



Pannon Egyetem

Kémia és Környezettudományi Doktori Iskola

**Szilárd-fázisú királis hidrogénező katalizátorok
fejlesztése folyamatos átfolyós reaktorokhoz**

DOI:10.18136/PE.2021.795

Készítette:

Madarász József

okleveles vegyészmérnök

Témavezető:

Dr. Balogh Szabolcs

Adjunktus

Pannon Egyetem

Természettudományi Központ

Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

2021

Szilárd-fázisú királis hidrogénező katalizátorok fejlesztése folyamatos átáramlásos reaktorokhoz

Az értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében készült a Pannon Egyetem
Kémia és Környezettudományi Doktori Iskolája keretében

kémia tudományágban

Írta: Madarsz József

Témavezető: Dr. Balogh Szabolcs

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
Dr. Balogh Szabolcs
(témavezető)

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen /nem
.....
(bíráló)

Bíráló neve: igen /nem
.....
(bíráló)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján%-ot ért el.

Veszprém,
(a Bíráló Bizottság elnöke)

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....
Veszprém,
(az EDHT elnöke)

Tartalomjegyzék

Tartalmi összefoglaló	5
Abstract.....	6
Zusammenfassung	7
Rövidítésjegyzék.....	8
Bevezetés	9
1 Irodalmi áttekintés	11
1.1 Prokirális alkének aszimmetrikus hidrogénezése.....	12
1.1.1 Az enantioszelektív hidrogénezés mechanizmusa	16
1.1.2 Az immobilizálás módszerei	18
1.1.3 Ródiumkomplexek immobilizálása és a rögzített katalizátorok alkalmazása	20
1.1.3.1 A Chiraphos	20
1.1.3.2 A Norphos	21
1.1.3.3 A BDPP	22
1.1.3.4 A Me-DuPhos.....	25
1.1.3.4.1 A [Rh(COD)(Me-DuPhos)]X komplex rögzítése alumínium-oxid hordozón és az immobilizált katalizátorok alkalmazása	25
1.1.3.4.2 A [Rh(COD)(Me-DuPhos)]X komplex rögzítése alumínoszilikát hordozón és az immobilizált katalizátorok alkalmazása	31
1.1.3.4.3 A [Rh(COD)(Me-DuPhos)]OTf komplex rögzítése szilikát hordozón és az immobilizált katalizátor alkalmazása	34
1.1.3.5 A MonoPhos TM	36
1.1.3.5.1 A [Rh(COD)(MonoPhos) ₂]BF ₄ komplex rögzítése és az immobilizált katalizátorok alkalmazása	37
1.1.3.5.2 Önszerveződő Rh-MonoPhos TM katalizátorok	38
1.1.3.5.3 A Rh-MonoPhos TM katalizátor rögzítése szilikagélen és az immobilizált katalizátor alkalmazása	39
2 Átáramlásos mikroreaktorok bemutatása	43
2.1 H-Cube TM hidrogénező reaktor	43
2.2 Áramlási viszonyok a CatCart TM -ban.....	46
2.3 Nyomásviszonyok a CatCart TM -ban	48
2.4 Komponenstranszport a CatCart TM -ban	49
2.5 Hőtranszport a CatCart TM -ban.....	51
2.6 Folyadékviszatarlás és tartózkodási idő a CatCart TM -ban	52
2.7 Méretnövelés	57
3 Céltűzés	58

4	Eredmények és értékelésük	61
4.1	Foszfin-foszfít ligandummal módosított komplexek rögzítése és aszimmetrikus hidrogénezés az immobilizált katalizátorokkal	61
4.1.1	A hordozók és a katalizátorok jellemzése	61
4.1.1.1	A hordozó jellemzése IR-spektroszkópiával	61
4.1.1.2	A foszfin-foszfitalapú katalizátorrendszerek morfológiai tulajdonságai	62
4.1.1.3	A foszfin-foszfitalapú katalizátorrendszerek ICP-AES-spektroszkópiai jellemzése	63
4.1.2	Enantioszelektív hidrogénezés vizsgálata foszfin-foszfitalapú katalizátorokkal	64
4.1.2.1	(Z)- α -Acetamidofahéjsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezése $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ /PTA/[Rh(COD)(1a)] katalizátorral	64
4.1.2.2	Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezése $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ /PTA/ [Rh(COD)(1a)] katalizátorral	66
4.1.2.3	Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezése $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ /PTA/ [Rh(COD)(1b)] katalizátorral	68
4.2	MonoPhos TM ligandummal módosított komplexek rögzítése és aszimmetrikus hidrogénezés az immobilizált katalizátorokkal	70
4.2.1	A hordozók és a katalizátorok jellemzése	70
4.2.1.1	A MonoPhos TM -alapú katalizátorrendszerek morfológiai tulajdonságai	70
4.2.1.2	A MonoPhos TM -alapú katalizátorrendszerek ICP-AES-spektroszkópiai jellemzése	72
4.2.1.3	A MonoPhos TM -alapú katalizátorrendszerek NMR-spektroszkópiai jellemzése	74
4.2.1.3.1	³¹ P-NMR-spektroszkópiai jellemzés	74
4.2.1.3.2	²⁷ Al-MAS-NMR-spektroszkópiai jellemzés	76
4.2.2	Enantioszelektív katalitikus hidrogénezés vizsgálata Monophos TM alapú katalizátorokkal	79
4.2.2.1	Hidrogénezés szakaszos rendszerben	81
4.2.2.2	A nyomás hatása	81
4.2.2.3	A hőmérséklet hatása	83
4.2.2.4	A szubsztrátum koncentrációjának hatása	89
4.2.2.5	A folyadék térfogatáramának hatása	91
4.2.2.6	Az oldószer hatása	94
4.2.2.7	Stabilitás	97
5	Kísérleti rész.....	100
5.1	Felhasznált vegyületek	100
5.2	α -Acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezése	102

5.2.1	Hidrogénezés szakaszos rendszerben.....	102
5.2.2	Hidrogénezés áramlásokos reaktorban.....	102
5.3	A ródiumkomplexek immobilizálása	103
5.3.1	A [Rh(COD)(1a)]X és [Rh(COD)(1b)]X komplexek immobilizálása	103
5.3.2	A [Rh(COD)((S)-MonoPhos) ₂]]X komplexek immobilizálása	103
5.4	Az optikai tisztaság meghatározása	104
5.4.1	α -Acetamidoakrilsav-metil-észter	104
5.4.2	(Z)- α -Acetamidofahéjsav-metil-észter	106
5.4.3	Dimetil-itakonát	107
5.5	Spektroszkópiai vizsgálatok.....	108
5.5.1	FT-IR.....	108
5.5.2	ICP-AES.....	108
5.5.3	NMR.....	108
5.6	Nitrogén-gáz-adszorpció és -deszorpció izotermájának felvétele	108
6	Összefoglalás	110
	Köszönetnyilvánítás	112
8	A doktori (PhD) értekezés tézisei	114
9	Thesis of the PhD dissertation	116
10	A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások, poszterek	118
11	A disszertációhoz nem szorosan kapcsolódó, egyéb tudományos közlemények és előadások, poszterek.....	119
	Irodalomjegyzék.....	123

Tartalmi összefoglaló

Szilárd-fázisú királis hidrogénező katalizátorok fejlesztése folyamatos átáramlásos reaktorokhoz

A katalitikus áramlásos kémia – összhangban a zöld kémiai alapelvekkel – számos szerves vegyipari alapanyag és finomkémiai termék hatékony szintézisét teszi lehetővé. Az átáramlásos reaktorok előnye a szakaszos rendszerekkel szemben a biztonságosabb és gyakran egyszerűbb üzemeltetés, a termelt mennyiség növelése és a nagyobb hatékonyság. Az utóbbi évtizedekben látványosan nőtt az érdeklődés a folyamatos áramlásos reaktorok és alkalmazásuk iránt a fémorganikus és szerves kémiában.

Jelen dolgozatban királis foszforamidit és foszfin-foszfít ligandumokkal módosított ródiump komplexek rögzítését és különböző szubsztrátumok aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában való katalitikus alkalmazását mutatom be. Az aszimmetrikus hidrogénezési reakciók során a reakciókörülményeket optimalizáltam a hőmérséklet, a nyomás, a folyadék térfogatárama, a szubsztrátum koncentrációjának és az oldószer hatásának vizsgálatával.

A hordozók és a rögzített katalizátorok morfológiai tulajdonságait nitrogéngáz-adszorpció és -deszorpció izotermájának mérésével határoztam meg. Az aszimmetrikus hidrogénezési reakciók során vizsgáltam a hordozó morfológiájának hatását a katalizátorrendszer aktivitására, szelektivitására és stabilitására. A vizsgálatok során egyértelmű összefüggést találtam a hordozó morfológiája és az immobilizált katalizátor aktivitása és stabilitása között.

A mezopórusos alumínium-oxid hordozón ($401 \text{ m}^2/\text{g}$) rögzített katalizátor folyamatos körülmények között 700 percen keresztül megőrzi az aktivitását. Ezen a módon sikerült végrehajtani az α -acetamidoakrilsav-metil-észter folyamatos üzemű aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját preparatív léptékben. A módszerrel 2,1 g, 96%-nál nagyobb optikai tisztaságú (*R*)-enantiomer keletkezett mindössze 164 mg rögzített katalizátor felhasználásával.

Abstract

Development of solid phase chiral catalysts for continuous flow asymmetric hydrogenation reactions

The catalytic process realized under continuous flow conditions are in line with the principle of green chemistry enabling the efficient synthesis of many bulk and fine chemicals. The advantages of continuous flow reactors over batch systems are the higher process safety, easier operation, better scalability as well as higher efficiency. In the last several decades the interest has immensely grown for the application of the continuous flow reactors in organometallic and organic chemistry.

The present work focuses on the immobilization of the rhodium complexes modified with chiral phosphoramidite and phosphine-phosphite ligands and their application in asymmetric hydrogenation reaction of different substrates. The effect of the reaction conditions (temperature, pressure, flow rate, concentration of the substrate, solvent) were studied and optimized.

The morphology of the supports and the immobilized catalysts were examined by nitrogen gas porosimetry. The effect of the support's morphology on the immobilization, activity, selectivity, and stability was also studied. A clear correlation was found between the morphology of the support and the catalyst's activity and stability.

The catalyst immobilized on the mesoporous support ($401 \text{ m}^2/\text{g}$), maintains the activity for 700 min in continuous flow reactor. The asymmetric hydrogenation reaction of α -acetamidoacrylic acid methyl ester has been realized on a preparative scale in the continuous flow mode: 2.1 g of (*R*)-enantiomer was prepared with 164 mg of immobilized catalyst.

Zusammenfassung

Entwicklung chiraler Festphasenkatalysatoren für asymmetrische Hydrierungsreaktionen in kontinuierlichen Durchflussreaktor

Die katalytische Strömungschemie entspricht den Prinzipien der grünen Chemie und ermöglicht die effiziente Synthese vieler Bulk- und Feinchemikalien. Die Vorteile von Durchflussreaktoren gegenüber Batch-systemen sind die verbesserte Prozesssicherheit, der einfachere Betrieb, die höhere Produktionsmenge sowie die höhere Effizienz. In den letzten Jahrzehnten ist das Interesse an Durchflussreaktoren und deren Anwendung in der metallorganischen und organischen Chemie erheblich gewachsen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Immobilisierung von Rhodiumkomplexen, die mit den chiralen Phosphoramidit- und Phosphin-Phosphit-Liganden modifiziert sind, und die katalytische Anwendung bei der asymmetrischen Hydrierungsreaktion verschiedener Substrate.

Die Morphologie der Träger und der immobilisierten Katalysatoren wurde mittels Stickstoffgasporosimetrie untersucht. Der Einfluss der Morphologie des Trägers auf die Immobilisierung, Aktivität, Selektivität und Stabilität wurde ebenfalls untersucht. Es wurde eine klare Korrelation zwischen der Morphologie des Trägers und der Aktivität und Stabilität des Katalysators gefunden.

Der auf dem mesoporösen Aluminiumträger immobilisierte Katalysator (401 m²/g) behält seine Aktivität für 700 min im Durchflussreaktor unter kontinuierlichen Bedingungen. Die asymmetrische Hydrierungsreaktion von Acetamido-Acrylsäuremethylester wurde im präparativen Maßstab im Durchflussverfahren realisiert: 2,1 g (*R*)-Enantiomer mit 164 mg Katalysator hergestellt.

Rövidítésjegyzék

L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanin
DiPAMP	bisz((2-metoxifenil)fenilfoszfino)etán
COD	(Z,Z)-ciklookta-1,5-dién
NBD	biciklo[2.2.1]hepta-2,5-dién
Chiraphos	2,3-bisz(difenilfoszfino)bután
Norphos	2,3-bisz(difenilfoszfino)biciklo[2.2.1]hept-5-én
BDPP	2,4-bisz(difenilfoszfino)pentán
Me-DuPhos	1,2-bisz(2,5-dimetilfoszfolán-1-il)benzol
MonoPhos	(3,5-dioxa-4-foszfaciklohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalén-4-il)dimetil-amin
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
H ₈ -BINOL	5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahidro-1,1'-bi-2-naftol
PTA	foszforvolfrámsav
PMA	foszformolibdénsav
STA	szilíciumvolfrámsav
SMA	szilíciummolibdénsav
DMIT	dimetil-itakonát
DBIT	dibutil-itakonát
AFMe	(Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter
AkMe	α -acetamidoakrilsav-metil-észter
EtOAc	etil-acetát
OTf ⁻	trifluormetánszulfonát
BAr ^{F-}	tetrakis[3,5-bisz(trifluormetil)fenil]borát
TMOS	tetrametoxiszilán
LOD	kimutatási határ (<i>Limit of Detection</i>)
TOF	katalitikus aktivitás (<i>Turnover Frequency</i>)
TON	átalakítási szám (<i>Turnover Number</i>)
<i>e.e.</i>	enantiomerfelesleg (<i>enantiomeric excess</i>)
STY	termelékenység (<i>Space-Time Yield</i>)

Bevezetés

Az áramlásos kémia lényege, hogy úgy hajtjuk végre a kívánt kémiai reakciókat, hogy a kiindulási anyagok (alapanyagok és reagensek) oldatait egy vagy több, egymásba futó vezetékrendszeren áramoltatjuk, így a kémiai átalakulások áramlás közben valósulnak meg. Az átáramlásos reaktorok előnye a nagyobb termelékenység (*space-time yield*). A kapillárisreaktorok előnye az egyenletesebb reakciókörülmények lehetősége, ami javítja a szelektivitást. Az olajipar és a nehézszevegypár évtizedek óta dolgozik folyamatos áramban. A gyógyszeriparban és a finomszevegyparban ez a technológia nem vált jelentőssé, hagyományosan a szakaszos reaktorokat részesítik előnyben a komplex molekulák előállításához szükséges hosszú szintézis szekvenciák és a kis anyagmennyiségek miatt.

A katalitikus áramlásos kémia összhangban van a zöld kémia alapelveinek [1] többségével. Az átáramlásos reaktorok előnye a szakaszos rendszerekkel szemben a biztonságosabb üzemeltetés, termelt mennyiség növelése, és a nagyobb hatékonyság. Időt és energiát takarít meg, hogy nincs szükség a reaktor töltésére, ürítésére, tisztítására. A kisebb reaktortérfogat miatt kisebb a fűtés és a hűtés energiaigénye, mint szakaszos rendszerekben. Nagyobb termelt mennyiség eléréséhez elegendő az üzemeltetési időt növelni, nem szükséges a reaktor cseréje [2].

A katalizátorok alapvető szerepe, hogy az eredetileg nagy aktiválási energiájú reakciólépést több kis aktiválási energiájú lépésre bontják szét, így csökken a folyamat energiaigénye és javul a szelektivitása. A katalitikus szintézisek jelentőségét mutatja, hogy a kémiai Nobel-díjat 2001-ben Sharpless, Knowles és Noyori kapták az aszimmetrikus katalitikus szintézis felismeréséért [3], míg 2005-ben Chauvin, Grubbs és Schrock kapták a metatézis témakörében végzett munkásságukért [4].

Az utóbbi évtizedben látványosan nőtt az érdeklődés a folyamatos áramlásos reaktorok és alkalmazásuk iránt a fémorganikus és szerves kémiában. A homogén aszimmetrikus katalízist mikroreaktorban végezve gyors katalizátortesztelés válik lehetővé. Fontos szempont, hogy a terméket el kell választani a katalizátortól és az oldószertől, amire gyakran frakcionált desztillációt vagy kromatográfiát alkalmaznak. A desztillációt magas hőmérsékleten hajtják végre, a termék magas forráspontja miatt,

Bevezetés

azonban ezen a hőmérsékleten a katalizátorok általában elbomlanak, ezért újabb reakcióra már nem használhatók, a kromatográfiás elválasztás pedig sok hulladék oldószert termel. Az eredetileg homogén fázisban használt katalizátorok heterogenizálásával lehetőség adódik a folyamatos üzemű alkalmazásra, hasonlóan a klasszikus heterogén katalizátorokhoz.

1 Irodalmi áttekintés

A katalízis már az ókorban is ismert volt, de csak a XIX. század első felében, a kémia tudományának egy bizonyos fejlettségi fokán felismert, és a mai napig teljes mértékben meg nem értett folyamat. A jelenséget Berzelius határozta meg 1836-ban, annak nyomán, hogy egyes kémiai folyamatok megvalósítása céljából már akkor tudatosan alkalmaztak olyan anyagokat, amelyek a reakciókban látszólag nem vettek részt, de nélkülük azok nem játszódtak le. Berzelius az ilyen anyagok hatását "katalitikus erőnek" tulajdonította, a hatást kifejtő anyagot katalizátornak, a jelenséget katalízisnek nevezte el.

A katalízis fogalma azóta jórészt tisztázódott: a katalizátor kizárólag olyan kémiai folyamatokat segít elő, amelyek lejátszódása energetikai (pontosabban termodinamikai) szempontból lehetséges, de katalizátor nélkül ehhez gyakran extrém, sőt gyakorlatilag nem megvalósítható körülmények szükségesek: igen magas hőmérséklet vagy nyomás, mert sebességük közönséges körülmények között minimális. A katalizátor megnöveli az ilyen folyamatok sebességét, így enyhébb körülmények között is lejátszódnak. A hidrogén és az oxigén elegye ("durranógáz") szobahőmérsékleten változatlan marad; meggyújtva (magas hőmérséklet) vízzé alakul, de platina jelenlétében e reakció szobahőmérsékleten is nagy sebességgel indul meg. A katalizátor megváltoztatja a reakció sebességét (kinetikáját), de nem módosítja termodinamikáját és a reakcióba lépő anyagok, illetve az átalakulás eredményeképpen képződő termékek egymáshoz viszonyított arányát, azaz a reakció sztöchiometriáját.

A katalizátor fontos tulajdonsága hatásának szelektív volta, azaz a katalizátor a sok lehetséges folyamat közül egy, illetve egyes termékek képződését eredményező folyamatokat gyorsítja. Megfelelő katalizátor alkalmazásával, például a kőolaj feldolgozása során (krakkolás, alkilálás) optimális mennyiségben állítható elő nagy oktánszámú benzin. Különösen nagy szelektivitásúak a biokémiai folyamatokat katalizáló enzimek, fehérjék, amelyek általában csak egy folyamatot, egyetlen vegyület egyetlen átalakulását segítik elő, tehát az élőlények szervezetében az enantioszelektív szintézist enzimek, fehérjék végzik, melyek biokatalizátoroknak tekinthetők. Emil Fischer szellemes hasonlatával "úgy illeszkednek egy szubsztrátumhoz, mint kulcs a zárhoz".

A katalitikus reakcióban a bruttó kémiai folyamat részlépéseit a katalizátor megváltoztatja; a nem katalitikus reakcióban a molekulák ütközése révén lejátszódó folyamat résztvevői a folyamat katalitikus változatában a katalizátorral lépnek kapcsolatba, miáltal reaktívabb közti termék képződik, amely nagyobb sebességgel alakul át végtermékké, mint katalizátor nélkül. A katalizátor nem szerepel a reakció végtermékei között, azonban aktív résztvevője a folyamatnak: a katalizátor és a reakciópartnerek közösen alakítják ki a katalitikus rendszert, amelyben a folyamat végbemegy [5].

Homogén katalízisról akkor beszélünk, ha a katalizátor és a reagensek azonos fázisban vannak. Előnye a heterogén katalízissel szemben, hogy enyhébb körülmények között rendszerint nagyobb aktivitást és szelektivitást biztosít. További fontos jellemzője, hogy a katalitikus ciklus intermedierei spektroszkópiai eszközökkel tanulmányozhatók, a katalizátor-komplex szerkezetének változtatásával pedig a katalitikus sajátságok finomhangolhatók. A heterogén katalízis előnye viszont, hogy a katalizátor könnyen elválasztható a reakcióelegytől, így javítható a reakció ökológiai faktora (nem kell kromatografálni) és lehetőség van a katalizátor ismételt felhasználására. A klasszikus heterogén katalízis elméleteinek közös kiindulópontja szerint a reakcióban résztvevő molekulák kapcsolatba lépnek a katalizátor felületével.

1.1 Prokirális alkének aszimmetrikus hidrogénezése

Az alkének heterogén katalitikus hidrogénezése a legrégebben ismert katalitikus reakciók egyike. A reakció átmenetifém-organikus katalizátorokkal homogén fázisban történő kivitelezését csak jóval később fedezték fel.

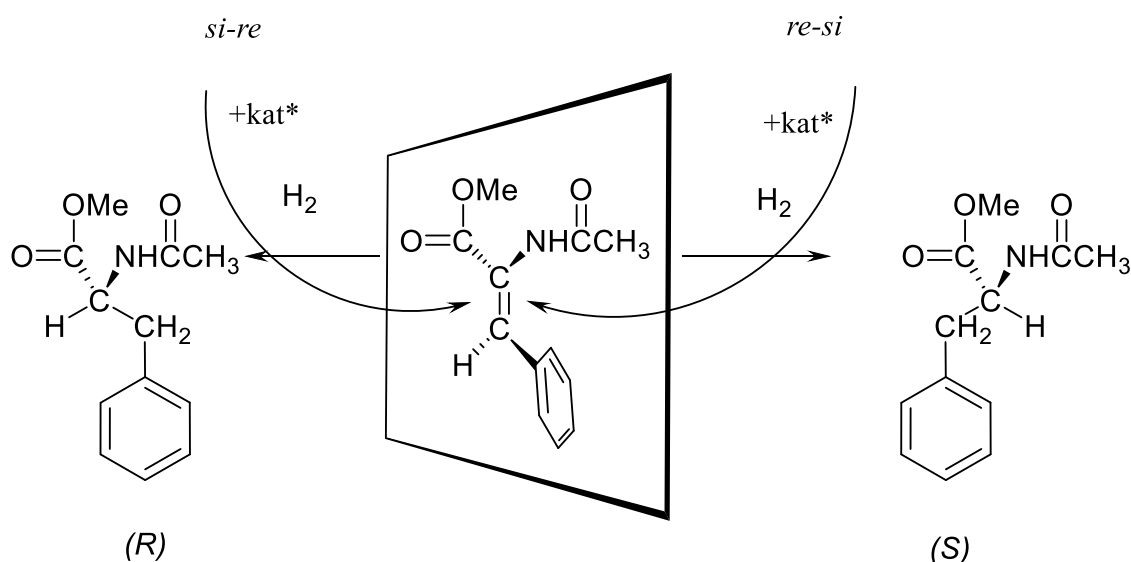
A gyógyszerkémiaiában fontos a katalizátor elválasztása, hiszen a központi fématomként gyakran használt ródiom például sejtméreg. A katalizátor könnyebb elválaszthatósága miatt jelentős kutatás folyik a nagy szelektivitású homogén katalizátorok immobilizálására. Leggyakoribb módszer, amikor a módosító ligandumot kapcsolják a szilárd hordozóra, majd ezt reagáltatják a katalizátor prekursorral [6].

A katalitikus technológiák a környezetvédelemben és a fenntartható fejlődés biztosításában létfontosságú szerepet játszanak. Az elmúlt évtizedben előtérbe kerültek az értékesebb, a speciális szerves kémiai termékek előállítására irányuló fejlesztések.

A nemkívánatos vegyületek kiszűrése és a költségek csökkentése miatt az utóbbi 20-30 évben a szerves kémiában igen fontos területté vált az új aszimmetrikus

szintézismódszerek kutatása. Ideális esetben a királis ligandummal módosított fémkomplex olyan katalizátorként viselkedik, amelynek szelektivitása az enzimekéhez hasonló. A katalitikus aszimmetrikus reakciókban a királis katalizátor nagy mennyiségű optikailag aktív anyagot állít elő egy prokirális prekursorból. Egyetlen katalizátormolekula több millió akirális szubsztrátummolekula sztereoszelektív átalakítását végezheti el.

Az alkén az intermediér π -komplexben lapjával kapcsolódik a fématomhoz (pl. Rh, Pt). Attól függően, hogy az alkén melyik oldalával koordinálódik a fématomhoz, telítéskor két – egymással tükörképi viszonyban lévő – termék keletkezhet (1. ábra). Az egymással fedésbe nem hozható tükörképi szerkezetek olyan viszonyban vannak egymással, mint a jobb és bal kéz (a kéz görög nevéből – *kheir* – származik az ilyen szerkezetek királis elnevezése).



1. ábra. (Z)- α -Acetamidofahéjsav-metil-észter (AFMe) hidrogénezése

Ez a két molekula – amennyiben legalább az egyik szénatomhoz négy, eltérő csoport kapcsolódik – egymással fedésbe nem hozható, vagyis két különböző konfigurációjú enantiomer fog keletkezni. Az ilyen szerkezetű alkéneket, amelyekből H_2 addícióval királis termék keletkezik, prokirális alkéneknek is szokás nevezni.

Az 1. ábrán a (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter látható, a molekula síkja a lap síkjára merőlegesen helyezkedik el. A prokirális alkének két oldala egymással diasztereotóp viszonyban van, amelyeket a „re-si” és „si-re” jelzőkkel különböztethetünk meg egymástól.

Megváltozik azonban a helyzet akkor, ha optikailag tiszta királis ligandumot használunk a katalitikusan aktív komplex kialakítására, mert ebben az esetben a kétféleképpen koordinálódott alként tartalmazó π -komplexek már egymásnak nem enantiomerjei, hanem diasztereomerjei lesznek. Ha ugyanis például: a foszfin konfigurációja (*R*), akkor a kétféle π -komplex két aszimmetriacentrumának konfigurációja (*R, re-si*) és (*R, si-re*) lesz, ami a két π -komplexre nézve már diasztereomer viszonyt jelent. Ez pedig már azzal jár, hogy sem a kétféle intermediér π -komplex koncentrációja, sem ezek átalakulási sebessége (oxidatív H_2 -addíció) nem lesz azonos, vagyis a két enantiomer nem 1:1 arányban fog keletkezni. A katalitikus reakció ennek folytán kisebb-nagyobb mértékben enantioszelektív lesz. Tehát a katalitikus ciklus közbenső komplexeinek segítségével a királis ligandum (pl. foszfin) saját kiralitását mintegy „átviszi” a végtermékre. Ezt a jelenséget királis indukciónak nevezzük.

Az optikailag aktív vegyületek előállításának klasszikus módja a rezolválás; a racém elegyek szétválasztása optikailag aktív segédanyaggal, diasztereomer vegyületepárokon keresztül. Ezzel összehasonlítva, az enantioszelektív katalízis két szempontból jelent lényeges előnyt:

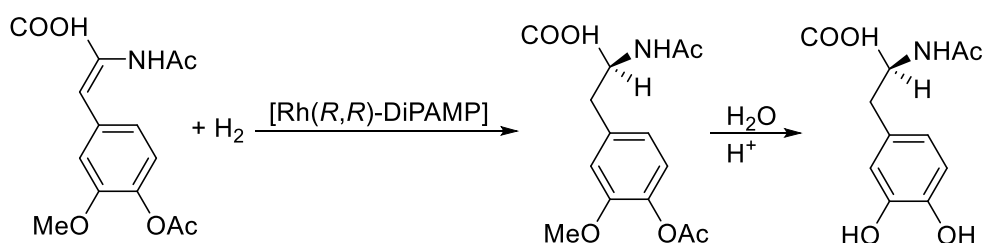
- Rezolválással egy mól királis segédanyaggal a legjobb esetben egy mól optikailag tiszta végterméket nyerhetünk, míg az enantioszelektív katalízissel kis mennyiségű királis katalizátorral nagy mennyiségű királis végtermék állítható elő: a kiralitás sokszorozódik.
- A racém elegyek elválasztásakor a nem kívánt enantiomer – vagyis a termék fele – általában elvész, az értékes enantiomer szintézisének hozama legfeljebb 50% lesz. Enantioszelektív katalizátor alkalmazása esetén ugyanakkor a kívánt enantiomerból közel 100%-os hozam is elérhető.

Az első katalitikus aszimmetrikus hidrogénezési reakció Knowles nevéhez fűződik: a Monsanto St. Louis-i laboratóriumában Knowles először állított elő 1968-ban királis, átmeneti fémet tartalmazó katalizátort, amellyel egy nem királis anyagból kiindulva királis termék képződött [7]. Knowles a Parkinson-kór kezelésében hatékonynak bizonyult L-DOPA aminosav ipari szintézisét kívánta megoldani.

A különböző szerkezetű foszfinok enantiomerjeinek vizsgálata nyomán sikerült olyan katalizátort előállítani, amellyel a keletkező DOPA-enantiomerek keverékében

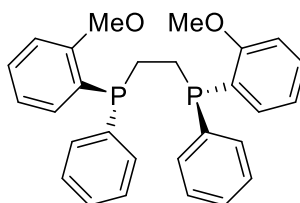
jelentős mennyiségben kapták az L-DOPA elővegyületét. Knowles kísérletei két korábbi felfedezésen alapultak. Osborn és Wilkinson 1966-ban állított elő olyan átmenetifém-komplexet $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ [8], amellyel oldatban is katalizálható a hidrogénezés. Az ő fémkomplexük nem volt királis. Később Horner és Mislow királis foszfinjait használta fel [9]. Knowles és munkatársai feltételezték, hogy aszimmetrikus hidrogénezésre alkalmas katalizátor készíthető, ha a komplex trifenilfoszfin-csoportjait egy királis foszfin egyik enantiomerjére cserélik.

Az enantioszelektív katalízisnek elsősorban a kis mennyiségben előállított nagy értékű vegyületeknél (pl. gyógyszereknél) van jelentősége. Gyakorlati alkalmazása illusztrálására bemutatom az L-DOPA, a Parkinson kór egyik gyógyszerének szintézisét, azaz e szintézis egyik részlépését, egy dehidroaminosav enantioszelektív hidrogénezését (2. ábra). Az L-enantiomer optikai hozama 99%.



2. ábra. Az L-DOPA szintézise

Az L-DOPA itt vázolt szintézisében Knowles és munkatársai a királis hidrogénezéshez az (R,R) -DiPAMP-ot használták (3. ábra). Míg az (R,R) -DiPAMP esetében a foszforatomok a centrális kiralitású aszimmetriacentrumok, addig sok aszimmetrikus foszfinnál a váz aszimmetrikus, és ezt a foszforhoz kapcsolódó arilcsoportok aszimmetrikus elrendeződése viszi át a központi fématom koordinációs övezetébe.



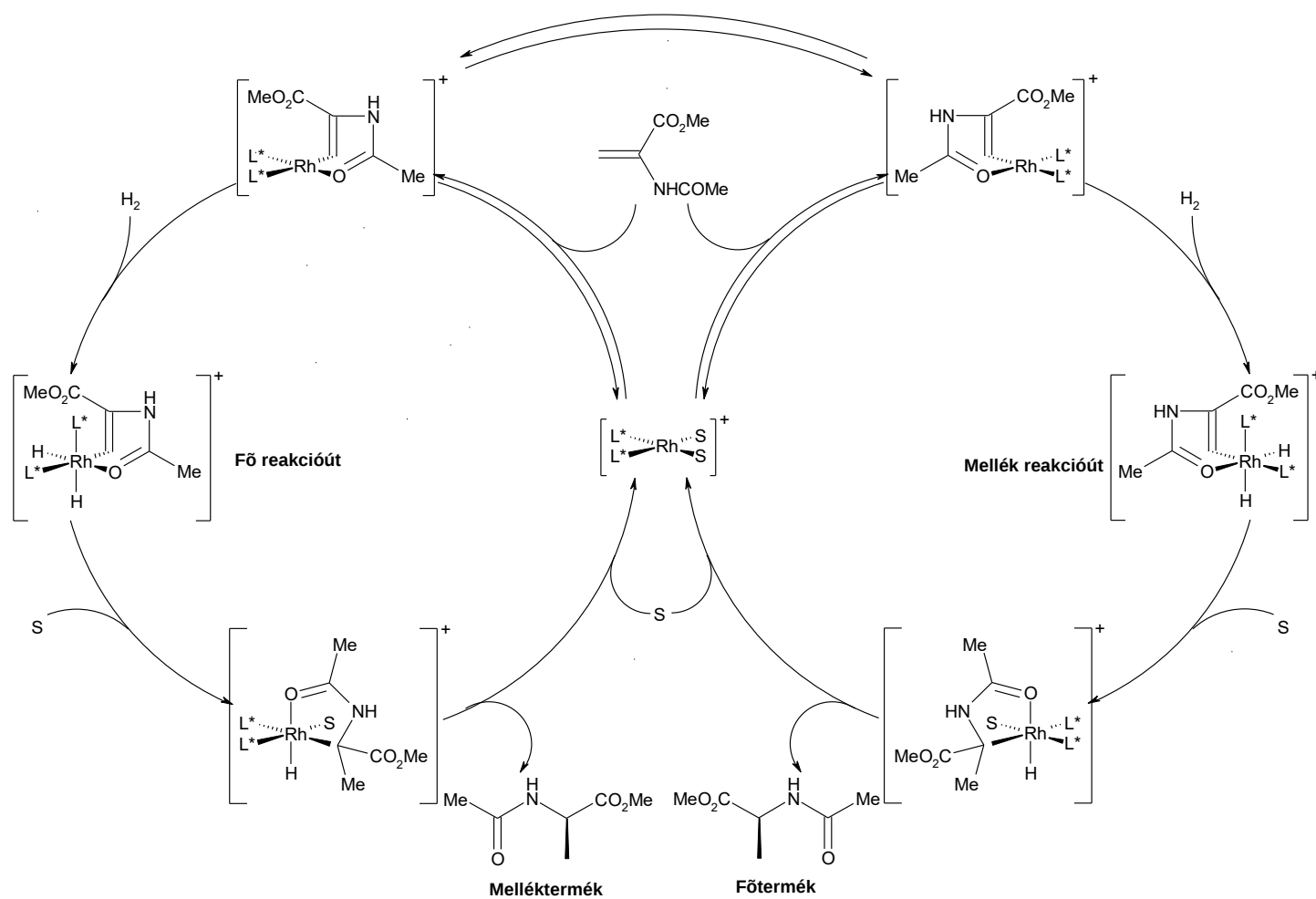
3. ábra. A királis foszforokat tartalmazó (R,R) -DiPAMP

1.1.1 Az enantioszelektív hidrogénezés mechanizmusa

A homogén ródiumkatalizált aszimmetrikus hidrogénezés mechanizmusára a két legelfogadottabb mechanizmus a Halpern által javasolt út [10, 11], illetve Grdinev és Imamoto „dihidrid mechanizmusa” [12]. A dihidrid mechanizmusban a katalizátor először a hidrogénnel reagál, a *transz*-helyzetben koordinálódó ligandumok és/vagy nagy hidrogén nyomás esetén merül fel ezen mechanizmus lehetősége. A következőkben a Halpern által javasolt mechanizmust mutatom be. A katalizátor prekursor a $[\text{RhL}_2(\text{dién})]\text{X}$ összetétellel jellemezhető. Az első lépés a dién hidrogénezése. A szabaddá váló koordinációs helyet elfoglalja az oldószer molekula, és az így képződő $[\text{RhL}_2\text{S}_2]\text{X}$ (4. ábra) vesz részt a katalitikus ciklusban. A következő lépésben a két oldószermolekulát a szubsztrátum, mint kétfogú ligandum, helyettesíti.

A szubsztrátum kétféle módon koordinálódhat a királis ródiumkomplexhez, és így két négyzetes planáris szerkezetű, diasztereomer viszonyban lévő szubsztrátum komplex alakulhat ki. A szubsztrátum koordinációja reverzibilis folyamat és a két diasztereomer komplex egyensúlyban van egymással. Az egyik komplexből keletkezik az *R*-konfigurációjú termék, míg a másikkól az *S*-konfigurációjú. A kis koncentrációban jelenlévő diasztereomer nagyságrendekkel gyorsabban reagál a hidrogénnel [13] és így keletkezik a fő termék. A következő lépés a hidrogén oxidatív addíciója *cisz*-addícióval, a halperni mechanizmus szerint ez a sebességhatározó lépés. Ennek során a ródiumkomplex síknégyzetes szerkezetűből tetragonális bipiramis szerkezetűvé válik. A következő lépés a hidrogén beékelődése melynek eredményeképp szén-ródium kötés alakul ki. A katalitikus ciklus utolsó lépésében a monohidrido-ródiumkomplexből redukatív eliminációval képződik a két enantiomer. Ekkor kilép a termék, és kialakul a kiindulási síknégyzetes $[\text{RhL}_2\text{S}_2]\text{X}$, utat nyitva a következő katalitikus ciklusnak (4. ábra).

A mechanizmust Halpern kinetikai mérésekkel és spektroszkópiai szerkezetazonosító vizsgálatokkal támasztotta alá [11].



4. ábra. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észter (AkMe) hidrogénezésének mechanizmusa.

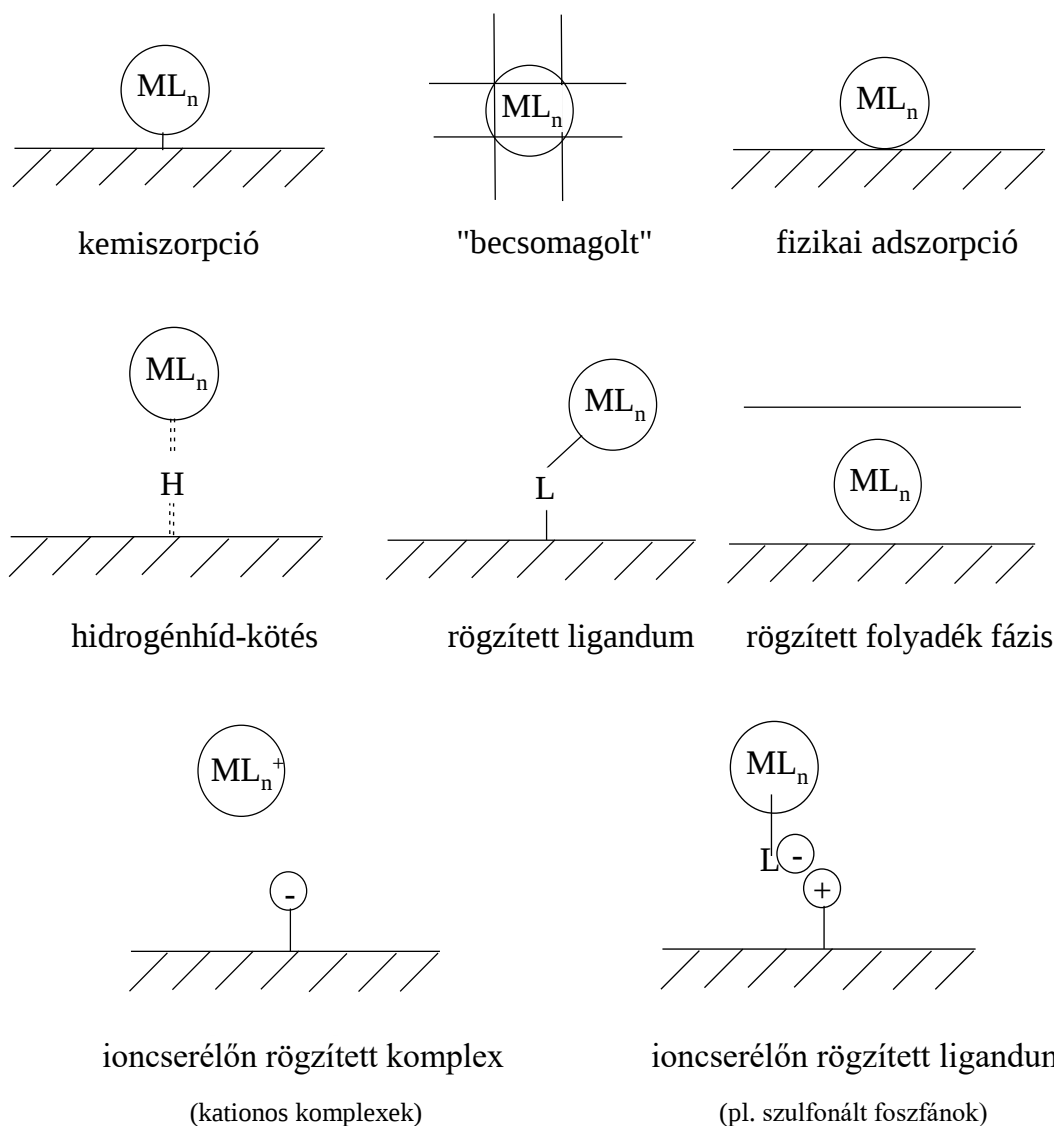
A katalitikus ciklus meghatározó lépése szobahőmérsékleten a hidrogén oxidatív addíciója, alacsonyabb hőmérsékleten pedig a redukív elimináció. A kinetikai vizsgálatok ugyanakkor kimutatták, hogy a kisebb koncentrációban jelenlévő diasztereomer komplex nagyságrendekkel gyorsabban alakul át, mint a nagy mennyiségben képződő, így amennyiben $[(S)\text{-Dia}] < [(R)\text{-Dia}]$, akkor $k(S) \gg k(R)$. Mindennek köszönhetően a nagyobb mennyiségben keletkező enantiomer termék a kisebb mennyiségben jelenlévő diasztereomer komplexből képződik. Az NMR-spektroszkópiás vizsgálatokhoz a reakcióelegyet lehűtötték $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, és így befagyasztották a reakciót, valamint N_2 -áramban kibuborékolatták a hidrogént.

Ha a szubsztrátum koordinációjával képződő két alkén π -komplex egymásnak enantiomerje, akkor a prokirális alkén kétféle koordinációjának a valószínűsége, és a kétféle komplex H_2 -addíciójának sebessége azonos, a két enantiomer telített molekula 50-50%-os arányban fog keletkezni, vagyis racém elegyet kapunk [14].

1.1.2 Az immobilizálás módszerei

Az utóbbi évtizedben látványosan nőtt az érdeklődés a homogén katalizátorok immobilizálása iránt a fémorganikus és szerves kémiában. A homogén katalizátorokat legtöbbször szerves hordozóra rögzítik, mint például kvasav, alumínium-oxid, aktív szén vagy fullerének, ezek mellett gyakran használnak térhálósított polisztirolt is. A szerves hordozó kedvezőbb tulajdonságokat biztosít a szilárd, pórusos rendszernek, általában jobb komponenstranszportot, nagyobb mechanikai ellenállást és nagyobb hőmérséklet stabilitást nyújt. A szerves polimer hordozók általában kémiaiilag stabilabbak és mód van a szerkezetük finomhangolására is a szintézis során.

A szerves polimer hordozók az oldószertől függően duzzadhatnak, ezáltal javul a komponenstranszport, azonban átáramlásos reaktorokban emiatt megnő a nyomásesés. Az immobilizálás fizikai és kémiai módszerei az 5. ábrán szerepelnek [15]. Fontos megjegyezni, hogy minden rögzítési mód esetén változik a katalizátor enantioszelektivitása a homogén (oldatfázisú) közegben mérthez képest, hiszen a hordozó közelsége hatással van a királis ligandum konformációjára.



5. ábra. Az immobilizálás módszerei

A becsomagolt komplexek esetében a komplexet egy olyan hordozó veszi körül, melynek pórusain át a komplex nem, csak a reaktánsok és a távozó termék tud közlekedni. Angolul „*ship in the bottle*” a megnevezése, ami arra utal, hogy a szintézis hasonló, mint amikor a hajó makettjét egy üvegpalackban állítják össze. Hátránya, hogy a reaktánsok komponenstranszportja kevésbé hatékony. Az egységes kis pórusméret miatt a zeolitok ideális hordozók ehhez a rögzítési módszerhez.

A fizikai adszorpció alatt másodrendű kötésekkel kapcsolódik a komplex és a hordozó. Előnye az egyszerű kivitelezés. Ez a rendszer nagyon érzékeny az oldószer polaritására; ha az oldószer – legyőzve az adszorpciós kötést – szolvátburkot képes kialakítani a komplex körül, akkor a komplex leoldódik a hordozóról.

A kationos ródium-difoszfin komplexeket anionos ioncserélőn lehet rögzíteni. Az ioncserélőn történő immobilizálásnak is nagy előnye, hogy egyszerűen megvalósítható, azonban ez a rendszer is érzékeny az oldószerekre.

A kovalens kötéssel rögzített ligandumok esetén a ligandumnak nem csak a szterikus, de az elektronikus tulajdonságai is megváltoznak, emiatt a komplex katalitikus jellemzői is változnak. Ez a rögzítési mód a legellenállóbb a különböző oldószerekkel, sókkal, savakkal és bázisokkal szemben. Hátránya még, hogy további kémiai reakciókat kell végezni a rögzítés érdekében. Az első rögzítést ezzel a módszerrel 1994-ben hajtották végre [16].

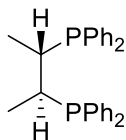
A rögzített folyadékfázis esetében a katalizátorkomplex a szilárd hordozó felületén rögzített folyadékfázisban, míg a szubsztrátum az ezzel nem elegyedő folyadékfázisban van feloldva. A legismertebb enantioszelektív katalizátor ebben a csoportban az SAP (Supported Aqueous Phase) Ru-BINAP-4(SO₃Na) rendszer [17]. A SILP (Supported Ionic Liquid Phase) katalizátorok is ebbe a csoportba tartoznak.

1.1.3 Ródiumkomplexek immobilizálása és a rögzített katalizátorok alkalmazása

1.1.3.1 A Chiraphos

A Chiraphos (6. ábra) C₂-szimmetriájú ditercier foszfin. Bosnich és munkatársai (2R,3R)-2,3-butándiolból kiindulva állították elő a Chiraphos-t [18]. A [Rh(NBD)((S,S)-Chiraphos)]ClO₄ komplexet prokirális olefinek aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Az L-DOPA-t 83%-os optikai hozammal állították elő etanolban.

Feringa és kutatócsoportja [19] valamint Matteoli és munkatársai [20] különböző szintézisutakat dolgoztak ki a Chiraphos előállítására.



6. ábra. Chiraphos

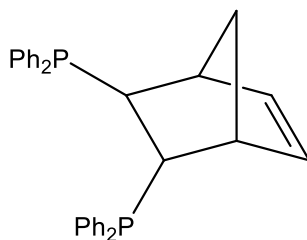
Hölderich és munkatársai az *in situ* képzett [Rh(COD)(Chiraphos)]Cl komplexet Al-MCM-41 hordozón rögzítették [21] (MCM = Mobil Composition of Matter, a Mobil Oil Corporation kutatói fejlesztették ki). Az immobilizált katalizátort dimetil-itakonát

enantioszelektív hidrogénezési reakciójában vizsgálták, 47%-os optikai hozamot tapasztaltak.

A kutatócsoport az *in situ* képzett $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Chiraphos})]\text{Cl}$ komplexet Al-SBA-15 hordozón is rögzítette [22] (SBA= Santa Barbara Amorphous, mivel a University of California, Santa Barbara kutatói állították elő). A rögzített katalizátort ^{31}P -MAS-NMR-spektroszkópia segítségével vizsgálták. A szilárd komplexben a foszfor kémiai eltolódása 59 ppm. A rögzített komplex ^{31}P -NMR spektrumában egy széles szingulett található 71 ppm kémiai eltolódásnál. Más jelek hiánya a spektrumban arra utal, hogy az összes foszfin koordinálódott a ródiumhoz. Az immobilizált katalizátort dimetil-itakonát és α -acetamidoakrilsav-metil-észter enantioszelektív hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Dimetil-itakonát hidrogénezésekor 72%-os optikai hozammal játszódott le a reakció, α -acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában 77%-os enantioszelektivitást tapasztaltak.

1.1.3.2 A Norphos

Brunner és munkatársai állították elő az (*R,R*)-Norphos-t (7. ábra) [23].



7. ábra. Norphos

A kutatócsoport a $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{Norphos})]\text{PF}_6$ komplexet különböző hordozókon rögzítette és (*Z*)- α -acetamidofahéjsav aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták az immobilizált katalizátorokat [24]. Megállapították, hogy a hordozó nagymértékben befolyásolja a katalitikus tulajdonságokat. Bárium-szulfát, cellulóz és szilikagél hordozókkal az optikai hozam az első körben 56-68%, ami a katalizátor visszaforgatásakor 75%-ig emelkedik, végül kismértékben csökken. A negyedik-ötödik visszaforgatáskor az optikai hozam megegyezik az első körben tapasztalttal.

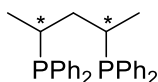
Aktív szén hordozó alkalmazásakor az elérhető konverzió 100%, azonban az enantioszelektivitás csak 32-33%, ha víz az oldószer. Oldószerként etanol/víz elegyet alkalmazva 67%-os optikai hozamot tapasztaltak.

A komplexet DOWEX HCR-S és DOWEX MSC-1 ioncserélőkön rögzítve az enantioszelektivitás 62-68% vízben. A katalizátor visszaforgatásakor az optikai hozam állandó, azonban a konverzió folyamatosan csökken. Az oldószert metanol/víz elegyre cserélve az enantioszelektivitás 79-81%-ra nő.

A gyengén savas ioncserélő, SERDOLIT CW-18 alkalmazásakor csak kivételes esetben tapasztaltak teljes konverziót, az optikai hozam 16-21% között változott. Víz helyett etanolt alkalmazva oldószerként az enantioszelektivitás 40-45%, teljes átalakulás mellett. SERVACEL CM-32 hordozón rögzített katalizátor esetén csak az első körben tapasztaltak jó optikai hozamot (74-76%).

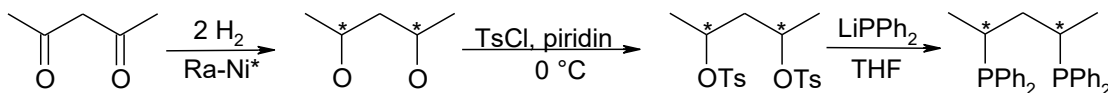
1.1.3.3 A BDPP

A BDPP (8. ábra) a Chiraphoshoz hasonlóan, C_2 -szimmetriájú ditercier foszfin. Bosnich és munkatársai acetilacetontól ciklikus szulfid észterén keresztül állították elő [25].



8. ábra. BDPP

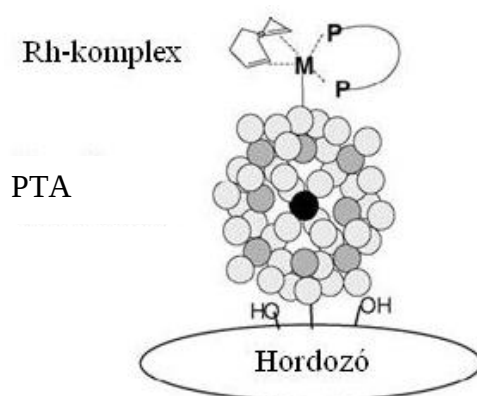
Markó és munkatársai az acetilacetont optikailag tiszta borkősavval módosított Raney-nikkel katalizátorral hidrogéneztek (9. ábra) [26].



9. ábra. A BDPP előállítása aszimmetrikus hidrogénezéssel

A reakció terméke az optikailag aktív 2,4-pentándiol, amit tozil-kloriddal reagáltatva nyerték a ditozilátot. A ditozilát és a lítium-difenilfoszfid reakciójával kapták az optikailag tiszta BDPP-t.

Augustine és munkatársai A $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{BDPP})]\text{BF}_4$ komplexet foszforvolfrámsavval rögzítették alumínium-oxid hordozón [27] (10. ábra). Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták homogén katalízisben a komplexet, illetve a heterogenizált katalizátort. Megállapították, hogy homogén hidrogénezéskor minden lépésben, mikor további szubsztrátumot adtak a reakcióelegyhez csökkent a reakciósebesség. A rögzített katalizátor visszaforgatásakor nem tapasztaltak sem aktivitás, sem pedig enantioszelektivitás csökkenést. Homogén rendszerben az optikai hozam 70%-ról (átalakított szubsztrátum/Rh=1000) 62%-ra (átalakított szubsztrátum/Rh=9000) csökkent. A rögzített komplex alkalmazásakor a termék optikai hozama nem függ az átalakított szubsztrátum mennyiségétől, végig 79-81%. Heterogén rendszerben kisebb aktivitást tapasztaltak, mint a homogén katalizátor alkalmazásakor, hiszen a hidrogén és a szubsztrátum diffúziója meghatározó szerepet játszik az immobilizált katalizátor esetén. A reakcióelegy kevertetési sebességének növelésével az átalakítási frekvencia is nőtt.

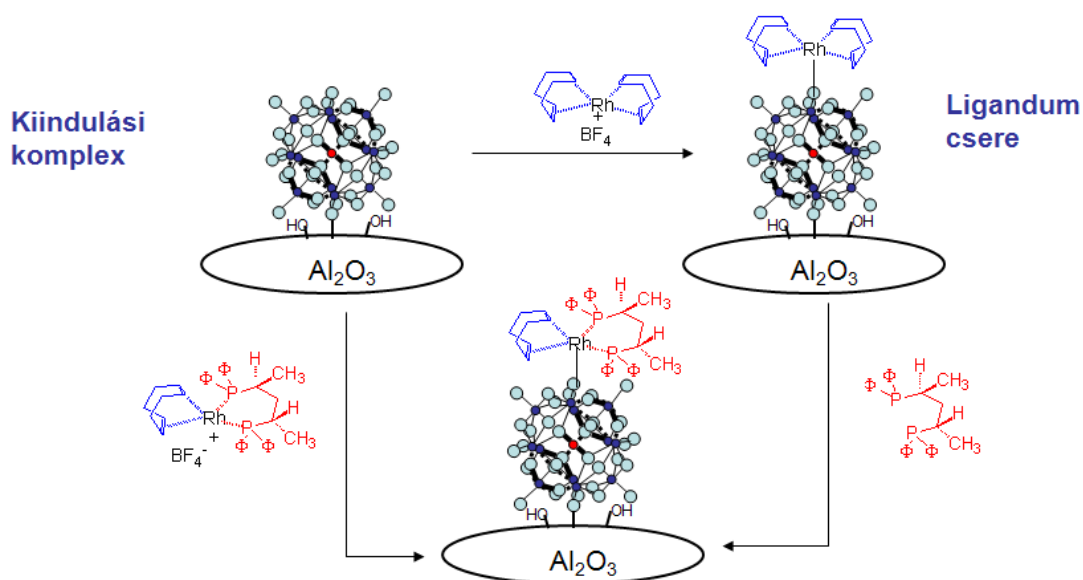


10. ábra. A komplex rögzítése foszforvolfrámsavval alumínium-oxid hordozón

Zsigmond és munkatársai $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{BDPP})]\text{PF}_6$ komplexet rögzítették foszforvolfrámsavval alumínium-oxid hordozón [28]. A rögzített katalizátort FT-IR-spektroszkópia segítségével vizsgálták. A komplexre jellemző 1380, 1440 és 1590 cm^{-1} elnyelési sávok megjelentek a rögzített katalizátor IR spektrumában. A ^{31}P -NMR spektrumban 33-40 ppm közötti kémiai eltolódásnál található a rögzített katalizátor jele, hasonlóan a folyadékfázisú komplexéhez, azonban a jeleknek megnőtt a sávfélérték szélessége a komplex megkötődése miatt. A rögzített katalizátort (Z)- α -acetamidofahéjsav, és (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. A homogén rendszerrel összehasonlítva az optikai

hozam (Z)- α -acetamidofahéjsav hidrogénezésekor 99,0%-ról 89,0%-ra, illetve (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter esetén 96,0%-ról 89,0%-ra csökkent. A katalizátort háromszor forgatták vissza, az enantioszelektivitás kismértékben csökkent, azonban az aktivitás nem változott.

Az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{BDPP})]\text{PF}_6$ rendszert kerülőúton is előállították [29]. Nem preparálták ki külön lépésben a komplexet, hanem az *in situ* keletkezett komplexet rögzítették (11. ábra). Ebben az esetben is FT-IR-spektroszkópia segítségével vizsgálták a rögzített katalizátort. A kétféle úton rögzített katalizátor IR spektruma megegyezik, tehát azonos a két katalizátor. Mindkét katalizátort (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában tesztelték. A két katalizátor alkalmazásával azonos optikai hozamot és katalitikus aktivitást tapasztaltak.



11. ábra. Két út a katalizátor-komplex rögzítésére

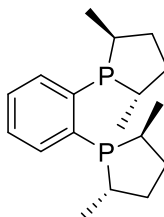
Poliakoff és munkatársai γ -alumínium-oxidon foszforvolfrámsavval rögzítették a $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{BDPP})]\text{BF}_4$ komplexet [30]. A rögzített katalizátort dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták folyamatos átáramlásos reaktorban. Oldószerként szuperkritikus szén-dioxidot alkalmaztak. A szuperkritikus szén-dioxid környezetkímélőbb, mint a hagyományos oldószerek. További előnye, hogy jól oldódnak benne a szubsztrátumok és a gázok, valamint a nagy diffúziós sebesség miatt nagy a reakciósebesség. A termék kinyerése, az oldószer eltávolítása egyszerűen megvalósítható a nyomás csökkentésével. Megállapították, hogy a nyomás nincs hatással az optikai

hozamra és a konverzióra. 17 MPa nyomáson 68%-os enantioszelektivitást tapasztaltak. A zöld oldószerekről 2018 évben jelent meg Clarke-tól egy átfogó ismertető [31].

1.1.3.4 A Me-DuPhos

Burk és munkatársai, két 2,5-dialkil szubsztituált foszfolángyűrűt tartalmazó ligandumot állított elő, a Me-DuPhos-t 12. ábra [32]. A C_2 szimmetriájú foszfin neve a kutatást végző társaság, DuPont, és a vegyülettípus nevéből foszfolán (*phospholanes*) származik.

A Me-DuPhos meglepően stabil oxidációval szemben, annak ellenére, hogy két pozitív induktív effektusú csoport kapcsolódik a foszforhoz, feltehetően a foszfolángyűrű szterikus gátlása miatt. Kristályos formában levegőn tárolva 10 napig ellenálló az oxidációval szemben [33]. Az alkilcsoportok induktív elektronküldő alkil-hatása miatt elektrondúsabb a foszfor, mint más foszfinok, ahol két-három arilcsoport kapcsolódik a foszforhoz.



12. ábra. Me-DuPhos

A $[Rh(COD)(Me-DuPhos)]OTf$ komplexet α -acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában is tesztelték, 99,0%-os optikai hozamot tapasztaltak.

1.1.3.4.1 A $[Rh(COD)(Me-DuPhos)]X$ komplex rögzítése alumínium-oxid hordozón és az immobilizált katalizátorok alkalmazása

Augustine és munkatársai a $[Rh(COD)(Me-DuPhos)]BF_4$ komplexet is rögzítették alumínium-oxid hordozón különböző heteropolisavak segítségével [34]. A heteropolisavak közül foszforvolfrámsavat, foszformolibdénsavat, szilíciumvolfrámsavat és szilíciummolibdénsavat alkalmazták. A rögzítés hatékonyságát ICP elemanalízis

segítségével vizsgálták. A legkevesebb komplexet a PMA kötötte meg (0,50 m/m% Rh), A többi heteropolisav kapcsoló egységgel: 0,81-0,94 m/m% közötti a megkötött ródium aránya.

A rögzített katalizátorokat dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Minden katalizátort legalább háromszor forgattak vissza. A legkisebb optikai hozamot az SMA-val rögzített katalizátor alkalmazásakor tapasztalták (88%), míg a másik három heteropolisav kapcsoló egységgel rögzített katalizátor alkalmazásával 94-97% volt az enantioszelektivitás. A legaktívabbnak a PTA-val rögzített katalizátor bizonyult, a PMA és a SMA segítségével rögzített katalizátorok aktivitása sokkal kisebb, az STA-val rögzített katalizátor aktivitása rendkívül alacsony a másik három rendszerhez viszonyítva. Az eredményekből megállapították, hogy a heteropolisavak sáverőssége, és így ligandumként az elektronszívó karaktere jelentősen befolyásolja a rögzített komplex aktivitását és szelektivitását.

A kutatócsoport $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]\text{BF}_4$ komplexet nem csak alumínium-oxidon rögzítette PTA segítségével, hanem aktív szénen is [27]. A heteropolisavak és az alumínium-oxid felületén elhelyezkedő hidroxilcsoportok között hidrogén-híd kötés alakul ki, sőt a savas heteropolisav és a bázikus hidroxilcsoportok között ionos kötés is lehetséges. Az aktív szén felületén nincsenek hidroxilcsoportok, tehát nem alakulhat ki sem hidrogén-híd, sem ionos kötés, hanem csak a jóval gyengébb Van der Waals kötés lehetséges. Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták a C/PTA/ $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]$ rendszert is. A homogén rendszer aktivitása nagyobb, mint a heterogenizált rendszereké, de azonos optikai hozamot tapasztaltak minden esetben.

A homogén rendszerben ahogy egyre több szubsztrátumot alakított át a katalizátor, úgy csökkent az átalakítási frekvencia, míg a heterogenizált katalizátor alkalmazásakor az átalakított szubsztrátum mennyiségének növekedésével nőtt az átalakítási frekvencia. Az aktív szénen rögzített katalizátor aktivitása közel hatszorosa az Al_2O_3 hordozón rögzített katalizátorénak. A különbséget az is okozhatja, hogy a reakcióhőmérséklet 50°C volt az aktív szénen rögzített katalizátor esetében, míg az Al_2O_3 hordozón rögzített katalizátorokat szobahőmérséklet tesztelték. Az aktív szén hordozó alkalmazásakor 3 visszaforgatással $\text{TON} = 30\ 000$ átalakítási számot értek el, míg alumínium-oxid hordozó esetén $\text{TON} = 40\ 000$ az elért átalakítási szám.

Az aktív szenes rendszer összegyűjtött reakcióelegyei összesen 0,9 ppm ródiumot tartalmaztak, míg az alumínium-oxid hordozó használata esetén a kimutathatósági határ

(0,5 ppm) alatt volt a leoldódott ródium mennyisége, bár ezt a különbségeket az eltérő reakció hőmérséklet is okozhatja.

Brandts és munkatársai alumínium-oxid hordozón foszforvolfrámsav segítségével rögzítették a $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ és a $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ katalizátor prekursor komplexeket [35]. A rögzített komplexeken egy egyszerű ligandumcserét hajtottak végre, amelyben a COD ligandumot a királis biszfoszfínra az (*R,R*)-Me-DuPhos-ra cserélték. A homogén katalizátorrendszereknél az ellenion nagymértékben befolyásolja a katalitikus jellemzőket.

A homogén és a heterogénizált katalizátorokat dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Homogén rendszerben a $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ komplex alkalmazásakor hússzor nagyobb aktivitást tapasztaltak, mint $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ esetén, az optikai hozam rendre 96% és 92%. Az (*R,R*)-Me-DuPhos-szal módosított ródium katalizátorokkal a legjobb katalitikus jellemzőket a nem koordinálódó anionokkal tapasztalták, mint az OTf^- , PF_6^- , BF_4^- . Az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]\text{BF}_4$ alkalmazásakor kicsit nagyobb optikai hozamot tapasztaltak, mint homogén rendszerben, de az aktivitása jelentősen kisebb volt, a komponenstranszport miatt.

A rögzített katalizátorral a hőmérséklet és a nyomás hatását is vizsgálták, de ezek a reakciókörülmények nincsenek jelentős hatással az optikai hozamra. 20% Konverzióánál a Cl^- ellenionnal készült rögzített katalizátor aktivitása nagyobb ($2000 \text{ h}^{-1}/1400 \text{ h}^{-1}$), azonban teljes konverzióánál a viszonyok megfordulnak ($400 \text{ h}^{-1}/750 \text{ h}^{-1}$), azonban a különbség nem olyan nagy, mint a homogén rendszerben. Alacsony szubsztrátum/katalizátor aránynál tíz visszaforgatás után sem csökkent az aktivitás és a szelektivitás. Nem tapasztaltak Rh- vagy W-leoldódást. A katalizátor dezaktiválódását feltételezésük szerint a szubsztrátum szennyezése okozta.

Nagy szubsztrátum/katalizátor aránynál hasonló aktivitást és szelektivitást tapasztaltak a homogén és a heterogén rendszerben. A reakcióelegyhez ionos komponensek hozzáadása (ammónium és kálium sók) a megkötött komplexek részleges leoldódását eredményezik, ami arra utal, hogy a komplex és a foszforvolfrámsav között ionos karakterű kölcsönhatás van, de gyenge kovalens koordináció is elképzelhető. $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ rögzítésekor a szűrletből nem tudták kimutatni a Cl^- ionok jelenlétét, mivel a koncentrációjuk nagyon kicsi. Bár a komplex és a foszforvolfrámsav között erős a kötés, de a katalizátor leoldódása lehetséges. A leoldódás mértékét az oldószer polaritása, a szubsztrátum, a katalizátormódosító ligandum és a hőmérséklet befolyásolja. Nagyobb szubsztrátumkoncentráció növeli a leoldódás mértékét.

Wood és kutatócsoportja az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]$ katalizátort szakaszos és folyamatos reaktorban, dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták [36]. Hordozóként por és formába extrudált alumínium-oxidot használtak.

Nitrogénadszorpció és -deszorpció izotermák vizsgálatával határozták meg a hordozók morfológiáját. A por fajlagos felülete majdnem kétszer akkora, mint az extrudált alumínium-oxidé (258 és 149 m^2/g), azonban az extrudált alumínium-oxid átlagos pórusátmérője kétszerese a por átlagos pórusátmérőjének (9,4 és 19,3 nm).

Szakaszos rendszerben végzett hidrogénezés során megállapították, hogy 200 rpm fordulatszámig nőtt a kezdeti reakciósebesség. Ennél nagyobb sebességgel kevertetve a rendszert nem a gáz-folyadék komponensátadás a sebességhatározó lépés. Sokkal kisebb katalitikus aktivitást tapasztaltak, mint Augustine-ék vagy Brandts-ék (9 h^{-1} , $4000\text{--}7000 \text{ h}^{-1}$, $2000\text{--}19000 \text{ h}^{-1}$).

A szubsztrátum koncentrációjának növelésével az átalakítási frekvencia nőtt egészen 196-os szubsztrátum/katalizátor arányig, ami után csökkenni kezdett. Az optikai hozam nem változott 196-os szubsztrátum/katalizátor arányig, ami fölött az enantioszelektivitás is csökkenni kezdett. Szakaszos rendszerben az alumínium-oxid poron rögzített katalizátorral nagyobb katalitikus aktivitást tapasztaltak, mint az extrudált alumínium-oxid használatakor, amit az eltérő diffúzióval magyaráztak. Folyamatos rendszerben azonos kezdeti reakciósebességet tapasztaltak, mint a szakaszos reaktorban.

Vizsgálták a megkötött katalizátor mennyiségének hatását. A katalizátor mennyiségét 12,2 mg komplex/g hordozóról 4,4 mg komplex/g hordozóra csökkentve a katalitikus aktivitás négyszeresére nőtt. A jelenséget azzal magyarázták, hogy ha a komplexek nagyon sűrűn helyezkednek el a hordozó felületén, akkor irreverzibilisen reagálhatnak egymással, és inaktív dimer keletkezhet. A szubsztrátum koncentrációjának hatását folyamatos rendszerben is vizsgálták, hogy a legnagyobb katalitikus aktivitást éri el. A szubsztrátum koncentrációjának növelésével az átalakítási frekvencia nőtt, 223-as szubsztrátum/katalizátor aránynál tapasztalták a maximumot, azonban ekkor a második visszaforgatásnál az aktivitás a felére esett vissza és az optikai hozam is 99,9%-ról 94%-ra csökkent.

A gáz és a folyadék térfogatáramának hatását is vizsgálták a reaktorban. A hidrogén gáz térfogatáramát növelve a reakciósebesség és az optikai hozam eleinte nőtt, majd a maximum elérése után csökkenni kezdett. A gáz térfogatáramának növekedésével csökkent a folyadék filmvastagsága a katalizátoron, és emiatt csökkent a folyadék

tartózkodási ideje a reaktorban, ami kisebb reakciósebességet eredményezett. A folyadék térfogatáramát 0,17 mL/s-ról 0,33 mL/s-ra növelve a katalitikus aktivitás emelkedett, és az optikai hozam 93%-ról 99,9%-ra nőtt. A jobb katalitikus aktivitást azzal magyarázták, hogy a folyadék térfogatáramának növekedésével javul a nedvesítés hatásfoka. A nagy optikai hozam mellett kis katalitikus aktivitást tapasztaltak, ezért a reakcióelegy recirkuláltatásával érték el jó konverziót.

Cole-Hamilton és munkatársai az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]$ rögzített katalizátort folyamatos átáramlásos reaktorban tesztelték [37]. Szubsztrátumként az apoláros dibutil-itakonátot választották, amely szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú.

A kísérletet a zöld kémia követelményeivel összhangban oldószermentes körülmények között végezték. A hidrogén nyomás valamint a folyadék és a gáz térfogatáramának hatását vizsgálva optimalizálták a reakciókörülményeket. Az optimális körülmények között 47 órán keresztül 99%-nál nagyobb konverziót tapasztaltak, az enantioszelektivitás előbb kezdett el csökkenni, az első 23 órában 98% feletti volt.

A folyadék és a gáz letről felfelé áramlott, így a komponenstranszport jobb, mintha fentről lefelé áramlana a két fluid fázis. További előny a hosszabb reakcióidő. Hátránya, hogy a buborékok a felhajtóerő miatt gyorsabban haladnak keresztül a reaktoron, emiatt nagyobb a hidrogén veszteség, vagyis nagyobb feleslegre van szükség. Az áramlás irányát megfordítva (fentről lefelé) rosszabb konverziót és enantioszelektivitást tapasztaltak.

Az 1. táblázatban foglaltam össze a rögzített katalizátorok esetében a komplex rögzítésének hatásfokát, az optikai hozamot dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában, a katalitikus aktivitást és stabilitást valamint a leoldódott ródiium mennyiségét.

Az irodalmi eredményeket összehasonlítva látható, hogy PMA alkalmazásával nagyon alacsony a rögzítés hatásfoka, SMA esetében alacsony az enantioszelektivitás, és az STA-val rögzített katalizátornak nagyon alacsony a katalitikus aktivitása. PTA alkalmazásával nem a legjobb a komplex rögzítésének hatásfoka, de a legnagyobb az optikai hozam és a katalitikus aktivitás, tehát a legjobb kapcsoló egység a heteropolisavak közül a foszforvolfrámsav.

1. táblázat. Alumínium-oxid hordozón rögzített [Rh(COD)(*R,R*)-Me-DuPhos]X katalizátorok összehasonlítása

Hordozó	Kapcsoló egység	Rh [m/m%]	Szubsztr.	reakció módja	e.e.	TOF [h ⁻¹]	TON	leold.	körülmények
γ -Al ₂ O ₃ ^a	STA	0,81	DMIT	szakaszos	94	95	-	-	szobahőmérséklet, 3 bar, EtOH
γ -Al ₂ O ₃ ^a	PMA	0,50	DMIT	szakaszos	95	480	-	-	szobahőmérséklet, 3 bar, EtOH
γ -Al ₂ O ₃ ^a	SMA	0,94	DMIT	szakaszos, (3x)	88	145	-	-	szobahőmérséklet, 3 bar, EtOH
γ -Al ₂ O ₃ ^a	PTA	0,83	DMIT	szakaszos, (4x)	97	1050	-	-	szobahőmérséklet, 3 bar, EtOH
γ -Al ₂ O ₃ ^b	PTA	-	DMIT	szakaszos, (4x)	97	1100	40000	< 0,5 ppm	szobahőmérséklet, 3 bar, EtOH
aktív szén ^b	PTA	-	DMIT	szakaszos, (3x)	96	6600	30000	0,9 ppm	50 °C, 3 bar, MeOH
γ -Al ₂ O ₃ ^c	PTA	0,19 (Cl ⁻)	DMIT	szakaszos	97	750	-	< LOD	20 °C, 3 bar, IPA
γ -Al ₂ O ₃ ^c	PTA	0,21 (BF ₄ ⁻)	DMIT	szakaszos	97	400	-	< LOD	20 °C, 3 bar, IPA
γ -Al ₂ O ₃ ^d 258 m ² /g	PTA	-	DMIT	szakaszos	97	99	-	-	20 °C, 1 bar, EtOH
γ -Al ₂ O ₃ ^d 149 m ² /g	PTA	-	DMIT	szakaszos	97	46	-	-	20 °C, 1 bar, EtOH
γ -Al ₂ O ₃ ^e	PTA	-	DBIT	folyamatos átáramlásos r.	98	-	12900	45 ppb	Szobahőmérséklet, 5 bar, oldószermentes

^a [34], ^b [27], ^c [35], ^d [36], ^e [37].

Az aktív szénen rögzített katalizátor aktivitása nagyobb, mint az Al_2O_3 hordozón rögzített katalizátorénak, azonban a rögzített katalizátor stabilitása alacsonyabb ($\text{TON} = 30\,000 / 40\,000$), valamint a leoldódott ródium mennyisége nagyobb ($0,9\text{ ppm} / <0,5\text{ ppm}$). Tehát a rögzített katalizátor stabilitása és leoldódása alapján az alumínium-oxid jobb hordozó, mint az aktív szén.

1.1.3.4.2 A $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]\text{X}$ komplex rögzítése alumínoszilikát hordozón és az immobilizált katalizátorok alkalmazása

Hölderich és munkatársai az *in situ* képzett $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]\text{Cl}$ komplexet rögzítették az Al-MCM-41 hordozón [21]. ^{27}Al -, és ^{29}Si -MAS-NMR-spektroszkópia segítségével is vizsgálták a rögzített katalizátort, és a kiindulási hordozót. Nem tapasztaltak a spektrumban eltérést, ami arra utal, hogy nem alakult ki új Al vagy Si speciesz a komplexszel történt reakció során. A ^{31}P -MAS-NMR spektrumban 78 ppm kémiai eltolódás helyett 90 ppm kémiai eltolódásnál található meg a rögzített komplex foszforja. Az immobilizált katalizátort dimetil-itakonát enantioszelektív hidrogénezési reakciójában vizsgálták. 8-10 Visszaforгатás után tapasztalták csak a katalitikus aktivitás csökkenését. Feltételezésük szerint a szubsztrátumból képződött polimer okozhatta a dezaktiválást. Elvégezték a szűrés tesztet, vagyis leszűrték a reakcióelegyet, majd friss szubsztrátumot adtak a szűrlethez, és így megismételték a hidrogénezési reakciót. Bizonyították, hogy nem oldódott le katalitikusan aktív speciesz a hordozóról. A komplexet Al-MCM-48 hordozón is rögzítették [38]. α -Acetamidoakrilsav-metil-észter enantioszelektív hidrogénezési reakciójában 97%-os optikai hozamot és 3000-es átalakítási számot értek el.

A kutatócsoport az *in situ* képzett $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DuPhos})]\text{Cl}$ komplexet Al-SBA-15 hordozón is rögzítette [22]. Nitrogénadszorpciós és -deszorpciós izotermák vizsgálatával határozták meg a hordozó és a rögzített katalizátor morfológiáját. Megállapították, hogy a komplex megkötődése után 15%-kal csökkent a fajlagos felület. A hordozó savasságát piridin adszorpcióval vizsgálták.

A hordozót FT-IR-spektroszkópiával is elemezték. A kiindulási szilika FT-IR spektrumában 1446 és 1596 cm^{-1} kis intenzitású elnyelést láttak, ami a hidrogénhíddal megkötött piridinre utal. Az Al-SBA-15 hordozó vizsgálatakor, 1623 , 1456 , 1577 , 1546 és 1641 cm^{-1} hullámszámnál az elnyelés a savas felületen megkötött piridinre jellemző. A komplex megkötődése után ezeknek az elnyelési sávoknak az intenzitása csökkent. A

savas szilanolcsoportok és a komplex közötti kölcsönhatásra utal az FT-IR-spektroszkópia eredménye. A komplex képződése után csökkent intenzitású 3740 cm^{-1} rezgési sávot a terminális szilanolcsoportokhoz rendelték.

A kiindulási SBA-15 hordozó és a módosított Al-SBA-15 savasságát ammónia hőmérsékletprogramozott deszorpciójával határozták meg. Megállapították, hogy a módosítás után a deszorbeált ammónia mennyisége megnőtt az SBA-15 hordozóhoz képest, tehát savasabbá vált a hordozó.

Az immobilizált katalizátort dimetil-itakonát és α -acetamidoakrilsav-metil-észter enantioszelektív hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Négy visszaforgatás után dimetil-itakonát hidrogénezésekor az elért átalakítási szám: 4000. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észter hidrogénezésekor 8-10 visszaforgatás után tapasztalták csak a katalitikus aktivitás csökkenését. Feltételezésük szerint ebben az esetben is a szubsztrátumból képződött polimer okozhatta a dezaktiválást. Az Al-MCM-41-en rögzített katalizátorhoz hasonlóan szűrési teszttel bizonyították, hogy nem oldódott le katalitikusan aktív speciesz a hordozóról. Az Al-SBA-15 hordozón rögzített katalizátorral az átalakítási frekvencia kisebb, mint az Al-MCM-41 hordozón rögzített katalizátor alkalmazásával (166 h^{-1} , 44 h^{-1}). A jelenséget az SBA-15 típusú anyagok hosszabb pórusaival magyarázták, ami miatt lassabb a szubsztrátum és a termék diffúziója. A kutatócsoport a három alumínoszilikát hordozón rögzített katalizátort (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában is vizsgálta [39].

Hutchings és kutatócsoportja kétféle módszerrel rögzítette a $[\text{Rh}(\text{COD})((R,R)\text{-Me-DuPhos})]\text{BF}_4$ komplexet Al-MCM-41 és Al-SBA-15 hordozókon [40]. Az első módszerrel az előre kipreparált $[\text{Rh}(\text{COD})((R,R)\text{-Me-DuPhos})]\text{BF}_4$ komplexet reagáltatták a hordozóval. A második módszerben a $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ prekuzort kötötték meg a hordozón, majd ligandumcserével alakították ki a $[\text{Rh}(\text{COD})((R,R)\text{-Me-DuPhos})]\text{BF}_4$ komplexet.

A direkt módon immobilizált katalizátort dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Szűrési teszttel bizonyították, hogy nem oldódott le katalitikusan aktív speciesz a hordozóról, és ródiomot sem tudtak kimutatni a reakcióelegyből. A katalizátor 250-es szubsztrátum/katalizátor aránnyal nyolc visszaforgatásban alkalmazták, az optikai hozam kismértékben csökkent. Az 5. visszaforgatásban tapasztaltak 99%-nál kisebb optikai hozamot, amely ez után

folyamatosan csökkent 95%-ig. Nagyobb szubsztrátum/katalizátor arány esetén (5000) a visszaforgatások során csökken a katalizátorrendszer aktivitása. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észter hidrogénezésekor, a negyedik visszaforgatásnál kezdett el csökkenni az aktivitás és a szelektivitás.

A direkt módszerrel előállított Al-SBA-15/[Rh(COD)((R,R)-Me-DuPhos)]BF₄ heterogén katalizátort dimetil-itakonát és α -acetamidoakrilsav-metil-észter enantioszelektív hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Az immobilizált katalizátor nem olyan stabil, mint az Al-MCM-41/[Rh(COD)((R,R)-Me-DuPhos)]BF₄, mert jelentős mennyiségű ródium oldódik le. A heterogén katalizátort nem lehet újra felhasználni, és a visszaforgatások során az aktivitás jelentősen csökken. Az első három visszaforgatásnál a teljes konverzió eléréséhez szükséges reakcióidő 1 órától 2,5 órára, majd 12 órára nőtt.

A ligandumcserével készített Al-MCM-41/[Rh(COD)((R,R)-Me-DuPhos)]BF₄ katalizátort dimetil-itakonát hidrogénezési reakciójában vizsgálták. A katalizátor 1000-es szubsztrátum/katalizátor aránynál több visszaforgatásban alkalmazták ródium leoldódása nélkül. A két módon előállított Al-MCM-41/[Rh(COD)((R,R)-Me-DuPhos)]BF₄ katalitikus jellemzői között nincs különbség.

Sheldon és munkatársai [Rh(COD)((R,R)-Me-DuPhos)]BF₄ komplexet is rögzítettek mezopórusos alumínoszilikáton [41]. Az immobilizált katalizátort dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Megállapították, hogy a katalizátor rögzítése nem okozta az aktivitás és a szelektivitás csökkenését. Továbbá megállapították, hogy a reaktor és a kevertetés módja nagymértékben befolyásolja a katalitikus aktivitást és az optikai hozamot. Az aktivitás csökkenését a hidrogén rosszabb komponensátadásával magyarázták, hiszen a sebességmeghatározó lépés szobahőmérsékleten a hidrogén oxidatív addíciója, alacsonyabb hőmérsékleten pedig a redukzív elimináció.

A katalizátor leoldódása jelentős mértékű volt, ezért az oldószerek hatását is tesztelték. A ródiumleoldódást kevésbé poláros oldószereket alkalmazva csökkentették. A kevésbé poláros, de még protikus 2-propanolban a leoldódás hatodára csökkent, mint metanolban. A poláros aprotikus diklórmetánt és etil-acetátot alkalmazva a leoldódott ródium 0,29 ppm, ami a megkötött ródium 0,5-0,7%-a. A legkisebb leoldódást a legkevésbé poláros, aprotikus *tert*-butil-metil-éter alkalmazásával érték el, 0,04 ppm, ami 150-ed része a metanolban tapasztalt leoldódásnak. Az optikai hozamot kismértékben

befolyásolja csak az oldószer, 98% feletti mindegyik oldószerben. Toluolban a rendszer inaktív, hiszen stabil η^6 -arén oldószer-komplex keletkezik.

Az immobilizált katalizátor visszaforgathatóságát α -acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában tesztelték. Izopropil-alkoholban, etil-acetátban és *tert*-butil-metil-éterben már a második visszaforgatáskor csökkent a katalizátor aktivitása, igaz a negyedik visszaforgatáskor hosszabb reakcióidővel teljes konverziót értek el. Metanolban csak a harmadik visszaforgatáskor kezdett a katalizátor aktivitása csökkenni. Nem a katalizátor leoldódása okozza az aktivitás csökkenését, hiszen a különböző oldószerekben eltérő a leoldódás mértéke. A Rh-Me-DuPhos komplex instabilitását már mások is tapasztalták, feltehetően a katalizátor a reakció végén, vagy a visszaforgatáskor bomlik. Az optikai hozam állandó maradt, csak a negyedik visszaforgatáskor tapasztaltak kismértékű csökkenést.

1.1.3.4.3 A [Rh(COD)(Me-DuPhos)]OTf komplex rögzítése szilikát hordozón és az immobilizált katalizátor alkalmazása

Broene és kutatócsoportja az *in situ* képzett [Rh(COD)(Me-DuPhos)]OTf komplexet mezopórusos MCM-41 hordozón rögzítette [42]. Elemanalízissel meghatározták a megkötött ródium mennyiségét, ami 1,03 m/m%. A komplex megkötődésének hatására a fajlagos felület és fajlagos pórustérfogat is csökkent. ^{31}P - és ^{19}F -NMR-spektroszkópia segítségével vizsgálták a megkötött komplexet. A ^{31}P -NMR spektrumban egy dublett látható 76,6 ppm kémiai eltolódásnál, aminek nagyobb a sávfélérték szélessége, mint a szabad komplexé. A ^{19}F -NMR spektrumban is megfigyelték, hogy a szingulett jel sávfélérték szélessége nagyobb, mint a szabad komplex spektrumában.

Az ellenion fontosságát mutatta, hogy míg a OTf⁻ aniont tartalmazó komplex jól megkötődött, addig a lipofil BAr^{F-} aniont tartalmazó komplex nem rögzült a hordozón. A rögzített [Rh(COD)(Me-DuPhos)]OTf komplexhez BAr^{F-} diklórmétános oldatát adták, a komplex egy része leoldódott, ami a ^{31}P -NMR spektrumban követhető volt, azonban a ^{19}F -NMR spektrum nem változott, vagyis a triflát továbbra is megkötődött a hordozó felületén. A triflát gyakorlatilag hidrogénhíd kötéssel kapcsolódik a hordozó felületén a szilanolcsoportokhoz.

A heterogenizált katalizátort α -acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Oldószerként az apoláros hexánt alkalmazták.

2. táblázat. Szilikát és alumínoszilikát hordozón rögzített [Rh(COD)((*R,R*)-Me-DuPhos)]X katalizátorok összehasonlítása

Hordozó	Kapcsoló egység	Rh [m/m%]	Szubsztr.	reakció módja	<i>e.e.</i>	TOF [h ⁻¹]	TON	leold.	körülmények
Al-MCM-41 ^a 1430 m ² /g	-	0,7	DMIT	szakaszos (4x)	92	166	>16000	-	szobahőmérséklet, 3 bar, MeOH
Al-MCM-48 ^b 1097 m ² /g	-	0,8	DMIT	szakaszos	98	234	5630	-	szobahőmérséklet, 3 bar, MeOH
Al-SBA-15 ^c 467 m ² /g	-	0,7	DMIT	szakaszos (4x)	89	44	>4000	-	szobahőmérséklet, 3 bar, MeOH
ALTUD-1 ^d 600 m ² /g	-	1,0	DMIT	szakaszos	98	>1000	-	23,0%	szobahőmérséklet, 5 bar, MeOH
ALTUD-1 ^d 600 m ² /g	-	1,0	AkMe	szakaszos (4x)	98	>350	-	17,0%	szobahőmérséklet, 1 bar, MeOH
MCM-41 ^e	-	0,94	AkMe	szakaszos (4x)	99	145	-	-	szobahőmérséklet, 0,5 bar, <i>n</i> -hexán

^a [21], ^b [38], ^c [22], ^d [41], ^e [42].

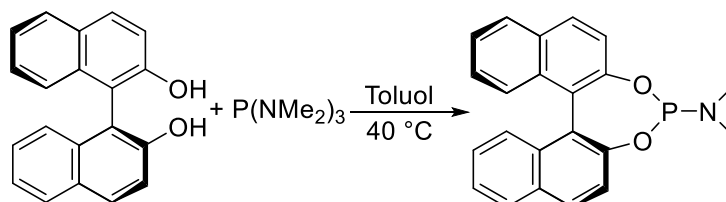
Teljes konverziót értek el, 99%-os optikai hozam mellett. Homogén rendszerben végrehajtva a reakciót csak 87%-os enantioszelektivitást tapasztaltak, metanolt alkalmazva oldószerként 99%-os optikai hozammal nyerték a terméket. Szűrési teszttel igazolták, hogy nem oldódik le katalitikusan aktív speciesz. A katalizátor aktivitása és szelektivitása négy visszaforgatás után sem csökkent.

A 2. táblázatban foglaltam össze a szilikát és alumínoszilikát hordozókon rögzített katalizátorok esetében a komplex rögzítésének hatásfokát, az optikai hozamot, a katalitikus aktivitást és stabilitást, valamint a leoldódott ródium mennyiségét. Az irodalmi eredményeket összehasonlítva látható, a legtöbb komplexet az ALTUD-1 hordozó kötötte meg, azonban leoldódott a katalizátor 23,0 illetve 17,0%-a.

A dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában elért optikai hozamokat összehasonlítva a legjobb enantioszelektivitást az ALTUD-1 és az Al-MCM-48-hordozón rögzített katalizátorral érték el. Al-MCM-48 hordozó alkalmazásakor az immobilizált katalizátor stabilitása 5630, szemben az Al_2O_3 hordozón elért 40 000-es értékkel (1. táblázat).

1.1.3.5 A MonoPhosTM

Feringa és munkatársai a foszforamidit típusú MonoPhosTM ligandumot (S)-BINOL és hexametil-foszfor-triamid reakciójával állították elő toluolban 40 °C-on (13. ábra) [43]. Egy perc után a termék elkezdett kikristályosodni, majd az öt órás reakcióidő letelte után leszűrték a terméket, amit toluollal és pentánnal mostak, majd szárították. A molekula neve abból ered, hogy egyfogú (*Monodentate*) ligandum, és a vegyülettípus neve foszforamidit (*phosphoramidite*).



13. ábra. Az (S) MonoPhosTM előállítása

A MonoPhosTM ligandummal módosított homogén ródium katalizátorrendszert vizsgáltak: α -acetamidoakrilsav-metil-észtert 99%-os, (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-

észtert 95%-os, míg (Z)- α -acetamidofahéjsavat 80,5%-os enantioszelektivitással hidrogéneztek 25 °C-on diklórmetánban. Etil-acetát oldószerben α -acetamidoakrilsavat 98,7%-os, (Z)- α -acetamidofahéjsavat 97,1%-os optikai hozammal hidrogéneztek 25 °C-on. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észtert hidrogénezve 0, illetve 25 °C-on 99,8%-os, illetve 99,6%-os; (Z)- α -acetamidofahéjsavra 98,4%-os, illetve 93,2%-os enantioszelektivitást tapasztaltak etil-acetátban. A konverzió minden esetben 100%-os. A reakcióidő 20 óra, a szubsztrátum koncentrációja 0,04 M, a hidrogén nyomása 1 bar volt [44].

1.1.3.5.1 A $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ komplex rögzítése és az immobilizált katalizátorok alkalmazása

Sheldon és kutatócsoportja a különböző hordozók hatását vizsgálta dehidroaminosavak aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában. A ródium-MonoPhosTM komplexet négy különböző anionos hordozón rögzítették: mezopórusos alumínoszilikáton (14. ábra), foszforvolfrámsavval speciális módon előkészített alumínium-oxidon, melynek fajlagos felülete 313 m²/g, illetve Nafion és Nafion-szilika kompoziton. Az immobilizált katalizátorokat α -acetamidoakrilsav-metil-észter enantioszelektív hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Megállapították, hogy a legtöbb katalizátor nagy szelektivitású, az aktivitás és a ródium veszteség erősen függ a hordozó típusától.



14. ábra. $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ komplex rögzítése mezopórusos alumínoszilikáton

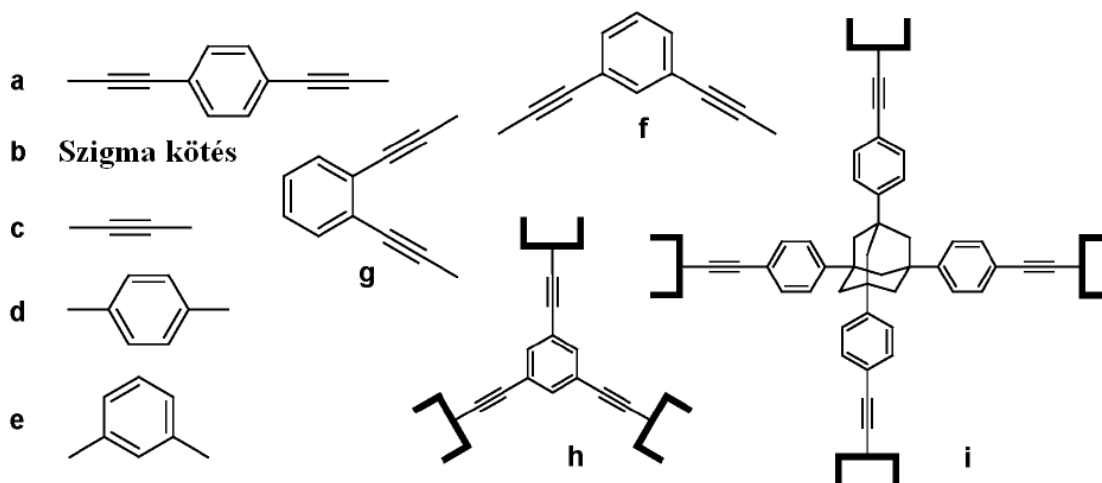
A foszforvolfrámsavval kezelt alumínium-oxid bizonyult a legjobb hordozónak. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában, etil-

acetát oldószerben 7 perces reakcióidővel 5 bar hidrogén-nyomáson 83%-os konverziót és 97%-os enantioszelektivitást értek el ($\text{TOF}=2300 \text{ h}^{-1}$). A katalizátor tesztelése során minimális leoldódást tapasztaltak. A Nafion bizonyult a legrosszabb hordozónak: nagyon kicsi aktivitással, 30 perc után 5 bar hidrogénnyomáson 12%-os konverziót és 98%-os enantioszelektivitást tapasztaltak. A konverzió 900 perc után is csak 42% [45].

1.1.3.5.2 Önszerveződő Rh-MonoPhosTM katalizátorok

Ding és kollégái egy olyan önszerveződő katalizátorrendszert teszteltek, melyben a MonoPhosTM ligandumok egy összekötő egységen keresztül kapcsolódnak egymáshoz, míg a ligandumok a ródiumatomhoz kapcsolódnak, így alkotva heterogén katalitikus rendszert. Kilenc különböző összekötő egységet próbáltak ki, melyeket térszerkezetük alapján három fő típusra oszthatunk: lineáris, planáris és tetraéderes (15. ábra).

A teszteket 1 mol%-os katalizátor koncentrációval, toluolban, szobahőmérsékleten, 40 bar-os hidrogénnyomáson végezték, ahol a reakcióelegyet 10 órán át keringették recirkulációs rendszerben. A szubsztrátumként használt α -acetamidoakrilsav-metil-észterrel 93-97%-os, (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észtert hidrogénezve 94-97%-os enantioszelektivitást értek el [46].

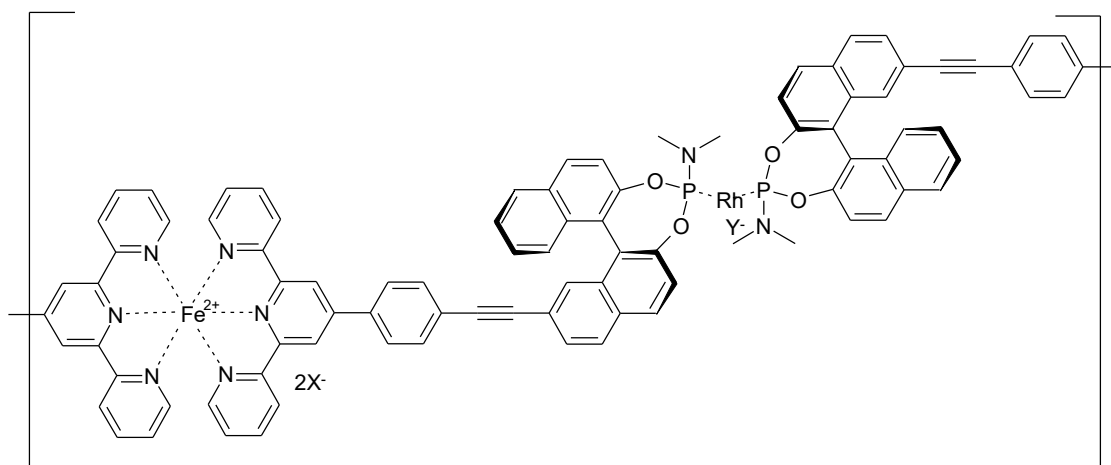


15. ábra. Az összekötő egységek

Ding és munkatársai a nem kovalens természetű fém-ligandum koordinációt felhasználva immobilizálták a Rh/MonoPhosTM rendszert, két különböző központi fématomot tartalmazó kapcsolóelem segítségével (16. ábra) [47]. A 2,2':6',2'' terpiridin

és a MonoPhosTM felhasználásával állították elő a katalizátort. A rögzített katalizátort α -akrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták.

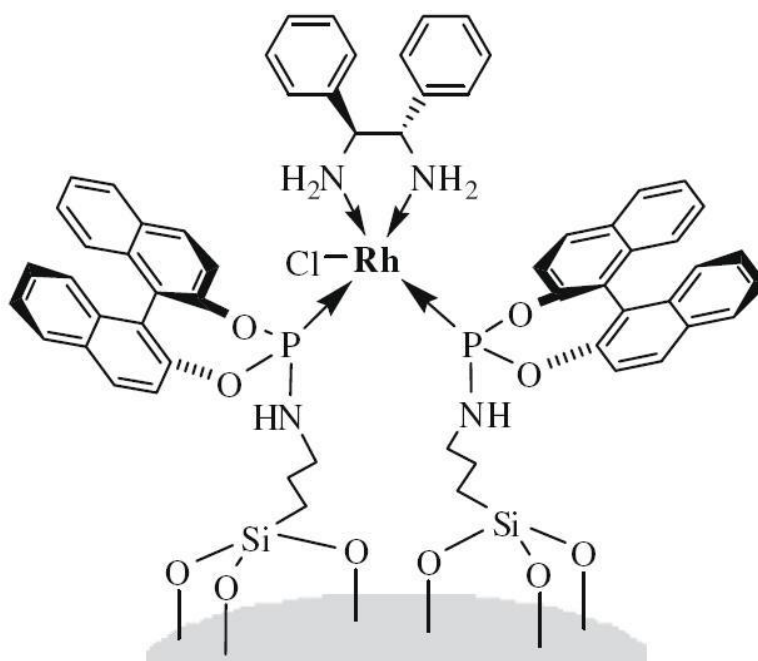
Az ellenionok hatását tanulmányozva megállapították, hogy az ellenionoknak nagy hatásuk van a katalitikus aktivitásra és az enantioszelektivitásra. A gyengén koordinálódó ellenionot tartalmazó rendszerek esetén (PF_6^- , ClO_4^- , BF_4^- , SO_3CF_3^-) teljes konverziót és 94-97%-os optikai hozamot értek el. SO_4^{2-} jelenlétében teljes konverziót, de szerényebb, 88%-os enantioszelektivitást tapasztaltak. Klorid ellenion esetén nem keletkezett hidrogénezett termék. Feltételezésük szerint a BF_4^- kicserélődik a Cl^- -ra, amely erősen koordinálódó ellenion, és így dezaktiválódik a katalizátor. SO_3CF_3^- Esetén 15-ször forgatták vissza a katalizátort, miközben az optikai hozam kismértékben csökkent 95%-ról 91%-ra.



16. ábra. Két különböző központi fématomot tartalmazó önszerveződő katalizátor.

1.1.3.5.3 A Rh-MonoPhosTM katalizátor rögzítése szilikagélen és az immobilizált katalizátor alkalmazása

Li és kutatócsoportja vizsgálták ródium és ruténium központi fématommal a MonoPhosTM ligandumot heterogén rendszerben. A katalitikus specieszt SBA-15 hordozón kovalens módon rögzítették (17. ábra). Az enantioszelektív hidrogénezési reakció szubsztrátuma az acetofenon és annak különböző származékai voltak. A méréseket 50 °C-on végezték 16 órás reakcióidővel izopropil-alkoholban 40 bar hidrogén nyomáson [48]. Minden esetben 97%-nál nagyobb konverziót tapasztaltak, azonban az enantioszelektivitás szerény (33-54%).



17. ábra. Az (S)-MonoPhosTM kovalens kötással rögzítve SBA-15 hordozón

Yang és munkatársai Rh-MonophosTM-t mezopórusos szilikagéleken adszorpcióval rögzítették [49]. Hordozóként kereskedelmi forgalomban kapható szilikagél, SBA-15-öt és FDU-12-öt (Fudan University) használtak. A heterogenizált katalizátorok fajlagos felületét, és a pórusméret eloszlását nitrogénadszorpciós és -deszorpciós izotermák mérésével határozták meg. A hagyományos szilikagélen rögzített katalizátor-rendszer fajlagos felülete 70 m²/g, az SBA-15 esetén ez 440 m²/g, FDU-12 alkalmazásakor 266 m²/g-ot mértek. Az FDU-12-es hordozón különböző mennyiségű komplexet rögzítettek, A ródium tartalmat 0,05 mmol/g-ról 0,20 mmol/g-ra növelve a fajlagos felület 266 m²/g-ról 38 m²/g-ra csökkent.

A rögzített katalizátort UV-Vis-spektroszkópia segítségével is vizsgálták. A komplexet diklórmétánban feloldva két elnyelési sáv látható 306 nm-nél (a MonophosTM naftilgyűrűjének π - π^* átmenete), és 469 nm-nél (a Rh d-d átmenete). A rögzített katalizátor spektruma hasonló, kismértékű kék eltolódás figyelhető meg, ami gyenge kölcsönhatásra utal a hordozó és a komplex között.

Az FDU-12-ön rögzített katalizátort 300 °C-on levegőáramban, majd 400 °C-on H₂-áramban kezelték. A kezelés hatására a komplexből ródium nanorészecskék alakultak ki. TEM segítségével vizsgálták a Rh nanorészecskék eloszlását és méretét, megállapították, hogy 4 nm méretűek, és egyenletesen oszlanak el a felületen.

Az immobilizált katalizátorokat dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Oldószerként a hexánt választották, amiben nagyon rosszul oldódik a komplex, hogy így csökkentsék a katalizátor leoldódását. Minden esetben nagy katalitikus aktivitást és optikai hozamot tapasztaltak (>93%). A hordozótól nagymértékben függ a katalitikus aktivitás, szilika gél, SBA-15, FDU-12 sorrendben növekedik. Feltételezésük szerint a nagy aktivitás a nagy fajlagos felületnek és pórus térfogatnak köszönhető, bár az SBA-15-ön rögzített katalizátor fajlagos térfogata nagyobb, mint az FDU-12-ön rögzített katalizátoré. A jelenséget a kedvezőbb pórusszerkezettel magyarázták. A rögzített katalizátor mennyiségét növelve a katalitikus aktivitás csökkent (TOF=4800 h⁻¹-ről 2830 h⁻¹-re), míg az optikai hozam kis mértékben nőtt (94%-ról 96%-ra). Szűrési tesztet elvégezve bizonyították, hogy nem oldódik le katalitikusan aktív speciesz. A katalizátort visszaforgatva megállapították, hogy csak a 4. körben csökkent a konverzió 100%-ról 82%-ra, miközben az enantioszelektivitás változatlan maradt. Az első két körben 15 perces reakcióidőt alkalmaztak a 3. és 4. körben ezt 30 percre növelték. Elképzelhető, hogy már a harmadik körben is tapasztaltak volna konverzió csökkenést, ha a 3. körben is tartották volna a 15 perces reakcióidőt. Mivel a 15 perces reakcióidőt problémás tovább csökkenteni, ezért a második körben akkor mutathatták volna ki a katalizátor aktivitásának csökkenését, ha nagyobb a szubsztrátum/Rh arány.

A kutatócsoport Rh-MonoPhosTM katalizátort nem csak mezopórusos FDU-12-ön, hanem C-FDU-12 hordozón is rögzítette [50]. A C-FDU-12 hordozót FDU-12-ből állították elő, a belső felületet egy vékony szén réteggel módosították, TMOS-t alkalmazva, mint szililező szert. Meghatározták a hordozók H₂O/benzol adszorpciójának arányát. A hordozó módosításával ez 4,58-ról 2,96-ra csökkent, ami elősegíti a hidrofób komponensek diffúzióját. Az UV-Vis-spektroszkópia segítségével megállapították, hogy a komplex gyengébb kölcsönhatást alakít ki az apolárosan módosított hordozóval, mint az eredeti FDU-12-vel. Feltételezésük szerint ez a gyengébb kölcsönhatás az oka annak, hogy a folyadék-fázisú reakcióhoz képest alig változtak a heterogenizált komplex katalitikus tulajdonságai. A rögzített katalizátorokat itakonsav, dimetil-itakonát, és acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. Vizsgálták a Rh/MonophosTM arány hatását, és megállapították, hogy a két MonoPhosTM-t tartalmazó komplex aktivitása nagyobb, mint ha egyet vagy hármat tartalmazna. A legkisebb optikai hozamot az egy katalizátormódosító ligandumot tartalmazó komplex

alkalmazásával tapasztalták. A szűrési tesztet elvégezve bizonyították, hogy nem oldódik le katalitikusan aktív speciesz.

A C-FDU-12-n rögzített katalizátort 7-szer forgatták vissza dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában. A teljes konverzióhoz egyre hosszabb reakcióidőre volt szükség (első körben 45 perc, hetedik körben már 7 óra), miközben az enantioszelektivitás csak kismértékben csökkent. A visszaforgatási kísérlet után meghatározták a heterogenizált katalizátor fajlagos felületét, ami $244 \text{ m}^2/\text{g}$ -ról $8 \text{ m}^2/\text{g}$ -ra csökkent.

2 Átáramlásos mikroreaktorok bemutatása

2.1 H-Cube™ hidrogénező reaktor

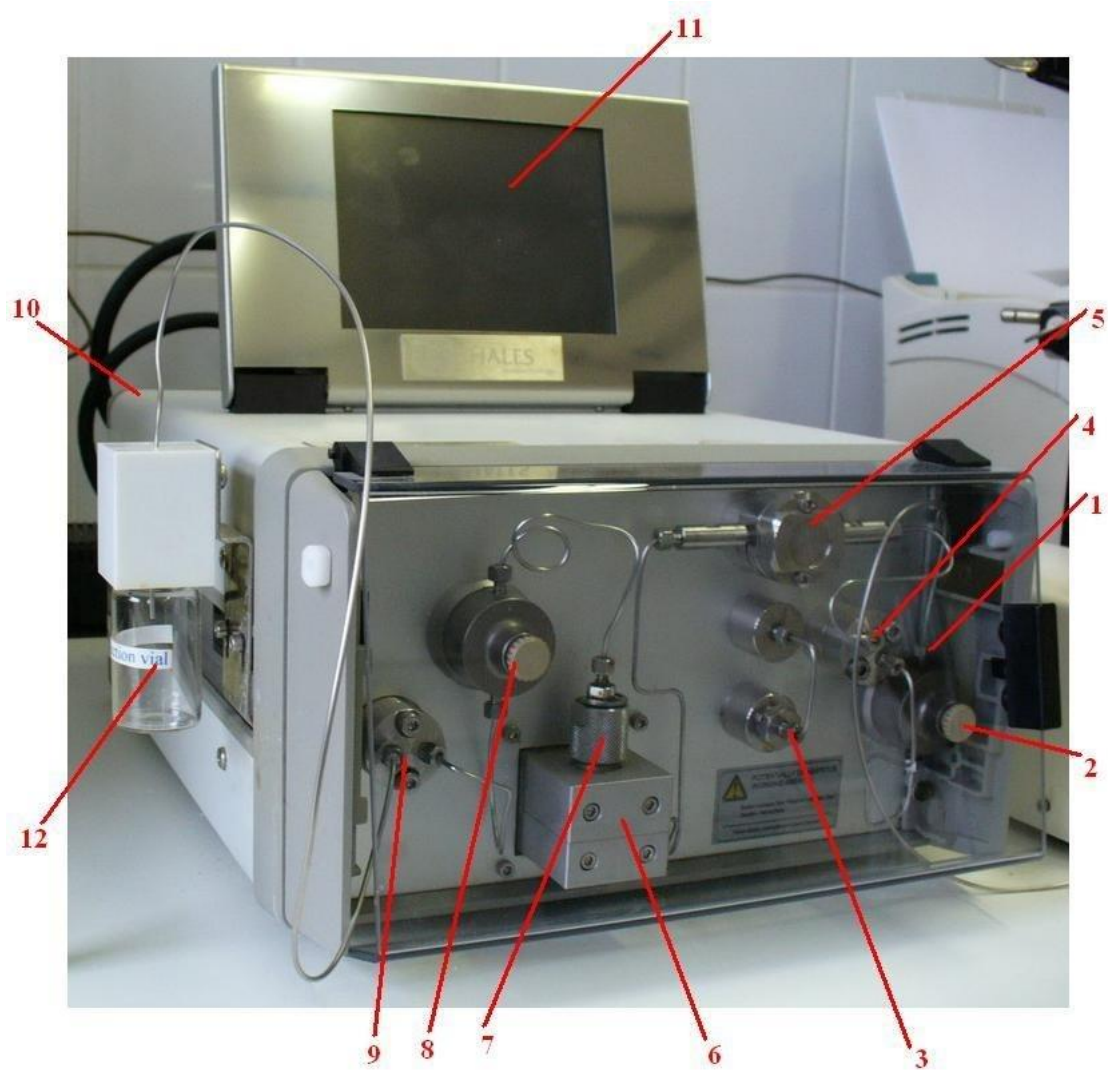
Az Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Bizottság (American Food and Drug Administration, FDA) döntése értelmében 2000-től csak az optikailag tiszta hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek hozhatók forgalomba. Ennek hatására egyre nagyobb az igény nagy hatékonyságú, gyors szintézisekre.

H-Cube™ (18. ábra) a világ első nagynyomású, folyamatos üzemmódú mikrofluidikai hidrogénező készüléke, amely kapszulába zárt nanostruktúrált heterogén katalizátorokkal (CatCart™) működik. Szemben az eddig elterjedt nagyméretű készülékekkel, amelyek működtetéséhez külön robbanásbiztos helyiségre van szükség, a cipősdoboz nagyságú H-Cube™ a szokásos kémiai laboratóriumok fülkéjében is használható. Az H-Cube™ készülékkel a reakcióidők jelentősen lerövidülnek, sőt eddig megvalósíthatatlannak hitt kémiai átalakítások is véghezvihetők vele.

Az H-Cube™ készülék képes széles spektrumon hidrogénezní: szobahőmérséklettől 100 °C-ig változtatható a hőmérséklet, a nyomás atmoszférikus nyomástól 100 bar-ig szabályozható. Alapfunkcióban a reagens folyamatosan áramlik át a CatCart™-on (20. ábra), amihez csak egy HPLC pumpa szükséges.

A reakcióhoz szükséges nagy tisztaságú hidrogént a készülék állítja elő az elektrolizáló cellában desztillált vízből, nem kell hozzá külön hidrogénpalack. A keletkezett hidrogént membrán szeparációval választják el az oxigéntől (19. ábra). A készülék a hidrogéngázt a keverőben adagolja a reakcióelegyhez. A buborékszámoló érzékeli a gáz és az oldószer arányát. A készülék „Full H₂” módban az összes keletkező hidrogént a folyadékáramhoz keveri, ami 30 mL/min, „Controlled H₂” módban pedig 7% a gáz és 93% a folyadék térfogatának az aránya, amelyet a buborékszámoló segítségével szabályoz (18. ábra 5) Az előmelegítő egységben felmelegszik a kívánt hőmérsékletre az elegy. Az előmelegítő egység után a reakcióelegy a CatCart™-ba lép be. A CatCart™ előre betöltött heterogénizált katalizátort tartalmaz, ez a reaktor (20. ábra). A reakcióelegy a CatCart™-ból kilépve áthalad a nyomásérzékelőn és a nyomásszabályozón, majd kilép a készülékből. A terméket ampullába, vagy lombikba gyűjtjük. A legtöbb reakcióban könnyen eltávolítható oldószert alkalmazunk.

A reakcióparamétereket könnyen, érintőképernyő segítségével tudjuk beállítani.



18. ábra. H-Cube™

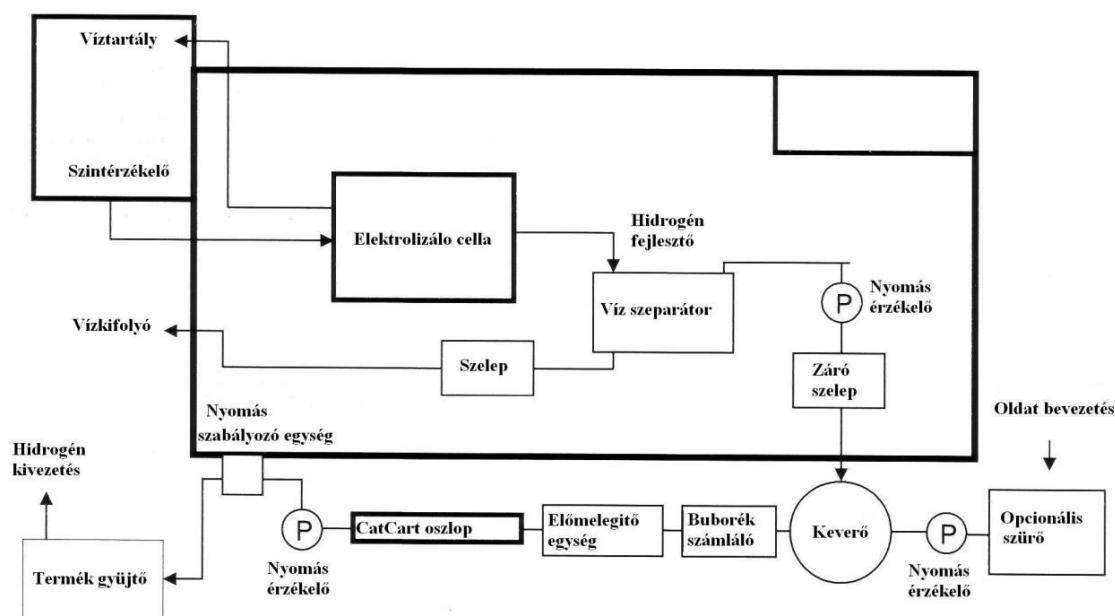
1. Oldat bevezetés
2. Belépő nyomás érzékelő
3. Záró szelep
4. Gáz/oldat keverő
5. Buborék számláló
6. Előmelegítő egység
7. CatCart™ oszlop
8. Rendszernyomás érzékelő
9. Nyomásszabályozó
10. Hidrogénfejlesztő
11. Érintőképernyő
12. Termék gyűjtő

A kezelő mintát tud venni a reakcióelegyből és annak analízisével szinte azonnal meg tudja határozni a reakció konverzióját, szelektivitását. Így a rendszerrel gyorsabb a reakciókörülmények optimalizálása, mint a hagyományos szakaszos rendszerek alkalmazásával. A reakciókörülmények optimalizálása után további módosítások nélkül grammos mennyiségben lehet előállítani a kívánt terméket.

A készülék elnyert több innovációs díjat is:

- R&D 100 Award 2005 - „innovációs Oscar-díj” (USA)
- Gazdasági és Közlekedési Minisztérium 2005. évi Ipari Innovációs

Díj



19. ábra. H-Cube™ sematikus ábrája

Az H-Cube™-ot továbbfejlesztették, ez a készülék az H-Cube Pro™. Több hidrogént képes előállítani és nem csak 0% („No H₂”), 7% („Controlled H₂”) és a termelt hidrogén 100%-a („Full H₂”) lehet a folyadékáramhoz kevert hidrogén mennyisége, hanem 1%-os lépésekben szabadon lehet 0 és 100% között állítani. A hőmérséklet tartomány 10 °C-tól 150 °C-ig változtatható. A készülék egyéb modulokkal kiegészíthető, és így például az X-Cube™-hoz hasonlóan más gázokkal is üzemel (szén-monoxid, oxigén, szintézis gáz)

Az H-Cube Midi™ segítségével méretnövelve lehet végrehajtani az áramlásos hidrogénezést. A készülék 25 mL/min térfogatáramra képes, szemben az H-Cube™

maximális 10 mL/min térfogatáramával. Az elektrolizáló cella több hidrogént képes előállítani, valamint nagyobb méretű a CatCart™ is (MidiCart™)



20. ábra. CatCart™

Az H-Cube™ készülékhez a 30 mm CatCart™ az alapértelmezett egység, a katalitikus vizsgálatokhoz ezt használtam. Méretei: hossz 30 mm, a töltet hossza 24 mm, belső átmérő 4 mm.

2.2 Áramlási viszonyok a CatCart™-ban

A gáz és a folyadék áram arányától függően négy típusú áramlás lehet [51]:

Kis kölcsönhatás:

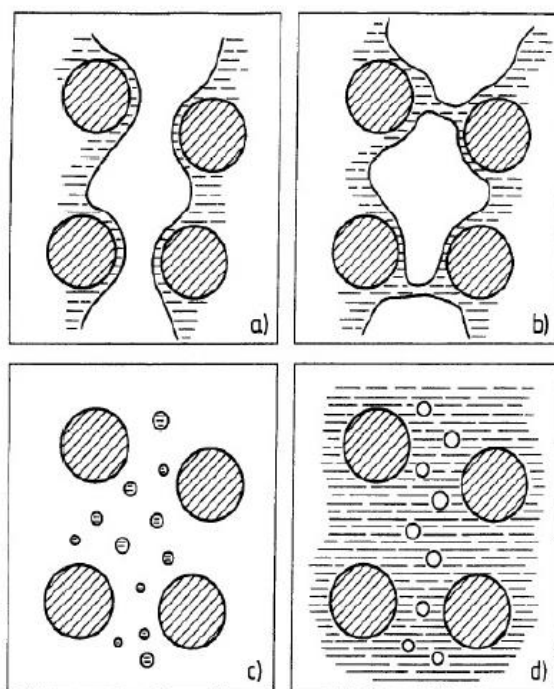
Film (21. ábra a): mind a folyadék, mind a gáz térfogatárama kicsi, ebben az esetben a gáz a fő tömeg és a folyadékfázis eloszlik, a töltet felületén patakokat, vagy nagyobb folyadékáram esetén pedig filmet képezve áramlik. Egyik fázis áramlása nincs szignifikáns hatással a másik fázis áramlására. Nagy tartózkodási időt és stabil működést biztosít, azonban kicsi a hő és komponensátadás együttthatója.

Nagy kölcsönhatás:

Pulzáló (21. ábra b): a gázfázis nagyobb térfogatárama okozza a pulzáló áramlást, mikor a kölcsönhatás is nagyobb a két fluid fázis valamint a folyadék és a szilárd fázis között is. Nagy térfogatáram esetén a töltet megfelelően nedvesített, a folyadék hidakat képez a hordozó szemcséi között. Ennek eredményeként gázban és folyadékban gazdag dugók felváltva áramlanak a katalizátorágyon keresztül.

Buborékos (21. ábra d): A gáz térfogatárama kicsi, míg a folyadék térfogatárama nagyobb a folyadék fázis folytonos és a gáz fázis van diszpergálva, buborékok formájában. Nagy a fluid fázisok között a kölcsönhatás.

„Spray” / Porlasztásos (21. ábra c): adott folyadékáramhoz képest nagyon nagy a gáz térfogatárama. A folyadék apró cseppeket képez a folytonos gázfázisban.



21. ábra. A különböző áramlási viszonyok töltetes reaktorban

„Full H_2 ” módban a folyadék térfogat árama 0,1-0,4 mL/min, míg a gáz fázisé ~ 15 mL/min. Ez alapján az áramlás pulzáló. A pulzáló áramlás előnyös azon reakciókban ahol a folyamat sebességmeghatározó lépése a komponensátadás

„Controlled H_2 ” módban (10, 20, 30 ... bar nyomást beállítva). A mozgó fázisok 93%-a a folyadék, 7%-a a hidrogén gáz, vagyis az áramlás jellege buborékos.

A készülék a fluid fázisok áramlási iránya alapján egyenáramú, az áramlás iránya pedig lentől felfelé irányul.

2.3 Nyomásviszonyok a CatCart™-ban

A fluidumok áramlása során energetikai veszteségek keletkeznek, amelyek az áramlás irányába nyomáscsökkenés formájában jelentkeznek. Az egyik jelenség, amely az áramlásban levő folyadék és gáz belsejében veszteséget okoz a – közeg belsejében és a határoló felület mentén – keletkező súrlódás. Az energiaveszteség másik fajtája a folyadék vagy a gáz mozgás közbeni iránytöréseire vezethetjük vissza. Kísérletileg igazolták, hogy ezt a veszteségfajtát a viszkozitás kevésbé befolyásolja, annál inkább az ellenállást okozó idomdarab alakja és mérete. Azt sem szabad elfelejteni, hogy az áramlási veszteség hőfejlődéssel jár. Az UHPLC rendszerek esetén a hőfejlődés eredményeképpen kereszt- és hosszirányú hőmérséklet gradiens alakul ki a kolonnán [52].

A nyomásesés a CatCart™-on, illetve a katalizátorral töltött csőreaktorokon egy fontos tervezési paraméter. Függ a szemcsék alakjától, méreteloszlásától, anyagától valamint a fluid fázisok tulajdonságaitól. Az összenyomhatatlan fluid fázisra a nyomásesést az Ergun egyenlet írja le [53].

$$\frac{\Delta p}{L} = 150 \cdot \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \cdot \frac{u\mu}{D_p^2} + 1,75 \cdot \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon^3} \cdot \frac{u^2 \rho}{D_p}$$

Ahol

Δp	nyomásesés a tölteten
L	a töltet hossza
D_p	az egyenértékű gömbszerű töltet átmérője
ρ	a fluid fázis sűrűsége
μ	a fluid fázis dinamikus viszkozitása
u	a fluid fázis lineáris áramlási sebessége (az a sebesség, mellyel azonos térfogatárammal az üres oszlopon haladna keresztül a fluid fázis)
ε	Az üres térfogat és az oszlop térfogatának hányadosa

Az egyenletből látható, hogy a szemcseméret csökkenésével négyzetesen nő a nyomásesés a tölteten. Tehát míg a szemcseméret csökkenésével nő a fajlagos felület, csökken a pórusok hossza, amelyek előnyösek a komponenstranszport szempontjából, és így egyre nagyobb katalitikus aktivitást illetve reaktor hatékonyságot (STY)

tapasztalnánk, addig a halperni mechanizmusnak megfelelően az optikai hozam csökkenne. A két ellentétes hatás közt egyensúlyozva a 70 μm -nél nagyobb szemcseméretű hordozó alkalmas a CatCart™ elkészítéséhez.

A nyomás és a fluid fázisok térfogatárama között másodfokú összefüggés van. A folyadék térfogatáramát növelve nő a katalizátor nedvesítése, javul a gáz folyadék komponensátadás, így növekedhet a katalitikus aktivitás illetve reaktor hatékonyság (STY). Azonban a reakcióidő csökken, így a konverzió is csökkenhet, másrészt itt is igaz, hogy a halperni mechanizmusnak megfelelően az optikai hozam csökkenhet. Tehát ebben az esetben is az ellentétes hatások között kell megtalálni az optimumot.

Az is látható az egyenletből, hogy a katalizátor töltet hosszával egyenesen arányosan nő a nyomásesés az oszlopon. Ha a reaktor térfogatát akarjuk növelni, hogy a tartózkodási idő növekedjen, akkor célszerű elsősorban az oszlop átmérőjét növelni.

Az egyenlet nem veszi figyelembe a CatCart™ két végét lezáró frittek okozta nyomásesést, valamint azt sem szabad elfelejteni, hogy a készülék egységei kis átmérőjű kapillárisokkal vannak összekötve, melyek szintén nyomásesést okoznak.

„Controlled H_2 ” módban a nyomásszabályozónál mért nyomás a beállított érték, míg a keverő egység előtt mért nyomás 3 barral nagyobb a beállított értéknél.

2.4 Komponenstranszport a CatCart™-ban

A heterogén katalitikus hidrogénezés háromfázisú gáz-folyadék-szilárd reakció. A hidrogén transzportját tekintve három ellenállást kell figyelembe vennünk:

- gáz-folyadék komponensátadás
- folyadék-szilárd komponensátadás
- diffúzió a katalizátor pórusaiban

A hidrogénre a következő egyenlet írható fel [54]:

$$R'_{H_2} = \frac{-\partial F_{H_2}}{\partial W} = \frac{1/H}{\frac{(1-\varepsilon_b)\rho_c}{Hk_{gH_2}a_b} + \frac{(1-\varepsilon_b)\rho_c}{k_{lH_2}a_b} + \frac{1}{k_{cH_2}a_c} + \frac{1}{\eta k C_{SuS}}} C_{H_2g} = k'_{gH_2} C_{H_2g}$$

a gáz-folyadék komponensátadás gáz oldali ellenállása

a gáz-folyadék komponensátadás folyadék oldali ellenállása

komponenstranszport a pórusokban

reakció

Ahol:

k_{gH_2}	gáz oldali gáz-folyadék komponensátadási együttható
k_{lH_2}	folyadék oldali gáz-folyadék komponensátadási együttható
k_{cH_2}	folyadék-szilárd komponensátadási együttható
k	reakciósebességi állandó
k'_{gH_2}	bruttó komponensátadási együttható
a_b	gáz-folyadék határfelület
a_c	folyadék-szilárd határfelület
C_{SuS}	a szubsztrátum koncentrációja a folyadékfázisban
C_{H_2g}	hidrogén koncentrációja a gázfázisban
H	Henry állandó
F_{H_2}	moláris áramlási sebesség
W	a katalizátor tömege
ρ_c	a katalizátor sűrűsége
η	katalizátor-hatékonysági faktor

A differenciálegyenlet megoldását nehezíti, hogy a hidrogén koncentrációja nem állandó a gáz fázisban az oszlop hossza mentén, hiszen a gázfázis nyomása változik az oszlopon bekövetkező nyomásesés miatt. A szubsztrátum koncentrációja szintén csökken az oszlopon előre haladva, ahogy a reakcióban fogy.

A szubsztrátum transzportját tekintve két ellenállást kell figyelembe vennünk:

- folyadék-szilárd komponensátadás
- diffúzió a katalizátor pórusaiban

A szubsztrátumra a következő egyenlet írható fel:

$$R'_{Su} = \frac{-\partial F_{Su}}{\partial W} = \frac{1}{\frac{1}{k_{cSu} a_c} + \frac{1}{\eta k C_{H_2S}}} C_{Sub} = k'_{lSu} C_{Sub}$$

komponenstranszport reakció
a pórusokban

Ahol:

k_{cSu}	folyadék-szilárd komponensátadási együttható
k	reakciósebességi állandó
k'_{lSu}	bruttó komponensátadási együttható
a_c	folyadék-szilárd határfelület
C_{Sub}	a szubsztrátum koncentrációja a folyadékfázis fő tömegében
C_{H_2S}	hidrogén koncentrációja a folyadékfázisban
F_{Su}	moláris áramlási sebesség
W	a katalizátor tömege
η	katalizátor hatékonysági faktor

A differenciálegyenlet megoldását nehezíti, hogy a hidrogén koncentrációja nem állandó a folyadékfázisban az oszlop hossza mentén, hiszen a gázfázis nyomása változik az oszlopon hossza mentén, így az ennek megfelelő egyensúlyi folyadékfázisbeli koncentráció is. A szubsztrátum koncentrációja szintén csökken az oszlopon előrehaladva, ahogy a reakcióban fogy.

A fenti egyenletek komponensátadási együtthatói (k_g , k_l , k_c) a következő paraméterektől függenek: a töltés módjától (véletlenszerű), a fluid fázisok térfogatáramától, a szemcsék nedvesítésétől valamint az oszlop méreteitől.

2.5 Hőtranszport a CatCart™-ban

Az aszimmetrikus hidrogénezés egy exoterm reakció. A fejlődő hőre a következő egyenlet írható fel [54]:

$$\dot{Q} = (F_{Su0} X_{Su} \Delta H_R(T_0)) + \int_{T_0}^T F_{Su} C_{pmSu} dT + \int_{T_0}^T F_{H_2} C_{pmH_2} dT$$

Ahol:

Q	hőfejlődés sebessége
F_{Su0}	a szubsztrátum belépő moláris áramlási sebesség
F_{Su}	a szubsztrátum moláris áramlási sebesség
F_{H2}	a hidrogén moláris áramlási sebesség
X_{Su}	a szubsztrátum konverziója
ΔH_R	a reakció entalpiaváltozása
C_{pmSu}	szubsztrátum hőkapacitása
C_{pmH2}	hidrogén hőkapacitása

A reakció során fejlődő hő transzportja konduktív és konvektív módon történhet. Ez okozhatja, hogy a hőmérséklet eloszlás nem lesz egyenletes a reaktorban, akár forró pontok is kialakulhatnak. Ezek dezaktiválhatják a katalizátort, illetve a konverziót és a szelektivitást is befolyásolják. A gáz és a folyadék hűtő közegként is működhet, illetve a szubsztrátum koncentrációját csökkentve csökkenthető a fejlődő hőmennyiség is. A CarCart™-ba töltött katalizátor szemcsemérete kicsi, ezért feltehetően nem alakul ki hőmérsékletgradiens a szemcséken belül. Norton és munkatársai megállapították, hogy a mikrostrukturált reaktorok nem működhetnek adiabatikus módon, a fejlődő hő 60-80%-át leadják a környezetnek [55].

2.6 Folyadékvisszatartás és tartózkodási idő a CatCart™-ban

Ürestérfogat számolása:

Megmértem a CatCart™ tömegét üresen, majd etil-acetáttal feltöltve. A két tömeg különbségéből számolható az etil-acetát tömege, ami a hordozó szemcséi között lévő hézagokat és a pórusokat tölti ki. Az etil-acetát tömegéből és sűrűségéből pedig meghatározható a CatCart™ ürestérfogata.

$$\begin{aligned}
 \text{CatCart}^{\text{TM}} \quad m_{\text{üres}} &= 8,9945 \text{ g} \\
 m_{\text{EtOAc}} &= 9,1945 \text{ g} \\
 \rho_{\text{EtOAc}} &= 0,897 \text{ g/mL} \\
 \Delta m &= m_{\text{EtOAc}} - m_{\text{üres}} = 9,1945 \text{ g} - 8,9945 \text{ g} = 0,200 \text{ g} \\
 V_d &= \Delta m / \rho_{\text{EtOAc}} = 0,200 \text{ g} / 0,897 \text{ g/mL} = 0,223 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

A CatCart™ ürestérfogata: 0,223 mL. A CatCart™-ot ~164 mg mezopórusos hordozón, illetve ~290 mg kereskedelmi forgalomban kapható alumínium-oxidon rögzített katalizátorral töltöttem meg. A rögzített katalizátor fajlagos pórustérfogatát felhasználva (12. táblázat):

A kereskedelmi forgalomban kapható alumínium-oxidon rögzített katalizátor:

$$V_{\text{pórus}}[\text{mL}] = 290\text{mg} \cdot 0,29 \frac{\mu\text{L}}{\text{mg}} = 84,1\mu\text{L} = 0,0841\text{mL}$$

A laboratóriumunkban előállított mezopórusos alumínium-oxidon rögzített katalizátor:

$$V_{\text{pórus}}[\text{mL}] = 164\text{mg} \cdot 0,46 \frac{\mu\text{L}}{\text{mg}} = 75,4\mu\text{L} = 0,0754\text{mL}$$

A pórusok térfogata 37,7 illetve 33,8 %-a a fluid fázisok által elfoglalt összes térfogatnak.

Tartózkodási idő számolása:

A tartózkodási idő a tulajdonképpeni reakcióidő. A reaktorban meglepő módon az ürestérfogatot a folyadék és a gázfázis nem a térfogatáramának megfelelő arányban tölti ki.

A folyadékviisszatartás megadja a reaktorban lévő folyadék térfogatának arányát az oszlop/reaktor össztérfogatához viszonyítva. Ezt két módon lehet osztályozni:

1. A belső folyadékviisszatartás, ez a pórusokban lévő folyadék térfogata, és a pórusokat csak folyadék tölti ki.
2. A külső folyadékviisszatartás, ez a pórusokon kívül, a szemcsék felületén lévő filmben, vagy patakokban lévő folyadék össztérfogata.

A másik csoportosítás:

1. A statikus folyadékviisszatartás, ez a kapillárisokban (kis átmérőjű pórusokban) lévő folyadék térfogata. A folyadék tulajdonságaitól és a töltet nedvesíthetőségétől függ.

2. A dinamikus folyadékviszatarlás, ez a pórusokon kívül a szemcsék felületén lévő filmben lévő folyadék össztérfogata. A folyadék és a gáz tulajdonságaitól, a nyomástól, a térfogatáramoktól és a töltettől függ.

$$t_{\text{tart}} = \frac{V_{\text{dinamikusfolyadékviszatarlás}} [\text{mL}]}{Q [\text{mL} / \text{min}]}$$

Q a folyadék térfogatárama.

A pontos dinamikus folyadékviszatarlás és ebből következően a tartózkodási idő csak kísérleti úton határozható meg. „Controlled H₂” módban az ürestérfogatot osztva a fluid fázisok térfogatáramával:

$$t_{\text{tart}} < \frac{0,223 \text{ mL}}{\frac{0,1 \text{ mL} / \text{min}}{93\%}} = 2,07 \text{ min} = 124,2 \text{ s}$$

A fluid fázisok 93 v/v%-a a folyadék. A gázfázis, hidrogén beoldódásából eredő, térfogatcsökkenését, valamint az oszlop hossza mentén csökkenő nyomásból eredő térfogatonövekedést elhanyagoltam. Tehát a tartózkodási idő kevesebb, mint 124,2 s. „Full H₂” módban ennél rövidebb a tartózkodási idő, hiszen a gázfázis aránya nagyobb.

Hasonló megfontolások alapján a S/Rh arány sem határozható meg pontosan, ebben az esetben is csak becsülni tudjuk:

$$S / Rh = \frac{0,223 \text{ mL} \cdot 93\% \cdot 0,05 \text{ M}}{\frac{290 \text{ mg} \cdot 0,40\%}{102,9055 \text{ mg} / \text{mmol}}} = \frac{0,01037 \text{ mmol}}{0,01127 \text{ mmol}} = 0,9199$$

„Full H₂” módban ennél kisebb az S/Rh érték a gázfázis nagyobb aránya miatt

A hidrogén móljainak számát a gáztörvény alapján számíthatjuk:

$$pV = nRT$$

A hidrogén oldhatóságát különböző hőmérsékleteken a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat. A hidrogén oldhatósága etil-acetátban és etanolban különböző hőmérsékleteken.

t [°C]	Mol arány 10 ⁴ (H ₂ /folyadék)	
	Etil-acetát [56]	Etanol [57]
20	3,34	2,00
25	3,46	2,06
30	3,59	2,11
40	3,84	2,21

A Stokes-Einstein egyenlet szerint két folyadék diffúziós együtthatója között az összefüggés:

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{T_1}{T_2} \cdot \frac{\mu_2}{\mu_1}$$

Ahol

D a diffúziós együttható

T₁ és T₂ a megfelelő abszolút hőmérséklet

μ a dinamikus viszkozitása a folyadéknak

Azonos hőmérsékleten az egyenletet egyszerűsíthetjük:

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{\mu_2}{\mu_1}$$

Ennek megfelelően a nagyobb viszkozitású folyadékban lassabb lesz a diffúzió sebessége. Az oldószerek viszkozitását a 4. táblázatban foglaltam össze.

4. táblázat Az oldószerek viszkozitása 25°C-on, [cP].

t [°C]	Etil-acetát[58]	Etanol[59]
20	-	1,200
25	0,426	1,090
30	-	1,005
40	0,398	0,827

Az 5. táblázatban összefoglaltam a S/H₂ molarányt, 0,1 mL/min a folyadék térfogatárama. *Full H₂* módban az összes termelt hidrogén/szubsztrátum molarány szerepel, a folyadékfázisban a hidrogén/szubsztrátum molarányt nem tudjuk számolni,

hiszen az oszlop hossza mentén változik a hidrogén nyomása, és ennek megfelelően az ennek megfelelő folyadék fázisbeli koncentrációja. Másrészt meg kellene oldani a hidrogén komponenstranszportjára vonatkozó differenciálegyenletet, amelynek nincs analitikus megoldása.

Controlled H₂ módban a gázfázisbeli hidrogén/ folyadék fázisbeli szubsztrátum molaránya szerepel, azonban a valódi molarány ennél nagyobb, mivel valamennyi hidrogén beoldódik a folyadékba, míg az elegy gáz/oldat keverőtől a buborék számlálóig ér (18. ábra).

5. táblázat A hidrogén/szubsztrátum molarány *Full H₂* módban 1 bar, és *Controlled H₂* módban 10 bar hidrogén nyomásnál.

p H ₂ [bar]	0,05M	0,2M	1M	3M
1	242,2	60,5	12,1	4,0
10	0,79	0,20	0,04	0,01

Átalakítási frekvencia számolása:

A katalizátor aktivitását az átalakítási frekvenciával jellemezzük:

$$\frac{(R)[mol] + (S)[mol]}{reakcióidő[h] \cdot katalizátor[mol]} = \frac{konverzió\% / 100 \cdot szubsztrátum[mol]}{reakcióidő[h] \cdot katalizátor[mol]} =$$

$$= \frac{konverzió\% / 100}{reakcióidő[h] \cdot katalizátor[mol]} \cdot térfogatáram[mL / min] \cdot szubsztrátumkonc[mol / mL]$$

Enantioszelektivitás számolása:

A reakció enantioszelektivitásának mértékét az optikai hozammal mérjük:

$$e.e. [\%] = \frac{(R)[mol] - (S)[mol]}{(R)[mol] + (S)[mol]} \cdot 100\%$$

(R)-enantiomer túlsúly esetén

Space Time Yield (STY):

A reaktorhatékonyság (space time yield) a különböző reaktorok hatékonyságának összehasonlítására szolgál:

$$\frac{(R)[mol] + (S)[mol]}{reakcióidő[h] \cdot reaktortérfogat[m^3]} = \frac{konverzió\% / 100 \cdot szubsztrátum[mol]}{reakcióidő[h] \cdot reaktortérfogat[m^3]} =$$

$$= \frac{konverzió\% / 100}{reaktortérfogat[m^3]} \cdot térfogatáram[mL / min] \cdot szubsztrátumkoncentráció[mol / mL]$$

2.7 Méretnövelés

A komponens-, és hőtranszportot sok esetben olyan differenciálegyenletek írják le, amelyeknek nincs analitikus megoldása. Ráadásul a 2.4 fejezetben a két differenciálegyenletet párhuzamosan kellene megoldani. Ezen nehézség miatt olyan dimenziómentes számokat használnak, melyek a különböző differenciálegyenleteken alapszanak.

A méretnövelés azon alapszik, hogy fenntartjuk a különböző méretű reaktorok között a hasonlóságot a dimenziómentes számok segítségével. A háromfázisú töltetes reaktorok esetén a geometriai hasonlóság fenntartása nehéz egy adott méretnövelési arány után, hiszen a reaktornak olyan magasnak kellene lennie, ami nem kivitelezhető.

Hidrodinamikai hasonlóság esetén a két reaktorban azonosak a lineáris sebességekből számolt dimenziómentes számok. Erre két lehetőség van

- A lineáris sebesség állandó és a térfogatáramot vagy a tartózkodási időt változtatjuk
- A térfogatáram vagy a tartózkodási idő állandó és a lineáris sebességet változtatjuk.

Hőtani hasonlóság esetében azonosak a hőátvitel jellemzői. A kisméretű reaktorok általában izoterm körülmények között üzemelnek, míg a nagyméretű reaktoroknál ezt nehéz fenntartani. A nagyméretű reaktorok már inkább adiabatikusan üzemelnek. A nagy hőfejlődéssel járó exoterm reakciók esetében fontos fenntartani a hőtani hasonlóságot, hiszen a hőmérsékletváltozás miatt megváltoznak a hidrodinamikai paraméterek és így a reaktor működési jellemzői is.

3 Célkitűzés

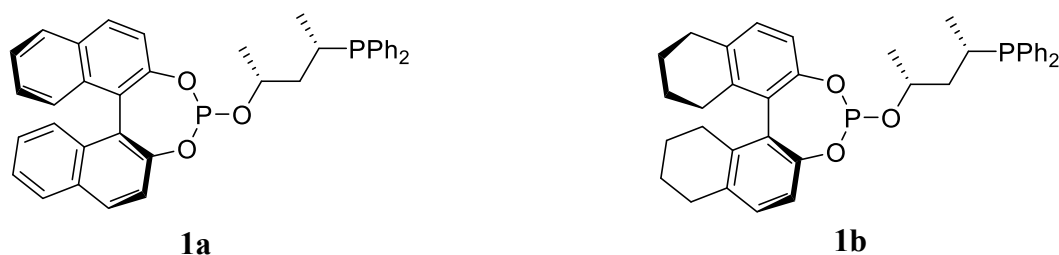
Munkám célja nagy hatékonyságú és enantioszelektivitású heterogenizált királis katalizátorrendszer kifejlesztése. Nem alkalmazhattam szerves polimer hordozót, hiszen azok szerves oldószerekben duzzadnak, ebből következően megnő a nyomásesés az átáramlásos reaktorban. A különböző rögzítési módszerek 1.1.2 fejezetben részletezett tulajdonságai alapján kizártam a rögzített ligandumot, a „becsomagolt” komplexet és a rögzített folyadékfázist. Az ioncserélőn rögzített ligandum módszert sem alkalmazhattam, hiszen az alkalmazott katalizátormódosító ligandumok semlegesek. A kemisorpció, fizikai adszorpció, hidrogén-híd kötés és az ioncserélőn rögzített komplex maradt, mint lehetséges rögzítési módszer.

A különböző hordozókon rögzített Me-DuPhos-szal módosított katalizátorok irodalmi eredményeit összehasonlítva (1.1.3.4 fejezet) az Augustine és munkatársai által kidolgozott rögzítési módszert választottam [27]. Hordozóként γ -alumínium-oxidot használtam. A kereskedelmi forgalomban elérhető, melynek fajlagos felülete $150 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$), valamint Sheldon és munkatársai eredményei alapján [45] a laboratóriumunkban előállított mezopórusos, $401 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$) fajlagos felületű alumínium-oxidot. Arra a kérdésre kerestem a választ, hogy a hordozó morfológiája hogyan befolyásolja a katalizátor megkötődését, a katalizátorrendszer aktivitását, szelektivitását és stabilitását. A hordozók és a rögzített katalizátorok morfológiáját nitrogéngáz-adszorpció és -deszorpció izotermájának mérésével határoztam meg.

Zsigmond és munkatársai eredményei alapján az *in situ* képzett komplexeket rögzítettem [29]. Mivel a CatCartTM-ban rövid a tartózkodási idő, ezért nagy aktivitású, az (S)-MonophosTM-szal és a korábban laboratóriumunkban előállított foszfin-foszfit ligandumokkal (22. ábra) módosított ródiump komplexeket rögzítettem a különböző hordozókon.

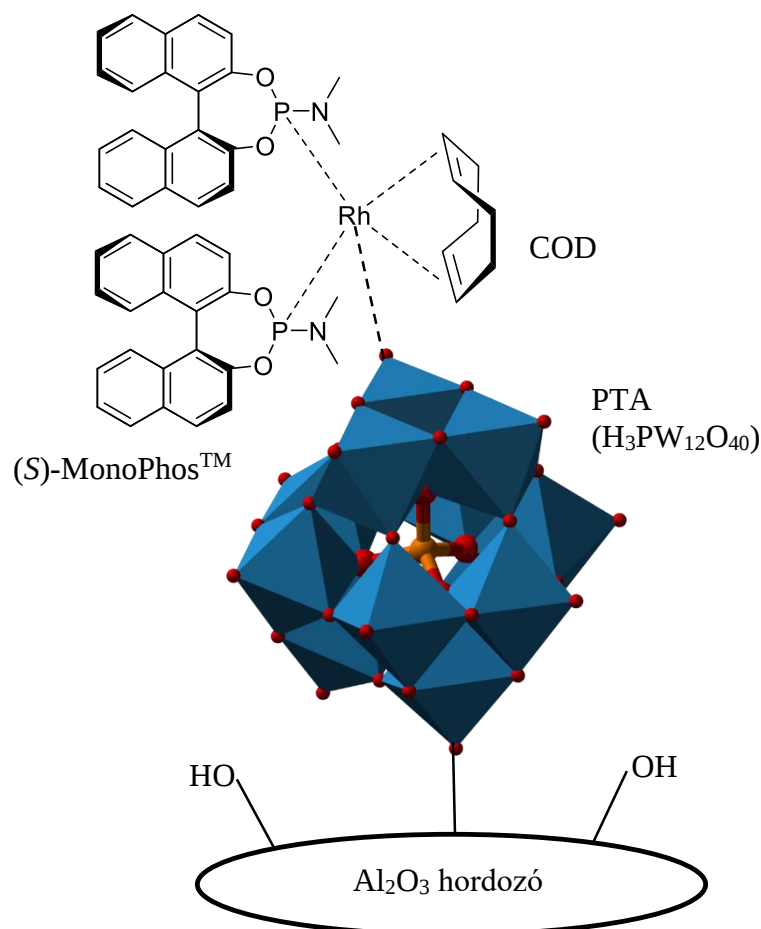
A (2S,4R)-2-difenilfoszfino-4-[(S)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahidrodinafto[2,1-d:10,20-f][1,2,3]dioxafoszfepin-2-iloxi]pentán (**1b**) ligandummal módosított ródiump komplexet dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták [60]. 25 °C-on, 1 bar hidrogén nyomáson, S/Rh=500 esetén, diklórmétán oldószerekben 6

órás reakcióidővel teljes konverziót értek el, 96,9%-os optikai hozam mellett. Az átalakítási frekvencia $\geq 83,33 \text{ h}^{-1}$.



22. ábra. A két alkalmazott foszfin-foszfít ligandum szerkezete

A (2*S*,4*R*)-2-difenilfoszfino-4-[(*S*)-dinafto[2,1-d:10,20-f][1,2,3]dioxafoszfepin-2-iloxy]pentán) (**1a**) ligandummal módosított ródiumkomplexet (*Z*)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter (AFMe) aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgálták. 2294 h^{-1} Átalakítási frekvenciát és 81,5%-os enantioszelektivitást tapasztaltak.



23. ábra. Alumínium-oxid hordozón foszforvolfrámsav segítségével rögzített katalizátor szerkezete

A hordozókat és a rögzített katalizátorokat FT-IR- és NMR-spektroszkópia segítségével vizsgáltam. A rögzítés hatásfokát, illetve a leoldódást ICP-AES-spektroszkópia segítségével vizsgáltam. Vizsgáltam az előállított komplex ellenionjainak (Cl^- , BF_4^-) hatását a komplex rögzítésére és a katalitikus jellemzőkre.

A heterogenizált katalizátorokat különböző szubsztrátumok aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában teszteltem. A reakciókörülmények (nyomás, hőmérséklet, folyadék térfogatárama, szubsztrátumkoncentráció, oldószer) hatását vizsgálva optimalizáltam a paramétereket. Az optimalizált körülmények között vizsgáltam a katalitikus rendszer stabilitását.

4 Eredmények és értékelésük

4.1 Foszfin-foszfít ligandummal módosított komplexek rögzítése és aszimmetrikus hidrogénezés az immobilizált katalizátorokkal

A laboratóriumunkban korábban előállított két nagy aktivitású és szelektivitású katalizátormódosító ligandummal képzett ródiumpkomplexet rögzítettem a kereskedelmi forgalomban elérhető Al_2O_3 hordozón (22. ábra).

A foszfin-foszfít ligandumok két foszforatomja eltérő koordinációs tulajdonságokkal rendelkezik. A foszfinocsoport foszforatomja jó σ -donor, míg a foszfítcsoporté jó π -akceptor. Minél erősebb σ -kötés kialakítására képes az adott ligandum, a *transz*-pozícióban lévő kötés hossza annál nagyobb, mely a kötés gyengülését eredményezi. A σ -donor tulajdonságuk révén jó *transz*-effektussal bíró ligandumok az előbb ismertetett módon képesek kifejteni stabilizáló hatásukat a katalitikus ciklusban az átmeneti állapotot illetően. Az erős π -akceptor tulajdonságú ligandumok pedig az átmeneti állapot stabilizálásán keresztül fejtik ki hatásukat a komplex elektronsűrűségének csökkentése révén.

Természetesen a két foszforatom környezetének szterikus jellege is különbözik.

4.1.1 A hordozók és a katalizátorok jellemzése

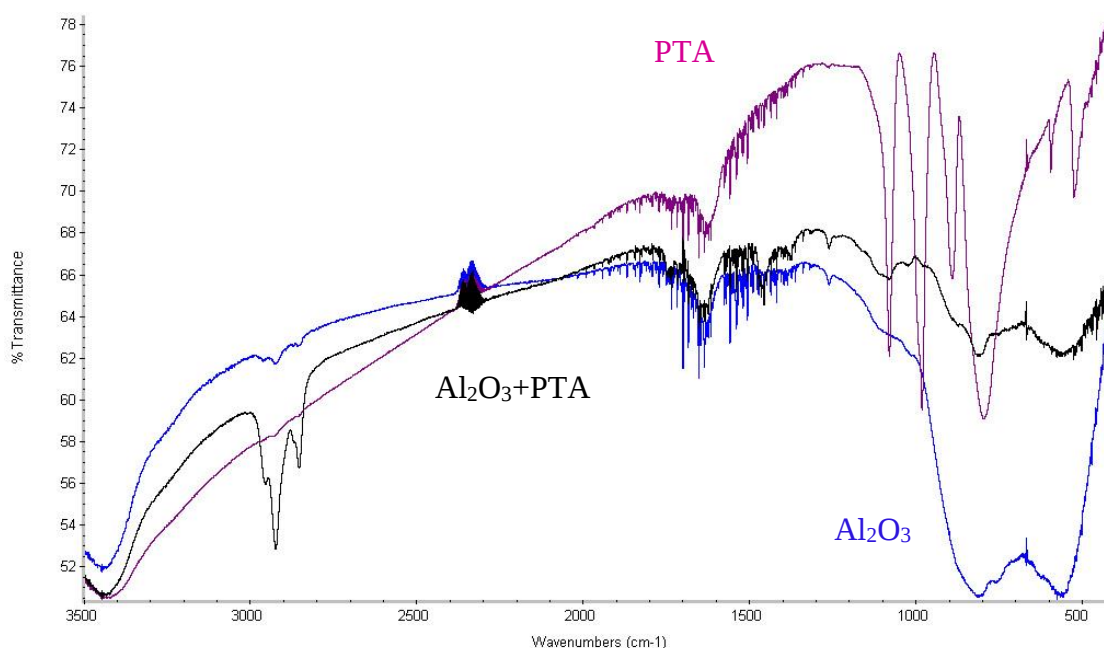
4.1.1.1 A hordozó jellemzése IR-spektroszkópiával

A Keggin-egység szerkezeti integritását és a kölcsönhatását az Al_2O_3 hordozóval az Al_2O_3 /PTA hordozón FT-IR-spektroszkópia segítségével vizsgáltam.

A 24. ábrán látható az eredeti $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$, a foszforvolfrámsav és az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ /PTA FT-IR spektruma is. A hordozó spektrumát összehasonlítva a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ spektrumával megállapítható, hogy a Keggin-egység karakterisztikus rezgési frekvenciái változatlanok. Ezek a rezgési hullámszámok 1079 (P-O), 981 (terminális W=O), 891 és 797 cm^{-1} (W-O-W), vegyértékrezgések a Keggin-egységben.

A spektroszkópiai eredmények alapján a Keggin szerkezet érintetlen maradt az Al_2O_3 /PTA kompozit kialakulása után. Azonban a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ és Al_2O_3 közötti erős kölcsönhatás csökkenő IR-intenzitást okozott a W=O, W-O-W és P-O kötések

vegyértékrezgésében. A molekuláris szimmetria csökkent a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ -ban a felszínhez közel.



24. ábra. Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$, a PTA és az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}$ FT-IR spektruma

4.1.1.2 A foszfin-foszfitalapú katalizátorrendszerek morfológiai tulajdonságai

Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ és $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}$ hordozóknak és a rögzített katalizátoroknak a mezopórus térfogatát nitrogéngáz-adszorpciós és -deszorpciós izotermájából határoztam meg.

6. táblázat. A mezopórus-térfogat eloszlása és gyakorisága

Minta	F_{BET} [m ² /g]	F_{BJH} [m ² /g]	F_{mikro} [m ² /g]	$\text{V}_{1,7-300}$ [cm ³ /g]	$\text{D}_{\text{át}}$ [nm]
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$	150,2	210,8	11,3	0,46	12,2
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}$	134,4	173,5	0	0,32	9,4
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1a})]$	121,9	148,5	0	0,28	9,1
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1b})]$	121,2	150,1	0	0,28	9,2

Az 6. táblázatban látható, hogy a BET-felület érték lecsökkent a PTA megkötésekor, ami tovább csökkent a komplexek megkötése után. A pórustérfogat is folyamatosan csökkent a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ megkötésekor, illetve az azt követő komplex

rögzítés hatására is. Feltehetően a Keggin-egység a pórusokban kötődött meg. Az átlagos pórusátmérő kismértékben csökkent 12,2 nm-ről 9,4 nm-re. Valószínűleg a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ részlegesen eltorlaszolja a hordozó pórusait.

A BJH-elmélet szerint számolt felület minden esetben nagyobb, mint a mért felület. Ez akkor fordul elő, ha a pórusok nem körszimmetrikusak, vagy akkor, ha a nyílásuk kisebb átmérőjű, mint a belsejük, vagyis „körte alakú”. A körte alakzatú pórusok impregnáláskor is kialakulhatnak, de jelen esetben már a kiindulási alumínium-oxidnál fennáll ez a jelenség.

4.1.1.3 A foszfin-foszfitalapú katalizátorrendszerek ICP-AES-spektroszkópiai jellemzése

A kész katalizátorok P-, Rh- és W-tartalmát ICP-AES-spektroszkópia segítségével vizsgáltam. Az elméleti értékeket és a mért eredményeket az 7. táblázatban foglaltam össze.

Megállapítható, hogy ródiumból kevesebb kötődött meg, mint a bemérések alapján várható lenne. A ródium megkötődésének hatásfoka **1a** és **1b** esetén rendre 95 és 93%.

A ródium a tizenkét wolfrámot tartalmazó heteropolisavhoz kapcsolódva kötődik meg. A mért érték a katalizátorokban 1,05 és 1,01 között változik, feltehetően a komplex egy része közvetlenül az alumínium-oxid felületén kötődött meg.

7. táblázat. A foszfin-foszfitalapú katalizátorok Rh-, P-, és W-tartalma

		Rh	P	W	mólarány		
		m/m %	m/m %	m/m %	P/Rh	Rh/PTA	P/PTA
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/ [Rh(COD)(1a)]	Elm.	0,55	0,51	1,264	3	1	3
	Mért	0,52	0,49	1,007	3,14	1,05	3,29
		95%	96%	80%			
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/ [Rh(COD)(1b)]	Elm.	0,55	0,51	1,264	3	1	3
	Mért	0,51	0,49	1,030	3,20	1,01	3,22
		93%	96%	81%			

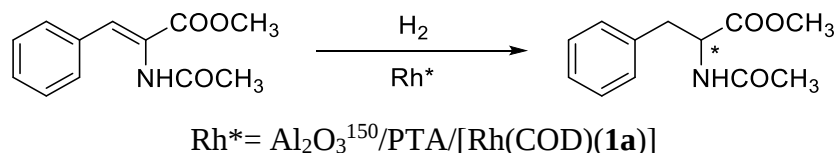
A ligandumok a központi fématomhoz kétfogú ligandumként koordinálnak, két foszforatommal, tehát egy ródiumra elméletileg három foszforatom esik, vagyis az elméleti foszfor/ródium mólarány 3, amely a 23. ábra segítségével könnyen belátható. A mért érték 3,14 ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1a})]$) és 3,20 ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1b})]$), mivel a hordozó nem tartalmaz szabad foszforvolfrámsavat, ezért feltehetően szabad ligandum is megkötődött az alumínium-oxid felületén. Ezt támasztja alá a 3,29 ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1a})]$) és a 3,22-es ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1b})]$) foszfor/foszforvolfrámsav mólarány is, amely nagyobb az elméleti 3-nál mindkét katalizátor esetén. A foszforvolfrámsav megkötődésének hatásfoka 80 / 81% ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1a})] / \text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1b})]$).

4.1.2 Enantioszelektív hidrogénezés vizsgálata foszfin-foszfitalapú katalizátorokkal

4.1.2.1 *(Z)- α -Acetamidofahéjsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezése $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1a})]$ katalizátorral*

Az **1a** ligandummal módosított heterogenizált katalizátorokat *(Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter* (AFMe) aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgáltam (25. ábra).

Vizsgáltam a reakciókörülmények hatását a reakció aktivitására és szelektivitására. A vizsgált paraméterek: nyomás, hőmérséklet, és a folyadék térfogatárama (8. táblázat).



25. ábra. *(Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter* hidrogénezése

Minden paraméter vizsgálatához egy-egy CatCartTM-ot használtam fel. Minden kísérletsor elején azonos körülmények között vettem mintát. A mintákat 5 percig gyűjtöttem (0,5 mL), hogy a pulzáló áramlásból adódó szórás kiátlagolódjon. A

Eredmények és értékelésük

konverziót nem hasonlíthatom össze, hiszen minden esetben teljes konverziót tapasztaltam. Az optikai hozamokat összehasonlítva az eredmények relatív szórása 1,83%, ami azt jelenti, hogy a kísérletek jól ismételhetők és a CatCart™-okat egységesre sikerült tölteni. Az optikai hozam 95%-os konfidencia intervalluma $\pm 1,73\%$.

A hőmérséklet hatását vizsgálva látható, hogy az enantioszelektivitás kismértékben nő a hőmérséklet emelésével 20 °C-ról 50 °C-ra. A hőmérsékletet tovább emelve 60 °C-ig az optikai hozam jelentősen csökken, 87%-ról 81%-ra. A jelenségnek két magyarázata lehetséges.

8. táblázat. Az AFMe aszimmetrikus hidrogénezése az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ /PTA/[Rh(COD)(**1a**)] katalizátorral

	T	P_{H2}	Q	Konv.	e.e.	Átal. frek.	Átal.
	[°C]	[bar]	[mL/min]	[%]	[%]	[h ⁻¹]	szám
1	20	1	0,1	>99	82		30
2	30	1	0,1	>99	85		60
3	40	1	0,1	>99	86		90
4	50	1	0,1	>99	87		120
5	60	1	0,1	90,0	81		147
6	20	1	0,1	>99	84		30
7	20	10	0,1	>99	60		60
8	20	20	0,1	>99	33		90
9	20	30	0,1	>99	24		120
10	20	1	0,1	>99	85	≥ 40	30
11	20	1	0,2	90,7	85	73	60
12	20	1	0,3	76,0	85	91	83
13	20	1	0,4	68,1	84	109	110

Reakciókörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, oldószer: CH_2Cl_2 . Nyomásesés a CatCart™ oszlopon 3 bar.

A szubsztrátum koordinálódásával két diasztereomer komplex alakul ki (4. ábra). A két diasztereomer komplex átalakulhat egymásba. Így a kis koncentrációjú komplexnek, amely nagyobb sebességgel reagál, és amelyből a fő termék keletkezik

mindig lesz utánpótlása, nem éheztetjük ki a rendszert. A hőmérsékletet csökkentve a két diasztereomer komplex közötti átalakulás sebessége is csökken, vagyis a diasztereomer szubsztrátumkomplex kialakulásakor dől el a reakció enantioszelektivitása. Következésképpen, az eredmény összhangban van a halperni mechanizmussal.

A másik lehetséges magyarázat, hogy mindkét ligandum héttagú kelátgyűrűt képez, amelynek többféle konformációja lehetséges. A konformációs izomereknek eltérő az enantioszelektivitása, és ezen izomerek aránya változik a hőmérséklettől függően, ami által változik a katalizátorrendszer enantioszelektivitása is.

A konverzió csak 90,0% 60 °C-on (8. táblázat), míg alacsonyabb hőmérsékleten teljes konverziót tapasztaltam. Nem szabad elfelejteni, hogy magasabb hőmérsékleten kisebb a hidrogén oldhatósága, azonban nagyobb a diffúzió sebessége, tehát e két ellentétes hatás eredője határozza meg a reakció sebességét is. Az is elképzelhető, hogy megtörtént a katalizátorrendszer leoldódása vagy bomlása.

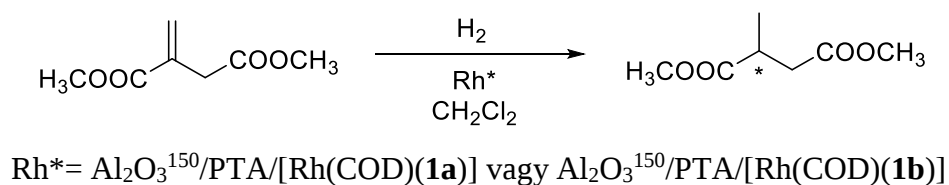
A nyomást 1 barról 30 barra növelve az optikai hozam 84%-ról 24%-ra csökkent. A változás mértéke jelentős, tehát a nyomásnak nagy hatása van az enantioszelektivitásra (8. táblázat). A hidrogén nyomását növelve nő a hidrogén oxidatív addíciójának sebessége, és így az átalakítási frekvencia, amit azért nem tapasztalhatunk, mert a reakció teljes konverzióval játszódtott le minden nyomáson. Az optikai hozam a hidrogén nagyobb sebességű oxidatív addíciója miatt csökken.

A folyadék térfogatáramát 0,1 és 0,4 mL/perc között vizsgáltam. A legkisebb beállítható érték a HPLC pumpán 0,1 mL/perc térfogatáram. 0,2 mL/perc Folyadékáramlás mellett már nem értem el teljes konverziót. A folyadék térfogatáramát növelve a tartózkodási idő csökken, de a katalizátor nedvesítése javul. A két ellentétes hatás eredőjeként bár a konverzió csökken, azonban az átalakítási frekvencia 73 h⁻¹-ről 109 h⁻¹-ra nőtt.

4.1.2.2 Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezése Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/ [Rh(COD)(1a)] katalizátorral

Brandts és munkatársai megállapították, hogy a katalizátor leoldódását befolyásolja az oldószer polaritása és a szubsztrátum koncentrációja is [35]. Hogy csökkentsem a leoldódás mértékét, és így növeljem a rögzített katalizátor stabilitását, a

heterogenizált katalizátorokat az AFMe-hez képest apolárosabb dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában is vizsgáltam (26. ábra).



26. ábra. Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezése

Ebben az esetben is vizsgáltam a reakciókörülmények hatását a reakció aktivitására és szelektivitására. A vizsgált paraméterek: hőmérséklet, a szubsztrátum koncentrációja és a folyadék térfogatárama.

9. táblázat. A dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezése az Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)(**1a**)] katalizátorral

	T	c	Q	Konv.	e.e.	Átal. frek.	Átal.
	[°C]	[mol/L]	[mL/min]	[%]	[%]	[h ⁻¹]	sorszám
1	20	0,05	0,1	>99	96		30
2	30	0,05	0,1	>99	98		60
3	40	0,05	0,1	>99	97		90
4	50	0,05	0,1	>99	97		120
5	60	0,05	0,1	97	94		149
6	20	0,05	0,2	88	93	70	59
7	20	0,05	0,3	70	91	84	80
8	20	0,05	0,4	56	91	90	102
9	20	0,05	0,1	>99	95	≥40	30
10	20	1	0,1	61	93	489	396
11	20	5	0,1	34	89	1363	1419

Reakciókörülmények: a hidrogén nyomása 1 bar, oldószer: CH₂Cl₂. Nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar.

A konverzióból látszik, hogy 60 °C-on (9. táblázat) már nem volt teljes az átalakulás, bár a csökkenés kismértékű. A szelektivitás azonban nem változott

nagymértékben, ami azt feltételezi, hogy a katalizátorrendszer leoldódása vagy bomlása nincs nagy hatással a szelektivitásra.

A folyadék térfogatáramát 0,2 és 0,4 mL/perc között vizsgáltam. 0,4 mL/perc folyadékáramlás mellett kicsi a konverzió, ezért nincs értelme tovább növelni az áramlási sebességet. Annak ellenére, hogy a konverzió 88%-ról 56%-ra csökkent, az átalakítási frekvencia 70 h⁻¹-ről 90 h⁻¹-re nőtt.

A szubsztrátum koncentrációjának növelése hatására a szelektivitás kis mértékben 95%-ról 89%-ra, míg a konverzió nagymértékben csökkent (9. táblázat). A konverzió csökkenése összhangban van a logikusan várható eredménnyel, azonban az eredmények alapján még tovább lehetne terhelni a rendszert, azonban az oldhatósági határ miatt nem növelhettem tovább a szubsztrátum koncentrációját. Míg a térfogatáramot 0,4 mL/min-re növelve 56%-os konverziót és 90 h⁻¹ katalitikus aktivitást tapasztaltam, addig a szubsztrátum koncentrációját 0,05 mol/L-ről 1 mol/L-re növelve 61%-os konverzióval és 489 h⁻¹ átalakítási frekvenciával játszódtott le a reakció.

4.1.2.3 *Dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezése Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)(1b)] katalizátorral*

Dimetil-itakonát koncentrációjának a hatását vizsgálva az átalakítási frekvencia jelentősen megnőtt, ≥40 h⁻¹-ről 1363 h⁻¹-re (9. táblázat). Az **1b** ligandum egy H₈-BINOL-egységet tartalmaz, míg az **1a** ligandum egy BINOL-egységet. A H₈-BINOL elektronküldőbb csoport, mint a BINOL-egység. Azonban a két ligandumnak nem csak az elektronikus-, hanem a szterikus-tulajdonságai is különböznek. A két gyűrű síkja által bezárt szöget két hatás eredője határozza meg. Ha a két gyűrű egy síkban lenne, egy nagy delokalizált elektronrendszer alakulna ki. Azonban a két gyűrű nem lehet egy síkban a 8,8' helyzetű hidrogének szterikus gátlása miatt. A H₈-BINOL esetében nagyobb a két-két hidrogén szterikus igénye, ezért nagyobb a két gyűrű síkja által bezárt szög is, mint a BINOL-váz esetében. Ezen elektronikus és szterikus okok miatt nagyobb aktivitású és szelektivitású az **1b** ligandummal módosított katalizátor [60]. A szubsztrátum koncentrációjának hatását vizsgáltam a rögzített katalizátorral dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában (26. ábra) (10. táblázat).

A szubsztrátum koncentrációját húszszorosára növelve is teljes konverziót értem el, miközben a szelektivitás kis mértékben változott (≥98%). Tovább terhelve a rendszert, 1 mol/L-ről 5 mol/L-re növelve a koncentrációt már nem tapasztaltam teljes konverziót,

az optikai hozam 95%-ra csökkent. Az átalakítási frekvencia folyamatosan nőtt 2188 h⁻¹-ig. Az átalakítási szám, amely a katalizátorrendszer stabilitását jellemzi, 2678.

10. táblázat. A szubsztrátum koncentrációjának hatása dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában az Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)(**1b**)] katalizátorral

c [mol/L]	Konverzió [%]	Enantioszel. [%]	Átal. frek. [h⁻¹]	Átal. szám
0,05	>99	98	≥55,3	41,5
0,2	>99	98	≥221	207
1	>99	>99	≥1106	1037
5	40	95	2188	2678

Reakciókörülmények: a hidrogén nyomása 1 bar; hőmérséklet 20 °C; térfogatáram 0,1 mL/min, oldószer: CH₂Cl₂. Nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar.

Nemcsak az aktivitás és a szelektivitás fontos jellemzője a katalizátoroknak, hanem a stabilitás is. Az elért nagy átalakítási számon felbuzdulva vizsgáltam a katalizátorrendszer stabilitását folyamatos üzemben. Az eredményeket a 11. táblázatban foglaltam össze.

11. táblázat. A katalizátor stabilitásának vizsgálata dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)(**1b**)] katalizátorral

idő [min]	Konverzió [%]	Enantioszelektivitás. [%]	Átal. szám
30	>99	95	40
42	>99	94	56
60	>99	94	80
80	>99	94	106
140	>99	92	186
380	96	91	494
680	41	83	658

Reakciókörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, oldószer: CH₂Cl₂; a hidrogén nyomása 1 bar; hőmérséklet 20 °C; térfogatáram 0,2 mL/min nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar.

380 perc folyamatos üzem után a konverzió még mindig 95%-nál nagyobb. Az optikai hozam 95% és 91% között változik az első hat óra alatt, majd ez után kezd el jelentősen csökkenni.

A foszfinegység oxidációra érzékeny, míg a foszfitegység hidrolízisre. Mindezek ellenére 6 órán keresztül alkalmazható az érzékeny foszfin-foszfit ligandummal módosított katalizátor.

4.2 MonoPhosTM ligandummal módosított komplexek rögzítése és aszimmetrikus hidrogénezés az immobilizált katalizátorokkal

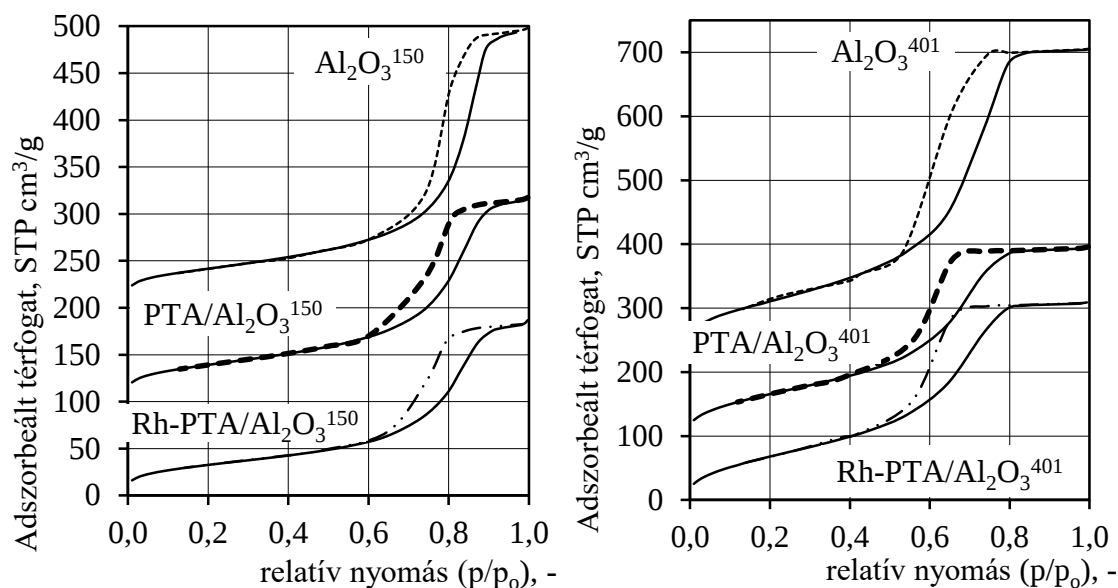
A nagy katalitikus aktivitású MonoPhosTM ligandummal módosított ródiumkomplexeket már nem csak a kereskedelmi forgalomban beszerezhető 150 m²/g fajlagos felületű alumínium-oxidon, hanem a foszfin-foszfit ligandumokkal módosított katalizátoroktól eltérően a laboratóriumunkban előállított 401 m²/g fajlagos felületű mezopórusos alumínium-oxidon is rögzítettem rögzítettem. A rögzített katalizátorokat α -acetamiakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgáltam.

4.2.1 A hordozók és a katalizátorok jellemzése

4.2.1.1 A MonoPhosTM-alapú katalizátorrendszerek morfológiai tulajdonságai

Az Al₂O₃, az Al₂O₃/PTA hordozóknak és a rögzített katalizátoroknak mezopórus térfogatát a nitrogéngáz-adszorpciós és -deszorpciós izotermájából határoztam meg. Minden esetben IV típusú N₂ adszorpciós-deszorpciós izoterma látható, H₁ hiszterézishurokkal (27. ábra), és egy lépcsővel $p/p_0=0,30-0,70$ között, amit a nitrogén kapilláris kondenzációja okoz a mezopórusokban. Azonban ebben az esetben már a pórustérfogat-eloszlást is megvizsgáltam és megállapíthatjuk, hogy a pórusok közel azonosak az Al₂O₃ és Al₂O₃/PTA hordozókban (28. ábra). A Keggin-egység egyenletesen oszlott el a teljes felületen.

Hasonló megállapításokat tehetünk, mint a 4.1.1.2 fejezetben. A 12. táblázatban látható, hogy mind a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (150 m²/g), mind a mezopórusos (401 m²/g) alumínium-oxid esetében a BET-felület érték lecsökkent a PTA megkötésekor, ami tovább csökkent a komplex megkötése után.

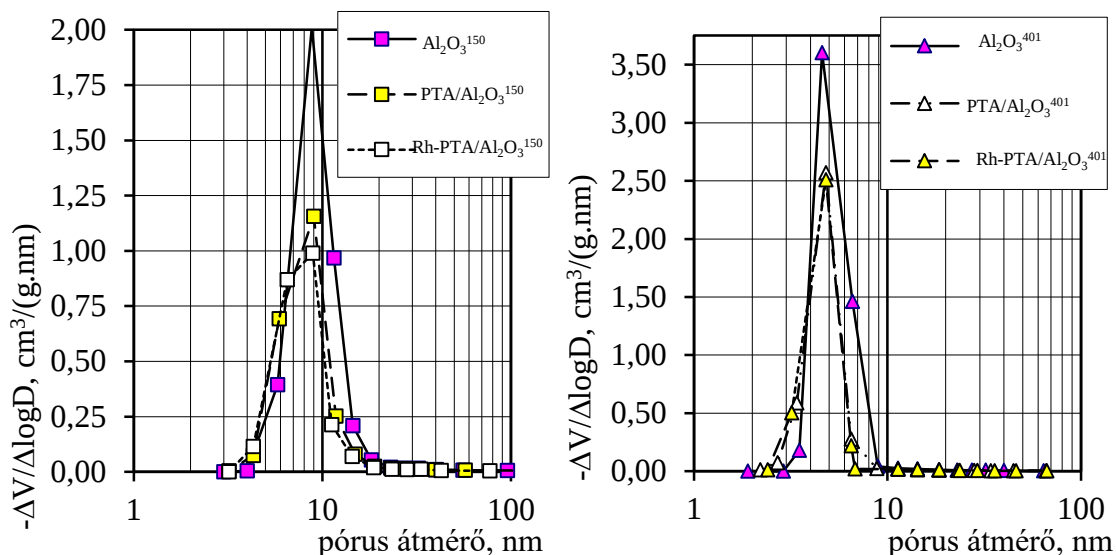


27. ábra. Adszorpciós és deszorpciós izotermák

A pórustérfogat is folyamatosan csökkent a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ megkötésekor, illetve az azt követő komplexrögzítés hatására is. Feltehetően a Keggin-egység a pórusokban kötődött meg. Az átlagos pórusátmérő kismértékben csökkent 12,2 nm-ről 9,3 nm-re, illetve 7,8 nm-ről 7,1 nm-re. Valószínűleg a $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ részlegesen eltorlaszolja a hordozó pórusait.

12. táblázat. A hordozók, módosított hordozók és a katalizátorok morfológiai tulajdonságai

Minta	F_{BET} [m²/g]	F_{BJH} [m²/g]	F_{mikro} [m²/g]	$V_{1,7-300}$ [cm³/g]	$D_{\text{átl}}$ [nm]
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$	150,2	210,8	11,3	0,46	12,2
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}$	143,5	179,5	0	0,34	9,3
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})$ $((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]$	120,5	153,6	0	0,29	9,4
$\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$	401,0	627,7	13,3	0,79	7,8
$\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}$	269,2	421,6	0	0,48	7,1
$\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})$ $((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]$	259,0	407,0	0	0,46	7,0



28. ábra. A hordozók, PTA-val módosított hordozók és a $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]^+$ komplexet tartalmazó szilárd katalizátorok pórustérfogat-eloszlása

A 28. ábra görbéinek lefutása és a fenti táblázat adatai azt mutatják, hogy a kiindulási alumínium-oxid fajlagos felülete a „kezelések” hatására kismértékben (mintegy 10%-kal) csökken. Ennél jelentősebb változás következik be a pórusszerkezetben, ugyanis a prekursor anyag a pórusok felületén elhelyezkedve csökkenti azok méretét, sőt a 2 nm átmérőnél kisebb méretű pórusokat teljesen el is tölti. A felületen elhelyezkedő kisméretű prekursor „szemcsék” feltehetően amorf szerkezetűek, s ennek tulajdonítható, hogy a fajlagos felület csak kismértékben változik.

A mezopórusos alumínium-oxid ($401 \text{ m}^2/\text{g}$) esetében is megállapíthatjuk, hogy a BJH-elmélet szerint számolt felület minden esetben nagyobb, mint a mért felület. Tehát ezen hordozó esetében sem körszimmetrikusak a pórusok, vagy a nyílásuk kisebb átmérőjű, mint a belsejük, „körte alakú”. A körte alakzatú pórusok impregnáláskor is kialakulhatnak, de jelen hordozó esetében is már a kiindulási alumínium-oxidnál fennáll ez a jelenség.

4.2.1.2 A *MonoPhosTM*-alapú katalizátorrendszerek ICP-AES-spektroszkópiai jellemzése

A kész katalizátorok P-, Rh- és W-tartalmát ICP-AES-spektroszkópia segítségével vizsgáltam. Az elméleti értéket és a mért eredményeket a 13. táblázatban foglaltam össze.

13. táblázat. A MonoPhosTM-alapú katalizátorok Rh-, P-, és W-tartalma

		Rh	P	W	mólarány		
		m/m	m/m	m/m	P/Rh	Rh/PTA	P/PTA
		%	%	%			
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/[Rh(COD)	Elm.	0,49	0,50	12,01	3	1	3
((S)-MonoPhos) ₂)]Cl	Mért	0,35	0,39	12,60	3,70	0,60	2,20
		71%	78%	105%			
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/[Rh(COD)	Elm.	0,50	0,49	12,61	3	1	3
((S)-MonoPhos) ₂)]BF ₄	Mért	0,40	0,44	10,10	3,65	0,84	3,06
		80%	90%	80%			
Al ₂ O ₃ ⁴⁰¹ /PTA/[Rh(COD)	Elm.	0,43	0,43	12,27	3	1	3
((S)-MonoPhos) ₂)]BF ₄	Mért	0,30	0,31	10,15	3,50	0,63	2,20
		70%	72%	83%			

Megállapítható, hogy ródiumból kevesebb kötődött meg, mint a bemérések alapján várható lenne. A ródium megkötődésének hatásfoka 71% a Cl⁻-anionnal készült katalizátornál és 80% a BF₄⁻-es komplex esetén PTA/Al₂O₃¹⁵⁰ hordozón. Tehát a BF₄⁻ ellenionnal készült komplex jobban kötődik meg, annak ellenére, hogy kevesebb foszforvolfrámsavat tartalmaz a hordozó. Ez arra utal, hogy az utóbbi anion esetén az ioncsere nagyobb mértékben játszódik le, ami összhangban van azzal, hogy a Cl⁻ erősen koordinálódó ligandum, míg a BF₄⁻ disszociálisanabb.

Az Al₂O₃¹⁵⁰ és Al₂O₃⁴⁰¹ hordozókon közel azonos mennyiségű heteropolisav kötődött meg. Ennek ellenére meglepő módon a nagyobb fajlagos felületű PTA/Al₂O₃⁴⁰¹ hordozón kicsit kisebb a ródium megkötődésének hatásfoka, mint a PTA/Al₂O₃¹⁵⁰ alkalmazásakor (70% és 80%).

A ródium az egy foszforatomot tartalmazó heteropolisavhoz kapcsolódva kötődik meg. A ródium központi fématomhoz két MonoPhosTM koordinálódik, mindegyik egy-egy foszforatommal, tehát egy ródiumra elméletileg három foszforatom esik, vagyis az elméleti foszfor/ródium mólarány 3, amely a 23. ábra segítségével könnyen belátható.

A mért érték a katalizátorokban 3,70 és 3,50 között változik, tehát a hordozó még tartalmaz szabad foszforvolfrámsavat, ami nem kötött meg ródiumkomplexet. Ezt

támasztja alá a 0,60-0,84-es ródiум/foszforvolfrámsav mólárány is, ami kevesebb az elméleti 1-nél mind a három katalizátor esetén. A foszfor megkötődésének hatásfoka 78% a Cl^- anion, míg 90% a BF_4^- -es ellenion esetén.

A BF_4^- ellenionnal készült komplex $\text{PTA}/\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ hordozón rögzítve a foszfor/foszforvolfrámsav mólárány 3,06 feltételezhetően azért, mert a ligandum egy részét az Al_2O_3 hordozó kötötte meg. A másik két rögzített katalizátornál ($\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{Cl}$ és $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$) ez az érték csupán 2,20, ami összhangban van azzal, hogy a hordozó kevesebb komplexet kötött meg a foszforvolfrámsavhoz képest.

4.2.1.3 A *MonoPhos*TM-alapú katalizátorrendszerek NMR-spektroszkópiái jellemzése

Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$, a PTA és az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}$ IR spektrumát korábban vizsgáltam (4.1.1.1 fejezet), azonban a szabad komplexet, a PTA-t ^{31}P -NMR-spektroszkópiával, az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}$ hordozót és $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ immobilizált katalizátort pedig ^{31}P - és ^{27}Al -MAS-NMR-spektroszkópiával vizsgáltam.

4.2.1.3.1 ^{31}P -NMR-spektroszkópiái jellemzés

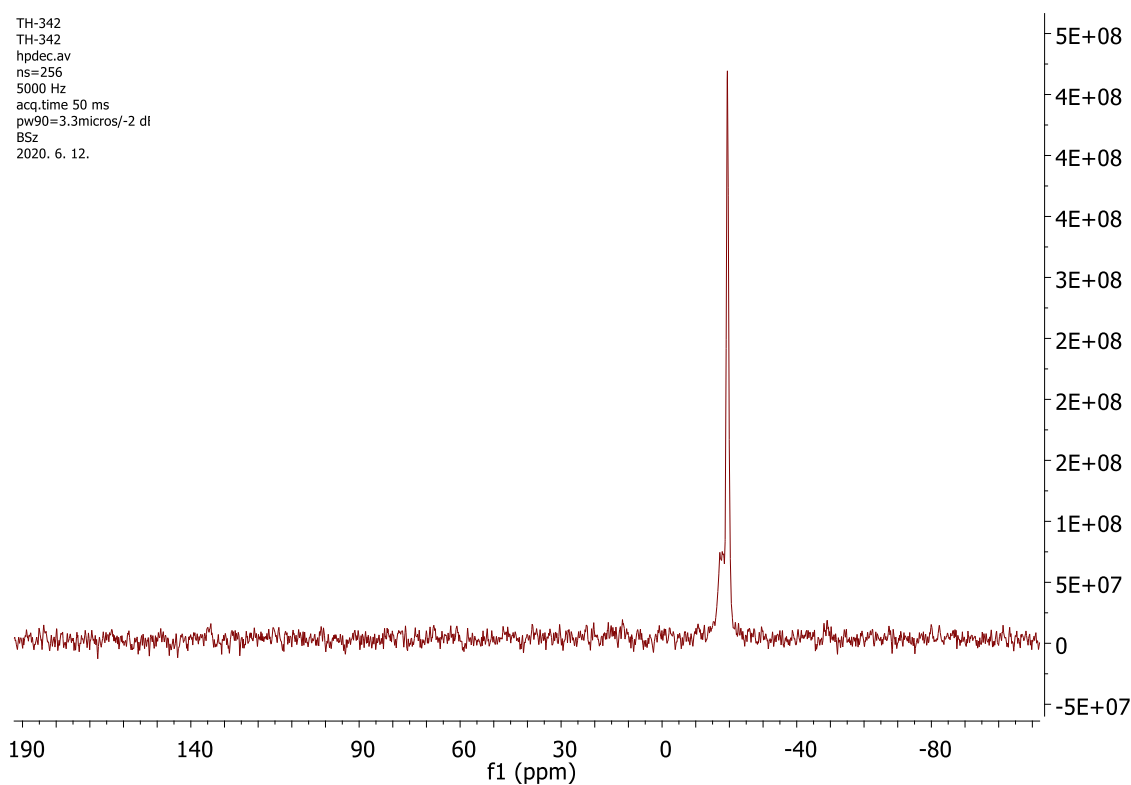
A különböző kémiai környezetű foszforatomok eltolódását és a kémiai eltolódás megváltozását a 14. táblázatban foglaltam össze. Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}$ hordozó ^{31}P -MAS-NMR spektrumában (29. ábra) egy nagy szingulett látható -19,4 ppm kémiai eltolódásnál, és ezzel átlapoló sokkal kisebb intenzitású csúcs -17,9 ppm-nél. Ez arra utal, hogy két típusú rögzített PTA van jelen. Az egyik kölcsönhatásban áll az alumínium-oxid felületének savas pontjaival, a másik pedig nem.

Prado és munkatársai γ -alumínium-oxidon rögzítettek különböző mennyiségű foszforvolfrámsavat [61]. A -13,4 ppm kémiai eltolódású jelet az alumínium-oxid felületén lévő heteropolisavhoz rendelték, míg a -15,5 ppm-nél található jelet az agglomerátumban található PTA-hoz rendelték, mely nincs kölcsönhatásban az alumínium-oxid felületével.

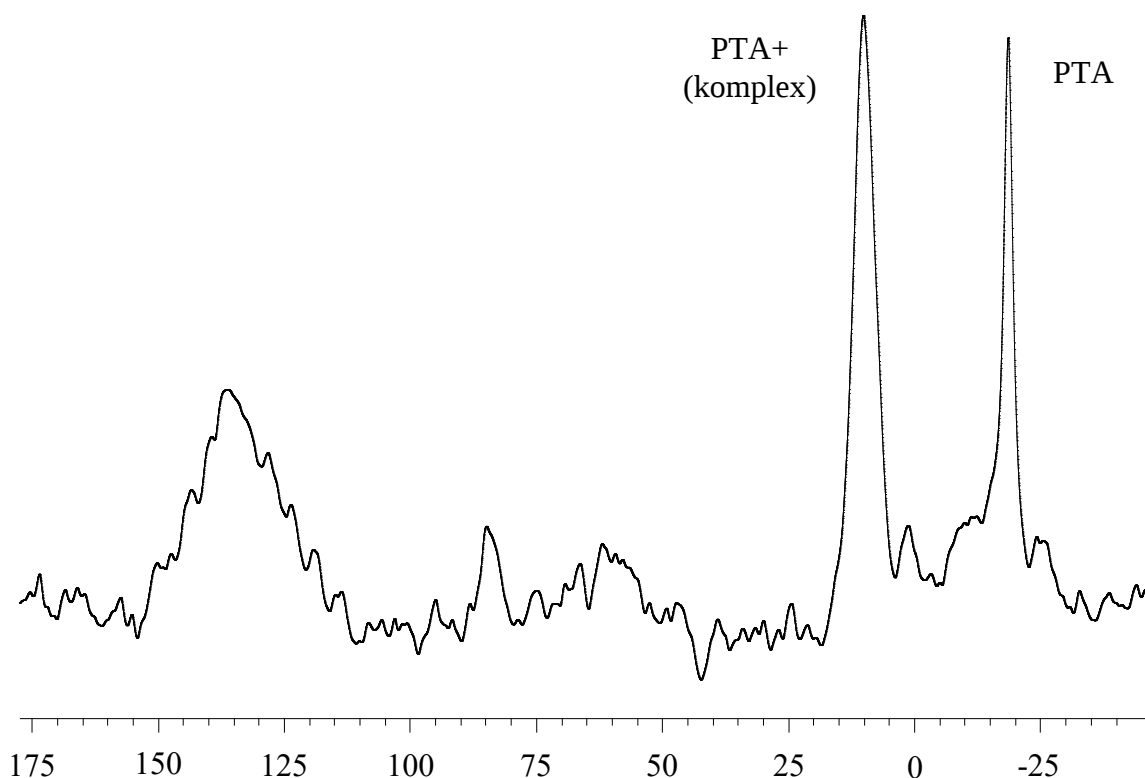
Dias és munkatársai a foszforvolfrámsavat vizsgálták [62]. A PTA-t piridinnel titrálták, majd ^{31}P -MAS-NMR-spektroszkópia segítségével vizsgálták. A spektrumban egy szingulettet találtak -17,5 ppm kémiai eltolódásnál, melyet a deprotonált heteropolisav anionhoz rendeltek.

14. táblázat. ^{31}P -NMR-spektroszkópia eredményei

	Ligandum		PTA		
	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$	
(S)-MonoPhos[63]	148,7				
[Rh(COD)					
((S)-MonoPhos) ₂]BF ₄	130,8	-17,9			
PTA (CDCl ₃)			-15,5		
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA			-18,7	-3,9	
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/[Rh(COD)					
((S)-MonoPhos) ₂]BF ₄	135,9	-12,8	-18,7	-3,2	szabad
			10,1	25,6	megkötött



29. ábra. Az Al₂O₃⁴⁰¹/PTA ^{31}P -MAS-NMR spektruma



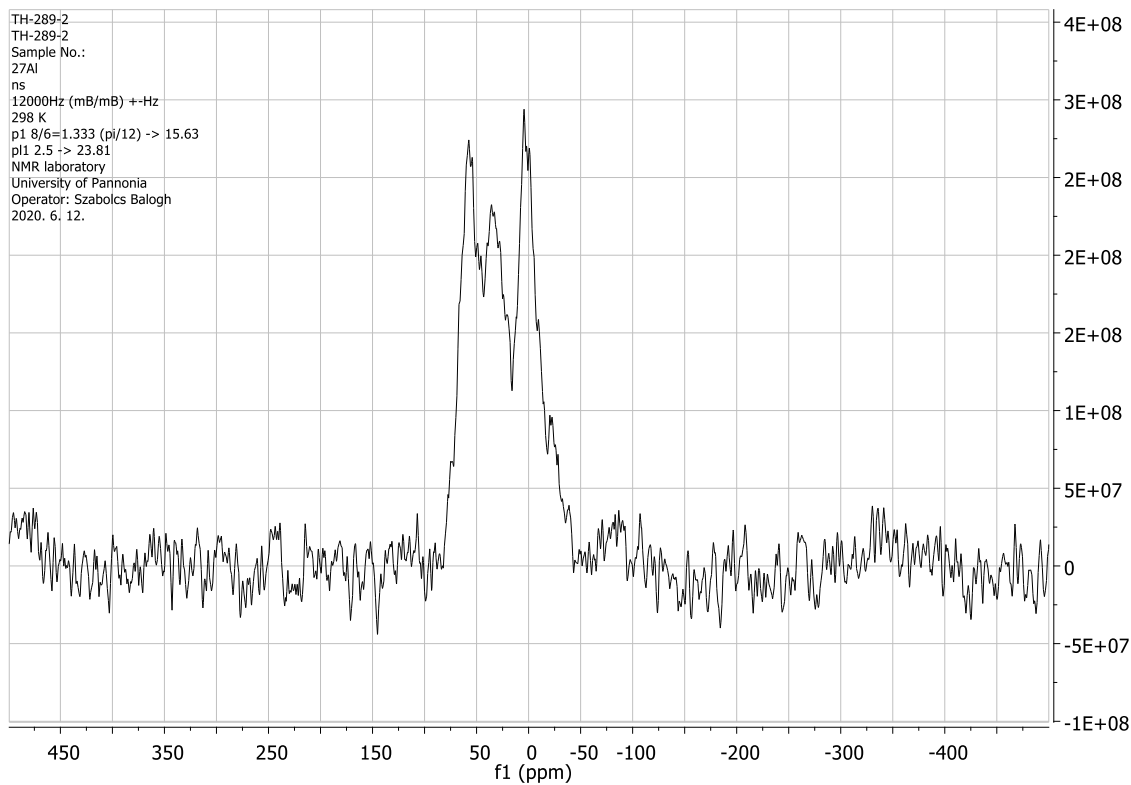
30. ábra. Az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}^{150}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ ^{31}P -MAS-NMR spektruma

Az immobilizált katalizátor ^{31}P -NMR spektruma a 30. ábrán látható. A ligandum koordinálódásakor a foszfor kémiai eltolódása alacsonyabb tartományba tolódik el, ami a komplex rögzítésekor már csak kis mértékben változik 130,8 ppm-ről 135,9 ppm-re. A ligandum jelének mind a szabad, mind a rögzített komplexben is nagy a félértékszélessége. A nagy sávfélérték szélesség miatt nem dublett a jel, amit a foszfor-ródium csatolás miatt várnánk. Az immobilizált katalizátor PTA foszforatomjának jele, amely nem kötött meg komplexet -18,7 ppm kémiai eltolódásnál található meg, ami jól egyezik a $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}^{150}$ hordozón mért -18,7 ppm eltolódással. 10,1 ppm eltolódásnál a PTA jele található, amely megkötötte a katalizátorkomplexet.

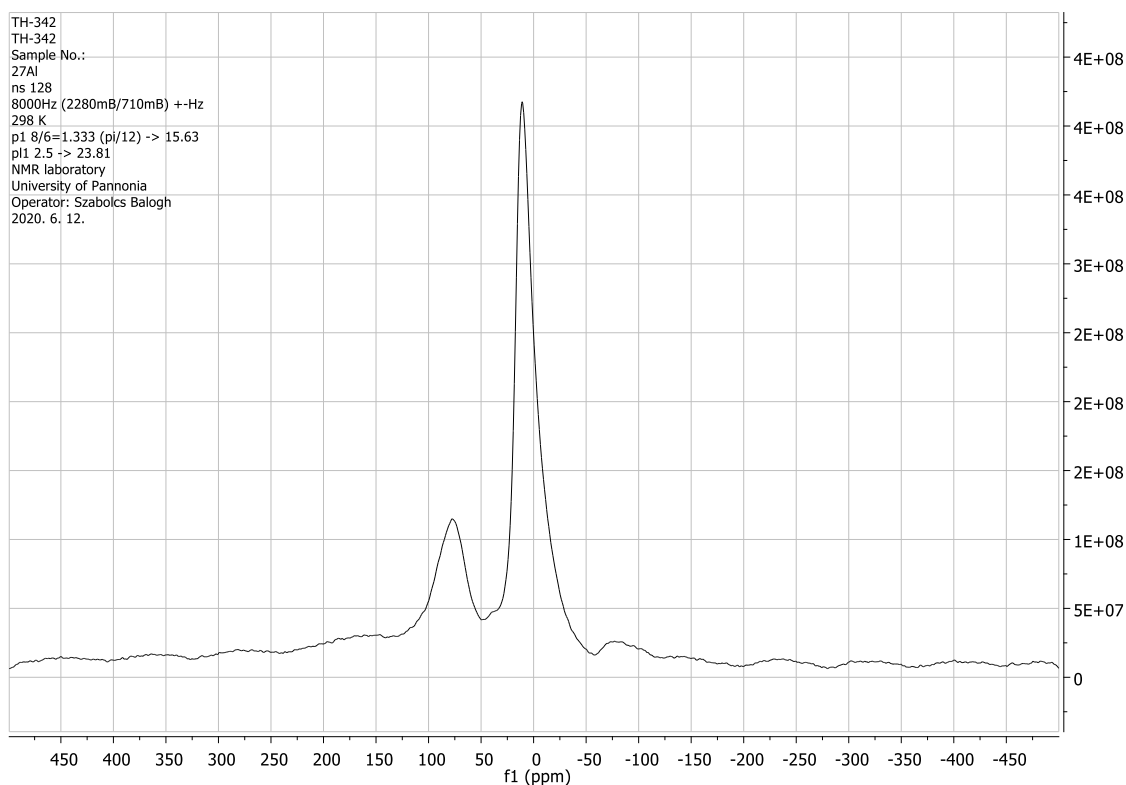
4.2.1.3.2 ^{27}Al -MAS-NMR-spektroszkópiai jellemzés

A mezopórusos alumínium-oxid ^{27}Al -MAS-NMR spektrumán 3 jel látható (31. ábra). ~0 ppm kémiai eltolódású jel a 6-os koordinációjú (AlO_6), a ~35 ppm kémiai eltolódású jel az 5-ös koordinációjú (AlO_5) és a ~60 ppm kémiai eltolódású jel a 4-es koordinációjú (AlO_4) alumínium magokhoz rendelhetőek.

Eredmények és értékelésük

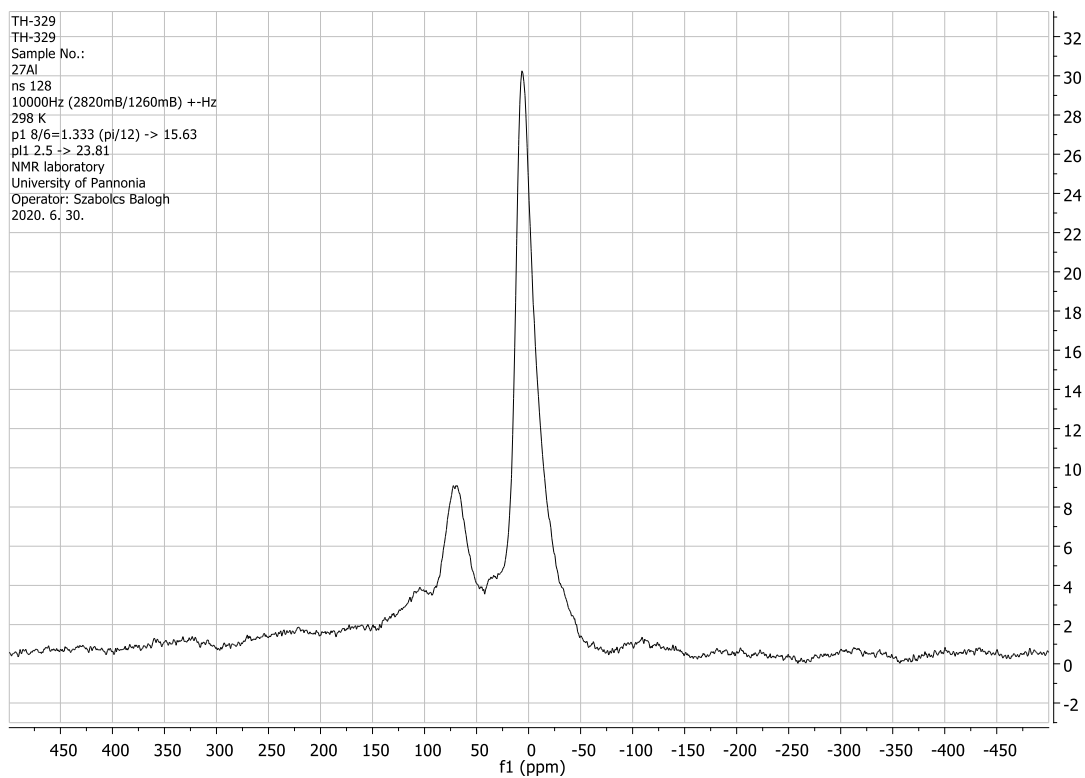


31. ábra. Az Al_2O_3 $^{401} 27\text{Al}$ -MAS-NMR spektruma

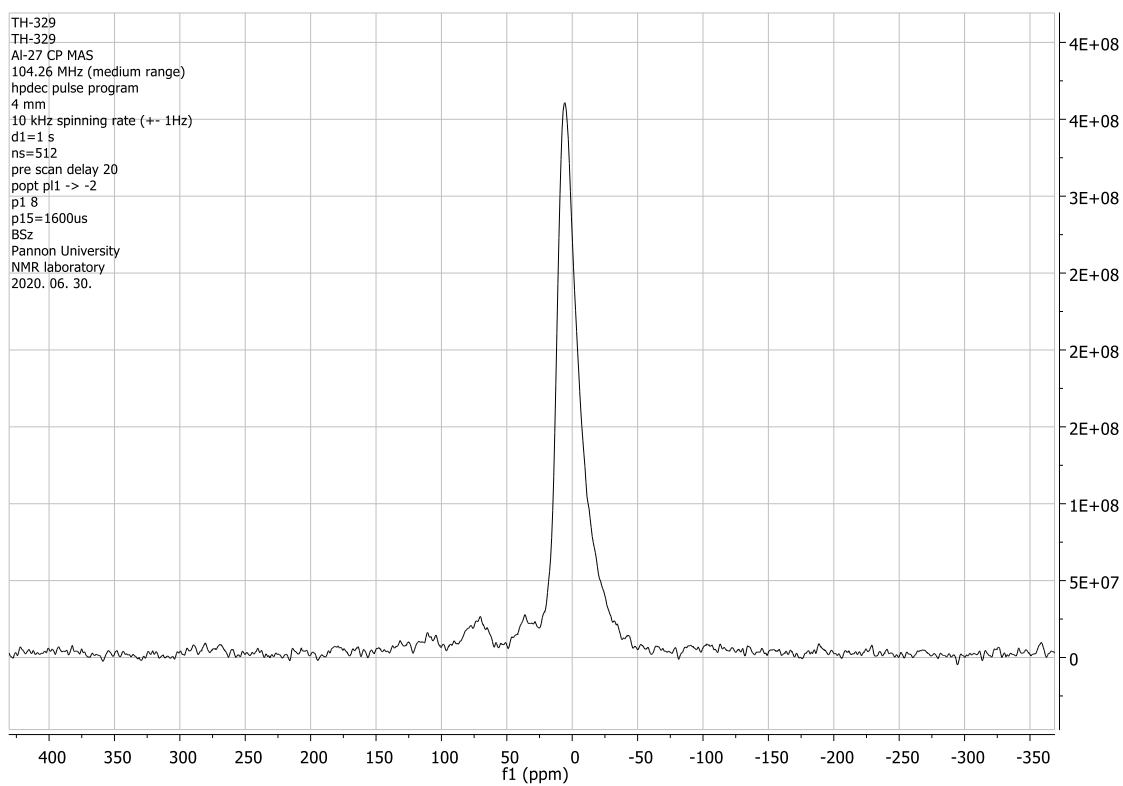


32. ábra. Az Al_2O_3 $^{401}/\text{PTA} 27\text{Al}$ -MAS-NMR spektruma

Eredmények és értékelésük



33. ábra. Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ ^{27}Al -MAS-NMR spektruma



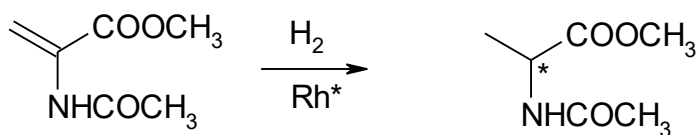
34. ábra. Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ ^{27}Al -CP/MAS-NMR spektruma

A hordozó ^{27}Al -MAS-NMR spektrumát (32. ábra) a mezopórusos alumínium-oxid spektrumával (31. ábra) összehasonlítva látható, hogy az 5-ös koordinációjú (AlO_5) atomok jele eltűnt. A 4-es és a 6-os koordinációjú atomok jele eredetileg közel azonos volt, a PTA megkötése után a 6-os (AlO_6) koordinációjú magok jele sokkal nagyobb, mint a 4-es (AlO_4) koordinációjúaké.

A rögzített katalizátor ^{27}Al -MAS-NMR spektrumát (33. ábra) a hordozó spektrumával (32. ábra) összehasonlítva látható, hogy nincs változás. A CP/MAS-NMR spektrumban (34. ábra) a 4-es koordinációjú magokhoz rendelhető jel eltűnt, míg a 6-os koordinációjú magokhoz tartozó jel megmaradt. Ez azt jelenti, hogy a 4-es koordinációjú Al atomokhoz nem kapcsolódik hidroxilcsoport, vagyis ezen magok nem a felületen, hanem az alumínium-oxid fő tömegében foglalnak helyet.

4.2.2 Enantioszelektív katalitikus hidrogénezés vizsgálata MonophosTM alapú katalizátorokkal

A heterogenizált katalizátorokat α -acetamidoakrilsav-metil-észter (AkMe) aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgáltam (35. ábra).



35. ábra. α -acetamidoakrilsav-metil-észter hidrogénezése

Vizsgáltam a reakciókörülmények hatását a reakció aktivitására és szelektivitására. A vizsgált paraméterek: nyomás, hőmérséklet, a folyadék térfogatárama, a szubsztrátum koncentrációja, és az oldószer. Továbbá vizsgáltam a hordozó morfológiai tulajdonságainak és az ellenionok hatásait a katalitikus jellemzőkre és a katalizátor stabilitására is.

A foszfin-foszfit alapú katalizátorrendszerek esetében a készüléken áthaladt folyadékot inert körülmények között, argonatmoszféra alatt gyűjtöttem, és elvégeztem a szűrési tesztet, amely alapján megállapítottam, hogy nem oldódott le katalitikusan aktív speciesz, nem homogén katalitikus a reakció. A stabilitás vizsgálat esetében látható volt,

hogy 6 óra folyamatos üzem után elkezdett csökkenni a katalitikus aktivitás és a szelektivitás is.

A MonophosTM-alapú katalizátorrendszerek esetében nem csak a szűrési tesztet végeztem el, hanem az argonatmoszféra alatt gyűjtött reakcióelegyet ICP-AES-, és NMR-spektroszkópia segítségével is vizsgáltam.

Minden paraméter vizsgálatához egy-egy CatCartTM-ot használtam fel. Minden kísérlet sor elején azonos körülmények között vettem mintát (15. táblázat). A négy vizsgálat optikai hozamának relatív szórása 1,34%. A konverziók relatív szórása jóval nagyobb. A gázkromatográfiás módszer rendszerpontosságát vizsgálva a konverzió meghatározásának relatív szórása: 0,1% (27. táblázat). A mintákat 5 percig gyűjtöttem (0,5 mL), hogy a pulzáló áramlásból adódó szórás kiátlagolódjon. Ezzel összhangban van, hogy a rögzített katalizátor stabilitásának vizsgálatakor az első 4 óra 5 mintájából mért konverziók relatív szórása 3,36%. Elképzelhető, hogy kisebb lenne a relatív szórás, ha az első mintavétel után 5 percenként vettem volna egy-egy mintát. Ebben az esetben az első és utolsó minta között 20 perc lenne a különbség 4 óra helyett, és így minimalizálható a katalizátor lehetséges dezaktiválásából eredő szórás. Feltehetően nem sikerült CatCartTM-okat megfelelően egységesre tölteni, nagy a betöltött katalizátorok tömege között a különbség az egyes CatCartTM-ok között

15. táblázat. Különböző CatCartTM-okkal azonos körülmények között vett minták összehasonlítása

Vizsgált paraméter	Konverzió [%]	Enantioszelektivitás [%]
Nyomás	82,5	95,8 (R)
Szubsztrátum koncentrációja	96,4	96,9 (R)
Folyadék térfogatárama	75,8	97,8 (R)
Katalizátor stabilitás	86,3	94,9 (R)
Átlag	85,3	96,4
Szórás	8,61	1,27
Relatív Szórás [%]	10,09	1,34

Reakciókörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, oldószer: EtOAc, térfogatáram: 0,1 mL/perc, hőmérséklet: 25 °C, hidrogén nyomás: 1 bar. Nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar. Szubsztrátum: AkMe.

4.2.2.1 Hidrogénezés szakaszos rendszerben

16. táblázat. AkMe aszimmetrikus hidrogénezése szakaszos rendszerben $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorral

Kör	Konverzió [%]	Enantioszelektivitás [%]
1	>99	97,2 (R)
2	>99	97,6 (R)
3	>99	97,9 (R)
4	>99	97,6 (R)
5	>99	97,5 (R)
6	>99	97,6 (R)
7	>99	98,9 (R)
8	>99	98,4 (R)
9	>99	97,7 (R)
10	>99	97,6 (R)

Reakciókörülmények: a szubsztrátum/katalizátor: 200, oldószer: 5 mL EtOAc, hőmérséklet: 25 °C, 1 mmol szubsztrátum, reakcióidő: 30 min, hidrogén nyomás: 5 bar. A termék optikai hozamát és konverzióját GC analízissel határoztam meg.

A mezopórusos hordozón rögzített katalizátor stabilitását szakaszos rendszerben is teszteltem, hogy összehasonlíthassam a szakaszos és a folyamatos rendszert. A 10. körig teljes konverzióval és legalább 97%-os optikai hozammal alakul át az α -acetamidoakrilsav-metil-észter (16. táblázat). Az elért átalakítási szám (TON) 2000.

Az ötödik kör után szűrési tesztet végeztem el, hogy kizárjam a homogén katalízis lehetőségét. A szűrlethez szubsztrátumot adtam, de 2 h reakcióidő alatt nem növekedett a konverzió, miközben a heterogenizált katalizátorral a 6.-10. körben is teljes konverziót tapasztaltam.

4.2.2.2 A nyomás hatása

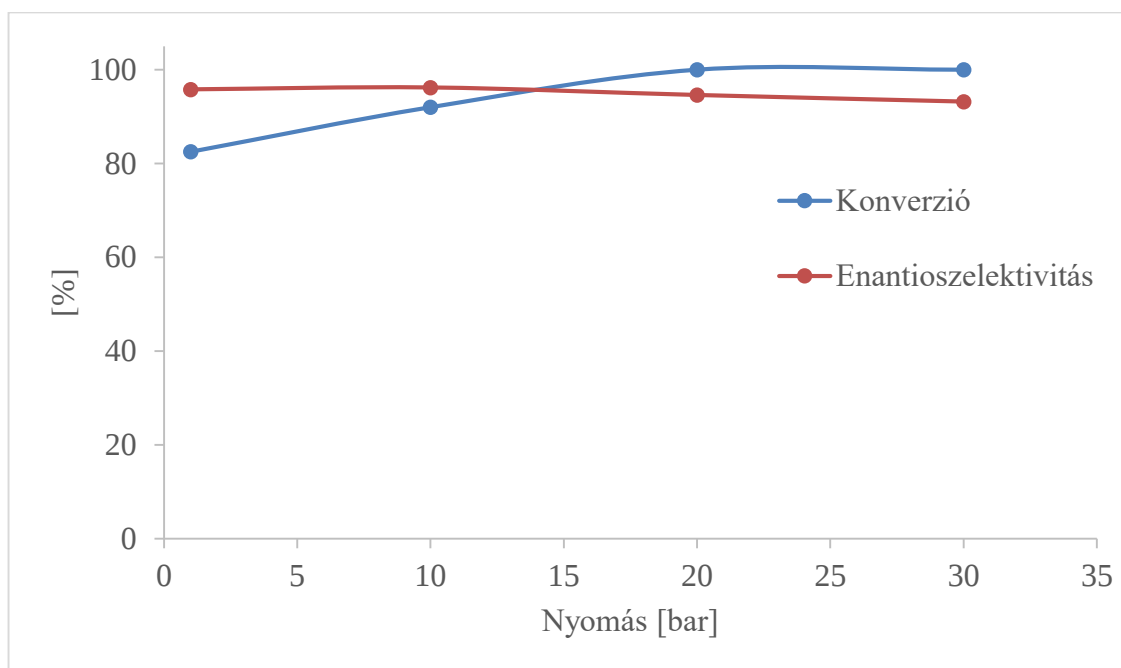
Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorral vizsgáltam a nyomás hatását az optikai hozamra és az aktivitásra. Az eredményeket az 17. táblázatban foglaltam össze. A foszfin-foszfit ligandumokkal módosított rögzített katalizátorok vizsgálatához hasonlóan ebben az esetben is egy CatCartTM-ot használtam a vizsgálathoz.

17. táblázat. A nyomás hatása $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorral

p H_2 [bar]	Konverzió [%]	Enantioszelektivitás [%]
1	82,5	95,8 (R)
10	92,0	96,2 (R)
20	>99	94,6 (R)
30	>99	93,2 (R)

Reakcióköörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, oldószer: EtOAc, térfogatáram: 0,1 mL/perc, hőmérséklet: 25 °C. Nyomásesés a CatCart™ oszlopon 3 bar. Szubsztrátum: AkMe.

A nyomást 1 barról 30 barra növelve az optikai hozam csökkent. A változás mértéke kicsi, tehát a nyomásnak kis hatása van az enantioszelektivitásra (36. ábra). A konverzió nőtt, ami összhangban van a logikusan várható eredménnyel. A hidrogén nyomását növelve nő a hidrogén oxidatív addíciójának sebessége, és így a konverzió. 1 baron „Full H_2 ” módban üzemel a készülék a tartózkodási idő kisebb, mint magasabb nyomáson, „Controlled H_2 ” módban (2.6 fejezet). Egyrészt a nagyobb hidrogénkoncentráció miatti nagyobb reakció sebességnek, másrészt a hosszabb reakcióidőnek köszönhető a nagyobb konverzió.



36. ábra. Az enantioszelektivitás és a konverzió nyomásfüggése

A termodinamikailag stabilabb diasztereomer komplex esetében nagyobb sebességű a hidrogén oxidatív addíciója és emiatt csökken az optikai hozam, ha kismértékben is 96,2%-ról 93,2%-ra. A katalizátorkomplexre nincs komoly hatással a nyomás növelése, ami nagy stabilitást feltételez, hiszen 1 barról 30 barra növelve a nyomást kismértékben változott mindkét paraméter.

A CatCart™ oszlopon 3 bar a nyomásesés, vagyis, ha 10 bar a beállított nyomás, akkor az oszlop belépő oldalán 13 bar a rendszer nyomása, míg a kilépő oldalon a kívánt 10 bar. Atmoszférikus hidrogénezés esetén nincs információ a készülék nyomásviszonyairól, feltehetően 4 bar a hidrogén nyomása az oszlop belépő oldalán.

4.2.2.3 A hőmérséklet hatása

A hőmérséklet hatását az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{Cl}$ és $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorral is vizsgáltam (18. táblázat). A két sorozathoz egy-egy CatCart™-ot használtam.

18. táblázat. A hőmérséklet hatása

Katalizátor	T [°C]	Konv. [%]	Enantioszel. [%]	Átal. frek. [h^{-1}]
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{Cl}$	30	>99	97,6 (R)	$\geq 22,6$
	40	>99	96,9 (R)	$\geq 22,6$
	50	98,8	96,6 (R)	22,3
	60	97,4	94,3 (R)	22,0
$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$	20	85,3	95,1 (R)	19,3
	30	85,5	95,8 (R)	19,3
	40	83,3	96,3 (R)	18,8
	50	77,9	96,1 (R)	17,6
	60	28,0	93,6 (R)	6,3

Reakciókörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, oldószer: EtOAc, térfogatáram: 0,1 mL/perc, hidrogén nyomás: 1 bar. Nyomásesés a CatCart™ oszlopon 3 bar. A termék optikai hozamát és konverzióját GC analízissel határoztam meg. Szubsztrátum: AkMe.

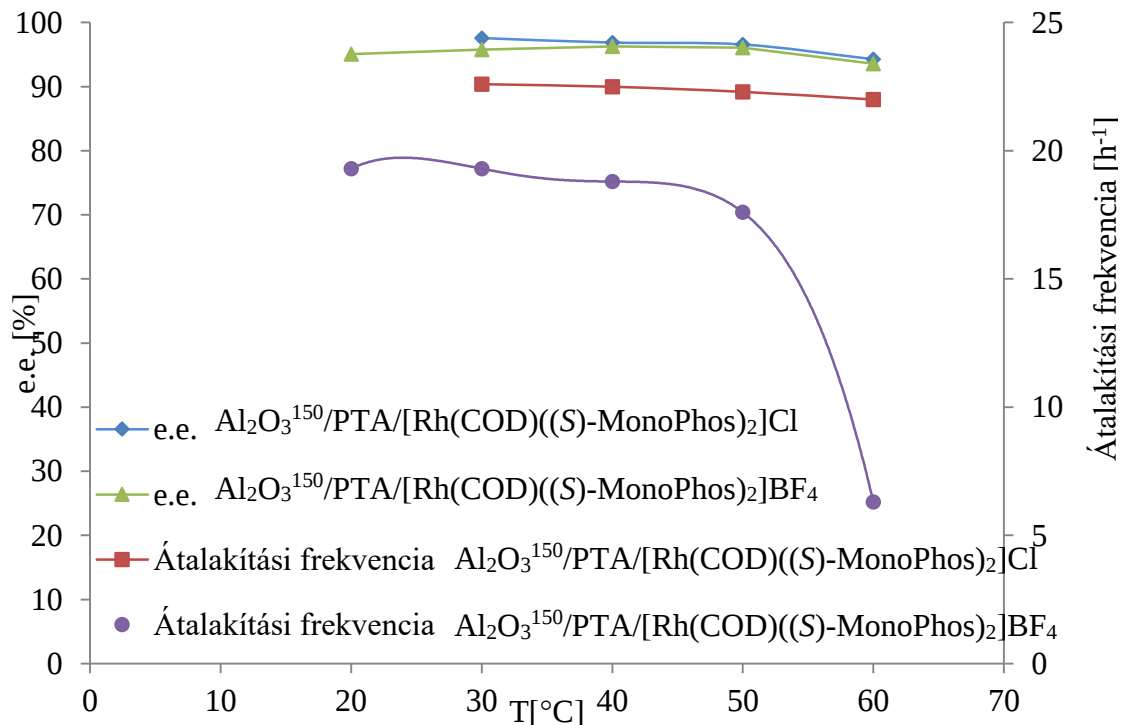
A két katalizátorrendszer konverzióját még azonos hőmérsékleten sem hasonlíthatjuk össze közvetlenül, hiszen más-más a megkötődött katalizátor mennyisége,

azaz a töltetben a katalizátor koncentrációja. A két katalizátorrendszer aktivitását az átalakítási frekvenciák összevetésével hasonlíthatjuk össze (18. táblázat).

Augustine és munkatársai $\text{Rh}(\text{DiPAMP})^+$ különböző ellenionnal alkotott komplexeinek UV spektrumát vizsgálták [64]. Megállapították, hogy BF_4^- anion nem koordinálódik, a Cl^- ellenion azonban közvetlenül kapcsolódik a ródiumhoz. A foszforvolfrámsav elleniont tartalmazó komplex 285 nm-es szingulett elnyelési sávja hasonló az AcO^- ellenionnal készült komplex 285 nm-es elnyelési sávjához. Ez a hasonlóság arra utal, hogy a ródium a foszforvolfrámsav oxigénjéhez kapcsolódik.

Az irodalmi előzmények alapján feltételeztem, hogy ioncsere a katalizátor megkötődésének módja, vagyis az anyalúg Cl^- ionokat tartalmaz. Brandts és munkatársai ICP-AES-spektroszkópia segítségével próbálták ezt igazolni [35], de kudarcot vallottak a kis koncentráció miatt.

A komplex rögzítésekor összegyűjtött szűrlethez AgNO_3 oldatot adagoltam, azt remélve, hogy az AgCl csapadék megjelenésével igazolhatom a feltételezést. Sajnos a Cl^- ionok kis koncentrációja miatt nem volt detektálható a csapadék képződése.



37. ábra. Az enantioszelektivitás és az aktivitás hőmérsékletfüggése

A HCl oldhatósága diklórmétánban 25 °C-on 0,013 mol HCl/ mol CH₂Cl₂ [65]. A bemérés alapján 0,3590 mmol Cl⁻ iont tartalmazott a katalizátor prekursor. Az anyalúg végső térfogata 100 mL volt, vagyis a Cl⁻ ionok koncentrációja: 2,29·10⁻⁴ mol HCl/ mol CH₂Cl₂. Tehát nem a HCl rossz oldhatósága okozta a kis koncentrációt,

Az ellenion hatásának vizsgálatára Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]Cl és Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]BF₄ komplexekkel homogén katalitikus rendszerben is elvégeztem a szubsztrátum hidrogénezését. Cl⁻ ellenion jelenlétében 0% konverziót tapasztaltam, ami összhangban van Ding és munkatársai által tapasztalt eredménnyel [47]. A rögzített katalizátoroknál a Cl⁻ ellenion esetén nagyobb az optikai hozam, és az átalakítási frekvencia is. Ez arra utal, hogy a katalizátor megkötődése ioncsere, hiszen a Cl⁻ ellenion jelenlétében nem tapasztalhatnánk konverziót. Feltehetően az eltérő szelektivitást és aktivitást a két katalizátorrendszer kismértékben eltérő morfológiája okozza.

Az Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]Cl katalizátorral minden hőmérsékleten kicsit nagyobb enantioszelektivitást tapasztaltam, mint a BF₄⁻ katalizátorrendszerrel. A hőmérséklet emelkedés hatására csak kis mértékben csökkent az optikai hozam 97,6%-ról 94,3%-ra (37. ábra), valamint az átalakítási frekvencia 22,6 h⁻¹-ről 22,0 h⁻¹-ra (37. ábra).

Az Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]BF₄ katalizátorral a hőmérséklet hatására alig változott az enantioszelektivitás 96,3% és 93,6% között. Az átalakítási frekvenciából látszik, hogy a hőmérsékletet 50 °C-ról 60 °C-ra emelve a katalitikus aktivitás 17,6 h⁻¹-ről 6,3 h⁻¹-re csökkent (37. ábra), miközben a szelektivitás nem változott jelentősen. A reakcióelegyet inert körülmények között, argonatmoszféra alatt, gyűjtöttem.

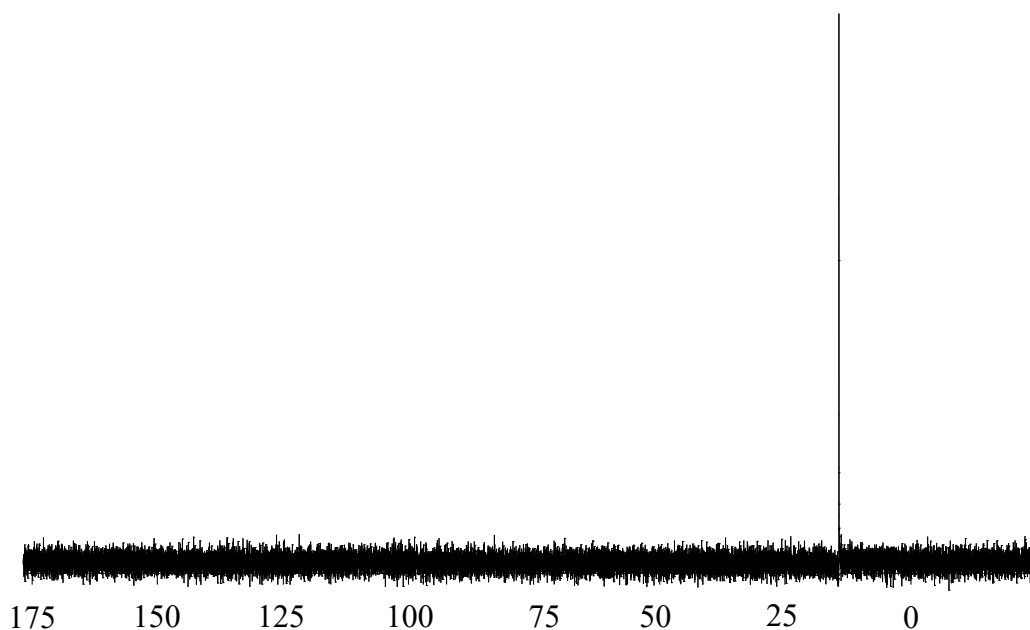
Az egyik lehetséges magyarázat, hogy leoldódott a komplex a hordozóról, ennek tisztázására a mintát ICP-AES-spektroszkópia segítségével vizsgáltam.

19. táblázat A leoldódott Rh és P koncentrációja a reakcióelegyben

Oldószer	Rh	P	Rh	P/Rh	Rh	P	S/Rh
	μg	μg	%	mólarány	μg/mL	μg/mL	mólarány
EtOAc	2,7	295,4	0,2	18,0	0,1	10,9	51,5

A reakcióelegy térfogata: 27 mL.

Az ICP-AES vizsgálat eredményeiből látszik (19. táblázat), hogy a ródium leoldódása az etil-acetátos közegben 0,2%, tehát nem a komplex leoldódása okozta a közel 70%-os aktivitás csökkenést. A katalizátormódosító ligandum disszociációjával kialakulhatnak olyan komplexek, amelyek egy vagy egy MonoPhosTM ligandumot sem tartalmaznak. Ez magyarázhatja a foszfor nagy koncentrációját, és a tapasztalt konverzió csökkenést. Ennek tisztázására a mintát ³¹P{¹H}-, és ¹H-NMR-spektroszkópia segítségével is vizsgáltam.



38. ábra. A reakcióelegy ³¹P{¹H}-NMR spektruma (CDCl₃, 300 MHz)

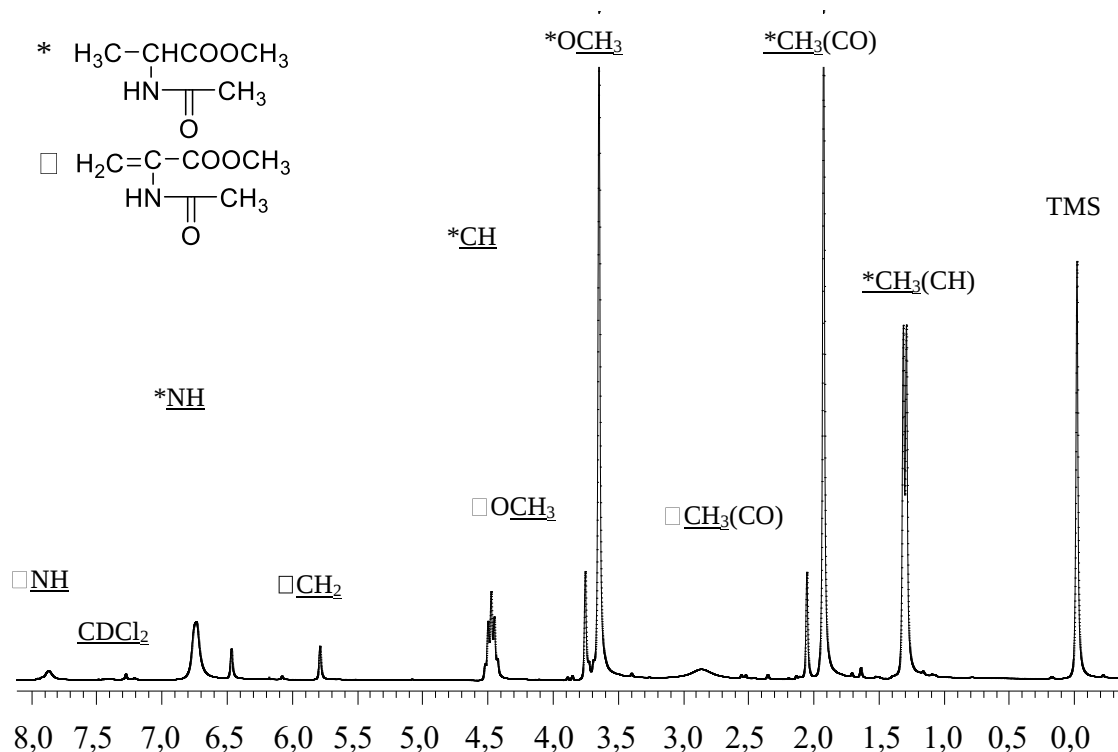
A reakcióelegy ³¹P{¹H}-NMR spektrumában egy szingulett jelenik meg a foszforvolfrámsavra jellemző kémiai eltolódásnál (14,1 ppm; 38. ábra).

A ¹H-NMR spektrumban (39. ábra) 2,75 ppm kémiai eltolódásnál hiányzik a MonoPhosTM metilcsoportjainak szingulettje, tehát sem a komplex nem oldódott le, sem a katalizátormódosító ligandum nem disszociált a komplexből. A BINOL-váz protonjainak multiplettje irodalmi adatok alapján 7,25 ppm és 8,00 ppm között várható.

A spektrumot megvizsgálva láthatjuk a szubsztrátum és a termék összes jelét. Jól láthatóak a különböző telített szénatomokhoz kapcsolódó protonok, mellettük a telítetlen párjukkal, hiszen a konverzió nem volt 100%.

Bár a ³¹P{¹H}- és ¹H-NMR spektrumok alapján a reakcióelegy nem tartalmazott szabad ligandumot, de nem zárható ki a lehetőség, hogy a MonoPhosTM ligandum disszociált a komplexből, de megkötődött a hordozó felületén. Ekkor gyakorlatilag

ugyanazok a folyamatok játszódnak le, mint normál fázisú kromatográfia esetén, hiszen alumínium-oxid az állófázis, és a folyamatosan áramló reakcióelegy oldószere, az etil-acetát, egy gyenge eluens.

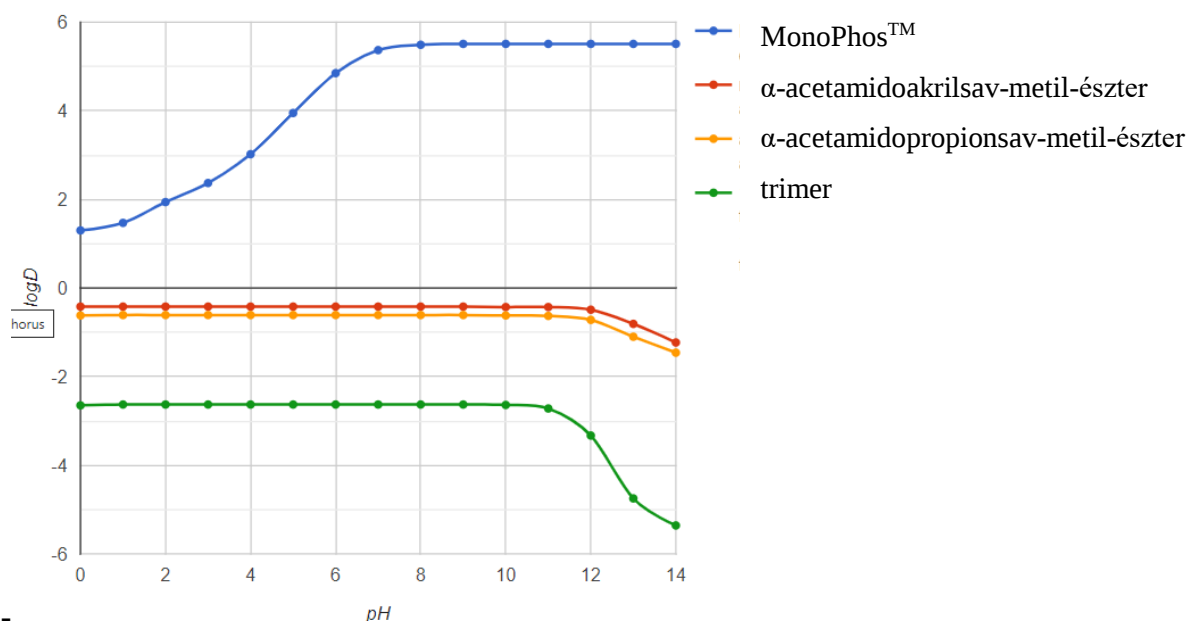


39. ábra. A reakcióelegy ^1H -NMR spektruma (CDCl_3 , 300 MHz)

A lipofilitás a vegyületek apoláris (lipofil) környezethez való affinitását jellemzi. A lipofilitás jellemzésére leggyakrabban az oktanol/víz látszólagos megoszlási hányadost ($\log D$), vagyis a disztribúciós koefficiens logaritmusát használjuk. Folyadékkromatográfiai módszerek fejlesztésében felhasználják a $\log D$ görbét a pH függvényében [66]. Különböző szoftverek (Chemaxon, ACD/LogD) a molekulák szerkezetéből becslik a $\log D$ értékét a pH függvényében. A Chemaxon segítségével becsültem a MonoPhosTM, a szubsztrátum, a hidrogénezett termék, és a polimerizáció során keletkező trimer $\log D$ értékét a pH függvényében (40. ábra).

A semleges ligandum $\log D$ értéke $\sim 5,5$. Savas körülmények között elkezdi csökkenni a $\log D$ értéke hiszen nő a kationos formák aránya. A becsült legkisebb $\log D$ érték $\sim 1,4$, vagyis a MonoPhosTM még kationként is jobban oldódik oktanolban, mint vízben. Azt sem szabad elfelejteni, hogy az etil-acetát képes stabilizálni a pozitív töltésű részecskéket nemkötő elektrópár donorként. Mindezekon túl a ligandumnak versenyeznie kell a kötőhelyekért a szubsztrátummal és a hidrogénezett termékkel.

amelyeknek jóval nagyobb a koncentrációja és az affinitása, hogy megkötődjenek (logD értékek: $\sim -0,7$ és $\sim -0,8$).



40. ábra. A különböző vegyületek LogD értéke a pH függvényében

Feringa és munkatársai 59%-os hozammal előállították a MonoPhos™ analógját, melyben a nitrogénhez a két metilcsoport helyett két etilcsoport kapcsolódik [67]. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztították, az állófázis szilika, az eluens hexán/diklórometán elegy. de Vries és munkatársai pedig a H₈-MonoPhos™-t állították elő 56%-os hozammal [63]. A nyersterméket ebben az esetben is oszlopkromatográfiával tisztították, az állófázis alumínium-oxid, az eluens diklórometán. Az eluensek erősségét az ε° -val jellemzik. A két eluens esetében, amit a MonoPhos™-származékok oszlopkromatografálása során használtak $\varepsilon^\circ_{\text{hexán}}$: 0,00; $\varepsilon^\circ_{\text{diklórometán}}$: 0,30 [68]. Az általam alkalmazott oldószeré $\varepsilon^\circ_{\text{etil-acetát}}$: 0,48, vagyis ez erősebb eluens, mint az előző kettő, ráadásul a másik két eluensstől eltérően versenyzik a szabad ligandummal a kötőhelyekért. Mindezek alapján nem valószínű, hogy a MonoPhos™ disszociált volna a rögzített komplexből, majd az alumínium-oxid felületén kötődött volna meg.

Brandts és kutatócsoportja nagyobb szubsztrátum koncentráció esetén tapasztalták az immobilizált katalizátoruk dezaktiválódását [35]. Az enantioszelektivitás nem változott, a Rh és W leoldódásának mértéke a detektálási határ alatt volt. Ezen

eredmények alapján feltételezték, hogy a szubsztrátum szennyezése okozza a dezaktiválást.

Hölderich és munkatársai feltételezése szerint a szubsztrátumból képződő polimer okozta a rögzített katalizátoraik dezaktiválódását [21, 22]. A feltételezésüket nem tudták igazolni spektroszkópai módszerekkel. A szubsztrátum polimerizációs mellékreakciója megmagyarázhatja a jelentős aktivitás-csökkenést 60 °C-on. A keletkező poliakrilát-származék eltorlaszolja a pórusokat és így a katalizátor jelenős része elérhetetlenné válik a szubsztrátum számára. A katalizátorágyon mérhető nyomásesésnek meg kell nőnie, ha jelentős mennyiségű polimer gyűlik fel a szemcsék között illetve a CatCart™ kilépő oldali frittjén. Sajnos a „Full H₂” módban a készülék nem jelzi ki a CatCart™ előtti rendszernyomást.

A belépő reakcióelegyben a szubsztrátum koncentrációját és a mintában a szubsztrátum, valamint a termék koncentrációját gázkromatográfiás módszerrel meghatározva az anyagmérlegből láthatnánk, ha jelentős mértékű lenne a lejátszódó polimerizációs mellékreakció. Ennek a módszernek a korlátait a gázkromatográfiás módszer pontossága határozza meg.

Másik lehetőség, ha a katalizátor dezaktiválódása után tiszta oldószerrel átmoszuk a CatCart™-ot, kis térfogatárammal, majd tömegállandóságig szárítva a CatCart™ tömegnövekedése utalhat képződött polimer mennyiségére. Morfológiai vizsgálattal meghatározható a minta fajlagos felületét. Ha a keletkezett polimer eltorlaszolja a pórusokat és ez okozza a katalizátor dezaktiválódását, akkor jelentősen le kell csökkennie a fajlagos felületnek.

Yang és munkatársai az FDU-12 szilika hordozón rögzített katalizátor esetében megállapították, hogy a felület 244 m²/g-ról 8 m²/g-ra csökkent. Nem kerestek összefüggést a katalitikus aktivitás és a fajlagos felület drasztikus csökkenése között, valamint a jelentős felület csökkenés okait sem vizsgálták.

A keletkezett polimer mérettartományát méretkizárásos kromatográfia segítségével is lehetne igazolni.

4.2.2.4 A szubsztrátum koncentrációjának hatása

A szubsztrátum koncentrációját rendkívül széles határok között változtattam. A koncentrációt 0,05 M-tól az oldhatósági határig, a 3 M-os elegyig növeltem (20. táblázat). Ezen mérési sorozathoz is egy CatCart™-ot használtam fel.

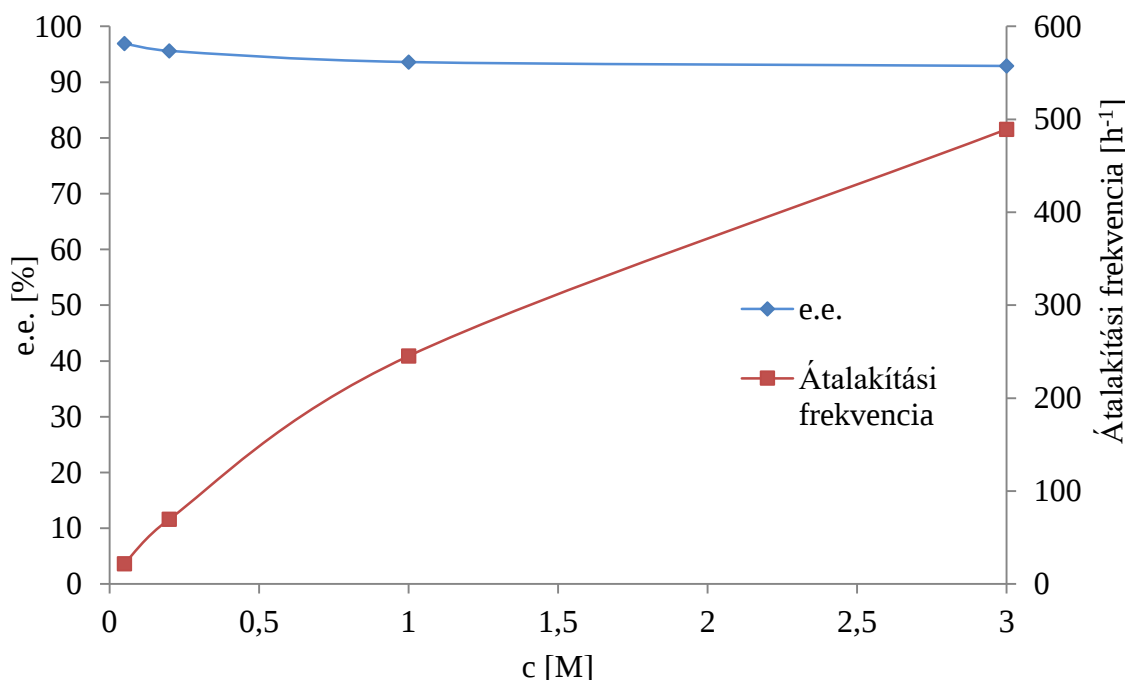
Eredmények és értékelésük

A szubsztrátum koncentrációjának növelése hatására a szelektivitás kis mértékben 96,9%-ról 92,9%-ra (41. ábra), míg a konverzió nagymértékben csökkent (20. táblázat). A konverzió csökkenése összhangban van a logikusan várható eredménnyel. Miközben a konverzió jelentős mértékben csökkent, az átalakítási frekvencia 21,8 h⁻¹-ről 489,4 h⁻¹-re nőtt (41. ábra) az Al₂O₃¹⁵⁰/PTA/[Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]BF₄ katalizátor-komplexnél. Az eredmények alapján még tovább lehetne terhelni a rendszert, azonban az oldhatósági határ miatt már nem növelhettem tovább a szubsztrátum koncentrációját. Itt érdemes megjegyezni, hogy a szubsztrátum koncentrációjának növelése növelheti a leoldódást, hiszen nő az oldat polaritása.

20. táblázat. A koncentráció hatása

Katalizátor	c [mol/dm ³]	Konv. [%]	Enantioszel. [%]	Átal. frek. [h ⁻¹]
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/[Rh(COD)((S)-MonoPhos) ₂]BF ₄	0,05	96,4	96,9 (R)	21,8
	0,2	77,1	95,6 (R)	69,7
	1	54,2	93,6 (R)	245,3
	3	36,1	92,9 (R)	489,4

Reakciókörülmények: hőmérséklet: 25 °C, oldószer: EtOAc, térfogatáram: 0,1 mL/perc, hidrogén nyomás: 1 bar. Nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar. Szubsztrátum: AkMe.



41. ábra. A koncentráció hatása az enantioszelektivitásra és az aktivitásra

A jelenség magyarázata az, hogy a CatCart™-ban a S/Rh arány alacsony. A szubsztrátum-koncentráció növelésével egyre jobban terheljük a katalizátorrendszert, az átalakítási frekvencia az oldhatósági határon éri el a maximumot.

A szelektivitás csekély változása és az átalakítási frekvencia jelentős növekedése alapján a két enantiomer képződési sebességének aránya alig változik, de a katalizátor aktivitása, tehát a reakció bruttó sebessége nagy mértékben megnő. Ismeretes, hogy a dién hidrogéneződését az oldószer-, majd a szubsztrátum-komplex képződése követi. A nagy feleslegben jelenlévő szubsztrátum esetén az egyensúly könnyebben tolódik el a szubsztrátum-komplex irányába, ezáltal gyorsítva a hidrogénezési reakció sebességét.

4.2.2.5 A folyadék térfogatáramának hatása

A folyadék térfogatáramának hatását 0,1 és 0,4 mL/perc között vizsgáltam. A HPLC pumpán beállítható legkisebb áramlási sebesség 0,1 mL/perc, és 0,4 mL/perc folyadékáramlás mellett kicsi a konverzió, ezért nincs értelme tovább növelni a térfogatáramot.

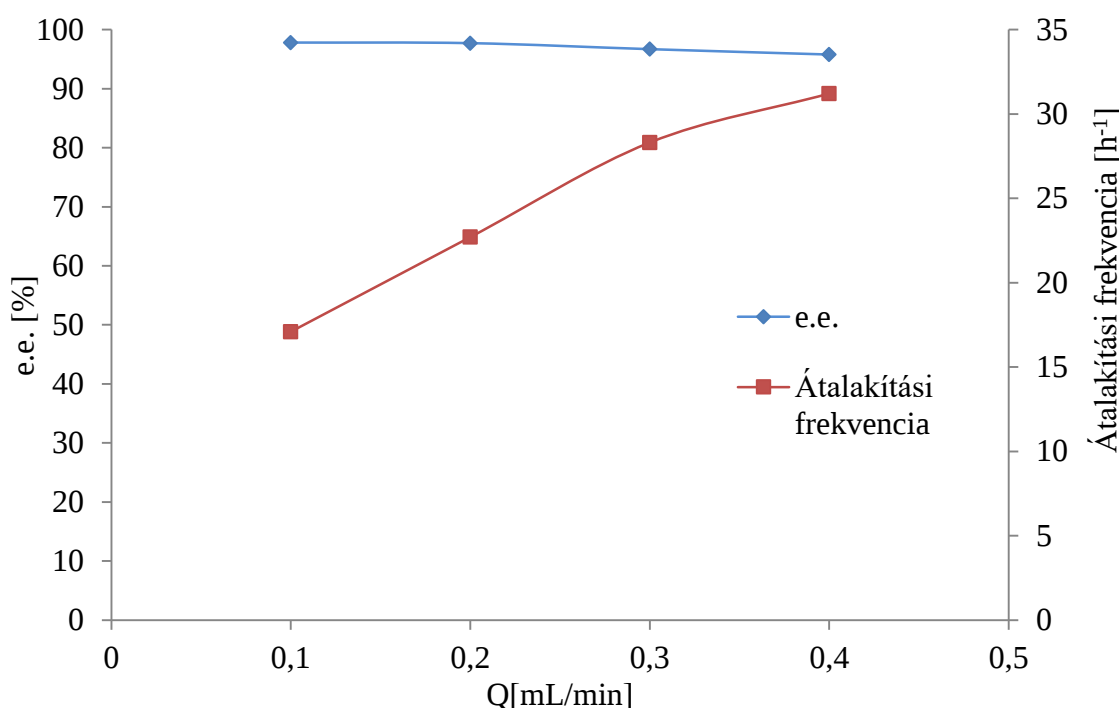
21. táblázat. A térfogatáram hatása

Katalizátor	Q [mL/min]	Konv. [%]	Enantioszel. [%]	Átal. frek. [h ⁻¹]
Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰ /PTA/[Rh(COD)((S)- MonoPhos) ₂]BF ₄	0,1	75,8	97,8 (R)	17,1
	0,2	50,3	97,7 (R)	22,7
	0,3	41,7	96,7 (R)	28,3
	0,4	34,5	95,8 (R)	31,2

Reakciókörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, oldószer: EtOAc, hőmérséklet: 25 °C, hidrogén nyomás: 1 bar. Nyomáskeresés a CatCart oszlopon 3 bar. Szubsztrátum: AkMe.

Az eredményeket a 21. táblázatban foglaltam össze. Ezen mérési sorozathoz is egy CatCart™-ot használtam fel. Bár a folyadék térfogatáramának növelésével a tartózkodási idő csökken, és ennek megfelelően a konverzió is, azonban a katalizátor nedvesítése, illetve a gáz-folyadék komponensátadás is javul, ebből következően az átalakítási szám 17,1 h⁻¹-ről 31,2 h⁻¹-re nőtt (42. ábra), miközben az optikai hozam 7,8%-ról 95,8%-ra csökkent.

Az enantioszelektivitás nem változhat a reakcióidő függvényében, hiszen akkor kinetikai rezolválás játszódna le. Elképzelhető, hogy a gyors reakció miatt gyorsabban fogy a hidrogén, gyorsabban csökken a koncentrációja, mint az oszlop hossza mentén csökkenő nyomású gázfázissal egyensúlyt tartó csökkenő koncentráció. A halperni mechanizmusnak megfelelően az oszlop hossza mentén csökkenő hidrogén koncentráció miatt az oszlop hossza mentén, vagyis a konverzió előrehaladtával nő a termék optikai hozama.



42. ábra. A folyadék térfogatáramának hatása az enantioszelektivitásra és az aktivitásra

Felmerül a kérdés, hogy ha 0,1 mL/perc áramlás, 0,2 M koncentráció mellett 77% a konverzió, akkor az áramlási sebességet a négyszeresére, 0,4 mL/percre emelve 0,05 M koncentráció mellett miért csökken 34%-ra a konverzió? Mindkét esetben adott idő alatt azonos mennyiségű szubsztrátum áramlik át a katalizátoron.

Nem szabad elfelejteni, hogy egyrészt a szubsztrátum koncentrációjának növelésével nő a szubsztrátum komplex kialakulásának sebessége. Másrészt a katalizátor pórusaiban diffúzióval történik a szubsztrátum transzportja, amelynek hajtóereje a koncentráció-különbség. A szubsztrátum koncentrációjának növelésével meredekebbé válhat a koncentrációgradiens, vagyis gyorsabb lehet a komponens transzport. A két pozitív hatás eredőjeként jelentősen nő a katalitikus aktivitás.

Eredmények és értékelésük

A folyadék térfogatáramát növelve javul a katalizátor nedvesítésének hatásfoka, a gáz-folyadék és a folyadék-szilárd komponensátadás. A másik folyamat, hogy csökken a tartózkodási idő, aminek logikusan várható eredménye a csökkenő konverzió. A két ellentétes hatás eredménye, hogy bár csökken a konverzió, de kismértékben nő a katalitikus aktivitás.

A térfogatáram hatásának vizsgálata során argonatmoszféra alatt gyűjtöttem a reakcióelegyet (~22,5mL). ICP-AES-spektroszkópia segítségével meghatároztam a leoldódott foszfor és ródium mennyiségét. (22. táblázat). Azt várnánk, hogy egyrészt magasabb hőmérsékleten, másrészt nagyobb átfolyt folyadék térfogat esetében lesz nagyobb a leoldódott ródium mennyisége. Mindezek ellenére a hőmérséklet hatásának vizsgálatakor az átfolyt 25 mL oldat a rögzített Rh 0,2%-át oldotta le, a folyadék térfogatáramát vizsgálva 22,5 mL oldat a rögzített Rh 0,3%-át oldotta le. Feltehetően a folyadék térfogatáramának növelésével a katalizátor jobb nedvesítése okozta a nagyobb leoldódást.

22. táblázat. A térfogatáram hatásának vizsgálatakor leoldódott foszfor és ródium mennyisége

Oldószer	Rh μg	P μg	Rh %	P/Rh mólarány	Rh μg/mL	P μg/mL	S/Rh mólarány
EtOAc	6,6	168,5	0,3	84,6	0,3	7,5	17,5

A reakcióelegy térfogata: 22,5 mL.

Bár a térfogatáram növelésével nőtt a katalitikus aktivitás, nem zárhatjuk ki a katalizátordezaktiválódását. Ennek meghatározásához a mérési sorozat végén az első mérési ponttal azonos körülmények között kellett volna egy mintát venni.

A készüléken átfolyt szubsztrátum és a leoldódott ródium mólaránya 17540. Felmerül a kérdés, hogy a leoldódott komplex homogén katalizátorként viselkedik-e. Ennek vizsgálatához az összegyűjtött mintát 10 bar hidrogénnyomáson 2 órán keresztül kevertettem autoklávban. Így nagyobb hidrogénnyomáson (10 bar az 1-4 bar helyett) és hosszabb reakcióidővel (tartózkodási idő a CatCartTM-ban <2min, de 40 perc míg a folyadék átfolyik a teljes készüléken 0,1 mL/min térfogatáram mellett). A reakcióelegy összetételét gázkromatográfiás elemzéssel határoztam meg. Az elegy összetétele nem

változott, tehát nem homogén katalízis játszódik le az H-CubeTM reaktorban, hanem a katalitikusan aktív rendszert az immobilizált komplex alkotja.

4.2.2.6 Az oldószer hatása

$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorral vizsgáltam a reakció oldószerfüggését különböző hőmérsékleten (23. táblázat). A két sorozathoz egy-egy CatCartTM-ot használtam.

Etil-alkoholban minden hőmérsékleten teljes konverziót tapasztaltam, míg etil-acetátban 85,5% a legjobb átalakulási arány.

Etanolban kisebb a hidrogén oldhatósága, mint etil-acetátban (3. táblázat), és a dinamikus viszkozitása nagyobb, vagyis a diffúzió sebessége kisebb (4. táblázat), ezekből következően rosszabb a komponenstranszport etanolban, mint etil-acetátban. Ezek alapján etil-acetátban nagyobb konverziót várnánk.

23. táblázat. Az oldószer hatása

Oldószer	T [°C]	Konv. [%]	Enantioszel. [%]
Etil-alkohol	20	>99	91,6 (R)
	30	>99	89,6 (R)
	40	>99	87,5 (R)
	50	>99	82,5 (R)
	60	>99	65,3 (R)
Etil-acetát	20	85,3	95,1 (R)
	30	85,5	95,8 (R)
	40	83,3	96,3 (R)
	50	77,9	96,1 (R)
	60	28,0	93,6 (R)

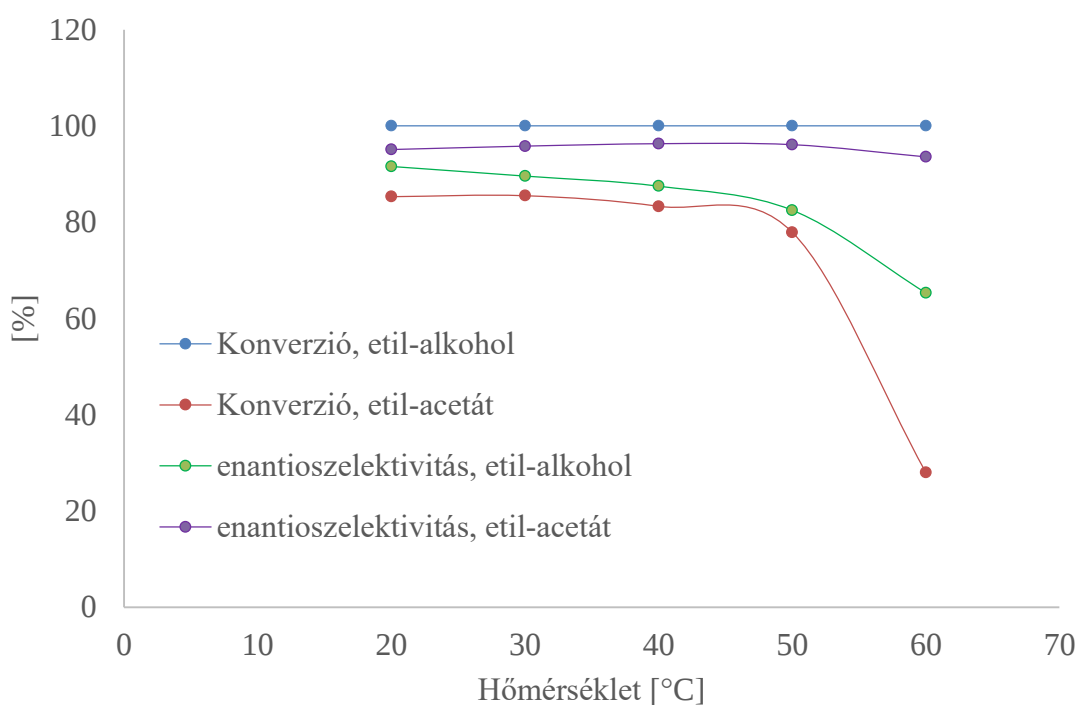
Reakciókörülmények: a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, térfogatáram: 0,1 mL/perc, hidrogén nyomás: 1 bar. Nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar. A termék optikai hozamát és konverzióját GC analízissel határoztam meg. Szubsztrátum: AkMe.

Az oldószerek eltérő polaritásának hatása van a katalitikus aktivitásra [69]. Az aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban nem használnak erős donor oldószereket, hiszen olyan erősen koordinálnának a központi fématomhoz, hogy megakadályoznák a szubsztrátum további reakcióját. A legnagyobb aktivitást etanolban és metanolban

tapasztalták, ezeket követte a tetrahidrofurán, majd a nem koordinálódó diklórmétán és toluol. Ez arra utal, hogy a gyenge koordináció segít stabilizálni a katalitikus ciklus reaktív közttermékeit, különben a legnagyobb aktivitást a nem koordinálódó diklórmétánban és toluolban tapasztalnák.

A katalitikus ciklus sebességmeghatározó lépése általában az utolsó lépés, a termék reduktív eliminációja. Az etanol donor száma 21,0, míg az etil-acetáté 17,1 [70]. Feltehetően az etanol az erősebb koordinációja és a kisebb szterikus igénye miatt jobban stabilizálja a katalitikus ciklus reaktív közti termékét, így növelve a reakció sebességét.

Etil-acetátban a konverzió 50 °C-on kezd el csökkenni, míg az enantioszelektivitás 60 °C-on. Etanolban minden hőmérsékleten teljes konverziót értem el, azonban az enantioszelektivitás folyamatosan csökken és a csökkenés mértéke 50 és 60 °C-on már jelentős. Elképzelhető, hogy a ligandum disszociált a komplexből, vagy a ligandum bomlott. A foszforamiditek ellenállóak az oxidációval szemben, azonban a P-N kötés könnyen hasad protikus oldószerek hatására [71]. A MonoPhosTM stabil metanolban [63] és a hidrolízissel szemben is.



43. ábra. Az enantioszelektivitás és konverzió a hőmérséklet függvényében különböző oldószerekben

Az összegyűjtött reakcióelegyeket ICP-AES-spektroszkópia segítségével vizsgáltam és így meghatároztam a leoldódott P és Rh mennyiségét (24. táblázat). A leoldódott a P/Rh molarány etil-alkoholban és etil-acetátban rendre 18,0, illetve 8,4.

24. táblázat. ICP-AES eredmények

Oldószer	Rh μg	P μg	Rh %	P/Rh molarány	Rh μg/mL	P μg/mL
EtOAc	2,7	295,4	0,2	18,0	0,1	10,9
EtOH	38,9	150,1	2,4	8,4	1,4	5,6

A reakcióelegyek térfogata 27 mL.

A megkötött ródium 2,4 %-a oldódott le etanolban, szemben az etil-acetáttal, ahol ez az érték 0,2%. Az eredmény összhangban van Sheldon és kutatócsoportja megfigyelésével [41]. Az etil-acetát képes stabilizálni a pozitív töltésű részecskéket nemkötő elektronpár donorként, és a dipólusmomentuma miatt (1,78 D). A negatív töltésű részecskéket stabilizálására azonban már ez az oldószer nem képes. Az etanol mind a kationokat, mind az anionokat képes stabilizálni, ami megmagyarázza a ródium nagymértékű leoldódását.

A 4.2.2.3 fejezetben a $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-, és a ^1H -NMR-spektroszkópia eredményei alapján nem a ligandum disszociációja okozza a katalitikus aktivitás csökkenését, ráadásul a csökkenés nagyobb mértékű, mint amit a rögzített ródium 0,2%-ának leoldódásából várnánk. Feltehetően mellékreakcióban keletkező polimer eltorlaszolja a pórusokat és emiatt csökken a katalitikus aktivitás. Etanolban a nagyobb mértékű leoldódás ellenére végig teljes konverziót tapasztaltam. A polimer oldhatósága etanolban 87,3 g / 100 g oldószer [72], továbbá oldható dimetilformamidban, vízben, alkoholokban és kloroformban. Duzzad acetonban és dioxánban, de oldhatatlan éterben, benzolban és szén-tetrakloridban. Ezzel összhangban van, hogy a polimerizációs mellékreakcióban keletkező trimer logD értéke (~-2,4) kisebb, mint a szubsztrátumé, vagy a hidrogénezett terméké (40. ábra).

Ivanov és kutatócsoportja 4 vagy 20% kálium-peroxo-diszulfátot tartalmazó vízben végezte az α -acetamidoakrilsav-metil-észter polimerizációját, melyben a $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ oxidálószer. Englund és munkatársai benzolban reflux hőmérsékleten végezték a polimerizációt, dibenzoil-peroxidot alkalmaztak iniciátorként [73]. Ha gyökös mechanizmussal játszódik le a reakció, akkor az etil-acetát kedvezőbb oldószer a

polimerizáció szempontjából, hiszen apolárosabb, mint az etanol, de az etanolban jobb a keletkező polimer oldhatósága és ezért lehetséges, hogy folyamatosan kimossa a rendszerből.

A legjobb optikai hozamot etil-acetát alkalmazásával tapasztaltam, Bár etanolban nagyobb konverziót értem el, de a rosszabb optikai hozam, a ródium nagyobb leoldódása valamint a katalizátor rosszabb hőmérséklet stabilitása miatt, ez a katalizátor nem használható alkoholos közegben.

4.2.2.7 Stabilitás

Nemcsak az aktivitás és a szelektivitás fontos jellemzője a katalizátornak, hanem a stabilitás is. A stabilitást az átalakítási számmal jellemzik, amely megadja, hogy egy mól katalizátor hány mól szubsztrátumot képes átalakítani.

Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ és az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorokkal α -acetamidoakrilsav-metil-észtert hidrogénezve vizsgáltam a katalizátor-komplex stabilitását. Az eredményeket a 25. táblázatban foglaltam össze.

Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ alkalmazásakor 510 perc folyamatos üzem után az optikai hozam még 95,0%-os. Az átalakítási frekvencia csökkenése $15,6 \text{ h}^{-1}$ -ről $12,7 \text{ h}^{-1}$ -ra sem jelentős mértékű. Az optikai hozam 94,9% és 97,1% között változik az első hat óra alatt.

Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ alkalmazásakor 700 perc folyamatos üzem után az optikai hozam még mindig 96,0% feletti. Az átalakítási frekvencia pedig még legalább $141,3 \text{ h}^{-1}$. Ez $0,174 \text{ g/h}$ (R)-N-acetilalanin termelésnek felel meg, ami 12 óra után 2,1 g terméket jelent.

A katalizátor stabilitását és aktivitását jelentősen befolyásolja a hordozó morfológiája. A nagyobb fajlagos felületű $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$ kevesebb komplexet kötött meg, mint az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ de, alkalmazásával nagyobb aktivitást tapasztaltam, hiszen a 0,2 M-os szubsztrátum oldatban teljes a konverzió, addig a kisebb fajlagos felületű hordozón rögzített katalizátorral 0,05 és 0,2 M koncentrációjú oldatokkal 100%-nál kisebb a konverzió. Feltehetően az eltérő pórusrendszer miatt más a hidrogén és a szubsztrátum diffúziójának a sebessége.

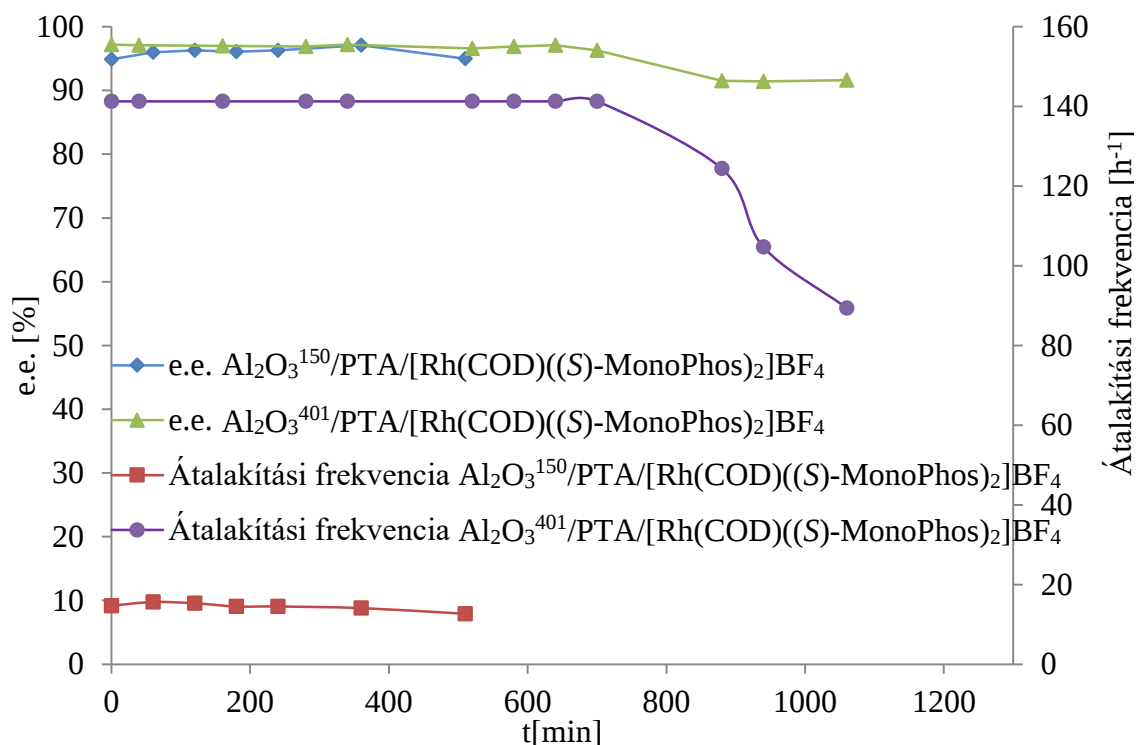
25. táblázat. A katalizátorrendszer stabilitása

	t [min]	Konv. [%]	e.e. [%]	TOF [h ⁻¹]
Rh(MonoPhos)/PTA/Al ₂ O ₃ ¹⁵⁰	0 ^a	86,3	94,9 (R)	14,7
	60 ^a	91,5	96,0 (R)	15,6
	120 ^a	90,2	96,3 (R)	15,3
	180 ^a	85,3	96,1 (R)	14,5
	240 ^a	85,2	96,3 (R)	14,5
	360 ^a	82,7	97,1 (R)	14,1
	510 ^a	74,4	95,0 (R)	12,7
Rh(MonoPhos)/PTA/Al ₂ O ₃ ⁴⁰¹	0 ^b	>99	97,2 (R)	≥141,3
	40 ^b	>99	97,1 (R)	≥141,3
	160 ^b	>99	97,0 (R)	≥141,3
	280 ^b	>99	96,9 (R)	≥141,3
	340 ^b	>99	97,2 (R)	≥141,3
	520 ^b	>99	96,6 (R)	≥141,3
	580 ^b	>99	96,9 (R)	≥141,3
	640 ^b	>99	97,1 (R)	≥141,3
	700 ^b	>99	96,3 (R)	≥141,3
	880 ^b	88,1	91,5 (R)	124,4
	940 ^b	74,1	91,4 (R)	104,7
	1060 ^b	63,3	91,6 (R)	89,4

Reakciókörülmények: oldószer: EtOAc, térfogatáram: 0,1 mL/perc, hőmérséklet: 25 °C. Hidrogén nyomás: 1 bar. Nyomásesés a CatCartTM oszlopon 3 bar, ^a szubsztrátum koncentrációja: 0,05 M, ^b szubsztrátum koncentrációja: 0,2 M. Szubsztrátum: AkMe.

A hőmérséklet hatását vizsgálva (4.2.2.3 fejezet) megállapítható, hogy sem a ligandum disszociációja, sem a komplex leoldódása nem okozhatta a katalitikus aktivitás csökkenését. Feltehetően a mellékreakcióban keletkező polimer torlaszolja el a pórusokat. A mellékreakció sebessége jelentősen megnő 50 és 60 °C-on, azonban a stabilitás vizsgálat során, 25 °C-on sokkal lassabb ez a folyamat. Azonban azt sem szabad elfelejteni, hogy az üzemidő 700 (1060) perc a 225 perccel szemben, valamint a szubsztrátum koncentrációja 0,2 M a 0,05 M helyett, amely szintén a polimerizációnak kedvez.

Feltehetően a ródium leoldódása is nagyobb mértékű magasabb hőmérsékleten, azonban a készüléken átáramlott reakcióelegy térfogata 70 (106) mL szemben a 27 mL-rel, valamint a szubsztrátum nagyobb koncentrációja miatt a két oldat polaritása is eltérő.



44. ábra. Az enantioszelektivitás és a katalizátor aktivitásának változása az üzemidő függvényében

Az optikai hozam akkor kezdett el csökkenni, mikor már nem teljes konverzióval játszódtott le a reakció. Nem szabad elfelejteni, hogy alacsonyabb konverzió esetén nagyobb a hidrogén koncentrációja a folyadék fázisban, ami a halperni mechanizmusnak megfelelően az optikai hozam csökkenését okozza, a 4.2.2.5 fejezetben leírt jelenséghez hasonlóan.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a hordozó morfológiája nem csak a katalizátor megkötődését befolyásolja, de a rögzített katalizátor aktivitására és stabilitására is hatással van. A CatCart™-ba töltött katalizátor-komplex 12 óra folyamatos üzemel bír, kismértékű átalakítás-csökkenés mellett. Nagyobb koncentrációjú oldat esetén hamarabb tapasztalhattam volna a csökkenő katalizátoraktivitást, de az átáramlásos reaktorok gyakorlati alkalmazásának demonstrálására választottam a teljes konverziót.

5 Kísérleti rész

5.1 Felhasznált vegyületek

Etil-acetát:

A kereskedelmi forgalomban kapható oldószert a felhasználás előtt abszolútizáltam [74].

CAS.: 141-78-6

Etanol:

A kereskedelmi forgalomban kapható oldószert a felhasználás előtt abszolútizáltam [74].

CAS.: 64-17-5

Diklórmétán (CH_2Cl_2):

A kereskedelmi forgalomban kapható oldószert a felhasználás előtt abszolútizáltam [74].

CAS.: 75-09-2

n-Hexán (Reanal)

A kereskedelmi forgalomban kapható *n*-hexánt alkalmaztam további tisztítás nélkül.

CAS.: 110-54-3

$\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$

250 μm Szemcseméretű neutrális γ -alumínium-oxid, Strem Chemicals Inc.

CAS.: 1344-28-1

$\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$

A mezopórusos Al_2O_3 -ot az irodalomban ismertetett módszer szerint állítottam elő [75].

CAS.: 1344-28-1

PTA

A kereskedelemben kapható (Merck) PTA-t alkalmaztam további tisztítás nélkül.

CAS.: 12501-23-4

α -Acetamidoakrilsav-metil-észter (AkMe):

Laboratóriumunkban az irodalomban ismertetett módszer szerint állítottuk elő [76].

CAS.: 35356-70-8

(Z)- α -Acetamidofahéjsavsav-metil-észter (AFMe):

Laboratóriumunkban az irodalomban ismertetett módszer szerint állítottuk elő [77].

CAS.: 5469-45-4

Dimetil-itakonát (DMIT):

A kereskedelmi forgalomban kapható dimetil-itakonátot alkalmaztam további tisztítás nélkül.

CAS.: 617-52-7

(S)-MonoPhosTM

Laboratóriumunkban az irodalomban ismertetett módszer szerint állítottuk elő [44].

Foszfín-foszfít ligandumok

Laboratóriumunkban az irodalomban ismertetett módszer szerint állítottuk elő [60].

[Rh(COD)₂]BF₄

A kereskedelmi forgalomban kapható [Rh(COD)₂]BF₄-et alkalmaztam.

CAS.: 35138-22-8

[Rh(COD)Cl]₂

A kereskedelmi forgalomban kapható [Rh(COD)Cl]₂-t alkalmaztam.

CAS.: 12092-47-6

5.2 α -Acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezése

5.2.1 Hidrogénezés szakaszos rendszerben

Egy 100 mL-es, üvegbetéttel ellátott rozsdamentes acél autoklávot 3-szor argon és vákuum ciklussal átöblítettem, majd bemértem 5 μ mol komplexet tartalmazó rögzített katalizátort (171,5 mg $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$ /PTA/[Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂], 1 mmol (143,1 mg) szubsztrátumot és 5 mL etil-acetátot folyamatos argonáram mellett. Az autoklávot hidrogénnel átöblítettem, majd beállítottam a kívánt nyomást és a reakcióelegyet 30 percig kevertettem. A reakcióidő letelte után leállítottam a keverést, hagytam a katalizátort leülepedni, és lefűvattam az autoklávot. A folyadékot kapillárisal dekantáltam a katalizátorról, majd a minta összetételét gázkromatográfiás vizsgálattal határoztam meg. Az autoklávot újratöltöttem, 5 mL etil-acetáttal, 1 mmol szubsztrátummal, és a hidrogénezési ciklust megismételtem.

5.2.2 Hidrogénezés átáramlásos reaktorban

A Schlenk-csővet 3-szor argon és vákuum ciklussal átöblítettem, majd argonatmoszféra alá helyeztem, bemértem 2,5 mmol (357,9 mg) α -acetamidoakrilsav-metil-észtert, majd 50 mL abszolútizált etil-acetátban feloldottam. Szekuráltam (3-szor argon és vákuum ciklussal átöblítettem) egy labdát, majd argonnal töltöttem meg és a Schlenk-csőre helyeztem. Az H-CubeTM-ba behelyeztem a CatCartTM-ot, ami a katalizátort tartalmazza.

A készülék bekapcsolását követően először abszolútizált etil-acetáttal mostam 1,0 mL/perc térfogatáram mellett 4 percig, majd a szubsztrátum oldattal 10 bar-on hidrogéneztem a diént 0,1 mL/perc térfogatáram mellett 40 percig. Ezen előkészületek után beállítottam a reakciókörülményeket: nyomást, hőmérsékletet és a térfogatáramot. A mintavétel 0,1 mL/perc térfogatáramnál 40 perc elteltével 5 percig tart, majd a beállításokat módosítva újabb ~4 mL reakcióelegy átáramlása után ~0,5 mL mintát vettem. A minta összetételét gázkromatográfiás vizsgálattal határoztam meg. A minták kivételével a reakcióelegyet argonatmoszféra alatt gyűjtöttem, majd ICP-AES- és NMR-spektroszkópia segítségével vizsgáltam.

5.3 A ródiumkomplexek immobilizálása

A vizsgálatok során felhasznált katalizátor rögzítésére az $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PTA}$ szervesetlen hordozót az irodalomban ismertetett módszer szerint állítottam elő [22].

6,0 g $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ -ot 450 mL 95%-os etanolban kevertettem KPG-vel, és ehhez folyamatos kevertetés közben adagoltam kapillárisal az 1220 mg foszforvolfrámsavat, melyet 150 mL 95%-os etanolban oldottam fel. Ezt követően 4,5 órán keresztül kevertettem a fehér szuszpenziót, majd üvegfritten szűrtem. Négyszer mostam 95%-os etanollal majd nagyvákuumban 50°C -on szárítottam tömegállandóságig. 6,82 g Hordozót állítottam elő.

A hordozót ezután méret szerinti szitálással osztályoztam, erre azért van szükség, hogy a megfelelő szemcseméretű hordozóra legyen rögzítve a ligandum. A $70\ \mu\text{m}$ -nél nagyobb szemcseméretű hordozó alkalmas a CatCart™ elkészítéséhez.

5.3.1 A $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1a})]\text{X}$ és $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1b})]\text{X}$ komplexek immobilizálása

161,0 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ Prekursor feloldottam 20 mL diklórmétánban, majd hozzáadtam a 0,3964 mmol (264,4 mg **1a** vagy 267,6 mg **1b**) ligandumot 20 mL diklórmétánban feloldva, ezt követően 20 percig kevertettem az elegyet. Az oldat színe vörösről narancssárgára változott.

Az *in situ* képzett komplexet kapilláris segítségével adtam a 7 g $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}$ -hoz, melyet 60 mL abszolútizált diklórmétánban kevertettem KPG-vel. Az elegyítés megtörténte után még 4 órát kevertettem a szuszpenziót. Az elegyet leszűrtem, majd a csapadékot 4 x 5 mL diklórmétánnal mostam. Nagyvákuumban tömegállandóságig szárítottam.

ICP-AES-spektroszkópia segítségével meghatároztam a megkötött P, Rh és a W mennyiségét (7. táblázat). Ebből következtettem a megkötődött PTA, Rh és ligandum mennyiségére, valamint ezek arányára.

5.3.2 A $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{X}$ komplexek immobilizálása

145,7 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ Vagy 88,5 mg $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ prekursor feloldottam 20 mL diklórmétánban, majd hozzáadtam a 264,4 mg (S)-MonoPhos™-t 20 mL diklórmétánban feloldva, ezt követően 15 percig kevertettem az elegyet.

Az *in situ* képzett komplexet kapilláris segítségével adtam a 7 g Al_2O_3 /PTA-hoz, melyet 40 mL abszolútizált diklórmétánban kevertettem. Az elegyítés megtörténte után még 4 órát kevertettem a szuszpenziót. Az elegyet leszűrtem, majd a csapadékot 4 x 5 mL diklórmétánnal mostam. Nagyvákuumban tömegállandóságig szárítottam majd ICP-AES vizsgálattal meghatároztam a megkötött P, Rh és a W mennyiségét (13. táblázat). Ebből következtettem a megkötődött PTA, Rh és ligandum mennyiségére, valamint ezek arányára.

5.4 Az optikai tisztaság meghatározása

Az enantiomerek csak királis környezetben viselkednek eltérő módon, ezért elválasztásukhoz királis filmmel rendelkező kolonnát kell alkalmaznunk. A reakcióelegyből történő mintavétel után gázkromatográf segítségével határoztam meg az optikai hozamot. Az elválasztási körülmények meghatározásánál arra törekedtem, hogy a két enantiomerre alapvonal elválasztást kapjak. A kritikus csúcspár csúcsfelbontásának legalább 1,5-nek kell lennie, hogy alapvonal elválasztást érjünk el, de módszerfejlesztésnél legalább 2,0 igyekeznek elérni. Az alábbi körülményekkel ez az igény teljesült mindhárom analitikai módszer esetén (26., 28. és a 29. táblázat), így módon, az alapvonal elválasztás és a csúcsok szimmetrikus jellege miatt, megbízható enantiomer meghatározáshoz jutottam (45.-47. ábra).

5.4.1 α -Acetamidoakrilsav-metil-észter

Készülék:

Hewlett Packard HP 4890 D gázkromatográf, lángionizációs detektor

Körülmények:

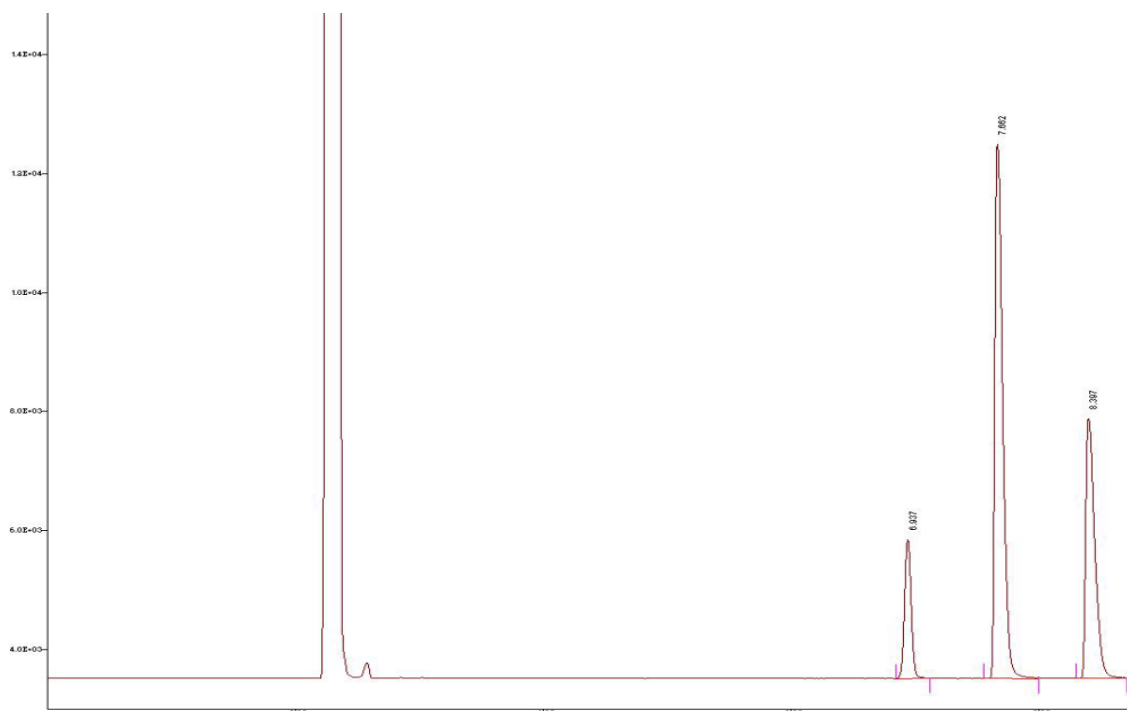
β -Dex 255 kolonna (30 m, belső átmérő 0,25 mm, filmvastagság 0,25 μm)

Injektor hőmérséklete: 250 °C

FID hőmérséklete: 250 °C

Fűtési program:

konstans 140°C 10 percig

45. ábra. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észter kromatogramja

26. táblázat. Az α -acetamidoakrilsav-metil-észter analitikai módszerének minőségi jellemzői

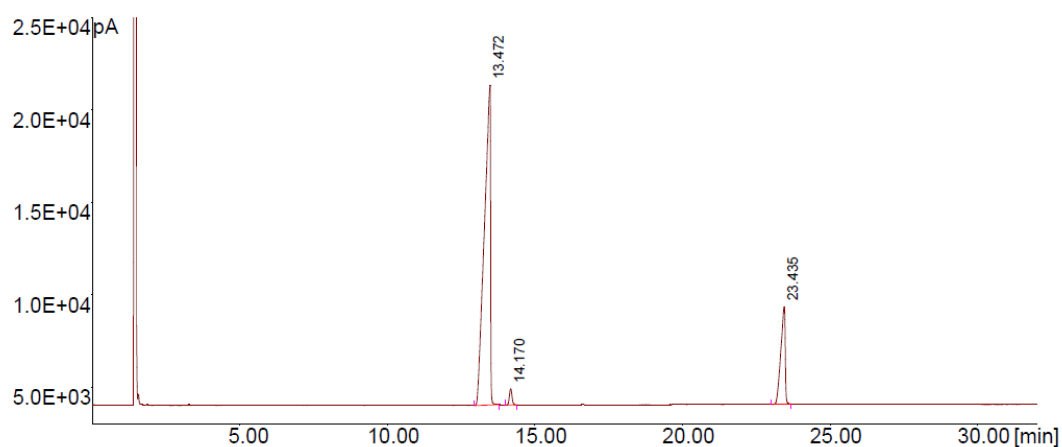
Komponens	Retenció idő [min]	Elméleti tányérszám	Csúcsfelbontás
α -acetamidoakrilsav- metil-észter	6,9	102312	-
(R) enantiomer	7,7	76733	7,64
(S) enantiomer	8,4	78432	7,01

Az optikai tisztaság meghatározásának pontosságát egy reakcióelegy 7 injektálásával vizsgáltam. Az eredményeket a 27. táblázatban foglaltam össze. Az eredményekből látható, hogy a konverzió esetén a relatív szórás 0,1%, míg az optikai hozam esetén ez 0,004%.

27. táblázat. A gázkromatográfiás vizsgálat ismételhetsége (rendszerpontosság)

MAA	R	S	Konv. [%]	e.e. [%]
3,74552	92,47576	3,77873	96,254	92,1485
3,74313	92,48221	3,77467	96,257	92,1571
3,74614	92,47901	3,77486	96,254	92,1565
3,74486	92,47933	3,77581	96,255	92,1546
3,74576	92,47935	3,77489	96,254	92,1564
3,89288	92,33947	3,76765	96,107	92,1595
3,73958	92,48269	3,77773	96,260	92,1510
Átlag:			96,235	92,1548
Szórás:			0,056	0,0038
Relatív szórás [%]:			0,1%	0,004%
95%-os konf. int.			0,042	0,0028

5.4.2 (Z)- α -Acetamidofahéjsav-metil-észter

46. ábra. A (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter kromatogramja

Készülék:

Hewlett Packard HP 4890 D gázkromatográf, lángionizációs detektor

Körülmények:

β -Dex 255 kolonna (30 m, belső átmérő 0,25 mm, filmvastagság 0,25 μ m)

Injektor hőmérséklete: 250 °C

FID hőmérséklete: 250 °C

Kísérleti rész

Fűtési program:

2 perc 140°C-on, 2 °C/min 140 °C-ról 180 °C-ra, 18 perc 180°C-on

28. táblázat. A (Z)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter analitikai módszerének minőségi jellemzői

Komponens	Retenciós idő [min]	Elméleti tányérszám	Csúcsfelbontás
(R) enantiomer	13,4	18503	-
(S) enantiomer	14,2	132753	2,60
(Z)- α - acetamidofahéjsav- metil-észter	23,4	114871	44,54

5.4.3 Dimetil-itakonát

Készülék:

Hewlett Packard HP 4890 D gázkromatográf, lángionizációs detektor

Körülmények:

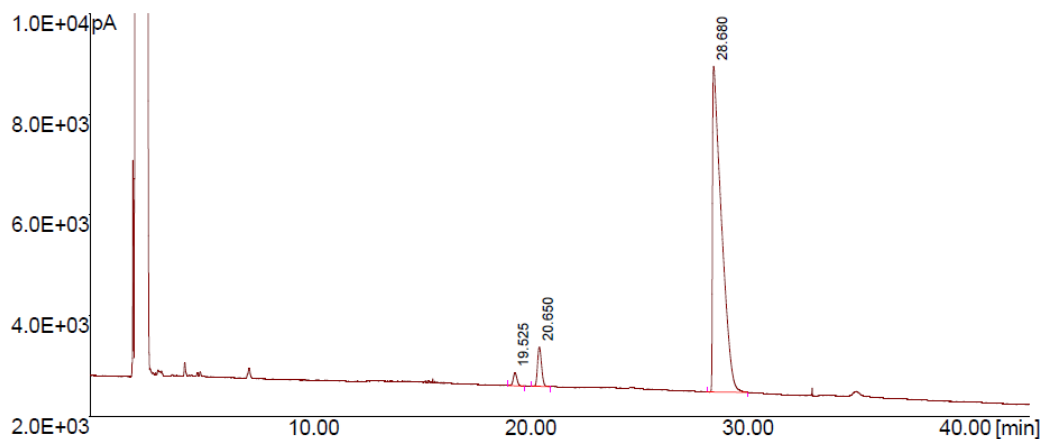
CHIRASIL-L-VAL kolonna (25 m, belső átmérő 0,25 mm, filmvastagság 0,12 μ m)

Injektor hőmérséklete: 250 °C

FID hőmérséklete: 250 °C

Fűtési program:

konstans 35 perc 85°C-on



47. ábra. A dimetil-itakonát kromatogramja

29. táblázat. A dimetil-itakonát analitikai módszerének minőségi jellemzői

Komponens	Retenciós idő [min]	Elméleti tányérszám	Csúcsfelbontás
(R) enantiomer	19,5	63897	-
(S) enantiomer	20,7	64122	3,61
dimetil-itakonát	28,7	20248	15,37

5.5 Spektroszkópiai vizsgálatok

5.5.1 FT-IR

Az infravörös spektrumokat KBr pasztillában AVATAR 330 FT-IR Thermo Nicolet készüléken vettem fel 400-4000 cm⁻¹ tartományban.

5.5.2 ICP-AES

Készülék: GBC Integra XM ICP

A mintákat salétromsavban oldottuk fel.

5.5.3 NMR

Készülék: Bruker DRX-500 / Varian Unity 300

5.6 Nitrogén-gáz-adszorpció és -deszorpció izotermájának felvétele

Az adszorpció-deszorpció izotermát Micromeritics ASAP 2000 típusú készülékkel vettük fel. A mintatartóba bemérendő anyag mennyiségét úgy választottuk meg, hogy annak felülete 10-200 m² közé essen. A mintákat szobahőmérsékleten készítettük elő. A minta felületét nagyvákuumban megtisztítottuk. A minta előkészítését befejezetnek tekintettük, ha a nyomás 5 Hg μ m alá csökken és megszüntetve a szívást nyomásnövekedés nem következik be. A felülettisztítás befejezte után a mintát visszamértük, majd a mintatartót a mérőhelyre felerősítettük. Ezt követően kezdődött a mérés.

A BET-felület értéket a BET (Brunauer-Emmett-Teller) módszerrel [78] a nitrogén adszorpciós izotermájából határoztuk meg.

A mezo- (2-50 nm) és makropórusok (50-300 nm) térfogatát a nitrogén deszorpciós izotermájából a BJH elmélet (Barret–Joyner –Halenda) szerint [79] határoztuk meg.

6 Összefoglalás

A Pannon Egyetem Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoportjában (Kémia Intézetének Szerves Kémia Intézeti Tanszék) már komoly hagyománya van az enantioszelektív katalizátorrendszerek kidolgozásának. Egyre nagyobb igény merül fel a szelektív heterogén katalizátorok kifejlesztésére. A szilárd hordozón rögzített katalizátorok akár folyamatos eljárásokban is alkalmazhatóak.

Al_2O_3 hordozón foszforvolfrámsav segítségével rögzítettem az "in-situ" előállított ródiumpkomplexeiket. A rögzített katalizátorokat különböző szubsztrátumok aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgáltam.

A kereskedelemben kapható, $150 \text{ m}^2/\text{g}$ fajlagos felületű Al_2O_3 hordozón rögzített foszfin–foszfit ligandumokkal módosított katalizátorokat dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában is vizsgáltam. Bizonyítottam, hogy a rögzített katalizátorral folyamatos körülmények között 6 órán keresztül teljes konverzió érhető el, annak ellenére, hogy a katalizátormódosító ligandum oxidációra és hidrolízisre is érzékeny.

Az ellenionok hatását vizsgálva megállapítottam, hogy a BF_4^- elleniont tartalmazó komplex jobban kötődik meg, mint a kloridionnal készült komplex. Homogén rendszerben $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{Cl}$ katalizátorral nem tapasztaltam konverziót, míg az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{Cl}$ heterogén katalizátor aktivitása és szelektivitása nagyobb, mint az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátorrendszeré. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a komplex megkötődése ioncsere, hiszen ellenkező esetben a Cl^- ellenionnal készült heterogén katalizátor aktivitása 0 lenne.

A hordozó morfológiájának a hatását is vizsgáltam, a kereskedelmi forgalomban kapható $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}$ és a mezopórusos $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$ hordozókon rögzítettem a komplexet. A mezopórusos hordozón kevesebb katalizátor kötődött meg. A katalizátor stabilitását és aktivitását jelentősen befolyásolja a hordozó morfológiája. A nagyobb fajlagos felületű $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}$ alkalmazásával jelentősen nagyobb aktivitást és stabilitást tapasztaltam. Az $\text{Al}_2\text{O}_3^{150}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ alkalmazásakor 6 órán keresztül állandó az aktivitás és az optikai hozam, míg az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ esetén 12 óra múlva kezd el csökkenni a katalizátor aktivitása.

Szakaszos és folyamatos rendszerben vizsgáltam az $\text{Al}_2\text{O}_3^{401}/\text{PTA}/[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S})\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ katalizátort. Szakaszos rendszerben 10. körig teljes

konverzióval és 97%-os optikai hozamot tapasztaltam, az elért átalakítási szám (TON) 2000. Az H-CUBE™ áramlásos hidrogénező reaktorban 97,2%-os enantioszelektivitást tapasztaltam, és az elért átalakítási szám (TON) közel 2300. Tehát megállapítható, hogy a katalizátort egyformán alkalmazható szakaszos és folyamatos rendszerben.

Az optimális reakciókörülményeket a folyadék térfogatárama, a hőmérséklet, a nyomás és a szubsztrátum koncentrációjának változtatásával határoztam meg, valamint vizsgáltam az oldószer hatását is.

A hidrogén nyomásának növelésével az aktivitás alig nőtt, az optikai hozam pedig kis mértékben csökkent. A hőmérséklet hatására kis mértékben változott az enantioszelektivitás és az aktivitás. A szubsztrátum koncentrációjának növelésével az enantioszelektivitás kis mértékben csökkent, míg az aktivitás nagymértékben nőtt. A folyadék térfogatáramának növelésével a katalizátor katalitikus aktivitása nőtt, míg az optikai hozam kis mértékben csökkent. Az ideális oldószer az apoláros etil-acetát.

Az eredmények viszonylag rövid idő alatt elérhetőek, miután egy méréssorozat optimális esetben egy nap alatt elvégezhető és értékelhető.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Balogh Szabolcsnak, hogy elvállalta munkám irányítását az egyéni felkészülés során. Sokat segített, jól irányzott kérdésfelvetéseivel, mellyel e dolgozat minél alaposabb és precízebb kidolgozására ösztönzött.

Dr. Bakos József, professzor emeritusnak, hogy elvállalta munkám irányítását nappali tagozatos PhD hallgatóként. Sokat segített szakmai tapasztalatával mellyel témám minél alaposabb és precízebb kidolgozására ösztönzött.

Hálával tartozom Édes Béla vegyésztechnikusnak, hogy megosztotta velem az évtizedek alatt összegyűlt laboratóriumi tapasztalatát.

Köszönettel tartozom Dr. Farkas Gergelynek, hogy a rendelkezésemre bocsátotta a foszfin-foszfit ligandumokat, valamint értékes észrevételeivel nagy segítséget nyújtott e dolgozat elkészítésében.

Köszönöm Nánási Balázs egykori TDK hallgató hasznos munkáját az H-CubeTM készülékkel az aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban.

Köszönöm Fekete Miklósnénak, Emma néninek, hogy megtanította a gázkromatográfia alapjait, valamint a kromatogramok elkészítésében és kiértékelésében nyújtott komoly segítséget.

Köszönettel tartozom a külső méréseket segítő kollégáknak Dr. Halmos Pálnak (Analitika BHM Kft.) az ICP-AES-spektroszkópiai mérésekért, Dr. Kovács Józsefnek (Környezetmérnöki Intézet) a fajlagos felület és pórusméret meghatározásért valamint Dr Szöllősy Áronnak (BME, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék), Dr Szalontai Gábornak és Dr Balogh Szabolcsnak az NMR felvételekért.

Köszönetnyilvánítás

Tisztelettel megköszönöm a Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport (Szerves Kémia Intézeti Tanszék) minden dolgozójának a munkámhoz nyújtott segítséget.

Köszönettel tartozom, hogy a ThalesNano Nanotechnológiai Zrt. jóvoltából alkalmam nyílt a világ élvonalába tartozó átáramlásos reaktor, az H-CubeTM használatára.

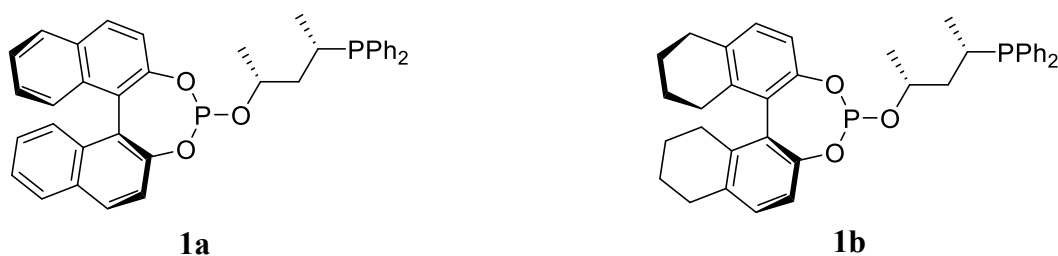


Köszönetet mondok a Magyar Államnak és az Európai Uniónak az NKFIH, K 115539 GINOP-2.3.2-15-2016-00053 és a KMOP 1.1.4 pályázatok keretében nyújtott pénzügyi támogatásért.

Madarász József

8 A doktori (PhD) értekezés tézisei

1. Sikeresen módosítottam foszforvolfrámsavval különböző alumínium-oxidokat, majd az így nyert hordozókra egy lépésben rögzítettem az *in situ* képzett királis ródium-komplexekeket. Megállapítottam, hogy a foszforvolfrámsav a pórusokban kötődött meg csökkentve azok méretét, sőt a 2 nm átmérőnél kisebb méretű pórusokat teljesen el is tölti. A rögzített katalizátor csak 0,3 m/m% Rh-ot tartalmaz.



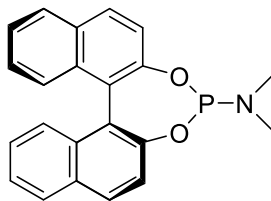
T1 ábra. A két alkalmazott foszfin-foszfit ligandum szerkezete

2. A kereskedelemben kapható 150 m²/g fajlagos felületű Al₂O₃ hordozón rögzített, foszfin-foszfit ligandummal (T1 ábra) módosított ródium-komplexekeket (*Z*)- α -acetamidofahéjsav-metil-észter és dimetil-itakonát aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában vizsgáltam. Az 1 mol/dm³ koncentrációjú dimetil-itakonát esetében, diklórmétán oldószerben, teljes konverziót tapasztaltam, és az átalakítási frekvencia rendkívül magas, 1106 h⁻¹.

3. Bizonyítottam, hogy a 150 m²/g fajlagos felületű Al₂O₃ hordozón rögzített **1b** ligandummal módosított katalizátorral folyamatos körülmények között 6 órán keresztül teljes konverzió érhető el, annak ellenére, hogy a katalizátormódosító ligandum oxidációra és hidrolízisre is érzékeny.

4. Az *in situ* képzett [Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]Cl és a [Rh(COD)((S)-MonoPhos)₂]BF₄ komplexekeket (T2 ábra) a kereskedelemben kapható, 150 m²/g fajlagos felületű, foszforvolfrámsavval módosított Al₂O₃ hordozón rögzítettem. Megállapítottam, hogy a ródium megkötődésének hatásfoka 71% a Cl⁻-anionnal készült katalizátornál és 80% a BF₄⁻-es komplex esetén. A rögzített katalizátorokat α -acetamidoakrilsav-metil-észter aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában teszteltem. A Cl⁻ anionnal készült katalizátor

szelektivitása és aktivitása nagyobb, mint a BF_4^- ellenionnal készült katalizátorrendszeré, annak ellenére, hogy a klorid-ion a $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]^+$ katalizátor inhibitora. Az eredmények alapján a megkötődés módja ioncsere.



T2 ábra. Az (S)-MonoPhosTM

5. Megállapítottam, hogy a mezopórusos, $401 \text{ m}^2/\text{g}$ fajlagos felületű Al_2O_3 -on rögzített katalizátorrendszer aktivitása jelentősen nagyobb, mint a kereskedelmi forgalomban kapható Al_2O_3 -on ($150 \text{ m}^2/\text{g}$) rögzített rendszeré ($141,3 \text{ h}^{-1}$ illetve $15,6 \text{ h}^{-1}$), míg enantioszelektivitásuk között nincs jelentős eltérés.

6. Megállapítottam, hogy a mezopórusos, $401 \text{ m}^2/\text{g}$ fajlagos felületű Al_2O_3 -on rögzített katalizátorrendszer katalitikus aktivitása heterogén, szakaszos rendszerben 400 h^{-1} , míg folyamatos rendszerben $141,3 \text{ h}^{-1}$. Bizonyítottam, hogy a folyamatos üzemmód nem befolyásolja az enantioszelektivitást a szakaszos üzemű reakciókhoz képest. Megállapítottam, hogy a szakaszos rendszerben 10 visszaforgatás után is még mindig 99%-nál nagyobb konverzió érhető el. Bizonyítottam, hogy a mezopórusos, $401 \text{ m}^2/\text{g}$ fajlagos felületű hordozón rögzített katalizátor folyamatos körülmények között 700 percen keresztül megőrzi az aktivitását. Megvalósítottam az α -acetamido-akrilsav-metil-észter folyamatos üzemű aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját preparatív léptékben. A módszerrel ~ 12 óra alatt, 164 mg rögzített katalizátorral $2,1 \text{ g}$ (R)-enantiomert állítottam elő.

9 Thesis of the PhD dissertation

1. Different aluminas were successfully modified with phosphotungstic acid and were used as supports for the *in situ* formed chiral rhodium complexes. The immobilization procedure was performed in one simple step. It has been proved that the Keggin acid are homogeneously distributed on the surface of the inorganic carrier. Furthermore, it has also been determined that pores, with a pore diameter smaller than 2 nm, are blocked by the Keggin units. The heterogenized catalyst contains 0.3 w/w% of Rh.

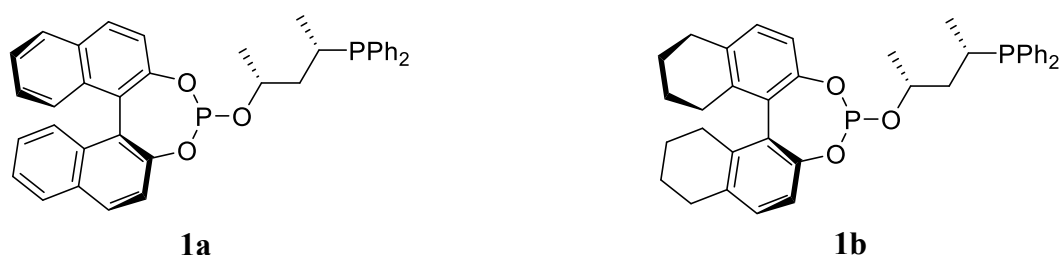


Figure T1. The two phosphine-phosphite ligands

2. The rhodium complexes, modified with phosphine-phosphite ligands (Figure T1.) and immobilized on the commercially available Al_2O_3 support ($150 \text{ m}^2/\text{g}$), were studied in the asymmetric hydrogenation reaction of (*Z*)- α -acetamidocinnamic acid methyl ester and dimethyl itaconate. Full conversion and a remarkably high turnover frequency of 1106 h^{-1} could be achieved in the case of the $1 \text{ mol}/\text{dm}^3$ dimethyl itaconate solution.

3. Full conversion was achieved during 6 hours long continuous flow operation with rhodium-**1b** complexes (Figure T1.) immobilized on commercially available Al_2O_3 support ($150 \text{ m}^2/\text{g}$). These experiments also proved that oxygen- and hydrolysis-sensitive phosphine-phosphite Rh-complexes can successfully be used under continuous flow conditions.

4. The *in situ* formed $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{Cl}$ and $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]\text{BF}_4$ complexes (Figure T2.) were immobilized on the commercially available Al_2O_3 support ($150 \text{ m}^2/\text{g}$) modified with phosphotungstic acid. It has been found that the efficiency of the rhodium's immobilization is 71% in the case of Cl^- counter ion and 80% in the case of BF_4^- counter ion. The heterogenized catalysts were tested in the

asymmetric hydrogenation reaction of α -acetamidoacrylic acid methyl ester. The activity and selectivity of the catalyst prepared with Cl^- anion are higher than with the one prepared with BF_4^- counter ion despite the fact that chloride ion is the inhibitor of $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-MonoPhos})_2]^+$ catalyst. Based on the results the mode of the immobilization is ion exchange.

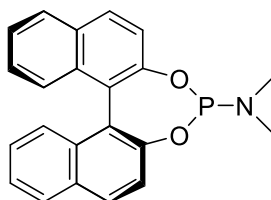


Figure T2. The (S)-MonoPhosTM

5. It has been found that the catalytic activity of the catalyst immobilized on the mesoporous Al_2O_3 ($401 \text{ m}^2/\text{g}$) is significantly higher than that of the other immobilized on the commercially available Al_2O_3 support ($150 \text{ m}^2/\text{g}$) (141.3 h^{-1} and 15.6 h^{-1} , respectively), while there is no significant difference in the enantioselectivities.

6. It has been found that the turnover frequency of the catalysts immobilized on the mesoporous Al_2O_3 ($401 \text{ m}^2/\text{g}$) is 400 h^{-1} in batch system, while at least 141.3 h^{-1} in continuous flow reactor. It has been proved that the enantioselectivities are the same in the continuous flow system and in the batch reactor. It has been found that the achievable conversion is higher than 99% after 10 recycling in batch reactor. It is proved, that the catalyst immobilized on the mesoporous support ($401 \text{ m}^2/\text{g}$), maintains the activity for 700 min in continuous flow reactor. The asymmetric hydrogenation reaction of α -acetamidoacrylic acid methyl ester has been realized in preparative scale in the continuous flow mode: 2.1 g of (*R*)-enantiomer was prepared with 164 mg of immobilized catalyst.

10 A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások, poszterek

Közlemények

Madarász, J., Farkas, G., Balogh, S., Szöllősy, Á., Kovács, J., Darvas, F., Ürge, L., Bakos, J.: A Continues Flow System for Asymmetric Hydrogenation Using Supported Chiral Catalysts *J. Flow Chem.* **2011**, 1, 62-67. IF 4,09 (2011)

Madarász, J., Nánási, B., Kovács, J., Balogh, S., Farkas, G., Bakos, J.: Immobilized phosphine–phosphite rhodium complexes: highly active and enantioselective catalysts for asymmetric hydrogenation under continuous flow conditions *Monatshefte für Chemie* **2018**, 149, 19-25. IF 1,28 (2018)

Előadások/Poszterek

Madarász, J., Farkas, G., Balogh, S., Szöllősy, Á., Kovács, J., Darvas, F., Ürge, L., Bakos, J.: Continuous flow system for asymmetric hydrogenation using supported chiral catalysts 242nd *ACS National Meeting & Exposition*. Aug. 28-Szept. 01, **2011**, Denver, Colorado, Konferencia kiadvány P71 in Technical Session.

11 A disszertációhoz nem szorosan kapcsolódó, egyéb tudományos közlemények és előadások, poszterek

Közlemények

Hegedüs, C., **Madarász, J.**, Gulyás, H., Szöllősy, Á., Bakos, J.: One-pot synthesis of a novel C1-symmetric diphosphine from 1,3-cyclic sulfate. Asymmetric hydroformylation of styrene *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 2867-2873. IF: 1,99 (2001)

Hegedüs, C., **Madarász, J.**, Gergely, I., Szöllősy, Á., Monsees, A., Riermeier, T., Bakos, J.: Electronic and steric effects of ligands as control elements for rhodium-catalyzed asymmetric hydroformylation. Part III: Highly active hydroformylation of styrene, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 2507-2513. IF: 2,04; (2004)

Vozik, D., **Madarász, J.**, Csanádi, Z., Fodor, A., Dubleczy, K., Bélafi-Bakó, K.: Study on Analysis of Antibiotic Compounds from Entomopathogenic Bacteria by FT-IR, *Hungarian Journal of Industrial Chemistry* **2012**, 40, 83-86. IF: 0.22 (2012)

Balogh, S., Farkas, G., **Madarász, J.**, Szöllősy, Á., Kovács, J., Darvas, F., Üрге, L., Bakos, J.: Asymmetric hydrogenation of C=C double bonds using Rh-complex under homogeneous, heterogeneous and continuous mode, *Green Chemistry* **2012**, 12, 1146-1151. IF: 6,83 (2012)

Farkas, G., Balogh, S., **Madarász, J.**, Szöllősy, Á., Darvas, F., Üрге, L., Gouygou, M., Bakos, J.: Phosphine–phosphite ligands: chelate ring size vs. activity and enantioselectivity relationships in asymmetric hydrogenation, *Dalton Trans.* **2012**, 12, 9493-9502. IF: 3,81 (2012)

Madarász, J., Német, D., Bakos, J., Gubicza, L., Bakonyi, P.: Solvent-Free Enzymatic Process for Biolubricant Production in Continuous Microfluidic Reactor *J. Clean. Prod.* **2015**, 93, 140-144. IF: 5,84 (2015)

Farkas, G., **Madarász, J.**, & Bakos, J. Asymmetric Hydrogenation in Continuous-Flow Conditions. *Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation*. Wiley/VCH, New York, NY, **2021**, 307-338.

Hegedüs, C., Gergely, I., Gulyás, H., **Madarász, J.**, Szöllősy, Á., Bakos, J.: Nagy aktivitású és szelektivitású homogénkatalitikus rendszerek kialakítása a ligandum szerkezetének finom hangolásával *Magyar Kémiai Folyóirat – Kémiai Közlemények* **2007**, 160-168.

Farkas, G., Császár, Z., Balogh, S., **Madarász, J.**, Bakos, J.: Bruckner-termi előadások: A ligandum szerkezetének finomhangolása: út a nagy aktivitású és enantioszelektivitású katalizátorokhoz *Magyar Kémikusok Lapja* **2014**, 182-183.

Előadások/Poszterek

Madarász, J., Hegedüs, C., Szöllősy, Á., Bakos, J.: Electronic and steric effects of diphosphetes in the hydroformylation of terminal olefins, *XXI FEChem Conference*, Budapest, Magyarország, **2005**, Konferencia kiadvány P-174.

Madarász, J., Takács, E., Nánási, B., Farkas, G., Darvas, F., Ürge, L., Bakos, J.: Enantioselective Catalytic Hydrogenations in a Microfluidics-Based High Throughput Flow Reactor *New Horizons in Catalysis*, Florida, Clearwater, Nov. 17-19, **2008**, Konferencia kiadvány P-11.

Madarász, J., Nánási, B., Darvas, F., Ürge, L., Bakos, J.: Enantioselective Catalytic Hydrogenations in a Microfluidics-Based High Throughput Flow Reactor *XVIII EuCheMS International Conference on Organometallic Chemistry*, Göteborg, Svédország, Jún. 22-25, **2009**, Konferencia kiadvány P-9.

Gubicza, L., Németh, D., Tóth, G., **Madarász, J.**, Bakos, J.: Enzymatic production of biolubricant in a continuous flow reactor using different non-conventional media *Green Solvents for Synthesis*, Boppard, Németország, Okt. 08-10, **2012**, Konferencia kiadvány P-9.

Farkas, G., **Madarász, J.**, Balogh, S., Darvas, F., Bakos, J.: Development of Highly Active and Selective Catalysts for Asymmetric Hydrogenation in flow *13th International Conference on Microreaction Technology*, Budapest, Magyarország, Jún. 23-25, **2014**, Konferencia kiadvány P-9.

Madarász, J., Bakos, J.: Terminális és internális olefinek hidroformilezése. *XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Csíkszereda, Románia, **2006**, Konferencia kiadvány P-99.

Madarász, J., Bakos, J.: Terminális és internális olefinek hidroformilezése. *MKE Centenáreumi Vegyészkonferencia*, Sopron, Magyarország, **2007**, Konferencia kiadvány P-352.

Hegedüs, C., **Madarász, J.**, Bakos, J.: A katalizátor aktivitásának és enantioszelektivitásának szabályozása homogénkatalitikus hidrogénezésben. *MKE Centenáreumi Vegyészkonferencia*, Sopron, Magyarország, **2007**, Konferencia kiadvány P-312.

Nánási, B., **Madarász, J.**, Balogh, S., Farkas, G., Ürge, L., Darvas, F., Bakos, J.: Biológiaiaktív vegyületek királis építőelemeinek szintézise enantioszelektív hidrogénezéssel folyamatos áramlásos csatornareaktorban. *Kombinatorikus kémiai és új szintézistechnológiai szakcsoport ülése*, Budapest, Magyarország, **2010**.

Madarász, J., Nánási, B., Balogh, S., Farkas, G., Szöllősy, Á., Ürge, L., Darvas, F., Bakos, J.: Királis építőelemek szintézise enantioszelektív hidrogénezéssel folyamatos áramlásos mikrofluid csatornareaktorban. *MKE 1. Nemzeti Konferencia*, Sopron, Magyarország, **2011**.

Balogh, S., Farkas, G., **Madarász, J.**, Kovács, J., Szöllősy, Á., Ürge, L., Darvas, F., Bakos, J.: Aszimmetrikus hidrogénezés a zöld kémia alapelveinek figyelembevételével *40. Műszaki Kémiai Napok*, Veszprém, Magyarország, **2012**, Konferencia kiadvány P 15-21.

Farkas, G., Császár, Z., **Madarász, J.**, Darvas, F., Bakos, J.: Aszimmetrikus szintézisek: nagy aktivitású és enantioszelektivitású katalizátorok fejlesztése 40. *Műszaki Kémiai Napok*, Veszprém, Magyarország, **2012**, Konferencia kiadvány P 38-44.

Németh, D., **Madarász, J.**, Bakos, J., Bakonyi, P., Gubicza, L.: Biokenőanyag előállításának optimalizálása és megvalósítási lehetőségei folyamatos rendszerben 40. *Műszaki Kémiai Napok*, Veszprém, **2012**, Konferencia kiadvány P 165-172.

Madarász, J., Jeges, G., Szöllősy, Á., Kovács, J., Bakos, J.: Koronaéter típusú ligandumok szintézise és ruténium komplexeik alkalmazása metatézis reakciókban 46. *Komplexxémiai Kollokvium*, Mátraháza, **2012**, Konferencia kiadvány P-2.

Irodalomjegyzék

- [1] Sheldon, R. A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6, 1, 32-4.
- [2] Newman S. G., Jensen K. F. *Green Chemistry* **2013**, 15, 1456-1472.
- [3] Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis 3rd Ed.* Wiley/VCH, New York, NY, **2010**, ix.
- [4] Dragutan, V., Demonceau, A., Dragutan, I., Finkelshtein, E. S. *Green Metathesis Chemistry* Springer Netherlands **2010**, 116.
- [5] Tétényi, P., Lázár, K., Paál, Z., Simándi, L. *Magyar Tudomány* **2002**, 12.
- [6] Vankelecom, I. F. J., Jacobs, P. A., in: De Vos, D. E., Vankelecom, I. F. J., Jacobs, P. A. (Eds.). *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* Wiley/VCH, New York, NY, **2000**, 19.
- [7] Knowles, W. S., Sabacky, M. J. *J. Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445-1446.
- [8] Osborn, J. A., Jardine, F. S., Young, J. F., Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 1711-1732.
- [9] Horner, L., Siegel, H., Büthe, H. *Angewandte Chemie* **1968**, 80, 1034-1035.
- [10] Chan A. S. C., Pluth, J. J., Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952-5954.
- [11] Halpern, J. *Science* **1982**, 217, 401-407.
- [12] Gridnev, I. N., Higashi, N., Asakura, K., Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7183-7194.
- [13] Halpern, J., Clark, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754.
- [14] Markó L. *Szerves Kémia IV. Veszprémi Egyetemi Kiadó* **2004**, 188.
- [15] de Vries, J. G., Elsevier C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* Wiley/VCH, New York, NY, **2007**, 1424.
- [16] Matlin, S. A., Lough, W. J., Chan, L., Abram, D. M. H., Zhou, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 15, 1038-1040.
- [17] Wan K. T., Davis, M. E. *J. Catal.* **1994**, 148, 1-8.
- [18] Fryzuk, M. D., Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262-6267.
- [19] Jansen, J. F. G. A., Feringa B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 719-720.
- [20] Matteoli, U., Beghetto, V., Schiavon, C., Scrivanti, A., Menchi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1403-1409.
- [21] Wagner, H. H., Hausmann, H., Hölderich, W. F. *J. Catal.* **2001**, 203, 150-156.
- [22] Crosman, A., Hölderich, W. F. *J. Catal.* **2005**, 232, 43-50.
- [23] Brunner, H., Pieronczyk, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 620-621.

-
- [24] Brunner, H., Bielmeyer, E., Wiehl, J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 384, 223-241.
 - [25] MacNeil, P. A., Roberts, N. K., Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2273-2280.
 - [26] Bakos, J., Tóth, I., Heil, B., Markó, L. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, 23-29.
 - [27] Augustine, R. L., Goel, P., Mahata, N., Reyes, C., Tanielyan, S. K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, 216, 189-197.
 - [28] Zsigmond, Á., Balatoni, I., Notheisz, F., Hegedüs, C., Bakos, J. *Cat. Lett.* **2005**, 101, 195-199.
 - [29] Zsigmond, Á., Undrala, S., Notheisz, F., Szöllősy, Á., Bakos, J. *Applied Cat. A: General* **2006**, 303, 29-34.
 - [30] Stephenson, P., Kondor, B., Licence, P., Scovell, K., Ross, S. K., Poliakoff, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1605-1610.
 - [31] Clarke, J. C., Tu, W-C., Levers, O., Bröhl, A., Hallett, J. P. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 747-800.
 - [32] Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518-8519.
 - [33] Morken, J. P., Russell, A. E., Taylor, S. J., Glueck, D. S. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* Wiley/VCH, New York, NY, **2021**.
 - [34] Augustine, R. L., Tanielyan, S. K., Mahata, N., Gao, Y., Zsigmond, Á., Yang, H. *Applied Catalysis A: General* **2003**, 256, 69-76.
 - [35] Brandts, J. A. M., Berben, P. H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 393-398.
 - [36] Al Herz, M. A., Tsofigkas, A. N., Simmons, M. J. H., Wood, J. *Applied Cat. A: General* **2011**, 396, 148-158.
 - [37] Duque, R., Pogorzelec, P. J., Cole-Hamilton, D. J. *Angewandte Chemie* **2013**, 52, 9805-9807.
 - [38] Crosman, A., Hölderich, W. F. *Studies in Surface Science and Catalysis* **2004**, 154, 2839-2846.
 - [39] Crosman, A., Hölderich, W. F. *Catalysis Today* **2007**, 121, 130-139.
 - [40] Hems, W. P., McMorn, P., Riddell, S., Watson, S., Hancock, F. E., Hutchings, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1547-1550.
 - [41] Simons, C., Hanefeld, U., Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A., Maschmeyer, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5829-5835.
 - [42] de Rege, F. M., Morita, D. K., Ott, K. C., Tumas, W., Broene R. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1797-1798.

-
- [43] Hulst, R., Koen de Vries, N., Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699-708.
 - [44] Van den Berg, M., Minnard, A. J., Schudde, E. P., van Esch, J., de Vries, A. H. M., de Vries, J. G., Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539-11540.
 - [45] Simons, C., Hanefeld, U., Arends, I. W. C. E., Maschmeyer, T., Sheldon, R. A. *J. Catal.* **2006**, 239, 212-219.
 - [46] Shi L., Wang X., Sandoval C. A., Wang, Z., Li, H., Wu, J., Yu, L., Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9855-9867.
 - [47] Yu, L., Wang, J., Sun, C., Li, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 240-246.
 - [48] Liu, G., Liu, M., Sun, Y., Wang, X., Wu, J., Tu, S., Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3627-3630.
 - [49] Zhang, X., Liu, X., Peng, J., Zhao, Y., Yang, Q. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1012-1016.
 - [50] Zhong, M., Zhang, X., Zhao, Y., Li, C., Yang, Q. *Green Chem.* **2015**, 17, 1702-1709.
 - [51] Degirmenci, V., Rebrov, E. V. *Physical Sciences Reviews* **2016**, 1, (4).
 - [52] Neue, U. D.; Kele, M. *J. Chromatogr. A* **2007**, 1149, 236-244.
 - [53] Ergun, S., Orning A. A. *Ind. Eng. Chem.* **1949**, 41, 1179-1184.
 - [54] Winterbottom, J. R., King, M. B. *Reactor design for Chemical Engineers* Stanley Thornes, Cheltenham, UK, **1999**.
 - [55] Norton, D. G., Wetzel, E. D., Vlachos, D. G. *Ind. Eng. Chem.* **2006**, 45, 76–84.
 - [56] Just, G. Z. *Phys. Chem.* **1901**, 37, 342.
 - [57] Katayama, T., Nitta, T. *J. Chem. Eng. Data.* **1976**, 21, 194-196.
 - [58] Karpushina, S. A., Kuznetsov, V. V., Khimenko, M. T., Trostin, V. N. *Pro. Prir. Rastv. Termod. Svo. Rastvorov* **1989**, 23-27.
 - [59] Vinogradov, V. I., Sergeev, E. N., Krestov, G. A. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 1982, 25, 1539-1541.
 - [60] Farkas, G., Balogh, S., Madarász, J., Szöllősy, Á., Darvas, F., Üрге L., Gouygou, M., Bakos, J. *Dalton Trans* **2012**, 41, 9493-9502.
 - [61] Caliman, E., Dias, J. A., Dias, S. C. L., Prado, A. G. S. *Catalysis Today* **2005**, 107-108, 816-825.
 - [62] Dias, J. A., Osegovic, J. P., Drago, R. S., *J. Catal.* **1999**, 183, 83-90.

-
- [63] Van den Berg, M., Minnaard, A. J., Haak, R. M., Leeman, M., Schudde, E. P., Meetsma, A., Feringa, B. L., de Vries, A. H. M., Maljaars, C. E. P., Willans, C. E., Hyett, D., Boogers, J. A. F., Henderickx, H. J. W., de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 308-323.
- [64] Augustine, R. L., Tanielyan, S. K., Anderson, S., Yang, H., Gao, Y. *Studies in Surface Science and Catalysis* **2000**, 130, 3351-3356.
- [65] Vdovichenko, V. T., Kondratenko, V. I. *Khim. Prom.* **1967**, 43, 290-291.
- [66] Schmidtsdorff, S., Schmidt, A. H., Parr, M. K., *J. Chromatogr. A* **2018**, 1577, 38-46.
- [67] Arnold, L. A., Imbos, R., de Vries, A. H. M., Naasz, R., Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865-2878.
- [68] Snyder, L. R., Kirkland, J. J., Glajch, J. L. *Practical HPLC Method Development 2nd Ed.* John Wiley & Sons Inc., New York **1997**, 271.
- [69] Dyson, P. J., Jessop, P. G. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 3302-3316.
- [70] Burger, K., Zelei, B., Szánthóó-Horváth, G., Binh, T. T. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1971**, 33, 2573-2582.
- [71] Eberhardt, L., Armspach, D., Matt, D., Toupet, L., Oswald, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 26, 4153-4161.
- [72] Ivanov, S. S., Nadezhdina, L. B., Stasenкова, I. M. *Polymer Science USSR* **1964**, 5, 504-510.
- [73] Adams, R., Johnson, J. L., Englund, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5080-5082.
- [74] Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* John Wiley & Sons Inc., New York **1989**, 409.
- [75] Shan, Z., Jansen, J. C., Zhou, W., Maschmeyer, T. *Appl. Catal., A* **2003**, 254, 339-343.
- [76] Simons, C., Hanefeld, U., Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A., Maschmeyer, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5829-5835.
- [77] Vineyard, B. D., Knowles, W. S., Sabacki, M. J., Bachman, G. L., Weinkauff, D. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952.
- [78] Brunauer, S., Emmett, P. H., Teller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 309-319.
- [79] Barrett, P., Joyner, L. G., Halenda, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 373-380.