



**Királis P,NP-ligandumok előállítása és alkalmazása ketonok réz-katalizált
aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában**

TDK dolgozat

Szerző: Szabó Zita

3. évfolyam, Kémia BSc

Témavezetők: Dr. Farkas Gergely¹ és Dr. Császár Zsófia²

¹Egyetemi docens, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

²Tudományos segédmunkatárs, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

Lezárva: 2024. november 06.

Tartalomjegyzék

Tartalmi összefoglaló.....	3
Bevezetés és célkitűzés	4
1. Irodalmi áttekintés	6
1.1 Történeti háttér	6
1.2 Réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés	11
1.3 Réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés mechanizmusa.....	16
2. Eredmények és értékelésük	18
2.1 Királis P,NP ligandumok szintézise.....	18
2.2 Katalitikus kísérletek.....	20
2.2.1 Reakciókörülmények optimalizálása.....	21
2.2.2 A katalizátor szerkezeti sajátosságainak hatása	23
2.2.3 A ligandum szerkezetének hatása.....	24
2.2.4 A szubsztrátum/katalizátor mólarány és a szubsztrátum szerkezetének hatása ...	29
3. Kísérleti rész	31
3.1 Általános kísérleti megjegyzések	31
3.2 Szintetikus eljárások.....	31
3.3 Aszimmetrikus hidrogénezés	34
3.4 Analitikai módszerek.....	34
4. Összefoglalás.....	39
5. Köszönetnyilvánítás	40
6. Irodalomjegyzék.....	41

Tartalmi összefoglaló

Az aszimmetrikus hidrogénezési reakciók rendkívüli jelentőséggel bírnak a szintetikus szerves kémiában. A rendelkezésre álló preparatív módszerek közül kiemelendő az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus szintézis, amely során a királis információt a kis mennyiségben jelenlévő, királis ligandumot tartalmazó fémkomplex a szubsztrátum nagy mennyiségének képes átadni. A módszer sikerességét igazolja, hogy az utóbbi évtizedben számos királis átmenetifém-katalizátorral kiváló enantioszelektivitást értek el hidrogénezési reakciókban.

Az enantioszelektív hidrogénezési reakciókban általánosan alkalmazott ruténium-, ródium- és irídium-tartalmú katalizátorok helyett az elmúlt néhány év során előtérbe került a nem nemesfém katalizátorok alkalmazása. [1] Bár előbbieik segítségével hatékony és szelektív katalitikus rendszerek alakíthatók ki, azonban e fémek korlátozott hozzáférhetősége, költséges előállítása, illetve komplexeik toxicitása határt szab szintetikus alkalmazásuknak. Mindezek fényében érthető a nagy mennyiségben előforduló, olcsóbb és sok esetben kevésbé toxikus átmenetifémekkel (pl. mangán, vas, réz) alkotott katalizátorok jelentőségének növekedése. Meglepő módon a szakirodalomban ez idáig kevés példa található homogénfázisú réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezésre, jóllehet az előállított királis réz-komplexekkel nagy enantioszelektivitással sikerült megvalósítani ketonok aszimmetrikus hidrogénezését. [2]

Munkám során új, alkán-diil vázzal rendelkező királis foszfin-aminofoszfin (P,NP) ligandumokat állítottam elő és vizsgáltam ezek foszfor- és nitrogén-szubsztituenseinek hatását prokirális ketonok réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában. A katalitikus reakcióban egyfogú, akirális foszfin ligandum alkalmazása is szükséges, a megfelelő aktivitás és szelektivitás eléréséhez. A kísérletek során e vegyületek szterikus és elektronikus sajátosságainak hatását is tanulmányoztam. Céлом volt a reakciókörülmények optimalizálása a maximális optikai hozam elérése érdekében. Az előállított új királis katalizátorokkal kiváló enantioszelektivitást (90 % ee) sikerült elérni a vizsgált reakcióban.

[1] Wen, J.; Wang, F.; Zhang, X. Chem.Soc.Rev. 2021, 50, 3211.

[2] Gebbing, R. J. M. K.; Moret, M-E. (2019) Non-noble metal catalysis: molecular approaches and reactions, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany.

Kulcsszavak: foszfin-aminofoszfin ligandum, enantioszelektív C=O redukció, prokirális szubsztrátum, homogén katalízis, nem nemesfém katalizátor

Bevezetés és célkitűzés

Az enantiomerek olyan molekulák, melyek egymás tükörképi párjai, viszont nem hozhatóak egymással fedésbe. Skaláris fizikai tulajdonságaik (például olvadáspont, forráspont, törésmutató stb.) megegyeznek, vektoriális tulajdonságaik azonban eltérőek. Fajlagos forgatóképességük is abszolút értékben megegyezik, viszont a síkban poláros fény rezgési síkját ellentétes irányban forgatják el. Az egyes enantiomerek reaktivitása ugyanazon királis vegülettel szemben eltérő, így különböző módon viselkedhetnek a szervezetben előforduló királis enzimek által katalizált biokémiai folyamatokban is. Míg az egyik enantiomer gyógyhatású, a másik mérgező is lehet. Ebből adódóan a királis molekulák enantiomertiszta formában való alkalmazása a gyógyszer- és növényvédőszer-kémiában kulcsfontosságú. Lehetséges megoldás az enantiomereket 50-50%-ban tartalmazó, ún. racém elegy rezolválása, ám tekintettel az egyes enantiomerek egymással megegyező skaláris fizikai tulajdonságaira, elválasztásuk gyakran igen körülményes, idő- és energiaigényes. Mindezek alapján érthető, hogy a királis vegyületek optikailag tiszta formában történő szintézise ideális megoldást jelenthet a fenti nehézségekre. Az optikailag aktív vegyületek szintézisének leghatékonyabb módja az aszimmetrikus katalízis, melyben a kis mennyiségű katalizátor által hordozott királis információ adódik át a nagy mennyiségben jelenlévő szubsztrátumnak. Az aszimmetrikus katalitikus szintézis napjaink szintetikus szerves kémiai kutatásainak fókuszpontjában foglal helyet.

Az optikailag aktív szekunder alkoholok rendkívüli jelentőséggel bírnak a gyógyszer- és növényvédőszer kémiában, valamint az illatszeriparban.¹ E vegyületek előállításának leghatékonyabb módszere prokirális ketonok homogén katalitikus aszimmetrikus hidrogénezése.² A hidrogénezési reakciók katalizátoraként leggyakrabban valamilyen drága és toxikus átmenetifém (például ruténium, irídium, ródium) királis ligandummal módosított komplexét alkalmazzák. E nemesfém-komplexek helyettesítése egy kevésbé toxikus, olcsóbb és a földkéregben nagyobb mennyiségben előforduló nem-nemesfém (például réz, mangán, vas) koordinációs vegyületével egy olcsóbb és fenntarthatóbb alternatívát kínál az optikailag tiszta vegyületek szintézisére.³

Kutatómunkám célja prokirális ketonok réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakcióinak vizsgálata új foszfin-aminofoszfin (P,NP) típusú királis ligandumok felhasználásával. A királis ligandumokat a kutatócsoportunk által fejlesztett szintézis segítségével állítottuk elő, amely három lépésből áll, ezáltal lehetőség van különböző csoportok egyszerű módosítására, ebből következően változatos ligandumokat szintetizálhatunk. Az

előállított ligandumok szerkezetét NMR és tömegspektroszkópiával igazoltuk. Célunk a katalitikus reakciók enantioszelektivitásának növelése volt, amelyet gázkromatográfiával, valamint nagynyomású folyadékkromatográfiával határoztunk meg. Ezen kívül célul tűztük ki az alkalmazott katalizátor sztérikus és elektronikus tulajdonságai, valamint az elért aktivitás és szelektivitás közötti összefüggés megállapítását.

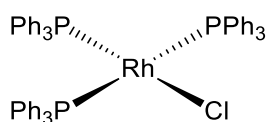
1. Irodalmi áttekintés

1.1 Történeti háttér

Az optikailag aktív vegyületek előállításának egyik módszere a természetben fellelhető királis vegyületek felhasználása kiindulási vegyületként. A természetes források azonban gyakran végesek, vagy nehezen fellelhetőek. További lehetséges módszer a racém elegyek rezolválása, mely sokszor azonban csak igen körülményes módon valósítható meg, ráadásul ez esetben a szintézisben elérhető legmagasabb elméleti hozam 50%. A tiszta enantiomerek előállításának leghatékonyabb módszere az aszimmetrikus szintézis, mely megvalósítható királis katalizátor jelenlétében. Ennek egyik lehetséges módja a redukcióval történő szintézis, például prokirális alkének C=C vagy karbonilvegyületek C=O kötésének aszimmetrikus hidrogénezésével. A hidrogénaddíció a legjelentősebb szerves kémiai szintetikus műveletek egyike.

Az aszimmetrikus hidrogénezési reakciókat két nagy csoportra oszthatjuk a hidrogénező ágens minősége alapján. Transzfer hidrogénezés esetén a hidrogénforrás általában valamilyen szerves vagy szervetlen kismolekula (pl. propán-2-ol, hangyasav, ammónia-borán). Ezen reakciók hátránya, hogy melléktermék képződésével járnak, amely a zöld kémia szempontjából kedvezőtlen. Ezzel szemben a molekuláris hidrogén (H₂) alkalmazása hidrogénforrásként (közvetlen vagy direkt hidrogénezés) nem jár melléktermék képződésével, a folyamat 100%-os atomhatékonyságú, emellett a hidrogénfelesleg egyszerűen elválasztható a reakcióelegytől.

A homogén katalitikus hidrogénezési reakciók területén az első nagy áttörést Wilkinson érte el, az általa kifejlesztett komplex (1. ábra) segítségével,⁴ mely lehetővé tette a homogén katalitikus hidrogénezési reakciók mechanizmusának feltérképezését is.⁵ A Wilkinson-komplex nagy aktivitást mutatott alkének szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson megvalósított hidrogénezési reakciójában.

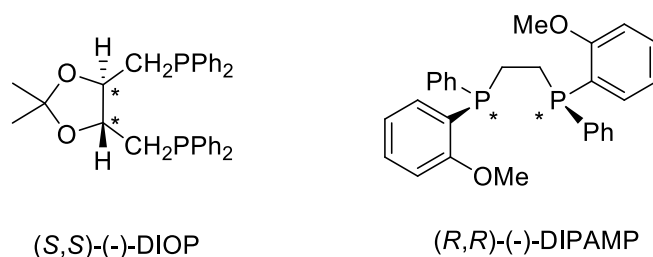


1. ábra A Wilkinson-komplex szerkezete

A Wilkinson-komplexből kiindulva számos királis foszfin ligandummal rendelkező katalizátort állítottak elő, és fejlesztettek tovább, melyeket aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban alkalmaztak. Horner⁶ és Knowles⁷ voltak az elsők, akik egy királis monofoszfinnal

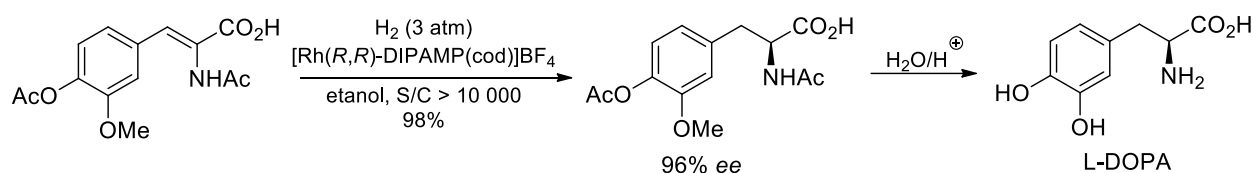
((*S*)-metil-fenil-*n*-propil-foszfín) módosított katalizátort sikeresen alkalmaztak prokirális telítetlen karbonsavak (15% *ee*) és a sztirol-származékok (8% *ee*) enantioszelektív hidrogénezési reakciójában. Ugyan először csak kis mértékű enantioszelektivitást sikerült elérniük, a két kutató elsőként valósított meg aszimmetrikus katalitikus hidrogénezési reakciót királis ligandummal módosított átmenetifém-komplexszel. Sikerük nagymértékben elősegítette az enantioszelektív katalizátor-rendszerek fejlesztését.

A királis katalizátorok evolúciójának következő állomása a kétfogú, kelátképző foszfín típusú ligandumok megjelenése volt, melyek esetében a kelátképződés folytán csökkent a katalizátor konformációs mozgékonyasága, így nőtt az elérhető optikai hozam. E területen ért el kiemelkedő eredményeket Kagan az (*S,S*)-(-)-DIOP ((*S,S*)-(-)-2,3-O-izopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4-*bis*z(difenilfoszfino)-bután) előállításával (2. ábra).⁸ A vegyület ródiummal alkotott komplexével 72%-os enantioszelektivitást sikerült elérni (*Z*)-N- α -acetamidofahéjsav hidrogénezési reakciójában, amely kiemelkedett az addig elért eredmények közül.



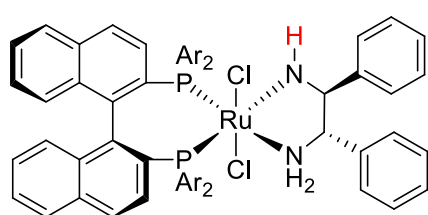
2. ábra Királis kétfogú foszfín ligandumok

Később Knowles, Kagan kétfogú ligandumát továbbfejlesztette: az új vegyület két sztereogén szénatom helyett két sztereogén foszforatomot tartalmazott. Az így nyert (*R,R*)-(-)-DIPAMP ((*R,R*)-(-)-1,2-*bis*z(*p*-anizil-fenil-foszfino)-etán) (2. ábra) ligandummal lehetőség adódott a Parkinson-kór tüneti kezelésére használt L-DOPA hatékony előállítására (3. ábra). Az L-DOPA Monsanto-eljárással való előállítása volt az első ipari méretekben végrehajtott homogén katalitikus aszimmetrikus reakció.^{9,10}

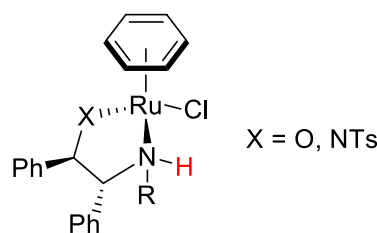


3. ábra L-DOPA előállítása aszimmetrikus katalízissel

Az eddigiekben bemutatott ródium-difoszfin típusú katalizátorokkal a C=C kötés hidrogénezése hatékonyan megvalósítható volt, ám a C=O kötés hidrogénezésének szelektivitása e vegyületek ródium-komplexeivel nem bizonyult kielégítőnek. A prokirális ketonok aszimmetrikus hidrogénezésére elsőként Noyori és kutatócsoportja dolgozott ki hatékony eljárást, új királis ruténium-alapú katalizátorok fejlesztésével.¹¹ Az egyszerű ketonok hidrogénezésére leggyakrabban alkalmazott királis ruténium-komplexek általános szerkezetét a 4. ábra mutatja be. A vegyületek közös sajátága, hogy az átmenetifém módosítására felhasznált királis ligandum legalább egy protikus N-H hidrogénnel rendelkezik. Ez a tulajdonság, mint később bebizonyosodott, alapvető feltétele a katalitikus aktivitásnak.



Noyori, 1995



Noyori-Ikariya, 1995

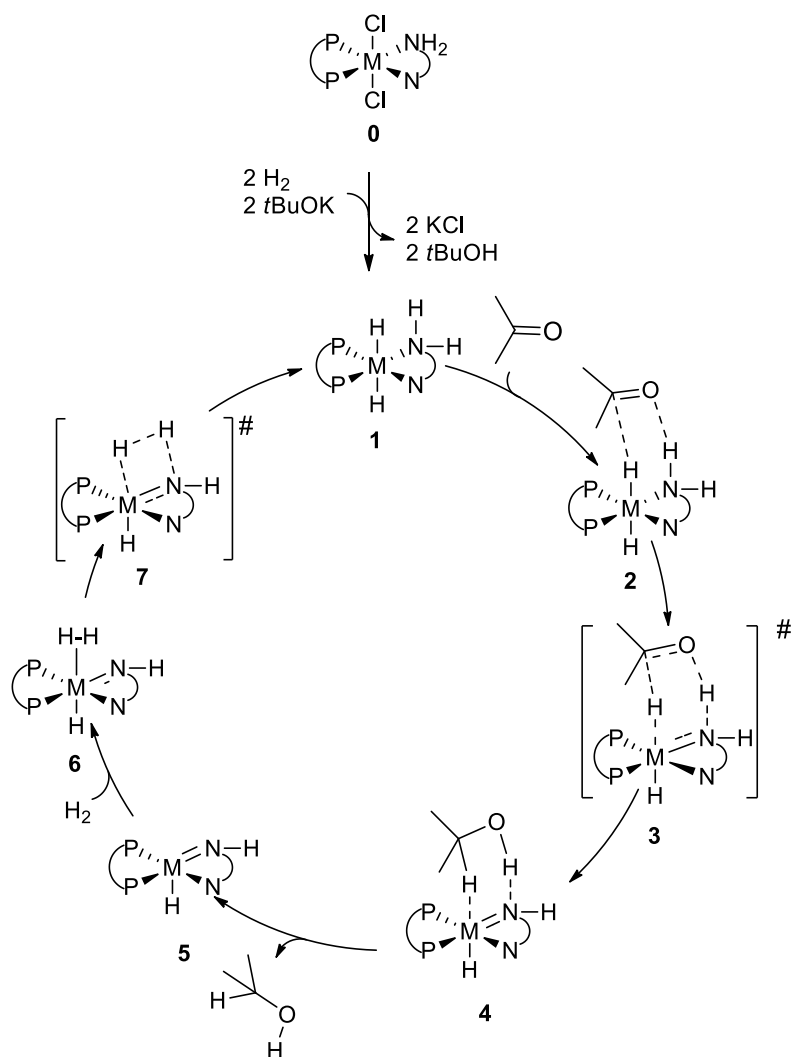
4. ábra Noyori és Ikariya által kifejlesztett ruténium-tartalmú hidrogénező katalizátorok

E katalizátorok lehetővé tették mind laboratóriumi,¹² mind ipari körülmények¹³ között prokirális ketonok aszimmetrikus hidrogénezési reakcióinak egyszerű és hatékony megvalósítását. Noyori és Ikariya katalizátorainak továbbfejlesztésével akár a természetes, enzimikus rendszerek hatékonyságát megközelítő eredményeket tudtak elérni. Az enantioszelektivitás sok esetben meghaladta a 99%-ot, a katalizátorok rendkívül nagy funkciós csoport-toleranciával rendelkeztek, ugyanakkor szerkezeti finomhangolásuk révén számos szubsztrátum-típus (pl. egyszerű ketonok, ketoészterek, konjugált ketonok, mono- és biciklusos karbonilvegyületek stb.) esetén alkalmazhatóak voltak.¹² Jóllehet e vegyületeket elsőként ketonok hidrogénezési reakciójában alkalmazták, de rendkívül hatékonyak bizonyultak iminek hidrogénezésében is.¹⁴ 2001-ben Noyori, Knowles és Sharpless megosztva kapták meg a kémiai Nobel-díjat az átmenetifém-organikus katalizátorokkal való aszimmetrikus hidrogénezéssel és oxidációs reakciókkal kapcsolatos munkájukért.¹⁵

A későbbiekben ketonok aszimmetrikus hidrogénezésére számos királis irídium-katalizátort is kifejlesztettek,¹⁶ melyekkel a ruténium-tartalmú rendszerekhez hasonlóan nagy aktivitást és enantioszelektivitást sikerült elérni. Tekintettel azonban a ruténium vagy még inkább az irídium rendkívül magas világpiaci árára,¹⁷ alacsony természetes gyakoriságára,¹⁸

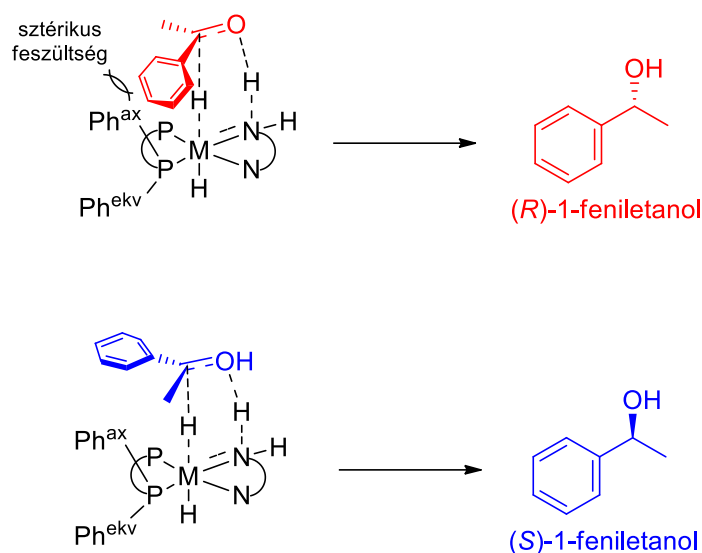
valamint e fémek és vegyületeik nagy toxicitására,¹⁹ az elmúlt néhány évben a C=O kettőskötés aszimmetrikus hidrogénezésére alkalmas katalizátorok olyan új generációi jelentek meg, melyek olcsóbb, nagyobb mennyiségben előforduló és kevésbé toxikus átmenetifémet tartalmaznak.³ Ezek közül kiemelendők a vas-, mangán- valamint réz-tartalmú homogén katalizátorok. Míg az előbbi két átmenetifém esetében igazán hatékony katalitikus rendszereket szinte kizárólag csak a három-, vagy többfogú és NH-tartalmú ligandumokkal sikerült elérni, addig a réz-katalizátorok esetében nagy aktivitást biztosítottak a korábban kifejlesztett „hagyományos” királis ditercier foszfin típusú ligandumok is. E különbség oka az, hogy a vas- és mangán-tartalmú katalizátorok működése – az Ir- és Ru-tartalmú rendszerekhez hasonlóan – elsősorban az ún. „fém-ligandum bifunkciós mechanizmussal” írható le, melynek nélkülözhetetlen eleme egy „protikus” és egy „hidrides” hidrogénatom egyidejű jelenléte a katalitikusan aktív komplexben.

A mechanizmust elsőként Noyori és kutatótársai javasolták a ruténium-tartalmú katalizátorok esetében (5. ábra Noyori és kutatótársai által javasolt „MLC-mechanizmus”).²⁰ A mechanizmus fém-ligandum kooperációként is ismeretes (MLC mechanizmus, *metal-ligand cooperation*). A katalizátor működéséről elmondható, hogy megfelelő bázis (*t*BuOK) jelenlétében a kiindulási halogénezett származék (**0**) egy hidrido komplexé alakul (**1**), amely aktív katalizátorként funkcionál. Elsőként az alkalmazott szubsztrátum az aktív komplexhez illeszkedik úgy, hogy a keton oxigénatomja az NH-csoporttal hidrogénhidat képez, míg a karbonilcsoport szénatomja a „hidrides” MH irányában orientált (**2**). Ezt követően egy hattagú gyűrűs átmeneti szerkezeten keresztül (**3**) megvalósul a hidrogén addíciója a telítetlen kötésre: a „hidrides” hidrogén a keton karbonil szénatomjához, míg az amin „protikus NH” hidrogénje az oxigénhez kapcsolódik (**4**). A termék képződését követően visszamarad egy koordinatív telítetlen komplex (**5**) amely hidrogént addicionálva (**6, 7**) visszaalakul az **1** aktív katalizátorrá.



5. ábra Noyori és kutatótársai által javasolt „MLC-mechanizmus”

Ahogy az „MLC-mechanizmus” is mutatja a hidrogén szubsztrátumra történő addíciója a komplex irányából valósul meg. Prokirális ketonok aszimmetrikus hidrogénezésekor éppen ezért rendkívüli jelentőségű, hogy a szubsztrátum melyik oldalával koordinálódik a fémkomplexhez (6. ábra). A két különböző oldalra történő addíció két különböző, ellentétes konfigurációjú szekunder alkoholt eredményez. Abban az esetben, ha a katalizátor királis ligandumokat tartalmaz, a prokirális keton egyik vagy másik oldalára történő hidrogénaddíció aktiválási szabadentalpiája és így a két enantiomer viszonyban lévő termék képződési sebessége eltér. Ez leggyakrabban egyszerű sztérikus megfontolások alapján könnyen belátható és a fő termék konfigurációja ezek alapján megjósolható. A 6. ábrán bemutatott példa esetében az (*R*)-enantiomerhez vezető út aktiválási szabadentalpiája nagyobb, az átmeneti szerkezet sztérikus destabilizációja révén.



6. ábra Acetofenon aszimmetrikus hidrogénezése

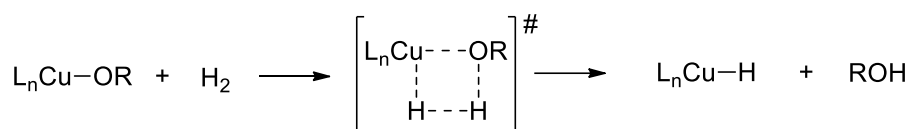
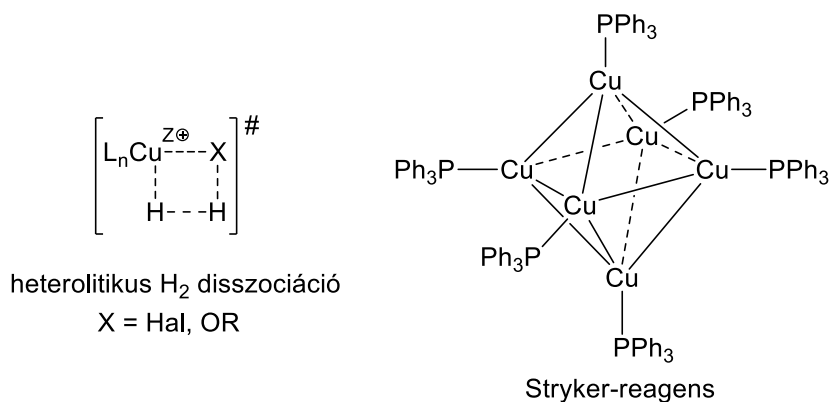
A réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciók mechanizmusa jelentősen eltér a fent vázolt MLC mechanizmustól. Mindezt kiválóan igazolja az a tény is, hogy a nagy aktivitást biztosító réz-katalizátorok királis ligandumai nem tartalmaznak protikus NH-csoportot. A következő fejezetekben ezeket a ligandumokat mutatom be.

1.2 Réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés

Az első réz-katalizált homogénfázisú hidrogénezési reakció Calvin nevéhez fűződik, aki 1938-ban réz(I)-acetát jelenlétében *p*-benzokinon direkt hidrogénezésével hidrokinont állított elő.²¹ A reakcióban keletkező katalitikusan aktív részecskék feltehetően Cu(I)-hidrido-komplexek voltak. Később e vegyületek képződését több kutatócsoport részletesen tanulmányozta. Kinetikai mérések, valamint spektroszkópai adatok révén bebizonyosodott, hogy a hidrido-komplexek képződése számos esetben a dihidrogén heterolitikus hasításával magyarázható (7. ábra).²²

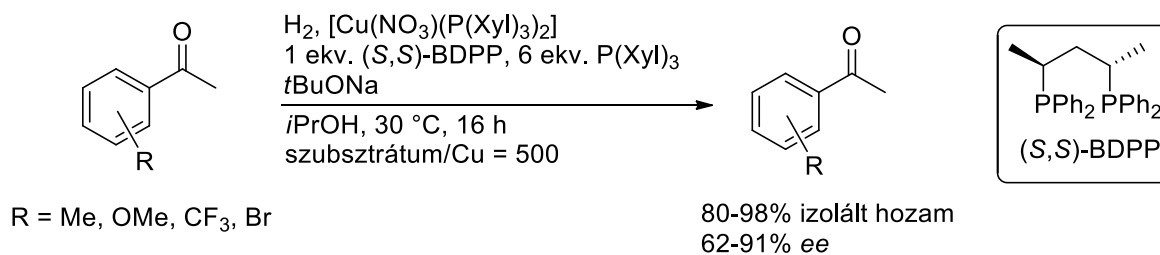
A karbonilvegyületek sztöchiometrikus redukáló ágenseként is alkalmazott, kiperarálható $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ hexamer (Stryker-reagens)²³ képződése réz(I)-alkoholátokból is hasonló mechanizmus szerint, a H_2 heterolitikus hasításával értelmezhető (7. ábra).²⁴ A reagens képződésének ezen tulajdonsága alapján Stryker és kutatócsoportja feltételezte, hogy megfelelő körülmények között, hidrogén atmoszférában az addig sztöchiometrikusként ismert redukciók katalitikussá tehetők. A hexamer szerkezetű Cu(I)-klasztert e felismerésnek köszönhetően sikeresen alkalmazták egyszerű ketonok²⁵ és α,β -telítetlen karbonilvegyületek hidrogénezésének katalizátoraként.²⁶ Figyelemre méltó, hogy ez utóbbi szubsztrátumok

esetében a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával nagy kemoselektivitást sikerült elérniük mind az 1,2- mind pedig az 1,4-hidrogénezett termék tekintetében.



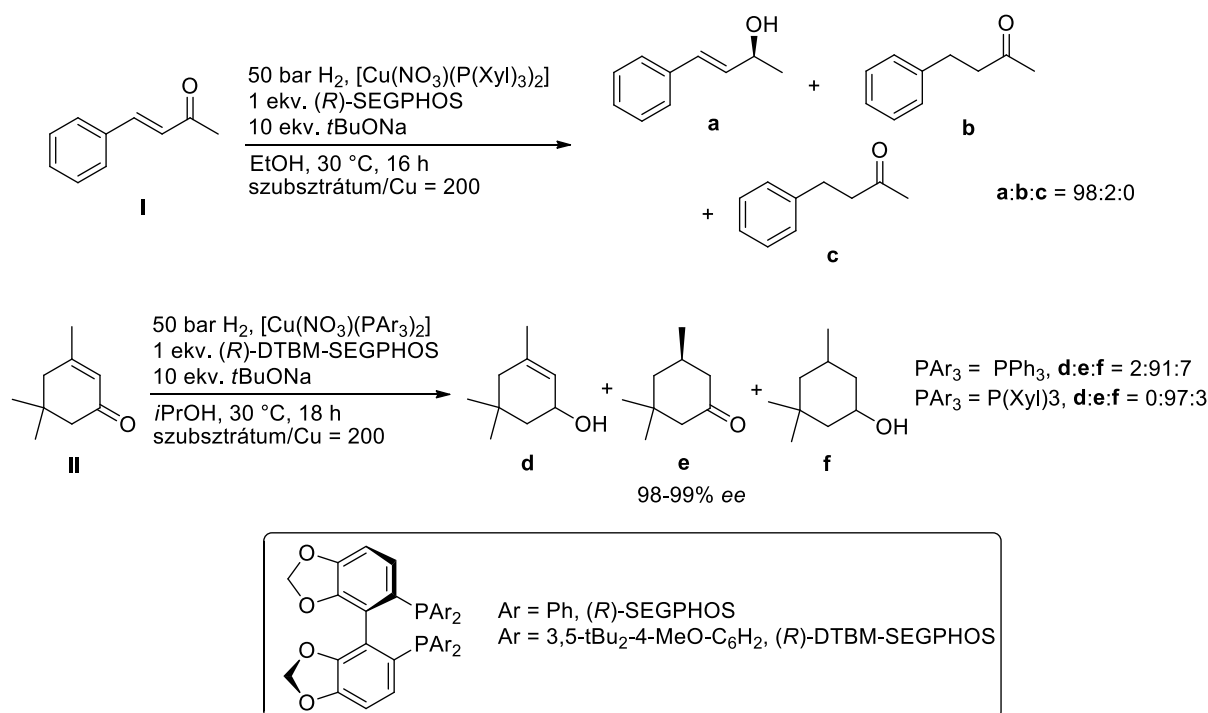
7. ábra Heterolitikus H₂ disszociáció és a hexamer szerkezetű Stryker-reagens ([(Ph₃P)CuH]₆, az átláthatóság kedvéért az ábra a hidrogénatomokat nem tartalmazza, a komplex hidrogénatomjai híd-helyzetűek)

Az első homogénfázisú aszimmetrikus réz-katalizált reakciót Shimizu és munkatársai végezték el.²⁷ Különböző Cu(I)-prekursorok (pl. CuCl, [(Ph₃P)CuH]₆, [Cu(NO₃)(PPh₃)₂], [Cu(NO₃)(P(3,5-Xyl)₃)₂] és egy ekvivalens optikailag tiszta királis ligandum ((*S,S*)-BDPP, (*S,S*)-1,3-*bis*(difenilfoszfino)pentán) jelenlétében elsőként acetofenon hidrogénezését vizsgálták. A legjobb enantioszelektivitást (56% *ee*) a [Cu(NO₃)(P(3,5-Xyl)₃)₂] prekursor alkalmazásával érték el. A reakció aktivitását jelentősen sikerült növelni (átalakítása frekvencia >1000 h⁻¹) további akirális foszfin (PPh₃ vagy P(3,5-Xyl)₃) hozzáadásával (8. ábra). Az alkalmazott katalizátorral a kutatók elsősorban *o*-szubsztituált acetofenon-származékok esetében értek el nagy enantioszelektivitást (91% *ee*).



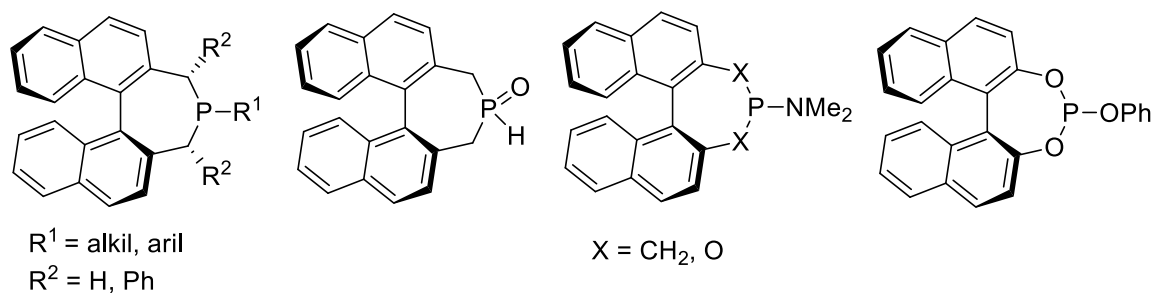
8. ábra Ketonok aszimmetrikus hidrogénezése (*S,S*)-BDPP ligandummal módosított réz-katalizátorral

Shimizu, Ohshima és Mashima később különböző heterociklusos és konjugált ketonok aszimmetrikus hidrogénezését vizsgálták $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PAR}_3)_2]$ prekursorok és királis ditercier foszfinok jelenlétében.²⁸ Heterociklusos ketonok (pl. acetyl-furán, -tiofén, -tiazol és -piridin származékai) hidrogénezése során kiváló enantioszelektivitást (>92% *ee*) sikerült elérni. Aciklikus konjugált ketonok (pl. **I**) hidrogénezési reakciójában magas kemoszelektivitást, míg ciklikus konjugált ketonok (pl. **II**) redukciója során kiváló kemo- és enantioszelektivitást (99% *ee*) nyertek (9. ábra). Ez utóbbi esetben a királis ligandumként alkalmazott foszfin az axiális kiralitású *(R)*-DTBM-SEGPHOS $((R)$ -(-)-5,5'-Bisz[di(3,5-di-*tert*-butil-4-methoxifenil)foszfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol) volt.



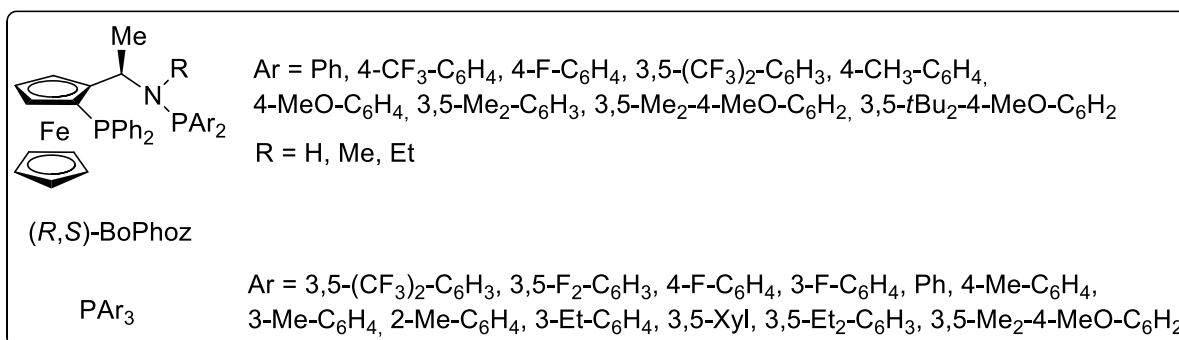
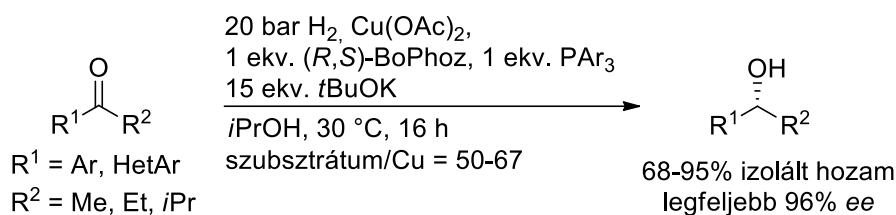
9. ábra Konjugált ketonok kemo- és enantioszelektív hidrogénezése

Beller és kutatócsoportja az eddig alkalmazott királis ditercier foszfinok helyett, különböző (*S*)-binaftil alapú egyfogú ligandumokat (pl. monfoszfinok, foszfitok, foszforamiditek) alkalmazott réz-katalizátorok módosítására (10. ábra).²⁹ Réz(II)-acetát és 2 ekvivalens egyfogú királis ligandum jelenlétében aril-alkil- és dialkil-ketonok hidrogénezése során jó enantioszelektivitást (legfeljebb 89% *ee*) sikerült elérni. Mindez azonban valamelyest elmarad a kelátképző ditercier foszfinokkal elért szelektivitás értékektől. A különbség oka feltehetően az egyfogú foszfinokkal képzett katalizátorok nagyobb konformációs mozgékonyasága.



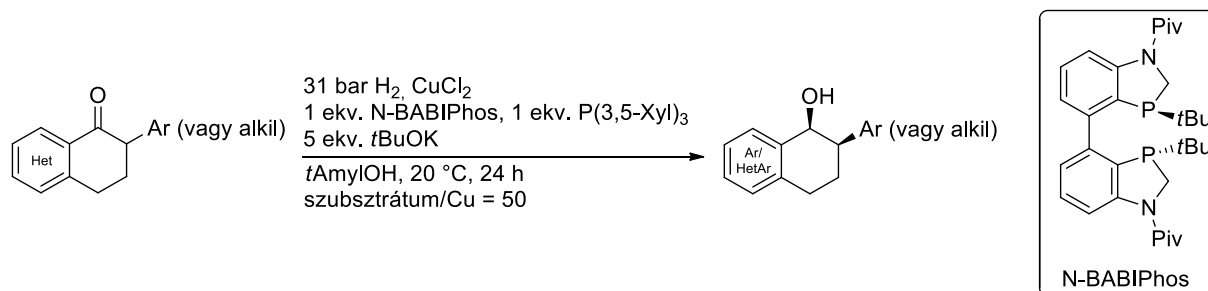
10. ábra Réz-katalizált hidrogénezési reakciókban alkalmazott királis egyfogú ligandumok

Az egyszerű ketonok aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában az eddigi leghatékonyabb réz-katalizátornak a planáris kiralitású ferrocén-vázzal rendelkező ún. BoPhoz (1-(difenilfoszfino)-2-[1-[(diarilfoszfino)alkilamino]etil]ferrocén) ligandumokkal módosított rendszerek bizonyultak.³⁰ Johnson és munkatársai réz(II)-acetát, valamint 1-1 ekvivalens akirális PAR_3 és királis BoPhoz ligandum segítségével *in situ* előállított katalizátorral különböző aril-alkil-ketonok (elsősorban acetofenon-származékok) hidrogénezése során érték el kiemelkedő enantioszelektivitást (96% *ee*, 11. ábra). A szerzők mélyrehatóan tanulmányozták a királis és akirális ligandumok elektronikus és sztérikus sajátságainak hatását a katalitikus reakció optikai hozamára. Érdekes módon az erősen elektronszívó és elektronszállító szubsztituensekkel ellátott akirális ligandumok alkalmazásakor ellentétes konfigurációjú szekunder alkoholt kaptak a hidrogénezés fő termékeként. Amennyiben nem használtak egyfogú foszfint, úgy a katalitikus aktivitás jelentősen lecsökkent: azonos reakciókörülmények között PPh_3 ligandum esetében >99% konverziót érték el, a ligandum nélkül csak 17%-os átalakulást figyeltek meg. A királis ligandumok N-szubsztituense (R-csoport, 11. ábra), valamint az aminofoszfín P-aril-csoportja (Ar) is jelentősen befolyásolta a reakció enantioszelektivitását. A legjobb eredményeket a $\text{P}(3,5\text{-Xyl})_2$ csoportot tartalmazó királis ligandummal és a $\text{P}(3,5\text{-Xyl})_3$ akirális monofoszfínnal érték el.



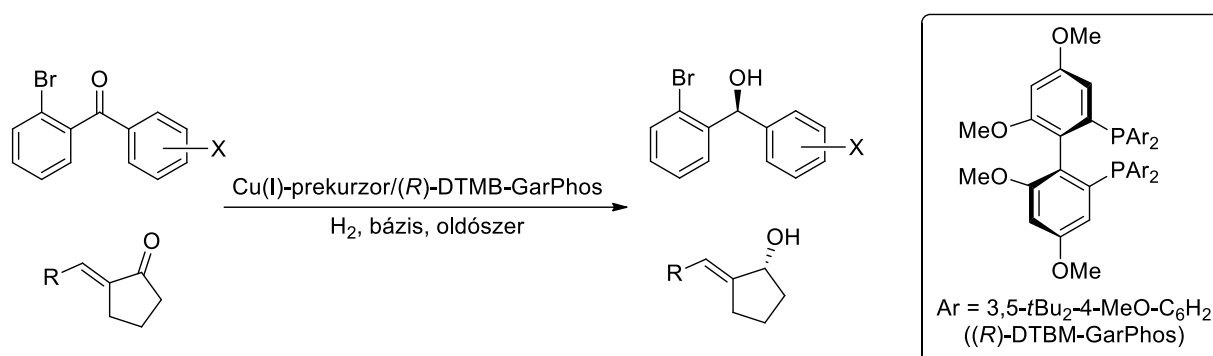
11. ábra Különböző BoPhoz ligandumok és akirális monofoszfínok alkalmazása réz katalizált aszimmetrikus hidrogénezésben

Kozlowski és munkatársai *in situ* előállított Cu(II)-klorid/királis ditercier foszfín/akirális monofoszfín katalizátorral valósítottak meg dinamikus kinetikai rezolválást 2-fenil-szubsztituált gyűrűs ketonok aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában (12. ábra).³¹ Bázis jelenlétében a karbonil-csoporttal szomszédos, benzil-helyzetű szénatom könnyen deprotonálódik, így a racém szubsztrátum (*R*)- és (*S*)-enantiomerje az alkalmazott reakciókörülmények között „gyors” egyensúlyban van egymással. A királis ligandummal rendelkező katalizátor a királis szubsztrátum két enantiomerjének C=O kötését eltérő sebességgel hidrogénezzi relatíve „lassú” reakcióban. Ennek köszönhetően a folyamat diasztereoselektívvé válik. A királis ligandumként alkalmazott N-BABIPhos mellett ismét szükség volt egy ekvivalens akirális monofoszfín (P(3,5-Xyl)₃) hozzáadására a megfelelő aktivitás eléréséhez. A termékként kapott vegyületek rendkívül nagy diasztereoselektivitással (>98 *de*) és enantioszelektivitással keletkeztek (97% *ee*).



12. ábra Dinamikus kinetikai rezolválás/aszimmetrikus hidrogénezés királis réz-katalizátorral

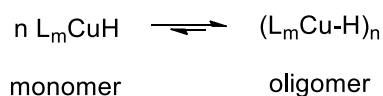
Az előző példával ellentétben Zhang és munkatársai további akirális monofoszfín hozzáadása nélkül valósították meg kiváló szelektivitással prokirális *o*-bróm-benzofenon-származékok aszimmetrikus hidrogénezését,³² valamint exociklikus kettőskötést tartalmazó α,β -telítetlen-ciklopentanonok karbonil-csoportjának kemo- és enantioszelektív redukcióját (13. ábra).³³ Az előbbi esetben 95%-os enantioszelektivitással sikerült királis benzhidrolok előállítani, az utóbbi reakciók során pedig akár 99%-os hozam mellett, 96% optikai hozammal nyerték a megfelelő allil-alkoholokat. Az alkalmazott királis ligandum mindkét esetben a nagy sztérikus igényű szubsztituensekkel rendelkező (*R*)-DTBM-GarPhos volt.



13. ábra Optikailag aktív benzhidrolok és gyűrűs allil-alkoholok előállítása réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezéssel

1.3 Réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés mechanizmusa

A réz-katalizált hidrogénezési reakciók aktív katalizátorai különböző réz-hidrido-komplexek (L_mCuH), melyek a ligandumok (L) szerkezetétől és az alkalmazott reakciókörülményektől függően nagyobb termodinamikai stabilitású oligomereket ($[\text{L}_m\text{CuH}]_n$) képeznek (14. ábra).³⁴



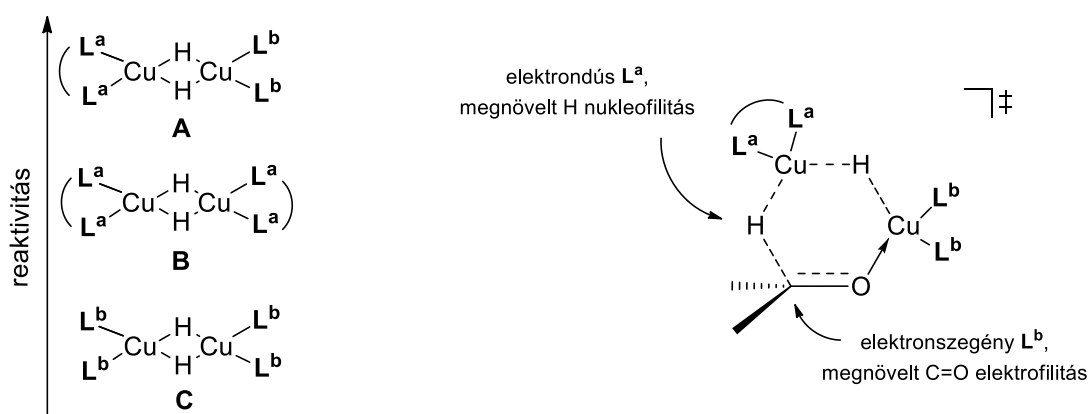
14. ábra Hidrido-réz(I) monomer-oligomer egyensúly

A képződő oligomerek (például tetramerek, hexamerek, oktamerek) azonban kevésbé reaktívak, mint a monomer szerkezetű hidrido-komplexek. Ezek alapján feltételezhető volt, hogy a katalitikus aktivitásért elsősorban az oligomerekkel egyensúlyban lévő, azoknál kisebb stabilitású, de nagyobb reaktivitású monomer komplex a felelős.

Kozlowksi és munkatársai 2018-ban katalitikus kísérletek és elméleti kémiai számítások segítségével elsőként tanulmányozták aszimmetrikus réz-katalizált hidrogénezési reakciók

mechanizmusát és az aktív katalizátor természetét.³¹ Tekintettel arra, hogy aktív és szelektív katalizátort csak abban az esetben nyertek, ha a réz-prekursorhoz 1:1 arányban kétfogú királis (L^a) és egyfogú akirális ligandumot (L^b) is adtak, behatóan vizsgálták a kétféle ligandumot is tartalmazó oligomer szerkezeteket.

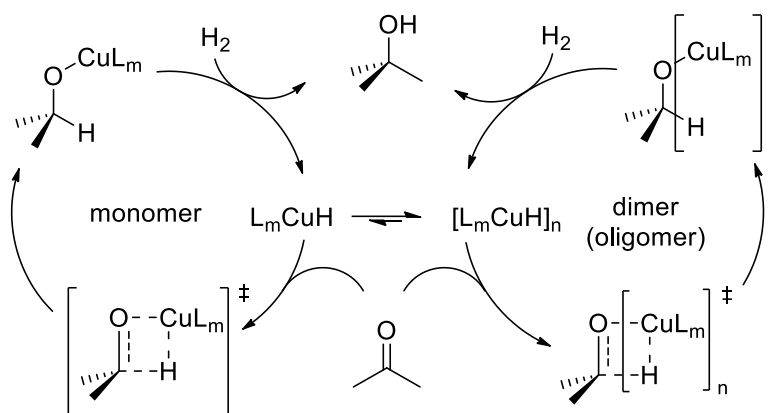
A kutatók feltételezték, hogy a rendszerükben elsősorban a monomerrel egyensúlyt tartó, nagyobb stabilitású hidrido-dimerek felelősek a katalitikus aktivitásért (15. ábra). A modell kiválóan magyarázta a „vegyes” (királis + akirális) ligandumok alkalmazásának szükségességét is. Bizonyították, hogy a csak egyféle ligandummal rendelkező dimer réz-hidrido-komplexek (**B** és **C**) sokkal nagyobb aktiválási energia mellett képesek a hidrid-transzfer lépésre. A „vegyes” ligandumokkal rendelkező katalizátorral (**A**) a hidrid átadása több, mint 1000-szeres sebességgel képes megvalósulni. A szerzők feltételezték, hogy a „vegyes komplex” által alkotott átmeneti szerkezet lényegesen alacsonyabb energiája a hatékony töltés-kiegyenlítődéssel magyarázható. Amennyiben az L^b ligandum elektron-szegény, úgy a keton oxigénatomjának koordinációja a réz-atomhoz kedvezményezetté válik, ugyanakkor megnő a karbonil-szénatom elektrofil karaktere. Ha az L^a vegyület bázikusabb foszforatommal rendelkezik, akkor növeli a hidrid nukleofil karakterét. Mindez a reakciósebesség növekedését eredményezheti. A királis L^a ligandum elektronikus hatásán túlmenően felelős a keton egyik vagy másik oldalára történő kedvezményezett hidrid-transzferért, ami a reakció enantioszelektivitását biztosítja.



15. ábra Lehetséges réz(I)-hidrido-dimer szerkezetek különböző egy- (L^a) és kétfogú ligandumok (L^b) alkalmazása esetén és a vegyes komplex által alkotott átmeneti szerkezet

Természetesen fontos szempont az alkalmazott ligandumok sztérikus sajátsága is. Zhang és munkatársai elméleti kémiai számításai alapján a nagy sztérikus igényű királis difoszfínnal, az (*R*)-DTBM-GarPhos-szal (13. ábra) módosított réz-komplex esetében a katalitikusan aktív

speciesz a monomer.^{32,33} Ezek alapján a reakció a 16. ábrán bemutatott általános mechanizmus szerint valósulhat meg.



16. ábra Réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés feltételezett mechanizmusa

Mivel a réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciók esetében a katalitikusan aktív részecskék stabilitása és így relatív mennyisége, sőt azok reaktivitása is jelentősen függ az alkalmazott királis (és akirális) ligandumoktól, a folyamat beható tanulmányozása, az alkalmazott ligandumok sztérikus és elektronikus sajátosságainak jellemzése nélkülözhetetlen a hatékony katalitikus rendszerek előállításához.

2. Eredmények és értékelésük

Munkám során a kutatócsoportunk által kifejlesztett szintézis utat követve állítottam elő királis kétfogú foszfin-aminofoszfin (P,NP) ligandumokat.³⁵ E vegyületek katalitikus tulajdonságait prokirális ketonok réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakcióiban vizsgáltam. Kutatásom során tanulmányoztam a reakciókörülmények, illetve a katalizátor-komplexek szerkezetének hatását a katalitikus folyamatokban. Céлом a katalizátorok szerkezete és aktivitása/szelektivitása közötti összefüggés felderítése, valamint a nagy hatékonyságú katalitikus rendszerek fejlesztése volt.

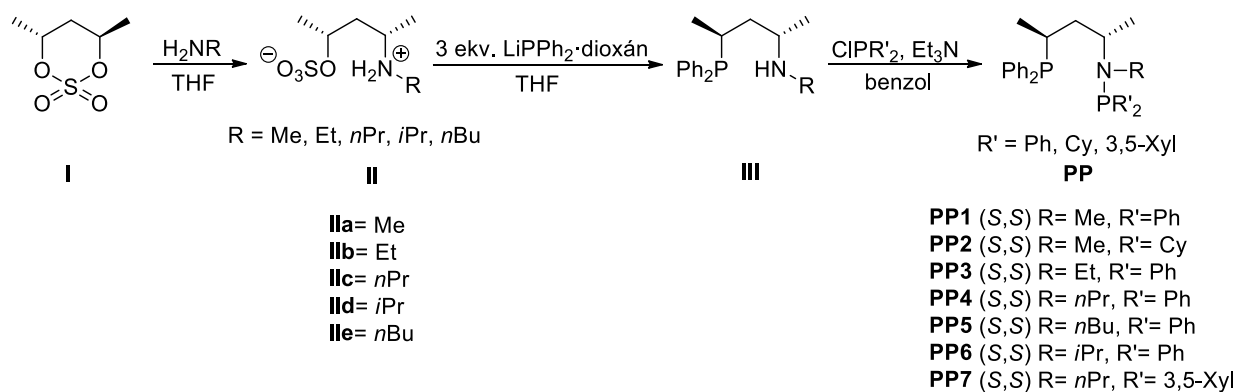
2.1 Királis P,NP ligandumok szintézise

A kutatómunkám során alkalmazott P,NP ligandumok egyszerűen, három lépésben előállíthatók. Az első lépésben egy optikailag aktív ciklikus szulfát-észtert (17. ábra, **I**) a megfelelő primer aminnal reagáltatva gyűrűnyitás megy végbe, amely során ikerionos

szerkezetű aminoalkil-szulfát sót (17. ábra, **II**) kapunk. A módszer előnye, hogy a nagy reakciókészséggel rendelkező ciklikus szulfát-észterek könnyedén reakcióba lépnek a gyenge nukleofil karakterrel bíró primer aminokkal, mely szubsztitúciós lépés bázis jelenléte nélkül is végbemegy. A reakció további kedvező tulajdonsága, hogy a kialakuló $-\text{OSO}_3^-$ csoport szubsztitúciója elkerülhető a gyenge amin nukleofil alkalmazásával, így kiváló kemoselektivitással nyerjük az ikerionos szerkezetű sót. A keletkező aminoalkil-szulfátot szűrést követően éteres mosással könnyen el lehet távolítani a reakcióelegyből.

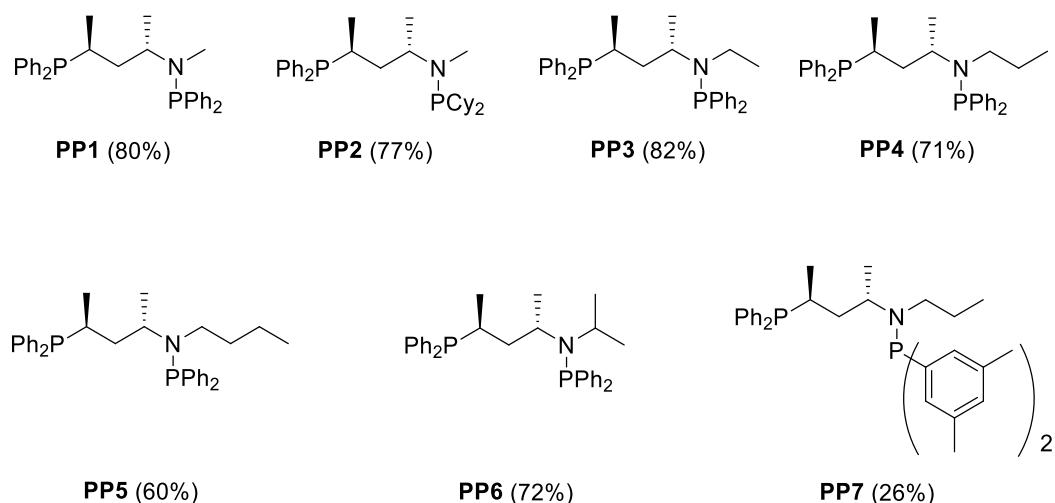
A második lépésben feleslegben vett lítium-difenilfoszfid dioxánnal alkotott komplexével reagáltatjuk az ikerionos szerkezetű sót, mely foszfin-amin (P,N) típusú vegyületet eredményez (17. ábra, **III**). A 3 ekvivalens LiPPh_2 feleslegre a reakció során képződő melléktermékek végett van szükség: a savas karakterű szulfát-csoport képes protonálni a LiPPh_2 -ot difenil-foszfinná (HPPH_2), valamint lítium-forrásként is szolgálhat, így a megfelelő lítium-amid kialakulásával is számolhatunk. A képződő HPPH_2 a közeg megsavanyítását követő éteres extrakcióval eltávolítható, ugyanis a savas elegyben a foszfin-amin vízoldható só formájában van jelen. Ezt követően a reakcióelegyhez erős bázist adva a P,N vegyület sójából felszabadítható, és ismételt éteres extrakcióval kinyerhető.

Az utolsó, harmadik lépésben a foszfin-amin vegyületet reagáltatjuk a megfelelő klórfoszfin származékkal, trietil-amin jelenlétében. A reakcióelegy alumínium-oxid oszlopon történő átengedésével könnyedén kinyerhető a kívánt P,NP ligandum, mely további tisztítási művelet nélkül felhasználható. A vegyületek szerkezetét és tisztaságát ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ és $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektroszkópiai módszerek segítségével határoztuk meg.



17. ábra Foszfin-aminofoszfin ligandumok előállítása

A fent leírt reakcióutat alkalmazva a kutatócsoportunk által korábban előállított ligandumok (PP1, PP2, PP3 és PP6) körét bővítettem a PP4, PP5 és PP7 vegyületek szintézisével (18. ábra).



18. ábra A vizsgált P,NP típusú ligandumok

2.2 Katalitikus kísérletek

A P,NP ligandumok katalitikus tulajdonságait prokirális ketonok aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában kívántam vizsgálni. A reakciók konverzióját és enantioszelektivitását gázkromatográfia (GC) és nagynyomású folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével határoztam meg. A modellszubsztrátumként alkalmazott acetofenon esetében konverziót vagy izolált hozamot, míg a további szubsztrátumok esetében izolált hozamot számítottam. A konverzió, illetve enantioszelektivitás (*ee*) értékek meghatározásához az alábbi képleteket használtam fel.

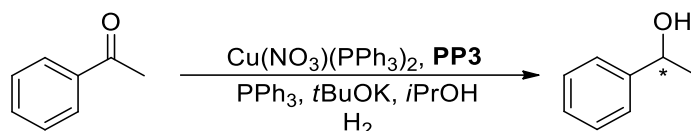
$$\text{Konverzió [\%]} = \frac{\text{Termék [mol]}}{\text{Szubsztrátum [mol]}} \cdot 100$$

$$ee [\%] = \frac{A^* - A [\text{mol}]}{A^* + A [\text{mol}]} \cdot 100$$

Az utóbbi képletben az *A*, valamint az *A** a képződő, enantiomer viszonyban levő termékeket jelöli.

2.2.1 Reakciókörülmények optimalizálása

Munkám során célom volt a reakciókörülmények optimalizálása, melyet acetofenon aszimmetrikus hidrogénezési reakcióját vizsgálva végeztem el (19. ábra). A kísérletek kezdeti paramétereinek meghatározásához a szakirodalmat vettem alapul²⁷, így réz-prekurzorként $\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PPh}_3)_2$ komplexet, oldószerként *i*PrOH-t alkalmaztam, valamint a királis ligandum/Cu-prekurzor/bázis mólarányt 1/1/10-nek választottam. Korábbi tanulmányokban kimutatták, hogy a katalitikus rendszerhez a királis ligandumon kívül PPh_3 -t adagolva a katalizátor aktivitása jelentősen megnő,^{27,36} emellett az optikai hozam kis mértékű emelkedését is tapasztalták. Ennek következtében a hidrogénezési reakciót 3 ekvivalens PPh_3 jelenlétében is tanulmányoztam. A reakciókörülmények optimalizálását a nitrogénen etilcsoportot tartalmazó királis **PP3** ligandum segítségével végeztem el.



19. ábra Acetofenon aszimmetrikus hidrogénezése

Elsőként az akirális egyfogú ligandum hatását vizsgáltam a katalitikus reakcióban (1. táblázat). A hidrogénezést 50 bar nyomáson és 25 °C-on végezve trifenilfoszfin nélkül 57%-os konverziót és 44%-os optikai hozamot értem el 18 óra reakcióidő mellett. Ezzel szemben teljes átalakulás és 67%-os enantioszelektivitást tapasztaltam azonos hőmérsékleten és nyomáson, a fém-prekurzorhoz képest 3 ekvivalens mennyiségű PPh_3 jelenlétében. A további kísérleteket ezek alapján 3 ekvivalens trifenilfoszfin alkalmazása mellett hajtottam végre. A hőmérséklet 40 °C-ra történő emelése nem kedvez a reakció optikai hozamának, ugyanis 4%-os csökkenést figyeltünk meg. Emellett a H_2 nyomás csökkentése az átalakulás csekély mértékű visszaesését eredményezte. Mindezek alapján a további reakciókat 50 bar H_2 nyomás és 25 °C alkalmazása mellett, egyfogú akirális ligandum hozzáadásával végeztem el.

1. táblázat A reakciókörülmények optimalizálása optimalizálása

Kísérletszám	H ₂ nyomás [bar]	Hőmérséklet [°C]	Konverzió [%]	Ee [%]
1*	50	25	57	44
2	50	25	>99	67
3	50	40	>99	63
4	30	25	98	66

Reakciókörülmények: Ligandum (**PP3**): 0,006 mmol, Cu(NO₃)(PPh₃)₂: 0,006 mmol, bázis (*t*BuOK): 0,06 mmol, PPh₃: 0,018 mmol, acetofenon: 0,6 mmol, oldószer (*i*PrOH): 1 mL, reakcióidő: 18 óra. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva. A reakció fő terméke minden esetben (*S*)-feniletanol. *A reakciót trifenilfoszfin nélkül valósítottuk meg.

A továbbiakban az oldószer, illetve a bázis hatását vizsgáltam a katalitikus reakcióban, a fent említett reakciókörülmények alkalmazásával (2. táblázat).

2. táblázat Az oldószer és bázis hatásának vizsgálata acetofenon hidrogénezési reakciójában

Kísérletszám	Oldószer	Bázis	B/C	Konverzió [%]	Ee [%]
1	<i>i</i> PrOH	<i>t</i> BuOK	10	>99	67
2	<i>n</i> BuOH	<i>t</i> BuOK	10	>99	64
3	<i>t</i> BuOH	<i>t</i> BuOK	10	83	66
4	EtOH	<i>t</i> BuOK	10	55	61
5	MeOH	<i>t</i> BuOK	10	0	-
6	<i>i</i> PrOH	<i>t</i> BuOLi	10	11	65
7	<i>i</i> PrOH	KOH	10	28	57
8	<i>i</i> PrOH	<i>t</i> BuOK	5	23	63
9	<i>i</i> PrOH	<i>t</i> BuOK	20	>99	66

Reakciókörülmények: Ligandum (**PP3**): 0,006 mmol, Cu(NO₃)(PPh₃)₂: 0,006 mmol, bázis: 0,06 mmol, PPh₃: 0,018 mmol, acetofenon: 0,6 mmol, oldószer: 1 mL. H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25 °C, reakcióidő: 18 óra. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva. A reakció fő terméke minden esetben (*S*)-feniletanol.

Az elért eredmények alapján megállapítható, hogy az oldószerként alkalmazott alkoholok közül az izopropanol bizonyult ideálisnak, hiszen teljes konverzió mellett 67%-os enantioszelektivitással nyertük a terméket (1-5. kísérlet). A bázis minőségének vizsgálatakor, *t*BuOLi és KOH felhasználásával a konverzió drasztikus visszaesését tapasztaltuk, valamint a termék optikai tisztasága is csökkent (6-7. kísérlet). A reakciókörülmények hangolásakor annak

vizsgálatára is kitértünk, hogy a bázis mennyisége milyen módon befolyásolja a reakció lejárásodását (8-9. kísérlet). Megfigyeltük, hogy a B/C mólarány 10-ről 5-re történő csökkentése esetén a reakció nem játszódik le teljes mértékben, valamint az enantioszelektivitás is csökken. Ugyanakkor, ha a bázis mennyiségét megkétszerezzük (B/C = 20), teljes konverzió érhető el, bár az optikai hozam kis mértékű csökkenését figyeltük meg. Mindezek alapján megállapítható, hogy az általunk vizsgált katalitikus rendszer 50 bar H₂ nyomás, 25 °C hőmérséklet, és a katalizátorra nézve 10 ekvivalens *t*BuOK alkalmazása mellett nyújtja a legjobb teljesítményt, így a további hidrogénezési reakciókat ezen paraméterekkel végeztem.

2.2.2 A katalizátor szerkezeti sajátosságainak hatása

A reakciókörülmények optimalizálását követően a réz-prekurzor minőségének hatását is vizsgáltuk acetofenon aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában, ligandumként továbbra is a kétfogú **PP3** vegyületet alkalmazva (3. táblázat).

3. táblázat Réz-prekurzorok vizsgálata

Kísérletszám	Prekurzor	ekvivalens PPh ₃	Konverzió [%]	<i>Ee</i> [%]
1	Cu(NO ₃)(PPh ₃) ₂	3	>99	67
2	Cu(OAc) ₂	5	98	65
3	[Cu(COD)Cl] ₂	5	>99	66
4	CuCl	5	>99	69

Reakciókörülmények: Ligandum (**PP3**): 0,006 mmol, Cu-prekurzor: 0,006 mmol, bázis (*t*BuOK): 0,06 mmol, PPh₃: 0,018 mmol, acetofenon: 0,6 mmol, oldószer (*i*PrOH): 1 mL, H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25 °C, reakcióidő: 18 óra. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva. A reakció fő terméke minden esetben (*S*)-feniletanol.

A kísérletek során különféle réz-vegyületeket használtunk: egy- és kétmagvú komplexeket, illetve réz(II)- és réz(I)-vegyületeket is. Az alkalmazott prekurzorok szinte mindegyikével a szubsztrátum teljes átalakulását tapasztaltuk, a termék optikai tisztasága pedig 65 és 69% között alakult. A legjobb eredményt a CuCl szolgáltatta, teljes konverzió mellett 69%-os enantioszelektivitást nyújtott (4. kísérlet).

Az előbbi kísérletek során, a Cu(NO₃)(PPh₃)₂ komplex mintájára, a többi prekurzor esetében úgy határoztuk meg a trifenil-foszfin mennyiségét, hogy a rézhez képest 5 ekvivalenst tartalmazzon a katalitikus rendszer. A továbbiakban azonban az egyfogú foszfin ligandum mennyiségének csökkentése mellett is vizsgáltuk a hidrogénezési reakciót (4. táblázat). A PPh₃-

ból 5 helyett 3 ekvivalenst alkalmazva Cu(OAc)₂ és [Cu(COD)Cl]₂ esetében (COD: *cisz,cisz*-ciklookta-1,5-dién) a konverzió csökkenését figyeltük meg, míg CuCl alkalmazásakor nem tapasztaltunk változást a katalizátor aktivitását illetően. Ellenben az elért enantioszelektivitások csekély mértékben csökkentek az 5 ekvivalens trifenil-foszfint tartalmazó rendszerekhez képest. Az eredmények alapján tehát kijelenthető, hogy a PPh₃ mennyisége leginkább a konverzióra van hatással, a termék optikai tisztaságát csak kis mértékben befolyásolja. A továbbiakban ennek megfelelően a CuCl prekursor mellett az egyfogú foszfin ligandumból 5 ekvivalenst alkalmaztam.

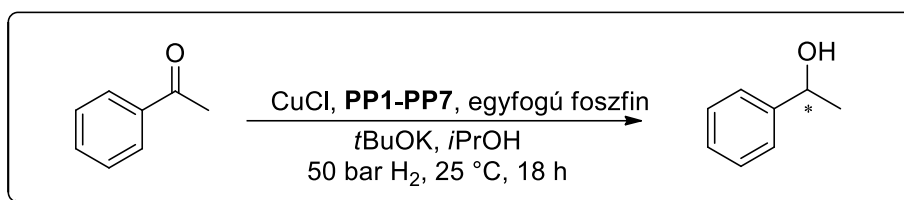
4. táblázat Az egyfogú foszfin mennyiségének meghatározása különböző réz-prekursorok jelenlétében

Kísérletszám	Prekursor	ekvivalens PPh ₃	Konverzió [%]	Ee [%]
1	CuNO ₃ (PPh ₃) ₂	3	>99	67
2	Cu(OAc) ₂	3	61	64
3		5	98	65
4	[Cu(COD)Cl] ₂	3	83	65
5		5	>99	66
6	CuCl	3	>99	65
7		5	>99	69

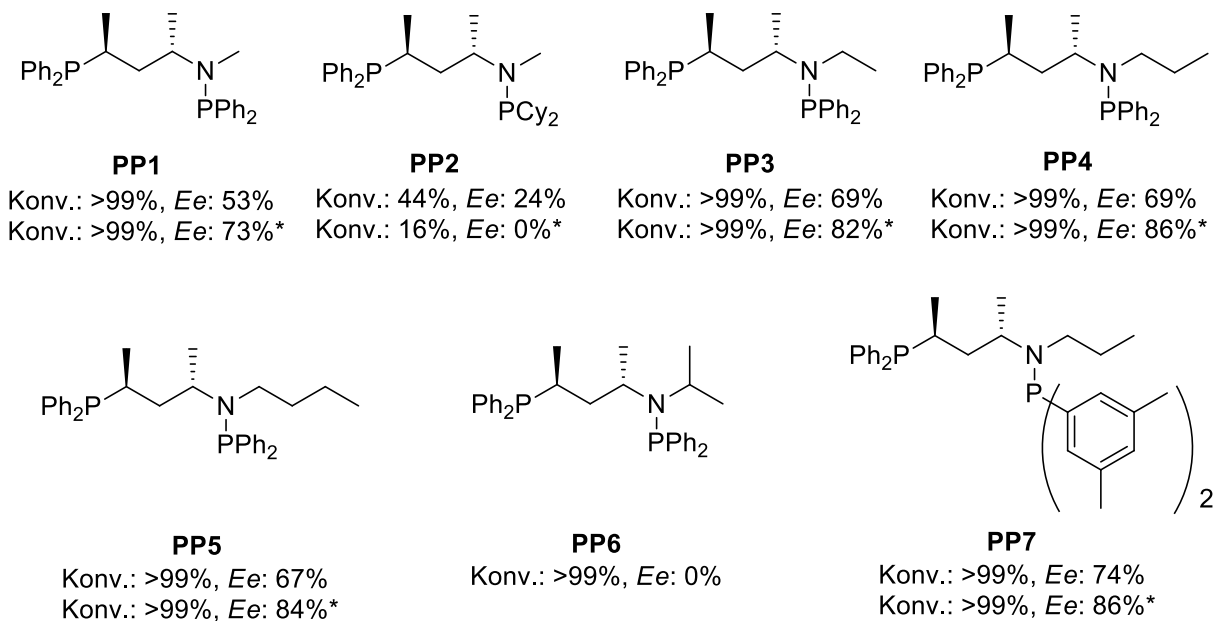
Reakciókörülmények: Ligandum (**PP3**): 0,006 mmol, Cu-prekursor: 0,006 mmol, bázis (tBuOK): 0,06 mmol, acetofenon: 0,6 mmol, oldószer (*i*PrOH): 1 mL, H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 18 óra. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva. A reakció fő terméke minden esetben (S)-feniletanol.

2.2.3 A ligandum szerkezetének hatása

A következőkben a kétfogú foszfin-aminofoszfin ligandumok közül választottuk ki a legnagyobb szelektivitást biztosító vegyületet. A királis ligandumok összehasonlításakor az alkalmazott prekursor a réz(I)-klorid volt, a reakciókörülményeket a korábbi kísérletek alapján optimálisnak talált értékeknek megfelelően választottuk meg (20. ábra). A királis ligandumokat két egyfogú foszfinnal is teszteltük: elsőként a korábban is használt trifenil-foszfin (PPh₃) jelenlétében végeztük a reakciókat, majd a szakirodalomban^{27,28,30} leggyakrabban alkalmazott *trisz*(3,5-dimetilfenil)foszfinnal (P(3,5-Xyl)₃, *trisz*(3,5-xilil)foszfin) is megvalósítottuk a kísérleteket.

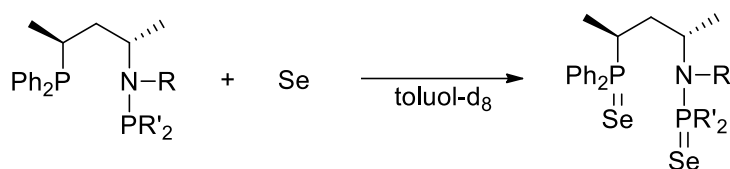


Reakciókörülmények: Ligandum: 0,012 mmol, CuCl: 0,012 mmol, *t*BuOK: 0,12 mmol, egyfogú foszfin: PPh₃: 0,06 mmol, acetofenon: 1,2 mmol, oldószer: *i*PrOH: 1 mL, H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25 °C, reakcióidő: 18 h. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva. A reakció fő terméke minden esetben (S)-feniletanol. *egyfogú foszfin: P(3,5-Xyl)₃: 0,06 mmol.



20. ábra A P,NP ligandumok vizsgálata acetofenon réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a **PP2** királis ligandum kivételével a P(3,5-Xyl)₃ jelenlétében végrehajtott reakciókban nagyobb enantioszelektivitást sikerült elérnünk, mint a PPh₃-nal módosított katalizátorokkal. Jól látható ugyanakkor, hogy a reakció enantioszelektivitása mindkét monofoszfin esetén jelentősen függ a N- és P-szubsztituensektől. A nitrogén-szubsztituens lánchosszának növelése (**PP1** (N-Me), **PP3** (N-Et), **PP4** (N-*n*Pr), **PP5** (N-*n*Bu)) az *n*Pr csoportig (**PP4**) az optikai hozam növekedését eredményezi. Az N-*n*Bu csoporttal rendelkező **PP5** ligandumnál az *ee* kis mértékben csökkenni kezd. Érdekes, hogy az *i*Pr-szubsztituenssel rendelkező **PP6** vegyület racém terméket szolgáltatott. Az N-szubsztituens lehetséges elektronikus hatásának vizsgálatához elkészítettük a **PP1** és **PP3-PP6** vegyületek diszelenidjeit a ligandum és feleslegben vett elemi szelén reakciójában. A folyamat 24 óra alatt, szobahőmérsékleten, toluolban teljes átalakulással végbement (21. ábra).



21. ábra Királis kétfogú ligandum szelénnel való reakciója

Az ily módon nyert foszfin- és aminofoszfin-diszelenidek $^1J(^{77}\text{Se}, ^{31}\text{P})$ csatolási állandója informatív a foszfor σ -donor sajátságát illetően.³⁷ A csatolási állandó meghatározható a vegyületek ^{31}P NMR spektrumából. Minél kisebb a csatolási állandó, a kérdéses foszforatom annál jobb σ -donor sajátsággal rendelkezik. Az 5. táblázat adatai alapján megállapítható, hogy a szubsztituens változtatásával nem változik jelentős mértékben a csatolási állandó értéke, a foszforatomok elektronikus sajátsága nem tér el számottevően. Mindez azt sugallja, hogy a különböző szubsztituensek által okozott enantioszelektivitás-változás elsősorban szterikus és nem elektronikus hatásokkal magyarázható.

5. táblázat A P,NP ligandumok diszelenidjeinek ^{31}P - ^{77}Se csatolási állandói

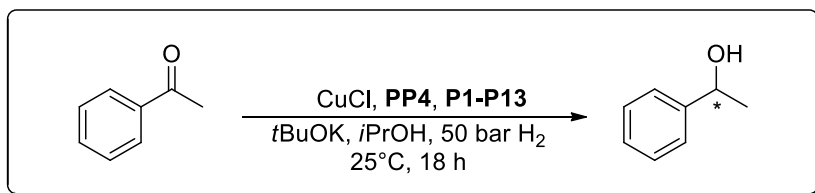
Ligandum	$^1J_{\text{PN}}(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ [Hz]	$^1J_{\text{PC}}(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ [Hz]
PP1 (N-Me)	772,9	756,8
PP3 (N-Et)	771,4	757,5
PP4 (N- <i>n</i> Pr)	771,8	760,0
PP5 (N- <i>n</i> Bu)	773,5	758,4
PP6 (N- <i>i</i> Pr)	769,2	757,6

A spektrumokat toluol- d_8 oldószerben vettük fel.

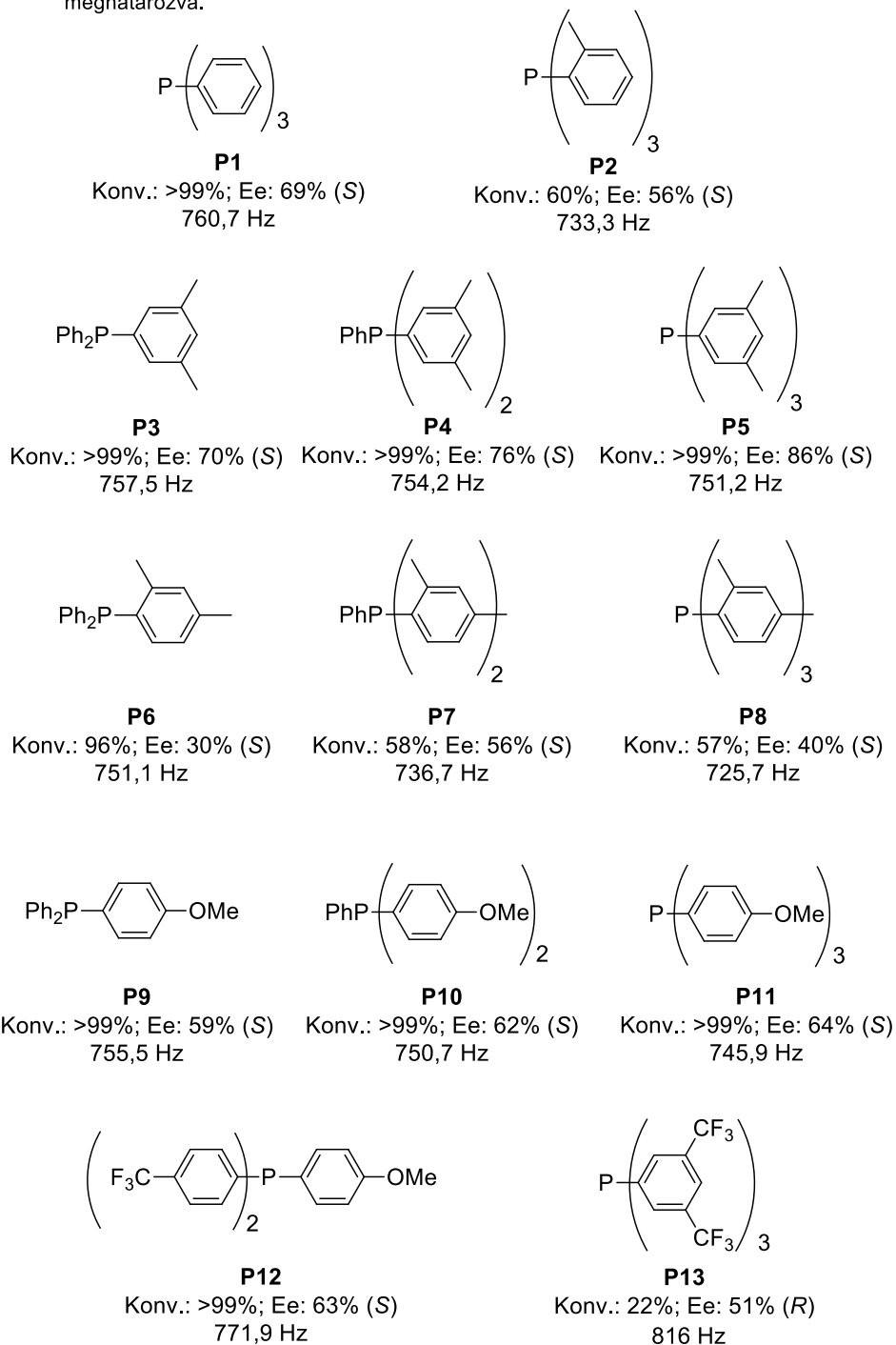
A N-szubsztituens optimális méretének megválasztása tehát kulcsfontosságú a nagy szelektivitás eléréséhez. A legjobb optikai hozamot, 86%-ot, a **PP4**/P(3,5-Xyl)₃ rendszerrel értük el. Ugyan a jobb elektronküldő P(3,5-Xyl)₂-csoportot tartalmazó **PP7** ligandummal trifenilfoszfin jelenlétében kimagasló, 74%-os enantioszelektivitást kaptunk, a **PP7**/P(3,5-Xyl)₃ kombinációval nem sikerült 86%-ot meghaladó optikai hozamot nyernünk. Mindez azt hangsúlyozza, hogy az egy- és kétfogú ligandumok térbeli és elektronikus sajátságainak viszonya is jelentősen befolyásolhatja a reakció szelektivitását.

Következő lépésként további egyfogú foszfin ligandumok hatását vizsgáltam meg, királis ligandumként a **PP4** vegyületet alkalmazva (22. ábra). A kétfogú ligandumokhoz hasonlóan a monofoszfinokat is reagáltattuk szelénnel, az elektronikus sajátságaik vizsgálata érdekében. Az egyes $^1J(^{77}\text{Se}, ^{31}\text{P})$ csatolási állandókat a ligandumok szerkezete alatt tüntettem fel. A metil-,

illetve metoxi-szubsztituált gyűrűk számának növelésével nő a foszforatom bázicitása (**P3-P5**, **P6-P8**, **P9-P11**). A csatolási állandók alapján az *o*- és *p*-helyzetű elektronküldő csoportok számának növelésével (**P6-P8** vagy **P9-P11**) jelentősebb bázicitás-növekedés figyelhető meg, mint a *meta*-helyzetű elektronküldő csoportok számának növelésével (**P3-P5**). Természetesen a foszfor aril-szubsztituenseinek módosításával változnak a ligandum sztérikus tulajdonságai is. Egyfogú foszfinok sztérikus sajátságainak jellemzésére a leggyakrabban a Tolman-féle kúpszöget (θ) használják. Definíció szerint egy foszfin Tolman-féle kúpszöge annak a kúpnak a nyílásszöge, melynek tengelye egybeesik a molekula C_3 tengelyével (szimmetrikus foszfin esetén), csúcsa a foszfor nemkötő párjának irányában, az atommagtól 2,28 Å távolságban helyezkedik el és palástja érinti a foszfor vegyértékeit lekötő csoportok van der Waals sugár szerinti felületét.³⁸ Természetesen a kúpszög nem szimmetrikusan szubsztituált foszfinokra is értelmezhető. Ahogy az a definíció alapján is várható, a *p*-szubsztituens nem változtatja meg a kúpszög értékét (pl. **P1** és **P11**), a *meta*-szubsztituens kis mértékben (pl. **P1** és **P5**), az *orto* jelentős mértékben növeli azt (pl. **P1** és **P8**). A különböző monofoszfinok szelektivitásra gyakorolt hatását vizsgálva megállapítható, hogy a legjobb optikai hozamot (86% *ee*) a **P5** vegyülettel sikerült elérni acetofenon hidrogénezési reakciójában. A *p*-helyzetű szubsztituensek számának (**P9-P11**) és elektronikus sajátságainak változtatása (**P11**, **P12**) nem befolyásolja markáns módon az enantioszelektivitást. A fenil-csoportok 3,5-xilil-szubsztituensre való cseréjével (**P3**, **P4**, **P5**) azonban az *ee* jelentősebb mértékben, fokozatosan nő (69-ről 86%-ra). Mindez azt sugallja, hogy elsősorban a ligandum sztérikus hatásai dominálnak a reakcióban. Ugyanezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a nagy sztérikus igényű, *o*-helyzetű szubsztituensekkel rendelkező foszfinokkal (**P2**, **P6-P8**) nem sikerült teljes átalakulást elérni, ugyanakkor az *ee* is alacsonyabb, mint a többi vegyület esetében. Érdekes ugyanakkor, hogy a **P5** ligandummal analóg szerkezetű, ám *meta*-helyzetben erősen elektronszívó trifluormetil-csoportokkal rendelkező **P13** ligandum esetében alacsony konverzió mellett, a fő termék konfigurációt vált. A jelenség valószínűleg elektronikus okokkal magyarázható. Ez esetben persze fontos azt megjegyezni, hogy a kérdéses egyfogú ligandumok közötti elektronikus különbség (65 Hz) rendkívül nagy, ahogy az a $^1J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandók összehasonlításából is kiderül (22. ábra). A különböző egyfogú foszfin ligandumokkal nyert szelektivitás- és konverzió-értékek a reakcióelegyen jelenlévő változatos szerkezetű dimerek/oligomerek különböző reaktivitásával és stabilitásával magyarázhatók. Feltételezésünk szerint e katalitikusan aktív részecskék aránya elsősorban a foszfin sztérikus, relatív reaktivitásuk a foszfin elektronikus sajátságaival befolyásolható. E feltételezés természetesen további bizonyítást igényel.



Reakciókörülmények: Ligandum (**PP4**): 0,012 mmol, CuCl: 0,012 mmol, **P**: 0,06 mmol, acetofenon: 1,2 mmol, bázis (*t*BuOK): 0,12 mmol, oldószer (*i*PrOH): 1 mL, H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 18 h. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva.



22. ábra Egyfogú foszfin ligandumok katalitikus vizsgálata és szelenidjeik $^1J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandói

2.2.4 A szubsztrátum/katalizátor mólarány és a szubsztrátum szerkezetének hatása

Kutatómunkám során a katalizátor-rendszer teljesítményét az eddigi $S/C = 100$ -nál nagyobb szubsztrátum/katalizátor mólarányt alkalmazva is vizsgáltam (6. táblázat). A kísérletekben a nitrogénen *n*-propilcsoportot tartalmazó **PP4** ligandumot alkalmaztam a korábban meghatározott optimális reakciókörülmények között, szubsztrátumként acetofenont felhasználva. Tapasztalataim szerint a S/C mólarány növelésével az átalakulás valamelyest csökken, azonban figyelemre méltó, hogy a katalizátor által nyújtott szelektivitásokban csak kis mértékű esés tapasztalható.

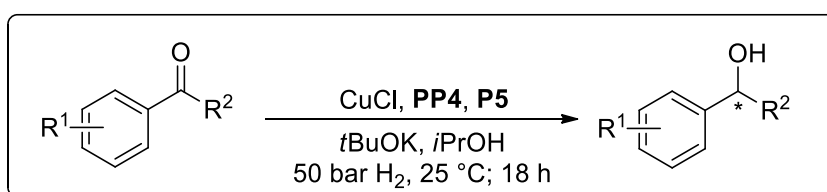
6. táblázat Acetofenon enantioszelektív réz-katalizált hidrogénezése eltérő S/C mólarányok mellett

Kísérletszám	S/C	Konverzió [%]	<i>Ee</i> [%]
1	100	>99	86
2	200	>99	82
3	250	97	82
4	500	77	82

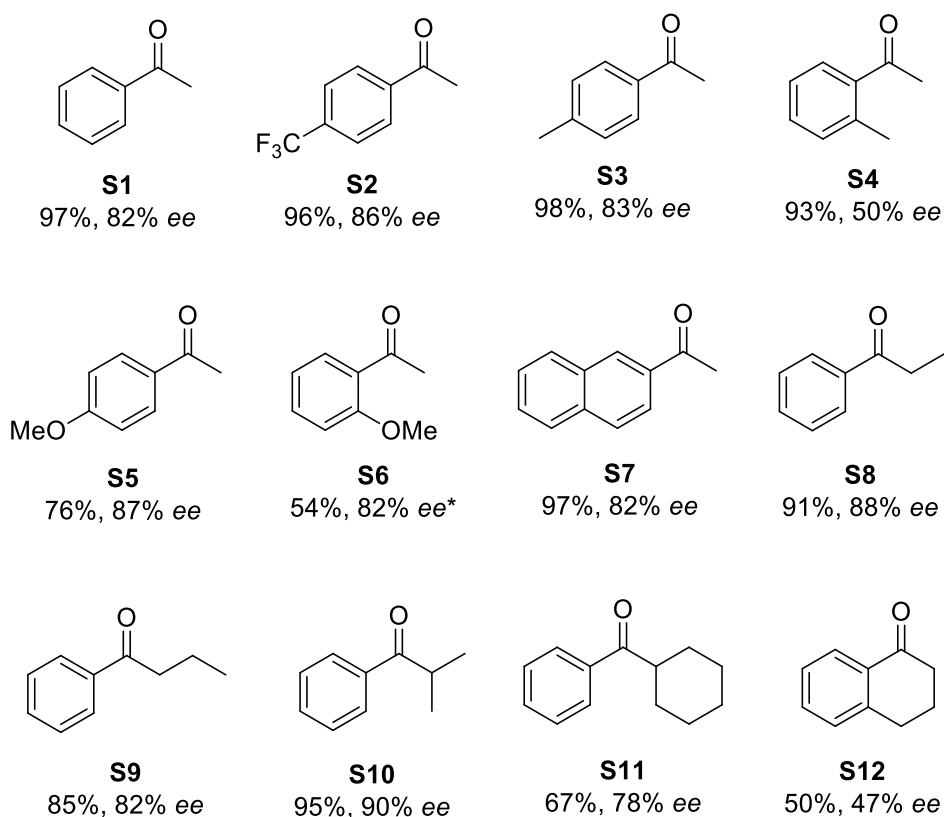
Reakciókörülmények: Ligandum (**PP4**): 0,012 mmol, CuCl: 0,012 mmol, bázis (*t*BuOK): 0,12 mmol, szubsztrátum: acetofenon, egyfogú foszfin (**P5**): 0,06 mmol, oldószer: *i*PrOH, H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 18 h. A konverzió és enantioszelektivitás értékek királis kolonnával felszerelt GC segítségével lettek meghatározva. A reakció fő terméke minden esetben (*S*)-feniletanol.

A továbbiakban az *N-n*Pr szubsztituenssel rendelkező **PP4** ligandum katalitikus tulajdonságait változatos szerkezetű aromás ketonok hidrogénezési reakciójában is teszteltem (23. ábra). A kísérleteket ez esetben is a korábban optimalizált körülmények között végeztem el, így réz-perkurzorként CuCl-ot, bázisként *t*BuOK-ot ($B/C = 10$), egyfogú foszfin ligandumként 5 ekvivalens **P5** vegyületet, illetve 50 bar H₂ nyomást alkalmaztam $S/C = 200$ mólarány mellett. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a *para*-helyzetű szubsztituenst tartalmazó szubsztrátumok (**S2**, **S3**, **S5**) esetében a szubsztituens nem befolyásolja jelentős mértékben a hozam és enantioszelektivitás értékeket, ugyanis minden esetben jó kitermeléssel és 80%-nál nagyobb optikai tisztasággal nyertem a királis alkoholt. Ezzel szemben az *orto*-pozícióban Me- (**S4**) és MeO-csoporttal (**S6**) rendelkező acetofenon-származékok esetében a katalizátor eltérő hozammal és enantioszelektivitással szolgáltatja a reakció termékét. Míg az **S4** vegyület alkalmazásával magas kitermelés, viszont mérsékelt *ee*, addig csökkentett $S/C =$

100 molarány és valamelyest hosszabb reakcióidő mellett az **S6** szubsztrátummal csekélyebb hozam és nagy, 82%-os enantioszelektivitás volt tapasztalható. A szubsztrátum R²-csoportjának változtatásával (**S8-S11**) szintén 80% feletti optikai tisztaságú termékekhez jutottam kiváló kitermelések mellett, a legmagasabb *ee* értéket az *izobutirofenon* (**S10**) esetében értem el, mely 90%-nak adódott. A szubsztituált acetofenon-származékok mellett egy ciklikus keton, az 1-tetralon (**S12**) hidrogénezésére is kísérletet tettem. Ez esetben mind a hozam, mind az enantioszelektivitás alulmaradt a korábbi eredményekhez képest, mely feltehetően a szubsztrátum merev szerkezetének köszönhető.



Reakciókörülmények: CuCl: 0,012 mmol, **PP4**: 0,012 mmol, **P5**: 0,06 mmol, szubsztrátum: 2,4 mmol, bázis (*t*BuOK): 0,12 mmol, oldószer (*i*PrOH): 1 mL, H₂ nyomás: 50 bar, hőmérséklet: 25 °C, reakcióidő: 18 h. A reakció fő terméke minden esetben (*S*)-konfigurációjú. Az enantioszelektivitás értékek királis kolonnával ellátott GC és HPLC segítségével lettek meghatározva.
*Szubsztrátum: 1,2 mmol, reakcióidő: 24 h.



23. ábra Különböző szubsztrátumok aszimmetrikus hidrogénezése

A katalizátorunkkal elért enantioszelektivitás és aktivitás a szakirodalmi eredmények tükrében kiválónak mondható. A királis ligandum szerkezetének finomhangolásával feltehetően tovább növelhető a reakciók optikai hozama. A későbbiekben a királis ligandum foszfor-szubsztituenseinek módosításával tervezzük folytatni kutatásainkat.

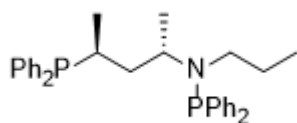
3. Kísérleti rész

3.1 Általános kísérleti megjegyzések

A kísérleti részben bemutatott szintetikus eljárások mindegyike inert atmoszférában történt, argon gáz felhasználásával. Az alkalmazott oldószereket a kereskedelemben beszerezhető oldószerek sztenderd laboratóriumi módszerekkel történő víz- és oxigénmentesítésével állítottuk elő. A szintetikus eljárásokhoz használt vegyszereket és reagenseket a kereskedelmi forgalomból szereztük be, vagy a laboratóriumunkban állítottuk elő. A kutatócsoportunk a **PP1**, **PP2**, **PP3** és **PP6** ligandumok szintézisét korábbi publikációban közölte.³⁵ Az elkészült vegyületek ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR felvételeit Bruker Avance 400 (400,13 MHz, 100,61 MHz, 162,0 MHz) spektrométer segítségével készítettük el. A GC-MS mérésekhez Shimadzu GCMS QP2010 SE készüléket, a HPLC és GC analízishez pedig rendre Hewlett Packard Series 1050 HPLC és Agilent Technologies 6850 GC készülékeket alkalmaztam.

3.2 Szintetikus eljárások

N-((2*S*,4*S*)-4-(diphenilfoszfino)pentán-2-il)-1,1-difenil-*N*-propilfoszfinamin (**PP4**)



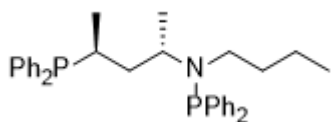
A **PP4** ligandum szintézise esetében a ciklikus szulfát-észtert (**1**) (1 g, 6,013 mmol) 6 mL THF-ben feloldottam, majd hozzáadagoltam a propil-amint (0,494 mL, 6,013 mmol). Az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül kevertetem. A reakció lezajlásakor fehér pelyhes csapadék válik ki. Az elegyhez 20 mL étert adva további, kis mennyiségű csapadék kiválását tapasztaltam. Ezután a termék fölül fecskendővel eltávolítottam az oldószert, majd a fehér csapadékot 4 x 5 mL éterrel mostam, végül nagyvákuumban szárítottam. A fehér, porszerű termék tömege: 1,16 g (86%).

A kapott ikerionos aminoalkil-szulfátot (**2c**) (1,16 g, 5,146 mmol) feleslegben vett lítium-difenilfoszid dioxánnal alkotott komplexéhez (5,2 g, 18,65 mmol) adagolom 40 mL THF-ban.

A vöröses-barna elegyet három napig szobahőmérsékleten kevertetem. Az oldószer eltávolítását követően a visszamaradt gélyszerű anyaghoz 60 mL argonnal átbuborékolatott desztillált vizet és 40 mL étert adtam, majd a pH-t 1-re állítottam tömény sósav adagolásával. A két fázist argonnal töltött választótölcsérben elválasztottam, majd a vizes fázist 4 x 40 mL éterrel extraháltam. Ezután a vizes fázis pH-ját nátrium-karbonáttal 12-re állítottam és 4 x 40 mL éterrel extraháltam. A szerves fázist jódszám lombikba gyűjtöttem és magnézium-szulfáttal szárítottam. A szárítószert szűrővel eltávolítottam, majd az oldatot nagyvákuum segítségével bepároltam. A foszfin-amin termék (**3c**) 1,0 g sárga, olajszerű anyag. Hozam: 62%.

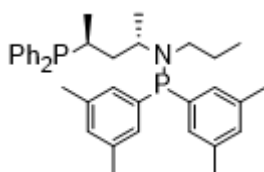
A P,NP ligandum szintézisének utolsó lépésében a P,N vegyületet (**3c**) (200 mg, 0,638 mmol) benzolban (3 mL) oldottam fel egy Schlenk-edényben, majd folyamatos kevertetés mellett trietil-amint (177,86 μ L, 1,276 mmol) és klór-difenilfoszfint (177,17 μ L, 0,957 mmol) adagoltam az elegyhez. Ezt követően a reakcióelegyet 8 órán keresztül 80 °C-on kevertetem. A reakcióidő lejártá után az elegyet Al_2O_3 oszlopon engedtem át, oldószerként benzolt alkalmazva, majd az oldat bepárlását követően ismét Al_2O_3 oszlopon engedtem át a terméket éterrel eluálva. Az oldószer nagyvákuumban történő eltávolítása után jutottam a P,NP ligandumhoz. A fehéres gélyszerű anyag tömege: 225 mg (71%). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7,51 – 7,42 (m, 4H, aromás), 7,41 – 7,28 (m, 16H, aromás), 3,41 – 3,26 (m, 1H, CHN), 2,86 – 2,70 (m, 2H, CH_2), 2,42 – 2,30 (m, 1H, CHP), 1,76 – 1,65 (m, 1H, diaszt, CHH), 1,63 – 1,52 (m, 1H, diaszt, CHH), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3CHN), 1,19 – 1,03 (m, 2H, CH_2), 0,95 (dd, J = 14,2, 6,9 Hz, 3H, CH_3CHP), 0,54 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ = 139,62 (d, J = 14,4 Hz, 1C, aromás), 139,25 (d, J = 13,7 Hz, 1C, aromás), 136,44 (d, J = 15,0 Hz, 1C, aromás), 136,02 (d, J = 16,3 Hz, 1C, aromás), 132,73 (d, J = 19,4 Hz, 2C, aromás), 132,28 (d, J = 18,5 Hz, 2C, aromás), 131,31 (d, J = 20,7 Hz, 2C, aromás), 131,02 (d, J = 20,1 Hz, 2C, aromás), 127,57 (s, 1C, aromás), 127,36 (s, 1C, aromás), 127,16 (d, J = 6,5 Hz, 2C, aromás), 127,12 (d, J = 6,9 Hz, 2C, aromás), 127,01 (s, 1C, aromás), 126,87 (d, J = 5,9 Hz, 2C, aromás), 126,85 (d, J = 5,6 Hz, 2C, aromás), 126,84 (s, 1C, aromás), 52,33 (d, J = 22,3 Hz, 1C), 50,81 (d, J = 2,7 Hz, 1C), 40,13 (dd, J = 16,5, 10,1 Hz, 1C), 26,04 (d, J = 11,3 Hz, 1C), 22,32 (s, 1C), 19,28 (d, J = 9,8 Hz, 1C), 14,89 (d, J = 13,8 Hz, 1C), 9,96 (s, 1C) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ = 47,82 (s), 2,99 (s) ppm. EI-MS m/z (ion, rel. int. %): 497 (4, $[M]^+$); 420 (7, $[M-\text{Ph}]^+$); 312 (100, $[M-\text{PPh}_2]^+$); 185 (58, $[\text{PPh}_2]^+$); 183 (96, $[\text{PPh}_2-\text{H}_2]^+$).

***N*-butil-*N*-((2*S*,4*S*)-4-(difenilfoszfino)pentán-2-il)-1,1-difenilfoszfinamin (PP5)**



A **PP5** ligandum előállításának lépései megegyeznek a **PP4** ligandum szintézisének lépéseivel. Hozam: 60%. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7,51 – 7,42 (m, 5H, aromás), 7,41 – 7,28 (m, 15H, aromás), 3,43 – 3,16 (m, 1H, CHN), 2,93 – 2,71 (m, 2H, CH_2), 2,51 – 2,26 (m, 1H, CHP), 1,78 – 1,65 (m, 1H, diaszt, CHH), 1,64 – 1,51 (m, 1H, diaszt, CHH), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3CHN), 1,14 – 1,01 (m, 2H, CH_2), 0,95 (dd, J = 14,3, 6,9 Hz, 5H, CH_3CHP és CH_2 , átfedésben), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ = 141,24 (d, J = 14,3 Hz, 1C, aromás), 140,86 (d, J = 13,6 Hz, 1C, aromás), 138,07 (d, J = 15,1 Hz, 1C, aromás), 137,70 (d, J = 16,3 Hz, 1C, aromás), 134,38 (d, J = 19,3 Hz, 2C, aromás), 133,96 (d, J = 18,5 Hz, 2C, aromás), 132,99 (d, J = 20,6 Hz, 2C, aromás), 132,68 (d, J = 20,1 Hz, 2C, aromás), 129,24 (d, J = 0,6 Hz, 1C, aromás), 129,04 (s, 1C, aromás), 128,83 (d, J = 6,6 Hz, 2C, aromás), 128,79 (d, J = 6,9 Hz, 2C, aromás), 128,66 (s, 1C, aromás), 128,54 (d, J = 6,1 Hz, 2C, aromás), 128,52 (d, J = 5,7 Hz, 2C, aromás), 128,50 (s, 1C, aromás), 54,02 (dd, J = 22,3, 12,4 Hz, 1C), 50,36 (d, J = 2,8 Hz, 1C), 41,78 (dd, J = 16,6, 10,1 Hz, 1C), 33,09 (dd, J = 1,6, 0,6 Hz, 1C), 27,68 (d, J = 11,2 Hz, 1C), 20,96 (d, J = 9,8 Hz, 1C), 20,78 (s, 1C), 16,57 (dd, J = 14,2, 0,8 Hz, 1C), 14,17 (s, 1C) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ = 48,01 (s), 2,93 (s) ppm. EI-MS m/z (ion, rel. int. %): 511 (3, $[\text{M}]^+$); 434 (9, $[\text{M}-\text{Ph}]^+$); 326 (100, $[\text{M}-\text{PPh}_2]^+$); 185 (56, $[\text{PPh}_2]^+$); 183 (88, $[\text{PPh}_2-\text{H}_2]^+$).

1,1-bisz(3,5-xilil)-*N*-((2*S*,4*S*)-4-(difenilfoszfino)pentán-2-il)-*N*-propilfoszfinamin (PP7)



A **PP7** ligandum előállításának lépései megegyeznek a **PP4** ligandum szintézisének lépéseivel. Hozam: 26%. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7,57 – 7,40 (m, 4H, aromás), 7,38 – 7,19 (m, 6H, aromás), 7,01 – 6,92 (m, 6H, aromás), 3,40 – 3,23 (m, 1H, CHN), 2,90 – 2,67 (m, 2H, CH_2), 2,41 – 2,31 (m, 1H, CHP), 2,27 (d, J = 0,4 Hz, 12H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$), 1,73 – 1,51 (m, 2H, CH_2), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3CHN), 1,19 – 1,03 (m, 2H, CH_2 , részben átfed az előző jellel), 0,93 (dd, J = 13,7, 6,9 Hz, 3H, CH_3CHP), 0,57 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 141,00 (d, J = 13,9 Hz, 1C, aromás), 140,59 (d, J = 12,5 Hz, 1C, aromás), 138,05 (d, J = 15,0 Hz, 1C, aromás), 137,76 (d, J = 1,2 Hz, 2C, aromás), 137,70 (d, J = 0,8 Hz, 2C, aromás), 137,46 (d, J = 16,5 Hz, 1C, aromás), 134,34 (d, J = 19,4 Hz, 2C, aromás), 133,63 (d, J = 18,2 Hz, 2C,

aromás), 130,52 (d, $J = 20,8$ Hz, 2C, aromás), 130,20 (d, $J = 20,2$ Hz, 2C, aromás), 130,16 (s, 1C, aromás), 129,95 (s, 1C, aromás), 129,08 (d, $J = 0,6$ Hz, 1C, aromás), 128,75 (s, 1C, aromás), 128,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 2C, aromás), 128,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 2C, aromás), 53,71 (d, $J = 12,0$ Hz, 1C), 52,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 1C), 41,48 (dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz, 1C), 30,12 (s, 1C), 27,42 (d, $J = 11,5$ Hz, 1C), 23,91 (dd, $J = 1,6, 1,1$ Hz, 1C), 21,52 (s, 1C), 21,49 (s, 1C), 20,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1C), 16,48 (dd, $J = 12,9, 0,7$ Hz, 1C), 11,54 (s, 1C) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 48,14$ (s), 3,07 (s) ppm. EI-MS m/z (ion, rel. int. %): 553 (7, $[\text{M}]^+$); 476 (23, $[\text{M-Ph}]^+$); 368 (100, $[\text{M-PPh}_2]^+$); 312 (28, $\text{M-P(3,5-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]^+$); 241 (43, $\text{P(3,5-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]^+$); 239 (11, $\text{P(3,5-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{-H}_2]^+$); 185 (13, $[\text{PPh}_2]^+$); 183 (29, $[\text{PPh}_2\text{-H}_2]^+$).

3.3 Aszimmetrikus hidrogénezés

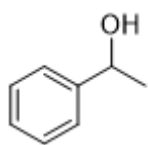
Egy mágneses keverővel ellátott Schlenk-edénybe helyezük a kétfogú ligandumot (0,006 mmol vagy 0,012 mmol), a réz-prekurzort (0,006 mmol vagy 0,012 mmol), és az egyfogú foszfin ligandumot (0,03 mmol vagy 0,06 mmol), majd argon atmoszférában hozzáadjuk az oldószert. Az elegyet 15 percig kevertetjük, majd hozzáadjuk a megfelelő mennyiségű szubsztrátumot. Ezután egy mágneses keverővel ellátott üveg autokláv-betéthez töltjük a bázist, majd azt egy autoklávba helyezük és lezárjuk. Ezt követően az autoklávot kétszer argon, majd négyszer hidrogén gázzal öblítjük. Mindezek után a katalizátor és a szubsztrátum elegyét egy szeptumon keresztül az autoklávba juttatjuk, a klávot hidrogén-nyomás alá helyezzük, végül elindítjuk a mágneses kevertetést (ezzel biztosítva a hidrogén egyenletes beoldódását az elegybe). A reakcióidő lejártá után a hidrogén-nyomást folyamatosan csökkentjük az autokláv szelepének óvatos kinyitásával.

A reakcióelegy bepárlását követően a terméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, állófázisként szilikagél, eluensként pedig hexán:EtOAc 6:1 arányú elegyét alkalmazva. Ezt követően előkészítjük a mintát a megfelelő analitikai módszerrel történő elemzéshez.

3.4 Analitikai módszerek

Az aszimmetrikus hidrogénezések konverzióját és enantioszelektivitását királis kolonnával felszerelt Agilent Technologies 6850 GC és Hewlett Packard Series 1050 HPLC készülékek segítségével határoztuk meg az alábbi módszereket alkalmazva.

1-Feniletanol

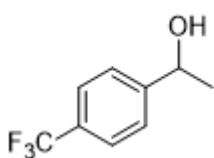


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,38 – 7,31 (m, 4H, aromás), 7,28 – 7,23 (m, 1H, aromás), 4,88 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 145,94 (s), 128,64 (s), 127,61 (s), 125,52 (s),

70,55 (s), 25,28 (s) ppm. GC elválasztási paraméterek: Supelco β -DEX™ 225, L x I.D. 30 m x 0,25 mm, df 0,25 μm , vivőgáz: N_2 (áramlási sebesség: 2 mL/perc), injektálási hőmérséklet: 250°C, detektor hőmérséklet: 250°C. Hőmérséklet profil: 10 perc 80°C-on, 5°C/perccel 120°C-ig, 10 perc 120°C-on, 10°C/perccel 180°C-ig, 15 percig. Retenciós idők: t_R (R) = 18,3 perc, t_R (S) = 18,9 perc.

1-(4-(Trifluorometil)fenil)etanol

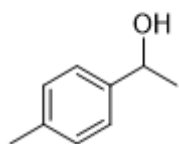


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,62 – 7,59 (m, 2H, aromás), 7,51 – 7,47 (m, 2H, aromás), 4,96 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 149,83 (s), 129,79

(q, J = 32,3 Hz), 125,60 (q, J = 3,8 Hz), 124,31 (q, J = 272,0 Hz), 69,97

(s), 25,53 (s) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -62,47 (s) ppm. GC elválasztási paraméterek: Supelco β -DEX™ 225, L x I.D. 30 m x 0,25 mm, df 0,25 μm , vivőgáz: N_2 (áramlási sebesség: 1,1 mL/perc), injektálási hőmérséklet.: 250°C, detektor hőmérséklet.: 250°C. Hőmérséklet profil: 10 perc 80°C-on, 35 5°C/perccel 120°C-ig, 10 perc 120°C-on, 10°C/perccel 180°C-ig, 15 percig. Retenciós idők: t_R (R) = 30,5 perc, t_R (S) = 31,5 perc.

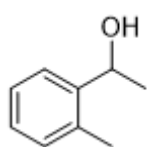
1-(4-Metilfenil)etanol



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,29 – 7,25 (m, 2H, aromás), 7,19 – 7,15 (m, 2H, aromás), 4,87 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H, CH_3), 1,85 (s, 1H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 143,01

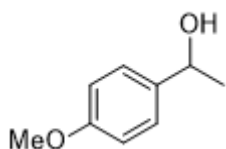
(s), 137,27 (s), 129,29 (s), 125,48 (s), 70,37 (s), 25,20 (s), 21,21 (s) ppm. GC elválasztási paraméterek: Supelco β -DEX™ 225, L x I.D. 30 m x 0,25 mm, df 0,25 μm , vivőgáz: N_2 (áramlási sebesség: 2 mL/perc), injektálási hőmérséklet.: 250°C, detektor hőmérséklet.: 250°C. Hőmérséklet profil: 100°C-ról 1°C/perccel 160°C-ig, 10°C/perccel 160°C-tól 200°C-ig. Retenciós idők: t_R (R) = 22,5 perc, t_R (S) = 23,6 perc.

1-(2-Metilfenil)etanol



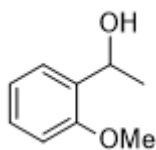
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, aromás), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, aromás), 7,19-7,09 (m, 2H, aromás), 5,12 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 143,8 (s), 134,2 (s), 130,3 (s), 127,1 (s), 126,2 (s), 124,4 (s), 66,7 (s), 23,7 (s), 18,8 (s) ppm. GC elválasztási paraméterek: Supelco β -DEXTM 225, L x I.D. 30 m x 0,25 mm, df 0,25 μm , vivőgáz: N_2 (áramlási sebesség: 2 mL/perc), injektálási hőmérséklet.: 250°C, detektor hőmérséklet.: 250°C. Hőmérséklet profil: 100°C-ról 1°C/perccel 160°C-ig, 10°C/perccel 160°C-tól 200°C-ig. Retenciók idők: t_R (R) = 18,6 perc, t_R (S) = 20,6 perc.

1-(4-Metoxifenil)etanol



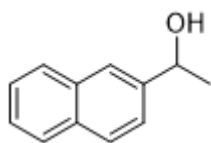
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32 – 7,28 (m, 2H, aromás), 6,91 – 6,86 (m, 2H, aromás), 4,85 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H, CH_3), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 159,14 (s), 138,15 (s), 126,80 (s), 113,99 (s), 70,12 (s), 55,43 (s), 25,15 (s) ppm. HPLC paraméterek: kolonna: Kromasil 3-CelluCoat, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 95/5, λ = 220 nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc. Retenciók idők: t_R (R) = 12 perc, t_R (S) = 12,8 perc.

1-(2-Metoxifenil)etanol



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,35 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H, aromás), 7,25 (ddd, $J = 8,1, 7,6, 1,7$ Hz, 1H, aromás), 6,97 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H, aromás), 6,89 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H, aromás), 5,10 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H, CH_3), 2,43 (s, br, 1H), 1,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 156,71 (s), 133,57 (s), 128,43 (s), 126,24 (s), 120,94 (s), 110,58 (s), 66,69 (s), 55,39 (s), 22,98 (s) ppm. HPLC elválasztási paraméterek: kolonna: Kromasil CelluCoat, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 98/2, λ = 220 nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc, t_R (S) = 18,5 perc, t_R (R) = 20,1 perc.

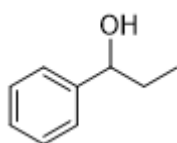
1-(Naftalin-2-il)etanol



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,87 – 7,80 (m, 4H, aromás), 7,53 – 7,44 (m, 3H, aromás), 5,07 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,59 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 143,32 (s, 1C), 133,47 (s,

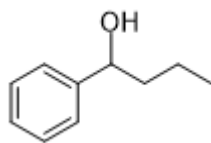
1C), 133,07 (s, 1C), 128,46 (s, 1C), 128,07 (s, 1C), 127,81 (s, 1C), 126,29 (s, 1C), 125,94 (s, 1C), 123,96 (s, 1C), 123,94 (s, 1C), 70,68 (s, 1C), 25,27 (s, 1C) ppm. HPLC elválasztási paraméterek: kolonna: Lux® Cellulose-3, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 85/15, $\lambda = 220$ nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc, t_R (S) = 11,3 perc, t_R (R) = 13,7 perc.

1-Fenilpropán-1-ol



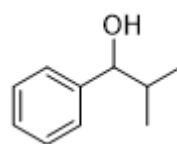
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38 - 7,33$ (m, 4H, aromás), 7,31 – 7,25 (m, 1H, aromás), 4,60 (dd, $J = 7,0, 6,2$ Hz, 1H), 1,89 – 1,70 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 144,72$ (s), 128,54 (s), 127,63 (s), 126,10 (s), 76,17 (s), 32,03 (s), 10,28 (s) ppm. HPLC paraméterek: kolonna: Kromasil 3-CelluCoat, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 98/2, $\lambda = 220$ nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc. Retenciósidők: t_R (R) = 14,2 perc, t_R (S) = 16,0 perc.

1-Fenilbután-1-ol



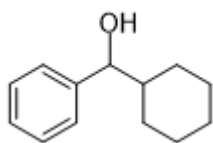
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,36 - 7,30$ (m, 4H, aromás), 7,29 – 7,22 (m, 1H, aromás), 4,66 (dd, $J = 7,5, 5,8$ Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,83 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,22 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145,07$ (s), 128,55 (s), 127,61 (s), 126,03 (s), 74,56 (s), 41,37 (s), 19,17 (s), 14,09 (s) ppm. HPLC elválasztási paraméterek: kolonna: Lux® Cellulose-3, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 97/3, $\lambda = 220$ nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc, t_R (S) = 13,6 perc, t_R (R) = 14,6 perc.

1-Fenil-2-metilpropan-1-ol



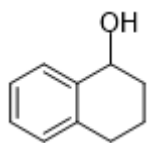
^1H NMR (400 MHz, Aceton): $\delta = 7,35 - 7,27$ (m, 4H, aromás), 7,23 – 7,18 (m, 1H, aromás), 4,36 (dd, $J = 6,3, 4,2$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Aceton): $\delta = 128,57$ (s), 127,50 (s), 127,44 (s), 79,47 (s), 36,37 (s), 19,54 (s), 18,29 (s) ppm. Az enantioszelektivitás meghatározásához alkalmazott HPLC paraméterek: kolonna: Kromasil 3-CelluCoat, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 98/2, $\lambda = 220$ nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc, t_R (R) = 12,1 perc, t_R (S) = 14,07 perc.

Ciklohexil-fenil-metanol



^1H NMR (400 MHz, Aceton): δ = 7,33 – 7,26 (m, 4H, aromás), 7,23 – 7,18 (m, 1H, aromás), 4,35 (dd, J = 6,6, 4,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,50 (m, 3H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,26 – 0,93 (m, 5H) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Aceton): δ = 128,57 (s), 127,51 (s), 127,49 (s), 78,91 (s), 46,34 (s), 30,27 (s), 29,31 (s), 27,32 (s), 26,97 (s), 26,90 (s) ppm. Az enantioszelektivitás meghatározásához alkalmazott HPLC paraméterek: kolonna: Kromasil 3-CelluCoat, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 97/3, λ = 220 nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/perc, t_R (S) = 10,5 perc, t_R (R) = 12,5 perc.

1,2,3,4-Tetrahidronaftalén-1-ol (1-tetralol)



^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6): δ = 7,45 – 7,40 (m, 1H, aromás), 7,16 – 7,08 (m, 2H, aromás), 7,07 – 7,02 (m, 1H, aromás), 4,68 (dd, J = 10,1, 6,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,85 – 1,65 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, aceton- d_6): δ = 141,02 (s, 1C), 137,52 (s, 1C), 129,40 (s, 1C), 129,30 (s, 1C), 127,56 (s, 1C), 126,40 (s, 1C), 68,08 (s, 1C), 33,43 (s, 1C), 29,93 (s, 1C), 20,00 (s, 1C) ppm. HPLC elválasztási paraméterek: kolonna: Lux® Cellulose-3, eluens: *n*-hexán/*i*PrOH 97/3, λ = 220 nm, áramlási sebesség: 0,5 mL/min. Retenciósidők: t_R (S) = 13,4 perc, t_R (R) = 15,3 perc.

4. Összefoglalás

Kutatómunkám során hét kétfogú királis foszfin-aminofoszfin (P,NP) ligandumot vizsgáltam prokirális ketonok réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában. A kétfogú ligandumokat a kutatócsoportunk által kifejlesztett szintézisút szerint, három lépésben állítottam elő. Elsőként egy primer amint reagáltatunk egy ciklikus szulfát-észterrel, mely következtében gyűrűnyitás zajlik le, és egy ikerionos szerkezetű aminoalkil-szulfáthoz jutunk. Második lépésben feleslegben vett lítium-difenil-foszfiddal reagáltatva az aminoalkil-szulfátot egy foszfin-amin típusú vegyületet kapunk intermediereként. Ezt tovább reagáltatva trietil-amin jelenlétében klór-difenil-foszfinnal nyerjük a foszfin-aminofoszfin ligandumot. A szintézisút első két lépése sztereoszelektíven játszódik le, így az optikailag tiszta kiindulási ciklikus szulfát-észterből optikailag tiszta ligandumok szintetizálhatók.

A P,NP ligandumok katalitikus tulajdonságainak vizsgálatakor elsőként a hidrogénezési reakciók körülményeit optimalizáltam, szubsztrátumként acetofenont alkalmazva. Kezdetben, a hőmérséklet és a H₂ nyomás hatását vizsgálva megállapítottam, hogy a megfelelő aktivitás és szelektivitás eléréséhez 50 bar nyomás és 25 °C szükséges. A továbbiakban az oldószer és a bázis minőségének, illetve mennyiségének hatását tanulmányoztam. Felismertem, hogy az *izo*-propanol az ideális oldószer, illetve a katalizátorhoz viszonyítva 10 ekvivalens mennyiségű kálium-*terc*butoxid bázis szolgáltatja a legjobb eredményeket. A katalizátor-rendszer további finomhangolását a réz-prekurzor kiválasztásával folytattam. A kísérletek során a legnagyobb enantioszelektivitást és aktivitást a réz(I)-kloriddal érték el. A reakciókörülmények optimalizálását követően a kétfogú királis P,NP ligandumok szerkezetének, valamint az egyfogú foszfin additív minőségének és mennyiségének hatását tanulmányoztam. A királis ligandum N- és P-szubsztituense jelentősen befolyásolja a reakció szelektivitását. Az akirális monofoszfinok szterikus sajátosságai feltételezésem szerint elsősorban a katalitikusan aktív részecskék stabilitását, elektronikus sajátosságaik azok relatív reaktivitását befolyásolják. Figyelemre méltó, hogy acetofenon hidrogénezése során S/C = 500 szubsztrátum/katalizátor mólarány mellett is kiváló szelektivitást (82% *ee*) sikerült elérni. Mindezek mellett a **PP4/P5**/CuCl rendszer változatos szerkezetű szubsztrátumok aszimmetrikus hidrogénezését tette lehetővé jó hozamok és enantioszelektivitások mellett.

További céljaim között szerepel az itt bemutatott P,NP ligandumok körének bővítése új, a foszforatomokon egyéb szubsztituenseket tartalmazó vegyületek szintézisével, valamint a hidrogénezési reakciókban alkalmazott szubsztrátumok számának növelése.

5. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőimnek, Dr. Farkas Gergely egyetemi docensnek és Császár Zsófia tudományos segédmunkatársnak a dolgozatom előrehaladásában nyújtott segítségükért, és rám áldozott idejükért. Hálás vagyok, hogy megosztották velem szakmai tapasztalataikat és tudásukat, ezzel segítve a labormunkálatokban való fejlődésemet.

Köszönöm Dr. Kovács Margitnak az NMR spektroszkópai mérések elvégzését.

Szakmai tevékenységem a Pannon Egyetemért Alapítvány által, a Tudományos Diákköri Ösztöndíj (szerződés szám: PA-SZR-ösztönij-0097/2024) keretében nyújtott személyi támogatás mellett valósult meg. A dolgozat a TKP2021-NKTA-21 számú projekt keretében az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a 2021. évi Témaerületi Kiválóság Program pályázati program finanszírozásában, valamint az RRF-2.3.1-21-2022-00009 azonosító számú, Megújuló Energiák Nemzeti Laboratórium megnevezésű projekt, Széchenyi Terv Plusz program keretében, az Európai Unió Helyreállítási és Ellenállóképességi Eszközének támogatásával valósult meg.

6. Irodalomjegyzék

- ¹ a) Ohkuma, T.; Arai, N. (2012): Reduction – Hydrogenation: C=O; Chemoselective. In: Carreira, E. M.; Yamamoto, H.; Maruoka, K. (eds.): *Comprehensive Chirality*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 270-300. b) Blaser, H. U.; Federsel, H.-J. (2010): Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany. c) Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Zhou, Q.-L. *Synthesis* **2015**, 47, 460.
- ² a) Noyori, R.; Ohkuma, T. (2007): Enantioselective ketone and β -Keto Ester hydrogenations (including mechanisms). In: de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. (eds.): *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1105-1163. b) Arai, N.; Ohkuma, T. (2010): Reduction of Carbonyl Groups: Hydrogenation. In: Molander, G. A. (ed.): *Science of Synthesis: Stereoselective Synthesis 2, Stereoselective Reactions of Carbonyl and Imino Groups*, Thieme, Stuttgart, Germany, 9-57.
- ³ a) Wen, J.; Wang, F.; Zhang, X. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 3211. b) González-Sebastián, L.; Reyes-Sanchez, A.; Morales-Morales, D; *Organometallics*. **2023**, 42, 2426.
- ⁴ Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131.
- ⁵ a) Meakin, P.; Jesson, J. P.; Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3240. b) Halpern, J. *Inorg. Chim. Acta* **1981**, 50, 11.
- ⁶ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
- ⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- ⁸ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc.* **1971**, 481.
- ⁹ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.
- ¹⁰ Imamoto, T. (2012): Asymmetric hydrogenation. In: Karamé, I. (ed): *Hydrogenation*. Rijeka: Intech Open.
- ¹¹ a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675. b) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703. c) Dub, P. A.; Gordon, J. C. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 6756.
- ¹² Ohkuma, T. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2010**, 86, 202.
- ¹³ Zhang, X.; Shao, P.-L. (2021): Industrial Applications of Asymmetric (Transfer) Hydrogenation. In: Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P. (eds): *Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation*, Wiley-VCH, Weinheim.
- ¹⁴ Tang, P.; Wang, H.; Zhang, W.; Chen, F.-E. *Green Synth. Catal.* **2020**, 1, 26.
- ¹⁵ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>.
- ¹⁶ Margalef, J.; Pàmies, O.; Diéguez, M. (2020): Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. In: Oro, L. A.; Claver, C. (eds): *Iridium Catalysts for Organic Reactions. Topics in Organometallic Chemistry*, vol 69. Springer, Cham.
- ¹⁷ <https://matthey.com/products-and-markets/pgms-and-circularity/pgm-management>
- ¹⁸ <https://periodictable.com/Properties/A/CrustAbundance.an.html>
- ¹⁹ <https://www.fda.gov/media/148474/download>
- ²⁰ a) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490. b) Noyori, R.; Sandoval, C. A.; Muniz, K.; Ohkuma, T. *Phil. Trans. R. Soc. A* **2005**, 363, 901.
- ²¹ Calvin, M. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, 34, 1181.
- ²² a) Weller, S.; Mills, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 769. b) Wilmarth, W. K.; M. Barsh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2237. c) Wright, L. W.; Weller, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3345. d) Wright, L.; Weller, S.; Mills, G. A. *J. Phys. Chem.* **1955**, 59, 1060. e) Calvin, M.; Wilmarth, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1301. f) Wilmarth, W. K.; Barsh, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1305.
- ²³ a) Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3237. b) Daeuble, J. F.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2397. c) Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5677.
- ²⁴ a) Brestensky, D. M.; Huseland, D. E.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3749. b) Goeden, G. V.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7354.
- ²⁵ a) Chen, J.-X.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2153. b) Chen, J.-X.; Daeuble, J. F.; Stryker, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2789.
- ²⁶ a) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291. b) Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8818.
- ²⁷ Shimizu, H.; Igarashi, D.; Kuriyama, W.; Yusa, Y.; Sayo, N.; Saito, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1655.
- ²⁸ Shimizu, H.; Nagano, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2009**, 3143.
- ²⁹ Junge, K.; Wendt, B.; Addis, D.; Zhou, S.; Das, S.; Fleischer, S.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 101.
- ³⁰ Krabbe, S. W.; Hatcher, M. A.; Bowman, R. K.; Mitchell, M. B.; McClure, M. S.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4560.

-
- ³¹ Zatulochnaya, O. V.; Rodriguez, S.; Zhang, Y.; S. Lao, K. S.; Teyrulnikov, S.; Li, G.; Wang, X.-J.; Qu, B.; Biswas, S.; Mangunuru, H. P. R.; Rivalti, D.; Sieber, J. D.; Desrosiers, J.-N.; Leung, J. C.; Grinberg, N.; Lee, H.; Haddad, N.; Yee, N. K.; Song, J. J.; Kozłowski, M. C.; Senanayake, C. H. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4505.
- ³² Guan, J.; Luo, Y.; Wang, Q.; Chen, J.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202416313.
- ³³ Guan, J.; Chen, J.; Luo, Y.; Guo, L.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *62*, e202306380.
- ³⁴ a) Jordan, A. J.; Lalic, G.; Sadighi, J. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8318. b) Dhayal, R. S.; van Zyl, W. E.; Liu, C. W. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 86.
- ³⁵ Farkas, G.; Császár, Z.; Tóth-Farsang, E.; Bényei, A. C.; Bakos, J. *J. Organomet. Chem.* **2023**, *994*, 122723.
- ³⁶ Stryker, J. M.; Mahoney, W. S.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M. (1992) In: Pascoe, W. E. (ed.) *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker: New York, 29.
- ³⁷ a) Pinell, R. P.; Megerle, C. A.; Manatt, S. L.; Kroon, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 977. b) Allen, D. W.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1982**, 51.
- ³⁸ a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2956. b) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 313.