



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

DIASZTEREOMERSÓ-KÉPZÉSEN ALAPULÓ RESZOLVÁLÁS
SZUPERKRITIKUS SZÉN-DIOXIDBAN

Tézisfüzet

Szerző: BÁNSÁGHI GYÖRGY

Témavezető: SZÉKELY EDIT
egyetemi docens

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

2015

1. BEVEZETÉS

A királis vegyületek nagy jelentőséggel bírnak napjaink vegyipari eljárásaiban, különösen a gyógyszer- és élelmiszeripar területén. A tiszta enantiomerek gazdaságos és környezetbarát előállítására a modern vegyészmérnöki gyakorlat rendkívül fontos része.

A szuperkritikus fluidumok zöldkémiai szempontból igen vonzóak, mivel tulajdonságaik a fizikai paraméterekkel hangolhatóak, ezáltal optimalizálhatóak. Alacsony viszkozitásuk, illetve a felületi feszültség hiánya miatt diffúziólimitált folyamatokban jól használhatóak. Nyomáscsökkentéssel gáz halmazállapotba kerülnek, az így kivált anyagokban alacsony a visszamaradó oldószer szintje.

A szuperkritikus szén-dioxid különösen alkalmas zöldkémiai felhasználásra, mivel nem gyúlékony, nem robbanékony, nyomnyi mennyiségben nem toxikus és könnyedén hozzáférhető. Relatív alacsony kritikus hőmérséklete miatt hőérzékeny anyagok esetén is alkalmazható.

Két modellvegyületet választottam: az ibuprofént (röviden IBU), amely egy fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő gyógyszermolekula, és a *cisz*-permetrinsavat (röviden cPS), amely rovarirtószerek szintézisének köztiterméke. A szuperkritikus szén-dioxidot oldószerként, antiszolvensként és extrahálószerként alkalmaztam.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A szuperkritikus szén-dioxidot a vegyipar számos területén alkalmazzák. Extrakciós oldószerként használják növényi anyagok, például komló¹ feldolgozásához, illetve aerogélek szárításánál.² A szuperkritikus szén-dioxidot alkalmazzák még reakcióközegként³ és oldószerként vagy antiszolvensként kristályosítási és formulázási műveletekben.^{4,5}

Enantiomerek elválasztását diasztereomer sóképzést követő szuperkritikus fluidum extrakcióval először a BME kutatói 1994-ben mutatták be,⁶ az első eredményeket pedig 1997-ben publikálták.⁷ A rezolválási eljárás során rezolválószer félekvivalens mennyiségét adták a racém vegyület szerves oldatához, majd az oldószert bepárolták és az elreagálatlan enantiomerkeveréket a diasztereomersóktól szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval választották el. Ezzel a technikával több racém vegyület rezolválását vizsgálták, köztük a dolgozatomban szereplő modellvegyületeket, az ibuprofént és a *cisz*-permetrinsavat is.⁷

¹ HUBERT P. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17** 10 710–715, **1978**

² TANG Q. *et al.*, *J. Supercrit. Fluids*, **35** 1 91–94, **2005**

³ HAN X. *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, **41** 4 1428–1436, **2012**

⁴ JUNG J. *et al.*, *J. Supercrit. Fluids*, **20** 3 179–219, **2001**

⁵ REVERCHON E., *J. Supercrit. Fluids*, **15** 1 1–21, **1999**

⁶ FOGASSY E. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **35** 2 257–260, **1994**

⁷ SIMÁNDI B. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **62** 13 4390–4394, **1997**

Bár a szuperkritikus szén-dioxidot elterjedten alkalmazzák antizsolvensként kristályosítási és kapszulázási kutatásokban, ezen technológiák alkalmazását resolválásra nem kuttatták széles körben. A legkorábbi publikált eredmények⁸ az efedrin resolválását írják le mandulasavval. A racém vegyületet és a resolválószert metanolban oldva egy fúvókán keresztül szuperkritikus szén-dioxidba porították. A resolválás hatékonysága a szén-dioxid sűrűségének függvényében változott. Az így előállított diasztereomerek enantiomer tisztasága magasabb volt a hagyományos kristályosítási eljárásokkal elérhető értékeknél, és csupán egy átkristályosítási lépésre volt szükség a > 99% tisztaság eléréséhez.

A mandulasav resolválását megvalósították (*R*)-(+)-1-feniletánaminnal.⁹ A racém vegyületet etil-acetát és dimetil-szulfoxid (DMSO) keverékében oldották, majd egy szuperkritikus szén-dioxiddal nyomás alá helyezett edénybe porították, végül a resolválószert is beporították. Ezzel az eljárással 0.63 diasztereomerfeleslegű részecskéket nyertek, az (*R*)-(–)-mandulasav enantiomer 92%-ának visszanyerése mellett.

A doktori munkámban bemutatott antizsolvens resolválások közvetlen előzménye az ibuprofén resolválása (*R*)-(+)-1-feniletánaminnal.¹⁰ A racém vegyületet és a resolválószert etil-acetát–DMSO elegyben oldották, majd egy áramló szuperkritikus szén-dioxiddal nyomás alatt tartott kristályosítóba injektálták. A kísérletekben csak alacsony ibuprofén termelést (< 10%) vagy alacsony diasztereomerfelesleg (< 0.20) érték el. Egyetlen kísérletben sem kaptak 0.40-nél magasabb diasztereomerfelesleg értéket.

3. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Három kísérleti technikát alkalmaztam: kidolgoztam egy új oldószermentes ún. *in situ* eljárást, illetve a gáz antizsolvens (GAS) és szuperkritikus antizsolvens (SAS) eljárásokat használtam. Mindhárom módszer a Pope–Peachey eljárás módosított változatán alapul: a resolválószert fél mólekvivalens mennyiségben adjuk a racém vegyülethez, ezáltal preferáltan az egyik enantiomerrel diasztereomereket képezve. A poláris, sószerű diasztereomereket (a raffinátumot) szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval választottam el a relatíve apoláris elreagálatlan enantiomerkeveréktől (az extraktumtól). Resolválószerként az 1-feniletánamint (rövidítve FEA, mind az *R*, mind az *S* konfiguráció) illetve a (*S*)-(+)-(N-benzilamino)bután-1-olt (rövidítve BAB) használtam.

Az *in situ* eljárás során a racém vegyületet és a resolválószert egy autoklávba mértem és nyomás alá helyeztem szuperkritikus szén-dioxiddal. Ellentétben egyéb, szén-dioxid oldószert alkalmazó módszerekkel (melyek vagy homogén fázisú reakciók szuperkritikus CO₂-

⁸ KORDIKOWSKI A. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **88** 8 786–791, 1999

⁹ MARTÍN A. *et al.*, *J. Supercrit. Fluids*, **40** 1 67–73, 2007

¹⁰ SANTAROSSA S. *et al.*, *Proceedings of 11th European Meeting on Supercritical Fluids*, (OC-BP-4), Barcelona, Spanyolország, máj. 4–7, 2008

ban vagy heterogén fázisú reakciók folyadék reaktánsok és folyadék CO₂ között), ez a technológia szilárd/folyadék reaktánsok szuperkritikus szén-dioxidban lezajló heterogén fázisú reakcióján alapul. A kiindulási anyagok beoldódnak a CO₂ fázisba, míg a képződött diasztereomerek kiválnak abból. Az elreagálatlan enantiomereket a reaktorból állandó nyomású szuperkritikus CO₂ árammal történő extrakcióval távolítottam el, az áramot expandálva az oldott komponensek kiválnak. Az eljárás legfőbb előnye, hogy teljesen mellőzi a szerves oldószerek használatát, szuperkritikus szén-dioxidot használhatunk mind a diasztereomerképződés közegeként, mind az elválasztáshoz.

A GAS eljárásban a racém vegyületből és a resolvingszerből tömény szerves oldatot készítettem és mértem egy szakaszos reaktorba, melyet aztán szuperkritikus szén-dioxiddal nyomás alá helyeztem. A szerves oldat és a CO₂ elegyedek, így egy csökkent oldóképességű oldószerveverék képződik, amelyből a diasztereomerek kiválnak. A szuperkritikus CO₂-vel történő extrakció során a szerves oldószert is eltávolítjuk. Noha ezzel az eljárással nem váltható ki a szerves oldószerek használata, a képződött termékek hasonlóak vagy jobbak az *in situ* technológiával kapottaknál, jelentősen rövidebb reakcióidők mellett.

A SAS eljárás a GAS félfolyamatos változata, melyben a racém vegyület és a resolvingszer tömény szerves oldatát egy szuperkritikus CO₂-vel nyomás alatt tartott kristályosító edénybe injektáltam. Az injektálás automatizálásához kifejlesztettem egy adatgyűjtő és készülékvezérlő rendszert. Az injektáláskor a diasztereomerek majdnem pillanatszerűen kiválnak, míg az elreagálatlan enantiomerkeverék és a szerves oldószert a CO₂ árammal együtt elhagyja a kristályosító edényt. Az áramot egy szelepen keresztül expandáltattam, ezáltal az oldószert és az enantiomereket egy szeparátor edényben kiválták. A SAS berendezés adottságaiból kifolyólag ez az eljárás a GAS eljáráshoz képest tízszeres méretnöveléssel járt.

Az enantiomer tisztaságot az enantiomerfelesleggel (ee) jellemeztem. A rövidség kedvéért ee_(R) és ee_(S) jelzi a (R)-(-)-ibuprofén és S(+)-ibuprofén (rövidítve (R)-IBU és (S)-IBU) feleslegét, míg ee₍₊₎ és ee₍₋₎ jelzi a (1R,3R)-(+)-*cisz*-permetrinsav és a (1S,3S)-(-)-*cisz*-permetrinsav (rövidítve (+)-cPS és (-)-cPS) feleslegét.

A termeléseket három megközelítés szerint számoltam: a teljes bemért anyagra vonatkoztatva ($Y_e = m_e / (m_{rac} + m_{res})$, $Y_r = m_r / (m_{rac} + m_{res})$), "ideális resolvingást" (ld. lentebb) alapul véve ($\hat{Y}_e = m_e / [(1 - mr) \cdot m_{rac}]$, $\hat{Y}_r = m_r / (mr \cdot n_{rac} + n_{res})$) vagy a reaktort ideális folyamatos kevert tartályreaktorként modellezve ($\hat{Y}_e = m_e / \hat{m}_e$, $\hat{Y}_r = m_r / \hat{m}_r$), ahol m_e és m_r az extraktum és a raffinátum tömege, m_{rac} és m_{res} a racém vegyület és a resolvingszer tömege, mr a mólarány ($mr = m_{res} / m_{rac}$), $\hat{m}_e = (1 - mr) \cdot m_{rac} \cdot (1 - e^{-V_{mosás} / V_{reaktor}})$ és $\hat{m}_r = m_{rac} - \hat{m}_e + m_{res}$ pedig az extraktum és raffinátum elméleti tömege az extrakcióhoz használt CO₂ térfogatának ($V_{mosás}$) és a reaktor térfogatának ($V_{reaktor}$) függvényében. Az "ideális resolvingás" során a racém vegyület és a resolvingszer teljes, irreverzibilis reakcióba lép, minden oldható vegyület extrahálódik, és a diasztereomerek nem bomlanak.

A resolvingás hatékonysága egyetlen frakcióra (extraktum vagy raffinátum) számolva a

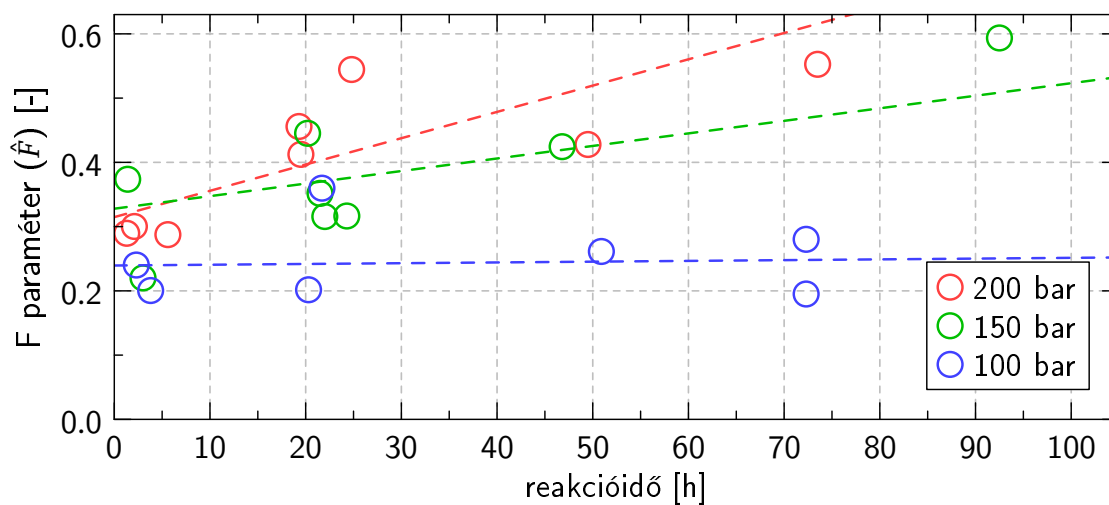
szelektivitással írható le, melynek definíciója $\hat{S} = \hat{Y} \cdot ee$. A teljes rezolválás hatékonysága, mindkét frakciót figyelembe véve, a termelés definíciójától függően két egyenlettel számítható: $F = Y_e \cdot ee_e + Y_r \cdot ee_r$, vagy $\hat{F} = 0.5 \cdot (\hat{Y}_e \cdot ee_e + \hat{Y}_r \cdot ee_r)$.

Az enantiomer tisztaságokat királis gázkromatográfiával határoztam meg. Az összetétel kvalitatív elemzéséhez röntgen-pordiffrakciót (XRD) használtam. A diasztereomerek morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) vizsgáltam.

4. EREDMÉNYEK

4.1. IBUPROFÉN RESZOLVÁLÁSA 1-FENILETÁNAMINNAL

A nyomás és reakcióidő *in situ* rendszerre gyakorolt hatását részletesen vizsgáltam 40 °C hőmérsékleten, három nyomásszinten (100, 150 és 200 bar), 1–100 h időtartományban. Az eredményeket az 1. ábra mutatja (minden adatpont egy kísérletnek felel meg). A nyomás és a reakcióidő növelése egyaránt pozitív hatással van a rezolválás hatékonyságára, a paraméterek kölcsönhatása erős.



1. ábra: IBU rezolválása (R)-FEA-val, *in situ* módszer, 40 °C. A szaggatott vonalak általános trendeket jelölnek, nem matematikai modellezés eredményei.

A hőmérséklet hatását a CO₂ fázis enantiomer tisztaságára 200 bar nyomáson vizsgáltam, a reaktorból – a reakcióelegy összetételének megváltozását elkerülendő – kevés CO₂-vel mintát vettem. A CO₂ fázis ee értékei telítési görbe szerint nőnek, és mind a kezdeti meredekség, mint a végső érték nagyobb 50 °C-on mint 40 °C-on, 50 °C felett azonban nem végezhető rezolválás, mivel a termékek nem kristályosak.

A reakcióidő hatása arra utal, hogy az *in situ* rezolválás egyensúlyi reakcióként megy végbe. A nyomás emelésével a reakciósebesség nő (rövid reakcióidőknél magasabb \hat{F} érhető el), mely a reakció negatív aktiválási térfogatával magyarázható (a diasztereomerképződés

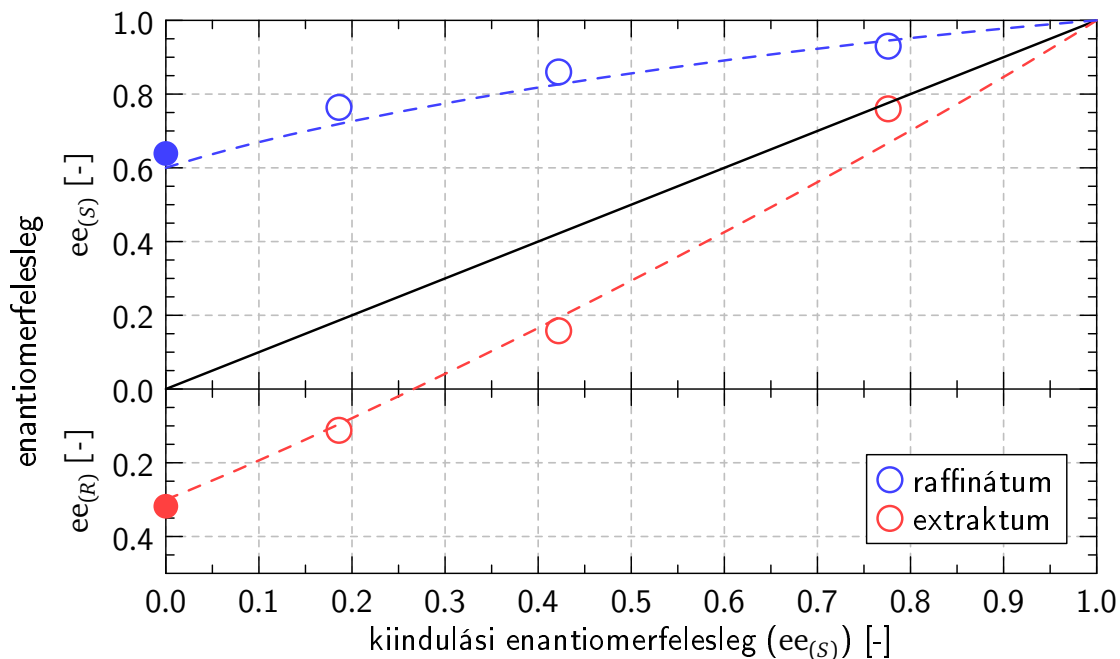
ugyanis asszociáció típusú reakció). A hosszú reakcióidőknél a nyomás emelésével az \hat{F} értékek javulnak, mivel az (*R,R*)-diasztereomer képződése preferált (annak kisebb kristálytani cellamérete¹¹ miatt). Magasabb hőmérsékleten a kezdeti reakciósebesség az Arrhenius-egyenletnek megfelelően nő (ezt tükrözi a nagyobb kezdeti meredekség), illetve a hőmérséklet emelése az (*R,R*)-só képződésének kedvez a van 't Hoff-egyenlet értelmében (ezt tükrözi a magasabb végső érték).

GAS eljárással a nyomás hatását 100–200 bar között vizsgáltam, 45 °C-on, szerves oldószerként metanolt használva. A rezolválás hatékonysága (*F*) 100 és 200 bar között folyamatosan csökkent, mert a raffinátum termelése és az extraktum enantiomer tisztasága csökkent. A raffinátum enantiomer tisztasága 0,7–0,8 ee_(*R*) között állandó, ez a diasztereomerek mosás közbeni disszociációjára engedett következtetni. Mivel minden nyomáshoz azonos térfogatú metanolt használtam, és a nagyobb nyomások eléréséhez több CO₂-re volt szükség, a CO₂:oldószer tömegarány (*R*) csökkent a nyomás növelésével. A nyomás, illetve az *R* hatásainak elkülönítése végett kísérleteket végeztem 150 bar-on és 45 °C-on, változó mennyiségű oldószert használva. A metanol mellett az etanolt, illetve az etanol–metanol 1:1 arányú elegyét is vizsgáltam. Mindhárom oldószer hasonló hatásokat mutatott: az *R* növelésével a raffinátum termelés először lineárisan nőtt, majd beállt egy állandó értékre, míg a raffinátumok enantiomer tisztaságaiban nem tapasztaltam jelentős változást. A metanollal kapott trend a cPS–(*R*)-(+)–FEA rendszerrel összevetve az 5. ábrán látható (11. oldal). A raffinátum termeléseket a tömegarány helyett a CO₂:oldószer molarány (*R_m*) függvényében vizsgálva mindhárom oldószer (MeOH, EtOH, EtOH–MeOH 1:1) hasonló lefutást mutatott. Bár a SEM analízisek alapján a raffinátumok kristályhabitusa jelentősen eltér, az XRD felvételeik megegyeznek, mely arra enged következtetni, hogy a kristályszerkezet nem változott.

Amennyiben a diasztereomerek bomlása nem jelentős, a rezolválás hatékonysága félekivalens molaránynál maximális. Annak vizsgálatára, hogy a diasztereomer bomlása hogyan befolyásolja ezt a lefutást, 130 bar-on és 45 °C-on, 0,3–1,25 molarány tartományban végeztem kísérleteket. A diasztereomerek bomlása miatt a rezolválás mért hatékonysága látványosan $mr = 0.2$ körül éri el a zérust, $mr = 0$ helyett. Továbbá, ahelyett hogy az $mr = 1$ pontban elérné a zérust, $mr \geq 1$ mellett is sikeres rezolválás végezhető, bár az *F* viszonylag alacsony, körülbelül 0,2. Felmerült, hogy ezáltal meghaladható az enantiomer tisztaság IBU enantiomerek eutektikus fázisdiagramja¹² által szabott ee = 0.88 értékű határértéke, egy antiszolvens raffinátum második antiszolvens lépésben történő továbbtisztításával. Ekvimoláris sóképződést feltételezve, ez a második lépés körülbelül $mr = 1$ mellett megy végbe, azonban a diasztereomerben az IBU nem racém (ellentétben az első lépéssel). Ezért vizsgáltam a kiindulási ee (ee₀) hatását a raffinátumokra, a racém IBU-hoz (*S*)-IBU-t adagolva

¹¹ MOLNÁR P. *et al.*, *Chirality*, **21** 6 628–636, 2009

¹² FAIGL F. *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **8** 5 947–959, 2010



2. ábra: IBU rezolválása (S)-FEA-val, GAS eljárással. A vastag vonal az átlót jelöli. A szaggatott vonalak általános trendeket jelölnek, nem matematikai modellezés eredményei.

a kívánt ee_0 beállításához. Ezekben a kísérletekben (S)-FEA-t alkalmaztam, mivel ennek affinitása a feleslegben lévő (S)-IBU felé nagyobb. Az eredményeket a 2. ábra mutatja. A határértéket sikerült meghaladni: $ee_0 = 0.776$ mellett az $ee_{(S)}$ értéke 0,9 felett volt.

A rezolválási rendszert átültettem a SAS eljárásra. A raffinátum termelése és enantiomer tisztaságai összehasonlíthatóak voltak a GAS kísérletekben mértekkel, azoknál azonban némileg alacsonyabbak voltak, mivel a tömegáram-arányokat nem lehetett a GAS-hoz használt tömegarányok értékére állítani.

A kétlépcsős rezolváláshoz először egy SAS rezolválást végeztem, majd a raffinátumot GAS eljárásban rezolváltam, metanolban oldva azt, további FEA hozzáadása nélkül. Egy lépésben, egy átkristályosítással $ee_{(R)} = 0.900$ tisztaságú IBU-(R)-FEA sót és majdnem racém, $ee_{(R)} = 0.068$ tisztaságú IBU-t nyertem. A teljes termelésre nézve korlátolt jelentett a GAS készülék kapacitása, azonban a jövőbeni kísérletekben két SAS rezolválást használva ez megkerülhető.

4.2. *cisz*-PERMETRINSAV RESZOLVÁLÁSA (S)-(+)-(N-BENZILAMINO)BUTÁN-1-OLLAL

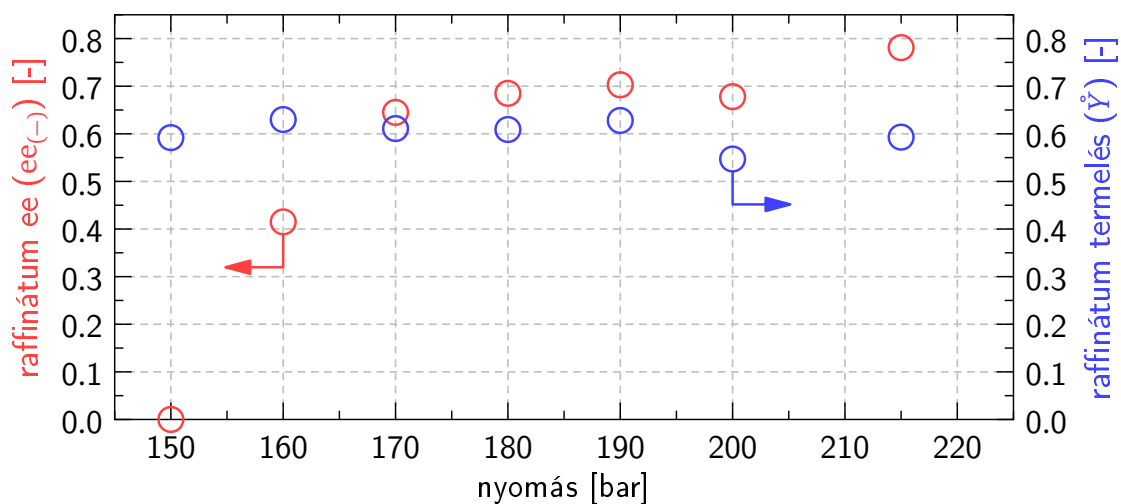
Az *in situ* eljárást alkalmazva 200 bar-on a reakcióidőnek nem volt jelentős hatása: az extraktum enantiomer tisztasága azt mutatta, hogy a rezolválás nagy fokban végbemegy 1 h alatt, így a további kísérleteknél ezt a reakcióidőt használtam.

A nyomás hatását 150–210 bar nyomás között vizsgáltam, 45 °C-on (3. ábra). A raf-

finátum termelése gyakorlatilag nem változik, míg a raffinátum $ee_{(-)}$ értéke 0,7-ről 0-ra csökkent a nyomás 170 bar-ról 150 bar-ra csökkentésével. Az XRD elemzések azt mutatták, hogy 150 bar nyomáson mindkét diasztereomer jelen van a raffinátumban, így a rezolválás nem megy végbe, mert a sók egyenlő sebességgel képződnek. A magasabb nyomáson kapott raffinátumok kristályszerkezete XRD alapján eltér a vákuumbepárlással készített standardokéitól, azonban a rezolválás hatékony.

A hőmérséklet hatását 200 bar nyomáson, három hőmérsékletszinten (35, 45 és 55 °C) vizsgáltam. A raffinátumokra nézve, mind termelés, mind enantiomer tisztaság szempontjából hőmérséklet csökkentése kedvező volt a vizsgált tartományban.

Az antiszolvens rezolválás nem volt sikeres, mivel nem volt tapasztalható kristálykiválás, az extraktum és a folyékony raffinátum racém volt.

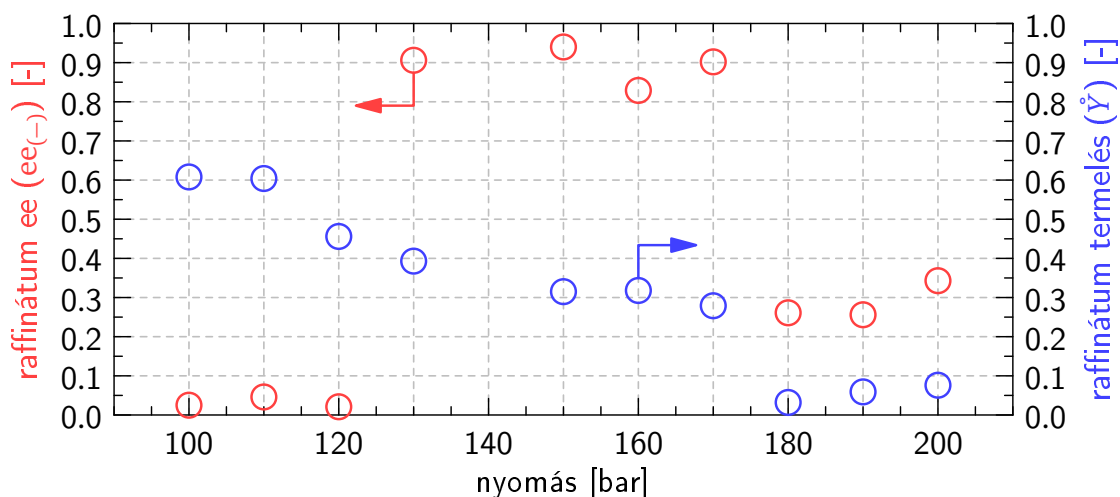


3. ábra: cPS rezolválása (S)-BAB-bal, *in situ* eljárással, 45 °C-on.

4.3. *cis*-PERMETRINSAV RESZOLVÁLÁSA (R)-(+)-1-FENILTÁNAMINNAL

A nyomás hatását a GAS eljárás raffinátumaira részletesen vizsgáltam 100–200 bar között, 45 °C-on metanol alkalmazásával (4. ábra). Három elkülönülő régió figyelhető meg: az $ee_{(-)}$ közel zérus 100–120 bar között, igen magas (>0,8; eléri a 0,940-et 150 bar-on) 130–170 bar között és közepes 180–200 bar között. A termelések folyamatosan csökkennek 100–170 bar között, és majdem nullára csökkennek 180–200 bar között.

Ezek a szokatlan, éles átmenetek további vizsgálatokra sarkalltak. Különböző mólarányok mellett végzett kísérletek azt mutatták, a kristályosodás csak akkor megy végbe, ha a cPS feleslegben van az (R)-FEA-hoz képest, amennyiben a reaktor térfogatára vonatkoztatott koncentráció állandó. A racém cPS-t tiszta enantiomerekre cserélve arra következtettünk, hogy az ee és termelés trendek diasztereomer-disszociáció következményei. A (+)-cPS–(R)-



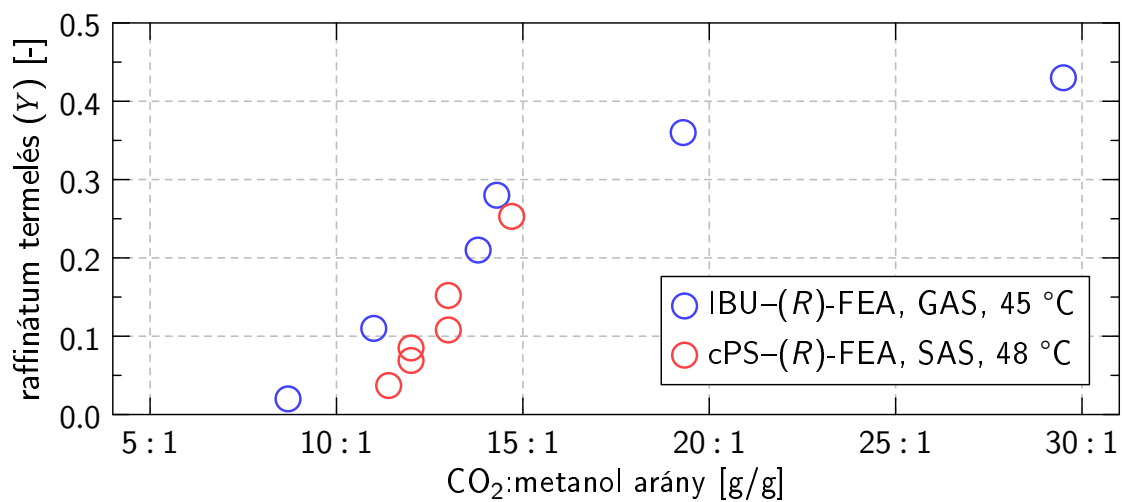
4. ábra: cPA rezolválása (R)-FEA-val, GAS eljárással, 45 °C-on (mr = 0.5).

FEA 120 bar felett disszociál, míg a (–)-cPA–(R)-FEA csak 170 bar felett. Így az igen magas ee 130–170 bar között a szelektív diasztereomer-disszociációnak tudható be, míg a 170 bar felett tapasztalt alacsony termeléseket mindkét só disszociációja okozza. Az XRD mérések azt mutatták, 100–120 bar között a királis megkülönböztetés hiánya racém só képződésére vezethető vissza.

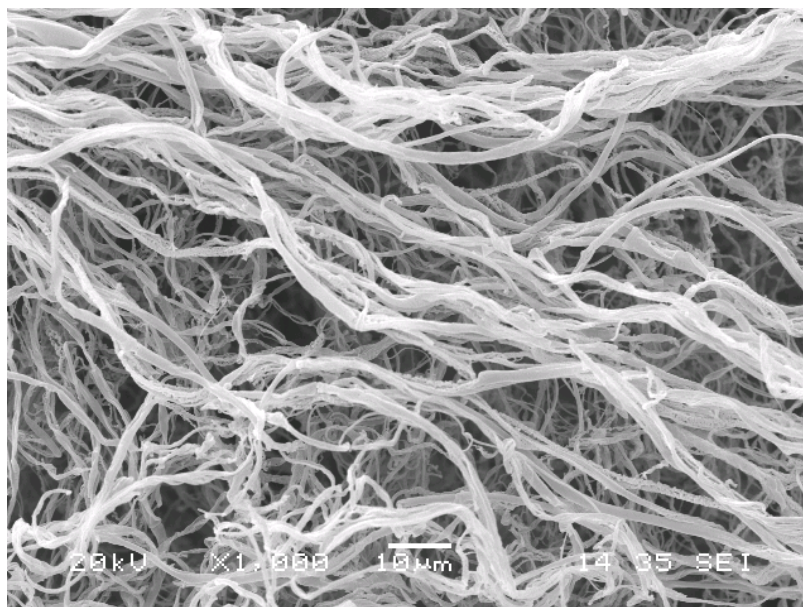
A rezolválást a SAS eljárással is megvalósítottam. Vizsgáltam CO₂:metanol tömegáramarány (R) hatását. Hasonlóan az IBU–(R)-FEA rendszerhez, az R nem befolyásolta a raffínátum ee értékét, de függvényében a raffínátum termelése telítési görbe szerint változott. A két rendszer eredményeit a 5. ábrán vetem össze.

SEM felvételek azt mutatták, hogy mind az IBU–(R)-FEA, mind a cPS–(R)-FEA rendszerek diasztereomerjei szálak szerkezetűek, a szálak átmérője 700–1000 nm, hosszuk több tíz μm volt. A 6. ábrán látható egy tipikus példa.

Az *in situ* eljárással a rezolválást nem lehetett elvégezni. Ugyan nagy mennyiségű szilárd diasztereomersó keletkezett, ezek racémak voltak, tehát a diasztereomerképződés nem volt sztereoselektív.



5. ábra: A cPS SAS, illetve az IBU GAS eljárással történő reszolválásainak összehasonlítása 150 bar nyomáson.



6. ábra: cPS reszolválása (R)-FEA-val, SAS eljárással. A 150 bar, 48 °C, $R = 14,7:1$ körülmények között kapott raffinátum pásztázó elektronmikroszkópos felvétele.

5. TÉZISPONTOK

1. A diasztereomersó-képzésen alapuló rezolválás megvalósítható *in situ* rendszerben, csupán szuperkritikus szén-dioxidot használva oldószerként, szakaszos reakcióban. A termékek termelése és enantiomer tisztaságai összehasonlíthatóak a hagyományos rezolválási módszerekkel kapottakéival. [1]
2. Az *in situ* rezolválási rendszerek viselkedését jelentősen befolyásolja a racém vegyület–rezolválószer párosítás. Konkrétan:
 - (a) A szakaszos reakció idejének hatása nem jelentős, ha mind a racém vegyület, mind a rezolválószer oldható szuperkritikus szén-dioxidban. Ha a rezolválószer rosszul oldódik, vagy mellékreakcióba lép a szén-dioxiddal [2], a legjobb szelektivitás eléréséhez hosszú reakcióidők szükségesek.
 - (b) 100–200 bar és 35–55 °C között a nyomás illetve hőmérséklet hatása a termékek enantiomer tisztaságára vagy termelésére lehet jelentős vagy elhanyagolható egymástól függetlenül, míg a racém vegyület–rezolválószer párosítás meghatározó.
3. A diasztereomersó-képződésen alapuló rezolválást, szén-dioxid antiszolvenst használva szakaszos reakcióban, több paraméter befolyásolja. [3, 4] Konkrétan:
 - (a) Rövidláncú alkán-alkoholokat használva oldószerként, az oldószer és antiszolvens molaránya lineáris hatással van a kivált diasztereomerek termelésére, azok enantiomer tisztaságának befolyásolása nélkül. A molarány a diasztereomerek kristályhabitusát is befolyásolhatja, azok kristályszerkezetének megváltoztatása nélkül.
 - (b) 100–210 bar és 35–50 °C között a nyomás és hőmérséklet befolyással van a termékek enantiomer tisztaságára és/vagy termelésére, a pontos hatások a racém vegyület–rezolválószer párosítástól függenek.

A szakaszos antiszolvens rezolválások átültetése félfolyamatos rendszerre nem érinti a termékek fő tulajdonságait (enantiomer tisztaság, termelés, mikroszerkezet) feltéve, hogy a főbb műveleti paraméterek (nyomás, hőmérséklet, oldószer antiszolvens molarány vagy móláramarány) nem változnak. [3]

6. LEHETSÉGES ALKALMAZÁSOK

Az optikailag aktív vegyületek egyszerű, környezetbarát előállítására gyakorlatilag a vegyipar bármelyik területén alkalmazható. Noha munkám során a gyógyszeriparhoz és a rovarirtószer-gyártáshoz köthető modellvegyületeket vizsgáltam, a királis vegyületeket sok más iparágban is alkalmazzák, úgymint az élelmiszerek, kozmetikai cikkek vagy finomvegyeszek gyártásánál. A szuperkritikus szén-dioxidot alkalmazó eljárásokkal igen alacsony oldószer-maradék-tartalmú termékek állíthatóak elő, így felhasználásuk a nagy terméktisztaságot igénylő területeken különösen ígéretes. Az antiszolvens technológiákkal – mind munkám, mind az irodalom alapján – szabályozható a termék morfológiája, jellemző kristálmérete, kristályhabitusa. Így akár a rezolválás és a formulázás egyesítése is megvalósítható, amellyel a feldolgozási lépések száma csökkenthető.

7. PUBLICATIONS

A DOLGOZAT ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK

- [1] BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., MÉNDEZ SEVILLANO D., JUVANCZ Z., SIMÁNDI B.: “Diastereomer salt formation of ibuprofen in supercritical carbon dioxide”, *J. Supercrit. Fluids*, **69** 113–116 (IF: 2.732, 1 hivatkozás), **2012**
- [2] MADARÁSZ J., SZÉKELY E., HALÁSZ J., BÁNSÁGHI GY., VARGA D., SIMÁNDI B., POKOL GY.: “Ammonium carbamate type self-derivative salts of (R)- and racemic α -methylbenzylamine”, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **111** 1 567–574 (IF: 2.206, 1 hivatkozás), **2013**
- [3] BÁNSÁGHI GY., LŐRINCZ L., SZILÁGYI I. M., MADARÁSZ J., SZÉKELY E.: “Crystallization and Resolution of cis-Permethric Acid with Carbon Dioxide Antisolvent”, *Chem. Eng. Technol.*, **37** 8 1417–1421 (IF: 2.175), **2014**
- [4] VARGA D., BÁNSÁGHI GY., PÉREZ J. A. M., MISKOLCZI S., HEGEDŰS L., SIMÁNDI B., SZÉKELY E.: “Chiral Resolution of Racemic Cyclopropanecarboxylic Acids in Supercritical Carbon Dioxide”, *Chem. Eng. Technol.*, **37** 11 1885–1890 (IF: 2.175), **2014**
- [5] HEGEDŰS L., MISKOLCZI S., BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., FAIGL E.: “Synthesis of (S)-(+)-2-(N-benzylamino)butan-1-ol from its Schiff base by catalytic hydrogenation over palladium”, *Current Green Chemistry* (közlésre elfogadva), **2015**

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

- [6] MOLNÁR P., THOREY P., BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., POPPE L., TOMIN A., KEMÉNY S., FOGASSY E., SIMÁNDI B.: “Resolution of racemic trans-1,2-cyclohexanediol with tartaric acid”, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19** 13 1587–1592 (IF: 2.796, 7 hivatkozás), **2008**
- [7] MOLNÁR P., THOREY P., BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., TOMIN A., POPPE L., KEMÉNY S., FOGASSY E., SIMÁNDI B.: “Transz-1,2-ciklo-hexándiol reszolválása szuperkritikus extrakcióval”, *Olaj-Szappan-Kozmetika*, **58S** 88–92, **2009**
- [8] SZÉKELY E., BÁNSÁGHI GY., THOREY P., MOLNÁR P., MADARÁSZ J., VIDA L., SIMÁNDI B.: “Environmentally Benign Chiral Resolution of trans-1,2-Cyclohexanediol by Two-Step Supercritical Fluid Extraction”, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **49** 19 9349–9354 (IF: 2.071, 2 hivatkozás), **2010**
- [9] THOREY P., BOMBICZ P., SZILÁGYI I. M., MOLNÁR P., BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., SIMÁNDI B., PÁRKÁNYI L., POKOL GY., MADARÁSZ J.: “Co-crystal of (R,R)-1,2-cyclohexanediol with (R,R)-tartaric acid, a key structure in resolution of the (\pm)-trans-diol by supercritical extraction, and the related ternary phase system”, *Thermochim. Acta*, **497** 1–2 129–136 (IF: 1.899, 14 hivatkozás), **2010**
- [10] BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., MÉNDEZ SEVILLANO D., JUVANCZ Z., SIMÁNDI B.: “Ibuprofén reszolválása diasztereomer sóképzési reakcióval szuperkritikus szén-dioxidban”, *Olaj-Szappan-Kozmetika* (beküldve), **2012**
- [11] BÁNSÁGHI GY., VARGA D., LŐRINCZ L., HEGEDŰS L., MADARÁSZ J., SIMÁNDI B., SZÉKELY E.: “Cisz-permetrinsav diasztereomersó-képzésen alapuló reszolválási módszereinek összehasonlítása”, *Olaj-Szappan-Kozmetika* (beküldve), **2012**

ELŐADÁSOK, POSZTEREK

- [12] THOREY P, MOLNÁR P, BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., TOMIN A., SIMÁNDI B.: “Resolution of trans-1,2-cyclohexanediol by partial complex formation followed by supercritical carbon dioxide extraction”, előadás, *Műszaki Kémiai Napok 2008*, Veszprém, **ápr. 22–24, 2008**
- [13] MOLNÁR P, THOREY P, BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., MADARÁSZ J., SZILÁGYI I. M., POPPE L., TOMIN A., KEMÉNY S., FOGASSY E., SIMÁNDI B.: “Transz-1,2-ciklohexándiol rezolválása szuperkritikus szén-dioxiddal”, előadás, *Szuperkritikus Oldószerek Műveleti és Analitikai Alkalmazása*, Budapest, **máj. 22, 2008**
- [14] SZÉKELY E., MOLNÁR P, THOREY P, BÁNSÁGHI GY., PAZ BARRAGÁN E. DE, HATHÁZI A., POPPE L., TOMIN A., FOGASSY E., SIMÁNDI B.: “Preparative separation of enantiomers by fractionated supercritical fluid extraction”, előadás, *Chirality 2008*, Genf, Svájc, **júl. 6–9, 2008**
- [15] BÁNSÁGHI GY., MOLNÁR P, THOREY P, MADARÁSZ J., SZÉKELY E., SIMÁNDI B.: “Transz-1,2-ciklohexándiol rezolválása szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval”, előadás, *XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Kolozsvár, Románia, **nov. 13–15, 2008**
- [16] SZÉKELY E., BÁNSÁGHI GY., HÖDL P, MOLNÁR P, JORDÁN T., HATHÁZI A., VIDA L., FOGASSY E., SIMÁNDI B.: “Extrakciós enantiomer-eltávolítási módszerek”, előadás, *Eltávolítástudományi Ankét 2010*, Budapest, **márc. 18, 2010**
- [17] SZÉKELY E., MÉNDEZ SEVILLANO D., BÁNSÁGHI GY., MADARÁSZ J., VIDA L., SIMÁNDI B.: “Diastereomeric salt formation reaction of ibuprofen in supercritical carbon dioxide”, előadás, *12th European Meeting on Supercritical Fluids*, Graz, Ausztria, **máj. 9–12, 2010**
- [18] BÁNSÁGHI GY., MÉNDEZ SEVILLANO D., VARGA D., JUVAN CZ Z., SZÉKELY E., SIMÁNDI B.: “Ibuprofen diasztereomer sóképzési reakciója szuperkritikus szén-dioxidban”, előadás, *XXXIII. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, **okt. 25–27, 2010**
- [19] BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., MÉNDEZ SEVILLANO D., JUVAN CZ Z., SIMÁNDI B.: “Ibuprofen diasztereomer sóképzési reakciója szuperkritikus szén-dioxidban”, előadás, *Műszaki Kémiai Napok 2012*, Veszprém, **ápr. 24–26, 2012**
- [20] BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., LŐRINCZ L., MADARÁSZ J., SIMÁNDI B.: “Diasztereomersók kristályosítása szuperkritikus antiszolvens technológiával”, poszter, *Műszaki Kémiai Napok 2012*, Veszprém, **ápr. 24–26, 2012**
- [21] BÁNSÁGHI GY., MÉNDEZ SEVILLANO D., SIMÁNDI B., JUVAN CZ Z., SZÉKELY E.: “Chiral Resolution of Ibuprofen via Diastereomeric Salt Formation in Supercritical Carbon Dioxide”, előadás, *ISSF 2012: 10th International Symposium on Supercritical Fluids*, San Francisco, Egyesült Államok, **máj. 14–16, 2012**
- [22] BÁNSÁGHI GY., VARGA D., LŐRINCZ L., HEGEDŰS L., MADARÁSZ J., SIMÁNDI B., SZÉKELY E.: “Comparison of resolution methods of cis-permethric acid in supercritical carbon dioxide”, poszter, *ISSF 2012: 10th International Symposium on Supercritical Fluids*, San Francisco, Egyesült Államok, **máj. 14–16, 2012**
- [23] BÁNSÁGHI GY., MÉNDEZ SEVILLANO D., JUVAN CZ Z., SZÉKELY E., SIMÁNDI B.: “Ibuprofen rezolválása diasztereomer sóképzési reakcióval szuperkritikus szén-dioxidban”, poszter, *Szuperkritikus Oldószerek Műveleti és Analitikai Alkalmazása*, Budapest, **máj. 24, 2012**

- [24] VARGA D., BÁNSÁGHI GY., LŐRINCZ L., HEGEDŰS L., MADARÁSZ J., SZÉKELY E., SIMÁNDI B.: “Cisz-Permetrinsav diasztereomer sóképzésen alapuló resolválási módszereinek összehasonlítása”, poszter, *Szuperkritikus Oldószerek Műveleti és Analitikai Alkalmazása*, Budapest, **máj. 24, 2012**
- [25] BÁNSÁGHI GY., LŐRINCZ L., SZÉKELY E., SZILÁGYI I. M., MADARÁSZ J., SIMÁNDI B.: “Cisz-permetrinsav kristályosítása és resolválása szén-dioxid antiszolvenssel”, poszter, *Oláh György Doktori Iskola X. Konferenciája*, Budapest, **feb. 7, 2013**
- [26] BÁNSÁGHI GY., LŐRINCZ L., SZÉKELY E., SZILÁGYI I. M., MADARÁSZ J., SIMÁNDI B.: “Cisz-permetrinsav kristályosítása és resolválása szén-dioxid antiszolvenssel”, poszter, *Műszaki Kémiai Napok 2013*, Veszprém, **ápr. 23–25, 2013**
- [27] VARGA D., MARTÍNEZ PÉREZ J., SZÉKELY E., BÁNSÁGHI GY., HEGEDŰS L., SIMÁNDI B.: “Racém ciklopropánkarbonsavak resolválása szuperkritikus szén-dioxidban”, előadás, *Műszaki Kémiai Napok 2013*, Veszprém, **ápr. 23–25, 2013**
- [28] BÁNSÁGHI GY., LŐRINCZ L., SZÉKELY E., SZILÁGYI I. M., MADARÁSZ J., SIMÁNDI B.: “Crystallization and resolution of cis-permethric acid with carbon dioxide antisolvent”, előadás, *6th International Symposium on High Pressure Processes Technology*, Belgrád, Szerbia, **szept. 8–11, 2013**
- [29] VARGA D., MARTÍNEZ PÉREZ J., SZÉKELY E., BÁNSÁGHI GY., HEGEDŰS L., SIMÁNDI B.: “Chiral resolution of racemic cyclopropanecarboxylic acids in supercritical carbon dioxide”, poszter, *6th International Symposium on High Pressure Processes Technology*, Belgrád, Szerbia, **szept. 8–11, 2013**
- [30] BÁNSÁGHI GY., SZÉKELY E., ZSEMBERI M., SIMÁNDI B.: “Chiral resolution with supercritical carbon dioxide based on diastereomer salt formation”, poszter, *Chirality 2014*, Prága, Csehország, **júl. 27–30, 2014**