

Válasz Dr. Marton Aurél egyetemi tanár, az MTA doktora

„Oldószer, reagens vagy kicsapószer: a szuperkritikus szén-dioxid változatos felhasználási lehetőségei” című MTA doktori értekezéséről készített

bírálatára

Köszönöm Marton Aurél professzor elismerő szavait és az értekezés nyilvános vitára tűzésének támogatását. A bírálatban feltett kérdésekre (dőlttel jelölve) az alábbi válaszokat adom.

1. Minden racém elegyhez „testreszabott” speciális rezolválószerre van szükség. Létezik-e olyan tapasztalati adatbázis vagy molekulamodellező szoftver, amely a még nem vizsgált racém elegyek esetén segítheti a kutatót az alkalmas reagens kiválasztásában? Foglalkoztak-e már ezzel kapcsolatban a diasztereomer képzés termodinamikai (főleg oldatkalorimetriás) vizsgálatával?

Annak ellenére, hogy a királis vegyületek száma végtelen, és így a lehetséges rezolváló szerek száma is rendkívül nagy, rezolválásra a gyakorlatban mégiscsak viszonylag kevés királis vegyületet használnak. A jó rezolválószernek, a hatékonysága mellett viszonylag könnyen hozzáférhetőnek, olcsónak, stabilnak is kell lennie. Több különböző jellegű kötés kialakítására kell képesnek lennie, só- vagy komplexképzésen alapuló rezolválások esetén jellemzően a hárompontos kölcsönhatás a megfelelő. Sók esetén a bázikus / savas, a sókötésben részt vevő funkciós csoport mellett egyéb, gyenge kölcsönhatás létrehozására is lehetőséget biztosító rezolválószer a megfelelőek, mint például a hidrogén-kötés vagy a diszperz-diszperz kölcsönhatások. A rezolválandó vegyülethez szerkezetileg hasonló rezolválószer gyakran hatékonyak. Ezen felül a másodrendű kölcsönhatást lehetővé tevő molekularészek, funkciós csoportok a molekula királis centrumától ne essenek messze annak érdekében, hogy az enantiomerekkel képzett diasztereomerek stabilitása jelentősen eltérjen egymástól, az egyik képződése preferált legyen. Bázisok rezolválása esetén elterjedten használják a borkösavát és származékait, a mandulasavat és származékait, a kámforszulfonsavat. Savak rezolválása esetén a természetes alkaloidokat (pl. brucin, kinkonidin, efedrin) vagy szintetikus rezolválószerket, mint az általunk is használt 1-feniletán-1-amint is elterjedten alkalmazzák. Aminosavak is elterjedten használt rezolválószer.

Oldat kalorimetriás módszert a Web of Science adatbázisban futtatott keresőszavas kereséssel nem találtam, és magam nem végeztem ilyet, de elképzelhetőnek tartom, hogy az ígéretes rezolválószer megtalálásához a módszer használható lehet, hiszen több kalorimetrián alapuló módszer ismert. Kozma a PhD értekezésében mutatta be azt a módszert, amely a diasztereomer

¹ Kozma, D. (ed.), CRC Handbook of optical resolutions via diastereomeric salt formation, CRC Press, 2002.

sók atmoszférikus olvadási eutektikum összetétel értékéből számítja a rezolválhatóságot, meglehetősen jó becsléssel.¹ Különösen hasznos az a megfigyelése, hogy amennyiben a potenciális rezolválószerrel a racém elegyet sztöchiometrikus mólarányban reagáltatta, majd ezután vizsgálta differenciális pásztázó kalorimetriával az olvadási viselkedését a keletkező szilárd sónak, akkor azokban az esetekben amikor csak egyetlen csúcsot adott a rendszer, a rezolválás sem volt hatékony. Két (különböző csúcs alatti területtel rendelkező) csúcs esetén érdemes a rezolválási rendszer további vizsgálatával foglalkozni. Hasonló gondolatmenet alapján, ha lehetőség van a két képződő diasztereomer előállítására külön-külön, és ezek olvadáspontjai között jelentős (>20 °C) a különbség, bízhatunk abban, hogy a kristályosításon alapuló rezolválás hatékony lesz. A módszer lényegében azon megfigyelésen alapszik, hogy az oldhatósági viszonyok bár oldószerfüggőek, gyakran az olvadási eutektikumnak megfelelő összetételnél tapasztalható a maximális oldhatóság, és a magasabb olvadáspontú só oldódik rosszabbul.² Pálovics és mtsi³ 45 só- illetve komplexképzésen alapuló rezolválás, Szeleczy és mtsi⁴ 18 sóképzéses rezolválás szisztematikus értékelésével azt is megfigyelték, hogy az elterjedten használt rezolválószeres királis olvadási eutektikum értéke viszonylag magas, és a kiváló diasztereomer só diasztereomer tisztasága korrelál a választott rezolválószer atmoszférikus olvadási eutektikumhoz tartozó enantiomer tisztaság értékével, amennyiben az magasabb, mint a racém olvadási eutektikumának összetétel-értéke. Ez utóbbi persze nem jelenti azt, hogy egy magas eutektikus összetétellel rendelkező rezolválószer egy adott racémnek jó rezolválószer lesz, a választásnál az ígéretes rezolválószeres meghatározásánál a korábban ismertetett szempontokat érdemes figyelembe venni.

2. *Az enzimek aktivitásának és főleg szelektivitásának fenntartásában fontos szerepet játszik a rendszerben a víz termodinamikai aktivitása. Foglalkozott-e a Jelölt azzal a kérdéssel, hogy $scCO_2$ oldószer esetében a víz hiánya milyen mértékben hat az immobilizált enzim aktivitására?*

Igen, néhány kísérlet erejéig foglalkoztunk ezzel a kérdéssel. Utczás Margita doktoránsom a PhD értekezésében⁵ ismertette a *transz-2-hidroxi-ciklohexán-karbonitril* *Candida antarctica*

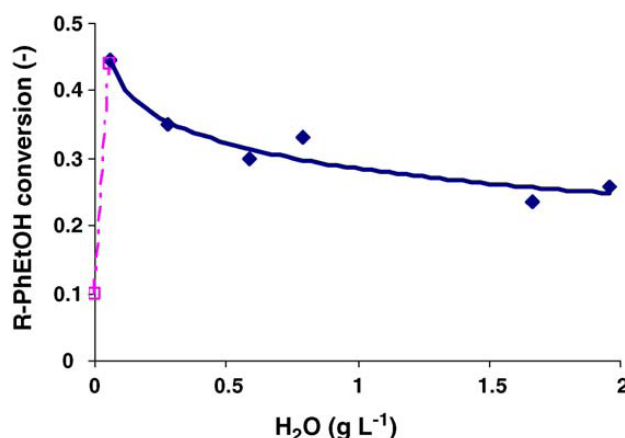
² Kellogg, R. M., Leeman, M., Crystallization as a tool in industrial applications of asymmetric synthesis, In Comprehensive Chirality, 367–399, Elsevier, 2012. DOI:10.1016/B978-0-08-095167-6.00918-6

³ Pálovics, E., Szeleczy, Zs., Földi, B., Faigl, F., Fogassy, E., Prediction of the efficiency of diastereoisomer separation on the basis of the behaviour of enantiomeric mixtures, RSC Advances, 4 (41), 21254-21261, 2014. DOI: 10.1039/C4RA00526K

⁴ Szeleczy, Z., Semsey, S., Bagi, P., Pálovics, E., Faigl, F., Fogassy, E., Selecting resolving agents with respect to their eutectic compositions, Chirality, 28, 230– 234, 2016. DOI: 10.1002/chir.22564.

⁵ Utczás M.: Enzimkatalizált rezolválás szuperkritikus szén-dioxidban, PhD értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2012.

B lipázzal (CALB), szupercritikus szén-dioxidban végzett, acilezési reakción keresztüli kinetikus rezolválásánál a vízadagolás hatását. A kísérleteket 2009-10-ben végezte. Arra következtetésre jutottunk, hogy pusztán az enzimekészítmény víztartalma kisebb enzimaktivitást eredményez, mintha az egyszer desztillált szén-dioxid víztartalma is jelen van a rendszerben (kb 0,04-0,06 mg/ml nyomástól és hőmérséklettől függően), azaz nem érdemes a kísérletek előtt külön vízmentesíteni az oldószert, reagenseket. Azonban a többlet vízadagolás is az enzimaktivitás csökkenéséhez vezetett. Ezek az eredmények összhangban voltak Dijkstra és mtsi 2006-ban közölt eredményeivel,⁶ amit az 1. ábra mutat, ezért további, részletesebb vizsgálatokat nem végeztünk.



1. ábra. A víztartalom hatása racém feniletanol vinil acetát észterezőszerrel *Candida antarctica* B lipáz kristályokkal katalizált reakciójára 9 MPa nyomáson, 40 °C hőmérsékleten, folyamatos rendszerben 13 min átlagos tartózkodási idő mellett. Reprinted with permission from ⁶.

Összességében az a saját és az irodalmi tapasztalat is, hogy minimális víztartalom előnyös a szén-dioxidban CALB-vel végzett reakciók esetén, a víztartalom mesterséges növelése azonban szükségtelen. Abban az esetben azonban, ha a víz reaktáns is (pl. a dolgozatomban a 4.2.1 fejezetben bemutatott β -laktám gyűrűnyitási reakciója) természetesen szükséges a többlet víz hozzáadása.

3. *Előfordult-e a munka során az a helyzet, hogy a rezolváló reagens tömegegységre vonatkoztatott ára nagyobb volt, mint a vele előállítani kívánt enantiomer ára?*

Igen, előfordult. A doktori értekezésben bemutatott rezolválások modellreakciók voltak, ezért a kiválasztást az oldhatósági viszonyok, a reagensek elérhetősége és a rendelkezésre álló kémiai analitikai módszerek határozták meg, nem az, hogy az előállítható termék értéke nagyobb-e, mint a rezolválószeré. Törekedtem a rezolválószer újrafelhasználásának a bemutatására (erre

⁶ Dijkstra, Z.J., Weyten, H., Willems, L., Keurentjes, J.T.F., The effect of water concentration on the activity and stability of CLECs in supercritical CO₂ in continuous operation, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 39(1–4), 112–116, 2006. DOI: 10.1016/j.molcatb.2006.01.035.

egy mintapéldát bemutatok a 4.1.1.1 fejezetben, egy másikat a 4.1.2.2 fejezetben), amely a fajlagos költségeket drágább rezolválószer esetén csökkenti.

4. *A vizsgált scCO₂-os technológiákhoz alkalmas-e a Répcelakon kitermelt szén-dioxid vagy a Jelöltnek ezekhez speciális minőségű gázra volt szüksége, pl. Linde, Messer stb.?*

Nem találtam pontos és aktuális információt a Répcelakon kitermelt szén-dioxid gáz minőségéről. Szamosfalvi Ágnes PhD értekezésében⁷ a legalább 90±2 térfogat% szén-dioxidot tartalmazó gázmezőket definiálja szén-dioxid mezőként, és egy 1979-es tanulmány alapján a répcelaki szén-dioxid mezőkre 86,95-98,9% CO₂, 0,59-9,37% metán, 0-2,8% egyéb szénhidrogén, 0,13-3,61% nitrogén összetételt ad meg. Közel 2% hidrogén (nyomokban kénhidrogén) is megtalálható egyes mezőkben.⁸ Véleményem szerint ez a tisztaság még nem elegendő a doktori értekezésemben bemutatott elválasztásokhoz, különösen a szénhidrogén- és hidrogéntartalom miatt. Világszinten jellemzően a szuperkritikus szén-dioxidos eljárásoknál kutatási és ipari esetben is (eltekintve a többletolaj kinyeréstől) élelmiszeripari minőségű szén-dioxidot használnak (>99,5% CO₂ tartalom).

Végezetül szeretném ismételten megköszönni Marton Aurél professzor dicsérő szavait, és gondolatébresztő kérdéseit, amelyek a további munkámhoz is hozzájárulnak amellet, hogy lehetőséget biztosítottak az értekezésemben helyhiány miatt csak megemlített jelenségek elemzésére.



Budapest, 2021. február 19.

Dr. Székely Edit

⁷ Szamosfalvi, Á: Mihályi-Répcelak természetes szén-dioxid tároló mélyfúrás-geofizikai adatainak újraértelmezése a szén-dioxid föld alatti tárolás feltételrendszerének kiemelt figyelembevételével, PhD értekezés, Miskolci Egyetem, 2014.

⁸ Mészáros, L., Dallos, E., Vágó, L., Czupi, J., Paulik, D., Darabos, A., Marton, T., Simán, Gy, Ferenczy, Z., A Mihályi kutatási terület lehatároló fázisú zárójelentése a szén-dioxid- és a „nem égethető” kevert gáztelepek vagyonszámítása. 1979. Ezúton is köszönöm Dr. Király Csillának (ELTE LRG), hogy rendelkezésemre bocsátotta a zárójelentésre alapozott részletes elemzését.