

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

129. ÉVFOLYAM, 2023

2

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 129. évfolyam, 2. szám 45-88. oldal, 2023

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közül (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közöttételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelemben megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A „Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldal angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelemben túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A papír-alakú bírálatokat a következő címre kérjük eljuttatni: 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szerves Kémia Csoport, Huszthy Péter szerkesztő.

Az ELTE címet (ebben a formában: Magyar Kémiai Folyóirat, főszerkesztő, c/o ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1528 Budapest 112., Pf. 32.) csak akkor használják, ha kimondottan a főszerkesztőnek szóló levélről van szó (pl. reklamáció – mondjuk elfogult bírálat, plágium, etc. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

Színes ábrákat nyomtatásban csak fekete-fehér formában tudunk megjelentetni. Az emiatt bekövetkező esetleges információ-vesztés elkerülésére kérjük, hogy a szerzők ezt a körülményt tartsák szem előtt.

A képleteket és ábrákat külön file-ban is, vagy csak így kérjük csatolni a közlésre beküldött kéziratokhoz.

A levelező szerző elérhetőségét (telefon, fax, e-mail cím) kérjük a név lábjegyzeteként megadni.

Az angol nyelvű összefoglalót nem abstract formában, hanem bő kivonatként (legalább 3/4 nyomtatott oldal terjedelemben) kérjük csatolni.

Kérjük, hogy a tartalomjegyzékhez a szerzők adják meg közleményük angol címét.

A kézirat elkészítését segítő mintafajlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sohár Pál

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Szakonyi Zsolt, Szilágyi László

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

CONTENT

NEKROLÓG

OBITUARY

Szakonyi Zsolt: Stájer Géza (1936-2015).....46

Zsolt Szakonyi: Géza Stájer (1936-2015).....46

SZÉKFOGLALÓ

LECTURE

Kollár László: Homogén katalízis, a szintetikus
kémiai kutatások nagy hatékonyságú eszköze50László Kollár: Homogeneous catalysis: an efficient tool in
synthetic chemistry..... 50

PHD ÖSSZEFOGLALÓK

PHD SUMMARIES

Lévay Krisztina, Hegedűs László: Nitrilek szelektív,
heterogén katalitikus hidrogénezése primer
aminokká hordozós nemesfém katalizátorokon 61Krisztina Lévay, László Hegedűs: Selective
heterogeneous catalytic hydrogenation of nitriles
to primary amines over supported precious metal
catalysts..... 61Kolcsár Vanessza Judit, Szöllősi György:
Környezetkímélő katalitikus rendszerek
fejlesztése prokirális ketonok aszimmetrikus
transzferhidrogénezésére 71Vanessza Judit Kolcsár, György Szöllősi:
Development of environmentally benign catalytic
systems for the asymmetric transfer hydrogenation
of prochiral ketones 71Bana Péter, Greiner István: Mikrohullámú
és áramlások kémiai szintézismódszerek
alkalmazhatóságának vizsgálata..... 78Péter Bana, István Greiner: Investigation of
microwave and flow chemical synthetic methods..... 78

KÖZLEMÉNY

PAPER

Szabó Rebeka, Lente Gábor: Hidrogéntechnológiai
kutatások a Megújuló Energiák Nemzeti Labor
első évében.....87Rebeka Szabó, Gábor Lente: Hydrogen technology
research in the first year of the operation of the
National Laboratory for Renewable Energy87

Stájer Géza (1936-2015)

SZAKONYI Zsolt*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, 6720, Szeged

A szegedi gyógyszerészképzés 100 éves évfordulója kézenfekvő alkalom egy kiváló kémikus-gyógyszerész professzor, Stájer Géza emléke előtti tisztelgésre.



Stájer Géza 1936. március 26-án született Szegeden. Egyetemi tanulmányait is Szegeden, 1954-ben kezdte meg, az akkor még Gyógyszerész Szakon. Tanulmányai alatt alakult meg a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara, ahol 1959-ben gyógyszerészi oklevelet szerzett. A pályáját Somogy megyei gyógyszerárakban (elsősorban Kaposváron)

kezdte helyettesítő gyógyszerészként, majd 1960-ban a Kőszegi Dénes professzor vezette szegedi Gyógyszerészi Vegytani Intézetbe kapott meghívást és kezdett dolgozni felelőségével, Dr. Stájerné Szabó A. Enikővel együtt, aki egész pályafutása során mellette állt mind a magánéletben, mind a kutatómunkában, és aki ápolta és fenntartotta férje emlékét. Stájer Géza 1964-ben gyógyszerészdoktori oklevelet szerzett. 1961-ben tanársegéddé, 1971-ben adjunktussá, 1976-ban docenssé, majd 1990-ben egyetemi tanárrá nevezték ki. 1975-ben a kémiai tudomány kandidátusa, majd 1989-ben a kémiai tudomány doktora tudományos fokozatot szerzett.

Stájer Géza első kutatási területe a szintetikus kénorganikus kémia volt, de gyógyszeranalitikával is foglalkozott, ami pályája kezdeti szakaszában az Intézet fő kutatási profilja volt. A szulfenil-kloridok szubsztitúciós reakciói ambidens nukleofilekkel, diszulfidok, tioszulfonátok és tiolszulfonátok szerkezetére és reakcióira is foglalkoztatták. Az 1970-es évek végén Bernáth Gábor tanszékvezető professzor vezetésével

vel a Gyógyszerészi Vegytani (később Gyógyszerkémiai) Intézet fő kutatási iránya a szerves szintetikus kémia irányába tolódott el. Stájer professzor kiváló érzékkel és tehetséggel kutatott ezen a területen is, amit jól jelez, hogy mindössze nyolc évvel később, 1987-ben, „Kondenzáltvázas telített 1,3-heterociklusok előállítására, térszerkezetére és cikloaddiciós és cikloverziós átalakítására” címmel benyújtotta akadémiai doktori értekezését. Pályája második szakaszában fő kutatási területe a kondenzált telített 1,3-oxazinok, pirimidinonok, valamint telített indolok és izoindolok előállítása és sztereokémiai vizsgálata volt. Norbornénaváz aminosavakból retro Diels-Alder reakcióval heteromonociklusos és kondenzált, több gyűrűs heterociklusos vegyületeket is előállított. Irányításával 11 doktorandusz szerzett doktori fokozatot.

Stájer professzor angol vagy német nyelven több mint 180 tudományos közleményt publikált nemzetközi folyóiratokban,¹⁻²⁰ több mint 170, zömében külföldön megtartott tudományos előadás társszerzője volt. Több mint 100 gyógyszerészeti szakmapolitikai és népszerű tudományos írása, köztük számos továbbképző cikke került közlésre.



Intézeti karácsonyi összejövetelen Bernáth Gábor és Fülöp Ferenc professzorokkal, SZTE Gyógyszerkémiai Intézet, 2005

* Tel.: +36 62 546 809, e-mail: szakonyi.zsolt@szte.hu

Kiváló hazai és nemzetközi kapcsolatokat ápolt, a hazaiak közül külön is kiemelendő társszerzői és baráti kapcsolata Sohár Pál akadémikussal, míg a külföldiek közül hasonlóan baráti és egyben kollegiális kapcsolatot ápolt Kalevi Pihlajával, a finnországi turkui egyetem professzorával.

Írói vénáját is gyakran csillogtatta. Számos egyedi hangvételű könyve olvasmányos és szórakoztató tudomány- és kutatás-népszerűsítő, az oktatói tevékenységet, egyetemi életet érzékletesen megjelenítő művek.^{21–25}



2004. évben megjelent szakkönyv

Több jelentős közéleti, szakmapolitikai tisztséget töltött be. 1991-1997 között, két cikluson át az akkor már Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar dékánja volt. Dékánága alatt végzett az első ötödéves évfolyam, 1993-ban pedig megindulhatott a karon a PhD doktori képzés. 1995-ben kezdeményezésére létrehozták a Gyógyszeranalitikai Intézetet. 1992-ben ugyancsak az ő kezdeményezésével jött létre a Kar életében a mai napig meghatározó szerepet betöltő „Szegedi Gyógyszerészképzés Fejlesztéséért Alapítvány”. Ebben, mint dékánnak, és, mint alapító tagnak, jelentős szerepe volt. A beérkezett pénzből kari tantermeket újítottak fel, oktatási segédeszközöket szereztek be. Második dékáni periódusa vége felé, 1997-ben angol nyelvű szakfordító képzés indult, ami másoddiplomát adott gyógyszerészhallgatóknak.

Szakmai és közéleti tevékenységét számos kitüntetéssel ismerték el: Érdemes Gyógyszerész (1975), Kiváló Gyógyszerész (1985), Kazay Endre Emlékérem (1997, MGYT), Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1998-2002), Szent-Györgyi Albert díj (2002), Bruckner Győző díj (2002), Schulek Emlékérem (2002), Pro Homine Nobile Pharmaciae (2004, MGYK), Életműdíj (2004, MOSZ), Magyar Köztársasági Érdemrend Kiskeresztje (1997) és Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztje. Hallgatói is ismételten elismerték oktatói képességeit a III. évfolyam Legjobb Oktatója (2001, 2005), Best Lecturer, Best Practical Teacher díjakkal.



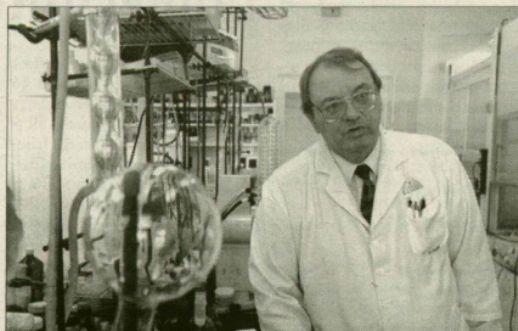
Gyógyszerészavatás dékánként, 1996-ban

Stájer Géza professzor Szent-Györgyi Albert-díjat kapott

Nincs gyógyszer mellékhatás nélkül

– A kutatók és a gyógyszergyártók egyre tökéletesebb készítményeket próbálnak előállítani, anélkül hogy az ideális hatását valaha is elérnék – mondja dr. Stájer Géza professzor, aki a Szegei Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán maga is gyógyszerkutatással foglalkozik. Nemzetközileg is elismert iskolateremtő munkájáért Szent-Györgyi Albert-díjat kapott.

– Több mint négy évtizede dolgozik a gyógyszerkémiai intézetben. Ez nagy kitartásra és türelemre vall...



NÉVJEGY

Dr. Stájer Géza 1936-ban született. A Szegei Tanítóképző Intézetben tett érettségi követően a Szegei Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán folytatta tanulmányait, ahol 1959-ben kitüntetéses oklevelet szerzett. Rövid ideig gyógyszerész volt Somogy megyében, majd 1960-ban gyakornokként felvették a szegei gyógyszerészkamra abba az intézetébe, ahol jelenleg is dolgozik. 1990-ben nevezték ki egy-

kulát találjon, amelyet fejlesztésre kiválasztanak.

– A kutatás mellett persze tanít is, s a mostani kitüntetés részben éppen ennek a munkának a jutalma. A hallgatóktól is kapott már elismerést?

– Nagyon büszke vagyok arra, hogy az elmúlt tanévben a diákok engem választottak a harmadévi legjobbjának. Az egyetem azonban nemcsak a hallgatókat, hanem továbbképzéseken és a szakképzésben gyógyszerészkollégáimat is tanítom. Számos szakmapolitikai cikket írtam, amelyekre sokan hivatkoznak.

2002-es Délmagyarország cikk a Szent-Györgyi Albert-díj odaítéléséről

Túl a tudományos munkásságon és szakmai eredményeken mi, akik ismertük őt, nagyrabecsüléssel, tisztelettel és szeretettel gondolunk vissza életbölcességére, jóízű anekdotáira is. A munkaszeretet, a kémiai kutatás és a gyógyszerész szakma iránti mélyesélyes elkötelezettsége mellett jutott ideje mindig pihenésként mindenki által ismert fő hobbijára a horgászatra is. Két lánya közül Ildikó német nyelvi végzettséggel nemzetközi szervezőmunkát végez, Anette lánya fogorvosként vesz részt a Szegei Egyetem oktató munkájában, a Fogorvostudományi Karon tanszékvezető egyetemi docens. Három fiú unokája, Máté, Ákos és Bálint, utóbbi a Szegei Tudós Akadémia Szent-Györgyi programjának hallgatója.

2006-ban vonult nyugdíjba, de emeritus professzorként még évekig aktív résztvevője volt a kari életnek. 2015. október 24-én hosszantartó, méltósággal viselt súlyos betegség következtében hunyt el.



Stájer Géza utolsó megjelent írása

Válogatott közlemények

1. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G. *Synthesis* **1984**, 345–346.
<https://doi.org/10.1055/s-1984-30839>
2. Stájer, G.; Mód, L.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1984**, 40 (12), 2385–2393.
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(84\)80022-8](https://doi.org/10.1016/0040-4020(84)80022-8)
3. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21 (5), 1373–1376.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570210526>
4. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Friepong-Manso, S.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1990**, 46 (19), 6859–6868.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87873-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87873-X)
5. Stájer, G.; Szőke-Molnár, Z.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1990**, 46 (6), 1943–1950.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89762-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89762-3)
6. Stájer, G.; Csende, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Heterocycles* **1994**, 37 (2), 883.
<https://doi.org/10.3987/COM-93-S80>
7. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Csende, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **1996**, 377 (2), 101–104.
[https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)09130-0](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)09130-0)
8. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Bernáth, G.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **1997**, 415 (1–2), 29–36.
[https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(97\)00092-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(97)00092-6)
9. Virág, M.; Günther, G.; Böcskei, Z.; Sohár, P.; Bernáth, G.; Stájer, G. *J. Mol. Struct.* **1998**, 440 (1–3), 147–154.
[https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(97\)00235-4](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(97)00235-4)
10. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Sohár, P.; Szűnyog, J.; Bernáth, G. *Synthesis* **1998**, 718–720.
<https://doi.org/10.1055/s-1998-2068>
11. Sohár, P.; Miklós, F.; Csámpai, A.; Stájer, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 5, 558–564.
<https://doi.org/10.1039/b005008n>
12. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1318–1322.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200300604>
13. Stájer, G.; Miklós, F.; Kanizsai, I.; Csende, F.; Sillanpää, R.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3701–3706.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200400247>
14. Sohár, P.; Csámpai, A.; Magyarfalvi, G.; Szabó, A. E.; Stájer, G. *Monatsh. Chem.* **2004**, 135 (12), 1519–1527.
<https://doi.org/10.1007/s00706-004-0190-x>

15. Stájer, G.; Csende, F. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9* (13), 1277–1286.
<https://doi.org/10.2174/1385272054863952>
16. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Túrós, G.; Sohár, P.; Sillanpää, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4154–4161.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200500155>
17. Stájer, G.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Heterocycles* **2007**, *71* (6), 1315.
<https://doi.org/10.3987/COM-07-11018>
18. Pihlaja, K.; Martiskainen, O.; Stájer, G. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21* (5), 653–660.
<https://doi.org/10.1002/rcm.2880>
19. Kanizsai, I.; Miklós, F.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R.; Stájer, G. *J. Mol. Struct.* **2007**, *831* (1–3), 37–45.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.07.019>
20. Csende, F.; Miklós, F.; Stájer, G. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16* (8), 1005–1050.
<https://doi.org/10.2174/138527212800194683>
21. Stájer, G. *A kígyó metamorfózisa*; Magyar Gyógyszerészeti Társaság: Budapest, 2002.
22. Stájer, G. *Méregtől a gyógyszerig*; Galenus Kiadó: Budapest, 2004.
23. Stájer, G. *Tanársegéd voltam a földszinten, hatvan éves a Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet*; JATEPress: Szeged, 2007.
24. Stájer, G. *Fehérköpenyesek a gyógykémről*; JATEPress: Szeged, 2009.
25. Stájer, G. *Harmadik kísérlet*; JATEPress: Szeged, 2011.
26. Stájer, G. *...majdnem a krétában maradt*; Szeged, 2014.

In memoriam professor Géza Stájer (1936-2015)

Prof. Dr. Géza Stájer was born on March 26, 1936, in Szeged. He began his university studies in Szeged in 1954, at the Faculty of Pharmacy of the Medical University of Szeged and obtained a pharmacy diploma in 1959. He began his career as a substitute pharmacist in pharmacies in Somogy County, but in 1960 he was invited to the Institute of Pharmaceutical Chemistry in Szeged by Prof. Dr. Dénes Kőszegi. In 1964, he obtained a doctorate in pharmacy. He was appointed teaching assistant in 1961, assistant professor in 1971, associate professor in 1976, and full professor in 1990. In 1975, he obtained a candidate for a chemical science degree, and in 1989, a DSc degree in chemical sciences.

At the end of the 1970s, the research direction of the Institute of Pharmaceutical Chemistry shifted towards organic synthetic chemistry. His first research field was synthetic organosulfur chemistry, but he also dealt with pharmaceutical analysis, which was also the Institute's main research profile in the first phase of his career. However, Professor Stájer carried out his research in this field with excellent sense and talent too, which is clearly indicated by just eight years later, in 1987, he submitted his academic doctoral thesis entitled „Preparation, spatial structure and cycloaddition and cycloversion transformation of condensed saturated 1,3-heterocycles”. Under his supervision, 11 doctoral students obtained their doctorate degrees.

Professor Stájer published more than 180 scientific papers in English or German in international journals and co-authored more than 170 scientific lectures, mostly held abroad. More than 100 of his pharmaceutical policy and popular scientific writings, including numerous articles on further education, have been published.

He maintained excellent domestic and international relations. His co-authorship and friendly relationship with academician Prof.

Dr. Pál Sohár should be highlighted among the domestic ones, while among the foreigners, he maintained a similarly friendly and collegial relationship with Prof. Dr. Kalevi Pihlaja from the University of Turku from Finland.

He also often shone his writing talent, his books with a unique tone without the need for completeness: Third attempt; I was a teaching assistant downstairs; From poison to medicine; The Metamorphosis of the Serpent.

He held several important public and professional functions. Between 1991 and 1997, for two terms, he worked as the dean of the Faculty of Pharmacy at Szent-Györgyi Albert Medical University.

His professional and public activities were recognized with numerous awards: Merited Pharmacist (1975), Outstanding Pharmacist (1985), Endre Kazay Memorial (1997, MGYT), Széchenyi Professorial Scholarship (1998-2002), Szent-Györgyi Albert Award (2002), Győző Bruckner prize (2002), Schulek Memorial Medal (2002), Pro Homine Nobile Pharmaciae (2004, MGYK), Lifetime Achievement Award (2004, MOSZ).

But in addition to his scientific work and professional results, we who knew him fondly think back on his life wisdom and anecdotes. In addition to his love of work, his deep commitment to chemical research and the profession of a pharmacist, he always had time for his main hobby, fishing, known to everyone as a way of relaxation.

He retired in 2006, but as an professor emeritus, he was an active participant in Faculty life for many years. On October 24, 2015, he died caused by a long-lasting, serious illness.

Homogén katalízis, a szintetikus kémiai kutatások nagy hatékonyságú eszköze*

KOLLÁR László^{a,b**}

^{a)}Pécsi Tudományegyetem TTK, Kémiai Intézet, Szervetlen Kémiai Tanszék és ELKH-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

^{b)}Szentágotthai János Kutatóközpont, Zöldkémiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.

Tisztelt Osztályelnök Úr! Tisztelt Akadémikus Hölgyek és Urak! Kedves Kollégáim! Hölgyeim és Uraim!

Mielőtt a szakmai részletekről egyetlen szót ejtenék, szeretnék megemlékezni a homogén katalitikus és fémorganikus kutatások két kiváló, világszerte ismert, közelmúltban elhunyt kutatójáról, Markó Lászlóról és Horváth István Tamásról (1. ábra). Székfoglaló előadásomat akadémikus-társaink emlékének ajánlom.



Markó László
1928 – 2022



Horváth István Tamás
1953 – 2022

1. ábra. A homogén katalitikus kutatások területén dolgozó, közelmúltban elhunyt akadémikusaink

Pécsi kémikusként szinte kötelezőnek érzem, hogy két kiváló elődünkről, Zechmeister Lászlóról és Cholnoky Lászlóról is szóljak (2. ábra). Idén tavasszal egy Deli József professzor által szervezett konferencia keretében emlékeztünk meg Zechmeister halálának 50. évfordulójáról. Az évszámokból az is kitűnik, hogy 55 év elteltével választott ismét pécsi kémikusokat – Felinger Attilát és jómagamat – a Kémiai Tudományok Osztálya tagjainak sorába. Életművüket, eredményeiket ismerve biztosan érthető, miért torokszorító érzés e kiválóságok nyomdokaiba lépni.



Zechmeister László
1889 – 1972



Cholnoky László
1899 – 1967

2. ábra Pécsi kémikus akadémikusok

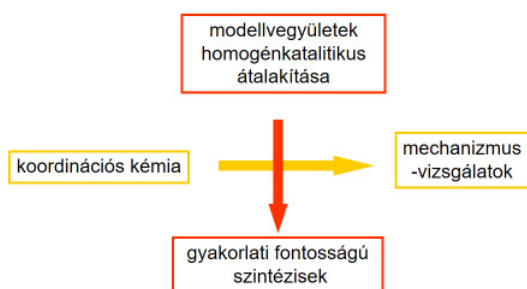
Ezen a ponton szeretnék köszönetet mondani az Osztály mindazon tagjainak, akik jelöltek a rendes tagok sorába, majd nagy többséggel támogattak. Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akiknek köszönhetően megismerhettem az Osztály munkáját és tartalmas 6 évet tölthettem el levelező tagként.

Székfoglaló előadásomban – a levelező tagsági székfoglaló előadásomat¹ is áttekintve – az átmenetifém-kompleksek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus reakciók térhódításáról, szintetikus kémiai fontosságáról szeretnék szólni. Míg korábban elsősorban a katalitikus aktivitással bíró átmenetifémek (palládium, platina) komplexeinek szerkezetvizsgálatával, a koordinációs szférában lejátszódó elemi reakciókkal, egyszerű modell-szubsztrátumokkal végzett katalitikus reakciók szerkezet–reaktivitás, szerkezet–kemo-, regio- és enantioszelektivitás összefüggéseivel foglalkoztam, ezúttal e reakciók szintetikus jelentőségére helyezem a hangsúlyt. Jelen előadásomban döntően a szupramolekuláris kémia egyik ígéretes vegyületsaládjára, a 2-metilrezorcinnól felépíthető kavítandokra koncentrálok. Ezen alapváz funkcionálizálása, új szerkezeti elemek kiépítése kapcsán kívánom bemutatni a homogén katalízis hatékonyságát (3. ábra). (A továbbiakban a „homogén katalízis”

* A 2022. szeptember 13-án elhangzott akadémiai székfoglaló szerkesztett változata.

** Tel.: +36 72 503 600 / 24153, e-mail: kollar@gamma.ttk.pte.hu

kifejezést szűkebb értelemben, az átmenetifém-komplekek által katalizált reakciókra, a szubsztrátumot és katalizátort azonos fázisban tartalmazó rendszerekre használok.)



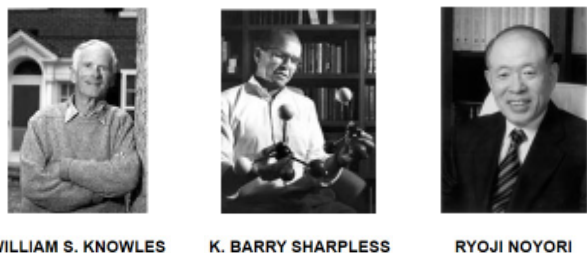
3. ábra A homogén katalitikus kutatások különböző aspektusai

Előjáróban, a kutatási terület csúcsteljesítményein (számos Nobel-díjasának eredményein) keresztül abból szeretnék ízelítőt adni, hogy a különböző homogén katalitikus reakciók – a hidrokarbonilezésektől a keresztkapcsolási reakciókon át a gyűrűzárásokig – milyen nagy mértékben bővítették a szintetikus kémikus eszköztárát. Ma már e reakciókat senki sem tekinti csupán valamiféle intellektuális játéknak, mint az pályám elején gyakran megtörtént. Az átmenetifémek koordinációs kémiájának – és különösen az átmenetifém-organikus vegyületek tulajdonságainak – alaposabb megismerése, a kezdeti félelmek legyőzése olyan csodálatos reakciókkal ajándékozott meg bennünket, amelyek a legváltozatosabb termék-családok szintézisében is megkerülhetetlenek.^{2,3}

Az átmenetifémek foszfinligandumokkal stabilizált komplexeinek vizsgálatában kulcsszerepe volt G. Wilkinsonnak, aki 1973-ban Fischerrel megosztva – és ez a tény talán kevésbé ismert – a szendvicskomplekek vizsgálatáért kapott Nobel-díjat.⁴ A róla elnevezett $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ („wilkinsoni”) komplex⁵ a hidrogénezési, dehidrogénezési, karbonilezési reakciók fontos katalizátor-prekurzora.

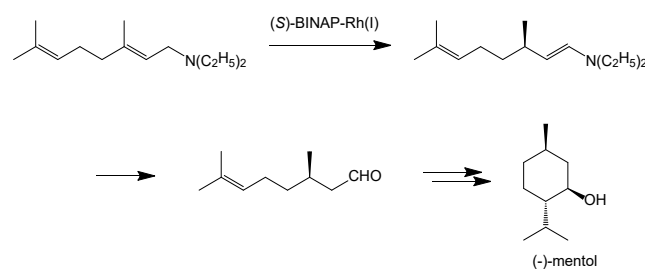
Az a felismerés, hogy a királis, optikailag aktív ligandumokkal módosított átmenetifém-komplekek alkalmasak a királis információ prokirális szubsztrátumokra történő átvitelére, a 60-as évektől egyre erőteljesebben jelezte az enantioszelektív homogén katalitikus reakciók fontosságát.

E terület jeles kutatói közül hármát (Knowles, Noyori, Sharpless) 2001-ben tüntettek ki Nobel-díjjal⁶ (4. ábra).



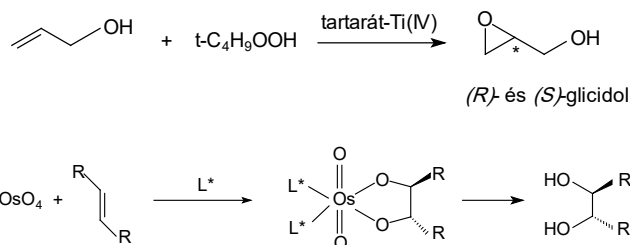
4. ábra. Kémiai Nobel-díj, 2001.

A Noyori-csoportban kifejlesztett, axiális kiralitáselemet tartalmazó BINAP ligandum-család számos aszimmetrikus átalakításban alkalmazható sikeresen. Az egyik legjelentősebb „tankönyvi” példa a Takasago International Co. cégnél allilaminok átalakítására kifejlesztett reakció, a geranilaminok (pl. az ábrán feltüntetett *N,N*-diethyl-geranilamin) enantioszelektív izomerizációja, amely a több ezer tonna/év mennyiségben előállított (-)-mentol szintézisének kulcslépése (5. ábra).⁷



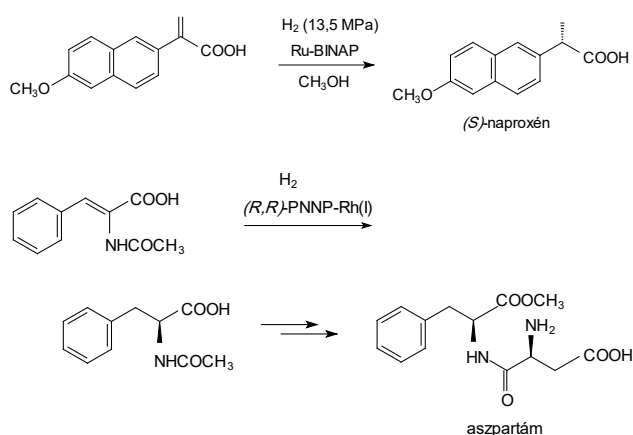
5. ábra. Jellemző enantioszelektív reakciók a 2001-ben kitüntetett kutatók eredményeiből I. (enantioszelektív izomerizáció).

Mind az enantioszelektív epoxidálás, mind a dihidroxilálás széles körben alkalmazott reakció egyszerű királis építőelemek és bonyolultabb szerkezetű, gyakorlati fontosságú termékek előállításában.⁸ A dihidroxilálási reakcióban alkalmazott mérgező ozmium-tetraoxid kiváltása a zöldkémia alapelvei által megkövetelt komoly kihívás (6. ábra).⁹



6. ábra. Jellemző enantioszelektív reakciók a 2001-ben kitüntetett kutatók eredményeiből II. (enantioszelektív epoxidálás, dihidroxilálás).

A szén-szén kettőskötést tartalmazó prokirális funkcionális aril-alkének aszimmetrikus hidrogénezése megoldást jelenthet sok farmakológiai fontosságú vegyület előállítására. A 2-aril-akrilsavak (vagy azok származékainak) aszimmetrikus hidrogénezése révén 2-aril-propionsav származékokhoz (nem-szteroidális gyulladásgátló hatású szerkekhez, például az ábrán látható naproxénhez) juthatunk.¹⁰ Az α -amino-fahéjsav származékok (vagy gyakrabban az α -acetamido-fahéjsav származékok) enantioszelektív hidrogénezése olyan gyakorlati fontosságú vegyületek szintézisének alaplépése, mint az édesítőszerként ismert aszpartám vagy a Parkinson-kór kezelésében használt levodopa, mely az enantioszelektív szintézisek ipari alkalmazásának (Monsanto) első példája (7. ábra).¹¹



Régóta ismert, hogy a molibdén-, wolfrám- és ruténium-komplexek katalizálják az alkének metatézis reakcióját. Abban, hogy az alkén-metatézisről ma már mint szintetikus fontosságú reakció-családról beszélhetünk, meghatározó szerepe van a kémiai Nobel-díj 2005. évi kitüntetettjeinek (8. ábra).¹²



Y. Chauvin

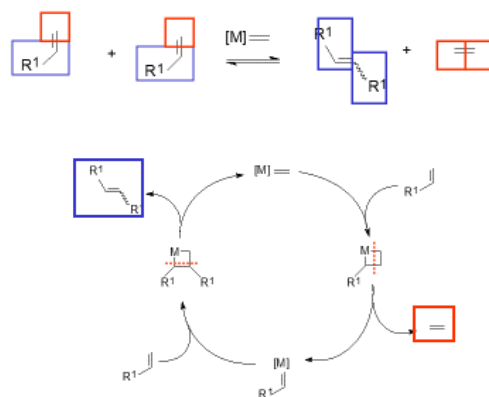
R. H. Grubbs

R. R. Schrock

8. **ábra.** Kémiai Nobel-díj, 2005

A Grubbs és Schrock nevéhez köthető jellemző katalizátor-prekurzorok és újabb generációs származékaik viszonylag jól ismertek.^{13,14} A reakció mechanizmusának felderítésében meghatározó szerepet játszott Chauvin, aki a metallaciklobután katalitikus intermedier fontosságának felismerésével, a reakció mechanizmusának (Chauvin-mechanizmus) felderítésével utat nyitott a különböző típusú metatézis reakciók értelmezéséhez.¹⁵

Az alábbi katalitikus ciklusban a legegyszerűbb metatézis reakció, a kereszt-metatézis (CM) legfontosabb lépéseit mutatom be. A kulcs lépés az átmentifém-karbén komplex és az 'egyik' alkén (2+2) típusú, metallaciklobutánt eredményező cikloaddíciós reakciója, melynek (2+2) típusú cikloeliminációs reakcióban történő bomlása kétirányú lehet: a) visszkapjuk a kiindulási karbén és alként, b) a termékkepző lépésben keletkezik az egyik alkén céltermék és a reakciót továbbvívó karbénkomplex. Utóbbi a 'másik' alkénnel reagál és megismétlődnek a fenti lépések, melynek eredménye a másik alkén céltermék (9. ábra).

9. **ábra.** Az alkén-metatézis egyszerűsített katalitikus ciklusa

A szén-szén kötések kialakításában ma már megkerülhetetlenek azok a széles körben, szinte minden szintetikus kémikus által használt reakciók, amelyek felfedezéséért a 2010. évi kémiai Nobel-díjat ítelték oda (10. ábra).¹⁶



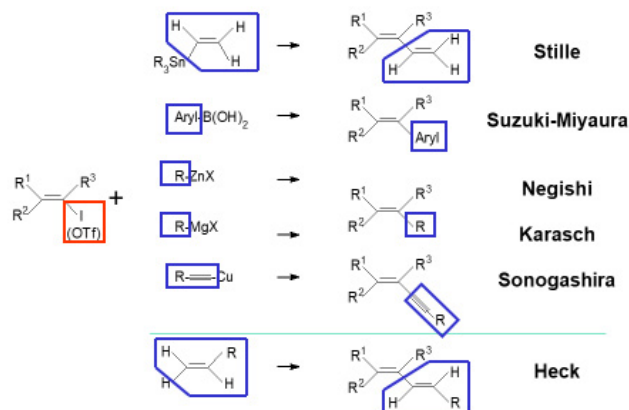
Richard F. Heck

Ei-ichi Negishi

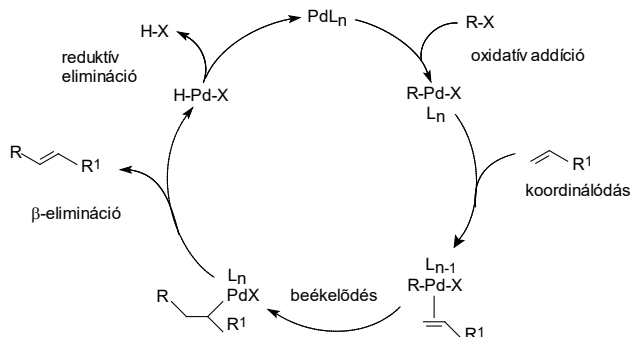
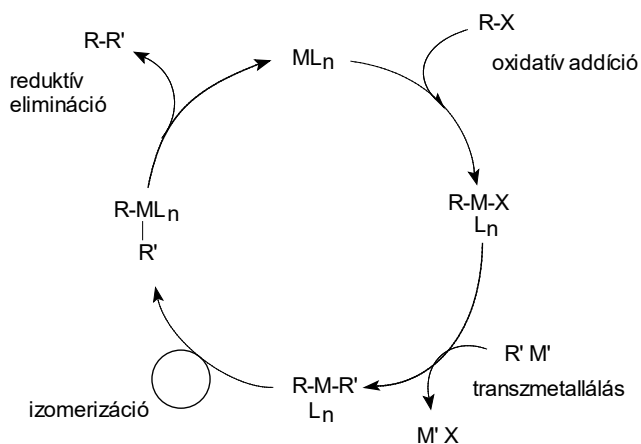
Akira Suzuki

10. **ábra.** Kémiai Nobel-díj, 2010

A névvel jelölt keresztkapcsolási reakciók listája további nevekkel is bővíthető, de a legfontosabbak a 11. ábrán láthatók. A reakció szubsztrátuma leggyakrabban jódvagy brómaromás vegyület, vagy ennek aril-szulfonát analógja (leggyakrabban a fenol-számazék triflát észtere). Hasonlóképpen sikeresen alkalmazhatók szubsztrátumként a jódalkén származékok vagy az enol-triflát analógok. A kapcsolókomponens valamilyen fémorganikus (félfém-organikus) vegyület.

11. **ábra.** Keresztkapcsolási reakciók

A reakciók egyszerűsített katalitikus ciklusát vizsgálva is kitűnik, hogy a Heck-reakció – bár a termék szerkezetét illetően nem látunk lényeges különbséget – nem illeszkedik a többi reakció sorába. A Heck-reakciót kivéve minden esetben megtalálható az oxidatív addíciót követő transzmetallálás (és a két szerves ligandumot tartalmazó komplex *transz-cisz* izomerizációja), ezzel szemben a Heck-reakcióban alkén-beékelődés figyelhető meg. Míg a reakciók döntő többségénél a termékképző lépés a redukzív elimináció, a Heck reakciónál β -hidrid elimináció figyelhető meg (12. ábra).¹⁷

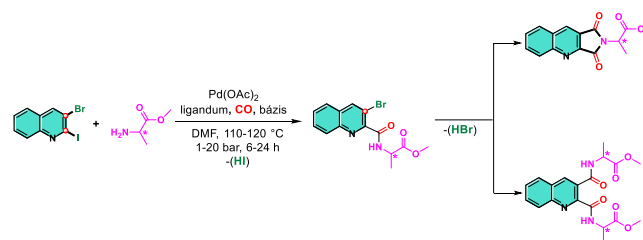


12. ábra. A keresztkecselési reakciók egyszerűsített katalitikus ciklusa

A fenti hosszú, homogén katalitikus reakciók bemutatására szolgáló bevezető legfőbb oka az, hogy előadásomban egy, a szupramolekulák vegyületsaládjába tartozó alapváz felépítését mutatom be. E viszonylag bonyolult, újszerű struktúrák kialakításában (az alapváz funkcionálásában) alapvető fontosságúak – a hagyományos, gyakorlatilag teljes átalakulást lehetővé tevő reakciók mellett – az utóbbi évtizedekben kifejlesztett átmenetifém-komplexek által katalizált nagy szelektivitású reakciók.

A kavitand alapváz funkcionálásában elért eredmények bemutatása előtt még egy reakciót meg kell említenem, amely a kiválasztott alapváz átalakításában kulcsszerepet játszik. A karbonilezési reakciók talán leghatékonyabban alkalmazható típusa az aminok mint *N*-nukleofilek jelenlétében lejátszódó aminokarbonilezés. E reakciót egy éppen publikálás alatt levő új eredményünkkel, a 2-jód-3-bróm-kinolin amino-karbonilezésén keresztül mutatom be (13. ábra).¹⁸

Ezen szubsztrátum aminokarbonilezése lehetőséget nyújt az aril-halogenidek átalakításának több szempontból történő elemzésére. a) A gyűrűben levő nitrogénhez képest *orto* helyzetben található jód-szubsztituens esetében nem figyelhető meg kettős CO beékelődés, azaz 2-ketoamid képződése (miként az egyszerű jódaromásoknál általánosan megfigyelhető), ily módon az amidot kaphatjuk nagy kemoselektivitással. b) Egyértelműen látható a jódaromás és a brómaromás funkciós csoport nagy reaktivitás-különbsége: a 3-amid csak a 2-amid származékából, konzekutív reakcióban képződik. c) Primer aminokkal végzett aminokarbonilezés esetén a 2-amid NH csoportja nukleofilként viselkedik és a 3-acil intermediérral intramolekuláris reakcióban imidet ad.

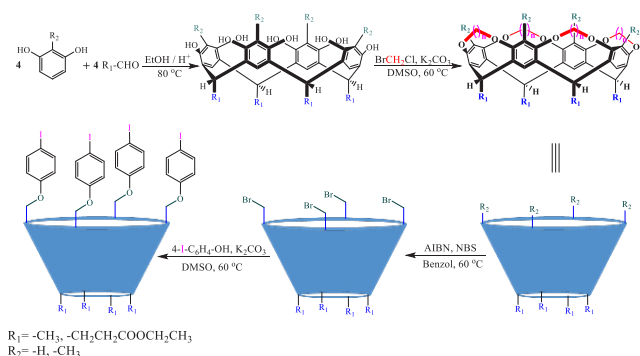


13. ábra. A 2-jód-3-bróm-kinolin aminokarbonilezése

A reakció három termékének (2-amid-3-jód, 2,3-diamid, imid) képződése jól magyarázható a 14. ábrán látható három, egymáshoz illeszkedő katalitikus ciklussal. A Ciklus-1-ben megadott lépésekkel (jódaromás oxidatív addíciója, CO beékelődés, amin aktiválása amid ligandum formában, majd az acil-amid komplexből a termék redukzív eliminációja) egyszerűen értelmezhető a monokarbonsavamid képződése. A Ciklus-3 hasonló lépésein keresztül megtörténik a brómaromás funkciós csoport aminokarbonilezése, tehát az 1,2-diamid képződése.

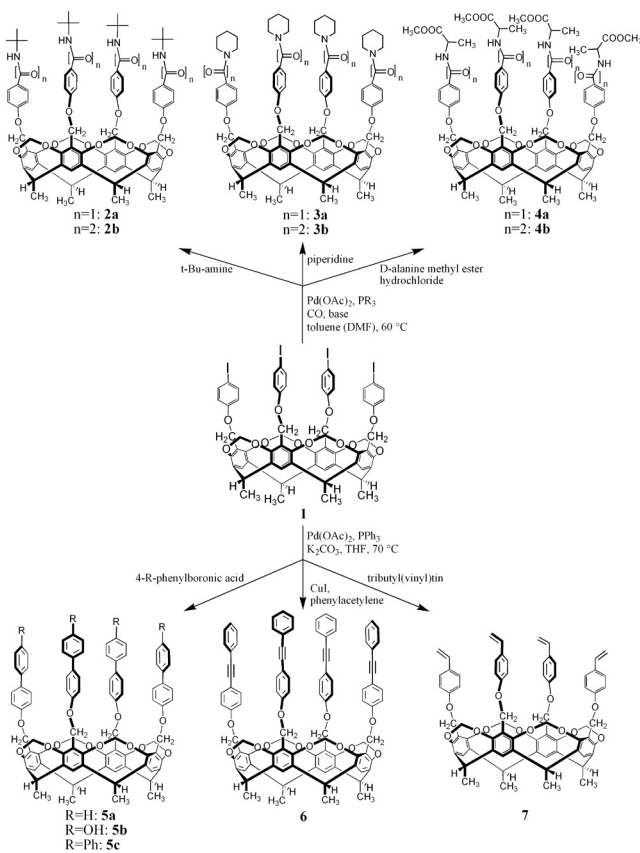
A Ciklus-2 következő lépéseivel értelmezhető az imid képződése: a Ciklus-3 lépései között már említett oxidatív addíció terméke (G) a szén-monoxid Pd-aril kötésbe történő beékelődése után acil-komplexet ad (H), amely nemcsak a hozzáadott aminnal, hanem – intramolekuláris reakcióban – a szomszédos helyzetben levő szekunder amid NH csoportjával is reagálhat (I), melyből redukzív eliminációval keletkezik az imid (J) termék.

(valamivel pontosabb elnevezéssel tetrakis(4-jód-fenoxi) származék) nyilvánvalóan palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók tömegének alkalmazását, változatos szintetikus felhasználását teszi lehetővé (16. ábra).



16. ábra. A kavitand alapváz kialakítása és a 4-jód-fenoxi „emelet” ráépítése

A négy jódaromás szerkezeti elem – a várakozásnak megfelelően – kitűnő reaktivitást mutat különböző primer és szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési, Stille- és Sonogashira-kapcsolási reakciókban (17. ábra).²⁰

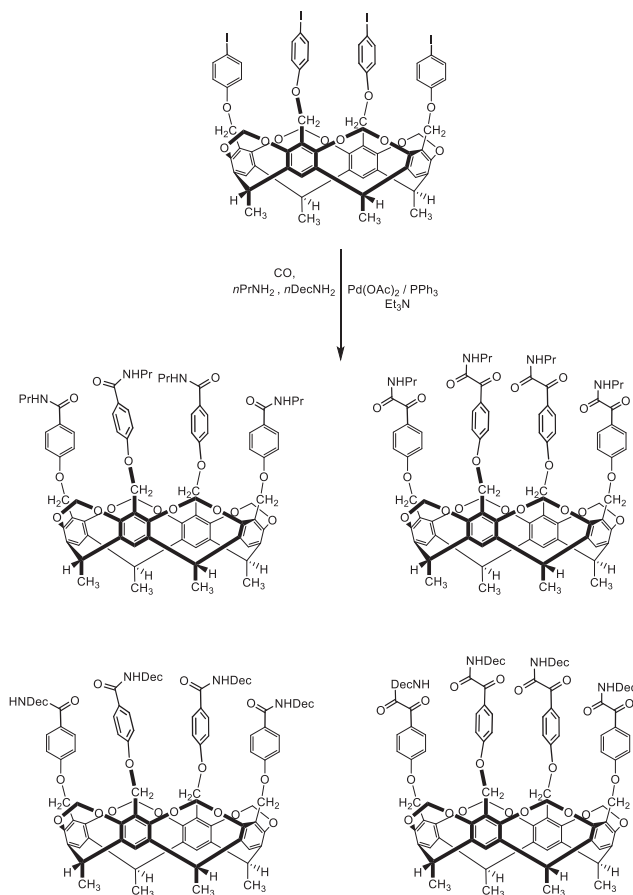


17. ábra. A tetraiod-kavitand aminokarbonilezése és keresztkapcsolási reakciói.

Meglepetésként szolgált, hogy két különböző amin egyidejű alkalmazásával olyan tetraamidok és tetrakis(2-oxoamidok) keletkeztek, amelyekben kizárólag az egyik amin szerepelt (18. ábra). (A mindkét aminot tartalmazó kavitan-dok mennyisége az NMR kimutathatósági határ alatt marad, biztosan kevesebb, mint 3%.)

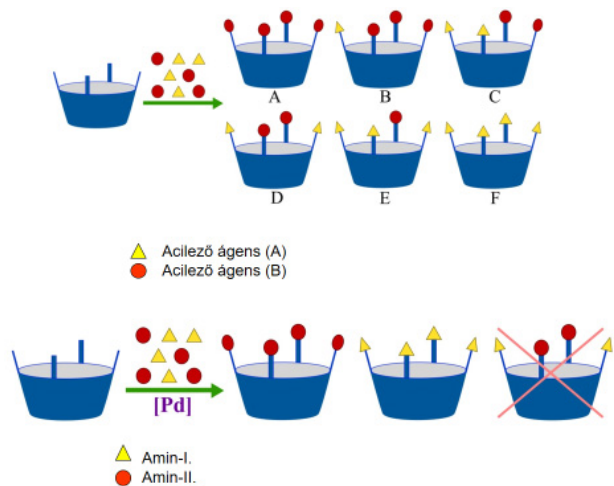
A nagyfokú szelektivitás akkor is megfigyelhető, ha az aminok szerkezete hasonló (pl. két alifás amin egyidejű alkalmazása mellett, továbbá az amin nukleofilek a sztöchiometria által megkívánt mennyiségben (vagy csupán minimális mértékben afölött) található a reakcióelegyben. Megjegyzést érdemel, hogy az ^1H és ^{13}C NMR mind a reakcióelegy összetételének megállapításánál, mind a szerkezetek azonosításában alapvető fontosságúnak bizonyult. A szimmetrikus, négy azonos kart tartalmazó származékok spektruma hihetetlenül egyszerű, ugyanakkor a szimmetria minimális megbomlása mind a felső perem láncaihoz rendelhető jelek, mind az alapvázhoz rendelhető jelek tartományában azonnal szembetűnő.

A nagyfokú tetraszelektivitás tehát két formában is megnyilvánul: a) vagy négy amid (egy-egy szén-monoxid beékelődés a négy jódaromás esetében), vagy négy ketoamid (két-két szén-monoxid beékelődés) funkciós csoport található a felső peremen, b) egy kavitand molekulán belül mindig azonos aminok találhatók.²¹



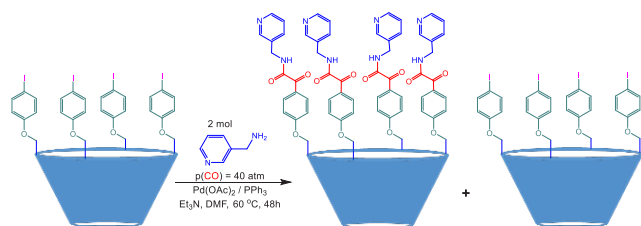
18. ábra. A 4-jód-fenil-kavitand aminokarbonilezése két amin nukleofil jelenlétében.

A 19. ábrán a hagyományos (pl. acilezés, észterhidrolízis) és a palládium-katalizált reakciók összehasonlítása látható: míg előző esetben bonyolult összetételű izomer-egyekek keresztül jutunk el a végtermékig, a katalitikus reakciók nagy tetra-szelektivitást mutatnak.



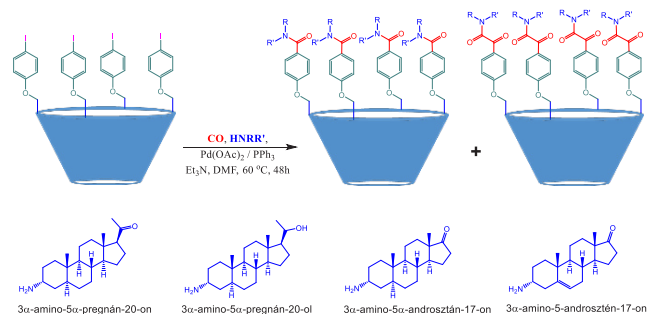
19. ábra. Kavítand alapvázon lejátszódó hagyományos (felső séma) és átmenetifém-katalizált (alsó séma) reakciók összehasonlítása.

A fentieket igazolja a következő, valószínűleg legmeglepőbb kísérleti eredmény is. Amennyiben a négy jódaromás szerkezeti elemet tartalmazó kavítandhoz a sztöchiometrikusnál kisebb mennyiségben adunk N-nukleofilt, a tetraamid származék mellett megfigyelhető a tetrajód-kavítand (kiindulási vegyület) jelenléte.^{22,23} Ily módon, ha a szükséges négy ekvivalens amin helyett mindössze két ekvivalens adunk, izolálható a tetraamid termék, a kiindulási tetrajód-származék közel fele visszanyerhető (20. ábra).



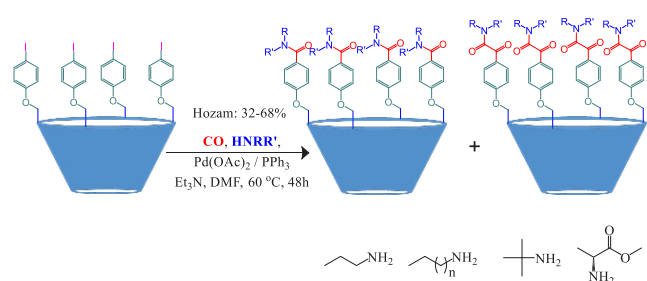
20. ábra. A kavítand alapváz aminokarbonilezése a sztöchiometrikusnál kisebb mennyiségű amin jelenlétében.

A királis vegyületek molekuláris felismerése felvetette királis felső perem kialakítását. Ennek egy lehetséges módja az aminosoprotot tartalmazó szteroidok mint nukleofilek alkalmazása aminokarbonilezési reakcióban. 3-Amino-androsztánok és 3-amino-pregnánok felhasználásával jó hozammal izoláltuk a megfelelő tetraamidot (21. ábra).²⁴



21. ábra. Aminoszteroidok mint N-nukleofilek alkalmazása tetrajód-kavítand aminokarbonilezési reakciójában

Négy különböző amin különböző párokban történő alkalmazásával kísérleti úton bizonyítottuk a nagy kemoszelektivitást, a nagyfokú intramolekuláris önszerveződést (22. ábra).²⁵

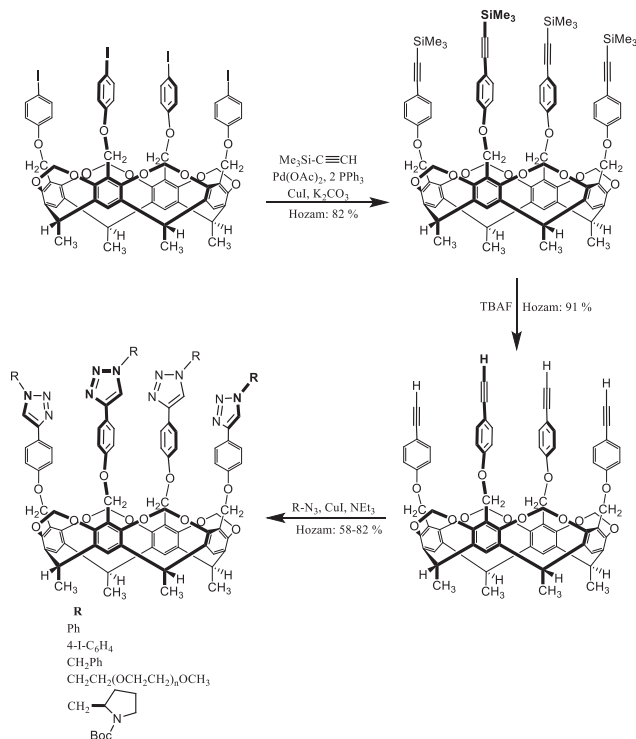


22. ábra. Önszerveződés tetrajód kavítand aminokarbonilezési reakciójában

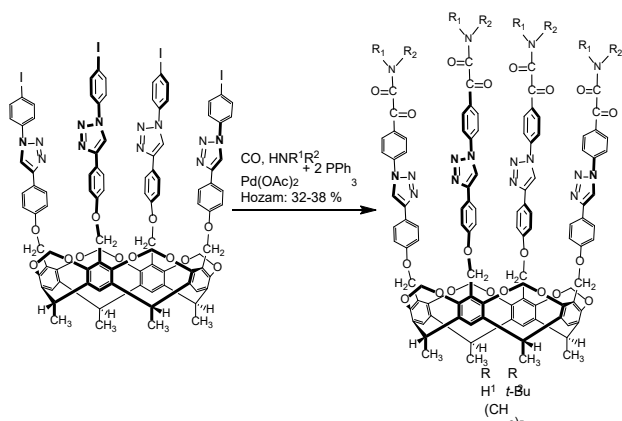
A tetrajód-kavítand etinil-trimetilszilánnal történő kapcsolása, majd a trimetilszilil védőcsoport eltávolítása után egy sokoldalúan használható tetraetinil kavítandhoz jutunk, melynek legegyszerűbb szintetikus felhasználása a rézkatalizált (3+2) típusú azid-alkin cikloaddíció (CuAAC).

A záró lépés reakciója, melyet egyszerűsége és gyorsasága miatt többnyire csak 'klikk reakcióként' emlegetünk, lehetővé teszi egyrészt a triazol-gyűrű feletti emeleten a vendégmolekula jellegének megfelelő elektronikus sajátosság és térigényű csoportok elhelyezését, másrészt – például megfelelő funkciós csoporttal rendelkező benzil- vagy fenilazid alkalmazásával – további, funkcionálisra (újabb 'emeletek' ráépítésére) alkalmas csoportok bevitelét.

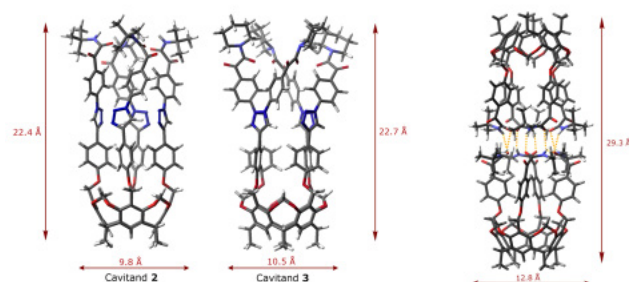
A kavítand fentiek szerint kialakított triazol-alapú második emelete a kvantumkémiai számítások és NMR vizsgálatok alapján is stabilis „zsákszerű” struktúrát képez (23. ábra).²⁶



A kavitand ürege tovább mélyíthető, ha azid komponensként 4-jód-fenilazidot használunk. Ily módon a kavitand negyedik emeletének kiépítése is lehetővé válik: nagy szén-monoxid nyomáson minden aril-jodid pozícióban két szén-monoxid molekula ékelődik be, lehetővé téve a tetra-kisz(2-oxoamid) felső perem kialakítását (24. ábra).²⁷



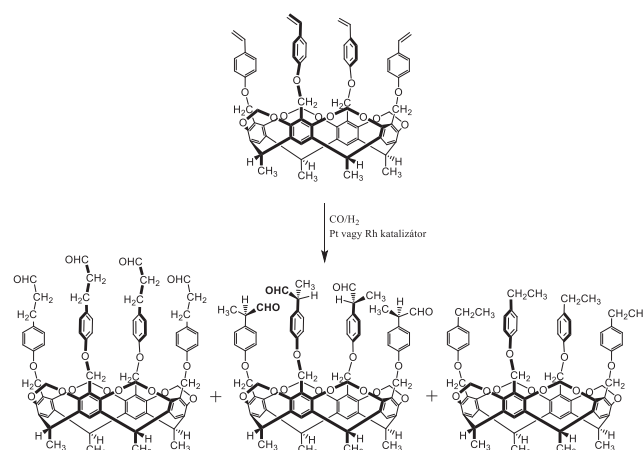
A fenti reakcióban nyert ketoamidok ismereteink szerint a leghosszabb mély üregű szupramolekulák (25. ábra).



25. ábra. Mély üregű kavitandok szerkezete (kvantumkémiai számítások)

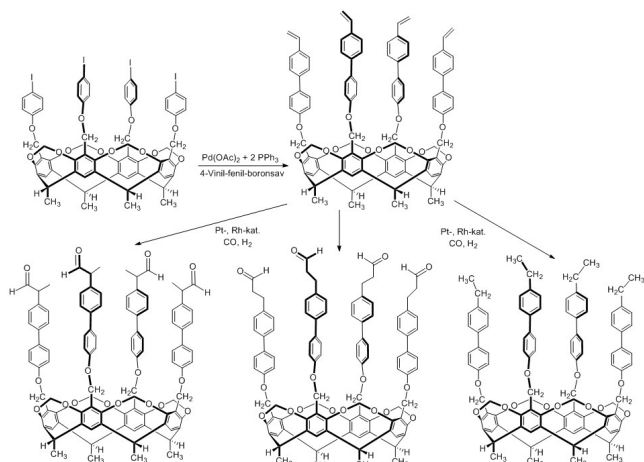
A korábban, a 17. ábrán már bemutatott, Stille-reakcióban kapott tetravinil-kavitand hidrofornilezési reakcióját vizsgáltuk ródium- és platina-tartalmú *in situ* katalizátorok alkalmazásával. Az eredmények értékeléséhez érdemes a vinilaromás hidrofornilezése során kapott kemo- és regio szelektivitás értékekhez fordulni.

Két aldehid termék sikerült jó hozammal izolálnunk: a 2-formiletil-szubsztituenseket tartalmazó (lineáris) regioizomert és az 1-formil-etil szubsztituenseket tartalmazó (elágazó) regioizomert (26. ábra). A reakció érdekessége, hogy nem találunk olyan („vegyes”) termékeket, amelyek a három szubsztituenst különböző arányban tartalmazzák, amint az a sztirol hidrofornilezése során nyert adatokból a valószínűségi számítás egyszerű eszközeivel számítható. A számított termelék eloszlások a reakciócentrumok független reakcióját feltételezik. A vegyes termékek teljes hiánya, a négy azonos szubsztituenst tartalmazó három termék arra utal, hogy a vinilaromás szerkezeti egységek nem függetlenül reagálnak, hanem működik egy önszerveződés, a négy reakciócentrum intramolekuláris „kommunikációja”.²⁸



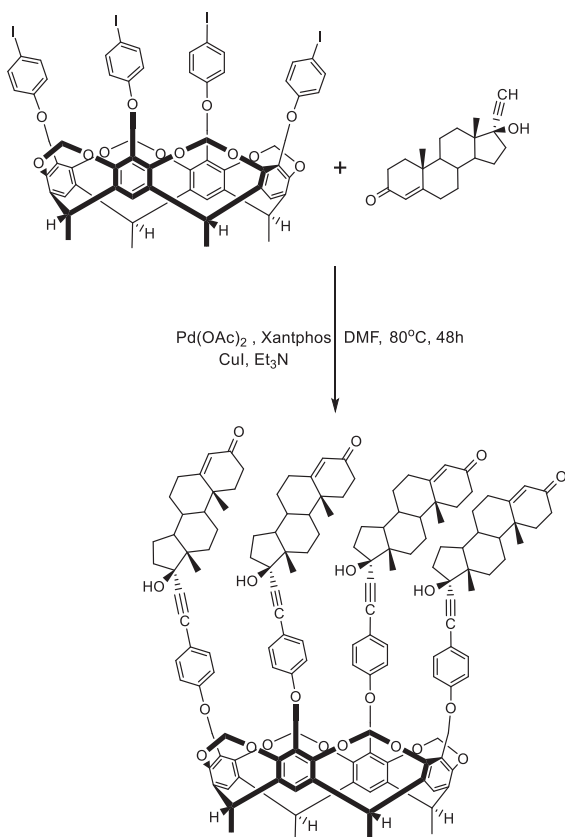
Bár a regio szelektivitás értékek valamelyest különböznek, hasonló jelenség figyelhető meg a további emeletekkel ellátott, a felső peremen vinilaromás szerkezeti elemeket tartalmazó kavitand esetében is (27. ábra). A korábbiaknak

megfelelően itt is három termék képződése figyelhető meg: a tetraetil-kavitand (hidrogénezett termék), a tetrakis(2-formiletil)-kavitand (lineáris formil regioizomer) és a tetrakis(1-formiletil)-kavitand (elágazó formil regioizomer).

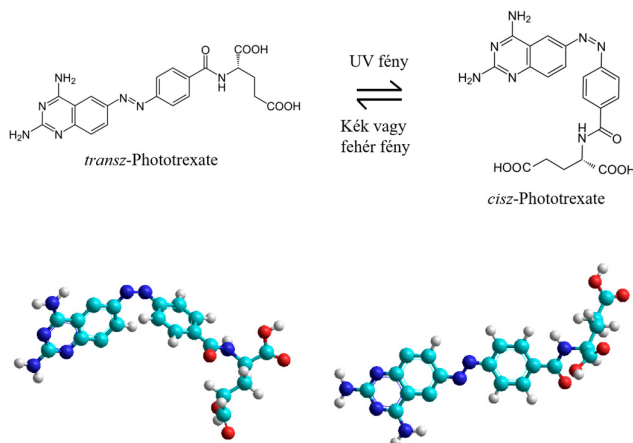


27. ábra. A négyemeletes („nyújtott”) tetravinil-kavitand hidroformilezése.

Szteroidokkal módosított királis felső perem kialakítására alkalmas reaktánsok az etinil-csoportot tartalmazó szteroidok (pl. a 17α -etinil-tesztoszteron, 17α -etinil-ösztadiol), melyek Sonogashira reakcióban jó hozammal kapcsolhatók a kavitand alapvázhoz (28. ábra).^{29,30}

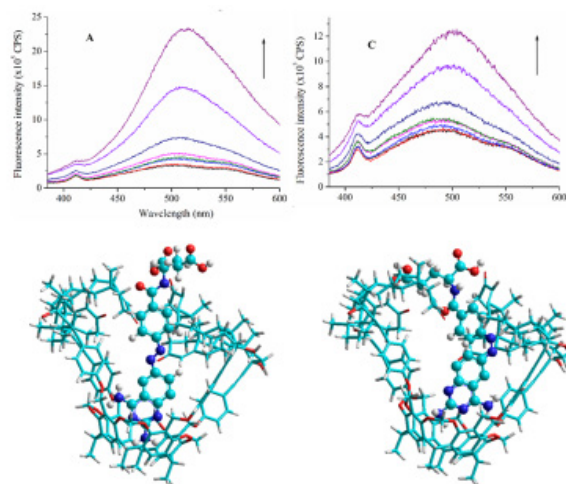


28. ábra. Királis felső perem kialakítása etinil-szteroid Sonogashira kapcsolási reakciójában



29. ábra. A fototrexát *cis/trans* izomerizációja.

A fenti kavitand gazda-vendég komplexképző sajátosságait farmakológiai fontosságú *cis*- és *transz*-fototrexáttal vizsgáltuk (29. ábra). Fotolumineszcenciás mérésekkel igazolható volt a két geometriai izomer 30. ábrán látható különböző típusú kötődése.



30. ábra. Fotolumineszcenciás vizsgálatok fototrexáttal mint vendég-molekulával.

A különböző célokra megfelelően tervezett kavitandokat széles körben alkalmaztuk: a tetra-ferrocenil-származékokat elektrokémiai vizsgálatokban,^{31,32} a karbonsavamidokat – többek között – hidroxikarbonsavakkal való kölcsönhatás kimutatására,³³ fémionok fluoreszcenciás viselkedésének leírására.³⁴

Köszönetnyilvánítás

Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akik kutatómunkám során támogattak. Elsőként annak a két nagyformátumú, iskolateremtő tudósnak szeretnék köszönetet mondani, akik elkötelezettségükkel, a kutatómunka iránti mérhetetlen alázatukkal példaként szolgálnak generációk számára. Markó László, a Veszprémi Vegyipari Egyetem és Piero

Pino, a zürichi ETH professzora szakmai pályám meghatározó tudósai.

Hálával és tisztelettel gondolok a Veszprémi Vegyipari Egyetem Szerves Kémia Tanszékének és az MTA Petrolkémiai Tanszéki Kutatócsoportjának minden munkatársára. Külön köszönettel tartozom a Heil Bálint kutatócsoportjában dolgozóknak, akik nagy türelemmel segítettek munkámat. Hasonlóképpen hálával és nosztalgiával gondolok az ETH-n, a Pino-csoportban eltöltött időszakra, a sok segítségére.

Éppen negyed századdal ezelőtt kerültem Pécsre, ahol ugyan végtelenül szerény anyagi alapokról indulva, de kiváló kollégákkal körülvéve lehetőségem nyílt önálló kutatócsoport felépítésére. Ebben meghatározó szerepe volt a két, velem egy időben a TTK Kémiai Intézetébe került professzornak, Nagy Gézának és Kilar Ferencnek. A szerencsével (és persze embertelenül sok munkával) megvalósult kutatási infrastruktúra-fejlesztésnek, valamint a Természettudományi Karon és az Általános Orvostudományi Karon dolgozó munkatársak széleskörű segítségének köszönhetően terveimet sikerült oly mértékben megvalósítani, amire valóban csak legmerészebb álmaimban gondolhattam.

Köszönetemet szeretném kifejezni minden kollégámnak, volt és jelenlegi hallgatónak, PhD hallgatónak, akikkel a bemutatott (és idő hiányában be nem mutatott) szakmai eredményeket sikerült elérnem. A legnagyobb köszönet azokat a kollégákat illeti, akik – többen már az akadémiai doktori címet is megszerezve – hosszú időn keresztül segítettek kutatómunkámat. Skodáné Földes Rita, Kégl Tamás, Kunsági-Máté Sándor, Csók Zsolt, Takács Attila, Pongrácz Péter nagyszerű szakmai munkája nélkül biztosan nem állhatnék Önök előtt.

Köszönöm Wölfling Jánosnak, Schneider Gyulának (SzTE) és Tuba Zoltánnak, Mahó Sándornak (Richter Gedeon Vegyészeti Gyár NyRt.), hogy a homogénkatalitikus reakciók hatékonyságát nemcsak modellvegyületeken, hanem farmakológiai fontosságú szteroidokon is megmutathattam. Keglevich György és munkatársai révén számos új foszfor-ligandum koordinációs és katalitikus kémiájával ismerkedhettem meg.

A külföldi együttműködők közül Mariette Pereira és Serafino Gladiali segítségét és barátságát emelném ki, amellyel nagyban hozzájárultak munkám sikeréhez.

Őszinte hálával tartozom középiskolám, a Kaposvári Táncsics Mihály Gimnázium tanárainak, különösképpen matematika-fizika tagozatos osztályunk osztályfőnökének, Gál Józsefnének és kémiatanáromnak, Szántó László tanár úrnak, aki legnagyobb öröömre személyesen is jelen van.

Végezetül köszönöm szüleimnek, testvéreimnek, és szűkebb családomnak, feleségemnek és fiaimnak, hogy mun-

kám minden percében élvezhettem támogatásukat és végtelen türelmüket.

Köszönöm a figyelmet!

Hivatkozások

1. Kollár, L. *Magy. Kém. Foly.* **2017**, *123*, 113–123. <https://doi.org/10.24100/MKF.2017.03.113>
2. Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L. *Szerves fémvegyületek kémiája*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
3. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320–1367. <https://doi.org/10.1002/anie.199013201>
4. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1973/summary/>
5. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711–1732. <https://doi.org/10.1039/j19660001711>
6. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>
7. Tani, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Tahaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600–601. <https://doi.org/10.1039/c39820000600>
8. Klunder, J. M.; Onami, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295–1304. <https://doi.org/10.1021/jo00267a014>
9. Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265. <https://doi.org/10.1021/ja00532a050>
10. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020617\)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4)
11. Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952. <https://doi.org/10.1021/ja00460a018>
12. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/>
13. Schrock, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796–6797. <https://doi.org/10.1021/ja00828a061>
14. Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538–2540. <https://doi.org/10.1021/ja00762a073>
15. Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176. <https://doi.org/10.1002/macp.1971.021410112>
16. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>
17. Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085. <https://doi.org/10.1002/anie.201107017>
18. Chniti, S.; Kollár, L.; Takács, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, (nyomdában) <https://doi.org/10.1002/ejoc.202201374>
19. Sorrell, T. N.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 784–85. <https://doi.org/10.1021/jo00055a044>
20. Csók, Z.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2657–2661. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.065>
21. Nagymihály, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2555–2560. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.009>
22. Nagymihály, Z.; Caturelles, N. A. M. S.; Takács, A.; Kollár, L.; Albuquerque, R. Q.; Csók, Z. *J. Org. Chem.* **2017**, *89*, 390–396. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02472>

23. Csók, Z.; Szuroczki, P.; Kollár, L.; Ngo, H. M.; Ledoux-Rak, I.; Caturelles, N. A. M. S.; Albuquerque, R. Q. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 12608–12615.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b03047>
24. Nagymihály, Z.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *ChemistrySelect* **2020**, *23*, 6933–6938.
<https://doi.org/10.1002/slct.202001728>
25. Nagymihály, Z.; Csók, Z.; Kollár, L. *Mol. Catal.* **2018**, *444*, 70–75.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.10.031>
26. Csók, Z.; Kégl, T.; Li, Y.; Skoda-Földes, R.; Kiss, L.; Kunsági-Máté, S.; Todd, M. H.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8186–8190.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.044>
27. Li, Y.; Szuroczki, P.; Csók, Z.; Kollár, L.; Kiss, L.; Kunsági-Máté, S. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *799*, 51–56.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.09.013>
28. Szuroczki, P.; Takátsy, A.; Csók, Z.; Kégl, T. R.; Kollár, L. *Mol. Catal.* **2023**, *535*, 112837.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112837>
29. Preisz, Z.; Nagymihály, Z.; Lemli, B.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4345.
<https://doi.org/10.3390/ijms21124345>
30. Preisz, Z.; Nagymihály, Z.; Kollár, L.; Kálai, T.; Kunsági-Máté, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10764.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910764>
31. Filotás, D.; Nagy, L.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Nagy, G. *Electroanalysis* **2015**, *27*, 38–41.
<https://doi.org/10.1002/elan.201400429>
32. Filotás, D.; Nagy, L.; Kégl, T. R.; Csók, Z.; Kollár, L.; Nagy, G. *Electroanalysis* **2015**, *27*, 799–807.
<https://doi.org/10.1002/elan.201400429>
33. Czibulya, Z.; Horváth, É.; Nagymihály, Z.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Supramol. Chem.* **2016**, *28*, 582–588.
<https://doi.org/10.1080/10610278.2016.1147566>
34. Secenji, G.; Matisz, G.; Csók, Z.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, *657*, 60–64.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.05.045>

Homogeneous catalysis: an efficient tool in synthetic chemistry

The results of the past decade achieved by the author and his colleagues in the field of the functionalization of cavitands via homogeneous catalytic reactions are summarised in this review on the occasion of his inauguration as an ordinary member of the Hungarian Academy of Sciences.

The first part of this paper comprised the most important results in homogeneous catalysis. Several Nobel Prizes as major milestones indicate that transition metal catalysed reactions have become an indispensable tool in synthesis. The Nobel Prize of G. Wilkinson ('wilkinson-complex', 1973) was followed by that of K. B. Sharpless, R. Noyori and W. S. Knowles (enantioselective homogeneous catalysis, 2001), R. F. Schrock, R. H. Grubbs and Y. Chauvin (alkene metathesis, 2005) and A. Suzuki, E.-I. Negishi and R. F. Heck (cross-coupling reactions, 2010).

In addition, the key features of the carbonylation of aryl and alk- enyl halides (and their triflate surrogates) were illustrated by the most recent work of the authors. The aminocarbonylation of 2-iodo-3-bromoquinoline substrate resulted in the formation of both carboxamides and the imide products. The latter can be explained by the activation of the 'amide-hydrogen'. A brief summary of the mechanistic aspects (including the rationalization of the catalytic cycles) was also rendered to each of the above reactions.

The second part of this lecture focused on the synthesis of tetraiodo-cavitand. The benzylic bromination of the methyl group followed by the reaction with 4-iodophenol (Williamson ether synthesis) provided the 'tetraiodo-cavitand' as versatile substrate, the starting compound for several further homogeneous catalytic transformations. As expected, most known cross-coupling (Suzuki, Stille, Sonogashira) and carbonylation reactions provided the perfectly symmetrical tetrafunctionalized cavitands. However, as the first aminocarbonylation reactions have shown, perfect tetraselectivity regarding carboxamide and 2-ketocarboxamide formation, *i.e.*, either 4 or 8 carbon monoxide molecules were inserted. No 'mixed' cavitands containing carboxamide and 2-ketocarboxamide functionalities in the same molecule were detected.

With these information in hand, the third part of this lecture comprised the synthesis of unprecedented structures of supra-molecular importance. The efficiency of the combination of the

high-yielding conventional reactions and the transition metal catalysed coupling and carbonylation reactions was shown by the upper rim functionalization of 2-methylresorcinol-based cavitand.

The aminocarbonylation of higher tetraiodo-cavitand substrate was carried out in the presence of two (or even four) different amine nucleophiles including amino acid esters as well. The self-sorting ("narcissistic") effect was observed, that is, the tetracarboxamides containing the same amine moiety was obtained with high selectivity.

The above high tetraselectivity was also observed in terms of the reactivity of the iodoaryl fragments of the upper rim: in case of reacting either a lower or higher tetraiodocavitand with only two equivalents of amine (instead of the stoichiometrically required four equivalents) tetracarboxamide was obtained. That is, half of the substrate was converted only and half of the tetraiodo substrate was recovered.

A chiral inlet (upper rim) of the cavitand was formed in two different catalytic reactions by using steroids as chiral coupling agents: i) various aminosteroids bearing amino group in position-3 of the androstane or pregnane skeleton were used as *N*-nucleophiles in aminocarbonylation, ii) ethinylsteroids were used in Sonogashira coupling. Both lower ("two level") and higher ("four level") tetravinyl cavitands were synthesized and hydroformylated in the presence of platinum and rhodium catalysts. All of the four vinyl groups are either hydrogenated or hydroformylated. Beyond that, the hydroformylation of all vinyl groups is perfectly regioselective resulting in either a cavitand with four 1-formylethyl or with four 2-formylethyl groups. Based on these high chemo- and regioselectivities, a cooperation between the four reaction centers was supposed. From mechanistic point of view, the insertion of the four alkene moieties into transition metal-hydride bonds leading to either branched or linear alkyl intermediate, and subsequently, to branched or linear acyl intermediate, should occur in a reaction where all the four transition metal centers are cooperating. This may result a symmetry-driven, kinetically controlled synchronous reactions at all the four vinyl functionalities.

Finally, examples were shown for the analytical application of various 'tailor-made' cavitands as host compounds in various 'host-guest' interactions.

Nitrilek szelektív, heterogén katalitikus hidrogénezése primer aminokká hordozós nemesfém katalizátorokon*

LÉVAY Krisztina,^{a,**} HEGEDŰS László^a

^aSzerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

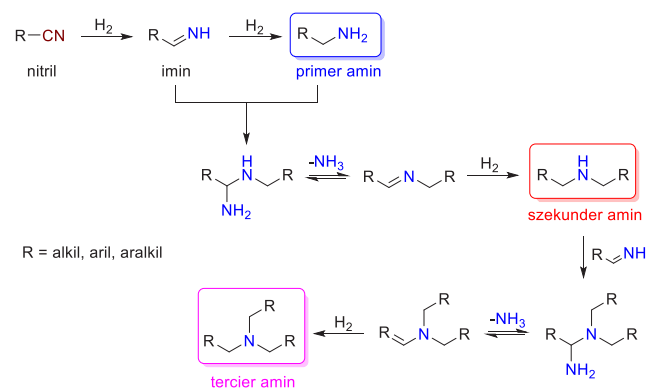
1. Bevezetés

A primer aminok fontos finomkémiai, elsősorban gyógyszer-, növényvédőszer- és műanyagipari intermedierek. Előállításuk többféle módon történhet, például nitrovegyületek vagy amidok redukciójával, ammónia alkilezésével, oxovegyületek redukatív aminálásával, azonban a gyógyszeriparban a legszélesebb körben elterjedt eljárás a nitrilek vagy nitrovegyületek heterogén katalitikus hidrogénezése.

A nitrilcsoport átalakítása primer aminokká viszonylag egyszerűen megvalósítható, azonban a reakció szelektivitása jelentősen lecsökkenhet a mellékreakcióban képződő szekunder és/vagy tercier aminok miatt (1. ábra). A termékeloszlást jelentősen befolyásolja a kiindulási anyag szerkezete, a katalizátor típusa és mennyisége, valamint a reakciókörülmények. Néhány közelmúltbeli összefoglaló közlemény¹⁻⁶ kiváló áttekintést nyújt a nitrilek átmenetifémek által katalizált heterogén és/vagy homogén katalitikus hidrogénezése terén elért legújabb fejleményekről. Következtéseikben és kitekintéseikben a szerzők hangsúlyozzák, hogy a szelektivitást és ezáltal a termékösszetételt elsősorban a fém kémiai tulajdonsága befolyásolja.^{2,6} Azonban van néhány alternatív módszer a primeramin-szelektivitás javítására. Abban az esetben, ha a redukciót ammóniafelesleg alkalmazása mellett vagy más bázisos (pl. LiOH, NaOH) jelenlétében végezzük, minimalizálhatjuk a szekunder és/vagy tercier aminok mennyiségét, azonban jó primeramin-szelektivitás eléréséhez legalább 5–6-szoros mennyiségű ammónia szükséges, és kizárólag Raney[®]-Ni⁷⁻⁹ vagy ródiump-katalizátorok¹⁰ használatakor érhető el. Hordozós nemesfém katalizátorok (palládium- vagy platínakatalizátorok) alkalmazásakor – még 5 ekvivalens mennyiségű NH₃ jelenlétében is – magasabb rendű aminok keletkeznek főtermékként.⁹ A primer amin és az imin intermedierek közötti reakció elkerülésével szintén növelhetjük a szelektivitást. Ez történhet úgy, hogy keletkező primer amin valamilyen módon megkötjük: savakkal (pl. HCl) végzett sóképzéssel^{11,12} vagy az aminocsoport ecetsav-anhidriddel¹³ való acilezésével.

Korábban a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén egy új és iparilag is megvalósítható módszert fejlesztettek ki nitril-

lek kemoszelektív, Pd-katalizált, folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezésére primer aminokká. Az eljárás lényege, hogy 10%-os Pd/C katalizátort (Selcat Q¹⁴), két egymással nem elegyedő oldószerpárt (pl. víz/diklórometán) alkalmazva, savas karakterű adalék (pl. NaH₂PO₄) jelenlétében, enyhe reakciókörülmények között (30–80 °C, 6 bar) a nitrilcsoport hidrogéneződése teljes konverzióval és jó/kiváló primeramin-szelektivitással lejátszódik. A kidolgozott feldolgozási módszer révén a primer amin min. 99%-os tisztaságban megkapható, bármilyen tisztítási eljárás nélkül (pl. desztilláció).



1. Ábra. Nitrilek katalitikus hidrogénezésének általános sémája.

A kutatás folytatásaként kiterjesztettük az eljárást a 3-fenilpropionitril redukciójára, illeszkedve a korábban átalakított nitrilek (benzonitril,¹⁵ benzil-cianid¹⁶) homológ sorába. A reakcióparaméterek (pl. katalizátor mennyisége, oldószer, savas adalékok típusa és mennyisége, hőmérséklet, nyomás) szisztematikus változtatásával optimalizáltuk a legjobb termelés és primeramin-szelektivitás eléréséhez szükséges körülményeket.

Célunk volt továbbá a benzonitril és homológjainak szelektív hidrogénezését egyéb hordozós nemesfém katalizátorokkal (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/ γ -Al₂O₃, Pt/ γ -Al₂O₃) is megvalósítani. Emellett vizsgáltuk a szelektív, Pd-katalizált hidrogénezési módszer kiterjeszhetőségét heteroaromás nitrilekre (4-, 3- és 2-piridinkarbonitril) is. Az egyes hidrogénezési reakciók szelektivitásbeli eltéréseit kvantumkémi (DFT) számításokkal valószínűsítettük.

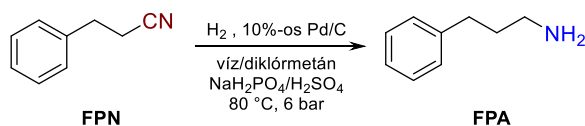
* Lévay Krisztina azonos című PhD-értékezéséhez kapcsolódó téziszűzet alapján készült.

** Tel.: +36 70 624 9751; e-mail: levaykrisztina@edu.bme.hu

2. Eredmények

2.1. A 3-fenilpropionitril hidrogénezése

A korábban kidolgozott hidrogénezési eljárásnak¹⁵ a kiterjeszhetőségét elsőként a 3-fenilpropionitril (FPN) – illeszkedve a korábban átalakított nitrilek (benzonitril, benzil-cianid) homológ sorába – 3-fenilpropil-aminná (FPA) való szelektív hidrogénezésében vizsgáltuk (2. ábra). A reakciókörülmények finomhangolása érdekében tanulmányoztuk a hőmérséklet, a savas adalékok, a reakcióidő, az oldószer és a katalizátor mennyiségének a preparált termelésre és az FPA-ra vonatkoztatott szelektivitásra, valamint az FPN átalakulására gyakorolt hatását.¹⁷



2. Ábra. A 3-fenilpropionitril (FPN) hidrogénezése 3-fenilpropil-aminná (FPA) 10%-os Pd/C katalizátorral.

Az eljárás kritikus paramétere a savas karakterű adalék alkalmazása, aminek a szerepe, hogy sőt képezzen a keletkező bázikus 3-fenilpropil-aminnal, ezáltal a vizes fázisban tartsa és meggátolja a primer amin további reakcióját az imin köztitermékekkel, így csökkentve a melléktermék-képződés esélyét. Először adaptálni kívántuk a benzonitril, valamint a benzil-cianid hidrogénezésekor jól bevált reakciókörülményeket. Mint az jól látható az 1. táblázatban, 2,0 mol·mol⁻¹ NaH₂PO₄ alkalmazása mellett és 30 °C-on csak gyenge konverzió és FPA-ra vonatkozó szelektivitás érhető el (24, illetve 27%). Továbbá a termék preparált termelése (7%) és FPA-tartalma (88,2%) is jóval kisebbnek bizonyult, mint korábban a benzonitril vagy benzil-cianid hidrogénezése során. Ezen eredmények arra engednek következtetni, hogy a közepes savasságú NaH₂PO₄ (pH = 3,5) nem tudott stabil sőt képezni a 3-fenilpropil-aminnal, ami a mérsékelt konverzióban és gyenge primeramin-szelektivitásban nyilvánult meg. Mivel az FPA erősebb szerves bázis (pK_b = 3,95), mint a korábban ezzel az eljárással kapott 2-feniletíl-amin (pK_b = 4,16) vagy a benzil-amin (pK_b = 4,57), így az FPN redukcióját savasabb körülmények között is vizsgáltuk (pH < 2). Alapvetően ennek eléréséhez jó megoldást kínálnak a különféle ásványi savak, mint például sósav, kénsav vagy foszforsav. Azonban a benzil-cianid hidrogénezésében szerzett korábbi megfigyeléseink alapján a HCl vagy a H₃PO₄ alkalmazása nem bizonyult alkalmasnak,¹⁶ így H₂SO₄-et választottunk kiegészítő savas adalékként.

1. Táblázat. A savas adalékanyagok és a hőmérséklet hatása a 3-fenilpropionitril (FPN) hidrogénezésében

Sorszám	Savas adalék/szubsztrátum arány (mol·mol ⁻¹)	Hőmérséklet (°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 ₂ PO ₄	30	24	7	88,2	27	0,95
		30	46	22	99,5	48	1,98
2.	1,0 NaH ₂ PO ₄ /1,0 H ₂ SO ₄	50	61	22	99,1	36	2,63
		80	76	20	99,3	26	3,19

Reakciókörülmények: 5,0 g (38,2 mmol) 3-fenilpropionitril (FPN), 1,5 g 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórometán, 6 bar, reakcióidő: 7 h.

Ennek megfelelően a NaH₂PO₄ mennyiségét felére csökkentettük és arányosan kénsavra cseréltük (1,0 NaH₂PO₄/1,0 H₂SO₄ mol·mol⁻¹). A két sav együttes alkalmazása jobb konverziót (46%), preparált termelést (22%) és primeramin-szelektivitást eredményezett (48%) 30 °C-on, az önmagában csak nátrium-dihidrogén-foszfátot alkalmazó kísérletben elért értékekkel szemben (1. táblázat). A konverzió javítása érdekében növeltük a reakció hőmérsékletét 50, illetve 80 °C-ra. A várakozásoknak megfelelően a konverzió javult 46 → 61 → 76%-ra, a szelektivitás azonban 48 → 36 → 26%-ra csökkent, a termék tisztasága pedig változatlan maradt (99,1–99,5% FPA-tartalom).

A továbbiakban a reakcióparaméterek szisztematikus változtatásával megállapítottuk, hogy 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor alkalmazásakor, 0,30 g·g⁻¹ katalizátor/szubsztrátum arány mellett diklórometán/víz oldószerkeverékben, 1,0 NaH₂PO₄/1,0 H₂SO₄ mol·mol⁻¹ savas adalékok jelenlétében, 80 °C-on és 6 bar nyomáson, 7 órás reakcióidővel érhető el a legjobb preparált termelés (20%), primeramin-szelektivitás (26%), valamint FPA-tartalom (99,3%) viszonylag nagy konverzió mellett (76%). A GC-MS analízis alapján a kis primeramin-szelektivitások háttérben a nagyobb mennyiségben (20,1%) képződött tercier amin melléktermék állt. Érdekes módon a 3-fenilpropil-amin előállításakor szekunder amin keletkezése nem volt megfigyelhető, ellentétben a 2-feniletíl-amminnal tapasztaltakkhoz. Feltehetően a 3-fenilpropil-imin (FPI) nagyobb reaktivitásával (nagyobb alifás jelleg), valamint az FPI és a palládium közötti gyengébb adszorpciós kölcsönhatással magyarázható ez a jelenség, mivel így a reaktívabb FPI nagyobb valószínűséggel került a reakcióelegybe, és reagált a képződött primer, majd szekunder aminokkal, ami a tercier amin domináns megjelenését eredményezte.

A benzonitril és homológ vegyületeinek Pd-katalizált hidrogénezésekor, a reakciókörülmények optimalizálását követően, az alábbi csökkenő tendenciát tapasztaltuk a primer aminokra vonatkozó szelektivitásokban:

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

valamint a preparált termelési értékekben:

benzil-amin (90%) >> 2-feniletíl-amin (40%) >
3-fenilpropil-amin (20%).

A szelektivitáscsökkenés okainak feltárására magas szintű kvantumkémiai számításokat (DFT-módszer) végeztünk, és realisztikus módon valószínűsítettük a 3-fenilpropil-imin legstabilabb minimális energiájú konformerének egy háromrétegű 48 db (3×16 db) palládiumatomból álló fémklaszter (111) felületéhez való adszorpciós kölcsönhatását, ezáltal számított adszorpciós energiákhoz (ΔE_{ads}) jutva. A számításokat kiterjesztve elvégeztük a modellezést az iminek [benzaldimin (**BI**), 2-feniletil-imin (**FEI**), 3-fenilpropil-imin (**FPI**)] mellett, a primer aminok [benzil-amin (**BA**), 2-feniletil-amin (**FEA**), 3-fenilpropil-amin (**FPA**)], valamint a kiindulási nitrilek [benzonitril (**BN**), benzil-cianid (**BC**), 3-fenilpropionitril (**FPN**)] palládiumon végbemenő adszorpciójára is.

Az eredmények alapján nem volt szignifikáns különbség sem az iminek, sem az aminok, sem pedig a nitrilek energiaprofiljaiban, azaz közel azonos volt a reaktivitásuk. Ezzel szemben lényegi eltérést tapasztaltunk az imintípusú intermedierek fémfelülethez való kötődésében, a számított adszorpciós energiákban.

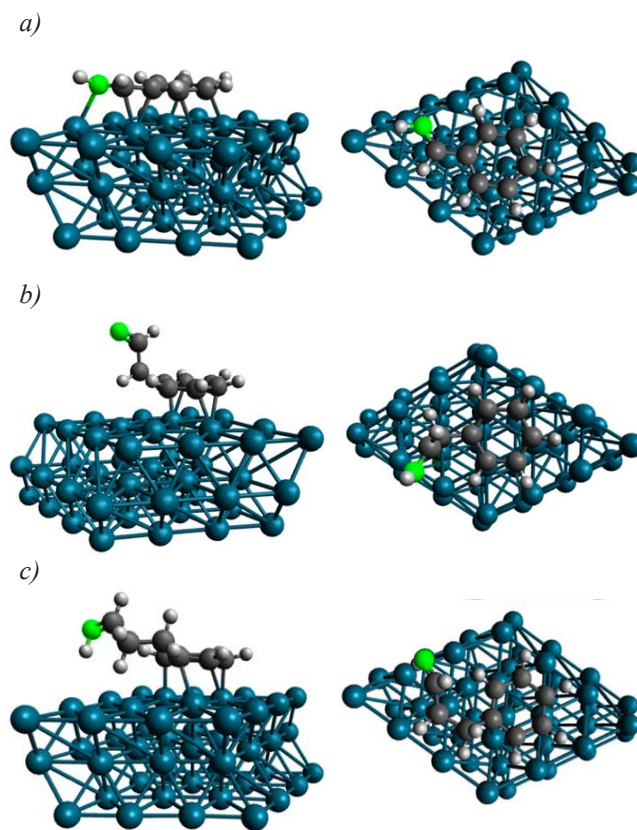
A **3. ábra** az egyes iminek számított legstabilabb minimális energiájú konformereit mutatja a Pd48 fémklaszter (111) felületén, ahol a benzolgyűrű energetikailag preferált adszorpciós módja szerint (a fémfelülettel párhuzamos) helyezkedik el az aromás gyűrű a Pd(111) felületen.¹⁸ Ezen vegyületek adszorpciós kölcsönhatásainak összehasonlításához kiszámítottuk a palládiumon való adszorpciós energiaértékeiket (ΔE_{ads}) (**2. táblázat**).

A **3a. ábrán** látható, hogy a **BI**-molekulában az aromás gyűrű és az iminocsoport egy síkban helyezkedik el, így egyidejűleg adszorbeálódnak a katalizátor felületén. Ennek megfelelően a **BI** és a palládiummal erősebb kölcsönhatást alakít ki ($\Delta E_{\text{ads}} = -120,50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), így ezen intermedier tartózkodási ideje meghosszabbodik a katalizátor felületén, így lényegesen kisebb a melléktermék-képződés esélye. Ezzel ellentétben, a **FEI**- és **FPI**-molekulákban az iminocsoport a fenilgyűrű síkja felett helyezkedik el (**3b.** és **3c. ábra**), így ezen a vegyületek csak az aromás gyűrűn keresztül tudnak adszorbeálódni a fémfelületen, ami kisebb adszorpciós energiákat eredményez ($\Delta E_{\text{ads}} = -95,41$, illetve $-87,38 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Ennek okán az iminocsoport könnyebben reagálhat egy másik 2-feniletil-amin vagy 3-fenilpropil-amin molekulával, ezáltal nagyobb arányban képződhetnek szekunder és/vagy terciér aminok. Továbbá a palládiumon kialakuló gyengébb adszorpciós kölcsönhatások miatt ezek az intermedierek könnyebben deszorbeálódhatnak a katalizátor felületéről, és így reagálhatnak a reakcióelegyben lévő primer aminokkal is.

2. Táblázat. Az imintípusú intermedierek adszorpciós energiája (ΔE_{ads}) Pd(111) felületen

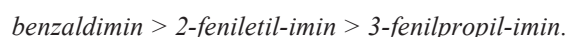
Sorszám	Imintípusú intermedier	ΔE_{ads} ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) ^a
1.	Benzaldimin (BI)	-120,50
2.	2-Feniletil-imin (FEI)	-95,41
3.	3-Fenilpropil-imin (FPI)	-87,38

^a Sűrűségfunkcionál-elmélet (DFT) módszerével számítva.



3. Ábra. A benzaldimin (a), a 2-feniletil-imin (b) és a 3-fenilpropil-imin (c) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai egy Pd48 háromrétegű (111) fémfelületen (bal: oldalnézet, jobb: felülnézet).

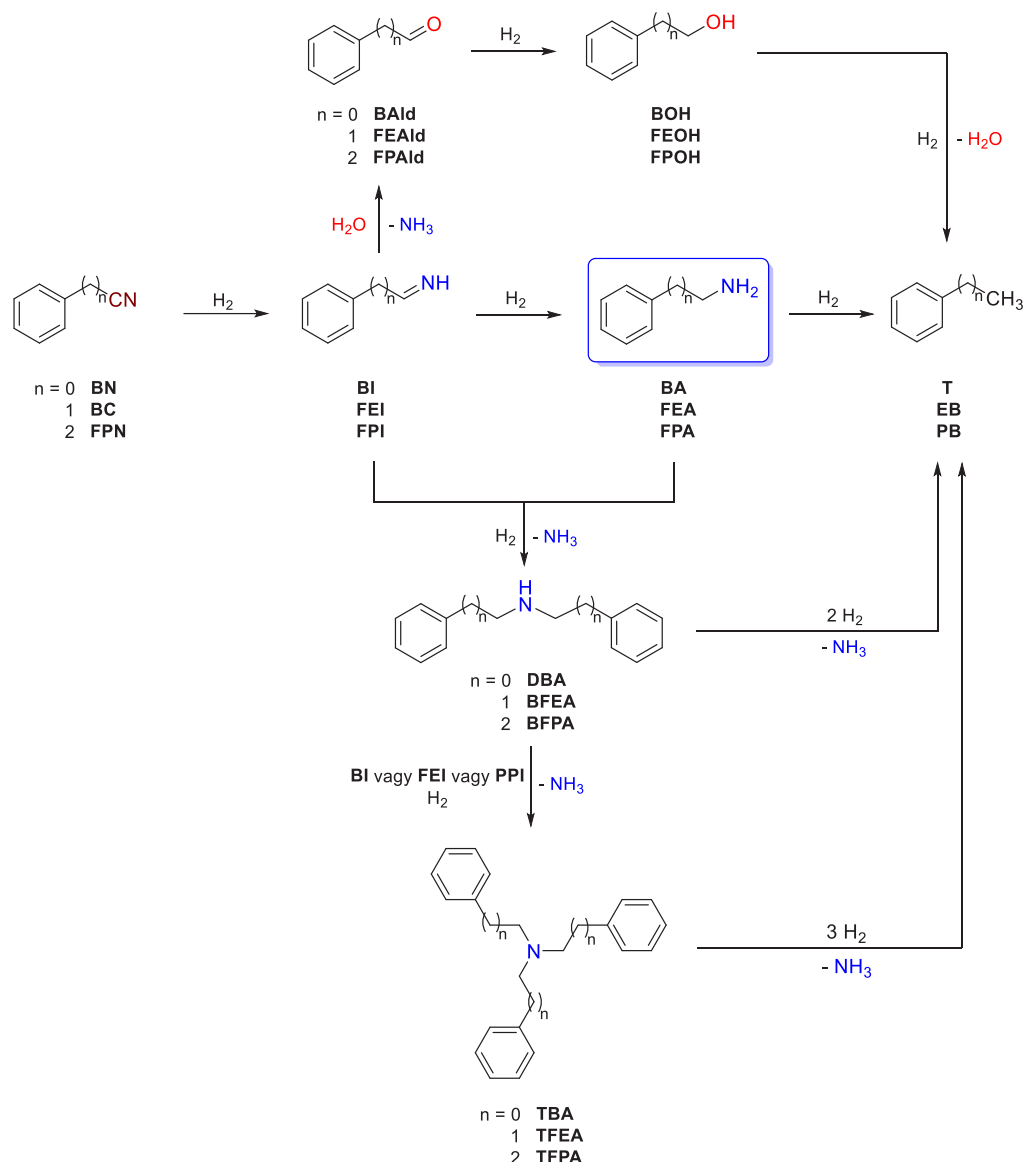
Továbbá a benzonitril és a homológ vegyületei (**BN**, **BC**, **FPN**) hidrogénezésében tapasztalt primer aminra vonatkozó szelektivitásbeli csökkenő tendencia [**BA** (95%) > **FEA** (45%) > **FPA** (26%)] analógiát mutatott a megfelelő imintípusú intermedier számított adszorpciós energiájával (ΔE_{ads}) (**2. táblázat**), ami a következő sorrendben csökkent:



2.2. A benzonitril és homológ vegyületeinek hidrogénezése különböző hordozós nemesfém katalizátorokon

A továbbiakban más hordozós nemesfém katalizátorokkal (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/ γ - Al_2O_3 , Pt/ γ - Al_2O_3) is tanulmányoztuk a benzonitril és homológ vegyületeinek (**BN**, **BC** és **FPN**) a megfelelő primer aminokká (**BA**, **FEA** és **FPA**) való átalakítását (**4. ábra**).¹⁹

A vizsgált katalizátorok közül minden esetben a 10%-os Pt/C adta a legjobb eredményt a nitrilek konverzióját, a preparált termelést és a primer aminokra vonatkozó szelektivitást illetően. A reakciókörülmények optimalizálását követően a benzil-amin (68%), a 2-feniletil-amin (57%) vagy a 3-fenilpropil-amin (59%) esetében viszonylag nagy szelektivitást értünk el a nitrilek teljes konverziója mellett (**3. táblázat**).



4. Ábra. Lehetséges reakcióutak a BN, a BC és az FPN Pt-katalizált hidrogénezésében.

Minden termék tisztasága 98% feletti volt, bármiféle tisztítási eljárás alkalmazása nélkül. Sőt, a benzil-cianid vagy a 3-fenilpropionitril Pt-katalizált hidrogénezése során jobb primeramin-szelektivitást értünk el, mint a korábbi Pd-

katalizált reakciókban (45 → 57% és 26 → 59%). Azonban benzonitril hidrogénezésében palládiummal értünk el jobb BA-ra vonatkozó szelektivitást (95%), összevetve a platina-katalizált hidrogénezés eredményével (68%).

3. Táblázat. A BN, BC és FPN hidrogénezése Pt/C katalizátoron az optimalizált reakciókörülmények között

Sor-szám	Szubsztrátum	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		Primer aminra vonatkozó szelektivitás (%)	ν_0 (Ndm ³ H ₂ g _{fém} ⁻¹ h ⁻¹)
				Preparált termék (%)	Primeramin-tartalom (%)		
1.	Benzonitril (BN)	7,0	100	70	97,1	68	7,4
2.	Benzil-cianid (BC) ^a	4,0	100	58	98,3	57	7,5
3.	3-Fenilpropionitril (FPN) ^b	5,5	100	59	98,5	59	14,0

Reakciókörülmények: 5,0 g (48,5 mmol) BN, 1,0 g 10%-os Pt/C, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórmetán, 26,8 g NaH₂PO₄·H₂O (194 mmol), 30 °C, 6 bar.

^a 5,0 g (42,7 mmol) BC, 1,5 g 10%-os Pt/C, 250 cm³ víz és 50 cm³ toluol, 22,3 g (NH₄)₂PO₄ (194 mmol), 30 °C, 6 bar.

^b 5,0 g (38,2 mmol) FPN, 1,0 g 10%-os Pt/C, 250 cm³ víz és 50 cm³ diklórmetán, 5,27 g NaH₂PO₄·H₂O (38,2 mmol) és 3,82 g cc. H₂SO₄ (38,2 mmol), 30 °C, 6 bar.

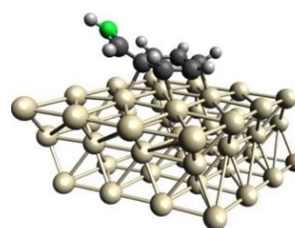
Az imintípusú intermedierek (**BI**, **FEI** vagy **FPI**) platinán való adszorpciós kölcsönhatásait ezúttal is kvantumkémiai számításokkal (DFT-módszer) modelleztük, hogy magyarázatot kapjunk a megfelelő nitrilek Pt-katalizált redukciója során tapasztalt szelektivitásbeli különbségekre. Emellett a két katalitikusan aktív fém (Pd vagy Pt) alkalmazásakor tapasztalt különböző primer aminra (**BA**, **FEA** vagy **FPA**) vonatkozó szelektivitások tisztázására összevetettük az egyes intermediereknek a Pd vagy a Pt felületén végbemenő adszorpció módjait, illetve a számított adszorpciós energiaértékeiket. Az **5. ábrán** a **BI**, a **FEI** és az **FPI** számított legstabilabb minimális energiájú konformereinek a Pt48 fémklaszter (111) felületén végbemenő adszorpciója látható, ahol a benzolgyűrű energetikailag kedvezményezett adszorpciós módja szerint (a felülettel párhuzamos aromás gyűrű) helyezkednek el az imintípusú intermedierek a Pt(111) fémfelületen. Ezen specieszek adszorpciós kölcsönhatásainak összevetésére kiszámítottuk a platinán végbemenő adszorpció energiaértékeiket (ΔE_{ads}).

Az **5a–c. ábrákon** látható, hogy a **BI**, a **FEI** és az **FPI** molekulákban a fenilgyűrű és az iminocsoport nem egy síkban helyezkedik el, így ezek a vegyületek csak az aromás csoportjukon keresztül tudnak adszorbeálódni a platina felületén. Bár a legerősebb kölcsönhatás az **FPI** és a Pt között alakult ki ($\Delta E_{\text{ads}} = -185,64 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), azonban a kísérleti eredmények során a legnagyobb primer aminra vonatkozó szelektivitást (68%) a **BA** képződése során tapasztaltuk. Azonban a **BI** platinán való számított adszorpciós energiája ($\Delta E_{\text{ads}} = -129,30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) kisebbnek bizonyult. Ez feltehetően az **FPI** hosszabb és flexibilisebb oldalláncának ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{NH}$) tulajdonítható – összevetve a **BI** ($-\text{CH}=\text{NH}$) oldalláncával –, aminek iminorésze könnyebben tud reagálni egy másik **FPA**-molekulával, ezáltal nagyobb a melléktermék-képződés esélye. A **FEI** platinán végbemenő adszorpciójának számított erőssége lett a legkisebb ($\Delta E_{\text{ads}} = -104,84 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), ami korrelált a Pt-katalizált hidrogénezések során elért legkisebb primeramin-szelektivitással (57%). Valószínűleg ez az intermedier könnyebben deszorbeálódik a katalizátor felületéről, és így reagálhatnak a reakcióelegyben lévő **FEA**-val is.

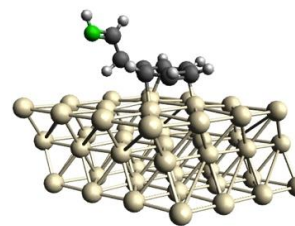
A **BI**, a **FEI** és az **FPI** platinán és palládiumon végbemenő adszorpció energiaértékeit (ΔE_{ads}) összevetve (**5. ábra** és **2. táblázat**) megfigyelhető, hogy a **FEI** és az **FPI** a platinaival erősebb kölcsönhatásokat alakít ki, mint a palládiummal. Azaz a **FEI** és az **FPI** a Pt-katalizált hidrogénezéseiben hosszabb ideig tartózkodhat a fémfelületen, így lényegesen kisebb esély van a melléktermék-képződésre. Ezek az eredmények magyarázatul szolgálhatnak arra, hogy a **BC** vagy az **FPN** redukciója során nagyobb primeramin-szelektivitást értünk el platinaival (57 és 59%), mint palládiummal (45 és 26%). Ezzel ellentétben, a Pd (95%) nagyobb **BA**-szelektivitást mutatott, mint a Pt (68%). Azonban a számított adszorpciós energiaértékek ($\Delta E_{\text{ads}} = -120,50$, illetve $-129,30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) alapján eltérő kimenetelre számíthatunk, ugyanis ebben az esetben is a Pt esetében kaptuk a negatívabb adszorpciós energiát. Az **5a.** és **3a. ábrán** látható,

hogy geometriai különbség van a **BI**-molekulák kötődési módja között, annak függvényében, hogy platinaival vagy palládiummal történik-e a kölcsönhatás. Az utóbbi esetben az aromás gyűrű és a **BI** iminocsoportja egy síkban van, így egyidejűleg adszorbeálódnak a Pd felületén, ami gátolja az iminocsoport részvételét további mellékreakciókban. A platina esetében viszont nincs kölcsönhatás a **BI**-molekula $-\text{CH}=\text{NH}$ része és a katalizátor felülete között, ezáltal kevésbé védett a mellékreakciókkal szemben, ami a **BA**-ra vonatkozó kisebb szelektivitásban nyilvánult meg.

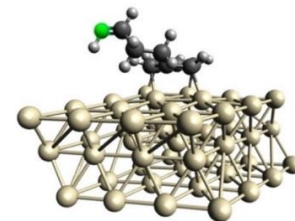
a) $\Delta E_{\text{ads}} = -129,30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



b) $\Delta E_{\text{ads}} = -104,84 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



c) $\Delta E_{\text{ads}} = -185,64 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



5. Ábra. A benzaldimin (a), a 2-feniletílimin (b) és a 3-fenilpropilimin (c) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai egy Pt48 háromrétegű (111) fémfelületen.

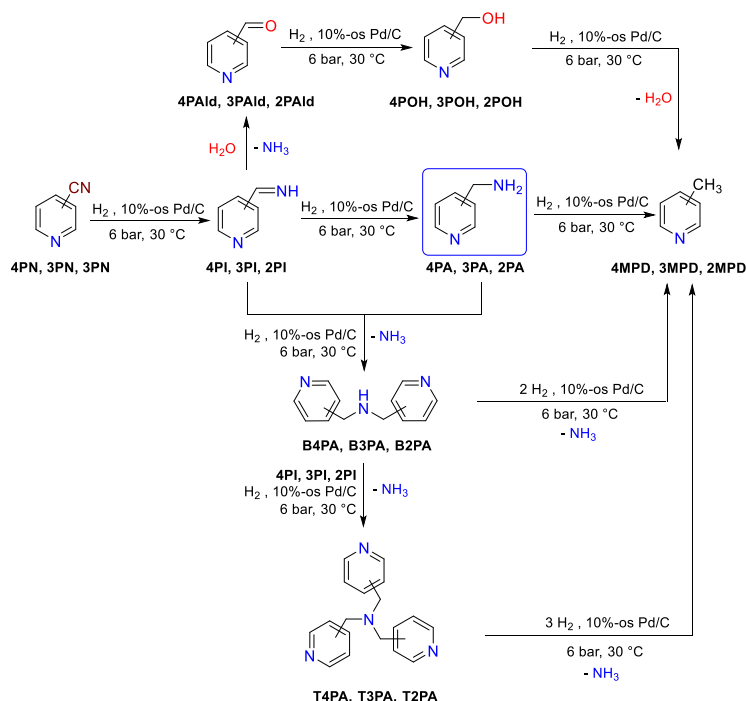
Az **FPN**-nek **FPA**-vá való átalakítása során, azonos reakciókörülmények között (30 °C, 6 bar, víz/diklórmetán, 1,0–1,0 mol·mol⁻¹ NaH₂PO₄/H₂SO₄), a Pt/C (100%) és Pd/C (46%) katalizátorok között tapasztalt szignifikáns konverziókülönbség szintén magyarázható a kiindulási nitrilnek és a termék aminnak a két katalitikusan aktív fémen végbemenő adszorpciójának eltérő erősségével. A DFT-számítások azt mutatták, hogy az **FPN** kemisorpciója a platinaival sokkal erősebb, mint a palládiumon [$\Delta E_{\text{ads}} = -172,67$ (Pt), illetve $-93,57 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Pd)], míg az **FPA** esetében fordított a helyzet [$\Delta E_{\text{ads}} = -106,95$ (Pt) és $-128,76 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Pd)]. Ezekből az értékekből arra következtethetünk, hogy a kiindulási anyag (**FPN**) erősebben kötődik, és így hosszabb ideig tartózkodik a platina-katalizátor felületén, mint a pal-

ládium esetében. Ráadásul az erősen bázikus termék (FPA) adszorpciója a platinán gyengébb, így az kevésbé gátolja a hidrogénezés folyamatát. E két hatás közösen eredményezheti az FPN teljes átalakulását az adott 10%-os Pt/C katalizátoron, már ezen enyhe reakciókörülmények között is.

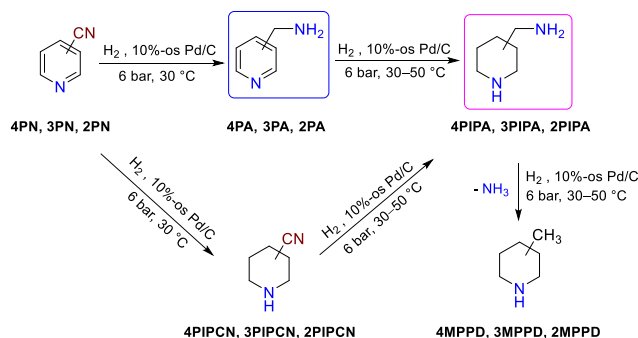
2.3. A 4-, 3-, illetve 2-piridinkarbonitril Pd-katalizált hidrogénezése

A továbbiakban a kidolgozott hidrogénezési eljárás kiterjeszhetőségét vizsgáltuk heteroaromás nitrilekre, pontosabban a 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitril (4PN, 3PN, 2PN) a megfelelő 4-, 3- vagy 2-(aminometil)piridinné (4PA, 3PA, 2PA) vagy 4-, 3- vagy 2-(aminometil)piperidinné (4PIPA, 3PIPA, 2PIPA) való szelektív átalakítására, egy könnyen hozzáférhető 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor alkalmazásával (6. és 7. ábrák).²⁰

Ebben az esetben a korábban jól bevált feldolgozási eljárást módosítani kényszerültünk, ugyanis az adaptációkor csak igen gyenge preparált termelést és primeramin-szelektivitást kaptunk. Ennek oka a célvegyületek nagy illékonysága, ami révén előnyösebbnek bizonyult ezen hidrogénezésekben a keletkező termékeket só formájában előállítani. A reakciókörülmények szisztematikus változtatásával nemcsak a kívánt piridinszármazékokat sikerült megfelelő primeramin-szelektivitással megkapni, hanem a *meta*- és *para*-szubsztituált piperidinszármazékat is, enyhe reakciókörülmények (30–50 °C, 6 bar) között. A módosított eljárással egyszerűen, a savas adalék mennyiségének változtatásával (0,5 vagy 1,0 H₂SO₄/nitril molarány) megválasztható a kívánt primer amin (piridin- vagy a megfelelő piperidinszármazék).



6. Ábra. A 4-, 3- vagy 2-piridinkarbonitril (4PN, 3PN, 2PN) nitrilsoportjának hidrogénezésére vonatkozó lehetséges reakcióutak.



7. Ábra. Egyéb termékek és melléktermékek a 4PN, a 3PN vagy a 2PN hidrogénezése során.

Feltehetően a kénsav mennyiségének 1,0-ről 0,5 mol·mol⁻¹-re való csökkentésével, elsősorban az erősebben bázikus tulajdonságú metil-amin (–CH₂NH₂) rész koordinálódik a savval, ezáltal a piridingyűrű nitrogénje nem protonálódik, ami a gyűrű telítési sebességének csökkenését eredményezi. Mivel a piridingyűrű nitrogénjének lényegesen gyengébb a bázikus jellege (pK_a = 5,20), mint a metilamino-csoportnak (pK_a = 8,30), így a piridingyűrű többnyire érintetlen marad, így a piridinszármazék keletkezik főtermékként. Ezzel ellentétben, 1,0 mol·mol⁻¹ H₂SO₄ jelenlétében mindkét bázikus jellegű nitrogénatom protonálódik, mely eredményeként a teljesen telített piperidinszármazék képződik, megfelelő kemoszelektivitással. Az *orto*-, *meta*-, illetve *para*-helyzetben szubsztituált piridinkarbonitril hidrogénezésekor tapasztaltak alapján a szterikus hatás jelentősen befolyásolta a primeramin-szelektivitást. Minden esetben teljes konverziót sikerült elérni, azonban az egyes konstitúciós izomerek között csökkenő trendet tapasztaltunk a primer aminra vonatkozó szelektivásban, ami a piperidinszármazékok esetében a következő volt:

para-szubsztituált (98%) > *meta*-szubsztituált (76%) > *orto*-szubsztituált (10%) izomer,

ami a piridinszármazékok esetében az alábbiak szerint alakult:

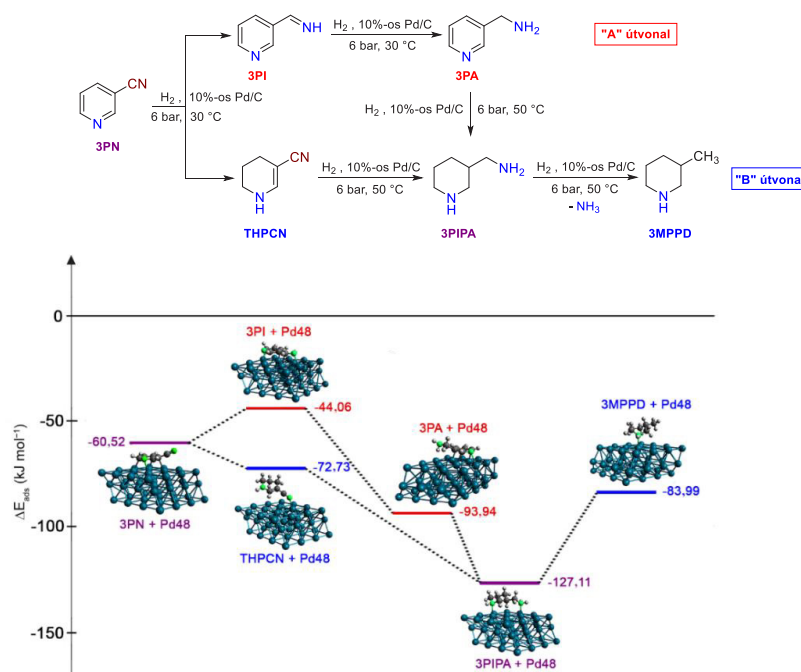
para-szubsztituált (93%) > *meta*-szubsztituált (72%) > *orto*-szubsztituált (58%) izomer.

Az *orto*-szubsztituált piperidinszármazék (**2PIPA**) tisztasága drasztikusan kicsi volt (10,9%), ugyanis ebben az esetben egy összetett keveréket kaptunk termékként, ami a GC–

MS-analízis alapján főként 2-piperidinmetanolt (24,7%), 2-(*N*-metilaminometil)piperidint (19,4%) és bisz(2-piperidilmetil)-amint (16,9%) tartalmazott.

A vizsgált piridinkarbonitril konstitúciós izomerek Pd-katalizált hidrogénezésében megfigyelt szelektivitásbeli eltérések feltárására szintén kvantumkémiai számításokat végeztünk. Az adszorpciós energiaprofilokat a nitril kiindulási anyagok, az imintípusú intermedierek, a primer aminok és más jellegzetes melléktermékek esetében is modelleztük, vizsgálva ezen speciestek és a palládium közötti adszorpciós kölcsönhatásaikat. Habár az irodalomból ismert,²¹ hogy a protonált nitrogéntartalmú molekulák (pl. NH₃, piridin) adszorpciós energiái némileg nagyobbak (kb. 10–20 kJ·mol⁻¹), mint amelyekben a nitrogén szabad bázis formában van, a mi számítási eredményeink trendje és egymáshoz viszonyított nagysága a vizsgált *N*-tartalmú vegyületek bázikus alakjában gyakorlatilag ugyanolyanok maradnak, mint azok protonált formájában.

Elsőként a *meta*-szubsztituált piridinkarbonitril (**3PN**) redukciója során tapasztalt primeramin-szelektivás csökkenését vizsgáltuk a *para*-szubsztituált származékhoz (**4PN**) képest [**4PIPA** (98%) → **3PIPA** (76%), valamint **4PA** (93%) → **3PA** (72%)]. A 8. ábra felső része a hőmérséklettől is függő melléktermék-képződést szemlélteti a **3PN** hidrogénezése során. Amikor a **3PN**-nek **3PA**-vá való hidrogénezését 30 °C-on végeztük, a **3PA**-ra vonatkozó szelektivás csökkenését (72%) az 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril (**THPCN**) képződése okozta. Magasabb hőmérsékleten (50 °C), a **3PN**-nek **3PIPA**-vá való redukciójakor a **3PIPA**-ra vonatkozó kisebb szelektivás (76%) a 3-metilpiperidin (**3MPPD**) képződésének tulajdonítható.



8. Ábra. A 3-piridinkarbonitril (**3PN**) hidrogénezésekor kapott 3-(aminometil)piridin (**3PA**) és/vagy 3-(aminometil)piperidin (**3PIPA**) számított adszorpciós energiaprofiljai (ΔE_{ads}) egy Pd48 háromrétegű fémklaszter (111) felületén.

A számított legstabilabb **3PN**, 3-(iminometil)piridin (**3PI**), **THPCN**, **3PA**, **3PIPA** és **3MPPD** minimális energiájú konformerek egy Pd48 háromrétegű fémklaszter (111) felületén helyezkednek el, a piridin- vagy piperidingyűrű az energetikailag preferált adszorpciós módjának megfelelően, azaz a heteroaromás gyűrű párhuzamos a felülettel (**8. ábra** alsó része). Ezen specieszek adszorpciós kölcsönhatásainak összevetésére kiszámítottuk a palládiumon végbemenő adszorpció energiaértékeit (ΔE_{ads}). Amint látható, a 30 °C-on képződő **THPCN** melléktermék („**B**” **útvonal**) erősebb kölcsönhatást alakít ki a palládiummal, mint az imintípusú intermedier (**3PI**, „**A**” **útvonal**) ($\Delta E_{\text{ads}} = -72,73$, illetve $-44,08$ kJ·mol⁻¹), ami magyarázhatja, hogy ez a melléktermék miért maradhat hosszabb ideig stabil állapotban ezen a hőmérsékleten, majd magasabb hőmérsékleten (50 °C) továbbalakulhat a megfelelő teljesen telített aminná (**3PIPA**), hasonlóan a **3PA**-hoz. A **3PIPA** azonban nagyon erős kölcsönhatást alakít ki ($\Delta E_{\text{ads}} = -127,11$ kJ·mol⁻¹) a palládiummal, így nagyobb az esélye annak, hogy dezaminálódás megy végbe, mely egy másik tipikus melléktermék, a 3-metilpiperidin (**3MPPD**) képződését eredményezi („**A**” **útvonal**).

A **2PA**-nak és **2PIPA**-vá történő átalakítása során tapasztalt gyengébb szelektivitási értékek tisztázására szintén kiszámítottuk az összes species palládiumon végbemenő adszorpciós energiáját (ΔE_{ads}), és létrehoztuk az adszorpciós energiaprofiljaikat. A legjelentősebb eltérések az iminek (**4PI**, **3PI**, **2PI**), (aminometil)piridinek (**4PA**, **3PA**, **2PA**) és (aminometil)piperidinek (**4PIPA**, **3PIPA**, **2PIPA**) ΔE_{ads} -értékeiben adódtak, míg a kiindulási anyagok (**4PN**, **3PN**, **2PN**) palládiumon való adszorpciós erősségében nem volt tapasztalható észrevehető eltérés. Mivel a **2PI** és a **2PA** nagyon erős kölcsönhatást alakított ki a Pd-mal ($\Delta E_{\text{ads}} = -124,02$, illetve $-121,18$ kJ·mol⁻¹) a két szomszédos nitrogénatom és az azonos síkban elhelyezkedő piperidingyűrű miatt, így hosszabb ideig tartózkodhatnak a palládium felületén, ezáltal nagyobb teret engedve a vízzel járó mellékreakcióknak (aldehid, majd alkoholszármazékok képződése) a reakcióelegyen. Ráadásul a teljesen telített **2PIPA** adszorpciója gyengébb ($\Delta E_{\text{ads}} = -80,44$ kJ·mol⁻¹), mint **2PI** és **2PA** intermediereké, ezáltal a katalitikusan aktív fém felületéről könnyebben deszorbeálódhat, így reakcióba léphet egyéb melléktermékekkel (pl. aldehid) a reakcióelegyen.

3. Kísérleti és számítási módszerek

A hidrogénezési reakciókat egy 0,5 dm³-es, üveg, duplikált falú autoklávban (Büchi BEP 280) végeztem, melyben a hatékony keverést egy mágneses meghajtású, gázbeszívásos turbinakeverő biztosította (fordulatszám: 1800 perc⁻¹). A hidrogén bevezetését automatikus gázadagoló rendszer (Büchi bpc 6010) valósította meg.

Az előállított termékek és az esetleges képződött melléktermékek azonosítására GC-MS, ¹H- és ¹³C-NMR-spektroszkópiás, por-röntgendiffrakciós (XRD), valamint FT-IR-spektroszkópiás méréseket alkalmaztunk. A katalizátorok fémtartalmát röntgenfluoreszcencia-spektroszkópiás (XRF) módszerrel, míg a diszperzításukat O₂-, H₂- és CO-kemisorpciós vizsgálatokkal jellemeztük.

Az adszorpciós geometriákat és energiákat magas szintű kvantumkémiai számításokkal, sűrűségfüggő elmélet (DFT) alkalmazásával, állapítottuk meg, a Quantum ESPRESSO szoftvercsomagot²² és a BME Szuperszámítógépet²³ használva.

Számos reakciót legalább háromszor elvégeztünk minden nitrilvegyület Pd-, illetve Pt-katalizált hidrogénezésében. Az eredmények szórása minden esetben kisebb volt 5%-nál.

4. Összefoglalás

A nitrilek átalakítására korábban kidolgozott hidrogénezési módszert alkalmazva a 3-fenilpropionitril – illeszkedve az előzőekben átalakított nitrilek (benzonitril, benzil-cianid) homológ sorába – Pd-katalizált redukciójára azt találtuk, hogy csak kisebb szelektivitással (26%) és preparált termékkel (20%) képződött a célvegyület, a 3-fenilpropil-amin (primer amin).

Ugyanezen nitrilek hidrogénezésekor a különböző hordozós nemesfém katalizátorok (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/ γ -Al₂O₃, Pt/ γ -Al₂O₃) közül a 10%-os Pt/C alkalmazásakor lényegesen jobb primeramin-szelektivitást és preparált termelést értünk el a benzil-cianid, valamint a 3-fenilpropionitril Pd-katalizált hidrogénezéséhez képest. Benzonitril esetében viszont kisebb szelektivitással és termeléssel kaptuk meg a primer ament.

Magas szintű kvantumkémiai (DFT) számításokkal valószínűsítettük, hogy a szignifikáns eltérések a primeramin-szelektivitásokban mind a Pd-, mind a Pt-katalizált nitrilhidrogénezéseknél döntően az imintípusú intermedierek eltérő erősségű adszorpciós kölcsönhatásaira vezethető vissza. Megállapítottuk, hogy a platina esetében az iminek fenilcsoportjaihoz kapcsolódó oldalláncok változatos hossza, azaz geometriai tényezők, is befolyásolhatják a melléktermék-képződést.

Kemoszelektív hidrogénezési eljárást dolgoztunk ki a *N*-tartalmú heteroaromás 4-piridinkarbonitrilnek a megfelelő 4-(aminometil)piridinné vagy 4-(aminometil)piperidinné való, Pd-katalizált átalakítására. Igazoltuk, hogy a módosított eljárással egyszerűen, a savas adalék mennyiségének változtatásával (0,5 vagy 1,0 H₂SO₄/nitril molarány) megválasztható a kívánt primer amin, amit a nagy illékony-sága miatt só formájában célszerű izolálni.

Az *orto*-, illetve *meta*-helyzetben szubsztituált piridinkarbonitril hidrogénezésekor azt találtuk, hogy a sztérikus hatás jelentősen befolyásolja a primeramin-szelektivitást. Az egyes konstitúciós izomerek között csökkenő trendet tapasztaltunk a primer aminra vonatkozó szelektivitásban, ami mind a piperidin-, mind a piridinszármazékok esetében a következő volt: *para*- > *meta*- > *orto*-szubsztituált vegyületek.

Bár közepes, de – a szakirodalomban nemesfém katalizátorokkal, különösen palládiummal, elért eredményekhez képest – lényegesen jobb primeramin-szelektivitást (58%) értünk el a 2-(aminometil)piridinre vonatkozóan 10%-os Pd/C (Selcat

Q) katalizátor alkalmazásával, ami a katalizátor típusának és a reakciókörülmények együttes hatásának tudható be.

Magas szintű kvantumkémiai (DFT) számításokkal szintén valószínűsítettük, hogy ezen piridinkarbonitrilek Pd-katalizált hidrogénezésében a szelektivitásbeli eltérések elsősorban az imintípusú intermedierek, a primer aminok, valamint a jellemző melléktermékek (pl. 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril vagy 3-metilpiperidin) és a Pd közötti eltérő adszorpciós kölcsönhatásaiból adódnak. Ezen különbségek befolyásolhatják a melléktermékek képződését mind a katalizátor felületén, mind a reakcióelegyben.

Összegzésként elmondható, hogy az általunk előállított primer aminok fontos és értékes intermediereként használatosak különféle vegyi anyagok (gyógyszerek, adalékanyagok, mezőgazdasági vegyszerek) előállításához. Az új hidrogénezési módszert összehasonlítva az iparban jellemzően alkalmazott eljárásokkal elmondható, hogy az számos előnnyel rendelkezik biztonságtechnikai, környezetvédelmi és gazdaságossági szempontokból, bár néhány hátrány is felsorolható. Mivel az aktívzén-hordozós nemesfém katalizátorok sokkal kevésbé pirofósak, mint a Raney[®]-nikkel, így sokkal biztonságosabb módon alkalmazhatók. Ráadásul a használt hordozós katalizátorok tárolása és kezelése sem igényel speciális módszereket. Továbbá a szokásos eljárásokban használt ammónia károsíthatja a rézből készült alkatrészeket. Az alkalmazott szerves oldószerek között a diklórmetán jelenti a legnagyobb problémát, azonban ipari alkalmazása még nem tiltott. A melléktermékként keletkező foszfát- és szulfátsók ártalmatlanítása jelenleg is megoldott a gyógyszergyárak szennyvízkezelőiben. Bár a nemesfém-tartalmú katalizátorok jelentősen drágábbak mint a Raney[®]-Ni, a regenerálásuk gazdaságosan megvalósítható. A Pd/C vagy Pt/C katalizátor az elterjedten használt zománcozott autoklávokban gond nélkül alkalmazható, azonban a Ni-katalizált hidrogénezéseket a drágább, korrózióálló acélból készült autoklávokban kell megvalósítani.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki Dr. Kárpáti Tamásnak a kvantumkémiai számítások elvégzéséhez szükséges elméleti háttér részletes ismertetéséért, és a számításokhoz szükséges alapok lefektetéséért. Köszönet illeti Dr. Madarász Jánost az XRD-mérések elvégzéséért és a kiértékelésben nyújtott segítségéért. Köszönetet mondunk a katalizátorok karakterizálásához adott segítségéért Dr. Sárkány Antalnak (diszperzításmérés), valamint Dr. Gresits Ivánnak (XRF-mérések). Köszönjük továbbá Dr. Novák Tibornak és Dr. Nyerges Miklósnak a GC-MS-mérések megvalósulásához nyújtott segítségüket. A kutatást anyagilag a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (TKP2020 BME-NKA) támogatta.

Hivatkozások

1. Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289–302.
<https://doi.org/10.1021/op4003278>
2. Bagal, D. B.; Bhanage, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883–900.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400940>
3. Lévay, K.; Hegedűs, L. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2018**, *62*, 476–488.
<https://doi.org/10.3311/PPch.12787>
4. Allgeier, A. M.; Sengupta, S. K. *In Hydrogenation: Catalysts and Processes*, Jackson, S. D., (Ed.); Walter de Gruyter: Berlin, Boston, **2018**; pp. 107–154.
<https://doi.org/10.1515/9783110545210-005>
5. Lévay, K.; Hegedűs, L. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 1881–1900.
<https://doi.org/10.2174/1385272823666191007160341>
6. Krupka, J.; Pasek, J. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 988–1004.
<https://doi.org/10.2174/138527212800194692>
7. Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037–1057.
[https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200212\)344:10<1037::AID-ADSC1037>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200212)344:10<1037::AID-ADSC1037>3.0.CO;2-3)
8. Kukula, P.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1487–1493.
<https://doi.org/10.1002/adsc.200404128>
9. Bawane, S. P.; Sawant, S. B. *Chem. Eng. J.* **2004**, *103*, 13–29.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2004.07.002>
10. Freifelder, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2386–2389.
<https://doi.org/10.1021/ja01494a067>
11. Hartung, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3370–3374.
<https://doi.org/10.1021/ja01399a033>
12. Schwartz, M. A.; Zoda, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2502–2503.
<https://doi.org/10.1021/jo00876a038>
13. Carothers, W. H.; Jones, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3051–3057.
<https://doi.org/10.1021/ja01689a034>
14. Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. U.S. Patent 4 361 500, 1982.
15. Hegedűs, L.; Máthé, T. *Appl. Catal. A: Gen.* **2005**, *296*, 209–215.
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2005.08.024>
16. Hegedűs, L.; Máthé, T.; Kárpáti, T. *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, *349*, 40–45.
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2008.07.012>
17. Lévay, K.; Tóth, K. D.; Kárpáti, T.; Hegedűs, L. *ACS Omega* **2020**, *5*, 5487–5497.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00125>
18. Mittendorfer, F.; Thomazeau, C.; Raybaud, P.; Toulhoat, H. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12287–12295.
<https://doi.org/10.1021/jp035660f>
19. Lévay, K.; Kárpáti, T.; Hegedűs, L. *J. Ind. Eng. Chem.* **2021**, *101*, 279–292.
<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.06.002>
20. Lévay, K.; Madarász, J.; Hegedűs, L. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 2634–2648.
<https://doi.org/10.1039/D1CY02295D>
21. Rangarajan, S.; Mavrikakis, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2904–2917.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00058>
22. 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. *Quantum ESPRESSO, J. Phys.: Condens. Matter* **2009**, *21*, 395502.
<https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/39/395502>
23. BME Szuperszámitógép
<https://superman.eik.bme.hu>

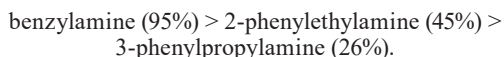
Selective heterogeneous catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines over supported precious metal catalysts

Primary amines are valuable intermediates in the pharmaceutical, herbicide and plastic industries. They can be prepared in several ways, such as reduction of nitro compounds or amides, alkylation of ammonia, reductive amination of oxo substances, but the most commonly used method is the heterogeneous catalytic hydrogenation of nitriles or nitro compounds in the pharmaceutical industry.

As well known, conversion of the nitrile group to a primary amine takes place relatively easily, but the selectivity of the reaction can strongly decrease due to the side reactions. Due to the high reactivity of the imine intermediate formed during the hydrogenation of nitriles, a mixture of primary, secondary and tertiary amines is formed as a result of various consecutive and parallel reactions. In general, the composition of the product depends on the structure of the substrate, the type and amount of catalyst and the reaction conditions. However, there are some alternatives to reduce the possibility of by-product formation, for example, if the reduction is performed in the presence of excess ammonia or bases. Whereas, at least five or six equivalents of ammonia are required to achieve good results, and only Raney® nickel or rhodium catalysts shown to be suitable. Similarly, favourable effect of the bases (aqueous solution of NaOH, LiOH, KOH or Na₂CO₃) on the product distribution was observed almost exclusively over cobalt or nickel catalysts. To avoid the reaction between the primary amine and the imine intermediate, the amount of secondary or tertiary amines can also be minimized if the primary amines are converted to a protected form by salt formation with acids (e.g. HCl) or acylation of the amino group with acetic anhydride.

At the Department of Organic Chemistry and Technology of the Budapest University of Technology and Economics, a selective and technologically feasible liquid-phase heterogeneous catalytic hydrogenation process was previously developed for the conversion of nitriles into primary amines over supported Pd catalysts. With this method, nitriles can be converted into primary amines with complete conversion as well as with high selectivity and isolated yield (>90%), in a mixture of two immiscible solvents (e.g. dichloromethane/water) and in the presence of a medium acidic additive.

As a continuation of the research, this process was extended to the reduction of 3-phenylpropionitrile, which belongs to the homologous series of previously converted nitriles (benzonitrile, benzyl cyanide). During the Pd-catalysed hydrogenation of the homologous series of benzonitrile, the following decreasing trend in selectivity towards primary amines was observed:



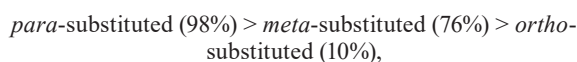
During the hydrogenation of these nitriles over various supported precious metal catalysts (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/ γ -Al₂O₃, Pt/ γ -Al₂O₃), significantly better primary amine selectivity and isolated yield were observed over a 10% Pt/C, compared to the Pd-catalyzed hydrogenation of benzyl cyanide (57%) or 3-phenylpropionitrile (59%). While hydrogenation of benzonitrile (68%) gave the opposite result.

To explain the differences in primary amine selectivity observed in these hydrogenations, quantum chemical calculations (DFT method) were performed to model the adsorption energy profiles related to the interactions between nitrile starting materials, imine intermediates or amine products and the catalytically active metal. Based on these results, due to the different adsorption strength of imine intermediates, it is likely that there are significant differences in primary amine selectivities in both Pd- and Pt-catalysed nitrile hydrogenations. It was also determined that,

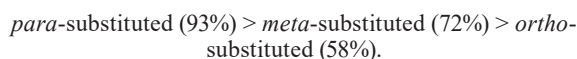
in case of platinum, the diverse length of side chains attached to the phenyl group of imines, i.e. geometric factors, can also affect the formation of by-products.

In addition, the extension of the Pd-catalysed hydrogenation method to heteroaromatic nitriles (4-, 3- and 2-pyridinecarbonitrile) was also part of the research. We developed a process for the chemoselective hydrogenation of 4-pyridinecarbonitrile to the corresponding 4-(aminomethyl)pyridine or -piperidine over a Pd/C catalyst. With this modified method, the desired primary amine (pyridine or piperidine derivative) can be easily selected by adjusting the amount of acidic additive (0.5 or 1.0 H₂SO₄/nitrile molar ratio). Due to the high volatility of the product, it is expedient to prepare it as a salt.

Based on these results, the steric hindrances influenced the primary amine selectivity. In all cases, complete conversion was achieved, however, the following decreasing trend was obtained in the primary amine selectivity of the piperidine derivatives:



which for the pyridine derivatives developed as follows:



Although moderate primary amine selectivity to 2-(aminomethyl)pyridine (58%) was achieved over a 10% Pd/C (Selcat Q) catalyst, this result is much better than those obtained previously using precious metal catalysts, especially palladium. This can be attributed to the synergy of the type of catalyst and the reaction conditions.

During the Pd-catalysed hydrogenation of these pyridinecarbonitriles, the differences in the primary amine selectivities were also predicted by high-level DFT computations, which were mainly due to the different adsorption strengths of the imine intermediates, the amine products and other typical by-products (e.g. 1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitrile or 3-methylpiperidine) on palladium. These diversions can affect the by-product formation both on the surface of catalyst and in the reaction mixture.

In conclusion, the prepared primary amines by us are valuable intermediates for the preparation of various chemicals (drugs, additives, herbicides). Comparing the developed hydrogenation method with the processes commonly used in the organic chemical industry, it has many advantages in terms of safety, environmental protection and economy, but there are some disadvantages. Since activated carbon supported noble metal catalysts are much less pyrophoric than Raney® nickel, they are much safer. In addition, the storage and handling of spent supported catalysts do not require special methods. Moreover, NH₃ used in the common processes can damage the copper components of equipment. Among the organic solvents applied, dichloromethane is the biggest problem, but its industrial use is not yet banned. Disposal of phosphate and sulfate salts as by-products is currently being addressed in pharmaceutical wastewater treatment plants. Although precious metal catalysts are significantly more expensive than Raney® Ni, their regeneration is economically feasible. The Pd/C or Pt/C catalyst can be used in glass-lined autoclaves without any problems, while Ni-catalysed hydrogenation must be carried out in the more expensive stainless steel ones.

Környezetkímélő katalitikus rendszerek fejlesztése prokirális ketonok aszimmetrikus transzferhidrogénezésére*

KOLCSÁR Vanessza Judit^a és SZŐLLŐSI György^{b,**}

^aSzegedi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8., 6720 Szeged

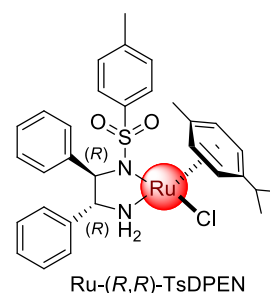
^bEötvös Loránd Kutatási Hálózat, Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6., 6720 Szeged

1. Bevezetés

Napjainkban a forgalomba kerülő gyógyszerkészítmények közel 95%-a királis hatóanyagot tartalmaz.¹ Az optikailag aktív vegyületek enantiomerei azonban eltérő hatást fejthetnek ki, így enantioszelektív előállításuk a szintetikus kémia egyik alapvető feladata. Az enantiomerpárok rezolválása és királis kiindulási anyagok alkalmazása, bár még mindig gyakran használt eljárások alapjait képezik, elavult módszereknek tekinthetők a kis mennyiségű kiralitásforrás alkalmazásával végrehajtható, nagy hatékonyságú katalitikus folyamatok mellett. Az optikailag aktív vegyületek közül kiemelkedő jelentőségük a királis alkoholok, melyek számos gyógyszeripari készítmény intermediereként használhatók.² Erre kiváló példa az (*R*)-3',5'-bisz(trifluormetil)fenil-1-etanol, mely fontos építőeleme a kemoterápiás kezelések, vagy posztoperatív időszak során fellépő hányingeresillapító aprepitant hatóanyagának.^{2,3} Változatos szerkezetű alkoholok előállítását teszik lehetővé a fémkomplexek által katalizált aszimmetrikus transzferhidrogénezések.⁴ E célra az elmúlt évtizedekben kiemelkedő eredményekkel alkalmaztak szintetikus ligandumokat tartalmazó sztereoselektív katalizátorokat. E katalizátorok közül úttörőnek számítanak a Noyori és Ikariya által előállított [RuCl(η^6 -arén)(királis ligandum)]-típusú, például az optikailag tiszta *para*-toluol-szulfonil-1,2-difeniletán-1,2-diaminokkal (TsDPEN) képzett, komplexek (1. ábra, az (*R,R*)-konfigurációjú ligandummal), melyek kiváló enantioszelektivitást biztosítanak számos prokirális keton redukciójában.^{5,6}

Az egyre szigorodó környezetvédelmi előírásoknak való megfelelés és az alkalmazott eljárások fenntarthatóságának javítása megköveteli a fenti aszimmetrikus katalitikus eljárások újragondolását, továbbfejlesztését. A környezetkímélő megvalósítások felé új utakat nyithatnak a természetes eredetű, biológiailag lebomló királis ligandumok használata. Ezek között van a kitozán, amely a tengeri ízeltlábúak vázából nagy mennyiségben kinyerhető kitin dezacetilézésével állítható elő és számos területen alkalmazható.⁷ Így, az elmúlt évtizedekben a kitozán a zöldkémiai kutatások középpontjába került. Származékainak katalitikus jelentő-

sége és széles körű használata jól ismert, de sok esetben funkcionalizálása sem szükséges ahhoz, hogy királis organokatalizátorként vagy ligandumként jó eredményeket szolgáltatson.^{8,9} Ugyancsak kiemelt jelentőségű a reakciók oldószermentes, vizes vagy megújuló forrásból származó oldószerekben való kivitelezése, valamint a termékek előállításának energiaigényének csökkentése. Ezért a zöld kémia alapelveinek megfelelő oldószerek használata mellett egyre nagyobb teret hódítanak a szintetikus folyamatok körében, az alternatív energiaközlési módszerek, melyek nem csak a reakcióidő lényeges rövidítését teszik lehetővé, hanem sok esetben oldószer alkalmazása nélkül biztosítanak kiváló eredményeket. Az aszimmetrikus transzferhidrogénezések tanulmányozása során bebizonyosodott, hogy vizes közegben is kiemelkedő eredmények érhetők el.^{10,11} Azonban enantioszelektív transzferhidrogénezéseket olyan, sok szempontból kedvező aktiválással, mint a mechanokémiai energiaközlés, amely alkalmazásával számos szerves reakció kedvezően kivitelezhető,¹²⁻¹⁴ munkánk megkezdéséig tudomásunk szerint még nem végeztek.



1. Ábra. Noyori, Ikariya és munkatársai által aszimmetrikus transzferhidrogénezésekre kifejlesztett királis Ru-katalizátor

A szakirodalom ismeretének tükrében munkánk elsődleges célja volt környezetkímélő katalitikus rendszerek kifejlesztése, melyek során vizes közegben alkalmazhatunk természetes eredetű, biokompatibilis és biológiailag lebomló kiralitásforrást. Könnyű hozzáférhetőségének és előnyös szerkezeti tulajdonságainak köszönhetően, a kitozánt választottuk királis ligandumként. Célunk volt prokirális ketonok redukciójában hatékony kitozán-fémkomplexek

* Kolcsár Vanessza Judit azonos című PhD értekezése és a kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

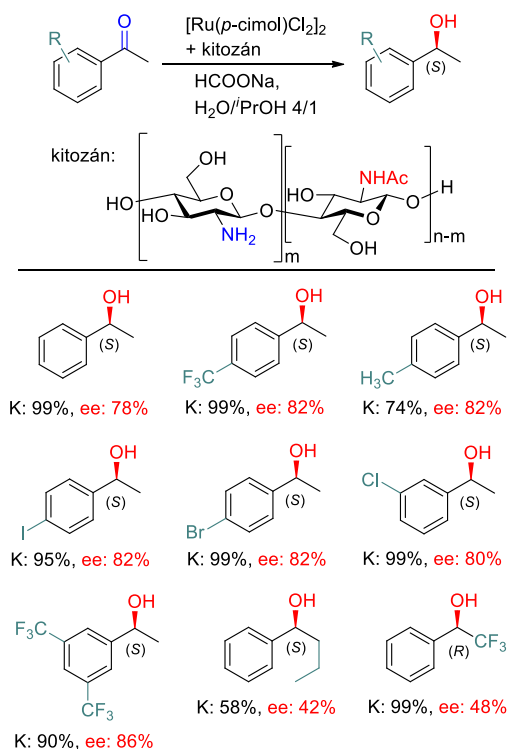
** Tel.: +36 62 545 561; e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu

előállítására és alkalmazására, valamint a katalitikus ciklus megismerése mellett az optimális reakciókörülmények megtalálásával egy olyan rendszer fejlesztése, melyben változatos szerkezetű, optikailag tiszta alkoholok állíthatók elő. A környezetkímélő megvalósítás érdekében nem csak vizes közeg használatát tartottuk szem előtt, hanem a reakciókat alternatív energiaközlés segítségével, mechanokémiai energiaközléssel is terveztük végrehajtani, amely lehetőséget adhat a szükséges reakcióidő és oldószermennyiség lényeges csökkentésére.¹⁵⁻¹⁹

2. Eredmények

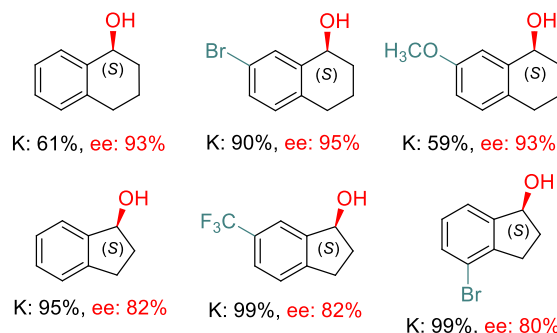
2.1. Aszimmetrikus transzferhidrogénezések kitozán királis ligandum alkalmazásával

Bár kitozánt már számos szerves katalitikus reakcióban alkalmazták, sok esetben mindössze hordozóként volt jelen, vagy csak szerkezetileg módosított származékai bizonyultak hatékonynak. Munkánk során, a reakciókörülmények hatásának vizsgálatát követően, sikeresen hajtottuk végre számos acetofenon-származék Ru-katalizált aszimmetrikus transzferhidrogénezését HCOONa hidrogén donorral, kevés szerves oldószert tartalmazó vízben, módosítás nélküli kitozánt használva királis ligandumként, amely *in situ* kötődik a fémhez. Először mutattuk ki, hogy aril-metil-ketonok jó eredménnyel alakíthatók a megfelelő alkoholokká ebben a rendszerben, azonban a hosszabb vagy elágazó alifás lánc szterikus gátlása nem kedvez a reakciónak, akárcsak a metilcsoport cseréje elektronszívó csoportra (2. ábra).¹⁵



2. Ábra. Néhány aromás prokirális keton transzferhidrogénezése során kitozánt tartalmazó ruténiumkomplex használatával elért eredmény (K: konverzió, ee: enantiomerfelesleg)

A kiindulási anyagok körét kiterjesztettük karbociklusos ketonokra, mely vizsgálatok kimutatták a gyűrű kedvező hatását az enantiodifferenciálásra (3. ábra).¹⁵ 1-Tetralon és 1-indanon származékainak transzferhidrogénezéseiben addig még nem tapasztalt, 90% feletti enantioszelektivitásokat is sikerült elérni a biopolimert használva ligandumként.



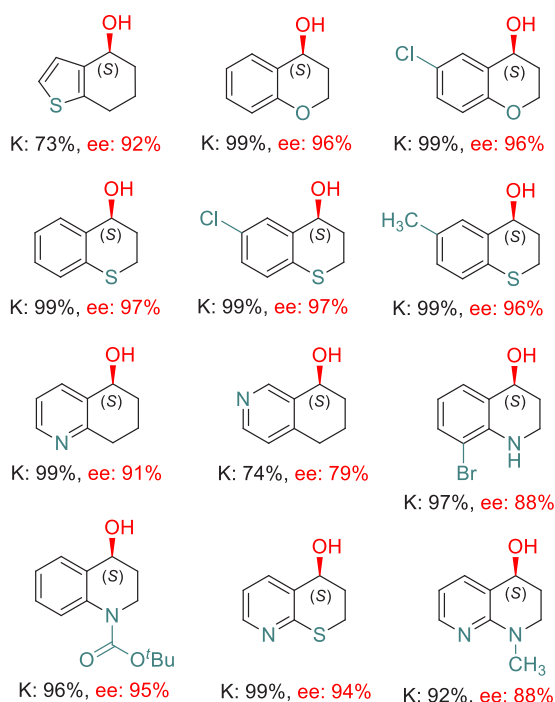
3. Ábra. Karbociklusos prokirális ketonok transzferhidrogénezésének eredményei kitozánt tartalmazó ruténiumkomplex használatával.

A továbbiakban sikeresen alkalmaztuk a Ru(II)-kitozán katalizált aszimmetrikus transzferhidrogénezést optikailag aktív heterociklusos alkoholok előállítására.^{15,16} Kiemelkedő eredményeket értünk el 4-kromanon és 4-tiokromanon származékainak reakcióiban a természetes eredetű királis ligandum használatával, mely teljes konverzió mellett akár 97%-os enantiomerfelesleget is biztosított (4. ábra).¹⁵ Szintén sikeresnek bizonyult számos kinolinonszármazék vizes közegű transzferhidrogénezése. Megállapítottuk, hogy az *N*-heterociklust tartalmazó kiindulási vegyületek kötődése a fémhez gátolja a reakciót, azonban a dezaktiválás nem tapasztalható tercier-aminoketonok reakcióiban, szekunder aminocsoport védelmével kapott vegyületek vagy az aminocsoport közelében lévő tergitató szubsztituensek hatásának következtében. A fenti tapasztalatok alapján előállítottunk két heteroatomot tartalmazó biciklusos ketonokat, amelyek kiváló eredményekkel redukálhatók ebben a rendszerben (4. ábra).¹⁶ Fontos megjegyezni, hogy ez utóbbiakkal hasonló szerkezetű aminoalkoholok enantioszelektív előállítására ezideig csak enzimkatalizált reakciókban volt lehetőség.

2.2. A Ru(II)-kitozán komplex szerkezete és működési mechanizmusa

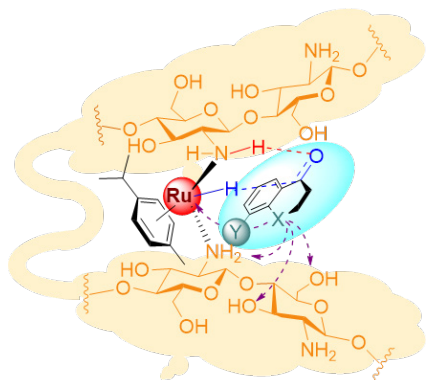
A hatásos komplex kialakulásának és működésének ismerete igen fontos további rendszerek megtervezéséhez. A változatos szerkezetű ketonokkal elért eredmények alapján következtettünk az átmeneti állapotban kialakuló kölcsönhatásokra. Eredményeink jól mutatták, hogy a karbociklusos ketonok merev szerkezete elősegítette az enantiodifferenciálást. A heterociklusos ketonok aszimmetrikus transzferhidrogénezésében elért kiváló eredmények arra engednek következtetni, hogy a heteroatom másodlagos kölcsönhatásokat alakíthat ki a kitozán funkciós csoportjaival, ezzel irányítva a koordinációt, így a hidrogén átadást. Bár a nitrogéntartalmú vegyületek katalizátorméregként

viselkedhetnek,²⁰ egy védőcsoporttal, vagy a nitrogén közelében található szubsztituenssel gátolható az erős N-Ru kölcsönhatás (5. ábra).



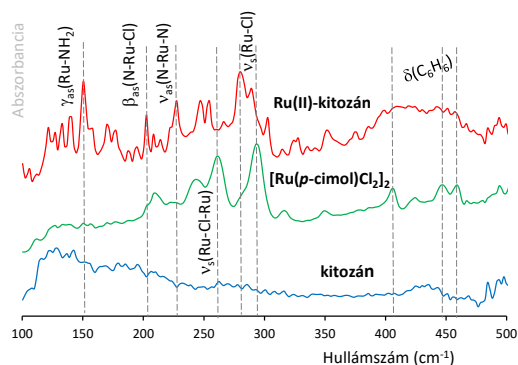
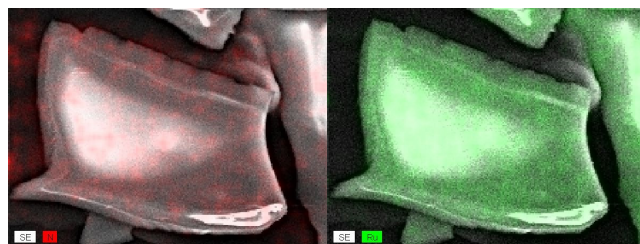
4. Ábra. Heterociklusos prokirális ketonok transzferhidrogénezésének eredményei kitozánt tartalmazó ruténiumkomplex használatával

Ugyanakkor szubsztituált kitozányszármazékok, kitin, valamint monomer cukoregységek használatával feltérképeztük a biopolimer hidroxil-, illetve aminosóportjainak szerepét a komplex kialakulásában, valamint a polimerlánc jelentőségét a katalízis során. Vizsgálataink eredményei arra engedtek következtetni, hogy a szabad aminosóportok jelenléte fontosabb az aktív prekatalizátor létrejötté szempontjából, mint a hidroxilcsoportoké, valamint a polimerlánc megléte is döntő jelentőségű. A Ru/kitozán arány változtatásával kapott eredmények azt mutatták, hogy a nagy enantioszelektivitást biztosító komplexben a központi fém két monomeregységhez kötődik.¹⁵



5. Ábra. A Ru(II)-kitozán komplex lehetséges szerkezete és a hattagú periciklusos átmeneti állapotban kialakulható irányító kölcsönhatások (szaggatott nyilak)

További szerkezetvizsgálatokra nyílt lehetőségünk a Ru(II)-kitozán prekatalizátor *ex situ* előállításával. Az előre előállított komplex lemezes szerkezete pásztázó elektronmikroszkópia segítségével figyelhető meg, valamint energiadiszperzív röntgenanalízis révén a rendszerben található N és Ru egyenletes eloszlásáról is megbizonyosodhattunk (6. ábra). A komplexben kialakuló kölcsönhatásokat infravörös spektroszkópiával határoztuk meg, a minták színképeit széles hullámszám tartományban vizsgáltuk. A $[\text{Ru}(p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$, a kitozán és az *ex situ* előállított prekatalizátor spektrumai alapján meggyőződünk arról, hogy a prekursor dimer felhasad a komplex kialakulása során, amint a távoli infravörös tartományban mutatott elnyelések alapján jól látható (6. ábra). Megállapítottuk, hogy a kitozán elsősorban aminosóportokon keresztül kapcsolódik a központi fémhez. NMR vizsgálatok segítségével kimutattunk egy merev és egy flexibilis szerkezetű fémkomplexet. Előbbiben a polimer egy-egy monomere bidentát ligandumként viselkedhet, de akár két szomszédos cukoregység kapcsolódásával is létrejöhet ilyen komplex. A flexibilis szerkezet a polimerláncon távol eső monomerek, vagy több poliszacharidlánc koordinációjával jön létre.¹⁵⁻¹⁷



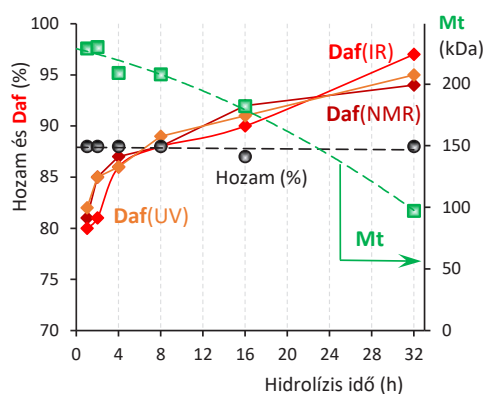
6. Ábra. Az *ex situ* előállított Ru(II)-kitozán energiadiszperzív röntgenanalízissel (EDX) meghatározott N- és Ru-eloszlása (felül), valamint a kitozán, a $[\text{Ru}(p\text{-cimol})_2]_2$ és a Ru(II)-kitozán távoli infravörös tartományban mért színképei (alul)

Deuterált reakciókomponensek alkalmazásával elért eredményeink alátámasztották, hogy az általunk alkalmazott Ru(II)-kitozán komplex hasonlóan működik, mint a Noyori-Ikariya-féle katalizátor (Ru(II)-TsDPEN, például az 1. ábra), valamint hogy ebben az esetben is a hidridátadás a sebességmeghatározó lépés. A reakció a külső koordinációs szférában játszódik le, hattagú periciklusos átmeneti állapoton keresztül, azonban a folyamat szekvenciális, nem koncertikus. Az aktív centrum körül a polimer által kialakított királis környezet szerepét és irányító hatását néhány racém alkohol oxidatív kinetikus rezolválásával térképez-

tük fel. Ezekben a reakciókban is tapasztaltunk enantio-differenciálást Ru(II)-kitozán alkalmazásával. Kimutattuk, hogy az (*S*)-enantiomerek oxidációs sebessége nagyobb, mint az (*R*)-alkoholoké, valamint a heterociklusnak ezekben a reakciókban is pozitív hatása van. Bár az oxidációs folyamatok során is tapasztaltunk sztereoselektivitást, az aszimmetrikus transzferhidrogénezések során elért enantioszelektivitásokat nem értük el, a redukcióban részt vevő C=O, valamint az oxidációban reagáló CH-OH csoportok eltérő geometriája miatt.¹⁷

2.3. Kitozán sorozat előállítás, jellemzése és alkalmazása transzferhidrogénezésekben

A kitin és a kitozán megnevezéseket *N*-acetyl-D-glükózamin és D-glükózamin monomeregységekből, változatos arányban felépülő polimerek gyűjtőneveként használjuk. Mivel ez számos variációt jelent mind a dezacetilezettségi fokot, mind a lánchosszt tekintve, igen fontos egy adott alkalmazás szempontjából a kitozánok szerkezeti tulajdonságainak hatását megvizsgálni. A kitozán előállítására szolgáló lúgos hidrolízis reakciókörülményeinek változtatásával a termék-polimerek tulajdonságai finomhangolhatók. Munkánk során feltérképeztük a kitin-hidrolízis reakciókörülményeinek hatását, mely során 23 eltérő dezacetilezettségi fok – molekulatömeg – kristályossági fok – látszólagos kristályméret értékekkel rendelkező polimert kaptunk. A kinyert anyagok dezacetilezettségének mértékét (Daf: dezacetilezettségi fok) ¹H-NMR-, IR- és UV-Vis-spektroszkópiai módszerek segítségével határoztuk meg, a polimerlánc hosszára viszkozitásmérés alapján számolt átlagos molekulatömegekből (Mt) következtettünk. Vizsgáltuk a hidrolízis idejének (7. ábra), hőmérsékletének, a lúgkoncentráció, az egymást követő sorozatos hidrolízisek hatását a kapott anyag mennyiségére és jellemzőire. Így, az eddig közölt tanulmányokhoz viszonyítva, egy tudomásunk szerint egyedülálló kitozán sorozatot állítottunk elő, mely lehetővé tette, hogy feltérképezhessük a polimer szerkezeti jellemzőinek hatását az aszimmetrikus transzferhidrogénezésre. A kitozán dezacetilezettségi foka jelentősen befolyásolhatja a komplexképző tulajdonságait; molekulatömege, ezáltal lánchossza hatással lehet az aktív centrum körül kialakított királis környezetre.



7. Ábra. A hidrolízis idő hatása az előállított kitozánok hozamára, dezacetilezettségi fokára (¹H-NMR-, UV-Vis- és IR-spektroszkópiával meghatározott) és átlagos molekulatömegére

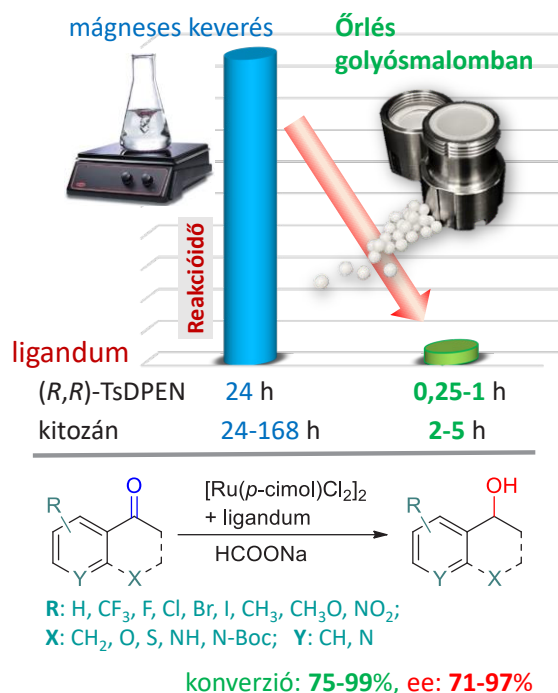
4-Kromanon és (3'-trifluormetil)acetofenon transzferhidrogénezésében alkalmaztuk az általunk előállított biopolimereket. A királis ligandumok minden esetben kiemelkedő enantioszelektivitást biztosítottak, a kitozán tulajdonságainak hatása azonban az elért konverziók változásán jól megfigyelhető. A transzferhidrogénezések során azt tapasztaltuk, hogy nem a közel teljes mértékben dezacetilezett polimerek biztosítják a legjobb eredményeket, emellett a poliszacharidok lánchossza is döntő jelentőségű. Az előállított kitozánok a Daf-Mt párok változatos és széles skáláját biztosították, azonban a reakcióeredményekből jól látható, hogy csak a bizonyos mértékben dezacetilezett (Daf 80-95%), szűk molekulatömeg-tartományba (210-230 kDa) eső anyagok adtak megfelelő konverziókat és enantioszelektivitásokat. A kitozánok kristályossági foka, valamint a látszólagos kristálymérete nem befolyásolta a reakciót. Hasonló következtetésekre jutottunk az oxidatív kinetikus rezolválás során, azonban megfigyeltük, hogy a molekulatömeg, azaz a polimerlánc hossza fontosabb az enantioszelektív szempontjából ez utóbbi reakciókban. A fentiek alapján arra következtettünk, hogy nem csak a fémhez közvetlenül kapcsolódó monomerek befolyásolják az addíció irányát, hanem a poliszacharid távolabbi lánchrészei által kialakított királis környezet is hozzájárul a kiindulási anyag koordinációjának irányításához.¹⁷

2.4. Aszimmetrikus transzferhidrogénezések mechanokémiai aktiválással

A kitozánok részletes vizsgálatát követően képet kaphattunk a katalizátor lehetséges működéséről, mely kiváló kiindulópont a rendszer továbbfejlesztésére, újabb lehetőségeket keresve a környezetkímélő, fenntartható megvalósítás felé. E célból tudomásunk szerint elsőként végeztünk el aszimmetrikus transzferhidrogénezéseket golyósmalomban. A Noyori-Ikariya-féle komplex alkalmazása vizes közegű reakciókban már ismert volt, azonban a környezetkímélő megvalósítások között hiánypótlónak bizonyult a folyamat alternatív energiaközléssel történő végrehajtása. Ru(II)-(*R,R*)-TsDPEN komplex (1. ábra) használatával a golyósmalomban történő örlés során keletkező mechanikai energia kiváló eredményeket biztosított (8. ábra). A módszer előnye, hogy általában oldószermentesen hajthatók végre a reakciók, a hozzáadott kis mennyiségű folyadék, elsősorban az energia közvetítését biztosítja. Esetünkben is nagymértékben csökkenthető volt a szükséges oldószer mennyisége, mi több vizet alkalmaztunk, így a rendszer környezetkímélő jellege nem csökkent.¹⁸ A fenntarthatóság növelésének érdekében tanulmányoztuk a Ru(II)-kitozán komplex által katalizált transzferhidrogénezéseket is mechanokémiai aktiválás alkalmazásával.¹⁹

Mindkét katalitikus rendszerben a reakciókörülmények optimalizálását követően kiváló eredményeket értünk el tesztreakcióinkban, azaz acetofenon és 4-kromanon enantioszelektív transzferhidrogénezéseiben. Ezt követően sikeresen kiterjesztettük a módszer alkalmazhatóságát számos acetofenon-származék, karbo- és heterociklusos keton reakció-

jára. Mindkét katalizátor alkalmazásával a mágnesesen kevertetett reakciók eredményeit nem csak megközelítették, de néhány esetben meg is haladták a golyósmalomban elért eredmények, a reakcióidő lényeges csökkentése mellett (8. ábra). A feldolgozás során használt szerves oldószer mennyisége is csökkenthetővé vált a hagyományos reakciókhoz képest, ezzel javítva az eljárás atom-gazdaságosságát, ugyanakkor lehetőség nyílt fenntartható forrásból származó, a gyógyszeriparban javasolt oldószer választására.^{18,19}



Különböző mértékben szubsztituált kitozányszármazékok, kitin, és monomer cukoregységek alkalmazásával feltérképeztük a hidroxil-, illetve aminocsoportok szerepét a komplex kialakulásában, valamint a polimerlánc jelentőségét. A szabad aminocsoportok jelenléte elengedhetetlenek bizonyult az aktív prekatalizátor létrejöttéhez, de a polimerlánc megléte is döntő jelentőségű. A Ru(II)-kitozán prekatalizátor *ex situ* előállításával számos vizsgálatra nyílt lehetőségünk. A komplexben kialakuló kölcsönhatásokat vizsgálva infravörös spektroszkópiával megállapítottuk, hogy a kitozán elsősorban aminocsoportokon keresztül kapcsolódik a központi fématomhoz. Tapasztalataink és a szakirodalomban leírt eredmények alapján arra következtettünk, hogy a Ru(II)-kitozán komplex hasonlóan működik, mint a Noyori-Ikariya-féle ligandummal képzett katalizátor, azaz a reakció a külső koordinációs szférában, hattagú periciklusos átmeneti állapotban keresztül játszódik le. Vizsgáltuk a kitozánok szerkezetének hatását az aszimmetrikus transzferhidrogénezésre. A lúgos hidrolízis reakciókörülményeinek változtatásával finomhangoltuk a termékpolimerek szerkezeti tulajdonságait. Azt tapasztaltuk, hogy az előállított kitozánok közül csak a bizonyos mértékben dezacetilezett (Daf 80-95%), szűk molekulatömeg-tartományba (210-230 kDa) eső anyagok adnak jó eredményeket.

Kimutattuk, hogy mind a Ru(II)-(R,R)-TsDPEN, mind a Ru(II)-kitozán komplex alkalmazásával hatékonyan hajthatók végre enantioszelektív redukciók golyósmalomban történő örléssel. A rendszerhez kis mennyiségű folyadék hozzáadása szükséges, amely az adott komplex kialakulását, a megfelelő keveredést és az energia-átadást segíti elő. A feldolgozás során használt szerves oldószer mennyisége csökkenthető a hagyományos reakciókhoz képest, amellett, hogy a szükséges reakcióidő jelentősen kisebb. A kifejlesztett módszerek szintetikus hasznát alátámasztotta az alkalmazhatóság vizsgálatának érdekében végrehajtott méretnövelés. Mind a hagyományosan kevertetett, mind a mechanokémiai energiaközlés révén végrehajtott aszimmetrikus transzferhidrogénezés jó hozammal és kiváló enantioszelektivitással biztosítja a kívánt királis alkoholokat, a szilárd termékek átkristályosítással történő tisztítása pedig optikailag tiszta vegyületekhez vezetett.

Összefoglalva, munkánk során jelentős lépéseket tettünk az aszimmetrikus transzferhidrogénezések fenntartható megvalósítása felé. A vizes közegben alkalmazható Ru(II)-kitozán katalizátor részletes ismeretének tükrében lehetőség nyílik további, környezetkímélő fejlesztésekre, míg a kifejlesztett mechanokémiai megvalósítás tudomásunk szerint egyedülálló a szakirodalomban. Reméljük, hogy munkánk eredményei a jövőben további laboratóriumi kutatások, majd később ipari alkalmazások ösztönzői lehetnek.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA K138871) és a Nemzeti Erőforrás Minisztérium (NTP-NFTŐ-20-B-0186 és 20391-3/2018/FEKUSTRAT) pályázatai támogatták.

Hivatkozások

1. *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products*; Nag, A., Ed.; Taylor & Francis Group, CPR Press, Boca Raton, **2018**.
2. Patel, R. N.; *Biomolecules* **2013**, *3*, 741-777. <https://doi.org/10.3390/biom3040741>
3. Xu, L.; Huang, Z.-H.; Sandoval, C. A.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1137-1141. <https://doi.org/10.1021/op500148k>
4. *Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation*; Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P.A., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2021**.
5. Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563. <https://doi.org/10.1021/ja00133a037>
6. Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522. <https://doi.org/10.1021/ja954126l>
7. *Chitosan: Derivatives, Composites and Applications*; Ahmed, S.; Ikram, S., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken and Scrivener Publ. LLC, Beverly, **2017**.
8. Mahé, O.; Brière, J.-F.; Dez, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2559-2578. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403396>
9. Molnár, Á. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *388*, 126-171. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.018>
10. Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821. <https://doi.org/10.1039/b403627a>
11. Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449-2466. <https://doi.org/10.1039/b618340a>
12. Wang, G.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668-7700. <https://doi.org/10.1039/c3cs35526h>
13. Margetić, D.; Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*; Elsevier, Amsterdam, **2016**.
14. Ying, P.; Yu, J.; Su, W. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1246-1271. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001245>
15. Szöllösi, Gy.; Kolcsár, V. *J. ChemCatChem* **2019**, *11*, 820-830. <https://doi.org/10.1002/cctc.201801602>
16. Kolcsár, V. J.; Fülöp, F.; Szöllösi, Gy. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2725-2731. <https://doi.org/10.1002/cctc.201900363>
17. Kolcsár, V. J.; Szöllösi, Gy. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 7652-7666. <https://doi.org/10.1039/d1cy01674a>
18. Kolcsár, V. J.; Szöllösi, Gy. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202101501. <https://doi.org/10.1002/cctc.202101501>
19. Kolcsár, V. J.; Szöllösi, Gy. *Mol. Catal.* **2022**, *520*, 112162. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112162>
20. Hegedűs, L. *Magy. Kém. Folyóirat* **2007**, *113*, 139-144.

Development of environmentally benign catalytic systems for the asymmetric transfer hydrogenation of prochiral ketones

Asymmetric catalytic processes are convenient methods for preparing optically pure chiral compounds. Among these, chiral alcohols have a major role as intermediates in the pharmaceutical industry. Optically pure alcohols can be efficiently obtained by metal-catalysed asymmetric transfer hydrogenations. To stereoselectively promote these reactions several synthetic ligands were developed in the past decades. Recent regulations concerning the sustainability and the protection of the environment of the industrial processes may be fulfilled by application of natural, biocompatible, biodegradable chiral ligands, green solvents from renewable sources and alternative, efficient energy transmission methods. The main goal of our work was to develop an environmentally benign catalytic system, using a biocompatible chiral ligand from natural sources, aqueous reaction media and convenient energy transmission, thereby reducing the necessary amount of organic solvent, the time and cost of the preparation of optically pure alcohols.

During our work, we have developed a catalytic system for the asymmetric transfer hydrogenations of aromatic prochiral ketones catalysed by ruthenium complexes in aqueous media in the presence of a natural biopolymer, *i.e.* chitosan, as the chirality source. Following optimization of the reaction conditions, the mixture of H₂O/*i*PrOH 4/1 was proved to be the best solvent and HCOONa was found to be an appropriate hydrogen donor. We extended the scope of the *in situ* formed Ru(II)-chitosan-catalysed reaction to over 50 prochiral ketones with various structural properties. The aryl methyl ketones gave good results, while longer aliphatic chains instead of methyl group had a negative effect on the reaction. However, if the aliphatic hydrocarbon chain is closed into a ring condensed to the aromatic cycle, the hydrogen transfer will be more stereoselective. Even better enantiomeric excesses were achieved by using heterobicyclic ketones, such as 4-chromanone, 4-thiochromanone and derivatives thereof. Based on these results, we suggested that the heteroatoms of the ketone may form secondary bonds with the –OH and –NH₂ groups of the chiral ligand, assisting and directing the coordination of the unsaturated compound. *N*-heterobicyclic ketones were also saturated with high enantioselectivities if the cycloaliphatic amine group was protected or has a bulky substituent near the *N*-heteroatom, which can hinder the detrimental *N*-Ru interaction leading to the deactivation of the catalyst. Based on the results we have synthesized two bicyclic ketones containing a heteroatom in each ring, which could be hydrogenated to the corresponding optically enriched alcohols in good yields and high enantioselectivities.

By using chitin, chitosan derivatives and amino sugar monomers, the role of the hydroxyl and amino groups and the importance of the polymer chain during the catalysis were studied. We concluded that the amino groups have a major role in the coordination of the chiral ligand to the Ru centre, forming the active pre-catalyst. Results of reactions carried out using various Ru/chitosan ratios led to the conclusion that in the presence of only a small amount of polymer an active complex can be achieved, in which probably just one Ru-chitosan bond is formed. Although this complex is active, a more stereospecific catalyst is obtained if the chitosan concentration is high enough to create a complex having two Ru-monomer bonds. Further measurements were carried out to study the interaction between the complex and the starting ketone by the use of deuterated components. These confirmed that the Ru(II)-chitosan complex works similarly to the Noyori-Ikariya type catalysts (*i.e.* Ru(II)-TsDPEN) and the rate-limiting step is the hydride transfer. The *ex situ* preparation of the Ru(II)-chitosan pre-cata-

lyst allowed further characterization of the complex. To study the bonds formed during preparation of the pre-catalyst, the spectra of the complex, of the [Ru(*para*-cymene)Cl₂]₂ precursor and of the commercial chitosan in middle- and far-infrared range were examined. These indicated that the precursor dimer splits during the complex formation and the polymer bonds to the metal centre primarily through its amino groups. NMR spectroscopic studies showed the formation of a rigid and a more flexible complex, the latter by the interaction of two separate polymer chains or the coordination of two distant monomer units.

Next, we have studied the effect of the properties, such as the deacetylation degree and molecular weight, of the biopolymers built up from *N*-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine monomers in various ratios on their performance as ligands in the asymmetric transfer hydrogenations. To this end a series of materials were prepared by varying the conditions used in the alkaline deacetylation of chitin or chitosan. To characterise the products several analytical methods are available such as NMR, IR, and UV-Vis spectroscopy to determine the degree of deacetylation, or viscosimetry to study the average chain length. Based on the results obtained in the asymmetric transfer hydrogenations we conclude that the best performances can be achieved by applying chitosans having a narrow range of deacetylation degree (80-95%) and fitting into a small range of molecular weights (210-230 kDa). In contrast, the crystallinity and the apparent crystallite size of the materials did not affect the reactions.

The detailed study of the prepared chitosans provided an insight into the catalytic cycle, which is a great starting point to further improve the system to achieve an environmentally benign process. For this purpose we have applied various activation methods. Both the Ru(II)-(R,R)-TsDPEN and Ru(II)-chitosan catalysts gave the best result in mechanochemical reactions carried out in a mixing mill. These reactions have many advantages such as can be carried out neat, or in the presence of a small amount of liquid which has an energy mediating role. In our reactions the amount of the solvent could be decreased significantly as well, moreover aqueous media was used in both catalytic systems. More importantly, in mechanochemical asymmetric transfer hydrogenations the reaction time was decreased drastically compared to the conventional reactions. We extended the scope of the mechanochemical method to over 22 ketones, which were previously studied in the magnetically stirred system as well. Most of these could be transformed with high turnover frequencies, affording the enantiomerically enriched alcohols. The practical value of the methods developed during our work were evidenced by studying their synthetic applicability. Both the magnetically stirred and the mechanochemical transfer hydrogenations were carried out at larger scale achieving good yields and enantioselectivities. The solid products could be purified by crystallisation to obtain optically pure chiral alcohols.

In summary, during our study we made significant steps towards the development of environmentally friendly asymmetric transfer hydrogenations using a natural, biodegradable chirality source, *i.e.* chitosan. The detailed study of the Ru(II)-chitosan catalyst allowed the development of a sustainable catalytic system using aqueous media and an alternative activation method. The highly efficient enantioselective transfer hydrogenations described here to our knowledge are unprecedented, thus we hope our investigations may motivate further academic research and larger-scale applications.

Mikrohullámú és áramlásos kémiai szintézismódszerek alkalmazhatóságának vizsgálata*

BANA Péter^{a,**} GREINER István^b

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8. F. II. magasföldszint, 1111 Budapest

^bRichter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest

1. Bevezetés

A modern életszínvonalat lehetővé tevő kémiai termékek (gyógyszerek, növényvédőszer, funkcionális anyagok) szintéziséhez alkalmazott eszközök a 20. század folyamán gyakorlatilag változatlanok maradtak, annak ellenére, hogy a kémiai ismeretek és a természettudományos megértés rohamosan fejlődött. A túlnyomórészt külső melegítéssel, szakaszos módon üzemeltetett laboratóriumi, vagy üzemi léptékű reaktorokban elérhető fiziko-kémiai és működtetési paraméterek határt szabnak a kémiai tér mélyebb kiaknázásának.

Az új évezred fordulójára a technikai fejlődés olyan szintre ért, hogy a preparatív kémiai munkavégzésben megjelentek az addigiaktól eltérő melegítési módot lehetővé tevő mikrohullámú (MW) reaktorok, illetve a folyamatos áramú reakcióvezetés szerves kémiai térhódításával kialakult az áramlásos kémia tudományterülete.

1.1. A mikrohullámú kémia alapjai és vizsgálati módszerei

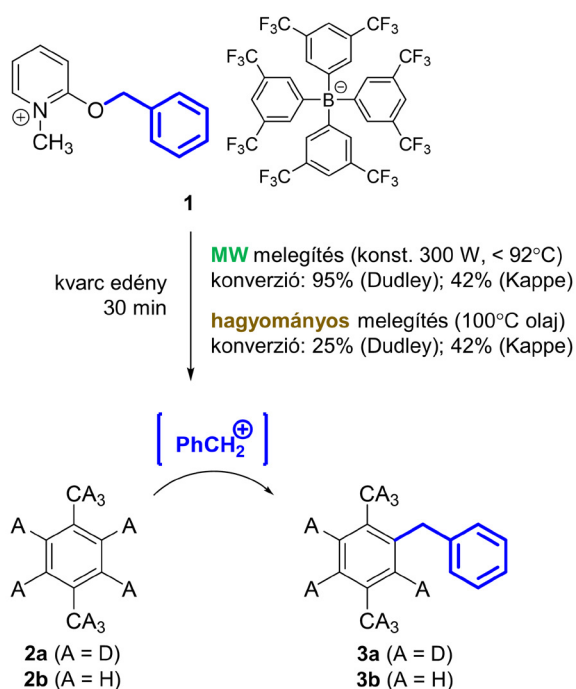
A szerves kémiai reakciók MW „aktiválásának” koncepciója csaknem egyidős a MW melegítés preparatív kémiai felhasználásával. A hagyományosan (azonos névleges hőmérsékleten) melegített ellenőrző kísérletekhez képest a MW reaktorban megfigyelt eltérések (megváltozott reakciósebesség, termelés, vagy termékösszetétel) leírására vezették be a MW effektusok fogalmát. A jelenlegi irodalmi konszenzus szerint a korábban feltételezett nem-termikus MW effektusok létezése kizárható, a MW melegítés hőmérsékleti (termikus) hatásai a mérvadóak. Ezek értelmezhetőek makroszkopikus méretű térrészek (a tömbfázis, vagy a minta kisebb tartományai) hőmérsékleti eltéréseivel, vagy a mikroszkopikus szinten (az egyes molekulák környezetében) definiálható kinetikus energia megváltozásával^{1,2}.

A MW reaktorban történő pontos hőmérsékletmérés és szabályozás nélkülözhetetlen ezen jelenségek vizsgálatakor. Ehhez a reakcióedény külső felületének hőmérsékletét mérő infravörös (IR) pirométer, illetve a bemező hőmérsékletként alkalmazható száloptikás (fiber optic, FO) szenzor egyidejű alkalmazása ajánlott. A MW és hagyományos melegítés összehasonlításakor a kísérleteket hasonló hőmérsékletprofil mellett, azonos geometriájú reakcióedényben célszerű elvégezni³.

A MW kémia irodalmában számos olyan jelenséget írtak le, melyekben a reakciósebesség változását nem a mérhető (makroszkopikus) hőmérsékleti különbségekkel magyarázták. Ekkor a homogén mintákon belül a MW besugárzás hatására kialakuló, magasabb hőmérséklettel (vagy kinetikus energiájával) jellemezhető mikroszkopikus méretű tartományokat (szemléletesen „forró pontokat”) feltételeznek. Az ilyen helyi túlmelegedéseket a gyakorlatban alkalmazott hőmérsékletmérési módszerek nem képesek feltárni⁴. A jelenség eredetének tanulmányozására Dudley és munkatársai erre a célra tervezett, „MW működtetésű” reakciórendszereket használtak. Ezek közül az első egy Friedel–Crafts típusú benzilezés volt (*I. ábra*), melyben a reagensként alkalmazott 2-benziloxipiridínium só (**1**) a *p*-xilol-*d*₁₀ oldószerrel (**2a**) adott reakcióban egyetlen terméket (**3a**) szolgáltat⁵. A reakciót állandó MW teljesítmény mellett végezve a hagyományos melegítésű ellenőrző kísérletekhez képest jelentősen magasabb konverzióról számoltak be (25% illetve 95% konverzió, beállított körülmények: 100 °C, 30 min). A reakció független vizsgálata során azonban Kappe és munkatársai nem tudták kimutatni a MW sebességnövekedést (42% illetve 42% konverzió, beállított körülmények: 100 °C, 30 min). Az ezt követően kialakult vitában nem jutottak egyetértésre a Dudley által javasolt MW effektus létezésében, így az ezzel kapcsolatos elméleti kérdések lezáratlanok maradtak⁶.

* Bana Péter azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

** Tel.: +36 1 431 5117, e-mail: banap@richter.hu



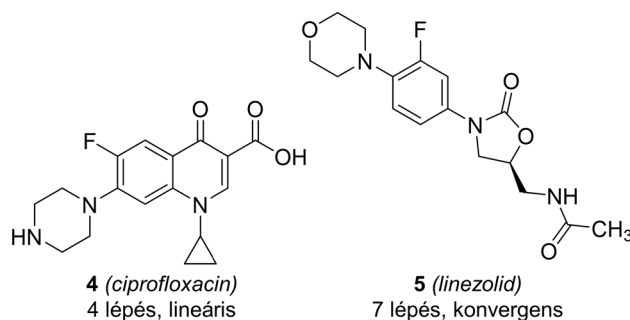
1. Ábra. A *p*-xilol- d_{10} (és nem deuterált izotopológjának) „MW működtetésű” benzilezése. (Az irodalmi konverzió értékek a 2a → 3a átalakításra vonatkoznak.)

1.2. Az áramlásos kémia alkalmazása gyógyszerhatóanyagok szintézisében

Az áramlásos kémia lendületes fejlődésének eredményeképpen az utóbbi évtizedben lehetségessé vált a gyógyszerhatóanyagok többlépcsős áramlásos szintézise. A kettő vagy több folyamatos üzemű reakciólépés összekapcsolásával felépített rendszerekben az egyes reaktorokból kilépő elegy egy következő egységbe kerül, ahol további kémiai reakciókban vesz részt. A reaktorok összekötése történhet közvetlenül, vagy *in-line* elválasztási műveletek közbeiktatásával. A rendszerből kilépő elegy *in situ* analízisével az összetétel valós idejű meghatározása és a körülmények gyors optimalizálása is lehetséges. Erre többek között *in-line* Raman, NMR, és csillapított teljes reflexiós (ATR) mérési elven alapuló Fourier-transzformációs infravörös (FTIR) spektroszkópiát alkalmaztak^{7,8}.

A gyógyszermolekulák többlépcsős szintézise az áramlásos kémiai kutatások frontvonalát jelentette, és széleskörben alkalmazott hatóanyagok egyre összetettebb, laboratóriumi méretű készülékekben megvalósított szintézisei láttak napvilágot. A legújabb példák között említendő a *ciprofloxacin* (4) 4 kémiai átalakításból (és egy melléktermék ártalmatlanítási reakcióból) álló, megszakítás nélküli szintézise⁹, illetve a *linezolid* (5) előállítására szolgáló 7 reakciólépésből (ebből 5 lineáris) álló folyamatos áramú rendszer¹⁰ (2. ábra). A terület sikerei ellenére, a mai napig sem magától értetődő az általános célú szakaszos reaktorok kiváltása egy összekapcsolt áramlásos berendezésekből álló hálózattal¹¹.

Ehhez az áramlásos kémia eszköztárának teljeskörű alkalmazása¹², valamint kimondottan az összekapcsolt áramlásos reaktorrendszerhez tervezett szintézisút szükséges¹³.



2. Ábra. Példák többlépcsős áramlásos rendszerekben előállított gyógyszerhatóanyagokra.

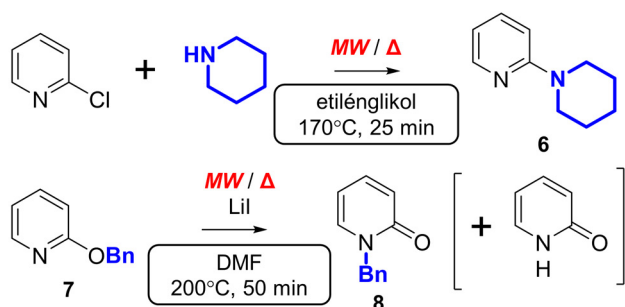
2. Eredmények

2.1. Összehasonlító vizsgálatok a mikrohullámú kémiában

A doktori kutatás során, a MW kémiában vitatott jelenségek mélyebb megértése érdekében alapos összehasonlító vizsgálatok elvégzését tűztük ki célul.

A MW reaktorban végzett felfűtést befolyásoló tényezők vizsgálata után, a reprodukálhatóság biztosítása érdekében a MW üreg termikus kondicionálásának elvégzését találtuk szükségesnek. Ennek figyelembevételével alakítottuk ki a hagyományos és MW melegítés közötti pontos összehasonlító kísérletek továbbfejlesztett módszerét, melyben a külső és belső hőmérséklet egyidejű mérése részletes információt szolgáltat a minta hőmérsékletviszonyairól.

A módszer validálására a 2-es helyzetben szubsztituált piridin-származékok két olyan reakciója (3. ábra) szolgált, melyekben az irodalmi megfigyelések alapján a MW melegítés különleges szerepe feltételezhető. A 2-klórpipridin és piperidin aromás addukthoz vezető (6) reakciójában¹⁴, és a 2-(benziloxi)piridin (7) *N*-benzilezett termék (8) eredményező, „Dudley-szerű” átrendeződési reakciójában¹⁵ hasonló viselkedést tapasztaltunk. Az FO szenzor alapján végzett hőmérséklet-szabályozás mellett, a hagyományos és MW melegítésű kísérletekben azonos konverziók mérhetők, még a (MW melegítés közbeni külső hűtés alkalmazásával elérhető) magasabb MW teljesítmény esetén is. Azaz, a MW tér jelenléte és intenzitása nem volt hatással a reakciók kimenetelére. Ezzel ellentétben, az IR hőmérséklet alapján történő szabályozással végzett MW kísérletekben jelentős különbségeket figyeltünk meg, melyeket nagy mértékű, rejtett hőmérsékleti eltérésekre lehetett visszavezetni a belső (FO) hőmérsékletmérés segítségével. A tapasztalatok megerősítik, hogy az IR hőmérsékletmérés önmagában nem alkalmas a MW effektusok összetett, reagáló rendszerekben történő tanulmányozására¹⁶.

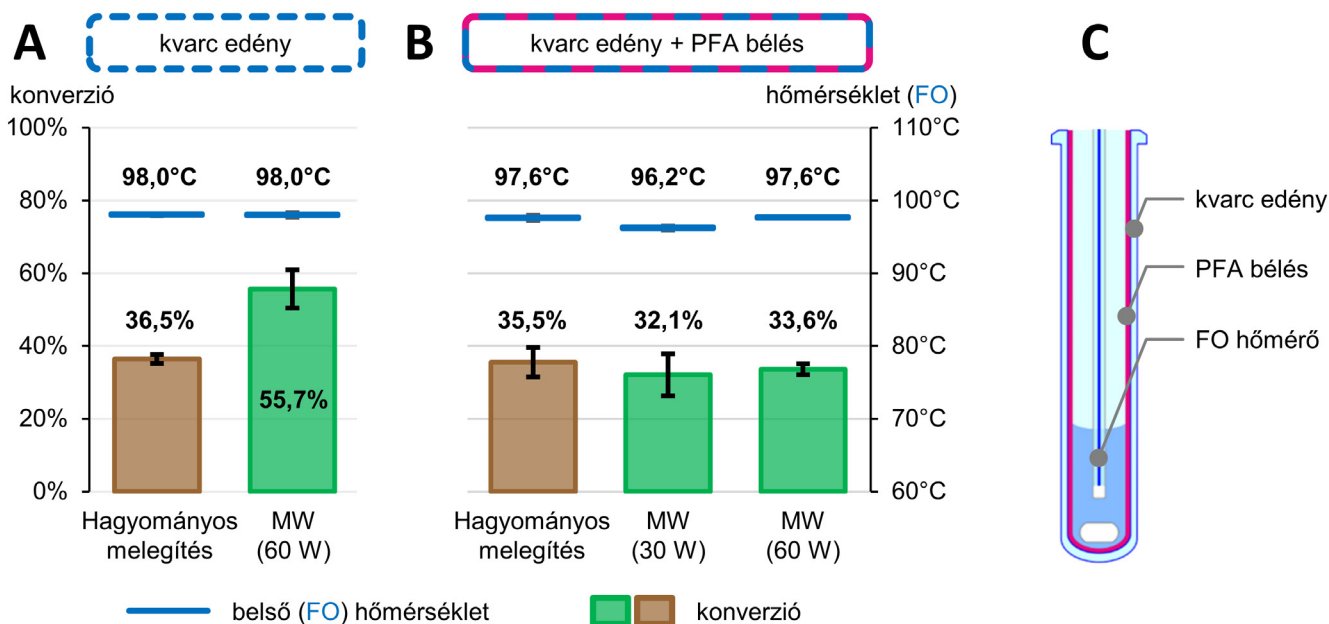


3. **Ábra.** A 2-klórpipridin és piperidin reakciója, és a 2-(benziloxi)piridin átrendeződési reakciója, az összehasonlító kísérletek során alkalmazott körülményekkel.

A Dudley által bemutatott, benziloxipiridínium só (1) termolízisen alapuló „MW működtetésű” reakció (1. ábra) vizsgálata során a reakciómechanizmus részletesebb értelmezésével magyarázatot adtunk a melléktermékek keletkezésére. Szükség volt a kísérleti módszerek (reakcióelegy

összetétele, reakció kivitelezése, mintavétel és analízis) felülvizsgálatára is, a reprodukálhatóságot és a vita során felmerülő problémákat szem előtt tartva. Az összehasonlító vizsgálatokat zárófedéllel ellátott edényekben, belső hőmérsékletmérés mellett végeztük. A nagyszámú párhuzamos kísérlet elvégzése érdekében a deuterált oldószer helyett *p*-xilolban (2b) hajtottuk végre a reakciókat.

A szigorú szempontrendszer szerint kialakított kísérleti elrendezésben állandó MW teljesítmény mellett nem lehetett reprodukálni az irodalomban leírt viselkedést, ezért a kísérleteinket szabályozott belső hőmérséklet mellett végeztük. Az előkísérletek alapján kiválasztott beállítással (100 °C, 30 min) elvégeztük a hagyományos és a MW melegítésű kísérletek belső hőmérséklet-lefutásának egyeztetését. Az előzetes várakozásainkkal szemben, MW melegítéssel jelentősen magasabb konverziót tapasztaltunk, mint az azonos paraméterekkel elvégzett hagyományos melegítésű kísérletekben (4. ábra (A)).



4. **Ábra.** A *p*-xilol benzilezési reakciójának konverziója és a reakció során mért belső (FO) hőmérséklet az egyeztetett hőmérséklet-lefutású, hagyományos és FO szabályozással végzett MW melegítés mellett, kvarc edényben (A), illetve Teflon® PFA bélessel ellátott kvarc edényben (B). A Teflon® PFA bélessel ellátott reakcióedény vázlatja (C).

A MW melegítések során egyidejűleg mért FO és IR adat-sorok alapos vizsgálata kimutatta, hogy a reakció korai szakaszában az edény fala közelében a tömbfázishoz képest magasabb a hőmérséklet. A hőmérsékletmérés lehetséges hibáinak kizárása után felállítottunk egy munkahipotézist, melyben az ionos jellegű reagens (1) feldúsulását feltéte-

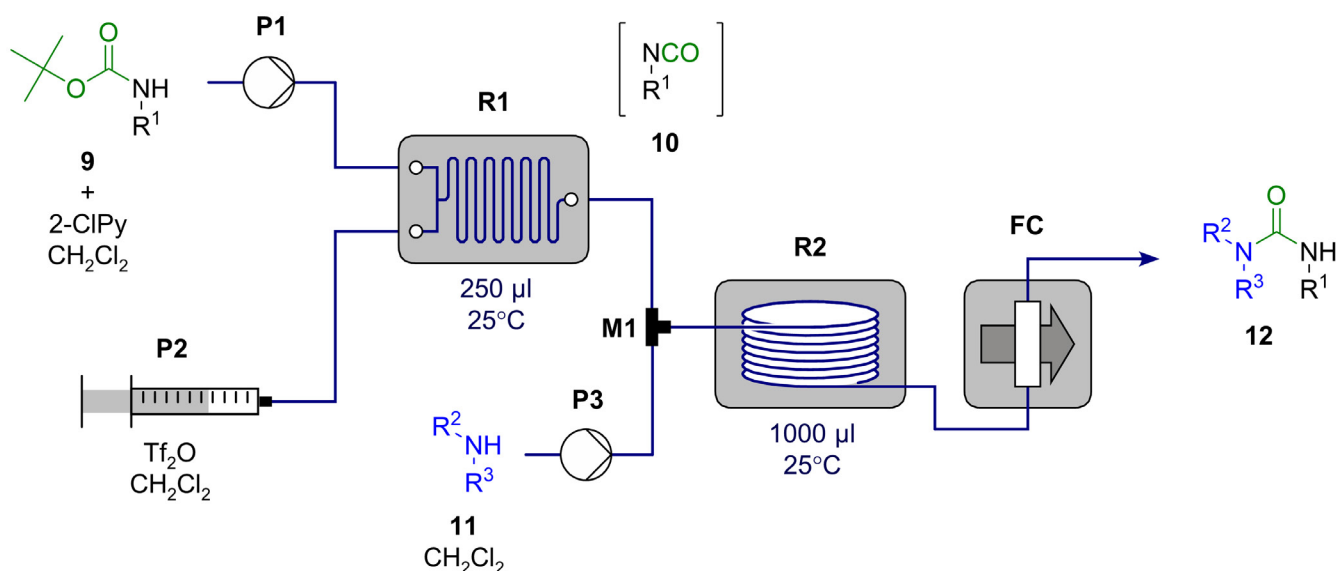
leztük a falhoz közeli határrétegben. Az ionos komponens magas koncentrációja következtében intenzívebb fűtés várható, és magasabb helyi hőmérséklet alakul ki ebben a makroszkopikus méretű térrészben. Ez okozza a magasabb reaktivitást, ami megmagyarázza a MW kísérletek megemelkedett konverzióját.

A reagens feltételezett helyi feldúsulásának elkerülése érdekében az edény belső falát inert, apoláris felülettel rendelkező Teflon® PFA béléssel vontuk be. Ezután az egyező hőmérséklet-lefutásokat újra beállítottuk. A hagyományos melegítéssel végzett kísérletek konverziója a korábbiakhoz képest nem változott. Ezzel szemben, a kétféle különböző teljesítménybeállítással elvégzett MW melegítéssel a konverzió a hagyományos melegítéshez hasonló értékre csökkent (4. ábra (B)). Az így elvégzett MW kísérletekben az FO és IR hőmérsékletek nem mutatták a korábban tapasztalt rendellenes viselkedést. Ezek a megfigyelések közvetve bizonyítják a munkahipotézist, tehát a MW melegítés által okozott reakciósebesség-különbség makroszkopikus termikus effektusként jellemezhető. Eredményeim alapján a Dudley által feltételezett molekuláris méretű szelektív MW fűtési effektus szerepe kizárható¹⁷.

2.2. Karbamid-származékok folyamatos áramú szintézise

A doktori kutatómunka másik célkitűzése gyógyszerhatóanyagok szintézisére alkalmas áramlások kémiai folyamatok kialakítása volt.

A karbamid-származékok áramlások mikroreaktor-rendszerben történő előállítását egy izocianát köztiterméken keresztül lejátszódó kétlépéses szakaszos eljárás¹⁸ alapján valósítottuk meg. Az áramlások rendszer elrendezését (5. ábra) a kémiai átalakítások sorrendjének megfelelően alakítottuk ki. Az első mikroreaktorban (R1) a kiindulási karbamáttól (9) 2-klórpipridin (2-ClPy) bázis jelenlétében a trifluormetánszulfonsav-anhidrid (Tf₂O) reagens hatására izocianát intermedier (10) keletkezik, melyből a második mikroreaktorban (R2) egy szekunder amin (11) addíciójával a kívánt karbamid-származék kapható (12). A kilépő termékáram közvetlenül egy átfolyócellába (FC) jut, *in-line* analízis céljából.

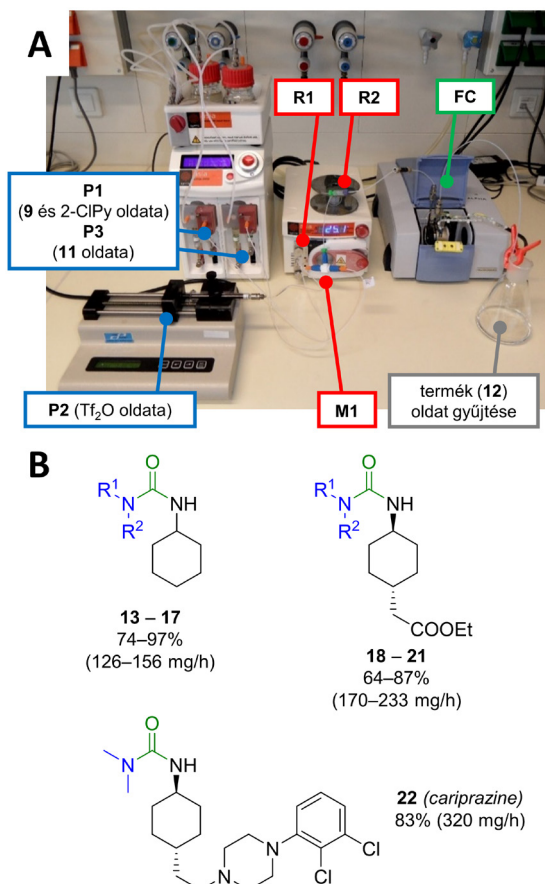


5. Ábra. A karbamid-származékok szintézisére szolgáló, két összekapcsolt mikroreaktorból álló áramlások rendszer. (P1 – P3: pumpák; a további fluidikai elemek jelölésének magyarázata a szövegben található.)

A kis területigényű áramlások rendszerben (6. ábra (A)) a korrozív trifluormetánszulfonsav-anhidridnek ellenálló, üveg lapkába mart kis belső átmérőjű csatornából álló (*chip*) mikroreaktor (R1) biztosította az első lépésben a kiváló keveredést. A következő átalakításban egy T-elem (M1) után kötött, kis belső átmérőjű feltekereselt poli(tetrafluoroetilén) (PTFE) csővezetékéből készült (*coil*) reaktort (R2) alkalmaztunk. A reakcióelegy összetételének vizsgálatára (a folyamatos áramú szintézisek területén eddig mellőzött) transzmissziós FTIR spektroszkópiát alkalmaztunk, ugyanis mind a kiindulási anyag (9; 1706 cm⁻¹), az intermedier (10; 2263 cm⁻¹) és a termék (12; 1640 cm⁻¹) jól megkülön-

böztethető, karakterisztikus rezgési sávval rendelkezik a közepes infravörös tartományban.

Az áramlások reakciólépéseket az *in-line* FTIR analitikai módszer alkalmazásával külön-külön optimalizáltuk. Rövid tartózkodási időket értünk el szobahőmérsékleten, és jelentősen csökkentettük az irodalmi előzményben alkalmazott magas reagensfeleslegeket. A 2-klórpipridin szerepének vizsgálata során megállapítottuk, hogy gyenge nukleofil karakterrel rendelkező bázisok szükségesek a reakció lejátszódásához.

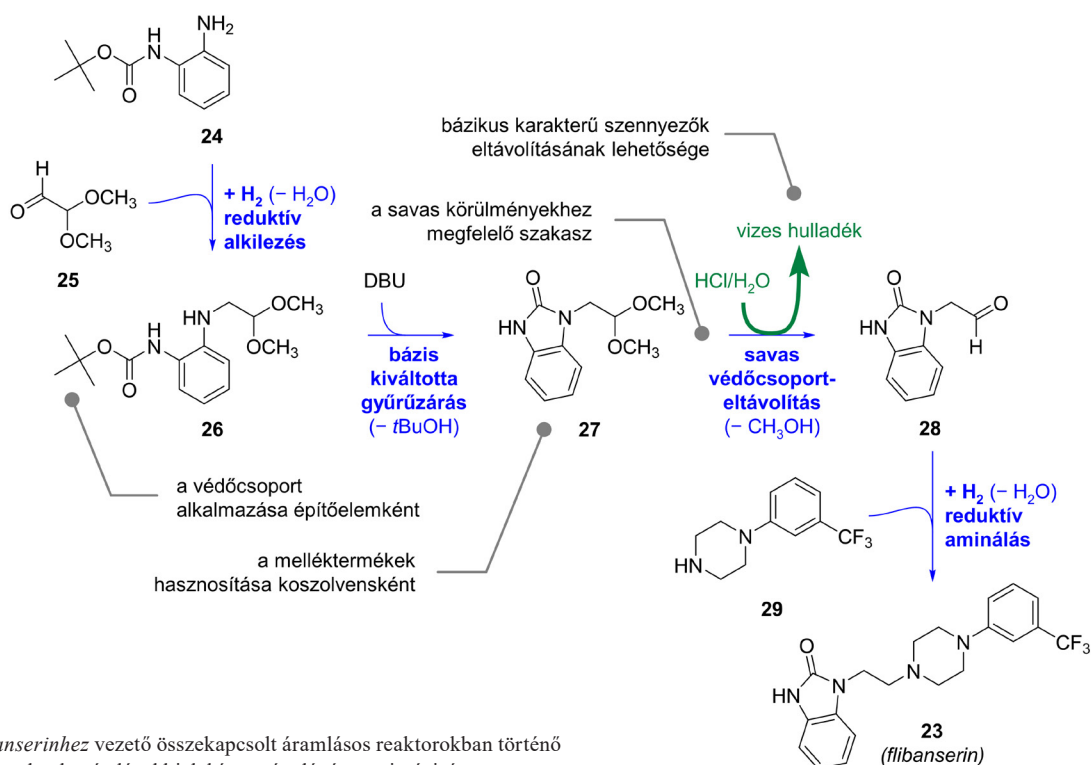


6. Ábra. A karbamid-származékok szintézisére szolgáló rendszer fényképe a részegységek jelölésével (A); és az előállított vegyületek (R^1 , R^2 = $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, CH_3 , $CH(CH_3)_2$), az izolált termelés (és termelékenység) feltüntetésével (B).

Az áramlásos rendszerben a megfelelő *tert*-butil karbamátokból kiindulva kilenc karbamid-származékot (**13** – **21**), illetve eltérő optimális beállítások mellett a skizofrénia és I-es típusú bipoláris betegség kezelésére szolgáló *cariprazine* (**22**) gyógyszerhatóanyagot állítottunk elő (6. ábra (B)). A bomlékony izocianát intermedier azonnali, szabályozott módon történő továbbalakításának köszönhetően minden esetben magas termelést értünk el. A laboratóriumi méretű rendszer termelékenységét jellemzi, hogy 24 órán keresztül működtetve több mint 1300 darab 6 mg *cariprazine* dózisú kapszula előállításához szükséges hatóanyagot szolgáltatna¹⁹.

2.3. A flibanserin folyamatos áramú szintézise

A szerotonin receptorokhoz kötődő *flibanserin* (**23**) gyógyszerhatóanyag megszakítás nélküli folyamatos áramú előállítására szolgáló négy lépéses szintézisutat kifejezetten az összekapcsolt áramlásos reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével alakítottuk ki (7. ábra). Az irodalmi megközelítésektől eltérő út a *tert*-butoxikarbonil (Boc) védett *o*-feniléndiaminból (**24**) indul ki. A kétszénatomos molekularészlet egy védett aldehid származékkal (**25**) végzett redukzív alkilezéssel kerül kialakításra. Az intermedier (**26**) bázis jelenlétében végzett intramolekuláris gyűrűzárása során a karbamát védőcsoport karbonil egysége épül be a keletkező benzimidazolon heterociklusba (**27**). Ez az intermedier nem tartalmaz sem savra érzékeny, sem bázikus csoportokat, így a szintézis ezen pontja ideális lehetőséget teremt az acetál védőcsoport savas közegben történő eltávolításra. A keletkező aldehidet (**28**) a végső lépésben a piperazinnal (**29**) történő redukzív aminálásban felhasználva a célmolekula (**23**) állítható elő.

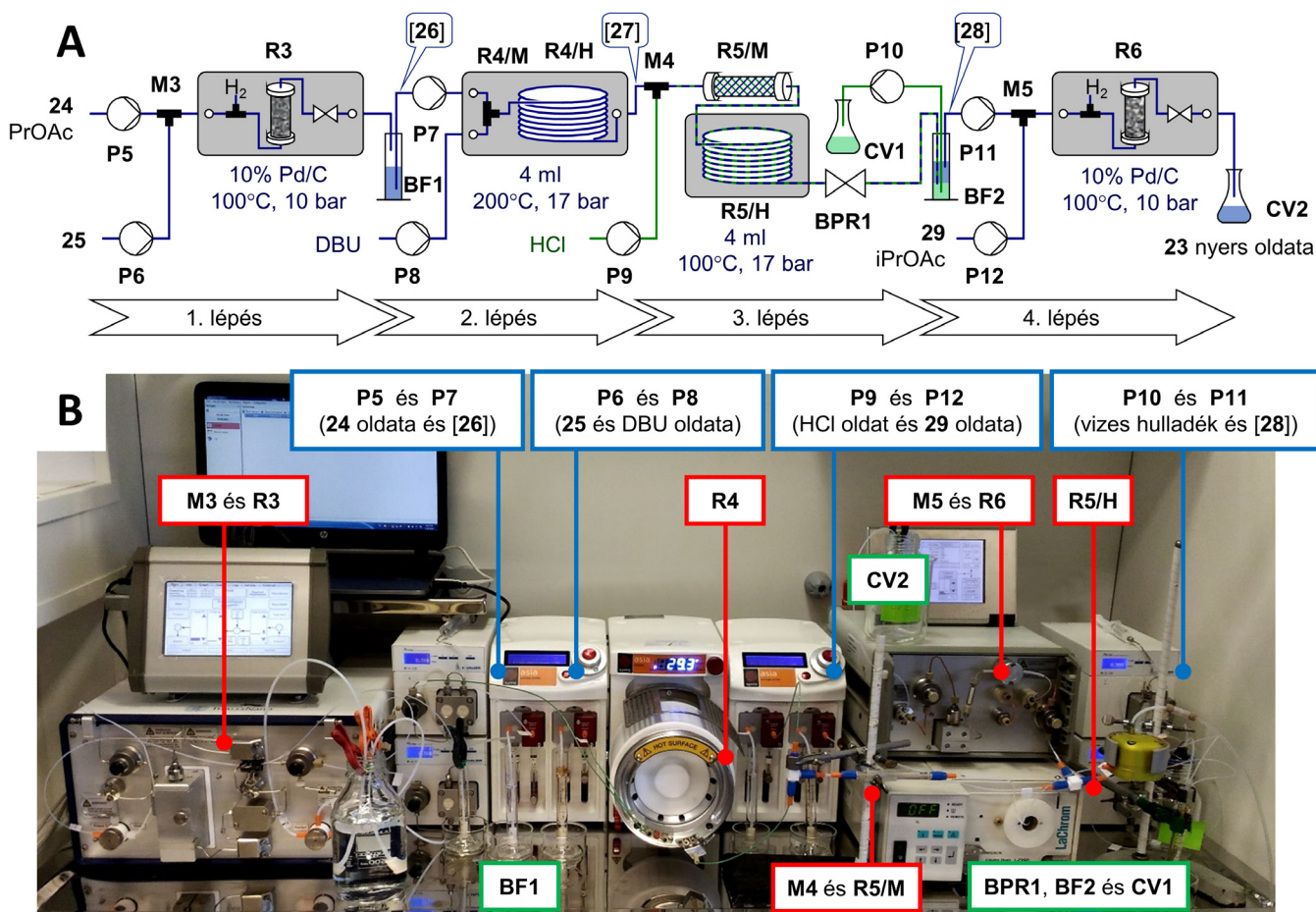


7. Ábra. A *flibanserin*hez vezető összekapcsolt áramlásos reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével kialakított négy lépéses szintézisút.

A lépések mindegyikét izopropil-acetát (iPrOAc) oldószerben hajtottuk végre. A kiválások megelőzése érdekében kulcsfontosságúnak bizonyult a szintézis során melléktermékként keletkező *terc*-butanol (*t*BuOH) és metanol koszlensek jelenléte. Az áramlásos reakciólépéseket a korábbi és későbbi lépések figyelembevételével optimalizáltuk.

Az áramlásos rendszerben (8. ábra) a redukzív alkilezési és redukzív aminálási lépéseket H-Cube Pro™ (R3) és H-Cube® (R6) áramlásos hidrogénező reaktorban végeztük,

egyaránt 10% Pd/C katalizátor alkalmazásával. A 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) bázis jelenlétében végzett gyűrűzáráshoz szükséges magas hőmérséklet biztosításához egy rozsdamentes acél anyagú *coil* reaktort (R4/H) alkalmaztunk. A védőcsoport eltávolítást vizes só-sav alkalmazásával valósítottuk meg. A kétfázisú elegyet a megfelelő fázisérzékenység érdekében egy statikus keverőelemen (R5/M) vezettük át, majd egy korrózióálló *coil* reaktorban (R5/H) biztosítottuk a szükséges tartózkodási időt.



8. Ábra. A *flibanserin* előállítására szolgáló néglépéses áramlásos folyamat vázlata a részegységek jelölésével (A), és az egyetlen vegyifülkében elhelyezhető rendszer fényképe (B) a részegységek jelölésével. (P5 – P12: pumpák; M3 – M5, R5/M: keverőelemek; BPR1: kimentő nyomásszabályozó; CV1: savas hulladék gyűjtőedénye; CV2: termékelegy gyűjtőedénye; a további fluidikai elemek jelölésének magyarázata a szövegben található.)

A második lépést közvetlenül összekötöttük a következővel. A rendszer további egységeinek összekapcsolását pufferdények tették lehetővé, melyek közül a BF1-et a hidrogén-gáz feleslegének eltávolítására, míg a BF2-t a harmadik lépés kétfázisú reakcióelegyének elválasztására használtuk. A fázisválasztás *in-line* tisztítási műveletként is szolgált, ami alkalmas volt a DBU bázis és a korábbi intermedierek maradványainak eltávolítására. Ezáltal a következő lépésben megelőzhetőek voltak a káros mellékreakciók, és egyszerűsödött a végtermék tisztítása.

A teljes rendszer stacioner állapotú működtetésekor állandó összetételű termékelegy gyűjthető. A terméket *off-line* módon történő sóképzést követő szelektív kristályosítással hidroklorid só (23 · HCl) formában izoláltuk, a néglépéses reakciósorra számítva 31%-os termeléssel. Ez összemérhető az irodalomban ismertetett szakaszos módszerek összertermelésével, miközben az áramlásos reaktorokban a teljes tartózkodási idő kevesebb, mint 20 perc. A szintézis termelékenysége 184 mg/h, ami 24 óra működtetés alatt kb. 44 darab 100 mg *flibanserin*t tartalmazó tablettának megfelelő hatóanyagot szolgáltat^{20,21}.

3. Kísérleti módszerek

A MW kísérleteket CEM Discover® típusú monomód reaktorban végeztük, a MW üreg termikus kondicionálását követően. A kevertetett reakcióelegyek hőmérsékletét kalibrált külső IR és bemező FO hőmérsékletszenzorral egyidejűleg követtük. Az előmelegített olajfürdős kísérleteket azonos reakcióedényekben, belső FO hőmérsékletmérés mellett hajtottuk végre. Az összehasonlító kísérletekben biztosítottuk a MW és hagyományosan melegített reakciók azonos belső hőmérséklet-lefutását. A reakcióedény anyaga Pyrex®, illetve kvarc volt, utóbbi belső falát opcionálisan Teflon® PFA (perfluor-alkoxi-alkán) fluoropolimer béléssel vontuk be. A konverzió meghatározása közvetlenül a reakcióelegyekből GC-FID vagy ¹H NMR módszerrel történt.

A folyamatos áramú szintézisek kiindulási anyagait az irodalomban leírt szakaszos módszerekkel állítottuk elő. A többlépéses áramlásos rendszerek felépítéséhez kereskedelmi forgalomban kapható modulokat, összekötő csöveket (PTFE, PEEK) és szabványos csatlakozókat használtunk fel. A reakciók optimalizálására *in-line* FTIR spektroszkópiát, vagy *off-line* analitikai módszereket alkalmaztunk. Az egyidejűleg működtetett áramlásos reaktorok rendszerében a stacioner állapot elérése után, a termék *off-line* izolálását és tisztítását követően határoztuk meg a termelést. Az előállított termékek és intermedierek szerkezetét ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával, valamint HRMS mérésekkel igazoltuk.

4. Összefoglalás

A doktori munka során a szintetikus szerves kémia olyan korszerű módszereinek alkalmazhatóságát vizsgáltuk, melyek kivitelezését a mikrohullámú (MW) melegítés vagy az áramlásos reaktorrendszerek teszik lehetővé.

A MW kémiában, a közelmúltban lezajlott Dudley–Kappe vita rámutatott az egyes esetekben feltételezett mikroszkopikus termikus változásokkal kapcsolatos ellentmondásokra. A MW és hagyományosan melegített kísérletek azonos hőmérsékletprofilok mellett történő összehasonlítására kialakítottunk egy pontos belső hőmérsékletmérésen és a MW üreg termikus kondicionálásán alapuló módszert, melynek validálására a 2-es helyzetben szubsztituált piridin-származékok két reakciója szolgált.

A Dudley által bemutatott „MW működtetésű” reakció vizsgálata során – a korábbi tapasztalatainkkal szemben – jelentősen magasabb konverziót tapasztaltunk MW melegítés esetén, mint az azonos paraméterekkel elvégzett hagyományos melegítésű kísérletekben. Ennek értelmezésére felállítottunk egy munkahipotézist, melyben az ionos jellegű reagens feldúsulását feltételeztük az edény falához közeli határrétegben, ami abban a térrészben intenzívebb melegítéshez és magasabb reakciósebességhez vezet. Az edény belső falát inert, apoláris béléssel vontuk be, így a MW kísérletben elérhető konverzió a hagyományos melegítéshez hasonló értékre csökkent, ami közvetve bizonyítja a

munkahipotézist. Eredményeink alapján a megfigyelt jelenleg makroszkopikus termikus effektusként jellemezhető, és a Dudley által feltételezett molekuláris méretű szelektív MW fűtési effektus szerepe kizárható.

A MW melegítések reprodukálható kivitelezését segítő módszerek és a vitatott, mérhető hőmérséklettől független MW effektusokkal kapcsolatos kérdések tisztázása várhatóan növeli a kutatók bizalmát a MW technikában és segíti annak további elterjedését a preparatív laboratóriumokban.

Az áramlásos kémia lendületes fejlődésének eredményeképpen az utóbbi évtizedben lehetségessé vált a gyógyszerhatóanyagok szintézise többlépéses áramlásos rendszerekben. A karbamid-származékok izocianát köztiterméken keresztül történő előállítását két áramlásos mikroreaktorból álló rendszerben valósítottuk meg. A reakcióelegy összetételének *in-line* vizsgálatára transzmissziós FTIR spektroszkópiát alkalmaztunk. Tisztítottuk a reakcióban alkalmazott szokatlan bázis szerepét, és kilenc karbamid-származékot, illetve a *cariprazine* gyógyszerhatóanyagot állítottuk elő magas termeléssel. A módszer alkalmas lehet további változatosan szubsztituált, a széleskörben elérhető védett aminokból levezethető karbamid-származékok gyors szintézisére is.

A *flibanserine* gyógyszerhatóanyag megszakítás nélküli folyamatos áramú előállítására szolgáló négylépéses szintézisutat az összekapcsolt áramlásos reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével alakítottuk ki. Az irodalmi megközelítésektől eltérő eljárás során hatékony védőcsoport stratégiát és egységes oldószert alkalmaztunk. Az optimalizált lépések összekapcsolását gáz-folyadék és folyadék-folyadék elválasztási műveletek tették lehetővé, melyek közül az utóbbi *in-line* tisztítási műveletként is szolgált.

A laboratóriumi léptékű, zárt rendszerű készülékekben előállított intermedierek vagy végtermékek elegendőek a gyógyszerkémiai kutatások korai szakaszában, illetve távoli, elzárt környezetben élő kis közösségek gyógyszerrel történő ellátására. A közeljövőben a folyamatos technológiák gyógyszeripari térnyerése várható, amihez a méretnövelés lehetőségei már jelenleg is adóttak.

Köszönetnyilvánítás

A doktori munka konzulenseiként köszönet illeti néhai Dr. Kalaus Györgyöt, és Dr. Keglevich Györgyöt. A doktori tanulmányok anyagi feltételeinek biztosításáért B. P. köszönettel tartozik a Richter Gedeon Talentum Alapítványnak. A munkát támogatta a FIEK_16-1-2016-0007 számú projekt keretén belül a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap „Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ – Kutatási infrastruktúra fejlesztése – FIEK_16” pályázati program.

Hivatkozások

- Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**;
<https://doi.org/10.1002/9783527647828>
- Dudley, G. B.; Stiegman, A. E. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 381–389.
<https://doi.org/10.1002/tcr.201700044>
- Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4977–4990.
<https://doi.org/10.1039/c3cs00010a>
- Bana, P.; Greiner, I. In *Milestones in Microwave Chemistry*; Keglevich, Gy., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, **2016**; pp 77–110;
https://doi.org/10.1007/978-3-319-30632-2_4
- Rosana, M. R.; Tao, Y.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1240–1244.
<https://doi.org/10.1039/c2sc01003h>
- Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 1088–1094.
<https://doi.org/10.1002/anie.201204103>
- Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 6688–6728.
<https://doi.org/10.1002/anie.201409318>
- Bogdan, A. R.; Dombrowski, A. W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6422–6468.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01760>
- Lin, H.; Dai, C.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 8870–8873.
<https://doi.org/10.1002/anie.201703812>
- Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 7678–7681.
<https://doi.org/10.1002/anie.201901814>
- Bana, P.; Örkényi, R.; Lövei, K.; Lakó, Á.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Faigl, F.; Greiner, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6180–6189.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.046>
- Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>
- Fülöp, Zs.; Szemesi, P.; Bana, P.; Éles, J.; Greiner, I. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 1527–1555.
<https://doi.org/10.1039/D0RE00273A>
- Yaunner, R. S.; Barros, J. C.; Silva, J. F. M. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 273–276.
<https://doi.org/10.1002/aoc.2853>
- Lanni, E. L.; Bosscher, M. A.; Ooms, B. D.; Shandro, C. A.; Ellsworth, B. A.; Anderson, C. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6425–6428.
<https://doi.org/10.1021/jo800866w>
- Bana, P.; Greiner, I. *Aust. J. Chem.* **2016**, *69*, 865–871.
<https://doi.org/10.1071/CH16017>
- Bana, P.; Greiner, I. *Aust. J. Chem.* **2017**, *70*, 776–785.
<https://doi.org/10.1071/CH16643>
- Spyropoulos, C.; Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4477–4483.
<https://doi.org/10.1021/jo500492x>
- Bana, P.; Lakó, Á.; Kiss, N. Zs.; Béni, Z.; Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Greiner, I. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 611–622.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00019>
- Bana, P.; Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Éles, J.; Greiner, I. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 652–657.
<https://doi.org/10.1039/C8RE00266E>
- Bana, P.; Greiner, I. *PCT Int. Appl.* WO2020/026162 A1, **2020**.

Investigation of microwave and flow chemical synthetic methods

The tools used for the synthesis of the chemical products enabling the modern standard of living (such as drugs, pesticides, functional materials) have remained virtually unchanged throughout the 20th century, despite the rapid development of chemical knowledge and scientific understanding. The physicochemical and operational parameters obtainable in the laboratory or plant-scale reactors, predominantly operated with external heating, in a batchwise manner, limit the deeper exploitation of the chemical space.

By the turn of the new millennium, technological progress has reached a level, which allowed the introduction of microwave reactors, providing a radically different mode of heating in preparative chemistry; as well as the spread of continuous flow methods to organic chemistry leading to the emerging field of flow chemistry.

During this doctoral work, we have investigated the applicability of modern methods in organic synthesis, based on microwave (MW) heating or continuous-flow reactor systems.

In MW chemistry, the recent Dudley–Kappe debate revealed contradictions associated with the presumed microscopic thermal alterations in some specific cases. We have developed a method for comparative experiments between conventional and MW heating by providing identical temperature profiles, based on accurate internal temperature measurement and thermal conditioning of

the MW cavity. This method was validated using two reactions of 2-substituted pyridine derivatives. The presence and intensity of the MW field had no effect on the outcome of these reactions when precise internal fiber-optic (FO) sensor-based temperature control was used. In contrast, significant differences were observed in MW experiments with infrared (IR) temperature-based control, which confirm that IR temperature measurement alone is not suitable for studying MW effects in complex, reacting systems.

Next, we carried out the detailed investigation of the Friedel–Crafts type benzylation of *p*-xylene using an ionic reagent, which was described by Dudley and his coworkers as a “MW-actuated” reaction. In contrast to our expectations, MW heating provided significantly higher conversion than conventional heating with the same parameters. This was interpreted by establishing a working hypothesis, in which enrichment of the ionic reagent in the boundary layer close to the vessel wall was assumed. This leads to more intensive heating and higher reaction rate in that macroscopic region. The inner wall of the vessel was coated with an inert, non-polar liner made of Teflon® PFA. This way, conversion of the MW experiment was reduced to a value similar to conventional heating, which indirectly proves the working hypothesis. Based on these results, the observed phenomena can be characterized as a macroscopic thermal effect, and the presence of a molecular-sized selective MW heating effect hypothesized by Dudley can be disproved.

The methods facilitating the reproducible MW heating experiments, and the clarification of the controversial, temperature-independent MW effects are expected to increase confidence among researchers in the MW technique and help its further spread in preparative laboratories.

As a result of the rapid development of flow chemistry, the synthesis of active pharmaceutical ingredients in multi-step continuous-flow systems has become possible in the last decade. First, we have developed a flow system consisting of two microreactors for the preparation of urea derivatives. In this two-step process, the carbamate starting material is converted to an isocyanate intermediate by using trifluoromethanesulfonic anhydride reagent in the presence of 2-chloropyridine base in the first microreactor. From this intermediate, the desired urea derivative is formed by the addition of a secondary amine in the second microreactor. *In-line* transmission FTIR spectroscopy was used to analyze the composition of the reaction mixture. The role of the unusual base used in the reaction was clarified, and nine urea derivatives, together with the pharmaceutical *cariprazine* were prepared in high yields. This method can also be used for the rapid synthesis of further variously substituted ureas, derived from the widely available protected amines.

The uninterrupted four-step continuous-flow preparation of the drug substance *flibanserin* was accomplished using a synthetic route designed for implementation in integrated flow reactors. The unprecedented route consists of a reductive alkylation, a cyclization by incorporating the carbonyl unit of the protecting group into the resulting benzimidazolone heterocycle, followed by acidic deprotection, and a reductive amination in the final step. The process utilizes an efficient protecting group strategy and isopropyl acetate as a uniform solvent, together with the cosolvents formed as by-products during the synthesis. Connection of the optimized synthetic steps was facilitated by gas-liquid and liquid-liquid separations, the latter of which also served as an *in-line* purification step. Thus, harmful side reactions in the next step are prevented and the purification of the final product is simplified.

Intermediates or final products can be prepared in the laboratory-scale continuous-flow systems in amounts needed in the early stages of medicinal chemistry research, or for supplying medicine to small communities living in remote, isolated areas. The spread of continuous technologies in the pharmaceutical industry is expected in the near future, which is supported by the already available scale-up possibilities.

Hidrogéntechnológiai kutatások a Megújuló Energiák Nemzeti Labor első évében

SZABÓ Rebeka és LENTE Gábor*

*Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék,
7624, Pécs, Magyarország*

1. Bevezetés

A Megújuló Energiák Nemzeti Laboratórium tavaly kezdte meg működését a következő intézmények közreműködésével: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Debreceni Egyetem, Energiatudományi Kutatóközpont, Miskolci Egyetem, Neumann János Egyetem, Pannon Egyetem, Pécsi Tudományegyetem, Széchenyi István Egyetem, Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi Kutatóközpont. A kutatási programok 2022 szeptemberében, ezen összefoglaló elkészülte előtt egy évvel indultak.

A konzorcium tudományos munkája két nagy téma köré csoportosul: az egyik hidrogén előállításával és felhasználásával kapcsolatos, a másik a szén-dioxid redukciójával. Ez a rövid, összefoglaló közlemény az első témakörben egy év alatt született nemzetközi publikációk tartalmáról ad tömör áttekintést. 2023 februárjától kezdve a Nemzeti Laboratórium működésének eredményeként publikált cikkekből kettőt minden hónapban meg lehet tekinteni a Magyar Kémikusok Lapja belső címlapján.

2. Fotokémia és reakciókinetika

A hidrogéntechnológiai kutatásokban nagy hangsúlyt kap a fotokémiai vízbontás vizsgálata. Ennek heterogén lehetőségei elég széles körben ismeretesek, de homogén rendszerekben is akadnak olyan fotokémiai redoxifolyamatok, ahol a víz az egyik reaktáns. Benzokinonok vizes oldatában megvilágítás hatására elemi oxigén és hidrokinon-származékok keletkeznek, itt a szubsztituensek hatását tanulmányozták részletesen.^{1,2} A cérium(III)ion vizes oldatban fotoreakcióban hidrogénkeletkezés közben redukálja a vizet, míg a cérium(IV)ion fotokatalizált folyamatban oxidálja a H₂O-t.³ A területen dolgozó kutatócsoport új, kvantitatív módszert dolgozott ki homogén fotokémiai reakciók kinetikájának tanulmányozására.⁴ A heterogén fotokatalízis területén vas(II)ionok 2-(2'-pyridil)benzimidazol ligandummal képzett komplexét használták arra, hogy BiVO₄ félvezető felületén *in situ* α-Fe₂O₃ nanorészecskéket hozzanak létre, ezzel egy nagyságrendet javítva a töltésvitel hatékonyságán.⁵

Elméleti reakciókinetikai vizsgálatokban elsősorban összetett sebességi egyenletek megoldásainak matematikai elemzése folyik. Egy nanorészecske-képződést leíró, gócképződés-növekedés típusú, végtelen sok anyagfajtát tar-

talmazó modellben sikerült olyan közelítést találni, amellyel zárt képleteket lehet megadni,⁶ illetve sebességi egyenletek megoldására javasoltak a Taylor-tételen alapuló módszert.⁷

3. Elektrokémia

A Nemzeti Laboratóriumban mind a kutatási témákat, mind a csoportokat befogadó intézményeket tekintve igen széles körű elektrokémiai tanulmányok folynak. Ezek jelentős része a szén-dioxid-redukció területét érintik, erről itt nem számolunk be. A hidrogéntechnológiai kapcsolódású eredmények elsősorban az elektrokémiai vízbontás, illetve az energiatárolás hatékonyságának növelését célozzák.

Kollégáink új módszert dolgoztak ki a potenciometriás pásztázó elektrokémiai mikroszkópia egyik lényeges, egyetlen felületek jellemzésénél tapasztalható problémájának megoldására.⁸ Egy másik munkában MoS₂-típusú MX₂ (M = Mo, W; X = S, Se) vegyületek elektrokémiai tulajdonságait sikerült javítani ammónia-borán (NH₃BH₃) segítségével, amelyet golyósmalomban, mechanokémiai reakcióval kötöttek a felülethez.⁹ Ciklohexánhexon és p-feniléndiamin kondenzációjával olyan vegyületeket állítottak elő, amelyek lítiumakkumulátorok elektródanyagaként kedvezőbbek lehetnek a jelenleg használtaknál.¹⁰ Hasonló alkalmazásokra dolgoztak ki kén-szén kompozitok előállítási módját szuperkritikus szén-dioxid felhasználásával.¹¹ Elektrolitikus folyamatok oxigénredukciós katódreakciójához szintetizáltak új anyagokat grafitból grafit-oxidból, melaminból és ammóniából kiindulva.¹² A tüzelőanyag-elemek protoncserélő membránjaként széles körben használatos Nafion különböző előkezeléseinek hatását is tanulmányozták az anyag fizikai kémiai és elektrokémiai sajátságaira.¹³

4. Homogén katalízis

A homogén katalitikus vizsgálatok elsőrendű, távlati célja a hidrogéntárolással, illetve felhasználással kapcsolatos folyamatok tanulmányozása. Új, rezorcín[4]arén-alapú kavítandókat állították elő palládium-komplexek katalitikus hatását felhasználva, és szisztematikusan megvizsgálták a külső körülmények hatását a szintézis folyamatára.¹⁴ Feltérképezték két, egymáshoz hasonló, foszfinligandumot és szén-monoxid-molekulát is tartalmazó ruténiumkomplex alkalmazhatóságát a fenilacetilén és fahéjaldehid hidrogénezésében vizes-szerves kétfázisú oldószer-rendszerekben.¹⁵

* Tel.: +36 72 501500/24208; e-mail: lented@gamma.ttk.pte.hu.

5. Anyagtudomány

A hidrogéntechnológiai kutatásoknak számtalan, igen szerteágazó anyagtudományi kapcsolódási pontja van, ezt a Nemzeti Laboratórium eredményei is tükrözik. Négy tanulmány is foglalkozott fröccsöntési technológiák fejlesztésével: az első a hűlési időn rövidített réz és acél, valamint egy lézeres technológia használatával,¹⁶ a második a folyamat során nyomásérzékelők felhasználási lehetőségeit vizsgálta,¹⁷ a harmadikban az akrilnitril-butadién-sztirol (ABS) anyag alkalmazásának hatását tanulmányozták,¹⁸ a negyedikben pedig az ABS ráfröccsöntés után mérhető felületi kötési tulajdonságainak előjelzésére dolgoztak ki elméleti módszert.¹⁹ Az előzőekhez nem kapcsolódó munkában a protoncserélő membránok szerkezetének kis szögű neutronszerkezetvizsgálatairól számoltak be szindiotaktikus polisztirolt használva modellrendszerként.²⁰

6. Zárógondolatok

Napjaink energiaválságában élve egyértelmű, hogy a megújuló energiaforrásokkal kapcsolatos kutatások társadalmi haszna egyre közvetlenebb, ezért az új eredményeket a szakmai fórumokon kívül, közérthető, ismeretterjesztő formában a nagyközönséggel is meg kell osztani. A Megújuló Energiák Nemzeti Laboratóriumkeretében erre is folyamatos lehetőség van. A Laboratórium anyagi támogatása azt is lehetővé tette, hogy az egyik konzorciumi tag a Nobel-díjas Oláh György kémikus egykori munkahelyével, a Los Angeles-i LOKER Szénhidrogén-kutató Intézzel kezdjen együttműködést, amint erről a Külgazdasági és Külügyminisztérium Internetes oldala is beszámolt.²¹

Köszönetnyilvánítás

Ezen cikk elkészülését a Megújuló Energiák Nemzeti Laboratórium támogatta, amelynek létrehozását a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta az RRF-2.3.1-21-2022-0009 azonosító számú projekt keretében.

Hivatkozások

1. Kiss, V.; Kecskeméti, Á.; Hülvély, B. M.; Tarczali-Sarudi, P.; Csépes-Ruzicska, L. J.; Mercs, F.; Tóth, Á.; Fábrián, I.; Ösz, K. *J. Sulf. Chem.* **2023**, *44*, online. <https://doi.org/10.1080/17415993.2023.2214267>
2. Józsa, É.; Jenei, L. B.; Kégl, T.; Ösz, K. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1261*, 132916. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132916>
3. Michnyóczy, J.; Kiss, V.; Ösz, K. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2021**, *408*, 113110. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.113110>

4. Lehóczki, J.; Józsa, É.; Ösz, K. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2013**, *251*, 63. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2012.10.005>
5. Benkó, T.; Shen, S.; Németh, M.; Su, J.; Szamosvölgyi, Á.; Kovács, Z.; Sáfrán, G.; Al-Zuraiji, S. M.; Horváth, E. Z.; Sági, A.; Kónya, Z.; Pap, J. S. *Appl. Catal. A: Gen.* **2023**, *652*, 119035. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2023.119035>
6. Szabó, R.; Lente, G. *Chem. Eng. J.* **2022**, *445*, 137377. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.137377>
7. Lente, G.; Fursenko, A.; Szabó, R. *Chem. Eng. J.* **2022**, *445*, 136676. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136676>
8. Bin Sowad, R. S. R.; Kiss, L.; Kiss, A. *Electrochem. Commun.* **2023**, *152*, 107515. <https://doi.org/10.1016/j.elechem.2023.107515>
9. Biliškov, N.; Milanović, I.; Milović, M.; Takáts, V.; Erdélyi, Z. *J. Alloys Compd.* **2023**, *945*, 169293. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2023.169293>
10. Ovc-Okene, D.; Gnanavel, A.; Szabó, Á.; Szarka, G.; Iván, B.; Kun, R. *J. Electroanal. Chem.* **2023**, *929*, 117113. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.117113>
11. Shankar, L. S.; Zalka, D.; Szabó, T.; Székely, E.; Körösi, M.; Pászti, Z.; Balázs, K.; Illés, L.; Czígány, Z.; Kun, R. *Mater. Today Chem.* **2022**, *26*, 101240. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.101240>
12. Ayyubov, I.; Tálás, E.; Berghian-Grosan, C.; Románszki, L.; Borbáth, I.; Pászti, Z.; Szegedi, Á.; Mihály, J.; Vulcu, A.; Tompos, A. *Reac. Kinet. Mech. Catal.* **2023**, *136*, 125. <https://doi.org/10.1007/s11144-022-02331-6>
13. Selim, A.; Szijjártó, G. P.; Tompos, A. *Polymers* **2022**, *14*, 3385. <https://doi.org/10.3390/polym14163385>
14. Akash; Kollár, L.; Kégl, T. *Molecules* **2022**, *27*, 8404. <https://doi.org/10.3390/molecules27238404>
15. Horváth, H.; Papp, G.; Joó, F.; Kathó, Á. *Catalysts* **2023**, *13*, 197. <https://doi.org/10.3390/catal13010197>
16. Török, D.; Zink, B.; Ageyeva, T.; Hatos, I.; Zobač, M.; Fekete, I.; Boros, R.; Hargitai, H.; Kovács, J. G. *J. Manuf. Process.* **2022**, *81*, 748. <https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2022.07.034>
17. Párizs, R. D.; Török, D.; Ageyeva, T.; Kovács, J. G. *Sensors* **2023**, *23*, 1735. <https://doi.org/10.3390/s23031735>
18. Krizsma, S.; Suplicz, A. *Mater. Today Commun.* **2023**, *35*, 106294. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.106294>
19. Szuchács, A.; Ageyeva, A.; Kovács, J. G. *Polym. Test.* **2023**, *125*, 108133. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2023.108133>
20. Schiavone, M. M.; Lamparelli, D. H.; Daniel, C.; Golla, M.; Zhao, Y.; Iwase, H.; Arima-Osonoi, H.; Takata, S.; Szentmiklósi, L.; Maróti, B.; Allgaier, J.; Radulescu, A. *J. Appl. Cryst.* **2023**, *56*, 947. <https://doi.org/10.1107/S1600576723005496>
21. <https://tdf.kormany.hu/emlektablak-avattak-olah-gyorgy-magyar-szarmazasu-vegyszerprofesszor-tiszteletre-los-angelesben> (utolsó elérés: 2023. szeptember 23.)

Hydrogen technology research in the first year of the operation of the National Laboratory for Renewable Energy

This article summarizes some results of the first year of the operation of the National Laboratory for Renewable Energy in the field of hydrogen technology. A short overview of 20 published papers is given in four fields: photochemistry and chemical kinetics, electrochemistry, homogeneous catalysis, and materials science.

Funding for this paper was provided by project no. RRF-2.3.1-21-2022-00009, titled National Laboratory for Renewable Energy, which has been implemented with the support provided by the Recovery and Resilience Facility of the European Union within the framework of Programme Széchenyi Plan Plus.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

ELTE Kémiai Intézet, Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány sétány 1A;
telefon: 372-2911; e-mail: huszthy25@gmail.com

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta
telefon: 201-6883; e-mail: androsits@mke.org.hu

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Nyomda:

Europrinting Kft., 1185 Budapest, Lajta utca 3. Telefon: +36 1 287 8495, +36 70 381 8239

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400,- forint, közületeknek 5000,- forint.

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.
A folyóiratot az MTA MTMT indexeli és a REAL, továbbá az Országos Széchényi Könyvtár (OSZK)
Elektronikus Periodika Adatbázisa és Archívuma (EPA) is archíválja.

Index: 25.540

ISSN 1418-9933 (Nyomtatott)

ISSN 1418-8600 (Online)

