



**Országos Tudományos Diákköri
Konferencia
2013**



**Kelátképző hibrid foszfán-foszfít ligandumok katalitikus vizsgálata
aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban**

Készítette: Császár Zsófia

Kémia BSc, 4. évfolyam

Témavezetők: Dr. Bakos József, egyetemi tanár

Farkas Gergely, PhD hallgató

Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Szerves Kémia Intézeti Tanszék

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Bevezetés	3
1. Irodalmi összefoglalás	4
1.1. Történeti áttekintés	4
1.2. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció	8
1.2.1. A katalitikus ciklus.....	8
1.2.2. Izomerizációs folyamatok	10
1.2.3. Távozó csoportok, nukleofil reagensek.....	11
1.2.4. Ligandumok	12
1.3. Zöld oldószerek.....	14
2. Eredmények és értékelésük	15
2.1. A modell reakció.....	15
2.2. Az eredmények értékeléséhez felhasznált fogalmak	16
2.3. A ligandum szerkezetének hatása	17
2.4. Az oldószer hatása	19
2.5. A hőmérséklet hatása	21
2.6. Az alkálifém-sók hatása.....	22
3. Kísérleti rész.....	23
3.1. Szintetikus eljárások	23
3.2. Analitikai módszerek	24
Összefoglalás.....	26
Függelék	27
Irodalomjegyzék	29

Bevezetés

Csaknem másfél évszázada ismeretes, hogy a szervetlen és a szerves vegyületek között vannak olyanok, amelyek a poláros fény síkját elforgatják. Ezeket a vegyületeket optikailag aktívnak nevezzük. Az enantiomerek olyan sztereoizomerek, melyek egymás tükörképei és nem hozhatók fedésbe egymással. Az ilyen vegyületek fizikai és termodinamikai állandói megegyeznek, fajlagos forgatóképességük nagysága is egyezik, de iránya ellentétes, kémiai tulajdonságaik akirális reagensekkel szemben azonosak, királis reagensekkel szemben viszont eltérőek. Utóbbi jellemzőjük lehetővé teszi katalitikus aszimmetrikus szintézisekben való felhasználásukat, ugyanis az optikailag aktív módosító anyagok kis mennyisége királis információt hordoz és visz át a katalitikus folyamatban a keletkező termék nagy mennyiségére.

Az aszimmetrikus szintetikus módszerek a zöld kémia fontos területét jelentik, hiszen a finomkémiai eljárásokban minden sikeres aszimmetrikus katalitikus lépéssel felezhető a szintézisben felhasznált anyag mennyisége. Az enantioszelektív katalitikus reakciók további előnye, hogy a királis információt kis mennyiségű katalizátor képes átadni nagy mennyiségű terméknek. A királis információ átvitele megvalósítható homogén átmenetifém-komplexekkel, heterogén katalizátorokkal, immobilizált komplexekkel és enzimekkel egyaránt.

Munkám során királis hibrid foszfán-foszfít típusú ligandumok palládium-komplexeinek katalitikus tulajdonságait vizsgáltam aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A kísérletekben tanulmányoztam a katalizátor-módosító ligandumok szerkezete és katalitikus tulajdonságai közötti összefüggést, valamint a hőmérséklet, az oldószer és az alkalmazott alkálifém-sók hatását a reakció aktivitására és optikai hozamára.

1. Irodalmi összefoglalás

1.1. Történeti áttekintés

Az optikai aktivitás jelenségét először Arago (1811) figyelte meg hemiéderez kvarckristályokat tanulmányozva. A vizsgálat során azt tapasztalta, hogy a kristályok a lineárisan polározott fény rezgési síkját elforgatják. A kristályoknak kétféle szerkezete létezik, melyek forgatásának nagysága megegyezik, viszont irányuk ellentétes.

Később Biot kísérletei nyomán kiderült, hogy a borkősav vizes oldata is rendelkezik optikai aktivitással, amivel bizonyította, hogy a forgatóképesség nem csak a kristályos anyagokra jellemző. Pasteur volt az első, aki 1848 és 1853 között végzett kutatásai során igazolta, hogy az optikai aktivitás összefügg a molekulák aszimmetrikus felépítésével. Később, a XIX. század végén Kekulé, Le Bel és van't Hoff vizsgálatai által vált nyilvánvalóvá, hogy a molekulák aszimmetriája a szénatom tetraéderez térorientációjával hozható kapcsolatba.

Ezek az elméleti megfontolások nélkülözhetetlenek voltak a kiralitás fogalmának megértéséhez és ezen keresztül a királis vegyületek szintézisének tervezéséhez, megvalósításához.

Az optikailag aktív vegyületek előállítására három szintézisút létezik:

- (a) *racémátokból*: ekkor a keletkező racém elegyet alkotó komponensek három lehetséges módon különíthetők el: preferált kristályosítás, kinetikai rezolválás,¹ vagy diasztereomer kristályosítás segítségével;
- (b) *prokirális szubsztrátummal*: aszimmetrikus szintézis segítségével, biokatalitikus vagy kemokatalitikus úton;
- (c) *természetes, optikailag tiszta kiindulási anyagokból, szintézissel*.

A (c) módszerrel történő szintézis nagyobb méretekben ritkán kivitelezhető, mivel a természetes optikailag tiszta vegyületek csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Az (a) és (b) módszer közötti legmeghatározóbb különbség az, hogy míg a klasszikus megoldásnál egy mol királis segédanyaggal legjobb esetben egy mol optikailag tiszta végterméket lehet kinyerni, addig az enantioszelektív katalízissel kis mennyiségű királis katalizátorral nagy mennyiségű királis végtermék állítható elő. Emellett a racém elegyek elválasztásakor a nem kívánt enantiomer általában elvész, így az értékes enantiomer

szintézisének hozama legfeljebb 50%, enantioszelektív szintézisek során ez az érték megközelítheti a 100%-ot is.

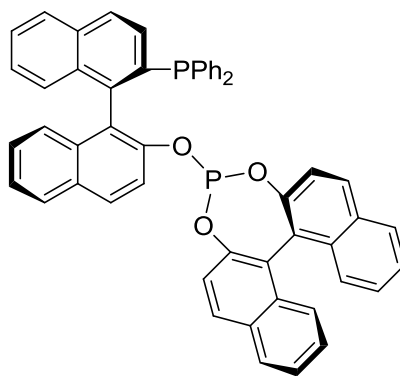
Az aszimmetrikus katalízis fő felhasználási területe a biológiailag és optikailag is aktív gyógyszerek, növényvédőszer, stb. hatóanyagainak előállítása. Ezen anyagok szintézisének a reakció enantioszelektivitása nagy jelentőséggel bír, mivel az enantiomerek eltérő biológiai hatást mutathatnak. Általában csak az egyik izomer fejt ki a szükséges hatást, a másik enantiomer nem kívánt mellékhatásokkal rendelkezhet, így az utóbbiak keletkezési valószínűségének csökkentésére kell törekedni. Az 1950-es években forgalmazott Contergan nevű nyugtató teratogén hatásából adódó katasztrófa hívta fel a figyelmet az enantiomerek eltérő biológiai hatására, s ebből kifolyólag a racémátok elválasztásának fontosságára. Ez a tapasztalat forradalmi változást idézett elő a gyógyszeriparban.

Az átmenetifém katalizált enantioszelektív szintézisek közös sajátossága, hogy valamilyen fémorganikus komplex koordinációs övezetében játszódnak le. Az aszimmetrikus átmenetifém katalizált reakciók vizsgálatában nagy előrelépést jelentett az ún. „wilkinsoni-komplex” ($[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$) felfedezése, mely lehetővé tette számos vegyület atmoszférikus nyomáson való hidrogénezését.² A katalizátor-komplex több szerves kémiai reakcióban mutatott katalitikus aktivitást, így izomerizációban, karbonilezésben, oligomerizációban, stb. Emellett segítségével tisztázni tudták a katalitikus ciklus alapvető összefüggéseit is.^{3,4}

A már meglévő homogén katalizátort módosította egymástól függetlenül Horner és Knowles. Optikailag inaktív trifenil-foszfán helyett királis foszfánt – (S)-fenil-metil-propil-foszfánt – alkalmazva α -etil-sztirol hidrogénezési reakciójában szerény mértékű aszimmetrikus indukciót értek el.^{5,6} Később felismerték azt is, hogy a katalitikusan aktív ródiум-komplex *in situ*, tehát a reakcióelegyben is előállítható $[\text{Rh}(\text{dién})\text{Cl}]_2$ komplex és a megfelelő foszfán reakciójával. Ezt követően a kutatás Schrock és Osborn munkájával folytatódott, akik $[\text{Rh}(\text{dién})(\text{PR}_3)_2]^+$ típusú komplexeket állítottak elő és alkalmaztak hidrogénező katalizátorokként.

A további kutatások során kiderült, hogy a kétfogú kelátképző ligandumok alkalmazása a kelátgyűrű konformációs stabilitása révén növelheti a katalitikus folyamatok aktivitását és szelektivitását.⁷ Ennek köszönhetően számos C_2 -szimmetriájú királis ditercier foszfánt állítottak elő és alkalmaztak különböző aszimmetrikus szintézisekben, mellyel kiemelkedően jó szelektivitású és aktivitású katalitikus folyamatokat dolgoztak ki.⁸

Később előtérbe került a kétfogú, C_1 -szimmetriával rendelkező foszfortartalmú ligandumok alkalmazása, hiszen segítségükkel tovább csökkenthető a katalitikus ciklusban megjelenő konformerek száma, így tovább növelhető a katalitikus reakciók szelektivitása. C_1 -szimmetriájú foszfán-foszfítot katalizátor-módosító ligandumként először Takaya és Nozaki használtak sztirol enantioszelektív hidroformilezéséhez. Az axiális kiralitású Binaphos-szal módosított ródium-tartalmú katalizátorral rendkívül jó enantioszelektivitást értek el (1. ábra).⁹



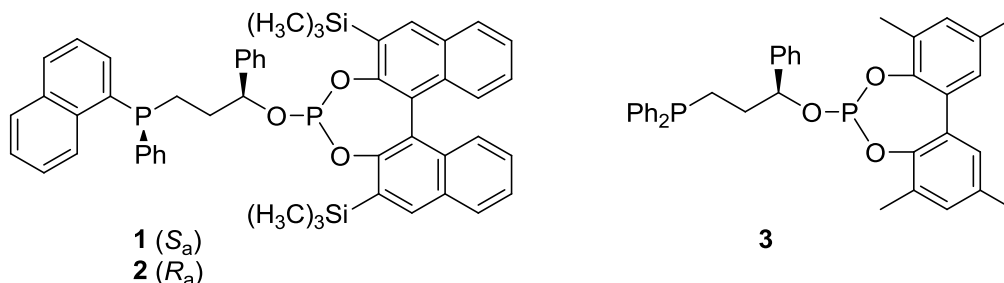
1. ábra Az axiális kiralitású (*R,S*)-Binaphos

Később a királis foszfán-foszfít típusú ligandumok katalitikus alkalmazása kiterjedt számos más reakciótípusra is, így például hidrogénezésre,¹⁰ hidroborálásra,¹¹ aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióra,^{12,13} enantioszelektív hidrocianálásra,¹⁴ gyűrűnyitós metatézis polimerizációs reakciókra,¹⁵ illetve alternáló szén-monoxid-alkén kopolimerizációra¹⁶ is.

A foszfán-foszfít típusú ligandumok két foszforatomja eltérő koordinációs tulajdonsággal rendelkezik: a „foszfános” foszforatom jó σ -donor, míg a „foszfítos” jó π -akceptor jelleggel bír. Emellett a két foszforatom környezetének szterikus jellemzői is nagyban különbözhetnek. A foszfán-foszfít típusú ligandumok továbbá könnyen elérhető vegyületekből, többnyire egyszerűen, néhány lépésben előállíthatók. Mindez rendkívüli jelentőségűvé teszi ezen vegyületcsoport vizsgálatát aszimmetrikus katalitikus folyamatokban, hiszen az esetleges későbbi ipari méretű felhasználás tekintetében a vegyületek egyszerű szintetizálhatósága meghatározó szempont.

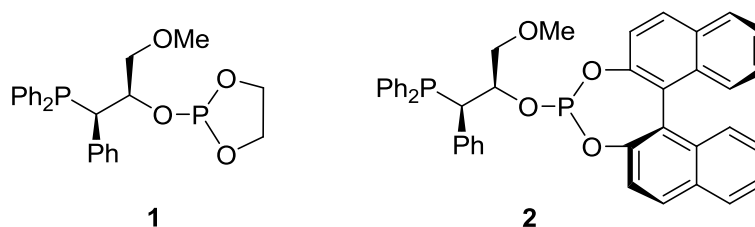
Van Leeuwen és kutatócsoportja a foszfáno-csoportban sztereogén foszforatomot és a vázban aszimmetrikus szénatomot tartalmazó foszfán-foszfít ligandumokat vizsgált allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.¹² A kutatók megállapították, hogy az egyes sztereogén elemek közötti kooperáció döntő jelentőségű a reakció enantioszelektivitásának tekintetében

(2. ábra). Ismereteink alapján, foszfán-foszfit ligandummal, az (*E*)-1,3-difenilallilacetát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciójában az eddigi legnagyobb optikai hozamot (83%) Van Leeuwen és csoportja érte el (2. ábra, **1**).



2. ábra Van Leeuwen és munkatársai által vizsgált foszfán-foszfit ligandumok

Vidal-Ferran és munkatársai királis foszfán-foszfit típusú ligandumok sztereo-elektronikus tulajdonságait tanulmányozták aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.¹³ A kutatás során kiderült, hogy sztereogén elemekkel nem rendelkező alifás foszfit-csoportot tartalmazó ligandumok sokkal rosszabb enantioszelektivitást szolgáltatnak, mint királis binaftil-csoportot tartalmazó analógjaik (3. ábra). Ugyanakkor bizonyították, hogy a reakció optikai hozamát a terminális helyzetű, axiális kiralitású csoportok jelentősebb mértékben befolyásolják, mint a vázban lévő aszimmetriacentrumok. A katalizátort *in situ* állították elő $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ komplex és királis ligandum felhasználásával. Vizsgálataik során 80%-os enantioszelektivitást értek el difenilfoszfáno- és binaftil-csoportot tartalmazó ligandumokkal (*E*)-1,3-difenilallilacetát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója során (3. ábra, **2**).



3. ábra Vidal-Ferran és kutatócsoportja által előállított foszfán-foszfit ligandumok

1.2. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

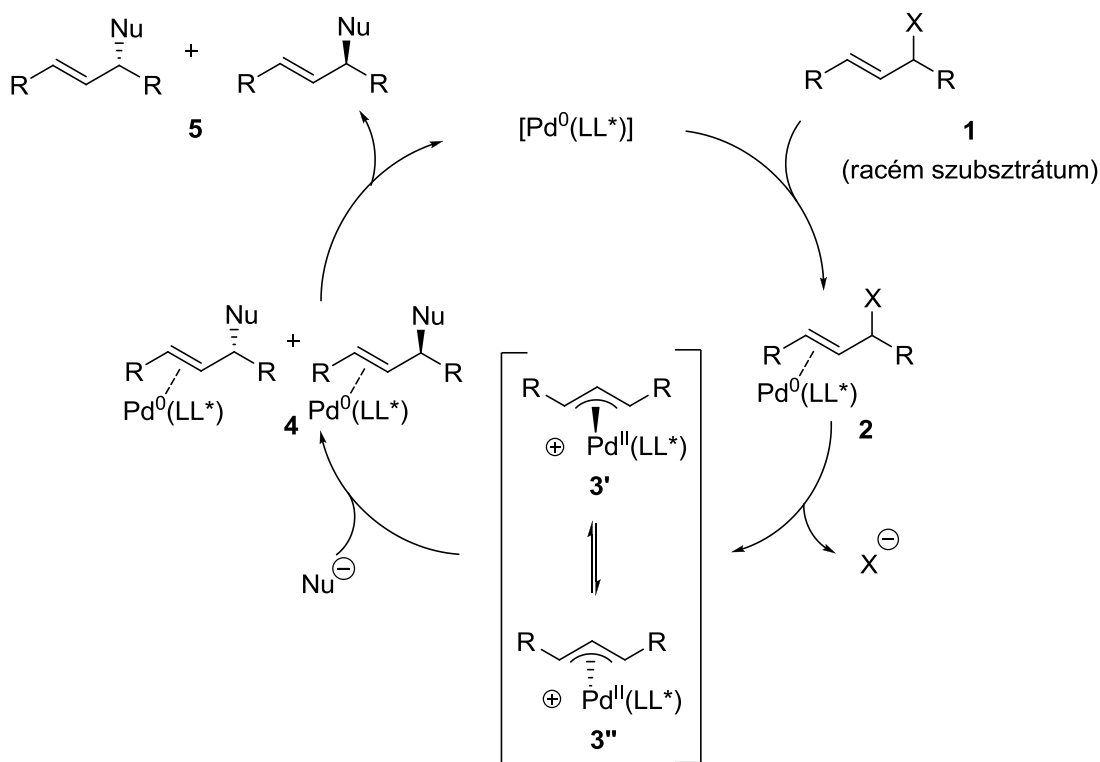
Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció változatossága és számos más előnyös tulajdonsága miatt széles körben elterjedt az átmenetifém-katalizált reakciók körében. Az enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciót (Trost-féle AAA reakció) Trost és Sterge írta le először 1977-ben.¹⁷ Vizsgálataik során királis difoszfánnal módosított Pd-komplexet alkalmazva kismértékű optikai hozamot sikerült elérniük a vizsgált reakcióban. Az elmúlt években a királis foszfortartalmú ligandumokkal módosított palládium-komplexek egyre nagyobb jelentőségre tettek szert. Ez egyrészt annak köszönhető, hogy a reakció különböző kemo-, regio- és enantioszelektivitás mellett enyhébb körülmények között megvalósítható, mint egy „hagyományos” alifás S_N1 vagy S_N2 reakció. További előnye, hogy a katalitikus ciklus intermedierjei spektroszkópiai módszerekkel könnyen vizsgálhatók, ami lehetővé teszi a mechanizmus részletesebb megismerését. A katalitikus reakcióban a leggyakrabban használt átmenetifém a palládium, de ismeretes a nikkel, ruténium, ródium, irídium és molibdén alkalmazása is. A palládium-katalizált reakció népszerűsége azzal magyarázható, hogy a reakció során kialakuló Pd-komplexek szerkezete és hatásmódja a leginkább feltárt és a legkönnyebben vizsgálható.

A palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció mechanizmusát meghatározza az alkalmazott szubsztrátum szerkezete és a ligandum szimmetriája.

1.2.1. A katalitikus ciklus

A reakció első lépéseként az allil-szubsztrátum (**1**) a királis ligandumokkal módosított Pd^0 központi fématomhoz koordinálódik, melynek eredményeként izomer η^2 - π -allil- Pd^0 komplexek (**2**) jönnek létre (4. ábra). A következő, oxidatív addíciós lépésben a Pd^0 egy molekulán belüli S_N2 szubsztitúció során leszorítja a szubsztrátum allil-helyzetű távozó csoportját, melynek eredményeként két, egymással egyensúlyban lévő, síknégyszetes szerkezetű η^3 - π -allil- Pd^{II} kationos komplex (**3**) jön létre. Fontos megemlíteni, hogy csak C_1 -szimmetriával rendelkező ligandumoknál figyelhető meg a két Pd^{II} -komplex kialakulása. C_2 -szimmetriájú ligandumok esetében csak egyféle η^3 - π -allil- Pd^{II} komplex van jelen. A következő lépésben a nukleofil reagens az allilcsoport valamelyik Pd^{II} által aktivált terminális helyzetű (C_1 vagy C_3), egymással diasztereotóp viszonyban lévő szénatomjához

koordinálódik. Ennek eredményeként redukzív eliminációval ismét egy η^2 - π -allil-Pd⁰ komplex (4) jön létre, melyből a termék (5), illetve a kiindulási Pd⁰ komplex képződik.



4. ábra Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció mechanizmusa

(LL*: C₁-szimmetriájú kétfogú ligandum)

Mind az oxidatív addíció, mind pedig a redukzív elimináció inverzióval megy végbe az adott szénatomon, így ha az intermedier komplex nem megy keresztül konfigurációváltozáson, a bruttó reakciót tekintve retencióról beszélhetünk. Ebből következik, hogy a támadó nukleofil reagens az allilcsoport ugyanazon oldalán lép be, ahonnan az X távozó csoport kilépett.

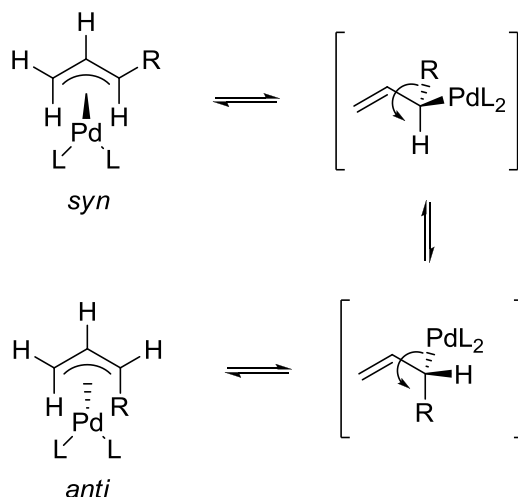
A reakció szelektivitását számos lépés befolyásolja. A katalitikus ciklusban a 4 komplexek disszociációját leszámítva minden lépés enantiodiszkriminatív. Ha feltételezzük, hogy a reakció sebességmeghatározó lépése a nukleofil ágens támadása és egyéb izomerizációs folyamatokat nem veszünk figyelembe, akkor a reakció enantioszelektivitása három momentum függvénye: az intermedier η^3 - π -allil-Pd^{II} komplex egyensúlyi összetétele

(3' és 3''), ezek reaktivitása közötti különbség, illetve a nukleofil támadásának regioszelektivitása.

1.2.2. Izomerizációs folyamatok

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció során az intermedier $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ komplexnek kulcsfontosságú szerepe van a reakció enantioszelektivitását illetően. A katalitikus ciklusban az átmeneti komplex izomerizációs folyamatokon megy keresztül, mely így nagyban befolyásolhatja a reakció enantioszelektivitását.

Az ún. $\pi\text{-}\sigma\text{-}\pi$ izomerizáció során C-C σ -kötés körüli rotáció mehet végbe, melynek eredményeként *syn*- és *anti*-izomerek keletkeznek (5. ábra).

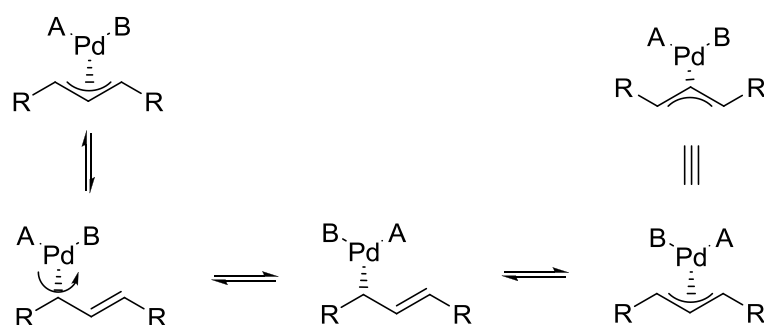


5. ábra A $\pi\text{-}\sigma\text{-}\pi$ izomerizáció mechanizmusa

Az átalakulás során megváltozik az intermedier η^3 -komplex geometriai izomériája, ami hatással van a reakció enantioszelektivitására. A folyamatot befolyásolják a szubsztituensek szterikus tulajdonságai. Ha az R-csoport nagy térkitöltésű, akkor csak a stabilisabb *cisz*-izomer keletkezik, ellenkező esetben számolni kell a *transz*-izomer megjelenésével is. A jelenséget befolyásolja a nukleofil jellege és koncentrációja, a katalizátor, valamint az oldószer.

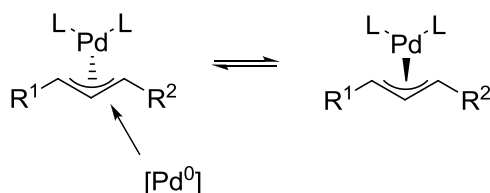
Az intermedier komplex kialakulásakor számolni kell a látszólagos allil rotáció jelenségével is, melynek magyarázatára többféle mechanizmus létezik.^{18,19,20} Egy lehetséges mechanizmust mutat be a 6. ábra. A folyamat során az allilcsoport elcsavarodik a Pd-C kötés

körül, ezzel lehetővé téve a két $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ komplex közötti egyensúlyt. Királis kétfogú, C_1 -szimmetriával rendelkező ligandumok esetében (pl. foszfán-foszfít ligandum) a rotáció eredményeként diasztereomerek jönnek létre, melyek eltérő aktivitással reagálnak a támadó nukleofillel, így meghatározzák a reakció optikai hozamát. Ahogy a neve is sugallja, a folyamat valóban csak látszólagos, mert a Pd-C kötés mentén történő rotáció energetikailag kedvezőtlen.



6. ábra A látszólagos allil rotáció egy feltételezett mechanizmusa

A $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ komplexben lejátszódó izomerizációs folyamatok egy másik fajtája a Pd^0 -katalizált allil-kicserélődés (7. ábra). A $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ intermedierhez egy koordinatív telítetlen Pd^0 -komplex kapcsolódik a Pd^{II} -részecskével ellentétes oldalról, mely inverziót eredményez. A katalizátor-komplext kellően kis koncentrációban alkalmazva azonban ezt a fajta izomerizációs lehetőséget figyelmen kívül hagyhatjuk.



7. ábra A Pd^0 -katalizált allil-kicserélődés mechanizmusa

1.2.3. Távozó csoportok, nukleofil reagensek

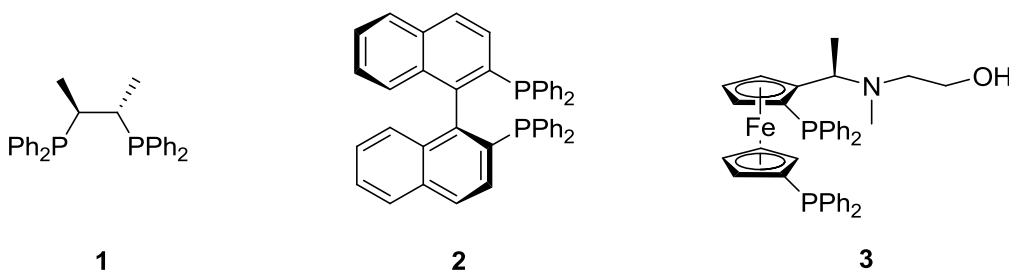
Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció kedvező tulajdonsága, hogy kevésbé reaktív távozó csoportok is alkalmazhatók. Csekély reakciókészségük következtében a kiindulási vegyületek stabilisabbak, nemkívánatos nukleofilekkel nem lépnek reakcióba.

Reaktivitásuk hatással lehet a reakció optikai hozamára, különösen akkor, ha az oxidatív addíciós lépés a reakció bruttó enantioszelektivitását meghatározó folyamat. Az allil-helyzetű távozó csoportok legtöbbször acetátok vagy karbonátok. A belőlük keletkező ionok bázisként szolgálhatnak, melyek deprotonálják a nukleofil reagenst, ezért nem szükséges a bázis sztöchiometrikus mennyiségű alkalmazása.

Számos szén- és heteroatom-nukleofil (pl. N-, O-, S-nukleofil) vegyület használható enantioszelektív szubsztitúciókban. Elterjedtek a π -akceptorokat tartalmazó C-nukleofilek, melyek mezomer hatásuk révén stabilizálják a kialakuló karbaniont. Az így képződő nukleofil ágensek az ún. „*soft*” nukleofilek közé tartoznak a Pearson-féle sav-bázis elmélet alapján. A „*hard*” nukleofilek (pl. Grignard-vegyületek) alkalmazásáról és az őket felhasználó reakciók mechanizmusáról csak kevés információ áll rendelkezésünkre.²¹

1.2.4. Ligandumok

Azok a királis kétfogú ligandumok, melyekkel enantioszelektív hidrogénezési reakciókban oly kiváló eredményeket értek el (pl. Chiraphos (8. ábra, 1), BINAP (8. ábra, 2)), aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciókban nem bizonyultak eléggé hatékonynak. Ennek egyik oka lehet, hogy az oxidatív addíciós lépés a koordinációs szférán kívül zajlik, így a katalizátor-módosító ligandum nincs közvetlen, sztérikus hatással a reakció optikai hozamára.

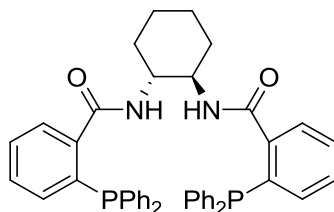


8. ábra Királis kétfogú ligandumok

A probléma megoldására Hayashi és munkatársai olyan difoszfán típusú katalizátor-módosító ligandumokat fejlesztettek ki (8. ábra, 3), melyek oldallánca átnyúlik az allilcsoporton, így képes a nukleofil ágenssel hidrogén-kötés kialakítására.^{22,23,24} Ezzel a

nukleofil támadása valamelyest irányítottá válik, a redukzív eliminációs lépés regioszelektivitása nő.

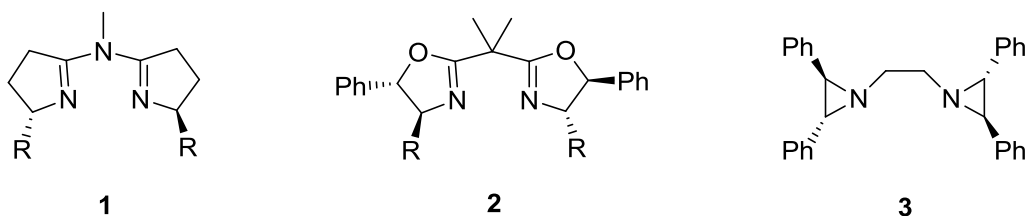
A katalizátor és a nukleofil ágens között kialakuló másodrendű kölcsönhatás nem előfeltétele a magas enantioszelektivitásnak, melyet Trost egy difoszfán típusú katalizátor-módosító ligandummal igazolt (9. ábra).^{18,25}



9. ábra Trost-féle ligandum

Vizsgálatai során 2-difenilfoszfáno-benzoesav (DPPBA) alapú ligandumokat tanulmányozott, melyek középponti szöge (*bite angle*) az átlagosnál nagyobb (90° helyett 111°). A ligandum *transz*-1,2-diaminociklohexán vázzal rendelkezik, melynek sztereogén elemei a négy, foszforatomhoz kapcsolódó fenilcsoport speciális, királis elrendeződését teszik lehetővé. Ezen ligandumok így módon egy királis „zsebet” hoznak létre, mely a szubsztrátum koordinációját és a nukleofil támadását irányítva, növeli a reakció enantioszelektivitását.

Számos ligandummal nagy enantioszelektivitás érhető el, melyek nem alakítanak ki királis „zsebet”, és nem tartalmaznak olyan oldalláncot, amely kölcsönhatásba léphet a nukleofil reagenssel. Kétfogú, C_2 -szimmetriájú, nitrogén donoratomot tartalmazó ligandumok felhasználásával, mint azaszemikorrinok (**1**)²⁶, *bisz*-oxazolinok (**2**)²⁷, valamint *bisz*-aziridinek (**3**), kiemelkedően magas optikai hozam érhető el (10. ábra).

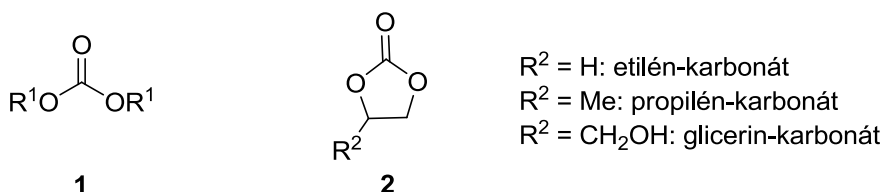


10. ábra C_2 -szimmetriájú, nitrogén donoratomot tartalmazó ligandumok

1.3. Zöld oldószerek

Az általánosan használt szerves oldószerek, mint a metilén-klorid, tetrahidrofurán vagy alkoholok, előnyös katalitikus sajátságaik mellett számos kedvezőtlen tulajdonsággal is rendelkeznek: mérgezőek, alacsony a forráspontjuk és a gyulladáspontjuk, környezeti szempontból veszélyesek. Emiatt az eddig használt oldószerek helyett ajánlott az alternatív, zöld kémiai szempontból előnyösebb oldószerek használata. A zöld oldószerek közé tartoznak az ionos folyadékok, a víz, a szuperkritikus folyadékok, valamint egyes szerves karbonátok. Számos előnyös tulajdonságuk ellenére a szerves karbonátok használata kevésbé elterjedt az aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakciók körében.²⁸

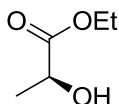
A szerves karbonátokat két csoportra oszthatjuk: aciklusos (1) és ciklikus (2) karbonátokra (11. ábra).



11. ábra Szerves karbonátok

Az alkilén karbonátok zöld kémiai szempontból egyik előnyös tulajdonsága, hogy szintézisük környezetbarát technológiák felhasználásával viszonylag könnyen megvalósítható. A propilén-karbonát egyszerűen előállítható például propilén-oxid és CO₂ reakciójával szuperkritikus széndioxidban.²⁹

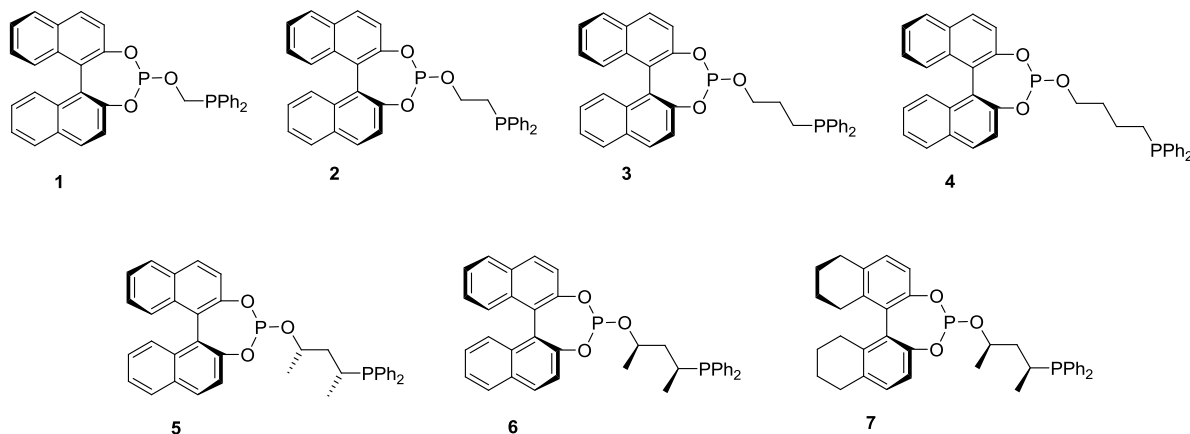
Optikailag aktív, zöld oldószer az etil-(S)-laktát (12. ábra), mely egyszerűen előállítható olcsó és természetes kiindulási anyagokból – (L)-tejsavból etanolos észterezéssel. Az etil-(S)-laktát ipari mértékű felhasználása az utóbbi időben jelentős mértékben nőtt, hangsúlyozva a zöld kémiai törekvések sikerességét az ipari termelésben.³⁰



12. ábra Etil-(S)-laktát

2. Eredmények és értékelésük

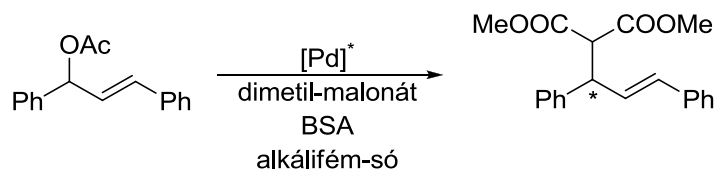
Munkám során a laboratóriumunkban korábban előállított foszfán-foszfít ligandumokat (13. ábra) vizsgáltam különböző szempontok szerint aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.³¹ Az eredményeket a következőkben ismertetem.



13. ábra Királis foszfán-foszfít ligandumok

2.1. A modell reakció

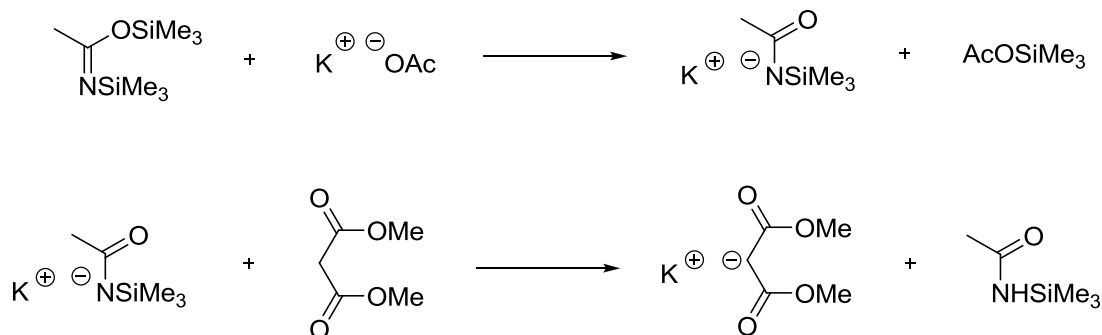
Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban legszélesebb körben alkalmazott szubsztrátum-modellmolekula a *rac*-(*E*)-1,3-difenilallil-3-acetát (14. ábra).



14. ábra A vizsgált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

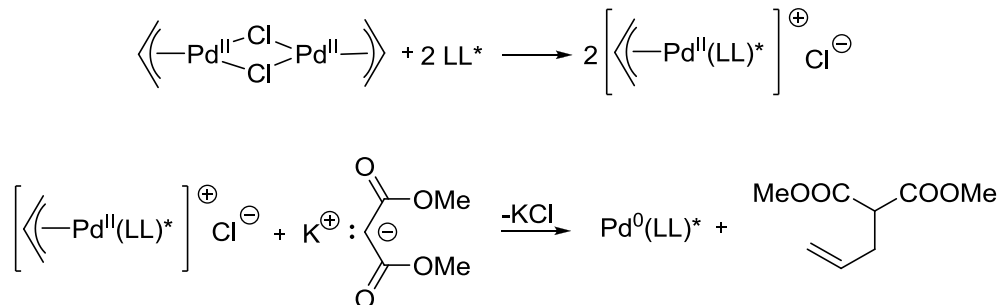
A reakciósorozat első lépésében a bázisként használt *N,O*-bis(trimetilszilil)-acetamid (a továbbiakban BSA) reagál a kálium-acetáttal, melynek következtében annak káliumsója

keletkezik. A képződött káliumsó erős bázis lévén deprotonálja a dimetil-malonátot, mely így képessé válik C-nukleofilként részt venni a katalitikus reakcióban (15. ábra).



15. ábra A támadó nukleofil ion kialakulása

A katalizátor a $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ dimer és a királis ligandum reakciójában keletkezik. A reakcióban először a jelenlévő allilcsoport reagál a nukleofil ágenssel, utat nyitva ezzel a szubsztrátum-molekula Pd^0 -komplexhez történő koordinációjának (16. ábra).



16. ábra A katalitikusan aktív *speciesz* kialakulása

2.2. Az eredmények értékeléséhez felhasznált fogalmak

Az eredmények értékelése során az alábbi fogalmakat használtam fel, melyek definíció szerint a következők:

$$\text{konverzió (\%)} = \frac{\text{mol (R)} + \text{mol (S)}}{\text{mol (kiindulási szubsztrátum)}} \times 100$$

$$\text{aktivitás, vagy átalakítási frekvencia} = \frac{\text{konverzió / 100} \times \frac{\text{S (mol)}}{\text{Pd (mol)}}}{\text{reakcióidő (h)}} \quad (\text{S = szubsztrátum})$$

$$\text{enantioszelektivitás (e.e), vagy optikai tisztaság (\%)} = \frac{\text{mol (R)} - \text{mol (S)}}{\text{mol (R)} + \text{mol (S)}} \times 100$$

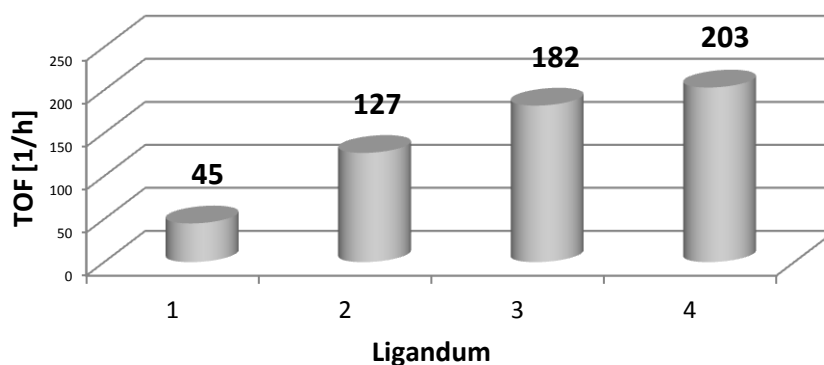
2.3. A ligandum szerkezetének hatása

Az aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakciók aktivitását és szelektivitását az **1-4** ligandumoknak (13. ábra) a Pd-kompleksszel képzett kelátgyűrű tagszámának függvényében vizsgáltuk. Ezen vegyületek homológ sort alkotnak, hiszen egymást követő tagjaik csupán egyetlen metilénsoportban különböznek. Mindez lehetőséget ad számunkra, hogy az egyéb reakciókörülmények állandósága mellett, a katalizátor-módosító ligandum változtatásával a kelátgyűrű méretének hatását vizsgáljuk.

Az alkalmazott ligandumokkal képzett katalizátor-komplexekben a kelátgyűrű tagszáma 5, 6, 7 és 8. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a kelátgyűrű tagszáma nagymértékben befolyásolja a reakció aktivitását (átalakítási frekvencia, *turnover frequency*, TOF) (1. diagram). Érdekes összefüggés figyelhető meg a kelátgyűrűméret és a katalizátor aktivitása között: a gyűrűméret növelése az aktivitás növekedését eredményezi. Az aktivitás és a kelátgyűrű mérete közötti kapcsolat feltehetően több hatás eredőjeként értelmezhető. A konformációs mozgékonyság növelésével ugyanis könnyebben kialakulhatnak olyan szerkezetek, melyek nagyobb sebességgel képesek a reakció sebességmeghatározó lépésében átalakulni. Ez az állítás jól magyarázhatja a gyűrűméret-növelés hatására bekövetkező aktivitás emelkedést. Fontos azonban megemlíteni azt a tényt, hogy a kelátgyűrű növelésével az aktivitásban bekövetkező változás egyre kisebb. A jelenség oka kettős. A gyűrűméret növekedése egyre zsúfoltabbá teheti a komplex koordinációs szféráját, így a nukleofil támadása kedvezőtlenebbé válik. A ligandumok lánchosszának növelése ugyanakkor – hiperkonjugációs effektus révén – növeli a koordinálódó foszforatomok bázicitását, mely csökkentheti a negatív töltésű nukleofil ágens támadásának valószínűségét. Érdekes lenne e

tekintetben megvizsgálni a hídban öt metilénecsoportot tartalmazó ligandum katalitikus jellemzőit.

1. diagram A kelátgyűrű méretének hatása a reakció aktivitására



Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,01875 mmol királis ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 , hőmérséklet: 20 °C.

A kelátgyűrűméret növelésével ugyanakkor monoton növekvő *ee* értékeket kaptunk, amely feltehetően a középponti szög (P-Pd-P szög; *bite angle*) növekedésével magyarázható (1. táblázat). A nagyobb középponti szög hatására a ligandum terminális helyzetű csoportjai jelentősebb szterikus kölcsönhatásba kerülhetnek a szubsztrátummal, így erőteljesebben befolyásolhatják annak koordinációját, illetve a nukleofil támadását. Más szavakkal a középponti szög növelésével hangsúlyosabbá válik a királis „zseb”, mely az optikai hozam emelkedését eredményezi. Hasonló jelenséget figyeltek meg Van Leeuwen és munkatársai (*E*)-hex-2-enil-acetát regioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciója során.³²

1. táblázat Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció királis foszfán-foszfit ligandumok felhasználásával

Ligandum	Ee [%]
1	2 (<i>R</i>)
2	5 (<i>R</i>)
3	11 (<i>R</i>)
4	47 (<i>R</i>)
5	39 (<i>R</i>)
6	51 (<i>R</i>)
7	63 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,01875 mmol királis ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 , reakcióidő: 24 h, hőmérséklet: 20 °C. A konverzió minden esetben >99%.

Az **5** és **6** ligandumokkal kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a ligandum sztereogén elemeinek együttes hatása meghatározó szereppel bír a reakció enantioszelektivitásának tekintetében. A jelenség a vázban lévő sztereogén elemeknek a kelátgyűrű konformációjára kifejtett hatásával magyarázható. Az elért eredmények alapján az **5** és **6** ligandum – tekintettel a sztereogén elemek közötti kapcsolatra – rendre a „*mismatched*” és „*matched*” jelzőkkel illelhető.

A **7** ligandummal nyert szelektivitás (63%) bizonyítja, hogy a részlegesen telített oktahidrobinaftil-váz pozitív hatással van a reakció optikai hozamára, ugyanis a vegyület binaftil-csoportot tartalmazó analógiával (**6**) kisebb szelektivitás volt elérhető. Az oktahidrobinaftil-csoport nagyobb szterikus igénye (nagyobb diéderes szög) és részleges telítettsége folytán nagyobb elektronküldő képessége említhető az elért jobb optikai hozam magyarázataként.

2.4. Az oldószer hatása

Vizsgálataink során a legjobb eredményeket szolgáltató ligandumokkal (**6** és **7**) módosított katalizátor-komplexek tulajdonságait tanulmányoztuk többféle oldószerben (2. táblázat).

A kísérletek során a királis ligandumokból és a $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ dimerből *in situ* állítottuk elő a katalizátort. A vizsgált oldószer a metilén-klorid, a dioxán, a tetrahydrofurán

(THF), az etil-acetát (EtOAc), a toluol és a dietil-éter voltak. Elvégeztük továbbá a reakciót zöld oldószerekben is, így etilén-karbonátban (EC), propilén-karbonátban (PC), glicerinkarbonátban (GC) és etil-(S)-laktátban (EL) (11. ábra, 12. ábra).

2. táblázat Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció aktivitásának és szelektivitásának oldószerfüggése a **6** és **7** katalizátor-módosító ligandumok alkalmazásával

Ligandum	6		7	
Oldószer	Ee [%]	Konverzió [%]	Ee [%]	Konverzió [%]
CH ₂ Cl ₂	51 (<i>R</i>)	>99	63 (<i>R</i>)	>99
Dioxán	64 (<i>R</i>)	81	66 (<i>R</i>)	88
THF	58 (<i>R</i>)	65	35 (<i>R</i>)	87
EtOAc	40 (<i>R</i>)	>99	44 (<i>R</i>)	21
Toluol	51 (<i>R</i>)	50	36 (<i>R</i>)	16
Et ₂ O	66 (<i>R</i>)	72	30 (<i>R</i>)	43
EC*	65 (<i>R</i>)	>99	63 (<i>R</i>)	>99
PC**	69 (<i>R</i>)	>99	65 (<i>R</i>)	>99

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ és 0,01875 mmol királis ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL, reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C. * Reakcióidő: 30 perc, hőmérséklet: 50 °C. ** Reakcióidő: 30 perc.

Az egyes oldószereknek a reakció aktivitására és szelektivitására gyakorolt hatásának értelmezése meglehetősen bonyolult. A katalitikus ciklusban megjelenő intermedierek stabilitása például különböző mértékben függhet az alkalmazott oldószertől.

A **6** ligandum esetében a legjobb optikai hozamot propilén-karbonátban érték el, teljes konverzió mellett. Az oktahidrobinaftil-csoportot tartalmazó **7** ligandum alkalmazásakor zöld oldószerekben, dioxánban és metilén-kloridban kaptuk a legjobb optikai hozamot. A leggyengébb konverziót az apoláros toluolban érték el.

A zöld oldószerek közül a propilén-karbonát bizonyult a leghatékonyabbnak, melyben mindkét ligandummal teljes konverzió mellett 69 és 65%-os enantioszelektivitást értünk el. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy a reakciót sikerült úgy megvalósítani, hogy a rendelkezésünkre álló zöld oldószereket nem tisztítottuk, azokat nem abszolútizáltuk. Mindez tovább növeli a zöld oldószerek alkalmazásának jelentőségét.

Glicerinkarbonátban és etil-laktátban nem ment végbe a reakció. Ez azzal magyarázható, hogy ezen oldószerek hidroxilcsoportja reagál a nukleofil előállításához

használt bázissal, ezzel megakadályozva a nukleofil ágens képződését és a reakció lejátszódását.

2.5. A hőmérséklet hatása

A további kísérletek során a katalitikus reakció hőmérsékletfüggését vizsgáltuk propilén-karbonát és metilén-klorid oldószerekben a **7** királis ligandum felhasználásával. A katalitikus folyamat szempontjából a két oldószer közötti legmeghatározóbb különbség koordinációs tulajdonságaikban rejlik. A propilén-karbonát jó donor sajátságú oxigénatomjai révén jobb koordinációs sajátságú oldószer, mint a metilén-klorid. Mindez nagyban befolyásolhatja a katalitikus jellemzőik hőmérsékletfüggését. Lényeges továbbá, hogy a propilén-karbonát alkalmazásával rendkívül széles hőmérséklet tartományban, atmoszférikus nyomáson vizsgálhatók a reakciók, a vegyület alacsony olvadáspontjának (-48,8 °C) és magas forráspontjának köszönhetően (242 °C).

Oldószerként propilén-karbonátot használva 20 és 40 °C-on azonos aktivitás és szelektivitás értékeket kaptunk. A hőmérséklet emelésével azonos konverzió mellett az enantioszelektivitás csökkenését tapasztaltuk, alacsonyabb hőmérsékleten viszont csak alacsony konverziót értünk el az *ee* romlása mellett (3. táblázat). A reakció számára optimális hőmérséklet az enantioszelektivitás figyelembevételével a 20-40 °C-os tartományban van.

3. táblázat Enantioszelektív allil-szubsztitúció vizsgálata **7** katalizátor-módosító ligandum alkalmazásával, oldószernek propilén-karbonátot használva

Hőmérséklet [°C]	Ee [%]	Konverzió [%]
0	61 (<i>R</i>)	21
20	65 (<i>R</i>)	>99
40	65 (<i>R</i>)	>99
60	57 (<i>R</i>)	>99

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ és 0,01875 mmol **7** ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL PC, reakcióidő: 1 h.

Metilén-klorid alkalmazásával a legjobb enantioszelektivitást 0 °C-on értük el. A hőmérséklet további csökkentésével az aktivitás és a szelektivitás csökkenését tapasztaltuk (4. táblázat). Meglepő módon -20 °C-on a reakció enantioszelektivitása változik a konverzióval.

Érdekes, hogy mind metilén-kloridban, mind pedig propilén-karbonátban a reakció enantioszelektivitása maximummal rendelkezik a hőmérséklet függvényében. Mindez alátámasztja azt az elképzelést, mely szerint a reakció bruttó szelektivitását meghatározó lépés különböző hőmérsékleteken más és más lehet.

4. táblázat A reakció hőmérsékletfüggése metilén-klorid oldószerben

Hőmérséklet [°C]	Reakcióidő [h]	Ee [%]	Konverzió [%]
-20	1	71 (<i>R</i>)	6
-20	2	65 (<i>R</i>)	12
0	1	74 (<i>R</i>)	97
20	1	63 (<i>R</i>)	>99

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,01875 mmol **7** ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 .

2.6. Az alkálifém-sók hatása

Vizsgálataink során a bázis képződését segítő alkálifém-sók hatását is tanulmányoztuk a **7** ligandum felhasználásával, a periódusos rendszer I. főcsoportjából választott alkálifémek acetátjainak segítségével. A főcsoportban lentől felfelé haladva, az alkálifém-sókkal egyre jobb szelektivitásokat értünk el. Hasonló jelenséget figyeltek meg Fuji és munkatársai cinnamil-metil-karbonát regioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciójában.³³ A nukleofil anionhoz erősebben koordinálódó alkálifém-ionok csökkenthetik annak reaktivitását nukleofil reakciókban. A reaktivitás csökkenése – ahogy az számos reakció esetében ismeretes – a szelektivitás növekedésével járhat együtt.

5. táblázat Különböző alkálifém-sók hatása a reakció szelektivitására

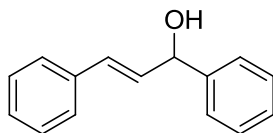
Alkálifém-só	Ee [%]
Li-acetát	68 (<i>R</i>)
Na-acetát	65 (<i>R</i>)
K-acetát	63 (<i>R</i>)
Cs-acetát	54 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,01875 mmol **7** ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 , reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C. A konverzió minden esetben >99%.

3. Kísérleti rész

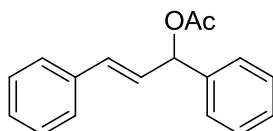
3.1. Szintetikus eljárások

(rac)-1,3-Difenilprop-2-en-3-ol előállítása



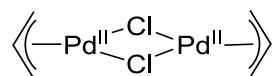
(*E*)-Kalkont ((*E*)-benzilidén-acetofenon) (10 g, 48 mmol) oldunk 100 mL metanolban, majd vízhűtés mellett lassan NaBH_4 -t (3,64 g, 96 mmol) adagolunk az elegyhez. A beadagolás után 2 órát kevertetjük az elegyet, majd 50 mL 7%-os NaOH -oldatot adunk hozzá. Ezután az oldatot 2 x 50 mL metilén-kloriddal extraháljuk, híg NaCl -oldattal mossuk, majd MgSO_4 -on szárítjuk, végül vákuumban eltávolítjuk az oldószert. A sűrű olajszerű terméket egy rövid szilikagél-oszlopon engedjük át etil-acetát eluens segítségével. A termék tömege 9,6 g (95%).

(rac)-1,3-Difenilallil-3-acetát előállítása



(*rac*)-1,3-Difenilallil-3-olt (9,6 g, 46 mmol), p-dimetilamino-piridint (0,165 g, 1,3 mmol) és trietil-amint (15,36 g, 152 mmol) oldunk éterben (100 mL). Ezután lassan ecetsav-anhidridet (10,7 g, 104 mmol) adunk hozzá. Az így előállított reakcióelegyet 2 órán át kevertetjük, majd 50 mL vizet adunk hozzá. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, majd 3 x 50 mL telített NaHCO_3 -oldattal mossuk, végül MgSO_4 -on szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk. A termék tömege 9,5 g (83%).

[Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ komplex előállítása



PdCl₂-ot (300 mg, 1,7 mmol), LiCl-ot (300 mg, 7,1 mmol) és allil-kloridot (1,7 g, 7,4 mmol) oldunk metanol (4 ml) és víz (0,5 ml) elegyében, majd az így kapott oldaton 45 °C-on, 3 órán át lassan szén-monoxidot buborékolatunk keresztül. Ezután 20 órán át szén-monoxid atmoszférában kevertetjük az elegyet, miközben citromsárga csapadék válik ki. A termék szűrését, majd vízzel, metanollal és éterrel való mosását követően vákuummal eltávolítjuk az oldószert. A termék tömege 474 mg (83%).

(rac)-1,3-Difenilallil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója

A [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2,28 mg, 0,00625 mmol) és a királis ligandum (0,01875 mmol) keverékét metilén-kloridban (10 mL) oldottuk, majd 15 percen át kevertettük. Ezt követően hozzáadtuk a szubsztrátumot (315,4 mg, 1,25 mmol) és ismét 15 perc kevertetés következett. Ezután hozzáadagoltuk a kálium-acetátot (7 mg), a dimetil-malonátot (0,495 mL, 3,75 mmol) végül a BSA-t (0,91 mL, 3,75 mmol). A 0 °C-on végzett reakciók esetében a hűtéshez jeget, -20 °C-on metanol hűtőfolyadékot használtunk.

A reakcióelegy kevertetése után telített NH₄Cl-oldatot adtunk hozzá, és éterrel (3 x 10 mL) extraháltuk. Az oldatot MgSO₄-on való szárítás után vékony szilika-rétegre vittük fel, majd az éter eltávolítása után *n*-hexán/2-propanol 85/15 arányú elegyében oldottuk.

3.2. Analitikai módszerek

A konverzió és az optikai hozam meghatározása

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók konverzióját és enantioszelektivitását folyadékkromatográfia segítségével állapítottuk meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfiás csúcsainak területfaktorát kísérletileg határoztuk meg, ennek értéke közelítőleg *f* = 1. A készülék paraméterei: kolonna: Kromasil 3-AmyCoat (4,6

mm x 150 mm); eluens: *n*-hexán/2-propanol 85/15; áramlási sebesség: 0,5 mL/perc; hullámhossz: 254 nm. Retenciósi idők: 6,7 perc szubsztrátum; 10,6 perc (*R*)-termék; 13,7 perc (*S*)-termék.

A termék szerkezetét mágneses magrezonancia spektroszkópia segítségével igazoltuk: ^1H NMR (300.130 MHz, CDCl_3): δ = 7.18-7.38 (aromás 10 H), 6.51 (d, 3J = 15.8 Hz, 1H, CH=), 6.35 (dd, 3J = 15.7 Hz, 3J = 8.4 Hz, 1H, CH=), 4.29 (dd, 3J = 10.7, 3J = 8.6 Hz, 1H, CH), 3.98 (d, 3J = 10.9 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, diaszt. CH_3), 3.54 (s, 3H, diaszt. CH_3).

Összefoglalás

Munkám során kelátképző hibrid foszfán-foszfít típusú ligandumok palládium-komplexeinek aktivitását és szelektivitását vizsgáltam aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A laboratóriumunkban korábban előállított királis ligandumok szerkezete és katalitikus tulajdonságai közötti összefüggést tanulmányoztam a kelátgyűrűméret, az oldószer, a hőmérséklet, valamint az alkalmazott alkálifém-acetátok függvényében.

A vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a kelátgyűrű mérete jelentősen befolyásolja a katalizátor aktivitását és szelektivitását. A ligandum hídhosszának növelése a reakció aktivitásának és szelektivitásának növekedését eredményezte. Bizonyítottuk, hogy az eltérő telítettségű binaftil-csoportot, valamint az alkálláncban különböző sztereogén elemeket tartalmazó katalizátor-módosító ligandumok katalitikus tulajdonságai eltérőek.

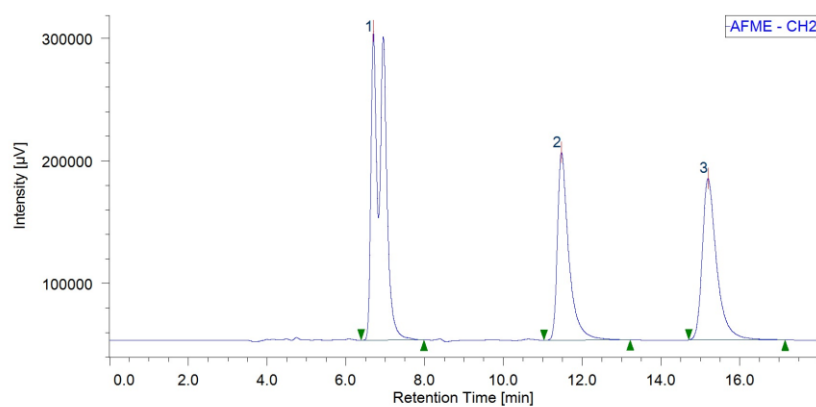
Bizonyos reakciókban a hőmérséklet változtatásával, valamint alkálifém-acetátok hozzáadásával szelektivitás-növekedést értünk el. A vizsgálatok során 0 °C-on az oktahidrobinaftil-csoportot tartalmazó ligandummal elért enantioszelektivitás metilén-kloridban 74%, ami a legmagasabb optikai hozam, amit kutatásaink során királis foszfán-foszfít típusú ligandumokkal aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban elértünk.

A reakciókat a zöld kémia alapelveit figyelembe véve szerves karbonát típusú oldószerekben is elvégeztük. Megállapítottuk, hogy az etilén-karbonát és a propilén-karbonát az aktivitás és a szelektivitás csökkenése nélkül alkalmazható a vizsgált reakció oldószereként.

Megmutattuk, hogy az alkalmazott ligandumok kiemelkedően jó aktivitással és elfogadható szelektivitással szolgáltatják a kívánt terméket.

Függelék

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name: user1
 Date Modified: 4/12/2012 4:11:27 PM
 Description:
 HPLC System Name: HPLC
 Injection Date: 4/12/2012 3:25:39 PM
 Volume: 50.00 [μL]
 Sample Number: 2
 Project Name: diamidit
 Acquisition Time: 190.0 [min]
 Acquisition Sequence: diamidit2seq
 Control Method: AFME
 Peak ID Table:
 Calibration Method:
 Additional Information:

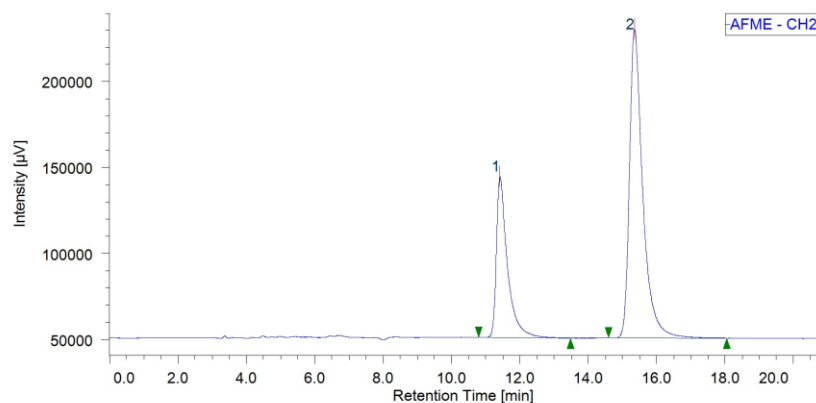
Channel & Peak Information Table

Chromatogram Name: AFME-CH2
 Sample Name: CsZs-8
 Channel Name: UV
 Sampling Interval: 20 [msec]
 Peak Method: (Manual)
 Formula:
 Decision:

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%
1	Unknown	2	6.694	5438806	252028	45.907	46.929
2	Unknown	2	11.468	3062785	153235	25.852	28.533
3	Unknown	2	15.188	3345908	131782	28.241	24.538

Kiindulási vegyületet is tartalmazó racém minta, retenciós idők: 6,7 perc szubsztrátum; 10,6 perc (*R*)-termék; 13,7 perc (*S*)-termék.

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name user1
 Date Modified 2/10/2012 4:46:08 PM
 Description
 HPLC System Name HPLC
 Injection Date 2/10/2012 10:44:26 AM
 Volume 50.00 [μL]
 Sample Number 2
 Project Name diamidit
 Acquisition Time 190.0 [min]
 Acquisition Sequence diamidit2seq
 Control Method AFME
 Peak ID Table
 Calibration Method
 Additional Information

Channel & Peak Information Table

Chromatogram Name AFME-CH2
 Sample Name CsZs-24
 Channel Name UV
 Sampling Interval 20 [msec]
 Peak Method (Manual)
 Formula
 Decision

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%
1	Unknown	2	11.413	2098968	93582	30.187	34.275
2	Unknown	2	15.350	4854350	179450	69.813	65.725

A **6** ligandummal etil-acetátban nyert termék kromatogramja.

Irodalomjegyzék

-
- ¹ Wilen, S. H. *Topics in Stereochem.* **1971**, 6, 107.
- ² Young, J. F.; Osborne, J. A.; Jardine, F. A.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131.
- ³ Brown, J. M.; Chaloner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040.
- ⁴ Halpern, J.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746.
- ⁵ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034.
- ⁶ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.
- ⁷ Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- ⁸ (a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 94, 6429. (b) Kagan, H. B.; Langlois, N.; Dang, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- ⁹ (a) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7033. (b) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4412. (c) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8364. (d) Deerenberg, S.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7626. (e) Yan, Y.; Chi, Y.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2173. (f) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Commun.* **2005**, 628. (g) Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2501.
- ¹⁰ (a) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8364. (b) Deerenberg, S.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7626. (c) Yan, Y.; Chi, Y.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2173. (d) Jia, X.; Li, X.; Lam, W. S.; Kok, S. H. L.; Xu, L.; Lu, G.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2273. (e) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Commun.* **2005**, 628. (f) Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2501.
- ¹¹ Blume, F.; Zemolka, S.; Fey, T.; Kranich, R.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 868.
- ¹² Deerenberg, S.; Schrekker, H. S.; van Strijdonck, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Fraanje, J.; Goubitz, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4810.
- ¹³ Panossian, A.; Fernandez-Pérez, H.; Popa, D.; Vidal-Ferran, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2281.
- ¹⁴ (a) Horiuchi, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 57. (b) Deerenberg, S. **2000** Stereogene Phosphorous Containing Phosphine-Phosphite Ligands in Asymmetric Catalysis, Chapter 5 (Dissertation).
- ¹⁵ Vaquero, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; García-Garrido, S. E.; Álvarez, E.; Mancera, M.; Pizzano, A. *Organometallics* **2012**, 31, 3551.
- ¹⁶ Nozaki, K.; Sato, N.; Tonomura, Y.; Yasutomi, M.; Takaya, H.; Hiyama, T.; Matsubara, T.; Koga, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12779.
- ¹⁷ Trost, B.M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649.
- ¹⁸ (a) Vrieze, K. *Dynamic nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Jackman, L. M.; Cotton, F. A. (eds), **1975** Academic Press, New York. (b) Pregosin, P. S.; Salzmänn, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 155, 35

-
- ¹⁹ Hansson, S.; Norrby, P.-O.; Sjögren, M. P. T.; Åkermark, B.; Cucciolito, M. E.; Giordano, F.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1993**, *12*, 4940.
- ²⁰ Gogoll, A.; Örnebro, J.; Grennberg, H.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3631.
- ²¹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 395.
- ²² Hayashi, T. Catalytic asymmetric synthesis, Ojima, I. (ed), **1993**, VCH, New York.
- ²³ Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.
- ²⁴ Hayashi, T. *Pure Appl Chem* **1988**, *60*, 7.
- ²⁵ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355.
- ²⁶ Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
- ²⁷ Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143.
- ²⁸ Schäffner, B.; Holz, J.; Verevkin, S. P.; Börner, A. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 249.
- ²⁹ (a) I. Noriko, Mitsubishi *Chem. Corp.* Patent JP7267944, **1995**. (b) M. O. Ramin, *Disszertáció* **2006**, (No. 16676), ETH Zürich
- ³⁰ Pereira, C. S. M.; Viviana, M. T. M. S.; Rodrigues, A. E. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2658.
- ³¹ (a) Farkas, G.; Balogh, Sz.; Szöllösy, Á.; Ürge, L.; Darvas, F.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2104. (b) Farkas, G.; Balogh, Sz.; Madarász, J.; Szöllösy, Á.; Ürge, L.; Darvas, F.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 9493. (c) Bakos, J.; Farkas, G.; Édes, B.; Ürge, L.; Darvas, P1000225 (2010.04.23.).
- ³² Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 25.
- ³³ Kinoshita, N.; Marx, K. H.; Tanaka, K.; Tsubaki, K.; Kawabata, T.; Yoshikai, N.; Nakamura, E.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7960.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Bakos József egyetemi tanárnak és Farkas Gergely PhD hallgatónak munkám során nyújtott áldozatkész segítségükért, szakmai tanácsaikért és támogatásukért. Köszönöm továbbá Édes Béla vegyésztechnikusnak a laboratóriumi munkához nyújtott nélkülözhetetlen segítségét.

Továbbá köszönöm a Pannon Egyetem Szerves Kémia Intézeti Tanszék minden dolgozójának az ösztönzést, bátorítást.

Veszprém, 2012. december 5.