

XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia

Kémiai és Vegyipari szekció

Eger, 2013. április 4-6.

HOMOLYA LEVENTE

**Új, vízzoldható Pd-szálán komplexek előállítása és
katalitikus alkalmazása**

Témavezetők: Dr. Joó Ferenc, Voronova Krisztina



Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar

Fizikai Kémiai Tanszék

Köszönetnyilvánítás

Őszinte tisztelettel köszönöm témavezetőimnek, Prof. Dr. Joó Ferencnek és Voronova Krisztinának hogy bizalmukkal lehetővé tették azt, hogy dolgozatomat a DE-TTK Fizikai Kémiai Tanszékén készíthettem el. Munkám során tanácsaikkal mindig a jó irányba tereltek.

Köszönettel tartozom Torma Krisztián Gábornak, akihez mindig fordulhattam az esetlegesen felmerülő kérdéseimmel.

Megköszönöm Dr. Bényei Attilának és Udvardy Antalnak az anyagok kristályosításában és szerkezetük felderítésében nyújtott segítséget.

Köszönetet mondok a Fizikai Kémiai Tanszék minden dolgozójának, akik mindig támogattak, segítettek munkám során.

A kutatás az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával (TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, TÁMOP-4.2.2/B-10/-1-2010-0024) valamint az OTKA (K 101372) támogatásával valósult meg.

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
A dolgozatban használt rövidítések	4
Bevezetés	5
1. Irodalmi áttekintés.....	6
1.1. Vízoldható szalén és szalán típusú ligandumok előállítása.....	6
1.2. Palládium-szalén és -szalán katalizátorok.....	8
1.3. Sonogashira kapcsolás	15
1.4. A palládiumforrás, a bázis és a ligandum szerepe	16
1.5. Rézmentes Sonogashira kapcsolás.....	18
2. Kísérleti rész.....	20
2.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek.....	20
2.2. A preparált anyagok jellemzésére használt módszerek.....	20
2.3. A ligandumok és komplexek előállítása.....	20
2.4. A Sonogashira kapcsolási reakciók kivitelezése, elemzése	23
2.5. Számítások, képletek.....	24
3. Eredmények leírása és értékelése	25
3.1. Vízoldható szalán ligandumok és Pd-komplexeik.....	25
3.2. Sonogashira-kapcsolás foszfin- és rézmentes körülmények között.....	29
4. Összefoglalás	34
Irodalomjegyzék	36
Melléklet.....	38

A dolgozatban használt rövidítések

SS	Szulfoszalén – szulfonált szalicilaldehid és etiléndiamin kapcsolásából kapott termék
BuSS	Szulfoszalén – szulfonált szalicilaldehid és 1,4-diaminobután kapcsolásából kapott termék
CySS	Szulfoszalén – szulfonált szalicilaldehid és 1,2-diaminociklohexán kapcsolásából kapott termék
CyHS	Hidrogénezett szalén, más néven szalán – szalicilaldehid és 1,2-diaminociklohexán kapcsolásából kapott, majd redukált termék
HSS	Hidrogénezett szulfoszalén, más néven szulfoszalán, melyet a SS-ből állítunk elő
BuHSS	Hidrogénezett szulfoszalén, melyet a BuSS-ből állítunk elő
CyHSS	Hidrogénezett szulfoszalén, melyet a CySS-ből állítunk elő
PdHSS	A HSS ligandum palládium-komplexe
PdBuHSS	A BuHSS ligandum palládium-komplexe
PdCyHSS	A CyHSS ligandum palládium-komplexe
DMF	Dimetil-formamid
DMSO	Dimetil-szulfoxid
<i>mtppps</i>	Meta helyzetben monoszulfonált trifenil-foszfín

Bevezetés

Napjaink tisztább és “zöldebb” kémiája előnyben részesíti a vizes közeg alkalmazását, így a környezeti terhelés csökkenthető. Ezáltal nemcsak biztonságosabb és olcsóbb a reakciók kivitelezése (a víz nem toxikus és nem is gyúlékony oldószer), de a termékek is egyszerűen izolálhatóak extrakciós eljárással a reakcióelegyből. Ráadásul a katalizátort is könnyen felhasználhatjuk további reakciókban.

Munkánk során három vízdoldható Pd-szalán típusú katalizátort állítottunk elő, melyek közül két ligandumot és azok Pd-vegyületeit mi preparáltuk először. A szalán ligandum az etilén-diamin szalicilaldehiddel képzett kettős Schiff-bázisának (szalén) redukált változata. Ezen ligandumok előnye, hogy vizes oldatban nem hidrolizálnak, ellentétben a szalén típusú változatokkal [1].

A C-C keresztkapcsolási reakciók közül a Sonogashira-kapcsolás [2] az egyik legszélesebb körben alkalmazott átalakítás, hiszen gyakorlati kivitelezése egyszerű és hatékony. Ezekhez a reakcióhoz főleg Pd-foszfin komplexeket használnak katalizátorként és réz-jodid hozzáadása mellett végzik el a kísérleteket. A Pd-foszfin komplexek levegőérzékenyek, és hosszú tárolási idővel veszítenek aktivitásukból. Ezért is fontos új katalizátorok előállítás, melyeket aerob körülmények között használhatunk és hosszabb tárolásuk sem okoz aktivitáscsökkenést. A réz-jodid használata sem előnyös, mivel ennek hatására melléktermékként butadiinek képződhetnek. Ezért egyre inkább előtérbe kerülnek a rézmentes Sonogashira-kapcsolási reakciók.

Ezek alapján célul tűztük ki Sonogashira reakciók kivitelezését foszfin- és rézmentes körülmények között vízdoldható Pd-szalán komplexekkel.

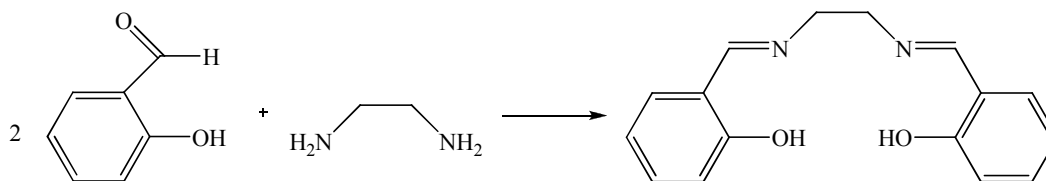
Irodalmi áttekintés

1.1 Vízoldható szalén és szalán típusú ligandumok előállítása

1864-ben Hugo Schiff felfedezte, hogy aldehidek és aminok kondenzációjával a róla elnevezett Schiff-bázisokat szintetizálhatjuk [3]. Azóta tudjuk, hogy, ezek a vegyületek a $RC=NR'$ általános képlettel adhatóak meg [4]. Ebbe a vegyületcsoportba tartoznak a szalén típusú ligandumok is, melyek alapváza az N,N'-bisz(szalicilidén)etiléndiamin.

Az első szalén komplexeket Pfeiffer és munkatársai állították elő 1933-ban [5] szalicilaldehid, etiléndiamin és különböző fémek sóinak egylobbikos reakciójával. A legtöbb termék színes szilárd anyag volt, melyek színe attól függött, hogy milyen fémeket használtak az előállítás során. Később szokásos eljárássá vált, hogy először a ligandumot állítják elő, majd utána reagáltatják azt a kívánt fémek sóival.

A szalének nagyon egyszerűen előállíthatóak szalicilaldehid alapvázú vegyületek és különböző diaminok kondenzációjával [6] (1.1.1. ábra). Oldószerként általában etanolt vagy metanolt alkalmaznak. Így a ligandumokat viszonylag tisztán, kristályos formában nyerik ki a reakcióelegyből.



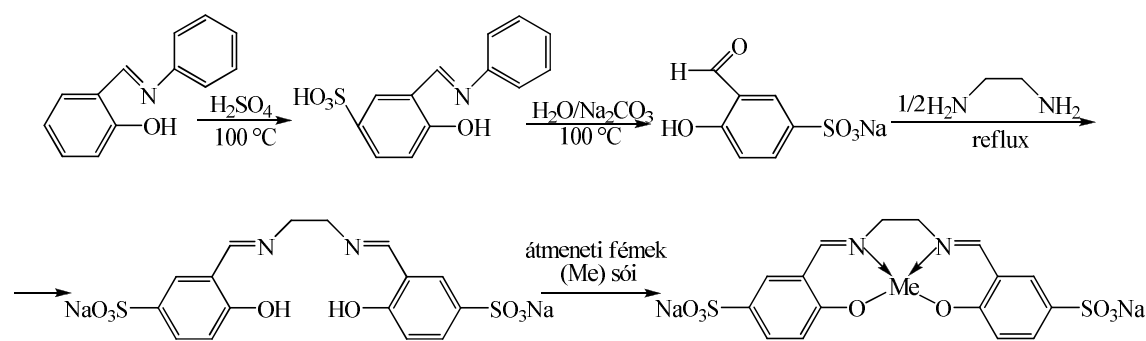
1.1.1. ábra: Szalén ligandum előállítása

Az irodalomban található szalének többsége nem vízoldható, mivel nem tartalmaznak eléggé poláros vagy ionos csoportokat. Az első vízoldható szalén ligandumokat és fémkomplexeiket 1955-56-ban állították elő két különböző módszerrel.

Mukherjee közleményében [5] először az etiléndiamint kondenzálják szalicilaldehiddel, majd ezt szulfonálják tömény kénsav elegyében. Ezzel a módszerrel azonban nagyon kis kitermeléssel kapható a vízoldható szulfosalén, mivel az imin kötések könnyen hidrolizálnak savas közegben. A későbbi módszer alapján [8] (1.1.2. ábra) kiinduló anyagként szalicilidén-anilint használnak, melyet először tömény kénsav elegyében szulfonálnak. Következő lépésként a védőcsoportot távolítják el: forrásban lévő vízben oldják

az N-fenil-szalicilaldimin-szulfonsavat, melyhez Na_2CO_3 -ot adagolnak. Miután a reakció során felszabaduló CO_2 eltávozott az elegyből, argon árammal az anilint is eltávolítják.

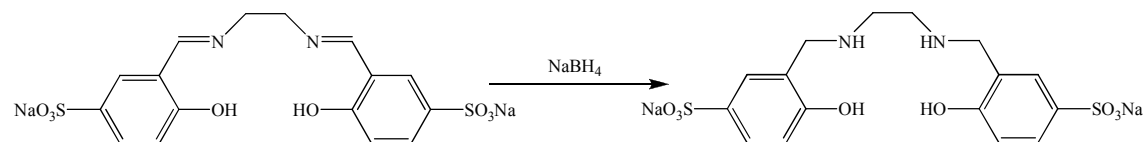
Végül az így kapott szalicilaldehid-5-szulfonsav Na-sóját reagáltatják etiléndiaminnal, megkapva a szulfonált szalén ligandumot. Ebben az irodalmi példában említik olyan szalén típusú ligandumok előállítását is, ahol a szalicilaldehid részt piridoxál-foszfátokra cserélték. Végül a komplexeket a már említett módon állítják elő: a kapott ligandumot különböző fémek sóival reagáltatják.



1.1.2. ábra: Szulfonált szalén komplexek előállítása

Azonban a Schiff-bázis ligandumok és komplexeik nagy hátránya, hogy a $\text{C}=\text{N}$ kötés oldatban hidrolizál [1,9]. Correia és munkatársai 2005-ben megjelent munkájukban különböző szalén és szalán ligandumokat, illetve azok vanádium komplexeit írják le. Vizsgálták a szulfoszalén és szulfoszalán sav-bázis tulajdonságait pH-potenciometrián és NMR-titrálással is. Eredményeik alapján a szulfoszalén ligandum a teljes pH-tartományban hidrolizál, és nemcsak vizes közegben, hanem víz:DMSO= 20:80 elegyben is megfigyelhető a jelenség. Azonban a redukált szulfoszalén hasonló vizsgálatánál arra jutottak, hogy a ligandum stabil savas közegben is.

A szulfoszalén ligandum redukciója amin-típusú vegyületet eredményez (1.1.3. ábra), melynek oldatbeli stabilitása nagyobb.

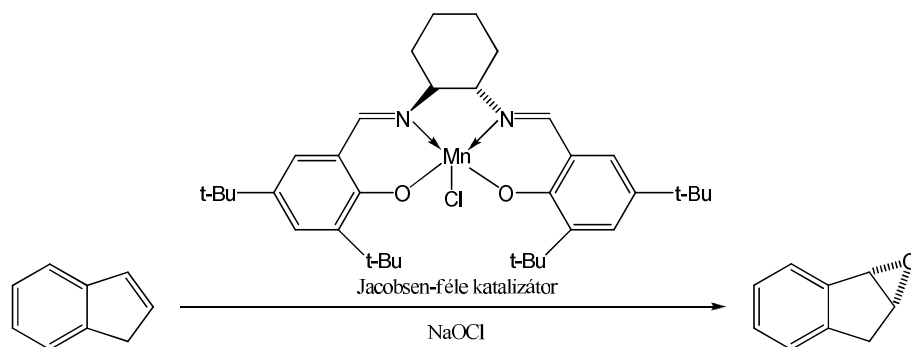


1.1.3. ábra: A vízoldható szulfoszalán ligandum előállítása

A szalánok egyszerűen előállíthatóak [1]: a szalént 0 °C-ra hűtött diklórmétánban oldják, majd NaBH₄ metanolos oldatát adagolják hozzá néhány csepp KOH-dal. Ezt követően a pH-t 6-ra állítják, és addig kevertetik a reakcióelegyet, míg el nem tűnik a szalén sárga színe. Az oldószert lepárolják, a szilárd anyaghoz vizet adnak és beállítják az oldat pH-ját 3-4 körülire. Az oldatból kiváló fehér színű terméket szűrik, majd szárítják. A vízzeloldható szalánok előállítását hasonlóan végzik, a különbség csak annyi, hogy oldószerként diklórmétán helyett vizet alkalmaznak.

1.2. Palládium-szalén és -szalán katalizátorok

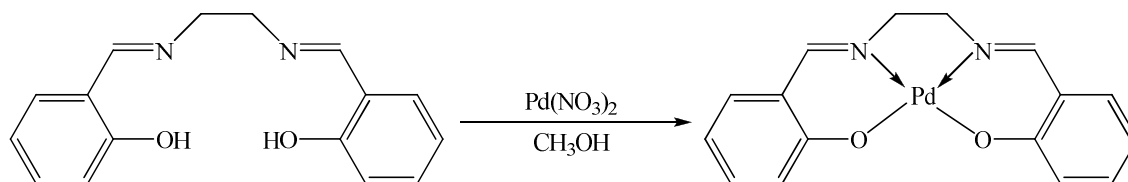
A szalén és szalán típusú komplexeket széles körben használják különböző folyamatok katalizálására. Az irántuk való érdeklődés a 1990 után nőtt meg Jacobsen [10] és Katsuki [11] kísérleteit követően, amikor is alkének enantioszelektív epoxidálásában jó eredményeket értek el szalén komplexek alkalmazásával. Azóta több ezer ilyen típusú komplexet szintetizáltak és vizsgálták azok katalitikus aktivitását különböző reakciókban. Jelentős szerepet játszanak például egyes gyógyszerek hatóanyagának szintézisében. Az Indinavir (HIV proteáz inhibitor) egyik építőelemét, az (1S,2R)-1-amino-2-indanolt indénből aszimmetrikus epoxidálással állítják elő Jacobsen-féle katalizátor [12] és NaOCl [13] alkalmazásával (1.2.1. ábra). Ezután a kapott epoxidot Ritter-reakció során acetonitrillel és oleummal reagáltatják, így megkapják a *cis*-aminoindanolt. Egy korábbi szintézismódszerhez képest a Jacobsen-katalizátor alkalmazása könnyebb előállítást eredményezett, illetve az epoxidálás során nem keletkezett racém elegy.



1.2.1. ábra: Indén aszimmetrikus epoxidálása Jacobsen-féle katalizátorral

A Pd-szalén és -szalán komplexeket olyan katalitikus folyamatokban alkalmazták sikerrel, mint például a hidrogénezés [14], a Suzuki [15] és a Heck [15] reakciók, a Sonogashira kapcsolás [16], vagy a sztirol polimerizációja [17].

Az első Pd-szalén komplexet 1974-ben állították elő $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ és szalén ligandum metanolos közegben történő reagáltatásával [14] (1.2.2. ábra). A reakció után a terméket metanollal mosták, így analitikai tisztaságú anyagot kaptak. Megállapították, hogy a komplex a legtöbb szerves oldószerben nem, azonban DMF-ben vagy piridinben oldható. A vegyület DMF-es oldatát 1-hexén hidrogénezési reakciójában alkalmazták katalizátorként.



1.2.2. ábra: Pd-szalén előállítása

A szerves kémia egyik legfontosabb feladata, hogy egyszerű vegyületekből összetett, bonyolult molekulákat hozzanak létre C-C kötés kialakításával, minél egyszerűbb reakciók segítségével. Azonban – ha belegondolunk – ez nem is olyan egyszerű feladat, hiszen az adott reakciónak a könnyű megvalósíthatóság mellett szelektívnek kell lennie és megfelelő átalakulást kell biztosítania [18].

A C-C kötés kialakítására alkalmazhatjuk például a Heck- és Suzuki-reakciókat. A folyamatok katalizálására főként palládium-komplexeket használnak. A legújabb kutatások között szerepel a Pd-szalén és Pd-szalán komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata is ezekben a reakciókban. Borhade és munkatársai az $\text{N,N}'$ -bisz(szalicilidén)-1,2-etiléndiamin és az $\text{N,N}'$ -bisz(szalicilidén)-1,2-feniléndiamin palládiummal alkotott komplexeinek katalitikus aktivitását vizsgálták Heck- és Suzuki-reakciókban [15].

Heck-reakció esetében jód-benzol és etil-akrilát kapcsolását választották modellreakcióként, bázisként pedig trietil-amint alkalmaztak. Az első méréseket $130\text{ }^\circ\text{C}$ -on végezték 0,5 mol% katalizátor jelenlétében. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az $\text{N,N}'$ -bisz(szalicilidén)-1,2-etiléndiamin Pd-komplexe 10 perc reakcióidő után 100 %-os konverziót adott, míg a $\text{N,N}'$ -bisz(szalicilidén)-1,2-feniléndiamin ligandumot tartalmazó katalizátor csak 69 %-ot, ezért a további vizsgálatokat az aktívabb katalizátorral végezték.

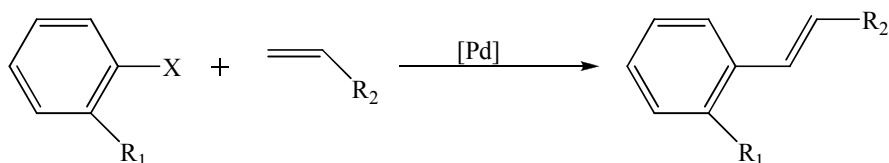
Megállapították, hogy a reakció erősen hőmérsékletfüggő. A vizsgálatokat 30-130 °C-os hőmérséklettartományban végezték. 80 °C alatt nem tapasztaltak konverziót, míg a 100-130 °C-os tartományban a konverzió 66 %-ról egészen 100 %-ig nőtt.

A kapcsolások során vizsgálták az oldószer hatását is a reakciósebességre. Azt tapasztalták, hogy poláros, aprotikus oldószerekben - mint a DMF és a DMSO - 130 °C-on már 10 perc reakcióidő után 100 %-os konverziót értek el. Azonban apoláris oldószerekben (pl. xilol) a konverzió 60 perc után is csak 17 % volt. Vízbázisú reakcióknál az elfogadható konverzió eléréséhez fázistranszfer katalizátort (tetrabutil-ammónium-bromid (TBAB)) alkalmaztak.

A különböző szerves (triethylamin, tributilamin) és szervetlen (K_2CO_3 , $NaHCO_3$, CS_2CO_3 , $Ca(OH)_2$) bázisok hatását is vizsgálták a rendszerre. Azt tapasztalták, hogy a triethylamin és tributilamin alkalmazásával jelentősen nő a reakciósebesség a többi bázishoz viszonyítva.

Jód-benzol kapcsolását vizsgálták még különböző olefinekkel (akrilátok, akrilsavak, akrilamidok, sztirol), mely reakciók során jó konverzióval keletkezett a kívánt termék. Az aktiváló és deaktiváló csoportokat tartalmazó jód-benzol-származékok alkalmazásakor is aktív maradt a Pd-katalizátor. Azonban brómbenzol alkalmazásakor reakció nem történt (1.2.1. táblázat).

1.2.1. táblázat: Jód- és brómbenzol kapcsolása különböző olefinekkel

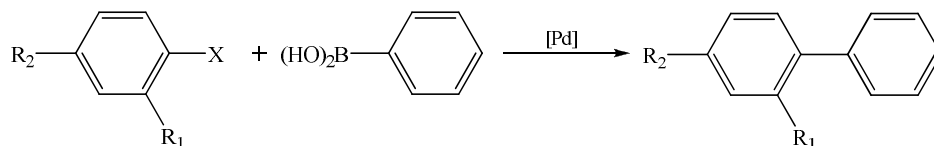


N:	X	R ₁	R ₂	idő (perc)	konverzió (%)
1	I	H	CO ₂ Me	15	95
2	I	H	CO ₂ Et	10	96
3	I	NH ₂	CO ₂ Et	15	88
4	I	COOMe	CO ₂ Et	15	84
5	I	OCH ₃	CO ₂ Et	30	81
6	Br	H	CO ₂ Et	12 óra	-

Reakciókörülmények: 1 mmol aril-halogenid, 3 mmol olefin, 3 mmol triethylamin, 4,0 ml DMF, 0,5 mol % Pd-katalizátor.

Suzuki-reakciók során aril-halogenid és fenil-bórsav kapcsolását vizsgálták. Azt tapasztalták, hogy a reakció sebessége nagyban függ az aril-halogeniden található szubsztituensektől. Azonban a reakcióidő változtatásával minden szubsztrátum esetében sikerült jó konverziót elérni (1.2.2. táblázat).

1.2.2. táblázat: Aril-halogenidek kapcsolása fenil-bórsavval



N:	X	R1	R2	hőmérséklet (°C)	idő (perc)	konverzió (%)
1	I	H	H	100	15	100
2	I	OH	H	100	60	72
3	I	H	Br	100	15	78
4	Br	H	H	100	120	87
5	Br	CF ₃	H	110	90	51
6	Cl	H	H	110	120	22

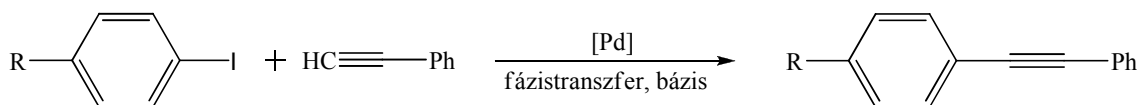
Reakciókörülmények: 1,0 mmol szubsztrátum, 1,25 mmol fenil-bórsav, 2,0 mmol bázis, DMF:H₂O= 1:1, 0,5 mol% Pd-katalizátor.

Sonogashira-keresztkapcsolási reakciókban is Pd-komplexekeket alkalmaznak katalizátorként. A kapcsolás során egy sp és egy sp² hibridállapotú szénatom között alakítunk ki kötést. Bakherad és munkatársai Pd-szalén vegyületek katalitikus hatását vizsgálták Sonogashira-reakciókban [16]. Katalizátorként a vízzeloldható palládium(II)N,N'-bisz{[5-(trifenilfoszfónium)metil]szalicilidén}-1,2-etándiamin-kloridot használták aril-jodidok és terminális alkének kapcsolásához.

A reakciókörülmények optimalizálására két modellreakciót választottak. Ehhez szubsztrátumként jód-benzolt vagy 4-jódanizolt és fenilacetilént használtak. Vizsgálták különböző bázisok, a fázistranszfer katalizátor és a Pd-komplex mennyiségének hatását a reakciósebességre.

Az eredményekből arra a következtetésre jutottak, hogy a konverzió függ az alkalmazott bázis minőségétől. A legnagyobb átalakulást (95 %) Cs₂CO₃ alkalmazásakor kapták, azonban ettől kevéssel maradt el a K₂CO₃ (90 %). A reakciókat vizes közegben, 100/1 = szubsztrátum/katalizátor aránynál, 60 °C-on végezték (1.2.3. táblázat).

1.2.3. táblázat: Aril-jodidok reakciója fenilacetilénnel – bázishatás vizsgálata

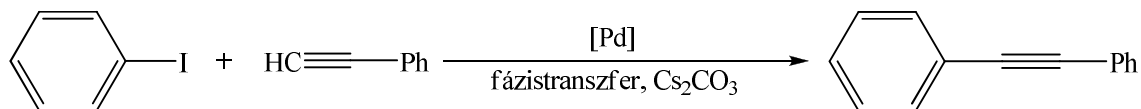


N:	R	bázis	konverzió
1	H	KOH	40
2	H	Cs ₂ CO ₃	95
3	H	K ₂ CO ₃	90
4	H	Et ₃ N	45
5	H	piperidin	55
6	MeO	KOH	22
7	MeO	K ₂ CO ₃	65
8	MeO	Cs ₂ CO ₃	85
9	MeO	Et ₃ N	20
10	MeO	piperidin	30

Reakciókörülmények: 1,0 mmol aril-jodid, 1,5 mmol fenilacetilén, 0,01 mmol Pd-szalén komplex, 0,07 mmol nátrium-lauril-szulfát, 2,0 mmol bázis.

Ahogy az várható volt a katalizátor koncentrációjának csökkenése hosszabb reakcióidőt és kisebb átalakulást eredményezett. A fázistranszfer katalizátor hiánya, vagy mennyiségének csökkentése a konverziót jelentősen csökkentette, azonban a koncentrációjának növelése 7 mol% fölött nem okozta a termék mennyiségének ugrásszerű növekedését (1.2.4. táblázat).

1.2.4. táblázat: Jód-benzol kapcsolása fenilacetilénnel – a fázistranszfer katalizátor és a Pd-komplex mennyiségének optimalizálása

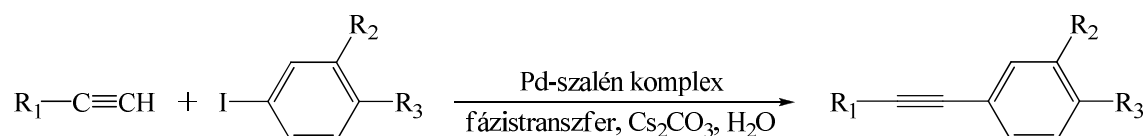


N:	Pd-szalén komplex (mol %)	Nátrium-lauril-szulfát (mol %)	idő (óra)	konverzió (%)
1	2	7	7	92
2	0,5	7	12	80
3	1	7	9	95
4	1	3	12	62
5	1	10	12	30
6	1	–	12	30

Reakciókörülmények: 1,0 mmol jód-benzol, 1,5 mmol fenilacetilén, 2,0 mmol cézium-karbonát, 5 ml víz, 60 °C, aerob körülmények.

Optimalizált reakciókörülmények (0,01 mmol katalizátor, 0,07 mmol nátrium-lauril-szulfát, 2,0 mmol Cs₂CO₃) között vizsgálták a katalizátor hatását különböző alkinek és aril-jodidok kapcsolása során. Megállapították, hogy az elektronszívó csoportot tartalmazó aril-jodidok reakciójához ugyanolyan körülmények között kevesebb idő szükséges, mint az elektronszívó csoportot is tartalmazó jódszubsztituált aromás vegyületek esetén (1.2.5. táblázat).

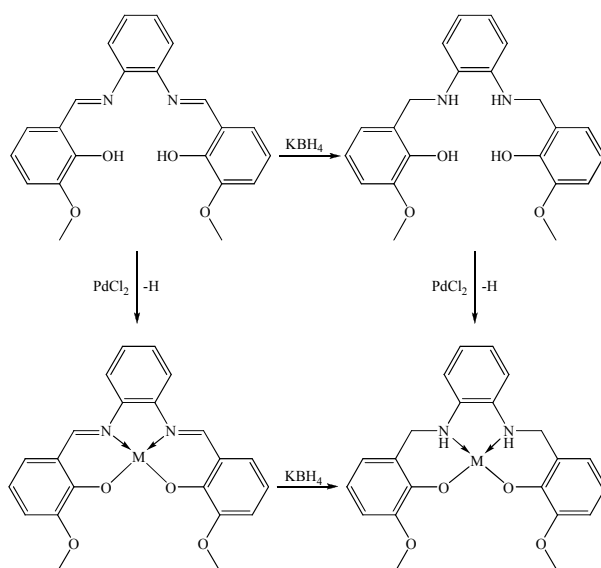
1.2.5. táblázat: Alkinek és aril-jodidok kapcsolása



N:	R ₁	R ₂	R ₃	idő (óra)	konverzió (%)
1	n-C ₄ H ₉	H	H	8	92
2	n-C ₄ H ₉	H	OCH ₃	12	82
3	Ph	H	H	9	95
4	Ph	NO ₂	H	6	94
5	Me ₃ Si	H	H	10	94
6	Me ₃ Si	H	NO ₂	7	97
7	Me ₃ Si	H	OCH ₃	12	80
8	CH ₂ OH	H	H	10	86
9	CH ₂ OH	NO ₂	H	8	90

Reakciókörülmények: 1,5 mmol alkin, 1,0 mmol aril-jodid, 0,01 mmol Pd-szalén komplex, 0,07 mmol nátrium-lauril-szulfát, 2,0 mmol Cs₂CO₃, 5 ml víz, 60 °C, aerob körülmények.

Mindennapi használati tárgyaink jelentős részének alapját műanyagok adják. Éppen ezért egyre több kutatás irányul arra, hogy minél gazdaságosabban lehessen előállítani azokat. Egyik legfontosabb képviselőjük a sztirolból polimerizációs reakcióval előállítható polisztirol. A folyamatot Pd-szalén és –szalán vegyületekkel is katalizálhatjuk. Ennek vizsgálatával foglalkoztak Ding és munkatársai [17], akik N,N'-bisz-(3-metoxi-szalicilidén)-fenilén-1,2-diamin és 1,2-bisz-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)-metilamino-benzol palládiummal alkotott komplexének (1.2.3. ábra) katalitikus hatását vizsgálták sztirol polimerizációs reakciójában. A rendszerhez 2,2'-azo-bisz(izobutironitril) (AIBN) kokatalizátort adtak. A folyamatot 17 órás reakcióidő alatt 80-130 °C-os hőmérséklettartományban vizsgálták.



1.2.3. ábra: N,N'-bisz-(3-metoxi-szalicilidén)-fenilén-1,2-diamin és 1,2-bisz-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)-metilamino-benzol palládiummal alkotott komplexeinek előállítása

Méréseik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a katalitikus aktivitás nagyban függ hőmérséklettől. A hőmérséklet 80 °C-ról 100 °C-ra történő emelése során az aktivitás nőtt, míg magasabb hőmérsékleten (130 °C) csökkent. A hőmérséklet növelésével a polimerek molekulatömege monoton csökkent, míg alacsonyabb hőmérsékleten egy szűk tartományba esett (1.2.6. táblázat).

1.2.6. táblázat: Sztírol polimerizációjának vizsgálata

N:	[Pd]	T (°C)	sz/k arány	kitermelés (g)	aktivitás (10 ⁴ g/molh)	M _n (×10 ⁵)	M _w (×10 ⁵)	M _n /M _w
1	—	130	∞	0,01	—	0,011	0,041	3,73
2	1	130	1000/1	0,24	0,082	0,501	1,390	2,77
3	1	100	1000/1	0,46	0,157	1,052	2,471	2,35
4	1	80	1000/1	0,39	0,133	1,269	2,653	2,09
5	1	80	2000/1	0,18	0,123	1,516	2,805	1,85
6	2	130	1000/1	0,35	0,119	0,645	2,059	3,19
7	2	100	1000/1	1,68	0,574	1,462	3,304	2,26
8	2	80	1000/1	1,57	0,536	1,803	3,534	1,96
9	2	80	2000/1	0,73	0,499	2,065	3,676	1,78

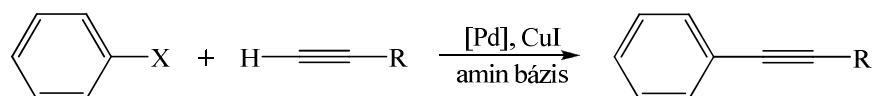
Reakciókörülmények: 8 ml xilol, 2 ml sztírol, [Pd]/[AIBN]=2:1, 17 óra reakcióidő, katalizátor: 1= N,N'-bisz-(3-metoxi-szalicilidén)-fenilén-1,2-diamin, 2= 1,2-bisz-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil) metilaminobenzol palládiummal alkotott komplexe. M_n – számátlag molekulatömeg. M_w – tömegátlag molekulatömeg.

A mérési eredményekből megállapították, hogy a Pd-szalán katalitikus aktivitása körülbelül négyszer olyan nagy, mint a Pd-szaléné. Ez azzal magyarázható, hogy a szalénben található C=N kötések redukciójával sp^3 hibridállapotú nitrogénatomok lesznek a molekulában és ennek következtében a Pd^{2+} -ion Lewis savassága nő, azonban a molekula koordinációs geometriája, az oxidációs állapotok, a ligandum-ion kötéstávolságok nem változnak számottevően.

A kísérleti eredményekből megállapíthatjuk, hogy a különböző Pd-szalén és Pd-szalán vegyületek széles körben alkalmazhatók katalizátorként. Használatukkal új, egyszerűbb szintézisutak valósíthatók meg, ezért alkalmazásuk egyre szélesebb körben történik.

1.3. Sonogashira kapcsolás

A Sonogashira keresztkapcsolási reakció [2] hatékonyan alkalmazható sp és sp^2 hibridállapotú szénatomok közötti kötés kialakítására. A folyamat során palládium katalizátor és réz-jodid kokatalizátor alkalmazásával, amin bázis jelenlétében, aril-halogenideket kapcsolhatunk össze terminális acetilénnel. (1.3.1. ábra) Mivel mérsékelt reakciókörülmények alkalmazása mellett is hatékony, könnyen kivitelezhető a gyakorlatban, ezért mára az egyik legelterjedtebben használt keresztkapcsolási reakcióvá lépett elő.



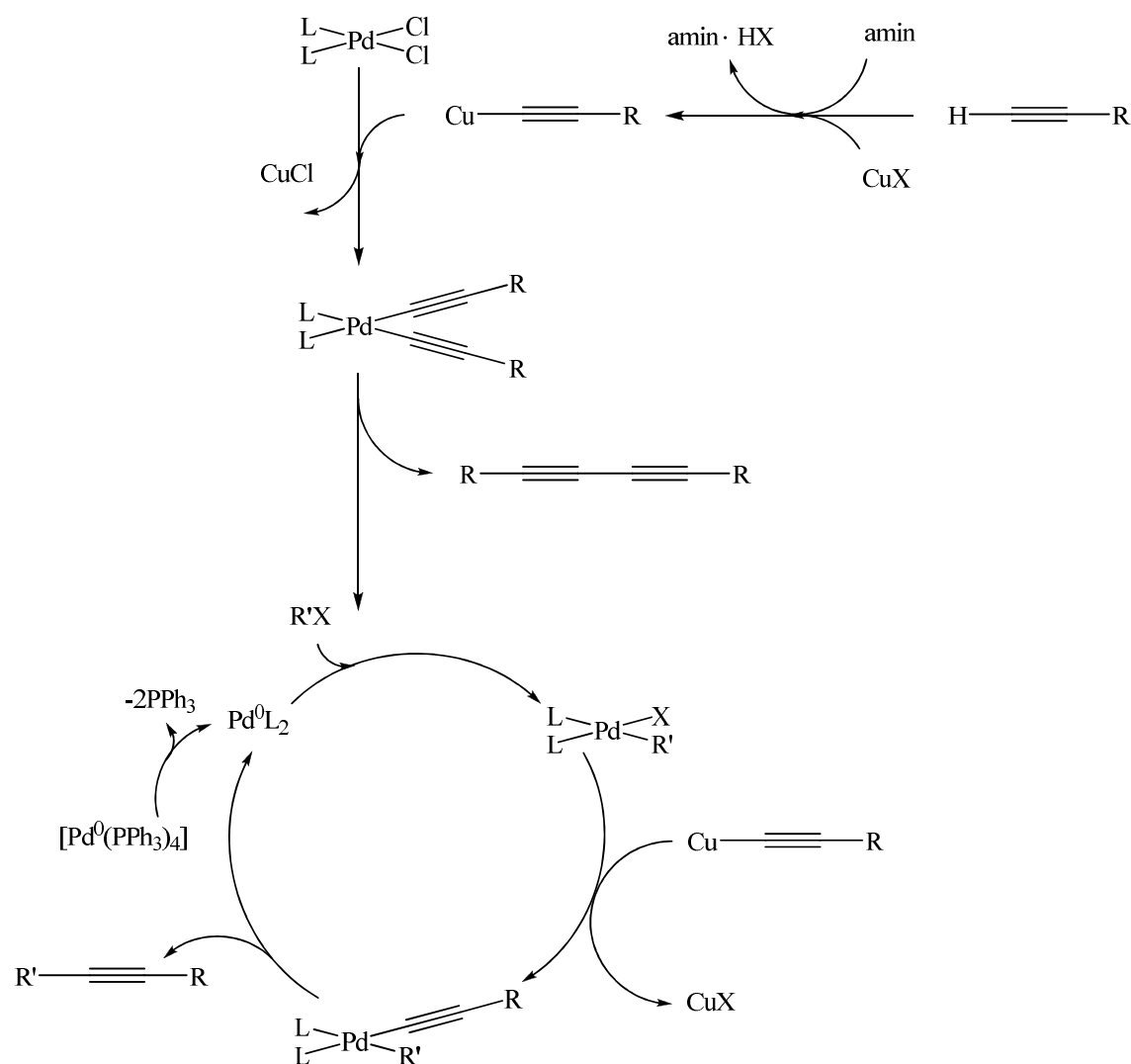
1.3.1. ábra: Sonogashira reakció

Az első kísérletek során brómsztírol és fenilacetilén kapcsolását hajtották végre $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ és CuI jelenlétében. A reakciót dietil-amin bázis alkalmazásával hajtották végre [2].

A Sonogashira kapcsolás mechanizmusa az 1.3.2. ábrán látható. A reakció első lépésében az alkalmazott bázis hatására acetilidion keletkezik, amit a rendszerhez adott CuI is elősegít π -komplex kialakításával. Így az acetilén savas karaktere növekszik, illetve az acetilid-ion stabilizálódik.

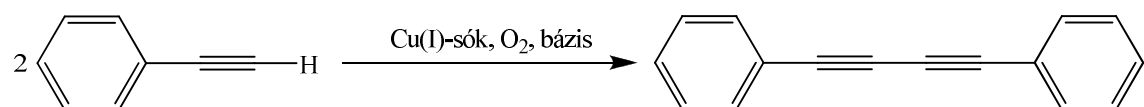
A katalizátor Pd(0) formában aktív, ezért ha Pd(II)-ként visszük a rendszerbe, akkor a katalitikus ciklus elindulása előtt, az in situ előállított réz-acetilid redukálja. Ekkor

végbemegy két réz-acetilid transzmetallálódása, ami során bisz-etinil Pd(II)-komplex keletkezik, majd butadiin keletkezése során Pd(0) képződik.



1.3.2. ábra: Sonogashira kapcsolás – mechanizmus

Azonban butadiin egy nem kívánt mellékreakcióban is keletkezhet, ami az irodalomban Glaser kapcsolásként [19] ismert. (1.3.3. ábra)



1.3.3. ábra: Glaser kapcsolás

Ekkor terminális acetilidek homokapcsolása történik meg, amit Cu(I)-sók katalizálnak. Ennek elkerülése érdekében egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek rézmentes Sonogashira-kapcsolás kivitelezésére.

A katalitikus ciklus első lépéseként az aril- vagy alkenil-halogenid a katalizátorra addicionálódik, aminek következtében a palládium ismét oxidálódik. Az így kialakult komplexben, egy transzmetallálási lépésben, a halogén kicserélődik a réz-acetilidben található acetilénre. A következő lépésben a palládium körül izomerizáció játszódik le, és a kilépő csoportok transz helyzetből cisz helyzetbe kerülnek. Reduktív elimináció során megkapjuk a főterméket és a Pd(II) Pd(0)-vá redukálódik. A reakciómechanizmus vitatott, a katalizátor aktív formája és a réz-jodid reakcióban betöltött szerepe nem pontosan ismert [20].

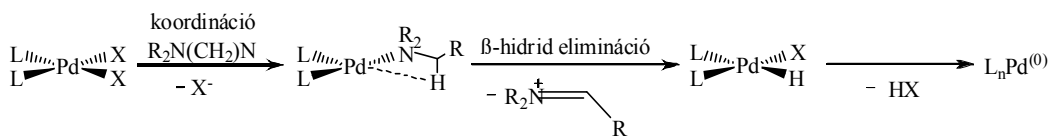
1.4. A palládiumforrás, a bázis és a ligandum szerepe

Sonogashira kapcsolás során általában $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ vagy $[Pd(PPh_3)_4]$ katalizátort alkalmaznak. Katalitikus aktivitásuk között kis különbség tapasztalható. Az utóbb említett komplex $0\text{ }^{\circ}C$ felett levegővel érintkezve veszíthet katalitikus aktivitásából [21]. A $[Pd(PPh_3)_4]$ -ban a Pd oxidációs állapota nulla, ezért a reakciók során nincs szükség reduktív eliminációs lépésre, így alkalmazásával kiküszöbölhető, hogy a folyamatban butadiin képződjön. A $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ levegőn és szobahőmérsékleten stabilis, azonban alkalmazásakor a Pd(II)-t redukálni kell Pd(0)-vá, ezért mindig képződik melléktermék. A palládium redukciója többféleképpen lehetséges:

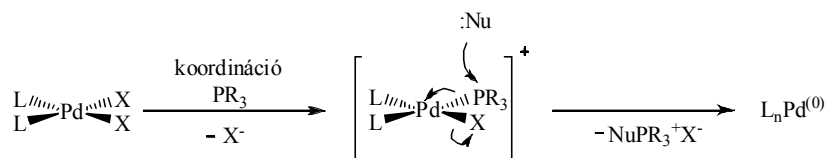
- A fémorganikus reagens transzmetallálása utáni reduktív eliminációval (1.4.1. ábra).
- A rendszerhez adott tercier aminok által (1.4.2. ábra).
- Foszfín ligandum és bázis együttes alkalmazásakor (1.4.3. ábra).



1.4.1. ábra: Palládium redukciója reduktív elimináció során



1.4.2. ábra: Palládium redukciója tercier aminok hatására



1.4.3. ábra: Palládium redukciója foszfin ligandum és az alkalmazott bázis hatására

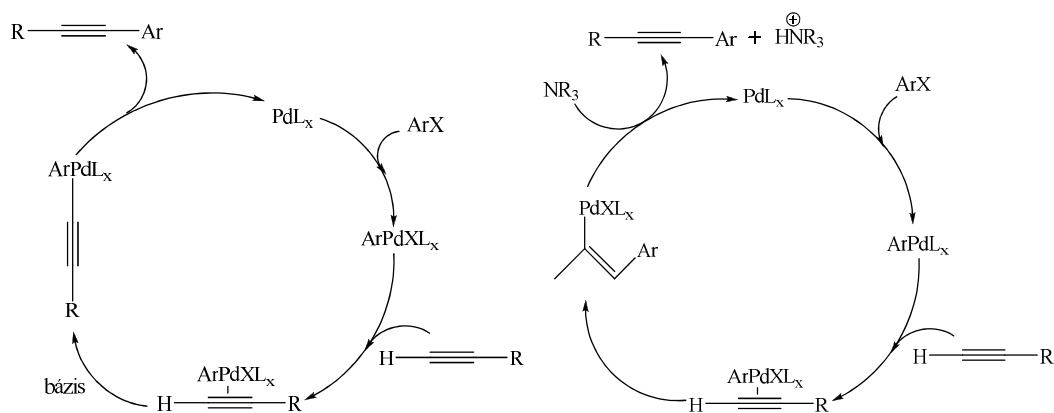
A bázisok elengedhetetlen összetevői a Sonogashira reakciónak. Többnyire amin bázisokat alkalmaznak, ezek közül is Et_3N -t, Et_2NH -t, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ -t használnak leggyakrabban. Alami és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy azokban a reakciókban, amelyeket rézmentes körülmények között végeztek, erősebb bázis alkalmazásakor a konverzió és a reakciósebesség egyaránt nőtt [22]. Más kutatócsoportok trimetilszilil-acetilén és jódpiridin kapcsolásának vizsgálatakor megállapították, hogy a reakciósebesség a $\text{BuNH}_2 > \text{Et}_3\text{N} > i\text{Pr}_2\text{NH} > \text{Et}_2\text{NH} > \text{K}_2\text{CO}_3$ sorrendben csökken [23].

Sonogashira reakciók során általában foszfin (PR_3) alapú ligandumokat alkalmaznak. Jelentőségük abból ered, hogy az R csoportok tetszőlegesen variálhatók, így különböző elektronegativitású csoportokkal a reakció számára legmegfelelőbb ligandumot hozhatjuk létre. A ligandumban található nemkötő hibridpálya és a fém egy üres d-pályája között σ -kötés jön létre. Viszontkoordináció során a fémről a foszforban található üres d-pályára elektronsűrűség kerül.

A ligandumban található R csoportok nagy jelentőséggel bírnak, mivel azok változtatásával megváltozik a ligandum térkitöltése. Ennek hatására változik a σ -donor és π -akceptor jelleg is, ami befolyásolja a komplex stabilitását. Nagy térkitöltésű ligandumok esetén nagyobb aktivitású komplexet kapunk, mivel a fémhez csak egy ligandum tud kapcsolódni, így az koordinatív telítetlen lesz, ami elősegíti az oxidatív addíciós lépés végbemenetelét.

1.5. Rézmentes Sonogashira kapcsolás

A korábban már említett okokból Sonogashira kapcsolás során butadiin származékok keletkezhetnek. Ennek elkerülése érdekében a reakciót rézmentes körülmények között kell végezni. A réz fontos szerepet játszik a folyamatban, így annak hiánya hatással van a mechanizmusra. Réz nélkül a reakció kétféleképpen játszódhat le (2.3.1. ábra). Először megtörténik az aril-halogenid oxidatív addíciója, majd az acetilén a Pd(II)-höz koordinálódhat. A bal oldali ciklus [24] során bázis hatására deprotonálódik az acetilén, majd palládium-acetilid jön létre, amelyből a termék és a palládium aktív formája [Pd(0)] keletkezik. A másik ciklus [25] karbopalladálási lépést tartalmaz. Miután az acetilén a palládiumhoz koordinált, beépül a Pd-Ar kötésbe és β -elimináció során megkapjuk a terméket és a katalizátor kiindulási formáját.



1.5.1. ábra: A rézmentes Sonogashira kapcsolás lehetséges mechanizmusai

A rézmentes Sonogashira reakciókban létfontosságú a bázisok alkalmazása. A legtöbb esetben aminokat használnak erre a célra. Az eddigi kutatási eredmények alapján azt mondhatjuk, hogy szekunder aminok alkalmazásával érhetjük el a legnagyobb hatékonyságot. A víz szerepét még nem tisztázták a reakciókban, de azt megállapították, hogy mennyisége hatással van a reakció sebességére.

2. Kísérleti rész

2.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek

A reakciókban felhasznált anyagokat és vegyszereket a Sigma-Aldrich Kft. biztosította. Az oldószereket pedig a VWR International LLC. szállította.

A vásárolt vegyszerek közül a fenilacetilént felhasználás előtt vákuum-desztilláltuk, majd argon atmoszféra alatt tároltuk hűtőben maximum 1-2 hétig. A többi vegyszert pedig további tisztítás nélkül használtuk.

2.2. A preparált anyagok jellemzésére használt módszerek

Az általunk előállított anyagokat főleg ^1H -NMR mérésekkel jellemeztük és ellenőriztük tisztaságukat. Méréseinket egy Bruker Avance 360 MHz készüléken végeztük.

A BuHSS ligandum szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel is sikerült meghatározni. Az adatokat 293 (1) K-en, Bruker-Nonius gyártmányú, MACH3 típusú négykörös egykristály diffraktométeren gyűjtöttük, Mo $K\alpha$ sugárzással, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -módszerrel, $\theta_{\max} = 25,3^\circ$, 3377 mért reflexió, amiből 2323-nek az intenzitása $I > 2\sigma(I)$, bomlás: 2 %. A szerkezetet a SIR-92 szoftver [26] segítségével oldottuk meg, és az F^2 értékek felhasználásával a SHELX-97 programmal [27] finomítottuk. Az ábrákat a WINGX-97 csomag [28], illetve Mercury programok felhasználásával készítettük. A mért és számolt szerkezeti tényező közötti hiba, $R(F) = 0,074$ és $wR(F^2) = 0,248$, a finomításban 3377 reflexiót használva 233 paraméterhez.

A C-H hidrogén atomokat geometriai pozícióba helyeztük. A víz molekulák hidrogénjei láthatóak voltak a különbségi elektronsűrűség térképen.

2.3. A ligandumok és komplexek előállítása

Szulfonált szalicilidén-anilin előállítása. Szalicilidén-anilinból kimértünk 5,000 g-ot (25,4 mmol), majd lassan, kevertetés közben 15 cm^3 koncentrált H_2SO_4 -hoz adagoltuk. A reakcióelegyet 2 órán át 100°C -os olajfürdőn kevertettük. Ezután lehűtöttük és 150 ml jeges

vízre öntöttük. A sárga anyag kiválása után, átkristályosítás céljából, a reakcióelegyet ismét felmelegítettük 100 °C-ra. A termék teljes beoldódása után az elegyet fagyasztóban egy éjszakán át tároltuk. A kivált szilárd anyagot G4-es üvegszűrőn szűrtük, kevés jeges vízzel és abszolút etanollal mostuk, majd dietil-éterrel szárítottuk. Kitermelés: 6,325 g (22,8 mmol, 90 %). ^1H NMR (d^6 -DMSO): δ = 6,78-8,14 (m, 7H, CH_{arom}), δ = 9,15 (s, 1H, CH_{arom}), δ = 10,30 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Szalicilaldehid-5-szulfonsav nátrium sójának előállítása. 3,520 g (33,2 mmol) Na_2CO_3 -ot 100 ml vízben oldottunk, majd lassan adagoltunk hozzá 6,325 g (22,8 mmol) szulfonált szalicilidén-anilint. Az elegyet 3 órán keresztül 100 °C-on kevertettük, miközben argon gázt buborékolattunk át rajta. Ezután lehűtöttük a reakcióelegyet, majd lassan 26 ml jégecetet és ekvivalens mennyiségű etanolt adtunk hozzá. Egy éjszakára fagyasztóba tettük, mialatt nagy mennyiségű, sárga színű szilárd anyag vált ki. A terméket G4-es üvegszűrőn szűrtük, abszolút etanollal mostuk, és dietil-éterrel szárítottuk. Kitermelés: 3,740 g (16,7 mmol, 73 %). ^1H NMR (D_2O): δ = 6,94 (d, 1H, CH_{arom}), δ = 7,72 (d, 1H, CH_{arom}), δ = 7,95 (d, 1H, CH_{arom}), δ = 10,26 (s, 1H, CHO).

SS előállítása. A szalicilaldehid-5-szulfonsav nátrium sójából 1,000 g-ot (4,5 mmol) kimértünk és 75 ml metanolt adtunk hozzá. Az elegyet olajfürdőn 70 °C-ra melegítettük és cseppenként vizet adtunk hozzá, míg a szilárd anyag be nem oldódott. Ezután 150 μl (2,23 mmol) etiléndiamint 2 ml metanolban oldottuk, majd cseppenként az elegyhez adagoltuk. A reakcióelegyet 70 °C-on 3 órán keresztül kevertettük, majd egy éjszakára fagyasztóba tettük. Ezalatt a sárga színű termék kikristályosodott. A terméket G4-es üvegszűrőn szűrtük, abszolút etanollal mostuk, és dietil-éterrel szárítottuk. Kitermelés: 638 mg (1,35 mmol, 30 %). ^1H NMR (D_2O): δ = 4,09 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), δ = 7,88 (d, 2H, CH_{arom}), δ = 7,93 (d, 2H, CH_{arom}), δ = 8,12 (s, 2H, CH_{arom}), δ = 9,96 (s, 2H, $\text{CH}=\text{N}$).

CySS előállítása. A CySS előállítása a SS szintézise alapján történt. A reakcióhoz etilén-diamin helyett 272 μl (2,23 mmol) 1,2-ciklohexa-diamin cisz-(33 %) és transz-változatának (67 %) keverékét használtunk. Kitermelés: 950 mg (1,9 mmol, 86 %). ^1H NMR (d^6 -DMSO): $\delta(\text{cisz}, \text{transz})$ = 1,40-1,96 (m, 8H, $-\text{CH}_2\text{-gyűrű-}$), $\delta(\text{cisz})$ = 3,49 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{gyűrű-N}}$), $\delta(\text{transz})$ = 3,75 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{gyűrű-N}}$), $\delta(\text{transz})$ = 6,78 (d, 2H, CH_{arom}), $\delta(\text{cisz})$ = 6,81 (d, 2H, CH_{arom}), $\delta(\text{transz})$ = 7,53 (d, 2H, CH_{arom}), $\delta(\text{cisz})$ = 7,56 (d, 2H, CH_{arom}), $\delta(\text{transz})$ = 7,67 (s, 2H,

CH_{arom}), $\delta(\text{cis}) = 7,72$ (s, 2H, CH_{arom}), $\delta(\text{trans}) = 8,60$ (s, 2H, CH=N), $\delta(\text{cis}) = 8,67$ (s, 2H, CH=N).

BuSS szintézise. A BuSS előállítása a SS szintézise alapján történt. A szintéziséhez 225 μl (2,23 mmol) 1,4-butiléndiamint használtunk. Mivel az 1,4-butiléndiamin levegőre érzékeny, ezért a reakciót Schlenk-edényben végeztük el argon atmoszféra alatt. A megfelelő térfogat kimérése során argonnal átöblített fecskendőket használtunk. Kitermelés: 810 mg (1,73 mmol, 77 %). ^1H NMR (d⁶-DMSO): $\delta = 5,18$ (s, 4H, -CH₂CH₂-), $\delta = 6,48$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,06$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,13$ (s, 2H, CH_{arom}), $\delta = 8,85$ (s, 2H, CH=N).

HSS előállítása. 843 mg (1,77 mmol) SS-t feloldottunk 5 ml vízben és 0 °C-ra hűtöttünk. Egy másik edényben 1,5 ml vízben ekvivalens mennyiségű NaBH₄-et oldottunk és 5 csepp 3 M-os KOH oldatot adtunk hozzá. A SS oldatához lassan hozzácsepegtettük a NaBH₄ oldatot és a 1 M-os HCl oldattal a pH-t 6-ra állítottuk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertettük. Ezután a pH-t 4-5 körülire állítottuk 1 M-os HCl oldattal. A kivált fehér színű terméket abszolút etanollal mostuk és dietil-éterrel szárítottuk. Kitermelés: 744 mg (1,56 mmol, 88 %). ^1H NMR (D₂O): $\delta = 2,65$ (s, 4H, -CH₂CH₂-), $\delta = 3,59$ (s, 4H, CH₂-N), $\delta = 6,52$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,35$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,45$ (s, 2H, CH_{arom}).

CyHSS előállítása. Az előállítás módja megegyezik a HSS szintézismódjával. Kiinduló anyagként 932 mg (1,77 mmol) CySS-t használtunk. Kitermelés: 920 mg (1,73 mmol, 97 %). ^1H NMR (D₂O), a cisz- és transz-izomerek jelei nem különülnek el: $\delta = 1,12$ -1,73 (m, 8H, -CH₂-gyűrű), $\delta = 2,18$ (m, 1H, -CH-gyűrű), $\delta = 2,60$ (m, 1H, -CH-gyűrű), $\delta = 3,78$ -4,07 (m, 4H, CH₂-NH), $\delta = 6,80$ -6,84 (m, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,55$ -7,60 (m, 4H, CH_{arom}).

BuHSS előállítása. A szintézis a HSS előállítása alapján történt. Kiinduló anyagként 886 mg (1,77 mmol) BuSS-t használtunk. Kitermelés: 862 mg (1,71 mmol, 96 %). ^1H NMR (D₂O): $\delta = 1,46$ (s, 4H, -CH₂CH₂-), $\delta = 2,52$ (s, 4H, N-CH₂-CH₂), $\delta = 3,57$ (s, 4H, CH₂-N), $\delta = 6,53$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,37$ (dd, 2H, CH_{arom}), $\delta = 7,42$ (d, 2H, CH_{arom}).

PdHSS előállítása. 4 ml vízben feloldottunk 114,3 mg (0,24 mmol) HSS ligandumot és 73,9 mg (0,26 mmol) (NH₄)₂[PdCl₄]-ot. Az oldatot Schlenk-edényben, argon atmoszférában egy éjszakán át 60 °C-on kevertettük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és 20 ml abszolút etanolt adtunk hozzá, majd két órán át fagyasztoóban hűtöttük. A kivált sárga

színű szilárd anyagot G4-es üvegszűrőn szűrtük, abszolút etanollal mostuk, és dietil-éterrel szárítottuk. Kitermelés: 135 mg (0,23 mmol, 97 %). ^1H NMR (D_2O): $\delta=2,78$ (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), $\delta=2,94$ (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), $\delta=3,46$ (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $\delta=4,16$ (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $\delta=6,81$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta=7,42$ (s, 2H, CH_{arom}), $\delta=7,47$ (d, 2H, CH_{arom}).

PdCyHSS előállítása. A komplexet a PdHSS szintézismódszerével megegyezően állítottuk elő, azonban ligandumként 127,3 mg (0,24 mmol) CyHSS-t alkalmaztunk. Kitermelés: 135 mg (0,213 mmol, 89 %). ^1H NMR (D_2O), a cisz- és transz-izomerek jelei nem különülnek el: $\delta=1,12\text{-}4,63$ (m, 14H, $-\text{CH}_2\text{-gyűrű}$, $-\text{CH}_2\text{-gyűrű}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $\delta=6,75\text{-}6,96$ (m, 2H, CH_{arom}), $\delta=7,47\text{-}7,67$ (m, 4H, CH_{arom}).

PdBuHSS előállítása. A komplexet a PdHSS szintézismódszerével megegyezően állítottuk elő, azonban ligandumként 121,1 mg (0,24 mmol) BuHSS-t alkalmaztunk. Kitermelés: 100 mg (0,164 mmol, 69 %). ^1H NMR (D_2O): $\delta=1,61$ (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), $\delta=2,27$ (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), $\delta=2,44$ (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), $\delta=3,33$ (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $\delta=4,13$ (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $\delta=6,85$ (d, 2H, CH_{arom}), $\delta=7,44$ (s, 2H, CH_{arom}), $\delta=7,52$ (d, 2H, CH_{arom}).

2.4. A Sonogashira kapcsolási reakciók kivitelezése, elemzése

A Sonogashira reakciók során jód-benzol és fenilacetilén kapcsolását vizsgáltuk. Egy reakcióhoz 56 μl (0,5 mmol) jód-benzolt és 83 μl (0,75 mmol) fenilacetilént használtunk. A katalizátorokból (PdHSS, PdCyHSS és PdBuHSS) 0,01 mmol/ml és 0,0002 mmol/ml koncentrációjú vizes oldatokat készítettünk. Attól függően, hogy milyen szubsztrátum/katalizátor arányt alkalmaztunk a reakciókban, használtuk a megfelelő törzsoldatot. Ezek az oldatok akár két hónapig is eltarthatóak a katalizátor aktivitásának csökkenése nélkül. Az oldószer (víz) összterfoglata minden reakcióban 3 ml volt. A megfelelő bázis kiválasztásánál a K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH, NaOH, Et_3N bázisok közül a reakciókhoz 1,0 mmol mennyiséget adtunk. Később vizsgáltuk a bázis mennyiségének hatását a reakciósebességre, ahol 0,5 mmol - 3 mmol között változtattuk a mennyiségét. A kapcsolási reakciókat 80 °C-on végeztük, 15 perc - 6 óra reakcióidő alkalmazásával. Mivel a katalizátorok nem oxigénérzékenyek, ezért a reakciókat aerob körülmények között végeztük.

A reakciók feldolgozását a következőképpen végeztük: a lehűtött reakcióelegyhez 2 ml kloroformot adtunk, és alaposan összeráztuk a két fázist. 15-20 perc elteltével Pasteur-

pipettával elválasztottuk a szerves fázist, melyet MgSO₄-os csövön keresztül mintatartóba engedtünk.

Az elemzés Agilent 7890A típusú gázkromatográfon történt - mely automata mintaadagolóval rendelkezik - HP-5-ös kolonnán a következő hőmérsékletprogrammal: 130 °C 4 percig, aztán fűtés 60 °C/perccel 250 °C-ig, ahol 5 percig tarjuk a hőmérsékletet. A vivőgáz nitrogén volt, amelyet nitrogéngenerátor állított elő. A detektálás lángionizációs detektorral történt. A detektálási hőmérséklet 250 °C. Az injektált minta térfogata 1 µl. A teljes koncentrációtartományban megtörtént a mérés kalibrálása, ezért belső standardot nem alkalmaztunk.

2.5. Számítások, képletek

Konverzió:

$$K = \frac{A_{\text{termék}}}{A_{\text{kiindulási}} + A_{\text{termék}}} \quad (\%)$$

A konverziót a kromatogramok alapján számítottuk: a termék csúcs alatti területe ($A_{\text{termék}}$, difenilacetilén) és a kiindulási anyag csúcs alatti területének ($A_{\text{kiindulási}}$, jód-benzol) százalékos arányaként definiáltuk.

Óránkénti katalitikus ciklusszám (TOF):

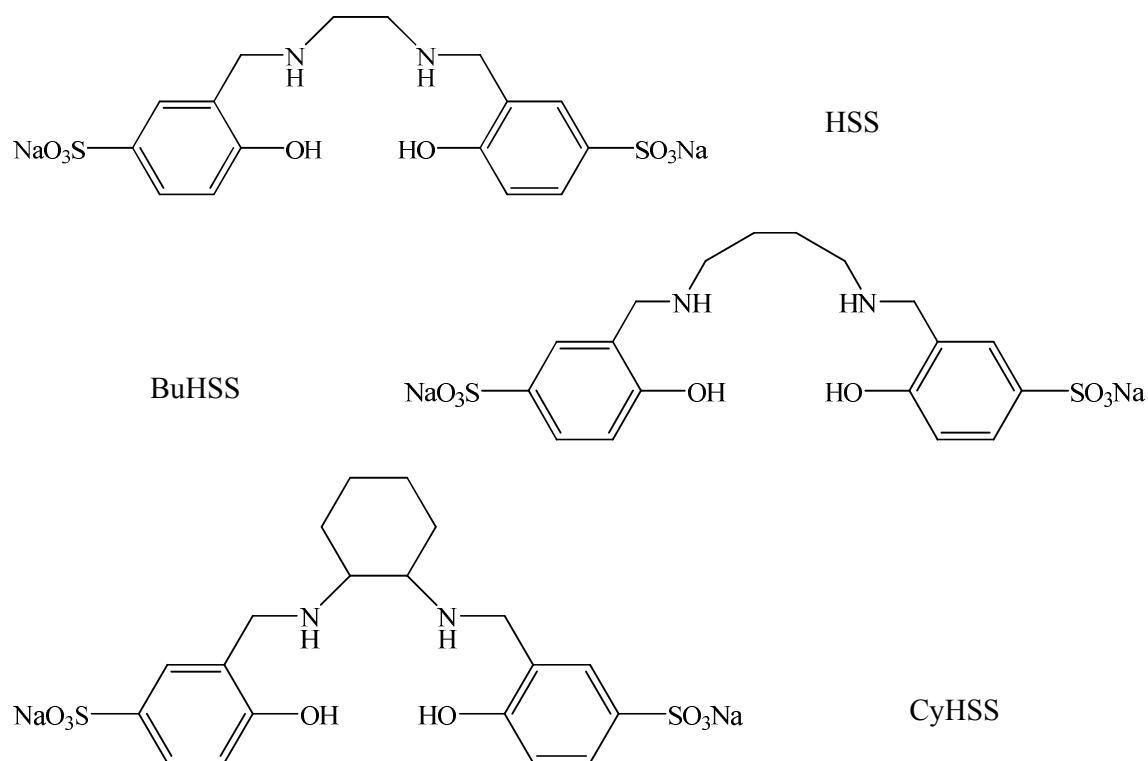
$$\text{TOF} = \frac{[\text{szubsztrátum}]/[\text{katalizátor}] * \text{konverzió}}{100 * \text{óra}} \quad (\text{h}^{-1})$$

3. Eredmények leírása és értékelése

3.1. Vízoldható szalán ligandumok és Pd-komplexeik

Manapság egyre elterjedtebbé válik a „zöld kémia” kifejezés használata. Ennek jegyében a víz, mint oldószer használata is gyakoribb, annak környezetkímélő jellege miatt. Alkalmazásával elkerülhető a mérgező és gyúlékony szerves oldószerek használata. Így a laboratóriumban végzett munka kevésbé veszélyes, és anyagilag is kedvezőbb a víz, a drága oldószerek helyett. Vízben oldódó katalizátor alkalmazásával a reakciók során képződő szerves vegyületek könnyedén kinyerhetők, míg a katalizátor a vizes fázisban marad. Ez lehetővé teszi a komplexek egyszerűbb újrafelhasználását. Ezért is volt számunkra fontos vízoldható ligandumok és azok komplexeinek előállítása.

Munkánk során három vízoldható szalán ligandumot állítottunk elő (3.1.1. ábra): HSS, BuHSS, CyHSS.



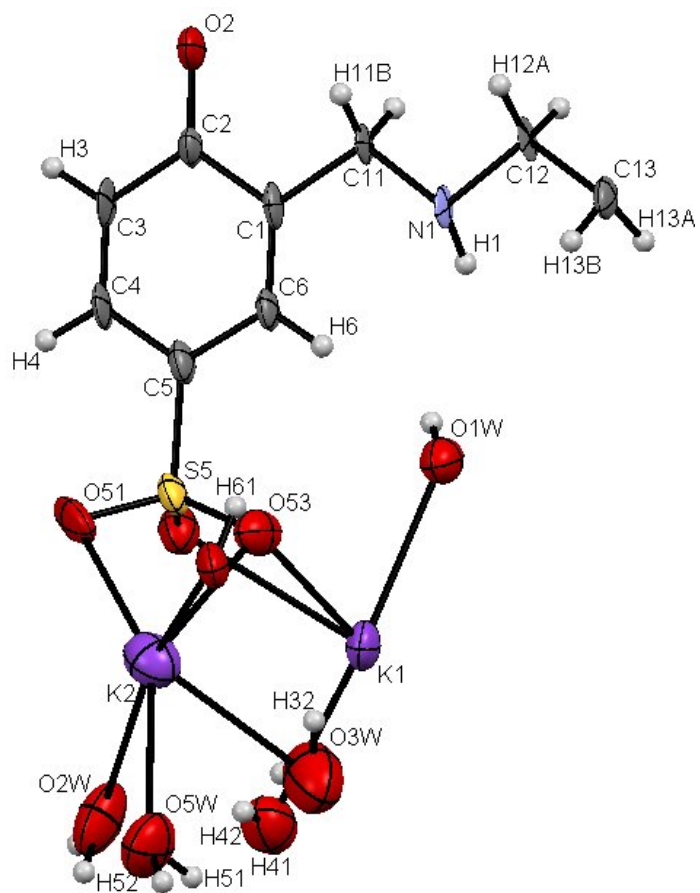
3.1.1. ábra: Az általunk előállított szulfoszalán ligandumok

A ligandumok neveit a szerkezetükből származtattuk. A HSS jelentése: Hidrogénezett Szulfonált Szalén. A további ligandumok rövidítései a diamin híd szerkezetére utal: Bu - 1,4-diaminobután, Cy - 1,2-diamino-ciklohexán. Ezen ligandumok közül a HSS irodalomban már ismert [1], a CyHSS ligandum nem szulfonált szalán (CyHS) [29], valamint vízzoldható szalén (CySS) [30] formáját már leírták, azonban a BuHSS preparálását mi végeztük először. A ligandumok előállítását az irodalmi áttekintésben már ismertetett öt lépéses szintézismódszerrel végeztük [8,1], mely részletesen a Kísérleti rész 2.3. -as pontjában található. Az előállított ligandumokat ^1H -NMR-spektroszkópiával jellemeztük.

A BuHSS röntgen-diffrakciós szerkezet-meghatározását is elvégeztük. A ligandumot híg kálium-hidroxid oldatban oldottuk fel, majd izopropanolt rétegeztünk rá. Hűtőszekrényben 3 hét tárolás után szintelen, prizma alakú kristályokat különítettünk el.

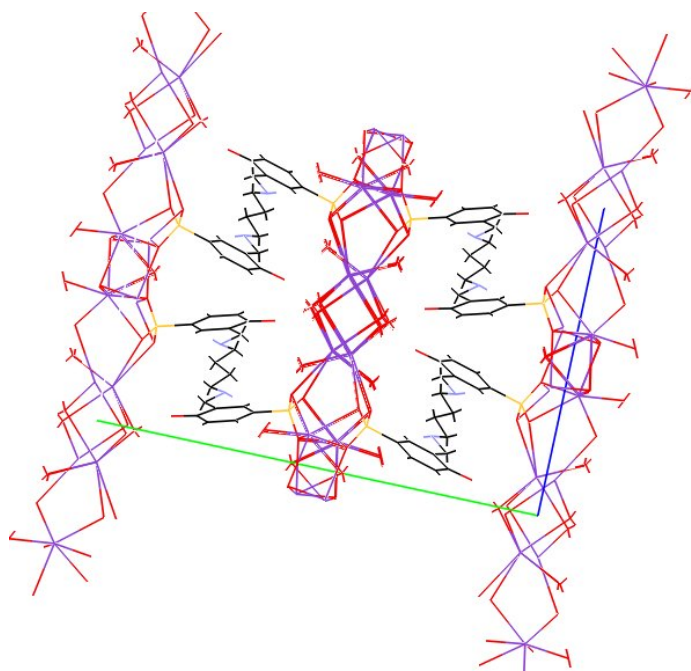
A kristályszerkezet aszimmetrikus egysége (3.1.2. ábra) az általunk előállított molekulának a felét tartalmazza, mely C_2 szimmetriával bír. A kristálytani adatok a mellékletben találhatóak. A BuHSS ligandum atomjainak távolsága, illetve kötésszöge (lásd: melléklet) jó egyezést mutat az irodalomban fellelhető hasonló molekulák adataival [1, 31-33]. A ligandumban található fenolos oxigén atomok deprotonáltak, aminek oka a lúgos oldatból történt kristályosítás. A szulfonsav csoporthoz, valamint a fenolos oxigénhez ellenionként két kálium-ion található az elemi cellában. A kálium-ionokat további négy vízmolekula veszi körül, melyek közül kettő hidat képez közöttük. Ezen kívül a szulfonsav csoport három oxigén atomja stabilizálja a szerkezetet, így megvalósul a kálium-ionok hetes koordinációja. A deprotonált fenolos oxigén és a szervetlen polimerben található vízmolekulák között gyenge hidrogén-kötés létesül.

A BuHSS ligandum helyzetét a két szulfonsav csoportjához tartozó szervetlen lánc határozza meg, mely kijelöli és rögzíti azt. A Rogez és munkatársai által meghatározott Ni-szulfoszalén komplexszel ellentétben [9], a mi esetünkben a ligandum nem párhuzamos síkokban helyezkedik el a szervetlen polimer között.



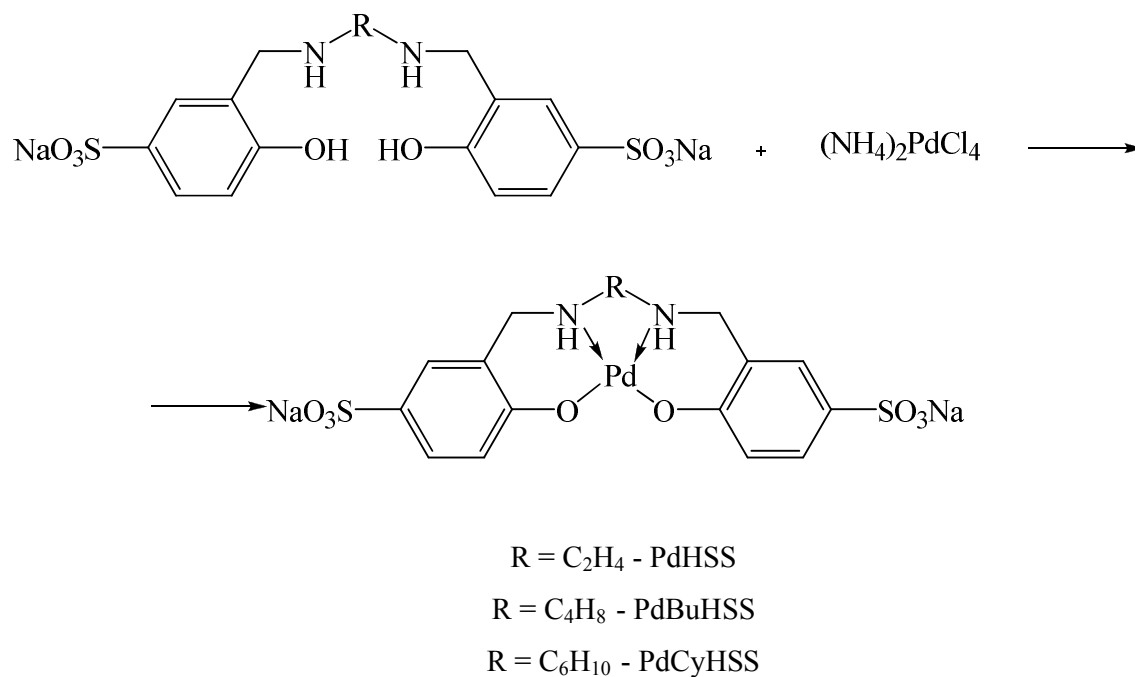
3.1.2. ábra: A BuHSS aszimmetrikus egységének ORTEP diagramja

Az általunk meghatározott réteges szerkezetre számos példa ismert az irodalomban [34]. A meta helyzetben monoszulfonált trifenil-foszfín (*mtpms*) guanidinium-ionnal stabilizált kristályának szerkezete hasonló elrendezést mutat. A *mtpms*-t, valamint a szulfonált szalán ligandumokat igen nehéz kristályosítani [1,9]. Ehhez a folyamathoz általában valamilyen kristályosodást elősegítő anyagot szoktak alkalmazni, mely a mi esetünkben a KOH volt. A következő ábra (3.1.3. ábra) a molekula hosszú távú elrendeződését mutatja be, melyen jól látható a réteges szerkezet, melyet a szerves molekula és a szervetlen polimer lánc alkot.



3.1.3. ábra A BuHSS ligandum hosszú távú elrendeződése (packing diagram)

A kívánt palládium komplexek előállítását is részletesen a Kísérleti részben ismertettem. Az alábbi reakcióegyenlettel írható le a folyamat (3.1.2. ábra):

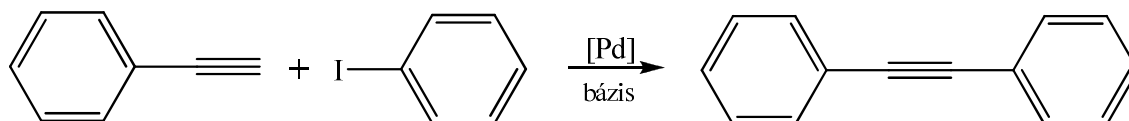


3.1.4. ábra: Vízoldható Pd-szálán komplexek előállítása

A preparált Pd-komplexek nem levegőérzékenyek és vizes oldatuk hónapokig is eltárolható katalitikus aktivitásuk csökkenése nélkül. Remekül oldódnak vízben, DMSO-ban és THF-ben, viszont teljes mértékben oldhatatlanok más szerves oldószerekben.

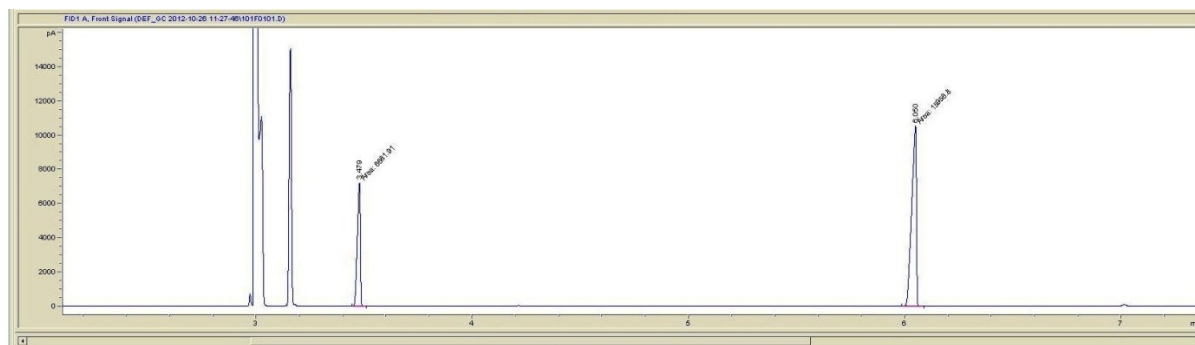
3.2. Sonogashira-kapcsolás foszfin- és rézmentes körülmények között

A sikeresen előállított vízdoldható Pd-szalán komplexek katalitikus aktivitását vizsgáltuk Sonogashira-kapcsolás során. A reakciókörülmények optimalizálása érdekében modellreakcióként jód-benzol és fenilacetilén kapcsolását választottuk (3.2.1. ábra). A reakciók során oldószerként vizet alkalmaztunk, a szerves fázist a kapcsolni kívánt szubsztrátumok, valamint a bázis alkotta. A fázisok közti megfelelő érintkezést folyamatos kevertetéssel biztosítottuk.



3.2.1. ábra: Fenilacetilén kapcsolása jód-benzollal

A reakció végén a termék szerves oldószerrel egyszerűen kinyerhető, melyhez extrahálószerként kloroformot használtunk. A reakciók eredményességét gázkromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk. Az 3.2.2. ábrán látható az egyik általunk mért kromatogram.



3.2.2. ábra: Jód-benzol kapcsolása fenilacetilénnel – kromatogram

Mivel a fenilacetilént feleslegben alkalmaztuk, ezért a konverzió számításához a jódbenzol és a difenilacetilén csúcs alatti területeinek értékét vettük alapul. A kromatogramon látható jelek a 3.2.1. táblázatban látható retenciós időkkel párosíthatók. Az etanol jel megjelenésének oka, hogy a kloroform 1 %-ban tartalmazza, mint stabilizálószer.

3.2.1. táblázat: A kromatogramon megjelenő csúcsok

	etanol	kloroform	trietyl-amin	jód-benzol	difenilacetilén
retenciós idő (perc)	2,97	2,99	3,16	3,48	6,06

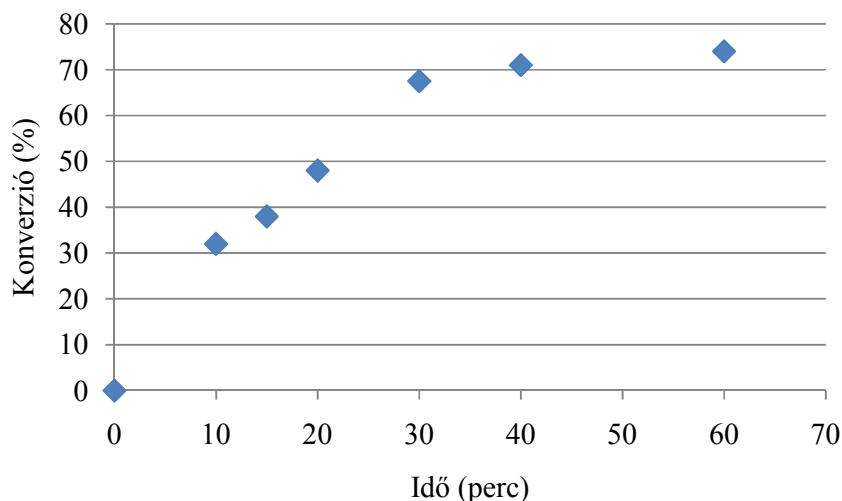
Rézmentes Sonogashira-kapcsolás során a megfelelő konverzió eléréséhez elengedhetetlen valamilyen bázis alkalmazása. Így, először megvizsgáltuk különböző bázisok hatását a reakciósebességre mindhárom általunk előállított katalizátor esetében. Azt tapasztaltuk, hogy a reakció kis mértékben lejtászódik bázis alkalmazása nélkül is (konverzió= 5-6 %), azonban bázis használatával a reakciósebesség ugrásszerűen nő. Az általunk vizsgált szervetlen bázisok (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH) esetében a konverzió 51-93 % közötti tartományban változott. Azonban ezek az értékek elmaradnak a vizsgált szerves bázis használatakor kapott eredményektől. Ha trietyl-amint adtunk a rendszerhez a konverzió mindhárom katalizátor esetében 96-98 % közé esett. A kapott eredmények alapján kijelenthetjük, hogy az általunk vizsgált bázisok közül a trietyl-amin eredményezte a legnagyobb átalakulást (3.2.2. táblázat).

3.2.2. táblázat: Jód-benzol és fenilacetilén kapcsolása - különböző bázisok alkalmazása

katalizátor bázis	PdHSS	PdBuHSS	PdCyHSS
-	6 %	5 %	5 %
K_2CO_3	71 %	51 %	81 %
Na_2CO_3	76 %	57 %	84 %
KOH	91 %	93 %	91 %
NaOH	89 %	84 %	87 %
Et_3N	96 %	98 %	98 %

Reakciókörülmények: 0,5 mmol jód-benzol; 0,75 mmol fenilacetilén; 0,005 mmol katalizátor; 1 mmol bázis; 3 ml víz; 6 óra; 80 °C.

További méréseinkhez a PdBuHSS komplexet alkalmaztuk. Vizsgáltuk a jód-benzol fenilacetilénnel való kapcsolásának időfüggését trietil-amin bázis alkalmazásával. Azt tapasztaltuk, hogy fél óra reakcióidő (konverzió= 67,5 %) eléréséig a konverzió értéke gyorsan nő, majd ezután csak lassan növekszik (3.2.3. ábra).

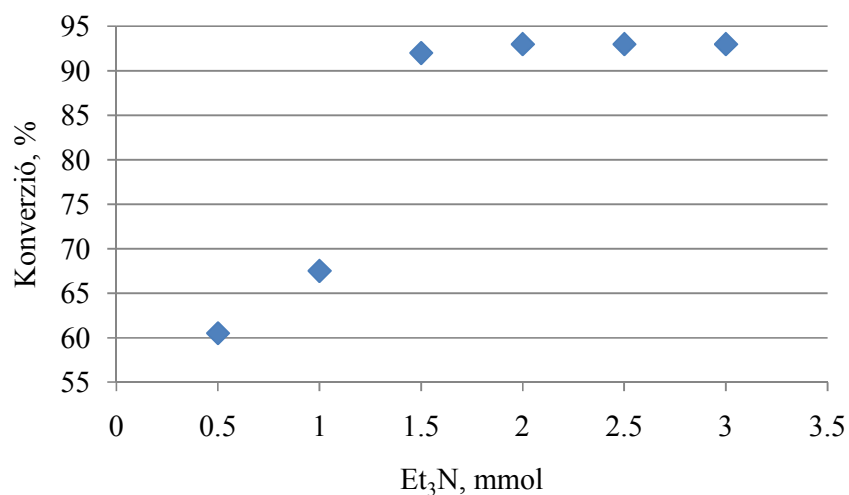


3.2.3. ábra: Jód-benzol kapcsolása fenilacetilénnel, időfüggés

Reakciókörülmények: 0,5 mmol jód-benzol; 0,75 mmol fenilacetilén; 0,005 mmol PdBuHSS; 1 mmol Et₃N; 3 ml víz; 80 °C.

Ennek okát a reakcióelegyhez adott bázis mennyiségében kerestük. Azt feltételeztük, hogy a bázis mennyisége nem elegendő a kapcsolás teljes lejátszódásához. A reakció előrehaladásával a bázisnak kettős szerepe lesz: részt vesz a katalitikus ciklusban, valamint a képződő szervesetlen savval (HI) kvaterner-ammónium sót képez. Ennek következtében a szabad bázis mennyisége lecsökken, ami a reakciósebesség csökkenéséhez vezet.

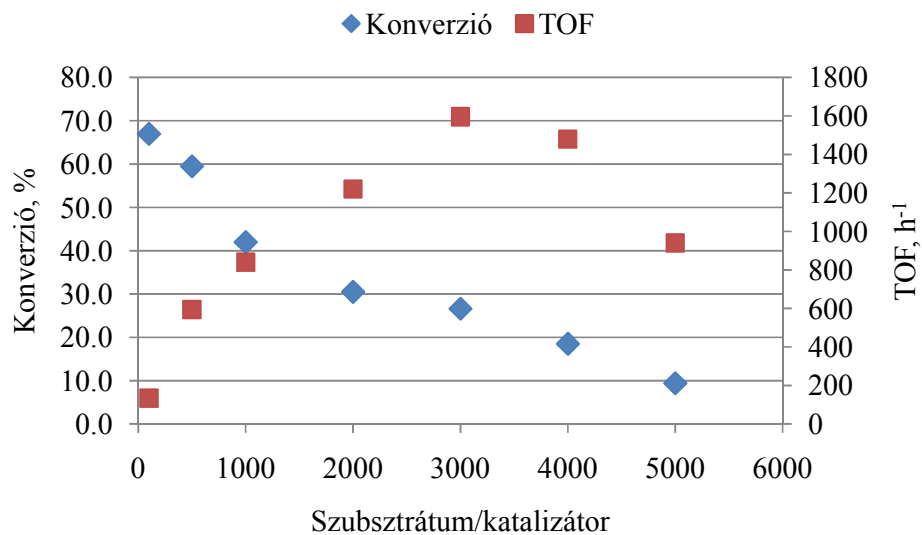
Feltételezésünk bizonyítására 100/1 = szubsztrátum/katalizátor aránynál, 1 órás reakcióidővel vizsgálatokat végeztünk a bázis mennyiségének változtatásával (3.2.4. ábra). Eredményeinkből kiderül, hogy a szubsztrátum/bázis = 1/4 arányig a konverzió növekszik (93 %) - összhangban elképzeléseinkkel - viszont a bázis mennyiségének további növelésével a konverzió már nem változik. Ezért további méréseinket ilyen arány mellett végeztük.



3.2.4. ábra: Jód-benzol kapcsolása fenilacetilénnel, a szubsztrátum/bázis arány vizsgálata

Reakciókörülmények: 0,5 mmol jód-benzol; 0,75 mmol fenilacetilén; 0,005 mmol PdBuHSS, bázis: Et₃N; 3 ml víz; 80 °C, 60 perc.

Vizsgáltuk a katalizátor mennyiség változásának hatását a reakciósebességre. Méréseinket 100/1 – 5000/1= szubsztrátum/katalizátor arány tartományban végeztük el (3.2.5. ábra).

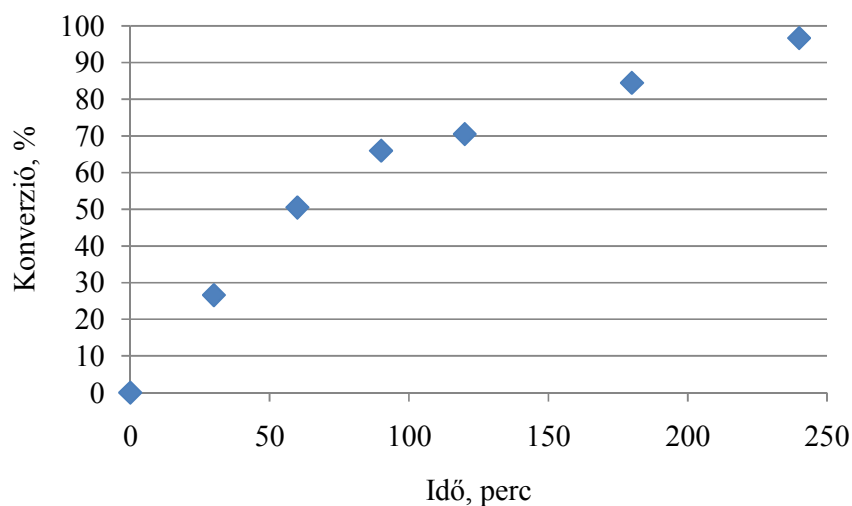


3.2.5. ábra: Jód-benzol kapcsolása fenilacetilénnel, szubsztrátum/katalizátor arány vizsgálata

Reakciókörülmények: 0,5 mmol jód-benzol; 0,75 mmol fenilacetilén; katalizátor: PdBuHSS; 2 mmol Et₃N; 3 ml víz; 80 °C, 30 perc

Ahogy az várható volt, a katalizátor mennyiségének csökkentésével a konverzió értéke is alacsonyabbá válik. Azonban az óránkénti katalitikus ciklusszám (TOF) egy maximum görbe alapján változott. Eredményeink azt mutatták, hogy a katalizátor 3000/1= szubsztrátum/katalizátor aránynál a legaktívabb ($\text{TOF} = 1596 \text{ h}^{-1}$).

Ennél az aránynál a reakció időfüggését is vizsgáltuk (3.2.6. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a reakció 70 %-os konverzióig gyorsan lejátsszódik, majd kisebb reakciósebességgel, de tovább folytatódik. Négy óra alatt az átalakulás majdnem teljes: 97 %. A kapcsolási sebesség lassulásának egyik lehetséges magyarázata lehet a szubsztrátumok koncentrációjának csökkenése. A reakció megközelítőleg 3/4 részben lejátsszódott, ennek okán a katalitikus ciklusban kialakuló addukt élettartama már nagyrészt nem elegendő ahhoz, hogy a másik szubsztrátummal találkozzon, és a kapcsolat végbemehessen. A hatásos, valójában is végbemenő ciklusok száma lecsökken, ami így lassabb reakciót eredményez.



3.2.6. ábra: Jód-benzol kapcsolása fenilacetilénnel, időfüggés

Reakciókörülmények: 0,5 mmol jód-benzol; 0,75 mmol fenilacetilén; $1,67 \cdot 10^{-4}$ mmol PdBuHSS; 2 mmol Et_3N ; 3 ml víz; 80 °C.

Összefoglalás

Napjaink környezettudatos gondolkodásmódja megköveteli a kutatóktól is, hogy munkájuk során olyan reakciókat, módszereket fejlesszenek, melyek energia- és költségtakarékosak, illetve kevésbé szennyezik a környezetet. Ennek okán egyre inkább használnak szerves kapcsolási reakciókban is vizet oldószerként. A víz, szemben a szerves oldószerekkel, olcsó és nem mérgező vagy gyúlékony.

A Sonogashira-reakció napjaink egyik legelterjedtebb C-C kapcsolása könnyű kivitelezhetősége és nagy funkciós csoport toleranciája miatt. Ezért célul tűztük ki olyan vízzoldható Pd-komplexek előállítását, melyek katalitikusan aktívak lehetnek foszfin- és rézmentes Sonogashira kapcsolásai reakciókban.

Munkánk során három vízzoldható Pd-szalán komplexet szintetizáltunk (PdHSS, PdBuHSS, PdCyHSS) és jellemeztünk. A ligandumok közül kettőt (BuHSS, CyHSS) mi állítottunk elő és jellemeztünk először. A komplexek egyike sem ismert még az irodalomban.

A Sonogashira-kapcsolás vizsgálatára jód-benzol és fenilacetilén reakcióját választottuk. Oldószerként vizet alkalmaztunk, a szubsztrátumok képezték a szerves fázist. A reakciókat fázistranszfer katalizátor hozzáadása nélkül végeztük el.

Tanulmányoztuk a különböző szerves és szervetlen bázisok hatását a reakciósebességre. Mind a három Pd-komplex esetében trietil-amin alkalmazása mellett értük el a legmagasabb konverzióértékeket (96-98 %, szubsztrátum/bázis= 1/2, szubsztrátum/katalizátor= 100/1, 6 óra). További méréseinkhez a PdBuHSS komplexet alkalmaztuk. Trietil-amin bázissal vizsgáltuk a reakció időfüggését. Azt tapasztaltuk, hogy fél óra reakcióidőig (67,5 %) a konverzió értéke gyorsan nő, majd ezután lelassul. Ennek okát keresve tanulmányoztuk a szubsztrátum/bázis arány reakcióra gyakorolt hatását. Azt tapasztaltuk, hogy 1/4 aránynál a reakció már 1 óra alatt is közel teljes mértékben lejátszódik (93 %). Ez azzal magyarázható, hogy az alacsonyabb arányoknál a bázis mennyisége nem elegendő a reakció teljes végbemeneteléhez, hiszen kettős szerepet tölt be a kapcsolat folyamán: részt vesz a katalitikus ciklusban, és kvaterner-ammónium sókat alkot a képződő szervetlen savval.

A katalizátor mennyiségének hatását is vizsgáltuk a reakciósebességre. Azt tapasztaltuk, hogy a Pd-komplex arányának csökkenésével természetesen a konverzió is csökkent. Azonban az óránkénti katalitikus ciklusszám (TOF) maximum görbe alapján változott. A legmagasabb TOF értéket 3000/1= szubsztrátum/katalizátor aránynál értük el 30

perc alatt, melynek értéke 1596 h^{-1} . A reakció idő függését is tanulmányoztuk, mely alapján elmondható, hogy 4 óra alatt a kapcsolás majdnem teljesen lejátszódik (97 %).

Eredményeink alapján elmondható, hogy az általunk előállított Pd-szulfoszalán komplexek hatékonyak vizes közegű Sonogashira kapcsolási reakciókban. A kiemelkedő aktivitást foszfin- és rézmentes körülmények között értük el, hozzáadott fázistranszfer katalizátor nélkül.

Irodalomjegyzék

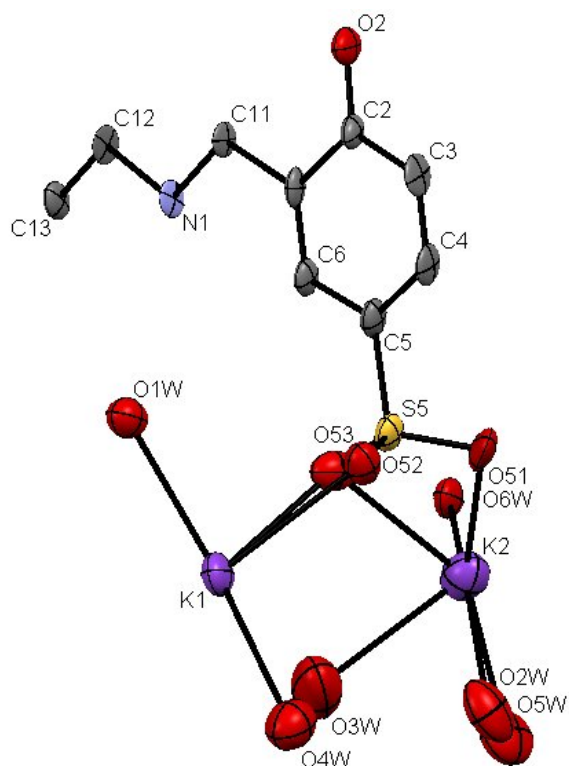
- [1] I. Correia, J. Costa Pessoa, L. F. Veiros, T. Jakusch, A. Dornyei, T. Kiss, M. M. C. A. Castro, C. F. G. C. Geraldés, F. Avecilla, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2301.
- [2] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara: *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467.
- [3] H. Schiff, *Ann. Suppl.*, **1864**, *3*, 343.
- [4] J. March, M.B. Smith, *Advanced Organic Chemistry Reactions Mechanisms and Structure*, 4th ed., J. Wiley, **1992**, 884.
- [5] P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübke, T. Tsumaki, *Liebigs Ann.*, **1933**, *503*, 84.
- [6] E. N. Jacobsen, Asymmetric Catalytic Epoxidation of Unfunctionalized Olefins in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed.; VCH: New York, **1993**; Chapter 4.2.
- [7] A.K. Mukherjee, *Anal. Chim. Acta*, **1955**, *13*, 268.
- [8] W. Langenbeck, K. Oehler, *Chem. Ber.*, **1956**, *89*, 2455.
- [9] É. Delahaye, M. Diop, R. Welter, M. Boero, C. Massobrio, P. Rabu and G. Rogez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 4450.
- [10] W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2801.
- [11] R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1385.
- [12] E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063.
- [13] C.H. Senanayake, G.B. Smith, K.M. Ryan, L.E. Fredenburgh, J. Liu, F.E. Roberts, D.L. Hughes, R.D. Larsen, T.R. Verhoeven, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3271.
- [14] G. Henrici-Olivé, S. Olivé, *Angew. Chem.*, **1974**, *13*, 549.
- [15] S.R. Borhade, S.B. Waghmode, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3423.
- [16] M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, M. Hashemi, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1557.
- [17] L. Ding, Z. Chu, L. Chen, X. Lü, B. Yan, J. Song, D. Fan, F. Bao, *Inorg. Chem. Comm.*, **2011**, *14*, 573.
- [18] F. Diederich, P.J. Stang, *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.
- [19] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem.*, **1869**, *2*, 422.
- [20] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *46*, 653.
- [21] D.R. Coulson, *Inorg. Synth.*, **1972**, *13*, 121.

- [22] M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6403.
- [23] I.N. Houpis, W.B. Choi, P.J. Reider, A. Molina, H. Churchill, J. Lynch, R.P. Volante, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9355.
- [24] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J.A. Murry, P.G. Dormer, D.L. Hughes, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4191.
- [25] A. Tougeri, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 666.
- [26] SIR92 - A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo and A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.*, **1993**, 26, 343.
- [27] SHELX97 [Includes SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB and SHELXA] - Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). G. M. Sheldrick, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, **1998**.
- [28] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1999**, 32, 837.
- [29] R. Garcia-Zarracino, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 664, 188.
- [30] S. Bhattacharjee, *Chem. Comm.*, **2004**, 5, 554.
- [31] P. Liu, X.J. Feng, R. He, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3, 631.
- [32] S. Bhattacharjee, T.J. Dines, J.A. Anderson, *J. Phys. Chem. C*, **2008**, 112, 14124.
- [33] Y. Shi, Z. Mao, Q. Xue, C. Zhu, H. Hu, Y. Cheng, *Inorg. Chem. Comm.*, **2012**, 20, 259.
- [34] A. Katho, A.C. Benyei, F. Joo, M. Sagi, *Adv.Synth.Catal.*, **2002**, 344, 278.

Melléklet

M1. táblázat: A (K₂(BuHSS))*6H₂O) kristálytani adatai

Kristálytani adatok	BuHSS
Összegképlet	C ₉ H ₂₀ K ₂ NO ₉ S
Molekulatömeg /g mol ⁻¹	396,52
Kristályrendszer	Monoklin
Térceport	<i>I</i> 2/a
a/b/c (Å)	10,120 (1) /21,934 (1) / 15,818(1)
α/° β/° γ/°	β = 105,43
V/Å ³	3384,6
Z	8
D _{calc} /Mg m ⁻³	1,56
μ(Mo-K _α)/mm ⁻¹	0,72
Kristály színe / morfológia	színtelen /prizma
Kristály mérete/ mm	0,35 × 0,3 × 0,15
T/K	293
R _{int} / %	2.1
Összes gyűjtött reflexió	3377
Független reflexiók	3377
I > 2σ(I)	2323
Független paraméterek	233
R[F ² > 2σ(F ²)] / %	0,074
wR(F ²) / %	0,248
GOF	0.99



3.1.2. ábra: A BuHSS aszimmetrikus egységének ORTEP diagramja

M2. táblázat: Főbb kötéstávolságok, Å

C1—C6	1,371	O52—S5	1,446
C1—C2	1,432	O53—S5	1,463
C1—C11	1,527	O51—K1	2,884
C2—O2	1,300	O51—K2	3,112
C2—C3	1,421	O53—K1	2,826
C3—C4	1,365	O53—K2	3,019
C4—C5	1,391	O5W—K2	2,936
C5—C6	1,416	O6W—K2	2,741
C5—S5	1,749	K1—K2	4,901
C11—N1	1,480	O52—K1	2,733
C12—N1	1,485	O1W—K1	2,778
C12—C13	1,509	O2W—K2	2,284
C13—C13	1,527	O4W—K1	2,830
O51—S5	1,461		

M3. táblázat: Főbb kötésszögek, °

C6—C1—C2	120,9	N1—C12—C13	110,8
C6—C1—C11	123,5	C12—C13—C13	112,3
C2—C1—C11	115,5	O52w—K1—K2	147,13
O2—C2—C3	121,5	O1W—K1—K2	119,75
O2—C2—C1	122,1	O53—K1—K2	33,91
C3—C2—C1	116,5	O4W—K1—K2	89,47
C4—C3—C2	122,2	O52—K1—K2	66,52
C3—C4—C5	120,7	O51iii—K1—K2	81,88
C4—C5—C6	118,8	O52iii—K1—K2	122,80
C4—C5—S5	119,2	S5—K1—K2	47,54
C6—C5—S5	122,0	S5iii—K1—K2	103,28
C1—C6—C5	120,8	K1ii—K1—K2	159,81
N1—C11—C1	113,7	K1viii—K1—K2	106,38