



AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

NITROGÉNTARTALMÚ SZERVES VEGYÜLETEK HETEROGÉN KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSE: MÉRGEZŐDÉSI JELENSÉGEK, KEMOSZELEKTÍV ÁTALAKÍTÁSOK

Hegedűs László, PhD

*okl. vegyészmérnök
habilitált egyetemi docens*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Budapest

2025.

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezés a finomkémiai iparban (pl. gyógyszeripar) alkalmazott kémiai átalakítások egyik jellegzetes redukációs eljárása. Jellemzői a háromfázisú reakcióelegy, a szuszpendált, porszerű (pirofóros) katalizátor használata, a fázisok intenzív érintkeztetése (hatékony keverés), a nem túl magas hőmérséklet (max. 180 °C), valamint a kis és közepes nyomás (1–40 bar) alkalmazása.

Több redukálható funkciós csoport esetén azonban szelektivitási problémák is feléphetnek. Ráadásul, bizonyos esetekben katalizátorméreg-jellegű vegyületek (jellemzően nemkötő elektronpárral rendelkező nitrogén-, foszfor- vagy kéntartalmú szubsztrátumok) redukációját kell megvalósítani, amelyek viszont jelentős biológiai aktivitással rendelkeznek. Ezeket a vegyületeket általában nehéz hidrogénezni, mert jelentősen csökkenhet a katalizátor aktivitása, így csak nagyon hosszú reakcióidő alatt lehet elérni a teljes átalakulást. Emiatt a szokásosnál jóval több katalizátort kell használni, vagy olyan segédanyagokat (pl. savak), amelyek „védett formába” viszik át a hidrogénezendő vegyületet. Azonban ezek a módszerek nem mindig alkalmazhatók (pl. nagyon drága a katalizátor vagy savakra nagyon érzékeny a szubsztrátum), ezért más megoldásokat kell keresnünk.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén folytatott kutatómunkám során számos fontos és értékes gyógyszeripari intermedier, jellemzően nitrogéntartalmú szerves vegyületek, szintézisét dolgoztuk ki munkatársaimmal. Ezeknek az eljárásoknak az egyik közös jellemzője, hogy alkalmazásukkal gazdaságosabban lehet előállítani a kívánt termékeket a korábban alkalmazott technológiákhoz képest.

Kutatásaim célja egyrészt az volt, hogy pontosabb információkat kapjak a katalitikusan aktív fém és a szubsztrátum közti kölcsönhatásokról. Vizsgálni kívántam, hogy milyen tényezők és hogyan befolyásolják a katalizátor mérgeződését alkalmasan választott *N*-tartalmú modellvegyületek hidrogénezés során, milyen összefüggés van a szubsztrátum szerkezeti felépítése (tér- és elektronszerkezet) és a heterogén fémkatalizátor aktivitása, valamint szerkezete között. Fontos szempont volt továbbá, hogy a használt katalizátorok regenerálás nélküli visszaforgathatóságáról is alaposabb ismeretekkel rendelkezzek, mivel a drága, nemesfémtartalmú (pl. ródium, ruténium) katalizátorok többszöri felhasználása számos gazdasági-technológiai előnnyel (pl. költségcsökkenéssel) is jár.

Másrészt céljaim között szerepelt, hogy nagy gyakorlati (pl. gyógyszeripari) jelentőséggel rendelkező, nitrogéntartalmú szerves vegyületek kemoszelektív hidrogénezését megvalósítsam. Ennek érdekében vizsgáltam nitrilek, illetve alifás nitrovegyületek primer aminokká, *Schiff*-bázisok szekunder aminokká való átalakítását, valamint oxetánok és aze-tidinek hidrogenolízisét, anilinek gyűrűtelítését. Fontos szempont volt a reakcióparaméterek hatásának tanulmányozása, hogy meghatározzam a teljes konverzió, a legjobb termelés és szelektivitás eléréséhez szükséges optimális reakciókörülményeket. Nagy kihívásnak tűnt az *N*-heteroaromás nitrilek kemoszelektív, palládiumkatalizált redukciója a megfelelő primer aminokká [4-, 3- és 2-(aminometil)piridin], mert ebben az esetben lehetőség van piperidinszármazékok [4-, 3- és 2-(aminometil)piperidin] keletkezésére is, azaz a nitrilcsoport és a piringyűrű együttes hidrogénezésére.

Továbbá célul tűztem ki egyes hidrogénezési reakciók lejátszódásának és szelektivitásbeli eltéréseinek magyarázatát magas szintű kvantumkémiai számítások elvégzésével. Molekulaszerkezeti és -dinamikai, valamint energiaprofil-számításokkal, illetve sűrűségfüggvény-elmélet (DFT) alkalmazásával, realisztikus módon modellezve az egyes specieszeknek a katalitikusan aktív fémek felületén lejátszódó adszorpcióját, részletesebb információk kaphatók a katalizátorok és a szubsztrátumok közötti kölcsönhatásokról.

Összegezve, a kutatásaim során mindig az vezérelt, hogy a tudományos és a mérnöki szemléletet ötvözve olyan megoldásokat találjak, amelyek egyszerűen megvalósíthatók ipari méretű technológiákban is.

2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Az alkalmazott katalizátorok főleg kereskedelmi forgalomban kapható termékek, a hidrogénezendő vegyületek részben szintén kereskedelmi termékek voltak (különbéle nitrilek, (4-nitrofenil)ecetsav, 1-metilpirrol), míg a többi szubsztrátumot (1-metilpirrol-2-karbonsav-származékok, *transz*-2-arilnitrociklohexánok, (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)-bután-1-ol, *O*- és *N*-védett aminoszetán- és hidroxiazetidín-származékok) az általunk kidolgozott módszerekkel szintetizáltuk.

A hidrogénezési reakciókat vagy autoklávokban, vagy hagyományos, légköri nyomású, gázbürettával összekapcsolt készülékben hajtottuk végre. A nyomás alatt működő reaktorok korrózióálló acélból, illetve speciális bórszilikát és vastag falú üvegből, míg a légköri nyomású reaktorok normál, laboratóriumi célokra alkalmas üvegből készültek. A hatékony keverést mágneses meghajtású, gázbeszívós turbókeverők ($n = 1800 \text{ min}^{-1}$), illetve fűthető, mágneses keverők biztosították ($n = 1100 \text{ min}^{-1}$). A hidrogén adagolása automatikus gázadagoló rendszerrel vagy manuális módon valósult meg. Az autoklávok melegítése közvetlen módon, elektromos fűtéssel, illetve indirekt módon, vizes termosztáttal történt. A légköri nyomású reakciók szobahőmérsékleten játszódtak le.

A friss és használt katalizátorok jellemzését por-röntgendiffrakciós (XRD), röntgen-fotoelektron-spektroszkópiás (XPS), energiadiszipatív röntgenfluoreszcencia-spektroszkópiás (XRF), hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpció (NH₃-TPD), transzmissziós elektronmikroszkópiás (TEM), fajlagosfelület- és diszperzitásmérésekkel végeztük el. Mind a kiindulási anyagok, mind a termékek tisztaságát, valamint a reakciók lefutását jellemzően gázkromatográfiás (GC, GC-MS) mérésekkel ellenőriztük. Egyes esetekben tömegspektrométerrel kapcsolt folyadékromatográfiás (LC-MS) elemzésekkel is követtük a reakciókat. A kiindulási anyagok és a termékek azonosítását ¹H- és ¹³C-NMR-, egykristály-röntgendiffrakciós (SCXRD) mérésekkel, míg néhány szulfát- és hidroklorid-szerű szerkezetazonosítását XRD- és FT-IR-vizsgálatokkal végeztük el.

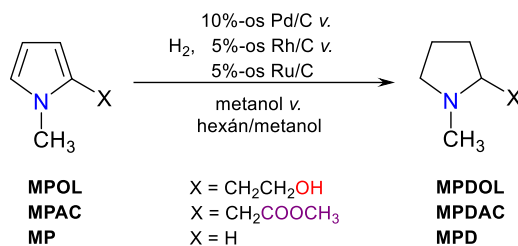
A kvantumkémiai számítások során az energiaprofilok meghatározásához PM3 szemiempirikus módszert, vagy Becke3LYP/6-31G* elméleti szinten a *Gaussian* programcsomag különböző változatait használtuk. Az adszorpció geometriáit és energiáit DFT-módszerrel, a *Quantum ESPRESSO* szoftvercsomag használatával számítottuk ki, a BME Szuperszámítógépen futtatva azt.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

3.1. A nitrogén katalizátormérgező hatása

3.1.1. Nemesfémek mérgezőségi sora

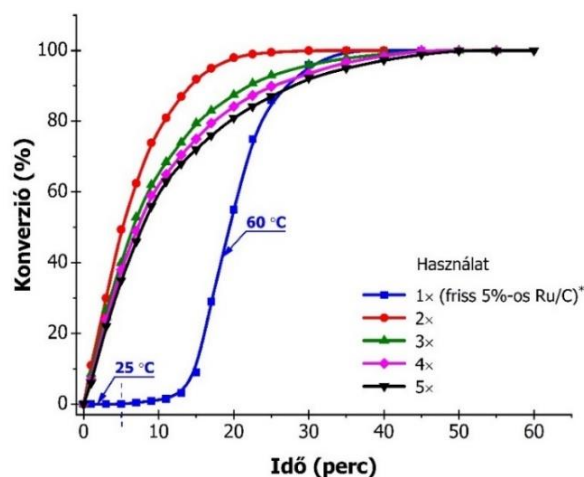
1. tézis: Pirrolok hidrogénezése (**1. ábra**) során megállapítottuk, hogy a palládiumnak, a ródiumnak és a ruténiumnak eltérő a méregtűrő képessége. Meghatároztuk ezen nemesfémek nitrogénre vonatkoztatott mérgezőségi sorát, ami csökkenő sorrendben a következő: $Pd > Ru >> Rh$. A különbségek elektronszerkezeti okokra, az adott nemesfémek *d*-elektronhéjainak betöltöttségében lévő eltérésekre, vezethetők vissza. [D1]



1. ábra. Pirrolok (**MPOL**, **MPAC**, **MP**) savmentes közegű hidrogénezése a megfelelő pirrolidin-származékokká (**MPDOL**, **MPDAC**, **MPD**) aktívszén-hordozós Pd-, Rh- vagy Ru-katalizátorral.

3.1.2. Aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátor visszaforgathatósága

2. tézis: Az 1-metilpirrol savmentes közegű, ruténiumkatalizált hidrogénezésekor azt találtuk, hogy az 5%-os Ru/C katalizátor regenerálás nélkül visszaforgatható aktivitáscsökkenés nélkül, 0,2 g·g⁻¹ katalizátor/szubsztrátum arány mellett. A ruténium azonban váratlan viselkedést mutatott az újrafelhasználások során, mert a friss katalizátor csak 60 °C-on működött, míg a visszaforgatott már szobahőmérsékleten is hatékonyan bizonyult (**2. ábra**). Kísérleti (előhidrogénezés) és spektroszkópiai (XPS) módszerekkel igazoltuk, hogy ennek a jelenségnek az oka a friss katalizátor katalitikusan aktív centrumainak felületén található finom eloszlású RuO₂-réteg. [D2]



2. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezése 5%-os Ru/C katalizátorral.

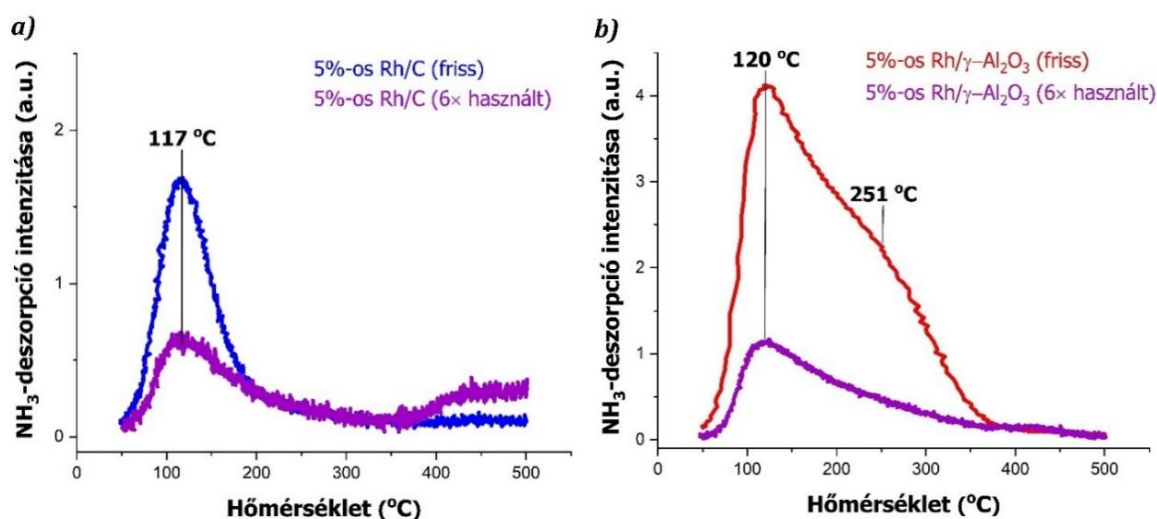
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g katalizátor, 50 cm³ metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar.

3. tézis: Megállapítottuk továbbá ugyanennél a Ru-katalizált hidrogénezési reakciónál, hogy kisebb katalizátormennyiségeknél (0,1 vagy 0,05 g·g⁻¹ arány) szignifikáns konverzió- és aktivitáscsökkenés lépett fel a katalizátor regenerálás nélküli alkalmazásakor és több katalitikus ciklus után, a termék (1-metilpirrolidin) bázikus nitrogénjének erős mérgező hatása miatt. Habár a használt 5%-os Ru/C ecetsavas utókezelése jobb eredményeket adott, mint a kezeletlen (0,05 g·g⁻¹ katalizátor/szubsztrátum arány, 25 °C), a ruténium mérgeződése nem kerülhető el ilyen módon. Mindazonáltal, a használt és regenerálatlan Ru/C katalizátor újrafelhasználása alternatív módszer lehet a finomkémiai iparban alkalmazott heterogén katalitikus hidrogénezési eljárásokban. [D2]

3.1.3. Hordozós ródiumpatalizátorok visszaforgathatósága

4. tézis: A pirrolgyűrű (1-metilpirrol) szintén savmentes közegű, különböző hordozókra (aktív szén, γ -alumínium-oxid) felvitt ródiumpatalizátorokkal végzett telítésekort azt ta-

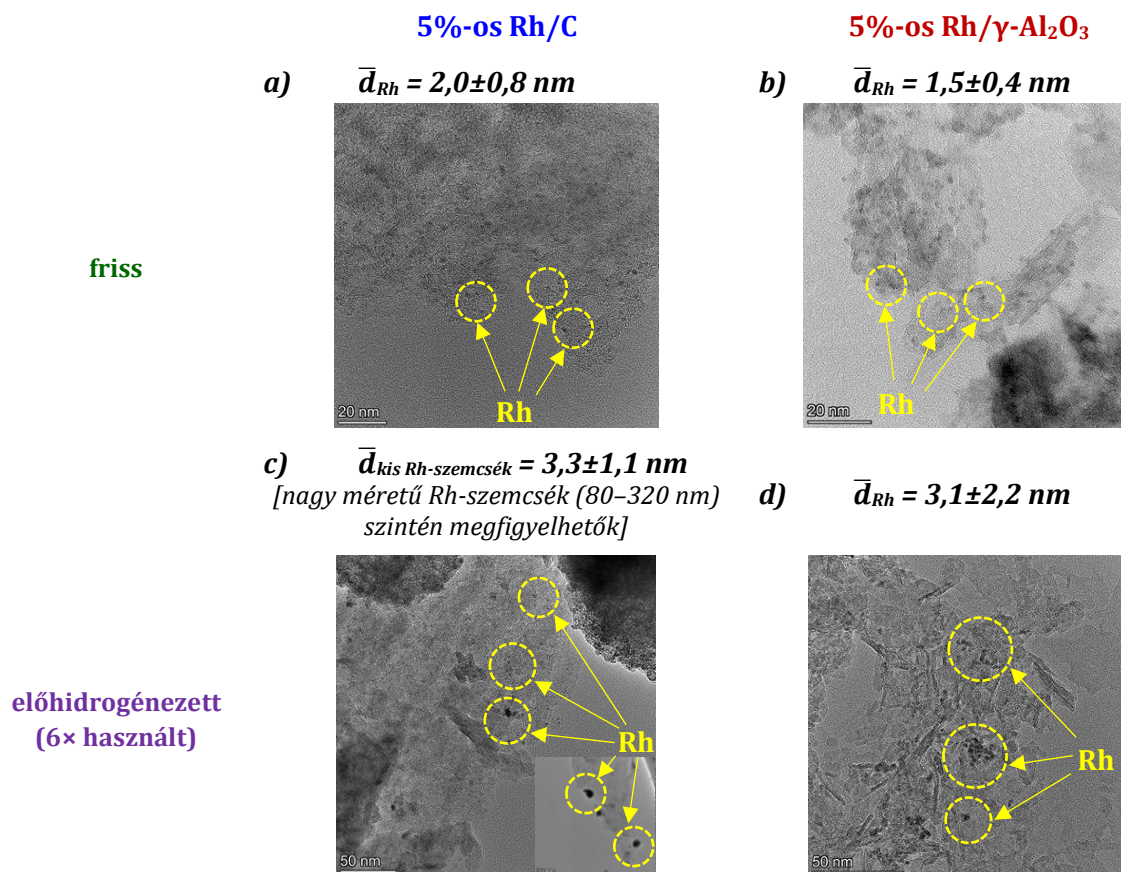
láltuk, hogy az 5%-os Rh/C, valamint az 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ katalizátorok hatékonyságában a jelentősen eltérő felületi savasságuk kulcsszereppel bír. Habár ezek a katalizátorok friss állapotban nagy aktivitással rendelkeznek már 25 °C-on és 0,1 g·g⁻¹ katalizátor/szubsztrátum aránynál, a visszaforgatásuk során azonban az 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ szignifikánsan kisebb méregtoleranciát mutatott, ami még jelentősebbé vált magasabb hőmérsékleteken (50, illetve 80 °C). NH₃-TPD-mérésekkel bizonyítottuk, hogy több méregmolekula (1-metilpirrolidin) adszorbeálódott a használt γ -alumínium-oxid-hordozós Rh-katalizátoron, mint az aktív szén hordozóra felvitt ródiumon (**3. ábra**). [D3]



3. ábra. A friss, illetve a 6× használt 5%-os Rh/C (**a**) és 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ (**b**) katalizátorok NH₃-TPD-profiljai.

5. tézis: Megállapítottuk továbbá ugyanezen Rh-katalizált hidrogénezési reakciónál, hogy az 5%-os Rh/C kisebb mennyiségénél (0,05 g·g⁻¹ arány) – még 50 °C-on is – szignifikáns konverzió- és aktivitáscsökkenés lépett fel, hasonlóan az 5%-os Ru/C-hez, a katalizátor regenerálás nélküli alkalmazásakor és több katalitikus ciklus után, a termék bázikus nitrogénjének erős mérgező hatása miatt. Bár jobb eredmények érhetők el a savval utókezelt 5%-os Rh/C alkalmazásával, azonban az 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ sokkal kisebb aktivitást és stabilitást mutatott, mint a kezeletlen, feltehetően a γ -Al₂O₃-hordozó szerkezetében és állagában bekövetkezett változások miatt, amiket a vizes savoldat okozott. A ródiium-nitrogén által okozott erős mérgeződése azonban – hasonlóan a ruténiumhoz – nem kerülhető el annak többszöri visszaforgatása során. [D3]

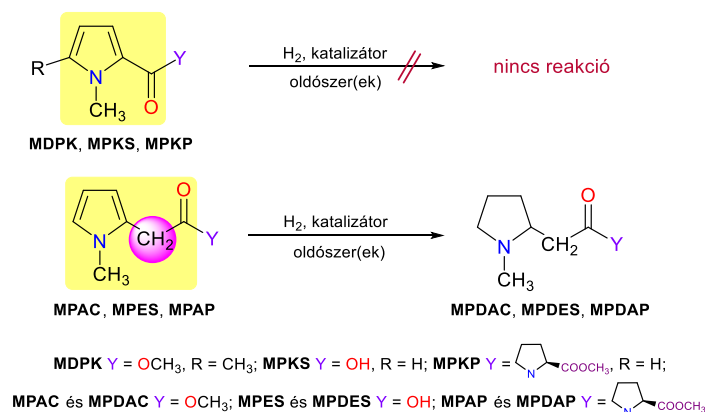
6. tézis: Meglepő módon azt találtuk az 1-metilpirrol savmentes közegű, előhidrogénezett ródiiumkatalizátorokkal végrehajtott gyűrűtelítésekor, hogy sem az 5%-os Rh/C, sem az 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ nem alakította át teljesen a kiindulási anyagot még friss állapotban sem. Ráadásul a katalitikus aktivitásuk, különösen a γ -alumínium-oxid hordozóra felvitt ródiumé, drasztikusan csökkent a többszöri visszaforgatásuk után. TEM- és diszperzításmérésekkel igazoltuk, hogy míg a friss 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ esetében az előhidrogénezés dezaktiváló hatását nem okozhatja a hozzáférhető ródiumfelület csökkenése (szintereződés, bármilyen molekula blokkoló hatása), addig az 5%-os Rh/C-nél az előhidrogénezésnek köszönhető szintereződésnek tudható be már a friss katalizátornál megfigyelt dezaktiválódás. A többszöri használat után a Rh-részecskék igen jelentős méretnövekedése volt kimutatható mindkét Rh-katalizátornál, azonban az aktív helyek mérgeződése is jelentős szerepet játszhat az aktivitáscsökkenésekben (**4. ábra**). [D3]



4. ábra. Az 5%-os Rh/C, illetve 5%-os Rh/ γ -Al₂O₃ katalizátorok TEM-felvételei és átlagos szemcseátmérői friss (**a, b**), valamint 6× használt és előhidrogénezett (**c, d**) formákban.

3.1.4. Katalitikusan nem hidrogénezhető pirrolok

7. tézis: Az 1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonsav és két származékának (észter, illetve amid) heterogén katalitikus hidrogénezésekor azt találtuk, hogy nem alakíthatók át a megfelelő pirrolidinekké sem hordozós nemesfém (Pd/C, Ru/C, Rh/C), sem vázkatalizátoron (Raney[®]-Ni), még erélyes reakciókörülmények között (100 bar, 130 °C) sem, míg a megfelelő pirrolecetsav-származékok igen (**5. ábra**). Kvantumkémiai számításokkal igazoltuk, hogy ez a váratlan jelenség nem a hidrogénezendő vegyületek különböző reaktivitására, hanem az eltérő adszorpciós módjaikra vezethető vissza, amit a pirrolgyűrű 2-es helyzetében levő oldalcsoport kis mértékű, egy metilencsoporttal (–CH₂–) való, eltérése okozott. [D4]

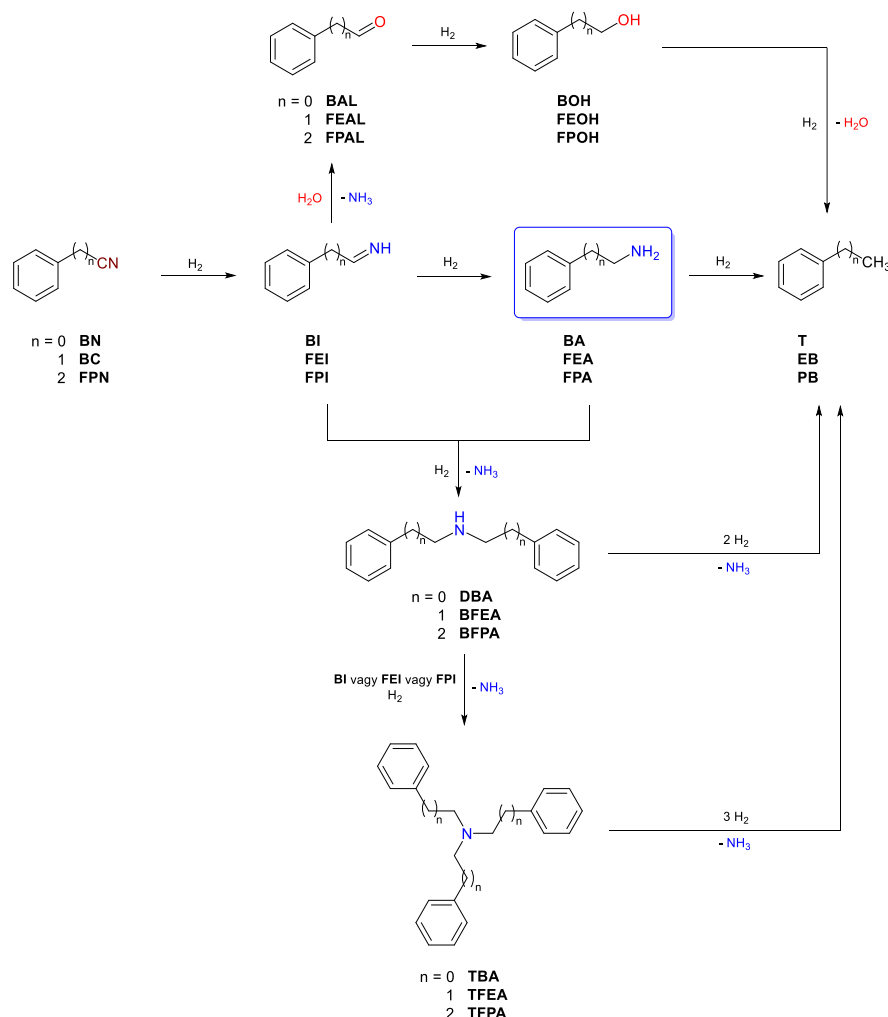


5. ábra. Különbségek néhány pirrolszármazék (**MDPK, MPKS, MPKP, MPAC, MPES, MPAP**) heterogén katalitikus hidrogénezésben.

3.2. Nitrilek kemoszelektív hidrogénezése primer aminokká

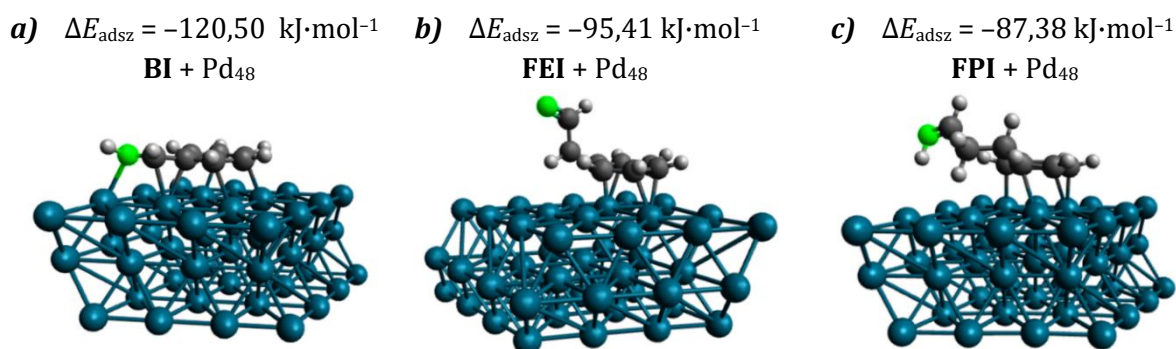
3.2.1. A benzonitril és homológ vegyületeinek Pd-katalizált átalakítása

8. tézis: Új, szelektív, heterogén katalitikus hidrogénezési módszert fejlesztettünk ki nitrilek primer aminokká való átalakítására (**6. ábra**). Benzonitril redukciójában teljes konverziót, kitűnő preparált termelést (90%) és primeramin-szelektivitást (95%) értünk el enyhe reakciókörülmények között (30 °C, 6 bar), Pd/C katalizátorral, egymással nem elegyedő oldószerekben (víz/diklórmetán), savas karakterű adalék (NaH₂PO₄) jelenlétében. Továbbá a terméket (benzil-amin) nagy tisztasággal (>99%) kaptuk meg bármilyen tisztítási eljárás alkalmazása nélkül. [D5]



6. ábra. Lehetséges reakcióutak a benzonitril (BN), a benzil-cianid (BC) és a 3-fenilpropionitril (FPN) nemesfémek által katalizált hidrogénezésében.

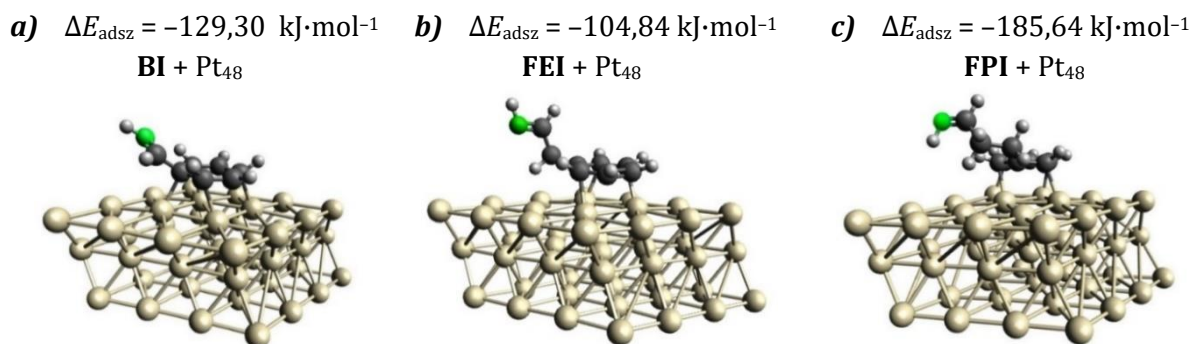
9. tézis: Az új hidrogénezési módszerünk kiterjeszhetőségének vizsgálata során azt találtuk, hogy a benzil-cianid, illetve a 3-fenilpropionitril palládiumkatalizált redukciójakor csak kisebb kemoszelektivitással (45, illetve 26%) és hozammal (40, illetve 20%) képződtek a kívánt primer aminok (2-feniletil-amin, 3-fenilpropil-amin). Magas szintű kvantumkémiai számításokkal valószínűsítettük, hogy a szelektivitáscsökkenés nem a melléktermékek képződéséhez vezető reakciókban résztvevő iminek (benzaldimin, 2-feniletil-imin és 3-fenilpropil-imin) és aminok (benzil-amin, 2-feniletil-amin és 3-fenilpropil-amin) lényegesen különböző reaktivitására, hanem az imintípusú intermedierek eltérő adszorpció módjaira vezethető vissza (**7. ábra**). [D6,D7]



7. **ábra.** A benzaldimin (BI) (a), a 2-fenilet-il-imin (FEI) (b) és a 3-fenilpropil-imin (FPI) (c) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai és energiái (ΔE_{adsz}) egy Pd₄₈ háromrétegű (111) fémfelületen.

3.2.2. A benzonitril és homológ vegyületeinek platinakatalizált hidrogénezése

10. tézis: Ugyanezen nitrilek hidrogénezésekor a különböző hordozós nemesfém katalizátorok (Pt/C, Pt/ γ -Al₂O₃, Rh/C, Rh/ γ -Al₂O₃, Ru/C, Ir/C) közül a 10%-os Pt/C alkalmazásakor lényegesen jobb primeramin-szelektivitást (57, illetve 59%) és preparált termelést (58, illetve 59%) értünk el a benzil-cianid, valamint a 3-fenilpropionitril Pd-katalizált hidrogénezéséhez képest. Benzonitril esetében viszont kisebb szelektivitással (68%) és termeléssel (70%) kaptuk meg a primer amin, mint palládiummal. Magas szintű kvantumkémiai (DFT) számításokkal valószínűsítettük (8. **ábra**), hogy a Pt-katalizált nitrilhidrogénezéseknél is döntően az imintípusú intermedierek eltérő erősségű adszorpciós kölcsönhatásaira vezethető vissza a primeramin-szelektivitásokban tapasztalt szignifikáns eltérések. Megállapítottuk, hogy az iminek fenilcsoportjaihoz kapcsolódó változatos hosszúságú oldalláncok, azaz geometriai tényezők, is befolyásolhatják a melléktermékek képződését. [D8]

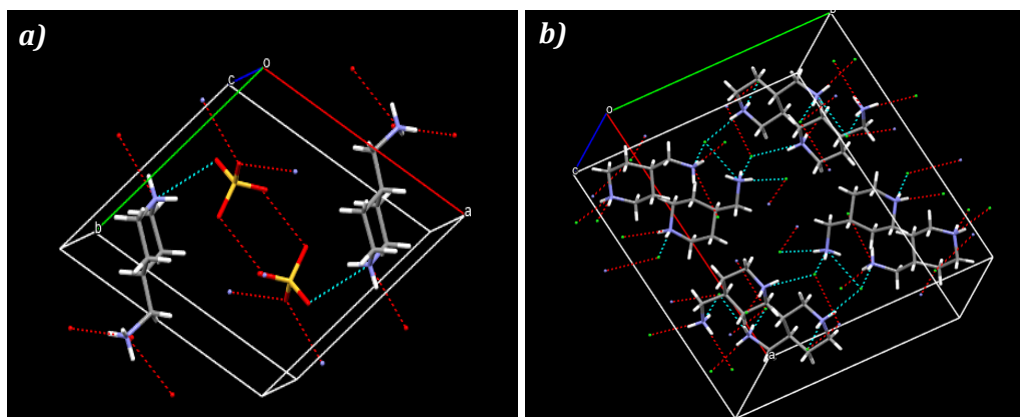


8. **ábra.** A benzaldimin (BI) (a), a 2-fenilet-il-imin (FEI) (b) és a 3-fenilpropil-imin (FPI) (c) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai és energiái (ΔE_{adsz}) egy Pt₄₈ háromrétegű (111) fémfelületen.

3.2.3. N-Heteroaromás nitrilek palládiumkatalizált hidrogénezése

11. tézis: Kemoszelektív hidrogénezési eljárást dolgoztunk ki az N-heteroaromás 4-piridinkarbonitril palládiumkatalizált átalakítására 4-(aminometil)piridinné vagy 4-(aminometil)piperidinné. Igazoltuk, hogy a módszerrel egyszerűen, csak a savas adalék (H₂SO₄) mennyiségének változtatásával (0,5 vagy 1,0 H₂SO₄/nitril mólarány) elérhetők külön-külön a kívánt primer aminok kiváló preparált termeléssel (98–99%) és szelektivitással (93, illetve 98%), amiket a nagy illékonyosságuk miatt célszerű sók formájában izolálni. Ezen új 4-(aminometil)piridinium- és 4-(ammóniometil)piperidinium-szulfátok, illetve a

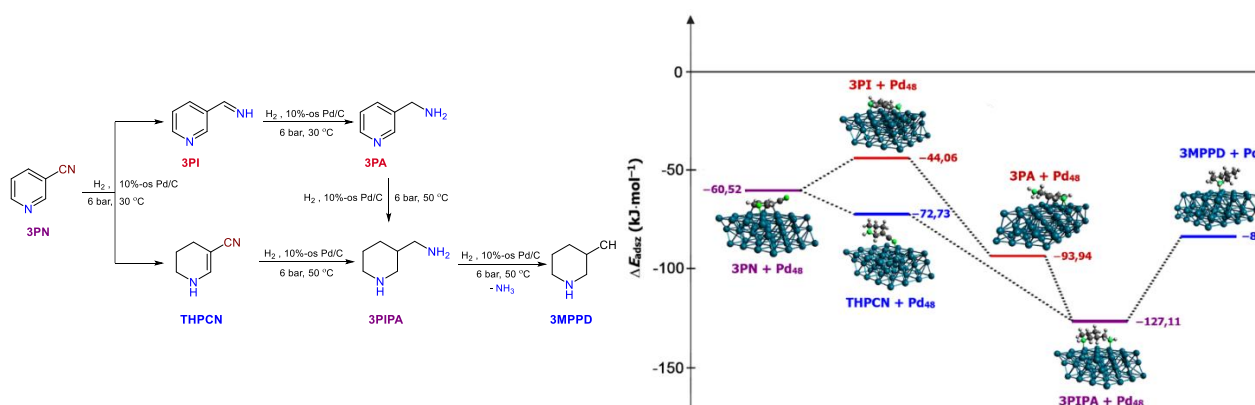
4-(ammóniometil)piperidinium-dihidroklorid összetételét és szerkezetét XRD- és FT-IR-mérésekkel bizonyítottuk (**9. ábra**). [D9,D10]



9. ábra. A 4-(ammóniometil)piperidinium-szulfát (**a**) és a 4-(ammóniometil)piperidinium-dihidroklorid (**b**) XRD-mintázataiból DASH-programmal létrehozott kristályszerkezetek egységcellái.

12. tézis: Az *orto*-, illetve *meta*-helyzetben szubsztituált piridinkarbonitril hidrogénezésekor azt találtuk, hogy a sztérikus hatás jelentősen befolyásolja a primer aminra vonatkozó szelektivitást. Az egyes konstitúciós izomerek között csökkenő trendet tapasztaltunk a primeramin-szelektivitásban, ami mind a piperidin-, mind a piridinszármazékok esetében a következő volt: *para*- > *meta*- > *orto*-szubsztituált vegyületek. Habár közepes, de – a nemesfém katalizátorokkal, különösen palládiummal, elért irodalmi eredményekhez képest – lényegesen jobb primeramin-szelektivitást (58%) értünk el a 2-(aminometil)piridinre vonatkozóan egy nagy diszperzitású ($D = 0,5$), 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor használatával, ami a katalizátor típusának és a reakciókörülmények együttes hatásának tudható be. [D9]

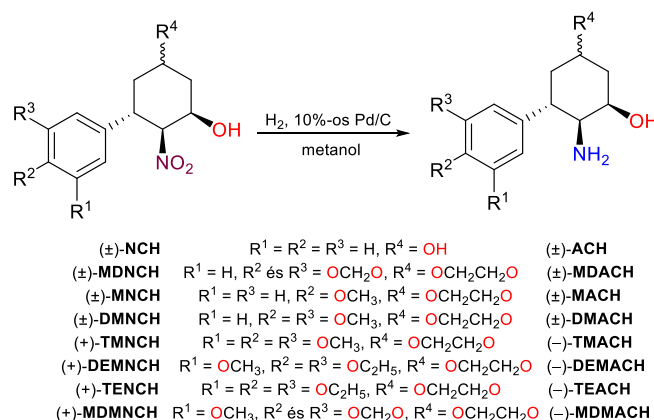
13. tézis: Magas szintű DFT-számításokkal szintén valószínűsítettük, hogy ezen piridinkarbonitrilek Pd-katalizált hidrogénezésében a szelektivitásbeli eltérések elsősorban az imin-intermedierek, a primer aminok, valamint a jellemző melléktermékek (tetrahidropiridin-3-karbonitril vagy 3-metilpiperidin) és a palládium közötti eltérő adszorpciós kölcsönhatásaiból származnak (**10. ábra**). Ezen különbségek befolyásolhatják a melléktermékek képződését mind a katalizátor felületén, mind a reakcióelegyben. [D9]



10. ábra. A 3-piridinkarbonitril (3PN) hidrogénezésének számított adszorpciós energiaprofiljai (ΔE_{adsz}) 3-(aminometil)piridin (3PA) és/vagy 3-(aminometil)piperidin (3PIPA) képződése során egy háromrétegű Pd₄₈-klaszter (111) felületén.

3.3. Alifás, ciklusos nitrovegyületek palládiumkatalizált hidrogénezése

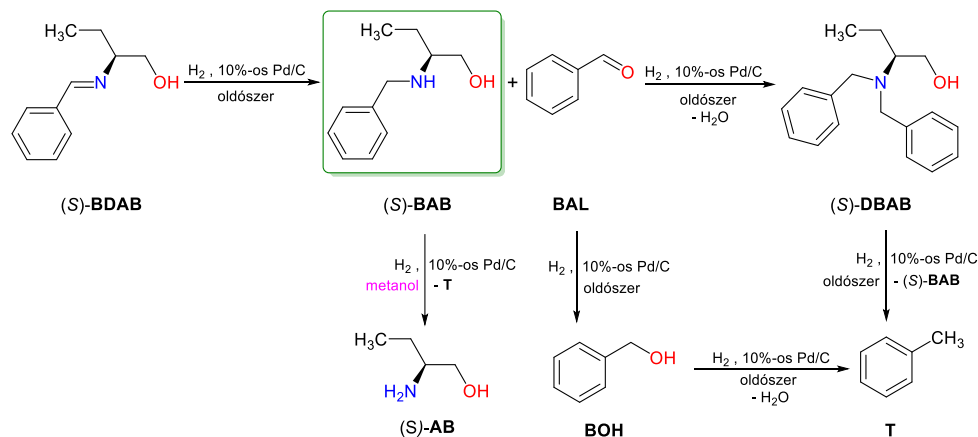
14. tézis: Számos *transz*-2-aryl nitrociklohexán-származék palládiumkatalizált hidrogénezésében (**11. ábra**) azt találtuk, hogy – függően a fenilcsoport és a ciklohexángyűrű két vagy több oxigénatomot tartalmazó, nagy térkitöltésű szubsztituenseitől – a nitrocsoport teljes konverziója csak viszonylag nagy nyomáson (12 bar) és magas hőmérsékleten (60–80 °C) játszódott le. Molekulaszerkezeti számításokkal igazoltuk, hogy bár a nitrocsoport adszorpciója szterikus okok miatt (az aromás gyűrű merőleges a ciklohexánvázra) nem preferált, a síkszerű szerkezetek kialakulása kis energiaigénnyel járó folyamat, ami enyhe körülmények között is (25 °C) végbemehet. Így ezen hidrogénezési reakciók kimenetelét a kiindulási anyagok és a termékek adszorpció-s-deszorpció tulajdonságai határozzák meg. [D11–D13]



11. ábra. Különböző *transz*-2-aryl nitrociklohexán-származékok (NCH-k) palládiumkatalizált hidrogénezése a megfelelő ciklohexil-aminokká (ACH-k).

3.4. Egy prekursor Schiff-bázis hidrogénezése palládiumon

15. tézis: Hatékony és környezetbarát módszert dolgoztunk ki nagy tisztaságú (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol (>96%), egy nagy gyakorlati jelentőségű rezolválószert, előállítására a megfelelő Schiff-bázis Pd-katalizált hidrogénezésével (**12. ábra**), enyhe reakciókörülmények között (25 °C, légköri nyomás). Igazoltuk, hogy a termék tisztaságára jelentős hatással volt a Schiff-bázis előállítási módja (50 °C, toluol, izolálás), valamint a hidrogénezési reakcióban szintén optimálisnak talált toluol oldószer anyagi jellemzői (apoláris, szénhidrogén-jellegű), amelyek jelentősen csökkentették a hidrogenolitikus mellékreakciók esélyét. Hexán alkalmazásakor azonban azt találtuk, hogy termék kiválás következett

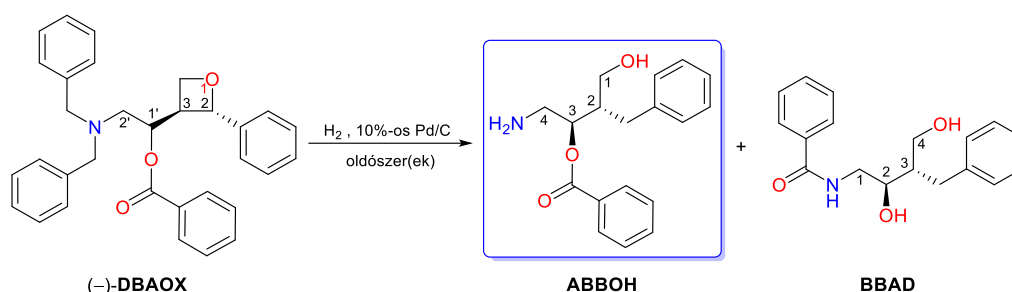


12. ábra. Lehetséges reakcióutak az (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol [(*S*)-BDAB] Pd-katalizált hidrogénezésében.

be, de meglepő módon közel teljes konverzióval játszódott le a *Schiff*-bázis átalakulása, és rendkívül nagy tisztaságú (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol (99,5%) keletkezett egy lépésben. A preparált termelés csökkent (72%), azonban ez az „átkristályosító” hidrogénezési módszer számos új lehetőséget nyújthat ezen típusú átlakítások megvalósítására (kisebbségi oldószer- és készülékigény, illetve rövidebb műveleti idő). [D14]

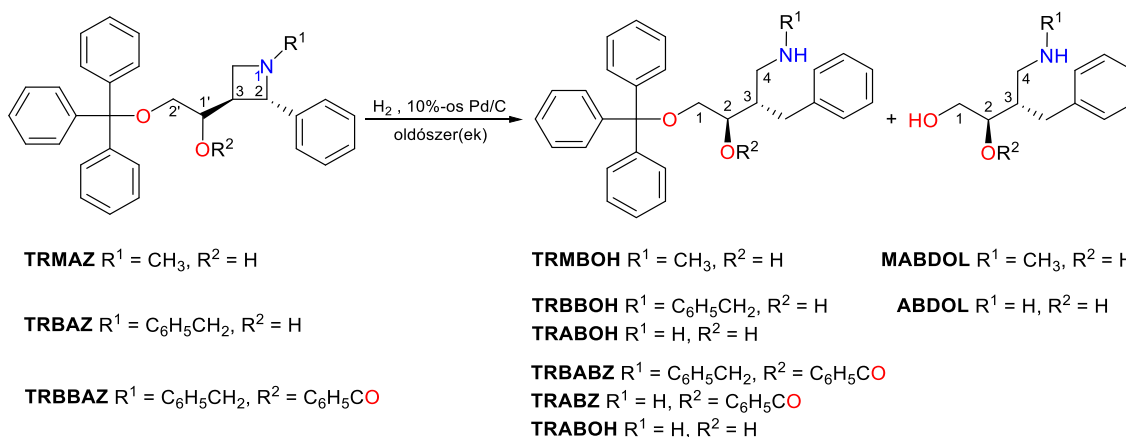
3.5. Védett oxetán- és azetidinszármazékok Pd-katalizált hidrogenolízise

16. tézis: Hatékony és szelektív módszert dolgoztunk ki egy optikailag aktív, *N*-védett aminoszetán palládiumkatalizált hidrogenolízisére, amivel enyhe reakciókörülmények között (10 bar, 30 °C) állítottunk elő egy fontos és értékes 1,4-aminoalkohol-származékot (**13. ábra**). Megállapítottuk, hogy az oxetángyűrű felnyitásának, valamint az *N*-debenzilezési reakciónak a kemoszelektivitása és a termék preparált termelése (87%) alkalmasan választott oldószerkelettel (diklórometán/metanol = 7:3) növelhető. A metanol protikus és poláris oldószerként nagyon hatékony a hidrogenolízisben és gyorsítja a reakciót, míg a diklórometán gátolja a mellékreakciókat. [D15]



13. ábra. A (2*S*,3*S*,1'*S*)-(-)-3-[1'-benzoiłoxi-2'-(dibenzilamino)etil]-2-feniloxetán [(-)-DBAOX] palládiumkatalizált hidrogenolízise.

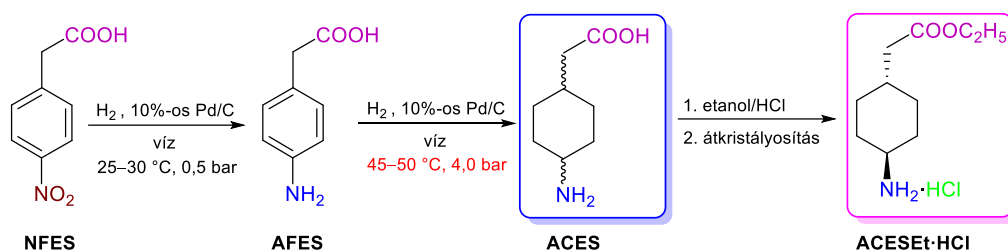
17. tézis: Hatékony és szelektív módszert dolgoztunk ki *N*- és *O*-védett hidroxiazetidinek Pd-katalizált hidrogenolízisére, szintén fontos és értékes 1,4-aminoalkohol-származékok előállítására (**14. ábra**), enyhe reakciókörülmények között (1 bar, 30 °C). Megállapítottuk, hogy az azetidinyűrű felnyitásának, és az *N*-debenzileződési reakciónak a kemoszelektivitása alkalmasan választott oldószerrel (tetrahydrofuran) növelhető. Az így előállított különféle 1,4-aminoalkoholokból nagy gyakorlati jelentőséggel bíró pirrolidinszármazékok (gyógyszeripari intermedierek) szintetizálhatók. [D16]



14. ábra. A *transz-N*-metil- és *N*-benzil(tritoxi)azetidinek (**TRMAZ**, **TRBAZ**, **TRBBAZ**) palládiumkatalizált hidrogenolízise.

3.6. A *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl előállítása – Ipari méretű fejlesztés és megvalósulás

18. tézis: Innovatív, ipari méretekben megvalósított és a termelésben is bevezetett hidrogénezési eljárást fejlesztettünk ki a 2-(4-nitrofenil)ecetsav átalakítására *cisz/transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsavvá (**15. ábra**). Az alkalmazott katalizátor (10%-os Pd/C), az alacsony hőmérséklet (45–50 °C) és kis nyomás (4 bar), a vizes reakcióközeg számos technológiai előnyt jelent mind a berendezések, mind a környezeti terhelés szempontjából. A hidrogénezett termékből többlépéses szintézisben cariprazine·HCl állítható elő, ami egy originális, magyar fejlesztésű, skizofrénia- és depresszióellenes hatású gyógyszer hatóanyaga. [D17,D18]



15. ábra. A 2-(4-nitrofenil)ecetsav (**NFES**) Pd-katalizált hidrogénezése *cisz/transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsavvá (**ACES**), majd továbbalakítása *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl-dá (**ACESEt·HCl**).

4. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA

A drága, hordozós nemesfém katalizátorok (pl. Ru/C, Rh/C) visszaforgathatósága költséghatékony megoldást jelenthet egy adott hidrogénezési technológiában. Azonban az aktivitáscsökkenésük vagy a teljes dezaktiválódásuk a katalizátorméreg-jellegű vegyületek átalakítása, illetve az ilyen típusú termékek keletkezése során problémát okoz. Bizonyos esetekben a katalizátor előkezelése (Ru/C előhidrogénezése) csökkentette a nitrogéntartalmú, erősen bázikus termékek által okozott mérgeződést, míg máskor (Rh/C) a savas utókezelésnek volt kedvező hatása, bár nem szüntette meg teljesen a mérgeződést.

Az előállított primer aminok fontos és értékes intermediereként használatosak különféle vegyi anyagok (gyógyszerek, adalékanyagok, mezőgazdasági vegyszerek) előállításához. Az új nitrilhidrogénezési módszerünket összehasonlítva a vegyiparban jellemzően alkalmazott eljárásokkal elmondható, hogy az számos előnnyel rendelkezik biztonságtechnikai, környezetvédelmi és gazdaságossági szempontokból. Mivel az aktívszén-hordozós nemesfém katalizátorok sokkal kevésbé pirofósak, mint a Raney®-nikkel, így sokkal biztonságosabb módon alkalmazhatók. Habár a nemesfém-tartalmú katalizátorok jelentősen drágábbak, mint a Raney®-Ni, a regenerálásuk gazdaságosan megvalósítható. A Pd/C vagy Pt/C katalizátor az elterjedten használt zománcozott autoklávokban gond nélkül alkalmazható, azonban a Ni-katalizált hidrogénezéseket a drágább, korrózióálló acélból készült berendezésekben kell megvalósítani. Továbbá a szokásos eljárásokban használt ammónia károsíthatja a réz-tartalmú alkatrészeket. A vizsgált és hatásosnak talált szerves oldószerek között a diklórmetán jelenti a legnagyobb technológiai problémát a nagy illékonysága miatt, azonban ipari alkalmazása még nem tiltott. A melléktermékként keletkező szervesetlen foszfát- és szulfátsók ártalmatlanítása jelenleg is megoldott a gyógyszergyárak szennyvízkezelőiben.

Az 1,2- és 1,4-aminoalkoholok előállítására kidolgozott hatékony és kemoszelektív hidrogénezési módszereinknek köszönhetően nagy tisztaságú termékeket lehet előállítá-

ni, amiket iparilag fontos rezolválási eljárásokban (például az (S)-(+)-2-(benzilamino)-bután-1-ol alkalmazása a *cis*- vagy *transz*-permetrinsav enantiomerjeinek előállítására), illetve fontos és értékes gyógyszeripari intermedierek (optikailag aktív pirrolidinek) szintézisében lehet használni, amiket továbbalakítva például a balanol és származékai kapathatók meg.

A 2-(4-nitrofenil)ecetsav palládiumkatalizált hidrogénezési – a világ számos országában szabadalommal védett – eljárásának nagy gyakorlati jelentőségét bizonyítja, hogy jelenleg is ezt a technológiát alkalmazzák a Richter Gedeon Nyrt.-ben a *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl, a cariprazine egyik kulcsintemedierjének, előállításában.

5. A TÉZISEKHEZ KAPCSOLÓDÓ SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

- [D1] **Hegedűs, L.**;[✉] Máthé, T. Hydrogenation of pyrrole derivatives Part V. Poisoning effect of nitrogen on precious metal on carbon catalysts, *Applied Catalysis A: General* **2002**, *226*, 319–322. DOI: [10.1016/S0926-860X\(01\)00898-5](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00898-5) (D1; IF: 1,915; FI: 34)
- [D2] **Hegedűs, L.**;[✉] Szőke-Molnár, K.; Sajó, I.E.; Srankó, D.F.; Schay, Z. Poisoning and reuse of supported precious metal catalysts in the hydrogenation of *N*-heterocycles Part I. Ruthenium-catalysed hydrogenation of 1-methylpyrrole, *Catalysis Letters* **2018**, *148*, 1939–1950. DOI: [10.1007/s10562-018-2406-4](https://doi.org/10.1007/s10562-018-2406-4) (Q2; IF: 2,372; FI: 13)
- [D3] **Hegedűs, L.**;[✉] Nguyen, T.T.T.; Lévy, K.; László, K.; Sáfrán, Gy.; Beck, A. Poisoning and reuse of supported precious metal catalysts in the hydrogenation of *N*-heterocycles Part II. Hydrogenation of 1-methylpyrrole over rhodium, *Catalysts* **2022**, *12*, 730. DOI: [10.3390/catal12070730](https://doi.org/10.3390/catal12070730) (Q2; IF: 3,9; FI: 6)
- [D4] **Hegedűs, L.**;[✉] Máthé, T.; Keglevich, Gy. Hydrogenation of pyrrole derivatives Part VI. An exception: catalytically unhydrogenable pyrroles, *Applied Catalysis A: General* **2003**, *245*, 179–183. DOI: [10.1016/S0926-860X\(02\)00636-1](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(02)00636-1) (D1; IF: 2,825; FI: 7)
- [D5] **Hegedűs, L.**;[✉] Máthé, T. Selective heterogeneous catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines in liquid phase Part I. Hydrogenation of benzonitrile over palladium, *Applied Catalysis A: General* **2005**, *296*, 209–215. (Erratum, *Applied Catalysis A: General* **2006**, *302*, 336.) DOI: [10.1016/j.apcata.2005.08.024](https://doi.org/10.1016/j.apcata.2005.08.024) (D1; IF: 2,728; FI: 100)
- [D6] **Hegedűs, L.**;[✉] Máthé, T. Kárpáti, T. Selective heterogeneous catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines in liquid phase Part II. Hydrogenation of benzyl cyanide over palladium, *Applied Catalysis A: General* **2008**, *349*, 40–45. DOI: [10.1016/j.apcata.2008.07.012](https://doi.org/10.1016/j.apcata.2008.07.012) (D1; IF: 3,190; FI: 39)
- [D7] Lévy, K.; Tóth, K.D.; Kárpáti, T.; **Hegedűs, L.**[✉] Heterogeneous catalytic hydrogenation of 3-phenylpropionitrile over palladium on carbon, *ACS Omega* **2020**, *5*, 5487–5497. DOI: [10.1021/acsomega.0c00125](https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00125) (Q1; IF: 3,512; FI: 10)
- [D8] Lévy, K.; Kárpáti, T.; **Hegedűs, L.**[✉] Selective hydrogenation of benzonitrile and its homologues to primary amines over platinum, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2021**, *101*, 279–292. DOI: [10.1016/j.jiec.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.06.002) (Q1; IF: 6,760; FI: 19)
- [D9] Lévy, K.; Madarász, J.; **Hegedűs, L.**[✉] Tuning the chemoselectivity of the Pd-catalysed hydrogenation of pyridinecarbonitriles: An efficient and simple method for preparing pyridyl- or piperidylmethylamines, *Catalysis Science & Technology* **2022**, *12*, 2634–2648. DOI: [10.1039/D1CY02295D](https://doi.org/10.1039/D1CY02295D) (Q2; IF: 5,0; FI: 7)
- [D10] Madarász, J.; **Hegedűs, L.**[✉] Novel crystalline salts of 4-piperidyl- and 4-pyridylmethylamines prepared by catalytic hydrogenation of 4-pyridinecarbonitrile: Crystallographic unit cells based on powder XRD patterns by using the *DASH* program package, *Crystals* **2024**, *14*, 938. DOI: [10.3390/cryst14110938](https://doi.org/10.3390/cryst14110938) (Q2; IF: 2,4; FI: 1)

- [D11] Szántó, G.; Kádas, I.; Kárpáti, T.; **Hegedűs, L.**[✉] Hydrogenation of (\pm)-*trans*-2-arylnitrocyclohexane derivatives over palladium, *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* **2010**, 99, 85–92. DOI: [10.1007/s11144-009-0100-7](https://doi.org/10.1007/s11144-009-0100-7) (Q3; IF: –; FI: 1)
- [D12] Varró, G.; **Hegedűs, L.**; Simon, A.; Balogh, A.; Grün, A.; Leveles, I.; G. Vértessy B.; Kádas, I.[✉] The first enantioselective total synthesis of (–)-*trans*-dihydronarciclasine, *Journal of Natural Products* **2017**, 80, 1909–1917. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.7b00208](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00208) (D1; IF: 3,885; FI: 17)
- [D13] Varró, G.; Mattyasovszky, L.; Grün, A.; Simon, A.; **Hegedűs, L.**; Kádas, I.[✉] Highly stereoselective synthesis of *trans*-dihydronarciclasine analogues, *Synthesis* **2018**, 50, 625–643. DOI: [10.1055/s-0036-1591514](https://doi.org/10.1055/s-0036-1591514) (Q1; IF: 2,867; FI: 3)
- [D14] **Hegedűs, L.**[✉] Miskolczi, S.; Bánsághi, Gy.; Székely, E.; Faigl, F. Synthesis of (*S*)-(+)–2-(*N*-benzylamino)butan-1-ol from its Schiff base by catalytic hydrogenation over palladium, *Current Green Chemistry* **2015**, 2, 312–318. DOI: [10.2174/2213346102666150211001310](https://doi.org/10.2174/2213346102666150211001310) (IF: –; FI: 1)
- [D15] Kovács, E.; Thurner, A.; Farkas, F.; Faigl, F.; **Hegedűs, L.**[✉] Hydrogenolysis of *N*-protected amino oxetanes over palladium: An efficient method for a one-step ring opening and debenzoylation reaction, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, 339, 32–36. DOI: [10.1016/j.molcata.2011.02.008](https://doi.org/10.1016/j.molcata.2011.02.008) (Q1; IF: 2,947; FI: 11)
- [D16] Kovács, E.; Faigl, F.; Mucsi, Z.; Nyerges, M.; **Hegedűs, L.**[✉] Hydrogenolysis of *N*- and *O*-protected hydroxyazetidines over palladium: Efficient and selective methods for ring opening and deprotecting reactions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, 395, 217–224. DOI: [10.1016/j.molcata.2014.08.027](https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.08.027) (Q1; IF: 3,615; FI: 6)
- [D17] Máthé, T.; **Hegedűs, L.**; Czibula, L.; Juhász, B.; Nagyné Bagdy, J.; Márkos, D. Eljárás *trans*-4-aminociklohexilecetsav-etil-észter·HCl előállítására, *Magyar szabadalom* HU229858, **2014**, Richter Gedeon Nyrt.
- [D18] Máthé, T.; **Hegedűs, L.**; Czibula, L.; Juhász, B.; Nagyné Bagdy, J.; Márkos, D. Process for the preparation of *trans*-4-aminocyclohexylacetic acid ethyl ester HCl, *International Patent Application* PCT/HU2009/000107, WO 2010/070368 A1, **2010**; *European Patent* EP2358661, **2014**; *United States Patent* US8802888, **2014**; *Eurasian Patent* EA020350, **2014**; *Japanese Patent* JP5667576, **2014**; *Australian Patent* AU2009329293, **2014**; *Chinese Patent* CN102224130, **2015**; *Canadian Patent* CA2743921, **2017**; *Brazilian Patent* BRPI0923004, **2017**; *Indian Patent* IN295719, **2018**; Richter Gedeon Plc. (FI: 17)

✉ levelező szerző