



4-Klórmandulasav rezolválása gáz antiszolvens kristályosítási technika alkalmazásával

TDK dolgozat

Készítette: Kőrösi Márton

Másodéves vegyészmérnöki MSc hallgató

Témavezető: Dr. Székely Edit

Docens, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Konzulens: Amit Zodge

Doktoráns, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Budapest, 2015. október

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	2
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1 Kiralítás, resolválás	3
2.2 A szuperkritikus szén-dioxid jellemzői, felhasználása	6
2.3. Resolválás szuperkritikus szén-dioxid közegben	11
2.4. A vizsgált vegyületek	12
2.4.1. 4-klórmandulasav	12
2.4.2. 1-Feniletánamin	14
2.5.1. Kapilláris elektroforézis	15
2.5.2. Röntgen pordiffrakció	18
2.5.3. Pásztázó elektronmikroszkópia	20
3. KÍSÉRLETI MUNKA	22
3.1. Felhasznált anyagok	22
3.2. A mérések során használt berendezések	22
3.2.1. A fázisegyensúlyi mérések során használt nagynyomású látóüveges cella	23
3.2.2. Látóüveges autokláv	24
3.2.3. Laboratóriumi autokláv	26
3.3. Mérési eljárások	27
3.3.1. Nyomás alatti mérések	27
3.3.1.1. Opálosodási pont mérés	27
3.3.1.2. Gáz antiszolvens kristályosítás látóüveges laboratóriumi autoklávban	28
3.3.1.3. Gáz antiszolvens kristályosítás laboratóriumi autoklávban	28
3.3.2. A keletkezett termékek elemzése	29
3.3.2.1. Az enantiomertisztaság meghatározása kapilláris elektroforézissel	29
3.3.2.2. A raffinátumok röntgen pordiffrakciós vizsgálata	30
3.3.2.3. A raffinátumok pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálata	30
3.4. Számítási módszerek	31
4. EREDMÉNYEK, ÉRTÉKELÉS	33
4.1. Opálosodási pont mérések	33
4.3. Resolválás gáz antiszolvens kristályosítási technikával laboratóriumi autoklávban	39
4.4. Röntgen pordiffrakciós felvételek	43
4.5. Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek	45
5. ÖSSZEFOGLALÁS	50
6. IRODALOMJEGYZÉK	52
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	56
MELLÉKLET	57

1. BEVEZETÉS

A természetben gyakran megjelenik az aszimmetria, találkozhatunk vele például csigák házáit, a Coriolis-erő által létrehozott örvényeket szemlélve, vagy pusztán saját kezeinkre tekintve. Gyakorta jelenik meg ez az aszimmetria molekuláris szinten is, illatanyagok, aromák molekulái között, de sokszor gyógyszerek, növényvédő szerek, kozmetikumok hatóanyagai között is. Mivel ilyen hatóanyagokat rendkívül nagy mennyiségben használunk fel, szükséges a legtöbbször igen különböző élettani hatású enantiomerek tiszta formában, akár szintetikus úton történő előállítás. A sokszor drága, nagy munka-, idő- és vegyszerigényű sztereoselektív szintézisek helyett még ma is gyakran használják a könnyebben előállított racém anyag rezolválását, melynek egyik módja a valamilyen alkalmas rezolválószerrel történő diasztereomer só képzése, majd elválasztása. Erre nyújt lehetőséget például a szuperkritikus szén-dioxid segítségével elvégzett frakcionált kristályosítás.

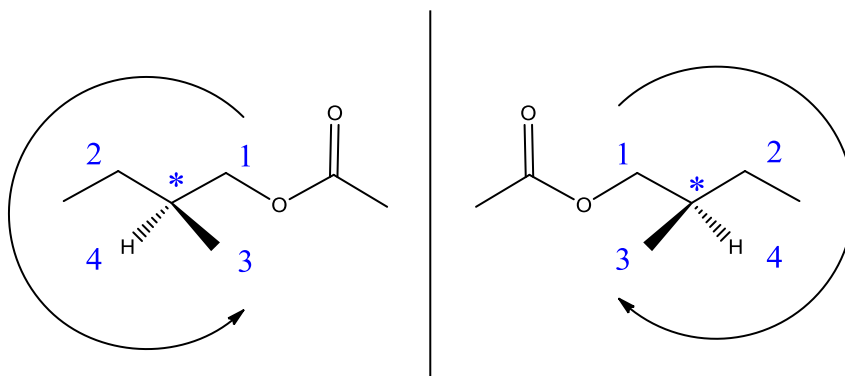
Napjaink fontos ipari trendje a környezettudatosságra, fenntarthatóságra való törekvés. Gyakorta igyekeznek a gyártási folyamatokat valamilyen ipari ökológia mentén felépíteni, a káros, környezetszennyező anyagok használatát háttérbe szorítani, megvizsgálni más iparágak melléktermékeinek felhasználási lehetőségeit. A szuperkritikus szén-dioxid sok esetben alkalmas lehet a nehezen visszanyerhető szerves oldószer kiváltására. Könnyű regenerálhatósága mellett előnye, hogy klasszikus értelemben nem toxikus, valamint ipari füstgázokból nagy mennyiségben nyerhető. Ezen indokok miatt ma korlátozás nélkül használható oldószer. Kutatócsoportunk tagjai számos rezolválási rendszert tanulmányoztak, ahol a frakcionált kristályosítást, vagy az extrakciós elválasztást szuperkritikus szén-dioxid felhasználásával valósították meg.

TDK-munkám során egy eddig csak atmoszférikus körülmények között vizsgált, diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválást valósítottam meg. A frakcionált kristályosításhoz gáz antizolvens technikát alkalmaztam. A műveleti paraméterek hatását vizsgáltam a királis megkülönböztetésre, illetve a kinyerhető anyagmennyiségekre. Látóüveges autoklávban figyeltem meg a kristályosodást, majd a rendelkezésemre álló eszközök nyújtotta korlátokon belül optimáltam az elválasztást. A keletkező kristályos terméket porröntgen diffrakcióval azonosítottam, a kristályok habitusát pásztázó elektronmikroszkóppal tanulmányoztam.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Kiralitás, reszolválás

Az azonos összegképlettel, de különböző szerkezeti képlettel leírható szerves vegyületeket izomereknek nevezzük. Geometriai izomereknek tekintjük azokat a vegyületeket, melyek az atomok kapcsolódási sorrendjében (konstitúciós izoméria) nem, csak az egyes csoportok térbeli elhelyezkedésében különböznek egymástól. A geometriai izomereket két csoportra oszthatjuk, diasztereomerekre és enantiomerekre [1]. Az olyan molekulát, mely saját tükörképével nem hozható fedésbe, királis molekulának nevezzük [2]. Az ilyen molekulák nem rendelkeznek belső szimmetriasíkkal, a legtöbb esetben tartalmaznak valamilyen aszimmetriacentrumot. A kiralitáscentrum sok esetben olyan szénatom, melyhez 4 különböző ligandum kapcsolódik. Szerkezeti képletek felrajzolásakor a kiralitáscentrumot *-gal szokás megjelölni. Ismeretesek azonban aszimmetrikusan szubsztituált heteroatomok, valamint axiális, planáris és helikális kiralitást mutató molekulák is. Királis molekulák tükörképi párjait nevezzük enantiomereknek. Minden olyan geometriai izomériát, amely nem sorolható be az enantiomériába, diasztereomériának tekintünk. Az enantiomerek akirális közegben azonos fizikai és kémiai sajtságokkal rendelkeznek. Amennyiben egy királis vegyület két enantiomerje ekvimoláris mennyiségben van jelen, racém vegyületről beszélünk. Amennyiben ez az arány valami miatt eltolódik, a vegyület optikailag aktívvá válik. A polarizált fény síkját balra forgató izomer a (-), míg a jobbra forgató a (+) optikai izomer. A forgatóképesség nem mutat szoros összefüggést az abszolút konfigurációval, melyet a Cahn-Ingold-Prelog konvenció alapján, a molekula sztereoképletét felrajzolva alkalmazhatunk (1. ábra).



1. ábra - Az etil-2-metilbutanoát molekula két enantiomere. *-gal jelöltem meg az aszimmetrikus szénatomot. A CIP-szabálynak megfelelően bal oldalon látható az (S), míg jobb oldalon az (R) enantiomer.

A természetben is számos királis vegyület fordul elő, például aminosavak, alkaloidok, szteroidok. Noha az enantiomerek akirális körülmények között nem mutatnak különbségeket, élettani hatásuk kisebb-nagyobb mértékben eltérhet. A jelenségre a legismertebb, leginkább hírhedt példa a forgalomból 1962-ben kivont Contergan nevű gyógyszerkészítmény [3]. A gyógyszert az 1950-es évek végén állították forgalomba, várandós nők rosszulleteinek csökkentésére. Az orvosság bevétele követően azonban a királis hatóanyag, a tálidomid mindkét enantiomere megjelent a szervezetben. A rosszulletet csillapító optikai izomer mellett tehát jelen volt a teratogén hatású antipód is. A magzatkárosító hatás mechanizmusát azóta sem sikerült felderíteni, azonban a tálidomidot sikerrel alkalmazták a leprózis és az immunrendszer daganatos megbetegedése, a myeloma multiplex kezelésére. Királis hatóanyagú gyógyszer ma már csak akkor hozható forgalomba, ha az csak az egyik enantiomert tartalmazza (ilyenkor az antipód szennyezőként kezelendő), vagy akkor, ha bizonyított, hogy a másik enantiomer jelenléte semmilyen káros hatással nem bír a szervezetre [4]. Találhatunk azonban olyan molekulát is, amely esetében a hatás közel sem ilyen drámai. Az etil-2-metilbutanoát (*1. ábra*) molekulát vörösborokból sikerült kimutatni. A vörösborokat királis gázkromatográfiával elemezték, és megállapították, hogy míg az (*R*) izomer gyümölcsös, zöldséges, zöldalmára emlékeztető aromát kölcsönöz a bornak, az (*S*) enantiomer íze, illata nem meghatározható, kellemetlen, oldószer-szerű.

Rendkívül fontos tehát a gyógyszerhatóanyagok enantiomertiszta formában történő előállítására, de a mezőgazdaságban is találhatunk példát királis vegyületekre, ilyenek a növényvédőszer piretroidok. Néhány vegyület, például a narancs és a citrom – a két enantiomer – illatanyaga, a limonén természetes forrásból optikailag aktív formában nyerhető ki. Azon anyagok esetében, amelyeknél nem áll rendelkezésre ilyen forrás, valamilyen módon elő kell állítani az optikailag tiszta anyagot. Napjainkban gyorsan fejlődnek a sztereoszelektív szintézisek, és az őket lehetővé tevő királis katalizátorok. Számos olyan vegyület van azonban, melynek aszimmetrikus szintézise nem, vagy csak nagyon drágán megvalósítható. Ekkor a racém vegyületet eredményező szintézis, és az azt követő rezolválás a járható út. Fizikai úton (például polarizált fényrel történő besugárzás által) csak nagyon csekély eredmény érhető el [5]. Eredményesebbek a fizikai-kémiai módszerek. Ilyen a királis oldószerrel történő extrakció, a szilárd felületen, részecskéken történő adszorpció, vagy a királis kromatográfia. Utóbbi, noha kényelmes, és viszonylag gyors módja az enantiomerek előállításának, preparatív léptékben rendkívül költséges. Kémiai átalakítással járó folyamatok is használhatók az enantiomerek megkülönböztetésére. Kinetikus rezolválás esetén az egyik enantiomer gyorsabban reagál,

mint a másik, de előfordul olyan eset is, hogy az egyik antipód reakciója kinetikailag gátolt. Gyakran használnak enzimkatalízist az ilyen rezolválás megvalósítására.

A rezolválás megvalósítható úgy is, ha az enantiomerek valamilyen megoszlását idézzük elő két, egymástól elkülönülő fázis között. Ez jelentheti valamilyen új fázis létrehozatalát (pl. kristályosítást) az oldat mellett, de hozzáadhatunk a rendszerhez egy újabb fázist képző segédanyagot is (valamilyen oldószert, vagy szorbenst). Konglomerátumképző anyagok esetén a kristályosítás lehetséges rezolválószer adagolása nélkül is. Ha az adott körülmények között az enantiomerek oldhatósága kisebb, mint a racém vegyületé, megvalósítható az indukált kristályosítás. A racém konglomerátum mellett az egyik enantiomer kis feleslegét tartalmazó oldatot az adott enantiomerrel beoltva megindítható a kristályosítás. Szűrés után az anyalúgban racém anyag adagolásával az eredeti helyzet tükörképe állítható helyre: a másik enantiomer lesz főlegben. Így ismét elvégezhető a kristályosítás.

Racémátok esetén diasztereomerek létrehozása után, valamilyen eltérő fizikai tulajdonságuk – jellemzően oldhatóságuk – alapján végezhető el az elválasztás. Ilyenkor először az alkalmas rezolváló ágenszt kell megtalálni, majd elő kell állítani a megfelelő diasztereomereket, melyeket el kell választani egymástól. A kívánt diasztereomer további tisztítása mellett el kell végezni az elválasztási folyamat optimalizálását is [6]. Léteznek kovalens, és komplex jellegű diasztereomerek is, ezek tárgyalása azonban jelen dolgozatom kereteit meghaladja. Részletesebben a diasztereomer sóképzéssel elvégezhető rezolválásokat mutatom be. A rezolválószer gyakran választják ki a racém molekulával mutatott strukturális hasonlóság alapján, mely nemcsak a hasonló funkciós csoportokban nyilvánulhat meg, hanem a molekula hasonló alakjában, méretében is [7]. Ennek köszönhetően esetenként a rezolválni kívánt molekula egyik enantiomeréből képeznek valamilyen, az elválasztásra alkalmas származékot. A rezolváló ágens kiválasztásában segítséget nyújthat a Marckwald-szabály: „Racémát kölcsönhatása egy másik racemáttal mindig tükörképi.” [5] Ennek értelmében végezhető el a fordított rezolválás: egy ismert rezolválási rendszer esetén a racém vegyület valamelyik tiszta enantiomere használható az eredeti rezolválószer tisztítására. A racémhoz képest ekvivalens mennyiségű rezolváló ágens alkalmazásakor valóban a két diasztereomer só oldhatósága közötti különbség segíti elő az elválasztást. Ilyenkor általában a két reagens oldatait öntik össze, de előfordul, hogy együtt oldják fel őket. Félekvivalens mennyiségű rezolváló ágens hozzáadásakor gondoskodni kell a rezolváló ágenssel el nem reagáló enantiomer oldatban tartásáról. A Pope-Peachy módszer szerint ezt valamilyen erős sav vagy bázis (rendre bázikus vagy savas karakterű racém anyag esetén) szintén félekvivalens mennyiségű bemérésével érik

el [8]. Ilyenkor mindenképp homogén oldatot kell létrehozni a kristályosítás megkezdése előtt. Ismertek olyan esetek is, ahol az akirális hozzáadékok szerepét maga az oldószer tölti be, ilyenkor külön vegyszer adagolása nem szükséges. A holland rezolválás során a rezolváló ágenshez szerkezetileg igen hasonló királis hozzáadékokat alkalmaznak kis mennyiségben. Ez a hozzáadékok jelentősen megnövelheti az elérhető enantiomertisztaságot. Jó példa a jelenségre az ibuprofén 1-feniletánaminnal történő rezolválása, melynél a körülbelül félekvivalens mennyiségű aminhoz képest 7%-ban volt jelen 2- illetve 4-benziletánamin [9]. Víz, és egy vízzel nem elegyedő másik oldószer használata esetén akirális hozzáadékok nélkül valósítható meg a rezolválás. A kémiai reakció a vizes fázisban történik, a diasztereomer só kiválása a két oldószer közötti határfelületen indul meg. Az el nem reagált enantiomer a szerves oldószerbe oldódik át. A módszer segítségével nagy hatékonysággal választhatóak el egymástól az enantiomerek. Amennyiben két racém anyagot (egy savat és egy bázist) tartalmazó oldatból az egyik diasztereomerrel történő beoltásra csak az adott diasztereomer kristályosodik, kölcsönös rezolválásról beszélünk. A rezolválási eljárások sokkal gazdaságosabbá tehetők, ha a nem kívánt enantiomert valamilyen módon racemizálják. Ismertek olyan esetek is, amelyeknél ez már a rezolválás körülményei között végbemegy.

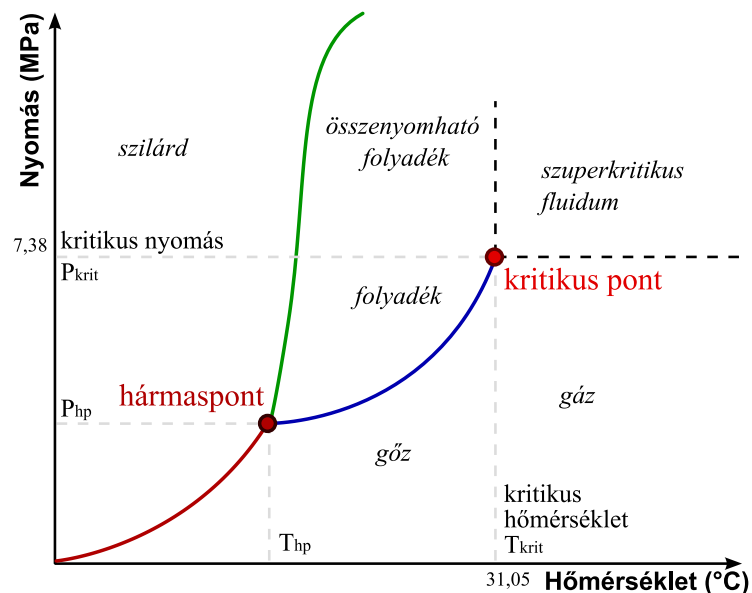
2.2 A szuperkritikus szén-dioxid jellemzői, felhasználása

Napjainkban, az egyre növekvő termék-igények, az egyre szigorúbb környezetvédelmi és terméktisztasági előírások és irányelvek komoly feladatok elé állítják az ipari szakembereket. Ennek hatására épül ki egy olyan ipari ökológiai rendszer, melyben törekszünk a rendelkezésre álló anyagok minél hatékonyabb felhasználására. Így célul tűzhetjük ki azt is, hogy olyan alapanyagokat, segédanyagokat használjunk, melyek valamilyen más iparágban használhatatlan melléktermékként keletkeznek.

A manapság nagy mennyiségben felhasznált szerves oldószerek többsége tűzveszélyes, rengeteg közülük toxikus, környezetkárosító hatású. Sokszor nehéz őket elválasztani a termékektől, és az elválasztó műveletek rendkívül energiaigényesek (pl. desztilláció). Bizonyos esetekben a szuperkritikus fluidumok oldószerként történő alkalmazása alternatívát jelenthet a szerves oldószerek használatára.

Szuperkritikus fluidumról akkor beszélünk, ha egy anyagot kritikus nyomása és kritikus hőmérséklete (együtt az anyag kritikus pontja) fölé juttatunk. Kritikus pontja elvileg minden anyagnak van, ugyanakkor számos vegyület elbomlik a kritikus paraméterek elérése előtt. A szuperkritikus fluidumok a gázokhoz hasonlóan kitöltik a rendelkezésükre álló teret. Fizikai-

kémiai tulajdonságaik, így sűrűségük, viszkozitásuk, oldóképességük, és diffúziós állandójuk a folyadékok és a gázok jellemző értékei közé esnek. Nagy előnyük, hogy tulajdonságaik a műveleti paraméterek beállításával finomhangolhatók. Noha például a kőolajiparban propánt használnak bizonyos extrakciós műveletekhez, a szuperkritikus szén-dioxid a legelterjedtebben használt és kutatott szuperkritikus oldószer. A szén-dioxid üvegházhatású gáz, oldószerként történő alkalmazása mégsem jelent többlet terhelést a légkörre nézve, mivel általában ipari füstgázokból állítják elő. Sok szerves oldószerrel ellentétben, klasszikus értelemben nem toxikus, nem gyúlékony, biztonságtechnikai kockázatot így főként a nagy nyomás alkalmazása jelenthet. A szén-dioxid kritikus paraméterei (2. ábra) viszonylag alacsonyak. Ugyanakkor elsősorban apoláris, és kismolekulás anyagok esetén alkalmazható, noha segédoldószer adagolásával oldóképessége megnövelhető. Előnyös tulajdonságainak köszönhetően ma már több, mint 300 ipari létesítményben használnak szuperkritikus szén-dioxidos technológiát [10].



2. ábra - A szén-dioxid fázisdiagramjának sematikus ábrája, a kritikus nyomás és a kritikus hőmérséklet feltüntetésével

A legismertebbek az élelmiszeripari extrakciós példák: kávé és tea koffeinmentesítésére, dohány nikotinmentesítésére, illat- és ízanyagok kinyerésére használják a szuperkritikus szén-dioxidot, de használják faanyagok impregnálására is. Történtek vizsgálatok olajhomokból történő kőolaj-extrakcióra is. Ebben az esetben alkohol segédoldószer (entrainer) hozzáadásával növelték meg az apoláris szén-dioxid oldóképességét [11]. De a szuperkritikus szén-dioxidot számos más területen is felhasználják, kutatják felhasználási lehetőségeit. Ilyen terület például a szén-dioxiddal segített extrúzió, vagy a szerves habosítóanyagok kiváltása a polimertechnológiában. Aerogélek szárítása során elkerülhető a gáz-folyadék-szilárd

határfelületek kialakulása, és a termék degradációja az itt fellépő nagy felületi feszültségek miatt [12]. Heterogén kémiai reakciók (enzimkészítménnyel történő katalízis, vagy felületi reakciók) esetén nagyobb reakciósebességet biztosít a szén-dioxidban tapasztalható jobb diffuzivitás és anyagtranszport [10].

Az általam is vizsgált kristályosítási művelet a biológiai hatóanyagok (gyógyszerek, növényvédő szerek, de akár élelmiszerek, tápanyagok) gyorsabb felszívódását segítő mikronizálási eljárások közé sorolható. Mikronizálnak továbbá petrokkémiai termékeket is, de festékanyagokon, robbanóanyagokon is végeznek hasonló eljárásokat. Rossz vízoldhatóságú biológiai anyagokban az apró részecskék létrehozása a fajlagos felület drasztikus megnövelésén keresztül segíti elő a felszívódást. Szuperkritikus szén-dioxid felhasználásával a szükséges szerves oldószer mennyisége redukálható, vagy teljesen elhagyható. Optimálisan beállított művelet esetén a kristályok mérete és morfológiája is meghatározható, ráadásul nagyon szűk méreteloszlással rendelkező kristályos halmaz hozható létre. A mikronizálási műveleteket N. Esfandiari [13], illetve Ž. Knez és munkatársai [14] írásai alapján foglalom össze.

A műveleteket a szén-dioxid szerepe szerint sorolhatjuk csoportokba. A RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution) kristályosítás során a szén-dioxid oldószer. Számos olyan műveletet ismerünk, melyekben a szén-dioxid antiszolvens (kicsapószer) szerepet tölt be (GAS, SAS, SEDS, ASES, SFEE). Ezzel szemben a PGSS (Particles from Gas Saturated Solution) eljárásban a szén-dioxid mint oldott komponens van jelen.

A RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution) eljárásban a szerves oldószer teljes kizárása mellett, valamilyen anyagot szuperkritikus szén-dioxidban oldanak. Az oldatot ezután egy speciális fúvókán keresztül expandálják. A kristályok mérete jól szabályozható, általában nanorészecskék keletkeznek az expanzió során létrejövő igen nagy túltelítettség miatt. A folyamat hátránya a homogén oldat előállításához szükséges nagy nyomás és magas hőmérséklet, valamint a rendkívül nagy mennyiségű szén-dioxid: egy 10^{-4} móltört mellett oldódó anyag már jó oldhatóságúnak számít. Noha méretnövelése nem lenne túlzottan bonyolult, az általa előállított termék rendkívül drága lenne. Így a jövőben valószínűleg csak igen drága, különleges minőségű, de kis mennyiségben szükséges termékek előállítására terjedhet el.

A CSS (Crystallization from Supercritical Solution) technika során a nyomás és/vagy a hőmérséklet megváltoztatásával érik el a megfelelő (beállítható mértékű) túltelítettséget. A művelet előnye, hogy a szükséges berendezés viszonylag egyszerű: egy nyomástartó edény a

megfelelő feltöltő és leeresztő rendszerrel. Ipari alkalmazására azonban nincs (és várhatóan nem is lesz) példa, mivel a rendkívül nagy gázigény miatt nagyméretű, nehezen fűthető és hűthető berendezésre lenne szükség. Ráadásul a technika sajnos csak szakaszos üzemben működik.

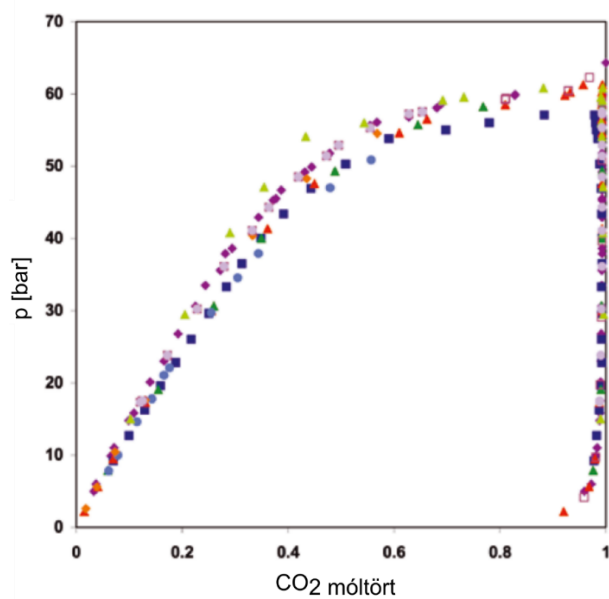
Az úgynevezett antiszolvens eljárások számos esetben speciális, egyéb módszerrel csak nagyon nehezen létrehozható termékekhez engednek hozzáférést. Segítségükkel viszonylag enyhe körülmények között végezhető el a kristályosítás, és a szén-dioxid mellett sokszor az anyalúg is visszanyerhető, újra felhasználható. Mivel nem csak egy féle anyag kristályosítható egyszerre, akár kompozit termékek is létrehozhatók, melyek például a kontrollált hatóanyag-leadású gyógyszerek esetében rendkívül hasznosak. Ugyanakkor a szerves oldószer jelenléte, valamint a megvalósítható szakaszos, illetve félfolyamatos technológiák hátrányt jelentenek. A műveleti csoportosítást itt a szén-dioxid és a szerves oldószeres oldat érintkeztetésének módja alapján végezzük.

A RESS eljáráshoz hasonlóan működik a SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical CO₂). Azonban itt egy koaxiális elrendezésű kettős fűvókát használnak, melybe egyszerre juttatják bele a szuperkritikus szén-dioxidot, és a szerves oldószeres oldatot. A szén-dioxid a szerves oldat cseppjeibe diffundál, megduzzasztva azokat. Az ily módon lecsökkenő oldóképességnek köszönhetően történik meg a kristályok kiválása. Hasonló elven működik az ASES (Aerosol Solvent Extraction System) eljárás is, ám ott a porlasztást egy szuperkritikus szén-dioxiddal feltöltött térben végzik el, és a szerves oldószer maradékát szén-dioxid árammal mossák ki.

Egymáshoz igen hasonló elven működik a GAS (Gas Anti-Solvent precipitation) és a SAS (Supercritical Anti-Solvent precipitation) eljárás. A szakaszos berendezésekben megvalósított GAS kristályosítás során a nyomástartó edénybe töltik a kristályosítani kívánt anyag szerves oldószeres oldatát, majd a készüléket nyomás alá helyezik szén-dioxiddal. A szén-dioxid az oldószerbe oldódik, mely megduzzad, és polaritása lecsökken. Az ebből adódó túltelítettség lesz a hajtóereje az esetenként pillanatszerű kristálykiválásnak. A művelet egyik kulcslépése a szerves oldószer maradékának eltávolítása. Ez megoldható például tiszta szén-dioxid árammal történő öblítéssel. A GAS eljárásnál némileg fejlettebb, már félfolyamatos üzemet lehetővé tevő eljárás a SAS kristályosítás. Ebben az esetben a szerves oldószeres oldatot egy szuperkritikus szén-dioxiddal teli nyomástartó edénybe fecskendezik. Optimális beállítás mellett a fűvóka alakja nem befolyásolja a kristályképződést. A szerves oldószer (hasonlóan az extrakció esetében használtakhoz) egy alacsonyabb nyomású szeparátorban választható el.

A szén-dioxidot oldott komponensként alkalmazza a PGSS (Particles from Gas Saturated Solution) eljárás, mely alapvetően kompozitok előállításánál hasznos, noha egykomponensű kristályok is létrehozhatók vele. Ismert ipari méretű berendezés, és létrehozható folyamatosan üzemelő készülék is. Ebben az eljárásban egy hatóanyag olvadékát és szuperkritikus szén-dioxidot elegyítenek, majd a keveréket egy fúvókán vezetik át. Az expanzió miatt lehűlő anyag megszilárdul, szűk méreteloszlású, szabályozható méretű kristályokat hozva létre. Az eljárás gázigénye viszonylag kicsi, kíméletes üzemelési paraméterei, és a szükséges nem túl nagy készülék is alkalmazása mellett szólnak.

Az itt tárgyalt kristályosítási technológiák mindegyikéhez rendkívül fontos ismerni a felhasznált elegyek fázisegyensúlyi viszonyait. Ezért különböző összetételek, és hőmérsékletek mellett végzik el a fázisegyensúlyi méréseket. Egy ilyen mérési módszer a Caillet-készülék segítségével történő mérés. A pontosan ismert összetételű keveréket egy látóüveges nyomástartó edénybe töltik, majd keverés mellett, gondosan termosztálva addig növelik a nyomást, míg homogén oldatot nem kapnak. Az összetétel vagy a hőmérséklet megváltoztatásával új egyensúlyi pont felvételére nyílik lehetőség [15]. Az egymással egyensúlyt tartó fázisok összetételének meghatározására nyújt lehetőséget az általam is használt látóüveges cella. Az alsó és a felső fázisból ismert paraméterek mellett pontosan meghatározott térfogatú mintát véve elvégezhető az összetétel meghatározása [16]. A 3. ábrán a szén-dioxid–metanol rendszer fázisdiagramját láthatjuk. A kirajzolódó görbe alatt homogén, fölötté kétfázisú a rendszer.



3. ábra - A szén-dioxid–metanol rendszer fázisdiagramja 25 °C-on különböző mérések alapján [16]

Noha a szuperkritikus szén-dioxidnak számos előnye van a hagyományos szerves oldószerekkel szemben, használata elsősorban olyan esetekben lehet (főleg gazdaságilag) kifizetődő, amikor a segítségével előállított termék valamilyen egyértelmű előnnyel bír a konvencionális technológiával gyártotthoz képest.

2.3. Reszolválás szuperkritikus szén-dioxid közegben

Simándi Béla, Fogassy Elemér és munkatársaik figyelték meg diasztereomer sóképzésen alapuló reszolválásoknál, hogy reszolválási rendszer esetén a szuperkritikus szén-dioxiddal végzett extrakció lényegesen magasabb szelektivitást nyújt, mint a szerves oldószerből történő kristályosítás. Az eljárás során használt inert hordozót vákuumban vonták be a racém savat és a királis bázist 0,5-es molarányban tartalmazó keverékkel. Ezután végezték el a szén-dioxidos extrakciót. A diasztereomer só és az el nem reagált sav-enantiomer oldhatósága között fellépő jelentős különbség okozza a szerves oldószerből történő kristályosításnál lényegesen nagyobb szelektivitást [17].

Tulajdonképpen szuperkritikus fluidum-extrakcióról beszélhetünk az ún. *in vacuo* diasztereomer sóképzési technika alkalmazása esetén. Ilyenkor a fent említett módon, a racém sav és az enantiomertiszta bázis 0,5 molarányú keverékét szerves oldószerben oldjuk, majd rotációs vákuumbepárlón valamilyen inert hordozó jelenlétében pároljuk szárazra. A keletkező szilárd por extrakciója a már említett extraktornál kisebb méretben, laboratóriumi autoklávban is megvalósítható. A porszerű állag meggátolja a raffinátum betömörödését, megőrzi az átjárhatóságát az oldószer számára. Ekkor a szén-dioxid áram ideális esetben az el nem reagált sav-enantiomert távolítja el, míg raffinátumként a hordozón továbbra is megkötött diasztereomer só marad vissza. Ezt a technikát a kutatócsoport már több, mint 15 reszolválási rendszer esetén alkalmazta [18]–[21].

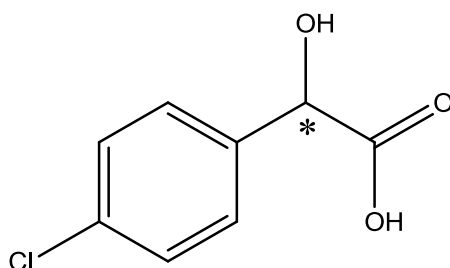
Szintén tiszta szén-dioxidot használ oldószernek az *in situ* sóképzéssel járó kristályosítás [22], [23]. Itt azonban nem csak extrakciós oldószerként van jelen a szuperkritikus szén-dioxid. Ahogy az *in vacuo* eljárás esetén is, itt is nagyon lényeges, hogy a sav viszonylag jól oldódjon tiszta szén-dioxidban. A reszolváló ágens amin, csakúgy, mint a keletkező diasztereomer só, csak nagyon kevésé oldódik szén-dioxidban. Mivel a reakciókomponenseket szerves segédoldószer nélkül mérjük a reaktorba, a szén-dioxid hozzáadása után egy heterogén kémiai reakció játszódik le. Ennek köszönhetően az eljárás időtartama hosszú, azonban szerves oldószer hozzáadására egyáltalán nincs szükség.

Gáz antiszolvens kristályosítással is megvalósítható az enantiomereleválasztás. Ekkor a sav és a bázis reakciója szerves oldószerben játszódik le. Ezt az oldatot mérjük az autoklávba. A szerves oldószer jelenléte nagyban megnöveli a sav oldhatóságát a szén-dioxidos rendszerben. A koszolvenst úgy kell azonban megválasztanunk, hogy a diasztereomer só kellően kevésbé oldódjon a szén-dioxiddal történő kicsapáshoz. A segédoldószer és a szabadon maradt sav ezután szuperkritikus szén-dioxid bevezetésével, extrakcióval eltávolítható [24]. Nagyobb méretű készülékek esetén megvalósítható a szerves oldószeres oldat szén-dioxid áramba történő injektálása is [25].

2.4. A vizsgált vegyületek

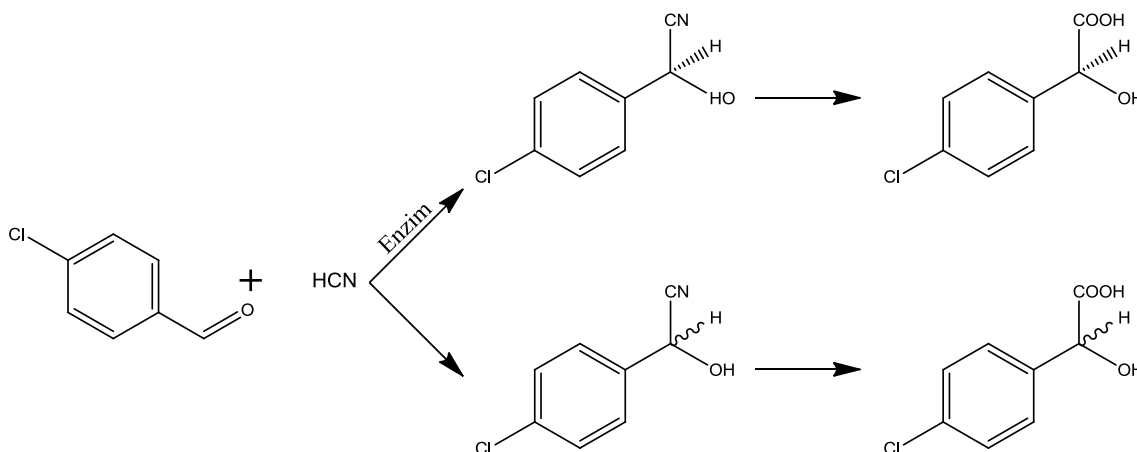
2.4.1. 4-klórmandulasav

Törtfehér színű, porszerű, apró kristályokból álló vegyület. Illata kellemes, elég erős, a manduláéra hasonlít. Szerkezeti képletét a 4. ábrán mutatom be. Mivel dolgozatomban csak a 4-klórmandulasav rezolválásával foglalkoztam, olykor csak mint „sav” említem.



4. ábra - 4-klórmandulasav, az enantiomerek elkülönítése nélkül

Szintézisét el lehet végezni a megfelelő benzaldehid származékból, hidrogén-cianidval történő reakcióban [26]. A reakcióegyenletet a 5. ábrán tüntettem fel.



5. ábra - A 4-klórmandulasav enantiomertiszta formájának és racém formájának előállítás

A hidrogén-cianidot az aldehidhez képest 5-szörös fölőlegben állították elő nátrium-cianid vizes oldatából tömény sósav-oldat segítségével. A veszélyes reagenst 10°C alatt tartották, és a reakciót jól szellőző vegyifülke alatt végezték, hogy elkerüljék a mérgezést. A vizes oldatból diizopropil-éterrel extrahálták a hidrogén-cianidot. Enantiomertiszta sav előállításához enzimkatalizált reakcióban alakították ciánhidrinné a p-klórbenzaldehidet. A keletkező vegyület tisztítása és szárítása után savas hidrolízis által nyerték a (S)-4-klórmandulasavat. A nyers terméket többszöri, toluolból történő átkristályosítással tisztították. Racém savat kétfázisú, a hidrogén-cianid említett éteres oldatát és egy citrát-foszfát puffert tartalmazó kémiai reakcióban állítottak elő. Az ebben előállított ciánhidrint a már leírtaknak megfelelően alakították savvá és tisztították. Az enantiomertiszta 4-klórmandulasav előállítására egy másik lehetőség a racém hidroxisav biokonverziója *Pseudomonas aeruginosa* baktériummal. A mikroba akirális ketosavat állít elő, ám ehhez szelektíven a (S)-4-klórmandulasavat használja fel. Az így nyerhető antipód 98,8% enantiomertisztaságú [27]. Ismert olyan biológiai oxidáció is, amely 4-klórfenil-1,2-etándiolból állít elő 99% fölötti enantiomertisztaságú terméket [28]. Egy másik nagyon érdekes biokémiai reakció a racém 4-klórmandulasav one-pot biológiai oxidáció-redukciója [29]. Míg a már említett *Pseudomonas aeruginosa* az (S)-4-klórmandulasavból az akirális ketosavat szintetizálja, a *Saccharomyces cerevisiae* enantioszelektíven redukálja azt (R)-savvá.

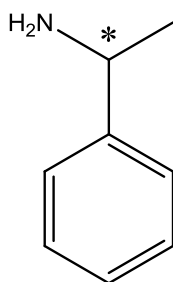
Felhasználják gyógyszerhatóanyagok intermediereinek szintéziséhez, de más vegyipari ágazatból is hozhatnánk példát a vegyület alkalmazására. Számos más, az aromás gyűrűn szubsztituált mandulasav-származékhoz hasonlóan, 2-fenilpiridin-származékokkal palládium katalizátor alkalmazása mellett reagál. A reakció segítségével elkerülhető a Friedel-Crafts acilezés alkalmazása. A létrehozott aril-kezonok fontos intermedierei számos vegyipari terméknek: gyógyszereknek, színezékeknek, peszticideknek [30]. Kiindulási anyagként szerepel benzodifuranonok szintézisében, melyek élénk színű, tartós színezőanyagok. A 4-klórmandulasavra a vegyületek bizonyos változataihoz szükséges félkondenzált intermedier előállításánál van szükség. Ebben a lépésben az intermedier a mandulasav-származék és hidrokinon erősen kénsavas közegben történő reakciójában jön létre [31].

4-klórmandulasav segítségével hoztak létre optikailag aktív alanint. Az enantiomermegkülönböztetést a képződő diasztereomer komplex kicsapódása tette lehetővé. Az alanint, (vagy a fordított rezolválás alapján nyert optikailag aktív savat) más vegyületek rezolváló ágenseként említi a forrás [32]. Diasztereomer sóképzéssel rezolválták a 4-klórmandulasavat a jelen munkában is felhasznált (R)-1-feniletánaminnal [33]. A rezolváló

ágenst mólekvalens mennyiségben adagolták a racém savhoz. A kristályosítást megelőző oldatkészítéshez az optimális paraméterek mellett 36 ml etanolt használtak fel 0,03 mol racém anyag esetén. Noha a legjobb szelektivitást az etanol esetében érték el, a legmagasabb enantiomertisztaságot (79% *ee*) metanol oldószerből kristályosítva kapták. Az etanol esetében az alacsonyabb enantiomertöbbletet a magasabb termelés kompenzálta. Kétszeri átkristályosítás és a sóból történő felszabadítás után a kapott (*R*)-4-klórmandulasav 99% fölötti enantiomertöbblettel rendelkezett. A forrás a királis megkülönböztetés magyarázataként az (*R*)-feniletilamin (*R*)-4-klórmandulasavval képzett sójának az (*S*)-savval képzetthez képest szorosabb kristályszerkezetét említi. Ez lehetővé teszi a hidrogénkötések mellett a van der Waals kölcsönhatások felerősödését a kristályban, ami egy stabilabb kristályszerkezet kialakulását eredményezi.

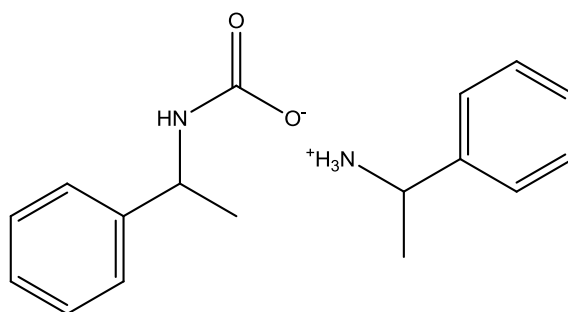
2.4.2. 1-Feniletánamin

A továbbiakban FEA-ként, vagy gyakrabban használt nevén, feniletilaminként is hivatkozott bázikus, királis monoamin képlete a 6. ábrán látható.



6. ábra - Az 1-feniletánamin molekula képlete.

Szintelen, nem túl erős, de kellemetlen szagú folyadék. A vele történő munka különös odafigyelést igényel, mivel szén-dioxiddal érintkezve – tehát szabad levegőn is – karbamátot képez, mely aztán egy újabb feniletilamin molekulával sót képez [34]. Ennek képlete a 7. ábrán látható.



7. ábra - A feniletilamin önmagával alkotott karbamát sója

A képződő fehér só könnyen eltömheti a finomabb üvegeszközöket, például a beméréseknél használt Hamilton-fecskendőt. Különösen a szuperkritikus szén-dioxid közegben végrehajtott, *in situ* sóképzéssel működő rezolválásoknál jelenthet problémát a karbamát só jelenléte. Képződése ugyanis rövidebb idő alatt végbemegy, mint a rezolválni kívánt savval alkotott diasztereomer sóé. Szerencsére azonban termodinamikailag a diasztereomer só képződése a kedvezményezett, így, kellően hosszú reakcióidőt hagyva, a sav kiszorítja a FEA-t a karbamát sóból. A jelenséget egy korábbi, csoportunkban készült munkában figyelték meg, az ibuprofén rezolválása során [35]. Gáz antiszolvens kristályosítás esetén valószínűleg az oldatban történő bemérés és a rendkívül gyors kristálykiválás miatt ez a probléma nem áll fenn.

A vegyület előállítható például acetofenonból katalitikus hidroaminálással [36]. A reakciót 150 °C-on, 240-340 bar hidrogén nyomás alatt végzik, az acetofenonhoz viszonyított ötszörös ammóniafeleslegben. A szintézis elvégezhető közvetlenül ammóniával történő érintkeztetéssel, vagy ammóniára nézve telített etanol jelenlétében, Raney-nikkel katalizátorral. Platina katalizátor használata esetén az ammóniát metanolban elnyelve adagolják.

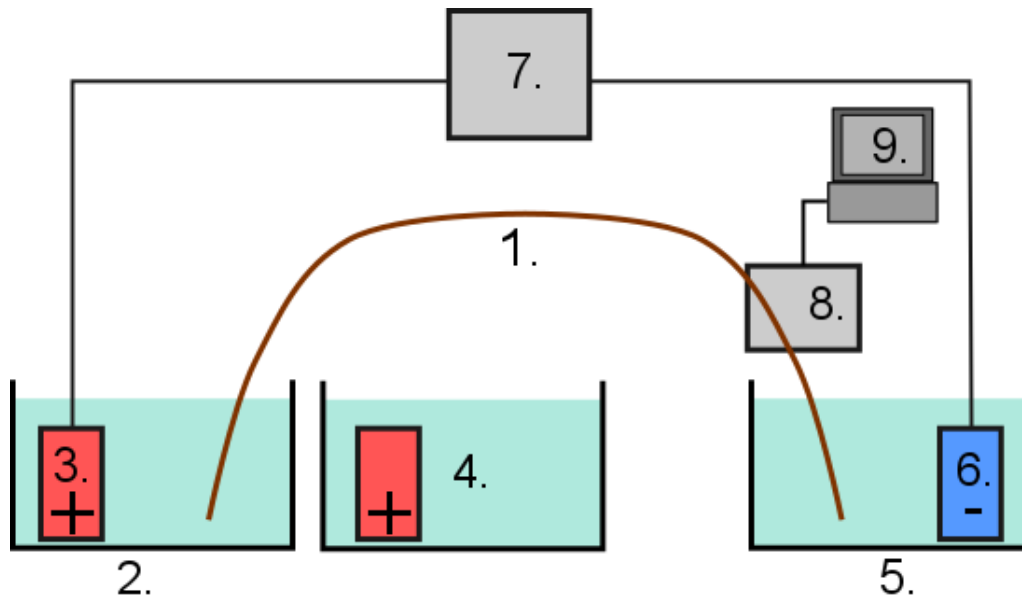
A feniletilamin máig népszerű szintetikus rezolváló ágens, melyet gyakran használnak királis savak enantiomerjeinek elválasztásához [41]. Leginkább a diasztereomer sóképzésen alapuló rezolválások elterjedtek. Szuperkritikus antiszolvens kristályosítási technika (2.2. fejezet) alkalmazása mellett egy lépésben 63%-os enantiomertöbbletet értek el mandulasav rezolválásakor [25]. Deuterált mandulasavat is rezolváltak a segítségével, több lépésben 90% fölötti enantiomertisztaságot sikerült elérni mindkét enantiomerre. A vegyület jelentősége, hogy segédanyagként használható királis vegyületek NMR mérésénél [42]. 1-feniletánaminnal, diasztereomer sóképzéses módszerrel sikeresen rezolválták az ibuprofént szuperkritikus szén-dioxid közegben. Az enantiomerelválasztást megvalósították *in situ* sóképzési technikával [22], illetve szuperkritikus fluidum extrakcióval is [43].

2.5. Analitikai módszerek

2.5.1. Kapilláris elektroforézis

A kapilláris elektroforézis (CE) nagy teljesítményű, ma már gyakran alkalmazott analitikai elválasztástechnikai módszer, mely a gél-elektroforézis eljárásból fejlődött ki. A CE-készülék felépítését a 8. ábra vázlatosan szemlélteti. A két pufferrel teli edényt egy kapilláris köti össze. A mintatartó edényben található minta néhány nl-es térfogatát elektrokinetikusán, vagy nyomáskülönbséget létrehozva, hidrodinamikus úton injektálják. Az anód és a katód közé

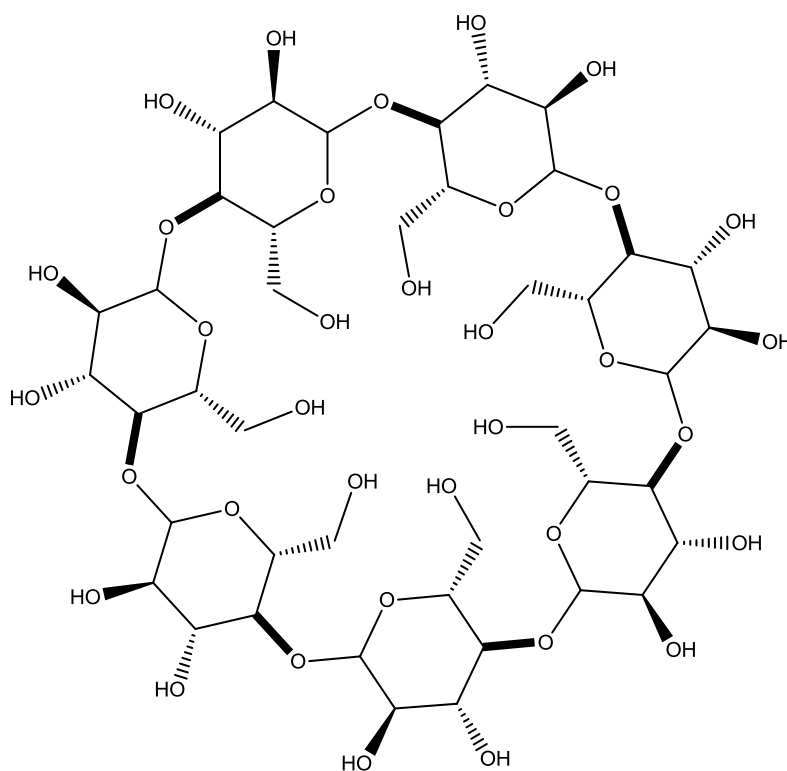
nagyfeszültségű elektromos tápegységet kapcsolnak, a létrehozott feszültség több tíz kV is lehet. Egyenáramú elektromos erőterben a töltött részecskék a töltésükkel ellentétes elektromos pólus felé vándorolnak. A migrációs sebesség a részecskék töltés/tömeg arányától függ, így a sebességkülönbség alapján történhet meg az elválasztás. A készülékhez UV-detektor kapcsolódik, melynek adatait számítógépes jelfeldolgozó rendszer tárolja.



8. ábra - A CE-készülék felépítése vázlatosan szemléltetve, Sohajda Tamás munkája nyomán [44]
 1. Kapilláris; 2. Bemeneti pufferoldat; 3. Anód; 4. Mintatartó edény; 5. Kimeneti pufferoldat; 6. Katód; 7. Nagyfeszültségű elektromos tápegység; 8. Detektor; 9. Jelfeldolgozó és adatgyűjtő rendszer
 Az elektrokinetikus injektálás során a mintatartó edényt kapcsolják a kapillárisra és a nagyfeszültségű tápegységre.

Mivel az elektródoknál vízbontás is fellép, fontos a megfelelő pufferkapacitású oldat használata, hogy a keletkező protonok és hidroxid-ionok pH-eltoló hatását kompenzálni tudjuk [45]. A CE-készülékben használt kapilláris anyaga általában kvarc, melyet valamilyen külső bevonattal látnak el. A detektornál ezt a bevonatot eltávolítják, hogy a kapilláris átértesse az UV-fényt. Belső felülete azonban kezeletlen, rajta vizes oldattal történő érintkezéskor szabad szilanol csoportok alakulnak ki. Ezekről a csoportokról hidrogénionok disszociálhatnak le, melyeket az elektrolitban található hidratált kationok pótolnak. A kapilláris falához közeledő, az egyenáramú elektromos tér hatására egy irányba meginduló hidratált kationok az egész folyadéktömeg mozgását okozzák. Ezt nevezzük elektroosmotikus áramlásnak. Mivel ez az áramlás gyorsabb, mint az egyes részecskék „saját” mozgása, a negatív ionok, a semleges részecskék, és a kationok is egy irányba vándorolnak, azonban eltérő sebességgel. A kialakuló áramlási profil dugószerű, ami meggátolja a HPLC-re jellemző csúcshélesedést, annál nagyobb elméleti tányérszám elérését teszi lehetővé. Ezen kívül az eljárás jelentős előnye, hogy a mérési paraméterek rendkívül széles körben változtathatók.

A kapilláris elektroforézissel a HPLC-nél és a GC-nél egyszerűbben megoldható a királis anyagok elválasztása: csupán alkalmas segédanyagot kell a pufferhez adagolni [44]. Az elválasztás alapelve viszont hasonló a kromatográfiai elválasztásokhoz: az enantiomerek a segédanyaggal képzett komplexeinek eltérő stabilitása. A szabad enantiomer, és a komplexált állapotban lévő molekula eltérő sebességgel vándorol. Természetesen az elválasztás csak abban az esetben történhet meg, ha a királis molekula szabad formában és/vagy komplexált állapotban töltéssel rendelkezik. Mivel viszonylag olcsók, és nem nyelnek el fényt UV-tartományban, a ciklodextrinek ma elterjedten használt királis szelektorok. Ezek a nem redukáló oligoszacharidok D-glükopiranoz egységekből épülnek fel (9. ábra): 6 egységből állnak az α -ciklodextrinek, míg 7 és 8 egységből a β - illetve γ -variánsok.



9. ábra - 7 glükopiranoz egységből álló, funkcionálatlan β -ciklodextrin

A ciklodextrin gyűrűk csonkakúp alakot vesznek fel, melynek belseje apoláris, míg külseje hidrofil tulajdonságú. Mivel a ciklodextrinek mindkét végén nyitott üreggel rendelkeznek, képesek megfelelő alakú és polaritású részecskéket befogadni. A komplex kialakulásának feltétele a megfelelő szterikus illeszkedés, ezért adott molekula enantiomerjeivel gyakran eltérő stabilitású zárványkomplexek képződnek. A glükózegységeken található hidroxilcsoportok lehetőséget nyújtanak a ciklodextrinek funkcionálására, ami jelentősen befolyásolhatja a királis elválasztást.

TDK munkám során a minták enantiomertisztasága kapilláris elektroforézis technikával került meghatározásra.

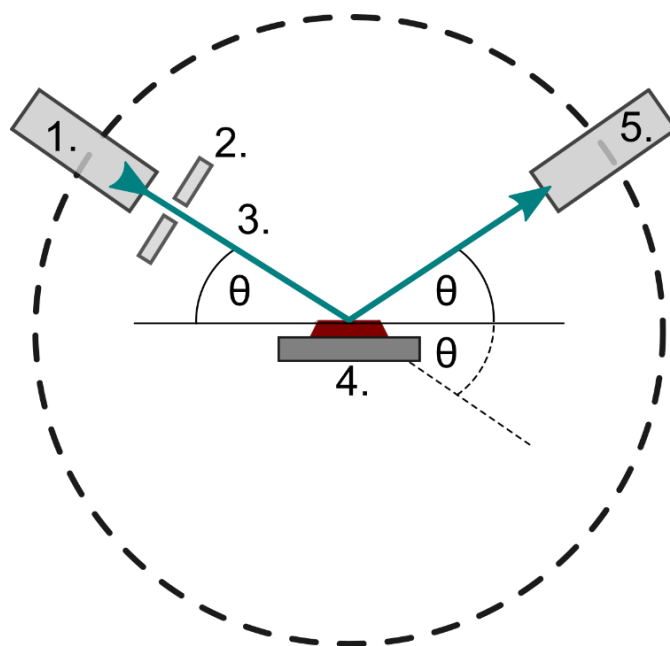
2.5.2. Röntgen pordiffrakció

A röntgen pordiffrakció (XRD) egy manapság gyakran használt, hatékony anyagvizsgálati módszer. Alapja a szilárd minta koherens, röntgen tartományba eső sugárással történő bombázása. A sugárzás a mintában található atomok elektronfelhőjén szóródik, diffrakciót szenved. A különböző kristálytani síkokról párhuzamosan visszaverődő hullámok a közöttük létrejövő útkülönbség miatt interferálnak. Ezáltal a besugárzási szögtől függően erősítik vagy kioltják egymást. A röntgensugárzás szilárd testen történő diffrakciójának (elhajlásának) leírásánál több feltételezéssel élünk. Nem vesszük figyelembe a hullám újraszóródását, valamint a szóródást koherensnek tekintjük, vagyis bármely szórócentrumon történő diffrakció esetén ugyanakkora fázisugrást feltételezünk. Ezek alapján az anyag besugárzása után kapott interferenciaképet a kristálytani síkok távolsága határozza meg. Egykristályon végzett diffrakciós mérés esetén ez a távolság a Bragg-egyenlet segítségével számítható:

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

Ahol d_{hkl} az azonos Miller-indexű kristálytani síkok távolsága, θ a sugárzás beesési szöge, illetve λ a besugárzás hullámhossza [46].

A módszer alkalmas lehet tehát a kristálytani elemi cella adatainak meghatározására, de gyakran használják fázisazonosításra is. Ilyenkor az elkészített felvételt adatbázisokban található referenciákkal, vagy ismert standardok felvételeivel hasonlítják össze. Mivel a diffrakciós vonalak helye és relatív intenzitása csak a rácspontokon található atomok minőségétől, és az anyag kristályszerkezetétől függ, az diffrakciós kép az adott vegyületre ujjlenyomat-szerűen jellemző lehet. θ/θ rendszerű, tehát rögzített helyzetű mintával és mozgó sugárforrással, illetve detektorral működő diffraktométer (10. ábra) esetén csak a mintafelülettel párhuzamos kristálytani síkokon történik visszaszórás a detektorba. Azt, hogy minden kristálytani síkból találhassunk a felülettel párhuzamosat, a pormintában található rengeteg részecske biztosítja: az apró részecskék elhelyezkedése optimális esetben véletlenszerű. Ahhoz, hogy ez a gyakorlatban is megvalósuljon, gondos porítással, és a mintatartón történő megfelelő elhelyezéssel kell elkerülnünk egy preferált orientáció kialakulását.



10. ábra – Röntgen por diffraktométer vázlatos elrendezése
 1. Röntgensugárforrás; 2. Réz; 3. Párhuzamosított röntgensugár; 4. Mintatartó és minta; 5. Detektor

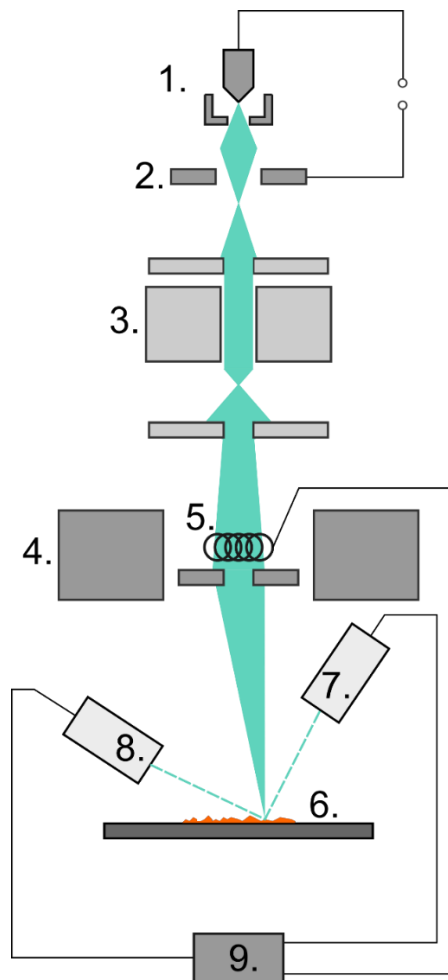
A diffraktométerekben alkalmazott sugárforrás legtöbbször közönséges röntgensugárforrás, melyben egy izzó katód által emittált elektronokat gyorsítanak fel. Az anóddal történő ütközés indukálja a röntgensugárzást. Ennek hullámhosszát egyfelől az anód anyaga, másfelől a sugárzás útjába helyezett monokromátor határozza meg. Leggyakrabban a réz $K\alpha$ hullámhosszát ($1,54 \text{ \AA}$) használják. A röntgennyaláb különböző résekkel párhuzamosítják, majd vetítik a mintára. Az általam is használt θ/θ elrendezésű készülékben a minta nyugalomban van, míg a detektor és a sugárforrás egyaránt θ szögelfordulást végez. A 2θ diffrakciós szög függvényében számítógép regisztrálja a mért intenzitást és rajzolja ki a diffraktogramot. Proporciónális számlálót vagy szcintillációs detektort is használnak a visszaszórt fotonok regisztrációjára, ám működnek készülékek félvezető detektorokkal is. Utóbbiak hátránya a nagy hűtési igény. A mérési idő jelentősen lecsökkenthető pozícióérzékeny detektorok (PSD) alkalmazásával. Ezek általában proporciónális számlálók, melyeket egy ív mentén helyeznek el, hogy a detektálásig megtett úthossz állandó lehessen a detektor teljes szélességében. Így egyszerre több diffrakciós szögnél is nyerhető információ. Noha a PSD-k felbontása és számlálási hatásfoka elmarad a közönséges proporciónális számlálóétól, ez iparban történő rutinmérések és mindennapi vizsgálatok során nem zavaró.

TDK munkám során az XRD technikát a képződő diasztereomer sókeverék jellemző fázisainak meghatározására használtam, továbbá összevettem a gáz antiszolvens eljárással kapott diasztereomer sók felvételeit az ismert atmoszférikus kristályosítással előállított

egykristályokból generált diffrakciós képekkel, hogy felderítsem, a kristályosítás módjától függően fellép-e polimorfia.

2.5.3. Pásztázó elektronmikroszkópia

A pásztázó elektronmikroszkópia (SEM) felületi analitikai, képalkotási módszer, melynek felbontóképessége, és ezáltal a segítségével elérhető nagyítás jelentősen túlszárnyalja az optikai mikroszkópokat. Működéséről, történetéről például Bogner és munkatársainak összefoglaló írásában tájékozódhatunk [47]. A legtöbbször nagyvákuumban elvégzett mérés során egy fókuszált, finom elektronsugár pásztázza végig a minta felületét (11. ábra). A vákuumra azért van szükség, hogy a rendkívül magas hőmérsékletű, izzó katódszál ne égjen el. Az elektronsugár használatának köszönhető a nagy felbontás: a sugárzás hullámhossza mintegy 5 nagyságrenddel kisebb, mint a látható fényé.



11. ábra - A pásztázó elektronmikroszkóp elvi felépítését szemléltető vázlat
1. Izzó katód; 2. Anód; 3. Kondenzor; 4. Objektív; 5. Pásztázógenerátor; 6. Mintatartó, vezető mintával; 7. Visszaszórt elektron detektor; 8. Szekunder elektron detektor; 9. Jelerősítő és képalkotó rendszer

Az elektronsugarat általában egy hajtú alakú, izzó volfrám katód állítja elő, az elektronokat a katód és egy anód között előállított nagyfeszültség gyorsítja. A sugárzás energiája jellemzően maximum 40 keV. Az előállított elektronnyalábot fókuszálni kell, az elektronoptikában használt „lencsék” valójában elektromos tekercsek. Egy sor kondenzor lencse és egy objektívlencse párhuzamosítja és irányítja a mintára a sugarat. Hasonlóan az optikai mikroszkópiához, a SEM-ben is megjelennek különböző lencsehibák, melyek a felbontást ronthatják. Az objektívlencse kromatikus és szférikus aberrációját például (a legegyszerűbben) apertúra beépítésével korrigálták [48]. A felbontás növelés egy másik eszköze lehet a sugárforrás fényességének megnövelése. A képalkotáshoz elengedhetetlen, hogy a vizsgált minta vezető legyen. A szigetelő minta feltöltődése miatt az elektronsugár eltérülhet, a kép egyes területei kiéghetnek. Ha a minta szigetelő, akkor felületét valamilyen vezető réteggel vonják be. Ez a vezető legtöbbször arany. Az elektronsugár a minta felületével kölcsönhatásba lép. A minta legfelső rétegéből az ún. Auger-elektronok lépnek ki. Ezek egy belső héján ionizált atom energiátöbbletének leadásakor keletkezhetnek, ha az elektron formájában adja le a többletet. A szekunder elektronok definíció szerint 50 eV alatti energiájú elektronok, melyek a besugárzás hatására hagyják el a minta felületét. Mélyebb rétegből érkeznek a nagyobb energiájú visszaszórt elektronok, melyek csak energiájukban különböznek az előbbiektől. Mivel azonban a szekunder elektronok a felülethez közelebbi atomi rétegekből származnak, ilyen szekunder elektron detektorral sokkal jobb minőségű képet nyerhetünk a minta felületéről. A még mélyebb rétegekben fellépő röntgen-emissziós és fluoreszcenciás jelenségeket spektroszkópiai mérésekben lehet felhasználni, melyeket megfelelő detektorral magában az elektronmikroszkópban is el lehet végezni.

Az optikai és a transzmissziós elektronmikroszkópiával ellentétben a pásztázó elektronmikroszkópia nem közvetlen képalkotó eljárás. Az említett detektorok jelét, a minta pásztázásával összhangban egy katódsugár vetíti egy képernyő képpontjaiba. Ma már használatosak olyan eljárások is, melyekben a mintatérben előállított kisebb vákuum segítségével vizsgálhatók például vízgőz atmoszférában végbemenő folyamatok is, de akár élő szervezetek letapogatása is elvégezhető.

TDK munkám során a pásztázó elektronmikroszkópiát a diasztereomer sók kristályhabitusának vizsgálatára használtam.

3. KÍSÉRLETI MUNKA

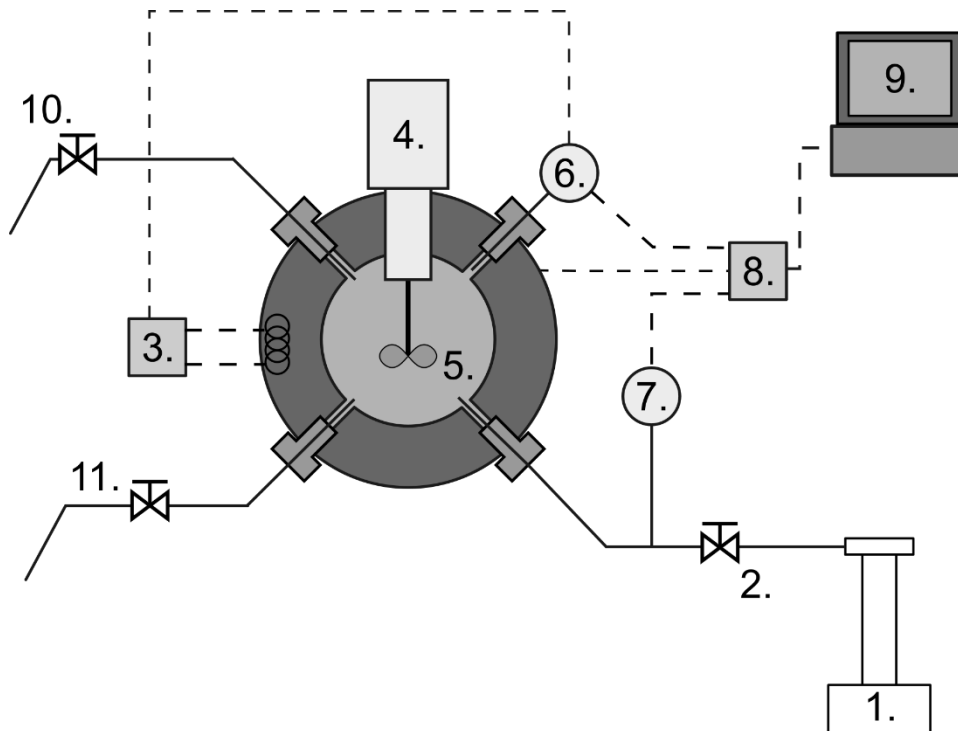
3.1. Felhasznált anyagok

A racém 4-klórmandulasavat (CAS 7138-34-3) a Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.-től szereztem be, tisztasága 98% fölötti. A raffinátumok további tisztítását modellező kísérletek alapanyagainak elkészítéséhez használtam (*R*)-4-klórmandulasavat (CAS 32189-36-9), melyet a Sigma-Aldrich Kft.-től vásároltam, szintén 98% fölötti tisztaságban. Az (*R*)-feniletilamint a Merck Kft.-től szereztük be, tisztasága 99% fölötti. A segédoldószerként, illetve a folyadékcsapdához két féle, 99,9% fölötti tisztaságú metanolt használtam fel, a Molar Chemicals Kft. és a Merck Kft. termékeit. A nyomás alatti kísérletekhez a Linde Gáz Magyarország Zrt. által palackba töltött élelmiszeripari tisztaságú szén-dioxidot használtam, a legtöbb kísérletnél egyszer desztillálva (tisztasága 99,9% fölötti).

3.2. A mérések során használt berendezések

A TDK-munkám során elvégzett nyomás alatti kísérletek során a laboratórium központi szén-dioxid ellátórendszerét használtam. A szén-dioxidot lekondenzáljuk, majd egy nagy nyomású szivattyú segítségével töltjük fel a reaktorok nyomás alá helyezésére használt ISCO 260 D dugattyús szivattyút. A szivattyú termosztált hengerében körülbelül 260 ml szén-dioxidot tud tárolni, melyet a felhasználás során fecskendő-szerűen adagol. Az állandó értéken tartott hőmérséklet jelentősége, hogy a nyomás- és hőmérséklet-értékek ismeretében a szén-dioxid sűrűsége adatbázisból kiolvasható. Ezáltal a bemért szén-dioxid tömege meghatározható. A készüléken beállítható az elérni kívánt nyomás, melyet az elektronika a dugattyú finom mozgatásával tart állandó értéken. Hasonlóan, lehetőség van a térfogatáram állandó értéken tartására, ezt a beállítást azonban csak a feltöltések során használjuk.

3.2.1. A fázisegyensúlyi mérések során használt nagynyomású látóüveges cella



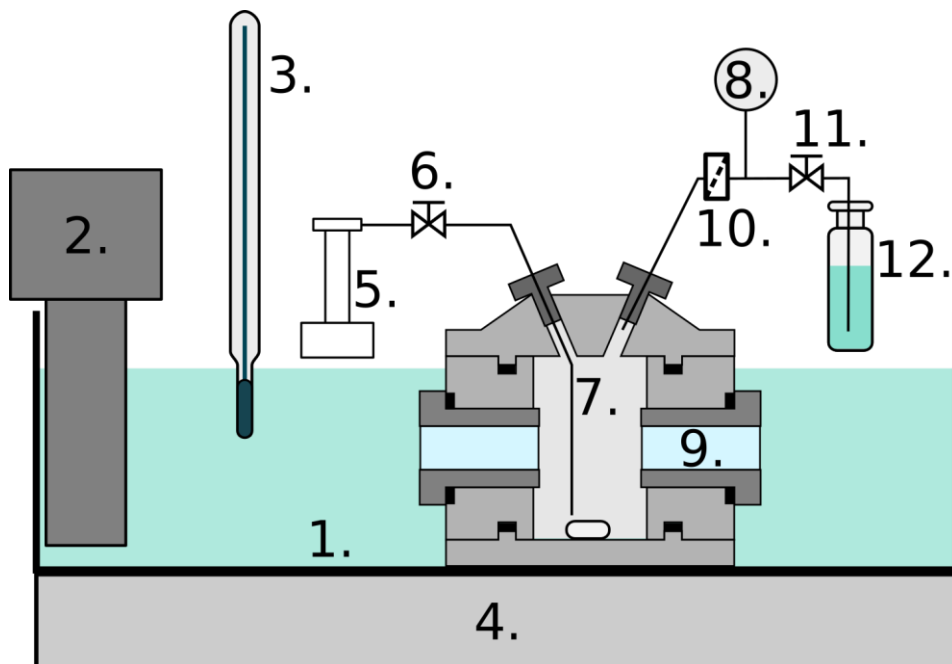
12. ábra - A fázisegyensúlyi mérésekhez használt látóüveges cella vázlata

1. ISCO 260D dugattyús szivattyú; 2. Szabályozó szelep; 3. Hőmérséklet-szabályzó; 4. Mágneses csatolású keverőmotor; 5. Mozdítható dugattyú; 6. Hőmérő és távadó; 7. Nyomástávadó; 8. Jelátalakító; 9. Adatgyűjtő számítógép; 10. Mintavételi lehetőség a felső fázisból; 11. Mintavételi lehetőség az alsó fázisból

Az opálosodási pont méréseket a 12. ábrán vázlatosan, metszetben szemléltetett nagynyomású látóüveges cellán végeztem, melyet a németországi New Ways of Analytics GmbH. gyártott, szerelvényeit az aktuális mérési feladatnak megfelelően alakítjuk ki. A vízszintesen elhelyezett, hengeres cellába történő betekintést a leszerelhető fedélbe rögzített zafírüveg biztosítja. Az ábrán látható vázlat a cellát szemből, metszetben ábrázolja, a hozzá kapcsolódó szerelvények minél jobb szemléltetése érdekében. A vizsgálni kívánt anyagot a fedél leszerelése után, vagy a hőmérő kiszerezését követően lehet a bemérni. A nyomás alá helyezést a már említett ISCO 260 D dugattyús szivattyú (1.) segítségével végezzük, sebességét szabályozó szeleppel (2.) állíthatjuk be. Az állandó hőmérséklet a cella testébe tolható fűtőrudakkal biztosítható, melyeket egy hőmérséklet-szabályzó (3.) működtet. A készülék rendelkezik egy termosztálóköppennyel is, melyen hideg víz átáramoltatásával hűthető. A gáztömör kialakítás melletti hatékony keverésről egy szabályozható fordulatszámú, mágneses csatolású keverőmotor (4.) gondoskodik. Adott anyagmennyiség bemérése után a cellában uralkodó körülmények beállíthatóak, nem csak a hőmérséklet, de a cella térfogatának megváltoztatásán

keresztül. Erre a látóüveggel szemben elhelyezkedő, hidropneumatikus mozgatású dugattyú (5.) által van lehetőség. A mozgó alkatrész közepén, szintén zafírüvegen keresztül egy nagy fényerejű LED világítja meg a reaktorteret. A dugattyú segítségével a cella térfogatát körülbelül 40 ml és 70 ml között lehet változtatni. A hőmérő (6.), a feltöltő csővezeték csatlakozásához szerelt nyomástávadó (7.), illetve egy, a dugattyú pozícióját meghatározó műszer jelét AD-átalakítón (8.) keresztül számítógép (9.) dolgozza fel. A monitoron nyomonkövethetőek a cellában uralkodó körülmények (nyomás, hőmérséklet, cellatérfogat), de a számítógép lehetőséget nyújt adatgyűjtésre, valamint külön erre a célra kialakított periféria segítségével az opálosodási pontok mérés közbeni rögzítésére is. A készüléket leggyakrabban fázisegyensúlyok vizuális megfigyelésére használjuk, azonban előfordulnak olyan mérések, melyek során például az egyes fázisok összetételét kívánjuk meghatározni. Ilyenkor mind a felső (10.), mind az alsó fázisból (11.) lehetőségünk van mintát venni, ezen kivezetéseken keresztül nyomásmentesíthető a készülék. A nyomásmentesítés során mindig szükséges a távozó anyagok valamilyen folyadékcsapdában történő elnyelése.

3.2.2. Látóüveges autokláv



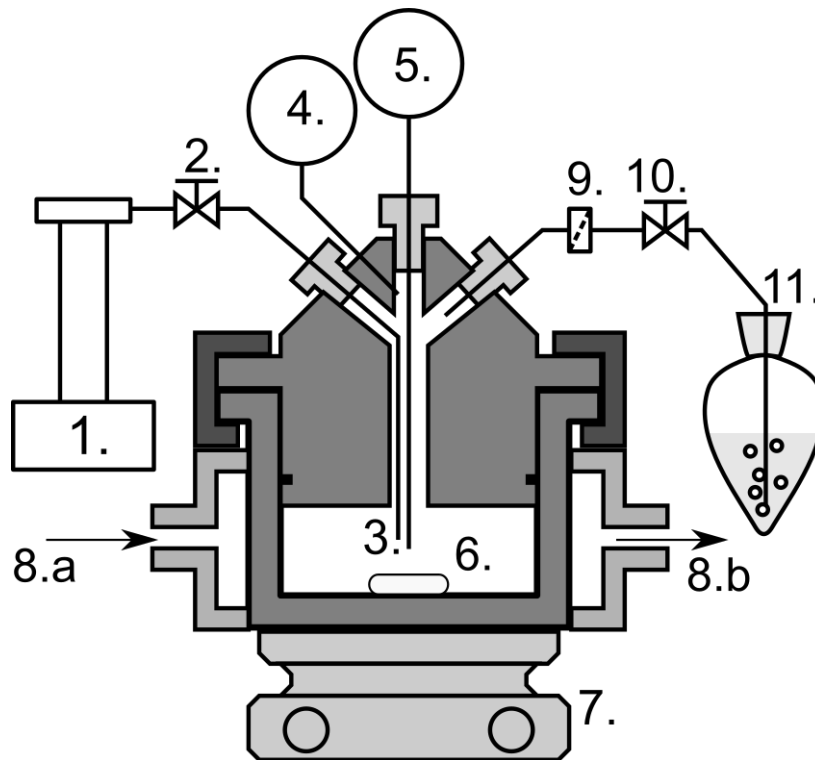
13. ábra - A kristályosodás vizuális megfigyeléséhez használt látóüveges autokláv vázlat

1. Termosztálókád; 2. Keringető termosztát; 3. Hőmérő; 4. 9 fűzőhelyes mágneses keverőmotor; 5. ISCO 260D dugattyús szivattyú; 6. Szabályozó szelep; 7. Bevezető cső; 8. Manométer; 9. Látóüveges betét; 10. Szinterelt fém szűrőbetét; 11. Szabályozó szelep; 12. Szerves oldószeres folyadékcsapda

A 13. ábrán metszetben látható, saválló acélból készült autoklávot a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézetében készítették. Névleges térfogata (a szerelvények nélkül)

12 ml. Ez a kis térfogat teszi lehetővé a lekerekített csúcsú négyzet alakú reaktor és reaktortér alkalmazását, ami így a keverésben sem hátráltat. A reaktor fedele, és talpa is leszerelhető, csavarokkal rögzíthető, ez biztosítja a jó tisztíthatóságot. A gáztömör kialakítást a 3.2.3. fejezetben szereplő, nagyobb autoklávtól eltérően, az összeszorított felületek közé illesztett tömítőgyűrűk biztosítják. A reaktor nem rendelkezik köpennyel, így a termosztálást (ebben az esetben vizes) fürdőbe (1.) való belemerítéssel oldhatjuk meg. A fürdőt tartalmazó kád átlátszó műanyagból készült, így a vízszint megfelelő beállítása esetén nem zavarja a reaktorba történő betekintést. A vizet egy fűtő-keringető berendezés (2.) melegíti a kívánt hőmérsékletre, ami egyszerű laboratóriumi hőmérő (3.) segítségével ellenőrizhető. A vizsgált keverék, vagy elegy mozgását mágneses keverő és mágneses keverőmag végzi. Mivel a termosztáló kád alá elhelyezett keverőmotor (4.) 9 edény keverésére alkalmas, és látóüveges reaktorból is 4, teljesen egyforma példány áll rendelkezésre, jelentősen felgyorsulhat a kísérleti munka az egyszerre elvégzett kísérletek által. Ez ráadásul kizárja az azonos hőmérsékletűre tervezett kísérletek esetében a hőmérsékleti eltérést. A nyomás alá helyezést ennél a készüléknél is az ISCO szivattyú (5.) segítségével végezzük, sebességét szabályzó szeleppel (6.) állítjuk be. A széndioxid a reaktorba mért anyagokkal történő megfelelő érintkeztetéséről a reaktor aljába nyúló bevezető cső (7.) gondoskodik. Noha a készülékben uralkodó hőmérsékletről csak a vízfürdőben mért értéken keresztül nyerhető közvetett információ, a nyomást a reaktorfedél szerelvényei között szereplő manométer (8.) által pontosan ismerhetjük. A folyamatok (kristályosodás, fázisegyensúly) megfigyelését a készülékben egymással szemben elhelyezkedő két látóüveges betét (9.) biztosítja. A megfigyelést megkönnyíti, hogy egy vízálló, LED-es lámpa segítségével a reaktortér átvilágítható. A reaktorfedél szerelvényei az aktuális mérési feladat szerint módosíthatóak, kristályosítás megfigyeléséhez az ábrán látható módon szűrőbetéttel (10.) is ellátható. Ez ilyenkor nemcsak a kristályok minél nagyobb termelését, hanem a manométer és a nyomáscsökkentő szelep védelmét is szolgálja. A nyomáscsökkentő szelep (11.) a feltöltéskor használható szabályozó szelep, segítségével a készülék széndioxid árammal történő öblítése (extrakció) is elvégezhető. A leeresztő csövön távozó gázból a korábban oldott komponenseket folyadékcsapdában (12.) nyeletjük el.

3.2.3. Laboratóriumi autokláv



14. ábra - A gáz antiszolvens kristályosításhoz használt laboratóriumi autokláv vázlatja
1. ISCO 260 D dugattyús szivattyú; 2. Szabályozó szelep; 3. Szén-dioxid bevezető cső; 4. Manométer, nyomástávadó;
5. Hőmérő és távadó; 6. Mágneses keverőmag; 7. Mágneses keverőmotor; 8.a és 8.b Termosztálóköpeny; 9. Fém szűrőbetét;
10. Szabályozó szelep; 11. Szerves oldószeres folyadékcsapda

A 14. ábrán látható, saválló acélból készült autoklávot a látóüveges reaktorokhoz hasonlóan a Miskolci Egyetem Alkalmazott Kémiai Kutatóintézetében készítették. A nyomás alá helyezést ez esetben is az ISCO szivattyú segítségével (1.) végezzük, a térfogatáramot szabályozó szeleppel (2.) állítjuk. A szén-dioxid és a bemért komponensek feltöltés közbeni megfelelő keveredését a reaktortérbe mélyen benyúló bevezető cső (3.) szolgálja. A gáztömör kialakítást a fedél megfelelően kialakított bemarásába illeszkedő, a fedéllel együtt a reaktortestbe csúszó gumi tömítőgyűrű biztosítja. A tömítőgyűrűk a szerelés közbeni nagy mechanikai igénybevétel miatt csak egyszer használhatóak. A reaktorfedélen a 340 bar nyomásnál nyitó, az ábrán nem jelölt hasadótárcsa mellett egyúttal távadóként is működő manométer (4.) és termoelemes hőmérő (5.) is helyet kapott. Ezek jelét számítógépes adatgyűjtő rendszer dolgozza fel és tárolja, így lehetőség van a kísérletek utólagos elemzésére. A reakcióelegyet mozgató mágneses keverőmagot (6.) nagyteljesítményű mágneses keverőmotor (7.) forgatja. A reaktor nagy falvastagsága miatt a melegítést nem a keverőmotor segítségével, hanem egyenletesebb, pontosabb termosztálást nyújtó vizes fűtőköpennyel (8.a és 8.b) végezzük. A reaktor nyomásmentesítésére szolgáló vezetéken egy szinterelt fém szűrőbetét (9.) található, amely

megakadályozza a kristályok kihordását a reaktortér szén-dioxiddal történő öblítése során. A mosás, és a nyomásmentesítés térfogatárama szintén szabályozó szeleppel (10.) állítható be. A kiáramló gázt szerves oldószeres folyadékcsapdán átbuborékolatva (11.) a vele együtt távozó anyagok csapdázhatóak. Az eljárások környezetbarát mivoltát a szerves oldószer használata némiképp kétségbe vonhatná, így fontosnak tartom kiemelni, hogy folyadékcsapdára csak a laboratóriumi méretű készülékek esetében van szükség. Már félüzemi méretű berendezés esetén is egy szeparátorban kellő hatékonysággal elválasztható a gázáramból a nyomáscsökkenés hatására kiváló szilárd anyag vagy folyadék.

3.3. Mérési eljárások

3.3.1. Nyomás alatti mérések

3.3.1.1. Opálosodási pont mérés

Az *in situ* és a gáz antiszolvens eljáráshoz is szükséges, hogy a sav feloldódjon az alkalmazott oldószerben (szén-dioxidban vagy a segédoldószeres elegyben). Ezért fázisegyensúlyi méréseket végeztem, melyek során vizsgáltam, hogy adott koncentrációviszonyok mellett, különböző hőmérsékleteken milyen nyomások felett található homogén elegy a reaktortérben. A vizsgálatokhoz a 3.2.1. fejezetben tárgyalt látóüveges cellát használtam. Tiszta szén-dioxiddal végzett mérés esetén a szilárd, racém savat mértem a cellába a hőmérő csonkján keresztül, míg segédoldószeres mérés esetén a vegyszerek előre elkészített, metanolos oldatát alkalmaztam. A hőmérő visszaszerelése után a készüléket a kívánt hőmérsékletre fűtöttem, majd az ISCO dugattyús szivattyúval nyomás alá helyeztem. Az előre meghatározott, nyomáson annyi szén-dioxidot töltöttem a cellába, hogy a bemért anyag teljesen feloldódjon, homogén fázist kapjak. A fázisegyensúlyi pontokat adott hőmérsékleten ezután a dugattyú óvatos mozgatásával határoztam meg. A cella térfogatát lassan növeltem, úgy, hogy a hőmérséklet közel állandó maradjon. Az opálosság megjelenésekor, mely a fázisszétválást jelzi, feljegyeztem a nyomás, hőmérséklet és térfogat adatokat. A mérést 3-szor ismételttem meg egy adott hőmérsékleten, majd a rendszert tovább melegítettem. A mérést a változtatható paraméterek olyan tartományában végeztem el, mely igazodik a laboratóriumi autoklávokban alkalmazható hőmérsékleti és nyomásbeállításokhoz. A bemérési koncentrációk megállapításához kiinduló pontként a mandulasav szén-dioxidban mérhető oldhatóságának irodalmi adatait használtam. A mérés végeztével a cellát folyadékcsapdán átvezetve nyomásmentesítettem.

3.3.1.2. Gáz antizolvens kristályosítás látóüveges laboratóriumi autoklávban

Az összes többi kísérlethez hasonlóan, a rezolváláshoz gáz antizolvens kristályosítási technikát alkalmaztam. A racém sav, és a hozzá képest félekvivalens anyagmennyiségben adagolt enantiomertiszta bázis metanolos oldatát az egyik látóüveg helyén mértem be az egyébként teljesen összeszerelt készülékbe. A racém sav 0,333 g-jához 0,0108 g (*R*)-feniletilamint mértem, majd a keveréket 1 ml metanolban oldottam fel. Az oldat bemérése és a látóüveges betét rögzítése után a reaktort az előre beállított hőmérsékletű vízfürdőbe merítettem. Ezután a reaktort az ISCO szivattyú segítségével az adott kísérlethez szükséges nyomás alá helyeztem. A kis reaktortérfogat miatt a feltöltés rövid időt vett igénybe, ez a méréseket jelentősen meggyorsította. A kristályosodást a körülbelül 1 órás keverési szakasz alatt, a reaktort átvilágítva figyeltem meg. Az 1 órás keverési idő elteltével a reaktort az ISCO szivattyú paraméterein (hőmérséklet és nyomás) 70 ml szén-dioxiddal mostam át, a kinyert extraktumot metanolos folyadékcsapdában nyelettem el. A szivattyú elektronikája ekkor állandó nyomást tartott, a térfogatáramot a reaktor leeresztő szelepevel szabályoztam. A mosás végeztével a keverést leállítottam, és a reaktort nyomásmentesítettem. A reaktorfedél leszerelése után a legtöbb kísérlet esetében kristályos, de nedves raffinátumot találtam, melyet 5 ml metanollal oldottam ki. A leeresztő szelepre szerelt, a folyadékcsapdába merülő csövet szintén 5 ml metanollal öblítettem át, hogy a csőben kristályosodott anyagot is az extraktumba mossam. A termékek tömegének meghatározása érdekében mind a raffinátumot, mind az extraktumot rotációs vákuumbepárlón szárazra pároltam. A tömegmérés után a mintákban a Cyclolab Kft.-ben, kapilláris elektroforézissel határozták meg a sav-enantiomerek relatív mennyiségét.

3.3.1.3. Gáz antizolvens kristályosítás laboratóriumi autoklávban

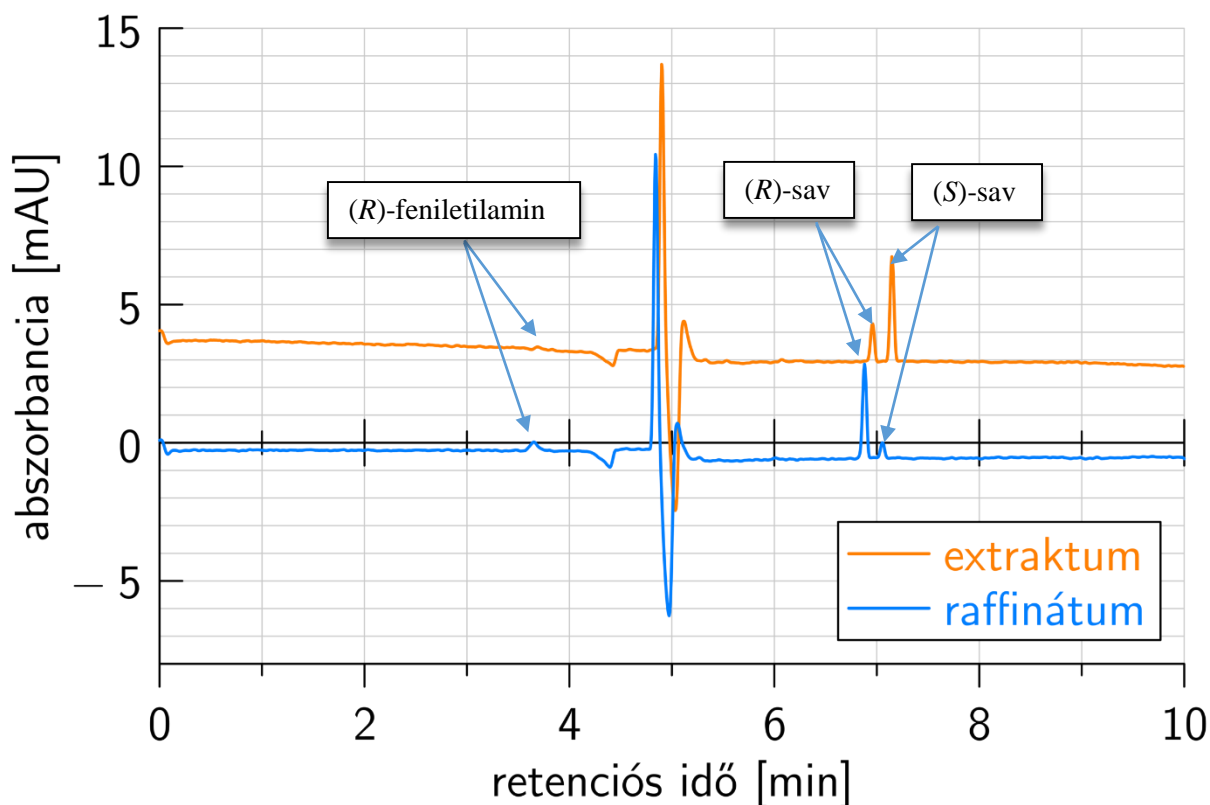
A látóüveges autoklávokban elvégzett mérési sorozat után a kísérleteket megismételtem, illetve kibővítettem a nagyobb térfogatú laboratóriumi autoklávokban. Mivel az autokláv térfogata körülbelül háromszorosa a látóüveges reaktorénak, a bemért mennyiségeket is 3-szorosára növeltem. Ennek megfelelően 0,1000 g racém savat, és 0,0324 g amint alkalmaztam, melyet az éppen beállítani kívánt oldószeraránynak megfelelő mennyiségű metanolban oldottam fel. A bemérés során az összes komponens mennyiségét tömegvisszaméréssel határoztam meg, az oldószerarány minél pontosabb számítása érdekében. A reaktor termosztálását már néhány perccel a kísérlet előtt megkezdtem, hogy a nagy tömegű fém alkatrészek megfelelően fel tudjanak melegedni. Az elkészített oldatot a reaktorba pipettáztam, majd lezártam. Az ISCO

szivattyút az elérni kívánt nyomásra állítva feltöltöttem a reaktort. A keverést a mérési nyomás elérésekor indítottam el, 1000 rpm fordulatszámon. Kb. 1 óra kevertetés után az ISCO szivattyú nyomásán és hőmérsékletén mért 90 ml szén-dioxiddal végeztem extraktív mosást. A térfogatáramot igyekeztem 1 és $2 \frac{\text{ml}}{\text{perc}}$ között tartani, hogy a beáramló tiszta szén-dioxid a lehető legjobban keveredjen a reaktortérben található eleggyel. A kiáramló gázt ezúttal is metanolos folyadékcsapdán vezettem át. A keverést csak a mosás végén állítottam le, ekkor a bevezető szelepet elzártam, de a kivezető szelepet nyitva hagytam, így nyomásmentesítettem a reaktort. A légköri nyomás elérésekor az szűrő utáni háromágú szelepet és a kivezető csövet 5 ml metanollal öblítettem át. Ekkor a szelepet zárva tartottam, hogy a reaktor felé ne áramolhasson az oldószer. Az autokláv szétszerelése után a kristályos termék legnagyobb részét kikapartam, a maradékot pedig szintén 5 ml metanollal oldottam ki. Mind a folyadékcsapdában gyűjtött extraktumot, mind pedig a raffinátum kioldott hányadát rotációs vákuumbepárlón szárítottam, majd tömegüket meghatároztam. A minták enantiomertisztaságát a Cyclolab Kft. kapilláris elektroforézis mérései nyomán határoztam meg. A szilárd raffinátumokról röntgen pordiffrakciós és pásztázó elektronmikroszkópos felvételeket készítettem.

3.3.2. A keletkezett termékek elemzése

3.3.2.1. Az enantiomertisztaság meghatározása kapilláris elektroforézissel

Mivel laboratóriumunkban nem található kapilláris elektroforézis készülék, a CE méréseket a Cyclolab Kft. (Budapest) végezte el számomra. Agilent márkájú CE készüléket használnak, melyben egy poliimiddel borított kvarc kapilláris található. Ennek hossza a detektorig 50 cm. A kiértékelésre a készülék gyártójának saját szoftverét használják. A kapillárist előbb vízzel, majd nátrium-hidroxid oldattal, végül a mérés során használt pufferrel kondicionálják. A puffer 50 mM koncentrációjú bórsavas puffer, amely a mérés során 9-es pH-t biztosít. Ezután történik meg a minta hidrodinamikus injektálása. Detektorként UV-spektrofotométert használnak. A detektálás hullámhossza 200 nm, míg a referencia hullámhossz 320 nm. A királis elválasztáshoz egy Monoamino-BCD nevű, amin-szubsztituált β -ciklodextrint használnak. A mérések 25°C-on történnek. A 20 kV-os alkalmazott feszültség mellett a mérések időtartama mintánként 12 perc. A 15. ábrán mutatom be az optimális paraméterek mellett végzett nyomás alatti mérés mintáinak elektroferogramjait. Az extraktum adatsorát az ordináta tengely mentén a könnyebb értelmezhetőség érdekében elcsúsztattam.



15. ábra - A 16. mérés (ld. Melléklet) mintáinak elektroferogramja

3.3.2.2. A raffinátumok röntgen pordiffrakciós vizsgálata

A méréseket a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén található PANalytical X'Pert PRO típusú, θ/θ elrendezésű röntgen pordiffrakciós készüléken végeztem. A berendezés X'celerator típusú detektorral van felszerelve. A vizsgálatokat a réz $K\alpha$ vonalának hullámhosszán (1,5408 Å) végeztem, a röntgensőre adott 40 kV feszültség és 30 mA áram mellett. A mérés 5 percig tartott, mely során 4° -tól 46° -ig terjedő 2θ szögek mellett vettem fel a diffraktogramokat.

3.3.2.3. A raffinátumok pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálata

Az elektronmikroszkópos felvételeket egy JEOL JSM 5500-LV pásztázó elektronmikroszkóppal készítettem, a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén. Mivel az általam preparált diasztereomer só nem vezető, felületét 5-10 nm vastagságú aranyréteggel vontam be. A képalkotást 20 kV gyorsítófeszültség mellett szekunder elektron detektorral végeztem.

3.4. Számítási módszerek

A nyomás alatt végzett mérések esetén mindig meghatároztam a bemért szén-dioxid tömegét (m_{CO_2}), amit az oldószerarány számításakor használtam fel. Ehhez szükség volt az ISCO szivattyú által mért térfogatváltozásra (ΔV_{ISCO}), melyet a henger kiindulási (V_{ISCO_0}) és végső térfogatának (V_{ISCO_1}) különbségeként számítottam. A tömeg kiszámításához a szén-dioxid sűrűségét (ρ_{CO_2}) a NIST adatbázisából kerestem ki a szivattyú nyomása és hőmérséklete alapján.

$$\Delta V_{ISCO} = V_{ISCO_0} - V_{ISCO_1} \quad [ml] \quad (1)$$

$$m_{CO_2} = \rho_{CO_2} \cdot \Delta V_{ISCO} \quad [g] \quad (2)$$

Az oldószerarány (R) a bemért szén-dioxid tömegének (2. egyenlet) és a szerves oldószer tömegének ($m_{s.osz.}$) hányadosa.

$$R = \frac{m_{CO_2}}{m_{s.osz.}} \quad \left[\frac{g}{g}\right] \quad (3)$$

Elsősorban a fázisegyensúlyi méréseknél volt fontos ismernem a bemért sav tömeghányadát (x_s), melyet a teljes rendszer tömegére vonatkoztatva számoltam. A 4. egyenletben a sav tömegét m_s jelöli.

$$x_s = \frac{m_s}{m_{CO_2} + m_{s.osz.} + m_s} \quad [-] \quad (4)$$

A rezolválást célzó mérések leírása során általánosan használtam a mólarány kifejezést. A sav és a bázis között felírható mólarány (MR) a bemért bázis (n_b) és a bemért sav (n_s) tömegvisszámérés alapján kiszámolt anyagmennyiségének hányadosa.

$$MR = \frac{n_b}{n_s} \quad [-] \quad (5)$$

Mind a raffinátum (Y_r), mind az extraktum termelését (Y_e) a mólarány segítségével, az elérhető maximális elméleti mennyiségükre vonatkoztatva számítottam. Ez a raffinátum esetében a diasztereomer só mennyisége teljes konverzió esetén, az extraktum esetében a diasztereomer só kvantitatív kicsapódása és elválasztása esetén kinyerhető maximális mennyiségű szabad sav-
enantiomere tömege. A termelések a 6. és 7. egyenlet szerint alakulnak.

$$Y_r = \frac{m_r}{MR \cdot m_s + m_b} \quad [\%] \quad (6)$$

$$Y_e = \frac{m_e}{(1 - MR) \cdot m_s} \quad [\%] \quad (7)$$

A királis megkülönböztetés jellemzésére a legalkalmasabb mennyiség az enantiomertöbbség, amely mind a raffinátumra (ee_r), mind az extraktumra (ee_e) értelmezhető. Mivel a számítás mindkét termékre azonos, a 8. egyenletben az ee_i , az i -edik termék enantiomertisztasága szerepel. A kapilláris elektroforézis vizsgálat nyomán meghatározható, hogy az egyes sav-enantiomerek csúcsterülete hány százaléka a két enantiomer csúcsterületeinek összegének. Az egyenletben szereplő $c_{\%}^R$ és $c_{\%}^S$ tehát csak a sav mennyiségére vonatkoztatott arányokat jelöl. Mivel a raffinátumot diasztereomer só formájában nyerjük, helyesebb lenne a diasztereomertöbbség használata. Azonban a metanolban oldott minta a meghatározás paraméterein elbomlik, belőle külön detektálható a sav és a bázis. Feltételezésünk szerint a sav a bázissal 1:1 arányban reagál, így a raffinátum diasztereomertisztasága számszerűen azonos az itt tárgyalt enantiomertöbbség-értékkel.

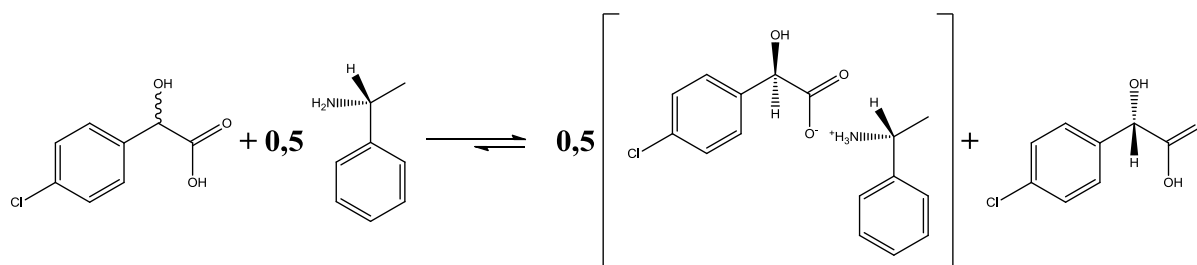
$$ee_i = |c_{\%}^R - c_{\%}^S| \quad [\%] \quad (8)$$

A rezolválási kísérletet a termelés és a királis megkülönböztetés szempontjából egyaránt jellemzi a szelektivitás (S), melyet az előbbiekhöz hasonlóan a raffinátumra és az extraktumra is definiálhatunk. Értékét a minta termelésének és enantiomertöbbségének szorzata adja. A termelés definíciója alapján értéke lehetne nagyobb, mint 1, azonban ilyen egyik kísérletnél sem tapasztaltam.

$$S_i = Y_i \cdot ee_i \quad [\%] \quad (9)$$

4. EREDMÉNYEK, ÉRTÉKELÉS

A munkám célja a 4-klórmandulasav diasztereomersó-képzésen alapuló rezolválása volt szuperkritikus szén-dioxidot alkalmazó eljárással. A tanulmányozott sóképzési reakció egyenlete a 16. ábrán látható.



16. ábra - A 4-klórmandulasav és az (R)-1-feniletilamin idealizált reakciója

Az ábra a feltételezett, ugyanakkor idealizált reakciót írja le. A racém 4-klórmandulasav, és a hozzá képest félekvivalens mennyiségben adagolt (R)-feniletilamin reakciójában képződik a szögletes zárójelben ábrázolt diasztereomer só. A diasztereomer sóban az (R)-4-klórmandulasav dúsul fel. A szabadon maradó (S)-savat távolítottam el a szuperkritikus szén-dioxiddal végzett mosás során. Nagyon kis mértékben ugyan, de lejátszódik a diasztereomer só disszociációja is, ami magyarázatot adhat a későbbiekben bemutatott 100%-nál nagyobb extraktum termelési értékekre.

Az elvégzett nyomás alatti kísérletek teljes listája a mellékletben található meg. A kísérletekre a táblázatban szereplő sorszám alapján hivatkozom, a táblázatra történő hivatkozást *félköverdőlt betűtípussal* jelölöm.

4.1. Opálosodási pont mérések

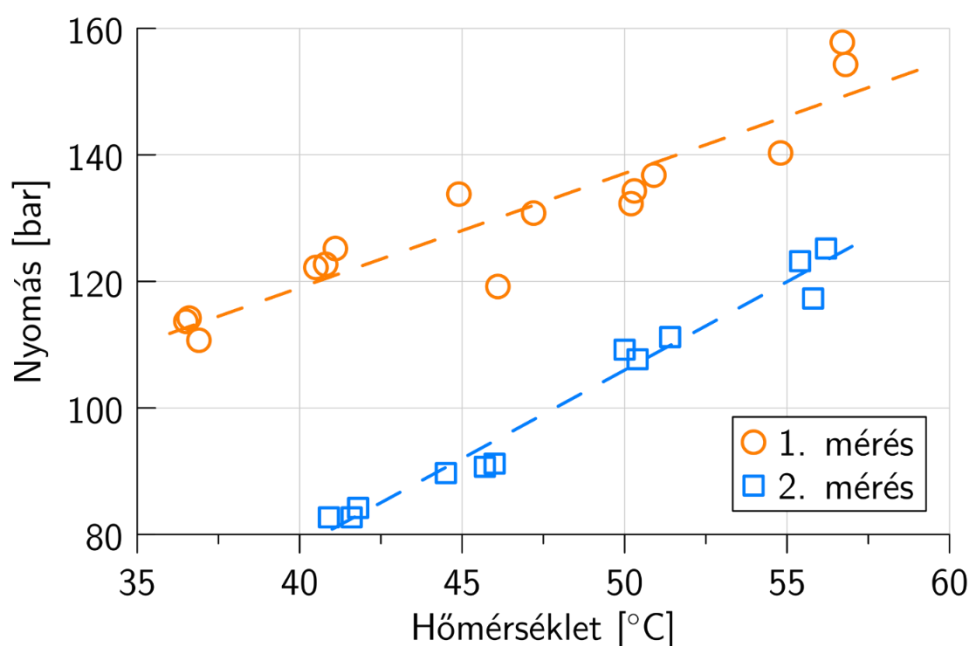
Mivel az *in situ* sóképzéssel járó, illetve a szuperkritikus-fluidum extrakción alapuló módszerek feltétele a rezolválni kívánt sav szén-dioxidban való oldódása, az oldhatóságot opálosodási pont méréssel becsültem. Tiszta szén-dioxiddal végzett mérés esetén, 30 mg racém sav bemérése mellett, 65 ml-es térfogaton a 35°C-os, 200 bar nyomású keverék nem volt homogén. A cella legnagyobb térfogata (kb. 70 ml) nagyjából kétszerese a kristályosításhoz használt laboratóriumi autoklávénak. Az *in situ* reakcióhoz szükséges, hogy a racém karbonsavnak legalább a fele feloldódjon szén-dioxidban. Mivel ennek érdekében csak nagyon kevés anyagot mérhettem volna a laboratóriumi autoklávba, figyelmemet inkább a segédoldószerrel végzett mérések felé fordítottam. Hasonló okok miatt vettem el az *in vacuo* képzett diasztereomer só

szuperkritikus fluidum extrakcióját: csak rendkívül nagy mennyiségű szén-dioxid felhasználásával lehetett volna megfelelő elválasztást elérni.

A GAS eljárásnál felhasznált szerves oldószer, melyből aztán a diasztereomer só kicsapódik, a szabadon maradó sav-enantiomer szemszögéből segédoldószerként viselkedik. Ezért a további méréseknél a cellába kb. 100 mg racém 4-klórmandulasavat mértem be metanolos oldat formájában. Az opálosodási pont mérések eredményeit a 17. ábrán mutatom be, míg a mérésekhez tartozó koncentrációviszonyok az 1. táblázatban találhatóak meg.

	1. mérés	2. mérés
4-klórmandulasav tömegtört (x_s)	0,0030	0,0027
Oldószerarány (R)	21,6	17,4

1. táblázat - A segédoldószer jelenlétében végrehajtott opálosodási pont mérések bemérési adatai



17. ábra - A segédoldószer jelenlétében végrehajtott opálosodási pont mérések eredményei

Mindkét bemérés esetén több hőmérsékleten végeztem el a méréseket. Az adott hőmérsékletekhez tartozó mérési pontok viszonylag kevésbé szóródnak. Mivel az opálosodási pont mérés vizuális megfigyelésen alapul, a mérési pontosságot rontja a mérést végző személy szubjektív érzékelése. Megfigyelhető ugyanakkor, hogy a hőmérséklet függvényében az opálosodási nyomások közelítőleg egyenes vonal mentén helyezkednek el. A cellában található anyagkeverék a mérési pontok felett homogén, míg alattuk többfázisú rendszert alkot. A vizsgált tartományban következtethetünk a 4-klórmandulasav oldhatóságának

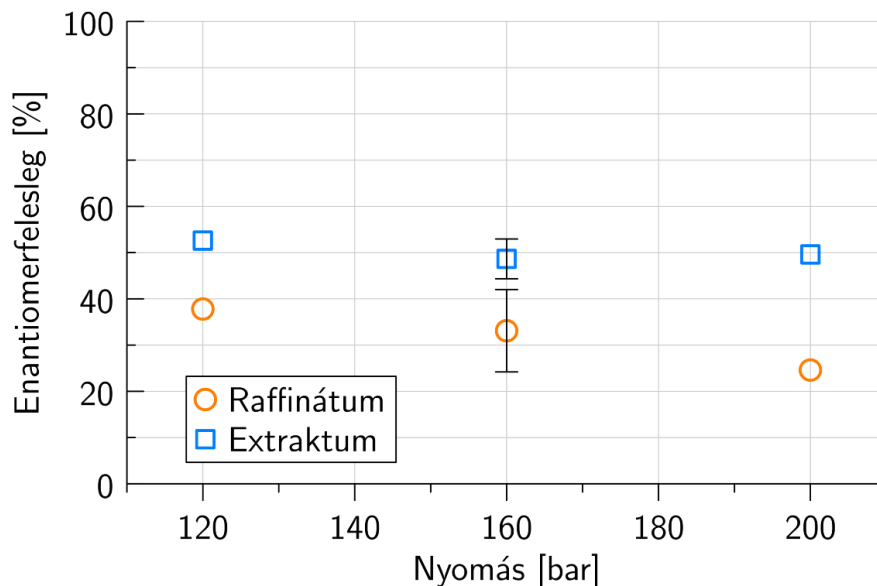
hőmérsékletfüggésére is. A hőmérséklet emelésével egyre nagyobb az opálosodási nyomás, vagyis egyre kisebb az anyag oldhatósága. Másképp megfogalmazva egyre nagyobb sűrűségű, és így egyre nagyobb oldóképességű oldószerrelegy szükséges a sav oldatban tartásához. Elvárható, ugyanakkor nagyon fontos tendencia, hogy a segédoldószer mennyiségének megnövelése az oldhatóság növekedését vonja maga után, vagyis több metanol jelenlétében az opálosodási nyomások alacsonyabbak. A 17. ábrán jelölt 2. adatsor pontjain látható, hogy még 40 °C hőmérsékleten is csak 80 bar körüli érték az opálosodási nyomás. Gáz antizolvens mérés esetén is elegendő, ha a szabadon maradó sav fel tud oldódni az oldószerrelegyben. Ez 0,5-es mólarány esetén azt jelenti, hogy a bemért racém sav fele kell, hogy oldható legyen. Így a reaktorokban a racém anyag az itt leírtakhoz képest kb. dupla koncentrációban lehet jelen.

4.2. Reszolválás, kristályosítás látóüveges autoklávban

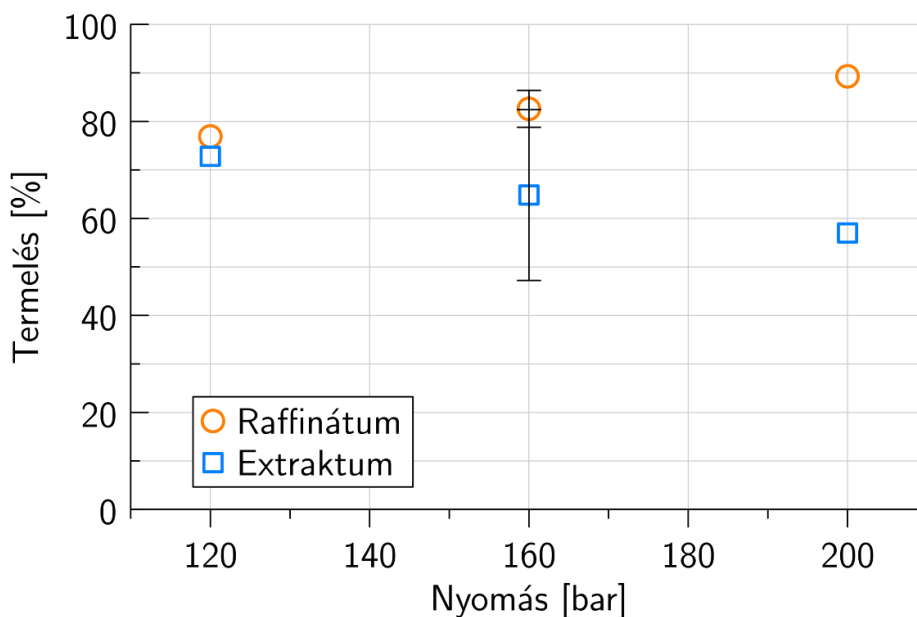
TDK munkám során feladatomban volt a kutatócsoport által frissen beszerzett reaktorok antizolvens kristályosítás során történő alkalmazhatóságának vizsgálata. A látóüveges autoklávokban összesen 8 kísérletet végeztem el a nyomás és a hőmérséklet hatásának tanulmányozására (*Melléklet 1.-8. mérés*), ebből 160 bar nyomáson és 40 °C hőmérsékleten 4 párhuzamos mérés (*Melléklet 1.-4. mérés*) a kísérletek reprodukálhatóságának vizsgálatára. A nyomás hatását vizsgáló méréseket 40 °C-on (*Melléklet 1-6. mérés*), a hőmérséklet hatás megismerését célzókat (*Melléklet 1.-4.; 7.; 8. mérés*) 160 baron végeztem.

A mérések során körülbelül 33 mg racém 4-klórmandulasavat reszolváltam félekvivalens anyagmennyiségű (10,8 mg) (*R*)-feniletilammal. A kiindulási oldatot 1 ml metanolban készítettem el, mennyiségét a kísérletek során állandó értéken tartottam. Az oldószerarány a szén-dioxid bemérése után 10 körül ingadozott, a szerves oldószer bemérési pontatlansága miatt. Noha a mosás során körülbelül a reaktortérfogat 6-szorosának megfelelő mennyiségű szén-dioxidot áramoltattam át a reaktoron, a kristályos termék mellett általában látható mennyiségű oldószer maradt. A kicsiny reaktortérfogat, mely kis anyagmennyiség használatát teszi lehetővé, az extrakciós lépésben komoly nehézséget okozott. A mosási térfogatáramot nem tudtam teljesen egyenletesen tartani. A reaktor „tehetetlensége” (vagyis időállandója) ugyanakkor nagyon kicsi, így a térfogatáram nem túl nagy megváltozása is nagy nyomásváltozást idézett elő. A nyomás alá helyezéskor megjelenő kristályok elsősorban a látóüvegre tapadva tudtak megmaradni, a nyomásmentesítéskor többségük a reaktorban maradt metanolba visszaoldódott. Természetesen ez, valamint a mosás nehéz szabályozhatósága is egyértelműen jelzi, hogy az extrakció nem zajlott le megfelelő hatékonysággal, így a szabadon

maradó sav-enantiomert is csak részben sikerült eltávolítani a rendszerből. A termelés értékek nagy szórását szintén a nem megfelelő extrakcióval magyaráztam. Az eredményeket a következő diagramokon mutatom be.



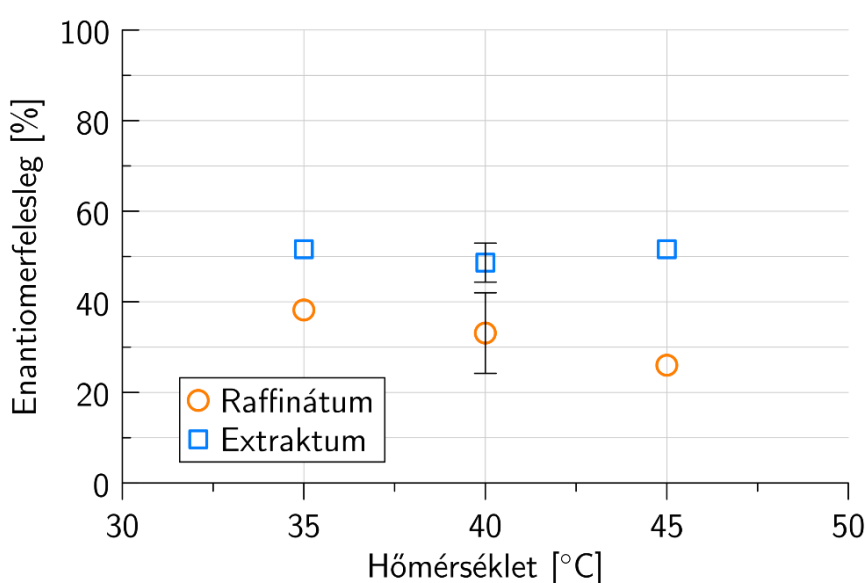
18. ábra - A nyomás hatása a termékek enantiomertisztaságára, látóüveges autoklávban mérve



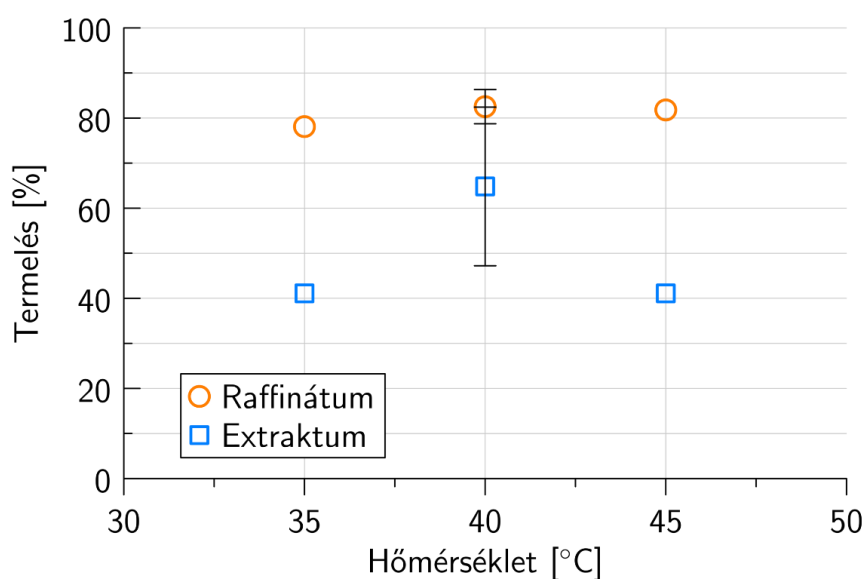
19. ábra - A nyomás hatása a termelésre, látóüveges autoklávban mérve

A 18. és 19. ábrákon a látóüveges kísérletekben tapasztalt nyomáshatást látjuk mind a termelésre, mind az enantiomertisztaságra. A 18. ábrán az extraktum pontjai vízszintes vonal mentén helyezkednek el, a nyomásnak az extraktum enantiomertisztaságra nincs hatása. A raffinátum esetében a nyomással kismértékben csökken az *ee*. Ugyanakkor az ismétlésekre vonatkozó szórás a raffinátum adatsorában elég nagy, a teljes bejárt tartománnyal

összehasonlítható. A tapasztalt tendencia talán annak lehet a következménye, hogy a nyomással együtt, ugyan kis mértékben, de az oldószerarány is megváltozik. A termelések ábrázolásánál a rendkívül nagy szórást emelném ki (különösen az extraktum pontjainál) az ismételt kísérletek esetében. Ez főként azért fontos, mert az enantiomereleválasztást nagymértékben meghatározza az extrakciós lépés hatékonysága. A visszamaradó oldószerrel együtt természetesen (ahogy korábban említettem is) az el nem reagált sav-enantiomer egy része is a reaktorban marad. Így a mérések nem a lehető legjobb raffinátum enantiomertisztaságot nyújtják, illetve a kristályosítás során nyert szerkezet is elvész. Ebből látható, hogy a kisméretű reaktor nem a legmegfelelőbb eszköz preparatív mérésekhez.



20. ábra - A mérési hőmérséklet hatása a termékek enantiomertisztaságára, látóüveges autoklávban mérve



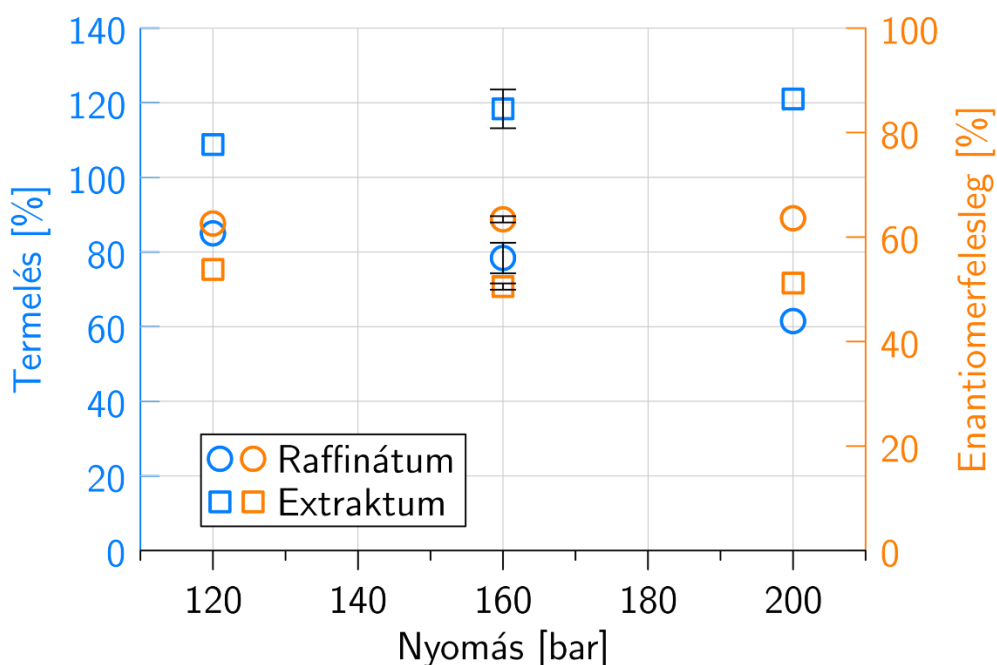
21. ábra - A hőmérséklet hatása a termelésre, látóüveges autoklávban mérve

A 20. és 21. ábrán a hőmérséklet hatását ábrázoltam az enantiomertisztaságra és a termelésre. A raffinátumra vonatkozó értékeket és az extraktumok termelési adatait, csakúgy, mint a nyomáshatás esetében, érdemes fenntartással kezelni. Ugyanakkor véleményem szerint az extraktum enantiomertisztasága (mely a hőmérséklet változtatása esetén is közel állandó) használható jelzést ad a királis megkülönböztetés mértékéről, mivel az extraktum összetételét nem befolyásolja nagymértékben az extrakció után visszamaradó termék.

Míg a reaktor használata nem bizonyult igazán előnyösnek a műveleti paraméterek hatásának vizsgálatakor, más szempontokból hasznos volt. Az átvilágított reakcióteren keresztül megfigyeltem feltöltés közben a homogén oldat létrejöttét, valamint később a kristályképződést is. Látható volt, hogy a kristályosodás elég hamar, a nyomás alá helyezés után néhány perccel (de nem a feltöltés közben) megindul. Az egy óra kevertetési idő után változást már nem figyeltem meg a látótérben. Éppen a mosást megnehezítő kis reaktortérfogat teszi lehetővé az előkísérletek során a rendkívül kicsi anyagmennyiségek alkalmazását. Így nem szükséges sok vegyszer pusztán annak eldöntésére, hogy a használni kívánt rezolváló ágens képes-e a királis megkülönböztetésre az adott racém vegyület esetén, illetve annak tesztelésére, hogy milyen paraméter beállítások esetén történik meg egyáltalán kristálykiválás. Mivel a 3.3.1.2. fejezetben említett módon egyszerre több reaktor is használható, lehetőség nyílik ugyanazon paraméterek mellett, egyidejűleg többféle rezolváló ágens kipróbálására is.

4.3. Reszolválás gáz antiszolvens kristályosítási technikával laboratóriumi autoklávban

A látóüveggel nem rendelkező, nagyobb térfogatú autoklávban összesen 13 nyomás alatti kísérletet (*Melléklet 9.-22. mérés*) végeztem el a nyomás, a hőmérséklet illetve az oldószerarány hatásának tanulmányozására. A kísérletek ismételhetőségének vizsgálatára ebben az esetben is végeztem párhuzamos méréseket. 160 bar nyomáson, 40 °C hőmérsékleten, és kb. 11-es oldószerarány mellett 3 mérést végeztem (*Melléklet 9.-11. mérés*), melyek eredményeit mind a három műveleti paraméter vizsgálatához felhasználtam. Ezeken kívül minden változót még két kísérletben módosítottam, a többi két paramétert az ismételt kísérleteknek megfelelően beállítva. Főleg a nyomás hatásának tanulmányozásánál (*Melléklet 9-13. mérés*) lehet jelentősége, hogy nem a kiszámítható oldószerarányt, hanem a bemért metanol mennyiségét tartottam állandó értéken, a szén-dioxid mennyiségét a kívánt nyomás szabta meg. A kísérletek eredményeit a következő diagramokon mutatom be. Ezeken együtt ábrázoltam a termeléseket, és enantiomertisztaságokat. A raffinátum és az extraktum a jelölők alakja alapján különíthetők el, míg jellemzőik a jelölők és a tengelyek színe segítségével azonosíthatóak.

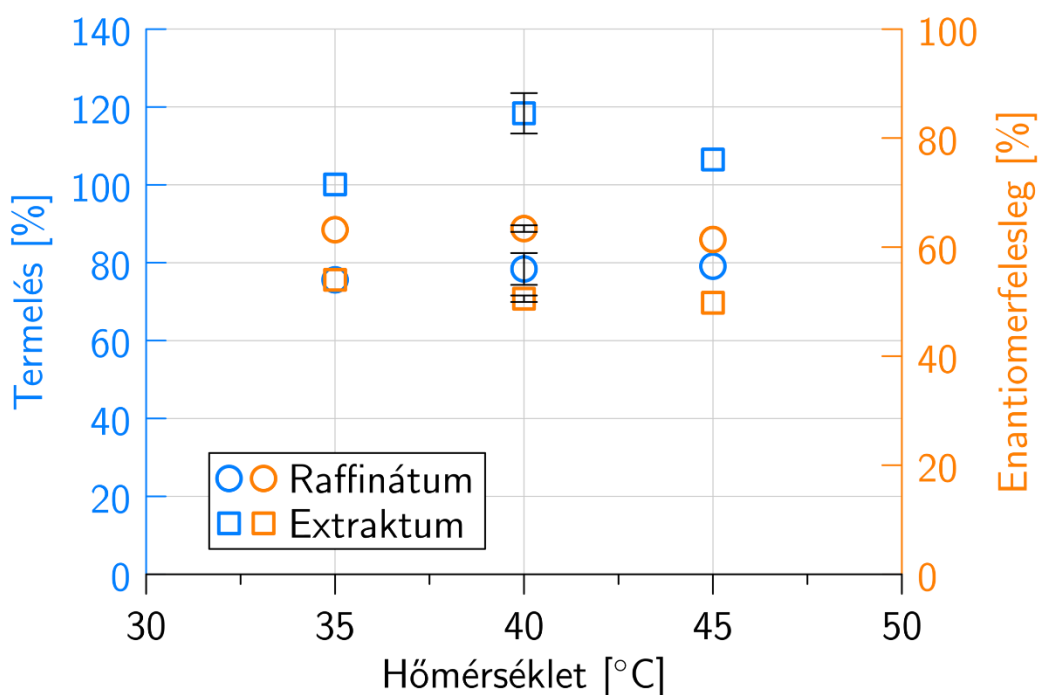


22. ábra - A nyomás hatása a termelésre és az enantiomertisztaságra

A mérési pontok szemrevételekor rögtön szembetűnő, hogy mind az enantiomertisztaságokra nézve, mind pedig a termelési értékekre tekintve lényegesen kisebb az ismételt mérések

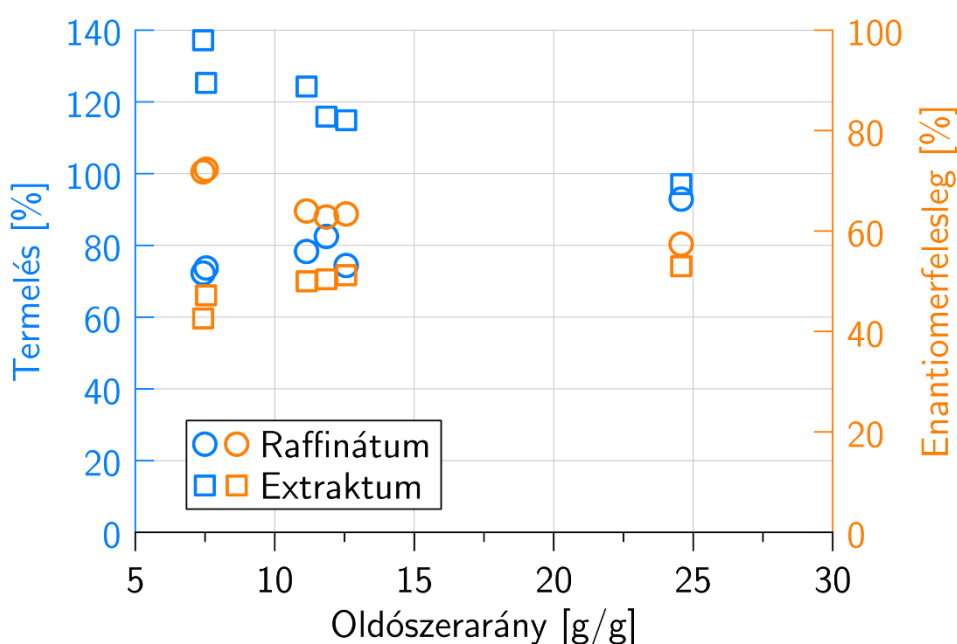
eredményeinek szórása, mint a látóüveges reaktorok esetében. Természetesen a termelések itt is nagyobb szórással bírnak, hiszen értékük függ attól is, hogy milyen hatékonysággal sikerül begyűjteni a raffinátumot és az extraktumot. Méréseim során a termékek összömege a bemért komponensek összömegének jellemzően 90-95%-át tették ki. Ez, különösen a reaktorok kis méretét figyelembe véve, igen jó anyagvisszanyerést jelent.

A raffinátum enantiomerfeleslege a nyomás függvényében körülbelül állandó érték, hasonlóan az extraktuméhoz. Ugyanakkor a termelésre vonatkozó adatsorok szinte tükörképei egymásnak (ami megfelel az anyagmérleg-követelménynek). A nyomás növekedésével nő a reaktorban található anyagok oldhatósága, és így az extraktum termelése. A 100% fölötti érték azt sugallja, hogy nem csak a szabadon maradó sav, hanem a diasztereomer só egy része is extrahálható. Mivel a diasztereomer só kevésbé oldható, mint a felhasznált mandulasav-származék, feltételezhető, hogy az extrakció elején oldódik ki diasztereomer só is. A mosás későbbi szakaszában lecsökken a reaktorban a segédoldószer mennyisége (megnövekszik az oldószerarány), emiatt valószínűleg fokozatosan inkább a szabadon maradó savat távolítjuk el a rendszerből. Azonban ha a disszociáció a meghatározó folyamat a diasztereomer só extrahálása során, akkor a rendszerben a mosás elején jelen levő savfelesleg visszaszoríthatja a disszociációt, míg a mosás végén, amikor a szabad savat már eltávolítottam, ez a hatás nem érvényes. További vizsgálatok volnának szükségesek annak eldöntésére, hogy a két lehetőség közül melyik a meghatározó.



23. ábra - A hőmérséklet hatása a termelésre és az enantiomertisztaságra

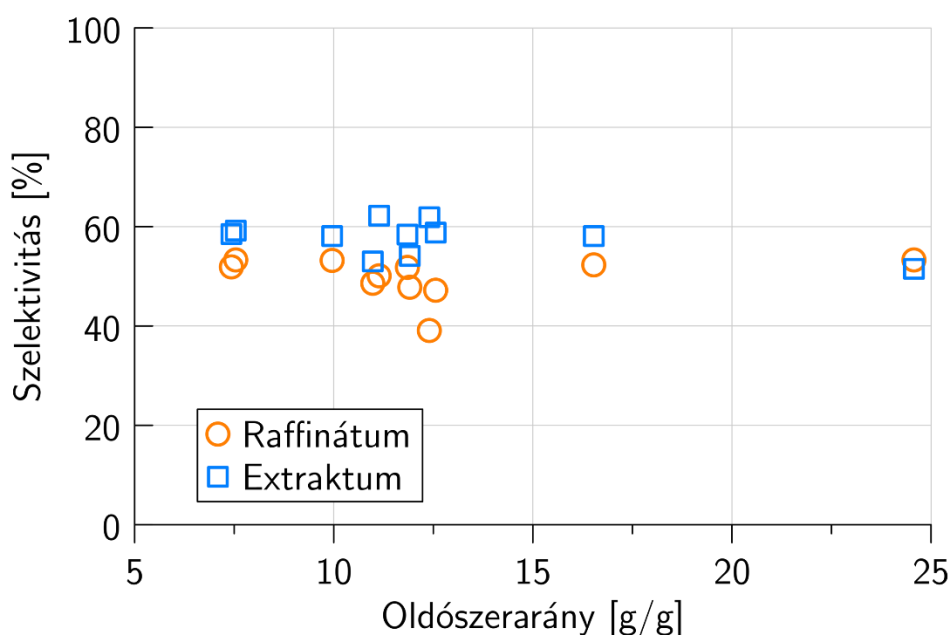
A hőmérséklet szintén alig befolyásolja az enantiomertisztaságot, valamint a raffinátum termelését (*Melléklet 9-11. és 14.; 15. mérések*). Azonban az extraktum termelése érdekes tendenciát követ, 40°C-os hőmérsékleten, éppen az ismételt kísérletek (*Melléklet 9-11. mérések*) paraméterein maximuma van. Ennek magyarázata azonban egyszerű lehet. A 35°C-on végzett kísérlet (*Melléklet 14. mérés*) anyagvisszanyerése kb. 12%-kal alacsonyabb, mint a 40°C-on elvégzett méréseké. Előfordulhat, hogy ez a különbség a leeresztő szelep, és a leeresztő cső átmosásakor jött létre. Ugyanakkor a raffinátum termelése a hőmérséklet emelésével kis mértékben nő, ami magyarázható az opálosodási pont méréseknél tapasztaltakkal: a szabadon maradó sav oldhatósága csökken a hőmérséklet emelésével.



24. ábra - Az oldószerarány hatása a termelésre és az enantiomertisztaságra

A leglátványosabb talán az oldószerarány hatása (*Melléklet 9-11.; 16.; 17.; 18. mérés*) úgy a termelésre, mint az enantiomertisztaságra nézve. A 3. *egyenletben* az oldószerarányt a széndioxid metanolra vonatkoztatott tömegarányaként definiáltam, tehát a nagy oldószerarány kevesebb metanolt, vagyis kisebb oldószererősséget jelent. Ennek a 24. *ábrán* látható tendenciák is maradéktalanul megfelelnek. Kis oldószerarány mellett (4,5 ml metanol adagolásakor) (*Melléklet 16.; 17. mérés*) a legkisebb a raffinátum termelése, míg ebben az esetben kapjuk a legtöbb extraktumot. A rendkívül magas extraktum termelés miatt valószínű, hogy diasztereomer só is kioldódik a rendszerből. Mivel azonban a bepárlás után sem sikerült kristályos formába hozni az extraktumot, ennek röntgen-diffrakciós bizonyítása elmaradt. Bizonyítékot jelent azonban, hogy a 15. *ábrán* bemutatott elektroferogramon az extraktum esetében is megjelent a feniletiamin csúcsa. Magyarázatomat továbbá az extraktum alacsony

(40% körüli) *ee*-je, és a már említett alacsony raffinátum termelés is alátámasztja. Az oldószerarány megnövelésével csökken a raffinátum elérhető enantiomertisztasága, ugyanakkor növekszik a termelése, míg mindez az extraktum esetén fordítva játszódik le. A jobb értelmezhetőség miatt hagytam le a 24. ábráról azt a kísérletet (**Melléklet 19. mérés**), melyet közel 45-ös oldószerarány mellett végeztem. A mérési eredmény megfelelt a vártaknak: a magas raffinátum, és alacsony extraktum termeléshez alacsony raffinátum, és magasabb extraktum enantiomertisztaság társult. Mivel a diasztereomer sóképzéses rezolválások során általában a kiváló só tisztaságát tekintik elsődleges szempontnak, én is eszerint választottam ki az optimális paramétereket. A raffinátum enantiomertisztasága 160 bar nyomáson, 40 °C hőmérsékleten kb. 7,5-es oldószerarány mellett volt a legmagasabb, amelyet a kísérlet megismétlésével sikerült is reprodukálni (**Melléklet 17.; 18. mérés**). Ekkor egy lépésben kb. 70%-os enantiomertisztaságot sikerült elérni a raffinátumban. Termelése ugyanakkor viszonylag alacsony, szintén 70% körüli.



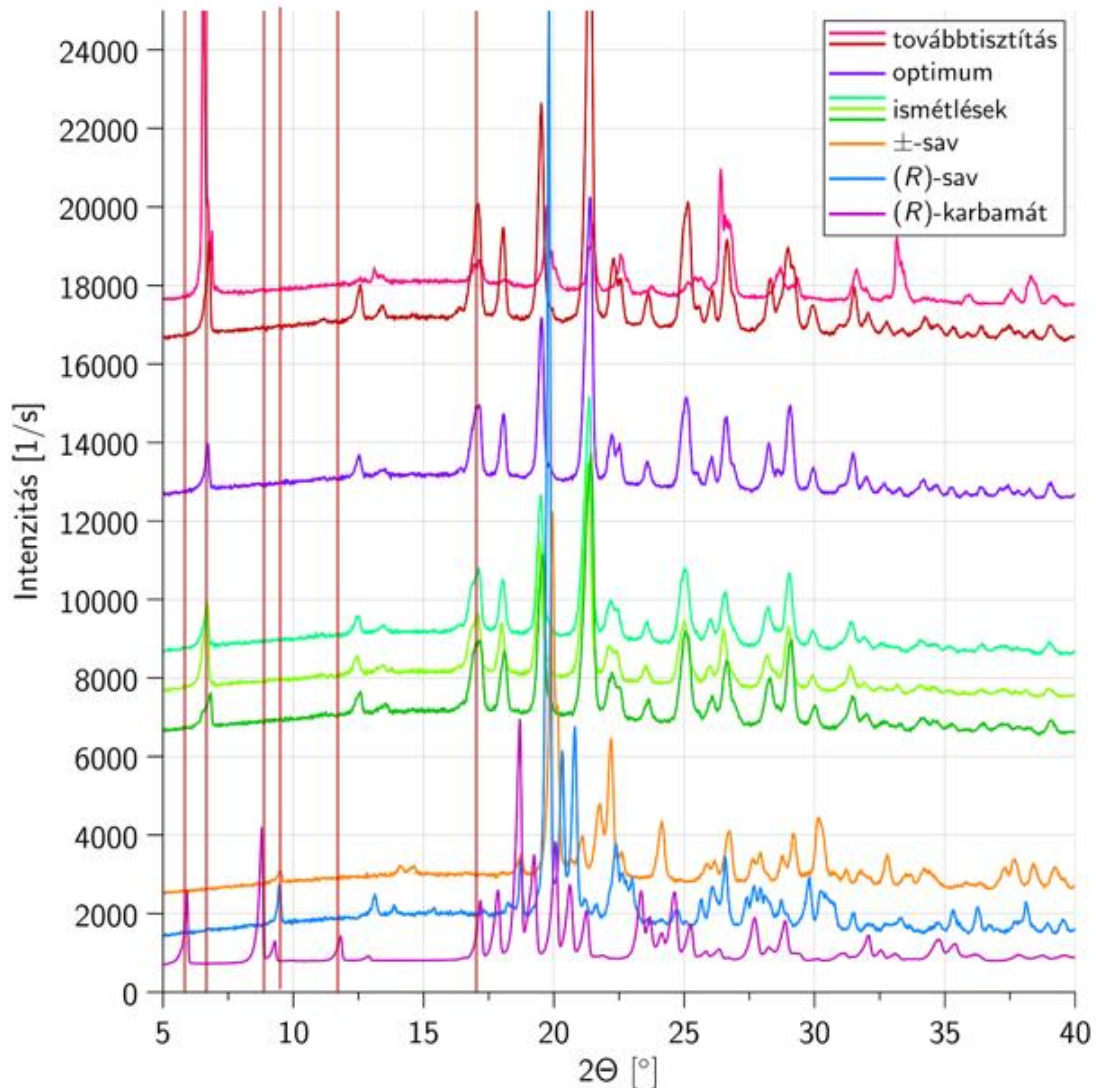
25. ábra - Szelektivitás az oldószerarány függvényében

Mivel a nyomásnak és a hőmérsékletnek nincs számottevő hatása, csak az oldószerarány függvényében ábrázoltam a kísérleti adatokból számított szelektivitást (25. ábra). Megfigyelhető, hogy – néhány kiugró ponttól eltekintve – az oldószerarány nem befolyásolja a szelektivitást. Tehát, a rezolválás hatékonysága közelítőleg állandó, azt azonban, hogy nagyobb enantiomertisztaságú anyagot kívánunk-e előállítani alacsonyabb termeléssel, vagy éppen fordítva, a műveleti paraméterek megváltoztatásával állíthatjuk be.

A nyomás, a hőmérséklet és az oldószerarány vizsgálata után két mérést végeztem annak eldöntésére, hogy a raffinátumból felszabadítható sav-enantiomerkeverék tovább tisztítható-e egy újabb rezolválási lépéssel. A mérésekhez mindkét esetben az optimális beállítást alkalmaztam (160 bar, 40°C, 7,5-ös oldószerarány). A megbontott raffinátum helyett racém 4-klórmandulasavból és (*R*)-4-klórmandulasavból képzett, 65% *ee*-jű savat használtam. Ezt a komponensek együttes feloldásával, majd vákuum alatt történő szárazra párlásával készítettem el. Félekvivalens mennyiségű (**Melléklet 20. mérés**), és mólekvalens mennyiségű (**Melléklet 21. mérés**) (*R*)-1-feniletánamin felhasználása esetén is 90%-os raffinátum *ee*-t értem el. Az extraktum a raffinátumhoz hasonlóan az (*R*)-sav enantiomerben volt dúsabb, a nagy kiindulási enantiomertöbbség miatt. A 0,5-es molarány mellett végrehajtott kísérlet esetén a raffinátum termelése 84%, míg az extraktumé 118%. Az általam használt, a kísérletek döntő többségénél megfelelő termelés definíció 1-es molarány esetén azonban csak a raffinátumra értelmezhető, értéke 69%, az extraktum esetében zérussal történő osztásra vezet.

4.4. Röntgen pordiffrakciós felvételek

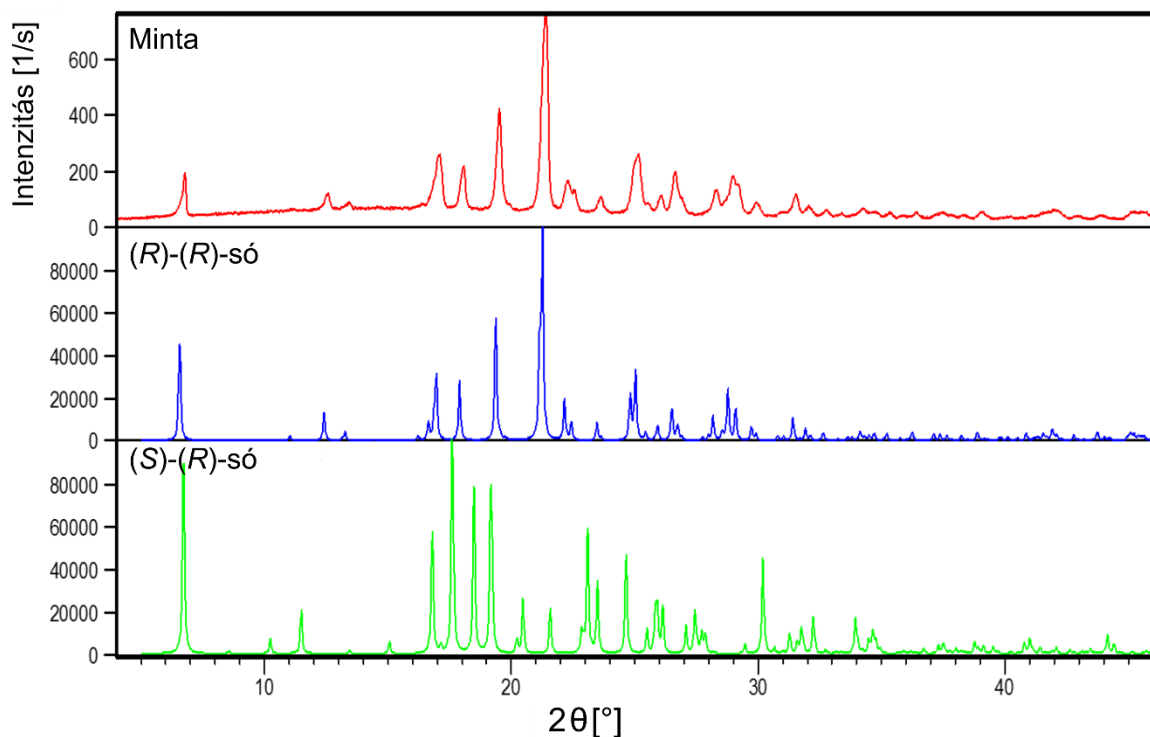
A nagyobb térfogatú laboratóriumi autoklávokból kinyert, kristályos raffinátumok egy részéről a reakció lejátszódásának bizonyítására, valamint a fázisazonosítás érdekében röntgen pordiffrakciós felvételt készítettem. Az optimális paraméterek mellett nyert raffinátum mellett az ismételt kísérletek mintáit, valamint a raffinátum továbbtisztítási kísérletekből nyert raffinátumokat vizsgáltam meg. A kapott diffraktogramokat a 26. ábrán összegeztem, a jobb láthatóság miatt a görbéket egymástól függőlegesen eltoltam.



26. ábra - A raffinátumok, és a kísérletek során használt kiindulási anyagok röntgen pordiffrakciós felvételei

A legelső csoportban azokat a komponenseket ábrázoltam, melyek a termékeken kívül jelen lehetnek. Az (*R*)-feniletilamin nem, csak a belőle képződött karbamát-só lehet jelen, mivel a feniletilamin szén-dioxidos közegben csak ebben a formában fordul elő. Az (*R*)-sav a rendelkezésemre álló, a továbbtisztítási kísérletek során használt 4-klórmandulasav enantiomer, míg a (\pm)-sav a racém klórmandulasavat jelöli. A raffinátum mintákat az ábrán úgy rendeztem el, hogy a bennük mért enantiomertisztaság fentről lefelé csökkenjen. Mivel a diffraktogramon található vonalak helye és relatív intenzitása ujjlenyomat-szerűen jellemző egy adott anyagra, a piros egyenessel megjelölt sávok összehasonlításával elvégezhetjük az anyagok azonosítását. Megállapítottam, hogy a raffinátumok esetén sem a diffrakciós vonalak helye, sem pedig relatív intenzitása nem függ az enantiomertisztaságtól. Vagyis a különböző enantiomertisztaságú savat tartalmazó raffinátumok kristályszerkezete megegyezik. Ebből a tendenciából egyedül a legfelső, molekvalens mennyiségű feniletilaminnal végzett továbbtisztítási kísérlet lóg ki. Az

eltérést valószínűleg az okozza, hogy ott nem szabadon maradó sav, hanem az (*S*)-sav – (*R*)-bázis só szennyezi a mintát. A megjelölt, hiányzó, illetve újonnan keletkező csúcsok alapján elmondható, hogy a raffinátumokban semelyik kiindulási anyag vagy melléktermék nincs jelen detektálható mértékben. Tehát a raffinátum a kísérletek során keletkezett új anyag, kémiai reakció terméke.



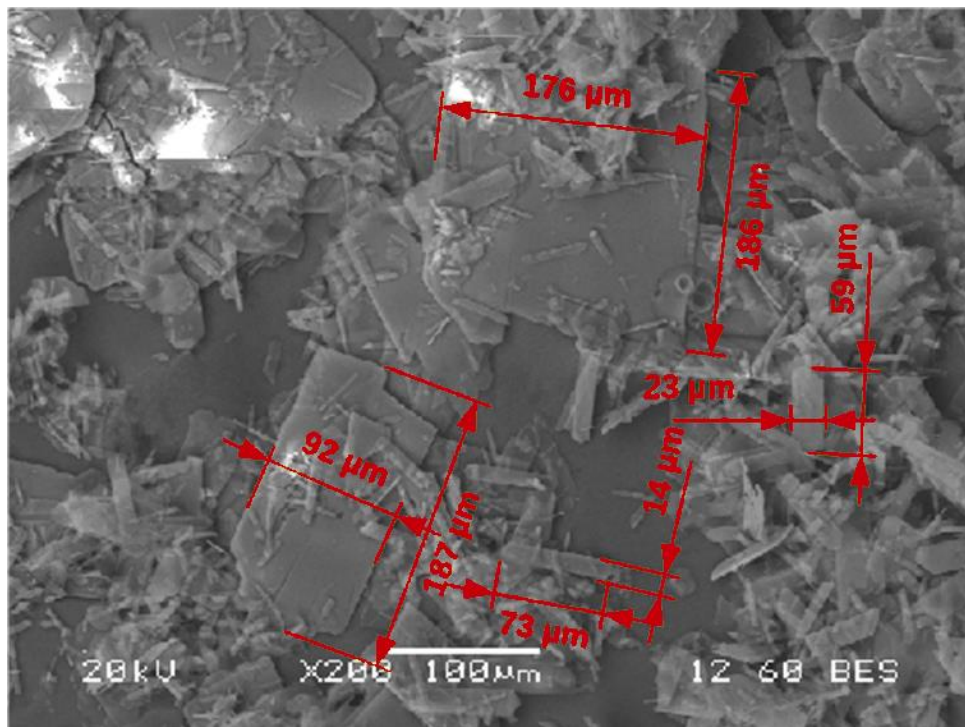
27. ábra - A raffinátum felvételének összehasonlítása az adatbázisból származó referenciákkal

A 27. ábrán az egyik továbbtisztítási kísérlet (**Melléklet 20. mérés**), az (*R*)-(*R*) diasztereomer só Cambridge Structural Database-ből származó referencia diffraktogramját, valamint az (*S*)-sav – (*R*)-amin só ugyaninnen származó felvételét tartalmazza. Szembetűnő, hogy a vizsgált minta felvétele nagyfokú egyezést mutat a referenciával, így kimondható, hogy valóban az 17. ábrán szereplő diasztereomer sót állítottam elő.

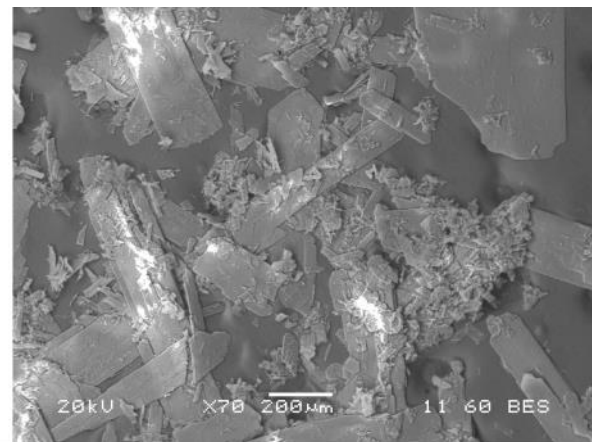
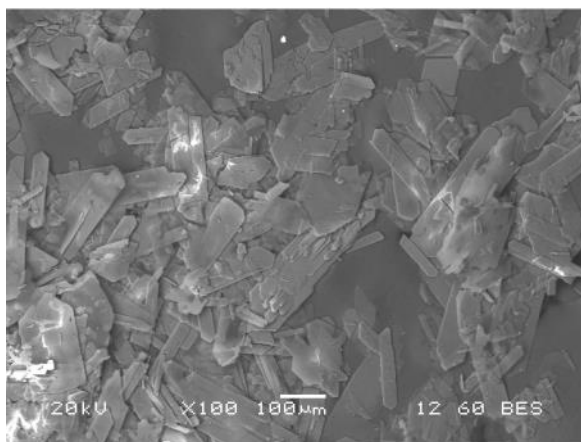
4.5. Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek

A röntgendiffrakciós mérések nyomán jól látható, hogy a kristályos minták szerkezete nem változik sem az oldószerarányval, sem pedig az enantiomertisztasággal. Ugyanakkor a raffinátumok már szabad szemmel megtekintve is mutattak némi különbözőséget. Annak érdekében, hogy közelebbről megfigyeljem a kialakult kristályok habitusát, bizonyos kiválasztott mintákról pásztázó elektronmikroszkópos felvételt készítettem. A normál

laboratóriumi autoklávban elvégzett mérések közül a három párhuzamos mérés (*Melléklet 9.-11. mérés*), az optimális paraméterek mellett végzett mérések (*Melléklet 16. és 17. mérés*), valamint a két továbbtisztítási kísérlet (*Melléklet 20. és 21. mérés*) raffinátumait vizsgáltam.



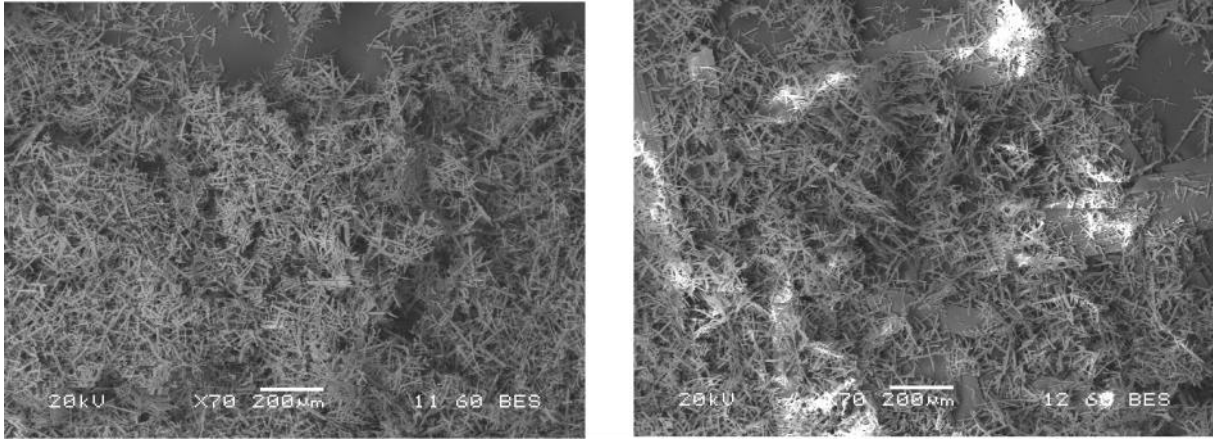
28. ábra - A 9. mérés raffinátumáról készített SEM felvétel



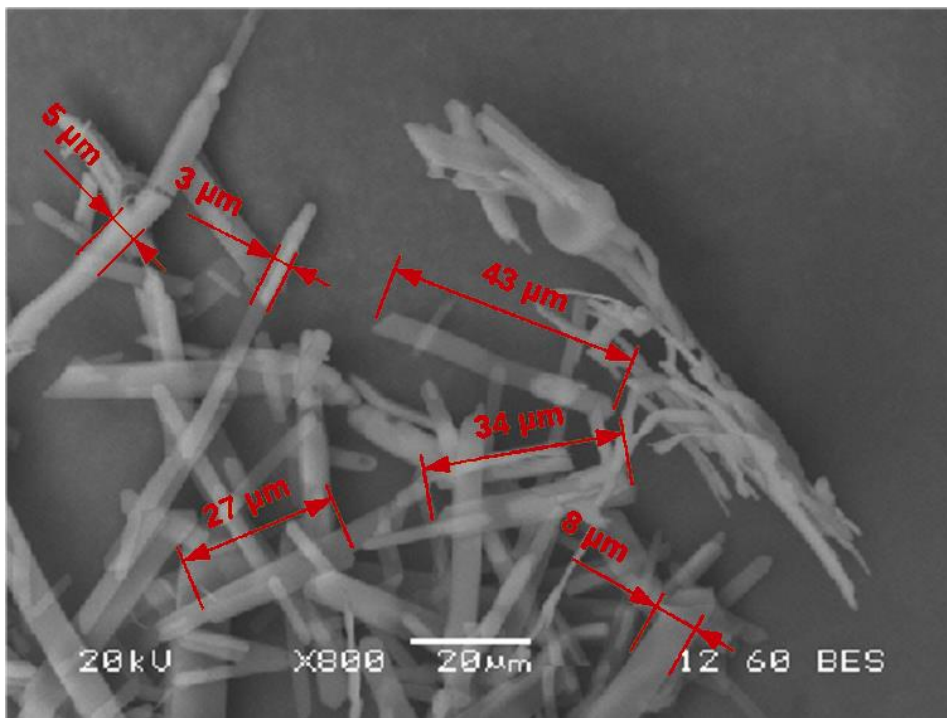
29. ábra - A 10. és 11.. mérés raffinátumáról készített SEM felvételek

A 28. ábrán láthatjuk a **9. mérésből** nyert raffinátumot. A felvételeken látható, a minta polarizációját jelző kiégett foltok valószínűleg a nem tökéletes aranyozás miatt jöttek létre. Az általam elkészített méretezés is szemlélteti, amit már első ránézésre is megállapíthatunk: a kristályok mérete és formája változatos, köztük kisebb, hosszúkas alakú kristályok, valamint nagyobb, akár 100 μm fölötti méretű lapkás kristályok is megtalálhatók. A 29. ábrán a **10. és**

11. mérés raffinátumait láthatjuk. Mind a kristályok mérete, mind a formák hasonlóak a 28. ábrán látottakhoz.

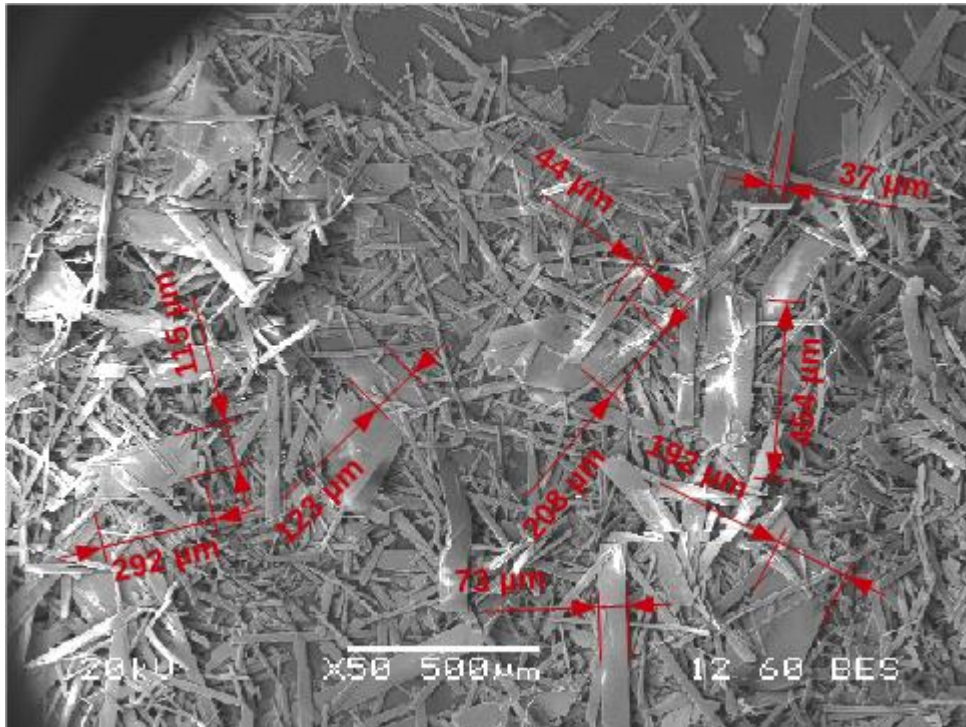


30. ábra - A 16. és 17. mérés raffinátumáról készített SEM felvételek

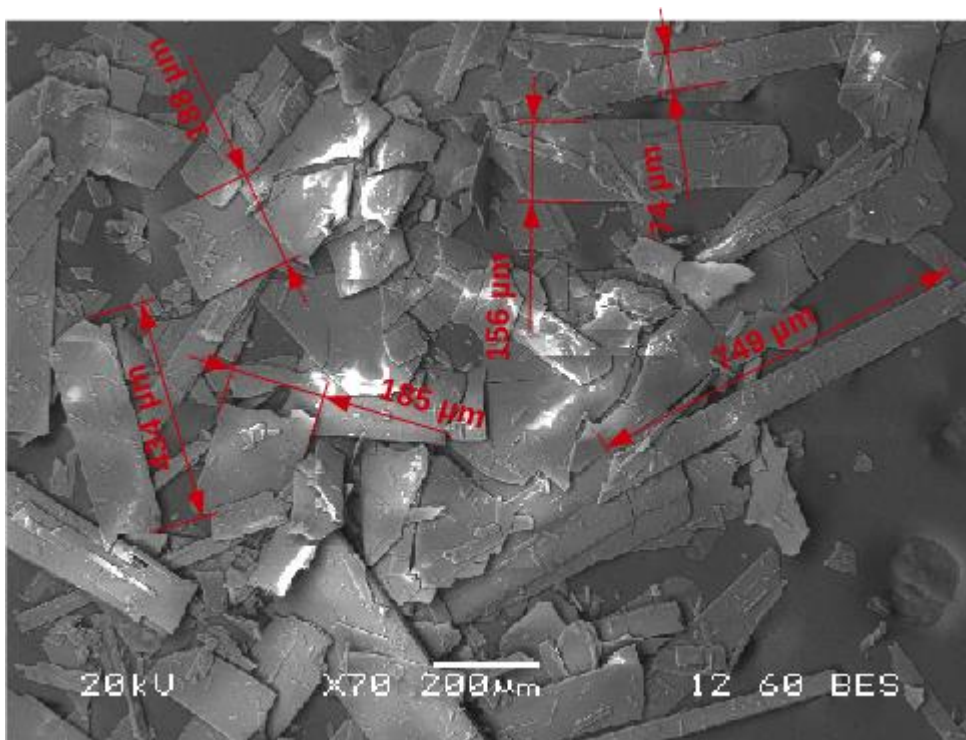


31.. ábra - A 16. mérés során nyert kristályok SEM felvétele, nagyobb nagyítás mellett

Az optimális paraméterek mellett végzett mérés (**Melléklet 16. és 17. mérés**) során kapott kristályok sokkal kisebbek, a kristálynövekedés szemmel láthatóan jobban orientált (30. és 31. ábra). A méretük is lényegesen kisebb szórást mutat, mint az előző ábrákon látott kristályoké. Érdekes tény, hogy, mivel a **16. és 17. mérések** során sokkal több metanolt mértem a reaktorba, mint a **9.-11. mérés** során, előbbi esetben kisebb túltelítettséget hoztam létre. Ezért itt várnánk a nagyobb, jobban fejlett kristályok megjelenését.



32. ábra - A 20. kísérlet raffinátumáról készült SEM felvétel



33. ábra - A 21. mérés raffinátumáról készült pásztázó elektronmikroszkópos felvétel

A továbbtisztítási kísérletek raffinátumai (32. és 33. ábra) tartalmazzák a legnagyobb kristályokat. Ezek alakja hasonlóan lapkaszerű, mint a **9.-11. mérés** során nyert raffinátumé kristályaié. Azonban, míg ott a nagyobb kristályok szinte négyzet alakúra növekedtek, ebben az esetben hosszúkás alakú, jobban orientált részecskék alakultak ki. Megfigyelhető, hogy az

1-es mólarány mellett elvégzett **21. kísérlet** raffinátumában található kristályok (33. ábra) nagyobbak, mint a félekvivalens mennyiségű részolválószerrel alkalmazó **20. mérés** raffinátumában találhatók (32. ábra).

Természetesen ahhoz, hogy a kristályok méretét, és a méreteloszlást pontosan meghatározzuk, más, pontosabb elemzési módszer, valamint lényegesen több minta vizsgálata szükséges. Éppen ezért az ábrákon szereplő méretezés csak a kristályok méretbeli diverzitását hivatott szemléltetni. Érdekes megfigyelés azonban, hogy gyakorlatilag azonos kristályszerkezetű minták esetében is teljesen más habitusú kristályokból álló halmaz alakulhat ki.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

TDK munkám során kidolgoztam és részletesen vizsgáltam a 4-klórmandulasav (*R*)-1-feniletánaminnal, gáz antizolvens kristályosítási technikával történő rezolválását.

Nagynyomású látóüveges cellában vizsgáltam a szén-dioxid–metanol–4-klórmandulasav rendszer fázisegyensúlyát. Az opálosodási pont mérésekben kétféle szén-dioxid–metanol tömegarány mellett, különböző hőmérsékleteken állapítottam meg a fázisszétválás nyomását. A rezolválási kísérletek paramétereit ezen mérések alapján úgy állítottam be, hogy a szén-dioxid hozzáadásakor kicsapódó diasztereomer só fölött a szabadon maradó savat homogén oldatban tudjam tartani.

A kristályosítási kísérleteket a savhoz képest félekvivalens mennyiségű rezolváló ágenssel, metanoltól történő gáz antizolvens kristályosítással végeztem. A kristályosítást követően a szabadon maradó 4-klórmandulasavat, és az atmoszférikus oldatkészítéshez használt metanolt szén-dioxidos extrakcióval távolítottam el a rendszerből.

A látóüveges autoklávokban elvégzett kísérletek során megfigyeltem a kristályosodást, egyúttal vizsgáltam az új reaktorok viselkedését antizolvens kristályosítás során. A nyomás alá helyezés után hamar megjelentek a diasztereomer só kristályai, melyek az 1 órás keverési idő alatt tovább növekedtek, illetve új kristályok képződtek. Az extrakciós lépés nehéz szabályozhatósága miatt a kísérleteket jellemző számszerű értékek (termelés és enantiomertisztaság) nagy szórást mutattak. Ugyanakkor a reaktorok nagyon hasznosnak bizonyultak a vizuális megfigyelés lehetősége, és az előkísérletekhez szükséges kis anyagmennyiség és a párhuzamos mérési lehetőség miatt.

A nyomás, hőmérséklet és oldószerarány, mint műveleti paraméterek hatását nagyobb térfogatú autoklávokban vizsgáltam. Noha az előbbi két paraméter nem befolyásolta raffinátum enantiomertisztaságát, az oldószerarány megfelelő beállításával, 7,5-es szén-dioxid–metanol arány mellett 70%-os enantiomertisztaságot sikerült elérni 160 bar nyomáson és 40 °C hőmérsékleten. 65% *ee*-jű savból kiindulva az optimális paraméterek megtartása mellett 90% raffinátum *ee*-t értem el mind félekvivalens, mind ekvivalens mennyiségű rezolváló ágens használata mellett. A kis oldószerarány mellett végzett mérés alacsony raffinátum termelést eredményezett (noha a raffinátumra vonatkozó szelektivitás ebben a kísérletben volt a legnagyobb). Ez valószínűleg annak tudható be, hogy a szabadon maradó sav mellett a képződő diasztereomer só is extraháltam. Véleményem szerint nagyobb raffinátum termelés, és jobb

extraktum enantiomertisztaság érhető el olyan, nagyobb oldószerarány mellett végzett kísérletekben, ahol a tiszta szén-dioxiddal végzett extrakciót az adott mérésre jellemző oldószerarányú mosással váltom ki. Így beállítható lenne egy olyan oldószerarány, amely mellett a sav még viszonylag jól, a diasztereomer só azonban szinte egyáltalán nem lenne kimosható a reaktorból. Munkámat tehát ilyen, állandó oldószerarányú mosással végzett kísérletekkel folytatnám.

A kísérletekből nyert szilárd minták közül többen röntgen pordiffrakciós és pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatokat végeztem. A röntgendiffrakciós felvételek igazolták a kémiai reakció lejátszódását, és az új anyag létrejöttét. A raffinátumok diffraktogramjai jó egyezést mutattak, tehát a kristályos termékek az elért enantiomertisztaságtól függetlenül azonos szerkezetűek. Ugyanakkor adatbázisból származó diffraktogram segítségével bizonyítottam, hogy a raffinátum az (*R*)-4-klórmandulasav–(*R*)-feniletilamin diasztereomer só. A pásztázó elektronmikroszkópos felvételeken jól látható volt az azonos szerkezetű kristályok eltérő habitusa.

6. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] J. Nyitrai and L. Novák, *Szeves kémia*. Műegyetemi Kiadó, 2005.
- [2] L. Poppe, J. Nagy, G. Hornyánszky, and Z. Boros, *Sztereoszelektív szintézisek*. Typotex Kiadó, 2012.
- [3] K. Ghoreishi, *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier, 2014.
- [4] J. Tomaszewski and M. M. Rumore, "Stereoisomeric Drugs: FDA'S Policy Statement and the Impact on Drug Development," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 20, no. 2, pp. 119–139, Jan. 1994.
- [5] E. Fogassy, M. Ács, and L. Tőke, "Optikai izomerek előállítása," in *A kémia újabb eredményei*, vol. 65, Akadémiai Kiadó, 1987.
- [6] F. Faigl, E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálovics, and J. Schindler, "Strategies in optical resolution: a practical guide," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 19, no. 5, pp. 519–536, Mar. 2008.
- [7] K. Sakai, M. Yokoyama, N. Hirayama, R. Sakurai, and N. Hirayama, "Resolution of 1-cyclohexylethylamine via diastereomeric salt formation with enantiopure 2-phenylacetic acids," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 17, no. 10, pp. 1541–1543, Jun. 2006.
- [8] R. Siedlecka, "Recent developments in optical resolution," *Tetrahedron*, vol. 69, no. 31, pp. 6331–6363, Aug. 2013.
- [9] P. Molnár, P. Bombicz, C. Varga, L. Bereczki, E. Székely, G. Pokol, E. Fogassy, and B. Simándi, "Influence of benzylamine on the resolution of ibuprofen with (+)-(R)-phenylethylamine via supercritical fluid extraction," *Chirality*, vol. 21, no. 6, pp. 628–36, Jun. 2009.
- [10] D. Sanli and C. Erkey, "Silylation from supercritical carbon dioxide: a powerful technique for modification of surfaces," *J. Mater. Sci.*, vol. 50, no. 22, pp. 7159–7181, Aug. 2015.
- [11] S. Rudyk, S. Hussain, and P. Spirov, "Supercritical extraction of crude oil by methanol- and ethanol-modified carbon dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 78, pp. 63–69, Jun. 2013.
- [12] Ž. Knez, E. Markočič, M. Leitgeb, M. Primožič, M. Knez Hrnčič, and M. Škerget, "Industrial applications of supercritical fluids: A review," *Energy*, vol. 77, pp. 235–243, Dec. 2014.
- [13] N. Esfandiari, "Production of micro and nano particles of pharmaceutical by supercritical carbon dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 100, pp. 129–141, May 2015.

- [14] Ž. Knez, M. Knez Hrnčič, and M. Škerget, "Particle Formation and Product Formulation Using Supercritical Fluids.," *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, vol. 6, pp. 379–407, Jun. 2015.
- [15] A. E. Andreatta, L. J. Florusse, S. B. Bottini, and C. J. Peters, "Phase equilibria of dimethyl sulfoxide (DMSO)+carbon dioxide, and DMSO+carbon dioxide+water mixtures," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 42, no. 1, pp. 60–68, Aug. 2007.
- [16] C. Secuianu, V. Feroiu, and D. Geană, "Phase equilibria experiments and calculations for carbon dioxide + methanol binary system," *Cent. Eur. J. Chem.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–7, Dec. 2008.
- [17] E. Fogassy, M. Ács, T. Szili, B. Simándi, and J. Sawinsky, "Molecular chiral recognition in supercritical solvents," *Tetrahedron Lett.*, vol. 35, no. 2, pp. 257–260, Jan. 1994.
- [18] E. Székely, "Reszolválás szuperkritikus szén-dioxidban," PhD értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2003.
- [19] P. Molnár, "Optikai izomerek elválasztása szuperkritikus extrakcióval," PhD értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2009.
- [20] S. Keszei, "Optikailag aktív vegyületek előállítás szuperkritikus extrakcióval," PhD értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2000.
- [21] S. Keszei, B. Simándi, E. Fogassy, J. Sawinsky, and S. Kemény, "Resolution of cis-chrisanthemic acid by supercritical extraction," 3rd International Symposium on High Pressure Chemical Engineering, Zürich, 1996.
- [22] G. Bánsághi, E. Székely, D. M. Sevillano, Z. Juvancz, and B. Simándi, "Diastereomer salt formation of ibuprofen in supercritical carbon dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 69, pp. 113–116, Sep. 2012.
- [23] G. Bánsághi, D. Varga, L. Lőrincz, L. Hegedűs, J. Madarász, B. Simándi, and E. Székely, "Comparison of resolution methods of cis-permethric acid in supercritical carbon dioxide." 10th International Symposium on Supercritical Fluids, San Francisco, USA, 2012.
- [24] G. Bánsághi, L. Lőrincz, I. M. Szilágyi, J. Madarász, and E. Székely, "Crystallization and Resolution of cis -Permethric Acid with Carbon Dioxide Antisolvent," *Chem. Eng. Technol.*, vol. 37, no. 8, pp. 1417–1421, Aug. 2014.
- [25] A. Martín and M. J. Cocero, "Separation of enantiomers by diastereomeric salt formation and precipitation in supercritical carbon dioxide," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 40, no. 1, pp. 67–73, Feb. 2007.
- [26] J. von Langermann, E. Temmel, A. Seidel-Morgenstern, and H. Lorenz, "Solid Phase Behavior in the Chiral Systems of Various 2-Hydroxy-2-phenylacetic Acid (Mandelic Acid) Derivatives," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 60, no. 3, pp. 721–728, Mar. 2015.

- [27] Y.-P. Xue, F.-F. Tian, L.-T. Ruan, Z.-Q. Liu, Y.-G. Zheng, and Y.-C. Shen, "Concurrent obtaining of aromatic (R)-2-hydroxyacids and aromatic 2-ketoacids by asymmetric oxidation with a newly isolated *Pseudomonas aeruginosa* ZJB1125.," *J. Biotechnol.*, vol. 167, no. 3, pp. 271–8, Sep. 2013.
- [28] Y.-C. He, C.-L. Ma, X. Zhang, L. Li, J.-H. Xu, and M.-X. Wu, "Highly enantioselective oxidation of racemic phenyl-1,2-ethanediol to optically pure (R)-(-)-mandelic acid by a newly isolated *Brevibacterium lutescens* CCZU12-1.," *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 97, no. 16, pp. 7185–94, Aug. 2013.
- [29] Y.-P. Xue, Y.-G. Zheng, Y.-Q. Zhang, J.-L. Sun, Z.-Q. Liu, and Y.-C. Shen, "One-pot, single-step deracemization of 2-hydroxyacids by tandem biocatalytic oxidation and reduction.," *Chem. Commun. (Camb)*, vol. 49, no. 91, pp. 10706–8, Nov. 2013.
- [30] X. Liu, Z. Yi, J. Wang, and G. Liu, "Decarboxylative acylation of arenes with mandelic acid derivatives via palladium-catalyzed oxidative sp² C–H activation," *RSC Adv.*, vol. 5, no. 14, pp. 10641–10646, Jan. 2015.
- [31] G. Hallas and C. Yoon, "The synthesis and properties of red and blue benzodifuranones," *Dye. Pigment.*, vol. 48, no. 2, pp. 107–119, Feb. 2001.
- [32] "Optically active complex, alanine.ring-substituted mandelic acid, and the method for producing the same." 02-Mar-1983.
- [33] Q. He, Y.-F. Peng, and S. Rohani, "Diastereomeric resolution of p-chloromandelic acid with (R)-phenylethylamine.," *Chirality*, vol. 22, no. 1, pp. 16–23, Jan. 2010.
- [34] J. Madarász, E. Székely, J. Halász, G. Bánsághi, D. Varga, B. Simándi, and G. Pokol, "Ammonium carbamate type self-derivative salts of (R)- and racemic α -methylbenzylamine," *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 111, no. 1, pp. 567–574, Jan. 2012.
- [35] G. Bánsághi, "Ibuprofén diasztereomer sóképzési reakciója szuperkritikus széndioxidban," Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2010.
- [36] H. R. Robinson, J. C; Snyder, " α -Phenylethylamine," *Org. Synth.*, vol. 3; 23, p. 717; 68, 1943.
- [37] J. Bálint, G. Egri, M. Czugler, J. Schindler, V. Kiss, Z. Juvancz, and E. Fogassy, "Resolution of α -phenylethylamine by its acidic derivatives," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 12, no. 10, pp. 1511–1518, Jun. 2001.
- [38] A. Torres-Gavilán, J. Escalante, I. Regla, A. López-Munguía, and E. Castillo, "'Easy-on, easy-off' resolution of chiral 1-phenylethylamine catalyzed by *Candida antarctica* lipase B," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 18, no. 22, pp. 2621–2624, Nov. 2007.
- [39] C. L. Arcus and J. Kenyon, "194. The mechanism of the Hofmann reaction. Retention of optical activity during the reaction with (+)hydratropamide," *J. Chem. Soc.*, p. 916, Jan. 1939.

- [40] W. Ou, S. Espinosa, H. J. Meléndez, S. M. Farré, J. L. Alvarez, V. Torres, I. Martínez, K. M. Santiago, and M. Ortiz-Marciales, “Asymmetric synthesis of nonracemic primary amines via spiroborate-catalyzed reduction of pure (E)- and (Z)-O-benzyloximes: applications toward the synthesis of calcimimetic agents.,” *J. Org. Chem.*, vol. 78, no. 11, pp. 5314–27, Jun. 2013.
- [41] D. Kozma, *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*. Taylor & Francis, 2001.
- [42] C. Bruno, G. Lentini, A. Lovece, M. M. Cavalluzzi, A. Carocci, A. Catalano, and C. Franchini, “Microwave-Assisted Synthesis of (±)-Mandelic Acid-d5, Optical Resolution, and Absolute Configuration Determination,” *J. Chem.*, vol. 2013, pp. 1–6, 2013.
- [43] S. Keszei, B. Simandi, E. Fogassy, J. Sawinsky, C. Niklos, and R. Lovas, “Resolution of ibuprofen and cis-chrysanthemic acid by supercritical fluid extraction,” *HIGH Press. Chem. Eng.*, vol. 12, pp. 393–398, 1996.
- [44] T. Sohajda, “Biológiailag aktív vegyületek ciklodextrin komplexei : stabilitást és enantiomer elválasztást befolyásoló tényezők vizsgálata,” Budapest, 2012.
- [45] F. Tagliaro, G. Manetto, F. Crivellente, and F. . Smith, “A brief introduction to capillary electrophoresis,” *Forensic Sci. Int.*, vol. 92, no. 2–3, pp. 75–88, Apr. 1998.
- [46] J. Gubicza and L. Zsoldos, “Röntgendiffrakció,” ELTE egyetemi jegyzet.
- [47] A. Bogner, P.-H. Jouneau, G. Thollet, D. Basset, and C. Gauthier, “A history of scanning electron microscopy developments: towards ‘wet-STEM’ imaging.,” *Micron*, vol. 38, no. 4, pp. 390–401, Jan. 2007.
- [48] *Anyagtudományi vizsgálati módszerek (laboratóriumi gyakorlat)*. BME, Fizikai Kémiai Anyagtudományi Tanszék, 2007.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Dr. Székely Edit tanárnőnek, aki munkámat nagy odafigyeléssel és türelemmel irányította.

Szeretném megköszönni konzulensemnek, Amit Zodge doktoránsnak a szilárd fázisú analitikai mérések során nyújtott segítségét.

Szeretném megköszönni a minták CE-vel történő elemzését Sohajda Tamásnak, a Cyclolab Kft. (Budapest) munkatársának.

Köszönet illeti Dr. Madarász János tanár urat, amiért lehetővé tette számomra a röntgen pordiffrakciós mérések elvégzését, valamint Dr. Szilágyi Imre tanár urat, a pásztázó elektronmikroszkóp használatának lehetővé tételéért.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani a kutatócsoport minden tagjának a kellemes munkakörnyezetért, a jó hangulatért, és a rengeteg segítségért.

MELLÉKLET

Nr.	<i>p</i> [bar]	<i>T</i> [°C]	<i>MR</i>	<i>R</i> $\left[\frac{g}{g}\right]$	<i>Y_r</i> [%]	<i>Y_e</i> [%]	<i>ee_r</i> [%]	<i>ee_e</i> [%]	<i>S_r</i> [%]	<i>S_e</i> [%]	<i>A. v.</i> [%]
1	160	40	0,5	15,07	81,9	71,4	29,4	53,2	24,1	38,0	78,0
2	160	40	0,5	14,93	78,7	86,5	41,2	45,8	32,4	39,6	81,7
3	160	40	0,5	12,40	88,6	53,4	30,2	47,6	26,8	25,4	75,1
4	160	40	0,5	10,18	80,9	48,0	31,6	48	25,6	23,0	68,2
5	120	40	0,5	12,60	76,9	72,8	37,8	52,6	29,1	38,3	75,3
6	200	40	0,5	16,67	89,3	57,0	24,6	49,6	22,0	28,3	77,0
7	160	35	0,5	13,80	78,1	41,1	38,2	51,6	29,8	21,2	64,1
8	160	45	0,5	13,04	81,8	63,5	26	55,2	21,3	35,0	75,1
9	160	40	0,5	11,14	78,3	124,3	64	50	50,1	62,2	95,8
10	160	40	0,5	11,85	82,5	115,9	62,8	50,4	51,8	58,4	95,1
11	160	40	0,5	12,56	74,4	114,9	63,4	51,2	47,2	58,8	89,7
12	120	40	0,5	9,96	85,0	108,0	62,6	53,8	53,2	58,1	93,5
13	200	40	0,5	12,40	61,5	121,0	63,6	51,2	39,1	61,9	83,8
14	160	35	0,5	11,91	75,6	100,1	63,2	54	47,8	54,1	84,7
15	160	45	0,5	10,98	79,1	106,5	61,4	49,8	48,6	53,0	89,5
16	160	40	0,5	7,54	73,7	125,3	72,3	47,2	53,3	59,2	93,1
17	160	40	0,5	7,43	72,3	137,2	71,8	42,6	51,9	58,5	96,9
18	160	40	0,5	24,57	92,9	97,1	57,4	53	53,3	51,5	94,5
19	120	40	0,5	44,97	100,7	73,9	48,4	54,6	48,8	40,3	90,6
20*	160	40	0,5	8,71	83,6	118,0	90,8	34,2	75,9	40,3	96,6
21*	160	40	1	7,04	69,0	-	92,6	28,6	-	-	80,6

A *-gal megjelölt kísérletek továbbtisztítási mérések, a kiindulási anyag 65%-os enantiomertisztaságú 4-klórmandulasav, melyet az (*R*)-enantiomerben dúsítottam.

Az „*A.v.* [%]” oszlopban az anyagviszanyerés értékeit közlöm.

Kék színnel a látóüveges reaktorban elvégzett mérések adatait, sárgával a normál laboratóriumi autoklávban végzett mérések adatait mutatom be.