyomáson a vegyületekre jellemzőkhöz hasonló lefutásúak. Noha a tanulmányozott anyagok 16-20 MPa nyomáson 10-20 °C olvadáspont csökkenést szenvednek, az eutektikus összetételt a szén-dioxid nyomás nem befolyásolja.

Summary of the PhD thesis of
Kőrösi Márton
entitled

Enhancing the enantiomeric purity of scalemic mixtures by gas antisolvent fractionation

Supervisor: Dr. Székely Edit egyetemi docens, BME, KKFT

The 5 most important publications related to the topic:

- [1] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Fast further purification of diastereomeric salts of a nonracemic acid by gas antisolvent fractionation, *Chirality*. 29 (2017) 610–615. doi:10.1002/chir.22730.
- [2] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, A fast, new method to enhance the enantiomeric purity of non-racemic mixtures: self-disproportionation of enantiomers in the gas antisolvent fractionation of chlorine-substituted mandelic acid derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*. 28 (2017) 1568–1572. doi:10.1016/J.TETASY.2017.09.005.
- [3] M. Kőrösi, A. Sedon, K. Komka, T. Sohajda, E. Székely, Gas Antisolvent Fractionation: a New Method to Obtain Enantiopure Compounds, a Case Study on Mandelic Acid, *Period. Polytech. Chem. Eng.* 63 (2018) 130–137. doi:10.3311/PPch.11741.
- [4] M. Kőrösi, J. Béri, A. Hanu, S. Kareth, E. Székely, High-pressure melting equilibrium of chiral compounds: A practical study on chlorinated mandelic acids under carbon dioxide atmosphere, *J. CO2 Util.* 37 (2020) 173–179. doi:10.1016/j.jcou.2019.11.026.
- [5] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Enantiomeric enrichment by antisolvent fractionation of the diastereomeric salt 4-chloromandelic acid, 16th European Meeting on Supercritical Fluids-EMSF 2017., Lisbon: Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Portugal 2017

During my PhD research work I investigated the possibilities of enhancing the enantiomeric purity of non-racemic mixtures using gas antisolvent fractionation. As model compounds, I chose the 1-phenylethanammonium salts of mandelic acid and 4-chloromandelic acid, and 2-, 3- and 4-chloromandelic acid. Both the diastereomeric salts and the enantiomeric mixtures of the unreacted acids were recrystallized from their organic solutions using carbon dioxide as an antisolvent. In case of a given compound, a standardized parameter setting was used – pressure, temperature, and solvent composition – during the investigation of the effect of the diastereomeric and enantiomeric composition of the starting material on the products' composition. In case of the recrystallization of 1-phenylethanammonium-4-chloromandelate and two of unreacted acids, a limiting composition could be observed. This limiting composition showed a strong correlation with the atmospheric melting phase diagrams of the corresponding compounds. This correlation suggests the domination of thermodynamic effects, which, considering the rapid crystallization during gas antisolvent fractionation, is a counter-intuitive finding. In order to get a deeper insight into said phenomenon, high pressure melting experiments were conducted on the diastereomeric salt of 4-chloromandelic acid and 1-phenylethanamine and the chlorinated mandelic acid derivatives. During these measurements I found that the Schröder–van Laar and Prigogine–Defay equations, two widely used equations for the construction of phase diagrams at ambient pressure, are also applicable at high pressures in the presence of carbon dioxide. I determined the input parameters of these equations using high pressure differential scanning calorimetry and conducted melting experiments in a high-pressure view cell to confirm the obtained curves. They showed similar courses compared to atmospheric melting curves. Although the studied chemicals showed 10 to 20 °C melting point depression at 16-20 MPa, their eutectic composition remained practically unaffected.