



Reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban

PhD értekezés

Készítette: Székely Edit

okleveles biomérnök

Témavezető: Dr. Simándi Béla

egyetemi docens

2003.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném köszönetemet kifejezni a Vegyipari Műveletek Tanszék, a Szerves Kémiai Technológia Tanszék, az Általános és Analitikai Kémia Tanszék és a Fizikai Kémia Tanszék összes dolgozójának, akik doktori munkámban segítségemre voltak.

Külön köszönet illeti Dr. Simándi Bélát és Dr. Fogassy Elemért, akik mindig nagy odafigyeléssel és megértéssel irányították munkámat, valamint közvetlen munkatársaimat, Kmecz Ildikót, Molnár Pétert, Vági Erikát és András Csabát.

Hálás vagyok Dr. Nagyné Dr. László Krisztinának, akitől - amellet, hogy segített az adszorpciós mérésekben- rengeteget tanultam.

És végül, de nem utolsó sorban, köszönöm férjemnek, hogy mindvégig támogatott, és lehetővé tette, hogy azzal foglalkozzam, amivel igazán szeretnék.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	1
2. A SZUPERKRITIKUS OLDÓSZEREK.....	3
2.1 ELMÉLETI HÁTTÉR	7
2.1.1 Fázisegyensúlyok.....	7
2.1.2 Oldhatóság szuperkritikus szén-dioxidban	8
2.1.3 Reakciókinetika.....	8
2.1.3.1 Definíciók	9
2.1.3.2 A nyomás és hőmérséklet hatása a reakciósebességre	9
2.1.3.3 A nyomás és sűrűség hatása az egyensúlyi állandóra	10
2.2 A SZUPERKRITIKUS OLDÓSZEREK ALKALMAZÁSAI	11
2.2.1 A szuperkritikus extrakció	11
2.2.1.1 Ipari méretű szuperkritikus extrakció	14
2.2.1.2 Talaj és víztisztítás szuperkritikus extrakcióval	15
2.2.2 Mikrorészecskék előállítása.....	16
2.2.2.1 A GAS eljárás.....	17
2.2.2.2 Az ASES és SEDS eljárás	18
2.2.2.3 A PGSS és RESS eljárás.....	19
2.2.3 Kémiai reakciók.....	21
2.2.3.1 Szintézis.....	21
2.2.3.2 Polimerizáció.....	22
2.2.3.3 Szuperkritikus vizes oxidáció (SCWO).....	23
3. OPTIKAILAG AKTÍV VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA	25
3.1 SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZIS	26
<i>Szuperkritikus oldószerek alkalmazhatósága</i>	27
Alkilezés.....	27
Hidroformilezés.....	27
Hidrogénezés.....	27
Oxidáció.....	30
Enzimreakciók.....	30
3.2 RESZOLVÁLÁS	32
Szuperkritikus extrakció (SFE).....	35
4. RESZOLVÁLÁS SZUPERKRITIKUS EXTRAKCIÓVAL	37
4.1 MÓDSZEREK, KÉSZÜLÉKEK	37
4.2 SZABÁLYOZHATÓ PARAMÉTEREK HATÁSA A RESZOLVÁLÁS EREDMÉNYESSÉGÉRE	38
4.2.1 A hordozó hatása.....	39
4.2.2 A molarány hatása.....	48
4.2.3 Az extrakciós paraméterek hatása	55
4.3 AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE	64
5. RESZOLVÁLÁS FRAKCIONÁLT SZUPERKRITIKUS EXTRAKCIÓVAL	67
5.1 A RESZOLVÁLÓSZER MÓLARÁNYÁNAK HATÁSA TRANSZ-2-KLÓRCIKLOHEXÁN-1-OL FRAKCIONÁLT SZUPERKRITIKUS EXTRAKCIÓS RESZOLVÁLÁSOKOR	72
5.2 AZ EXTRAKCIÓS PARAMÉTEREK (P, T, ρ) HATÁSA A RESZOLVÁLÁS EREDMÉNYESSÉGÉRE	76
5.3 A FRAKCIONÁLT SZUPERKRITIKUS EXTRAKCIÓS RESZOLVÁLÁS EREDMÉNYEINEK ÉRTÉKELÉSE	78

6. ÖSSZEFOGLALÁS	81
PUBLIKÁCIÓK	84
<i>A doktori értekezés alapját képező publikációk</i>	<i>84</i>
<i>Egyéb publikációk szuperkritikus extrakciós témakörben</i>	<i>85</i>
7. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	87
A FELHASZNÁLT VEGYÜLETEK ISMERTETÉSE	87
<i>Tetramizol.....</i>	<i>87</i>
<i>Transz-2-halogén-ciklohexán-1-ol származékok (transz-2-klórciklohexán-1-ol, transz-2-brómciklohexán-1-ol, transz-2-jódciklohexán-1-ol)</i>	<i>89</i>
<i>O,O'-(2R,3R)-dibenzoil-borkősav monohidrát = DBBS</i>	<i>90</i>
LABORATÓRIUMI ELŐIRATOK	91
<i>Tetramizol-DBBS rendszer esetén a hordozó hatásának vizsgálatára</i>	<i>91</i>
Racém tetramizol felszabadítása hidroklorid sójából	91
Racém tetramizol előkészítése a szuperkritikus extrakcióhoz és a raffinátum feldolgozása.....	91
<i>Kísérletek transz-2-halociklohexán-1-ollal (transz-2-klórciklohexán-1-ol, transz-2-brómciklohexán-1-ol, transz-2-jódciklohexán-1-ol)</i>	<i>92</i>
<i>Transz-2-klórciklohexán-1-ol előállítása ciklohexén-oxidből</i>	<i>92</i>
<i>Transz-2-brómciklohexán-1-ol előállítása ciklohexén-oxidből</i>	<i>92</i>
<i>Transz-2-jódciklohexán-1-ol előállítása ciklohexén-oxidből.....</i>	<i>92</i>
<i>Transz-2-halociklohexán-1-ol oldószeres reszolválása.....</i>	<i>93</i>
<i>Transz-2-klórciklohexán-1-ol oldószermentes reszolválása</i>	<i>93</i>
<i>Az F paraméter.....</i>	<i>94</i>
<i>A 2² típusú kísérlettervek statisztikai kiértékelése</i>	<i>94</i>
IRODALOM	96

1. Bevezetés

Napjaink vegyészeti, vegyészmérnöki tudományában is alapvető jelentőségű, hogy az új technológiák megfeleljenek az egyre magasabb szintű elvárásoknak. A gazdaságosság, hatékonyság és széleskörű felhasználhatóság mellett meghatározó fontosságú a környezetre gyakorolt hatás is.

Ismert tény, hogy a kiralitáscentrumot tartalmazó vegyületek enantiomerjei, amelyek egymásnak tükörképi párjai, egymástól eltérő hatást képesek kifejteni akár egy közös kémiai reakcióban, akár az élő szervezetben. Bizonyos esetekben az egyik enantiomer nemcsak hatástalan, hanem káros is lehet. Ilyenkor a nem hatásos enantiomert szennyezésnek kell tekinteni, amire az egyéb szennyezőkre érvényes, igen szigorú határértékek vonatkoznak.

Fontos tehát ezen vegyületek enantiomerjeinek minél tisztább előállítását. A cél többféle úton elérhető, ezek közül az egyik az akirális szintézisben keletkező racém vegyület (az enantiomerek 1:1 arányú keveréke) rezolválása. Ezzel a szétválasztással, az értékes, optikailag aktív komponens kinyerhető, hogy ezáltal csökkentjük a szervezet, vagy a környezet kémiai terhelését. A hatóanyagok felhasználása során azonban szigorú előírások szabályozzák a nyomokban tartalmazott oldószer mennyiségét is.

A szuperkritikus extrakció egyik nagy előnye, hogy a termék oldószernyomok nélkül állítható elő. Ezt az elválasztó műveletet a BME Vegyipari Műveletek Tanszék és Szerves Kémiai Technológia Tanszék kutatói alkalmazták elsőként racém savak és bázisok rezolválására. A rezolválási eljárás lényege, hogy a racém vegyületet ekvivalensnél kevesebb rezolválószerrel reagáltatjuk, így a képződő diasztereomer só mellett enantiomer keverék felesleg is marad. Előnyös esetben a diasztereomer só nem oldódik szuperkritikus szén-dioxidban, így az enantiomer keverék felesleg mellőle kioldható. A szén-dioxidtól a szeparátorban alacsonyabb nyomáson elválasztott enantiomer keverék oldószer nyomoktól mentes, valamint ezzel a módszerrel számos esetben jobb enantiomer megkülönböztetés érhető el, mint a hagyományos kristályosításos eljárásokban. A diasztereomer só az extrakciós maradékban visszamarad, kémiai megbontásával a rezolválószer és a másik enantiomerben dúsabb enantiomer keverék elválasztható.

Doktori munkámban a korábban elkezdett vizsgálatokat folytattam, amelyekben már hallgatóként is tevékenyen részt vettem. Két fő kutatási irányt szabta meg doktori munkámat:

- Az eljárást számos paraméter, szabályozható és nem szabályozható, befolyásolja. Ezek elemzése, értékelése, és az esetlegesen kimutatható hatások értelmezése elméleti és

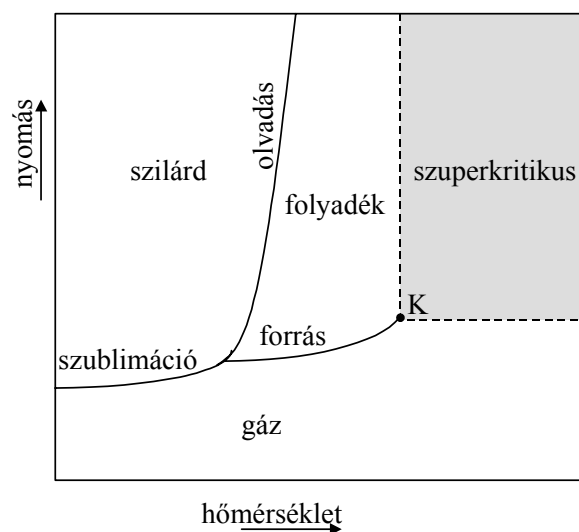
gyakorlati szempontból is fontos. A lejátszódó folyamatok pontos megértése elősegíti a további fejlesztéseket, és leegyszerűsíti az optimalizálást, esetleg méretnövelést is. A szabályozható paraméterek (hordozó mennyisége, rezolválószer mólaránya, extrakciós nyomás és hőmérséklet) hatásának vizsgálatával foglalkoztam a többi befolyásoló tényező (lehetőség szerinti) állandóan tartása mellett, különböző modellvegyületek rezolválásának példáján. Azonos rezolválószer mellett ((2R,3R)-O,O'-dibenzoil-borkősav monohidrát) a különböző vegyületek (királis ciklohexanol származékok homológ sora) rezolválásánál kapott eredményeket összehasonlítva általánosabb következtetések levonására is mód nyílik.

- Mint minden eljárás, a szuperkritikus extrakciós rezolválás is továbbfejleszhető és továbbfejlesztendő is. Céлом volt egyrészt, hogy racém savak és bázisok rezolválásán túl más vegyületcsaládba tartozó mintapéldákon (racém alkoholok) bizonyítsam a módszer széleskörű alkalmazhatóságát, másrészt, hogy amennyiben lehetséges, tovább javítsam és egyszerűsítsem az eljárást.

Ez utóbbi során a rezolválási módszer teljes szerves oldószer mentesítését tűztem ki célul. Az eredeti, 1992-ben a tanszéken kidolgozott eljárásban a mintaelőkészítésnél és a szuperkritikus extrakció maradékának feldolgozásánál is szükséges ezek alkalmazása. Ha a mintaelőkészítés során valamelyik reagens olvadék állapotú, akkor az oldószer hozzáadása kiküszöbölhető. Ha kétlépéses, ún. frakcionált szuperkritikus extrakcióval mind a feleslegben levő, mind a komplexált enantiomer kioldható szuperkritikus széndioxiddal (természetesen más és más körülmények között), akkor a szuperkritikus extrakció maradékának feldolgozása szükségtelenné válik, sőt, esetleg (mivel ez tartalmazza a rezolválószer) közvetlenül újrafelhasználható egy másik rezolválásnál. Ehhez az eljáráshoz hasonlóan korábban szuperkritikus oldószerrel még nem valósítottak meg.

2. A szuperkritikus oldószerek

A gázok cseppfolyósodása nyomás hatására csak az anyagi minőségtől függő hőmérsékleti határ, a kritikus hőmérséklet (T_c) alatt következik be. Azt a nyomást, amelyet a kritikus hőmérsékleten kell kifejteni ahhoz, hogy a cseppfolyósodás bekövetkezzen, kritikus nyomásnak nevezzük (P_c). Ha a kritikus hőmérséklete fölé hevített anyagot a kritikus nyomásnál nagyobb nyomással nyomjuk össze, az anyag homogén marad (2.1 ábra). Ezt a folyadék- és gázhalmazállapot közötti átmeneti állapotot nevezzük szuperkritikus állapotnak, amelyben az anyag tulajdonságai a gáz és folyadék halmazállapotra jellemző értékek között vannak (a különböző “fluid” állapotokra jellemző értékeket az 2.1 táblázat tartalmazza).



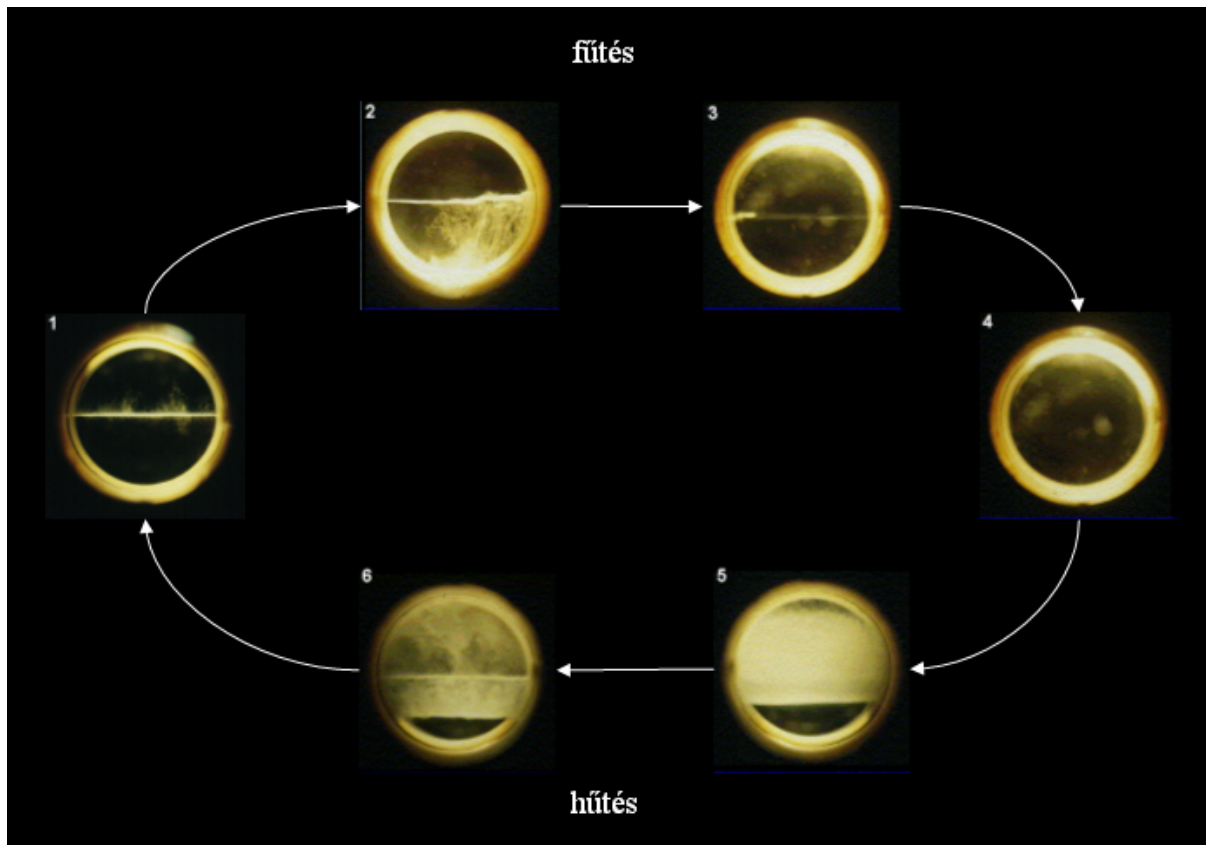
2.1 ábra. Vázlatos nyomás-hőmérséklet állapotdiagram, a kritikus pontot a K jelöli

2.1 táblázat. Az oldószerek főbb jellemzői folyadék-, gáz- és szuperkritikus (fluid) állapotban

Fizikai-kémiai jellemzők	Gáz	Fluid	Folyadék
Sűrűség (kg/m^3)	1	200-700	1000
Diffúziós állandó (cm^2/s)	10^{-1}	10^{-3} - 10^{-4}	10^{-5}
Viszkozitás (Pas)	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}

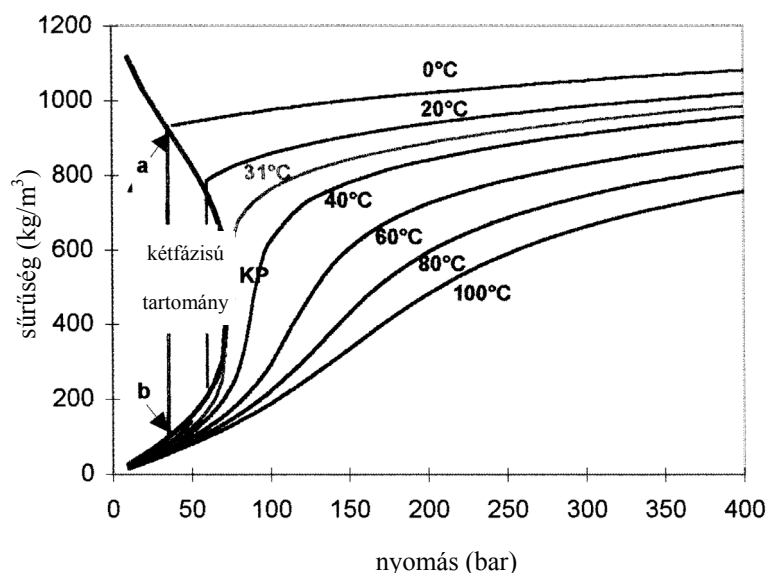
A 2.2 ábrán a nottinghami egyetem szuperkritikus kutatócsoportja által készített felvételek láthatóak, amiket állandó térfogatú tartályban, a CO_2 -ot fűtve illetve hűtve, készítettek. Így az 1-3 pontokban a P-T diagramon a gőz-folyadék egyensúlyi görbén haladunk felfelé (átlagos sűrűség a zárt tartály miatt állandó), a gőzfázis relatív mennyisége nő, ezért látunk forrást a 2.

képen. A 3-as pont kb. a kritikus pont, ahol a fázishatár jól láthatóan kezd elmosódni, majd a 4-es pont már a szuperkritikus tartományban van, csak egy fázis van jelen, ami kitölti a rendelkezésre álló teret. Ugyanezeket a változásokat láthatjuk a 4-6 pontokon keresztül, amikor a kétfázisú tartományba visszaérve folyamatos kondenzáció látható.



2.2 ábra. A CO₂ állapotváltozásai zárt rendszerben melegítve majd hűtve

A szuperkritikus oldószerek különleges előnye, hogy csupán a nyomás és hőmérséklet változtatásával az oldóképességük széles határok között változtatható. Általánosan elfogadott, hogy egy adott oldószer különböző körülmények közötti oldóképessége a sűrűségével jellemezhető. A 2.3 ábrán a CO₂ sűrűségének nyomásfüggése látható. A kritikus ponthoz közel, állandó hőmérséklet mellett, kis nyomáscsökkenés is jelentős sűrűség csökkenést eredményez, így az oldóképesség is jelentősen lecsökken. Ez kis mennyiségű oldott anyag esetén könnyű, egyszerű elválasztást, „downstream” műveletet tesz lehetővé.



2.3 ábra. A CO₂ sűrűségének nyomásfüggése¹, a kritikus pontot a *KP* jelöli

2.2 táblázat. A leggyakrabban alkalmazott szuperkritikus oldószerek kritikus adatai

Oldószer	T _c (°C)	P _c (bar)
etén (C ₂ H ₄)	9	50,3
etán (C ₂ H ₆)	32	48,8
propén (C ₃ H ₆)	92	46,2
propán (C₃H₈)	97	42,4
<i>n</i> -pentán (C ₅ H ₁₂)	197	33,7
benzol (C ₆ H ₆)	289	48,9
toluol (C ₇ H ₈)	319	41,1
szén-dioxid (CO₂)	31,1	73,8
víz (H₂O)	374	220

A 2.2 táblázatban gyűjtöttem össze a leggyakrabban használt szuperkritikus oldószerek kritikus adatait. Tűz- és robbanásveszélyes anyagokat, mint az alkének és alkánok csak a kőolajiparban alkalmaznak, ahol már eleve felkészültek az ezekkel való bánásmódra. A propán kivétel, mert viszonylag alacsony kritikus nyomása és kedvező oldási tulajdonságai miatt néhány alkalmazása megtalálható az élelmiszer- és gyógyszeriparban is. Magas kritikus hőmérséklete miatt gyakran nagynyomású folyadék formájában alkalmazzák. Az extrakciós termék jellemzően 1-1,5 % oldószert is tartalmaz, amit egészségkárosító volta miatt

utókezeléssel 50 ppm alá kell csökkenteni. Ugyancsak speciális felszerelés és körültekintés kell az üzemeltetéshez, hogy az esetleges szivárgások idejekorán felfedezhetőek legyenek.

A benzol és toluol felhasználása csupán elméleti jelentőségű lehet, hiszen a súlyosan egészség- és környezetkárosító oldószerek közé tartoznak. Ezeket korábban a szenek extrakciójánál használták.

A szuperkritikus technológiákban két olyan oldószert alkalmaznak, amelyek igazi környezetbarát megvalósításokra adnak lehetőséget, ezek a víz és a szén-dioxid. Mindkét vegyület speciális tulajdonságokkal rendelkezik szuperkritikus állapotban, és ezek lehetővé teszik, hogy a jelenleg használt veszélyes, szerves oldószereket kiválthassák.

A szuperkritikus víz (scH_2O) iránt dinamikusan növekvő érdeklődés figyelhető meg az utóbbi években. Annak ellenére, hogy mind a kritikus hőmérséklete, mind a kritikus nyomása igen magas, de speciális tulajdonságai kompenzálhatják ezeket a hátrányokat. Legfontosabb jellemzője, hogy a szuperkritikus víz egy erősen oxidatív, apoláris közeg, amelyből pl. az oldott sók kiválnak. Ma már több szuperkritikus vizes üzem is működik világszerte szennyvízkezelési céllal. Hátránya a magas kritikus nyomás és hőmérséklet mellett továbbá a jelentős oxidációs képesség miatt fellépő korrózió. A szuperkritikus vizes oxidációról, mint potenciális alkalmazásról a 2.2.3.3 alfejezetben olvashatnak bővebben.

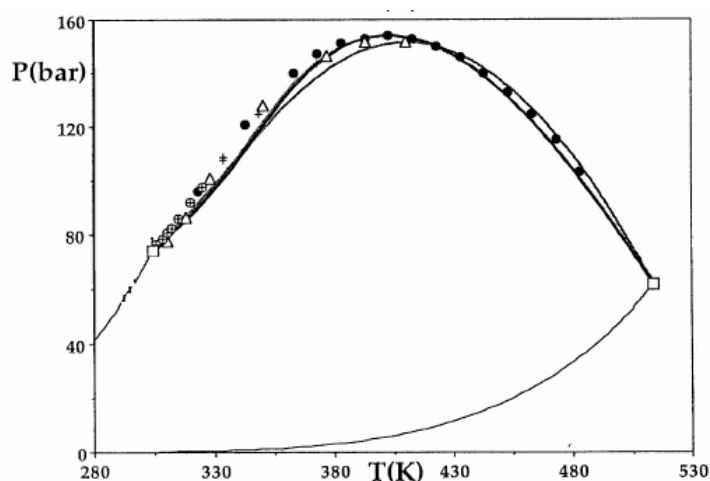
A szuperkritikus szén-dioxid ($scCO_2$) az egyik elsőként vizsgált és legelterjedtebb szuperkritikus oldószert. Nem mérgező, használata élelmiszeripari célra is engedélyezett, nem tűz- vagy robbanásveszélyes, ezért standard nagynyomású készülékben biztonságosan használható. Ezen felül kritikus hőmérséklete alacsony, szobahőmérséklet közeli, ezért hőérzékeny anyagok kezelésére is alkalmas. Mivel a CO_2 normál állapotban gáz halmazállapotú, a nyomáscsökkentés után eltávozik a termékből, nem szennyezi azt. Kedvező tulajdonságai miatt elterjedten használják laboratóriumtól nagyüzemi méretig. Két jelentős hátránya van: egyrészt a viszonylag magas kritikus nyomása miatt relatíve nagy beruházási költséggel jár egy készülék beüzemelése, másrészt a szuperkritikus CO_2 meglehetősen apoláris oldószert, oldóképessége a *n*-hexánéval közel azonos, ami azt eredményezi, hogy poláris komponensek, esetleg polimerek feloldásához segédoldószerek vagy felületaktív anyagok hozzáadása szükséges, ami viszont jelentősen megnehezíti az elválasztó műveleteket. Munkám során csak szén-dioxidot használtam.

2.1 Elméleti háttér

Az előző néhány oldalon már bemutattam a legfontosabb tudnivalókat a szuperkritikus oldószerekkel, közegekkel kapcsolatban. Ebben az alfejezetben néhány tulajdonság, mint a fázisegyensúlyok vagy a reakciósebesség részletesebb, de koránt sem kimerítő bemutatása olvasható. Elsősorban azokra a jellemzőkre koncentráltam, amelyek megkülönböztetik a szuperkritikus közegben végzett műveleteket a hagyományos módszerektől.

2.1.1 Fázisegyensúlyok

Ha nem csak egy, tiszta komponens van jelen a rendszerben, hanem több, akkor megváltozik a 2.1 ábrán bemutatott fázisdiagram.² A kialakuló viszonyoknak egyik legjellemzőbb tulajdonsága, hogy egy kritikus pont helyett a különböző összetételekhez tartozó kritikus pontok által alkotott kritikus vonal vagy vonalak találhatók a P-T fázisdiagramon. Itt már úgy definiálhatjuk a kritikus állapotot, hogy ekkor válik azonossá a korábban jól elkülöníthető gáz és folyadékfázis összetétele és minden fizikai-kémiai jellemzője, így eltűnik a fázishatár. A 2.4 ábrán látható az etanol – CO₂ fázisdiagramja. Jól megfigyelhető, hogy annak ellenére, hogy a két komponens kritikus nyomása közel esik egymáshoz, az elegyek kritikus nyomás adatai már jóval magasabbak is lehetnek, így ha egy extrakciókor segédoldószerként etanolt adagolunk a szén-dioxidhoz, a kritikus pont, azaz a szuperkritikus tartomány eléréséhez a CO₂ kritikus adatainál jóval magasabb nyomás és hőmérséklet szükséges.



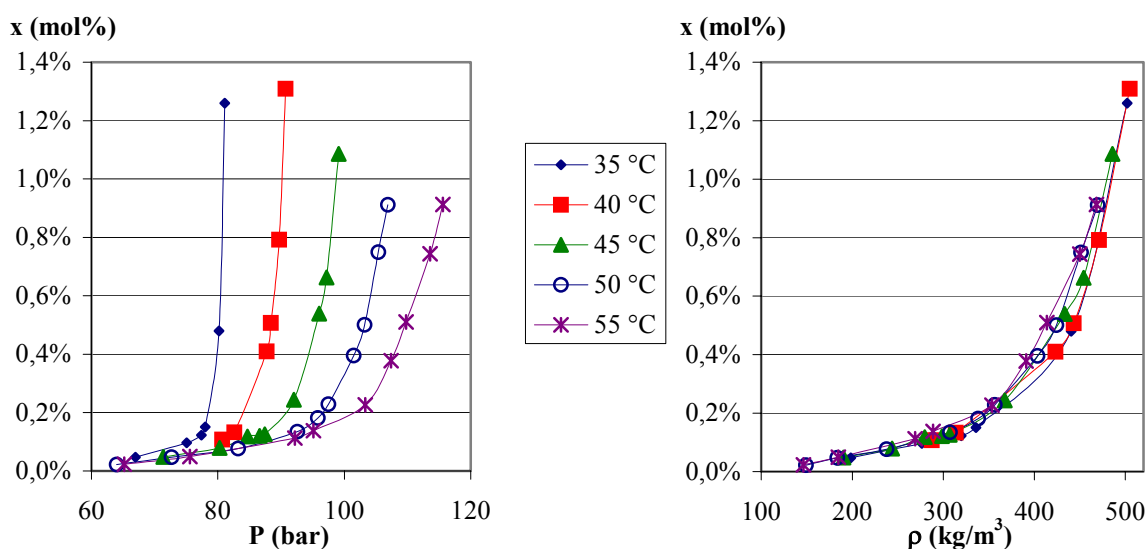
2.4 ábra. CO₂ és etanol P-T fázisdiagramja, ahol □ a tiszta CO₂ és etanol (241 °C, 61 bar) kritikus pontja, a többi pont a különböző szerzők által kapott kísérleti mérési eredmény³

Az itt bemutatott eset a legegyszerűbbek közé tartozik, mert a két tiszta komponens kritikus pontját egy folytonos vonallal lehet összekötni, és a fázisdiagramon nem jelennek

meg plusz fázisok (pl. folyadék-folyadék egyensúly). Azt mindenképpen érdemes megjegyezni, hogy már akár kis mennyiségű egyéb anyag (pl. oldott komponens) is jelentősen megváltoztathatja az egyensúlyi viszonyokat.

2.1.2 Oldhatóság szuperkritikus szén-dioxidban

Az általánosan elterjedt nézet szerint a szubsztrátok szuperkritikus oldószerben való oldhatóságát elsősorban a szén-dioxid sűrűsége szabja meg. A másik jellemző, amit használni szoktak, a Hildebrand paraméter, amely az oldószer polaritására jellemző (ez is változik a nyomás és hőmérséklet függvényében szuperkritikus oldószereknél). A 2.5 ábrán a racém mentol szén-dioxidban való oldhatóságát (mol%) ábrázoltam különböző hőmérsékleteken a nyomás illetve CO₂ sűrűség függvényében Sovova és mtsai. mérései alapján⁴. Az ábrán jól megfigyelhető egyrészt, hogy az oldhatóság valóban az oldószer sűrűségétől függ, hiszen a különböző hőmérsékleten (és nyomáson) felvett görbék a sűrűség függvényében ábrázolva együtt futnak, másrészt, hogy a kritikus pont közelében a CO₂ oldóképessége jelentősen megnő. Ezt a tartományt az angol szakirodalomban “near critical region”-nak nevezik, aminek speciális tulajdonságai jól ismertek⁵ - okuk már kevésbé.



2.5 ábra. A racém mentol oldhatósága szén-dioxidban

2.1.3 Reakciókinetika

Ebben a fejezetben egy egyszerű reakció példáján mutatom be, hogy milyen hatásai lehetnek szuperkritikus közegnek megfelelő speciális körülményeknek a reakciók lefutására.⁶ Ez a reakció $A + B \rightleftharpoons M^* \rightleftharpoons P + Q$ típusú, ahol A és B a reaktánsok, M^* az aktiválási

komplex, P és Q pedig a termékek. Az itt tárgyalt megfontolások természetesen kiterjeszhetőek más típusú reakciókra is.

Ekkor a reakciósebesség (r) a szokásos leírás szerint a 2.1 egyenletben szereplő képlet.

$$r = k c_A c_B, \quad (2.1)$$

ahol k a reakciósebességi együttható, c_A és c_B a megfelelő koncentrációk (mol/cm³).

2.1.3.1 Definíciók

- Konverzió = $\frac{x_{A0} - x_A}{x_{A0}}$, ahol x_A a nem feleslegben levő reaktáns mól vagy tömegtörtje, állandó térfogatú rendszerben = $\frac{c_{A0} - c_A}{c_{A0}}$. A "0" index, mint mindenütt a kiindulási körülményekre jellemző.
- Szelektivitás = $\frac{x_P}{x_{A0} - x_A}$, ahol x_P a P termék mól vagy tömegtörtje.
- Enantiomer felesleg (ee) = $\frac{R - S}{R + S}$, ahol R és S a két enantiomer mennyisége a reakcióelegyben, $R > S$.

2.1.3.2 A nyomás és hőmérséklet hatása a reakciósebességre

Szuperkritikus körülmények előállítása legtöbb esetben nagy nyomás alkalmazását igényli. Ezért a nyomást (a hőmérséklet mellett) figyelembe kell venni a reakciósebességek és kémiai egyensúlyok szempontjából is.

A reakciósebességet (2.1 egyenlet) a nyomás két tényezőkön keresztül befolyásolja, egyrészt megváltoztatja a reakciósebességi állandót, másrészt nagyobb nyomáson nagyobbak c_A és c_B koncentráció értékek is, ami mindig növeli a reakciósebességet. Ez utóbbi hatás gázfázisú reakcióknál általában jelentősebb mint szuperkritikus fázisban, mert a gázfázis kompresszibilitása mindig nagyobb.

A nyomás hatását k -ra egyszerű reakcióknál általában az átmeneti komplex elmélet segítségével írják le. E szerint az elmélet szerint a k reakciósebességi állandó változásának nagysága és iránya közvetlen összefüggésben van a ΔV^* aktiválási térfogat előjével és nagyságával. Az aktiválási térfogatot a 2.2 egyenlet definiálja, ahol V_M az átmeneti komplex parciális moláris térfogata, V_A és V_B pedig a reaktánsok parciális moláris térfogatai. A reakciósebességi állandó függését ΔV^* -tól a 2.3 egyenlet adja meg.

$$\Delta V^* = V_M - (V_A + V_B) \quad (2.2)$$

$$\left(\frac{\partial \ln k}{\partial P}\right)_T = -\frac{\Delta V^*}{RT} - \kappa_T \quad (2.3)$$

ahol P a nyomás, T a hőmérséklet, κ_T az oldószerre jellemző izotermális kompresszibilitás (2.4 egyenlet), R a Renault állandó.

$$\kappa_T = \left(\frac{\partial \ln V_{oldoszer}}{\partial P}\right)_T, \text{ ahol } V_{oldoszer} \text{ az oldószer parciális moláris térfogata,} \quad (2.4)$$

κ_T értéke szuperkritikus oldószer esetén, híg oldatoknál, kicsi, így a 2.3 egyenletből általában elhagyható.

Ezekből a megfontolásokból jól látható, hogy a negatív ΔV^* a nyomás növelésével növekvő, míg pozitív ΔV^* csökkenő reakciósebességi állandót eredményez. Folyadék fázisú reakcióknál, ΔV^* értéke jellemzően -30 és $30 \text{ cm}^3/\text{mol}$ tartományban van, míg szuperkritikus közegben végzett reakcióknál, a kritikus pont közelében nagyságrendekkel nagyobb is lehet. A folyadékokra jellemző értékek (a koncentráció hatás elhanyagolásával) 1 és 1000 bar tartományban $3,5$ -szeres reakciósebesség növekedést (vagy csökkenést) jelentenek, míg pl. a α -klór-benzil-metil-éter bomlásánál $1,1$ -difluor-etán oldószerben, $-6000 \text{ cm}^3/\text{mol}$ aktiválási térfogat mellett, 450 és 690 bar tartományban 20 -szoros reakciósebesség növekedést tapasztaltak.⁷ ΔV^* értéke becsülhető a reakciómechanizmus ismeretében (pl. disszociáció esetén pozitív, asszociáció esetén negatív stb.), ha eltekintünk a solvatációs hatásoktól. Ez az egyszerűsítés azonban sokszor túlzott.

Természetesen a reakciósebesség függ a hőmérséklettől is, a jól ismert Arrhenius egyenlet szuperkritikus közegben sem veszti érvényét (2.5 egyenlet).

$$k = k_\infty \exp(-E/RT), \text{ ahol } E \text{ az aktiválási energia, } k_\infty \text{ konstans.} \quad (2.5)$$

2.1.3.3 A nyomás és sűrűség hatása az egyensúlyi állandóra

Az egyensúlyi állandó (K) nyomásfüggését folyadékfázisban a 2.6 egyenlettel írják le.⁸

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial P}\right)_T = -\frac{\Delta V}{RT} - \kappa_T \sum v_i, \quad (2.6)$$

ahol ΔV a termékek és reaktánsok parciális moláris térfogatának különbsége, v_i az i -edik komponens sztöchiometriai együtthatója.

A kritikus pont közelében a nyomás kis változtatására az oldószer sűrűségétől függő tulajdonságok jelentősen megváltoztathatóak (pl. oldékonysági paraméter, dielektromos

állandó stb.). A 2.6 egyenletet átlalakítva a sűrűség hatása a 2.7 egyenletben látható kifejezéssel közelíthető.

$$\frac{\partial \ln K}{\partial \rho} = \frac{1}{\rho \kappa_T} \left(\frac{\partial \ln K}{\partial P} \right)_T, \quad (2.7)$$

Olyan reakciónál, ahol a reaktánsok és termékek közel azonos méretűek és tulajdonságúak, a fenti egyenletekből kiindulva az egyensúlyi állandó változása a nyomással és sűrűséggel jól becsülhető. Azonban más esetekben, pl. a 2-metil-2-nitrozo-propán dimerizációjánál az oldószer - oldószer és oldószer – oldott anyag kölcsönhatások változása olyan jelentős, hogy a matematikai leírás nehézkes.

Általánosságban elmondható, hogy a szuperkritikus közegben az oldószer nyomásának, hőmérsékletének (sűrűségének) hatása gyakran jelentős mind a reakciósebességet, mind az egyensúlyi állandót tekintve. Ez a tulajdonság alkalmas a reakciók kimenetelének szabályozására.

2.2 A szuperkritikus oldószerek alkalmazásai

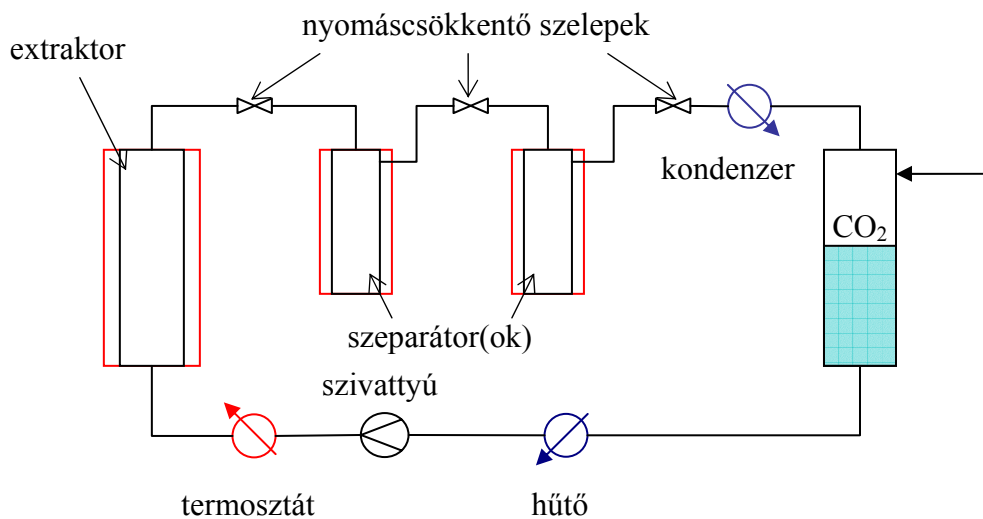
A szuperkritikus oldószereket, elsősorban a szuperkritikus szén-dioxidot ma már az ipar több területén is alkalmazzák. Felhasználásuk dinamikusan növekszik, mert segítségükkel magasabb minőségi követelményeknek megfelelő termékek állíthatóak elő. Itt 3 alkalmazási területre térek ki, az extrakcióra, a részecske képzésre és a kémiai reakciókra, azonban még számos egyéb, kisebb-nagyobb terület is létezik, mint pl. a száraz tisztítás.

2.2.1 A szuperkritikus extrakció

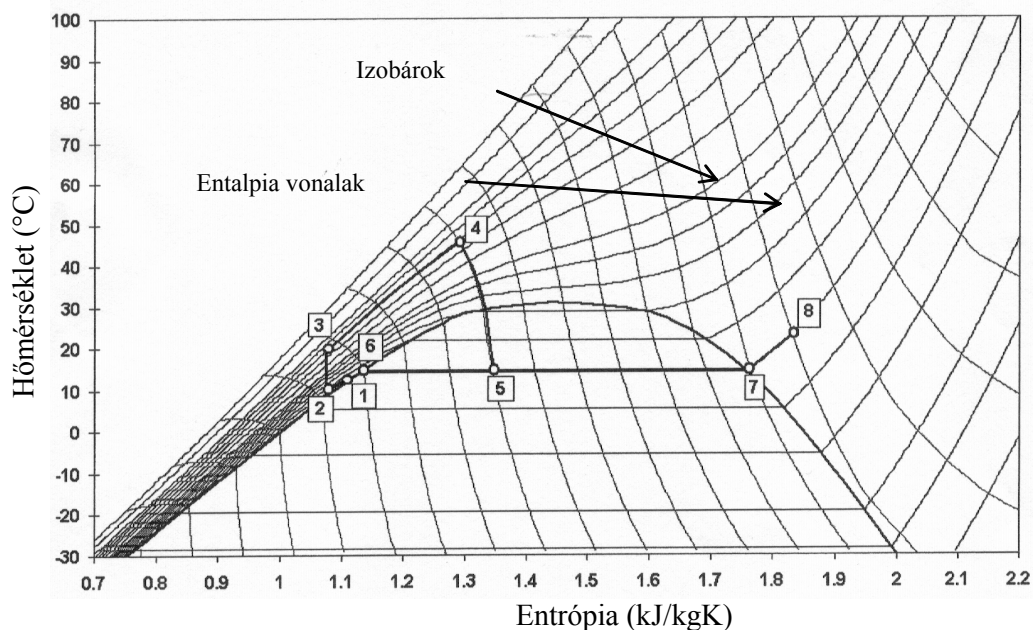
A szuperkritikus extrakció a szuperkritikus oldószerek legrégebbi alkalmazási területe. Leggyakrabban a szuperkritikus állapotú oldószert (nagy nyomás és/vagy magas hőmérséklet) átnyomják a szilárd ágyon, amelyből az oldható komponensek a szuperkritikus fázisba átoldódnak. Ezeket később nyomáscsökkentéssel választják el az oldószertől, amely így gyakran újra felhasználható. Két alapvető eszköz van a kívánt nagy nyomás előállítására, a folyadékszivattyú és a kompresszor.

A 2.6 ábrán a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció egyszerűsített ábrája látható, folyadékszivattyú alkalmazásakor. A fázisdiagramon (az entrópia függvényében ábrázolva a hőmérsékletet) a 2.7 ábrán nyomonkövethetőek az állapotváltozások. A CO₂ tartályból a folyadék halmazállapotú oldószer hűtőn keresztül (1-2) kerül a szivattyúba. A túlhűtésre azért van szükség, hogy elkerüljük a kavitációt a szivattyúban a kívánt nyomásra való komprimálás

alatt (2-3). Ezután a termosztátban az extrakciós hőmérsékletre melegedik (3-4) és az ekstraktoron áthaladva kioldja a kívánt komponenseket (4). Ezután egy vagy több nyomáscsökkentési (4-5, az 5 szétválik 6 és 7-re) és egy elpárologtatási (6-7-8) lépésen keresztül lecsökkentjük az oldószer oldóképességét, így a korábban feloldott komponensek kiválnak (8). Ekkor a CO₂ gáz halmazállapotú. Ha több nyomáscsökkentési lépést alkalmazunk, akkor frakcionálásról beszélünk, ekkor a szeparátorokban különböző összetételű termékeket kaphatunk. A gáz halmazállapotú szén-dioxidot kondenzáltatjuk (8-7-6) és kissé túlhűtjük (6-1), így folyadékként kerül vissza tartályba.

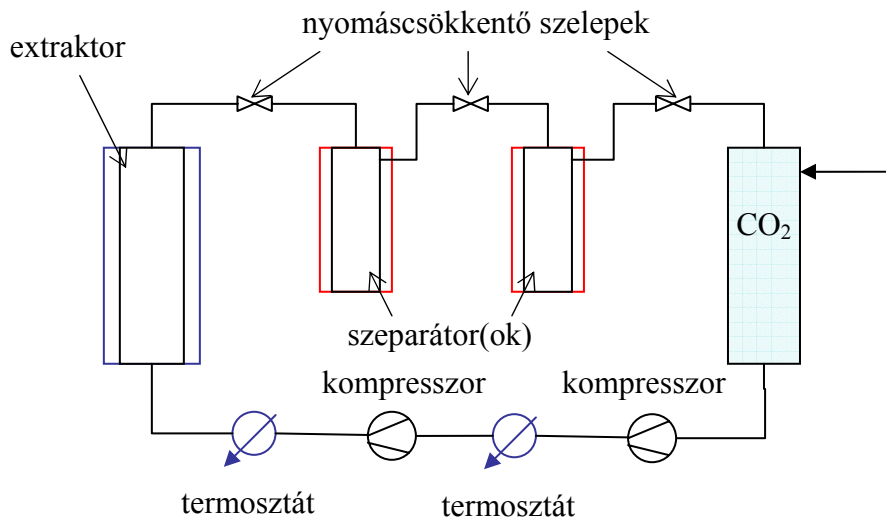


2.6 ábra. A szuperkritikus szén-dioxidos extrakció egyszerűsített folyamatábrája, folyadékszivattyú alkalmazásával



2.7 ábra. A szuperkritikus szén-dioxidos extrakció nyomonkövetése a fázisdiagramon, folyadékszivattyú alkalmazásakor

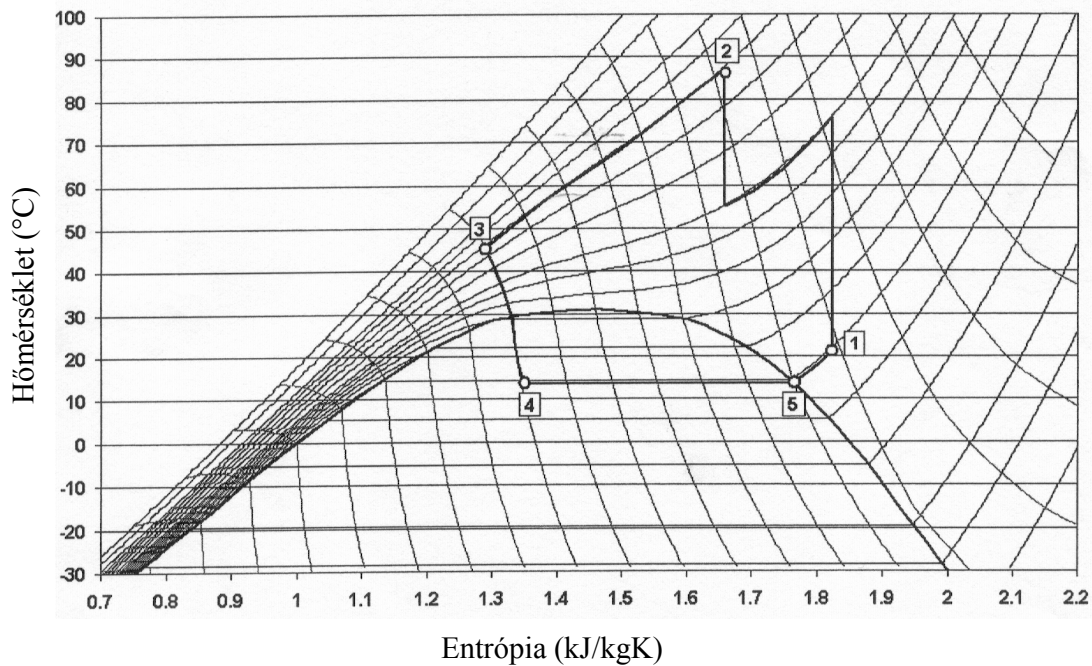
A szuperkritikus szén-dioxidos extrakció egyszerűsített rajza, kompresszor alkalmazásakor a 2.8 ábrán látható. A fázisdiagramon (az entrópia függvényében ábrázolva, 2.9 ábra) követhetőek nyomon az állapotváltozások.



2.8 ábra. A szuperkritikus szén-dioxidos extrakció egyszerűsített folyamatábrája, kompresszor alkalmazásával

A gáz halmazállapotú CO_2 egy vagy több kompressziós lépcsőn keresztül az extrakciós nyomásra komprimálódik. Túl nagy hőmérséklet emelkedés esetén van szükség többlépcsős kompresszióra, ekkor ezek között hűtések vannak (1-2). Ezután a termosztátban az extrakciós hőmérsékletre hűl a CO_2 (2-3) és az ekstraktoron áthaladva kioldja a kívánt komponenseket (3). Ezután egy vagy több nyomáscsökkentési (3-4) és egy elpárologtatási (4-5-1) lépésen keresztül lecsökkentjük az oldószer oldóképességét, így a korábban feloldott komponensek kiválnak (1). Ekkor a CO_2 gáz halmazállapotú, közvetlenül az oldószertartályba kerül.

Az entalpiaváltozásokat figyelembe véve meghatározható a folyamat energiaigénye. Adott extrakciós műveletnél az energetikai, műveleti és beruházási szempontból legmegfelelőbb kialakítás megtalálása komoly optimalizálási folyamat, amelyre számítógépes szoftverek is megtalálhatóak.



2.9 ábra. A szuperkritikus szén-dioxidos extrakció nyomonkövetése a fázisdiagramon, kompresszor alkalmazásakor

Általánosságban elmondható, hogy mindkét eljárásnál a hűtés energiaigénye a legnagyobb, így a folyadékszivattyús eljárás a kedvezőbb magas extrakciós nyomás (> 150 bar) és viszonylag alacsony hőmérséklet (< 80 °C) mellett, míg a kompressziós kialakításé alacsony nyomás és magas hőmérséklet alkalmazásakor. A kompressziós kialakítás különösen akkor kedvező, ha egylépcsős kompresszió is alkalmazható. Az utolsó szeparátor jellegzetesen 45-60 bar nyomáson üzemel.

2.2.1.1 Ipari méretű szuperkritikus extrakció

Ipari léptékben a szuperkritikus oldószereket a 80-as évek elejétől kezdték el használni, először növények extrakciójára. A szuperkritikus oldószereket használó műveletek közül az extrakció terjedt el a legjobban. Az első, ma már klasszikusnak számító nagyüzemi alkalmazás is a kávé koffeinmentesítése volt szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval. A 2.3 táblázatban láthatók a legismertebb példák és a jellemző éves kapacitás.⁹

Az elmúlt 6 évben a legtöbb új üzem a fűszerek, gyógynövények feldolgozására épült. Ez a tendencia azt jelenti, hogy a szerves oldószeres extrakció kiváltása mellett, ami a korábbi alkalmazások fő mozgatórugója volt, egyre inkább azok a megoldások ígéretesek, ahol a szuperkritikus extrakció jobb, pl. biológiailag aktív anyagokban koncentrált, ellenőrzött és kontrollált minőségű speciális termékek előállítását teszi lehetővé. Annak ellenére, hogy a kis

kapacitás miatt az extrakció fajlagos költségei magasak, az új technológia bevezetése gazdaságosnak bizonyult, éppen azért, mert a fejlett országokban megnőtt az igény az igazoltan természetes gyógyító anyagok, élelmiszerek, kozmetikumok iránt; ezek viszonylag magas árak ellenére is piacképes termékek. A fajlagos költségek csökkentését jelentheti a többcélú üzemek építése, pl. az utóbbi években, Franciaországban, Olaszországban, Csehországban, Lengyelországban, Finnországban.

2.3 táblázat. A legismertebb szuperkritikus extrakciós példák

Alapanyag	Extrakt	Kapacitás (t/év)
lepárlási maradék	olaj	100 000
kávé	koffein	50 000
rizs	növényvédőszer	30 000
tea	koffein	10 000
dohány	nikotin / aroma	10 000
komló	aroma / keserűanyagok	10 000
tojás	koleszterin	1 000
fűszerek	aroma / lecitin	100-500
gyógynövények	aktív anyagok	100-500

Meglepő módon, nagy méretben ma már viszonylag olcsó termékeket is állítanak elő szuperkritikus extrakcióval. Egy tajvani üzemben a rizs előkezelésekor a rizsszemek felületéről távolítják el a növényvédő szer maradványokat. A karbamátok (karbofurán, karbaril stb.) már 100 bar nyomáson és 40 °C-on is jól oldódnak a szén-dioxidban. Ennél az üzemvitelnél a külső viaszos rétegnek csak kis hányada oldódik. A szokásos 10 – 15% nedvességtartalmú rizsszemek felületéről 7 – 15 kg CO₂/kg rizs oldószer felhasználással hatékonyan eltávolíthatók a növényvédő szer maradványok.¹⁰ A teljes szem (beleértve a korpát is) táplálkozási szempontból értékesebb, mint a hántolt rizs és a kezelt rizs gyorsabban megfő, mint a hagyományos termék. Extrakció után CO₂ atmoszférában csomagolják, így a rizs tovább eltartható, ami a trópusi területeken (magas hőmérséklet és páratartalom) különösen jelentős előny.

2.2.1.2 Talaj és víztisztítás szuperkritikus extrakcióval

A környezetvédelemben a megelőzés mellett a legnehezebb feladat a már meglévő szennyezések megszüntetése. A szennyezett talaj, üledék, iszap megtisztítása szuperkritikus

extrakcióval viszonylag egyszerűen, jól, bár nem olcsón elvégezhető. Itt elsősorban nem CO₂-ot használnak, mert oldóképessége viszonylag csekély. A propános technológia további előnye, hogy kisebb nyomáson (12 – 30 bar) üzemel, hátránya, hogy tűz- és robbanásveszélyes. Egy üzem kapacitása elérheti a 100 t/nap értéket. Texas államban (USA) 60000 m³ talajt tisztítottak meg a különböző (olaj, zsír, PAH) szennyezőktől.¹¹

A módszer megfelelő reagensek alkalmazásával a fémek extrakciójára is alkalmassá tehető. A radioaktív szennyezők (urán, plutónium, amerícium) tributil-foszfáttal (TBP) széndioxidban jól oldódó komplexet képeznek, amely a szeparátorban kicsapódik, és megbontás után a TBP-t recirkuláltatják.¹²

A szennyvíz kezelésére inkább a szuperkritikus vizes oxidáció terjed napjainkban (2.2.3.3) fejezet).

2.2.2 Mikrorészecskék előállítása

Az extrakció után a mikrorészecskék szuperkritikus előállítása a második fejlődésnek indult terület. Sok esetben követelmény a kis részecskeméret, pl. pigmentek, gyógyszerek, robbanóanyagok előállításánál, sőt gyakran (pl. gyógyszer hatóanyagoknál) egy bizonyos részecskeméret eloszlás biztosítása is rendkívül fontos. Ha a gyógyszert intravénásan, szuszpenzió formájában adagolják, akkor a legnagyobb részecskeméretnek 1 µm-nél kisebbnek kell lennie, hogy a vérerek eltömődését elkerüljék. A részecskeméret csökkenésével jelentősen nő az anyag fajlagos felülete, ezáltal a termék oldódása lényegesen gyorsabb lesz, ez különösen vízben nehezen oldódó hatóanyagoknál fontos. Komoly problémát jelent a mikron és szubmikron méretű, gyúlékony, ütésre érzékeny anyagok előállítása is. A megkövetelt kis részecskeméret a szokásos kristályosítási módszerekkel gyakran nem érhető el, ezért az anyagot aprítani és őrölni kell. Az őrlés energiaszükséglete erősen nő csökkenő részecskemérettel. Az őrlésnél az anyag erősen melegszik, ennek következtében a kristályok megolvadhatnak, és a hőérzékeny anyagok károsodhatnak. Az őrlésnél ráadásul meg kell akadályozni a környezet szennyeződését. Száraz őrlésnél a szálló por leválasztásáról, nedves őrlésnél a készülék és a csővezeték tisztításánál keletkező szennyvíz tisztításáról is gondoskodni kell.

A mikroméretű részecskék előállítására a kicsapásos kristályosítás (GAS – eljárás: *Gas Anti Solvent Precipitation*), a porlasztva szárítás komprimált gázzal és a kicsapásos kristályosítás kombinációja (ASES: *Aerosol Solvent Extraction System* és SEDS: *Solution Enhanced Dispersion of Solids* eljárások), valamint a szuperkritikus oldat kisebb nyomású

térbe történő porlasztásával való kristályosítás (PGSS: *Particles from Gas Saturated Solution* és RESS: *Rapid Expansion of Supercritical Solution* eljárások) alkalmas.¹³

Az egyes eljárásokra jellemző adatok a 2.4 táblázatban találhatóak.

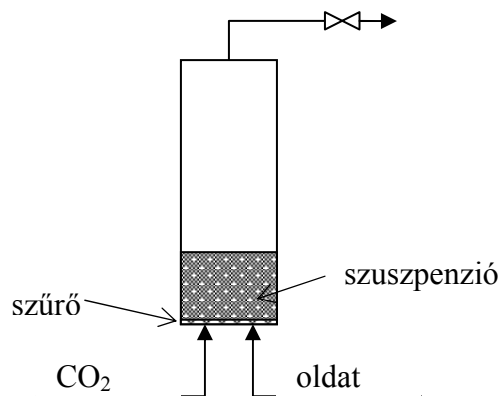
2.4 táblázat. A szuperkritikus mikronizálások eljárások összehasonlítása

	GAS	ASES	SEDS	PGSS	RESS
Részecske méret (µm)	0,2–5	0,1–10	1–5	0,5–10	0,5–10
Nyomás tartomány (bar)	40–100	50–100	100–300	40–120	100–600
CO₂ felhasználás (kg/kg termék)	50–500	500–1000	500–1000	<1	>1000

A szuper- és közel kritikus fluidokban nem vagy rosszul oldódó anyagok kristályosítására a GAS, ASES és a SEDS - eljárásokat használják. E műveleteknél a komprimált fluid az antiszolvens. Az anyalúg oldószerének és az antiszolvensnek korlátlanul kell elegyednie.

2.2.2.1 A GAS eljárás

A kicsapós kristályosításnál az oldott szilárd anyagot tartalmazó oldathoz kicsapó szer (antiszolvens) adagolnak. Ha gáz a kicsapó szer, akkor a gáznyomás növelésével nő az oldott gáz mennyisége az oldatban, a szilárd anyag oldékonysága pedig csökken (GAS - eljárás). Ezt az eljárást 1989-ben ismertették először.¹⁴ Az eljárás elve a 2.10 ábrán látható.



2.10 ábra. A GAS eljárás elve

A gáz előnye a folyadék kicsapószerrel szemben:

- a kicsapószer nyomáscsökkentéssel egyszerűen elválasztható az oldószertől, így nincs szükség költséges oldószer-feldolgozásra,
- a kristályosítás szobahőmérsékleten végezhető,

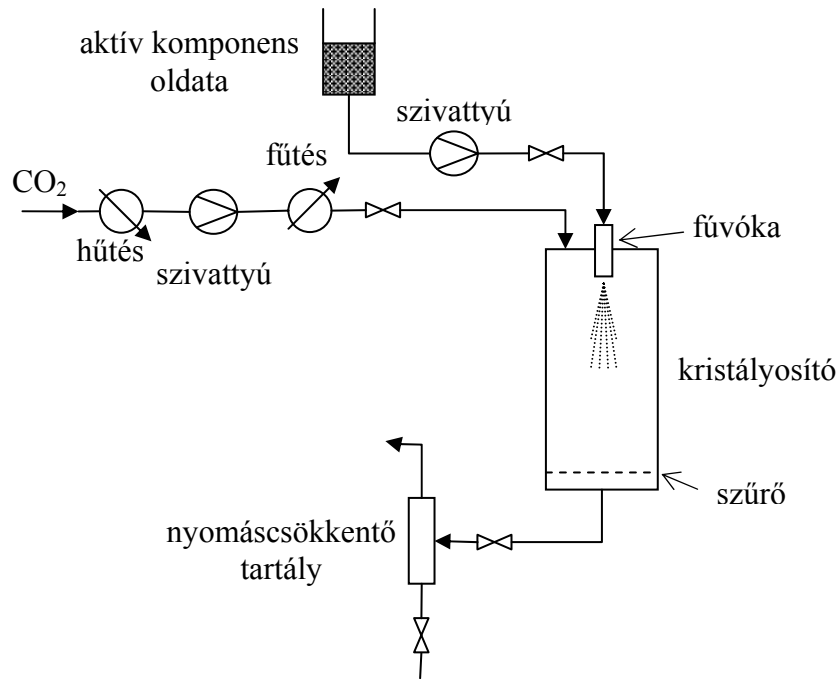
- a nagy túltelítettség miatt mikroméretű részecskék keletkeznek.

Növekvő túltelítettséggel csökken a kritikus kristálycsíra méret, és egyidejűleg a csíráképződési sebesség nő.^{13,14,15,16} A gáznyomás gyorsan növelhető, így nagy túltelítés érhető el. A nyomásnövelés sebessége: 0,4–88 bar/min.

A szakaszos GAS eljárásnál az oldatból a hatóanyagot gáz bevezetéssel csapják ki. A szuszpenziót ezután leszűrik. A nyomástartáshoz a szűrés alatt is vezetnek be gázt (izobar szűrés). A kristályokat közel kritikus állapotú szén-dioxiddal mossák és szárítják. A GAS eljárás előnye, hogy a gáznyomás szabályozásával a túltelítés és ezáltal a részecskeméret a megfelelő értékre beállítható, a gyors nyomás növelés a kisebb részecskék keletkezésének kedvez. A GAS- technika hátránya, hogy a kristályosító csak kb. 20 %-ig tölthető meg oldattal, mivel a fluid antizsolvens beoldódása miatt a folyadék fázis térfogata négy – ötszörösére nő.¹⁷ A GAS- technikát gyógyszerek, nagy erejű robbanóanyagok, műanyagok kristályosítására használták. Az antizsolvens szuperkritikus CO₂, az anyalúg oldószere etanol, metanol, aceton, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, etanol, izopropil-acetát, N-metil-pirrolidon, tetrahidrofurán, ill. toluol volt.

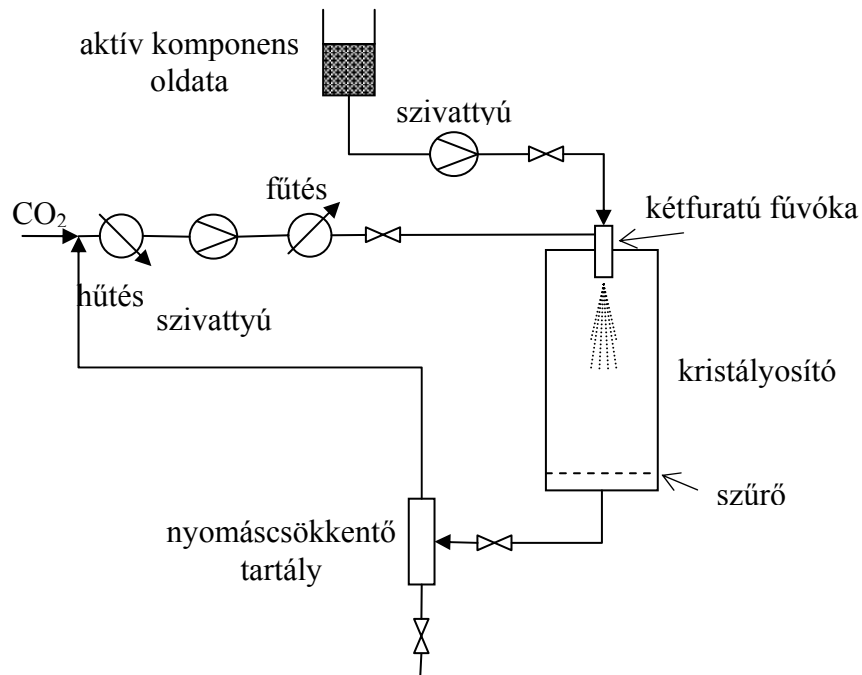
2.2.2.2 Az ASES és SEDS eljárás

A ASES eljárásnál (és a SEDS műveletnél is) a hatóanyag oldatát egy toronyba permetezik, amelyen keresztül egyen- vagy ellenáramban nagynyomású fluid állapotú gázt vezetnek (2.11 ábra). A gáz bediffundál a cseppekbe, ennek következtében kiválik az oldott anyag, hasonlóan, mint a GAS eljárásnál. A kicsapódás gyorsabb, mint a GAS eljárásnál, mert a cseppekbe gyorsabban bediffundál a szuperkritikus gáz, mint a nagy tömegű folyadékba, és ennél a műveletnél a nagynyomású gáz extrahálja a cseppekből az oldószert. A kivált részecskék a kristályosítási folyamat közben megszáradnak. A nagy felület miatt az anyagátadás gyors. A fúvóka belső átmérője 10–200 µm. Az ASES módszerrel finomabb kristályokat lehet előállítani, mint a szakaszos GAS - eljárással és a részecskeméret szórása is kisebb lesz.¹³



2.11 ábra. Az ASES eljárás vázlata

A SEDS műveletnél az oldatot és a gázt közös fűvókán keresztül együtt vezetik be a toronyba (2.12 ábra), így kisebb és egységesebb méretű cseppek keletkeznek.

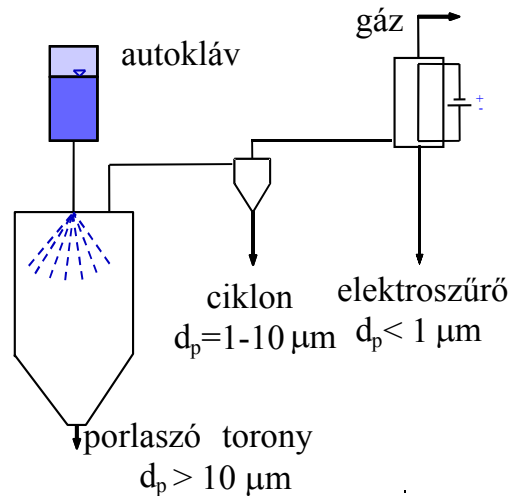


2.12 ábra. A SEDS eljárás elve

2.2.2.3 A PGSS és RESS eljárás

A PGSS eljárás az előzőektől alapvetően különbözik (2.13 ábra). Itt a mikronizálandó anyagot komprimált gáz atmoszférában megolvasztják. A gáz beoldódás következtében az olvadáspont, az ömledék viszkozitása és a felületi feszültség is lecsökken. Az ömledéket

fúvókán keresztül expandáltatják. A Joule-Thomson effektus következtében a felszabaduló gáz és a termék az olvadáspont alá hűl. A finom por formájában kiváló terméket a gázáramból ciklonban (részecske átmérő $d_p > 1 \mu\text{m}$) illetve elektroszűrőben ($d_p < 1 \mu\text{m}$) választják le.

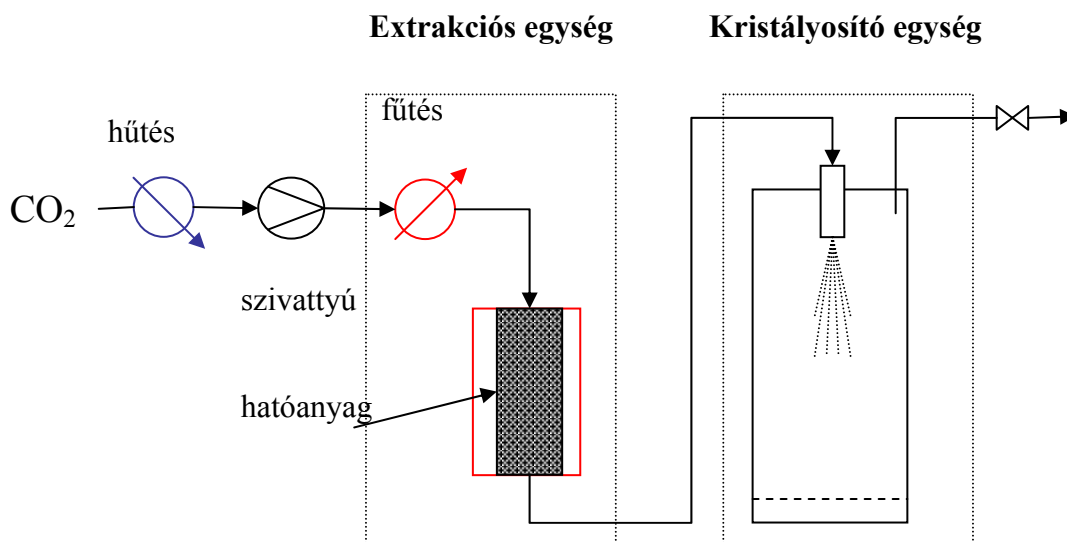


2.13 ábra. A PGSS eljárás alapelve

A PGSS eljárást műanyag porok (pl. polietilén-glikol, poliéter-uretán) előállítására használták.¹⁸ Az eljárás egyszerűsége mellett jelentős hátránya, hogy a porok osztályozására van szükség, és hogy az előállítható átlagos szemcseméret nagyobb, mint a többi eljárásban.

A legnagyobb túltelítés és ezáltal gyakran a legkisebb részecskeméret a RESS eljárással (2.14 ábra) érhető el. Az újrakristályosítandó anyagot szuperkritikus közegben (esetleg kismennyiségű segédoldószerrel) nagy nyomáson feloldják. Az oldatot fúvókán keresztül hirtelen expandáltatják, így nagyon finom részecskék keletkeznek. A RESS eljárást először Krukonis javasolta 1984-ben.¹⁹

A nagy CO₂ felhasználás ellenére ez a legegyszerűbb és legkönnyebben kivitelezhető eljárás. Amennyiben a kristályosítandó anyag oldhatósága lehetővé teszi, számításba kell venni, mint alkalmazandó módszert.



2.14 ábra. A RESS eljárás alapelve

2.2.3 Kémiai reakciók

A nyomás alatti kémiai reakciók főbb fizikai-kémiai törvényszerűségeit (reakciósebesség, egyensúly) a 2.1.3 fejezetben mutattam be. Ebben az alfejezetben néhány már meglévő „ipari” alkalmazást ismertetek. Ezek száma egyelőre csekély, de biztos vagyok benne, hogy az extrakció és részecske képzés után ez lesz a szuperkritikus oldószereknek a következő, szélesebb körben elterjedő alkalmazása.

Az enantioszelektív reakciókat szuperkritikus közegben az utóbbi években vizsgálják csak, ezekről részletesebben a 3.1.2 alfejezetben írok.

Egy valós reakcióban a szuperkritikus komponens lehet oldószer vagy reaktáns is. Szuperkritikus rendszerben megnő a reakciósebesség, ezért azonos mennyiségű termék előállításához kisebb reaktor szükséges. Így jobb hozam és szelektivitás érhető el, mint atmoszférikus nyomáson.²⁰

2.2.3.1 Szintézis

Heterogén (gáz – folyadék) rendszerek az *elegy kritikus pontja felett* homogénné válnak, így megszűnik az anyagátadás limitáló hatása, a sebesség egy-két nagyságrenddel is növekedhet (pl. az étolaj hidrogénezésénél a reakciósebesség közel 400-szor nagyobb volt, mint a hagyományos margaringyártásnál).²¹ A *hidrogénezés* különleges előnye, hogy a hidrogén a szuperkritikus CO₂-dal korlátlanul elegyedik, míg szerves oldószerekben vagy vízben rosszul oldódik. Talán épp ez az oka, hogy egyrészt a megvalósult szintetikus gyártások közül a *hidrogénezés* a legfontosabb, másrészt hogy a publikációk jelentős része is

ezzel foglalkozik. Sikeres félüzemi kísérletek után felépült az első, többcélú kísérleti üzem, amelyben szuperkritikus CO₂ közegben gyártanak intermediereket a gyógyszer- és finomkémiai ipar számára (Thomas Swan, UK, 2002). A 2 millió font költséggel épített üzem kapacitása termékenként 1000 – 2000 t/év.²²

Egy angol kutatócsoport által kidolgozott hidrogénezési módszer szerint, ami a Thomas Swan üzem (2002) alapelve is, a reaktánst, hidrogént és szén-dioxidot összekeverik (homogén fluid fázis), és egy Pd/Deloxan (Degussa) heterogén katalizátor ágyon vezetik keresztül. A termékeket nyomáscsökkentéssel választják el az oldószertől, néhány esetben frakcionált nyomáscsökkentéssel az egyes termékek is elválaszthatóak.²³ Sok esetben a szelektivitás lényegesen jobb, mint a hagyományos hidrogénezésnél. Például az izoforon szuperkritikus fázisú hidrogénezésével 99,6%-os szelektivitással képződik a dihidro-izoforon.²⁴ Sokféle reaktáns (alkén, aldehid, nitro-vegyületek, keton, oxim) hidrogénezését is megvalósították.

Az első szintézis, amely szuperkritikus közegben, ipari méretben is megvalósult a metil-etil-ke-ton gyártása volt (40000 t/év, Japán, 1985).⁹

Kutatási fázisban ezek mellett szinte mindenféle reakcióval foglalkoznak, mint pl. izomerizációval, ciklizációval, alkilezéssel, acilezéssel, hidroformilezéssel stb., mind homogén-²⁵, mind heterogén katalízissal.⁶

2.2.3.2 Polimerizáció

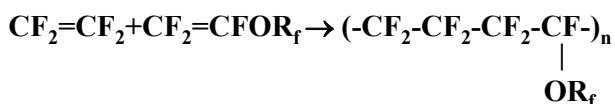
Az első, és máig legjelentősebb alkalmazás a polietilén gyártás (ICI, 1953). Az etilén kritikus adatai: $P_c = 50,3$ bar, $T_c = 9,9$ °C. Ipari méretben csőreaktort és keverős tartályreaktort egyaránt használnak. A csőreaktorban nagyobb nyomáson (1300 – 3300 bar) és magasabb hőmérsékleten (130 - 350 °C) dolgoznak, mint a keverős tartályban (1300 – 2200 bar, max. 260 °C). Egy-egy csőreaktorban évente 100000 – 300000 t polietilént állítanak elő.²⁶

Újabb áttöréshez vezethet a szén-dioxidban végzett, homogén polimerizáció elterjedése. A polimerek közül csak két csoport vegyületei (a fluorozott polimerek és a polysziloxánok) oldódnak, ipari technológiában is használható mértékben, a szén-dioxidban.

Az első fluorozott monomerek (részlegesen fluorozott akrilátok) gyökös polimerizációját CO₂ oldószertben 1992-ben publikálták. Azóta nagyon sok fluortartalmú polimer előállítását valósították meg laboratóriumi méretben.²⁷ Egy új teflongyártó üzem beindításával (DuPont, USA, 2002) elkezdődött az ipari alkalmazás.²⁸ Az üzem 40 millió dollárba került, és gazdaságos működés esetén a következő léptékben 275 millió dolláros beruházást terveznek.

A hagyományos gyártás vizes vagy teljesen halogénezett (fluor, klór) oldószerekben folyik. A vizes közegben karbonsavak és sav-fluoridok keletkeznek, amelyeket csak költséges utókezeléssel lehet eltávolítani, a halogénezett oldószerek veszélyeztetik az ózonsztrófékat. A CO₂-ban lejátszóó reakció egyenlete:

iniciátor és CO₂ jelenlétében:



A CO₂ könnyen eltávolítható a termékéből, és káros melléktermékek nem képződnek. A gyártott teflon különleges minőségű és nagy tisztaságú. Ezért előnyösen használható a félvezető-gyártásnál vagy gyógyszeripari készülékekben.

Más polimerek előállításához felületaktív anyagokkal oldhatóvá kell tenni a polimereket, vagy heterogén fázisban stabil emulziót vagy szuszpenziót kell létrehozni. A fluorozott akrilátok vagy a polisziloxánok alkalmas felületaktív anyagok, mert CO₂-ban jól oldódó és nem oldódó csoportokat egyaránt tartalmaznak.²⁹

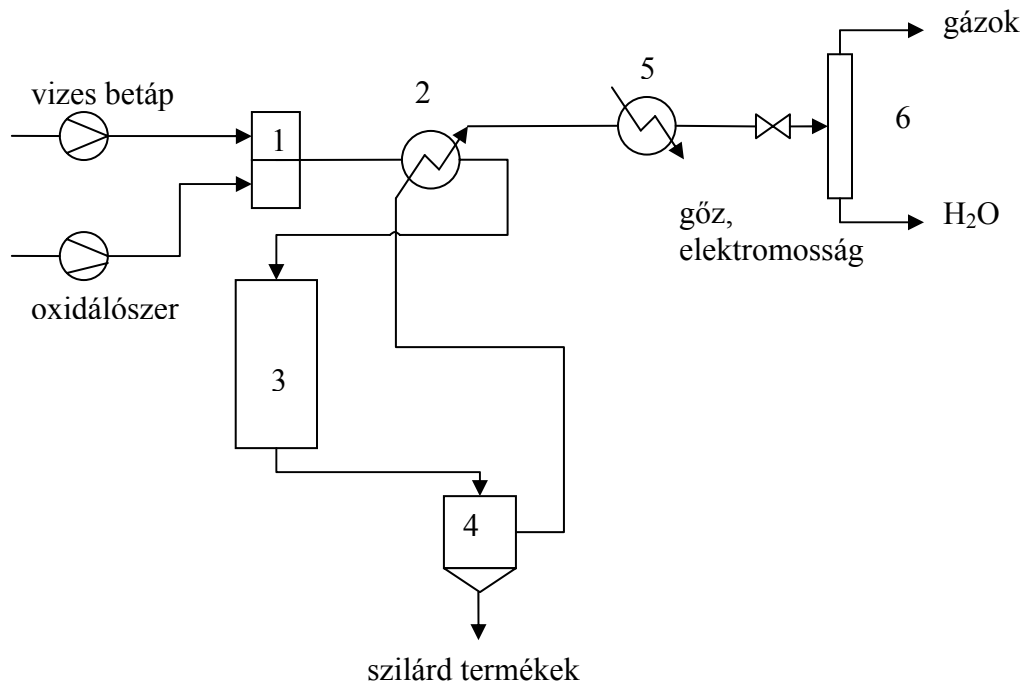
2.2.3.3 Szuperkritikus vizes oxidáció (SCWO)

A szuperkritikus vizes oxidáció nagy jelentőségre tett szert az utóbbi két évtizedben, elsősorban a szennyvíztisztítás területén. A víz kritikus pontja 221 bar nyomáson és 374 °C hőmérsékleten van. A szuperkritikus víz (SCW) alapvetően más tulajdonságokkal bír, mint amiket a víztől megszoktunk. A SCW egy apoláris oldószer, a korábban oldott sók kiválnak belőle, de a szerves anyagok oldatban maradnak. Tökéletesen elegyedik a gázokkal, mint pl. az oxigén, így rendkívül gyors oxidációs reakciók közege lehet. Ez az oka annak, hogy az oxidációs reakciók tökéletesen végbemennek, egy C_xO_yH_zN_w összegképletű kiindulási anyagból igen gyorsan szén-dioxid, víz és nitrogén keletkezik, valamint jelentős hőfejlődést tapasztalunk. Fontos megjegyezni, hogy nitrózus gázok nem keletkeznek, azonban pl. klórtartalmú vegyületek kezelése sósav gáz képződéséhez vezet.³⁰

A víz kritikus pontja magas nyomáson és hőmérsékleten található, és ennek elérése, sőt gyakran jelentős túllépése fontos a homogén fázisban végigvitt reakcióhoz. Mindez azonban jelentős energiaigényű, ami üzemesítés esetén bőven fedezhető (nem túl híg oldatok esetében) az oxidáció során felszabaduló energiával. Egy energia-visszanyeréssel kialakított SCWO üzem sematikus rajza a 2.15 ábra.

A szerves szennyezéseket tartalmazó vizes oldatot nagynyomású szivattyú, az oxidálószereket (leggyakrabban oxigén, hidrogén peroxid vagy levegő) pedig kompresszor

szállítja az injektorba (1), ahol már üzemi nyomáson (általában 225-250 bar) elkeverednek. Katalizátor is adagolható, ezzel a szükséges hőmérséklet csökkenthető, de ez feldolgozási problémákat okoz. Az elegyet az előmelegítőben (2) a szeparátorból (4) távozó szuperkritikus vizes oldat felmelegíti, így kerül a reaktorba (3), ahol hőmérséklete 374 °C feletti, általában 500-600 °C. A tartózkodási idő a reaktorban általában kisebb, mint 1 perc, és az elegy annyira felmelegszik, hogy a betáplálás felmelegítésén kívül még energiatermelésre is alkalmas (5). A lehűtött elegyet nyomáscsökkentés után a gáz-folyadék szeparátorban (6) elválasztják vízre és gáznemű termékekre. Ez utóbbi zömmel szén-dioxid. Ha a betáplálandó oldat túlságosan tömény (a felmelegedés túl nagy lenne a reaktorban), az így nyert tisztított vízzel hígítható, vagy az további hűtés után a csatornába is engedhető.³¹



2.15 ábra. Egy energia-visszanyeréssel kialakított SCWO üzem sematikus rajza

Mára már rendkívül nagy számú valós és modell oldat szuperkritikus vizes oxidációját vizsgálták, kezdve az ideggázoktól a papíripari szennyvízen át a kommunális szennyvízig, és szinte minden esetben a körülmények kedvező megválasztásával 99,9 % feletti konverziót értek el. A módszer a gyakorlatban is bevált. Európában több helyen is³², de főleg az USA-ban³³ és Japánban³⁴ számos üzemet nyitottak és üzemeltetnek mind a mai napig.

3. Optikailag aktív vegyületek előállítása

A királis vegyületek szerkezetükben valamilyen aszimmetriát mutatnak. Az aszimmetriát okozhatja egy olyan atom, aminek mindegyik szubsztituens csoportja különbözik egymástól. Azon vegyületeket, amelyek csak a szubsztituens csoportok aszimmetria centrum körüli elrendeződésében különböznek egymástól, optikai izomereknek (enantiomer pároknak) nevezzük. A leggyakrabban előforduló esete az optikai izomériának az, amikor egy szénatomhoz négyfajta szubsztituens kapcsolódik, ekkor az izomerek egymással fedésbe nem hozható tükörképi viszonyban lévő molekulák, melyek minden fizikai, fizikai-kémiai tulajdonsága megegyezik, kivéve, hogy forgatóképességük azonos nagyságú, de ellentétes irányú. A két optikai izomer megkülönböztetésére több fajta jelölés van használatban: a jobbra/balra forgatást mutató (+)/(-) jelek vagy aszimmetrikus atomok konfigurációjának jelölésére szolgáló *R / S*; *D / L* rendszerek.³⁵

Az enantiomerek 1:1 arányú keverékét, elegyét vagy molekulavegyületét, amely nem mutat forgatást (optikailag inaktív) racém vegyületepárnak nevezzük. Optikai izomerek molekulái között háromféle típusú kölcsönhatás alakulhat ki (homokirális, heterokirális, nincs megkülönböztetés az izomerek között), ennek megfelelően a racém forma minősége is háromféle lehet (konglomerátum vagy racém keverék, molekula vegyület vagy racémát, szilárd oldat).³⁶

Ha az enantiomer vegyületek aszimmetrikus rendszerekkel kerülnek kölcsönhatásba eltérő módon viselkedhetnek. Ez a valóságban sokkal gyakrabban előfordul, mint ahogy a királis molekulák részaránya alapján képzelnénk, mert az élő szervezet, akár emberé, akár növényé, alapvetően aszimmetrikus felépítésű. Alap építőköveink, az aminosavak is enantiomerek, és enzimeink nagy része is eltérően reagál a különböző optikai izomerekkel. Érdekes, hogy az egyes enantiomerek illata, íze alapvetően különböző lehet. Az aszparaginnál az *R*-izomer keserű, míg az *S*-izomer annyira édes, hogy mesterséges édesítőként használják. További jól ismert példa az *S*-(-)/*R*-(+)-limonén citrom ill. narancs illata, az *R*-(-)/*S*-(+)-karvon menta ill. kömény aromája.

Mivel az élő szervezet számára az enantiomerek nem azonosak, az egyes enantiomerek fiziológiai, farmakológiai és toxikológiai hatása is különbözhet. A legtöbb királis gyógyszer és növényvédőszer esetében csak az egyik optikai izomer rendelkezik a kívánt hatással, míg a másik sztereoizomer jó esetben szinergikus hatású, esetleg hatástalan, vagy éppen káros. Éppen ezért, számos nemzetközi szabályozás szerint új gyógyszerhatóanyagok csak akkor

hozhatóak racém formában forgalomba, ha igazolt, hogy a két enantiomer együttes hatása jobb, mint az enantiomereké külön-külön.³⁷ Ennek bizonyítására és ellenőrzésére a farmakokinetikai vizsgálatokat mindhárom formára el kell végezni. Ha szinergens hatás nem áll fenn, a kevésbé hatásos vagy hatástalan enantiomert szennyezésnek kell tekinteni. A „Technology Catalysts International” felmérése szerint a világon 410 millió dollár értékben forgalmaztak 2001-ben gyógyszereket, és ebből 147 millió dollárnyi (36%) tiszta enantiomert tartalmazó termék volt. Az egy enantiomert tartalmazó termékek aránya dinamikusan nő, 2000-ben 34 %, 1999-ben pedig csak 32 %-a volt a forgalomnak. 2000 és 2005 között további 9 %-os növekedést jósolnak a királis termékek, alapanyagok és intermedierek forgalmában.³⁸

Enantiomerek optikailag aktív formában való előállítására alapvetően három lehetőség kínálkozik:

- természetben enantiomerként előforduló vegyületek kinyerése,
- sztereoszelektív szintézis,
- a racém vegyületet szintézise utáni elválasztás, a resolválás.

A szuperkritikus oldószerek mindhárom esetben alkalmazhatóak, bár természetesen különbözőképpen. A természetből való izolálásnál a szuperkritikus extrakció lehet megoldás, bár egy komplex extraktból egy bizonyos molekula elválasztása bonyolult feladat, de nem megoldhatatlan. A következő két alfejezetben a szuperkritikus oldószerek alkalmazhatóságát ismertetem sztereoszelektív szintézisek és resolválás tekintetében.

3.1 Sztereoszelektív szintézis

A sztereoszelektív szintézis egy rendkívül szerteágazó, jelentős és ígéretes tudományos terület, aminek ipari alkalmazása is sok esetben jó hatásfokkal megvalósult. Ennél a módszernél is általánosan elmondható, hogy királis körülményeket kell teremteni, hogy egy prokirális vegyületből kiralist alkossunk. Ez jelenthet királis katalízist (homogén, heterogén vagy enzimikus), királis reagenst pl. addíciónál vagy akár csak királis oldószert.³⁹ A különböző reakciók, reakciótípusok szerint rengeteg megoldás és lehetőség van, nem céltudatosan csak ezek vázlatos ismertetése is. Azonban, mint minden szerves szintetikus eljárásnál, az utóbbi években előtérbe kerültek a környezetvédelmi szempontok és környezetbarát eljárások fejlesztésén fáradoznak a világ kutatói. Itt a vizes fázisú reakciók mellett szerepet kaphatnak a szuperkritikus, elsősorban scCO₂-ban elvégzett szintetikus reakciók. A 2.1.3 alfejezetben ismertettem a szuperkritikus oldószerek, reakcióközegek néhány kedvező tulajdonságát. Ezek között itt csak a könnyű kontrolálhatóságot, a megnövelhető reakciósebességet és szelektivitást, valamint a termékek frakcionált nyomáscsökkentéssel való elválaszthatóságát

emelném ki. Az utóbbi homogén katalízisnél különösen nagy jelentőségű, hiszen ezzel jelentősen csökkenthető a drága katalizátor vesztesége. A következőkben, az irodalomban az utóbbi években publikált, szuperkritikus közegben végzett érdekesebb enantioszelektív reakciók ismertetése található reakciótípusonként csoportosítva.

Szuperkritikus oldószerek alkalmazhatósága

Alkilezés

- 2002-ben Jessop és mtsai. benzaldehyd aminoalkohol katalizálta enantioszelektív alkilezéséről számoltak be szuperkritikus flouorformban, szuperkritikus etánban és szuperkritikus szén-dioxidban. A $scCO_2$ -ban csak gyenge eredményeket kaptak, de a másik két közegben, már $36\text{ }^\circ\text{C}$ -on is jó enantiomer szelektivitást tapasztaltak ($ee = 89\%$ $scCHF_3$ és $ee = 98\%$ scC_2H_6 oldószerben). Az enantiomer szelektivitas nyomásfüggése különösen $scCHF_3$ -ban jelentős volt.⁴⁰

Hidroformilezés

- (R,S) -3- H_2F_6 -BINAPHOS ligandummal ellátott Rh katalizátorral Francio és mtsai. számos vegyület aszimmetrikus hidroformilezését megoldották szuperkritikus szén-dioxidban. A kapott enantiomer szelektivitas és termelés értékek a legtöbb esetben hasonlóak voltak, mint azonos katalizátorral benzolban. Ennek ellenére a hidroformilezési reakció minden esetben különböző izomerek keverékéhez vezetett. A szerzők reményei szerint a nyomás és hőmérséklet optimalizálásával a melléktermékek aránya csökkenthető lesz.⁴¹

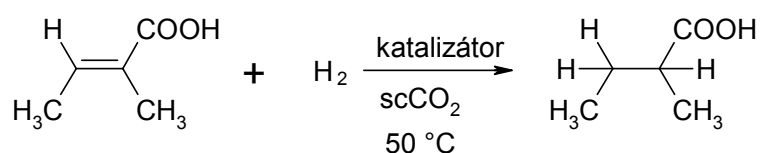
Hidrogénezés

Egyértelmű, hogy a hidrogén és a szuperkritikus médiumok korlátlan elegyedése miatt a hidrogénezés mindezidáig a legfontosabb, legsikeresebb ága a szuperkritikus közegben kivitelezett reakcióknak. Ez a jelenség látható az enantioszelektív reakcióknál is, elsősorban homogén katalízis esetében.

A hagyományos hidrogénezési eljárásokhoz hasonlóan prokirális olefinek aszimmetrikus hidrogénezésének enantioszelektivitas erősen függ a hidrogén koncentrációjától, szuperkritikus közegben is. Érdekes módon a nagyobb hidrogén koncentráció kedvezhet vagy árthat is az elérhető enantiomer szelektivitasnak a reakciórendszerrel függően, vagy egyes speciális esetekben a másik enantiomer képződése válhat kedvezményezetté.⁴²

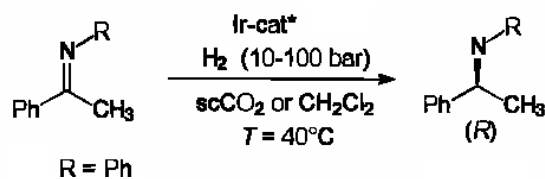
1995-96-ban két független kutatócsoport mutatta be, hogy a szuperkritikus oldószerek alkalmazása hagyományos oldószerek helyett jobb enantiomer szelektivitáshoz vezethet.

- Burk és mst. 1995-ben több R-enamid aszimmetrikus hidrogénezéséről számoltak be szuperkritikus szén-dioxidban, Et-DuPHOS ligandumot tartalmazó kationos Rh komplex katalizátorral. A reakció 340 bar össznyomás (14 bar H₂ parciális nyomás) mellett 40 °C-on homogén fázisban futott. Az ee értékek jók voltak, és általában összevethetőek a hagyományos oldószerben elérhetőekkel, de a valin származék esetében sokkal magasabb értékeket kaptak, mint akár metanol, akár hexán oldószerben.⁴³
- Xiao és mtsai. 1996-ban a Ru(OCOCH₃)₂(H₈-BINAP) katalizátorral kapott kedvező eredményeikről számoltak be. Különböző α-, β-telítetlen karbonsavak hidrogénezését végezték el scCO₂-ban, egy példa a 3.1 ábrán látható. Ennél a reakciónál 50 °C-on és 30 bar H₂ nyomás mellett a szuperkritikus közegben 81 %-os, metanolban 82 %-os, hexánban pedig 73 %-os enantiomer felesleget értek el. A H₂ koncentráció csökkentése a scCO₂ esetében nem növelte az enantiomer szelektivitást, azonban CF₃(CF₂)₆CH₂OH hozzáadása 89 % ee értéket eredményezett 99 %-os konverzió mellett. A szerzők véleménye szerint a hozzáadott alkohol megnövelhette a katalizátor oldhatóságát a szuperkritikus fázisban, vagy megváltoztathatta a reakció menetét.



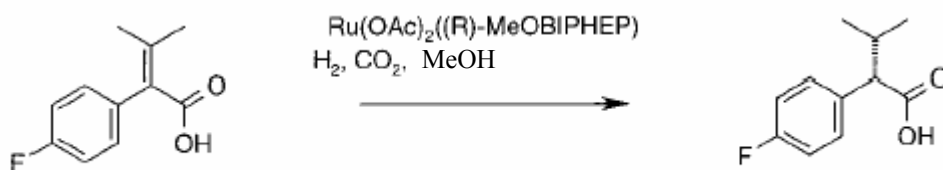
3.1 ábra. Telítetlen karbonsav hidrogénezése scCO₂-ban⁴⁴

- Kainz és mtsai. N-(1-feniletildén)-anilin hidrogénezését valósították meg perfluoroalkil csoporttal módosított, királis foszfin-dihidro-oxazol iridium (I)-gyel képzett kationos komplexével. Jelentős enantioszelektivitás javulást értek el a komplex oldhatóvá tételével. Ők R-N-fenil-1-feniletilamint (3.2 ábra) 1 órás reakcióban kvantitatíve állítottak elő scCO₂-ban [$\rho_{\text{CO}_2} = 0,75 \text{ g/cm}^3$, 40 °C, H₂ nyomás 30 bar] 81 % ee értékkel, 0,078 mol % katalizátor felhasználás mellett. Azzal, hogy CH₂Cl₂ helyett scCO₂-ot használtak médiumként, a katalizátor igény jelentősen csökkent, és a katalizátor elválasztása a reakció elegyből könnyen megvalósítható volt. A katalizátor többszöri újrafelhasználás során sem veszített az aktivitásából vagy szelektivitásából. A szerzők ellenőrizték, hogy a reakció alatt homogén fázis legyen jelen, és úgy találták, hogy ez elsősorban a szubsztát mennyiségétől függ.



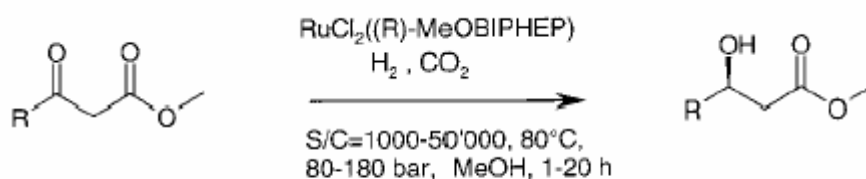
3.2 ábra. Kainz és mtsai. szelektív hidrogénezése⁴⁵

- Francio és mtsai. a hidroformilezéssel egyidőben $scCO_2$ -ban végzett aszimmetrikus hidrogénezésre is kifejlesztettek egy új homogén katalizátort. A vizsgált ligandumot a kationos Rh komplexhez adva (1,1 ekvivalens mennyiségben) igen jó termeléssel (99 %) és ee értékkel (97,2 %) teszi lehetővé a 2- acetamid-metil-akrilát hidrogénezését.⁴¹
- 2002-ben Combes és mtsai. az S-naproxén sikeres előállításáról számoltak be aszimmetrikus hidrogénezéssel metanol és CO_2 + metanol oldószerekben, homogén katalízissal. Tiszta metanol oldószer esetében kissé magasabb ee értékeket kaptak (93-97 %), mint a keverék oldószer esetében (84-92 %), azonban további optimalizálási lehetőségeket láttak a második esetben.⁴⁶
- 2000-ben Wang és Kienzle az (S)-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutánsav (3.3 ábra) szintézisét mutatták be fémkomplex katalizátorral, metanol segédoldószer alkalmazásával $scCO_2$ -ban. Az eredmények gyengébbek voltak, mint csupán metanolban (ee = 63-84 %, konverzió = 91 %).



3.3 ábra. S-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutánsav szintézise

A β -hidroxieszter szintézisénel viszont (3.4 ábra) 98 %-os ee-t és 99 %-os konverziót értek el. A $scCO_2$ jelenléte jelentősen növelte mind a reakciósebességet, mind az enantiomer szelektivitást.⁴⁷



R = alifás oldallánc

3.4 ábra. A β -hidroxi-észterek szintézise. S/C = szubsztrát : katalizátor arány

- Az első aszimmetrikus heterogén hidrogénezéses példát szuperkritikus közegben 1996-ban mutatták be. Etil-piruvátot hidrogéneztek cinkonidinnel módosított Pt/Al katalizátoron szuperkritikus etánban. A szakaszos reakciónál az azonos konverzió eléréséhez szükséges idő három és félszerese volt, mint toluolban. Az enantiomer szelektivitás azonos volt a szuperkritikus fázisban, mint toluolban, és nagyobb, mint etanolban. A H_2 parciális nyomásának emelésével 74 %-os ee értékig tudtak eljutni, 60 bar parciális nyomás felett már nem tapasztaltak további hatást.⁴⁸

Oxidáció

Enantioszelektív vagy diasztereoszelektív^{49,50} oxidációról annak ellenére kevés publikáció található, hogy szuperkritikus közegben viszonylag gyakran végeznek oxidációs reakciókat.

Enzimreakciók

Az utóbbi években előtérbe kerültek a szuper- és szubkritikus szén-dioxidban lejátszódó enzimkatalitikus reakciók is, ezek különlegesen nagy szelektivitása az optikailag aktív vegyületek előállításánál döntő tényező lehet. Ezek a reakciók, amennyiben a kívánt termék az enzimes reakció terméke, akkor a szuperkritikus közegben megvalósított reakciókhoz, ha pedig a kívánt termék a visszamaradó szubsztrát, akkor inkább a resolváláshoz sorolható, azonban itt ezeket az egyszerűség kedvéért most együtt ismertetem.

A szuperkritikus közegben végzett sztereo- és enantioszelektív enzimes reakciókkal a 80-as évek végén⁵¹, 90-es évek elején^{52,53} kezdtek el foglalkozni. Szinte csak lipázokkal dolgoztak, mert ezek az enzimek relatíve stabilak nem konvencionális közegekben is, így a scCO_2 -ben való alkalmazásuk ígéretes volt. Már az első közlemények kiemelték, hogy a CO_2 víztartalmának^{52,54}, nyomásának és hőmérsékletének⁵⁵ meghatározó szerepe lehet az enantioszelektivitás és enzimstabilitás alakulásában. Számos reakciónál részletes, minden faktorra kiterjedő optimalizálást végeztek. Az (S,R)-ibuprofén két enantiomerjének észterezési

reakciósebessége lényegesen eltérő volt, így 25%-os konverziónál a főtermék S(-)-ibuprofénészter volt ($ee > 90\%$).⁵⁶ A CO₂ közegben tapasztalt megnövekedett enantioszelektivitás oka az enzim és a szén-dioxid között létrejövő stabilizáló kölcsönhatás lehet. A reakciósebesség alacsony értéke miatt viszont a termelékenység kicsi (19-21 mmol észter/h.kg enzim) volt és így ez az elválasztás költséges, azonban a technika fejlődik ebben az irányban is. Például (±)-citronellol rezolválásakor, amikor specifikus észterképzés játszódik le ugyancsak lipáz enzim (*Candida cylindracea*) jelenlétében azt tapasztalták, hogy az enzimes átalakítás sebessége jelentősen megnő a kritikus pont átlépésével, és tovább emelkedik a nyomás és hőmérséklet növelésével, viszont a sztereoselektivitás a hőmérséklet megemelésével drasztikusan lecsökken. Így 80 bar nyomáson és 31,3 °C hőmérsékleten csaknem 100%-osan csak az egyik észter képződött és a szerves oldószerben tapasztaltakhoz képest hatszoros sebességgel.⁵⁷ A képzett észter a kiindulási vegyülettől fracionált nyomáscsökkentéssel vagy kromatográfiai módszerekkel elválasztható, majd az észter megbontásával az optikailag tiszta termék kinyerhető. Immobilizált enzimek esetén korlátozott ideig folytonos átalakítás végezhető, de egyelőre ez az enzimes megoldás hosszú időt vesz igénybe, érzékeny, körülményes, és a tiszta enzimek készítmények eléggé drágák is.

Pseudomonas cepacia lipáz katalizálta acilezési és átészterezési reakciókban, különböző 3-hidroxi-észterek vizsgálatakor, a szuperkritikus közegben hasonló enantiomer szelektivitást tapasztaltak, mint szerves oldószerben (*n*-hexán), de scCO₂-ban, viszonylag alacsony nyomáson és hőmérsékleten (110 bar, 40 °C) jobb volt az enzim újrafelhasználhatósága (91 %-os aktivitás). A német szerzők meglepő módon azt tapasztalták, hogy az enzim immobilizálása epoxi gyantán azonos enantiomer szelektivitás és enzimstabilitás mellett felére csökkentette a reakcióidőt.⁵⁸

Újabban a szerves-vizes kétfázisú reakciók és a több –kevesebb vizet tartalmazó CO₂-os rendszerek mellett a scCO₂-vizes kétfázisú enzimes reakciók is kiemelkedő eredményeket hoznak. A 3-hidroxi-5-fenil-4-pentán karbonsav-etil-észter hidrolízisét vizes puffer – szuperkritikus szén-dioxid kétfázisú rendszerben 90 % feletti ee értékekkel valósították meg, mind a visszamaradó szubsztrátot, mind a terméket tekintve. A vizsgált enzim (mint ez általános) érzékeny volt a pH változásra, ezért a pufferes rendszer többszörös enzim-aktivitást eredményezett, mint az egyfázisú CO₂-ban mérhető aktivitás.⁵⁹

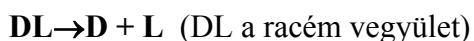
A fejezet összefoglalásául elmondható, hogy bár az enantioszelektív reakciók szuperkritikus közegben igen ígéretesek lehetnek, egyelőre még csak kezdetleges eredmények állnak rendelkezésre. Ez igaz mind az enzimes, mind a kémiai reakciók tekintetében, bár talán

az enzimes reakciók egyelőre népszerűbbek. Itt nagy szerepe lehet a jövőben még az „enzim-mérnökségnek” is, amely a speciális körülményekre kevésbé érzékeny enzimek előállításán fáradozik.⁶⁰ Valószínűleg a következő évek mindkét területen gyors fejlődést hoznak és jobban érintik majd a heterogén katalízist is, hiszen az a szuperkritikus közegben végzett akirális szintetikus reakcióknál ez utóbbi már bevált.

3.2 Reszolválás

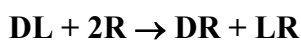
Louis Pasteur (1822-1895) első, 1848-ban végzett reszolválása^{36,61} óta sokan foglalkoztak optikai izomerek szétválasztásával. Ezekkel a kísérletekkel foglalkozó szakirodalom is jelentős.

Két enantiomer királis segédanyag hozzáadása nélkül történő elválasztása konglomerátum esetében lehetséges, mert az enantiomerek eltérő kristályrácsot képeznek.



Az előbbi módszernél azonban a racém forma jóval könnyebben bontható és sokkal nagyobb elválasztás érhető el, ha valamilyen optikailag aktív vegyületet, ún. reszolváló ágenszt adunk a racém vegyülethez.

A Pasteur által kidolgozott elválasztási módszer szerint a diasztereomer vegyületek elválaszthatók egymástól szelektív kristályosítással, a reszolváló ágenszt a reszolválandó anyaghoz képest molekvivalens mennyiségben alkalmazva.



(R a reszolváló ágens; DR, ill. LR a diasztereomer vegyületek).

Mivel az elválasztás szempontjából a másodrendű kölcsönhatások a lényegesek, ezért megoldható a diasztereomerek és enantiomerek keverékeinek az elválasztása akkor is, ha csak fél ekvivalens reszolváló ágenszt használunk, és a diasztereomernél jobban oldódó enantiomert (enantiomer keveréket) akirális reagenssel oldatban tartjuk a szelektív kristályosítás során. A Pope és Peachey által kidolgozott eljárás diasztereomerek és enantiomer keverékek megoszlásán alapul⁶².



(I az akirális komponens).

Amennyiben a keletkezett diasztereomer vegyület és az oldatban maradó enantiomer keverék között nagy a stabilitásbeli különbség, akkor megvalósítható a reszolválás úgy is,

hogy fél ekvivalens mennyiségű rezolválószer alkalmazunk, és az akirális hozzátétet elhagyjuk. Ekkor a diasztereomer sót vagy komplexet szűréssel elválaszthatjuk az anyalúgban maradó enantiomer keveréktől.

DL+R → DR + L

Az alkalmazott rezolváló ágens a racém vegyület savas/bázikus tulajdonságaitól nagymértékben függ. A racém formából történő enantiomer elválasztás királis megkülönböztetésen alapszik. A legtöbb esetben ez a megkülönböztetés diasztereomer só képzéssel történik, amihez természetesen a reagáló molekulákon lévő savas és bázikus funkciós csoportok szükségesek. Ezen funkciós csoportok hiányában azonban csak a diasztereomer komplexképzéssel történő rezolválás lehetséges.

Elvileg bármely racém vegyület rezolválása megoldható ezzel a módszerrel, amely stabil komplexet hoz létre a rezolváló ágenssel. A preparatív méretű rezolválásokban elsősorban a gazda-vendég (host-guest) típusú komplexek alkalmazása ismert,⁶³ amelyekben a rezolváló ágensként alkalmazott királis gazda molekula és a vendégmolekula molaránya a szilárd, kristályos komplexben jól definiált érték, leggyakoribb az 1:1, 2:1, illetve a 1:2 gazda:vendég molarány. A komplexek másik csoportját azok a komplexek alkotják, ahol nincs a fentihez hasonló jól definiált molarány. Ilyen anyagok például a preparatív méretű kromatográfias elválasztásokban állófázisként alkalmazott ciklodextrinek vagy a molekulakomplex képzők.

Létezik olyan elválasztás is, amikor a racém vegyületet előbb valamilyen származékká alakítják át, amelyet rezolválnak, majd ebből nyerik vissza a kívánt enantiomereket.

A rezolválási műveletek kémiai lépéseit úgy kell végrehajtani, hogy az antipódok elválasztása a szokásos vegyipari műveletekkel (szűrés, desztilláció, extrakció) megvalósítható legyen. A diasztereomer párokat nem csak az oldhatóságuk különbözőségét kihasználva, frakcionált kristályosítással; hanem egyéb módszerekkel is el lehet választani. Desztillációt vagy szublimációt akkor érdemes használni, ha a racém vegyület forráspontja nem túl magas, a vegyület illékony.

A *desztillációt* 1970-ben alkalmazták először enantiomerek, ekkor diasztereomerek elválasztására. Racém 2-propilén glikol optikailag aktív kámforral, ill. mentonnal képzett ciklikus ketál diasztereomerjeit frakcionált desztillációval választották el. Azt tapasztalták, hogy a visszamaradó diasztereomer elsőrendű aszimmetrikus transzformációval (epimerizációval) átalakul, így a folyamat igen jó hatásfokú.⁶⁴ Bár a módszer nagy

energiaigénye miatt nem valószínű, hogy sok ipari alkalmazása lesz, vannak egyéb desztillációs példák is, amelyek egyben továbbfejlődést is jelentenek.

Szublimációval a diasztereomerek szilárd és gáz fázis közötti megoszlását lehet indukálni. Csak illékony vegyületek esetében jó módszer, de kis mennyiségnél nagyon hatékony.⁶⁵ Szublimációra kevésbé hajlamos vegyületeknél speciális magas hőmérsékletet és alacsony nyomást biztosítani tudó készülékre lehet szükség, ami megdrágítja az eljárást.

A *folyadék-folyadék extrakciós* módszerek a diasztereomer sópárok egy alternatív elválasztási lehetőségét jelentik a kristályosítással szemben. Shapiro és Newton 1943-ban számoltak be arról a tapasztalatukról, hogy öt különböző racém sav (mandulasav és származékai valamint fenilecetsav származék) optikailag aktív brucinnal képzett diasztereomer sóját sikerült kloroform-víz rendszerben elválasztani.⁶⁶ Nem érték el nagy optikai tisztaságot (OT=3%, mandulasav esetében), viszont bemutatták a módszer elvi alkalmazhatóságát, mi több, folytonos, ellenáramú extrakciót is végeztek, ugyancsak eredményesen (OT=18%). A módszer tudomásunk szerint nem fejlődött ilyen formában tovább, ennek oka valószínűleg a diasztereomer párok megoszlási hányadosai közötti csekély eltérésben keresendő.

Shapiro és Newton közleményéhez hasonlóan a későbbiekben mások is⁶⁷ extrakciós lépcsőnként kicsi elválasztásról számoltak be. Egy újabb eljárás szerint 2-(4-arlóxi-fenoxi)-propionsavnak és származékainak rezolválása ugyancsak hasonló hatásfokkal (OT=20%) lehetséges halogénezett α -szénhidrogén - minimum két hidroxil csoportot tartalmazó szerves oldószer kétfázisú rendszerben. Folytonos ellenáramú extrakcióval azonban meg lehet növelni az elválasztást, mert oszlopban az elméleti tányérszám nagyobb (5-10) is lehet.⁶⁸ Hasonló elv alapján, soklépéses extrakcióval is jó elválasztás érhető el (pl. OT=85%, propranololra, víz-kloroform rendszerben bórsav és L-dodecil-borkősav jelenlétében).⁶⁹

Valószínűleg a sokszor tapasztalt kis mértékű királis elválasztás lehet az oka, hogy a folyadék-folyadék extrakció nem vált domináns technológiává. Ennek ellenére létezik néhány, egy-egy adott problémára nagyon jó megoldást kínáló fejlesztés. Ilyen, pl. amikor a királis rezolválószer gélképző anyaghoz kötik, és a gélrészecskék ellenáramban áramoltatják a racém vegyület oldatával. A gélrészecskéket mikropórusos membránnal tartják vissza.⁷⁰

Egy másik különleges eljárás is nagyon jó elválasztáshoz vezet, amikor a folyadék-folyadék extrakciót kombinálják a kristályosítással. Ekkor az egyik (pl. vizes) fázisban van a racém vegyület, a másik (pl. kloroformos) fázisban a rezolválószer. A diasztereomer só a határfelületen kiválik és kristályos formában meg is jelenik.⁷¹

Nehezen vagy nem kristályosítható diasztereomer sók esetén is megoldást jelenthet a folyadék-folyadék extrakció. Egy különleges módszer szerint, 5 különböző karbonsav rezolválását oldották meg úgy, hogy NaOH oldatban oldották a karbonsavakat, majd ebben szuszpendálták a rezolválószeret és rázták ki kloroformmal, amíg tiszta fázisokat kaptak, majd ezeket elválasztották, mosták, megsavanyították és szűrték.⁷²

További alternatív, környezetkímélő és hatékony elválasztási lehetőséget jelent a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció.

Szuperkritikus extrakció (SFE)

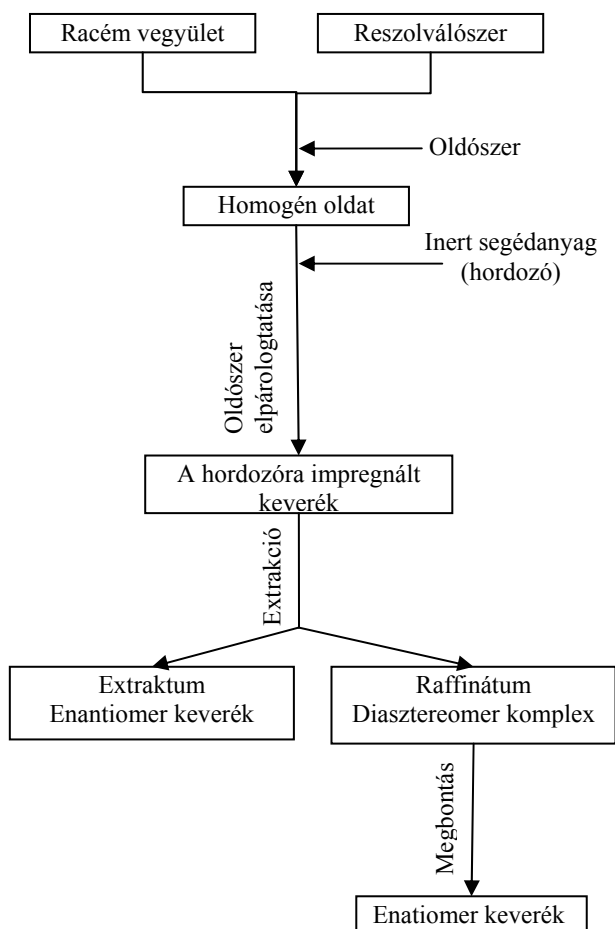
A módosított Pope-Peachy módszert szuperkritikus fluid extrakcióval kombinálva a világon elsőként 1992-ben magyar kutatók ismertették.⁷³ Az eljárás alapfeltevése az, hogy az extrakciót megelőzően részlegesen képzett diasztereomer só mellől a szuperkritikus állapotú fluidum ideális esetben szelektíven kioldja a szabadon maradt enantiomer-keveréket (3.5 ábra).

A rezolválószeret a racém vegyülettel ekvivalens mennyiségben alkalmazva, tehát a teljes mennyiségű diasztereomer só képezve maguk a diasztereomer párok is várhatóan elválaszthatóak lennének – amennyiben oldódnak a szuperkritikus közegben- csakúgy, mint egyéb fázisátmenetet használó módszereknél. Sokkal ígéretesebb, ha a diasztereomer nem oldódik, az enantiomer keverék viszont igen, mert ekkor kisebb a rezolválószer igény és az extraktum további kezelésére nincsen szükség. Oldószerként eddig csak szén-dioxidot⁷⁴ használtak, ismert előnyei miatt.

Azonos racém vegyület-rezolválószer pároknál általában más enantiomer megkülönböztetést lehet elérni ezzel az eljárással, mint hagyományos kristályosítási módszerekkel. Bár az eredmény nem meglepő, hiszen ismert, hogy az oldószer és a diasztereomer-képzés módja (pl. a kristálykiválás hőmérséklete) hatással van az elválasztás hatásfokára,⁷⁵ de az már inkább meglepő, hogy ez a megkülönböztetés sokszor jobb ezzel az új módszerrel. Cisz-krizantémsav esetében például egy lépésben 99% OT-ú terméket lehet előállítani S-(+)-benzilamino-1-butanol rezolválószerrel,⁷⁶ míg a hagyományos módszernél, ugyanennél a párnál, víz+kloroform extrakciós rendszerben csak 28% OT-ú termék képződik az első lépésben.⁷⁷

Fontos és érdekes az a tapasztalat is, hogy a szén-dioxid állapota (nyomása és hőmérséklete, így a sűrűsége is) sok esetben⁷⁸ hatással van az egy extrakciós lépésben elérhető enantiomer tisztaságra (optikai tisztaságra), termelésre. A *cisz-* és *transz-*permetrinsav rezolválásakor⁷⁹ is azt tapasztalták, hogy a nyomás növelése (100-200 bar

tartományban) egyértelműen kedvez a termékek enantiomer tisztaságának. Más vegyületeknél azonban nem ez a paraméter a meghatározó⁸⁰.



3.5 ábra. Reszolválás szuperkritikus extrakcióval

A szuperkritikus extrakció méretnövelése, egészen nagy léptékig is, mint pl. a tea vagy a kávé koffein-mentesítésénél már megtörtént, megvalósítható. Ipari felhasználása mellett szól az olcsó és környezetkímélő szén-dioxid oldószer, és hogy ez maradék nélkül eltávozik a termékből, mi több, a korábbi szintézisek során maradt oldószernyomokat is eltávolíthatja. Fontos előnye, hogy az oldószer, a szén-dioxid tulajdonságai (sűrűsége, oldóképessége) egyszerű módon, a nyomás és a hőmérséklet kontrolálásával széles paraméterek között változtatható, éppen ezért egyszerű az oldott termék kinyerése is a szeparátorban.

Hátránya, hogy a nyomásálló készülékek és az ennek megfelelő szabályok betartása jelentősen megnövelik a beruházási költségeket, és a nagy nyomás előállítása megnöveli az extrakció alatt felhasznált energia mennyiségét is, bár ez még mindig nem hasonlítható a desztilláció energiaigényéhez. Ezt a költségoldalt kompenzálhatja megfelelő technológia esetén a különlegesen tiszta termék és a gyors, környezetet nem károsító technológia.

4. Reszolválás szuperkritikus extrakcióval

4.1 Módszerek, készülékek

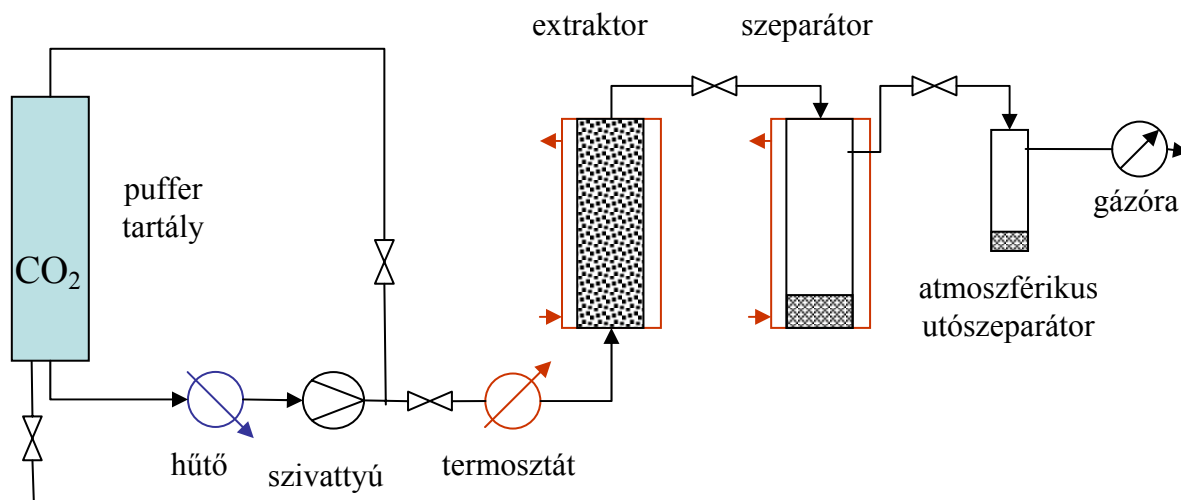
Doktori munkám során a BME Vegyipari Műveletek és Szerves Kémiai Technológia tanszékeinek együttműködésével kifejlesztett eljárás vizsgálatával, mélyebb megértésével és továbbfejlesztésével foglalkoztam. A módszer alapelve, hogy részleges diasztereomer só képzés után a mintát szuperkritikus szén-dioxiddal ($scCO_2$) extrahálják. A szeparátorban felfogható a CO_2 által kioldott rész, az extraktum, míg az extraktorban maradó rész a raffinátum.



4.1 ábra. A szuperkritikus extrakciós részolválás elvi folyamatábrája

Részleteiben vizsgálva az eljárás három jól elkülöníthető részből épül fel (4.1 ábra). A *mintaelőkészítés* során a racém vegyületet és az ekvivalensnél kevesebb részolvószert alkalmasan választott szerves oldószerben feloldják, és így tiszta oldatot kapnak. Ehhez adagolnak nem királis karakterű hordozót, majd az oldószert vákuumban elpárologtatják. A mintát tömegállandóságig szárítják, majd az extraktorba töltik. A kísérletekhez használt laboratóriumi szuperkritikus extraktor vázlatos rajza a 4.2 ábrán látható. Az *extrakció* során a folyadék állapotú szén-dioxid a puffer tartályból egy hűtőn keresztül a folyadékszivattyúba kerül, és a kívánt nyomásra komprimálódik ($200 \text{ bar} > P > P_c$). Ezután egy újabb hőcserélőn áthaladva az alkalmazott hőmérsékletre melegszik ($93 \text{ °C} > T > T_c$), és így szuperkritikus állapotuként lép be az extraktorba. A $scCO_2$ kioldja a számára oldható komponenseket a mintából, majd ezek a nyomáscsökkentés miatt gáz halmazállapotúvá váló CO_2 -ből kiválnak és a szeparátorban összegyűjthetőek. Illékony, vagy még a nagynyomású (40-50 bar), de gáz állapotú CO_2 -ban is oldódó vegyületek az atmoszférikus utószeparátorban foghatóak fel. Munkám során részolvószerként az O,O'-(2R,3R)-dibenzoil-borkősav monohidrátot (DBBS) használtam, mert sem ez a vegyület, sem a vele képzett diasztereomer sók vagy komplexek sem oldódnak a szuperkritikus szén-dioxidban. Ez azért előnyös, mert így a részolvószert nem szennyezi az extraktumot, és az extraktum nem szorul további tisztításra. Ebben az esetben az extraktorban visszamaradó raffinátum a diasztereomer sót/komplexet és a hordozót tartalmazza. A diasztereomert a hordozóról a mintaelőkészítésnél használt

oldószerrel (metanol) oldottam le, az oldószert elpárologtattam vákuumban. Az így kapott kristályos *diasztereomer megbontását* folyadék-folyadék extrakcióval végeztem el, a pontos módszer természetesen a felhasznált vegyületektől függött (Isd. Laboratóriumi előiratok, 91. oldaltól). A megbontás után kapott enantiomer-keverék a maradék.



4.2 ábra. A laboratóriumi szuperkritikus extraktor folyamatábrája

Az extraktum és a maradék enantiomer tisztaságát (ee) optikai forgatóképesség méréssel határoztam meg (Perkin Elmer 241 polariméter), kalibráció alapján. Sok esetben szükség volt kiegészítő analitikai vizsgálatokra, ezek leírása az adott részeknél található.

4.2 Szabályozható paraméterek hatása a rezolválás eredményességére

Egy ilyen viszonylag összetett eljárás végeredményét sok tényező befolyásolhatja. Ezek egy része szabályozható-változtatható, más része azonban technológiai vagy kémiai okok miatt maximum állandóan tartható. A valószínűsíthetően lényeges tényezőket soroltam fel a 4.1 táblázatban. Dőlt betűvel szerepelnek a szabályozható paraméterek.

A szabályozhatónak ítélt paraméterek egy részét, még munkám megkezdése előtt, Keszei Sándor vizsgálta. Az ő eredményeit a megjelent publikációk alapján röviden összefoglaltam a 35-36. oldalon. Általában optimuma van a rezolválószer mennyiségének. Ennél sokkal változatosabb hatása lehet az extrakciós körülményeknek, egyes esetekben az alacsonyabb nyomás és/vagy hőmérséklet, máskor pedig a magasabb a kedvező. A táblázatban kiemelt, jól szabályozható tényezők hatásának részletes vizsgálata a következő alfejezetek témája.

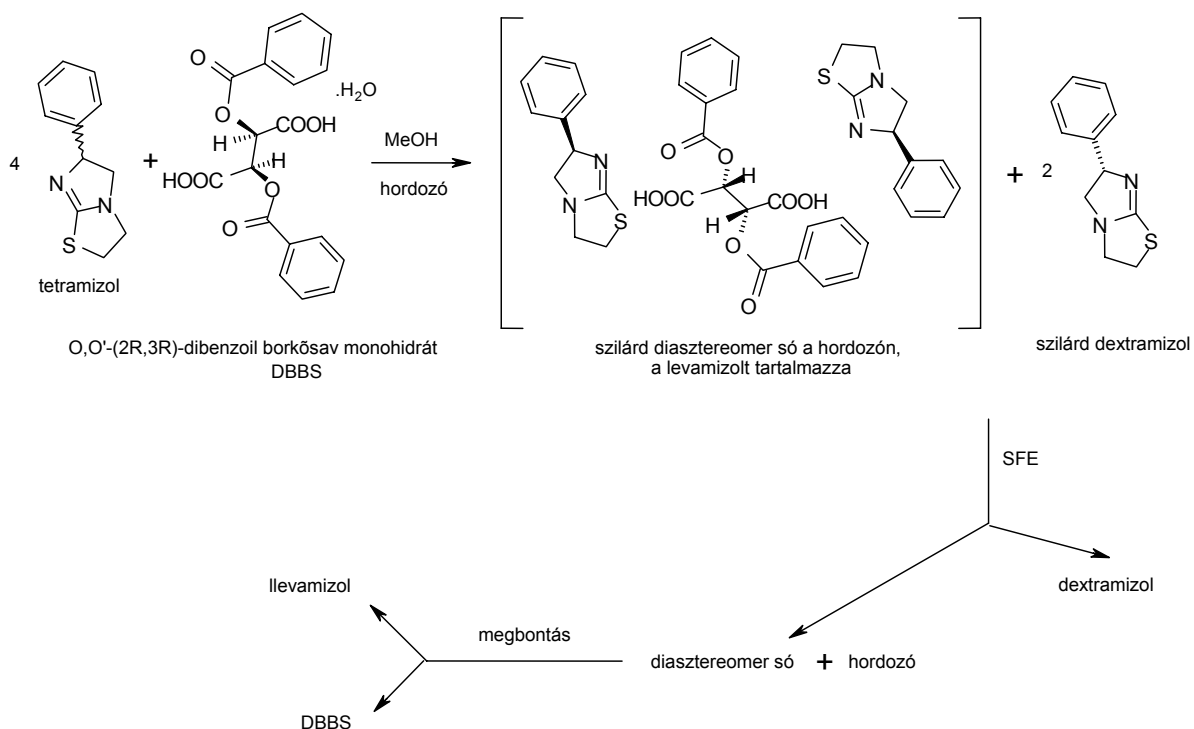
4.1 táblázat. A rezolválás eredményességét befolyásoló főbb tényezők

Lépés	Hatással bíró tényező	Mire lehet hatással?
Mintaelőkészítés	rezolválószer mólaránya	diaszteromer képződése
	hordozó mennyisége, minősége	ágy átjárhatósága a CO ₂ számára, kristályosodás a mintában
	oldószer mennyisége, minősége	megváltoztathatja a diaszteromer képzést, de vegyületek karaktere és oldhatóságuk szabja meg
	kristályosodási idő	egyensúly megközelítése; vákuum nagysága, bepárlási és szárítási hőmérséklet befolyásolja
Extrakció	a szén-dioxid nyomása, hőmérséklete	CO ₂ sűrűségére, ami befolyásolja az oldóképességét, az extrakciós időt. Emellett hatással lehet az enantiomer-keverék diasztereomer rendszer egyensúlyi állapotára is.
	a szén-dioxid tömegaránya az extraktorban	a kontaktidőre, ami befolyásolhatja a kémiai változásokat az extrakció alatt. Készülék korlátok miatt nehezen szabályozható.
	szeparátor nyomása és hőmérséklete	elsősorban az extrakciós veszteségre van hatással, illetve az extraktum szeparátor és utószeparátor közötti megoszlására; vizsgálni nem érdemes, de fontos a paraméterek helyes megválasztása.
Diasztereomer megbontás	felhasznált oldószerek, hőmérséklet, extrakció lépésszáma stb.	a megbontás anyagvesztésére, ami valószínűleg királis. Minden diasztereomerre külön módszer kidolgozása szükséges, általános vizsgálatra vagy összevetésre nincs lehetőség.

4.2.1 A hordozó hatása

A hordozó alkalmazásának eredeti célja az volt, hogy az extrakciós ágy a szén-dioxid számára jól átjárható legyen. A legtöbb diasztereomer – enantiomer felesleg rendszer ugyanis nehezen kristályosodik, és a létrejövő kristályok is könnyen összetapadnak, gyakran paszta szerű anyag képződik, így az extraktorban levő anyag egy része nem érintkezik a scCO₂-dal, tehát nem is oldódhat fel benne. Ez amellet, hogy duguláshoz vezethet jelentősen csökkenti az elérhető elválasztást. A cél megvalósításához egy olcsó, inert anyagra volt szükség, így a választás a Baumit Kft. által szűrési célokra forgalmazott Perfil 100™ márkanévű örölt perlitre esett.

Mivel azonban a hordozó már a diasztereomer só/komplex képződése előtt a mintába kerül, elképzelhetőnek tartottam, hogy megváltoztathatja a rezolválás kinetikáját és eredményességét pl. adszorpció tulajdonságai miatt.



4.3 ábra. A tetramizol rezolválása DBBS-val

Modellnek a tetramizol (6-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-[2,1b]-tiazol) rezolválását választottam DBBS-val (4.3 ábra). A két különböző hordozó a korábban is használt⁸³ Perfil 100™ és orvosi (aktív) szén volt, mert ezek karakterükben, adszorpciós tulajdonságaikban is eltérőek. A hordozókra jellemző fajlagos felület (A) és teljes pórustérfogat (V_p) értékek a 4.2 táblázatban találhatóak. A méréseket N_2 adszorpciós módszerrel végeztem egy AUTOSORB, QANTOCHROME (USA) készüléken, a számítást BET módszerrel végeztem. Feltételeztem, hogy a 10 Å-nél kisebb átmérőjű pórusok nem hozzáférhetőek sem a tetramizol sem a DBBS számára, ezért az általuk képviselt felület elhanyagolható. Így kaptam a táblázat utolsó oszlopában szereplő A_h (hozzáférhető felület) értékeket.

4.2 táblázat. A felhasznált hordozók fajlagos felülete és pórustérfogata

Hordozó	A (m^2/g)	V_p (cm^3/g)	A_h (m^2/g)
aktív szén	1720	1,02	82,9
Perfil 100™	2,89	0,005	2,89

Mivel az eredeti elképzelés szerint a hordozó adszorpciós tulajdonságai lehetnek azok, amik befolyásolják a rezolválást, vizsgáltam a tetramizol illetve a DBBS adszorpcióját a két hordozóra. Híg metanolos oldatba ($c_0 = 23-25$ mg/l, $V = 6$ ml) változtatott mennyiségű szenet

illetve Perfil 100TM-at adtam ($m = 0-0,1$ g ill. $0-0,5$ g), és 15 percig rázattam. Ezután a mintákat 3000 1/min fordulatszámon lecentrifugáltam és UV elnyelés (223 nm) alapján meghatároztam a felülúszó egyensúlyi koncentrációját (c). Az adszorbeált anyagmennyiség (n_a , mol/g hordozó) a 4.1 képlettel számítható. A Langmuir adszorpciós izoterma linearizált egyenlete (4.2) alapján a c/n_a - c adatokra egyenest illesztve számítható a hordozónak a monomolekuláris borítottsághoz tartozó kapacitása (n_m , mmol/g hordozó) és az adszorpciós koefficiens (K , dm³/g hordozó), ami az adszorpció erősségére jellemző (4.3 táblázat). Mindkét hordozóra a tetramizol adszorbeálódik erősebben, de ez a kötődés sem tekinthető erősnek.

$$n_a = \frac{V(c_0 - c)}{m_{\text{hordozó}} M_{\text{szorbti\text{vum}}}}, \text{ ahol } M \text{ a móltömeg.} \quad (4.1)$$

$$\frac{c}{n_a M_{\text{szorbti\text{vum}}}} = \frac{1}{n_m M_{\text{szorbti\text{vum}}}} c + \frac{1}{K} \quad (4.2)$$

$$m_{\text{rel}} = \frac{m_{\text{tetramizol}}}{A_h m_{\text{hordozó}}} \text{ az egységnyi hordozó felületen megkötött tetramizol tömege.} \quad (4.3)$$

$$m_{\text{rel,m}} = \frac{M_{\text{tetramizol}} n_m}{A_h} \text{ az egységnyi hordozó felületen monomolekulás rétegben megkötött tetramizol tömege.} \quad (4.4)$$

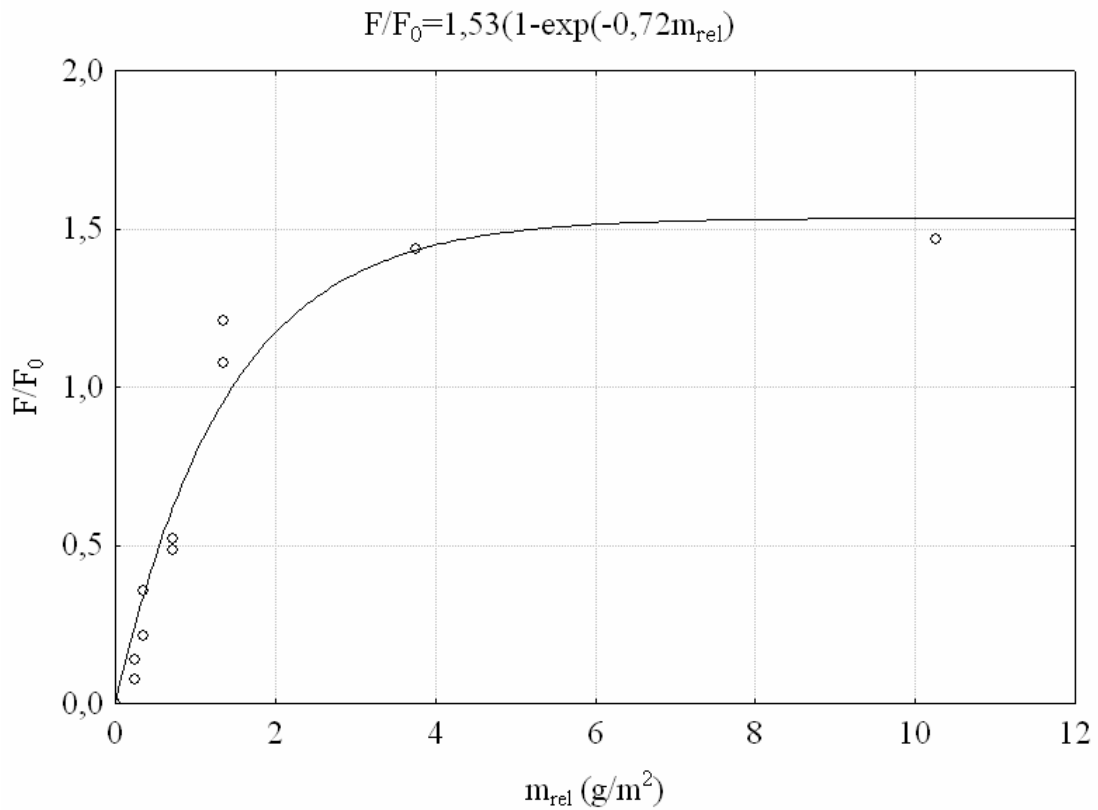
Az $m_{\text{rel,haszn}}$ a rezolválási kísérletek során jellemző értékek, ezek a bemért tetramizol illetve hordozó tömeg ismeretében a 4.3 egyenlet segítségével számíthatóak. Ennek értéke minden esetben legalább egy, de inkább több nagyságrenddel nagyobb, mint a monomolekulás rétegnek megfelelő érték. Ez arra utal, hogy csupán az adszorpció nem okozhat jelentős változást.

4.3 táblázat. A tetramizol és a DBBS adszorpciója a hordozókon metanolból.

Hordozó	Szorbti\text{vum}	n_m (mmol/g)	K (dm ³ /mg)	R^2	$m_{\text{rel,m}}$ (mg/m ²)	$m_{\text{rel,haszn}}$ (mg/m ²)
aktív szén	tetramizol	0,0090	1,247	0,997	0,022	10-350
	DBBS	0,3129	0,2742	0,998	0,589	4,6-160
Perfil 100 TM	tetramizol	0,0026	0,0698	0,994	0,184	100-1100
	DBBS	Adszorpció nem volt kimutatható				46-760

Tervezett szuperkritikus extrakciós rezolválási kísérletekkel vizsgáltam a hordozó mennyiségének és minőségének hatását a rezolválás eredményességére ($F = |ee_E \cdot t_E| + |ee_R \cdot t_R|$, ahol t a termelés). A szelektivitást, mint a rezolválás leírására alkalmas matematikai formulát ($S = \text{termelés} \cdot \text{optikai tisztaság}$) 1980-ban Fogassy és mtsai. definiálták,⁸¹ ennek módosítása az F paraméter. Ebben a kifejezésben a racém felére vonatkoztatott termelés helyett az extraktum és raffinátum racémre vonatkoztatott termelése szerepel. Ha nincs királis veszteség, akkor a kifejezés két része elvileg egyenlő az enantiomerek anyagmértékéből következően (a levezetés megtalálható a 93. oldalon). A hatás jellemzésére az F/F_0 hányadost használtam, ahol F_0 a rezolválás eredményessége, ha semmiféle hordozó sincs jelen ($F_0 = 0,341 \pm 0,024$, 4 ismételt mérésből számítva). Hordozóval, de rezolválószer nélkül királis megkülönböztetést nem tapasztaltam. A rezolválószer molaránya (DBBS/tetramizol) a korábban meghatározott optimum, 0,25 volt,⁸⁶ a mintaelőkészítést metanolban végeztem közel telített oldatban, úgy, hogy a minta bepárlás előtt 5 percig érintkezett a hordozóval. Az oldószer elpárologtatása 40 °C-on és 16 kPa-on, az extrakció pedig 160 bar-on és 39 °C-on történt. (Laboratóriumi előirat a 90. oldalon található.)

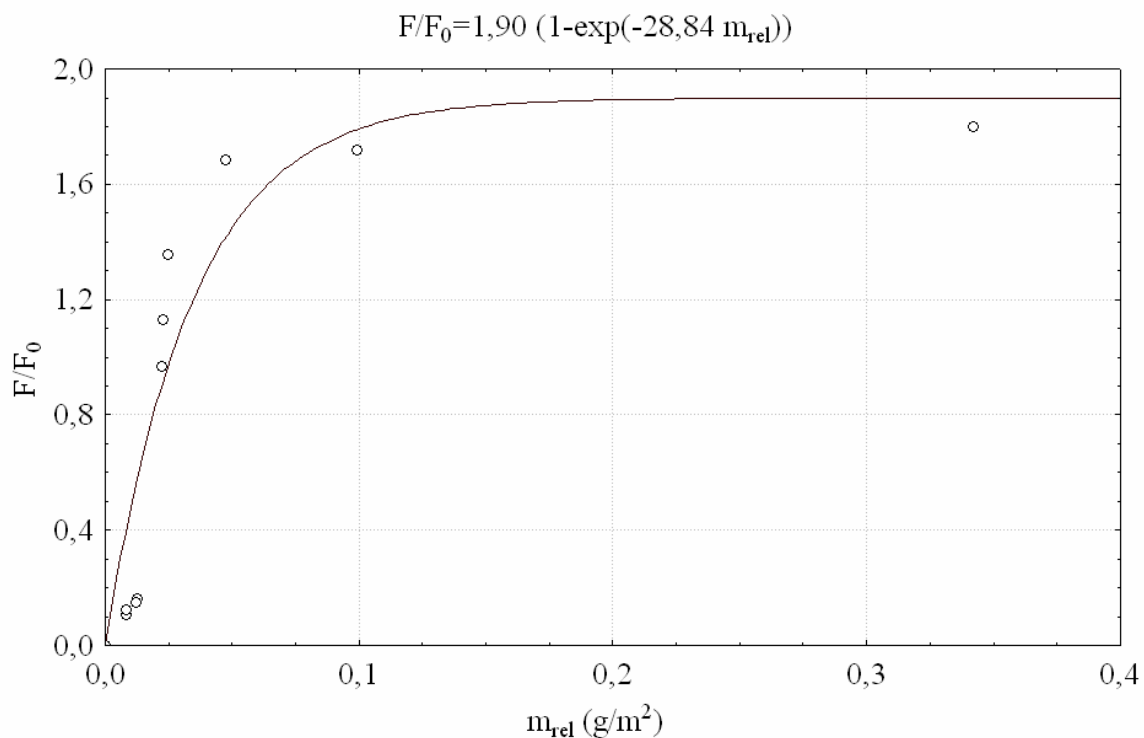
A 4.4 ábra Perfil 100™, a 4.5 ábra aktív szén alkalmazásakor kapott eredményeket mutatja. F/F_0 értéke egyértelműen függ a fajlagos tetramizol mennyiségtől (m_{rel}). A mérési pontok kielégítően közelíthetők a 4.5 egyenletben megadott kifejezéssel, habár a konstansok fizikai értelmezése nehéz. Az mindenesetre elmondható, hogy nagy m_{rel} értékek mindkét hordozó esetében (kevés hordozó) jelentősen megnövelik az elérhető F értékeket. Ennek oka nem a termelések változása, hanem az ee értékek növekednek mind az extraktum mind a raffinátum esetében (részletes adatok a Függelék IV. oldalán).



4.4 ábra. A tetramizol fajlagos mennyiségének hatása Perfil 100TM hordozón az F/F_0 hányadosra, $R^2 = 0,973$

$$\frac{F}{F_0} = a \cdot (1 - e^{-k \cdot m_{rel}}) \quad (4.5)$$

Mindkét hordozó hatása jelentős, de nagyságban különböző: Perfil 100TM esetében 1,53, míg aktív szén esetében 1,90 F/F_0 értékekig az m_{rel} értékek növekedésével a hányados folyamatosan nő. Ez egyértelműen azt jelenti, hogy egy-egy reszolválási eljárás optimalizálása során fontos tényező lehet a hordozó kiválasztása.

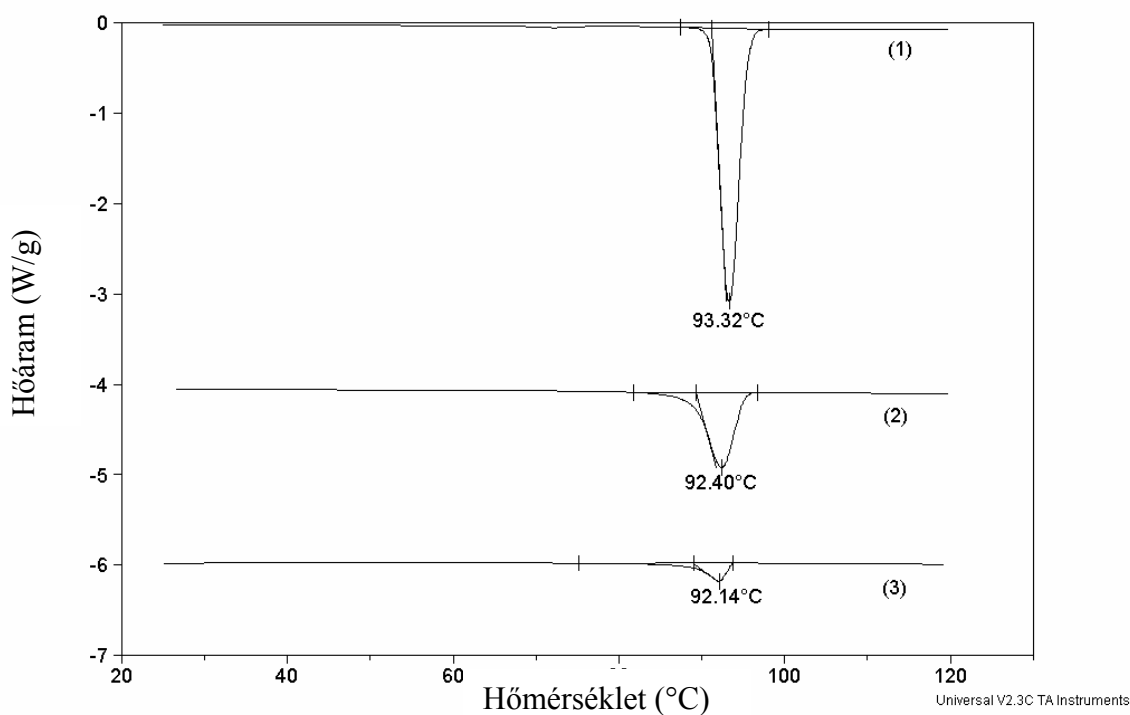


4.5 ábra. A tetramizol fajlagos mennyiségének hatása aktív szénen az F/F_0 hányadosra, $R^2 = 0,924$

Azonban az is érdekes kérdés, hogy mi lehet annak az oka, hogy a kevés, inkább csak nyomokban jelenlevő hordozó hatása pozitív, míg ha sok hordozót adagolunk a királis felismerés a 0-ig csökken.

Az adszorpciós mérések alapján valószínűsíthető, hogy nem valamelyik komponens szelektív kötődése lehet az ok (4.3 táblázat). Ezt bizonyítandó három különböző mintát készítettem ($m_{rel} = 0,094\text{-}0,095 \text{ g/m}^2$, aktív szén). Egyik esetben a metanolban feloldott tetramizolt kevertetem egy órán át az aktív szénrel és utána adtam hozzá a DBBS oldatát, majd 5 perc múlva bepároltam, és a továbbiakban a korábbi mérésekkel azonos módon jártam el. Másik esetben a DBBS oldatát kevertetem egy órán át a szénrel, harmadik esetben pedig a teljes mintát. Az elért F/F_0 értékek sokkal alacsonyabbak, mint vártam, 1,77 (az illesztett görbe alapján számított érték) helyett 0,902 tetramizol kevertetésekor, 0,909 DBBS kevertetésekor és 0,998 ha az egész mintát kevertetem bepárlás előtt. Ez azt jelenti, hogy a mintaelőkészítés során az nem kedvező, ha a minta bepárlása előtt van idő a hordozó felületén “egyensúly” kialakulására, valamiféle stabilizálódott adszorpciós réteg kialakulására. A rezolválási eljárás kinetikusan kontrollált.

Az egyensúlyi mintaelőkészítés kedvezőtlen voltát termikus és röntgen diffrakciós mérésekkel is sikerült valószínűsíteni. Az egyes vegyületek (tetramizol, DBBS, disztereomer) és hordozó (Perfil 100TM, aktív szén) párok mindegyikénél az oldószert 40 °C-on, atmoszférikus körülmények között, lassan párologtattam el. Így valószínűleg a különböző fázisok között beállt az egyensúly. Ezután TG (ThermoGravimetry) és DSC (Differential Scanning Calorimetry) mérésekkel vizsgáltam a minták viselkedését hő hatására. A diasztereomert nem sikerült bomlás nélkül megolvasztani, és hordozó jelenlétében a DBBS bomlása és olvadása is egyszerre zajlott (a termogrammok a Függelékben megtalálhatóak). Legjobban értékelhető a tetramizolos minták eredménye volt, a DSC felvételek összehasonlítása a 4.6 ábrán látható.



4.6 ábra. DSC felvételek tetramizol (1), tetramizol + Perfil 100TM (2) és tetramizol + aktív szén (3) mintákon

A minták azonos tömegű tetramizolt és hordozót tartalmaznak. Rendkívül érdekes, hogy mind Perfil 100TM ($m_{rel}=0,373$), mind az aktív szén ($m_{rel}=0,012$) jelenléte jelentősen lecsökkenti az olvasztási endoterma alatti területet (a várt feles értékhez képest), míg az olvasztáspontot csak kis mértékben változtatja meg. Ennek oka az lehet, hogy a mintában a tetramizol nem kristályos formában van jelen. A mért olvasztási entalpia (Q_m) osztva a bemért tetramizol mennyiség alapján számított (várt) olvasztási entalpiával (Q_{sz}) megadja a

kristályosság fokát, tehát azt, hogy a mintában levő tetramizol hány százaléka kristályos (4.4 táblázat). Aktív szénen a tetramizolnak csak kb. 1/6-od része van kristályos formában, a többi adszorbeálva vagy amorf állapotban.

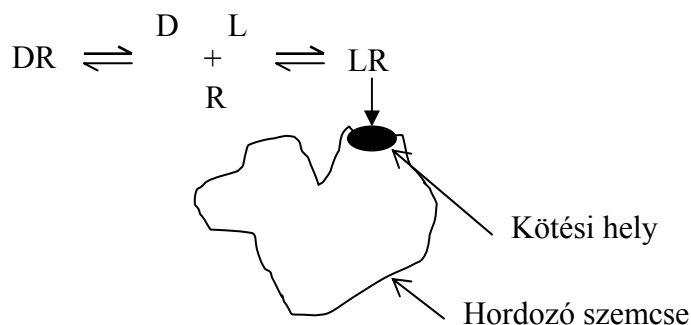
4.4 táblázat. A 4.6 ábrán látható DSC felvételek alapján számított olvadási entalpia és kristályossági fok értékek

Hordozó	m_{rel} (g/m ²)	Q_{sz} (J/g)	Q_m (J/g)	Q_m/Q_{sz}
-	-	101,2	101,2	1
Perfil 100™	0,373	48,67	41,36	0,850
aktív szén	0,012	50,73	8,31	0,164

A kristályossági fok csökkenését porröntgen diffrakciós mérések is igazolták (kvalitatíve).

Az ismertett eredmények alapján a rezolválási kísérletek tapasztalatai a következőképpen magyarázhatóak:

1. Kis mennyiségű hordozó (nagy m_{rel} értékek) esetén a királis megkülönböztetés jelentősen nagyobb, mint hordozó nélkül. Ennek oka valószínűleg indukált kristályosodás lehet. A kis mennyiségű hordozó kevés kötődési helyet jelent, ahol elindulhat a kristályosodás, ezért versengés alakul ki a helyekért. Az oldatban levő vegyületek közül a (-)-tetramizol-DBBS diasztereomer oldhatósága a legkisebb, míg móltömege az egyik legnagyobb, ezért várhatóan ez kötődik meg legnagyobb arányban a felületen és indukálja a saját kristályosodását. Az oldat elszegényedik erre a diasztereomerre nézve és további (-)-tetramizol-DBBS diasztereomer képződik. (4.7 ábra)



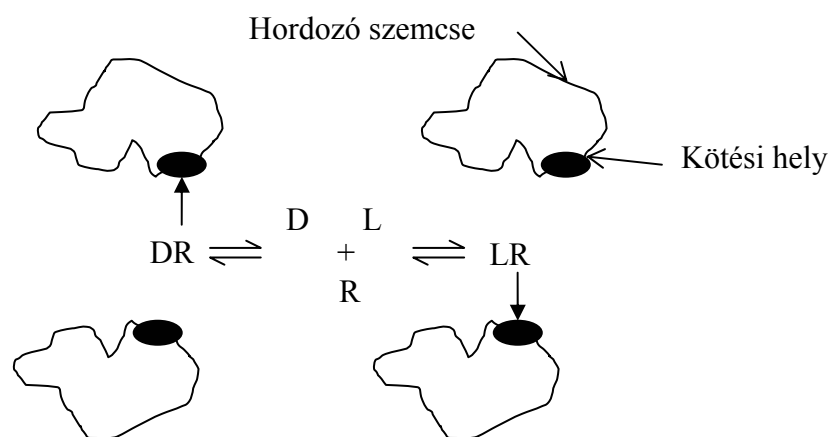
4.7 ábra. A hordozó hatásának magyarázata kis mennyiségű hordozó esetén. DR a dextramizol – DBBS diasztereomer, LR a levamizol – DBBS diasztereomer.

2. Nagy mennyiségű hordozó (kis m_{rel} értékek) esetén a királis megkülönböztetés jelentősen kisebb, mint hordozó nélkül, szélső esetben közel nulla.

A hatás magyarázata lehetne a nagy mértékű adszorpció, de a hordozó felülete -még legnagyobb mennyiségben való alkalmazása esetén sem – nem elég nagy ahhoz, hogy a mintában levő molekulák jelentős része megkötődjön a felületen.

Elképzelhető lehetne, hogy a hordozó nem valamely oldott molekulát köti szelektíven, hanem maga az oldószer adszorbeálódik. Az oldószer számára hozzáférhető felület sokkal nagyobb, mint az oldott, nagyobb méretű molekulák számára, itt a teljes A felülettel számolhatunk. Ha a hordozó megduzzad az oldószer hatására, és az oldatból elvonja az oldószert, így túltelített oldatot hoz létre, akkor gyors, esetleg nem szelektív kristályosodás játszódhat le. Ekkor azonban ha ugyanolyan (kicsi) m_{rel} értéknél összekészített mintához több oldószert adunk, akkor nem kellene leromlania a királis megkülönböztetésnek a hordozó nélküli esethez képest. A kísérleti adatok szerint azonban leromlik. Pl. $m_{rel} = 0,008$ -as értéknél aktív szén esetében, ha 20 ml metanol helyett 40 ml-ből végeztem a bepárlást $F = 0,033$ -as értéket kaptam, ami nem különbözik számottevően az eredeti 0,037 ill. 0,042-es mérési adatoktól (Függelék VI. oldal).

Harmadik lehetőség, hogy ugyanaz a hatás okozza kis m_{rel} értéknél a megkülönböztetés csökkenését, mint nagy m_{rel} értéknél a növekedését. Ha tehát jelentős hordozó felület áll rendelkezésre, a kristályosodás sok gócpontban elindulhat. Az oldatban levő molekulák azonos valószínűséggel kötődnek meg ezeken a pontokon, nem alakul ki verseny. Minden megkötődött molekula a saját kristályosodását indukálja, így pl. a két diasztereomer kb. azonos arányban képződik, lerontva ezzel a királis elválasztást. (4.8 ábra)



4.8 ábra. A hordozó hatásának magyarázata nagy mennyiségű hordozó esetén. DR a dextramizol – DBBS diasztereomer, LR a levamizol – DBBS diasztereomer.

Az elméletet bizonyítani ugyan nem sikerült, de ellentmondó tapasztalat sem áll rendelkezésre.

Gyakorlati szempontból mindenképpen fontos, hogy egy konkrét rezolválási eljárás kidolgozásánál figyelembe kell venni az alkalmazott hordozó minőségének, mennyiségének esetleges hatását a rezolválás eredményességére. Ezzel, kellő körültekintéssel alkalmazva, jelentősen megnövelhető az egy lépésben elérhető hatékonyság, ami meghatározza a teljes eljárás hatékonyságát is.

4.2.2 A molarány hatása

A rezolválószer molaránya (ma , 4.6 egyenlet) minden esetben jelentős hatással van mind az extraktum mind a maradék enantiomer tisztaságára, termelésére és így az F paraméterre is.

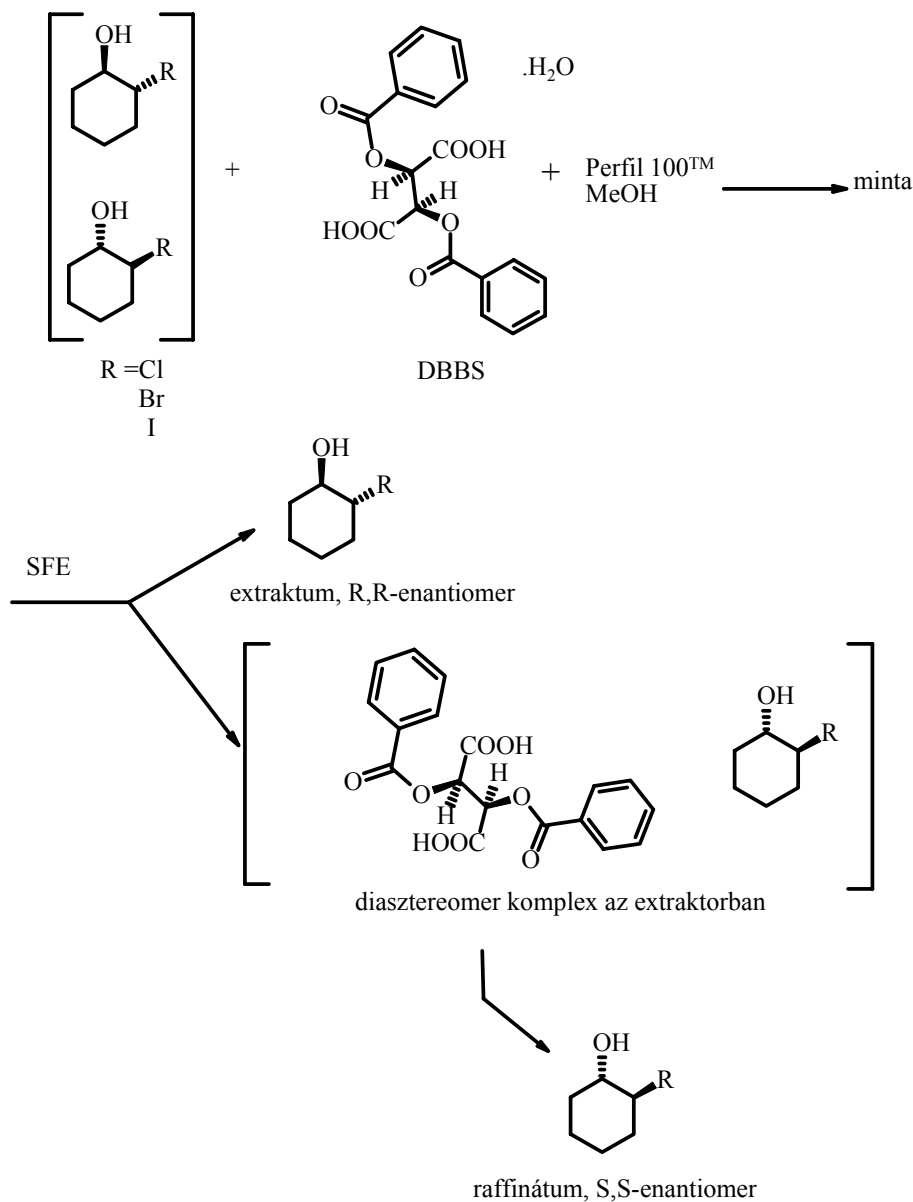
$$ma = \frac{\text{rezolválószer (mol)}}{\text{racém vegyület (mol)}} \quad (4.6)$$

Egy-egy jó elválasztás kidolgozásánál mindig kiemelt figyelmet kell fordítani az optimális rezolválószer molarány meghatározására. Ez gyakran kikövetkeztethető a rezolválószer és a racém vegyület molekulaszervezetéből (funkciós csoportok száma, típusa), mert Pope és Peachy óta optimálisnak azt tekintjük, ha a rezolválószer a racém vegyület felével képez diasztereomert. A diasztereomer képzés sztöchiometriája azonban csak diasztereomer só (illetve kovalens vegyület) képzése esetén számítható, és akkor is sok esetben függ pl. a mintaelőkészítés oldószerétől, körülményeitől.

Ennél még bonyolultabb az optimális molarány „jóslása”, ha diasztereomer komplex képzésről beszélhetünk, hiszen itt a félekvivalens mennyiség megállapítása csak kísérleti úton elképzelhető. A rezolválás diasztereomer komplexekkel olyan racém vegyületek enantiomerjeinek elválasztását is lehetővé teszi, amelyek nem rendelkeznek sóképzésre alkalmas funkciós csoporttal. Ilyenek például a királis alkoholok.

Az irodalomban nem ismert olyan példa, amikor részleges diasztereomer komplex képzés után választották el az enantiomer keveréket a diasztereomer keveréktől szuperkritikus extrakcióval. Ahhoz, hogy a szuperkritikus extrakciós eljárás alkalmazható legyen, a képződött diasztereomer komplexnek stabilnak és lehetőleg oldhatatlannak kell lennie a szuperkritikus közegben, hogy a feleslegben levő enantiomer keverék mellőle kioldható legyen. Célul tűztem ki a szuperkritikus extrakciós eljárás alkalmazhatóságának bizonyítását királis alkoholok rezolválására. Modellvegyületnek a *transz*-2-halocikohexán-1-olokat

választottam, mert ezek Kassai és mtsai. munkája alapján stabil komplexet képeznek DBBS-val.⁸² Mivel a DBBS nem oldódik szuperkritikus szén-dioxidban, arra számítottam, hogy amennyiben a képzett komplexek elegendően stabilak, oldhatatlanok is lesznek a scCO₂-ban. A rezolválás elvét a 4.9 ábra szemlélteti.



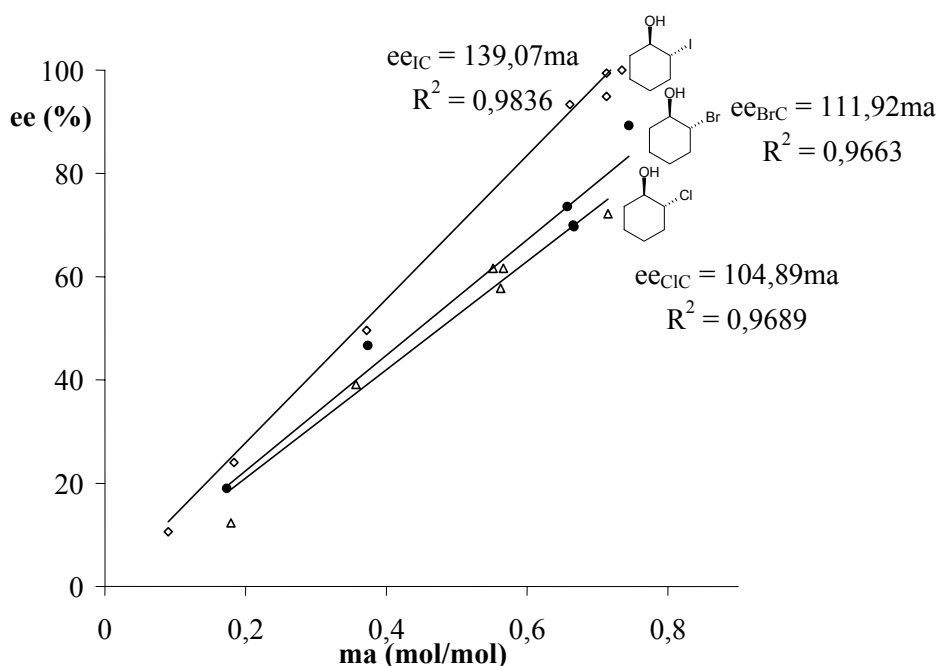
4.9 ábra. *Transz*-2-halociklohexán-1-olok rezolválása szuperkritikus extrakcióval

A racém *transz*-alkoholt és a számított mennyiségű DBBS-t metanolban feloldottam, és az alkohollal azonos tömegű Perfil 100™ hordozót adtam hozzá. Ezután vákuumban, 40 °C-on elpárologtattam az oldószert, a mintát 3 órát szárítottam szobahőmérsékleten, majd az extraktorba töltöttem és elvégeztem a szuperkritikus extrakciót. 100-200 bar és 33-43 °C

közötti extrakciós nyomás illetve hőmérséklet tartományban a komplexek bomlása nem figyelhető meg, sőt nem is oldódnak scCO_2 -ban, így az extrakciós elválasztás kivitelezhető.

Ezután vizsgáltam a rezolválószer molarányának hatását 0-0,75 tartományban, 100 bar nyomású és 33 °C hőmérsékletű szén-dioxidos extrakcióval. A molarány hatása az extraktum enantiomer tisztaságára a 4.10 ábrán, az F paraméterre a 4.11 ábrán látható. A mérési adatok összefoglaló táblázata a Függelékben található.

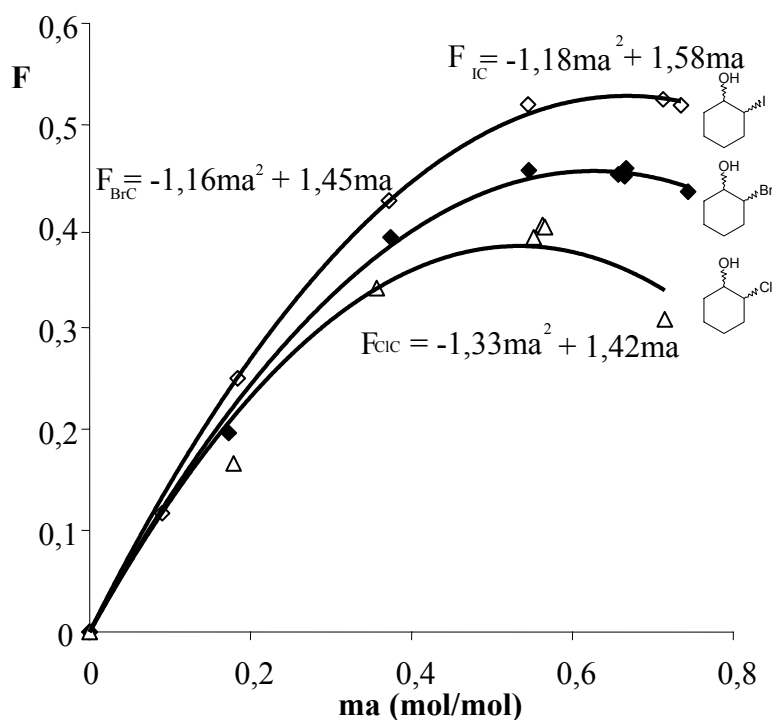
A 4.10 ábrán jól látható, hogy a molarány függvényében az extraktum enantiomer tisztasága mindhárom esetben jól közelíthető egy origón áthaladó egyenessel. Az eddigi szuperkritikus extrakciós rezolválások tapasztalatai szerint ez igen ritka, eddig szinte minden esetben nemlinearitást tapasztaltak (az irodalomban közölt esetekben is ritka a lineáris összefüggés). Természetesen a molarány növelésével az extraktum termelése csökken – míg a raffinátumé nő; a kiindulási, racém vegyület egyre nagyobb része reagál el.



4.10 ábra. A DBBS molarányának hatása az extraktum enantiomertisztaságára *transz*-2-jódciklohexán-1-ol (IC), *transz*-2-brómciklohexán-1-ol (BrC) és *transz*-2-klórciklohexán-1-ol (ClC) rezolválásakor

A klór-, bróm- és jódszármazék rezolválásakor kapott eredmények összehasonlításából jól látszik, hogy azonos molaránynál az elérhető ee érték a halogén szubsztituens méretével nő. Ezen felül érdemes megjegyezni, hogy 0,73-0,75-ös molarány értékeknél 17-19 % termeléssel tiszta (-)-*R,R-transz*-2-jódciklohexán-1-olt sikerült elválasztani az extraktumban (ee > 99 %).

Ez rendkívül jó eredmény, sokkal jobb, mint amit, akár hagyományos elválasztással is, ezekről a vegyületekről eddig publikáltak (89-90. oldal). Saját eddigi munkámban sem sikerült ilyen magas termeléssel, egy lépésben tiszta enantiomert előállítani. Kis mólarányál (0,09) pedig, kis termeléssel ugyan (4 %), de 98 % enantiomer tisztaságú (+)-*S,S*-*transz*-2-jódciklohexán-1-ol állítható elő a raffinátumban.



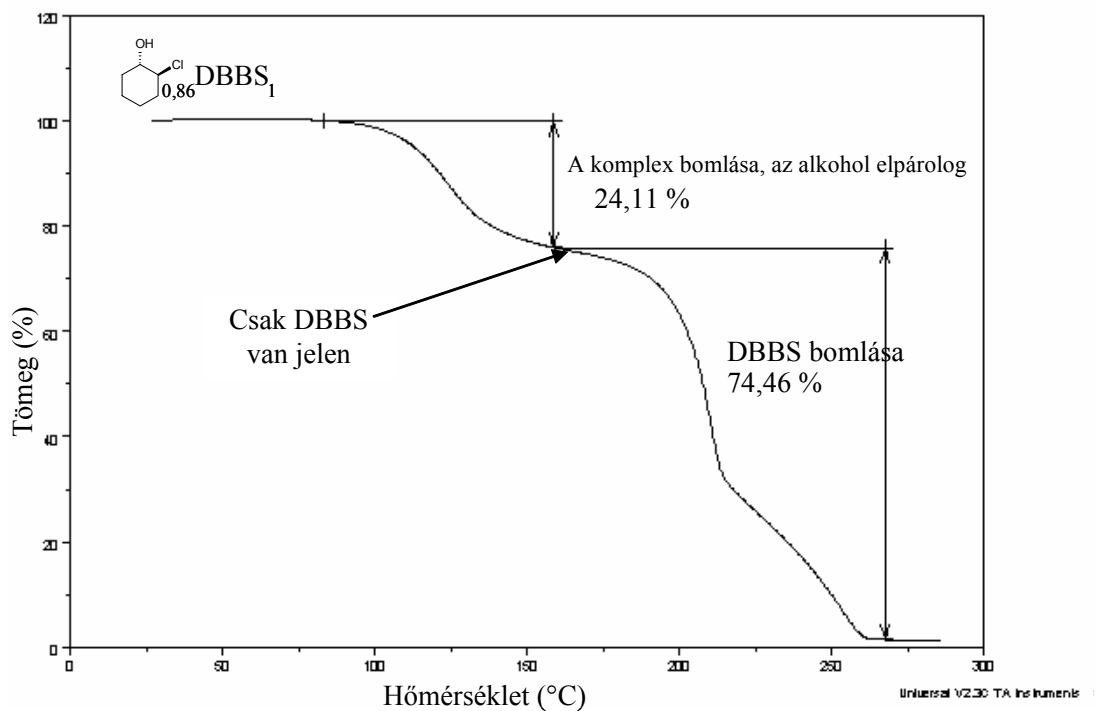
4.11 ábra. A DBBS mólarányának hatása az F paraméterre *transz*-2-jódciklohexán-1-ol (IC), *transz*-2-brómciklohexán-1-ol (BrC) és *transz*-2-klórciklohexán-1-ol (ClC) rezolválásakor

Az optimális mólarány meghatározását a 4.11 ábra alapján végeztem el, hiszen az a cél, hogy minél tisztább enantiomer keveréket, minél nagyobb termeléssel állítsunk elő (maximális F). A mérési pontokra origón áthaladó másodfokú polinómot illesztettem, mert így a maximum helye könnyen becsülhető (ClC: 0,55; BrC: 0,63; IC: 0,66). A másodfokú függvény nagyon jól illeszkedik a mérési eredményekre, főleg a jó- és brómszármazék esetében, a klórszármazéknál a bizonytalanság nagyobb. Jól láthatóan mind a maximum helye, mind az értéke nő a halogénatom méretével. Főleg az optimális mólarány értékének eltolódása érdekes, mert arra számíthattam volna, hogy hasonló szerkezetű molekulák azonos rezolválószerrel, azonos kristályszerkezetet hoznak létre és ezért azonos lesz az optimális mólarányuk is. Azonban az eredmény kvalitatíve érthető, hiszen a komplexben az alkohol : DBBS arány 1-nél nagyobb, de tört szám, ami arra utal, hogy a komplexképzési reakció nem

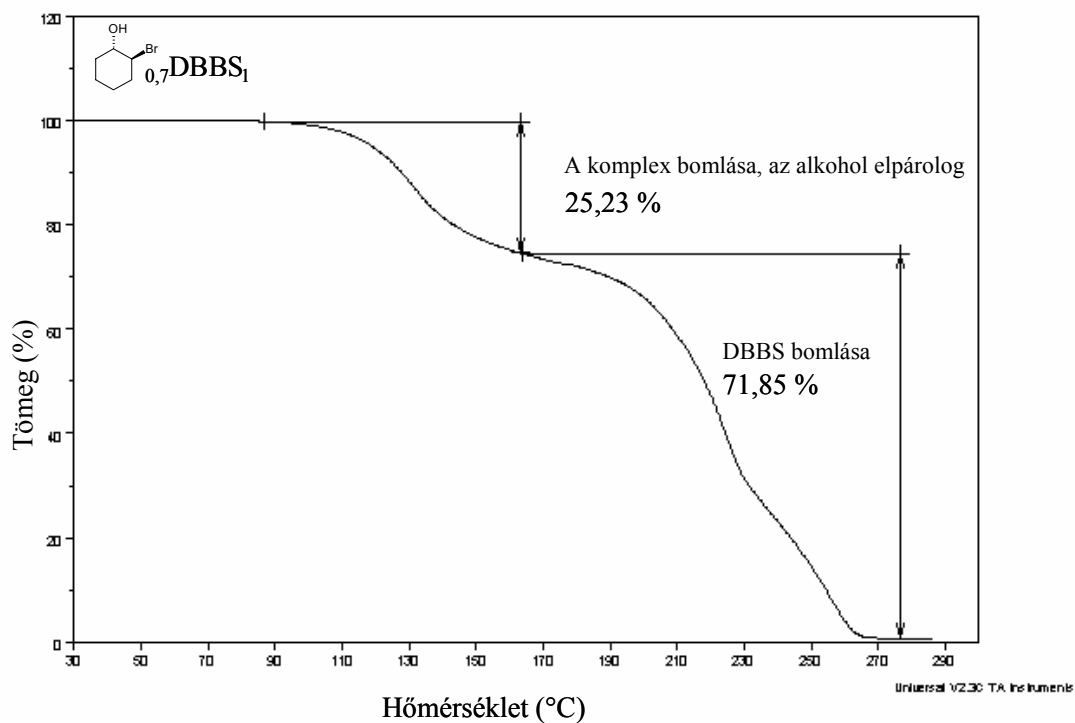
sztochiometrikus, hanem inkább statisztikus, amit a komplexálódó alkohol térkitöltése szabályoz. A modellvegyületként alkalmazott királis alkoholoknál a halogén szubsztituens méretével nő az egész molekula mérete is, ezért elfogadható, hogy 1 mol DBBS több klórszármazékkal, mint brómszármazékkal és több brómszármazékkal, mint jódszármazékkal képez komplexet. Ennek megfelelően, ha elfogadjuk Pope és Peachy feltételezését, amelyet más példára, de Rábai⁷² levezetése is valószínűsít, hogy a félekvivalens molarány a megfelelő, az optimális resolválószer molarány éppen a $Cl < Br < I$ irányban nő.

Ugyanebből a „félekvivalens az optimális” feltételezésből kiindulva elképzelhetőnek tűnt, hogy a körülményes és sok kísérleti munkát igénylő optimális molarány meghatározási módot, amit bemutattam, le lehetne egyszerűsíteni úgy, hogy valamilyen analitikai módszerrel meghatározzuk a mintaelőkészítés során képződő komplex összetételét és ebből számíthatóvá válik a félekvivalens molarány. Ilyen analízisre alkalmas a termogravimetria, amennyiben a komplex bomlása és az összetevők bomlása elkülöníthető.

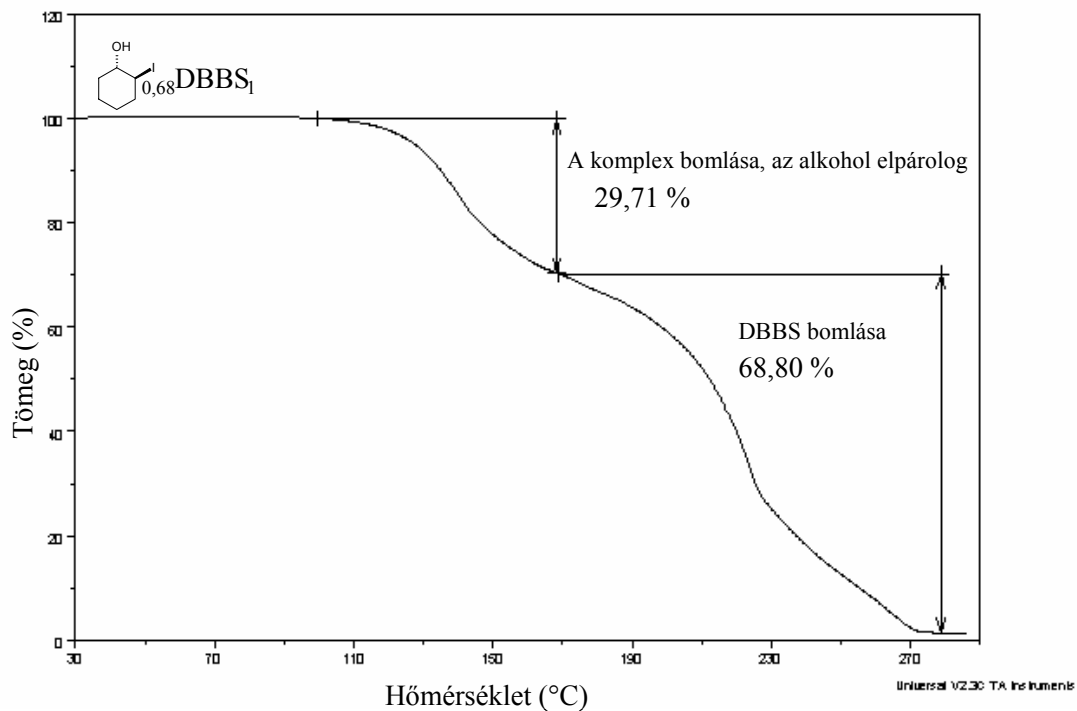
A 4.12, 4.13 és 4.14 ábrákon láthatóak a *transz*-2-klórciklohexán-1-ol - DBBS, *transz*-2-brómciklohexán-1-ol - DBBS és a *transz*-2-jódciklohexán-1-ol - DBBS komplexek termogramjai, amelyek 10°C/min felfűtési sebességgel készültek 10 dm³/h áramlási sebességű N₂ atmoszférában egy TA Instruments 2050 TGA V5.3C készüléken. A komplexek bomlása és az alkohol elpárolgása, valamint a DBBS jellegzetes két lépcsős bomlása jól elkülöníthető az ábrákon. A feltüntetett tömegvesztések arányából a molekulatömegek felhasználásával számítható a komplexek moláris összetétele, ebből pedig becsülhető az optimális molarány. A komplexek összetételéből jól látszik, hogy a DBBS valóban a nagyobb helyigényű molekulákból kevesebbel alkotja a komplexet. A SFE-s kísérletekkel kapott és a termikus mérések alapján számított optimális molarány értékeket a 4.5 táblázatban foglaltam össze.



4.12 ábra. A *transz*-2-klórciklohexán-1-ol-DBBS komplex TG felvétele, amiből a komplex moláris összetétele az ábrán látható tömegarányokból meghatározható



4.13 ábra. A *transz*-2-brómciklohexán-1-ol-DBBS komplex TG felvétele



4.14 ábra. A *transz*-2-jódciklohexán-1-ol-DBBS komplex TG felvétele

4.5 táblázat. Termikus (TG) és szuperkritikus (SFE) mérések alapján meghatározott optimális DBBS molarány értékek.

Alkohol	$m_{\text{opt, TG}}$	$m_{\text{opt, SFE}}$
<i>transz</i> -2-klórciklohexán-1-ol	0,58	0,53
<i>transz</i> -2-brómciklohexán-1-ol	0,71	0,63
<i>transz</i> -2-jódciklohexán-1-ol	0,74	0,67

Az alapvetően különböző módszerekkel kapott optimális molarány értékek jó egyezést mutatnak. Ezen felül az is megfigyelhető a 4.11 ábrával való összehasonlításukkal, hogy minden vegyületre mindkét érték a „plátón” van, tehát a közöttük levő bármilyen molarány alkalmazása megfelel a rezolválási kísérletekhez. Így az alkalmazandó molarány a „félekvivalens az optimális” feltételezés alapján való meghatározása megfelelő analitikai módszer megléte esetén helytálló, és jelentősen megkönnyíti az optimalizálási feladatot.

4.2.3 Az extrakciós paraméterek hatása

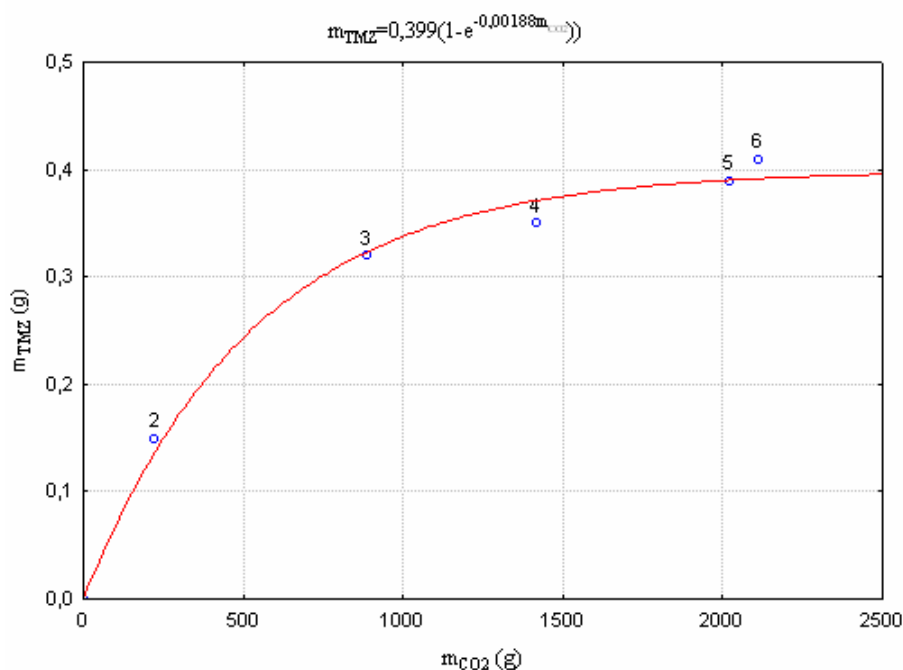
Az előző két fejezetben a mintaelőkészítés meghatározó voltát bizonyítottam a resolválás eredményességére. A minta előkészítése után az a művelet, amellyel a diasztereomer só vagy komplexet és az elreagálatlan enantiomer keveréket egymástól elválasztjuk ebben az eljárásban a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció. Ez műveleti szempontból egy szilárd – fluid extrakció. Extrakciós paramétereknek a következők tekinthetők: a szén-dioxid állapothatározói (nyomás (P), hőmérséklet (T), és ebből származtathatóan a sűrűség (ρ), Hildebrand paraméter (δ), viszkozitás stb.) valamint az alkalmazott térfogat vagy tömegáram (w), lineáris sebesség (v), extrakciós idő (τ), extrakciós lépések száma (mindig 1). A CO₂ nyomása és hőmérséklete meghatározza egyéb tulajdonságait, amennyiben eltekintünk attól, hogy nem 100 %, hanem 99,5 %-os tisztaságú CO₂ állt rendelkezésre a kísérletekhez. Ez a közelítés általánosan elfogadott a szuperkritikus irodalomban. Az alkalmazott térfogatáram meghatározza a lineáris sebességet az oszlopban. Mivel a laboratóriumi készüléknél a térfogatáramot csak a szivattyú lökethosszával lehet szabályozni, és nincs is lehetőség a w közvetlen mérésére (atmoszférikus köbözésből számítható) részletes vizsgálat helyett célszerűbb az állandó értéken tartásra törekedni. Az extrakciós idő ugyan jól szabályozható, de ha nem frakcionálás a cél, hanem az összes oldható anyag kinyerése, akkor nincs sok értelme a változtatásának. A minimális τ -t végső soron az enantiomer keverék oldhatósága szabja meg a scCO₂-ban (és diffúziós gátlások stb.). Így reálisan a P, T és az általuk meghatározott ρ (δ) hatása vizsgálható az elérhető F, t illetve ee értékekre.

4.2.3.1 A minimális extrakciós idő meghatározása

A szükséges extrakciós idő, amennyiben a diasztereomer só vagy komplex nem oldódik szuperkritikus szén-dioxidban, legegyszerűbben egy extrakciós görbe felvételével határozható meg. Ennek további előnye, hogy az adott anyag látszólagos oldhatósága (s , mg/g CO₂) becsülhető az illesztett görbe kezdeti meredekségével. Azonos készülék és üzemeltetési paraméterek esetén ezek az értékek összehasonlíthatóak különböző anyagoknál is. Példaként a tetramizol esetében 200 bar, 33 °C-on végzett extrakciónál kapott eredménynek értékelése látható a 4.15 ábrán. A mérési pontokra a 4.7 egyenletben megadott, Brunner által javasolt függvényt illesztettem. A látszólagos oldhatóság a 4.8 egyenlet alapján számítható, 0,75 mg/g CO₂. A szükséges CO₂ mennyiséget a 99 %-os extrakcióhoz számítottam (550 g CO₂ / g tetramizol).

$$m = m_{\infty} (1 - e^{-km_{CO_2}}) \quad (4.7)$$

$$s = m'(0) = m_{\infty} k e^{-k \cdot 0} = m_{\infty} k = 0,399 \cdot 0,00188 = 0,00075 \text{ g/g} = 0,75 \text{ mg/g CO}_2 \quad (4.8)$$



4.15 ábra. Tetramizol extrakciója scCO₂-dal 200 bar, 33 °C-on ($w \approx 1,1 \text{ g/s}$), tipikus extrakciós görbe. $R^2 = 0,999$

Számos más vegyületre (olyanokra is, ahol a kísérleti munkát nem én végeztem, ezek mérési adatai a megadott irodalmi hivatkozásokban találhatóak) is elvégeztem ezeket a számításokat, általában kitűnő illeszkedést tapasztaltam, bár a jobban oldódó vegyületek esetében kevesebb mérési pont áll rendelkezésre. A molekulák képlete a Függelékben megtalálható a rövidítésekkel együtt. Az eredményeket a 4.6 táblázatban foglaltam össze.

4.6 táblázat. Látszólagos oldhatóság értékek

vegyület (kód)	s (mg/g CO ₂)	R ²
cisz-krizantémsav ⁷⁶ (CKS)	3,54	0,999
cisz-permetrinsav ⁷⁹ (CPS)	2,06	0,984
F-kinolin ⁷⁸ (F-KIN)	8,96	0,999
ibuprofén ⁸³ (IBU)	1,15	0,996
metamfetamin ⁸⁴ (MAA)	4,28	0,999
tetramizol (TMZ)	0,75	0,996
transz-2-brómciklohexán-1-ol (BrC)	6,09	0,999
transz-2-jódciklohexán-1-ol (IC)	4,17	0,999
transz-2-klórciklohexán-1-ol (CIC)	8,34	0,9999
transz-permetrinsav ⁷⁹ (TPS)	5,54	0,999

4.2.3.2 Az extrakciós nyomás, hőmérséklet hatása F-re

Számos diasztereomer só képzésen alapuló rezolválási eljárásra rendelkezésre áll már az extrakciós nyomás és hőmérséklet hatásának vizsgálata. Ebben a fejezetben bemutatom a diasztereomer komplexképzésre kapott eredményeket és értelmezésüket, valamint összefüggést keresek a tapasztalt hatások között.

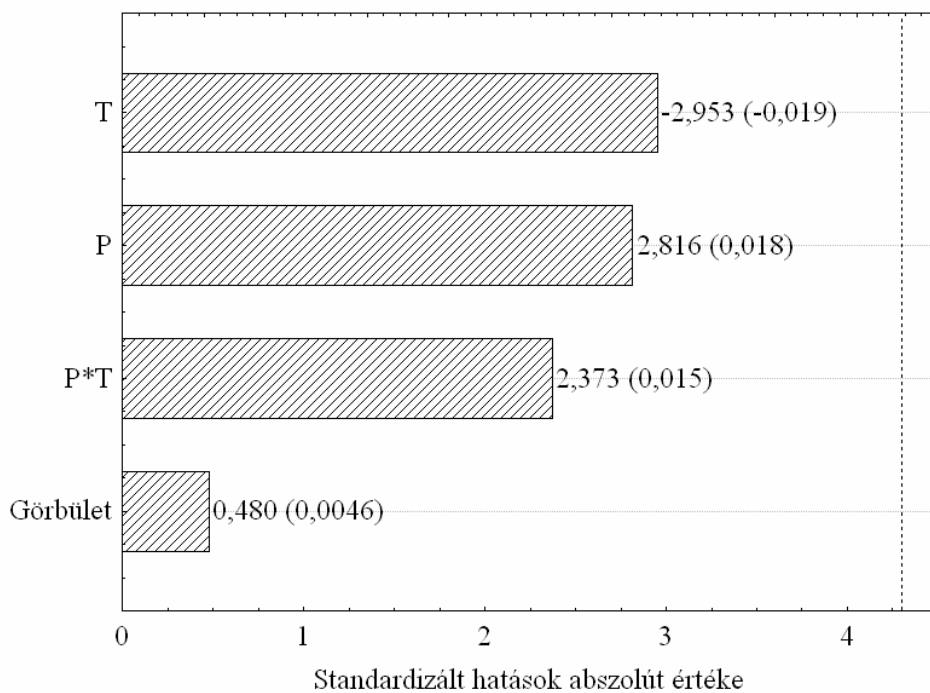
A *transz*-2-klórciklohexán-1-ol, *transz*-2-brómciklohexán-1-ol és *transz*-2-jódciklohexán-1-ol rezolválásánál DBBS-val a korábban meghatározott optimális mólaránynál dolgoztam (4.2.2 fejezet). 2² típusú kísérlettervet készítettem a hatások értékelésére. A kísérleti terv szintjei a 4.7 táblázatban szerepelnek. Célfüggvény minden esetben a rezolválás eredményessége, az F paraméter.

4.7 táblázat. A kísérleti terv szintjei

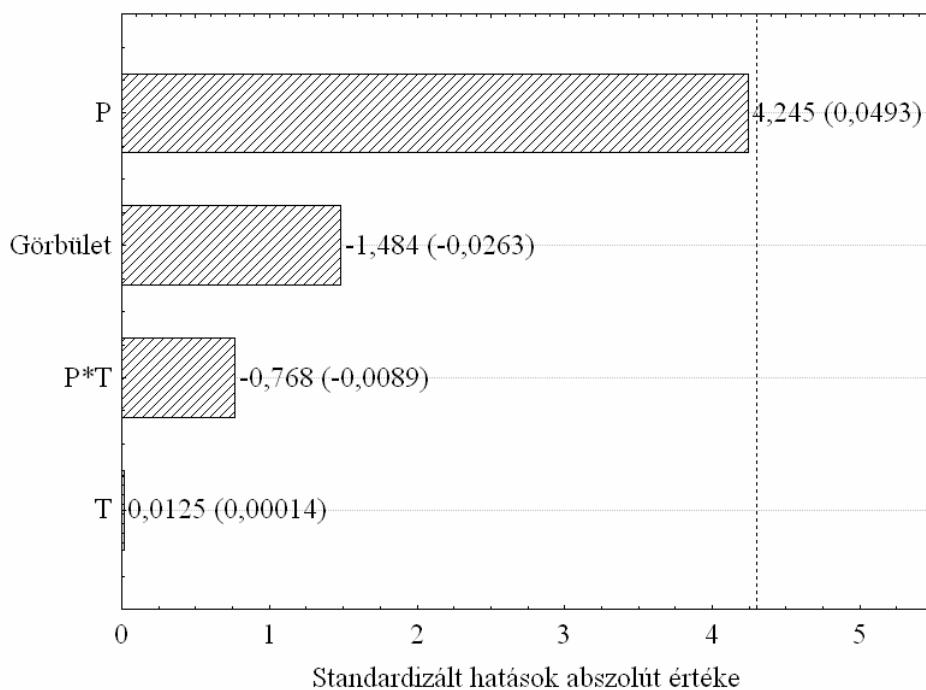
Faktor	Mértékegység	Alsó szint	Felső szint
nyomás	bar	100	200
hőmérséklet	°C	33	43

Állandó szén-dioxid felhasználás mellett a terv centrumában (150 bar 38 °C) három ismételt mérést, a sarokpontokban pedig egy-egy mérést végeztem. A kiértékelést a Statistica 6.1 programmal végeztem.

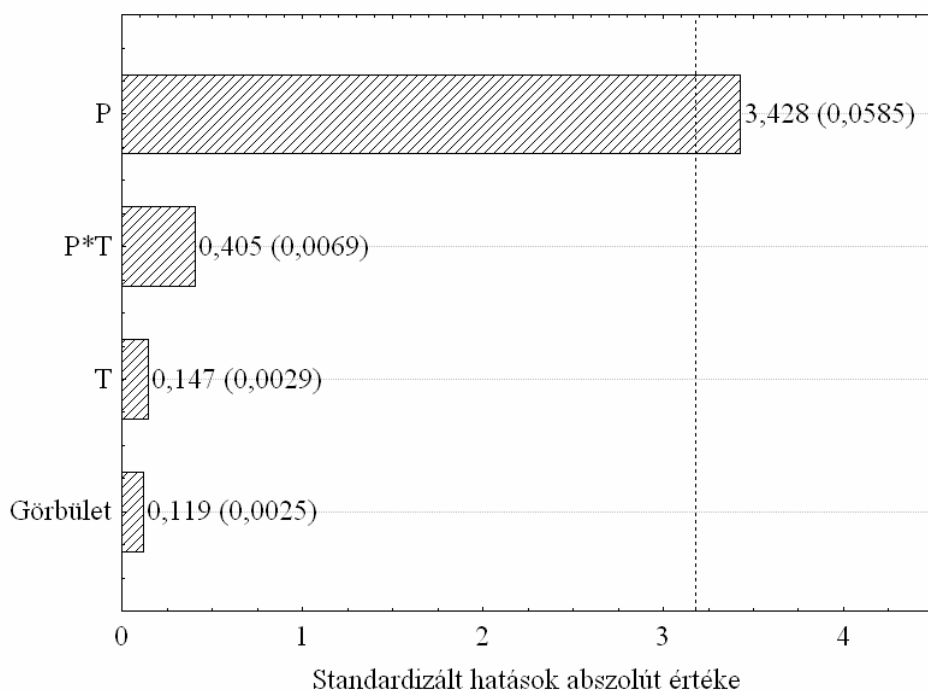
A 4.16, 4.17 és 4.18 ábrákon a *transz*-2-klórciklohexán-1-ol, *transz*-2-brómciklohexán-1-ol és *transz*-2-jódciklohexán-1-ol rezolválásokra érvényes Pareto diagramok láthatóak. A függőleges vonal a 95 %-os szignifikancia szintnek megfelelő határt jelöli ($p=0,05$), az ennél nagyobb standardizált hatásokat tekintetem szignifikánsnak, a többi elhanyagolhatónak. Zárójelben az adott faktor teljes tartományra vonatkozó hatása látható. Az ábrákon jól látható, hogy a görbület mindhárom esetben elhanyagolható, ami azt jelenti, hogy a illesztett lineáris modell adekvát.



4.16 ábra. Pareto diagram, *transz-2-klórciklohexán-1-ol* (ClC) reszolválása. Célfüggvény az F paraméter



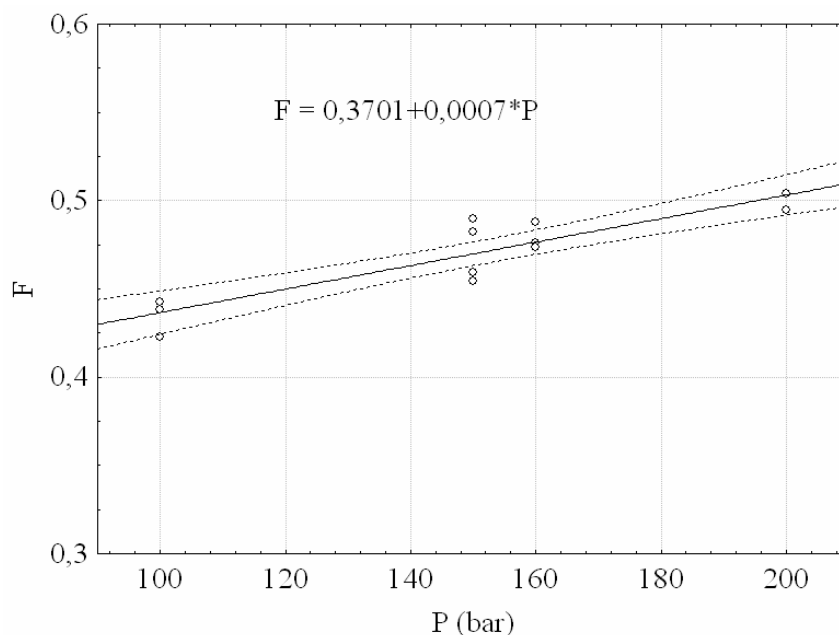
4.17 ábra. Pareto diagram, *transz-2-brómciklohexán-1-ol* (BrC) reszolválása. Célfüggvény az F paraméter



4.18 ábra. Pareto diagram, *transz-2-jódciklohexán-1-ol* resolválása. Célfüggvény az F paraméter

A három Pareto diagram összehasonlításából látszik, hogy a nyomás hatása, jelentősége CIC<BrC<IC irányban növekszik, *transz-2-jódciklohexán-1-ol* esetében szignifikáns is. A hőmérséklet hatása egyedül a *transz-2-klórciklohexán-1-ol* esetében tekinthető jelentősnek.

Transz-2-jódciklohexán-1-ol resolválásakor kapott F paraméter értékeket a nyomás függvényében ábrázoltam a 4.19 ábrán. 160 bar nyomáson mért pontokat is belevettem a regresszió nagyobb pontossága érdekében, amelyek a kísérleti tervben nem szerepeltek. A szaggatott vonalak az illesztett regressziós egyenes 95 %-os konfidencia sávját jelölik. Az illeszkedés megfelelő, de jól látható, hogy a hatás igen kicsi.



4.19 ábra. F függése az extrakciós nyomástól *transz*-2-jódciklohexán-1-ol rezolválása esetében

Feltételeztem, hogy az extrakciós paraméterek mérhető hatását két tényező határozza meg: egyrészt, a mintában levő diasztereomer komplex és az elreagálatlan enantiomer keverék valamint a szuperkritikus közegben érvényes egyensúly energiája közti különbség (hajtóerő) másrészt a változáshoz rendelkezésre álló idő, amit az extrakció sebességétől függ (kontaktidő). Mivel az extrakciót a minta teljes kimerüléséig célszerű folytatni, a kontaktidő annál rövidebb, minél jobb az elreagálatlan enantiomer keverék látszólagos oldhatósága a szuperkritikus közegben (4.6 táblázat). A három vizsgált ciklohexanol származék közül a szükséges kontaktidő a halogénatom méretével nőtt. Míg *transz*-2-klórciklohexán-1-ol rezolválásánál sem T, sem P sem volt szignifikáns, addig a *transz*-2-brómciklohexán-1-ol-nél a nyomás hatása a határon volt, és *transz*-2-jódciklohexán-1-ol esetében már szignifikánsnak adódott. Az eredmények tehát első közelítésben a feltételezésnek megfelelnek.

A rendelkezésre álló egyéb ill. régebbi adatokra is megpróbáltam kvalitatíve alkalmazni a fent ismertetett elképzelést. A vizsgált racém vegyületek és a képzett diasztereomerek (vagy a disszociációval keletkező rezolválószer) látszólagos oldhatóság értékei és az extrakciós hőmérséklet és nyomás hatását vizsgáló kísérlettervek eredményeit gyűjtöttem össze a 4.8 táblázatban.

Az adatok alapján szembetűnő, hogy sokkal több (és nagyobb) hatást lehetett kimutatni azoknál a rezolválásoknál, ahol a diasztereomer is detektálhatóan oldódik a scCO₂-ban. Ennek oka elsősorban az lehet, hogy ha a diasztereomer akár csak kis mértékben is oldódik a

szuperkritikus fázisban, akkor disszociálódhat is, így az új egyensúlyi állapot (ami a szuperkritikus közegben valósulna meg) sokkal gyorsabban állhat be (illetve azonos idő alatt sokkal nagyobb változás érhető el) egy fázison belül, mintha az egyensúlyi reakciót a szilárd - szuperkritikus fázishatár-átmenet gátolja.

4.8 táblázat. A rezolvált vegyületek és a diasztereomerek látszólagos oldhatósága scCO₂-ban (200 bar, 33 °C) és az extrakciós nyomás és hőmérséklet kísérlettervvel kimutatott hatása F-re (a vegyületek képletét lsd. a Függelék III-V oldalain)

vegyület kódja	s (mg/g CO ₂)	rezolválósz kódja	diasztereomer s (mg/g CO ₂) ^a	kísérletterv tartomány, a szignifikáns hatásokkal illetett függvény: F(T,P)
F-KIN ⁸⁵	8,96	DPTBS	-	100-200 bar; 33-45 °C; nincs szignifikáns hatás
CIC	8,34	DBBS	-	100-200 bar; 33-63 °C; nincs szignifikáns hatás
MAA ⁸⁵	4,28	DPTBS	-	100-200 bar; 33-63 °C; nincs szignifikáns hatás
MAA ⁸⁵	4,28	DBBS	-	100-200 bar; 33-63 °C; nincs szignifikáns hatás
BrC	6,09	DBBS	-	100-200 bar; 33-63 °C; nincs szignifikáns hatás
IC	4,17	DBBS	-	100-200 bar; 33-63 °C; szignifikáns hatás: P (+)
TMZ ⁸⁶	0,75	DBBS	-	100-200 bar; 33-45 °C; szignifikáns hatás: T (+)
IBU ⁸³	0,92	FEA	0,23	100-150 bar; 33-45 °C; szignifikáns: P (+)
CPS ⁷⁹	2,06	FEA	0,42	100-200 bar; 33-45 °C; szignifikáns hatások: P (+), P*T (+), T (+)
CKS ⁷⁹	3,54	BAB	1,38	90-150 bar; 33-45 °C; szignifikáns hatások: T (-), P (+)
TPS ⁷⁹	3,89	BAB	1,66	100-200 bar; 33-45 °C; szignifikáns hatások: T ² (+), T (-), P (+), T ² *P (+)

^a Becsült érték, a minta extrakciójából számítható s értékből kivontam a racém vegyület egyedi s értékét.

Azt is érdemes megfigyelni a táblázat adataiban, hogy azoknál a rezolválásoknál, ahol a diasztereomer oldhatósága scCO_2 -ban a kimutathatósági határ alatt van, a mért hatás nagysága egyértelműen nő, ahogy a racém vegyület oldhatósága csökken. Ez persze mindenképpen csak durva közelítés, de arra utal, hogy a mintaelőkészítés során stabilizálódott diasztereomer-
enantiomer keverék összetétel nem egyensúlyi, és / vagy az egyensúlyt a szuperkritikus szén-dioxid jelenléte jelentősen eltolja. A legtöbb esetben valószínűleg mindkét lehetőség fennáll. A hordozó hatás vizsgálatnak (4.2.1 fejezet) ugyanis az volt az eredménye, hogy a minta összetétele a hordozó alkalmazása miatt nem egyensúlyi (tetramizol rezolválásakor). Másrészt szuperkritikus közegben végzett reakciók esetén ismert az alkalmazott nyomás és hőmérséklet esetenként jelentős hatása a reakció kimenetelére és sebességére (2.2.3 fejezet).

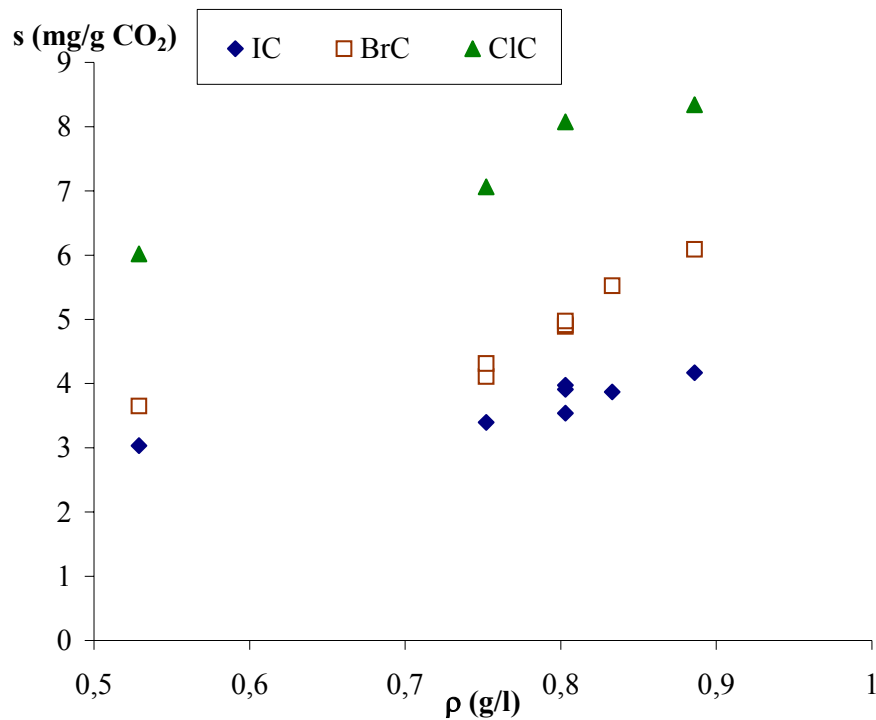
4.2.3.3. A szén-dioxid sűrűségének hatása *transz-2-klórciklohexán-1-ol*, *transz-2-brómciklohexán-1-ol* és *transz-2-jódciklohexán-1-ol* rezolválásánál

A szuperkritikus extrakciós irodalomban elterjedt az a vélemény, hogy az extrakció sebességét és az elérhető maximális hozamot (növényi extrakció elsősorban) a szén-dioxid oldóképessége határozza meg. A CO_2 oldóképességét két tényezővel, a sűrűségével és a polaritásra jellemző Hildebrand paraméterrel jellemzik. Az utóbbi előnye, hogy egyszerűbbé teszi a más, hagyományos oldószerekkel való összehasonlítást. Itt csak a sűrűség függéssel foglalkozom, mert a vizsgált tartományban a Hildebrand paraméter $= 8,5128\rho + 0,0098$, így a jellemző eredmények azonosak.

Az előző alfejezetben bemutattam, hogy a scCO_2 -ban jól oldódó, de oldhatatlan diasztereomert képző vegyületek rezolválásakor az extrakciós nyomás és hőmérséklet hatása rendkívül kicsi, általában elhanyagolható. Itt a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció egy elválasztási művelet szerepét tölti be, ami előnyös, mert a rezolválás nem érzékeny a körülményekre, széles tartományban jól ismételtető. A Függelék XIII-XIV. oldalain szereplő adatok is jól mutatják, hogy a vizsgált ciklohexanol származékok esetében az F értékek a kísérletterv pontjaiban gyakorlatilag azonosak voltak. Így a rezolválás eredményességére sem *transz-2-klórciklohexán-1-ol*, sem *transz-2-brómciklohexán-1-ol*, sem *transz-2-jódciklohexán-1-ol* rezolválásakor nincs jelentős (kimutatható) hatása a CO_2 sűrűségének.

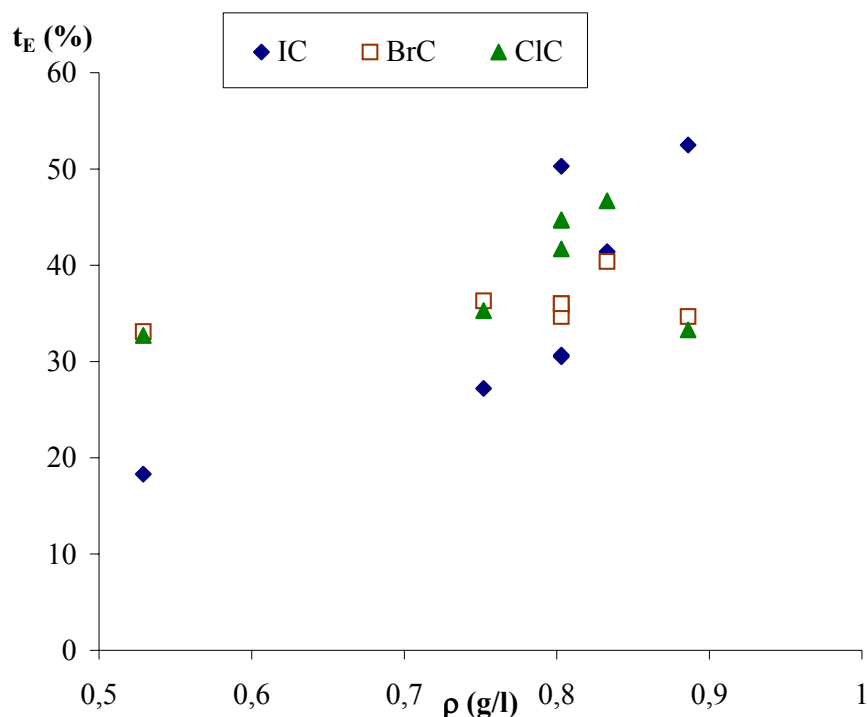
Amennyiben azonban a szuperkritikus extrakciónak a rezolválásban csupán elválasztási szerepe van, várható, hogy a növényi extrakcióhoz hasonlóan, a látszólagos oldhatóságot (4.20 ábra) és / vagy a hozamot (extraktum termelése, 4.21 ábra) esetleg befolyásolják.

A látszólagos oldhatóság mindhárom vegyület esetében egyértelműen (közel lineárisan) nő a sűrűséggel. Azonos CO₂ sűrűségeknél minden esetben a ClC>BrC>IC irányban változik a látszólagos oldhatóság.



4.20 ábra. A scCO₂ sűrűségének hatása a látszólagos oldhatóságra *transz*-2-klórciklohexán-1-ol (ClC), *transz*-2-brómciklohexán-1-ol (BrC) és *transz*-2-jódciklohexán-1-ol (IC) rezolválásánál (optimális molarány)

Az extraktum termelés esetében már nem lehet ilyen egyértelmű következtetéseket levonni. Ugyan úgy tűnik, mintha az extraktum mennyisége nőne a sűrűséggel, de a szórás meglehetősen nagy és a változás sem folytonos.

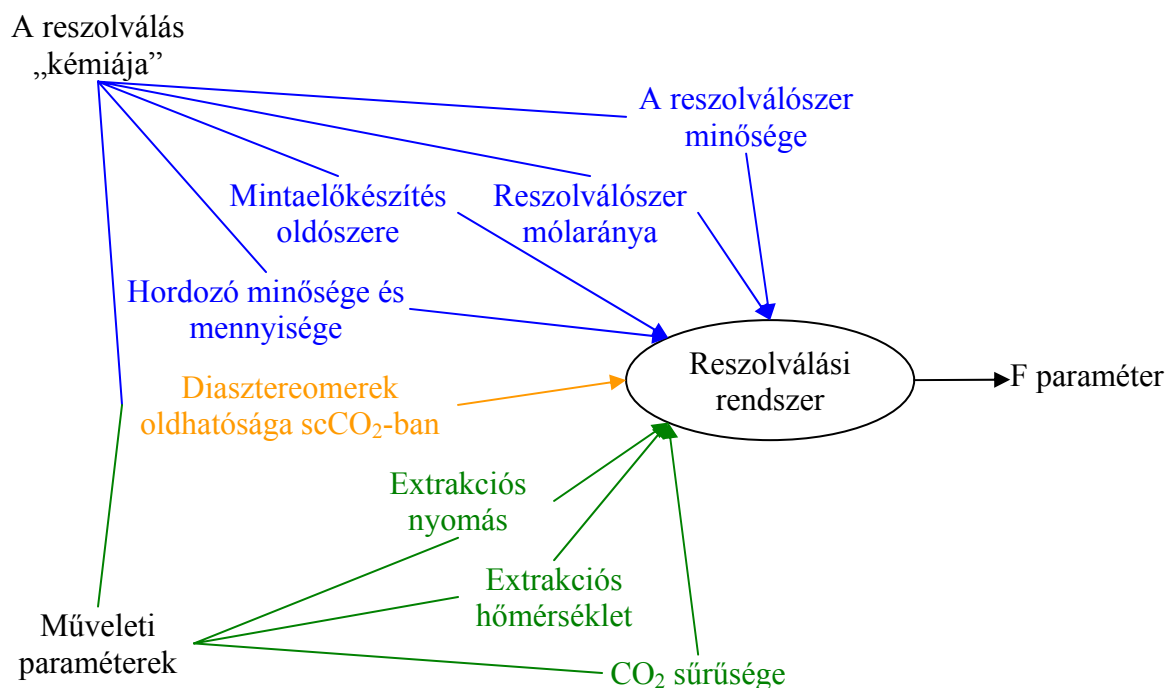


4.21 ábra. A scCO₂ sűrűségének hatása az extrakciós hozamra *transz*-2-klórciklohexán-1-ol (ClC), *transz*-2-brómciklohexán-1-ol (BrC) és *transz*-2-jódciklohexán-1-ol (IC) rezolválásánál (optimális molarány)

4.3 Az eredmények értékelése

A szuperkritikus extrakciós rezolválás eredményességét számos, részben szabályozható, részben adott paraméter határozza meg. A szabályozható paraméterek hatásának vizsgálatával foglalkoztam ebben a fejezetben. Céлом a rezolválási rendszer minél mélyebb megértése mellett az optimalizálás is volt, ahol a választott célfüggvény az F paraméter (4.22 ábra).

Mindenekelőtt fontos a rezolválás kémiája (pl. racém vegyület – rezolválószer pár kiválasztás, oldószerek stb.), hiszen stabil és szelektív diasztereomer (só vagy komplex) képződésnek kell lezajlania ahhoz, hogy jó királis elválasztást lehessen elérni.



4.22 ábra. A szuperkritikus extrakciós rezolválás eredményességét meghatározó, vizsgált paraméterek, tényezők

Minden vizsgált esetben van egy *optimális rezolválószer mennyiség* illetve tartomány, ahol legmagasabb az elérhető F, és ez a rezolválószer mennyiség közel esik a félekvivalens molarányhoz. *Transz-2-klórciklohexán-1-ol*, *transz-2-brómciklohexán-1-ol* és *transz-2-jódciklohexán-1-ol* rezolválásánál szuperkritikus extrakciós kísérletekkel és a diaszteromer összetételét vizsgálva is meghatároztam az optimális rezolválószer molarányt. Az alapvetően különböző módszerekkel kapott optimális molarány értékek jó egyezést mutatnak. Így az alkalmazandó molarány a „félekvivalens az optimális” feltételezés alapján való meghatározása megfelelő analitikai módszer megléte esetén helytálló, és jelentősen megkönnyíti az optimalizálási feladatot.

Gyakorlati szempontból mindenképpen fontos eredmény, hogy egy konkrét rezolválási eljárás kidolgozásánál figyelembe kell venni az alkalmazott akirális *hordozó minőségének*, *mennyiségének* esetleges *hatását* a rezolválás eredményességére. Ezzel, kellő körtekintéssel alkalmazva, jelentősen megnövelhető az egy lépésben elérhető hatékonyság, ami meghatározza a teljes eljárás hatékonyságát is. Tetramizol rezolválásánál azt tapasztaltam, hogy kis mennyiségű hordozó esetén a királis megkülönböztetés jelentősen nagyobb, mint hordozó nélkül. Ennek oka valószínűleg indukált kristályosodás lehet. A kis mennyiségű hordozó kevés kötődési helyet jelent, ahol elindulhat a kristályosodás, ezért versengés alakul ki a helyekért. Az oldatban levő vegyületek közül a (-)-tetramizol-DBBS

diasztereomer oldhatósága a legkisebb, míg móltömege az egyik legnagyobb, ezért várhatóan ez kötődik meg legnagyobb arányban a felületen és indukálja a saját kristályosodását. Az oldat elszegényedik erre a diasztereomerre nézve és további képződik.

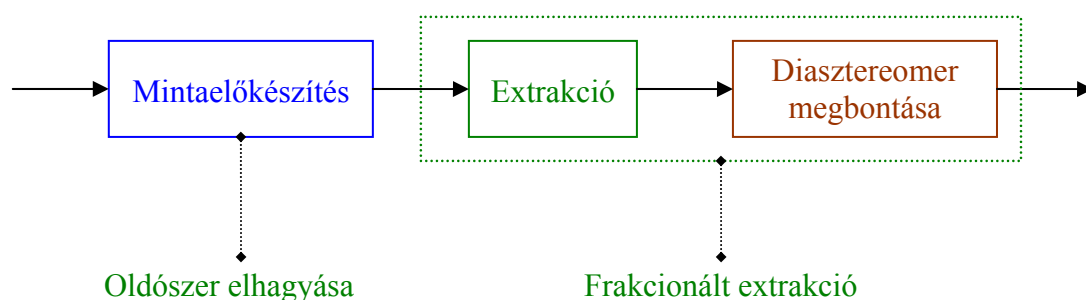
Az *extrakciós paraméterek hatása* és a hatás nagysága jelentősen eltér akkor, ha a képződött diasztereomer oldódik a szuperkritikus szén-dioxidban vagy ha nem. Olyan diasztereomerek esetében, amelyek nem oldhatóak scCO₂-ban a szükséges relatív CO₂ mennyiség illetve a szükséges extrakciós idő könnyen meghatározható extrakciós görbék felvételével. A görbékre az általánosan használt exponenciális függvény jól illeszkedik, és a görbék kezdeti meredekségéből a látszólagos oldhatóság is meghatározható, ami adott készülékben, azonos üzemeltetési paraméterek mellett a különböző vegyületek oldhatóságának összehasonlítására alkalmas.

Az *extrakciós nyomás és hőmérséklet* F-re gyakorolt hatását vizsgálva szembetűnő, hogy sokkal több (és nagyobb) hatást lehetett kimutatni azoknál a rezolválásoknál, ahol a diasztereomer is oldódik a scCO₂-ban. Ennek oka elsősorban az lehet, hogy ha a diasztereomer akár csak kis mértékben is oldódik a szuperkritikus fázisban, akkor az új egyensúly sokkal gyorsabban állhat be (illetve azonos idő alatt sokkal nagyobb változás érhető el) egy fázison belül, mintha az egyensúlyi reakciót a szilárd - szuperkritikus fázishatár-átmenet gátolja. Azoknál a rezolválásoknál, ahol a diasztereomer oldhatósága scCO₂-ban a kimutathatósági határ alatt van, a mért hatás nagysága egyértelműen nő ahogy a racém vegyület oldhatósága csökken. Ez persze mindenképpen csak durva közelítés, de arra utal, hogy a mintaelőkészítés során stabilizálódott diasztereomer-enantiomer keverék összetétel nem egyensúlyi, és / vagy az egyensúlyt a szuperkritikus szén-dioxid jelenléte jelentősen eltolja. A két lehetőség közül a legtöbb esetben valószínűleg mindkettő fennáll.

A CO₂ *sűrűségének* és *Hildebrand paraméterének* nincs hatása F-re *transz*-2-klórciklohexán-1-ol, *transz*-2-brómciklohexán-1-ol és *transz*-2-jódciklohexán-1-ol rezolválásánál. A látszólagos oldhatóság azonban mindhárom vegyület esetében egyértelműen (közel lineárisan) nő a sűrűséggel, így a kisebb CO₂ igény érdekében alacsonyabb hőmérséklet (33 °C) és magasabb nyomás (200 bar) alkalmazása célszerű. Azonos CO₂ sűrűségnél minden esetben a ClC>BrC>IC irányban változik a látszólagos oldhatóság.

5. Reszolválás frakcionált szuperkritikus extrakcióval

Az előző fejezetben ismertettem a szuperkritikus extrakciós reszolválást és vizsgáltam a reszolválás eredményességét befolyásoló paramétereket. A kísérleti módszerek leírásából kiderül, hogy annak ellenére, hogy ez egy hatékony módszer és a szerves oldószer igénye kisebb, mint a hagyományos, oldószerből való kristályosítást alkalmazó eljárásoké, egy-egy reszolválás kivitelezése körülményes. Továbbá a mintaelőkészítés és a diasztereomer megbontása során nem kerülhető el a szerves oldószer használata. Célul tűztem ki ezért az eljárás átalakítását, az 5.1 ábrán látható módon.



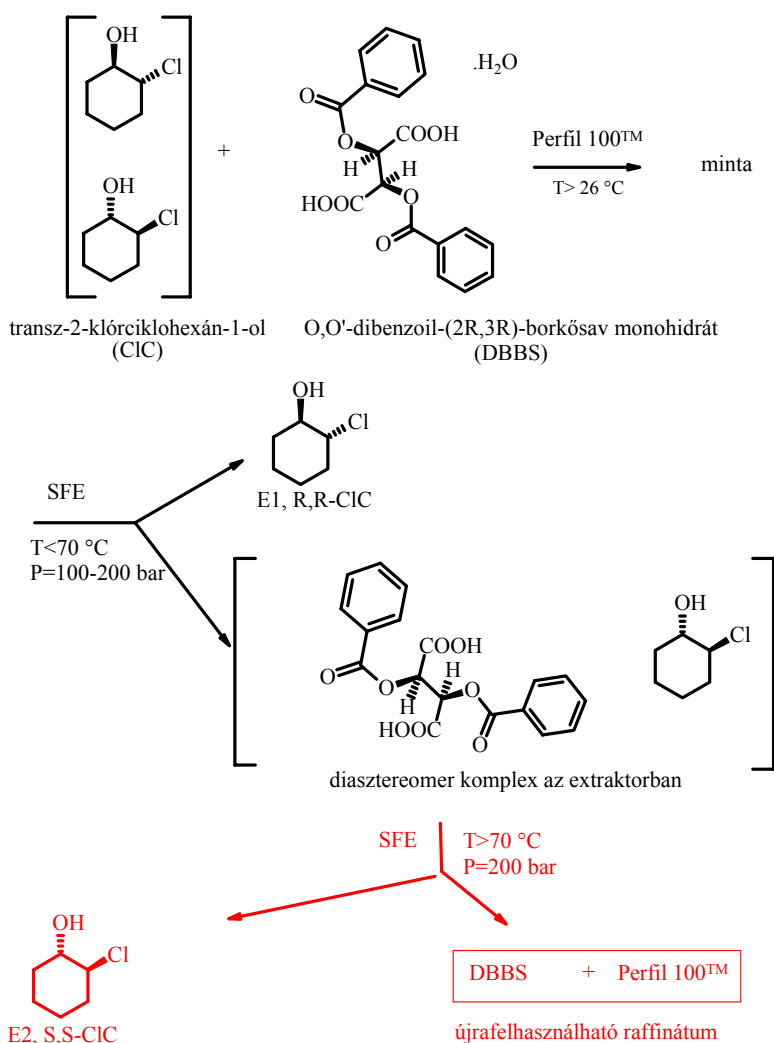
5.1 ábra. A reszolválási eljárás továbbfejlesztése

A mintaelőkészítés során, ha legalább az egyik komponens (a racém vegyület vagy a reszolválószer) olvadék halmazállapotú, az olvadék állapotú komponens helyettesítheti az oldószert. A diasztereomer képzési reakció ugyan elvileg szilárd fázisok esetén is végbemehet, de nagyon kis sebességgel. Ha azonban valamelyik, vagy mindkét reagens olvadék állapotú, megnövekszik a diffúzió sebessége és így a reakció sebessége is. Így a korábbi eljáráshoz képes egyrészt elhagyható a szerves oldószer, másrészt a bepárlás, mint művelet helyére olvadékból való kristályosítás lép. Ennek energiaigénye, környezetterhelése kisebb, időigénye viszont várhatóan nagyobb. Szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú (vagy agglomerátumot képző) racém komponens vagy diasztereomer esetén is mindenképpen szükség van akirális hordozó hozzáadására, hogy biztosítsuk az ágy jó átjárhatóságát. Az így előkészített minta kerül az extraktorba.

Kíméletes körülmények között, mint a 4. fejezetben ismertetett eljárásban is, az elreagálatlan enantiomer keverék a szuperkritikus szén-dioxiddal kioldható. Ez az első frakció (E1). Ekkor az extraktorban marad a diasztereomer (só vagy komplex) és a hordozó. Amennyiben magasabb hőmérséklet és nyomás alkalmazásával a diasztereomer megbonthatóvá válik, a másik enantiomerben dúsabb enantiomer keverék is extrahálható szén-dioxiddal. Ez a második frakció (E2). Teljes kimerüléskor az extraktorban a

rezolválószert és a hordozó fizikai keveréke marad, ez a raffinátum, ami elméletileg közvetlenül felhasználható egy következő rezolválásnál. Ez a megoldás lényegesen leegyszerűsíti a rezolválószert visszanyerést is, valamint a szerves oldószeres extrakció elhagyható, így mindkét enantiomer keverék (vagy ideális esetben tiszta enantiomer) szerves oldószer nyomoktól mentesen, az extraktumban kapható meg.

Az itt ismertetett elméleti továbbfejlesztést sikeresen megvalósítottam a *transz*-2-klórciklohexán-1-ol (CIC) rezolválásánál (5.2 ábra).



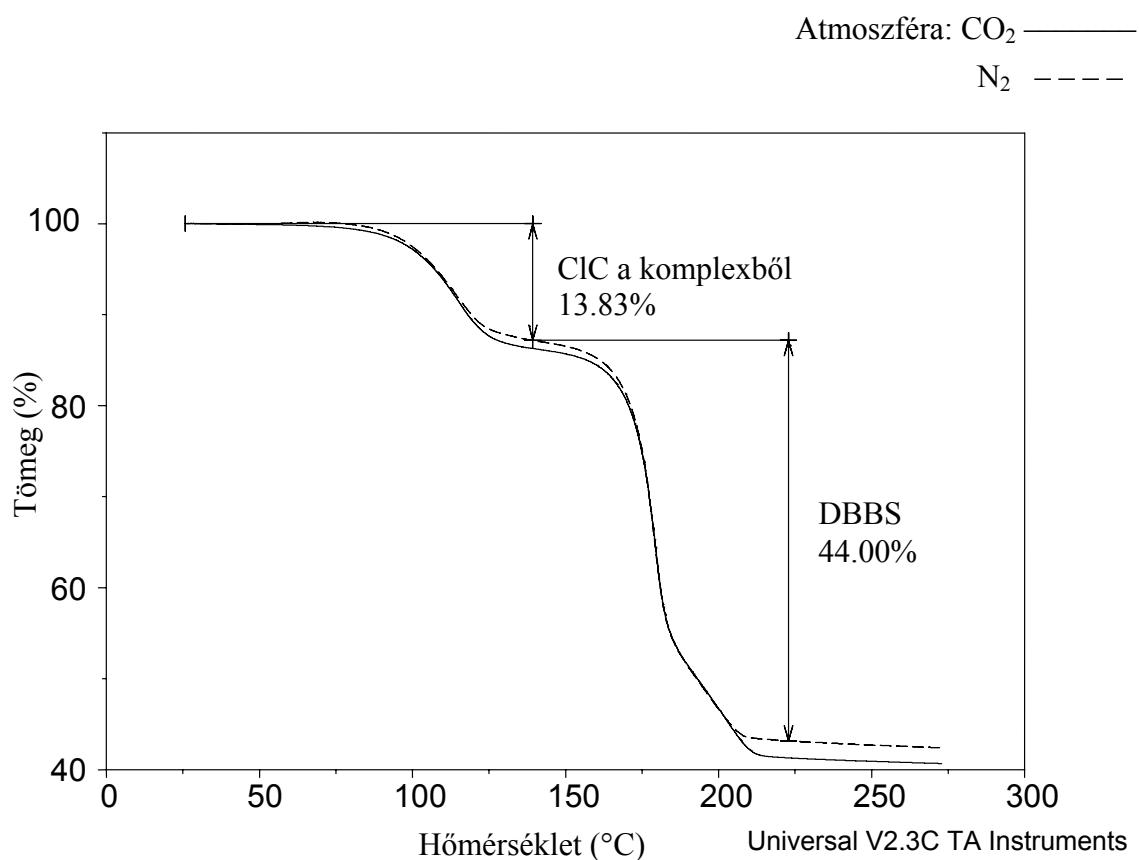
5.2 ábra. *Transz*-2-klórciklohexán-1-ol (CIC) rezolválása frakcionált szuperkritikus extrakcióval

A *transz*-2-klórciklohexán-1-ol olvadáspontja $26\text{ }^\circ\text{C}$, így könnyen megolvasztható a vegyület bomlása nélkül. A DBBS csak $156\text{ }^\circ\text{C}$ -on olvad meg, miután kb. $70\text{ }^\circ\text{C}$ -on elveszti a kristályvizét (Függelék VII oldal), így a szilárd halmazállapotú rezolválószert szuszpendáltam az olvadék állapotú racém alkoholban. Ehhez adtam hozzá a hordozót.

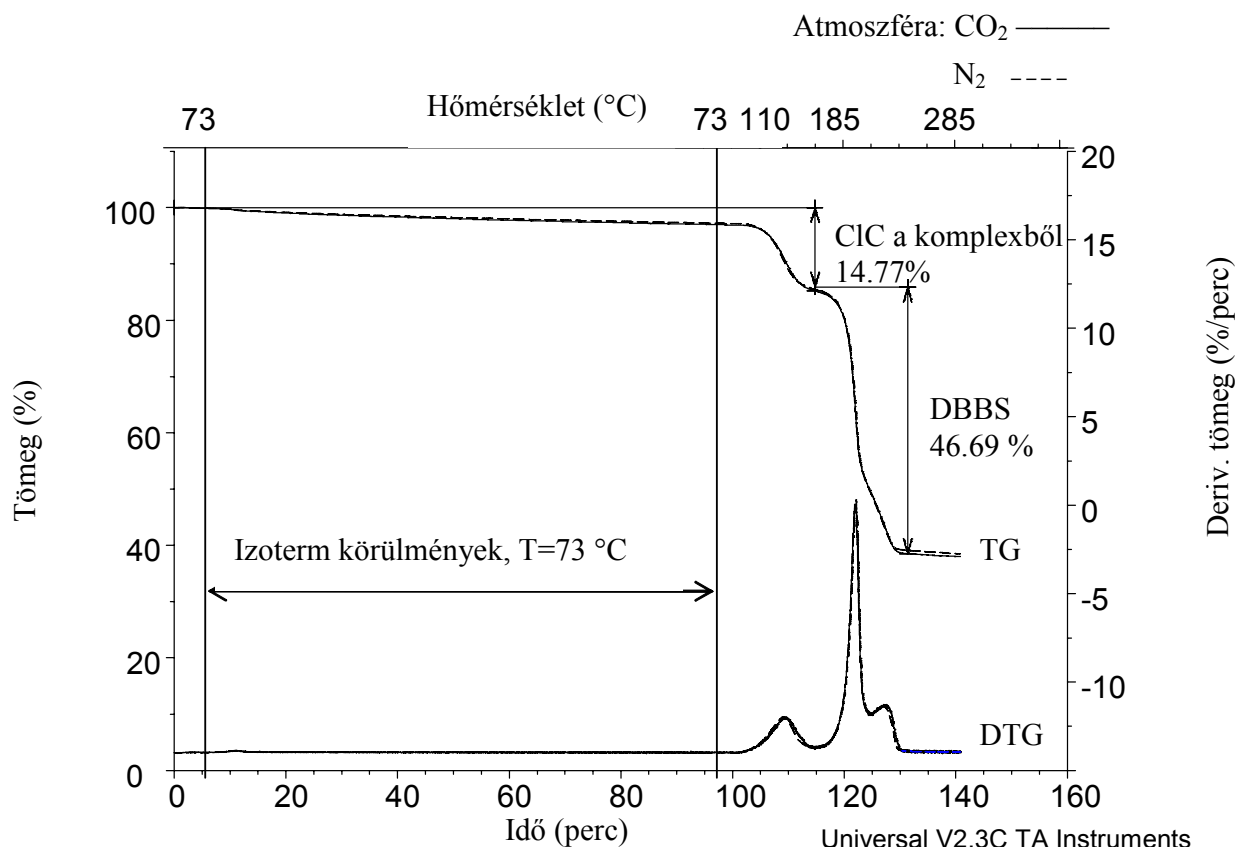
Csupán félórányi kristályosodási idővel is (a készülék összeszereléséhez szükséges idő), 40 °C-on lezajlik a diasztereomer komplex képzési reakció, jól reprodukálhatóan. Ez a minta kerül az extraktorba. Az első extrakciót a 4. fejezetben ismertetettel azonos módon végezzük.

Tapasztalataim szerint a komplex bomlása a vizsgált hőmérséklet tartományban (33-93 °C) csak 70 °C felett válik kimutathatóvá, 200 bar nyomáson. Ez rendkívül érdekes, mert atmoszférikus nyomáson (akár N₂ akár CO₂ atmoszférában, 10 dm³/h áramlási sebesség mellett, felfűtés: 5 °C/min) az 5.3 és 5.4 ábrán látható TG felvételek alapján a bomlás sebessége 73 °C-on nagyon kicsi, jelentős bomlás csak 95-100 °C felett kezdődik. Ez azt jelenti, hogy a nagy nyomású szén-dioxidos extrakció elősegíti a komplex bomlását, mint ahogy az irodalomban ismert, hogy számos vegyület olvadáspontját is csökkenti a nagy nyomású CO₂ jelenléte⁸⁷.

A mintát az első extrakciós lépcső után vettem az extraktorból. Így a bomlás kezdeti hőmérsékletén kívül az is látható az ábrákon, a mintában nincs számottevő mennyiségű nem komplexált *transz*-2-klórciklohexán-1-ol.

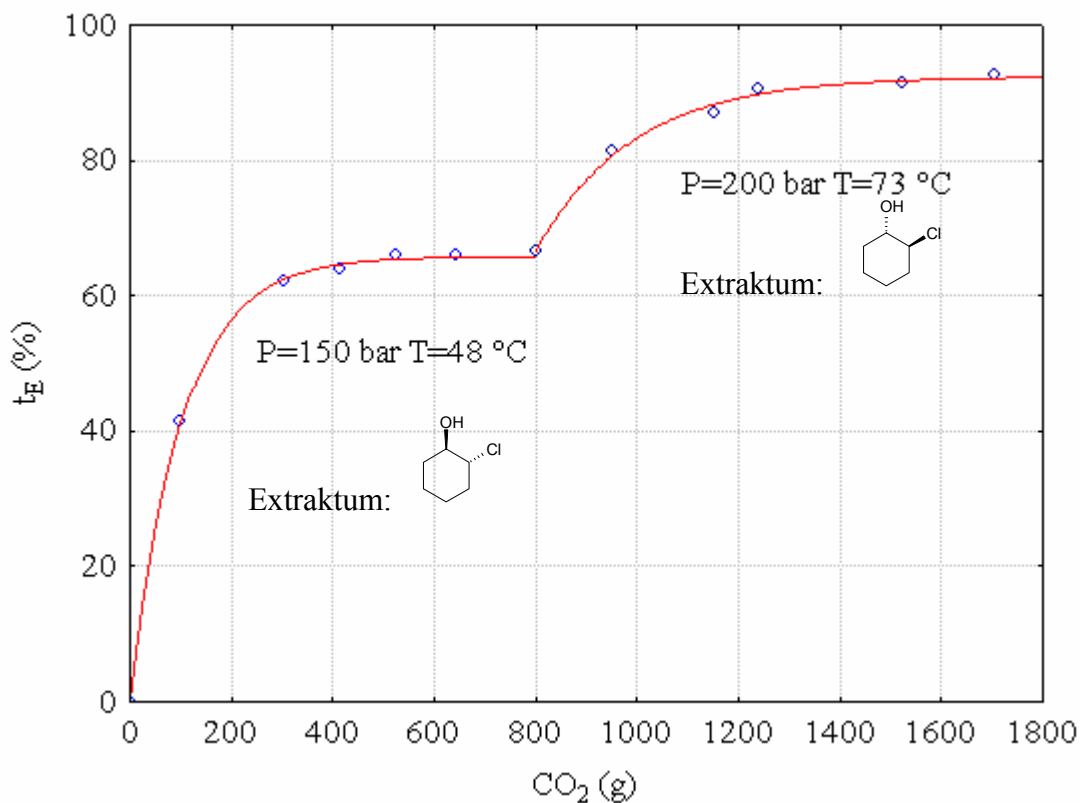


5.3 ábra. Az első extrakció lépcső után az extraktorból vett minta TG felvétele nitrogén és szén-dioxid atmoszférában



5.4 ábra. Az első extrakció lépcső után az extraktorból vett minta TG felvétele nitrogén és szén-dioxid atmoszférában, 73 °C-on tartással 90 percig

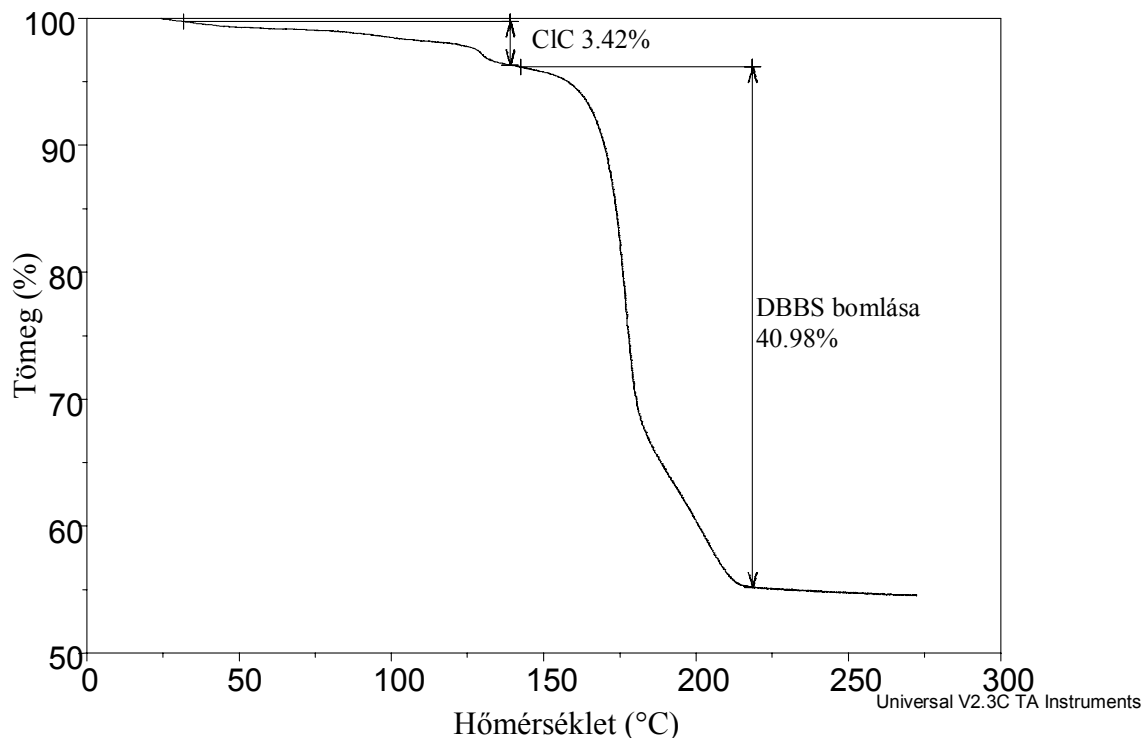
Az 5.5 ábrán a két frakcióra vonatkozó extrakciós görbék láthatóak, de a kioldott *transz*-2-klórciklohexán-1-ol tömege helyett az y tengelyen a mintaelőkészítés során bemért racém alkoholra (1,50 g) vonatkoztatott termelést adtam meg. Így az ábra jól mutatja, hogy a kétlépeses extrakcióval szinte a teljes kezdeti alkohol mennyiség kinyerhető (a bemutatott példában 92,7 %). Az első lépcső végére az alkohol oldódása teljesen megáll, a két extrakciós lépés jól elkülöníthető. A szuperkritikus extrakciós megbontás tehát 200 bar nyomáson már 73 °C hőmérsékleten megfelelő sebességgel zajlik le ($s=1,778 \text{ mg / g CO}_2$, $\rho = 0,636 \text{ g/dm}^3$). Ugyanennél a mérésnél az első frakció látszólagos oldhatósága 9,66 mg / g CO_2 volt, 150 bar nyomáson és 48 °C extrakciós hőmérsékleten ($\rho = 0,725 \text{ g/dm}^3$).



5.5 ábra. A frakcionált extrakció hozama (a bemért racém alkoholra vonatkoztatva)

A raffinátumban a rezolválószer és a hordozó mellett kis mennyiségű, a számítások alapján jellemzően 5-8 %-nyi (a bemért racém alkoholra vonatkoztatva) alkohol szennyezés is marad. Ennek jelenlétét egyrészt a raffinátum feldolgozásával, másrészt termikus mérésekkel igazoltam (5.6 ábra). Feltételezésem szerint az extraktorban levő diasztereomer egy része a magasabb hőmérséklet és nyomás hatására szintereződik, és így kis mennyiségű alkoholt „bezár”, ami a szilárd fázison keresztül csak gátoltan juthat a szuperkritikus fázisba. A teljes alkohol mennyiség valószínűleg még hosszabb extrakciós idő alkalmazásával kioldható lenne, de ekkor már a CO_2 igény nagyon nagy, és a kis koncentrációjú oldatból a szeparátorban nem lehet leválasztani az alkoholt, azt a CO_2 magával ragadja.

A raffinátumban visszamaradó alkohol szennyezésnek azon kívül, hogy csökkenti a kinyerhető enantiomer mennyiséget, az a jelentősége, hogy befolyásolhatja a raffinátum közvetlen újrahasznosítását egy ismételt rezolválásban. Az 5.1 táblázatban szerepelnek az ismételt felhasználás eredményei, ami ezek alapján sikeresnek tekinthető.



5.6 ábra. A frakcionált extrakció maradékának TG felvétele

5.1 táblázat. A frakcionált extrakció raffinátumának közvetlen felhasználása ismételt reszolválásra (a termelés értékek itt a szeparátorban felfogott alkohol / bemért racém)

hányadik alkalmazás?	t_{E1} (%)	ee_{E1} (%)	t_{E2} (%)	ee_{E2} (%)	F
1	45,3	43,5	31,9	61,6	0,394
2	31,7	48,4	36,7	65,1	0,392
3	32,1	45,1	37,7	66,2	0,390

A megvalósítható eljárás kidolgozása után részletesen foglalkoztam a reszolválószer molarány és az extrakciós paraméterek (P, T, ρ) hatásának vizsgálatával.

5.1 A reszolválószer molarányának hatása *transz-2-klórciklohexán-1-ol* frakcionált szuperkritikus extrakciós reszolválásakor

A reszolválószer molarányának (ma) hatását *transz-2-klórciklohexán-1-ol* DBBS-val való reszolválásakor már ismertettem a 4.2.2 fejezetben. Ennek ellenére, mivel az oldószermentes mintaelőkészítés más körülményeket teremt, mint a metanolos oldatból való bepárlás, el kell végezni az optimalizálást erre az eljárásra is.

A legjobb molarány meghatározásának egyik módszere ebben az esetben is lehet a diasztereomer komplex összetételének meghatározása a termikus mérésekből, majd a „félekvivalens az optimális” feltételezés alapján számítható a szükséges molarány. Az 5.5 ábrán látható adatokból a következő számítás végezhető el (a DBBS móltömege kristályvíz nélkül 356 g/mol, a *transz*-2-klórciklohexán-1-ol-é 134,5 g/mol):

Komplex összetétele tömegarányban: DBBS:CIC = 4669:1477

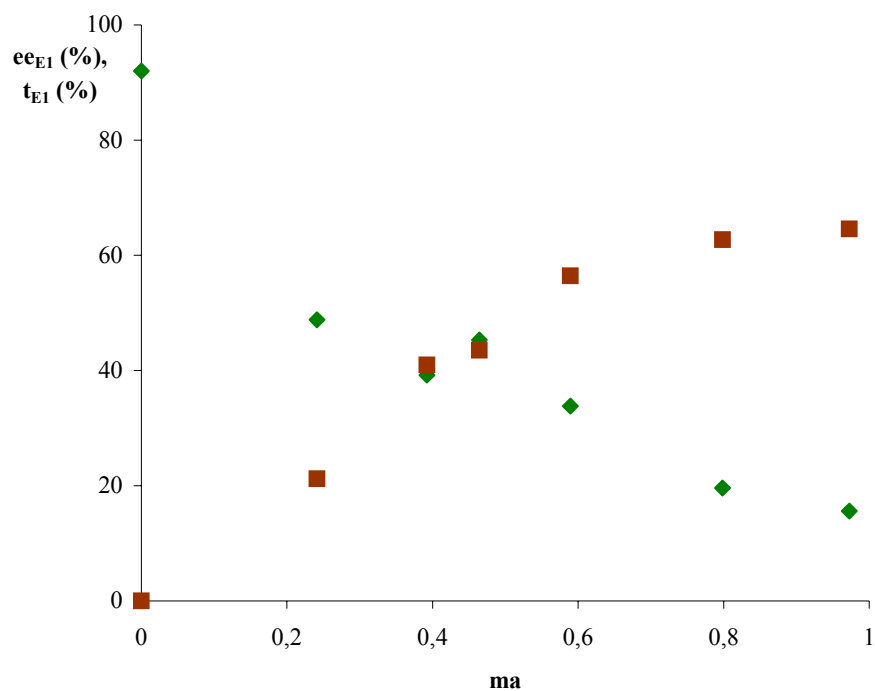
molarányban: $DBBS:CIC = 4669/356:1477/134,5 = 13:11 = 1,18$

Félekvivalens molarány: $m_{opt} = 0,59$

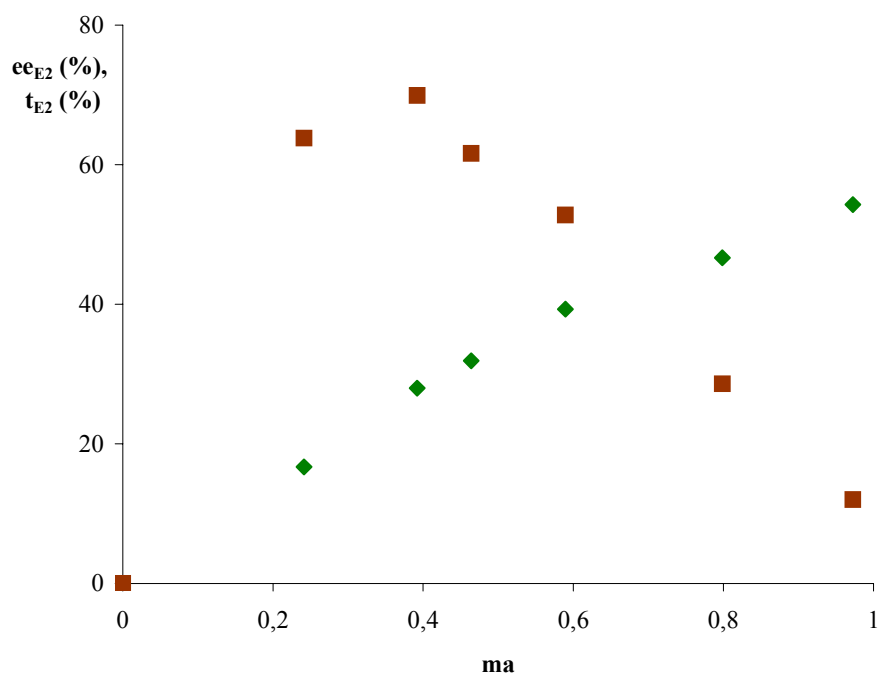
Ez gyakorlatilag ugyanaz, mint az oldószeres mintaelőkészítésnél kapott 0,58 (TG) illetve 0,55 (SFE) adatok.

A korábbi mérésekből azonban ismert, hogy ugyan számítható az optimális molarány, de általában szélesebb tartomány egy úgynevezett „plató” az, ahol az F-nek maximuma van. Ennek az ismerete szükséges ahhoz egyrészt, hogy tudjuk, hogy mennyire érzékeny a rezolválás a molarányra, másrészt ha nem csak az F maximális értéke a fontos, hanem pl. a rezolválószer igény is, akkor esetleg más molarány választása is elképzelhető. Ahhoz azonban, hogy a „plató” szélességét meghatározhassam, a szuperkritikus mérésekre volt szükség. Ezek eredménye látható az 5.7, 5.8 és 5.10 ábrákon. Az első extrakciós lépcsőben 100 bar, 33 °C, míg a másodikban 200 bar, 73 °C nyomást és hőmérsékletet alkalmaztam.

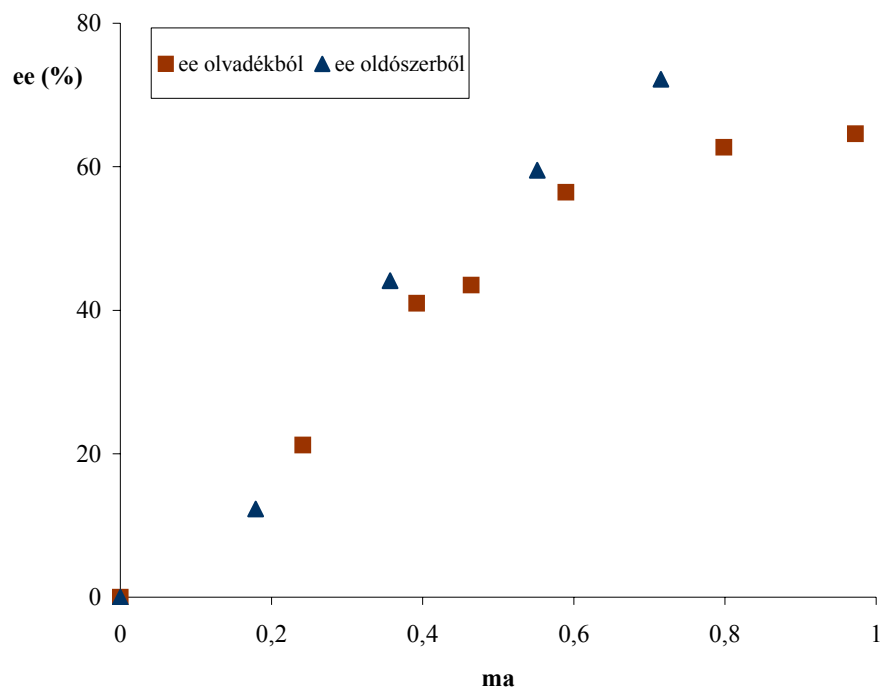
Az 5.7 ábrán látható, hogy az első frakció esetében a enantiomertisztaság monoton nő, míg a termelés monoton csökken (a szóráson belül). Az 5.8 ábrán láthatóan, a várakozásnak megfelelően a második frakcióra éppen ellentétes hatás érvényesül. Érdeemes megfigyelni, hogy míg az oldószeres mintaelőkészítésnél (4.2.2 fejezet) az extraktum (itt első frakció) esetében az ee lineárisan függ a molaránytól (4.10 ábra, 50. oldal), addig itt egyértelműen görbül, nagyobb molaránynál csökken a meredeksége. Ezeket a görbéket rajzoltam össze az 5.9 ábrán, a jobb szemléltetés érdekében. Olvadékból kristályosításnál a tapasztalt „elgörbülés” valószínű oka, hogy az egyre nagyobb mennyiségű szilárd rezolválószer szuszpendálása nehézkessé válik a molarány növekedésével, már a minta összemérésekor kristályosnak tűnik az egész anyag. Ez a gyakorlati probléma 0,5-ös molarány értékek felett már folyamatosan jelentkezik.



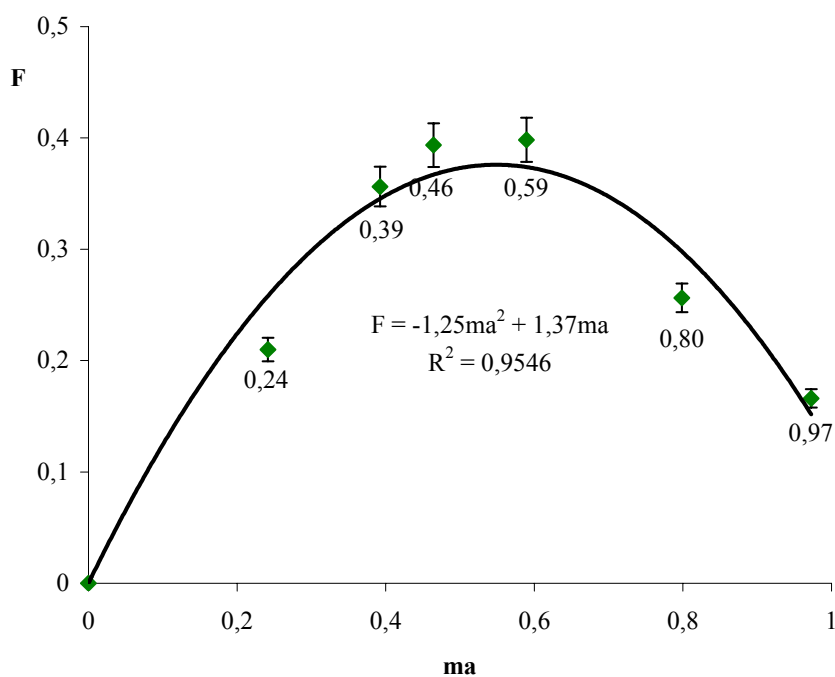
5.7 ábra. A rezolválószer molarányának hatása az első frakció (E1) enantiomertisztaságára (ee, ■) és termelésére (t, ◆)



5.8 ábra. A rezolválószer molarányának hatása a második frakció (E2) enantiomertisztaságára (ee, ■) és termelésére (t, ◆)



5.9 ábra. Az extraktum illetve az első frakció enantiomer tisztaságának molarányfüggése különböző mintaelőkészítési módok esetén



5.10 ábra. A rezolválószer molarányának hatása az F paraméterre. Az ábrán az 95 %-os konfidencia sávot és a mérési pontokhoz tartozó molarány értékeket is jelöltem

Az F paraméterre viszonylag jól illeszkedik az origón áthaladó másodfokú függvény (5.10 ábra). A függvény maximuma 0,55-ös mólaránynál van, szinkronban a korábbi eredményekkel. Az ábrán jól látható, hogy a „plató” 0,45-0,65 tartományban van, ahol a görbe változása jóval kisebb, mint a mérési bizonytalanság.

5.2 Az extrakciós paraméterek (P, T, ρ) hatása a rezolválás eredményességére

A nyomás és hőmérséklet hatásának vizsgálatára 2² típusú kísérlettervet készítettem a centrumban 3 ismétléssel. A terv kiértékelésének módja a 94-95. oldalon olvasható. A kísérletterv során 0,45-os mólarányt használtam, mert a legkisebb rezolválószer igényű érték, ahol már a maximális F érték érhető el.

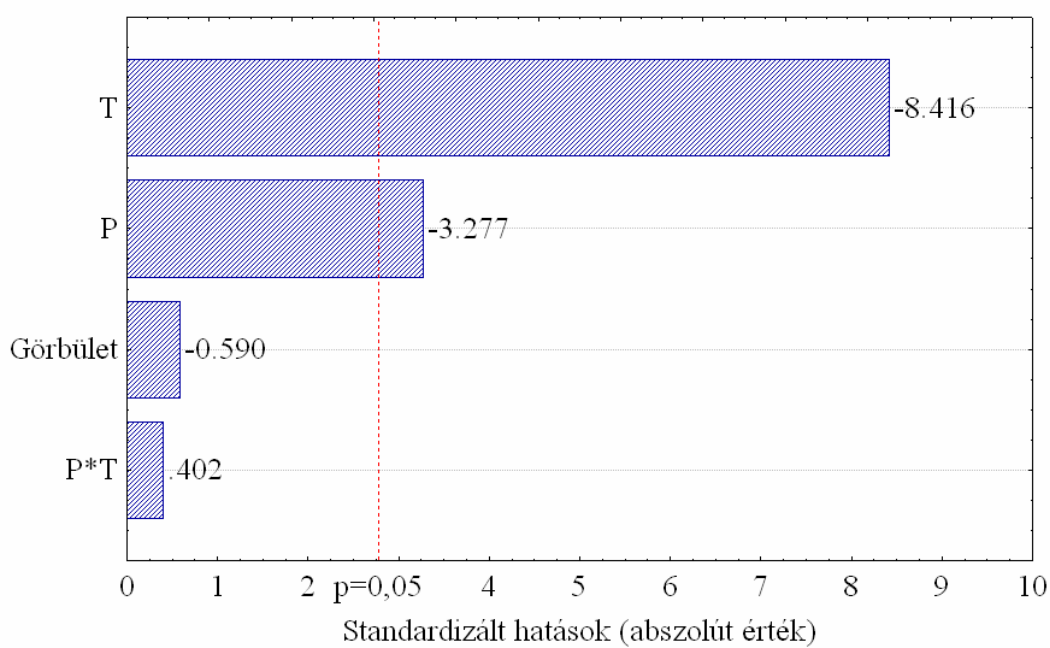
5.2 táblázat. A kísérleti terv szintjei

Faktor	Mértékegység	Alsó szint	Felső szint
nyomás	bar	100	200
hőmérséklet	°C	33	63

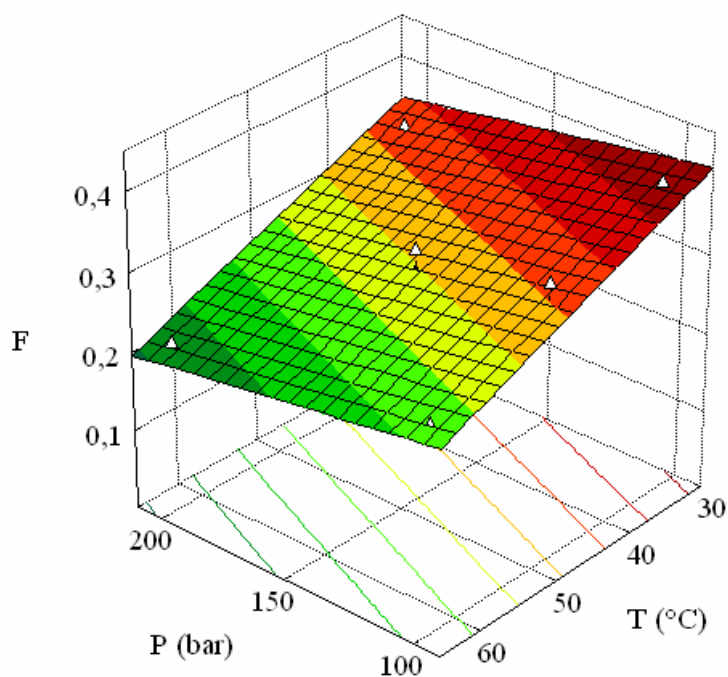
A kísérlettervhez tartozó mérési eredmények az 5.3 táblázatban szerepelnek. Az 5.11 ábrán az F értékekre vonatkozó Pareto diagram, míg az 5.12 ábrán a szignifikáns hatások figyelembevételével illesztett függvény látható. A görbület hatása nem jelentős, így az illesztett lineáris modell megfelelő. Mind a hőmérséklet, mind a nyomás lineáris tagja szignifikánsnak adódott, hatásuk negatív ($p = 0,05$). A rezolválási rendszer érzékeny az extrakciós körülményekre. A mérési tartományban a legalacsonyabb nyomás (100 bar) és hőmérséklet (33 °C) alkalmazása a célszerű az első frakció kinyeréséhez. Érdeemes megfigyelni, hogy míg a 4.2.3 fejezetben, oldószeres mintaelőkészítéssel előállított mintáknál *transz*-2-klórciklohexán-1-ol-DBBS pár esetén sem találtam szignifikáns hatást, addig ebben az esetben egyes hatások jelentősek. Ennek oka szerintem elsősorban nem az, hogy teljesen más a minta, hiszen ezt a termikus mérések nem igazolták, hanem inkább az, hogy az első esetben sokkal szűkebb hőmérséklet tartományt vizsgáltam.

5.3 táblázat. A kísérletterv mérési adatai

P (bar)	T (°C)	ee _{E1} (%)	t _{E1} (%)	ee _{E2} (%)	t _{E2} (%)	F
100	33	48,4	31,7	65,1	36,7	0,392
100	33	43,5	45,3	61,6	31,9	0,394
100	48	42,7	38,3	66,2	28,0	0,388
100	63	47,5	32,9	37,3	28,0	0,261
150	48	33,1	52,6	38,7	31,1	0,295
150	48	36,5	50,8	36,9	24,7	0,277
150	48	32,1	49,4	54,2	24,4	0,291
150	48	38,1	50,2	52,5	24,7	0,321
200	33	44,9	40,0	54,0	29,3	0,338
200	63	22,8	55,4	62,1	14,7	0,218



5.11 ábra. Pareto diagram *transz-2-klórciklohexán-1-ol* frakcionált extrakciós
reszolválásakor



$$F=0.581-0.00051P-0.00427T$$

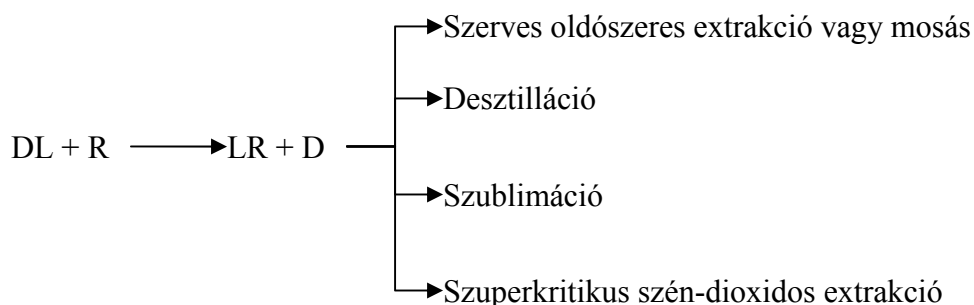
5.12 ábra. Az F paraméterre illesztett függvény a nem szignifikáns hatások elhanyagolásával

5.3 A frakcionált szuperkritikus extrakciós rezolválás eredményeinek értékelése

A *transz*-2-klórciklohexán-1-ol DBBS-val való molekulakomplex képzésén alapuló rezolválását egyedülálló módon sikerült kombinálni a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció nyújtotta kedvező lehetőségekkel, ami így egy eddig ismeretlen rezolválási eljárás, a frakcionált szuperkritikus extrakciós rezolválás kidolgozását tette lehetővé. Az új módszer vizsgálatát és optimalizálását is elvégeztem, mind a kémiai paraméterek, mind az extrakció műveleti paramétereinek figyelembevételével, a mérési tartományon belül.

A módszer előnyei és a tapasztalatok a következők:

A diasztereomer só vagy komplex képzésen alapuló eljárások a legtöbb esetben szerves oldószerek használatát igénylik a diasztereomer képzési reakció véghezviteléhez. Ismert ugyan az irodalomban néhány olyan példa, amikor magát a reakciót olvadék és/vagy szilárd fázisok érintkeztetésével hajtják végre, azonban ekkor a képzett diasztereomerek és a feleslegben levő enantiomer keverék elválasztása igen nehéz (5.13 ábra).



5.13. ábra. Olvadék fázisban végzett diasztereomer képzési reakció enantiomer feleslegének elválasztási lehetőségei

Legegyszerűbb lenne az olvadékból (amennyiben ez az enantiomer felesleg) kiszűrni a diasztereomert, azonban az olvadék fázis általában sűrű és sok szilárd anyagot tartalmaz, így a szűrés hatékonysága csekély. Az elválasztás megoldható az enantiomer felesleg oldószeres extrakciójával (vízben rosszul oldódó molekulák esetén szerves oldószerrel, amik környezetterhelése jelentős), desztillációjával (hőre érzékeny vegyületeknél bomlás lép fel) vagy szublimációjával (ritkán kivitelezhető gazdaságosan, nagyobb léptékben) is, azonban ezek hátrányai jelentősek. A szuperkritikus szén-dioxidos extrakció egy modern, környezetkímélő alternatíváját jelenti ennek az elválasztásnak, ami apoláris vegyületek esetén hatékony és jól méretnövelhető. Így tehát a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció alkalmazása önmagában megteremti az olvadék és/vagy szilárd fázisú diasztereomer képzési reakciókban rejlő lehetőségek kiaknázását.

Ha a diasztereomer molekulakomplex és nem só, akkor stabilitása várhatóan kisebb lesz. Ezt kihasználva az enantiomer felesleg kinyerése után a szuperkritikus szén-dioxidos extrakció műveleti paramétereinek változtatásával (hőmérséklet- és/vagy nyomásemelés) ugyanabban a készülékben a komplex is megbontható, és így extrahálható a korábban komplexált enantiomer keverék is. A *transz*-2-klórciklohexán-1-ol – DBBS komplex atmoszférikus nyomáson, CO₂ atmoszférában is csak 90 °C felett kezd el bomlani, míg 200 bar nyomáson, szuperkritikus extrakcióval már 70 °C felett kinyerhető a komplexált alkohol.

Az eljárást befolyásoló paramétereknél hasonló eredményekre jutottam, mint a korábbi elválasztásoknál (4. fejezet). A *rezolválószer molaránya* döntő tényező a rezolválás eredményessége szempontjából, jól meghatározható optimuma van. *Az első extrakciós lépcső optimalizálásánál* kapott eredmények szerint az alacsonyabb nyomás (100 bar) és hőmérséklet (33 °C) alkalmazása célszerű. Ekkor egy lépésben az R,R-enantiomer 48,4 %-os

enantiomer tisztaságban, 31,7 %-os racémre vonatkoztatott termeléssel, míg az S,S-enantiomer 65,1 %-os enantiomer tisztasággal, 36,7 %-os racémre vonatkoztatott termeléssel állítható elő. Az illesztett lineáris modell a vizsgált tartományban jól leírja az elválasztást, azonban extrapolálásra valószínűleg nem alkalmas.

A kétlépéses extrakció után a raffinátumban a hordozó és a rezolválószer keveréke marad (alkoholszennyezés < 5 %), ami közvetlenül újrafelhasználható egy újabb rezolválásnál. Három egymást követő alkalmazásnál az eredmények között csak csekély különbségeket tapasztaltam, ezeket elsősorban a veszteségekből adódó „mólarány csökkenés” okozhatta.

6. Összefoglalás

Doktori munkám célja a szuperkritikus extrakciós rezolválási eljárás vizsgálata, a befolyásoló tényezők mélyebb megismerése, a módszer más vegyületsaládokra való kiterjesztése, és lehetséges továbbfejlesztése volt. Minden esetben O,O'-(2R,3R)-dibenzoil-borkósav monohidrátot (DBBS) használtam rezolváló ágensként. Ez a vegyület oldhatatlan szuperkritikus szén-dioxidban, csak úgy, mint a vele képzett diasztereomer sók és komplexek, ezért nem szennyezik a scCO₂ által kioldott enantiomer-keveréket.

Bizonyítottam a tetramizol rezolválásának példáján, hogy a mintaelőkészítéskor adagolt hordozó mennyisége és minősége jelentősen befolyásolja a rezolválhatóságot. Szuperkritikus extrakciós kísérletek mellett adszorpciós és termoanalitikai vizsgálatokat is végeztem. Arra a meglepő következtetésre jutottam, hogy kis mennyiségű hordozó adagolása (akár perfil, akár aktív szén) jelentősen megnöveli a királis elválasztás hatékonyságát, azonban nagyobb mennyiség a nullára csökkenti. Ennek oka valószínűleg az, hogy a módszer alapvetően kinetikus rezolválás, amit a hordozó által indukált kristályosítás javít. Kevés gócképző esetén csak a legstabilabb diasztereomersó kristályosodik ki, így a stabilabb sóból egyre több képződik, hiszen az elvonódik az oldatból. Sok egyidejű kristályképződés esetén pedig minden oldatban levő vegyület, só egyszerre kristályosodik ki. Ez azt jelenti, hogy egy-egy rezolválás optimalizálásánál a hozzáadott hordozónak jelentős szerepe lehet.

Kimutattam, hogy a szuperkritikus extrakciós folyamatok leírásához gyakran használt $m = m_{\infty}(1 - e^{-kt})$ alakú függvénnyel az extrakciós görbe jól leírható. A függvény illesztése megkönnyíti a szükséges fajlagos szén-dioxid mennyiség és extrakciós idő meghatározását.

Bizonyítottam, hogy nem csak diasztereomersók, hanem diasztereomer komplexek is elegendően stabilak lehetnek ahhoz, hogy mellőlük az elreagálatlan enantiomer keverék scCO₂-dal kioldható legyen. *Transz*-2-halociklohexán-1-olok homológ sorát (klór-, bróm- és jód származék) rezolválva DBBS-val bemutattam, hogy a királis alkohol enantiomerjeinek elválasztása kitűnően megoldható a szuperkritikus extrakciós módszerrel. Ez a tapasztalat az eddigi technológia alkalmazhatóságát a racém vegyületek még szélesebb körére terjesztette ki, hiszen diasztereomer komplex képzéssel a sóképzésre funkciós csoport hiányában alkalmatlan vegyületek enantiomerjei is elválaszthatók.

Kimutattam, hogy a három ciklohexanol származék esetében az extraktum enantiomertisztasága lineárisan változik a rezolválószer mólarányának függvényében. A mólarány alkalmas megválasztásával már egy lépésben tiszta *R,R*-2-jódciklohexán-1-ol

19,5 %-os termeléssel, vagy akár 98 % enantiomertisztaságú *S,S*-2-jódciklohexán-1-ol (4 %-os termeléssel) is előállítható. Adott mólarányánál az elérhető enantiomer tisztaság nőtt a halogén szubsztituens méretével.

Igazoltam, hogy az optimális rezolválószer mennyiségét a diasztereomer képződés sztöchiometriája szabja meg. Irodalmi adatok alapján feltételeztem, hogy a szuperkritikus extrakciós rezolválásnál is a félekvivalens mennyiségű rezolválószer alkalmazása az optimális. Meghatároztam a *transz*-2-halociklohexán-1-ol - DBBS diasztereomer komplexek összetételét termogravimetriás mérésekkel. Az ebből számított optimális rezolválószer mennyiség (ClC: 0,58; BrC: 0,71; IC: 0,77) mindhárom esetben jól egyezett a szuperkritikus extrakciós rezolválásokkal meghatározott optimális értékkel (ClC: 0,55; BrC: 0,66; IC: 0,68). A halogén szubsztituens méretével nő a felhasználandó rezolválószer mennyisége. A komplexekben a rezolválószer / alkohol arány nem egész szám, és ez az arány az alkohol térkitöltésével nő.

Kimutattam, hogy az extrakciós paraméterek hatása és a hatás nagysága jelentősen eltér akkor, ha a képződött diasztereomer oldódik a szuperkritikus szén-dioxidban vagy ha nem. Az extrakciós nyomás és hőmérséklet F-re gyakorolt hatását vizsgálva szembevetve, hogy sokkal több (és nagyobb) hatást lehetett kimutatni azoknál a rezolválásoknál, ahol a diasztereomer is oldódik a scCO₂-ban (esetleg disszociálódik is). Ennek oka elsősorban az lehet, hogy ha a diasztereomer akár csak kis mértékben is oldódik a szuperkritikus fázisban, akkor az új, szuperkritikus fázisra érvényes egyensúly sokkal gyorsabban állhat be (illetve azonos idő alatt sokkal nagyobb változás érhető el) egy fázison belül, mintha az egyensúlyi reakciót a szilárd - szuperkritikus fázishatár-átmenet gátolja. Azoknál a rezolválásoknál, ahol a diasztereomer oldhatósága scCO₂-ban a kimutathatósági határ alatt van, a mért hatás nagysága egyértelműen nő, ahogy a racém vegyület oldhatósága csökken. Ez persze mindenképpen csak durva közelítés, de arra utal, hogy a mintaelőkészítés során stabilizálódott diasztereomer-enantiomer keverék összetétel nem egyensúlyi, és / vagy a szuperkritikus körülmények között, szén-dioxid jelenlétében, más lenne az egyensúlyi összetétel. A két lehetőség közül a legtöbb esetben valószínűleg mindkettő fennáll.

Sikeresen kidolgoztam egy olyan új rezolválási eljárást, amiben a szerves oldószerek használata teljesen kiküszöbölhető. Modellvegyületként a *transz*-2-klórciklohexán-1-ol-t választottam. A részleges diasztereomer képzéshez az olvadék állapotú (40 °C-os) racém alkoholban szuszpendáltam a DBBS-t, majd hozzákevertem a perfilt. Fél óra múlva enyhe körülmények között (100 bar, 33 °C) CO₂-dal teljes kimerülésig extraháltam a mintát. A

hőmérsékletet és a nyomást megemelve (min. 73 °C, 200 bar) a komplexált alkohol is extrahálható, és így a másik enantiomer keveréket is fel lehet fogni a szeparátorban. Nagy jelentőségű, hogy a szükséges hőmérséklet (73 °C) jóval alacsonyabb, mint a diasztereomer komplex elbomlásához szükséges hőmérséklet (95-100 °C) atmoszférikus körülmények között. A raffinátum a hordozó és a rezolválószer fizikai keveréke, amit közvetlenül újra lehet hasznosítani rezolválásra.

Vizsgáltam a rezolválószer molarányának hatását a frakcionált SFE-s rezolválásnál is. Az optimális molarány közel azonos volt, mint a bepárlásos megvalósításnál, ami alátámasztja a kémiai szerkezet meghatározó voltát.

Az extrakciós paraméterek hatását azonos nyomás és szélesebb hőmérséklet tartományban végeztem el, mint a másik módszer vizsgálatánál. Mind a hőmérséklet, mind a nyomás lineáris tagja szignifikánsnak adódott, hatásuk negatív ($p = 0,05$), így a legjobb rezolváláshoz a mérési tartományban a legalacsonyabb nyomást és hőmérsékletet célszerű választani. A rezolválási rendszer érzékeny az extrakciós körülményekre.

Publikációk

A doktori értekezés alapját képező publikációk

Angol nyelvű cikkek

1. **Székely E.**, Simándi B., László K., Fogassy E., Pokol Gy., Kmecz I.: Effect of achiral support on the resolution of tetramisole by supercritical fluid extraction, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1429-1434 (2002).
2. **Székely E.**, Simándi B., Fogassy E., Kemény S., Kmecz I.: Enantioseparation of chiral alcohols by complex formation and subsequent supercritical fluid extraction, *Chirality*, elfogadva
3. **Székely E.**, Simándi B., Illés R., Molnár P., Gebefügi I., Kmecz I., Fogassy E.: Application of supercritical fluid extraction for fractionation of enantiomers, *J. Supercrit. Fluids*, elfogadva

Magyar nyelvű cikk

4. **Székely E.**, Molnár P., Simándi B., Fogassy E., Kemény S., Pokol Gy.: Királis alkoholok reszolválása szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval, *Olaj, Szappan, Kozmetika* (Különszám), **51**, 30-32 (2002).

Előadások nemzetközi konferenciákon

1. **Székely E.**, Keszei S., Simándi B., Fogassy E., Kemény S., Fekete J.: Resolution of tetramisole by supercritical fluid extraction, 14th International Congress of Chemical and Process Engineering, *CHISA 2000*, (Summaries 2, Separation Processes and Equipment, B5.2, p.23), Praha, Czech Republic, 27-31. August, 2000.
2. **Székely E.**, Simándi B., Molnár P., Bálint J., Kmecz I., Fogassy E., Kozma D., Kassai Cs.: Separation of alcohol enantiomers via complex formation followed by supercritical fluid extraction, *High Pressure in Venice 4th International Symposium on High Pressure Process Technology and Chemical Engineering*, 2002.09.22-25., Venice, Italy. *Chemical Engineering Transactions*, **2**, 959-964 (2002).

Előadások hazai konferenciákon

1. **Székely E.**, Keszei S., Simándi B., Fogassy E., Kemény S., Fekete J.: Optikailag aktív tetramizol előállítás szuperkritikus extrakcióval, *Műszaki Kémiai Napok 2000.*, Veszprém 2000. április 25-27, (Kiadvány p. 147).
2. **Székely E.**, Simándi B., Kmecz I., Deák A., Kemény S., Pokol Gy., Fogassy E.: reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban: a hordozó hatása, *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29, (Előadás-összefoglalók, MKE p. 23).
3. **Székely E.**, Simándi B., Kmecz I., Deák A., László K., Fogassy E.: Hordozó hatás vizsgálata tetramizol szuperkritikus reszolválásánál, *XXIV. Kémiai Előadói Napok, Szeged*, 2001. október 29-31, (Előadás-összefoglalók, MKE pp. 103-105).
4. **Székely E.**, Simándi B., Molnár P., Kmecz I., Fogassy E.: Oldószermentes reszolválás, *Műszaki Kémiai Napok '02*, Veszprém, 2002. április 16-18, (Kiadvány p. 216).

5. **Székely E.**, Molnár P., Simándi B., Fogassy E., Kemény S.: Királis alkoholok reszolválása szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval, *Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása*, Budapest 2002. május 23. (Kiadvány p. 12).

Egyéb előadások

1. **Székely E.**: Reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban, *MTA Vegyipari Munkabizottság Ülésén*, 2001. október 24.
2. **Székely E.**: Research on SFE at BUTE, *DASFAF 5th meeting*, 2002. január 23-24, Budapest.

A doktori munkához részben kapcsolódó, egyéb publikációk szuperkritikus extrakciós

témakörben:

Angol nyelvű cikkek

1. Keszei S., Simándi B., **Székely E.**, Fogassy E., Sawinsky J., Kemény S.: Supercritical fluid extraction: a novel method for the resolution of tetramisole, *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 1275-1281 (1999).
2. Kmecz I., Simándi B., Bálint J., **Székely E.**, Fogassy E., Kemény S.: Optical resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline by supercritical fluid extraction, *Chirality*, **13**, 568-570 (2001).
3. Juhász T., **Székely E.**, Simándi B., Szengyel Zs., Réczey K.: Recovery of recombinant thermostable endonuclease from *E. coli* using supercritical carbon dioxide cell disruption, *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly* **17**, 131-134 (2003).

Magyar nyelvű cikkek

1. Keszei S., Simándi B., Fogassy E., **Székely E.**, Kmecz I., Sawinsky J., Kemény S., Bálint J.: Racém savak és bázisok reszolválása szuperkritikus szén-dioxidban, *Olaj, Szappan, Kozmetika* (Különszám), **49**, 61-64 (2000).
2. Kmecz I., Simándi B., **Székely E.**, Fogassy E., Markovits I.: Metamfetamin reszolválása rokon szerkezetű reszolválószerek keverékeivel, *Olaj, Szappan, Kozmetika* (Különszám), **51**, 33-35 (2002).

Előadások nemzetközi konferenciákon

1. Simándi B., Keszei S., Fogassy E., **Székely E.**, Prechl A., Varga V., Kemény S., Sawinsky J.: Separation of Enantiomeric Acids and Bases by Supercritical Fluid Extraction, Solvent Extraction for the 21th Century, ISEC'99, Barcelona, Spain, 11-16 July, 1999.
2. Kmecz I., Simándi B., **Székely E.**, Fogassy E., Markovits I.: Resolution of N-methylamphetamine by supercritical fluid extraction, *15th International Congress of Chemical and Process Engineering CHISA 2002*, 2002. augusztus 25-29., Prága, Csehország.
3. Kmecz I., Simándi B., **Székely E.**, Fogassy E., Markovits I.: Enantioseparation of n-methylamphetamine by supercritical fluid extraction after partial diastereomeric salt formation, *High Pressure in Venice 4th International Symposium on High Pressure Process Technology and Chemical Engineering*, 2002.09.22-25., Venice, Italy. *Chemical Engineering Transactions*, **2**, 285-290 (2002).
4. Kmecz I., Simándi B., **Székely E.**, Fogassy E.: Separation of N-methylamphetamine enantiomers by supercritical fluid extraction, *6th International Symposium on Supercritical Fluids*, Versailles, Franciaország, in Proceedings Tome I, 451 (2003).
5. Simándi B., **Székely E.**, Kmecz I., Fogassy E., Molnár P., Sawinsky J.: Separation of enantiomers by supercritical fluid extraction, *ECCE, 4th European Congress of Chemical Engineering*, 2003. szeptember 24-26, Granada, Spanyolország (elfogadott előadás).

Előadások hazai konferenciákon

1. Keszei S., Simándi B., Fogassy E., Prechl A., Varga V., **Székely E.**, Kemény S., Sawinsky J.: Királis felismerés szuperkritikus szén-dioxidban, *Műszaki Kémiai Napok '98*, Veszprém, 1998.
2. Keszei S., Simándi B., Fogassy E., **Székely E.**, Kmecz I., Sawinsky J., Kemény S.: Optikailag aktív vegyületek előállítása szuperkritikus extrakcióval, *Műszaki Kémiai Napok '99*, Veszprém, 1999. április 27-29. (Kiadvány p. 41).
3. Keszei S., Simándi B., Fogassy E., **Székely E.**, Kmecz I., Sawinsky J., Kemény S., Bálint J.: Racém savak és bázisok resolválása szuperkritikus szén-dioxidban, *Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása*, Budapest, 1999. május 20., (Kiadvány pp. 20-21).
4. Kassai Cs., Keszei S., **Székely E.**, Kozma D., Simándi B., Fogassy E.: Racém alkoholok resolválása szuperkritikus extrakcióval, *Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása*, Budapest, 1999. május 20., (Kiadvány p. 22). *Olaj, Szappan, Kozmetika* (Különszám), **49**, 52 (2000).
5. Kmecz I., Simándi B., Bálint J., **Székely E.**, Fogassy E., Kemény S.: Optikailag aktív 6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin előállítása szuperkritikus extrakcióval, *XXIII. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, 2000. november 20-22, (Kiadvány pp. 114-115).
6. Simándi B., Sawinsky J., Deák A., Kemény S., Fogassy E., Fekete J., **Székely E.**, András Cs., Kmecz I.: Környezetbarát szuperkritikus oldószerek, *Ipari Nyílt Nap a Műegyetemen*, 2001. február 28.
7. Simándi B., Sawinsky J., Deák A., Kemény S., Fogassy E., Fekete J., **Székely E.**, András Cs., Kmecz I.: Környezetbarát szuperkritikus oldószerek, a szuperkritikus szén-dioxid, *Műszaki Kémiai Napok '01*, Veszprém, 2001. április 24-26, (Kiadvány p. 205).
8. Kmecz I., Simándi B., **Székely E.**, Bálint J., Fogassy E., Kemény S.: Optikailag aktív bázisok előállítása szuperkritikus extrakcióval, *Műszaki Kémiai Napok '01*, Veszprém, 2001. április 24-26, (Kiadvány p. 237).
9. Kmecz I., Simándi B., Bálint J., **Székely E.**, Fogassy E., Kemény S.: 6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin resolválása szuperkritikus extrakcióval, *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29, (Előadásösszefoglalók, MKE p. 30).
10. Simándi B., Sawinsky J., Deák A., Kemény S., Fogassy E., Fekete J., **Székely E.**, András Cs., Kmecz I.: Környezetbarát szuperkritikus oldószerek. A szuperkritikus szén-dioxid, *VII. Vegyészkonferencia*, Félixfürdő, 2001. november 16-18, (EMT kiadvány, Incitato Kft., Kolozsvár, p. 155).
11. Kmecz I., Simándi B., **Székely E.**, Fogassy E., Markovits I.: Metamfetamin resolválása rokon szerkezetű resolválószerek keverékeivel, *Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása*, Budapest 2002. május 23. (Kiadvány p. 13).
12. Molnár P., **Székely E.**, Simándi B., Fogassy E.: Környezetbarát technológia racém *transz*-2-klórciklohexán-1-ol resolválására, *Műszaki Kémiai Napok '03*, Veszprém, 2003. április 8-10.

Egyéb előadások

1. Simándi B., Keszei S., Fogassy E., Prechl A., Varga V., **Székely E.**, Kemény S., Sawinsky J.: A szuperkritikus extrakció alkalmazása resolválásra, *MTA Vegyipari Műveleti Munkabizottság ülésén*, Budapest, 1998. május 29.

7. Kísérleti rész

A felhasznált vegyületek ismertetése

Tetramizol

Fontosabb jellemzők:

Név	6-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-[2,1b]tiazol
Összegképlet	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S
Moltömeg	204,3 g/mol
Olvadáspont	93 °C
Optikai forgatóképesség	$[\alpha]_D^{20} = 107^\circ$ (c=5, metanol)
Egyéb	hidroklorid sójaként tárolható

A tetramizol humán, állati és növényi gyógyszer.

Féregűző hatását az 1960-as évek közepén fedezték fel, és hamar, 1967-ben arra is rájöttek, hogy a gyógyhatásért csak az egyik enantiomer, a balra forgató (S)-(-)-tetramizol, amit levamizolnak is neveznek a felelős⁸⁸. A poláris fény síkját jobbra forgató enantiomert dextramizolnak nevezik.

A levamizolt gyógyszerként ma is használják fonálférges megbetegedésekre, a hazánkban Dekaris néven forgalomba kerülő gyógyszer hatóanyaga. Optikailag aktív szarmazékai, mint pl. naftil-, furil származékok egyéb férgek ellen is hatásosak⁸⁹.

Újabban egyéb alkalmazhatóságát is kutatják, mert felfedezték, hogy a levamizolnak immunstimuláns hatása is van, az immunrendszer állapotától függően hat a monocitákra, makrofágokra és T-limfocitákra. Farmakokinetikai vizsgálatok valószínűsítik, hogy az immunrendszeri hatást nem maga a levamizol, hanem egy metabolitja, a 2-oxo-3-(2-merkaptó-etil)-5-fenil-imidazolin fejtí ki. Vírusfertőzések és daganatos betegségek kezelésében kétségesnek tartják a levamizol terápiás hatását, bár egy japán szabadalom szerint a levamizol L-aszkorbinsav-2-foszforsavval együtt adva alkalmas a rák áttételek gátlására, relatíve kicsi a napi adagja és csekélyek a mellékhatásai⁹⁰. Sikeresen alkalmazzák néhány immunbetegség, mint a reumatoid arthritis és a kollagén betegségek kezelésében. Előnye, hogy szájon át is adható, de tartós szedésekor károsodnak a leukociták, granulociták és trombociták⁹¹.

A levamizol hidroklorid sója hatásos a fenyősvadás egy fajtájának megelőzésére, kezelésére is, mindamellet nem káros sem a fára sem a környező élővilágra⁹².

Levamizol előállítás

Az optikailag tiszta levamizol előállítására az elmúlt évtizedekben számos megoldás született. A tetramizol szintézisről összefoglaló közlemény megtalálható az irodalomban⁹³. A levamizol előállítása vagy a tetramizol rezolválásával, vagy valamelyik gyártási intermedierjének rezolválásával oldható meg⁹⁴.

A tetramizol végtermék rezolválásához először kámfor-10-szulfonsavat használtak, majd, dibenzoil-borkósavat⁹⁵, glutaminsav N-acil származékait⁹⁶, mandulasavat⁹⁷. Az elválasztást minden esetben frakcionált kristályosítással végezték, 50-60%-os OT-gal az első lépcsőben. Extrakcióval, víz-kloroform rendszerben is megoldották a levamizol tiszta előállítását. Tetramizolt acetonban kell oldani, hozzáadni cinnamátot és melegítéssel feloldani. A rendszert 0 °C-ra hűtve kiválik a diasztereomer só. Ezt vízben feloldva, majd ammóniát és kloroformot hozzáadva a levamizol-cinnamát nagy tisztaságban a kloroformos fázisba kerül. A só ezután hasonló módon, csak ammónia helyett sósavval megbontható⁹⁸.

A tetramizol polimorf vegyület, amely az olvadási pont diagrammok szerint kb. 60%-os OT-nál eutektikumot képez. Ezzel összezseng az említett kristályosításos rezolváláson kívül még a szerzők által példaként bemutatott (-)-dibenzoil-borkósavas elválasztás is⁹⁹. Éppen ezért a tetramizol rezolválásakor majdnem minden esetben szükség van az enantiomer-keverék továbbtisztítására. Erre az irodalomban két akirális reagenst alkalmazó módszer ismert. Egyik módszerben sósavas sőt képeznek a teljes enantiomer-keverék mennyiségéből, amelyből részleges NaOH-os lúgosítással először a racém rész válik ki és választható el, majd ismételt lúg adagolással a tiszta levamizol is kinyerhető. A másik módszer szerint éppen részleges sósavas sóképzést kell végezni, ekkor is a racém rész válik ki.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a gyógyászatilag fontos levamizol előállítását már sokféle módon megoldották, de minden esetben hosszadalmas, több lépcsős, szerves oldószereket is felhasználó eljárásokkal, sokszor drága rezolválószerekkel.

Transz-2-halogén-ciklohexán-1-ol származékok (transz-2-klórciklohexán-1-ol, transz-2-brómciklohexán-1-ol, transz-2-jódciklohexán-1-ol)

Fontosabb jellemzők:

Név	<i>transz-2-klórciklohexán-1-ol</i>
Összegképlet	C ₆ H ₁₁ ClO
Moltömeg	134,61 g/mol
Olvadáspont	26 °C
Forráspont	83-86 °C, 15 Torr
Optikai forgatóképesség	[α] _D ²⁰ = 32° (c=2, CH ₂ Cl ₂)
Egyéb	stabil, világossárga

Név	<i>transz-2-brómciklohexán-1-ol</i>
Összegképlet	C ₆ H ₁₁ BrO
Moltömeg	179,05 g/mol
Olvadáspont	42 °C
Forráspont	94 °C, 15 Torr
Optikai forgatóképesség	[α] _D ²⁰ = 32° (c=2, CH ₂ Cl ₂)
Egyéb	stabil, halványsárga

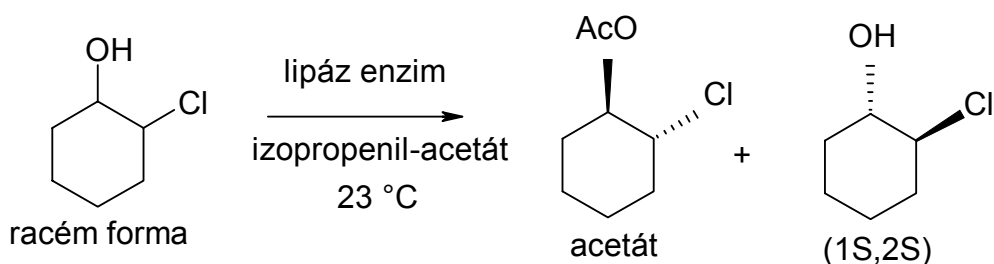
Név	<i>transz-2-jódciklohexán-1-ol</i>
Összegképlet	C ₆ H ₁₁ IO
Moltömeg	226,06 g/mol
Olvadáspont	42-44 °C
Forráspont	107-111 °C 15 Torr
Optikai forgatóképesség	[α] _D ²⁰ = 32° (c=2, CH ₂ Cl ₂)
Egyéb	hőre bomlik, törtfehér

transz-2-halociklohexán-1-ol előállítás optikailag aktív formában

A vegyületek előállíthatóak enzimreakcióval. Racém *transz-2-klórciklohexán-1-ol* lipázkatalizált enantioszelektív átészterezési reakciójával OT=79%-os tisztaságú *transz-2-klórciklohexán-1-ol*t állítottak elő, melynek abszolút konfigurációja: (1*S*,2*S*). A racém vegyületet ciklohexén-oxidből nyerték. Az enzimreakciót 23°C-on, *i*-propenil-acetát acilező



agens alkalmazásával diizopropil-éter oldószerben végezték 6,5 órán keresztül. Az optikai tisztaságot a keletkező acetát specifikus forgatása alapján határozták meg, 41%-os termelést értek el¹⁰⁰. A reakció vázlatát az alábbi ábra mutatja:



A módszerrel a bróm- és jódszármazék is resolválható.

Kassai Csaba munkája során resolválta a 3 vizsgált alkoholt (-)-dibenzoil-borkósav-monohidrát resolváló ágens alkalmazásával. Az alkoholt hexán oldószerben oldotta, az oldatban a DBBS-t szuszpendálta, majd hét napig állni hagyta. Ezt követően a szilárd diasztereomert leszűrte, a mintát egy napon át levegőn szárította. A komplex feldolgozása során azt lúgos vízben oldotta, a vizes fázist diklór-metánnal extrahálta, majd az extraktumot bepárlással és vákuumdesztillációval tisztította.¹⁰¹ *Transz*-2-jódciklohexán-1-ollal a komplexképzési reakció a szilárd porok összekeverésével is lejátszódott, 3 hét alatt. Ezután a feleslegben maradt alkohol enantiomerkeveréket szublimációval távolította el.

***O,O'*-(2R,3R)-dibenzoil-borkósav monohidrát = DBBS**

Név	<i>O,O'</i> -(2R,3R)-dibenzoil-borkósav monohidrát
Összegképlet	C ₁₈ H ₁₄ O ₈ .H ₂ O
Moltömeg	376 g/mol
Olvadáspont	154 °C
Optikai forgatóképesség	[α] _D ²⁰ = -119° (c=5, metanol)
Egyéb	stabil

A DBBS az egyik legelterjedtebb alkalmazott resolválóagens (több mint 220 bázis resolválását írták le az irodalomban vele), és így könnyen hozzáférhető.¹⁰²

Ezek alapján lehetséges, hogy az irodalomban diasztereomer sóképzéses resolválásként leírt resolválások egy része valójában nem valódi sóképződésen keresztül játszódik le, hanem disztereomer komplex keletkezik, csak a resolválási eljárás során ezt külön nem vizsgálták meg. Minden olyan esetben gyanakodhatunk komplexképződésre a sóknak vélt

diasztereomerek esetében is, ahol nem a savas vagy a bázisos csoportok számának megfelelő sztöchiometriával jön létre a diasztereomer.¹⁰¹

A molekulakomplexek kristályszerkezeti felépítésére általában jellemző, hogy a hidrofil és a hidrofób rétegek a kristályrácsban belül elkülönülnek, a kristályt ezen rétegek szabályos, váltakozó elrendeződése stabilizálja.

A DBBS komplexképző sajátsága is több tényezőből tevődik össze. Két karboxil csoportja protont szolgáltat a hidrogénhidás kötések kialakításához, a sok oxigénatom miatt azonban döntően proton akceptorként viselkedik. A benzoil csoportok a molekula hidrofób kölcsönhatásokban való részvételének kedveznek, míg a borkősav váz hidrofil jellegű a sok poláros csoport miatt.

Laboratóriumi előíratok

Tetramizol-DBBS rendszer esetén a hordozó hatásának vizsgálatára

Racém tetramizol felszabadítása hidroklorid sójából

3,00 g (12,6 mmol) racém tetramizol-hidrokloridot 30 ml vízben feloldunk, cc NH₄OH-ot csepegetünk bele folytonos kevertetés közben, pH 9,5 eléréséig. Az elegyet 30 percig kevertetjük, majd 10 °C-on tartjuk 30 percen át. Ezalatt a tetramizol csapadék formájában kiválik. A csapadékot G4-es üvegszűrőn szűrjük, és desztillált vízzel mossuk, és 40 °C-on szárítjuk tömegállandóságig. Kísérleteink szerint ezzel a módszerrel a kitermelés átlagosan 78 %. A kinyert tetramizol tisztaságát VRK-val és HPLC-val is ellenőriztük.

Racém tetramizol előkészítése a szuperkritikus extrakcióhoz és a raffinátum feldolgoása

1,50 g (7,40 mmol) (±)-tetramizolt és 0,69 g (1,85 mmol) (-)-dibenzoil-borkősav-monohidratot 20 ml metanolban feloldunk, és a hordozót hozzákeverjük, majd az oldószert rotációs desztillálón 40 °C hőmérsékleten lepároljuk és szárítjuk. Extrakció (160 bar, 39 °C, 8 skr). Az extraktumot metanollal kimossuk, bepároljuk, tömegét és forgatását megmérjük. (R-(+)-tetramizol enantiomerkeverék) A raffinátumot leoldjuk a hordozóról és a golyókról + szűrővásonról 50 ml metanollal, legalább 1 órán át kevertetve, ezután a rendszert szűrjük. A hordozó-golyók-szűrőváson tömegét szárítás után visszamérjük, míg a szűrletet bepároljuk (40 °C) és mérjük a tömegét. Ezután 20 ml kloroformot, 8 ml ammónium-hidroxidot, 7 ml vizet adunk hozzá, kevertetjük kb 5 percig, elválasztjuk. Majd a vizes fázist 2*10 ml kloroformmal és az egyesített szerves fázist 8+7 ill 10 ml vízzel extraháljuk, 5 perces kevertetések közbeiktatásával. A szerves fázist bepároljuk, tömegmérés, forgatás mérés.

Kísérletek *transz*-2-halociklohexán-1-ollal (*transz*-2-klórciklohexán-1-ol, *transz*-2-brómciklohexán-1-ol, *transz*-2-jódciklohexán-1-ol)

Transz-2-klórciklohexán-1-ol előállítása ciklohexén-oxidból

5,00g (0.05094 mol) ciklohexén-oxidot jeges-vizes hűtés és keverés közben 17,8 ml 37%-os (0,153 mol) HCl-oldatba csepegtetünk, majd becsepegtetés után a hűtést megszüntetve szobahőfokra hagyjuk felmelegedni az elegyet. Az oldatot 3×20 ml diklórmétánnal (DKM) extraháljuk, a DKM-os fázist 2×20 ml telített NaCl-os oldattal mossuk, majd Na₂SO₄-on szárítjuk. A DKM-t rotadeszten lepároljuk, a maradékot vákuumdesztillációval tisztítjuk.

A *transz*-2-klórciklohexán-1-ol vízvákuumban 83-86 °C között desztillál, 5,5 g -ot kapunk, 80%-os termeléssel.

Transz-2-brómciklohexán-1-ol előállítása ciklohexén-oxidból

5,00g (0.05094 mol) ciklohexén-oxidot vizes hűtés és keverés közben 38 ml 48%-os (0,153 mol) HBr-oldatba csepegtetünk, majd becsepegtetés után az elegyet még öt percig kevertetjük.

Az oldathoz 20 ml telített NaCl-os oldatot adunk, majd 3×20 ml DKM-al extraháljuk, a DKM-os fázist 2×20 ml telített NaCl-os oldattal mossuk, majd Na₂SO₄-on szárítjuk. A DKM-t rotadeszten lepároljuk, a maradékot vákuumdesztillációval tisztítjuk.

A *transz*-2-brómciklohexán-1-ol vízvákuumban 93-94 °C között desztillál, 7,2 g -ot kapunk, 75 %-os termeléssel.

Transz-2-jódciklohexán-1-ol előállítása ciklohexén-oxidból

25.4 g KI-ot (0,153 mol) 50 ml vízben oldunk és keverés közben 5,00g (0,05094 mol) ciklohexén-oxidot adunk hozzá, majd 4 ml 98%-os H₂SO₄ (7,64×10⁻² mol) 20 ml vízzel hígított oldatát jeges-vizes hűtés közben becsepegtetjük az oldatba. Becsepegtetés után a hűtést megszüntetjük, és az elegyet hagyjuk szobahőfokra melegedni, majd 100 ml telített NaCl oldatot adunk hozzá és 4×20 ml DKM-al extraháljuk, a DKM-os fázist 3×30 ml telített NaCl-os oldattal, majd 2×20 ml telített Na₂SO₃ oldattal mossuk és Na₂SO₄-on szárítjuk. A DKM-t rotadeszten lepároljuk, a maradékot vákuumdesztillációval tisztítjuk.

A *transz*-2-jódciklohexán-1-ol vízvákuumban 107-111 °C között desztillál, 10,1 g -ot kapunk, 80 %-os termeléssel. o.p.= 43°C.

Transz-2-halociklohexán-1-ol oldószeres resolválása

1,5 g racém *transz-2*-klórciklohexán-1-olt vagy *transz-2*-brómciklohexán-1-olt vagy *transz-2*-jódciklohexán-1-olt és számított mennyiségű DBBS-t 12 ml metanolban feloldunk, majd a teljes feloldódás után az alkohollal 1,5 g perfilt adunk az oldathoz, és 40 °C-on, vízvákuumban rotadeszten lepároljuk a metanolt. A még kissé nedves mintát egy napon át fülke alatt, szobahőmérsékleten hagyjuk száradni.

Ennek eltelte után a mintát betöltjük az extraktorba és összeszereljük a készüléket. Adott extrakciós nyomáson és hőmérsékleten kb. 360-500 g CO₂-ot engedünk át az extraktoron. A szeparátor nyomása 40 bar, termosztálási hőmérséklete 50 °C. Egy frakciót szedünk, a szeparátorban kivált termék optikai forgatóképessége közvetlenül mérhető.

A raffinátum feldolgozása során az extraktorból a resolvált maradékot 50 ml MeOH-al kimossuk, 1-2 órás kevergetés után ezt az oldatot leszűrjük a hordozóról és a DBBS-ről, ezeket 5-10 ml metanollal átmoszuk. Az oldatról a metanolt rotadeszten (~40°C) lepároljuk. Az így maradt raffinátumhoz 30 ml Na₂CO₃ –tal telített (~0,9 g Na₂CO₃ / 60 ml víz) vizes oldatot és 20 ml DKM-t adunk. A vizes fázist még háromszor 10-10 ml DKM-al extraháljuk, majd ennek szerves fázisát egyesítetjük a legelső extrahálás után kapott szerves fázissal. Ezt az oldatot kétszer extraháljuk karbonátos vizes oldattal, 10 ml vízzel, majd a szerves fázist Na₂SO₄ –on szárítotjuk, majd a szárítószerről leszűrjük. A DKM-t rotadeszten lepároljuk és a termék forgatóképességét megmérjük.

Transz-2-klórciklohexán-1-ol oldószermentes resolválása

1,5 g felolvasztott *transz-2*-klórciklohexán-1-olt dörzsmozsárban elkeverünk adott mennyiségű DBBS-val, majd 5 perc múlva hozzákeverünk 1,5 g perfilt. A perfil hozzáadásától számítva 30 perc elteltével kezdjük meg az extrakciót.

A mintát betöltöttem az extraktorba és összeszereljük a készüléket. A szeparátor nyomása 40 bar, hőmérséklete 50 °C. Két frakciót szedünk, az első frakció nyomása 100-200 bar, hőmérséklete 33-63 °C. Kb. 440 g CO₂-ot engedünk át az extraktoron. A második frakció nyomása 200 bar, hőmérséklete 70-90 °C. Kb. 900 g CO₂-ot engedünk át az extraktoron. A szeparátorban felfogott frakciók forgatóképessége feldolgozás nélkül mérhető.

Az F paraméter

A szelektivitás (S) mind az extraktumra, mind a raffinátumra felírható (a kétszeres szorzó az eredeti képletbe azért került, mert a dolgozatban a termelést a racémra vonatkoztatom, míg a szelektivitás eredeti definíciójában a racém felére vonatkozik). Optikai tisztaság helyett enantiomer tisztaságot használtam.

$$S_E = 2 \cdot |ee_E \cdot t_E|, S_R = 2 \cdot |ee_R \cdot t_R|$$

Tegyük fel, hogy nincsen királis veszteség (D=L a teljes elválasztásra nézve), valamint, hogy az extraktumban a D, a raffinátumban az L enantiomer dúsul. Ekkor

$$S_E = 2 \cdot \frac{D_E - L_E}{D_E + L_E} \cdot \frac{D_E + L_E}{D + L} = 2 \frac{D_E - L_E}{D + L} \text{ és } S_R = 2 \cdot \frac{L_R - D_R}{D_R + L_R} \cdot \frac{D_R + L_R}{D + L} = 2 \frac{L_R - D_R}{D + L}$$

Ha D = L, azaz $D_E + D_R = L_E + L_R$, akkor $D_E - L_E = L_R - D_R$, azaz $S_E = S_R$.

Mivel mindkét érték független mérésekből meghatározható, a valóságnak jobb becslését kapjuk, ha a kettő átlagát vesszük, ez az F-paraméter.

$$F = \frac{S_E + S_R}{2} = |ee_E \cdot t_E| + |ee_R \cdot t_R|$$

A 2² típusú kísérlettervek statisztikai kiértékelése

Az ilyen típusú terv esetén a mérési eredményekre egy elsőfokú függvény illeszthető, amely a nyomás és a hőmérséklet hatása mellett a két faktor elsőfokú tagjainak a kölcsönhatását is vizsgálja.

A feltételezett modell (elméleti regressziós függvény):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2$$

Az illesztendő függvény alakja:

$$\hat{Y} = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{12} x_1 x_2$$

ahol Y a vizsgált függő változó (F-paraméter), β_j és b_j konstansok, x_1 , x_2 független változók (P, T). A paraméterek becslését (b_j) a Statistica 6.1 programmal végeztem. Ha a b_j becsült paraméterek értékei lényegesen különböznek egymástól, szükséges annak a vizsgálata, hogy mindegyik szignifikánsan különbözik-e zérustól. Ehhez t próbát végeztem, azaz:

$$t = \frac{b_j - \beta_j}{s_{b_j}}, \text{ ahol } s_{b_j}^2 = \frac{s_y^2}{N} \quad N = 5, \text{ mivel } 5 \text{ kísérleti beállítás van.}$$

A terv centrumában végzett három ismételt mérésből határozható meg a tapasztalati szórásnégyzet (s_y^2), amely a véletlenszerű ingadozásokat mutató, ezért normális eloszlású mérési eredmény varianciájának (σ_r^2) torzítatlan becslése:

$$s_y^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{N - 1} \quad N = 3; \nu = 2$$

y a mérési eredmény, ν a szabadsági fok.

A statisztikai próba (egymintás t-próba), amelynek nullhipotézise:

$$H_0 : \beta_j = 0$$

Ha a nullhipotézis helytálló, a b_j/s_{b_j} hányados Student-féle t-eloszlású, vagyis

$$P(-t_{\alpha/2} < b_j / s_{b_j} < t_{\alpha/2}) = 1 - \alpha,$$

ahol α a választott szignifikancia szint. A nullhipotézist akkor utasítjuk el, ha $|b_j| > s_{b_j}/t_{\alpha/2}$.

$\alpha=0,1$ szignifikanciaszinthez, $\nu=2$ szabadsági fok esetén $t_{\alpha/2}=2,92$; vagyis azon együtthatókat tekinthetjük szignifikánsnak (zérustól szignifikánsan különbözőnek), amelyek abszolút értéke nagyobb, mint $2,92 s_{b_j}$.

A szignifikánsnak bizonyult együtthatókkal felírhatjuk a modellt, és ha a paraméterek száma kisebb a kísérleti beállítások számánál, akkor lehetőség van annak vizsgálatára is, hogy a modell (tapasztalati regressziós görbe) adekvát-e (ez a nullhipotézis).

A reziduális szórásnégyzet:

$$s_r^2 = \frac{\sum (y_i - \hat{Y}_i)^2}{N - 1}, \text{ ahol } \hat{Y}_i \text{ a mért } y_i \text{ becslt értéke.}$$

Ha a $\frac{s_r^2}{s_y^2}$ arány (feltéve, hogy $s_r^2 > s_y^2$) F-eloszlású, azaz nem halad meg egy F_α kritikus

értéket, azt mondjuk, hogy a mérési adatok nem mondanak ellent a nullhipotézisnek, amely szerint az elméleti (a valódi függvény) és a tapasztalati regressziós görbe matematikailag azonos alakú, a modell adekvát.

Irodalom

- ¹ Marr, R., Gamse, T.: *Use of supercritical fluids for different processes including new developments – a review*, Chem. Eng. Proc., **39**, 19 (2000).
- ² Kikic, I., de Loos, T.: *Thermodynamic properties, phase equilibria*, in Bertucco, A., Vetter, G. (eds): *High Pressure and Process Technology: Fundamentals and Applications*, Elsevier, Amsterdam, 2001.
- ³ Ploishuk, I., Wisniak, J., Segura, H.: *Simultaneous prediction of the critical and subcritical phase behaviour in mixtures using equation of state I. Carbon dioxide – alkanols*, Chem. Eng. Sci., **56**, 6485 (2001).
- ⁴ Sovova, H., Jez, J.: *Solubility of menthol in supercritical carbon dioxide*, J. Chem. Eng. Data, **39**, 840 (1994).
- ⁵ McHugh, M.A., Krukoni, V.J.: *Supercritical fluid extraction: principles and practice*, Butterworth, Stoneham (1986), 2nd edition (1994).
- ⁶ Baiker, A.: *Supercritical fluids in heterogeneous catalysis*, Chem. Rev., **99**, 453 (1999).
- ⁷ Johnston, K.P., Haynes, C.: *Extreme solvent effects on reaction-rate constants at supercritical fluid conditions*, AIChE J., **38**, 2017 (1987).
- ⁸ Simándi B., Sawinsky J.: *A szuperkritikus oldószerek új alkalmazási lehetőségei: kémiai és biokémiai reakciók*, Olaj, Szappan, Kozmetika, **49**, 3 (2000).
- ⁹ Simándi B., Sawinsky J.: *A szuperkritikus oldószerek új ipari alkalmazásai*, Olaj, Szappan, Kozmetika, **52**, 3 (2002).
- ¹⁰ Lack, E., Simándi B.: *Supercritical fluid extraction and fractionation from solid materials*, in Bertucco, A., Vetter, G. (eds): *High Pressure and Process Technology: Fundamentals and Applications*, Elsevier, Amsterdam, p. 537, 2001.
- ¹¹ Ayen, R.J., Navratil, J.D.: *Treatment of soils and sludges by solvent extraction in the United States* in Marcus, Y., Sengupta, A.K. (eds.): *Ion Exchange and Solvent Extraction Vol. 15*, Marcel Dekker, New York, 2002.
- ¹² Borchardt, J.K.: <http://www.chemweb.com/alchem/articles/1003152405744.html>
- ¹³ Jung, J., Perrut, M.: *Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey*, J. Supercrit. Fluids, **20**, 179 (2001).
- ¹⁴ Gallagher, P.M., Coffey, M.P., Krukoni, V.J., Klasutis, N.: *Gas anti-solvent recrystallisation: new process to recrystallise compounds insoluble in supercritical fluids* in Johnston, K.P., Penniger, J.M.L. (Eds.), ACS Symposium Series 406; American Chemical Society: Washington, DC, 1989.
- ¹⁵ Hennig, T., Tschernjaew, J., Kümmel, R.: *Gas antisolvent recrystallization*, in Proceedings of the 13th Symp. on Industrial Crystallisation, Toulouse, p. 645, 1996.
- ¹⁶ Gallagher, P.M., Coffey, M., Krukoni, V.J.: *Gas antisolvent recrystallization of rdx - formation of ultra-fine particles of a difficult-to-comminute explosive*, J. Supercrit. Fluids **5**, 130 (1992).
- ¹⁷ Kordikowski, A., Peters, C.J., de Swaan Arons, J.: *Thermodynamic analysis of the gas-anti-solvent crystallization process*, Proceedings of the 3rd International Symposium on Supercritical Fluids, Tome 3; Brunner, G., Perrut, M. (Eds.), ISBN 2-905-267-23-8, October 17–19, Strasbourg (France), p. 217, 1994.
- ¹⁸ Weidner, E., Knez, Z., Novak, Z.: *PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions) — A new process for powder generation*, in Proceedings of the 3rd International Symposium on Supercritical Fluids, Tome 3; Brunner, G., Perrut, M. (Eds.), ISBN 2-905-267-23-8, 17–19 October, Strasbourg, p. 229, 1994.

-
- ¹⁹ Krukoniš, V.: *Supercritical fluid nucleation of difficult-to-comminute solids*, Paper at Annual Meeting AIChE, San Francisco, November 1984.
- ²⁰ Poliakoff, M., King, P.: *Phenomenal fluids*, Nature, **412**, 125 (2001).
- ²¹ Härröd, M., Macher, M.B., van den Hark, S., Moller P.: *Hydrogenation processes at high pressure*, in Bertucco, A., Vetter G. (Eds.): *High pressure process technology: fundamentals and applications*, Elsevier, Amsterdam, 2001.
- ²² <http://www.thomas-swan.co.uk/>
- ²³ Tackle, T., Wieland, S., Swan, T., Ross, S., Poliakoff, M., Hitzler, M., USP 6 156 933, 2000.
- ²⁴ Hitzler, M.G., Smail, F.R., Ross, S.K., Poliakoff, M.: *Selective catalytic hydrogenation of organic compounds in supercritical fluids as a continuous process*, Org. Process Res. Dev., **2**, 137 (1998).
- ²⁵ Jessop, P.G., Ikariya, T., Noyori, R.: *Homogeneous catalysis in supercritical fluids*, Chem. Rev., **99**, 475 (1999).
- ²⁶ Luft, G.: *Polymerisation of ethylene*, in Bertucco, A., Vetter, G. (eds): *High Pressure and Process Technology: Fundamentals and Applications*, Elsevier, Amsterdam, p. 244. 2001.
- ²⁷ Wells, S.L., DeSimone, J.: *CO₂ technology platform: An important tool for environmental problem solving*, Angew. Chem. Int. Ed., **40**, 519 (2001).
- ²⁸ <http://www.dupont.com/>
- ²⁹ Leitner, W.: *Designed to dissolve*, Nature, **405**, 129, (2000).
- ³⁰ Savage, P.E., Gopalan, S., Mizan, T.J., Martino, J., Brock, E.E.: *Reactions at supercritical conditions: applications and fundamentals*, AIChE J., **41**, 1723 (1995).
- ³¹ Cocero, M.J., Alonso, E., Vallelado, D., Torio, R., Fdz-Polanco, F.: *Supercritical water oxidation in pilot plant with energetically self-sufficient reactor*, ECCE 2, Montpellier (1999).
- ³² Svensson, P.: *Supercritical water destroys organic wastes*, Chem. Techn. Eu., **1**, 15 (1995).
- ³³ Griffith, J.W., Raymond, D.H.: *The first commercial supercritical water oxidation sludge processing plant*, Waste Man., **22**, 453 (2002).
- ³⁴ Goto, M.: *Supercritical water as the solvent to develop new processes and products*, High Pressure in Venice 4th International Symposium on High Pressure Process Technology and Chemical Engineering, Venice, Italy (2002).
- ³⁵ Nógrádi M.: *Bevezetés a sztereokémiába*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest (1975).
Lempert K.: *Szerves kémia III.*, Műegyetemi Kiadó, Budapest (1993)
- ³⁶ Fogassy E., Ács M., Tőke L.: *Optikai izomerek előállítás*, A kémia legújabb eredményei, **65**, Akadémiai Kiadó, Budapest, (1987).
- ³⁷ FDA: Chirality, **4**, 338 (1992).
- ³⁸ Rouchi, A.M.: *Chiral roundup*, Chem. Eng. News, **80**, 43 (2002).
- ³⁹ Szántay Cs.: *Rezolválás, királis szintézis, vagy mi a jó megoldás?*, MKL, **55**, 435 (2000).
- ⁴⁰ Jessop, P.G., Brown, R.A., Yamakawa, M., Xiao, J., Ikariya, T., Kitamura, M., Tucker, S., Noyori, R.: *Pressure-dependent enantioselectivity in the organozinc addition to aldehydes in supercritical fluids*, J. Supercrit. Fluids, **24**, 161 (2002).
- ⁴¹ Francio, G., Wittmann, K., Leitner, W.: *Highly efficient enantioselective catalysis in supercritical carbon dioxide using the perfluoroalkyl-substituted ligand (R,S)-3H₂F₆-BINAPHOS*, J. Organomet. Chem., **621**, 130 (2001).
- ⁴² Noyori, R.: *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1994.

-
- ⁴³ Burk, J.M, Feng, S., Fross, M.F., Tumas, W.: *Asymmetric catalytic hydrogenation reactions in supercritical carbon dioxide*, J. Am. Chem. Soc., **117**, 8277 (1995).
- ⁴⁴ Xiao, J., Nefkens, S.C.A., Jessop, P.G., Ikariya, T., Noyori, R.: *Asymmetric hydrogenation of α,β -unsaturated carboxylic acids in supercritical carbon dioxide*, Tetrahedron Lett., **37**, 2813 (1996).
- ⁴⁵ Kainz, S., Brinkmann, A., Leitner, W., Pfaltz A.: *Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of imines in supercritical carbon dioxide*, J. Am. Chem. Soc., **121**, 6421 (1999).
- ⁴⁶ Combes, G., Dehghani, F., Foster, N.: *Asymmetric, catalytic, homogeneous hydrogenation in methanol and dense CO₂ expanded methanol*, 4th International Symposium on High Pressure Technology and Chemical Engineering, Venice, Italy, in Proceedings p. 531, 2002.
- ⁴⁷ Wang, S., Kienzle, F.: *The synthesis of pharmaceutical intermediates in supercritical fluids*, Ind. Eng. Chem. Res., **39**, 4487 (2000).
- ⁴⁸ Minder, B., Schurch, M., Mallat, T., Baiker, A., Heinz, T., Pfaltz, A.: *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over Pt/alumina modified by (R)-1-(1-naphthyl)ethylamine derivatives*, J. Cat., **160** (2), 261 (1996).
- ⁴⁹ Haas, G.R., Kolis, J.W.: *The diastereoselective epoxidation of olefins in supercritical carbon dioxide*, Tetrahedron Lett., **39**, 5923 (1998).
- ⁵⁰ Oakes, R.S., Clifford, A.A., Bartle, K.D., Thronton-Pett, M., Rayner, C.M.: *Sulphur oxidation in supercritical carbon dioxide: dramatic pressure dependant enhancement of diastereoselectivity for sulfoxidation of cysteine derivatives*, Chem. Comm., 247 (1999).
- ⁵¹ Kerscher, V., Kreiser, W.: *Enantiomerenreine glycerin-derivate durch enzymatische hydrolyse prochiraler ester*, Tetrahedron Lett., **28**, 531 (1987).
- ⁵² Martins, J.F., Sampaio, T.C., Carvalho, I.B., da Ponte, M.N., Barreiros, S.: *Lipase catalyzed esterification of glyceridol in chloroform and in supercritical carbon dioxide*, High Pressure Biotechn., **224**, 411 (1992).
- ⁵³ Ikushima, Y., Saito, N., Yokohama, T., Hatakeda, K., Ito, S., Arai, M., Blanch, H.W.: *Solvent effects on enzymatic ester synthesis in supercritical carbon dioxide*, Chem. Lett., 109 (1992).
- ⁵⁴ Glowacz, G., Bariszlovich, M., Linke, M., Richter, P., Fuchs, C., Mörsel, J.T.: *Stereoselectivity of lipases in supercritical carbon dioxide I. Dependence of regio- and enantioselectivity of porcine pancreas lipase on the water content during hydrolysis of triolein and its partial glycerides*, Chem. Phys. Lipids, **79**, 101 (1996).
- ⁵⁵ Ikushima, Y., Saito, N., Hatakeda, K., Sato, O.: *Promotion of a lipase-catalyzed esterification in supercritical carbon dioxide in the near critical region*, Chem. Eng. Sci., **51**, 2817 (1996).
- ⁵⁶ Rantakyla, M., Aaltonen, O.: *Enantioselective esterification of ibuprofen in supercritical carbon-dioxide by immobilized lipase*, Biotechnol. Lett., **16**, 825 (1994).
- ⁵⁷ Ikuhiura, Y., Saito, N., Hatakeda, K., Ito, S., USP 5 403 739, (1993).
- ⁵⁸ Capewell, A., Wendel, V., Bornscheuer, U., Meyer, H.H., Scheper, T.: *Lipase-catalyzed kinetic resolution of 3-hydroxy esters in organic solvents and supercritical carbon dioxide*, Enzyme and Microbial Technol., **19**, 181 (1996).
- ⁵⁹ Hartmann, T., Meyer, H.H., Scheper, T.: *The enantioselective hydrolysis of 3-hydroxy-5-phenyl-4-pentenoic acid ethylester in supercritical carbon dioxide using lipases*, Enzyme and Microbial Technol., **28**, 653 (2001).
- ⁶⁰ Krishna, S.H.: *Developments and trends in enzyme catalysis in nonconventional media*, Biotechnol. Adv., **20**, 239 (2002).
- ⁶¹ Collins A N., Sheldrake G.N.: *Chirality in industry*, Wiley J., New York (1992).

-
- ⁶² Pope, W.J., Peachey, S.J.: *The application of powerful optically active acids to the resolution of externally compensated basic substances. Resolution of tetrahydro-quinolidine*, J. Chem. Soc., **75**, 1066 (1899).
- ⁶³ Vincze I.: *Szintetikus szupramolekulák, eredmények és várakozások II. : A gazda-vendég szupramolekulák néhány gyakorlati alkalmazása*, MKL, **54**,320 (1999).
- ⁶⁴ Burger, J.D., Howard, W.L.: USP 3 491 152, (1970).
- ⁶⁵ Ács M., Bussche, C.v.d., Seebach, D.: *An efficient method of preparing (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic and (S)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic acid - resolution with (R)-1-phenylethylamine or (S)-1-phenylethylamine*, Chimia, **44**, 90, (1990).
- ⁶⁶ Shapiro, E., Newton, R.F.: *New methods for the resolution of enantiomorphs. II. Liquid-liquid extraction*, J. Am. Chem., **65**, 777, (1943).
- ⁶⁷ Bowman, N. S., McCloud, G. T., Schweitzer, G. K.: *Partial resolution of some organic racemates by solvent extraction*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 3848 (1968).
- ⁶⁸ Russel, J.N.: USP 4 831 147, (1988).
- ⁶⁹ Abe, Y., Shoji, T., Fukui, S., Sasamoto, M., Nishizawa, H.: *Enantioseparation by dual-flow countercurrent extraction: its application to the enantioseparation of (\pm)-propranol*, Chem. Pharm. Bull., **44**, 1521 (1996).
- ⁷⁰ A'Campo, P., Leloux, M.S.: WO 96/11894, (1994).
- ⁷¹ Ács M., Fogassy E., Faigl F.: *A convenient method for optical resolutions via diastereomeric salt formation*, Tetrahedron, **41**, 2465 (1985).
- ⁷² Rábai J.: *Salting out selective extraction – a novel method for the optical resolution of chiral sulfinylcarboxylic acids and its application for the convenient determination of optical purity*, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., **31**, 1631 (1992).
- ⁷³ Fogassy E., Simándi B., Szili T., Ács M., Sawinsky J., Kemény S., Deák A., Benkéné Lödy I., Manczinger J., Lantos B., Varga K.: MSZ 212 905 B, (1992).
- Fogassy E., Ács M., Szili T., Simándi B., Sawinsky J.: *Molecular chiral recognition in supercritical solvents*, Tetrahedron Lett., **35**, 257 (1994).
- ⁷⁴ Bauza, R., Ríos, A., Valcárcel, M.: *Supercritical fluid extraction for selective extraction of enantiomers*, Anal. Chim. Acta, **391**, 253 (1999).
- ⁷⁵ Jacques, J., Collet, A., Wilen, S.H.: *Enantiomers, racemates and resolution*, Wiley and Sons, New York, (1981).
- ⁷⁶ Simándi B., Keszei S., Fogassy E., Sawinsky J.: *Supercritical fluid extraction, a novel method for production of enantiomers*, J. Org. Chem., **62**, 4390 (1997).
- ⁷⁷ Fogassy E., Faigl F., Soós R., Rákóczi J., Balogh Gy., Tudor I.: USP 4 599 444 (1986).
- ⁷⁸ Kmecz, I., Simándi, B., Bálint, J., Székely, E., Fogassy, E., Kemény, S.: *Optical resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline by supercritical fluid extraction*, Chirality, **13**, 568 (2001).
- ⁷⁹ Simándi B., Keszei S., Fogassy E., Kemény S., Sawinsky J.: *Separation of enantiomers by supercritical fluid extraction*, J. Supercrit. Fluids, **13**, 331 (1998).
- ⁸⁰ Keszei S., Simándi B., Fogassy E., Prechl A., Varga V., Székely E., Kemény S., Sawinsky J.: *Királis felismerés szuperkritikus szén-dioxidban*, MKN '98, Veszprém (1998).
- ⁸¹ Fogassy E., Lopata F., Faigl F., Darvas E., Ács M., Tőke L.: *A quantitative approach to optical resolution*, Tetrahedron Lett., **21**, 647 (1980).

-
- ⁸² Kassai Cs., Juvancz Z., Bálint J., Fogassy E., Kozma D.: *Optical resolution of racemic alcohols via diastereoisomeric supramolecular compound formation with O,O', dibenzoyl-(2R,3R)-tartaric acid*, Tetrahedron, **56**, 8355 (2000).
- ⁸³ Keszei S.: Doktori értekezés, 1999.
- ⁸⁴ Kmezc I., Simándi B., Székely E., Fogassy E., Markovits I.: *Enantioseparation of n-methylamphetamine by supercritical fluid extraction after partial diastereomeric salt formation*, High Pressure in Venice 4th International Symposium on High Pressure Process Technology and Chemical Engineering, Venice, Italy. Chem. Eng. Trans., **2**, 285 (2002).
- ⁸⁵ Kmezc I., Simándi B., Székely E., Fogassy E.: *Separation of N-methylamphetamine enantiomers by supercritical fluid extraction*, 6th International Symposium on Supercritical Fluids, Versailles, Franciaország, in Proceedings Tome I., 451 (2003).
- ⁸⁶ Keszei S., Simándi B., Székely E., Fogassy E., Sawinsky J., Kemény S.: *Supercritical fluid extraction: a novel method for the resolution of tetramisole*, Tetrahedron: Asymmetry **10**, 1275 (1999).
- ⁸⁷ Weidner, E., Wiesmet, V., Knez, Z., Skerget, M.: *Phase equilibrium (solid-liquid-gas) in polyethyleneglycol-carbon dioxide systems*, J. Supercrit. Fluids, **10**, 139 (1997).
- ⁸⁸ Bullock, M.W.: USP 1 127 852, (1967).
- ⁸⁹ Spicer, L. D., Hand, J. J.: USP 3 989 835, (1976).
- ⁹⁰ Nobuhiko, M., Shinobu, I., Ogata, E.: JP 10 251 151 A, (1998).
- ⁹¹ Tőke L.; Szeghy L.: *Gyógyszerkémia I-II*, Tankönyvkiadó, Budapest, (1992).
- ⁹² Hiroshi, K., Haruki, K.: JP 59 148 705 A, (1984).
- ⁹³ Romanov, N.N., Kovtun, Y.P., Kochergin, P.M.: *Synthesis of DL-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]-thiazole*, Khim.-Farm. Zh., **23**, 206 (1989).
- ⁹⁴ Bálint J.: PhD értekezés, Budapest, (1996).
- ⁹⁵ Leigh, T.: *Resolution of racemic bases by the combined use of neutral and acid tartrates*, Chem. Ind., 36 (1977).
- ⁹⁶ Van der Veken, G.J.L., Guns, E.J., Willemsens, A.L.A.: EP 142 191 (1985).
- ⁹⁷ Hiroyuki, N., Misako, M., Mariko, K.: JP 62 192 388, (1986).
- ⁹⁸ Masami, S., Junichi, I., Takehisa, O., Kiyoshi, W.: JP 62 205 089, (1986).
- ⁹⁹ Ács M., Fogassy E., Faigl F., Tomor K., Simon K., Marsó K., Fülöp V., Brienne, M.J., Jacques, J.: *Evidence of polymorphism in the case of substituted imidazo-thiazole*, Mol. Cryst. Liq. Cryst. Inc. Nonlin. Opt., **156**, 193 (1988).
- ¹⁰⁰ Fukazawa T., Hashimoto, T.: *Synthesis of enantiomerically pure (R)-2-cycloalken-1-ols using highly enantioselective enzymatic transesterification*, Tetrahedron: Asymmetry, **4**, 2323 (1993).
- ¹⁰¹ Kassai Cs.: PhD Értekezés (2000).
- ¹⁰² Kozma, D. (ed.): *CRC Handbook of optical resolutions via diastereomeric salt formation*, CRC Press, New York (2002).