

Több mint egyszerű oldószer – ionfolyadékok alkalmazása katalitikus reakciókban

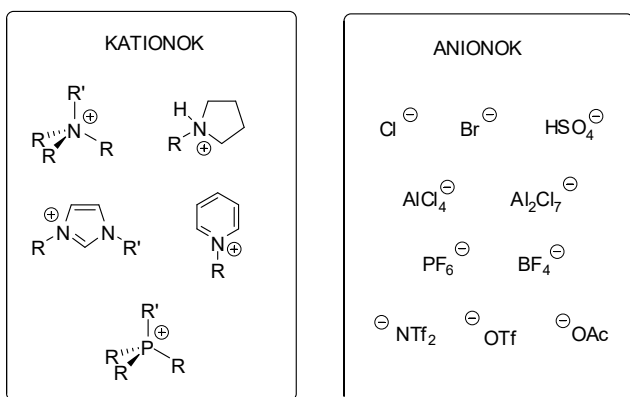
NAGY Enikő,^a MAKÓS Lilla,^a ISPÁN Dávid,^a HANCSÓK Jenő,^b SKODÁNÉ FÖLDES Rita^{a,*}

^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 kutatások 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 reakciótypusban többször felhasználhatók.

Szerves kémiai szempontból fontos tulajdonságuk, hogy jól oldanak poláris szerves és szervetlen vegyületeket, de nem elegyednek alacsony polaritású oldószerekkel, pl. szénhidrogénekkel, éterekkel. Stabilizálják a különböző átmenetifém-komplexekeket [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 tulajdonságuk fordította az ionfolyadékok felé: szteránvázas jódkénnek atmoszférikus körülmények között végzett aminokarbonilezése megfelelően poláris ligandum és Pd(OAc)₂ jelenlétében több cikluson keresztül megvalósíthatónak 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 kötással hordozóhoz rögzítjük őket. Az ily módon kapott szilárd anyag (SILP: Supported Ionic Liquid Phase) akár katalizátorhordozóként [11], akár katalizátorként [12] működhet. Kezelése, elválasztása egy-

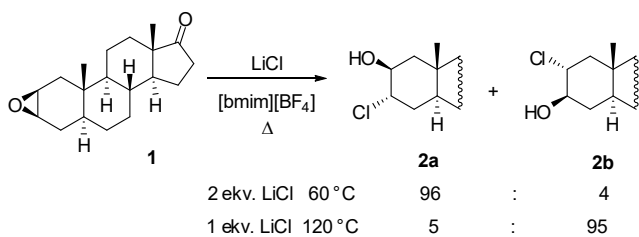
* Tel.: +36 88 624 719; e-mail: skodane@almos.uni-pannon.hu

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.

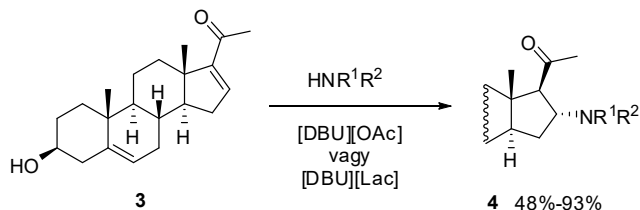
2. Ionfolyadékok felhasználása katalizátorként és oldószerként

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 állapotban keresztül a kisebb stabilitású, mindkét szubsztituenst 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



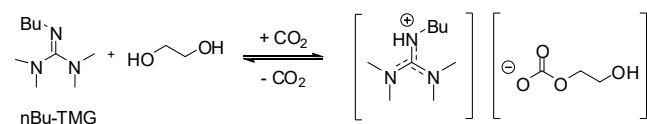
3. Ábra. 16-Dehidropregnenolon (**3**) és különböző primer és szekunder aminok között lejátszódó aza-Michael-addíció

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.

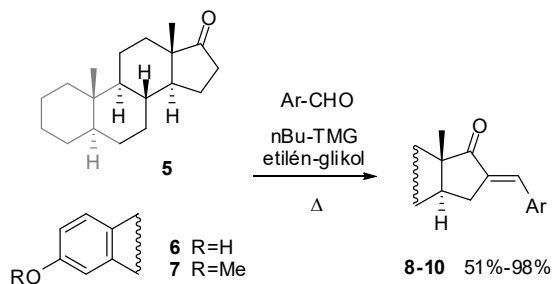
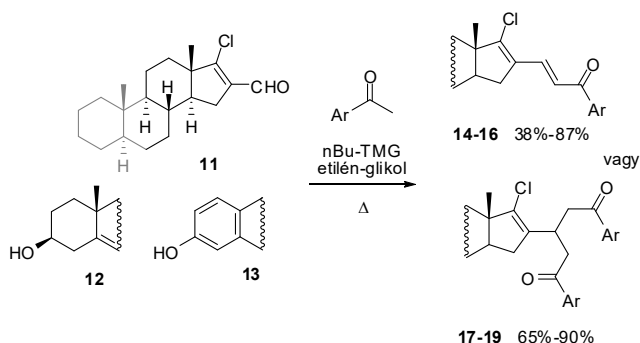
3. Katalizátor és termék elválasztása reverzibilis ionfolyadékok segítségével

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 reakciótípusban (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 reakciótípusban többször felhasználható volt, számottevő aktivitáscsökkenést nem tapasztaltunk.

5. Ábra. 17-Ketoszteroidok (**5-7**) Claisen-Schmidt-kondenzációja6. Ábra. 16-Formilszteroidok (**11-13**) Claisen-Schmidt kondenzációja

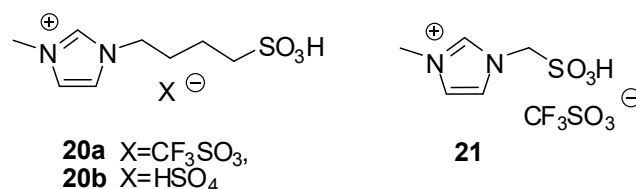
4. Rögzített ionfolyadékok felhasználása katalizátorként

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.

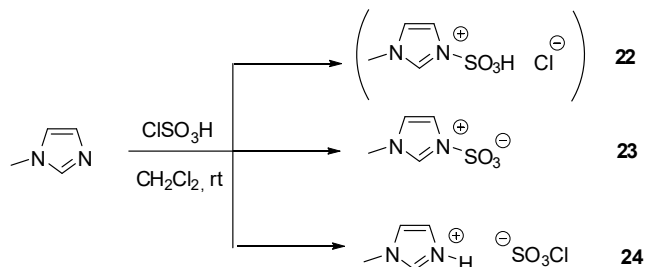
A MOL Ásványolaj- és Széntechnológiai Intézeti Tanszék és a Szerves Kémiai Intézeti Tanszék együttműködésében vizsgáltuk izobutén oligomerizációját szilikagél hordozóra rögzített Brønsted-sav ionfolyadékok (pl. 1-metil-3-szulfobutilimidazólium-triflát (**20a**, 7. ábra) jelenlétében. [20] Megállapítottuk, 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 forrásponttartományába 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 előbbiekhöz 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** imidazóliumszármazékhoz vezet [21], míg szennyezőként az ikerionos vegyület (**23**) is megjelenik a reakcióelegyben. A **24** só szerkezetét hűtött körülmények között végzett röntgendiffrakciós méréssel, valamint ^1H -, ^{13}C -, ^{17}O -NMR- és ^{15}N - ^1H HSQC spektrumok értékelésével támasztottuk alá.

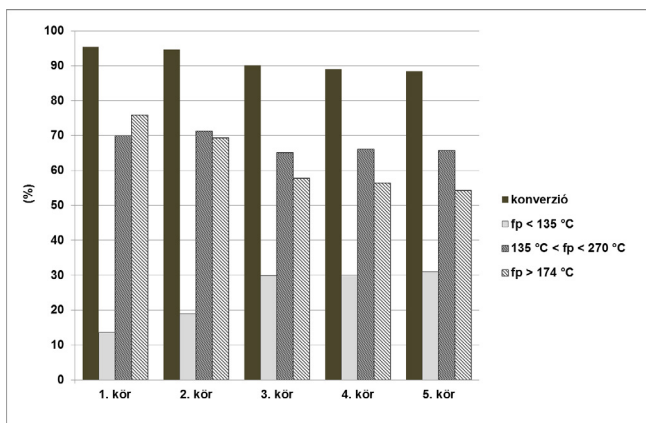


7. Ábra. Oligomerizáció során alkalmazott Brønsted-sav ionfolyadékok



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 forrásponttartományba eső, izolefinekből 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.



9. Ábra. 1-pentén/1-buten/izobutén/pentán (1/1/4/3 v/v) elegy oligomerizációjával kapott különböző forráspont-tartományba eső termékek aránya (konverzió: C₅-nél nehezebb termékek aránya)

5. Rögzített ionfolyadékok felhasználása katalizátorhordozóként

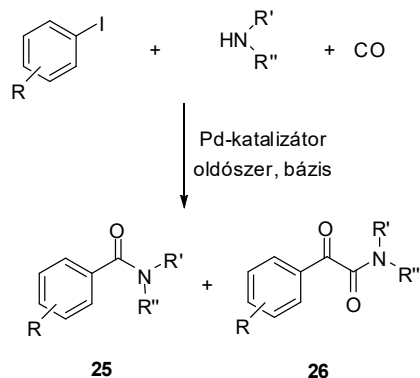
Az ionfolyadékokkal módosított hordozók képesek katalitikusan aktív átmenetifém nanorészecskék felületi megkötésére és stabilizálására (az aggregáció megakadályozására), segítségükkel egyszerűen kezelhető heterogén katalizátorokhoz juthatunk. Ilyen típusú katalizátorokat C-C kapcsolási reakciókban (Heck-, [23] Suzuki- [24] és Sonogashira-reakció [25]), aminokarbonilezésben [26-32] és azid-alkin cikloaddíciós reakcióban [33] teszteltünk. Célunk az volt, hogy kiválasszuk a megfelelő aktivitással és szelektivitással rendelkező katalizátorokat, melyek elegendően stabilak ahhoz, hogy folyamatos üzemű reaktorban, vagy egymást követő több szakaszos kísérletben felhasználhatóak legyenek. További kíváncsi volt a fém lemosódásának minimalizálása, tehát a nyers termék palládium- vagy réztartalmának lehetőség szerinti csökkentése.

A katalizátor teljesítményét nagyban befolyásolja az ionfolyadék rögzítési módja (adszorpció, vagy kovalens kötés kialakítása), az ionfolyadék kationjának minősége, a fém-prekursor megválasztása és a fém bevitel során alkalmazott körülmények (oldószer, esetleges adalékok). Ebben a tekintetben szisztematikus vizsgálatokat elsősorban a palládiumkatalizált aminokarbonilezéssel kapcsolatosan végeztünk.

5.1. Palládiumkatalizált aminokarbonilezés

A reakció során aril-/alkenil-halogenidekből aminok, bázis, palládiumkatalizátor és szén-monoxid jelenlétében karbonsavamidokat (10. ábra, 25) nyerhetünk. Aromás halogénszármazékok és alifás aminok reakciójában emellett kettős karbonilezéssel α -ketoamidok (26) is keletkeznek. Célunk a heterogén katalizátorokkal szemben támasztott, fent említett elvárások mellett az is volt, hogy az adott katalizátor a reakciókörülmények változtatásával egyik vagy másik terméktípus szelektív előállítására is alkalmas legyen. Elsőként mindig a heterogén katalízis szempontjából

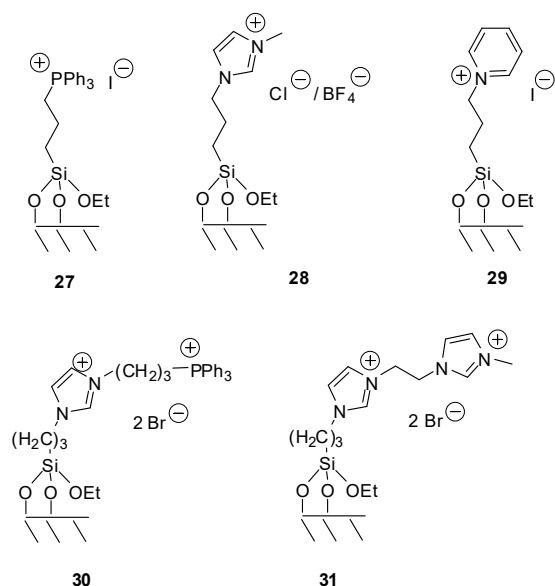
korábban kevésbé részletesen tanulmányozott kettős karbonilezés lehetőségét vizsgáltuk meg.



10. Ábra. Jódaromások aminokarbonilezése Pd-katalizátor jelenlétében

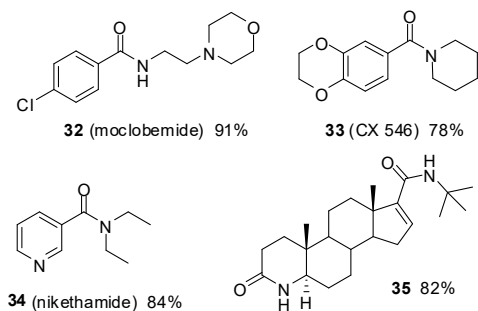
Imidazólium-, [26-29] foszfónium- [30] és piridiniumionokat [31, 32] tartalmazó ionfolyadékokkal módosított hordozókat készítettünk, melyekre palládiumkatalizátorokat rögzítettünk. A katalizátorokat jódbenzol és morfolin modell reakciójában teszteltük, majd az optimális körülmények megállapítása után egyéb származékok előállítására is felhasználtuk. Mivel az aminokarbonilezési reakció sebessége poláris oldószerben nagyobb, így az ionfolyadék adszorpciójával nyert fázisok — a módosítónak az első kísérletben tapasztalt lemosódása miatt — kevésbé stabil katalizátorokat eredményeztek, mint azok a változatok, ahol a kationokat kovalens kötéssel rögzítettük a hordozóhoz [26, 31, 32]. Még az első esetben is figyelemreméltó azonban az ionfolyadék szerepe a nanorészecskék kezdeti kialakítása szempontjából, hiszen ezek a katalizátorok az ionfolyadék lemosódása ellenére is lényegesen többször felhasználhatók voltak, mint a módosítatlan szilikagél hordozóval készített variáns.

A felülethez kovalens kötéssel kapcsolódó kation (11. ábra) minőségének jelentős hatása volt a katalizátorok teljesítményére. (Bár imidazóliumionok esetében elképzelhető Pd-NHC komplexek képződése [34], ezek jelenlétét az adott körülmények között nem sikerült igazolnunk.) Emellett a különböző típusok más-más körülmények, elsősorban eltérő oldószer/bázis párok alkalmazásával vezettek optimális eredményhez. A foszfóniumionokat (27) tartalmazó katalizátorhordozók pl. lehetővé tették toluol oldószer alkalmazását (DBU bázis mellett), ami jelentősen, 1% alá csökkentette a palládium-vesztést az egyes kísérletekben. [30] Az imidazólium- (28) és piridiniumionokat (29) tartalmazó SILP-katalizátorok a DMF/Et₃N rendszerben mutatkoztak jobbnak [26, 32]; itt a második katalizátortípus esetén az átlagos fémlamosódás 0,1%-nál kisebb volt. Jelentősen növekedett a katalizátorok stabilitása a dikationos ionfolyadékok (30, 31) rögzítésével készült hordozók alkalmazásával [29, 31]. Az optimálisnak talált körülmények között a katalizátorokat 8-15 egymást követő kísérletben használtuk fel számottevő aktivitás-változás nélkül.



11. Ábra. Kovalens kötással rögzített kationokat tartalmazó SILP hordozók

A reakciókörülmények módosításával (magasabb hőmérséklet, alacsonyabb nyomás és oldószerves 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].

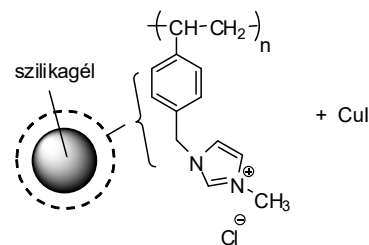


12. Ábra. SILP-Pd katalizátorral előállított gyógyszerhatóanyagok / prekursorok

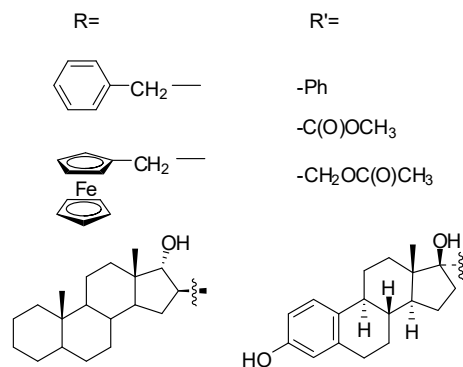
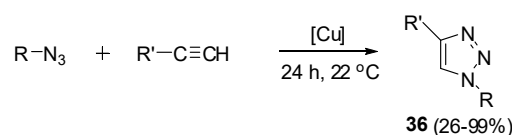
5.2. Rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció

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 lebontathóságra 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.

Hivatkozások

- Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. *Green Chem.* **2002**, *4*, 73–80. <https://doi.org/10.1039/b110838g>
- Charles, G. Cellulose solution. US 1 943 176, 1934.
- Wilkes, J. S., Zaworotko, M. J. Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 965–967. <https://doi.org/10.1039/c39920000965>
- Flieger, J., Flieger, M. Ionic liquids toxicity—benefits and threats. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6267; <https://doi.org/10.3390/ijms21176267>
- Chiappe, C., Ghilardi, T., Pomelli, C. S. Structural features and properties of metal complexes in ionic liquids: application in alkylation reactions. In *Ionic Liquids (ILs) in Organometallic Catalysis*; Dupont, J., Kollár, L., Eds; Top. Organomet. Chem. 51, Springer, Berlin, 2013, pp. 79–93. https://doi.org/10.1007/3418_2013_68
- Li, J., Yang, S., Wu, W., Jiang, H. Recent advances in Pd-catalyzed cross-coupling reaction in ionic liquids. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1284–1306. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701509>
- Skoda-Földes, R., Takács, E., Horváth, J., Tuba, Z., Kollár, L. Palladium-catalysed aminocarbonylation of steroidal 17-iodo-androst-16-ene derivatives in N,N'-dialkyl-imidazolium-type ionic liquids. *Green Chem.* **2003**, *5*, 643–645. <https://doi.org/10.1039/B306085C>
- Amarasekara, A. S. Acidic Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6133–6183. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00763>
- McNeice, P., Marr, P. C., Marr, A. C. Basic ionic liquids for catalysis: the road to greater stability. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 726–741. <https://doi.org/10.1039/D0CY02274H>
- Jessop, P. G., Mercera, S. M., Heldebrant, D. J. CO₂-triggered switchable solvents, surfactants, and other materials. *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 7240–7253. <https://doi.org/10.1039/c2ee02912j>
- Bartlewicz, O., Dąbek, I., Szymańska, A., Maciejewski, H. Heterogeneous catalysis with the participation of ionic liquids. *Catalysts* **2020**, *10*, 1227. <https://doi.org/10.3390/catal10111227>
- Skoda-Földes, R. The use of supported acidic ionic liquids in organic synthesis. *Molecules* **2014**, *19*, 8840–8884. <https://doi.org/10.3390/molecules19078840>
- Horváth, A., Skoda-Földes, R., Mahó, S., Berente, Z., Kollár, L. Facile ring opening of 2,3-epoxy-steroids with aromatic amines in ionic liquids. *Steroids* **2006**, *71*, 706–711. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.04.006>
- Horváth, A., Frigyes, D., Mahó, S., Berente, Z., Kollár, L., Skoda-Földes, R. Facile synthesis of steroidal vicinal hydroxy-sulfides via the reaction of steroidal epoxides with thiols in the presence of an ionic liquid. *Synthesis* **2009**, 4037–4041. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217031>
- Horváth, A., Bolla, K., Wachtler, A., Maksó, I., Papp, M., Mahó, S., Dubrovay, Zs., Kóti, J., Skoda-Földes, R. A temperature-controlled switch between Fürst-Plattner rule- and anti-Fürst-Plattner rule ring opening of 2,3-epoxy-steroids with various halide sources in the presence of imidazolium ionic liquids. *ACS Omega* **2021** <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02470>
- Szánti-Pintér, E., Maksó, L., Gömöry, Á., Wouters, J., Herman, B. E., Szécsi, M., Mikle, G., Kollár, L., Skoda-Földes, R. Synthesis of 16 α -amino-pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael addition and their evaluation as C17,20-lyase inhibitors. *Steroids* **2017**, *123*, 61–66, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.05.006>
- Ispán, D., Szánti-Pintér, E., Papp, M., Wouters, J., Tumanov, N., Zsirka, B., Gömöry, Á., Kollár, L., Skoda-Földes, R. The use of switchable polarity solvents for the synthesis of 16-arylidene steroids via Claisen-Schmidt condensation. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3236–3244. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800356>
- Ispán, D., Varga, B., Balogh, Sz., Zsirka, B., Gömöry, Á., Skoda-Földes, R. Claisen-Schmidt condensation and domino Claisen-Schmidt condensation — Michael addition of 16-formyl steroids in the presence of switchable polarity solvents. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 5705–5710. <https://doi.org/10.1002/slct.202100886>
- Skoda-Földes, R. The use of supported acidic ionic liquids in organic synthesis. *Molecules* **2014**, *19*, 8840–8884 <https://doi.org/10.3390/molecules19078840>
- Fehér, Cs., Kriván, E., Hancsók, J., Skoda-Földes, R. Oligomerisation of isobutene with silica supported ionic liquid catalysts. *Green Chem.* **2012**, *14*, 403–409. <https://doi.org/10.1039/C1GC15989E>
- Urbán, B., Szalontai, G., Papp, M., Fehér, Cs., Bényei, A. C., Skoda-Földes, R. Characterization of the ionic liquid obtained by chlorosulfonation of 1-methylimidazole: 1-methyl-3-sulfonic acid imidazolium chloride, 1-methylimidazolium chlorosulfate or a zwitterionic salt? *J. Mol. Liq.* **2021**, 326, 115276. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115276>
- Fehér, Cs., Tomasek, Sz., Hancsók, J., Skoda-Földes, R. Oligomerization of light olefins in the presence of a supported Brønsted acidic ionic liquid catalyst. *Appl. Catal. B Env.* **2018**, *239*, 52–60, <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.08.013>
- Urbán, B., Srankó, D., Sáfrán, Gy., Úrge, L., Darvas, F., Bakos, J., Skoda-Földes, R. Evaluation of SILP-Pd catalysts for Heck reactions in a microfluidics-based high throughput flow reactor. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *395*, 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.08.031>
- Fehér, K., Gömöry, Á., Skoda-Földes, R. A modular synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles with ferrocene moieties. *Monats. Chem.* **2015**, *146*, 1455–1463. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1490-z>
- Fehér, Cs., Papp, M., Gömöry, Á., Nagy, L., Wouters, J., Lendvay, Gy., Skoda-Földes, R. Synthesis of 2-ureido-4-ferrocenyl pyrimidine guests. Investigation of complementary molecular recognition of 2,6-diaminopyridine. *Organometallics* **2016**, *35*, 4023–4032. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00586>
- Papp, M., Skoda-Földes, R. Phosphine-free double carbonylation of iodobenzene in the presence of reusable supported palladium catalysts. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *378*, 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2013.06.002>
- Urbán, B., Papp, M., Srankó, D., Skoda-Földes, R. Phosphine-free atmospheric carbonylation of aryl iodides with aniline derivatives in the presence of a reusable silica-supported palladium catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *397*, 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.11.008>
- Papp, M., Szabó, P., Srankó, D., Skoda-Földes, R. Solvent-free aminocarbonylation of iodobenzene in the presence of SILP-palladium catalysts. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 45349–45356. <https://doi.org/10.1039/C6RA03916B>
- Papp, M., Szabó, P., Srankó, D., Sáfrán, G., Kollár, L., Skoda-Földes, R. Mono- and double carbonylation of aryl iodides with amine nucleophiles in the presence of recyclable palladium catalysts immobilised on a supported dicationic ionic liquid phase. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 44587–44597. <https://doi.org/10.1039/C7RA04680D>

30. Urbán, B., Szabó, P., Srankó, D., Sáfrán, Gy., Kollár, L., Skoda-Földes, R. Double carbonylation of iodoarenes in the presence of reusable palladium catalysts immobilised on supported phosphonium ionic liquid phases. *Mol. Catal.* **2018**, *445*, 195–205.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.11.024>
31. Urbán, B., Nagy, E., Nagy, P., Papp, M., Skoda-Földes, R. Double carbonylation of iodoarenes in the presence of a pyridinium SILP-Pd catalyst. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *918*, 121287, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121287>
32. Adamcsik, B., Nagy, E., Urbán, B., Szabó, P., Pekker, P., Skoda-Földes, R. Palladium nanoparticles on a pyridinium supported ionic liquid phase: a recyclable and low-leaching palladium catalyst for aminocarbonylation reactions. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 23988–23998, <https://doi.org/10.1039/D0RA03406A>
33. Fehér, K., Nagy, E., Szabó, P., Juzsakova, T., Srankó, D., Gömöry, Á., Kollár, L., Skoda-Földes, R. Heterogeneous azide-alkyne cycloaddition in the presence of a copper catalyst supported on an ionic liquid polymer/silica hybrid material. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, e4343, <https://doi.org/10.1002/aoc.4343>
34. Hollóczki, O., Nyulászi, L. Carbenes from Ionic Liquids. In *Electronic Effects in Organic Chemistry*. Kirchner, B., Ed.; Top. Organomet. Chem. 351, Springer, Berlin, 2013, pp. 1–24. https://doi.org/10.1007/128_2012_416

More than just a solvent – Catalytic applications of ionic liquids

Ionic liquids (ILs) are salts consisting of bulky organic cations and inorganic or organic anions (Figure 1). They have negligible vapor pressure and they are not flammable, which makes them very easy and safe to handle. They dissolve both polar organic molecules and inorganic salts, but do not mix with apolar solvents, such as hydrocarbons or ethers. They stabilize transition metal complexes, so they can be ideal solvents for homogeneous catalytic reactions. After distillation or extraction of the products, the catalyst/IL mixture can be recycled. Due to this property, our attention was turned towards ILs. Palladium-catalyzed aminocarbonylation of steroidal alkenyl iodides could be carried out efficiently under atmospheric pressure by dissolving the palladium precursor, a phosphine ligand of suitable polarity and reactants in an imidazolium IL. After completion of the reaction, the products were extracted with toluene and the catalyst/IL mixture was reused.

ILs may also play the role of the catalyst. Steroidal amino alcohols and hydroxysulfides were synthesized from 2,3-epoxysteroids in the presence of 1,3-dialkylimidazolium ILs as solvents and catalysts. While these reactions usually follow the Fürst-Plattner rule and lead to the diaxial ring opening products via kinetic control, the stereochemical outcome could be altered in the IL-catalyzed process when metal halides were used as reagents. The application of a higher temperature led to the unusual diequatorial products with good selectivity. As another example for the catalytic activity of ILs, aza-Michael addition of unsaturated steroidal ketones could be facilitated by basic derivatives.

Although some basic ILs are not stable at higher temperatures, the reversible formation of ILs from organobases may facilitate separation of products and catalyst recycling in base-catalyzed processes. On completion of the reaction, an amidine- or guanidine-type catalyst can be turned into an IL in the presence of an appropriate alcohol and CO₂. After extraction of the product with an apolar solvent, CO₂ can be removed and the base catalyst can be recovered and recycled. This methodology was used efficiently in the Claisen-Schmidt condensation of 17-keto- and 16-formyl-steroids carried out in a 2-*n*-butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidine/ethylene glycol mixture. The proposed structure of this new system was supported by NMR measurements and quantum chemical calculations and its reversibility was proved by conductometry.

Because of the high viscosity of some ILs, their handling is often cumbersome and catalytic reactions are limited by diffusion processes. These difficulties can be overcome by the use of supported ionic liquid phases (SILPs) prepared by the immobilization of ILs on solid supports by adsorption or grafting. SILPs can also be helpful in the heterogenization of transition metal catalysts enabling an easy separation and recycling.

Brønsted acidic ILs adsorbed on mesoporous silica supports were found to be active and reusable catalysts in the oligomerization of isobutene leading to the production of branched C₁₂–C₁₆ olefins that can be used as jet fuel blending components after isomerization. The activity of the SILP-catalysts depended greatly both on the length of the sulfoalkyl chain of the imidazolium cation and the choice of the anion. SILPs bearing triflate anions exerted higher activity and greater stability compared to their counterparts with hydrogensulfate anions. The higher acidity of the IL with the sulfomethyl chain made it possible to obtain C₁₂–C₁₆ oligomerization products with good selectivity at lower temperature and in shorter reactions. Beside isobutene, mixtures containing C₄–C₅ olefins could also be converted into oligomerization products efficiently.

In order to increase acidity further, the synthesis of 1-methyl-3-sulfonic acid imidazolium chloride was attempted. Although a great number of organic reactions catalyzed by the ionic liquid product of chlorosulfonation of 1-methylimidazole had been reported, controversial assumptions had appeared on the real structure of the catalyst. According to our investigations, the primarily formed chlorosulfonation product was proved to be 1-methylimidazolium chlorosulfate instead of the 3-sulfonic acid derivative, as confirmed by low temperature X-ray crystallography and NMR spectroscopy, including ¹H-, ¹³C-, ¹⁷O- and ¹⁵N-¹H HSQC measurements.

SILPs are also ideal supports for the immobilization of catalytically active metal complexes/nanoparticles. Palladium-catalyzed aminocarbonylation and double carbonylation were investigated using catalysts prepared from silica supports with adsorbed or grafted imidazolium-, phosphonium- and pyridinium ILs. The success of the catalytic process depended on numerous factors, such as the choice of the IL, palladium precursor and immobilization methodology, as well as on the conditions of the carbonylation reaction. The catalysts could be recycled and the most efficient derivatives could be used in 8–15 consecutive experiments. The best results were obtained when palladium was deposited on a phase decorated with pyridinium ions, where loss of palladium was less than 0.1% of the original load per cycle. By changing the temperature, pressure and solvent used in the carbonylation reactions, all of the catalysts could be used for the selective synthesis of either carboxamides or α-ketomides.

Another example for the application of a supported metal catalyst was the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. Cu was immobilized on an organic/inorganic material composed of an IL polymer and silica, to produce a readily recyclable and low leaching catalyst. It could be used for the conversion of not only simple compounds, but also for that of more elaborate substrates, such as steroids and a ferrocene derivative.