



**XXXII. Országos Tudományos
Diákköri Konferencia
2015**



**Foszfít ligandumok sztereo-elektronikus tulajdonságainak vizsgálata
palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós
reakciókban**

Készítette: Nemes Evelin
vegyésszmérnöki BSc. II. évfolyam

Témavezetők: Dr. Bakos József, egyetemi tanár
Farkas Gergely, tudományos segédmunkatárs

Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Szerves Kémia Intézeti Tanszék
2013

Tartalomjegyzék

BEVEZETÉS	1
1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS.....	2
1.1. Történeti áttekintés.....	2
1.2. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció mechanizmusa.....	6
1.3. A Hammett-összefüggés	8
1.4. Ligandum-kombinációs módszer	10
2. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKEKELÉSÜK.....	13
2.1. A ligandumok és palládium-komplexeik szintézise.....	13
2.2. A modell reakció	15
2.3. Az eredmények értékeléséhez felhasznált fogalmak	16
2.4. A ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatása	17
2.5. Ligandum-kombinációs módszer alkalmazása	19
3. KÍSÉRLETI RÉSZ	22
3.1. A foszfit ligandumok szintézise.....	22
3.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció.....	23
ÖSSZEFOGLALÁS	26
IRODALOMJEGYZÉK	28

Bevezetés

Már csaknem két évszázada ismert, hogy vannak olyan vegyületek, amelyek elforgatják a síkban polarizált fény rezgési síkját, így ezeket optikailag aktív vegyületeknek nevezzük. Azokat a molekulákat, amelyek nem hozhatók fedésbe tükörképükkel királis vegyületeknek, az ilyen viszonyban lévő szerkezeteket, pedig enantiomer vegyületpároknak hívjuk. Az enantiomerek a síkban poláros fény síkját azonos mértékben, de ellentétes irányokban forgatják el. Skaláris fizikai és termodinamikai tulajdonságaik megegyeznek, kémiai tulajdonságaik királis reagensekkel szemben eltérőek.

A katalitikus folyamatok a zöld kémia fontos területét képezik, hiszen az atomhasznosítási tényező és a szelektivitás növelésével csökkenthető mind a felhasznált kiindulási anyagok, mind a képződött melléktermékek mennyisége. Az aszimmetrikus katalitikus reakciók további előnye, hogy a királis információt kis mennyiségű katalizátor képes átadni nagy mennyiségű terméknek. A királis katalizátor lehet például optikailag aktív ligandumot tartalmazó átmenetifém-komplex.

Munkám során axiális kiralitású binaftil-vázzal rendelkező egyfogú foszfit ligandumokat (L^*) állítottam elő, majd elkészítettem ezek $[Pd(\eta-C_3H_5)(L^*)_2]BF_4$ összetételű komplexeit. Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban vizsgáltam a katalizátort módosító ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatását a reakció aktivitására és enantioszelektivitására.

1. Irodalmi összefoglalás

1.1. Történeti áttekintés

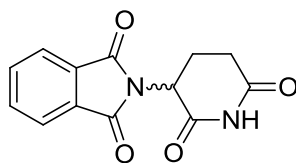
Az optikai aktivitás jelenségének felfedezése Arago nevéhez fűződik, aki 1811-ben hemiéderes kvarckristályokat tanulmányozva megfigyelte, hogy a kristályok elforgatják a lineárisan polározott fény síkját. Így kétféle kristályszerkezet alakul ki, melyek forgatása azonos nagyságú, de ellentétes irányú. A jelenséget kezdetben a kristályos anyagok aszimmetrikus szerkezetének tulajdonították.

Biot később igazolta, hogy a forgatóképesség nem csak a kristályos anyagokra jellemző, mivel kísérletei során kiderült, hogy a borkősav vizes oldata is rendelkezik optikai aktivitással. Pasteur volt az első, aki 1848 és 1853 között feltételezte, hogy a szerves vegyületek forgatóképessége a molekulák aszimmetrikus felépítésével kapcsolatos. Később Kekulé, Le Bel és van't Hoff munkássága révén nyilvánvalóvá vált, hogy a molekulák aszimmetriája a szénatom tetraéderes vegyértékorientációjával magyarázható.¹

Optikailag tiszta vegyületek szintézisére általánosan három módszer ismeretes. *Természetes, optikailag tiszta kiindulási anyagok* (i) alkalmazása csak ritkán kivitelezhető, mert ezek a természetben korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre. Az *aszimmetrikus szintézis* (ii) segítségével prokirális szubsztrátum alkalmazása mellett biokatalitikus, vagy kemokatalitikus úton állíthatók elő optikailag tiszta vegyületek. Az aszimmetrikus katalitikus szintézisek nagy előnye, hogy a kis mennyiségben jelen lévő katalizátor nagy mennyiségű optikailag aktív termék előállítására képes. A *racém elegyek komponenseinek elválasztásával* (iii) is előállíthatók optikailag tiszta vegyületek. Az elválasztás három módszerrel valósítható meg: preferált kristályosítás, kinetikai rezolválás vagy disztereomer kristályosítás segítségével.² A racém elegyek elválasztásakor általában a nem kívánt enantiomer elvész, így a módszer hozama legfeljebb 50%.

Az aszimmetrikus katalízis legfontosabb felhasználási területéhez tartozik a gyógyszerek, növényvédőszer biológiailag és optikailag aktív hatóanyagainak előállítása, mivel a különböző enantiomerek eltérő hatást mutatnak az élő szervezetekben. A hasznos tulajdonság gyakran csak az egyik enantiomerhez kötődik, míg a másik izomer olyan mellékhatásokat okozhat, amik feleslegesen terhelik mind a szervezetet, mind a környezetet, így annak keletkezési valószínűségének a csökkentésére kell törekedni. Tragikus példaként említhető az 50-es években Nyugat-Németországban megjelent Contergan (1. ábra) recept nélkül kapható nyugtató hatása, mely súlyos fejlődési és idegrendszeri károsodást okozott az

újszülöttek körében. Később kiderült, hogy a racém formában gyártott hatóanyagnak csak egyik enantiomerje felelős a történetekért. Ez az orvosi tragédia felhívta a figyelmet az enantiomerek eltérő viselkedésére és a racemátok elválasztásának a fontosságára, illetve a katasztrófa után a gyógyszerek forgalmazhatóságának szigorúbb felülvizsgálatára.



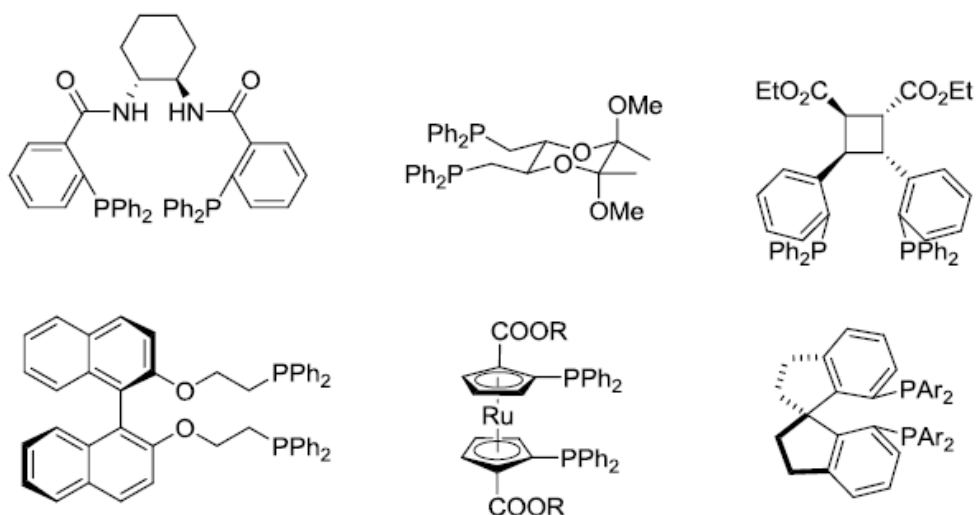
1. ábra *Thalidomid, a Contergan hatóanyaga*

Az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus szintézisek közös sajátossága, hogy valamilyen fémorganikus komplex koordinációs övezetében játszódnak le. A „wilkinsoni-komplex” ($[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$) felfedezésével lehetővé vált számos vegyület atmoszférikus nyomáson való hidrogénezése,³ tisztázottá váltak a katalitikus ciklus alapvető összefüggései. A komplex számos szerves kémiai reakcióban, így izomerizációban, karbonilezésben, oligomerizációban stb. kiemelkedően nagy aktivitást mutatott.^{4,5}

E kiváló homogén katalizátort Horner és Knowles egymástól függetlenül módosította. Az optikailag aktív trifenil-foszfin helyett királis foszfint alkalmazva szerény mértékű aszimmetrikus indukciót értek el,^{6,7} majd később felismerték, hogy a katalitikusan aktív ródiump-komplex *in situ* is előállítható $[\text{Rh}(\text{dién})\text{Cl}]_2$ komplex és megfelelő foszfin reakciójával.

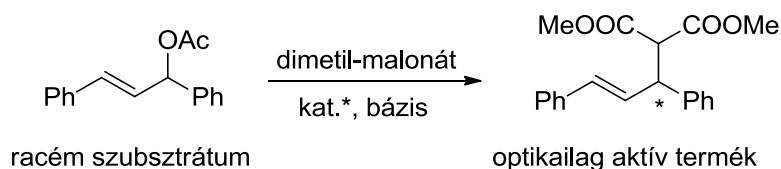
A foszfortartalmú katalizátorok fejlődésében nagy szerepet játszott Kagan és munkatársai tevékenysége, akik királis ditercier foszfinok alkalmazásával prokirális dehidroaminosavak hidrogénezésében 74%-os enantioszelektivitást értek el. Az egyfogú foszfortartalmú ligandumok mellett így megjelentek a több koordinatív kötést kialakító kelátképző ligandumok, melyek alkalmazásával jelentősen csökkenhet a konformerek száma, növelve ezzel a katalitikus folyamatok aktivitását és szelektivitását.⁸

A kelátképző ditercier foszfin ligandumok alkalmazása elterjedt palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban is (2. ábra).^{9,10} Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban egy allil-helyzetű távozó csoport szubsztitúciójára kerül sor oly módon, hogy az új kötés enantioszelektíven alakul ki. Gyakran alkalmazott modellreakció a difenilallil-acetát és dimetil-malonát palládium-katalizált reakciója (3. ábra).



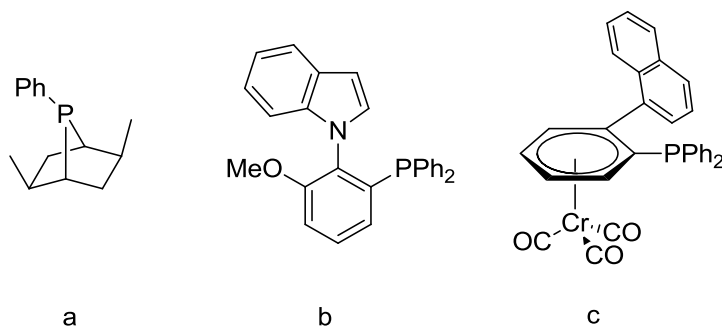
2. ábra Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban alkalmazott királis ditercier foszfin típusú katalizátor-módosító ligandumok

Kiváló eredményeket értek el továbbá azaszemikorrin (95% *ee*),¹¹ bisz-oxazolin (97% *ee*)¹² és diaziridin (>99% *ee*)¹³ ligandumokkal módosított palládium-katalizátorokkal is. Az aszimmetrikus allilezési reakciókban a kiemelkedő szelektivitást és aktivitást biztosító foszfinooxazolin ligandumokkal is egyre gyakrabban foglalkoznak.¹⁴



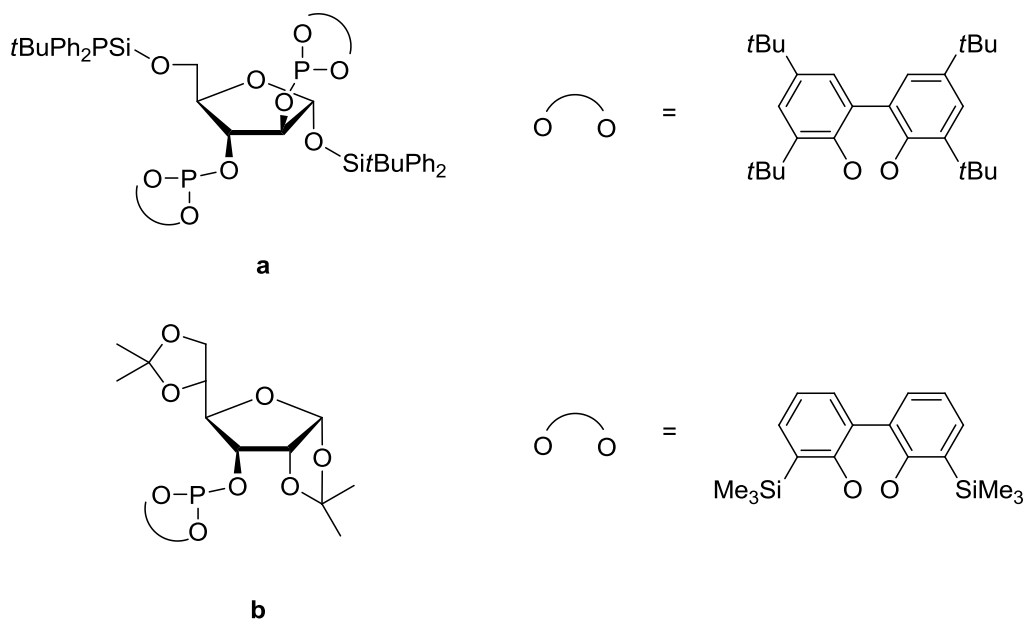
3. ábra Difenilallil-acetát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciója

Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós folyamatokban kiemelkedően jó szelektivitást sikerült elérni egyfogú foszfortartalmú ligandumok felhasználásával is (4. ábra).¹⁴ Az **a** jelű aszimmetriacentrumokkal rendelkező egyfogú foszfin ligandummal difenilallil-acetát dimetil-malonáttal történő allilezési reakciójában teljes konverzió mellett 97%-os enantioszelektivitást sikerült elérni.¹⁵ Ugyancsak kiváló eredményeket értek el axiális (**b**) és planáris kiralitású (**c**) egyfogú foszfortartalmú ligandumokkal. Az előbbi esetben 99%-os,¹⁶ míg az utóbbiban 90%-os enantioszelektivitással¹⁷ nyerték a reakció termékét.



4. ábra Egyfogú királis foszfortartalmú ligandumok

Kevésbé elektronküldő, π -akceptor donoratomokkal rendelkező királis ligandumokkal, így foszfinit, foszfonit vagy foszforamidit típusú vegyületekkel módosított Pd-komplexeiket sikeresen alkalmazták aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.¹⁸ A di- és monofoszfit ligandumok alkalmazására e katalitikus reakcióban azonban csak igen kevés példa ismeretes a rendkívüli katalitikus sajátságai ellenére (5. ábra).¹⁹ E vegyületcsaládok igen értékes tulajdonsága, hogy egyszerűen előállíthatók, olcsó kiindulási vegyületekből.²⁰ Monoszacharid vázas difoszfitokkal (**a**) kiemelkedő enantioszelektivitással (99% *ee*) és aktivitással (TOF > 22000 h⁻¹) valósíthatók meg aszimmetrikus allilezési reakciók.^{19a} A cukor-alapú monofoszfitokkal (**b**) elért eredmények azonban messze elmaradnak ezektől az értékektől, hiszen segítségükkel difenilallil-acetát aszimmetrikus allilezési reakciójában csak maximálisan 46%-os szelektivitást tapasztaltak.^{19e}



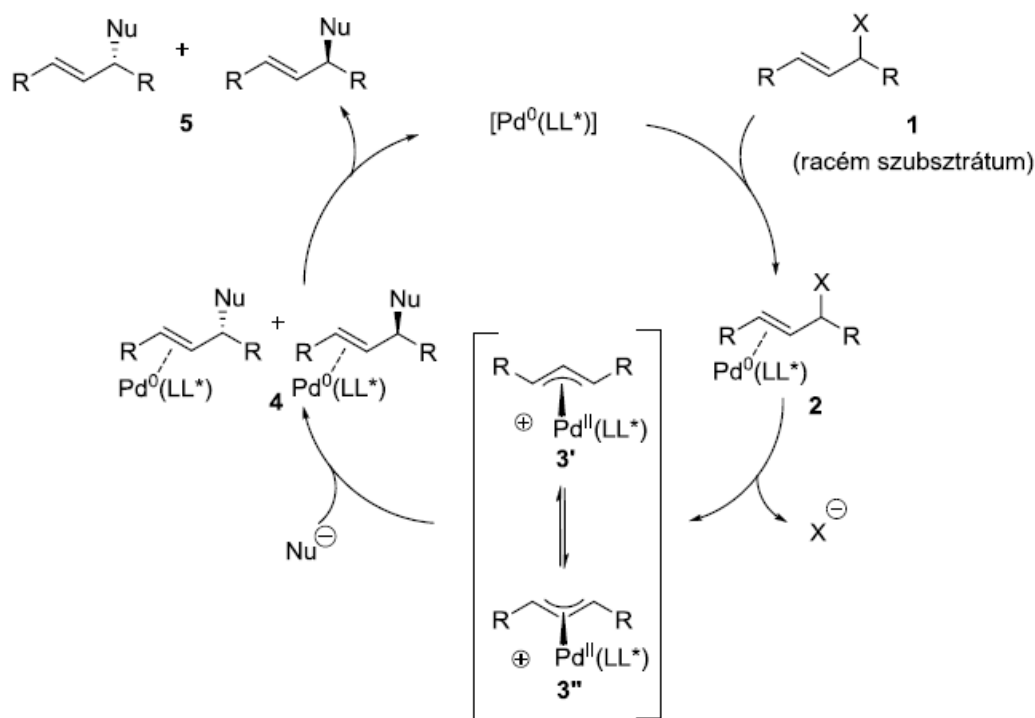
5. ábra Monoszacharid-alapú egyfogú foszfit ligandumok

1.2. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció mechanizmusa

A katalitikus allil-helyzetű szubsztitúció szén-szén és szén-heteroatom kötés enantioszelektív kialakítására is alkalmas eljárás. Az első ilyen reakciót Trost és Sterge írta le 1977-ben, akik királis difoszfinnal módosított Pd-komplexet alkalmazva kismértékű enantioszelektivitást értek el.²¹ Manapság egyre jobban elterjedtek a különböző királis foszfortartalmú ligandumokkal módosított palládium-komplexek, és ezek alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A reakció előnye, hogy a katalitikus ciklus intermedierei jól vizsgálhatók spektroszkópai módszerekkel, így a mechanizmus részletesen is megismerhető. A leggyakrabban használt átmeneti fém a palládium, de ródium, nikkel, ruténium, irídium, molibdén és réz alkalmazása is ismeretes, azonban ezek sokkal nehezebben vizsgálhatók, a ciklus lépései nem minden esetben tisztázottak. További előnye a palládium-katalizált reakcióknak, hogy különböző kemo-, regio-, és enantioszelektivitás mellett enyhébb körülmények között megvalósítható, mint egy alifás S_N1 vagy S_N2 reakció.

A palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció intermediereinek száma jelentős mértékben függ az alkalmazott szubsztrátum és ligandum szimmetriájától. A reakció mechanizmusa az 6. ábra látható.

A reakció kiindulási vegyülete valamilyen racém szubsztrátum, mely tehát 50-50%-ban tartalmazza a két enantiomert. Az X ligandum valamilyen távozó csoportot jelöl, mely leggyakrabban acetát- vagy karbonátcsoport. Először a szubsztrátum kettős kötése segítségével koordinálódik a katalizátor-komplexhez, létrehozva ezzel egy síknégyszetes η^2 -komplexet. Ezután az S_N2 mechanizmus mintájára a Pd⁰-komplex kiszorítja az acetátot a molekula ellentétes oldaláról. Oxidatív addíció játszódik le, mely során a Pd⁰ átalakul Pd^{II}-vé és – amennyiben LL* például egy kétfogú C₁-szimmetriájú, vagy két különböző, egyfogú királis ligandumot jelöl – két diasztereomer viszonyban lévő η^3 -komplex jön létre, melyek szintén síknégyszetes szerkezetűek. Ha azonban a királis ligandum C₂-szimmetriával rendelkező kétfogú, vagy két azonos, királis egyfogú vegyület, csak egyféle η^3 -komplex kialakulására van lehetőség. A Pd^{II} központi atom aktiválja a terminális helyzetű, egymással diasztereotóp viszonyban lévő szénatomokat, amelyek valamelyikéhez a nukleofil reagens koordinálódik. Majd a redukzív elimináció után ismét η^2 - π -allil-Pd⁰ komplexek alakulnak ki, szintén az S_N2 mechanizmus mintájára a nukleofil reagens leszorítja a komplexet, így eljutunk a reakció termékéhez, illetve a kiindulási katalizátor komplexhez.



6. ábra Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció mechanizmusa (LL*: C_1 -szimmetriájú kétfogú ligandum)

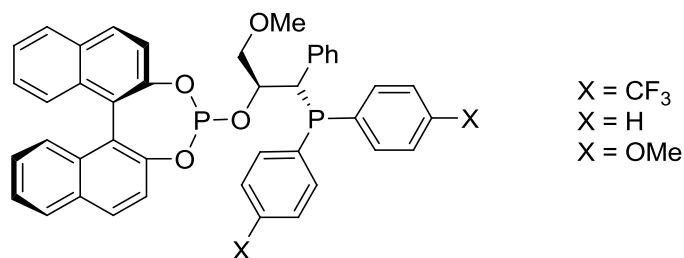
A diasztereotóp allil-helyzetű szénatomok eltérő reaktivitásának hatására a termékek különböző képződési sebességgel keletkeznek, ezért enantioszelektív lesz a reakció.

Amennyiben a Pd-komplexhez két azonos egyfogú királis ligandum koordinálódik, akkor a diasztereotóp viszonyban lévő terminális allil-szénatomok közötti eltérő reaktivitás a ligandum által kifejtett ún. szterikus deszimmetrizálásnak köszönhető. Ekkor a reakció enantioszelektív jellege csupán szterikus okokkal magyarázható, a ligandum ugyanis egy királis „zsebet” hoz létre a komplex körül.

Ha a palládium-komplexben lévő ligandumok egymástól különböző egyfogú ligandumok (az egyikük lehet akirális is), akkor a *transz*-befolyás érvényesülésével is számolnunk kell, mely során a terminális allil-helyzetű szénatomok között elektronikus különbség is kialakul. A szterikus különbség mellett ezekben az esetekben egy elektronikus eltérés is megjelenik tehát az allil-szénatomok között, mely tovább növelheti azok reaktivitását a nukleofil ágens felé. Ez az ún. elektronikus deszimmetrizáció jelentősen megnövelheti a katalitikus reakció enantioszelektivitását.

A *transz*-befolyás jelentőségét szemléltetendő, Vidal-Ferran és munkatársai különböző elektronküldő sajátságú foszfino-csoportot tartalmazó foszfin-foszfit ligandumokat állítottak

elő (7. ábra) és vizsgálták a vegyületek katalitikus sajátságait palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.²²



7. ábra Különböző elektronküldő sajátságú donoratomokkal rendelkező foszfin-foszfit ligandumok

(*E*)-1,3-Difenilallil-acetát benzil-aminnal történő enantioszelektív allil-helyzetű aminálási reakciójában a para-szubsztituensek elektronküldő tulajdonságának növelésével nő a reakciók optikai hozama (CF_3 : 46%, H: 61%, OCH_3 : 81%). A jelenség a foszfinocsoport *transz*-befolyásának növekedésével magyarázható. Az elektronküldő karakter növelésével ugyanis megnő a koordinálódó donoratomok közötti elektronikus különbség, mely a terminális szénatomok között jelentősebb elektronikus deszimmetrizációt okoz.

Lényeges megemlíteni azonban, hogy a sztérikus és elektronikus sajátságok nem különíthetők el egymástól szigorúan, e két sajátság valójában egymást nagymértékben befolyásolhatja. Elkülönítésük a katalizátorok szerkezet-reaktivitás összefüggéseinek egyszerűbb értelmezése miatt célszerű.

A nukleofil ágens az allilcsoport ugyanazon oldalán lép be, mint ahol az X távozó csoport kilépett. Az aszimmetrikus szubsztitúció egyik érdekes sajátossága, hogy a reakció minden egyes lépése felelőssé tehető az enantioszelektivitásért. Ha feltételezzük, hogy a reakció sebesség-meghatározó lépése nukleofil ágens támadása, és eltekintünk az egyéb izomerizációs folyamatoktól, akkor a reakció enantioszelektivitása az intermedier $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ komplex egyensúlyi összetételétől, ezek reaktivitásának különbségétől (mivel diasztereomerek), illetve a nukleofil támadásának regioszelektivitásától függ.

1.3. A Hammett-összefüggés

A kémiai kutatások egyik legfőbb célja, hogy kiderítsék, milyen mértékben hatnak az egyes reakcióparaméterek – szubsztrátum és reagens szerkezete, reakcióközeg minősége - a reaktivásra. A kvalitatív módon már jól megismert reakciókat kvantitatív szempontból is meg kell vizsgálni, mivel a reakciósebességre, termékmegoszlásra vonatkozó ismereteink rendkívül

kezdetlegesen. Az utóbbi években több empirikus egyenlet is született, melyek előnye, hogy használatuk során csak egy-két változót kell figyelemmel kísérni, míg a többit konstansként kezelhetjük.

Felrajzolva a benzoészav-származékok disszociációs állandóinak (K) logaritmusát a benzoészavészter-származékok hidrolízisét kifejező reakciósebességi állandók (k) logaritmusának a függvényében, csak a *meta* és *para* helyettesítők figyelembe vételével, közelítőleg egy egyenest kapunk, melynek egyenlete:

$$\lg k = \rho \lg K + c$$

Amennyiben a szubsztituens hidrogén, az egyenlet speciális alakkal rendelkezik, így a kettő különbsége, illetve a

$$\lg \frac{K}{K_0} \equiv \sigma$$

helyettesítés megadja Hammett-egyenletet, mely a szubsztituensek hatásaira vonatkozó általános leírást tartalmazza.

$$\lg \frac{K}{K_0} = \sigma \rho$$

ahol K a szubsztituált vegyület disszociációs állandója, K_0 disszociációs állandó hidrogén szubsztituens esetén, σ a szubsztituens konstans és ρ a reakció konstans. Minél elektronszívóbb a szubsztituens, annál pozitívabb lesz a szubsztituens konstans a hidrogénhez ($\sigma = 0$) viszonyítva, ezért a pozitív töltéssel rendelkező csoportok rendelkeznek a legnagyobb σ -val (1. táblázat).

1. táblázat Hammett-féle szubsztituens konstansok

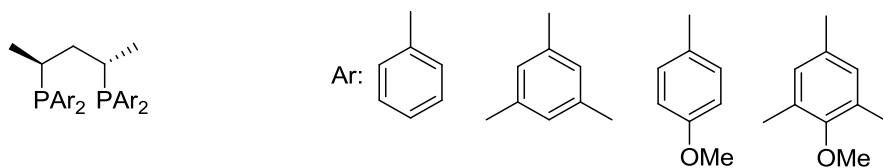
Szubsztituens	σ	
	<i>meta</i>	<i>para</i>
OCH₃	+0,115	-0,268
H	0	0
Cl	+0,373	+0,227
NO₂	+0,710	+0,778

A ρ reakció konstans is előjellel rendelkezik, pozitív, ha a szubsztituens pozitív σ -val rendelkezik, tehát elősegíti a reakciót, negatív, ha az elektronvonzó szubsztituensek nehezítik a reakció végbemenetelét. A ρ reakció konstans utal a reakció típusára is, nukleofil reakciónál pozitív, míg elektrofil esetben negatív lesz. Amennyiben a $\lg(K/K_0)$ -t a σ értékek függvényében

ábrázoljuk, egy egyeneshez jutunk, amelynek a hajlásszögét a ρ adja, mely a reakciótípustól és a reakciókörülményektől függ. A Hammett-egyenlet *meta* és *para* helyettesítők esetében alkalmazható, mivel az összefüggés csak akkor érvényes, ha a sztérikus tényezők és a közvetlen delokalizációs kölcsönhatás elhanyagolható.²³

A szubsztituens hatása rendkívül nagy szerepet játszik az enantioszelektivitás meghatározásában a palládium-katalizált aszimmetrikus allilezési reakciókban. Az allilezési reakciók konverziója és enantioszelektivitása az elektronikus tulajdonságok finomhangolásával maximalizálható. RajanBabu és munkatársai megállapították, hogy a Pd-katalizált allilezési reakciók enantioszelektivitása jelentős mértékben függ a ligandumok elektronikus tulajdonságaitól. Bizonyították, hogy az elektronban gazdagabb és nagyobb méretű ligandumok jobb enantioszelektivitással rendelkeznek.²⁴

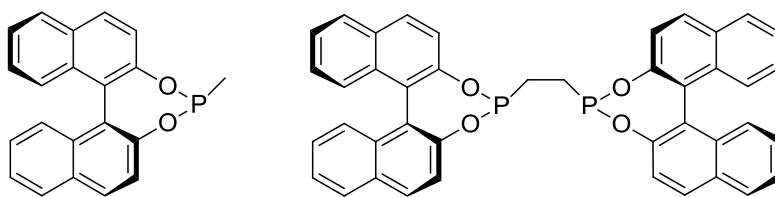
Bakos és csoportja megállapította, hogy a dimetil-itakonát ródium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezésében az elektronban gazdag foszfinokkal nagyobb enantioszelektivitás és reakcióbeli aktivitás érhető el, mint az elektronszívó ligandummal rendelkezőkkel (8. ábra).²⁵



8. ábra *Királis ditercier foszfin ligandumok*

1.4. Ligandum-kombinációs módszer

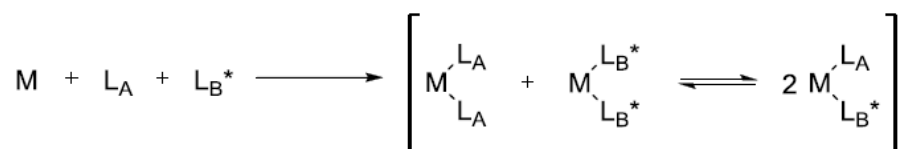
Korábban a kelátképző ligandumok jobban elterjedtek az egyfogú analógjaikhoz képest, mivel a kétfogú ligandumokkal képzett komplexek nagyobb optikai hozam elérését tették lehetővé. 2000-ben Pringle és Reetz kutatásai nyomán kiderült, hogy bizonyos egyfogú foszfortartalmú ligandumokkal módosított ródium-komplexek jobb enantioszelektivitást mutatnak kétfogú társaiknál.²⁶ (Z)-N-acetil- α -amino-fahéjsav-metil-észterrel végzett hidrogénezés során a 9. ábraán látható monofoszfonittal 92%-os enantioszelektivitást, míg kétfogú analógiával 19%-os optikai hozamot értek el.



9. ábra Binaftil-vázzal rendelkező egy- és kétfogú foszfonit ligandumok

A különbség legfőbb oka lehet az egyfogú ligandummal módosított komplex esetében a korlátozott fém-foszfor rotáció, az foszfor-szén kötések eltérő orientációja és a foszfonit ligandumok *cisz*-koordinációra való hajlama.

Reetz és Feringa 2002-ben áttörést értek el az aszimmetrikus katalízis területén, mivel királis, egyfogú foszfortartalmú ligandumok keverékét használták különböző aszimmetrikus ródium-katalizált reakciókban. Két különböző ligandum (L^a és L^b) Rh-mal való reakciója során a komplexek közötti egyensúlyi folyamatoknak köszönhetően homokomplexek (RhL^aL^a és RhL^bL^b) és heterokomplexek (RhL^aL^b) keletkezhetnek (10. ábra). A heterokomplex gyakran sokkal reakcióképesebb, illetve nagyobb regio-, sztereo- és enantioszelektivitást biztosít, mint a két homokombináció. Ezenfelül, a termodinamikai szabályozás során tapasztalt heterokomplex-homokomplexek aránya felülmúlja a statisztikai értéket (2:1:1).²⁷



10. ábra Egyfogú ligandumok kombinációjával keletkező komplex-elegy

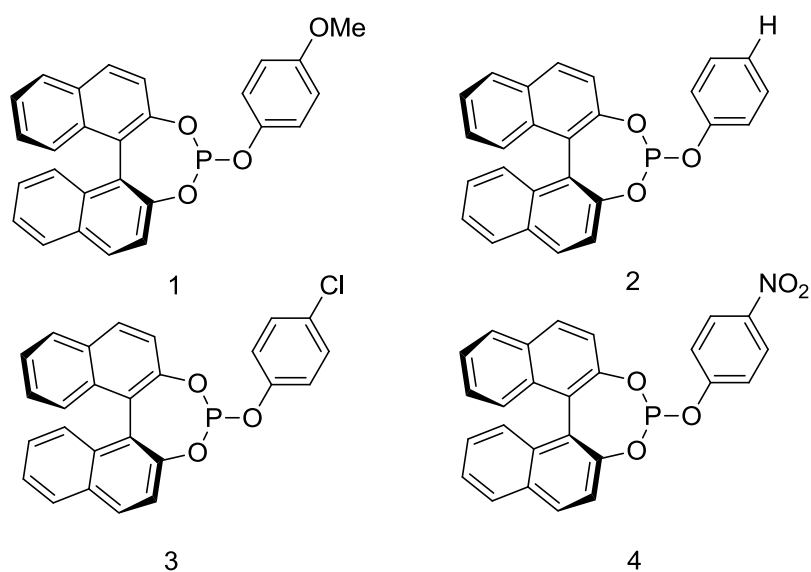
Gennari csoportja 2009-ben királis foszfit és akirális foszfin enantioszelektivitását vizsgálta N-acetamido-akrilátok Rh-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakcióiban. Megállapították, hogy a foszfin-foszfit heterokomplex jóval stabilabb, mint a két homokomplex. Királis foszfittal és C_1 -szimmetriájú foszfin-amin ligandummal módosított Rh-komplexek katalitikus tulajdonságainak vizsgálatakor a foszfitnél 96% *ee*-t, foszfin-aminnál 12% *ee*-t, míg a heterokombinációnál 60% *ee*-t értek el.

Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció során dimetil-malonát alkalmazása mellett, a homokombinációk enantioszelektivitását (foszfit 58% *ee*, foszfin-amin 68% *ee*) meghaladta a heterokombinációé (69% *ee*). A módszer továbbá kiválóan alkalmas a katalitikus rendszerek egyszerűen és olcsón megvalósítható sztereo-elektronikus

finomhangolására, hiszen az alkalmazott egyfogú ligandumok könnyen előállíthatók, és tetszőleges molarány mellett, tetszőleges kombinációban alkalmazhatók.²⁸

2. Eredmények és értékelésük

Munkám során axiális kiralitású, binaftil-vázzal rendelkező, egyfogú foszfit ligandumokat állítottam elő (11. ábra), majd elkészítettem ezek $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L}^*)_2]\text{BF}_4$ összetételű komplexeit. Palládium katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban vizsgáltam a katalizátormódosító ligandum elektronikus tulajdonságainak hatását a reakció aktivitására és enantioszelektivitására.²⁹ Tanulmányoztam továbbá a ligandum-kombinációs módszer alkalmazhatóságát a vizsgált katalitikus reakcióban.



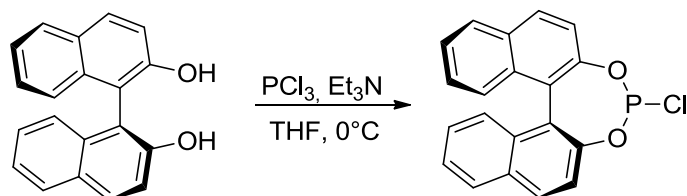
11. ábra Axiális kiralitású, binaftil-vázzal rendelkező, egyfogú foszfit ligandumok

A munkám során előállított axiális kiralitású binol-vázzal rendelkező egyfogú foszfit ligandumok segítségével célom volt bizonyítani a ligandum elektronikus tulajdonságainak jelentőségét a katalitikus reakció aktivitására és szelektivitására. Ugyanakkor célom volt bemutatni e ligandum-család alkalmazásának előnyeit aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.

2.1. A ligandumok és palládium-komplexeik szintézise

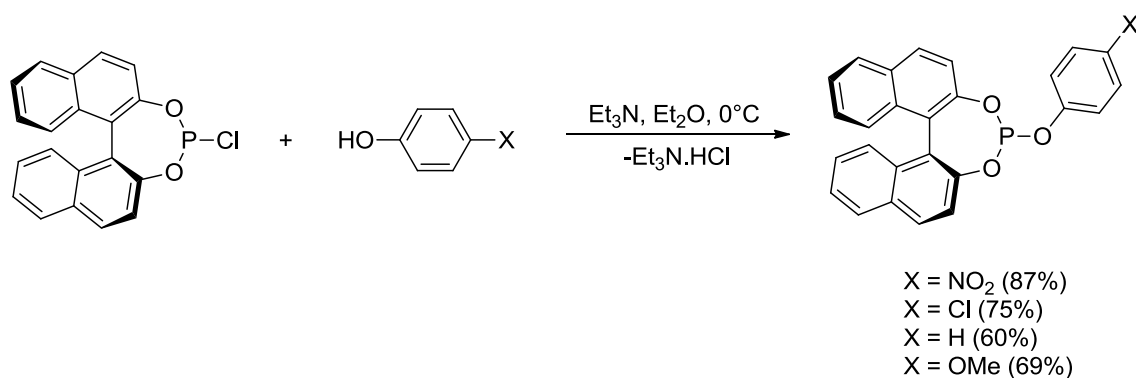
A ligandumokat két lépésben állítottam elő. Először a megfelelő klór-foszfitot szintetizáltam foszfor(III)-klorid és H_0 -Binol reakciójában (12. ábra). A reakciót tetrahidrofuránban (a későbbiekben THF) hajtottam végre, protonakceptorként trietil-amint (a

későbbiekben Et₃N) alkalmazva. A Et₃N trietil-ammónium-hidroklorid formájában megköti a keletkező savat és jól szűrhető csapadékként eltávolítható a THF-os oldatból.



12. ábra Klór-foszfít-származék előállítása.

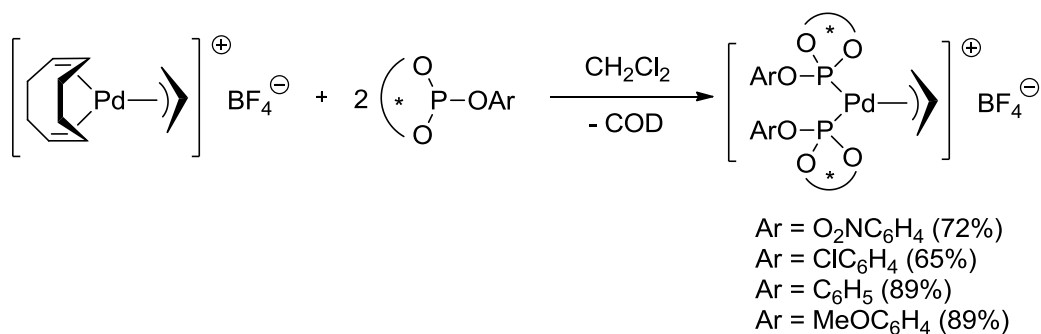
A szintézis második lépésében az előállított klór-foszfítot reagáltattam a megfelelő fenollal (13. ábra). A fenolos hidroxilcsoport a klór-foszfittal addíciós-eliminációs mechanizmusú reakcióban reagál, a megfelelő foszfít keletkezése közben. A reakcióban ugyancsak hidrogén-klorid keletkezik melléktermékként, mely azonban tercier-ammóniumsó formájában ismét egyszerűen eltávolítható.



13. ábra Klór-foszfít és fenol reakciója

A ligandumok szintézisének kiemelkedő tulajdonsága, hogy mindössze két lépésben, egyszerűen megvalósítható, olcsó kiindulási vegyületek felhasználásával.

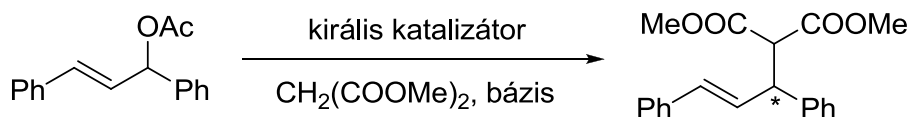
Az előállított ligandumokból [Pd(η^3 -C₃H₅)(COD)]BF₄ komplex felhasználásával előállítottuk a megfelelő Pd-komplexekeket. A ligandum és a komplex 2:1 arányú reakciójában a palládiumhoz kétfogó ligandumként koordinálódó ciklooktadiént (COD) szubsztituálja a ligandum (14. ábra). A keletkező komplexek halványsárga színű porszerű vegyületek.



14. ábra A Pd-komplexek előállítása

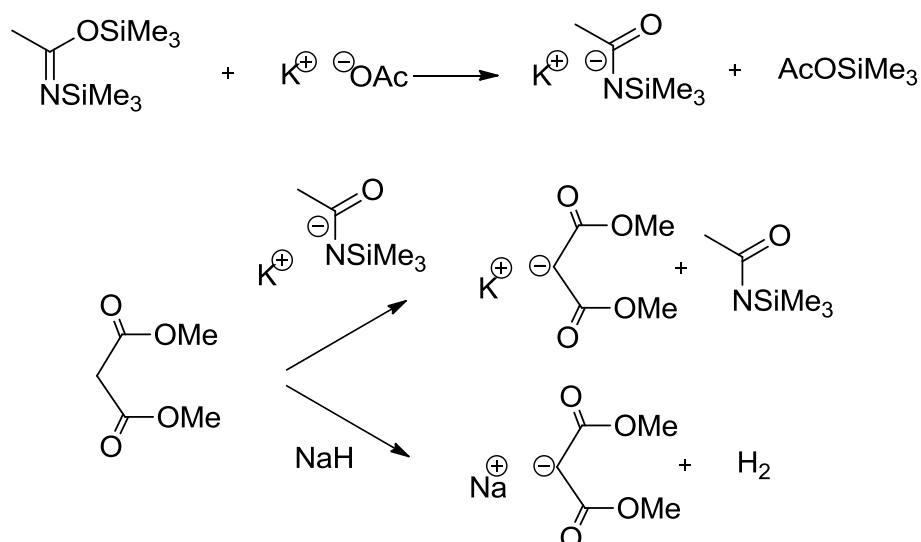
2.2. A modell reakció

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók vizsgálatokor gyakran alkalmazott modellreakció a *rac*-(*E*)-1,3-difenilallil-2-acetát dimetil-malonáttal nukleofillel történő reakciója (15. ábra). Munkám során is e reakciót tanulmányoztam.



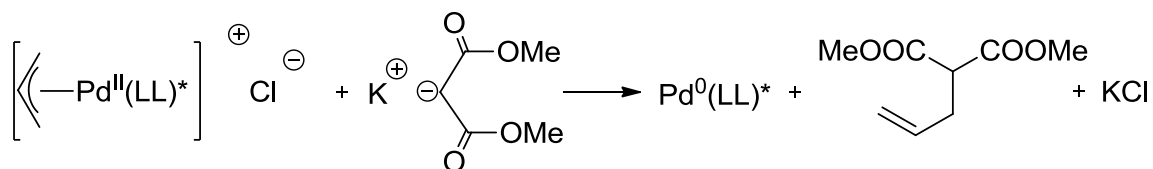
15. ábra A vizsgált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

A vizsgált katalitikus reakciókat kétféle módszer alapján valósítottam meg. Az első módszer alapján jártam el, amikor a malonát-nukleofilt THF-ban dimetil-malonát és nátrium-hidrid (a továbbiakban NaH) segítségével állítottam elő. A második módszer szerint a bázist *in situ* állítottam elő a reakcióelegyben *N,O*-bisz(trimetilszilil)-acetamid (továbbiakban BSA) és kálium-acetát (a továbbiakban KOAc) reakciójával (16. ábra).



16. ábra A támadó nukleofil ion kialakulása

A katalizátor előállítását is kétféle módszerrel végeztem: *in situ* a reakcióelegyben $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 4 ekvivalens egyfogú ligandum segítségével, vagy a preparált $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{L}^*_2]\text{BF}_4$ komplexek felhasználásával. Maga a katalitikusan aktív Pd^0 -komplex a királis ligandumokkal rendelkező Pd^{II} -allil-komplex és a nukleofil reduktív eliminációs reakciójában keletkezik. (17. ábra).



17. ábra A komplex és a katalitikusan aktív speciesz kialakulása

2.3. Az eredmények értékeléséhez felhasznált fogalmak

A katalitikus reakciók eredményeinek értékeléséhez az alábbi fogalmakat használtam fel.

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

$$\text{enantioszelektivitás (e.e)} = \frac{\text{mol (R)} - \text{mol (S)}}{\text{mol (R)} + \text{mol (S)}} \times 100$$

2.4. A ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatása

A ligandumok elektronikus hatásának vizsgálata érdekében először preparált komplexek segítségével THF-ban végeztem a katalitikus reakciókat. A nukleofilt NaH segítségével állítottam elő, mivel a másik módszerrel történő nukleofil-szintézis esetében a KOAc oldódása befolyásolhatja a katalitikus reakció aktivitásának vizsgálatát. A mintavétel minden esetben 20 perces reakcióidő után történt.

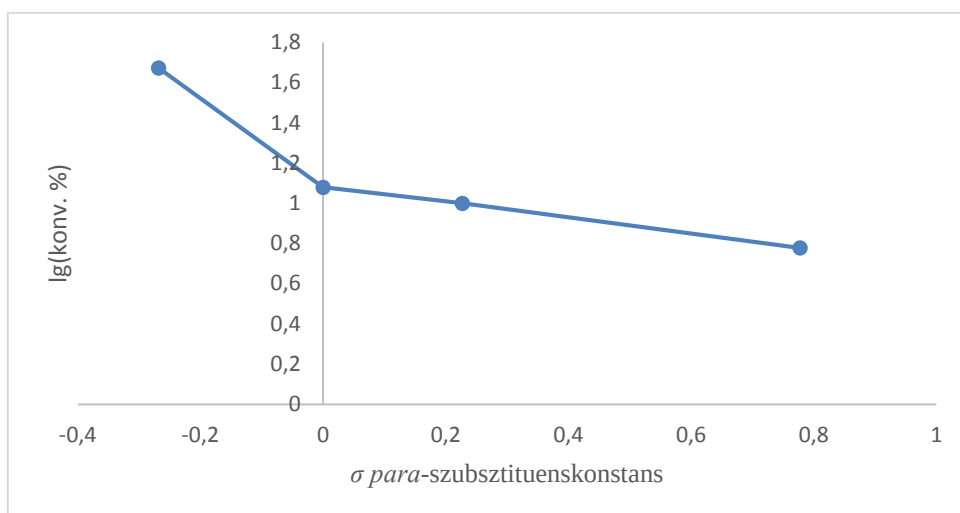
A vizsgálatok során elért eredmények a 2. táblázatban láthatók. Érdekes, hogy a reakció aktivitása nagymértékben csökken a ligandum elektronküldő jellegének csökkentésével. A jelenség magyarázata lehet, hogy a nagyobb σ -donor sajátságú ligandumokkal rendelkező szubsztrátum-komplexben – a *transz*-befolyás – révén nőnek a Pd-C kötéshosszak. Ennek eredménye lehet, hogy a kérdéses terminális helyzetű allil-szénatomok nukleofilekkel való reakciójának valószínűsége, sztérikus okok miatt növekszik. Mindez összhangban van a korábban Bakos és munkatársai által megfigyelt jeliséggel.³⁰

2. táblázat A ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatása a reakció aktivitására

Ligandum	Hammett- állandók	Konverzió (%)
1	-0,268	47
2	0	12
3	0,227	10
4	0,778	6

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,03125 mmol preparált Pd-komplex, szubsztrátum: 2,5 mmol, oldószer (THF) : 10 ml, NaH 3,75 mmol, reakcióidő: 20 perc, hőmérséklet: 25 °C.

Esetünkben a ligandumok elektronikus tulajdonságainak változása jól követhető *para*-helyzetű szubsztituenseik σ Hammett-konstansainak összehasonlításával. Az elektronikus tulajdonságok és a katalitikus reakció aktivitása közötti szoros összefüggést kiválóan szemlélteti az 1. diagram, melyen az elért konverzióértékek logaritmusai látható a σ Hammett-állandók függvényében. Az összefüggés nem lineáris, így joggal feltételezhetjük, hogy a különböző *para*-szubsztituenssel rendelkező ligandumok nem csupán elektronikus, hanem sztérikus különbözőségük révén is befolyásolhatják a katalitikus reakció aktivitását.



1. diagram Elektronikus tulajdonságok hatása a katalitikus reakció aktivitására

Vizsgálataimat a ligandumok szerkezetének enantioszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozásával folytattam. A korábbi kísérleteim során megállapítottam, hogy a reakció enantioszelektivitása – elsősorban alacsony konverziók esetén – kis mértékben ($\pm 3\%$) változik a konverzióval. Mindez nem meglepő, hiszen a szubsztrátum racém elegy, mely enantiomerjeinek reaktivitása eltérhet a királis ligandumokkal rendelkező Pd-komplex felé, ugyanakkor a folyamatban több enantiodiszkriminatív lépés is lehetséges. Annak érdekében, hogy az *ee* értékek összehasonlíthatóak legyenek, a mintákat teljes konverziónál (vagy azt megközelítő értékeknél) elemeztem.

A katalitikus reakciókban a malonát-nukleofilt BSA/KOAc rendszer segítségével *in situ* állítottam elő, katalizátorként preparált Pd-komplexekeket használtam. Az elért eredményeket a 3. táblázat foglalja össze. Az eredmények kiválóan tükrözik az elektronikus tulajdonságok jelentőségét a reakció enantioszelektivitásának meghatározásában. A *para*-szubsztituens elektronszívó karakterének növelésével a termék másik enantiomerje képződik nagyobb mennyiségben. (A táblázatban ezt az enantioszelektivitás előjelének megváltozásával jeleztem.) Érdekes, hogy a szubsztituálatlan és a *para*-metoxi-szubsztituenst tartalmazó ligandummal módosított komplexek közel azonos enantioszelektivitást biztosítanak. Eredményeink összhangban vannak a korábban RajanBabu és munkatársai által bizonyított jelenséggel, miszerint a ligandumok elektronszívó karakterének növelése az *ee* növekedését okozhatja. Vizsgálataim során bizonyítottam, hogy a ligandum elektronikus sajátosságainak megfelelő finomhangolásával akár a főtermékként képződő enantiomer is megváltoztatható.

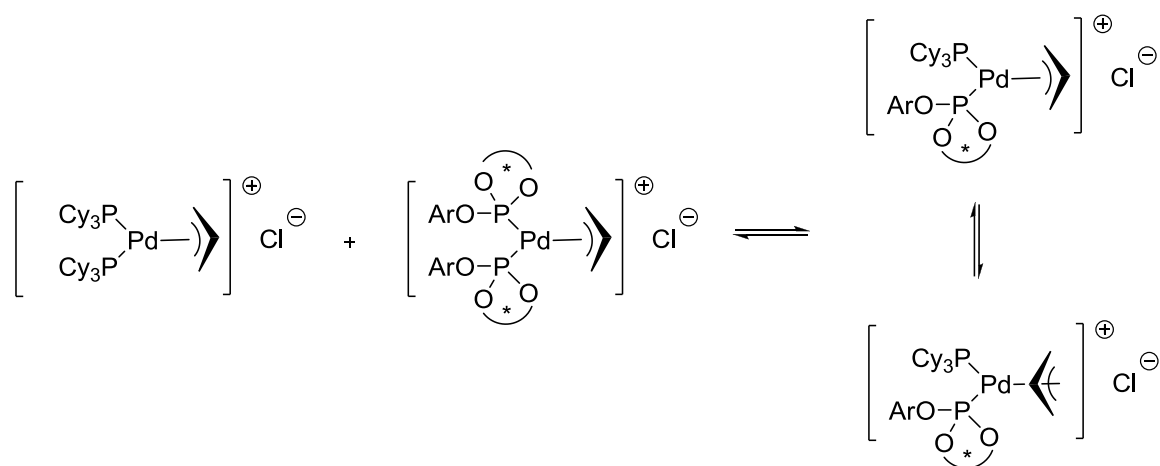
3. táblázat BSA-val való allilezés eredményei

Ligandumok	Konverzió (%)	e.e (%)
1	100	-13
2	100	-13
3	90	4
4	94	12

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,03125 mmol preparált Pd-komplex, szubsztrátum: 2,5 mmol, oldószer (abs. CH₂Cl₂) : 10 ml, BSA: 0,91 ml, CH₃COOK 0,071 mmol reakcióidő: 24 h, hőmérséklet: 25 °C.

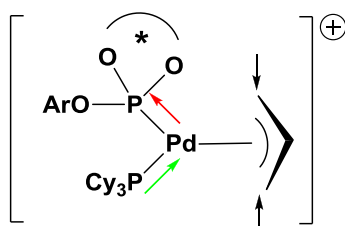
2.5. Ligandum-kombinációs módszer alkalmazása

A ligandumkombinációs módszer vizsgálatát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban *in situ* előállított katalizátorral valósítottam meg. A [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ összetételű dimer palládium-komplexhez két ekvivalens foszfit ligandumot és két ekvivalens triciklohexil-foszfint adtam (18. ábra). A kialakuló egyensúlyi komplex elegy igen bonyolult, hiszen a két homokomplex mellett a heterokomplexet két egymással diasztereomer viszonyban lévő speciesz képviseli.



18. ábra Egyensúlyi komplex-elegy a ligandum-kombináció módszer alkalmazásakor

A triciklohexil-foszfint alkalmazása azért tűnt előnyösnek, mert a vegyület igen bázikus, erős σ-donor karakterrel bír. Ezzel szemben a foszfit inkább π-akceptor sajátságú, nagyon gyenge elektronküldő ligandum. Elképzeléseink szerint a komplex és a ligandum-elegy reakciójában képződő heterokomplexben az egyfogú ligandumok közötti szterikus különbségek mellett így igen erőteljes elektronikus deszimmetrizáció is jelentkezik a ligandumok nagy elektronikus különbözőségének hatására (19. ábra).



19. ábra Elektronikus deszimmetrizáció

A komplexképződés során azonban természetesen figyelembe kell vennünk, hogy több katalitikusan aktív speciesz is jelen lehet az oldatban: az Irodalmi Összefoglalóban már említett két homo- és egy heterokomplex keletkezésével kell számolnunk. Fontos ugyanakkor megjegyeznünk, hogy a homokomplexek 50%-a akirális, hiszen csak triciklohexil-foszfint tartalmaz ligandumként. Amennyiben ez a komplex is katalitikusan aktív, úgy az általa szolgáltatott termék optikai tisztasága nulla.

Az elért eredmények a 4. táblázatban láthatók. Figyelemreméltó, hogy a módszerrel, vagyis akirális ligandum hozzáadásával az enantioszelektivitást a többszörösére növeltem. Mindez kiválóan szemlélteti az elektronikus deszimmetrizálás jelentőségét az aszimmetrikus szubsztitúciós folyamatban.

Lényeges megemlíteni, hogy növelve a *para*-helyzetű szubsztituens elektronszívó karakterét, a reakció egyre nagyobb szelektivitással játszódik le. Mindez nem meglepő, hiszen az elektronikus deszimmetrizáció mértéke, azaz a ligandumok közötti elektronikus különbség ebben a sorrendben nő.

A csak **1** és **2** jelű ligandumokkal módosított komplexek enantioszelektivitása előjelében különbözik a 4. táblázatban ezen ligandumok és triciklohexil-foszfin heterokomplexei által szolgáltatott szelektivitásoktól. Tekintettel arra, hogy a csak triciklohexil-foszfint tartalmazó komplex szelektivitása zérus, így kijelenthető, hogy a heterokomplex határozza meg az enantioszelektivitás előjelét.

4. táblázat PCy_3 és a meghatározott ligandumok konverziójának és szelektivitásának alakulása allilezésben

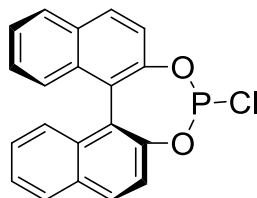
Ligandumok	Konverzió (%)	e.e (%)
1	14	3
2	100	14
3	100	45
4	84	55

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$, 0,03125 mmol királis ligandum és 0,03125 mmol akirális ligandum. Szubsztrátum: 2,5 mmol, oldószer (abs. CH_2Cl_2) : 10 ml, BSA: 0,91 ml, CH_3COOK 0,071 mmol, reakcióidő: 24 h, hőmérséklet: 25 °C.

3. Kísérleti rész

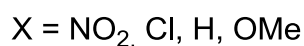
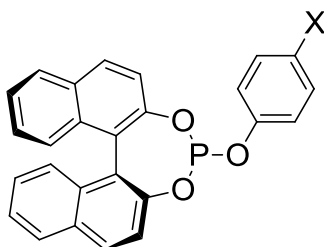
3.1. A foszfit ligandumok szintézise

(S)-klór-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfebin előállítása



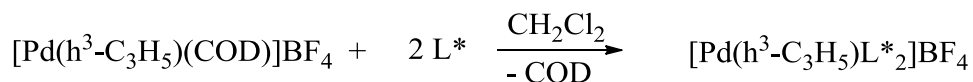
PCl_3 (1,28 g, 9,3 mmol, 0,8 mL) és Et_3N (1,59 g, 15,7 mmol, 2,2 mL) éteres oldatához (35 mL) adagoljuk lassan, cseppenként a $\text{H}_0\text{-Binol}$ (2,0 g, 7,0 mmol) éteres oldatát (35 mL) 0 °C-on, inert atmoszférában. A beadagolást követően 1 órán át 0 °C-on kevertetünk, majd 2 órát szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután szűrjük, majd éterrel (4x10 mL) mossuk. A szűrletről ezután vákuumban eltávolítjuk az oldószert. A kapott termék 2,0 g fehér hab. Hozam: 80%. A szintézis irodalmi módszer alapján valósult meg.³¹

A ligandumok előállítása



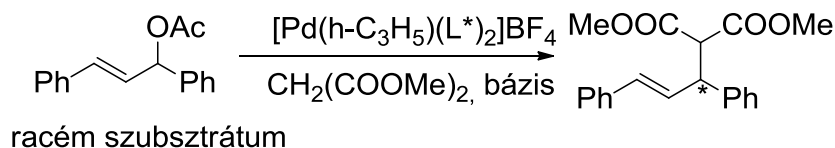
Az előző szintetikus lépésben kapott klór-foszfit (2,0 g, 5,7 mmol) és Et_3N (0,58 g, 5,7 mmol, 0,8 mL) éteres oldatához (35 mL) adagoljuk lassan cseppenként a megfelelő fenol (5,5 mmol) éteres oldatát (35 mL) 0 °C-on, inert atmoszférában. A beadagolást követően 1 órán át 0 °C-on kevertetünk, majd 2 órát szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután egy kb. 5 cm hosszú aktivált Al_2O_3 -rétegen keresztül szűrjük, majd éterrel (4x10 mL) mossuk. A szűrletről ezután vákuumban eltávolítjuk az oldószert. A kapott termék fehér habszerűen felfúvódó szilárd anyag.

Allil-Pd komplex előállítása



A ligandum (0,585 mmol) diklórmétános oldatát (5 mL) lassan adagoljuk a Pd-komplex (100 mg, 0,292 mmol) diklórmétános oldatához (5 mL), majd 20 percig kevertetjük. Az oldat színe ezalatt nem változik számottevően. Ezután a reakcióelegyet vattaoszlopon átszűrjük, majd leszívjuk az oldószert. Végül a kapott szilárd anyagot 3 x 5 ml éterrel átmoszuk. A termék piszkosfehér porszerű anyag.

3.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

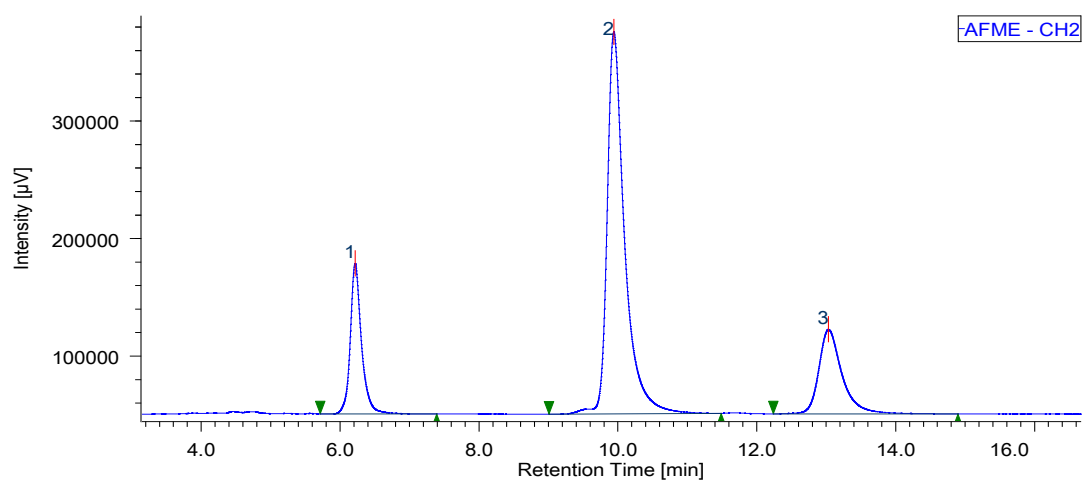


NaH vagy BSA alkalmazásával

A $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2,28 mg, 0,00625 mmol) és a ligandumok (0,0125 mmol királis ligandum és 0,0125 mmol PCy_3) keverékét, vagy a preparált komplexet (0,0125 mmol) metilén-kloridban (10 mL) oldjuk, majd 15 percen át kevertjük. Ezt követően hozzáadjuk a szubsztrátumot (315,4 mg, 1,25 mmol) és ismét 15 perc kevertetés következik. Ezután hozzáadagoljuk a kálium-acetátot (0,07 mmol, 7 mg), a dimetil-malonátot (0,495 mL, 3,75 mmol) végül a BSA-t (0,91 mL, 3,75 mmol). (Bázisként NaH-t használva, először a bázist (126 g, 3,75 mmol) 2 x 5 mL éterrel mossuk, majd 5 mL tetrahidrofuránban szuszpendálva lassan hozzáadjuk a dimetil-malonátot. Az így képződő elegyet adagoljuk a katalizátort tartalmazó reakcióelegyhez.) A reakcióelegy kevertetése után telített NH_4Cl -oldatot adunk hozzá, és éterrel (3 x 10 mL) extraháljuk. Az oldatot MgSO_4 -on való szárítás után vékony szilika-rétegre visszük fel, majd az éter eltávolítását követően *n*-hexán/2-propanol 85/15 arányú elegyében oldjuk. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók konverzióját és enantioszelektivitását folyadékkromatográfia segítségével állapítjuk meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfiás csúcsainak területfaktorát kísérletileg határozzuk 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.
Retenciósidők: 6,2 perc szubsztrátum; 9,9 perc (*R*)-termék; 13,0 perc (*S*)-termék.

Chromatogram



Chromatogram Information

User Name	user1
Date Modified	10/18/2013 12:31:02 PM
Description	
HPLC System Name	HPLC
Injection Date	10/11/2013 11:53:43 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	NE-30
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	6.215	1437892	127920	16.365	24.392
2	Unknown	2	9.940	5677656	324649	64.618	61.905
3	Unknown	2	13.028	1670946	71859	19.017	13.702

20. ábra A 4 ligandum és PCy₃ felhasználásával nyert termék kromatogramja

Összefoglalás

Tudományos Diákköri munkám során axiális kiralitású, binaftil vázzal rendelkező, egyfogú foszfit ligandumokat (L^*) és ezek $[Pd(\eta^3-C_3H_5)L^*_2]BF_4$ összetételű komplexeit állítottam elő és teszteltem palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.

Elsőként a katalizátor módosítására használt ligandum elektronikus tulajdonságainak hatását vizsgáltam a reakció aktivitására és enantioszelektivitására. Megállapítottam, hogy a ligandum elektronküldő karakterének növelése mind az aktivitás, mind pedig a szelektivitás növekedését eredményezi. Kimutattam, hogy a ligandum *para*-helyzetű szubsztituensének változtatásával a főtermék konfigurációja is megváltoztatható.

A ligandum-kombinációs módszer segítségével 55%-os enantioszelektivitást értem el a vizsgált allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban. Bizonyítottam, hogy a királis ligandummal ekvivalens mennyiségű bázikus foszfin adagolásával jelentős mértékben növelhető a katalitikus reakció enantioszelektivitása. A ligandum-kombinációs módszer segítségével megállapítottam, hogy az elektronikus deszimmetrizálás döntő szereppel bír a katalitikus reakció enantioszelektivitásának kialakításában.

Az alkalmazott módszer különös előnye az, hogy az egyszerű módszerrel előállítható ligandumok akirális és királis ligandum alkalmazásával is kiemelkedő aktivitás és enantioszelektivitás érhető el.

A továbbiakban ligandumaimat ródiium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban szeretném tesztelni. Továbbá tervezem az előállított palládium-vegyületek, hetero- és homokomplexek NMR spektroszkópai vizsgálatát.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Bakos József egyetemi tanárnak és Farkas Gergely tudományos segédmunkatársnak, akik munkám során teljes mértékig támogattak, tanácsaikkal elősegítették szakmai fejlődésemet, a laboratóriumi munkában áldozatkészen segítettek.

Továbbá szeretném megköszönni a Szerves Kémia Intézeti Tanszék összes munkatársának, dolgozójának a bátorítást és ösztönzést. Remélem továbbra is lehetőségem lesz ilyen jó hangulatú közösségben dolgozni.

A kutatás pénzügyi fedezetét a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0071 számú projekt biztosította.

Veszprém, 2013. október 26.

Irodalomjegyzék

- ¹ Markó, L. *Szerves kémia I. Veszprém, Pannon Egyetemi Kiadó, 2000.* 47.
- ² Wilen, S. H. *Topics in Stereochem.* **1971**, 6, 107.
- ³ Young, J. F.; Osborne, J. A.; Jardine, F. A.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1956**, 131.
- ⁴ Brown, J. M.; Chaloner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040-3048.
- ⁵ Halpern, J.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754.
- ⁶ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034-1035.
- ⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11.
- ⁸ Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482.
- ⁹ Rios, I. G.; Rosas-Hernandez, A.; Martin, E. *Molecules* **2011**, 16, 970-1010.
- ¹⁰ (a) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 258-297. (b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5837. (c) Graening, T.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2580-2584. (d) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943. (e) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1-14. (f) Marques, C. S.; Burke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1804-1808. (g) Zhao, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1349-1351. (h) Yan, Y.; Widhalm, M. *Monatsh. Chem.* **1999**, 130, 873-885. (i) Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4404-4405. (j) Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. *Novel J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6992-6997.
- ¹¹ Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 29, 355.
- ¹² Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2143.
- ¹³ Andersson, P. G.; Harden, A.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 12-16.
- ¹⁴ Rios, I. G.; Rosas-Hernandez, A.; Martin, E. *Molecules* **2011**, 16, 970-1010.
- ¹⁵ Chen, Z.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4521-4523.
- ¹⁶ Mino, T.; Komatsu, S.; Wakui, K.; Yamada, H.; Saotome, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 711-718.
- ¹⁷ Nelson, S. G.; Hilfiker, M. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1379-1382.
- ¹⁸ (a) Diéguez, M.; Pámies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3189-3215. (b) Milhau, L.; Guiry, P. *J. Top Organomet Chem. Ed. Kazmaier, U. (2012)* 38: 95-154.
- ¹⁹ Difoszfítok: (a) Castillo, A. B.; Favier, I.; Teuma, E.; Castellón, S.; Godard, C.; Aghmiz, A.; Claver, C.; Gómez, M. *Chem. Commun.* **2008**, 6197-6199. (b) Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C. *Dalton Trans.* **2003**, 2957. (c) Diéguez, M.; Jansat, S.; Go'mez, M.; Ruiz, A.; Muller, G.; Claver, C. *Chem. Commun.* **2001**, 1132. (d) Pámies, O.; van Strijdonck, G. P. F.; Diéguez, M.; Deerenberg, S.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8867. Monofoszfítok: (e) Yvette Angela Mata Campana: *Screening of modular carbohydrate ligand libraries in asymmetric metal-catalyzed C-C and C-X bond formation reactions, PhD értekezés, Universitat Rovira I Virgili, 2007.*
- ²⁰ Pereira, M. M.; Calvete, M. J. F.; Carrilho, R. M. B.; Abreu, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6990-7027.
- ²¹ Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649.
- ²² Panossian, A.; Fernandez-Pérez, H.; Popa, D.; Vidal-Ferran, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2281-2288.
- ²³ Szántay, Cs. *Elméleti szerves kémia. Bp., Műszaki Könyvkiadó, 1984.* 204-210.
- ²⁴ Clyne, D. S.; Mermet-Bouvier, Y. C.; Nomura, N.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7601-7611

-
- ²⁵ Herseczki, Zs.; Gergely, I.; Hegedüs, Cs.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1673-1676.
- ²⁶ (a) Claver, V.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961-962. (b) Reetz, M. T.; Sell, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333-6336.
- ²⁷ Pignataro, L.; Lynikaite, B.; Colombo, R.; Carconi, S.; Krupicka, M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem. Commun.* **2009**, 3539-3541.
- ²⁸ Farkas Gergely: *Foszfín-foszfít típusú királis hibrid ligandumok előállítása és alkalmazása enantioszelektív katalitikus szintézisekben, Doktori (PhD) értekezés*, Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola, **2013**. 60.
- ²⁹ (a) Farkas, G.; Balogh, Sz.; Szöllősy, Á.; Ürge, L.; Darvas, F.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2104. (b) Farkas, G.; Balogh, Sz.; Madarász, J.; Szöllősy, Á.; Ürge, L.; Darvas, F.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 9493. (c) Bakos, J.; Édes, B.; Ürge, L.; Darvas, P1000225 (2010.04.23.).
- ³⁰ Farkas, G.; Császár, Zs.; Balogh, Sz.; Szöllősy, Á.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Catal. Commun.* **2013**, *36*, 94-97.
- ³¹ Gulyás, H. *Új vízzeloldható foszfinokhoz vezető szintézisutak (disszertáció)*, **2005**.