

# Optikailag aktív komponensek elválasztása: membrán eljárás, mint ígéretes technika

HADIK Péter<sup>a</sup>, NAGY Endre<sup>a,\*</sup>, SZABÓ Péterné<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar, Műszaki Kémiai Kutató Intézet, Pf. 158, H-8201 Veszprém

## 1. Bevezetés

Az optikailag aktív izomer-párok elválasztásának módszerei ugrásszerű fejlődést hoztak az elmúlt két évtizedben. Az új elválasztási technikák lehetővé teszik az optikai izomerek ipari méretű elválasztását és forgalmazását. A biológiai rendszerek metabolikus és szabályozó folyamatai igen érzékenyek a sztereokémiára és különböző választ figyelhetünk meg, ha összehasonlítjuk az enantiomer-párok aktivitását.<sup>1,2</sup> Jelenleg a szigorúbb hatósági előírások megkövetelik az egyedi enantiomerek farmakológiai tulajdonságainak teljes dokumentációját.

Elsősorban az új, sztereoselektív szintézis módszerek, preparatív elválasztási eljárások és a pontosabb analitikai technikák tették lehetővé az enantiomerek elválasztását. A biotechnológia és a biokatalízis, a tiszta enantiomerek előállításának gyorsan fejlődő területei.<sup>1</sup> Az optikailag aktív komponensek elválasztásának legfontosabb technikái<sup>1</sup> a következők: preparatív technológiák: kristályosítás, kromatográfia (folyadék-, mozgó ágyas-, szuperkritikus folyadék-, vékonyréteg-, ellenáramú kromatográfia), kristályosítás,<sup>3-5</sup> sztereoselektív átalakítás<sup>6</sup> és a membrán eljárások (ez utóbbi technika alkalmazása az utóbbi időben került előtérbe); analitikai eljárások: kapilláris elektroforézis, kromatográfias technikák (vékonyréteg-, gáz-folyadék-, nagynyomású folyadék kromatográfia) folyadék-folyadék extrakció, sztereoselektív biokatalízis.

## 2. A membrán elválasztási eljárások optikailag aktív komponensek elválasztására

Az enantiomerek elválasztására alkalmazott membrán eljárásoknak két általános típusa van: optikailag aktív membrán, amelyet optikailag aktív monomer alkalmazásával állítanak elő és a nem enantioszelektív membrán, amely tartó réteggént szolgál az elválasztáshoz.<sup>2</sup>

## 3. Enantiomer szeparáció szilárd membrán alkalmazásával

A membrán optikailag aktívvá tételéhez két módszert alkalmaznak:

1) optikailag aktív membránnal (enantioszelektív monomerrel állítják elő a polimert) valósítják meg az elválasztást,

2) a membrán mátrixszerkezetébe, vagy a membrán pórusainak felületére optikailag aktív vegyületet, reagenst, hordozót rögzítenek adszorpcióval vagy kémiai kötéssel.

A fenti membránok szelektivitását az elválasztandó izomerek, valamint a membrán anyagába rögzített optikailag aktív reagens közötti enantioszelektív, kémiai kölcsönhatás határozza meg.<sup>7,8</sup> Az enantioszelektivitást ( $\alpha$ ) a két enantiomer permeabilitásának ( $P$ ) hányadosaként definiálhatjuk:<sup>1</sup>

$$\alpha = \frac{P_L}{P_D}$$

Az optikai tisztaságot (%ee) a két enantiomer koncentrációjából ( $C$ ) kapjuk:

$$\%ee = 100 \frac{C_D - C_L}{C_D + C_L}$$

### 3.1. Elválasztás optikailag aktív polimer membránnal

Ebben az esetben optikailag aktív monomerekből építik fel a membrán polimereket.<sup>8,9</sup> A leggyakoribb polimerek a kromatográfiai elválasztás során, álló fázisként alkalmazott vegyületek, mint pl. poliszacharidok (különösen a cellulóz származékok), az akril polimerek, a poli- $\alpha$ -aminosavak és a poli-acetilén származékok.<sup>2</sup>

Az anyagtranszport és az elválasztás egy sematikus rajzát az 1. ábra szemlélteti.<sup>10</sup> A membrán optikailag aktív funkció csoportja kémiai reakcióval megköti valamelyik enantiomert és visszatartja a membránban. Az elválasztás hatékonysága a kémiai reakció sebességétől és a kémiai komplexképző reakció szelektivitásától függ. Thoelen és munkatársai<sup>10</sup> 20 %-os optikai tisztaságot értek el D,L-triptofán enantiomer elválasztási kísérleteik során, míg Aoki és munkatársai<sup>11</sup> 8-16 %-os optikai tisztaságot értek el. Kim és munkatársai<sup>12</sup> 70 %-os optikai tisztaságot kaptak poliszacharid polimer alkalmazásával.

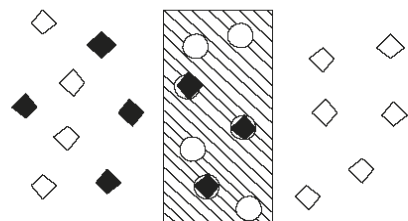
### 3.2. Elválasztás a membrán mátrixban rögzített optikailag aktív reagenssel

E folyamat során a pórusos, polimer-, vagy kerámia-, stb. membránt támasztó réteggént alkalmazzák, és a membránréteg pórusainak belső felületére, (vagy a membrán külső felületére) optikailag aktív reagenst rögzítenek. Bármely szerves- vagy szervetlen membránba rögzíthető optikailag aktív reagens.

Számos membránnal és optikailag aktív reagenssel végeztek kísérleteket. Higuchi és munkatársai. DNA vegyületet<sup>13,14</sup> vagy marha serum albumin-t<sup>15</sup> rögzítettek citozin vagy platínával impregnált cellulóz<sup>15</sup> membrán pórusaiba, a fenilalanin izomerek elválasztására. Megállapították, hogy az L-fenilalanin [(S)-fenilalanin] erősebben megkötődik a

\*Nagy Endre, Tel.: +3688-624 040, Fax.: +3688 624 038, e-mail: nagy@mik.vein.hu, honlap: <http://www.richem.hu/rice/new/staff/Nagy.htm>

rögzített optikailag aktív reagensekkel, mint a D-fenilalanin [(R)-fenilalanin] és reakció egyensúlyi állandója az L-enantiomer esetében magasabb, mint a D-enantiomernél. A híg betáplálási racém fenilalanin oldat alkalmazásával ( $0,006 \text{ mol/m}^3$ ) elért enantioszelektivitás értéke,  $\alpha = 1,4\text{-}2$  között változott.<sup>13</sup>



Betáplálási oldal

Permeátum oldal

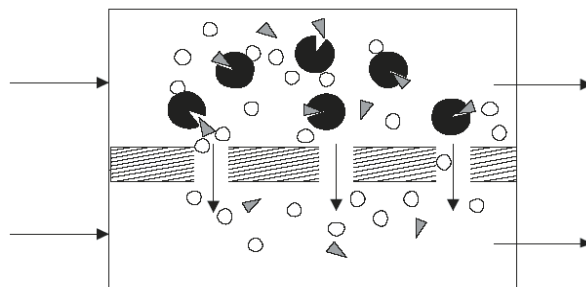
1. **Ábra.** A membránon keresztüli elválasztás optikailag aktív kötőagens alkalmazásával.

Krieg és munkatársai<sup>16</sup>  $\beta$ -ciklodextrin polimert impregnáltak pórusos kerámia csőmembrán pórusaiba a klórtalidon enantiomerjeinek elválasztása céljából. Az elért enantioszelektivitás viszonylag kis érték,  $\alpha = 1,24$ , volt, amely mintegy 11 %-os optikai tisztaságot biztosított. Japán kutatóknak glutáraldehid segítségével sikerült optikailag aktív aminosavakat poliszulfon membránra kötni. Ezzel a módszerrel fenilalanin<sup>17</sup> és L-fenilglicin<sup>18</sup> is rögzíthető. Híg D,L-fenilglicin oldatokkal ( $1 \text{ mol/m}^3$ )  $\alpha = 9$ -es enantioszelektivitási értéket értek el. Pórusos polipropilén csőmembrán és kerámia lapmembrán belső felületére rögzítettek adszorpcióval, különböző optikailag aktív szelektorokat és vizsgálták az enantioszelektivitást Hadik és munkatársai.<sup>19-21</sup> Eredményeiket a 6. szekcióban röviden bemutatjuk.

Fontos módszer az optikailag aktív izomerek elválasztására az ún. affinitás ultraszűrés<sup>22-24</sup>. Ekkor nagy molekulájú optikailag aktív kötőagenst alkalmaznak, amely reagál valamelyik izomerrel és azt visszatartja az oldatban mivel a membrán pórusaihoz képest nagy a mérete. Az elválasztást sematikusán a 2. ábra szemlélteti. A szerzők<sup>22-23</sup> marha szérum albumint (BSA) alkalmaztak optikailag aktív kötőanyagként. Triptofán racém elegy elválasztása során, egy lépcsőben, mintegy 91 %<sup>22</sup> illetve 98 %-os<sup>23</sup> optikai tisztaságú D-triptofánt nyertek, 81 ill. 50 % kihazattal. Ugyanezt a membrán-fehérje elrendezést valósították meg Randon és munkatársai,<sup>24</sup> akik glutáraldehid segítségével szintén BSA-t rögzítettek nylon membrán felületére.

### 3.3. Elválasztás látszólagosan optikailag aktív polimerrel („imprinted membrane”)

E módszernél az optikailag inaktív polimerek szerkezetébe optikailag aktív anyagokat építenek be, majd pedig a végleges szerkezet kialakulása után a beépített anyagokat eltávolítják a polimer mátrixból.<sup>25</sup> Ekkor az optikailag aktív anyag lenyomata az optikailag inaktív membrán szerkezetében marad, látszólagosan optikailag aktívvá téve azt. Az ilyen típusú membránokkal Yoshikawa és munkatársai<sup>25</sup> 66 %-os optikai tisztaságú anyagot tudtak előállítani.



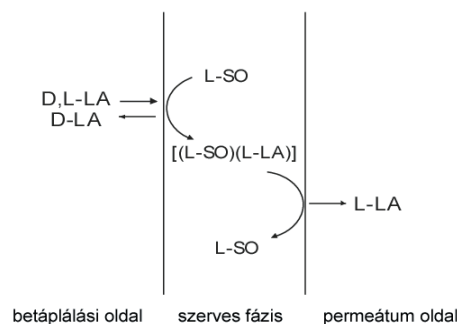
2. **Ábra.** Elválasztás nagyméretű reagens segítségével.

## 4. Enantioszeparáció folyadékmembránokkal

Alapvetően két típusa van ennek az eljárásnak:<sup>26-32</sup>

- támasztó rétegű folyadékmembrán,
- emulzió típusú folyadékmembrán.

Az első esetben a membránként működő, optikailag aktív reagenst tartalmazó folyadékfázist egy szilárd membrán pórusaiba rögzítjük és e rétegen keresztül játszódik le az optikai izomerek transzportja. A második esetben a membránfázis emulzióként van jelen a betáplált folyadékban és elválasztja a komponenset leadó- és felvevő fázisokat.



3. **Ábra.** A D,L-tejssav enantioszeparációjának mechanizmusa.

A rezolválás egy (optikailag aktív hordozót nem tartalmazó) optikailag aktív folyadék, (pl. optikailag aktív alkohol) segítségével is megvalósítható<sup>28</sup> de gyakoribb az a megoldás, amikor egy akirális folyadékban oldanak fel egy királis szelektort (L-SO). Ez a molekula biztosítja a királis környezetet az elválasztani kívánt enantiomerek számára. Fontos elvárás a szelektorról szemben, hogy reverzibilis reakcióba lépjen az egyik enantiomerrel és a létrejövő másodlagos kémiai kötés elég erős legyen a megfelelő szelektivitás biztosításához. A transzport mechanizmusát a 3. ábrán szemléltetjük példaként tejsav racém oldatával.

### 4.1. Támasztott rétegű folyadékmembránok

A támasztó membránréteg pórusaiba rögzített folyadékmembrán<sup>26,27</sup> lehet szerves (hidrofób támasztó réteggel) vagy vizes fázis (hidrofil membránnal). Dzygiel és munkatársai<sup>29</sup> politetrafluoretilén membránlapot alkalmaztak hordozónak, amit a királis reagenst (L-SO) tartalmazó szerves oldószerben duzzasztottak. Armstrong és munkatársai<sup>30</sup>

pedig vízoldható optikailag aktív reagenst ( $\alpha$ -,  $\beta$ -, vagy  $\gamma$ -ciklodextrint) alkalmaztak hordozó komponensnek. Ehhez hidrophil cellulózlapot használtak a vizes membránfázis támasztó rétegének. E módszerrel a maximálisan elért enantioszelektivitás mértéke  $\alpha = 7$  volt. Pirkle és Doherty<sup>31</sup> szilikon csőmembrán alkalmaztak támasztó rétegnek. Az *N*-3,5-dinitrobenzoil-D,L-leucin- (metil-, -butil-, és -oktil) aminosav észterszármazékainak enantioszelektív permeációját vizsgálták szilikon membránon keresztül és mintegy 77 %-os optikai tisztaságot értek el, amely gyakorlatilag  $\alpha = 8$  enantioszelektivitásnak felel meg. Keurentjes and Voermans<sup>2</sup> szerint kis enantioszelektivitású vegyületekkel is elérhetjük a 99 %-os optikai tisztaságot, csak ehhez, megfelelő hosszúságú kapilláris membrán modul kell készíteni a modulok sorba kötésével. Ehhez méréseik szerint mintegy 2,5 m hosszúságú modulra van szükség.

## 5. Egyéb membrán eljárások

A membrán-bioreaktorban<sup>35,36</sup> megvalósított enantiomerszeparáció során egy, a membránban rögzített enzim által katalizált sztereoselektív hidrolízis hozza létre az elválasztást.<sup>33</sup> Ezzel a módszerrel 99%-os optikai tisztaság is elérhető.<sup>34</sup> Bélafiné Bakó részletes áttekintést ad a membránreaktorok<sup>35</sup> és a membránbioreaktorok<sup>36</sup> alkalmazásáról.

Enantioszeparáció membrános extrakcióval: az enantioszeparáció megvalósítható membrános extrakció segítségével is. Ebben az esetben a megfelelő enantioszeparáció elérése érdekében két vagy több kapilláris membrán modul kötnék sorba. A kapillárisok belsejében vizes oldatban áramlik a racém aminosav, a köpenyoldalon pedig ellenáramban a rezolválószer tartalmazó oktanol fázis.<sup>37</sup> A membránon keresztül a rezolválószer komplexet képez a racém aminosav egyik enantiomerével, majd a másik modulban a megkötött enantiomert leadja a vizes fázisba. Ilyen módon mindkét modul vizes fázisában az aminosav egy-egy enantiomere dúsul fel. Híg oldatokkal dolgoznak ( $4,9 \text{ mol/m}^3$ ), ennek köszönhető az, hogy a kísérlet végére sikerült 99 %-os optikai tisztaságú D-, és L-leucint előállítaniuk.

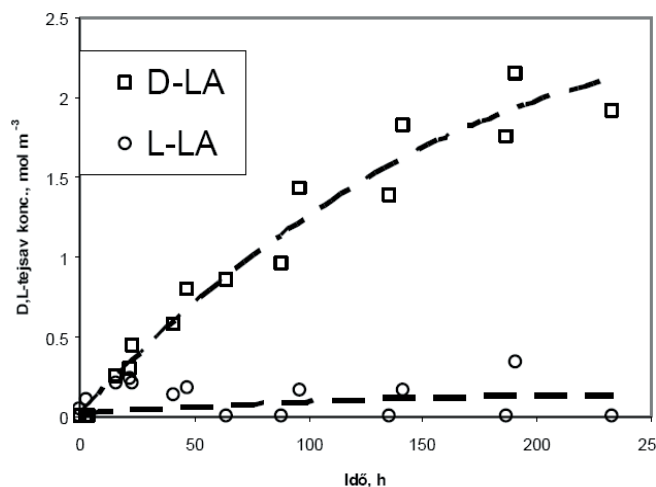
Enantiomerszeparáció pervaporációval, elektrodialízissel: linalol racém elegyhez  $\beta$ -ciklodextrin, optikailag aktív reagenst tettek és pervaporálták az oldatot.<sup>38</sup> A permeátum vizet és a reagenssel komplexet nem képező linalolt tartalmazott. A módszerrel 14 %-os optikai tisztaságú terméket kaptak.

Ionos folyadékot alkalmaztak Miyako és munkatársai<sup>39</sup> ibuprofén racém elegyének elválasztására enantioszelektív enzimikus reakciókkal kombinálva a membrán mindkét oldalán. Az egy lépésben elért optikai tisztaság 25 % volt.

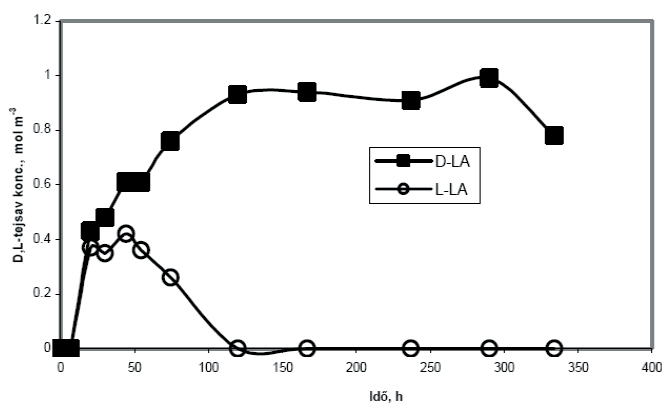
## 6. A tejsav optikailag aktív izomerjeinek elválasztása

A D- és L-tejsav optikai izomerek elválasztását támasztott rétegű folyadékmembránnal, valamint szilárd, optikailag aktív membránnal (pórusos polipropilén kapilláris membránnal és kerámia membránlappal) vizsgálták a

szerzők a PE, Műszaki Kémiai Kutató Intézetben.<sup>19-21,40</sup> Optikailag aktív szelektorként mindkét esetben az *N*-3,5-dinitrobenzoil-L-alanin-oktilésztert választották.



4a. Ábra.



4b. Ábra.

4. Ábra. A tejsav racém elegyének elválasztása membrán technikával

Elválasztás folyadékmembránnal: A szelektort toluolban (néhány esetben 1-oktanolban) oldották, amelyet ultraszűrővel rögzítettek, membránfázisként<sup>21,40</sup> a tartó réteg pórusaiba. Microdyn modulral (0,2  $\mu\text{m}$  pórusméretű, 0,04  $\text{m}^2$  felületű, 0,75 m hosszúságú, polipropilén csőmembrán), egy lépésben mintegy 33 %-os optikai tisztaságot kaptak tejsav esetében.<sup>19</sup> Hasonló elválasztást értek el alanin izomerjei elválasztásában. Celgard kapilláris (0,03  $\mu\text{m}$  pórusméretű, 1,4  $\text{m}^2$  felületű és 0,15 m hosszúságú) modulral szintén 30-34 % optikai tisztaságot mértek.<sup>20</sup> Ugyanakkor Microdyn kapilláris membrán (0,1  $\mu\text{m}$  pórusméretű, 0,2  $\text{m}^2$  felületű, 0,5 m hosszú membránmodul) nem mutatott mérhető szelektivitást a tejsav optikai izomerjeinek elválasztásában.<sup>21</sup>

Elválasztás királis membránnal: A királis reagens rögzítése mind a Microdyn kapilláris, mind a kerámia membránlap esetében adszorpcióval történt a pórusokba vitt, a szelektort tartalmazó oldatból, a toluol oldószer lassú elpárolgatásával. (A mintegy 3 cm átmérőjű, pórusos kerámia korongot a Pannon Egyetemen készítették<sup>20,21,40</sup>). A kísérletek során még a teljes optikai tisztaság is elérhető volt. A 4a. ábra a kerámia koronggal, míg a 4b. ábra a kapilláris modulral, a permeátum oldalra átjutott optikai

izomerek koncentrációját mutatják be az idő függvényében. Az optikai tisztaság az előbbi esetben elérte a 88 %-ot, míg a polipropilén modul esetében a 100 %-ot. Az ismételt mérések is hasonló eredményeket adtak. Különösen meglepő a 4b. ábrán az L-tejsav koncentrációjának lefutása, nevezetesen, hogy kezdeti növekvő értékről fokozatosan lecsökken az értéke. Az anyagátadás mechanizmusának megállapításához további vizsgálatok szükségesek. Az igen kedvező szelektivitás mellett, a membránon keresztüli anyagtranszport sebessége alacsony,  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  mol/(m<sup>2</sup>h) és az idővel fokozatosan csökken az értéke.<sup>21</sup> A transzport sebesség mintegy egy nagyságrenddel kisebb az optikailag aktív, szilárd membrán esetében a támasztott rétegű folyadékmembránhoz viszonyítva.

## 7. Következtetés

A membrán eljárások ígéretes, technológiai lehetőséget nyújtanak az optikailag aktív enantiomerek hatékony és gazdaságos elválasztására. Számos eljárást vizsgálnak és kapnak a kutatók biztató eredményeket kapnak, de az alkalmazható ipari eljárások kidolgozása még a jövő feladata. A kereskedelemben ma kapható membránmodulok lényegében egy „elméleti tényérszámú” műveleti egységek, amelyek nem biztosítanak egy lépésben megfelelő optikai tisztaságú terméket. Nagyon hosszú kapilláris modullal, az ellenáramot kihasználva, jelentősen növelhető az optikai tisztaság. Valójában a kapható membránmodulok szelektivitásának a növelése a cél, amely kulcsa egyrészt olyan optikailag aktív szelektor(ok) előállítására, amely igen nagy szelektivitást mutat az egyik enantiomerrel szemben, másrészt e szelektor megfelelő rögzítése a pórusos membrán belső felületére a szilárd, optikailag aktív membrán kialakítása céljából. Az eddigi eredményekből következik, hogy áttörésre van szükség a racém elegy optikai izomerjeinek elválasztásában a membrán-eljárások technológiai alkalmazásához.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az Országos Tudományos Kutatási Alapnak (No. 029272 és a No. 063615/06) a kutatási téma pénzügyi támogatásáért

## Hivatkozások

- Maier, N.M.; Franco, P.; Lindner, W. *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 3-33.
- Keurentjes, J. T. F.; Voermans, F. J. M. *In Chirality in Industry*; Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J., Eds.; John Wiley & Sons Ltd., **1997**, pp 157-179.
- Gupta, M.; Mattiason, B. *In Highly Selective in Biotechnology*, Blackie: London, **1994**, pp 7-33.
- Molnar M.; Székely E.; Simandi B; *J. Supercritical Fluids*, **2006**, *37*, 384-389
- Szekely E.; Simandi B.; Fogassy E.; Kemény S.; Kmetz I., *Chirality*, **2003**, *15*, 783-786
- Jacques, J.; Collet, A.; Willen, S. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley-Interscience: New York, **1981**.
- Mulder, M. *Basic principle of membrane technology*, Kluwer: Dordrecht, **1996**.
- Shinohara, K.; Aoki, T.; Oikawa, E. *Polymer* **1995**, *36(12)*, 2403-2405.
- Shinohara, K.; Aoki, T.; Kaneko, T.; Oikawa, E. *Polymer* **2001**, *42*, 351-355.
- Thoelen, C.; De Bruyn, M.; Theunissen, E.; Kondo, Y.; Vankelecom, I. F. J.; Grobet, P.; Yoshikawa, M.; Jacobs, P.A. *Journal of Membrane Science*, **2001**, *186*, 153-163.
- Aoki, T.; Tomizawa, S.; Oikawa, S-E. *J. Membrane Sci.* **1995**, *99*, 117-125.
- Kim, J. H.; Kim, J. H.; Jega, I. J.; Lee, K.H. *J. Membrane Sci.* **2003**, *213*, 273-283.
- Higuchi, A.; Higuchi, Y.; Furuta, K.; Yoon, B. O.; Hara, M.; Maniwa S.; Saitoh M.; Sanui K. *J. Membrane Sci.*, **2003**, *221*, 207-218.
- Higuchi, A.; Hayashi, A.; Kanda, N.; Sanui, K.; Kitamura, H. *J. Mol. Struct.* **2005**, *739*, 145-152.
- Higuchi, A.; Hashimoto, T.; Yonehara, M.; Kubota, N.; Watanabe, K.; Uemiyama, S.; Kojima, T.; Hara, M. *J. Membrane Sci.* **1997**, *130*, 31-39.
- Krieg, H. M.; Breytenbach, J. C.; Keizer, K. *J. Membrane Sci.* **2000**, *164*, 177-185.
- Masawaki, T.; Sasai, M.; Tone, S. *Journal of Chemical Engineering of Japan* **1992**, *25 (1)*, 33-38.
- Masawaki, T.; Matsumoto, S.; Tone, S. *J. Chem. Eng. Jpn.* **1994**, *27 (4)*, 517-522.
- Hadik, P.; Szabó, L. P.; Nagy, E. *Desalination* **2002**, *148*, 193-198.
- Hadik, P.; Kocsis, L.; Eniszné-Bódogh, L.; Szabó, L.P.; Nagy E. *Sep. Purif. Technol.* **2005**, *41*, 299-304.
- Hadik, P.; Szabó, L. P.; Nagy, E.; Farkas, Zs. *J. Membrane Sci.* **2005**, *251*, 223-232.
- Poncet, S.; Randon, J.; Rocca, J. *Sep. Sci. Technol.* **1997**, *32*, 2029-2038.
- Romero, J.; Zydney, A. L. *Biotechnol. Bioeng.* **2002**, *77*, 256-265.
- Randon, J.; Garnier, F.; Rocca, J. L.; Maisterrena, B. *J. Membrane Sci.* **2000**, *175*, 111-117.
- Yoshikawa, M.; Yonetani, K. *Desalination*, **2002**, *149*, 287-292.
- Noble, R. D.; Way, J. D. *Liquid membranes: theory and applications*, ACS Symposium Series, ACS, Washington DC, Maple Press Co.: New York, **1987**
- Noble, R. D.; Stern, S. A., *Membrane Separation Technology, Principles and Application*, Elsevier, **1995**
- Keurentjes, J. T. F.; Nabuurs, L.J.W.M., Vegter, E.A., *J. Membrane Sci.*, **1996**, *113*, 351-360
- Dzygiel, P.; Wiczorek, P.; Jonsson, J. A.; Milewska, M.; Kafarski, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9923-9932.
- Armstrong, D.W.; Jin, H. L. *Anal. Chem.* **1987**, *59 (18)*, 2237-2241.
- Pirkle, W. H.; Doherty, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4114-4116.
- Nagy, E.; Stelmaszek, J.; Gorska, L.; Ujhidy, A. *MKL* **1991**, *XLVI (9-10)*, 386-389.
- Krieg, H. M.; Botes, A. L.; Smit, M. S.; Breytenbach, J. C.; Keizer K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, *13*, 37-47.
- Westgate, S.; Vaidya, A. M.; Bell, G.; Halling, P. J. *Enzyme Microb. Technol.* **1998**, *22*, 575-577.
- Bélafiné Bakó, K. *MKL* **2002**, *57 (11)*, 420-442.
- Bélafiné Bakó, K. *MKL* **2005**, *60 (12)*, 425-429.
- Ding, H.B.; Carr, P.W.; Cussler, E.L., *AIChE Journal*, **1992**, *38*, 1493-1498
- Paris, J.; Jouve, C. M.; Nuel, D.; Moulin, P.; Charbit, F. *J. Membrane Sci.* **2004**, *237*, 9-14.
- Miyako, E.; Marnyama, T.; Kamiya, N.; Gato, M., *Chem. Commun.* **2003**, 2926-2927.
- Hadik, P., *Tejsav és optikai izomerjeinek elválasztása membrántechnika segítségével*, PhD disszertáció, PE Műszaki Kémiai Kutató Intézet, Veszprém, **2007**.

**Separation of optically active compounds: membrane process as promising techniques**

The increasing need for single enantiomers as key intermediates in chemical and pharmaceutical industry has induced a significant demand for efficient processes to resolve racemic mixtures. Apart from other promising concepts, e.g. different chromatographic methods, considerably efforts have been made also on the development of enantioseparation procedures based on membrane processes. Membrane separations often provide opportunities as cost-efficient alternatives to separations of components with similar physical-chemical properties. Technically, membrane separation processes are particularly suited for industrial application as they offer several attractive features as continuous operation mode convenient scale-up, ambient temperature processing, etc. There are two main types of membrane processes for enantioseparations, namely, direct separation on an "intrinsic" enantioselective polymer, or on a non-selective membrane as support porous matrix containing an enantioselective liquid phase. This paper gives a brief overview on different application methods of enantioseparations. Both methods mentioned above are promising processes for enantioseparation, but they are not industrial processes yet. The membrane methods could not provide high enough enantioselectivity in one step. To this purpose more efficient membrane processes and membranes as well as optically

active selectors are needed. There are also several separation processes combined with membrane layer, which might also serve effective industrial process.

The enantioseparation of racemic lactic acid was investigated using *N*-3,5-dinitrobenzoyl-L-alanine as a chiral selector, immobilized into the internal solid membrane interface or dissolved it into the liquid membrane placed into the membrane pores. In the former case, the liquid membrane containing the chiral selector was evaporated from the membrane pores, thus, the selector was deposited as an amorphous, solid layer on the internal membrane interphase. As a support material, among others, polypropylene hollow fiber module with effective membrane area of 0.2 m<sup>2</sup> and standard pore size of 0.1 μm (Microdyn Modulbau GMBH, Wuppertal, Germany) as well as porous ceramic disc with diameter of 3 x 10<sup>-2</sup> m, produced by University of Pannonia (Veszprém, Hungary) were applied adsorbing the selector onto the internal membrane interface. Figures 4a and 4b show that significant enantioseparation could be achieved by both membranes, though the mass transfer rates are rather low. According to the results obtained under batch operation conditions, the enantioseparation process should also work under continuous operational conditions. Taking into account the results obtained by membrane separation of the above racemic mixture, there is a great hope to achieve a breakthrough in its industrial application in the future.