

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala všem svým spolupracovníkům a studentům, se kterými jsem měla možnost se potkávat v laboratořích, na chodbách v kancelářích a diskutovat o všem možném, nejen odborném. Zato, že mohla vzniknout tato práce musím jmenovitě poděkovat spoluautorům všech uvedených publikací tedy: profesorovi Liboru Červenému za neúnavnou podporu, kterou mi vždy poskytuje, Evě Vrbkové (skvělé studentce a kolegyni a vůbec), Tomáši Skýpalovi, Martinu Rottovi, Martinu Zapletalovi, Ivaně Luštické, Ivě Paterové (jsme perfektní tým ;)), Jiřímu Krupkovi (měření TPD), Lucii Rezkové, Marice Krátké, Martinu Veselému (měření SEM), Markovi Malému, Jorgemu S. Fantova, Ladě Sekerové (nejnovější přírůstek do skupiny PGS), Martině Štekrové, Petru Jansovi, Lucii Abelové, Attemu Aho, Jiřímu Slavíkovi, Lucii Václavíkové, Francescu S. Matuano a Markétě Havlové.

Také děkuji svému manželovi, synům a celé rodině za podporu.

SOUHRN

Předkládaná práce je založena na publikacích, zabývajících se přípravou vonných látek, které mají potenciální uplatnění v konvalinkových kompozicích. Jedná se o 4-alkyl- α -alkylhydroskořicové aldehydy – Silvial a Cyklamal (3-(4-isobutylfenyl)-2-methylpropanal a 3-(4-isopropylfenyl)-2-methylpropanal), Florosu (2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol), Mayol (4-isopropylcyklohexylmethanol) a Mugetanol (1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanol).

4-Alkyl- α -alkylhydroskořicové aldehydy se připravují aldolovou kondenzací následovanou hydrogenací. Kondenzace byla prováděna jak kysele tak bazicky s použitím heterogenních i homogenních katalyzátorů. Nejvyššího výtěžku bylo dosaženo při použití hydroxidu sodného jako katalyzátoru, přičemž použití heterogenních hydroxidů přineslo cenné poznatky k mechanismu reakce. Pro hydrogenaci byly jako vhodné zvoleny nosičové katalyzátory na bázi niklu.

2-isoButyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol se připravuje Prinsovou cyklizací isoprenolu s isovaleraldehydem. Při této přípravě byly testovány různé typy kyselých katalyzátorů, Lewisovy i Brønstedovy kyseliny, homogenní i heterogenní. Pro výrobu byl navržen postup s použitím kyseliny *p*-toluensulfonové jako katalyzátoru. V rámci studia mechanismu bylo navrženo rozšíření vysvětlující vliv vody na průběh reakce, které může být použito v Prinsových cyklizacích různých substrátů.

4-isoPropylcyklohexylmethanol je možné připravit dvoukrokově, prvním krokem je kysele katalyzované otvírání kruhů β -pinenoxidu za vzniku perillového alkoholu, druhým hydrogenace této látky. Při studiu prvního kroku byl detailně popsán vliv rozpouštědla na průběh reakce a navrženo synergické působení lewisovsky bazického rozpouštědla a kyselého katalyzátoru. Pro průmysl byl navržen vhodnější postup výroby 4-isopropylcyklohexylmethanolu založený na hydrogenaci kuminaldehydu (použití rutheniových nosičových katalyzátorů). 1-(4-isoPropylcyklohexyl)ethanol byl připraven acylací kumenu následovanou hydrogenací vzniklého kuminonu.

Výzkum přinesl nové teoretické poznatky, obohacující současné znalosti o acidobazické katalýze, vedle poznatků, důležitých pro technickou praxi s potenciálním využitím ve výrobě studovaných látek.

SUMMARY

This thesis is based on publications dealing with the preparation of fragrances with possible use in lily-of-the-valley compositions. These compounds are: 4-alkyl- α -alkylhydrocinnamic aldehydes – Silvial and Cyclamal (3-(4-isobutylphenyl)-2-methylpropanal a 3-(4-isopropylphenyl)-2-methylpropanal), Florosa (2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol), Mayol (4-isopropylcyclohexylmethanol) and Mugetanol (1-(4-isopropylcyclohexyl)ethanol).

4-Alkyl- α -alkylhydrocinnamic aldehydes are prepared by aldol condensation followed by hydrogenation. Condensation was performed either acid or basic catalyzed using either homogeneous or heterogeneous catalysts. The highest yield was achieved using sodium hydroxide as catalyst whereas use of heterogeneous catalysts brought valuable knowledge about the reaction mechanism. Supported nickel catalysts were chosen as optimal for the hydrogenation step.

2-isoButyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol can be prepared by Prins cyclization of isoprenol with isovaleraldehyde. Different types of acid catalysts (Lewis and Brønsted acids, homogeneous or heterogeneous) were tested in this reaction. For the industrial application the process using *p*-toluene sulfonic acid was proposed. The enlargement of mechanism explaining the influence of water on the reaction course was proposed; it is also applicable in Prins cyclization of various substrates.

4-isoPropylcyclohexylmethanol can be prepared in two steps; the first is the acid catalyzed ring opening of β -pinene oxide structure producing perillyl alcohol, the second is hydrogenation of the latter. The detail study of the first step showed significant influence of the solvent on reaction course and a synergy between Lewis base represented by solvent and acid catalyst was offered. For the industrial scale more convenient is the process based on cuminaldehyde hydrogenation (Ru supported catalysts). 1-(4-isoPropylcyclohexyl)ethanol was prepared by cumene acylation followed by hydrogenation of formed cuminone.

Research brings new theoretical information enriching actual knowledge about acid-base catalysis together with knowledge important for industrial application with the potential use in the production of the studied compounds.

OBSAH

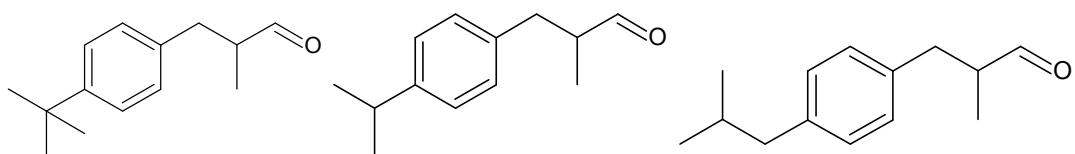
1	Úvod.....	1
2	Příprava 4-alkyl- α -alkylhydroskořicových aldehydů.....	3
2.1	Aldolová kondenzace.....	3
2.1.1	Použití homogenních katalyzátorů	5
2.1.2	Použití heterogenních katalyzátorů	11
2.2	Hydrogenace 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů.....	23
3	Příprava substituovaných tetrahydropyranolů.....	28
3.1	Brønstedovy kyseliny s –SO ₃ H skupinou.....	29
3.2	Heteropolykyseliny.....	33
3.3	Kovy modifikované silikáty.....	38
3.3.1	Železem modifikovaná silika.....	38
3.3.2	Alumosilikáty modifikované oxidem molybdenovým	44
4	Příprava 4-isopropylcyklohexylmethanolu	49
4.1	Využití perillacetátu.....	50
4.2	Izomerace β -pinenoxidu na perillový alkohol	53
4.2.1	Pyridinium nitrát jako katalyzátor	53
4.2.2	Vliv rozpouštědla na štěpení β -pinenoxidu	55
4.3	Hydrogenace kuminaldehydu	61
5	Příprava 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanolu	63
6	Závěr.....	67
7	Literatura	69
8	Seznam příloh.....	74

1 Úvod

Tato práce je založena na publikacích, vypracovaných na téma týkající se přípravy vonných látek, které je možné použít ve vonných kompozicích s konvalinkovou vůní. Publikace jsou uvedeny v přílohách této práce a jsou seřazeny podle výskytu v textu. Celý text je pojat jako stručný náhled do problematik, přičemž detaily jsou součástí příloh.

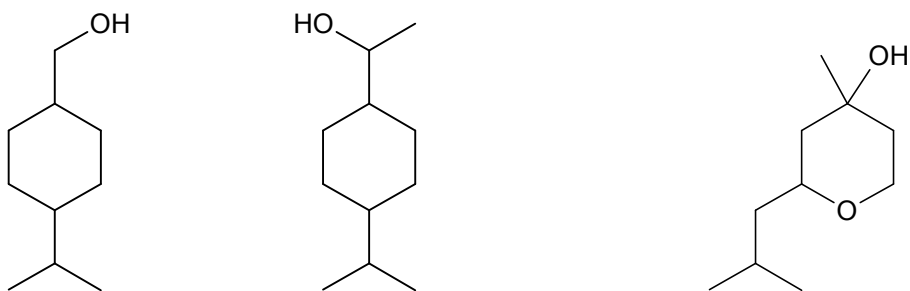
Práce je rozdělena do kapitol podle struktury připravovaných látek. Na začátku kapitoly je vždy uveden stručný literární přehled týkající daného tématu, poté již následuje popis vlastní práce s odkazy na přílohy. Jednotlivé kapitoly popisují přípravu vybraných látek s použitím různých katalyzátorů, případně katalytických systémů. Jsou cíleně zaměřeny na zacelení mezer v literatuře a jsou v nich uvedeny poznatky základního výzkumu týkající se objasnění mechanismu. Je v nich také popsán směr potenciální průmyslové aplikace a podklady pro návrh provozních experimentů.

Konvalinková vůně je součástí mnoha výrobků kosmetického průmyslu od parfémů přes výrobky pro osobní hygienu (např. mýdla), po prostředky bytové chemie. Vzhledem k tak širokému rozsahu použití je snaha hledat dostupné vonné látky imitující právě vůni konvalinek. Po dlouhou dobu byla hlavní složkou konvalinkových vůní látka s komerčním názvem Lilial (Lily aldehyde, Lysmeral). Název této látky dle IUPAC je 3-(4-*terc*-butylfenyl)-2-methylpropanal a strukturní vzorec je znázorněn na obrázku 1. I přes fakt, že první studie zabývající se vznikem kontaktní dermatitidy spojené s přítomností Lilialu byla publikována již v roce 1983 [1], podléhá tato látka regulaci až od roku 2001 a nyní je její použití v kosmetice zakázáno z důvodu klasifikace [2] (dle EU) jako mutagenu kategorie 3. V současnosti probíhá intenzivní výzkum hledající možné náhrady Lilialu, tedy další látky imitující vůni konvalinek. Mezi tyto látky patří [3,4] různě substituované deriváty feny-2-methylpropanalu – např. 3-(4-isopropylfenyl)-2-methylpropanal (Cyklamal) a 3-(4-isobutylfenyl)-2-methylpropanal (Silvial). I přesto, že jsou tyto látky strukturně velmi podobné Lilialu (obrázek 1), dermatitida ani mutagenita nebyla při jejich používání ani testování pozorována a jejich užívání je momentálně považováno za bezpečné. Cyklamal je možné používat i v potravinách, je zařazen mezi povolená umělá dochucovadla (limit do 1 ppm).



Obrázek 1: Struktura Lilialu, Cyklamalu a Silvialu

Mezi další látky, které je možné použít pro imitaci konvalinové vůně patří látky obsahující cyklohexanový kruh a alkoholovou skupinu – např. 4-isopropylcyklohexylmethanol a 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanol (Mayol a Mugetanol), obrázek 2. Obdobnou vonnou charakteristiku i využití má látka s komerčním názvem Florosa (Florol), dle IUPAC 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol, obrázek 2. Všechny zmíněné látky spojuje právě potenciální aplikace v konvalinkových kompozicích.

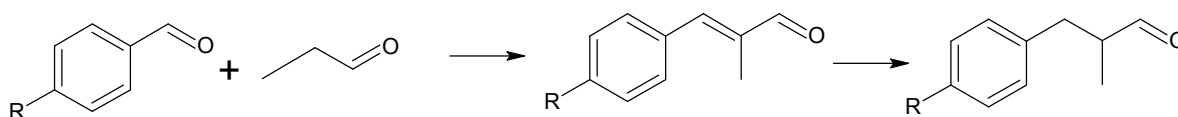


Obrázek 2: Struktura Mayolu, Mugetanolu a Florosy

Pro zjednodušení jsou dále v práci uváděny obchodní názvy produktů, namísto použití složitého chemického názvosloví.

2 Příprava 4-alkyl- α -alkylhydroskořicových aldehydů

Lilial, Cyklamal a Silvial patří do skupiny vonných látek, které je možné připravit selektivní hydrogenací C=C dvojné vazby α -substituovaného skořicového aldehydu. Nenasycené aldehydy pro přípravu zmiňovaných produktů se často nazývají triviálním názvem s předponou for- tj. forlilial, forcyklamal a forsilvial (systematicky 3-(4-*terc*butylfenyl)-2-methylprop-2-enal, 3-(4-isopropylfenyl)-2-methylprop-2-enal a 3-(4-isobutylfenyl)-2-methylprop-2-enal). Substituované skořicové aldehydy se obecně připravují aldolovou kondenzací substituovaného benzaldehydu a odpovídajícího lineárního nasyceného aldehydu. V případě Lilialu, Cyklamalu a Silvialu je lineárním aldehydem propanal (obrázek 3).

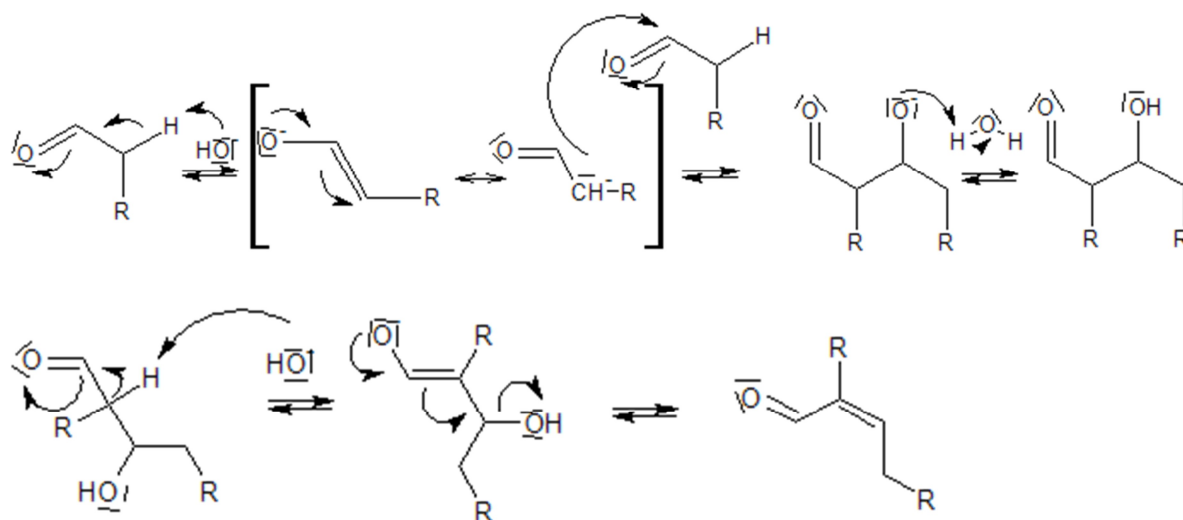


Obrázek 3: Dvoustupňová syntéza 4-alkyl- α -methylhydroskořicových aldehydů (R = H, methyl, isobutyl, isopropyl, *terc*butyl)

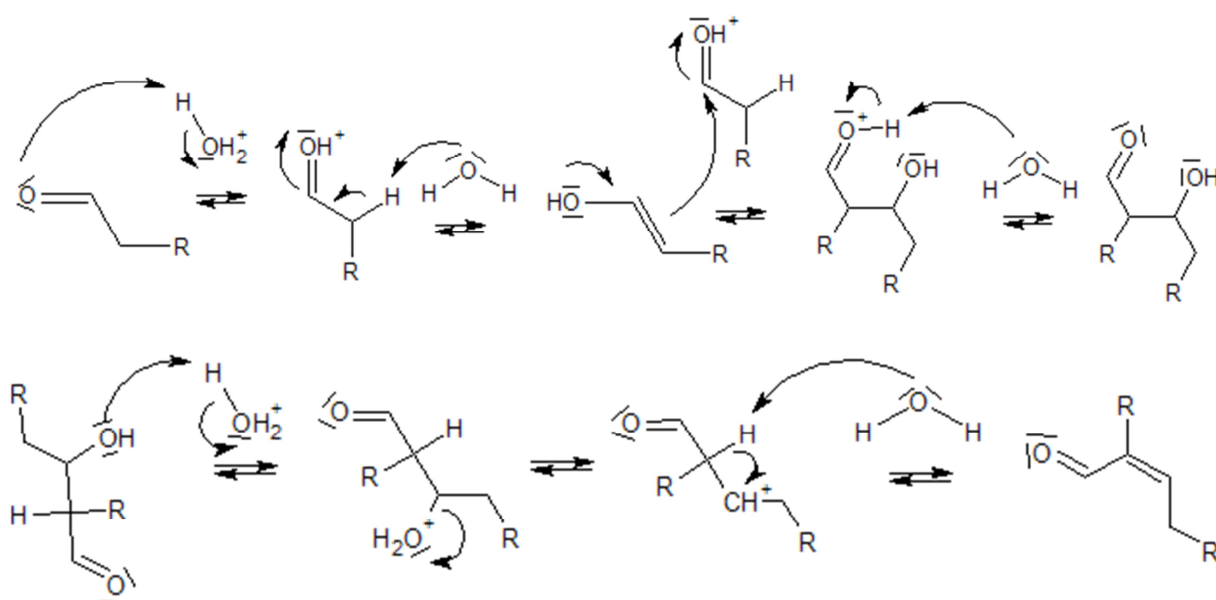
I přes to, že mechanismus těchto reakcí je velmi dobře znám, podrobné studie zabývající se přípravou 4-alkyl- α -methylhydroskořicových aldehydů dosud chyběly. To bylo podnětem pro detailní studium těchto reakcí a námi získané výsledky jsou v detailech popsány v přílohách [přílohy I – III].

2.1 Aldolová kondenzace

Aldolová kondenzace představuje reakci, která může být katalyzována jak kyselé, tak bazicky s cílem získat stejný produkt – enon – α,β -nenasycenou karbonylovou sloučeninu. Bazická katalýza je preferovaná z důvodu vyšší selektivity reakce a vzniku menšího množství nežádoucích polymerních produktů. Mechanismus bazicky a kyselé katalyzované kondenzace se liší – při bazicky katalyzované kondenzaci dochází v prvním kroku ke vzniku enolátu, který následně atakuje karbonylovou skupinu druhé molekuly (obrázek 4). Vzniklý aldol podléhá dehydrataci (mechanismem E2) za vzniku enonu za zvýšené teploty nebo pokud je vznikající dvojná vazba v konjugaci s benzenovým jádrem [5]. Při kyselé katalyzované kondenzaci (obrázek 5) dochází nejprve ke vzniku enolu, který se naváže na protonizovanou karbonylovou skupinu. Dehydratace v případě kyselé katalýzy probíhá velmi snadno mechanismem E1.



Obrázek 4: Mechanismus bazicky katalyzované aldolové kondenzace [5]



Obrázek 5: Mechanismus kyselí katalyzované aldolové kondenzace [5]

Do skupiny vonných látek, které se připravují dvoustupňově, a to v prvním kroku aldolovou kondenzací následovanou hydrogenací, patří již zmiňovaný Lilial, Cyklamal, Silvial a mnoho dalších látek využívaných v parfumářském průmyslu – např. benzylaceton (kondenzace benzaldehydu s acetonem) nebo Jasmoranz (kondenzace 4-methylbenzaldehydu s propanalem). Velkou skupinu vonných látek tvoří nenasycené aldehydy, vzniklé aldolovou kondenzací lineárního aldehydu s benzaldehydem – tedy substituované skořicové aldehydy. Nejvýznamnější z nich jsou určitě jasmín aldehyd (3-fenyl-2-pentylprop-2-enal; lineárním

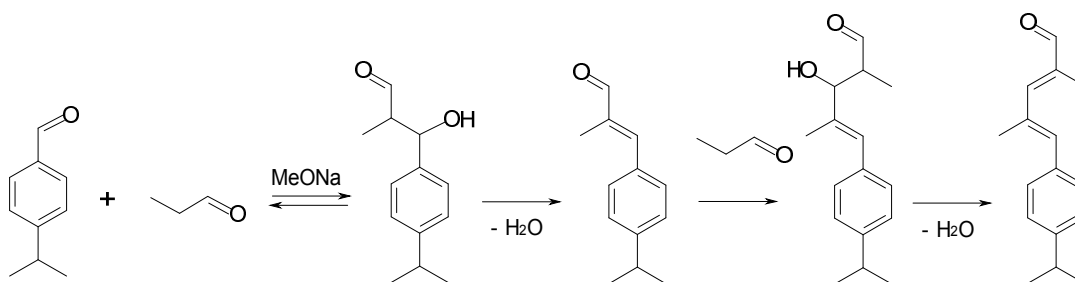
aldehydem je heptanal) a hexylskořicový aldehyd (3-fenyl-2-hexylprop-2-enal; lineárním aldehydem je oktanal).

2.1.1 Použití homogenních katalyzátorů

Mezi katalyzátory první volby pro aldolové kondenzace patří hydroxidy alkalických kovů [6-8], ojediněle je popsáno použití methoxidů [9]. Reakce probíhá v případě hydroxidů v dvoufázovém uspořádání, kdy hydroxid je rozpuštěn ve vodě, organickou fází tvoří reaktanty a případné rozpouštědlo. Při použití methanolátu je situace zjednodušena, protože methanolát bývá rozpuštěn v methanolu, který je s reaktanty mísitelný. Pokud je použit jako katalyzátor hydroxid v methanolu je v reakční směsi ustavována rovnováha mezi hydroxidem a methanolátem. Význam Cyklamalu při náhradě Lilialu a nedostatek podrobných literárních dat nás vedl k detailnímu studiu vlivu reakčních podmínek [příloha I] na průběh reakce při aldolové kondenzaci 4-isopropylbenzaldehydu s propanalem. Produktem této reakce je forcyklamal, který je možné hydrogenací převést na žádaný Cyklamal. O tento produkt má výrazný zájem a.s. Aroma, která by preferovala právě použití klasických hydroxidů při prvním kroku reakce. Výsledky popsané v příloze I byly aplikovány při aldolové kondenzaci propanalu s 4-isobutyl- a 4-methylbenzaldehydem poskytujících po hydrogenaci Silvial a Jasmoranž [příloha II]. Detaily týkající se homogenně katalyzovaných reakcí při přípravě těchto významných látek v literatuře opět chyběly a námi získané poznatky [příloha II] mohou být aplikovány v řadě dalších aldolových kondenzací.

Při průběhu aldolové kondenzace bylo zjištěno [příloha I], že s rostoucí konverzí 4-isopropylbenzaldehydu selektivita k nenasycenému aldehydu (forcyklamalu) klesala vlivem tvorby následných produktů – 2,4-dimethyl-3-hydroxy-5-(4-isopropylfenyl)pent-4-enalu a 2,4-dimethyl-5-(4-isopropylfenyl)pent-2,4-dienalu (obrázek 6). Tyto látky vznikají aldolizací a aldolovou kondenzací žádaného forcyklamalu s propanalem. Jejich množství v reakční směsi nepřekročilo 10 % [příloha I]. Z tohoto hlediska by bylo žádoucí vést reakci bez přebytku propanalu. Tento fakt podporuje i skutečnost, že dalším vedlejším produktem reakce byl 2-methylpent-2-enal, který vzniká autokondenzací propanalu. Pokud byla reakce prováděna [příloha I] v molárním poměru 4-isopropylbenzaldehyd : propanal 1:1 ve vsádkovém provedení, nebylo dosaženo totální konverze z důvodu odreagování propanalu na autokondenzát a jeho reakce s produktem.

Je tedy zřejmé, že množství a koncentrace propanalu v reakční směsi výrazně ovlivňuje složení finální reakční směsi [příloha I]. Nízká koncentrace propanalu v průběhu reakce je žádoucí pro snížení množství vedlejších látek – proto je doporučeno pracovat v režimu postupného dávkování propanalu. To je v malém měřítku zajišťováno postupným přidáváním propanalu – obvykle v 0., 30., 60. a 90. minutě reakce, ve velkém měřítku kontinuálním přidáváním propanalu v průběhu cca 120 min. Autokondenzace 4-isopropylbenzaldehydu neprobíhá z důvodu nepřítomnosti α -vodíku v této molekule. Z 4-isopropylbenzaldehydu však vznikaly [příloha I] jiné nežádoucí produkty Cannizzarovou reakcí – 4-isopropylbenzylalkohol a 4-isopropylbenzoová kyselina. Obzvláště přítomnost kyseliny 4-isopropylbenzoové ($pK_a = 4,35$) [10] může být pro bazicky katalyzovanou reakci problematická. Proto není vhodné pracovat s větším přebytkem substituovaného benzaldehydu, navíc z obou reaktantů je dostupnější propanal a jeho separace z finální reakční směsi je snadnější.



Obrázek 6: Vznik vedlejších produktů v aldolové kondenzaci propanalu s 4-isopropylbenzaldehydem [Příloha I]

Z těchto důvodů byl sledován [příloha I] vliv poměru výchozích látek na průběh reakce v přebytku propanalu. Další studované podmínky byly množství a typ katalyzátoru a rozpouštědla.

Vliv množství propanalu byl sledován [příloha I] při dvou různých množstvích katalyzátoru – methanolátu sodného – (poměr 4-isopropylbenzaldehyd : katalyzátor 1:0,1 a 1:0,05). Bylo zjištěno, že množství propanalu má vliv pouze rychlost reakce – s rostoucím množstvím propanalu rostla počáteční reakční rychlost a koncentrace autokondenzátu 2-methylpent-2-enalu v reakční směsi. Je tedy výhodnější pracovat při nižším přebytku propanalu. Výrazný vliv na selektivitu reakce byl pozorován při sledování množství katalyzátoru v reakční směsi. Byl použit 36% vodný roztok hydroxidu sodného nebo draselného a 33% methanolický roztok

methanolátu sodného. Aktivita katalyzátorů klesala v řadě: $\text{MeONa} > \text{NaOH} > \text{KOH}$ zatímco selektivita k žádanému produktu klesala v řadě: $\text{NaOH} \geq \text{KOH} > \text{MeONa}$ (při srovnatelné konverzi). Zatímco počáteční reakční rychlost, počítaná z úbytku propanalu s rostoucím množstvím katalyzátoru, rostla, počáteční reakční rychlost vypočítaná z úbytku 4-isopropylbenzaldehydu vykazovala trend s maximem – v případě NaOH a KOH poměr katalyzátor : substituovaný benzaldehyd 0,1 – 0,15 : 1, v případě MeONa 0,05 : 1. Při použití velmi malých množství katalyzátoru (hydroxidy 0,01-0,05 a methanolát 0,01) aldolová kondenzace neprobíhala, v reakční směsi byl v malém množství zastoupen pouze substituovaný benzylalkohol a substituovaná kyselina benzoová, která neutralizovala bazický katalyzátor.

Tabulka 1: Srovnání vlivu množství katalyzátorů při přípravě 4-alkyl- α methyl skořicových aldehydů (rozpuštědlo methanol, objemově 1:1, 25 °C, 3 h forcyklamal, 5 h ostatní, [příloha II])

R v poloze 4	Katalyzátor	Molární poměr katalyzátor :aldehyd	Molární poměr propanal:aldehyd	Konverze aldehydu (%)	Selektivita k žádanému produktu (%)	TOF (h ⁻¹)
isopropyl	36% vodný roztok KOH	0,15	3	58	95	0,01
		0,2		10	100	0,09
	33% methanolický roztok MeoNa	0,03		63	89	0,49
		0,05		98	85	0,55
		0,07		98	81	0,46
		0,1		98	78	0,35
isobutyl	36% vodný roztok NaOH	0,05	1,1	10	100	-
		0,075		88	91	5,4
		0,1		92	86	-
		0,15		76	94	2,2
		0,2		83	92	1,85
	36% vodný roztok KOH	0,05		15	91	1,7
		0,075		55	79	1,71
		0,1		71	87	2,25
		0,15		61	85	1,44
		0,2		58	78	1,23
H				96	97	-
methyl	36% vodný roztok NaOH	0,1	95	96	-	
isopropyl			91	92	-	
tercbutyl			87	89	-	

Výsledky získané při aldolové kondenzaci 4-isopropylbenzaldehydu s propanalem, poskytující forcyklamal [příloha I] byly aplikovány a rozšířeny při přípravě forsilvialu [příloha II]. Výsledky aldolové kondenzace 4-isopropylbenzaldehydu a 4-isobutylbenzaldehydu s propanalem jsou shrnuty v tabulce 1. Ve stejné tabulce je zahrnuto i srovnání aldolové kondenzace dalších různě 4-alkylsubstituovaných benzaldehydů – benzaldehydu ($R=H$), 4-methylbenzaldehydu (žádáný produkt forjasmoranž) a 4-*terc*butylbenzaldehydu (žádáný produkt forlilial). Byl zaznamenán vliv substituentu v poloze 4- na rychlost a selektivitu reakce, kdy s rostoucí velikostí substituentu mírně klesala jak rychlost, tak selektivita.

Důležitým faktorem je přítomnost methanolu jako rozpouštědla při sledovaných aldolových kondenzacích. Vzhledem k potenciálnímu využití v průmyslu není přítomnost rozpouštědla žádoucí (nutná separace a regenerace), navíc jako stopové nežádoucí produkty byly ve směsi po rektifikaci nalezeny acetaly nezreagovaných aldehydů s methanolem. Při přípravě forcyklamalu a forsilvialu byla testována [příloha II] řada rozpouštědel a byl vyhodnocen vliv různých rozpouštědel na rychlost a selektivitu reakce. Bylo zjištěno (tabulka 2), že selektivita byla v systému bez rozpouštědla velmi nízká, vzhledem k tomu, že byla preferována tvorba 2-methylpent-2-enalu. To je způsobeno pravděpodobně vyšší rozpustností propanalu oproti 4-substituovanému benzaldehydu v katalyzátorové (vodné) fázi.

Tabulka 2: Srovnání vlivu rozpouštědla při přípravě forcyklamenaldehydu a forsilvialu (rozpouštědlo objemově 1:1, 25 °C, katalyzátor 36% vodný roztok NaOH, NaOH:substituovaný benzaldehyd:propanal 0,1:1:1,1 molárně, substituovaný benzaldehyd = 4-isopropylbenzaldehyd nebo 4-isobutylbenzaldehyd, 3 h forcyklamal, 5 h forsilvial, [příloha II])

R	Rozpouštědlo	Konverze aldehydu (%)	Selektivita k žádanému produktu (%)	Analytický výtěžek (%)
4- isopropyl	Toluen	68	80	54
	Methanol	90	92	83
	<i>N,N'</i> -dimethylformamid	67	100	67
	Isopropylalkohol	75	90	68
4-isobutyl	Voda	19	44	8
	Methanol	92	86	79
	Ethanol	70	92	65
	<i>n</i> -propylalkohol	72	94	67
	Isopropylalkohol	38	53	20
	<i>n</i> -butanol	68	87	59
	Acetonitril	44	72	32
	Ethylacetát	5	75	4
	<i>N,N'</i> -dimethylformamid	58	51	30
	Tetrahydrofuran	33	61	20
	-	57	65	37

Byly nalezeny [příloha I a II] optimální podmínky pro aldolovou kondenzaci 4-substituovaných benzaldehydů s propanalem vedoucí k meziproductům, které mohou být dále hydrogenovány na látky žádané v parfumářském průmyslu. Byly objasněny některé detaily týkající se průběhu reakce a tvorby vedlejších produktů. Navržené podmínky mohou navíc sloužit jako podklad pro provozní zkoušky v a.s. Aroma.

2.1.2 Použití heterogenních katalyzátorů

Mezi hlavní výhody použití heterogenních katalyzátorů obecně patří snížení množství odpadů – ať již z neutralizace nebo nutnosti v každém reakčním cyklu používat novou dávku katalyzátoru, a snížení bezpečnostních rizik vyplývajících z použití silných kyselin a bází. Další výhodou je snadná separace z reakční směsi (obvykle filtrací) a možnost opakovaného použití heterogenního katalyzátoru. Nejčastěji zmiňované a používané pevné kyselé katalyzátory jsou zeolity, ale jejich použití v aldolové kondenzaci není příliš časté [11]. Problémem bývá tvorba nežádoucích produktů a polymerace reaktantů. Větší využití nacházejí bazické zeolity Y a X, které bývají modifikované alkalickými kovy pro zvýšení bazicity [12]. Vzhledem k tomu, že aldolová kondenzace může být katalyzovaná jak bazicky, tak kysele, přispívají k reakci oba typy aktivních center, které se nacházejí na pevných površích. Často zmiňovanou modelovou látkou připravovanou aldolovou kondenzací je jasmín aldehyd (α -pentylskořicový aldehyd), který se připravuje aldolovou kondenzací benzaldehydu s heptanalem [13-18]. Tuto látku je také možné připravit pomocí kyselých katalyzátorů – H-Beta nebo Al-MCM-41, které byly pro zvýšení kyselosti modifikovány $-\text{SO}_3\text{H}$ skupinami [19]. V literatuře je možné najít další práce, ve kterých autoři použili funkcionalizované silikáty pro aldolové kondenzace [20-22] včetně materiálů zmiňujících silikáty nesoucí jak kyselé, tak bazické funkční skupiny [23]. Často zmiňované heterogenní katalyzátory pro aldolové kondenzace jsou hydrotalcity, neboli vrstevnaté hydroxidy [24-27]. Jejich výhodou je vysoká bazicita, nevýhodami práce za anaerobních podmínek a nutná rehydratace katalyzátoru před použitím.

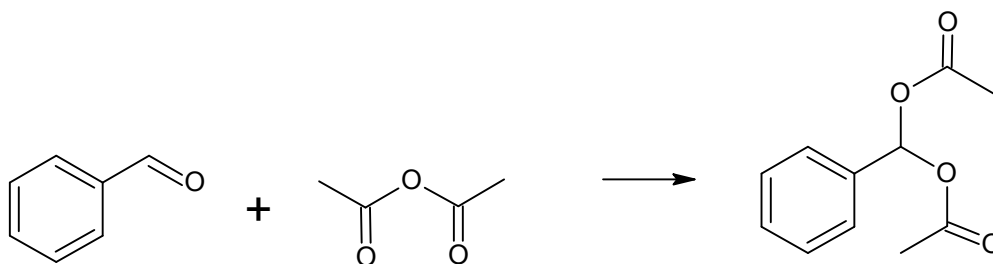
Vzhledem k výše popsaným možnostem heterogenní katalýzy v oblasti aldolových kondenzací jsme se rozhodli sledovat možnost využití tří typů katalyzátorů pro aldolové kondenzace – modifikované silikáty [přílohy III – V], hydrotalcity [příloha VII] a různé alumosilikáty modifikované draslíkem nebo cesiem [příloha VI]. Jako modelová reakce sloužila opět aldolová kondenzace 4-substituovaných benzaldehydů s lineárními aldehydy pro přípravu forcyklamalu,

nebo aldolová kondenzace benzaldehydu s heptanalem vedoucí k jasmín aldehydu a aldolová kondenzace benzaldehydu s acetonem.

2.1.2.1 Modifikované silikáty

Silikátové materiály, obzvláště mezoporézní molekulová síta, jsou často využívány pro širokou možnost modifikace jejich povrchu, jak metodou kondenzační (v průběhu přípravy materiálu), tak post-roubovací metodou. Formou přehledného referátu jsme publikovali práci [příloha III], zabývající se právě možnostmi funkcionalizace mezoporézních silikátových materiálů nejrůznějšími funkčními skupinami. Pro modifikaci jsou téměř výhradně využívány povrchové silanolové a siloxanové skupiny a na tyto skupiny je možné navázat široké spektrum funkčních skupin kyselého, bazického i neutrálního charakteru. Jejich využití v katalýze může být prezentováno [příloha IV] například v kondenzaci benzaldehydu s acetanhydridem za vzniku benzal-1,1-diacetátu (bránění aldehydických skupin, obrázek 7). Pro tuto reakci byly připraveny a charakterizovány materiály modifikované $-SH$, SO_3H , $-CN$ a $COOH$ skupinami, přičemž $-SH$ a $-CN$ skupiny nesloužily pro katalýzu, ale byly výchozími pro přípravu kyselých sulfo (oxidace peroxidem vodíku) a karboxylových (hydrolýza) skupin (obrázek 8). Pro srovnání je uvedeno použití MCM-41, které však bylo předem upraveno pro zvýšení počtu silanolových skupin mícháním v roztoku „Piraña“.

Bylo prokázáno [příloha IV], že modifikované silikáty je možné použít jako katalyzátory této reakce, nejlepších výsledků bylo dosaženo s použitím MCM-41 modifikovaného karboxylovými skupinami (rozdíl mezi karboxylovou skupinou a sulfoskupinou byl v rámci chyby měření nevýznamný, tabulka 3), který je možné snadno separovat filtrací a opakovaně 3x použít bez ztráty aktivity a selektivity. V této práci byl také testován vliv rozpouštědla i teploty.



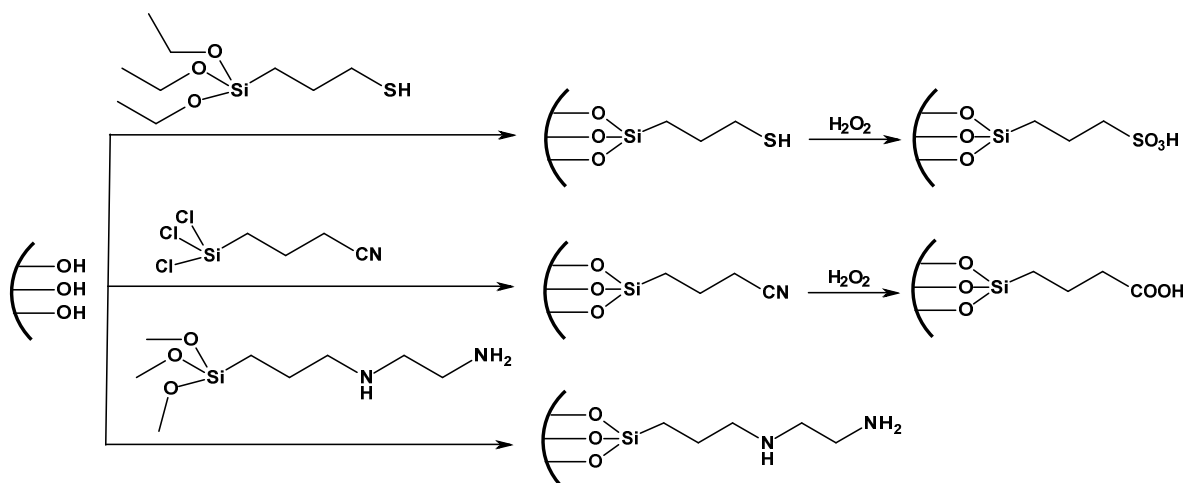
Obrázek 7: Kyselé katalyzovaná kondenzace benzaldehydu s acetanhydridem

Tabulka 3: Srovnání konverzí a selektivit různých katalyzátorů při přípravě benzal-1,1-diacetátu (60 °C, rozpouštědlo heptan, 1 h, opakované použití 30 min, [příloha IV])

Katalyzátor	MCM-41	MCM-SO ₃ H	MCM-COOH	MCM-COOH*	MCM-COOH**
Konverze benzaldehydu (rel. %)	32	98	98	97	98
Koncentrace benzal-1,1-diacetátu (rel. %)	31	97	98	98	98

* první opakované použití (po použití promyt diethyletherem, destilovanou vodou a methanolem a vysušen) ** druhé opakované použití (postup stejný)

Pro potřeby aldolové kondenzace 4-isopropylbenzaldehydu s propanalem byly použity [příloha V] zmíněné katalyzátory spolu s dalšími – aminomodifikované MCM-41 (N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]ethyldiaminem, obrázek 8). Sekundární amin byl pro modifikaci zvolen z důvodů vyšší bazicity oproti častěji používanému 3-aminopropyltriethoxysilanu. Dále byly použity [příloha V] katalyzátory připravené kyselou úpravou mezoporézního materiálu v závislosti na použité kyselině – kyselina dusičná nebo sírová. Vliv modifikace na hodnoty specifického povrchu, objemu pórů a velikosti pórů byl sledován pomocí adsorpce dusíku a výpočty BET a BJH [příloha V]. Ve všech případech (mimo opracování kyselinou dusičnou) byl zaznamenán pokles všech hodnot měřených adsorpcí dusíku vlivem modifikace pórů funkční skupinou. Pokles v případě převedení thio skupiny na sulfoskupinu a kyano skupiny na karboxylovou lze vysvětlit zvětšením molekuly funkční skupiny.



Obrázek 8: Modifikace silanolových skupin sulfoskupinou, karboxylovou skupinou a aminoskupinou [příloha V]

Je důležité poznamenat, že v případě katalýzy aldolové kondenzace modifikovaným MCM-41 se mírně lišilo [příloha V] složení finálního produktu oproti použití homogenních bazických katalyzátorů (kapitola 2.1.1). Byla opět pozorována tvorba autokondenzátu (2-methylpent-2-enalu) jako nejvíce zastoupeného nežádoucího produktu, (tabulka 4). Dalším nežádoucím produktem byl produkt následné kondenzace forcyklamalu s propanalem (obrázek 6) a dále byla ve směsi detekována kyselina 4-isopropylbenzoová. Tato látka v případě kysele katalyzované reakce nemůže vznikat Cannizzarovou reakcí. Její přítomnost byla zaznamenána [příloha V] v případě použití katalyzátorů MCM-HNO₃ a MCM-COOH. V případě katalyzátoru ošetřeného kyselinou dusičnou se pravděpodobně uplatnily oxidační schopnosti dané kyseliny, v případě druhého katalyzátoru mohlo docházet k oxidaci výchozí látky zbytkovým peroxidem vodíku, který byl použit pro hydrolýzu kyanoskupiny na skupinu karboxylovou.

Tabulka 4: Vliv typu katalyzátoru, teploty a poměru reaktantů na konverzi a selektivitu při aldolové kondenzaci propanalu s 4-isopropylbenzaldehydem (rozpuštědlo toluen, 50 hm.% katalyzátoru, 24 h, postupné přidávání propanalu, [příloha V])

Katalyzátor	Teplota (°C)	Poměr propanal:4-isopropylbenzaldehyd	Konverze (%)	Selektivita (%)
MCM-41	100	2	0	0
MCM-NHNH ₂			9	0
MCM-SO ₃ H			67	64
MCM-COOH			59	1
MCM-H ₂ SO ₄			29	73
MCM-HNO ₃			33	2
H ₂ SO ₄			76	20
MCM-SO ₃ H	80		20	80
	120		45	51
		5	32*	31
		1	30*	61
	100	0,5	49*	92
		0,2	93*	93

* počítána pro reaktant, který není v přebytku

Z výsledků je zřejmé [příloha V], že bazicita sekundárním aminem modifikovaného molekulového síta není dostatečná pro tento typ reakce. Naopak poměrně úspěšný katalyzátor byl MCM-41 modifikovaný sulfoskupinou, při jehož použití byla dosažena nejvyšší selektivita (64 %) k produktu smíšené aldolové kondenzace při nejvyšší konverzi (67 %). Vyšší selektivitu bylo dosaženo [příloha V] při použití MCM-41 upraveného kyselinou sírovou, avšak při nižší konverzi. Při odpovídající konverzi byla dosažená selektivita výrazně nižší (48 %). Při srovnání sulfoskupinou modifikovaného MCM-41 a kyseliny sírové, byla při použití homogenního katalyzátoru konverze 4-isopropylbenzaldehydu vyšší, ale selektivita k forcyklamalu výrazně nižší, v tomto případě kvůli tvorbě polymerních produktů. Tvorba polymerních produktů je

obvyklým problémem použití kyselých katalyzátorů při aldolové kondenzaci. Množství polymerních produktů vzrostlo také při použití vyšší teploty [příloha V]. Za vyšší teploty se zvýšilo i množství autokondenzátu propanalu, stejně jako tomu bylo při použití bazického homogenního katalyzátoru [příloha I]. Tvorbu 2-methylpent-2-enalu je možné významně potlačit (jak již bylo naznačeno výše) použitím přebytku druhého z aldehydů – 4-isopropylbenzaldehydu. Při poměru propanal:4-isopropylbenzaldehyd 0,2:1 bylo zjištěno, že autokondenzace propanalu téměř neprobíhá, ale takový poměr výchozích látek není příliš výhodný pro finální zpracování reakční směsi.

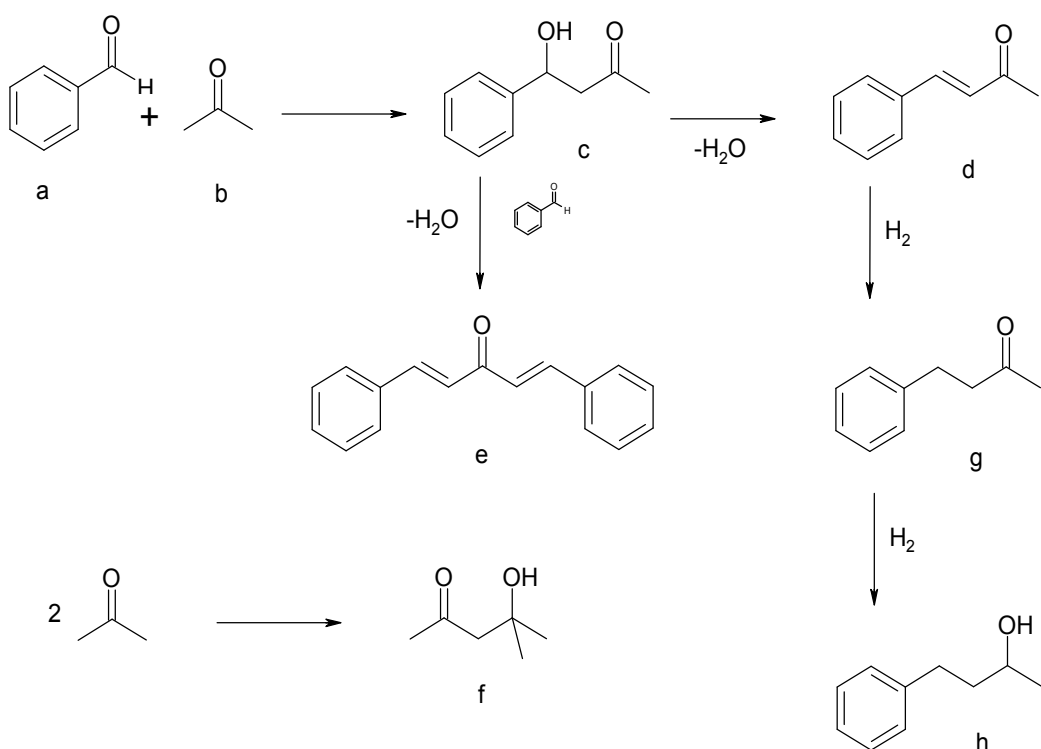
Na rozdíl od bazicky katalyzované reakce není možné v tomto případě použít alkoholy jako rozpouštědla [příloha V], protože v takovém případě dochází přednostně k reakci aldehydu s alkoholem za vzniku hemiacetalu a acetalu. Nejvhodnější je použití nepolárních rozpouštědel, jako jsou cyklohexan nebo toluen.

Bylo zjištěno [příloha V], že žádaný forcyklamal je možné připravit aldolovou kondenzací v přítomnosti kyselého heterogenního katalyzátoru – MCM-41 modifikovaného sulfoskupinou, s vysokou selektivitou. Selektivita ve srovnání s homogenním bazickým katalyzátorem byla sice nižší, ale snadná separace katalyzátoru z reakční směsi a potenciální možnost opakovaného použití ukazuje na možnost náhrady homogenního bazického katalyzátoru kyselým heterogenním.

Za zmínku stojí i fakt, že modifikované silikáty je možné použít jako nosiče farmaceutických substancí [28].

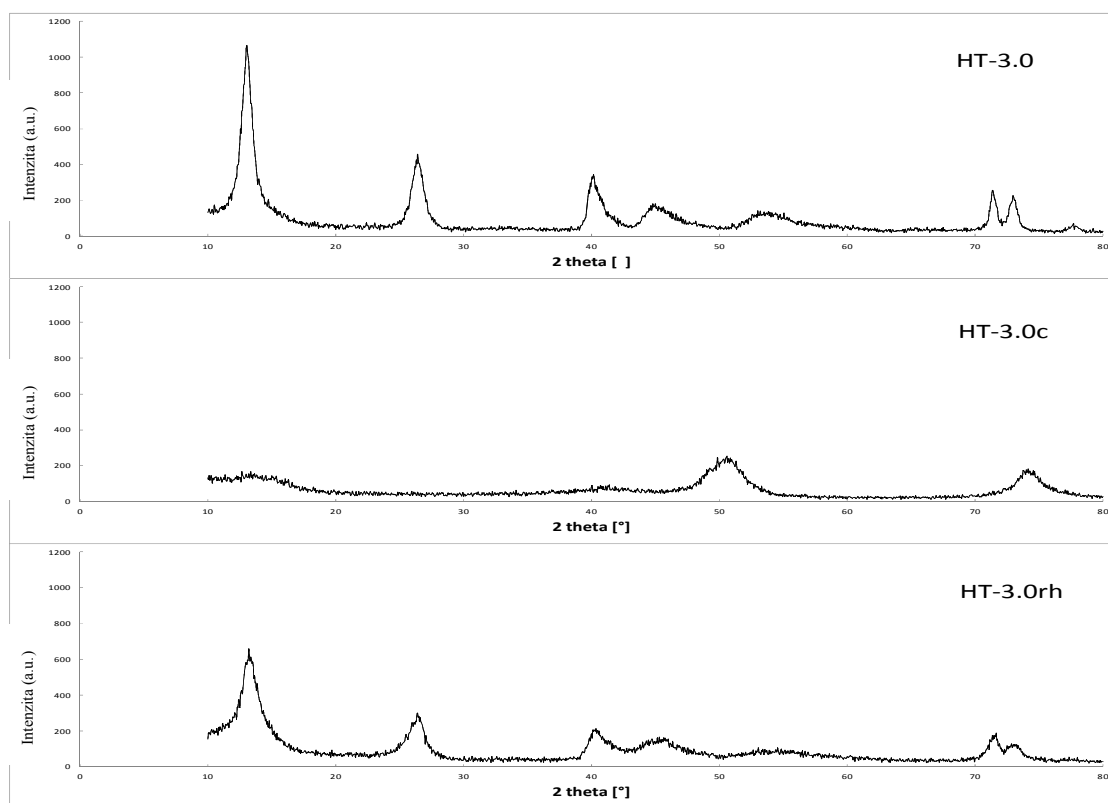
2.1.2.2 Hydrotalcity

V této části práce bude popsáno [příloha VI] použití hydrotalcitů v modelové aldolové kondenzaci acetonu s benzaldehydem. Produkt této reakce, benzylidenaceton, poskytuje po hydrogenaci vonnou látku benzylaceton (obrázek 9).



Obrázek 9: Aldolová kondenzace benzaldehydu s acetonem a následná hydrogenace, benzaldehyd (a), aceton (b), 4-hydroxy-4-fenyl-butan-2-on (c, β -aldol), 4-fenyl-but-3-en-2-on (d, benzylidenaceton), 1,5-difenylopenta-1,4-dien-3-on (e, dibenzalaceton), 4-hydroxy-4-methyl-pentan-2-on (f, diaceton alkohol), 4-fenylbutan-2-on (g, benzylaceton), 4-fenylbutan-2-ol (h) [příloha VI]

Bazicitu hydrotalcitů neboli podvojných vrstevnatých hydroxidů závisí hlavně na poměru Mg/Al. Jako nejbazičtější hydrotalcity uvádějí literární prameny [29] ty, které mají poměr Mg/Al 2-2,5. Důležitý je však fakt, že jejich bazicita je daná hlavně přítomností OH⁻ iontů v mezivrstvách a ne množstvím MgO ve struktuře. Hydrotalcity obvykle obsahují v mezivrstvách uhličitanové anionty, a v této formě nejsou pro bazickou katalýzu příliš aktivní. Po kalcinaci za teploty 300-500 °C přecházejí podvojné vrstevnaté hydroxidy do formy směsných oxidů, jejichž aktivita v bazicky katalyzovaných reakcích není příliš významná. V této formě jejich bazicita závisí právě na množství MgO ve struktuře. Díky paměťovému efektu je po rehydrataci možné opět získat strukturu hydrotalcitu, a pokud je rehydratace provedena bez přístupu vzduchu do mezivrstev mohou být zabudovány žádané bazické OH⁻ ionty. Proces kalcinace a rehydratace může být sledován pomocí XRD (obrázek 10, [příloha VI]).



Obrázek 10: Prášková XRD hydrotalcitů s Mg/Al poměrem 3, HT-3.0 po přípravě, HT-3.0c po kalcinaci (500 °C, 6h, N₂), HT-3.0rh po rehydrataci; d_{003} 7,8 Å odpovídá vzdálenosti mezivrstev s inkorporovanými uhličitánovými nebo hydroxylovými anionty [příloha VI]

Stejně jako v aldolové kondenzaci substituovaných benzaldehydů s propanalem je i v kondenzaci benzaldehydu s acetonem nejvíce zastoupeným nežádoucím produktem produkt autokondenzace dvou molekul substrátu, který obsahuje α -vodík [příloha VI]. V případě acetonu byl produktem diacetonalkohol. Zatímco v případě aldehydu aldol nebyl zachycen (produktem byl 2-methylpent-2-enal), v případě acetonu nebyl detekován enon, ale produktem byl právě aldol. Další rozdíl v aldolové kondenzaci aldehydů a ketonů byl nalezen [příloha VI] při sledování dalších vedlejších produktů. Zatímco při kondenzaci benzaldehydu s aldehydem probíhá stejným mechanismem následná reakce smíšeného produktu aldolové kondenzace s další molekulou lineárního aldehydu (kapitola 2.1.1, [příloha II]), při reakci benzaldehydu s acetonem reaguje produkt smíšené kondenzace s další molekulou benzaldehydu za vzniku dibenzalacetonu.

V aldolové kondenzaci acetonu s benzaldehydem byly srovnávány [příloha VI] hydrotalcity s poměrem Mg/Al 2-4. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5. Rozdíl mezi poměrem Mg/Al 2 a 2,5

jak v rychlosti reakce, tak v selektivitě k benzylidenacetonu byl minimální. Při zvýšení množství Mg v hydrotalcitu došlo k poklesu selektivity vlivem nárůstu množství dibenzalacetonu. V těchto případech také byla v reakční směsi zaznamenána vyšší koncentrace diacetonalkoholu. Při použití hydrotalcitů s poměrem Mg/Al 3,5 a 4 byla již rychlost reakce i selektivita srovnatelná. V každém případě byla reakční rychlost aldolové kondenzace ve srovnání s kysle modifikovanými molekulovými síty výrazně vyšší.

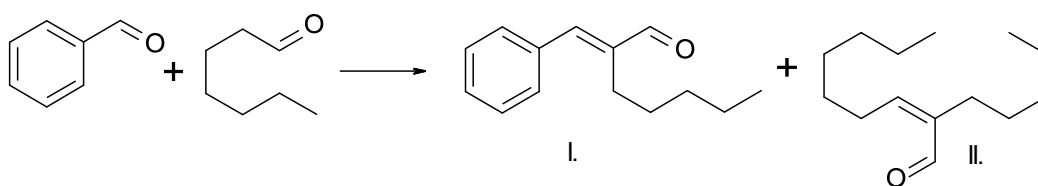
Tabulka 5: Závislost selektivity k benzylidenacetonu a počáteční reakční rychlosti na poměru Mg/Al rehydratovaných hydrotalcitů (molární poměr benzaldehyd : aceton 1:6, množství katalyzátoru 50 hm.% na navážku benzaldehydu, reflux, 99% konverze benzaldehydu, [příloha VI])

Poměr Mg/Al	Počáteční reakční rychlost (mmol/min/g _{katalyzátor})	Selektivita k benzylidenacetonu (%)
2,0	1,74	78,1
2,5	1,72	76,4
3,0	1,57	53,4
3,5	0,93	49,5
4,0	0,99	54,6

Podvojně vrstevnaté hydroxidy, neboli hydrotalcity, je také možné použít jako katalyzátory aldolové kondenzace jak aldehydů, tak ketonů. Při přípravě benzylidenacetonu bylo dosaženo vysoké selektivity. Výhodou hydrotalcitů je jejich vysoká bazicita a s tím spojená aktivita (ve srovnání s molekulovými síty), nevýhodou zůstává nutnost rehydratace [příloha VI].

2.1.2.3 Materiály modifikované cesiem nebo draslíkem

Při modelové reakci benzaldehydu s heptanalem (produkt je jasmín aldehyd – α -pentylskořicový aldehyd, obrázek 11) byly testovány další z možných heterogenních katalyzátorů – silikáty, alumosilikáty a alumina, modifikované cesiem nebo draslíkem jako zástupci alkalických kovů [příloha VII]. Tyto bazické katalyzátory byly srovnány s oxidem hořečnatým a vápenatým, které je také možné v aldolové kondenzaci použít.



Obrázek 11: Aldolová kondenzace benzaldehydu s heptanalem, I. α -pentylskořicový aldehyd, II. 2-pentylnon-2-enal

Modifikace materiálů alkalickými kovy se nejčastěji provádí impregnační metodou [30,31], zdrojem alkalických kovů může být acetát, dusičnan, uhličitan, případně hydroxid. Úspěšnost impregnace je možné sledovat různými charakterizačními metodami – fyzisorpcí dusíku (pokles povrchu, průměru a objemu pórů) stejně jako v případě modifikace silikátů kyselými a bazickými funkčními skupinami, IČ spektrofotometrií (např. pokles intenzity OH vibrací u silikátových materiálů), práškovou XRD (změna intenzity pásů u NaY zeolitů po záměně kationtu, nebo tvorba nových struktur u draslíkem modifikované aluminu) a dalšími. Nejdůležitější vlastností takto připravených materiálů je bazicita. Ta se dá stanovit několika metodami, např. opět IČ spektrofotometrií, titrací s použitím acidobazických indikátorů (tabulka 6) nebo TPD desorpcí CO_2 [příloha VII].

Tabulka 6: Stanovení bazicity vybraných katalyzátorů: titrace připravených materiálů kyselinou benzoovou (indikátor bromthymolová modř, 0,05 M kyseliny benzoové v benzenu, 200 mg katalyzátoru suspendováno v 8 ml benzenu); TPD CO_2 (podrobnosti v [příloze VII])

Katalyzátor	Množství kyseliny benzoové (mmol/g _{kat})	Desorbované množství CO_2 ($\mu\text{mol/g}_{\text{kat}}$)
CaO	0,04	-
Cs-USY	0,09	13
MgO	0,14	106
Cs-MCM	0,15	26
1,5-K- Al_2O_3	1,02	469
4,5-K- Al_2O_3	1,29	289
Cs-NaY	.*	256

* bazicitu Cs-NaY (a Cs-HY) nebylo možné stanovit, protože materiály jsou šedivé a nebyla vidět barevná změna

Obě použité metody pro stavení bazicity mají některé nevýhody. Titrační stanovení není příliš citlivé, při titraci draslíkem modifikované aluminy je navíc problém vysokého vymývání draslíku z nosiče a problémem může být i velikost molekuly bromthymolové modři, která se nevejde do pórů zeolitů. TPD se provádí po tepelné úpravě vzorků. Tyto jevy mohou vysvětlit rozdíly v trendech jednotlivých měření. Nižší bazicita 4,5K-Al₂O₃ oproti 1,5K-Al₂O₃ v případě TPD může být vysvětlena sníženou prostupností pórů materiálu pro CO₂, protože i přes kalcinaci zůstává draslík na materiálu ve formě uhličitanu (dokázáno také TPD, [příloha VII]).

V reakční směsi při použití katalyzátorů modifikovaných cesiem a draslíkem a také při použití oxidů hořčíku a vápníku byly nalezeny [(příloha VII)] obdobné produkty jako při použití katalyzátorů zmíněných v předchozích kapitolách – mimo produktu žádané smíšené aldolové kondenzace byl ve směsi přítomen produkt aldolové kondenzace dvou molekul heptanalů. Navíc byl v malých množstvích zachycen produkt kondenzace tří molekul heptanalů a produkt kondenzace jasmín aldehydu s další molekulou heptanalů. V některých případech byla ve směsi detekována i kyselina benzoová a benzylalkohol.

Vzhledem k tomu, že při použití těchto katalyzátorů bylo množství autokondenzačního produktu velmi vysoké, je selektivita k autokondenzátu uvedena v tabulce 7. Bylo zjištěno [(příloha VII)], že cesiem a draslíkem modifikované materiály nejsou příliš vhodné pro získání produktu smíšené kondenzace. Ve většině případů vedla reakce k produktu autokondenzace, což může být u zeolitů způsobeno malou velikostí pórů, u všech pevných materiálů pak difúzí. Bylo potvrzeno, že ve většině případů po modifikaci alkalickým kovem dochází ke zvýšení konverze i reakční rychlosti. Jako katalyzátor s nejvyšší aktivitou a selektivitou se ukázal MgO. Jeho použití může být uvažováno jako náhrada katalyzátorů homogenních [(příloha VII)].

Tabulka 7: Porovnání Cs a K modifikovaných katalyzátorů s MgO a CaO při aldolové kondenzaci benzaldehydu s heptanalem (molární poměr benzaldehyd:heptanal = 2:1, rozpouštědlo DMF, teplota 120 °C, 5 h, [příloha VII])

Katalyzátor	Konverze heptanalů (%)	Selektivita autokondenzát (%)	Selektivita jasmín aldehyd (%)	Další produkty (%)
CaO	100	21	46	33

Katalyzátor	Konverze heptanalů (%)	Selektivita autokondenzát (%)	Selektivita jasmín aldehyd (%)	Další produkty (%)
MgO	94	39	61	0
MCM-41	75	67	29	4
Cs-MCM	40	64	31	5
HY	15	43	57	0
Cs-HY	25	51	49	0
NaY	24	64	36	0
Cs-NaY	46	71	24	2
USY	24	73	27	0
Cs-USY	87	68	4	28
Al₂O₃	29	36	16	48
1.5-K- Al₂O₃	47	58	37	5
4.5-K- Al₂O₃	61	28	27	45
MgO^a	65	58	42	0
MgO^b	96	32	68	0
Cs-MCM^c	33	35	57	8
1.5-K- Al₂O₃^c	51	34	66	0

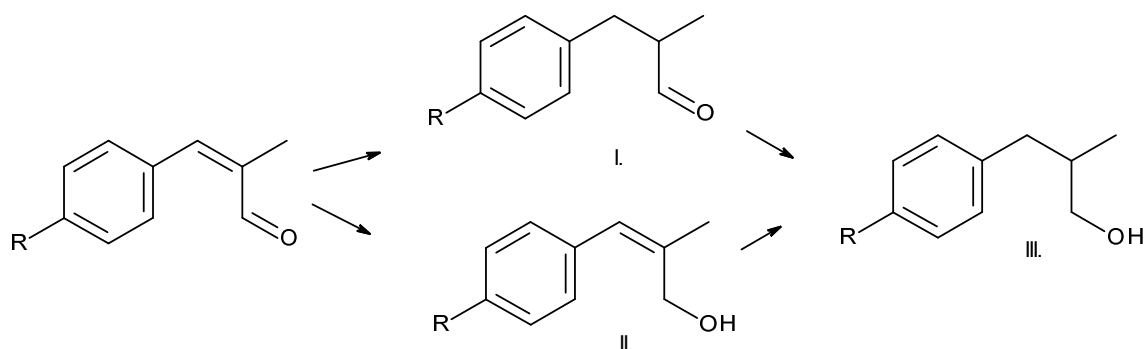
a – teplota 80 °C, b – teplota 140 °C, c – bez rozpouštědla

Další nevýhodou [(příloha VII)] katalyzátorů modifikovaných Cs a K je velké vymývání těchto prvků z materiálu do roztoku. Vymývání se stanovuje většinou metodou AAS. V případě Cs modifikovaných materiálů bylo vymývání (množství vymytého kovu po reakci vzhledem k množství kovu na nosiči na začátku reakce) v případě Cs-MCM 57 %, v případě Cs-NaY pouze 10 %. U druhého zmíněného katalyzátoru je zřejmé, že modifikace proběhla iontovou výměnou, na rozdíl od MCM-41, kde bylo dosaženo pouze impregnace Cs na povrch. Ještě vyšší bylo vymývání v případě aluminu modifikovaného draslíkem – z katalyzátoru bylo po reakci vymyto až 93 % K. Za zmínku ovšem stojí, že reakce katalyzovaná přímo uhličitánem draselným neprobíhá [příloha VII]. Po impregnaci mohou tedy draselné ionty přecházet do roztoku a katalyzovat reakci.

Jak bylo zmíněno, z poslední skupiny testovaných katalyzátorů připadá v úvahu pro žádané směsné aldolové kondenzace pouze použití oxidu hořečnatého. Ostatní testované katalyzátory katalyzují přednostně autokondenzaci lineárního aldehydu a navíc jejich opakované použití není možné [příloha VII].

2.2 Hydrogenace 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů

V předcházející kapitole (kapitola 2.1) byla popsána příprava 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů aldolovou kondenzací 4-substituovaných benzaldehydů s propanalem. Žádané produkty s konvalinkovou vůní jsou však 4-alkyl- α -methylhydroskořicové aldehydy, tedy produkty získané hydrogenací C=C dvojné vazby v řetězci při zachování aldehydické skupiny a benzenového jádra (obrázek 12). Hydrogenace benzenového jádra a hydrogenolýza probíhá za výrazně vyšších teplot a tlaků, než jsou používány pro hydrogenaci C=C dvojné vazby a C=O karbonylové skupiny, takže nežádoucí produkty, které by v reakční směsi vznikaly těmito mechanismy, nebyly detekovány [příloha I a II].



Obrázek 12: Hydrogenace 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů; R = H, methyl, isopropyl, isobutyl, *terc*butyl; I. nasycený aldehyd (žádaná látka), II. nenasycený alkohol, III. nasycený alkohol.

Nasycený alkohol je produktem totální hydrogenace. Hydrogenace C=C dvojné vazby by měla být preferována před hydrogenací C=O vazby, vzhledem k nižší energetické náročnosti, avšak problém může působit přítomnost methylové skupiny v pozici α , která může stéricky bránit přístupu substrátu ke katalyzátoru. Nicméně byla popsána selektivní hydrogenace produkující nenasycený aldehyd s využitím kovových nosičových katalyzátorů na bázi palladia [30-35], niklu [33-35] nebo rhodia [36]. Byla popsána i možnost izomerace nenasyceného alkoholu na nasycený aldehyd [37]. Obdobná reakce, hydrogenace nenasycených ketonů na nasycené ketony byla popsána s použitím Raneyova niklu [38,39] nebo Pd a Pt černi [40]. Pro potřeby průmyslového využití bylo nutné otestovat řadu komerčně dostupných katalyzátorů na bázi různých kovů [přílohy I a II].

Při použití Ru nosičových katalyzátorů byl získán [příloha I] pouze cyklamenalkohol (tedy nasycený alkohol). Vhodnější je použití Pd nebo niklových katalyzátorů [příloha II]. Nejlepších výsledků – tj. nejvyšší selektivity při 95% konverzi forcyklamalu bylo dosaženo při použití Ni katalyzátoru na křemelině firmy Clariant NiSAT 330 (tabulka 8). Při použití rozpouštědla se ukázal jako nejvhodnější methanol, tentokrát však pouze z důvodu vysoké reakční rychlosti. Palladiové katalyzátory byly pro reakci příliš aktivní a při jejich použití byl přednostně tvořen cyklamenalkohol. Při použití niklových katalyzátorů byl přednostně tvořen v prvním kroku žádaný Cyklamal, který byl následně hydrogenován na nasycený alkohol - cyklamenalkohol. Jedinou výjimku [příloha II] v průběhu hydrogenace vykazoval Adkinsův katalyzátor, při jehož použití byla zaznamenána selektivita 68 % (při 95 % konverzi výchozí látky) k forcyklamenalkoholu (nenasycený alkohol).

Tabulka 8: Hydrogenace forcyklamalu při použití různých katalyzátorů (Pd katalyzátory – množství 1hm.% na navážku forcyklamalu, teplota 60 °C, tlak 3 MPa, rozpouštědlo MeOH; Ni katalyzátory – 10 hm.% na navážku substrátu, teplota 120 °C, tlak 8 MPa, rozpouštědlo MeOH, [příloha II])

Katalyzátor	Výrobce	Typ	Selektivita k Cyklamalu (%)	
			50 % konverze	95 % konverze
5%Pd/SiO₂	Stream chemicals	Escat 1351	48	44
3%Pd/C	Heraeus	K-0224	43	39
5%Pd/γ-Al₂O₃		K-0251	60	61
3%Pd/C	Clariant	MPT3W	37	37
5%Pd/C	Heraeus	K-0227	44	42
5%Pd/C	Clariant	MPT5W	28	23
3%Pd/C		Noblemax 100	50	33
3%Pd/C		Noblemax 100 T-4811	50	31
3%Pd/C		Noblemax 100 T-4810	42	26
70% NiO/ SiO₂		Nisat 320	76	66
Ra-Ni (89 % Ni, 9 % Al, 2 % Mn)	Cattaloy	Acticat 1200	0	8
83% NiO/SiO₂	Clariant	Nisat 330	80	67
79% NiO, 3 %ZrO₂/ SiO₂		Nisat 340	82	53
18% CoO/ Al₂O₃		G6861	78	45
47 % CuO, 46 % Cr₂O₃, 4 % MnO, 22 % BaO		G99B0	11	0
74% NiO, 2 %ZrO₂/ SiO₂		G69	65	52

Katalyzátor, při jehož použití [příloha II] byla získána nejvyšší selektivita, byl použit při hydrogenaci (tabulka 9) dalších 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů (alkyl = *terc*butyl, isobutyl, methyl, vodík) pro ověření, zda je možné podmínky aplikovat na hydrogenaci dalších látek podobného typu s odlišnými substituenty.

Tabulka 9: Hydrogenace 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů (alkyl = *terc*butyl, isobutyl, methyl, vodík) (NiSAT 330 10 hm.% na navážku substrátu, teplota 120 °C, tlak 8 MPa, rozpouštědlo MeOH, [příloha II])

Substituent v pozici 4	Selektivita k nenasycenému aldehydu (%)	
	50% konverze	95% konverze
vodík	85	76
methyl	90	79
isopropyl	80	67
isobutyl	81	76
<i>terc</i>butyl	78	66

Z tabulky 9 je zřejmé, že se selektivita v závislosti na substituentu na benzenovém jádře liší minimálně. Mírný pokles selektivity byl zjevný pouze v případě, kdy přímo na benzenové jádro byl napojený uhlík s dvěma a více substituenty (isopropyl a *terc*butyl).

Katalyzátory firmy Clariant NiSAT 320-340 byly také použity při hydrogenaci benzylidenacetonu na benzylaceton [příloha VI]. V této reakci se opět jedná o hydrogenaci C=C dvojné vazby vedle vazby C=O karbonylové. Rozdíl je v tom, že karbonylová vazba je ketonická a C=C vazba není stericky bráněná methylovou skupinou. Bylo zjištěno [příloha VI], že rychlost hydrogenace i selektivita je při hydrogenaci benzylidenacetonu vyšší než tomu bylo v případě hydrogenace 4-alkyl- α -methylskořicových aldehydů. Následná hydrogenace karbonylové skupiny na sekundární alkohol téměř neprobíhala (tabulka 10).

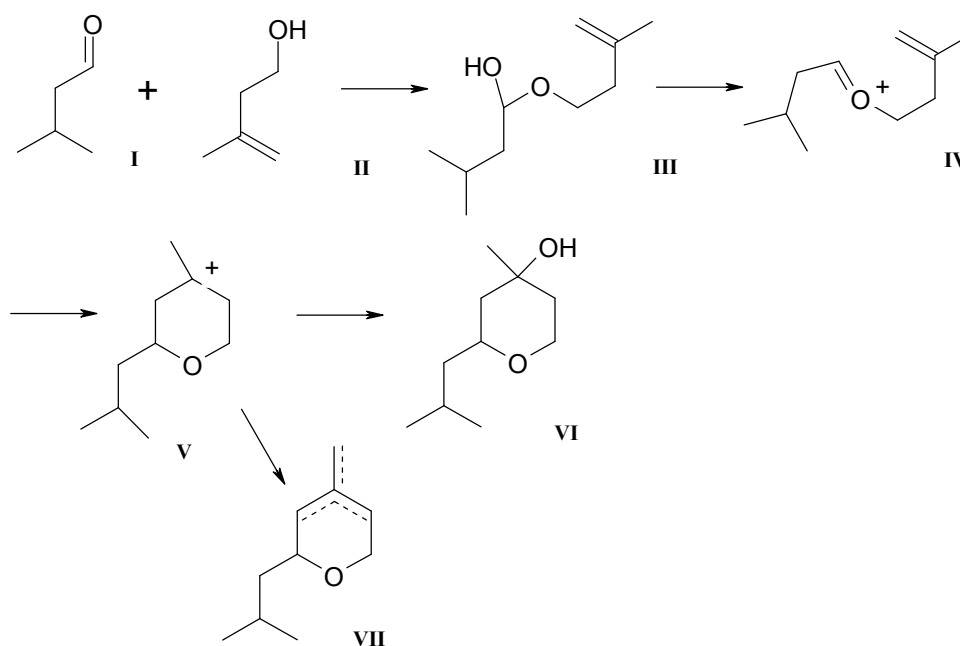
Tabulka 10: Hydrogenace benzylidenacetonu na benzylaceton (katalyzátor 5 hm.% na navážku substrátu, teplota 80 °C, tlak 5 MPa, rozpouštědlo isopropylalkohol, [příloha VI]

Katalyzátor	70% NiO/ SiO ₂ (NiSAT 320)	83% NiO/SiO ₂ (NiSAT 330)	79% NiO, 3 %ZrO ₂ / SiO ₂ (NiSAT 340)
Selektivita k benzylacetonu (%)	98	97	98

Bylo zjištěno [přílohy I, II a VI], že vhodný katalyzátor pro hydrogenaci nenasycené C=C dvojné vazby i při stérickém bránění je (za zvolených podmínek) nosičový niklový. Nalezené optimální podmínky mohou být použity při hydrogenaci různých substrátů vedoucích k žádaným látkám s konvalinkovou vůní – Cyklamalu a Silvialu. Získané výsledky mohou být použity při hydrogenaci látek s podobnou strukturou [příloha II].

3 Příprava substituovaných tetrahydropyranolů

Další látkou žádanou pro svou konvalinkovou vůni je 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol. Tato látka je známá pod komerčním názvem Florosa nebo Florol. Patří do skupiny substituovaných tetrahydropyranolů, které se připravují kyselé katalyzovanou Prinsovou cyklizací aldehydu s homoallylickým alkoholem [41,42]. Touto reakcí se připravují jednak zmiňované tetrahydropyranoly, ale i substituované dihydropyrany a nebo substituované dioxany. Substituované tetrahydropyranoly a dihydropyrany je možné připravit selektivně v závislosti na reakčních podmínkách, obzvláště na typu katalyzátoru [43]. Jako katalyzátory mohou být použity Lewisovy [44-47] nebo Brønstedovy kyseliny (anorganické [41-48], organické [49], iontoměniče [50,51] nebo heteropolykyseliny [52-54]). Je možné najít i články popisující použití organokovových komplexů [55] nebo heterogenních alumosilikátů [56-59]. Obecně přijímaný mechanismus [60] zahrnuje v prvním kroku tvorbu hemiacetalu následovanou cyklizací za tvorby substituovaného tetrahydropyranolu nebo dihydropyranů (obrázek 13).



Obrázek 13: Mechanismus Prinsovy cyklizace isoprenolu s isovaleraldehydem (I – isovaleraldehyd, II – isoprenol, III – hemiacetal, IV – karboxoniový ion, V- karbokation, VI - 2-isobutyl-4-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol, VII – 2-isobutyl-4-methyl-dihydropyrany [42,60])

Je zřejmé, že přítomnost vody může ovlivnit finální složení reakční směsi. Toho se využívá, pokud jsou substituované dihydropyrany, které vznikají také dehydratací substituovaných tetrahydropyranolů, žadáným produktem. Voda, vznikající dehydratací substituovaných tetrahydropyranolů, může být z reakční směsi odebírána např. azeotropickou destilací [49]. Tvorba substituovaných dihydropyranů je také upřednostňována za vyšších teplot [41] nebo s použitím 75% kyseliny sírové [60]. V případě, že žadáným produktem je substituovaný tetrahydropyranol, nabízí literatura pouze přidavek vody do reakční směsi a použití nižší teploty [51].

Z toho vyplynula potřeba detailního studia vlivu přídavku vody na průběh reakce při použití Brønstedových kyselin obsahujících sulfo skupinu [příloha VIII], což byla první z publikací, kterou jsme připravili na téma Prinsovy cyklizace. Následovalo studium možnosti využití heterogenizovaných heteropolykyselin s ohledem na poznatky získané v prvním článku [příloha IX], Lewisových kyselin [příloha X, XI] a oxidu molybdenového naneseného na různých nosičích [přílohy XII a XIII].

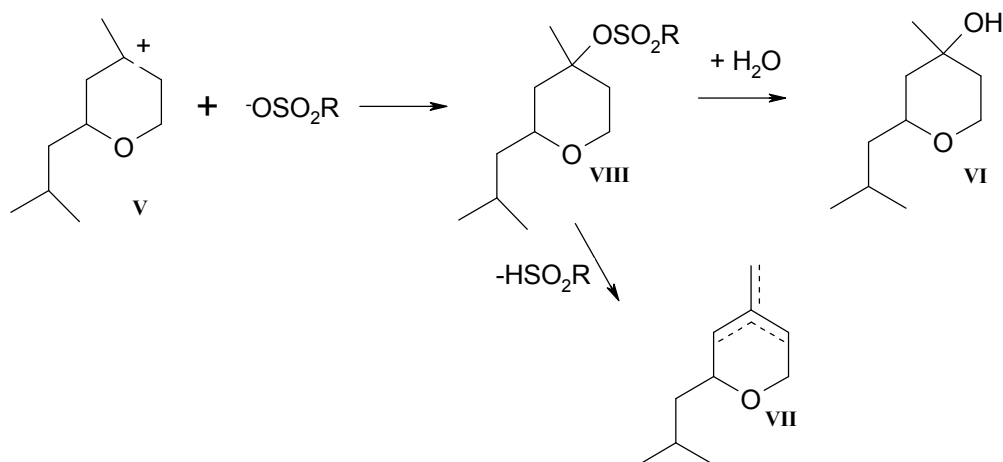
3.1 Brønstedovy kyseliny s $-\text{SO}_3\text{H}$ skupinou

Florosa byla připravována Prinsovou cyklizací isoprenolu s isovaleraldehydem v přítomnosti různých katalyzátorů, v tomto případě byly vybrány Brønstedovy kyseliny obsahující sulfo skupinu [příloha VIII].

Tyto kyseliny patří mezi silné kyseliny, které mohou být použity jako katalyzátory mnoha různých reakcí. V naší práci [příloha VIII] byly jako katalyzátory použity: minerální kyselina - kyselina sírová ($\text{pK}_a = -3$ (-1,9) [61]), organické kyseliny - *p*-toluensulfonová ($\text{pK}_a = -2,8$ [62]) a *p*-dodecylbenzensulfonová (může sloužit i jako katalyzátor fázového přenosu, $\text{pK}_a = -1,8$ [63]) a heterogenní katalyzátor Amberlyst 15 (kyselost = 4,8 mequiv H^+ /g, $\text{pK}_a < 1$ [64]).

Na základě postulovaného mechanismu a získaných výsledků bylo navrženo [příloha VIII] rozšíření mechanismu o možnost tvorby meziprojektu katalyzátor-substrát z konjugované báze a karbokationtu (obrázek 14). V přítomnosti vody pravděpodobně dochází k hydrolýze tohoto meziprojektu za tvorby žadaného substituovaného tetrahydropyranolu. Pokud je voda z reakční směsi odstraňována, katalyzátor je uvolňován z meziprojektu tím, že odebírá proton z pyranového cyklu za tvorby substituovaného dihydropyranu. Tento mechanismus byl ověřen

testováním vlivu množství vody na průběh reakce i při použití dalších typů katalyzátorů a je použitelný i pro různé substráty a rozšiřuje poznatky o mechanismu Prinsovy cyklizace.



Obrázek 14: Možná tvorba meziprojektu katalyzátor-karbokation a uvolnění katalyzátoru; $\text{R} = -\text{OH}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_{18}\text{H}_{29}$, kopolymer styren-divinylbenzen (V- karbokation, VI - 2-isobutyl-4-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol, VII - 2-isobutyl-4-methyl-dihydropyrany, VIII - meziprojekt katalyzátor-karbokation [příloha VIII])

Detailní výsledky [příloha VIII] testování vlivu typu katalyzátoru a vlivu množství vody na průběh reakce, potvrzující mechanismus uvedený v obrázku 14, jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Porovnání katalyzátorů a vliv množství vody při Prinsově cyklizaci isoprenolu a isovaleraldehydu (molární poměr aldehyd:alkohol 1:1, 70% konverze, teplota 70 °C, množství katalyzátoru: 2,5 hm.% Amberlyst, 1 hm.% homogenní katalyzátory, 0,5 hm.% kyselina sírová, F/DHP = poměr tetrahydropyranol/dihydropyrany [příloha VIII])

Katalyzátor	Množství vody ^a (mol%)	Selektivita (%)	TOF (min ⁻¹)	Poměr F/DHP (-)
Kyselina sírová (12 %) ^c	5	55	13,3	2,0
Kyselina sírová (10 %) ^c	10	52	11,8	1,9
Kyselina sírová (2.5%) ^c	50	68	10,6	3,2
Kyselina sírová (1 %) ^c	100	63	6,1	3,2
Kyselina <i>p</i> -toluensulfonová	0	33	3,6	0,8
	5	59	7,9	1,1
	10	61	7,2	2,0
	20	61	6,8	2,6
	50	67	5,6	3,5
	100	62	1,2	2,4
Kyselina <i>p</i> -dodecylbenzensulfonová	0	26	2,1	0,9
	5	34	5,1	1,0
	10	46	5,3	1,7
	20	56	4,8	2,5
	50	60	4,3	2,7
	100	49	0,4	1,7
Amberlyst 15	0	62	^b 2,3*10 ⁻³	1,6
	5	67	^b 2,3*10 ⁻³	2,2
	10	68	^b 2,4*10 ⁻³	2,3
	20	63	^b 1,8*10 ⁻³	2,3
	50	61	^b 8,3*10 ⁻⁴	1,6
	100	56	^b 3,3*10 ⁻⁴	1,3

^a počítáno na celkové množství reakční směsi; ^b reakční rychlost v případě pevného katalyzátoru počítána v mmol/mg*min; ^c koncentrace kyseliny sírové ve vodě

Je nutné zmínit [příloha VIII], že je problematické porovnávat organické kyseliny s kyselinou sírovou a pevným Amberlystem 15, a to z toho důvodu, že oba dva posledně zmíněné

katalyzátory jsou při použití vždy doprovázeny vodou. Nepřítomnost vody byla pravděpodobně důvodem, proč při použití kyselin *p*-toluensulfonové a *p*-dodecylbenzensulfonové bylo dosaženo nízké selektivity k žádanému substituovanému tetrahydropyranolu. Navíc jsou obě kyseliny bipolární, což může být spojeno s obtížným transportem reaktantů k aktivní sulfoskupině a se zachycením vody uvolňované během reakce. Vyšší selektivita při použití Amberlystu 15 a kyseliny sírové byla pravděpodobně výsledkem dvou faktorů: 1) tyto katalyzátory nejsou bipolární a 2) voda je při jejich použití vždy v reakční směsi přítomná. Nižší selektivita v případě použití kyseliny sírové může být vysvětlena vyšší tvorbou diacetalu jako vedlejšího produktu [příloha VIII].

Přídavek vody do reakční směsi měl výrazně pozitivní vliv [příloha VIII] na selektivitu téměř ve všech případech. Při použití Amberlystu 15, byl zaznamenán pozitivní vliv na selektivitu, ale už při vyšším množství vody než 10mol.% byly pozorovány problémy s aglomerací katalyzátoru. V případě všech ostatních katalyzátorů byl přídavek vody 50mol.% vhodný pro zvýšení selektivity. Tento jev byl obzvláště patrný v případě organických kyselin, kdy i malé množství vody vedlo ke zvýšení selektivity i reakční rychlosti. V přítomnosti vody v reakční směsi mohou být katalyzátory seřazeny dle klesající selektivity následovně [příloha VIII]: kyselina sírová $\approx$ Amberlyst 15 $\approx$ kyselina *p*-toluensulfonová $>$ kyselina *p*-dodecylbenzensulfonová. Podle poměru F/DHP, který vyjadřuje poměr substituovaného tetrahydropyranolu k dihydropyranům, je možné katalyzátory seřadit: kyselina *p*-toluensulfonová $\approx$ kyselina sírová $>$ kyselina *p*-dodecylbenzensulfonová $>$ Amberlyst 15. Odlišné trendy se dají vysvětlit tím, že při použití Amberlystu 15 vznikalo nejvíce substituovaných dihydropyranů, ale nejméně ze všech katalyzátorů vznikaly výševroucí produkty (diacetal). Při použití kyseliny sírové zase vznikalo výševroucích produktů nejvíce.

V programu ERA 2.0 [příloha VIII] byla použita mocninová kinetika pro výpočet ukazující, že dehydratace za uvedených podmínek probíhala pouze při použití Amberlystu 15 bez přídavku vody a při použití kyseliny sírové až do 50mol.% přídavku vody. Při 100mol.% přídavku vody už dehydratace neprobíhala. Při použití organických kyselin dehydratace neprobíhala.

Byl tedy prokázán [příloha VIII] významný vliv vody na průběh reakce a navržen mechanismus jejího působení při tvorbě substituovaných tetrahydropyranolů a dihydropyranů. Voda může působit v Prinsově cyklizaci hydrolyticky a jako nukleofilní činidlo.

2-isoButyl-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (Florosa) byl také připraven ve větším měřítku (katalyzátor kyselina sírová) a následně přečištěn rektifikací. Produkt o čistotě 99,5 % obsahoval 60 % *cis* izomeru, což odpovídá komerčním požadavkům.

3.2 Heteropolykyseliny

Vzhledem k výsledkům získaným při použití Brønstedových kyselin obsahujících sulfo skupinu, bylo žádoucí otestovat, zda je návrh vlivu vody aplikovatelný i při použití dalších katalyzátorů. Heteropolykyselinám se díky svým vlastnostem [65] (obzvlášť díky dobře definované struktuře, silné brønstedovské kyselosti a vysoké pohyblivosti protonu) dostává velké pozornosti jako silně kyselým katalyzátorům. Jejich použití pro různé typy Prinsovy cyklizace bylo zmíněno v úvodu této kapitoly (kapitola 3), v dalších kyselé katalyzovaných reakcích byly s výhodou použity po heterogenizaci na pevný nosič [66,67]. V naší práci [příloha IX] byly použity kyseliny fosfomolybdenová (HPMo) a fosfowolframová (HPW) pro přípravu Florosy. Obě heteropolykyseliny byly úspěšně navázány na mezoporézní molekulové síto MCM-41 a také použity ve zmiňované Prinsově cyklizaci isoprenolu s isovaleraldehydem. Jako jediné rozpouštědlo byla použita voda, která opět fungovala jako nukleofil při hydrolýze meziproductu katalyzátor-karbokation (obrázek 14).

Výsledky získané při použití homogenních HPMo a HPW jsou uvedeny [příloha IX] v tabulce 12. Podmínky prvního experimentu, které byly převzaty z literatury [53], se ukázaly (obzvlášť v případě HPW) jako nevhodné. Při jejich použití byla zjištěna nízká selektivita k žádané Florose a navíc množství katalyzátoru bylo velmi vysoké. Proto byla provedena optimalizace reakční podmínek pro oba katalyzátory.

Tabulka 12: Optimalizace reakčních podmínek při použití heteropolykyselin (konverze isovaleraldehydu 70 %, TON 180 min [příloha IX])

Katalyzátor	Teplota (°C)	Objem vody (ml)	Mn. kat. (mol.%)	Počáteční reakční rychlost (mol/l/min)	TON	Sel. (%)	F/DHP
HPW	20	2,5	20	0,44	0,7	43	1,1
			5	0,24	1,4	71	2,5
		—————	20	1,12	2,3	33	0,5
			10	1,52	4,6	58	1,5
		—————	1,7	2,56	453	70	3,6
			0,4	2,04	2100	67	3,5
			0,1	1,40	7000	67	4,4
			—————	—————	—————	—————	—————
	40	0,25	—————	2,76	1212	71	4,1
	60	0,8	—————	3,08	1150	87	8,3
	80		—————	3,24	1166	93	16,5
	130		—————	4,96	1112	82	4,6
	80	—————	—————	3,12	9400	65	4,1
	130	0,1	—————	3,92	9350	68	4,3
	—————	—————	—————	—————	—————	—————	—————
	80	0,5	—————	3,04	1212	89	10,0
1		0,8	—————	3,28	1225	84	7,2
HPMo	20	2,5	20	2,84	4,4	69	6,9
	40		0,8	2,92	1100	76	4,2
	80		1,7	3,12	547	90	12,2

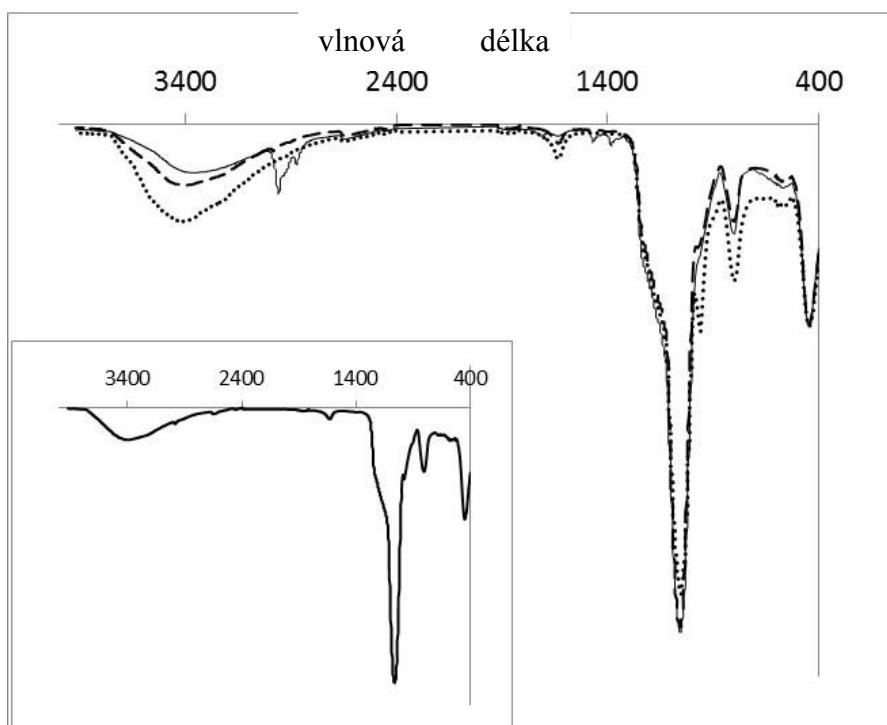
Bylo zjištěno [příloha IX], že při použití heteropolykyselin v homogenním uspořádání je možné získat žádaný substituovaný tetrahydropyranol se selektivitou vyšší než 90 %, dehydratace na nežádoucí substituované dihydropyrany probíhá až při teplotě vyšší než 100 °C a voda má pozitivní vliv na selektivitu reakce. Pro každou ze studovaných heteropolykyselin existuje optimální množství vody pravděpodobně kvůli jejich odlišné rozpustnosti. Množství katalyzátoru navrhované v literatuře [53] je nevyhovující a je vhodné použít výrazně nižší množství katalyzátoru. Při použití heteropolykyselin byla výrazně potlačena tvorba výševroucích produktů oproti katalyzátorům předchozím.

Po heterogenizaci HPMo i HPW na mezoporézní molekulové síto MCM-41 bylo pomocí charakterizačních metod (adsorpce dusíku, UV/Vis, IČ, XRD) potvrzeno [příloha IX] úspěšné navázání katalyzátorů do struktury nosiče, při zachování struktury MCM-41 (XRD). Navázání heteropolykyselin je patrné z měření adsorpce dusíku (tabulka 13). Ve všech případech je patrný pokles velikosti specifického povrchu, průměru a objemu pórů, přičemž při srovnání kyseliny fosfomolybdenové a fosfowolframové, byl větší pokles povrchu zaznamenán u HPMo.

Tabulka 13: Texturní vlastnosti materiálů na bázi heteropolykyselin [příloha IX]

Vzorek	Specifický povrch	Objem pórů	Průměr pórů
	(m ² /g)	(cm ³ /g)	(nm)
MCM-41	619	1,1	3,1
HPMo/MCM-41 30 %	365	0,7	2,8
HPMo/MCM-41 1 %	540	0,9	2,9
HPW/MCM-41 30 %	516	0,8	2,9
HPMo	22	-	-
HPW	10	-	-

Zachování Kegginovy struktury heteropolykyselin a interakce mezi nosičem a katalyzátorem je zřejmá z měření FTIR (obrázek 15). Zachování Kegginovy struktury v obou případech potvrzuje v případě HPMo přítomnost pásů 1050, 962, 880 a 800 cm^{-1} , které mohou být přiřazeny [68] valenčním vibracím P-O, Mo-O a Mo-O-Mo. V případě HPW byly přítomny pásy valenčních vibrací P-O na 1050 cm^{-1} , asymetrických vibrací W=O 980 cm^{-1} a valenčních vibrací W-O-W na 800 cm^{-1} . Některé z těchto pásů se překrývají s MCM-41 adsorpčními signály, ale i přesto je zřejmé, že pásy na 1050, 962 (980) a 800 cm^{-1} jsou přítomné ve všech spektrech [příloha IX].



Obrázek 15: FTIR měření HPMo a HPW/MCM-41 (malý obrázek); body 30 %HPMo/MCM-41, čárkovaná čára 1%HPMo/MCM-41, čára HPMo/MCM-41 po 4 použitích [příloha IX]

Připravené katalyzátory byly použity [příloha IX] ve studované Prinsově cyklizaci isovaleraldehydu s isoprenolem (tabulka 14). Podmínky byly použity takové, které byly určeny jako vhodné pro homogenní uspořádání. Pokud byly použity jiné reakční podmínky (např. reakce bez vody, kalcinace katalyzátoru před reakcí) nebylo dosaženo dostatečné selektivity. Při srovnání heterogenizovaného a homogenního katalyzátoru bylo zjištěno, že při použití heterogenizovaného katalyzátoru je možné dosáhnout ještě vyšší selektivity oproti reakci v homogenním uspořádání v případě HPMo/MCM-41. Při použití HPW/MCM-41 byla selektivita stejná v obou případech. Reakční rychlost byla podle očekávání nižší při použití

heterogenizovaného katalyzátoru. Problémem bylo [příloha IX] velké vymývání katalyzátoru do reakční směsi. Bylo zjištěno, že již při prvním použití bylo z katalyzátoru vymyto 98 % navážky molybdenu a na nosiči zůstalo 1 hm.% HPMo. Hlavní výhodou heterogenních katalyzátorů je možnost jejich opakovaného použití. I přes vysoké vymývání kovu, byl katalyzátor po reakci odseparován filtrací, promyt a opakovaně použit. Po 4 reakčních cyklech již k vymývání nedocházelo a celkové množství kyseliny fosfomolybdenové na nosiči zůstalo 1 hm.%. Z těchto důvodů byl připraven katalyzátor obsahující 1 hm.% HPMo/MCM-41, který byl použit v reakci ve dvou cyklech. Bylo zjištěno [příloha IX], že selektivita reakce zůstala zachována, došlo pouze ke snížení reakční rychlosti, které odpovídá nižší navážce katalyzátoru.

Tabulka 14: Prinsova cyklizace při použití heterogenizovaných heteropolykyselin (teplota 70 °C, konverze isovaleraldehydu 70 %, [příloha IX])

Katalyzátor/použití	Objem vody (ml)	Mn. katalyzátoru (mol.%)	Počáteční reakční rychlost (mol/l/min)	Selektivita (%)	F/DHP
HPW/MCM-41	0,25	0,8	2,60	93	19,3
HPMo/MCM-41			2,76	96	22,5
2			0,34	92	20
3			0,364	93	21
4	2,5	1,7	0,344	91	19
1*			0,368	92	21
2*			0,372	94	22
MCM-41		-	0,064	55	2

Nezbytnou podmínkou provedení reakce s vysokou selektivitou k žádané vonné látce byla přítomnost vody v reakčním systému. Byl tedy potvrzen [příloha IX] výše navrhovaný mechanismus (obrázek 14), že se voda zapojuje do mechanismu jako nukleofil a působí hydrolýzu meziprojektu katalyzátor-karbokation. Při použití heteropolykyselin, bylo dosaženo

výrazně vyšší selektivity k substituovanému tetrahydropyranolu ve srovnání s katalyzátory se sulfoskupinou. Nevýhodou je jejich vyšší cena.

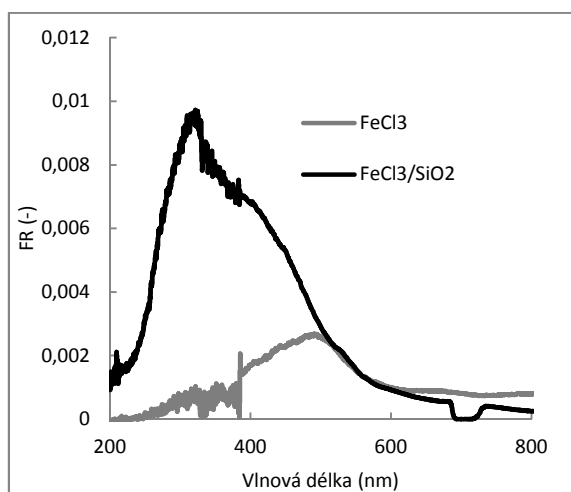
3.3 Kovy modifikované silikáty

Vzhledem k možnosti rozšíření poznatků o vlivu vody při použití různých dalších typů katalyzátorů byla sledována [přílohy X – XIII] možnost aplikace silikátů modifikovaných různými kovy v Prinsově cyklizaci isoprenolu a isovaleraldehydu.

3.3.1 Železem modifikovaná silika

Železem modifikované materiály nacházejí poměrně značné uplatnění v průmyslu. Jejich použití bylo popsáno i v Prinsově cyklizaci při přípravě chromenolů [69] nebo v izomeraci α -pinenoxidu [70]. V těchto případech byly jako nosiče použity zeolity a zdrojem železa byl dusičnan železitý. Železo bylo přítomno ve formě oxidu. V naší práci bylo zjištěno, že oxid železitý na silice nebo silikagelu není vhodný katalyzátor pro Prinsovu cyklizaci isoprenolu s isovaleraldehydem [příloha X], pravděpodobně kvůli nedostatečné kyselosti obou materiálů. Alternativně se nabízí modifikace silikátů chloridem železitým, který může být sám použit v homogenním uspořádání jako relativně úspěšný katalyzátor pro Prinsovu cyklizaci [43,46, přílohy X a XI]. Zajímavá je i možnost použití bezrozpouštědlové přípravy FeCl_3 modifikované siliky [71], která byla v naší práci [příloha X] použita při srovnání s přípravou při použití ethylacetátu jako rozpouštědla.

Katalyzátory byly charakterizovány [příloha X] dostupnými metodami. Metodou UV/Vis bylo zjištěno, že i při použití přípravy bez rozpouštědla dochází k vytvoření interakce mezi železem a kyslíkovými atomy silikagelu (obrázek 16). Výrazný pás v oblasti 300-320 nm, který ve spektru čistého chloridu železitého chybí, může být přiřazen $d(\pi)$ - $p(\pi)$ transferovému přesunu náboje právě mezi železem a kyslíky silikagelu [72].

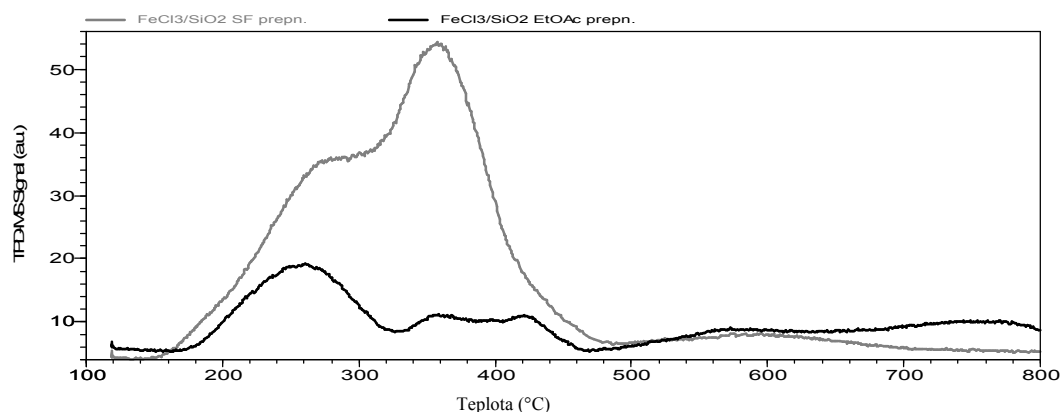


Obrázek 16: FR UV/Vis spektra FeCl_3 modifikovaného silikagelu a FeCl_3 hexahydrátu [příloha X]

Pro stanovení kyselosti materiálů se používají stejné charakterizační metody, jako pro stanovení bazicity (kapitola 2.2.3). TPD pyridinu byla srovnána [příloha X] kyselost katalyzátorů připravených dvěma způsoby. Vzhledem k rozkladu chloridu železitého při teplotách nad 150°C , byla adsorpce pyridinu prováděna při teplotě 120°C (detaily měření v [příloze X]). Překvapivé bylo zjištění, že oběma způsoby přípravy byly získány katalyzátory s odlišnou kyselostí (tabulka 15 a obrázek 17).

Tabulka 15: Síla a celková koncentrace kyselých center na gram katalyzátoru měřená TPD analýzou pre-adsorbovaného pyridinu $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ [příloha X]

Typ přípravy	ΣAS	
	Teplotní maximum ($^\circ\text{C}$)	($\mu\text{mol pyr/g}_{\text{kat}}$)
Bez rozpouštědla	280 + 358	122,6
Rozpouštědlo ethylacetát	251 + 368 + 425 a větší	43,5



Obrázek 17: TPD spektrum pyridinu ($m/z = 79$ fragment) katalyzátorů $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ (0,09 g vzorku, adsorpce pyridinu 120 °C, teplotní nárůst 5 °C/min, [příloha X])

Vyšší celkovou kyselost měl katalyzátor připravený bez rozpouštědla, který také obsahoval větší množství středně kyselých center (78 $\mu\text{mol/g}$) v porovnání se slabě kyselými. Katalyzátor připravený v ethylacetátu obsahoval středně kyselých center nejméně v porovnání se slabě kyselými a silně kyselými. Bylo však zjištěno [příloha X], že kyselost neměla na průběh Prinsovy cyklizace výrazný vliv (tabulka 16). Přítomnost vody v reakční směsi byla také důležitá, nebyla však pozorována výrazná závislost selektivity na množství vody. Konverze isoprenolu s rostoucím množstvím vody rostla, ale počáteční reakční rychlost s rostoucím množstvím vody klesala. Použití homogenního katalyzátoru vypadalo jako velmi úspěšné v porovnání s heterogenizovaným, ale po 24 hodinách, byla selektivita k žádané látce při použití heterogenizovaného nejvyšší ze všech experimentů. To může souviset s tím, že jako jeden z produktů vzniká chlorovaný tetrahydropyran, který v přítomnosti vody může hydrolyzovat na žádaný tetrahydropyranol [příloha X].

Tabulka 16: Porovnání výsledků Prinsovy cyklizace při použití silikagelu modifikovaného chloridem železitým (90 °C, 5 h, poměr reaktantů molárně 1:1); EtOAc – příprava katalyzátoru při použití ethylacetátu jako rozpouštědla, SF – bezrozpouštědlový způsob přípravy [příloha X]

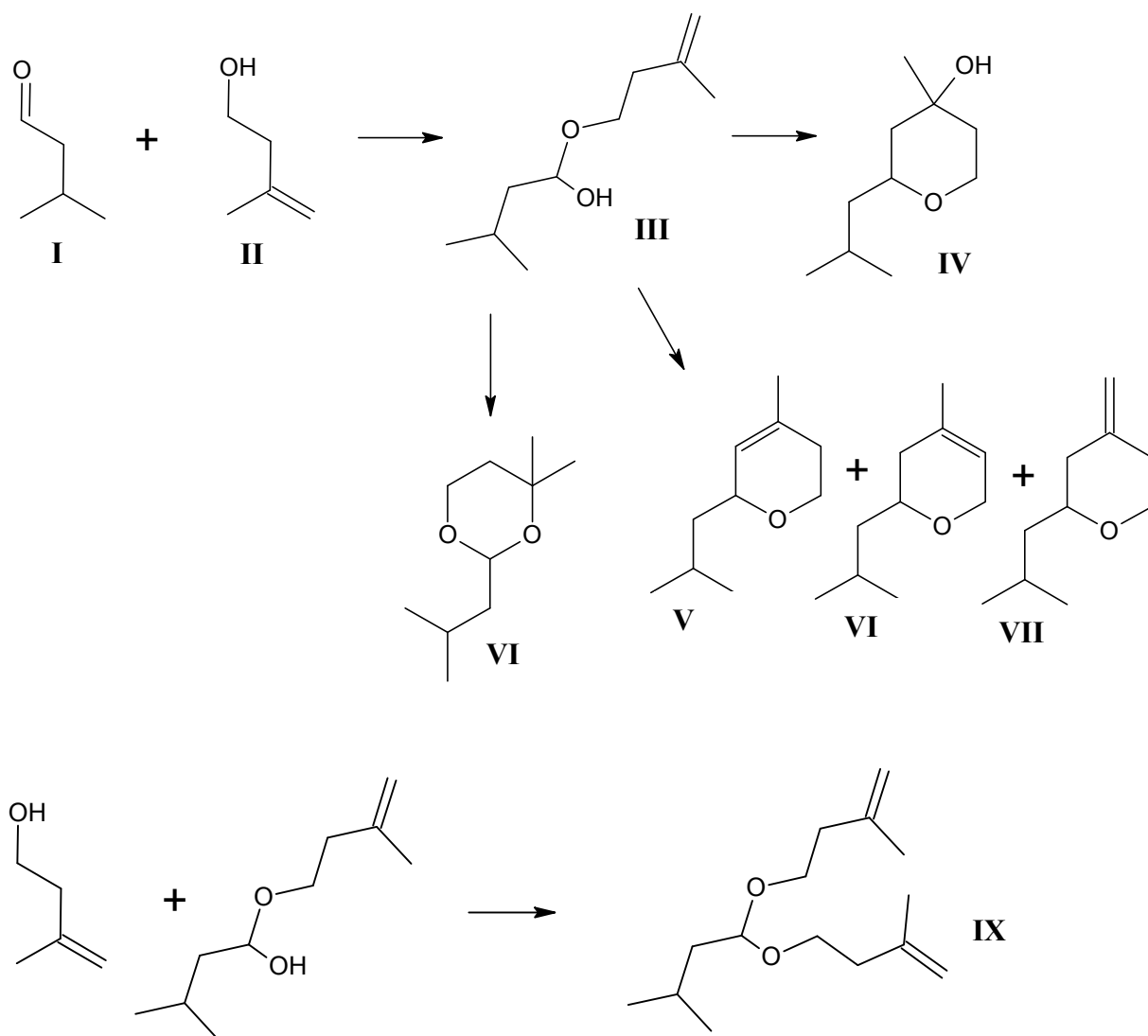
Nosič	Typ přípravy	Množství Fe (hm. %)	Množství vody (hm. %)	Konverze (%)	Selektivita (%)				
					DHP	F	Cl	hemi	cond
SiO ₂	EtOAc	2	0	79,5	2,6	19,1	0	69,4	8,9
	SF			69,8	3	16,3	2,7	67,5	10,5
	EtOAc			65,2	7	40,1	3,8	29,7	19,3
	SF		10	70,2	8,2	42,0	3,7	26,4	19,7
Homogenní (1h)				99,5	18,0	56,2	8,0	0	17,8
SiO ₂	SF		20	68,0	25,2	49,9	3,3	10,2	11,4
			30	69,8	33,1	53,1	1,8	7,0	5,1
			40	72,4	31,9	51,6	2,2	7,8	6,4
			50	74,4	34,4	50,6	0,9	8,0	6,1
			100	87,3	28,2	48,5	1,7	4,7	16,8
	SF (24 h)		1	54,4	21,1	40,2	0	12,3	24,5
			40	96,8	0	20,3	0	0	79,7
			2	95,1	11,9	79,6	0	1,7	6,8

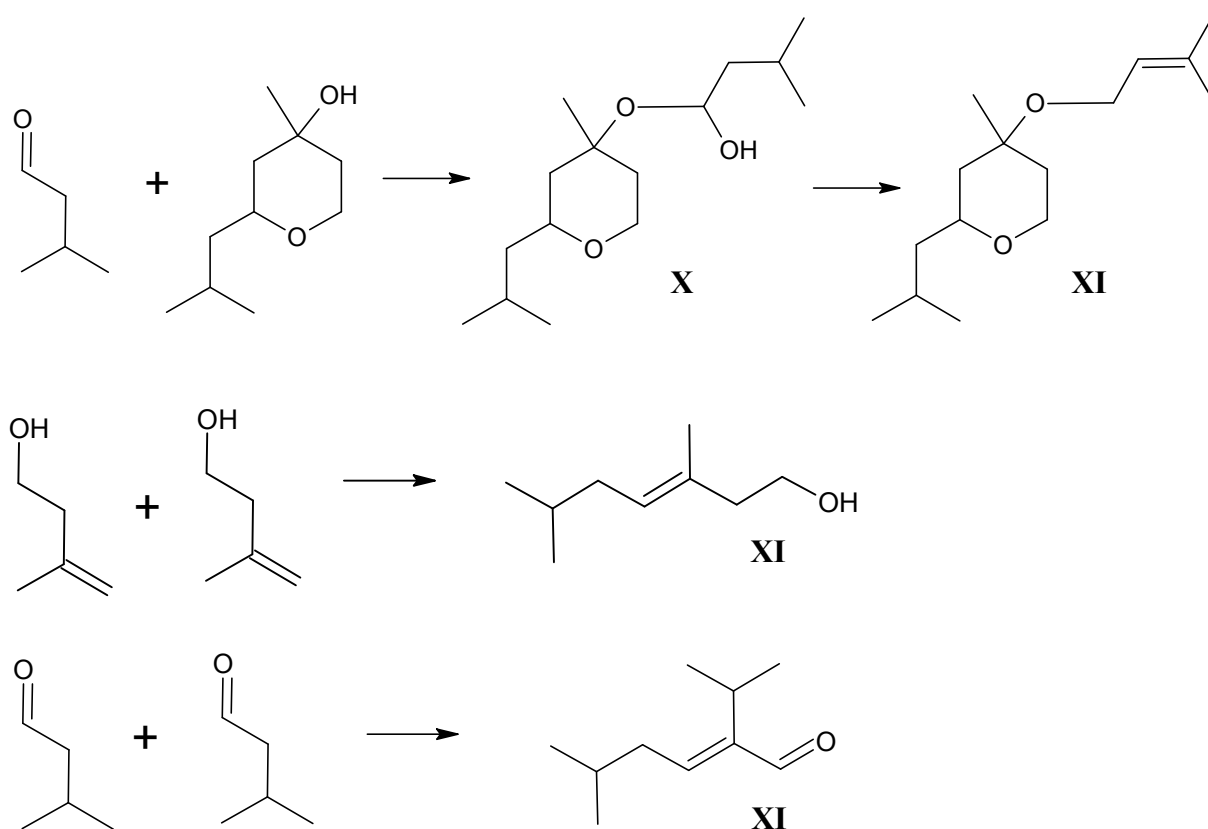
DHP – substituované dihydropyrany a 2,5-dimethylhept-3-en-1-ol; *F* - 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol; *Cl* - 4-chlorotetrahydro-4-methyl-2-(2-methylpropyl)-2H-pyran; *hemi* – hemiacetal isovaleraldehydu s isoprenolem, *cond* – diacetal isovaleraldehydu a isoprenolu a hemiacetal *F* s isoprenolem

Pro impregnaci chloridem železitým byly také použity [příloha X] materiály typu Siral, ale získané hodnoty selektivity byly při jejich použití nízké. Konverze rostla s rostoucím množstvím SiO₂ ve směsi, ale selektivita byla při jejich použití výrazně nižší než při použití silikagelu.

V této práci [příloha X] byly také detailně studovány vedlejší produkty přítomné v reakční směsi (obrázek 18). Mimo substituovaných dihydropyranů (V-VII), bývá v reakční směsi ve

větším množství přítomen 2,5-dimethylhept-3-en-1-ol (XII), který pravděpodobně vzniká ze dvou molekul isoprenolu (obrázek 18). Dále může z hemiacetalu (III) vznikat substituovaný 1,3-dioxan (VIII), který však byl ve směsi detekován ve velmi malém množství. Diacetal (IX) je obvykle v reakční směsi jeden z více zastoupených nežádoucích produktů. Další produkt s vyšším bodem varu může vzniknout reakcí žádaného tetrahydropyranolu s isovaleraldehydem (X), v reakční směsi ho bylo detekováno pouze stopové množství v porovnání s produktem jeho následné dehydratace (XI). Navíc mohou za reakčních podmínek spolu reagovat dvě molekuly isovaleraldehydu (XIII) mechanismem aldolové kondenzace.





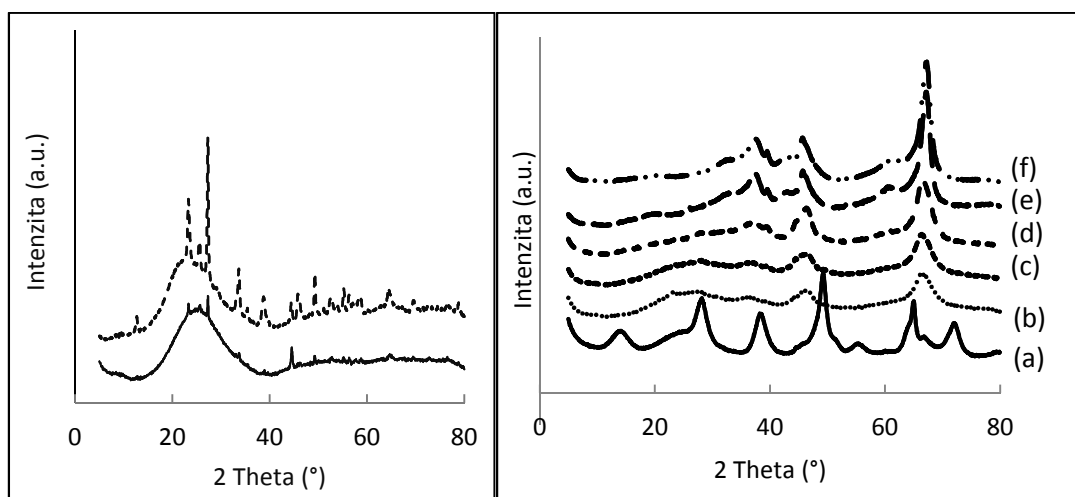
Obrázek 18: Reakční schéma Prinsovy cyklizace isoprenolu s isovaleraldehydem, I - isovaleraldehyd; II - isoprenol; III - hemiacetal; IV - 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol; V - 5,6-dihydro-2-isobutyl-4-methyl-2H-pyran; VI - 2,6-dihydro-2-isobutyl-4-methyl-2H-pyran; VII - 4-methyl-2-(2-methylpropyl)-4H-pyran; VIII - 2-isobutyl-4,4-dimethyl-1,3-dioxane; IX - diacetal; X – hemiacetal THP a isovaleraldehydu; XI – dehydrovaný hemiacetal THP a isovaleraldehydu ; XII - 3,6-dimethylhept-3-en-1-ol; XIII - 5-methyl-2-(1-methylethyl)hex-2-enal [příloha X]

Bylo tedy prokázáno [příloha X], že chloridem železitým modifikované katalyzátory mohou být použity pro přípravu substituovaného tetrahydropyranolu s relativně vysokou selektivitou. Navíc byl detailně sledován vznik vedlejších produktů, které by mohly ve finální směsi kazit vonné charakteristiky produktu.

3.3.2 Alumosilikáty modifikované oxidem molybdenovým

Oxid molybdenový dispergovaný na různých nosičích je často využíván jako katalyzátor v mnoha typech reakcí. Jeho použití v Prinsově cyklizaci je málo zmiňované, ale možné [59,73]. MoO_3 byl použit při reakci paraformaldehydu s olefiny [59] nebo při přípravě nopolu [73]. Způsob přípravy tohoto katalyzátoru má vliv na disperzi aktivní složky na nosiči a tím i na vlastnosti katalyzátoru. Tyto články nám ukázaly nový směr při studiu Prinsovy cyklizace.

Pro přípravu substiovaného tetrahydropyranolu Prinsovou cyklizací isoprenolu s isovaleraldehydem byly použity: molybdenem modifikovaná silika [příloha XII], alumosilikáty typu Siral s různým poměrem Si:Al (číslo v popisu Siralu označuje hmotnostní podíl SiO_2) a alumina [příloha XIII]. V případě použití siliky jako nosiče byly použity dvě metody – impregnace a příprava sol-gel. Ostatní materiály byly molybdenem pouze impregnovány. Při přípravě katalyticky aktivních materiálů bylo potvrzeno [příloha XII], že metoda přípravy má vliv na strukturu katalyzátoru: sol-gel metodou připravený $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ obsahoval menší krystaly oxidu molybdenového oproti $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, který byl připraven impregnací nosiče (obrázek 19 a). Pokud byly jako nosiče použity alumosilikáty a alumina, krystalická struktura oxidu molybdenového nebyla přítomna [příloha XIII], což ukazuje na homogenní disperzi na nosiči (obrázek 19 b). Na druhou stranu však v případě aluminy byly detekovány pásy $\text{Al}_2(\text{MoO}_4)_3$ a MoSi_2 v případě Siralů. Přítomnost molybdenanu hlinitého po impregnaci aluminy molybdenanem amonným potvrzuje i literatura [74]. Rozdíl mezi impregnací siliky, aluminy a alumosilikátů lze vysvětlit tím, že v případě siliky dochází po impregnaci k tvorbě nevazebných interakcí Mo s nosičem a po následné kalcinaci k shlukování MoO_3 do formy krystalů. Při impregnaci aluminy a alumosilikátů dochází k částečné iontové výměně amonných kationtů za hliník [příloha XIII]. Po kalcinaci jsou tedy molekuly oxidu molybdenového ve struktuře přesně umístěny a ke tvorbě krystalů nedochází. Rovnoměrná disperze molekul oxidu molybdenového by měla být spojená s vyšší aktivitou takto připravených katalyzátorů, ale jejich kyselost snižuje přítomnost $\text{Al}_2(\text{MoO}_4)_3$. Bylo prokázáno [příloha XIII], že molybden v této formě je pro Prinsovu cyklizaci neaktivní.



(I)

(II)

Obrázek 19: Porovnání difraktogramů (I) siliky připravené impregnací (čárkovaná čára) a sol-gel (čára) a (II) Siral 40, aluminy and Siralů s odlišnými poměry Si:Al and aluminy s 10 hm.% MoO₃; (a) Siral 40 (b) MoO₃/Siral 40 (c) MoO₃/Siral 30 (d) MoO₃/Siral 10 (e) MoO₃/alumina (f) alumina [příloha XIII]

Nerovnoměrná disperze oxidu molybdenového na silice je dobře viditelná i z měření SEM [příloha XII].

Měření adsorpčních izoterem, specifického povrchu a distribuce velikosti pórů ve všech případech ukázalo [příloha XIII] pokles těchto parametrů vlivem impregnace oxidem molybdenovým. V případě sol-gel připravených materiálů obsahujících SiO₂ byl sledován také vliv množství oxidu molybdenového na silice. V případě 20 hm.% MoO₃ byl naměřen odlišný tvar izotermy neodpovídající mesoporéznímu materiálu, který by mohl být vysvětlen rychlou adsorpcí dusíku v monovrstvě na částicích katalyzátoru, které jsou pravděpodobně menší než v případě katalyzátorů ostatních. Křivka distribuce velikosti pórů byla také odlišná, na rozdíl od ostatních má tento materiál velmi širokou distribuci a obsahuje i makropóry.

Katalyzátory, které byly připravené impregnací siliky a Siralů při stání na vzduchu měnily barvu ze světle žluté na světle až tmavě modrou. Katalyzátor s aluminou jako nosičem barvu neměnil. Tento jev byl vysvětlen vysokou hygroskopicitou oxidu molybdenového, který po kontaktu s vodou přechází na kyselinu molybdenovou. Vzhledem k tomu, že při studované reakci dochází k uvolnění vody, případně je voda přidávána do reakce, není přítomnost kyseliny molybdenové v katalyzátoru nežádoucí, naopak, je velmi pravděpodobné [příloha XII], že

kyselina molybdenová je hlavním katalytickým centrem Prinsovy cyklizace. Hygroskopicita materiálů a s tím spojená změna barvy byla potvrzena TGA [příloha XIII].

Kyselost vysušených katalyzátorů byla měřena [příloha XIII] pomocí TPD pyridinu. V tabulce 17 jsou uvedeny výsledky měření materiálů Siral před a po modifikaci oxidem molybdenovým. Je zřejmé, že všechny materiály obsahují přibližně stejně kyselá centra (vyjádřeno teplotním maximem) o slabé síle. Celkové množství kyselých center se po impregnaci mírně změnilo, v případě Siralu 10 a 40 kleslo pravděpodobně vlivem pokrytí povrchu právě oxidem molybdenovým. Nárůst množství kyselých center v případě Siralu 30 není jasný. Detailní diskuzi nabízí naše publikace [příloha XIII], kde je kyselost porovnávána i s daty uváděnými výrobcem materiálů Siral.

Tabulka 17: Síla a celková koncentrace kyselých center na gram suchého katalyzátoru určená analýzou TPD pre-adsorbovaného pyridinu [příloha XIII].

Katalyzátor	Teplotní maximum (°C)	Σ AS ($\mu\text{mol g}^{-1}$)
Siral 10	242	175
Siral 30	250	137
Siral 40	250	199
MoO ₃ / Siral 10	255	157
MoO ₃ / Siral 30	258	175
MoO ₃ / Siral 40	260	154
MoO ₃ / Al ₂ O ₃	266	116

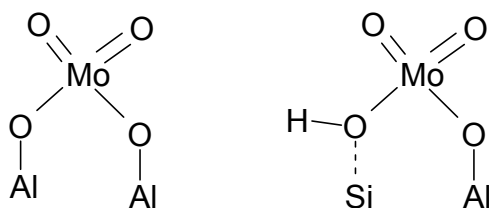
Připravené a charakterizované katalyzátory byly použity [přílohy XII a XIII], v Prinsově cyklizaci isoprenolu s isovaleraldehydem pro přípravu Florosy (substituovaného tetrahydropyranolu, obrázek 13). Bylo zjištěno, že žádný z nosičů nekatalyzuje studovanou reakci, ale nosič má na průběh reakce zásadní vliv (tabulka 17). Z výsledků je zřejmé, že s rostoucím množstvím SiO₂ rostla konverze i selektivita reakce k žádanému produktu. Tento jev může být vysvětlen tím, že v případě alumosilikátů je část molybdenu vázána ve formě molybdenanu hlinitého. To vysvětluje i neaktivitu molybdenem impregnované aluminy.

Molybden v interakci s hliníkem není pro Prinsovu cyklizaci dostatečně aktivní (ani pro tvorbu hemiacetalu). V případě interakce s alumosilikátem může být částečně vázán na hliník a zároveň přístupný hydrataci (obrázek 20). Po hydrataci dojde pravděpodobně k vytvoření katalyticky aktivní částice. Malý rozdíl v aktivitě a selektivitě mezi MoO₃/Siral 40 a MoO₃/SiO₂ je možné vysvětlit [příloha XIII] tím, že Mo na alumosilikátu je homogenně dispergován, ale část je navázána v neaktivní formě, zatímco impregnací na siliku je část katalyticky aktivních částic nepřístupná pro substráty, protože MoO₃ je ve formě krystalů, není tedy homogenně dispergován.

Tabulka 18: Vliv typu katalyzátoru na průběh reakce (70 °C, 5 hm.% katalyzátoru, poměr isovaleraldehyd:isoprenol 0,9:1, 5 h [příloha XIII])

Katalyzátor	Konverze isovaleraldehydu (%)	Selektivita (%)				Množství cis isomeru F (rel. %)
		DHP	F	COND	HEMI	
MoO ₃ /Al ₂ O ₃	0	0	0	0	0	-
MoO ₃ /Siral 10	34	5	5	3	86	-
MoO ₃ /Siral 30	49	10	11	5	73	-
MoO ₃ /Siral 40	99	27	49	24	0	60
MoO ₃ /SiO ₂	94	26	47	22	3	60

F - 2-isobutyl-4-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-ol, *DHP* – 2-isobutyl-4-methyl-dihydropyrany;
cond- výševroucí produkty, *hemi*- hemiacetal



Obrázek 20: Pravděpodobná struktura tetrahedrálního (Al₂(MoO₄)₃) a částečně hydratovaného MoO₃ na alumosilikátu [příloha XIII]

Rozdíl v selektivitě mezi katalyzátorem MoO₃/SiO₂ připraveným impregnací a sol-gel metodou ukázal [příloha XIII], že výhodnější je použití katalyzátoru, který má rovnoměrnější distribuci molybdenu. Tento rozdíl však nebyl příliš výrazný (48 - 51 %). Z hlediska mechanismu je

důležité, že byl opět prokázán pozitivní vliv vody na průběh reakce. Reakce sice probíhala s nižší rychlostí (vytvoření dvoufázového systému), ale selektivita k substituovanému tetrahydropyranolu vzrostla. V tomto případě jsou důvody stejné, jak bylo naznačeno v předchozích kapitolách a navíc voda má pozitivní vliv na hydrataci oxidu molybdenového. Zajímavý byl jev, že s rostoucím množstvím vody rostlo množství *cis* izomeru v reakční směsi. Bez vody bylo zastoupení *cis* izomeru 56 %, s 60mol.% vody ve směsi bylo *cis* izomeru 72 %.

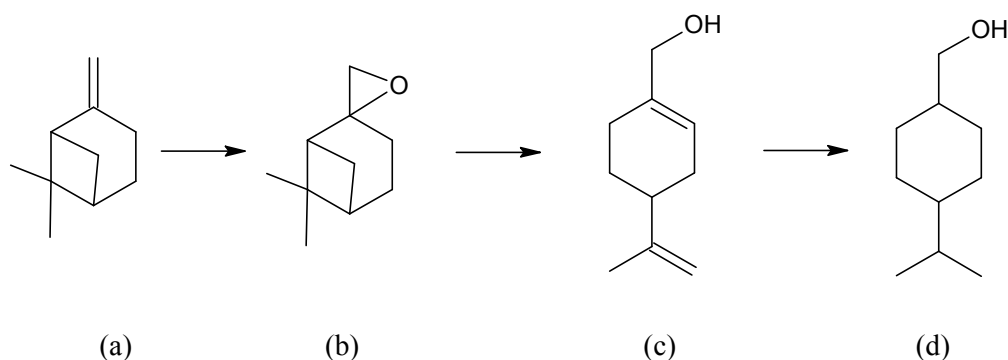
Oba typy katalyzátorů, silika i alumosilikáty modifikované molybdenem je možné [přílohy XII a XIII] po separaci z reakční směsi, promytí rozpouštědlem (diethyether) a kalcinaci (500 °C, 5 hodin, vzduch) opakovaně použít bez ztráty aktivity a selektivity nejméně 4x.

Katalyzátor $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ připravený sol-gel metodou byl použit [příloha XII] i v reakci různých dalších aldehydů s isoprenolem a bylo zjištěno, že je ho možné principiálně použít pro tento typ reakce, ale v některých případech by byla nutná optimalizace reakčních podmínek.

Molybdenem modifikovanou siliku a alumosilikáty je možné použít [příloha XII a XIII] v Prinsově cyklizaci isoprenolu a isovaleraldehydu, ale s výrazně nižšími výtěžky než při použití homogenních katalyzátorů nebo heteropolykyselin. Nicméně jejich testování v této reakci přineslo další cenné poznatky o tomto typu katalyzátorů a potvrdilo pozitivní vliv vody na průběh reakce.

4 Příprava 4-isopropylcyklohexylmethanolu

4-isoPropylcyklohexylmethanol se vyskytuje ve formě izomerů *cis* a *trans*, rozdíl v jejich vonné charakteristice je nevýznamný. Pro přípravu parfémů se obvykle používá poměr *cis:trans* 70:30, který je znám pod komerčním názvem Mayol. Příprava Mayolu obvykle vychází z β -pinenu [75]. Tento postup začíná epoxidací β -pinenu (obrázek 21) následovanou otvíráním dvou cyklů β -pinenoxidu na perillový alkohol, který je nakonec hydrogenován na 4-isopropylcyklohexylmethanol [76]. Další možnost jeho přípravy vede opět přes perillový alkohol, který je získán z perillacetátu. Jednou z možností je také přímá hydrogenace kuminového aldehydu, kdy dochází k hydrogenaci aldehydické skupiny a benzenového jádra. Je popsána i příprava 4-isopropylcyklohexylmethanolu z *p*-cymenu elektrochemickými metodami [77].

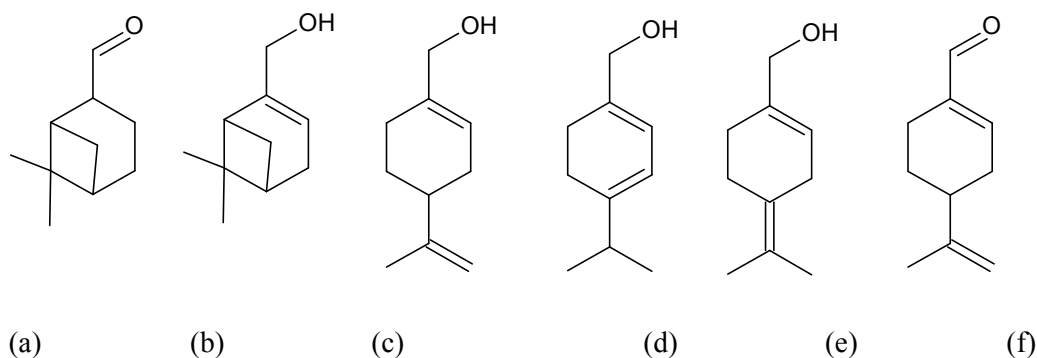


Obrázek 21: Příprava 4-isopropylcyklohexylmethanolu; (a) β -pinen, (b) β -pinenoxid (c) perillový alkohol (d) 4-isopropylcyklohexylmethanol

Vzhledem k dostupnosti β -pinenu z přírodních zdrojů, je cesta vycházející právě z této suroviny velmi lákavá. Jako první byl testován postup vycházející z β -pinenoxidu přes meziprodukt perillacetát [příloha XIV]. Při studiu postupů, které popisují přípravu meziproduktu perillového alkoholu přímo z β -pinenoxidu se ukázalo, že právě tento krok je v celé syntéze 4-isopropylcyklohexylmethanolu ten nejkomplikovanější. Byla studována možnost využití heterogenizovaných pyridinium nitrátů v této reakci [příloha XV] a také navržena možnost řízení průběhu reakce volbou rozpouštědla [příloha XVI] s cílem dosažení co nejvyššího výtěžku perillového alkoholu.

Problémem při kysele katalyzované izomeraci β -pinenoxidu na perillový alkohol je relativně nízká selektivita a problematické dělení finální reakční směsi. Nejvíce zastoupené vedlejší produkty jsou myrtenol a myrtanal (obrázek 22), které mají velmi podobné body varu jako

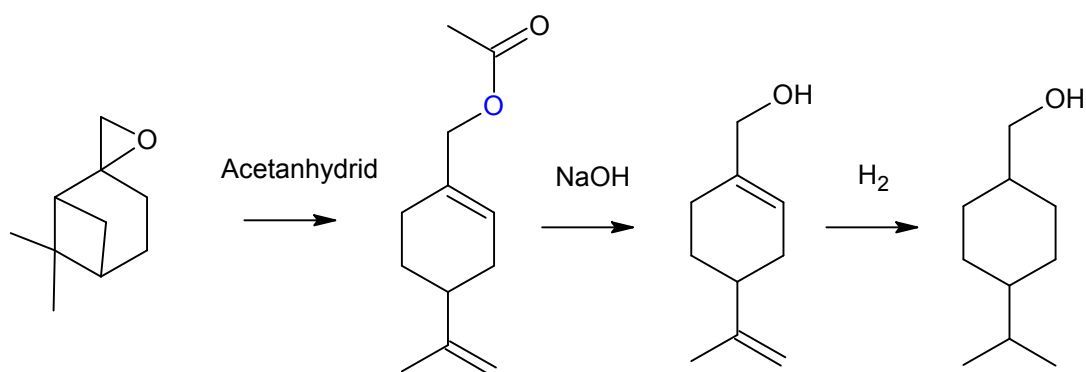
žádaný perillový alkohol. Ostatní produkty uvedené v tomto obrázku mohou být hydrogenací také převedeny na žádaný 4-isopropylcyklohexylmethanol. Po hydrogenaci reakční směsi také není možné hydrogenační produkt myrtenolu a myrtanalu od 4-isopropylcyklohexylmethanolu destilačně oddělit. Proto je cílem vést reakci s co nejvyšší selektivitou k produktům, které jsou získané otvíráním obou kruhů β -pinenoxidu.



Obrázek 22: Nejvíce zastoupené produkty izomerace β -pinenoxidu: (a) myrtanal (b) myrtenol (c) perillový alkohol (d) anthemol (e) isoperillový alkohol (f) perillový aldehyd

4.1 Využití perillacetátu

Perillový acetát může sloužit nejen jako surovina pro přípravu perillového alkoholu jako meziproduktu při přípravě 4-isopropylcyklohexylmethanolu, ale je sám využíván pro své vonné vlastnosti [78]. Výchozí látkou pro jeho přípravu může být β -pinenoxid, limonen, pinokarveol a další [79-87]. Obecně je však nejjednodušší reakcí s nejvyššími výtěžky kysele katalyzovaná reakce β -pinenoxidu s acetanhydridem. Z perillacetátu je možné získat perillový alkohol zmýdlením. Celkové reakční schéma pro přípravu 4-isopropylcyklohexylmethanolu touto cestou je znázorněno na obrázku 23.



Obrázek 23: Příprava 4-isopropylcyclohexylmethanolu přes perillový acetát jako meziprodukt [příloha XIV]

Zatímco v literatuře [80] byla studována první reakce v rozpouštědle, bylo zjištěno [příloha XIV], že bez použití rozpouštědla, pouze v přebytku acetanhydridu, je možné reakci vést s vyšším výtěžkem. Byl sledován vliv množství acetanhydridu a bylo zjištěno, že optimální poměr β -pinenoxid: acetanhydrid byl 1:5. Při větším množství anhydridu byl v reakční směsi pozorován nárůst množství myrtenylacetátu, zatímco při nižším množství docházelo k nežádoucí polymeraci. Pro úspěšné provedení reakce je nutné, aby byl přítomen kyselý katalyzátor, buď homogenní, nebo heterogenní. Jako nejlepší se ukázala kyselina octová [příloha XIV]. Další použité homogenní katalyzátory – kyselina citronová a fosforečná neumožnily vést reakci s dostatečným výtěžkem perillacetátu. Použití kyseliny borité by bylo vhodné z hlediska srovnatelného výtěžku jako při použití kyseliny octové (tabulka 19). Je nutné poznamenat, že reakce probíhala velmi rychle a ve většině případů za daných podmínek bylo dosaženo maximální konverze výchozí látky již po 10 min reakce. Uspokojivých výsledků bylo také dosaženo při použití některých kyselých heterogenních katalyzátorů. Při použití katalyzátoru SSA a USY nebyl v reakční směsi detekován [příloha XIV] žádný myrtenylacetát, což je velmi výhodné pro další zpracování reakční směsi.

Tabulka 19: Výtěžky perillacetátu v závislosti na typu a množství katalyzátoru (80 °C, poměr β -pinenoxid: acetanhydrid 1:5, 90% konverze β -pinenoxidu [příloha XIV])

Katalyzátor	Poměr β -pinenoxid:katalyzátor	Výtěžek perillacetátu (%)
Kyselina octová	1:5	57,4
	1:1	78,7
	1:0,5	73,7
	1:0,2	63,6
Kyselina citronová	1:1	45,6
	1:0,5	58,1
Kyselina fosforečná	1:1	-
Kyselina boritá	1:1	-
	1:0,2	74
Montmorillonit K10	1:0,2	70
SSA (Clariant)	1:0,2	63,9
USY (CVB 720)	1:0,2	55
γ-Alumina	1:0,2	33,7 (konverze 55 %)

Experiment byl proveden [příloha XIV] ve větším měřítku s kyselinou octovou jako katalyzátorem a perillacetát byl získán ve výtěžku 74,8 %, po destilaci byl výtěžek 67 % (čistota 98 %). Produkt byl podroben zmýdelnění dvěma způsoby a jako výhodnější z hlediska doby reakce a počtu separačních kroků se ukázal postup s použitím 30% vodného roztoku NaOH jako katalyzátoru. Výtěžek perillového alkoholu po zmýdelnění a destilaci byl 94,4 % (čistota 99,9 %).

Získaný perillový alkohol byl hydrogenován [příloha XIV] v přítomnosti niklového katalyzátoru NiSAT 320 (Clariant, 10hm.%, isopropylalkohol, 80 °C, 10 MPa). Při totální konverzi perillového alkoholu a doreagování meziproduktů (dihydroperillové alkoholy) obsahovala reakční směs 94,6 % sumy izomerů 4-isopropylcyklohexylmethanolu (*cis* 54,1 %, *trans* 40,5 %). Výtěžek finálního produktu byl 47,7 %, počítáno na výchozí β -pinenoxid. Tento

postup získání 4-isopropylcyklohexylmethanolu je úspěšný [příloha XIV] a detailně prostudovaný, jedinou nevýhodou je vyšší počet reakčních kroků.

4.2 Izomerace β -pinenoxidu na perillový alkohol

S ohledem na žádané snížení počtu kroků popisované reakce byla dále studována možnost otvírání kruhů β -pinenoxidu rovnou na perillový alkohol s vyloučením perillacetátu jako meziprojektu. Izomerace β -pinenoxidu je v literatuře často popisována s použitím různých typů katalyzátorů, jak kyselých tak bazických, Lewisových nebo Brønstedových kyselin, v heterogenním nebo homogenním uspořádání [88-97]. Nejčastěji zmiňovaným produktem této reakce, který je možné získat s vysokou selektivitou je myrtanal (případně myrtenol). Tento produkt byl získán selektivně při použití [96] Sn modifikovaného MCM-41, nebo kovy modifikovaným zeolitem beta [97,98]. Myrtanal a myrtenol vznikají z β -pinenoxidu otvíráním pouze oxiranového kruhu, zatímco při vzniku perillového alkoholu je nutné, aby došlo k otevření obou cyklů této výchozí látky. Obdobná analogie může být hledána při izomeraci α -pinenoxidu, kdy je obvykle cílem získat jeden z dvou produktů – kamfolenický aldehyd a *trans*-karveol. V tomto případě je však situace méně komplikovaná, protože produkty vznikají v závislosti na typu použitého kyselého katalyzátoru. V přítomnosti Lewisových kyselin vzniká přednostně kamfolenický aldehyd [99], v přítomnosti kyselin Brønstedových *trans*-karveol [100]. Jako Lewisova kyselina bylo s výhodou použito [101] methyltrioxorhenium imobilizované na mesoporézní alumosilikáty [102]. V případě izomerace β -pinenoxidu volba buď Lewisovy nebo Brønstedovy kyseliny ovlivní, zda produktem bude myrtenol (BK) nebo myrtanal (LK) [98]. Žádaný perillový alkohol může být izomerací β -pinenoxidu získán s relativně vysokou selektivitou v přítomnosti katalyzátorů na bázi nitrátů [103, příloha XV] anebo v přítomnosti středně silné kyseliny a obdobně silného aminu [98]. V našich pracích bylo již dříve zjištěno, že selektivita katalyzátorů na bázi nitrátů může být zvýšena synergií s nosičem [příloha XV] a amin může být nahrazen bazickým rozpouštědlem [příloha XVI].

4.2.1 Pyridinium nitrát jako katalyzátor

Nevýhodou dusičnatých solí je hlavně jejich explozivita, proto nejsou příliš vhodné pro použití v průmyslu. Navíc se používají jako katalyzátory homogenní, takže při zpracování reakční

směsi je nutné je komplikovaně separovat. Při jejich použití však bylo dosaženo vysokých selektivit [104] k perillovému alkoholu. Vzhledem k našim předchozím zkušenostem, jsme usoudili, že je možné tento typ katalyzátorů heterogenizovat [příloha XV], buď pomocí vodíkových vazeb na silikáty (tvoří se vodíková vazba mezi dusičnanovým aniontem a vodíky nosiče) anebo iontovou výměnou do struktury anionických jílu typu montmorillonit, hektorit (kationt přechází do jílu, zatímco dusičnanový aniont vytváří sůl se sodným kationtem z jílu). Při testování různých nitrátů se jako nejlepší z hlediska selektivity ukázal pyridinium nitrát. Ten byl heterogenizován s použitím různých nosičů [příloha XV], nejvyšší množství bylo zachyceno na nosič bentonit (0,27 mg/mg nosiče) a hektorit (0,25 mg/mg). Dále byly tyto minerály modifikovány aminoskupinami (3-aminopropyltriethoxysilanem) spolu se silikou. Cílem bylo, aby katalyzátor připravený iontovou výměnou obsahoval z pyridinium nitrátu hlavně kation (pyridinium), a aminomodifikované materiály nitrát. Připravené materiály byly charakterizovány dostupnými metodami [příloha XV], bylo zjištěno (TGA), že k rozkladu pyridinium nitrátu dochází při 150 °C i po imobilizaci na různé nosiče. Adsorpce dusíku prokázala úspěšné navázání do struktury.

Při vlastní reakci bylo zjištěno [příloha XV], že nejlepšími výsledky z hlediska selektivity k perillovému alkoholu bylo dosaženo při použití pyridinium nitrátu heterogenizovaného do struktury hektoritu. Podmínky pro provedení experimentů byly získány z literatury [105]. Při použití tohoto nosiče byla očekávána nejvyšší míra iontové výměny oproti ostatním materiálům a je pravděpodobné, že nositelem selektivity by mohl být pyridiniový kation. Na druhou stranu bylo zjištěno (tabulka 20), že přítomnost kyseliny dusičné (a tedy dusičnanového aniontu) v reakčním systému je velmi důležitá, kyselina dusičná má zásadní vliv na rychlost reakce a částečně i na selektivitu. Kyselina dusičná jako homogenní katalyzátor byla také použita pro reakci, ale získané výsledky nebyly uspokojivé. Rozdíl mezi posledním a prvním sloupcem tabulky 20 je v tom, že první ukazuje výsledky s použitím katalyzátoru imobilizovaného, zatímco poslední pouze působení fyzikální směsi katalyzátor-nosič připravené smícháním materiálů před reakcí. Je tedy možné říct [příloha XV], že je vhodné katalyzátor před reakcí heterogenizovat pro zvýšení selektivity k žádanému perillovému alkoholu.

Tabulka 20: Složení reakční směsi při použití různých katalytických systémů (70 °C, *N,N'*-dimethylformamid, 10 mol.% katalyzátoru, 5 mol.% HNO₃ [příloha XV])

Relativní koncentrace (%)	Katalytický systém	Pyridinium nitrát/hektorit/HNO ₃	Pyridinium nitrát/hektorit	HNO ₃	Pyridinium nitrát	Pyridinium nitrát + hektorit + HNO ₃
<i>β</i>-Pinenoxid		1	59	1	43	1
Myrtanal		6	6	26	7	9
Myrtenol		11	4	31	8	14
Perillový alkohol		64	11	10	19	50
Isomery perillového alkoholu*		17	7	19	10	19
Polymery		0	12	12	12	0
Doba reakce (h)		5	24	24	24	5

*izomery použitelné pro následnou hydrogenaci na 4-isopropylcyklohexanol

Výsledky získané [příloha XV] použitím pyridinium nitrátu imobilizovaného na hektorit nejsou srovnatelné s výsledky získanými v případě použití dvoukrokové syntézy popsané výše. Navíc je katalytický systém poměrně komplikovaný a pro průmyslové použití spíše nevhodný. V této publikaci [příloha XV] a v předchozích, zabývajících se ammonium nitráty se objevuje první zmínka o použití *N,N'*-dimethylformamidu jako rozpouštědla pro izomeraci *β*-pinenoxidu.

4.2.2 Vliv rozpouštědla na štěpení *β*-pinenoxidu

N,N'-Dimethylformamid byl jedním z rozpouštědel zmiňovaných v literatuře při sledované reakci. Toto rozpouštědlo bylo použito jen při studiu vlastností amonium nitrátů [103, příloha XV]. V jiných pracích zabývajících se izomerací *β*-pinenoxidu je možné nalézt zmínky o použití toluenu, acetonitrilu nebo nitromethanu [96,97]. Volba rozpouštědla není v literatuře, zabývajících se touto reakcí, komentována, je však zřejmé, že všechna použitá rozpouštědla patří mezi bazická polární aprotická rozpouštědla. V literatuře bylo zdokumentováno, že rozpouštědlo může umožnit přesun protonu z brønstedovsky kyselého povrchu k organickým substrátům [106,107] a Lewisova centra na povrchu katalyzátoru mohou interagovat s polárními

molekulami rozpouštědla jako je aceton a generovat tak proton [108]. Detailní studie zabývající se katalytickou aktivitou systému jako funkcí rozpouštědla nejsou dostupné, protože příliš mnoho faktorů může ovlivnit vlastní reakci [109-112], obzvláště u reakcí katalyzovaných heterogenními katalyzátory. Pozitivní výsledky získané při použití DMF v předchozí práci [příloha XV] nás vedly k důkladnému studiu [příloha XVI] vlivu různých rozpouštědel při přípravě perillového alkoholu.

Při izomeraci β -pinenoxidu bylo zjištěno [příloha XVI], že volba rozpouštědla je zásadní pro selektivitu reakce. Pro přípravu perillového alkoholu je možné použít Sn modifikované MCM-41, které bylo použito při přípravě myrtanalu [96], pouze s jiným rozpouštědlem.

Vysoce polární bazická rozpouštědla vykazují široké rozmezí své schopnosti interakce s kationtem [113]. Měřítka jejich bazicity, donorové číslo [114], je rozděluje do dvou skupin: s vysokým donorovým číslem a s nízkým donorovým číslem. Byly vybrány příklady obou skupin, které jsou uvedeny v tabulce 21. Ze skupiny s vysokým donorovým číslem to jsou *N,N'*-dimethylformamid, *N*-methylpyrrolidon, *N,N'*-dimethylacetamid a dimethylsulfoxid. Do druhé skupiny patří aceton a dioxan. Polarita rozpouštědla, která také často hraje roli, je v tabulce uvedena jako další faktor spolu s bodem varu.

Tabulka 21: Vybrané vlastnosti použitých rozpouštědel (za normálních podmínek)

Rozpouštědlo	Dielektrická konstanta (relativní permitivita ϵ_r)[115]	Donorové číslo (kJ/mol) [114]	Bod varu (°C)
Acetonitril	37,5	59	82
1,4-Dioxan	2,2	62	101
<i>N,N'</i> -Dimethylformamid (DMF)	36,7	111	152
<i>N</i> -Methylpyrrolidon (NMP)	32	114	202
<i>N,N'</i> -Dimethylacetamid (DMA)	37,8	116	165
Dimethylsulfoxid (DMSO)	46,7	125	189

Byly použity 3 katalyzátory – Lewisova kyselina FeCl_3 a dva heterogenní katalyzátory: USY a Sn-MCM-41. U Sn modifikovaného MCM-41 bylo XRD potvrzeno [příloha XVI] zachování struktury MCM-41. Oba pevné katalyzátory byly charakterizovány FTIR a TPD pro stanovení kyselosti. V obou případech byl použit pyridin. Rozdíl ve výsledcích (tabulka 22) získaných různými metodami není neobvyklý a je možné ho nalézt i v literatuře [116]. Sn-MCM-41 byl nejméně kyselý ze všech katalyzátorů [příloha XVI], ale oproti USY obsahoval víc Lewisových kyselých center, které však měl jen středně silná a slabá. FeCl_3 je klasická Lewisova kyselina.

Tabulka 22: Povrchová kyselá centra sušených katalyzátorů a celkové kyselosti určené FTIR a TPD pyridinu [příloha XVI]

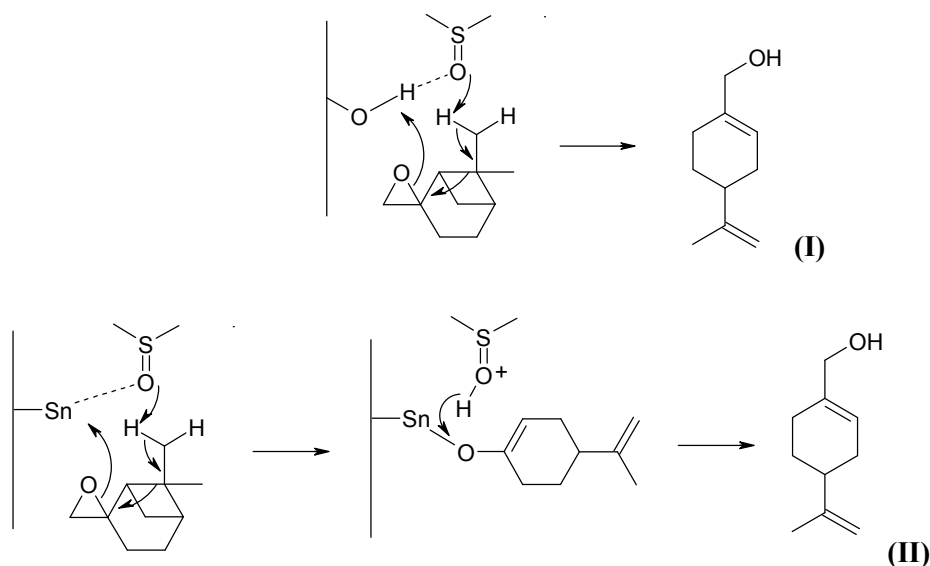
Katalyzátor	FTIR						TPD	
	BAS			LAS			Σ AS	Σ AS
	250 °C	350 °C	450 °C	250 °C	350 °C	450 °C	μmol/g	μmol/g
USY	211	170	108	41	16	6	552	284
Sn-MCM-41	6	2	0	62	21	0	91	67

Všechny tři katalyzátory byly použity [příloha XVI] při izomeraci β -pinenoxidu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 23. Chování FeCl_3 a USY bylo obdobné. S rostoucí bazicitou rozpouštědla rostla i selektivita k perillovému alkoholu. Obzvlášť zřejmý byl tento jev v případě chloridu železitého, při použití USY byl rozdíl mezi DMF, NMP a DMA poměrně malý. Při použití málo bazických rozpouštědel (acetonitril, dioxan) byl produktem s nejvyšší koncentrací myrtanal. V obou případech bylo nejvyšší selektivity k perillovému alkoholu dosaženo při použití DMSO jako rozpouštědla. Je pravděpodobné, že silná Lewisova i Brønstedova kyselina v kombinaci se silně bazickým rozpouštědlem katalyzuje otvírání obou kruhů β -pinenoxidu na perillový alkohol.

Tabulka 23: Studium vlivu rozpouštědel při izomeraci β -pinenoxidu (β -PO, 70 °C, 10hm.% katalyzátoru, β -pinenoxid : rozpouštědlo 1:8, 24 h, FeCl₃ a DMSO 4 h [příloha XVI])

Katalyzátor	Rozpouštědlo	Konverze β -PO (%)	Sel. myrtanal (%)	Sel. perillový alkohol (%)	Sel. myrtenol (%)	Ostatní (%)
FeCl ₃	Acetonitril	97,3	63,6	5,9	2,3	28,2
	Dioxan	98,3	63,4	6,1	1,6	28,9
	DMF	96,1	21,6	31,9	8,3	38,2
	DMA	78	21,0	36,1	7,0	35,8
	DMSO	96	9,1	49,1	14,0	27,8
USY	Acetonitril	88,4	66,5	14,9	5,7	12,9
	Dioxan	92,6	59,2	18,7	6,4	15,7
	DMF	95,4	5,5	49,6	22,5	22,4
	NMP	82,1	15,7	52,2	8,9	23,2
	DMA	89,6	14,6	53,7	10,2	19,6
	DMSO	98,3	12,4	58,6	14,6	14,4
Sn-MCM-41	Acetonitril	85	53,5	13,8	3,5	29,2
	Dioxan	93,6	57	34,2	6,6	2,2
	DMF	11,3	38,2	30,4	6,6	24,8
	NMP	44	31,5	26,2	6,8	35,5
	DMA	40,5	38,5	21,3	11,7	28,5
	DMSO	98,4	8,2	66,1	12	13,7

Pokud bylo jako katalyzátor použito [příloha XVI] Sn modifikované MCM-41, byl při použití rozpouštědel DMF, NMP a DMA sledován pokles reakční rychlosti ve srovnání s reakcí, kde byla použita ostatní rozpouštědla. To by mohlo být vysvětleno silnou interakcí relativně silných bází s kyselými aktivními centry katalyzátoru, kterých je v případě tohoto katalyzátoru méně, než v případě katalyzátorů ostatních. Při použití těchto tří rozpouštědel došlo k poklesu koncentrace myrtanalu v reakční směsi, ten však nebyl příliš výrazný a navíc selektivita k perillovému alkoholu byla relativně nízká. Došlo pouze k nárůstu selektivity k ostatním produktům, kterými byly hlavně izomery perillového alkoholu. Z těchto výsledků by bylo možné uvažovat, že slabá Lewisova kyselina s relativně silným bazickým rozpouštědlem katalyzuje vznik myrtenolu a izomeraci perillového alkoholu. Ale při použití DMSO jako rozpouštědla, byla pozorována nejvyšší selektivita k perillovému alkoholu ze všech provedených experimentů. Rozdíl mezi DMA a DMSO by mohl být způsoben například silnou interakcí mezi rozpouštědlem obsahujícím dusík a katalytickým centrem. Na druhou stranu interakce mezi kyslíkem DMSO a Lewisovým centrem by mohla podpořit tvorbu žádané látky (obrázek 24). Mechanismus navržený [příloha XVI] na tomto obrázku potvrzuje mechanismus uváděný dříve [96]. V každém případě je očekáváno synergické působení silné polární Lewisovy aprotické báze a slabé Lewisovy kyseliny. Vysvětlení této synergie je však velmi složité, systém je ovlivňován mnoha faktory.



Obrázek 24: Navrhovaný mechanismus tvorby perillového alkoholu v přítomnosti pevné Brønstedovy (I) a Lewisovy (II) kyseliny a Lewisovy báze (DMSO [příloha XVI])

Může být navrženo i jiné vysvětlení průběhu reakce, bez zahrnutí rozpouštědla do mechanismu. Například v případě FeCl_3 může docházet k tvorbě organických komplexů s rozpouštědlem [117,118] např.: $\text{Fe(III)}_2\text{Cl}_5(\text{DMSO})_3$, $\text{Fe(III)}_2\text{Cl}_4(\text{DMF})_4$, $\text{Fe(III)Fe(II)Cl}_8(\text{DMA})_6$, $[\text{Fe(II)(acetonitril)}_6][\text{Fe(III)Cl}_4]_2$.

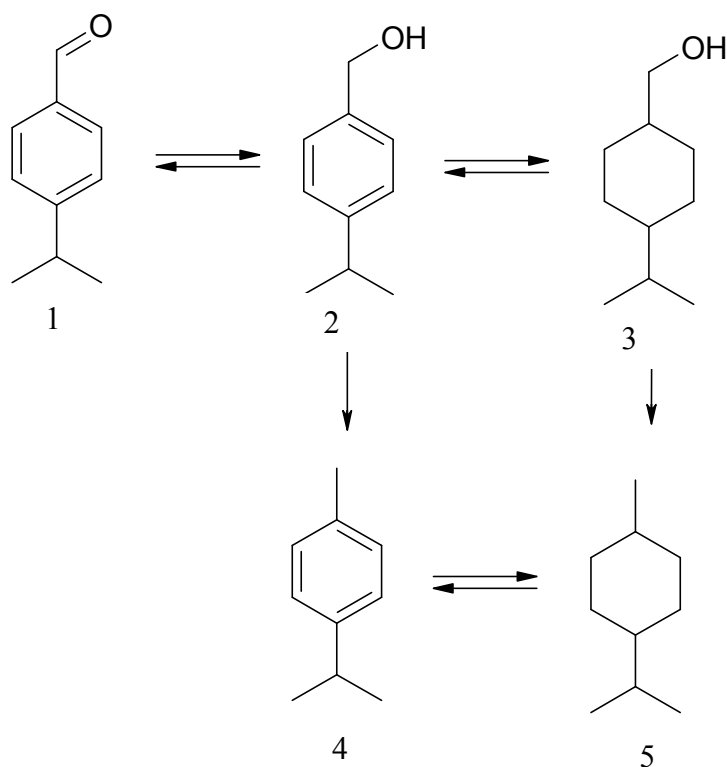
V této práci [příloha XVI] byl dále sledován vliv množství rozpouštědla, které má významný vliv na tvorbu polymerů. Rozdíl v selektivitě k žádané látce při použití poměru substrát : rozpouštědlo 1:8 a 1:32 se pohyboval v rámci chyby měření. Také byla studována možnost opakovaného použití Sn-MCM-41 při izomeraci β -pinenoxidu. Katalyzátor byl po reakci ze směsi odfiltrován, promyt rozpouštědlem a kalcinován v proudu vzduchu při 550 °C 8 hodin. Bylo možné ho opakovaně použít bez ztráty aktivity i selektivity ve 4 reakčních cyklech. 60 g β -pinenoxidu bylo izomerováno s použitím 1,5 g katalyzátoru, což odpovídá TON = 650 (reakční obraty definovány jako moly reaktantu na mol kovu).

Experiment s katalyzátorem Sn-MCM-41 a rozpouštědlem DMSO byl proveden ve větším měřítku. Reakce probíhala pomaleji (počáteční reakční rychlost 52,5 mmol/g/min a 0,55 mmol/g/min), ale selektivita k perillovému alkoholu zůstala zachována. Finální složení reakční směsi bylo 3 % β -pinenoxidu, 15 % myrtanalu, 10 % myrtenolu, 63 % perillového alkoholu a 15 % dalších látek. Katalyzátor byl separován z reakční směsi, DMSO extrahován vodou a diethyletherem. Elementární analýzou bylo zjištěno, že v reakční směsi zůstalo 50 ppm síry, což by mohlo působit problémy při následné hydrogenaci.

Volbou typu katalyzátoru a rozpouštědla je tedy možné [příloha XVI] provést přímou transformaci β -pinenoxidu na perillový alkohol a bez meziprojektu perillacetátu. Je nutné vyhnout se použití DMSO, aby bylo možné produkt dále hydrogenovat a hydrogenační katalyzátor nebyl deaktivován přítomnou sirnou sloučeninou. Při studiu reakce byl navržen mechanismus synergického působení katalyzátor – rozpouštědlo a byl prokázán zásadní vliv volby rozpouštědla na průběh reakce.

4.3 Hydrogenace kuminaldehydu

Další možností jak připravit 4-isopropylcyklohexylmethanol je totální hydrogenace kuminaldehydu (obrázek 25). Proto tuto reakci jsou popsány postupy využívající převážně Ru katalyzátory s nosičem aktivním uhlím [119,120], aluminou [121] nebo silikou [122]. Použití niklových katalyzátorů pro tuto reakci není vhodné z důvodů možné hydrogenolýzy. Při našem pozorování byly hydrogenolytické produkty přítomny [příloha XVII] i při hydrogenaci s použitím Ru katalyzátorů, obzvláště za vyšší teploty než 130 °C.



Obrázek 25: Hydrogenace kuminaldehydu (1 – kuminaldehyd, 2 – kuminalkohol, 3-*p*-isopropylcyklohexylmethanol, 4 – *p*-cymen, 5- 1-methyl-4-isopropylcyklohexan [příloha XVII])

Jak je naznačeno v obrázku, při hydrogenaci kuminalkoholu nejprve dochází k hydrogenaci aldehydické skupiny na alkohol a poté je hydrogenováno benzenové jádro. Při hydrogenolytickém štěpení může být v reakční směsi detekován *p*-cymen a 1-methyl-4-isopropylcyklohexan. Patentová literatura nabízí [119] možnost, že vyšší selektivity k žádanému produktu může být dosaženo s použitím rozpouštědla 1,2-dimethoxyethan (monoglym). Proto byl sledován [příloha XVII] vliv rozpouštědla na průběh reakce. Bylo zjištěno, že pouze při použití 1,4-dioxanu a právě 1,2-dimethoxyethanu je možné dosáhnout srovnatelné selektivity jako při reakci bez použití rozpouštědla. Navíc z technologických důvodů není v takovém to případě použití rozpouštědla žádoucí.

Bylo zjištěno [příloha XVII], že zásadní pro průběh reakce je volba typu katalyzátoru (tabulka 24). Všechny použité katalyzátory obsahovaly 5 hm.% Ru, lišily se způsobem přípravy.

Tabulka 24: Vliv typu katalyzátoru při hydrogenaci kuminaldehydu (180 °C, 15 MPa, bez rozpouštědla, 3 hm.% katalyzátoru [příloha XVII])

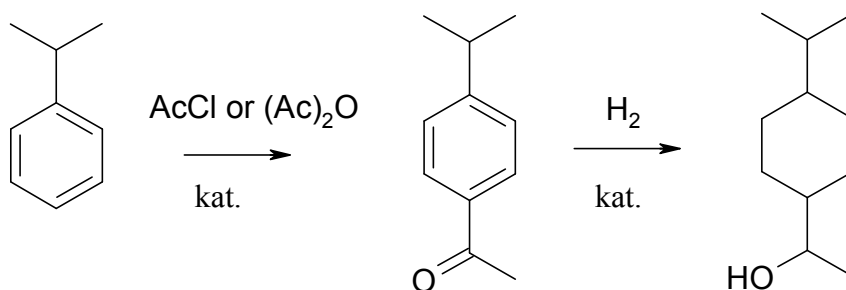
Katalyzátor	Reakční rychlost (mmol*min ⁻¹ *g _{ru} ⁻¹)	Selektivita k <i>p</i> -isopropylcyklohexyl- methanolu (%)
5% Ru/C, Johnson-Matthey, type 97	376,3	47
5% Ru/C, Degussa	649,6	53
5% Ru/C, BASF	459,2	74
5% Ru/C, Johnson-Matthey, type 619	511,0	78
5% Ru/C, Johnson-Matthey, type 605	444,2	73
5% Ru/Al ₂ O ₃ , Johnson-Matthey, type 698	519,4	72
5% Ru/C, Noblyst P3060	688,0	75
5% Ru/C, Noblyst P3055	716,4	75
5% Ru/Al ₂ O ₃ , Noblyst P3061	597,9	65
5% Ru/C, Johnson-Matthey, type 600	625,6	63
5% Ru/C, Johnson-Matthey, type 603	744,8	58
5% Ru/C, Johnson-Matthey, type 620	741,5	73
5% Ru/Al ₂ O ₃ , C & CS type RD-420	743,2	66

Nejvyšší selektivity k žádanému produktu bylo dosaženo s použitím katalyzátorů JM619, Noblyst P3060 a 3055. V případě katalyzátorů Noblyst 3061, JM 600, JM 603, JM 620 a RD se meziprodukt kuminalkohol v reakční směsi vyskytoval pouze v nízkých koncentracích. Také byl sledován vliv vody na reakci, protože katalyzátory s nosičem aktivním uhlím obsahují vždy okolo 50 % vody. Bylo zjištěno [příloha XVII], při porovnání katalyzátoru sušeného a od výrobce dodaného, že toto množství vody nemá vliv na průběh reakce. Po optimalizaci reakčních podmínek bylo možné získat *p*-isopropylcyklohexylmethanol se selektivitou 95 %.

Byl tedy navržen postup [příloha XVII] přípravy *p*-isopropylcyklohexylmethanolu z kuminaldehydu. Při optimálních reakčních podmínkách (130 °C, 15 MPa, 3 hm.% katalyzátoru) byl výtěžek produktu 93 %. Po přečištění směsi rektifikací byla čistota 99 % a poměr izomerů *cis*: *trans* byl 71:29.

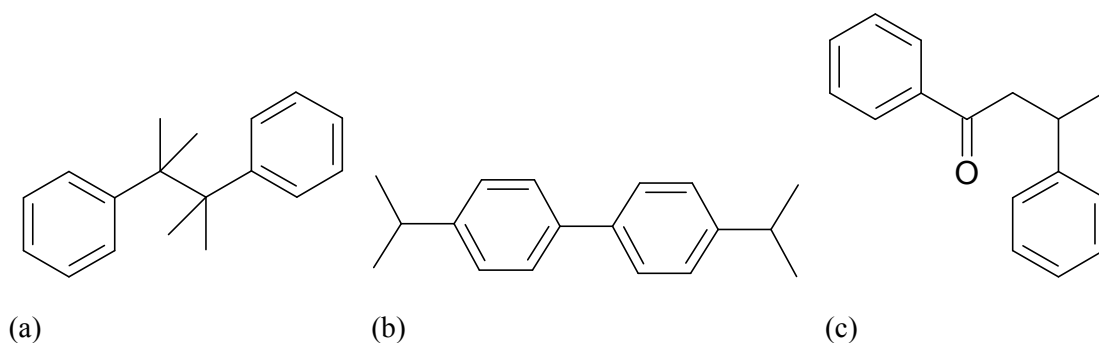
5 Příprava 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanolu

1-(4-isoPropylcyklohexyl)ethanol je znám po komerčním názvem Mugetanol, vyskytuje se ve formě 4 diastereoizomerů z nichž (-)-1-S-*cis*-iomer má nejintenzivnější vůni po konvalinkách, ačkoliv ostatní izomery také nacházejí podobné uplatnění. Stejně jako může být 4-isopropylcyklohexylmethanol připraven hydrogenací kuminaldehydu, je možné 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanol připravit hydrogenací kuminonu (4-isopropylacetofenonu, obrázek 26). Tato hydrogenace v literatuře ovšem není popsána, je popsán pouze chemoenzymatický proces přeměny [123]. Samotný kuminon, který má také uplatnění v parfumářském průmyslu [124], se připravuje acylací kumenu acetylchloridem nebo acetanhydridem [125-130] s použitím různých Lewisových kyselin.



Obrázek 26: Dvoustupňová příprava 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanolu (Mugetanolu)

Pro návrh postupu vhodného pro návrh průmyslové výroby Mugetanolu bylo provedeno [příloha XVIII] srovnání klasických Lewisových kyselin chloridu hlinitého a železitého a zeolitů při acylaci acetylchloridem a acetanhydridem. Bylo zjištěno, že nejvyšších výtěžků (98 %) je možné dosáhnout při použití AlCl₃ s acetylchloridem při 0 °C (molární poměr kumen:acetylchlorid 6:1 katalyzátor:acetylchlorid 1:1) nebo při použití FeCl₃ za stejných podmínek, ale při laboratorní teplotě. Nižších, ale uspokojivých, výtěžků (86 %) je možné dosáhnout [příloha XVIII] při použití FeCl₃ a acetanhydridu. Acetanhydrid je z hlediska snadnosti manipulace a nižší toxicity často volen pro acylace i přes nižší výtěžky ve srovnání s acetylchloridem. Výtěžek reakce byl ovlivněn tvorbou vedlejších produktů, jmenovitě: (a) 2,3-dimethyl-2,3-difenylbutanu, (b) 4,4'-diisopropylbifenyly (c) 1,3-difenylbutan-1-onu (obrázek 27).



Obrázek 27: Vedlejší produkty acylace katalyzované klasickými Lewisovými kyselinami; (a) 2,3-dimethyl-2,3-difenylbutan, (b) 4,4'-diisopropylbifenyl (c) 1,3-difenylbutan-1-on [příloha XVIII]

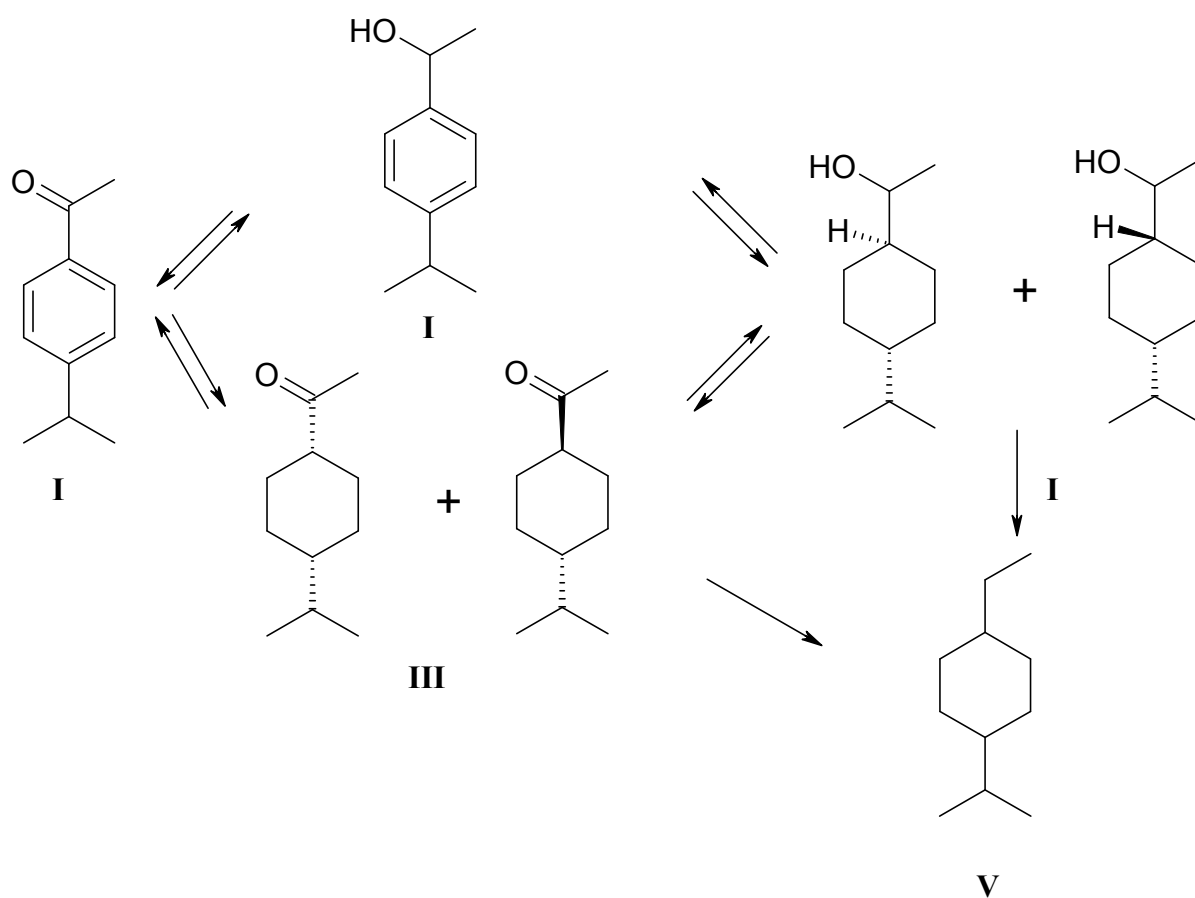
Při použití zeolitů jako katalyzátorů nebylo možné použít [příloha XVIII] acetylchlorid jako acylační činidlo. Reakce tedy byla prováděna pouze s acetanhydridem. Obzvláště zeolity beta s nízkým poměrem Si/Al se ukázaly jako poměrně vhodné pro studovanou acylaci (tabulka 25). Ostatní použité zeolity katalyzovaly reakci pouze s nízkými výtěžky. Velkou nevýhodou zeolitů byla v tomto případě velmi rychlá deaktivace a problematická reaktivace. Konverze anhydridu uvedené v tabulce ukazují maximální konverze dosažené během reakce. Při prodloužení reakční doby došlo pouze k poklesu selektivity na žádaný kuminon. Nižší selektivitu reakce mohou ovlivňovat převážně vlastnosti zeolitů, včetně tvarové selektivity. Další nevýhodou je nutnost práce při vyšších teplotách (acylace se často provádí v plynné fázi) a aktivace katalyzátoru.

Tabulka 25: Výtěžky kuminonu v závislosti na poměru Si/Al zeolitu beta (molární poměr kumen:acetanhydrid = 6, hmotnostní poměr anhydrid:katalyzátor = 1, teplota 150 °C, preaktivace katalyzátoru 150 °C/ 2h [příloha XVIII])

Si/Al	Selektivita ke kuminonu (%)	Konverze (%)	Výtěžek (%)
12	88,8	99,0	87,9
13	86,8	88,4	76,7
19	72,9	63,2	46,1
20	36,2	60,2	21,8
25	39,8	44,9	17,9
68	20,6	40,6	8,4
75	17,3	39,9	6,1
150	24,6	30,9	7,6

Zajímavé bylo, že při použití zeolitu beta jako katalyzátoru, byly v reakční směsi pozorovány [příloha XVIII] jiné vedlejší produkty než při použití klasických Lewisových katalyzátorů (2-isopropylacetofenon, 3-methyl-4-fenylbut-3-en-2-on a 2-fenylpent-2-en-4-on).

Byl proveden experiment ve větším měřítku s použitím FeCl₃ jako katalyzátoru. Reakční podmínky byly: laboratorní teplota, molární poměr kumen:acetanhydrid 6:1, molární poměr acetanhydrid:katalyzátor 1:1 (výtěžek 83 %). Po destilaci za sníženého tlaku byl získán kuminon o čistotě 99,5 %, který byl použit pro hydrogenaci. Návrh průběhu hydrogenace [příloha XVIII] je uveden na obrázku 28.



Obrázek 28: Hydrogenace kuminonu; I – 4-isopropylacetofenon (kuminon), II - 1-(4-isopropylfenyl)ethanol, III - (4-isopropylcyklohexyl)methyl keton (*cis* a *trans* isomer), IV - 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanol (Mugetanol, *cis* and *trans* isomer), V- 1-ethyl-4-isopropylcyklohexan [příloha XVIII]

Na rozdíl od hydrogenace kuminaldehydu je možné v reakční směsi zachytit [příloha XVIII] i produkty hydrogenace benzenového jádra se zachovanou karbonylovou skupinou - (4-isopropylcyklohexyl)methyl keton. Ketoskupina je oproti aldehydické více stericky bráněná, aldehydy jsou oproti ketonům při hydrogenaci reaktivnější, což jsou důvody tohoto jevu. Jediným detekovaným vedlejším produktem byl 1-ethyl-4-isopropylcyklohexan, hydrogenolytický produkt 1-(4-isopropylfenyl)ethanol nebyl ve směsi zachycen. Byly testovány stejné katalyzátory jako při hydrogenaci kuminaldehydu a nejvyšší selektivity k 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanolu (91 %) bylo dosaženo při použití katalyzátoru JM 619 za podmínek: 5 hm.% katalyzátoru, 130 °C 5 MPa. Celkový výtěžek 1-(4-isopropylcyklohexyl)ethanolu byl 75 %, počítáno na kumen, s čistotou 99,5 % a poměrem izomerů *cis:trans* 72:28. Navržený postup [příloha XVIII] je možné použít pro přípravu žádané vonné látky.

6 Závěr

Byla prováděna optimalizace přípravy látek, majících potenciální využití jako náhrady dosud používaného Lilialu v konvalinkových vůních. Pro přípravu byly vybrány látky strukturně podobné Lilialu – Cyklamal, Silvial a další látky – Florosa, Mayol a Mugetanol. Vždy byla prováděna optimalizace reakčních podmínek s ohledem na dosažení co nejvyššího výtěžku požadované látky.

Cyklamal a Silvial je možné připravit kyselé nebo bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací následovanou hydrogenací $C=C$ dvojné vazby. Aldolová kondenzace byla prováděna jak v homogenním tak heterogenním uspořádání. Z heterogenních katalyzátorů byly testovány možnosti použití modifikovaných molekulových sítí, hydrotalcitů a bazicky modifikované aluminy jako náhrady klasických hydroxidů. Nejvyšších výtěžků však bylo dosaženo při použití hydroxidu sodného nebo methanolátu sodného jako katalyzátorů. Z heterogenních katalyzátorů je možné doporučit hydrotalcity a kyselé modifikované silikáty. Při jejich použití byl sice výtěžek žádané látky menší, ale je možné je snadno odstranit z reakční směsi a potenciálně opakovaně použít. Také byly sledovány strukturní vlivy substrátů na průběh reakce a detailně charakterizovány vznikající vedlejší produkty. Následná hydrogenace byla optimalizována s ohledem na typ katalyzátoru. Vhodné se ukázaly nosičové niklové katalyzátory. Při jejich použití je možné dosáhnout selektivity až 70 % při totální konverzi. Tento postup je vhodný pro přípravu žádaných vonných látek Silvialu a Cyklamalu.

Florosu je možné připravit kyselé katalyzovanou Prinsovou cyklizací isoprenolu a isovaleraldehydu. Při reakci byly testovány různé typy katalyzátorů zahrnující Brønstedovy kyseliny se sulfoskupinou, heteropolykyseliny (homogenní i heterogenizované), molybdenem modifikované alumosilikáty a železem modifikovanou siliku. Byl navržen mechanismus objasňující vliv vody na průběh reakce a detailně studován vznik vedlejších produktů, které mohou kazit senzorické vlastnosti. Pozitivní vliv vody se uplatňoval při použití všech katalyzátorů, nejméně je patrný při použití Lewisových kyselin, jako byla v těchto případech $FeCl_3$ modifikovaná silika. Nejvyšších selektivit (až 96 %) bylo dosaženo při použití imobilizovaných heteropolykyselin, které je možné opakovaně použít. Pro aplikaci v průmyslu je možné použít kyselinu *p*-toluensulfonovou nebo kyselinu sírovou jako katalyzátory. Navržené podmínky je možné aplikovat i při Prinsových cyklizacích dalších substrátů.

Mayol je možné připravit buď hydrogenací kuminaldehydu nebo vícekrokovou syntézou vycházející z β -pinenoxidu. Pro hydrogenaci kuminaldehydu je vhodné použít nosičové

rutheniové katalyzátory. Při jejich použití a po optimalizaci reakčních podmínek je možné dosáhnout výtěžku až 93 %. Komplikovanější je postup vycházející z β -pinenoxidu. Při vícekové syntéze s meziprodukty perillovým acetátem a perillovým alkoholem (3 kroková syntéza) byly optimalizovány podmínky všech reakčních kroků, byly vytipovány vhodné katalyzátory a reakční podmínky a tento postup může být aplikován s výtěžkem 47 % počítáno na výchozí látku. Postup vycházející ze stejné látky, ale využívající možnosti štěpení β -pinenoxidu přímo na perillový alkohol (pro Mayol 2-kroková syntéza) byl komplikovanější. Problémem je nízká selektivita reakce a špatná separace produktů z reakční směsi. Byl však zjištěn a popsán synergický efekt působení katalyzátorů na bázi dusičnanů a jílových materiálů. Významnější je fakt, že byl studován vliv typu rozpouštědla při použití heterogenních Lewisových a Brønstedových kyselin a bylo zjištěno, že při použití polárních silně bazických rozpouštědel je možné významně zvýšit selektivitu reakce (až na 70 %). Získaný perillový alkohol je možné selektivně hydrogenovat na Mayol při použití Ru nosičových katalyzátorů.

Mugetanol je možné připravit hydrogenací kuminonu. Při použití Ru nosičových katalyzátorů je selektivita hydrogenace obdobná jako při hydrogenaci kuminaldehydu na Mayol. Byla studována i acylace kumenu na kuminon, kdy byl pozorován výrazný vliv poměru Si/Al zeolitu beta. Pro průmyslové použití se však jako nejvhodnější pro tento krok jeví klasické Lewisovy kyseliny (chlorid železitý a hlinitý). Při dvoukrokové přípravě byl výtěžek žádané látky 75 % počítáno na kumen.

Při použití heterogenních (heterogenizovaných) katalyzátorů byly připravené materiály charakterizovány dostupnými metodami. Všechny popsané postupy mohou sloužit jako návrh pro průmyslové využití přípravy vybraných látek imitujících konvalinkové aroma. Výsledky práce navíc přispěly k objasnění mechanismu studovaných reakcí a ukázaly na nové možnosti využití některých typů katalyzátorů v acidobazických reakcích.

7 Literatura

1. Larsen, W.G.: *Contact dermatitis* 9(2): 158-1599, 1983.
2. Bauer, A., Bunn, R., Dischmann, M., Faber, W., Huchel, U., Materne, M., Pierik, T.T., Preis-Amberger, D., Rittler, F., Sauf, S., Smyrek, H.: DE102009001570 A1, 2011.
3. Zenhausner, J.-M.: WO2013045301 A1, 2013.
4. Huchel, U., Bunn, R., Materne, M., Faber, W., Smyrek, H., Pierik, T.T., Rittler, F., Bauer, A., Preis-Amberger, D.: WO2010/105873A2, 2010.
5. Skýpala1 Svoboda, J.: *Organická syntéza I*, 1st ed. VŠCHT Praha: Praha, 2000.
6. Kohlpaitner C. et al. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, Aldehydes and Aliphatic*. Wiley, New York, 2013.
7. Knorr, A., Weissenborn, A.: US1844013, 1932.
8. Carpenter, M.S., Easter, J.W.M.: US2875131 A, 1959.
9. Therre, J., Kramer, A., Weiper-Idelmann, A., Shculik, A., Benfer, R., Schossig, J., Haake, M., Goebel, H.-G.: US6723883 B1, 2004.
10. http://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB1475382_EN.html (staženo 12.1.2017)
11. Lutić, D., Hulea, V., Dumitriu, E.: *Progress in Catalysis* 11(1-2): 29-37, 2002.
12. Rode, E.J., Gee, P.E., Marquez, L.N., Uemura, T., Bazargani, M.: *Catal. Lett.* 9(1-2), 103-113, 1991.
13. Climent, M.: *J. Catal.* 197: 385-393, 2001.
14. Climent, M.: *J. Catal.* 175: 70-79, 1998.
15. Sharma, S. K., Parikh, P. A., Jasra, R. V.: *Appl. Catal. A* 386: 34-42, 2010.
16. Yadav, G. D., Aduri, P.: *J. Mol. Catal. A* 355: 142-154, 2012.
17. Sharma, S.K., Patel, H.A., Jasra, R.V.: *J. Mol. Catal. A* 280: 61-67, 2008.
18. Patel, H.A., Sharma, S.K., Jasra, R.V.: *J. Mol. Catal. A* 286: 31-40, 2008.
19. Van Rhijn, W.M., De Vos, D.E., Sels, B.F., Bossaert, W.D., Jacobs, A.: *ChemComm* 317-318, 1998.
20. Zhang, Z., Pittman, C. U., Sui, S., Sun, J., Wang, Q.: *Energies* 6: 1568-1589, 2013.
21. Mahdavinia, G. H., Amani, A. M., Sepehrian, H. C.: *J. Chem.* 30: 703-708, 2012.
22. Maleki, A., Javanshir, S., Sharifi, S.: *Current Chemistry Letters* 3: 125-132, 2014.
23. Yu, X., Zou, Y., Wu, S., Liu, H., Guan, J., Kan, Q.: *Mater. Res. Bull.* 46(6): 951-957, 2011.
24. Guida, A., Lhouty, M. H., Tichit, D., Figueras, F., Geneste, P.: *Appl. Catal. A* 164: 251-264, 1997.
25. Rao, K. K., Gravelle, M., Valente, J. S., Figueras, F.: *J. Catal.* 173(1): 115 - 121, 1998.
26. López, J., Valente, J. S., Clacens, J.-M., Figueras, F.: *J. Catal.* 208(1): 30 - 37, 2002.
27. Campanati, M., Franceschini, S., Piccolo, O., Vaccari, A., Ziemaniš, A.: *Catal. Commun.* 5(3): 145 - 150, 2004.
28. Vyskocilová, E., Lustická, I., Paterová, I., Machová, L., Cervený, L.: *Solid State Sci.* 38: 85 - 89, 2014.
29. Kunde, L. B., Gade, S. M., Kalyani, V. S., Gupte, S. P.: *Catal. Commun.* 10(14): 1881 - 1888, 2009.

30. Bal, R., Chaudhari, K., Sivasanker, S.: *Catal. Lett.* 70: 75-78, 2000.
31. Esmaili, J., Ehsani, M.R.: *J. Encapsulation Adsorpt. Sci.* 3: 57-63, 2013.
32. Carpenter, M.S., Easter, J.W.M.: US2875131 A, 1959.
33. Jia, W.: CN1315316 A, 2001.
34. Shiaou, S.Y., Ko, A.: *J. Chin. Chem. Soc.* 53: 1539-1545, 2006.
35. Pak, A.M., *Zh. Prikl. Khim.* 59(5): 1135, 1986.
36. Sokolskii, D.V., Pak, A.M., Konuspaev, S.R., Ginzburg, M.A., Turganbaeva, S.M., Pogorelskii, A.P.: *Izv. Akad. Nauk Kaz. SSR, Ser. Khim.* 4: 26-29, 1980.
37. Cherkaouia, H., Soufiaouib, M., Grée, R.: *Tetrahedron* 57(2): 2379-2383, 2001.
38. Szydlowska, I., Beldowicz, M., Malasiewicz, A., Jaroszewska, M., Brud, W.S.: *Parf. u. Kosmetik* 68(3): 137, 1987.
39. Sokolskaya, A. M., Ryabinina, S. A.: *Vestnik Akademii Nauk Kazakhskoi SSR* 21(8): 45 - 51, 1965.
40. Kuhn, W., Funk, H. U., Senft, G.: WO 2002020450, 2002.
41. William, P. H., Ballard, S. A.: US 2 422 648, 1947.
42. Olier, C., Kaafarani, M., Gastaldi, S., Bertrand, M.P.: *Tetrahedron* 66: 413-445, 2010.
43. Breugst, M., Grée, R., Houk, K.N.: *J. Org. Chem.* 78: 9892 - 9897, 2013.
44. Chio, F. K., Warne, J., Gough, D., Penny, M., Green, S., Coles, S. J., Hursthouse, M. B., Jones, P.: *Tetrahedron* 67: 5107 - 5124, 2011.
45. Borkar, P., Weghe, P., Reddy, B.V.S., Yadav, J.S., Grée, R.: *ChemComm* 48: 9316 - 9318, 2012.
46. Zheng, K., Liu, X., Qin, S., Xie, M., Lin, L., Hu, Ch., Feng, X.: *J. Am. Chem. Soc.* 134: 17564 - 17573, 2012.
47. Reddy, K.R.K., Rosa, I.M.L., Doriguetto, A.C., Bastos, E.L., Silva Jr., L.F.: *Molecules* 18: 1110 - 1112, 2013.
48. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Reddy, M. S., Niranjan, N.: *J. Mol. Catal. A* 210 (1-2): 99 - 103, 2004.
49. Umeda, A., Ataka, Y., Tanaka, S., Naito, K., Mine, K.: EP 149 3737, 2005.
50. More, G. P., Rane, M., Bhat, S. V.: *Green Chem. Lett. Rev.* 5: 13 - 17, 2012.
51. Gralla, G., Beck, K., Klos, M., Griesbach, U.: US 20110306779, 2011.
52. Li, G., Gu, Y., Ding, Y., Yong, Z., W. Hanpeng, Jianming, G. , Qiang, Y., Liang, S. J.: *J. Mol. Catal. A* 218(2): 147- 152, 2004.
53. Yadav, J.S., Reddy, B.V. S., Narayana Kumar, G.G.K.S., Aravind, S.: *Synthesis* 3: 395-400, 2008.
54. Yadav, J.S., Reddy, B.V. S., Chaya, D.N., Narayana Kumar, G.G.K.S., Naresh, P., Jagadeesh, B.: *Tetrahedron Lett.* 50: 1799-1802, 2009.
55. Tadpetch, K., Rychnovsky, S.: *Org. Lett.* 10: 4839 -4842, 2008.
56. Telalović, S., Ramanathan, A., Fei Ng, J., Maheswari, R., Kwakernaak, C., Soulimani, F., Brouwer, H.C., Chuah, G.K., Weckhuzsen, B.M., Hanefeld, U.: *Chem. Eur. J.* 17: 2077 - 2088, 2011.
57. Ten Dam, J., Badloe, D., Ramanathan, A., Djanashvili, K., Kapteijn, F., Hanefeld, U.: *Appl. Catal., A* 468: 150-159, 2013.
58. Stekrova, M., Mäki-Arvela, P., Kumar, N., Behraves, E., Aho, A., Balme, Q., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F., Murzin, D. Y.: *J. Mol. Cat. A* 410: 560-270, 2015.

59. Amrute, A. P., Sahoo, S., Bordoloi, A., Hwang, Y. K., Hwang, J.-S., Halligudi, S. B.: *Catal. Commun.* 10: 1404-1409, 2009.
60. Hudson, B. J. F., Schmerlaib, G.: *Tetrahedron* 1: 284 - 288, 1957.
61. Evans, D. J.: pKa Table, http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (staženo 9. 8. 2014).
62. Guthrie, J. P.: *Can. J. Chem.* 56: 2342 - 2354, 1978.
63. Wishart, D.S., Jewison, T., Guo, A.C., Wilson, M., Knox, C.: HMDB 3.0 — The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Res.* 2013. Jan 1;41(D1):D801-7. <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB59915> (staženo 9.9.2014)
64. Sankey, G. H.: US 5 449 772, 1995.
65. Kozhevnikov, I.V.: *Chem. Rev.* 98: 171-198, 1998.
66. Kozhevnikov, I.V., Sinnema, A., Jansen, R.J.J., Pamin, K., van Bekkum, H.: *Catal. Lett.* 30: 241-252, 1995.
67. Undayakumar, S., Ajaikumar, S., Panduragan, A.: *Appl. Catal. A* 302: 86-95, 2006.
68. Lizama, L., Klimova T.: *Appl. Catal. B* 82: 139 – 150, 2008.
69. Stekrova, M., Maki-Arvela, P., Kumar, N., Behraves, E., Aho, A., Balme, Q., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F., Murzin, D. Y.: *J. Mol. Catal. A* 410: 260-270, 2015.
70. Stekrova, M., Kumar, N., Aho, A., Sinev, I., Grünert, W., Dahl, J., Roine, J., Sergey S., Arzumanov, P., Maki-Arvela, P., Dmitry Y. M.: *Appl. Catal. A* 470: 162-176, 2014.
71. Kalhor, S., Safaei-Ghomi, J.: *Chin. Chem. Lett.* 26: 735-738, 2015.
72. Echchahed, B., Moen, A., Nicholcon, D., Bonneviot L.: *Chem. Mater.* 9: 1716-1719, 1997.
73. Marakatti, V. S., Mumbaraddi, D., Shanbhag, G. V., Halgeri, A. B., Maradur, S. P.: *RSC Adv.* 5: 93452-93462, 2015.
74. McMillan, M., Brinen, J. S., Haller, G. L.: *J. Catal.* 97(1): 243 – 247, 1986.
75. Surburg, H., Panten J., Individual Fragrance and Flavor Materials, in Common Fragrance and Flavor Materials. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 7–175, 2006.
76. Thomas, A.F., Ohloff, G.: CH581592A5, 1976.
77. Stecker, F., Griesbach, U., Bock, M., Koenigsmann, L.: US20110207968A1, 2011.
78. Arctander, S.: Perfume and Flavor Chemicals II, part 1, Montclair, New Jersey, 1969.
79. Chastain, D.E., Mody, N., Majetich, G.: US 5994598, 1999.
80. Tatarova. L.E., Korchagina. D.V., Volcho. K.P., Salakhutdinov. N.F., Barkhash. V.A.: *Russ. J. Org. Chem.* 39: 1147 -1153, 2003.
81. Goncalves, J.A., Gusevskaya, E.V.: *Appl. Catal. A* 258: 93 - 98, 2004.
82. Silva, A.D., D'Elia, E., Bizzo, H.R., Cardozo-Filho, L., Antunes, O.A.C.: *Ciencia & Engenharia* 16: 41 - 45, 2007.
83. Miyawaki, H., Yukawa, C.: *Chem. Soc. Japan* 23: 80, 1979.
84. Rieks, A., Kahler, M., Kirchner, U., Wiggenghorn, K., Kinzer, M., Risch, S.: JP 56049339, 1981.
85. Ansari, H. R., Fido, P. E.: GB 1508602, 1974.
86. Majetich, G., Hicks, R., Okha, F.: *New. J. Chem.* 23: 129 -131, 1999.
87. Miyawaki, H.: JP 54059253, 1979.
88. Fetizon, M., Ecoto. J.E., Lazare, S.: EP 0021952, 1981.

89. Tatarova, L.E., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Barkhash, V.A.: *Russ. J Org. Chem.* 39:1076–1082, 2003.
90. Carr, G., Dosanjh, G., Millar, A.P., Whittaker, D.: (1994) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*: 1419–1422, 1994.
91. Thomas, A.F., Ohloff, G.: CH 581592, 1976.
92. Nomura, M., Fujihara, Y.: *Nippon Kagaku Kaishi* 5: 990–992, 1985.
93. Nomura, M., Fujihara, Y.: *Nippon Kagaku Kaishi* 5: 883–887, 1987.
94. Chastain, D.E., Mody, N., Majetich, G.: US 5994598, 1999.
95. Cottrell, T.L., Gill, J.E.: *J. Chem. Soc.* 1798–1800, 1951.
96. Corma, A., Renz, A., Susarte, M.: *Top. Catal.* 52: 1182–1189, 2009.
97. De la Torre, O., Renz, M., Corma, A.: *Appl Catal A* 380: 165–171, 2010.
98. Maki-Arvela, P., Kumar, N., Diaz, S.F., Aho, A., Tenho, M., Salonen, J., Leino, A.R., Kordas, K., Laukkanen, P., Dahl, J., Sinev, I., Salmi, T., Murzin, D.Y.: *J Mol Catal A* 366: 228–237, 2013.
99. Alaerts, L., Seguin, E., Poelman, H., Thibault-Starzyk, F., Jacobs, P. A., De Vos, D. E.: *Chem. Eur. J.* 12: 7353 - 7363, 2006.
100. Neri, G., Rizzo, G., Crisafulli, C., De Luca, L., Donato, A., Musolino, M. G., Pietropaolo, R.: *Appl. Catal. A* 295: 116 - 125, 2005.
101. Stekrova, M., Zdenkova, R., Vesely, M., Vyskocilova, E., Cervený, L.: *Materials* 7(4): 2650–2668, 2014.
102. Stekrova, M., Matouskova, M., Vyskocilova, E., Cervený, L.: *Res. Chem. Intermed.* 41(11): 9003–9013, 2015.
103. Li, Q., Wang, X., Yin, D., Xiao, Y., Duan, C.: *Xiangliao Xiangjing Huazhuangpin* 2: 10–12, 2002.
104. Jansa, P.: *Diplomová práce*, VŠCHT Praha, 2009.
105. Huxing, Ch., Yingchun, W.: *Ceram. Int.* 28: 541–547, 2002.
106. Zimmermann, Y., Spange, S.: *J. Phys. Chem.* 106: 12524–12530, 2002.
107. Haw, J.B., Nikolas, J.B., Xu, T., Beck, L.W., Ferguson, D.B.: *Acc. Chem. Res.* 29: 259–267, 1996.
108. Haw, J.F., Xu, T., Nicholas, J.B., Gohuen, P.W.: (1997) *Nature* 389: 832–835, 1997.
109. Luo, W., Deka, U., Beale, A.M., van Eck, E.R.H., Bruijninx, P.C.A., Weckhuysen, B.M. *J. Catal.* 301: 175–186, 2013.
110. Schnapperelle, I., Bach, T.: *ChemCatChem* 5(11): 3232–3236, 2013.
111. Hronec, M., Fulajtarova, K., Liptaj, T.: *Appl. Catal. A* 437–438: 104–111, 2012.
112. Fajt, V., Kurc, L., Cervený, L.: *Int. J. Chem. Kinet.* 40(5): 240–252, 2008.
113. Cox, B.G.: *Acids and Bases: Solvent Effects on Acid-Base Strength*. OUP, Oxford, 2013.
114. Gutmann, V.: *Coord. Chem. Rev.* 18 (2): 225–255, 1976.
115. Michigan State University, Dept. of Chemistry: Virtual Textbook of Organic Chemistry. <http://www.cem.msu.edu/~reusch/OrgPage/solvent.htm> (staženo 25.4. 2015).
116. Selli, E., Forni, L.: *Microporous Mesoporous Mater.* 31: 129–140, 1999.
117. Garnovskii, A.D., Kharisov, B.I.: *Direct Synthesis of Coordination and Organometallic Compounds*. Elsevier, Netherlands, 1999.

118. Cotton, S.A.: *Coordination Chem. Rev.* 8: 185-223, 1972.
119. Thomas, A.F., Ohloff, G.: DE 2427609A1, 1975.
120. Thomas, A.F., Ohloff, G.: US 3993604, 1976.
121. Degner, D., Gramlich, W., Lengsfeld, W., Schuster, L.: DE 3718564A1, 1988.
122. Stecker, F., Griesbach, U., Bock, M., Koenigsmann, L., WO 2011098432A2, 2011.
123. Vieira, G.A.B., Lemos, T.L.G., Mattos, M., Oliviera, M.C.F., Melo, V.M.M., Gonzalo, G.: *Tetrahedron: Asymmetry* 20(2): 214-219, 2009.
124. Burdock, G.A.: *Encyklopedia of food ad color additives*. Vol I, CRC Press, p. 1-1058, 1997.
125. Pandey, A.K., Singh, A.P.: *Catal. Lett.* 44: 129-133, 1997.
126. Sharghi, H., Jokar, M., Doroodmand, M.M., Khalifeh, R.: *Adv. Synth. Catal.* 352(17): 3031-3044, 2010.
127. Liu, S., Yang, X., Chen, X., Wang, J., Zhu, H.: *Jingxi Shiyong Huagong* 28(6): 24-29, 2011.
128. Shi, J., Li, X., Zhou, L.: *Shiyong Huagong* 39(12): 1354-1360, 2010.
129. Yi, W., Cai, C.: *Yingyong Huaxue* 22(11): 1187-1191, 2005.
130. Pandey, A.K., Singh, A.P.: IN185806A1, 2001.

8 Seznam příloh

Příloha I

Vrbková, E., Skýpala, T., Vyskočilová, E., Červený L.: Cyclamen aldehyde synthesis: aldol condensation followed by hydrogenation over ruthenium catalyst. *Res. Chem. Intermed.* 41 (12): 9195-9205, 2015.

Příloha II

Vrbková, E., Vyskočilová, E., Rott, M.; Zapletal, M.; Červený, L.: A synthetic route to 4-alkyl- α -methylhydrocinnamylaldehydes. *Res. Chem. Intermed.* 43: 2603-2613, 2017.

Příloha III

Lusticka, I., Vyskocilova-Leitmannova, E., Cervený, L.: Functionalization of mesoporous silicate materials, *Chem. Listy* 107(2): 114-120, 2013.

Příloha IV

Lusticka, I., Vrbkova, E., Vyskocilova, E., Paterova, I., Cervený, L.: Acid functionalized MCM-41 as a catalyst for the synthesis of benzal-1,1-diacetate, *React. Kinet., Mech. Catal.* 108(1): 205-212, 2013.

Příloha V

Vrbkova, E., Vyskocilova, E., Cervený, L.: Functionalized MCM-41 as a catalyst for the aldol condensation of 4-isopropylbenzaldehyde and propanal. *React. Kinet., Mech. Catal.* 114 (2): 675-684, 2015.

Příloha VI

Paterova, I., Vyskocilova, E., Cervený, L.: Two-Step Preparation of Benzylacetone. *Top. Catal.* 55(11-13): 873-879, 2012.

Příloha VII

Vrbková, E., Vyskočilová, E., Krupka, J.; Červený, L.: Aldol condensation of benzaldehyde with heptanal using solid-supported caesium and potassium catalysts. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism.* 41 (3): 289-300, 2016.

Příloha VIII

Vyskocilova, E., Rezkova, L., Vrbkova, E., Paterova, I., Cervený, L.: Contribution elucidation of the mechanism of preparation of 2-isobutyl-4-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-ol. *Res. Chem. Intermed.* 42 (2): 725-733, 2016.

Příloha IX

Vyskocilova, E., Krátká, M., Veselý, M., Vrbkova, E., Cervený, L.: Prins cyclization for the preparation of 2-isobutyl-4-methyl-tetrahydro-2H-pyran-4-ol using supported heteropoly acids. *Res. Chem. Intermed.* 42(9): 6991-7003, 2016.

Příloha X

Sekerová, L., Vyskočilová, E., Fantova, J. S., Paterová, I., Krupka, J., Červený, L.: Preparation of 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol via Prins cyclization using Fe modified silica. *Res. Chem. Intermed.* Ahead of print. 2017.

Příloha XI

Vyskočilová, E.; Krátká, M.; Červený, L.: Prins cyclization of isovaleraldehyde and isoprenol, *3rd International Conference on Chemical Technology*, Mikulov. Czech Republic 2015.

Příloha XII

Sekerová, L., Vyskočilová, E., Červený, L.: Prins cyclization of isoprenol with various aldehydes using MoO₃/SiO₂ as a catalyst. *React. Kinet., Mech. Catal.* Ahead of print. 2017.

Příloha XIII

Vyskočilová, E.; Sekerová, L.; Paterová, I., Krupka, J., Veselý, M., Červený, L.: Characterization and use of MoO₃/ modified aluminosilicates in Prins cyclization of isoprenol and isovaleraldehyde. *J. Porous. Mater.* Ahead of print. 2017.

Příloha XIV

Stekrova, M., Paterova-Dudkova, I., Vyskocilova-Leitmannova, E., Cervený, L.: Preparation and utilization of perillyl acetate. *Res. Chem. Intermed.* 38(8): 2075-2084, 2012.

Příloha XV

Lusticka, I., Jansa, P., Abelova, L., Vyskocilova-Leitmannova, E., Cervený, L.: Immobilization of pyridinium nitrate and its application for the catalytic converting of β -pinene oxide, *React. Kinet., Mech. Catal.* 108(1): 69-79, 2013.

Příloha XVI

Vyskocilova, E., Maly, M., Aho, A., Krupka, J., Cervený, L.: The solvent effect in β -pinene oxide rearrangement. *React. Kinet., Mech. Catal.* 118 (1): 235-246, 2016.

Příloha XVII

Slavík, J.; Vyskočilová, E.; Paterová, I.; Červený, L.: Ru-supported catalysts testing in the preparation of p-isopropylcyclohexylmethanol. *Perfum. Flavor.* 40: 38-41, 2015.

Příloha XVIII

Vyskočilová, E.; Václavíková, L.; Mantuano, F. S.; Havlová, M.; Vrbková, E.; Červený, L.: 1-(4-Isopropylcyclohexyl)ethanol from cumene in two steps. *Perfum. Flavor.*41:22-30, 2016.