



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar

Optikailag aktív gamma-valerolakton stabilitás vizsgálata és alkalmazása

TDK DOLGOZAT

Készítette:

Fridrich Bálint

Gyógyszervegyész-mérnök M.Sc. hallgató

Témavezető:

Dr. Mika László Tamás

egyetemi docens

Konzulens:

Tukacs József Márk

egyetemi tanársegéd

Budapest
2015

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1 Fosszilis energiahordozók	7
2.2 Zöldkémiai alapelvek	8
2.3 Nagymennyiségben előállított és használt vegyipari termékek környezeti aspektusai	9
2.4 Optikailag aktív gamma-valerolakton előállítási lehetőségei	13
2.5 Optikailag aktív gamma-valerolakton felhasználási lehetőségei	15
2.6 Optikailag aktív laktonok stabilitása különböző pH-jú közegekben	17
2.7 Gamma-valerolakton alapú ionos folyadékok szintézise és alkalmazása	17
3. Célkitűzés	19
4. Kísérleti eredmények és kiértékelésük	20
4.1 Biomassából és fruktózból kiinduló optikailag aktív GVL szintézis	20
4.2 Az (S)-GVL és a Nátrium-4-hidroxi-pentanoát/4-hidroxi-pentánsav egyensúlyának vizsgálata	21
4.3 A laktongyűrű nyitásának/zárásának vizsgálata ¹⁸O-as izotópjelzéses technika segítségével	22
4.4 A kiralitáscentrum stabilitás vizsgálata	23
4.4.1 Savas közegben végzett stabilitás vizsgálat.....	26
4.4.2 Bázikus közegben végzett stabilitás vizsgálat.....	27
4.5 Optikailag aktív gamma-valerolakton alapú ionos folyadék előállítása	28
4.6 1,4-pentándiol enantioszelektív előállítása optikailag aktív γ-valerolaktonból	29
4.7 Eljárásunk elemzése zöldkémiai szempontok alapján	29
4.7.1 Alapanyag megválasztása.....	30
4.7.2 Biomassza savkatalizált dehidratálása levulinsavvá.....	31
4.7.3 Levulinsav direkt aszimmetrikus redukciója optikailag aktív GVL-ná.....	32
4.7.4 1,4-pentándiol enantioszelektív előállítása optikailag aktív GVL-ből.....	33
4.7.5 Az eljárás zöldkémiai szempontok alapján történő elemzésének összefoglalása.....	33

5. Kísérleti munka	36
6. Összefoglalás	39
7. Publikációk	40
8. Köszönetnyilvánítás	40
9. Melléklet	41
10. Ábra-, kép- és táblázat jegyzék	44
11. Irodalomjegyzék	46

1. Bevezetés

Napjainkban az emberiség legsürgetőbb megoldatlan feladatai javarészt a gazdasági és környezeti problémák tárgykörébe tartoznak. Társadalmunk egyre növekvő energiaéhségét javarészt nem megújuló forrásokból fedezzük. A vegyipar jelentős mennyiségű fosszilis energiahordozóból származó szénatomot tartalmazó terméket állít elő. Egy olyan hétköznapi termékben is, mint az aszpirin, kőolajból származó szénatomok találhatóak, hasonlóan annak a csomagolásához, vagy jó eséllyel az azt elfogyasztó személy ruházatához.

Kiemelkedő fontossággal bír tehát a megfelelő alternatív energia- és nyersanyagforrások azonosítása, illetve azok szelektív átalakításának kutatása. Ilyenek lehetnek a hangyasavon, alkoholokon, hidrogéneken, vagy biomasszán alapuló "gazdaságok", amelyek kisebb szénlábnyommal rendelkezhetnek, mint a jelenleg fosszilis forrásokon alapuló ipar.

A gamma-valerolakton (GVL), 2008-ban került be elsőként a köztudatba egy magyar kutatócsoport által. HORVÁTH Professzor által vezetett kutatócsoport elsőként bizonyította a GVL előállítását szénhidrát alapon, annak kedvező fiziko-kémia, kémiai tulajdonságait illetve annak néhány lehetséges felhasználását.¹ A GVL legegyszerűbben a levulinsav (LA) katalitikus redukciójával állítható elő. A LA különböző, nem élelmezési célú, szénhidrátartalmú anyagokból dehidratációval viszonylag jó hozammal előállítható, ezért a nyersanyag körültekintő megválasztásával nem kell az élelmiszerárakra gyakorolt hatásától tartani.

Korábban a TDK- illetve Szakdolgozatomban a LA mint modellvegyület direkt aszimmetrikus redukcióját vizsgáltam, melynek során 82%-os enantiomertöbbslettel (*ee*) sikerült előállítanom az (*S*)-GVL-t 100%-os konverzió mellett.² Jelenlegi munkámhoz előkísérletként elvégeztem a lakton gyűrű nyitását és zárását savas és bázikus közegben (pH = 1,4 és pH = 12,6), szobahőmérsékleten amelyet a szakdolgozatomban közöltem is.²

Jelenlegi kutatásaim során demonstráltam, hogy fruktózból, illetve biomassza hulladékból kiindulva is 100%-os konverzió mellett, közel változatlan enantioszelektivitás mellett (78-80%) állítottam elő az (S)-GVL-t, ezzel egyben bizonyítottam a katalizátor robusztusságát is. Továbbá elvégeztem a kapott molekula ((S)-GVL) stabilitásának vizsgálatát különböző pH illetve hőmérsékleti pontokban. További feladatomból volt a gyűrű kinyílásának és annak feltételezett mechanizmusának feltárása.

A szakirodalmat áttekintő fejezetben bemutatom a különböző vegyipari alapanyagok, illetve néhány megújuló forrásból származó platform molekula felhasználását. A különböző laktonok gyűrűnyitási vizsgálatait. Továbbá a célvegyület irodalmi analógiák alapján kínálgó előállítási lehetőségeit.

A kísérleti eredmények és kiértékelésük részben demonstrálom az optikailag aktív γ -valerolakton előállítását közvetlenül biomasszából és fruktózból. Továbbá az így szintetizált molekula gyűrűnyitását, nehézoxigén izotópos vizsgálatát és a pH = 1-13-ig 25°C-tól 100°C-ig végzett stabilitásvizsgálatát. Ezen felül az (S)-GVL-ből előállított optikailag aktív ionos folyadék és 1,4-pentándiol szintézisét. Továbbá bemutatom az optikailag aktív 1,4-PDO általunk alkalmazott szintézisének zöldkémiai szempontok alapján elvégzett elemzését.

A kísérleti munka című részben ismertetem az általunk tervezett kísérleteket, azok eredményeit, az eddigi irodalmi adatokkal összevetve, majd az egyes reakciók pontos receptszerű leírását. Ebben a részben mutatom be a konverzió, illetve az enantiomerfelesleg meghatározásának módját is.

2. Irodalmi áttekintés

Ha a világ egyik legnagyobb forgalmát bonyolító cégének (Amazon.com) a weboldalán rákeresünk a *chemical free* (vegyszermentes) szókapcsolatra, arra több, mint kétszázezer találatot kapunk, azaz ez ennyi termék leírásában szerepel.³ Legyen a termék: kozmetikum, ragasztó, gumimatrac vagy akár citromsav sokkal jobban eladhatónak bizonyul, ha az van ráírva, hogy „vegyszermentes”. G. GRIBBLE a New Hampshire-i Dartmouth College szerves kémikusától származik a következő idézet: „Az emberek attól félnek, amit nem értenek: a vegyszerektől.”⁴ Ezt a különböző cégek marketingfogásként használják és olyan állításokat tartalmazó címkékkel látják el a termékeiket, mint például „vegyszermentes” ezáltal azokat biztonságosabbnak, jobbnak állítják be versenytársaikkal szemben. Az emberek kemofobitását az elmúlt évtizedekben bekövetkező különböző vegyipari katasztrófák (ExxonWaldez katasztrófa, Bophal-katasztrófa, DDT szennyezés, vörösiszap katasztrófa, tiszai ciánszennyezés stb.), a környezetszennyezés (szmog, olajos tengerpartok stb.) illetve egyes nem megfelelően tájékozott „Zöld” szervezetek propagandája együttesen és jelentősen erősítették.

Nemrégiben az egykori Budapesti Vegyiművek ferencvárosi telephelyén felhalmozott veszélyes hulladék (1. ábra) talajvízbe szivárgása okán került az emberek látóterébe a „kémia”. Az ügy hatalmas sajtóvisszhangot váltott ki.⁵ Az eset nagyon szomorú, a mai napig megoldatlan, de egyben igen tanulságos is. Az egykori technológia nem megfelelő megválasztása, a technológiában keletkező veszélyes hulladék ártalmatlanításának figyelmen kívül hagyása és annak deponálása, a lerakás nem biztonságos megvalósítása, a cég felszámolásának nem elég körültekintő végrehajtása, mind kritikusak voltak a katasztrófa bekövetkezésének szempontjából.



1. ábra Szivárgó veszélyes hulladék Ferencvárosban a volt Budapesti Vegyiművek területén, fotó: Szemerey Bence

Ez az eset is jól mutatja, hogy a vegyipar mennyire összetett és kihívásokban bővelkedő terület, tehát a jövő vegyész(mérnök)einek a feladatai közé tartozik többek között a vegyipar megítélésének javítása úgy, hogy biztonságosabb szintézisek, eljárások és technológiák megtervezésével, kialakításával és alkalmazásával a Föld élhetőbbé váljon az elkövetkező generációk számára is.

2.1 Fosszilis energiahordozók

A földgáz, a kőolaj, illetve a kőszén, azaz a fosszilis energiahordozók felhasználása az emelkedő népességszámmal, illetve a rohamosan növekvő emberi igényekkel látszólag megállíthatatlanul emelkedik. Az alternatív fosszilis energiahordozók, mint az olajpala vagy olajhomok kitermelése is kifizetődővé vált a közelmúltban, elsősorban az Egyesült Államokban.⁶ Mivel az energiahordozók kitermelése egyre nagyobb költséget jelent, amely egyben emelkedő alapanyagárakat is jelent a vegyiparnak, a megújuló források nyersanyagként történő alkalmazási lehetőségének kutatása egyre sürgetőbb. Azonban fontos kijelenteni, hogy jelenleg a fosszilis forrásból származó termékek ára még számottevően alacsonyabb, mint a megújuló forrásból (biomasszából) származók, azonban a szelektív biomassza átalakításával foglalkozó alap kutatások időszerűek, ha nem túl későiek. Célszerű, hogy ezen forrás(ok) előfordulása egyenletes legyen a Földön ezáltal nem okozva gazdasági és geopolitikai feszültséget. Ilyen egyenletes eloszlású szénatomforrás lehet a széndioxid, amelynek viszont gazdaságos redukciója szerves vegyületekké még gyerekcipőben jár.⁷ Erre hatékonyan egyelőre csak a természet képes. Jelenlegi javaslatok és alap kutatások alapján a szén-dioxid – annak szintetikus megkötése után – hangyasav és metanol formában energiatárolásra használható.^{8,9} A CO₂ koncentráció az ezerhétszáz évesekben jellemző 270 ppm-ről napjainkra 395 ppm-re emelkedett, amelynek éghajlatunkra jelentős hatása lehet, viszont a levegőből való gazdaságos reverzibilis megkötésére még nem megoldott, relatív alacsony koncentrációja miatt. Oláh György Nobel-díjas magyar kémikus által javasolt eljárás is olyan széndioxid forrás használatát javasolja, amely a molekulát levegőnél jóval nagyobb koncentrációban tartalmazza.¹⁰ A CO₂ hatékony megkötésére csak a természetben található autotrof élőlények képesek, amelyek a fotoszintézis során napfény és víz jelenlétében azt szénhidrátokká tudják redukálni. Évente a Földön több mint 170 milliárd tonna biomassza keletkezik, amelynek háromnegyede szénhidrát mégis kevesebb, mint 5% kerül felhasználásra.¹¹

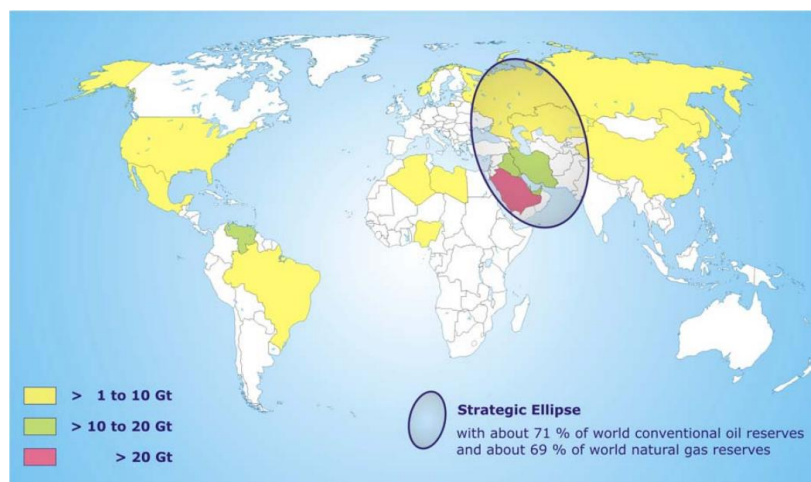
2.2 Zöldkémiai alapelvek

A zöldkémia az elmúlt évtizedben egyre nagyobb teret hódít az új eljárások megvalósításában. A környezeti változások nyilvánvalóvá válása miatt a fogyasztók egyre magasabb igényeket támasztanak a termékekkel és azok eredetével, valamint nem utolsósorban előállításukkal szemben. A zöld kémiai alapelvek kiterjednek a vegyipari alapanyagok körültekintő megválasztására, illetve az eljárások létrehozására és annak az alkalmazására, melynek eredményeként csökkenhet az iparág környezetkárosító hatása.¹² A zöldkémia irányelveit ANASTAS és WARNER 12 pontban foglalták össze, amelyek együttes alkalmazása sok kihívást tartogat a szakemberek számára.¹³ Ezek egységes alkalmazása komoly kihívás, azonban ha néhányukat sikeresen alkalmazzuk egy-egy eljárásban, máris hozzájárultuk egy környezetbarátabb úton előállított termék megjelenéséhez.

1. Jobb megelőzni a hulladék keletkezését, mint keletkezése után kezelni.
2. Szintézisek tervezésénél törekedni kell a kiindulási anyagok maximális felhasználására (minél nagyobb atomhatékonyság).
3. Lehetőség szerint már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok nem mérgező hatásúak és a természetes környezetre nem ártalmasak.
4. Kémiai termékek tervezésénél törekedni kell arra, hogy a termékekkel szembeni elvárások teljesítése mellett mérgező hatásuk minél kisebb mértékű legyen.
5. Segédanyagok (oldószeresek, elválasztást elősegítő reagensek, stb.) használatát minimalizálni kell, s amennyiben mégis szükségesek, ezek „zöldek” legyenek.
6. Az energia-felhasználás csökkentésére kell törekedni (szobahőmérséklet és atmoszférikus nyomás).
7. Megújuló nyersanyagokból válasszunk vegyipari alapanyagokat.
8. A felesleges származékképzést kerülni kell.
9. Reagensek helyett szelektív katalizátorok alkalmazását kell előtérbe helyezni.
10. A kémiai termékeket úgy kell megtervezni, hogy használatuk végeztével ne maradjanak a környezetben, és bomlásuk környezetre ártalmatlan termékek képződéséhez vezessen.
11. Új és érzékeny analitikai módszereket kell használni a vegyipari folyamat *in situ* ellenőrzésére, hogy a veszélyes anyagok keletkezését idejében észleljük.
12. A vegyipari folyamatokban olyan anyagokat kell használni, amelyek csökkentik a vegyipari balesetek (kémiai anyagok kibocsátása, robbanás, tűz) valószínűségét.

2.3 Nagymennyiségben előállított és használt vegyipari termékek környezeti aspektusai

A vegyiparban csupán 10 millió ember dolgozik, amely a Föld lakosságához képest elenyésző, mégis az éves 1841 milliárd eurós bevételével a világkereskedelem 9%-át, míg a globális szén-dioxid emisszió 4%-át adja.¹⁴ Már a szektor méretéből adódóan is a kiindulási anyagok és végtermékekhez vezető út megválasztása sem egyszerű feladat. Figyelembe kell venni a kiindulási anyag árát, előfordulás helyét, geopolitikai tényezőket, az egyes térségekben jellemző labilis gazdasági és politikai hátteret. Ennek ellenére még a termékeinkben megtalálható szénatomok döntő hányada a részben polgárháború sújtotta Közel-Keleti térségből származik (2. ábra).¹⁵ Ezen okok miatt célszerű lenne, olyan könnyen hozzáférhető alapanyagok használata, amely kevesebb konfliktusnak lenne az okozója. Az Egyesült Államok ipari méretűvé váló palagáz kitermelése is egy, ezen kockázatos térségektől való függetlenedési kísérletek közül.⁴ Ez és az ehhez hasonló megoldások legnagyobb problémája, hogy továbbra is nem megújuló forrásokat hasznosítanak.



2. ábra A Föld kőolaj és földgáz tartalékai, az ellipszissel jelölt területen több mint 2/3-a készleteknek forrás:
Pipeline Technology 2006 Conference, Németország

További megoldandó problémát jelent a keletkező melléktermékek kezelése, ártalmatlanítása, deponálása vagy azok tisztítás utáni továbbértékesítése. Egy folyamatban keletkező hulladék mennyiségét SHELDON által definiált környezeti faktor (E- vagy environmental factor) segítségével tudjuk jellemezni, mely az 1 kg termékre eső hulladék tömegét adja meg.¹⁶ A különböző, vegyipari ágazatokra jellemző, hogy minél nagyobb tételben történik a termelés, a környezeti faktor annál kisebb (1. Táblázat).

1. TÁBLÁZAT különböző iparágak környezeti faktora

Iparág	Termék (t)	Környezeti faktor
Olajfinomítás	10^6 - 10^8	~0,1
Vegyipari alapanyaggyártás	10^4 - 10^6	<1-5
Finomvegyszer gyártás	10^2 - 10^4	5-50
Gyógyszergyártás	10^1 - 10^3	25-100+

Ennek oka az lehet, hogy a nagy volumenű gyártások környezetre gyakorolt káros hatása sokkal jelentősebb lehet, ezért a szabályozó állami szervek és a környezetvédők ellenőrzése is sokkal szigorúbb. Emiatt a környezeti faktor minél alacsonyabban tartása a gyártó saját érdeke is. Az 1. táblázatban látható, hogy a gyógyszeripar környezeti faktora kiemelkedően magas, ennek egyik oka a jelentős oldószer felhasználás. A környezetbe kikerülő oldószer gőzök hatásait figyelembe véve, mint a fotoszmozg képzés, karcinogenitás, vagy az ózonpajzs amortizációja, a legjobb megoldást olyan technológiák alkalmazása jelenthetné, amelyhez nem szükséges oldószert használni.¹⁷ Már folynak alap kutatások azonban a legtöbb esetben az oldószer felhasználás kikerülhetetlen.¹⁸ Az oldószereket a kémiai folyamatokban reakció-közegként illetve a tisztítási lépésekben, ahogy a nevük is mutatja, oldószerként használják. Ezen oldószerek általában kőolaj bázisból származó, éghető, magas tenzióval rendelkező és toxikus (karcinogén, mutagén) anyagok.

Ezzel ellentétben egy ideális oldószernek a tulajdonságai a következők: nem mérgező, természetes formában alkalmazható vagy abból átalakítással megkapható, alacsony gőznyomással rendelkezik (tehát nem illékony, nehezen jut ki a légkörbe), könnyen visszanyerhető és tisztítható. További követelmények egy ideális oldószerrel szemben, hogy kémiaiilag egységes legyen, tiszta, termikusan és kémiaiilag stabil, enyhe, de jellegzetes illattal kell rendelkezni (szivárgás esetén könnyen megtalálható legyen) továbbá, hogy olcsó legyen.¹⁹ Az alap kutatások alapján a következő oldószerek vagy rendszerek lehetnek alternatívák a jövőben: víz, alkoholok, fluoros oldószerek, ionos folyadékok, változtatható polaritású oldószerek illetve különböző biomasszából előállítható oldószerek.

A víz az egész földön elterjedt olcsón hozzáférhető nem toxikus anyag, amelytől a szerves anyagok viszonylag könnyen elválaszthatóak, de tisztítása, regenerálása vagy ártalmatlanítása nehézkes és költséges. Az alkoholok származhatnak természetes forrásból, mint az etanol, butanol vagy glicerin, vagy lehetnek szintetikusak mint a metanol, izopropanol stb. A szénatomszám és hidroxil csoportszámától függően tulajdonságaik sokrétűek ennek megfelelően az alkohol tulajdonsága könnyen testreszabható az eljárás igényeinek megfelelően.²⁰

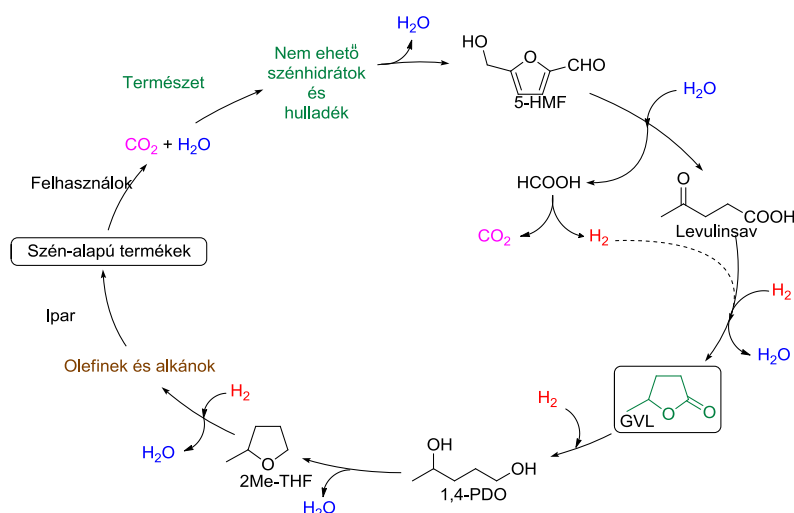
Hátrányként elmondható, hogy a kis szénatomszámú alkoholok vízzel korlátlanul elegyednek, tűzveszélyesek és magas tenzióval rendelkeznek. Emellett a legkisebb szénatomszámú képviselőjüket a hasonló tulajdonságai miatt tévedésből gyakran összetévesztik a bódító hatású etanollal, ami gyakran végzetes kimenetelű.²¹

A fluoros oldószerek kifejezést HORVÁTH és RÁBAI vezették be a kilencvenes évek közepén, a kétfázisú fluoros rendszer kifejlesztésével.²² A rendszer lényege, egy fluoros fázis (fluorokarbon, fluorohidrokarbon) amelyben katalizátor oldódik és egy szerves -amelyben a kiindulási anyag és a reakció végeztével a termék található- határán játszódik le a reakció. Emiatt a katalizátor elválasztása a reakció végeztével jól megoldható. Jelenleg nem alkalmazzák iparilag reakcióközegként, amelynek oka a magas ára és egyes fluort tartalmazó szerves anyagok potenciális perzisztenciája.²³ Azonban a szén-fluor kötés erőssége miatt ezek a fluoros oldószerek alacsony toxicitással és remek gázoldási képességekkel rendelkeznek, ami miatt biológiai rendszerekben is alkalmazhatóak.²⁴ Az ionos folyadékok (IL) általában egy nagyméretű szerves kationból és egy kisebb szerves anionból állnak. Legtöbbjük már szobahőmérsékleten folyadék halmazállapotú, alacsony gőznyomású és nem éghető.²⁵ A legtöbb szerves kémiai alapfolyamatot már megvalósítottak bennük, ám napjainkban még igen költséges reakcióközegnek számítanak. Jelenleg még sok megválaszolatlan kérdést tartogat a lehetséges toxicitásuk, amely egészen addig fog tartani, amíg az ártalmatlanságuk bizonyításra nem kerül. Dolgozatom szempontjából kiemelném az ionos folyadékok egy kis csoportját amelyek tetraalkilammónium kationból és hidroxil- vagy alkoxivalerát anionból állnak, mert ezek GVL-ből állíthatóak elő.^{26,27}

A változtatható polaritású oldószerek néhány éve kerültek be a köztudatban, P. JESSOP és munkatársai által.²⁸ Ezen rendszerek sok esetben energiaigényes desztillációkat is helyettesíthetnek, vagy az tengervíz sótalanításban is alkalmazhatóak. A rendszer igen elegáns, a hidrofób oldószer (például *N,N,N'*-tributylpentánamidin) széndioxiddal való telítés hatására a vízoldható karbamáttá alakul, amely viszont vízzel elegyedik, a CO₂ túlsúly megszüntetése után a fázisok szételegyednek (3. ábra). Ilyen módon a jelenlegi hexános szójabab extrakció helyettesíthető lenne változtatható polaritású oldószer felhasználásával (3. ábra). Habár a rendszer még nem teljesen kiforrott, de a jövőben még nagy szerepe lehet.



4. ábra Biomassza savkatalizált dehidratálása levulinsavvá



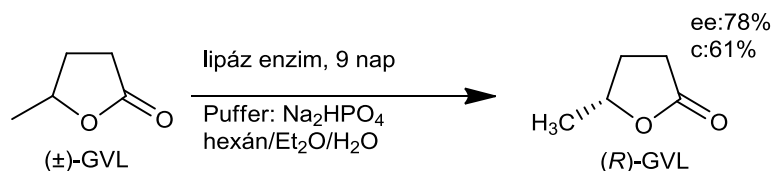
5. ábra Javasolt -nem ehető szénhidrátokon alapuló- szén-ciklus

A GVL egy sztereocentrumot tartalmaz. Hagyományos kémiai reakcióval szintetizálva racém GVL-t kapunk amely az (5. ábra) bemutatott termékek előállítására tökéletesen megfelel. Azonban az enantiomer tiszta GVL további alkalmazási lehetőségekkel kecsegtet, mint egyes finomkémia termékek kiindulási anyaga.

2.4 Optikailag aktív gamma-valerolakton előállítási lehetőségei

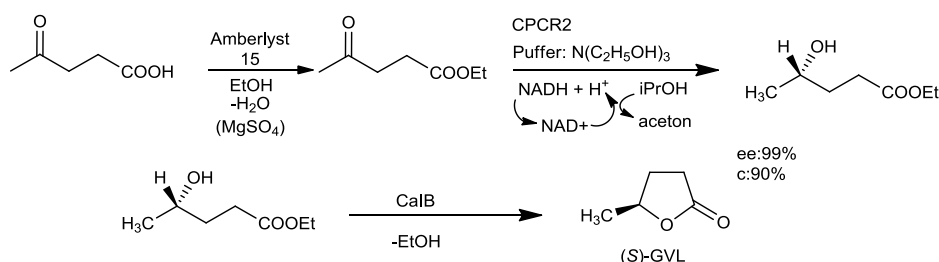
A korábbi TDK munkám a LA direkt aszimmetrikus homogén katalitikus redukciójának vizsgálatával foglalkozott, amelyben részletesen áttekintettem az optikailag aktív GVL előállítására vonatkozó eljárásokat. Jelen dolgozatomban ezért ennek csak rövidített összefoglalását mutatom be.

Az optikailag tiszta GVL előállítására vonatkozó technológiák/módszerek lehetnek kémiai vagy enzimatiszikus rezolválások, kemoenzimatiszikus eljárások, levulinsav észterek enantioszelektív kémiai redukciói. Klasszikus rezolválási eljárásban általában valamely diasztereomer származékát készítik el a laktonnak.³³ Enzimatiszikus rezolválásra talált irodalmi példában 9 nap alatt 61% konverzió mellett kapták meg a 78% *ee*-ű optikailag aktív laktont (6. ábra).³⁴

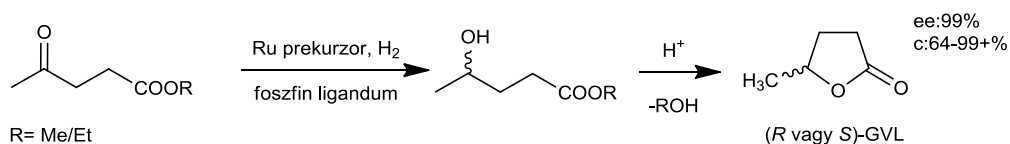


6. ábra GVL lipáz enzimmel történő rezolválása

Kemoenzimatiszikus eljárásban (7. ábra) először levulinsavból annak etilészterét állították elő, majd azt redukálták specifikus karbonilreduktáz enzimmel, az így kapott hidroxilésztert lipáz enzimmel ciklizálták.³⁵ A levulinsav észterek katalitikus enantioszelektív redukcióját általában valamilyen foszfin-ligandummal módosított ruténium alapú katalizátor-rendszerrel valósították meg.^{36,37,38} (8. ábra)



7. ábra (S)-GVL kemoenzimatiszikus előállítása

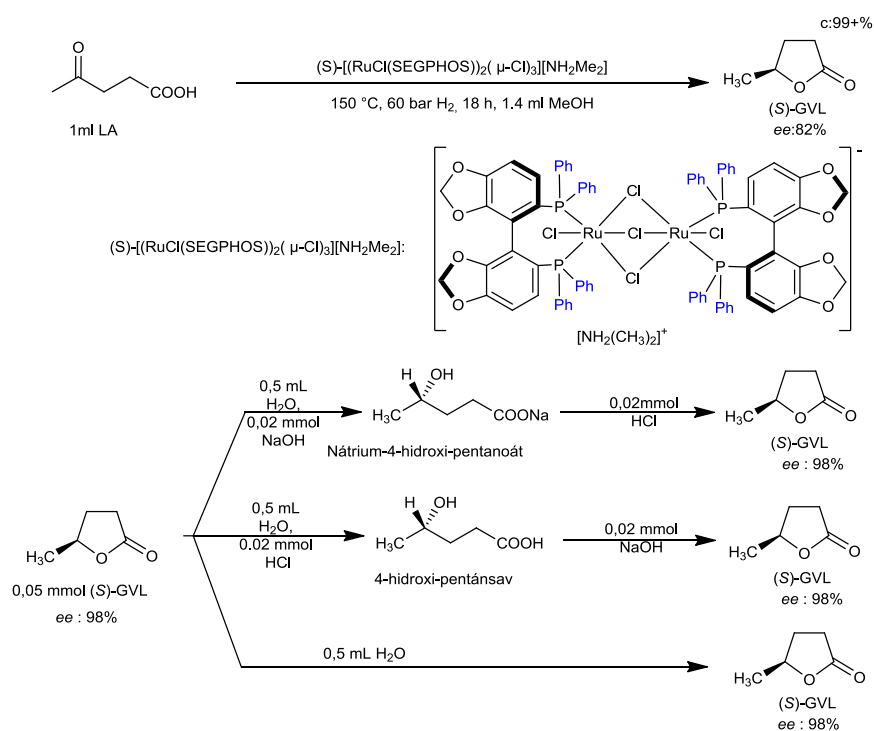


8. ábra Levulinsavészterek katalitikus enantioszelektív redukciója

Ezen eljárásokról általánosan elmondható, hogy jó vagy kiváló *ee*-vel szolgáltatják a laktont kívánt enantiomerjét. A biológiai rendszereket alkalmazó eljárások magas enantioszelektivitással rendelkeznek és ezért a termék *ee*-je is magas, azonban ezek hátránnyal is rendelkeznek, mint a hosszú reakcióidő és alacsony volumetrikus hatások. Továbbá LA savcsoportja miatt azt vagy sóként vagy észterként maszkolni kell az enzimek keskeny pH tűrése miatt.

Hasonlóképpen a homogén katalitikus rendszerekben, míg a metil- és etil-levulinátok redukciója különböző ruténium tartalmú katalizátorokkal kiváló enantioszelektivitással kivitelezhető, tapasztalataink szerint e rendszerek direkt aszimmetrikus LA redukcióra nem alkalmasak.

A legjobb tudomásunk szerint a levulinsav direkt aszimmetrikus redukcióját csoportunk bizonyította elsőként,³⁹ amely munkának egy részét a szakdolgozatomban bemutattam (9. ábra), illetve igazoltam, hogy a gyűrű kinyitása és zárása szobahőmérsékleten (23 °C) nem változtatja meg a molekula konformációját. További munkámban felhasználtam az itt kidolgozott eljárást a fruktóz és biomassza hulladékok savkatalizált dehidratációjával kapott LA továbbalakítására.



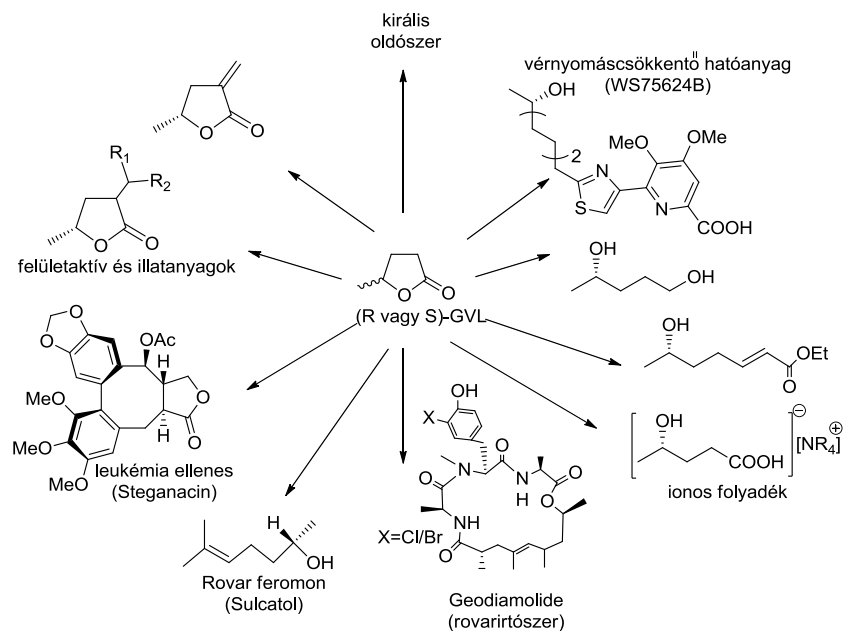
9. ábra Direkt LA redukció reakcióegyenlete, körülményei és a katalizátor szerkezete

2.5 Optikailag aktív gamma-valerolakton felhasználási lehetőségei

Szakdolgozatomban teljeskörűen áttekintettem az optikailag aktív γ -laktonok felhasználási lehetőségeit így itt is csupán egy rövid összefoglaló jellegű bemutatást közlök. Ezek a természetben megtalálható anyagok,^{40, 41, 42, 43, 44, 45} amelyek királis építőkövekként felhasználhatóak számos biológiailag aktív anyagok szintézise során.^{46,47,48,49,50,51} Kulcsfontosságú intermedierként szerepel számos növény-védőszernek és gyógyszernek a szintézisútjában az optikailag aktív GVL^{52,53,54} mint az aggregációs feromon Sulcatol,⁵⁵ a vérnyomáscsökkentő WS75624B,⁵⁶ a leukémia kezelésében használható tumor ellenes szer a Steganacin,⁵⁷ emellett a Geodiamolide⁵⁸ (10. ábra) nevű rovarellenes hatású anyag.

Ezenkívül más finomkémiai termékek vagy egyéb értékes köztermékek ígéretes kiindulási anyaga lehet az enantiomer dúsított lakton, mint az optikailag aktív 1,4-pentándiol (1,4-PDO), 5-metil-3-metiléndihidrofurán-2(3H)-on és származékai, telítetlen észterek, ionos folyadékok.

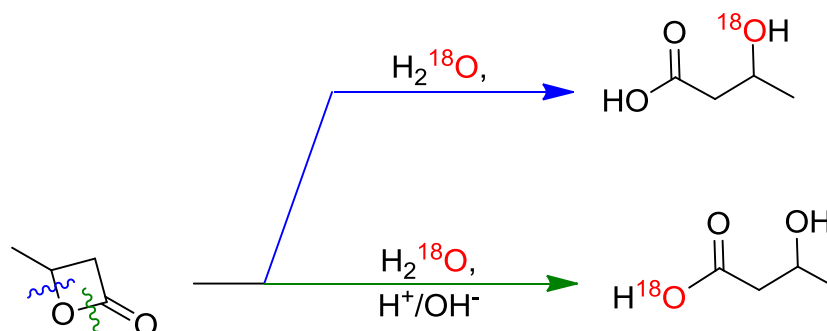
Mivel az optikailag aktív oldószerek fontos szerepet tölthetnek be a királis felismerésben,^{59,60,61} a GVL, mint jó szolvatáló képességgel rendelkező oldószer egyik lehetséges felhasználása lehet a megújuló forrásból származó, nem toxikus, királis reakcióközegként történő alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben. A királis ionos folyadékok alkalmazhatóak aszimmetrikus szintézisekben.⁶² Mivel a GVL-ből egy lépésben megkaphatóak az 4-hidroxivalerát alapú ionos folyadékok,⁶³ a királis 4-hidroxi-valerát aniont tartalmazó ionos folyadékok használata hasonló módon szintén ígéretesek lehetnek. Tekintettel arra, hogy ezen szintézissémákban a kiralitáscentrum stabilitása kulcsfontosságú ennek vizsgálata alapvető jelentőségű a további alkalmazhatóság szempontjából.



10. ábra Optikailag aktív GVL felhasználási lehetőségei

2.6 Optikailag aktív laktonok stabilitása különböző pH-jú közegekben

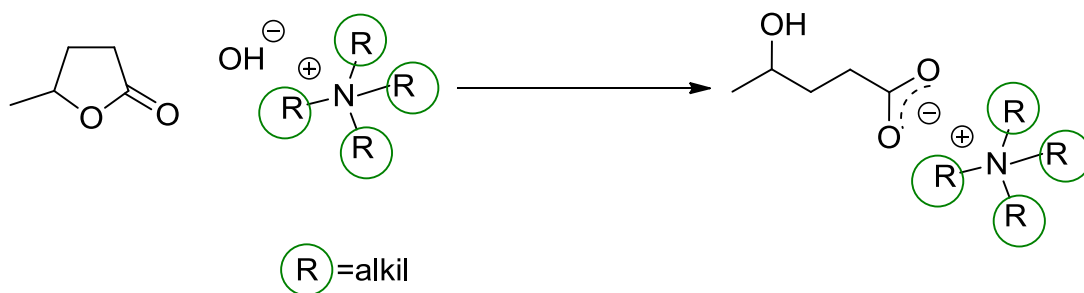
Az irodalomban számos közlemény foglalkozott különféle β - és γ -laktonok savas, semleges és bázikus pH-n történő hidrolízisével,^{64, 65} általánosságban elmondható, hogy a nagyobb gyűrűfeszültség miatt a β -laktonok hidrolízise gyorsabban végbemegy. Elsőként OLSON és MILLER publikálta az optikailag aktív β -butirolakton (BBL) hidrolízisének mechanizmusát. Arra az eredményre jutottak, hogy a β -laktongyűrű hasadása más helyen következik be eltérő pH-jú oldatokba, ezt később H_2^{18}O jelenlétében történő gyűrűnyitás segítségével - ^{18}O beépítéssel - bizonyították (11. ábra). Míg a savas/bázikus közegben az erősebben polarizált kötésnél -gyűrűben lévő O atom és oxocsoport C atomja között (kék hullámos jelölés)- jön létre a gyűrűnyílás addig a víz kisebb nukleofilitása miatt, képes a laktongyűrűt az oxigén melletti szomszédos pozícióban nyitni (zöld hullámos jelölés).



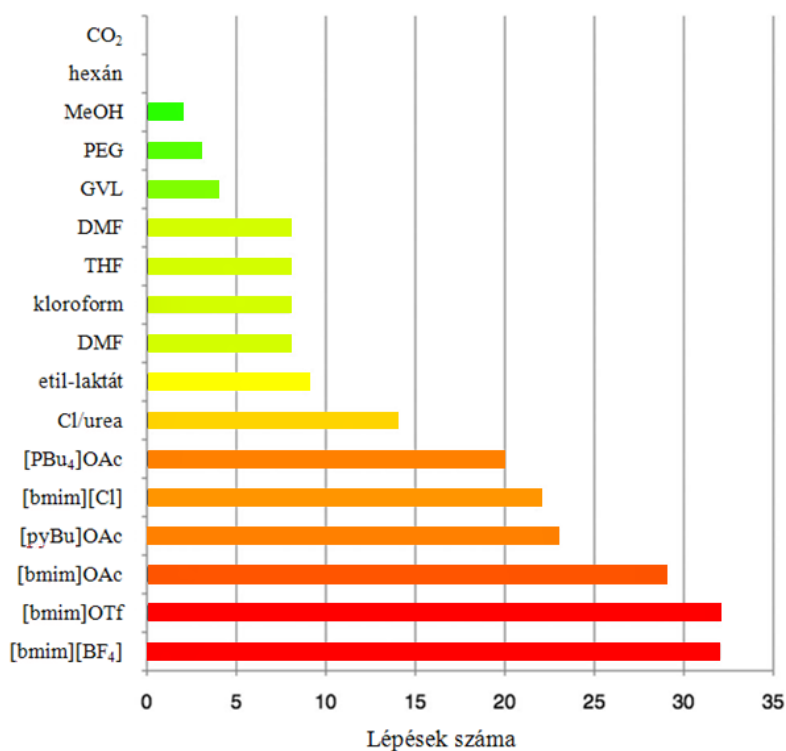
11. ábra β -laktongyűrű nyitása H_2^{18}O jelenlétében semleges illetve savas/bázikus közegben

2.7 Gamma-valerolakton alapú ionos folyadékok szintézise és alkalmazása

A GVL kiváló tulajdonságai miatt alternatív oldószerként is alkalmazható¹ pl. aszimmetrikus hidroformilezés,⁶⁶ keresztkapcsolás⁶⁷ és savkatalizált dehidratálási⁶⁸ reakciókban. A molekula egyik további előnye, hogy könnyen előállítható belőle számos ionos folyadék amely szintén reakcióközegként alkalmazható. Korábbi eredmények igazolták, hogy a GVL alapú ionos folyadékok (IL) alkalmazhatóak konvencionális és transzferhidrogénezési reakciókban.²⁶ A GVL-ből előállított IL-ok környezetbarátabbnak tekinthetők, mivel a GVL megújuló forrásokból előállítható, továbbá szintézisük egyszerű, elég a megfelelő tetraalkil-ammonium-hidroxidot GVL-el reagáltatni (12. ábra). Amennyiben összehasonlítjuk a különböző reakcióközegek előállításához szükséges lépések számát, láthatjuk, hogy a GVL alapú IL teljes szintéziséhez szükséges 14 lépés igen kedvező, más IL-okhoz nélkülözhetetlen 20-30 lépéssel szemben (13. ábra).⁶⁹



12. ábra GVL alapú tetraalkilammonium kationt és hidroxivalerát aniont tartalmazó IL előállítása

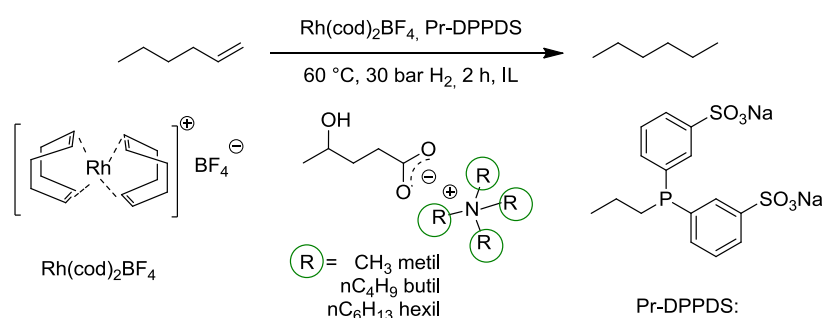


13. ábra Reakcióközegként alkalmazható anyagok előállításához szükséges lépések száma

2. táblázat Néhány GVL alapú ionos folyadék, neve, rövidítése és olvadáspontja

Sorszám/IL	R	Ionos folyadék	Rövidítés	olvadáspont
1	CH ₃	tetrametilammónium-4-hidroxivalerát	[TMA][4HV]	75-85°C
2	nC ₄ H ₉	tetrabutilammónium-4-hidroxivalerát	[TBA][4HV]	-10°C
3	nC ₆ H ₁₃	tetrahexilammónium-4-hidroxivalerát	[THA][4HV]	<< -10°C

A kation szerkezete nagyban befolyásolja az elkészült IL polaritását és olvadáspontját. Molekuláris hidrogénezési reakcióban MIKA és munkatársai azt tapasztalták, hogy a hex-1-én redukciója szempontjából nem ideális a [TMA][4HV] használata, mert a reakció hőmérsékletén (80°C) az IL nem teljesen folyadék halmazállapotú. Ezzel ellentétben a [THA][4HV]-ban teljes konverziót értek el, de az elválasztás a kation lipofilabb jellege miatt nehézségbe ütközött, mivel ebben az esetben a termék és az IL egy fázist alkotott.²⁶ Azt a következtetést vonták le, hogy az ideális IL a hex-1-én hexánná történő redukciójához a [TBA][4HV], mert a termék és a katalizátor a reakció lezajlása után külön fázisban helyezkedik el. Az elválasztás akár dekantálással is megoldható, az IL a benne oldott katalizátorral és vízzeloldható foszfinligandummal együtt pedig újra felhasználható (14. ábra).



14. ábra Hex-1-én hidrogénezése GVL alapú ionos folyadékokban

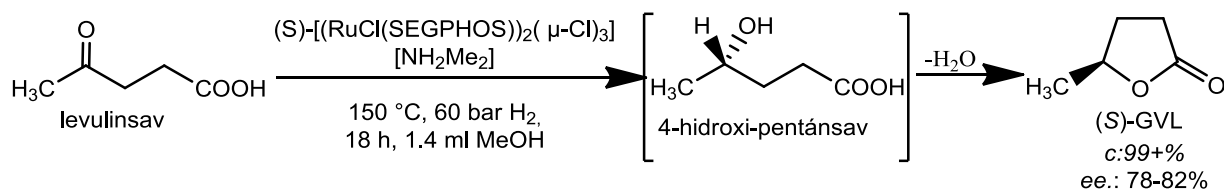
3. Célkitűzés

Legjobb tudomásunk szerint a biomasszából előállított levulinsav direkt aszimmetrikus redukcióját csoportunk közölte elsőként az irodalomban. Ennek alapján célkitűzésem a fruktózból és biomasszából, mint nem kereskedelembe beszerzett LA redukciójának vizsgálata a korábban kidolgozott eljárással, továbbá az így kapott optikailag aktív laktont továbbalakítása volt. Ha az enantiomertiszta laktont intermediereként szeretnénk felhasználni a finomkémiaiában, akkor esszenciális fontosságú a molekula sztereocentrumának stabilitása. Így ennek vizsgálata mind savas, mind bázikus közegben széles hőmérséklet tartományban kulcsfontosságú, míg a gyűrűnyitási mechanizmusának vizsgálata ¹⁸O izotópjelzéses technika segítségével könnyen megvalósítható. További célom volt, hogy bemutassam a biomasszából előállított GVL továbbalakítási lehetőségeit két választott modellreakció segítségével. Továbbá bemutatom az az általunk alkalmazott szintézisek zöldkémiai szempontok alapján elvégzett elemzését.

4. Kísérleti eredmények és értékelésük

4.1 Biomassából és fruktózból kiinduló optikailag aktív GVL szintézis

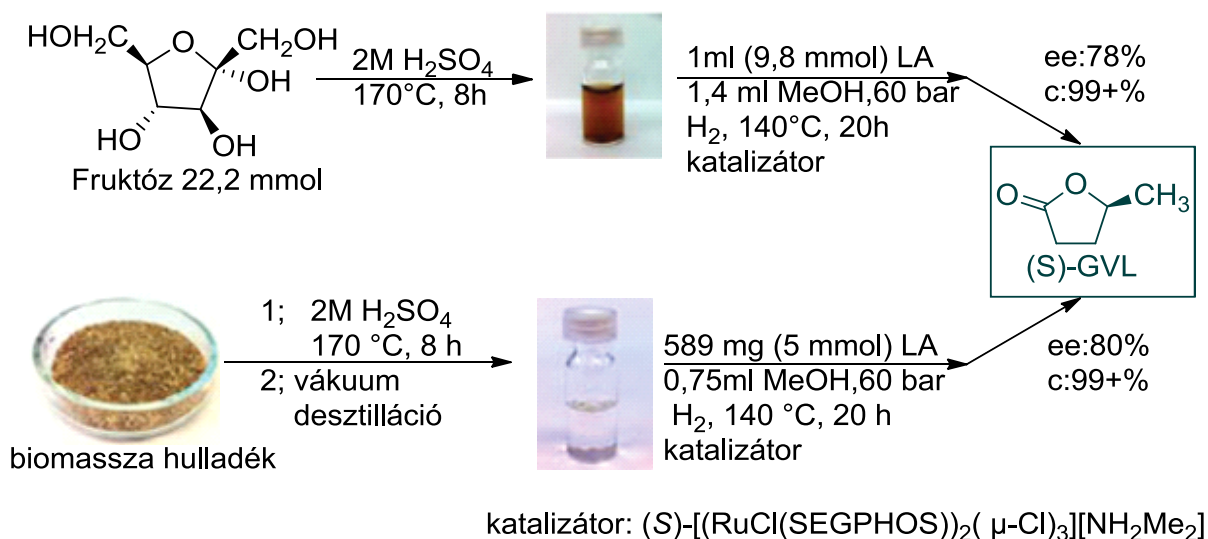
Alapvető fontosságú kérdés, hogy a biomassából előállított LA-ból is képesek vagyunk-e magas enantiomer többséggel rendelkező γ -valerolaktont előállítani, hiszen nem volt kizárható, hogy olyan mellékterméke(ke)t tartalmazhat a produktum, amely a katalizátor által keltett királis indukcióra negatív hatással van. Annak érdekében, hogy ezt megvizsgáljuk elsőként 4 g (22,2 mmol) D-fruktózt savkatalizált dehidratálásával levulinsavvá alakítottam a 170 °C hőmérsékleten 8 óra időtartam alatt. A feldolgozás után 1,65 g LA került izolálásra viszkózus barna folyadékként, amelyből 1 ml használtam fel a következő a hidrogénezési kísérlethez. Így tehát 1 ml levulinsavat 1,4 ml metanollal elegyítve és katalizátorként $\{(S)-[(RuCl(SEGPHOS))_2(\mu-Cl)_3][NH_2Me_2]\}$ használva, 60 bar hidrogén nyomás alatt, 150 °C-on kvantitativ sikerült redukálni azt. Így optikailag aktív 4-hidroxi valériánsav keletkezett, amely spontán gyűrűzáródással eredményezte a megfelelő laktont (15. ábra). A reakció enantioszelektivitása 78%, amely 4%-al alacsonyabb ($ee = 82\%$) a modellvegyületként használt LA-ból kiinduló szintézishez képest. Megjegyzendő, hogy ez az érték a választott analitikai módszer reprodukálhatósági határán belül esik.



15. ábra Levulinsav enantioszelektív redukciója

A fentiekben előállított (S)-GVL-t vákuumdesztillációval tisztítottam (680mg, termelés: 59,6%, ee : 78%) és a további kísérleteimhez ezt használtam, a terméket ¹H-NMR segítségével vizsgáltam, amely ahogy várható volt nyomnyi mennyiségű vizet leszámítva tiszta GVL-volt. Ezután, elvégeztem a valódi biomassza hulladék átalakítását, 3 g szárított biomassza keverék (rizshéj, kukorica- és szalma szár, dióhéj, borsószár) került bemérésre egy nyomásálló Schlenk csőbe, amelyet utána 2M H₂SO₄-ban 8 órán át 170 °C-on hevítve keletkezett a termék, amelyet végül etil-acetát segítségével extraháltam. Az átalakítás pontos receptszerű leírását a dolgozat kísérleti része tartalmazza. Sötétbarna, égett karamell szagú-, viszkózus olajként kaptam meg a LA-at amelyet szintén vákuum desztillációval tisztítottam meg. A tiszta anyagként kapott termék tömege 560 mg, amely 18 m/m% hozamnak felel meg, a szárított kiindulási anyag tömegére vonatkoztatva.

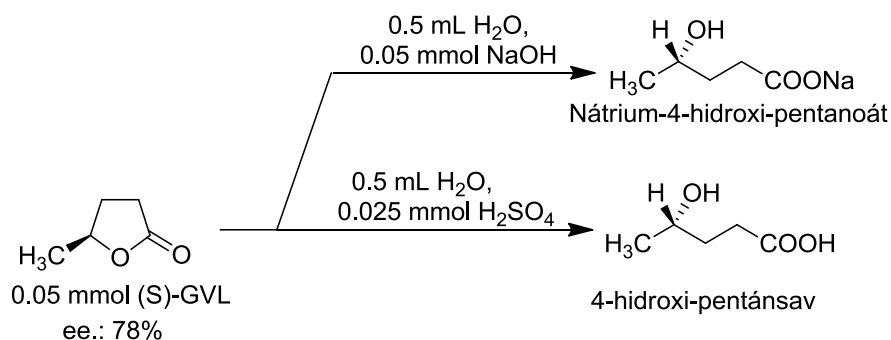
Ez az érték megfelel az irodalomban közölt átlagos hozamnak.⁷⁰ A kapott LA szintelen, jellegzetes szagú, könnyen kristályosodó anyag volt, amelynek optimált körülmények közötti (0.75 ml MeOH, 0.009 mmol [(RuCl(SEGPHOS))₂(μ-Cl)₃][NH₂Me₂], 60 bar H₂, 150 °C) hidrogénezésével teljes konverzióval és 80%-os enantioszelektivitással kaptam meg az (S)-GVL-t. Ezzel bizonyítást nyert, hogy a GVL előállítható különböző biomassza hulladékokból (16. ábra). Továbbá fontos kiemelni, hogy a fruktóz dehidratálás során keletkezett, vákuumdesztillációval nem tisztított levulinsavban található színeződés okozó (egyenlőre nem azonosított) komponensek nem befolyásolják a katalizátor aktivitását és szelektivitását. Ez a nagyobb volumenű előállítás során kulcsfontosságú lehet, ugyanis az energiaigényes vákuumdesztilláció elhagyható a technológiából.



16. ábra Optikailag aktív GVL előállítása D-fruktózból és biomassza hulladékból

4.2 Az (S)-GVL és a Nátrium-4-hidroxi-pentanoát/4-hidroxi-pentánsav egyensúlyának vizsgálata

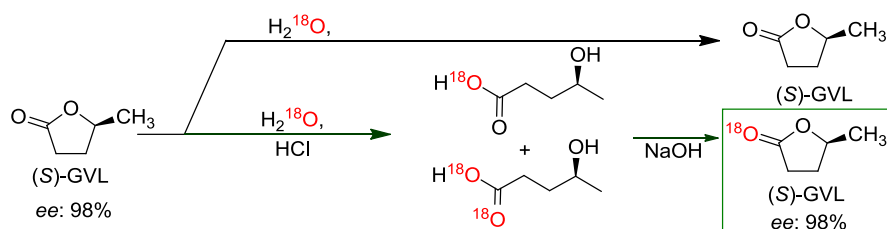
Annak ellenére, hogy szerves kémiában a lakton gyűrűk kinyílása savas és bázikus körülmények között trivialisnak számít, a királis lakton további szintézis sémákban történő felhasználása miatt további kísérletekben mégis fontos volt ennek bizonyítása. Ehhez elsőként a korábban előállított 78%-os ee-ű (S)-GVL-hez bemértem ekvimoláris mennyiségű NaOH-ot, amely mintát utána ¹H-NMR spektroszkópia segítségével vizsgáltam, ezután kénsavval is megismételtem a kísérletet (17. ábra). A ¹H-NMR kiértékelése után mindkét esetben megfigyelhető volt a spektrumon a nyitott forma, amely a mellékletekben található meg (32. ábra).



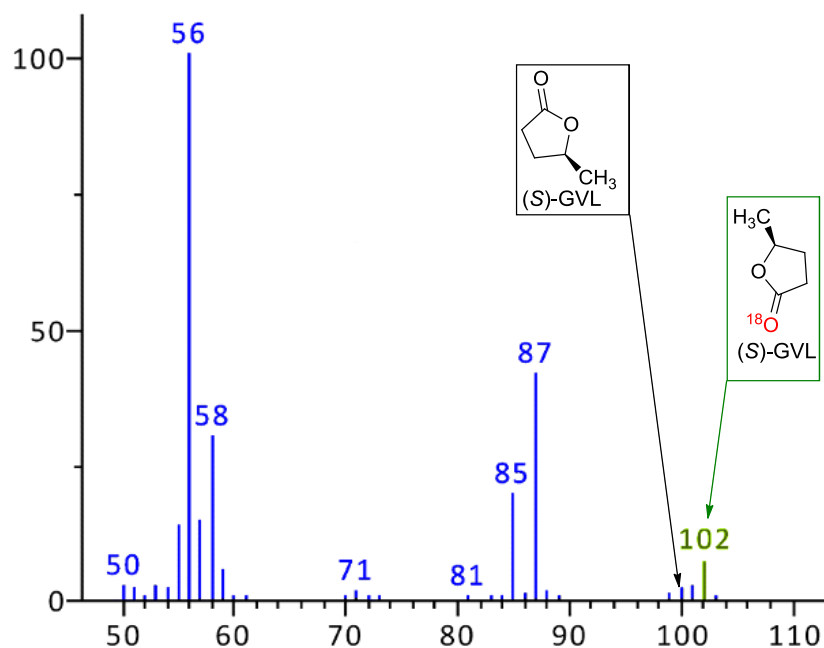
17. ábra (S)-GVL gyűrűnyitása NaOH-al illetve H₂SO₄-al

4.3 A laktongyűrű nyitásának/zárásának vizsgálata ¹⁸O-as izotópjelzéses technika segítségével

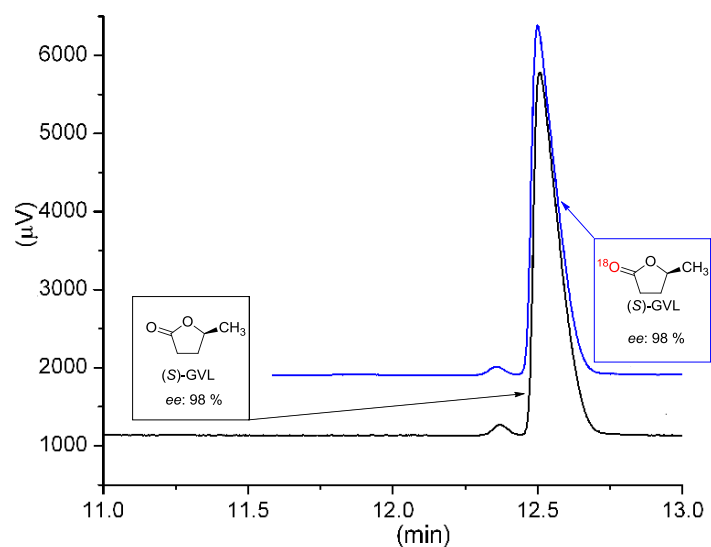
A GVL savas körülmények közötti gyűrűnyitása 4-hidroxi-valeriánsav (4-HVA) képződéséhez vezet, amely semleges körülmények között vízkilépéssel GVL-ná ciklizálódik. Ennek megfelelően az (S)-GVL sztereocentrumának stabilitás vizsgálata ¹⁸O-as nehézatombelépítésével történt meg. A kísérlet a következők szerint zajlott: 0,3 mmol 98%-os *ee*-ű (S)-GVL-hoz 2,7 mmol 97 atom%-os ¹⁸O-t tartalmazó vizet adtam, amelybe 1 mmol HCl-t bebuborékolttam szobahőmérsékleten (18. ábra). A kapott molekula szerkezetét *in situ* NMR spektroszkópiával bizonyítottam: {¹³C-NMR 176,6ppm, és ¹H-NMR 1.2 ppm (3H, d, J=5.9 Hz), 1.6 ppm (2H, m), 3.75 ppm (1H, s, J = 5.9 Hz).} Ezek az adatok kétséget kizáróan bizonyítják az egyensúlyt a GVL és 4-HVA között. A vizsgálat elvégzése után az oldatot ekvimoláris mennyiségű NaOH-al oldattal semlegesítettem. Az ¹⁸O atom belépését a lakton gyűrűbe tömegspektrometriás méréssel igazoltam (18. ábra), míg a sztereocentrum térállásának változatlansága királis állófázisú gázkromatográfia segítségével került bizonyításra (19. ábra).



18. ábra (S)-GVL-ba történő ¹⁸O beépülése savas tartományban



19. ábra ¹⁸O tartalmazó (S)-GVL-ről felvett GC-MS spektrum



20. ábra ¹⁸O tartalmazó (S)-GVL-ről felvett GC spektrum

4.4 A kiralitáscentrum stabilitás vizsgálata

Ahhoz, hogy a stabilitás vizsgálat a különböző hőmérsékleteken reprodukálható legyen, a reakció adott hőmérsékleten tartása kulcsfontosságú része ezen vizsgálatnak. Ezért elsőként a digitális hőmérőket hitelesítettem olvadó - desztillált vízből készült - jéggel illetve forrásban lévő desztillált vízzel. A stabilitás vizsgálat során egy lezárt mintatartóba került betöltésre a vizsgálandó elegy, amelyet az előre elkészített olajfürdőbe helyeztem, viszont így nem tudtam mérni a hőmérsékletét az elegynek. Ezért a kísérletek előtt egy mintatartóba bemértem 0,1 ml GVL-t és 1

ml desztillált vizet - amely elegy jól modellezi a mért folyadékot - majd ebbe helyeztem bele az egyik hőmérőt, a másikat pedig az olajfürdőbe tettem és meghatároztam az ideális fürdő hőmérsékletet adott geometriájú edényben állandó szilikonolaj mennyiség mellett, miközben a mintatartó bemelegítésének mélységét is állandó értéken tartottam az általam készített mintatartó befogó szerkezet segítségével. A fűtőlap ideális hőmérsékletét közelítéssel határoztam meg, a felvett új értékeknél egy órát várakoztam az egyensúly biztos beállításáig.

3. TÁBLÁZAT A hőmérsékletek kísérleti meghatározása

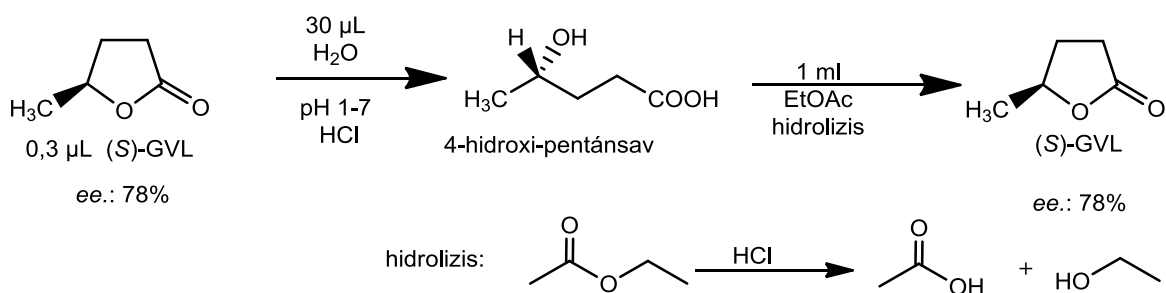
Célhőmérséklet (°C)	Elegy (°C)	Szilikonolaj (°C)	Fűtőlap (°C)
25	25	-	-
50	49,9 - 50,2	52,2	80
75	75,1 - 75,2	77,1	110
100	99,8 - 100,0	103,8	150

Ezt követték a különböző pH-jú oldatok elkészítése, amely kiforralt és lehűtött desztillált vízből és analitikai tisztaságú NaOH-ból vagy sósav ampullából történt. Elsőként elkészítettem az 1-es pH-jú sósav oldatot majd ebből az oldatból hígítási sort, hasonlóképpen lúgos tartományban 13-as pH-jú NaOH oldatból. Az elkészült oldatok pH-ját először univerzális indikátorpapírral majd Hidrogénion-szelektív elektróddal vizsgáltam, amely maximum 0,1 eltérést mutatott a kívánt értékhez képest.

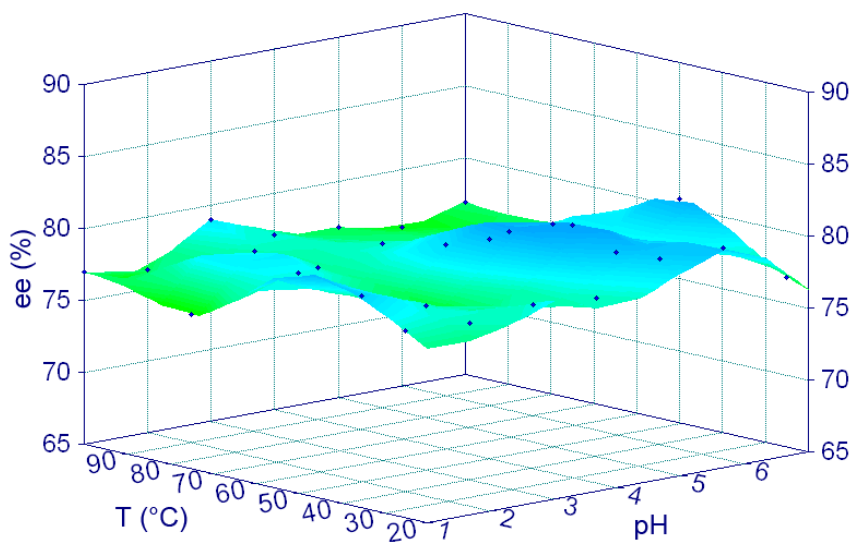
4.4.1 Savas közegben végzet stabilitás vizsgálat

Teflon zárószeptummal szerelt mintatartó edénybe bemértem 0,3 µl a korábban fruktózból előállított 78%-os enantiomertisztaságú (*S*)-GVL-t illetve 30 µl adott pH-jú HCl oldatot (21. ábra). A korábban előkészített és előre meghatározott hőmérsékletű olajfürdőbe vällig merítettem a mintatartót majd 24 h át adott hőmérsékleten tartottam a reakcióelegyet. A kis térfogatok és a kis viszkozitású anyagok miatt nem alkalmaztam keverőelemet, továbbá megfigyelhető volt – a szobahőmérsékletű mintát leszámítva – a minta párolgása illetve annak a nyaknál történő kondenzációja (ahonnan visszafolyt az edény aljára) és feltételeztem, hogy ez elégséges keverést biztosít. A reakció idő lejárta után a mintatartó edényeket az olajfürdőből kivéve hagytam szobahőmérsékletre lehűlni, hogy elkerüljem az illékonyabb komponensek elvesztését. Ezt követően 1 ml etil-acetátot fecskendeztem a mintatartóba és 3 h hagytam állni, hogy a mintában jelenlévő ásványi sav elhidrolizálja annak egy részét. Az így elkészült mintát MgSO₄-al szárítottam,

- a szárítószer összezsomósodott a víz hatására - majd királis állófázisú gázkromatográf segítségével elemeztem a szárított mintát amelyet felületet grafikusan ábrázoltam (22. ÁBRA).



21. ábra (S)-GVL stabilitásvizsgálata savas közegen



22. ábra (S)-GVL stabilitásfelülete savas közegen

4. táblázat (S)-GVL enantiomertöbbletének alakulása pH =1-7-ig

pH/T, ee	T=100 °C, ee (%)	T=75 °C, ee (%)	T=50 °C. ee (%)	T=25 °C, ee (%)
pH1	77	76	80	78
pH2	76	79	78	78
pH3	79	77	76	78
pH4	77	78	80	78
pH5	77	77	80	80
pH6	76	77	78	80
pH7	77	77	81	77

Kiértékelés után megfigyelhető, hogy a legalacsonyabb érték 76% míg a legmagasabb 81% , ezen értékek mind a kiindulási 78 ±3%-on a GC hibahatárán belül találhatóak, az adatokra kiszámítottam a szórást (1. egyenlet) amely 1,4%-nak adódott, amely szintén a ±3%-os hibahatáron belül található.

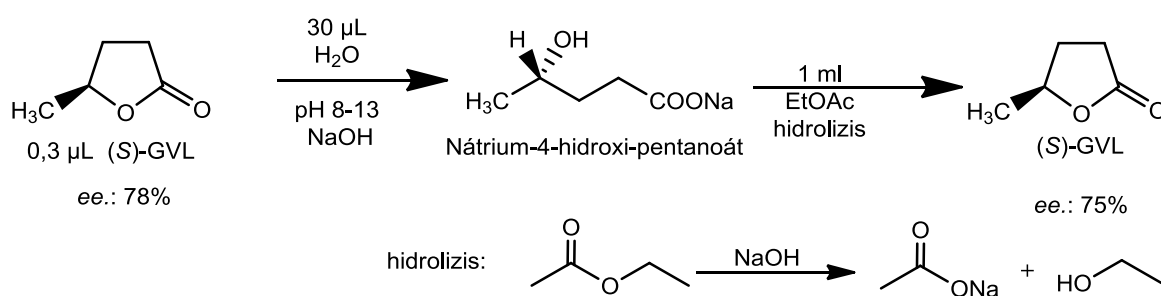
Ez alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az (S)-GVL - és feltehetőleg az (R)-GVL is - megtartja az abszolút konfigurációját.

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^n (x - \bar{x})(x - \bar{x})}{n - 1}}$$

1. egyenlet Korrigált tapasztalati szórás képlete

4.4.2 Bázikus közegben végzett stabilitás vizsgálat

A savas közegben történt vizsgálathoz hasonlóan a stabilitás vizsgálatot elvégeztem bázikus tartományban is. A kísérletek során adott pH-jú 30 µl NaOH oldathoz 0,3 µl (S)-GVL-t adtam (*ee* = 78%) (23. ábra), amelyet a korábban előkészített és előre meghatározott hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem. A 24 h reakció idő után az elegyet hagytam lehűlni majd 1ml etil-acetát oldószert adtam hozzá, amely a NaOH felesleget és Na-4-hidroxi-pentanoátot is elhidrolizálta. A minták enantiomer feleslegét - szárítás után - királis állófázisú GC-vel bizonyítottam és a kapott értékeket szintén grafikusán ábrázoltam (24. ábra).



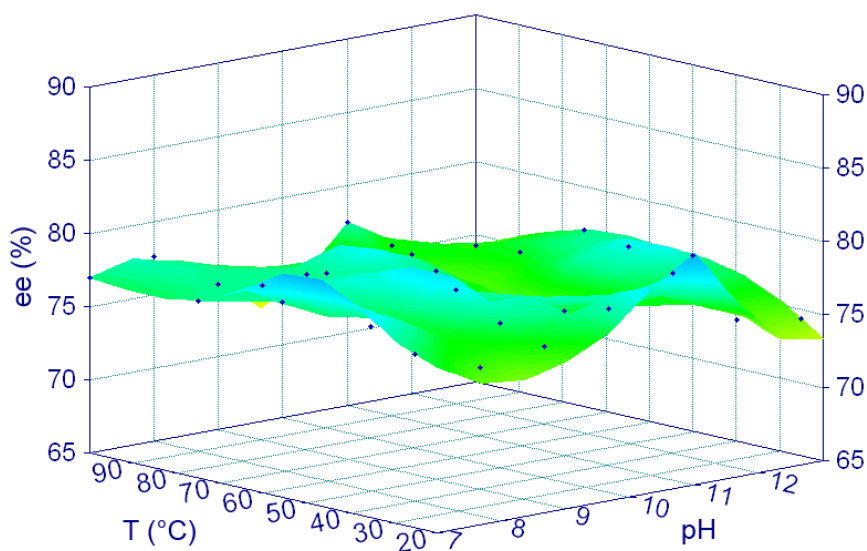
23. ábra (S)-GVL stabilitásvizsgálata bázikus közegben

5. táblázat (S)-GVL enantiomerfeleslege bázikus közegben végzett stabilitás vizsgálat után

pH/T, <i>ee</i>	T = 100 °C <i>ee</i> (%)	T = 75 °C <i>ee</i> (%)	T = 50 °C <i>ee</i> (%)	T = 25 °C <i>ee</i> (%)
pH13	74	78	78	74
pH12	75	76	78	75
pH11	78	75	75	79

pH10	73	78	75	78
pH9	75	77	79	76
pH8	78	77	76	75

A bázikus minták a kiértékelés után az eredmények nagyobb szórást mutattak (6,4%) ugyan mint a savas közegben végzett vizsgálat eredményei, viszont nem látható olyan tendencia, hogy elveszítené az aszimmetriacentrum a térállását. A minták számtani átlaga 75 %-nak adódik, amely viszont még mindig a mérés hibahatárán belül található.



24. ábra (S)-GVL stabilitásfelülete bázikus közegben

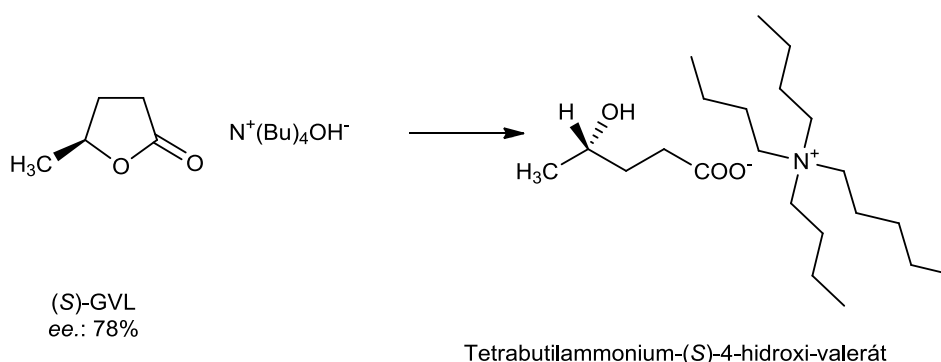
4.5 Optikailag aktív gamma-valerolakton alapú ionos folyadék előállítása

Az optikailag tiszta lakton alkalmazhatósági vizsgálatához első modellreakciónak az ionos folyadékká történő átalakítását választottam. Tekintettel arra, hogy a stabilitásvizsgálat bizonyította, hogy a gyűrű felnyílása nincs hatással az optikai tisztaságra, így lúgos közegben lehetőség nyílik királis ionos folyadék előállítására. Ezt a korábbiakban, legtöbb reakcióban sikeresen alkalmazott TBA 4HV előállításán keresztül mutatom be.

Tetrabutyl-ammonium-(S)-4-hidroxi-valerát (TBA-(S)-4HV) előállítása a következőképpen történt. Kisméretű gömblombikba 0,1 ml (0,15 mmol) tetrabutylammónium-hidroxid vizes oldatát mértem be, majd 0,015 ml (0,158 mmol) GVL-t 5%-feleslegben. Mágneses keverőmag segítségével alacsony fordulatszámon egy napig kevertetem, majd vákuumdesztilláció segítségével víztelenítettem (25. ábra). Ezután az elkészült ionos folyadékot $^1\text{H-NMR}$ (33. ábra) és $^{13}\text{C-NMR}$ (34. ábra) segítségével jellemeztem.

Szerkezetük az alábbiakban határozható meg $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ , ppm: 0.83 (t, 12H, $J = 7.3$ Hz); 1.03 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz); 1.24 (sx, 8H, $J = 7.3$ Hz); 1.53(m, 8H); 1.64 (m, 2H,); 2.07 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz); 3.07 (m, 8H); 3.21 (s, 3H); 3.34 (sx, 1H, $J = 6.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ , ppm: 13.23; 18.48; 19.52; 23.50; 32.20; 33.77; 55.56; 58.48 (t, $J = 2.7$ Hz); 77.42; 183.22.

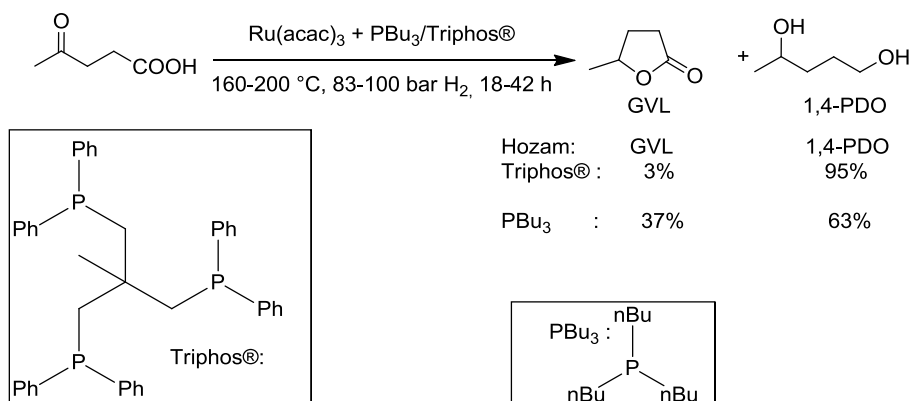
A termék NMR spektrumait a mellékletben mutatom be. A kapott adatok egybeesnek az irodalomban közöltekkel.²⁶ Noha az előállított ionos folyadék abszolút konfigurációja a stabilitásvizsgálat alapján vélelmezhetően azonos a reakcióban felhasznált lakton konfigurációjával, egyértelmű bizonyítására NMR shift reagens segítségével történő szerkezet-meghatározást végzünk, amely jelenleg folyamatban van.



25. ábra Tetrabutylammónium-(S)-4-hidroxivalerát (TBA-(S)-4HV) előállítása

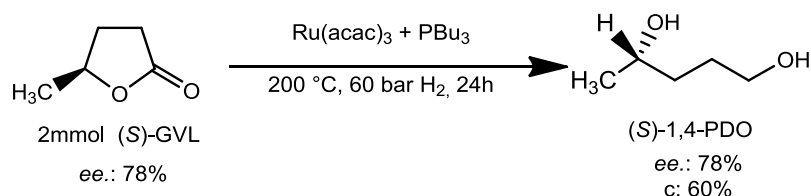
4.6 1,4-pentándiol enantioszelektív előállítása optikailag aktív γ -valerolaktonból

A levulinsavból katalitikus hidrogénezéssel 1,4-pentándiol (1,4-PDO) állítható elő^{71,72} { 26. ÁBRA}. A reakció GVL köztiterméken keresztül játszódik le, amely az irodalmi példákban melléktermékként jelenik meg. Ez nem okoz problémát, mivel fizikokémiai tulajdonságaik eltérése miatt a fizikai elválasztás vákumdesztillációval jól megoldható.



26. ÁBRA 1,4-PDO ELŐÁLLÍTÁSA LA-BÓL KÜLÖNBÖZŐ FOSZFINLIGANDUMOK ALKALMAZÁSÁVAL

Az optikailag aktív diolokra nagy kereslet mutatkozik, amelyet magas árak is jól mutat, így mint értékes finom kémiai termék, az (S)-1,4-PDO megújuló nyersanyagokból történő hatékony szintézise fontos feladat. Ennek megoldására - illetve az (S)-GVL szintézisben való alkalmazhatóságának demonstrálására - megkíséreltem az optikailag aktív GVL redukcióját a belőle származtatható diollá. Első lépésként 192 μl (2 mmol) fruktózból előállított (S)-GVL-t mértem be egy előzetesen kiszárított 25 ml térfogatú Parr típusú HC nyomásálló ($p_{\text{max}} = 600$ bar) reaktorba, majd ehhez 1,9 mg (0,0096 mmol) Ruténium(III)-acetilacetont adtam. Az oldat színe mély bíborvörös volt (27. ábra). Ezután a reaktort összeszereltem, nitrogénnel inertizáltam és ehhez hasonlóan inert körülmények között - Hamilton fecskendővel - kimértem 42 μl (0,168 mmol) tributilfoszfiint. A reakciót 200 °C-on 24 h át végeztem, majd a terméket ^1H -NMR (35. ábra) majd királis állófázisú GC segítségével jellemeztem. Az enantiomer arány meghatározása a diol magas forráspontja és polaritása miatt GC módszert módszer fejlesztettem. A feldolgozás során megállapíthattuk, hogy annak ellenére, hogy a reakció során 60 % konverziót sikerült elérni, az 1,4-PDO-on kívül más termék nem jelent meg. Mivel a reakcióban használt $\text{P}(\text{Bu})_3$ Lewis- bázisként viselkedett, fent állt a racemizáció lehetősége, ezért nem csak a termék, hanem az átalakulatlan (S)-GVL *ee*-ét is vizsgáltam, a mérés megnyugtató eredményt adott. Az átalakulatlan GVL megtartotta a téréllását, és a termék is a kiindulási *ee*-nek megfelelő enantiomer arányban keletkezett.




27. ábra (S)-GVL alapú optikailag aktív 1,4-PDO szintézis


4.7 Eljárásunk elemzése zöldkémiai szempontok alapján

4.7.1 Alapanyag megválasztása

Első lépésként az alapanyag körültekintő megválasztásával olyan nem ehető szénhidrát tartalmú hulladékok kiválasztása történik meg, amely égetésre vagy deponálásra kerülne, ez gazdasági és etikai kérdés is, hiszen így nem emeli meg az élelmiszerek árát ellentétben az első és második generációs bioetanol. A kiválasztott biomassza alapanyagok nagy hátránya a magas víztartalmuk, amelyet első lépésben meg kell szárítani, amely igen energia intenzív vegyipari művelet (28. ábra).

Azonban előzetes eredmények bizonyítják, hogy a nyersanyag víztartalmának nincs jelentős hatása a belőle előállított levulinsav mennyiségére.⁷³


 7. Megújuló nyersanyagokból válasszunk vegyipari alapanyagokat.

 6. Az energia-felhasználás csökkentésére kell törekedni (szobahőmérséklet és atmoszférikus nyomás).

28. ábra Az alapanyag megválasztásának szempontjai zöldkémiai szempontból

4.7.2 Biomassza savkatalizált dehidratálása levulinsavvá


A már megszáritott biomassza 2M H₂SO₄ oldatba került diszpergálásra, majd 170 °C-ra hevítve 8 h-n tartva a hőmérsékletet keletkezett a LA amely etil-acetát segítségével került izolálásra barna folyadék formájában. Ezután a keletkezett barna LA vákuumdesztillációval lett megtisztítva. A H₂SO₄-ban található kénatom fosszilis forrásból származik, amelyet kiváltható lenne ha piritpörkölésből származó SO₂-ből kerülne előállításra. A visszamaradó oldat ammóniával történő semlegesítés esetén melléktermékként műtrágyaként hasznosítható. Az etil-acetát egy része hidrolízist szenved az extrakció során, míg a nagyobbik részét visszakaphatjuk a regeneráció során (29. ábra). A hosszú reakcióidő miatt a hőn tartás is jelentős veszteséget okozhat emiatt a korábban publikált mikrohullámú melegítést alkalmazó protokoll alkalmazása kedvezőbb lehetne.²⁹

 3. Lehetőség szerint már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok nem mérgező hatásúak és a természetes környezetre nem ártalmasak.

7. Megújuló nyersanyagokból válasszunk vegyipari alapanyagokat.

8. A felesleges származékképzést kerülni kell.

9. Reagensek helyett szelektív katalizátorok alkalmazását kell előtérbe helyezni.

 6. Az energia-felhasználás csökkentésére kell törekedni (szobahőmérséklet és atmoszférikus nyomás).

29. ábra Az eljárás II. lépésének zöldkémia szempontok alapján történő elemzése

4.7.3 Levulinsav direkt aszimmetrikus redukciója optikailag aktív GVL-ná

A szintézis során jelentős mennyiségű metanol segédoldószer kerül alkalmazásra 60 bar hidrogén nyomás mellett 140 °C-on (30. ábra). Ez a hőmérséklet az iparban nem számít magasnak. Összehasonlítva a 60 – 70 °C-on futó SEGPHOS ligandumot tartalmazó ruténium katalizált aszimmetrikus hidrogénezésekkel ez a hőmérséklet magasabb de ez a ruténiumot alkalmazó levulinsav redukciók sajátossága.⁷⁴ A ligandum előállítása soklépéses szintézis, amelyben a segéd-anyagok mennyisége jelentős.



1. Jobb megelőzni a hulladék keletkezését, mint keletkezése után kezelni.
2. Szintézisek tervezésénél törekedni kell a kiindulási anyagok maximális felhasználására (minél nagyobb atomhatékonyság).
3. Lehetőség szerint már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok nem mérgező hatásúak és a természetes környezetre nem ártalmasak.
4. Kémiai termékek tervezésénél törekedni kell arra, hogy a termékekkel szembeni elvárások teljesítése mellett mérgező hatásuk minél kisebb mértékű legyen.
7. Megújuló nyersanyagokból válasszunk vegyipari alapanyagokat.
8. A felesleges származékképzést kerülni kell.
9. Reagensek helyett szelektív katalizátorok alkalmazását kell előtérbe helyezni.
10. A kémiai termékeket úgy kell megtervezni, hogy használatuk végeztével ne maradjanak a környezetben, és bomlásuk környezetre ártalmatlan termékek képződéséhez vezessen.



5. Segédanyagok (oldószer, elválasztást elősegítő reagensek, stb.) használatát minimalizálni kell, s amennyiben mégis szükségesek, ezek "zöldek" legyenek.
6. Az energia-felhasználás csökkentésére kell törekedni (szobahőmérséklet és atmoszférikus nyomás).

30. ábra Az eljárás III. lépésének zöldkémia szempontok alapján történő elemzése

4.7.4 1,4-pentándiol enantioszelektív előállítása optikailag aktív GVL-ből

A reakció hozzáadott oldószer jelenléte nélkül is lefutott 60 bar hidrogén nyomás alkalmazás mellett 200°C-on (31. ábra) A ligandumként alkalmazott tributilfoszfin könnyen oxidálódik így annak újrahasznosítása csak inert atmoszféra alatt történő feldolgozás esetén vagy redukció után lehetséges. Továbbá a PBU_3 előállítása megújuló nyersanyagforrásokból még nem megoldott.



1. Jobb megelőzni a hulladék keletkezését, mint keletkezése után kezelni.
2. Szintézisek tervezésénél törekedni kell a kiindulási anyagok maximális felhasználására (minél nagyobb atomhatékonyság).
3. Lehetőség szerint már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok nem mérgező hatásúak és a természetes környezetre nem ártalmasak.
4. Kémiai termékek tervezésénél törekedni kell arra, hogy a termékekkel szembeni elvárások teljesítése mellett mérgező hatásuk minél kisebb mértékű legyen.
7. Megújuló nyersanyagokból válasszunk vegyipari alapanyagokat.
8. A felesleges származékképzést kerülni kell.
9. Reagensek helyett szelektív katalizátorok alkalmazását kell előtérbe helyezni.
10. A kémiai termékeket úgy kell megtervezni, hogy használatuk végeztével ne maradjanak a környezetben, és bomlásuk környezetre ártalmatlan termékek képződéséhez vezessen.



5. Segédanyagok (oldószeresek, elválasztást elősegítő reagensek, stb.) használatát minimalizálni kell, s amennyiben mégis szükségesek, ezek "zöldek" legyenek.

31. ábra Az eljárás IV. lépésének zöldkémia szempontok alapján történő elemzése

4.7.5 Az eljárás zöldkémiai szempontok alapján történő elemzésének összefoglalása

A 4 lépés elemzése során megállapíthatjuk, hogy a dehidratálás során mikrohullámú melegítést alkalmazva, kénsavat valamely regenerálható szilársavval helyettesítve a zöldkémiai legtöbb törvényét kielégítené az eljárás. Hogy az eljárásunk, hogyan teljesít zöldkémiai szempontok alapján elkészítettem az optikailag aktív 1,4-PDO szintézis elemzését és az eredményeket táblázatos formában is összefoglaltam (6. Táblázat). Az elemzés ötletét egy korábbi zöldkémiai szempontok alapján végzett összehasonlítás adta, amely a racém GVL transzferhidrogénezéssel történő előállítását vette górcső alá.⁷⁵

6. Táblázat Optikailag aktív 1,4-PDO szintézisének zöldkémiai szempontok alapján végzett elemzése

száma:	Zöldkémia 12. törvénye	Megfelel (✓)	Nem felel meg (X)	Komplexebb kiértékelést igénylő szempontok
1.	Jobb megelőzni a hulladék keletkezését, mint keletkezése után kezelni.	A mezőgazdasági hulladék feldolgozása csökkenti a hulladékok térfogatát, és hozzáadott értéket hoz létre ezáltal. ✓		A melléktermékként keletkező huminsavak energiatermelésen túli hasznosítása kérdéses
2.	Szintézisek tervezésénél törekedni kell a kiindulási anyagok maximális felhasználására (minél nagyobb atomhatékonyság).	A LA aszimmetrikus hidrogénezése (S)-GVL -é atomhatékony (ae) átalakítás (86%), miközben a melléktermék víz. ✓ Ruténium jó hatékonysággal visszanyerhető ✓ (S)-GVL (S)-1,4-PDO-vá atomhatékony átalakítás (ae: 100%-os)✓	A H ₂ SO ₄ semlegesítésénél (NH ₄) ₂ SO ₄ keletkezik melléktermékként. X A savkatalizált dehidratálás közepes konverzióval megy végbe. (max 37-39%) ²⁹ X	Az etil-acetát egy részét hidrolízis formájában elveszítjük
3.	Lehetőség szerint már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok nem mérgező hatásúak és a természetes környezetre nem ártalmasak.	Az etil-acetát, a GVL enantiomerjei és a víz nem mérgezőek ✓ A LA és 1,4-PDO enantiomerjei biztonságos, alacsony toxicitással rendelkező vegyületek ✓	PBu ₃ mérgező, illékony, piroforos folyadék, amely levegőn könnyen oxidálódik X A H ₂ SO ₄ mérgező veszélyes maró folyadék X A semlegesítésére használt NH ₄ OH toxikus, illékony, maró folyadék X	(S)-[(RuCl(SEGPHOS)) ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ (CH ₃) ₂] toxicitása jelenleg nem ismert

4.	Kémiai termékek tervezésénél törekedni kell arra, hogy a termékekkel szembeni elvárások teljesítése mellett mérgező hatásuk minél kisebb mértékű legyen.	A GVL, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ és etil-acetát nem mérgezőek ✓ 1,4-PDO enantiomerjei biztonságos, alacsony toxicitással rendelkező vegyületek ✓		
5.	Segédanyagok (oldószerek, elválasztást elősegítő reagensek, stb.) használatát minimalizálni kell, s amennyiben mégis szükségesek, ezek „zöldek” legyenek.	A keletkező $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ értékesíthető műtrágyaként ✓ Az extrakcióban használt etil-acetát jó része regenerálható ✓	Jelentős mennyiségű $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ keletkezik a reakcióban X A levulinsav direkt aszimmetrikus redukciójához MeOH segédoldószer alkalmazása elkerülhetetlen X	
6.	Az energia-felhasználás csökkentésére kell törekedni (szobahőmérséklet és atmoszférikus nyomás).		Az eljárás közepes hőmérsékleten történik (170°C -on a dehidratálás és $140\text{-}200^\circ\text{C}$ -on a hidrogénezések) X Az eljárásban alkalmazott vákuumdesztillációk energiaigényes folyamatok X	Mikrohullámú technika alkalmazásával csökkenthető lenne az energiafelhasználás, viszont méretnövelhetősége kérdéses. A melléktermékként keletkező huminsavak toxicitása nem ismert de energiatermelésre hasznosíthatóak.
7.	Megújuló nyersanyagokból válasszunk vegyipari alapanyagokat.	A kiindulási hulladékok mind megújuló forrásból származnak ✓	a H_2SO_4 -ben található S-atom kőolaj feldolgozás során keletkezik melléktermékként X A ruténium egy ritka és drága átmenetifém X A foszfin ligandok szintézise és még nem megoldott fenntartható forrásból X	
8.	A felesleges származékképzést kerülni kell.	Az eljárásban direktbe redukáljuk a levulinsavat, észter védőcsoport alkalmazása nélkül ✓ Az 1,4-PDO szintézis kiindulási anyaga GVL ✓		

9.	Reagensek helyett szelektív katalizátorok alkalmazását kell előtérbe helyezni.	A PBU_3 és SEGPPOS ligandumot tartalmazó katalizátor komplexek 100% kemoszelektivitást produkálnak ✓ A H_2SO_4 is katalitikus hatása miatt kerül alkalmazásra ✓ AZ (S)-GVL hidrogénezése (S)-1,4-PDO-vá teljesen enantioszelektív ✓	A savkatalizált dehidratálás hatásfoka nem túl magas (37-39%) X Az (S)-1,4-PDO szintézis további optimalizálást igényel, hogy magasabb legyen a konverzió (jelenleg 60%) X	
10.	A kémiai termékeket úgy kell megtervezni, hogy használatuk végeztével ne maradjanak a környezetben, és bomlásuk környezetre ártalmatlan termékek képződéséhez vezessen.	A GVL és $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ és 1,4-PDO, etil-acetát vízdoldhatóak és a környezetben lebomlanak ✓		
11.	Új és érzékeny analitikai módszereket kell használni a vegyipari folyamat <i>in situ</i> ellenőrzésére, hogy a veszélyes anyagok keletkezését idejében észleljük.	A reakciók NMR-el, királis állófázisú GC-vel és GC-MS-el voltak nyomon követve ✓ Veszélyes anyag vagy bármilyen melléktermék megjelenését nem tapasztaltuk ✓		
12.	A vegyipari folyamatokban olyan anyagokat kell használni, amelyek csökkentik a vegyipari balesetek (kémiai anyagok kibocsátása, robbanás, tűz) valószínűségét.	A GVL és 1,4-PDO (enantiomerjeik is) alacsony gőznyomással rendelkeznek ✓	PBU_3 mérgező, illékony, piroforos folyadék amely levegőn könnyen oxidálódik X A H_2SO_4 mérgező veszélyes maró folyadék X A semlegesítésére használt NH_4OH toxikus, illékony, maró folyadék X	

5 Kísérleti munka

A kísérleteimhez felhasznált vegyszerek egy részét a Sigma Aldrich Kft. Budapest-től szereztük be és azokat további tisztítás nélkül használtam: tributilfoszfin, (S) - $[(RuCl(SEGPHOS^{\text{®}}))_2(\mu\text{-Cl})_3][NH_2Me_2]$, tetrabutilammonium-hidroxid, $H_2^{18}O$, analitikai tisztaságú HCl ampulla. Míg a metanolt, etil-acetátot, NaOH-ot és $MgSO_4$ -ot a Molar Chemicals Kft. Budapest-től rendeltük és szintén további tisztítás nélkül használtam fel őket. A kísérletek során használt N_2 és H_2 gázokat a Linde Magyarország szállította.

A stabilitási kísérleteket a következőképpen végeztem: 30 μ l adott pH-jú HCl vagy NaOH oldatokhoz (pH = 1-13-ig) bemértem 0,3 μ l fruktózból készült (S) -GVL-t ($ee = 78\%$) egy mintatartó edénybe, ezt még tizenegyszer megismételve a végén rendelkezésemre állt 6-6 db minta. Az első 12 mintát illetve egy 30 μ l desztillált vizet (pH = 7) és 0,3 μ l (S) -GVL-t tartalmazó oldatot 24 h-át szobahőmérsékleten tároltam majd 1mL etil-acetát hozzáadása után 3 h-át vártam a hidrolízis bekövetkezését. Ezután a $MgSO_4$ -al szárított oldatot királis állófázisú gázkromatográf segítségével elemeztem. A mintatartók befogásához kézzel készítettem egy egyedi 7 db mintatároló befogására alkalmas szerkezetet, amellyel biztosíthattam, hogy az olajfürdőbe való bemerülés állandó értékű legyen. Egy mérési sorozatban pH = 1-7 ig és pH = 8-13-ig mértem az értékeket. A fürdő értékét előre meghatároztam, úgy hogy olajfürdőbe merített 10 v/v%-os GVL- H_2O elegyet tartalmazó mintatartóban mértem az oldat hőmérsékletét illetve a fürdő hőmérsékletét is egészen a termikus egyensúly beállásáig. . Az olajfürdő fűtése egy IKA[®] RCT Classic mágneses keverő segítségével történt.

A hidrogénezési reakciókat egy 25 mL-es Hastelloy-C (Parr Inst. Illinois USA), manométerrel, biztonsági lefúvató szeleppel ellátott reaktorban hajtottam végre, a homogenizálást teflonborítású mágneses keverőmag segítségével oldottam meg. A reaktort fűtése szilikon olaj fürdő közbeiktatásával egy IKA[®] RCT Classic típusú visszajelzős fűthető mágneses keverővel történt. A H_2 nyomáscsökkentése, egy Jet[®] reduktor segítségével történt meg. A reaktor tisztítása a következőképpen történt, a reakcióelegy feldolgozása után vízzel többször kiöblítettem majd mosószeres vízzel és kémcsőkefével súroltam, majd ismét vízzel a habzás megszűnéséig. Ezután acetonnal is átöblített reaktort hőpuskával szárítottam meg majd vártam, hogy ~ 40 °C-ra hűljön, ilyenkor szemrevételeztem a grafit tömítőgyűrűt és szükséges esetben kicseréltem. A reaktor falának aktivitásának kizárására a kísérletek közt vak mintát futtattam tiszta levulinsavval.

Az anyagok transzportját a reprodukálhatóság és a keresztszennyezések elkerülése végett egyszer használatos sterilizált fecskendővel oldottam meg.

A biomasszák jelentős víztartalmának eltávolítása egy *Metefém FF-403* típusú szárítószekrény segítségével történt 105 °C-on. A kiszárított 3 g szárazanyag tartalmú mezőgazdasági hulladék keverékből (búzaszalma, napraforgóhéj stb.) 0,5 g került bemérésre egy *Ace Glass* 15 ml típusú teflonmenetes nyomásálló üvegreaktorba amelybe bemértem továbbá 10 ml 2M kénsavat. Ezután az üvegreaktort egy IKA® RCT Classic mágneses keverővel 170 °C-ra fűtött olajfürdőbe merítettem 8 h-ra, hogy megtörténjen a savkatalizált dehidratálás. Az elegy lehűlése után azt vízszugárszivattyú segítségével üvegszűrőn szűrtem eltávolítva az elszenesedett részeket amelyek különböző huminsavakat is tartalmaznak. A visszamaradó anyagot 2×5 ml desztillált vízzel és 2×5ml etil-acetáttal is mostam hasonlóan a reaktorcsőhöz. Ezután még 3×10ml etil-acetáttal extraháltam az oldatot négy lépésben. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-al szárítottam egy éjszakán át. Az így kapott oldatot szűrtem, a szárítószer további etil-acetáttal mostam majd *Heidolph LABOROTA 4000* rotációs vákuumbepárló segítségével az oldószer regeneráltam majd megkaptam a levulinsavat egy viszkózus barna anyag formájában. Az eljárást még ötször megismételve összesen 1ml levulinsavat kaptam amelyet membránszivattyú segítségével 2 Torr-on és 150°C-on vákuumdesztillálva 560mg átlátszó kristálytisza terméket kaptam.

Az így kapott LA-hoz 0,75 ml MeOH és 14,8 mg (0,009mmol) (S)-[(RuCl(SEGPHOS[®]))₂(μ-Cl)₃][NH₂Me₂] katalizátort adtam 60 bar H₂ nyomáson 150 °C-on 20 h-át végeztem a redukción. A terméket vákuumdesztillációval kaptam meg.

A 4 g *D*-fruktózból kiindulva is megismételtem az eljárást amellyel 1,64 ml terméket kaptam. Ezután, hogy megtudjam, hogy kihagyható-e az energiaigényes vákuumdesztillációs tisztítási lépés, közvetlenül a barna viszkózus LA került redukciónra (1 ml LA, 1,4 ml MeOH, 30,8 mg (0,018 mmol) (S)-[(RuCl(SEGPHOS[®]))₂(μ-Cl)₃][NH₂Me₂] katalizátor, 150°C, 20h).

(S)-1,4-pentándiol szintézishez 192 μl (2 mmol) fruktózból előállított (S)-GVL-t mértem be majd 1,9 mg (0,0096 mmol) Ruténium(III)-acetylacetonátot, az oldat mély bíborvörös színezetű lett. Ezután a reaktort összeszereltem majd nitrogénnel öblítettem, hasonlóan inert atmoszféra alatt Hamilton fecskendővel bemértem 42 μl (0,168mmol) tributilfoszfint. A reakciót 200 °C-on 24 h –át végeztem. A feldolgozást jól húzó fülke alatt végeztem a tributilfoszfin kellemetlen szaga miatt.

Tetrabutyl-ammonium-(S)-4-hidroxisvalerát (TBA-(S)-4HV) szintézise a következőképpen történt. Kisméretű gömblombikba bemértem 100 μl (0,15 mmol) tetrabutylammonium-hidroxidot és 15 μl fruktózból előállított (S)-GVL-t. Egy napot kevertettem az oldatot kisméretű teflonbevonatú mágneses keverőelem segítségével, majd a viszkózus anyagból eltávolítva azt membránszivattyúval létrehozott 5-10 Torr nyomáson víztelenítettem.

Az NMR spektrumok egy Bruker-Avance 250 MHz-es készüléssel lettek felvéve. A konverzió kiszámítása a spektrumból a GVL és LA metil csoportjának protonjainak eltérő jeléből lehetséges $^1\text{H-NMR}$ -ben {LA (δ : 2.11 ppm, s, 3H) és GVL (δ : 1.31 ppm, d, 3H)}.

Az enantiomerarány meghatározás egy Thermo Electron Corporation által gyártott Finningan Trace gázkromatográf Ultra segítségével történt, amely HP-CHIRAL-20B töltetű oszloppal volt felszerelve ($30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$), vivőgázként héliumot használtunk. A meghatározáshoz a mintából kivett $1\text{ }\mu\text{L}$ -t hígítottam 1.5 mL metanollal, homogenizáltam, majd ebből az automata injektor segítségével $15\text{ }\mu\text{L}$ került injektálásra. A stabilitás vizsgálat során etil-acetátot használtam oldószerként az elemzésben. A vivőgáz hélium volt, míg a FID detektorban a minta hidrogén gáz segítségével égett el, szintetikus levegőt használva oxidálószernek.

6 Összefoglalás

Kutatómunkám során megvizsgáltam a biomassza eredetű hulladékok optikailag aktív gamma-valerolaktonná, mint javasolt királis platform molekulává történő átalakításának lehetőségét és az előállított termék kiralitáscentrumának stabilitását. Kísérleteim igazolták, hogy a korábban kidolgozott eljárások alapján D-fruktózból savkatalizált dehidratációval előállított levulinsavból 100%-os konverzióval, kemoszelektivitással és 78%-os enantiomertöbbslettel (*ee*) sikerült (*S*)-gamma-valerolakton (GVL) előállítani, azaz a levulinsavban található esetleges szennyezők nem befolyásolják az alkalmazott katalizátor aktivitását és szelektivitását. További kísérlettel igazoltam, hogy nem ehető mezőgazdasági hulladékból (búzaszalma, napraforgóhéj stb. keveréke), azonos technológiával előállított majd vákuumdesztillációval tisztított levulinsavat szintén 100%-os kemoszelektivitással és 80%-os enantiomertöbbslettel (*ee*) lehetett (*S*)-gamma-valerolaktonná redukálni. Az optikailag aktív GVL további felhasználása (gyűrűnyitás/zárás) szempontjából kulcskérdés a molekula kiralitáscentrumának stabilitása. Az előbbiként előállított (*S*)-GVL sztereo centrumának stabilitását 1-13-mas pH- és 25-100 °C hőmérséklet tartományban vizsgáltam. A GVL gyűrű felnyílását majd visszazáródását ¹⁸O izotópjelzéses technika segítségével igazoltam. Eredményeim szerint a vizsgált tartományban a GVL királis szénatomjának abszolút konfigurációja nem változott meg. A stabilitásvizsgálat után az optikailag aktív GVL felhasználásával előállítottam további két optikailag aktív vegyületet, amelyeknek szerkezetét NMR-el és/vagy királis állófázisú gázkromatográf segítségével igazoltam. A preparált ionos folyadék (tetrabutylammonium-(*S*)-4-hidroxivalerát [TBA](*S*)-[4HV]) királis reakció-közegként használható, míg a GVL további redukciójával nyert optikailag aktív 1,4-pentándiol (1,4-PDO) építőköként kerülhet felhasználásra további szerves kémiai szintézis sémákban. Továbbá bemutatom az optikailag aktív 1,4-PDO általunk alkalmazott szintézisének zöldkémiai szempontok alapján elvégzett elemzését.

7 Publikációk

A dolgozat eredményei az alábbi közleményekben és előadásokban kerültek bemutatásra

Tudományos folyóiratban:

Tukacs, J. M.; Fridrich, B.; Székely, E.; Dibó, G.; Mika, L. T. Direct asymmetric reduction of levulinic acid to γ -valerolactone: synthesis of a chiral platform molecule *Green Chem.* **2015**, megjelenés alatt DOI: 10.1039/c5gc01099c (IF:8,02)

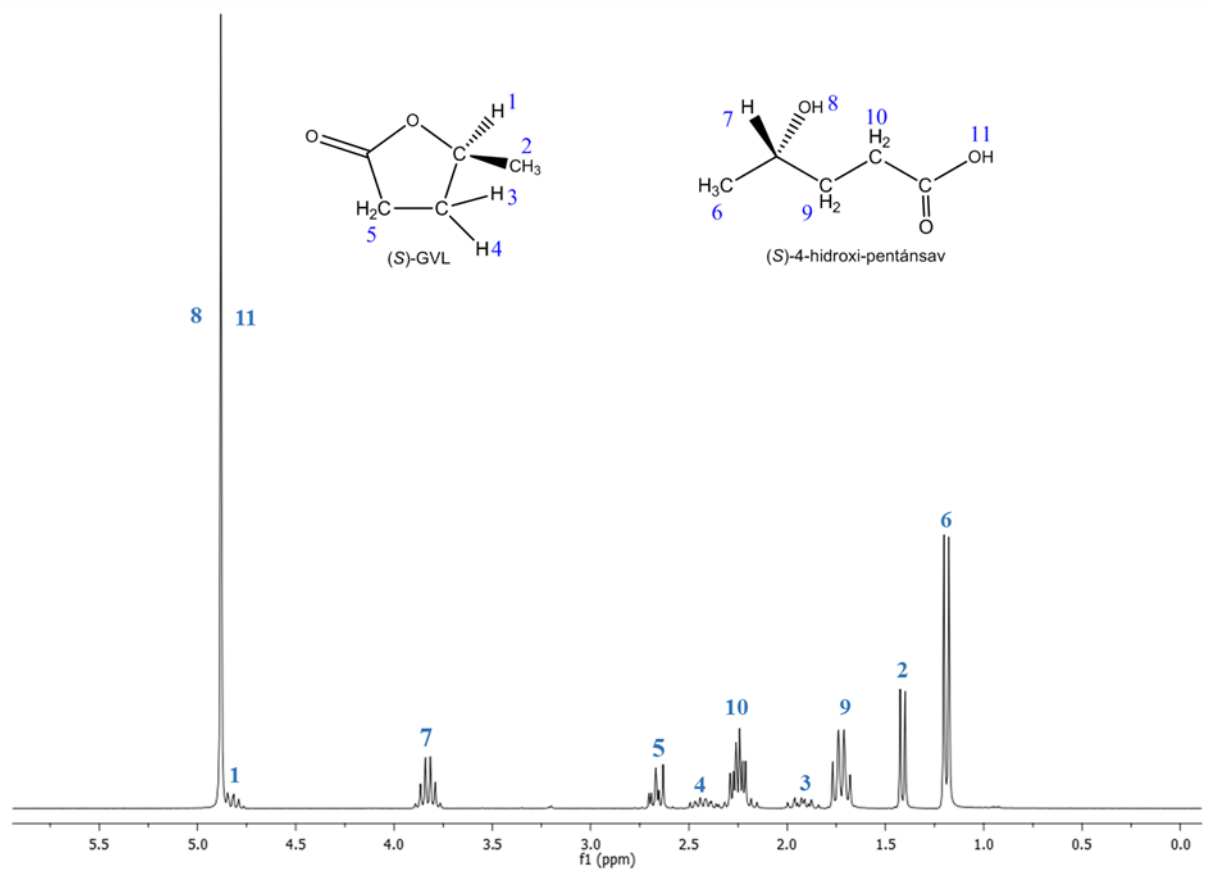
Előadások:

1. L. T. Mika, J. M. Tukacs, B. Fridrich Kávézacctól a rovarferomonig, *XX. Bolyai Konferencia*, Május 2-3, 2015, ELTE, Budapest, Magyarország
2. L. T. Mika, J. M. Tukacs, B. Fridrich Asymmetric synthesis and stability of γ valerolactone, *12th Students for Students International Conference* Április 22-26, **2015**, Cluj-Napoca, Románia
3. Mika, L. T.; Tukacs, J. M.; Fridrich, B. Solvent free synthesis of γ -valerolactone by homogeneous hydrogenation of biomass-derived levulinic acid, *7th International Conference on Green and Sustainable Chemistry (GSC-7)*, Tokyo, Japan, July 5–8, **2015**.

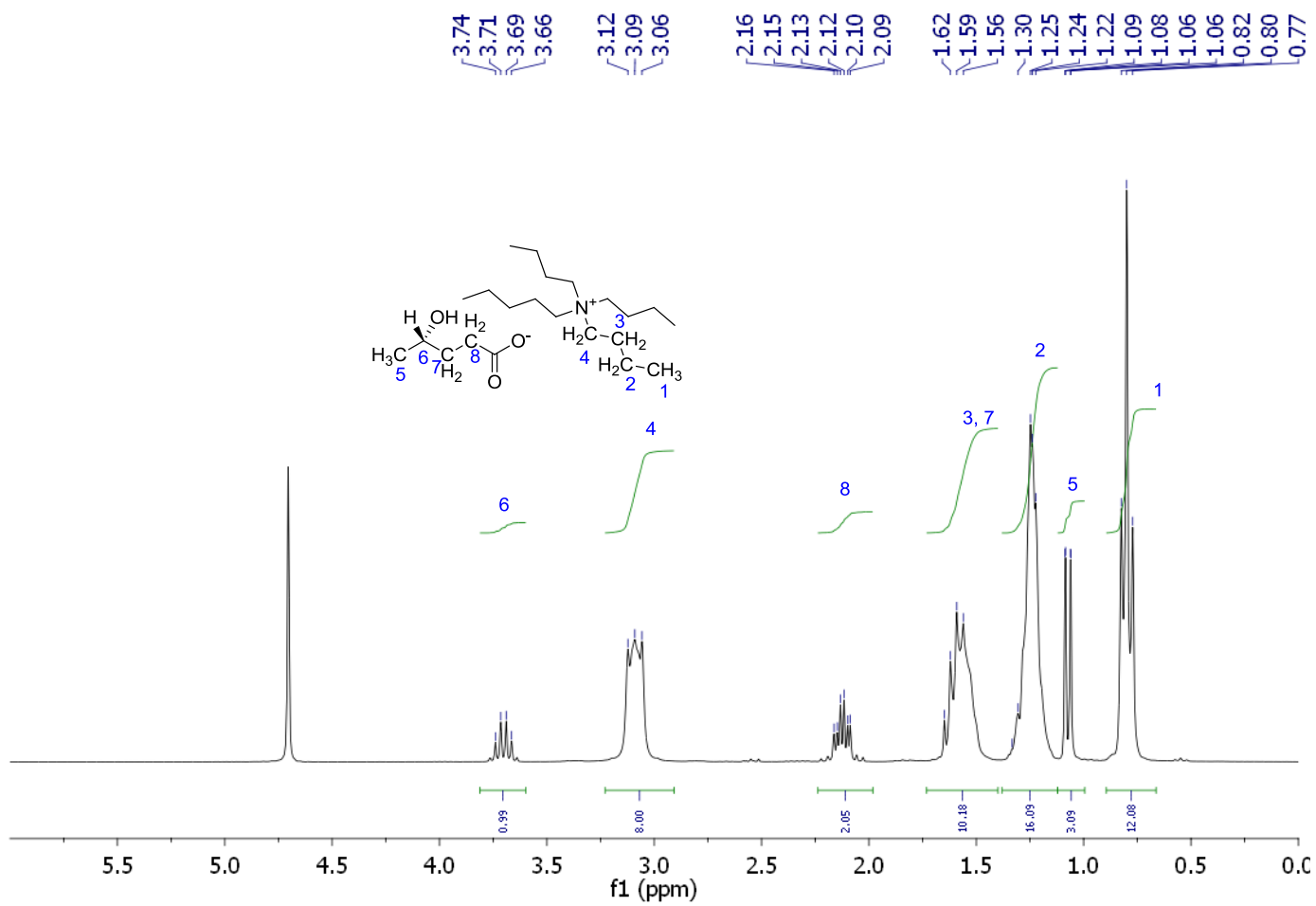
8 Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek **Dr. Mika László Tamásnak** és konzulensemnek **Tukacs József Márknak**, akik időt, energiát nem sajnálva kísérték és segítettek munkám. Köszönet illeti továbbá **Dr. Székely Editet**, **Kmecz Ildikót**, **Lőrincz Lászlót**, és **Varga Zsófiát** a királis állófázisú gázkromatográfon végzett méréseimhez adott segítségért. Hálás vagyok továbbá **Prof. Szépvölgyi Jánosnak** és **Dr. Pálovics Emesének**, hogy tapasztalatukkal és tanácsaikkal támogattak és inspiráltak céljaim elérésére és eredményeim ismertetésére. Külön köszönet illeti **Zsitvai Mihályt** biztató szavaiért és folyamatos technikai segítségéért, **Dr. Barta Katalint** és **Alba Calvo Garcíát**, idegennyelvi tanácsaikért, **Földesi Marcellát** a kompozíciós útmutatásáért, továbbá a BME DCS épületének mindenkori első emeleti közösségét, baráti és szakmai támogatásukért és általuk a laborban kialakított kellemes környezetért. Végül, de nem utolsósorban, hálával tartozom a **Családomnak**, a sok türelemért és támogatásért.

9 Melléklet



32. ábra (S)-4-hidroxipentánsav $^1\text{H-NMR}$ spektruma

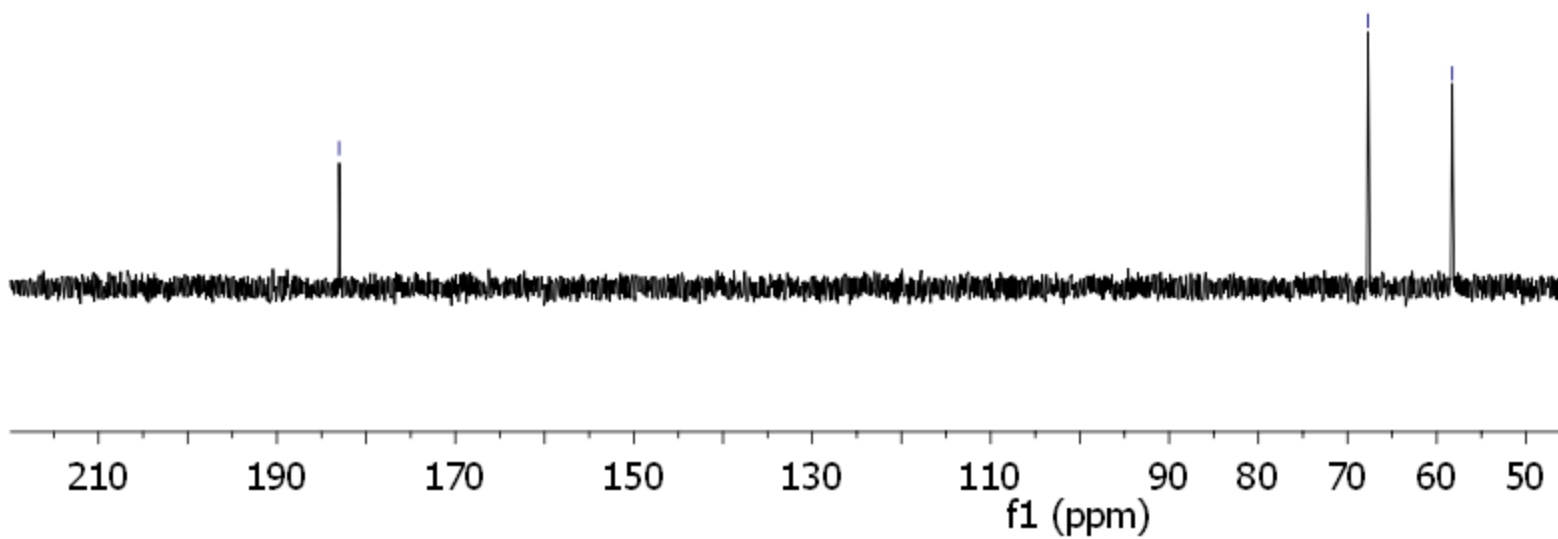
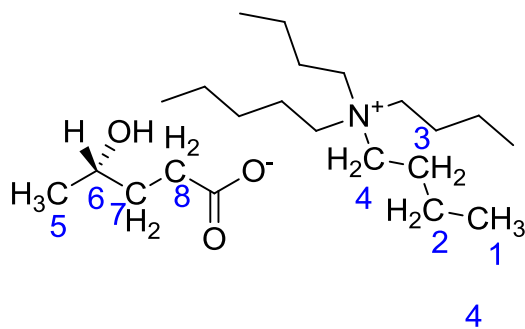


33. ábra TBA-(S)-4HV-ról felvett ¹H-NMR

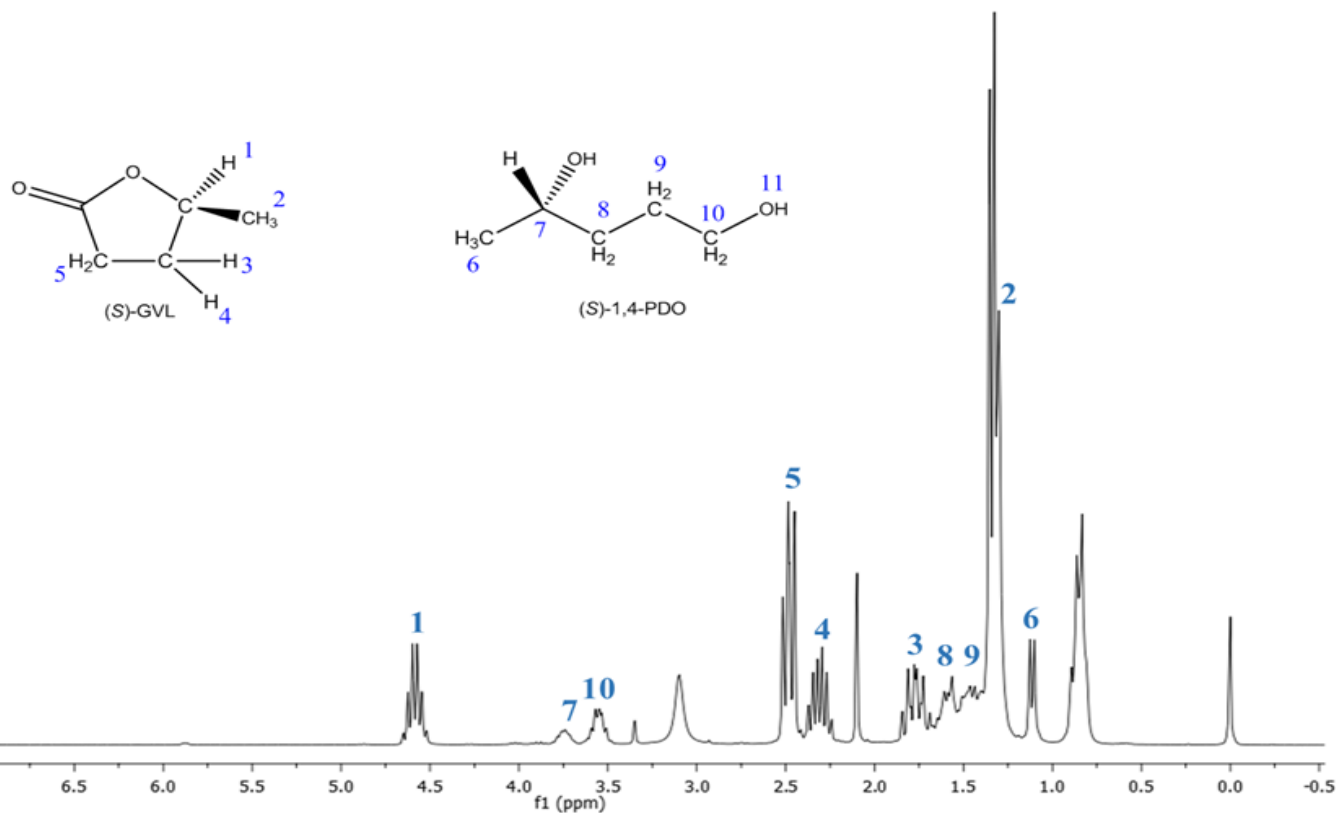
—183.03

—67.71

—58.26



34. ábra TBA-(S)-4HV-ról felvett $^{13}\text{C-NMR}$



35. ábra (S)-1,4-PDO-ról felvett ¹H-NMR spektrum

10 Ábra-, kép- és táblázat jegyzék

1. ábra Szivárgó veszélyes hulladék Ferencvárosban a volt Budapesti Vegyiművek területén, fotó: Szemerey Bence	6
2. ábra A Föld kőolaj és földgáz tartalékai, az ellipszissel jelölt területen több mint 2/3-a készleteknek forrás: Pipeline Technology 2006 Conference, Németország	9
3. ábra változatható polaritású rendszerek elvi alkalmazása növényi olaj extrakcióban	12
4. ábra Biomassza savkatalizált dehidratálása levulinsavvá.....	13
5. ábra Javasolt -nem ehető szénhidrátokon alapuló- szén-ciklus	13
6. ábra GVL lipáz enzimmel történő reszolválása.....	14
7. ábra (S)-GVL kemoenzimatis előállítás	14
8. ábra Levulinsavészterek katalitikus enantioszelektív redukciója.....	14
9. ábra Direkt LA redukció reakcióegyenlete, körülményei és a katalizátor szerkezete	15

10. ábra Optikailag aktív GVL felhasználási lehetőségei	16
11. ábra β -laktongyűrű nyitása $H_2^{18}O$ jelenlétében semleges illetve savas/bázikus közegben.....	17
12. ábra GVL alapú tetraalkilammonium kationt és hidroxivalerát aniont tartalmazó IL előállítása	18
13. ábra Reakcióközegként alkalmazható anyagok előállításához szükséges lépések száma	18
14. ábra Hex-1-én hidrogénezése GVL alapú ionos folyadékokban	19
15. ábra Levulinsav enantioszelektív redukciója	20
16. ábra Optikailag aktív GVL előállítása <i>D</i> -fruktózból és biomassza hulladékból	21
17. ábra (<i>S</i>)-GVL gyűrűnyitása NaOH-al illetve H_2SO_4 -al.....	22
18. ábra (<i>S</i>)-GVL-ba történő ^{18}O beépülése savas tartományban.....	22
19. ábra ^{18}O tartalmazó (<i>S</i>)-GVL-ről felvett GC-MS spektrum	23
20. ábra ^{18}O tartalmazó (<i>S</i>)-GVL-ről felvett GC spektrum	23
21. ábra (<i>S</i>)-GVL stabilitásvizsgálata savas közegben.....	25
22. ábra (<i>S</i>)-GVL stabilitásfelülete savas közegben.....	25
23. ábra (<i>S</i>)-GVL stabilitásvizsgálata bázikus közegben	26
24. ábra (<i>S</i>)-GVL stabilitásfelülete bázikus közegben	27
25. ábra Tetrabutilammónium-(<i>S</i>)-4-hidroxivalerát (TBA-(<i>S</i>)-4HV) előállítása	28
26. ábra 1,4-PDO előállítása LA-ból különböző foszfinligandumok alkalmazásával.....	28
27. ábra (<i>S</i>)-GVL alapú optikailag aktív 1,4-PDO szintézis	29
28. ábra Az alapanyag megválasztásának szempontjai zöldkémiai szempontból	30
29. ábra Az eljárás II. lépésének zöldkémia szempontok alapján történő elemzése	30
30. ábra Az eljárás III. lépésének zöldkémia szempontok alapján történő elemzése	31
31. ábra Az eljárás IV. lépésének zöldkémia szempontok alapján történő elemzése	32
32. ábra (<i>S</i>)-4-hidroxipentánsav 1H -NMR spektruma	41
34. ábra TBA-(<i>S</i>)-4HV-ről felvett 1H -NMR	42
35. ábra TBA-(<i>S</i>)-4HV-ről felvett ^{13}C -NMR	43
36. ábra (<i>S</i>)-1,4-PDO-ről felvett 1H -NMR spektrum	44

11. Irodalomjegyzék

- 1 Horváth, I. T.; Mehdi, H.; Fábos, V.; Boda, L.; Mika, L. T. *Green Chem.* **2008**, *10*, 238.
- 2 Fridrich, B.; Biomassza alapú optikailag aktív platform molekula szintézise, Szakdolgozat, BME-VBK, **2014**.
- 3 <http://www.latimes.com/business/la-fi-amazon-walmart-20150724-story.html>
- 4 <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/10/chemophobia>
- 5 <http://444.hu/tag/budapesti-vegymuvek/>,
http://hvg.hu/itthon/20150428_illatos_ut_szennyezés
- 6 Alquist, R.; Guénette, J-D. *Energy Policy* **2014**, *64*, 49.
- 7 Moret, S., Nat. Commun. 5:4017 doi: 10.1038/ncomms5017 **2014**
- 8 Joó, F. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 805.
- 9 Beller, M.; Ludwig, R.; Laurenczy, G.; Dyson, J. P.; Junge, H.; Jacksteel, R.; Gartner, F.; Mellman, D.; Boddien, A. *Science* **2011**, *303*, 1733.
- 10 Czaun, M.; Goepfert, A.; May, R. B.; Peltier, P.; Zhang, H.; Prakash, S. G. K.; Olah, G. A. *Journal of CO₂ Utilization*, **2013**, *1*, 1.
- 11 Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.
- 12 Barta, K., Csékei, M., Csihony, S., Mehdi, H., Horváth, I. T., Pusztai, Z., Vlád, G. *Magy.Kém. Lapja*, **2000**, *55*, 173.
- 13 Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.
- 14 Jenck, J. F. *Green. Chem.* **2004**, *6*, 544.
- 15 <http://www.pipeline-conference.com/sites/default/files/papers/1%20Rempel.pdf>
- 16 Sheldon, R. A. *Chemtech.* **1994**, *24*, 38.
- 17 Geiger, H.; Kleffmann J., Wiesen P. *Atmospheric Environment* **2002**, *36*, 1737.
- 18 Keglevich, Gy. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2008**, *114*, 3.
- 19 Pátzai, Gy.; Tungler, A.; Mika, L. T. *Kémiai Technológia*, BME VBK, egyetemi tananyag, Typotex Kiadó, Budapest, **2011**
- 20 Horváth, I. T. *Green Chem.*, **2008**, *10*, 1024.
- 21 Siu M. T.; Shapiro, A. M.; Wiley, M. J; Wells, P. G. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2013**, *273*, 508.

-
- 22 Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72.
- 23 Inventory of US Greenhouse Gas Emissions and Sinks 1990–2000, US Environmental Protection Agency, Washington, **2002**.
- 24 Kasuya, M. C. Z.; Wen, X. ; Hatanaka, K.; Akashi, K. *Journal of Fluorine Chemistry* **2011**, *132*, 978.
- 25 Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
- 26 Strádi, A.; Molnár, M.; Óvári, M.; Dibó, G.; Richter, F. U.; Mika, L. T. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1857.
- 27 Strádi, A.; Molnár, M.; Szakál, P.; Dibó, G.; Gáspár, D.; Mika, L. T. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 72529.
- 28 Jessop, P.G.; Phan, L.; Carrier, A.; Robinson, S.; Christoph, J.; Jitendra, D.; Harjani, R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 809.
- 29 Szabolcs, Á.; Molnár, M.; Dibó, G.; Mika, L. T. *Green Chem.* **2013**, *15*, 439.
- 30 Rétfalvi N. Háztartási hulladékok átalakítása platform molekulákká, Diplomamunka, BME-VBK, **2015**
- 31 Havasi, D.; Mika, L. T.; Vapor-liquid Equilibrium Study on the γ -Valerolactone-Water Binary System; 42th Conference of the Slovak Society of Chemistry, Tatranské Matliare, Szlovákia, **2015**. május 25-29.
- 32 Fábos, V.; ELTE-TTK, **2009**, A gamma-valerolakton, és előállítása a levulinsav katalitikus transzfer hidrogénezésével
- 33 Yumoto, K.; Hasegawa, M.; Toshima, H. *Heterocycles JP* **2010**, *81*, 421.
- 34 Filippi, J.-J.; Fernandez, X. L.; Lizzani-Cuvelier, L.; Michel, A. *Tetrahedron Letters* **2002**, *41*, 6267.
- 35 Götz, K. ; Liese, A.; Ansorge-Schumacher, M.; Hilterhaus, L. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *97*, 3865.
- 36 Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5509.
- 37 Starodubtseva, E. V.; Turova, O. V.; Vinogradov, M. G.; Gorshkova, L. S.; Ferapontov, V.A. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2374.
- 38 Turova, O. V.; Starodubtseva, E. V. ; Vinogradov, M. G.; Ferapontov, V. A. *J. Mol. Catal. A:Chem.* **2009**, *311*, 61.
- 39 Tukacs, J. M.; Fridrich B.; Dibó, G.; Székely, E.; Mika, L. T. *Green Chem.* **2015**
DOI: 10.1039/C5GC01099C

-
- 40 Jennings, W. G.; Sevenants, M. R. *J. Food Sci.*, **1964**, *16*, 252.
- 41 Sevenants, M. R.; Jennings, W. G. *J. Food Sci.*, **1966**, *31*, 81.
- 42 Tang, C. S.; Jennings, W. G. *J. Agric. Food Chem.*, **1968**, *16*, 252.
- 43 Willhalm, B.; Palluy, E. ; Winter, M. *Helv. Chim. Acta*, **1966**, *49*, 65.
- 44 Fujimori, T.; Kasuga, R. ; Matsushita, H.; Kaneko, H.; Noguchi, M. *Agric. Biol. Chem.*, **1976**, *40*, 303.
- 45 Ravid U., Silverstein, R. M. Smith, L. R. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1449.
- 46 Hilterhaus, L.; Liese, A. Building Blocks, in White Biotechnology, *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, ed. R. Ulber, D. Sell, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2007**, *105*, 133.
- 47 Taylor, S. K.; Atkinson, R. F.; Almlı, E. P.; Carr, M. D.; van Huis, T. J.; Whittaker, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 157.
- 48 Kiyoshi, T.; Tsuneo, I.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 652.
- 49 Smith, A.B.; Rano, T.A.; Chida, N.; Sulikowski, G. A.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8008.
- 50 Blackwell, C. M.; Davidson, A. H.; Launchbury, B.; Lewis, C. N.; Morrice, E. M.; Reeve, M. M.; Roffey, J. A. R. ; Tipping, A. S.; Todd, R. S. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5596.
- 51 David, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1449.
- 52 Fagan, P. J.; Brandenburg, C. J. (Du Pont), Szabadalom, *US20060030719*, **2004**
- 53 Gorissen, H. G.; van Hoeck, J.-P.; Mockel, A. M.; Journée, G. H.; Delatour, C.; Libert, V. R. *Chirality*, **1992**, *4*, 286.
- 54 Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. *Synlett*, **1992**, 875
- 55 Mori, K. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 3011.
- 56 Stangeland, E. L.; Sammakia, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3281.
- 57 Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2973.
- 58 White, J. D.; Amedio, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 738.
- 59 Reichardt, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley VCH, Weinheim, Germany, 3rd edn, **2003**.
- 60 Tulashie, S. K.; Lorenz, H.; Hilfert, L.; Edelman, F. T.; Seidel-Morgenstern, A. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3408.

-
- 61 Tulashie, S. K.; Lorenz H.; Seidel-Morgenstern, A. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2387.
- 62 Baudequin, C.; Bregeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J.-C.; Gaumont, A.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3921.
- 63 Fegyverneki, D.; Orha, L.; Láng, G.; Horvath, I. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1078.
- 64 Johansson, H.; Sebelius, H. *Ber.* **1918**, *51*, 480.
- 65 Olson, A. R.; Miller, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2687.
- 66 Pongrácz, P.; Kollár, L.; Mika, L. T. *Green Chem.* **2015**, *in press* (DOI: 10.1039/C5GC01778E)
- 67 Strappaveccia, G.; Luciani, L.; Bartollini, E.; Marrocchi, A.; Pizzoa, F.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1071.
- 68 Mellmer, M. A.; Sener, C.; Gallo, J. M. R.; Luterbacher, J. S.; Alonso, D. M.; Dumesic, J. A. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 11872
- 69 Zhang, Y.; Bakshi, B. R.; Demessie, E. S.; *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 1724.
- 70 Cséfalvay E.; Akién G. R.; Qi L.; Horváth I. T. *Catal. Today* **2015**, *239*, 50.
- 71 Geilen, F. M. A.; Engendahl, B.; Holscher, M.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14349.
- 72 Mehdi, H.; Fabos, V.; Tuba, R.; Bodor, A.; Mika, L.T.; Horvath, I.T. *Top Catal.* **2008**, *48*, 49
- 73 Holló, A. Nem ehető szénhidrátok és biomassza hulladékok átalakítása levulinsavvá, Diplomamunka, BME-VBK, **2015**
- 74 Tukacs, J. M. ; Novák, M.; Dibó, G.; Mika, L. T. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2908.
- 75 Horvath, I. T. *Chimica Oggi - Chemistry Today* - **2014**, *5*, 32.