

**Kinetikus resolválás axiális kiralitás-elemet tartalmazó
modellvegyületek aminokarbonilezési reakcióiban**

Készítette:

Pálinkás Noémi

Vegyész MSc. II.

Témavezetők:

Dr. Kollár László – egyetemi tanár

Dr. Kégl Tamás – tudományos főmunkatárs

PTE TTK Szervetlen Kémia Tanszék



Pécs, 2014.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3
Bevezetés	4
1. Irodalmi áttekintés.....	6
1.1. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók típusai	6
1.1.1. Alkének és alkinek karbonilezési reakciói	6
1.1.2. Egyszerű enol-triflát / jódalkén funkciós csoportot tartalmazó modellvegyületek alkoxi- és aminokarbonilezési reakciói	8
1.1.3. Enol-triflátok és jódalkének karbonilatív kapcsolási reakciói	8
1.1.4. Aril-triflátok, illetve aril-jodidok alkoxi- és aminokarbonilezési reakciói	11
1.2. Gyakorlati fontosságú vegyületek szintézise aminokarbonilezési reakciókban	12
1.2.1. Heterociklusos származékok aminokarbonilezési reakciói	12
1.2.2. Szteránvázas vegyületek aminokarbonilezési reakciói	13
1.2.3. Biológiai fontosságú karbonsavamidok és 2-keto-karbonsavamidok szintézise aminokarbonilezési reakciókban	15
1.3. A karbonilatív kapcsolási reakciók mechanizmusának feltérképezése elméleti kémiai számításokkal.	16
1.3.1. Palládium-katalizált kapcsolási reakciók mechanizmusának vizsgálata	17
1.3.2. Az aktív palládium-katalizátor kialakulásának vizsgálata kémiai számításokkal	18
1.3.3. Az azidokarbonilezési reakció vizsgálata DFT-számítások segítségével	18
2. A kísérleti munka célja	19
3. Kísérleti eredmények	20
3.1 . Di-(2,2'-trifloxi)-1,1'-binaftil aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata	20
3.2 . Binaftil-diaminból kialakított diazóniumsó aminokarbonilezése	20
3.3 . Binaftil-diamin, mint <i>N</i> -nukleofil alkalmazása alkenil-jodid és aril-jodid aminokarbonilezési reakciójában Pd-PPh ₃ 'in situ' katalizátorrendszer jelenlétében	22
3.4 . Binaftil-diamin, mint <i>N</i> -nukleofil alkalmazása aril-jodid aminokarbonilezési reakciójában Pd-királis dittercierfoszfin 'in situ' katalizátorrendszer jelenlétében.	23
3.5 . Aminokarbonilezési reakció mechanizmusának és aktív katalizátorának vizsgálata kvantumkémiai módszerekkel	26
4 .Metodikai rész.....	30

4.1 . A vegyszerek eredete és minősége, a műszerek típusa	30
4.2 . A vegyületek szintézise, a mérések rövid leírása	31
4.3 . A termékek analitikai jellemzése	32
4.4 . Számításos módszerek	33
Összefoglalás	34
Irodalomjegyzék	35
Köszönetnyilvánítás	37
Mellékletek jegyzéke	38

Rövidítések jegyzéke

Ac-	acetyl
Bu	n-butyl
Et	ethyl
Me	methyl
Ts	p-toluolsulfonil
DMF	<i>N,N</i> -dimethyl-formamid
Ph	fenil
Py	piridin
Tf	trifil (trifluormetán-szulfonil)
tBu	<i>tert</i> -butyl
TMG	tetrametil-guanidin
acac	acetyl-acetonáto
THF	tetrahidrofurán
DIOP	2,3- <i>O</i> -izopropilidén-2,3-dihidrox-1,4-bisz(difenilfoszfino)bután
<i>i</i> Pr	<i>izo</i> -propil
dppp	1,3-bisz(difenilfoszfino)propán
xantphos	4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén
BDPP	2,4-bisz(difenilfoszfino)pentán
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil
CHIRAPHOS	2,3-bisz(difenilfoszfino)bután
facam	trifluorometilhidroximetilén)-kámforát

Bevezetés

Az átmenetifém-organikus kémia az elmúlt ötven évben látványos fejlődésen ment keresztül, és ma már általánosan alkalmazzák a szintetikus szerves kémiában. A szén-fém kötés tulajdonságainak felismerése, az alapvető katalitikus reakciók mechanizmusának tisztázása, a reakciók korlátainak megismerése mind hozzájárultak a gyakorlati problémák hatékony megoldásához. A szintetikus szerves kémiában áttörést jelentenek a különböző átmenetifémek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus reakciók. Ezekben a reakciókban a kiindulási anyag és a katalizátor azonos fázisban van. Ez azért fontos, mert a heterogén katalizátorokkal szemben, itt az átmenetifém minden egyes atomja önálló reakciócentrumként szolgál, így ezek többségében nagyobb katalitikus aktivitással bírnak a megfelelő heterogén katalizátoroknál. Ma már ritkán találkozunk olyan újszerű szintetikus reakcióval, ahol a homogén katalízis nem játszik szerepet.

A katalizátorok működésének elve, hogy a fémkomplex központi fémionja koordinációs szférájában képes ligandumként kismolekulákat (például a hidrogént vagy szén-monoxidot) megkötni. Kezdetben központi fémként főként ródiomot, rezet, ruténiumot, platínát, palládiumot alkalmaztak. Utóbbi kettővel új szén-szén kötések kialakítása vált a legfontosabb célponttá, hiszen így többlépéses, kis hozamú szerves kémiai szintéziseket lehet helyettesíteni. Először egyszerűbb szerkezetű vegyületek modellreakcióit vizsgálták, később bonyolultabb kiindulási anyagok homogén katalízissel történő újszerű átalakítása vált céljá.

Az átmenetifémek által katalizált nagyszelektivitású reakciók az ipari szintézisek során felmerülő problémák leghatékonyabb megoldásának bizonyultak. Logikus, hiszen az új technológiák kidolgozásakor a gazdaságosságon túl alapvető igényné vált a melléktermékek arányának minimálisra csökkentése a célvegyületek szintézisekor. A megoldást a homogénkatalitikus reakciók jelentették, mert az átmenetifém-komplexek alkalmazásával lehetőségünk van gyakran közel 100%-os konverziót elérni, továbbá a központi fém koordinációs szférája könnyen, az igényeknek megfelelően alakítható. A módszer hátránya azonban a katalizátorok magas költsége, illetve egyes esetekben a termék és a katalizátor nehézkes szétválasztása. Ezáltal a termék tisztasága romlik, illetve a katalizátor újrafelhasználhatósága csökken. Napjainkban komoly kutatások folynak annak érdekében, hogy a hagyományos oldószereket ionos folyadékokkal, perfluorozott szénhidrogénnel, szuperkritikus szén-dioxiddal helyettesíteni tudják.

A homogénkatalitikus reakciók egyik jelentős csoportját képviselik a sztereoszelektív szintézisek. Ennek során lehetőség nyílik jó hozammal olyan optikailag aktív vegyületek szintézise, melyet korábban csak racém elegyből rezolválással tudtak előállítani. Ez azért nagy jelentőségű, hisz gyógyszermolekulánk nagy része rendelkezik sztereogén-centrummal, és az enantiomerek közül előfordulhat, hogy csak az egyiknek van pozitív farmakológiai hatása, a másiknak egyáltalán nincs, vagy kimondottan egészségkárosító hatással is rendelkezhet. Továbbá a korábban említett 'zöld kémiai' szempontból is jelentősek ezen reakciók, ugyanis itt a számunkra szükségtelen enantiomer nem is keletkezik, kevesebb a melléktermék képződés.

A homogénkatalitikus sztereoszelektív reakciók kulcsvegyülete az optikailag aktív katalizátor. Centrális- vagy axiális kiralitáselemmel rendelkező ligandum központi fématomra helyezése eredményez királis katalizátorokat.

Munkám során a fentebb említett sztereoszelektív homogénkatalitikus reakciókat vizsgáltam, illetve azzal az alapkérdéssel foglalkoztam, hogy optikailag aktív ligandumok felhasználásával milyen mértékű kinetikus rezolválás érhető el, az általunk választott axiális kiralitáselemet tartalmazó binaftil-vázis vegyületen. Az aminokarbonilezési reakció kemoszelektivitás-szerkezet összefüggéseit ismerve vizsgáltam a reakció mechanizmusának részlépéseit elméleti kémiai számításokkal. Az aktív katalizátor szerkezetét tanulmányozva arra kerestem a választ, hogy ennek segítségével hogyan növelhető annak aktivitása és a reakció kemoszelektivitása.

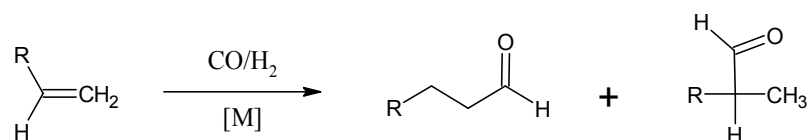
1. Irodalmi áttekintés

1.1. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók típusai

1.1.1. Alkének és alkinek karbonilezési reakciói

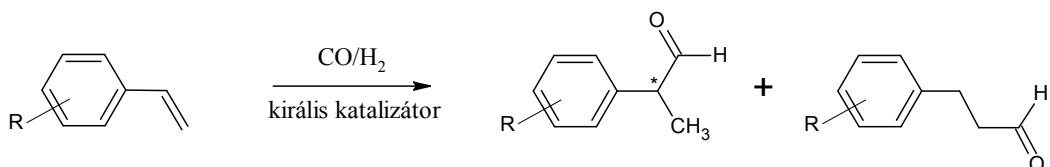
Hidroformilezés:

A szerves vegyipar egyik igen jelentős fémorganikus homogénkatalitikus eljárása a hidroformilezés. Ennek során telítetlen vegyületeket reagáltatunk szén-monoxiddal és hidrogénnel átmenetifém katalizátorok — leggyakrabban platina-, ródium-, kobaltkomplexek — jelenlétében (**1. ábra**). Ekkor termékként a kiindulási olefinnél eggyel nagyobb szénatomszámú regioizomer aldehidek elegyét, illetve melléktermékként az olefin telített származékát kapjuk. E termékek aránya a reakció körülményeivel befolyásolható.



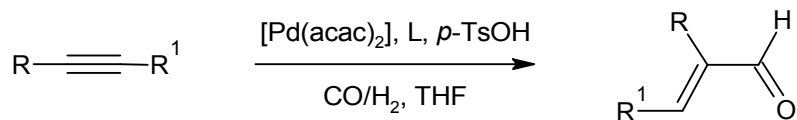
1. ábra: Hidroformilezés általános egyenlete

Az olefinek homogénkatalitikus hidroformilezésének termékeit a műanyag és gyógyszeriparban is alkalmazzák intermediereként. Ezen területeken is elsősorban az aszimmetrikus hidroformilezés bír jelentőséggel. Ennek során prokirális olefinből aszimmetrikus hidroformilezéssel optikailag aktív aldehidet állítanak elő. A leggyakrabban használt szubsztrátumok a sztírol analógok, ugyanis az ezekből keletkező elágazó regioizomerek (2-aril-propanal származékok) oxidált származékai nagy jelentőséggel bírnak a gyógyszeriparban (**2. ábra**) (nem-szteroid gyulladáscsökkentők: Ibuprofen, Naproxen, Suprofen) [1].



2. ábra: Gyógyszeripari fontosságú 2-aril-propanal termékek előállítása hidroformilezéssel

Alkének mellett alkinek átalakítását is megvalósították szelektív palládium-katalizált hidroformilezési reakcióban (**3. ábra**), így különböző alkinekből, α,β -telítetlen aldehidek nyerhetők jó kitermeléssel, nagy regio- és sztereoselektivitással [2].

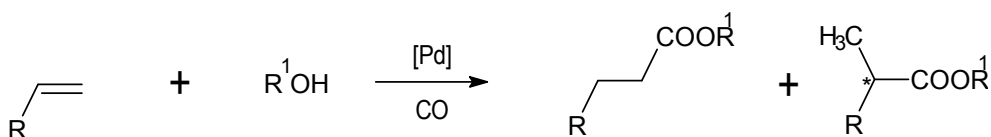


3. ábra: Alkinek hidroformilezése palládium-katalizátor jelenlétében

Hidroalkoxikarbonilezés:

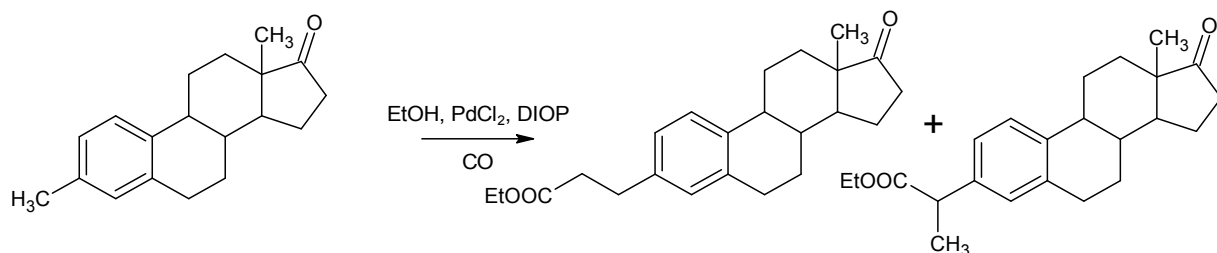
Az olefinek hidrokarboxilezése és hidroalkoxikarbonilezése fél évszázada ismert, az ipari gyakorlatban is alkalmazott eljárások, melyek során alkénekből karbonsavakat, illetve észtereket állítanak elő. Olyan alapvető vegyipari anyagok is a termékek közé tartoznak, mint a propionsav vagy adipinsav.

Királis, optikailag aktív katalizátorok (általában palládium-foszfin katalizátorrendszerek) jelenlétében lehetőség nyílik optikailag aktív észterek vagy szerves savak előállítására prokirális olefinekből (**4. ábra**) [3].



4. ábra: Észterek előállítása prokirális olefinből

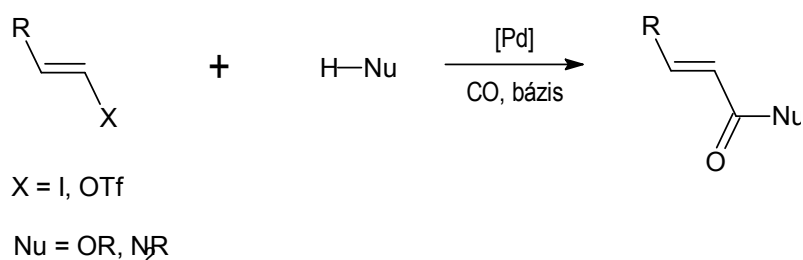
Biológiailag jelentős vinil-aromás vegyületeken (pl. telítetlen szteránvázon, terpéneken) is végeztek hidroalkoxikarbonilezési reakciókat (**5. ábra**). Ebben az esetben elsősorban a reakció regio- és diasztereoselektivitását vizsgálták, továbbá hangsúlyozták a hidroalkoxikarbonilezés szintetikus jelentőségét [4].



5. ábra: Ösztion-vázis származék hidroalkoxikarbonilezése

1.1.2. Egyszerű enol-triflát / jódalkén funkciós csoportot tartalmazó modellvegyületek alkoxi-és aminokarbonilezési reakciói

Alkenil-jodidok/triflátok palládium-katalizált karbonilezési reakciói új utat nyitottak az α,β telítetlen karbonsav származékok szintézisében. Az enol-triflátok ketonokból igen egyszerűen szintetizálhatóak. Az OTf-csoport — a hagyományos szintetikus reakciókhoz hasonlóan — homogénkatalitikus reakciókban is kitűnő távozó csoportként viselkedik, ezért könnyen vihető karbonilezési reakcióba a megfelelő katalizátorok jelenlétében. Erre alkalmas például a $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2\text{PPh}_3$ 'in situ' katalizátorrendszer, melynek alkalmazásával a reakció enyhe körülmények között (szobahőmérséklet, atmoszférikus szén-monoxid nyomás) is végbemegy. Hátránya azonban, hogy az enol-triflátok előállítása igen drága és a rendkívül nedvesség-érzékeny trifluormetánszulfonsav anhidrid (TF_2O) segítségével történik. A triflát-származékok mellett az alkenil-halogenidek vagy a fluoroszulfonát-észterek jelenthetnek megfelelő alternatívát (6. ábra) [5].



6. ábra: Alkoxi- és aminokarbonilezési reakció általános egyenlete alkenil-jodidok és – triflátok mint szubsztrátumok felhasználásával

1.1.3. Enol-triflátok és jódalkének karbonilatív kapcsolási reakciói

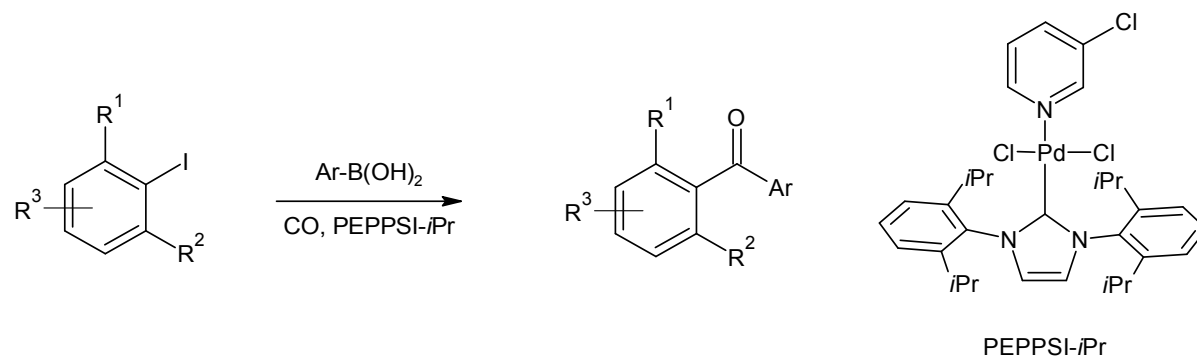
Karbonilatív kapcsolási reakciók segítségével szén-monoxid beékelődése mellett szén-szén kötés hozható létre. Ennek során alkil-halogenideket átmenetifém-organikus vegyületekkel reagáltatunk palládium-komplex jelenlétében szén-monoxid atmoszférában. A katalizátor-prekursorok általában palládium(II)-sók, melyekből a reakcióelegyben 'in situ' alakul ki a palládium(0)-foszfin komplex. Ezen kívül léteznek olyan prekursorok is, melyekben a palládium eleve 0 oxidációs állapotban van (pl.: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), azonban ezen

komplexek általában kevésbé stabilisak és igen érzékenyek levegőre, fényre, gyakran kezelésük is nehézkes. Kísérletileg igazolták, hogy a palládium(II) redukciója akkor játszódik le könnyen, ha a központi fémhez oxigén-tartalmú semleges molekula vagy anion kapcsolódik ligandumként [6].

Karbonilatív Suzuki-Miyaura reakció:

A Suzuki-Miyaura karbonilatív kapcsolási reakció lényege új szén-szén kötés létesítése szén-monoxid beékelődése közben, aril-halogenidek (vagy aril-triflátok) és aril-boronsavak reakciójában palládium-komplexek jelenlétében. Ily módon elérhető, hogy az egyszerű kapcsolt termék mellett főtermékként ketonok keletkezzenek.

Részletesen tanulmányozták azon karbonilatív keresztkapcsolási reakciókat, melyek esetében a szterikus gátlás fontos szerepet játszik. Vizsgálták az *orto*-diszubsztituált aril-ketonok előállítását, mely a hagyományos ligandumok alkalmazása esetén kevésbé volt hatékony. Egy, a kereskedelemben is elérhető katalizátort, a PEPPSI-*i*Pr-t alkalmazták sikerrel (7. ábra). Így jó kitermeléssel megvalósítható a diaril-ketonok szintézise, mely a természetben is előforduló termékek (pl.: luteolin) előállításához nyit új lehetőségeket [7].



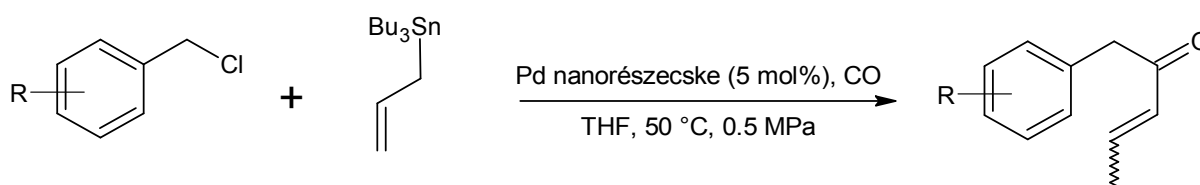
7. ábra: Karbonilatív Suzuki-Miyaura kapcsolás

1-Jód-ciklohexén modellvegyület alkalmazásával tanszékünk kutatói szisztematikus vizsgálatokat végeztek jódalkének karbonilatív és egyszerű ('direkt') Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióinak vizsgálatára [8].

Karbonilatív Stille-kapcsolás:

A Stille-reakció az egyik leggyakrabban használt keresztkapcsolási reakció. Ebben az esetben ón-vegyületeket használnak fémorganikus reagensként [9, 10], melyek sp^2 hibridállapotú szenet tartalmazó aril- és alkenil-halogenidekkel, -pszeudohalogenidekkel [11, 12], illetve -triflátokkal reagálnak palládium-katalizátor jelenlétében. Szén-monoxid atmoszférában elérhető a CO beékelődése is, ily módon ketonok állíthatók elő karbonilatív Stille-kapcsolási reakcióban. A reakció előnyei közé tartozik továbbá, hogy oxigénre, illetve nedvességre nem érzékeny, a szubsztrátumon található további funkciós csoportokkal szemben toleráns. A trimetil-származékok reaktivitása nagyobb, azonban nagyfokú toxicitásuk miatt a nagyobb szénatomszámú, ám kevésbé mérgező trialkil-ón származékokat alkalmazzák inkább. A reakció hátránya, hogy a keletkező trialkil-ón-halogenidek nehezen távolíthatók el a reakcióelegyből [13].

Az aktív komplex többnyire foszfin-tartalmú palládium(0) katalitikus intermedier, azonban vizsgáltak olyan rendszereket is, melyek enélkül is megvalósíthatóak. Itt a reakció során palládium nanorészecskéket használtak, a rendszer foszfinmentes volt (**8. ábra**). Az így keletkező α,β -telítetlen ketoszármazékot jó konverzióval sikerült kialakítani [14].

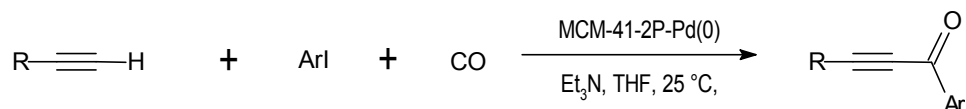


8. ábra: Karbonilatív Stille-kapcsolás foszfin ligandum nélkül

Karbonilatív Sonogashira-kapcsolás:

A reakció jellemzője, hogy mind a réz(I)-halogenid, mind a palládium(0)-komplexek jelenléte szükséges a termékképződéshez [15]. A szén-szén kötés a Pd(0)-komplex segítségével, a palládium koordinációs szférájában alakul ki, a Cu(I) sók a megfelelő réz(I)-acetilid kialakulásához szükségesek. A reakció szén-monoxid atmoszférában zajlik, mely így közvetlenül be tud épülni a molekulába. Jól katalizálható a reakció pl. CuI segítségével is, ehhez azonban megfelelő mennyiségű bázis (pl. trietilamin) szükséges.

Néhány évvel ezelőtt végezték az első heterogén Sonogashira-kapcsolást karbonilatív körülmények között. Egy terminális alkin reakcióját vizsgálták aromás-jodiddal, atmoszférikus szén-monoxid jelenlétében. Katalizátor-prekurzorként egy kétfogú foszfin palládium(0)-komplexet alkalmazták ([MCM-41-2P-Pd(0)]) jó kitermeléssel (**9. ábra**). A polimer palládium-katalizátort még legalább tízszer fel lehet használni bármilyen aktivitáscsökkenés nélkül [16].

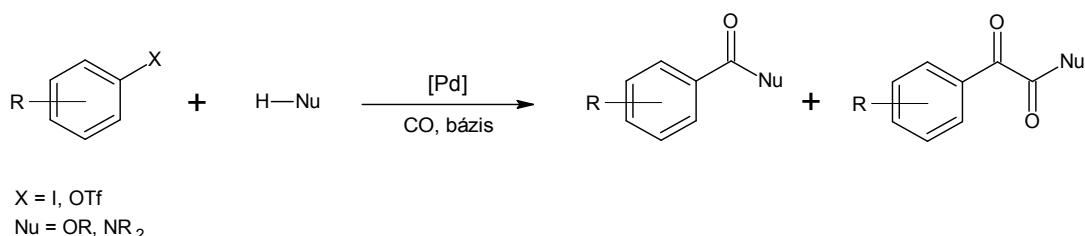


9. ábra: Heterogén karbonilatív Sonogashira-kapcsolás

1.1.4. Aril-triflátok, illetve aril-jodidok alkoxi- és aminokarbonilezési reakciói

Az aril-halogenidek/triflátok palládium-katalizált amino-, illetve alkoxikarbonilezése fontos szerepet tölt be az aromás karbonsavszármazékok szintézisében. Elsősorban a nagy szelektivitás, az enyhe körülmények és a jó konverzió teszi ezen reakciókat a szerves (fémorganikus) kémiai szintézisek jelentős eszközévé.

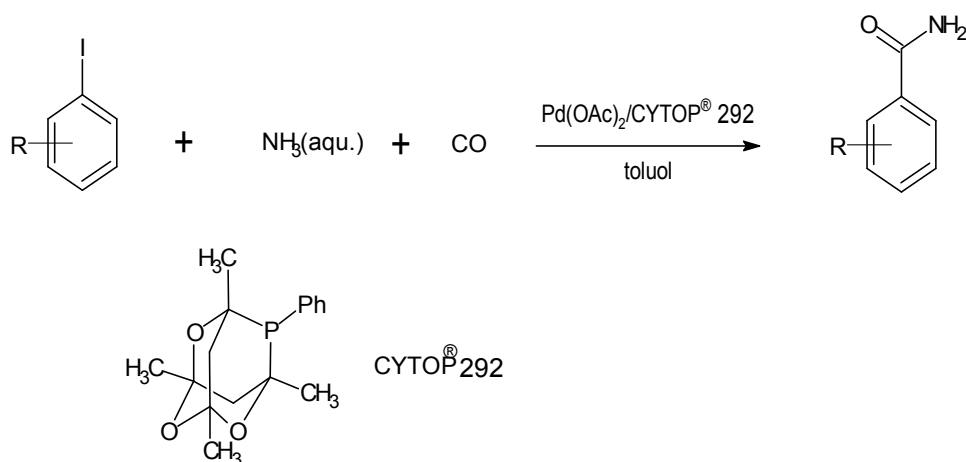
Aromás vegyületek aminokarbonilezési reakcióiban számítani kell a keletkező karbonsavamidok mellett 2-ketokarbonsavamidok képződésére is (**10. ábra**). Ez esetben a reakciókörülmények változtatása hatással van a kemoszelektivitásra. Az ezt befolyásoló legfontosabb tényezők az alkalmazott szén-monoxid nyomás [17], a hőmérséklet [19, 20], az aromás gyűrűhöz kapcsolódó szubsztituens jellege, az aktív komplex kialakításához használt ligandum, illetve az *N*-nukleofilként alkalmazott amin bázicitása/sztérikus faktora [18].



10. ábra: Aril-triflátok/jodidok karbonilezési reakciói

Vizsgáltak olyan rendszereket is, ahol amin-forrásként toluolban oldott ammóniát alkalmaztak. Kiindulási anyagként jódaromásokat használtak, termékként különböző primer

aromás karbonsavamidokat nyertek jó kitermeléssel (**11. ábra**). Katalizátorként Pd(OAc)₂/CYTOP® 292 rendszert alkalmaztak [21].

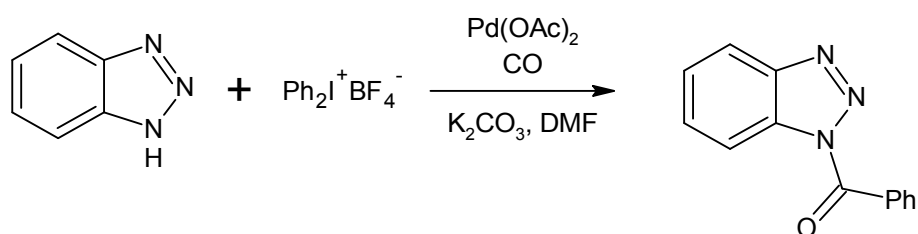


11. ábra: Primer karbonsavamidok előállítása aminokarbonilezési reakcióval

1.2. Gyakorlati fontosságú vegyületek szintézise aminokarbonilezési reakciókban

1.2.1. Heterociklusos származékok aminokarbonilezési reakciói

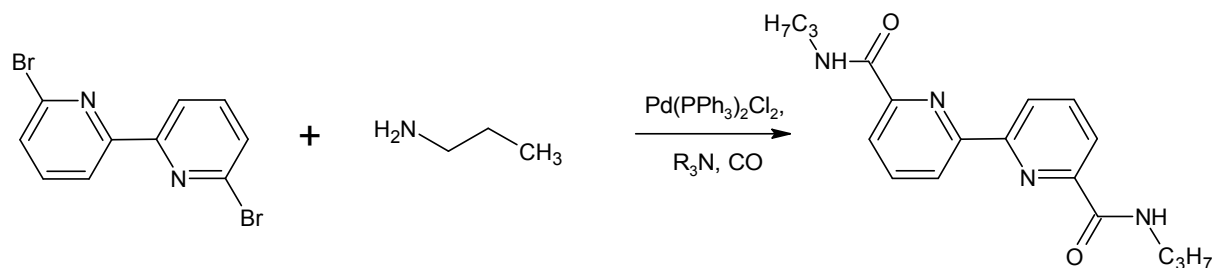
Számos esetben sikeresen hajtottak végre aminokarbonilezési reakciót heteroaromás szubsztrátumokkal is. Új szintetikus utat nyitott a hipervalens jodónium só segítségével végzett palládium-katalizált homogénkatalitikus átalakítás, melyet a szerves halogenidek helyett alkalmaztak sikeresen (**12. ábra**). Így sikerült megoldani a benzotriazol átalakítását is *N*-acilbenzotriazollá [22].



12. ábra: Palládium-katalizált karbonilezés diaryljodónium-só jelenlétében

Bipiridin-vázás karbonsavamidok szintézise is megoldott. Az alábbi reakcióban kiindulási anyagként egy dihalogénezett bipiridint (2,2'-dipiridin-származékot) választottak, mely amino- és alkoxikarbonilezési reakcióba is vihető, attól függően, mi szerepel a

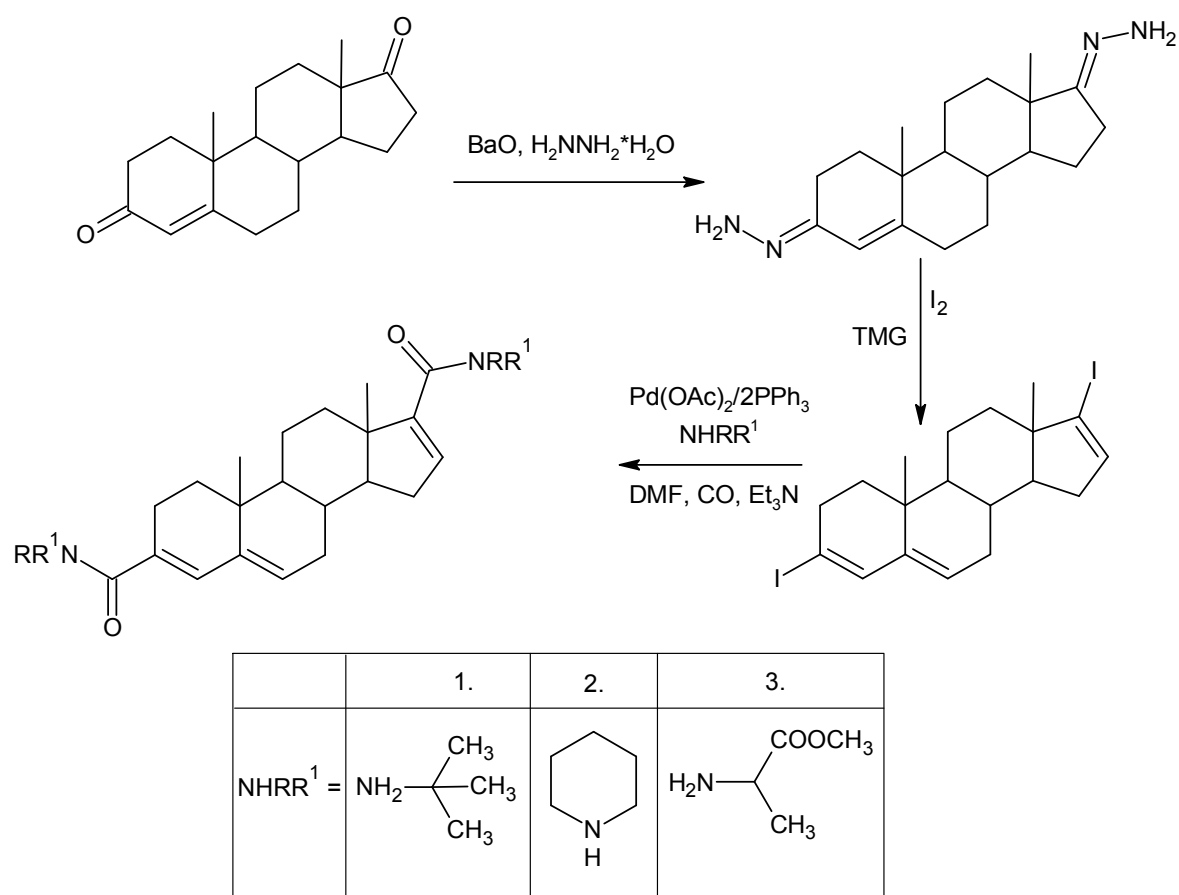
reakcióban nukleofil ágensként. Katalizátorként bisz(trifenilfoszfino)-dikloro-palládium(II)-t használtak, bázisként pedig tercier amint (**13.ábra**). A reakció enyhe körülmények között is végbemegy [23].



13. ábra: Bipyridin-származék funkcionálizálása

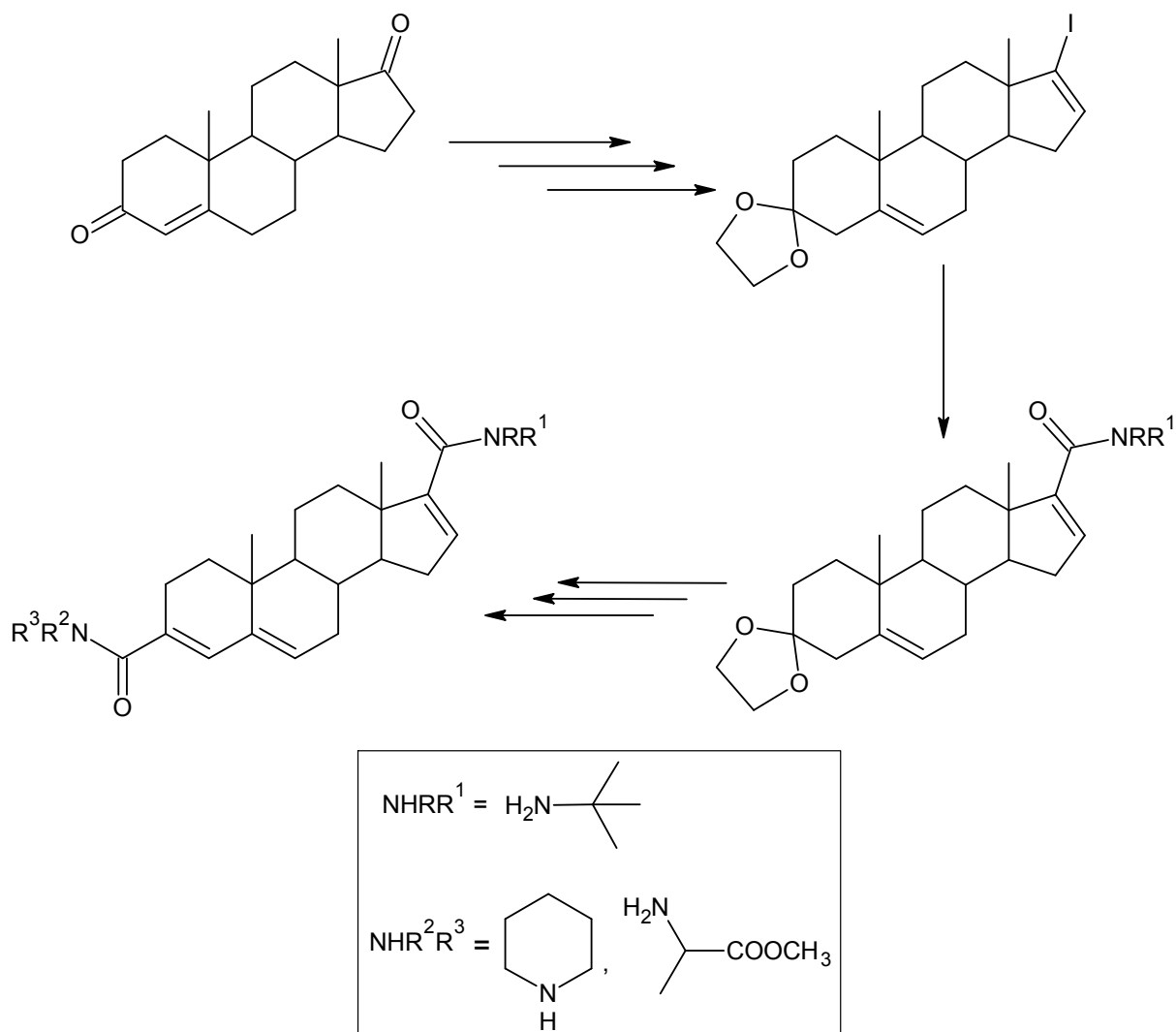
1.2.2. Szteránvázak vegyületek aminokarbonilezési reakciói

Korábbi munkánk során — melynek részeként készítettem el korábbi OTDK dolgozatomat is — szteránvázak vegyületek 3,17-funkcionálizálását végeztük el aminokarbonilezési reakciókban (**14. ábra**). Ennek során sikeresen állítottunk elő azonos funkciós csoportot tartalmazó dikarbonsavamidokat, továbbá vegyes karbonsavamidok szintézisére is sor került. Kiindulási anyagunk az androszta-4-én-3,17-dion volt, melyet először a 3,17-es pozíciókban jó távozó csoporttal láttunk el, majd ezt reagáltattuk primer, illetve szekunder aminokkal [24].



14. ábra: Szteránvázas dikarbonsavamidok előállítása

A korábbi androszta-4-én-3,17-dionból további többlépéses reakcióban sikerült megoldani a 3-as pozíció szelektív védését etilén-ketál formájában, majd a jó távozó csoport kialakítását követően, megoldható volt a vegyes dikarbonsavamidok előállítása (**15. ábra**) [25].

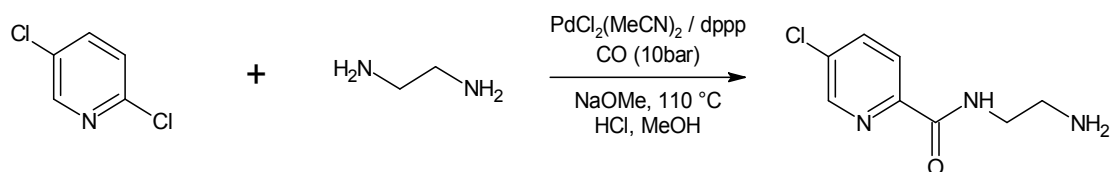


15. ábra: Szteránvázass vegyes dikarbonsavamidok előállítása

1.2.3. Biológiai fontosságú karbonsavamidok és 2-keto-karbonsavamidok szintézise aminokarbonilezési reakciókban

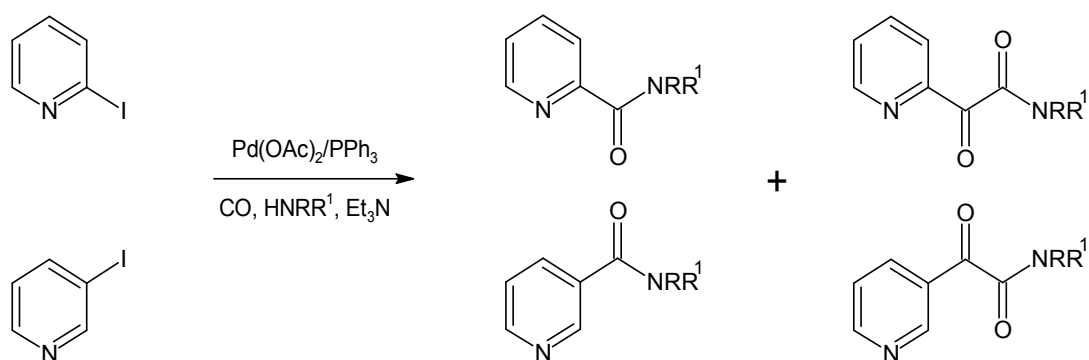
A 3-jód-piridinből aminokarbonilezési reakcióval keletkezett termékek biológiai fontosságú nikotinamid származékok.

Heteroaromás vegyületek funkcionalizálására az egyik legismertebb példa a Lazabemid szintézise (**16. ábra**). Ez a piridin-2-karbonsavamid-származék szelektív monoamin oxidáz B inhibitor hatású vegyület [26]. Klórpiridinek esetén a heteroatom aktiválhatja a C-Cl kötést, így kiindulási vegyületként jól alkalmazható aminokarbonilezési reakciókban.



16. ábra: Hoffman-La Roche eljárás Lazabemid szintézisére

Biológiai fontosságú nikotinsavamid analógok szintézisét végezte kutatócsoportunk, 3-jód-piridinből kiindulva [27]. Ekkor karbonsavamidok és ketokarbonsavamidok eltérő arányú elegye keletkezett, míg 2-jód-piridinből kiindulva sikerült szelektíven megoldani a megfelelő karbonsavamidok szintézisét (**17. ábra**).



17. ábra: 2-Jód-piridin, illetve 3-jód-piridin palládium-katalizált aminokarbonilezése

1.3. A karbonilatív kapcsolási reakciók mechanizmusának feltérképezése elméleti kémiai számításokkal.

Kutatócsoportunk karbonilezési reakciók területén végzett korábbi munkáit vizsgálva azt tapasztaltam, hogy a reakciók mechanizmusának felderítésében, a szokatlan kemo-, regio- és enantioszelektivitás-értékek magyarázatában bátran támaszkodhatunk az elméleti kémiai számítások eredményeire. Az aminokarbonilezési reakciókat áttekintve korábbi munkáim és előkísérleteim is azt sugallták, hogy a karbonilező katalizátorok aktivitásának, a reakció kemoszelektivitásának (karbonsavamid/ketokarbonsavamid képződés) magyarázatában fontos segítséget jelenthet a 'számításos kémia'. A következőkben — nyilvánvalóan a teljesség igénye nélkül — azokat az eredményeket tekintem át, amelyek a palládium-katalizált

aminokarbonilezés részlépéseinél (aktív komplex kialakulása a prekursorból, oxidatív addíció, szén-monoxid beékelődés, stb.) is fontos szerepet játszhatnak.

1.3.1. Palládium-katalizált kapcsolási reakciók mechanizmusának vizsgálata

Harvey és munkatársai vizsgálták a Suzuki-Miyaura reakció teljes katalitikus ciklusát DFT számítások segítségével. Modellvegyületként brómbenzol és a PhB(OH)_3^- szerepelt, aktív katalizátorként a különböző prekursorokból – pl. $\text{Pd(PMe}_3)_2$; $\text{Pd(P(CF}_3)_3)_2$; $\text{Pd(PPh}_3)_2$; $\text{Pd(P}(t\text{Bu)}_3)_2$ – származó palládium(0)-monofoszfín komplexet tekintették. A reakció minden részlépését, illetve a ligandumok közti különbséget is tanulmányozták, különös figyelmet fordítva a ligandum disszociációjára, a katalizátorrendszer regenerálására, továbbá a fontosabb lépések (oxidatív addíció, transzmetallálás, redukzív elimináció) alapos vizsgálatára. Az eredmények azt mutatják, hogy az oxidatív addícióért elsősorban az elektronikus hatások felelnek, míg a transzmetallálás és a redukzív elimináció folyamatát mindkét ligandum-effektus meghatározza. A transzmetallálás során az elektronszívó ligandumok alacsonyabb energiagátat eredményeznek [29].

Fu és munkatársai írták le a Suzuki-kapcsolás regioselektivitást meghatározó lépését klór-aril-triflát szubsztrátum, illetve különböző ligandumok használatával. Triciklohexil-foszfín és tri-*terc*-butil-foszfín használatakor igen érdekes különbségeket fedeztek fel. Míg előbbi a C-OTf kötést, utóbbi a C-Cl kötést aktiválja. Ezt a jelenséget mind elméleti, mind kísérleti úton megvizsgálták. Azt tapasztalták, hogy a tri-*terc*-butil-foszfín legvalószínűbb reakciója aril-kloridokkal egy monofoszfín palládium-komplexen keresztül történik. Ezek alapján javaslatot tettek a triciklohexil-foszfín hasonló jellegű, aril-kloridokkal végzett reakciójára [30].

A Sonogashira keresztkapcsolási reakció elemi lépéseinek – mint oxidatív addíció, *cisz-transz* izomerizáció, transzmetallálás, redukzív elimináció – elméleti kémiai vizsgálatát elvégezték brómbenzol és fenil-acetilén reakciójának segítségével. Katalizátorként palládium-difoszfint és réz(I)-bromidot, bázisként trietil-amint használtak. Számításaikhoz a B3LYP funkcionált alkalmazták cc-pVDZ báziskészlettel kombinálva.[31].

Hall és munkatársai írták le 2008-ban a Heck-reakció mechanizmusának teljes katalitikus ciklusát. Modellvegyületük a brómbenzol és etilén volt, melyek bázis jelenlétében alakítják ki a terméként kapott sztirolt. Ezen modellt alkalmazva vizsgálták DFT számításokkal a reakciót palládium-difoszfín ($\text{Pd(PR}_3)_2$) katalizátor jelenlétében [32].

A Heck-reakció esetében vizsgálták az alternatív reakcióút lehetőségét palládium dimerek jelenlétében. Az eredmények megerősítették azt a feltételezést, miszerint a dimer

komplex képezhet életképes új útvonalat. Foszfín ligandumok távollétében a palládium-szubsztrátum kötéseket vizsgálták, mint a Heck-reakció potenciális köztitermékeit [33].

1.3.2. Az aktív palládium-katalizátor kialakulásának vizsgálata kémiai számításokkal

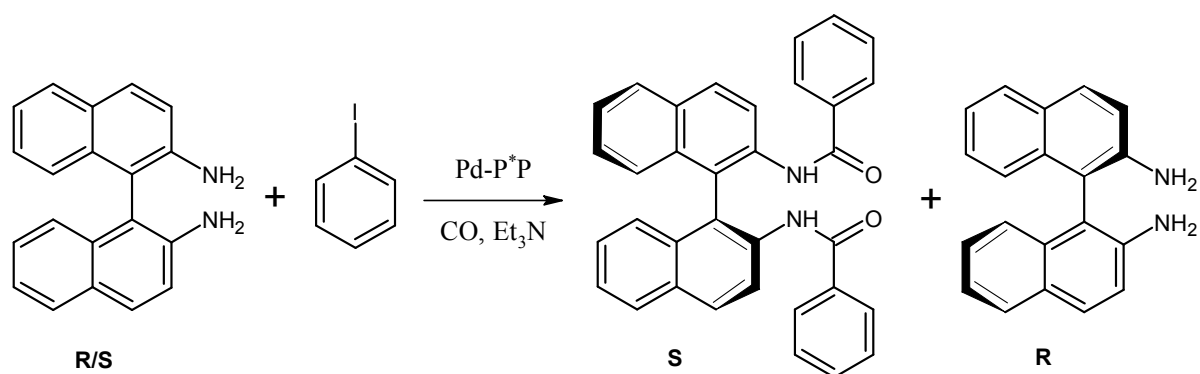
DFT-számításokkal tanulmányozták a jód-benzol Pd(0)-ra történő oxidatív addícióját az oldószer figyelembe vételével. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a ligandumok száma — alkalmazva a '18-elektronos szabályt' — a palládiumon alacsonyabb volt a feltételezettnél. Az oxidatív addíció akkor a legkedvezőbb, amikor a palládiumhoz a jódbenzol és egy további ligandum koordinálódik lineáris elrendeződésben. Minden esetben azt találták, hogy a potenciális energia növekszik, amikor a dikoordinált palládium(0) koordinációs száma háromra bővül. Semleges oldószerben a legreaktívabbnak tekinthető a Pd(PPh₃)(S), azaz amikor a palládiumhoz egy foszfín és egy oldószer ligandum kapcsolódik. Azonban kevésbé reaktív a Pd(PPh₃)₂ elrendeződés, szemben a korábbi elgondolásokkal, ahol feltételezték, hogy oldatban elsősorban a Pd(PPh₃)₃ fordul elő [34].

1.3.3. Az azidokarbonilezési reakció vizsgálata DFT-számítások segítségével

Vizsgálták az azidokarbonilezési reakció teljes mechanizmusát kísérleti és számításos úton egyaránt. Azt tapasztalták, hogy két fő reakcióút jöhet számításba, ahol a sebességmeghatározó lépés az Ar-I kötés oxidatív addíciója a Pd(0)-ra. Szén-monoxid felesleg esetén az Ar-I kötés aktiválódik a vegyes karbonil-foszfín komplex kevésbé elektrongazdag Pd(0) központi atomjára. A reakció során alacsonyabb CO nyomás mellett, kisebb energiagáttal rendelkező útvonal jön létre, amely magába foglalja az Ar-I oxidatív addícióját a reaktívabb karbonil-mentes Pd(0)-ra. Mindkét karbonil ligandum disszociációja a központi (Xantphos)Pd(0)-ról nagy energiagáton (38,1 kcal/mol) keresztül játszódik le, így ez kizárja az Ar-I oxidatív addícióját a karbonil-mentes (Xantphos)Pd(0)-ra CO-felesleg jelenlétében. Egy CO kilépése a dikarbonil komplexről sokkal alacsonyabb energiájú minimumot jelent, csak 12,2 kcal/mol disszociációs energiával megy végbe, ami arra utal, hogy a monokarbonil-komplex katalízis szempontjából kellő koncentrációban van jelen. Nagyobb mennyiségű CO jelenlétében az egyensúly a kettő közül nyilvánvalóan a dikarbonil komplex felé tolódik el. A számítások továbbá azt is igazolják, hogy a monokarbonil-komplex aktiválhatja az Ar-I kötést, összességében 23,5 kcal/mol-os energiagáton keresztül [35]

2. A kísérleti munka célja

Diákköri munkám során célul tűztük ki binaftil-vázak vegyületekből kiindulva, homogénkatalitikus karbonilezési reakciókban karbonsavamidok szintézisét. Kiindulási modellvegyületünk az 1,1'-binaftil-2,2'-ditriflát, továbbá az 1,1'-binaftil-2,2'-diamin voltak. Célunk volt a ditriflát, valamint a diamin származék homogénkatalitikus átalakítása, a keletkező karbonsavamidok izolálása. Terveztük a kinetikus rezolválás lehetőségének vizsgálatát 1,1'-binaftil-2,2'-diaminból mint axiális kiralitáselemet tartalmazó vegyületből kiindulva, enantiomerikusan tiszta kétfogú foszfin ligandumok jelenlétében (**18. ábra**). Ugyancsak terveink között szerepelt a binaftil-diamin diazóniumsóvá alakítása, majd felhasználása homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióban.

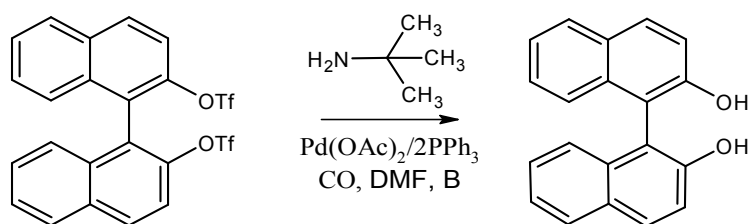


18. ábra: Kinetikus rezolválás elvi lehetősége aminokarbonilezési reakcióban, 1,1'-binaftil-2,2'-diaminból kiindulva

3. Kísérleti eredmények

3.1 . Di-(2,2'-trifiloxi)-1,1'-binaftil aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata

Di-(2,2'-trifiloxi)-1,1'-binaftilból (1) kiindulva homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban megkíséreltem előállítani a bisz-(2,2'-*terc*-butylkarboxamido)-1,1'-binaftilt. Katalizátorként palládium-acetátból és trifenil-foszfinból kialakított 'in situ' rendszert alkalmaztam. Bázisként először a korábbiakban is gyakran használt trietil-amint adtam az elegyhez. A kísérletet minden esetben 50°C-on végeztem, a reakcióidő 42 és 142 óra között kísérletenként változott. A reakció nem a vártak szerint zajlott, a kívánt termék helyett egy mellékterméket, az 1,1'-binaftil-2,2'-diolt (BINOL) kaptam (19. ábra). Ezt követően a bázis cseréjével próbáltam kedvezőbb eredményt elérni, így a trietil-amint erősebb bázisra – kálium-karbonátra, illetve lítium-karbonátra – cseréltem, továbbá minden esetben két, különböző szén-monoxid nyomáson (1 atm; 40 bar) végeztem a reakciót. Azonban a várt terméket így sem sikerült előállítani, továbbra is a korábban említett hidrolízis-termék, a 'binaftil-diol' mint melléktermék keletkezett.



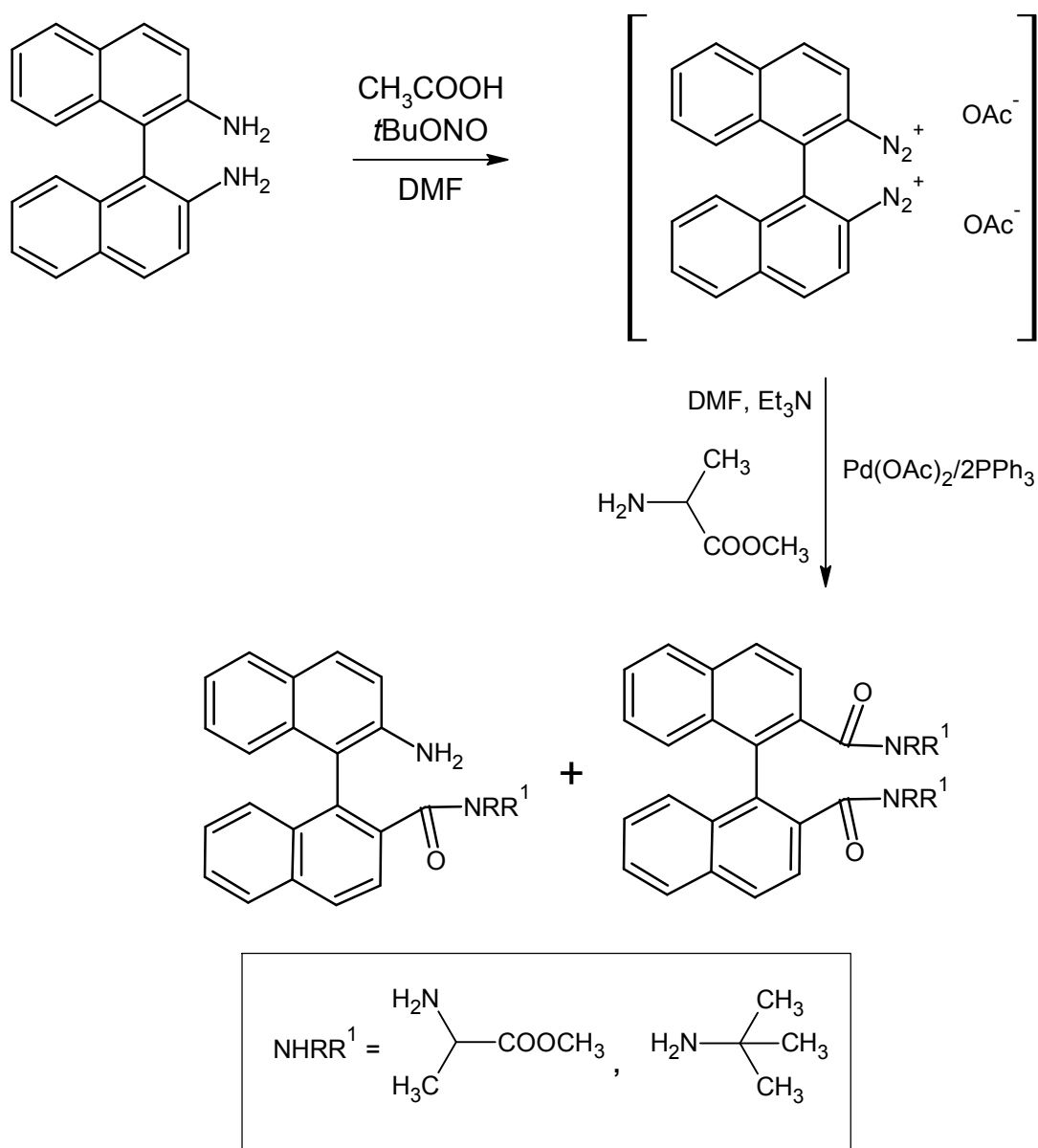
19. ábra: Aminokarbonilezési körülmények között tapasztalt mellékreakció bisz-(2,2'-trifiloxi)-1,1'-binaftilból kiindulva

3.2 . Binaftil-diaminból kialakított diazóniumsó aminokarbonilezése

A bisz-(2,2'-trifiloxi)-1,1'-binaftil homogénkatalitikus átalakítása nem vezetett karbonsavamid származékhoz, így kerestünk egy alternatív útvonalat, melyen keresztül a kívánt termék kialakítható. Beller és munkatársai végezték anilin homogénkatalitikus aminokarbonilezését a megfelelő diazóniumsón keresztül [28]. Reagensként *terc*-butil-amint, majd alanin-metilészter-hidrokloridot használtam. Katalizátor-prekursoraként palládium-acetátot és trifenil-foszfint, a diazónium-só kialakításához és stabilizálásához *terc*-butil-nitritet és ecetsavat alkalmaztam. *terc*-Butil-amin jelenlétében a reakció igen kis konverzióval ment csak végbe, a keletkező terméket nem tudtam izolálni, azonban alanin-metilészter-hidroklorid

mellett sikerült a diazónium-só kialakítása (**20. ábra**), melynek funkcionálisát a közeljövőben végezzük majd el.

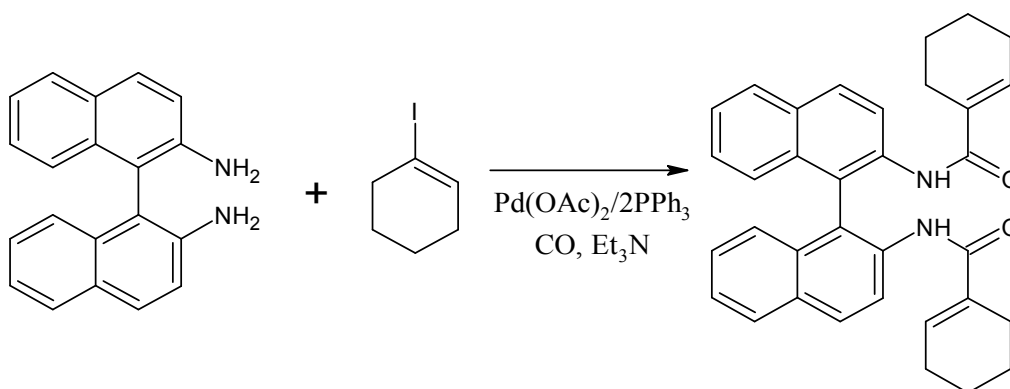
A kísérletet első esetben 100 órás, míg alanin-metilészter-hidroklorid esetén 75 órás reakcióidőben végeztem. Mindkét reakciót 50°C-on és 1 atm szén-monoxid nyomáson is megvizsgáltam.



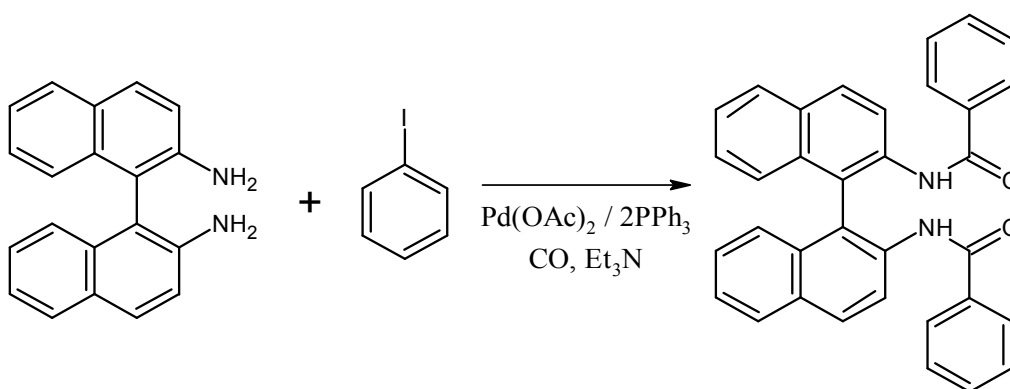
20. ábra: Binaftil-diamin aminokarbonilezési reakciója diazónium-só kialakításán keresztül

3.3 . Binaftil-diamin, mint *N*-nukleofil alkalmazása alkenil-jodid és aril-jodid aminokarbonilezési reakciójában Pd-PPh₃ 'in situ' katalizátorrendszer jelenlétében

További célunk volt még a 2,2'-diamino-1,1'-binaftil, mint *N*-nukleofil felhasználásával binaftil-vázis karbonsavamidok szintézise. Reagensként 1-jód-ciklohexént (21. ábra) és jódbenzolt (22. ábra) és alkalmaztam, katalizátorként pedig a korábbiakban is használt Pd(OAc)₂ / 2PPh₃ rendszert. Bázisként trietil-amint használtam, a kísérletet atmoszférikus CO nyomás mellett végeztem. Termékként a megfelelő dikarbonsavamidokat kaptam, 2-ketokarbonsavamidok még kis mennyiségben sem keletkeztek jódbenzol esetén sem .

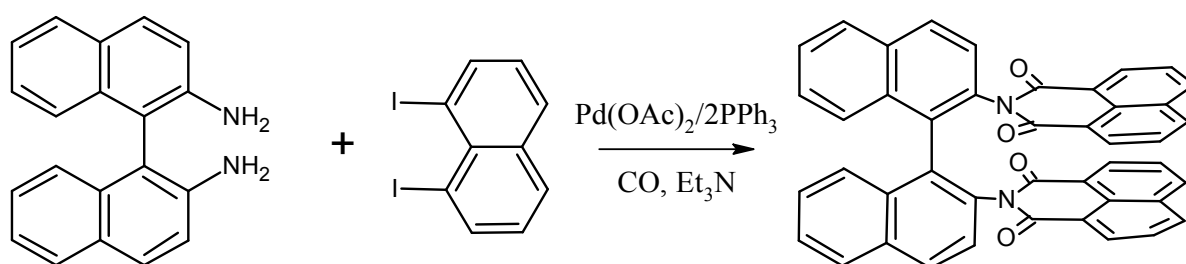


21. ábra: Binaftil-diamin reakciója 1-jód-ciklohexénnel



22. ábra: Binaftil-diamin reakciója jódbenzollal

További reakciókat végeztem egy korábban csoportunk által (más nukleofilekkel) már vizsgált jód-aromás szubsztrátummal, az 1,8-dijód-naftalinnal (**23. ábra**). A reakció a korábbiakkal analóg körülmények közt zajlott, ez esetben az 1,8-dijód-naftalin:binaftil-diamin molarányokat változtattam. Három különböző molarány mellett végeztem el a kísérleteket atmoszférikus szén-monoxid nyomás jelenlétében. A reakciót mindhárom esetben 50°C-on, 72 órán át végeztem. Az izolált termékek közül a diimid származék analitikai jellemzését tudtuk elvégezni, mely szilárd formában stabilis, kloroformos oldatban azonban a molekula egy reverzibilis, feltehetően konformáció változáson megy keresztül, melyet NMR-spektroszkópia segítségével követtünk.

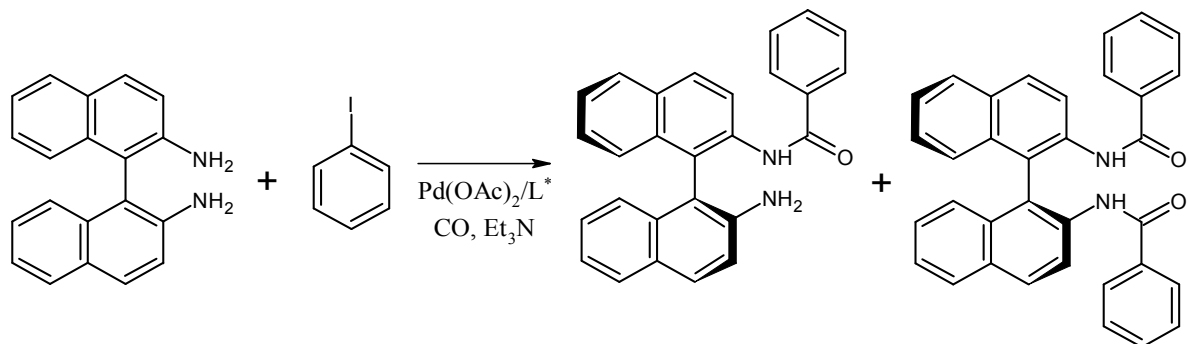


23. ábra: Binaftil-diamin reakciója 1,8-dijód-naftalinnal

3.4 . Binaftil-diamin, mint *N*-nukleofil alkalmazása aril-jodid aminokarbonilezési reakciójában Pd-királis ditercierfoszfin 'in situ' katalizátorrendszer jelenlétében.

A fenti karbonsavamidok izolálása és jellemzése után arra kerestem a választ, hogy optikailag aktív katalizátorok jelenlétében megfigyelhető-e valamilyen mértékű királis rezolválás. Ebben a reakcióban 2,2'-diamino-1,1'-binaftilt, mint axiális kiralitáselemet tartalmazó *N*-nukleofil vegyület racém elegyét alkalmaztam (**24. ábra**). A katalizátor palládium-acetátból és királis ditercierfoszfinokból '*in situ*' kialakított rendszer volt. Ligandumként CHIRAPHOS-t és BDPP-t mint centrális, illetve a BINAP-ot mint axiális kiralitáselemet tartalmazó vegyületet használtam, melyek a palládiumhoz koordinálódva 5-tagú, 6-tagú, illetve 7-tagú gyűrűt alakítanak ki. Valamennyi kísérletet atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végeztem két különböző (1:1; 2:1) szubsztrátum/amin aránynál. Termékek között ez esetben megjelent a dikarbonsavamid mellett a monokarbonsavamid is, a ligandumoktól és a szubsztrátum – amin arányoktól függően különböző mennyiségben. Az

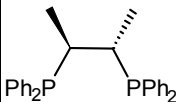
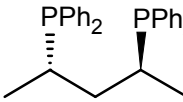
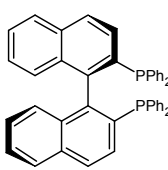
adott szubsztrátum/amin arányok esetében a konverziót 50% körüli értéken igyekeztem tartani annak érdekében, hogy — dinamikus rezolválás hiányában is — lehetőség nyíljon kinetikus rezolválásra. A kapott termékeket izoláltam, és analitikai jellemzésüket elvégeztem.



24. ábra: Binaftil-diamin aminokarbonilezése királis ditercier foszfin ligandumok jelenlétében

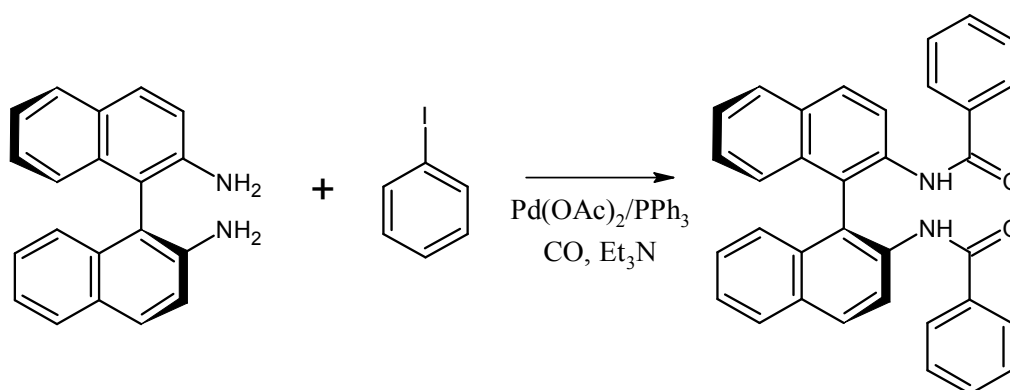
Mind a monokarbonsavamid, mind a dikarbonsavamid származékok esetén az enantiomerek elválasztását királis HPLC segítségével kívántuk megvalósítani. Dikarbonsavamidoknál sikerült alapvonal elválasztást elérni, monokarbonsavamidok esetében azonban sajnos ez a módszer nem hozott eredményt. Ekkor jött az ötlet, hogy európium-shift reagens ($\text{Eu}(\text{facam})_3$) segítségével kíséreljük meg az enantiomerek elválasztását, melyet NMR-spektroszkópiával kívántunk nyomon követni. A királis shift-reagenst különböző mennyiségben – 10, 15, 20, 30, 40 mól%-ban – adagoltuk a mintához, azonban ez sem vezetett eredményre, nem tudtuk az enantiomereket egymástól elválasztani.

A dikarbonsavamidoknál jól látható, hogy majdnem minden esetben racém elegyet kaptunk, (2*S*,3*S*)-BDPP, illetve (*R*)-BINAP esetén kaptunk ettől kissé eltérő eredményt. Itt sikerült 45:55, illetve 46:54 arányú enantiomer elegyet létrehozni, azaz elmondható, hogy ezekben az esetekben sikerült kismértékű kinetikus rezolválást megvalósítani (**25. ábra**). Továbbá megfigyeltük, hogy CHIRAPHOS ligandum alkalmazásakor kaptuk a legkisebb konverziót. Ennek oka az lehet, hogy ekkor a kétfogú ligandum donor atomjai szomszédos szenekeken vannak, így koordinációjakor a palládium(0)-val egy öttagú kelát-gyűrűt képez, ami gyűrűfeszültség miatt ronthatja a konverziót.

Ligandum		<u>PPh₃</u>	<u>(2<i>S</i>,3<i>S</i>)-CHIRAPHOS</u>	<u>(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-BDPP</u>	<u>(<i>R</i>)-BINAP</u>
					
Enant.- arány	Szubsztrátum:amin 1:1	50 : 50	45 : 55	50 : 50	46 : 54
	Szubsztrátum:amin 2:1	50 : 50	50 : 50	50 : 50	50 : 50

25. ábra: Dikarbonsavamidok enantiomer-arányai

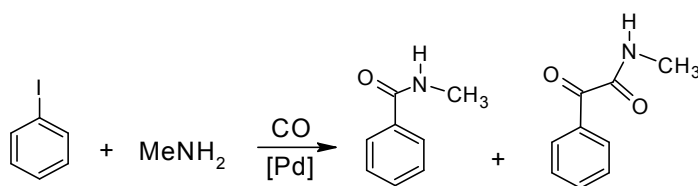
Annak eldöntése érdekében, hogy melyik amid-enantiomer az *S*, és melyik az *R* abszolút konfigurációjú, optikailag tiszta (*S*)-diamint reagáltattam homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban jódbenzollal, majd a keletkező diamint királis HPLC segítségével vizsgáltuk (**26. ábra**). Racém elegy esetén a megfelelő körülmények között két csúcsot kaptunk, egymástól 10 perc retenciós idő különbséggel. Az enantiomertiszta diamint használva csak az egyik enantiomer keletkezett, így — feltételezve, hogy az axiális kiralitáselemen az aminokarbonilezési reakció körülményei között 'inverzió' nem játszódhat le — megállapíthattuk, hogy az általunk alkalmazott körülmények között az *S*-enantiomer rendelkezik kisebb retenciós idővel.



26. ábra: Optikailag tiszta (*S*)-dikarbonsavamid szintézise

3.5. Aminokarbonilezési reakció mechanizmusának és aktív katalizátorának vizsgálata kvantumkémiai módszerekkel

Elméleti kémiai számítások segítségével vizsgáltuk az aminokarbonilezési reakció részletes mechanizmusát, sebesség- és szelektivitást meghatározó lépését, illetve az aktív komplex szerkezetét oldatfázisban. Modellvegyületként a jódbenzolt, továbbá egy egyszerű amint, a metil-amint választottuk, hogy a sztérikus hatásokat kiküszöböljük (**27. ábra**). Tanulmányoztuk mind a karbonsavamidhoz, mind a 2-ketokarbonsavamidhoz vezető útvonalat.

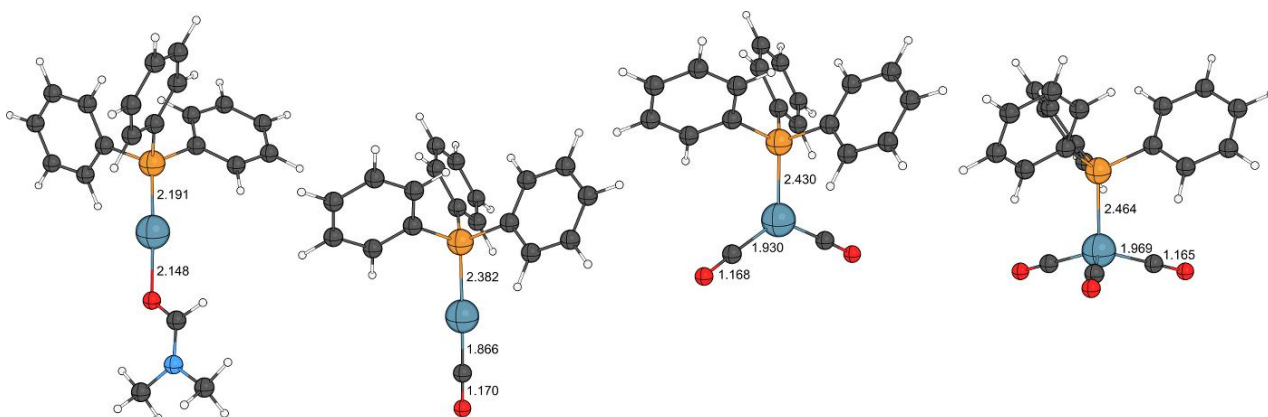


27. ábra: Az aminokarbonilezés mechanizmusának számításához alkalmazott modellreakció

Négy lehetséges származékot találtunk, melyek szóba jöhetnek, mint aktív katalizátor (**28. ábra**). Első lépésben a Pd(PPh₃)₂, illetve Pd(PPh₃)₃ komplexet vizsgáltuk, azonban ezeknél jóval stabilisabb a Pd(PPh₃)(DMF) (DMF, mint oldószer koordinálódik), illetve alacsonyabb energiájúak a Pd(CO) (ezt tekintjük nullpontnak), a Pd(CO)₂ (-9,18 kcal/mol) és a Pd(CO)₃ (-14,6 kcal/mol) komplexek. Ezen szerkezetek oldatfázisban mind előfordulhatnak, hiszen a termodinamikailag legstabilabb Pd(PPh₃)(CO)₃ komplexből egy (5,4 kcal/mol) vagy két (14,6 kcal/mol) karbonil ligandum vesztéssel szabad koordinációs hely keletkezik. Szén-monoxid atmoszférában a Pd(PPh₃)(DMF) a legkevésbé valószínű, mint aktív katalizátorrendszer, azonban argon atmoszférában (szén-monoxid atmoszférára történő csere előtt) ez fordul elő döntően az elegyben. A kísérleti munka folyamán láthattuk ezt a változást a koordinációs szférában az elegy színének átalakulásán keresztül (CO-atmoszféra megjelenésekor a halványsárga elegy sötétbordóvá, vagy sötétbarnává vált.)

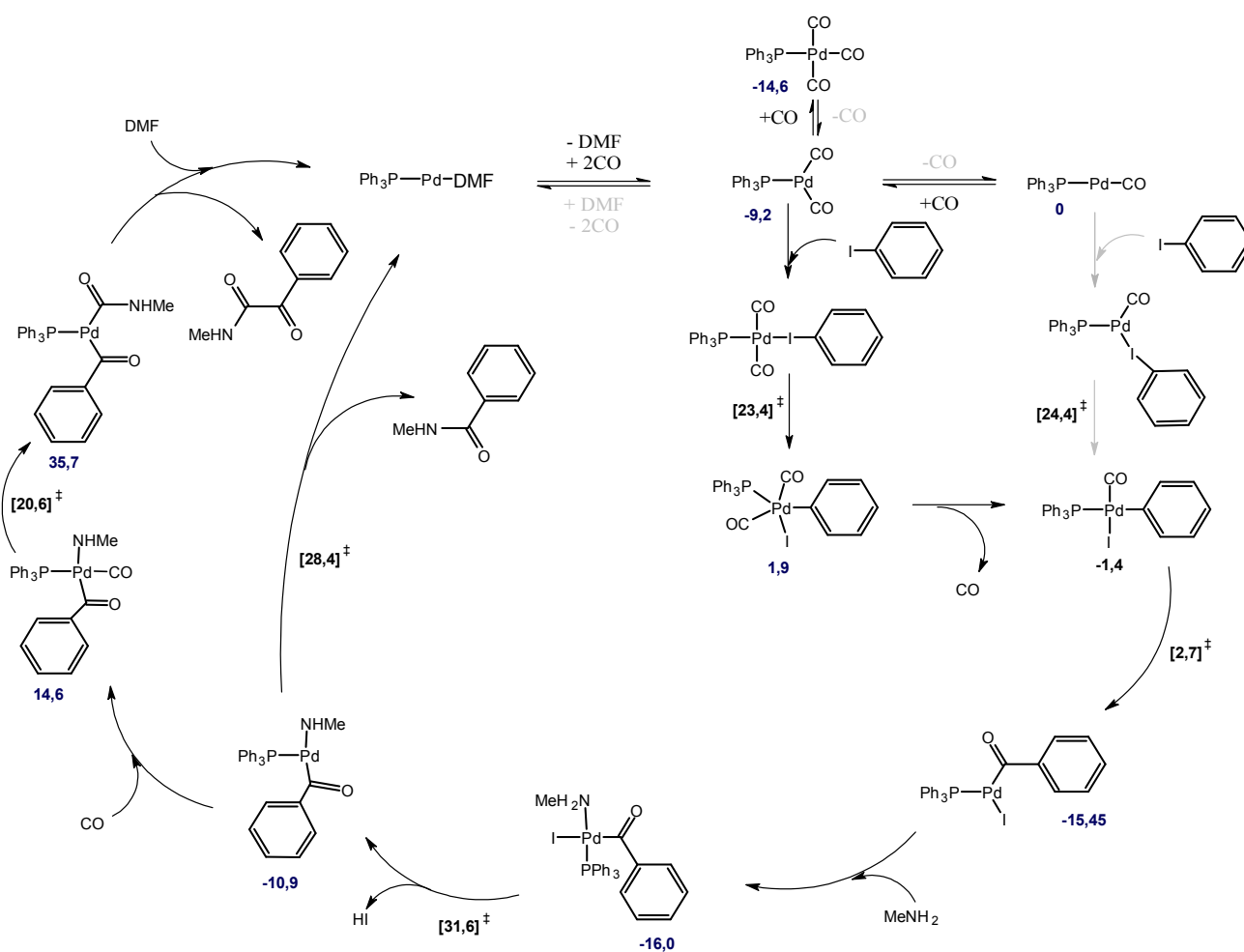
A palládium-foszfor és a palládium-szén kötéstávolságok a monokarbonil-dikarbonil-trikarbonil sorrendben nőnek. Ezzel ellentétes tendenciát mutat a szén-oxigén kötéstávolság, mely a monokarbonil komplexben a legnagyobb. Mindez a karbonil ligandum erős π -akceptor sajátosságának tudható be. Amennyiben több karbonil koordinálódik a palládiumhoz, így azok 'versengenek' a palládiumon rendelkezésre álló elektronsűrűségért.

Ez eredményezi a koordinatív telített komplexben a palládium-foszfor és a palládium-szén kötéseket.



28. ábra: A $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{DMF})$, a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{CO})$, a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{CO})_2$, és a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{CO})_3$ komplexek számított szerkezete

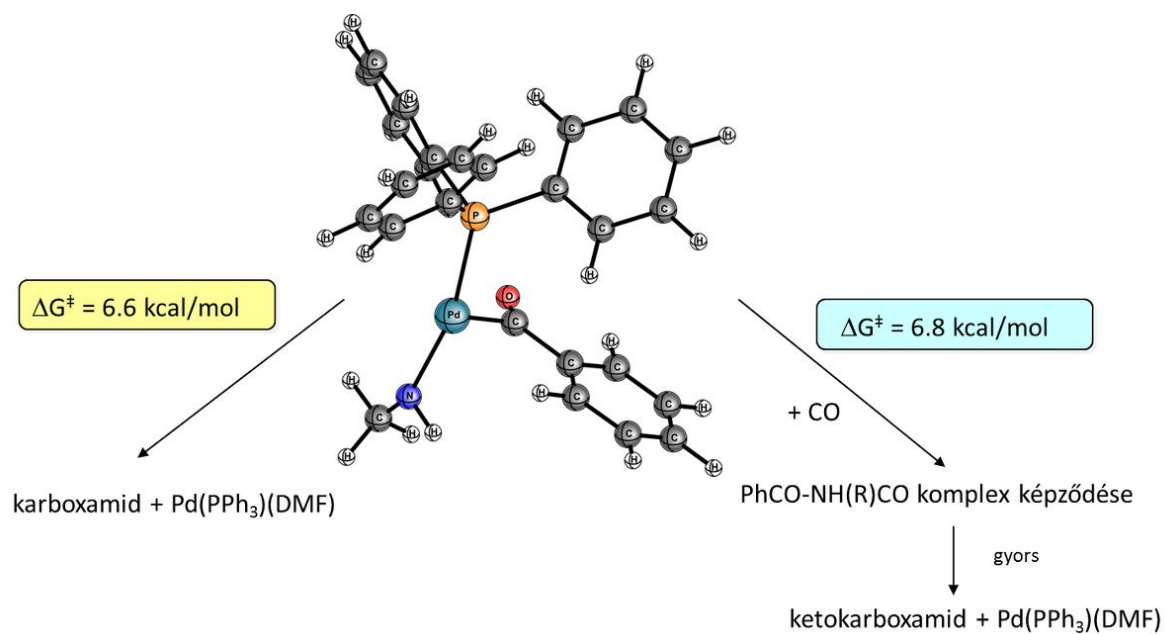
A homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakció a számítások alapján a következőképpen játszódik le (**29. ábra**). Először a prekursorból kialakulnak a katalitikusan aktív komplexek, azaz a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{CO})$, illetve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)(\text{CO})_2$. A jódbenzol koordinációja után ezekre a komplexekre történik annak oxidatív addíciója, mely dikarbonil komplex esetén egy ötös koordinációjú intermedierhez vezet, amelyről az egyik szén-monoxid disszociációja spontán bekövetkezik. Ezt követi a koordinációs szférában maradt CO beékelődése a szén-palládium kötésbe. Majd koordinálódik a metil-amin, kialakítva az benzoil-amino-komplexet. Ez a közti termék a báziskatalizált hidrogén-jodid eliminációval benzoil-amido komplexsé alakul. Analízisünk során bázis nélkül vizsgáltuk a hidrogén-jodid eliminációt, melynek aktiválási szabadentalpiáját bázis hozzáadásával csökkenthetjük. A keletkezett koordinatív telítetlen palládium (0)-komplexbe belép egy szén-monoxid ligandum, amely inzercióval kialakíthatja a benzoil-karbamoil struktúrát, amely a 2-ketokarboxamid képződéséhez vezet, vagy a benzoil- és imido ligandumok összekapcsolódásával és redukzív eliminációjával megkapjuk termékként a 2-karbonsavamidot.



29. ábra: Az aminokarbonylezési reakció számított katalitikus ciklusa

A folyamat kulcsintermedierjeként az alábbi ábrán látható acil-amido-palládium(0)-komplext tekinthetjük (**30. ábra**). Az általunk vizsgált körülmények között a sebességet és szelektivitást meghatározó lépések ebből a komplexből indulnak ki. Ezen az elágazási ponton, a reakció két útvonalon mehet tovább. Első esetben megtörténik a reduktív elimináció, és a termékképződés, így megkapjuk a karbonsavamidot, és visszakapjuk a kiindulási palládium (0)-komplext, mely egy vagy két CO felvételével ismét aktív katalizátorrá alakul. A folyamat 6,6 kcal/mol aktiválási szabadentalpiával megy végbe. A másik esetben a szén-monoxid koordinációja, majd beékelődése történik a nitrogén-palládium kötésbe. Ezt követi a termékképző lépés, ahol szintén visszakapjuk a katalitikusan aktív palládium (0)-komplext, továbbá termékként a megfelelő 2-ketokarbonsavamid származékot. A folyamat az előzőhöz igen hasonló aktiválási szabadentalpiával megy végbe, ez esetben 6,8 kcal/mollal.

Utóbbi reakcióútvonal a szén-monoxid koncentrációjával (nyomásával) befolyásolható, hiszen a folyamat CO-ra nézve elsőrendű. Ez esetben a sebességhatározó lépés a szén-monoxid beékelődése, ugyanis a termékképződése már gyors folyamat.



30. ábra: A benzoil-amido komplex számított szerkezete

4. Metodikai rész

4.1. A vegyszerek eredete és minősége, a műszerek típusa

A kiindulási binaftil-vázis vegyületek Aldrich termékek voltak. A szintézis során alkalmazott Sigma-Aldrich reagenseket (trietyl-amin, 1,8-dijód-naftalin) változatlan formában használtam fel.

Johnson Matthey ajándéka a katalizátor kiindulási vegyületeként ('prekurzoraként') alkalmazott palládium-(II)-acetát. A katalizátorrendszerben felhasznált ligandumok (trifenil-foszfín, BINAP, BDPP, CHIRAPHOS) Fluka termékek voltak.

Az aminokarbonilezési reakcióknál felhasznált aminok (*tert*-butilamin, alanin-metilészter-hidroklorid) Aldrich termékek voltak, melyeket további tisztítás nélkül használtam fel.

Az oldószereket (kloroform, diklórmétán, etil-acetát, hexán, DMSO) a Sigma-Aldrich és a Merck szállította.

Az oszlopkromatográfiához szilikagél oszlopot (Silicagel S60, toluol/MeOH = 4:1; Silicagel, 0,035-0,070 mm (220-440 mesh)) használtam.

A vékonyréteg kromatográfiás analízist Merck TLC lapokkal (szilikagél-60 F₂₅₄) kivitelezтік.

Mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR):

Az ¹H és ¹³C NMR spektrumokat Bruker Avance III készülékkel vettük fel, melyben 500'54 Ascend mágnes található, mérőfej: PABBO Z-CRAD 5 mm.

Vezérlő és kiértékelő szoftver: Topspin 3.1.6

Tömegspektrométer (MS):

Készülék típusa: Agilent LC-MSD-TRAP-XCT_plus (Agilent, USA)

Vezérlő és kiértékelő szoftver: Agilent ChemStation and Agilent LC/MSD Trap (Agilent, USA)

Paraméterek: MS detektálás ionizációs módja: ESI (pozitív)

Kapilláris feszültség: -4500 v

N₂ szárítógáz áramlási sebessége: 8 dm³/perc

N₂ szárítógáz hőmérséklete: 325°C

Mintabevitel: infúziós módban 300 µl/óra áramlási sebességgel

A tömegspektrometriás vizsgálatok során felhasznált vegyszerek:

Metanol (CH₃OH): Methanol LC-MS CHROMASOLV® (Fluka)

Hangyasav (HCOOH): Formic acid acid puriss.p.a. Eluent additive for LC-MS (Fluka)

Mintaoldószer: 0,2 v/v% hangyasavat tartalmazó metanol

Mintaoldat koncentrációja: $\sim 10^{-3}$ mg/cm³

4.2. A vegyületek szintézise, a mérések rövid leírása

Az aminokarbonilezési reakciókat a következőképpen hajtottam végre:

A kiindulási 1,1'-binaftil-2,2'-diamint (1 mmol; 284 mg) bemértem egy háromnyakú gömblombikba, majd hozzáadtam a katalizátorokat, a palládium-acetátot (0,025 mmol; 5,6 mg) és a trifetil-foszfint (0,05 mmol; 13,1 mg). A lombikot egy csapos gázkivezetővel és egy golyós hűtővel láttam el, majd argon ellenáram alatt bemértem a DMF-et (10 ml), a trietil-amint (0,5 ml) és a jódbenzolt (1 mmol; 204 mg). Ezt követően az atmoszférát CO-ra cseréltem, majd az elegyet 96 órán át reagáltattam 50°C-ra előmelegített olajfürdőben. A kísérlet során az oldat színe a szubsztrátum és a ligandum anyagi minőségének függvényében változott, majd leállításkor majdnem minden esetben vörösbor színű elegyet kaptam.

Ezt vákuumdesztillálással bepároltam, sötétbarna viszkózus anyag maradt vissza. Ezt kloroformban (20 cm³) oldottam. A szerves fázist vízzel (3x 20 cm³) mostam, hogy a vízben oldható (DMF maradék, Et₃NHI) komponenseket eltávolítsam. Az aminokarbonilezési reakciók termékelegeinek feldolgozása során általánosan használt sósavas mosást ebben az esetben nem végeztem el, nehogy a keletkezett, aminocsoportot tartalmazó monokarbonsavamidokat kimossam a szerves fázisból. A kapott közép barna elegyet rotációs vákuumbepárlón betöményítettem, majd vékonyréteg kromatográfia segítségével megvizsgáltam az összetételét. A futtató elegy minden esetben CHCl₃: EtOAc = 95:5 elegy volt, a komponenseket UV-lámpa segítségével tettem láthatóvá. A keletkezett terméket végül oszlopkromatográfiás eljárással választottam el (szilikagél, CHCl₃: EtOAc = 95:5) a maradék kiindulási anyagtól.

4.3 . A termékek analitikai jellemzése

2,2'-Bisz(fenilkarboxamido)-1,1'-binaftil: ^1H NMR (CDCl_3 500 MHz) δ_{H} : 7,249 (m, 6H, 3-Ph, 4-Ph, 5-Ph); 7,296 (m, 4H, 2-Ph, 6-Ph); 7,374 (d+t, 4H, 8,8'-CH + 7,7'-CH); 7,514 (t, 7,5 Hz, 2H, 6,6'-CH); 7,829 (br s, 2H, NH); 8,018 (d, 8,0 Hz, 2H, 5,5'-CH); 8,171 (d, 8,2 Hz, 2H, 4,4'-CH); 8,764 (d, 8,8 Hz, 2H, 3,3'-CH); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ_{C} : 120,708; 121,439; 125,047; 125,777; 126,766 (kétszeres intenzitás); 127,719; 128,546 (kétszeres intenzitás); 128,677; 130,268; 131,351; 131,860; 132,213; 134,233; 135,281; 165,827. MS m/z (rel.int. %): 515,1 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 493,1 (20, M^+); 256 (51). R_f = 0,76 (CHCl_3 :EtOAc = 98:2); Barna porszerű anyag. Hozam: 57,5 mg.

5 .

2-Fenilkarboxamido-2'-amino-1,1'-binaftil: ^1H NMR (CDCl_3 500 MHz) δ_{H} : 7,061 (d, 7,1 Hz, 1H, 8'-CH); 7,209 (d, 7,3 Hz, 1H, 7'-CH); 7,242-7,335 (m, 7H, Ph + 7-CH, 8-CH); 7,403 (t, 1H, 2-Ph, 6'-CH); 7,463-7,494 (m, 1H, 6-CH); 7,883 (d, 7,8 Hz, 1H, 4'-CH); 7,928 (d, 7,9 Hz, 1H, 3'-CH); 7,996 (s+d, 8,0 Hz, 2H, NH, 5-CH); 8,119 (d, 8,1 Hz, 1H, 4-CH); 8,968 (d, 9,0 Hz, 1H, 3-CH). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ_{C} : 118,096; 120,571; 121,38; 122,891; 125,033; 125,162; 125,754; 126,747; 126,969; 127,568 (kétszeres intenzitás); 128,537; 128,611; 128,668; 128,714; 130,264 (kétszeres intenzitás); 131,338; 131,841; 132,210; 132,587; 134,245; 134,688; 135,301; 138,175; 165,773. MS m/z (rel.int. %): 411,1 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 389,1 (66, M^+); 256,3 (22); 242,3 (9,5). R_f = 0,66 (CHCl_3 :EtOAc = 95:5); Világosbarna porszerű anyag. Hozam: 34 mg

6 .

2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil: ^1H NMR (CDCl_3 500 MHz) δ_{H} : 1,434 (d, 1,4 Hz, 8H, $4\text{xCH}_2\text{-Cy}$); 1,554 (dd, 1,5 Hz, 1,6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cy}$); 1,669 (dd 1,7 Hz, 1,6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cy}$); 1,962 (br s, 4H, $2\text{xCH}_2\text{-Cy}$); 6,226 (br s, 1H, CH-Cy); 7,192 (d, 7,2 Hz, 2H, 8,8'-CH); 7,239 (br s, 2H, NH); 7,332 (t, 7,3 Hz, 2H, 7,7'-CH); 7,468 (t, 7,5 Hz, 2H, 6,6'-CH); 7,965 (d, 8,0 Hz, 2H, 5,5'-CH); 8,104 (d, 8,1 Hz, 2H, 4,4'-CH); 8,800 (d, 8,8 Hz, 2H, 3,3'-CH). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ_{C} : 21,103; 21,869; 23,361; 25,438; 118,970; 120,761; 124,910; 125,348; 127,507; 128,414; 130,046; 130,914; 132,115; 132,976; 135,512; 135,597; 166,410. MS m/z (rel.int. %): 501,2 (100, M^+); 256,3 (17); 200,3 (17). R_f = 0,75 (CHCl_3 :EtOAc = 98:2); Halványbarna, porszerű anyag. Hozam: 45,6 mg

2,2'-Bisz(1,8-naftilénkarboximido)-1,1'-binaftil ($\text{}$): ^1H NMR (CDCl_3 500 MHz) δ_{H} : 7,307 (t, 7,3 Hz, 2H, 7,7'-CH); 7,431 (d, 7,4 Hz, 2H, 8,8'-CH); 7,429 (t, 7,4 Hz, 2H, 6,6'-CH);

7,551 (d, 7,6 Hz, 2H, 5,5'-CH); 7,841 (t, 7,8 Hz, 2H, 3'',6''-CH); 7,916 (d, 7,9 Hz, 2H, 4,4'-CH); 7,944 (d, 8,0 Hz, 2H, 3,3'-CH); 8,337 (d, 8,3 Hz, 2H, 2'',7''-CH); 8,664 (d, 8,7 Hz, 2H, 4'',5''-CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_C: 122,183; 124,702; 126,042; 126,795; 127,073; 127,484; 127,716; 128,212; 129,178; 129,676; 130,798; 131,273; 131,428; 133,354; 134,478; 135,302; 162,533. MS m/z (rel.int. %): 645,1 (100, M⁺); 545,1 (21); 520,2 (46); 465 (18); 256 (22). R_f = 0,78 (CHCl₃:EtOAc = 98:2). Élénksárga, kristályos anyag. Hozam: 20,6 mg

4.4 . Számításos módszerek

Az elméleti kémiai számítások során rendkívül fontos szerepet játszik az átmeneti állapotok szerkezetének meghatározása, melyek a potenciálfelület elsőrendű nyeregpontjának felelnek meg. Itt az erőállandók egy kivétellel mind pozitívak. Ezek alapján vibrációs analízissel tudtam igazolni, hogy az optimált geometria valódi minimumnak felel-e meg, hiszen ez esetben nincs imaginárius frekvencia, mint az átmeneti állapotnál.

A számításaim során BP86 funkcionált [36, 37] használtam. A palládiumon és a jódon SDD báziskészletet a megfelelő pszeudopotenciállal, az összes többi atomon 6-31G(d, p) báziskészletet alkalmaztam.

Az oldószerhatás vizsgálatának a céljából a gáz fázisra optimalizált szerkezeteken végeztem számításokat CPCM módszer segítségével benzolban, felhasználva annak dielektromos állandóját, melynek értéke $\epsilon = 37,219$

Összefoglalás

Diákköri munkám során kinetikus reszolválást végeztem binaftil-vázas modellvegyületeken palládium-katalizált homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban. A következő fontosabb eredményeket értem el:

1. 1,1'-binaftil-2,2'-diaminból kiindulva sikeresen előállítottam a megfelelő 2,2'-diazóniumsót, melynek további homogénkatalitikus átalakítása megvalósítható palládium-katalizátorok jelenlétében.
2. Palládium-katalizált karbonilezési reakcióban a fenti kiindulási vegyületből mono- és dikarbonsavamidok szintézisét végeztem, trifenil-foszfín (mint ligandum) jelenlétében. Ezt követően különböző, optikailag aktív ditercierfoszfinok segítségével eltérő szubsztrátum-amin arányok mellett végeztem el az aminokarbonilezést. Ennek során sikerült dikarbonsavamidok esetén kismértékű kinetikus reszolválást elérni BDPP és BINAP ligandumok jelenlétében.
3. 1,8-Dijód-naftalint reagáltatva 1,1'-binaftil-2,2'-diaminnal három különböző mólarány mellett előállítottam a megfelelő 2,2'-diimid származékot.
4. Elméleti kémiai számításokkal sikerült az aminokarbonilezési reakció mechanizmusának alapos vizsgálata: Az intermedierek számított szerkezetének felírása; az aktív katalizátorrendszer meghatározása szén-monoxid atmoszférában; szelektivitást meghatározó kulcsintermedier megadása.
5. A termékeket minden esetben izoláltam, és szerkezetüket részletes analitikai vizsgálatokkal azonosítottam.

Irodalomjegyzék

- [1] Papadogianakis, G.; Maat, L.; Sheldon, R.A. *J. Chem. Technol. Biot.*, **1997**, 70, 83.
- [2] Fang, X.; Zhang, M.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem.*, **2013**, 52, 4495.
- [3] Beller, M.; Bolm, C.; *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [4] Benedek, Cs.; Prókai, L.; Törös, S.; Heil, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 165, 15.
- [5] McGuire, M. A.; Sorenson, E.; Owings, F. W.; Resnick, T. M.; Fox, M.; Baine, N. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6683.
- [6] Heck, R. F.; *Best Synthetic Methods, Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Chapter 8.; pp. 342. Academic Press, London-San Diego- New York, **1990**.
- [7] O’Keefe, B. M.; Simmons, N.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 4344.
- [8] Petz, A.; Péczely, G.; Pintér, Z.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 255, 97.
- [9] Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 12, 301.
- [10] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.
- [11] Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *Org. Synth.* **1993**, 8, 97.
- [12] Stille, J. K.; Echavarren, A. M.; Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Org. Synth.* **1998**, 9, 553.
- [13] Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1986**, 25, 508.
- [14] Sun, J.; Feng, X.; Zhao, Z.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 70, 7166.
- [15] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 16, 4467.
- [16] Hao, W.; Sha, J.; Sheng, S.; Cai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 298, 94.
- [17] Uozumi, Y.; Arai, T.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5272.
- [18] Szarka, Z.; Skoda-Foldes, R.; Kuik, A.; Berente, Z.; Kollar, L. *Synthesis-Stuttgart*, **2003**, 545.
- [19] Szarka, Z.; Skoda-Foldes, R.; Kollar, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 739.
- [20] Murphy, E.R.; Martinelli, J.R.; Zaborenko, N.; Buchwald, S.L.; Jensen, K.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1734.
- [21] Xu, T.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5496.
- [22] Wang, L.; Chen, Z-C. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1633.
- [23] El-ghayoury, A.; Ziesse, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4473.
- [24] Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálkás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2011**, 76, 280.
- [25] Kiss, M.; Pálkás, N.; Takács, A.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2013**, 78, 693.
- [26] Scalone, M.; Vogt, P. (Hoffman - La Roche) *Eur. Patent 0385210*, **1990**.

- [27] Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollar, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 10372.
- [28] Wu, X. F.; Schranck, J.; Neumann, H.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3702.
- [29] Jovera, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, 324, 39.
- [30] Schoenebeck, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8.
- [31] Sikk, L.; Tammiku-Taul, J.; Burk, P.; Kotschy, A. *J Mol Mod.* **2012**, 18, 3025.
- [32] Surawatanawong, P.; Fan, Y.; Hall, M. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 693, 1552.
- [33] Surawatanawong, P.; Hall, M. B. *Organometallics* **2008**, 27, 6222.
- [34] Ahlquist, M.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. *Organometallics* **2006**, 25, 2066.
- [35] Miloserdov, F. M.; McMullin, C. L.; Belmonte, M. M.; Benet-Buchholz, J.; Bakhmutov, V. I.; Macgregor, S. A.; Grushin, V. V. *Organometallics* **2014**, 33, 736.
- [36] Becke, A. D. *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098.
- [37] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B*, **1986**, 33, 8822–8824.
- [38] Xu, X. and Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.*, **2012**, 8, 80.

Köszönetnyilvánítás

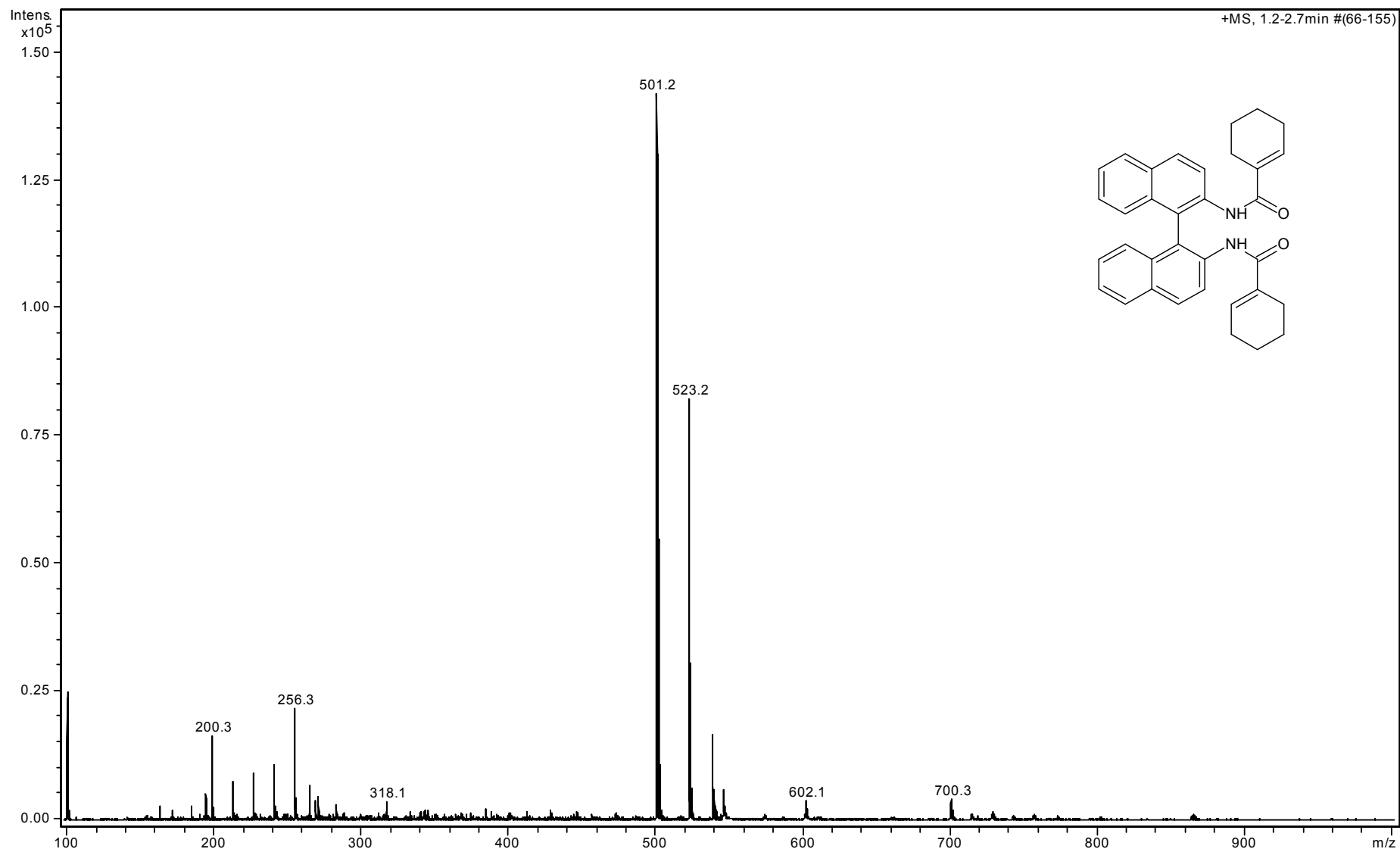
Első sorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Kollár László professzor úrnak aki idejéből áldozva rám, munkámat mindvégig tudásával, figyelmével, irányításával segítette. Továbbá ez úton mondok köszönetet Dr. Kégl Tamásnak, aki az elméleti kémiai számítások terén nyújtott rengeteg segítséget, munkámat figyelemmel, türelemmel kísérte.

Külön köszönet illeti Dr. Takács Attilát aki a laboratóriumi kísérletek során nyújtott segítséget.

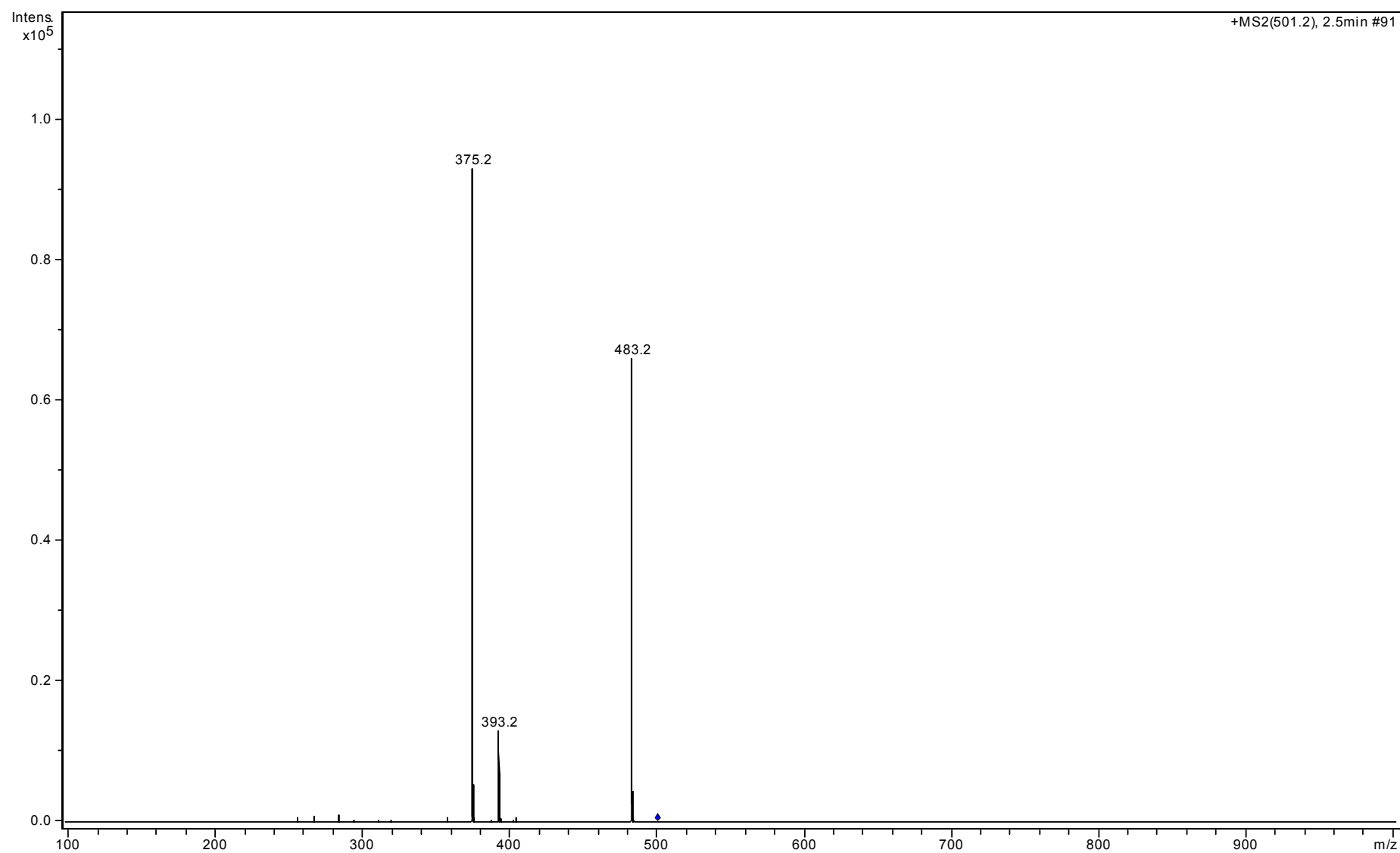
Ez úton köszönöm Dr. Péter Antal professzor úrnak a királis HPLC-méréseket, Dr. Boros Borbála tanárnőnek az MS-méréseket, illetve Dr. Berente Zoltánnak az NMR-mérések során nyújtott segítségét.

Mellékletek jegyzéke

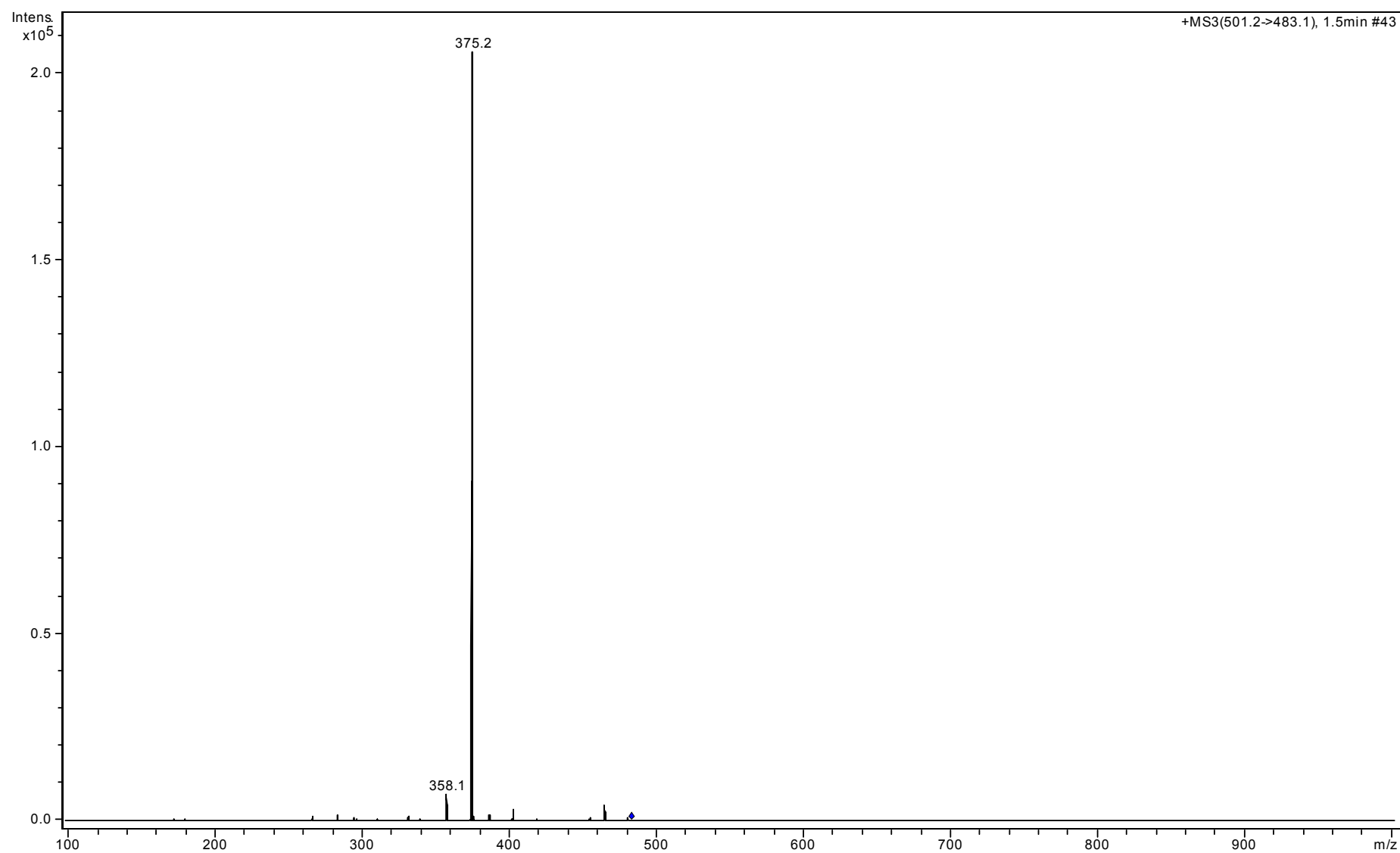
1. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil tömegspektruma
2. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil tömegspektruma – $[M+H]^+ = 501$ fragmens spektruma
3. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil tömegspektruma – $[M+H]^+ = 483,1$ fragmens spektruma (MS^2)
4. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil tömegspektruma – $[M+H]^+ = 501$ fragmens spektruma (MS^3)
5. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil tömegspektruma – $[M+H]^+ = 375,1$ fragmens spektruma (MS^4)
6. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil 1H -NMR
7. számú melléklet: 2,2'-Bisz(1-ciklohexenilkarboxamido)-1,1'-binaftil ^{13}C -NMR



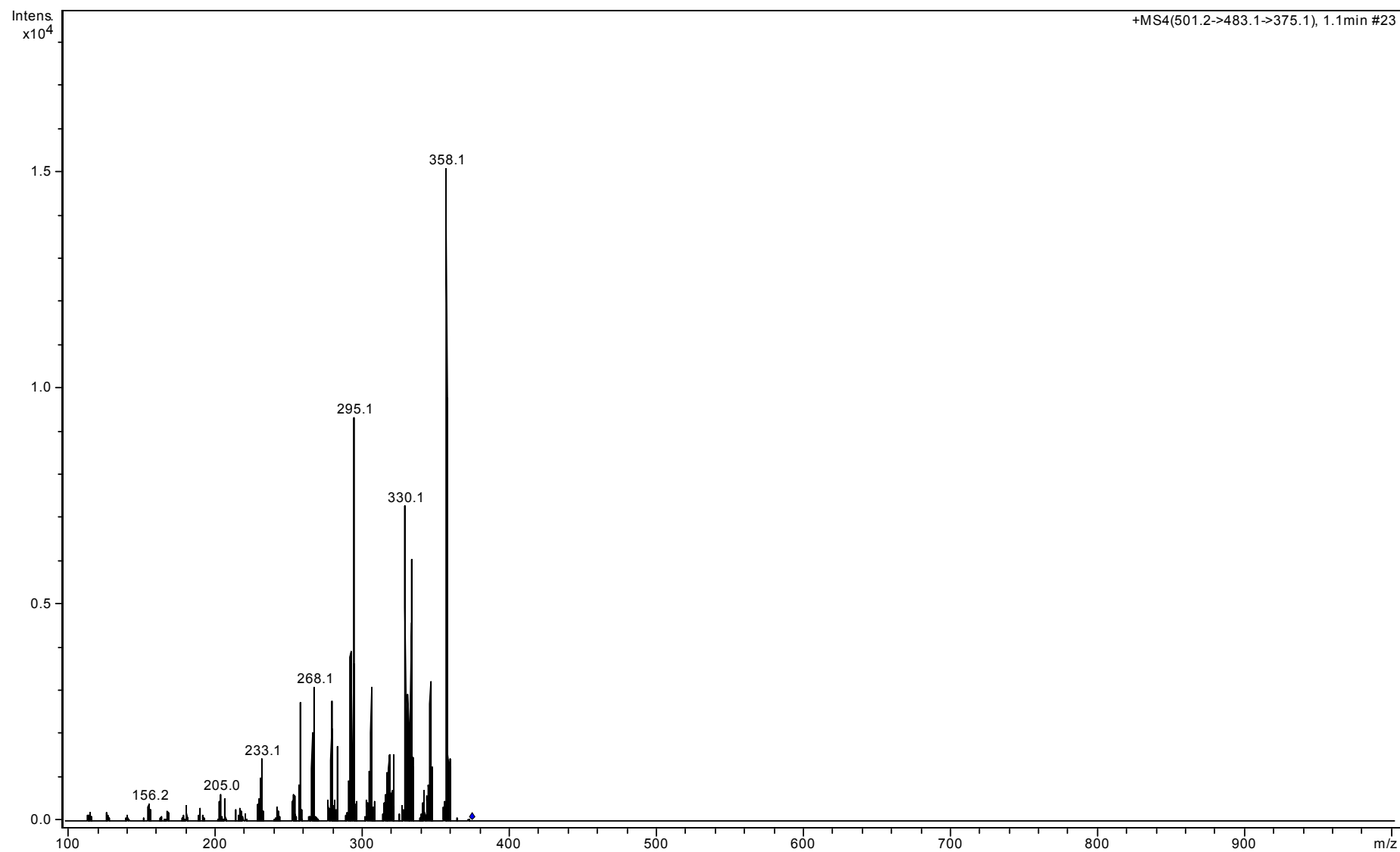
1.számú melléklet

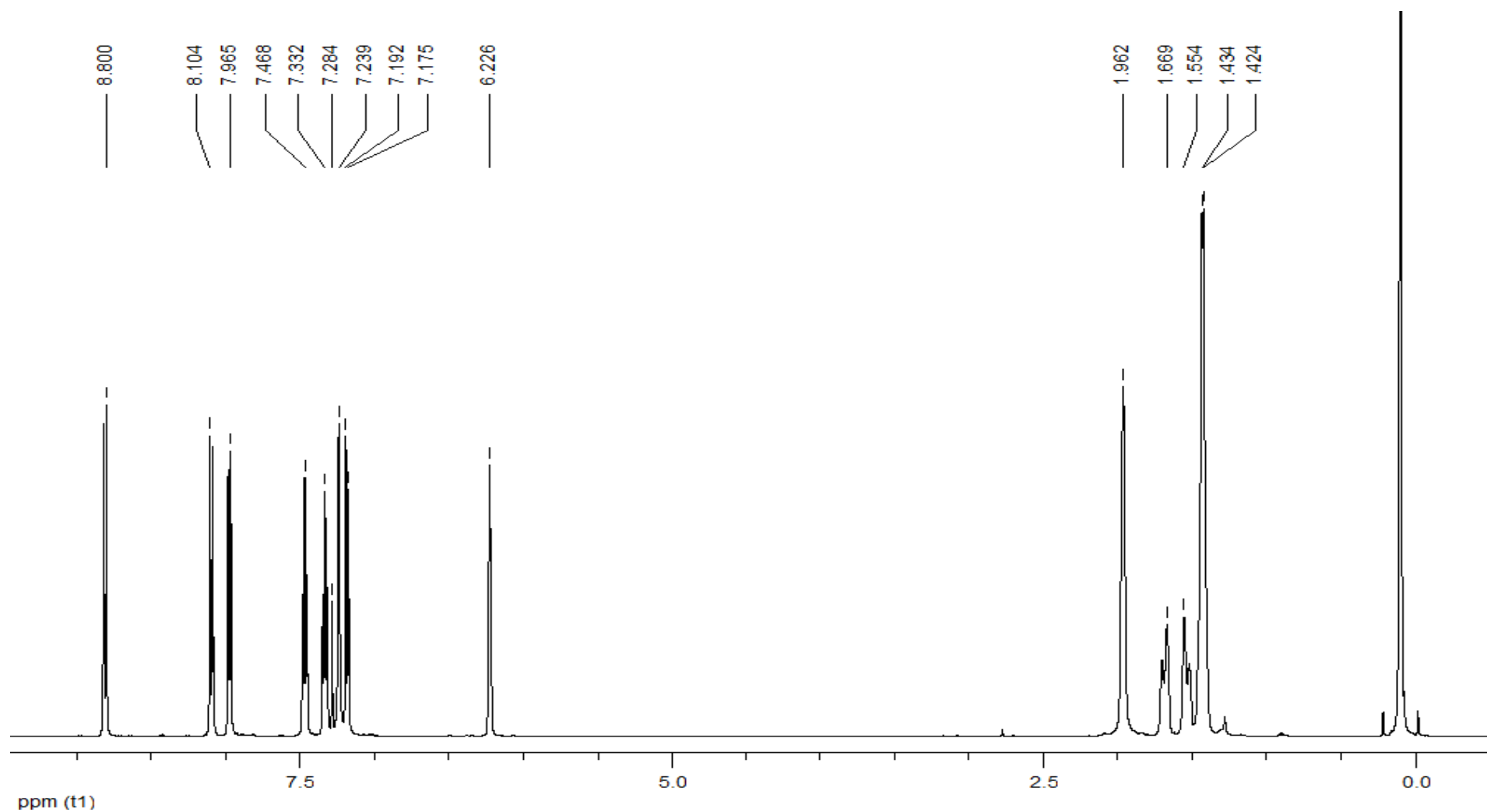


2. számú melléklet

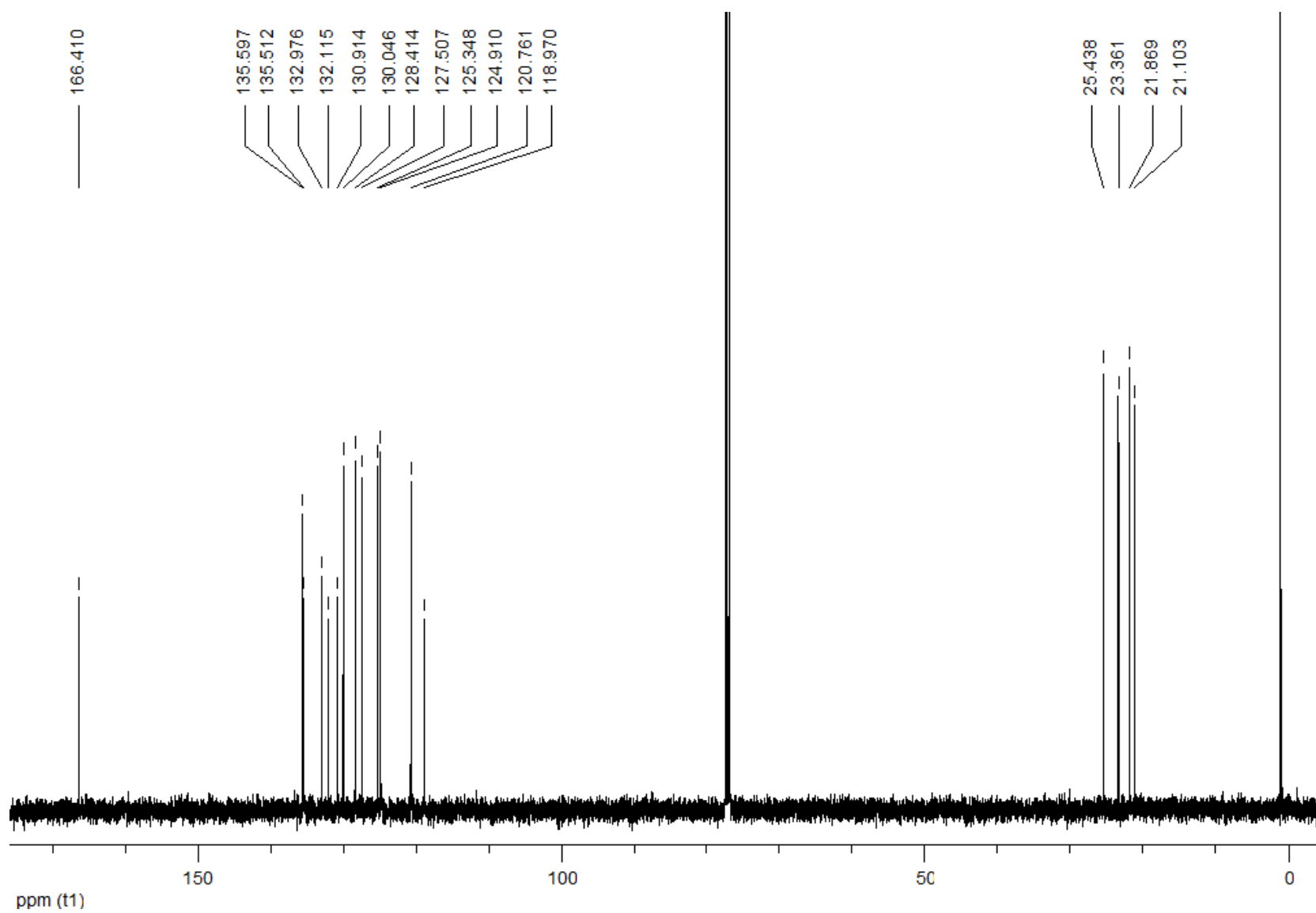


3. számú melléklet





5.számú melléklet



6.számú melléklet