



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Szuperkritikus szén-dioxid innovatív alkalmazásai

Tézisfüzet
BME-VBK habilitációhoz

Dr. Székely Edit

egyetemi docens

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

2015.

Bevezetés

A víz és az etanol mellett a szén-dioxid a harmadik, amely iparágtól függetlenül korlátozás nélkül alkalmazható oldószerként. A szén-dioxid azonban az első kettővel ellentétben csak atmoszférikusnál nagyobb nyomáson képes jelentős mennyiségű anyagot oldani, ekkor is jellemzően csak apoláris komponenseket. Ezért ipari alkalmazásai és további, még kutatási fázisban levő lehetséges felhasználásai egyaránt nagynyomású rendszerek használatát igénylik. Meggyőződésem, hogy a nyomás alatti rendszerek alkalmazása akkor lehet gazdaságos és célszerű, ha egyértelmű, jól meghatározható előnye van az atmoszférikus alternatívával szemben. Ez az előnye, a teljesség igénye nélkül, lehet jelentősen megnövekedett reakciósebesség, kiemelkedő szelektivitás, új és más módon nem előállítható termék pl. kompozit vagy kontrollált szemcseméret eloszlás, illetve kisebb környezetterhelés vagy energiaigény.

Amíg doktori kutatásaim során a vákuumbepárlással illetve olvadékból történő kristályosítással előállított diasztereomer sók illetve komplexek és a szabadon maradó enantiomer elválasztását vizsgáltam szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval, addig későbbi kutatásaimban, számos hallgató részvételével illetve hazai és nemzetközi kutatócsoportokkal való együttműködésben, szuperkritikus szén-dioxidban lejátszódó egyéb folyamatok vizsgálatával foglalkoztam. A kísérleti munka megtervezése során arra törekedtem, hogy potenciálisan alkalmazható, új módszerek, technikák kidolgozása mellett minden esetben azonosítsuk a meghatározó paramétereket (nyomás, hőmérséklet összetétel, idő stb) és az eredmények alapján a különböző mintapéldákon analóg módszerrel szerzett tapasztalatok segítsék a meghatározó folyamatok (diffúzió, sztérikus hatások, fázisegyensúly) felderítését.

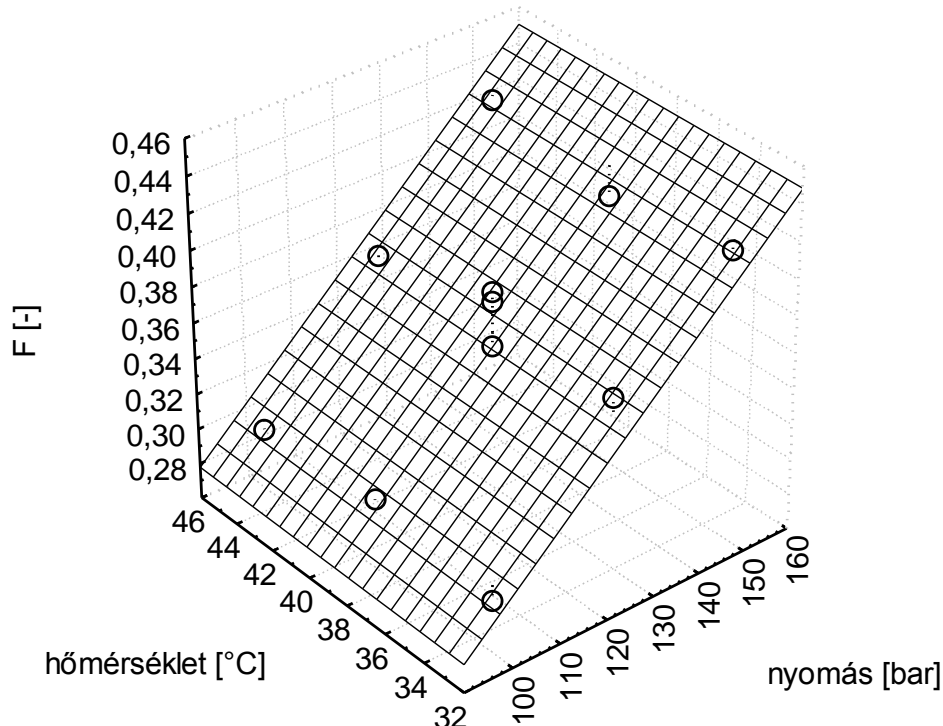
A bemutatott eredmények nem jöhettek volna létre a kutatócsoport többi tagja, a tanszéki és kari kollégák, a munkába bekapcsolódó hallgatók és természetesen a publikációk társszerzőinek közreműködése nélkül. Hálás vagyok mentoromnak, a néhai Dr. Simándi Béla professzornak a folyamatos támogatásáért, tanácsaiért, emberségességéért.

A habilitációs tézisek bemutatásakor először megadom a tézist, majd minden tézis után részletesebben ismertetem a tézis megfogalmazásához vezető főbb tudományos eredmények közül azokat, amelyet a habilitációs tézisek összeállításához választott 10 publikációban szerepelnek.

1. tézis. A szuperkritikus extrakcióval végzett diasztereomersó-képzésen alapuló rezolválásnál az extrakció körülményei (nyomás, hőmérséklet, extrakciós idő) jelentősen befolyásolhatják a rezolválás szelektivitását. A hatás oka, hogy a szuperkritikus szén-dioxidban az egyensúlyi só diasztereomer-tisztasága függ a nyomástól és/vagy hőmérséklettől. Azt extrakció során a szilárd fázis összetétele elmozdul az új egyensúly felé. Ez az elmozdulás akkor detektálható, ha a vákuumbepárlással előállított keverék diasztereomer-tisztasága jelentősen eltér a nyomás alatti egyensúlyi értéktől és a reakciósebesség is számottevő. [H1-2]

Indoklás/a háttér rövid ismertetése

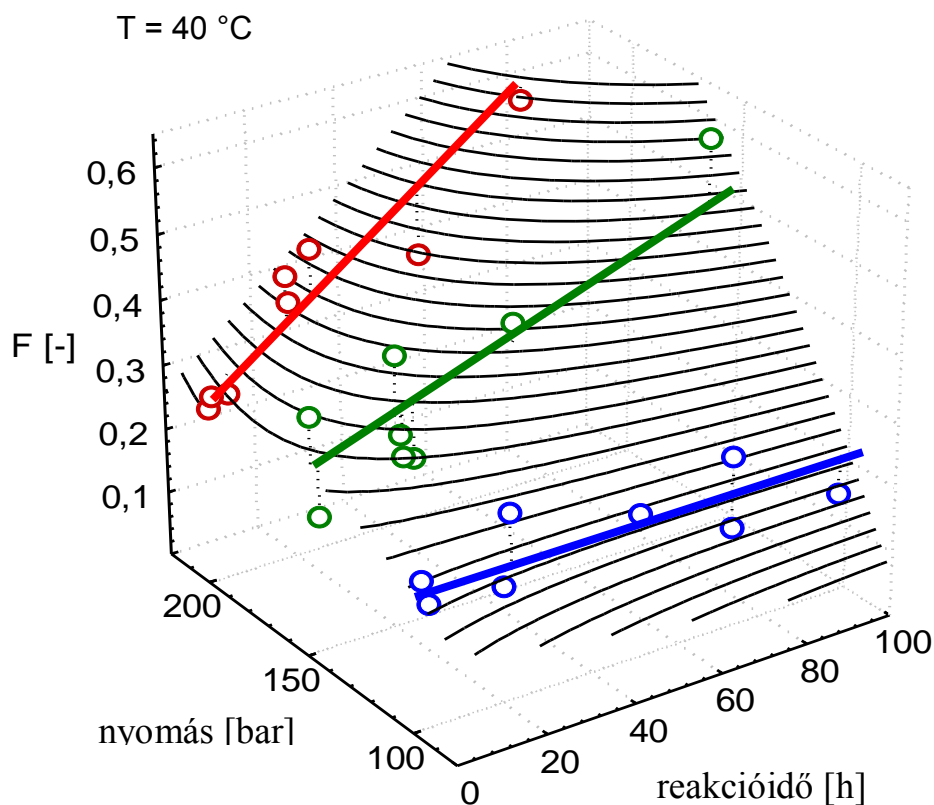
A szuperkritikus extrakcióval végzett diasztereomersó-képzésen alapuló rezolválásnál a racém keveréket és a félekvivalens molarányban hozzáadott rezolválószerrel megfelelően választott oldószerben feloldjuk (szükség esetén inert hordozót adunk az oldatba), majd az oldószer vákuumban elpárologtatjuk. A kapott szilárd keveréket helyezük az extraktorba, majd elvégezzük a szuperkritikus szén-dioxidos extrakciót. Az extrakció időigénye jellemzően 10-60 perc a laboratóriumunkban alkalmazott néhány grammos mintatömegek és térfogatáramok mellett. A kutatócsoportunk 6 sikeres rezolválási rendszer esetében végezte el az extrakciós paraméterek hatásának részletes vizsgálatát az 1999-2004 közötti időszakban és egy kivétellel a szuperkritikus extrakció számottevően befolyásolta a rezolválhatóságot. A H1 jelű, 2006-os publikáció az ibuprofén – (*R*)-1-feniletilamin pár vizsgálatát mutatja be. Azt tapasztaltuk, hogy a nyomás hatása szignifikáns már 100-150 bar tartományban, míg 33-45 °C hőmérséklettartományban a hőmérséklet hatása nem volt kimutatható (1. ábra).



1. ábra. Az extrakciós nyomás és hőmérséklet hatása ibuprofén – (R)-1-feniletilaminnal történő rezolválására vákuumbepárlással végzett mintaelőkészítés esetében [H1].

A tapasztalt hatások okának kísérletes felderítéséhez fejlesztettük ki az állandó nyomáson és hőmérsékleten történő mintavételezést lehetővé tevő autoklávot és mérés technikát. Az ibuprofént és az (R)-1-feniletilamint közvetlenül, oldószeres mintaelőkészítés és bepárlás nélkül mértük a készülékbe, majd mintavételezéssel követtük a fluid fázisban az ibuprofén enantiomer-tisztaságának változását.

Az enantiomer-tisztaság a körülményektől függően 5-10 nap alatt állandósult, ekkor mosás után kinyertük a diasztereomer sót visszamaradt szilárd anyagként. A különböző nyomásokon, 40 °C hőmérsékleten, különböző ideig végzett kísérletek rezolválhatóság-értékei láthatóak a 2. ábrán.



2. ábra. A nyomás és reakcióidő hatása a rezolválás hatékonyságát jellemző F-paraméter¹ értékére ibuprofén (R)-1-feniletilaminnal történő *in situ* rezolválásakor [H2].

Látható, hogy a nyomás növekedésével a nagyobb diasztereomertisztaságú só képződése preferált (ezért nő az F-paraméter értéke) és a növekvő nyomással a változás sebessége is nő.

¹ $F = \sum_i ee_i \cdot Y_i$, ahol az *ee* az enantiomer-tisztaság, az *Y* a racém alapanyagra vonatkoztatott termelés, az *i* a frakció száma, beleértve a raffinátumot is.

2. tézis. A diasztereomer képzésen alapuló szuperkritikus extrakciós rezolválások esetén a képződő szilárd fázisok vizsgálata (egykristály-röntgen diffrakció, porröntgen diffrakció) meghatározó segítséget nyújt a rezolválási rendszer optimalizálása és az enantiomerkeverék továbbtisztítási eljárás kidolgozása során. [H2-5]

Indoklás/a háttér rövid ismertetése

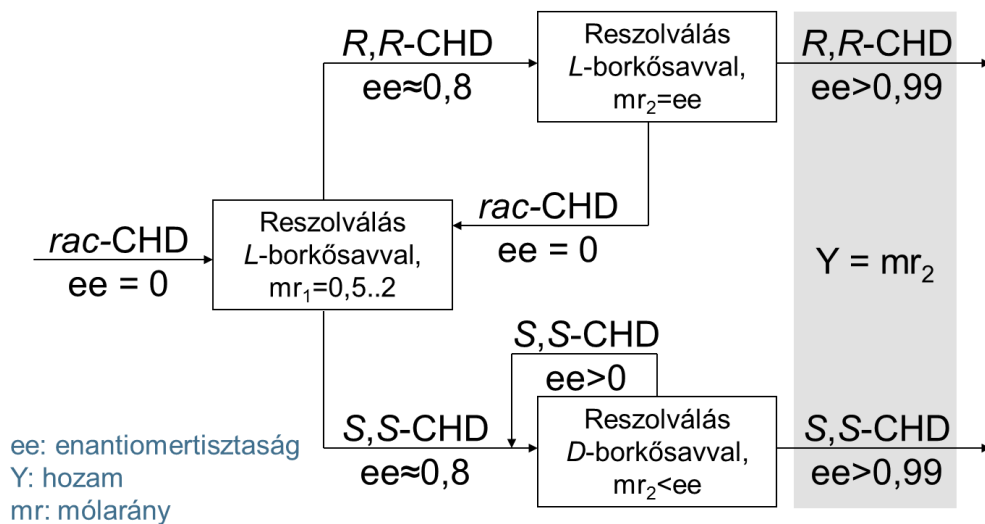
A BME Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékével (elsősorban Dr. Pokol György és Dr. Madarász János) és az MTA Kémiai Kutatóintézetével (Dr. Bombicz Petra) való folyamatos együttműködés keretében 2008-tól rendszeresen vizsgáltuk a szuperkritikus rezolválások során keletkező szilárd fázisokat. Az atmoszférikus nyomáson/vákuumban előállított referenciaminták (tisztá diasztereomersók, kiindulási komponensek) porröntgen diffrakciós (XRD) felvételeivel összevetettük a szuperkritikus közegben előállított szilárd minták diffraktogramjait. Szükség esetén termoanalitikai vizsgálatokat is végeztünk. Amennyiben nem állt rendelkezésre irodalmi egykristály szerkezet, megkíséreltük a szükséges egykristályok előállítását és a szerkezet meghatározását. Ha ismerttől eltérő XRD diffraktogramot kaptunk a szuperkritikus szén-dioxidban készített mintákban, amely nem volt magyarázható a várható szilárd fázisok felvételeinek szuperpozíciójával, megkíséreltük az eltérés okát felderíteni. A H2, H3, H4 és H5 publikációk támaszkodnak ezekre a mérésekre.

Az ibuprofén szuperkritikus extrakcióval végzett holland rezolválása során [H3] (rezolválószer: *R*-1-feniletiamin, szerkezetileg hasonló akirális segédanyag: benzilamin) az egykristály-felvételek az mutatták, hogy míg az elemi cellában az ibuprofén: (*R*)-1-feniletiamin arány 1:1, addig az ibuprofén: benzilamin arány 2:1 (az elemi cella 2 molekula ibuprofént tartalmaz ionos formában, 2 molekula ibuprofént semleges formában és 2 molekula ionos benzilamint). A felfedezés segített abban, hogy belátható számú kísérlettel meghatározzuk, hogy optimális rezolválás akkor érhető el, ha az ibuprofén: (*R*)-1-feniletiamin: benzilamin arány 1:0,51:0,04, a rezolválhatóság így 10%-kal nagyobb, mint csak (*R*)-feniletiaminnal végzett optimalizált rezolválás esetén. [H3]

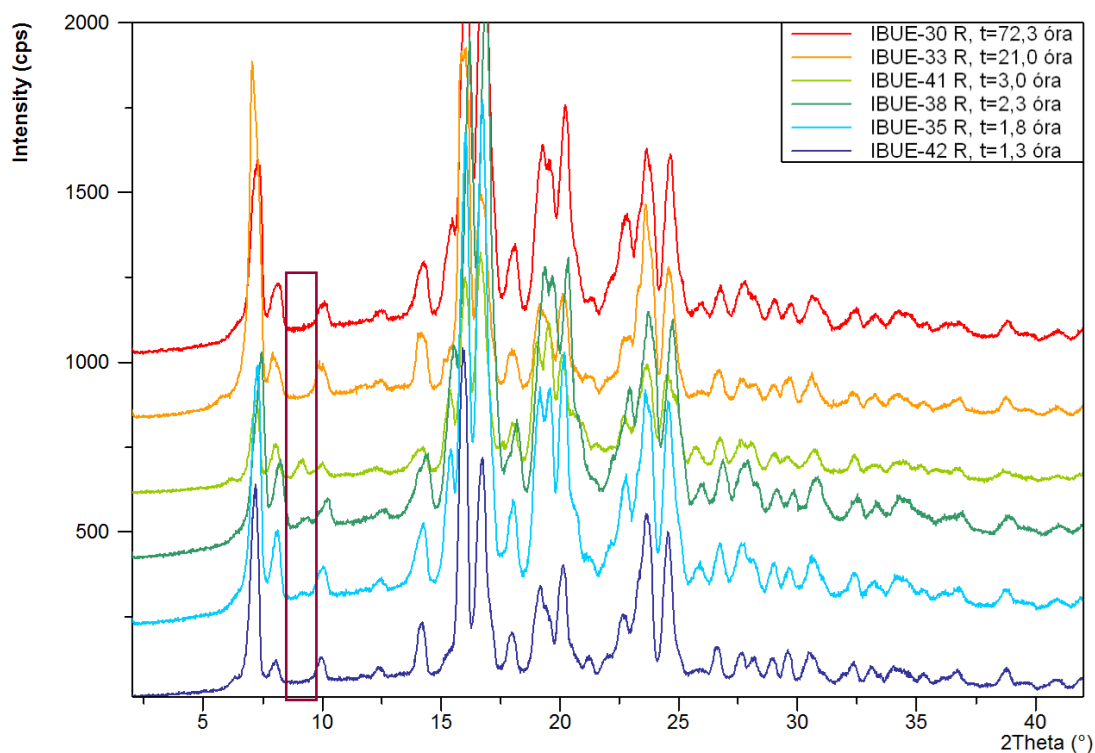
A *transz*-ciklohexán-1,2-diol (CHD) és a borkősav komplexe az elreagálatlan enantiomer kíméletes extrakciója után nyomás- és/vagy hőmérsékletemeléssel

a diasztereomer *in situ* megbontható az atmoszférikus bomlási hőmérsékleténél jellemzően 42-59 °C-kal alacsonyabb hőmérsékleten 200 bar nyomáson. Ekkor a frakcionált szuperkritikus extrakciós eljárás raffinátuma a rezolválószer, ami közvetlenül újrafelhasználható, az egyes enantiomereket pedig a két egymást követő extrakciós lépés extraktumaiként nyerjük ki. Egykristályt növeszteni csak az (R,R)-CHD –(R,R)-borkősav pár esetén tudtunk, az (R,R)-(S,S) só nem kristályosodott ki. Az első extrakciós lépés utáni raffinátumok jól megfeleltethetőek voltak a meghatározott (R,R)-(R,R) só egykristály-felvételéből generált porröntgendiffrakciós képnek, a csak 80%-os tisztaság ellenére. Azt feltételeztük és kísérletesen bizonyítottuk, hogy ismételt rezolválással az első, kétlépcsős rezolválás során keletkező 80 %-os enantiomertisztaságú (R,R)- és (S,S)- alkohol ismételt rezolválással továbbtisztítható és tiszta enantiomereket nyerhetünk ki (3. ábra). Ha az alkalmazott rezolválószer molaránya megegyezik az enantiomertisztasággal, az első frakcióban közel racém elegyet nyerünk ki, a második frakcióban pedig enantiomertiszta komponenst (ee>99 %). [H4]

Az ibuprofén - (R)-1-feniletílaminnal szuperkritikus szén-dioxid oldószerben végzett *in situ* sóképzéses rezolválásánál [H3] a rövid reakcióidő után kinyert szilárd raffinátum-minták XRD felvételein egy ismeretlen csúcsot vettünk észre (4. ábra). Részletes vizsgálatokkal felderítettük, hogy a nem várt csúcs egy kompetitív mellékreakció lejátszódását jelzte: a rezolválószerből szén-dioxiddal a (1R)-1-feniletánamínium ((1R)-1-feniletíl)karbamát képződött [H5]. A két rezolválószer molekulából képződő só feltételezhetően kevésbé stabil, mint az ibuprofén - FEA só, ezért hosszabb reakcióidők esetén a karbamát só már nem mutatható ki.



3. ábra. Transz-ciklohexán-1,2-diol (CHD) tiszta enantiomerjeinek előállítása két egymás utáni rezolválással.



4. ábra. A szén-dioxidban végzett ibuprofén – (*R*)-1-feniletilamin diasztereomer só képzés szén-dioxidos mosás utáni raffinátumainak összehasonlítása, a (*1R*)-1-feniletánamínium ((*1R*)-1-feniletil)-karbamát jellemző jelének (7°) megjelenése majd eltűnése.

3. tézis. Szuperkritikus szén-dioxid antiszolvenst alkalmazó rezolválások esetében a rezolválás hatékonyságát nagymértékben befolyásolják a közvetlenül szabályozható paraméterek közül a nyomás, hőmérséklet és a szén-dioxid – szerves oldószer arány, valamint az oldott anyag koncentrációja. A technika optimalizálása során kiemelkedő fontosságú meghatározni az egyes diasztereomerek disszociációjának függését e paraméterektől, hiszen a rezolválhatóság akkor maximális, ha a két diasztereomersó stabilitása közötti különbség a legnagyobb. [H6]

Indoklás/a háttér rövid ismertetése

A szuperkritikus szén-dioxid antiszolvenssel való mikronizálás széleskörűen kutatott² és valószínűleg a gyógyszeriparban alkalmazott eljárás is, mert alkalmas kis átlagos szemcseméretű, szűk szemcseméret-eloszlású és egyes esetekben szabályozott morfológiájú termékek előállítására. A szabályozott hatóanyag-leadás érdekében gyakran kompozitokat³ készítenek. A kismértékben különböző műszaki kialakítású módszereknek eltérő nevet adtak a kidolgozók. A dolgozatban a GAS rövidítést a szakaszos módszerre alkalmazom, a SAS rövidítést pedig a félfolyamatos kialakításra. Az antiszolvens eljárások előnye, hogy a szén-dioxid parciális nyomásával a túltelítettség mértéke jól szabályozható, és jellemzően pillanatszerűen olyan nagyfokú túltelítettséget lehet elérni, hogy azonnali kristálykiválás történik. A GAS és SAS módszer rezolválás során is előnyös lehet a diasztereomer sók pillanatszerű kicsapására, elválasztására. A kristályosítás műveleti ideje rövid: a félfolyamatos eljárásban a kristályosodás pillanatszerűen lejátsszódik, az időigény a mosási szakasszal együtt is sokkal rövidebb, mint a hagyományos eljárások esetében.

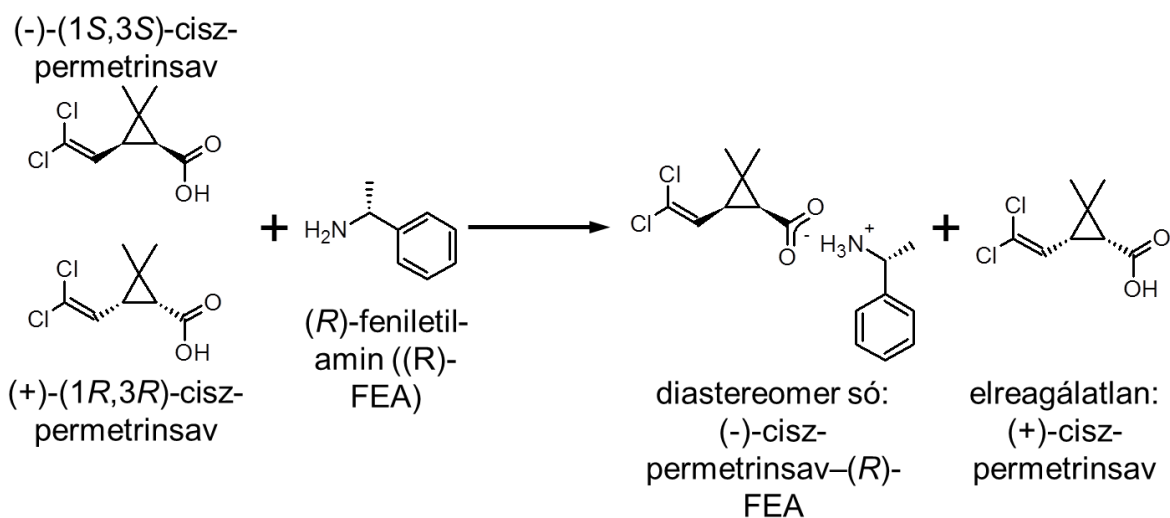
Szuperkritikus szén-dioxidot, mint antiszolvenst alkalmazó rezolválási módszerről kutatómunkánk kezdete előtt két folyóiratcikkben számoltak be

² E. Reverchon, R. Adami, S. Cardea, G. D. Porta, Supercritical fluids processing of polymers for pharmaceutical and medical applications, *The Journal of Supercritical Fluids*, 47(3), 484-492 (2009).

³ A. Tandy, R. Mammucari, F. Dehghani, N.R. Foster, Dense gas processing of polymeric controlled release formulations, *Int. J. Pharm.*, 328, 1-11 (2007).

angol⁴ illetve spanyol⁵ szerzők. Kordikowski és mtsi⁴ efedrint rezolválták *R*-mandulasavval, és nagy tisztaságú, kristályos diasztereomersó terméket kaptak. Jelentős hőmérsékletátról számoltak be (de a diasztereomertisztaság bár lineárisan, de csak 95-99% tartományban változott) és meghatározó paramétereknek a hőmérsékletet és a tiszta szén-dioxid sűrűségét tekintették. Ez utóbbi mindenképpen csak jelentős egyszerűsítés, hiszen az elegyoldószer sűrűsége nagymértékben eltér a tiszta szén-dioxid sűrűségétől azonos nyomáson és hőmérsékleten. Martin és Cocero⁵ racém mandulasavat rezolválták (*R*)-1-feniletilaminnal GAS módszerrel. Nem sikerült kiemelkedő rezolválást elérniük, de a fázisegyensúlyi viszonyokat állapotegyenletekkel igyekeztek leírni és a modellezési eredmények alapján azt valószínűsítették, hogy az enantiomertisztaság a nyomás növelésével jelentősen javítható lenne.

Feltételezésem szerint elsősorban akkor célszerű a GAS/SAS módszereket választani, ha a rezolválás szempontjából a kinetikus kontroll az előnyös, ami beigazolódott a *cis*-permetrinsav – (*R*)-1-feniletilaminnal történő rezolválása során (5. ábra).



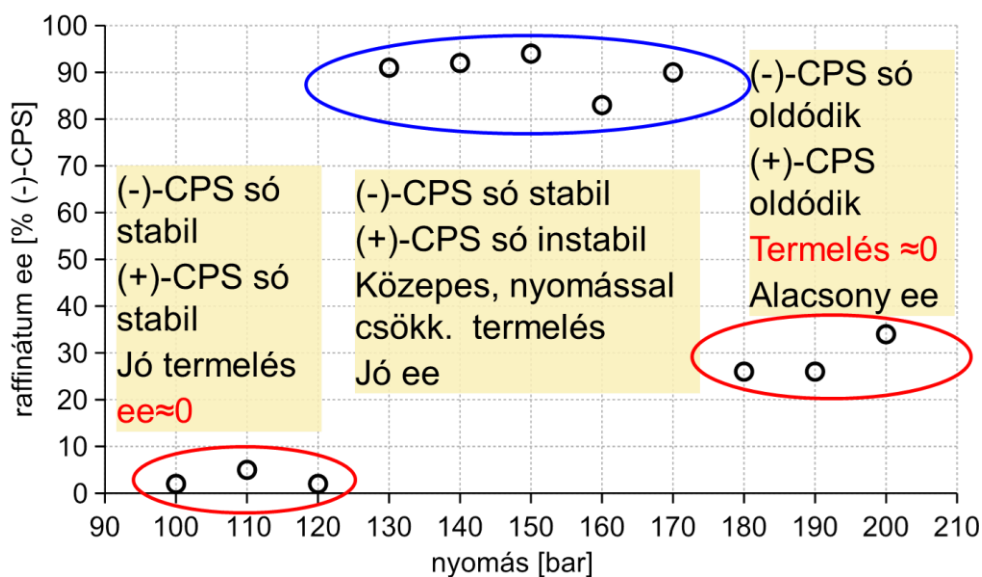
5. ábra. *Cis*-permetrinsav (CPS) rezolválása (*R*)-1-feniletilaminnal (FEA)

⁴ A. Kordikowski, P. York, D. Latham, Resolution of Ephedrine in Supercritical CO₂: A Novel Technique for the Separation of Chiral Drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(8) 786-791 (1999).

⁵ A. Martin, M.J. Cocero, Separation of enantiomers by diastereomeric salt formation and precipitation in supercritical carbon dioxide: Application to the resolution of mandelic acid, *J. of Supercritical Fluids* 40, 67–73 (2007).

Szén-dioxidban hosszú reakcióidővel gyakorlatilag racém terméket kapunk, míg antiszolvens módszerrel 90% feletti enantiomertisztaságot értünk el egy lépésben a körülmények megfelelő megválasztásával. Azt találtuk, hogy a nyomás hatása a termék enantiomertisztaságára rendkívül nagy lehet: *cisz*-permetrinsav rezolválásakor (*R*)-feniletilamin rezolválószerrel metanol oldószerből GAS módszerrel (rögzített koncentrációk mellett) 120 bar alatt jó termeléssel, de racém diasztereomer só kristályosodik ki, 130-170 bar között a só enantiomer tisztasága 85-95%, 170 bar felett viszont nem képződik só (6. ábra).

Bizonyítottuk, hogy rögzített koncentrációk mellett 130 bar alatt mindkét tiszta diasztereomer-só jó termeléssel kikristályosítható, 130-170 bar között az (*S,S*)-*cisz*-permetrinsav – (*R*)-1-feniletilamin só jól kristályosodik, míg az (*R,R*)-*cisz*-permetrinsav – *R*-1-feniletilamin só oldatban marad, 170 bar felett egyik só sem kristályosítható ki önmagában.



6. ábra. *Cisz*-permetrinsav (CPS) rezolválása (*R*)-1-feniletilaminnal (FEA) GAS módszerrel 45 °C-on, 34:2 (v/v) szén-dioxid:metanol térfogataránnyal.

Beláttuk továbbá, hogy feleslegben adagolt *cisz*-permetrinsav elősegíti a diasztereomer sók kristályosodását. Megjegyzendő, hogy a porröntgen felvételek alapján a 130 bar alatt képződő só racém *cisz*-permetrinsav – (*R*)-1-feniletilamin (mólarány 2:1) kristályosítása esetén nem a két tiszta diasztereomer só szuperpozíciója, hanem az XRD felvételek új kristályszerkezetre utalnak. [H6]

4. tézis. Ha a nyomás és hőmérséklet megfelelő beállításával a reagens(ek) és a termék szén-dioxidban (vagy szén-dioxid – segédoldószer elegyben) való oldhatósága között egy nagyságrendnyi különbséget el lehet érni, akkor a szintézis és feldolgozó művelet különösen hatékony kombinációja alakítható ki szuperkritikus szén-dioxidban lejátszódó reakció és szuperkritikus fluidum extrakció kapcsolásával. [H1-4, H6, H7]

Indoklás/a háttér rövid ismertetése

A szuperkritikus szén-dioxidban való oldhatóság relatíve nagy bizonytalansággal becsülhető empirikus egyenletekkel. Méréseket elsősorban magában a szén-dioxid oldószerben célszerű végezni, mert közel azonos oldhatósági paraméterrel rendelkező hexánban atmoszférikus körülmények között kapott eredmények rendkívül félrevezetőek lehetnek. A méréseket nem csupán a szuperkritikus szén-dioxid sűrűségének, hanem külön a nyomásának és a hőmérsékletének függvényében kell meghatározni, ugyanis jól ismert jelenség a keresztezési nyomásérték (cross over pressure) létezése, amely nyomásnál az oldhatósági izotermák metszik egymást. A jelenség oka, hogy ezeknél a nyomásértékeknél az oldott anyag tenziójának és az oldószer sűrűségének hőmérsékletfüggő hatása az oldhatóságra kiegyenlíti egymást. Az előbbi a hőmérséklettel nő, míg az utóbbi a hőmérséklettel csökken, azonban a változás mértéke nyomásfüggő. Mindez a gyakorlat számára fontos, mert egy az adott vegyületre jellemző keresztezési nyomásérték alatt a vegyület oldhatósága szén-dioxidban a hőmérséklet növelésével nő, míg a keresztezési nyomásérték felett a hőmérséklet növelésével állandó nyomáson az oldhatóság csökken. Könnyen belátható, hogy ez a jelenség széles teret enged két vagy több komponens oldhatóságbeli különbségének maximalizálására, ami az extrakciós elválasztást elősegíti.

Egyértelműen léteznek szén-dioxid kedvelő (CO₂-fil) és szén-dioxid taszító (CO₂-fób) csoportok, atomok. A CO₂-fil csoportok közül leginkább ismertek a fluorozott, perfluorozott szén-hidrogének. A szén-dioxid egyéb csoportokkal is vonzó jellegű kölcsönhatásba léphet, ilyenek leginkább az éter⁶, karbonil⁷,

⁶ S.Kilic, S. Michalik, Y. Wang, K. Johnson, R.M. Enick, E.J. Beckman, , Phase behavior of oxygen containing polymers in CO₂, *Macromolecules*, 40, 1332-1341 (2007)

aromás⁸, hidrogén^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.} csoportok. Érdemes megjegyezni továbbá, hogy a CO₂ Lewis-savnak tekinthető, így Lewis-bázisokkal kedvező kölcsönhatásba léphet⁹.

Saját tapasztalatunk szerint a szén-dioxidban való oldódás szempontjából meghatározó a molekulatömeg (a jól oldódó vegyületek jellemzően 800 g/mol alatti moltömegűek, bár léteznek kivételként ennél sokkal nagyobbak is), és kevés erősen poláris csoportot tartalmaznak, vagy ezek sztérikusan védett pozícióban vannak, lehetőleg elágazó láncú csoportokat tartalmaznak. Ha a diasztereomereket és az elreagálatlan enantiomereiket hasonlítjuk össze [H1-4, H6], a diasztereomer sók közel kétszeres molekulatömegűek, és ionos kötést tartalmaznak, ezért várható, hogy oldhatóságuk a szén-dioxidban elhanyagolható legyen, míg az elreagálatlan enantiomerek a fenti mintapéldákban gyenge savak, amelyek halogén funkciós csoportot vagy aromás vázat és elágazó szén-láncot is tartalmaznak. Újabb eredményeink egyértelműen azt mutatják, hogy nagyobb nyomáson és hőmérsékleten (de atmoszférikus bomlási hőmérsékletüknél alacsonyabb hőmérsékleten) nem csak a diasztereomer komplexek, de egyes diasztereomer sók is jelentős mértékben disszociálnak és oldódnak, ami az éles elválasztás korlátját jelenti, vagy éppen optimalizálásra teremt lehetőséget.

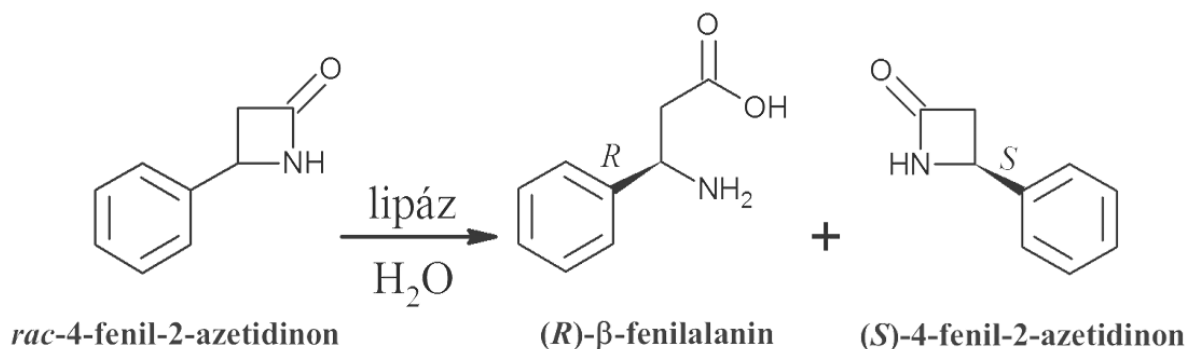
A termék és a reagensek közötti minimum egy nagyságrendnyi oldhatóságbeli különbséget alkalmasan választott nyomáson nem csak diasztereomer sók/komplexek és elreagálatlan enantiomer keverékek között tapasztaltuk és használtuk ki a rezolválások során, hanem biokatalízisnél is. A 7. ábrán látható β -laktám gyűrűnyitással járó kinetikus rezolválását kereskedelmi forgalomban kapható, makropórusos gyantán rögzített *Candida antarctica* lipáz B enzimmal végeztük. A β -laktám oldhatósága >0,4 mg/ml, az aminosav oldhatósága <0,015 mg/ml a vizsgált hőmérséklet és nyomás-tartományban (90-210 bar, 35-80 °C). Teljes konverziónál a β -aminosav

⁷ S.G. Kazarian, M.F. Vincent, F.V. Bright, C.L. Liotta, C.A. Eckert,.: Specific intermolecular interaction of carbon dioxide with polymers, J. Am. Chem. Soc., 118 (7), 1729-1736 (1996).

⁸ Z. Huang, C. Shi, R. Enick, E. Beckman, , Generation of microcellular materials via self assembly in carbon dioxide, Chem. Mater., 14, 4273-4280 (2002).

⁹ J.C. Meredith, K.P. Johnston, , Quantitive equilibrium constants between CO₂ and Lewis bases from FTIR spectroscopy, J. Phys. Chem., 100, 10837-10848 (1996).

enantiomertisztasága >98%, míg a visszamaradó laktám enantiomertisztasága >99% volt. A reakciósebesség 70 °C-on a legnagyobb. Érdekes megfigyelés, hogy hőmérséklettől függetlenül 140 bar a reakció optimális nyomása.



7. ábra. A β -laktám gyűrűnyitással járó kinetikus rezolválásának reakcióegyenlete

A reakció után a visszamaradó enantiomertiszta β -laktámot szén-dioxiddal extraháltuk a reakcióelegyből, nyomásmentesítés után a β -aminosavat vizes mosással nyertük ki a nyomásmentesítés után visszamaradó immobilizált enzim – aminosav keverékből. Sem az aminosavban nem volt kimutatható a β -laktám, sem a β -laktámban az aminosav szennyezésként. [H7]

5. tézis. Szuperkritikus szén-dioxidban szakaszos kísérletek során optimalizált reakció-rendszereket a szakaszos mérések során meghatározott kinetikai paraméterek felhasználásával hatékonyan át lehet ültetni folyamatos vagy félfolyamatos kialakítású szuperkritikus eljárásba, ami a méretnövelés legígéretesebb módja. [H6, H8]

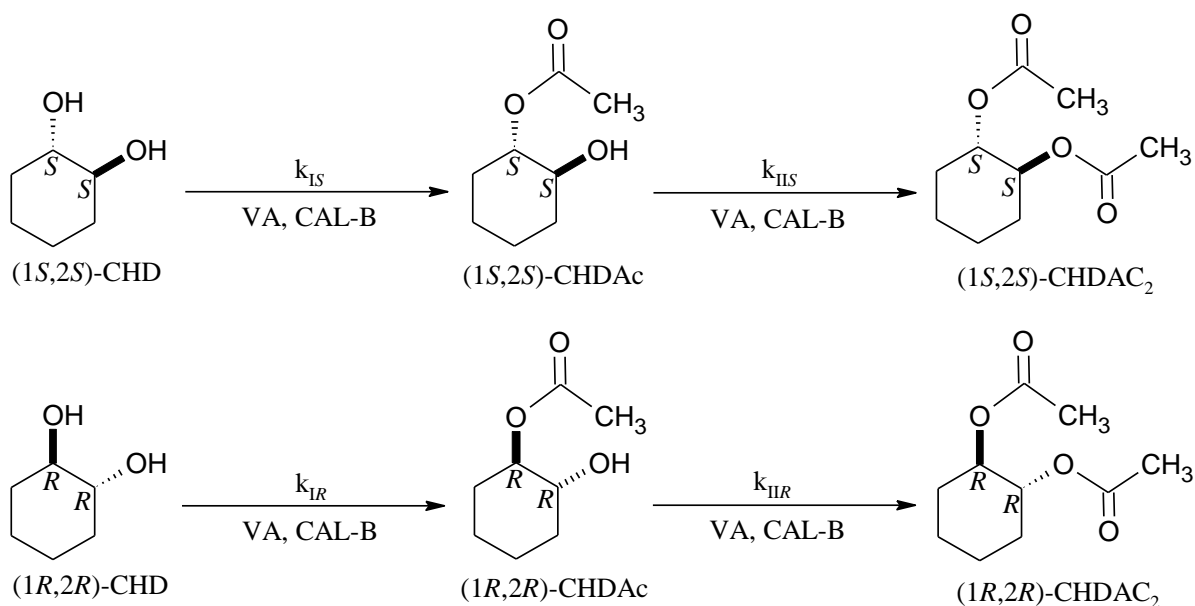
Indoklás/a háttér rövid ismertetése

Nemcsak a nagynyomású rendszerek, de az atmoszférikus- illetve vákuum-műveletek kapacitásnövelésének az egyik leghatékonyabb módja, ha szakaszos helyett folyamatos technológiára állunk át. Természetesen a folyamatos műveletnek is számos hátránya van, mint a kisebb flexibilitás, nincsenek elkülöníthető sarzsok, viszont állandó termékminőséget, gyakran kisebb fajlagos költséget is nyújt, valamint az online monitorozás is könnyebben megoldható. Úgy tűnik, hogy hosszú idő után a gyógyszeripar is egyre inkább érdeklődik a folyamatos és kapcsolható technológiák iránt.¹⁰ Nyomás alatti műveleteknél különösen előnyös a folyamatos üzemeltetés, mert a szakaszos készülék nyomás alá helyezése, nyomásmentesítése az ürítésen, tisztításon, töltésen felül jelentős többlet holtidőt jelent egy atmoszférikus szakaszos művelethez viszonyítva. A nyomáscsökkentés jellemzően jelentős oldószerveszteséget is okoz és nem elhanyagolható a katalizátorveszteség/inaktiválódás sem. Ez utóbbi különösen jelentős biokatalizátorok esetében, amelyek saját tapasztalataink szerint (is) állandó nyomáson jól megőrzik aktivitásukat, azonban a nyomás-fluktuációra, hirtelen nyomáscsökkentésre érzékenyek.

Szakaszos enzimkatalizált reszolválásoknál a biokatalitikus reakciót egyszerű enzimkinetikai modellekkel írtuk le, majd a szakaszor reaktorban kapott eredményeket elsőrendű kinetikát feltételezve modelleztük. A *transz*-ciklohexán-1,2-diol konszekutív enantioszelektív észterezésekor vinil-acetáttal (8. ábra) meghatároztuk állandó nyomáson és hőmérsékleten szakaszos készülékben az időegysége jutó átalakítások egységnyi enzimmennyiségre vonatkoztatott számát valamint a kezdeti reakciósebesség alapján (elsőrendű

¹⁰ A.M. Thayer, End-to-end chemistry, Chemical and Engineering News, 92 (21), 13-21 (2014).

kinetikát feltételezve) a látszólagos reakciósebességi együtthatót minden reakciólépésre.



8. ábra. *Transz*-ciklohexán-1,2-diol (CHD) konszekutív acilezése szuperkritikus szén-dioxidban vinil-acetát (VA) acilezőszerrel és *Candida antarctica* lipáz B enzimekészítménnyel 100 bar nyomáson és 45 °C hőmérsékleten. A maximális reakciósebességből számítható sebességi együtthatók: $k_{IS} \approx k_{IR} \approx k_{IIR}$, $k_{IIS} \approx 0$ [H8].

Azt feltételeztük, hogy a folyamatos készülékben a maximális elérhető átalakítási sebesség megegyezik a szakaszos reaktorban meghatározott értékkel, valamint feltételezzük, hogy a tervezett folyamatos átfolyású készülékben az immobilizált enzimekészítménnyel töltött oszlop ideális csőreaktornak tekinthető. Kiszámítottuk a szükséges átlagos tartózkodási időt a folyamatos töltött oszlopos reaktorban. A számított 5,4 s-os átlagos tartózkodási idővel szemben a maximális produktivitást enantiomertiszta termékek elérése mellett 5 s-os átlagos tartózkodási idővel értük el. Az enzimekészítmény aktivitása 28 órán keresztül állandó volt.

Az antiszolvens diasztereomersó kristályosításnál a szakaszos GAS technikával meghatároztuk az optimális nyomást, hőmérsékletet és oldott anyag: metanol: szén-dioxid arányokat. Ezeket a paramétereket tekintettük legfontosabbnak ezért tervezési paraméterekként ezek állandóságát kötöttük ki a félfolyamatos készülék tervezésekor és kialakításakor. A pillanatszerű kristályosodás miatt, amit a látóüveges cellában megfigyeltünk, azt

feltételeztük, hogy az átlagos tartózkodási idő nem meghatározó, azonban a mosási szakaszban az oldószer hatékony eltávolításához kiváló keveredést kell biztosítani. A kialakított félfolyamatos készülék reprodukálhatóan azonos eredményeket adott, mint a szakaszos készülék, mind enantiomertisztaság mind a szilárd fázis morfológiája szempontjából. Megfigyeltük, hogy a tervezési paraméterek mellett a fúvóka-kialakítás is kritikus. [H6]

6. Tézis. A szuperkritikus szén-dioxid, mint oldószer, műszakilag megvalósíthatóvá tehet termodinamikailag preferált, de nagyon lassú, diffúziókontrollált folyamatokat. Alkalmazható eljárás kidolgozásához a fázisegyensúlyi viszonyok ismerete szükséges. [H9-10]

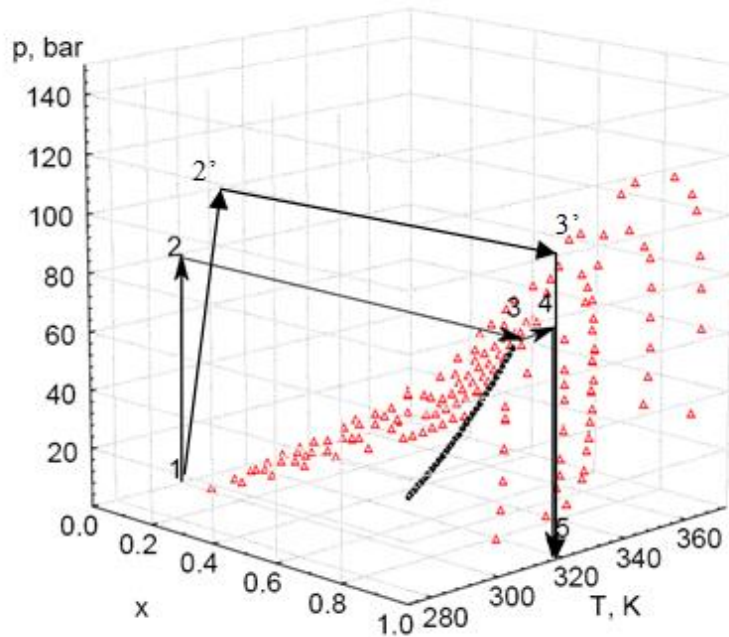
Indoklás/a háttér rövid ismertetése

A szuperkritikus fluidumok egyik jól ismert előnye, hogy a diffúziós állandó értéke szuperkritikus fluidumokban a gázokban mérhetőhöz hasonló, míg a fluidum sűrűsége és így oldóképessége a folyadékokéhoz közelít.

Az utolsó tézispontot két olyan alkalmazásra alapozom, amely gyakorlatilag nem lehetséges szuperkritikus fluidum nélkül. A munkát szoros együttműködésben végeztük az aerogélek esetében a BME Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékéről Dr. László Krisztinával és csoportjával, a nanocsövekhez kapcsolódó munkákat pedig Dr. Kamarás Katalinnal és csoportjával (MTA KFKI).

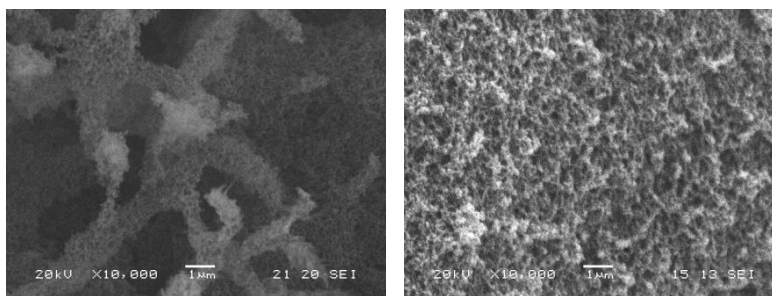
Az aerogélek előállítása során az a fontos, hogy a pórusokat kitöltő oldószert úgy távolítsuk el, hogy közben ne keletkezzen fázishatárfelület a pórusokban. Az irodalomban azt a módszert használják, hogy a szerves oldószert folyékony szén-dioxidra cserélik (amely korlátlanul elegyedik az oldószerral) majd felmelegítik kritikus hőmérséklet (és nyomás) fölé a szén-dioxidot és a gélt, majd a nyomást lecsökkentik. A műveleti idő szempontjából meghatározó a pórusokból diffúzióval történő oldószercsere, ezért folyékony szén-dioxidban napokig is tartják a géleket. Az általunk javasolt módszer szerint a nyomás alá helyezés kezdetétől szuperkritikus állapotú szén-dioxiddal érdemes végezni az oldószercserét, amely így – a gyorsabb diffúzió miatt – hamarabb lejátszódik. A művelet során alkalmazott nyomás-hőmérséklet-összetétel változások láthatóak a 9. ábrán.

Az általánosan alkalmazott folyadék CO₂-os módszernél 1→2 a nyomás alá helyezés, 2→3 az oldószercsere, 3→4 a felfűtés a szén-dioxid kritikus pontja fölé, majd ezt követi a nyomáscsökkentés (4→5). Egyik nyíl sem metszhet fázishatárt. A módosított eljárás során az oldat a mosás alatt (2'→3') végig szuperkritikus állapotú, így nagy biztonsággal a pórusokban mindvégig homogén fázis van.



9. ábra. Aceton oldószer eltávolítása aerogél szárítás során. A Δ a szén-dioxid – aceton elegyek szételegyedési összetartozó nyomás-hőmérséklet-összetétel értékei. A fekete pontsorozat a szén-dioxid tenziógörbéje. [H9]

A 10. ábrán a két különböző szárítással kapott gél szerkezetek elektronmikroszkópos képe látható. A superkritikus szárítás homogénebb gél szerkezetet és nagyobb fajlagos felületet eredményez. Viszonylag kis átmérőjű gélek esetén a szárítás teljes műveleti ideje így 1,5-2 óra. [H9]

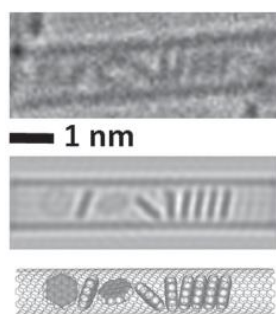


(a)

(b)

10. ábra. Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek (a) folyékony illetve (b) superkritikus CO_2 extrakcióval szárított polimer aerogélekről (skála = 1 μm). A folyékony CO_2 -dal szárított gél fajlagos felülete 270 m^2/g , a superkritikus CO_2 -dal szárított polimer géle 607 m^2/g . [H9]

A szén nanocsövek az utóbbi években az érdeklődés középpontjában állnak¹¹. Egyik érdekes kérdés ezekkel kapcsolatban, hogy hogyan lehet rendezett, meghatározott módon megtölteni¹² ezeket a nanocsöveket. Ha koronénnel szeretnénk tölteni szén nanocsövet, alapvetően két lehetőség közül választhatunk: a koronén szublimációja és gázfázisú töltés, illetve oldószerből töltés. Az oldószerből töltés alacsonyabb hőmérsékleten történik, ezért nem jellemző a koronén dimerizációja, azonban gyakorlati szempontból túl lassú folyamat a diffúziós limitációk miatt. Ezen segít a szuperkritikus szén-dioxid. A 11. ábrán szén-dioxidban koronénnel töltött 1,4 nm átmérőjű egyfalú szén nanocső jellemző képe látható.



11. ábra. Szuperkritikus szén-dioxidban 50 °C-on 150 bar nyomáson koronénnel töltött nanocső transzmissziós elektronmikroszkópos felvétele (legfelül), a szimulált TEM felvétel (középen), a szerkezeti ábra (alul) [H10].

Az alacsony hőmérsékletű (385 °C) gázfázisú töltéssel a nanocső belsejébe részben rendezett struktúrában bekerül a koronén, de a külső felületre a koronénnel kívül dimerek is adszorbeálódnak, amelyek eltávolítása problematikus, felületaktív anyagokkal való mosást igényel. A magas hőmérsékletű gázfázisú töltés (450 °C) után nem kimutatható a koronén a nanocsövekben, és jelentős mennyiségű polimerizálódott koronén adszorbeálódott a felületre. A szuperkritikus szén-dioxidból való töltés rendezett töltést és a külső felületről könnyen lemosható adszorbeálódott koronént eredményez, dimerek nem kimutathatók. [H10]

¹¹ Y.N. Xia, P.D. Yang, Y.G. Sun, Y.Y. Wu, B. Mayers, B. Gates, Y.D. Yin, F. Kim, Y.Q. Yan, One-dimensional nanostructures: Synthesis, characterization, and applications, *Advanced Materials*, 15(5), 353-389 (2003) – 5378 hivatkozás 2014. májusában

¹² M. Monthieux, Filling single-wall carbon nanotubes, *Carbon*, 40(10), 1809-1823 (2002) – 382 hivatkozás 2014. májusában

A habilitációs tézisek alapjául választott publikációk

- H1. Molnar P, Székely E, Simandi B*, Keszei S, Lovasz J, Fogassy E, Enantioseparation of ibuprofen by supercritical fluid extraction. JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS 37:(3) pp. 384-389. (2006) IF: 2,037
- H2. Bánsághi Gy, Székely E*, Mendez Sevillano D, Juvancz Z, Simandi B, Diastereomer salt formation of ibuprofen in supercritical carbon dioxide. JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS 69: pp. 113-116. (2012) IF: 2,732
- H3. Molnar P, Bombicz P, Varga C, Bereczki L, Szekely E*, Pokol Gy, Fogassy E, Simandi B, Influence of Benzylamine on the Resolution of Ibuprofen with (+)-(R)-Phenylethylamine via Supercritical Fluid Extraction. CHIRALITY 21:(6) pp. 628-636. (2009) IF: 2,625
- H4. Székely E*, Bánsághi Gy, Thorey P, Molnár P, Madarász J, Vida L, Simándi B, Environmentally benign chiral resolution of trans -1,2-Cyclohexanediol by two-step supercritical fluid extraction. INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY RESEARCH 49:(19) pp. 9349-9354. (2010) IF: 2,072
- H5. Madarász J*, Székely E, Halász J, Bánsághi Gy, Varga D, Simándi B, Pokol Gy, Ammonium Carbamate Type Self-Derivative Salts of (R)- and Racemic alpha-Methylbenzylamine. Composition and Thermal Stability by Evolved Gas Analyses (TG-FTIR and TG/DTA-MS). JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 111:(1) pp. 567-574. (2013) IF: 2,206
- H6. Bánsághi Gy, Lőrincz L, Szilágyi IM, Madarász J, Székely E*, Crystallization and resolution of cis-permethric acid with carbon dioxide antisolvent, CHEMICAL ENGINEERING and TECHNOLOGY, 37:(8) pp. 1417-1421. (2014) IF: 2,175 (2013-as adat)

- H7. Utczás M, *Székely E**, Tasnádi G, Monek É, Vida L, Forró E, Fülöp F, Simándi B, Kinetic resolution of 4-phenyl-2-azetidinone in supercritical carbon dioxide. JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS 55:(3) pp. 1019-1022. (2011) IF:2,860
- H8. *Székely E**, Utczás M, Simándi B, Kinetic enzymatic resolution in scCO₂ – Design of continuous reactor based on batch experiments. JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS 79: pp. 127-132. (2012) IF: 2,732
- H9. Czakkel O*, *Székely E*, Koczka B, Geissler E, László K, Drying of resorcinol-formaldehyde gels with CO₂ medium. MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS 148:(1) pp. 34-42. (2012) IF: 3,365
- H10. Botka B*, Füstös ME, Tóháti HM, Németh K, Klupp Gy, Szekrényes Zs, Kocsis D, Utczás M, *Székely E*, Váczi T, Tarczay Gy, Hackl R, Chamberlain TW, Khlobystov AN, Kamarás K, Interactions and Chemical Transformations of Coronene Inside and Outside Carbon Nanotubes. SMALL 10:(7) pp. 1369–1378. (2014) IF: 7,514 (2013-as adat)

A habilitációhoz választott 10 publikáció összes impakt faktora (részben 2012-es adatokkal becsült): 30,318 (3,0 átlagosan).

*-gal jelöltem az egyes publikációkban a levelező szerzőt.