

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

LÉVAY Krisztina,<sup>a,\*\*</sup> HEGEDŰS László<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,  
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

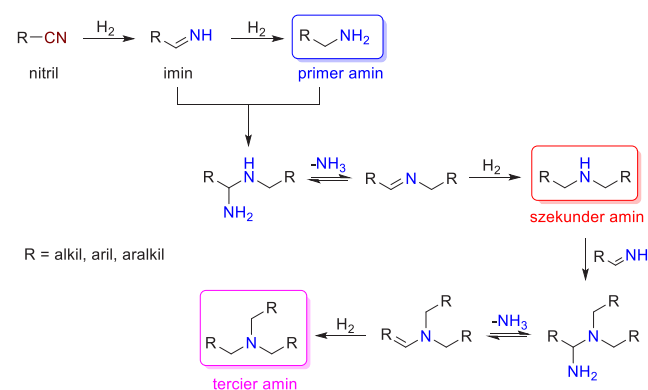
## 1. Bevezetés

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

A nitrilcsoport átalakítása primer aminokká viszonylag egyszerűen megvalósítható, azonban a reakció szelektivitása jelentősen lecsökkenhet a mellékreakcióban képződő szekunder és/vagy tercier aminok miatt (1. ábra). A termékeloszlást jelentősen befolyásolja a kiindulási anyag szerkezete, a katalizátor típusa és mennyisége, valamint a reakciókörülmények. Néhány közelmúltbeli összefoglaló közlemény<sup>1–6</sup> kiváló áttekintést nyújt a nitrilek átmenetifémek által katalizált heterogén és/vagy homogén katalitikus hidrogénezése terén elért legújabb fejleményekről. Következtetéseikben és kitekintéseikben a szerzők hangsúlyozzák, hogy a szelektivitást és ezáltal a termékösszetételt elsősorban a fém kémiai tulajdonsága befolyásolja.<sup>2,6</sup> Azonban van néhány alternatív módszer a primeramin-szelektivitás javítására. Abban az esetben, ha a redukciót ammóniafelesleg alkalmazása mellett vagy más bázisok (pl. LiOH, NaOH) jelenlétében végezzük, minimalizálhatjuk a szekunder és/vagy tercier aminok mennyiségét, azonban jó primeramin-szelektivitás eléréséhez legalább 5–6-szoros mennyiségű ammónia szükséges, és kizárólag Raney®-Ni<sup>7–9</sup> vagy ródiumkatalizátorok<sup>10</sup> használatakor érhető el. Hordozós nemesfém katalizátorok (palládium- vagy platínakatalizátorok) alkalmazásakor – még 5 ekvivalens mennyiségű NH<sub>3</sub> jelenlétében is – magasabb rendű aminok keletkeznek főtermékként.<sup>9</sup> A primer amin és az imin intermedierek közötti reakció elkerülésével szintén növelhetjük a szelektivitást. Ez történhet úgy, hogy keletkező primer amin valamilyen módon megkötjük: savakkal (pl. HCl) végzett sóképzéssel<sup>11,12</sup> vagy az aminocsoport ecetsav-anhidriddel<sup>13</sup> való acilezésével.

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

lek kemoszzelektív, Pd-katalizált, folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezésére primer aminokká. Az eljárás lényege, hogy 10%-os Pd/C katalizátort (Selcat Q<sup>14</sup>), két egymással nem elegyedő oldószerpárt (pl. víz/diklórmétán) alkalmazva, savas karakterű adalék (pl. NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) jelenlétében, enyhe reakciókörülmények között (30–80 °C, 6 bar) a nitrilcsoport hidrogéneződése teljes konverzióval és jó/kiváló primeramin-szelektivitással lejártszódik. A kidolgozott feldolgozási módszer révén a primer amin min. 99%-os tisztaságban megkapható, bármilyen tisztítási eljárás nélkül (pl. desztilláció).



1. Ábra. Nitrilek katalitikus hidrogénezésének általános sémája.

A kutatás folytatásaként kiterjesztettük az eljárást a 3-fenilpropionitril redukciójára, illeszkedve a korábban átalakított nitrilek (benzonitril,<sup>15</sup> benzil-cianid<sup>16</sup>) homológ sorába. A reakcióparaméterek (pl. katalizátor mennyisége, oldószerek, savas adalékok típusa és mennyisége, hőmérséklet, nyomás) szisztematikus változtatásával optimalizáltuk a legjobb termelés és primeramin-szelektivitás eléréséhez szükséges körülményeket.

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

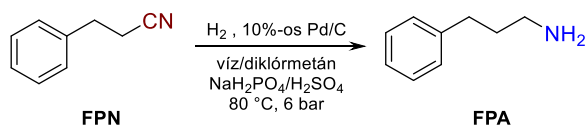
\* Lévy Krisztina azonos című PhD-értékezéséhez kapcsolódó téziszfüzet alapján készült.

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

## 2. Eredmények

### 2.1. A 3-fenilpropionitril hidrogénezése

A korábban kidolgozott hidrogénezési eljárásnak<sup>15</sup> a kiterjeszhetőségét elsőként a 3-fenilpropionitril (FPN) – illeszkedve a korábban átalakított nitrilek (benzonitril, benzil-cianid) homológ sorába – 3-fenilpropil-aminná (FPA) való szelektív hidrogénezésében vizsgáltuk (2. ábra). A reakciókörülmények finomhangolása érdekében tanulmányoztuk a hőmérséklet, a savas adalékok, a reakcióidő, az oldószer és a katalizátor mennyiségének a preparált termelésre és az FPA-ra vonatkoztatott szelektivitásra, valamint az FPN átalakulására gyakorolt hatását.<sup>17</sup>



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

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

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

Sorszám	Savas adalék/szubsztrátum arány (mol·mol <sup>-1</sup> )	Hőmérséklet (°C)	Konverzió (%)	Termék		FPA-ra vonatkozó szelektivitás (%)	v <sub>0</sub> (Ndm <sup>3</sup> H <sub>2</sub> ·g <sub>Pd</sub> <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )
				Preparált termelés (%)	FPA-tartalom (%)		
1.	2,0 NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	30	24	7	88,2	27	0,95
		30	46	22	99,5	48	1,98
2.	1,0 NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /1,0 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50	61	22	99,1	36	2,63
		80	76	20	99,3	26	3,19

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

Ennek megfelelően a NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> mennyiségét felére csökkentettük és arányosan kénsavra cseréltük (1,0 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/1,0 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mol·mol<sup>-1</sup>). A két sav együttes alkalmazása jobb konverziót (46%), preparált termelést (22%) és primeramin-szelektivitást eredményezett (48%) 30 °C-on, az önmagában csak nátrium-dihidrogén-foszfátot alkalmazó kísérletben elért értékekkel szemben (1. táblázat). A konverzió javítása érdekében növeltük a reakció hőmérsékletét 50, illetve 80 °C-ra. A várákosoknak megfelelően a konverzió javult 46 → 61 → 76%-ra, a szelektivitás azonban 48 → 36 → 26%-ra csökkent, a termék tisztasága pedig változatlan maradt (99,1–99,5% FPA-tartalom).

A továbbiakban a reakcióparaméterek szisztematikus változtatásával megállapítottuk, hogy 10%-os Pd/C (Selcat Q) katalizátor alkalmazásakor, 0,30 g·g<sup>-1</sup> katalizátor/szubsztrátum arány mellett diklórmetán/víz oldószerkeverékben, 1,0 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/1,0 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mol·mol<sup>-1</sup> savas adalékok jelenlétében, 80 °C-on és 6 bar nyomáson, 7 órás reakcióidővel érhető el a legjobb preparált termelés (20%), primeramin-szelektivitás (26%), valamint FPA-tartalom (99,3%) viszonylag nagy konverzió mellett (76%). A GC–MS analízis alapján a kis primeramin-szelektivitások háttérben a nagyobb mennyiségben (20,1%) képződött tercier amin melléktermék állt. Érdekes módon a 3-fenilpropil-amin előállításakor szekunder amin keletkezése nem volt megfigyelhető, ellentétben a 2-feniletil-ammal tapasztaltakhoz. Feltehetően a 3-fenilpropil-imin (FPI) nagyobb reaktivitásával (nagyobb alifás jelleg), valamint az FPI és a palládium közötti gyengébb adszorpciós kölcsönhatással magyarázható ez a jelenség, mivel így a reaktívabb FPI nagyobb valószínűséggel került a reakcióelegybe, és reagált a képződött primer, majd szekunder aminokkal, ami a tercier amin domináns megjelenését eredményezte.

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

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

valamint a preparált termelési értékekben:

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

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

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

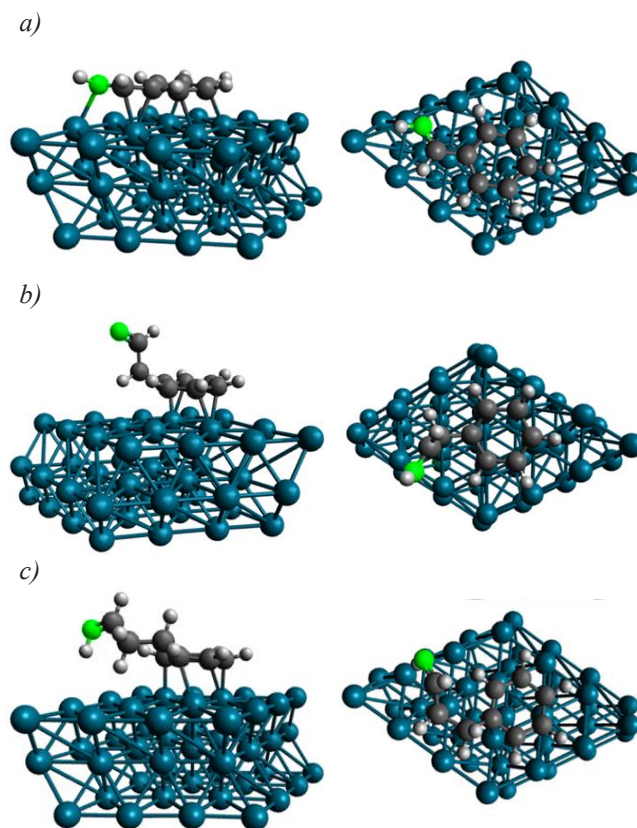
A **3. ábra** az egyes iminek számított legstabilabb minimális energiájú konformereit mutatja a Pd48 fémklaszter (111) felületén, ahol a benzolgyűrű energetikailag preferált adszorpciós módja szerint (a fémfelülettel párhuzamos) helyezkedik el az aromás gyűrű a Pd(111) felületen.<sup>18</sup> Ezen vegyületek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

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

**2. Táblázat.** Az imintípusú intermedierek adszorpciós energiája ( $\Delta E_{\text{ads}}$ ) Pd(111) felületen

Sorszám	Imintípusú intermedier	$\Delta E_{\text{ads}}$ (kJ·mol <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>
1.	Benzaldimin ( <b>BI</b> )	-120,50
2.	2-Feniletil-imin ( <b>FEI</b> )	-95,41
3.	3-Fenilpropil-imin ( <b>FPI</b> )	-87,38

<sup>a</sup> Sűrűségfunkcionál-elmélet (DFT) módszerével számítva.



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

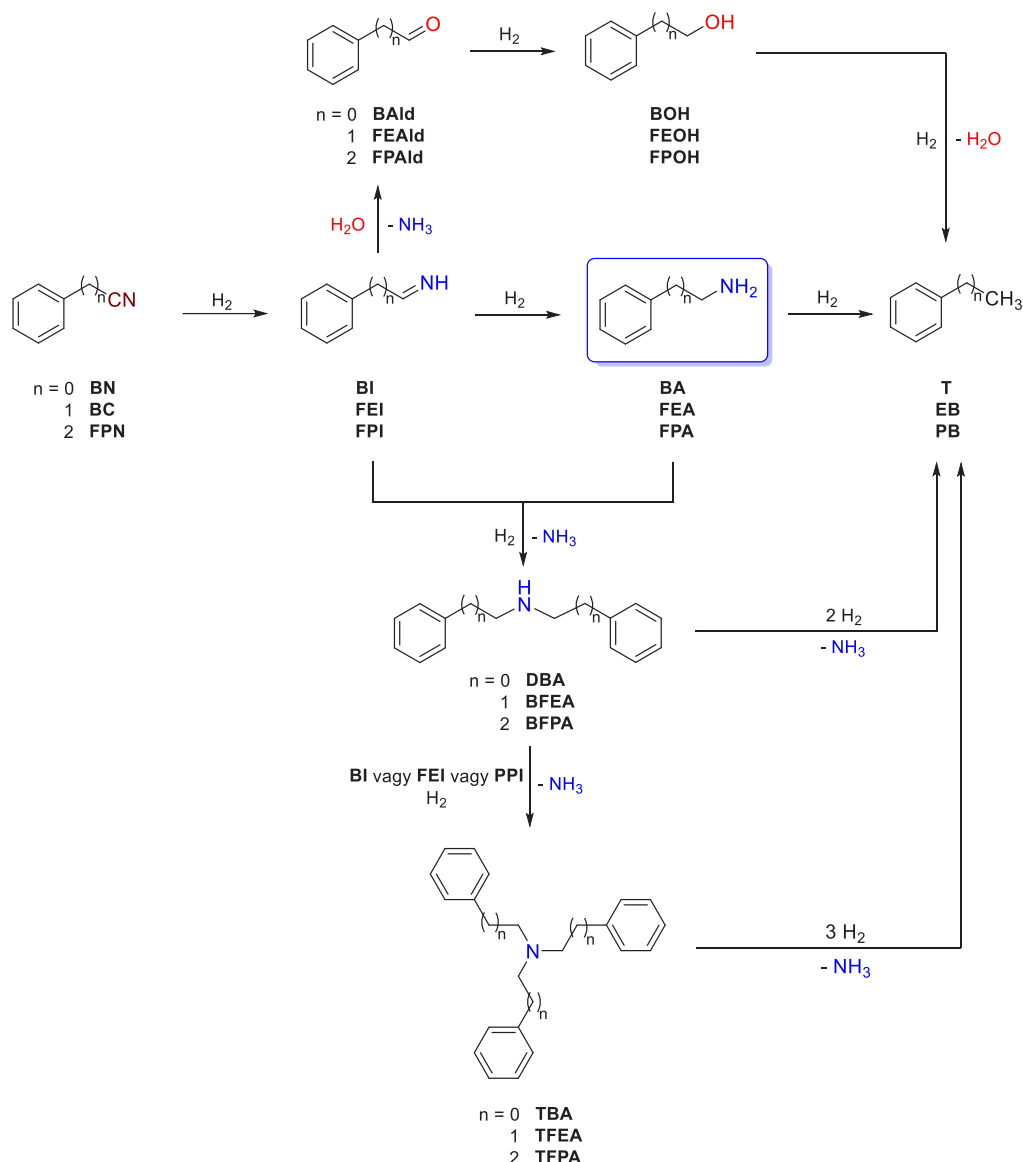
Továbbá a benzonitril és a homológ vegyületei (**BN**, **BC**, **FPN**) hidrogénezésében tapasztalt primer aminra vonatkozó szelektivitásbeli csökkenő tendencia [**BA** (95%) > **FEA** (45%) > **FPA** (26%)] analógiát mutatott a megfelelő imintípusú intermedier számított adszorpciós energiájával ( $\Delta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



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

A továbbiakban más hordozós nemesfém katalizátorokkal (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) is tanulmányoztuk a benzonitril és homológ vegyületeinek (**BN**, **BC** és **FPN**) a megfelelő primer aminokká (**BA**, **FEA** és **FPA**) való átalakítását (**4. ábra**).<sup>19</sup>

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



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

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

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

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

Sor-szám	Szubsztrátum	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék		Primer aminra vonatkozó szelektivitás (%)	$v_0$ ( $\text{Ndm}^3 \text{H}_2 \text{ g}_{\text{fém}}^{-1} \text{h}^{-1}$ )
				Preparált termelés (%)	Primeramin- tartalom (%)		
1.	Benzonitril (BN)	7,0	100	70	97,1	68	7,4
2.	Benzil-cianid (BC) <sup>a</sup>	4,0	100	58	98,3	57	7,5
3.	3-Fenilpropionitril (FPN) <sup>b</sup>	5,5	100	59	98,5	59	14,0

Reakciókörülmények: 5,0 g (48,5 mmol) BN, 1,0 g 10%-os Pt/C, 250  $\text{cm}^3$  víz és 50  $\text{cm}^3$  diklórmétán, 26,8 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (194 mmol), 30 °C, 6 bar.

<sup>a</sup> 5,0 g (42,7 mmol) BC, 1,5 g 10%-os Pt/C, 250  $\text{cm}^3$  víz és 50  $\text{cm}^3$  toluol, 22,3 g  $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$  (194 mmol), 30 °C, 6 bar.

<sup>b</sup> 5,0 g (38,2 mmol) FPN, 1,0 g 10%-os Pt/C, 250  $\text{cm}^3$  víz és 50  $\text{cm}^3$  diklórmétán, 5,27 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (38,2 mmol) és 3,82 g cc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (38,2 mmol), 30 °C, 6 bar.

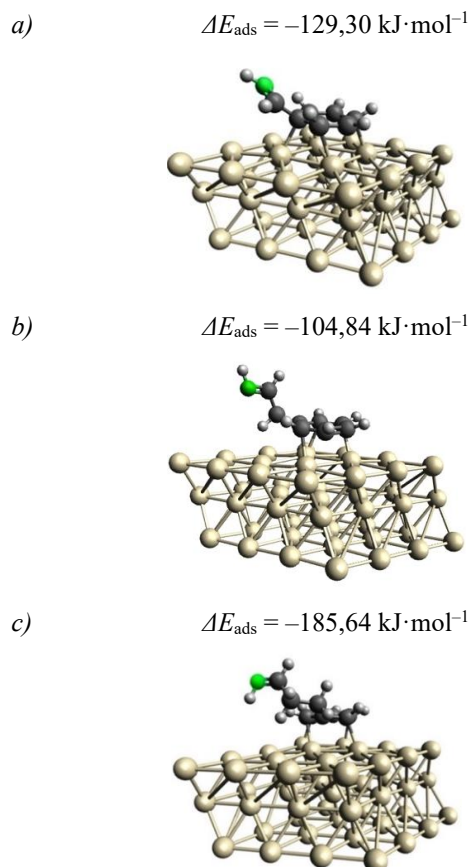


Az imintípusú intermedierek (**BI**, **FEI** vagy **FPI**) platinán való adszorpciós kölcsönhatásait ezúttal is kvantumkémiai számításokkal (DFT-módszer) modelleztük, hogy magyarázatot kapjunk a megfelelő nitrilek Pt-katalizált redukciója során tapasztalt szelektivitásbeli különbségekre. Emellett a két katalitikusan aktív fém (Pd vagy Pt) alkalmazásakor tapasztalt különböző primer aminra (**BA**, **FEA** vagy **FPA**) vonatkozó szelektivitások tisztázására összevettük az egyes intermediereknek a Pd vagy a Pt felületén végbemenő adszorpció módjait, illetve a számított adszorpciós energiaértékeiket. Az **5. ábrán** a **BI**, a **FEI** és az **FPI** számított legstabilabb minimális energiájú konformereinek a Pt<sub>48</sub> fémklaszter (111) felületén végbemenő adszorpciója látható, ahol a benzolgyűrű energetikailag kedvezményezett adszorpciós módja szerint (a felülettel párhuzamos aromás gyűrű) helyezkednek el az imintípusú intermedierek a Pt(111) fémfelületen. Ezen specieszek adszorpciós kölcsönhatásainak összevetésére kiszámítottuk a platinán végbemenő adszorpció energiaértékeit ( $\Delta E_{\text{ads}}$ ).

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

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

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



**5. Ábra.** A benzaldimin (a), a 2-feniletil-imin (b) és a 3-fenilpropil-imin (c) intermedierek minimális energiájú konformereinek számított adszorpciós módjai egy Pt<sub>48</sub> háromrétegű (111) fémfelületen.

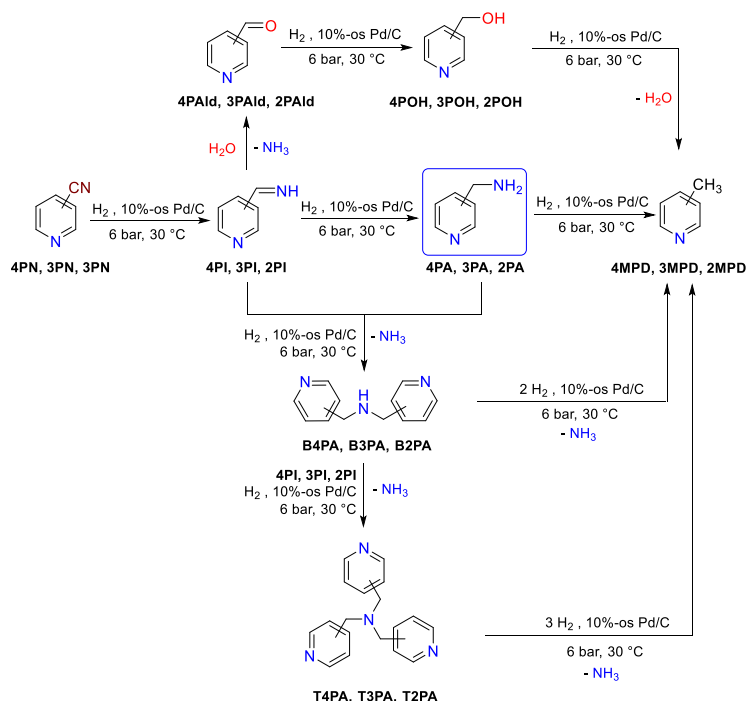
Az **FPN**-nek **FPA**-vá való átalakítása során, azonos reakciókörülmények között (30 °C, 6 bar, víz/diklórometán, 1,0–1,0 mol·mol<sup>-1</sup> NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), a Pt/C (100%) és Pd/C (46%) katalizátorok között tapasztalt szignifikáns konverziókülönbség szintén magyarázható a kiindulási nitrilnek és a termék aminnak a két katalitikusan aktív fémen végbemenő adszorpciójának eltérő erősségével. A DFT-számítások azt mutatták, hogy az **FPN** kemisorpciója a platnával sokkal erősebb, mint a palládiumon [ $\Delta E_{\text{ads}} = -172,67$  (Pt), illetve  $-93,57 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Pd)], míg az **FPA** esetében fordított a helyzet [ $\Delta E_{\text{ads}} = -106,95$  (Pt) és  $-128,76 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Pd)]. Ezekből az értékekből arra következtethetünk, hogy a kiindulási anyag (**FPN**) erősebben kötődik, és így hosszabb ideig tartózkodik a platínakatalizátor felületén, mint a pal-

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

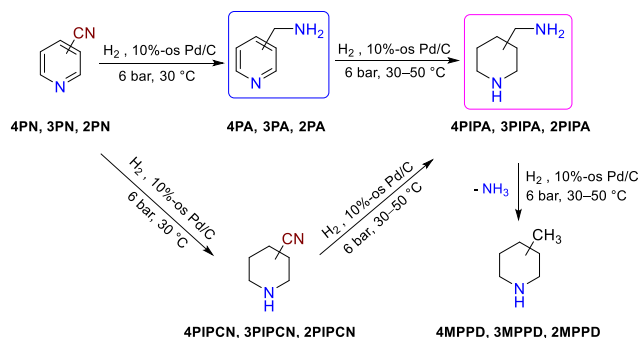
### 2.3. A 4-, 3-, illetve 2-piridinkarbonitril Pd-katalizált hidrogénezése

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

Ebben az esetben a korábban jól bevált feldolgozási eljárást módosítani kényszerültünk, ugyanis az adaptációkor csak igen gyenge preparált termelést és primeramin-szelektivitást kaptunk. Ennek oka a célvegyületek nagy illékonysága, ami révén előnyösebbnek bizonyult ezen hidrogénezésekben a keletkező termékeket só formájában előállítani. A reakciókörülmények szisztematikus változtatásával nemcsak a kívánt piridinszármazékokat sikerült megfelelő primeramin-szelektivitással megkapni, hanem a *meta*- és *para*-szubsztituált piperidinszármazékat is, enyhe reakciókörülmények (30–50 °C, 6 bar) között. A módosított eljárással egyszerűen, a savas adalék mennyiségének változtatásával (0,5 vagy 1,0 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/nitril molarány) megválasztható a kívánt primer amin (piridin- vagy a megfelelő piperidinszármazék).



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



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

Feltehetően a kénsav mennyiségének 1,0-ről 0,5 mol·mol<sup>-1</sup>-re való csökkentésével, elsősorban az erősebben bázikus tulajdonságú metil-amin (–CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) rész koordinálódik a savval, ezáltal a piridingyűrű nitrogénje nem protonálódik, ami a gyűrű telítési sebességének csökkenését eredményezi. Mivel a piridingyűrű nitrogénjének lényegesen gyengébb a bázikus jellege ( $pK_a = 5,20$ ), mint a metilamino-csoportnak ( $pK_a = 8,30$ ), így a piridingyűrű többnyire érintetlen marad, így a piridinszármazék keletkezik főtermékként. Ezzel ellentétben, 1,0 mol·mol<sup>-1</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> jelenlétében mindkét bázikus jellegű nitrogénatom protonálódik, mely eredményeként a teljesen telített piperidinszármazék képződik, megfelelő kemoszelektivitással. Az *orto*-, *meta*-, illetve *para*-helyzetben szubsztituált piridinkarbonitril hidrogénezésekor tapasztaltak alapján a szterikus hatás jelentősen befolyásolta a primeramin-szelektivitást. Minden esetben teljes konverziót sikerült elérni, azonban az egyes konstitúciós izomerek között csökkenő trendet tapasztaltunk a primer aminra vonatkozó szelektivitásban, ami a piperidinszármazékok esetében a következő volt:

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

ami a piridinszármazékok esetében az alábbiak szerint alakult:

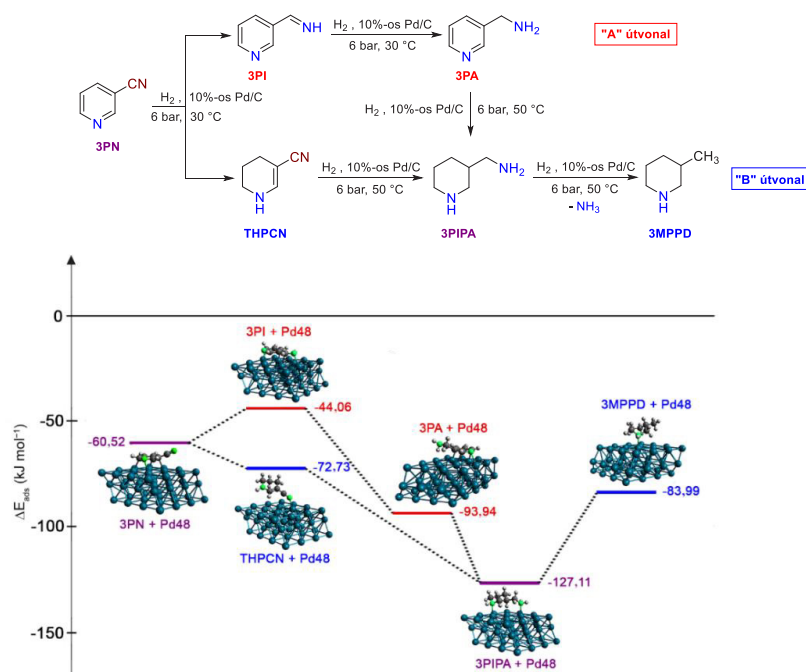
*para*-szubsztituált (93%) > *meta*-szubsztituált (72%) > *orto*-szubsztituált (58%) izomer.

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

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

A vizsgált piridinkarbonitril konstitúciós izomerek Pd-katalizált hidrogénezésében megfigyelt szelektivitásbeli eltérések feltárására szintén kvantumkémiai számításokat végeztünk. Az adszorpciós energiaprofilokat a nitril kiindulási anyagok, az imintípusú intermedierek, a primer aminok és más jellegzetes melléktermékek esetében is modelleztük, vizsgálva ezen specíesek és a palládium közötti adszorpciós kölcsönhatásaikat. Habár az irodalomból ismert,<sup>21</sup> hogy a protonált nitrogéntartalmú molekulák (pl. NH<sub>3</sub>, piridin) adszorpciós energiái némileg nagyobbak (kb. 10–20 kJ·mol<sup>-1</sup>), mint amelyekben a nitrogén szabad bázis formában van, a mi számítási eredményeink trendje és egymáshoz viszonyított nagysága a vizsgált *N*-tartalmú vegyületek bázikus alakjában gyakorlatilag ugyanolyanok maradnak, mint azok protonált formájában.

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



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

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

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

### 3. Kísérleti és számítási módszerek

A hidrogénezési reakciókat egy 0,5 dm<sup>3</sup>-es, üveg, duplikált falú autoklávban (Büchi BEP 280) végeztem, melyben a hatékony keverést egy mágneses meghajtású, gázbeszívós turbinakeverő biztosította (fordulatszám: 1800 perc<sup>-1</sup>). A hidrogén bevezetését automatikus gázadagoló rendszer (Büchi bpc 6010) valósította meg.

Az előállított termékek és az esetleges képződött melléktermékek azonosítására GC–MS, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR-spektroszkópiás, por-röntgendiffrakciós (XRD), valamint FT–IR-spektroszkópiás méréseket alkalmaztunk. A katalizátorok fémtartalmát röntgenfluoreszcencia-spektroszkópiás (XRF) módszerrel, míg a diszperzitásukat O<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>- és CO-kemisorpciós vizsgálatokkal jellemeztük.

Az adszorpciós geometriákat és energiákat magas szintű kvantumkémiai számításokkal, sűrűségfukcionál-elmélet (DFT) alkalmazásával, állapítottuk meg, a Quantum ESPRESSO szoftvercsomagot<sup>22</sup> és a BME Szuperszámítógépet<sup>23</sup> használva.

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

### 4. Összefoglalás

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

Ugyanezen nitrilek hidrogénezésekor a különböző hordozós nemesfém katalizátorok (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) közül a 10%-os Pt/C alkalmazásakor lényegesen jobb primeramin-szelektivitást és preparált termelést értünk el a benzil-cianid, valamint a 3-fenilpropionitril Pd-katalizált hidrogénezéséhez képest. Benzonitril esetében viszont kisebb szelektivitással és termeléssel kaptuk meg a primer ament.

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

Kemoszelektív hidrogénezési eljárást dolgoztunk ki a *N*-tartalmú heteroaromás 4-piridinkarbonitrilnek a megfelelő 4-(aminometil)piridinné vagy 4-(aminometil)piperidinné való, Pd-katalizált átalakítására. Igazoltuk, hogy a módosított eljárással egyszerűen, a savas adalék mennyiségének változtatásával (0,5 vagy 1,0 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/nitril molarány) megválasztható a kívánt primer amin, amit a nagy illékony-sága miatt só formájában célszerű izolálni.

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

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



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

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

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

### Köszönetnyilvánítás

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

### Hivatkozások

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

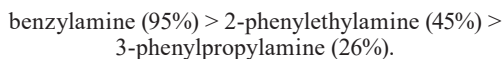
## Selective heterogeneous catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines over supported precious metal catalysts

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

As well known, conversion of the nitrile group to a primary amine takes place relatively easily, but the selectivity of the reaction can strongly decrease due to the side reactions. Due to the high reactivity of the imine intermediate formed during the hydrogenation of nitriles, a mixture of primary, secondary and tertiary amines is formed as a result of various consecutive and parallel reactions. In general, the composition of the product depends on the structure of the substrate, the type and amount of catalyst and the reaction conditions. However, there are some alternatives to reduce the possibility of by-product formation, for example, if the reduction is performed in the presence of excess ammonia or bases. Whereas, at least five or six equivalents of ammonia are required to achieve good results, and only Raney® nickel or rhodium catalysts shown to be suitable. Similarly, favourable effect of the bases (aqueous solution of NaOH, LiOH, KOH or Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) on the product distribution was observed almost exclusively over cobalt or nickel catalysts. To avoid the reaction between the primary amine and the imine intermediate, the amount of secondary or tertiary amines can also be minimized if the primary amines are converted to a protected form by salt formation with acids (e.g. HCl) or acylation of the amino group with acetic anhydride.

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

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



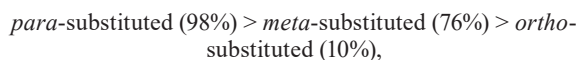
During the hydrogenation of these nitriles over various supported precious metal catalysts (Pt/C, Rh/C, Ru/C, Ir/C, Rh/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), significantly better primary amine selectivity and isolated yield were observed over a 10% Pt/C, compared to the Pd-catalyzed hydrogenation of benzyl cyanide (57%) or 3-phenylpropionitrile (59%). While hydrogenation of benzonitrile (68%) gave the opposite result.

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

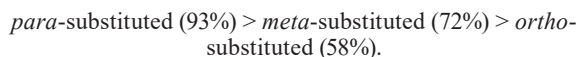
in case of platinum, the diverse length of side chains attached to the phenyl group of imines, i.e. geometric factors, can also affect the formation of by-products.

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

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



which for the pyridine derivatives developed as follows:



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

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

In conclusion, the prepared primary amines by us are valuable intermediates for the preparation of various chemicals (drugs, additives, herbicides). Comparing the developed hydrogenation method with the processes commonly used in the organic chemical industry, it has many advantages in terms of safety, environmental protection and economy, but there are some disadvantages. Since activated carbon supported noble metal catalysts are much less pyrophoric than Raney® nickel, they are much safer. In addition, the storage and handling of spent supported catalysts do not require special methods. Moreover, NH<sub>3</sub> used in the common processes can damage the copper components of equipment. Among the organic solvents applied, dichloromethane is the biggest problem, but its industrial use is not yet banned. Disposal of phosphate and sulfate salts as by-products is currently being addressed in pharmaceutical wastewater treatment plants. Although precious metal catalysts are significantly more expensive than Raney® Ni, their regeneration is economically feasible. The Pd/C or Pt/C catalyst can be used in glass-lined autoclaves without any problems, while Ni-catalysed hydrogenation must be carried out in the more expensive stainless steel ones.