



---

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

**Enantiomerkeverékek továbbtisztítása gáz antiszolvens  
frakcionálással**

**Tézisfüzet**

Szerző: Kőrösi Márton  
Témavezető: Dr. Székely Edit

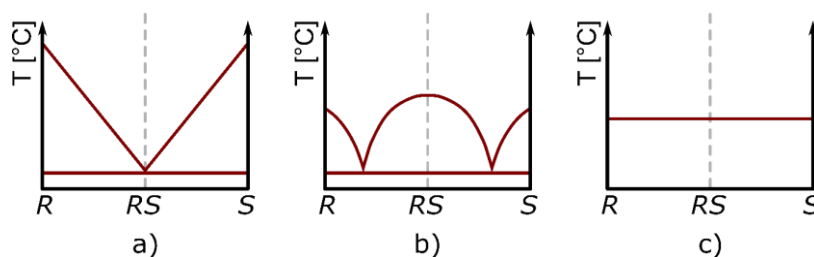
**Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék**

**2020.**



## 1. Bevezetés és célkitűzés

Az atmoszferikus körülmények között végrehajtott, átkristályosításon alapuló enantiomerkeverék-továbbtisztítás jól ismert folyamat. A királis vegyületek, a molekulák között létrejövő (másodrendű) kölcsönhatások alapján három csoportba sorolhatók (konglomerátumképzők, racemátképzők és szilárd oldatok).<sup>1</sup>, A konglomerátumképző vegyületek azonos enantiomerjei között erős kölcsönhatások (pl. H-hidak) jelentkeznek, míg a különböző enantiomerek között a kölcsönhatások jelentősen gyengébbek. A racemátképző vegyületekre – amely molekulacsoport tagjaival PhD kutatómunkám során foglalkoztam – jellemző, hogy a különböző enantiomerek közötti kölcsönhatások dominánsak. A szilárd oldat képzők esetén a homokirális és heterokirális kölcsönhatások hasonló erősségűek. Az 1. ábrán sematikus módon bemutatott oladási viselkedés értékes információval szolgál egy adott vegyület hovatartozásával kapcsolatban.



1. ábra – Királis vegyületek általános oladási fázisdiagramjai. a) Konglomerátumképző vegyület oladási fázisdiagramja b) Racemátképző vegyület oladási fázisdiagramja c) Szilárd oldat jellegű vegyület oladási fázisdiagramja.

A racemátképző vegyületek két, a racém összetételre nézve szimmetrikusan elhelyezkedő eutektikus ponttal rendelkeznek. Átkristályosítással végrehajtott enantiomerkeverék-továbbtisztítás során a vegyületek szilárd fázisbeli viselkedésének – amely az oladási fázisdiagram alakját is megszabja – döntő hatása lehet, attól függetlenül, hogy oldatból, vagy olvadékból hajtjuk végre a kristályosítást, illetve abban az esetben, ha a keletkező termékek összetételét a termodinamikai kontroll határozza meg. Racemátképző anyagok kristályosítása során a termékek összetételét meghatározza a kiindulási összetétel eutektikumhoz viszonyított helyzete. Egy, az eutektikusnál kisebb  $ee$ -vel<sup>2</sup> rendelkező keverékből kiindulva az olvadék vagy az anyalúg dúsul a feleslegben lévő enantiomerben, emellett a kristályos enantiomertisztasága kisebb lesz a kiindulásinál. Ha a kiindulási enantiomertisztaság az eutektikumra jellemző érték felett van, az eredmény kedvezőbb: a feleslegben jelen lévő

<sup>1</sup> F. Faigl, E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálovics, J. Schindler, Separation of non-racemic mixtures of enantiomers: an essential part of optical resolution, *Org. Biomol. Chem.* 8 (2010) 947-959. doi:10.1039/b917564d.

<sup>2</sup>  $ee = \left| \frac{Q_R - Q_S}{Q_R + Q_S} \right|$ , ahol  $Q$  az indexben megjelölt enantiomer koncentrációja

enantiomer a kristályos fázisban dúsul fel, egy, a racémhoz közelebbi összetételű olvadékot vagy anyalúgot hagyva maga mögött.

A szuperkritikus szén-dioxid a szerves oldószerek modern alternatívája lehet, köszönhetően alacsony toxicitásának és finomhangolható tulajdonságainak. Alkalmazása utat nyithat egyedi tulajdonságokkal rendelkező, új termékek előállítására, noha ipari felhasználása már ma is megalapozott.<sup>3</sup> Az optikailag aktív, illetve enantiomertiszta anyagok ígéretes jelöltek olyan termékekre, melyek hozzáadott értéke fedezni képes a nagynyomású művelet alkalmazásával járó többlet költségeket. Simándi, Fogassy és munkatársaik nagy szelektivitással végrehajtott fél mólékvalens rezolválásokat írtak le, melyekben szuperkritikus szén-dioxidot használtak extrakciós oldószerként. Az eredményt a képződött diasztereomer só és a szabadon maradt enantiomer oldhatósága közötti tetemes különbséggel magyarázták.<sup>4</sup> Azóta kutatócsoportunk bemutatta a szuperkritikus szén-dioxid racém vegyületek és rezolválószerek heterogén reakciójának<sup>5</sup>, magával a szén-dioxiddal a felhasznált autoklávban képzett rezolváló szerrel való reakciójának<sup>6</sup>, enzimkatalizált kinetikus rezolválások<sup>7</sup> oldószereként történő felhasználását is. A szén-dioxidot egy, az előbbiektől lényegesen eltérő szerepben, kicsapószerként is felhasználtuk.<sup>8</sup> A jelen munkában is tárgyalt gáz antiszolvens frakcionálás során egy szerves oldószeres oldatot elegyítünk nagy nyomású szén-dioxiddal. A folyamat főbb lépéseit a 2. ábra foglalja össze. A nyomás alá helyezés során a szén-dioxid elegyedik a szerves oldószerekkel. Ez utóbbi általában polárosabb jellegű, és a szén-dioxid beoldódásának hatására polaritása lecsökken, ami a poláris komponensek oldhatóságának lecsökkenését eredményezi. A nyomás növelése egy kétfázisú rendszer – a képződött csapadék és a felette található oldószerelegy – kialakulásáig folytatódik. A még oldatban maradó komponenseket a szerves oldószerekkel együtt szuperkritikus szén-dioxiddal végzett extrakcióval távolítjuk el.

---

<sup>3</sup> Ž. Knez, E. Markočič, M. Leitgeb, M. Primožič, M. Knez Hrnčič, M. Škerget, Industrial applications of supercritical fluids: A review, *Energy*. 77 (2014) 235–243. doi:10.1016/j.energy.2014.07.044.

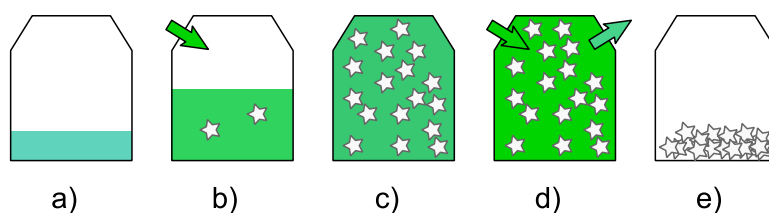
<sup>4</sup> E. Fogassy, M. Ács, T. Szili, B. Simándi, J. Sawinsky, Molecular chiral recognition in supercritical solvents, *Tetrahedron Lett.* 35 (1994) 257–260. doi:10.1016/S0040-4039(00)76525-7.

<sup>5</sup> G. Bántó, E. Székely, D.M. Sevillano, Z. Juvancz, B. Simándi, Diastereomer salt formation of ibuprofen in supercritical carbon dioxide, *J. Supercrit. Fluids*. 69 (2012) 113–116. doi:10.1016/J.SUPFLU.2012.05.016.

<sup>6</sup> L. Lőrincz, Z. Hovonyecz, J. Madarász, E. Varga, E. Székely, Resolution of ibuprofen with primary amine carbamates in supercritical carbon dioxide, *Period. Polytech. Chem. Eng.* 63 (2019) 312–317. doi:10.3311/PPCh.12918.

<sup>7</sup> E. Székely, M. Utczás, B. Simándi, Kinetic enzymatic resolution in scCO<sub>2</sub> – Design of continuous reactor based on batch experiments, *J. Supercrit. Fluids*. 79 (2013) 127–132. doi:10.1016/J.SUPFLU.2012.11.016.

<sup>8</sup> G. Bántó, L. Lőrincz, I.M. Szilágyi, J. Madarász, E. Székely, Crystallization and Resolution of cis-Permethric Acid with Carbon Dioxide Antisolvent, *Chem. Eng. Technol.* 37 (2014) 1417–1421. doi:10.1002/ceat.201300718.



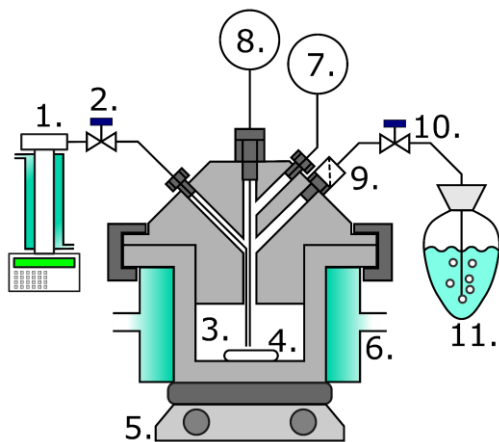
2. ábra – A gáz antizsolvens kristályosítás főbb lépései. a) A kristályosítani kívánt vegyület szerves oldószerben elkészített, homogén oldatát a laboratóriumi autoklávba töltjük. b) Szén-dioxidot vezetünk a készülékbe, mely a szerves oldószerrel elegyedve csökkenti annak oldóképességét. c) A nyomást egy homogén oldat fázis eléréséig növeljük. A kristályosodás befejezését keverési idővel biztosítjuk. d) A szerves oldószert és az egyéb oldatban maradó komponenseket tiszta szuperkritikus szén-dioxiddal extraháljuk. e) Nyomásmentesítés után kis szemcseméretű, száraz, szilárd termék nyerhető.

A gáz antizsolvens frakcionálás enantiomerkeverék továbbtisztításra történő felhasználását korábban nem vizsgálták, míg a diasztereomerkeverékek átkristályosítására is csupán kevés példát találhatunk az irodalomban.<sup>9</sup> Doktori munkám célja így a szkalemikus (nem racém) enantiomerkeverékek illetve diasztereomer sókeverékek gáz antizsolvens frakcionálásának szisztematikus vizsgálata. Az enantiomerkeverék-átkristályosítási kísérletekhez modellvegyületként a mandulasavat és klórozott származékait választottam, a diasztereomer sók átkristályosítását a mandulasav és a 4-klórmandulasav 1-feniletánamminnal képzett sóin vizsgáltam. Célom a kiindulási enantiomer- illetve diasztereomertisztaság termékösszetételre gyakorolt hatásának vizsgálata volt, mely során a kapott eredményeket összevettem a vegyületek atmoszferikus nyomáson meghatározott olvadási fázisdiagramjával. A nagynyomású kristályosítási mérések és az atmoszferikus olvadási diagramok közötti összefüggés mélyebb megértése érdekében a klórozott mandulasavak, illetve a 4-klórmandulasav 1-feniletánamminnal alkotott sójának szén-dioxid nyomás alatti olvadási viselkedését vizsgáltam. Célom volt a királis olvadási fázisdiagramok kísérletes meghatározása, illetve annak vizsgálata, hogy az atmoszferikus fázisdiagramok számítására általánosan használt egyenletek a nagynyomású, szén-dioxidot is tartalmazó rendszert megfelelően leírják-e.

<sup>9</sup> Kordikowski, A., York, P., & Latham, D. (1999). Resolution of ephedrine in supercritical CO<sub>2</sub>: A novel technique for the separation of chiral drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(8), 786–791. <https://doi.org/10.1021/js980459f>

## 2. Kísérleti módszerek

### 2.1. Gáz antiszolvens frakcionálás (GASF)



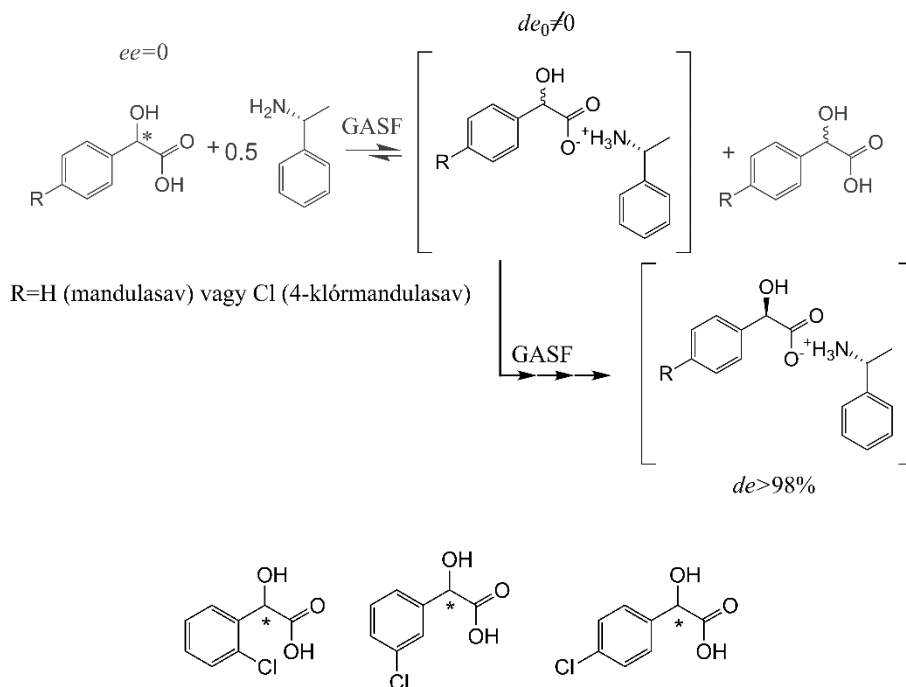
3. ábra – A GASF kísérletek során használt laboratóriumi autokláv nem méretarányos, sematikus rajza. 1. Teledyne ISCO 260D fecskendő-elvű szivattyú; 2. Bevezető szelep; 3. A reaktor aljára nyúló bevezető cső 4. Mágneses keverő; 5. Fűtés nélküli mágneses keverőmotor; 6. Vízzel üzemeltetett köpeny a reaktor fűtéséhez; 7. Manométer és nyomástávadó; 8. Termoelem; 9. Szűrő; 10. Kivezető szelep; 11. Oldószercsapda

A gáz antiszolvens kicsapásokat egy laboratóriumi méretű (kb. 36 ml) autoklávban végeztem, melyet a 3. ábra szemléltet. A GASF kísérletek általában az autokláv termosztálásával és az előre elkészített homogén oldat betöltésével kezdődnek.

A készülék összeállítása (a reaktorfedél felhelyezése, a szelepek és a távadók felszerelése) után annak nyomás alá helyezése következik. Az erre a célra használt Teledyne ISCO 260D szivattyú egy fecskendőhöz hasonló hengerrel van felszerelve, melyet folyékony szén-dioxiddal töltünk fel. A henger köpenyében vizet áramoltatunk, melynek segítségével biztosítjuk, hogy a szén-dioxid mindig folyékony halmazállapotú legyen. A szivattyú igényeinknek megfelelően képes

állandó térfogatárammal szállítani, vagy éppen állandó nyomást biztosítani. A most leírt kísérletekben mindig ez utóbbi üzemmódot használtam. A reaktort szabályószelepen keresztül helyezük nyomás alá. A szén-dioxid áthalad a reaktor aljára nyúló csövön, mely mind a feltöltés, mind az extrakció során hatékony keveredést biztosít. A reakcióelegyet mágneses keverő mozgatja. A reaktor állandó hőmérsékleten tartásáról vízzel üzemelő köpennyel gondoskodunk. A keverést a kívánt üzemi nyomás elérésekor indítjuk meg. A reaktorban uralkodó körülményeket számítógépes adatgyűjtő rendszer rögzíti. Egy bizonyos keverési idő után az oldatban maradt komponensek, illetve a szerves oldószer tiszta szén-dioxiddal végzett extrakciója következik. A szilárd részecskék kihordását szinterelt fém szűrő gátolja meg. A CO<sub>2</sub> térfogatáramát a kivezető szelep beállításával szabályozzuk. Az extraktumot oldószercsapdában gyűjtjük. A kivezető szelep és csővezeték tartalmát a nyomásmentesítés után az oldószercsapdába mossuk. A készülék szétszerelése után a kristályos terméket szilárd formában nyerjük a reaktorból, maradékát az anyagmérleg javítása érdekében oldószerrel mossuk ki. Az így nyert oldatot, csakúgy, mint az oldószercsapda tartalmát, rotációs

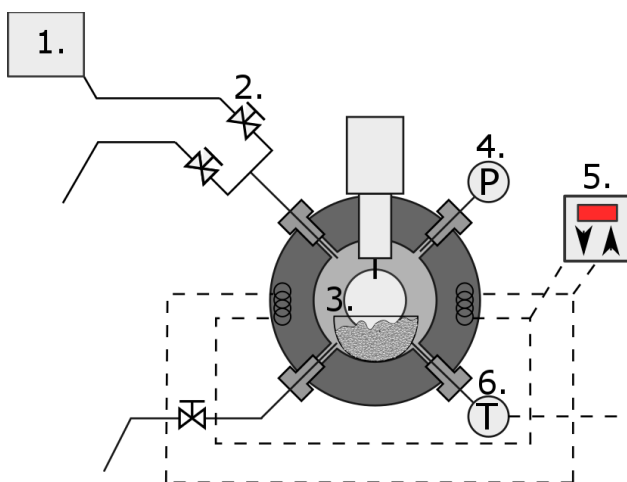
vákuumbepárlón párooljuk szárazra. A 4. ábrán láthatóak a diasztereomer sók átkristályításának sémái, illetve a szkalemikus enantiomerkeverékek vizsgálatához választott modellvegyületek.



4. ábra – A mandulasav és a 4-klórmandulasav 1-feniletánammónium sóinak átkristályításának, illetve a választott klórozott mandulasav-származékok (balról jobbra 2-, 3- és 4-klórmandulasav) sémája

## 2.2. Fázisegyensúlyi mérések nagynyomású látóüveges cellában

Ezen kísérletek egy Pickel-cellában (New Ways of Analytics GmbH.) kerültek végrehajtásra, melynek kialakítását az 5. ábra mutatja be. A rajz a nagynyomású olvadásponti mérések során használt konfigurációt ismerteti, azonban a doktori munkám során oldhatóság-mérésekben is ezt a berendezést használtam. Oldhatóság-mérést opálosodási és kitisztulási pontok meghatározásával végeztem. A nyomástartó edény két zafír látóüveggel van felszerelve, melyeken keresztül a minta megvilágítható illetve megtekinthető. A készülék hátsó fala egy mozgatható dugattyú, melynek segítségével a készülék térfogata változtatható, így a benne uralkodó nyomás a többi műveleti paramétertől függetlenül változtatható vagy tartható állandó értéken. A készülék rendkívül rugalmasan használható nagy nyomás alatt lejátszódó folyamatok vizuális megfigyelésére vagy fázisegyensúlyok mérésére.



5. ábra – A kísérletek során használt látóüveges cella sematikus, metszeti képe. 1. CO<sub>2</sub> szivattyú; 2. Szabályozó szelep a nyomás alá helyezéshez; 3. A készülék mozgatható dugattyúja elé helyezett minta üveg mintatartóban; 4. Manométer; 5. Hőmérséklet-szabályzó; 6. Termoelem

Az olvadásponti méréseket a Ruhr-Universität Bochum-on végeztem. A mérések során a kristályos mintát egy üveg mintatartóba helyeztem, melyet aztán a 5. ábrán láthatóhoz hasonló látóüveges cellában helyeztem el. A mintát a mintatartó falához lapítottam. A készüléket lezártam és minimális térfogatra állítottam be, majd a mérés kezdő hőmérsékletére fűtöttem. Elindítottam a mérést rögzítő videofelvételeket, majd nyomás alá helyeztem a készüléket. A nyomást

a hőmérséklet állandó értéken tartásának, és a szilárd minta kihordásának elkerülésének érdekében lassan növeltem. A kívánt nyomás elérése után a hőmérsékletet lassan emeltem, és a hőmérséklet növelésével együttjáró nyomásnövekedést a cellatérfogat növelésével kompenzáltam. Az olvadást szabad szemmel és videofelvételen figyeltem meg. A hőmérséklet értékét az olvadási folyamat legelején, majd egy nagyobb tömegű anyag megolvadásakor, végül a szilárd fázis teljes megszűnésekor jegyeztem fel. Végül a cellát lehűtöttem és nyomásmentesítettem.

#### 2.4. Nagynyomású DSC mérések

A méréseket egy Setaram C80 Calvet Calorimeter-en végeztem, melynek nyomás alá helyezéséről egy Red Lion fecskendőszivattyú gondoskodott. A mérés elején a szivattyút egy gázpalackról töltöttem fel szén-dioxiddal. Ismert tömegű (kb. 50-100 mg) porszerű mintát töltöttem a készülék mintatartójába, melyet egy üres referencia edénnyel együtt a kaloriméterbe helyeztem. A mintatartókat szén-dioxiddal öblítettem majd a kívánt nyomásra töltöttem. A mérés során a szivattyú segítségével tartottam állandó nyomást. Mivel a mérések igen hosszú ideig zajlottak (kb. 3 nap), a szivárgásokat el kellett kerülni. (Egy esetleges eresztés a mérési eredményt is befolyásolhatta volna a Joule-Thompson effektuson keresztül.) A fecskendőszivattyú térfogatának állandó értékre történő beállása után elindítottam a mérés hőmérsékletprogramját, amelyek a dolgozatban megtalálhatóak.

### 2.3. A kutatás során felhasznált egyéb mérés technikák

A tézisfüzet terjedelme nem engedi meg a BME-n és a Ruhr-Universität Bochum-on atmoszferikus DSC mérések, a röntgendiffrakciós vizsgálatok, az atmoszferikus kristályosítások, illetve a CycloLab Kft. által elvégzett kapilláris elektroforézis mérések részletes tárgyalását. Ezen vizsgálatok részletes leírása azonban megtalálható dolgozatomban, hiszen a mérések a kutatómunka fontos és szerves részét képezték.

### 2.4. Az olvadási fázisdiagramok likvidusz görbéinek prediktív becslése

Atmoszferikus DSC méréseket végeztem a vegyületek irodalmi adatok alapján ismert olvadási fázisdiagramjainak megerősítésére. Légköri nyomáson érvényes diagramok esetén a Schröder–van Laar (1) és Prigogine–Defay egyenleteket (2) elterjedten használják az enantiomerkeverékek és diasztereomerkeverékek olvadási viselkedésének leírására.<sup>10</sup> Azonban az egyenletek alkalmazására nyomás alatti rendszerekben eddig nem találtam példát.

$$\ln X_R = \frac{\Delta H_{Rf}}{R} \cdot \left( \frac{1}{T_{Rf}} - \frac{1}{T_f} \right) \quad (1)$$

$$\ln 4X_R(1 - X_R) = \frac{\Delta H_{racf}}{R} \cdot \left( \frac{1}{T_{racf}} - \frac{1}{T_f} \right) \quad (2)$$

$X_R$  jelöli a feleslegben lévő enantiomer móltörtjét,  $\Delta H_{Rf}$  és  $\Delta H_{racf}$  a tiszta enantiomer és a racém vegyület olvadáshője.  $R$  az egyetemes gázállandó,  $T_{Rf}$  és  $T_{racf}$  a tiszta enantiomer és a racém vegyület olvadási hőmérsékletei. Az egyenletek átrendezése után a  $T_f$  hőmérséklet számítható. A szén-dioxid nyomás alatt végzett olvadásponti vizsgálatok és azok leírása különösen érdekes. A nagynyomású gáz jelenlétében létrejövő olvadáspont-csökkenést ugyanis a gáz szilárd fázisba történő beoldódásával magyarázzák.<sup>11</sup> Munkám során céлом volt annak vizsgálata, hogy a Schröder–van Laar és Prigogine–Defay egyenletek szén-dioxid nyomás alatti rendszerekben is használhatóak-e az olvadási viselkedés leírására. A savak esetén a racém összetétel és az eutektikus pont között a Prigogine–Defay egyenletet, az eutektikus összetétel fölött a Schröder–van Laar egyenletet használtam a likvidusz görbe pontjainak becslésére. Az 1-feniletánammónium-4-kloromandelát és az 1-feniletánammónium-mandelát sók esetén csak az utóbbi egyenletet használtam.

<sup>10</sup> Q. He, J. Zhu, H. Goma, M. Jennings, S. Rohani, Identification and characterization of solid-state nature of 2-chloromandelic acid, *J. Pharm. Sci.* 98 (2009) 1835–1844. doi:10.1002/jps.21560.

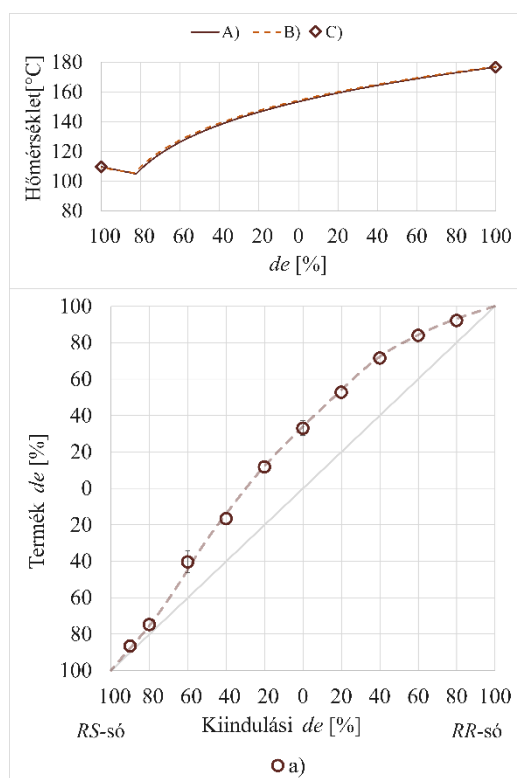
<sup>11</sup> K. Fischer, M. Wilken, J. Gmehling, The effect of gas pressure on the melting behavior of compounds, *Fluid Phase Equilib.* 210 (2003) 199–214. doi:10.1016/S0378-3812(03)00180-8.

### 3. Eredmények és értékelés

#### 3.1. Enantiomerkeverék továbbtisztítás diasztereomer sók átkristályosításával

Mivel a rezolválást gyakran végzik diasztereomerek, számos esetben diasztereomer sók képzésével, az ilyen sók átkristályosítása az enantiomertisztaság növelésének egy igen egyszerű módja. A folyamatot a mandulasav és a 4-klórmandulasav 1-feniletánamminnal alkotott sóinak átkristályosításának példáján vizsgáltam GASF módszerrel.

##### 3.1.1. Az 1-feniletánammónium mandelát átkristályosítási eredményeinek és olvadási fázisdiagramjának összehasonlítása



6. ábra – Az 1-feniletánammónium mandelát só továbbtisztítási eredményeinek és atmoszferikus olvadási fázisdiagramjának összehasonlítása  
a) Átkristályosítási eredmények 16 MPa nyomás, 99 mg/ml metanol koncentráció és 35 °C hőmérséklet mellett A) A tiszta diasztereomerekre vonatkozó irodalmi adatokat megerősítő saját mérések alapján számított olvadási fázisdiagram B) Az irodalmi adatok alapján számított olvadási fázisdiagram<sup>12</sup>; C) A tiszta diasztereomerek DSC készülékben mért atmoszferikus olvadáspontjai

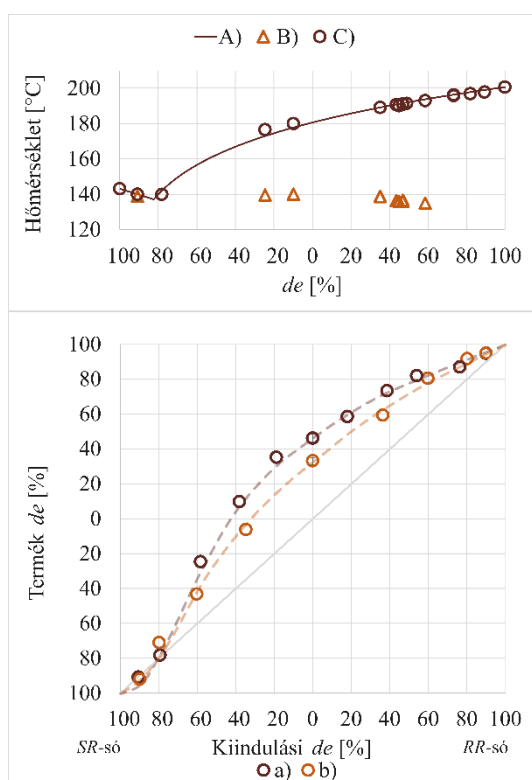
Az 6. ábra alsó diagramján a (szimulált) átkristályosítási kísérletek raffinátumainak diasztereomertisztaságát ábrázoltam. A szaggatott vonal nem matematikai illesztés eredménye, csupán a tendencia szemléltetésére szolgál. Minden mérési pont a diagram átlója felett helyezkedik el. (R)-1-Feniletánamint használva, a kristályos termék bármely összetételből kiindulva a mandulasav R enantiomerjében dúsul – kivéve persze a tiszta diasztereomereket. Nem figyelhető meg egyértelműen a továbbtisztítási görbe olvadási fázisdiagrammal való korrelációja. Azonban, a diasztereomertisztaság növekedése az olvadási eutektikus összetétel környezetében a többi pont tendenciája alapján várhatóanál kisebb. Ez azt sugallja, hogy a termékek összetételét a

<sup>12</sup> E.J. Ebberts, B.J.M. Plum, G.J.A. Ariaans, B. Kaptein, Q.B. Broxterman, A. Bruggink, B. Zwanenburg, New resolving bases for ibuprofen 1 and mandelic acid: qualification by binary phase diagrams, Tetrahedron: Asymmetry. 8 (1997) 4047–4057. doi:10.1016/S0957-4166(97)00557-0.

termodinamikai kontroll jelentősen befolyásolja. Ez az eredmény nagyon meglepő, mivel az antiszolvens kristályosítás során a kristályos fázis rendkívül gyorsan jelenik meg a létrehozott nagy túltelítettség miatt. Elvben a kicsapódáshoz szükséges nagyon rövid idő a kinetikai kontroll dominanciáját okozhatná.

### 3.1.2. Az 1-feniletánammónium 4-kloromandelát só továbbtisztítási eredményeinek és a vegyület oladási fázisdiagramjának összehasonlítása

Két sorozat GASF kísérletet hajtottam végre, melyek során a jobban oldódó (S)-1-feniletánammónium-(R)-4-kloromandelát és a kevésbé oldható (R)-1-feniletánammónium-(R)-



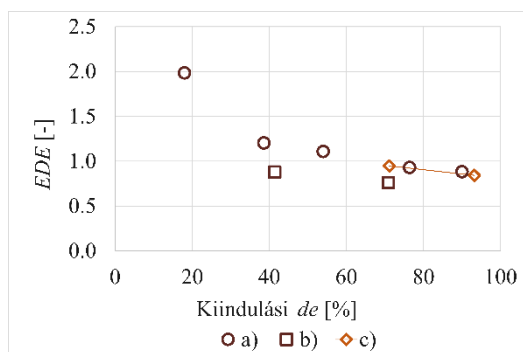
7. ábra – Az atmoszferikus oladási fázisdiagram összehasonlítása a termék de vs. kiindulási de diagrammal. a) Gáz antiszolvens frakcionálási kísérletek 99 mg/ml metanol koncentráció mellett b) GASF kísérletek 66 mg/ml metanol koncentráció mellett; A) A Schröder–van Laar egyenlet segítségével számított atmoszferikus oladási diagram; B) A DSC felvételek első termikus eseményének onset hőmérséklete, melyet az eutektikus oladási hőmérsékletként értelmezhetünk; C) A DSC felvételeken található fő csúcs által jelzett oladási hőmérsékletek

4-kloromandelát sók közötti teljes összetétel-intervallumot vizsgáltam. A mérési sorozatok a kiindulási szerves oldószer (metanol) koncentrációjában tértek el egymástól.

A DSC mérések és a só oladási fázisegyensúlyának számításos becslése is körülbelül az SR-sóra vonatkozó 80% diasztereomertisztaságnál mutatja az eutektikus pontot. A GASF kísérletek eredményein ebben az esetben limitáló összetételt vehetünk észre. Noha a szaggatott vonalak most is csak a tendencia bemutatására szolgálnak, az átlóval való metszéspontjukat megerősítik a metszéspont két oldalán található mérési pontok. A limitáló összetétel, csakúgy, mint az oladási eutektikus összetétel, az instabilabb só 80%-os kiindulási diasztereomertisztaságánál található.

A termék diasztereomertisztasága mellett a termelés is egyformán fontos tényező. Optimális esetben, a továbbtisztítás a de nagymértékű megváltozását okozná, a lehető legnagyobb termelés mellett. Az EDE (efficiency

of diastereomeric enrichment)<sup>13</sup>, értéket a termelés, illetve a termék és a kiindulási anyag diasztereomertisztaságának hányadosának szorzataként definiáljuk. A gáz antiszolvens mérések eredményeit a saját laboratóriumunkban elvégzett atmoszferikus átkristályosítások és az irodalomban talált, szintén atmoszferikus körülmények között végrehajtott átkristályosítások eredményeivel hasonlítottam össze (8. ábra).



8. ábra – Az efficiency of diastereomeric enrichment (EDE) értékek a kiindulási diasztereomertisztaság függvényében ábrázolva; a) A továbbtisztítást célzó GAS kísérletek; b) Atmoszferikus átkristályosítási kísérletek; c) A szakirodalomban leírt átkristályosítási eredmények<sup>14</sup>

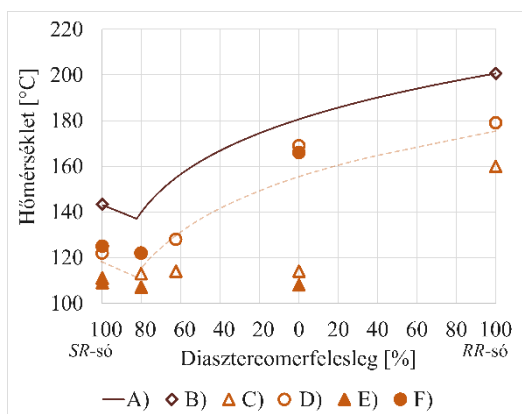
Az antiszolvens frakcionálás EDE értékei magasabbak, mint saját (kis léptékű) atmoszferikus kísérleteim értékei. Ugyanakkor, az irodalomban megtalálható, nagyobb léptékű átkristályosításokhoz hasonló értékeket kaptam. Noha a GASF műveletben elérhető diasztereomertisztaság elmaradt az atmoszferikus műveletben elérhetőtől, a nagyobb termelés igen hasonló hatékonysághoz vezetett. A nagy nyomású művelet során a termelések a kiindulási de függvényében növekvő tendenciát mutattak.

Ennek oka a stabilabb só nagyobb részaránya az egyébként a reaktorban állandó koncentrációjú sókeverékben.

A nagy nyomású művelet során történő királis elválasztást meghatározó hatások és jelenségek mélyebb megértésének érdekében szén-dioxid nyomás alatt vizsgáltam a só olvadási viselkedését. Sajnos a vegyületen végzett nagy nyomású DSC méréseim nem voltak jól értékelhetőek, mivel a rendkívül hosszú mérési idő alatt számos termikus esemény jele mutatkozott. Azonban a látóüveges cellában számos sikeres olvadáspont mérési kísérletet hajtottam végre. Ezek eredményeit a 9. ábrán mutatom be.

<sup>13</sup>  $EDE = \frac{de_{termék}}{de_{kiindulási}} \cdot Y$ , ahol Y a termelés.

<sup>14</sup> H.E. Quan, Y.F. Peng, S. Rohani, Diastereomeric resolution of p-chloromandelic acid with (R)-phenylethylamine, Chirality. 22 (2010) 16–23. doi:10.1002/chir.20695.

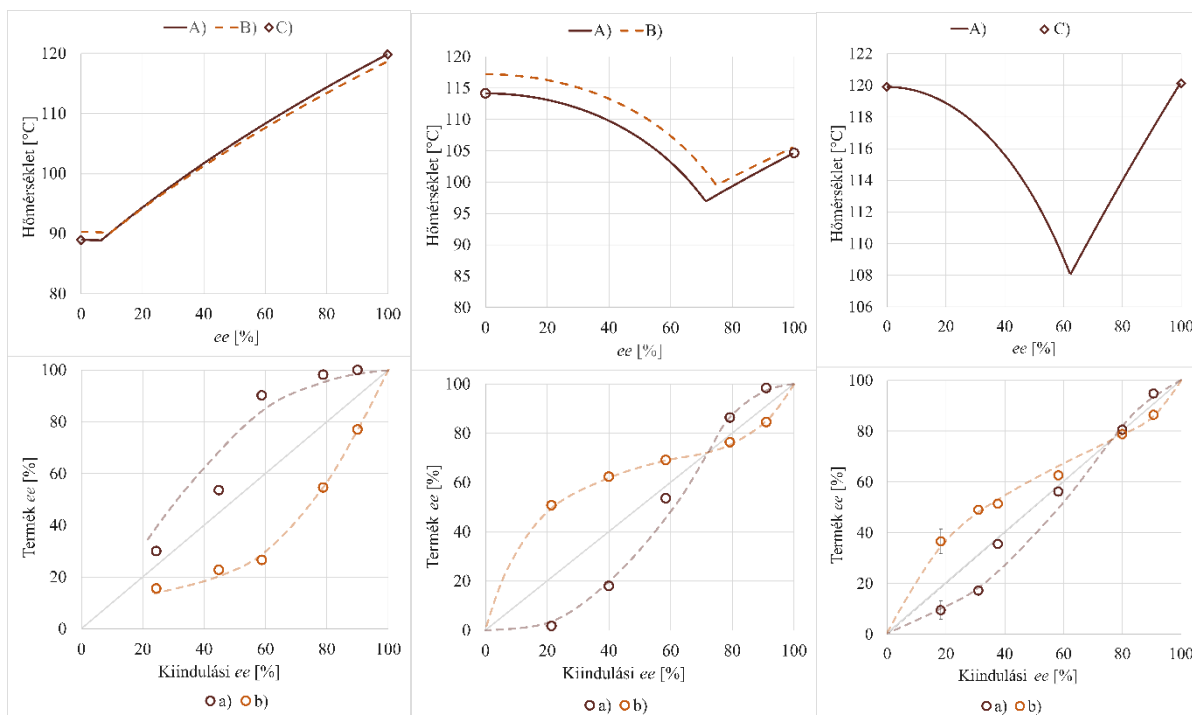


9. ábra – Az 1-feniletánammónium 4-kloromandelát olvadási viselkedése  
 A) Számított likvidusz görbe atmoszferikus nyomáson B) Légköri nyomáson, DSC készüléken mért olvadáspontok C) Az olvadás kezdetekor felírt hőmérsékletek 16 MPa nyomáson; D) A minta teljes megolvadásának hőmérséklete 16 MPa nyomáson; E) Az olvadás kezdeti hőmérséklete 20 MPa nyomáson; F) Az olvadás végső hőmérséklete 20 MPa nyomáson

A 9. ábrán megfigyelhető kezdeti olvadási hőmérsékletek nem mutatnak semmilyen jól azonosítható tendenciát az összetétel függvényében. A teljes olvadást jellemző hőmérsékletek hasonló lefutásúak, mint az atmoszferikus olvadási fázisdiagram, hasonló eutektikus összetételt is sejtetnek. Valószínű, hogy az adatpontok lefutása leírható a Schröder – van Laar egyenlettel. Azonban, mivel az egyenletek bemenő paramétereit nem sikerült DSC méréssel meghatároznom, csak az egyenletek regressziós illesztésére volna lehetőség. Ezt a lépést szándékosan nem végeztem el, mivel csak kevés mérési pont áll rendelkezésemre, melyeket jelentősen terhelhet a vizuális megfigyelésből adódó hiba.

### 3.2. Enantiomerkeverék-továbbtisztítás szkalemikus keverékek átkristályosításával

Ismert tény, hogy az enantiomerek nem-racém, ún. szkalemikus keverékeit gyakran különböző összetételű frakciókra választhatjuk szét akár akirális jellegű elválasztóművelet segítségével is. A jelenséget az enantiomerek önszerveződésének (*self-disproportionation of enantiomers, SDE*) nevezzük. A gáz antiszolvens frakcionálást a 2-, 3-, és 4-klórmandulasavak átkristályosítására használtam fel. Az átkristályosítás eredményeit összevetettem a vegyületek atmoszferikus olvadási fázisdiagramjaival.



10. ábra – A 2-, 3- és 4-klórmandulasavak (balról jobbra) olvadási fázisdiagramjai (felső diagramok) ee0 – ee1 diagramjai (alsó ábrák) A) Mérési adatok alapján számított olvadási fázisdiagram; B) Irodalmi adatok alapján számított olvadási likvidusz görbe<sup>15 16</sup>; C) Atmoszferikus DSC mérések során meghatározott olvadáspontok; a) Kristályos raffinátumok; b) Extraktumok

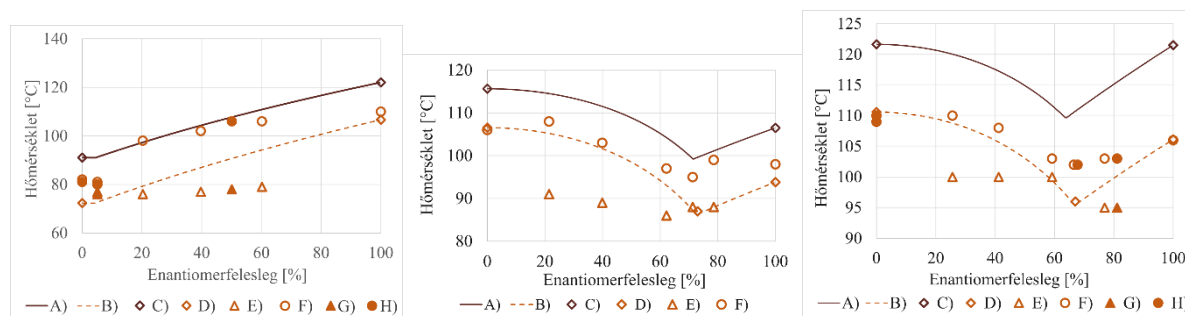
A gáz antiszolvens frakcionálás eredményeit a 10. ábra alsó diagramjain mutatom be. A szaggatott vonalak ezúttal is csupán berajzolt trendvonalak. Mind a három kiindulási anyag esetén nem-ideális viselkedést figyelhetünk meg, valamint a 3-ból két esetben jól látszik a raffinátum és extraktum összetételeket leíró görbék, valamint a diagram átlójának metszéspontja. Ezt a metszéspontot limitáló összetételnek nevezzük, viselkedése hasonló az azeotróp elegykehez desztilláció során. Fontos azonban megjegyezni, hogy a jelen diagramon nem egymással egyensúlyt tartó fázisok összetételei, hanem tényleges termékösszetételek találhatók. Bármelyik sav valamilyen szkalemikus keverékből kiindulva sikerült olyan kristályos raffinátumot és extraktumot előállítanom, melyeknek összetétele eltér egymástól és így a kiindulási anyagétól is. Elmondható tehát, hogy az enantiomerek önszerveződése megtörténik a gáz antiszolvens frakcionálás körülményei között végbemenő fluid-szilárd fázisátmenet során is. A 3- és 4-klórmandulasav esetén jól látható limitáló összetételek erősen korrelálnak az enantiomerkeverékek atmoszferikus olvadási eutektikumaiával. A limitáló

<sup>15</sup> Q. He, J. Zhu, H. Goma, M. Jennings, S. Rohani, Identification and characterization of solid-state nature of 2-chloromandelic acid, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 1835–1844. doi:10.1002/jps.21560.

<sup>16</sup> Y. Zhang, A. Ray, S. Rohani, Measurement and prediction of phase diagrams of the enantiomeric 3-chloromandelic acid system, Chem. Eng. Sci. 64 (2009) 192–197. doi:10.1016/j.ces.2008.10.010.

összetétel két oldalán megfigyelt viselkedés igen hasonló a lassú, légköri nyomáson végrehajtott kristályosítások során tapasztaltakhoz. Ez a viselkedés valószínűsíti, hogy a szétválasztott termékek összetételét az egyensúlyi viszonyok határozzák meg.

Csakúgy, mint az 1-feniletánammónium 4-kloromandelát esetében, kísérletesen vizsgáltam a vegyületek nagynyomású rendszerben érvényes oladási fázisdiagramjait (11. ábra).



11. ábra – A 2-, 3- és 4-klórmandulasavak (balról jobbra) oladási viselkedése légköri nyomáson és szén-dioxid atmoszférában A) Légköri nyomásra számított oladási likvidusz görbe; B) 16 MPa nyomásra számított oladási likvidusz görbe; C) Légköri nyomáson, DSC-vel mért oladáspontok; D) Nagynyomású DSC-vel, 16 MPa nyomáson mért oladáspontok; E) Az oladás kezdete a látóüveges cellában végzett mérések során 16 MPa nyomáson; F) A teljes szilárd minta megolvadásának hőmérséklete a látóüveges cellában 16 MPa-on; G) A látóüveges cellában megfigyelt első oladáspont 20 MPa nyomáson; H) A teljes szilárd minta megolvadásának hőmérséklete 20 MPa nyomáson

Az enantiomerkeverékek esetén sikeres nagynyomású DSC mérésekben határoztam meg a Schröder–van Laar és Prigogine–Defay egyenletek konstansait: a racém vegyületek és az enantiomerek oladáspontját és oladáshőjét. Így lehetővé vált megvizsgálnom, hogy az egyenletek alkalmazhatóak-e nyomás alatti rendszerekben. A nyomás alatt jellemző likvidusz görbék számítása mellett látóüveges cellás méréseket végeztem a görbék lefutásának ellenőrzésére. A háromszög alakú jelölök minden esetben az első folyadékcsepp megjelenésének hőmérsékletét mutatják. Ez a hőmérséklet közelíti az eutektikus oladási hőmérsékletet, és – 16 MPa nyomáson – mindhárom esetben jól közelíti a számolt görbe által mutatott értéket. A számított görbék pontosságának igazolása érdekében a 3- és 4-klórmandulasavak eutektikus összetételű keverékein is elvégeztem a DSC méréseket 16 MPa nyomáson. Az, hogy csupán egy oladási csúcsot láttam megerősíti a minták eutektikus viselkedését. Az oladási hőmérsékletek is jó egyezést mutattak a vegyületek jellemző értékeivel. A látóüveges cellában mért végső oladási hőmérsékletek 16 MPa nyomáson követik a számított görbe tendenciáját, szintén minimummal rendelkeznek a jósolt eutektikus összetétel környezetében. Ezen eredmények megerősítik, hogy a Schröder–van Laar és Prigogine–Defay alkalmazhatóak a nagynyomású oladási fázisegyensúly leírására is.

#### 4. Tézisek

1. Elsőként alkalmaztam a gáz antiszolvens frakcionálást az 1-feniletánammónium-mandelát és az 1-feniletánammónium-4-kloromandelát diasztereomer sók átkristályosításon alapuló továbbtisztítására. A 4-klórmandulasavból képzett só esetén a művelet hatékonyságát összehasonlítottam az irodalomban leírt atmoszferikus kísérletekével az efficiency of diastereomeric enrichment mennyiség használatával. A gáz antiszolvens frakcionálás e tekintetben hasonló hatékonysággal végezhető. [I]; [III]
2. Részletesen vizsgáltam az enantiomertiszta 1-feniletánamin és a 4-klórmandulasav különböző enantiomerkeverékeiből előállítható sók gáz antiszolvens frakcionálással történő átkristályosítását. A tisztítást limitáló összetételt határoztam meg a kiindulási *de* – termék *de* diagramon. A diagramot összevettem a vegyület atmoszferikus olvadási fázisdiagramjával, és megállapítottam, hogy a limitáló összetétel és a só olvadási eutektikus összetétele erősen korrelál. [I]
3. Elsőként figyeltem meg az enantiomerkeverékek önszerveződését (*self-disproportionation of enantiomers*) a gáz antiszolvens frakcionálás során. A jelenséget a 2-, 3- és 4-klórmandulasav szkalemikus keverékeinek példáján mutattam be. [II]
4. Felvettem a 2-, 3- és 4-klórmandulasavak termék *ee* – kiindulási *ee* diagramjait gáz antiszolvens frakcionálás módszerrel. A három vegyületből kettő (3- és 4-klórmandulasav) esetében a továbbtisztulást limitáló összetételt azonosítottam. Rögzítettem a vegyületek atmoszferikus olvadási fázisdiagramjait, és összevettem az átkristályosítás során kapott eredményekkel. Elsőként figyeltem meg, hogy a limitáló összetétel és az olvadási eutektikus összetétel erősen korrelál. [II]
5. Elsőként vizsgáltam a nagynyomású szén-dioxid hatását a királis olvadási fázisdiagramokra, a 2-, 3- és 4-klórmandulasavak mintapéldáján. Bizonyítottam, hogy a Schröder – van Laar és Prigogine – Defay egyenletek alkalmasak a nagynyomású szén-dioxid atmoszférában mérhető királis olvadási fázisdiagram leírására is. [IV]

#### 5. Jövőbeli tervek és esetleges alkalmazások

Noha nem ismerek példát az enantiomerkeverékek antiszolvens kicsapáson alapuló továbbtisztításának ipari alkalmazására, a szuperkritikus szén-dioxid alacsony toxicitásának és zöld oldószer jellege, illetve a szerves oldószerek mennyiségének csökkentésének lehetősége ígéretes. Olyan esetekben amikor a képződő részecskék szemcsemérete (például a jó oldódási

tulajdonságokhoz szükséges nagy fajlagos felület miatt), illetve a részecskeméret-eloszlás fontos szempont, a műveletek alkalmazása megfontolandó, különösen, ha a képződő termék egyből alkalmazható.

A nagynyomású olvadásponti mérések viszonylag széles irodalommal rendelkeznek, azonban a királis hőmérséklet-összetétel diagramokat korábban nem tanulmányozták. Amellett, hogy mélyebb bepillantást sikerült nyerni a kölcsönhatásokba, melyek a nagynyomású, királis elválasztást célzó frakcionálási műveletek kimenetelét befolyásolják, az eredmények más eutektikus viselkedést mutató rendszer működésének megértéséhez is hozzájárulhatnak. A nagynyomású fázisegyensúlyokkal, és azok antizsolvens eljárásokkal való korrelációjával kapcsolatos ismeretek további mélyítése érdekében egy jövőbeli terv – amelynek kivitelezését már megkezdtük – a nagynyomású olvadási egyensúlyok szerves segédoldószer jelenlétében történő vizsgálatait. Ez a terület új kísérleti módszerek kidolgozását követeli meg, melyeken már jelenleg is dolgozunk.

#### **A tézispontokhoz kötődő közlemények nemzetközi folyóiratokban**

- [I] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Fast further purification of diastereomeric salts of a nonracemic acid by gas antisolvent fractionation, *Chirality*. 29 (2017) 610–615. doi:10.1002/chir.22730. (IF:1,833)
- [II] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, A fast, new method to enhance the enantiomeric purity of non-racemic mixtures: self-disproportionation of enantiomers in the gas antisolvent fractionation of chlorine-substituted mandelic acid derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*. 28 (2017) 1568–1572. doi:10.1016/J.TETASY.2017.09.005. (IF:2,377, FH: 2)
- [III] M. Kőrösi, A. Sedon, K. Komka, T. Sohajda, E. Székely, Gas Antisolvent Fractionation: a New Method to Obtain Enantiopure Compounds, a Case Study on Mandelic Acid, *Period. Polytech. Chem. Eng.* 63 (2018) 130–137. doi:10.3311/PPch.11741. (IF:1,382)
- [IV] M. Kőrösi, J. Béri, A. Hanu, S. Kareth, E. Székely, High-pressure melting equilibrium of chiral compounds: A practical study on chlorinated mandelic acids under carbon dioxide atmosphere, *J. CO<sub>2</sub> Util.* 37 (2020) 173–179. doi:10.1016/j.jcou.2019.11.026. (IF: 5,189)

#### **Saját bemutatású szóbeli előadások**

- [1] M. Kőrösi, J. Béri, E. Varga, E. Székely, Enantiomerkeverék-továbbtisztítás gáz antizsolvens frakcionálással: a 3-klórmandulasav tisztíthatóságának és nagynyomású

- olvadási viselkedésének összevetése, XXV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, p. 42, Kolozsvár, Románia 2019
- [2] M. Kőrösi, J. Béri, A. Hanu, M.-A. Wüstkamp, S. Kareth, E. Székely, The effect of carbon dioxide pressure on the melting phase equilibrium of chiral mandelic acid derivatives, 17th European Meeting on Supercritical Fluids- EMSF 2019., p. 76-77, ISBN: 978-84-09-10484-0, Ciudad Real: Institute of Chemical and Environmental Engineering, Spanyolország 2019
- [3] M. Kőrösi, J. Béri, J. Madarász, T. Sohajda, A. Hanu, S. Kareth, E. Székely, Enantiomeric enrichment by gas antisolvent fractionation, Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása konferencia, p. 10., ISBN 978-963-313-287-6, BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest, 2018
- [4] M. Kőrösi, Nem-racém enantiomerkeverékek továbbtisztítása gáz antizolvens frakcionálással, XV. Oláh György Doktori Iskola PhD Konferenciája, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2018
- [5] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Enantiomeric enrichment by antisolvent fractionation of the diastereomeric salt 4-chloromandelic acid, 16<sup>th</sup> European Meeting on Supercritical Fluids-EMSF 2017., p. 81. ISBN 978-989-207-507-5 Lisbon: Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Portugália 2017
- [6] M. Kőrösi, E. Székely, A. Zodge, T. Sohajda, 4-klórmandulasa resolválása és enantiomerkeverékeinek továbbtisztítása gáz antizolvens kristályosítással, XXXIX. Kémiai Előadói Napok, p. 199., ISBN 978-963-9970-73-1, Szeged, 2016

### **Saját bemutatású poszterek**

- [7] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Klórozott mandulasav származékok gáz antisolvens frakcionálással történő átkristályosítása: egy új módszer nem racém enantiomerkeverékek továbbtisztítására, XIV. Oláh György Doktori Iskola PhD Konferenciája, p. 46., Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2017
- [8] Kőrösi M., Tárkányi M., Zodge A., Varga D., Sohajda T., Székely E., Chiral resolution in supercritical carbon dioxide: a background study on two carboxylic acids, Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása konferencia, BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, p. 34., ISBN 978-963-313-179-4, Budapest, 2015

### **Egyéb közlemények nemzetközi folyóiratokban**

- [9] A. Zodge, M. Kőrösi, M. Tárkányi, J. Madarász, I. M. Szilágyi, T. Sohajda, E. Székely, Gas Antisolvent Approach for the Precipitation of  $\alpha$ -Methoxyphenylacetic Acid – (R)-1-Cyclohexylethylamine Diastereomeric Salt, Chem. Biochem. Eng. Q. 31 (2017) 335–341. doi:10.15255/CABEQ.2016.1023. (IF:1,383)
- [10] A. Zodge, M. Kőrösi, J. Madarász, I.M. Szilágyi, E. Varga, E. Székely, Gas Antisolvent Fractionation: A New Approach for the Optical Resolution of 4-chloromandelic Acid, Period. Polytech. Chem. Eng. 63 (2019) 303–311. doi:10.3311/PPCH.12910. (IF:1,382)
- [11] M. Kőrösi, J. Béri, A. Sedon, K. Komka, E. Székely, New vapour-liquid equilibrium data on the ternary system carbon dioxide – methanol – dimethyl sulphoxide, Fluid Phase Equilib. 497 (2019) 133–139. doi:10.1016/J.FLUID.2019.05.024. (IF:2,197)

### **Társszerzői részvétel konferenciákon bemutatott előadásokban és poszterekben**

- [12] A. Zodge, M. Kőrösi, D. Hunyadi, I. Kmech, J. Madarász, I. M. Szilágyi, T. Sohajda, E. Székely, Enantioselective diastereomeric salt formation of 4-chloromandelic acid with (R)-(+)- $\alpha$ -Phenylethylamine in supercritical CO<sub>2</sub>, p. 149. 15th European Meeting on Supercritical Fluids, Essen, Németország, 2016
- [13] A. Zodge, M. Kőrösi, I. Kmech, J. Madarász, T. Sohajda, E. Székely, Gas antisolvent precipitation of 4-chloromandelic acid with (R)-(+)- $\alpha$ -Phenylethylamine and (R)-1-cyclohexylethylamine in supercritical CO<sub>2</sub>, 15th European Meeting on Supercritical Fluids, Essen, Németország, 2016
- [14] E. Székely, M. Zsemberi, L. Lőrincz, M. Kőrösi, A. Zodge, T. Sohajda, J. Madarász, Towards pure enantiomers with supercritical carbon dioxide based crystallizations, 22nd

International Congress of Chemical and Process Engineering, CHISA 2016 and 19th Conference on Process Integration, Modelling and Optimisation for Energy Saving and Pollution Reduction, p. 683-684., ISBN 978-151-085-962-3, PRES, Prága, Csehország 2016

- [15] A. Zodge, M. Kőrösi, M. Tárkányi, J. Madarász, I. M. Szilágyi, S. Boyajiev, T. Sohajda, E. Székely, Influence of pressure on antisolvent precipitation and particle shapes, Szuperkritikus oldószerek analitikai és műveleti alkalmazása konferencia, p. 20., ISBN 978-963-313-179-4, BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest, 2015
- [16] A. Zodge, M. Kőrösi, M. Tárkányi, D. Hunyadi, P. Bombicz, J. Madarász, I. M. Szilágyi, T. Sohajda, E. Székely, Enantioselective diastereomeric salt precipitation of 2-Methoxyphenylacetic acid using (*R*)-1-Cyclohexylethylamine with supercritical carbon dioxide, 10th European Congress of Chemical Engineering - 3rd European Congress of Applied Biotechnology - 5th European Process Intensification Conference: ECCE10+ECAB3+EPIC5., Nizza, Franciaország 2015
- [17] A. Zodge, M. Kőrösi, J. Dingemans, E. Székely, Supercritical antisolvent precipitation for separation of enantiomers, p. 71., 52<sup>nd</sup> EHPRG Meeting, Lyon, Franciaország, 2014

