

Több mint egyszerű oldószer – ionfolyadékok alkalmazása katalitikus reakciókban

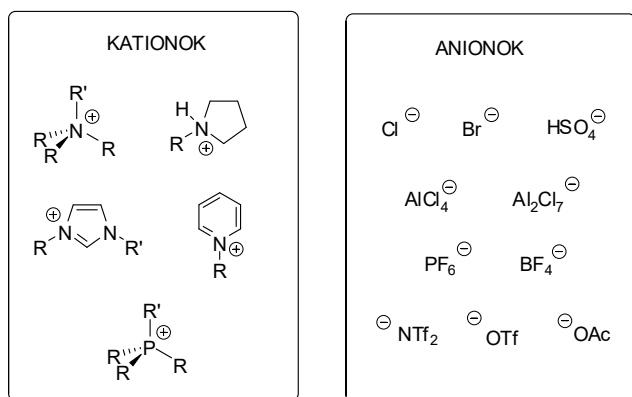
NAGY Enikő,^a MAKSÓ Lilla,^a ISPÁN Dávid,^a HANCSÓK Jenő,^b SKODÁNÉ FÖLDES Rita^{a,*}

^aPannon Egyetem, Természettudományi Központ, Szerves Szintézis és Katalízis Kutatócsoport, Egyetem u. 10. 8200 Veszprém

^bPannon Egyetem, Bio-, Környezet- és Vegyészmérnöki Kutató-Fejlesztő Központ, MOL Ásványolaj- és Széntechnológiai Intézeti Tanszék, Egyetem u. 10. 8200 Veszprém

1. Bevezetés

Az ionfolyadékok nagy térkitöltésű szerves kationt tartalmazó, alacsony olvadáspontú sók (1. ábra). Történetük a múlt század elejére nyúlik vissza: első képviselőjüket, a 12°C-os olvadásponttal rendelkező etilammónium-nitrátot Walden már 1914-ben leírta [1]. Bár korán felismerték olyan kedvező tulajdonságaikat, mint a kiváló oldóképesség (mely még a cellulóz oldására is alkalmassá teszi őket) [2] vagy az elektromos vezetőképesség (melyet elektrokémiai eszközök készítésénél lehet felhasználni) [1], az igazi áttörést a nedvességre nem érzékeny imidazólium-tetrafluoroborát, -szulfát, -acetát, stb. sók megjelenése jelentette [3].



1. Ábra. Az ionfolyadékokat felépítő leggyakoribb kationok és anionok

Az ionfolyadékokat még mindig gyakran említik „zöld” oldószerekként. Az élettani hatások részletes vizsgálata azonban csak az elmúlt évtizedben kezdődött: a kutatók rávilágítottak bizonyos szerkezet-toxicitás összefüggésekre [4]. Ebből a szempontból az ionfolyadékokat nem lehet egységes csoportként kezelni éppen a — felhasználás szempontjából egyébként rendkívül előnyös — változatos szerkezetnek köszönhetően. Mindenképpen kijelenthető, hogy kezelésük a szokásos szerves oldószerekhez képest sokkal biztonságosabb, hiszen gőznyomásuk elhanyagolható, ezenkívül nem gyúlékonyak. Ráadásul, ahogyan saját eredményeink is igazolják, a legtöbb reakció típusban többször felhasználhatók.

Szerves kémiai szempontból fontos tulajdonságuk, hogy jól oldanak poláris szerves és szervesetlen vegyületeket, de nem elegyednek alacsony polaritású oldószerekkel, pl. szénhidrogénnel, éterekkel. Stabilizálják a különböző átmenetifém-komplexeiket [5], így előnyös oldószerek lehetnek homogén katalitikus reakciókban [6]. A termékek desztillációval vagy extrakcióval történő elkülönítése után az ionfolyadék oldószer a katalizátorral együtt újra felhasználható. Figyelmünket éppen ez a tulajdonság fordította az ionfolyadékok felé: szteránvázas jódkének atmoszférikus körülmények között végzett aminokarbonilezése megfelelően poláris ligandum és Pd(OAc)₂ jelenlétében több cikluson keresztül megvalósíthatóan bizonyult [7]. A termék toluollal extrahálható volt, míg a ligandumból és palládium-prekursorból képződő aktív katalizátor az ionfolyadék fázisban maradt és újra felhasználható volt.

Az ionfolyadékok további előnye a vegyületek változatos szerkezete. Amellett, hogy megválaszthatjuk a feladatnak legjobban megfelelő kation — anion párt, különböző funkciós csoportokat is beépíthetünk az ionokba, így feladat-specifikus, pl. önmagában katalizátorként alkalmazható, esetenként savas [8] vagy bázikus vegyülethez [9] juthatunk. Az ionfolyadékok egy különleges csoportját alkotják a reverzibilis származékok [10], amelyek valamilyen külső behatás (pl. CO₂ bevezetés) segítségével egy kevésbé poláris, ún. molekuláris állapotból ionos formába kerülnek, majd a hatást kiváltó anyag eltávolítása után visszaalakíthatóak a molekuláris állapotba. A két különböző polaritású közeg közötti váltás ismét lehetőséget adhat termék és katalizátor hatékony elválasztására.

Bár az ionfolyadék — szerepeljen csupán a katalizátort stabilizáló közegként vagy töltse be a katalizátor szerepét is — többször felhasználható, kezelése többnyire nagy viszkozitása miatt nehézkes, ára pedig viszonylag magas. Ezért a katalitikus alkalmazásokban sokszor előnyösebb, ha akár adszorpcióval, akár kovalens kötéssel hordozóhoz rögzítjük őket. Az ily módon kapott szilárd anyag (SILP: Supported Ionic Liquid Phase) akár katalizátorhordozóként [11], akár katalizátorként [12] működhet. Kezelése, elválasztása egy-

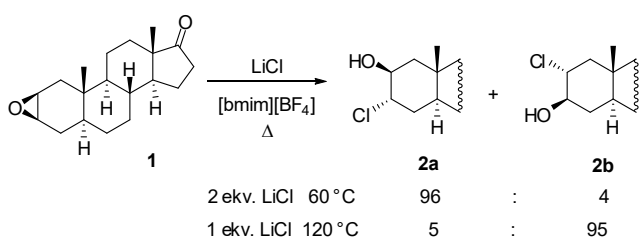
* Tel.: +36 88 624 719; e-mail: skodane@almos.uni-pannon.hu

szerűbb, kevesebb ionfolyadék felhasználását igényli és nagyobb érintkezési felületet biztosít, ezáltal gyorsíthatja a katalitikus reakciót.

A továbbiakban néhány példát mutatunk be ionfolyadékok homogén és heterogén fázisú katalitikus reakciókban történő felhasználására.

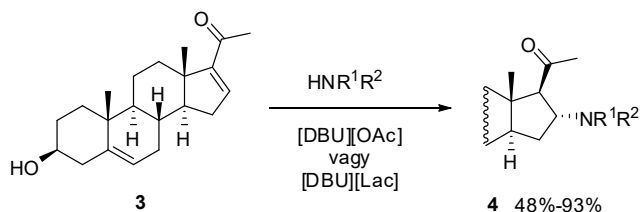
2. Ionfolyadékok felhasználása katalizátorként és oldószerként

1,3-Dialkilimidazólium kationt tartalmazó ionfolyadékok alkalmasak különböző epoxidok nukleofil reagensek jelenlétében lejátszódó gyűrűnyitásának katalizálására. Korábbi munkánk során sikeresen állítottunk elő szteránvázas aminoalkoholokat [13] és hidroxiszulfidokat [14] 2,3-epoxiszteroidok aminok vagy tiolok jelenlétében kivitelezett gyűrűnyitásával. A munka folytatásaként halohidrinek előállítására volt a célunk, melyet [bmim][BF₄] katalizátor (bmim: 1-butil-3-metilimidazólium) és fém-halogenid reagensek segítségével hajtottunk végre [15]. Erre egy példát a 2. ábra mutat be. Szteránvázas (és általában gyűrűs) epoxidok gyűrűnyitásának sztereokémiájára érvényes az ún. Fürst-Plattner-szabály, mely szerint a reakció kinetikailag kontrollált és a stabilabb szerkezetű átmeneti állapoton keresztül a kisebb stabilitású, mindkét szubsztituent axiális helyzetben tartalmazó származékhoz (jelen esetben **2a**) vezet kitűnő szelektivitással. A savkatalizált reakcióval ellentétben az ionfolyadék alkalmazása lehetőséget adott arra, hogy a reakciókörülményektől, elsősorban a hőmérséklettől függően akár a szokásos diaxiális- (**2a**), akár az általában nem képződő diekvatoriális származékot (**2b**) előállítsuk. Kvantumkémiai számításokkal bizonyítottuk, hogy az imidazólium kation koordinációja révén az átmeneti állapot térszerkezete megváltozik, és magas hőmérsékleten a diekvatoriális származékhoz vezető út válik kedvezőbbé.



2. Ábra. Halohidrinek előállítása 2 β ,3 β -epoxi-5 α -androsztan-17-on gyűrűnyitásával

Bázikus ionfolyadékok ([DBU][OAc] vagy [DBU][Lac]) (Lac: laktát) alkalmasnak bizonyultak a 16-dehidropregnenolon (**3**) és különböző primer és szekunder aminok között lejátszódó aza-Michael-addíciós reakció (3. ábra) katalizálására [16]. A termék toluollal vagy dietil-éterrel történő extrakciója után az ionfolyadék többször felhasználható volt. Az átalakulás csak a 4-5. felhasználás során kezdett csökkenni. Ez utóbbi valószínűleg az extrakció



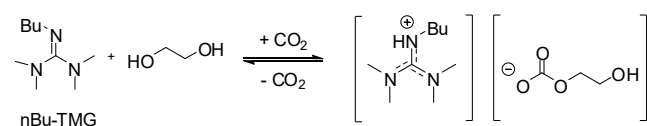
3. Ábra. 16-Dehidropregnenolon (**3**) és különböző primer és szekunder aminok között lejátszódó aza-Michael-addíció

során bekövetkező veszteségek miatt következett be, ami a kis anyagmennyiségű kísérleteknél elkerülhetetlen volt.

A biológiai vizsgálatok során a termékek mérsékelt C_{17,20}-liáz inhibitoraktivitást mutattak.

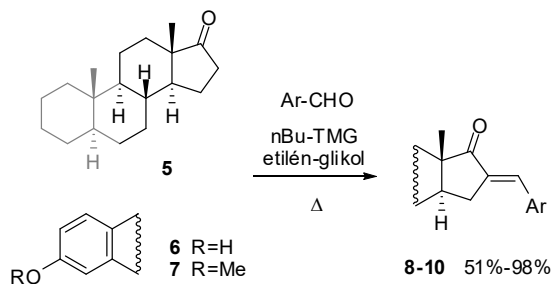
3. Katalizátor és termék elválasztása reverzibilis ionfolyadékok segítségével

A bázikus ionfolyadékok hatékonyságát korlátozza, hogy sok képviselőjük (elsősorban az imidazóliumiont tartalmazó vegyületek) magasabb hőmérsékleten bomlik [9]. A báziskatalizált reakciók esetében mégis van lehetőség arra, hogy a termék elválasztását és a katalizátor visszaforgatását ionfolyadék kialakításával segítsük elő. Egyes, katalizátorként gyakran alkalmazott guanidin- és amidinszármazékok alkohol és CO₂ jelenlétében ionfolyadékot képeznek. A 4. ábra a folyamatot a szintetikus munkánkban legsikeresebben alkalmazott Bu-TMG (2-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin) és etilén-glikol példáján mutatja be. A termék extrakciója és a CO₂ melegítéssel és/vagy vákuumban történő eltávolítása után a guanidin visszanyerhető és katalizátorként újra felhasználható.

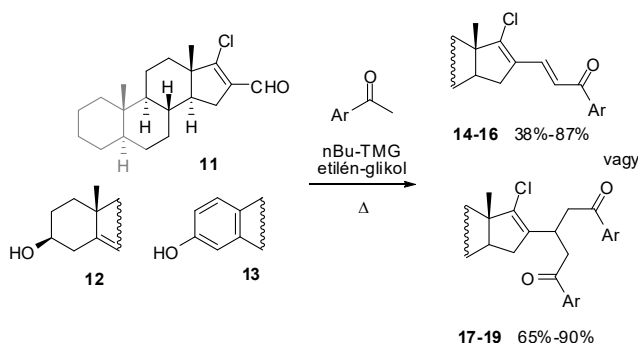


4. Ábra. A Bu-TMG-ből és etilén-glikolból álló reverzibilis rendszer

A módszert különféle szteránvázas karbonilvegyületek (17-keto- (**5**. ábra) [17], illetve 16-formilszármazékok (**6**. ábra) [18]) Claisen-Schmidt-reakciójában alkalmaztuk a termék elválasztására és a Bu-TMG/etilén-glikol elegy visszaforgatására. A második reakció típusban (**6**. ábra) az aromás ketonok arányának növelésével dominó Claisen-Schmidt-reakció — Michael-addíció lejátszódását figyeltük meg. Így a reakciókörülmények (esetenként a reakciópartnerek) megfelelő megválasztásával akár az egyszerű adduktokat (**14-16**), akár a dominóreakció termékeit (**17-19**) elő tudtuk állítani. Mivel az Bu-TMG/etilén-glikol reverzibilis rendszert korábban még nem tanulmányozták, az ionfolyadék szerkezetét (**4**. ábra) NMR-, IR-, ESI-MS-vizsgálatokkal és kvantumkémiai számításokkal támasztottuk alá, reverzibilitását konduktometriás méréssel bizonyítottuk. A guanidin katalizátor mindkét reakció típusban többször felhasználható volt, számottevő aktivitáscsökkenést nem tapasztaltunk.



5. Ábra. 17-Ketoszteroidok (5-7) Claisen-Schmidt-kondenzációja



6. Ábra. 16-Formilszteroidok (11-13) Claisen-Schmidt kondenzációja

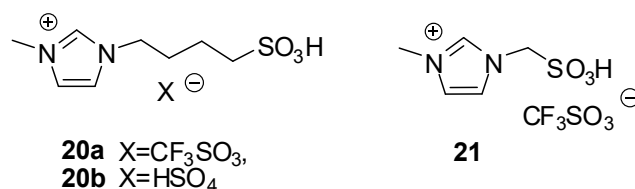
4. Rögzített ionfolyadékok felhasználása katalizátorként

Bár az ionfolyadék oldószerben vagy ionfolyadék/szerves oldószer kétfázisú rendszerben kivitelezett reakciók esetében gyakran van lehetőség a termék egyszerű izolálására, nem illékony és nagyobb polaritású vegyületek extrakcióval történő elválasztása sokszor gondot okoz. A savas vagy bázikus ionfolyadékok katalitikus hatásukat akkor is megőrzik, ha szilárd hordozóra rögzítjük őket [19]. Ekkor a reakcióelegyből szűrővel eltávolíthatóak, így kezelésük lényegesen egyszerűbb. Másrészt például a mezopórusos hordozókra felvitt ionfolyadékok esetén az érintkezési felület nő a folyadék/folyadék kétfázisú rendszerekhez képest, így a katalitikus aktivitás is növelhető.

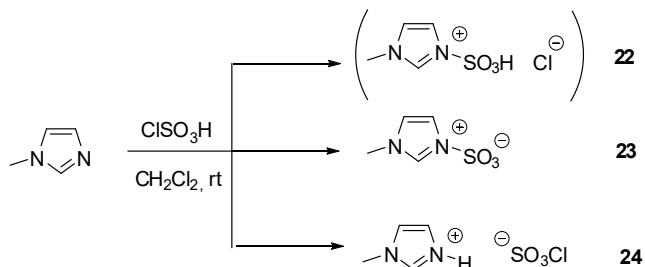
A MOL Ásványolaj- és Széntechnológiai Intézeti Tanszék és a Szerves Kémiai Intézeti Tanszék együttműködésében vizsgáltuk izobutén oligomerizációját szilikagél hordozóra rögzített Brønsted-sav ionfolyadékok (pl. 1-metil-3-szulfobutilimidazólium-triflát (**20a**, 7. ábra) jelenlétében. [20] Megállapítottuk, hogy az ionfolyadék rögzítése a szilikagél felületén egyszerű adszorpcióval megoldható, a lemosódás mértéke elhanyagolható. A SILP-katalizátor aktivitása és stabilitása mind a szulfoalkil oldallánc hosszától, mind az anion minőségétől függ. A szulfometilcsoportot és triflát-aniont tartalmazó ionfolyadék (**21**) esetén a sugárhajtómű-üzemanyag forrásttartományába eső komponensek aránya 80 °C-on már 1 óra reakcióidő után is 80% feletti volt a kiindulási anyag teljes átalakulása mellett. A hordozóra rögzített **20a** katalizátorral végzett oligomerizáció esetén hasonló szelektivitást 100 °C-on 3-5 óra alatt sikerült elérnünk. Ezen a hőmérsékleten az előző katali-

zator (rögzített **21**) jelenlétében erőteljes izomerizációt és krakkolódást tapasztaltunk. Mindkét katalizátor legalább 8 egymást követő kísérletben megőrizte aktivitását. A hidrogénszulfát aniont tartalmazó katalizátorok (pl. **20b**) esetén a fő termékek a dimerek voltak, aktivitásuk azonban az újrafelhasználás során fokozatosan csökkent. FTIR mérések segítségével meghatároztuk a felületen lévő Brønsted- és Lewis-sav centrumok arányát és erősségét, és megállapítottuk, hogy a katalizátorok aktivitása egyértelműen az előbbieké jelenlétéhez rendelhető.

A saverősség további növelése érdekében megkíséreltük az irodalomban leírt, de megnyugtatóan nem jellemzett **22** vegyület szintézisét (8. ábra). Megállapítottuk, hogy az 1-metilimidazol klórszulfonálása a megadott körülmények között valójában a **24** imidazóliumszulfonát képzéséhez vezet [21], míg szennyezésként az ikerionos vegyület (**23**) is megjelenik a reakcióelegyben. A **24** só szerkezetét hűtött körülmények között végzett röntgendiffrakciós méréssel, valamint ¹H-, ¹³C-, ¹⁷O-NMR- és ¹⁵N-¹H HSQC spektrumok értékelésével támasztottuk alá.

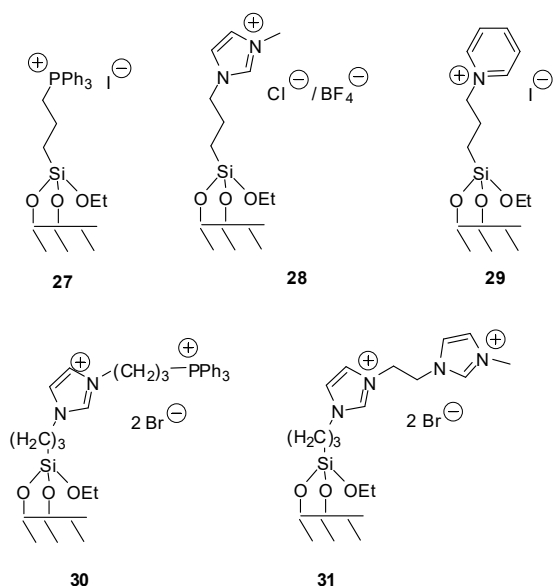


7. Ábra. Oligomerizáció során alkalmazott Brønsted-sav ionfolyadékok



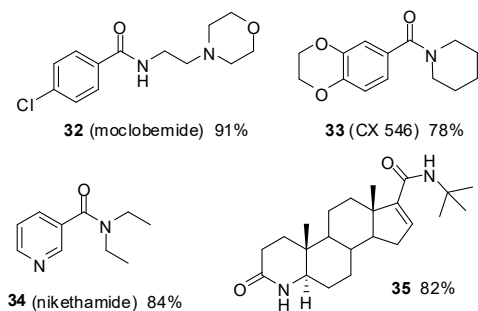
8. Ábra. 1-Metilimidazol klórszulfonálásának termékei

C₄-C₅ alkének oligomerizációját is megvalósítottuk szilikagél hordozóra rögzített **20a** katalizátor jelenlétében [22]. A módszert különböző összetételű, 1-butént, izobutént, és 1-pentént tartalmazó elegyek, illetve poliolefinok krakkolásával kapott, alacsony forráspontú komponenseket tartalmazó alapanyagok átalakítására alkalmaztuk. A reakciókörülmények megfelelő megválasztásával 60-70%-os szelektivitással állítottunk elő a kerozin forrásttartományba eső, izolefinokból és kisebb mennyiségben cikloparaffinokból álló terméket, mely hidrogénezés után sugárhajtómű-üzemanyag keverőkomponensként alkalmazható. A SILP-katalizátor ismét többször felhasználható volt minimális aktivitás-csökkenés mellett. Megállapítottuk, hogy a csökkenés mértéke az izobutént nagyobb arányban tartalmazó elegyek (9. ábra) esetén kisebb, tehát az alapanyag izobuténnel történő dúsítása kedvezőbb eredményre vezet.



11. Ábra. Kovalens kötással rögzített kationokat tartalmazó SILP hordozók

A reakciókörülmények módosításával (magasabb hőmérséklet, alacsonyabb nyomás és oldószermentes körülmények [28] vagy 1,4-dioxán oldószer alkalmazása [32]) lehetőségünk nyílt arra is, hogy az α -ketoamidok helyett jó szelektivitással a karbonsavamidokat állítsuk elő. A piridiniumtartalmú katalizátorral ezt a reakciót nem csupán egyszerű amidok, hanem olyan gyógyszerhatóanyagok előállítására is felhasználtuk, mint pl. az antidepresszáns moclobemide (**32**), a neurális betegségek kezelésénél tesztelt CX-546 (**33**), a légzőszervi stimuláns nikethamide (**34**) vagy az 5α -reduktáz inhibitor finasteride prekursora (**35**) (12. ábra) [32].

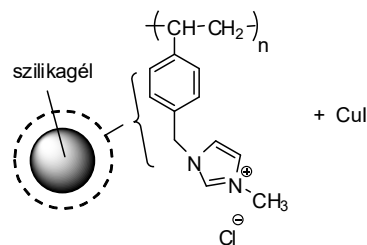


12. Ábra. SILP-Pd katalizátorral előállított gyógyszerhatóanyagok / prekurzorok

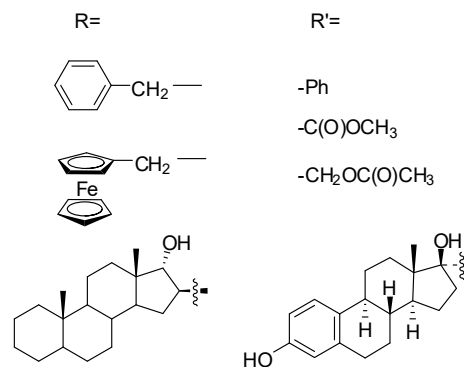
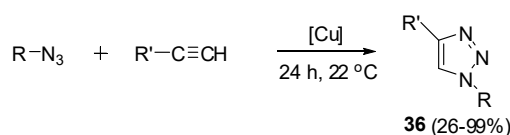
5.2. Rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció

Szilikagél/poliinfolyadék kompozitot használtunk hordozóként egy heterogén rézkatalizátor készítésénél (13. ábra), melyet NMR-, FTIR-, Raman- és XPS-módszerekkel elemeztünk [33]. A DFT számítások és a Raman spektrumok igazolták Cu-karbén komplexek kialakulását a felületen. A katalizátor rendkívül stabilnak bizonyult: benzilazid és fenilacetilén reakciójában (14. ábra) az eredeti 24 órás reakcióidőt csak 7 egymást követő kísérlet után kellett 10%-

kal emelni a teljes átalakulás eléréséhez. Egy kísérletben az eredeti rézmennyiség kevesebb, mint 0,14%-a mosódott le. A katalizátor alkalmas volt bonyolultabb szerkezetű, pl. ferrocén- és szteránvázas szubsztrátumok átalakítására is, bár két nagy térkitöltésű kiindulási vegyület kombinációja lényegesen alacsonyabb konverzióhoz vezetett.



13. Ábra. Azid-alkin cikloaddícióban alkalmazott katalizátor



14. Ábra. Különböző szubsztrátumok rézkatalizált azid-alkin cikloaddíciója

Összefoglalás

A fentiekben bemutatott eredmények jól tükrözik, hogy az ionfolyadékok és származékaik rendkívül széles körben alkalmazhatóak katalitikus reakciókban, és jelentősen növelhetik a módszerek hatékonyságát. A kationok vázának, az oldalláncok funkciós csoportjainak és az anionoknak változtatásával szinte végtelen számú lehetőségünk van új, a célnak minél inkább megfelelő vegyületek előállítására. Ugyanakkor az új változatok tervezésénél mindenképpen figyelembe kell vennünk a toxicitásra és a biológiai lebontathatóságra vonatkozó vizsgálatok eredményeit, hogy megfeleljünk a korszerű kémiai követelményeknek.

Köszönetnyilvánítás

A kutatások elvégzésére az OTKA K116727, K120014, valamint a GINOP-2.3.2-15-2016-00049 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00053 pályázatok támogatásával került sor.