



**XXXII. Országos
Tudományos Diákköri
Konferencia**

2015



**Foszfít-foszforamidit típusú hibrid ligandumok
előállítása és alkalmazása aszimmetrikus-allil
helyzetű szubsztitúciós reakciókban**

Készítette:

Faragó Judit

Témavezetők:

**Dr. Bakos József,
Dr. Farkas Gergely**

Szerves Kémia Intézeti Tanszék
Mérnöki Kar

**Pannon Egyetem
Veszprém**

Tartalomjegyzék

Absztrakt.....	1
1. Bevezetés	2
2. Irodalmi rész.....	3
2.1 Történeti áttekintés; a sztereoizoméria	3
2.2 Az aszimmetrikus szintézis mérföldkövei	4
2.3 Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció	7
2.3.1 A katalitikus ciklus	7
2.3.2 Távozó csoportok, nukleofil reagensek	9
2.3.3 A katalitikus ciklus során bekövetkező izomerizációs folyamatok	9
2.4 Foszfát-foszforamidit ligandumok	11
3. Eredmények és értékelésük	12
3.1 Ligandumszintézis.....	12
3.2 Koordinációs tulajdonságok.....	14
3.3 Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció	16
4. Kísérleti rész	21
4.1. Szintetikus eljárások	21
4.2 Analitikai módszerek	25
5. Összefoglalás	26
Irodalomjegyzék.....	27
Köszönetnyilvánítás	29

Absztrakt

Az aszimmetrikus szintézis a zöld kémia fontos területe, hiszen minden sikeres szelektív lépéssel felelhető a szintézisben felhasznált anyag mennyisége. Az aszimmetrikus katalitikus reakciók további előnye, hogy a királis információt kis mennyiségű katalizátor képes átadni nagy mennyiségű terméknek. Ilyen aszimmetrikus katalitikus reakciókat meg lehet valósítani homogén átmenetifém-komplexekkel, heterogén katalizátorokkal, immobilizált komplexekkel és enzimekkel egyaránt.

Az utóbbi néhány év folyamán kifejlesztett királis hibrid ligandumokkal módosított átmenetifém-komplexek az aszimmetrikus reakciók rendkívül hatékony katalizátorainak bizonyultak. A királis kelátképző ligandumok katalitikus alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban rendkívül hatékony módszer optikailag tiszta vegyületek előállítására. E kelátképző vegyületek között a foszfit-foszforamiditok különleges helyet foglalnak el egyedülálló katalitikus tulajdonságaiknak és egyszerű előállításuknak köszönhetően.

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció (Trost-féle AAA reakció) olyan szerves kémiai reakció, mely alkalmas szén-szén és szén-heteroatom (leggyakrabban O, N és S) σ -kötés enantioszelektív kialakítására. Munkám során foszfit-foszforamidit típusú vegyületeket állítottam elő a megfelelő aminoalkoholok és klór-foszfitok bázis jelenlétében lejátszódó reakciójában. Vizsgáltam az előállított ligandumok elektronikus és koordinációs tulajdonságait palládium-tartalmú komplexeik felhasználásával, NMR spektroszkópia segítségével. A ligandumok katalitikus sajátságait különböző szubsztrátumok palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciójában vizsgáltam. Tanulmányoztam a ligandumok és szubsztrátumok szerkezetének hatását a reakció aktivitására és szelektivitására illetve a hőmérséklet, az oldószer és az átmenetifém/ligandum mólarány szerepét.

1. Bevezetés

A természetben előforduló szerves anyagok egy részét optikailag aktív molekulák alkotják. Az enantiomerek egymással tükörképi viszonyban lévő szerkezetek, melyek akirális hatásokkal szemben egyformán, királis hatásokkal szemben viszont eltérő módon viselkednek. Ez utóbbi tény jelentősen megnehezíti a szintetikusan előállítható racém származékok biológiai felhasználását.

Számos optikailag aktív vegyület állítható elő a természetben található, olcsó királis anyagokból kiindulva. A módszer hátránya az, hogy ezen vegyületek száma korlátozott illetve gyakran csak az egyik enantiomer fordul elő.

A sztöchiometrikus és katalitikus aszimmetrikus szintéziseknél akirális, tehát optikailag inaktív vegyületekből kiindulva, valamely királis segédanyag (pl. reagens, katalizátor vagy oldószer) felhasználásával nyerhetünk optikailag aktív vegyületeket. A homogénkatalitikus aszimmetrikus szintézis királis ligandumot tartalmazó katalizátorral valósítható meg.

Az optikailag aktív módosító anyag kis mennyisége királis információt hordoz és visz át a katalitikus folyamatban a képződő termék nagy mennyiségére. Ily módon az enzimatis rendszereket megközelítő katalitikus aktivitást és szelektivitást érhetünk el (pl. gyógyszer-, növényvédőszer-, illatszer-, élelmiszeripar). Ezen előnyös tulajdonságai miatt a homogénkatalitikus aszimmetrikus szintézis az elmúlt négy évtizedben rendkívül látványos fejlődésen ment keresztül és ma már ipari jelentőségű.

Tudományos diákköri munkám során foszfit-foszforamidit típusú katalizátormódosító ligandumokat állítottam elő, és vizsgáltam ezek katalitikus aktivitását és szelektivitását enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A vegyületek koordinációs tulajdonságainak tanulmányozása érdekében elkészítettem azok palládiumkomplexeit és vizsgáltam ezeket $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektroszkópia segítségével.

2. Irodalmi rész

2.1 Történeti áttekintés; a sztereoizoméria

Az optikai aktivitás jelenségét Arago fedezte fel 1811-ben. Megfigyelte, hogy bizonyos hemiéderez kvarckristályok a lineárisan polározott fény síkját ellentétes irányban forgatják, de a forgatás nagysága azonos.

Az olyan anyagokat, amelyek a poláros fény rezgési síkját elforgatják, optikailag aktív anyagoknak, magát a jelenséget pedig optikai aktivitásnak nevezzük. Ezt a tulajdonságot sokáig csak a kristályos anyagok szerkezeti aszimmetriájával magyarázták, de 1838-ban Biot észrevette, hogy a borkősav vizes oldata is mutatja az optikai aktivitást. Ez azt jelentette, hogy a forgatóképesség nem csak a kristályos anyagokra jellemző.

Pasteur feltételezte elsőként, hogy a szerves vegyületek oldatának optikai aktivitása a molekulák aszimmetrikus felépítésével függ össze.

Később Kekulé (1856-1863), Le Bell és van't Hoff (1874) munkássága révén vált nyilvánvalóvá, hogy a molekulák aszimmetriája leggyakrabban és legegyszerűbben a szénatom tetraéderez vegyértékorientációjával magyarázható.

Két azonos összetételű molekula kizárólag akkor azonos, ha egymással fedésbe hozhatók. Ha ez a feltétel nem teljesül, akkor a molekulák lehetnek tükörképei, vagy nem tükörképei egymásnak.

A tükörképi szerkezetek olyan viszonyban vannak egymással, mint a jobb és bal kéz. A kéz görög neve *kheir*, innen származik az ilyen vegyületek királis elnevezése.

Ha a tetraéderez szénatomhoz négy különböző atom vagy atomcsoport, ligandum kapcsolódik, akkor a molekula már nem rendelkezik szimmetriaelemmel, viszont aszimmetriacentrumot, ún. aszimmetrikus (C*) szénatomot tartalmaz. A vegyület tehát királis, és két, egymással fedésbe nem hozható szerkezete lehetséges, ezek enantiomer vegyületpárt alkotnak. Egy királis vegyületnek csak egy enantiomer párja lehet.

Azok a molekulák, amelyek nem hozhatók fedésbe a tükörképükkel, nem feltétlenül aszimmetrikusak, mivel egy forgástengelyt még tartalmazhatnak, azonban az optikai aktivitás ettől még megmarad. Fontos azonban, hogy a molekula nem tartalmazhat tükrözési szimmetriaelemet, mert ekkor a felírható tükörképi szerkezetek fedésbe hozhatók egymással, az ilyen vegyületek akirálisak.

Az aszimmetrikus szénatom léte tehát nem feltétele az optikai aktivitásnak, de az már igen, hogy a molekulának ne legyen tükrözési szimmetriaeleme. Az optikai izoméria leggyakoribb esete az aszimmetriacentrumot tartalmazó vegyületekre jellemző centrális kiralitás.

A központi atomhoz kapcsolódó ligandumoknak az egymáshoz és az aszimmetriacentrumhoz viszonyított elhelyezkedését a centrum konfigurációjának nevezzük. Az enantiomerek konfigurációja mindig ellentétes.

A központi atom leggyakrabban asszimmetrikus szénatom, de lehet más tetraédes konfigurációjú atom, pl. foszforatom is, ligandumként pedig akár magános elektronpár is szerepelhet. Ha egy királis molekulában az aszimmetriacentrumhoz kapcsolódó bármely két ligandumot felcseréljük, az így kapott molekula az eredetivel fedésbe nem hozható sztereoisomer.

Az enantiomer vegyületepár definíciója alapján az enantiomerekben az egyes atomtávolságok és az atomokat összekötő vegyértékek által bezárt szögek is azonosak. Ez a magyarázata annak, hogy az ilyen vegyületek nem királis, vagyis szimmetrikus környezetben ugyanazokat a fizikai és kémiai tulajdonságokat mutatják, és a polározott fény síkját is ugyanakkora szöggel forgatják, különbség csak a forgatás irányában van. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a két enantiomer a királis jellegű behatással szemben eltérő módon fog viselkedni. Királis behatás lehet a más királis molekulákkal lejátszódó reakció, a lineárisan polározott fény, vagy egy királis oldószer (ebben az oldhatóságok lesznek eltérőek). Axiómaként fogadjuk el azt, hogy egy királis molekula enantiomerjei csak egy másik királis molekulával szemben mutatnak eltérő kémiai viselkedést, és ennek következtében az enantiomereket csak királis segédanyag segítségével választhatjuk el egymástól. [1]

2.2 Az aszimmetrikus szintézis mérföldkövei

Az optikailag tiszta vegyületek általánosan három módszer segítségével állíthatók elő:

- a) racemátokból: a keletkező racém elegyet alkotó komponensek három lehetséges módon különíthetők el: preferált kristályosítás, kinetikai rezolválás, vagy diasztereomer kristályosítás segítségével; [2]
- b) prokirális szubsztrátummal: aszimmetrikus szintézis segítségével, biokatalitikus vagy kemokatalitikus úton;
- c) természetes, optikailag tiszta kiindulási anyagokból, szintézissel.

A c) módszer hátránya, hogy természetes, optikailag tiszta anyagok csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre, így a szintézis nagyobb méretekben ritkán kivitelezhető.

Az a) és b) módszerek közötti legmeghatározóbb különbség az, hogy míg a klasszikus a) megoldásnál egy mól királis segédanyaggal legjobb esetben egy mól optikailag tiszta végterméket lehet kinyerni, addig az enantioszelektív katalízissel kis mennyiségű királis katalizátorral, nagy mennyiségű királis végtermék állítható elő. Emellett az értékes enantiomer szintézisének hozama legfeljebb 50%, mivel a racém elegyek elválasztásakor a nem kívánt enantiomer általában elvész. Az enantioszelektív szintézisek során ez az érték megközelítheti a 100%-ot is.

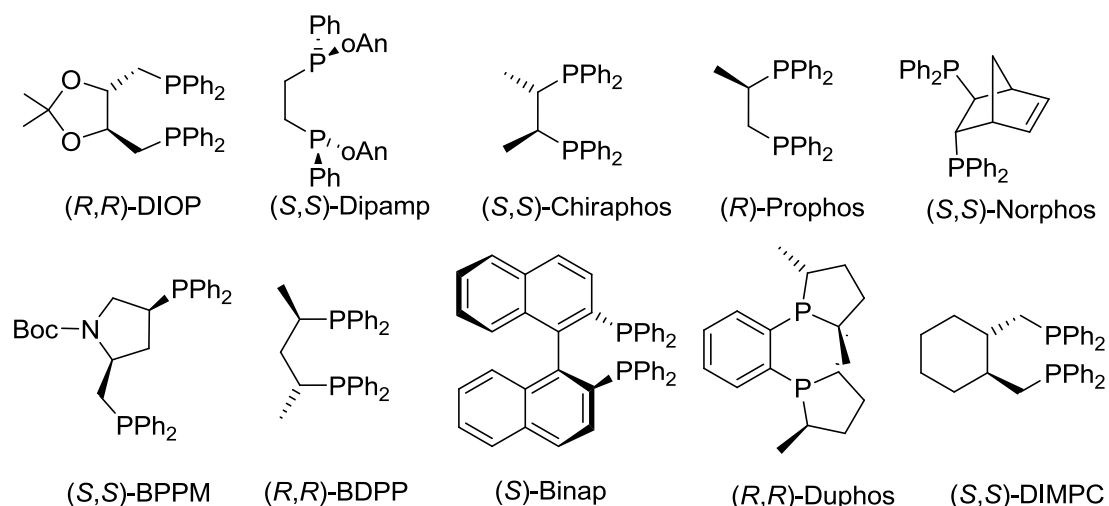
A biológiailag aktív vegyületek (gyógyszerek, növényvédőszer, stb.) jelentős része optikailag is aktív. Ezen anyagok szintézisének a reakció enantioszelektivitása nagy jelentőséggel bír, mivel az enantiomerek biológiai hatása eltérő lehet, sőt a kívánt biológiai aktivitást gyakran csak az egyik enantiomer adja. A másik izomer tehát gyakran szennyezőanyag, mely nemkívánatos hatásokat okozhat, terhelheti a szervezetet és a környezetét, így keletkezési valószínűségének csökkentésére kell törekedni. Az 1950-es években forgalmazott *Contergan* nevű nyugtató katasztrofális esete hívta fel a figyelmet a sztereokémia és az enantioszelektív szintézisek jelentőségére.

Az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus szintézisek közös sajátossága, hogy valamilyen fémorganikus komplex koordinációs övezetében játszódnak le. Ezen tudományág fejlődésében fontos előrelépés volt az ún. „wilkinsoni-komplex” ($[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$) felfedezése, mely lehetővé tette számos vegyület atmoszférikus nyomáson történő hidrogénezését [3]. A katalizátor-komplex számos szerves kémiai reakcióban mutatott katalitikus aktivitást (izomerizációban, karbonilezésben, oligomerizációban, stb.) Emellett segítségével tisztázni tudták a katalitikus ciklus alapvető összefüggéseit is. [4,5]

A már rendelkezésre álló homogén katalizátort Horner és Knowles egymástól függetlenül módosította. Optikailag inaktív trifenil-foszfán helyett királis foszfánt – (S)-fenil-metil-propil-foszfánt – alkalmazva α -etil-sztirol hidrogénezési reakciójában szerény mértékű aszimmetrikus indukciót értek el [6,7]. Később azt is felismerték, hogy a katalitikusan aktív ródiumpomplex *in situ*, tehát a reakcióelegyben is előállítható $[\text{Rh}(\text{dién})\text{Cl}]_2$ komplex és a megfelelő foszfán reakciójával. Ezt követően a kutatást Schrock és Osborn folytatták, akik $[\text{Rh}(\text{dién})(\text{PR}_3)_2]^+$ típusú komplexeket állítottak elő, és hidrogénező katalizátorként alkalmazták ezeket.

Később Kagan és munkatársai előállították és katalizátorként először alkalmazták a DIOP nevű királis ditercier foszfánt [8,9,10]. A Knowles által kifejlesztett, ugyancsak kelátképző tulajdonságú difoszfánt, a DIPAMP-ot, már ipari méretekben is alkalmazták. Az egyfogú foszfortartalmú ligandumok mellett így megjelentek a több koordinációs kötés kialakítására

képes kelátképző vegyületek. Kétfogú ligandumokat alkalmazva, a képződő kelátkomplexek konformációs merevségének köszönhetően ugyanis jelentős mértékben csökkenhet a katalitikus ciklusban keletkező konformerek száma, mely növelheti a reakció szelektivitását. A katalizátor-módosító ligandumok egy újabb generációja jött létre e felismerés révén. Prokirális olefinek aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában rendkívül jó enantioszelektivitást biztosító katalitikus rendszereket állítottak elő kelátképző királis ditercier foszfán ligandumokat alkalmazva (**1. ábra**).



1. ábra Kelátképző királis ditercier foszfánok.

A további kutatások eredményeként a foszfortartalmú katalizátor-rendszereknek újabb típusai jelentek meg, melyek aktivitása és szelektivitása bizonyos reakciókban felülmúlja a korábban alkalmazott rendszerek katalitikus teljesítményét. Az utóbbi időben az aszimmetrikus szintézisekben rendkívül nagy hangsúlyt kapott a C_1 -szimmetriával rendelkező, kétfogú katalizátormódosító ligandumok alkalmazása [11,12,13,14]. Az ilyen L-L' típusú vegyületek koordinálódó donortomjainak eltérő sztereo-elektronikus sajátságai révén tovább csökkenhet a katalitikus reakcióban megjelenő konformerek száma, mely a folyamatban a sztereokémiai kontroll egyértelmű növekedését eredményezi [15,16]. Ebből adódóan számos kétfogú ligandumot állítottak elő – így például P-N [17], P-O [18], P-S [19] vagy P-P' típusú ligandumokat – és alkalmaztak különböző katalitikus szintézisekben. Az elmúlt években bizonyos egyfogú királis foszfinit [20], foszforamidit [21,22], és foszfit [23] ligandumok felhasználásával is nagy hatékonyságú és szelektivitású homogén és heterogén katalizátorrendszereket sikerült előállítani.

2.3 Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

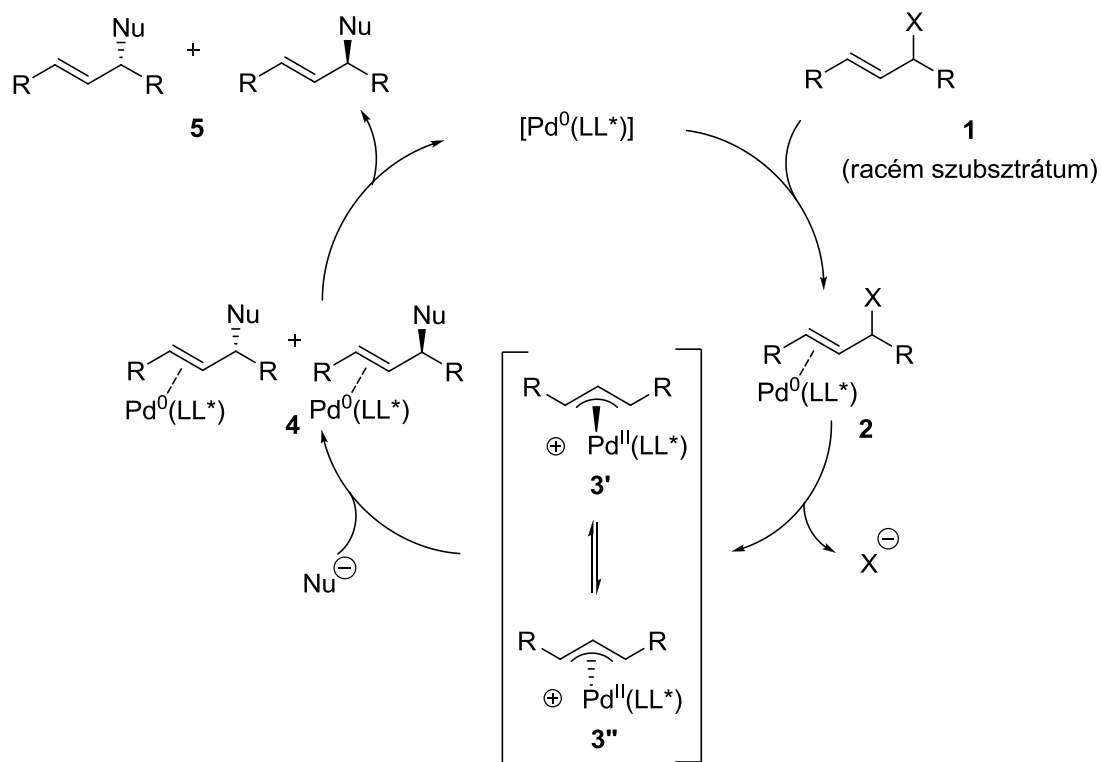
Enantioszelektív szintézisek esetében a katalizátornak királis információt kell hordoznia. Aszimmetrikus szintézisek során a katalizátor által hordozott királis információ adódik át a szubsztrátum molekulának. Királis indukciónak nevezzük azt a folyamatot, melynek során a katalizátor királis információt ad át.

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció számos előnyös tulajdonsága miatt széles körben elterjedt az átmenetifém-katalizált reakciók körében. Trost és Sterge írta le elsőként 1973-ban az enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciót (Trost-féle AAA reakció). Vizsgálataik során királis difoszfánnal módosított Pd-komplexet alkalmazva kismértékű optikai hozamot sikerült elérniük a vizsgált reakcióban. Az utóbbi években egyre nagyobb jelentőségre tettek szert a királis foszfortartalmú ligandumokkal módosított palládium-komplexek. Ez egyrészt annak köszönhető, hogy a reakció különböző kemo-, regio- és enantioszelektivitás mellett enyhébb körülmények között megvalósítható, mint egy „hagyományos” alifás S_N1 vagy S_N2 reakció. Előnye másrészt, hogy a katalitikus ciklus intermedierei spektroszkópiai módszerekkel könnyen vizsgálhatók, ami által a mechanizmus részletesebben megismerhető. Leggyakrabban palládiumot alkalmaznak a katalitikus reakcióban, de ismeretes a nikkel, ruténium, ródium, irídium és molibdén átmeneti fémek használata is. A palládium-katalizált reakció népszerűsége azzal magyarázható, hogy a folyamat során kialakuló Pd-komplexek szerkezete és hatásmódja a leginkább feltárt és a legkönnyebben vizsgálható. A palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció mechanizmusát az alkalmazott szubsztrátum szerkezete és a ligandum szimmetriája határozza meg. [24]

2.3.1 A katalitikus ciklus

A reakció első lépéseként az allil-szubsztrátum (1) a királis ligandumokkal módosított Pd^0 központi fématomhoz koordinálódik, mely eredményeként izomer $\eta^2\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^0$ komplexek (2) jönnek létre (2. ábra). A következő, oxidatív addíciós lépésben a Pd^0 egy molekulán belül S_N2 szubsztitúció során leszorítja a szubsztrátum allil-helyzetű távozó csoportját, melynek eredményeként két, egymással egyensúlyban lévő, síknégyzetes szerkezetű $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{II}$ kationos komplex (3) jön létre. Fontos megemlíteni, hogy csak C_1 -szimmetriával rendelkező ligandumoknál figyelhető meg a két diasztereomer Pd^{II} -komplex kialakulása. A C_2 -szimmetriájú ligandumok esetén csak egyféle $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{II}$ komplex van jelen. A következő lépésben a nukleofil reagens az allilcsoport valamelyik Pd^{II} által aktivált terminális helyzetű

(C1 vagy C3), egymással diasztereotóp viszonyban lévő szénatomjához koordinálódik. Ennek eredményeként redukzív eliminációval ismét egy η^2 - π -allil-Pd⁰ komplex (4) jön létre, melyből a termék (5), illetve a kiindulási Pd⁰ komplex képződik.



2. ábra Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció mechanizmusa (LL*: C₁-szimmetriájú kétfogú ligandum).

Az oxidatív addíció és a redukzív elimináció inverzióval megy végbe az adott szénatomon, így ha az intermedier komplex nem megy keresztül konfigurációváltozáson, a bruttó reakciót tekintve retencióról beszélünk. Ebből következik, hogy az X távozó csoport helyére lép be a támadó nukleofil reagens.

A reakció szelektivitását számos lépés befolyásolja. A katalitikus ciklusban a (4) komplex disszociációját leszámítva minden lépés enantiodiszkriminatív. Ha a reakció sebességhatározó lépésének a nukleofil ágens támadását feltételezzük, és egyéb izomerizációs folyamatokat nem veszünk figyelembe, akkor a folyamat enantioszelektivitása három momentum függvénye: az intermedier η^3 - π -allil-Pd^{II} komplex egyensúlyi összetétele (3' és 3''), ezek reaktivitása közti különbség, illetve a nukleofil támadásának regioszelektivitása. [25]

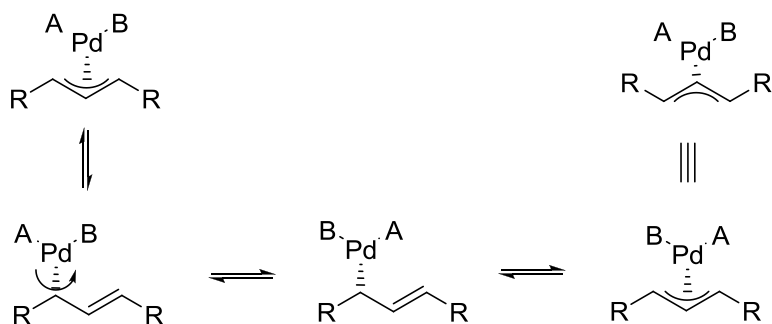
2.3.2 Távozó csoportok, nukleofil reagensek

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció további kedvező tulajdonsága, hogy kevésbé reaktív távozó csoportok is alkalmazhatók. A kiindulási vegyületek stabilisabbak, nemkívánatos nukleofilokkal nem lépnek reakcióba. Mindez a csekély reakciókészségük következménye. Reaktivitásuk hatással lehet a reakció optikai hozamára, különösen akkor, ha az oxidatív addíciós lépés a reakció bruttó enantioszelektivitását meghatározó folyamat. Az allil-helyzetű távozó csoportok legtöbbször acetátok vagy karbonátok. A belőlük keletkező ionok bázisként szolgálhatnak, melyek deprotonálják a nukleofil reagenst, ezért nem szükséges a bázis sztöchiometrikus mennyiségű alkalmazása.

Számos szén- és heteroatom-nukleofil (pl. N-, O-, S-nukleofil) vegyület használható enantioszelektív szubsztitúciókban. Elterjedtek a π -akceptorokat tartalmazó C-nukleofilek, melyek mezomer hatásuk révén stabilizálják a kialakuló karbaniont. Az így képződő nukleofil ágensek az ún. „soft” nukleofilek közé tartoznak a Pearson-féle sav-bázis elmélet alapján. A „hard” nukleofilek alkalmazásáról és az őket felhasználó reakciók mechanizmusáról meglehetősen kevés információ áll rendelkezésünkre. [25]

2.3.3 A katalitikus ciklus során bekövetkező izomerizációs folyamatok

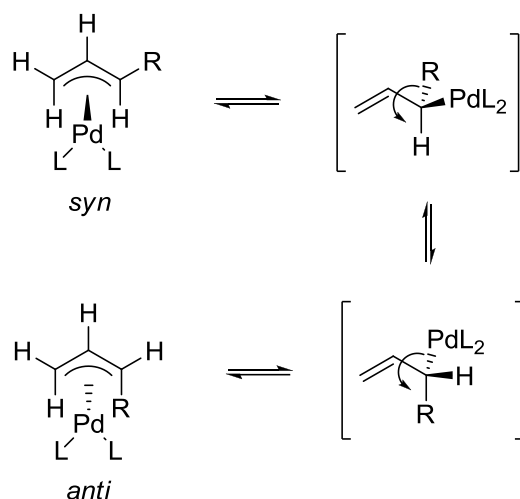
A katalitikus ciklus során bizonyos izomerizációs folyamatokkal is számolni kell. Az egyik ilyen lehetőség a látszólagos allil-rotáció. Jelenlétével kizárólag különböző donoratomokat tartalmazó katalizátorrendszerek esetében kell számolni. A folyamat mechanizmusára többféle magyarázat létezik, melyek közül egy π - σ - π izomerizációval járó reakcióutat mutat be a **3. ábra**. [27] Ahogy azt a neve is sugallja, a folyamat valóban csak látszólagos, mert a Pd-C kötés mentén történő rotáció energetikailag kedvezőtlen.



3. ábra A látszólagos allil-rotáció egy feltételezett mechanizmusa.

A fenti mechanizmushoz hasonló elv alapján játszódik le az ún. π - σ - π -izomerizáció [28]. Lényeges eltérés azonban, hogy ez esetben nem a Pd-C kötés mentén történő rotáció,

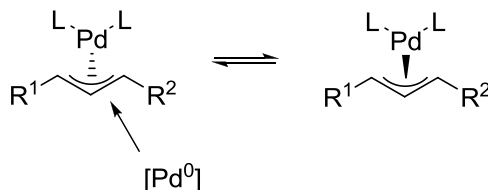
hanem a C1-C2 tengely körüli elfordulás okozza az izomer termékek (*syn*- és *anti*-izomerek: az R-csoport a C2-atomhoz kapcsolódó hidrogénnel rendre *cisz*- és *transz*-helyzetben van) megjelenését (4. ábra).



4. ábra A π - σ - π -izomerizáció mechanizmusa.

Mindez azt is jelenti, hogy a π - σ - π -izomerizáció nem csak a végtermék optikai tisztaságát, hanem annak geometriai izomériáját is befolyásolhatja. Jelenlétével persze csak abban az esetben kell számolni, ha az R-csoport elegendően kicsiny szterikus igényrel rendelkezik ahhoz, hogy az *anti*-izomer kialakulása bekövetkezzen (pl. metilcsoport). Természetesen az izomeregyensúly nagyban függ az alkalmazott ligandumtól is.

További izomerizációs lehetőségként említhető a Pd(0)-katalizált allil-kicserélődés [29]. A folyamat során egy allilcsoportot nem tartalmazó, koordinatív telítetlen Pd(0)-atom koordinálódik egy η^3 - π -allil-Pd^{II} intermedier megfelelő oldalához, melynek hatására – inverzióval – új Pd(II)-komplex képződik (5. ábra). A reakció bekövetkezésének esélye a katalizátor-komplex alacsony koncentrációjának köszönhetően kicsi [30].



5. ábra A Pd(0)-katalizált allil-kicserélődés mechanizmusa.

2.4 Foszfit-foszforamidit ligandumok

Ahogy azt már korábban is említettem az eltérő elektronikus sajátságú donoratomokkal rendelkező kétfogú ligandumok az szimmetrikus katalitikus reakciók igen hatékony katalizátorainak bizonyultak. Ilyen vegyületek például a foszfor donoratomokat tartalmazó foszfit-foszforamidit ligandumok. A vegyületek nagy előnye, hogy könnyen előállíthatók olcsó kiindulási vegyületekből. Az elmúlt években a foszfit- és foszforamidit funkciócsoportok molekulán belüli kombinációja a kétfogú ligandumok új típusaként került a figyelem középpontjába.

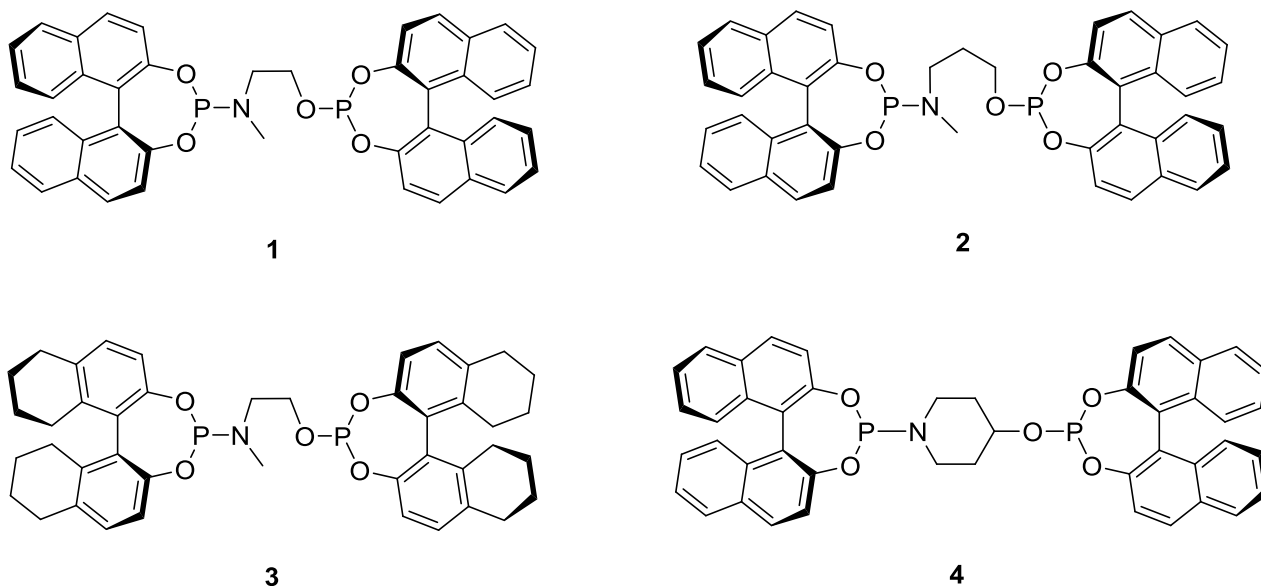
A foszfit-foszforamidit ligandumok alkalmasak platina- és ródium-katalizált hidroformilezési reakciók [31,32,33], réz-katalizált 1,4-addíció [34,35,36], palládium-katalizált allil-helyzetű alkilezés [37,38], valamint ródium-katalizált hidrogénezés [39,40] elvégzésére is. A koordinálódó donoratomok erős π -akceptor tulajdonsággal rendelkeznek, jóllehet a foszforamidites foszfor, a nitrogén oxigénatomhoz viszonyított kisebb elektronegativitásának köszönhetően, valamivel jobb σ -donor. Aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban Börner és munkatársai alkalmaztak etilén-vázzal rendelkező foszfit-foszforamidit ligandumokat. Prokirális dehidroaminosavak hidrogénezési reakciójában legfeljebb 62%-os enantioszelektivitással sikerült előállítaniuk a kívánt terméket. [40]

Claver és munkatársai foszfit-foszforamidit ligandumokat alkalmaztak aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A vegyületek királis 1,2-diszubsztituált etilén-vázzal rendelkeznek, amely nagymértékben befolyásolhatja a kialakuló kelátgyűrű konformációs viszonyait. A segítségükkel elért szelektivitások igen magasak (92-99%). [37,38]

3. Eredmények és értékelésük

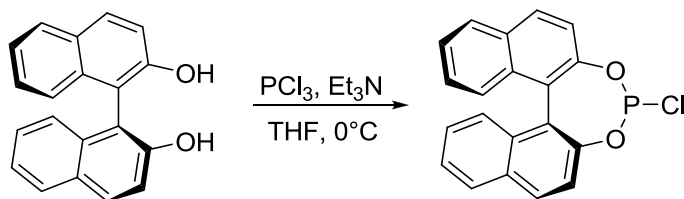
3.1 Ligandumszintézis

Munkám során négy új axiális kiralitású binaftil-egységet tartalmazó foszfit-foszforamidit ligandumot állítottam (6. ábra) elő. A vegyületek koordinációs sajátosságainak jellemzése érdekében allil-Pd-komplexeiket NMR spektroszkópiával tanulmányoztam. Vizsgáltam továbbá a ligandumok katalitikus tulajdonságait enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban [41].



6. ábra Az előállított foszfit-foszforamidit ligandumok.

A ligandumokat két lépésben állítottam elő. Először a megfelelő klór-foszfitot szintetizáltam foszfor(III)-klorid és H_0 -Binol vagy H_8 -Binol reakciójában (7. ábra). A reakciót tetrahidrofuranban (a későbbiekben THF) hajtottam végre, protonakzeptorként trietil-amint (a későbbiekben Et_3N) alkalmazva. A Et_3N trietil-ammonium-hidroklorid formájában megköti a keletkező savat, mely jól szűrhető csapadékként eltávolítható a THF-os oldatból.

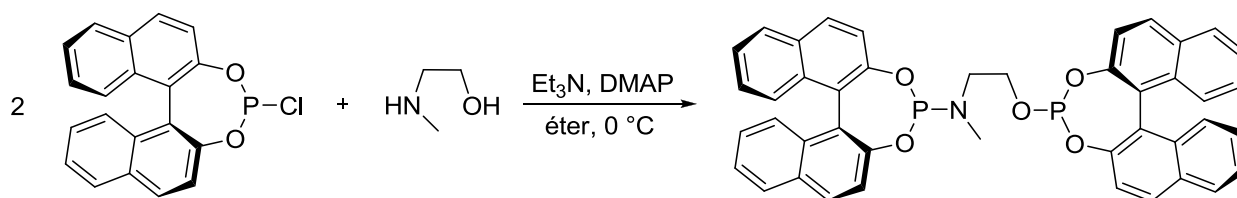


7. ábra Klór-foszfit-származék előállítása.

A szintézis második lépésében az előállított klór-foszfítot reagáltattam a megfelelő alkilamino-alkohollal (**8. ábra**). A felhasznált vegyületek a 2-metilamino-etanol, a 3-metilamino-propanol és a 4-hidroxi-piperidin voltak. A kiindulási aminoalkoholok, ahogy azt nevük is mutatja, amino- és hidroxil-csoporttal egyaránt rendelkeznek. E funkciós csoportok mindegyike a klór-foszfittal addíciós-eliminációs mechanizmusú reakcióban reagál, a megfelelő foszfít- és foszforamidit-csoport keletkezése közben. A reakcióban ugyancsak hidrogén-klorid keletkezik melléktermékként, mely azonban tercier-ammónium só formájában ismét egyszerűen eltávolítható. A vegyületek szintézise során, a reakció gyorsítása érdekében 4-(N,N-dimetilamino)-piridint (DMAP) adagoltam a reakcióelegyhez.

A vegyületek szintézisében rejlik óriási lehetőség, melyet későbbi kutatómunkám során tervezek vizsgálni, a hidroxil- és amino-csoportok eltérő reaktivitása. Előzetes kísérleteink alapján megállapítottuk, hogy az OH-csoport sokkal gyorsabban reagál a klór-foszfittal, mint a N-tartalmú funkciós csoport. A két különböző reakciókészségű csoport segítségével így elvben előállíthatók például különböző biaril-egységet tartalmazó vegyületek is.

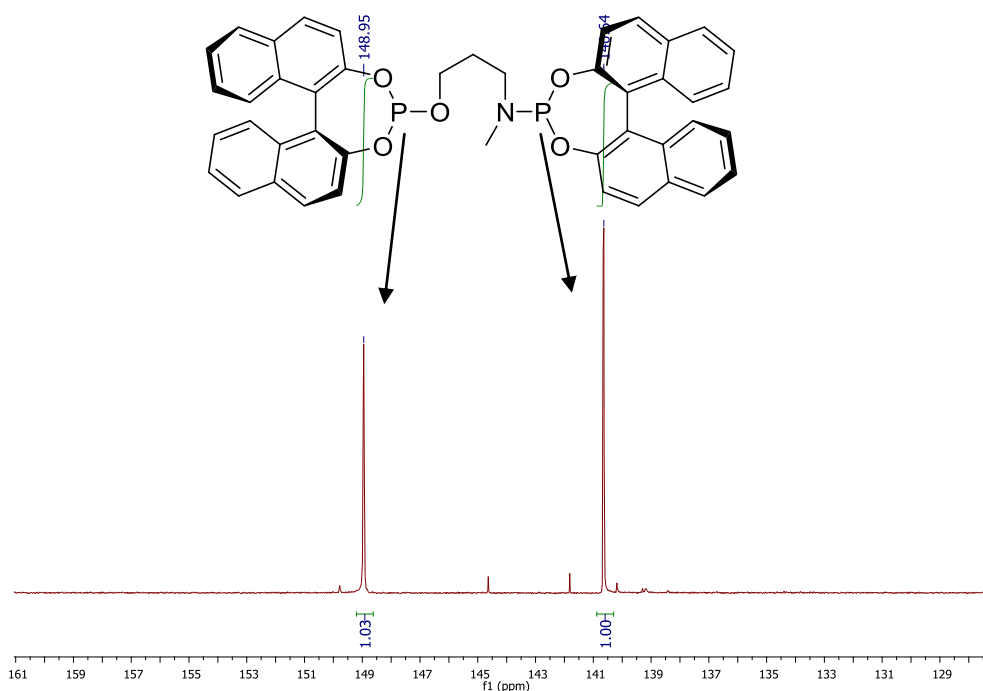
Az előállított foszfít-foszforamiditek C_1 -szimmetriával rendelkező bifunkciós vegyületek. Molekulájuk két különböző kémiai környezetű foszforatomot tartalmaz, melyet jól szemléltet a vegyületek $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektruma is: a felvételeken két szinglett jel látható (**9. ábra**). A nagyobb kémiai eltolódású csúcs feltehetően a foszfitos, a kisebb a foszforamidites foszforatomhoz rendelhető. A foszforamidites foszforatom ugyanis valamivel nagyobb elektronsűrűségű a nitrogénatom oxigénatomhoz viszonyított kisebb elektronegativitásának köszönhetően.



8. ábra Az **1** foszfít-foszforamidit ligandum előállítása.

Az **1** és **2** ligandumok homológ sort alkotnak, hiszen egymástól csupán egyetlen metilencsoportban különböznek. Amennyiben **1** és **2** kelátképző vegyületek, akkor segítségükkel különböző aszimmetrikus katalitikus folyamatokban vizsgálható a kelátgyűrű tagszámának hatása a reakció aktivitására és szelektivitására. Az **1** és **3** vegyület egymástól a biaril-csoportok telítettségében térnek el. A H_8 -biarilcsoport részleges telítettsége folytán jobb

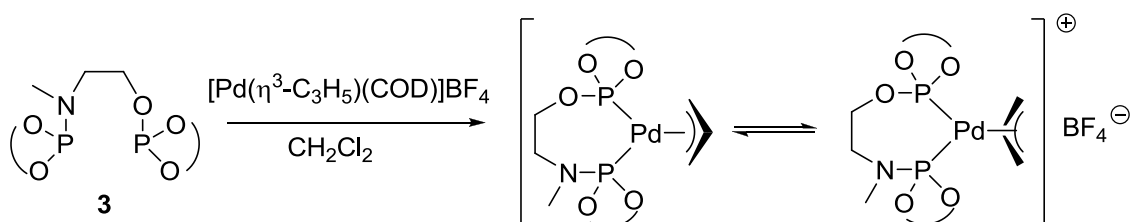
elektronküldő tulajdonságú, ugyanakkor nagyobb szterikus igényű, mint H_0 -analógja. A **4** vegyületben lévő piperidin-váz sokkal merevebb az **1-3** ligandumok etilén- és propilén-vázánál. Mindez jelentősen csökkenti a **4** vegyület kelátképző hajlamát.



9. ábra A **2** ligandum $^{31}P\{^1H\}$ NMR spektruma.

3.2 Koordinációs tulajdonságok

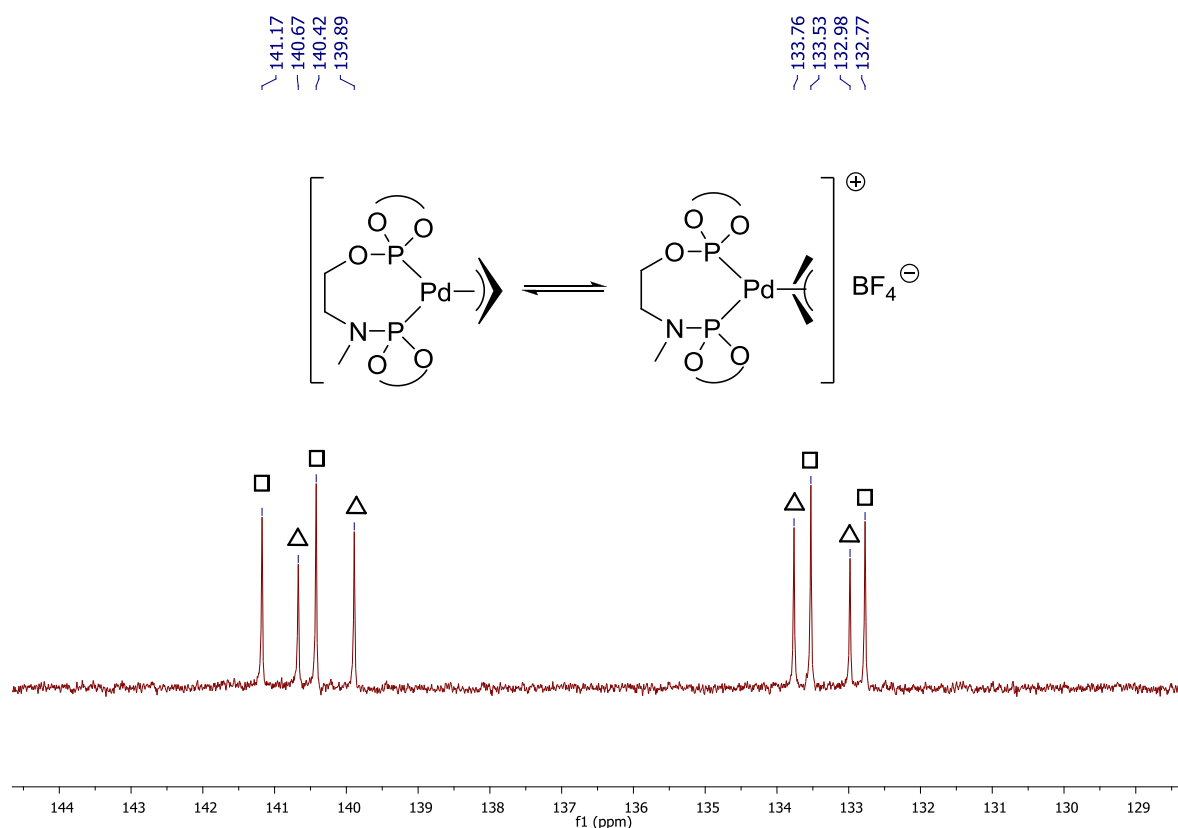
Az **1-3** ligandumok koordinációs tulajdonságait $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(LL^*)]BF_4$ összegképletű komplexeik segítségével vizsgáltam. A palládium-vegyületeket $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(COD)]BF_4$ összetételű komplexszel (COD: (Z,Z)-ciklookta-1,5-dién) egy ekvivalens ligandum felhasználásával állítottam elő. A reakcióban a ligandum a komplex egyik COD-ligandumát helyettesíti (**10. ábra**). A reakciókat metilén-kloridban hajtottam végre. Az oldószer eltávolítása után a maradékot éterrel mostam, amire azért volt szükség, hogy a szubsztituált COD-t eltávolítsam.



10. ábra A **3** ligandum allil-Pd-komplexének előállítása.

Tekintettel a ligandum C_1 -szimmetriájára a reakcióban kétféle diasztereomer allil-Pd-komplex képződésére van lehetőség. Lényeges, hogy a két komplex egymással egyensúlyban van, melyre a korábban már említett, látszólagos allil-rotációnak nevezett folyamat ad magyarázatot.

Az elkészült komplexeket $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektroszkópia segítségével vizsgáltam. A **3** jelű ligandum allil-Pd-komplexének $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumában 4 dublett jelcsoport látható. Az egyik diasztereomerhez tartozó két dublett jelcsoport kialakulása a Pd-atomon át létrejövő, két kötéson keresztül ható P,P-csatolás eredménye ($^2J(\text{P},\text{P})$). A másik diasztereomer komplexhez hasonló jelcsoport rendelhető. A kétféle komplexhez tartozó jelek intenzitása azonban nem azonos. Mindez nem meglepő, hiszen a diasztereomerek képződési állandói eltérhetnek (**11. ábra**). Az azonos komplexhez tartozó dublett multiplicitású jelek egymáshoz rendelése intenzitásuk, illetve csatolási állandóik figyelembevételével történt.



11. ábra A $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)(\mathbf{3})]\text{BF}_4$ komplex $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektruma ($\square$ és $\triangle$: a megfelelő diasztereomerekhez tartozó jelek).

Nagyobb kémiai eltolódásnál a “foszfitos” foszforatomra jellemző jelek, kisebb eltolódásnál a foszforamidites csúcsok láthatók. A $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)(\mathbf{1-3})\text{BF}_4]$ összegképletű komplexek NMR spektroszkópiai vizsgálata alapján megállapítottam, hogy az **1-3** ligandumok kelátképző tulajdonságúak. A **4** jelű ligandum Pd-komplexét ezzel szemben nem sikerült tiszta formában előállítani, az NMR felvételek alapján bonyolult összetételű elegy képződött. Mindez feltehetően annak köszönhető, hogy a ligandum nem kelátképző tulajdonságú.

3.3 Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

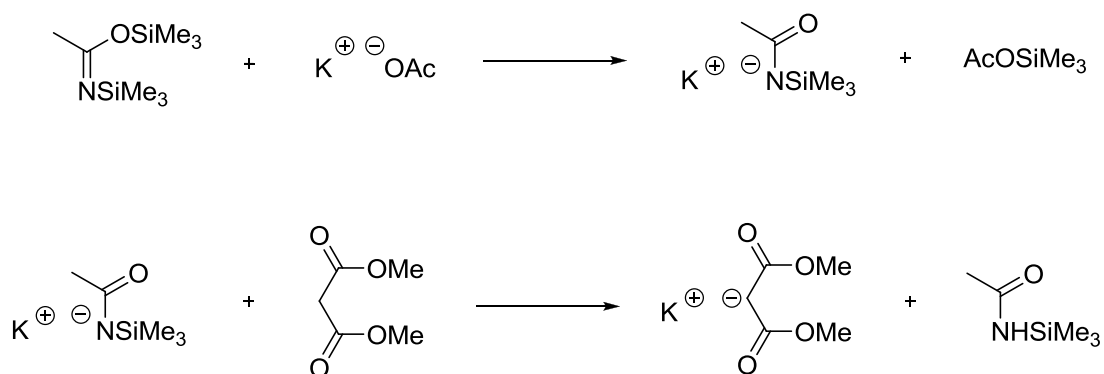
A ligandumainkat aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban vizsgáltam. A felhasznált szubsztrátumok az (*E*)-1,3-difenilallil-3-acetát, az (*E*)-1,3-bisz(4-brómfenil)allil-acetát, az (*E*)-1,3-bisz(4-metoxifenil)allil-acetát és a ciklohex-2-enil-3-acetát voltak. Az alkalmazott nukleofil a dimetil-malonát (a későbbiekben DIMEM) volt. Bázisként *N,O*-bisz(trimetilszilil)acetamidot, ko-katalizátorként kálium-acetátot használtam. A katalizátort a $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ dimer és a királis ligandum reakciójában *in situ* szintetizáltam. A kísérleteket minden esetben levegő kizárásával hajtottam végre, ugyanis a katalizátor aktivitása már oxigén nyomok hatására is csökkenhet. A reakcióidő 1 vagy 24 óra volt, ezután elemeztem a reakcióelegy összetételét folyadékkromatográfiás vagy gázkromatográfiás módszerrel, királis kolonnák segítségével. A katalitikus reakciókat két értékkel, a konverzióval és az enantioselektivitással jellemeztem, melyek definíció szerint a következők. (A képlet alapján az (*R*)-enantiomer keletkezik nagyobb mennyiségben.)

$$ee (\%) = \left(\frac{(R) \text{ enantiomer } [\text{mol}] - (S) \text{ enantiomer } [\text{mol}]}{(R) \text{ enantiomer } [\text{mol}] + (S) \text{ enantiomer } [\text{mol}]} \right) \times 100$$

$$\text{konverzió } (\%) = \left(\frac{(R) \text{ enantiomer } [\text{mol}] + (S) \text{ enantiomer } [\text{mol}]}{\text{kiindulási vegyület } [\text{mol}]} \right) \times 100$$

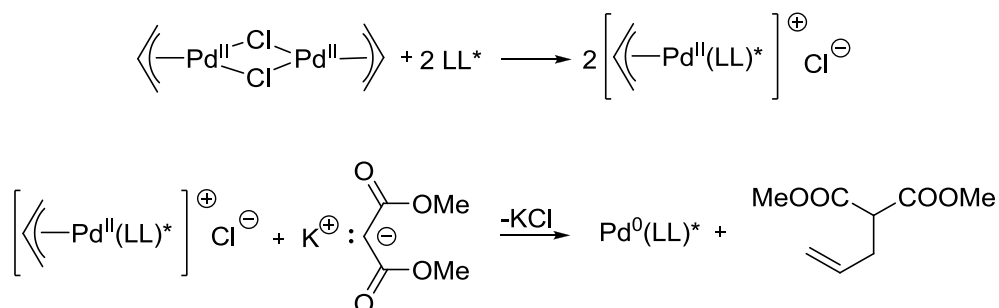
A következőkben a reakciósorozat lépéseit mutatom be.

Az első lépésében a bázisként használt *N,O*-bisz(trimetilszilil)-acetamid (a továbbiakban BSA) reagál a kálium-acetáttal, melynek következtében annak káliumsója keletkezik. A képződött káliumsó erős bázis lévén deprotonálja a dimetil-malonátot, mely így képessé válik C-nukleofilként részt venni a katalitikus reakcióban (**12. ábra**).



12. ábra A támadó nukleofil ion kialakulása.

A katalizátor a $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ dimer és a királis ligandum reakciójában keletkezik. A reakcióban először a jelenlévő allilcsoport reagál a nukleofil ágenssel, utat nyitva ezzel a szubsztrátum-molekula Pd^0 -komplexhez történő koordinációjának (**13. ábra**).



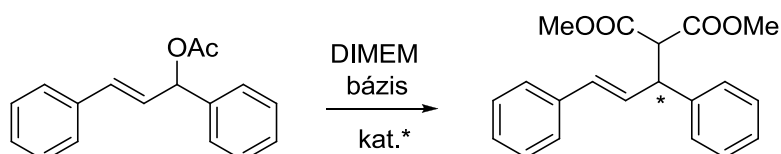
13. ábra A katalitikusan aktív speciesz kialakulása.

A kísérleteink során először a ligandum szerkezetének hatását vizsgáltam a katalitikus reakció aktivitására és szelektivitására. Az alkalmazott ligandum/palládium mólarány 1,5/1, a szubsztrátum az (*E*)-1,3-difenilallil-3-acetát volt. A reakciókat metilén-klorid oldószerben hajtottam végre.

Az **1** és **2** ligandumokkal nagyobb enantioszelektivitást értem el, mint a **4** vegyülettel (**1. Táblázat**). Az eredmény nem meglepő, ugyanis az irodalmi példák is azt mutatják, hogy hasonló reakciókban a kelátképző vegyületekkel jobb eredmények érhetők el, mint az egyfogú ligandumokkal, illetve a kelátképzésre nem hajlamos anyagokkal. Érdekes módon a 7-tagú kelátgyűrű kialakítására képes **1** ligandum segítségével az (*R*)-termék, míg a 8-tagú gyűrűt képző **2** ligandummal az (*S*)-termék képződött feleslegben. A két vegyület egymástól csupán egyetlen metilén-csoportban különbözik, mégis óriási szelektivitásbeli különbség figyelhető

meg. A jelenség feltételezhetően a kelátgyűrű konformációs változásával magyarázható. A nagyobb gyűrű kialakítására képes ligandum esetében a gyűrű konformációs labilitása sokkal jelentősebb. Ennek köszönhetően a terminális helyzetű binaftil-csoportok más pozícióba kerülhetnek, mint az **1** ligandum komplexében. A szubsztrátum-ligandum kölcsönhatás a két komplexben így más és más, ami az eltérő szelektivitást eredményezheti.

1. Táblázat Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció; a ligandumszerkezet hatásának vizsgálata 1,5/1 ligandum/palládium mólarány esetén



Ligandum	Konverzió (%)	Ee (%)
1	52	35 (R)
2	100	30 (S)
4	20	10 (R)

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ és 0,01875 mmol királis ligandum.

Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL, reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C.

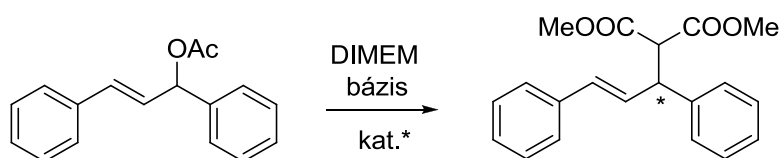
Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók aktivitása és szelektivitása különösen érzékeny lehet az alkalmazott ligandum/fém mólarány értékére. Munkám során így vizsgáltam a ligandum/palládium mólarány hatását a reakció aktivitására és optikai hozamára.

Érdekes, hogy 1/1 mólarány esetén az **1** és **2** ligandummal jobb szelektivitást érem el, mint az 1,5/1 mólarány alkalmazásával (**2. Táblázat**). A különbség oka valószínűleg az, hogy különböző mólarány értékeknél más-más katalitikusan aktív komplexek alakulnak ki, amelyek szelektivitása (és aktivitása is) eltérő lehet. (Nagyobb mólarány esetén – az eltérő koordinációs sajátságú foszforatomoknak köszönhetően – elvben a ligandumot egyfogú vegyületként tartalmazó komplex is képződhet.) Az **1** és **2** ligandumok esetében a fő termék konfigurációja ismét különböző volt.

Az **1** és **3** vegyületekkel elért 84%-os enantioszelektivitás figyelemreméltó eredmény. A szakirodalmi adatok alapján megállapíthatjuk, hogy foszfít-foszforamidit ligandumokkal hasonlóan jó eredményeket csak a vázban két aszimmetriacentrumot is tartalmazó vegyületekkel értek el. Fontos azonban, hogy ezek a ligandumok csak sokkal értékesebb kiindulási vegyületekből állíthatók elő, míg a mi esetünkben egyszerű és olcsó vegyületekből

történt a szintézis. Az **1** és **3** ligandumokkal ugyanakkor kiemelkedően jó hozammal sikerült előállítani a katalitikus reakció termékét, ugyanis 1 óra alatt a reakciók során teljes konverziót tapasztaltunk. [38, 39] A **3** ligandummal 0 °C-on igen jó szelektivitással (90% *ee*) sikerült előállítani a reakció termékét.

2. Táblázat Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció; a ligandumszerkezet hatásának vizsgálata 1/1 ligandum/palládium mólarány esetén



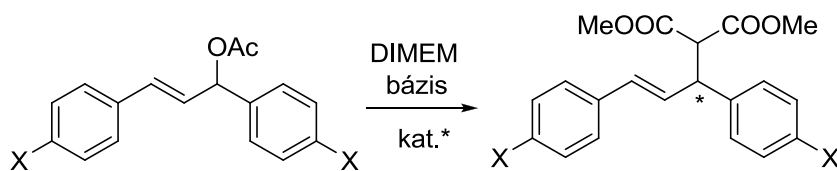
Ligandum	Konverzió (%)	Ee (%)
1	100	84 (<i>R</i>)
2	86	43 (<i>S</i>)
3	100	84 (<i>R</i>)
3*	100	90 (<i>R</i>)
4	91	9 (<i>R</i>)

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,0125 mmol királis ligandum.

Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL, reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C. *Hőmérséklet 0 °C.

A továbbiakban különböző szubsztrátumok hatását vizsgáltam a reakció hozamára és enantioszelektivitására 1/1 ligandum/palládium mólarány mellett (**3. Táblázat**). A felhasznált új szubsztrátumok az (*E*)-1,3-bisz(4-brómfenil)allil-acetát és az (*E*)-1,3-bisz(4-metoxifenil)allil-acetát voltak. A szubsztrátumok közötti eltérés a *para*-helyzetű szubsztituenseikben, illetve ezek elektronküldő képességében van. Míg a metoxicsoport erősen elektronküldő sajátságú, addig a Br-atom csökkenti az aromás gyűrű és így a kialakuló allil-intermedier elektronsűrűségét is. Érdekes, hogy a metoxicsoporttal szubsztituált és a *para*-helyzetű szubsztituenst nem tartalmazó szubsztrátum esetében azonos, 84%-os enantioszelektivitást sikerült elérni a vizsgált allil-szubsztitúciós folyamatban. Ezzel szemben a *para*-helyzetben Br-atommal rendelkező szubsztrátumot igen jó, 90%-os enantioszelektivitással sikerült átalakítani. Figyelemreméltó ugyanakkor, hogy a szubsztrátum elektronikus sajátságainak befolyásolása nem változtatta meg számottevően a katalitikus reakció aktivitását. A vizsgált reakciók teljes konverzióval lejártszódtak mindössze 1 órás reakcióidő mellett.

3. Táblázat Különböző szubsztrátumok vizsgálata

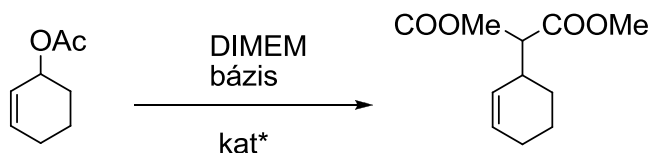


X Szubsztituens	Konverzió (%)	Ee (%)
H	100	84
Br	100	90
OMe	100	84

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ és 0,0125 mmol 3 királis ligandum.

Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL, reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C.

További célom ciklikus, allil-helyzetű távozócsoporthoz tartozó szubsztrátumok átalakítása. Lényeges azonban megemlíteni, hogy a szerkezetileg igen különböző ciklohex-2-enil-3-acetát jó szelektivitású allil-helyzetű szubsztitúciós reakciója jelenleg is igen kevés katalitikus rendszerrel valósítható meg. E szubsztrátum esetében a reakcióidő 24 óra volt, ezalatt azonban csak 5% konverziót és 0% enantioszelektivitást sikerült elérni (**14. ábra**).



14. ábra Ciklohex-2-enil-3-acetát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciója.

4. Kísérleti rész

4.1. Szintetikus eljárások

H₀-klór-foszfepin előállítása

Trietil-amint (3,23 ml, 23,1 mmol) oldunk tetrahidrofuránban (45 ml), majd -15°C körüli hőmérsékletre hűtve foszfor-trikloridot (1,2 ml, 13,68 mmol) csepegtetünk hozzá. Az (S)-Binolt (3 g, 10,49 mmol) is tetrahidrofuránban (30 ml) oldjuk. Az (S)-Binol oldatát hozzáadjuk a hűtött oldathoz, melyet 0°C-on tartunk. 1 órát kevertetjük 0°C hőmérsékleten, majd 1 órát szobahőmérsékleten. A képződött csapadék eltávolítása után az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A reakció irodalmi módszer alapján valósult meg.

H₈-klór-foszfepin előállítása

H₀-klór-foszfepin előállításával azonos eljárás. A reakció irodalmi módszer alapján valósult meg.

(11bS)-N-(2-((11bS)-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-iloxi)etil)-N-metildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-amin előállítása (1)

2-Metilaminoetanolt (0,142 g, 1.9 mmol) oldunk éterben (20 ml), ehhez adunk trietil-amint (0,63 ml, 4,5 mmol) és 4-(N,N-dimetilamino)-piridint (23,2 mg, 0,19 mmol). Foszfepint (1,5 g, 4,27 mmol) is oldunk éterben (30 ml). Az amino-alkoholos oldathoz 0°C hőmérsékleten csepegtetjük a foszfepin oldatot, majd 1 órát 0°C hőmérsékleten kevertetjük azután 2 órát szobahőmérsékleten. Aktivált Al₂O₃ rétegen keresztül szűrjük, az oldószert eltávolítása után fehér porszerű anyagot kapunk. Hozam: 40%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,33 (d, ³J(P,H) = 5,7 Hz, 3H, CH₃), 3,03 (m, diaszt. 1H, NCHH), 3,34 (m, diaszt. 1H, NCHH), 3,74 (m, diaszt. 1H, OCHH), 4,02 (m, diaszt. 1H, OCHH), 7,20-7,99 ppm (aromás 24H). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 139,70 (s), 148,75 ppm (s).

(11bS)-N-(3-((11bS)-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-iloxi)propil)-N-metildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-amin előállítása (2)

3-Metilaminopropanolt (0,192 g, 1.9 mmol) oldunk éterben (20 ml), ehhez adunk trietil-amint (0,63 ml, 4,5 mmol) és 4-(N,N-dimetilamino)-piridint (23,2 mg, 0,19 mmol). Foszfepint (1,5 g, 4,27 mmol) is oldunk éterben (30 ml). Az amino-alkoholos oldathoz 0°C hőmérsékleten csepegtetjük a foszfepin oldatát, majd 1 órát 0°C hőmérsékleten kevertetjük, azután 2 órát szobahőmérsékleten. Aktivált Al₂O₃ rétegen keresztül szűrjük, az oldószert eltávolítása után fehér porszerű anyagot kapunk. Hozam: 45%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (m, 2H,

CH₂), 1,70 (m, diaszt. 1H), 1,79 (m, diaszt. 1H), 2,69 (m, diaszt. 1H), 2,79 (m, diaszt. 1H), 3,18 (m, diaszt. 1H), 3,29 (m, diaszt. 1H), 7,14-7,96 ppm (aromás 24H). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 144,44 (s), 144,90 ppm (s).

(11bS)-N-(2-((11bS)-8,9,10,11,12,13,14,15-oktahidrodinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-iloxi)etil)-8,9,10,11,12,13,14,15-oktahidrodinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-amin előállítása (3)

2-Metilaminoetanolt (0,167 g, 2,2 mmol) oldunk éterben (20 ml), ehhez adunk trietil-amint (0,475 ml, 3,4 mmol) és 4-(N,N-dimetilamino)-piridint (20 mg, 0,16 mmol). Foszfepint (1,2 g, 3,34 mmol) is oldunk éterben (30 ml). Az amino-alkoholos oldathoz 0°C hőmérsékleten csepegtetjük a foszfepin oldatát, majd 1 órát 0°C hőmérsékleten kevertetjük, azután 2 órát szobahőmérsékleten. Al₂O₃ rétegen keresztül szűrjük, az oldószer eltávolítása után fehér porszerű anyagot kapunk. Hozam: 43%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,50-1,83 (m, 6H, CH₂), 2,56-2,85 (m, 4H, CH₂), 2,31 (d, ³J(P,H) = 6,1 Hz, 3H, CH₃), 2,88 (m, diaszt. 1H, NCHH), 2,94 (m, diaszt. 1H, NCHH), 3,72 (m, diaszt. 1H, OCHH), 3,90 (m, diaszt. 1H, OCHH), 7,20-7,99 ppm (aromás 24H). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 136,32 (s), 142,49 ppm (s).

1-((11bS)-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-yl)-4-((11bS)-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-iloxi)piperidin előállítása (4)

4-Hidroxipiperidint (0,169 g, 1.9 mmol) oldunk éterben (20 ml), ehhez adunk trietil-amint (0,63 ml, 4,5 mmol) és 4-(N,N-dimetilamino)-piridint (23,2 mg, 0,19 mmol). Foszfepint (1,5 g, 4,27 mmol) is oldunk éterben (30 ml). Az amino-alkoholos oldathoz 0°C hőmérsékleten csepegtetjük a foszfepin oldatot, majd 1 órát 0°C hőmérsékleten kevertetjük aztán 2 órát szobahőmérsékleten. Al₂O₃ rétegen keresztül szűrjük, az oldószer eltávolítása után fehér porszerű anyagot kapunk. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,80 (m, 2H, CH₂), 2,29 (d, ³J(P,H) = 5,9 Hz, 3H, CH₃), 3,04 (m, diaszt. 1H, NCHH), 3,17 (m, diaszt. 1H, NCHH), 3,82 (m, diaszt. 1H, OCHH), 3,99 (m, diaszt. 1H, OCHH), 7,21-7,97 ppm (aromás 24H). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 140,64 (s), 148,95 ppm (s).

(E)-1,3-difenilprop-2-en-3-ol előállítása

(E)-Kalkont ((E)-benzilidén-acetofenon) (20 g, 96 mmol) oldunk metanolban (200 ml), majd vízhűtés mellett lassan NaBH₄-t (7,28 g 192 mmol) adagolunk az elegyhez. 2 óra kevertetés után 7%-os NaOH-oldattal (100 ml) hidrolizáljuk, majd diklórmetánnal extraháljuk (2 x 100 ml). A szerves fázist MgSO₄-al szárítjuk, végül vákuumban eltávolítjuk az oldószert. Sűrű, olajszerű terméket kapunk. Hozam: 98%.

(E)-1,3-bisz(4-brómfenil)prop-2-en-3-ol előállítása

(E)-1,3-difenilprop-2-en-3-ol előállításával azonos eljárás. Hozam: 95%.

(E)-1,3-bisz(4-metoxifenil)prop-2-en-3-ol előállítása

(E)-1,3-difenilprop-2-en-3-ol előállításával azonos eljárás. Hozam: 95%.

Difenilallil-acetát (1,3-Difenilprop-1-enil-3-acetát) előállítása

Az 1,3-difenilallil-3-ol-t (19,2 g, 91,4 mmol), dimetilamino-piridint (0,330 g), trietil-amint (30,72 g, 42,34 ml) és ecetsavanhidridet (21,4 g, 19,76 ml) oldunk dietil-éterben (200 ml). 1,5 óra kevertetés után kevés vizet adunk hozzá, majd telített NaHCO₃-oldattal (2 x 150 ml) mossuk, MgSO₄-tal szárítjuk. Az oldószert vákuummal eltávolítjuk. Hozam: 90%.

(E)-1,3-bisz(4-brómfenil)allil-acetát előállítása

Difenilallil-acetát előállításával azonos. Hozam: 94%.

(E)-1,3-bisz(4-metoxifenil)allil-acetát előállítása

Difenilallil-acetát előállításával azonos. Hozam: 88%.

[Pd(η^3 -C₃H₅)(3)]BF₄ előállítása

A ligandumot és a [Pd(η^3 -C₃H₅)(COD)]BF₄-et (1/1 molarányban) külön-külön 5 ml diklórmétánban oldottam, majd a ligandum-oldatot lassan a komplex-oldathoz adagoltam. 15 perc kevertetés után vattán szűrtem, eltávolítottam az oldószert, majd étert hozzáadva a COD-t lemostam róla, ezután a maradék oldószert eltávolítottam. Hozam: 93%. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 133,37 (d, ²J(P,P) = 126,4 Hz), 133,15 (d, ²J(P,P) = 122,3 Hz), 140,28 (d, ²J(P,P) = 126,4 Hz), 140,80 (d, ²J(P,P) = 122,3 Hz).

1,3-Difenilprop-1-enil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója

A [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2,28 mg, 0,00625 mmol) és a királis ligandum (0,0125 vagy 0,01875 mmol) keverékét diklórmétánban (10 mL) oldottam. 15 perc kevertetés után hozzáadtam az 1,3-difenilprop-1-enil-3-acetátot (0,275 ml, 1,25 mmol). Ismét 15 perc kevertetés következett, majd adagoltam hozzá kálium-acetátot (7 mg), dimetil-malonátot (0,315 g, 3,75 mmol) végül BSA-t (0,91 mL, 3,75 mmol). A 0 °C-on végzett reakció esetében a hűtéshez jeget használtam. A reakcióelegy 1 órás kevertetése után telített NH₄Cl-oldatot adtam hozzá, és éterrel (3 x 10 mL) extraháltam. Az oldatot MgSO₄-on való szárítás után vékony szilikarétegre vittem fel, majd az éter eltávolítása után *n*-hexán/2-propanol 85/15 arányú elegyében oldottam.

(E)-1,3-Bisz(4-brómfenil)allil-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója

Azonos eljárás 1,3-difenilprop-1-enil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciójával.

(E)-1,3-Bisz(4-metoxifenil)allil-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója

Azonos eljárás 1,3-difenilprop-1-enil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciójával.

Ciklohex-2-enil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója

Azonos eljárás 1,3-difenilprop-1-enil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciójával, a reakcióidő 24 óra.

4.2 Analitikai módszerek

A konverzió és az optikai hozam megállapítása

A ciklohex-2-enil-3-acetát kivételével az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók konverzióját és enantioszelektivitását folyadékkromatográfia segítségével állapítottam meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfias csúcsainak területfaktorát kísérletileg határoztuk meg, ennek értéke közelítőleg $f = 1$. A készülék paraméterei: kolonna: Kromasil 3-AmyCoat (4,6 mm x 150 mm); eluens: *n*-hexán/2-propanol 85/15; áramlási sebesség: 0,5 mL/perc; hullámhossz: 254 nm. Retenciós idők: 1,3-difenilprop-1-enil-3-acetát: 6,7 perc szubsztrátum; 10,6 perc (*R*)-termék; 13,7 perc (*S*)-termék. (*E*)-1,3-bisz(4-brómfenil)allil-acetát: 18,76 min és 28,44 min termék. (*E*)-1,3-bisz(4-metoxifenil)allil-acetát: 23,3 min és 39,6 min termék.

A ciklohex-2-enil-3-acetát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciójának konverzióját és a termék optikai tisztaságát gázkromatográfia segítségével határoztam meg. A készülék paraméterei: típus: Hewlett Packard HP 4890 D; oszlop: β -Dex 120 kolonna (30 m x 0,25 mm, $df = 0,25 \mu m$); N_2 vivőgáz; split/splitless injektor 250 °C-on, és FID 250 °C-on. Hőmérséklet program: 10 min 90 °C-on; 1 °C/min 90 °C-tól 130 °C-ig; 15 min 130 °C-on; 5°C/min 130 °C-tól 150 °C-ig; 15 min 150 °C-on. Retenciós idők: 28,13 min és 28,43 min szubsztrátum, 68,19 min és 68,91 min termék.

5. Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám során 4 új, alifás vázzal rendelkező, binaftil-csoportokat tartalmazó foszfán-foszforamidit típusú ligandumot állítottam elő. A vegyületeket NMR spektroszkópia segítségével jellemeztem.

Koordinációs tulajdonságaik vizsgálata érdekében előállítottam palládium-tartalmú komplexeiket és tanulmányoztam ezeket $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektroszkópia segítségével. Megállapítottam, hogy az **1-3** vegyületek kelátképző tulajdonságúak.

A katalitikus tulajdonságok vizsgálata érdekében teszteltem a ligandumokat palládium-katalizált enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.

(*E*)-1,3-difenilallil-2-acetát és származékainak dimetil-malonáttal történő allil-helyzetű szubsztitúciós reakciójában a megfelelő ligandum/Pd mólarány megválasztásával kiemelkedően jó aktivitást és szelektivitást értem el. Megállapítottam, hogy a ligandum/Pd mólarány nagymértékben befolyásolja a katalitikus reakció enantioszelektivitását. A legjobb eredményeket 1/1 ligandum/Pd mólarány esetében értem el.

Megállapítottam, hogy a ligandum vázának szénatomszáma ugyancsak nagyban befolyásolja a katalitikus reakció optikai hozamát. Az 1,3-propilén vázzal rendelkező ligandum az (*S*)-enantiomer termék képződését preferálja, míg az 1,2-etilén vázas vegyület esetében az (*R*)-enantiomer a főtermék. 0 °C-on a **3** ligandummal 90%-os enantioszelektivitást sikerült elérni.

A különböző *p*-helyzetű szubsztituens tartalmazó difenilallil-szubsztrátumok vizsgálata során megállapítottam, hogy az elektronszívó Br-atomokkal rendelkező vegyületek jobb enantioszelektivitással alakíthatók át. Figyelemreméltó, hogy a katalitikus reakció termékét a **3** ligandum segítségével 90%-os *ee*-vel sikerült előállítani.

A továbbiakban tervezem új, etilén-vázzal rendelkező foszfit-foszforamidit ligandumok szintézisét és katalitikus alkalmazását allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A N-atomon elhelyezkedő szubsztituens változtatásával egyszerűen megvalósítható a ligandumok sztereo-elektronikus finomhangolása. Tervezem továbbá eltérő sztérikus és elektronikus tulajdonságú binaftil-csoportokat tartalmazó új ligandumok szintézisét.

Irodalomjegyzék

- [1] **Markó, L.** *Szerves kémia I.*, **2000**
- [2] **Wilén, S. H.** *Topics in Stereochem.* **1971**, 6, 107.
- [3] **Young, J. F.; Osborne, J. A.; Jardine, F. A.; Wilkinson, G.** *Chem. Commun.* **1965**, 131.
- [4] **Brown, J. M.; Chaloner, P.** *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040,
- [5] **Halpern, J.; Landis, C. R.** *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746.
- [6] **Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H.** *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034.
- [7] **Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.
- [8] **Kagan, H. B.; Dang, T. P.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- [9] **Kagan, H. B.; Dang, T. P.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 94, 6429.
- [10] **Kagan, H. B.; Langlois, N.; Dang, T. P.** *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- [11] **Bell, S.; Wustenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A.** *Science* **2006**, 311, 642-644.
- [12] **Cabrera, S.; Arrayas, R. G.; Alonso, I.; Carretero, J. C.** *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17938-17947.
- [13] **Cui, X. H.; Ogle, J. W.; Burgess, K.** *Chem. Commun.* **2005**, 672-674.
- [14] **Gade, L. H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.** *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1036-1039.
- [15] **Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Cagne, M. R.** *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905-7920.
- [16] **Pfaltz, A.; Drury, W. J.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5723-5726.
- [17] **Alcock, N.; Hulmes, D. I.; Brown, J. M.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 395
- [18] **Nandy, M.; Jin, J.; RajanBabu, T. V.** *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9899.
- [19] **Hauptman, E.; Fagan, P. J.; Marshall, W.** *Organometallics* **1999**, 18, 2061.
- [20] **Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G.** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 290-293.
- [21] **Nánási, B.; Madarász, J.; Balogh, Sz.; Farkas, G.; Ürge, L.; Darvas, F.; Bakos, J.** *Műszaki Kémiai Napok 2010*, Veszprém, **2010. április 27-29.**
- [22] **Madarász, J.; Takács, E.; Nánási, B.; Farkas, G.; Ürge, L.; Darvas, F.; Bakos, J.** *New Horizons in Catalysis*, Clearwater, Florida, USA, **2008 November 17-19.** (P-9)
- [23] **Gergely, I.; Hegedüs, Cs.; Gulyás, H.; Szöllősy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1087-1090.
- [24] **Nozaki, K.; Sato, N.; Tonomura, Y.; Yasutomi, M.; Takaya, H.; Hiyama, T.; Matsubara, T.; Koga, N.** *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12779.

- [25] **Császár Zsófia**, *Intézményi Tudományos Diákköri Dolgozat*, **2012**.
- [26] **Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.** *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395.
- [27] **Pregosin, P. S.; Salzmann, R.** *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 155, 35-68. (b) Hansson, S.; Norrby, P.-O.; Sjögren, M. P. T.; Åkermark, B.; Cucciolito, M. E.; Giordano, F.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1993**, 12, 4940-4948. (c) Gogoll, A.; Örnebro, J.; Grennberg, H.; Bäckwall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3631-3632.
- [28] **Åkermark, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A.** *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4587-4588. (b) Sjögren, M.; Hansson, S.; Norrby, P.-O.; Åkermark, B.; Cucciolito, M. E.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1992**, 11, 3954-3964.
- [29] **Takahashi, T.; Jinbo, Y.; Kitamura, K.; Tsuji, J.** *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5921-5924. (b) Mackenzie, P. B.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2046-2054. (c) Granberg, K. L.; Bäckwall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6858-6863.
- [30] **Farkas Gergely**, *Diplomadolgozat*, **2010**.
- [31] **Lot, O.; Suisse, I.; Mortreux, A.; Agbossou, F.** *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 164, 125–130.
- [32] **Naili, S.; Suisse, I.; Mortreux, A.; Agbossou-Niedercorn, F.; Nowogrocki, G.** *J. Organomet. Chem.* **2001**, 628, 114–122.
- [33] **Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2827–2834.
- [34] **Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.** *Organometallics* **2006**, 25, 2284–2291.
- [35] **Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2861–2866.
- [36] **Mata, Y.; Diéguez, M.; Pámies, O.; Biswas, K.; Woodward, S.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1613–1617.
- [37] **Pámies, O.; Diéguez, M.; Claver, C.** *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 836-840.
- [38] **Pámies, O.; Diéguez, M.** *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 944-960.
- [39] **Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.** *Organometallics* **2006**, 25, 2284-2291.
- [40] **Kostas, I. D.; Vallianatou, K. A.; Holz, J.; Börner, A.** *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 331-334.
- [41] **Farkas, G.; Balogh, Sz.; Szöllősy, Á.; Darvas, F.; Üрге, L.; Bakos, J.** *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 2104-2109.

Köszönetnyilvánítás

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

A dolgozat a TÁMOP-4.2.2/A- 11/1/KONV-2012-0071 azonosítószámú projekt támogatásával valósult meg.