

Katalizátorok mérgeződése, katalizátorméreg típusú vegyületek hidrogénezése

HEGEDŰS László*

MTA-BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest

1. Bevezetés

Régóta ismert, hogy sok vegyület már kis mennyiségben is csökkenti, sőt teljesen meg is szünteti a katalizátorok aktivitását. Ezeket az anyagokat *katalizátormérgeknek* nevezzük, amelyek jellemzően nitrogén-, foszfor-, arzén-, illetve kéntartalmú molekulák, fémek (pl. Pb), fémionok (pl. Fe^{2+}), valamint halogenid ionok (pl. Cl^-) lehetnek.^{1,2}

A mérgeket hatásuk szerint a következő csoportokba sorolhatjuk:

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

Reverzibilis mérgezés esetén a mérgező anyag eltávolítása után a katalizátor visszanyeri eredeti aktivitását, ugyanúgy működik tovább, mint a mérgeződés előtt. Ilyen például a metanol szintézis $ZnO-Cr_2O_3$ katalizátora, ami a kénszenyveződés megszüntetése után ismét aktív lesz. Irreverzibilis mérgezéskor a mérgező anyag olyan erősen kemisorbealódik a katalizátoron, hogy az nem távolítható el róla, például Raney-nikkel és kén esetében. Kumulálódó mérgezésnél a mérgező anyag hosszabb idő alatt fejti ki a hatását, amely során a katalizátor aktivitása lassan, de állandóan csökken, ilyen pl. a higany. A „kedvező” mérgek a katalizátorok bizonyos aktív helyeit blokkolhatják egy adott reakcióban és így növelhetik a szelektivitást, pl. egy konzekutív reakcióban a közbenső termék jó termeléssel állítható elő. Tipikus példái ennek a mérgezésnek a savkloridok Rosenmund-féle^{3,4} redukciója aldehidekké kinolin-*S* típusú vegyületekkel (pl. tiokinantrén) részlegesen mérgezett, bárium-szulfát hordozóra felvitt palládiumkatalizátorral, vagy a Lindlar-katalizátor⁵ ($Pd-Pb/CaCO_3$) alkalmazása acetilénnek olefinekké való szelektív hidrogénezésében.

Gyógyszeripari intermedierek előállításakor gyakori reakciólépés a heterogén katalitikus hidrogénezés. Mivel a biológiailag aktív anyagok között nagyon sok olyan található, amelyek nitrogént, kén- vagy foszfort tartalmaznak, ezért számos fontos és értékes intermedier, illetve hatóanyag előállításánál felléphetnek a fentebb említett, a hidrogénezési eljárásokat megnehezítő mérgezési jelenségek. Ilyenkor általában vagy nem lehet hidrogéneztetni ezeket a vegyületeket vagy olyan jelentősen lecsökken a katalizátor aktivitása, hogy csak nagyon hosszú reakcióidő alatt lehet csak elérni a teljes átalakulást. A hosszú reakcióidő alatt mellékreakciók is felléphetnek, amelyek csökkentik a szelektivitást. Ennek kiküszöbölésére a hidrogénezendő vegyületre számítva a szokásosnál jóval nagyobb mennyiségű katalizátort kell használni vagy olyan segédanyagokat (pl. savak), amelyek „védett formába” viszik át a hidrogénezendő vegyületet.

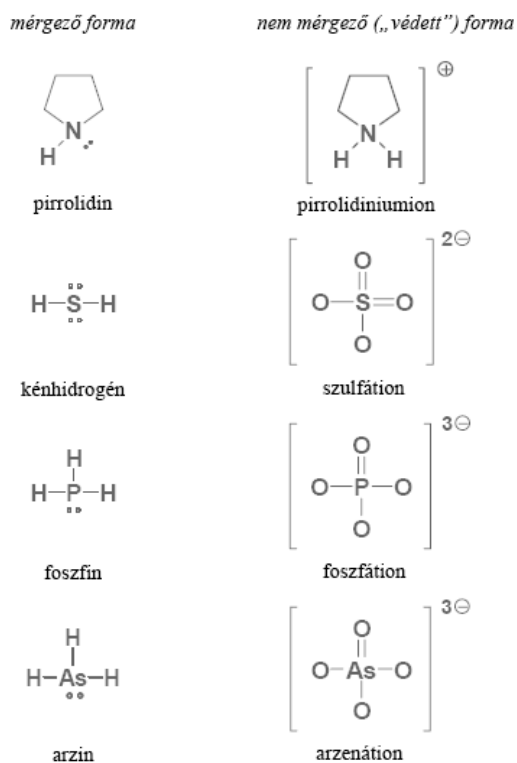
Azonban ezek a módszerek nem mindig alkalmazhatók (pl. nagyon drága a katalizátor, vagy savakra nagyon érzékeny a szubsztrátum), ezért más megoldásokat kell keresnünk.

2. A katalizátormérgek típusai

A katalizátormérgek leggyakrabban a katalizátor aktivitását csökkentik, de a szelektivitását, stabilitását is leronthatják. Az aktivitáscsökkenés vagy inaktív felületi vegyületek keletkezése vagy inaktív katalitikus helyek kialakulása miatt következhet be. Mérgeződésre a fémek és fémoxidok, valamint a zeolit alapú katalizátorok hajlamosak a leginkább.

2.1. Nitrogén-, foszfor-, arzén- és kéntartalmú molekulák

A mérgezés oka, hogy a nitrogén-, foszfor-, arzén vagy kénatomok nemkötő elektronpárjai datív kötést alakítanak ki a nemesfémek *d*-pályáival és így a katalizátor aktív komponense és a mérgező molekula között erős, kémiai



1. Ábra. Néhány példa a *N*-, *S*-, *P*- és *As*-tartalmú mérgezőmolekulák aktív és védett formájára.

*Tel.: +36-1-463-1261; fax: +36-1-463-3648; e-mail: lhedus@mail.bme.hu

jellegű és nagyon specifikus kötés jön létre, ami meggátolja a további katalitikus folyamatok végbemenetelét. Ennek kiküszöbölésére használt általános módszerek, hogy a hidrogézendő vegyületeket „védett formába” viszik át, azaz a mérgecentrum valamennyi elektronját megkötik és így maximális vegyértékűvé alakítják át. Ilyen lehet például a bázikus nitrogén esetében savak alkalmazása⁶⁻⁹, amikor sőt képezünk ($R-NH_2 \rightarrow R-NH_3^+$) és így gátoljuk meg a mérgező hatás kialakulását, míg kén,¹⁰⁻¹² arzén^{10,13,14} vagy foszfor^{10,14,15} esetében oxidációval (pl. $R-SH \rightarrow R-SO_2-OH$) érhető el a kívánt hatás (1. ábra). Azonban ha egy szubsztrátum érzékeny pl. savakra, akkor nem lehet a fentebb említett módszert alkalmazni, mert ennek hatására számos mellékreakció (pl. polimerizáció) játszódhat le, megakadályozva a kívánt termék előállítását.

2.2. Fémek és fémionok

Azok a fémek vagy fémionok, amelyeknek *d*-elektronpályáin elektronpár(ok) vagy párosítatlan elektronok vannak, erős mérgező hatást mutatnak főként hordozós platina- vagy palládiumkatalizátorok esetében. Feltehetően a fémionok *d*-elektronjai vesznek részt a mérgező ion és a katalitikusan aktív fém között létrejövő, valószínűleg intermetallikus vegyületek kialakulásában. A mérgező fémek abban különböznek a 2.1. fejezetben bemutatott nemfémes mérgektől, hogy utóbbiak *s*- vagy *p*-vegyértékelektronjaikkal képeznek erős kötést a katalizátor aktív komponensével.^{1,2} Jellemző mérgező fémionok a következők: Pb^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Sn^{2+} , Hg^{2+} , Tl^+ , Mn^{2+} , Fe^{2+} .

2.3. Telítetlen kötéseket tartalmazó molekulák

Mérgező hatásuk abban nyilvánul meg, hogy erősebben adszorbeálódnak a katalizátoron, mint a szubsztrátum, ezért akadályozhatják egy adott reakció lejátszódását. Az ilyen típusú vegyületek mérgező hatása tehát szorpciós természetű, ellentétben a mérgező fémekkel, fémionokkal és egyéb mérgeanyagokkal, amelyek elektronokkal képeznek kovalens kötést a fémkatalizátorokkal.¹ Jellegzetes képviselők például a cianidion és a szén-monoxid.

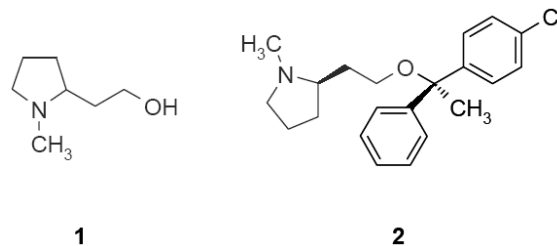
3. A mérgezésre ható egyéb tényezők

A mérgezésre ható tényezők között fontos paraméter a mérgek koncentrációja. Általában kis mérgek koncentrációnál a katalizátor aktivitása és a mérgek mennyisége közötti összefüggés lineáris, azonban egy adott koncentráción túl már kevésbé csökken a katalizátor aktivitása. Egy katalizátor-mérgek *toxicitását* két tényező, az egyéni befedő faktor (a mérgek csoporthoz kapcsolódó felületi atomok száma) és a mérgek molekula tartózkodási ideje (a katalizátor felületen) határozza meg. Leggyakrabban az ún. *effektív toxicitást* használják a mérgek jellemzésére, amikor a katalizátor aktivitásának csökkenését az összes mérgek mennyiséghez viszonyítják. A mérgek hatás általában növekvő hőmérséklettel csökken, azonban a katalizátor stabilitása is csökkenhet. A mérgek hatást befolyásolhatja továbbá a mérgek molekula mérete és alakja, illetve szerkezete.¹

4. Heterogén katalitikus hidrogénezések

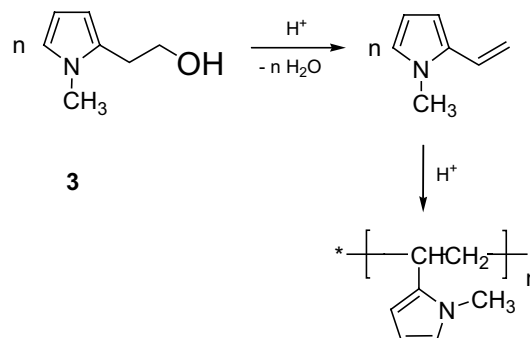
4.1. Nitrogéntartalmú molekulák redukciója

Kutatómunkánk során számos *N*-tartalmú vegyület mint például pirrolok, piridinek vagy nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezését vizsgáltuk. A 2. ábrán látható 2-(*N*-metilpirrolidin-2-il)etanol (**1**) a Tavegyl® (clemastine, **2**) márkanévű allergiaellenes gyógyszer egyik fontos és drága intermediere.



2. Ábra. A 2-(*N*-metilpirrolidin-2-il)etanol és a clemastine szerkezete.

Az 1-es jelű molekula szintézisének utolsó lépése a 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol (**3**) katalitikus hidrogénezése. Ezt a hidrogénezést nem lehet a szokásos módon, sav hozzáadásával pl. kénsavas metanolban végrehajtani, mert a 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol nagyon érzékeny már híg savak jelenlétére is, ugyanis hatásukra gyorsan – szilárd, gyantászerű anyag képződése közben – polimerizálódik (3. ábra).



3. Ábra. A 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol híg savak hatására is bekövetkező polimerizációja.

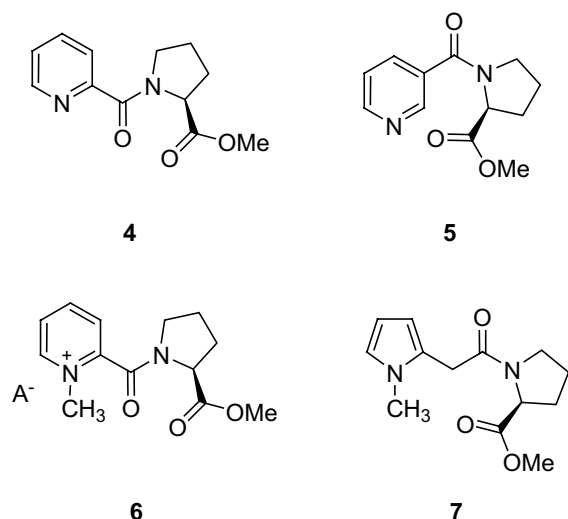
A kifejlesztett új, savmentes közegű hidrogénezési módszer a következő: egymással nem elegyedő oldószerpárt alkalmazva (pl. hexán/metanol), aktív-szén-hordozós palládiumkatalizátorral, 6 bar nyomáson és 80 °C-on teljes konverzió érhető el. A hozam mintegy 80%, a hidrogénezett termék tisztasága pedig min. 99,9%.¹⁶ A nem elegyedő oldószerpárok, feltehetően, megváltoztatják a katalizátoron végbemenő adszorpciós folyamatokat, azaz gátolhatják vagy legyengíthetik a mérgeződést okozó termékek és/vagy szubsztrátumok, valamint a katalizátor aktív centrumai közötti kemisorpciós kölcsönhatást. Megállapítottuk továbbá, hogy csak a könnyű platinafémek (ruténium, ródium, palládium) bizonyultak hatékonyak, míg a nehéz platinafémek (platina, irídium) nem alkalmasak erre a hidrogénezési reakcióra.¹⁷ Azonban a palládium, ródium és ruténium között is eltérés mutatkozott abban, hogy mekkora

a méregtűrő képességük, ami alapján felállítottuk ezen nemesfémek nitrogénre vonatkoztatott mérlegérzékenységi sorát. Ez csökkenő sorrendben a következő:

Pd > Ru >> Rh,

ami elektronszerkezeti okokkal magyarázható.¹⁸

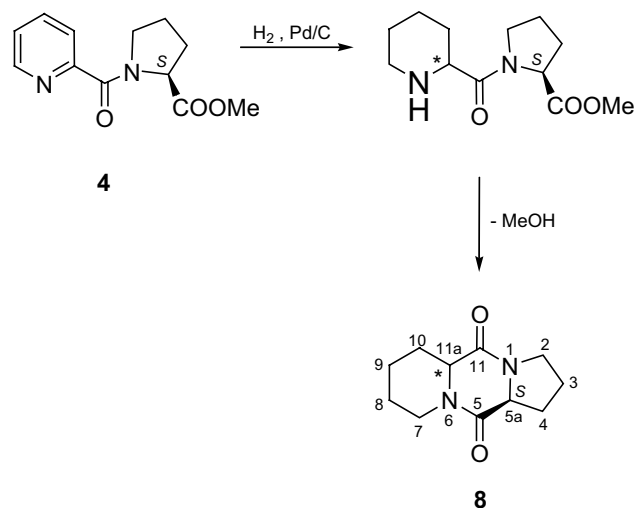
A munka folytatásaként vizsgáltuk a pirrol-, illetve pirdingyűrű sztereoselektív hidrogénezését, az előzőekben bemutatott új, savmentes közegű hidrogénezési módszer alkalmazásával. Diasztereoselektív heterogén katalitikus hidrogénezési módszert választottunk, amelyhez királis pirrol- és piridinszármazékokat szintetizáltunk. Az aszimmetrikus indukciót (*S*)-prolin-metil-észter molekulával értük el, amivel optikailag aktív pirrol-, illetve piridinkarbonsavamidokat állítottunk elő a megfelelő karbonsavakból. Az ezen szubsztrátumok hidrogénezésekor keletkező királis pirrolidin- és piperidinszármazékok szintén fontos és értékes gyógyszeripari intermedierek. Az általunk előállított – a szakirodalomban addig még nem leírt – vegyületek a következők voltak (4. ábra): (*S*)-*N*-pikolinoilprolin-metil-észter (4), (*S*)-*N*-nikotinoilprolin-metil-észter (5), (*S*)-*N*-(1-metilpikolinoil)prolin-metil-észter (6) és (*S*)-*N*-(1-metilpirrol-2-acetil)prolin-metil-észter (7).



4. Ábra. Királis piridin- és pirrolkarbonsavamidok.

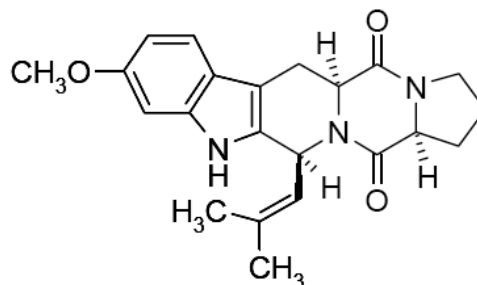
A hidrogénezések során teljes konverzió mellett 80–90%-os diasztereomerfelesleget (d.e.) értünk el, viszonylag enyhe reakciókörülmények között (25–90 °C, 10–50 bar). Megállapítottuk, hogy a 4-es jelű piridinszármazék hidrogénezésekor az észtercsoport reakcióba lépett a piperidinyűrű nitrogénjével, aminek következtében az 8-as jelű triciklusos diketopiperazinszármazék keletkezett (5. ábra). Ennek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR mérésekkel igazoltuk. Feleslegben az (5a*S*,11a*S*)-perhidropirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-5,11-dion diasztereomer képződött. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy a piridinkarbonsavamidok hidrogénezésében az aktív-szén-hordozós palládium-, míg a pirrolszármazék esetében az aktív-szén-hordozós ródiumkatalizátor bizonyult a legjobbnak. Például a 4-es jelű vegyület redukciójakor metanolban, 10 bar nyomáson és 90 °C-on, 10%-os Pd/C-katalizátorral 64%-os d.e.-t értünk el, míg az 5%-os Rh/C- vagy 5%-os Ru/C-katalizátorok sokkal gyengébb

diasztereoselektivitással adták a terméket (43% és 38%), Ugyanezen katalizátorok a 7-es jelű pirrolvegyület esetében viszont teljesen más sztereoselektivitást mutattak szintén metanolban, 10 bar nyomáson és 80 °C-on. Palládiummal 22%-os d.e.-t kaptunk, ruténiummal 48%-ot, ráadásul a konverzió sem volt teljes (60%, illetve 69%). Ródiummal azonban – 100%-os konverzió mellett – 90%-os diasztereoselektivitással kaptuk a megfelelő pirrolidinszármazékot 20 bar nyomáson és 25 °C-on.^{19,20}



5. Ábra. Az (*S*)-*N*-pikolinoilprolin-metil-észter diasztereoselektív, heterogén katalitikus hidrogénezése.

Érdekes, hogy a természetben előforduló *Fumitremorgin C* nevű mikotoxinban (remegést okozó gombaméreg) egy teljesen azonos molekularészlet fordul elő (6. ábra).²¹



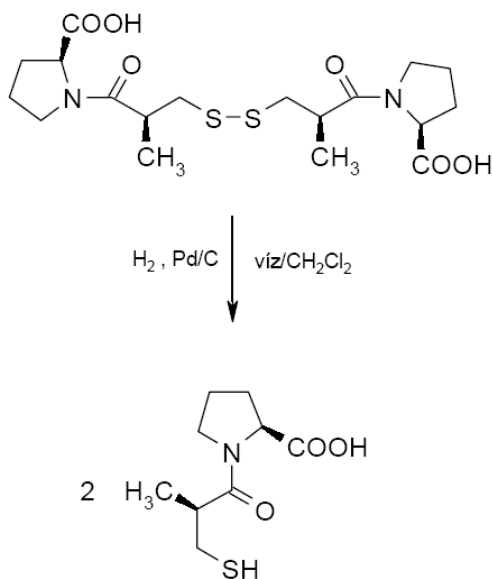
6. Ábra. A *Fumitremorgin C* szerkezete.

Nitrilek átalakításakor keletkező primer aminok szintén fontos gyógyszer-, műanyag-, illetve növényvédőszeripari intermedierek. Azonban hordozós nemesfém-katalizátorokat alkalmazva ezekben a hidrogénezésekben, a jelenleg használatos módszerekkel főleg szekunder aminok képződnek. A szakirodalomból jól ismert,²²⁻²⁴ hogy a nitrilcsoport hidrogénezése primer aminná viszonylag könnyen megoldható, azonban a reakció szelektivitása csökkenhet a mellékreakcióban keletkező szekunder és/vagy tercier aminok miatt (7. ábra). A reakció általános sémájából jól látszik, hogy a másodrendű amin mennyiségét minimalizálhatjuk, ha a redukción ammónia jelenlétében végezzük. Azonban a jó eredmények eléréséhez legalább 5-6-szoros mennyiségű ammónia szükséges még a legalkalmasabbnak bizonyult Raney[®]-Ni katalizátor esetében is.²⁵ Ráadásul Raney[®]-nikkel használatakor általában nagy nyomás (20–70 bar) és magas hőmérséklet (70–100 °C)

4.3. Kéntartalmú vegyületek hidrogénezése

Kéntartalmú anyagok katalitikus hidrogénezésekor, ha nincs lehetőség védett formába átalakítani az adott vegyületet, akkor jellemzően szulfidkatalizátorokat mint pl. NiS, MoS₂ vagy WS₂ alkalmaznak. Ezen típusú katalizátorok aktivitása viszont kicsi, emiatt csak erélyes reakciókörülmények között (200–300 bar, 400–500 °C) működnek kielégítően. Fontos megemlíteni ugyanakkor, hogy a Varga József műegyetemi professzor által, mübenzin előállítására kidolgozott eljárás során – barnaköszeneke nagynyomású hidrogénezésekor – keletkező kénhidrogén nem csökkenti, hanem növeli az alkalmazott katalizátor aktivitását.³² Ezt a „kénhidrogén-effektust” azóta Varga-effektusként tartják számon a szakirodalomban.

Az egymással nem elegyedő oldószerpárok használata kéntartalmú vegyületek palládiumkatalizált hidrogenolízisében is sikeresnek bizonyult. Például az angiotenzinkonvertáló enzimet (ACE-) gátló vérnyomáscsökkentő, a captopril [(2S)-1-(3-merkaptó-2-metilpropionil)-L-prolin] előállításakor captopril-diszulfidot (3,3'-ditio-bisz{1-[(2S)-metilpropionil]-L-prolin}) alakították át víz/diklórometán oldószer-elegyben, Pd/C-katalizátorral (Selcat), 50 °C-on és 5 bar nyomáson (10. ábra). Így nagytisztaságú captopril (a szennyezés kevesebb, mint 0,3%) állítható elő teljes konverzió mellett, 90% feletti hozammal, iparilag is gazdaságos módon.³³



10. Ábra. A captopril-diszulfid hidrogenolízise Pd-katalizátorral

5. Összefoglalás

Ismertettem a heterogén, jellemzően fém- vagy fémoxid-katalizátorok mérgeződését okozó mérgefajtákat, azok mérgezési módjait, valamint az ennek kiküszöbölésére szolgáló klasszikus módszereket.

Heterogén katalitikus hidrogénezési reakciók – főként gyógyszeripari intermedierek szintézisére szolgáló eljárások – példáin keresztül olyan új módszereket mutattam be, amelyek lehetővé teszik fontos és értékes, pl. biológiaiilag aktív anyagok előállítását akkor is, amikor nem lehet a már jól ismert megoldásokat alkalmazni.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki a Magyar Tudományos Akadémiának a Bolyai János Kutatási Ösztöndíjért.

Hivatkozások

- Petró, J. *In Kontakt katalízis*; Szabó, Z.; Kalló, D., Eds.; Akadémiai Kiadó: Budapest, **1966**; pp. 509-529.
- M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley-Interscience: New York, **1971**; pp. 23-56.
- Rosenmund, K. W. *Ber.* **1918**, *51*, 585.
- Rosenmund, K. W.; Zetsche, F. *Ber.* **1921**, *54*, 425.
- Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
- Hamilton, T. S.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2260.
- Maxted, E. B.; Walker, A. G. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1093.
- Devereux, J. M.; Payne, K. R.; Peeling, E. R. A. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2845.
- Maxted, E. B.; Briggs, M. S. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3844.
- Horner, L.; Reuter, H.; Hermann, E. *Ann.* **1962**, *660*, 1.
- Greenfield, H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2431.
- Deem, A. G.; Kaveckis, J. E. *Ind. Eng. Chem.* **1944**, *33*, 1373.
- Stevinson, M. R.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1298.
- Maxted, E. B.; Moorish, W. D. *J. Chem. Soc.* **1940**, 252.
- Freedman, L. D.; Doak, G. O.; Petit, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4262.
- Hegedűs, L.; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A* **1996**, *143*, 309.
- Hegedűs, L.; Máthé, T.; Tungler, A. *Appl. Catal. A* **1996**, *147*, 407.
- Hegedűs, L.; Máthé, T. *Appl. Catal. A* **2002**, *226*, 319.
- Hegedűs, L.; Háda, V.; Tungler, A.; Máthé, T.; Szepesy, L. *Appl. Catal. A* **2000**, *201*, 107.
- Tungler, A.; Hegedűs, L.; Háda, V.; Máthé, T.; Szepesy, L. *Chem. Ind.: Cat. Org. React.* **2001**, *82*, 425.
- Hermkens, P. H. H.; Plate, R.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 1991.
- von Braun, J.; Blessig, G.; Zobel, F. *Ber.* **1923**, *56*, 1988.
- Rupe, H.; Hodel, E. *Helv. Chim. Acta.* **1923**, *6*, 865.
- Rupe, H.; Becherer, F. *Helv. Chim. Acta.* **1923**, *6*, 888.
- Degischer, O. G.; Roessler, F.; Rys, P. *Chem. Ind.: Cat. Org. React.* **2001**, *82*, 241.
- Carothers, W. H.; Jones, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3051.
- Hegedűs, L.; Máthé, T. *Appl. Catal. A* **2005**, *296*, 209.
- Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab.* **177** 860, 1979; *U.S. Patent* 4 361 500, 1980.
- Petró, J.; Máthé, T.; Tungler, A.; Csűrös, Z. *Magyar Szab.* **168** 073, 1973.
- Petró, J.; Máthé, T.; Tungler, A. *Magyar Szab.* **169** 835, 1973.
- Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *Magyar Szab.* **178** 872, 1980.
- Varga, J. *Brennstoff-Chemie* **1928**, *9*, 277.
- Máthé, T.; Tungler, A.; Beck, I.; Dietz, A.; Jákfalvi, E.; Mórász, T.; Tőreki, J. *Magyar Szab.* **208** 526, 1992.

Catalyst poisoning, hydrogenation of compounds with poisoning activity

It has long been known that many compounds can decrease or cease the activity of catalysts already in small amounts. These materials are called *catalyst poisons*, which can typically be nitrogen, phosphorus, arsenic or sulphur containing substances, metals (e.g. Pb), metal ions (e.g. Fe²⁺), as well as halogen ions (e.g. Cl⁻). Poisons, on the basis of their effects, can be divided into the following groups: (i) reversible, (ii) irreversible, (iii) cumulative and (iv) 'favourable' poisons. Favourable poisons are the most remarkable, because they are able to increase the selectivity of a catalyst in a given reaction. For example, the Rosenmund

reduction of acid chlorides provides aldehydes with high selectivity (80%) over a Pd/BaSO₄ catalyst, in the presence of quinoline-S (thioquinanthrene). Acetylenes, in turn, can selectively be hydrogenated to alkenes over the Lindlar catalyst (Pd-Pb/CaCO₃).

During the synthesis of pharmaceutical intermediates the heterogeneous catalytic hydrogenation is a frequently applied process. Since biologically active materials often contain nitrogen, sulphur or phosphorus, the hydrogenation of these compounds requires special methods. For example, increased amounts of

catalyst or auxiliary materials, such as acids which convert these substrates to a shielded form, should be used. However, these methods cannot always be applied (e.g. a reactant is sensitive to acids or the catalyst is very expensive) and, therefore, other solutions must be found.

A summary about the new hydrogenation methods, such as using non-acidic media (e.g. immiscible solvent mixtures) or supported metal alloy catalysts (e.g. Pd-Cu/C), for the reduction of pyrroles, pyridines, acid chlorides or disulphides is presented.