

A pályázat négy éve alatt a munkatervben csak kisebb módosításokra volt szükség, amelyeket a kutatás során folyamatosan nyert tapasztalatok indokoltak. Az alábbiakban a szerződés szerinti bontásban foglaljuk össze az elért eredményeket. A I.E, II.C, III.C és a VI. pontok a szerződésben nem szerepeltek, ezek a tervezetthez képest többlet eredményeket, munkákat írnak le.

I. Szerves savak és bázisok rezolválása

A. Felhasznált hordozó hatásának vizsgálata a rezolválás eredményességére

A kutatócsoportunk által kidolgozott szuperkritikus extrakciós rezolválási eljárás (SFE) során a minta-előkészítésnél a hordozó alkalmazásának a célja, a szén-dioxid által jól átjárható anyagágy létrehozása. Hordozóként olcsó, inert, nem királis karakterű anyagot alkalmazunk, amely önmagában nem képes királis elválasztásra, de hatással lehet a rezolválás eredményességére, mivel jelenléte a mintaelőkészítés során befolyásolhatja a diasztereomer só/komplex – szabad enantiomer rendszer kialakulását. Modellként a tetramizol (TMZ) – *O,O'-(2R,3R)*-dibenzoil-borkósav monohidrát (DBBS) illetve az ibuprofén (IBU) – *R-(+)*-feniletil-amin (FEA) rezolválási rendszereket választottuk. A vizsgált hordozók a Baumit Kft. által szűrési célokra alkalmazott Perfil 100TM nevű örölt perlit, valamint az orvosi aktív szén volt, mert ezek karakterükben és adszorpciós tulajdonságaikban is jelentősen eltérőek.

A hordozó mennyiségének és minőségének hatását a rezolválás eredményességére, az F paraméterre ($F = |ee_E \cdot t_E| + |ee_R \cdot t_R|$, ahol ee az enantiomer tisztaság, t az extraktum és a raffinátum racémra vonatkoztatott termelése) tervezett szuperkritikus extrakciós kísérletekkel vizsgáltuk, amelyekkel különböző fajlagos tetramizol mennyiségek ($m_{rel} = m_{tetramizol} / (A_h \cdot m_{hordozó})$, ahol $m_{tetramizol}$: tetramizol mennyisége (g), $m_{hordozó}$: hordozó mennyisége (g), A_h : fajlagos hozzáférhető felület (m²/g)) mellett meghatároztuk az F paraméter értékét.

Kísérleteink során a rezolválószer mólarányát ($m_r = \text{mol rezolválószer/mol racém}$) korábbi méréseink alapján az optimális értékre állítottuk be. A mintákat az extrakcióhoz TMZ rezolválásakor metanolban, IBU esetében etanolban készítettük el, és a szuperkritikus extrakciót az adott rezolválás optimális beállításával végeztük.

Vizsgálataink kimutatták, hogy mind a Perfil 100TM, mind az aktív szén esetén a rezolválás hatékonysága (F értéke) jelentősen függ a fajlagos tetramizol mennyiségétől (m_{rel}). A TMZ vizsgálatokor mindkét hordozó esetén azt tapasztaltuk, hogy a nagy m_{rel} értékek (kevés hordozó jelenléte) jelentősen növelik az F értékét. A hordozó mennyiségének változtatása

nem befolyásolta a termelést, azonban kevés hordozó alkalmazása esetén az ee értékek jelentősen növekedtek mind az extraktum, mind a raffinátum esetében. Megállapítottuk továbbá, hogy nagy mennyiségű hordozó adagolása a királis megkülönböztetést közel 0-ra csökkenti. Ezzel szemben IBU-FEA esetében az ee és így az F értékek nem függenek a hordozó mennyiségétől, azonban az alkalmazott hordozó mennyisége növeli a látszólagos oldékonyságot (ss).

A kísérletek során tapasztalt jelentősen eltérő viselkedés a két rezolválási rendszerben valószínűsíthetően eltérő rezolválási mechanizmusra vezethető vissza. A TMZ-DBBS rezolválás alapvetően kinetikusan kontrollált, amit a hordozó által indukált kristályosítás javít. Kevés gócképző esetén csak a legstabilabb diasztereomersó kristályosodik ki, ami eltolja az oldatban kialakult egyensúlyt. Ha azonban jelentős hordozó felület áll a rendelkezésre, akkor a kristályosodás sok gócpontban elindulhat. A molekulák azonos valószínűséggel kötődnek meg és mindegyik molekula a saját kristályosodását indukálja, így mindkét diasztereomer só azonos arányban képződik. IBU-FEA esetében azonban adott diasztereomer só összetétel kristályosodása preferált. A látszólagos oldhatóság növekedésének oka a szuperkritikus extrakcióban keresendő, a hordozó nagy fajlagos felületével megnöveli a szuperkritikus és szilárd fázis anyagátadási felületét, ezzel megkönnyíti az anyagtranszportot.

Az eredményeket a *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1429-1434 (2002) és a *J. Supercrit. Fluids*, **37**, 384-389, (2006) folyóirat cikkekben publikáltuk.

B. Azonos modellvegyület rezolválása különböző, rokon szerkezetű rezolválószerrel, az extrakciós paraméterek hatásának összevetése

Modellvegyületként a racém *N*-metil-amfetamint (MAM) választottuk, amelyről előkísérleteink alapján tudjuk, hogy rezolválható DBBS és O,O'-(2*R*,3*R*)-di-*p*-toluill-borkósav (DPTBS) rezolválószerrel is szuperkritikus szén-dioxidban. Mindkét rezolválószer az *S*-(-)-MAM-nal képez stabilabb diasztereomer sót, az extraktum az *R*-(+)-izomerben dúsabb enantiomerek keverékét tartalmazza. Első lépésben meghatároztuk mindkét rezolválószer esetén azt az optimális rezolválószer – racém vegyület molarányt, amely alkalmazása mellett vizsgáltuk az extrakció nyomásának (*P*) és hőmérsékletének (*T*) hatását a rezolválás eredményességére.

Az eredmények statisztikai értékelése alapján megállapítottuk, hogy az extrakciós nyomás és a hőmérséklet egyik rezolválószer alkalmazása esetében sincs szignifikáns hatással a rezolválás eredményességére, vagyis az *F* paraméterre. Az illesztett lineáris modell mind DBBS-val, mind DPTBS-val történő rezolválás esetében megfelelően leírja a mért *F*

paraméter értékeket. Megállapítható, hogy ez esetben a szuperkritikus extrakció csak mint elválasztó művelet szerepel. Ennek oka feltételezhetően a MAM a szuperkritikus szén-dioxidban való jó oldhatóságával, és a diasztereomer sónak a szuperkritikus állapotú közegben mutatott nagymértékű stabilitásával magyarázható.

Az eredményeket a *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15(12), 1841-1845 folyóirat cikkben publikáltuk.

C. Racém vegyületek resolválása saját optikailag aktív származékaikkal

A tervezett vizsgálatok helyett az ígéretesebb eredményekkel kecsegtető - a szerződésben még nem szereplő - III/C pontban ismertetett vizsgálatokat végeztük el.

D. Új vegyületek resolválása szuperkritikus szén-dioxidos extrakcióval

Új sav-bázis pár resolválása helyett új komplexképzéses resolválási mintapéldát dolgoztunk ki (II/C pont – a szerződésben még nem szerepelt).

E. A mintaelőkészítés oldószereinek hatása

A mintaelőkészítés oldószereinek hatását IBU-FEA resolválásán vizsgáltuk diklórmétán, metiletil-keton, etil-acetát, metanol, etanol, aceton oldószerekkel. A különböző oldószerek használatával nemcsak a termelés, de az enantiomer tisztaság is változott. Legnagyobb enantiomer tisztaságot acetonos mintaelőkészítés után kaptunk, és legkisebb enantiomer tisztaságot az etanol használata eredményezett. A diasztereomer kialakulásánál jelenlévő oldószer jelentősen kihat a resolválás eredményességére. Az oldószer által kialakított közeg hatására változnak a diasztereomer rendszert kialakító másodlagos kötések. A különböző oldószeres mintaelőkészítések kihatnak továbbá a szabad enantiomer extrakció gyorsaságára, azaz az extrakciós görbe lefutására.

Az eredményeket a *Olaj Szappan Kozmetika*, **2005**, 54, 197-199 folyóirat cikkben publikáltuk.

II. Gazda - vendég molekulakomplexek felhasználása a resolválásban

Számos királis szerves sav illetve szerves bázis esetén igazoltuk, hogy a resolválás megvalósítható szuperkritikus szén-dioxidos extrakció alkalmazásával, mely során az enantiomer elválasztás diasztereomer só képzésen alapul. A királis alkoholok komplexképzéses resolválásának vizsgálatával azonban az SFE resolválási módszer kiterjeszhető olyan vegyületekre is, amelyek nem rendelkeznek diasztereomer só képzésére alkalmas savas vagy bázikus jellegű funkciós csoporttal. Ez esetben a resolválás diasztereomer komplexek képzésén alapul.

A–B Királis alkoholok komplexképzéses resolválása, homológ sor hatása azonos resolválószerrel a szuperkritikus eljárás optimális paramétereire, kapcsolat keresése a komplexek stabilitásával

Modellvegyületként három királis alkohol, a *transz*-2-klór-ciklohexán-1-ol (ClC), a *transz*-2-bróm-ciklohexán-1-ol (BrC) és a *transz*-2-jód-ciklohexán-1-ol (IC) resolválhatóságát vizsgáltuk DBBS resolválószerrel. Az SFE resolválási eljárás alkalmazhatóságának feltétele, hogy a diasztereomer komplex elegendően stabil legyen a szuperkritikus állapotú oldószerben ahhoz, hogy mellőle a szabad enantiomer kioldható legyen. Megállapítottuk, hogy a vizsgált *transz*-2-halo-ciklohexán-1-olok kellően stabil komplexet képeznek DBBS-val. 100-200 bar nyomás- és 33-43 °C hőmérséklet tartományban végezve az extrakciót egyik alkohol esetében sem tapasztaltuk a diasztereomer komplexek bomlását, így a resolválás megvalósítható szuperkritikus CO₂-ban. Mindhárom királis alkohol *S,S*-enantiomere képez stabilabb komplexet a resolválószerrel, az extraktum az *R,R*-enantiomerben dúsabb keveréket tartalmazta.

Vizsgáltuk a resolválószer molarányának hatását 0 – 0,75 molarány tartományban. A resolválószer mennyiségének növelésével mindhárom alkohol esetén nő az extraktum enantiomer tisztasága, a növekedés egy origóból induló egyenessel írható le.

Az optimális molarány meghatározása a resolválás eredményességét leíró F paraméter meghatározása alapján történt. F változása a molarány függvényében mindhárom alkohol esetében egy origóból induló másodfokú polinom alapján írható le, mely segítségével F maximuma meghatározható. Az optimális resolválószer molarány értékek: ClC: 0,55; BrC: 0,63; IC: 0,66; ezek az értékek jó egyezést mutatnak a termoanalitikai mérések alapján meghatározott komplex összetételből számított félekvivalens értékkel.

A nyomás és hőmérséklet F paraméterre gyakorolt hatásának vizsgálatát 2² kísérletterv alapján végeztük 100-200 bar nyomás és 33-43 °C hőmérséklet tartományban az optimálisnak bizonyult molaránynál. A terv centrumában (150 bar, 38 °C) három ismételt mérést, míg a sarokpontokban egy-egy mérést végeztünk. A kiértékelést Statistica for Windows 6.0 programmal végeztük. Az eredmények statisztikai értékelése alapján megállapítottuk, hogy a nyomásnak mindhárom alkohol esetén szignifikáns hatása van F-re. A hőmérséklet hatása ClC esetén bizonyult legjelentősebbnek, ami a ClC-DBBS diasztereomer komplexnek a BrC-DBBS és IC-DBBS komplexekkel szembeni gyengébb stabilitásával magyarázható.

Megjegyezzük továbbá, hogy *rac*-IC-DBBS-val történő resolválása esetén 0,73 – 0,75 molarány értéknél tiszta (-)-*R,R*-IC (ee > 99 %) állítható elő az extraktumban 17 – 19 %-os

termeléssel, 0,09 mólaránynál pedig kis termeléssel ugyan, de 98 %-os enantiomer tisztaságú (+)-*S,S*-IC állítható elő a raffinátumban.

Az eredményeket a *Chirality*, **2003**, *15*(9), 783-786 folyóirat cikkben publikáltuk.

C. Új komplexképzéses rezolválás

A mentol nagy jelentőségű királis ciklohexanol, rezolválását DBBS-val oldottuk meg. A racém mentol eredményesen rezolválható szuperkritikus fracionált extrakcióval ($ee_{M4}=56,9\%$; $t_{M4}=47,9\%$; $F_{M4}=0,544$; $ee_{M5}=73,8\%$) olvadékfázisú mintaelőkészítés során. Az enantiomerek „éles vágása” azonban nem sikerült, mert a normál körülmények között stabil diasztereomer komplex folyamatosan bomlik a vizsgált extrakciós körülmények között (a szuperkritikus tartományban). Megállapítható azonban, hogy a hőmérséklet és nyomás csökkentésével a bomlás sebessége csökken, azonban a szuperkritikus tartományban nem csökkenthető elhanyagolható mértékűvé.

III. Holland rezolválás alkalmazása szuperkritikus közegben

Az utóbbi évek meglepő felfedezése volt, hogy egy racém vegyület rezolválószerke keverékével sokszor jobban rezolválható, mint az egyedi vegyületekkel. Ugyanezt tapasztalták diasztereomerek kristályosításán alapuló eljárásoknál racém vegyületek keverékének rezolválásakor egy optikailag aktív rezolválószerrel. A munka két részre bontható:

A. Rezolválás optikailag aktív reagensek keverékével

Ez az első kísérlet az ún. holland rezolválás szuperkritikus extrakcióval való kombinálása. A “holland” vagy keverék rezolválás jellemzője, hogy az egyedi rezolválószerrel történő enantiomerelválasztásoknál jobb eredményt kapnak, ha rezolválószerke keverékét használják. Ebben a keverékben jellemzően van egy olyan rezolválószer is, amellyel az adott vegyület egyedileg nem, vagy csak elhanyagolhatóan rezolválható. Modellvegyületként a racém MAM-t választottuk, amelyről előkísérleteink alapján tudjuk, hogy rezolválható DBBS és DPTBS rezolválószerrel is szuperkritikus szén-dioxidban, azonban (-)-borkósavval (BS) önállóan nem. DBBS-val és DPTBS-val történő rezolválás esetében is a rezolválószer az *S*-(-)-enantiomerrel képez stabilabb diasztereomer só, az extaktum az *R*-(+)-izomerben dúsabb enantiomerek keverékét tartalmazza. Egyedi rezolválószerke alkalmazása esetén az optimális rezolválószer/racém vegyület mólarány 0,25.

A keverék resolváláshoz DBBS, DPTBS és BS savakat, valamint ezek páros ill. hármas keverékeit alkalmaztuk. Minden egyes mérésnél a resolválószerre vagy azok keverékére rétegeztük rá a racém MAM bázist, majd fél óra kristályosodás (diasztereomer képzés) után a szabadon maradó enantiomerkeveréket 160 báron, 39 °C-on szuperkritikus szén-dioxiddal kioldottuk, majd az extraktum optikai forgatóképességét mértük. A diasztereomer sóban visszamaradó enantiomerkeverék összetételét a só megbontása után szintén meghatároztuk.

A kapott adatokból, figyelembevéve az egyedi resolválások korábban már ismertett mólarányfüggését, szinergens hatás DBBS, DPTBS, BS resolválószer kombinálásából nem állapítható meg.

Az eredményeket a Chirality folyóiratban publikáltuk.

B. Racém vegyületek keverékének szimultán resolválása

Racém vegyületek keverékeinek szimultán resolválását IC-CIC keverékben, DBBS resolválószerrel vizsgáltuk. A DBBS mólarányát az egyedi optimális mólarányok alapján számítottuk és a szuperkritikus extrakciót 100 bar 33 °C-on végeztük. A resolválás az egyedi resolválásokhoz viszonyított relatív hatékonyságát az IC:CIC arány függvényében vizsgálva az 1:1-től jelentősen eltérő arányoknál jelentős (szignifikáns) szinergens hatást tapasztalunk. A mérések ismételhetsége a várakozásainknál azonban jelentősen rosszabb, így a pontos lefutási görbe is bizonytalan. Ezt okozhatja a keverék rendszer instabil (indukált?) kristályosodása vagy egyéb tényezők. Az eredmények nemzetközi publikálása előtt még ennek a jelenségnek a további vizsgálata, tisztázása szükséges és folyamatban van.

Az eddigi eredményeket a MKN 2006 konferencián bemutattuk (p. 9.).

C. Módosított Holland resolválás szerkezetileg hasonló akirális segédanyaggal

Feltételezve, hogy a holland resolválás keverék resolválószerének szinergens hatása a hasonló szerkezetű vegyületek kristályszerkezet módosító hatásának tulajdonítható, elképzelhető, hogy a resolválószerrel rokon szerkezetű, de akirális segédanyag is pozitívan befolyásolhatja a királis elválasztást. Akirális anyagnak a benzilamin (BA) választottuk, resolváló ágensnek pedig a FEA-ra esett a választás, a racém vegyület IBU. A munka során nagyszámú mérést végeztünk különböző anyagmennyiség arányoknál, mert feltételezhető volt hogy a rendszerben lévő anyagok egymáshoz viszonyított aránya ebben az esetben is erősen befolyásolja az elválasztást. A mérések azt mutatták, hogy az akirális anyag hatása a szuperkritikus extrakcióval végrehajtott resolválásra igen összetett. Nagy mennyiségű ($n_{BA}/n_{FEA} > 0,11$) benzilamin hozzáadása rontja az elválasztás eredményességét, mégpedig a benzilamin mennyiségének növelésével egyre erősebb a negatív szinergens hatás. Kis

menyiségű benzilamin hozzáadása azonban pozitív szinergens hatással van az elválasztásra. A legjobb hatást abban az esetben tapasztaltunk, ha a hozzáadott benzilamin anyagmennyisége 4%-a volt az ibuprofen anyagmennyiségének. Ekkor a legjobb ponthoz tartozó elválasztás hatásfokát sikerült 0,392-ről 0,410-re, azaz 4,5%-kal növelni. Megfigyelhető, hogy a F-mr görbe maximum helye BA hozzáadásával bal felé tolódik, azaz a jobb rezolválhatósághoz alacsonyabb a királis reagens igény. A kapott eredményeket ismételtetőségi vizsgálatokkal, szórásszámítással támasztottuk alá.

Az eredményekből folyóirat cikk kézirat készült, publikálása folyamatban van.

IV. Tiszta enantiomerek előállítása enantiomer keverékekből

Általában az első rezolválási lépésben a racém vegyületből nem állíthatóak elő tiszta enantiomerek, így a megfelelő enantiomertisztaság eléréséhez az enantiomerkeverékek továbbtisztítására van szükség. Ez történhet újarezolválással, illetve időnként részleges akirális sóképzéssel is. Ennek a magyarázata, hogy amíg a racém vegyületben a két enantiomer akirális reagenssel szemben tökéletesen egyformán viselkedik, addig enantiomerkeverékek esetén az enantiomerfelesleg és a racém rész kémiai reakciókészsége már eltérhet.

MAM bázis sósavval képzett sója konglomerátumképző. Az irodalomban a sósavat egyik esetben a racém hányaddal, míg a másik esetben az enantiomerfelesleggel ekvivalens mennyiségben alkalmazták. A só és a szabad enantiomer elválasztását kristályosítással, desztillációval és oldószeres extrakcióval végezték. Frakcionált kristályosítás során a sósavnak az enantiomerfelesleggel képzett sója válik ki, ill. desztillációnál marad a maradékban (konglomerátumképzés). Azonos tapasztalataink voltak a szuperkritikus extrakciós rezolválásnál is. 50-70 %-os optikai tisztaságú *R*-MAM és *S*-MAM-enantiomerkeverékekből kiindulva 93-98%-os optikai tisztaságú *R*- illetve *S*-enantiomer marad a raffinátumban sósavas só formájában, míg a racém rész az extraktumban jelenik meg és a technológia elejére közvetlenül visszavihető. Ez igen jó továbbtisztításnak számít. Sajnos a konglomerátumképzés miatt a szuperkritikus technológiának azt a kiemelkedő erényét, hogy a termék oldószermentes ebben a továbbtisztítási módszerben nem lehet kihasználni, mert a tiszta enantiomerek előállításához a sósavas só megbontása szükséges.

Az eredményeket a *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15(12), 1841-1845 folyóirat cikkben publikáltuk.

V. A rezolválási eljárás továbbfejlesztése

A kutatócsoportunk által korábban kidolgozott rezolválási eljárás három, egymástól elkülönített lépésből áll: minta előkészítése, szuperkritikus extrakció, diasztereomer megbontás. A módszer hátránya, hogy a mintaelőkészítés és a diasztereomer só/komplex megbontása továbbra is szerves oldószer alkalmazása mellett történik. Célunk a rezolválási eljárás továbbfejlesztése, egy olyan elválasztás kidolgozása mely során a szerves oldószerek használata teljesen kiküszöbölhető. Első lépésként a mintaelőkészítés egyszerűsítésével foglalkoztunk (V.B) és a bemutatott módszert a kísérletekben széleskörűen alkalmaztuk (I, II, III és IV pontokban is), majd a frakcionált extrakciós eljárás kidolgozásával tökéletesen oldószer mentes eljárást dolgoztunk ki.

A. *Kétlépéses extrakció megvalósítása, így mindkét enantiomer kinyerhető*

Modellvegyületként a *transz*-2-klórciklohexán-1-ol-t (CIC) választottuk. A részleges diasztereomer képzéshez az olvadék állapotú (40 °C-os) racém alkoholban szuszpendáltuk a DBBS rezolválószerrel, majd hozzákevertük a hordozót, Perfil 100™-t. Fél óra múlva enyhe körülmények között (100 bar, 33 °C) CO₂-dal teljes kimerülésig extraháltuk a mintát. A hőmérsékletet és a nyomást megemelve (min. 73 °C, 200 bar) a komplexált alkohol is extrahálható, és így a másik enantiomer keveréket is fel lehet fogni a szeparátorban. Ebben az a különlegesen érdekes, hogy ez a komplex atmoszférikus nyomáson (CO₂ atmoszférában is) csak 90 °C felett bomlik számottevő mértékben. A raffinátum a hordozó és a rezolválószer fizikai keveréke, amit közvetlenül újra lehet hasznosítani rezolválásra.

Az eljárás alkalmazhatóságát más rezolválásokon is igazoltuk (IC-DBBS, BrC-DBBS, mentol-DBBS).

Az eredményeket a *J. Supercrit. Fluids*, **2004**, 31(1), 33-40 folyóirat cikkben publikáltuk.

B. *Mintaelőkészítés vizsgálata, egyszerűsítése*

Ha a mintaelőkészítés során az egyik komponens folyékony vagy olvadék halmazállapotban van, akkor a folyékony vagy olvadék állapotú komponens helyettesítheti a szerves oldószert. Így a korábbi eljáráshoz képest elhagyható a szerves oldószer használata, a bepárlási művelet helyére az olvadékból történő kristályosítás lép. A módszer alkalmazhatóságát és hatását a rezolválásra a következő királis elválasztásoknál vizsgáltuk: MAM-DBBS, MAM-DPTBS, IBU-FEA, CIC-DBBS, BrC-DBBS, IC-DBBS, mentol-DBBS. Az eredmények minden esetben megfelelő elválasztást eredményeztek, bár a kívánatos kristályosítási hőmérséklet és idő vegyület páronként eltérő.

A mintaelőkészítés során alkalmazott szerves oldószer elhagyásával egy kisebb környezetterhelésű rezolválási eljárás válik kidolgozhatóvá.

Az eredményeket a megfelelő vegyülepár rezolválásával együtt publikáltuk.

VI. Enzimetikus rezolválás és a termékek szuperkritikus extrakcióval segített elválasztása

Az optikailag aktív oxiránok számos biológiailag aktív vegyület szintézisének fontos intermedierjei. Királis 2,3-diszubsztituált oxiránok regio- és sztereoszelektív gyűrűfelnnyílása jól ismert út optikailag aktív alkoholok, diolok és más vegyületek nagy választékának előállítására. Munkánk során új, hatékony módszert dolgoztunk ki a racém (Z)-2-benziloximetil-3-hidroxiometil-oxirán (BHO) enantiomerjeinek elválasztására enzimátikus rezolválással.

A rezolválást úgy valósítottuk meg, hogy az oxirán hidroxicsoportját katalizátorként használt PPL enzim jelenlétében vinilészterrel észterestítettük. Ez a reakció irreverzibilis, mivel az átészterestítés során acetaldehid képződik. A rezolválás optimalizálása céljából vizsgáltuk az észterestítés oldószerfüggését, az észterestítés sebességét az epoxialkohol-PPL arány illetve vinilacetát, vinilpropionát és vinilbutirát függvényében, valamint további extrakciós kísérleteket is végeztünk. A rezolválás sebességét és szelektivitását 12 különböző oldószerben vizsgáltuk. A mintákat királis kolonnán végzett gázkromatográfiás vizsgálattal analizáltuk. Megfelelő körülmények beállításával a reakciósebességet és a végső ee értékeket sikerült a kívánt szintre stabilan beállítani. A kapott elegy hagyományos oldószeres extrakcióval és oszlopkromatográfiával elválaszthatók, azonban ezek oldószer igénye és így környezetterhelése igen nagy. A fajlagos környezetterhelés csökkentése érdekében fracionált szuperkritikus extrakciós eljárást dolgoztunk ki, amely alkalmas az alkohol-propionát elegy elválasztására (optimalizált nyomás, hőmérséklet, fracionálás száma és ütemezése).

Az eredményeket a *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 3841-3847 (2005) folyóirat cikkben publikáltuk.

A mellékelt publikációkon kívül 2 TDK dolgozat készült (ebből 1 első, és 1 harmadik helyezett), 3 diplomamunka és 1 PhD értekezés került megvédésre. A kutatás eredményei további 2 PhD értekezés elkészítéséhez járulnak hozzá.

A jelentésben használat rövidítések:

BrC = *transz*-2-bróm-ciklohexán-1-ol (BrC)

BHO = (*Z*)-2-benziloximetil-3-hidroximetil-oxirán

ClC = *transz*-2-klór-ciklohexán-1-ol

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

DPTBS = *O,O'*-(*2R,3R*)-di-*p*-toluil-borkősav

FEA = *R*-(+)-feniletil-amin

IBU = ibuprofén

IC = *transz*-2-jód-ciklohexán-1-ol (IC)

MAM = *N*-metil-amfetamint

TMZ = tetramizol