AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS

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.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A bemutatott eredmények létrejöttében való közreműködésükért köszönettel tartozom a tanszéki és ipari kollégáknak, hallgatóimnak, valamint a publikációk (közlemények, szabadalmak) társszerzőinek, társfeltalálóinak. Különösen hálás vagyok néhai mentoromnak, *Dr. Máthé Tibornak*, az életre szóló szakmai és emberi támogatásáért, tanácsaiért.

Köszönetemet fejezem ki a katalizátorok jellemzéséhez adott segítségéért *Dr. Sárkány Antalnak* (diszperzitásmérés), *Dr. Sajó E. Istvánnak* (XRD-mérések), *Dr. Srankó Dávidnak* (XPS-mérések), *Dr. Schay Zoltánnak* (XPS-mérések), *Dr. Beck Andreának* (NH_3–TPD- és diszperzitásmérések), *Dr. László Krisztinának* (fajlagos felület meghatározása), *Dr. Sáfrán Györgynek* (TEM-felvételek) és *Dr. Gresits Ivánnak* (XRF-mérések). Köszönöm *Dr. Kárpáti Tamásnak* a kvantumkémiai számítások elvégzéséhez és megértéséhez szükséges elméleti háttér és gyakorlati alapok átadását, valamint *Dr. Kelemen Zsoltnak* az újabb számítások megvalósítását. Köszönettel tartozom *Dr. Madarász János*nak a szerves sók szerkezetazonosításához (FT–IR- és XRD-mérések) nyújtott segítségéért. Köszönet illeti *Dr. Kádas Istvánt*, *Dr. Szántó Gábort*, *Dr. Simon Andrást*, *Dr. Farkas Ferencet*, *Dr. Thurner Angelikát*, *Dr. Kovács Ervint*, *Dr. Mucsi Zoltánt* és *Dr. Székely Editet* a különféle szerves kémiai átalakítások és a kapcsolódó analitikai vizsgálatok (NMR, LC–MS, GC) elvégzéséhez nyújtott közreműködésükért. Köszönöm továbbá *Dr. Vida Lászlónak*, *Dr. Novák Tibornak* és *Dr. Nyerges Miklósnak* a GC–MS-mérések megvalósulásához adott segítségüket.

Köszönöm a Richter Gedeon Nyrt. kutatás-fejlesztési igazgatójának *Dr. Greiner Istvánnak* és munkatársainak – *Dr. Domány Györgynek*, *Dr. Czibula Lászlónak*, *Márkos Dénesnek*, *Juhász Bálintnak* és *Nagyné Bagdy Juditnak* –, hogy az innovációs tevékenységem támogatásával segítették egy szabadalmat kapott eljárásunk ipari méretű megvalósulását.

Nagy köszönet illeti meg a végzett doktoránsaimat *Dr. Lévay Krisztinát* és *Dr. Varró Gábort*, valamint a diplomázott hallgatóimat, különösen *Miskolczi Sándort*, *Szőke-Molnár Kristófot*, *Tóth Kamilla Dórát* és *Nguyen Thanh Thuy Tient*, lelkes és odaadó munkavégzésükért, valamint inspiráló érdeklődésükért ezen szakterület iránt.

Köszönettel tartozom a korábbi munkahelyi vezetőimnek *Dr. Fogassy Elemérnek*, *Dr. Keglevich Györgynek* és *Dr. Faigl Ferencnek*, hogy támogatásukkal és folyamatos biztatásukkal segítették ennek az értekezésnek az elkészítését, valamint *Dr. Tungler Antalnak* és *Dr. Huszthy Péternek* a szakmai és baráti tanácsaikért.

Köszönetemet fejezem ki a következő szervezeteknek az anyagi támogatásukért: OTKA (*Posztdoktori Ösztöndíj*), MTA (*Bolyai János Kutatási Ösztöndíj*), OKM (*TÁMOP-4.2.2.B-10/1-2010-0009*), ITM és NKFIH (*TKP2020 BME-NKA*, *PharmaLab – RRF-2.3.1-21-2022-00015*).

Végezetül, de nem utolsósorban, hálásan köszönöm a *családomnak*, *szüleimnek*, *feleségemnek és gyermekeimnek*, hogy mindvégig támogattak, segítettek céljaim elérésében, és minden helyzetben mellettem álltak.

TARTALOM

1. Bevezetés 1
2. Irodalmi áttekintés 2
2.1. Heterogén katalizátorok mérgeződése 2
2.1.1. A katalizátormérgek típusai 3
2.1.2. Nitrogéntartalmú vegyületek hidrogénezése 5
2.1.3. Savkloridok átalakítása aldehidekké 12
2.1.4. Kéntartalamú anyagok hidrogénezése 13
2.1.5. Használt katalizátorok újrafelhasznlása 14
2.2. Kemoszelektív, heterogén katalitikus hidrogénezések 14
2.2.1. Nitrilek hidrogénezése primer aminokká 14
2.2.1.1. Hidrogénezések nem-nemesfém (Ni, Co, Cu, Fe) katalizátorokon 16
2.2.1.2. Nemesfémek (Pd, Rh, Ru, Pt, Ir) által katalizált átalakítások 20
2.2.1.3. Nitrilek adszorpciója fémfelületeken, részecskeméret- és hordozóhatások 23
2.2.1.4. Primer aminok felhasználási területei 26
2.2.2. Alifás nitrovegyületek átalakítása aminokká 27
2.2.3. 1,2-Aminoalkoholok előállítása a prekurzor Schiff-bázisok hidrogénezésével 29
2.2.4. Oxetánok és azetidinek hidrogenolízise 31
2.2.4.1. Oxetánok hidrogenolitikus gyűrűnyitása 31
2.2.4.2. Azetidinek hidrogenolitikus gyűrűnyitása 32
2.2.4.3. Benzil-, illetve tritilvédőcsoportok hidrogenolitikus eltávolítása 34
2.2.5. Anilinek gyűrűtelítése ciklohexil-aminokká 36
2.3. Számításos kémiai módszerek a katalitikus folyamatok modellezésében 39
3. Célkitűzések 44
4. Anyagok és módszerek 45
4.1. Felhasznált anyagok 45
4.2. Hidrogénezések 46
4.2.1. Reaktorok 46
4.2.2. Reakciók végrehajtása 48
4.3. Analitikai és kiértékelési módszerek 49
4.3.1. Katalizátorok jellemzése 49
4.3.2. Termékek, melléktermékek azonosítása 51
4.3.3. Az eredmények kiértékelése 53
4.4. Számításos kémiai eljárások 54
4.4.1. Energiaprofilok számítása 54
4.4.2. Adszorpciós kölcsönhatások modellezése 54
5. Eredmények és értékelésük, következtetések 56
5.1. A nitrogén katalizátormérgező hatása 56
5.1.1. Nemesfémek méregérzékenységi sora 56
5.1.2. Aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátor visszaforgathatósága 59

5.1.2.1. A ruténium különleges viselkedése 59
5.1.2.2. A Ru/C katalizátor előkezelésének hatása 61
5.1.2.3. Röntgenanalitikai felületvizsgálatok 64
5.1.2.4. A Ru/C katalizátor mennyiségének hatása 65
5.1.2.5. A Ru/C katalizátor savas utókezelése 69
5.1.3. Hordozós ródiumkatalizátorok visszaforgathatósága 71
5.1.3.1. Az 1-metilpirrol ródiumkatalizált alapreakciói 71
5.1.3.2. A hőmérséklet hatása 73
5.1.3.3. Hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpciós vizsgálatok 77
5.1.3.4. A Rh/C katalizátor mennyiségének hatása 80
5.1.3.5. A visszaforgatott Rh/C katalizátor veszteségének vizsgálata 82
5.1.3.6. A ródiumkatalizátorok savas utókezelése 83
5.1.3.7. A Rh-katalizátorok előhidrogénezésének hatása 86
5.1.4. Katalitikusan nem hidrogénezhető pirrolok 92
5.2. Nitrilek kemoszelektív hidrogénezése primer aminokká 95
5.2.1. A benzonitril és homológ vegyületeinek Pd-katalizált átalakítása 95
5.2.1.1. A benzonitril hidrogénezése palládiummal 97
5.2.1.2. A benzil-cianid redukciója palládiumon 104
5.2.1.3. A 3-fenilpropionitril hidrogénezése Pd/C katalizátorral 109
5.2.1.4. A benzonitril-homológok Pd-katalizált hidrogénezésének modellezése kvantumkémiai számításokkal 122
5.2.2. A benzonitril és homológ vegyületeinek platinakatalizált hidrogénezése 124
5.2.2.1. A katalitikusan aktív nemesfémek hatása 125
5.2.2.2. A benzonitril redukciója Pt/C katalizátorral 129
5.2.2.2. A benzil-cianid hidrogénezése platinán 135
5.2.2.3. A 3-fenilpropionitril redukciója platinával 139
5.2.2.4. Az imintípusú intermedierek adszorpciójának modellezése platinán DFT-számításokkal 143
5.2.3. N-*Heteroaromás nitrilek palládiumkatalizált hidrogénezése 146*
5.2.3.1. Lehetséges reakcióutak a 4-, 3-, 2-piridinkarbonitril hidrogénezésében ...146
5.2.3.2. A 4-piridinkarbonitril redukciója Pd/C katalizátorral 148
5.2.3.3. A 3-piridinkarbonitril hidrogénezése palládiumon 158
5.2.3.4. A 2-piridinkarbonitril redukciója palládiummal 161
5.2.3.5. Az *N*-heterociklusos reaktánsok (nitrilek, iminek, aminok) adszorpciójának modellezése palládiumon DFT-számításokkal 163
5.2.4. Az új nitrilhidrogénezési módszer gyakorlati jelentősége 166
5.3. Alifás, ciklusos nitrovegyületek palládiumkatalizált hidrogénezése 167
5.3.1. Az aromás gyűrű és a ciklohexánváz szubsztituenseinek szerepe 167
5.3.2. Molekulaszerkezeti számítások 169
5.4. Egy prekurzor *Schiff*-bázis hidrogénezése palládiumon 171
5.4.1. A Schiff-bázis tisztaságának hatása 172
5.4.2. A Pd/C katalizátor mennyiségének hatása 174
5.4.3. Oldószereffektusok 175

5.4.4. „Átkristályosító" hidrogénezések 177
5.5. Védett oxetán- és azetidinszármazékok Pd-katalizált hidrogenolízise 178
5.5.1. (Dibenzilamino)oxetán-származék gyűrűnyitása és N-*debenzilezése 178*
5.5.1.1. Az oldószerek hatása 179
5.5.1.2. A katalizátormennyiség hatása 181
5.5.2. N-*Metil- és* N-*benzil(tritiloxi)azetidinek hidrogenolízise 182*
5.5.2.1. A *transz*-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-1-metil-2-fenilazetidin hidrogenolízise 182
5.5.2.2. A *transz*-1-benzil-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin hidrogenolízise 184
5.5.2.3. A *transz*-1-benzil-3-[1'-benzoiloxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin hidrogenolízise 185
5.5.3. Az 1,4-aminoalkoholok szintetikus jelentősége 188
5.6. A *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl előállítása – Ipari méretű fejlesztés és megvalósulás 189
6. Összefoglalás 191
7. Irodalom 195
8. Tézisek 208
9. A tézisekhez kapcsolódó saját publikációk 212

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2MPD	2-metilpiridin
2MPIPA	2-(*N*-metilaminometil)piperidin
2MPPD	2-metilpiperidin
2PA	2-(aminometil)piridin
2PAL	2-piridinkarboxaldehid
2PI	2-(iminometil)piridin
2PIPA	2-(aminometil)piperidin
2PIPCN	2-piperidinkarbonitril
2PIPOH	2-piperidinmetanol
2PN	2-piridinkarbonitril
2POH	2-piridinmetanol
3MPD	3-metilpiridin
3MPPD	3-metilpiperidin
3PA	3-(aminometil)piridin
3PAL	3-piridinkarboxaldehid
3PI	3-(iminometil)piridin
3PIPA	3-(aminometil)piperidin
3PIPCN	3-piperidinkarbonitril
3PN	3-piridinkarbonitril
3POH	3-piridinmetanol
4MPD	4-metilpiridin
4MPPD	4-metilpiperidin
4PA	4-(aminometil)piridin
4PA·0,5H_2SO_4	4-(aminometil)piridinium-hemiszulfát
4PAL	4-piridinkarboxaldehid
4PI	4-(iminometil)piridin
4PIPA	4-(aminometil)piperidin
4PIPA·2HCl	4-(ammóniometil)piperidinium-dihidroklorid
4PIPA·H_2SO_4	4-(ammóniometil)piperidinium-szulfát
4PIPCN	4-piperidinkarbonitril
4PN	4-piridinkarbonitril
4POH	4-piridinmetanol
(*S*)-**AB**	(*S*)-(+)-2-aminobután-1-ol
ABBOH	(2*S*,3*R*)-4-amino-3-benzoiloxi-2-benzilbután-1-ol
ABBOH·HCl	(2*S*,3*R*)-4-amino-3-benzoiloxi-2-benzilbután-1-ol-hidroklorid
ABDOL	*anti*-4-amino-3-benzilbután-1,2-diol
ACE	angiotenzin-konvertáló enzim
ACESEt·HCl	*transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl

ACES	*cisz/transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav
(±)-**ACH**	(±)-*transz*-4-amino-5-fenilciklohexán-1,3-diol
AFES	2-(4-aminofenil)ecetsav
a.u.	*arbitrary unit* = tetszőleges mértékegység
B2PA	bisz(2-piridilmetil)-amin
B2PIPA	bisz(2-piperidilmetil)-amin
B3PA	bisz(3-piridilmetil)-amin
B3PE	bisz(3-piridilmetil)-éter
B4PA	bisz(4-piridilmetil)-amin
BA	benzil-amin
(*S*)-**BAB**	(*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol
BABOH	(2*S*,3*R*)-3-benzoiloxi-4-(benzilamino)-2-benzilbután-1-ol
BAL	benzaldehid
BBAD	(2*R*,3*S*)-*N*-(3-benzil-2,4-dihidroxibutil)benzamid
BBADOL	(2*S*,3*R*)-2-benzil-4-(benzilamino)bután-1,3-diol
BBBAD	(2*R*,3*S*)-*N*-benzil-*N*-(3-benzil-2,4-dihidroxibutil)benzamid
BC	benzil-cianid
BCPA	bisz(3-ciklohexilpropil)-amin
BCPFPA	bisz(3-ciklohexilpropil)-3-fenilpropil-amin
(*S*)-**BDAB**	(*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol
BET	Brunauer–Emmett–Teller
BFPCPA	bisz(3-fenilpropil)-3-ciklohexilpropil-amin
BFEA	bisz(2-feniletil)-amin
BFPA	bisz(3-fenilpropil)-amin
BN	benzonitril
BOH	benzil-alkohol
BZBAOH	*anti*-2-benzoiloxi-3-benzil-4-(benzilamino)bután-1-ol
BZBPD	*transz*-3-benzoiloxi-4-benzilpirrolidin
BZDBPD	*transz*-3-benzoiloxi-1,4-dibenzilpirrolidin
CCR5	CC-kemokinreceptor 5
CL-20	2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazatetraciklo[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]-dodekán (2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitán)
CNS	*central nervous system* = központi idegrendszer
CPA	3-ciklohexilpropil-amin
CPOH	3-ciklohexilpropán-1-ol
D	diszperzitás
DBA	dibenzil-amin
(*S*)-**DBAB**	(*S*)-(+)-2-(dibenzilamino)bután-1-ol
DBABOH	(2*S*,3*R*)-3-benzoiloxi-4-(dibenzilamino)-2-benzilbután-1-ol
(–)-**DBAOX**	(2*S*,3*S*,1'*S*)-(–)-3-[1'-benzoiloxi-2'-(dibenzilamino)etil]-2-feniloxetán
DEAD	dietil-(azodikarboxilát)

(–)-**DEMACH**	(7*R*,8*S*,9*S*)-(–)-8-amino-9-(3',4'-dietoxi-5'-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(+)-**DEMNCH**	(7*R*,8*S*,9*S*)-(+)-8-nitro-9-(3',4'-dietoxi-5'-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
DFT	*density functional theory* = sűrűségfunkcionál-elmélet
DHNAR	*transz*-dihidronarciklazin
DMF	*N*,*N*-dimetilformamid
(±)-**DMACH**	(±)-8-amino-9-(3',4'-dimetoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(±)-**DMNCH**	(±)-8-nitro-9-(3',4'-dimetoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
DMSO	dimetil-szulfoxid
EMA	*European Medicines Agency* = Európai Gyógyszerügynökség (EU)
ESI	*electrospray ionization* = elektroporlasztásos ionizáció
fcc	*face-centered cubic* = lapon centrált köbös
FDA	*Food and Drug Administration* = Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (USA)
FEA	2-feniletil-amin
FEAL	fenilacetaldehid
FEI	2-feniletil-imin
FPA	3-fenilpropil-amin
FPAL	3-fenilpropanal
FPI	3-fenilpropil-imin
FPN	3-fenilpropionitril
EB	etilbenzol
ee	*enantiomeric excess* = enantiomerfelesleg
ESI	*electrospray ionization* = elektroporlasztásos ionizáció
E_a	aktiválási energia
ΔE_{adsz}	adszorpciós energia
ΔG	szabadentalpia-változás
$G^{\#}$	aktiválási szabadentalpia
G_{rel}	relatív szabadentalpia
GC	*gas chromatography* = gázkromatográfia
GC–MS	*gas chromatography–mass spectrometry* = tömegspektrométerrel kapcsolt gázkromatográfia
FEOH	2-feniletanol
FPOH	3-fenilpropán-1-ol
FT–IR	*Fourier-transform infrared spectroscopy* = Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia
FWHM	*full width at half maximum* = félértékszélesség
GGA	*generalized gradient approximation* = általánosított gradiens közelítés
GMP	*Good Manufacturing Practice* = helyes eljárási gyakorlat
h-BN	hexagonális bór-nitrid
HRMS	*high resolution mass spectrum* = nagy felbontású tömegspektrum

LC–MS	*liquid chromatography–mass spectrometry* = tömegspektrométerrel kapcsolt folyadékkromatográfia
MD	*molecular dynamics* = molekuladinamika
MM	*molecular mechanics* = molekulamechanika
MOF	*metal-organic framework* = fém-szerves vázszerkezet
(±)-**MACH**	(±)-8-amino-9-(4'-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
MB	metil-benzoát
(±)-**MDACH**	(±)-8-amino-9-(benzo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(–)-**MDMACH**	(7*R*,8*S*,9*S*)-(–)-8-amino-9-(7'-metoxibenzo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(+)-**MDMNCH**	(7*R*,8*S*,9*S*)-(+)-8-nitro-9-(7'-metoxibenzo[*d*][1',3']dioxol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(±)-**MDNCH**	(±)-8-nitro-9-(benzo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
MDPK	metil-(1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-karboxilát)
(±)-**MNCH**	(±)-8-nitro-9-(4'-metoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
MP	1-metilpirrol
MPAC	metil-[2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)-acetát]
MPD	1-metilpirrolidin
MPDAC	metil-[2-(1'-metilpirrolidin-2'-il)-acetát]
MPDAP	metil-{*N*-[2-(1'-metilpirrolidin-2'-il)acetil]-L-prolinát}
MPDES	2-(1'-metilpirrolidin-2'-il)ecetsav
MPDOL	2-(1'-metilpirrolidin-2'-il)etanol
MPAP	metil-{*N*-[2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)acetil]-L-prolinát}
MPES	2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)ecetsav
MPKP	metil-[*N*-(1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonil)-L-prolinát]
MPKS	1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonsav
MPOL	2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)etanol
(±)-**NCH**	(±)-*transz*-4-nitro-5-fenilciklohexán-1,3-diol
(–)-**NCHON**	(3*R*,4*S*,5*S*)-(–)-3-hidroxi-5-(7'-metoxibenzo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-4-nitrociklohexanon
NFES	2-(4-nitrofenil)ecetsav
NH_3–TPD	*temperature-programmed ammonia desorption* = hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpció
NMDA	*N*-metil-D-aszpartát
PAMAM	poli(aminoamid)
PAW	*projector augmented wave* = projektorral kiegészített hullám
PB	propilbenzol
PC	*personal computer* = személyi számítógép
PDF	*powder diffraction file* = pordiffrakciós fájl
pK_b	bázisállandó tízes alapú negatív logaritmusa
QMS	*quadrupole mass spectrometer* = kvadrupól tömegspetrométer

S_{BET}	fajlagos felület (a BET-modellen alapuló)
SBA-15	mezopórusos szilícium-dioxid
SCXRD	*single-crystal X-ray diffraction* = egykristály-röntgendiffrakció
SE	*semiempirical* = szemiempirikus
SWCNT	*single-wall carbon nanotube* = egyfalú szén nanocső
T	toluol
T2PA	trisz(2-piridilmetil)-amin
T3PA	trisz(3-piridilmetil)-amin
T4PA	trisz(4-piridilmetil)-amin
TAK 220	1-acetil-*N*-{3-[4-(4-karbamoilbenzil)piperidin-1-il]propil}-*N*-(3-klór-4-metilfenil)piperidin-4-karboxamid
TBA	tribenzil-amin
TCD	*thermal conductivity detector* = hővezetőképességi detektor
TCPA	trisz(3-ciklohexilpropil)-amin
(–)-**TEACH**	(7*R*,8*S*,9*S*)-(–)-8-amino-9-(3',4',5'-trietoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(+)-**TENCH**	(7*R*,8*S*,9*S*)-(+)-8-nitro-9-(3',4',5'-trietoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
TEM	*transmission electron microscopy* = transzmissziós elektronmikroszkópia
TFEA	trisz(2-feniletil)-amin
TFPA	trisz(3-fenilpropil)-amin
THPCN	1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril
(±)-**TMACH**	(±)-8-amino-9-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
(±)-**TMNCH**	(±)-8-nitro-9-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol
TMS	tetrametilszilán
TRABOH	*anti*-4-amino-3-benzil-1-(tritiloxi)bután-2-ol
TRBAZ	*transz*-1-benzil-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin
TRBBOH	*anti*-3-benzil-4-(benzilamino)-1-(tritiloxi)bután-2-ol
TRMAZ	*transz*-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-1-metil-2-fenilazetidin
TRMBOH	*anti*-3-benzil-4-(metilamino)-1-(tritiloxi)bután-2-ol
tr. oz.	*troy ounce* = nemesfémuncia (31,10 g)
USP	*ultrasoft pseudopotential* = ultralágy pszeudopotenciál
XPS	*X-ray photoelectron spectroscopy* = röntgen-fotoelektronspektroszkópia
XRD	*X-ray powder diffraction* = por-röntgendiffrakció
XRF	*X-ray fluorescence* = röntgenfluoreszcencia

1. BEVEZETÉS

A folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezés a finomkémiai iparban (pl. gyógyszeripar) alkalmazott kémiai átalakítások egyik jellegzetes redukciós 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 felléphetnek. Ráadásul, bizonyos esetekben katalizátorméreg-jellegű vegyületek (jellemzően nemkötő elektronpárral rendelkező nitrogén-, foszfor- vagy kéntartalmú szubsztrátumok) redukcióját 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. Továbbá a szintézisekben mindig van olyan reakciólépés, ahol katalizátorméreg-típusú vegyületeket kell hidrogénezni.

Az értekezésembem bemutatom a katalizátorok mérgeződésének, dezaktiválódásának csökkentésére, megszüntetésére kidolgozott módszereket, továbbá új, kemoszelektív hidrogénezési módszerekkel elért eredményeket, valamint egy ipari körülmények között is megvalósított és bevezetésre került hidrogénezési eljárást is ismertetek. A kutatásaim során mindig az a cél vezérelt, hogy a tudományos és a mérnöki szemléletet ötvözve olyan megoldásokat találjak, amelyek egyszerűen megvalósíthatók ipari méretű technológiákban is.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

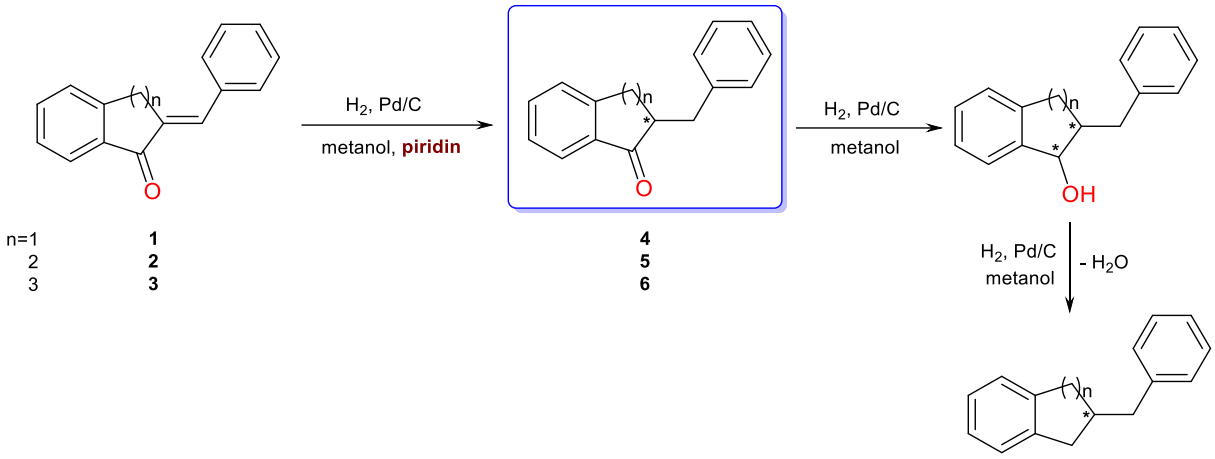
2.1. Heterogén katalizátorok mérgeződése

A heterogén katalizátorok dezaktiválódási módjai közül (mérgeződés, lerakódás, eltömődés, termikus bomlás, szilárd/szilárd reakció, morzsolódás, mechanikai bomlás) a *mérgeződés* egy olyan kémiai kölcsönhatás, ami során a reaktánsok, a termékek vagy az esetleges szennyeződések erős kemiszorpciója – a katalitikusan aktív helyeken – gátolja a felületi kémiai reakciót [1–8]. Ezeket az anyagokat *katalizátormérgek*nek nevezik, amelyek jellemzően nitrogén-, foszfor-, arzén-, illetve kéntartalmú molekulák, fémek (pl. Pb), fémionok (pl. Fe^{2+}), valamint halogenidionok (pl. Cl^-) lehetnek [9,10].

A mérgeket hatásuk szerint a következő csoportokba sorolhatók [9]:

– reverzibilis,
– irreverzibilis,
– kumulálódó,
– „kedvező” mérgek.

Reverzibilis mérgezés esetén a mérgező anyag eltávolítása után a katalizátor visszanyeri eredeti aktivitását, ugyanúgy működik tovább, mint a mérgeződés előtt. Ilyen például a metanolszintézis $ZnO–Cr_2O_3$ katalizátora, ami a kénszennyeződés megszüntetése után ismét aktív lesz. Irreverzibilis mérgezéskor a méreg olyan erősen kemiszorbeálódik a katalizátoron, hogy az nem távolítható el róla, például Raney®-nikkel és kén esetében. Kumulálódó mérgezésnél a méreganyag hosszabb idő alatt fejti ki a hatását, amely során a katalizátor aktivitása lassan, de állandóan csökken (pl. Hg). A „kedvező” mérgek a katalizátorok bizonyos aktív helyeit blokkolhatják, és így növelhetik a szelektivitást, pl. egy konszekutív reakcióban a közbenső termék jó termeléssel állítható elő. Tipikus példái ennek a mérgezésnek a savkloridok *Rosenmund*-féle [11,12] redukciója aldehidekké kinolin–*S*-típusú vegyületekkel (pl. tiokinantrén) részlegesen mérgezett, bárium-szulfát hordozóra felvitt palládiumkatalizátorral, vagy a *Lindlar*-katalizátor ($Pd–Pb/CaCO_3$) [13] alkalmazása acetilének szelektív hidrogénezésében olefinekké. Nitrogéntartalmú adalékok (pl. piridin) szintén kedvező hatással bírnak exociklusos, α,β-telítetlen ketonok Pd-katalizált szelektív redukciójában a megfelelő telített ketoszármazékok előállításakor [14]. Teljes kemoszelektivitás érhető el a (*E*)-2-benzilidén-1-indanon (**1**), a (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon (**2**) és a (*E*)-2-benzilidén-1-benzoszuberon (**3**) hidrogénezésekor Pd/C ka-



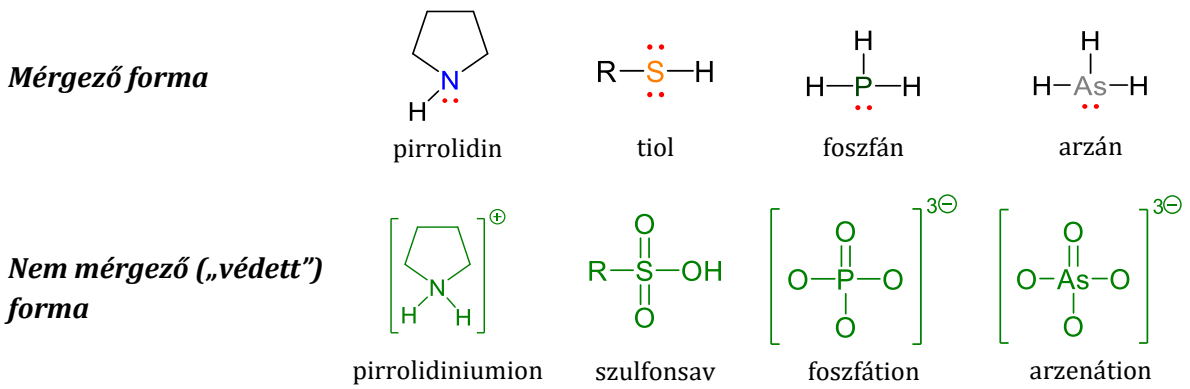
1. ábra. Exociklusos, α,β-telítetlen ketonok (**1–3**) Pd-katalizált, kemoszelektív redukciója a megfelelő telített ketoszármazékokká (**4–6**), valamint a lehetséges melléktermékek képződése.

talizátoron, metanolban, piridin jelenlétében, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson 2-benzil-1-indanonra (**4**), 2-benzil-1-tetralonra (**5**) és 2-benzil-1-benzoszuberonra (**6**) vonatkozóan (***1. ábra***), bár a poláris oldószer (MeOH), a katalitikusan aktív fém minősége és formája (aktívszén-hordozós palládiumkatalizátor), valamint a benzilhelyzetű karbonilcsoport miatt további átalakulások (alkoholok képződése, illetve a hidroxilcsoport hidrogenolízise) lehetősége is fennáll.

2.1.1. A katalizátormérgek típusai

A katalizátormérgek leggyakrabban a katalizátor aktivitását csökkentik, de a szelektivitását, stabilitását is leronthatják. Az aktivitáscsökkenés vagy inaktív felületi vegyületek keletkezése vagy inaktív katalitikus helyek kialakulása miatt következhet be. Mérgeződésre a fémek és fém-oxidok, illetve a zeolitalapú katalizátorok hajlamosak a leginkább.

A nitrogén-, foszfor-, arzén- vagy kénatomok esetében a méreghatás oka, hogy azok nemkötő elektronpárjai datív kötést alakítanak ki a nemesfémek *d*-pályáival, és így a katalizátor aktív komponense és a méregmolekula között erős, kémiai jellegű és nagyon specifikus kötés jön létre, ami meggátolja a további katalitikus folyamatok végbemenetelét. Ennek kiküszöbölésére használt általános módszer, hogy a hidrogénezendő vegyületekben a méregcentrum valamennyi elektronját megkötik, és így maximális vegyértékűvé alakítják át. Ilyen lehet például a bázikus nitrogén esetében savak alkalmazása [15–17], amikor sót képezünk ($R–NH_2 \rightarrow R–NH_3^+$) megelőzve a mérgező hatás kialakulását, míg kén [18–20], foszfor [19,21,22] vagy arzén [19,23] esetében oxidációval (pl. $R–SH \rightarrow R–SO_3H$) érhető el a kívánt hatás (***2. ábra***).



2. ábra. Néhány példa a *N*-, *S*-, *P*-, illetve *As*-tartalmú méregmolekulák aktív, illetve védett formájára.

Azok a fémek vagy fémionok, amelyeknek *d*-elektronpályáin elektronpár(ok) vagy párosítatlan elektronok vannak, erős mérgező hatást mutatnak főként hordozós platina- vagy palládiumkatalizátorok esetében. Feltehetően a fémionok *d*-elektronjai vesznek részt a mérgező ion és a katalitikusan aktív fém között létrejövő, valószínűleg intermetallikus vegyületek kialakulásában. A mérgező fémek abban különböznek a nemfémes mérgektől, hogy utóbbiak *s*- vagy *p*-vegyértékelektronjaikkal képeznek erős kötést a katalizátor aktív komponensével [9,10]. Jellegzetes mérgező fémionok a következők: Pb^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Sn^{2+}, Hg^{2+}, Tl^{+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}.

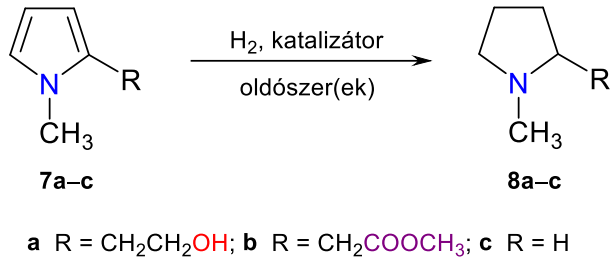
A telítetlen kötéseket tartalmazó molekulák mérgező hatása abban nyilvánul meg, hogy erősebben adszorbeálódnak a katalizátoron, mint a szubsztrátum, ezért akadályozhatják egy adott reakció lejátszódását. Az ilyen típusú vegyületek mérgező hatása tehát szorpciós természetű, ellentétben a mérgező fémekkel, fémionokkal és egyéb méreganyagokkal, amelyek elektronokkal képeznek kovalens kötést a fémkatalizátorokkal [9]. Jellemző képviselők például a cianidion és a szén-monoxid.

A mérgezésre ható további tényezők között fontos paraméter a méregkoncentráció. Általában kis méregkoncentrációnál a katalizátor aktivitása és a méreg mennyisége közötti összefüggés lineáris, azonban egy adott koncentráción túl már kevésbé csökken a katalizátor aktivitása. Egy katalizátorméreg *toxicitás*át két tényező, az egyéni befedő faktor (a mérgező csoporthoz kapcsolódó felületi atomok száma) és a méregmolekula tartózkodási ideje (a katalizátor felületén) határozza meg. Leggyakrabban az ún. *effektív toxicitás*t használják a mérgek jellemzésére, amikor a katalizátor aktivitásának csökkenését az összes méregmennyiséghez viszonyítják. A mérgező hatás általában növekvő hőmérséklettel csökken, azonban a katalizátor stabilitása is csökkenhet. A mérgező hatást befolyásolhatja továbbá a méregmolekula mérete és alakja, illetve szerkezete [9].

2.1.2. Nitrogéntartalmú vegyületek hidrogénezése

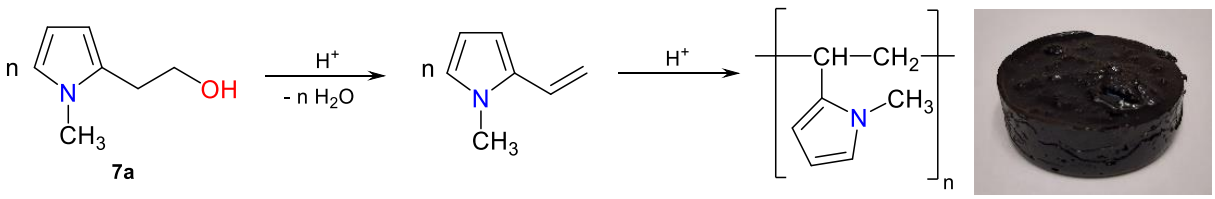
A nitrogén dezaktiváló hatására jellegzetes példa az *N*-heteroaromás vegyületek (pl. pirrolok, piridinek) heterogén katalitikus hidrogénezése hordozós nemesfém vagy vázkatalizátorokkal.

Néhány pirrolszármazék (**7a–c**) redukciójának (***3. ábra***) vizsgálatakor azt találtuk korábban, hogy a 2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)etanol (**7a**) átalakítását a megfelelő pirrolidinszármazékká nem lehet a szokásos módon, savak (pl. kénsav) hozzáadásával végrehajtani, ugyanis hatásukra gyorsan – szilárd, gyantaszerű anyag képződése közben – polimerizálódik (***4. ábra***). A kifejlesztett új, savmentes közegű hidrogénezési módszerrel (egymással nem elegyedő oldószerpár (pl. hexán/metanol), Pd/C katalizátor, 6 bar, 80 °C), teljes konverzió mellett, a termékek (**8a–c**) 80–90%-os hozammal kaphatók meg, a tisztaságuk pedig min. 99% [24–27].



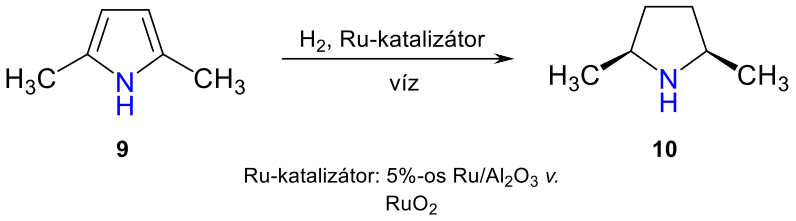
3. ábra. Pirrolszármazékok (**7a–c**) hidrogénezése a megfelelő pirrolidinekké (**8a–c**) hordozós nemesfém katalizátorokkal (Pd/C, Ru/C, Rh/C vagy Rh/Al_2O_3).

A nem elegyedő oldószerpárok, feltehetően, megváltoztatják a katalizátoron végbemenő adszorpciós folyamatokat, azaz gyengíthetik a mérgeződést okozó termékek és/vagy szubsztrátumok, valamint a katalizátor aktív centrumai közötti kemiszorpciós kölcsönhatást. Megállapítottuk továbbá, hogy csak a könnyű platinafémek (Rh, Ru, Pd) hatékonyak ebben a hidrogénezési reakcióban, míg a platina vagy az irídium nem alkalmas erre a célra [25].



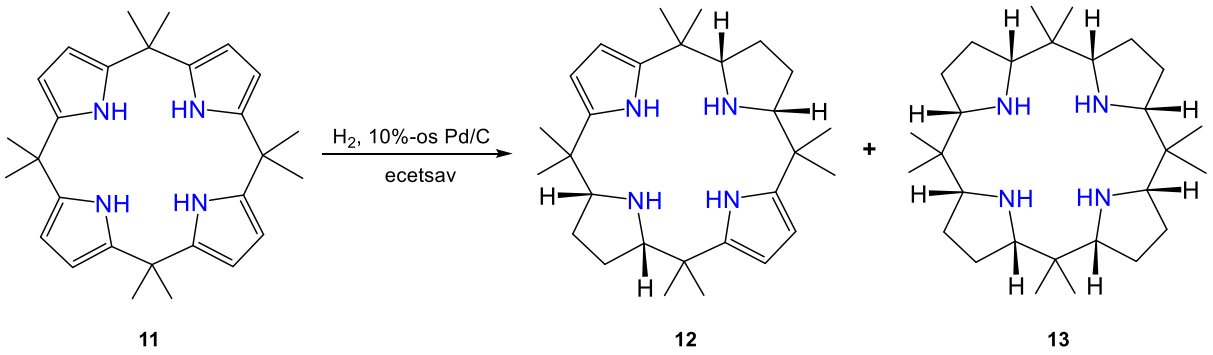
4. ábra. A 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol (**7a**) sav hatására végbemenő polimerizációja, valamint annak terméke.

Mindazonáltal, a ruténiumot nagyon ritkán alkalmazták pirrolok heterogén katalitikus hidrogénezésére korábban [28–30], ráadásul viszonylag nagy nyomáson (25–35 bar) és magas hőmérsékleten (130–150 °C). Így például a 2,5-dimetil-1*H*-pirrolt (**9**) alakították át *cisz*-2,5-dimetilpirrolidinné (**10**) 5%-os Ru/Al_2O_3 [28] vagy hordozó nélküli RuO_2 [29] katalizátorokon, vízben, 130 °C-on és 28–35 bar nyomáson, 85–98% konverzióval és 90% feletti *cisz*-szelektivitással (***5. ábra***). Nemrégiben azonban 5%-os Ru/TiO_2, illetve 5%-os Ru/TiO_{2-x} katalizátorokat is alkalmaztak az 1-metilpirrolnak 1-metilpirrolidinné való hidrogénezése során, tetrahidrofuránban, 90–100 °C-on és 30 bar nyomáson 80–95%-os konverziót elérve [30].



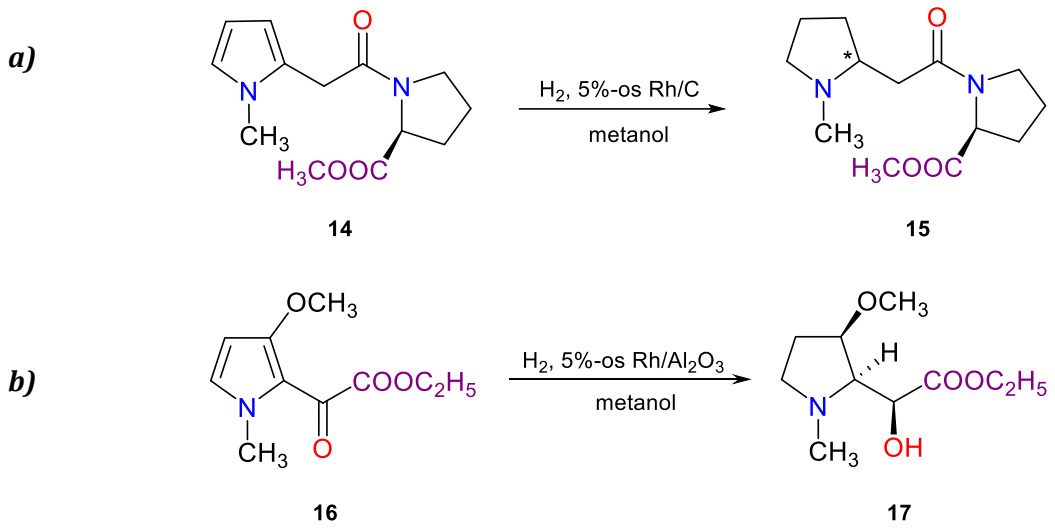
5. ábra. A 2,5-dimetil-1*H*-pirrol (**9**) Ru-katalizált hidrogénezése *cisz*-2,5-dimetilpirrolidinné (**10**).

Palládiumtartalmú katalizátorok használatára a pirrolgyűrű telítésében, eltekintve a saját vizsgálatainktól, szintén kevés példa található az irodalomban, ráadásul jellemzően erélyes reakciókörülmények között (>100 °C, >100 bar) alkalmazták a hordozós palládiumkatalizátorokat [31–34]. Érdekes átalakítás a kalix[4]pirrol (**11**) redukciója részlegesen (**12**) és teljesen telített kalix[4]pirrolidinné (**13**) 10%-os Pd/C katalizátorral, 100 °C-on és 100 bar nyomáson, ecetsavban, 24 óra alatt (***6. ábra***), bár a preparált termelések szerénynek tekinthetők (**12**: 29%, illetve **13**: 8%) [34].



6. ábra. A kalix[4]pirrol (**11**) redukciója Pd/C katalizátoron részlegesen (**12**) és teljesen telített kalix[4]pirrolidinné (**13**).

Ezzel ellentétben, a ródiumot gyakran alkalmazták pirrolok hidrogénezésében, jellemzően aktív szén [35–38], alumínium-oxid [34,38–44] vagy szilícium-dioxid [45] hordozóra felvitt formában. Például a **9**-es jelű pirrolszármazékot 5%-os Rh/Al_2O_3 katalizátor jelenlétében is redukálták a **10**-es pirrolidinvegyületté ecetsavban, enyhe reakciókörülmények között (25 °C, 3 bar), de csak 70%-os termeléssel kapták meg a terméket [39]. A pirrolgyűrű diasztereoszelektív telítése során, savmentes körülmények között, az (*S*)-*N*-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-acetil)prolin-metil-észter (**14**) hidrogénezése 5%-os Rh/C katalizátoron a megfelelő pirrolidinszármazékot [(*S*)-*N*-(1'-metilpirrolidin-2'-acetil)prolin-metil-észter, **15**] eredményezte (***7a. ábra***) teljes konverzió mellett, 98%-os preparált termeléssel és 95%-os diasztereomerfelesleggel (*de*), metanolban, 25°C-on és 20 bar nyomáson [35,36], míg az etil-[2-(3'-metoxi-1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)-2-oxoacetát] (**16**) redukciója 5%-os alumínium-oxid-hordozós ródiummal, szintén metanolban, 25°C-on és 10 bar nyomáson a termék, az etil-{(*S*)-2-hidroxi-2-[(2'*R*,3'*R*)-3'-metoxi-1'-metilpirrolidin-2'-il]-acetát} (**17**), egyetlen diasztereomerjét adta (***7b. ábra***) 91%-os termeléssel [42].



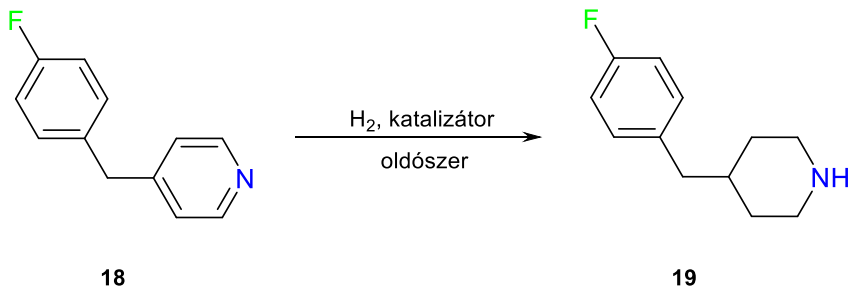
7. ábra. A pirrolgyűrű diaszteroszelektív telítése Rh/C (***a***), illetve Rh/Al_2O_3 (***b***) katalizátorral.

Szintén 5%-os Rh/C katalizátor használatával alakították át az 1*H*-pirrol-2-karbonsavat DL-prolinná kitűnő termeléssel (98%), izopropil-alkoholban, 100 °C-on és 30 bar nyomáson, 24 óra alatt [38]. Immobilizált, monodiszperz, ~1 nm méretű ródium nanorészecskéket, amiket nagy fajlagos felületű, mezopórusos szilícium-dioxid hordozóra (**SBA-15**) vittek fel, szintén alkalmaztak a pirrol hidrogénezésére [45]. A katalizátor készítése során negyedik generációs poli(aminoamid) (**PAMAM**) dendrimert (nagyszámú keresztkötést tartalmazó polimer) használtak, így biztosítva a nagyon kicsi és egyenletes szemcsemére-

tet. Az SBA-15 hordozóra felvitt Rh_{15}-, illetve Rh_{30}-nanorészecskék hasonló aktivitást mutattak, és 100%-os szelektivitással képződött a pirrolidin 60–100 °C-on, $5 \cdot 10^{-3}$ bar parciális pirrol- és $5 \cdot 10^{-1}$ bar parciális hidrogénnyomáson, 3 órás reakcióidő után. Nemrégiben Rh(1 1 1) egykristály katalizátort is alkalmaztak a pirrol gőzfázisú redukciójában pirrolidinné, kis nyomáson ($4 \cdot 10^{-2}$ bar) és 25 °C-on [46].

Piridinek hidrogénezésére számos katalitikusan aktív fémet, úgymint palládiumot, platinát, ródiumot, ruténiumot vagy nikkelt használtak, amelyek közül a ródiumtartalmú katalizátorokat találták a leghatékonyabbnak enyhe reakciókörülmények között. Raney®-nikkel alkalmazásakor viszont sokkal nagyobb nyomás és magasabb hőmérséklet (110 bar, 100 °C,) szükséges a piridingyűrű telítéséhez, mint a platinafémek által katalizált reakciókban [10,47,48].

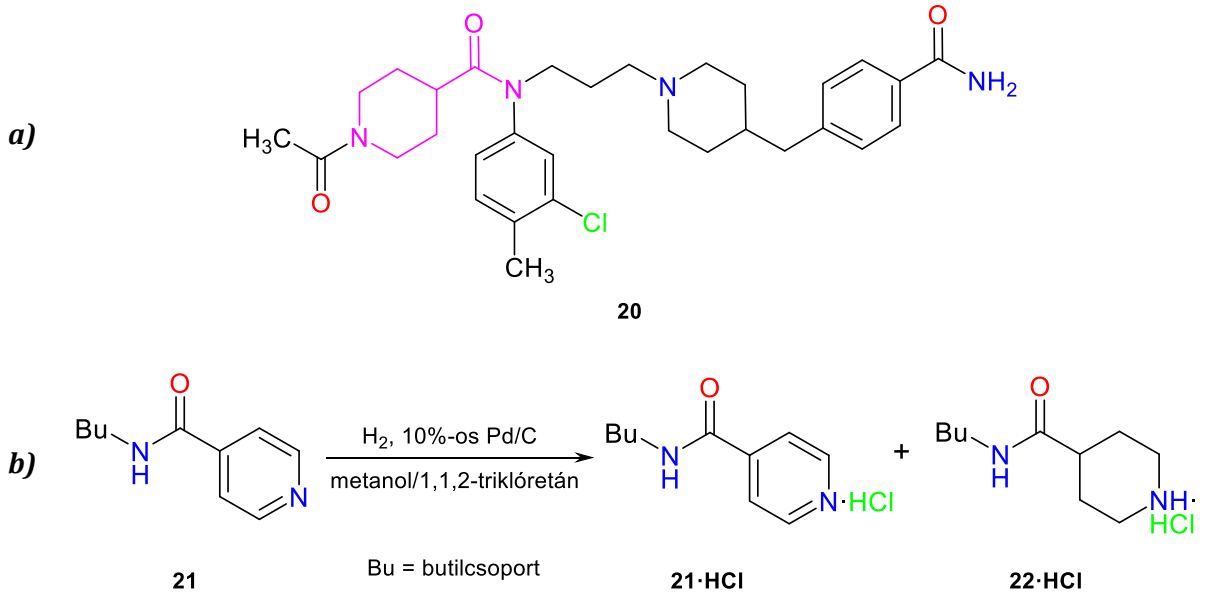
A piperidinvegyületek, például a benzilpiperidin és származékai, széles körű fiziológiai és gyógyászati lehetőségekkel rendelkeznek. A szubsztituált 4-benzilpiperidinek *N*-metil-D-aszpartát (**NMDA**) antagonista aktivitást mutatnak [49], valamint nagy affinitásuk van a központi idegrendszer más receptorai iránt is [50]. A 4-(4'-fluorbenzil)piridin (**18**) nemesfém-katalizált (Pd, Pt, Rh, Ru) hidrogénezésekor keletkező 4-(4'-fluorbenzil)-piperidin (**19**) (***8. ábra***) nagyon ígéretesnek tűnő intermedier egy új **NMDA**-antagonista család szintézisében [50]. Részletesen tanulmányoztuk ebben a reakcióban az alkalmazott oldószernek, a hőmérsékletnek, a katalitikusan aktív fém típusának és mennyiségének a konverzióra és a hidrogénezés sebességére gyakorolt hatását [52]. Savmentes közeget alkalmazva azt találtuk, hogy a legjobb oldószernek az etanol bizonyult, míg etil-acetátban, kloroformban vagy vízben nem célszerű végrehajtani ezt a hidrogénezést, 60 °C-on és 10%-os Pd/C katalizátort használva. Azonban etanolban sem érte el a konverzió a 100%-ot, még 5 óra után sem, feltehetően a katalizátor mérgeződése miatt. Savas közegben viszont (ecetsav, illetve kénsavas etanol) a konverzió már 1 óra alatt teljessé vált.



8. ábra. A 4-(4'-fluorbenzil)piridin (**18**) katalitikus hidrogénezése 4-(4'-fluorbenzil)piperidinné (**19**).

A katalizátor típusát vizsgálva azt találtuk, hogy az 5%-os aktívszén-hordozós platina-, illetve 10%-os palládiumkatalizátor hasonló aktivitást mutatott a piridingyűrű telítésekor, ecesavban, 60 °C-on és légköri nyomáson, míg az 5%-os Ru/C gyakorlatilag hatástalannak bizonyult. A legnagyobb fajlagos aktivitást az 5%-os Rh/C mutatta, azonban célszerű figyelembe venni, hogy a ródium (~5200 USD/tr. oz.) mintegy 5× drágább, mint a palládium (~1100 USD/tr. oz.), valamint a hordozós palládiumkatalizátort könnyebb regenerálni, mint a hordozós ródiumot.

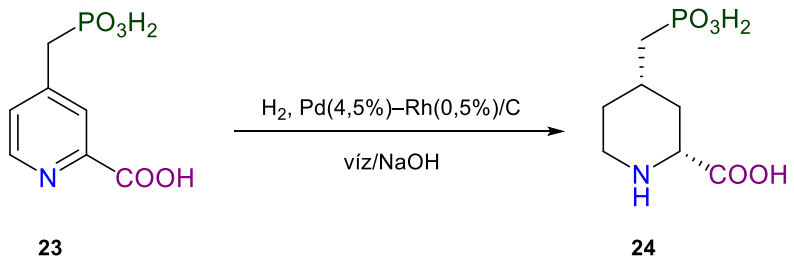
A 4-piperidinkarboxamidok szintén jelentős biológiai hatással rendelkező farmakofór csoportok, amelyek számos gyógyszerjelölt molekulában megtalálhatók: például a **TAK 220** (**20**) kismolekulás CC-kemokinreceptor 5 (CCR5) antagonista (***9a. ábra***), ami az anti-HIV–1-ágensek új osztályába tartozik [53]. A 4-piridinkarboxamidok hidrogénezésének tanulmányozásakor az *N*-butil-4-piridinkarboxamid (**21**), mint modellvegyület, redukcióját végezték el 10%-os Pd/C katalizátorral, metanolban (***9b. ábra***), szobahőmérsékleten és légköri nyomáson [54]. Azt találták, hogy 0,4 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arányt alkalmazva 84%-ban képződött a kívánt piperidinvegyület (*N*-butil-4-piperidinkarboxamid, **22**) 15 órás reakcióidő után, míg kevesebb katalizátort (0,1 $g \cdot g^{-1}$ arány) használva már csak 34%-nyi **22**-es vegyület keletkezését tapasztalták 11 óra után, a hidrogénfelvétel leállását követően. Sósavval telített metanolt alkalmazva oldószerként 100%-ban csak a **21·HCl** vegyület képződött, mivel az alkalmazott 10%-os Pd/C katalizá-



9. ábra. A 4-piperidinkarboxamid farmakofór egységet tartalmazó gyógyszerjelölt molekula (**20**) szerkezete (***a***), valamint az *N*-butil-4-piridinkarboxamid (**21**) hidrogénezése *N*-butil-4-piperidinkarboxamiddá (**22**) Pd/C katalizátorral (***b***).

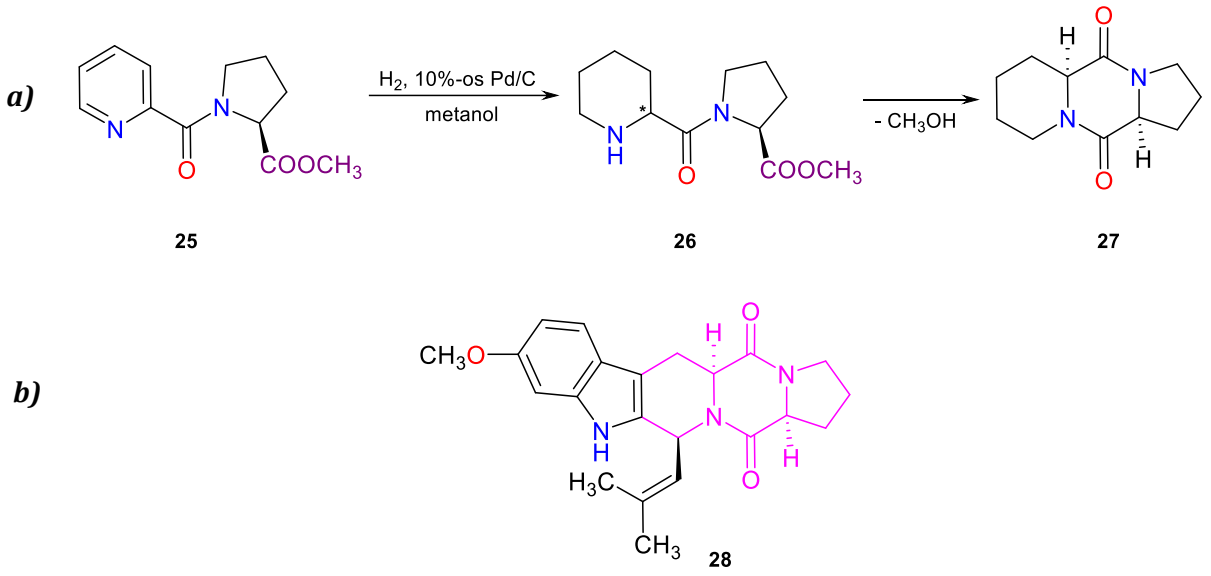
tor 3 perc alatt teljesen dezaktiválódott a feleslegben jelenlevő HCl miatt. A metanolhoz 1,1,2-triklóretánt ($ClCH_2CHCl_2$) adva – 1,2 ekvivalens mennyiségben – kizárólag a kívánt **22·HCl** termék képződött 99%-os preparált termeléssel, mert a palládium kiváló hidrodehalogénező képessége miatt *in situ* képződött HCl protonálta a piridingyűrű nitrogénjét, de a mennyisége nem gyakorolt zavaró hatást a katalizátor aktivitására nézve.

A piridingyűrű sztereoszelektív telítésére mind egy-, mind kétfémes katalizátorok egyaránt alkalmazhatók savmentes közegben. Például a 4-(foszfonometil)piridin-2-karbonsav (**23**) hidrogénezésében (***10. ábra***) a Pd(4,5%)–Rh(0,5%)/C katalizátor kétszer akkora aktivitást mutatott, mint az alap 5%-os Rh/C katalizátor, ráadásul nagyobb sztereoszelektivitással (97%) adta a *cisz*-4-(foszfonometil)piperidin-2-karbonsavat (**24**) vízben, NaOH jelenlétében, 25 °C-on és 3 bar nyomáson, 9 óra reakciódő alatt [55].



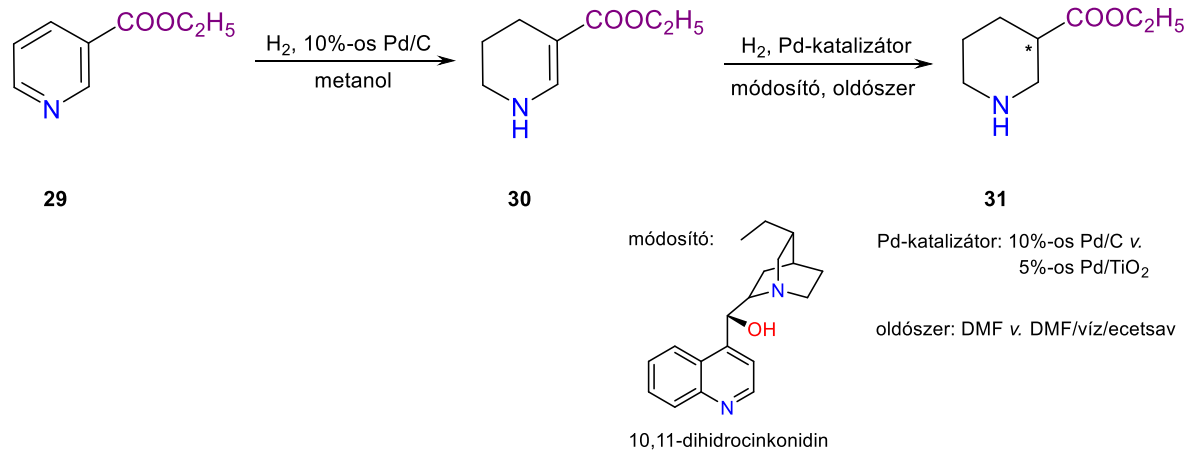
10. ábra. A 4-(foszfonometil)piridin-2-karbonsav (**23**) Pd–Rh-katalizált hidrogénezése *cisz*-4-(foszfonometil)piperidin-2-karbonsavvá (**24**).

Optikailag aktív piridinkarbonsavamidok diasztereoszelektív hidrogénezésekor keletkező királis piperidinszármazékok szintén fontos és értékes gyógyszeripari intermedierek. Például az (*S*)-*N*-pikolinoilprolin-metil-észter (**25**) redukciója során (***11a. ábra***), teljes konverzió mellett, 79%-os diasztereomerfelesleget (*de*) értünk el 10%-os Pd/C katalizátorral, savmentes közegben (metanolban), 50 °C-on és 50 bar nyomáson [35,56]. Megállapítottuk továbbá, hogy a piridingyűrű telítésével képződő (*S*)-*N*-pipekolinoilprolin-metil-észter (**26**) észtercsoportja intramolekuláris reakcióba lépett a piperidingyűrű nitrogénjével, aminek következtében egy triciklusos diketopiperazin-származék, az (5a*S*,11a*S*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion (**27**) diasztereomer, képződött feleslegben. Érdekesség, hogy a természetben előforduló *Fumitremorgin C* (**28**) mikotoxinban (remegést okozó gombaméreg) (***11b. ábra***) egy teljesen azonos molekularészlet fordul elő [57].



11. ábra. Az (*S*)-*N*-pikolinoilprolin-metil-észter (**25**) diasztereoszelektív hidrogénezése Pd/C katalizátoron (***a***), valamint a *Fumitremorgin C* (**28**) szerkezete (***b***).

Egy másik királis piperidinszármazék előállításához az etil-nikotinát (**29**) enantioszelektív hidrogénezését két lépésben valósították meg (***12. ábra***). Először a kiindulási anyagot etil-1,4,5,6-tetrahidronikotinát (**30**) intemedierré alakították át 10%-os Pd/C katalizátorral, metanolban, 25 °C-on és 50 bar nyomáson, 76%-os preparált termeléssel. A **30**-as jelű közti termék C=C-kötésének telítését etil-nipekotináttá (**31**) 10,11-dihidrocinkonidinnel módosított nemesfém katalizátorokkal (pl. Pd/C, Rh/C, Pd/TiO_2) végezték. A legnagyobb enantiomerfelesleget (*ee*), a **30**-as vegyület kis mértékű átalakulása mellett, 10%-os Pd/C katalizátorral, *N*,*N*-dimetilformamidban (DMF) (19% *ee*, 12%-os konverzió), illetve 5%-os Pd/TiO_2 alkalmazásával, DMF/víz/ecetsav oldószelegyben (24% *ee*, 10%-os konverzió), 50 °C-on és 130 bar nyomáson érték el [58].



12. ábra. Az etil-nikotinát (**29**) kétlépéses, Pd-katalizált, enantioszelektív hidrogénezése, etil-1,4,5,6-tetrahidronikotinát (**30**) intermedieren keresztül, etil-nipekotináttá (**31**).

Összegzésként elmondható, hogy a *N*-tartalmú heterociklusos vegyületek (pirrolok, piridinek) heterogén katalitikus hidrogénezésével kapható pirrolidin-, illetve piperidinszármazékok fontos és értékes intermedierek, különösen a gyógyszeriparban, de a redukciójuk során tapasztalható mérgeződési jelenségeket nem vizsgálták eddig szisztematikusan, eltekintve a saját tanulmányainktól, csak a már régóta ismert módszereket (pl. sósav, ecetsav adagolása) alkalmazták a teljes konverzió és a jó termelés eléréséhez.

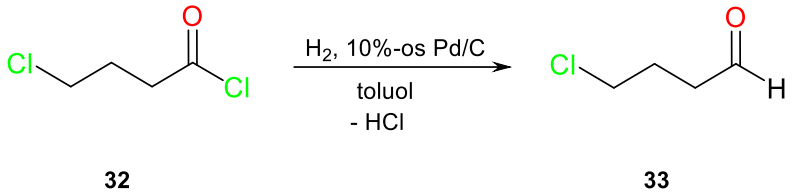
2.1.3. Savkloridok átalakítása aldehidekké

Amint azt az előzőekben bemutattam (***2.1.1. alfejezet***), savkloridok *Rosenmund*-féle redukciója aldehideket eredményez, de ehhez kis aktivitású katalizátorra ($Pd/BaSO_4$) és kinolin-*S*-típusú vegyületre (pl. tiokinantrén) mint szelektivitást fokozó méregre van szükség. Az eljárás azonban számos hátránnyal is rendelkezik: a katalizátor szelektivitása nem mindig elég nagy; a szükséges méregmennyiség nem állandó, függ a katalizátor tömegétől; a katalizátorméreg nemkívánatos mellékreakciókat okozhat és szennyezheti a végterméket, ami – különösen gyógyszeripari termékek gyártásakor – igen kedvezőtlen. Ezen hátrányok kiküszöbölésére olyan nagy aktivitású, aktívszén-hordozós nemesfém katalizátorokat (Pd, Pt, Rh) fejlesztettek ki, amelyeknél a kívánt szelektivitást fokozó hatást réz, cink, kadmium vagy arany hozzáadásával érték el [59]. Aromás savkloridok, mint például szalicilsav-klorid vagy 2,4,6-trimetoxibenzoil-klorid, hidrogénezésekor 80–85%-os hozammal kapták a megfelelő aldehideket, aktív szén hordozóra felvitt palládium–réz ötvözetkatalizátorral, enyhe reakciókörülmények között (légköri nyomás, 25–70 °C) [60].

Ipari szempontból különösen fontos a 4-klórvajsav-klorid (**32**) szelektív hidrogénezése 4-klórbutiraldehiddé (**33**) (***13a. ábra***). A reakcióban a savklorid teljes átalakulása mellett 88–92%-os szelektivitással képződik a céltemék, 10%-os Pd/C katalizátoron (Selcat Q [61]), toluolban, 80 °C-on. A nagy aldehidszelektivitás eléréséhez nincs szükség külön méreganyag hozzáadására, ugyanis a Selcat-típusú katalizátor készítéséhez használt benzil-trimetilammónium-kloridból (nedvesítőszer) toluol és trimetil-amin keletkezik a gyártás során, a kvaterner ammóniumsó hidrogenolízise miatt. A tisztítás (vizes és ecetsavas mosás) után a katalizátorban maradó kismennyiségű trimetil-amin úgy növeli a katalizátor szelektivitását, hogy annak egyúttal a nagy aktivitása is megmarad [62]. Ez az aldehidszármazék fontos szerepet játszik a triptamin [3-(2-aminoetil)-1*H*-indol, **34**] előállításában, ami a Cavinton® (apovinkaminsav-etil-észter, **35**) márkanevű agyértágító hatású gyógyszer kulcsintermediere (***13b. ábra***). Ez a hidrogénezési eljárás a Richter

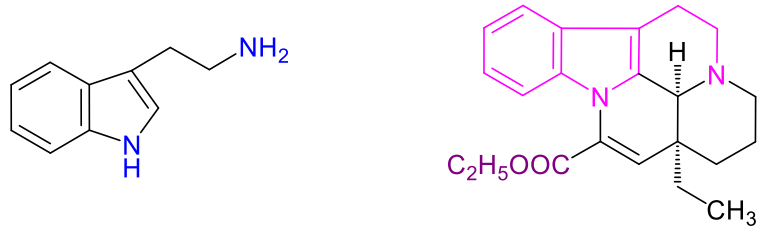
Gedeon Nyrt.-ben került bevezetésre 1999-ben, és jelenleg is ezzel a technológiával állítják elő a 4-klórbutiraldehidet, illetve a triptamint.

a)



32 **33**

b)



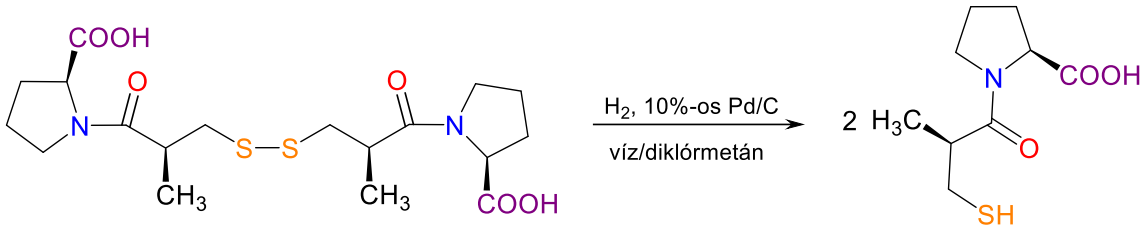
34 **35**

13. ábra. A 4-klórvajsav-klorid (**32**) hidrogénezése 4-klórbutiraldehiddé (**33**) Pd/C (Selcat Q) katalizátoron (***a***), valamint a triptamin (**34**) és az apovinkaminsav-etil-észter (**35**) szerkezete (***b***).

2.1.4. Kéntartalmú vegyületek hidrogénezése

Kéntartalmú anyagok katalitikus hidrogénezésekor, ha nincs lehetőség védett formába átalakítani az adott vegyületet, akkor jellemzően szulfidkatalizárokat mint pl. NiS, MoS_2 vagy WS_2 alkalmaznak. Ezen típusú katalizátorok aktivitása viszont kicsi, emiatt csak erélyes reakciókörülmények között (200–300 bar, 400–500 °C) működnek kielégítően. Fontos megemlíteni ugyanakkkor, hogy a *Varga József* műegyetemi professzor által, műbenzin előállítására kidolgozott eljárás során – barnakőszenek nagynyomású hidrogénezésekor – keletkező kénhidrogén nem csökkenti, hanem növeli az alkalmazott katalizátor aktivitását [63]. Ezt a „kénhidrogén-effektust” azóta *Varga*-effektusként tartják számon a szakirodalomban.

Az egymással nem elegyedő oldószerpárok használata kéntartalmú vegyületek palládiumkatalizált hidrogenolízisében is sikeresnek bizonyult. Például captopril-diszulfidot (3,3’-ditiobisz{1-[(2*S*)-metilpropionil]-L-prolin}, **36**) alakítottak át víz/diklórmetán oldószerelegyben, 10%-os Pd/C katalizátorral (Selcat), 50 °C-on és 5 bar nyomáson (***14. ábra***) a captopril [(2*S*)-1-(3-merkapto-2-metilpropionil)-L-prolin, **37**], egy angiotenzin-konvertáló enzimet (ACE) gátló vérnyomáscsökkentő, előállításához. Így nagy tisztaságú (a szennyezés kevesebb, mint 0,3%) captopril állítható elő teljes konverzió mellett, 90% feletti hozammal, iparilag is gazdaságos módon [64].



36 37

14. ábra. A captopril-diszulfid (**36**) Pd-katalizált hidrogenolízise captoprillé (**37**).

2.1.5. Használt katalizátorok újrafelhasználása

További fontos technológiai szempont a vegyiparban alkalmazott heterogén katalitikus hidrogénezési eljárásoknál a képződő használt katalizátorok kezelése [65–75], különösen olyan esetekben, ahol katalizátorméreg-jellegű anyagok átalakítása, vagy az ilyen típusú termékek keletkezése megy végbe. Az átmenetifém-tartalmú hordozós katalizátorokat, illetve a tiszta fém vagy fém-oxid formájukat általában teljesen regenerálják mielőtt újra felhasználják azokat, de az alkalmazott regenerálási módszerek (pl. hamvasztásos vagy pirometallurgiai eljárások) tipikusan energiaigényes és drága műveletek [65–67]. A gyógyszeriparban, ahol jellemzően aktívszén-hordozós nemesfém katalizátorokat (pl. Pd/C, Pt/C, Rh/C) alkalmaznak, a szokásos eljárás a használt katalizátorok teljes regenerálás utáni újrafelhasználása a nagyon szigorú minőségbiztosítási előírások miatt (GMP – *Good Manufacturing Practices* – helyes eljárási gyakorlat [76]). Az ilyen típusú katalizátorok regenerálás nélküli visszaforgatását eddig még nem oldották meg, így egy egyszerű és olcsó módszer kidolgozása – a heterogén katalitikus hidrogénezéseknél – erre a célra gazdaságosabbá teheti számos iparilag fontos vegyi anyag előllítását is.

2.2. Kemoszelektív, heterogén katalitikus hidrogénezések

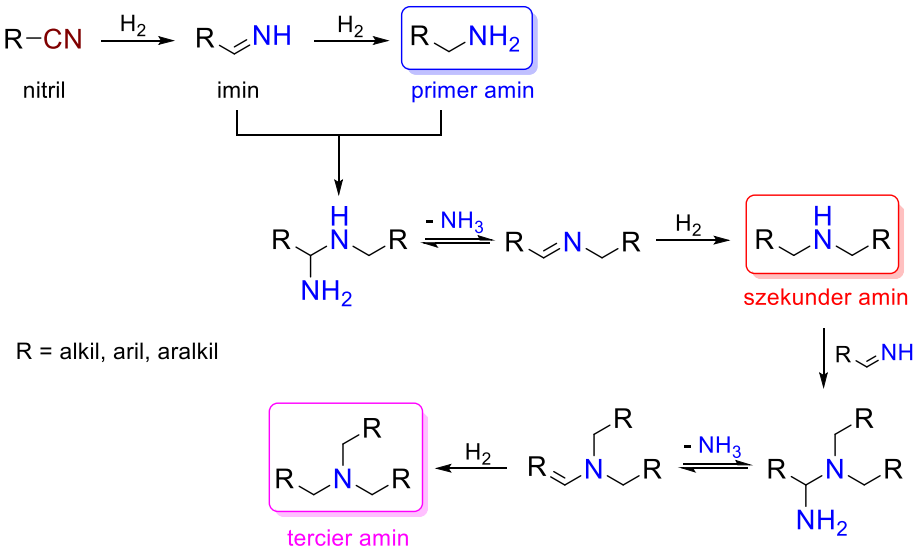
A következő alfejezetekben azoknak az átalakításoknak az irodalmi hátterét mutatom be, amiket részletesen tárgyalok majd az eredményeink ismertetése során.

2.2.1. Nitrilek hidrogénezése primer aminokká

A primer aminok fontos finomkémiai, elsősorban gyógyszer-, növényvédőszer-, illetve műanyagipari intermedierek. Előállításuk többféle módon történhet, például nitrovegyületek redukciójával, oxovegyületek reduktív aminálásával vagy az ammónia alkile-

zésével, azonban a gyógyszeriparban a legszélesebb körben elterjedt eljárás a nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezése [77,78].

Jól ismert, hogy a nitrilcsoport átalakítása primer aminokká viszonylag egyszerűen megoldható, azonban a reakció szelektivitása lecsökkenhet a mellékreakcióban képződő szekunder és/vagy tercier aminok képződése miatt [10,79,80]. A nitrilek hidrogénezésének általánosan elfogadottnak tekintett mechanizmusa [81,82] röviden a következő: az első lépésben keletkező imin-intermedier nagy reaktivitásából adódóan különböző konszekutív és párhuzamos reakciólépések eredményeként primer, szekunder és tercier aminok elegye keletkezik (***15. ábra***). A termékek elválasztása általában komplikált feladat a hasonló tulajdonságaik miatt, így a szelektivitás befolyásolása a legfontosabb kérdés a reakciók kivitelezése során. A termékeloszlás jelentősen függ a kiindulási anyag szerkezetétől, a katalizátor típusától és mennyiségétől, valamint a reakciókörülményektől.



15. ábra. Nitrilek katalitikus hidrogénezésének általános sémája.

Ezen tényezők közül a katalitikusan akív fém kémiai tulajdonságának van kiemelt szerepe a termékösszetételre [83,84]. Azonban van néhány alternatív lehetőség a primer-amin-szelektivitás fokozására. A szekunder vagy tercier aminok képződése visszaszorítható, ha a hidrogénezést ammóniafelesleg jelenlétében [82,85–91], vagy megfelelő bázis [82,92–94] hozzáadásával végezzük. Azonban jó eredmények eléréséhez legalább 5–6-szoros mennyiségű ammónia szükséges, és kizárólag Raney®-Ni [85–90] vagy ródium-katalizátorok [91] esetében bizonyult megfelelőnek. Abban az esetben, amikor palládium- vagy platinakatalizátorokat alkalmaztak, szekunder vagy tercier aminok keletkeztek főtermékként, még 5 ekvivalens mennyiségű NH_3 jelenlétében is [82,89]. Ehhez hason-

lóan a bázisok (NaOH, LiOH, KOH vagy Na_2CO_3 vizes oldata) termékeloszlásra gyakorolt kedvező hatását is kizárólagosan kobalt- vagy nikkelkatalizátorok esetében tapasztalták [82,92–94]. A primer amin és az imin-intermedier közötti reakció elkerülésével szintén minimalizálhatjuk a másod- vagy harmadrendű aminok mennyiségét, ami történhet úgy, hogy keletkező primer amint valamilyen módon megkötjük: savakkal (pl. HCl) történő sóképzéssel [95–97], vagy az aminocsoport ecetsav-anhidriddel való acilezésével [98–100].

Számos, nemrégiben publikált összefoglaló közlemény [83,101–108] kiváló áttekintést nyújt a nitrilek átmenetifémek által katalizált heterogén és/vagy homogén katalitikus hidrogénezése terén elért új eredményekről. Következtetéseikben és kitekintéseikben a szerzők hangsúlyozták, hogy a szelektivitást elsősorban a katalitikusan aktív fém kémiai természete befolyásolja, míg a hordozó növeli a fém diszperzióját és ezáltal a katalizátor aktivitását. Azonban még mindig nem tisztázott egyértelműen, hogy a mellékreakciók a folyadékfázisban vagy a katalizátor aktív komponensének felületén mennek végbe.

Mivel a nitrilek/dinitrilek átalakítására vonatkozó szakirodalom nagyon bőséges, a következőkben bemutatott példák azoknak a szubsztrátumoknak (benzonitril, benzil-cianid, 3-fenilpropionitril, 4-, 3- és 2-piridinkarbonitril) és származékainak a heterogén katalitikus hidrogénezésére fókuszálnak, amiknek a redukcióját a saját kutatómunkánk során is részletesen vizsgáltuk, a katalitikusan aktív fémek szerint csoportosítva.

2.2.1.1. Hidrogénezések nem-nemesfém (Ni, Co, Cu, Fe, La) katalizátorokon

Nikkeltartalmú katalizátorokat nagyon elterjedten alkalmaznak erre célra. Jellemzően Raney®-Ni formájában [87,89,90,109–112], de szilícium-dioxid [113–116], alumínium-oxid [117–120] vagy magnézium-oxid [121,122] hordozóra felvitt, valamint NiAl-ötvözet [123], Ni [124–126] vagy Ni_2P [127] nanorészecske alakban is. Például a benzonitril benzil-aminná való átalakításakor azt tapasztalták, hogy Raney®-nikkel katalizátorral, 6%-nyi folyékony NH_3-t tartalmazó izopropil-alkoholban, 85 °C-on és 15 bar nyomáson 99%-os termelés érhető el teljes konverzió mellett [89]. Azonban az ***1. táblázat*** adataiból jól látszik, hogy aktívszén-hordozós nemesfém katalizátorokkal csak 40%-os (5%-os Pt/C), illetve 54%-os (5%-os Pd/C) hozammal kapható meg a benzil-amin ugyanolyan reakciókörülmények között, azaz nemesfém katalizátorok esetében az ammónia használata nem javított a primeramin-szelektivitáson. Mindazonáltal, hordozós nikkelkatalizátort (pl. 9,8%-os Ni/SiO_2) alkalmazva ugyanerre a célra, 92%-os termeléssel kapták meg a benzil-amint bármilyen adalék jelenléte nélkül, metanolban, 100 °C-on és 13 bar

1. táblázat

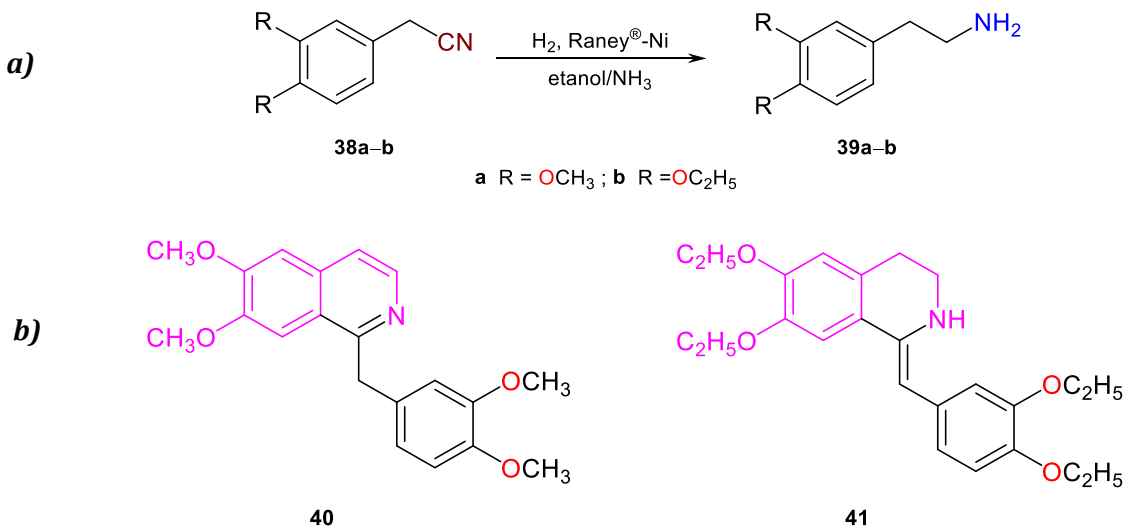
A benzonitril hidrogénezése benzil-aminná különböző fémkatalizátorokkal [89]

Sorszám	Katalizátor	Folyékony ammónia mennyisége (v/v%)	Termelés (%)
1.	5%-os Pd/C	—	21,3
		4	54,0
2.	5%-os Pt/C	—	9,8
		4	40,4
3.	Raney®-Ni	—	35,6
		6	99,3

Reakciókörülmények: 4,0 g benzonitril, 50 cm^3 izopropil-alkohol, 85 °C, 15 bar.

nyomáson [114]. Szintén Raney®-nikkelt használtak a 3,4-dimetoxi-, illetve a 3,4-dietoxi-benzil-cianid (**38a–b**) redukciójára a megfelelő primer aminokká [2-(3',4'-dimetoxifenil)- és 2-(3',4'-dietoxifenil)etil-amin (**39a–b**)], 9–12% ammóniatartalmú etanolban, 60 °C-on és 10 bar nyomáson (***16a. ábra***) [111,112]. Az így előállított aminok fontos gyógyszeripari intemedierek a papaverin (**40**) és a drotaverin (**41**) (simaizom-görcsoldó készítmények) szintézisében (***16b. ábra***). Mezopórusos alumínium-oxid hordozóra felvitt nikkelt alkalmazva a heteroaromás 4-piridinkarbonitril hidrogénezésére, 92%-os hozammal állították elő a 4-(aminometil)piridint 60 °C-on és 2,5 bar nyomáson, etanolban, NH_3 hozzáadásával [120]. Amikor Ni-nanorészecskéket használtak a benzil-cianid vagy a 3-fenilpropionitril hidrogénezésére teljes konverziót értek el 16 óra után, azonban a termékeket (2-feniletil-amin, 3-fenilpropil-amin) csak 74%-os, illetve 38%-os szelektivitással kapták meg 70 °C-on és 1 bar nyomáson, izopropil-alkoholban [124].

Kobaltkatalizátorokat szintén gyakran alkalmaznak nitrilek hidrogénezésében mind Raney-típusú fém [88,90,93,104], mind hordozós [128–135] formában. Így például egy szabadalmaztatott eljárásban [128] 49%-os Co/SiO_2 katalizátoron szelektíven alakították át a **38a** jelű nitrilt a **39a** jelű primer aminná, NH_3 jelenlétében, 80 °C-on és 80 bar nyomáson, tetrahidrofuránban. Újszerű, α-alumínium-oxid hordozóra felvitt, nanoszerkezetű Co-katalizátorral, amit *N*-tartalmú ligandummal (1,10-fenantrolin) képzett kobalt-komplex [$Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$] 800 °C-on végzett pirolízisével állítottak elő, számos nitril-vegyület (benzonitril, benzil-cianid, 4- vagy 3-piridinkarbonitril) hidrogénezését valósították meg a megfelelő primer aminokká izopropil-alkoholban, NH_3 jelenlétében, 130 °C-on és 40 bar nyomáson [129]. A termékeket (benzil-amin, 2-(feniletil)-amin, 4- vagy 3-(aminometil)piridin) hidrokloridsó formájában izolálták kitűnő termeléseket (98%, 91%,

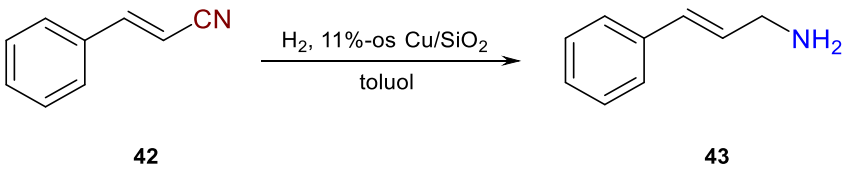


16. ábra. A 3,4-dimetoxi- (**38a**), illetve a 3,4-dietoxibenzil-cianid (**38b**) redukciója a megfelelő primer aminokká (**39a–b**) Raney®-Ni-katalizátoron (***a***), valamint a papaverin (**40**) és a drotaverin (**41**) szerkezete (***b***).

93%, illetve 89%) elérve. Szintén egy nanostrukturált, magnézium-oxid-hordozós, *N*-dópolt – kitin 700 °C-os pirolíziséből származó – szénmátrixba ágyazott kobaltkatalizátort (Co-N-C/MgO-700) használtak számos iparilag releváns szubsztrátum (szubsztituált benzonitrilek, *N*-heteroaromás nitrilek) átalakítására [133]. Így például a 4-piridinkarbonitril teljes átalakulását, és viszonylag jó szelektivitást (82%) értek el a 4-(aminometil)-piridinre vonatkozóan ezzel a katalizátorrendszerrel, 110 °C-on és 20 bar nyomáson, izopropil-alkoholban, ammónia jelenlétében, 24 óra után. Ugyanezen körülmények között a 3-(aminometil)piridinhez kisebb, 74%-os szelektivitással jutottak. A 2-(aminometil)piridin előállításakor erélyesebb körülményekre (130 °C és 40 bar), valamint a katalizátormennyiség növelésére is szükség volt az elfogadható primeramin-szelektivitás (70%) eléréséhez, ráadásul ammónia helyett trietil-amin és víz jelenlétében végezték a hidrogénezést. Érdekességként megemlítendő, hogy ez utóbbi szubsztrátum redukciójakor – ugyanezen reakciókörülmények között – más nemesfém katalizátorokkal (10%-os Pd/C, 10%-os Pt/C vagy 5%-os Ru/C) csak jóval kisebb kemoszelektivitást (<1%, 31%, illetve 49%) értek el, és főleg túlhidrogénezett termékeket kaptak. Ennek az átalakításnak a nehézségét azzal magyarázták a szerzők, hogy a nitrilcsoport melletti, a piridingyűrűben lévő nitrogénatom anchimerikus (szomszédcsoport-részvétel) hatása miatt kedvezményezettebb a 2-piridinkarboxamid képződése hidrolitikus úton.

Rézkatalizátorokat ritkán, jellemzően hordozós formában [113,136–138], de mágneses nanorészecske ($CuFe_2O_4$) alakban [139] is alkalmaznak nitrilek hidrogénezésére. Például a fahéjsav-nitril (**42**) átalakítását cinnamil-aminná [(*E*)-3-fenilprop-2-én-1-amin,

43], azaz csak a nitrilcsoport redukcióját (***17. ábra***), 11%-os Cu/SiO_2 katalizátorral érték el toluolban, 130 °C-on és 40 bar nyomáson, teljes konverzió mellett és 74%-os szelektivitással [113]. Megállapították továbbá, hogy a szilícium-dioxid hordozóra felvitt rézkatalizátor aktivitása és a primer aminra vonatkoztatott szelektivitása jelentősen javítható volt a réz diszperzitásának (1 → 32%), valamint a reakció hőmérsékletének (110 → 130 °C) és nyomásának (13 → 40 bar) növelésével. Nemrégiben érdekes szerkezetű és összetételű, réz nanorészecskéket tartalmazó, mezopórusos, *N*-dópolt szénből és ZrO_2-ból álló nanokompozitot ($Cu/N\text{-}C\text{-}ZrO_2$) állítottak elő cirkóniumtartalmú, fém-szerves vázszerkezetű (*metal-organic framework* – MOF) és Cu^{2+}-ionokat tartalmazó, porfirinvázas anyagok 700 °C-on végzett, együttes pirolízisével [137]. Az így kapott orsóalakú katalizátor nagyon hatékonynak bizonyult mind a benzonitril, mind a benzil-cianid átalakítására a megfelelő primer aminokká 95–96%-os konverzióval és 100%-os, illetve 94%-os szelektivitással, metanolban, 60 °C-on és légköri nyomáson, ammóniaborán – mint hidrogénforrás – alkalmazásával.



17. ábra. A fahéjsav-nitril (**42**) rézkatalizált hidrogénezése cinnamil-aminná (**43**).

Vastartalmú, heterogén, hidrogénező katalizátorok használatára még kevesebb irodalmi adat található [140,141]. Nemrég fejlesztettek ki egy szilícium-dioxid hordozóra felvitt mag–héj szerkezetű vas–amorf vas(III)-oxid nanorészecskéket tartalmazó katalizátort ($Fe/Fe\text{–}O/SiO_2$), amit kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhető vas(II)-acetátból és SiO_2-ból készítettek impregnálásos technikával, majd ezt követően 800 °C-os, reduktív körülmények (H_2-ben) között végrehajtott pirolízissel alakították ki annak végső formáját [140]. Ezzel a katalizátorral számos nitril hidrogénezését elvégezték, és kiváló preparált termelésekkel állítottak elő pédául benzil-amint (96%), 2-feniletil-amint (95%), valamint 3-fenilpropil-amint (94%) izopropil-alkoholban, 120 °C-on és 50 bar hidrogénnyomáson, NH_3 (5–7 bar) és Al-fólia adalékok jelenlétében, 24 órás reakcióban.

Lantánt önmagában nem alkalmaztak eddig nitrilek hidrogénezésében, bár nikkel promótoraként már vizsgálták a hatását adiponitril redukciójában [142,143]. Mindazonáltal azt találtuk, hogy az általunk előállított 12%-os La/MgO katalizátor önmagában fi-

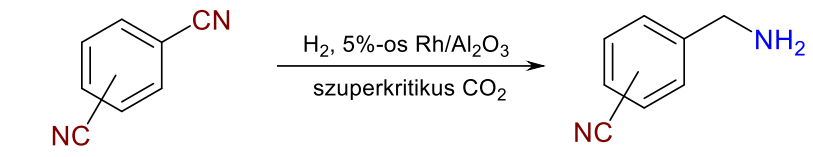
gyelemreméltó aktivititást mutatott benzonitril átalakításában, ugyanis 98%-os konverzió mellett 47%-os szelektivitással kaptuk meg a benzil-amint, de még nem optimalizált reakciókörülmények (metanol oldószer, 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány, 100 °C és 10 bar, 5 óra) között [122].

2.2.1.2. Nemesfémek (Pd, Rh, Ru, Pt, Ir) által katalizált átalakítások

A nemesfém katalizátorok közül a palládiumot nagyon elterjedten használják erre a célra, jellemzően aktív szén [144–152], alumínium-oxid [147,151,153–160], MCM-41 [161], szilícium-dioxid [162], magnetit [163], szilícium-karbid [164], szilikalit-1 [165] vagy magnézium-hidroxid [166] hordozóra felvitt formában. Mindazonáltal, a közelmúltban többféle palládiumalapú nanorészecske katalizátort is kifejlesztettek [167–169]. Például 10%-os Pd/C katalizátor alkalmazásával a 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitrilt nagyon jó termelésekkel (90–94%) alakították át a megfelelő (aminometil)piridinekké nagyon enyhe reakciókörülmények között (25 °C, 1,5 bar), ecetsavban [144]. A termékeket acetátsó formájában izolálták, és nem tapasztalták szekunder aminok képződését. Szintén 10%-os aktívszén-hordozós palládiumot használtak számos benzonitril- és piridinkarbonitril-származék transzferhidrogénezésében, hangyasav és trietil-amin (18,5:1 vagy 3,7:1) jelenlétében, tetrahidrofuránban, 25–40 °C-on, 1–12 órás reakciókban [146]. Jó és kiváló termelésekkel jutottak a kívánt benzil-aminokhoz (83–98%), míg a heteroaromás primer aminokat [2- vagy 3-(aminometil)piridin] csak közepes (51%, illetve 72%) eredménnyel kapták meg. Racém mandulasav-nitril [(±)-2-hidroxi-2-fenilacetonitril] hidrogénezése/hidrogenolízise 87%-os szelektivitással adta a 2-feniletil-amint 5%-os Pd/C katalizátoron, metanolban, 2 ekvivalens H_2SO_4 jelenlétében, 40 °C-on és 6 bar nyomáson, teljes konverziót elérve 2 óra után [150]. Többfázisú reakcióközegben [szuperkritikus szén-dioxid ($sc$$CO_2$) és víz], 5%-os Pd/Al_2O_3 katalizátorral végezve a benzonitril hidrogénezését azt találták, hogy a benzil-amin 98%-os szelektivitással kapható meg 50 °C-on, 20 bar H_2- és 50 bar CO_2-nyomáson, 24 órás reakcióban [155]. A kitűnő primeramin-szelektivitást a szerzők a szén-dioxid és a víz szinergikus hatásával magyarázták, ugyanis a szerves fázisban (benzonitril) keletkező benzil-amin reagált a szén-dioxiddal vízoldható karbamátsót képezve, ami átkerült a vizes fázisba, ezáltal csökkentve a mellékreakciók kialakulásának (pl. szekunder amin keletkezése) lehetőségét. Benzil-cianid [156] vagy 3-fenilpropionitril [157] esetében, ugyanilyen palládiumkatalizátoron, de a $sc$$CO_2$ (p_{CO_2} = 10 vagy 30 bar) mellett kétfázisú oldószerkeveréket (hexán/víz vagy toluol/víz) alkalmazva,

a nitrilcsoport redukciója 93%-os, illetve 82%-os szelektivitással adta a kívánt primer amint (2-feniletil-amin vagy 3-fenilpropil-amin) 50 °C-on, 20–40 bar hidrogénnyomáson, 1 óra után, de csak részleges konverzió mellett (56%, illetve 32%). Új, pórusos, palládium nanorészecske (3–4 nm-es) katalizátort állítottak elő Pd–Al-ötvözetből kiindulva, lúgos (20%-os NaOH-oldat) kezeléssel, amit – többek között – benzonitril, benzil-cianid, illetve 4-piridinkarbonitril hidrogénezésében használtak [169]. Kiváló primeramin-szelektivitásokat (97%, 99%, illetve 98%), valamint nagyon jó preparált termeléseket (91%, 88%, illetve 80%) értek el etanolban, 50 °C-on és 5 bar nyomáson, bármilyen bázikus vagy savas karakterű adalék jelenléte nélkül, 24 órás reakcióidő után.

Ródiumtartalmú katalizátorokat viszonylag ritkán, főként hordozós alakban [91, 170–172], de nanorészecskék [168] formájában is alkalmaznak nitrilek hidrogénezésében. Például 5%-os Rh/Al_2O_3 katalizátoron, szuperkritikus szén-dioxidban, 80 °C-on, 4 bar H_2- és 8 bar CO_2-nyomáson, egyéb adalékanyag vagy bármilyen szerves oldószer felhasználása nélkül, különböző aminonitrileket állítottak elő szelektíven a megfelelő aromás dinitrilekből [170]. Így az 1,4-, 1,3- vagy 1,2-benzoldikarbonitril (**44a–c**) redukciójakor (***18. ábra***) 94%, 53%, illetve 33%-os preparált termeléssel kapták a 4-, 3- vagy 2-(aminometil)benzonitrilt (**45a–c**), mivel a 6 óra alatt elért konverziók szintén csökkenő tendenciát (96 → 60 → 51%) mutattak, amit a szerzők a növekvő sztérikus gátlással magyaráztak. Ródium nanorészecskéket használva a benzonitril hidrogénezésekor azt találták, hogy teljes konverziót érhető el 25 °C-on és 1 bar nyomáson, 8 óra után, de főtermékként szekunder imint (dibenzil-imin) kaptak 86%-os szelektivitással [168].



44a–c **45a–c**

a 1,4-benzoldikarbonitril — 4-(aminometil)benzonitril
b 1,3-benzoldikarbonitril — 3-(aminometil)benzonitril
c 1,2-benzoldikarbonitril — 2-(aminometil)benzonitril

18. ábra. Benzoldikarbonitrilek (**44a–c**) szelektív hidrogénezése 4-, 3- vagy 2-(aminometil)-benzonitrilekké (**45a–c**) 5%-os Rh/Al_2O_3 katalizátorral.

A ruténiumot szintén nagyon ritkán használják nitrilek átalakítására, de hordozós [133,173] vagy nanorészecskék [168,174] formájában is alkalmazható. Amikor $Ru_3(CO)_{12}$ prekurzor 450 °C-on és vákuumban végzett dekarbonilezésével, majd hidrogénes reduk-

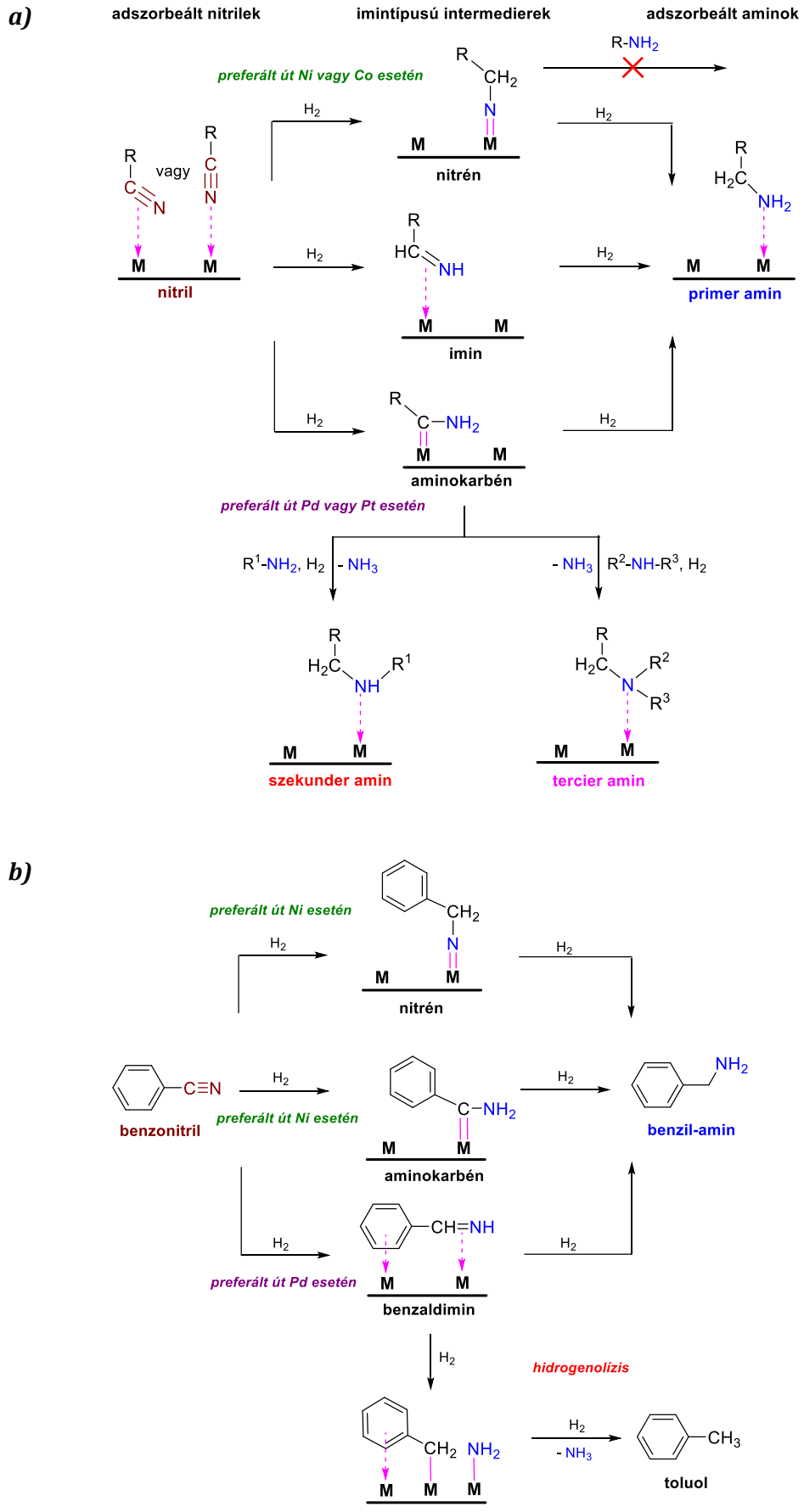
ciójával fémruténiumot diszpergáltak bázikus, *K*-dópolt alumínium-oxid hordozóra, az így előállított katalizátorral kitűnő szelektivitással hidrogéneztek benzonitrilt vagy benzil-cianidot a megfelelő primer aminná (93, illetve 98%), nonán és 1,4-dioxán (5:1) elegyében, 70 °C-on és 1 bar nyomáson, bármilyen bázikus adalék (pl. NH_3) hozzáadása nélkül, azonban a teljes konverzió eléréséhez nagyon hosszú reakcióidőre (82 óra, illetve 127 óra) volt szükség [173]. Szintén $Ru_3(CO)_{12}$ prekurzorból állítottak elő hordozónélküli ruténium nanorészecskéket *in situ* tetrahidrofuránban, nátrium-dodecil-szulfát jelenlétében, 260 °C-on és 63 bar hidrogénnyomáson, 24 óra alatt, majd azonnal benzonitril redukciójában alkalmazták további 48 órán át, ami után 57%-os szelektivitással kapták meg a benzil-amint [174].

Platinatartalmú katalizátorok használatára szintén kevés példa található a szakirodalomban [133,168,175,176], ráadásul a jellegzetes főterméknek majdnem minden esetben a szekunder amin bizonyult. Például ónnal módosított, 3%-os Pt/SiO_2 katalizátorral végezve a benzonitril hidrogénezését etanolban, 60 °C-on és 4 bar nyomáson, főként dibenzil-amin keletkezett 77%-os termeléssel [175]. Mindazonáltal, nemrégiben egy új, mágneses, Pt-alapú katalizátorrendszert fejlesztettek ki nitrilek szelektív redukciójára [176]. Először magnetit (Fe_3O_4) nanorészecskéket tartalmazó többfalú, szén nanocsöveket állítottak elő koprecipitációs technikával, majd annak felületét policitromsav dendrimerrel módosították. Ezután a funkcionalizált, mágneses, szén nanocsöveket használták hordozóként egy Pt(II)-komplex (*cisz*-[Pt(1,7-fenantrolin)(DMSO)Cl_2]) immobilizására. A katalizátor többek között alkalmasnak bizonyult a benzonitril, a benzil-cianid, valamint a 4-piridinkarbonitril szelektív hidrogénezésére is. A reakciókat vízben, $NaBH_4$ jelenlétében, 95 °C-on és légköri nyomáson végezték, majd 30 perc után nagyon jó preparált termelésekkel kapták a benzil-amint (96%), a 2-feniletil-amint (89%), illetve a 4-(aminometil)piridint (98%).

Az irídium nem tipikusan használt katalitikus fém a nitrilek hidrogénezésében. Bár alkalmaztak 0,9%-os $Ir/\gamma\text{-}Al_2O_3$ katalizátort a benzonitril átalakítására etanolban, 100 °C-on és 21 bar nyomáson, de csak közepes konverziót (50%) értek el 4 óra után, ráadásul a benzil-amint is csak gyenge (15%) szelektivitással kapták meg [177]. Megfigyelték viszont, hogy a termékeloszlás jelentősen különbözött abban az esetben, ha alumínium-oxid-hordozós Ir–Pd-katalizátorral végezték a hidrogénezést, ugyanis ezen kétfémes katalizátor (50%-os Ir-tartalomnál) sokkal szelektívebbnek (70%) bizonyult a benzil-aminra vonatkozóan, de csak a benzonitril viszonylag kis konverziója (20%) esetén.

2.2.1.3. Nitrilek adszorpciója fémfelületeken, részecskeméret- és hordozóhatások

A nitrilhidrogénezés szelektivitásában tapasztalható – előzőekben bemutatott – különbségek hátterében feltehetőn a különböző katalitikusan aktív fémek *d*-pályáinak eltérő elektronikus tulajdonságai állhatnak. A hidrogénezés kinetikai lefutásában (a konverziógörbe alakja, a katalizátor dezaktiválódási sebessége) megfigyelt különbségek pedig valószínűsíthetően a reaktív specieszeknek a különböző fémek felületén végbemenő adszorpciójuk eltérő erősségéből adódnak [178–190]. Azonban ezen következtetések hiányossága, hogy a relatív adszorpciós erősségeket közvetetten, kinetikai kísérletekből származtatja. Az elmúlt évtizedekben számos javaslat született a katalizátor felszínén lejátszódó reakciólépésekre és az intermedierekre vonatkozóan [92,93,181–188], azonban *Krupka* és *Pašek* egy átfogó modellt [84] dolgozott ki mind az alifás, mind az aromás nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezésére (***19. ábra***). Elméletüket a mechanizmus már meglévő, ismert koncepcióira alapozták [92,93,181–188], továbbá felhasználták az eddigi ismeretanyagot a hidrogénezési reakció kinetikájáról, és a legutóbbi eredményeket a nitrogéntartalmú anyagok fémeken végbemenő adszorpciójáról. A szerzők javaslata szerint nikkel és kobalt esetén az intermedierek a nitrogénatom szabad elektronpárján keresztül adszorbeálódnak a katalizátor felületén, a nitrilek hidrogénezésére alkalmas reakciókörülmények között (<150 °C, légkörinél nagyobb nyomás), míg palládium- vagy platinakatalizátorokon az α-szénatomon vagy a C=N-kötés π-rendszerén keresztül kedvezményezett az intermedierek kötődése (***19a. ábra***). Így az alifás nitrilek hidrogénezése kobalt- vagy nikkelfelületeken nitréntípusú intermedierek képződéséhez vezet. A telített α-szénatom miatt ez a speciesz inaktív a további kondenzációs reakciókra vontakozóan, így elősegítve a primer aminok képződését. Ezzel ellentétben, palládiumon vagy platinán végbemenő hidrogénezéskor iminek vagy aminokarbének koordinálódnak a fémhez. Ekkor a telítetlen elektrofil α-szénatom jelenléte miatt mindkét speciesz nagyon rekacióképes, ami szekunder és/vagy tercier aminok kialakulásához vezet. Az aromás nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezésekor végbemenő felületi reakciók a benzonitril példáján jól szemléltethetők (***19b. ábra***). Az új mechanisztikus elképzelés hátterében az a jelenség áll, miszerint a benzontiril heterogén katalitikus, Pd-katalizált hidrogénezésekor jól ismert az a tény, hogy a termék benzil-aminból – hidrogenolitikus lépésben – toluol is keletkezhet, ammóniaelimináció mellett. A javasolt mechanizmus alapján a hidrogenolízis előfeltételeként az aromás gyűrű delokalizált π-rendszerén keresztül kölcsönhatásba lép a katalizátorral, így Pd esetében az intermedierek kétpontos adszorpcióját feltételezik: a delokali-



19. ábra. Alifás (***a***) és aromás (***b***) nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezésekor végbemenő felületi reakciók feltételezett mechanizmusa [84]. **M**: katalitikusan aktív fém.

zált aromás π-elektronokon és a C=N-kötés π-rendszerén keresztül. Mindezek alapján az aromás gyűrű energetikailag preferált adszorpciós módja a Pd-felülettel párhuzamos irányultságú. Ekkor az adszorbeálódott speciesz elektronszerkezete a fémkatalizátor felületével való kölcsönhatás révén módosul, mely interakció a C=N-kötés gyengüléséhez vezethet, ezáltal a toluol képződését eredményezve. Ezzel ellentétben, a nikkel felületén a nitrilcsoport hidrogénezése túlnyomórészt nitrén- vagy aminokarbén-intermedieren keresztül valósul meg. Ekkor az aromás gyűrű π-elektronjai nincsenek kölcsönhatásban a katalitikusan aktív fém felületével, így az adszorbátumok merőlegesebben helyezkedhetnek el a katalizátoron, ezért a toluolt eredményező hidrogenolízis lejátszódása kevésbé valószínű.

Egyes kutatócsoportok szerint [189–191] a heterogén, hidrogénező fémkatalizátorok aktív komponenseinek mérete jelentős hatással bír a nitrilek hidrogénezésére, azaz szerkezetérzékeny a reakció, míg mások nem találtak kapcsolatot az aktivitás vagy a szelektivitás, valamint a katalitikusan aktív fém részecskemérete között [192]. Például benzonitril gőzfázisú hidrogénezésekor (210–250 °C, légköri nyomás) azt találták a különböző hordozókra (SiO_2, Al_2O_3, TiO_2, SiO_2·Al_2O_3) felvitt nikkelkatalizátor alkalmazásakor [189], hogy a redukció érzékeny volt a fém diszperzitására. A Ni-részecskék méretének csökkenésekor, azaz a fém diszperzitásának növekedésével, a katalizátor kezdeti fajlagos aktivitása is kisebb lett. A termékeloszlás nem mutatott összefüggést a nikkel részecskeméretével, mivel minden esetben a benzil-amin volt a főtermék, bár a konverzió csak 7%-os volt. A szelektivitásnak tehát a hordozós heterogén fémkatalizátorok egyéb tulajdonságaitól (pl. a hordozók savas, illetve bázikus karaktere) kell függenie.

A különböző hordozók, úgymint aktív szén, alumínium-oxid, szilícium-dioxid, titán-dioxid, szilikalit-1, MCM-41, szilícium-karbid, cérium-dioxid vagy magnézium-oxid, jelentős hatást gyakorolnak a katalizátor aktivitására a nitrilek hidrogénezésében is, azonban hatásuk a katalitikus fémek szelektivitására kevésbé megfigyelhető [192–195]. Mindazonáltal az acetonitril gőzfázisú, Pt- [192] vagy Ni-katalizált [193] redukciójakor megállapították, hogy a különböző hordozók (SiO_2, Al_2O_3, MgO vagy CeO_2) sav-bázis tulajdonságai szignifikáns hatást gyakoroltak a primeramin-szelektivitásra. Mind a platina-, mind a nikkeltartamú katalizátorok esetében a savas karakterű hordozókra (Al_2O_3, SiO_2) felvitt fémeknél tapasztalták a legkisebb szelektivitást (22–25%) az etil-aminra nézve, míg a bázikus tulajdonságú, 1%-os Pt/CeO_2 vagy 25%-os Ni/MgO katalizátorok alkalmazásakor jó–kiváló szelektivitásokat (56%, illetve 98%) értek el.

2.2.1.4. Primer aminok felhasználási területei

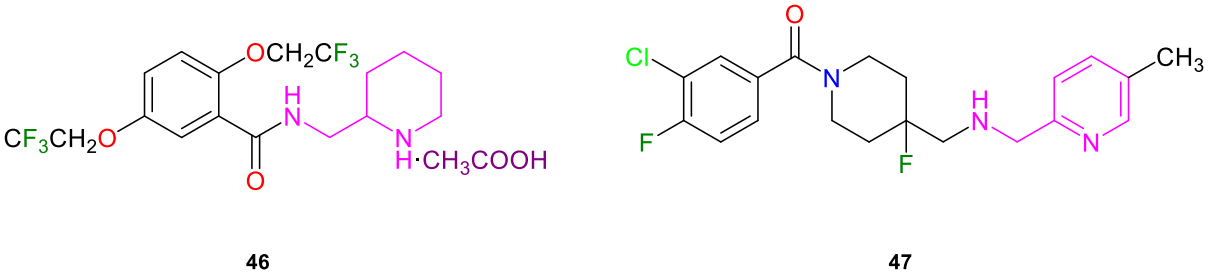
Az általunk vizsgált nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezése során kapott primer aminok jellemző alkalmazási területei a következők:

a) benzil-amin, 2-feniletil-amin és 3-fenilpropil-amin

Ezek a termékek fontos és értékes intermedierként használhatók különféle anyagok előállításához. A benzil-amin alkalmas számos gyógyszerhatóanyag, színezék vagy műgyanta szintézisére [196]. Továbbá hatékony adalékanyagnak bizonyult az enantioszelektivitás növelésére az α,β-telítetlen karbonsavak cinkonidinnel módosított, 5%-os Pd/TiO_2 [197] vagy 5%-os Pd/Al_2O_3 [198] katalizátorral végzett heterogén katalitikus hidrogénezéseiben. Az endogén tulajdonságú 2-feniletil-amin jelentős biológiai aktivitással rendelkezik, mivel az emlősök agyában természetesen előforduló biogén anyag, másodlagos neurotranszmitter, emellett a klasszikus monoaminok (pl. dopamin, noradrenalin) neuromodulátoraiként is működhetnek, és fokozhatják ezen aminok hatását [199, 200]. A 3-fenilpropil-amin templátmolekulaként alkalmazható vanádium-oxid nanocsövek [201] vagy cianometallát-csoportokat tartalmazó *Hofmann*-típusú komplexek szintézisében [202]. Jelentős szerepet játszik a gyógyszeriparban is, mert felhasználható karboxipeptidáz B enziminhibitorok [203] vagy potenciális rákellenes szerek [204] előállítására.

b) 4-, 3-, illetve 2-(aminometil)piperidinek és -piridinek

Mind az (aminometil)piperidinek, mind a -piridinek értékes nyersanyagok és intermedierek gyógyszerkészítmények (***20. ábra***), mezőgazdasági vegyszerek vagy egyéb termékek előállításához. Például a 2-(aminometil)piperidin fontos építőelem a flekainid-acetát (*N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bisz(2,2,2-trifluoretoxi)benzamid-acetát, **46**) előállításához, mely nátriumcsatorna-blokkoló antiaritmiás gyógyszerek hatóanyaga [205]. A 2-(aminometil)piridin pedig kulcsfontosságú intermediere a befiradolnak [(3-klór-4-fluor-



46 **47**

20. ábra. (Aminometil)piperidin, illetve -piridin szerkezeti egységet tartalmazó gyógyszerhatóanyagok, a flekainid-acetát (**46**) és a befiradol (**47**) szerkezete.

fenil)[4-fluor-4-({[(5-metilpiridin-2-il)metil]amino}metil)piperidin-1-il]metanon, **47**], amit krónikus fájdalom ellen használnak [206]. Továbbá a 2-(aminometil)piridin fontos köztiterméke optikailag aktív, nitrogéntartalmú ionos folyadékok szintézisének [207], valamint katalizátorligandumként alkalmazható Cu- és Pd-komplexekben, melyek a *Henry*-reakció-hoz [208] vagy a *Suzuki–Miyaura*-kapcsoláshoz is használhatók [209].

Ezen túlmenően egy új, nagy CO_2-megkötő képességű (11–20 tömeg%) technológia fejlesztése során azt találták, hogy az (aminometil)piridin-alapú oldószerrendszer száraz és nedves körülmények között is könnyen megköti a szén-dioxidot, kristályos sót képezve [210]. Ez lehetővé teszi a regenerálásuk olyan módját, aminek során az anyagnak kizárólag a szén-dioxiddal telített részét regenerálják, így ennek a költségei jelentősen csökkennek.

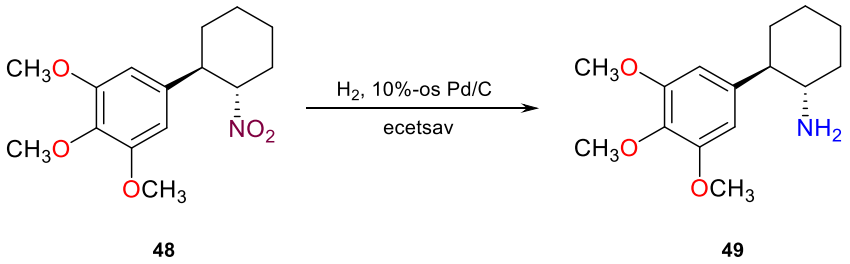
Összegzésként megállapítható, hogy a nitrilek átmenetifém-katalizált hidrogénezése primer aminokká egy atomhatékony és környezetbarát redukciós folyamatot jelent a szerves kémiában. A nitrilek szelektív redukciója lehetővé teszi az ipari szempontból is értékes aminok szintézisét. Azonban a melléktermékek (pl. szekunder/tercier aminok) képződése csökkentheti a primeramin-szelektivitást. Így a szelektivitás, valamint a katalizátor–termék elválasztása és a katalizátor újrahasznosíthatósága továbbra is a fő problémák közé tartoznak. A közelmúltban kifejlesztett katalizátorrendszerek egy része azonban nagy aktivitást és jó–kiváló szelektivitási tulajdonságokat mutatott. Az eredmények többsége arra enged következtetni, hogy a szelektivitást legjobban befolyásoló tényező maga a katalitikusan aktív fém kémiai jellege.

2.2.2. Alifás nitrovegyületek átalakítása aminokká

Jól ismert, hogy a nitrocsoport folyadékfázisú heterogén katalitikus hidrogénezése viszonylag egyszerűen megvalósítható, különösen amikor aromás gyűrűhöz kötődik, és nemesfémekkel (pl. Pd, Pt) katalizálják a redukcióját [10,79,80,211–213], de más átmenetifémeket (pl. Fe, Co, Ni, Cu) is gyakran alkalmaznak katalizátorként ebben a reakcióban [214]. Azonban alifás vegyületek (pl. nitrociklohexán-származékok) sokkal nehezebben alakíthatók át a megfelelő primer aminokká, ugyanis a termékek erősen bázikus tulajdonsága (a nitrogénatom nemkötő elektronpárja) miatt feltehetően sokkal nagyobb gátló hatást gyakorolnak az alkalmazott fémkatalizátorok aktív komponenseire, mint az aromás nitrovegyületekből keletkező anilinszármazékok. Ennek következtében általánosságban elmondható, hogy az alifás nitrovegyületek hidrogénezése sokkal erélyesebb reakciókö-

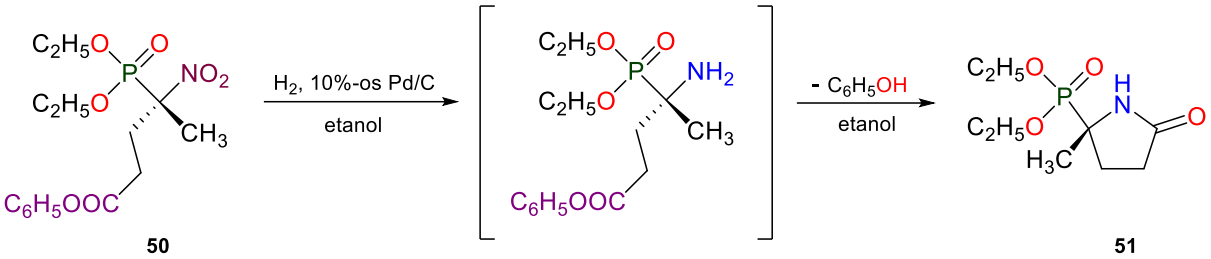
rülményeket (nagyobb nyomás és hőmérséklet, több katalizátor) igényel, mint az aromásoké [10,79,80].

Jellemzően Raney®-nikkelt [215–218], palládiumot [219–221], PtO_2-t [222,223] vagy kobaltot [224] alkalmaztak különféle nitrociklohexánok hidrogénezésében a megfelelő ciklohexil-aminokká, azonban az utóbbi években számos erőfeszítés történt a ciklohexanon-oxim, az ε-kaprolaktám kulcsintermediere, szelektív előállítására is különféle heterogén fémkatalizátorok (pl. Pt/TiO_2, Pd/SWCNT, 1%Cu–20%Ni/C, Cu/SiO_2) használatával [225–231]. Például az 1-metil-1-nitrociklohexánt Raney®-Ni katalizátorral, metanolban, jégecet jelenlétében, 75 °C-on és 97 bar nyomáson, 1 óra alatt alakították át 1-metilciklohexil-aminná, 63%-os preparált termeléssel [215], míg a *transz*-8-nitro-9-(3',4'-metilén-dioxifenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-olt szintén ilyen típusú katalizátoron redukálták etanolban, 50 °C-on és 30 bar nyomáson, 79%-os preparált termeléssel megkapva a megfelelő ciklohexil-amin-származékot, 17 órás reakcióidő után [217]. Amikor 10%-os Pd/C katalizátort használtak a *transz*-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)nitrociklohexán (**48**) hidrogénezésére (***21. ábra***) ecetsavas közegben, 25 °C-on és 1–5 bar nyomáson, a *transz*-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)ciklohexil-amint (**49**) 90%-os preparált termeléssel állították elő 66 órás reakcióban [220]. Platina-oxiddal végezve az (1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-1-(hidroximetil)-6-nitrociklohexán-1,2,3-triol átalakítását, a megfelelő aminociklohexánt 80%-os preparált termeléssel kapták meg 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, metanol és ecetsav elegyében (95:5), 25 °C-on és 3,5 bar nyomáson, 48 óra után [222]. Nitrociklohexánt H-Cube® Pro áramlásos kémiai reaktorban hidrogénezve – etanolos oldatban, Co/SiO_2 katalizátoron, 125 °C-on és 10 bar nyomáson – azt találták, hogy a ciklohexil-amin 90% feletti szelektivitással keletkezett, valamint 5 óra után sem tapasztalták a katalizátor dezaktiválódását [224]. Ezek az alifás, ciklusos aminovegyületek a citosztatikus hatással rendelkező fenantridonalkaloidok [232], például a *transz*-dihidronarciklazin és származékainak, sztereo- és enantioszelektív szintézisében alkalmazhatók [233–236].



21. ábra. A *transz*-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)nitrociklohexán (**48**) hidrogénezése *transz*-2-(3',4',5'-trimetoxifenil)ciklohexil-aminná (**49**) 10%-os Pd/C katalizátoron.

Az alifás α-aminofoszfonátok szintén a jelentős biológiai aktivitással rendelkező vegyületcsoportok közé tartoznak [237,238]. Ezek előállításához először adduktokat képeztünk α-nitrofoszfonátok aril-akrilátokkal végzett enantioszelektív *Michael*-addíciójával, nagyon jó enantiomerfelesleget elérve (*ee* = 89–96%), majd az alifás nitrocsoport palládiumkatalizált hidrogénezésével optikailag aktív, kvaterner α-aminofoszfonátokat kaptunk [239]. Például a fenil-[(*S*)-4-(dietoxifoszforil)-4-nitropentanoát] (**50**) redukciójakor 10%-os Pd/C katalizátorral, etanolban, 30 °C-on és 30 bar nyomáson, 4 óra alatt és intramolekuláris gyűrűzáródás után keletkezett a dietil-[(*S*)-(2-metil-5-oxopirrolidin-2-il)-foszfonát] (**51**), amit 51%-os preparált termeléssel sikerült kinyerni (***22. ábra***).



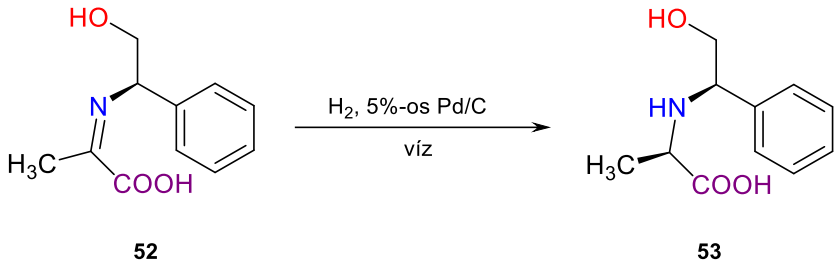
22. ábra. A fenil-[(*S*)-4-(dietoxifoszforil)-4-nitropentanoát] (**50**) Pd-katalizált hidrogénezése dietil-[(*S*)-(2-metil-5-oxopirrolidin-2-il)foszfonát]-tá (**51**).

2.2.3. 1,2-Aminoalkoholok előállítása a prekurzor Schiff-bázisok hidrogénezésével

A királis 1,2-aminoalkohol szerkezeti egység nagyon sok természetes és biológiailag aktív molekulában előfordul [240], amelyek például fontos prekurzorai különféle optikailag aktív 4,5-dihidrooxazol- [241], illetve 2-oxazolidinonszármazékoknak [242]. Továbbá gyakran alkalmazzák ezeket a vegyületeket sztereoszelektív reakciókban katalizátorligandumként [243,244] vagy királis segédanyagként [245,246], de rezolválószerként is jelentős szerepük van enantiomertiszta anyagok előállításában [247]. Például az (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol nagyon hatékonynak bizonyult a *cisz*- vagy *transz*-permetrinsav [*cisz*- vagy *transz*-3-(2',2'-diklórvinil)-2,2-dimetilciklopropánkarbonsav] diasztereomersó-képzésen alapuló rezolválásában mind a hagyományos [248–250], mind az újszerű – szuperkritikus szén-dioxidot [251,252] használó – módszerek alkalmazásakor.

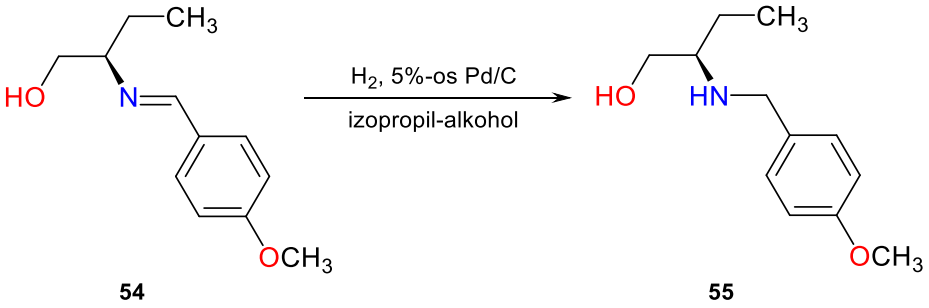
Mint az nagyon jól ismert [253,254], a *Schiff*-bázisok primer aminok és aldehidek/ketonok reverzibilis reakciójában képződnek, vízkilépés közben, kialakítva az $R^1R^2C{=}NR^3$ ($R^3 \neq H$) általános képlettel leírható vegyületeket. Ezen típusú molekulák hidrogénezésében majdnem kizárólag 5%-os vagy 10%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátorokat [255–260] alkalmaztak, bár Raney®-Ni használatára is található példa [256]. Például

a piroszőlősav (2-oxopropionsav) és az (*R*)-fenilglicinol [(*R*)-2-amino-2-feniletán-1-ol] reakciójában kapott *Schiff*-bázis {(*R*)-2-[(2'-hidroxi-1'-feniletil)imino]propionsav, **52**} hidrogénezését [(*R*)-2'-hidroxi-1'-feniletil]-D-alaninná (**53**) 5%-os Pd/C katalizátorral, vízben, 30 °C-on és 1 bar nyomáson (***23. ábra***), 3 nap alatt valósították meg [257].



23. ábra. Az (*R*)-2-[(2'-hidroxi-1'-feniletil)imino]propionsav (**52**) hidrogénezése [(*R*)-2'-hidroxi-1'-feniletil]-D-alaninná (**53**) 5%-os Pd/C katalizátorral.

Ehhez hasonlóan, az (*R*)-(–)-2-aminobután-1-olból 4-metoxibenzaldehiddel képzett *Schiff*-bázis, az (*R*)-(–)-2-[(4'-metoxibenzilidén)amino]bután-1-ol (**54**) redukciójakor (***24. ábra***), szintén 5%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátoron, 89%-os preparált termeléssel állították elő az (*R*)-(–)-2-[(4'-metoxibenzil)amino]bután-1-olt (**55**) izopropil-alkoholban, 70 °C-on és légköri nyomáson, 24 órás reakcióban [259].



24. ábra. Az (*R*)-(–)-2-[(4'-metoxibenzilidén)amino]bután-1-ol (**54**) Pd-katalizált redukciója (*R*)-(–)-2-[(4'-metoxibenzil)amino]bután-1-ollá (**55**).

A közvetlen reduktív aminálást alkalmazták például a 2-aminobután-1-olból és benzaldehidből képzett *Schiff*-bázis [2-(benzilidénamino)bután-1-ol] 10%-os Pd/C katalizátorral (katalizátor/szubsztrátum arány = 0,05 $g \cdot g^{-1}$) metanolban, 25 °C-on és 1 bar nyomáson végzett hidrogénezése során, ugyanis a reakcióelegyhez kloroformot ($CHCl_3$) is adtak kis mennyiségben (6 tf%), és így közvetlenül kapták meg a termék hidroklorid-sóját, a 2-(benzilamino)bután-1-ol·HCl-t, 10 óra alatt, 97%-os preparált termelést elér-ve [260]. Ezen eredmény a palládiumkatalizátor részleges mérgeződésének is köszönhető,

amit a kloroformból *in situ* keletkező HCl okozott a palládium kiváló hidrodehalogénező képessége miatt [79]. A hidrogén-klorid képződése volt a folyamat kulcslépése, ami a mérgezésen kívül hatékonyan katalizálta a benzaldehid és primer amin *Schiff*-bázissá való alakulását, illetve a szekunder amin termék protonálásával hidrokloridsót hozott létre. A szerzők úgy találták, hogy a kloroformnak kitüntetett szerepe volt a folyamatban, ugyanis más klórozott szénhidrogének jelenlétében a kívánt termék igen csekély mértékben képződött. Például szén-tetraklorid (CCl_4) hatására túl sok HCl keletkezett, ami teljesen dezaktiválta a katalizátort, így leállítva a reakciót. Diklórmetán (CH_2Cl_2) és 1,1,1-triklóretán (CH_3CCl_3) sem adott jó eredményt, mert nem keletkezett belőlük elég HCl, ami a kívánt szinten mérgezte volna az alkalmazott Pd-katalizátort. Mindazonáltal, a nagyon jó eredmények ellenére, a nagy klórtartamú és illékony adalék ($CHCl_3$) használata nem kedvező a környezetre gyakorolt káros hatásai miatt.

2.2.4. Oxetánok és azetidinek hidrogenolízise

Az optikailag aktív 1,4-diolok, illetve 1,4-aminoalkoholok fontos és értékes intermedierek biológiailag aktív *O*-, illetve *N*-heterociklusos vegyületek előállításában. A két hidroxi-, illetve az amino- és hidroxicsoport között végbemenő gyűrűzárási reakciók nagyon jól ismert módszerek tetrahidrofurán- [261] vagy pirrolidinszármazékok [262,263] szintézisére. Ezen vegyületek előállítására királis *O*-védett hidroxi- vagy *N*-védett aminooxetánok [264–267], valamint az *O*- és *N*-védett hidroxiazetidinek [267–269] szelektív hidrogenolitikus gyűrűnyitása és/vagy *N*-debenzilezése, illetve *O*-detritilezése hatékony és egyszerű módszer lehet.

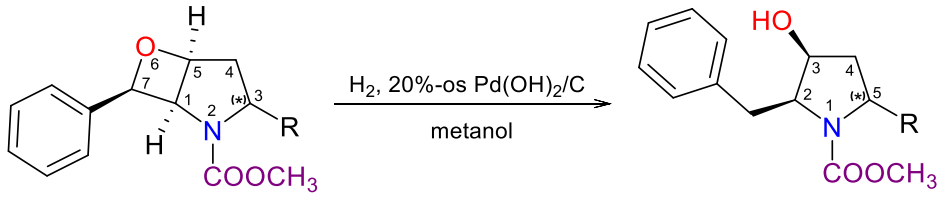
2.2.4.1. Oxetánok hidrogenolitikus gyűrűnyitása

Habár az oxetángyűrű nagyon könnyen felnyitható savas reakciókörülmények között [270,271], mint például kénsavas metanolban [272], trifluorecetsavas diklórmetánban [273], hidrogén-peroxiddal dietil-éteres oldatban és itterbium(III)-triflát jelenlétében [274], szamárium(II)-jodiddal és acetil-kloriddal tetrahidropiránban [275], illetve kámforszulfonsavas metanolban vagy izopropil-alkoholban [276], azonban a szén–oxigén kötés reduktív, katalitikus hasítása (hidrogenolízise) egy atomhatékonyabb, valamint erős és korrozív savak (pl. H_2SO_4) használatát nem igénylő eljárás [277–283]. Például 2-aril-3-(szililoxi)oxetánok hidrogenolízisekor 1,2-diolszármazékok képződtek 10%-os

Pd/C katalizátorral, metanolban, 25 °C-on és légköri nyomáson, nagyon jó preparált termelésekkel (82–98%), azonban a savérzékeny szililoxicsoport csak akkor maradt érintetlen, amikor *Pearlman*-katalizátort (20%-os $Pd(OH)_2/C$) [284,285] alkalmaztak ugyanilyen reakciókörülmények között [277].

Szintén ez utóbbi katalizátort használták több 2-(arilmetil)pirrolidin-3-ol- [278–281], illetve 2-(arilmetil)piperidin-3-ol-származéknak [282] a megfelelő, oxetángyűrűt tartalmazó, cikloadduktok Pd-katalizált hidrogenolízisekor. Így a metil-[(1*R*,5*S*,7*R*)-7-fenil-6-oxa-2-azabiciklo[3.2.0]heptán-2-karboxilát] (**56a**) vagy a metil-[(1*R*,5*S*,7*R*)-3-nonil-7-fenil-6-oxa-2-azabiciklo[3.2.0]heptán-2-karboxilát] (**56b**) átalakítása metanolban, 20%-os $Pd(OH)_2/C$ katalizátoron, 25 °C-on és légköri nyomáson, 3 óra alatt, nagyon jó preparált termelésekkel (81–94%) adta a metil-[(2*S*,3*S*)-2-benzil-3-hidroxipirrolidin-1-karboxilát]-ot (**57a**), illetve a metil-[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-benzil-3-hidroxi-5-nonilpirrolidin-1-karboxilát]-ot (**57b**), amik kulcsintermedierek lehetnek a (+)-preussin [(2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol, **58**], egy erős gombaellenes hatással rendelkező pirrolidinalkaloid [286], szintézisében (***25. ábra***).

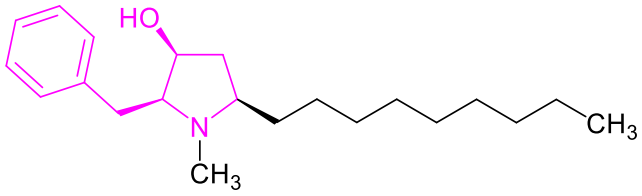
a)



56a–b **57a–b**

a R = H ; **b** R = C_9H_{19}

b)



58

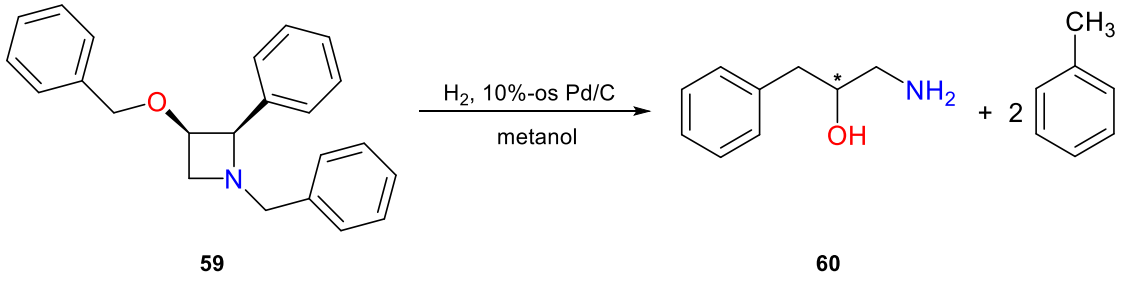
25. ábra. 6-Oxa-2-azabiciklo[3.2.0]heptánok (**56a–b**) hidrogenolízise 2-benzil-3-hidroxipirrolidinekké (**57a–b**) $Pd(OH)_2/C$ katalizátoron (***a***), valamint a (+)-preussin (**58**) szerkezete (***b***).

2.2.4.2. Azetidinek hidrogenolitikus gyűrűnyitása

Az azetidingyűrű felhasítására a szokásos módszerek szintén savas reakciókörülményeket igényelnek [287], mint például tömény trifluorecetsav [288], diklórmetános oldatban dietil-alumínium-klorid [289], metil-klórformiát [290], allil(trimetil)szilán és bór-

trifluorid–dietil-éterát [291], réz(II)-triflát [292] vagy trifoszgén [293] használatát, valamint reaktív aril-, illetve alkil-halogenidek (pl. benzil- vagy allil-bromid) acetonitriles oldatban [294] való alkalmazását. Azonban ezeknek a módszereknek van néhány hátránya is: drága reagensek, erősen savas reakcióközeg, sok melléktermék képződése, azaz kis atomhatékonyság.

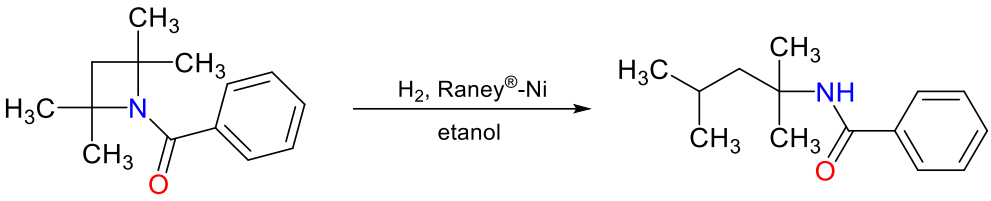
Hasonlóan az oxetánokhoz, több példa található az azetidingyűrű heterogén katalitikus hidrogenolízisére is, amely célra főként palládiumtartalmú katalizátorokat [295–301] használtak, de Raney®-nikkellel [295–297] is megvalósították ezt a reakciót. Így például a *cisz*-1-benzil-3-benziloxi-2-fenilazetidin (**59**) átalakításakor 94%-os preparált termeléssel kapták az 1-amino-3-fenilpropán-2-olt (**60**) 10%-os Pd/C katalizátoron (katalizátor/szubsztrátum arány = 0,2 $g \cdot g^{-1}$), metanolban (***26. ábra***), 50 °C-on és légköri nyomáson, 19 órás reakcióidő után [297]. Érdemes megemlíteni, hogy az azetidingyűrű felnyílása mellett *N*- és *O*-debenzileződés is végbement az adott reakciókörülmények között. Továbbá *Pearlman*-katalizátorral végezve egy benzoszultám- és azetidingyűrűt tartalmazó cikloaddukt hidrogenolízisét metanol és etil-acetát 3:1 elegyében, 25 °C-on és 9 bar nyomáson, nagyon jó preparált termeléssel (93%) kapták a megfelelő benzoszulfonamid-származékot [301].



59 **60**

26. ábra. A *cisz*-1-benzil-3-benziloxi-2-fenilazetidin (**59**) hidrogenolízise 1-amino-3-fenilpropán-2-ollá (**60**) 10%-os Pd/C katalizátoron.

Raney®-Ni használatakor viszont lényeges erélyesebb reakciókörülményekre (magas hőmérséklet, nagy nyomás) van szükség az azetidingyűrű felnyitásához, mint palládium esetében. Például az *N*-benzoil-2,2,4,4-tetrametilazetidin (**61**) hidrogenolízise az *N*-(2,4-dimetilpentán-2-il)benzamidot (**62**) eredményezte etanolban, 120 °C-on és 80 bar nyomáson (***27. ábra***), 100%-os kemoszelektivitással, azonban a konverzió csak 63% volt még 12 óra után is [296].



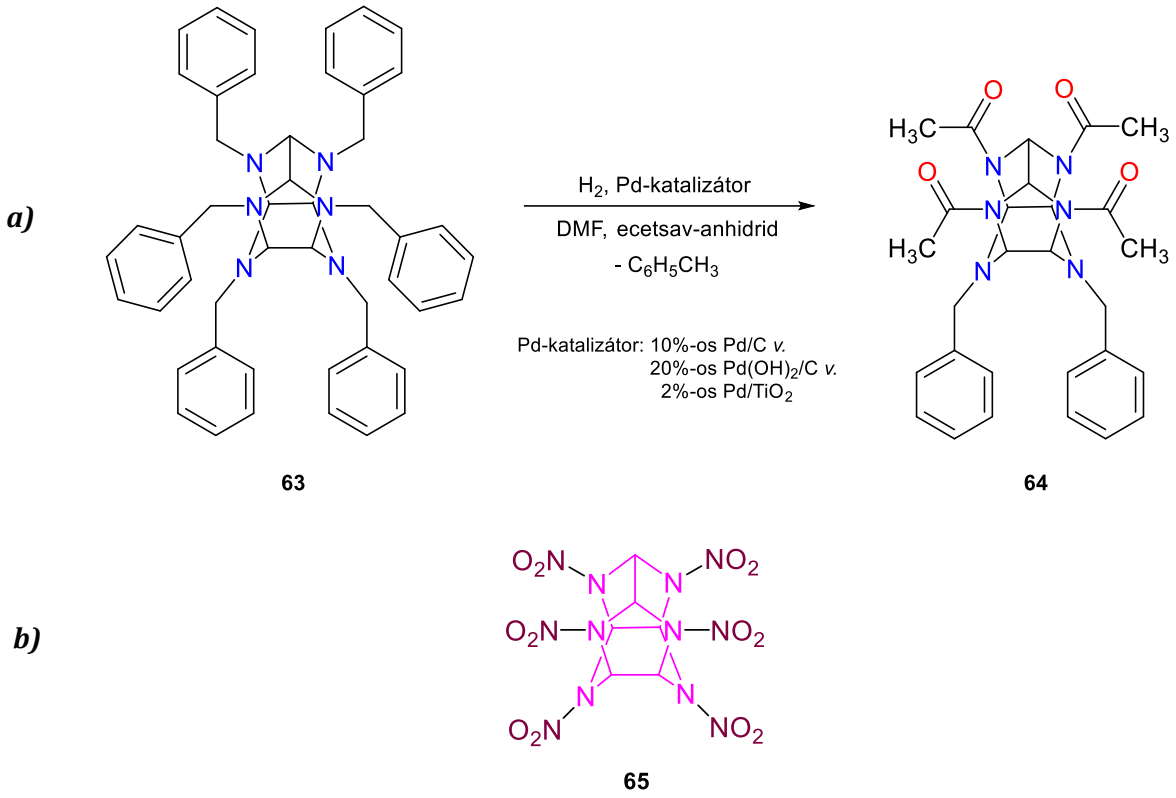
61 62

27. ábra. Az *N*-benzoil-2,2,4,4-tetrametilazetidin (**61**) Raney®-Ni-katalizált hidrogenolízise *N*-(2,4-dimetilpentán-2-il)benzamiddá (**62**).

2.2.4.3. Benzil-, illetve tritilvédőcsoportok hidrogenolitikus eltávolítása

Mint az jól ismert [10,79], a debenzilezés egy általános módszer aminok vagy alkoholok aktív formájának előállításra a megfelelő *N*- vagy *O*-védett származékokból. A jellegzetes heterogén hidrogénező katalizátorok (platinafémek, nikkel vagy réz) közül a palládium a legkedvezőbb erre a célra, köszönhetően a kimagasló aktivitásának és szelektivitásának [79]. A nitrogénhez kapcsolodó benzilcsoport eltávolítása azonban nem játszódik le olyan könnyen, mint az oxigénhez kötődőé [302,303]. Az *N*-debenzilezés lejátszódását a nitrogénatom szubsztituáltsági foka nagy mértékben befolyásolja, ugyanis a kvaterner és tercier aminok már légköri nyomáson és szobahőmérsékleten is könnyen hidrogenolizálhatók, míg a szekunder vagy primer aminok esetében nagyobb nyomást (>4 bar) és magasabb hőmérsékletet (>40 °C) igényel ez az átalakítás [304]. Ráadásul ilyenkor a termékek erősen bázikus aminok, amelyek dezaktiválhatják a nemesfém katalizátorokat a mérgező hatásuk miatt [305,306], ezért nagyobb mennyiségű katalizátor vagy sav hozzáadása válhat szükségessé a teljes konverzió eléréséhez.

A palládiumot jellemzően aktív szén [307–315], alumínium-oxid [308,312], titán-dioxid [308,316] vagy szilícium-dioxid [308,317] hordozóra felvitt formában alkalmazták *N*-, illetve *O*-debenzilezésre. Például a 2,4,6,8,10,12-hexabenzil-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitán (**63**) Pd-katalizált átalakításakor [309,311,313–316] DMF-ben, ecetsav-anhidrid jelenlétében a 2,6,8,12-tetraacetil-4,10-dibenzil-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitán (**64**) keletkezik (***28a. ábra***), ami kulcsintermedier a **CL-20** robbanóanyag (2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitán, **65**), egy rendkívül nagy energiasűrűségű policiklusos nitramin (***28b. ábra***), előállításában [318]. Mind 10%-os Pd/C [309,311], mind 20%-os $Pd(OH)_2/C$ [313–315], mind 2%-os Pd/TiO_2 [316] katalizátorral már enyhe reakciókörülmények között (25–40 °C, 1–5 bar nyomás), 81–89%-os preparált termeléssel kapták meg a **64**-es köztiterméket. Mindazonáltal, ezen katalizátorok újrafelhasználá-



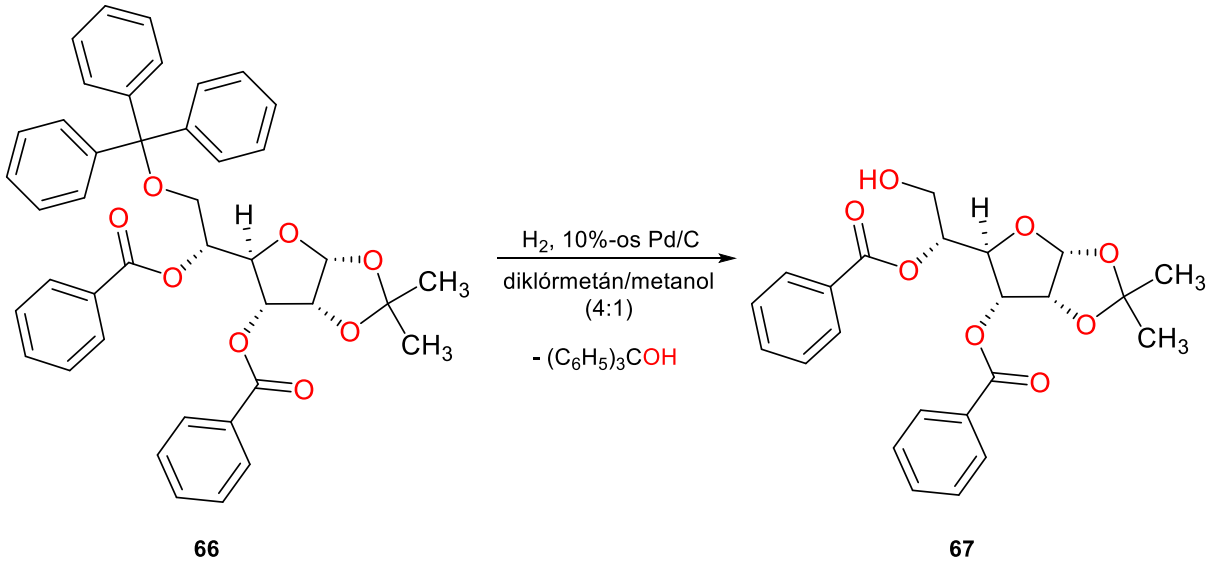
28. ábra. A 2,4,6,8,10,12-hexabenzil-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitán (**63**) Pd-katalizált *N*-debenzilezése 2,6,8,12-tetraacetil-4,10-dibenzil-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitánná (**64**) (***a***), valamint a 2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurtzitán (**65**) szerkezete (***b***).

sa során mindegyik esetben azok erős dezaktiválódását tapasztalták, ugyanis regenerálás nélkül nem értek el érzékelhető konverziót.

Az *O*-, *N*- vagy *S*-trifenilmetil (tritil) védőcsoport eltávolítását leggyakrabban *Brønsted*-, illetve *Lewis*-savak alkalmazásával valósítják meg, mint például trifluorecetsavval [319], szilikagél hordozóra felvitt ammónium-cérium(IV)-nitráttal diklórmetánban [320], indium(III)-bromiddal vagy -kloriddal 1:1 arányú vizes acetonitrilben [321], cérium(IV)-trifláttal [321] vagy bizmut(III)-kloriddal [323] acetonitrilben, bór-trifluorid–dietil-éteráttal hexafluorizopropil-alkoholban, trietilszilán jelenlétében [324] vagy lítium-kloriddal metanolban [325]. Azonban ezek a módszerek erősen savas reakcióközeget, illetve nagyon speciális és drága reagenseket igényelnek.

Mindazonáltal, hidrogenolitikus módszerre is található példa a szakirodalomban, bár nagyon kevés, és csak *O*-detritilezésre vonatkozóan. Az egyik esetben egy tritil-éter szén–oxigén kötésének felhasítását 5%-os Pd/C katalizátorral végezték etanolban, 20 °C-on és 2,5 bar H_2-nyomáson, majd 80%-os preparált termeléssel kapták meg a megfelelő alkoholszármazékot, 14 órás reakcióidő után [326]. Meg kell említeni azonban, hogy a kiindulási anyag – az előző reakciólépésből származó – savnyomokat tartalmazott, mert

azt a hidrogénezés előtt nem izolálták és tisztították. A másik esetben a 3,5-di-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropilidén-6-*O*-tritil-α-D-allofuranózt (**66**) alakították át 3,5-di-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropilidén-α-D-allofuranózzá (**67**) 10%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátorral (katalizátor/szubsztrátum arány = 0,17 $g \cdot g^{-1}$), diklórmetán/metanol (4:1) oldószerelegyben (***29. ábra***), 25 °C-on és 30 bar nyomáson, 96 óra alatt, 96%-os preparált termeléssel megkapva a **67**-es vegyületet [327]. Azonban ez az *O*-detritilezés nagyon hosszú reakcióidőt és nagy nyomást igényel.

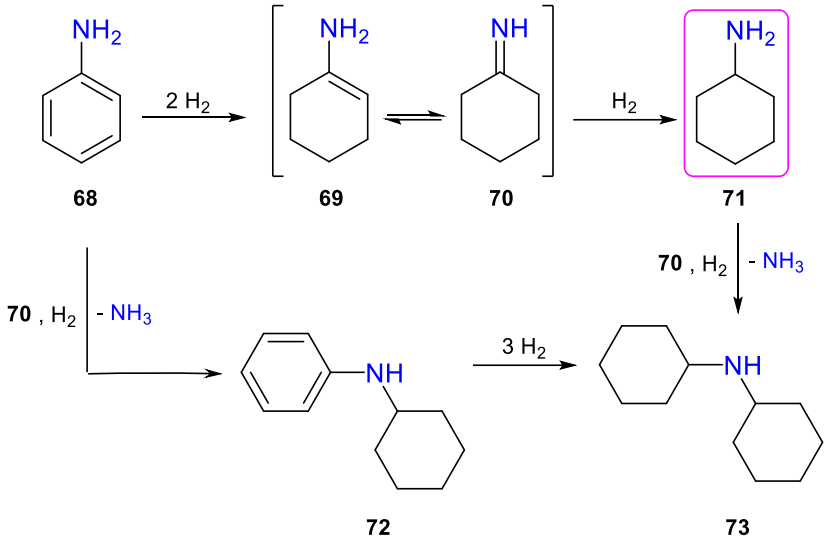


29. ábra. A 3,5-di-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropilidén-6-*O*-tritil-α-D-allofuranóz (**66**) *O*-detritilezése 3,5-di-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropilidén-α-D-allofuranózzá (**67**) 10%-os Pd/C katalizátorral.

2.2.5. Anilinek gyűrűtelítése ciklohexil-aminokká

Ciklohexil-aminokat nemcsak nitrociklohexánokból (***2.2.2. alfejezet***), hanem a megfelelő anilinszármazékok katalitikus hidrogénezésével is elő lehet állítani. Általánosságban azonban elmondható, hogy az aromás gyűrű telítése – függően annak szubsztituenseitől, valamint a katalitikusan aktív fémek anyagi minőségétől és a katalizátorok típusától – erélyes reakciókörülményeket (15–150 bar, 80–180 °C) igényel [10,79]. Az anilin (**68**) példáján bemutatva a lehetséges reakcióutakat (***30. ábra***) látható, hogy ez az átalakítás ciklohex-1-énaminon (**69**) vagy a belőle egyensúlyi reakcióban képződő ciklohexán-imin (**70**) intermedieren keresztül megy végbe ciklohexil-amint (**71**) eredményezve. Az enamin–imin tautoméria következtében azonban mellékreakciók is felléphetnek, hasonlóan a nitrilek hidrogénezéséhez (***2.2.1. alfejezet***, ***15. ábra***), mert a képződő imin reagálhat mind a végtermékkel, mind a kiindulási anyaggal, ami szekunder aminok [*N*-

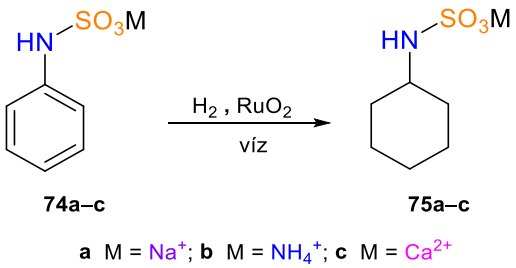
ciklohexilanilin (**72**) és/vagy diciklohexil-amin (**73**)] keletkezéséhez vezethet, ammónia kilépése mellett, az adott hidrogénezési reakció körülményei között.



30. ábra. Lehetséges reakcióutak az anilin (**68**) ciklohexil-aminná (**71**) való hidrogénezésében.

Mind nemesfémek, mind nem-nemesfémek alkalmazhatók az anilin és származékainak aromás gyűrűjének telítésére, amelyek jellemzően Ru- [328–334], Rh- [335–338], Co- [339] vagy Ni-tartalmú [340–343] katalizátorok.

Ruténium-dioxidot alkalmazva például az *N*-fenilszulfámsav különböző sóinak (**74a–c**) hidrogénezésére a megfelelő *N*-ciklohexilszulfamátokká (**75a–c**), vízben, 75–80 °C-on és 21 bar nyomáson (***31. ábra***), a termékeket 85%-os preparált termeléssel kapták meg a kiindulási anyag teljes konverziója mellett [329]. A termékek, közismert néven a ciklamátok, a mesterséges édesítőszerek egyik fontos csoportját alkotják [344]. Az anilin átalakítását 5%-os aktívszén-hordozós ruténiummal végezve izopropil-alkoholban, $NaNO_2$ promótor jelenlétében, 90 °C-on és 83 bar nyomáson, 100%-os szelektivitással kapták meg a ciklohexil-amint 4 óra után [333]. Mindazonáltal elmondható, hogy a Ru-katalizált hidrogénezések nagy nyomást és viszonylag magas hőmérsékletet igényelnek.



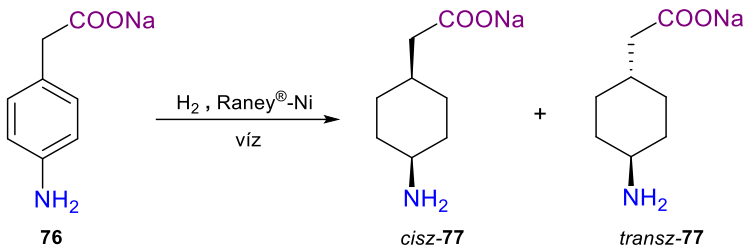
31. ábra. Az *N*-fenilszulfámsav különböző sóinak (**74a–c**) Ru-katalizált hidrogénezése a megfelelő *N*-ciklohexilszulfamátokká (**75a–c**).

Érdekes megoldásként szuperkritikus szén-dioxidban ($scCO_2$) is megvalósították az anilin aromás gyűrűjének telítését 5%-os Rh/Al_2O_3 katalizátorral, 90 °C-on és 40 bar hidrogénnyomáson, míg a $scCO_2$ nyomása 80 bar volt [338]. Közel teljes anilinkonverzió mellett (>95%), nagyon jó szelektivitással (93%) kapták meg a ciklohexil-amint. Feltehetően a szén-dioxid reagált az erősen bázikus tulajdonságú termékkel, *N*-ciklohexilkarbamidsavat képezve, ami jelentősen gátolta a szekunder aminok keletkezését.

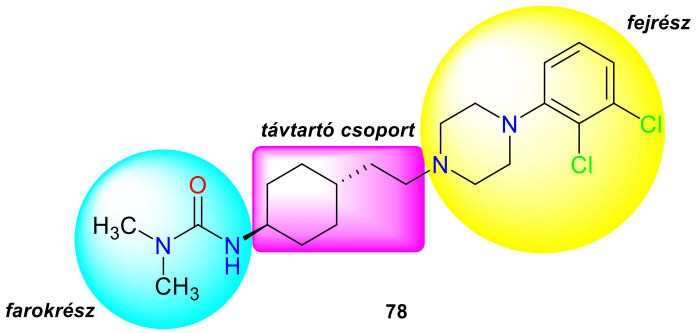
Az anilin gőzfázisú hidrogénezését 50%-os Co/Al_2O_3 katalizátoron, 180–200 °C-on és 10×-es hidrogénfeleslegben végezve 90%-os konverziót értek el, valamint 90%-os szelektivitással kapták meg a ciklohexil-amint [339], azonban a magas hőmérséklet és a nagy fémtartalmú katalizátor használata nem tekinthető előnyösnek.

Nikkeltartalmú katalizátorokkal, jellemzően Raney®-nikkel alkalmazásával, szintén jó eredményeket értek el például a nátrium-[2-(4-aminofenil)acetát] (**76**) hidrogénezésében, amikor *cisz*- és *transz*-nátrium-[2-(4-aminociklohexil)acetát] (*cisz*- és *transz*-**77**) keveréke képződött vízben (***32a. ábra***), de csak nagyon erélyes reakciókörülmények között (130–150 °C, 150 bar) értek el közel teljes konverziót (>96%), 62 óra reakcióidő után [341,342]. A *transz*-**77**-es jelű vegyületet a megfelelő savvá alakítva, majd sósavas etanollal észteresítve kapták a *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl-t, ami fontos és értékes építőeleme (távtartó csoportja) számos, jelentős biológiai hatással rendelkező, a központi idegrendszerre (*central nervous system* – CNS) ható molekulának,

a)



b)



32. ábra. A nátrium-[2-(4-aminofenil)acetát] (**76**) hidrogénezése a megfelelő *cisz*- és *transz*-4-aminociklohexánokká (*cisz*- és *transz*-**77**) Raney®-nikkel katalizátorral (***a***), valamint a cariprazine (**78**) szerkezete (***b***).

mint például a cariprazine-nak (*transz-N*-(4-{2-[4-(2,3-diklórfenil)piperazin-1-il]etil}ciklohexil)-*N*',*N*'-dimetilkarbamid, **78**), a Richter Gedeon Nyrt. új, originális, skizofrénia, bipoláris mánia és depresszió kezelésében alkalmazott gyógyszerének (***32b. ábra***), ami 2016-ban, valamint 2018-ban került kereskedelmi forgalomba Vraylar® (USA), illetve Reagila® (EU) márkaneveken [345–348].

2.3. Számításos kémiai módszerek a katalitikus folyamatok modellezésében

A számításos kémia olyan módszerek együttese, amelyek alkalmazásával számos kémiai problémára, úgymint a molekulák alakjai (kötéshosszak, -szögek), energiái, átmeneti állapotai, reaktivitásuk, spektrális (UV, IR, NMR) paramétereik, kaphatunk válaszokat különféle programcsomagok (szoftverek) számítógépeken (hardverek: PC-k, szuperszámítógépek) való futtatásával. Eszköztára a következő öt nagy csoportba sorolható [349]:

a) molekulamechanika (*molecular mechanics* – MM)

   A molekulák geometriájának optimalizálására, a minimális energiájú (legstabilabb) konformerek meghatározására szolgáló gyors és kis hardverigényű módszer.

b) *ab initio* módszerek

   A *Schrödinger*-egyenlet [350] megoldásán alapuló eljárások, amik megadják egy atom vagy egy molekula energiáját és hullámfüggvényét. Ez utóbbi felhasználásával egy adott atom/molekula elektroneloszlása (polaritása) kiszámítható, azonban egzakt megoldást csak egyelektronos rendszerre kapható, a többi esetben közelítéseket kell alkalmazni. Ezek a számítások viszonylag lassúak, és komoly hardverelemeket (nagy memória- és háttérkapacitás, gyors processzor) igényelnek.

c) szemiempirikus módszerek (*semiempirical methods* – SE)

   Szintén a *Schrödinger*-egyenlet megoldásán alapulnak, de sokkal több közelítést alkalmaznak, mint az *ab initio* eljárások, és felhasználják a kísérletekből származó adatokat is, amit *paraméterezés*nek neveznek. A szemiempirikus számítások lassabbak (~100×), mint a molekulamechanikai módszerek, de lényegesen gyorsabbak (~100–1000×), mint az *ab initio* eljárások.

d) sűrűségfunkcionál-elmélet (*density functional theory* – DFT)

   Hasonlóan az *ab initio* és a szemiempirikus módszerekhez, a DFT is a *Schrödinger*-egyenleten alapul. Mindazonáltal, a DFT-eljárás nem a hagyományos hullámfügg-

vényt számítja ki, hanem közvetlenül az elektroneloszlást, azaz az *elektronsűrűség-függvény*t. A *sűrűségfunkcionál* egy matematikai kifejezés, ami erre a függvényre utal. A DFT egy viszonylag új eljárás, ami az 1980-as évektől kezdődően terjedt el, és az ilyen számítások általában gyorsabbak, mint az *ab initio*, de lassabbak, mint a szemiempirikus módszerek.

e) molekuladinamika (*molecular dynamics* – MD)

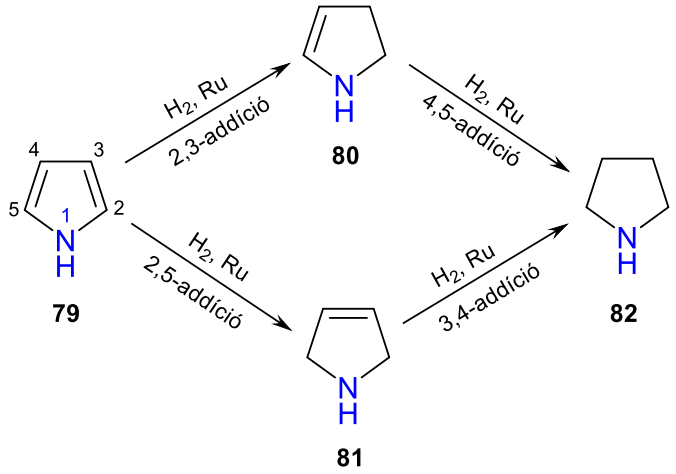
A molekuladinamikai számítások a mozgástörvényeket alkalmazzák a molekulákra, amivel számos (bio)kémiai kölcsönhatás és reakció (pl. enzimek kötődése a receptorokhoz) modellezhető. Jellegzetesen a nagy biomolekulák (pl. fehérjék vagy DNS) dinamikája tanulmányozható ezzel a módszerrel, azonban egyes kulcsfontosságú részeiknek (pl. az enzimek aktív helyei) a tanulmányozása a többi kvantummechanikai módszerrel (MM, SE vagy *ab initio*) is megvalósítható. Mindezek nagy jelentőséggel bírnak a gyógyszeripari fejlesztésekben (pl. a gyógyszerjelölt molekulák fehérjékhez való kötődési módjainak felderítésében).

Az utóbbi egy-két évtizedben egyre nagyobb figyelmet kapnak azok a realisztikus DFT-t alkalmazó tanulmányok [127,134,135,172,334,351–367], melyek az egyes specieszeknek a katalitikusan aktív fémek felületén végbemenő adszorpciós kölcsönhatásait modellezik a hidrogénezési reakciók mechanizmusának feltárására, a kísérleti eredmények magyarázatára. Ezen a területen a DFT-módszer akkor ad releváns és megbízható eredményeket, ha a következő feltételeknek megfelel:

- fémszelet (*slab*) alapú geometria, kellő rétegvastagsággal a megfelelő konvergencia eléréséhez,
- az adszorbátum és a fémszelet (*slab*) elegendő rétegének relaxációja a konvergencia biztosításához,
- általánosított gradiens közelítés (*generalized gradient approximation* – GGA) a cserekorrelációs funkcióhoz,
- az elektron–ion kölcsönhatások leírása projektorral kiegészített hullám (*projector augmented wave* – PAW) módszerével vagy a síkhullám ultralágy pszeudopotenciál (*ultrasoft pseudopotential* – USP) megközelítésével.

A következő néhány irodalmi példa jól szemlélteti, hogy milyen – a számított adszorpciós energián (ΔE_{adsz}) alapuló – összefüggések állapíthatók meg, illetve következtetések vonhatók le egy adott heterogén katalitikus hidrogénezési folyamatra.

Az 1*H*-pirrol (**79**) hidrogénezésének energiaprofilját DFT-számításokat alkalmazva tanulmányozták Ru(0001) felületen, az előzetesen feltételezett 2,3 → 4,5-, illetve 2,5 → 3,4-addíciós reakcióutak eldöntésére [356], ugyanis a pirrolgyűrű részleges telítése 2,3- vagy 2,5-dihidro-1*H*-pirrolt (**80**, **81**), míg a teljes hidrogénezése pirrolidint (**82**) eredményez (***33. ábra***). A szerzők azt találták, hogy a legkedvezőbb útvonal a 2,3 → 4,5-hidrogénaddíció, ahol a sebességmeghatározó lépés energiagátja 101,3 kJ·mol^{-1}-nak, míg a másik útvonalnál ez az érték 109,0 kJ·mol^{-1}-nak adódott. Megállapították továbbá, hogy a pirrolidin nagy adszorpciós energiája (ΔE_{adsz} = –119,6 kJ·mol^{-1}) gátolhatja a reakció lefutását, aminek a leküzdéséhez magasabb hőmérséklet (130–150 °C) és nagyobb nyomás (25–30 bar) szükséges, összhangban a szakirodalomban található kísérleti adatokkal.

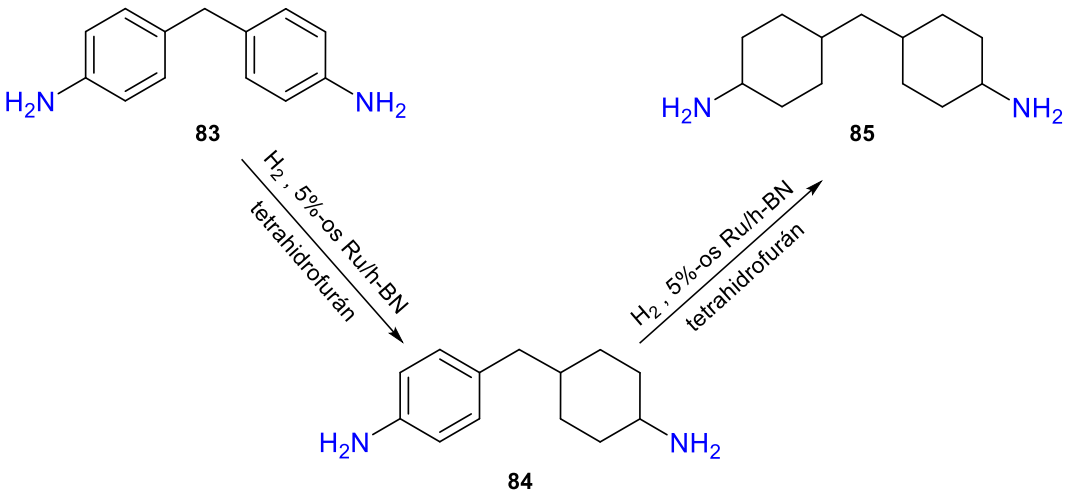


33. ábra. Az 1*H*-pirrol (**79**) hidrogénezésének feltételezett mechanizmusa Ru(0001) felületen.

Különféle aromás nitrilek folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezése során azt figyelték meg a szerzők, hogy a termékszelektivitást erősen befolyásolta az alkalmazott Pd-katalizátorok szerkezete [364]. Két, atomi szinten diszpergált, nanogyémánt–grafén (ND@G) hibrid hordozóra felvitt, egyetlen Pd-atomot (Pd_1/ND@G), valamint átlagosan három Pd-atomot (Pd_n/ND@G) tartalmazó palládiumkatalizátorokat állítottak elő. A kísérletek során azt tapasztalták, hogy a Pd_1/ND@G katalizátoron szelektíven szekunder aminok (85–98%), míg a Pd_n/ND@G katalizátorral primer aminok (90–98%) keletkeztek. A szelektivitásbeli eltérések magyarázatára DFT-számításokat végeztek a benzonitril, mint modellvegyület, hidrogénezésére vonatkozóan. Az eredmények azt mutatták, hogy a Pd_1/ND@G katalizátoron a benzaldimin hajlamosabb kondenzációs reakcióban szekunder aminná alakulni, ugyanis az imin felületi intermedier képződése után egy újabb benzil-amin adszorpciója energetikailag kedvezőbb (–55,0 kJ·mol^{-1}), mint a második hid-

rogénmolekulájé (+25,1 kJ·mol^{-1}), ami segítheti a szekunder dibenzil-imin képződését, majd annak további redukcióját dibenzil-aminná. Míg a Pd_n/ND@G katalizátor alkalmazásakor a benzaldimin köztitermék könnyebben továbbalakulhat benzil-aminná, mivel ekkor a második hidrogénmolekula adszorpciója exotermebb (–42,4 kJ·mol^{-1}), mint a benzil-aminé (–35,7 kJ·mol^{-1}). Ez azt suggalja, hogy a hidrogénezési reakció preferáltabb, mint az imin és a primer amin kondenzációja. A számítási eredmények tehát azt mutatták, hogy a Pd_1/ND@G katalizátor felületén az imintípusú intermedier tartózkodási ideje meghosszabbodhat, valamint a primer amin adszorpciója is preferáltabb, mint a hidrogéné, így a szekunder aminok képződésének valószínűsége is nagyobbá vált.

A 4,4'-metiléndianilin (**83**) szintén folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezését 4-[(4'-amino-ciklohexil)metil]anilin (**84**) köztiterméken át 4,4'-metilénbisz(ciklohexil-amin)-ná (**85**) hexagonális bór-nitrid hordozóra felvitt ruténiumkatalizátorral (5%-os Ru/h-BN) valósították meg tetrahidrofuránban, 130 °C-on és 50 bar nyomáson (***34. ábra***), 2,5 óra alatt teljes konverziót és 99%-os szelektivitást elérve a végtermékre [334]. Megfigyelték azonban, hogy a második benzolgyűrű telítése lassabban ment végbe, 110 °C alatt főként a **84**-es intermedier képződött. A szerzők a katalizátor aktivitáscsökkenését, valamint a reakció szelektivitását DFT-számításokkal is valószínűsítették egy tíz ruténiumatomból álló fémklasztert (Ru_{10}) használva modellfelületként. Azt találták egyrészt, hogy mind a **83**-as kiindulási anyag, mind a **84**-es köztitermék esetében a vegyületek preferáltan a benzolgyűrűikkel (π-elektronrendszer) adszorbeálódtak a fémfelületen, azzal párhuzamosan elhelyezkedve. Másrészt megállapították, hogy a 4-[(4'-aminociklohexil)metil]anilin erősebben kötődik (ΔE_{adsz} = –361,8 kJ·mol^{-1}) a Ru_{10}-klaszteren, mint a



34. ábra. A 4,4'-metiléndianilin (**83**) hidrogénezése 4-[(4'-aminociklohexil)metil]anilinen (**84**) keresztül 4,4'-metilénbisz(ciklohexil-amin)-ná (**85**) 5%-os Ru/h-BN katalizátoron.

4,4'-metiléndianilin (ΔE_{adsz} = –303,9 kJ·mol^{-1}). Továbbá ez utóbbi esetben a hidrogén koadszorpciója (ΔE_{adsz} = –108,0 kJ·mol^{-1}) is kedvezőbbnek bizonyult, mint a **84**-es köztitermeket tartalmazó Ru_{10}-felületen (ΔE_{adsz} = –8,7 kJ·mol^{-1}). A szerzők ezen eredményekből arra a következtetésre jutottak, hogy a hidrogénadszorpció sokkal nagyobb valószínűséggel végbement a 4,4'-metiléndianilint tartalmazó Ru/h-BN katalizátor felületén, ami nagyobb reakciósebességet eredményezett az első aromás gyűrű telítésekor, mint a második fenilcsoport hidrogénezésében.

Összegzésként elmondható, hogy a számított energiaértékek (jellemzően a reaktánsok adszorpciós energiái) a kísérleti eredmények magyarázataként szolgálhatnak, ami kiegészülve a reakcióelegyek/termékek részletes analízisével, átfogó képet nyújthat egy adott heterogén katalitikus hidrogénezési reakció lejátszódásáról, illetve annak mechanizmusáról.

3. CÉLKITŰZÉSEK

A heterogén hidrogénező fémkatalizátorok mérgeződési jelenségei már régóta ismertek, mindazonáltal számos vegyületcsoport (pl. pirrolok) esetében még számos megválaszolatlan kérdés maradt. Továbbá a szelektív, katalitikus kémiai átalakítások megvalósítása jelenleg is nagy kihívások elé állítják a kutatókat.

Kutatásaim célja egyrészt az volt, hogy pontosabb információkat kapjunk 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 átakítását, valamint oxetánok és azetidinek 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 piridingyűrű 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 sűrűségfunkcionál-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.

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Mivel az értekezésemben bemutatott eredmények és a kísérletek leírása a hivatkozott saját közleményekben [D1–D18] részletesen megtalálhatók, a dolgozat terjedelme miatt itt csak a legfontosabb anyagok előállítási és tisztítási eljárásait, valamint a kísérleti, elemzési és értékelési módszereket ismertetem.

4.1. Felhasznált anyagok

Az alkalmazott katalizátorok főleg kereskedelmi forgalomban kapható termékek voltak: 10%-os és 5%-os Pd/C (Selcat Q [61], Szilor Kft., Budapest), 10%-os Pt/C, 5%-os Pt/γ-Al_2O_3 és 5%-os Pd/γ-Al_2O_3 (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Németország), 5%-os Pt/C (Heraeus, Karlsruhe, Németország), valamint 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (Degussa G214 R/D, Sigma-Aldrich, Steinheim, Németország) és 5%-os Ru/C (Aldrich, Milwaukee, USA). Az 5%-os Pd/TiO_2-t a Selcat Q-típusú katalizátorok készítése módja szerint [61], míg az 5%-os Rh/C-t és 5%-os Ir/C-t a korábban leírt eljárásunk [25] szerint állítottuk elő, Degussa P25 titán-dioxidot (Merck, Darmstadt, Németország), illetve Carbopal P3 aktív szenet (Donau Carbon, Frankfurt, Németország) használva katalizátorhordozóként. A Raney®-nikkel vázkatalizátort egy szabadalmi leírás [368] alapján készítettük el.

A referenciaanyagokat, úgymint a vízmentes ruténium-dioxidot (99,9%) és az alumínium-oxid nanoport (99+%), az Alfa Aesartól (a Thermo Fisher Scientific részlege, Kandel, Németország) szereztük be.

A hidrogénezendő vegyületek részben szintén kereskedelmi termékek voltak. Az 1-metilpirrolt (99%), a benzonitrilt (99%), a benzil-cianidot (99%) és a 2-(4-nitrofenil)-ecetsavat (98%) a Merck-Schuchardt-tól (Hohenbrunn, Németország), míg a 4-piridinkarbonitrilt (98%), a 3-piridinkarbonitrilt (98%) és a 2-piridinkarbonitrilt (99%) a Sigma-Aldrichtól (St. Louis, USA) vásároltuk meg. A 3-fenilpropionitrilt fahéjsav-nitrilből (98%, Merck, Darmstadt, Németország) *in situ* katalitikus hidrogénezéssel állítottuk elő az adott hordozós nemesfém katalizátoron, 25 °C-on és 1 bar nyomáson. A 2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)etanolt, a metil-[2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)-acetát]-ot és a metil-(1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-karboxilát)-ot 1-metilpirrolból kiindulva állítottuk elő az általunk kifejlesztett négy-, illetve ötlépéses szintézissel [24]. Az 1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonsavat szintén 1-

metilpirrolból kiindulva állítottuk elő irodalmi eljárások szerint [369,370], míg a metil-[*N*-(1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonil)-L-prolinát]-ot 1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonsavból és (*S*)-prolin-metil-észter·HCl-ból [371] szintetizáltuk az általunk kidolgozott módszerrel [35]. A (±)-*transz*-2-arilnitrociklohexán-származékokat a megfelelően szubsztituált benzaldehidekből állítottuk elő a saját szintézismódszerünk alkalmazásával [233,234]. Az (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-olt benzaldehidből (99%, Sigma-Aldrich, Steinheim, Németország) és (*S*)-(+)-2-aminobután-1-olból (98%, Sigma-Aldrich, Steinheim, Németország) szintetizáltuk toluolban, 50 °C-on. Az *N*-benzilezett aminooxetán-, valamint az *N*-benzil-*O*-tritilhidroxiazetidin-származékokat irodalmi eljárások [265,266,268] alapján állítottuk elő.

A felhasznált szerves oldószerek (metanol, diklórmetán, hexán, toluol, *terc*-butil-metil-éter, etil-acetát és tetrahidrofurán) a Merck (Darmstadt, Németország) analitikai minőségű termékei voltak.

Az adalékanyagokat, úgymint a kénsavat (98%), az ortofoszforsavat (85%), a sósavat (37%), a nátrium-dihidrogén-foszfátot ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$), az ammónium-dihidrogén-foszfátot [$(NH_4)H_2PO_4$] és a kálium-dihidrogén-foszfátot (KH_2PO_4) szintén a Mercktől (Darmstadt, Németország) szereztük be.

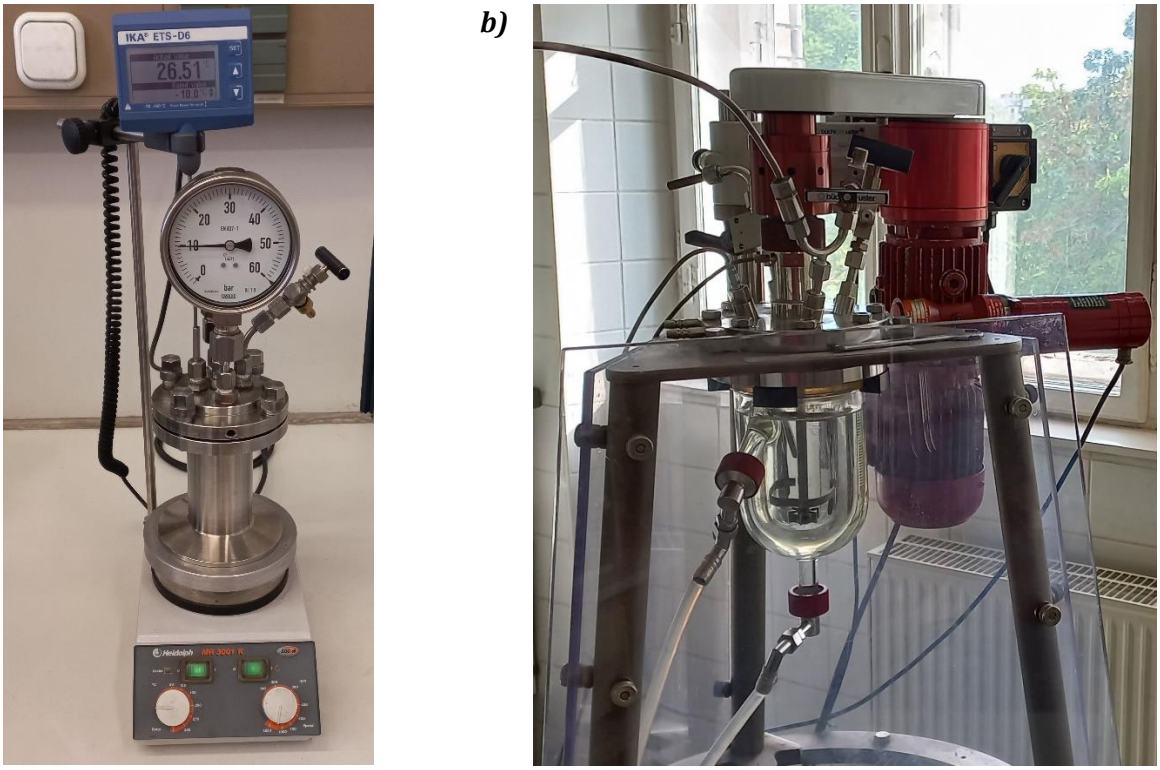
4.2. Hidrogénezések

4.2.1. Reaktorok

A hidrogénezési reakciókat vagy autoklávokban, vagy hagyományos, légköri nyomású, gázbürettával összekapcsolt készülékben hajtottuk végre. A nyomás alatt működő reaktorok (***35. ábra***) korrózióálló acélból [500 cm^3-es ZipperClave™ (Autoclave Engineers, Erie, USA), 80 vagy 250 cm^3-es Technoclave (M-Tech Kft., Budapest)], illetve speciális bórszilikát (borosilicate glass 3.3) és vastag falú üvegből [500 cm^3-es Büchi BEP 280 (Büchi AG, Uster, Svájc)], míg a légköri nyomású, 50 vagy 250 cm^3-es reaktorok (***36. ábra***) normál, laboratóriumi célokra alkalmas üvegből készültek. A hatékony keverést egyrészt mágneses meghajtású, gázbeszívásos turbókeverők (ZipperClave™, Büchi BEP 280, légköri nyomású készülék, n = 1800 min^{-1}), másrészt fűthető, mágneses keverők (Technoclave, n = 1100 min^{-1}) biztosították. A hidrogén adagolása vagy automatikus gázadagoló rendszerrel (Büchi bpc 6010, BEP 280), vagy manuális módon (ZipperClave™, Technoclave, légköri nyomású készülék) valósult meg, szükség szerint. Az autoklávok melegítése

közvetlen módon, elektromos fűtéssel (ZipperClave™, Technoclave), illetve indirekt módon, vizes termosztáttal (Büchi BEP 280) történt. A légköri nyomású reakciók szobahőmérsékleten játszódtak le.

a) ***b)***



35. ábra. Hidrogénező autoklávok: 250 cm^3-es Technoclave (***a***), illetve 0,5 dm^3-es Büchi BEP 280 (***b***).



36. ábra. Légköri nyomású hidrogénezőkészülék.

4.2.2. Reakciók végrehajtása

A hidrogénezési reakciókat jellemzően úgy végeztük el, hogy miután a kiindulási anyagot, a nedvesített katalizátort, az esetleges adalékokat és az oldószert/oldószereket bejuttattuk a reaktorba, azt először nitrogénnel (3×), majd hidrogénnel (3×) átöblítettük. Ezt követően a megadott H_2-nyomást (általában 6–10 bar) beállítottuk, elindítottuk a keverést, és szükség szerint a kívánt hőmérsékletre (jellemzően 30–80 °C) fűtöttük az adott autoklávot. A hidrogénfogyást vagy a gázadagoló berendezés kijelzőjéről (Ndm^3), vagy a gázbürettáról (cm^3) közvetlenül olvastuk le, illetve a nyomáscsökkenésből számítottuk ki.

A hidrogénfelvétel befejeződése után a készüléket, amennyiben szükséges volt, lehűtöttük szobahőmérsékletre, és ismét inertizáltuk nitrogénnel (3×). A katalizátor kiszűrése után a reakcióelegy feldolgozása, függően a szubsztrátumoktól, a következő módokon történt:

- A legtöbb esetben, miután mintát vettünk a szűrletből, az oldószert vákuumban eltávolítottuk, egyszerű módon megkapva végterméket. További tisztítási lépésekre általában nem volt szükség, kivéve az 1,4-diolok, illetve az 1,4-aminoalkoholok előállításakor. Ekkor a nyers termékekből oszlopkromatográfiás elválasztás után kaptuk meg a tiszta anyagokat.
- Nagyon illékony, bázikus jellegű termékek (pl. pirrolidinek) esetében először számított mennyiségű, 20%-os sósavoldatot adagoltunk a metanolos reakcióelegyhez, majd az oldószert vákuumbepárlással eltávolítottuk, megkapva a megfelelő hidrokloridsókat.
- Nitrilek hidrogénezésekor jellemzően egymással nem elegyedő oldószereket (pl. víz/diklórmetán) és savas karakterű adalékokat (pl. NaH_2PO_4) használtunk, így először a kétfázisú szűrletet választótölcsérben elválasztottuk. A szerves fázist vákuumban bepároltuk, aminek a tömegéből és az összetételéből (GC–MS analízis) következtettünk a melléktermékek és/vagy az elreagálatlan nitril mennyiségére. A vizes fázis feldolgozásának módja attól függően változott, hogy a benzonitrilt és homológjait (***a***) vagy a heteroaromás piridinkarbonitrileket (***b***) hidrogéneztük:

  a) A vizes fázishoz (pH = 2,5–6,5) diklórmetánt és annyi 20%-os NaOH-oldatot adtunk, hogy a reakcióelegy kémhatása erősen lúgos (pH > 13) legyen, majd 20 percig kevertettük. A két fázis elválasztását követően a vizes fázist újabb adag diklórmetánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat

Na_2SO_4-on szárítottuk. A szárítószert üvegszűrőn kiszűrtük, kevés diklórmetánnal mostuk, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk, megkapva a primer aminokat.

b) A vizes fázist (pH = 2–6,5) vákuumban bepároltuk, és a termékeket szulfát-, foszfát- vagy hidrokloridsóként kaptuk meg. Mivel szabad bázis formájukban mind az (aminometil)piridinek, mind az (aminometil)piperidinek nagyon illékonyak, így azokat csak az analitikai minták elkészítésekor szabadítottuk fel a sóikból.

A katalizátorok mérgeződési és visszaforgatási vizsgálatai során, az 1-metilpirrol hidrogénezésében, elő- és utókezeléseket is alkalmaztunk. Az 5%-os Ru/C, 5%-os Rh/C, illetve 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 előhidrogénezését jellemzően szobahőmérsékleten (25–30 °C) és 10 bar nyomáson, 30 percig végeztük metanolban, majd ezután adtuk hozzá a szubsztrátumot a katalizátoros szuszpenzióhoz. Az utókezelésük során 5%-os ecetsavoldatot használtunk az erősen bázikus termék (1-metilpirrolidin) eltávolítására, az üvegszűrőn felszuszpendálva azokat, majd desztillált vízzel semleges pH-értékig mostuk. Végül gondosan összegyűjtöttük az adott katalizátort, és nedvesen eltettük a következő reakcióhoz.

4.3. Analitikai és kiértékelési módszerek

4.3.1. Katalizátorok jellemzése

A friss és használt katalizátorok fázisösszetételét por-röntgendiffrakciós (*X-ray powder diffraction* – XRD) mérésekkel határoztuk meg. Az XRD-felvételek egy grafit monokromátorral és arányos számlálóval felszerelt Philips PW 3710 diffraktométerrel készültek, PW 1050 Bragg–Brentano parafókuszáló goniométert és Cu *K*α hullámhosszú sugárzást (λ = 0,15418 nm) használva. A ruténiumkrisztallitok méretét a reflexiós csúcsok kiszélesedéséből határoztuk meg a *Scherrer*-egyenlet (1) alkalmazásával:

$$\Delta_+(2\theta)[^\circ] = \frac{180}{\pi}\frac{0{,}9\lambda}{d\,cos\theta} \quad \text{és} \quad \Delta(2\theta) = \Delta_0 + \Delta_+(2\theta) \tag{1}$$

ahol d a fémkrisztallit átmérője, λ a röntgensugárzás hullámhossza, θ a Bragg-szög (fokokban kifejezve), $\Delta(2\theta)$ jelöli a diffrakciós csúcs félértékszélességét a szórási szöghöz (2θ) társítva, míg a Δ_0 = 0,11° a készülék által okozott kiszélesedés.

A friss és használt katalizátorok, valamint a tiszta RuO_2 felületi összetételét röntgen-fotoelektronspektroszkópiás (*X-ray photoelectron spectroscopy* – XPS) vizsgálatokkal

állapítottuk meg KRATOS XSAM 800 XP-spektrométerrel, Mg *K*α röntgensugárforrást, 40 eV áteresztési energiát (0,2 eV-os energialéptékkel) és FAT-módot alkalmazva a Ru 3*p*, Ru 3*d*, O 1*s*, N 1*s* és a C 1*s* XPS-vonalak felvételére. A töltés kompenzálására a C 1*s* kötési energiáját (284,8 eV) használtuk referenciaként. Az elemek felületi koncentrációit az XPS-vonalak integrált intenzitásaiból számoltuk, felhasználva a gyártó által megadott érzékenységi faktorokat.

A friss és a visszaforgatott 10%-os Pd/C katalizátorok fémtartalmát energiadiszperzív röntgenfluoreszcencia-spektroszkópiás (*X-ray fluorescence* – XRF) mérésekkel határoztuk meg. Az XRF-analizátorban egy kör alakú ^{125}I sugárforrás biztosította az elektronok gerjesztését, valamint egy Al-kollimátorral felszerelt ólomtartály a védelmet. Detektorként egy hűtött, 5 mm vastag és 80 mm^2 felületű Canberra SSL 80160 Si(Li-dúsított) félvezető szolgált, aminek a felbontása 160 eV volt 5,9 keV energiaszint mellett [372].

Az 5%-os Rh/C és 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorok, valamint a hordozók (aktív szén, γ-alumínium-oxid) fajlagos felületének meghatározását egy Nova® 2000*e* (Quantachrome, Boynton Beach, USA) automatikus volumetrikus gázadszorpciós készülékkel végeztük, alacsony hőmérsékletű (–196 °C) nitrogén adszorpciós-deszorpciós izotermák felvételével. A mintaelőkészítés (gázmentesítés vákuumban) 110 °C-on és 24 órán át történt. A fajlagos felületek (S_{BET}) értékeit a *Brunauer–Emmett–Teller*-modell (BET-modell) alkalmazásával kaptuk meg [373].

A ródiumkatalizátorok és hordozóinak felületi savasságát hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpciós (*temperature-programmed ammonia desorption* – NH_3–TPD) vizsgálatokkal hasonlítottuk össze. A mérések hővezetőképességi detektorral (*thermal conductivity detector* – TCD) és kvadrupól tömegspektrométerrel (*quadrupole mass spectrometer* – QMS, Thermostar GSD320 T2, Pfeiffer Vacuum GmbH, Aßlar, Germany) felszerelt Micromeritics® AutoChem® II 2920 (Automated Catalyst Characterization System, Micromeritics Instrument Corp., Norcross, USA) berendezéssel készültek. A minták előkezelése 350 °C-on, héliumban, 10 percig történt, majd 40–50 °C-ra való lehűtés után az ammónia adszorpcióját 10% NH_3-t tartalmazó héliumban végeztük 15 percig. Ezután a megkötött ammónia (m/z = 17) deszorpcióját (szintén He-áramban) a következő hőmérsékletprogram szerint detektáltuk QMS-sel: 50 °C (30 perc), majd felfűtés 500 °C-ra 20 °C·min^{-1} sebességgel, és tartás ezen a hőfokon (10 perc).

A Rh-katalizátorok morfológiájának meghatározására transzmissziós elektronmikroszkópiát (*transmission electron microscopy* – TEM) alkalmaztunk. A felvételek egy

FEI Titan Themis 200 kV-os, gömbi hibakorrigált (Cs), 0,09 nm-es felbontású TEM-készülékkel készültek. A ródiumrészecskék átlagos méretének meghatározásához legalább 300 fémrészecskét mértünk le az ImageJ szoftver használatával.

A katalizátorok diszperzitását (D) O_2- és H_2-, illetve CO-kemiszorpciós mérésekkel, atmoszférikus átáramlási rendszert [374,375] vagy szintén az AutoChem® II 2920-t (TCD-vel) használva határoztuk meg. A számításokhoz ezen gázoknak az adott fémen (M = Pd, Pt, Rh, Ru, Ir) végbemenő adszorpcióját leíró sztöchiometriákat alkalmaztuk (2–4):

$$M_s{-}H + 0{,}75O_2 = M_s{-}O + 0{,}5H_2O \quad (2)$$

$$M_s{-}O + 1{,}5H_2 = M_s{-}H + H_2O \quad (3)$$

$$M_s{-}H + CO = M_s{-}CO + 0{,}5H_2 \quad (4)$$

A mintákat jellemzően argonban, H_2-nel kezeltük elő 110 °C-on és 4 órán át (Pd esetében 90 °C és 2,5 óra). Ezt követően a fémfelületen adszorbeált hidrogént (M_s–H) O_2-injektálásokkal titráltuk kalibrált hurkon keresztül (egyenként 0,1 cm^3) 25 °C-on, majd az oxigénnel telített felületet (M_s–O) ugyanezen módszerrel H_2-nel titráltuk. A CO-kemiszorpciót (M_s–CO) hidrogénnel végzett előkezelés után (110 °C és 2 óra, míg Pd esetében 90 °C és 2,5 óra) mértük. Az eredményeket a ***2. táblázat*** tartalmazza.

2. táblázat
Az alkalmazott, különböző hordozós nemesfém katalizátorok diszperzitása

Sorszám	Katalizátor	Diszperzitás (–)
1.	10%-os Pd/C	0,50
2.	5%-os Pd/C	0,43
3.	5%-os Pd/γ-Al_2O_3	0,21
4.	5%-os Pd/TiO_2	0,31
5.	10%-os Pt/C	0,31
6.	5%-os Pt/C	0,36
7.	5%-os Pt/γ-Al_2O_3	0,33
8.	5%-os Rh/C	0,42
9.	5%-os Rh/γ-Al_2O_3	0,38
10.	5%-os Ru/C	0,43
11.	5%-os Ir/C	0,41

4.3.2. Termékek, melléktermékek azonosítása

Mind a kiindulási anyagok, mind a termékek tisztaságát, valamint a reakciók lefutását jellemzően gázkromatográfiás (GC, GC–MS) mérésekkel ellenőriztük. Többféle készü-

léket és kolonnát is használtunk a munkánk során, így főként módosított Chromatron GCHF 18.3, illetve Thermo Finnigan Focus gázkromatográfokat, valamint Finnigan Mat/ Automass II vagy Agilent 7890A GC-rendszerrel összekötött Agilent 5975C tömegspektrométerrel felszerelt GC–MS-készülékeket, valamint Supelco PTA-5 (30 m × 0,25 mm ID, 0,50 μm film), Supelco β-DEX™ 120 (30 m × 0,25 mm ID, 0,25 μm film), HP DB-5 (30 m × 0,25 mm ID, 0,25 μm film), Zebron ZB-5 ms (30 m × 0,25 mm ID, 0,25 μm film) és Restek Rxi®-5Sil MS (15 m × 0,25 mm ID, 0,25 μm film) kapillárkolonnákat használva végeztük az elemzéseket.

Egyes esetekben tömegspektrométerrel kapcsolt folyadékkromatográfiás (LC–MS) mérésekkel is követtük a reakciók lefutását egy Agilent 6140 QMS-es szerelt Agilent 1200-as sorozatú LC-t használva, Waters ACQUITY UPLC® BEH C_{18} (2,1 mm × 30 mm, 1,7 μm) kolonnát és gradiens elúciós módszert alkalmazva.

A termékek nagy felbontású tömegspektrumai (*high resolution mass spectrum* – HRMS) egy Waters LCT Premier XE spektrométerrel készültek, elektroporlasztásos ionizációt (*electrospray ionization* – ESI) alkalmazva, 2,5 kV feszültség mellett.

A kiindulási anyagok és a termékek azonosítását ^{1}H- és ^{13}C-NMR-mérésekkel is elvégeztük. A felvételek vagy Bruker AV-300 (300, illetve 75 MHz), vagy Bruker DRX-500 (500, illetve 125 MHz) spektrométerrel, deuterált kloroformban ($CDCl_3$), tetrametilszilán (**TMS**) belső standard jelenlétében készültek.

Az egykristály-röntgendiffrakciós (*single-crystal X-ray diffraction* – SCXRD) felvételek szobahőmérsékleten, Agilent SuperNova diffraktométerrel készültek, monokromatikus Cu *K*α hullámhosszú sugárzást (λ = 0,15418 nm) és Eos CCD-detektort használva.

Néhány szulfát- és hidrokloridsó XRD-vizsgálatait X'pert Pro MPD többcélú röntgendiffraktométerrel (Malvern Panalytical, Malvern, UK) végeztük el, Cu *K*α hullámhosszú sugárzás (λ = 0,15406 nm) és egy X'celerator detektor alkalmazásával. A röntgencső 40 kV-on és 30 mA-en működött, míg β-szűrőként egy Ni-fólia szolgált. A diffraktogramok a 2θ = 4–52° közötti tartományban készültek. Az indexelésre a *DASH*-szoftvercsomagot [376], valamint 0,0167°-os léptéket és 160 s számlálási időt használtunk.

A szilárd minták Fourier-transzformációs infravörös (*Fourier-transform infrared spectroscopy* – FT–IR) spektrumai Excalibur Series FTS 3000 (Bio-Rad, Hercules, USA) spektrofotométerrel, KBr-pasztillában, 500 és 4000 cm^{-1} között, 4 cm^{-1} felbontás mellett készültek.

Az olvadáspontokat MEL-TEMP® (Barnstead, Dubuque, USA) készülékkel mértük, K-típusú termoelemmel felszerelt Fluke® *51* II (Everett, USA) digitális hőmérőt használva.

Az optikai forgatóképességet Perkin-Elmer 241 (Waltham, USA) polariméterrel határoztuk meg, a nátrium D-vonalának hullámhosszán (λ = 589 nm).

4.3.3. Az eredmények kiértékelése

A végső konverziókat gáz-, illetve folyadékkromatográfiás elemzések adataiból (termékösszetételek) határoztuk meg. A közbenső konverzióértékeket vagy a közvetlenül leolvasott hidrogénfogyás térfogatából (5. egyenlet), vagy a hidrogénnyomás csökkenéséből (6. egyenlet) számítottuk ki:

$$konverzió\ (\%) = \frac{\Delta V_{H_2}}{V_{összes\ H_2}} \times 100 \qquad (5)$$

ahol ΔV_{H_2} a reakcióban adott idő alatt fogyott hidrogén térfogata (Ndm^3), $V_{összes\ H_2}$ a reakció teljessé tételéhez szükséges hidrogén térfogata (Ndm^3), illetve

$$konverzió\ (\%) = \frac{\Delta n_{H_2}}{n_{összes\ H_2}} \times 100 \quad \text{és} \quad \Delta n_{H_2} = \frac{\Delta p_{H_2} \cdot V}{R \cdot T} \qquad (6)$$

ahol Δn_{H_2} a reakcióban adott idő alatt fogyott hidrogén mennyisége (mol), $n_{összes\ H_2}$ a reakció teljessé tételéhez szükséges hidrogén mennyisége (mol), Δp_{H_2} a mért nyomáscsökkenés (Pa), V az autokláv szabad térfogata (m^3), R az egyetemes gázállandó (8,314 J·mol^{-1}·K^{-1}), míg T a reakció aktuális hőmérséklete (K).

A kezdeti reakciósebességeket (v_0) a konverziógörbék adataiból számítottuk ki a következő egyenlet (7) szerint:

$$v_0 = \frac{\Delta V_{H_2}}{m_{fém} \cdot \Delta t} \qquad (7)$$

ahol ΔV_{H_2} a 10%-os konverzióhoz tartozó hidrogén térfogata (Ndm^3), Δt a 10%-os konverzió eléréséhez szükséges idő (h), míg $m_{fém}$ a katalitikusan aktív fém tömege (g).

A preparált termelés számítását az alábbi képlet (8) alapján végeztük:

$$preparált\ termelés\ (\%) = \frac{m_{preparált\ termék}}{m_{sztöchiometria\ alapján\ számított\ elméleti\ termék}} \times 100 \qquad (8)$$

Többféle termék keletkezésekor a céltermék szelektivitását a következő egyenlet (9) szerint számoltuk:

$$szelektivitás\ (\%) = \frac{preparált\ termelés \times céltermék tartalom}{konverzió} \times 100 \qquad (9)$$

Számos hidrogénezési reakciót legalább háromszor elvégeztünk valamennyi kiindulási anyag esetében. Az eredmények szórása minden esetben kisebb volt 5%-nál.

4.4. Számításos kémiai eljárások

4.4.1. Energiaprofilok számítása

Az izolált molekulaszerkezeteket gázfázisban optimalizáltuk vagy PM3 szemiempirikus módszert [377] alkalmazva, vagy Becke3LYP/6–31G* [378,379] elméleti szinten, a *Gaussian* programcsomag [380] különféle változatait használva. A potenciálisenergia-hiperfelületek és az átmeneti állapotok minimumait mind hullámfüggvény-stabilitással, mind másodikderivált-számításokkal ellenőriztük, azonban a katalizátorral vagy az oldószerrel fellépő kölcsönhatásokat nem vettük figyelembe a szimulációk során. Feltételeztük, hogy az adszorbeált/szolvatált specieszek relatív energiái nagyon hasonlóak az izolált molekulákhoz, és ez utóbbiak tulajdonságai jól közelítik a valódi állapotokat. A vibrációs energiák és a termodinamikai sajátosságok (entalpiák és szabadentalpiák) értékeit nem méreteztük.

4.4.2. Adszorpciós kölcsönhatások modellezése

Az adszorpciós geometriákat és energiákat magas szintű kvantumkémiai számításokkal (DFT-módszer), a *Quantum ESPRESSO* szoftvercsomag [381] használatával számítottuk ki, a BME Szuperszámítógépen [382] futtatva azt. Az alkalmazott cserekorrelációs funkcionálok a *Perdew–Burke–Ernzerhof*-féle [383] általánosított gradiens megközelítést (GGA) tartalmazták, a síkhullám ultralágy pszeudopotenciál (USP) módszerrel kiegészítve. A síkhullám alaphalmaz energiavágási értéke 50 Ry volt, az önkonzisztens pontosság konvergenciakritériumát pedig 1×10^{-6}-ra állítottuk be.

Az (111) felület energetikailag a legstabilabb *Miller*-indexű [384] kristálylap a lapon centrált köbös (*face-centered cubic* – fcc) kristályrendszerű anyagok, mint például a nemesfémek, esetében. Mivel a a szakirodalomban gyakorlatilag csak ezen a felületen

végeztek számításokat, így mi is ezt választottuk az adszorpció leírására. Az adott fémklaszter NF(111) felületének (NF = Pd, Pt, Rh, Ru, Ir) modellezésére háromrétegű periodikus réteget (*slab*) használtunk, amelyben a felső atomok relaxált állapotban voltak. A reaktánsok adszorpciójának tanulmányozására egy (4 × 4)-es szupercellát alkalmaztunk, ami 1 nm-es vákuumréteget is tartalmazott. A *Monkhorst–Pack*-séma [385] (2 × 2 × 1) *k*-pontos rácsminta-vételezést használtuk minden számításhoz a teljes *Brillouin*-zónában [386].

Az adszorpciós energiákat (ΔE_{adsz}) a következő képlet (10) alapján számítottuk ki:

$$\Delta E_{\text{adsz}} = E_{\text{reaktáns+F(111)}} - E_{\text{NF(111)}} - E_{\text{reaktáns}} \qquad (10)$$

ahol az $E_{\text{reaktáns+F(111)}}$ az F(111) felületen adszorbeált reaktáns összenergiája, az $E_{\text{NF(111)}}$ az NF(111) slabnek az energiája, míg az $E_{\text{reaktáns}}$ pedig a reaktáns energiája vákuumban.

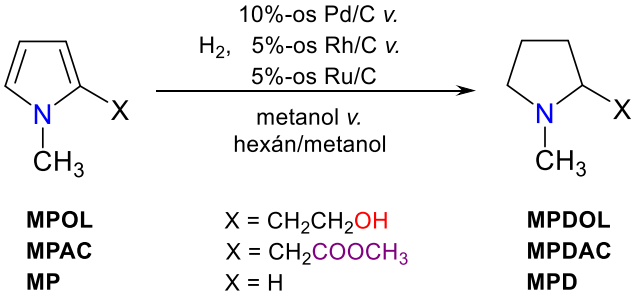
Az adszorpciós ábrák elkészítéséhez az *Avogadro*, nyílt forráskódú molekulaszerkesztő és -vizualizátor programcsomagot használtuk [387], ami a számításos kémia területén egy gyakran alkalmazott platform a molekuláris modellezéshez.

5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK, KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. A nitrogén katalizátormérgező hatása

5.1.1. Nemesfémek méregérzékenységi sora

A nitrogén dezaktiváló hatását korábban is megfigyeltük néhány pirrolszármazék [24–27], úgymint a 2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)etanol (**MPOL**), a metil-[2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)-acetát] (**MPAC**) és az 1-metilpirrol (**MP**), heterogén katalitikus hidrogénezésében (***37. ábra***). Megállapítottuk, hogy a pirrolgyűrű Pd-, Rh- vagy Ru-katalizált telítése viszonylag könnyen végbement savmentes közegben is a megfelelő oldószerekben (pl. metanol), illetve oldószerelegyekben (pl. hexán/metanol), azonban bizonyos katalizátor/szubsztrátum arányok alatt megfigyelhető volt az adott katalizátor mérgeződése. Ezek a határértékek (0,03–0,2 $g \cdot g^{-1}$) erősen függtek a hidrogénezendő vegyületektől, a katalitikusan aktív fémektől és az oldószerektől.



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

A további vizsgálatok során azonban azt tapasztaltuk, hogy a palládium, ruténium vagy a ródium méregtűrő képességének nagysága között is eltérés mutatkozott [D1]. Ennek illusztrálására először a hidrogénezett termékek, úgymint 2-(1'-metilpirrolidin-2'-il)-etanol (**MPDOL**), metil-[2-(1'-metilpirrolidin-2'-il)-acetát] (**MPDAC**) és 1-metilpirrolidin (**MPD**), jelenlétében végrehajtott (***37. ábra***), savmentes közegű hidrogénezések eredményeit foglaltam össze a ***3. táblázat***ban. Amint az jól látható, a hozzáadott termékek esetében (termék/reaktáns arány = 1,0 $g \cdot g^{-1}$) kisebb konverziónál állt le minden reakció, mint a nélkülük végzett redukcióknál. A legnagyobb csökkenést a Pd- és a Ru-katalizált hidrogénezésekben figyeltük meg (99 → 61%, illetve 100 → 52%), míg ródium használatakor

3. táblázat

A hidrogénezett termékek hatása a különböző, aktívszén-hordozós nemesfém katalizátorok aktivitására

Sor-szám	Katalizátor	Reaktáns	Katalizátor/reaktáns arány ($g \cdot g^{-1}$)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)
1.[a]	10%-os Pd/C	**MPOL** **MPOL + MPDOL**	0,3	6,0	99 61
2.	5%-os Ru/C	**MPAC** **MPAC + MPDAC**	0,2	3,0	100 52
3.	5%-os Rh/C	**MP** **MP + MPD**	0,03	2,0	100 98

Reakciókörülmények: 20,0 g reaktáns, 300 cm^3 metanol, termék/reaktáns arány = 1,0 $g \cdot g^{-1}$, 6 bar, 80 °C.
[a] 250 cm^3 hexán és 60 cm^3 metanol.

nem volt drasztikus a visszaesés (100 → 98%). Ezek a kísérleti adatok megerősítették azt a koncepciónkat, hogy a nemesfém katalizátorok mérgeződését – savmentes közegben – a hidrogénezett termékek (pirrolidinek) erősen bázikus nitrogén atomjai okozzák egy adott katalizátor/reaktáns arány alatt, valamint a termékek erősebb méreghatással bírnak, mint a kiindulási anyagok (pirrolok).

A vizsgált katalitikusan aktív fémek (Pd, Ru, Rh) méregérzékenységének összehasonlításához definiáltunk egy viszonyszámot ($N_{t,f}$), ami a következő összefüggés (11) alapján számítható:

$$N_{t,f} = \frac{N_t}{N_f} \tag{11}$$

ahol N_t a termék molekuláinak száma, míg N_f a fémkatalizátor aktív helyeinek száma, amelyek kölcsönhatásba kerülnek a kiindulási anyag vagy a termék molekuláival.

A ***4. táblázat*** adataiból kitűnik, hogy az $N_{t,f}$-értékek széles tartományban mozognak (90–3891) és viszonylag nagyok, ami arra utal, hogy egyrészt szignifikáns különbség van ezen nemesfémek méregérzékenysége között, másrészt pedig csak a telített termékek nagy koncentrációja okozza a katalizátorok teljes dezaktiválódását. Mivel ezen molekulák méregcentruma ugyanaz minden vegyület esetében, azaz az :N–CH_3-csoport, így a méregtűrő képességben tapasztalt eltérések ezen nemesfémek fizikai és kémia tulajdonságainak tulajdoníthatóak. Összehasonlítva az $N_{t,f}$-értékeket, látható, hogy a ródiumé a legnagyobb (egy nagyságrendnyi különbség), a palládiumé a legkisebb, míg a ruténium a kettő között helyezkedik el. Továbbá, a hidrogénezett termékek jelenlétében a határ katalizátor/ter-

4. táblázat

A palládium, a ruténium és a ródium méregérzékenységének összehasonlítása

Sor-szám	Katalizátor	Diszperzitás (–)	Reaktáns	Határ			$N_{t,f}$
				kat./reaktáns arány ($g \cdot g^{-1}$)	konverzió (%)	kat./termék arány ($g \cdot g^{-1}$)	
1.[a]	10%-os Pd/C	0,50	**MPOL**	0,1	59	0,16	100
			MPOL + MPDOL	0,3	61	0,18	90
2.	5%-os Ru/C	0,43	**MPAC**	0,1	95	0,10	291
			MPAC + MPDAC	0,2	52	0,13	228
3.	5%-os Rh/C	0,42	**MP**	0,02	97	0,019	2940
			MP + MPD	0,03	98	0,015	3891

Reakciókörülmények: 20,0 g reaktáns, 300 cm^3 metanol, termék/reaktáns arány = 1,0 $g \cdot g^{-1}$, 6 bar, 80 °C, reakcióidő: 6 óra.
[a]250 cm^3 hexán és 60 cm^3 metanol.

mék arányok gyakorlatilag ugyanazok voltak, mint a nélkülük végzett reakciókban, minden katalitikusan aktív fém esetében (pl. a palládiumnak 100, illetve 90 az $N_{t,f}$-értékei).

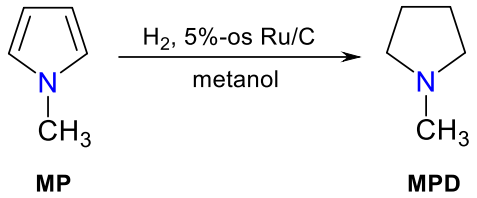
Az eredményeink alapján megállapítható, hogy a vizsgált nemesfémek nitrogénre vonatkoztatott méregérzékenysége, csökkenő mértékben, a következő:

Pd* > *Ru* >> *Rh.

Ez a sorrend nagy valószínűséggel elektronszerkezeti tényezőknek tulajdonítható. Habár ezek a könnyű platinafémek egymás közeli rokonai, az elemi elektonkonfigurációjuk különböző: a palládiumé $4d^{10}$, a ruténiumé $4d^7 5s^1$, míg a ródiumé $4d^8 5s^1$ [388]. Természetesen ezek a különbségek megmaradnak a katalizátorok készítésekor, a hordozón képződő krisztallitoknál (fémes kötés) is. A palládium, mint az jól ismert [389], egy nagyon speciális hidrogénabszorpciós tulajdonsággal rendelkezik, ami különbözik mind a ruténiumétól, mind a ródiumétól. A kis méretű hidrogénatom ugyanis képes könnyen beoldódni a Pd-rácsba, ami annak csekély mértékű torzulását okozza (rácsállandó változása), és így könnyebben végbemehet a méregmolekulák kémiai „támadása” [390]. Továbbá, a hidrogénben gazdag felületi réteg miatt – egy nagy diszperzitású katalizátornál – a palládiumrészecskék szintereződése is bekövetkezhet. Mindezen különbségek következtében, a palládium egy sokkal erősebb kötést hozhat létre a pirrolidingyűrű nitrogénjével, mint a ruténium vagy a ródium.

5.1.2. Aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátor visszaforgathatósága

Az előző alfejezetben bemutatott mérgeződési jelenségek vizsgálatát folytatva, az 1-metilpirrol (**MP**) savmentes közegű, ruténiumkatalizált hidrogénezésében (***38. ábra***) a katalizátor visszaforgathatóságát tanulmányoztuk [D2]. A redukciókat 5%-os Ru/C katalizátorral, metanolban, 10 bar nyomáson és 25–60 °C-on végeztük, valamint a használt katalizátort regenerálás nélkül alkalmaztuk az ismételt reakciókban.

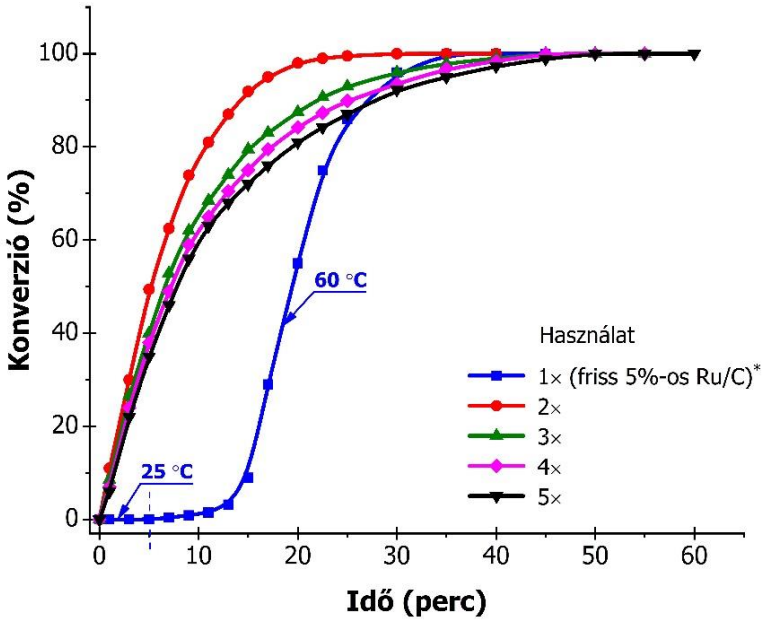


38. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) savmentes közegű hidrogénezése 1-metilpirrolidinné (**MPD**) 5%-os Ru/C katalizátorral.

Továbbá fontos szempont még, hogy finomkémiai iparban alkalmazott hordozós nemesfém katalizátorok (pl. Pd/C, Ru/C, Rh/C) jellemzően csak teljes regenerálás után kerülnek vissza az adott hidrogénezési technológiába (például a gyógyszeriparban a szigorú minőségbiztosítási előírások miatt). Azonban egy egyszerű és olcsó módszer kidolgozása a heterogén hidrogénező katalizátorok visszaforgatására gazdaságosabbá teheti egy adott termék előállítását.

5.1.2.1. A ruténium különleges viselkedése

A 0,2 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett végzett hidrogénezések konverziógörbéiből jól látható (***39. ábra***), hogy a friss, aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátorral gyors és teljes volt a pirrolgyűrű telítése 30 perc után, azonban ehhez 60 °C-ra kellett emelni a reakció hőmérsékletét, mert 25 °C-on nem történt hidrogénfelvétel (1× használat). Mindazonáltal, a katalizátor minden újrafelhasználása során 100%-os konverzióval játszódott le ez a redukció, bár a kezdeti reakciósebességek (v_0 = 5,37–4,43 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$) némileg kisebbek voltak, mint az alapreakcióban elért érték (v_0 = 5,53 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$) (***5. táblázat***), azaz az **MP** teljes konverziója valamivel hosszabb reakcióidőket (45–50 perc) igényelt a megismételt hidrogénezésekben (2–5× használat). Azonban meglepő módon azt tapasztaltuk az 5%-os Ru/C első újrafelhasználásánál (2× használat), hogy a redukció már szobahőmérsékleten teljesen lejátszódott, ráadásul ugyanannyi idő alatt (30 perc), mint az első alkalommal 60 °C-on. A ruténium



39. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezése 5%-os Ru/C katalizátorral.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar.

ilyen jellegű viselkedése az összes többi visszaforgatásnál megfigyelhető volt, azaz teljes konverziót lehetett elérni, már 25 °C-on is, ezzel az 5%-os Ru/C katalizátorral.

A jelenséget feltehetően a katalizátor aktív centrumain, a ruténium fémszemcsék en kialakult, finom eloszlású RuO_2-réteg okozza, ami 60–80 °C körül gyorsan átalakul tiszta fémmé [391,392]. Ez a réteg megakadályozza a katalitikus hidrogénezési folyamatot, de a redukciója után az új, aktív katalizátorfelületen hirtelen és nagy sebességgel tud lejátszódni a reakció. Ráadásul ez a kialakult fémes ruténium hosszabb ideig megmaradhat, ezáltal alig csökken az aktivitása ebben a hidrogénezési reakcióban (***5. táblázat***). A fenti hipotézis alátámasztására a friss és a használt katalizátorról is XRD- és XPS-felvételek készültek, amiknek az eredményeit az ***5.1.2.3. alfejezetben*** ismertetem részletesen.

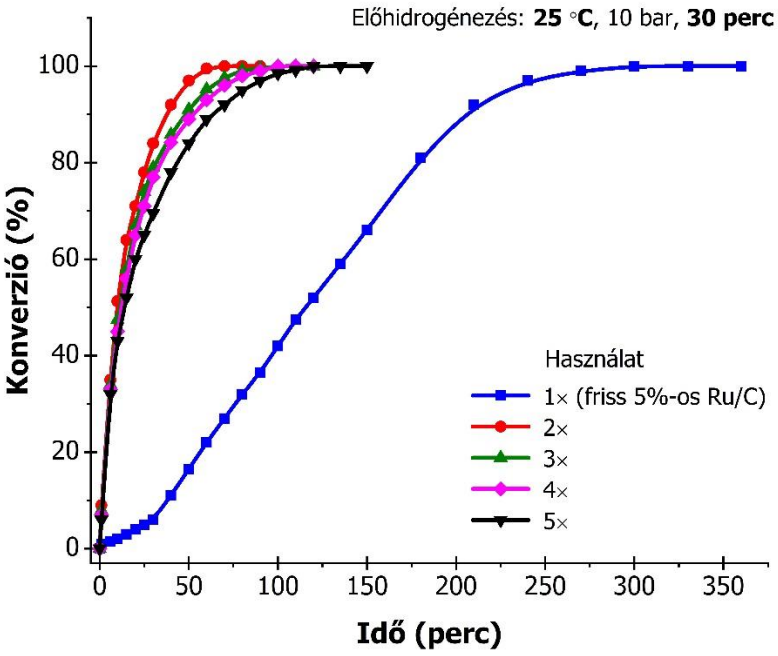
5. táblázat
Az 5%-os Ru/C katalizátor visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) és a reakcióidőre az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében

Sor-szám	Katalizátor-használat	A teljes konverzió eléréséhez szükséges reakcióidő (min)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.*	1× (friss)	30	5,53
2.	2×	30	5,37
3.	3×	45	4,99
4.	4×	45	4,71
5.	5×	50	4,43

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar.

5.1.2.2. A Ru/C katalizátor előkezelésének hatása

A jelenséget tovább vizsgálva azt találtuk, hogy szobahőmérsékleten előhidrogénezve a friss, 5%-os Ru/C-t (10 bar, 30 perc), már 25 °C-on szintén teljes konverzió érhető el (***40. ábra***), azonban ehhez lényegesen több idő (300 perc) kellett (1× használat). Ezután a visszaforgatott, előhidrogénezett katalizátor gyakorlatilag ugyanúgy működött, mint az első sorozatban (***5.1.2.1. fejezet***), azaz a pirrolgyűrű telítése a ruténiumkatalizátor minden egyes visszaforgatása során 100%-os konverzióval végbement (2–5× használat). Bár a szükséges reakcióidők hosszabbá váltak (70–120 perc) ezekben az esetekben (***6. táblázat***), a kezdeti reakciósebességek (v_0 = 5,03–3,32 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$) nagyon hasonlóak voltak az előzőekben kapott értékekhez (***5. táblázat***). Mindazonáltal, az 5%-os Ru/C katalizátor 25 °C-on végzett előhidrogénezése nem bizonyult olyan hatékonynak, mint az előkezelés nélküli alkalmazása a 60 °C-os első használat után.



40. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) redukciója előhidrogénezett 5%-os Ru/C katalizátorral.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar;
előkezelés: 30 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar, 30 perc.

Szintén megfigyelhető a ***40. ábrán***, hogy a reakció kezdetén (0–30 perc) volt egy tranziens szakasz (v_0 = 0,11 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$), amit egy felgyorsult periódus követett (30–180 perc, v_0 = 0,55 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$). Ez a közel lineáris állapot a felületi oxidréteg fémruténiummá való lassú redukciójára utalhat, ami párhuzamosan játszódik le az **MP** hidrogénezésével. Így az előhidrogénezés idejének és hőmérsékletének a konverzióra

6. táblázat

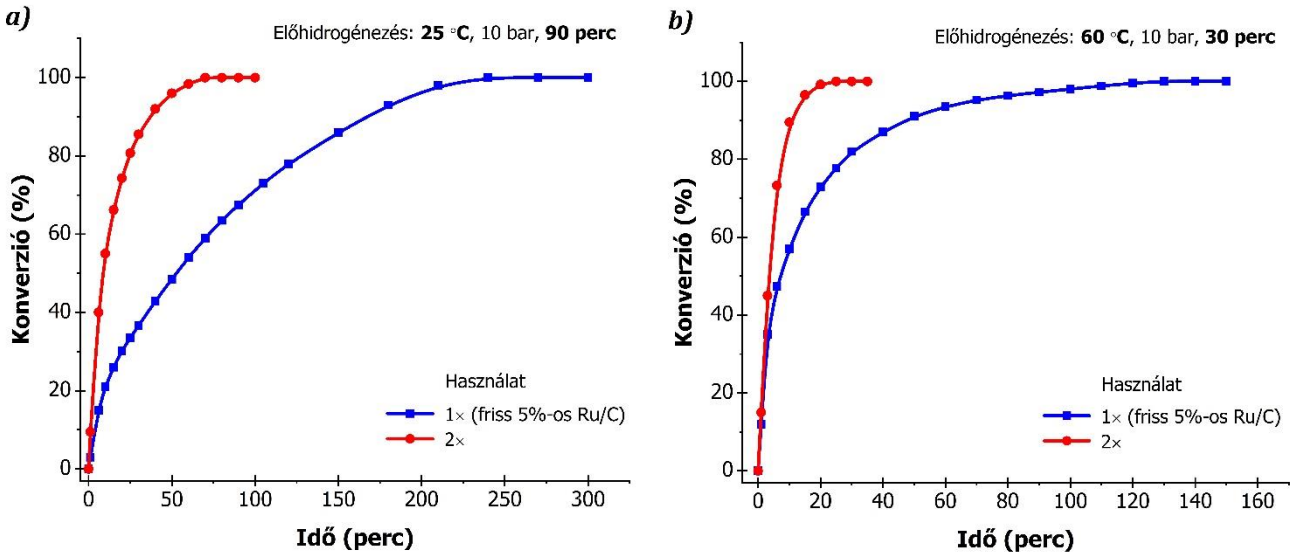
Az előhidrogénezett 5%-os Ru/C katalizátor visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) és a reakcióidőre az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében

Sor-szám	Katalizátor-használat	A teljes konverzió eléréséhez szükséges reakcióidő (min)	v_0 (Ndm^3 H_2·g_{Ru}^{-1}·min^{-1})
1.	1× (friss)	300	0,11 (0,55[a])
2.	2×	70	5,03
3.	3×	100	4,43
4.	4×	110	3,87
5.	5×	120	3,32

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar; *előkezelés:* 30 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar, 30 perc.

[a]A tranziens szakasz után (30 perc).

és a kezdeti reakciósebességre gyakorolt hatását szintén vizsgáltuk (***41.*** és ***42. ábrák***). Hosszabb előkezelési időt alkalmazva (90 perc) 25 °C-on és 10 bar nyomáson, nem tapasztaltunk szignifikáns csökkenést az **MP** teljes konverziójának eléréséhez szükséges reakcióidőben (300 → 240 perc) az első használat során, de tranziens szakasz sem volt észlelhető (***41a. ábra***). Továbbá az összesített előhidrogénezési és a reakcióidők (330 perc) teljesen egyformák voltak mind a 30, mind a 90 perces – 25 °C-on végzett – katalizátor-előkezelések után (***42a. ábra***). Szintén nem volt különbség az **MP** teljes konverziójához szükséges reakcióidőben (70 perc) az 5%-os Ru/C második használata során (***42a. ábra***), amit a nagyon hasonló kezdeti reakciósebességek (v_0 = 5,03 és 5,25 Ndm^3 H_2·g_{Ru}^{-1}·min^{-1})

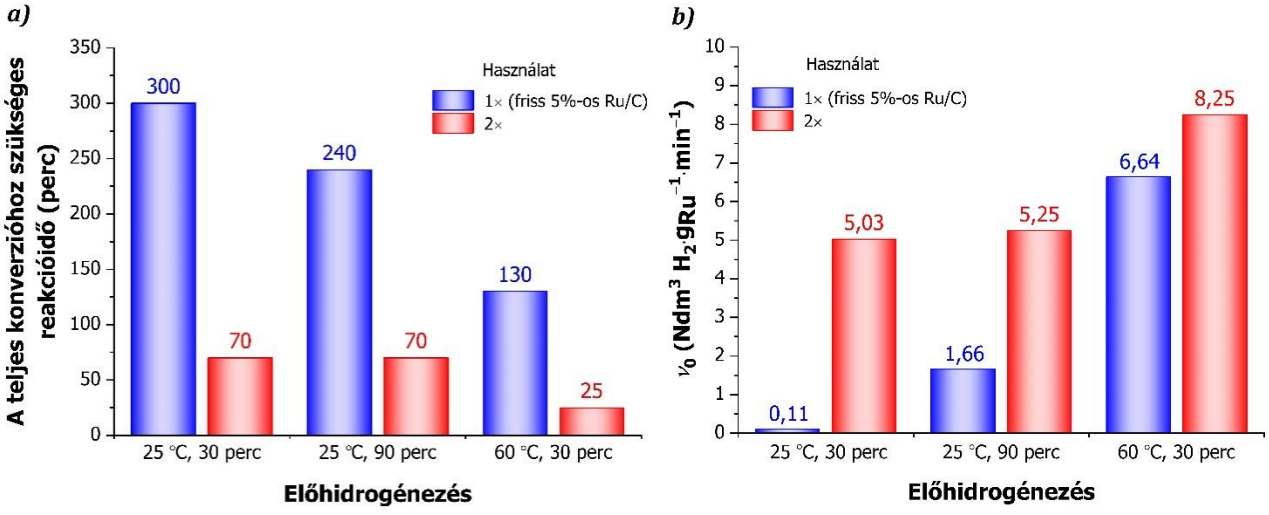


41. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása az 5%-os Ru/C katalizátor 25 °C-os és 90 perces (***a***), illetve 60 °C-os és 30 perces (***b***) előhidrogénezés után.

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar; *előkezelés:* 30 cm^3 metanol, 10 bar.

is megerősítettek (***42b. ábra***). Mindezek arra utalnak, hogy a katalizátor 25 °C-on végrehajtott előhidrogénezése nem eredményezett szignifikáns javulást a Ru-katalizátor aktivitásában annak első visszaforgatásakor.

Amint azt korábban említettem, a feltételezett felületi oxidréteg gátló hatása 60 °C-on megszüntethető, így a katalizátor előhidrogénezését elvégeztük ezen körülmények között is (60 °C, 10 bar, 30 perc). Ezen előkezelés után a friss, 5%-os aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátor jelentősen nagyobb aktivitást (v_0 = 6,64 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$) mutatott már az első használat során, 25 °C-on (***42b. ábra***), valamint – az előhidrogénezett katalizátorokkal végzett reakciók között – lényegesen rövidebb idő alatt (130 perc) tette teljessé a kiindulási anyag átalakulását (***41b.*** és ***42a. ábrák***). Ráadásul a visszaforgatott katalizátor kimagasló aktivitást (v_0 = 8,25 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$) mutatva, már 25 °C-on, a legrövidebb reakcióidő alatt (25 perc) alakította át teljesen (***42. ábra***) az 1-metilpirrolt (**MP**) 1-metilpirrolidinné (**MPD**). Mindezek azt jelzik, hogy a katalizátor 60 °C-on végzett előhidrogénezése szignifikáns javulást eredményezett az 5%-os Ru/C aktivitásában annak visszaforgatásakor, feltehetően az ezen előkezelés során, *in situ* képződő fémes állapotú ruténiumnak köszönhetően.



42. ábra. Az előhidrogénezés körülményeinek hatása az 1-metilpirrol (**MP**) Ru-katalizált teljes konverziójához szükséges reakcióidőre (***a***), valamint a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***b***).
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,4 g 5%-os Ru/C katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar; *előkezelés:* 30 cm^3 metanol, 10 bar.

Az eredményeink alapján elmondható, hogy az aktívszén-hordozós ruténium előhidrogénezése nagy katalitikus aktivitást okozott, de ez erősen függött az előkezelés hőmérsékletétől. A legjobbnak a katalizátor 60 °C-on végzett előhidrogénezése bizonyult, azonban ipari méretekben nem praktikus ezeknek a körülményeknek az alkalmazása.

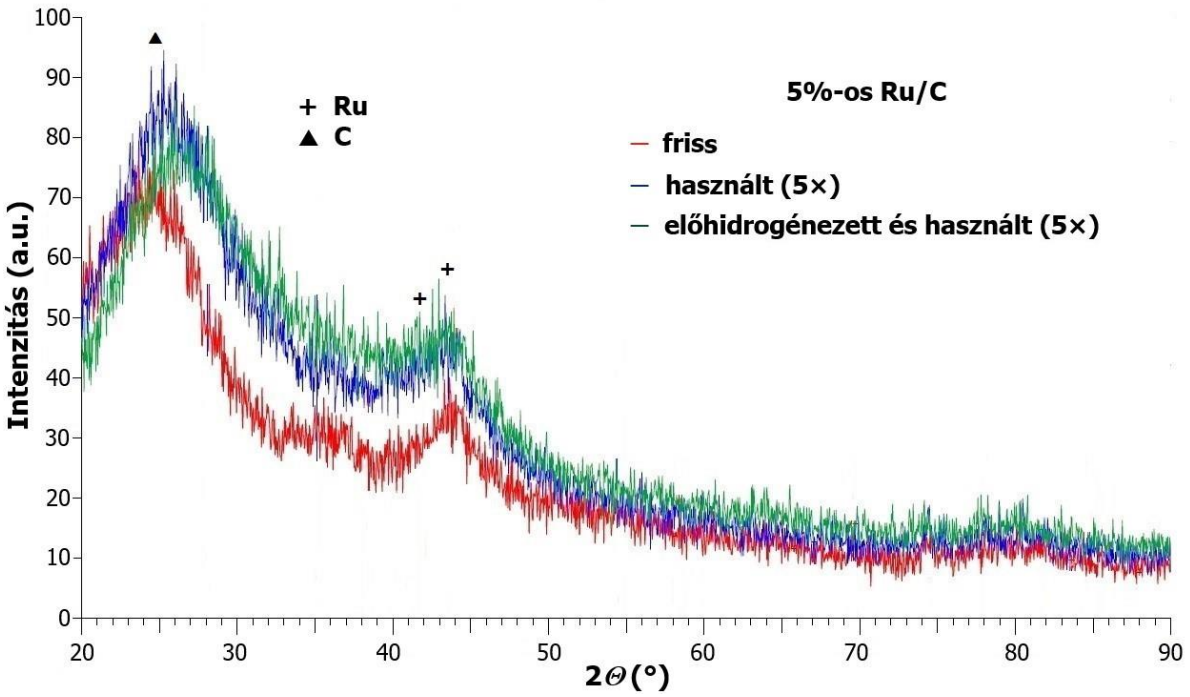
5.1.2.3. Röntgenanalitikai felületvizsgálatok

Az előző pontban leírt kísérleti tapasztalatok magyarázatára XRD-, valamint XPS-méréseket végeztünk mind a friss, mind a használt (előhidrogénezett formában is) aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátorok felületi tulajdonságainak felderítésére.

A ***43. ábrán*** látható XRD-felvételeken a legintenzívebb csúcsot (2Θ = 24,5°) minden esetben az aktív szén (PDF #41–1487) adja, és bár a fémes ruténium (PDF #06–0663) reflexiói (2Θ = 42,1° és 44,0°) is megjelennek, azok nagyon szélesek és összeolvadnak egymással. A *Scherrer*-egyenletből (1) számítható Ru-részecskék mérete (d_{Ru}) 4,1 nm-nek adódott. Mindazonáltal, a RuO_x (PDF #43–1027) karakterisztikus csúcsai (2Θ = 28,0°, 35,0° és 54,1°) nem ismerhetők fel, azaz ha van is ruténium oxidos formában jelen a katalizátorban, akkor annak nagyon finom eloszlásúnak kell lennie.

Továbbá nincs szignifikáns különbség a nedvesen lemért, használt (5×) katalizátorminták (előhidrogénezett vagy előkezelés nélküli) XRD-mintázatai között, mivel a friss katalizátortól való eltérés a víz amorf szórásából adódó diffúz intenzitásnövekedésnek köszönhető. A Ru-tartalmú fázisokban szintén nem figyelhető meg jelentős különbség a friss és a használt katalizátorok összevetésekor (***43. ábra***).

Ezek az eredmények azt suggalják, hogy a feltételezett felületi oxidréteg megléte ezzel az analitikai módszerrel nem bizonyítható.



43. ábra. Az 5%-os Ru/C katalizátor XRD-felvételei friss, illetve használt (5×) állapotban.

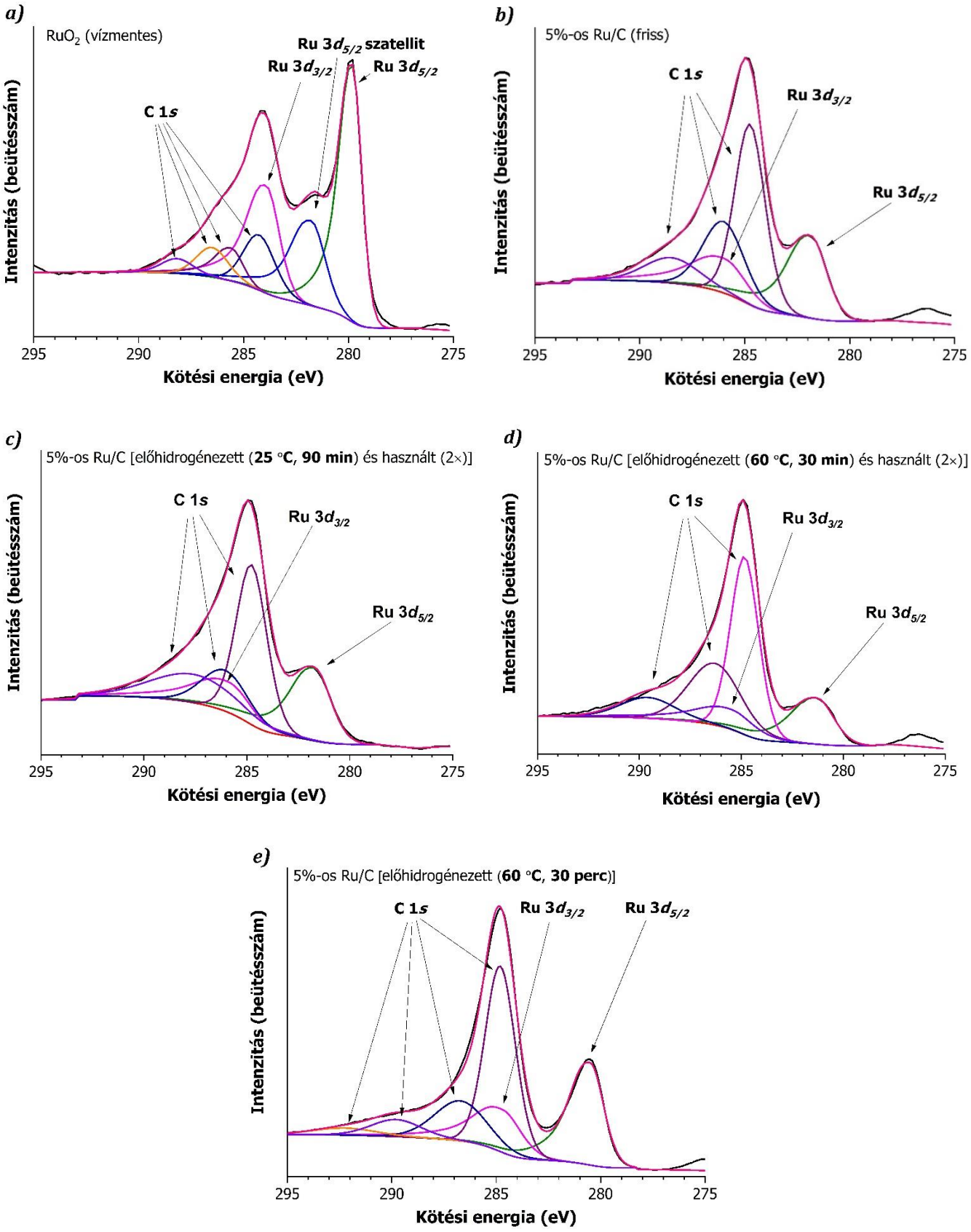
Az XPS-mérések eredményeit a ***44. ábra*** és a ***7. táblázat*** mutatja be. A tiszta, vízmentes RuO_2 (mint referencia) nagy felbontású XP-spektrumában (***44a. ábra***) a 280,3 eV kötési energiánál megfigyelhető csúcs a Ru $3d_{5/2}$ spin–pálya csatolásnak felel meg, ami a ruténium +4-es oxidációs állapotára utal [393–396]. A karakterisztikus, elektrongerjesztéses (*shake-up*) szatellitcsúcs megjelenése, valamint a $3d_{5/2}$ csúcs kicsi, 1,37 eV-os félértékszélessége (*full width at half maximum* – FWHM) egyaránt jelzik (***7. táblázat***), hogy a ruténium(IV)-oxid vízmentes formában van jelen [397].

Jól látható a ***44b–d. ábrákon***, hogy az 5%-os Ru/C katalizátorokban [friss, 25 °C-on előhidrogénezett és használt (2×), 60 °C-on előhidrogénezett és használt (2×)] a Ru 3*d* csúcsok nagy mértékben átfednek a C 1*s* sávokkal. A 281,6 eV kötési energia környékén megfigyelhető vállak jelzik a ruténium +4-es oxidációs állapotát a RuO_2 felületi fázisban a katalitikus ciklus előtt és után egyaránt. A spin–pálya felhasadás másik párja, a 285,8 eV kötési energiánál megjelenő Ru $3d_{3/2}$ elektronátmenet, és annak szatellitjei szintén átfednek a C 1*s* csúccsal. A Ru/C katalizátorokban a felületi Ru-tartalom 4 atom% körüli értéknek adódott (***7. táblázat***), kivéve a 60 °C-on előhidrogénezett és használt (2×) mintát (2,67%). Ez utóbbi esetben a kisebb kötési energiájú (281,3 eV) kiszélesedett váll jelzi a különbséget a kémiai összetételben: például a hidratált/vízmentes Ru-oxidok megváltozott arányát. Fontos megemlíteni, hogy a 60 °C-on előhidrogénezett 5%-os Ru/C katalizátorminta XP-spektruma (***44e. ábra***) azután készült, hogy reduktív körülmények között (100 °C, H_2) megszáradt az XPS-készülék atmoszférikus kamrájában, mert a minta nedves formában került a berendezésbe. A kisebb kötési energiájú Ru $3d_{5/2}$ csúcs (280,5 eV) viszont vagy az oxidos, vagy a fémes állapotú ruténium képződését igazolhatja. A Ru $3p_{3/2}$ csúcs helyzete (461,6 eV, ***7. táblázat***) alapján az a legvalószínűbb, hogy a különböző állapotú ruténiumspecieszek (oxid vagy tiszta fém) keverékéről van szó, ahol még ráadásul a RuO_2 vízmentes és hidratált formája is jelen van.

Mindezek alapján elmondható, hogy az XPS-vizsgálatok felfedték a finom eloszlású ruténium(IV)-oxid létét a ruténium felületén a katalitikus hidrogénezési reakció előtt és után is, valamint megerősítették a katalizátor előhidrogénezésének kedvező hatását az 5%-os Ru/C katalitikus aktivitására.

5.1.2.4. A Ru/C katalizátor mennyiségének hatása

Az alapreakciókban (***5.1.2.1. fejezet***) alkalmazott katalizátor/szubsztrátum arány (0,2 $g \cdot g^{-1}$) csökkentése 0,1, illetve 0,05 $g \cdot g^{-1}$-re szignifikánsan befolyásolta az **MP** konver-



44. ábra. A vízmentes RuO_2 mint referencia (***a***), valamint az 5%-os Ru/C katalizátor nagy felbontású, dekonvolúciós XPS-felvételei friss (***b***), 25 °C-on előhidrogénezett és használt (2×) (***c***), 60 °C-on előhidrogénezett és használt (2×) (***d***), illetve 60 °C-on előhidrogénezett állapotban (***e***).

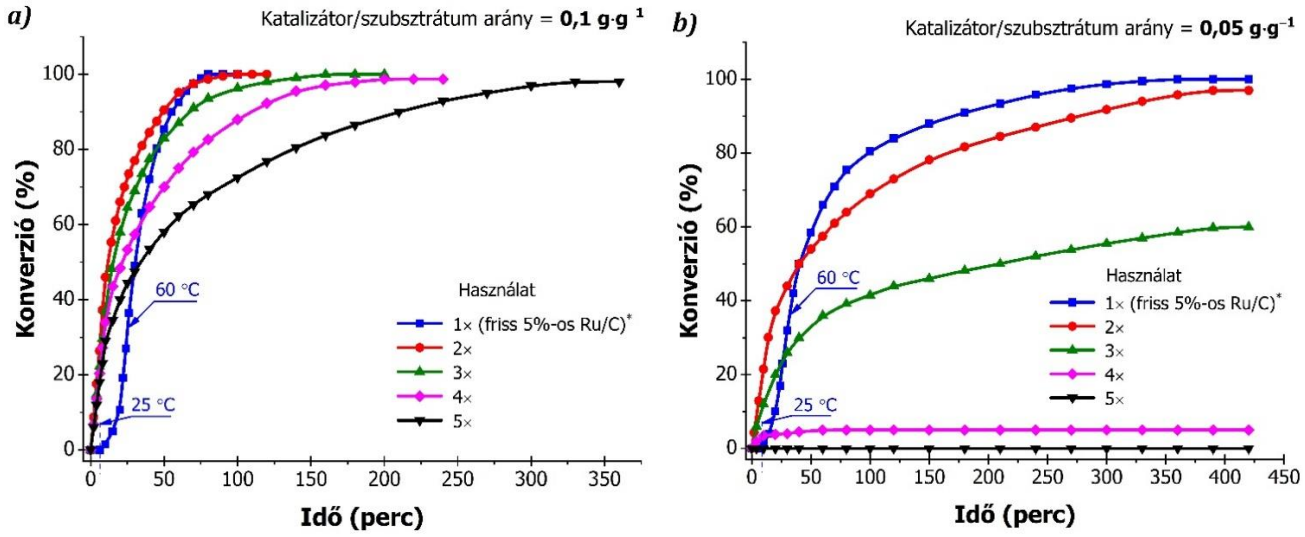
7. táblázat

A Ru $3d_{5/2}$ kötési energiák, félértékszélességek (FWHM) és a Ru/C felületi atomkoncentrációi a friss és használt katalizátorokban

Sor-szám	Minták	A csúcsok helyzetei (eV) Ru $3d_{5/2}$	Ru $3p_{3/2}$	FWHM (eV)	A ruténium atom-koncentrációi a Ru/C katalizátorokban (%)
1.	RuO_2 (vízmentes)	280,3	462,6	1,37	—
2.	5%-os Ru/C (friss)	281,9	463,5	2,77	4,16
3.	5%-os Ru/C [25 °C-on előhidrogénezett és használt (2×)]	281,7	463,8	2,93	4,01
4.	5%-os Ru/C [60 °C-on előhidrogénezett és használt (2×)]	281,3	463,6	3,11	2,67
5.	5%-os Ru/C (60 °C-on előhidrogénezett)	280,5	461,6	2,37	4,12

zióját, függően a katalizátor visszaforgatásának számától (***45. ábra***).

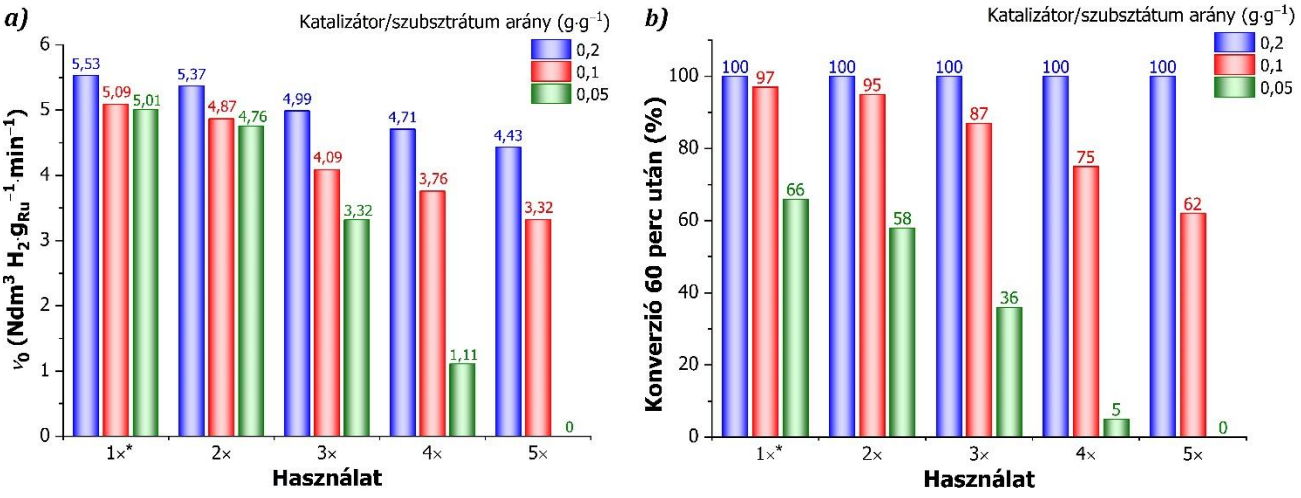
Mint az a ***45a. ábrán*** jól látható, a pirrolgyűrű telítése szintén teljesen végbement a második újrafelhasználásig 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazásakor (1–3× használat), azonban ez hosszabb reakcióidőket (75, 100 vagy 160 perc) igényelt, mint a 0,2 $g \cdot g^{-1}$ arány esetében (30–45 perc, ***39. ábra***). Az **MP** további hidrogénezései (4–5× használat) szintén nagy konverzióval (99 és 98%) játszódtak le, de még hosszabb reakcióidő (240 vagy 360 perc) után sem váltak teljessé. Feltehetően ezen a ponton a katalizátor mérgeződése már elért egy olyan küszöbértéket, ami megakadályozta az **MP** maradéktalan átalakulását.



45. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása 5%-os Ru/C katalizátorral, különböző katalizátor/szubsztrátum arányok mellett: 0,1 $g \cdot g^{-1}$ (***a***), illetve 0,05 $g \cdot g^{-1}$ (***b***).
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 50 cm^3 metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar.

Az aktívszén-hordozós ruténium mennyiségének további csökkentése (0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány) viszont már jelentős különbségeket okozott a konverziókban a katalizátor újrafelhasználása során (***45b. ábra***). Szintén teljes **MP**-redukciót értünk el a friss 5%-os Ru/C katalizátorral, 25–60 °C-on (1× használat), de ehhez szignifikánsan hosszabb reakcióidőre (360 perc) volt szükség. Habár az **MP** hidrogénezése már 25 °C-on elindult a katalizátor második használatakor, a reakció leállt 97%-os konverziónál. A következő két reakcióban (3–4× használat) azonban már drasztikus konverziócsökkenéseket figyeltünk meg, ugyanis csak 60%-os, illetve 5%-os értékeket kaptunk még 420 perc után is. Végül, az ötödik használat során, azt tapasztaltuk, hogy az 5%-os aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátor teljesen dezaktiválódott, azaz egyáltalán nem detektáltunk terméket (**MPD**) a reakcióelegyben.

Összehasonlítva továbbá a kezdeti reakciósebességeket (v_0) és a 60 perc után mért konverziókat (***46. ábra***) jól kivehető, hogy a katalizátor mennyiségének csökkentésekor ($0{,}2 \rightarrow 0{,}1 \rightarrow 0{,}05\ g \cdot g^{-1}$) szignifikáns különbségek alakultak ki annak újrafelhasználásakor. Míg 0,2 és 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arányoknál a v_0 értékek hasonló csökkenése ($5{,}53 \rightarrow 4{,}43\ Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$, illetve $5{,}09 \rightarrow 3{,}32\ Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$) figyelhető meg a katalizátor visszaforgatásának növekedésével (***46a. ábra***), addig 0,05 $g \cdot g^{-1}$ aránynál igen jelentős aktivitáscsökkenést tapasztaltunk ($5{,}01 \rightarrow 0\ Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$). A 60 perces konverzióknál még jelentősebb eltérések érzékelhetők (***46b. ábra***). Amíg 0,2 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál azok teljesek voltak minden használat után, addig a kisebb katalizátormennyiségeknél (0,1 és 0,05 $g \cdot g^{-1}$ arányok) szignifikáns konver-



46. ábra. Az 5%-os Ru/C katalizátor mennyiségének és visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***a***), valamint a 60 perces konverzióra (***b***) az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében.

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 50 cm^3 metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar.

ziócsökkenéseket figyeltünk meg az ötödik felhasználás után (97 → 62% és 66 → 0%). Ezek a jelenségek a ruténium erős – feltehetően a termék (**MPD**) bázikus nitrogénjének tulajdonítható – mérgeződésére utalnak, ami sokkal jelentősebbé válik kisebb katalizátor/szubsztrátum arányok (0,1, illetve 0,05 $g \cdot g^{-1}$) mellett és 25 °C-on, az 5%-os Ru/C katalizátor többszöri visszaforgatása után.

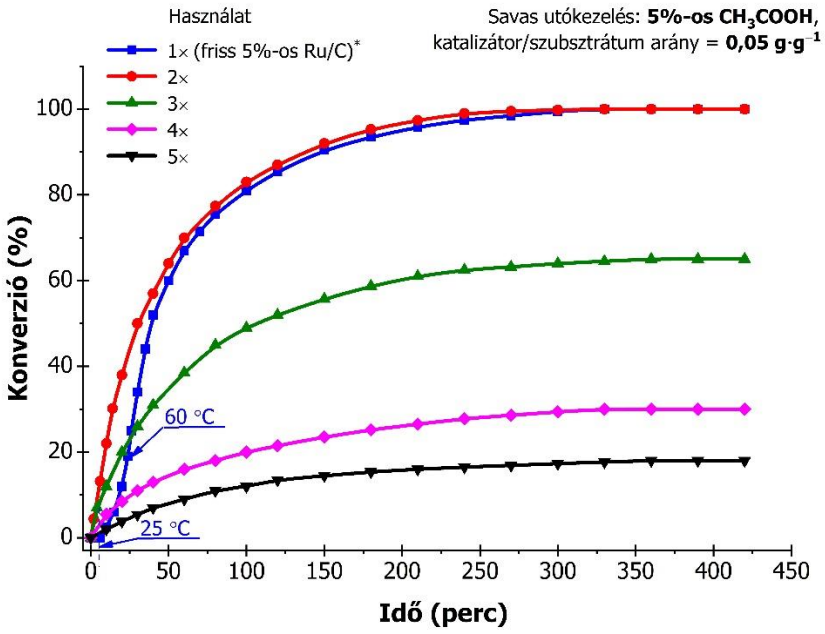
Az eredményeink alapján megállapítható, hogy kedvezőbb viszonylag nagy katalizátor/szubsztrátum arányt (0,2 $g \cdot g^{-1}$) alkalmazni ennél a hidrogénezésnél, ami több katalitikus ciklus után és a katalizátor regenerálása nélkül is, az 1-metilpirrol teljes konverzióját eredményezi. Ráadásul az aktívszén-hordozós ruténium a nagyobb mennyisége ellenére is gazdaságosan használható, akár ipari méretekben is, figyelembe véve a ruténiumnak – a nemesfémek közötti – viszonylag alacsony árát (~270 USD/tr. oz.).

5.1.2.5. A Ru/C katalizátor savas utókezelése

Mivel a termék (**MPD**) erősen bázikus karakterű molekula a tercier nitrogénatomjának köszönhetően, egy savas utókezelés alternatív módszer lehet a katalizátor dezaktiválódásának elkerülésére. Az előző alfejezetben ismertetett, a konverziókban és a kezdeti reakciósebességekben (v_0) – 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál – megfigyelt nagyon drasztikus visszaesések (***46. ábra***) megszüntetése érdekében híg, 5%-os ecetsavoldattal kezeltük a használt 5%-os Ru/C katalizátort minden egyes hidrogénezési reakció után, hogy eltávolítsuk a mérgeződést okozó anyagokat.

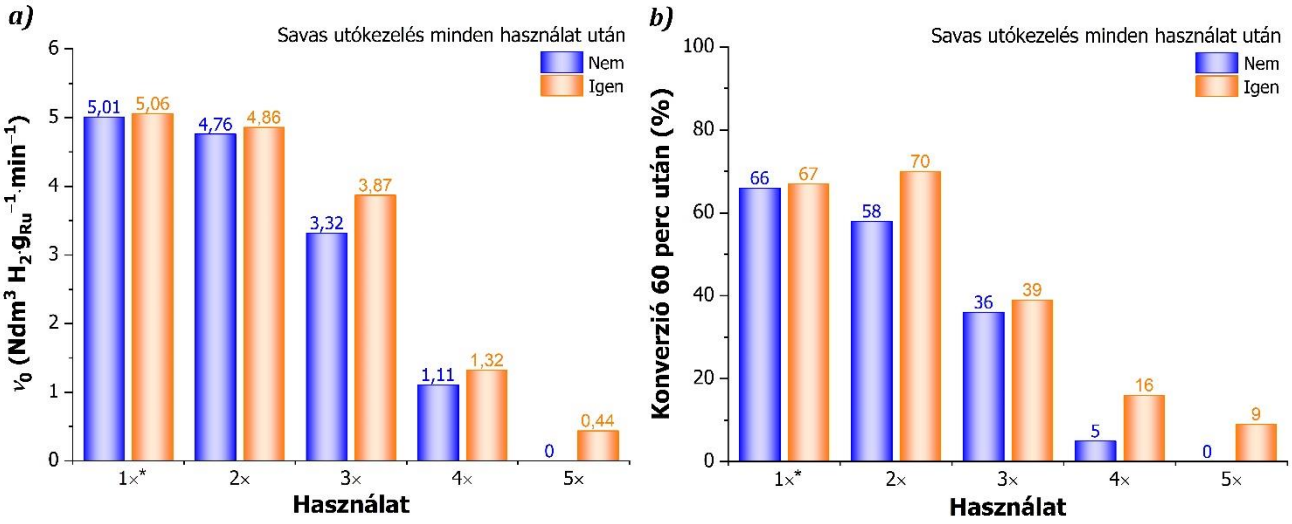
A ***47. ábrán*** feltüntetett konverziógörbékből kitűnik, hogy mindegyik visszaforgatási kísérletben (2–5× használat) az **MP** nagyobb mértékben alakult át a savval utókezelt, használt 5%-os aktívszén-hordozós ruténiumon, mint ezen kezelés nélkül (***45b. ábra***). Az **MP** redukciója szintén teljes volt a katalizátor első újrafelhasználása során is (2× használat), már 25 °C-on, ellentétben a katalizátor savas utókezelése nélküli hidrogénezésben elért gyengébb eredménnyel (97%). A harmadik és negyedik használat során hasonló konverziócsökkenéseket tapasztaltunk mindkét sorozatban, de az 5%-os Ru/C savas utókezelése jobb eredményeket (65%, illetve 30%) adott. Végezetül, az ötödik használat során, szignifikánsan nagyobb konverziót (18%) kaptunk a savval utókezelt katalizátorral, mint a kezeletlennel (0%).

A kezdeti reakciósebességeket (v_0) és a 60 perc után mért konverziókat (***48. ábra***) összehasonlítva megállapítható, hogy a v_0 értékek szintén csökkentek a savval utókezelt katalizátor minden egyes visszaforgatásakor (4,86 → 0,44 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$), bár azok



47. ábra. A minden használat utáni ecetsavas kezelés hatása az 1-metilpirrol (**MP**) Ru-katalizált átalakításában.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,1 g 5%-os Ru/C katalizátor, 50 cm³ metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar; *savas utókezelés:* 2×5 cm³ 5%-os ecetsavoldat, majd 2×10 cm³ desztillált víz.

nagyobbak voltak (***48a. ábra***), mint amiket a kezeletlennel Ru-katalizátorral végzett redukciókban kaptunk (4,76 → 0 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Ru}^{-1} \cdot min^{-1}$). Ehhez hasonlóan, a konverziók szintén kisebbé váltak (70 → 9%) az ecetsavval utókezelt katalizátor esetében is (2–5× használat), azonban ezek az értékek még így is jelentősen nagyobbak voltak (***48b. ábra***), mint a kezeletlen 5%-os Ru/C katalizátor használatakor elért átalakulások (58 → 9%).

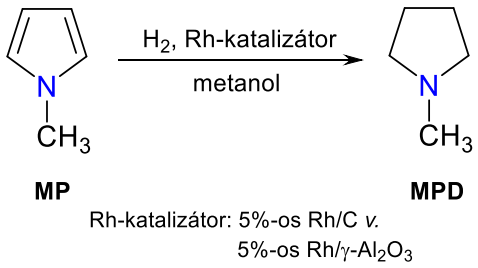


48. ábra. Az ecetsavas utókezelés hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***a***), valamint a 60 perces konverzióra (***b***) az 1-metilpirrol (**MP**) ruténiumkatalizált hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,1 g 5%-os Ru/C katalizátor, 50 cm³ metanol, 25 °C, *25–60 °C, 10 bar; *savas utókezelés:* 2×5 cm³ 5%-os ecetsavoldat, majd 2×10 cm³ desztillált víz.

Összegzésként elmondható, hogy bár jobb eredményeket értünk el a savval utókezelt 5%-os Ru/C újrafelhasználásai során az 1-metilpirrol hidrogénezésében 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett és 25 °C-on, mint a kezeletlen katalizátor esetében, a ruténium nitrogén által okozott mérgeződése nem kerülhető el ilyen módon.

5.1.3. Hordozós ródiumkatalizátorok visszaforgathatósága

Ezirányú szisztematikus kutatásaink folytatásaként különböző hordozós ródiumkatalizátorok (5%-os Rh/C, illetve 5%-os Rh/γ-Al_2O_3) visszaforgathatóságát és mérgeződési jelenségeit is vizsgáltuk az 1-metilpirrol (**MP**) savmentes közegű hidrogénezésében (***49. ábra***). A pirrolgyűrű telítését metanolban, 10 bar nyomáson és 25–80 °C-on végeztük, valamint a használt katalizátorokat – hasonlóan az 5%-os Ru/C-hez – szintén regenerálás nélkül alkalmaztuk az ismételt reakciókban [D3].

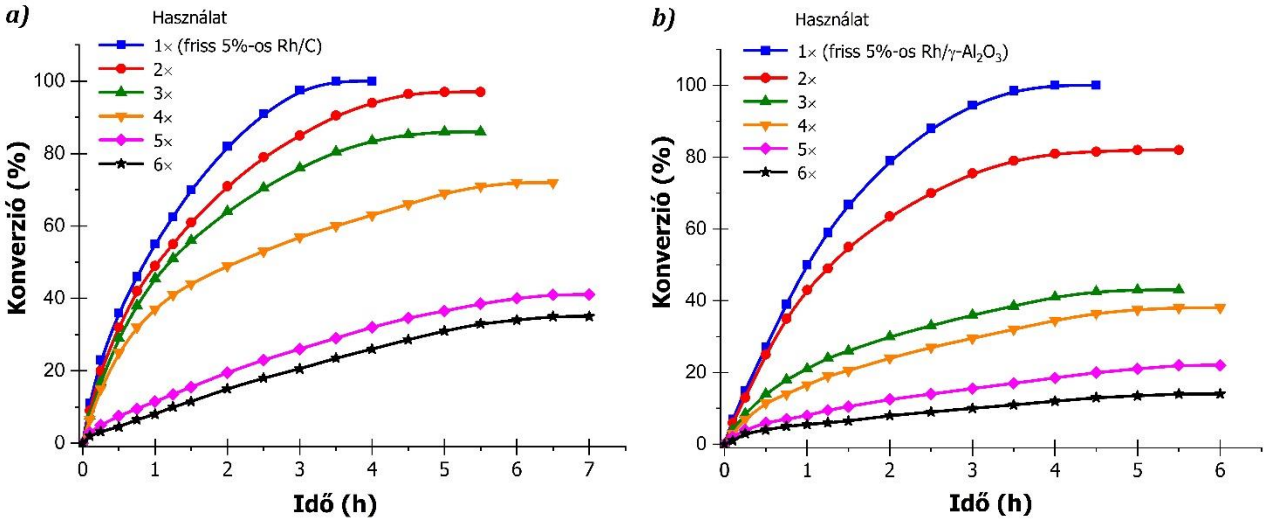


49. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) ródiumkatalizált, savmentes közegű hidrogénezése 1-metilpirrolidinné (**MPD**).

5.1.3.1. Az 1-metilpirrol ródiumkatalizált alapreakciói

Mint az ***50. ábrán*** jól látható, mind az 5%-os Rh/C, mind az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorok hatékonynak bizonyultak az **MP** hidrogénezésében, mivel teljes konverzió érhető el 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál már 25 °C-on is (1× használat), és csak némi különbség figyelhető meg az ehhez szükséges reakcióidőkben: 3,5 óra (5%-os Rh/C), illetve 4,0 óra (5%-os Rh/γ-Al_2O_3). Ezen katalizátorok visszaforgatásakor azonban a pirrolgyűrű telítése lassabbá vált, és meg is állt kisebb konverzióknál (***50a–b. ábrák***, 2–6× használat), ellentétben az **MP** ruténiumkatalizált hidrogénezésével (***5.1.2. alfejezet***), ahol teljes konverziót értünk el minden egyes megismételt reakcióban, ugyanilyen reakciókörülmények között (25 °C, 10 bar).

Mindazonáltal, különbségeket is megfigyeltünk a különböző hordozókra felvitt ródiumkatalizátorok viszaforgatásakor. Bár mind a végső konverziók, mind a kezdeti reak-



50. ábra. Az 5%-os Rh/C (***a***), illetve 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***b***) katalizátor visszaforgatása az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében.

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar.

ciósebességek (v_0) folyamatosan kisebbek lettek a katalizátorok minden egyes újrafelhasználása után (***8. táblázat***), szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátor második és harmadik használata között az 5 óra után kapott végső konverziókban (82 → 43%), valamint a v_0 értékek esetében is hasonló változást figyeltünk meg (66,4 → 44,3 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$). Az 5%-os Rh/C katalizátornál viszont csak a negyedik használat után csökkentek drasztikusan a konverziók (72 → 41%) és a kezdeti reakciósebességek (72,0 → 33,2 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$). Mindkét katalizátor utolsó visszaforgatásakor (6× használat) kis konverziókat mértünk (5%-os Rh/C: 35%, illetve 5%-os Rh/γ-Al_2O_3: 14%), ami a ródium erős – a termék (**MPD**) bázikus tulajdonságú nitrogénatomjának –

8. táblázat

A katalizátor (5%-os Rh/C vagy 5%-os Rh/γ-Al_2O_3) visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) és a reakcióidőre az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében

Sor-szám	Katalizátor-használat	Reakcióidő (h)		Konverzió (%)		v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$)	
		5%-os Rh/C	5%-os Rh/γ-Al_2O_3	5%-os Rh/C	5%-os Rh/γ-Al_2O_3	5%-os Rh/C	5%-os Rh/γ-Al_2O_3
1.	1× (friss)	3,5	4,0	100	100	121,8	77,5
2.	2×	5,0	5,0	97	82	99,6	66,4
3.	3×	5,0	5,0	86	43	83,0	44,3
4.	4×	6,0	5,0	72	38	72,0	33,2
5.	5×	6,5	5,5	41	22	33,2	22,2
6.	6×	6,5	5,5	35	14	22,1	11,1

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar.

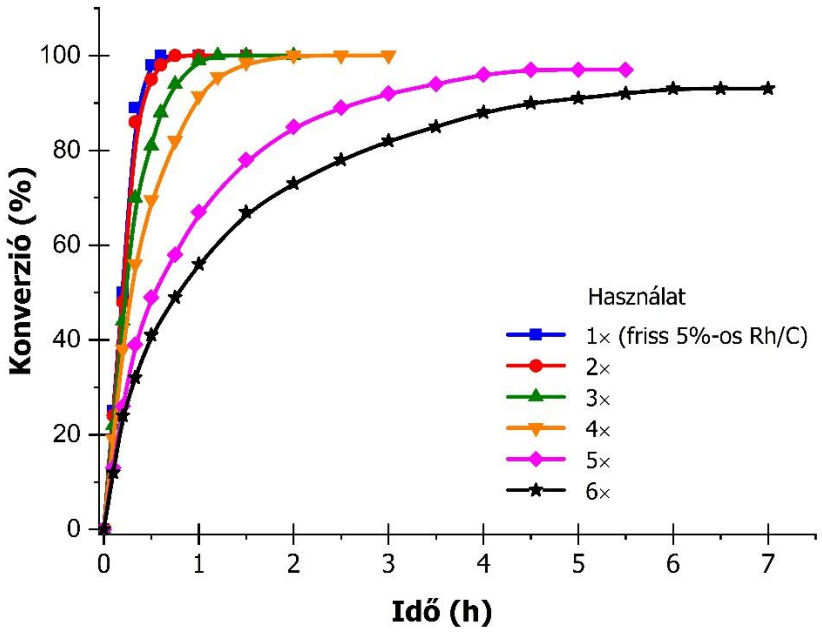
tulajdonítható mérgeződésére utal, valamint arra, hogy ezek a *N*-tartalmú inhibitormolekulák nem távolíthatók el a katalizátorok felületéről 25 °C-on.

Az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátor kisebb méregtűrő képessége feltehetően a γ-alumínium-oxid hordozó savasabb karakterének [398,399] köszönhető, mert így a nagyon bázikus termék (1-metilpirrolidin) sokkal erősebben, illetve nagyobb mennyiségben kötődhet meg a γ-Al_2O_3 felületén, mint a semlegesebb karakterű aktív szénen. A hipotézisünk megerősítésére hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpciós (NH_3-TPD) méréseket végeztünk mind a friss, mind a használt katalizátorokon, valamint azok hordozóin, amiknek az eredményeit az ***5.1.3.3. alfejezetben*** ismertetem részletesen.

5.1.3.2. A hőmérséklet hatása

Mivel ezek a ródiumkatalizátorok erősen dezaktiválódtak a többszöri (6×) használatuk után az 1-metilpirrol 25 °C-on végzett hidrogénezése során, a magasabb hőmérsékletnek (50 vagy 80 °C) az **MP** átalakulására gyakorolt hatását szintén tanulmányoztuk.

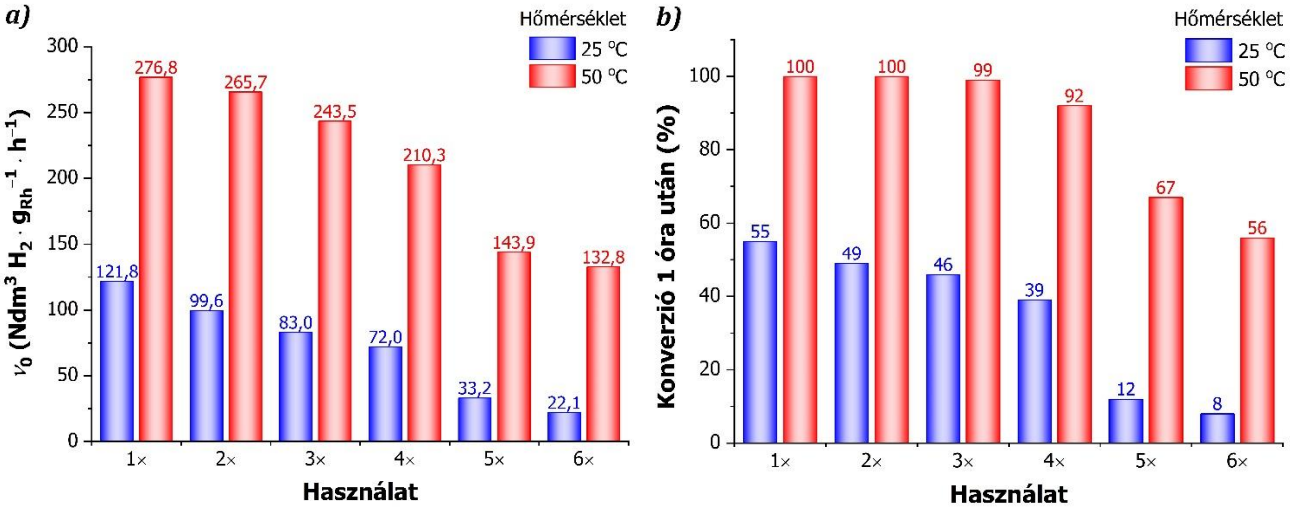
Mint az ***51. ábrán*** jól kivehető, az **MP** redukciója gyors és teljes volt a friss 5%-os Rh/C katalizátorral 50 °C-on és 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett 0,6 óra után (1× használat), ráadásul a konverzió maradt 100% a katalizátor harmadik visszaforgatásáig (2–4× használat), bár ez ez némileg hosszabb reakciódőket (0,7 → 1,2 → 2,0 óra) igényelt. Az utolsó két reakcióban (5–6× használat) a pirrolgyűrű telítése még 7 óra után



51. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása 5%-os Rh/C katalizátorral és 50 °C-on.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 10 bar.

sem lett teljes, ugyanis a hidrogénfelvétel leállt kisebb konverzióknál (97, illetve 93%). Feltehetően a katalizátor mérgeződése sokkal jelentősebbé vált ebben szakaszban, ami még 50 °C-on is meggátolta az **MP** teljes konverzióját.

Összehasonlítva ezeket az eredményeket a 25 °C-on elértekkel (***52. ábra***), megfigyelhető, hogy mind a kezdeti reakciósebességek (v_0), mind az 1 óra után elért konverziók lényegesen megnőttek. Az ***52a. ábra*** adataiból kitűnik, hogy a v_0 értékek sokkal nagyobbak voltak 50 °C-on (276,8–132,8 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$), mint az alacsonyabb hőmérsékleten kapottak (121,8–22,1 Ndm^3 $H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$), valamint nagyon hasonló trend érzékelhető az 1 óra után elért konverzióknál is (***52b. ábra***): 50 °C-on kisebb változás (100 → 56%) következett be, mint 25 °C-on (55 → 8%). Feltehetően ezek az inhibitormolekulák (**MPD**) a magasabb hőmérsékleten (50 °C) sokkal könnyebben képesek deszorbeálódni a katalizátor felületéről.

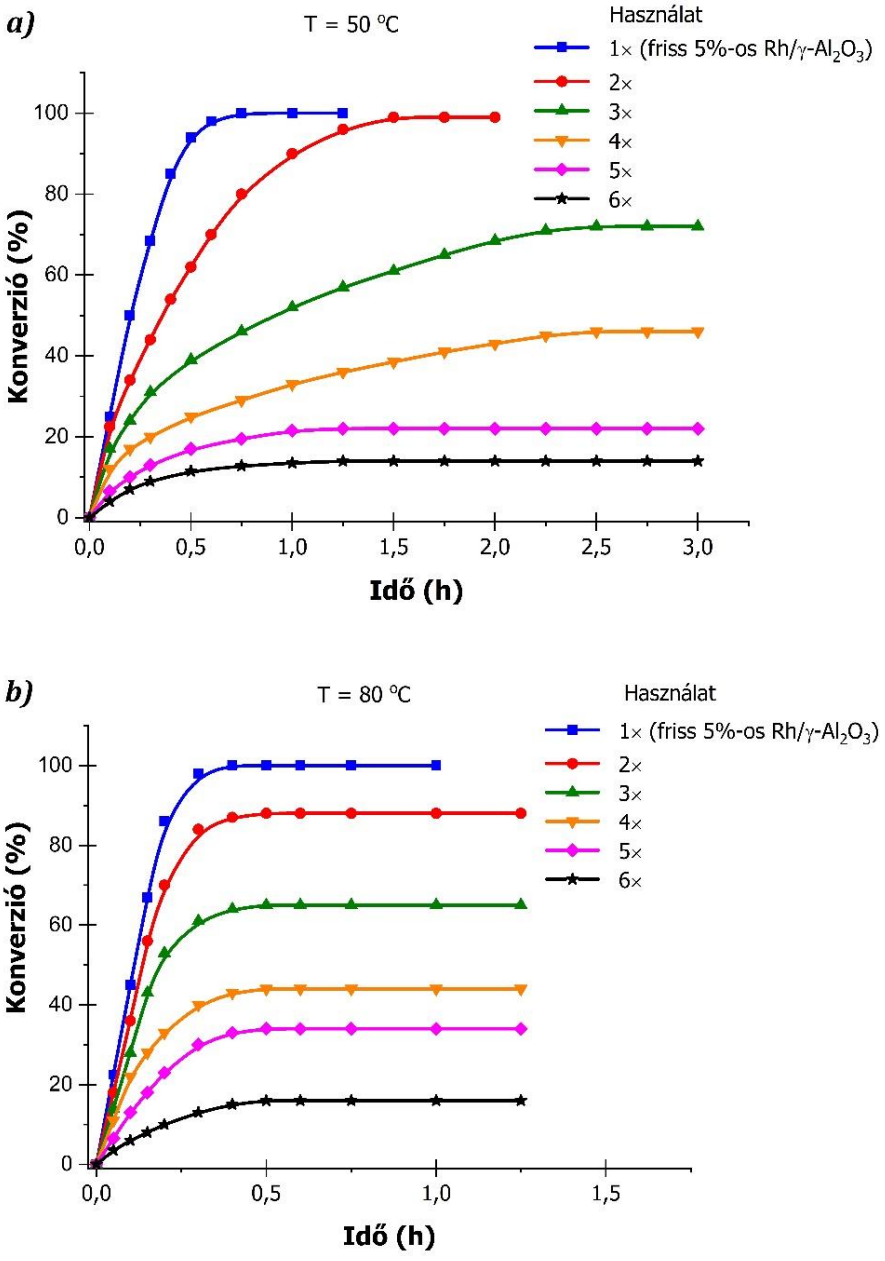


52. ábra. A hőmérséklet és az 5%-os Rh/C visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***a***), valamint az 1 órás konverzióra (***b***) az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 10 bar.

Az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 alkalmazásakor (***53.a ábra***), hasonlóan az 5%-os Rh/C-hez, a friss katalizátor szintén teljesen és gyorsan (0,8 óra) telítette a pirrolgyűrűt 50 °C-on és 0,1 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány mellett (1× használat). Azonban már az első visszaforgatásakor (2× használat) csak 99%-os konverziót értünk el még 2 órás reakcióidő után is, ugyanis a hidrogénfelvétel megállt ezen a szinten. A következő újrafelhasználások során (3–4× használat) az **MP** redukciója szintén leállt 2,5 óra után, ráadásul a konverziók is lényegesen kisebbekké váltak (72, illetve 46%). Az utolsó két reakcióban (5–6× használat) a katalizátor gyakorlatilag teljesen dezaktiválódott már 1 óra után, ami az

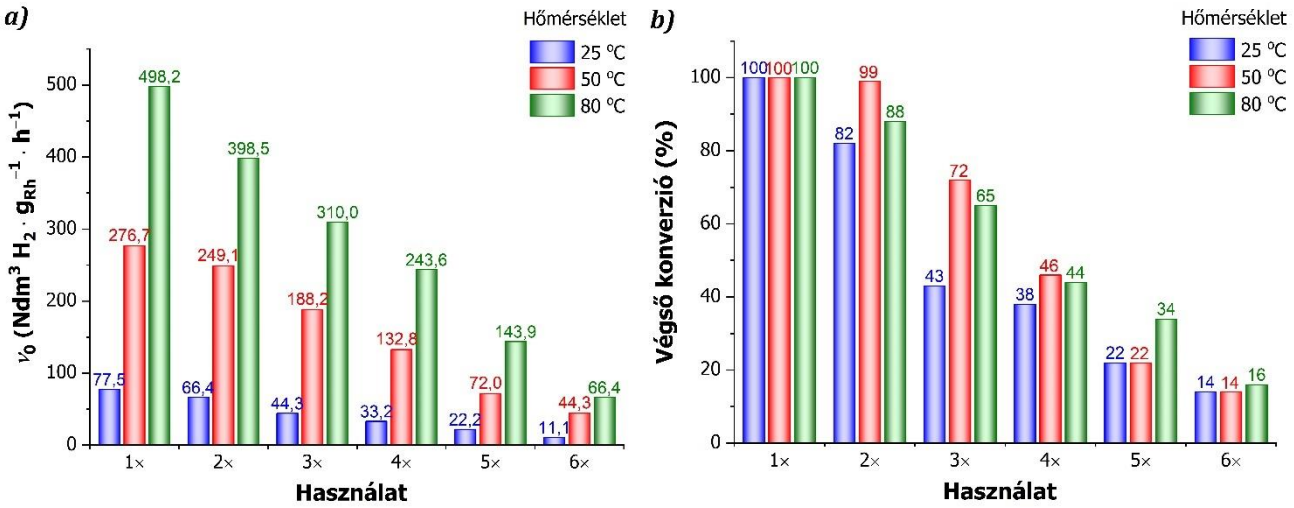
MP nagyon kis mértékű átalakulását eredményezte (22, illetve 14%).

Tovább növelve a hőmérsékletet 80 °C-ra (***53.b ábra***), az **MP** hidrogénezése a friss 5%-os γ-alumínium-oxid-hordozós ródiummal nagyon gyorsan végbement (0,5 óra) teljes konverziót elérve (1× használat). Mindazonáltal, már a katalizátor első visszaforgatásakor (2× használat) sem játszódott le a pirrolgyűrű telítődése teljesen, ugyanis a H_2-felvétel 0,5 óra után leállt 88%-os konverziónál. A használt 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 hasonló viselkedése figyelhető meg az összes további újrafelhasználása során is (3–6× használat), ami a végső konverziók folyamatos csökkenésében nyilvánult meg (65 → 16%).



53. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorral 50 °C-on (***a***), illetve 80 °C-on (***b***).
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 10 bar.

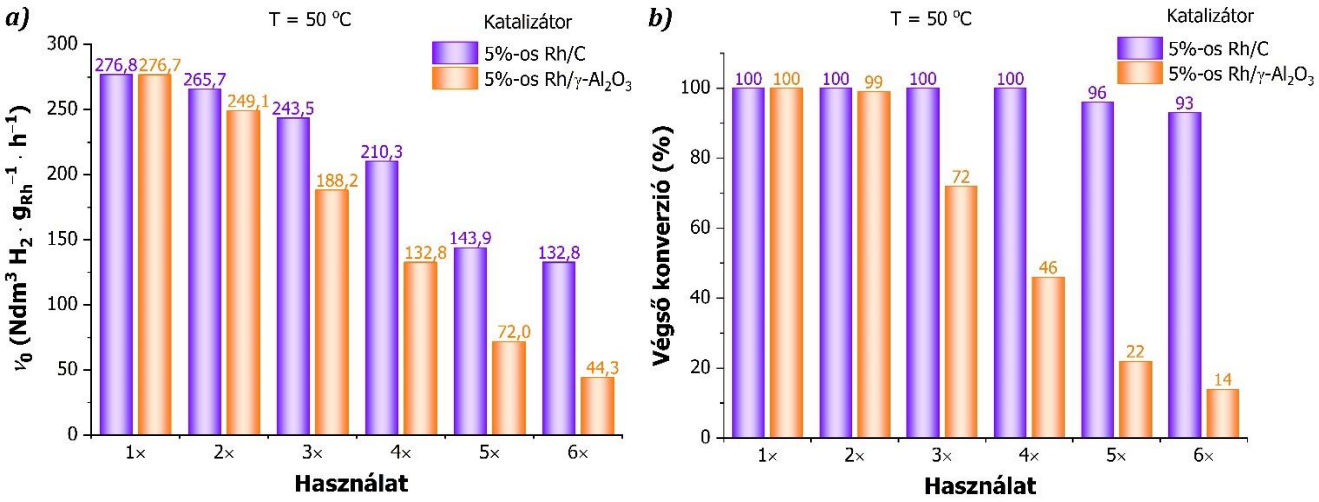
Habár a magasabb hőmérsékletek (50 és 80 °C) alkalmazása nagyobb kezdeti reakciósebességeket (v_0) eredményezett, amint az az ***54a. ábrán*** jól kivehető, az **MP** végső konverziója nem nőtt szignifikánsan (***54b. ábra***), az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátor erősen mérgeződött az utolsó visszaforgatásai után (6× használat). Feltehetően a hidrogénezési reakciók elején a magasabb hőmérséklet elősegítette a mérgező termékmolekulák (**MPD**) deszorpcióját, de a későbbiek során mellékreakciók (pl. az 1-metilpirrol polimerizációja) is lejátszódhatttak az emelt hőmérséklet és a γ-alumínium-oxid hordozó savasabb tulajdonsága miatt, ami a katalizátor nagyobb mértékű dezaktiválódásához vezetett.



54. ábra. A hőmérséklet és az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***a***), valamint a végső konverzióra (***b***) az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 10 bar.

Összehasonlítva a különböző hordozóra felvitt ródiumkatalizátorokkal elért eredményeket 50 °C-on (***55. ábra***), megállapítható, hogy az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 sokkal kisebb méregtűrő képességet mutatott ezen a magasabb hőmérsékleten, mint az 5%-os Rh/C. A végső konverziók sokkal kisebbeké váltak az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátor harmadik használata után (***55b. ábra***), míg az 5%-os Rh/C alkalmazásakor a pirrolgyűrű teljes telítődése végbement majdnem minden esetben (1–4× használat). Ráadásul az utolsó két visszaforgatás során is (5–6× használat) sokkal jobb konverzióértékeket (96, illetve 93%) kaptunk, mint az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorral (22, illetve 14%).

Összegzésként elmondható, hogy a hőmérséklet emelése 25 °C-ról 50 °C-ra nagyobb katalitikus aktivitást és végső konverziókat eredményezett az 5%-os aktívszén-hordozós ródium minden visszaforgatása során, azonban az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében az emelt hőmérséklet (50 vagy 80 °C) szignifikáns konverzócsökkenést és a katalizátor



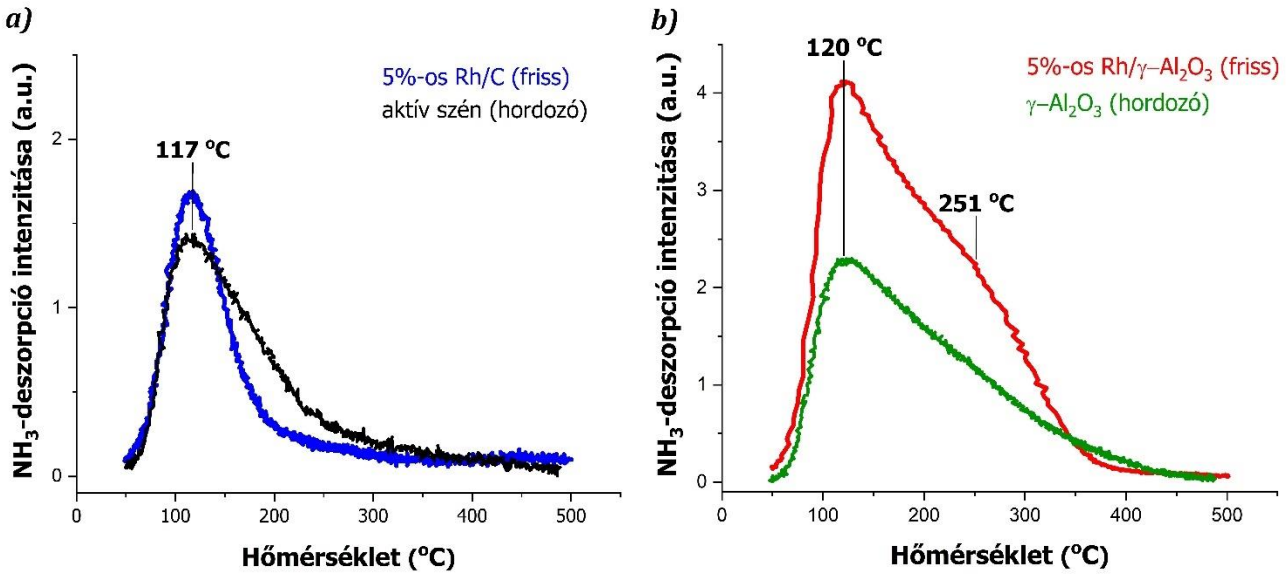
55. ábra. A hordozók (aktív szén, γ-alumínium-oxid) és a katalizátorok visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***a***), valamint a végső konverzióra (***b***) az 1-metilpirrol (**MP**) ródiumkatalizált hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 50 °C, 10 bar.

erős dezaktiválódását okozta annak többszöri felhasználásakor, azaz a 25 °C-on megfigyelt különbségek ezen különböző hordozós Rh-katalizátorok között sokkal jelentősebbé váltak 50 °C-on.

5.1.3.3. Hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpciós vizsgálatok

Annak érdekében, hogy az előzőekben ismertetett eltérő katalizátorviselkedésekre (***5.1.3.1.*** és ***5.1.3.2. alfejezetek***) magyarázatot találjunk, felületanalitikai vizsgálatokat folytattunk. Hőmérséklet-programozott ammóniadeszorpciós (NH_3–TPD) méréseket végeztünk mind a friss, mind a használt Rh-katalizátorokon, valamint azok hordozóin (aktív szén, γ-alumínium-oxid), hogy információkat szerezzünk a felületi savasságukról.

A friss 5%-os Rh/C és 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorok, valamint a hordozóik NH_3–TPD-profiljait az ***56. ábra*** mutatja be. Mint az jól kivehető az ***56a. ábrán***, mind az 5%-os aktívszén-hordozós ródiumkatalizátornak, mind a tiszta hordozójának 117 °C-nál jelenik meg a karakterisztikus NH_3-deszorpciós csúcsának a maximuma, bár az aktív szén hordozóé elhúzódóan leszálló ágú (“tailing”-es) a magasabb hőmérsékleteken. Ez a csekény különbség a deszorpciós csúcsokban arra utalhat, hogy az aktív szén felületén található savas centrumok (pl. karboxil- és hidroxilcsoportok) minimális mértékben megváltoznak a ródium fémrészecskék felvitele során. Az 5%-os γ-alumínium-oxid-hordozós ródiumkatalizátor esetében két savas centrum figyelhető meg: egy éles, maximumos sáv 120 °C-nál,



56. ábra. A friss 5%-os Rh/C (***a***) és 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***b***) katalizátorok és hordozóik (aktív szén, γ-alumínium-oxid) NH_3–TPD-profiljai.

valamint egy váll 251 °C körül (***56b. ábra***). A γ-alumínium-oxid hordozó feltűnően kisebb intenzitású karakterisztikus NH_3-deszorpciós csúcsának maximuma szintén ezen a hőmérsékleten jelenik meg, de nem látható egyértelműen a magasabb hőmérséklethez tartozó váll. Mindazonáltal, ezeket a különbségeket nem tulajdoníthatjuk a ródium hatásának, hiszen a két γ-Al_2O_3 (a tiszta hordozó, valamint a Rh/γ-Al_2O_3-ban lévő) nem egyforma.

Mivel nem volt lehetőségünk olyan γ-alumínium-oxid hordozót beszerezni, mint amilyet a katalizátorkészítő cég (Degussa) alkalmazott, ezért másik, kereskedelmi forgalomban kapható γ-Al_2O_3-t (Alfa Aesar) használtunk a vizsgálatainkhoz. A hasonlóságaik és/vagy különbségeik ellenőrzéséhez mind a katalizátorok, mind a hordozók BET-felületeit (S_{BET}) meghatároztuk (***9. táblázat***). Jól látható, hogy a γ-alumínium-oxid hordozó faj-

9. táblázat
Ródiumkatalizátorok és hordozóinak jellemző adatai

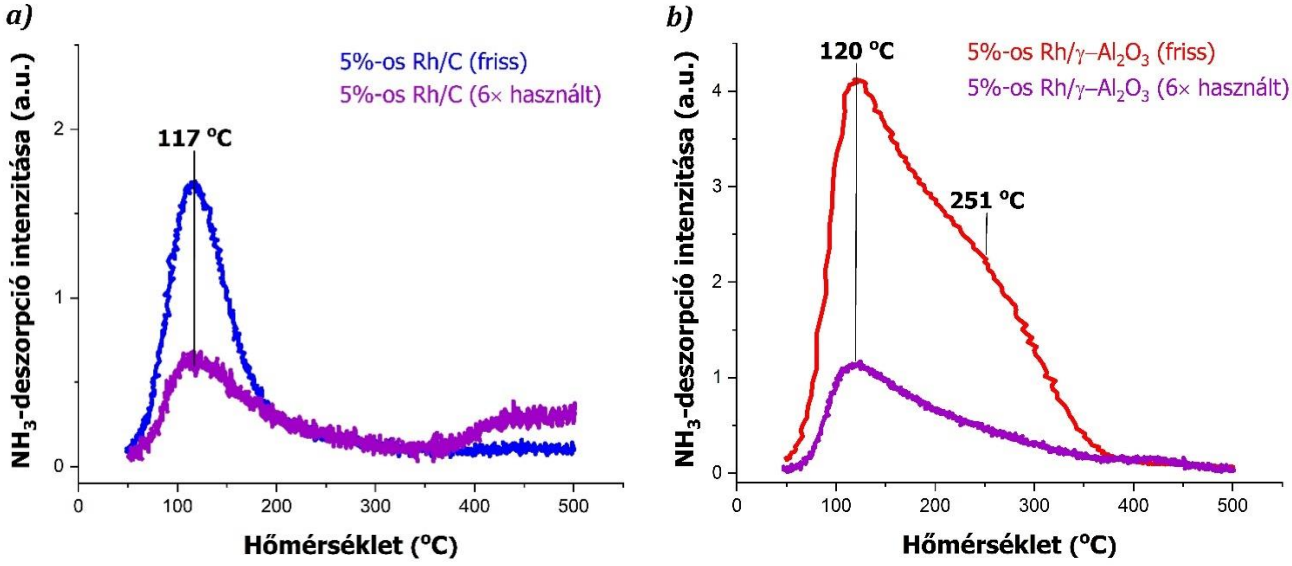
Sor-szám	Katalizátorok/Hordozók	S_{BET} ($m^2 \cdot g^{-1}$)	NH_3-deszorpció (norm. csúcsterület·g_{kat}^{-1})
1.	γ-Al_2O_3 (Alfa Aesar)	135	23,9 (51,0[a])
2.	friss 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (Degussa G214 R/D)	288	39,0
3.	használt 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (Degussa G214 R/D)	n.m.	11,2
4.	aktív szén (Carbopal P3)	940	10,0
5.	friss 5%-os Rh/C (saját készítésű)	880	8,8
6.	használt 5%-os Rh/C (saját készítésű)	n.m.	5,2

Jelmagyarázat: norm. = normalizált, n.m. = nem mért.
[a]288 $m^2 \cdot g^{-1}$ fajlagos felülettel (S_{BET}) számítva.

lagos felülete (135 $m^2 \cdot g^{-1}$) mintegy fele a Degussa-típusú 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátoréinak (288 $m^2 \cdot g^{-1}$), míg az aktív szén hordozó (Carbopal P3) és az 5%-os Rh/C katalizátor BET-felületei gyakorlatilag megegyeznek egymással (940, illetve 880 $m^2 \cdot g^{-1}$). Ezek az adatok jól magyarázzák, hogy miért sokkal kisebb intenzitású a γ-Al_2O_3 NH_3-deszorpciós csúcsa, mint az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátoré.

Az alapreakciókban (***5.1.3.1. alfejezet***) alkalmazott friss, illetve 6× használt 5%-os Rh/C és 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorok NH_3–TPD-profiljait az ***57. ábra*** mutatja be. Megfigyelhető, hogy a savas centrumok koncentrációja szignifikánsan csökkent a többször használt (6×) katalizátorok esetében mind az aktív szén (***57a. ábra***), mind a γ-alumínium-oxid hordozóra (***57b. ábra***) felvitt ródiumnál. Ráadásul a használt 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátornál a 251 °C-os váll intenzitánsa, ami az erősebb savas centrumokra utal, nagyobb mértékben csökkent, mint a 120 °C-on megjelenő csúcsé. Mindezek arra utalhatnak, hogy az 1-metilpirrolidin (**MPD**) molekulái erősen adszorbeálódtak a savas centrumokon, és tartósan ott is maradtak a katalizátor (hordozó) felületén.

Összehasonlítva a deszorbeált ammónia relatív mennyiségeit a különböző ródium-katalizátorok és hordozóik esetében (***9. táblázat***), egyértelműen megállapítható, hogy a γ-alumínium-oxid hordozó sokkal több savas centrummal rendelkezik (23,9, illetve 39,0 norm. csúcsterület·g_{kat}^{-1}), mint az aktív szén (10,0, illetve 8,8 norm. csúcsterület·g_{kat}^{-1}), ami összhangban van az irodalmi adatokkal [399]. Ráadásul a savas helyek sűrűsége, azaz az egységnyi felületen található helyek száma, is sokkal nagyobb a γ-Al_2O_3 felületén, ezért



57. ábra. A friss, illetve a 6× használt 5%-os Rh/C (***a***) és 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***b***) katalizátorok NH_3–TPD-profiljai.

sokkal közelebb is vannak egymáshoz, mint az aktív szén esetében. Azonban az is megállapítható, hogy a felületi savas centrumok mennyisége némileg csökkent a ródium felvitelekor mindkét katalizátorban (51,0 → 39,0, illetve 10 → 8,8 norm. csúcsterület·g_{kat}^{-1}), figyelembe véve az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 kb. kétszer nagyobb fajlagos felületét a referenciaként használt γ-alumínium-oxid hordozóhoz képest. Mindezek azt is jelenthetik, hogy a Rh-részecskék részben a hordozók savas helyein helyezkednek el.

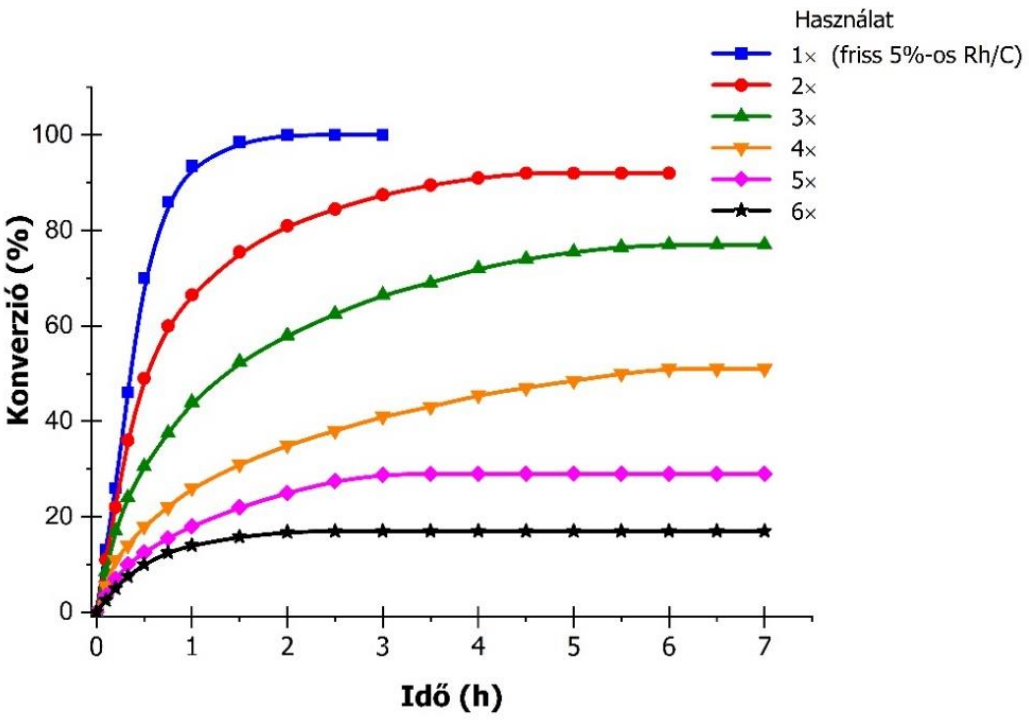
Továbbá megállapítható, hogy a savas centrumok száma 40%-kal csökkent a többször használt (6×) aktívszén-hordozós ródiumnál (8,8 → 5,2 norm. csúcsterület·g_{kat}^{-1}), míg a γ-alumínium-oxid-hordozós esetében 72%-os volt ez a visszaesés (39,0 → 11,2 norm. csúcsterület·g_{kat}^{-1}), azaz sokkal több méregmolekula adszorbeálódott az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátor savas helyein, mint az 5%-os Rh/C hasonló tulajdonságú részein.

Az eredményeink alapján levonható az a következtetés, hogy az 1-metilpirrol (**MP**) savmentes közegű hidrogénezésében megfigyelt eltérő katalizátorviselkedésekben az 5%-os Rh/C, valamint az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 jelentősen eltérő felületi savassága kulcsszereppel bír.

5.1.3.4. A Rh/C katalizátor mennyiségének hatása

Mivel az **MP** átalakulása az 5%-os Rh/C katalizátoron, 0,1 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány mellett még a harmadik visszaforgatása után is teljes volt 50 °C-on (***51. ábra***, 4× használat), az **MP** hidrogénezését kisebb mennyiségű katalizátor (0,05 g·g^{-1} arány) alkalmazása mellett is vizsgáltuk ugyanolyan reakciókörülmények között.

Mint az jól látható az ***58. ábrán***, a pirrolgyűrű telítése csak a friss 5%-os aktívszén-hordozós ródiumkatalizátorral ment végbe teljesen (1× használat), azonban ez hosszabb reakcióidőt (2 óra) igényelt, mint a 0,1 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány esetében (0,6 óra, ***51. ábra***). Viszonylag nagy konverziókat (92, illetve 77%) kaptunk az **MP** következő két hidrogénezése során (2–3× használat), de a hidrogénefelvétel leállt ezeken a értékeken 6–7 óra után. Feltehetően ezekben az esetekben a katalizátor nitrogén által okozott mérgeződésének mértéke már elérte azt a küszöbértéket [27], aminek eredményeként az **MP** nem alakult át teljesen. A katalizátor következő visszaforgatásai során (4–6× használat) nagy fokú csökkenések tapasztalhatók a konverziókban, ugyanis csak 51, 29, illetve 17%-os értékeket kaptunk még 7 óra után is.

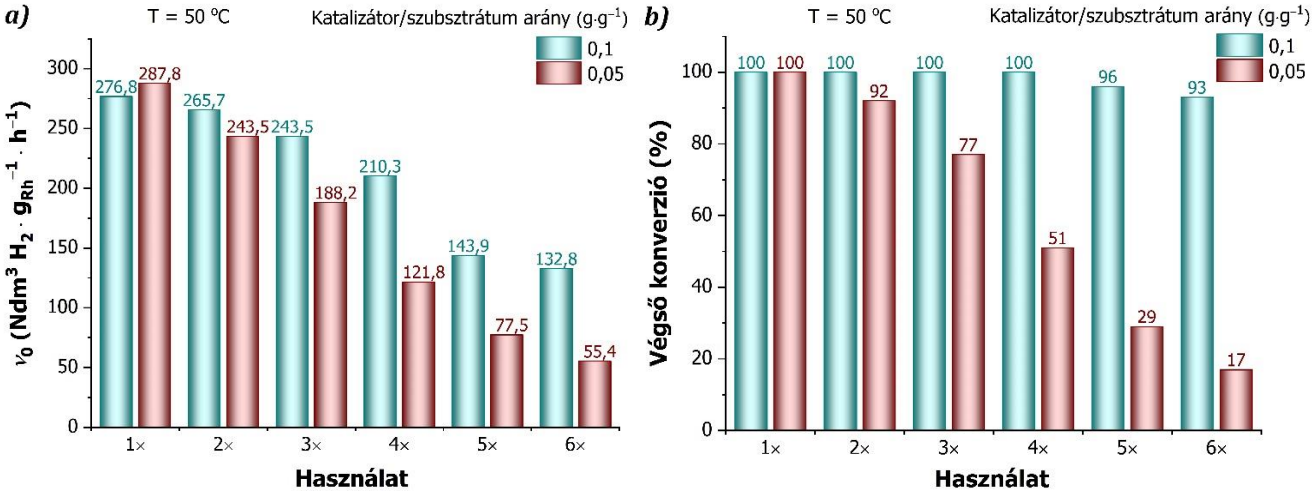


58. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása 5%-os Rh/C katalizátorral, 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 50 cm^3 metanol, 50 °C, 10 bar.

Mindezek alapján elmondható, hogy célszerű egy viszonylag nagyobb katalizátor/szubsztrátum arányt (0,1 $g \cdot g^{-1}$) alkalmazni az **MP** teljes konverziójának eléréséhez 50 °C-on, akár több katalitikus ciklus után, és regenerálatlan 5%-os Rh/C használatakor.

Összehasonlítva az 5%-os aktívszén-hordozós ródiumkatalizátor mennyiségének és visszaforgatásának a kezdeti reakciósebességekre (v_0), valamint a végső konverziókra gyakorolt hatását (***59. ábra***), látható, hogy a v_0 értékek hasonló csökkenést mutattak a katalizátor visszaforgatásának számával növelésével (276,8 → 132,8 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$, illetve 287,8 → 55,4 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$) mind a 0,1 $g \cdot g^{-1}$, mind a 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett (***59a. ábra***). A végső konverziók esetében viszont sokkal jelentősebb különbségek figyelhetők meg (***59b. ábra***). A nagyobb mennyiségű katalizátor (0,1 $g \cdot g^{-1}$ arány) esetében az **MP** teljes átalakulása majdnem minden visszaforgatás során végbement, kivéve az utolsó két alkalmat (96, illetve 93%), míg a 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál sokkal drasztikusabb konverziócsökkenés észlelhető a hatodik használat után (100 → 17%).

Ezek a jelenségek a ródium nitrogén által okozott erős mérgeződésére utalnak a kisebb katalizátormennyiség (0,05 $g \cdot g^{-1}$ arány) alkalmazásakor, még 50 °C-on is, ami sokkal szignifkánsabbá válik az 5%-os Rh/C néhány visszaforgatása után.



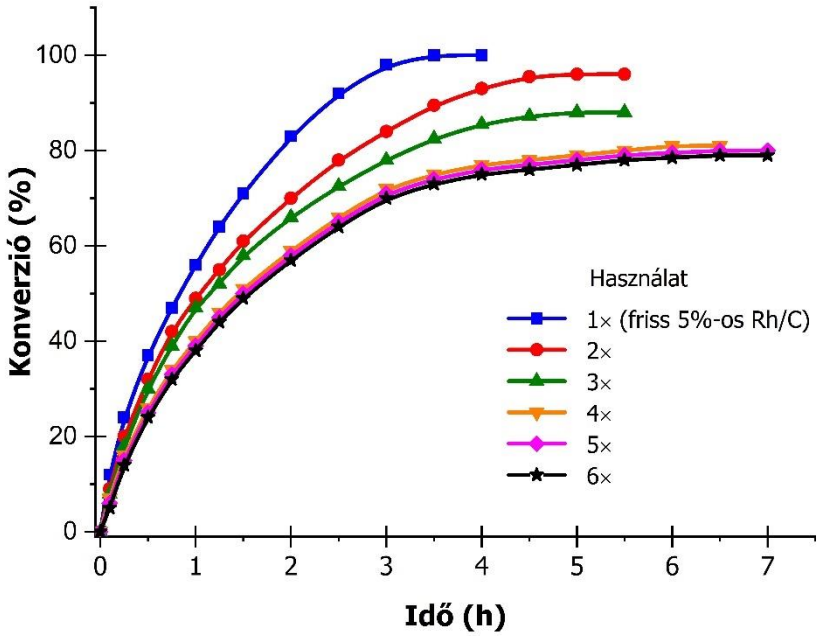
59. ábra. Az 5%-os Rh/C mennyiségének és visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0) (***a***), valamint a végső konverzióra (***b***) az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 50 cm^3 metanol, 50 °C, 10 bar.

5.1.3.5. A visszaforgatott Rh/C katalizátor veszteségének vizsgálata

Nyilvánvaló, hogy a visszaforgatási műveletek (a reaktorból való eltávolítás, szűrés, mosás) során a katalizátorveszteség elkerülhetetlen a legnagyobb gondosság és figyelem ellenére is. Ezért egy olyan sorozatkísérletet is elvégeztünk az 5%-os Rh/C katalizátorral, ahol a használt katalizátort minden egyes hidrogénezési reakció után megszárítottuk, majd a tömegének pontos meghatározása után az 1-metilpirrol mennyiségét is úgy állítottuk be, hogy a katalizátor/szubsztrátum arányt állandó értéken (0,1 $g \cdot g^{-1}$) tartsuk.

Mint az jól látható a ***60. ábrán***, az **MP** hidrogénezésének lefutása 25 °C-on, az 5%-os Rh/C katalizátor első három használatakor nagyon hasonló volt az alapreakcióban tapasztaltakhoz (***50a. ábra***), ugyanis a konverziók csak kis mértékben és fokozatosan csökkentek (100 → 96 → 88%). A következő reakciókban (4–6× használat) azonban sokkal jobb eredményeket kaptunk, mivel minden esetben a végső konverziók 80% körül alakultak, amik szignifikánsan nagyobbak voltak, mint az alapreakcióban elért értékek (72, 41, illetve 35%). A ***10. táblázat*** adataiból kitűnik, hogy a konverziókban a legszembetűnőbb különbségeket akkor figyeltük meg, amikor a használt és megszárított 5%-os Rh/C tömege közel a felére (0,11–0,07 g) csökkent az eredeti mennyiségéhez (0,20 g) képest.

Ezen eredmények alapján megállapítható, hogy célszerű állandó értéken tartani a katalizátor/szubsztrátum arányt a katalizátor visszaforgatása során, azonban ez a használt katalizátor megszárítását igényli. Gyakorlati szempontból azonban ez a módszer sok



60. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása 5%-os Rh/C katalizátorral, állandó (0,1 $g \cdot g^{-1}$) katalizátor/szubsztrátum arány mellett.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar.

problémát felvethet, ugyanis a katalizátor és a szubsztrátum tömegének folytonos változtatása bonyolultabbá teszi vagy akár el is lehetetleníti a hidrogénezési reakciók megvalósíthatóságát ipari és szigorú minőségbiztosítási körülmények között, különösen a gyógyszeripar területén.

10. táblázat
A katalizátorveszteség kontrollálása az 5%-os Rh/C visszaforgatása során az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében

Sor-szám	Katalizátor-használat	Állandó katalizátor/szubsztrátum arány (0,1 $g \cdot g^{-1}$)		Végső konverzió (%)	
		katalizátormennyiség (g)	szubsztrátumtömeg (g)		alapreakció
1.	1× (friss)	0,20	2,0	100	100
2.	2×	0,18	1,8	96	97
3.	3×	0,15	1,5	88	86
4.	4×	0,13	1,3	81	72
5.	5×	0,11	1,1	80	41
6.	6×	0,07	0,7	79	35

Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar.

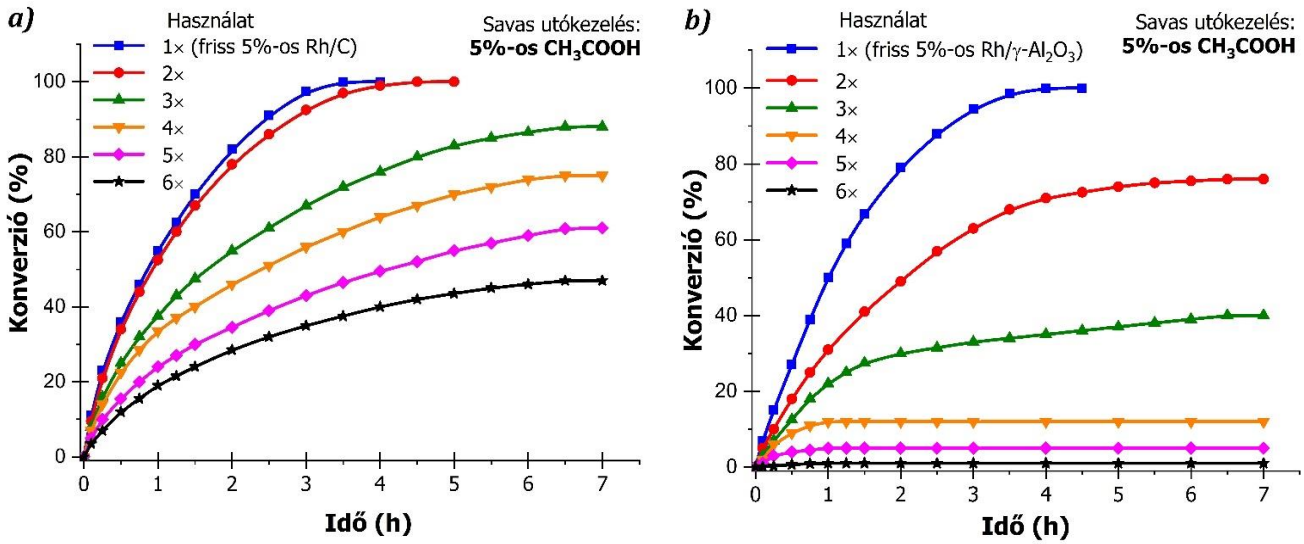
5.1.3.6. A ródiumkatalizátorok savas utókezelése

A termék erősen bázikus karaktere miatt (az 1-metilpirrolidin tercier nitrogénatomja) egy savas utókezelés hatékony lehet a katalizátor dezaktiválódásának elkerülése

érdekében. Mivel nagyon drasztikus csökkenéseket figyeltünk meg mind az aktivitásokban, mind a konverzióértékekben az 5%-os Rh/C és az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 visszaforgatása során 25 °C-on, 0,1 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány mellett (***5.1.3.1. alfejezet***), így a használt katalizátorok ecetsavas utókezelését is vizsgáltuk hasonló módon, mint az 5%-os Ru/C katalizátor esetében (***5.1.2.5. alfejezet***).

A ***61a. ábrán*** feltüntetett konverziógörbék azt mutatják, hogy a használt 5%-os Rh/C katalizátor savas utókezelése nagyobb mértékű átalakításokat eredményezett annak minden egyes visszaforgatásakor (2–6× használat) azokhoz képest, mint amiket az alapreakcióban kaptunk (***50a. ábra***). Az **MP** redukciója még a katalizátor második használata után is teljes volt, ellentétben a savas kezelés nélkül kapott értékkel (97%). A harmadik és negyedik használat során azonban hasonló csökkenéseket figyeltünk meg, mint amikor az 5%-os aktívszén-hordozós ródiumot savas utókezelés nélkül alkalmaztuk, bár némileg jobb eredményeket (88, illetve 75%) értünk el. Végül, az ötödik és hatodik használatkor, jelentősen nagyobb konverzióértékeket kaptunk a savval utókezelt katalizátorral (61, illetve 47%), mint a kezeletlennel (41, illetve 35%).

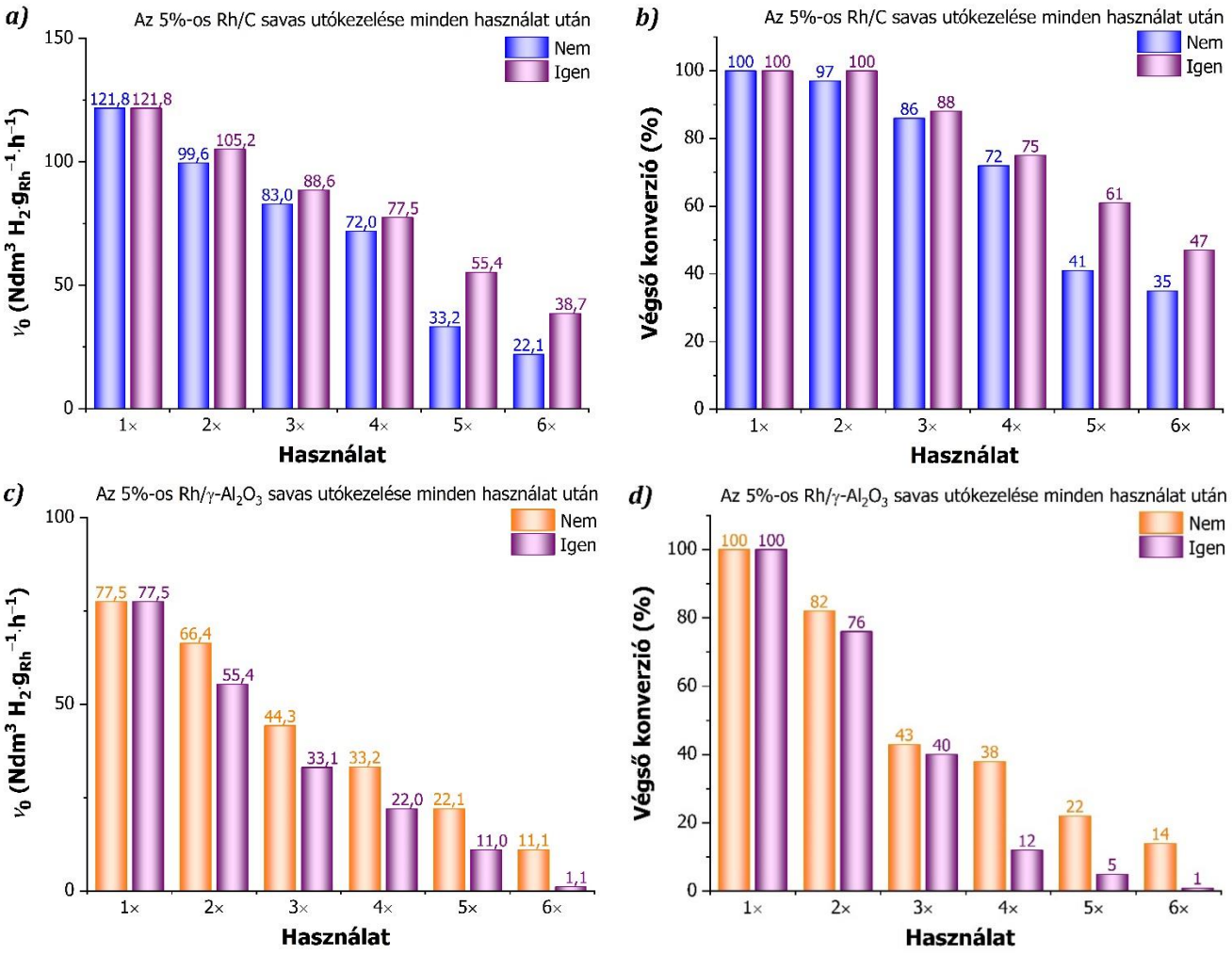
Viszont amikor az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátort utókezeltük az 5%-os ecetsavoldattal az **MP** hidrogénezésében (***61b. ábra***), az szignifikánsan eltérő viselkedést mutatott az 5%-os Rh/C-hez képest. Habár teljes konverzió érhető el a friss 5%-os γ-alumínium-oxid-hordozós ródiumkatalizátorral (1× használat), már az első visszaforgatása során je-



61. ábra. A minden használat utáni ecetsavas kezelés hatása az 5%-os Rh/C (***a***), illetve az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***b***) katalizátor visszaforgatásakor az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar;
savas utókezelés: 2×5 cm^3 5%-os ecetsavoldat, majd 2×10 cm^3 desztillált víz.

lentős csökkenést észleltünk az **MP** átalakulásában (2× használat) a savas utókezelés alkalmazásakor. Ráadásul ez az érték (76%) kisebb volt, mint amit az alapreakcióban (82%) tapasztaltunk (***50b. ábra***). A következő visszaforgatási kísérletekben (3–6× használat) drasztikusan kisebb konverziókat mértünk (40 → 12 → 5 → 1%) a savval utókezelt 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében, mint amiket az alapreakcióban kaptunk (43 → 38 → 22 → 14%) (***50b. ábra***). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a γ-alumínium-oxid hordozó sokkal érzékenyebb a savakra, mint az aktív szén, és ez a kezelés jelentős változásokat idézhet elő az állagában és a szerkezetében egyaránt.

Összehasonlítva az 5%-os Rh/C és az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 savas utókezelésének és visszaforgatásának hatását a kezdeti reakciósebességekre (v_0), valamint a végső konverziókra (***62. ábra***), látható, hogy a v_0 értékek csökkentek az ecetsavval utókezelt 5%-os



62. ábra. A minden használat utáni ecetsavas kezelés és a katalizátor visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0), valamint a végső konverzióra az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében az 5%-os Rh/C (***a***, ***b***), illetve az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***c***, ***d***) esetében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar;
savas utókezelés: 2×5 cm^3 5%-os ecetsavoldat, majd 2×10 cm^3 desztillált víz.

aktívszén-hordozós ródiumkatalizátornál az újrafelhasználások számának növelésével (121,8 → 38,7 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$), azonban ezek nagyobbak voltak minden esetben, mint amiket a kezeletlen katalizátorral kaptunk (121,8 → 22,1 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$) (***62a. ábra***). Ehhez hasonló módon a konverziók is csökkentek (100 → 47%) a savval utókezelt 5%-os Rh/C visszaforgatásakor (2–6× használat), de ezek az értékek szignifikánsan nagyobbak voltak, mint a kezeletlen katalizátorral elért átalakulások (100 → 35%) (***62b. ábra***). Ezzel ellentétben, a savval utókezelt 5%-os γ-alumínium-oxid-hordozós ródiumkatalizátorral végzett hidrogénezésekben gyengébb eredményeket kaptunk, mint amiket az alapreakcióban észleltünk. Mind a kezdeti reakciósebességek (v_0), mind a végső konverziók sokkal kisebbek lettek (***62c–d. ábrák***), különösen az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 harmadik használata után (4–6× használat). Ráadásul az utolsó visszaforgatása során az ecetsavval kezelt katalizátor teljesen dezaktiválódott.

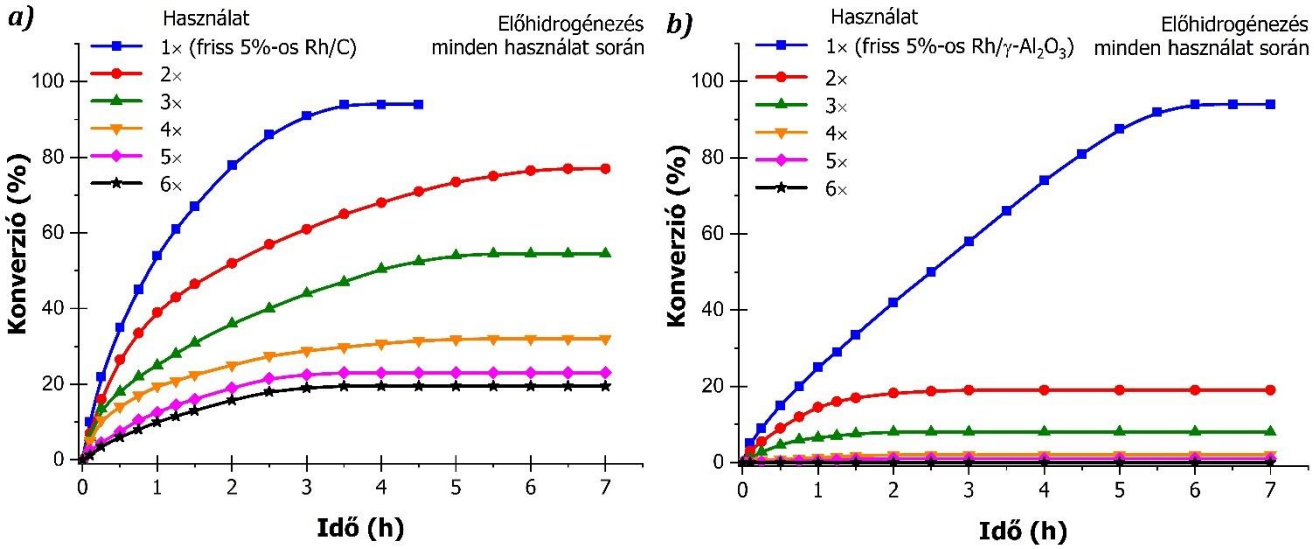
Összegzésként elmondható, hogy bár jobb eredmények érhetők el a savval utókezelt 5%-os Rh/C alkalmazásával ebben a hidrogénezési reakcióban, a ródium nitrogén által okozott erős mérgeződése – hasonlóan a ruténiumhoz – nem kerülhető el annak néhány visszaforgatása után, 25 °C-on és 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál. Azonban az ecetsavval utókezelt 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 sokkal kisebb aktivitást és stabilitást mutatott, mint a kezeletlen, feltehetően a γ-alumínium-oxid hordozó szerkezetében bekövetkezett változások miatt, amiket a híg, vizes savoldat (5%-os CH_3COOH) okozhatott.

5.1.3.7. A katalizátorok előhidrogénezésének hatása

A katalizátor előhidrogénezése egy egyszerű módszer lehet arra, hogy eltávolítsuk a mérgező, nitrogéntartalmú molekulákat a katalitikusan aktív fém (Rh) felületéről, azaz a hidrogén képes lehet arra, hogy leszorítsa a képződő 1-metilpirrolidint a katalizátorról, és visszaállítsa annak eredeti aktivitását.

Az 5%-os Rh/C és az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 minden visszaforgatásakor elvégzett előhidrogénezésének (25 °C, 10 bar, 30 perc) hatását szintén 25 °C-on és 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett tanulmányoztuk az **MP** redukciójában (***63. ábra***).

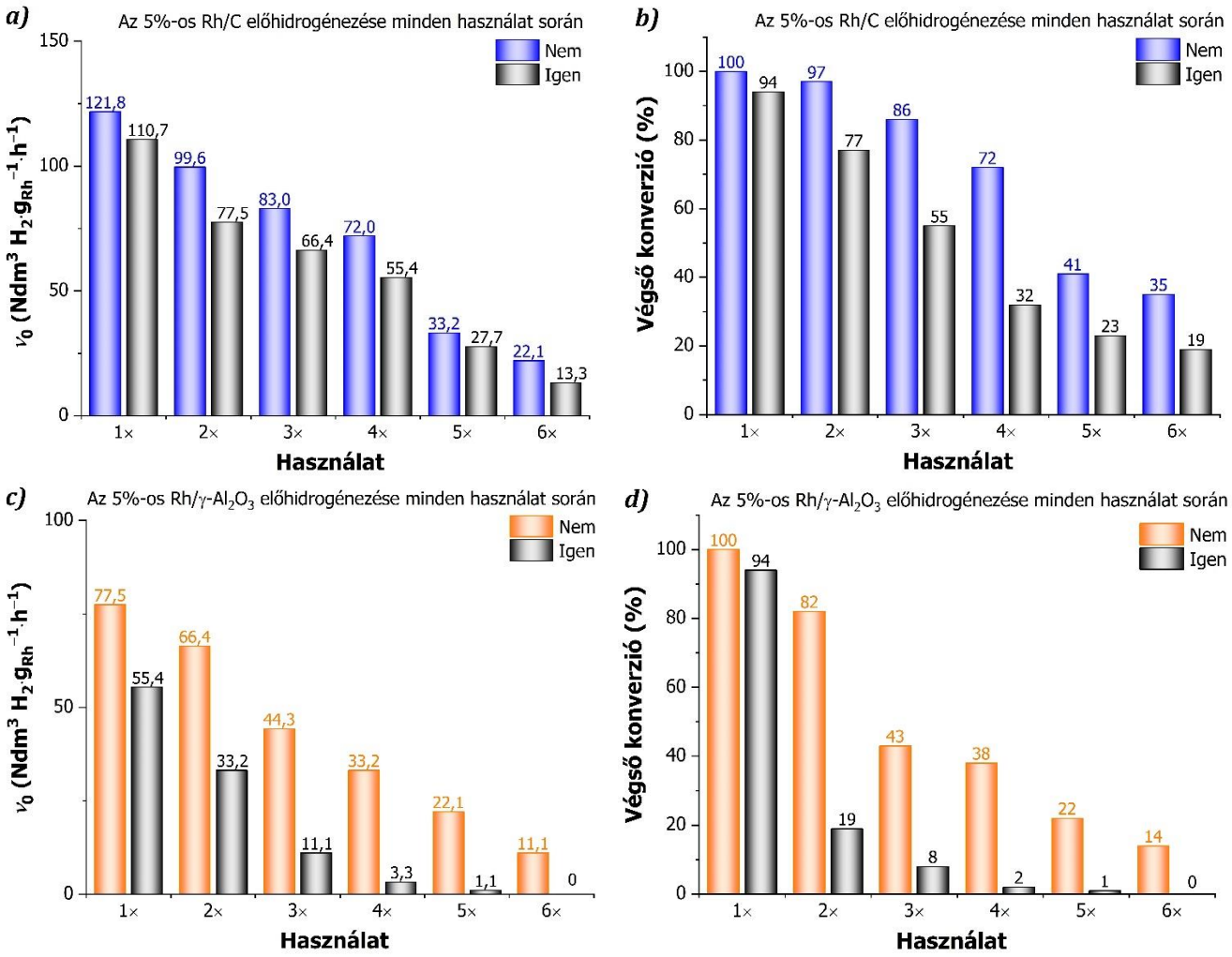
Meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy mindkét előhidrogénezett katalizátor esetében a konverziók már az első használatuk során sem voltak teljesek, a hidrogénfelvételek leálltak az **MP** 94%-os átalakulása után. Az 5%-os Rh/C további visszaforgatásai során (2–6× használat) a konverziók csökkenése sokkal markánsabbá vált (***63a. ábra***), ugyanis az előhidrogénezett 5%-os aktívszén-hordozós ródiumkatalizátor utolsó három használa-



63. ábra. Az 1-metilpirrol (**MP**) átalakítása a minden használat során előhidrogénezett 5%-os Rh/C (***a***), illetve 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***b***) katalizátorral.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar;
előkezelés: 30 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar, 30 perc.

takor kapott értékek (32 → 23 → 19%) mintegy a fele volt azoknak, mint amiket a kezeletlen katalizátor használatakor mértünk (72 → 41 → 35%). Hasonló trend figyelhető meg az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 által katalizált hidrogénezésekben is (***63b. ábra***). Ráadásul ebben az esetben, már a katalizátor harmadik használata után, gyakorlatilag nem alakult át az **MP** (2 → 1 → 0%) még 7 óra után sem, ami jól jelzi, hogy ez a γ-alumínium-oxid-hordozós ródiumkatalizátor nagyon érzékeny az előkezelése során alkalmazott hidrogénnel kialakult kölcsönhatásokra. Ez a drasztikus aktivitáscsökkenés feltehetően a ródium nanorészecskék szerkezetében (pl. méretükben) bekövetkezett változásoknak köszönhető, amit ennek az alfejezetnek a végén tárgyalok részletesebben.

Összehasonlítva az 5%-os Rh/C, illetve az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 előhidrogénezésének és visszaforgatásának hatását a kezdeti reakciósebességekre (v_0), valamint a végső konverziókra (***64. ábra***), megfigyelhető, hogy a v_0 értékek folyamatosan csökkentek – hasonlóan az alapreakcióhoz – az előhidrogénezett 5%-os Rh/C újrafelhasználásának növelésével (110,7 → 13,3 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$), de ezek szigfikánsabban kisebbek voltak, mint amiket a kezeletlen katalizátorral kaptunk (121,8 → 22,1 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$) (***64a. ábra***). Ezzel analóg módon, a konverziók szintén csökkentek (94 → 19%) a hidrogénnel előkezelt 5%-os Rh/C visszaforgatásakor (1–6× használat), és ezek az értékek szintén jelentősen kisebbek lettek, mint az alapreakcióban kapott eredmények (100 → 35%) (***64b. ábra***). Sokkal drasztikusabb változások érzékelhetők az előhidrogénezett 5%-os γ-alumínium-



64. ábra. A minden használat során alkalmazott előhidrogénezés és a katalizátor visszaforgatásának hatása a kezdeti reakciósebességre (v_0), valamint a végső konverzióra az 1-metilpirrol (**MP**) hidrogénezésében az 5%-os Rh/C (***a***, ***b***), illetve az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (***c***, ***d***) esetében.
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,2 g katalizátor, 50 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar;
előkezelés: 30 cm^3 metanol, 25 °C, 10 bar, 30 perc.

oxid-hordozós ródiumkatalizátor alkalmazásakor (***64c–d. ábra***), mivel mind a kezdeti reakciósebességek (v_0), mind a konverziók jelentős mértékben kisebbekké váltak már a második(!) használatakor (55,4 → 33,2 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$, illetve 94 → 19%). Ráadásul a hatodik, azaz az utolsó visszaforgatása során teljesen dezaktiválódott a hidrogénnel előkezelt 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 (v_0 = 0 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Rh}^{-1} \cdot h^{-1}$, illetve nulla konverzió).

Mindezek alapján megállapítható, hogy ezeknek a hordozós ródiumkatalizátoroknak a mérgeződése nemhogy nem kerülhető el az előhidrogénezésükkel, de ráadásul még az aktivititásuk is szignifikánsan csökken ennek a kezelésnek a hatására.

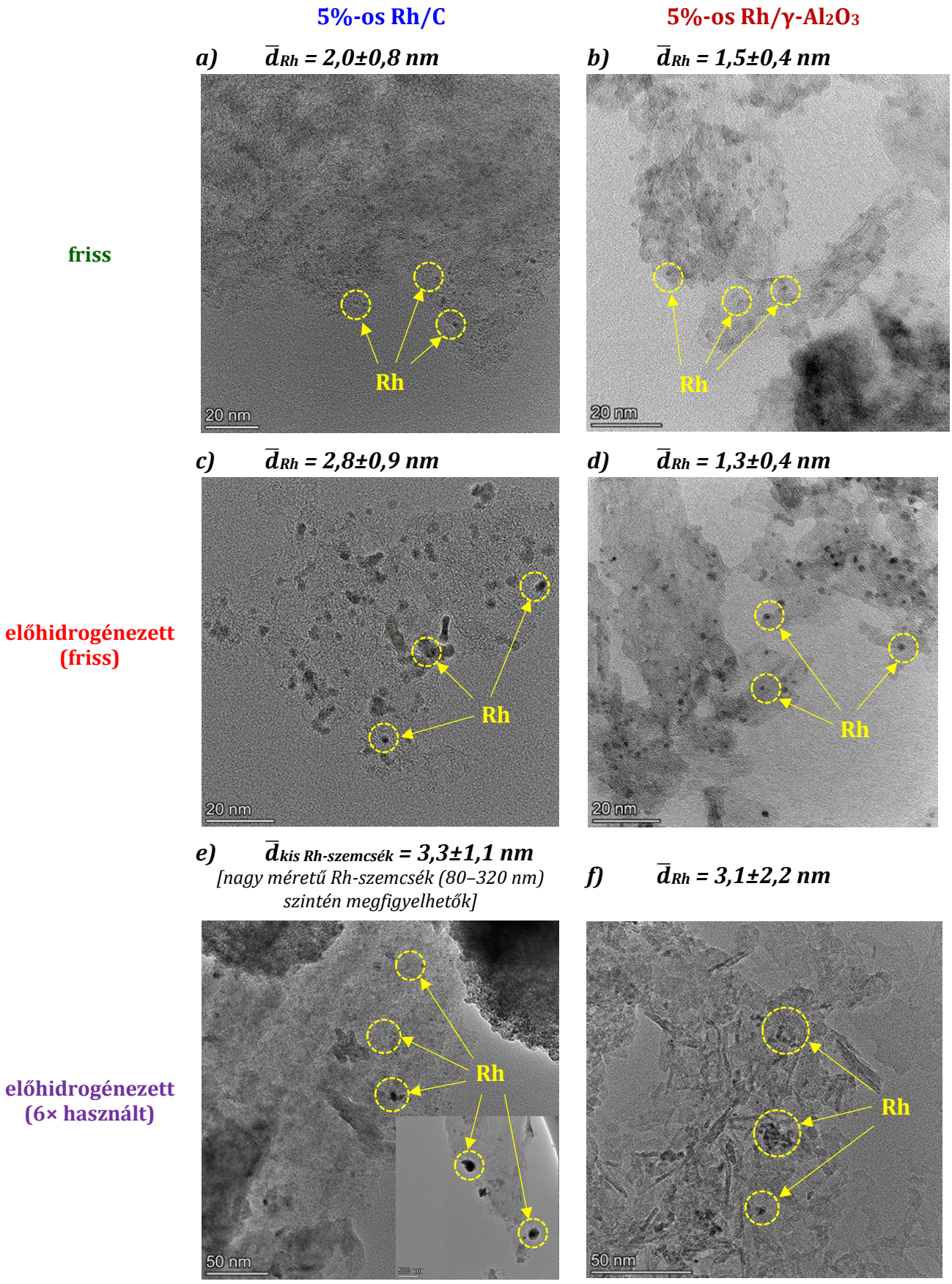
Annak érdekében, hogy tisztázzuk a kezeletlen és az előhidrogénezett, különböző hordozókra (aktív szén, γ-alumínium-oxid) felvitt Rh-katalizátoroknál megfigyelt különb-

ségeket a friss vagy a 6× használt formájukban, a morfológiájukat transzmissziós elektronmikroszkópiás (TEM) módszerrel (***65. ábra***), míg a diszperzitásukat O_2- és H_2-kemiszorpciós mérésekkel tanulmányoztuk.

Mint az jól látható a ***65a–b. ábrákon***, mindkét friss katalizátor kis és homodiszperz ródiumrészecskéket tartalmazott (néhány sárga körökkel kiemelve), amiknek az átlagos mérete ~2,0 nm volt az 5%-os Rh/C katalizátorban, míg az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében ~1,5 nm-nek adódott ez az érték. A friss katalizátorok előhidrogénezése után az aktívszén-hordozós ródiumnál az elsődleges Rh-részecskék mérete némileg nőtt (~2,8 nm), azonban az aggregátumai is megfigyelhetők voltak (***65c. ábra***). A ródium diszperzitása viszont sokkal stabilabbnak bizonyult a γ-alumínium-oxid hordozón, feltehetően a nagyobb felületi sűrűségű savas helyeknek, valamint az erősebb fém-hordozó kölcsönhatásnak köszönhetően, bár a fajlagos felülete lényegesen kisebb. Az átlagos részecskeátmérő (~1,3 nm) és a méreteloszlás gyakorlatilag ugyanolyan maradt (***65d. ábra***), mint a kezeletlen katalizátor esetében. Így az előhidrogénezett 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 kisebb aktivitása nem magyarázható a ródiumrészecskék szintereződésével. Feltehetően a termékmolekulák (**MPD**) és az előhidrogénezett és fémes Rh-szemcsék között egy erősebb adszorpciós kölcsönhatás alakult ki, ami nagyobb mértékben blokkolta a katalitikusan aktív helyeket. Másrészről viszont, az aktív szénre felvitt ródium esetében annak felületének csökkenése – a mintegy 40%-os részecskeméret-növekedésnek köszönhetően – okozhatta a kisebb aktivitást az alapreakcióban elértekhez képest. Így elmondható, hogy az előhidrogénezés nem olyan nagy mértékben növelte az aktív szénre felvitt ródium mérgeződését, mint a γ-alumínium-oxid-hordozós katalizátor esetében.

A többszörösen használt (6×) és előhidrogénezett katalizátorok morfológiája viszont szignifikánsan megváltozott (***65e–f. ábrák***), ugyanis heterodiszperz Rh-részecskéket lehetett megfigyelni ezekben az esetekben. Az 5%-os Rh/C-nál jól látható (***65e. ábra***), hogy az átlagosan 3,3±1,1 nm-es átmérőjű Rh-részecskék (néha több is aggregálódott) mellett számos nagyon nagy ródiumszemcse (80–320 nm) is megjelent. Az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében szintén nőtt az átlagos szemcseméret ($\bar{d}_{Rh}$ = 3,1±2,2 nm), és Rh-részecskék laza csoportosulásokat képeztek (***65f. ábra***), de nagyon nagy fémszemcséket nem detektáltunk.

A ródiumfelület hozzáférhetőségét O_2-, illetve H_2-titrálásos mérésekkel vizsgáltuk. Ez a katalizátorok viszonylag magas hőmérsékletű (350 °C), bár rövid előkezelését igényli, hogy a szennyezőket eltávolítsuk a felületükről. Ez a ródium nanorészecskék szintere-



65. ábra. Az 5%-os Rh/C, illetve 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorok TEM-felvételei és átlagos szemcseátmérői friss (***a***, ***b***), friss és előhidrogénezett (***c***, ***d***), valamint 6× használt és előhidrogénezett (***e***, ***f***) formákban.

ződését okozhatja, azonban az alacsonyabb hőmérsékletű előkezelés kisebb diszperzitás-értékeket eredményez. Sajnos az 5%-os Rh/C mintánál az átlagos részecskeméret növekedését figyeltük meg 2,0±0,8 nm-ről (friss minta, ***65a. ábra***) 2,3±0,6 nm-re, ráadásul nagy ródiumszemcsék is megjelentek, valamint az elfogyasztott O_2- és H_2-gáz mennyisége is kisebb volt, mint egy 120 °C-os hidrogénes előkezelés után. Mindezek miatt az aktívszén-hordozós mintákat nem lehetett megbízhatóan mérni, így eltekintettünk ettől a továbbiakban. Mindazonáltal, az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében a 350 °C-os előkezelés és az O_2-, illetve H_2-titrálásos mérések után a ródiumrészecskék átlagos átmérője nem változott szignifikánsan, ugyanis 1,3±0,4 nm-nek adódott, ami gyakorlatilag megegyezett a TEM-felvételekből kapott 1,5±0,4 nm értékkel (friss minta, ***65b. ábra***). Így a különböző állapotú γ-alumínium-oxid-hordozós katalizátorokban összehasonlítható a ródiumfelület hozzáférhetősége az O_2-, illetve H_2-titrálásos mérések alkalmazásával. A ***11. táblázat*** adataiból kitűnik, hogy a friss 5%-os Rh/γ-Al_2O_3-nak és annak előhidrogénezett formájának a diszperzitása egyforma maradt (0,38), azonban a 6× használt és előhidrogénezett katalizátornál egy nagy mértékű csökkenés (0,04-re) figyelhető meg, ami összhangban van a TEM-felvételekből kapott információkkal.

Mindezen eredmények alapján elmondható, hogy a friss 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében az előhidrogénezés dezaktiváló hatása nem magyarázható a hozzáférhető ródiumfelület csökkenésével (sem szintereződéssel, sem bármilyen szennyező blokkoló hatásával). Az 5%-os Rh/C-nél viszont az előhidrogénezésnek köszönhető szintereződés magyarázhatja a friss katalizátornál megfigyelt nagyobb mértékű dezaktiválódást. A többszöri használat után a részecskék igen jelentős szintereződése volt kimutatható mind az aktív szénre, mind a γ-alumínium-oxidra felvitt ródium esetében, azonban az aktív helyek mérgeződése is domináns szerepet játszhat a drasztikus aktivitáscsökkenésben.

11. táblázat

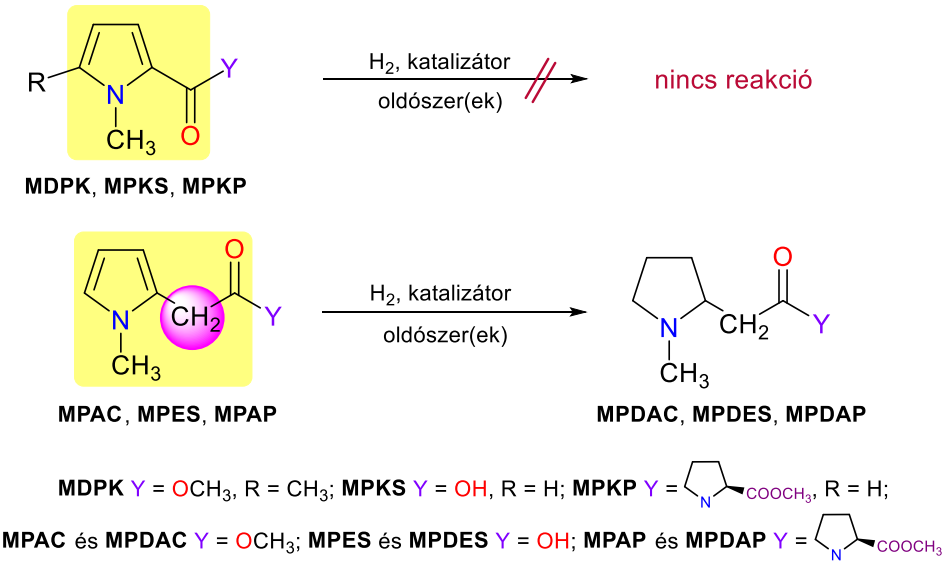
Az 5%-os γ-alumínium-oxid-hordozós ródiumkatalizátor diszperzitása kezeletlen (friss) vagy előhidrogénezett formában

Sorszám	Az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 formája	Diszperzitás (–)
1.	kezeletlen (friss)	0,38
2.[a]	előhidrogénezett (friss)	0,38
3.[a]	előhidrogénezett (6× használt)	0,04

[a] *Előhidrogénezés*: 25 °C, 10 bar, 30 perc.

5.1.4. Katalitikusan nem hidrogénezhető pirrolok

A pirrolok folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezésének további szisztematikus vizsgálatakor – váratlanul és meglepő módon – azt találtuk [D4], hogy néhány képviselőjük, úgymint a metil-(1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-karboxilát) (**MDPK**), az 1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonsav (**MPKS**) és a metil-[*N*-(1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonil)-L-prolinát] (**MPKP**), nem alakítható át a megfelelő pirrolidinszármazékká (***66. ábra***). Ezen pirrolvegyületek közös jellemzője, hogy a pirrolgyűrű 2-es helyzetében egy-egy karboxil-, észter- vagy amidfunkciós-csoport található.



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

Amint az a ***12. táblázat*** adataiból kitűnik, egyik esetben sem valósult meg a kiindulási anyagok hidrogéneződése sem hordozós nemesfém katalizátorokon (Pd/C, Ru/C, Rh/C), sem Raney®-nikkelen, még erélyes reakciókörülmények között (100 bar, 130 °C), valamint nagy katalizátor/szubsztrátum arányok (0,2–1,0 $g \cdot g^{-1}$) mellett, sőt savas adalék (pl. kénsav) jelenlétben sem. Ezek a sikertelen kísérletek azért voltak váratlanok, mert a pirrolok szakirodalmában nem találhatók utalások hasonló esetekre.

Mindazonáltal, korábban sikeresen oldottuk meg az **MDPK**, az **MPKS** és az **MPKP** jelű vegyületekhez nagyon hasonló szerkezetű metil-[2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)-acetát] (**MPAC**), 2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)ecetsav (**MPES**) és metil-{*N*-[2-(1'-metil-1'*H*-pirrol-2'-il)acetil]-L-prolinát} (**MPAP**) átalakítását a megfelelő pirrolidinekké (**MPDAC**, **MPDES**, **MPDAP**) teljes konverzióval, 25 °C-on és 6 bar nyomáson (***66. ábra***) [26,35]. Amint az jól megfigyelhető, a szerkezetük csak egy metiléncsoporttal (**–CH₂–**) tér el egymástól a pirrol-

12. táblázat

Sikertelen kísérletek az 1-metil-1*H*-pirrol-2-karbonsav (**MPKS**) és két származékának (**MDPK**, **MPKP**) hidrogénezésére aktívszén-hordozós nemesfém vagy Raney®-nikkel katalizátorokkal

Sor-szám	Pirrolok	Katalizátor	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Nyomás (bar)	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (h)
1.	**MDPK**	10%-os Pd/C	0,3	6	80	12,0
2.	**MDPK**	5%-os Rh/C	0,2	6	80	8,0
3.	**MDPK**	5%-os Ru/C	0,2	6	80	14,0
4.	**MDPK**	5%-os Rh/C	0,1	30	80	8,0
5.	**MDPK**	Raney®-Ni	1,0	80	130	6,0
6.[a]	**MPKS**	10%-os Pd/C	0,3	10	80	10,0
7.[a]	**MPKS**	5%-os Rh/C	0,2	6	80	8,0
8.[a]	**MPKS**	5%-os Ru/C	0,2	6	80	8,0
9.	**MPKP**	5%-os Rh/C	0,1	50	100	7,0
10.	**MPKP**	5%-os Ru/C	0,3	20	100	6,0
11.	**MPKP**	10%-os Pd/C	0,3	50	120	9,0
12.	**MPKP**	Raney®-Ni	1,0	100	130	6,0
13.[b]	**MPKP**	10%-os Pd/C	0,2	30	80	8,0

Reakciókörülmények: 10,0 g szubsztrátum, 200 cm^3 metanol.
[a] 100 cm^3 metanol és 100 cm^3 víz.
[b] Előhidrogénezett katalizátor, adalék: 5,0 g (1,0 ekv.) cc. H_2SO_4.

gyűrű 2-es pozíciójában levő oldalláncban, ugyanis a katalitikusan nem hidrogénezhető vegyületekben a karboxil-, az észter- vagy az amidcsoport közvetlenül kapcsolódik a pirrolgyűrűhöz, míg a katalitikusan hidrogénezhetőekben egy metilénhídon keresztül. Mindazonáltal igen figyelemre méltó, hogy ez a kis szerkezeti különbség milyen drasztikus változást okoz ezen pirrolszármazékok heterogén katalitikus hidrogénezési reakcióiban.

A megfigyelt különbségek tisztázására kvantumkémiai számításokkal meghatároztuk a reakciók energiaprofiljait az aktiválási szabadentalpiák ($G^{\#}$) és a szabadentalpia-változások (ΔG) felhasználásával a *Gaussian* programcsomag [380] és a PM3 szemiempirikus módszer [377] alkalmazásával. A kapott eredmények azt mutatják (***13. táblázat***), hogy ezek a hidrogénezések nagyon kis energiagáttal ($G^{\#}$ = 0–7,7 $kJ \cdot mol^{-1}$) játszódnak le, valamint a ΔG értékek minden esetben nagyon negatívak (–136,7 és –171,0 $kJ \cdot mol^{-1}$ közöttiek), ezért az összes hidrogénezési reakciónak végbe kellene mennie, nemcsak az **MPAC**-, az **MPES**- és az **MPAP**-jelű vegyületek redukciójának. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy feltehetően a szubsztrátumok eltérő adszorpciós tulajdonságai játszanak kulcsszerepet ezekben a hidrogénezésekben.

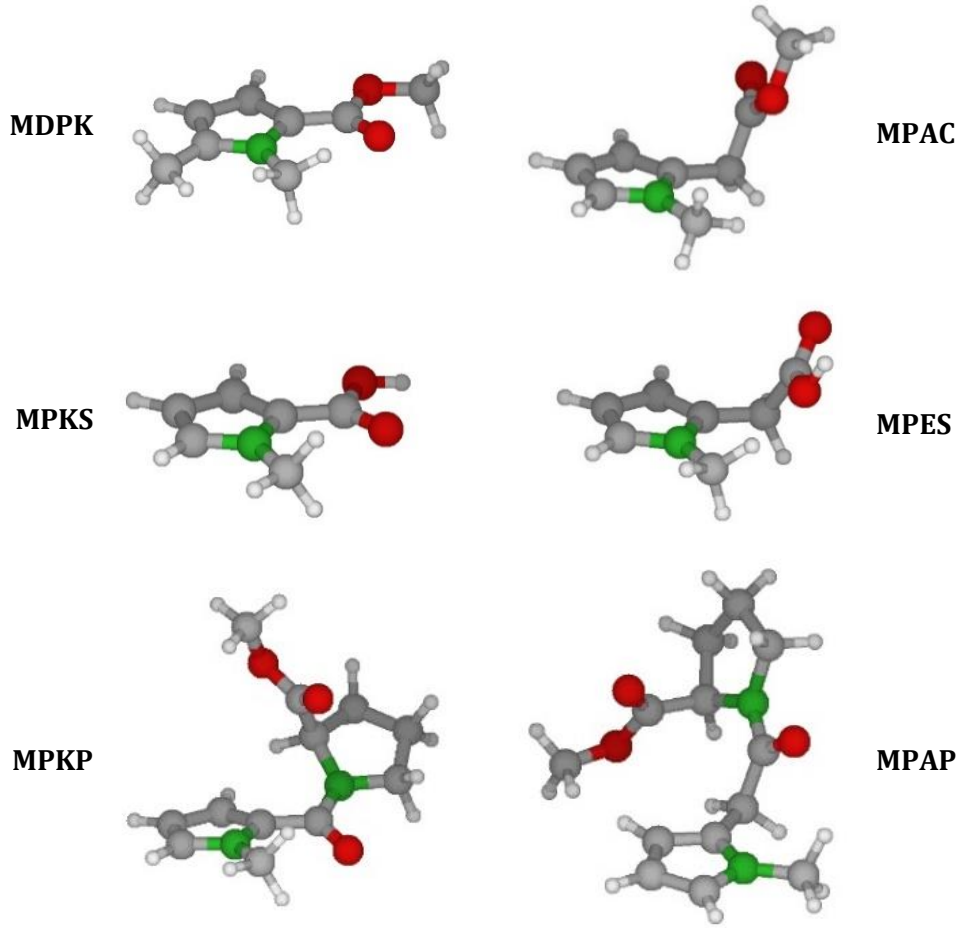
13. táblázat

Számított aktiválási szabadentalpiák ($G^{\#}$) és szabadentalpia-változások (ΔG) néhány pirrolvegyület (**MDPK**, **MPKS**, **MPKP**, **MPAC**, **MPES**, **MPAP**) hidrogénezésében

Sorszám	Pirrolok	$G^{\#}$ (kJ·mol^{-1})	ΔG (kJ·mol^{-1})
1.	**MDPK**	6,0	–136,7
2.	**MPAC**	3,9	–159,7
3.	**MPKS**	7,7	–152,3
4.	**MPES**	0	–171,0
5.	**MPKP**	0	–149,8
6.	**MPAP**	2,1	–157,2

Kvantumkémai számítások: PM3-módszer.

Ennek felderítéséhez molekulamechanikai számításokat is végeztünk, hogy megkapjuk ezen pirrolvegyületek (**MDPK**, **MPKS**, **MPKP**, **MPAC**, **MPES** és **MPAP**) energetikailag legstabilabb konformerjeit (***67. ábra***). Mint az jól látható, a katalitikusan nem hidrogé-



67. ábra. Az **MDPK**-, **MPKS**-, **MPKP**-, **MPAC**-, **MPES**- és **MPAP**-jelű pirrolszármazékok minimális energiájú konformerei.

nezhető molekulákban (**MDPK**, **MPKS**, **MPKP**) a pirrolgyűrű és a karbonsav-, az észter- vagy az amidfunkciós-csoportok gyakorlatilag egy síkban helyezkednek el, így egyszerre adszorbeálódhatnak a nitrogén- és oxigéntartalmú specieszek a katalitikusan aktív fém felületén. Ezzel ellentétben, a katalitikusan hidrogénezhető vegyületeknél (**MPAC**, **MPES**, **MPAP**) az oldallánc a pirrolgyűrű síkja felett helyezkedik el, így ezek a molekulák főként a pirrolgyűrűjükkel adszorbeálódhatnak.

Ezeknek a szerkezeti különbségeknek köszönhetően az **MDPK**-, az **MPKS**- és az **MPKP**-jelű vegyületek nagyon erősen kötődhetnek a katalizátor aktív komponensének felületéhez, és így nem képesek deszorbeálódni onnan, ezzel gátolva a hidrogénezési reakció folyamatát.

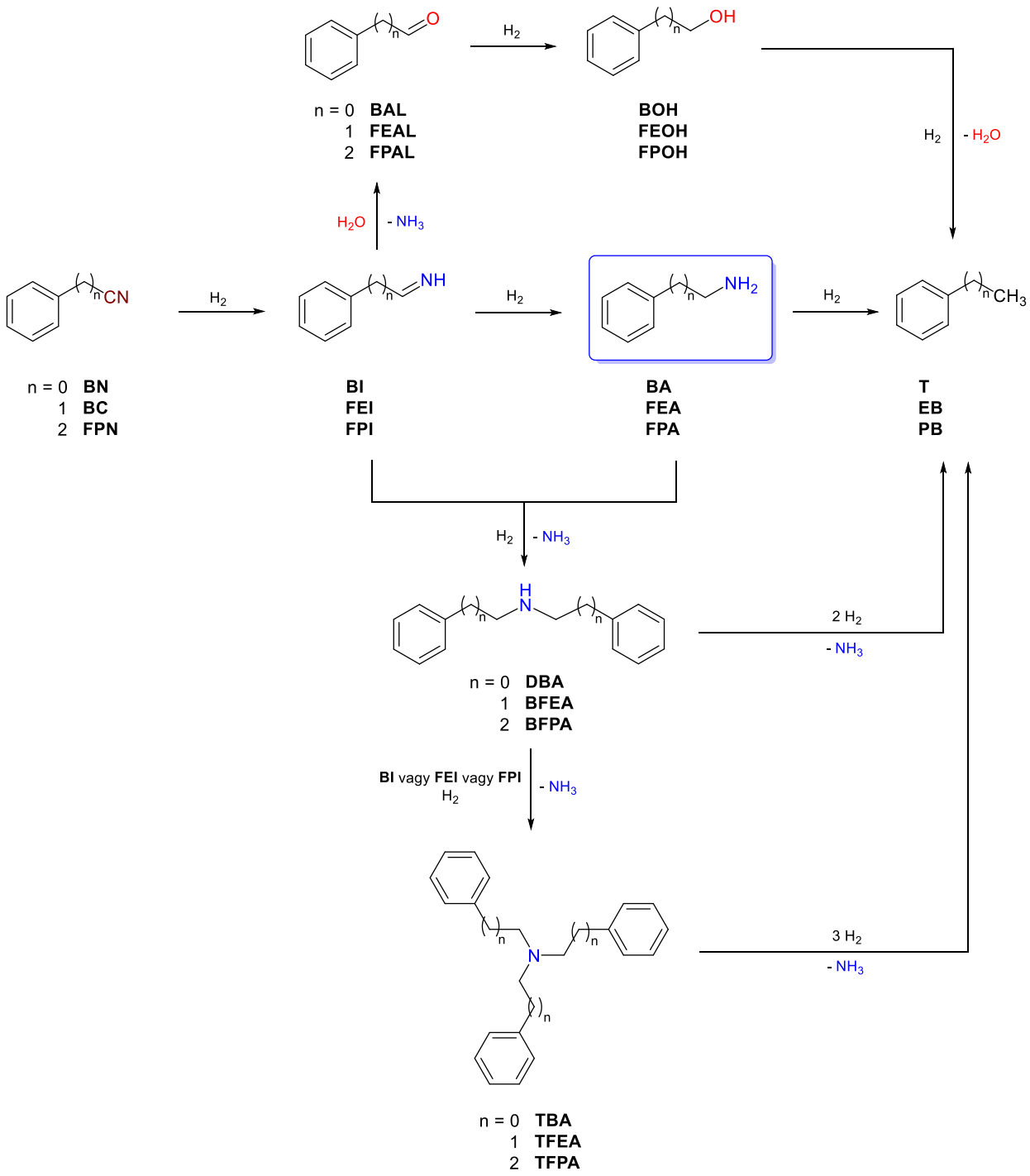
5.2. Nitrilek kemoszelektív hidrogénezése primer aminokká

5.2.1. A benzonitril és homológ vegyületeinek Pd-katalizált átalakítása

Mint azt az irodalmi áttekintésben (***2.2.1. alfejezet***) részletesen ismertettem, a nitrilcsoport hidrogénezése primer aminokká viszonylag egyszerűen megoldható, azonban a reakció szelektivitása lecsökkenhet a mellékreakcióban képződő magasabb rendű (szekunder, tercier) aminok képződése miatt. Jellemzően a katalitikusan akív fém kémiai tulajdonságának van kiemelt szerepe a termékösszetételre, azonban a szekunder vagy tercier aminok képződése visszaszorítható, ha a hidrogénezést ammóniafelesleg jelenlétében vagy megfelelő bázis (pl. NaOH, LiOH) hozzáadásával végzik. Bár a jó eredmények eléréséhez legalább 5–6× mennyiségű ammónia szükséges, ez főként Raney®-nikkel esetében bizonyult hatékonynak. Palládium- vagy platinakatalizátorok alkalmazásakor viszont, még 5 ekvivalens NH_3 jelenlétében is, szekunder vagy tercier aminok a főtermékek.

Az általunk kifejlesztett új, Pd-katalizált eljárás [D5–D7] lényeges elemei az egymással nem elegyedő oldószerpárok (pl. víz/diklórmetán), valamint egy savas karakterű adalék alkalmazása, ami sót képez a bázikus primer aminnal, és a vizes fázisban maradva megakadályozza annak továbbalakulását szekunder vagy tercier aminná. Erre a célra főként nátrium-dihidrogén-foszfátot (NaH_2PO_4) alkalmaztunk, aminek a másik előnye, hogy a közepes savassága miatt (pH = 3,5) nem okoz szerkezeti károsodást az autokláv fém alkatrészeiben. Továbbá az egyszerű termékkinyerési módszernek köszönhetően a primer aminokat nagy tisztasággal (>99%) kaptuk meg, bármilyen tisztítási eljárás (pl. desztilláció) nélkül.

A benzonitril (**BN**) és homológjai [benzil-cianid (**BC**), 3-fenilpropionitril (**FPN**)] hidrogénezésének lehetséges reakcióútjait, az intermediereket, valamint a termékeket a ***68. ábra*** szemlélteti. A primer aminok [benzil-amin (**BA**), 2-feniletil-amin (**FEA**), 3-fenil-propil-amin (**FPA**)], képződése imin-intermediereken keresztül megy végbe, úgymint benzaldimin (**BI**), 2-feniletil-imin (**FEI**), illetve 3-fenilpropil-imin (**FPI**). Azonban szekunder aminok, dibenzil-amin (**DBA**), bisz(2-feniletil)-amin (**BFEA**), bisz(3-fenilpropil)-amin



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

(**BFPA**) is képződhetnek a megfelelő nitrilek (**BN**, **BC**, **FPN**) és iminek (**BI**, **FEI**, **FPI**) kondenzációs reakciójában, ammóniaelimináció mellett. Az iminek (**BI**, **FEI**, **FPI**) a szekunder aminokkal (**DBA**, **BFEA**, **BFPA**) szintén továbbreagálhatnak, ami tercier aminokat, tribenzil-amint (**TBA**), trisz(2-feniletil)-amint (**TFEA**), illetve trisz(3-fenilpropil)-amint (**TFPA**) eredményezhet. Ezekből a primer, szekunder és tercier aminokból egy következő hidrogenolitikus lépésben, savas reakciókörülmények között, toluol (**T**), etilbenzol (**EB**) vagy propilbenzol (**PB**) is keletkezhet, szintén NH_3-képződés mellett.

Mindazonáltal, víz jelenlétében további mellékreakciók is felléphetnek, ugyanis az iminek (**BI**, **FEI**, **FPI**) reakcióba léphetnek vele, és ammónia kilépése közben aldehideket, úgymint benzaldehidet (**BAL**), fenilacetaldehidet (**FEAL**), illetve 3-fenilpropanalt (**FPAL**) képezhetnek, amelyek a megfelelő alkoholokká [benzil-alkohol (**BOH**), 2-feniletán-1-ol (**FEOH**), illetve 3-fenilpropán-1-ol (**FPOH**)] redukálódhatnak, amikből egy következő hidrogenolitikus lépés során szintén szénhidrogének (**T**, **EB**, **PB**) keletkezhetnek.

5.2.1.1. A benzonitril hidrogénezése palládiummal

Először a benzonitril (**BN**) hidrogénezésében (***68. ábra***) vizsgáltuk a reakcióparaméterek hatását, hogy meghatározzuk a maximális konverzió, termelés és a primer aminra vonatkozó szelektivitás eléréséhez szükséges optimális körülményeket [D5].

a) A savas adalék mennyiségének hatása

A savas adalékként alkalmazott nátrium-dihidrogén-foszfát (NaH_2PO_4) mennyiségének a hatását 10%-os Pd/C katalizátor jelenlétében, víz/diklórmetán oldószerekben, 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 30 °C-on és 6 bar nyomáson a ***14. táblázat*** mutatja be.

Mint az jól látható, a NaH_2PO_4/**BN**-arány növelése (1,0 → 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$) mind a benzil-amin (**BA**) preparált termelésére (83 → 88%), mind a **BA**-ra vonatkozó szelektivitásra (88 → 93%) kedvező hatást gyakorolt. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a ***67. ábrán*** feltüntetett mellékreakciók aránya csökkent. Ezt megerősítik a hidrogénfelvételi görbék (***69. ábra***) is, ugyanis kevesebb hidrogén is elegendő volt a **BN** teljes redukciójára a nagyobb NaH_2PO_4/**BN**-mólaránynál (2,0), mint a kisebbek (1,0 vagy 1,5) esetében. Ráadásul 2 ekvimoláris mennyiségű NaH_2PO_4 jelenlétében már dibenzil-amin (**DBA**) képződését sem detektáltuk a gázkromatográfiás elemzések során, azaz a nem teljes **BA**-szelektivitás (93%) kizárólag a hidrogenolitikus reakcióban képződő toluolnak (**T**) volt köszönhető. Általánosan jellemző még erre a hidrogénezési módszerünkre, hogy ezen reakció-

14. táblázat

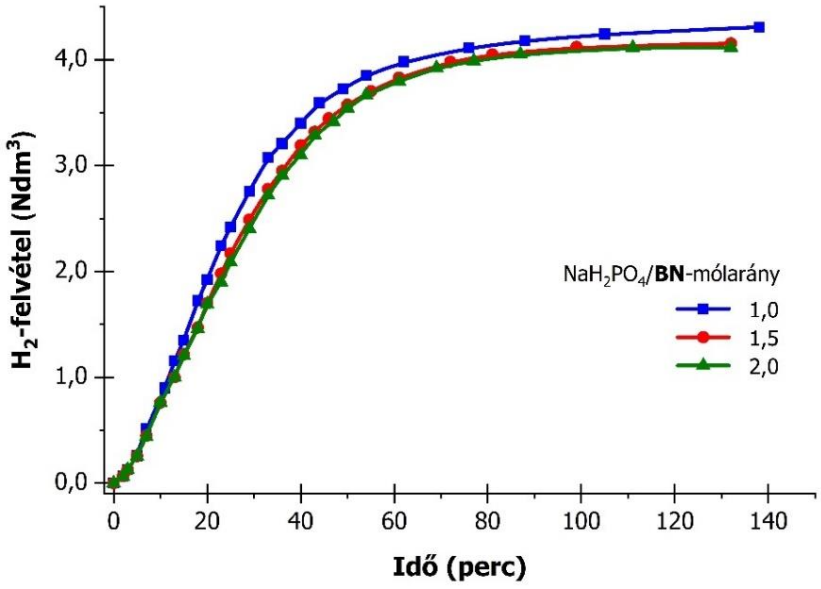
A NaH_2PO_4 mennyiségének hatása a benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	NaH_2PO_4/**BN**-arány (mol·mol^{-1})	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (min)	Preparált termelés (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·g_{Pd}^{-1}·min^{-1})
1.	1,0	138	83	88	1,13
2.	1,5	132	86	91	1,00
3.	2,0	132	88	93	0,93

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 1,0 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 30 °C, 6 bar.

körülmények között, hasonlóan a nitrilcsoport nikkelkatalizált redukciójához [87], tribenzil-amin (**TBA**) keletkezése sem észlelhető. Habár a kezdeti reakciósebességek (v_0) csökkentek (1,13 → 0,93 Ndm^3 H_2·g_{Pd}^{-1}·min^{-1}) a savas adalék/nitrilvegyület mólarányának növelésével (1,0 → 2,0), a hidrogénezések gyakorlatilag ugyanannyi reakcióidő után váltak teljessé (132–138 perc).

Ezen eredmények alapján megállapítható, hogy a benzonitril hidrogénezése során legalább két ekvimoláris mennyiségű, közepesen savas jellegű adalék (NaH_2PO_4) szükséges a nagy primeramin-szelektivitás (>90%) eléréséhez.



69. ábra. A benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezése különböző mennyiségű NaH_2PO_4 jelenlétében.

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 1,0 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 30 °C, 6 bar.

b) A 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségének hatásvizsgálata

A 10%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátor (Selcat Q) mennyiségének ha-

tásvizsgálatakor azt találtuk, hogy a benzonitril (**BN**) redukciója 2 ekvimoláris mennyiségű NaH_2PO_4 jelenlétében, víz/diklórmetán oldószerkeverékben, 30 °C-on és 6 bar nyomáson, 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett gyors volt, és 2,2 óra után teljessé vált (***15. táblázat***). Kisebb mennyiségeknél (0,07, 0,05, 0,03, illetve 0,02 $g \cdot g^{-1}$ arány) szintén 100%-os konverziót értünk el, de ez hosszabb reakcióidőt igényelt (3,0–12,0 óra). Mindazonáltal, mind a szelektivitási (93–95%), mind a preparált termelési értékek (88–90%) gyakorlatilag megegyeztek minden katalizátormennyiség esetében, azaz ez utóbbinak a változása csak a **BN**-hidrogénezés sebességére volt hatással, amit jól jelez a v_0 értékek fokozatos csökkenése is (0,93 → 0,85 → 0,69 → 0,57 → 0,46 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$).

Mivel ezek a katalizátor/szubsztrátum arányok (0,01–0,1 $g \cdot g^{-1}$) megfelelnek a vegyiparban általában alkalmazottaknak [400], elmondható, hogy ez a 10%-os Pd/C katalizátor ipari méretekben is gazdaságosan használható.

15. táblázat

A katalizátor (10%-os Pd/C) mennyiségének hatása a benzonitril (**BN**) hidrogénezésére

Sorszám	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Preparált termelés (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	0,1	2,2	88	93	0,93
2.	0,07	3,0	89	94	0,85
3.	0,05	4,4	90	95	0,69
4.	0,03	7,5	90	95	0,57
5.	0,02	12,0	88	93	0,46

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

c) A szerves oldószerek hatása

Mint az jól ismert [401,402], az oldószereknek jelentős hatása lehet a katalitikus hidrogénezési reakciók sebességére, valamint szelektivitására. A **BN** redukciója során – 10%-os Pd/C katalizátorral, víz és különböző szerves oldószerek keverékében, 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány és 2,0 NaH_2PO_4/**BN**-mólarány mellett, valamint 30 °C-on és 6 bar nyomáson – elért eredményeket a ***16. táblázat*** tartalmazza.

Látható, hogy hexán/víz oldószerelegyben a benzonitril hidrogénezése nagyon gyorsan lejátszódott (1,5 óra), azonban a preparált termelés (85%) és a benzil-aminra vonatkozó szelektivitás (90%) szignifikánsan kisebbek lettek, mint a diklórmetán/vízben elért eredmények (90, illetve 95%). Toluol/víz elegyben a reakció szintén gyorsabb volt,

16. táblázat

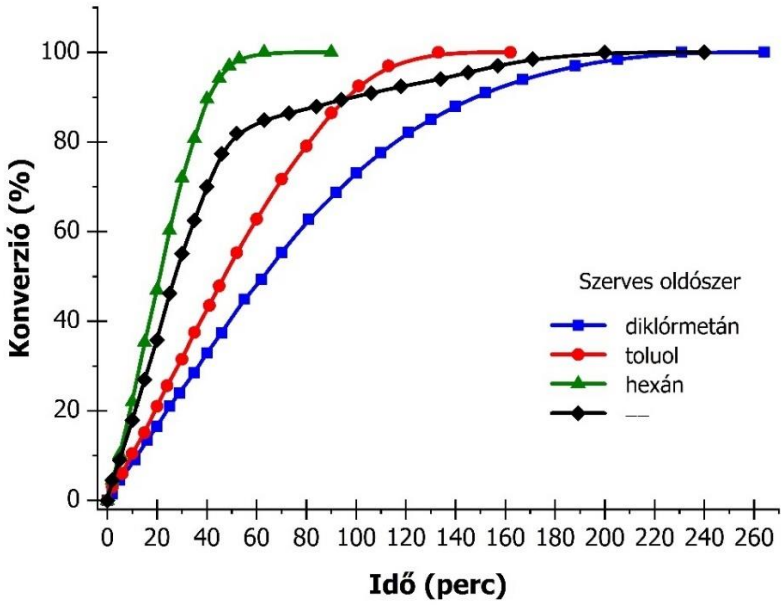
A szerves oldószerek hatása a benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Szerves oldószer	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Preparált termelés (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	diklórmetán	4,4	90	95	0,69
2.	toluol	2,7	87	92	0,92
3.	hexán	1,5	85	90	2,04
4.	—	4,0	85	90	1,53

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

mint diklórmetán és víz keverékében, de mind a preparált termelés, mind a **BA**-szelektivitás csökkent kissé (90 → 87%, valamint 95 → 92%). Csak vízben a redukció kezdetben gyors volt (***70. ábra***), de mintegy 80%-os konverzió elérése után a hidrogénfelvétel sebessége erősen visszaesett a reakcióelegy állagának változása miatt, ugyanis a katalizátor agglomerálódott a szubsztrátummal, és kivált az üvegből készült autokláv falára. Ennek következtében a reakcióidő is jelentősen megnőtt, és a hidrogénfelvétel végpontjának megállapítása is nehézkesebbé vált.

Mindezek alapján megállapítható, hogy célszerű egy vízzel nem elegyedő szerves oldószer alkalmazása ebben a hidrogénezési eljárásban. A vizsgált oldószerek közül a di-



70. ábra. A benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezése víz és különböző szerves oldószerek keverékében.

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

klórmetán adta a legjobb eredményeket a primeramin-szelektivitásra és a preparált termelésre vonatkozóan.

d) A Pd-katalizátor hordozójának hatása

A különböző hordozókra felvitt Pd-katalizátorok tanulmányozásakor az találtuk, hogy az aktívszén-hordozósak (10%-os, illetve 5%-os Pd/C) teljesen átalakították a benzonitrilt 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazásával, diklórmetán/vízben, 2 ekvimoláris mennyiségű NaH_2PO_4 jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson (***17. táblázat***), míg az 5%-os Pd/TiO_2 vagy az 5%-os Pd/γ-Al_2O_3 esetében csak 75%-os, illetve 52%-os konverziót értünk le, még hosszabb reakcióidők (12,5–14,0 óra) után is. Bár jelentős különbség volt az adott katalizátorok aktivitásában (v_0 = 0,10–0,77 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$), ami a diszperzitásbeli különbségekkel (***2. táblázat***), valamint a hordozók szignifikánsan eltérő fajlagos felületével magyarázható, mindegyik hordozós Pd-katalizátor nagy primeramin-szelektivitást (≥90%) mutatott az adott reakciókörülmények között.

Ezek az eredmények azt támasztják alá, hogy a palládiumfém önmagában az egyik legfontosabb tényező, ami meghatározza a benzil-aminra vonatkozó szelektivitás mértékét ebben a hidrogénezésben, míg a hordozók (aktív szén, titán-dioxid vagy γ-alumínium-oxid) csak ezen palládiumkatalizátorok aktivitását befolyásolják.

17. táblázat

A benzonitril (**BN**) hidrogénezése különböző hordozókra felvitt Pd-katalizátorokkal

Sor-szám	Katalizátor	Katalizátor/ szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Reakció-idő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	10%-os Pd/C	0,05	4,4	100	90	95	0,69
2.	5%-os Pd/C	0,05	7,5	100	89	94	0,77
3.	5%-os Pd/TiO_2	0,1	12,5	75	67	94	0,15
4.	5%-os Pd/γ-Al_2O_3	0,1	14,0	50	43	90	0,10

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

e) A nyomás hatása

A hidrogénnyomás csökkentésekor (6 → 4 → 2 bar) azt tapasztaltuk, hogy a **BN** redukciójakor mind a preparált termelések (90 → 87 → 85%), mind a benzil-aminra vonatkozó szelektivitások (95 → 92 → 90%) csak némileg csökkentek (***18. táblázat***) 10%-os Pd/C katalizátoron, víz/diklórmetán keverékében, 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum

18. táblázat

A nyomás hatása a benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Nyomás (bar)	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Preparált termelés (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	6	4,4	90	95	0,69
2.	4	5,0	87	92	0,64
3.	2	6,5	85	90	0,51

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C.

arány és 2,0 NaH_2PO_4/**BN**-mólarány mellett, 30 °C-on. Azonban a teljes konverzióhoz szükséges reakcióidők ezzel egyidejűleg hosszabbakká váltak (4,4 → 5,0 → 6,5 óra). Nagyobb nyomásértékek (>6 bar) hatását nem vizsgáltuk, mert ez a tartomány megfelel annak, amit a finomkémiai iparban is jellemzően használnak a folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezési reakciókban.

Összegzésként megállapítható, hogy a legjobb eredményeket 6 bar nyomás alkalmazásakor értük el a benzonitril Pd-katalizált hidrogénezésében, míg kisebb értékeknél (4 vagy 2 bar) a preparált termelések és a primeramin-szelektivitások is enyhén kisebbek lettek.

f) A hőmérséklet hatása

A hőmérséklet hatását a **BN** konverziójára és a hidrogénezésének sebességére, valamint a primeramin-szelektivitásra 10%-os Pd/C katalizátoron, diklórmetán/víz oldószerekben, 0,05 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$ NaH_2PO_4 jelenlétében, 6 bar nyomáson a ***19. táblázat*** tartalmazza.

Amint az várható volt, a reakcióhőmérséklet 30-ról 60 °C-ra való emelése a kezdeti reakciósebességek (v_0) jelentős növekedésével járt (0,69 → 2,32 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$), viszont a **BA**-ra vonatkozó szelektivitás jelentősen csökkent (95 → 80%). Mindez a 60 °C-on lényegesen nagyobb mennyiségben képződő toluol (**T**) miatt következett be, azaz a ***68. ábrán*** feltüntetett hidrogenolitikus reakciólépés aránya szignifikánsan megnőtt.

A ***71. ábra*** a kezdeti reakciósebességek logaritmusát (ln v_0) mutatja be a hőmérséklet reciprokának (1/T) függvényében, azaz ennek a hidrogénezésnek az *Arrhenius*-féle összefüggését. Jó látható, hogy az *Arrhenius*-görbe két részre osztható, úgymint „**A**–**X**” és „**B**–**X**”. Ez utóbbi egyenes meredekségéből számított aktiválási energia (E_a) 49,8 $kJ \cdot mol^{-1}$-nak adódott, míg a másik szakaszból az E_a értékére 5,2 $kJ \cdot mol^{-1}$-t kaptunk. Ezek az ered-

19. táblázat

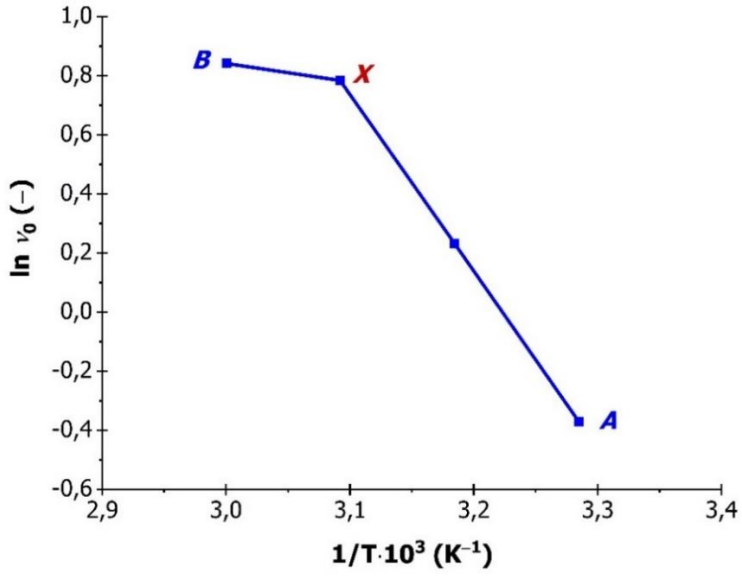
A benzonitril (**BN**) palládiumkatalizált hidrogénezése különböző hőmérsékleteken

Sor-szám	Hőmérséklet (°C)	Hőmérséklet (K)	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Preparált termelés (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm³ $H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	31,3	304,4	4,4	90	95	0,69
2.	40,9	314,0	3,2	84	89	1,26
3.	50,3	323,4	2,5	78	83	2,19
4.	60,2	333,3	2,3	75	80	2,32

Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 mol·mol^{-1}, 6 bar.

mények azt jelentik, hogy az alacsonyabb hőmérsékleti tartományban (50 °C alatt) a **BN** palládiumkatalizált hidrogénezésében a sebességmeghatározó lépés maga a felületi kémiai reakció, mivel a számított E_a meghaladja a 25 kJ·mol^{-1} értéket, míg 50 °C felett ez a redukció diffúziógátoltá vált. Ezek a megfigyelések azzal a jól ismert ténnyel magyarázhatók, hogy az anyagátadás sebességét a hőmérséklet kevésbé befolyásolja, mint a kémai reakcióét, azaz a diffúziós gátlás megjelenése elkerülhető alacsonyabb hőmérsékleteken [403,404].

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a benzonitril Pd-katalizált hidrogénezését célszerű 30 C-on végrehajtani, hogy a legnagyobb **BA**-szelektivitást és preparált termelést érjük el, valamint a reakciót kinetikus kontroll alatt tartsuk.



71. ábra. A benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezését leíró *Arrhenius*-féle összefüggés.
Reakciókörülmények: 10,0 g (0,097 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 mol·mol^{-1}, 6 bar.

5.2.1.2. A benzil-cianid redukciója palládiumon

Az új hidrogénezési módszerünk kiterjeszthetőségének szisztematikus vizsgálata során ezután a benzil-cianid (**BC**) redukcióját tanulmányoztuk [D6], aminek a célterméke a 2-feniletil-amin (**FEA**) volt (***68. ábra***). Bár a **BC** csak egy metiléncsoporttal tér el a benzonitriltől, az átalakítása során számos eltérést tapasztaltunk a **BN** hidrogénezése során kapott eredményeinkhez képest.

a) A NaH_2PO_4 mennyiségének hatása

Először szintén a savas adalék (NaH_2PO_4) mennyiségének hatását vizsgáltuk 10%-os Pd/C katalizátoron, víz és diklórmetán oldószerek keverékében, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 30–40 °C-on és 6 bar nyomáson (***20. táblázat***).

Mint látható, 2 ekvimoláris NaH_2PO_4 jelenlétében és 30 °C-on, ami optimálisnak bizonyult a benzonitril hidrogénezésében a nagy primeramin-szelektivitás (>90%) eléréséhez (***5.3.1.1. alfejezet***, *a) pont*), még 7 órás reakcióidő után is csak 92% volt a **BC** konverziója, ráadásul mind a preparált termelés, mind a **FEA**-ra vonatkozó szelektivitás gyenge lett (24, illetve 29%). Mindazonáltal, a hőmérsékletet némileg megemelve (40 °C), már közel teljes átalakulást (98%) értünk el ugyanolyan reakciókörülmények között, azonban a **FEA**-t továbbra is csak kis preparált termeléssel (30%) és szelektivitással (35%) kaptuk meg. Az analitikai vizsgálatok (GC, GC–MS) alapján kiderült, hogy a gyenge primeramin-szelektivitást a nagy mennyiségben (60,0–64,4%) képződött tercier amin melléktermék, a trisz(2-feniletil)-amin (**TFEA**) okozta. A savas adalék mennyiségét 4,0 vagy 6,0 ekvimolárisra növelve mind a **FEA** preparált termelése, mind a **FEA**-szelektivitás növekedett (35 → 40%, illetve 40 → 45%). Mivel a szelektivitás és preparált termelés értékei egyformák lettek mind a 4,0, mind a 6,0 NaH_2PO_4/**BC**-mólarányoknál, így elegendő 4 ekvimolá-

20. táblázat

A NaH_2PO_4 mennyiségének hatása a benzil-cianid (**BC**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sorszám	NaH_2PO_4/**BC**-arány ($mol \cdot mol^{-1}$)	Hőmérséklet (°C)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	**FEA**-ra vontakozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	2,0	30	92	24	29	0,06
		40	98	30	35	0,10
2.	4,0	40	99	40	45	0,11
3.	6,0	40	99	40	45	0,09

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

ris savas adalékot alkalmazni ennél a hidrogénezési reakciónál. Az is megfigyelhető továbbá, hogy 40 °C-on minden esetben a **BC** konverziója gyakorlatilag teljes volt 7,0 óra után, valamint a kezdeti reakciósebességi értékek (v_0) is majdnem ugyanazok voltak (0,09–0,11 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$), azaz nincs szignifikáns különbség ezen hidrogenezési reakciók lefutásában a különböző NaH_2PO_4/**BC**-mólarányok mellett.

Ezen eredményeink alapján megállapítható, hogy a **BC** hidrogénezését legalább 4,0 ekvimoláris mennyiségű savas adalék jelenlétében célszerű megvalósítani, hogy közepes primeramin-szelektivitást (45%) érjünk el.

b) A szerves oldószerek effektusa

A **BC** redukciója során kapott eredményeket – 10%-os Pd/C katalizátorral, víz és különböző szerves oldószerek keverékében, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány és 4,0 NaH_2PO_4/**BC**-mólarány mellett, valamint 40 °C-on és 6 bar nyomáson – a ***21. táblázat*** mutatja be.

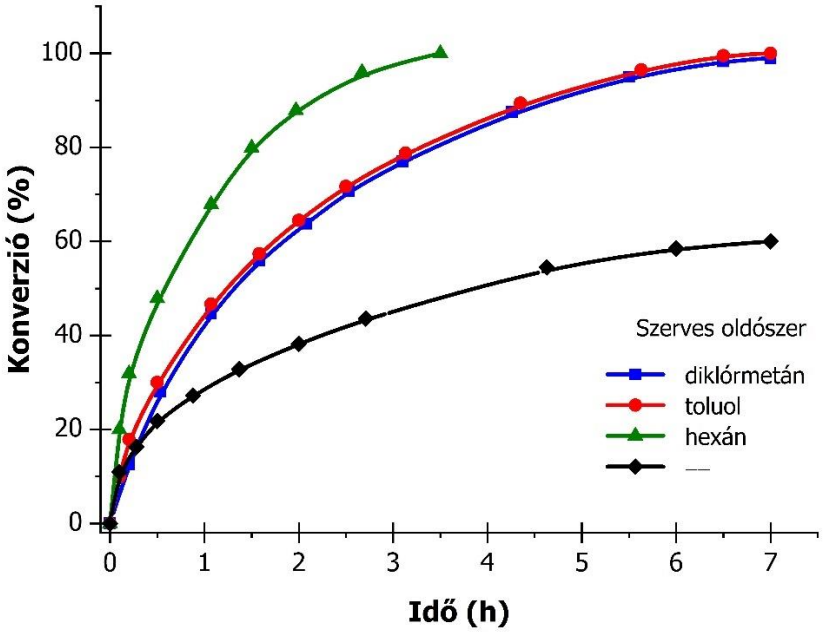
Hexán/víz oldószerkeverékben a **BC** hidrogénezése gyorsan lejátszódott (3,5 óra) már 30 °C-on is, azonban a preparált termelés (15%) és a **FEA**-ra vonatkozó szelektivitás (20%) jelentősen kisebbekké váltak, mint a diklórmetán/víz esetében (40, illetve 45%). Toluol és víz keverékének használatakor a reakció szintén gyorsabb volt már 30 °C-on (v_0 = 0,19 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$), mint diklórmetán/vízben (0,11 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$), de mind a preparált termelés, mind a **FEA**-szelektivitás lényegesen lecsökkent (40 → 32%, valamint 45 → 37%). Csak vízben, amint az a ***72 ábrán*** jól látható, a reakció gyorsan elindult, azonban a hidrogénfelvétel erősen lelassult miután a **BC** konverziója elérte a 10–15%-ot. Ez, hasonlóan a benzonitril hidrogénezéséhez (***5.2.1.1. alfejezet, c) pont***), a reakcióelegy állagának változása miatt következett be, ugyanis a katalizátor agglomerálódott

21. táblázat

A benzil-cianid (**BC**) Pd-katalizált hidrogénezése víz és különféle szerves oldószerek keverékében

Sorszám	Szerves oldószer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	**FEA**-ra vontakozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	diklórmetán	7,0	99	40	45	0,11
2.[a]	toluol	7,0	100	32	37	0,19
3.[a]	hexán	3,5	100	15	20	0,60
4.	—	7,0	60	4	9	0,17

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 6 bar, 40 °C.
[a] 30 °C.



72. ábra. A benzil-cianid (**BC**) palládiumkatalizált hidrogénezése víz és különböző szerves oldószerek keverékében.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 40 °C, 6 bar.

a szubsztrátummal (**BC**), és ez a konglomerátum kivált az üvegből készült autokláv falára. Ráadásul mind a 7,0 óra alatt elért konverzió (60%), mind a **FEA**-ra vonatkozó szelektivitás (9%), mind a preparált termelés (4%) – figyelembe véve az összes eredményt – a legrosszabbak lettek a nagy mennyiségben (>90%) képződött **TFEA** miatt.

Eredményeink alapján elmondható, hogy ebben a hidrogénezési reakcióban is célszerű egy vízzel nem elegyedő szerves oldószer alkalmazása. A vizsgált oldószerek közül – hasonlóan a benzonitril Pd-katalizált redukciójához – a diklórmetán nyújtotta a legjobb, bár közepesnek számító, primeramin-szelektivitási és preparált termelési értékeket.

c) A különféle savas adalékok hatása

Mivel a 2-feniletil-amin (pK_b = 4,17) egy erősebb szerves bázis, mint a benzil-amin (pK_b = 4,63) [405], a **BC** redukcióját savasabb reakciókörülmények (pH < 2) között is elvégeztük. Az erősebben savas adalékoknak (H_2SO_4, HCl, H_3PO_4) a **BC** konverziójára és a **FEA** szelektivitására gyakorolt hatását 10%-os Pd/C katalizátorral, víz/diklórmetán oldószerkeverékben, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum és 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$ savas adalék/**BC**-arány mellett, valamint 40 °C-on és 6 bar nyomáson tanulmányoztuk (***22. táblázat***).

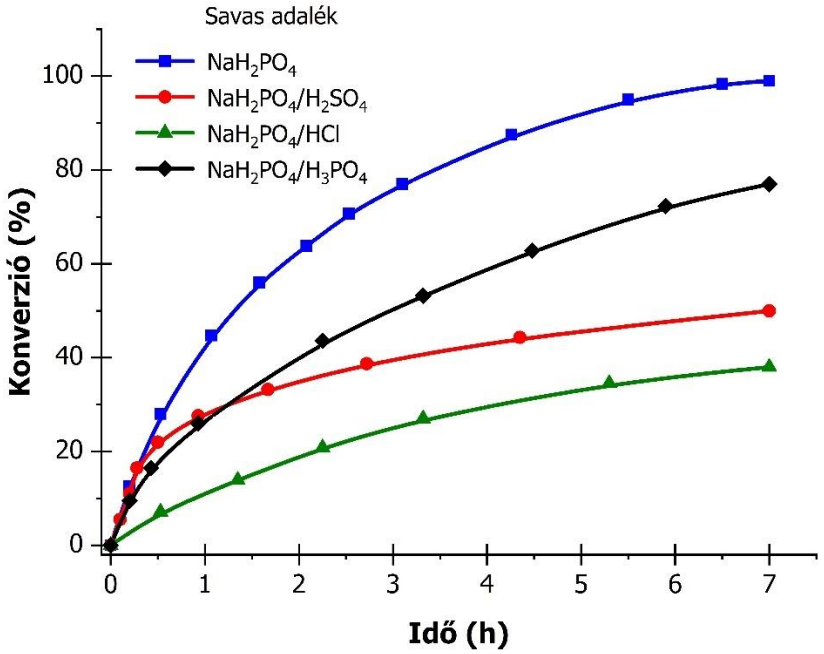
Habár nagyobb **FEA**-szelektivitást kaptunk a NaH_2PO_4 és a kénsav vagy sósav 1/1 mólarányú elegyének alkalmazásakor (55, illetve 52%), mint amikor a nátrium-dihidro-

22. táblázat
A különféle savas adalékok hatása a benzil-cianid (**BC**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Savas adalék/**BC**-arány (mol·mol^{-1})	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	**FEA**-ra vontakozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·g_{Pd}^{-1}·min^{-1})
1.	4,0 NaH_2PO_4	99	40	45	0,11
2.	2,0 NaH_2PO_4/2,0 H_2SO_4	50	25	55	0,10
3.	2,0 NaH_2PO_4/2,0 HCl	38	18	52	0,02
4.	2,0 NaH_2PO_4/2,0 H_3PO_4	77	25	38	0,06

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 40 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

gén-foszfátot önmagában használtuk (45%), a **BC** konverziója sokkal kisebb lett (38–50%), és az átalakulása is lassabbá vált az erősen savas adalékok jelenlétében (***73. ábra***). Ortofoszforsav hozzáadásakor szintén kisebb lett mind a preparált termelés (25%), mind a **FEA**-ra vonatkozó szelektivitás (38%), mint a nélküle végrehajott reakcióban (40, illetve 45%), ráadásul a **BC** konverziója sem volt teljes (77%). Feltehetően ezek a gyengébb primeramin-termelések további mellékreakcióknak, mint például a nitrilcsoport hidrolízise karbonsavvá, voltak köszönhetőek, amik az erős ásványi savak jelenlétének tulajdoníthatók. A legkisebb kezdeti reakciósebességet (v_0 = 0,02 Ndm^3 H_2·g_{Pd}^{-1}·min^{-1}) sósav alkalma-



73. ábra. A benzil-cianid (**BC**) Pd-katalizált hidrogénezése különféle savas adalékok jelenlétében.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, savas adalék/**BC**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 40 °C, 6 bar.

zásakor figyeltük meg, ami azzal a jól ismert ténnyel magyarázható, hogy a kloridionok jobban mérgezik a palládiumot, mint a szulfát- vagy foszfátionok [10].

Összegzésként elmondható, hogy a benzil-cianid hidrogénezésében a legjobb eredményeket a NaH_2PO_4 önmagában való alkalmazása adta, míg az erősebben savas adalékok (H_2SO_4, HCl, H_3PO_4) használata során a **FEA** preparált termelése és a **BC** konverziója sokkal rosszabbá vált.

d) Az aktívszén-hordozós Pd-katalizátor mennyiségének hatása

A 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q) mennyiségének hatásvizsgálatakor azt találtuk (***13. táblázat***), hogy a benzil-cianid redukciója 4 ekvimoláris mennyiségű NaH_2PO_4 jelenlétében, víz és diklórmetán oldószerek keverékében, 40 °C-on és 6 bar nyomáson, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett viszonylag gyors volt, és 7,0 óra után gyakorlatilag teljessé vált. Kisebb katalizátormennyiségek (0,2 és 0,1 $g \cdot g^{-1}$) esetében a **BC** konverziója szintén közel volt a 100%-hoz, de ezek a hidrogénezések hosszabb reakcióidőket (10,0–14,0 óra) igényeltek. Egyúttal a csökkenő katalizátormennyiségekhez csökkenő preparált termelések (40 → 31 → 30%) és **FEA**-szelektivitások (45 → 36 → 35%) társultak. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a ***68. ábrán*** feltüntetett melléktermékek aránya nagyobb lett, feltehetően a megnövekedett reakcióidő miatt.

Bár ezek a katalizátor/szubsztrátum arányok (0,3–0,1 $g \cdot g^{-1}$) viszonylag nagyok az iparban általában alkalmazottakhoz (0,02–0,1 $g \cdot g^{-1}$) képest [400], ez a 10%-os Pd/C katalizátor, még a nagyobb mennyiségének ellenére is, gazdaságosan alkalmazható ipari méretben is a 2-feniletil-amin (**FEA**) magas ára (~180 USD/kg) miatt. Ennek alátámasztására készültek részletes gazdasági számítások, de terjedelmi okok miatt eltekintek az ismertetésétől jelen értekezés keretében.

23. táblázat

A 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségének hatása a benzil-cianid (**BC**) hidrogénezésére

Sorszám	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	**FEA**-ra vontakozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
1.	0,3	7,0	99	40	45	0,11
2.	0,2	10,0	98	31	36	0,06
3.	0,1	14,0	95	30	35	0,06

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 40 °C, 6 bar.

Az eltérő primeramin-szelektivitások okait kvantumkémiai számításokkal valószínűsítettük, aminek az eredményeit – a benzonitril és homológ vegyületeinek Pd-katalizált hidrogénezésére vonatkozóan – az ***5.2.1.4. alfejezetben*** tárgyalom részletesen.

5.2.1.3. A 3-fenilpropionitril hidrogénezése Pd/C katalizátorral

Folytatva az új hidrogénezési eljárásunk kiterjeszthetőségének tanulmányozását – illeszkedve a korábban átalakított nitrilek (benzonitril, benzil-cianid) homológ sorába – a 3-fenilpropionitril (**FPN**) szelektív redukcióját 3-fenilpropil-aminná (**FPA**) (***68. ábra***) is részletesen vizsgáltuk [D7].

a) A savas adalékok és a hőmérséklet hatása

Először, hasonlóan az előzőekben ismertetett nitrilhidrogénezéseinkhez (***5.2.1.1.*** és ***5.2.1.2. alfejezetek***) nátrium-dihidrogén-foszfátot használtunk savas adalékként az **FPN** átalakítása során.

Mint látható a ***24. táblázatban***, 2,0 mol·mol^{-1} NaH_2PO_4/**FPN**-arány alkalmazása mellett gyenge konverziót és **FPA**-ra vonatkozó szelektivitást kaptunk (24, illetve 27%) víz/diklórmetán oldószerek keverékében, 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátoron (0,3 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány), 30 °C-on és 6 bar nyomáson, 7 órás reakcióidő után. Ráadásul a termék preparált termelése (7%) és **FPA**-tartalma (88,2%) is jóval kisebbnek bizonyult, mint amiket korábban a **BN** vagy **BC** hidrogénezése során elértünk. Így az **FPN** konverziójának javítása érdekében a reakció hőmérsékletét 50, illetve 80 °C-ra emeltük.

24. táblázat

A savas adalékok és a hőmérséklet hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Savas adalék/ **FPN**-arány (mol·mol^{-1})	Hőm. (°C)	Konverzió (%)	Termék		**FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·g$_{Pd}^{-1}$·h^{-1})
				Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)		
1.	2,0 NaH_2PO_4	30	24	7	88,2	27	0,95
		50	36	9	88,5	22	1,23
		80	53	12	90,0	21	2,10
2.	1,0 NaH_2PO_4/ 1,0 H_2SO_4	30	46	22	99,5	48	1,98
		50	61	22	99,1	36	2,63
		80	76	20	99,3	26	3,19
3.	2,0 NaH_2PO_4/ 2,0 H_2SO_4	80	75	20	99,2	26	3,20

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

A várakozásunknak megfelelően a konverzió megnőtt 23%-ról 36, illetve 53%-ra, a szelektivitás azonban 27%-ról lecsökkent 21–22%-ra, míg a termék tisztasága változatlan maradt (88,5–90,0% **FPA**-tartalom). A GC–MS-mérések adataiból megállapítható, hogy a kis primeramin-szelektivitások a nagyobb mennyiségben (14,8–45,0%) képződött tercier amin (**TFPA**) melléktermék miatt alakultak ki (***25. táblázat***). Érdekes módon, szekunder amin (**BFPA**) keletkezését egyik vizsgált hőmérsékleten sem figyelhetük meg. Feltehetően az alifásabb 3-fenilpropil-imin (**FPI**) könnyebben reakcióba tud lépni a **BFPA**-val, aminek eredményeként **TFPA** képződik.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a közepes savasságú NaH_2PO_4 (pH = 3,5) nem volt képes stabil sót képezni a 3-fenilpropil-aminnal, ami mérsékelt konverziót és gyenge primeramin-szelektivitást eredményezett. Mivel az **FPA** a legerősebb szerves bázis (pK_b = 3,80) [405] az általunk előállított primer aminok között (2-feniletil-amin, illetve benzil-amin), így az **FPN** redukcióját savasabb körülmények között is vizsgáltuk (pH < 2). Jellemzően ezen cél eléréséhez nyilvánvaló megoldás lehet a különféle erős ásványi savak (pl. sósav, kénsav vagy ortofoszforsav) választása. Azonban a **BC** hidrogénezésében szerzett tapasztalataink alapján a HCl vagy a H_3PO_4 használata kevésbé bizonyult sikeresnek (***5.2.1.2. alfejezet, c) pont***), így a H_2SO_4-at választottuk egy másik savas adaléknak.

Ennek megfelelően a nátrium-dihidrogén-foszfát fele mennyiségét kénsavra cseréltük le (1,0 NaH_2PO_4/1,0 H_2SO_4 mol·mol^{-1}), aminek az **FPN** átalakulására és a **FPA**-ra vonatkozó szelektivitásra gyakorolt hatását az előzőekhez hasonló kísérleti körülmények között [10%-os Pd/C (Selcat Q), diklórmetán/víz, 30–80 °C, 6 bar], szintén a ***24. táblázat***

25. táblázat

A savas adalékok és a hőmérséklet hatása a melléktermékek összetételére a 3-fenilpropionitril (**FPN**) palládiumkatalizált hidrogénezésében

Sor-szám	Savas adalék/**FPN**-arány (mol·mol^{-1})	Hőmérséklet (°C)	Melléktermék-összetétel				
			FPN (%)	**TFPA** (%)	**BFPA** (%)	**FPAL** (%)	**FPOH** (%)
1.	2,0 NaH_2PO_4	30	85,2	14,8	0	0	0
		50	71,5	28,5	0	0	0
		80	55,0	45,0	0	0	0
2.	1,0 NaH_2PO_4/ 1,0 H_2SO_4	30	73,0	20,1	0	6,9	0
		50	53,6	41,4	0	3,5	1,5
		80	31,1	66,5	0	0,8	1,6
3.	2,0 NaH_2PO_4/ 2,0 H_2SO_4	80	33,5	62,7	0	1,2	2,6

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

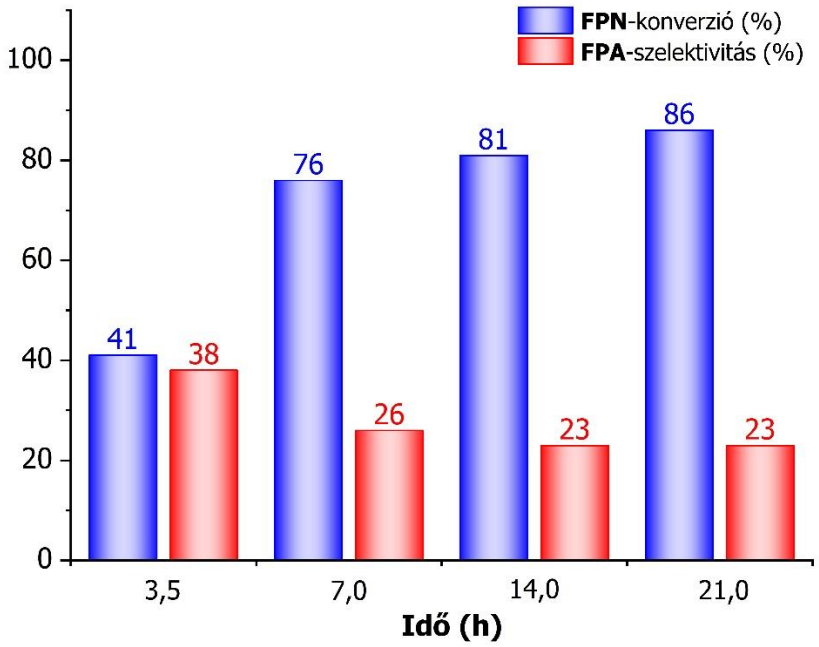
tartalmazza. Mint látható, a két savas adalék együttes jelenléte már 30 °C-on is jobb konverziót (46%), preparált termelést (22%) és primeramin-szelektivitást eredményezett (48%), összevetve az önmagában csak NaH_2PO_4-ot alkalmazó kísérletben elért értékekkel. Ráadásul a termék tisztasága is számottevően javult (>99% **FPA**-tartalom). A hőmérséklet emelésével (50, illetve 80 °C-ra) az **FPN** konverziója is javult (46 → 61, illetve 76%), azonban ez az **FPA**-ra vonatkozó szelektivitás csökkenésével járt (36 és 26%), hasonlóan a NaH_2PO_4 alkalmazásakor megfigyelt tendenciákhoz. A kis primeramin-szelektivitás hátterében ezúttal is a nagyobb mennyiségben (20,1–66,5%) keletkezett **TFPA** állt, és szintén nem észleltük a **BFPA** képződését (***25. táblázat***). A preparált termelések (20–22%) és a termék **FPA**-tartalma (>99%), a hőmérsékletváltoztatás ellenére is, gyakorlatilag változatlanok maradtak. A kénsav és a nátrium-dihidrogén-foszfát mennyiségének további növelése (2,0 NaH_2PO_4/2,0 H_2SO_4 mol·mol^{-1}) nem okozott jelentős változást az **FPN** hidrogénezésében 80 °C-on, ugyanis a konverzió (75%) és az **FPA**-szelektivitás (26%) is változatlan maradt. Ezen kívül a melléktermék összetétele is gyakorlatilag megegyezett azzal, mint amit a kisebb mennyiségű savas adalékok jelenlétében kaptunk (***25. táblázat***). Így tehát nem szükséges ezeket a savakat nagyobb mennyiségben alkalmazni, mert az sem a konverzióban, sem a primeramin-szelektivitásban nem eredményezett további javulást.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy e két savas adalék (H_2SO_4 és NaH_2PO_4) együttes alkalmazása kulcsfontosságú paraméter az **FPN** átalakulása és az **FPA**-szelektivitás szempontjából. Habár a legnagyobb primeramin-szelektivitást (48%) és preparált termelést (22%) 30 °C-on értük el, a konverzió (46%) csak mérsékelt volt. Az **FPN** viszonylag viszonylag nagyobb mértékű átalakításának eléréséhez (76%) ezt a hidrogénezést célszerű 80 °C-on végrehajtani, azonban ekkor az **FPA**-ra vonatkozó szelektivitás gyenge (26%) a nagy mennyiségben és majdnem kizárólagosan képződő tercier amin (**TFPA**) miatt.

b) A reakcióidő hatása

Mivel az **FPN** átalakulása 7,0 óra után nem ment végbe teljesen, még 80 °C-on sem, így a továbbiakban vizsgáltuk a reakcióidő hatását is a primeramin-szelektivitásra, a konverzióra és a preparált termelésre. A hidrogénezéseket 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátorral, diklórmetán/víz oldószerek keverékében, 0,3 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány, valamint 1,0 NaH_2PO_4/**FPN**- és 1,0 H_2SO_4/**FPN**-mólarányok mellett, 80 °C-on és 6 bar nyomáson végeztük (***74. ábra*** és ***26. táblázat***).

Mint jól látható, mérsékelt konverziót (41%) és **FPA**-ra vonatkozó szelektivitást (38%) kaptunk egy viszonylag rövid reakcióidő (3,5 óra) után, de nagyon tiszta terméket



74. ábra. A konverzió és a szelektivitás időfüggése a 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pd-katalizált hidrogénezésében.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar.

(99,5% **FPA**-tartalom) izoláltunk 16%-os termeléssel. A reakcióidő 7,0 órára való növelésével az **FPN** konverziója (76%) és a **FPA** preparált termelése (20%) is nagyobbá vált, azonban az **FPA**-szelektivitás (26%) jelentősen gyengébb lett. Még hosszabb reakcióidők (14,0 vagy 21,0 óra) alkalmazása nagyobb konverziót (81, illetve 86%) eredményezett, de a szelektivitási értékek kismértékű csökkenésével (23%) járt, viszont a preparált termelések (19–20%) gyakorlatilag változatlanok maradtak.

Habár minden esetben nagyon tiszta terméket (>99% **FPA**-tartalom) kaptunk, a hosszabb reakcióidők után gyengébb primeramin-szelektivitást tapasztaltunk. Ennek oka a melléktermékek keletkezésének nagyobb aránya volt (***26. táblázat***), ugyanis a tercier amin (**TFPA**) mennyisége jelentősen megnőtt (25,5 → 80,4%). Az **FPN** hidrogénezésének reakcióprofilja (***75. ábra***) szintén jól illusztrálja, hogy még 21 óra elteltével sem keletkezett szekunder amin (**BFPA**). A különféle melléktermékek (**FPAL** és/vagy **FPOH**) aránya minimális volt (0,8–1,1%, illetve 0–1,6%), és gyakorlatilag változatlan maradt a reakcióidőtől függetlenül. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a hosszabb reakcióidő kedvez a ***68. ábrán*** feltüntetett mellékreakciók végbemenetelének, feltehetően az imin-intermedier (**FPI**) és a palládium között létrejövő gyengébb adszorpciós kölcsönhatásnak köszönhetően.

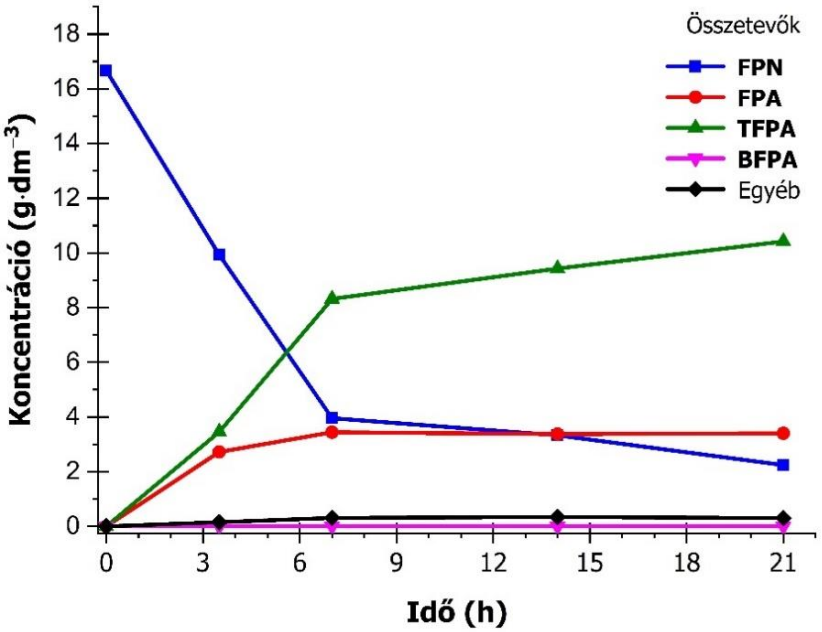
26. táblázat

A reakcióidő hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) palládiumkatalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Reakció-idő (h)	Termék		Melléktermék-összetétel					v_0 (Ndm³ $H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
		Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)	**FPN** (%)	**TFPA** (%)	**BFPA** (%)	**FPAL** (%)	**FPOH** (%)	
1.	3,5	16	99,5	73,4	25,5	0	1,1	0	3,18
2.	7,0	20	99,3	31,1	66,5	0	0,8	1,6	3,19
3.	14,0	19	99,2	25,3	72,1	0	1,1	1,5	3,17
4.	21,0	20	99,3	17,3	80,4	0	1,1	1,2	3,20

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1} és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1}, 80 °C, 6 bar.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy ezt a hidrogénezést célszerű 7 órán át végezni a viszonylag nagy konverzió (76%), az elfogadható preparált termelés (20%) és primeramin-szelektivitás (26%) elérése érdekében. A reakcióidő további növelése (akár 21 órára) ugyanis főként a **TFPA** képződésének kedvez, és csupán kismértékű javulását okoz az **FPN** konverziójában.



75. ábra. A 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésének reakcióprofilja palládiumon.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1} és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1}, 80 °C, 6 bar.

c) A szerves oldószerek szerepe

Az **FPN** palládiumkatalizált hidrogénezése során a víznek és a különböző szerves oldószereknek a primeramin-szelektivitásra és a preparált termelésre gyakorolt hatását

27. táblázat

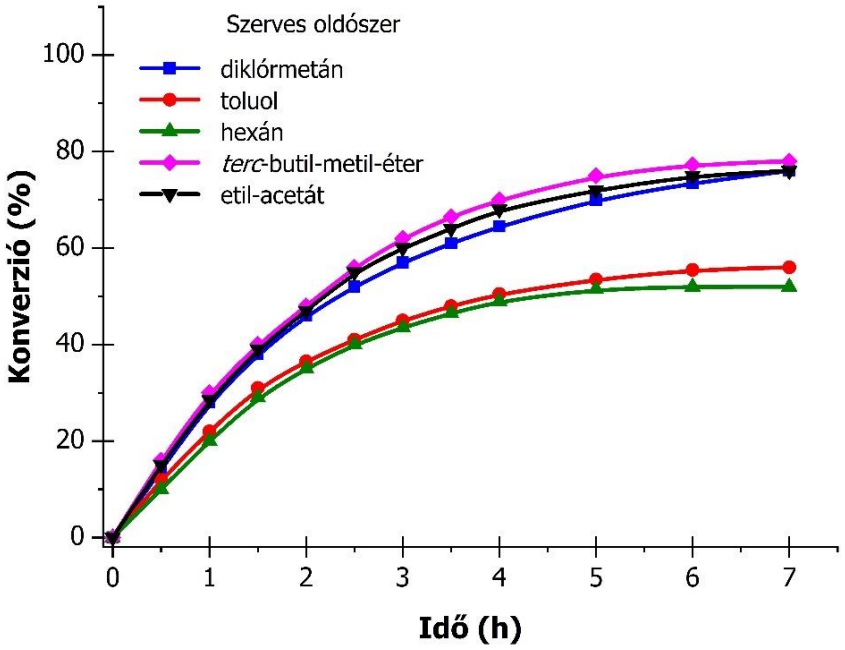
A szerves oldószerek hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Szerves oldószer	Konverzió (%)	Termék		**FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	76	20	99,3	26	3,19
2.	hexán	52	1	87,5	2	2,28
3.	toluol	56	5	88,3	7	2,74
4.	*terc*-butil-metil-éter	78	7	84,7	8	3,65
5.	etil-acetát	76	9	95,9	11	3,42

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

a ***27. táblázat*** mutatja be. A reakciókat 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátorral, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány, valamint 1,0 NaH_2PO_4/**FPN**- és 1,0 H_2SO_4/**FPN**-mólarányok mellett, 80 °C-on és 6 bar nyomáson, 7,0 órás reakcióidővel hajtottuk végre.

Mint az jól látható, a diklórmetán/víz oldószerkeverék nyújtotta a legjobb preparált termelést (20%), primeramin-szelektivitást (26%), valamint **FPA**-tartalmat (99,3%) viszonylag nagy konverzió mellett (76%). Viszont hexán/víz keverékének alkalmazásakor drasztikusan csökkent a konverzió (52%), a preparált termelés (1%), az **FPA**-szelektivitás (2%) és a termék tisztasága is (87,5% **FPA**-tartalom). A kis értékek fő oka az volt, hogy a kiindulási nitrilvegyület (**FPN**) nem oldódik hexánban, valamint a katalizátor agglomerálódott a szubsztrátummal, és kiülepedettt az autokláv belső falára, hasonlóan a **BN** (***5.2.1.1. alfejezet, c) pont***) vagy a **BC** hidrogénezéséhez (***5.2.1.2. alfejezet, b) pont***). Bár toluol esetében nem volt oldhatósági probléma, az **FPN** konverziója (56%), az **FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (7%), a preparált termelés (5%) és a termék tisztasága (88,3%, **FPA**-tartalom) is lényegesen kisebbnek bizonyult, mint a víz/diklórmetán rendszerben. *terc*-Butil-metil-éter alkalmazásakor viszonylag nagy konverziót (78%) kaptunk, de a többi érték (8% **FPA**-szelektivitás, 7% preparált termelés, 84,7% **FPA**-tartalom) nagyon hasonló volt a toluol esetében tapasztaltakhoz. Etil-acetát/víz keverékében az **FPN** hidrogénezésének lefutása, sebessége hasonlóan alakult, mint diklórmetán vagy *terc*-butil-metil-éter jelenlétében (***76. ábra***). Továbbá kis mértékben nőtt a konverzió (76%), az **FPA**-szelektivitás (11%), a preparált termelés (9%) és a termék tisztasága (95,9% **FPA**-tartalom) is a toluolban vagy a *terc*-butil-metil-éterben kapott eredményekhez viszonyítva.



76. ábra. A 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pd-katalizált hidrogénezése víz és különféle szerves oldószerek keverékében.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar.

Mint a ***28. táblázat*** adataiból kivehető, a diklórmetán helyett alkalmazott különféle szerves oldószerek jelentősen megváltoztatták a melléktermékek arányát, ami kisebb **FPA**-ra vonatkozó szelektivitást eredményezett. A diklórmetán/vízben végzett hidrogénezésekhez hasonlóan, egyik esetben sem volt érzékelhető a **BFPA** képződése, azonban hexánban vagy toluolban a **TFPA** mennyisége jelentősen kisebbnek (28,0, illetve 38,2%) bizonyult, mint *terc*-butil-metil-éterben, etil-acetátban vagy diklórmetánban (69,3, 68,6

28. táblázat

A szerves oldószerek hatása a melléktermékek arányára a 3-fenilpropionitril (**FPN**) palládiumkatalizált hidrogénezésében

Sor-szám	Szerves oldószer	Melléktermék-összetétel				
		FPN (%)	**TFPA** (%)	**BFPA** (%)	**FPAL** (%)	**FPOH** (%)
1.	diklórmetán	31,1	66,5	0	0,8	1,6
2.	hexán	51,6	28,0	0	18,5	1,9
3.	toluol	49,6	38,2	0	7,5	4,7
4.	*terc*-butil-metil-éter	25,4	69,3	0	0,9	4,4
5.	etil-acetát	22,8	68,6	0	0	8,6

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

vagy 66,5%). Habárár a tercier amin mennyisége csökkent, azonban lényegesen nagyobb arányban (7,5–18,5%, illetve 1,9–4,7%) képződött a 3-fenilpropanal (**FPAL**) és a 3-fenilpropán-1-ol (**FPOH**). Etil-acetát esetében is jelentős mennyiségben keletkezett az **FPOH** (8,6%). Feltehetően a különböző szerves oldószerek jelentősen befolyásolták az imintípusú intermediernek a palládiumon végbemenő adszorpciójának erősségét.

Mindezek alapján ennél a nitrilhidrogénezésnél is megállapítható, hogy célszerű egy vízzel nem elegyedő szerves oldószer alkalmazása. Összességében a diklórmetán adta a legjobb eredményeket a konverzióra, a szelektivitásra, a preparált termelésre és a tisztaságra vonatkozóan a vizsgált oldószerek között, hasonlóan a két másik nitrilvegyület (**BN** és **BC**) átalakításához.

d) A Pd/C katalizátor mennyiségének hatása

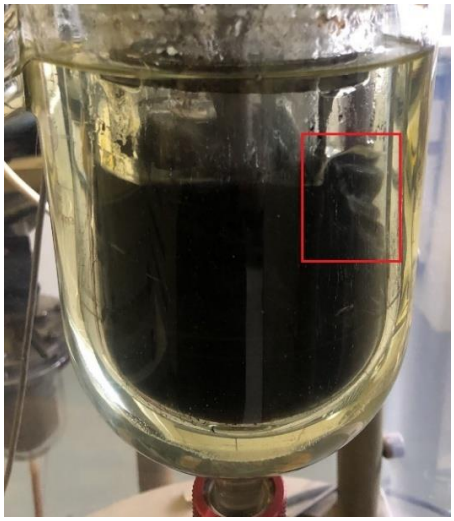
A különböző mennyiségű 10%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátor (Selcat Q) hatását vizsgálva azt találtuk (***29. táblázat***), hogy az **FPN** konverziója a katalizátor/szubsztrátum arány fokozatos (0,05 $g \cdot g^{-1}$ lépték) csökkentésével 0,3 $g \cdot g^{-1}$-ról 0,1 $g \cdot g^{-1}$-ra, víz/diklórmetán oldószerek keverékében, 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ NaH_2PO_4 és 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében, valamint 80 °C-on és 6 bar nyomáson, 7 órás reakcióidő után jelentősen kisebbé vált (74 → 51%). Továbbá mind a preparált termelés (20 → 11%), mind az **FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (26 → 21%) is csökkent, azonban a termék tisztasága minden esetben nagyon nagy volt (>99% **FPA**-tartalom). Mivel a legnagyobb szelektivitást (25–26%) és preparált termelést (19–20%) 0,25–0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett értük el, célszerű inkább ilyen mennyiségű katalizátort használni ehhez a hidrogénezési rekacióhoz.

29. táblázat

A katalizátor (10%-os Pd/C) mennyiségének hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésére

Sorszám	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Konverzió (%)	Termék		**FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)		
1.	0,3	74	20	99,3	26	3,19
2.	0,25	74	19	99,4	25	3,83
3.	0,2	61	15	99,8	24	3,94
4.	0,15	57	14	99,6	24	4,91
5.	0,1	51	11	99,0	21	6,59

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

a)  ***b)*** 

77. ábra. A reakcióelegy állaga 30 °C-on (***a***), illetve 55 °C felett (***b***) a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezése során 10%-os Pd/C katalizátorral.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

A ***29. táblázat*** adataiból az is kitűnik, hogy a kezdeti reakciósebességek (v_0) folyamatosan nőttek (3,19 → 6,59 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$) a 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségének csökkenésével (0,3 → 0,1 $g \cdot g^{-1}$). Nyilvánvaló, hogy egy kinetikusan kontrollált reakcióban ezek a v_0 értékek nem változnának, hacsak a reakciókörülmények nem módosulnak. Azonban észleltük, hogy a reakcióelegy állaga megváltozott 55 °C felett bármely katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazásakor (***77. ábra***), ugyanis az aktívszén-hordozós palládiumkatalizátor szokásos megjelenésű vizes szuszpenziója (***77a. ábra***) sokkal viszkózusabbá vált (***77b. ábra***, ***piros jelölés***), ami kevésbé hatékony keverést, és így a három különböző fázis (szilárd–folyadék–gáz) érintkeztetésében változást okozott. Ezen eltérés miatt magasabb hőmérsékleten (>55 °C) az anyagtranszport vált dominánssá ennél a hidrogénezésnél.

Továbbá azt találtuk, hogy a katalizátor mennyiségének változtatásával a melléktermékek összetételében nem volt jelentős mértékű változás (***30. táblázat***). Bár az el nem reagált **FPN** aránya 31,1-ről 55,5%-ra nőtt a katalizátor/szubsztrátum arány csökkentésekor (0,3 → 0,1 $g \cdot g^{-1}$), a fő melléktermék minden esetben a **TFPA** maradt (66,5–40,8%), csak minimális mennyiségű **FPAL** (0,5–0,8%) vagy **FPOH** (0,9–3,7%) képződött. Hasonlóan a korábbi eredményeinkhez, szekunderamin-képződést (**BFPA**) továbbra sem tapasztaltunk. Ezek alapján megállapítható tehát, hogy a katalizátor mennyisége nem befolyásolta a melléktermékek arányát, ugyanis szinte kizárólag a tercier amin (**TFPA**) keletkezett.

30. táblázat
A katalizátor (10%-os Pd/C) mennyiségének hatása a melléktermékek arányára a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésében

Sor-szám	Katalizátor/szubsztrátum arány (g g^{-1})	Melléktermék-összetétel				
		FPN (%)	**TFPA** (%)	**BFPA** (%)	**FPAL** (%)	**FPOH** (%)
1.	0,30	31,1	66,5	0	0,8	1,6
2.	0,25	32,8	65,8	0	0,5	0,9
3.	0,20	47,5	49,5	0	0	3,0
4.	0,15	52,6	45,0	0	0	2,4
5.	0,10	55,5	40,8	0	0	3,7

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1} és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1}, 80 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

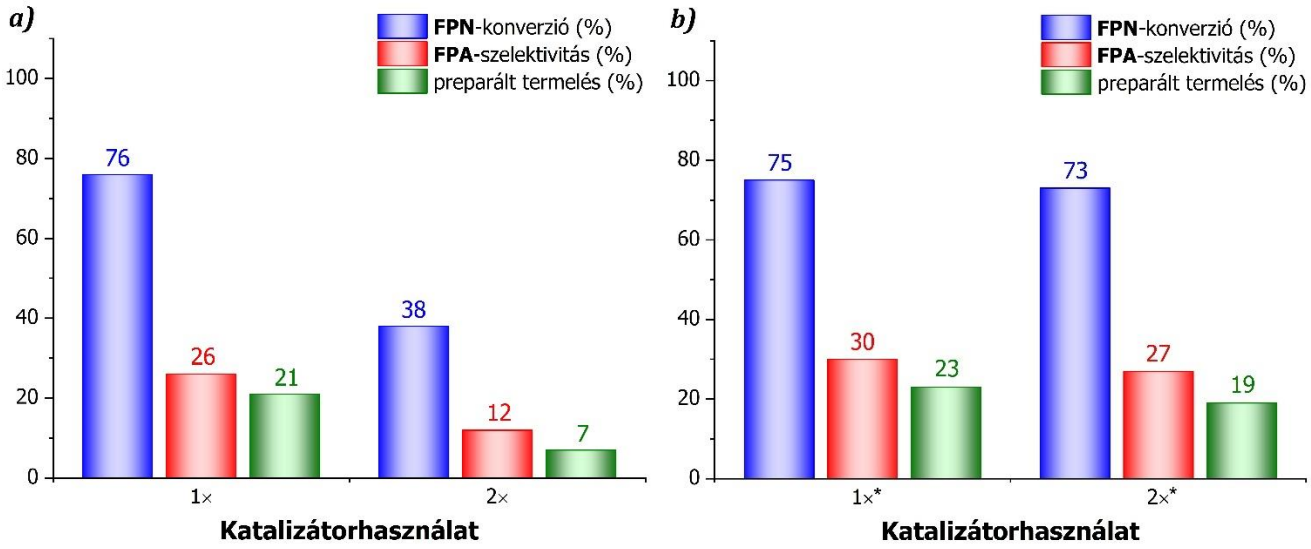
Ennél a hidrogénezésnél is elmondható, hasonlóan a **BC** redukciójához, hogy az itt alkalmazott katalizátor/szubsztrátum arányok (0,1–0,3 g·g^{-1}) viszonylag nagyok az iparban általánosan alkalmazottakhoz (0,01–0,1 g·g^{-1}) képest [400], azonban ez a 10%-os Pd/C katalizátor szintén gazdaságosan alkalmazható ipari méretekben is, figyelembe véve a 3-fenilpropil-amin (**FPA**) magas árát (~500 USD/kg). Ennek alátámasztására szintén készült részletes gazdaságossági számítás, de terjedelmi okok miatt itt is eltekintek ennek a bemutatásától.

e) A használt katalizátor, illetve az elreagálatlan kiindulási anyag visszaforgatása

A 10%-os Pd/C katalizátor visszaforgatása

Mint azt az ***5.1.2.*** és ***5.1.3. alfejezetekben*** is bemutattam, a katalizátor visszaforgathatósága, stabilitása egy fontos technológiai szempont lehet a heterogén katalitikus hidrogénezéseknél. A használt, 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor ismételt, regenerálás nélküli használatának hatását az **FPA** preparált termelésére és szelektivitására, valamint az **FPN** konverziójára víz/diklórmetánban, 1,0 mol·mol^{-1} NaH_2PO_4 és 1,0 mol·mol^{-1} H_2SO_4 jelenlétében, 80 °C-on és 6 bar nyomáson, 7,0 órás reakcióidő után a ***78. ábra*** mutatja be.

Jól látható, hogy a visszaforgatott Pd-katalizátor sokkal rosszabb eredményeket mutatott, ugyanis mind a konverzió, mind a szelektivitás, mind a preparált termelés jelentősen romlott (76 → 38%, 26 → 12%, illetve 21 → 7%) már a második felhasználás után (***78a. ábra***). Ez világosan jelzi, hogy a katalizátor részben dezaktiválódott a második hidrogénezési reakció során, amit feltehetően a katalitikusan aktív centrumok mérgeződése, vagy az erős ásványi savnak (H_2SO_4) a nagy diszperzitású palládiumrészecskékre gyakorolt intenzív hatása okozhatott. Ez utóbbi feltevést igazolta az újrafelhasznált katalizátor



78. ábra. A visszaforgatott (***a***), valamint az előhidrogénezett és visszaforgatott (***b***) 10%-os Pd/C katalizátorok hatása a konverzióra, a preparált termelésre és a szelektivitására a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésében.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

* *Előhidrogénezés*: 200 cm^3 víz, 30 °C, 6 bar, 30 perc.

palládiumtartalmának röntgenfluoreszcencia-spektroszkópiás (XRF) módszerrel végzett meghatározása, ugyanis az eredeti érték (10,0% Pd a friss katalizátor esetében) 8,7%-ra csökkent. Mindazonáltal, a végtermékben (**FPA**) – köszönhetően a nagy hatékonyságú feldolgozási eljárásunknak (***4.2.2. alfejezet, a) pont***) – nem volt kimutatható Pd-szennyeződés, bár a preparált termék tisztasága jelentősen, 99,0-ról 69,6%-ra csökkent (***31. táblázat***). A szennyező az átalakulatlan kiindulási anyag (**FPN**) volt, annak kis konverziója (38%) miatt. A melléktermék, az **FPN** (66,0%) mellett, főként **TFPA**-t (26,3%), valamint kis mennyiségben **FPAL**-t és **FPOH**-t (7,6, illetve 0,1%) tartalmazott, vagyis a melléktermék összetevői megegyeztek az első reakciónál észleltekkel.

A palládium kioldódásának elkerülése érdekében a katalizátort a reakció előtt, illetve az újrafelhasználást megelőzően is előhidrogéneztük (30 °C, 6 bar, 30 perc). Az előkezelés eredményeként a katalizátor Pd-tartalma a második használat után is 10,0% maradt. A ***78b. ábrán*** kivehető, hogy az előhidrogénezett 10%-os Pd/C katalizátor első használata némileg nagyobb preparált termelést (21 → 23%) és primeramin-szelektivitást (26 → 30%), valamint egyforma konverziókat (75–76%) eredményezett, összevetve az előhidrogénezés nélküli kísérlettel (***78a. ábra***). Ráadásul az előkezelt 10%-os Pd/C katalizátor második felhasználása során is nagyon hasonló **FPN**-konverziót (73%), preparált

31. táblázat

A katalizátor (10%-os Pd/C) visszaforgatásának hatása a termék (**FPA**) tisztaságára és a melléktermékek arányára a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésében

Sor-szám	Katalizátor-használat	Termék **FPA**-tartalma (%)	Melléktermék-összetétel				
			FPN (%)	**TFPA** (%)	**BFPA** (%)	**FPAL** (%)	**FPOH** (%)
1.	1× (friss)	99,0	29,9	68,3	0	1,3	0,5
2.	2×	69,6	66,0	26,3	0	7,6	0,1
3.[a]	1× (friss)	99,8	33,5	64,6	0	1,3	0,6
4.[a]	2×	99,7	32,5	65,8	0	1,2	0,5

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 80 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.

[a] *Előhidrogénezés*: 200 cm^3 víz, 30 °C, 6 bar, 30 perc

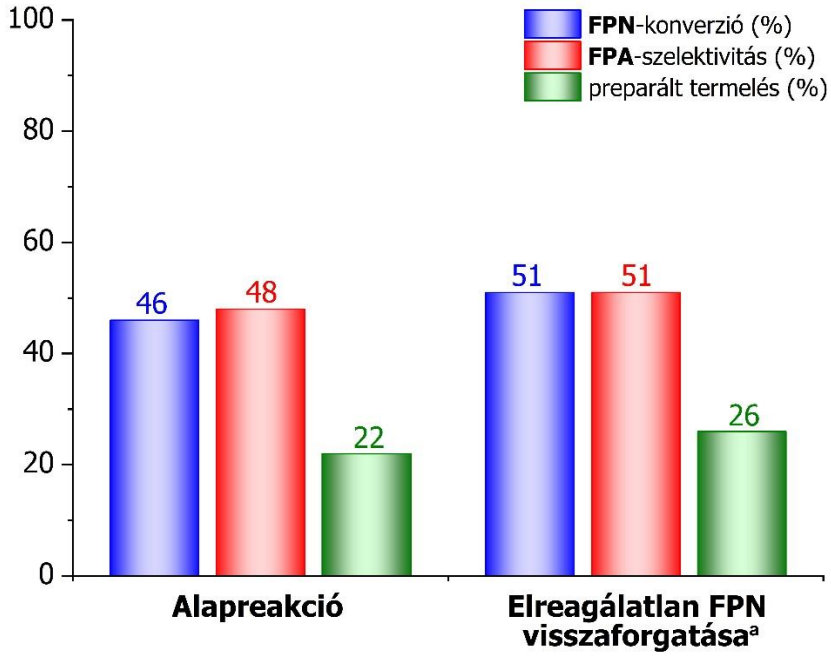
termelést (19%) és **FPA**-szelektivitást (27%) értünk el, mint az első körben. Ezen eredmények megerősítik azokat a gyakorlati tapasztalatokat, hogy a hidrogénben gazdag palládium ellenáll az erős savas körülményeknek is.

Továbbá megfigyelhető, hogy a termék tisztasága (**FPA**-tartalom: 99,8–99,7%) és a melléktermékek összetétele gyakorlatilag azonos volt az előhidrogénezett 10%-os Pd/C katalizátor minden egyes használatakor (***31. táblázat***). A melléktermék főként **TFPA**-t (64,6 és 65,8%), el nem reagált **FPN**-t (33,5 és 32,5%), valamint kis mennyiségben **FPAL**-t és **FPOH**-t (1,3–1,2%, illetve 0,6–0,5%) tartalmazott.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy nem célszerű a használt 10%-os Pd/C katalizátor visszaforgatása ebben a hidrogénezési reakcióban, mivel kisebb aktivitást, konverziót és primeramin-szelektivitást mutatott már a második használata során. Mindazonáltal, az előhidrogénezett formában való alkalmazása gyakorlatilag egyforma eredményeket adott minden egyes reakcióban.

Az elreagálatlan kiindulási anyag (**FPN**) visszaforgatása

Mint azt az előzőekben említettem (***5.2.1.3. alfejezet, a) pont***), az **FPN** hidrogénezése 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátorral, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, diklórmetán/víz oldószerek keverékében, 1,0 NaH_2PO_4/**FPN**- és 1,0 H_2SO_4/**FPN**-mólarányok alkalmazásakor, 30 °C-on és 6 bar nyomáson, 7,0 órás reakcióidő után közepes konverziót (46%) és **FPA**-szelektivitást (48%) eredményezett (***24. táblázat***), azonban a melléktermékben nagy arányban (73,0%) detektáltuk az elreagálatlan 3-fenilpropionitrilt (***25. táblázat***). Ezért az **FPN** redukcióját a reakció után megmaradt kiindulási anyag visszaforgatásával is megvizsgáltuk, aminek az eredményét a ***79. ábra*** szemlélteti.



79. ábra. Az elreagálatlan kiindulási anyag visszaforgatásának hatása a konverzióra, a preparált termelésre és az **FPA** szelektivitására a 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pd-katalizált hidrogénezésében.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.
[a] 2,70 g (0,020 mol) elreagálatlan és 2,30 g (0,018 mol) friss **FPN**.

Az találtuk, hogy az elreagálatlan **FPN** újrafelhasználása könnyen megvalósítható, ráadásul a kumulált konverzióban (46 →51%), preparált termelésben (22 → 26%) és szelektivitásban (48 → 51%) is javulás érhető el. Továbbá, mint az a ***32. táblázatban*** látható, mind a termék tisztasága (99,8% **FPA**-tartalom), mind a melléktermék összetétele azonos volt mindkét hidrogénezés során, ugyanis csak a **TFPA** (19,8–18,1%) és a **FPAL** (7,2–8,2%) képződését figyeltük meg, gyakorlatilag változatlan arányban.

32. táblázat
Az elreagálatlan kiindulási anyag visszaforgatásának hatása a termék (**FPA**) tisztaságára és a melléktermékek összetételére a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésében

Sor-szám	**FPN**-hidrogénezés	Termék **FPA**-tartalma (%)	Melléktermék-összetétel			
			FPN (%)	**TFPA** (%)	**BFPA** (%)	**FPAL** (%)
1.	Alapreakció	99,8	73,0	19,8	0	7,2
2.[a]	Elreagálatlan **FPN** visszaforgatása	99,8	73,7	18,1	0	8,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h.
[a] 2,70 g (0,020 mol) elreagálatlan és 2,30 g (0,018 mol) friss **FPN**.

Mindezek alapján elmondható, hogy technológiai szempontból az elreagálatlan kiindulási anyag visszaforgathatósága előnyös módszer lehet, és javíthatja ezen hidrogénezési eljárás hatékonyságát.

5.2.1.4. A benzonitril-homológok Pd-katalizált hidrogénezésének modellezése kvantumkémiai számításokkal

A benzonitril és homológ sorának (**BN**, **BC**, **FPN**) palládiumkatalizált hidrogénezésekor tapasztalt primeramin-szelektivitásbeli eltérések tisztázása érdekében magas szintű kvantumkémiai számításokat végeztünk először Becke3LYP/6–31G*-módszert használva, aminek keretében meghatároztuk a melléktermékek képződéséhez vezető reakciók energiaprofiljait az aktiválási szabadentalpiák ($G^{\#}$) és a szabadentalpia-változások (ΔG) felhasználásával (***33. táblázat***). A kapott eredmények azt mutatták, hogy a szekunder aminok (**DBA**, **BFEA**, **BFPA**) képződése a megfelelő iminekből és aminokból közel egyforma energiagáttal ($G^{\#}$ = 232,8, 234,9, illetve 249,6 kJ·mol^{-1}) játszódik le, valamint a ΔG-értékek (–35,8, –45,4 és –47,9 kJ·mol^{-1}) szintén hasonló képet mutatnak, azaz ezeknek a vegyületeknek közel egyező a reaktivitásuk. Mindezekből arra a következtetésre jutottunk, hogy feltehetően az imintípusú intermedierek eltérő adszorpciós tulajdonságai játszanak kulcsszerepet ezen nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezésében.

Ennek felderítéséhez újabb, szintén magas szintű DFT-számításokat végeztünk a különböző iminek (**BI**, **FEI**, **FPI**) minimális energiájú konformereinek palládiumon végbemenő adszorpciós kölcsönhatásainak modellezésére, mivel ezen köztitermékek átalakulási lehetőségei döntően befolyásolják a reakció kemoszelektivitását. A molekulamechanikai optimalizálás után ezen köztitermékek legstabilabb konformerjeit elhelyeztük egy Pd_{48}-klaszter, azaz egy háromrétegű, 48 db (3×16 db) palládiumatomból álló fémszelet (*slab*), (111) felületén (***80. ábra***) a szakirodalomban publikált adatoknak [406] megfele-

33. táblázat

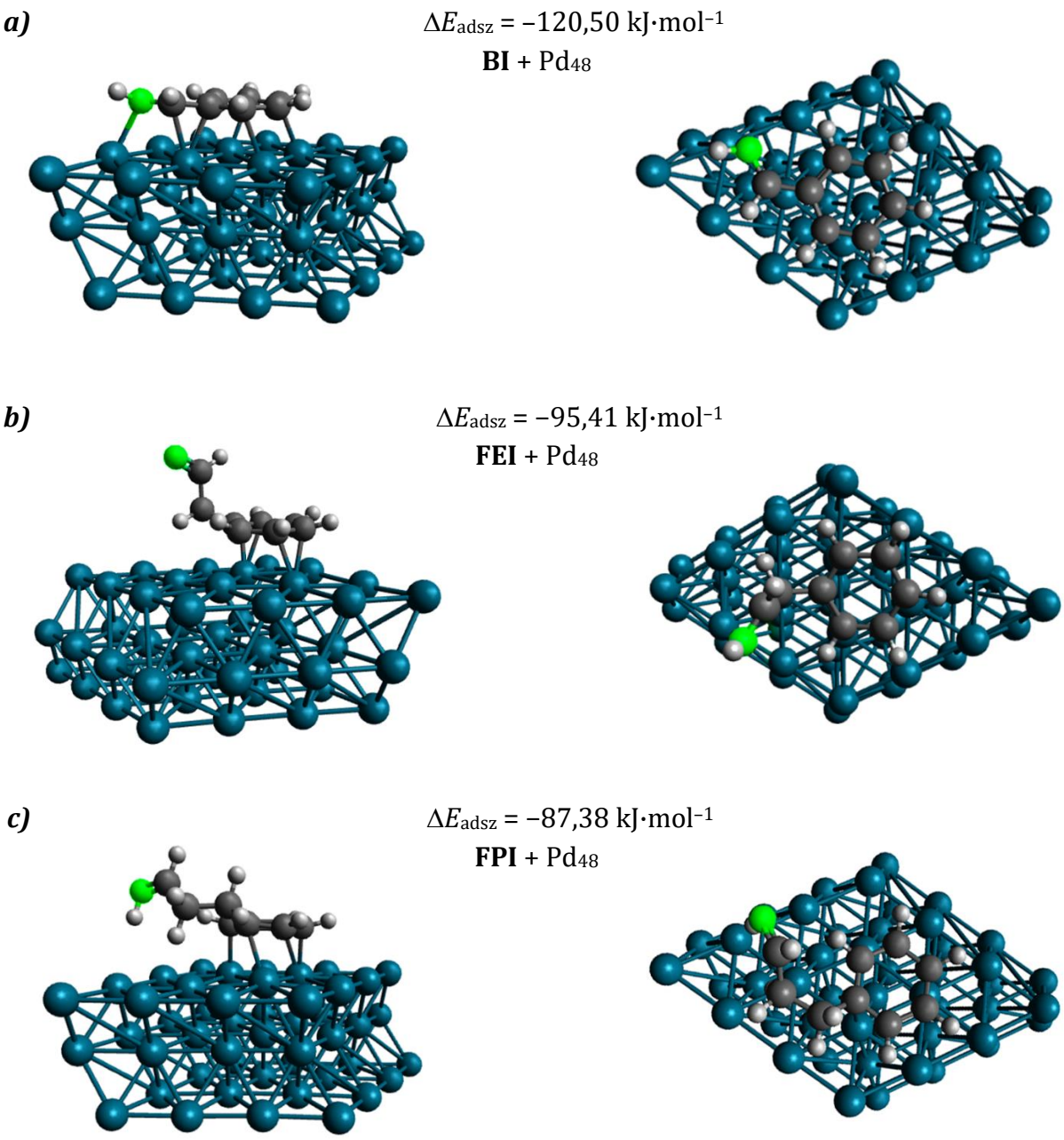
Szekunder aminok (melléktermékek) képződésének számított aktiválási szabadentalpiái ($G^{\#}$) és szabadentalpia-változásai (ΔG) a benzonitril (**BN**), a benzil-cianid (BC), illetve a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésében

Reaktánsok	Szekunder amin	$G^{\#}$ (kJ·mol^{-1})	ΔG (kJ·mol^{-1})
benzaldimin + benzil-amin	dibenzil-amin (**DBA**)	232,8	–35,8
2-feniletil-imin + 2-feniletil-amin	bisz(2-feniletil)-amin (**BFEA**)	234,9	–45,4
3-fenilpropil-imin + 3-fenilpropil-amin	bisz(3-fenilpropil)-amin (**BFPA**)	249,6	–47,9

Kvantumkémai számítások: Becke3LYP/6-31G*-módszer.

lően, azaz a benzol energetikailag kedvezményezett adszorpciós módjának a Pd(111) felületen (az aromás gyűrű párhuzamos a fémfelülettel). Ezen vegyületek adszorpciós kölcsönhatásainak összehasonlítása érdekében kiszámítottuk továbbá a palládiumon végbemenő adszorpciójuk energiáit (ΔE_{adsz}), amiket szintén a ***80. ábrán*** tüntettem fel.

Mint az jól látható, a benzaldimin (**BI**) molekulában a benzolgyűrű és az imino funkciós csoport egy síkban helyezkednek el, így egyszerre adszorbeálódhatnak a kataliti-



80. ábra. A benzaldimin (**BI**) (***a***), a 2-feniletil-imin (**FEI**) (***b***) és a 3-fenilpropil-imin (**FPI**) (***c***) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai és energiái (ΔE_{adsz}) egy Pd_{48} háromrétegű (111) fémfelületen oldal-, illetve felülnézetben.
Kvantumkémai számítások: DFT-módszer.

kusan aktív fém felületén (***80a. ábra***). Ilyen módon egy erősebb kölcsönhatás jöhet létre a **BI** és a Pd között (ΔE_{adsz} = –120,50 kJ·mol^{-1}), így ez az intermedier hosszabb ideig maradhat a katalizátor felületén, ezért minimális esély van a mellékreakciókra. Ezzel ellentétben, a 2-feniletil-imin (**FEI**) vagy a 3-fenilpropil-imin (**FPI**) molekulában az iminocsoport a benzolgyűrű síkja felett található (***80b.*** és ***80c. ábrák***), így ezek a vegyületek csak az aromás részükkel adszorbeálódhatnak a palládiumon, ami kisebb adszorpciós energiákat eredményez (ΔE_{adsz} = −95,41, illetve −87,38 kJ·mol^{-1}). Ebből következően, az iminocsoportjuk könnyebben reagálhat egy másik 2-feniletil-amin (**FEA**) vagy 3-fenilpropil-amin (**FPA**) molekulával, ami nagyobb mennyiségben eredményezhet szekunder és/vagy tercier aminokat. Továbbá ezek az intermedierek könnyebben deszorbeálódhatnak a katalizátor felületéről a gyengébb adszorpciós kölcsönhatások miatt, és így reagálhatnak a reakcióelegyben lévő primer aminokkal is.

Összegzésként megállapítható, hogy a benzonitril és homológjai (**BN**, **BC**, **FPN**) palládiumkatalizált hidrogénezésében tapasztalt csökkenő primeramin-szelektivitás

benzil-amin (95%) > 2-feniletil-amin (45%) > 3-fenilpropil-amin (26%)

nagyon jó egyezést mutatott a megfelelő iminek (**BI**, **FEI**, **FPI**) számított adszorpciós energiáival (ΔE_{adsz}) a Pd(111) felületen, amik a következő sorrendben csökkentek:

benzaldimin > 2-feniletil-imin > 3-fenilpropil-imin.

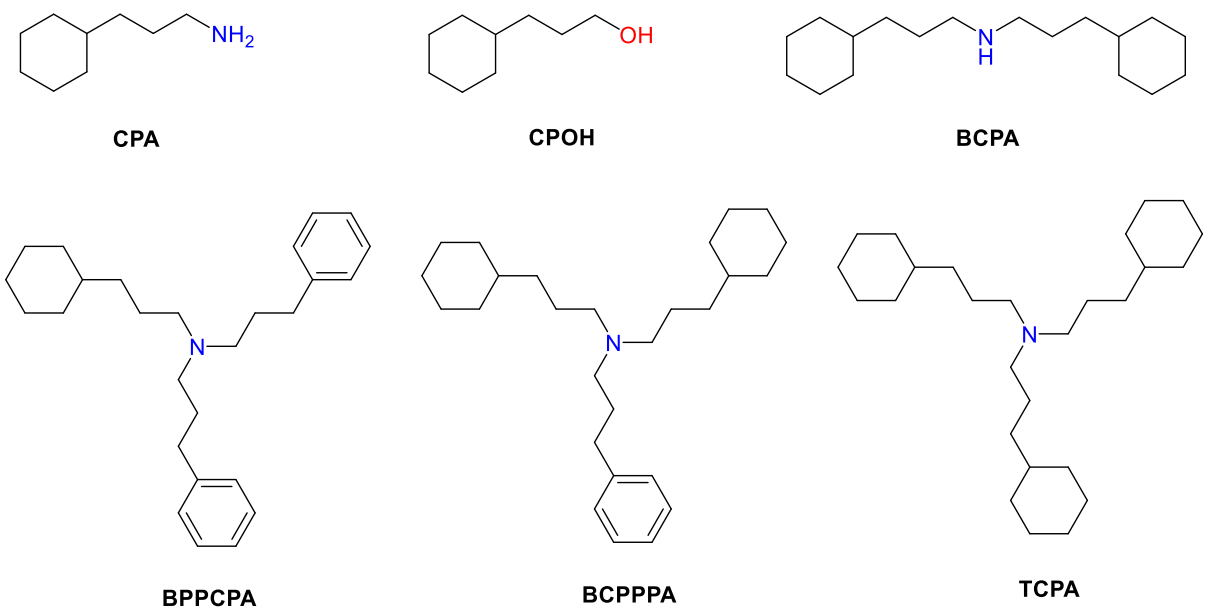
Elmondható még, hogy ezen iminek eltérő adszorpciós erősségének, valamint a minimális energiájú konformereik eltérő szerkezete miatt megnőtt a melléktermékek képződésének lehetősége mind a katalizátor felületén, mind a reakcióelegyben. A magas szintű DFT-számítások alátámasztották, hogy a 2-feniletil-imin (**FEI**) és a 3-fenilpropil-imin (**FPI**) esetében jelentősen nagyobbak a mellékreakciók esélyei, ami közepes/gyenge primeramin-szelektivitásokat eredményezett.

5.2.2. A benzonitril és homológ vegyületeinek platinakatalizált hidrogénezése

A továbbiakban más hordozós nemesfém katalizátorok (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/γ-Al_2O_3, Pt/γ-Al_2O_3) alkalmazhatóságát is vizsgáltuk ezen szubsztrátumok (**BN**, **BC** és **FPN**) folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezésében (***68. ábra***) a megfelelő primer aminok (**BA**, **FEA**, **FPA**) előállítása érdekében [D8]. Tanulmányoztuk a különféle katalitikusan aktív fémek, a savas adalékok, az oldószerek, a katalizátor mennyiségének, a nyomásnak és a hőmérsékletnek a hatását a preparált termelésre, a primeramin-szelekti-

vitásra, valamint a nitrilek konverziójára. Egyúttal az imintípusú intermedierek (**BI**, **FEI**, **FPI**) és a platina közötti adszorpciós kölcsönhatások összehasonlítását is elvégeztük magas szintű kvantumkémiai számítások (DFT-módszer) alkalmazásával.

Fontos még megemlíteni, hogy a 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pt-katalizált hidrogénezésekor újabb melléktermékeket is detektáltunk (***81. ábra***). Ebben az esetben teljesen telített primer amin [3-ciklohexilpropil-amin (**CPA**)], primer alkohol [3-ciklohexilpropán-1-ol (**CPOH**)] és szekunder amin [bisz(3-ciklohexilpropil)-amin (**BCPA**)] is keletkezett. Emellett az aralkilcsoportok különféle kombinációjával rendelkező tercier aminok képződését is észleltük: bisz(3-fenilpropil)-3-ciklohexilpropil-amin (**BFPCPA**), bisz(3-ciklohexilpropil)-3-fenilpropil-amin (**BCPFPA**) és trisz(3-ciklohexilpropil)-amin (**TCPA**).



81. ábra. A 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pt-katalizált hidrogénezésekor detektált további melléktermékek.

5.2.2.1. A katalitikusan aktív nemesfémek hatása

A benzonitril (**BN**), a benzil-cianid (**BC**) vagy a 3-fenilpropionitril (**FPN**) különféle hordozós nemesfém katalizátorokkal végrehajtott hidrogénezéseinek eredményeit a ***34–36. táblázatok*** mutatják be. A reakciókat az ***5.2.1. alfejezet*ben** részletesen bemutatott Pd-katalizált nitrilredukciókban optimálisnak talált körülmények között végeztük.

Mint a ***34. táblázatban*** látható, az 5%-os Pt/γ-Al_2O_3, az 5%-os Ru/C vagy az 5%-os Ir/C katalizátorokon a **BN** konverziója csak mérsékelt (48%) vagy gyenge (29%) volt egymással nem elegyedő oldószerekben (víz/diklórmetán), 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 2 ekvimoláris savas adalék (NaH_2PO_4) jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar

34. táblázat

A benzonitril (**BN**) hidrogénezése különböző, hordozós nemesfém katalizátorokkal

Sor-szám	Katalizátor	Konverzió (%)	Termék		**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·$g_{fém}^{-1}$·h^{-1})
			Preparált termelés (%)	**BA**-tartalom (%)		
1.	5%-os Rh/C	98	31	71,1	23	8,5
2.	5%-os Rh/γ-Al_2O_3	100	60	85,4	52	10,6
3.[a]	5%-os Pt/C	100	52	95,9	50	16,5
4.[a]	10%-os Pt/C	100	58	97,1	57	7,9
5.	5%-os Pt/γ-Al_2O_3	48	32	94,6	64	2,5
6.[b]	5%-os Ru/C[a]	48	34	89,4	64	4,2
7.[b]	5%-os Ir/C[a]	29	21	85,2	62	1,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, katalizátor/szubsztrátum arány = 0,1 g·g^{-1}, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 2,0 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar, reakcióidő: 14,0 h.
[a] Reakcióidő: 13,0 h.
[b] 60 °C (2 h után).

nyomáson, még 14,0 órás reakcióidő után is. Ráadásul a ruténium vagy az irídium esetében magasabb hőmérsékletre (60 °C) is szükség volt ennek eléréséhez. Habár a **BA**-ra vonatkozó szelektivitások (62–64%) viszonylag nagyok voltak, ezek a katalizátorok nem alkalmasak erre a hidrogénezésre. Szintén nem célszerű 5%-os Rh/C-t alkalmazni, mivel a terméket csupán 31%-os termeléssel preparáltuk, ráadásul a **BA**-tartalma csak 71,1% volt, ami a legkisebb szelektivitást eredményezte (23%) a vizsgált katalizátorok között. A GC–MS-mérések alapján megállapítottuk, hogy ennek oka a dibenzil-amin (**DBA**) és a benzil-alkohol (**BOH**) nagy arányú képződése volt, ugyanis a melléktermék 57, illetve 10%-ban tartalmazta ezt a két vegyületet. Ezzel ellentétben, a **BN** teljes átalakulása megvalósult 5%-os Pt/C, 10%-os Pt/C vagy 5% Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorral 13,0 vagy 14,0 órás reakcióidő után. A termék tisztasága azonban ródium használatakor kisebb volt (85,4% **BA**-tartalom), mint platina esetében (95,9, illetve 97,1%), így a 10%-os aktívszén-hordozós platinával elért **BA**-szelektivitás (57%) is jobb lett. Habár az 5%-os Pt/C nagyobb kezdeti reakciósebességet mutatott, mint a 10%-os Pt/C (v_0 = 16,5, illetve 7,9 Ndm^3 H_2·$g_{fém}^{-1}$·h^{-1}), jelentősen kisebb preparált termelést (52%) és **BA**-ra vonatkozó szelektivitást (50%) kaptunk a kisebb Pt-tartalmú katalizátorral. Feltehetően a nagyobb mennyiségű platina bevitele (10%-os Pt/C) a **BI** erősebb adszorpcióját eredményezte a Pt felületén, köszönhetően a némileg nagyobb méretű fémrészecskéknek ($D_{10\%\text{-os Pt/C}}$ = 0,31, $D_{5\%\text{-os Pt/C}}$ = 0,36, ***2. táblázat***), így javítva a primeramin-szelektivitást. Mindazonáltal, ezek az eredmények gyengébbek lettek, mint a **BN** Pd-katalizált hidrogénezése során elértek (***5.2.1.1. alfejezet***).

35. táblázat

A benzil-cianid (**BC**) hidrogénezése különféle, hordozós nemesfém katalizátorokkal

Sor-szám	Katalizátor	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		**FEA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 $H_2 \cdot g_{fém}^{-1} \cdot h^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	**FEA**-tartalom (%)		
1.	5%-os Rh/C	6,5	100	38	65,0	25	12,0
2.	10%-os Pt/C	5,0	100	56	91,2	52	12,7
3.[a]	5%-os Ru/C	7,0	41	12	79,9	24	2,4
4.[a]	5%-os Ir/C	7,0	23	8	11,2	4	1,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, katalizátor/szubsztrátum arány = 0,3 g·g^{-1}, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 40 °C, 6 bar.
[a] 60 °C (2 h után).

Hasonló tendenciákat figyeltünk meg a benzil-cianid (**BC**) aktívszén-hordozós platina-, ródium-, ruténium- és irídiumkatalizátorokkal megvalósított hidrogénezésekor, szintén víz és diklórmetán keverékében, 0,3 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány és 4,0 NaH_2PO_4/**BC**-mólarány mellett, 40 °C-on és 6 bar nyomáson (***35. táblázat***). Mint az jól látható, a **BC** 10%-os Pt/C katalizátorral végzett redukciója teljes konverziót eredményezett már 5,0 órás reakcióidő után, míg a terméket (91,2% **FEA**-tartalom) 56%-os termeléssel és 52%-os szelektivitással kaptuk meg. A melléktermék főként tercier amint (**TFEA**) tartalmazott (65,5%). A **BC** hidrogénezése 5%-os Rh/C katalizátorral szintén teljes konverzióval játszódott le 6,5 óra alatt, azonban gyengébb eredményeket nyújtott (38% preparált termelés, 24% **FEA**-szelektivitás). Az 5%-os aktívszén-hordozós ruténiumkatalizátor alkalmazásakor a **BC** konverziója 7,0 óra után sem volt teljes (41%), ráadásul meglehetősen gyenge perparált termeléssel (12%) és **FEA**-ra vonatkozó szelektivitással (24%) adta a terméket. Továbbá, hasonlóan a **BN** hidrogénezéséhez, ezt a redukciót is 60 °C-on kellett végrehajtani, mert 40 °C-on nem történt H_2-felvétel. Ebben az esetben viszont a melléktermék főként szekunder aminból (**BFEA**) állt (84,6%). Az 5%-os Ir/C katalizátorral végzett hidrogénezés bizonyult a legkevésbé hatékonynak, ugyanis 7,0 órás reakcióidő után is csak 23%-os volt a **BC** konverziója még 60 °C-on is, hasonlóan a ruténiumhoz. A terméket 8%-os termeléssel izoláltuk, és csak 11,2% **FEA**-t tartalmazott, ami nagyon gyenge primeramin-szelektivitást (4%) eredményezett, mert itt is főként **BFEA** (88,7%) képződött. A kapott melléktermék gyakorlatilag az el nem reagált kiindulási anyag volt (91,3% **BC**-tartalom). Összevetve a benzil-cianid Pd-katalizált eredményeivel (***5.2.1.2. alfejezet***) elmondható, hogy jobb **FEA**-szelektivitást érhető el a 10%-os Pt/C katalizátor használatakor.

36. táblázat

A 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezése különböző, hordozós nemesfém katalizátorokkal

Sor-szám	Katalizátor	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		**FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{fém}^{-1} \cdot h^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)		
1.	5%-os Rh/C	7,0	45	13	94,7	28	2,4
2.	10%-os Pt/C	2,5	100	55	93,6	52	28,0
3.[a]	5%-os Ru/C	7,0	26	8	72,6	22	1,5
4.[a]	5%-os Ir/C	7,0	14	4	10,1	4	0,7

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, katalizátor/szubsztrátum arány = 0,3 $g \cdot g^{-1}$, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 50 °C, 6 bar.

[a] 60 °C (1 h után).

Az előbbiekkel közel megegyező módon a 3-fenilpropionitril (**FPN**) redukcióját is megvalósítottuk ezen nemesfém katalizátorokkal (5%-os Rh/C, 10%-os Pt/C, 5%-os Ru/C, 5%-os Ir/C), víz/diklórmetán oldószerkeverékben, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ NaH_2PO_4 és 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében, 50 °C-on és 6 bar nyomáson (***36. táblázat***). A legjobb eredményeket ugyancsak a 10%-os Pt/C katalizátor adta 52%-os primeramin-szelektivitást és az **FPN** teljes átalakulását elérve már 2,5 óra reakcióidő után, míg a terméket (93,6% **FPA**-tartalom) 55%-os preparált termeléssel izoláltuk. A melléktermék azonban főként **TCPA**-t (50,3%), egy teljesen telített tercier amint, és alkoholokat (22,5% **FPOH** és 17,7% **CPOH**) tartalmazott (***68.*** és ***81. ábrák***), azaz a platina ilyen körülmények között (6 bar, 50 °C) már képes telíteni az aromás gyűrűt is. Az 5%-os Rh/C alkalmazásakor a konverzió még 7,0 óra után sem volt teljes (45%), ráadásul mind a preparált termelés (13%), mind az **FPA**-szelektivitás (25%) is gyenge lett. A melléktermék döntően elreagálatlan kiindulási anyagot (73,1% **FPN**) tartalmazott, valamint viszonylag kis mennyiségben **FPAL**-t (10,9%) és **TFPA**-t (10,4%). A **BC** hidrogénezéséhez hasonlóan az 5%-os Ru/C és az 5%-os Ir/C katalizátorok adták a legrosszabb eredményeket, ugyanis nagyon kis konverzióval (26, illetve 14%) játszódott le a reakció, és mindössze 8, illetve 4%-os preparált termeléssel kaptuk meg a terméket, ami nagyon gyenge primeramin-szelektivitásokhoz (22, illetve 4%) vezetett. Ráadásul a termék tisztasága (72,6 vagy 10,1% **FPA**-tartalom) is jelentősen kisebb volt, mint a többi katalitikusan aktív fém (Pt, Rh) esetében (93,6 és 94,7%). Továbbá ezek a redukciók szintén magasabb hőmérsékletet (60 °C) igényeltek, mivel 50 °C-on nem indult meg a H_2-felvétel. Mindazonáltal, az **FPN** 10%-os Pt/C katalizátorral végzett hidrogénezésekor lényegesen na-

gyobb konverziót és szelektivitást értünk el, mint a palládiumkatalizált redukciója során (***5.2.1.3 alfejezet***).

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a 10%-os Pt/C is hatékonynak bizonyult a benzil-amin, a 2-feniletil-amin vagy a 3-fenilpropil-amin szelektív előállítására, azonban nem célszerű 5%-os Rh/C, 5%-os Ru/C és 5%-os Ir/C katalizátorokat alkalmazni ezen nitrilek (**BN**, **BC** vagy **FPN**) folyadékfázisú hidrogénezésében az adott reakciókörülmények között. A primeramin-szelektivitásban tapasztalt jelentős eltérések feltehetően az imintípusú intermediereknek a különböző platinafémeken végbemenő adszorpciós folyamataik eltéréseinek tulajdoníthatók, amiket az ***5.2.2.4. alfejezetben*** tárgyalok részletesen.

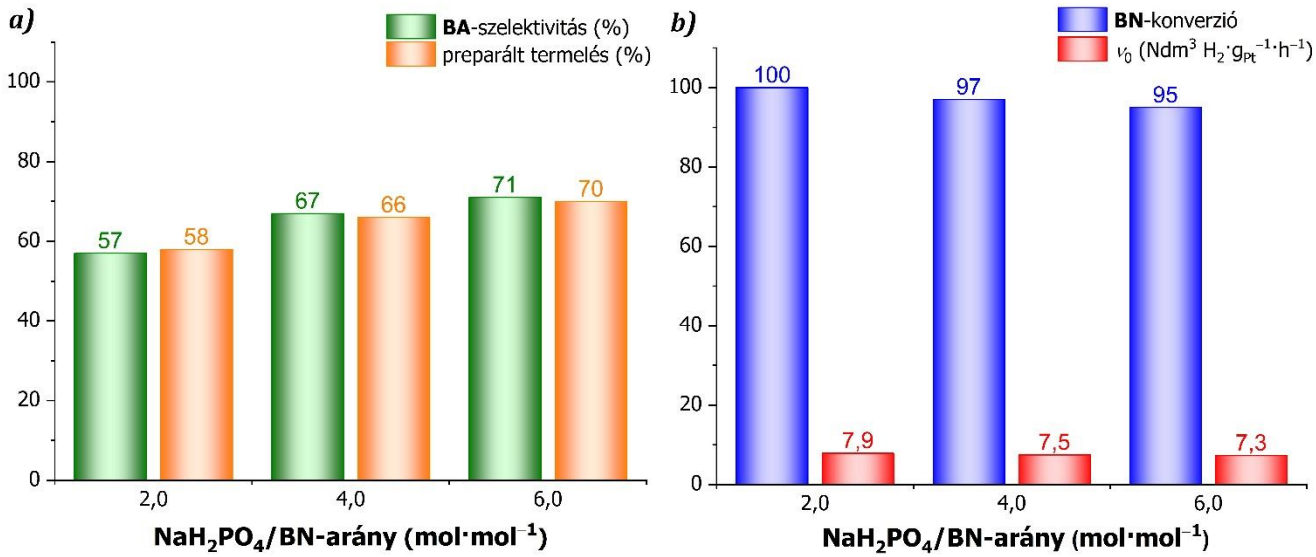
5.2.2.2. A benzonitril redukciója Pt/C katalizátorral

A benzonitril (**BN**) Pd-katalizált hidrogénezéséhez (***5.2.1.1. alfejezet***) hasonlóan szintén részletesen vizsgáltuk a reakcióparaméterek hatását, hogy meghatározzuk a maximális konverzió, termelés és primeramin-szelektivitás eléréséhez szükséges optimális körülményeket [D8].

a) A savas adalék (NaH_2PO_4) mennyiségének hatása

A **BN** platinakatalizált hidrogénezésében szintén nátrium-dihidrogén-foszfátot alkalmaztunk savas adalékként, hasonlóan az előzőekben ismertett nitrilredukciókhoz. A különböző mennyiségű NaH_2PO_4 hatásának vizsgálatát a konverzióra, a kezdeti reakciósebességre (v_0), a preparált termelésre, valamint a **BA**-szelektivitásra, 10%-os Pt/C katalizátorral, 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, víz és diklórmetán keverékében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson végeztük, aminek az eredményeit a ***82. ábra*** szemlélteti.

Mint azt korábban láttuk (***5.2.1.1. alfejezet***, ***a) pont***), a nátrium-dihidrogén-foszfát 2,0 $mol \cdot mol^{-1}$ mennyiségben való használata a legjobb primeramin-szelektivitást (93%) adta a **BN** palládiumkatalizált redukciójában, azonban a Pt-katalizált reakcióban csak közepes preparált termelést (58%) és a **BA**-ra vonatkozó szelektivitást (57%) eredményezett. A NaH_2PO_4/**BN**-mólarány növelése 4,0-re vagy 6,0-ra mind a **BA** preparált termelésének (58 → 66 → 70%), mind a **BA**-szelektivitás (57 → 67 → 71%) növekedésével járt (***82a. ábra***). A legnagyobb szelektivitást és preparált termelést 6,0 $mol \cdot mol^{-1}$ mennyiségű savas adalék jelenlétében értük el, azonban a reakcióelegy feldolgozásakor problémákat tapasztaltunk. Ekkora nagy mennyiségű NaH_2PO_4 alkalmazásakor ugyanis a vizes közeg



82. ábra. A NaH_2PO_4 mennyiségének hatása a benzonitril (**BN**) Pt-katalizált hidrogénezésére.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 30 °C, 6 bar, reakcióidő: 13,0 h.

lúgosítása után sok szervetlen foszfátsó (Na_3PO_4) képződött, ami szilárd, kristályos formában a végtermékben is megjelent. Mindazonáltal, a **BN** konverziója 13,0 óra reakcióidő után gyakorlatilag teljes volt minden esetben, csak enyhe csökkenés volt megfigyelhető az értékekben (100 → 97%) a savas adalék mennyiségének növelésével, valamint a kezdeti reakciósebességek (v_0) is közel azonos voltak (7,3–7,9 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), így nem volt szignifikáns eltérés a hidrogénezések lefutásában a különböző NaH_2PO_4/**BN**-arányoknál (***82b. ábra***).

Ezen eredményeink alapján megállapítható, hogy a **BN** Pt-katalizált hidrogénezésében legalább 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$ mennyiségű savas adalék (NaH_2PO_4) szükséges ahhoz, hogy viszonylag nagy (67%-os) **BA**-szelektivitást érjünk el.

b) A szerves oldószerek hatása

A **BN** különféle szerves oldószerek és víz keverékében elvégzett redukciójakor kapott eredményeket – 10%-os Pt/C katalizátorral (0,1 $g \cdot g^{-1}$ arány), 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$ NaH_2PO_4 jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson – a ***37. táblázat*** tartalmazza.

Mint látható, hexán/víz oldószerekben a **BN** hidrogénezése gyorsan végbement (v_0 = 11,5 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), azonban mind a termék tisztasága (76,8% **BA**-tartalom), mind a primeramin-szelektivitás (53%) számottevően kisebb lett, mint diklórmetán/vízben (97,2, illetve 67%), míg a preparált termelések nagyon hasonlóak alakultak (66–68%). Bár toluol/víz keverékében a reakció gyorsabb volt (v_0 = 8,9 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$),

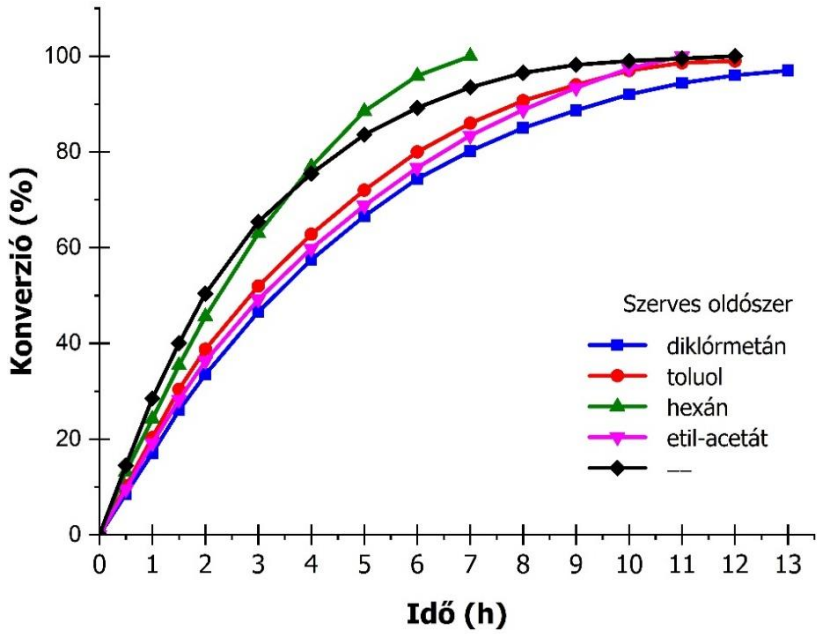
37. táblázat

A szerves oldószerek hatása a benzonitril (**BN**) platinakatalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Szerves oldószer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm³ $H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	**BA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	13,0	97	66	97,2	67	7,5
2.	toluol	12,0	99	65	86,7	57	8,9
3.	hexán	7,0	100	68	76,8	53	11,5
4.	etil-acetát	11,0	100	73	87,4	64	8,3
5.	—	12,0	100	52	56,0	30	12,6

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.

mint diklórmetán/víz esetében (v_0 = 7,5 Ndm³ $H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), mind a termék tisztasága, mind a preparált termelés, mind a **BA**-szelektivitás csökkent (97,2 → 86,7%, 66 → 65%, illetve 77 → 57%). Etil-acetát/víz alkalmazásakor jobb preparált termeléssel (73%) kaptuk meg a terméket, mint diklórmetán/víz keverékében, azonban a kisebb tisztasága (87,4% **BA**-tartalom) miatt a **BA**-ra vonatkozó szelektivitás (64%) is rosszabbá vált. Csak vízben a **BN** redukciója szintén gyorsan indult (v_0 = 12,6 Ndm³ $H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), azonban a kiindulási anyag mintegy 70%-os átalakulása után a H_2-felvétel sebessége lecsökkent (***83. ábra***). Ennek oka a reakcióelegy konzisztenciájának megváltozása volt, ugyanis a ka-



83. ábra. A benzonitril (**BN**) Pt-katalizált hidrogénezése víz és különféle szerves oldószerek keverékében.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 0,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.

talizátor és a **BN** konglomerálódott, és emiatt kitapadtak a reaktor falára. Ráadásul mind a preparált termelés (52%), mind a termék tisztasága (56,0% **BA**-tartalom) mérsékelt lett a nagyobb mennyiségben (40,1%) képződő szekunder amin (**DBA**) miatt, ami kis primeramin-szelektivitást (30%) eredményezett. Mindazonáltal, ez a viselkedés nagyon hasonló volt a **BN** és a **BC** Pd-katalizált hidrogénezése során megfigyeltekhez (***5.2.1.1. alfejezet, c) pont*** és ***5.2.1.2. alfejezet, b) pont***).

Mindezek alapján elmondható, hogy ebben a nitrilredukcióban is célszerű egy vízzel nem elegyedő szerves oldószert alkalmazni. A vizsgált oldószerek közül a diklórmetán adta a legjobb eredményeket a szelektivitás, a preparált termelés és a tisztasági értékek vonatkozásában.

c) A Pt/C katalizátor mennyiségének hatása

A 10%-os aktívszén-hordozós platinakatalizátor mennyiségének a **BA**-szelektivitásra, valamint a **BN** átalakulására és a hidrogénezés sebességére gyakorolt hatását víz és diklórmetán keverékében, 4,0 NaH_2PO_4/**BN**-mólarány mellett, 30 °C-on és 6 bar nyomáson a ***38. táblázat*** mutatja be.

Mint látható, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál a **BN** redukciója gyorsan és teljes konverzióval végbement 4,5 óra alatt. Habár a katalizátormennyiség csökkentésével (0,2 és 0,1 $g \cdot g^{-1}$) a **BN** átalakulása továbbra is 100%-os volt, azonban ezek a hidrogénezések hosszabb reakcióidőt igényeltek (7,0, illetve 14,0 óra). A kezdeti reakciósebességek gyakorlatilag megegyeztek egymással (v_0 = 7,4–7,5 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), ami arra utal, hogy a sebességmeghatározó lépés a **BN** Pt-katalizált redukciójában, hasonlóan a palládiumhoz (***5.2.1.1. alfejezet, f) pont***), szintén a felületi kémiai reakció maga.

Mivel legnagyobb primeramin-szelektivitást (68%) és preparált termelést (70%) 0,2 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazásakor kaptuk, így elmondható, hogy

38. táblázat

A katalizátor (10%-os Pt/C) mennyiségének hatása a benzonitril (**BN**) hidrogénezésére

Sorszám	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**BA**-tartalom (%)		
1.	0,1	14,0	68	97,0	66	7,5
2.	0,2	7,0	70	97,1	68	7,4
3.	0,3	4,5	68	96,5	66	7,4

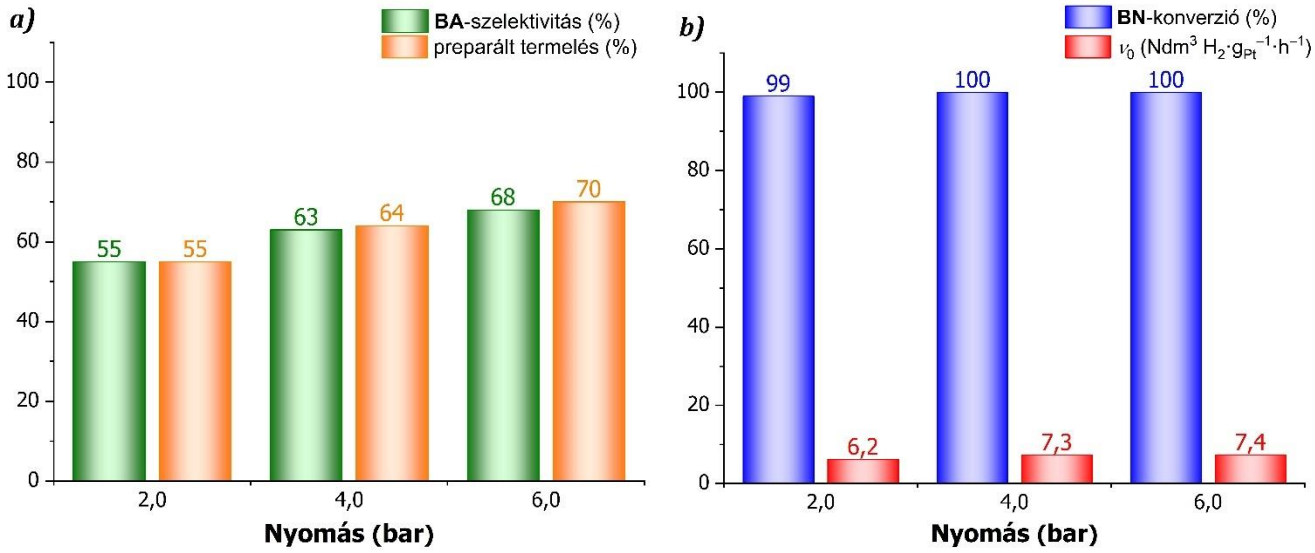
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

10%-os Pt/C katalizátor esetében célszerű ekkora mennyiséget használni a **BN** átalakítására. Habár ez az arány nagyobb, mint ami az ipari eljárásokra jellemző (0,01–0,1 $g \cdot g^{-1}$) [400], ez a katalizátor ipari méretekben is gazdaságosan alkalmazható, figyelembe véve a platina viszonylag alacsony árát (~1000 USD/tr. oz.).

d) A nyomás hatása

A nyomás hatásvizsgálatakor (2–6 bar) azt találtuk, hogy a legjobb preparált termelést (70%) és **BA**-szelektivitást (68%) 6 bar nyomáson értük el (***84a. ábra***), míg kisebb nyomáson (4 vagy 2 bar) jelentős csökkenés volt megfigyelhető a preparált termelésben és a szelektivitásban (70 → 55%, illetve 68 → 55%) 10%-os Pt/C katalizátorral (0,2 $g \cdot g^{-1}$ arány), diklórmetán és víz keverékében, 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$ NaH_2PO_4 jelenlétében és 30 °C-on. Habár a kezdeti reakciósebességek (v_0) a nyomás csökkentésével (6 → 2 bar) némileg kisebbá váltak (7,4 → 6,2 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), a **BN** hidrogénezése minden esetben teljes konverzióval végbement 7,0 óra reakcióidő után (***84b. ábra***). A 6 bar-nál nagyobb nyomások hatását nem vizsgáltuk, mivel a vizsgált tartomány megegyezik a finomkémiai iparban jelenleg általánosan alkalmazott nyomásértékekkel.

Összegzésként megállapítható, hogy a **BN** platinakatalizált hidrogénezésekor 6 bar nyomáson értük el a legjobb eredményeket, míg kisebb értékek (4 vagy 2 bar) esetében mind a preparált termelés, mind a **BA**-ra vonatkozó szelektivitás is gyengébb lett.



84. ábra. A nyomás hatása a benzonitril (**BN**) platinakatalizált hidrogénezésére.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 1,0 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, reakcióidő: 7,0 h.

e) A hőmérséklet szerepe

A hőmérsékletnek a **BN** konverziójára és a hidrogénezésének sebességére, valamint a **BA**-szelektivitásra gyakorolt hatását 10%-os Pt/C katalizátor alkalmazásakor, víz/diklórmetánban, 0,2 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány és 4,0 NaH_2PO_4/**BN**-mólarány mellett, 6 bar nyomáson a ***39. táblázat*** tartalmazza.

Amint az várható volt, a reakció hőmérsékletének 30-ról 80 °C-ra való emelése a kezdeti reakciósebességek (v_0) növekedésével járt (7,4 → 127,2 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$). Viszont a **BA**-ra vonatkozó szelektivitás drasztikusan csökkent (68 → 26%) a 80 °C-on lényegesen nagyobb mennyiségben képződött (20,5%) szekunder amin (**DBA**) miatt, ami 30 °C-on csak 1,8% volt. Ellentétben a **BN** Pd-katalizált hidrogénezésével (***5.2.1.1. alfejezet***, ***f) pont***), nem tapasztaltunk toloulképződést, feltehetően a platina gyengébb *N*-debenzilezési képessége miatt [79].

39. táblázat

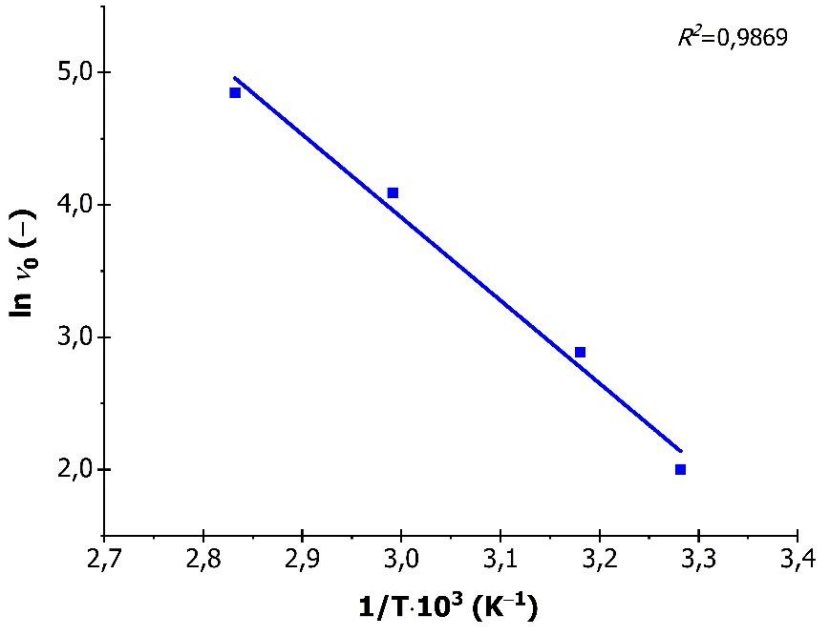
A hőmérséklet hatása a benzonitril (**BN**) platinakatalizált hidrogénezésére

Sorszám	Hőmérséklet (°C)	Hőmérséklet (K)	A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék: Preparált termelés (%)	Termék: **BA**-tartalom (%)	**BA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
1.	31,6	304,7	7,0	70	97,1	68	7,4
2.	41,3	314,4	3,0	62	92,4	58	18,0
3.	61,2	334,3	0,7	52	79,9	42	59,9
4.	80,0	353,1	0,4	37	70,0	26	127,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 1,0 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 6 bar.

A ***85. ábra*** a kezdeti reakciósebességek logaritmusát (ln v_0) mutatja be a hőmérséklet reciprokának (1/T) függvényében, vagyis ennek a hidrogénezésnek az *Arrhenius*-féle összefüggését. Az *Arrhenius*-egyenes meredekségéből számított aktiválási energia (E_a) 52,1 $kJ \cdot mol^{-1}$-nak adódott, ami igazolja az előzőekben ismertetett tényt (***5.2.2.2. alfejezet***, ***c) pont***), miszerint a **BN** platinakatalizált hidrogénezésében a sebességmeghatározó lépés maga a felületi kémiai reakció, mivel a számított E_a meghaladja a 25 $kJ \cdot mol^{-1}$ értéket [404].

Ezen eredményeink alapján a **BN** Pt-katalizált hidrogénezését legfeljebb 30 °C-on célszerű elvégezni, hogy a legjobb preparált termelést és **BA**-szelektivitást érjük el.



85. ábra. A benzonitril (**BN**) Pt-katalizált hidrogénezését leíró *Arrhenius*-féle összefüggés.
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,049 mol) **BN**, 1,0 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BN**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 6 bar.

5.2.2.3. A benzil-cianid hidrogénezése platinán

A benzil-cianid (**BC**) palládiumkatalizált hidrogénezéséhez (***5.2.1.2. alfejezet***) hasonlóan szintén részletesen vizsgáltuk a paraméterek szerepét, hogy meghatározzuk a legnagyobb konverzió, termelés és primeramin-szelektivitás eléréséhez szükséges optimális reakciókörülményeket [D8].

a) A katalizátormennyiség hatása

A **BC** redukciójának eredményeit a 10%-os Pt/C katalizátor különböző mennyiségei (0,1–0,3 g·g^{-1} arány) mellett a ***40. táblázat*** mutatja be. Mivel ez a hidrogénezés 40 °C-on viszonylag gyors (5,0 óra) és teljes volt (***35. táblázat, 2. sor***), ezért a további kísérleteket 30 °C-on és 6 bar nyomáson, diklórmetán/víz oldószerkeverékben és 4,0 mol mol^{-1} NaH_2PO_4 jelenlétében hajtottuk végre.

Mint látható, 0,3 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum aránynál a **BC** konverziója 7,0 óra után teljessé vált, bár a **FEA**-t mérsékelt preparált termeléssel (54%) és szelektivitással (52%) kaptuk meg. A katalizátormennyiség csökkentésekor (0,3 g·g^{-1} → 0,2 g·g^{-1} arány) még hosszabb reakcióidő (10,0 óra) után sem értük el a **BC** teljes átlalakulását (96%), ami ráadásul a preparált termelés (50%) és **FEA**-szelektivitás (51%) kis mértékű romlásával is együtt járt. A katalizátor/szubsztrátum arány további csökkentése 0,1 g·g^{-1}-re még ki-

40. táblázat

A 10%-os Pt/C mennyiségének hatása a benzil-cianid (**BC**) hidrogénezésére

Sor-szám	Katalizátor/ szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Reakcióidő (h)	Konverzió (h)	Termék		**FEA**-ra vonatkozó szeletivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	**FEA**-tartalom (%)		
1.	0,3	7,0	100	54	95,6	52	7,8
2.	0,2	10,0	96	50	96,9	51	7,8
3.	0,1	15,0	82	40	95,2	47	4,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

sebb preparált termelést (40%) és primeramin-szelektivitást (47%) eredményezett, valamint 15,0 óra után is csak 82% volt a **BC** konverziója. Mindazonáltal, a végtermék tisztasága minden esetben nagyon nagy volt (**FEA**-tartalom >95%).

Emellett az is megfigyelhető, hogy 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál a kezdeti reakciósebesség (v_0) jelentősen csökkent (7,8 → 4,2 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot min^{-1}$), ami a Pt-katalizátor részleges mérgeződésére utal. Ez feltehetően a 2-feniletil-amin bázikusabb karakterének (pK_b = 4,17) köszönhető, összehasonlítva a benzil-amin (pK_b = 4,63) .

Hasonlóan a **BN** 10%-os Pt/C katalizátorral végzett hidrogénezéséhez (***5.2.2.2. alfejezet***, ***c) pont***), viszonylag nagy katalizátor/szubsztrátum arány (0,3 $g \cdot g^{-1}$) mellett kaptuk a legjobb eredményeket, figyelembe véve a konverziót (100%), a preparált termelést (54%), valamint a **FEA**-szelektivitást (52%) és a reakcióidőt (7 óra). Azonban ebben az esetben is, a nagyobb katalizátorennyiség ellenére, gazdaságosnak tekinthető ez a hidrogénezési eljárás ezen reakciókörülmények között, tekintettel a 2-feniletil-amin magas (~180 USD/kg) és a platina alacsony árára (~1000 USD/tr. oz.). A részletes gazdasági számítások ismertetésétől terjedelmi okok miatt itt is eltekintek.

b) Oldószereffektusok

A víz és különféle szerves oldószerek keverékének a **BC** platinakatalizált hidrogénezésére (10%-os Pt/C, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány, 4,0 NaH_2PO_4/**BC**-mólarány, 30 °C és 6 bar nyomás) gyakorolt hatását a ***41. táblázat*** tartalmazza.

Víz/hexán oldószerekben a benzil-cianid redukciója, hasonlóan a benzonitriléhez (***5.2.2.2. alfejezet***, ***b) pont***), gyorsan (4,0 óra) lejátszódott, azonban a preparált termelés (35%), a **FEA**-szelektivitás (31%) és a termék tisztasága (87,2% **FEA**-tartalom) szignifikánsan kisebb lett, mint a víz/diklórmetán keverékben (54, 52, illetve 95,6%). Amikor víz/toluolban végeztük a reakciót, a preparált termelés (56%), a szelektivitás (55%) és a

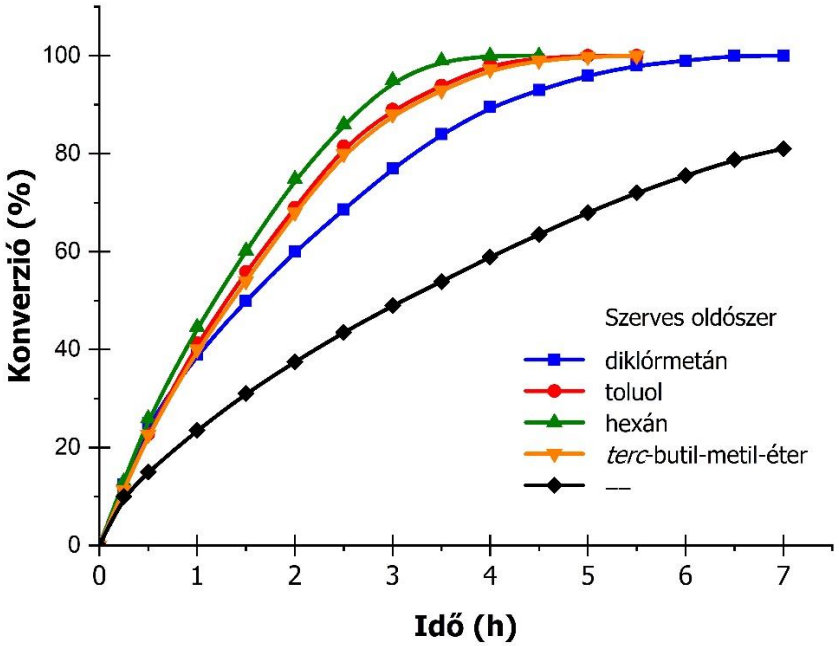
41. táblázat

A szerves oldószerek hatása a benzil-cianid (**BC**) Pt-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Szerves oldószer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		**FEA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	**FEA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	7,0	100	54	95,6	52	7,8
2.	toluol	5,0	100	56	99,0	55	6,0
3.	hexán	4,0	100	35	87,2	31	8,0
4.	*terc*-butil-metil-éter	5,0	100	55	98,8	54	6,0
5.	—	7,0	81	13	21,2	3	5,3

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.

tisztaság (99,0%) tovább javult, szintén rövid reakcióidő (5,0 óra) alatt. A szerves oldószert *terc*-butil-metil-éterre cserélve a reakció nagyon hasonló volt a toluol jelenlétében tapasztaltakhoz, azonban némileg gyengébb eredményeket (55%-os preparált termelés és 54%-os **FEA**-szelektivitás) kaptunk. Csak vízben a redukció szintén gyorsan elkezdődött, azonban a hidrogénfelvétel sebessége erősen csökkent a **BC** ~10%-os konverziójának elérése után (***86. ábra***). Ezt szintén a reakcióelegy konzisztenciájának megváltozása okozta, mint azt a **BN** hidrogénezése során is megfigyeltük, ugyanis a katalizátor és a nit-



86. ábra. A benzil-cianid (**BC**) platinakatalizált hidrogénezése víz és különböző szerves oldószerek keverékében.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**BC**-arány = 4,0 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.

rilvegyület itt is agglomerálódott és kitapadt az autokláv belső falára. Továbbá a konverzió sem volt teljes (81%) még 7,0 óra után sem, ráadásul a terméket csak 13%-os preparált termeléssel kaptuk meg nagyon kis tisztasággal (21,2% **FEA**-tartalom), a nagy mennyiségben (78,2%) képződött szekunder amin (**BFEA**) miatt, ami nagyon kis primeramin-szelektivitást (3%) eredményezett.

Összegzésként megállapítható, hogy a **BC** redukciójában, hasonlóan a **BN**-éhez, szintén célszerű egy szerves oldószer alkalmazása a víz mellett, azonban ebben az esetben a toluol adta a legnagyobb preparált termelést (56%), valamint **FEA**-szelektivitást (55%) és -tisztaságot (99,0%).

c) A különféle savas adalékok szerepe

A különböző savas adalékoknak (4,0 mol·mol^{-1}) a **BC** konverziójára és a hidrogénezésének sebességére, valamint a preparált termelésre és **FEA**-ra vonatkozó szelektivitásra gyakorolt hatását, 10%-os Pt/C katalizátor alkalmazásakor, víz/toluolban, 30 °C-on és 6 bar nyomáson a ***42. táblázat*** mutatja be.

Mint látható, $(NH_4)H_2PO_4$ használatakor teljes konverziót értünk el némileg gyorsabb reakcióban (4,0 óra), amihez nagyobb preparált termelés (58%) és primeramin-szelektivitás társult (57%), mint amiket NaH_2PO_4 jelenlétében kaptunk (56, illetve 55%). Kálium-dihidrogén-foszfát (KH_2PO_4) alkalmazásakor a preparált termelés (53%) és a **FEA**-szelektivitás (52%) is kisebb lett, azonban a termék tisztasága (99,0% **FEA**-tartalom) továbbra is kitűnő maradt. A nátrium-dihidrogén-foszfát mennyiségének felét ortofoszforsavra vagy kénsavra cserélve, azaz savasabb reakciókörülmények (pH ≈ 1–2) között, a **BC** hidrogénezésének kezdeti reakciósebessége (v_0) megnőtt (7,9–9,3 Ndm^3 H_2·g_{Pt}^{-1}·min^{-1}),

42. táblázat

A különféle savas adalékok hatása a benzil-cianid (**BC**) platinakatalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Savas adalék/**BC**-arány (mol·mol^{-1})	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**FEA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·g_{Pt}^{-1}·h^{-1})
			Preparált termelés (%)	**FEA**-tartalom (%)		
1.	4,0 NaH_2PO_4	5,0	56	99,0	55	6,0
2.	4,0 $(NH_4)H_2PO_4$	4,0	58	98,3	57	7,5
3.	4,0 KH_2PO_4	4,0	53	99,0	52	7,3
4.	2,0 NaH_2PO_4/ 2,0 H_3PO_4	3,5	84	37,8	32	7,9
5.	2,0 NaH_2PO_4/ 2,0 H_2SO_4	3,0	82	34,1	28	9,3

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,043 mol) **BC**, 1,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 toluol, 30 °C, 6 bar.

így rövidebb reakcióidő (3,5, illetve 3,0 óra) is elegendő volt a **BC** teljes átalakulásához. Egyúttal szignifikánsan jobb preparált termeléssel (84, illetve 82%) kaptuk meg a terméket, de a termék tisztasága sokkal rosszabb lett (37,8, illetve 34,1% **FEA**-tartalom) a nagy mennyiségű (61,9, illetve 65,4%) szekunder amin (**BFEA**) képződése miatt.

Következésképpen elmondható, hogy nem előnyös erős ásványi savakat használni a **BC** platinakatalizált hidrogénezésében, hasonlóan a palládiumkatalizált redukciójához (***5.2.1.2. alfejezet***, ***c) pont***), mert azok drasztikus csökkenést okoznak a primeramin-szelektivitásban. A vizsgált savas adalékok közül az ammónium-dihidrogén-foszfát adta a legjobb eredményeket a szelektivitási és a preparált termelési értékek vonatkozásában.

5.2.2.4. A 3-fenilpropionitril redukciója platinával

A 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pd-katalizált hidrogénezéséhez (***5.2.1.3. alfejezet***) hasonlóan szintén részletesen tanulmányoztuk a reakcióparaméterek hatását, hogy meghatározzuk a legnagyobb konverzió, termelés és primeramin-szelektivitás eléréséhez szükséges optimális körülményeket [D8].

a) A hőmérséklet hatása

Mivel az **FPN** 10%-os Pt/C katalizátorral végzett hidrogénezése 50 °C-on meglehetősen gyors és teljes volt 2,5 óra után (***36. táblázat***, ***2. sor***), így először a hőmérséklet hatását vizsgáltuk a reakció lefolyására. Az **FPN** platinakatalizált redukciója során 30–50 °C-on és 6 bar nyomáson, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, víz/diklórmetán oldószerek keverékében, valamint 1,0 NaH_2PO_4 és 1,0 H_2SO_4 $mol \cdot mol^{-1}$ jelenlétében elért eredményeket a ***43. táblázat*** tartalmazza.

Mint jól látható, mind 40 °C-on, mind 30 °C-on teljes konverziót sikerült elérni viszonylag rövid reakcióidő után (3,0, illetve 3,5 óra), miközben a hőmérséklet csökkenté-

43. táblázat

A hőmérséklet hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) Pt-katalizált hidrogénezésére

Sorszám	Hőmérséklet (°C)	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)		
1.	50	2,5	55	93,6	52	28,0
2.	40	3,0	57	97,2	56	18,7
3.	30	3,5	59	98,7	59	14,0

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,5 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 6 bar.

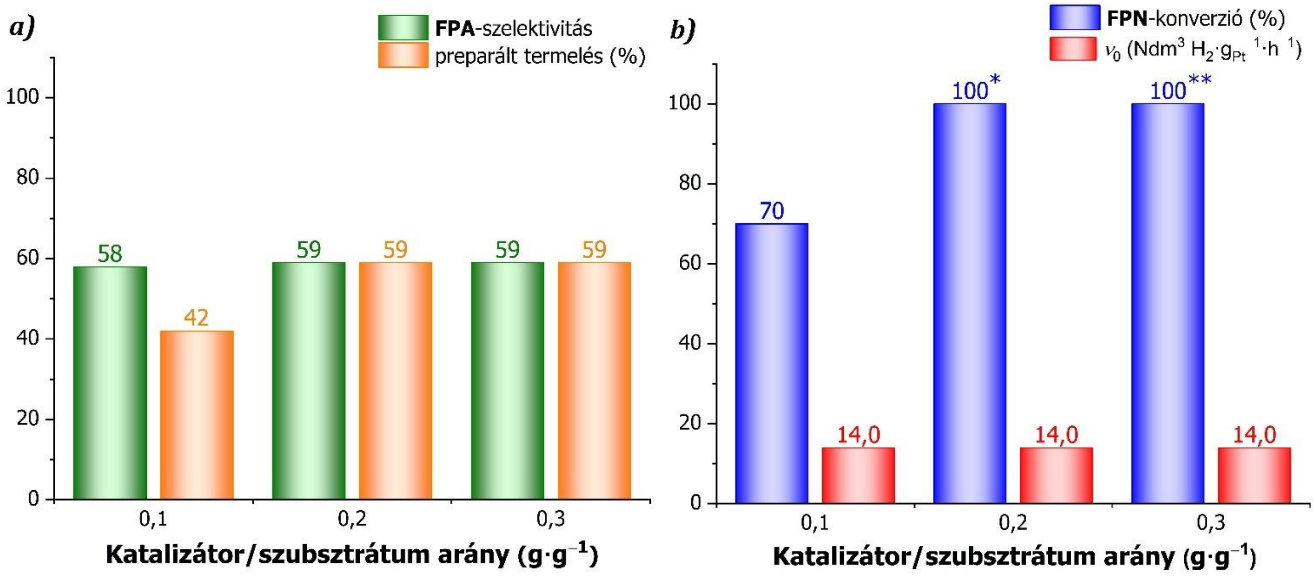
sével (50 → 40 → 30 °C) a preparált termelés és az **FPA**-ra vonatkozó szelektivitás is fokozatosan javult (55 → 57 → 59% és 52 → 56 → 59%). Emellett hasonló növekedést figyeltünk meg a termék tisztaságában is (93,6 → 97,2 → 98,7% **FPA**-tartalom), ugyanis lényegesen kevesebb 3-ciklohexilpropil-amin (**CPA**) képződött 40 °C-on (2,6%) és 30 °C-on (1,3%), mint 50 °C-on (6,3%). Továbbá a melléktermékek összetétele is változott ezen hőmérsékletcsökkentés függvényében, ugyanis a teljesen telített tercier amin (**TCPA**) aránya drasztikusan kisebb lett (50,3 → 42,1 → 12,0%), míg az **FPOH** (22,5 → 34,4 → 41,8%) és a részlegesen gyűrűtelített tercier aminok (**BCPFPA** és **BFPCPA**) mennyisége megnőtt (0 → 8,4 → 19,6%, illetve 0 → 0 → 10,7%).

Ezek az eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy az alacsony hőmérséklet (30 °C), hasonlóan a **BN** és **BC** Pt-katalizált redukciójához, sokkal kedvezőbb az **FPN** hidrogénezésére, hogy elérjük a legnagyobb primeramin-szelektivitás és preparált termelést.

b) A platinakatalizátor mennyiségének hatása

A különböző mennyiségű 10%-os Pt/C katalizátor hatását a preparált termelésre, az **FPA**-ra vonatkozó szelektivitásra, valamint az **FPN** konverziójára és a hidrogénezésének sebességére víz/diklórmetánban, 1,0 mol·mol^{-1} NaH_2PO_4 és 1,0 mol·mol^{-1} H_2SO_4 jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson a ***87. ábra*** mutatja be.

Mint látható, az **FPN** redukciója ugyanazokat az eredménykett adta 0,3 és 0,2 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány mellett a preparált termelés (59%), a primeramin-szelektivitás (59%) (***87a. ábra***) és a konverzió (100%) vonatkozásában 3,5, illetve 5,5 óra után (***87b. ábra***), azonban kisebb katalizátormennyiség (0,1 g·g^{-1} arány) esetében az **FPN** átalakulása még 7,0 óra reakcióidő után sem volt teljes (70%), emellett a preparált termelés (42%), és a **FPA**-szelektivitás (58%) is némileg romlott. A kezdeti reakciósebességek viszont szintén azonosak voltak (v_0 = 14,0 Ndm^3 H_2·g_{Pt}^{-1}·min^{-1}), függetlenül a Pt/C katalizátor mennyiségétől, ami azt jelzi, hogy a sebességmeghatározó lépés az **FPN** platinakatalizált hidrogénezésében, csakúgy mint a **BN** esetében (***5.2.2.2. alfejezet***, ***c) pont***), maga a katalizátor felületén végbemenő kémiai reakció. Habár az **FPA** a erősebb bázis, mint a **FEA**, aminek a képződése során a 10%-os aktívszén-hordozós platinakatalizátor mérgeződésére utaló jeleket figyeltünk meg kis katalizátor/szubsztrátum aránynál (0,1 g·g^{-1}) (***5.2.2.3. alfejezet***, ***a) pont***), feltehetően ennél a hidrogénezésnél az erősebben savas közeg (pH ≈ 1–2) jobban elősegítette a reakció előrehaladását, mint a **BC** átalakításakor alkalmazott közepesen savas adalék (pH = 3,5). Mindazonáltal, a termék tisztasága minden



87. ábra. A 10%-os Pt/C katalizátor mennyiségének hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) hidrogénezésére.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar, reakcióidő: 7,0 h, *5,5 h, **3,5 h.

esetben kiváló volt (>98,0% **FPA**-tartalom).

Mivel nem volt különbség a 0,2 és 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál kapott eredmények között, így elegendő kevesebb 10%-os Pt/C katalizátort alkalmazni, hogy elérjük az **FPN** teljes konverzióját, a viszonylag nagy preparált termelést és **FPA**-szelektivitást. Hasonlóan a **BN** vagy a **BC** platinakatalizált hidrogénezéséhez, ez a viszonylag nagy katalizátor/szubsztrátum arány (0,2 vagy 0,3 $g \cdot g^{-1}$) ipari méretekben is gazdaságosan alkalmazható a nagyon értékes 3-fenilpropil-amin (~500 USD/kg) és a platina viszonylag kis költsége (~1000 USD/tr. oz.) miatt. A részletes gazdaságossági számítások bemutatását terjedelmi okok miatt itt is mellőzöm.

c) A szerves oldószerek szerepe

Az **FPN** Pt-katalizált redukciójának eredményeit víz és különféle szerves oldószerek keverékében, 0,2 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány, valamint 1,0 NaH_2PO_4/**FPN**- és 1,0 H_2SO_4/FPN-mólarányok mellett, 30 °C-on és 6 bar nyomáson a ***44. táblázat*** tartalmazza.

Víz/toluolban az **FPN** hidrogénezése hasonló eredményeket mutatott (57% preparált termelés és 55% **FPA**-szelektivitás), mint víz/diklórmetánban (59, illetve 59%), azonban az **FPN** konverziója (100 → 94%) és a termék tisztasága is (98,5 → 90,5% **FPA**-tartalom) gyengébb lett. Víz/hexán oldószerkeverék alkalmazásakor az **FPN** redukciója lénye-

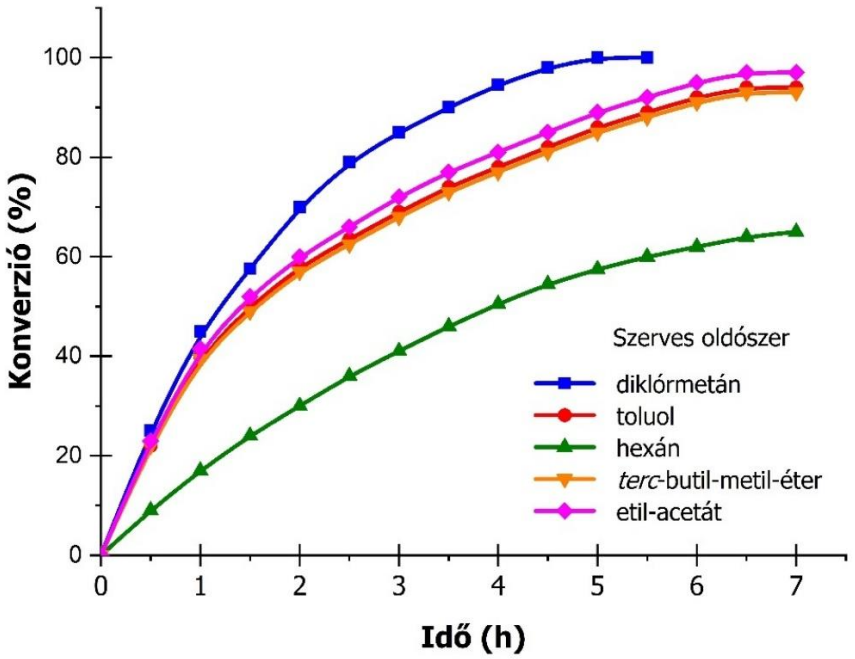
44. táblázat

A szerves oldószerek hatása a 3-fenilpropionitril (**FPN**) platinakatalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Szerves oldószer	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		**FPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pt}^{-1} \cdot h^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	**FPA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	5,5	100	59	98,5	59	14,0
2.	toluol	7,0	94	57	90,5	55	10,6
3.	hexán	7,0	65	20	86,5	27	3,3
4.	*terc*-butil-metil-éter	7,0	93	53	91,2	52	10,6
5.	etil-acetát	7,0	97	56	95,7	56	12,9

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,038 mol) **FPN**, 1,0 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

gesen kisebb konverziót (65%), preparált termelést (20%), **FPA**-szelektivitást (27%) és terméktisztaságot (86,5% **FPA**-tartalom) eredményezett, ráadásul a H_2-felvétel sebessége is nagyon kicsi volt (***88. ábra***). Ezen gyenge értékek fő oka az volt, hogy a kiindulási nitrilvegyület nem oldódik hexánban, ezért a 10%-os Pt/C katalizátor agglomerálódott az **FPN**-nel, hasonlóan a **BN** vagy **BC** csak vízben végrehajtott redukciójához (***5.2.2.2. alfejezet***, ***b) pont***, illetve ***5.2.2.3. alfejezet***, ***b) pont***), és emiatt kitapadt az autokláv belső falára.



88. ábra. A 3-fenilpropionitril (**FPN**) platinakatalizált hidrogénezése víz és különféle szerves oldószerek keverékében.

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **FPN**, 1,0 g 10%-os Pt/C katalizátor, 250 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, NaH_2PO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ és H_2SO_4/**FPN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

Víz/*terc*-butil-metil-éterben nem volt oldhatósági probléma, viszont mind az **FPN** konverziója (93%), mind a preparált termelés (53%), mind az **FPA**-szelektivitás (52%), mind a termék tisztasága (91,2% **FPA**-tartalom) jelentősen kisebb lett, mint a víz/diklórmetán oldószerkeverékben. A víz mellett etil-acetátot alkalmazva közel teljes konverziót (97%) kaptunk, míg a többi érték (56% **FPA**-szelektivitás, 56% preparált termelés, 95,7% **FPA**-tartalom) nagyon hasonló volt a víz/toluolban elértekhez. A termék kisebb tisztasága a nagyobb mennyiségben (3,4–11,8%) képződött szekunder aminnak (**BFPA**) volt köszönhető, függően a felhasznált szerves oldószerek típusától. Ezek az eredmények további bizonyítékot adtak arra, hogy a heterogén katalitikus hidrogénezések szelektivitását, sebességét és a hozamát jelentősen befolyásolhatja az oldószerek vagy oldószerkeverékek változtatása.

Mindezek alapján megállapítható, hogy – hasonlóan a **BN** és **BC** platinakatalizált redukciójához – a 3-fenilpropionitril hidrogénezése során is előnyös egy vízzel nem elegyedő szerves oldószer alkalmazása a víz mellett. Mindent összevéve, a diklórmetán adta a legjobb eredményeket a konverzió, a preparált termelés, a primeramin-szelektivitás és a terméktisztaság vonatkozásában a vizsgált oldószerek közül.

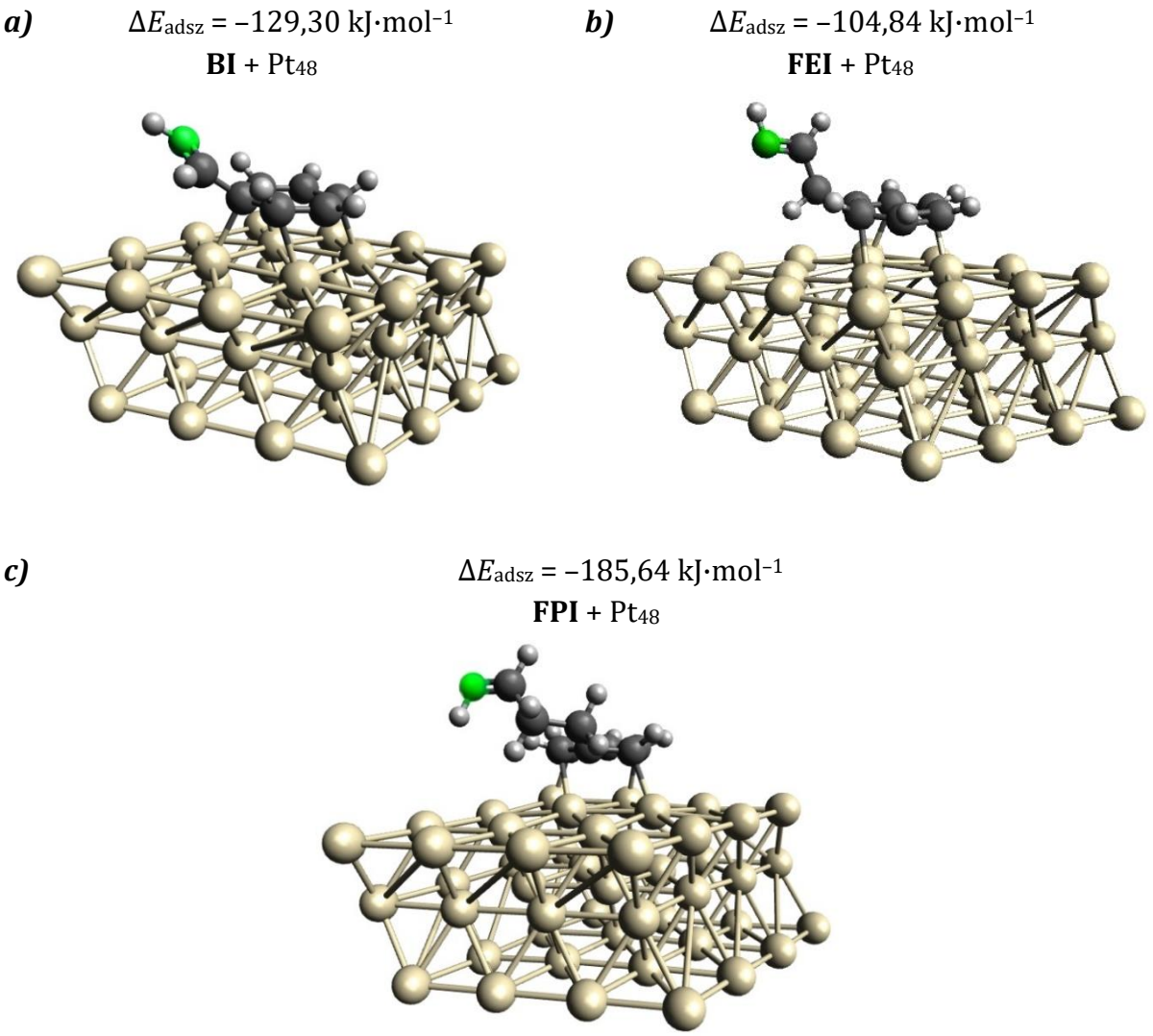
5.2.2.4. Az imintípusú intermedierek adszorpciójának modellezése platinán DFT-számításokkal

Mint azt láthattuk a benzonitril és homológjainak (**BN**, **BC**, **FPN**) palládiumkatalizált hidrogénezésében, az imintípusú intermedierek (**BI**, **FEI** és **FPI**) eltérő adszorpciós kölcsönhatása befolyásolhatja az elért primeramin-szelektivitást (***5.2.1.4. alfejezet***). Így ezen iminek platinán végbemenő adszorpciójának energiaviszonyait szintén modelleztük kvantumkémiai számításokkal (DFT-módszer), hogy magyarázatot kapjunk a megfelelő nitrilek Pt-katalizált hidrogénezése során megfigyelt eltérő **BA**-, **FEA**- , illetve **FPA**-szelektivitásokra. Továbbá a két katalitikusan aktív fém (palladium és platina) alkalmazásakor tapasztalt különböző primeramin-szelektivitások tisztázása végett összehasonlítottuk az egyes intermediereknek a Pd- vagy Pt-fémfelületen kialakuló kötődési módjait, valamint a számított adszorpciós energiáikat (ΔE_{adsz}).

A **BI**, a **FEI** és az **FPI** számított legstabilabb minimális energiájú konformereit egy Pt_{48}-klaszter – egy háromrétegű, 48 db (3×16 db) platinaatomból álló fémszelet (*slab*) – (111) felületén a ***89. ábra*** mutatja be, ahol a benzol energetikailag preferált adszorpciós módja szerint (a felülettel párhuzamos az aromás gyűrű) [407] helyezkednek el az imintí-

pusú intermedierek a Pt(111) fémfelületen. Ezen vegyületek adszorpciós kölcsönhatásainak összehasonlítása érdekében szintén kiszámítottuk a platinán végbemenő adszorpciójuk energiáit (ΔE_{adsz}), amiket szintén a ***89. ábrán*** tüntettem fel.

A ***89a–c. ábrákon*** jól kivehető, hogy a **BI**, a **FEI** és az **FPI** molekulákban a fenil- és az iminocsoport nem egy síkban helyezkedik el, így ezek a vegyületek csak az aromás részükkel tudnak adszorbeálódni a platina felületén. Habár a legerősebb kölcsönhatás az **FPI** és a Pt között alakult ki (ΔE_{adsz} = −185,64 kJ·mol^{-1}), azonban a kísérletek során a legnagyobb primeramin-szelektivitást (68%) a **BA** képződése során tapasztaltuk, viszont a **BI** adszorpciójának erőssége platinán (ΔE_{adsz} = −129,30 kJ·mol^{-1}) jelentősebb kisebb. Feltehetően az **FPI** iminocsoportja könnyebben tud reagálni egy másik **FPA**-molekulával az



89. ábra. A benzaldimin (**BI**) (***a***), a 2-feniletil-imin (**FEI**) (***b***) és a 3-fenilpropil-imin (**FPI**) (***c***) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai és energiái (ΔE_{adsz}) egy Pt_{48} háromrétegű (111) fémfelületen.
Kvantumkémai számítások: DFT-módszer.

FPI hosszabb és flexibilisebb oldalláncának (–CH_2–CH_2–CH=NH) köszönhetően, összehasonlítva a **BI** rövidebb és merevebb oldalláncával (–CH=NH), ezáltal nagyobb arányban képződhetnek szekunder vagy tercier aminok. A **FEI**-nek platinán végbemenő adszorpciójának számított energiájára (ΔE_{adsz} = −104,84 kJ·mol^{-1}) kaptuk a legkisebb értéket, ami korrelál ezen Pt-katalizált hidrogénezések során elért legkisebb primeramin-szelektivitással (57%). Valószínűleg ez az intermedier könnyebben deszorbeálódhat a katalizátor felületéről, és reagálhat a reakcióelegyben lévő további 2-feniletil-aminnal is.

Összehasonlítva a **BI**, a **FEI** és az **FPI** palládiumon, illetve platinán végbemenő adszorpciójának energiáit (ΔE_{adsz}) (***80.*** és ***89. ábrák***) megfigyelhető, hogy platinával a **FEI** és a **FPI** erősebb kölcsönhatásokat alakít ki, mint a palládiummal, azaz a **FEI** és az **FPI** a Pt-katalizált reakciókban hosszabb ideig maradhat a katalizátor felületén, ezáltal a melléktermékek képződésének lehetősége is csökken. Ezek az eredmények magyarázatot adhatnak arra, hogy a **BC** vagy az **FPN** hidrogénezése során nagyobb primeramin-szelektivitást kaptunk platinával (57, illetve 59%), mint palládiummal (45, illetve 26%). Ezzel ellentétben, a palládium (95%) nagyobb **BA**-szelektivitást mutatott, mint a platina (68%), de a számított adszorpciós energiák [ΔE_{adsz} = −120,50 (Pd), illetve −129,30 kJ·mol^{-1} (Pt)] alapján eltérő kimenetelre számítanánk, ugyanis ebben az esetben is a Pt esetében alakult ki erősebb adszorpció. A ***89a.*** és a ***80a. ábrákon*** jól látható, hogy a platinán, illetve a palládiumon geometriai eltérés van a **BI**-molekula adszorpciós módja között. Az utóbbi esetében a benzolgyűrű és a **BI** iminocsoportja egy síkban van, így egyidejűleg adszorbeálódnak a palládium felületén, ami gátolja az iminocsoport részvételét további mellékreakciókban. A platina esetében viszont nincs kölcsönhatás a **BI**-molekula –CH=NH része és a katalizátor felülete között, ami kisebb **BA**-szelektivitást eredményez.

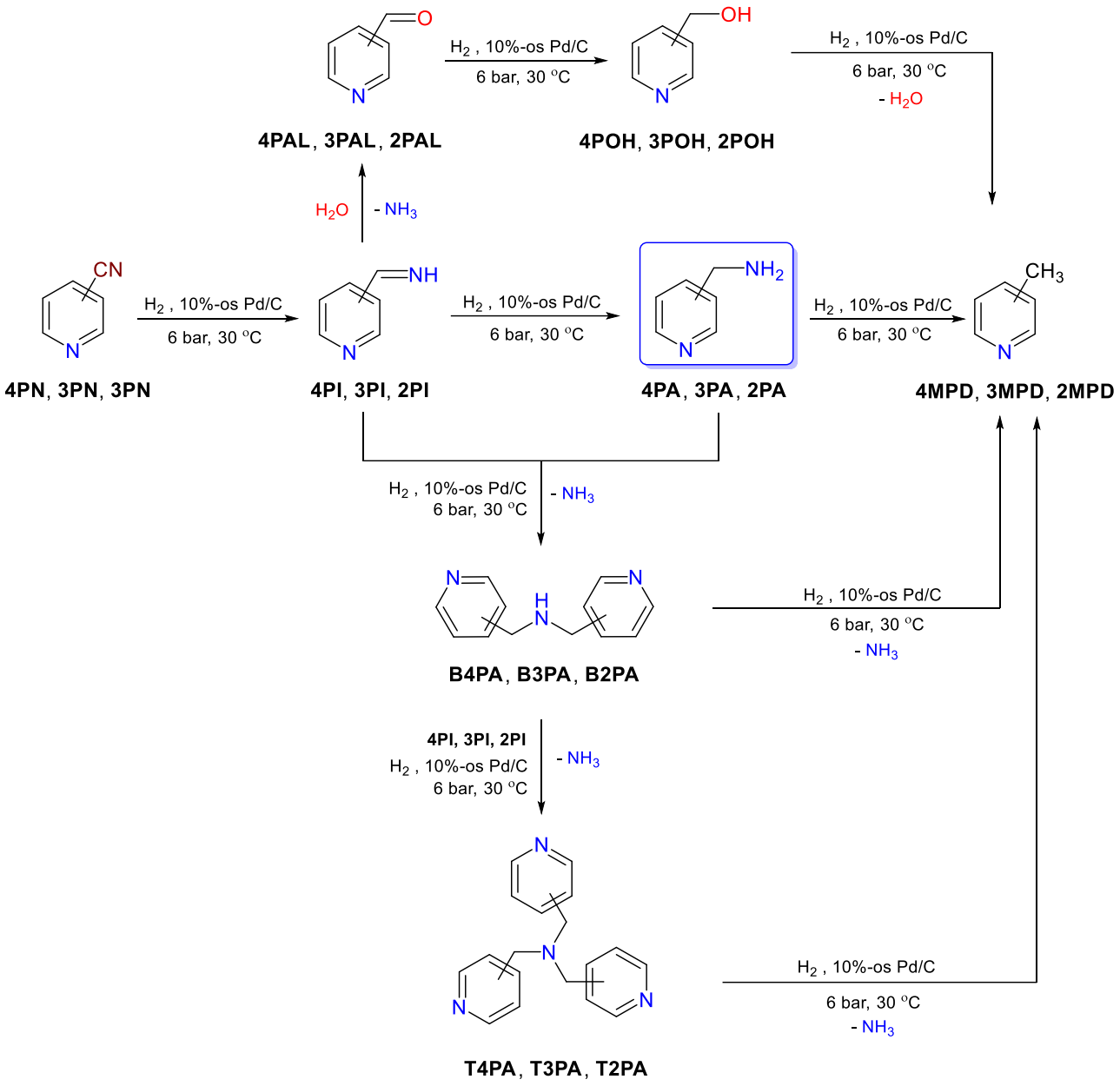
Ezen magas szintű DFT-számítások eredményei alapján összegzésként megállapítható, hogy a benzonitril és homológjainak Pt-katalizált hidrogénezése során megfigyelt különböző primeramin-szelektivitásokat a platina és az imin-intermedierek (**BI**, **FEI**, **FPI**) közötti eltérő adszorpciós kölcsönhatások, valamint a fenilcsoporthoz kapcsolódó oldalláncaik változatos hossza egyaránt befolyásolhatják. Továbbá az is kiderült, hogy a platina- és a palládiumkatalizátorral kapott eltérő primer aminokra vonatkozó szelektivitások oka a **FEI**, illetve az **FPI** palládiumon végbemenő adszorpciójának kisebb erőssége lehet, míg a Pt-katalizált redukciókban elért gyengébb **BA**-szelektivitás geometriai tényezőkkel magyarázható, azaz a kemoszelektivitásra nemcsak az adszorpció erőssége, hanem a katalitikusan aktív fém felületén kialakuló kötődés térbeli pozíciója is hatással lehet.

5.2.3. N-Heteroaromás nitrilek palládiumkatalizált hidrogénezése

A kifejlesztett eljárás kiterjeszthetőségét vizsgáltuk *N*-heteroaromás nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezésében is. Ennek során a 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitrilekből (**4PN**, **3PN**, **2PN**) a megfelelő 4-, 3- vagy 2-(aminometil)piridineket (**4PA**, **3PA**, **2PA**), illetve a piridingyűrű telítésével kapható 4-, 3- vagy 2-(aminometil)piperidineket (**4PIPA**, **3PIPA**, **2PIPA**) állítottunk elő szelektíven, 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor alkalmazásával [D9]. Tanulmányoztuk a savas adalékoknak, az oldószereknek, a katalizátor mennyiségének és visszaforgatásának, valamint a hőmérsékletnek a hatását ezen *N*-heteroaromás nitrilek konverziójára, a kívánt primer aminok preparált termelésére és szelektivitására. Emellett kvantumkémiai számításokkal (DFT-módszer) itt is összehasonlítottuk a kiindulási nitrilek, az imintípusú intermedierek, valamint az amintermékek és a palládium között létrejövő kölcsönhatásokat és adszorpciós energiákat. Továbbá a kapott primer aminok hidroklorid- és szulfátsóinak (**4PIPA·2HCl**, **4PIPA·H_2SO_4**, **4PA·0,5H_2SO_4**), az irodalomban még nem ismert, kristályszerkezeteit is meghatároztuk [D10].

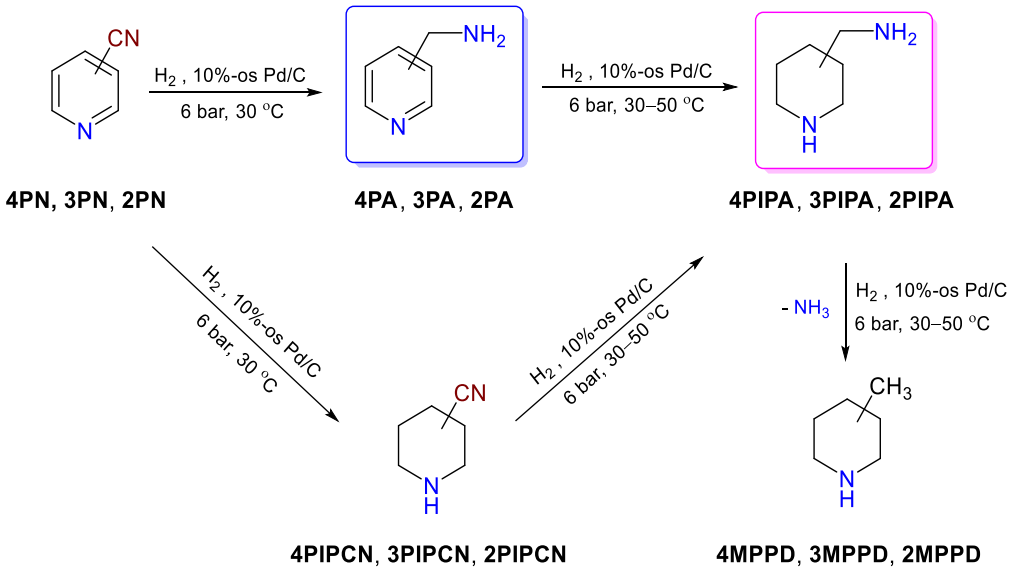
5.2.3.1. Lehetséges reakcióutak a 4-, 3-, 2-piridinkarbonitril hidrogénezésében

A 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitril (**4PN**, **3PN**, **2PN**) nitrilcsoportjának Pd-katalizált hidrogénezése során fellépő lehetséges reakcióutakat a ***90. ábra*** mutatja be. Alapvetően a primer aminok [4-, 3- vagy 2-(aminometil)piridin (**4PA**, **3PA**, **2PA**)] képződése iminköztitermékeken, mint a 4-, 3- vagy 2-(iminometil)piridinen (**4PI**, **3PI**, **2PI**) keresztül játszódik le. Mindazonáltal, szekunder aminok, bisz(4-piridilmetil)-amin (**B4PA**), bisz(3-piridilmetil)-amin (**B3PA**) vagy bisz(2-piridilmetil)-amin (**B2PA**) is képződhetnek a megfelelő primer aminok (**4PA**, **3PA** vagy **2PA**) és iminek (**4PI**, **3PI** vagy **2PI**) kondenzációs reakciójában, NH_3-elimináció mellett. Az iminek további addíciója a szekunder aminokra, majd az ezt követő hidrogénezésük tercier aminokat eredményezhet, mint a trisz(4-piridilmetil)-amint (**T4PA**), a trisz(3-piridilmetil)-amint (**T3PA**) vagy a trisz(2-piridilmetil)-amint (T2PA). Emellett 4-, 3- vagy 2-metilpiridin (**4MPD**, **3MPD**, **2MPD**) is keletkezhet egy hidrogenolitikus lépésben mind a primer, mind a szekunder, mind a tercier aminokból. További mellékreakció lehet az iminek vízzel való reakciója szintén ammónia kilépése közben, aminek eredményeként 4-, 3- vagy 2-piridinkarboxaldehid (**4PAL**, **3PAL**, **2PAL**) képződik, amik redukálódhatnak 4-, 3-, illetve 2-piridinmetanollá (**4POH**, **3POH**, **2POH**), majd ezen származékok további hidrogenolízise szintén metilpiridinek (**4MPD**, **3MPD**, **2MPD**) keletkezéséhez vezethet.



90. ábra. Lehetséges reakcióutak a 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitril (**4PN**, **3PN**, **2PN**) nitrilcsoportjának Pd-katalizált hidrogénezésében.

Azonban a piridingyűrű telítődése további kemoszelektivitási problémát okozhat (***91. ábra***), ami 4-, 3- vagy 2-(aminometil)piperidin (**4PIPA**, **3PIPA**, **2PIPA**) képződéséhez vezet. Emellett a kiindulási nitrivegyületek (**4PN**, **3PN**, **2PN**) is hidrogéneződhetnek 4-, 3- vagy 2-piperidinkarbonitrillé (**4PIPCN**, **3PIPCN**, **2PIPCN**), majd egy további lépésben **4PIPA**, **3PIPA** vagy **2PIPA** képződhet. Végül egy újabb hidrogenolitikus lépésben 4-, 3- vagy 2-metilpiperidin (**4MPPD**, **3MPPD**, **2MPPD**) is keletkezhet a megfelelő (aminometil)piperidinekből.



91. ábra. Egyéb termékek és melléktermékek a 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitril (**4PN**, **3PN**, **2PN**) palládiumkatalizált hidrogénezése során.

5.2.3.2. A 4-piridinkarbonitril redukciója Pd/C katalizátorral

a) A savas adalékok hatása

A 4-piridinkarbonitril (**4PN**) redukciójának eredményeit – 10%-os Pd/C katalizátorral (0,3 $g \cdot g^{-1}$ arány), víz és diklórmetán keverékében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson, különféle savas adalékok jelenlétében – a ***45. táblázat*** tartalmazza.

A savas adalék szerepe ennél a hidrogénezésnél is az, hogy a keletkező primer aminnal sót képezzen, így gátolva annak további reakcióját az imin-intermedierrel, és elkerülve a további melléktermékek képződését. Mivel a **4PN** eleve bázikus karakterű, így a savas adalék jelenlétében már a reakció elején feloldódik a vizes fázisban. Az erősen bázikus termékek (**4PIPA** vagy **4PA**) a savas adalékkal szintén sókat képeznek, míg a gyengébb bázicitású melléktermékek főként a szerves fázisban maradnak. Emellett a szerves oldószerek befolyásolhatják a reaktánsok palládiumon végbemenő adszorpciójának erősségét is, ezáltal a primer aminra vonatkozó szelektivitást is.

Először adaptálni kívántuk a korábban jól bevált reakciókörülményeket és feldolgozási módszert (***4.2.2. alfejezet***), ami kiváló primeramin-szelektivitást, preparált termelést és teljes konverziót eredményezett a benzonitril palládiumkatalizált hidrogénezésében (***5.2.1. alfejezet***). A korábban kidolgozott módszernél a reakció lejátszódását követően a primer amint tartalmazó vizes fázist először 20%-os NaOH-oldattal meglúgosítottuk (pH > 13), majd diklórmetánnal extraháltuk, és az elválasztott szerves fázist vákuumban bepároltuk. Mindazonáltal, a NaH_2PO_4 használatakor ezen feldolgozási folyamatot követ-

45. táblázat

A különféle savas adalékok hatása a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) Pd-katalizált hidrogénezésére 4-(aminometil)piperidinné (**4PIPA**)

Sor-szám	Savas adalék/**4PN** arány (mol·mol^{-1})	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**4PIPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·g_{Pd}^{-1}·h^{-1})
			Preparált termelés (%)	**4PIPA**-tartalom (%)		
1.[a]	2,0 NaH_2PO_4	5,5	6	35,9	36	27,6
2.[a]	1,0 NaH_2PO_4/ 1,0 H_2SO_4	3,5	—[b]	97,8	93	122,0
3.[a]	1,0 HCl	8,0	94	86,4	86	53,6
4.	1,0 H_2SO_4	6,5	95	98,7	94	73,6
5.[a]	1,0 H_3PO_4	5,5	95	61,3	58	55,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, 30 °C, 6 bar.

[a] 30–50 °C.

[b] A vegyes só (foszfát–szulfát) nagyon higroszkópos és nehezen kezelhető volt.

ve csak gyenge preparált termelést (6%) és primeramin-szelektivitást (36%) értünk el a **4PN** hidrogénezésekor. A gyenge preparált termelés oka ezen piperidinvegyület (**4PIPA**) nagy illékonysága és viszonylag jó vízoldhatósága volt, ezért sokkal előnyösebben találtuk a terméket só formájában előállítani. Így számos savas adalékot teszteltünk, hogy megtaláljuk a 4-(aminometil)piperidin ideális sóformáját.

Kénsav és NaH_2PO_4 keverékének (1,0–1,0 savas adalék/**4PN**-mólarány) alkalmazásakor a reakció gyors volt (3,5 óra), és a termék tisztasága (97,8% **4PIPA**-tartalom) is kiváló volt, azonban a kapott foszfát–szulfát vegyes só nagyon higroszkópos és nehezen kezelhető volt, ami meggátolja a gyakorlati felhasználását. A legjobb preparált termelést (95%) és primeramin-szelektivitást (94%) kénsav jelenlétében értük el, és az előállított 4-(ammóniometil)piperidinium-szulfát (**4PIPA·H_2SO_4**) levegőn is stabilnak és könnyen kezelhetőnek bizonyult. Habár sósavval vagy foszforsavval a preparált termelések szintén kitűnőek voltak (94–95%), a tisztasági és a szelektivitási értékek lényegesen kisebbé váltak (86,4, illetve 61,3% **4PIPA**-tartalom, valamint 82, illetve 58% primeramin-szelektivitás). Ráadásul sósav jelenlétében a leghosszabb reakcióidőt (8,0 óra) tapasztaltuk. Mivel a kloridion enyhe katalizátormérgező hatással rendelkezik [10], feltehetően ennek a következménye a reakció lelassulása.

A különféle savas adalékok mennyiségének csökkentésekor (1,0 → 0,5 mol·mol^{-1}) a **4PN** hidrogénezését először 0,3 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány mellett, víz/di-

46. táblázat

A különböző savas adalékok hatása a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) Pd-katalizált hidrogénezésére 4-(aminometil)piridinné (**4PA**)

Sor-szám	Savas adalék	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**4PA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**4PA**-tartalom (%)		
1.[a]	H_2SO_4	0,7	94	76,7	74	71,1
2.	H_2SO_4	0,3	98	94,0	92	206,9
3.	HCl	0,8	80	86,5	69	161,2
4.	H_3PO_4	0,4	89	86,3	77	200,4

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 200 cm^3 víz, savas adalék/**4PN**-arány = 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

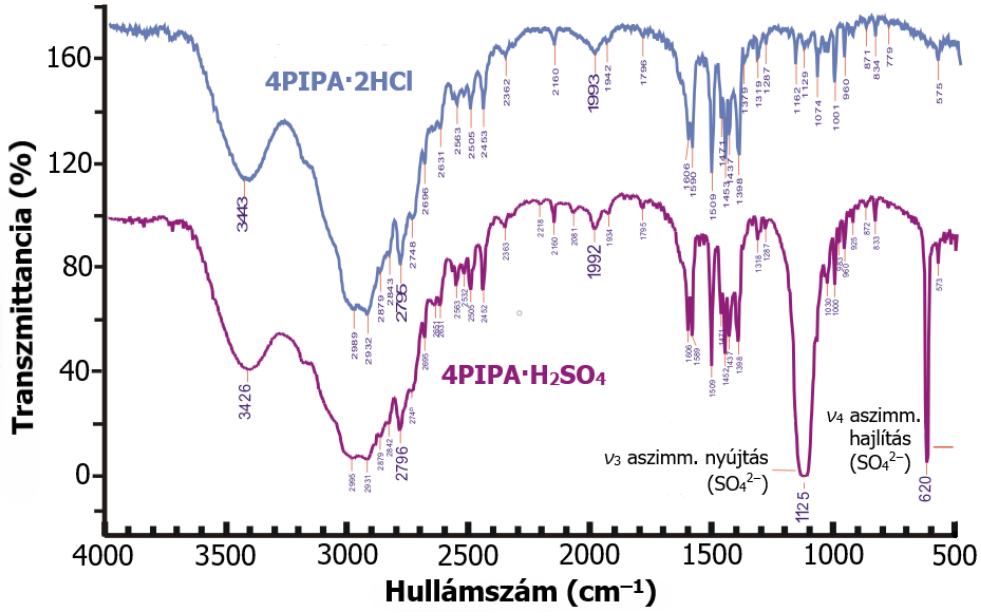
[a] 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán.

klórmetán oldószerek keverékében, kénsav jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson végeztük, mivel ezek a reakciókörülmények bizonyultak a legjobbnak az előző kísérleteinkben 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4/**4PN**-aránynál (***46. táblázat***). Mindazonáltal, a hidrogénfelvétel sebessége egy nagyon gyors kezdeti szakasz (0,3–0,4 óra) után lelassult, ezért a reakciót leállítottuk 0,7 óra után. A preparált szulfátsó főként 4-(aminometil)piridint (**4PA**) tartalmazott (76,7%), vagyis a nitrilcsoport redukciója ment végbe jellemzően, míg a piridingyűrű telítődése visszaszorult, habár kis mennyiségben **4PIPA** és ~20%-ban 4-piperidinkarbonitril (**4PIPCN**) is képződött. A reakció gyors lefutása miatt a további hidrogénezéseket kisebb katalizátor/szubsztrátum arány mellett (0,1 $g \cdot g^{-1}$) végeztük el és csak vízben. Mint az jól látható, a legjobb eredményeket ezúttal is kénsav hozzáadásával értük el, mivel a **4PA** átalakulása gyors és teljes mértékű volt 0,3 óra után, és a 4-(aminometil)piridinium-hemiszulfátot (**4PA·0,5H_2SO_4**) kiváló preparált termeléssel (98%), valamint nagyon jó tisztasággal (94,0%) és kemoszelektivitással (92%) kaptuk meg. Sósav használatakor a reakció lassabb volt (0,8 óra), és a termék tisztasága, a preparált termelés és a szelektivitás is elmaradt a kénsavas reakcióban kapott eredményektől (94,0 → 86,5%, 98 → 80%, valamint 92 → 69%). Ráadásul ebben az esetben a termék jelentősebb mennyiségben (6,9%) szekunder amint, bisz(4-piridilmetil)-amint (**B4PA**), is tartalmazott, valamint **4PIPCN** (6,9%) is keletkezett. Ortofoszforsav alkalmazásakor a preparált termelés (89%), a termék tisztasága (86,3% **4PA**-tartalom) és a **4PA**-szelektivitás (77%) szintén romlott a kénsav jelenlétében végzett hidrogénezéshez viszonyítva. Ekkor viszont nem tapasztaltunk szekunderamin-képződést, a fő melléktermék a **4PIPCN** (12,0%) volt.

Feltehetően a kénsav mennyiségének csökkentésével (1,0 → 0,5 mol·mol^{-1}) főleg az erősebben bázikus tulajdonságú aminometil-részlet (–CH_2NH_2) koordinálódik a savval, így a piridin nitrogénje nem protonálódik, ami mérsékli a gyűrűtelítés sebességét. A piridingyűrűben található nitrogénnek sokkal gyengébb a bázikus jellege (pK_b = 8,77) [408], mint az aminometil-csoportnak (pK_b = 5,30) [409], ezért a piridingyűrű többnyire érintetlen marad, ezáltal 4-(aminometil)piridin (**4PA**) keletkezik főtermékként. Ezzel ellentétben, 1,0 H_2SO_4/**4PN**-mólarány mellett mindkét bázikus nitrogénatom protonálódik, ami a teljesen telített 4-(aminometil)piperidin (**4PIPA**) képződését eredményezi kiváló kemoszelektivitással (94%).

Annak érdekében, hogy igazolni tudjuk az előzőekben leírt módon előállított piperidinium- és piridiniumsók (szulfát, hidroklorid) összetételét és szerkezetét, por-röntgendiffrakciós (XRD) és Fourier-transzformációs infravörös (FT–IR) spektroszkópiás méréseket végeztünk. Példaként a 4-(ammóniometil)piperidinium-szulfát (**4PIPA·H_2SO_4**) és a 4-(ammóniometil)piperidinium-dihidroklorid (**4PIPA·2HCl**) – a szakirodalomban még nem publikált – kristályszerkezeteit mutatom be részletesebben. A tiszta hidrokloridsót etanolos átkristályosítás után kaptuk meg, amit összehasonlításra használtunk.

Mint az jól kivehető a ***92. ábrán***, a szilárd minták FT–IR-spektrumai nagyon hasonlóak voltak egymáshoz, kivéve az 1125, illetve 620 cm^{-1}-nél megjelenő két erős abszorpciós sávot. Ezek a jellegzetes csúcsok a szulfátion aktív aszimmetrikus rezgéseihez (ν_3 és ν_4) rendelhetőek az irodalmi referenciák alapján [410,411]. Az 1900–3700 cm^{-1} hullámszám-

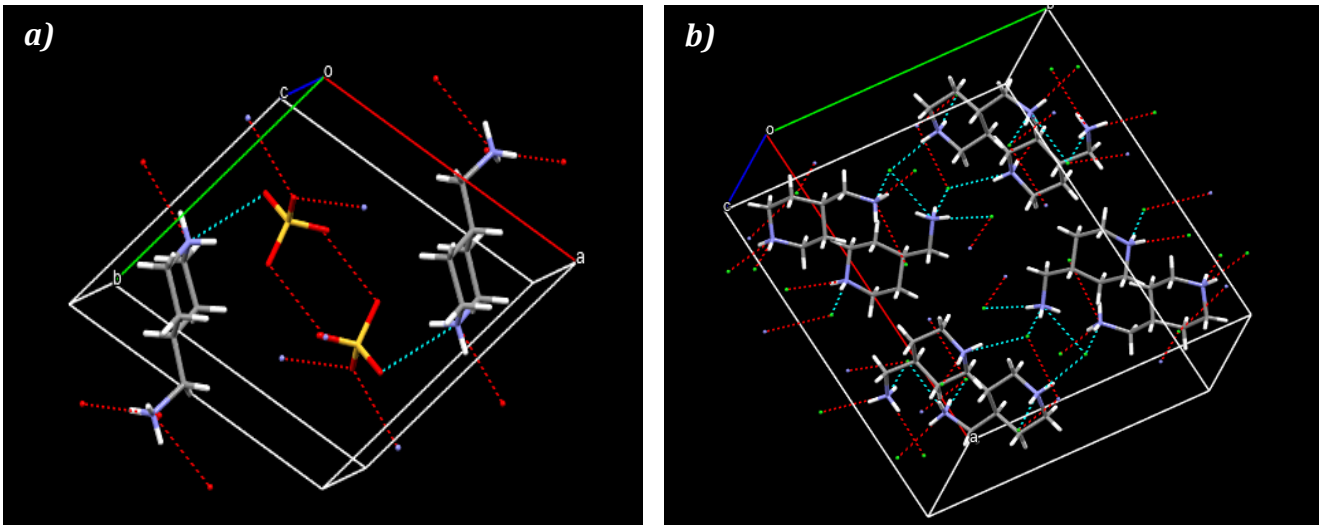


92. ábra. A 4-(ammóniometil)piperidinium-szulfát (**4PIPA·H_2SO_4**) és a 4-(ammóniometil)-piperidinium-dihidroklorid (**4PIPA.2HCl**) FT–IR-spektrumai.

tartományban megfigyelhető nagyfokú hasonlóság a közös, kétértékű szerves kationra (**[4PIPA+2H]$^{2+}$**) utal, azaz ugyanolyan típusú hidrogénkötések vannak mindkét sóban, amik majdnem tökéletesen egyformán kiszélesedett és kiterjedt, valamint kifinomult abszorpciós sávrendszereket eredményeztek.

Mindkét só (**4PIPA·H$_2$SO$_4$**, **4PIPA·2HCl**) kristályszerkezetét az XRD-mintázatukból határoztuk meg a *DASH*-szoftvercsomag [376] beépített indexelő és szimulált szerkezetlágyító megoldási lehetőségeit felhasználva (***93. ábra***). A mért adatok alapján a számítások egyértelműen megadták, hogy a diammónium-**4PIPA**-dikation (**[4PIPA+2H]$^{2+}$**) és a szulfátion (**SO$_4^{2-}$**) 1:1 (***93a. ábra***), míg a **[4PIPA+2H]$^{2+}$** és a kloridion (**Cl$^-$**) 1:2 mólarányban (***93b. ábra***) találhatók meg a preparált szulfát-, illetve hidrokloridsóban. Továbbá az indexelő algoritmussal mindkét esetben sikerült meghatározni a kristályos egységcellák paramétereit és szimmetriaelemeit. Ezek a **4PIPA·H$_2$SO$_4$**-sónál triklin kristályrendszernek *P*-1 (No. 2) tércsoporttal, míg a **4PIPA·2HCl**-nál ortorombos kristályrendszernek *Pcab* (No. 61) tércsoporttal adódtak megfelelőnek, kielégítő pontossággal.

Összegzésként elmondható tehát, hogy mindkét primer amin (**4PIPA** és **4PA**) előállításakor a kénsav adta a legjobb eredményeket a preparált termelés, a kemoszelektivitás és a tisztaság szempontjából egyaránt.



93. ábra. A **4PIPA·H$_2$SO$_4$ = [4PIPA+2H]$^{2+}$ SO$_4^{2-}$** (***a***) és a **4PIPA·2HCl = [4PIPA+2H]$^{2+}$ 2Cl$^-$** (***b***) XRD-mintázataiból *DASH*-programmal létrehozott kristályszerkezetek egységcellái.

b) Oldószerhatások

Különféle szerves oldószerek és víz keverékében a **4PN** palládiumkatalizált hidrogénezését először a **4PIPA** előállítása végett vizsgáltuk 1,0 mol·mol^{-1} H$_2$SO$_4$ jelenlétében,

47. táblázat

A szerves oldószerek hatása a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) Pd-katalizált hidrogénezésére 4-(aminometil)piperidinné (**4PIPA**)

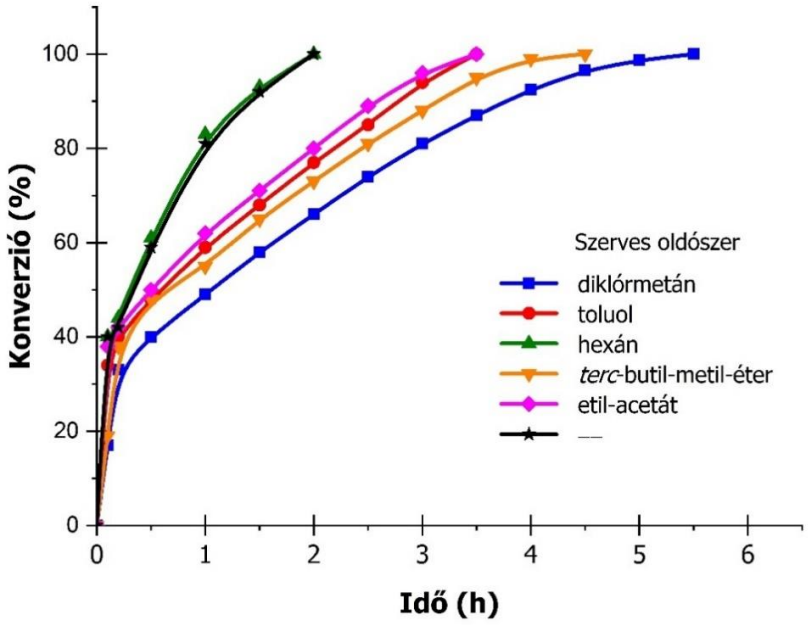
Sor-szám	Szerves oldószer	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**4PIPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**4PIPA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	5,5	95	98,7	94	73,6
2.	toluol	3,5	96	96,8	93	122,9
3.	*terc*-butil-metil-éter	4,5	96	93,5	90	84,4
4.	hexán	2,5	92	96,0	89	169,0
5.	etil-acetát	3,5	95	98,5	93	163,5
6[a]	—	2,5	98	70,0	69	170,0

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, H_2SO_4/**4PN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.
[a] 200 cm^3 víz.

0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 30 °C-on és 6 bar nyomáson (***47. táblázat*** és ***94. ábra***).

Mint jól kivehető, a legjobb eredményeket víz és diklórmetán oldószerek keverékében kaptuk (95% preparált termelés, 98,7% **4PIPA**-tartalom és 94% **4PIPA**-szelektivitás), de a teljes konverzió eléréséhez hosszabb reakcióidőre volt szükség (5,5 óra). Víz/toluolban a **4PN** redukciója gyorsan végbement (3,5 óra), és a preparált termelés (96%) is kiváló volt, azonban a termék tisztasága (96,8%) és a **4PIPA**-ra vonatkozó szelektivitás (93%) is kisebbek lettek. Víz és etil-acetát keverékének alkalmazásakor 95%-os preparált termelést és 93%-os szelektivitást értünk el a **4PIPA**-ra vonatkozóan, míg víz/*terc*-butil-metil-éterben ezek az értékek 96%-nak, illetve 90%-nak adódtak, 3,5–4,5 óra reakcióidő után. Víz/hexán oldószerpárban volt a leggyorsabb ez a hidrogénezés (2,5 óra), azonban a termék tisztasága (96,0% **4PIPA**-tartalom), a preparált termelés (92%) és a **4PIPA**-szelektivitás (89%) szignifikánsan romlott a többi oldószerben kapott eredményekhez képest. Ennek a fő oka az lehetett, hogy a kiindulási anyag hexánban nem oldódott, azaz a kiindulási anyag és a termék is csak a vizes fázisban voltak jelen. Csak vízben, szerves oldószerek nélkül, a reakció ugyanilyen gyorsan lejátszódott (2,5 óra), és kitűnő preparált termeléssel (98%) kaptuk meg a **4PIPA·H_2SO_4**-et, azonban a termék tisztasága (70,0% **4PIPA**-tartalom) csak mérsékelt lett a nagyobb mennyiségben (23%) képződött 4-metil-piperidin (**4MPPD**) miatt, kisebb primeramin-szelektivitást (69%) eredményezve.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy ennél az átalakításnál is, 4-piridinkar-



94. ábra. A 4-piridinkarbonitril (**4PN**) Pd-katalizált hidrogénezése víz és különféle szerves oldószerek keverékében 4-(aminometil)piperidinné (**4PIPA**).
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, H_2SO_4/**4PN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

bonitril palládiumkatalizált hidrogénezése 4-(aminometil)piperidinné, célszerű szerves oldószert alkalmazni, és a legjobb eredményt a diklórmetán adta a víz oldószerpárjaként.

A különböző szerves oldószerek hatását a nitrilkonverzióra, a preparált termelésre és a kemoszelektivitásra 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében is vizsgáltuk, azaz a **4PN** hidrogénezését **4PA**-vá 10%-os Pd/C katalizátorral, 0,2 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 30 °C-on és 6 bar nyomáson (***48. táblázat***).

Ebben az esetben azonban kisebb primeramin-szelektivitásokat (72–88%) kaptunk, mint a teljesen telített piperidinszármazék (**4PIPA**) előállításakor. Habár jó preparált termelésekkel (91–95%) kaptuk meg a hemiszulfátsót (**4PA·0,5H_2SO_4**), és a reakció is gyors volt (0,2–2,0 óra), a termék tisztasága csak akkor volt nagyobb 90%-nál, amikor vízben vagy víz/hexán oldószerek keverékében végeztük el a hidrogénezést (93,2, illetve 92,8% **4PA**-tartalom). Emellett a nitrilcsoport redukciója szintén csak víz használatakor volt a leggyorsabb (v_0 = 170,0 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$). Ezekben a reakciókban a jellemző melléktermék a **4PIPCN** (5,0–15,0%) volt.

Mindezek alapján elmondható, hogy a nitrilcsoport piridingyűrű melletti kemoszelektív hidrogénezésében a legjobb eredményeket úgy értük el, amikor a reakciót kizárólag vízben hajtottuk végre. Vízzel nem elegyedő szerves oldószerek jelenlétében nem tapasztaltunk szignifikáns javulást a preparált termelésben vagy a primeramin-szelektivitásban.

48. táblázat

A szerves oldószerek hatása a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) palládiumkatalizált hidrogénezésére 4-(aminometil)piridinné (**4PA**)

Sor-szám	Szerves oldószer	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**4PA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**4PA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	2,0	95	78,0	74	73,6
2.	toluol	1,0	93	77,2	72	66,4
3.	*terc*-butil-metil-éter	0,5	91	84,9	78	132,5
4.	hexán	0,3	95	92,8	88	184,0
5.	etil-acetát	0,7	93	85,2	79	119,2
6.[a]	—	0,2	94	93,2	88	233,6

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 1,0 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, H_2SO_4/**4PN**-arány = 0,5 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.
[a] 200 cm^3 víz.

c) A Pd/C katalizátor mennyiségének hatása

A 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor mennyiségének hatását a preparált termelésre és a **4PIPA**-szelektivitásra, valamint a **4PN** konverziójára 1,0 H_2SO_4/**4PN**-mólarány mellett, víz/diklórmetán keverékében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson a ***49. táblázat*** tartalmazza.

Mint látható, a katalizátor tömegének csökkentésével (0,3 → 0,2 → 0,1 g·g^{-1} arány) a **4PIPA**-ra vonatkozó szelektivitás javult (94 → 98 →96%), bár 0,1 g·g^{-1} aránynál a teljes konverzió eléréséhez hosszabb reakcióidőre volt szükség (11,0 óra). A legjobb eredményeket 0,2 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazásakor értük el, ami kiváló preparált termelést (99%), **4PIPA**-szelektivitást (98%) és tisztaságot (99,5% **4PIPA**-tartalom) nyújtott a **4PN** teljes konverziója mellett, 5,5 óra után.

49. táblázat

A 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor mennyiségének hatása a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) hidrogénezésére 4-(aminometil)piperidinné (**4PIPA**)

Sor-szám	Katalizátor/ szubsztrátum arány (g·g^{-1})	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**4PIPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**4PIPA**-tartalom (%)		
1.	0,1	11,0	99	97,2	96	205,9
2.	0,2	5,5	99	99,5	98	143,4
3.	0,3	5,5	95	98,7	94	73,6

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 diklórmetán, H_2SO_4/**4PN**-arány = 1,0 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.

50. táblázat

A 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor mennyiségének hatása a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) hidrogénezésére 4-(aminometil)piridinné (**4PA**)

Sor-szám	Katalizátor/ szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**4PA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**4PA**-tartalom (%)		
1.	0,1	0,3	98	94,1	93	206,9
2.	0,2	0,2	94	93,2	88	233,6
3.	0,3	0,1	94	90,3	85	246,8

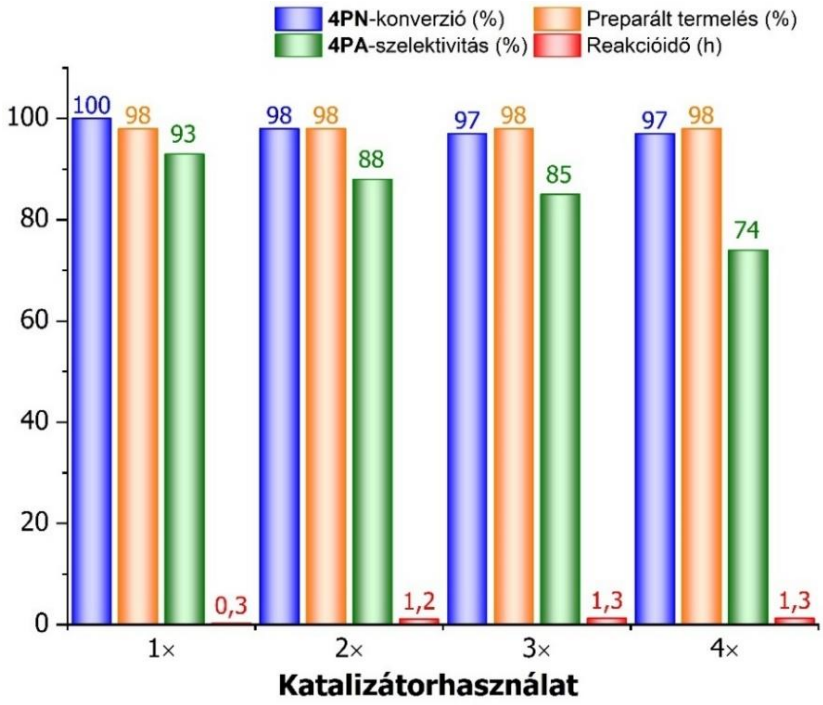
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 200 cm^3 víz, H_2SO_4/**4PN**-arány = 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

A 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor mennyiségének a **4PA**-szelektivitásra és a **4PN**-konverzióra gyakorolt hatását szintén tanulmányoztuk, 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében, vízben, 30 °C-on és 6 bar nyomáson. Az ***50. táblázat*** adataiból kitűnik, hogy a legjobb eredményeket – ellentétben a **4PIPA** előállítása során tapasztaltakkal – 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett értük el. A terméket (**4PA·0,5H₂SO₄**) 98%-os preparált termeléssel és nagy tisztasággal (94,1% **4PA**-tartalom) kaptuk meg, 93%-os **4PA**-szelektivitást eredményezve. Ráadásul ezzel a kis mennyiségű palládiumkatalizátorral is mindössze 0,3 órára volt szükség a teljes konverzió eléréséhez. Mivel ezek a katalizátor/szubsztrátum arányok azonosak vagy némileg nagyobbak a vegyiparban jellemzően alkalmazottakhoz (0,01–0,1 $g \cdot g^{-1}$) képest [400], így ez a katalizátor szintén gazdaságosan használható ipari méretekben is.

d) A palládiumkatalizátor visszaforgathatósága

A **4PA** előállításakor vizsgáltuk a 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor regenerálás nélküli visszaforgathatóságát is a **4PN** hidrogénezésében vízben, 0,5 H_2SO_4/**4PN**-mólarány és 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazásával, 30 °C-on és 6 bar nyomáson.

Mint az jól látható a ***95. ábrán***, a friss katalizátorral elért teljes konverzió már a második felhasználás során csökkent némileg (98%), ami a harmadik és negyedik használat után is ezen a szinteken maradt (97–97%), míg a preparált termelések végig kiválóak voltak (98%). Viszont a reakcióidő szignifikánsan megnőtt (0,3 → 1,2–1,3 h) a 10%-os Pd/C katalizátor visszaforgatása során (2–4× használat), ráadásul a termék **4PA**-tartalma is csökkent (94,0 → 88,5 → 84,6 → 72,6%), ami jelentősen kisebb primeramin-szelektivitást eredményezett (93 →88 → 85 → 74%). A termék tisztaságának romlását elsősorban a **4PIPCN** mennyiségének növekedése (4,0 → 15,0%) okozta, hasonlóan a különféle szer-



95. ábra. A 10%-os Pd/C katalizátor visszaforgatásának hatása a konverzióra, a preparált termelésre, a primeramin-szelektivitásra és a reakcióidőre a 4-piridinkarbonitril (**4PN**) hidrogénezésében 4-(aminometil)piridinné (**4PA**).
Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **4PN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q), 200 cm^3 víz, H_2SO_4/**4PN**-arány = 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$, 30 °C, 6 bar.

ves oldószerek hatásához (***b) pont***), azonban a szekunder amin (**B4PA**) aránya is megnőtt (0 → 5,0%) az utolsó használat után. Feltehetően a megfigyelt szelektivitáscsökkenés egyrészt a terméknek és a melléktermékeknek a többször használt 10%-os Pd/C felületén végbement felhalmozódása miatt következett be, mivel a visszaforgatott katalizátor regenerálás nélkül került újbóli felhasználásra, ugyanis csak vizes mosással kezeltük. Így a palládiumkatalizátoron már jelenlévő termék (**4PA**) könnyebben reagálhat a **4PI**-vel, ami nagyobb mennyiségű szekunderamin-képződéshez vezethet, illetve a piridingyűrű nagyobb arányú telítését eredményezheti – a nitrilcsoport érintetlen hagyása mellett – a Pd-katalizátoron nagyobb mennyiségben jelenlévő bázikusabb piperidinszármazék (**4PIPCN**), mivel az több savas adalékot köt meg, elvonva ezáltal azt a kívánt átalakulástól (a nitrilcsoport hidrogénezése primer aminná). Másrészt az erős ásványi savnak (H_2SO_4) a nagy diszperzitású palládiumrészecskékre kifejtett intenzív hatása is okozhatott aktivitáscsökkenést azok mérgeződése mellett, mivel az újrafelhasznált katalizátor palládiumtartalmának XRF-módszerrel végzett meghatározása azt adta, hogy az eredeti érték (10,0% Pd a friss katalizátorban) 7,4%-ra csökkent a negyedik használat után.

Mindezek alapján megállapítható, hogy ebben a hidrogénezésben nem célszerű a

használt 10%-os Pd/C-t visszaforgatni. Habár az átalakulás majdnem teljes volt minden esetben, a katalizátor már a második használata után lényegesen kisebb primeramin-szelektivitást eredményezett.

5.2.3.3. A 3-piridinkarbonitril hidrogénezése palládiumon

A következőkben azt vizsgáltuk, hogy a sztérikus gátlásnak van-e szerepe a primeramin-szelektivitásban, ezért a kiválasztott piridinkarbonitrilek konstitúciós izomerjei közül a *meta*-helyzetben szubsztituált *N*-heteroamás vegyület, a 3-piridinkarbonitril (**3PN**), hidrogénezésének (***90.*** és ***91. ábrák***) optimalizálásával folytattuk a kísérleti munkát.

Először adaptáltuk az előzőekben ismertetett, a **4PN** szelektív hidrogénezésében (**4PIPA**-vá vagy **4PA**-vá) már bevált módszert a **3PN** redukciójára is. Így a savas adalék mennyiségét attól függően állítottuk be (0,5 vagy 1,0 H_2SO_4/**3PN**-mólarány), hogy mi a kívánt termék: a 3-(aminometil)piperidin (**3PIPA**) vagy a 3-(aminometil)piridin (**3PA**).

Mindazonáltal a **3PIPA** előállítására irányuló előkísérletek során azt találtuk, hogy a piridingyűrű telítése ebben az esetben rendkívül lassú volt 30 °C-on és 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett is, ezért a hidrogénezéseket a továbbiakban 50 °C-on végeztük. Így a **3PN**-t 10%-os Pd/C katalizátorral, víz/diklórmetánban, 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében és 6 bar nyomáson alakítottuk át **3PIPA**-vá, majd a terméket szulfátsó formájában (**3PIPA·H_2SO_4**) kaptuk meg 99%-os preparált termeléssel, 76%-os szelektivitással és jó tisztasággal (77,1% **3PIPA**-tartalom), 4,5 óra reakcióidő után (***51. táblázat, 1. sor***). A **4PIPA**-hoz képest lecsökkent kemoszelektivitás (98 → 76%) oka, hogy ebben az esetben egy hidrogenolitikus lépés is lejátszódott, és a primer aminból ammóniaelimináció mellett 3-metilpiperidin (**3MPPD**) is keletkezett.

Ezt követően szintén vizsgáltuk a víz és különféle szerves oldószerek keverékének hatását a **3PN** redukciójában **3PIPA**-vá 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében, 10%-os Pd/C katalizátoron (0,3 $g \cdot g^{-1}$ arány), 50 °C-on és 6 bar nyomáson (***51. táblázat***). Víz/toluol alkalmazásakor a **3PIPA**-szelektivitás (54%) és a termék tisztasága (54,6% **3PIPA**-tartalom) jelentősen romlott a víz/diklórmetánban kapott értékekhez képest, azonban a **3PN** teljes konverziójához szükséges reakcióidő (4,0 óra) és a preparált termelés (98%) gyakorlatilag azonosak voltak. Csak vízben a reakció nagyon gyors volt (1,0 óra), valamint a primeramin-szelektivitás (55%) és a terméktisztaság (58,8% **3PIPA**-tartalom) is nagyon hasonló volt a toluollal elért értékekhez, de a **3PIPA·H_2SO_4**-t kisebb preparált termeléssel (93%) kaptuk meg. Víz/hexán keverék alkalmazásakor a reakció szintén nagyon gyorsan

51. táblázat

A szerves oldószerek hatása a 3-piridinkarbonitril (**3PN**) Pd-katalizált hidrogénezésére 3-(aminometil)piperidinné (**3PIPA**)

Sor-szám	Szerves oldószer	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**3PIPA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	**3PIPA**-tartalom (%)		
1.	diklórmetán	4,5	99	77,1	76	38,7
2.	toluol	4,0	98	54,6	54	119,3
3.	hexán	1,0	90	43,0	39	164,5
4.[a]	—	1,0	93	58,8	55	166,9

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **3PN**, 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, H_2SO_4/**3PN**-arány = 1,0 $mol \cdot mol^{-1}$, 50 °C, 6 bar.
[a] 200 cm^3 víz.

végbement (1,0 óra), azonban a preparált termelés (90%), a szelektivitás (39%) és a termék tisztasága (43,0% **3PIPA**-tartalom) jelentősen romlott a többi oldószer használatakor elért eredményekhez viszonyítva.

Mint látható, a primeramin-szelektivitásban szignifikáns csökkenés következett be (98 → 76%) a *para*-helyzetben szubsztituált piperidinszármazékhoz (**4PIPA**) képest. Ennek oka – az alkalmazott oldószer típusától függően – a nagyobb mennyiségben képződött **3MPPD** (22,9–57,0%) volt. Ennek ellenére ebben a redukcióban is célszerű szerves oldószert alkalmazni, hasonlóan a **4PN** hidrogénezéséhez **4PIPA**-vá, és a legjobb eredményeket szintén víz/diklórmetán oldószerkeverékben értük el.

A szerves oldószerek hatását a **3PN** redukciójában **3PA**-vá szintén részletesen tanulmányoztuk. A különféle szerves oldószerek és víz keverékében elvégzett hidrogénezések eredményeit – 10%-os Pd/C katalizátorral (0,2 $g \cdot g^{-1}$ arány), 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4 jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson – az ***52. táblázat*** tartalmazza.

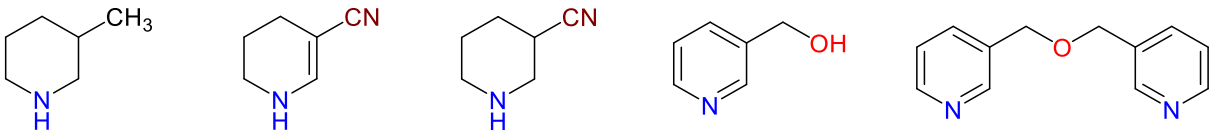
Mint látható, víz/diklórmetán alkalmazása adta a legjobb eredményeket, ugyanis a terméket (**3PA·0,5H₂SO₄**) 94% preparált termeléssel, jó tisztasággal (77,0% **3PA**-tartalom) és 72% **3PA**-ra vonatkozó szelektivitással kaptuk meg, 2,0 óra reakcióidő után. Hexán/víz keverékének használatakor viszont észrevehetően kisebb preparált termelést (89%), **3PA**-szelektivitást (61%) és tisztaságot (68,7% **3PA**-tartalom) értünk el, bár a reakció nagyon gyors volt (0,9 óra). Szerves oldószerként etil-acetátot vagy toluolt alkalmazva a preparált termelések (87, illetve 88%), a **3PA**-ra vonatkozó szelektivitások (58, illetve 56%), a termék tisztasága (66,7, illetve 62,9% **3PA**-tartalom) és reakcióidők (1,0–1,0 óra) is nagyon hasonlóak volt egymáshoz. Csak vízben ez a hidrogénezés volt a leg-

52. táblázat
A szerves oldószerek hatása a 3-piridinkarbonitril (**3PN**) Pd-katalizált hidrogénezésére 3-(aminometil)piridinné (**3PA**)

Sor-szám	Szerves oldószer	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék: Preparált termelés (%)	Termék: **3PA**-tartalom (%)	**3PA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot h^{-1}$)
1.	diklórmetán	2,0	94	77,0	72	36,1
2.	toluol	1,0	88	62,9	56	55,9
3.	*terc*-butil-metil-éter	1,2	81	62,8	51	55,6
4.	hexán	0,9	89	68,7	61	106,4
5.	etil-acetát	1,0	87	66,7	58	69,0
6.[a]	—	0,8	91	69,1	63	111,2

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **3PN**, 1,0 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, H_2SO_4/**3PN**-arány = 0,5 mol·mol^{-1}, 30 °C, 6 bar.
[a] 200 cm^3 víz.

gyorsabb (0,8 óra), és habár a preparált termelés (91%) nagyon hasonló volt a toluol jelenlétében tapasztalthoz, mind a termék tisztasága (69,1% **3PA**-tartalom), mind a **3PA**-szelektivitás (63%) lényegesen kisebbé vált. A víz oldószerpárjaként *terc*-butil-metil-étert alkalmazva értük el a legrosszabb eredményeket, ugyanis csak mérsékelt preparált termeléssel (81%), **3PA**-szelektivitással (51%) és tisztasággal (62,8% **3PA**-tartalom) kaptuk meg a terméket. Az oldószerektől függően a gyengébb primeramin-szelektivitások hátterében a nagyobb mennyiségben képződő melléktermékek (***96. ábra***) álltak, nevezetesen az 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril (**THPCN**, 19,3–22,7%), a 3-piperidinkarbonitril (**3PIPCN**, 7,5–9,6%), a 3-piridinmetanol (**3POH**, 2,2–18,2%), valamint a bisz(3-piridilmetil)-éter (**B3PE**, 6,2–15,0%).



3MPPD **THPCN** **3PIPCN** **3POH** **B3PE**

96. ábra. Jellemző melléktermékek a 3-piridinkarbonitril (**3PN**) Pd-katalizált hidrogénezésében 3-(aminometil)piperidinné (**3PIPA**) vagy 3-(aminometil)piridinné (**3PA**).

Összegzésként elmondható, hogy a **3PN** Pd-katalizált hidrogénezésében **3PA**-vá (*meta*-szubsztituált piridinszármazék) is jelentős szelektivitásbeli csökkenés (93 → 72%) következett be a *para*-szubsztituált primer amin előállításához (**4PA**) képest. Mindazonáltal, célszerű szerves oldószert alkalmazni ebben a redukcióban, ellentétben a **4PN** hid-

rogénezésével **4PA**-vá (***5.2.3.2. alfejezet***, ***b) pont***), mert a legjobb eredményeket diklórmetán jelenlétében értük el vízben. A primeramin-szelektivitásokban mutatkozó jelentős eltérések feltehetően a nitril kiindulási anyagoknak, az imintípusú intermediereknek és az amintermékeknek a palládiumkatalizátor felületén végbemenő adszorpciójának eltérő erősségű kölcsönhatásainak tulajdoníthatók, amiket az ***5.2.3.5. alfejezetben*** fogok részletesen tárgyalni.

5.2.3.4. A 2-piridinkarbonitril redukcója palládiummal

Végezetül az *orto*-szubsztituált izomer, a 2-piridinkarbonitril (**2PN**), hidrogénezését tanulmányoztuk (***90.*** és ***91. ábrák***). Először a **2PN** redukcióját **2PA**-vá kívántuk megvalósítani 10%-os Pd/C katalizátorral, azaz a nitrilcsoport átalakítását aminná, amihez a **4PN** → **4PA**-redukcióban talált optimális reakciókörülményeket (0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány, víz, 0,5 $mol \cdot mol^{-1}$ H_2SO_4, 30 °C és 6 bar) alkalmaztuk.

Mint az ***53. táblázatban*** (***1. sor***) látható, a **2PN** konverziója 1,0 óra után vált teljessé, és a terméket (**2PA·0,5H₂SO₄**) 93%-os preparált termeléssel kaptuk meg, azonban a **2PA**-ra vonatkozó szelektivitás csak mérsékelt volt (54%), a nagy mennyiségben (41,4%) képződött szekunder amin, a bisz(2-piridilmetil)-amin (**B2PA**), miatt. Ezért a savas adalék mennyiségét 0,5-ről 1,0 H2SO4/**2PN**-mólarányra növeltük (***53. táblázat***, ***2. sor***), hogy lehetőleg elkerüljük a szekunder amin képződését. Ennek eredményeként a **2PA·H₂SO₄**-t sikerült jobb preparált termeléssel (98%) megkapni, azonban a termék tisztasága (39,0% **2PA**-tartalom) és a primeramin-szelektivitás (38%) még mindig nem bizonyult kielégítőnek. Habár a **B2PA** mennyisége lényegesen csökkent (41,4 → 4,0%), másik melléktermékeket is detektáltunk, ugyanis nagy arányban (57,0%) 2-piridinmetanol (**2POH**) is képződött.

Ezt követően a szerves oldószerek hatását is vizsgáltuk ebben a hidrogénezésben (**2PN** → **2PA**). Szintén az ***53. táblázatban*** látható (***3. sor***), hogy víz/diklórmetánban értük el a legnagyobb preparált termelést (98%), a **2PA**-ra vonatkozó szelektivitást (57%) és tisztasági értéket (58,1% **2PA**-tartalom), 0,8 óra reakcióidő után. Víz és etil-acetát keverékében a terméket (**2PA·H₂SO₄**) 95%-os preparált termeléssel, közepes tisztasággal (50,7% **2PA**-tartalom) és primeramin-szelektivitással (48%) kaptuk meg. Víz/toluol alkalmazásakor a **2PN** redukcója nagyon hasonló eredményeket mutatott (95% preparált termelés és 40% **2PA**-szelektivitás), mint a víz/*terc*-butil-metil-éter esetében (95, illetve 41%). A víz/hexán oldószerkeverék használata szintén kiváló preparált termelést (95%)

53. táblázat

A savas adalék mennyiségének és a szerves oldószereknek a hatása a 2-piridinkarbonitril (**2PN**) palládiumkatalizált hidrogénezésére 2-(aminometil)piridinné (**2PA**)

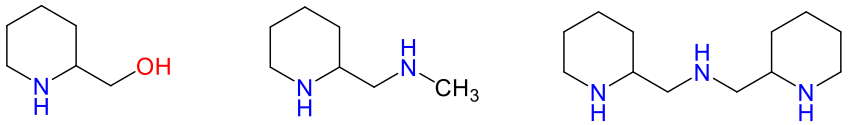
Sor-szám	Szerves oldószer	H_2SO_4/**2PN**-arány (mol^{-1}·mol^{-1})	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (h)	Termék		**2PA**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm^3 H_2·g_{Pd}^{-1}·h^{-1})
				Preparált termelés (%)	**2PA**-tartalom (%)		
1.[a]	—	0,5	1,0	93	58,0	54	195,0
2.[a]	—	1,0	0,3	98	39,0	38	433,2
3.	diklórmetán	1,0	0,8	98	58,1	57	256,4
4.	toluol	1,0	0,3	95	42,1	40	336,8
5.	*terc*-butil-metil-éter	1,0	0,3	95	43,4	41	331,2
6.	hexán	1,0	0,3	95	32,0	30	314,9
7.	etil-acetát	1,0	0,3	95	50,7	48	334,1

Reakciókörülmények: 5,0 g (0,048 mol) **2PN**, 0,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 150 cm^3 víz és 50 cm^3 szerves oldószer, 30 °C, 6 bar.
[a] 200 cm^3 víz.

eredményezett, azonban a **2PA**-szelektivitás (30%) és a termék tisztasága (32,0% **2PA**-tartalom) szignifikánsan leromlott. A gyenge primeramin-szelektivitást minden esetben a nagyobb mennyiségben (33,9–64,6%) képződött **2POH** okozta. Ez feltehetően a savasabb reakciókörülmények (1,0 H_2SO_4/**2PN-**mólarány) következménye, ami több – vizet is magába foglaló – mellékreakcióhoz (aldehid, majd alkohol képződését) vezetett.

Ezután a nitrilcsoport redukciójának és a piridingyűrű telítésének együttes megvalósítását vizsgáltuk, azaz a **2PN** hidrogénezését **2PIPA**-vá, adaptálva a **4PN** → **4PIPA**-átalakítás során korábban optimalizált reakciókörülményeket (0,3 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány, víz/diklórmetán, 1,0 mol·mol^{-1} H_2SO_4, 30 °C és 6 bar). Habár kiváló preparált termelést (95%) értünk el, a primeramin-szelektivitás nagyon gyenge lett (10%), ráadásul a **2PN** teljes konverziója lényegesen hosszabb reakcióidőt (7,0 óra) és magasabb hőmérsékletet (50 °C) igényelt, mint a **4PN** redukciója (***5.2.3.2. alfejezet***, ***a) pont***). Továbbá a **2PIPA·H_2SO_4** tisztasága nagyon kicsi volt (10,9% **2PIPA**-tartalom), ugyanis egy többkomponensű keveréket kaptunk termékként, ami a GC–MS-analízis alapján főként 2-piperidinmetanolt (**2PIPOH**, 24,7%), 2-(*N*-metilaminometil)piperidint (**2MPIPA**, 19,4%) és bisz(2-piperidilmetil)-amint (**B2PIPA**, 16,9%) tartalmazott (***97. ábra***). További vizsgálatokat nem végeztünk.

Habár közepes primeramin-szelektivitást (57%) értünk el a 2-piridinkarbonitril **2PN**) hidrogénezésekor 2-(aminometil)piridinné (**2PA**) 10%-os Pd/C (Selcat Q) katali-



97. ábra. Jellemző melléktermékek a 2-piridinkarbonitril (**2PN**) palládiumkatalizált hidrogénezésében 2-(aminometil)piperidinné (**2PIPA**).

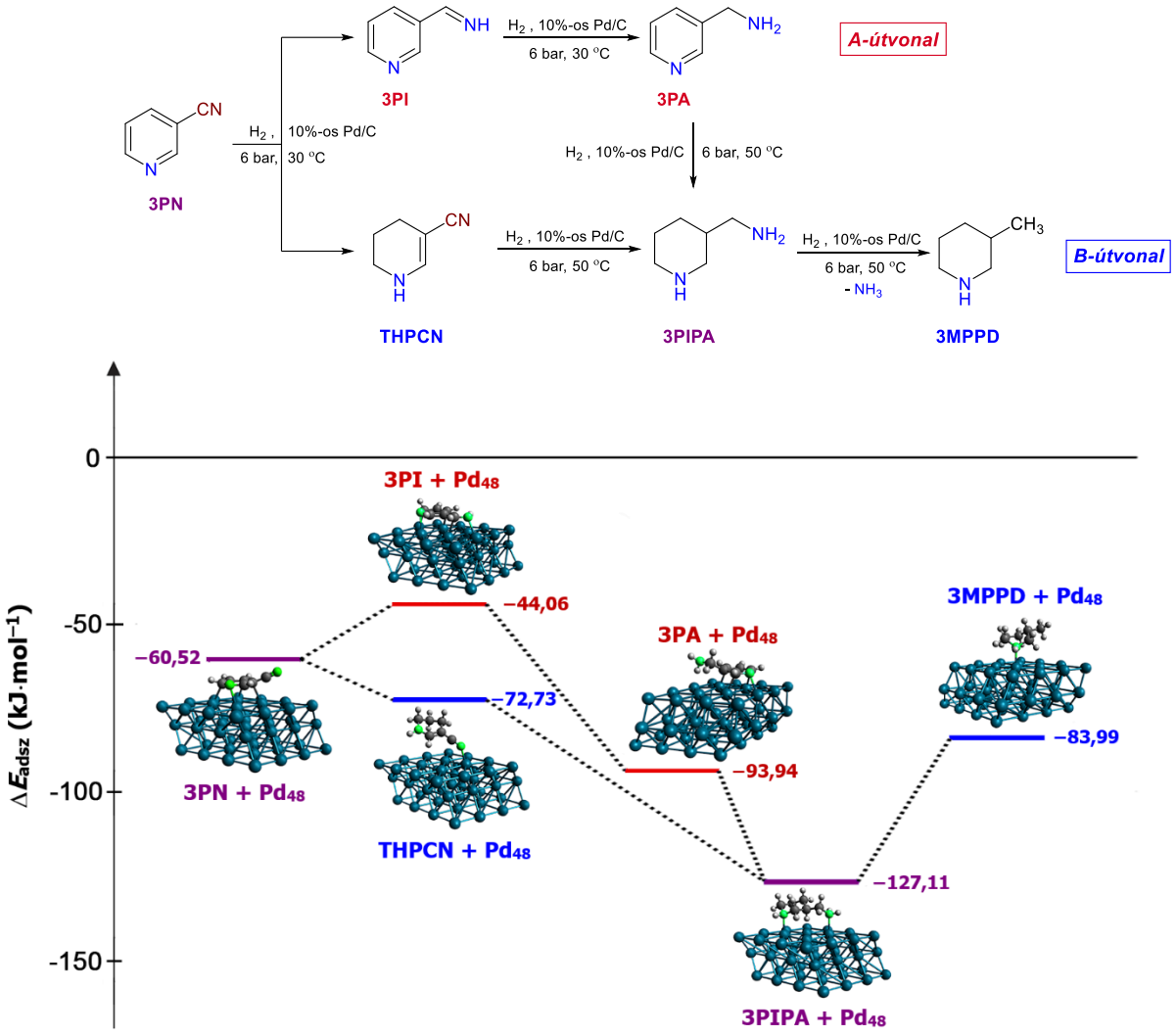
zátorral, víz/diklórmetánban, 1,0 mol·mol^{-1} H_2SO_4 jelenlétében, 30 °C-on és 6 bar nyomáson, ez az eredmény lényegesen jobb, mint amiket korábban más kutatócsoportok hordozós nemesfém katalizátorokkal, különösen palládiummal (<1%), elértek [133].

5.2.3.5. Az *N*-heterociklusos reaktánsok (nitrilek, iminek, aminok) adszorpciójának modellezése palládiumon DFT-számításokkal

Mint azt az előzőekben láthattuk (***5.2.1.4.*** és ***5.2.2.4. alfejezetek***), a benzonitril és homológ vegyületeinek Pd- vagy Pt-katalizált hidrogénezésében tapasztalt primeramin-szelektivitásbeli különbségeket magas szintű kvantumkémiai számításokkal (DFT) valószínűsítettük. Ez a módszer nagyon hasznos eszköznek bizonyult az imintípusú intermedierek palládiumon vagy platinán végbemenő adszorpciójának modellezésére, így hasonló kvantumkémiai számításokat végeztünk, hogy feltárjuk a vizsgált piridinkarbonitrilek konstitúciós izomerjeinek Pd-katalizált hidrogénezésében tapasztalt szelektivitásbeli eltéréseket. Kiszámítottuk a nitril kiindulási anyagok, az imin-intermedierek, a primer aminok és más tipikus melléktermékek, valamint a palládium között kialakuló adszorpciós kölcsönhatások energiaprofiljait. Megjegyzendő, hogy a protonált nitrogént tartalmazó molekulák (pl. ammónium- vagy piridiniumvegyületek) adszorpciós energiái némileg nagyobbak, mintegy 10–20 kJ·mol^{-1}-al, mint a nitrogént szabad bázis formájában tartalmazóké [412], ezért a számításaink ezen bázisos formájú piridin- és piperidinszármazékok esetében kis mértékben eltérő eredményt adnak a protonált vegyületekhez képest, de az adszorpciós energiák trendjei és egymáshoz viszonyított értékei gyakorlatilag ugyanazok maradnak.

Először a *meta*-szubsztituált piridinkarbonitril (**3PN**) hidrogénezése során megfigyelt primeramin-szelektivitás csökkenését vizsgáltam a *para*-szubsztituált származékhoz (**4PN**) képest. A ***98. ábra*** felső része a hőmérséklettől is függő melléktermék-képződést mutatja a **3PN** redukciója során. Látható, hogy amikor a **3PN** átalakítását **3PA**-vá 30 °C-on végeztük, a **3PA**-ra vonatkozó szelektivitás csökkenését (72%) az 1,4,5,6-tetra-

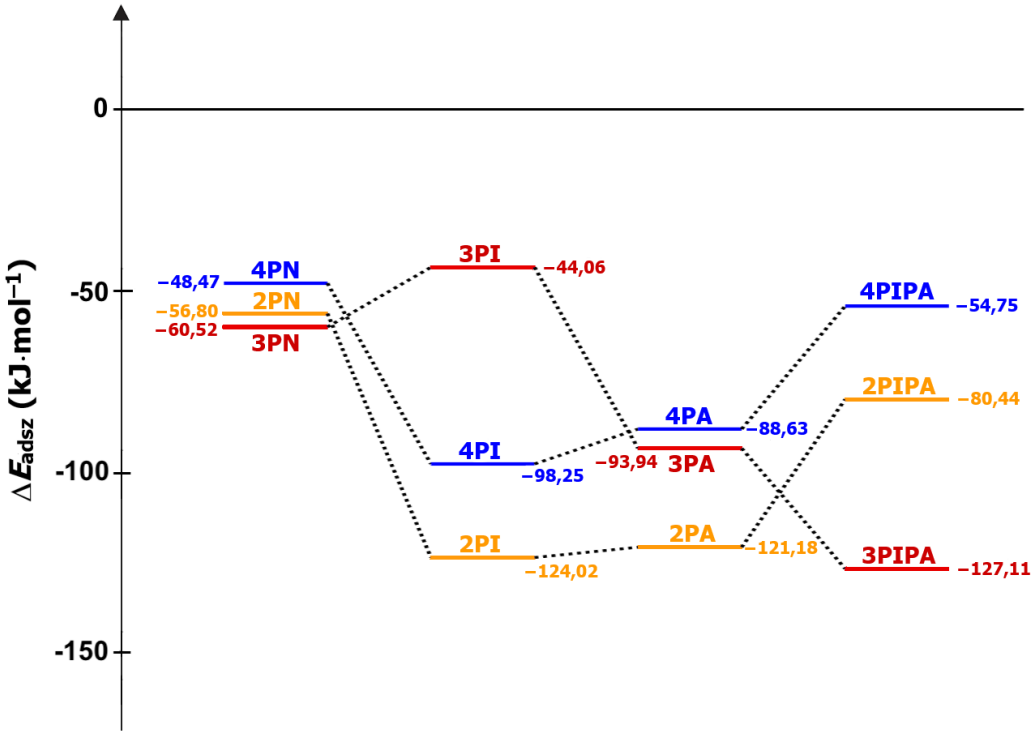
hidropiridin-3-karbonitril (**THPCN**) keletkezése okozta, míg magasabb hőmérsékleten (50 °C), a **3PN** redukciója **3PIPA**-vá, a kisebb primeramin-szelektivitás (76%) a 3-metil-piperidin (**3MPPD**) képződése váltotta ki. A **3PN**, **3PI**, **THPCN**, **3PA**, **3PIPA** és **3MPPD** számított legstabilabb minimális energiájú konformerei szintén egy Pd_{48}-klaszter – egy háromrétegű, 48 db (3×16 db) palládiumatomból álló fémszelet (*slab*) – (111) felületén helyezkednek el, a piridin- vagy piperidinváz energetikailag kedvező adszorpciós módjának megfelelően, azaz a heteroaromás gyűrű párhuzamos a katalitikusan aktív fém felületével (***98. ábra*** alsó része). Ezen vegyületek és a palládium között létrejövő kölcsönhatások összehasonlítása és értékelése érdekében szintén kiszámítottuk az adszorpciós energiákat (ΔE_{adsz}). Mint látható, a 30 °C-on képződő **THPCN**-melléktermék (***B-útvonal***) erő-



98. 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 Pd_{48}-klaszter (111) felületén.
Kvantumkémai számítások: DFT-módszer.

sebben adszorbeálódik a palládiumon, mint az imintípusú intermedier (**3PI**, ***A-útvonal***) (ΔE_{adsz} = −72,73, illetve −44,06 kJ·mol^{-1}), ami megmagyarázhatja, hogy ez a melléktermék miért maradhat hosszabb ideig stabil állapotban és létezhet ezen a hőmérsékleten, majd 50 °C-on továbbalakul a megfelelő, teljesen telített aminná (**3PIPA**), hasonlóan a **3PA**-hoz. Mindazonáltal, a **3PIPA** nagyon erősen adszorbeálódik (ΔE_{adsz} = −127,11 kJ·mol^{-1}) a palládiumon, így nagyobb az esélye a dezaminálódásnak, ami egy másik jellegzetes melléktermék, a 3-metilpiperidin (**3MPPD**) képződését eredményezi (***B-útvonal***).

A **2PA**-ra, illetve a **2PIPA**-ra vonatkozó gyengébb szelektivitási értékek tisztázása érdekében szintén kiszámítottuk az összes speciesz palládiumon végbemenő adszorpciós energiáját (ΔE_{adsz}), és megalkottuk az adszorpciós energiaprofiljukat. Mint az a ***99. ábrán*** jól látható, a legjelentősebb különbségek az iminek (**4PI**, **3PI**, **2PI**), az (aminometil)piridinek (**4PA**, **3PA**, **2PA**) és az (aminometil)piperidinek (**4PIPA**, **3PIPA**, **2PIPA**) ΔE_{adsz}-értékeiben adódtak, míg a kiindulási anyagok (**4PN**, **3PN**, **2PN**) palládiumon végbemenő adszorpciójának erősségében nincs észrevehető különbség. Mivel a **2PI** és a **2PA** nagyon erősen adszorbeálódhat a palládiumon (ΔE_{adsz} = −124,02, illetve −121,18 kJ·mol^{-1}), a két



99. ábra. A piridinkarbonitrilek három konstitúciós izomerjének (**4PN**, **3PN**, **2PN**), imineken (**4PI**, **3PI**, **2PI**) keresztül lejátszódó, redukciójakor kapott (aminometil)piridinek (**4PA**, **3PA**, **2PA**) vagy -piperidinek (**4PIPA**, **3PIPA**, **2PIPA**) adszorpciós energiaprofiljainak (ΔE_{adsz}) összehasonlítása egy háromrétegű Pd_{48}-klaszter (111) felületén.
Kvantumkémai számítások: DFT-módszer.

szomszédos nitrogénatom és az azonos síkban elhelyezkedő piridingyűrű miatt, hosszabb ideig maradhatnak a Pd felületén, így a vizet igénylő mellékreakciók is (aldehid-, majd alkoholszármazékok képződése) nagyobb valószínűséggel lejátszódnak a reakcióelegyben. Ráadásul a teljesen telített **2PIPA** adszorpciója gyengébb (ΔE_{adsz} = −80,44 kJ·mol^{-1}), mint az intermedierjeié (**2PI** és **2PA**), ezáltal a deszorpciója is könnyebb a katalitikusan aktív fém felületéről, és szintén reakcióba léphet egyéb melléktermékekkel is (pl. **2PAL**) a reakcióelegyben. A **4PA**-ra, illetve a **4PIPA**-ra vonatkozó nagyon jó primeramin-szelektivitás a **4PI** palládiumon végbemenő adszorpciójának viszonylag nagy erősségének tulajdonítható (ΔE_{adsz} = −98,25 kJ·mol^{-1}), így ez az intermedier hosszabb ideig maradhat a katalizátor felületén, és így a mellékreakciók lehetősége is lecsökkenhet. Emellett a **4PA** vagy a **4PIPA** viszonylag gyengébb adszorpciós kölcsönhatása a palládiummal (ΔE_{adsz} = −88,63, illetve −54,75 kJ·mol^{-1}) gátolhatja más mellékreakciók (pl. dezaminálódás) lejátszódását.

A DFT-számításaink eredményei alapján megállapítható, hogy ezen piridinkarbonitrilek Pd-katalizált hidrogénezése során tapasztalt eltérő primeramin-szelektivitások elsősorban az imintípusú intermedierek (**4PI**, **3PI**, **2PI**), a primer aminok (**4PA**, **3PA**, **2PA**, **4PIPA**, **3PIPA**, **2PIPA**), valamint a jellegzetes melléktermékek (**THPCN**, **3MPPD**) és a palládium közötti eltérő erősségű adszorpciós kölcsönhatásoknak köszönhetők. Mindazonáltal, a savasabb karakterű víz alkalmazása szintén okozhatott szelektivitáscsökkenést a **2PN** hidrogénezésében.

5.2.4. Az új nitrilhidrogénezési módszer gyakorlati jelentősége

Az előállított primer aminok fontos és értékes intermedierként 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, bár néhány hátrány is felsorolható.

Mivel az aktívszén-hordozós nemesfém katalizátorok sokkal kevésbé pirofósak, mint a Raney®-nikkel, így sokkal biztonságosabb módon alkalmazhatók. Ráadásul a használt hordozós fémkatalizátorok tárolása és kezelése sem igényel speciális módszereket. Habár a nemesfémtartalmú 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 hidro-

génezéseket a drágább, korrózióálló acélból készült berendezésekben kell megvalósítani. Továbbá a szokásos eljárásokban használt ammónia károsíthatja a réztartalmú 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 szervetlen foszfát- és szulfátsók ártalmatlanítása jelenleg is megoldott a gyógyszergyárak szennyvízkezelőiben.

5.3. Alifás, ciklusos nitrovegyületek palládiumkatalizált hidrogénezése

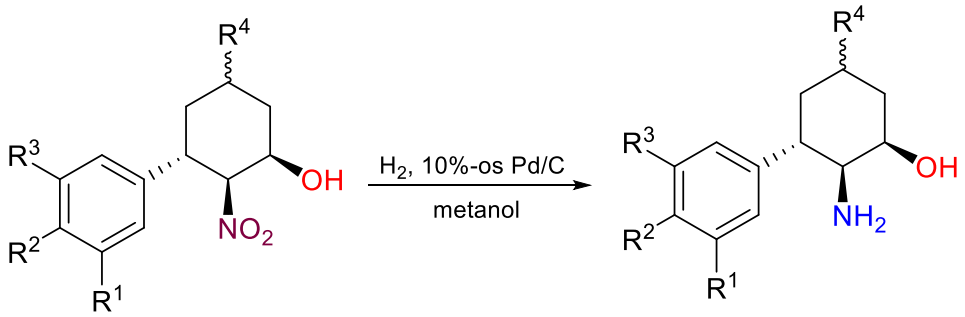
Mint azt az irodalmi áttekintésben (***2.2.2. alfejezet***) bemutattam, az alifás nitrovegyületek hidrogénezése a megfelelő primer aminokká jellemzően sokkal erélyesebb reakciókörülményeket [nagyobb nyomás (10–97 bar) és hőmérséklet (50–125 °C)] és hosszabb reakcióidőt (17–66 óra) igényel, mint az aromásoké (1–5 bar, 25–30 °C, 0,5–2 óra), függően az alkalmazott katalizátor és oldószer típusától. A termékek erősen bázikus tulajdonsága (a nitrogénatom nemkötő elektronpárja) miatt feltehetően sokkal nagyobb gátló hatást gyakorolnak az adott fémkatalizátor aktív komponensére, mint az aromás nitrovegyületekből keletkező anilinszármazékok.

A *N*-tartalmú szerves vegyületek szelektív hidrogénezésére irányuló kutatásaink folytatásaként számos *transz*-2-arilnitrociklohexán-származék Pd-katalizált átalakítását is megvalósítottuk a megfelelő ciklohexil-aminokká 95–99%-os preparált termeléssel, amik fontos kulcsintermedierek a racém, illetve enantiomertiszta *transz*-dihidronarciklazin (**DHNAR**) és származékainak – jelentős citosztatikus hatással rendelkező fenantridinvázat tartalmazó *Amaryllidaceae* alkaloidok – sztereo- és enantioszelektív szintéziseiben (***100. ábra***) [D11–13].

5.3.1. Az aromás gyűrű és a ciklohexánváz szubsztituenseinek szerepe

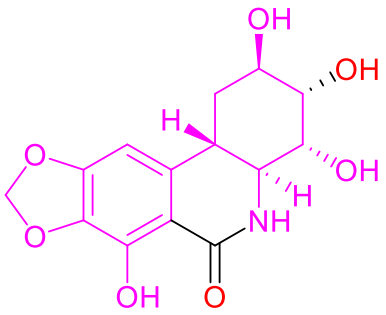
Az ***54. táblázat*** adataiból jól kivehető, hogy a (±)-*transz*-4-nitro-5-fenilciklohexán-1,3-diol [(±)-**NCH**] redukciója (±)-*transz*-4-amino-5-fenilciklohexán-1,3-diollá [(±)-**ACH**] 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátorral, 0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, metanolban, 25 °C-on és légköri nyomáson nem volt teljes, mert 70% konverzió elérése után a hidrogénfelvétel leállt, feltehetően a katalizátor mérgeződése miatt. Azonban a nyomást 12 bar-ra növelve a hidrogénezési reakció már teljesen lejátszódott 25 °C-on, 7,0 óra reakcióidő után. Ugyanilyen reakciókörülmények között a metiléndioxi- és etilén-

a)



(±)-**NCH**	$R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = OH$	(±)-**ACH**
(±)-**MDNCH**	$R^1 = H$, R^2 és $R^3 = OCH_2O$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(±)-**MDACH**
(±)-**MNCH**	$R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(±)-**MACH**
(±)-**DMNCH**	$R^1 = H$, $R^2 = R^3 = OCH_3$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(±)-**DMACH**
(+)-**TMNCH**	$R^1 = R^2 = R^3 = OCH_3$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(–)-**TMACH**
(+)-**DEMNCH**	$R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = OC_2H_5$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(–)-**DEMACH**
(+)-**TENCH**	$R^1 = R^2 = R^3 = OC_2H_5$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(–)-**TEACH**
(+)-**MDMNCH**	$R^1 = OCH_3$, R^2 és $R^3 = OCH_2O$, $R^4 = OCH_2CH_2O$	(–)-**MDMACH**

b)



DHNAR

100. ábra. Különböző *transz*-2-arilnitrociklohexán-származékok (**NCH**-k) palládiumkatalizált hidrogénezése a megfelelő ciklohexil-aminokká (**ACH**-k) (***a***), valamint a *transz*-dihidronarciklazin (**DHNAR**) szerkezete (***b***).

ketál-csoportokkal szubsztituált nitrociklohexán-származékot [(±)-**MDNCH**] viszont csak 40%-os konverzióval sikerült redukálni a kívánt aminná [(±)-**MDACH**], azonban magasabb hőmérsékleten (60 °C) már teljessé vált ennek a kiindulási anyagnak is az átalakulása. A szintén több szubsztituenst (mono-, di-, trimetoxi-, dietoxi- és metoxi vagy trietoxi-csoportok az aromás gyűrűn, míg a ciklohexánrészhez kapcsolódva egy etilénketál-védőcsoport) tartalmazó származékok esetében is [(±)-**MNCH**, (±)-**DMNCH**, (+)-**TMNCH**, (+)-**DEMNCH**, (+)-**TENCH**] csak magasabb hőmérsékleten (60–65 °C) és nagyobb nyomáson (12 bar) vált teljessé a kiindulási anyagok konverziója. Viszont amikor a metiléndioxi- és a metoxicsoportok egyszerre voltak a helyettesítők az aromás gyűrűn, azaz a (7*R*,8*S*,9*S*)-(+)-9-(7'-metoxibenzo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-8-nitro-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-7-ol [(+)-**MDMNCH**] hidrogénezésekor még ez a megemelt hőmérséklet sem volt elegendő a nitro-

54. táblázat

transz-2-Arilnitrociklohexánok (**NCH**-k) palládiumkatalizált hidrogénezése a megfelelő ciklohexil-aminokká (**ACH**-k)

Sorszám	Szubsztrátum	Nyomás (bar)	Hőmérséklet (°C)	Konverzió (%)	Termék
1.	(±)-**NCH**	1 12	25 25	70 100	(±)-**ACH**
2.	(±)-**MDNCH**	12 12	25 60	40 100	(±)-**MDACH**
3.	(±)-**MNCH**	12	60	100	(±)-**MACH**
4.	(±)-**DMNCH**	12	60	100	(±)-**DMACH**
5.	(+)-**TMNCH**	12	65	100	(–)-**TMACH**
6.	(+)-**DEMNCH**	12	60	100	(–)-**DEMACH**
7.	(+)-**TENCH**	12	65	100	(–)-**TEACH**
8.	(+)-**MDMNCH**	12	80	100	(–)-**MDMACH**

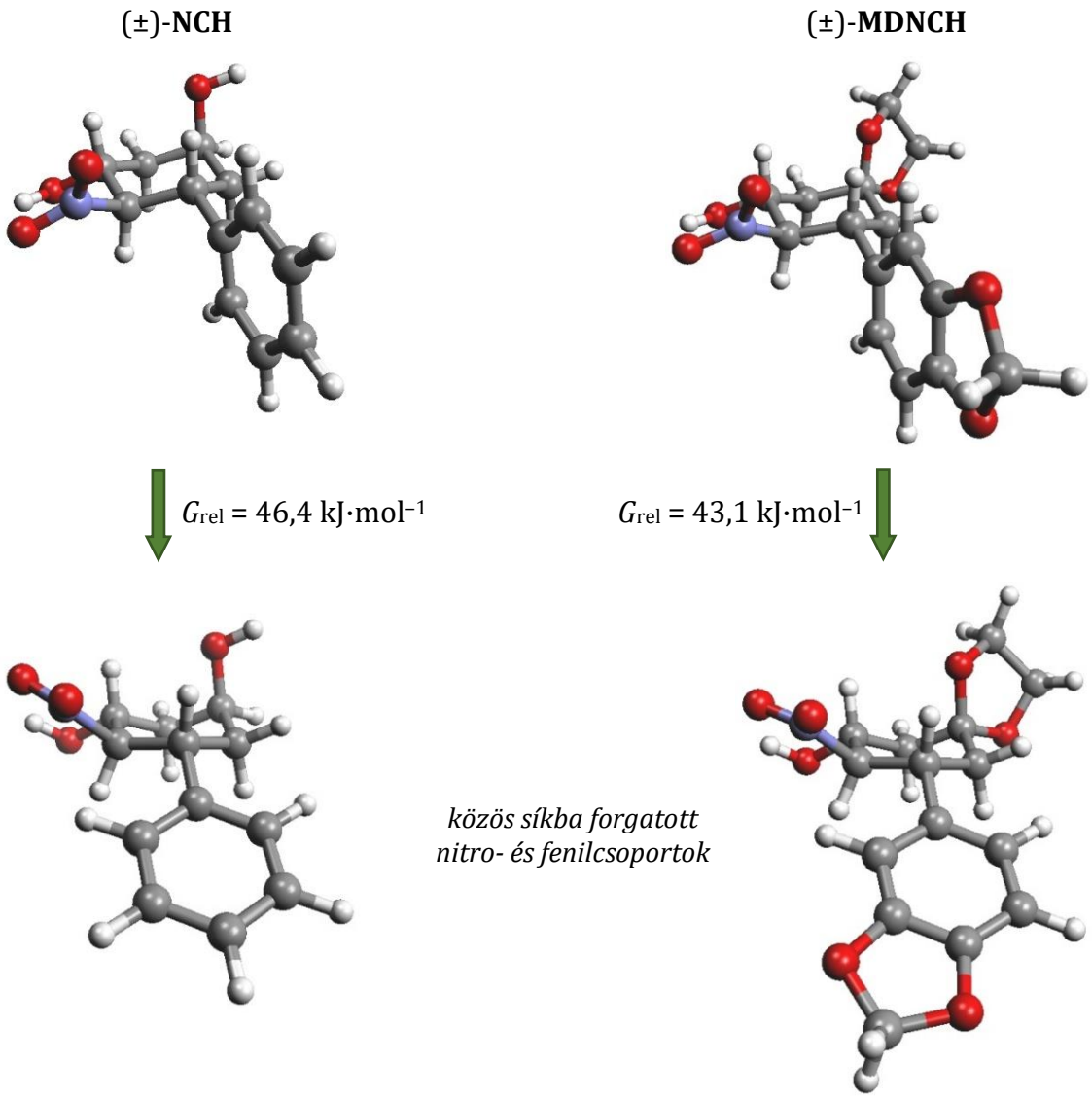
Reakciókörülmények: 2,0 g szubsztrátum, 0,6 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 50 cm^3 metanol, reakcióidő: 7,0 h.

csoport redukciójához, azt meg kellett növelni 80 °C-ra, hogy teljes konverziót érjünk el, és megkapjuk a kívánt alifás, ciklusos amint [(–)-**MDMACH**] kvantitatív termeléssel.

Ezen eredményeink alapján egyrészt megállapítható, hogy a képződött ciklohexil-aminok erősen bázikus nitrogénjének mérgező hatása elkerülhető 12 bar nyomás alkalmazásával, másrészt a nagy térkitöltésű, oxigéntartalmú funkciós csoportok szignifikánsan megnehezítik ezen *transz*-2-arilnitrociklohexánok hidrogénezhetőségét, és csak 60–80 °C-on érhető a teljes konverziójuk.

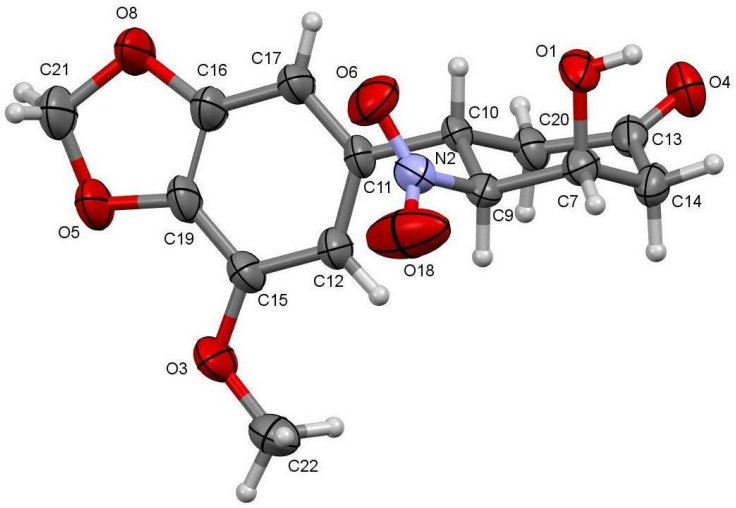
5.3.2. Molekulaszerkezeti számítások

Az előzőekben ismertett különbségek magyarázatára molekulaszerkezeti számításokat végeztünk két kiválasztott vegyületre [(±)-**NCH** és (±)-**MDNCH**] vonatkozóan, kvantumkémiai módszerekkel, Becke3LYP/6–31G*–szinten, gázfázisban. Mint a ***101. ábrán*** jól látható, mindkét molekula minimális energiájú konformerében az aromás gyűrű merőleges a ciklohexánvázra, így a nitrocsoport adszorpciója kedvezőtlen a katalizátor felületén. A két gyűrűnek ugyanabban a síkban kell lennie, hogy a katalitikusan aktív fém (Pd) és a nitrocsoport kölcsönhatásba tudjon kerülni egymással, ezért kiszámítottuk a síkszerű szerkezetek kialakulásának relatív szabadenergiáit (G_{rel}) a kiindulási anyagokhoz képest, amik alapján összehasonlítható a két vegyület affinitása az adszorpcióra kedvező térhelyzet kialakításához. A számított G_{rel}-értékek azt mutatták (***101. ábra***), hogy a fenil- és nit-



101. ábra. Két *transz*-2-arilnitrociklohexán-származék [(±)-**NCH** és (±)-**MDNCH**] számított minimális energiájú konformerei, valamint síkszerű szerkezetei és azok relatív energiái.

rocsoportok egy közös síkba megvalósuló együttes rotációja viszonylag kis és szinte egyforma energiaigénnyel jár (46,4 és 43,1 kJ·mol^{-1}) mindkét vegyület esetében, azaz nem figyelhető meg különbség a két molekula között ezen konformációs változások miatt. Meg kell azonban említeni, hogy mindkét csoport síkba rendezése másodrendű nyeregpontokat eredményezett a gázfázisú potenciálisenergia-felületen, amik feltehetően lokális minimumként jelennek meg kondenzált fázisok esetében. Továbbá a kis energiaértékek azt is jelzik, hogy ezek a konformációs mozgások már szobahőmérsékleten is végbemehetnek ezen *transz*-2-arilnitrociklohexán-származékok körében. A kvantumkémiai számításaink pontosságának alátámasztására jó példa a **DHNAR** enantioszelektív totálszintézisének – egy reakciólépéssel korábbi – intermediere, a (3*R*,4*S*,5*S*)-(–)-3-hidroxi-5-(7'-metoxiben-



102. ábra. A (3*R*,4*S*,5*S*)-(–)-3-hidroxi-5-(7'-metoxibenzo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-4-nitrociklohexanon [(–)-**NCHON**] SCXRD-mérésekkel meghatározott szerkezete (ORTEP-ábrázolás).

zo[*d*][1',3']dioxol-5'-il)-4-nitrociklohexanon [(–)-**NCHON**] egykristály-röntgendiffrakciós (SCXRD) mérésekkel kapott szerkezete (***102. ábra***). Jól kivehető, hogy a metiléndioxi- és metoxiszubsztituenseket tartalmazó aromás gyűrű és a ciklohexánváz a nitrocsoporttal valóban merőlegesek egymásra, azaz a számított és a mért molekulaszerkezetek nagyon nagy mértékű egyezést mutatnak.

Mindezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy más hatások (pl. ezen molekulák eltérő adszorpciós–deszorpciós tulajdonságai) játszanak fontos szerepet ezekben a heterogén katalitikus hidrogénezésekben. Feltehetően, a két vagy több oxigénatomot tartalmazó, nagy térkitöltésű szubsztituensek miatt a kiindulási nitrovegyületek, illetve az amintermékek erősen adszorbeálódnak a palládiumkatalizátor felületén, és nem képesek onnan deszorbeálódni, kivéve, ha a hőmérséklet legalább 60–80 °C.

5.4. Egy prekurzor *Schiff*-bázis hidrogénezése palládiumon

Mint az a ***2.2.3. alfejezetben*** ismertett irodalmi példákból kiderült, az (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol [(*S*)-**BAB**] nagyon hatékony rezolválószernek bizonyult a *cisz*- vagy *transz*-permetrinsav diasztereomersó-képzésen alapuló rezolválásában. Mivel ez az 1,2-aminoalkohol-származék kereskedelmi forgalomban csak körülményesen és nagyon drágán (500–600 USD/g) szerezhető be, ráadásul ez a felhasználási terület nagy tisztaságú (>95%) reagenst igényel, ezért részletesen vizsgáltuk az (*S*)-(+)-2-aminobután-1-olból [(*S*)-**AB**) és benzaldehidből (**BAL**) képzett prekurzor *Schiff*-bázis [(*S*)-(+)-2-(benzilidén-

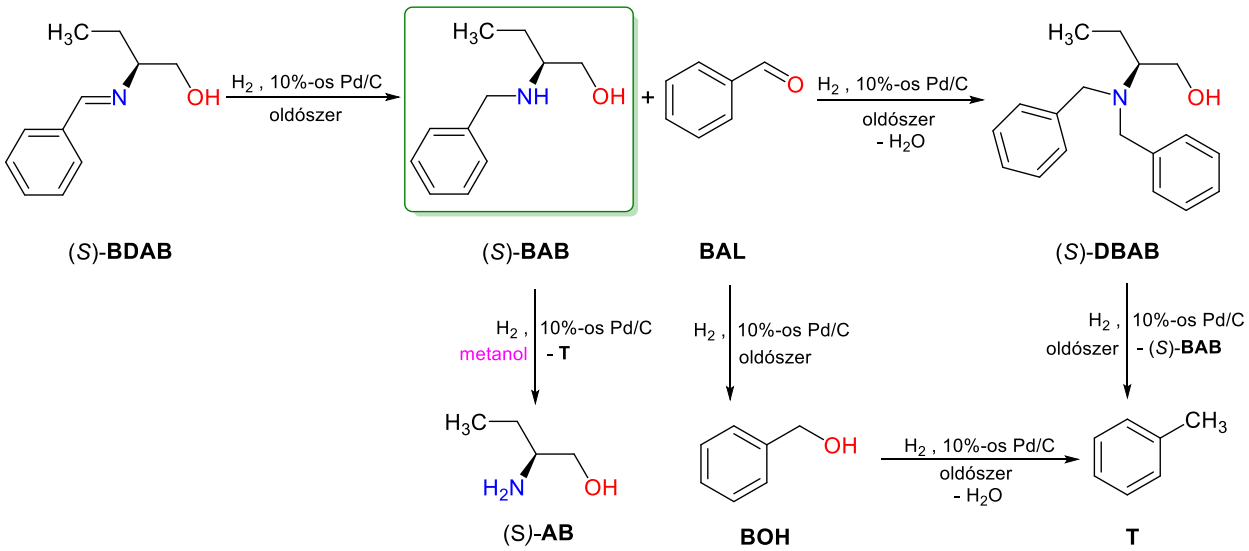
amino)bután-1-ol, (*S*)-**BDAB**] Pd-katalizált hidrogénezését is, hogy meghatározzuk a maximális konverzió, preparált termelés és (*S*)-**BAB**-szelektivitás eléréséhez szükséges optimális reakciókörülményeket [D14].

Az (*S*)-**BDAB** palládiumkatalizált hidrogénezésének lehetséges reakcióútjait, az intermediereket, valamint a termékeket és melléktermékeket a ***103. ábra*** személteti. Az (*S*)-**BAB** képződése az (*S*)-**BDAB** C=N-kötésének telítésével játszódik le, azonban egy tercieramin-származék, az (*S*)-(+)-2-(dibenzilamino)bután-1-ol [(*S*)-**DBAB**] is keletkezhet az (*S*)-**BAB** és a **BAL** feleslegének kondenzációs reakciójában, amit vízelimináció után követ egy újabb hidrogéneződési lépés. Toluol (**T**) és (*S*)-**BAB** is képződhet az (*S*)-**DBAB-**ból egy hidrogenolitikus átalakulás során. Továbbá a **BAL** is hidrogéneződhet benzil-alkohollá (**BOH**), ami szintén hidrogenolizálódhat toluollá. Ráadásul metanolban újabb mellékreakció is végbemehet, mivel az (*S*)-**BAB** debenzileződése (*S*)-**AB**-t és **T**-t eredményezhet, de általában ez a hidrogenolízis nagyobb nyomást igényel.

5.4.1. A Schiff-bázis tisztaságának hatása

Az eltérő módon előállított *Schiff*-bázis [(*S*)-**BDAB**] hidrogénezésének eredményeit 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátorral (0,2 $g \cdot g^{-1}$ arány), 25 °C-on és légköri nyomáson az ***55. táblázat*** mutatja be.

Habár metanolban, a szokásos módon képezve a *Schiff*-bázist és annak izolálása nélkül (reduktív aminálás), az (*S*)-**BDAB** teljes redukciója gyorsan végbement (17 perc), mind a termék tisztasága (92,0% (*S*)-**BAB**-tartalom), mind az (*S*)-**BAB**-ra vonatkozó sze-



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

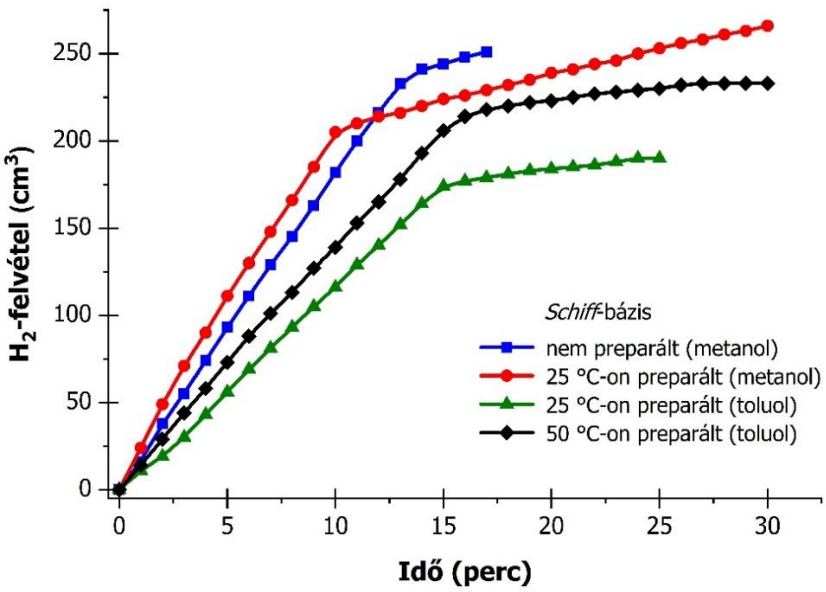
55. táblázat

A különböző módon előállított *Schiff*-bázis [(*S*)-**BDAB**] palládiumkatalizált hidrogénezése (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ollá [(*S*)-**BAB**]

Sor-szám	Oldószer	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (min)	Termék		(*S*)-**BAB**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	(*S*)-**BAB**-tartalom (%)		
1.[a]	metanol	17	89	92,0	82	0,54
2.[b]	metanol	30	85	88,3	75	0,73
3.[b]	toluol	25	84	97,8	82	0,39
4.[c]	toluol	30	85	98,9	84	0,43

Reakciókörülmények: 1,70 g (9,6 mmol) (*S*)-**BDAB**, 0,34 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 30 cm^3 oldószer, 25 °C, légköri nyomás.
[a] Nem preparált *Schiff*-bázis.
[b] 25 °C-on preparált *Schiff*-bázis.
[c] 50 °C-on preparált *Schiff*-bázis.

lektivitás (82%) elmaradt a célkitűzéstől, míg a preparált termelés (89%) elfogadhatónak tekinthető. Viszont az izolált *Schiff*-bázis esetében, szintén metanolban, a reakció szintén nagyon gyorsan elindult, mint az a ***104. ábrán*** jól kivehető, azonban 10 perc után a hidrogénfelvétel jelentősen lelassult. Ráadásul a termék tisztasági, preparált termelési és szelektivitási értékei is csökkentek (92,0 → 88,3%, 89 → 85%, valamint 82 → 75%). Az analitikai vizsgálatok (GC–MS) alapján kiderült, hogy a gyengébb (*S*)-**BAB**-szelektivitást a nagyobb mennyiségben (6,0–8,0%) képződött (*S*)-(+)-2-aminobután-1-ol [(*S*)-**AB**] okozta,



104. ábra. Az eltérő módon előállított (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol [(*S*)-**BDAB**] Pd-katalizált hidrogénezése.
Reakciókörülmények: 1,70 g (9,6 mmol) (*S*)-**BDAB**, 0,34 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 30 cm^3 oldószer, 25 °C, légköri nyomás.

ugyanis metanolban az (*S*)-**BAB** részleges *N*-debenzileződése is lejátszódott már 25 °C-on és légköri nyomáson, holott a szekunder aminok ilyen típusú hidrogenolízise általában nagyobb nyomást (>4 bar) és magasabb hőmérsékletet (>40 °C) igényel [304]. Toluol alkalmazásakor azonban a termék tisztasága kiváló lett (97,8, illetve 98,9% (*S*)-**BAB**-tartalom), függetlenül a *Schiff*-bázis előállítási módjától, míg a preparált termelések gyakorlatilag megegyeztek (84–85%), ami nagy (*S*)-**BAB**-szelektivitásokat (82–84%) eredményezett. Megfigyelhető továbbá, hogy a kezdeti reakciósebességek (v_0), nagyobbak voltak metanolban (0,54 és 0,73 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$), mint a kevésbé poláris toloulban (0,39 és 0,43 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$).

Az eredményeink alapján elmondható, hogy ezt a *Schiff*-bázist [(*S*)-**BDAB**] célszerű toluolban, melegítve (50 °C) előállítani, majd izolálni, és a Pd-katalizált hidrogénezését is ebben az oldószerben elvégezni. Másrészt viszont nem ajánlott protikus oldószerekben (pl. metanol) végrehajtani ezt a redukciót a számottevő hidrogenolitikus mellékreakciók miatt.

5.4.2. A Pd/C katalizátor mennyiségének hatása

A 10%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátor (Selcat Q) mennyiségének hatásvizsgálatakor azt találtuk, hogy az (*S*)-**BDAB** toluolban végrehajtott hidrogénezése 25 °C-on és légköri nyomáson, minden katalizátor/szubsztrátum arány mellett teljesen lejátszódott (***56. táblázat***), bár a legkisebb mennyiség esetében (0,02 $g \cdot g^{-1}$) ez lényegesen hosszabb reakcióidőt igényelt (85 perc), mint a legnagyobb arány (0,3 $g \cdot g^{-1}$) alkalmazásakor (20 perc). A termék preparált termelése viszont jelentősen csökkent (93 → 83%) a katalizátor/szubsztrátum arány növelésével (0,02 → 0,3 $g \cdot g^{-1}$), ami feltehetően az aktív szén nagy adszorpciós kapacitásának tudható be, aminek következtében a termék egy kis része ott maradt a katalizátor felületén, arányosan annak mennyiségével. Mindazonáltal, a termék tisztasága minden hidrogénezési reakcióban, függetlenül a 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségétől, kiváló volt (>96% (*S*)-**BAB**-tartalom).

Továbbá az is megfigyelhető, hogy a kezdeti reakciósebességek (v_0) fokozatosan csökkentek (1,00 → 0,38 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$) a katalizátor/szubsztrátum arány növelésével, ami anyagtranszportgátlásra utal. Ez a jelenség gyakran megfigyelhető a légköri nyomású hidrogénezéseknél, különösen a könnyen hidrogénezhető funkciós csoportok (pl. NO_2, C=C, C=N) esetében [404].

Mindezek alapján megállapítható, hogy az (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol Pd-katalizált előállításához elegendő 0,02 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány alkalmazása

56. táblázat

A 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségének hatása az (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol [(*S*)-**BDAB**] hidrogénezésére

Sor-szám	Katalizátor/ szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő (min)	Termék		(*S*)-**BAB**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	(*S*)-**BAB**-tartalom (%)		
1.	0,02	85	93	96,9	90	1,00
2.	0,05	40	91	96,6	88	0,78
3.	0,1	40	88	96,9	86	0,75
4.	0,2	30	85	98,9	84	0,43
5.	0,3	20	83	96,4	80	0,38

Reakciókörülmények: 1,70 g (9,6 mmol) (*S*)-**BDAB**, 30 cm^3 toluol, 25 °C, légköri nyomás.

toluolban, ami teljes konverziót, kiváló tisztaságot (~97% (*S*)-**BAB**-tartalom), valamint nagyon jó preparált termelést (93%) és kemoszelektivitást (90%) eredményez.

5.4.3. Oldószereffektusok

A különböző oldószereknek a konverzióra, szelektivitásra, illetve a preparált termelésre gyakorolt hatását az (*S*)-**BDAB** palládiumkatalizált hidrogénezésében is vizsgáltuk 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 25 °C-on és légköri nyomáson.

Mint az jól kivehető az ***57. táblázat*** adataiból, diklórmetán vagy etil-acetát használatakor az (*S*)-**BAB** tisztasága 94% alatt maradt, ami nem megfelelő a rezolválási eljárásokhoz. Ráadásul diklórmetánban volt a leglassabb (v_0 = 0,35 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$) ez a reakció (***105. ábra***), viszont a preparált termelés (95%) a legnagyobb volt a vizsgált oldószerek között. Ezeknél a redukcióknál a „kedvező” hidrogenolitikus lépések (***103. ábra***) visszaszorultak, és így több melléktermékek keletkezett, ugyanis 4–5%-nyi benzil-alkohol (**BOH**) szennyezte az izolált végterméket, azaz nem ment végbe a hidrogenolízise toluollá. Tetrahidrofuránban vagy toluolban kielégítő tisztasággal (95,4, illetve 96,9%) keletkezett az (*S*)-**BAB**, és a kezdeti reakciósebességek (v_0) is viszonylag nagyok voltak (0,59, illetve 0,75 $Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$). Hexánban viszont, az (*S*)-**BDAB** mintegy 80%-os konverziója után, a termék kivált a reakcióelegyből. Ennek ellenére, meglepő módon, gyakorlatilag teljes konverzióval lejátszódott a hidrogénezés. A katalizátor–termék szuszpenzió kiszűrése után a kivált (*S*)-**BAB**-ot toluolban feloldottuk, majd az oldószer vákuumban végzett eltávolítása után rendkívül tiszta (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-olt (99,5%) kaptunk. Habár a preparált termelés jelentősen kisebb lett (72%), mint az átlagos értéke ennél a reakció-

57. táblázat

Különféle oldószerek hatása az (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol [(*S*)-**BDAB**] Pd-katalizált hidrogénezésére

Sor-szám	Oldószer	Konverzió (%)	Termék		(*S*)-**BAB**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 (Ndm³ $H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
			Preparált termelés (%)	(*S*)-**BAB**-tartalom (%)		
1.	toluol	100	88	96,9	86	0,75
2.	diklórmetán	98	95	92,8	90	0,35
3.	tetrahidrofurán	98	91	95,4	88	0,59
4.[a]	hexán	98	72[b]	99,5[b]	73[b]	0,47
5.[c]	etil-acetát	98	94	93,7	90	0,74

Reakciókörülmények: 1,70 g (9,6 mmol) (*S*)-**BDAB**, 0,17 g 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), 30 cm³ oldószer, 25 °C, légköri nyomás, reakcióidő: 40 perc.

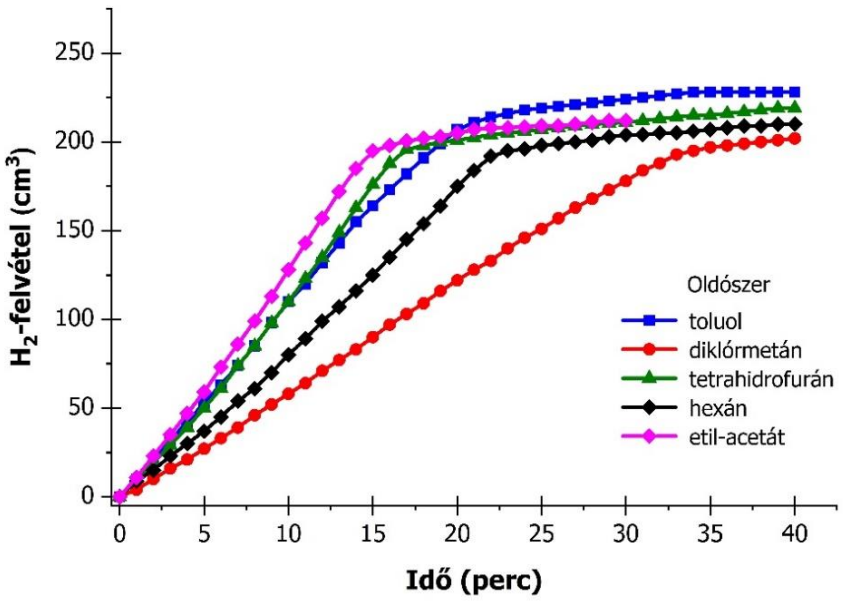
[a] Termékkiválás.

[b] Ezek az adatok a toluolban feloldott, kivált termékre vonatkoznak.

[c] Reakcióidő: 30 perc.

nál (90%), ez gyakorlatilag megfelelt a nyerstermék kétszeri átkristályosításakor tapasztalt veszteségnek.

Mindazonáltal, ez az „átkristályosító" hidrogénezési módszer új lehetőségeket is teremthet a folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezések körében. Csökkenthető például a felhasznált oldószerek mennyisége, így a környezeti terhelés is, valamint a készülékigény is kisebb lehet, illetve a műveleti idő is rövidebbé válhat.



105. ábra. Az (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol [(*S*)-**BDAB**] Pd-katalizált hidrogénezése különböző oldószerekben.

Reakciókörülmények: 1,70 g (9,6 mmol) (*S*)-**BDAB**, 0,17 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 30 cm³ oldószer, 25 °C, légköri nyomás.

5.4.4. „Átkristályosító" hidrogénezések

A hexánban végzett Pd-katalizált (*S*)-**BDAB**-redukciók részletesebb vizsgálatakor azt találtuk, hogy kisebb katalizátor/szubsztrátum arányoknál (0,05 és 0,08 $g \cdot g^{-1}$) a 10%-os Pd/C a szubsztrátummal agglomerátumot képzett, és kivált a reaktor falára, aminek következtében a hidrogénfelvétel nagyon lassú volt (***58. táblázat***). Hasonló jelenséget a nitrilek hexán jelenlétében végrehajtott hidrogénezésénél is tapasztaltunk (***5.2. fejezet***). Ezt kiküszöbölendő, diklórmetánt (0,05 $g \cdot g^{-1}$ arány) vagy toluolt (0,08 $g \cdot g^{-1}$ arány) adagoltunk a reakcióelegyhez, aminek eredményeként megváltozott annak konzisztenciája, és a hidrogénezés gyorsabb lefolyásúvá vált. Mindazonáltal, az előzőekben (***5.4.3. alfejezet***) ismertetett termékkiválás a 0,08–0,3 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arányok esetében szintén megjelent, amit az (*S*)-**BAB** preparált termelésének csökkenése kísért (61–72%). Az (*S*)-**BDAB** konverziója minden esetben közel teljes volt (98–99%), azonban a kisebb katalizátormennyiségnél (0,05 $g \cdot g^{-1}$ arány) ez hosszabb időt igényelt (75 perc), mint a 0,3 $g \cdot g^{-1}$ arány alkalmazásakor (30 perc). Továbbá az (*S*)-**BAB** tisztasága, függetlenül a Pd-katalizátor mennyiségétől, minden esetben 96%-nál nagyobb volt, hasonlóan a toluolban tapasztaltakhoz (***5.4.2. alfejezet***).

Az eredményeink alapján elmondható, hogy hexánban célszerű 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arányt alkalmazni a 10%-os Pd/C (Selcat Q) használatakor, hogy kiváló tisztaságban (99,5%), közel teljes konverzióval (98%) és elfogadható preparált termeléssel (72%) kapjuk meg az (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-olt.

58. táblázat

Az (*S*)-(+)-2-(benzilidénamino)bután-1-ol [(*S*)-**BDAB**] „átkristályosító" hidrogénezése hexánban, 10%-os Pd/C katalizátoron

Sorszám	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Reakcióidő (min)	Konverzió (%)	Termék		(*S*)-**BAB**-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v_0 ($Ndm^3\ H_2 \cdot g_{Pd}^{-1} \cdot min^{-1}$)
				Preparált termelés (%)	(*S*)-**BAB**-tartalom (%)		
1.[a]	0,05	75	98	94	96,4	90	0,20
2.[b,c]	0,08	70	98	61[d]	98,8[d]	62[d]	0,26
3.[b]	0,1	40	98	72[d]	99,5[d]	73[d]	0,47
4.[b]	0,3	30	99	69[d]	98,6[d]	69[d]	0,37

Reakciókörülmények: 1,70 g (9,6 mmol) (*S*)-**BDAB**, 30 cm^3 hexán, 25 °C, légköri nyomás.
[a] Diklórmetán (5 cm^3) adagolása.
[b] Termékkiválás.
[c] Toluol (5 cm^3) adagolása.
[d] Ezek az adatok a toluolban feloldott, kivált termékre vonatkoznak.

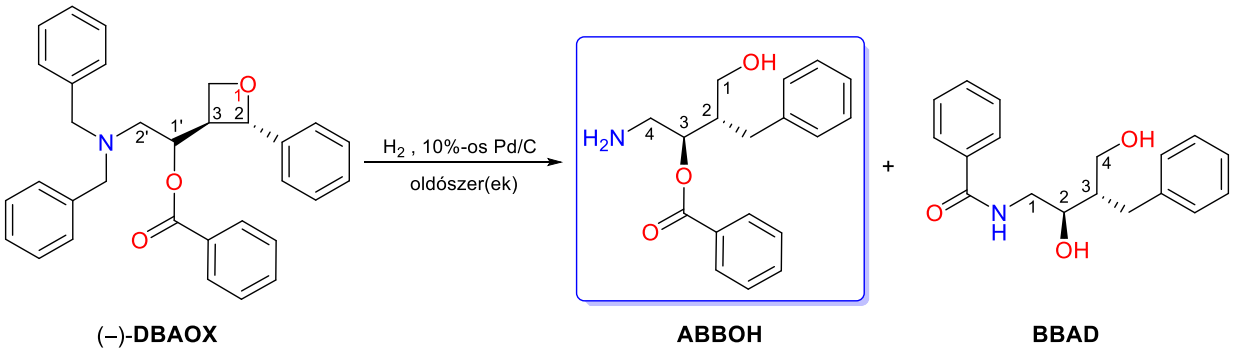
5.5. Védett oxetán- és azetidinszármazékok Pd-katalizált hidrogenolízise

Új, királis, öttagú *N*-heterociklusok enantioszelektív szintézise során *N*-védett aminooxetán, valamint *N*- és *O*-védett hidroxiazetidinek hidrogenolitikus gyűrűnyitását, illetve *N*-debenzilezését valósítottuk meg aktívszén-hordozós palládiumkatalizátoron, enyhe reakciókörülmények között (30 °C, 1–10 bar), majd az így kapott 1,4-aminoalkoholokból gyűrűzárás után optikailag aktív pirrolidineket állítottunk elő [D15,D16], amik fontos intermedierek lehetnek értékes gyógyszerhatóanyagok, például a balanol és származékainak szintézisében [413].

Mint az a ***2.2.4. alfejezetben*** bemutatott irodalmi példákból jól látszik, az oxetán-, illetve az azetidingyűrű hidrogenolitikus nyitása, valamint a debenzilezés egy jellegzetes módszer aminok vagy alkoholok aktív formájának előállítására a megfelelő *N*- vagy *O*-védett származékokból. A nitrogénhez kapcsolodó benzilcsoport eltávolítása azonban nem játszódik le olyan könnyen, mint az oxigénhez kötődőé, ráadásul a képződő termékek erősen bázikus aminok, amik dezaktiválhatják a nemesfém katalizátorokat a mérgező hatásuk miatt, ezért nagyobb mennyiségű katalizátor vagy sav hozzáadása válhat szükségessé a szubsztrátum teljes átalakulásához.

5.5.1. (Dibenzilamino)oxetán-származék gyűrűnyitása és N*-debenzilezése*

Először célunk volt a (2*S*,3*S*,1'*S*)-(–)-3-[1'-benzoiloxi-2'-(dibenzilamino)etil]-2-feniloxetán [(–)-**DBAOX**] palládiumkatalizált hidrogenolízisével a (2*S*,3*R*)-4-amino-3-benzoiloxi-2-benzilbután-1-ol (**ABBOH**), egy fontos és értékes 1,4-aminoalkohol-származék, előállítása (***106. ábra***) [D15].



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

5.5.1.1. Az oldószerek hatása

Metanolban, mint az az ***58. táblázat*** adataiból kitűnik, teljes konverzió érhető el 0,5 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, 30 °C-on és légköri nyomáson, azonban nem a kívánt **ABBOH** keletkezett, hanem meglepő módon egy melléktermékét, a (2*R*,3*S*)-*N*-(3-benzil-2,4-dihidroxibutil)benzamidot (**BBAD**), izoláltunk 20–52% preparált termeléssel, a reakcióidőtől (4,0–72,0 óra) függően. Ez arra utalt, hogy az oxetángyűrű felnyílása után a két benzilcsoportot már nagyon enyhe reakciókörülmények között el lehetett távolítani, pedig a szekunder aminok hidrogenolízise általában nagyobb nyomást (>4 bar) és magasabb hőmérsékletet (>40 °C) igényel [304]. Tetrahidrofuránban vagy diklórmetánban nem történt átalakulás 30 °C-on és 10 bar nyomáson, még 12,0–24,0 óra után sem. Azonban diklórmetánban, a reakció hőmérsékletét 45 °C-ra emelve és 24,0 óra után, sikerült az **ABBOH**-t előállítani 70%-os preparált termeléssel, ráadásul a **BBAD** melléktermék sem képződött, de a terméket hidrokloridsó formájában (**ABBOH·HCl**) lehetett izolálni. Ez a palládium hidrodehalogénező képességének tulajdonítható [80], ugyanis ilyen körülmények között képes hidrogenolizálni a diklórmetánt is, és a képződő HCl sót tud alkotni az **ABBOH**-lal.

A mellékreakciók elkerülése végett a továbbiakban diklórmetán és metanol elegyét

58. táblázat

A (2*S*,3*S*,1'*S*)-(–)-3-[1'-benzoiloxi-2'-(dibenzilamino)etil]-2-feniloxetán [(–)-**DBAOX**] Pd-katalizált hidrogenolízise különböző oldószerekben

Sor-szám	Oldószerek [(v/v)%]	Nyomás (bar)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	
					ABBOH	**BBAD**
1.	metanol (100)	1	4,0	100	0	20
			72,0	100	0	52
2.	tetrahidrofurán (100)	10	24,0	0	—	—
3.	diklórmetán (100)	10	12,0	0	—	—
4.[a]	diklórmetán (100)	10	24,0	100	70[b]	0[c]
5.	diklórmetán/metanol (50:50)	10	4,0	100	50	0[c]
6.	diklórmetán/metanol (80:20)	10	20,0	100	54	0[c]
7.	diklórmetán/metanol (70:30)	10	16,0	100	79	0[c]
8.[d]	diklórmetán/metanol (70:30)	10	16,0	100	87	0[c]

Reakciókörülmények: 0,30 g (0,63 mmol) (–)-**DBAOX**, 0,15 g 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), 30 cm^3 oldószer(elegy), 30 °C.

[a] 45 °C.

[b] A termék hidrokloridsóként (**ABBOH·HCl**) preparálva.

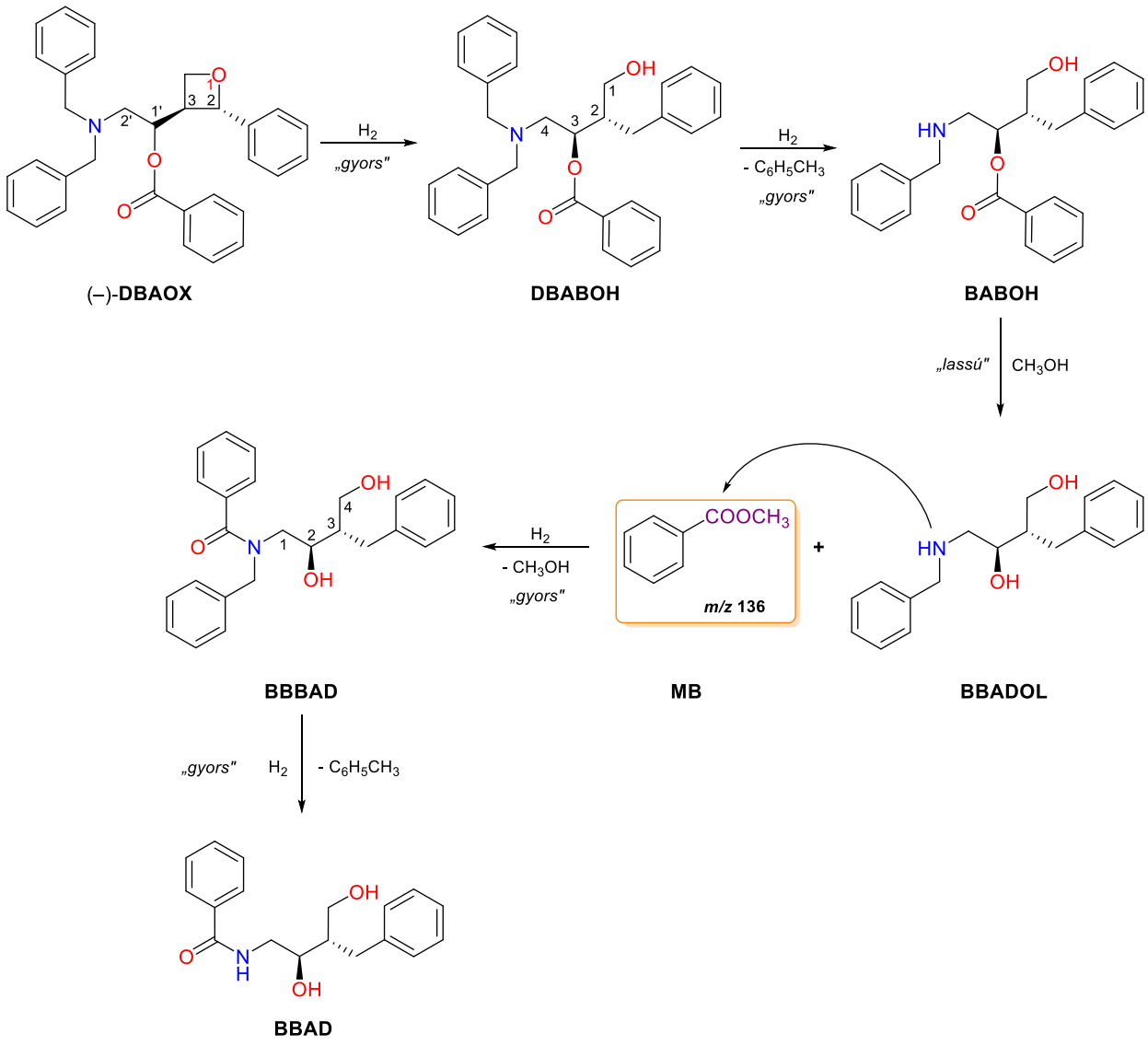
[c] A **BBAD-**vegyület nem képződött.

[d] 2,85 g (5,98 mmol) (–)-**DBAOX**, 1,42 g 10%-os Pd/C katalizátor, 50 cm^3 oldószerelegy.

alkalmaztuk a (–)-**DBAOX** átalakításában (***58. táblázat***), felhasználva az *O*-védett hidroxioxetánok hidrogenolízisében elért korábbi eredményeinket [414]. Megfigyelhető, hogy az 50:50 (v/v)%-os elegy használatakor az **ABBOH**-t 50%-os preparált termeléssel kaptuk meg szabad bázis formájában, a kiindulási anyag 100%-os konverziója mellett, 10%-os Pd/C katalizátoron (0,5 g·g^{-1} arány), 30 °C-on és 10 bar nyomáson, 4,0 óra reakcióidő után. Hasonlóan a csak diklórmetánban végzett hidrogenolitikus reakciókhoz, melléktermék (**BBAD**) szintén nem képződött. A metanol arányának csökkentésekor [20 (v/v)%] a teljes konverzió eléréséhez szükséges idő jelentősen megnőtt (20,0 óra), de a preparált termelés csak kis mértékben növekedett (54%). Viszont 30 (v/v)%-ra növelve a metanol mennyiségét a hidrogenolízis sebessége megnőtt, ugyanis már 16,0 óra elegendő volt a (–)-**DBAOX** teljes konverziójához, és a terméket is 79%-os preparált termeléssel kaptuk meg. További növekedést értünk el a preparált termelésben (87%), amikor a reakciót a kiindulási anyag közel 10×-es mennyiségével (0,3 → 2,85 g) megismételtük, feltehetően a reakcióelegy feldolgozása közbeni kisebb termékveszteség miatt.

A melléktermék benzamidszármazék (**BBAD**) keletkezésének magyarázatára javasolt mechanizmust a ***107. ábra*** mutatja be. Felthetően először egy gyors reakciólépésben az oxetángyűrű felnyílása és az az egyik *N*-benzilcsoport lehasadása következik be, ami a (2*S*,3*R*)-3-benzoiloxi-4-(dibenzilamino)-2-benzilbután-1-ol (**DBABOH**), majd a (2*S*,3*R*)-3-benzoiloxi-4-(benzilamino)-2-benzilbután-1-ol (**BABOH**) képződéséhez vezet. Ezután a nagy feleslegben, oldószerként jelen lévő metanol elindíthatja a **BABOH** benzoilcsoportjának átészteresítését egy lassú reakcióban metil-benzoáttá (**MB**), ami képes gyorsan acilezni az egyúttal képződő szekunder (*N*-monobenzilamino)diol-származékot, a (2*S*,3*R*)-2-benzil-4-(benzilamino)bután-1,3-diolt (**BBADOL**). Mivel ekkor ismét egy tercier amin, a (2*R*,3*S*)-*N*-benzil-*N*-(3-benzil-2,4-dihidroxibutil)benzamid (**BBBAD**) keletkezik, a nitrogénhez kapcsolódó benzilcsoport Pd-katalizált hidrogenolízise már légköri nyomáson és 30 °C-on lejátszódhat. A metil-benzoát (*M*=136,15 g·mol^{-1}) képződését GC–MS-mérésekkel igazoltuk. A kapott tömegspektroszkópiai értékek [*m/z* (rel%) 136(39), 105(100), 77(63), 51(26)] teljes összhangban állnak az irodalmi adatokkal [415]. Ez az analitikai eredmény tehát közvetett bizonyítékot szolgáltat az általunk javasolt mechanizmusra.

Mindezek alapján megállapítható, hogy a metanol – hasonlóan más protikus és poláris oldószerekhez – nagyon hatékony az oxetángyűrű és benzilvédőcsoport hidrogenolízisében, valamint gyorsítja a reakciót, míg a diklórmetán gátolja a mellékreakciókat (pl. az észtercsoport hidrolízise).



107. ábra. A (2*R*,3*S*)-*N*-(3-benzil-2,4-dihidroxibutil)benzamid (**BBAD**) melléktermék képződésének javasolt mechanizmusa.

5.5.1.2. A katalizátormennyiség hatása

A 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor mennyiségének hatását az **ABBOH** preparált termelésére és a (–)-**DBAOX** konverziójára, diklórmetán és metanol 70:30 (v/v)%-os elegyében, 30 °C-on és 10 bar nyomáson az ***59. táblázat*** tartalmazza.

Mint látható, 0,5 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum arány mellett teljesen végbement a (–)-**DBAOX** átalakulása 16,0 óra alatt, és a terméket 79%-os preparált termeléssel kaptuk meg. Kisebb katalizátormennyiség esetében (0,3 g·g^{-1} arány) a konverzió csak 32% volt 24,0 óra után, de az **ABBOH** preparált termelése (25%) arányaiban megfelelt az előző reakcióban elért értéknek (mintegy ⅓-a). A katalizátor/szubsztrátum arány további csök-

59. táblázat

A 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségének hatása az (2*S*,3*S*,1'*S*)-(–)-3-[1'-benzoiloxi-2'-(dibenzilamino)etil]-2-feniloxetán [(–)-**DBAOX**] hidrogenolízisére

Sor-szám	Katalizátor/szubsztrátum arány ($g \cdot g^{-1}$)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	**ABBOH** preparált termelése (%)
1.	0,5	16,0	100	79[a]
2.	0,3	24,0	32	25[a]
3.	0,1	24,0	1	—

Reakciókörülmények: 0,3 g (0,63 mmol) (–)-**DBAOX**, 21 cm^3 diklórmetán és 9 cm^3 metanol, 30 °C, 10 bar.
[a] A **BBAD-**vegyület nem képződött.

kentésekor (0,1 $g \cdot g^{-1}$) a (–)-**DBAOX** hidrogenolízise gyakorlatilag nem játszódott le még 24,0 óra után sem (1%-os konverzió), feltehetően a Pd/C katalizátor mérgeződése miatt.

Ezen eredmények alapján elmondható, hogy ennek a (dibenzilamino)oxetán-származéknak a hidrogenolízise során viszonylag nagy katalizátormennyiség (0,5 $g \cdot g^{-1}$ arány) szükséges a teljes konverzió eléréséhez semleges közegben, nagy valószínűséggel a palládium erős – a reaktánsok bázikus nitrogénjének tulajdonítható – mérgeződése miatt. Tehát itt is megfigyelhető, hasonlóan a pirrolok hidrogénezéséhez (***5.1. alfejezet***), hogy létezik egy határ katalizátor/szubsztrátum arány, ami alatt nem játszódik le maradéktalanul ez a hidrogenolitikus reakció.

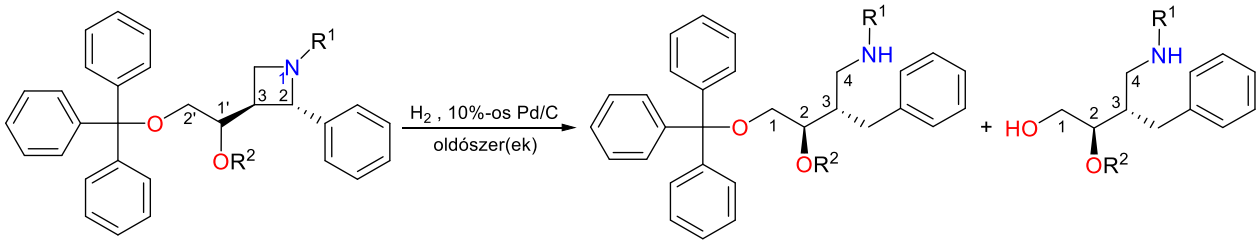
5.5.2. N-*Metil- és* N-*benzil(tritiloxi)azetidinek hidrogenolízise*

Az értékes és fontos *anti*-1,4-aminoalkohol-származékokat alternatív úton is előállítottuk *N*- és *O*-védett *transz*-hidroxiazetidinek Pd-katalizált hidrogenolitikus gyűrűnyitásával, valamint detritilezésével és/vagy debenzilezésével (***108. ábra***) [D16].

5.5.2.1. A *transz*-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-1-metil-2-fenilazetidin hidrogenolízise

Először a *transz*-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-1-metil-2-fenilazetidin (**TRMAZ**) átalakítását (***108. ábra***) tanulmányoztuk 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátoron (0,5 $g \cdot g^{-1}$ arány), különféle szerves oldószerekben, 30 °C-on és légköri vagy 10 bar nyomáson.

Mint a ***60. táblázat*** adataiból kitűnik, metanolban a **TRMAZ** konverziója 30 °C-on és légköri nyomáson már 0,25 óra után teljessé vált, azaz az azetidingyűrű felnyílt, és az *anti*-3-benzil-4-(metilamino)-1-(tritiloxi)bután-2-olt (**TRMBOH**) 60%-os preparált termeléssel kaptuk meg. Tetrahidrofurán alkalmazásakor közel 100%-os konverziót figyel-



TRMAZ $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

TRBAZ $R^1 = C_6H_5CH_2$, $R^2 = H$

TRBBAZ $R^1 = C_6H_5CH_2$, $R^2 = C_6H_5CO$

TRMBOH $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

TRBBOH $R^1 = C_6H_5CH_2$, $R^2 = H$

TRABOH $R^1 = H$, $R^2 = H$

TRBABZ $R^1 = C_6H_5CH_2$, $R^2 = C_6H_5CO$

TRABZ $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5CO$

TRABOH $R^1 = H$, $R^2 = H$

MABDOL $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

ABDOL $R^1 = H$, $R^2 = H$

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

tünk meg szintén 30 °C-on és légköri nyomáson, de ehhez már 1,0 óra reakcióidő kellett, viszont a **TRMBOH**-t 71%-os preparált termeléssel izoláltuk. Diklórmetán/metanol oldószerelegyben [80:20 (v/v)%], ami hatékonynak bizonyult a (tritiloxi)oxetánok hidrogenolízisében [414], szintén a **TRMBOH**-t kaptuk meg termékként 79%-os preparált termeléssel a **TRMAZ** teljes konverziója mellett, 30 °C-on és 10 bar nyomáson, 4,0 óra után. Tehát ezeknél az átalakításoknál csak az azetidingyűrű nyílt fel, az *O*-detritileződés nem játszódott le. A hőmérséklet 60 °C-ra emelésekor az *anti*-3-benzil-4-(metilamino)bután-1,2-diol (**MABDOL**) képződését figyeltük meg diklórmetán és metanol 50:50 (v/v)%-os elegyében, szintén 10 bar nyomáson és 4,0 óra után, de a terméket hidrokloridsó formájában (**MABDOL·HCl**) lehetett izolálni 80%-os preparált termeléssel. Ez, hasonlóan a (–)-

60. táblázat

A *transz*-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-1-metil-2-fenilazetidin (**TRMAZ**) Pd-katalizált hidrogenolízise különböző oldószerekben

Sor-szám	Oldószerek [(v/v)%]	Nyomás (bar)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)	
					TRMBOH	**MABDOL**
1.	metanol (100)	1	0,25	100	60	0
2.	tetrahidrofurán (100)	1	1,0	95	71	0
3.	diklórmetán/metanol (80:20)	10	4,0	100	79	0
4.[a]	diklórmetán/metanol (50:50)	10	4,0	100	0	80[b]

Reakciókörülmények: 0,10 g (0,22 mmol) **TRMAZ**, 0,05 g 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), 20 cm^3 oldószer(elegy), 30 °C.

[a] 60 °C.

[b] A termék hidrokloridsóként (**MABDOL·HCl**) preparálva.

DBAOX hidrogenolíziséhez (***5.5.1.1. alfejezet***), szintén a palládium kitűnő hidrodehalogénező képességének tulajdonítható. Feltehetően a 30 °C-os reakcióknál az azetidingyűrű felnyílásakor keletkező, erősen bázikus szekunder amin képes közömbösíteni a diklórmetánban nyomokban jelenlévő HCl-t [416], ami segíti a tritilcsoport eltávolítását.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a metanol nagyon hatékony az azetidingyűrű hidrogenolízisében is, míg a diklórmetán magasabb hőmérsékleten (60 °C) biztosítja a savasabb reakciókörülményeket, ami előnyös a szén–oxigén-kötés hasításában.

5.5.2.2. A *transz*-1-benzil-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin hidrogenolízise

Mivel a nitrogénhez kapcsolódó metilcsoport eltávolítása sokkal nehezebb, mint a megfelelő benzilhelyettesítőé, ezért egy *N*-benzilazetidin-származékot, a *transz*-1-benzil-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidint (**TRBAZ**), is szintetizáltunk, hogy növeljük a hidrogénezési módszerünk kiterjeszthetőségét és az előállított aminok változatosságát.

A **TRBAZ** hidrogenolízisét (***108. ábra***) szintén 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátorral (0,5 $g \cdot g^{-1}$ arány), különféle szerves oldószerekben, 30 °C-on és légköri vagy 10 bar nyomáson vizsgáltuk (***61. táblázat***).

Metanolban, hasonlóan a **TRMAZ** hidrogénezéséhez, a **TRBAZ** azetidingyűrűje már 30 °C-on és légköri nyomáson, gyors reakcióban (0,25 óra) felnyílt, és az *anti*-3-benzil-4-(benzilamino)-1-(tritiloxi)bután-2-ol (**TRBBOH**) keletkezett, amit közepes preparált termeléssel (54%) kaptunk meg. Hosszabb reakcióidő után (1,0 óra) továbbra is csak a **TRBBOH** képződését figyeltük meg, és a preparált termelés (56%) sem nőtt jelentősen. A nyomás 10 bar-ra növelésekor azonban már teljes konverzióval lejátszódott a **TRBBOH** *N*-debenzileződése is, ami az *anti*-4-amino-3-benzil-1-(tritiloxi)bután-2-ol (**TRABOH**) keletkezését eredményezte 75%-os preparált termeléssel. Diklórmetán/metanol oldószerelegyben [50:50 (v/v)%], azaz savas körülmények között, a **TRBAZ** detritileződése – hasonlóan a **TRMAZ** átalakításához – szintén végbement, és az *anti*-4-amino-3-benzilbután-1,2-diolt (**ABDOL**) kaptuk meg közepes preparált termeléssel (45%). Azonban ez magasabb hőmérsékletet (40 °C) és nagyobb nyomást (10 bar), valamint hosszabb reakcióidőt igényelt (8,0 óra).

Mindezek alapján elmondható, hogy különféle 1,4-aminoalkohol-származékok állíthatók elő szelektíven, függően a választott reakciókörülményektől. Normál környezeti feltételek mellett (30 °C, légköri nyomás) az azetidingyűrű hidrogenolízise kedvezőbb, mint a *N*-benzilcsoport hasítása, míg nagyobb nyomáson és hőmérsékleten – a diklórme-

61. táblázat

A *transz*-1-benzil-3-[1'-hidroxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin (**TRBAZ**) Pd-katalizált hidrogenolízise különféle oldószerekben

Sor-szám	Oldószerek [(v/v)%]	Nyomás (bar)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)		
					TRBBOH	**TRABOH**	**ABDOL**
1.	metanol (100)	1	0,25	100	54	0	0
		1	1,0	100	56	0	0
		10	4,0	100	0	75	0
2.[a]	diklórmetán/metanol (50:50)	10	8,0	100	0	20	45

Reakciókörülmények: 0,10 g (0,19 mmol) **TRBAZ**, 0,05 g 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), 20 cm^3 oldószer(elegy), 30 °C.

[a] 40 °C.

tánból származó savnyomok jelenlétében – mind az *N*-debenzileződés, mind az *O*-detritileződés lejátszódik.

5.5.2.3. A *transz*-1-benzil-3-[1'-benzoiloxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin hidrogenolízise

A **TRBAZ** továbbalakítása a megfelelő benzoilezett származékká, a *transz*-1-benzil-3-[1'-benzoiloxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidinné (**TRBBAZ**), olyan azetidinvegyületet eredményezett, aminek a hidrogenolízisével kapott 1,4-aminoalkohol alkalmas lehet gyűrűzárási reakcióban pirrolidinek szintézisére.

a) Oldószereffektusok

A **TRBBAZ** Pd-katalizált hidrogenolízise során (***108. ábra***) azt tapasztaltuk, hogy metanolban, hasonlóan a **TRMAZ** és a **TRBAZ** átalakításához, az azetidingyűrű felnyílása már 30 °C-on és légköri nyomáson lejátszódott 0,5 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum arány mellett, de 0,25 óra után csak 60%-os volt a konverzió, és az *anti*-[3-benzil-4-(benzilamino)-1-(tritiloxi)bután-2-il]-benzoátot (**TRBABZ**) 35%-os preparált termeléssel kaptuk meg (***62. táblázat***). Hosszabb reakcióidő (1,0 óra) alkalmazása nagyobb konverziót eredményezett (95%), és szintén a **TRBABZ**-t kaptuk meg főtermékként 51%-os preparált termeléssel, de az *N*-debenzilezett származék, az *anti*-[4-amino-3-benzil-1-(tritiloxi)bután-2-il]-benzoát (**TRABZ**) is képződött, amit 16%-os preparált termeléssel izoláltunk. A reakcióidő és a nyomás növelése (4,0 óra és 10 bar) teljessé tette a **TRBBAZ** átalakulását, és nagyobb preparált termelést (40%) eredményezett a **TRABZ**-ra vonatkozóan, az *N*-debenzileződés viszont csak 8,0 óra után lett teljes, szintén 40%-os preparált termeléssel adva a **TRABZ**-t. Azonban egy mellékreakciót (*O*-debenzoilezés) is megfigyeltünk, ugyanis az *anti*-4-amino-3-benzil-1-(tritiloxi)bután-2-ol (**TRABOH**) melléktermék is képződött,

62. táblázat

A *transz*-1-benzil-3-[1'-benzoiloxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin (**TRBBAZ**) Pd-katalizált hidrogenolízise különböző oldószerekben

Sor-szám	Oldószerek [(v/v)%]	Nyomás (bar)	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Preparált termelés (%)		
					TRBABZ	**TRABZ**	**TRABOH**
1.	metanol (100)	1	0,25	60	35	0	0
		1	1,0	95	51	16	0
		10	4,0	100	40	40	0
		10	8,0	100	0	40	21
2.	tetrahidrofurán (100)	1	1,0	50	40	0	0
		1	5,0	90	65	15	0
		10	4,0	80	44	30	0
3.	diklórmetán/metanol (50:50)	10	20,0	100	0	41	0

Reakciókörülmények: 0,10 g (0,16 mmol) **TRBBAZ**, 0,05 g 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), 20 cm^3 oldószer(elegy), 30 °C.

amit 21%-os preparált termeléssel kaptunk meg.

Tetrahidrofurán használatakor az azetidingyűrű szintén felnyílt 30 °C-on és légköri nyomáson, de 1,0 óra után 50%, míg 5,0 óra után is csak 90% volt az átalakulás mértéke, azaz a **TRBBAZ** hidrogenolízise sokkal lassabb volt ebben az oldószerben, mint metanolban. Mindazonáltal, kizárólag a **TRBABZ** terméket sikerült előállítani 40%-os preparált termeléssel az 1,0 órás reakcióidő elteltével, viszont a hosszabb időtartam (5,0 óra) alatt az *N*-debenzileződés is elkezdődött, de a **TRBABZ**-t nagyobb preparált termeléssel (65%) kaptuk meg 15%-nyi **TRABZ** mellett. Nagyobb nyomáson (10 bar) és 30 °C-on, hasonlóan a metanolban elért eredményekhez, megnőtt az *N*-debenzilezett termék (**TRABZ**) mennyisége 30%-ra, míg a **TRBABZ**-é csökkent 44%-ra.

Diklórmetán és metanol elegyében [50:50 (v/v)%] szintén teljes volt a konverzió 20,0 óra után, 30 °C-on és 10 bar nyomáson, és csak a **TRABZ**-t kaptuk meg, bár közepes termeléssel (41%).

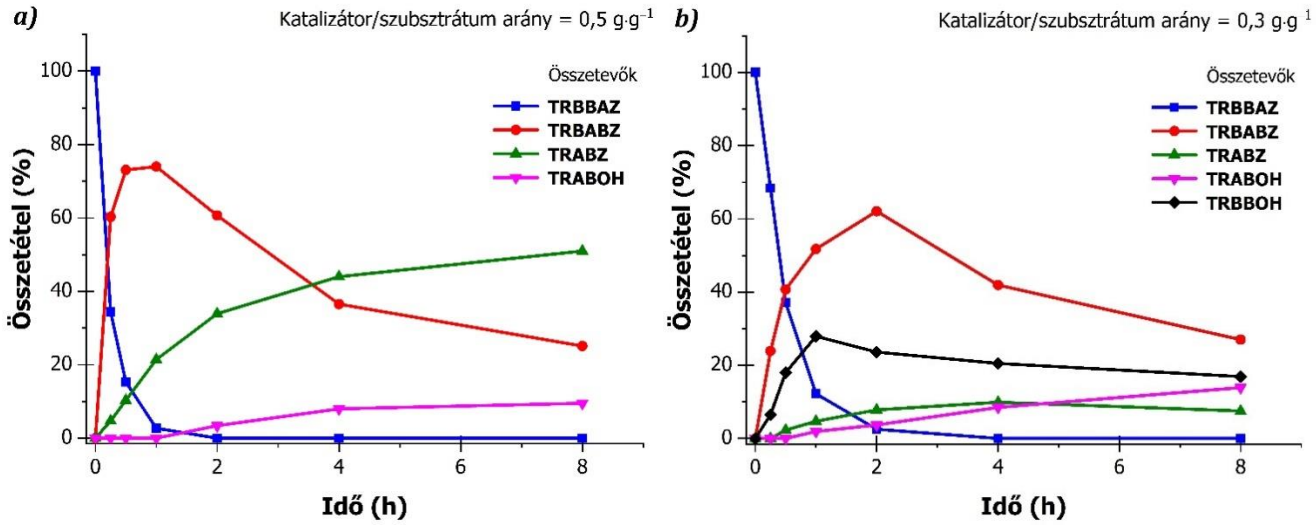
Ezen eredményeink azt mutatják, hogy az azetidingyűrű szelektíven felnyitható tetrahidrofuránban, enyhe reakciókörülmények között (30 °C, légköri nyomás) és közepes konverziónál (50%), de az *N*-debenzileződés is megfigyelhető hosszabb reakcióidő (5,0 óra) vagy nagyobb nyomás (10 bar) alkalmazásakor. *O*-Detritileződés azonban nem játszódott le ezekben az oldószerekben, feltehetően a savas környezet hiánya miatt.

b) A 10%-os Pd/C mennyiségének hatása

A katalizátormennyiség hatását a reakcióelegy összetételére a **TRBBAZ** hidrogenolízise során, metanolban, 30 °C-on és légköri nyomáson a ***109. ábra*** mutatja be.

Mint jól látható, 0,5 g·g^{-1} katalizátor/szubsztrátum aránynál a **TRBBAZ** hidrogenolízise 2,0 óra után vált teljessé, de a **TRBABZ**, azaz csak a gyűrűfelnyílt termék, maximális mennyiségét (75,0%) már 1,0 óra reakcióidő után elértük (***109a. ábra***). Ezen a ponton azonban a **TRABZ**, azaz az *N*-debenzilezett termék, is megjelent viszonylag nagy koncentrációban (22,0%) a reakcióelegyben, és a további hidrogénezés növelte a mennyiségét 51,0%-ra 8,0 óra elteltével, míg a **TRBABZ**-é lecsökkent 25,0%-ra. A nem kívánt, *O*-debenzoileződött melléktermék (**TRABOH**) képződése 1,0 óra után kezdődött, de a koncentrációja alacsony szinten maradt (9,0%) a reakció végén is (8,0 h).

Kisebb katalizátormennyiség (0,3 g·g^{-1} arány) esetében a **TRBBAZ** teljes konverzióját csak 4,0 óra után figyeltük meg (***109b. ábra***), ráadásul a **TRBABZ** legnagyobb menynyiségét (62,0%) szintén később (2,0 óra) értük el, ami viszont kisebb volt, mint a több katalizátorral elért érték (75,0%). Az *N*-debenzileződés aránya is kisebb volt, ugyanis a **TRABZ** koncentrációja egyszer sem haladta meg a 10%-ot a reakció teljes időtartama alatt. Másrészről viszont az *O*-debenzoileződés mértéke sokkal jelentősebbé vált, ugyanis a **TRBBOH** szintén megjelent a reakcióelegyben már 0,25 óra után, és a maximális menynyisége elérte a 28,0%-ot 1,0 óra elteltével. A reakció végén (8,0 óra) az *O*-debenzoileződött melléktermékek (**TRBBOH** és **TRABOH**) koncentrációi nagy hasonlóak voltak egymáshoz (14,0, illetve 17,0%), valamint a **TRBABZ** mennyisége is lecsökkent 27,0%-ra. A mellékreakciók nagy mértéke feltehetően a **TRBBAZ** lassabb hidrogénezésének tulajdonítható, mivel hosszabb idő állt rendelkezésre a metanol hatására bekövetkező benzoil-



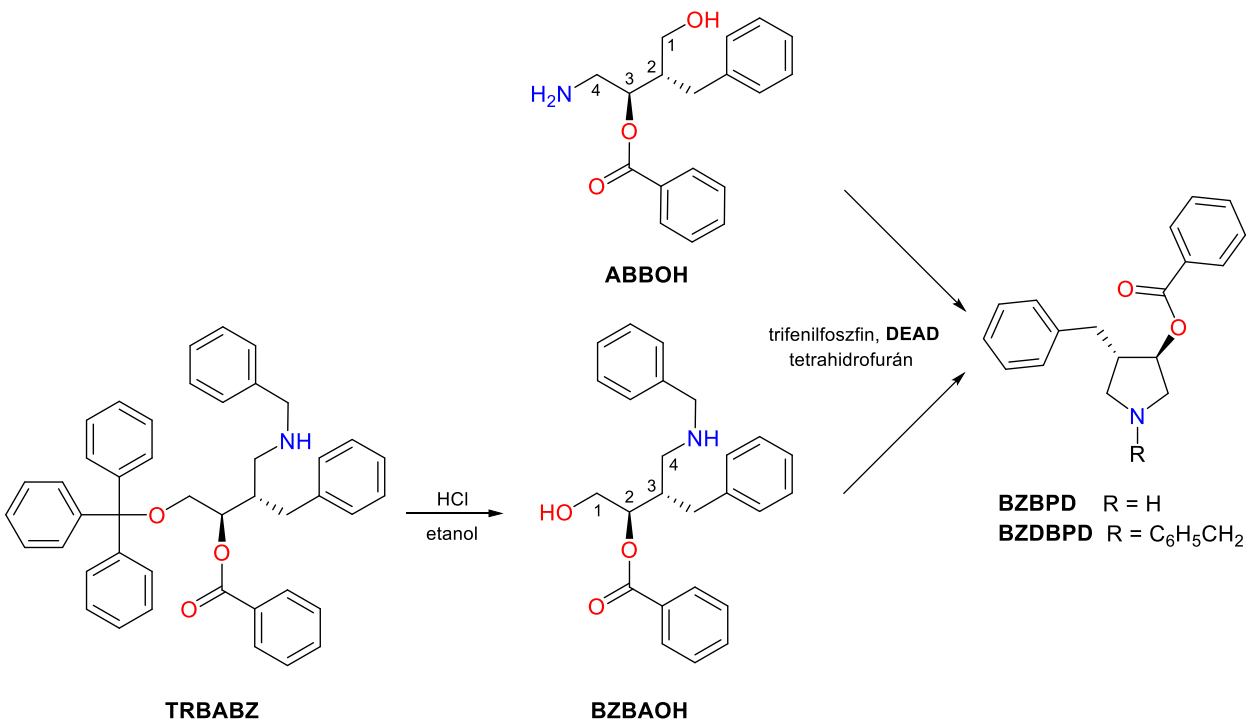
109. ábra. A 10%-os Pd/C katalizátor mennyiségének hatása a reakcióelegy összetételére a *transz*-1-benzil-3-[1'-benzoiloxi-2'-(tritiloxi)etil]-2-fenilazetidin (**TRBBAZ**) hidrogenolízisében 0,5 g·g^{-1} (***a***), illetve 0,3 g·g^{-1} (***b***) arányok esetében.
Reakciókörülmények: 0,10 g (0,16 mmol) **TRBBAZ**, 20 cm^3 metanol, 30 °C, légköri nyomás.

csoport-hidrolízisre, hasonlóan a (–)-**DBAOX** átalakításához (***5.5.1.1. alfejezet***).

Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a **TRBBAZ** palládiumkatalizált hidrogenolízise viszonylag nagy katalizátor/szubsztrátum arányt (0,5 $g \cdot g^{-1}$) igényel, hogy lejátszódjon az azetidingyűrű szelektív felnyílása metanolban, valamint hogy elkerüljük a 10%-os Pd/C katalizátornak ezen aminvegyületek erősen bázikus nitrogénje által okozott mérgeződését.

5.5.3. Az 1,4-aminoalkoholok szintetikus jelentősége

Az előzőekben (***5.5.1.*** és ***5.5.2. alfejezetek***) ismertetett módon előállított 1,4-aminoalkohol-származékokból (**ABBOH** és **TRBABZ**) gyűrűzárás után, a *Mitsunobu*-reakció [417] körülményei között [trifenilfoszfin, dietil-(azodikarboxilát) (**DEAD**)], optikailag aktív pirrolidinek, úgymint a *transz*-3-benzoiloxi-4-benzilpirrolidin (**BZBPD**) és a *transz*-3-benzoiloxi-1,4-dibenzilpirrolidin (**BZDBPD**), állíthatók elő (***110. ábra***).



110. ábra. A *transz*-3-benzoiloxi-4-benzilpirrolidinek (**BZBPD**, **BZDBPD**) szintézise.

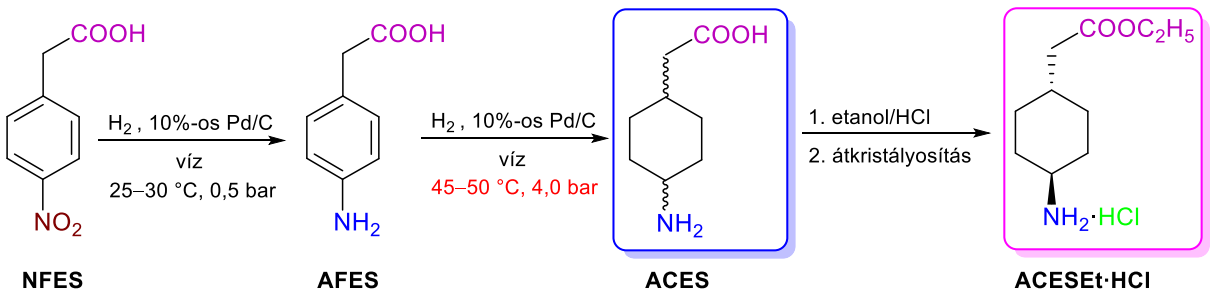
Mivel a hidrogenolitikus detritilezés ezeknél a vegyületeknél gyakorlatilag nem játszódott le, az *O*-tritilcsoportot hidrolitikus módszerrel, savas körülmények között távolítottuk el. Az így kapott *anti*-2-benzoiloxi-3-benzil-4-(benzilamino)bután-1-ol (**BZBAOH**) – hasonlóan az **ABBOH**-hoz – alkalmas arra (***110. ábra***), hogy fontos és értékes *N*-heterociklusos gyógyszeripari intermediereket (pirrolidineket) állítsunk elő.

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

Mint azt a ***2.2.5. alfejezetben*** ismertettem, a *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl (**ACESEt·HCl**) a cariprazine (***32b. ábra***) – a Richter Gedeon Nyrt. originális, skizofrénia- és depresszióellenes hatású gyógyszerének – egyik fontos intermediere (***111. ábra***). A *transz*-1-amino-4-etilciklohexil-csoport egy jellegzetes távtartó (*spacer*) molekularész, amit a központi idegrendszer betegségeinek kezelésére használt gyógyszerhatóanyagok előállításában gyakran alkalmaznak.

A cariprazine szintézisében az első lépés a 2-(4-nitrofenil)ecetsav (**NFES**) hidrogénezése 2-(4-aminofenil)ecetsav (**AFES**) köztiterméken keresztül *cisz*/*transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsavvá (**ACES**) 10%-os Pd/C katalizátorral, vizes közegben (***111. ábra***). Ezután sósav jelenlétében, etanollal észteresítve, majd acetonitrilből átkristályosítva kapható meg a legalább 95,0%-os tisztaságú **ACESEt·HCl**. A négylépéses eljárás preparált össztermelése 40%.

Összevetve a szakirodalmi adatokkal [341,342] az általunk kifejlesztett hidrogénezési módszert, megállapítható, hogy korábban csak erélyes reakciókörülmények között (150 bar, 130–150 °C), NaOH jelenlétében, és Raney®-nikkel katalizátor használatával értek el jó eredményeket. Az új technológiában 10%-os aktívszén-hordozós palládiumkatalizátorral, bármilyen savas vagy bázikus karakterű adalék nélkül, kétlépcsős hidrogénezési reakcióban kaptuk meg az **ACES**-t. Az első lépésben a nitrocsoport redukciója játszódik le 0,5 bar nyomáson és 25–30 °C-on (0,5 óra), míg a második lépcsőben az aromás gyűrű telítődése megy végbe meglepő módon már 45–50 °C-on és 4,0 bar nyomáson, teljes konverzióval 10,0 óra alatt. Az alkalmazott katalizátor típusa (Pd/C), az alacsony hőmérséklet és kis nyomás, a vizes reakcióközeg számos technológiai előnyt jelent mind a



111. 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**).

berendezések, mind a környezeti terhelés szempontjából: a rendkívül piroforos Raney®-nikkel katalizátor mellőzhető, nincs szükség különleges és drága berendezésre (nagy nyomáson és magas hőmérsékleten működő autokláv), a termék kinyerése egyszerűbb. Az eljárás innovatív megoldásait jól mutatják a megadott hazai és nemzetközi – mint például ausztrál, európai, amerikai egyesült államokbeli, eurázsiai, mexikói, izraeli, japán, tajvani, kínai, kanadai, brazil és indiai – szabadalmak [D18,D19].

A cariprazine-t az USA Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (*Food and Drug Administration* – FDA) törzskönyvezte skizofrénia és bipoláris mánia indikációkban 2015-ben, majd bipoláris depresszió kezelésére 2019-ben, 2022-ben pedig széleskörűbb depressziós betegek állapotának javítására. A cariprazine 2016 márciusában került kereskedelmi forgalomba – *Vraylar*® néven – az Amerikai Egyesült Államokban. Az Európai Gyógyszerügynökség (*European Medicines Agency* – EMA) 2017-ben adta meg a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét az Európai Unió összes tagállamára vonatkozóan, szintén skizofrénia indikációban. A termék *Reagila*® márkanéven került piaci bevezetésre, 2018 első negyedévében. A gyógyszer kimagasló piaci értékét (ún. „blockbuster" molekula) jól mutatja, hogy az USA-ban 2024-ben mintegy 3,3 Mrd USD árbevételt eredményezett a forgalmazó (AbbVie Inc.) számára.

A fejlesztőmunkánk eredményeként létrejött eljárás alkalmas ipari méretű megvalósításra, amit bizonyít, hogy jelenleg is ezt a technológiát alkalmazzák a Richter Gedeon Nyrt.-ben a *transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav-etil-észter·HCl előállítására.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A doktori értekezésemben a folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezési reakciók alkalmazási lehetőségeit foglaltam össze számos fontos és értékes gyógyszeripari intermedier, jellemzően nitrogéntartalmú szerves vegyületek, szintéziseiben, különös tekintettel a vizsgált hordozós nemesfém katalizátorok mérgeződési jelenségeire, a reakciók kemoszelektivitására, valamint az új hidrogénezési módszerek gyakorlati alkalmazhatóságaira.

A mérgeződési jelenségek részletes vizsgálatakor először azt találtuk, hogy a palládiumnak, a ródiumnak és a ruténiumnak eltérő a méregtűrő képessége a pirrolok hidrogénezésében, és egyúttal meghatároztuk ezen nemesfémek nitrogénre vonatkoztatott méregérzékenységi sorát, ami a következőnek adódott: *Pd > Ru >> Rh*. Ezt elektronszerkezeti okokra vezettük vissza. Ezt követően az 5%-os Ru/C regenerálás nélküli visszaforgatásakor az 1-metilpirrol hidrogénezésében váratlan eredményeket kaptunk, ugyanis a katalizátor újrafelhasználásánál a reakció már 25 °C-on teljesen lejátszódott, míg az első alkalommal csak 60 °C-on. Ennek oka a friss katalizátor aktív centrumainak felületén található finom eloszlású RuO_2-réteg, amit spektroszkópiai (XPS) és kísérleti (előhidrogénezés) módszerekkel bizonyítottunk. A katalizátormennyiség csökkentése jelentős konverzió- és aktivitáscsökkenést eredményezett több katalitikus ciklus után, a termék bázikus nitrogénjének erős mérgező hatása miatt. A katalizátor ecetsavas utókezelése jobb eredményeket adott, mint a kezeletlené, azonban a ruténium mérgeződése nem kerülhető el ilyen módon. Mindazonáltal, a használt és regenerálatlan Ru/C katalizátor újrafelhasználása alternatív módszer lehet az ipari heterogén katalitikus hidrogénezési eljárásokban is.

A különböző hordozókra (aktív szén, γ-alumínium-oxid) felvitt Rh-katalizátorok esetében viszont az találtuk ugyanezen pirrolvegyület redukciójában, hogy a jelentősen eltérő felületi savasságuk kulcsszereppel bír a hatékonyságukban. Bár ezek a katalizátorok friss állapotban nagy aktivitással rendelkeztek már 25 °C-on, a visszaforgatásuk során azonban az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 szignifikánsan kisebb méregtoleranciát mutatott, ami még hangsúlyosabbá vált 50–80 °C-on. NH_3–TPD-mérésekkel bizonyítottuk, hogy több méregmolekula (**MPD**) adszorbeálódott a használt γ-alumínium-oxid hordozóra felvitt ródiumon, mint az aktív-szén-hordozós Rh-katalizátoron. Azt találtuk továbbá, hogy az

5%-os Rh/C kisebb mennyiségénél – még 50 °C-on is – jelentős konverzió- és aktivitáscsökkenés lépett fel több katalitikus ciklus után, hasonlóan a Ru/C-hez. Habár jobb eredmények érhetők el a savval utókezelt 5%-os Rh/C használatával, az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 azonban sokkal kisebb aktivitást és stabilitást mutatott, mint a kezeletlen, feltehetően a γ-alumínium-oxid hordozó szerkezetében bekövetkezett változások miatt. Tehát a ródium nitrogén által okozott erős mérgeződése sem kerülhető el annak többszöri visszaforgatása során. Meglepő módon az előhidrogénezett 5%-os Rh/C és 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 nem alakította át teljesen a kiindulási anyagot, még friss állapotban sem. TEM- és diszperzitásmérésekkel igazoltuk, hogy a friss 5%-os Rh/C-nél a fémrészecskék szintereződésnek tudható be az előhidrogénezés dezaktiváló hatása, míg az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 esetében nem okozhatja a hozzáférhető ródiumfelület csökkenése a friss katalizátornál megfigyelt dezaktiválódást. A többszöri használat után azonban a ródiumrészecskék jelentős méretnövekedése volt kimutatható mindkét Rh-katalizátornál.

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. Kvantumkémiai számításokkal igazoltuk, hogy ez a váratlan jelenség nem a vegyületek különböző reaktivitására, hanem az eltérő adszorpciós módjaikra vezethető vissza, amit a pirrolgyűrű 2-es helyzetében levő oldallánc kis mértékű eltérése okozott.

A kemoszelektív reakciók körében végzett kutatásaink során új, heterogén katalitikus hidrogénezési módszert fejlesztettünk ki nitrilek primer aminokká való átalakítására. Benzonitril redukciójában teljes konverziót, kitűnő preparált termelést (90%) és primeramin-szelektivitást (95%) értünk el enyhe reakciókörülmények között, Pd/C katalizátorral, egymással nem elegyedő oldószerekben (víz/diklórmetán), savas karakterű adalék (NaH_2PO_4) jelenlétében. Továbbá a terméket (benzil-amin) nagy tisztasággal (>99%) kaptuk meg bármilyen tisztítási eljárás alkalmazása nélkül. A módszerünk kiterjeszthetőségének vizsgálatakor azt találtuk, hogy a benzil-cianid, illetve a 3-fenilpropionitril 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 és aminok lényege-

sen különböző reaktivitására, hanem az imin-intermedierek eltérő adszorpciós módjaira vezethető vissza. Ugyanezen nitrilek hidrogénezésekor a különböző hordozós nemesfém katalizátorok (Pt/C, Pt/γ-Al_2O_3, Rh/C, Rh/γ-Al_2O_3, Ru/C, Ir/C) közül a 10%-os Pt/C lényegesen jobb primeramin-szelektivitást (57, illetve 59%) és preparált termelést (58, illetve 59%) adott a **BC**, valamint a **FPN** Pd-katalizált hidrogénezéséhez képest. A **BN** esetében viszont kisebb szelektivitással (68%) és termeléssel (70%) kaptuk meg a primer amint. Magas szintű kvantumkémiai (DFT) számításokkal valószínűsítettük, hogy a Pt-katalizált hidrogénezéseknél is döntően az imintípusú intermedierek eltérő erősségű adszorpciós kölcsönhatásaira vezethető vissza a primeramin-szelektivitásokban tapasztalt jelentős eltérések, de geometriai tényezők (a fenilcsoporthoz kapcsolódó változatos hosszúságú oldalláncok) is befolyásolhatják a melléktermékek képződését.

Kemoszelektív hidrogénezési eljárást dolgoztunk ki az *N*-heteroaromás 4-piridinkarbonitril Pd-katalizált átalakítására 4-(aminometil)piridinné vagy 4-(aminometil)piperidinné. Igazoltuk, hogy a módszerrel egyszerűen, csak a savas adalék (H_2SO_4) mennyiségének változtatásával elérhetők külön-külön a kívánt primer aminok kiváló preparált termeléssel (98–99%) és szelektivitással (93–98%), amiket a nagy illékonyságuk miatt célszerű sók (szulfát vagy hidroklorid) formájában izolálni. Ezek összetételét és szerkezetét XRD- és FT–IR-mérésekkel bizonyítottuk. Az *orto*-, illetve *meta*-helyzetben szubsztituált piridinkarbonitril hidrogénezésekor a sztérikus hatás jelentősen befolyásolta a primer aminra vonatkozó szelektivitást, ami mind a piperidin-, mind a piridinszármazékok esetében a következő volt: *para*- > *meta*- > *orto*-szubsztituált vegyületek. Bár közepes, de az 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. Magas szintű DFT-számításokkal szintén valószínűsítettük, hogy a szelektivitásbeli eltérések elsősorban az imintípusú intermedierek, a primer aminok, valamint a jellemző melléktermékek (tetrahidropiridin-3-karbo-nitril, 3-metilpiperidin) és a palládium közötti eltérő adszorpciós kölcsönhatásaiból származnak.

Számos *transz*-2-arilnitrociklohexán-származék Pd-katalizált hidrogénezésében azt találtuk, hogy – függően a fenilcsoport és a ciklohexángyűrű 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 sztérikus okok miatt (az aromás gyűrű merőle-

ges a ciklohexánvázra) nem preferált, a síkszerű szerkezetek kialakulása kis energiaigénnyel járó folyamat, ami így könnyen végbemehet. Így ezen hidrogenezési reakciók lejátszódását szintén az adszorpciós–deszorpciós viszonyok határozzák meg.

Hatékony és környezetbarát módszert dolgoztunk ki nagy tisztaságú (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol (>96%), egy nagy gyakorlati jelentőségű rezolválószer, előállítására a megfelelő *Schiff*-bázis Pd-katalizált hidrogénezésével, enyhe reakciókörülmények között. 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 mellékreakciókat. Hexán alkalmazásakor azonban termékkiválás következett be, de meglepő módon közel teljes konverzióval játszódott le a *Schiff*-bázis átalakulása, és rendkívül nagy tisztaságú (*S*)-**BAB** (99,5%) keletkezett egy lépésben. Habár a preparált termelés csökkent (72%), ez az „átkristályosító" hidrogénezési módszer több új lehetőséget nyújthat ezen típusú reakciók megvalósítására.

Szintén hatékony és szelektív módszert dolgoztunk ki egy optikailag aktív, *N*-védett aminooxetán Pd-katalizált hidrogenolízisére, amivel enyhe reakciókörülmények között állítottunk elő egy fontos és értékes 1,4-aminoalkohol-származékot. Megállapítottuk, hogy az oxetángyűrű felnyitásának, valamint az *N*-debenzilezési reakciónak a kemoszelektivitása (100%) és a termék preparált termelése (87%) alkalmasan választott oldószereleggyel (diklórmetán/metanol = 7:3) növelhető. Hatékony és szelektív módszert dolgoztunk ki *N*- és *O*-védett hidroxiazetidinek Pd-katalizált hidrogenolízisére is, szintén fontos és értékes 1,4-aminoalkoholok előállítására, enyhe reakciókörülmények között. Megállapítottuk, hogy az azetidingyűrű felnyitásának és az *N*-debenzileződési reakciónak a kemoszelektivitása alkalmasan választott oldószerrel (tetrahidrofurán) javítható. Az így előállított különféle 1,4-aminoalkoholokból nagy gyakorlati jelentőséggel bíró pirrolidin-származékok szintetizálhatók.

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. A 10%-os Pd/C katalizátor, 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.

7. IRODALOM

[1] Hegedus, L.L.; McCabe, R.W. *Catalyst Poisoning*, Marcel Dekker, New York, **1984**.
[2] Forzatti, P.; Lietti, L. *Catal. Today* **1999**, *52*, 165–181.
[3] Bartholomew, C.H. *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *212*, 17–60.
[4] Besson, M.; Gallezot, P. *Catal. Today* **2003**, *81*, 547–559.
[5] Moulijn, J.A.; van Diepen, A.E.; Kapteijn, F. in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Ertl, G.; Knözinger, H.; Schüth, F.; Weitkamp, J. (Eds.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2008**, pp. 1829–1845.
[6] Guisnet, M.; Ribeiro, F.R. in *Deactivation and Regeneration of Zeolite Catalysts*, Guisnet, M.; Ribeiro, F.R. (Eds.), Catalytic Science Series – Vol. 9; Imperial College Press, London, **2011**, pp. 3–18.
[7] Argyle, M.D.; Bartholomew, C.H. *Catalysts* **2015**, *5*, 145–269.
[8] Lange, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 13186–13197.
[9] Petró, J. in *Kontakt katalízis* (Szerk.: Szabó, Z.; Kalló, D.), Akadémiai Kiadó, Budapest, **1966**, pp. 509–529.
[10] Freifelder, M. *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley-Interscience, New York, **1971**.
[11] Rosenmund, K.W. *Ber.* **1918**, *51*, 585–594.
[12] Rosenmund, K.W.; Zetzsche, F. *Ber.* **1921**, *54*, 425–437.
[13] Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
[14] Fogassy, G.; Hegedűs, L.; Tungler, A.; Lévai, A.; Máthé, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *154*, 237–241.
[15] Hamilton, T.S.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2260–2263.
[16] Maxted, E.B.; Walker, A.G. *J. Chem. Soc*. **1948**, 1093–1097.
[17] Maxted, E.B. *Adv. Catal*. **1951**, *3*, 129–178.
[18] Deem, A.G.; Kaveckis, J.E. *Ind. Eng. Chem*. **1941**, *33*, 1373–1376.
[19] Horner, L.; Reuter, H.; Hermann, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *660*, 1–23.
[20] Greenfield, H. *J. Org. Chem*. **1963**, *28*, 2434–2435.
[21] Maxted, E.B.; Moorish, W.D. *J. Chem. Soc*. **1940**, 252–256.
[22] Freedman, L.D.; Doak, G.O.; Petit, E.L. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77*, 4262–4263.
[23] Stevinson, M.R.; Hamilton, C.S. *J. Am. Chem. Soc*. **1935**, *57*, 1298–1299.
[24] Hegedűs, L; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A: Gen*. **1996**, *143*, 309–316.
[25] Hegedűs, L; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A: Gen*. **1996**, *147*, 407–414.
[26] Hegedűs, L; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A: Gen*. **1997**, *153*, 133–139.
[27] Hegedűs, L; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A: Gen*. **1997**, *152*, 143–151.
[28] De Pablo, R.S.; Benedict, H.N. *USA Pat.* US3766089, **1973**.
[29] Stillman, N.W.; Osgood, E.R. *USA Pat.* US3864361, **1975**.
[30] Zhang, M.; Pei, Q.; Chen, W.; Liu, L.; He, T.; Chen, P. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 4306–4311.
[31] Zelinsky, N.D.; Jurjew, J.K. *Ber.* **1929**, *62*, 2589–2590.
[32] Zelinsky, N.D.; Jurjew, J.K. *Ber.* **1931**, *64*, 101–103.
[33] Späth, E.; Kuffner, F. *Ber.* **1935**, *68*, 494–497.
[34] Journot, G.; Neier, R.; Gualandi, A. *Eur. J. Org. Chem*. **2021**, *2021*, 4444–4464.
[35] Tungler, A.; Hegedűs, L.; Háda, V.; Máthé, T.; Szepesy, L. *Chem. Ind.: Cat. Org. React.* **2001**, *82*, 425–437.

[36] Háda, V.; Tungler, A.; Szepesy, L. *Appl. Catal. A: Gen*. **2001**, *210*, 165–171.
[37] Eblagon, K.M.; Tam, K.; Tsang, S.C.E. *Energy Environ. Sci*. **2012**, *5*, 8621–8630.
[38] Song, S.; Fung Kin Yuen, V.; Di, L.; Sun, Q.; Zhou, K.; Yan, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19846–19850.
[39] Overberger, C.G.; Palmer, L.C.; Marks, B.S., Byrd, N.R. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77*, 4100–4104.
[40] Adams, R.; Miyano, S.; Nair, M.D. *J. Am. Chem. Soc*. **1961**, *83*, 3323–3327.
[41] Ortiz, C.; Greenhouse, R. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 2831–2832.
[42] Jiang, C.; Frontier, A.J. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 4939–4942.
[43] Kotthaus, A.F.; Ballaschk, F.; Stakaj, V.; Mohr, F.; Kirsch, S.F. *Synthesis* **2017**, *49*, 3107–3111.
[44] Cincinelli, R.; Beretta, G.; Dallavalle, S. *Tetrahedron Lett*. **2018**, *59*, 163–166.
[45] Huang, W.; Kuhn, J.N.; Tsung, C-K.; Zhang, Y.; Habas, S.E.; Yang, P.; Somorjai, G.A. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 2027–2034.
[46] Kliewer, C.J.; Bieri, M.; Somorjai, G.A. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 11373–11378.
[47] Liu, G.-Q.; Opatz, T. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2018**, *125*, 107–234.
[48] Tanaka, N.; Usuki, T. *Eur. J. Org, Chem.* **2020**, *2020*, 5514–5522.
[49] Guzikowski, A.P.; Tamiz, A.P.; Acosta-Burruel, M.; Hong-Bae, S.; Cai, X.S.; Hawkinson, L.E.; Keana, F.W.; Kesten, S.R.; Shipp, T.; Tran, M.; Whittemore, E.R.; Woodmore, R.M.; Wright, J.L.; Zhou, Z.L. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 984–994.
[50] Herndon, J.L.; Ismaiel, A.; Ingher, S.P.; Teitler, M.; Glennon, R.A. *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 4903–4910.
[51] Barta-Szalai, G.; Borza, I.; Bozó, É.; Kiss, Cs.; Ágai, B.; Proszenyák, Á.; Keserű, Gy.M.; Gere, A.; Kolok, S.; Galgóczy, K.; Horváth, Cs.; Farkas, S.; Domány, Gy. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2004**, *14*, 984–994.
[52] Proszenyák, Á.; Ágai, B.; Hegedűs, L.; Faigl, F. *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *269*, 249–253.
[53] Imamura, S.; Ichikawa, T.; Nishikawa, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Niwa, S.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Sugihara, Y. *J. Med. Chem*. **2006**, *49*, 2784–2793.
[54] Cheng, C.; Xu, J.; Zhu, R.; Xing, L.; Wang, X.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8538–8541.
[55] Steiner, H.; Giannousis, P.; Pische-Jacques, A.; Blaser, H.-U. *Top. Catal.* **2000**, *13*, 191–194.
[56] Hegedűs, L.; Háda, V.; Tungler, A.; Máthé, T.; Szepesy, L. *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, *201*, 107–114.
[57] Hermkens, P.H.H.; Plate, R.; Ottenheijm, H.C.J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1991–2000.
[58] Blaser, H.-U.; Hönig, H.; Studer, M.; Wedemeyer-Exl, C. *J. Mol. Catal. A: Chem*. **1999**, *139*, 253–257.
[59] Petró, J.; Máthé, T.; Tungler, A.; Csűrös, Z. *Magyar Szab*. HU168073, **1973**.
[60] Petró, J.; Máthé, T.; Tungler, A. *Magyar Szab*. HU169835, **1973**.
[61] Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab*. HU177860, **1979**; *USA Pat.* US4361500, **1980**.
[62] Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab*. HU178872, **1980**.
[63] Varga, J. *Brennst.-Chem.* **1928**, *9*, 277–282.
[64] Máthé, T.; Tungler, A.; Beck, I.; Dietz, A.; Jákfalvi, E.; Mórász, T.; Töreki, J. *Magyar Szab*. HU208526, **1992**.
[65] Hagelüken, C. *Chim. Oggi – Chem. Today* **2006**, *24*, 14–17.
[66] Hagelüken, C. in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Ertl, G.; Knözinger, H.; Schüth, F.; Weitkamp, J. (Eds.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2008**; pp. 1846–1863.
[67] Axon, S.A.; Casci, J.L. in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Ertl, G.; Knözinger, H.; Schüth, F.; Weitkamp, J. (Eds.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2008**; pp. 1863–1871.
[68] Trimm, D.L. *Appl. Catal. A: Gen*. **2001**, *212*, 153–160.
[69] Grumett, P. *Platinum Metals Rev*. **2003**, *47*, 163–166.

[70] Marafi, M.; Stanislaus, A. *J. Hazard. Mater*. **2003**, *B101*, 123–132.
[71] Jackson, S.D. *Chem. Eng. J.* **2006**, 800 *120*, 119–125.
[72] Dufresne, P. *Appl. Catal. A: Gen*. **2007**, *322*, 67–75.
[73] Al-Sheeha, H.; Marafi, M.; Raghavan, V.; Rana, M.S. *Ind. Eng. Chem. Res*. **2013**, *52*, 12794–12801.
[74] Molnár, Á.; Papp, A. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *349*, 1–65.
[75] Miceli, M.; Frontera, P.; Macario, A.; Malara, A. *Catalysts* **2021**, *11*, 591.
[76] *EudraLex – Vol. 4, Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines*. https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_hu (Utolsó elérés: 2025. december 19.)
[77] Roose, P.; Eller, K.; Henkes, E.; Rossbacher, R.; Höke, H. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2015**, pp. 1–55.
[78] Weissermel, K.; Arpe, H.-J. *Industrial Organic Chemistry*, 3rd rev. ed., VCH Verlag, Weinheim, **1997**.
[79] Rylander, P.N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, **1967**.
[80] Rylander, P.N. *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, **1979**.
[81] von Braun, J.; Blessing, G.; Zobel, F. *Ber.* **1923**, *56*, 1988–2001.
[82] Greenfield, H. *J. Ind. Eng. Chem.* **1967**, *6*, 142–144.
[83] Bagal, D.B.; Bhanage, B.M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883–900.
[84] Krupka, J.; Pašek, J. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 988–1004.
[85] Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 876–879.
[86] Toshinari, N.; Yoshio, I. *Jap. Pat.* JPH06749, **1984**.
[87] Degischer, O.G.; Roessler, F.; Rys, P. *Chem. Ind.: Catal. Org. React.* **2001**, *82*, 241–254.
[88] Gomez, S.; Peters, J.A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037–1057.
[89] Bawane, S.P.; Sawant, S.B. *Chem. Eng. J.* **2004**, *103*, 13–29.
[90] Kukula, P.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1487–1493.
[91] Freifelder, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2386–2389.
[92] De Bellefon, C.; Fouilloux, P. *Catal. Rev. – Sci. Eng.* **1994**, *36*, 459–506.
[93] Chojecki, A.; Veprek-Heijman, M.; Müller, T.E.; Schärringer, P.; Veprek, S.; Lercher, J.A. *J. Catal.* **2007**, *245*, 237–248.
[94] Johnson, T.A.; Freyberger, D.P. *Chem. Ind.: Cat. Org. React.* **2001**, *82*, 201–227.
[95] Hartung, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3370–3374.
[96] Miller, E.; Sprague, J.M.; Kissinger, L.W.; McBurney, L.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2099–2103.
[97] Schwartz, M.A.; Zoda, M.; Vishnuvajjala, B.; Mami, J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2502–2503.
[98] Carothers, W.H.; Jones, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3051–3057.
[99] Overberger, C.G.; Mulvaney, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4697–4701.
[100] Gould, F.; Johnson, G.; Ferris, A. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1658–1660.
[101] Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289–302.
[102] Bagal, D.B.; Bhanage, B.M. in *Science of Synthesis: Catalytic Reduction in Organic Synthesis, Vol. 2*, de Vries, J.G. (Ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, **2018**, pp. 375–401.
[103] Lévay, K.; Hegedűs, L. *Period. Polytechn. Chem. Eng.* **2018**, *62*, 476–488.
[104] Allgeier, M.; Sengupta, S.K. in *Hydrogenation: Catalysts and Processes*, Jackson, S.D. (Ed.), Walter de Gruyter, Berlin, Boston, **2018**, pp. 107–154.
[105] Feller, M. *Phys. Sci. Rev.* **2019**, *4*, 20180033.

[106] Lévay, K.; Hegedűs, L. *Curr. Org. Chem*. **2019**, *23*, 1881–1900.
[107] Garduño, J.A.; García, J.J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8012–8022.
[108] Lu, Q.; Liu, J.; Ma, L. *J. Catal.* **2021**, *404*, 475–492.
[109] Kukula, P.; Koprivova, K. *J. Catal.* **2005**, *234*, 161–171.
[110] Koprivova, K.; Červený, L. *Res. Chem. Intermed.* **2008**, *34*, 93–101.
[111] Turcsán, I.; Jelinek, I.; Csík, I.; Ugrics, J.; Somfai, É.; Császár, J. *Magyar Szab.* HU171731, **1978**.
[112] Turcsán, I.; Jelinek, I.; Csík, I.; Ugrics, J.; Somfai, É.; Császár, J. *Magyar Szab.* HU171730, **1978**.
[113] Segobia, D.J.; Trasarti, A.F.; Apesteguía, C.R. *Appl. Catal. A: Gen*. **2015**, *494*, 41–47.
[114] Segobia, D.J.; Trasarti, A.F.; Apesteguía, C.R. *React. Chem. Eng*. **2021**, *6*, 2181–2190.
[115] Ma, Z.; Chandrashekhar, V.G.; Zhou, B.; Alenad, A.M.; Rockstroh, N.; Bartling, S.; Beller, M.; Jagadeesh, R.V. *Chem. Sci*. **2022**, *13*, 10914–10922.
[116] Wang, P.; Peng, Z.; Wang, X.; Lin, Y.; Hong, H.; Chen, F.; Chen, X.; Zhang, J. *Chem. Eng. Sci.* **2023**, *269*, 118460.
[117] Cheng, H.; Meng, X.; Wu, C.; Shan, X.; Yu, Y.; Zhao, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *379*, 72–79.
[118] Liu, C.; Wang, T. *RSC Adv*. **2014**, *4*, 63725–63733.
[119] Liu, C.; X. Li, X.; Wang, T. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 57277–57285.
[120] Wang, J.; Tang, Q.; Jin, S.; Wang, Y.; Yuan, Z.; Chi, Q.; Zhang, Z. *New J. Chem*. **2020**, *44*, 549–555.
[121] Nagu, A.; Vasikerappa, K.; Gidyonu, P.; Prathap, Ch.; Venkata Rao, M.; Rama Rao, K.S.; David Raju, B. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, *46*, 2669–2681.
[122] Juhász, K.; Lévay, K.; Hegedűs, L.; Balogh-Weiser, D.; Pirault-Roy, L.; Hell, Z. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2021**, *133*, 687–698.
[123] Zhang, P.; Du, W.; Rong, Z.; Wang, Y.; Lu, L. *Petrochem. Technol*. **2007**, *36*, 1037–1042.
[124] Mokhov, V.M.; Popov, Y.V.; Shcherbakova, K.V. *Russ. J. Gen. Chem*. **2016**, *86*, 273–280.
[125] Konnerth, H.; Prechtl, M.H.G. *New J. Chem*. **2017**, *41*, 9594–9597.
[126] Rodríguez, A.A.; Garduño, J.A.; García, J.J. *New J. Chem*. **2020**, *44*, 1082–1089.
[127] Zen, Y.-F.; Fu, Z.-C.; Liang, F.; Xu, Y.; Yang, D.-D.; Yang, Z.; Gan, X.; Lin, Z.-S.; Chen, Y.; Fu, W.-F. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1589–1593.
[128] Ansmann, A.; Benisch, C. *USA Pat.* US6790996, **2004**.
[129] Chen, F.; Topf, C.; Radnik, J.; Kreyenschulte, C.; Lund, H.; Schneider, M.; Surkus, A.-E.; He, L.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8781–8788.
[130] Long, J.; Shen, K.; Li, Y. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 275–284.
[131] Ferraccioli, R.; Borovika, D.; Surkus, A.-E.; Kreyenschulte, C.; Topf, C.; Beller, M. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 499–507.
[132] Murugesan, K.; Senthamarai, T.; Sohail, M.; Alshammari, A.S.; Pohl, M.-M.; Beller, M.; Jagadeesh R.V. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8553–8560.
[133] Formenti, D.; Mocci, R.; Atia, H.; Dastgir, S.; Anwar, M.; Bachmann, S.; Scalone, M.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15589–15595.
[134] Mitsudome, T.; Sheng, M.; Nakata, A.; Yamasaki, J.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K. *Chem. Sci*. **2020**, *11*, 6682–6689.
[135] Sheng, M.; Yamaguchi, S.; Nakata, A.; Yamazoe, S.; Nakajima, K.; Yamasaki, J.; Mizugaki T.; Mitsudome, T. *ACS Sustainable Chem. Eng*. **2021**, *9*, 11238–11246.
[136] Marella, R.K.; Koppadi, K.S.; Jyothi, Y.; Rama Rao, K.S.; David Raju, B. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3229–3235.
[137] Guo, R.; Zhang, X.; Li, X.; Niu, D.; Sun, H. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2022**, *140*, 104561.
[138] Guo, R.; Zhang, X.; Hu, Z.-N.; Niu, D.; Li, X.; Sun, H.; Liang, Q. *J. Environ. Chem. Eng.* **2023**, *11*, 109143.

[139] Zeynizadeh, B.; Aminzadeh, F.M.; Mousavi, H. *Res. Chem. Intermed.* **2019**, *45*, 3329–3357.
[140] Chandrashekhar, V.G.; Senthamarai, T.; Kadam, R.G.; Malina, O.; Kašlík, J.; Zbořil, R.; Gawande, M.B.; Jagadeesh, R.V.; Beller, M. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 20–29.
[141] Tsuda, T.; Sheng, M.; Ishikawa, H.; Yamazoe, S.; Yamasaki, J.; Hirayama, M.; Yamaguchi, S.; Mizugaki, T.; Mitsudome, T. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 5959.
[142] Lv, Y.; Hao, F.; Xiong, S.; Liu, P.; Luo, H. *RSC Adv*. **2016**, *6*, 60933–60939.
[143] Lv, Y.; Hao, F.; Liu, P.; Xiong, S.; Luo, H. *Reac. Kinet. Mech. Cat*. **2016**, *119*, 555–568.
[144] Engbersen, J.F.J.; Koudijs, A.; Joosten, M.H.A.; van der Plas, H.C. *J. Heterocyclic Chem*. **1986**, *23*, 989–990.
[145] Yap, A.J.; Chan, B.; Yuen, A.K.L.; Ward, A.J.; Masters, A.F.; Maschmeyer, T. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1496–1502.
[146] Vilches-Herrera, M.; Werkmeister, S.; Junge, K.; Börner, A.; Beller, M. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 629–632.
[147] Hao, Y.; Li, M.; Cardenas-Lizana, F.; Keane, M.A. *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 109–116.
[148] McMillan, L.; Gilpin, L.F.; Baker, J.; Brennan, C.; Hall, A.; Lundie, D.T.; Lennon, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *411*, 239–246.
[149] McAllister, M.I.; Boulho, C.; McMillan, L.; Gilpin, L.F.; Wiedbrauk, S.; Brennan, C.; Lennon, D. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 29392–29399.
[150] McAllister, M.I.; Boulho, C.; McMillan, L.; Gilpin, L.F.; Brennan, C.; Lennon, D. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 26116–26125.
[151] McAllister, M.I.; Boulho, C.; McMillan, L.; Gilpin, L.F.; Brennan, C.; Lennon, D. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 977–989.
[152] Yamada, T.; Park, K.; Furugen, C.; Jiang, J.; Shimizu, E.; Ito, N.; Sajiki, H. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102138.
[153] Garrou, P.E. *USA Pat.* US4159382, **1979**.
[154] Bakker, J.J.W.; van der Neut, A.G.; Kreutzer, M.T.; Moulijn, J.A.; Kapteijn, F. *J. Catal.* **2010**, *274*, 176–191.
[155] Yoshida, H.; Wang, Y.; Narisawa, S.; Fujita, S.; Liu., R.; Arai, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2013**, *456*, 215–222.
[156] Bhosale, A.; Yoshida, H.; Fujita, S.; Arai, M. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1299–1307.
[157] Bhosale, A.; Yoshida, H.; Fujita, S.; Arai, M. *J. CO_2 Util.* **2016**, *16*, 371–374.
[158] Dai, C.; Liu, F.; Zhang, W.; Li, Y.; Ning, C.; Wang, X.; Zhang, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2017**, *538*, 199–206.
[159] Dai, C.; Zhu, S.; Wang, X.; Zhang, C.; Zhang, W.; Li, Y.; Ning, C. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3758–3765.
[160] Dai, C.; Li, Y.; Ning, C.; Zhang, W.; Wang, X.; Zhang, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2017**, *545*, 97–103.
[161] Chatterjee, M.; Kawanami, H.; Sato, M.; Ishizaka, T.; Yokoyama, T.; Suzuki, T. *Green Chem.* **2010**, *12*, 87–93.
[162] Saito, Y.; Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi S. *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 211–215.
[163] Liu, L.; Liu, Y.; Ai, Y.; Li, J.; Zhou, J.; Fan, Z.; Bao, H.; Jiang, R.; Hu, Z.; Wang, J.; Jing, K.; Wang, Y.; Liang, Q.; Sun, H. *iScience* **2018**, *8*, 61–73.
[164] Jiao, Z.-F.; Zhao, J.-X.; Guo, X.-N.; Tong, X.-L.; Zhang, B.; Jin, G.-Q.; Qin, Y.; Guo X.-Y. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 2266–2272.
[165] Lu, Q.; Wei, Y.-Z.; Liu, J.; Ma, L. *Microporous Mesoporous Mater*. **2022**, *341*, 112086.
[166] Zhang, M.; Zou, Y.; Zhang , S.; Qu, Y. *Inorg. Chem. Front*. **2022**, *9*, 4899–4906.
[167] Liu, Y.; He, S.; Quan, Z.; Cai, H.; Zhao, Y.; Wang, B. *Green Chem.* **2019**, *21*, 830–838.

[168] Nishida, Y.; Wada, Y.; Chaudhari, C.; Sato, K.; Nagaoka, K. *J. Jpn. Petrol. Inst.* **2019**, *62*, 220–227.
[169] Lu, Y.; Wang, J.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, W.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Nanoscale* **2022**, *14*, 9341–9348.
[170] Chatterjee, M.; Sato, M.; Kawanami, H.; Yokoyama, T.; Suzuki, T.; Ishizaka, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2394–2398.
[171] Liu, L.; Li, J.; Ai, Y.; Liu, Y.; Xiong, J.; Wang, H.; Qiao, Y.; Liu, W.; Tan, S.; Feng, S.; Wang, K.; Sun; H.; Liang, Q. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1390–1395.
[172] Xie, G.; Török, B. *Catalysts* **2022**, *12*, 1578.
[173] Muratsugu, S.; Kityakarn, S.; Wang, F.; Ishiguro, N.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Sekizawa, O.; Urugagh, T.; Tada, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 24791–24802.
[174] Ortiz-Cervantes, C.; Iyañez, I.; García, J.J. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 902–907.
[175] Gőbölös, S.; Mahata, N.; Borbáth, I.; Hegedűs, M.; Margitfalvi, J.L. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2001**, *74*, 345–352.
[176] Rezaei, S.J.; Khorramabadi, H.; Hesami, A.; Ramazani, A.; Amani, V.; Ahmadi, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 12256–12266.
[177] López-De Jesús, Y.M.; Johnson, C.E.; Monnier, J.R.; Williams, C.T. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1132–1137.
[178] Volf, J.; Pašek, J. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1986**, *27*, 105–144.
[179] Huang, Y.; Sachtler, W.M.H. *Appl. Catal. A: Gen.* **1999**, *182*, 365–378.
[180] Krupka, J.; Pašek, J.; Navrátilová, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1805–1819.
[181] Huang, Y.; Sachtler, W.M.H., *J. Catal.* **1999**, *184*, 247–261.
[182] Coq, B.; Tichit, D.; Ribet, S. *J. Catal.* **2000**, *189*, 117–128.
[183] Huang, Y.; Sachtler, W.M.H. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2000**, *130*, 527–532.
[184] Huang, Y.; Sachtler, W.M.H. *J. Catal.* **2000**, *190*, 69–74.
[185] Chojecki, A.; Jobic, H.; Jentys, A.; Müller, T.E.; Lercher, J.A. *Catal. Lett.* **2004**, *97*, 155–162.
[186] Schärringer, P.; Müller, T.E.; Lercher, J.A. *J. Catal.* **2008**, *253*, 167–179.
[187] Schärringer, P.; Müller, T.E.; Jentys, A.; Lercher, J.A. *J. Catal.* **2009**, *263*, 34–41.
[188] Krupka, J. *Chem. Listy* **2010**, *104*, 709–723.
[189] Rode, C.V.; Arai, M.; Shirai, M.; Nishiyama Y. *Appl. Catal. A: Gen.* **1997**, *148*, 405–413.
[190] Arai, M.; Takada, Y.; Nishiyama, Y. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1968–1973.
[191] Arai, M.; Takada, Y.; Ebina, T.; Shirai, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **1999**, *183*, 365–376.
[192] Saad, F.; Comparot, J.D.; Brahmi, R.; Bensitel, M.; Pirault-Roy, L. *Appl. Catal. A: Gen.* **2017**, *544*, 1–9.
[193] Verhaak, M.J.F.M.; van Dillen, A.J.; Geus, J.W. *Catal. Lett.* **1994**, *26*, 37–53.
[194] Coq, B.; Tichit, D.; Ribet, S. *J. Catal.* **2000**, *189*, 117–128.
[195] Poupin, C.; Maache, R.; Pirault-Roy, L.; Brahmi, R.; Williams, C.T. *Appl. Catal. A: Gen.* **2014**, *475*, 363–370.
[196] Heuer, L. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, *Vol. 5*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2012**, pp. 385–387.
[197] Nitta, Y. *Top. Catal*. **2000**, *13*, 179–185.
[198] Szöllősi, Gy.; Makra, Zs.; Bartók, M. *React. Kinet. Catal. Lett*. **2009**, *96*, 319–325.
[199] Fuxe, K.; Grobecker, H.; Jonsson, J. *Eur. J. Pharmacol*. **1967**, *2*, 202–207.
[200] Kitanaka, J.; Kitanaka, N.; Tatsuta, T.; Takemura, M. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2005**, *82*, 488–494.
[201] Sediri, F.;Touati, F.; Gharbi, N. *Mater. Lett*. **2007**, *61*, 1946–1950.
[202] Ünal, A.; Şentürk, Ş.; Şenyel, M. *Vib. Spectrosc*. **2009**, *51*, 299–307.

[203] Stanford, D.J.; Fernandez, R.A.; Zeller, M.; Hunter, A.D. *Acta Cryst*. **2007**, *E63*, o1934–o1936.
[204] Melchart, M.; Habtemariam, A.; Novakova, O.; Moggach, S.A.; Fabbiani, F.P.A.; Parsons, S.; Brabec, V.; Sadler, P.J. *Inorg. Chem*. **2007**, *46*, 8950–8962.
[205] Andrikopoulos, G.K.; Pastromas, S.; Tzeis, S. *World J. Cardiol*. **2015**, *7*, 76–85.
[206] Bollinger, S.; Hübner, H.; Heinemann, F.W.; Meyer, K.; Gmeiner, P. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 7167–7179.
[207] Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 7745–7747.
[208] Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, P.R. *Chem. Commun*. **2008**, 4840–4842.
[209] Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Giner Planas, J.; Viñas, C.; Thomas, I.; Roblin J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074–4086.
[210] Malhotra, D.; Page, J.P.; Bowden, M.E.; Karkamkar, A.; Heldebrant, D.J.; Glezakou, V.-A.; Rousseau, R.; Koech, P.K. *Ind. Eng. Chem. Res*. **2017**, *56*, 7534–7540.
[211] Göksu, H.; Sert, H.; Kilbas, B.; Sen, F. *Curr. Org. Chem*. **2017**, *21*, 794–820.
[212] Jakab-Nácsa, A.; Sikora, E.; Prekob, Á.; Vanyorek, L.; Szőri, M.; Boros, R.Z.; Nehéz, K.; Szabó, M.; Farkas, L.; Viskolcz, B. *Catalysts* **2022**, *12*, 467.
[213] Jakab-Nácsa, A.; Hajdu, V.; Vanyorek, L.; Farkas, L.; Viskolcz, B. *Catalysts* **2023**, *13*, 387.
[214] Formenti, D.; Ferretti, F.; Scharnagl, F.K.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2611–2680.
[215] Hamlin, K.E.; Freifelder, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1953**, *75*, 369–373.
[216] Bordwell, F.G.; Arnold, R.L. *J. Org. Chem*. **1962**, *27*, 4426–4428.
[217] Weller, T.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 935–938.
[218] Otero, J.M.; Barcia, J.C.; Estévez, J.C.; Estévez, R.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 11–14.
[219] Poos, G.I.; Kleis, J.; Wittekind, R.R.; Rosenau, J.D. *J. Org. Chem*. **1961**, *26*, 4898–4904.
[220] Trager, W.F.; Huitric, A.C. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 1552–1553.
[221] Kowalewski, E.; Zawadzki, B.; Matus, K.; Nikiforow, K.; Śrębowata, A. *Reac. Kin. Mech. Cat*. **2021**, *132*, 717–728.
[222] El Blidi, L.; Crestia, D.; Gallienne, E.; Demuynk, C.; Bolte, J.; Lemaire, M *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *219*, 2951–2954.
[223] El Blidi, L.; Ahbala, M.; Bolte, J.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2684–2688.
[224] Kowalewski, E.; Matus, K.; Gajek, A.; Śrębowata, A. *Catalysts* **2022**, *12*, 1062.
[225] Serna, P.; Lopez-Haro, M.; Calvino, J.J.; Corma, A. *J. Catal*. **2009**, *263*, 328–334.
[226] Liao, H.-G.; Xiao, Y.-J.; Zhang, H.-K.; Liu, P.-L.; You, K.-Y.; Wei, C.; Luo, H.-A. *Catal. Commun*. **2012**, *19*, 80–84.
[227] Liu, P.-L.; Zhang, H.-K.; Liu, S.-H.; Yao, Z.-J.; Hao, F.; Liao, H.-G.; You, K.-Y.; Luo, H.-A. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2932–2938.
[228] Liu, S.-H.; Hao, F.; Liu, P.-L.; Luo, H.-A. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 22863–22868.
[229] Zhang, Q.-Q.; Dong, J.; Liu, Y.-M.; Cao, Y.; He; H.-Y.; Wang, Y.-D. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2930–2933.
[230] Yao, F.-B.; Liu, S.-H.; Cui, H.-H.; Lv, Y.; Zhang, Y.-C.; Liu, P.-L.; Hao, F.; Xiong, W.; Luo, H.-A. *ACS Sustainable Chem. Eng*. **2021**, *9*, 3300−3315.
[231] Kowalewski, E.; Śrębowata, A. *Catal. Sci. Technol*. **2022**, *12*, 5478–5487.
[232] Ghavre, M.; Froese, J.; Pour, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 5642–5691.
[233] Szántó, G.; Hegedűs, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, Á; Kádas, I. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 2857–2859.
[234] Varró, G.; Hegedűs, L.; Simon, A.; Kádas, I. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 1544–1546.
[235] Varró, G.; Pogrányi, B.; Grün, A.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Monatsh. Chem. – Chem. Month.* **2018**, *149*, 2265–2285.

[236] Varró, G.; Pálchuber, P.; Pogrányi, B.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *173*, 76–89.
[237] Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem*. **2010**, *17*, 264–289.
[238] Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 5955–5980.
[239] Pham, T.S.; Gönczi, K.; Kardos, Gy.; Süle, K.; Hegedűs, L.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Szabó, P.; Petneházy, I.; Tőke, L.; Jászay, Zs. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1605–1614.
[240] Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875.
[241] Meyers, A.I.; Knaus, G.; Kamata, K.; Ford, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 567–576.
[242] Casadei, M.A.; Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4759–4761.
[243] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.
[244] Palmer, M.; Walsgrove, T.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226–5228.
[245] Myers, A.G.; Gleason, J.L.; Yoon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488–8489.
[246] Myers, A.G.; Yang, B.H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D.J.; Gleason, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
[247] Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 519–536.
[248] Fogassy, E.; Faigl, F.; Soós, R.; Rákóczi, J. *USA Pat.* US4599444, **1986**.
[249] Fogassy, E.; Faigl, F.; Ács, M.; Simon, K.; Kozsda, É.; Podanyi, B.; Czugler, M.; Reck, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1385–1392.
[250] Simon, K.; Kozsda, É.; Böcskei, Zs.; Faigl, F.; Fogassy, E.; Reck, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1395–1400.
[251] Simándi, B.; Keszei, S.; Fogassy, E.; Kemény, S.; Sawinsky, J. *J. Supercrit. Fluids* **1998**, *13*, 331–336.
[252] Varga, D.; Bánsághi, Gy.; Martínez Pérez, J.A.; Miskolczi, S.; Hegedűs, L.; Simándi, B.; Székely, E. *Chem. Eng. Technol*. **2014**, *37*, 1885–1890.
[253] Schiff, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 118–119.
[254] Pawlenko, S. in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, *Vol. E14b*, *Part 1*, Klamann, D.; Hagemann, H. (Eds.), Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**, pp. 222–281.
[255] Freifelder, M.; Moore, M.B.; Vernsten, M.R.; Stone, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4320–4323.
[256] Tungler, A.; Ács, M.; Máthé, T.; Fogassy, E.; Bende, Z.; Petró, J. *Appl. Catal.* **1985**, *17*, 127–140.
[257] Tamura, M.; Shiono, S.; Harada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3838–3844.
[258] Aitken, R.A.; Armstrong, D.P.; Galt, R.H.B.; Mesher, S.T.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2139–2145.
[259] Loosen, P.; Breviglieri, G.; Giagomo, B.; Contrini, S.; Assanelli, C. *USA Pat.* US5760287, **1998**; *Eur. Pat.* EP0780358, **2000**.
[260] Xing, L.; Cheng, Ch.; Zhu, R.; Zhang, B.; Wang, X.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11783–11788.
[261] Wolfe, J.P.; Hay, M.B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261–290.
[262] Ding, Z.; Tufariello, J.J. *Synth. Commun*. **1990**, *20*, 227–230.
[263] Xu, F.; Simmons, B.; Reamer, R.A.; Corley, E.; Murry, J.; Tschaen, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 312–315.
[264] Thurner, A.; Faigl, F.; Tőke, L.; Mordini, A.; Vallachi, M.; Reginato, G.; Czira, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8173–8180.
[265] Faigl, F.; Thurner, A.; Battancs, M.; Farkas, F.; Poppe, L.; Bódai, V.; Kmecz, I.; Simándi, B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3841–3847.
[266] Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Battancs, M.; Poppe, L. *Chirality* **2007**, *19*, 197–202.
[267] Alcaide, B.; Almendros, P. *Prog. Heterocyclic Chem.* **2011**, *23*, 101–125.

[268] Faigl, F.; Kovács, E.; Turczel, G.; Szöllősy, Á.; Mordini, A.; Balázs, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1607–1614.
[269] Kovács, E.; Faigl, F.; Mucsi, Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11226–11239.
[270] Li, S.; Xu, J. *Prog. Chem.* **2016**, *28*, 1798–1810.
[271] Bull, J.A.; Croft, R.A.; Davis, O.A.; Doran, R.; Morgan, K.F. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12150−12233.
[272] Balsamo, A.; Crotti, P.; Ferretti, M.; Macchia, F. *J. Org. Chem*. **1975**, *40*, 2870–2874.
[273] Bach, Th.; Schröder, J. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 3707–3710.
[274] Dussault, P.H.; Trullinger, T.K.; Noor-e-Ain, F. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 4591–4593.
[275] Kwon, D.W.; Kim, Y.H.; Lee, K. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 9488–9491.
[276] Yadav, J.S.; Singh, V.K.; Srihari, P. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 836–839.
[277] Bach, T. *Liebigs Ann*. **1995**, *6*, 1045–1053.
[278] Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 884–886.
[279] Bach, T.; Brummerhop, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3400–3402.
[280] Bach, T. *Synlett* **2000**, 1699–1707.
[281] Bach, T.; Brummerhop, H.; Harms, K. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3838–3848.
[282] Bach, T.; Bergmann, H.; Brummerhop, H.; Lewis, W.; Harms, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4512–4521.
[283] Delolo, F.G.; Fessler, J.; Neumann, H.; Junge, K.; dos Santos, E.N.; Gusevskaya, E.V., Beller, M. *Mol. Catal.* **2022**, *530*, 112621.
[284] Pearlman, W.M. *Tetrahedron Lett*. **1967**, 1663–1664.
[285] Wang, Z. in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, *Vol. 2*, Wang, Z. (Ed.), Wiley, Hoboken, **2010**, pp. 2143–2146.
[286] Schwartz, R.E.; Liesch, J.; Henses, O.; Zitano, L.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R.A.; Onishi, J.; Monaghan, R. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1774–1779.
[287] Singh, G.S. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2020**, *130*, 1–74.
[288] Mandal, P.K.; Cabell, L.A.; McMurray, J.S. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 3715–3718.
[289] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Salgado, N.R. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 9596–9604.
[290] Vargas-Sanchez, M.; Lakhdar, S.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5501–5504.
[291] Domostoj, M.; Ungureanu, I.; Schoenfelder, A.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 2205–2208.
[292] Ghotai, M.K.; Das, K.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 1105–1109.
[293] Menguy, L.; Drouillat, B.; Couty, F. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 6625–6628.
[294] Xiao, J.; Wright, S.W. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 2502–2505.
[295] Yamashita, M.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 6339–6342.
[296] Göndös, Gy.; Gera, L.; Bartók, M. *J. Mol. Catal*. **1989**, *57*, 81–89.
[297] Ojima, I.; Zhao, M.; Yamato, T.; Nakahashi, K.; Yamashita, M.; Abe, R. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 5263–5277.
[298] Kværnø, L.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E.M. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 6035–6053.
[299] Leng, D.-H.; Wang, D.-X.; Pan, J.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6077–6082.
[300] Shehzadi, S.A.; Kushwaha, K.; Sterckx, H.; Tehrania, K.A. *Adv. Synth Catal*. **2018**, *360*, 4393–4401.
[301] Zimmermann, S.; Akbarzadeh, M.; Otte, F.; Strohmann, C.; Sankar, M.G.; Ziegler, S.; Pahl, A.; Sievers, S.; Kumar, K. *Chem. Eur. J*. **2019**, *25*, 15498–15503.
[302] Birkofer, L. *Ber.* **1942**, *75*, 429–441.
[303] Baltzly, R.; Buck, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1984–1992.
[304] Baltzly, R.; Russell, P.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5598–5602.
[305] Maxted, E.B.; Briggs, M.S. *J. Chem. Soc*. **1957**, 3844–3847.

[306] Hegedűs, L. *Magy. Kém. Folyóirat* **2007**, *113*, 139–144.
[307] Studer, M.; Blaser, H.-U. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *112*, 437–445.
[308] David, A.; Vannice, M.A. *J. Catal*. **2006**, *237*, 349–358.
[309] Koskin, A.P.; Simakova, I.L.; Parmon, V.N. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, *92*, 293–302.
[310] Sandee, A.J. *Chim. Oggi – Chem. Today, Organometal. Chem. Biocatal. Catal.* **2013**, *31*, 20–23.
[311] Maksimowski, P.; Gołofit, T.; Tomaszewski, W. *Cent. Eur. J. Energetic Mater*. **2016**, *13*, 333–348.
[312] Albano, G.; Evangelisti, C.; Aronica, L.A. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 384–388.
[313] Tang, X.; Zhu, R.; Shi, T.; Wang, Y.; Niu, X.; Zhang, Y.; Zhu, J.; Li, W.; Hu, W.; Xu, R. *Materials* **2022**, *15*, 409.
[314] Zhang, Q.; Wang, M.; Qian, J.; Lou, S.; Jin, J.; Li, B.; Lu, C.; Feng, F.; Lv, J.; Wang, Q.; Li, X. *Catalysts* **2022**, *12*, 1547.
[315] Wang, Y.; Chen, Y.; Ding, X.; Song, J.; Wei, G.; Dai, H.; Wang, H.; Liu, Y.; Bai, G.; Qiu, W. *Catalysts* **2023**, *13*, 637.
[316] Zhao, W.; Liu, S.; Wang, H.; Yang, J.; Chen, X. *ACS Appl. Nano Mater.* **2021**, *4*, 159−166.
[317] Augustine, R.L.; Tanielyan, S.K.; Bhagat, R.; More, S.; Miryala, B.; Pang, S.H. *Catal. Lett.* **2021**, *151*, 2972–2981.
[318] Sysolyatin, S.V.; Lobanova, A.A.; Chernikova, Yu.T.; Sakovich, G.V. *Russ. Chem. Rev*. **2005**, *74*, 757–764.
[319] Soni, A.S.; Vacariu, C.M.; Chen, J.Y.; Tanner, M.E. *Org. Lett*. **2020**, *22*, 2313−2317.
[320] Hwu, J.H.; Jain, M.L.; Tsai, F.-Y.; Tsay, S.-C.; Balakumar, A.; Hakimelahi, G.H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5077–5088.
[321] Yadav, J.S.; Subba Reddy, B.V.; Srinivas, R.; Maiti, A. *J. Chem. Res. (S)* **2001**, 528–529.
[322] Khalafi-Nezhad, A.; Fareghi Alamdari, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6805–6807.
[323] Sabitha, G.; Venkata Reddy, E.; Swapna, R.; Mallikarjun Reddy, N.; Yadav, J.S. *Synlett* **2004**, 1276–1278.
[324] Kicsák, M.; Bege, M.; Bereczki, I.; Csávás, M.; Herczeg, M.; Kupihár, Z.; Kovács, L.; Borbás, A.; Herczegh, P. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 3190–3192.
[325] Behloul, C.; Chouti, A.; Chabour, I.; Bengliz Bey, H.; Guijarro, D.; Foubelo, F.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 3526–3528.
[326] Mirrington, R.M.; Schmalzl, K.J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2877–2881.
[327] Mariano, S.; Roos, A.K.; Mowbray, S.L.; Salmon, L. *Carbohydr. Res*. **2009**, *344*, 869–880.
[328] Freifelder, M.; Stone, G.R. *J. Org. Chem*. **1962**, *27*, 3568–3572.
[329] Freifelder, M. *USA Pat.* US3082247, **1963**.
[330] Greenfield, H. *J. Org. Chem*. **1964**, *29*, 3082–3084.
[331] Merten, H.L.; Wilder, G.R. *USA Pat.* US4384142, **1983**.
[332] Kim, H.S.; Seo, S.H.; Lee, H.; Lee, S.D.; Kwon, Y.S.; Lee, I.-M. *J. Mol. Catal. A: Chem*. **1998**, *132*, 267–276.
[333] Oh, S.G.; Mishra, V.; Cho, J.K.; Kim, B.-J.; Kim, H.S.; Suh, Y.-W.; Lee, H.; Park, H.S.; Kim, Y.J. *Catal. Commun*. **2014**, *43*, 79–83.
[334] Han, Z.; Wang, L.; Cao, Y.; Xu, S.; Wu, J.; Wang, X.; He, P.; Liu, H.; Li, H. *Ind. Eng. Chem. Res*. **2023**, *62*, 11504–11516.
[335] Villani, F.J.; Ellis, C.A. *J. Org. Chem*. **1964**, *29*, 2585–2587.
[336] Sokolskii, D.V.; Ualikhanova, A.; Temirbulatova, A.E. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1982**, *20*, 35–37.
[337] Langer, R.; Petruck, G.-M. *USA Pat.* US6054619, **2000**.

[338] Chatterjee, M.; Sato, M.; Kawanami, H.; Ishizaka, T.; Yokoyama, T.; Suzuki, T. *Appl. Catal. A: Gen*. **2011**, *396*, 186–193.
[339] Hagihara, H.; Echigoya, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 2094–2100.
[340] Mink, G.; Horváth, L. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1998**, *65*, 59–65.
[341] Karpavichyus, K.I.; Palaima, A.I.; Knunyants, I.L. *Russ. Chem. Bull*. **1980**, *29*, 1689–1694.
[342] Wustrow, D.; Belliotti, T.; Glase, S.; Kesten, S. R.; Johnson, D.; Colbry, N.; Rubin, R.; Blackburn, A.; Akunne, H.; Corbin, A.; Davis, M.D.; Georgic, L.; Whetzel, S.; Zoski, K.; Heffner, T.; Pugsley, T.; Wise, L. *J. Med. Chem*. **1998**, *41*, 760–771.
[343] Lu, X.; He, J.; Jing, R.; Tao, P.; Nie, R.; Zhou, D.; Xia, Q. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 2676.
[344] Lawrence, J.F. in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 2nd ed., Caballero, B.; Trugo, L.; Finglas, P.M. (Eds.), Academic Press, Cambridge, **2003**, pp. 1712–1714.
[345] Ágai-Csongor, É.; Domány, Gy.; Nógrádi, K.; Galambos, J.; Vágó, I.; Keserű, Gy.M.; Greiner, I.; Laszlovszky, I.; Gere, A.; Schmidt, É.; Kiss, B.; Vastag, M.; Tihanyi, K.; Sághy, K.; Laszy, J.; Gyertyán, I.; Zájer-Balázs, M.; Gémesi, L.; Kapás, M.; Szombathelyi, Zs. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 3437–3440.
[346] Shonberg, J.; Klein Herenbrink, C.; López, L.; Christopoulos, A.; Scammells, P.J.; Capuano, B.; Lane, J.R. *J. Med. Chem*. **2013**, *56*, 9199–9221.
[347] Domány, Gy.; Greiner, I. *Magy. Kém. Folyóirat* **2016**, *122*, 112–116.
[348] Bhosle, S.D.; Itage, S.V.; Gangapuram, B.; Eppa, G.; Bhosale, R.S.; Yadav, J.S. *Org. Process Res. Dev*. **2022**, *26*, 493–507.
[349] Lewars, E.G. *Computational Chemistry*, 2nd ed., Springer, Dordrecht, **2011**.
[350] Schrödinger, E. *Ann. Phys*. **1926**, *384*, 361–376.
[351] Oliva, C.; van den Berg, C.; Niemantsverdriet, J.W.; Curulla-Ferré, D. *J. Catal*. **2007**, *245*, 436–445.
[352] Crawford, P.; Burch, R.; Hardacre, C.; Hindle, K.T.; Hu, P.; Kalirai, B.; Rooney, D.W. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111,* 6434–6439.
[353] Nieminen, V.; Taskinen, A.; Hotokka, M.; Murzin, D.Yu. *J. Catal*. **2007**, *245*, 228–236.
[354] Fan, C.; Zhu, Y-A.; Zhou, X.-G.; Liu, Z.-P. *Catal. Today* **2011**, *160*, 234–241.
[355] Wang, Y.; Su, N.; Ye, L.; Ren, Y.; Chen, X.; Du, Y.; Li, Z.; Yue, B.; Tsang, S.C.E.; Chen, Q.; He, H. *J. Catal*. **2014**, *313*, 113–126.
[356] Xi, Y.; Huang, L.; Cheng, H. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 22477–22485.
[357] Sabbe, M.K.; Canduela-Rodriguez, G.; Joly, J.F.; Reyniers, M.-F.; Marin. G.B. *Catal. Sci. Technol*. **2017**, *7*, 5267–5283.
[358] Wang, H.; Luo, Q.; Liu, W.; Lin, Y.; Guan, Q.; Zheng, X.; Pan, H.; Zhu, J.; Sun, Z.; Wei, S.; Yang, J.; Lu, J. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4998.
[359] Adamczyk, A.J. *Surf. Sci.* **2019**, *682*, 84–98.
[360] Lozano-Blanco, G.; Adamczyk, A.J. *Surf. Sci.* **2019**, *688*, 31–44.
[361] Rangarajan, S.; Tian, H. *Top. Catal.* **2020**, *63*, 688–699.
[362] Zhang, D.; Chen, J.; Hao, Z.; Jiao, L.; Ge, Q.; Fu, W.-F.; Lv, X.-J. *Chem Catal.* **2021**, *1*, 393–406.
[363] Zhang, S.; Xia, Z.; Zou, Y.; Zhang, M.; Qu, Y. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3382.
[364] Liu, Z.; Huang, F.; Peng, M.; Chen, Y.; Cai, X.; Wang, L.; Hu, Z.; Wen, X.; Wang, N.; Xiao, D.; Jiang, H.; Sun, H.; Liu, H.; Ma, D. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6194.
[365] Chen, S.; Yang, T.; Lu, H.; Liu, Y.; He, Y.; Li, Q.; Gao, J.; Feng, J.; Yan, H.; Miller, J.T.; Li, D. *ACS Catal*. **2022**, *12*, 15696–15706.
[366] Bian, X.; Liu, Q.; Xie, S.; Chen, W.; Guo, X.; Ding, K. *Appl. Surf. Sci.* **2023**, *622*, 156891.
[367] Chen, J.; Jiao, Y.; Qin, X.; Cai, X.; Wang, M.; Diao, J.; Wang, L.; Li, C.; Ren, P.; Wen, X.; Wang, N.; Rong, J.; Xiao, D.; Liu, H.; Ma, D. *ACS Catal*. **2023**, *13*, 8354–8361.

[368] Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab*. HU192020, **1984**.
[369] Silverstein, R.M; Ryskiewicz, E.E.; Willard, C.; Koehler, R.C. *J. Org. Chem*. **1955**, *20*, 668–672.
[370] Hodge, P.; Rickards, R.W. *J. Chem. Soc*. **1963**, 2543–2545.
[371] Guttmann, S. *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 721–744.
[372] Rácz, L.; Solti, Sz.; Gresits, I.; Tölgyesi, S.; Benedek, D.; Valentínyi, N.; Mizsey, P. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2016**, *60*, 78–84.
[373] Brunauer, S.; Emmett, P.; Teller, E. *J. Am. Chem. Soc*. **1938**, *60*, 309–319.
[374] Sárkány, A.; Zsoldos, Z.; Furlong, F.; Hightower, J.W.; Guczi, L. *J. Catal*. **1993**, *141*, 566–582.
[375] Sárkány, A.; Stefler, G.; Hightower, J.W. *Appl. Catal. A: Gen*. **1995**, *127*, 77–92.
[376] David, W.I.F.; Shankland, K.; van de Streek, J.; Pidcock, E.; Motherwell, W.D.S.; Cole, J.C. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 910–915.
[377] Stewart, J.J.P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–220.
[378] Ditchfield, R.; Hehre, W.J.; Pople, J.A. *J. Chem. Phys*. **1971**, *54*, 724–728.
[379] Becke, A.D. *J. Chem. Phys*. **1993**, *98*, 5648–5652.
[380] Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Montgomery Jr., J.A.; Vreven, T.; Kudin, K.N.; Burant, J.C.; Millam, J.M.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J.E.; Hratchian, H.P.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Ayala, P.Y.; Morokuma, K.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Zakrzewski, V.G.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cui, Q.; Baboul, A.G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz P., Komaromi, I.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M.W.; Gonzalez, C.; Pople, J.A. *Gaussian 03*, Rev. C.02, Gaussian Inc., Wallingford, USA, **2004**.
[381] Giannozzi, P.; Baroni, S.; Bonini, N.; Calandra, M.; Car, R.; Cavazzoni, C.; Ceresoli, D.; Chiarotti, G.L.; Cococcioni, M.; Dabo, I.; Dal Corso, A., de Gironcoli, S.; Fabris, S.; Fratesi, G.; Gebauer, R.; Gerstmann, U.; Gougoussis, C.; Kokalj, A.; Lazzeri, M.; Martin-Samos, L.; Marzari, N.; Mauri, F.; Mazzarello, R.; Paolini, S.; Pasquarello, A.; Paulatto, L.; Sbraccia, C.; Scandolo, S.; Sclauzero, G.; Seitsonen, A.P.; Smogunov, A.; Umari, U.; Wentzcovitch, R.M. *J. Phys.: Condens. Matter* **2009**, *21*, 395502.
[382] *BME Szuperszámítógép*, https://superman.eik.bme.hu/ (Utolsó elérés: 2025. december 19.)
[383] Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett*. **1996**, *77*, 3865–3868.
[384] Miller, W.H. *A Treatise on Crystallography*, Pitt Press, Cambridge, **1839**.
[385] Monkhorst, H.J.; Pack, J.D. *Phys. Rev. B* **1976**, *13*, 5188–5192.
[386] Brillouin, L. *J. Phys. Radium* **1930**, *1*, 377–400.
[387] Hanwell, M.D.; Curtis, D.E.; Lonie, D.C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison G.R. *J. Cheminf.* **2012**, *4*, 17.
[388] Bond, G.C. *Platinum Metals Rev*. **2000**, *44*, 146–155.
[389] Lewis, F.A. *The Palladium–Hydrogen System*, Academic Press, London, **1967**.
[390] Christmann, K.R. in *Hydrogen Effects in Catalysis*, Paál, Z.; Menon, P.G. (Eds.), Marcel Dekker, New York, **1988**, pp. 3–55.
[391] Bruce, L.A.; Hoang, M., Hughes, A.E.; Turney, T.W. *J. Catal*. **1998**, *178*, 84–93.
[392] Knapp, M.; Crihan, D.; Seitsonen, A.P.; Lundgren, E.; Resta, A.; Andersen, J.N.; Over, H. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 5363–5373.

[393] Walker, J.; King, R.B.; Tannenbaum R. *J. Solid State Chem*. **2007**, *180*, 2290–2297.
[394] Over, H. *Chem. Rev*. **2012**, *112*, 3356–3426.
[395] Wang, L.; Abudukelimu, N.; Ma, Y.; Qing, S.; Gao, Z.; Eli, W. *Reac. Kinet. Mech. Cat*. **2014**, *112*, 117–129.
[396] Szabados, E.; Srankó, D.F.; Somodi, F.; Maróti, B.; Kemény, S.; Tungler, A. *J. Ind. Eng. Chem*. **2016**, *34*, 405–414.
[397] Morgan, D.J. *Surf. Interface Anal.* **2015**, *47*, 1072–1079.
[398] Trueba, M.; Trasatti S.P. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2005**, *2005*, 3393–3403.
[399] Busca, G. *Catal. Today* **2014**, *226*, 2–13.
[400] Gunjal, P.R.; Ranade, V.V. in *Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals*, Joshi, S.S.; Ranade, V.V. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, **2016**, pp. 263–314.
[401] Rylander, P.N. in *Catalysis in Organic Syntheses*, Jones, W.H. (Ed.), Academic Press, New York, **1980**, pp. 155–171.
[402] Segobia, D.J; Trasarti, A.F.; Apesteguía, C.R. *Catal. Sci. Technol*. **2014**, *4*, 4075–4083.
[403] Hougen, O.A.; Watson, K.M. *Chemical Process Principles*, Part Three, *Kinetics and Catalysis*, Wiley, New York, **1949**, pp. 973–1008.
[404] Bond, G.C. *Heterogén katalízis*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1990**, pp. 65–80.
[405] Carothers, W.H.; Bickford, C.F.; Hurwitz, G.J. *J. Am. Chem. Soc*. **1927**, *49*, 2908–2914.
[406] Mittendorfer, F.; Thomazeau, C.; Raybaud, P.; Toulhoat, H. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12287–12295.
[407] Saeys, M.; Reyniers, M.-F.; Marin, G.B.; M. Neurock, M. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 7489–7498.
[408] Gero, A.; Markham, J.J. *J. Org. Chem*. **1951**, *16*, 1835–1838.
[409] Milletti, F.; Storchi, L.; Goracci, L.; Bendels, S.; Wagner, B.; Kansy, M.; Cruciani, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4270–4279.
[410] Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry*, John Wiley, New York, **2009**, p. 194.
[411] Pettinari, C.; Santini, C. in *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, Lindon, J.C. (Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1999**, pp. 1021–1034.
[412] Rangarajan, S; Mavrikakis, M. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 2904–2917.
[413] Defauw, J.M.; Murphy, M.M.; Jagdmann, G.E.; Hu, H.; Lampe, J.W.; Hollinshead, S.P.; Mitchell, T.J.; Crane, H.M.; Heerding, J.M.; Mendoza, J.S.; Davis, J.E.; Darges, J.W.; Hubbard, F.R.; Hall, S.E. *J. Med. Chem*. **1996**, *39*, 5215–5227.
[414] Farkas, F.; Thurner, A.; Kovács, E.; Faigl, F.; Hegedűs, L. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 635–639.
[415] *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69*, Linstrom, P.J.; Mallard, W.G. (Eds.), National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, **2025**, https://webbook.nist.gov/chemistry/ (Utolsó elérés: 2025. december 19.)
[416] Dichloromethane, *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Some Halogenated Hydrocarbons and Pesticide Exposures,* Vol. 41, International Agency for Research on Cancer (WHO), Lyon, **1986**, pp. 43–85.
[417] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1981*, 1–28.

8. TÉZISEK

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

2. Az 1-metilpirrol savmentes közegű, ruténiumkatalizált hidrogénezésekor azt találtuk, hogy az 5%-os Ru/C katalizátor regenerálás nélkül visszaforgatható akitivitáscsökkenés nélkül, 0,2 $g \cdot g^{-1}$ 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 hatékonynak bizonyult. Kísérleti (előhidrogénezés) és spektroszkópiai (XPS) módszerekkel igazoltuk, hogy ennek a jelenségnek az oka a friss katalizátor katalitikusan aktív centrumainak felületén található finom eloszlású RuO_2-réteg. [D2]

3. Megállapítottuk továbbá ugyanennél a Ru-katalizált hidrogénezési reakciónál, hogy kisebb katalizátormennyiségeknél (0,1 vagy 0,05 $g \cdot g^{-1}$ 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 $g \cdot g^{-1}$ 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]

4. A pirrolgyűrű (1-metilpirrol) szintén savmentes közegű, különböző hordozókra (aktív szén, γ-alumínium-oxid) felvitt ródiumkatalizátorokkal elvégzett telítésekor azt találtuk, hogy az 5%-os Rh/C, valamint az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 katalizátorok hatékonyságában a jelentősen eltérő felületi savasságuk kulcsszereppel bír. Bár ezek a katalizátorok friss állapotban nagy aktivitással rendelkeznek már 25 °C-on és 0,1 $g \cdot g^{-1}$ katalizátor/szubsztrátum aránynál, a visszaforgatásuk során azonban az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 szignifikánsan kisebb méregtoleranciát mutatott, ami még jelentősebbé vált magasabb hőmérsékleteken (50, illetve 80 °C). NH_3–TPD-mérésekkel bizonyítottuk, hogy több méregmolekula (1-metilpirrolidin) adszorbeálódott a használt γ-alumínium-oxid-hordozós Rh-katalizátoron, mint az aktív szén hordozóra felvitt ródiumon. [D3]

5. Megállapítottuk továbbá ugyanezen Rh-katalizált hidrogénezési reakcióknál, hogy az 5%-os Rh/C kisebb mennyiségénél (0,05 $g \cdot g^{-1}$ 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. Habár jobb eredmények érhetők el a savval utókezelt 5%-os Rh/C alkalmazásával, azonban az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 sokkal

kisebb aktivitást és stabilitást mutatott, mint a kezeletlen, feltehetően a γ-Al_2O_3-hordozó szerkezetében és állagában bekövetkezett változások miatt, amiket a vizes savoldat okozott. A ródium nitrogén által okozott erős mérgeződése azonban – hasonlóan a ruténiumhoz – nem kerülhető el annak többszöri visszaforgatása során. [D3]

6. Meglepő módon azt találtuk az 1-metilpirrol savmentes közegű, előhidrogénezett ródiumkatalizátorokkal végrehajtott gyűrűtelítésekor, hogy sem az 5%-os Rh/C, sem az 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 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 diszperzitásmérésekkel igazoltuk, hogy míg a friss 5%-os Rh/γ-Al_2O_3 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. [D3]

7. 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. 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 oldalánc kis mértékű, egy metiléncsoporttal való (–CH_2–), eltérése okozott. [D4]

8. Új, szelektív, heterogén katalitikus hidrogénezési módszert fejlesztettünk ki nitrilek primer aminokká való átalakítására. 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 (NaH_2PO_4) jelenlétében. Továbbá a terméket (benzil-amin) nagy tisztasággal (>99%) kaptuk meg bármilyen tisztítási eljárás alkalmazása nélkül. [D5]

9. Az új hidrogénezési módszerünk kiterjeszthetőségének 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 adszorpciós módjaira vezethető vissza. [D6,D7]

10. Ugyanezen nitrilek hidrogénezésekor a különböző hordozós nemesfém katalizátorok (Pt/C, Pt/γ-Al_2O_3, Rh/C, Rh/γ-Al_2O_3, 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 amint, mint palládiummal. Magas szintű kvantumkémiai (DFT) számításokkal valószínűsítettük, 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]

11. 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 (H_2SO_4) mennyiségének változtatásával (0,5 vagy 1,0 H_2SO_4/nitril mólarány) elérhetők különkülön a kívánt primer aminok kiváló preparált termeléssel (98–99%) és szelektivitással (93, illetve 98%), amiket a nagy illékonyságuk 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. [D9,D10]

12. 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. Bár 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. 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. Ezen különbségek befolyásolhatják a melléktermékek képződését mind a katalizátor felületén, mind a reakcióelegyben. [D9]

14. Számos *transz*-2-arilnitrociklohexán-származék palládiumkatalizált hidrogénezésében 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 nitrocso-

port adszorpciója sztérikus 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 adszorpciós–deszorpciós tulajdonságai határozzák meg. [D11–D13]

15. Hatékony és környezetbarát módszert dolgoztunk ki nagy tisztaságú (*S*)-(+)-2-(benzilamino)bután-1-ol (>96%), egy nagy gyakorlati jelentőségű rezolválószer, előállítására a megfelelő *Schiff*-bázis Pd-katalizált hidrogénezésével, 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 termékkiválás következett 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 reakciók megvalósítására (kisebb oldószer- és készülékigény, rövidebb műveleti idő). [D14]

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

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

18. 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. 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]

9. 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 (**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 (**Q2**; IF: 2,372; FI: 13)

[D3] **Hegedűs, L.**;✉ Nguyen, T.T.T.; Lévay, 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 (**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 (**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 (**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 (**D1**; IF: 3,190; FI: 39)

[D7] Lévay, 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 (**Q1**; IF: 3,512; FI: 10)

[D8] Lévay, 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 (**Q1**; IF: 6,760; FI: 19)

[D9] Lévay, 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 (**Q2**; IF: 5,0; FI: 7)

[D10] Madarász, J.; **Hegedűs, L.**✉ Novel crystalline salts of 4-piperidyl- and 4-pyridylmethyl-amines 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 (**Q2**; IF: 2,4; FI: 1)

[D11] Szántó, G.; Kádas, I.; Kárpáti, T.; **Hegedűs, L.**✉ Hydrogenation of (±)-*trans*-2-arylnitrocyclohexane derivatives over palladium, *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* **2010**, *99*, 85–92.
DOI: 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 (**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 (**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 (IF: –; FI: 1)

[D15] Kovács, E.; Thurner, A.; Farkas, F.; Faigl, F.; **Hegedűs**, **L.**✉ Hydrogenolysis of *N*-protected aminooxetanes over palladium: An efficient method for a one-step ring opening and debenzylation reaction, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, *339*, 32–36.
DOI: 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 (**Q1**; IF: 3,615; FI: 6)

[D17] Máthé, T.; **Hegedűs, L.**; Czibula, L.; Juhász, B.; Nagyné Bagdy, J.; Márkos, D. Eljárás *transz*-4-aminociklohexil)ecetsav-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

Szerző teljes publikációs listája a *Magyar Tudományos Művek Tára* (MTMT) online adatbázisban: https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10009539