



**XXXII. OTDK
2015**

Kémia és Vegyipari Szekció



**Enantioszelektív Roche észter előállítás
ródiium-katalizált aszimmetrikus
hidrogénezéssel**

Készítette:

Stayer Péter

Kémia alapszak, 3.évfolyam

Témavezető:

Dr. Bakos József

Professor Emeritus

dr. Balogh Szabolcs

Tanársegéd

Szerves Kémia Tanszék, Kémia Intézet
Mérnöki Kar

**Pannon Egyetem
Veszprém
2014**

A téma címe:	Nagyhatékonyságú katalizátorok fejlesztése biológiailag aktív vegyületek előállításához
Témavezető oktató:	Dr. Bakos József, dr. Balogh Szabolcs
Témakiíró egység:	Mérnöki Kar, Szerves Kémia Intézeti Tanszék
Képzés (ek), melyek hallgatói a témát felvehetik	Kémia B.Sc. , Vegyész M.Sc.
Teljesítés helyszíne:	PE-MK, Szerves Kémia Intézeti tanszék
Külső konzulens (ha van)	
Speciális követelmények:	Szakirodalom feldolgozásához szükséges angol nyelvismeret.

A feladatok részletes ismertetése:

A biológiailag aktív vegyületek (például gyógyszerek) túlnyomó többsége optikailag aktív, konfigurációs izomerek (enantiomerek, diasztereomerek...) írhatók fel belőlük. Az enantiomerikusan tiszta vegyület előállítása fontos, hiszen míg az egyik gyógyító, addig a másik káros hatású is lehet. A királis katalizátorokkal gazdaságosan, a zöld kémia alapelveinek megfelelően lehet a kívánt enantiomert előállítani.

Nem rég kezdték el alkalmazni a királis foszfán-foszforamidit ligandumokkal módosított átmenetifém komplexeket. A kutatócsoportunkban kidolgozott új, egyedi ligandumcsalád nagy szelektivitást, aktivitást és stabilitást mutatott Rh-katalizált hidrogénezésben és Pd-katalizált allilezésben.

A kutatási téma célja a meglévő ligandumkönyvtár bővítése, az új vegyületek spektroszkópiai jellemzése és tesztelése aszimmetrikus katalitikus reakciókban.

Alulírott Stayer Péter kémia alapszakos hallgató, kijelentem, hogy a tudományos diákköri dolgozatot a Pannon Egyetem Szerves Kémia Intézeti Tanszékén készítettem a Tudományos Diákköri Konferenciára. Kijelentem, hogy a dolgozatban foglaltak saját munkám eredményei, és csak a megadott forrásokat (szakirodalom, eszközök, stb.) használtam fel. Tudomásul veszem, hogy a dolgozatban foglalt eredményeket a Pannon Egyetem, valamint a feladatot kiíró szervezeti egység saját céljaira szabadon felhasználhatja.

Veszprém, 2014. december 3.

.....
hallgató aláírása

Alulírott Dr. Bakos József és dr. Balogh Szabolcs témavezetők kijelentjük, hogy a szakdolgozatot Stayer Péter Pannon Egyetem Szerves Kémia intézeti tanszékén készítette a Tudományos Diákköri Konferenciára.

Veszprém, 2014. december 3.

.....
Dr. Bakos József

.....
dr. Balogh Szabolcs

Rövidítésjegyzék

AIBN	Azo-bisz-(izobutironitril)
L-DOPA	L-3,4-dihidroxi-fenilalanin
DN	donorszám (az angol <i>donor number</i> kifejezés rövidítése)
NBD	2,5-norbornadién
COD	1,5-ciklooktadién
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán
<i>ee</i>	enantiomerfelesleg
PPA	foszfán-foszforamidit

Tartalomjegyzék

Kivonat	6
Bevezetés	7
1. Irodalmi összefoglaló	9
1.1. Aszimmetrikus hidrogénezés	9
1.1.1. Ródium katalizált aszimmetrikus hidrogénezés	9
1.1.2. Királis katalizátormódosító foszfor tartalmú ligandumok	11
1.1.3. Foszfán-foszforamidit ligandumok	13
1.2. A Roche észter és előállítási módjai	15
1.2.1. Roche észter előállítása aszimmetrikus hidrogénezéssel	16
2. Eredmények és értékelésük	18
2.1. A 2-(hidroximetil)-metilakrilát szintézise	18
2.2. Aszimmetrikus hidrogénezési kísérletek	20
3. Kísérleti rész	24
3.1. Felhasznált analitikai műszerek	24
3.2. Alkalmazott technikák és felhasznált vegyszerek	24
3.3. A kísérletek leírása	24
4. Összefoglalás	26
Irodalomjegyzék	27

Kivonat

Enantioszelektív Roche észter előállítás

ródium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezéssel

Készítette:

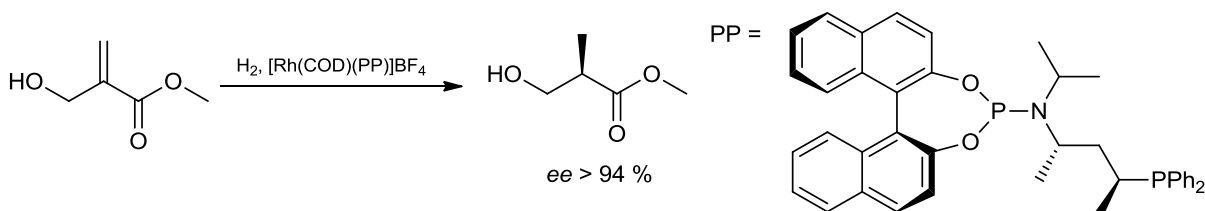
Stayer Péter

Témavezetők:

Dr. Bakos József

dr. Balogh Szabolcs

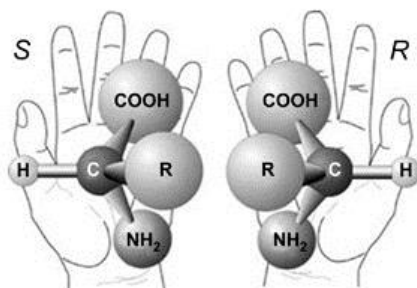
A Roche észter (3-hidroxi-2-metil-propánsav-metilészter) számos biológiailag aktív vegyület szintézisének építőköve.¹ Az enantiomerikusan tiszta forma egyik egyszerű és gazdaságos előállítási módja a 2-(hidroximetil)-2-propénsav-metilészter aszimmetrikus hidrogénezése. A kutatás témája a folyamat tökéletesítése. Katalizátorként a kutatócsoportunkban korábban kifejlesztett királis foszfán-foszforamidit ligandummal módosított ródium komplexet alkalmaztam, amely rendszer más prokirális tesztsubstrátumokra szelektívnek bizonyult.² Céлом minél nagyobb enantiomerikus hozam (*ee*) és aktivitás elérése volt. Az ideális reakciókörülmények megállapítására a prekursor komplex, az oldószer, a hőmérséklet és a nyomás hatását vizsgáltam. Szakirodalmi viszonylatban kiemelkedő 98,6 % *ee*-t értem el etanol oldószerben, 20 bar nyomáson és szobahőmérsékleten.



A későbbiekben a reakciókörülmények további optimalizálását és több, a ligandum szterikus és elektronikus tulajdonságait befolyásoló különböző szubsztituensekkel módosított foszfán-foszforamidit analóg tesztelését tervezem. A katalizátorrendszer heterogenizált változatát az H-CubeTM folyamatos átalamlásos hidrogénező reaktorban is tervezem kipróbálni.

BEVEZETÉS

Az elmúlt évszázad közepén ismerték fel, hogy az enantiomerek [1. ábra] sok esetben eltérő biológiai hatással rendelkeznek.³ A korábban előállított gyógyszerek egy része sokáig racém formában került forgalomba. Természetesen hamar kiderült, hogy az élő szervezetekben egy királis molekula és tükörképi párja nagyon különböző hatást fejthetnek ki. A Contergan nevű, Nyugat-Németországban megjelenő, recept nélkül kapható nyugtató a modern idők legnagyobb orvosi tragédiáját okozta. Amíg az egyik enantiomer a hasznos tulajdonságot hordozta, addig a másik a csecsemők rendellenes végtagfejlődését okozta. A szervezetben található legtöbb vegyület királis, például a cukrok és a fehérjék alkotóelemei, tehát az aminosavak is. A sejtreceptorok stimulálása enantioszelektív folyamat. Egy királis molekula megfelelő enantiomer vagy diasztereomer formájának hiánya vagy túlsúlya betegségeket eredményezhet, illetve a megfelelő forma adagolásával gyógyító hatás érhető el.⁴



1. ábra,

Egymással enantiomerikus viszonyban lévő királis aminosavak

Az optikailag tiszta - csak az egyik enantiomert tartalmazó - vegyület előállítása több módszerrel is kivitelezhető. Nagy tisztaság érhető el például egyszerű kristályosítással, de ennek az eljárásnak a hátránya, hogy megfelelő agglomerációs hajlam szükséges a molekulák között a kezelhető méretű egykristályok képződéséhez. A két tükörképi pár molekulát az elegykristályból válogatják ki. Rezolváláskor valamilyen enantiomerikusan tiszta anyagot racém elegyhez keverve - megfelelő reakciókészség esetén - diasztereomer adduktot képzünk. A diasztereomerek már nem csak királis közegben viselkednek eltérően, ezért a fizikai tulajdonságaik közti különbséget kihasználva is elválaszthatók egyszerű módszerekkel, mint például a kromatográfia vagy kristályosítás. A módszer hátránya, hogy nem minden esetben áll rendelkezésre megfelelő optikailag tiszta diasztereomerképző

vegyület. optikailag tiszta vegyület. A nem kívánt enantiomer itt is veszendőbe megy és a több lépéses folyamatban sok szennyező (oldószer, adduktképző) keletkezik.

A leggazdaságosabbak az enantioszelektív szintézisek, melyek során optimális esetben csak az egyik enantiomer képződik az ún. prokirális szubsztrátumból. Az ilyen reakciók hatékonyságának mérőszáma az enantiomerikus hozam (*ee*). Számításának képlete $([S]-[R])/([S]+[R]) \times 100$. Például az 50 % *ee* 75:25 enantimerarányt fejez ki. Biológiai úton - enzimek, mikroorganizmusok szolgálatba állításával - általában nagy *ee* érhető el, de csak ritkán alkalmazható, mert az enzim vagy mikroorganizmus csak a vegyületek szűk csoportját képes átalakítani. Sőt, a legtöbb esetben a kívánt termék csak kis hozammal képződik, az ilyen reakciók kemoszelektivitása általában alacsony.

Az átmenetifém-katalizál aszimmetrikus szintézisek nagy előnye, hogy kevés katalizátor nagy mennyiségű szubsztrátumra képes átvinni a királis információt. A módszer lényege, hogy az átmeneti fémből királis ligandummal komplexet képzünk, amelyen a reakció lejátszódik, így biztosítva az aszimmetrikus környezetet a reakcióhoz. Jól tükrözi az eljárás meghatározó szerepét, hogy William S. Knowles, Ryoji Noyori és K. Barry Sharpless 2001-ben Nobel díjat kaptak a területen végzett úttörő munkájuk elismeréséért.⁵

A Roche észter folyadék, ezért kristályosítással nem lehet az enantiomerikus tisztaságát növelni. Kemo- és enantioszelektív előállítására hatékony módszer a katalitikus aszimmetrikus hidrogénezés.

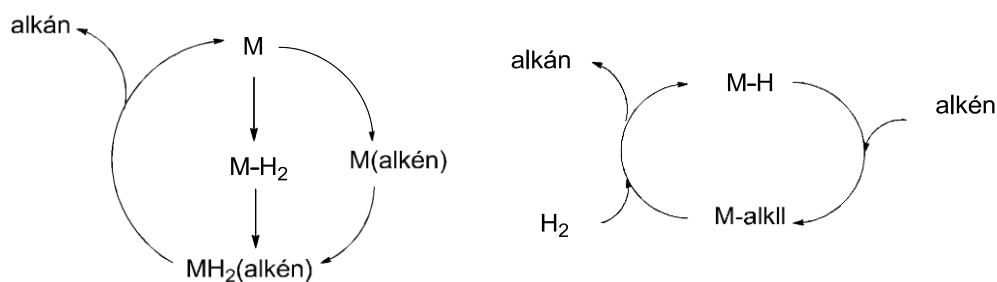
1. Irodalmi összefoglaló

1.1. Aszimmetrikus hidrogénezés

Aszimmetrikus hidrogénezés során molekuláris hidrogént felhasználva prokirális olefineket, imineket illetve ketonokat tudunk redukálni. Mind gazdasági, illetve gyakorlati szempontból a leghatékonyabb mód királis vegyületek előállítására. Az utóbbi évtizedekben kitüntetett figyelmet szenteltek új foszfortartalmú szerves ligandumok előállítására, melyekkel ródium, platina, irídium és palládium komplexeket képezve nagy enantioszelektivitású hidrogénező katalizátorokhoz jutottak. Több ezer hatékony, aszimmetrikus hidrogénezésben alkalmazható ligandumot fejlesztettek ki, melyek kulcsfontosságú, optikailag tiszta vegyületek ipari mértékű előállítására adtak lehetőséget.

1.1.1 Ródium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés

Wilkinson ismerte fel, hogy foszfán ligandumokkal képzett ródium komplexek hidrogén gáz jelenlétében képesek olefineket és alkineket hidrogénezni.⁶ A reakció ún. monohidrido és dihidrido komplexen keresztül játszódhat le [2. ábra]. A monofoszfánokkal képzett komplexekre – mint például a Wilkinson-i komplex ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) – a monohidrido út a jellemző. Nagyobb *ee* általában a dihidrido mechanizmussal lejátszódó reakcióban érhető el, melyre az olefin izomerizációja kevésbé jellemző.

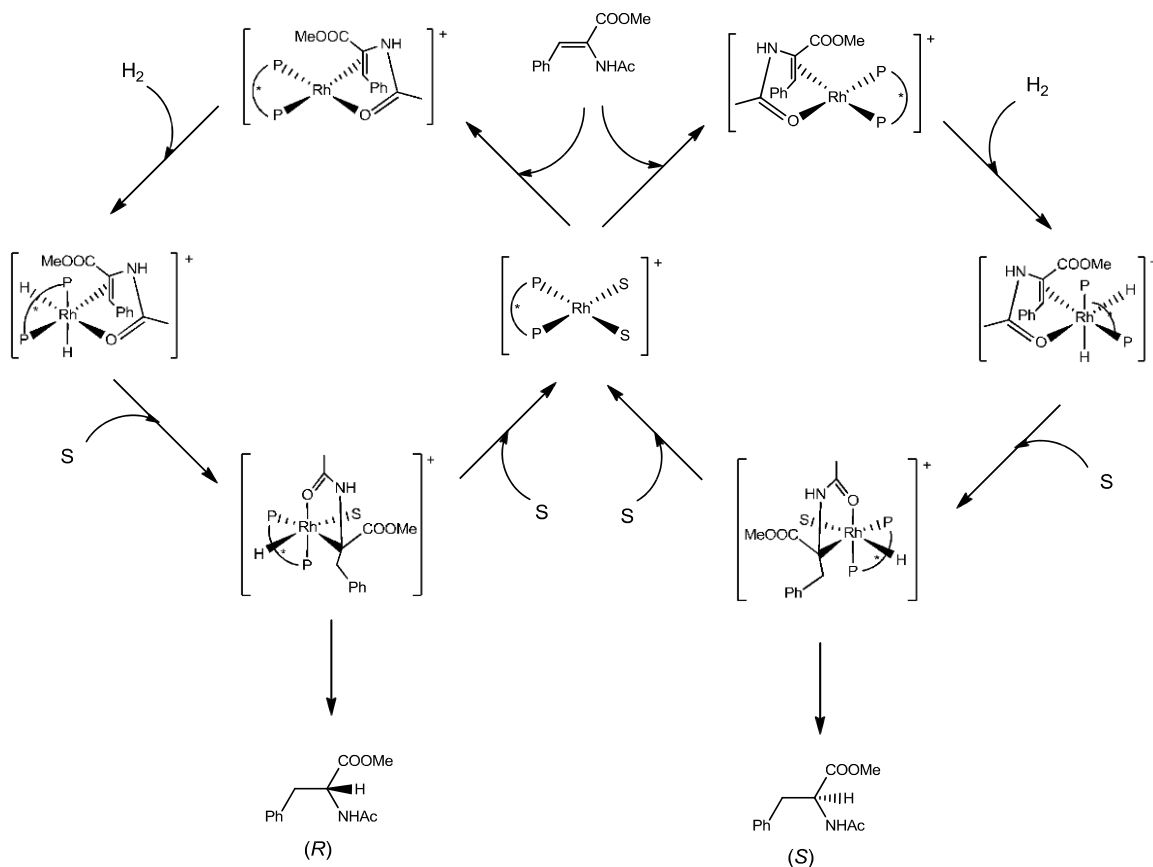


2. ábra,

Sematikus ábrák a lehetséges hidrogénezési mechanizmusokról

A ródium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezés mechanizmusának részletesebb megértése Landis és Halpern nevéhez fűződik.⁷ A DIPAMP ligandummal végzett kísérletekkel bizonyították, hogy első lépésben a szubsztrátum koordinálódik a katalizátor oldószer-komplexéhez. A királis ligandum miatt a folyamat diasztereoselektív és a szubsztrátum sík kettős kötése ún. *re-si* és *si-re* oldallal jellemezhető. A lehetséges két

komplex termodinamikailag eltérő stabilitású ezért eltérő mennyiségben keletkeznek (3.ábra). A hidrogén addícióját követő és az enantioszelektivitás szempontjából kulcsfontosságú – és egyben sebességhatározó – lépésben a labilisabb – kisebb mennyiségben jelen lévő – diasztereomer nagyobb sebességgel reagál a hidrogénnel. Az alkán eliminációja után az oldószer stabilizálja a komplexet. A nagyobb mennyiségben keletkező enantiomer tehát a termodinamikailag kevésbé stabil szubsztrátum-komplexből keletkezik. A mechanizusból adódik, hogy nagyobb *ee* érhető el a hőmérséklet növelésével és a nyomás csökkentésével. A hidrogén addíciója ún. szuprafaciális szinkron-cisz addíció, ami azt jelenti, hogy (1) a hidrogén a kettős kötésben részt vevő szénatomokat egy oldalról közelíti meg, (2) a két hidrogén egyszerre jut át a komplexről a szubsztrátumra és (3) a dihidrido komplexben a két hidrogén egymáshoz képest *cisz* pozícióban helyezkedik el.



3. ábra,
A hidrogénezés Halpern-i mechanizmusa

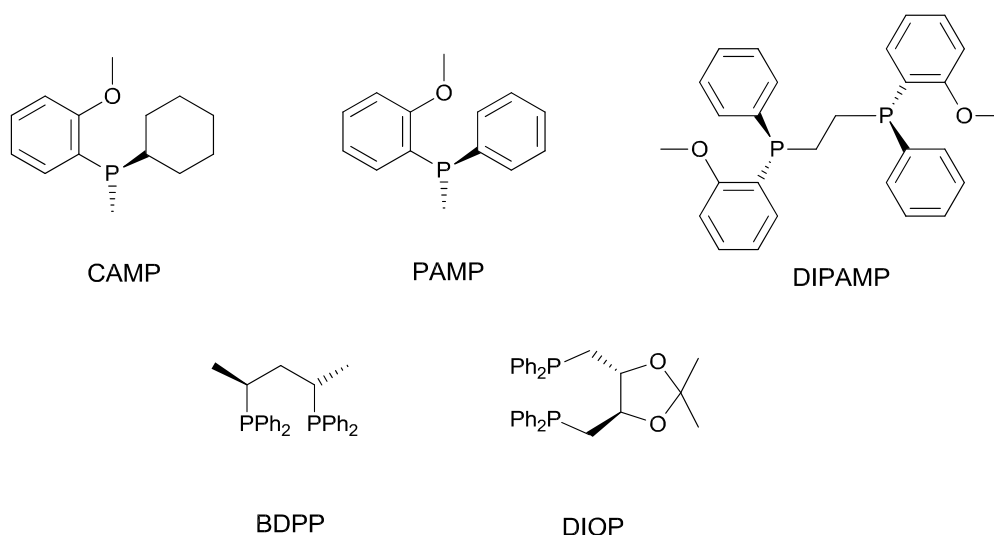
A Halpern-i mechanizmus máig számos rendszerre érvényes, azonban egyéb mechanizmusokat is igazoltak. Például Grindev kimutatta, hogy *t*-Bu-BISP ligandum esetén a hidrid kettős kötésbe történő inzerciója a szelektivitást meghatározó lépés.⁸ Reek és Wassenaar számításokkal támasztotta alá a feltételezést miszerint a kulcs-zár, vagy *anti*-

Halperni-ként is emlegetett mechanizmus lehetőségével is kell számolnunk, melynek lényege, hogy a nagy térkitöltésű királis ligandum a szubsztrátum számára csak az egyik oldallal történő koordinációt teszi lehetővé.⁹ Ebben az esetben a hőmérséklet emelése csökkenti a szelektivitást, hiszen az intenzívebb hőmozgással a termodinamikailag labilis komplex képződésére is mód nyílik.

A két diasztereomer termodinamikai stabilitása a ligandum koordináló atomjainak elektronikus és szerkezetének térbeli elhelyezkedésétől függ, tehát megfelelő szubsztituensek és királis elemek beépítésével növelhető az *ee*.

1.1.2 Királis katalizátormódosító foszfortartalmú ligandumok

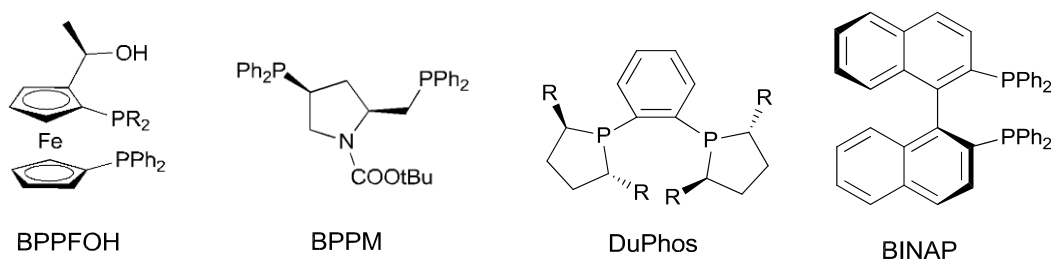
A legelső hidrogénezésben használt ligandumok foszfor aszimmetriacentrummal rendelkeztek.¹⁰ A három eltérő szubsztituenst tartalmazó tercier foszfán a koordinációkor királis lesz. Ilyenek például az egyfogú CAMP és PAMP vagy a már említett kétfogú *t*-Bu-BISP és DIPAMP¹¹ ligandumok [4. ábra]. Utóbbi ligandummal 1972-ben már 90%-os enantiomer felesleget értek el, és lehetővé vált a Parkinson kór kezelésében nagy szerepet játszó L-DOPA (L-3,4-dihidroxi-fenilalanin) szintézise.¹² Az első C_2 szimmetriájú ligandum a kétfogú DIOP¹³ volt mellyel elsősorban hidroformilezésben értek el kiemelkedő eredményeket.¹⁴ Különlegessége, hogy az aszimmetriacentrum a foszforhoz kötött szénvázban van.



4. ábra,

Aszimmetrikus foszforatomot tartalmazó királis egy és kétfogú ligandumok (felső sor),
és királis szénvázat tartalmazó C_2 szimmetriájú ditercier foszfán ligandumok (alsó sor)

A vázban kialakított aszimmetriacentrum nagy előnye, hogy nem a foszfor atom az aszimmetriacentruma a vegyületnek, így a ligandumok diverzitása szinte végtelen. Kumada ferrocénvázat tartalmazó BPPFOH¹⁵ és Achiwa BPPM¹⁶ liganduma (5. ábra) egyre nagyobb szelektivitást biztosított. Az első atropizomer királis difoszfán ligandum előállítása Noyori és Takaya nevéhez fűződik.¹⁷ A BINAP-ot 1980-ban publikálták, melyet először használtak α -(acilamino)-akrilsavak ródium katalizált aszimmetrikus hidrogénezésében.

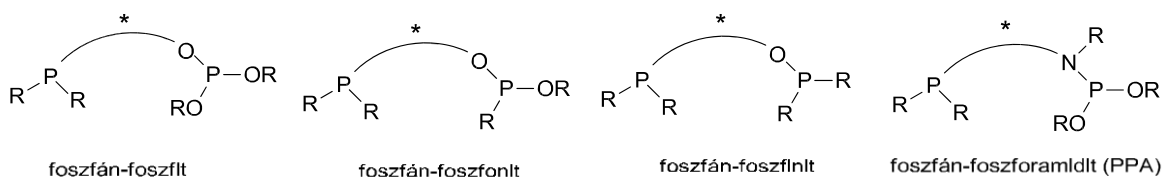


5. ábra,

A felsorolt ligandumok szerkezete

A Ru-BINAP rendszer rendkívül nagy szelektivitást mutatott különféle funkcionáliszt olefinek és ketonok előállításában. Gyógyszerek, mint például az antibakteriális levofloxin előállításakor használják. Segítségével az (S)-naproxen – mely vegyületnek fájdalom és lázcsillapító hatása van – szintézisekor 97 %-os optikai hozammal lehet a királis vázat kialakítani. Az 1990-es évek elején jelentős előrelépés történt a királis difoszfánok alkalmazásának területén. Burk és munkatársai által kifejlesztett DuPhos ligandummal α -(acilamino)-akrilsavakat, enamidokat, keto-észtereket és telítetlen karbonsavakat nagy optikai hozam mellett lehetett hidrogénezni.¹⁸ Fontos megemlíteni még a 2,4-pentándiil vázra épülő BDPP ligandumot, mely igen hatékony ligandum nem csak ródium-katalizált, de például karbonilok réz-katalizált aszimmetrikus hidrogénezésében is.¹⁹

A C_1 szimmetriájú kétfogú ligandumok különlegessége, hogy a két koordinálódó atom mind elektronikus, mind a körülötte kialakított szterikus tulajdonságban különbözik, ami hatékonyabban segítheti a szubsztrátum deszimmetrizációját. Aszimmetrikus hidrogénezéshez legrészletesebben tanulmányozott ún. *hetero*-kétfogú ligandumok a foszfán-foszfitek, foszfán-foszfinitok és a foszfán-foszfinitok [6. ábra]. Az utóbbi másfél évtizedben figyeltek fel a foszfán-foszforamiditekkal képzett komplexek kiemelkedő katalitikus tulajdonságaira.

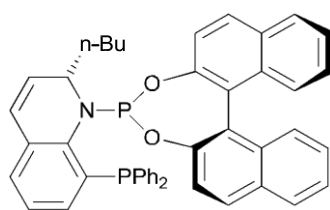


6. ábra,
 C_1 szimmetriájú hetero-kétfogú ligandumok

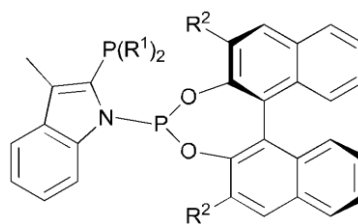
1.1.3 Foszfán-foszforamidit ligandumok

A foszfán-foszforamiditek (PPA) első képviselője a Leitner és munkatársai által 2000-ben publikált QUINAPhos volt [7. ábra].²⁰ Dimetil-itakonát ródium katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciójában a 98,8 % enantioszelektivitást 30 bar nyomáson és szobahőmérsékleten érték el. A reakció teljes volt 24 óra alatt, 1000-es szubsztátum/katalizátor molarány mellett. A ligandum ruténium komplexével acetofenont és származékait 94 % *ee* mellett sikerült redukálni.²¹ Megállapították, hogy a ligandum sokkal stabilabb protikus oldószerekben, mint a hidrolízisre érzékeny foszfán-triészterek.

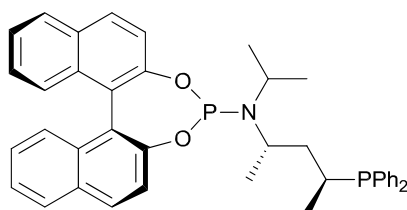
A PPA ligandumokról két összefoglaló munkát is találhatunk a szakirodalomban. Reek a foszforatomokat összekötő híd szerkezete alapján,²² míg Crévisy az aminhoz kapcsolódó szubsztituensek²³ szerint csoportosította őket. A Reek-féle rendszerezés praktikusabb, hiszen a híd szerkezete sokkal nagyobb hatással van a ligandummal képzett katalizátor tulajdonságaira, mint a nitrogén szubsztituensének. A híd (1) merev heterociklusos amin, (2) merev ciklikus vagy biciklikus alapváz vagy (3) legalább egy sp^3 hibridizációjú szénatomot tartalmazó flexibilis lánc lehet. Az első csoportba tartozó INDOLPhos²⁴ ligandumot és módosított változatait²⁵ Reek és Wassenaar fejlesztették ki. Az aszimmetrikus hidrogénezésben kiemelkedőnek számító 99 %-os *ee*-ot értek el és a megállapították, hogy a rendszerre a kulcs-zár mechanizmus a jellemző. A második csoportba tartozik például a QUINAPhos is. Irodalmi kutatásaim során megállapítottam, hogy az sp^3 szénatomot tartalmazó hídvázaz PPA-ek fejlesztésére kevés figyelmet fordítottak, aminek az oka, hogy elterjedt a megállapítás, miszerint a merev vázú ligandumokkal általában nagyobb *ee* érhető el.



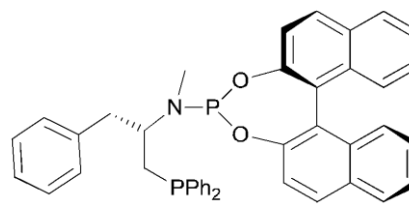
(R_a, S_c)-*n*Bu-C UINAPhos



(S)-INDOLPhos



(S_a, S_c, S_c)-UPPhos



Crévisy allfás vaxú
foszfán-foszforamiditje

7. ábra,

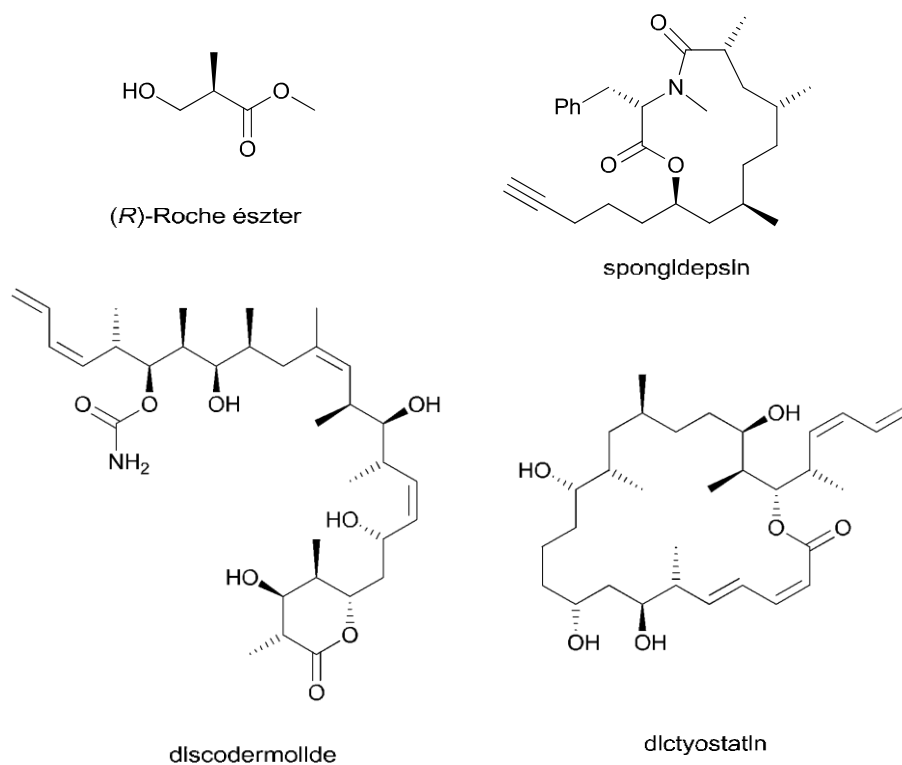
Néhány fontosabb foszfán-foszforamidit ligandum

A szakirodalomban mindössze két ilyen flexibilis vaxú ligandumról olvashatunk. Az egyik a Crévisy és munkatársai által kifejlesztett, a vaxban egy aszimmetriacentrumot tartalmazó 1,2-propándiil vaxra épülő PPA.²⁶ A vegyületet aszimmetrikus hidrogénezésben nem is tesztelték, csak dietilcink rézkatalizált konjugált addíciós reakciójában vizsgálták, ahol mindössze 53 % *ee*-ot értek el.

A másik ligandum a Bakos és munkatársai által kifejlesztett – a BDPP-ben is megtalálható – 2,4-pentándiil alapvaxra épülő (S_a, S_c, S_c)-UPPhos (University of Pannonia Phosphoramidit).²⁷ Számos ródium-katalizált hidrogénezésben használt tesztvegyület esetén 99 % feletti *ee*-t értek el enyhe reakciókörülmények között. Például (*Z*)- α -acetamidofahéjsav-metilésztert – az L-DOPA elővegyületét – 99 % feletti enantioszelektivitással sikerült hidrogénezní metanol oldószerben mindössze 5 bar nyomáson és szobahőmérsékleten. Sőt, a ligandum kiemelkedő stabilitását igazolták azzal, hogy az említett szubsztrátum sav formáját metanol-víz elegyben is sikerült hasonlóan jó eredménnyel hidrogénezní. A rendszer hasonlóan jó szelektivitást és jó aktivitást mutatott a környezetbarát ciklikus karbonát (etilén-karbonát (EC) és *rac*-propilén-karbonát (PC)) oldószerekben is. Azt is kiderítették, hogy a híd két aszimmetriacentrumának konfigurációja a meghatározó a szelektivitás szempontjából.²⁸

1.2 A Roche észter és előállítási módjai

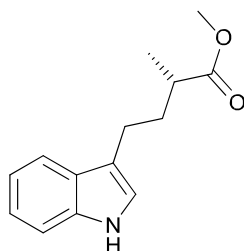
A Roche észter (3-hidroxi-2-metil-propánsav-metilészter), egy rendkívül fontos királis vegyület. Dictyostatin²⁹, discodermolide³⁰ és spongidepsin³¹ tumor ellenes szerek totálszintézisekor használják fel [8. ábra].



8. ábra,

Roche észter felhasználásával szintetizált tumor ellenes szerek

A vegyület enantioszelektív előállítására a szakirodalomban több módszer is található. Czeskis és Moissenkov a fájdalom- és gyulladáscsökkentő hatású (S)-paniculidine [9. ábra] szintéziséhez alkoholok keténekhez történő diasztereoselektív addíciójával állította elő.³² Masamune és munkatársai a királis terc-butildimetilsziloxi-1-ciklohexilbután-2-on-al képzett dialkilboron-enolát aldol kondenzációjával kapott termék NaIO₄-os oxidációjával szintetizálták 90 % feletti hozammal és 98 % körüli *ee*-vel mindkét enantiomert.³³



(S)-paniculidolne

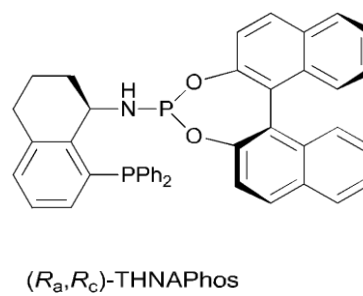
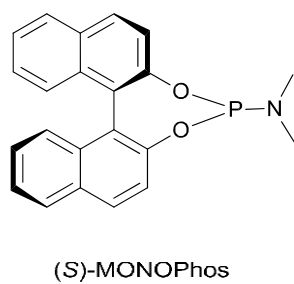
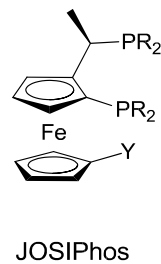
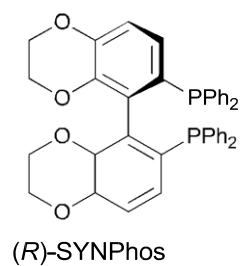
9. ábra

Schaeffer és Goodhue izobutánsav *pseudomonas putida* (ATCC 21244) baktériumokkal oxidációval állított elő a (+)- β -hidroxi-izobutánsavat. Hosszú fermentációs idővel (70 óra) 48 %-os hozamot értek el.³⁴ Az említett módszereknek azonban számos hátránya van. Például nehezen megoldható a királis segédanyagok sztöchiometrikus adagolása, illetve hosszú reakcióidőre és többszöri tisztítási eljárásra van szükség. A Roche észter 2-(hidroximetil)-metilakrilát katalitikus aszimmetrikus hidrogénezésével is előállítható, de meglepő módon csak pár publikáció jelent meg ebben a témában.

1.2.1. Roche észter előállítása aszimmetrikus hidrogénezéssel

Jeulin és munkatársai Ru-SYNPhos [10. ábra] katalizátort alkalmazva a Roche észter nagy térkitöltésű alkil csoportokkal szubsztituált származékait állították elő, de a metil analógot csak 88 % *ee*-sal sikerült hidrogénezní.³⁵ Ródiium tartalmú katalizátort először Saito alkalmazott 2003-ban, DuPhos ligandummal 90 %-os *ee*-ot ért el.³⁶ A Ratovelomanana-Vidal és munkatársai által 2008-ban publikált munkában számos C_2 szimmetriájú ditercier foszfán, illetve a MONOPhos és a C_1 szimmetriájú JOSIPhos ligandumokat tesztelték 2-(hidroximetil)-metil- és más alkilakrilát hidrogénezésében. A legjobb eredményüket a szubsztrátum *t*-Bu analógjának hidrogénezésekor érték el, ami 94 % *ee* volt Ru-SYNPhos rendszerrel metanol oldószerben 20 bar nyomáson és szobahőmérsékleten. Ugyan csak 2008-ban jelent meg a Reek és munkatársai által publikált cikk, melyben már 98 % *ee*-ről olvashatunk, melyet az INDOLPhos analóg ligandummal érték 10 bar nyomáson 100-as szubsztrátum/katalizátor mólarány mellett -40 °C hőmérsékleten CH_2Cl_2 oldószerben.³⁷ Itt érdemes megjegyezni, hogy a cikkben csak CH_2Cl_2 oldószerben végrehajtott kísérletek eredményét publikálták. 2009-ben a Zheng által vezetett kutatócsoport több PPA ligandumot tesztelt a vizsgált reakcióban. A legjobb eredményt (96,7 % *ee*) az (R_a, R_c)-THNAPhos ligandum adta 10 bar nyomáson 24 óra alatt

szobahőmérsékleten CH_2Cl_2 oldószerben.³⁸ Érdemes megemlíteni, hogy a polárosabb THF és metanol oldószerekben megismételve rendre 3,4 % és 73,8 % *ee*-t mért.



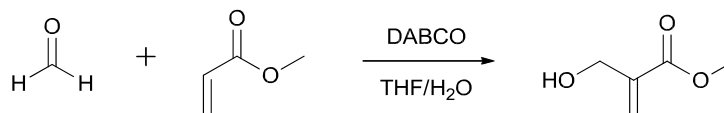
10. ábra,

Nagy enantioszelektivitást biztosító ligandumok 2-(hidroximetil)-metilakrilát
aszimmetrikus hidrogénezéséhez

2. Eredmények és értékelésük

2.1. A 2-(hidroximetil)-metilakrilát szintézise

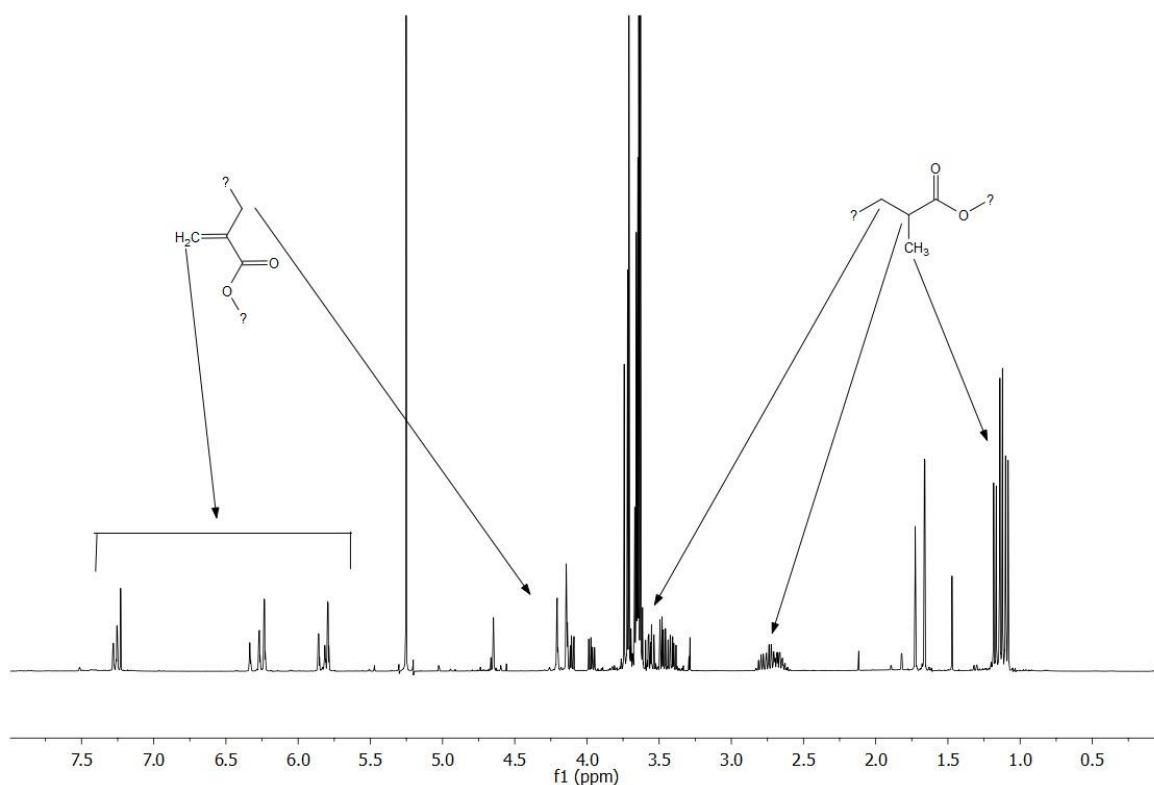
A szubsztrátumot a Morita–Bayllis–Hillman reakcióval állítottam elő metil-akrilátból és formaldehidből kiindulva DABCO jelenlétében [11. ábra].³⁹



11. ábra,
2-(hidroximetil)-metilakrilát előállítása

A desztillálás után nyert színtelen tiszta folyadék pár nap után színtelen áttetsző zselévé állt össze. A kocsonyás polimer darabok nem oldódnak maradéktalanul sem apoláros (hexán, CH₂Cl₂) sem poláros aprotikus és protikus oldószerekben (Metanol, DMF, DMSO). Megfigyeltem azonban, hogy vékonyréteg szilikagélen kloroform eluenssel csak a monomer termék eluálható, így tisztán nyerhető ki a szubsztrátum. A frissen szűrt termékből azonnal hidrogénezési kísérletet végeztem. A szakirodalomban végzett feltáró munkám alapján először 20 bar nyomást, CH₂Cl₂ oldószert, szobahőmérsékletet és 24 órás reakcióidőt választottam. A katalizátort *in situ* képeztem [Rh(COD)₂]BF₄ prekúzzorral és (S_a,S_c,S_c)-UPPhos ligandummal a reakció oldószerében. A kísérlet végeztével a reakcióelegyben áttetsző zselé állagú darabok voltak láthatók. Az elegyből mintát vettem melyről ¹H-NMR spektrumot készítettem [12. ábra]. Fontos megjegyezni, hogy a polimerizálódott részek az oldat tetején úsztak, így nem kerültek a mintacső aktív részére; ez az anyag nem ad jelet a spektrumban. A felvételen legalább nyolc termék jelei különböztethetők meg. Ezek közül három nem hidrogéneződött és ötnél ismerhetők fel a hidrogénezéssel kialakult új csoportokra jellemző multiplicitású jelek. A reakcióelegyből nem sikerült terméket izolálnom.

A szakirodalomban csak elvétve említik meg a szubsztrátum polimerizációját. Zheng publikációjában azt olvashatjuk, hogy ha az észter alkil csoportja nagy térkitöltésű és jó hiperkonjugációs effektusú, akkor a szubsztrátum nem, vagy csak kis hozammal állítható elő az ismertetett módon ugyanis a termék erős hajlamot mutat a polimerizációra. A metil analógot stabilként jellemzi.

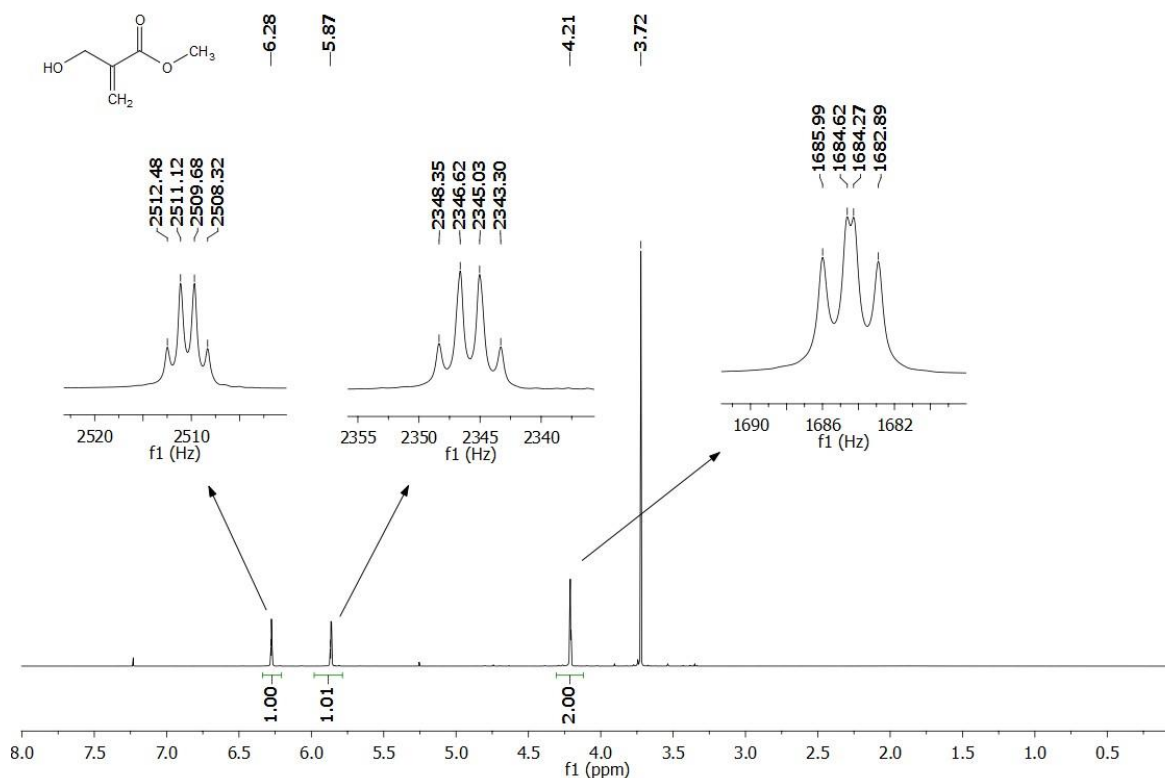


12. ábra,

A 2-(hidroximetil)-metilakrilát hidrogénezési kísérlet reakcióelegyéről
400 MHz-en CDCl₃-ban felvett ¹H-NMR spektruma

Mathias és munkatársai a 2-(hidroximetil)-metilakrilát és β -szubsztituált változatainak AIBN gyökös iniciátor segítségével végzett polimerizációját vizsgálta.⁴⁰ Megemlítik, hogy az alapvegyület iniciátor nélkül már 80 C° hőmérsékleten is gyorsan polimerizálódik. Az irodalmi áttekintésben említett Ratovelomanana-Vidal cikkben csak egy rövid utalást olvashatunk, miszerint 0,5 % *para*-benzokinont adva a reakcióelegyhez a hozam 83 %-ról 93 %-ra növelhető.³⁵

Ezen információk és tapasztalatok alapján valószínűsíthető, hogy a polimerizáció túlnyomó részt a kettős kötéseken és nem átészterezéssel történik. A zselés állagú részek elemzésére szilárd NMR spektroszkópiai módszert tervezünk alkalmazni a későbbiekben. A polimerizáció elkerülésére a frissen desztillált szubsztrátumhoz 0,5 % *para*-benzokinon gyökfogó inhibitor adagolásával próbálkoztam. A hatás drasztikus volt, a szubsztrátumban fél év állás után sem lehetett polimerizációs termékeket kimutatni [13. ábra]. Ennek ellenére inert atmoszféra alatt hűtőben tároltam a kiindulási anyagot.

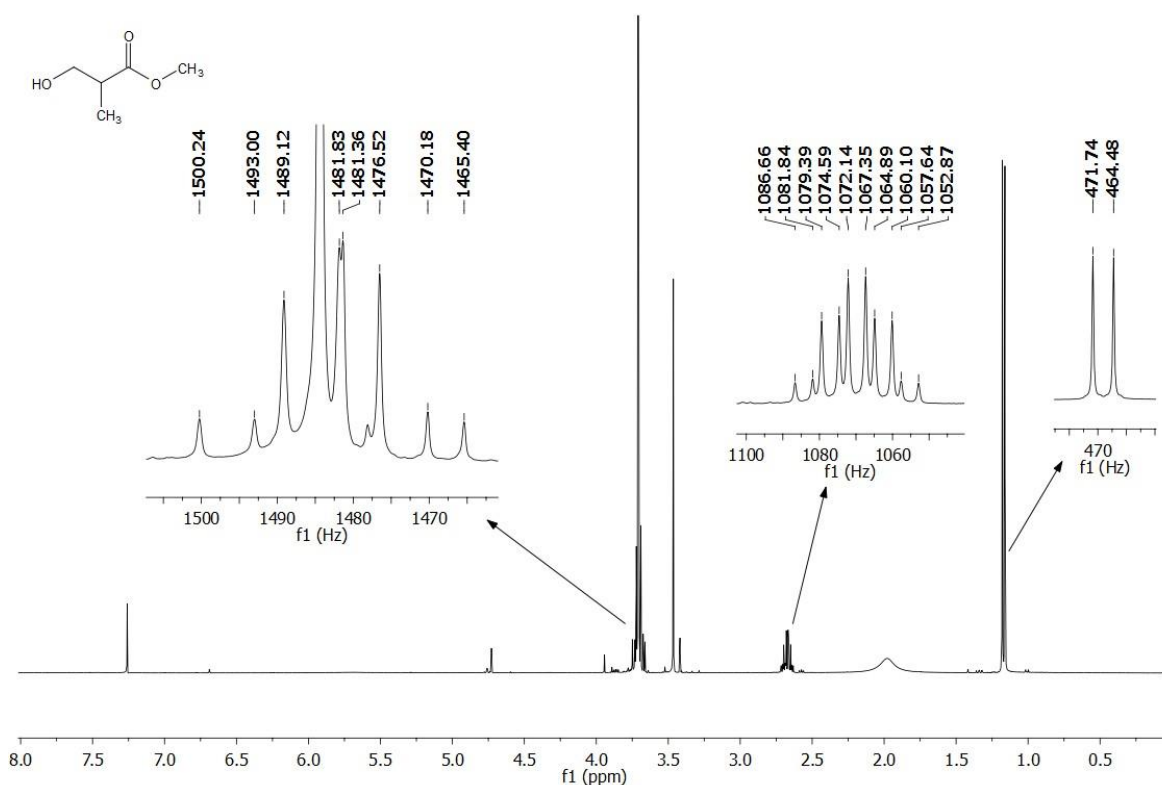


13. ábra,
A tiszta 2-(hidroximetil)-metilakrilát 400 MHz frekvencián
CDCl₃-ban készült ¹H-NMR spektruma

2.2 Aszimmetrikus hidrogénezési kísérletek

A hidrogénezési kísérletet a stabilizált szubsztrátummal megismételve homogén termék oldatot kaptam, melyből mintát vettem és ¹H-NMR spektrumot készítettem [14. ábra]. A spektrumban kizárólag a kívánt termékre, a Roche észterre jellemző jeleket láttam. A diasztereotóp metilén protonok 3,7 ppm kémiai eltolódásnál az AB spinrendszerre jellemző dublett dublettje jelet adnak ($^2J_{AB} = 11,1$ Hz). A metin protontól kvartett dublettjének dublettje jelalakot várhatunk, ezzel szemben kvintett dublettje képet mutat. Ennek az az oka, hogy az egyik diasztereotóp protonnal és a metil-protonokkal mutatott csatolás véletlenszerűen egyezik ($^3J_{A\text{-metin}} = 7,3$ Hz, $^3J_{\text{metil-metin}} = 7,3$ Hz, $^3J_{B\text{-metin}} = 4,8$ Hz).

A katalizátor aktivitásáról 125-ös szubsztrátum/katalizátor mólarány mellett egy órás reakcióidő megválasztásával próbáltam információt szerezni, de ilyen körülmények mellett is teljes konverziót és örömömre 92,9 % *ee*-ot mértem [1. táblázat].



14. ábra,

Roche észter 400 MHz frekvencián CDCl_3 oldószerben készült ^1H -NMR spektruma

A témában született eddigi publikációkból kitűnik, hogy az oldószer szerepe meghatározó lehet az *ee* és a konverzió szempontjából (lásd 1.2.1 fejezet). A reakció THF-ben teljes konverziót mutatott 94,1 % *ee* mellett. 1,4-Dioxánban a konverzió jelentősen csökkent, ám az *ee* alig változott. Mivel a PPA ligandumok igen ellenállóak protikus oldószerekkel szemben, kíváncsi voltam a reakcióra gyakorolt hatásukra. Mind metanolban, mind *absz.* (96 %-os) alkoholban teljes konverziót mértem, sőt, az *ee* etanolban az eddigi publikációkkal összevetve is kimagaslónak mondható 98,6 % lett! A kísérleti eredmények alapján kijelenthető, hogy PPA ligandummal eddig nem értek el ilyen jó eredményt környezetre kevésbé ártalmas poláros protikus oldószerben.

1. Táblázat, Az oldószer hatása 2-(hidroximetil)-metilakrilát Rh-UPPhos katalizátorrendszerrel végzet aszimmetrikus hidrogénezésére^a

Kísérlet	Oldószer	Konverzió (%)	<i>Ee</i> (%)
1	CH ₂ Cl ₂	100	92,9
2	Metanol	100	93,6
3	Absz. etanol	100	98,6
4	THF	100	94,1
5	1,4-Dioxán	41,7	92,8
6	Acetonitril	<1	-
7	PC	<1	-
8 ^b	EC	26,9	94,4

^a Kísérleti körülmények: [Rh(COD)₂]BF₄ prekursor (0.01 mmol), UPPhos ligandum (0.011 mmol), 2-(hidroximetil)-metilakrilát (1,25 mmol), szobahőmérséklet, 20 bar nyomás és 2 mL oldószer. ^b 50 °C hőmérséklet.

Ciklikus karbonátokban vegyes eredményeket mértem. Míg más C=C kettős kötést tartalmazó tesztsubstrátumhoz igen jónak bizonyultak ezek az oldószerek, Roche észter PC-ban alig képződött. A 36 °C olvadáspontú EC-tal 50 °C hőmérsékleten végeztem a reakciót. A konverzió mindössze 26,9 %, de az *ee* 94,4 % volt.

Amint azt az irodalmi áttekintés során láthattuk, az enantioszelektivitást jelentősen növelheti a nyomás és a hőmérséklet megfelelő irányú változtatása. CH₂Cl₂ oldószerben 5 bar nyomáson mindössze 34,8 % konverziót mértem, de a szelektivitás a 20 bar-os kísérlethez képest 94,3 %-ra nőtt [2. táblázat]. Az *ee* 50 °C hőmérsékleten jelentősen, 83,6 %-ra esett vissza.

A szobahőmérsékleten absz. etanolban mért 98,6 % *ee* igen kecsegtető eredmény, főleg annak tekintetében, hogy alacsonyabb hőmérsékleten még nagyobb szelektivitásra van remény. A reakciót -10 °C hőmérsékleten végezve az aktivitás drasztikusan csökkent és csak nyomokban láttam terméket az elegyről készült ¹H-NMR spektrumban. Érdekes megjegyezni, hogy az *ee* gázkromatográfiás meghatározása során a kromatogramban csak az egyik enantiomer csúcsa volt kimutatható. A későbbiekben a kísérletet magasabb nyomáson tervezem megismételni.

A katalizátorképző prekursor [Rh(dién)₂]BF₄ és a kétfogú UPPhos ligandum egy-egy arányú vegyítéskor [Rh(dién)(UPPhos)]BF₄ komplex alakul ki, ami viszont még nem feltétlenül aktív hidrogénező katalizátor. A diénhez képest gyenge koordinációs képességű

szubsztrátum esetén először a dién kihidrogénezésére van szükség. Ez a folyamat indukciós periódusként jelentkezik a konverzió-reakcióidő diagramon. A ródium-katalizált hidrogénezéshez alkalmazott komplexeket általában COD vagy NBD diénekké képzik. A tapasztalatok szerint az NBD sokkal könnyebben alakul a megfelelő redukált terméké, mint a COD, így hamarabb áll rendelkezésre az aktív katalizátor teljes mennyisége, ami nagyobb aktivitáshoz vezet. A kísérletet elvégeztem $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ prekuzorral is, de a várttal ellentétben a katalizátor kisebb aktivitást mutatott CH_2Cl_2 oldószerben a $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ prekuzorral szemben. 20 bar nyomáson 65,5 %, míg 5 bar nyomáson 42,3 % konverziót mértem. A szelektivitás rendre 87,4 % illetve 92,3 % volt.

2. Táblázat, A prekuzor, nyomás és hőmérséklet hatása 2-(hidroximetil)-metilakrilát Rh-UPPhos katalizátorrendszerrel végzett aszimmetrikus hidrogénezésére^a

Kísérlet	Prekuzor	Oldószer	Konverzió (%)	<i>Ee</i> (%)
1 ^b	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	CH_2Cl_2	34,8	94,3
2 ^c	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	Absz. etanol	100	83,6
3 ^d	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	Absz. etanol	<1	-
4	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$	CH_2Cl_2	65,5	87,4
5 ^b	$[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$	CH_2Cl_2	42,3	92,3

^a Kísérleti körülmények: 0.01 mmol prekuzor, UPPhos ligandum (0.011 mmol), 2-(hidroximetil)-metilakrilát (1,25 mmol), szobahőmérséklet, 20 bar nyomás és 2 mL oldószer. ^b 5 bar nyomás. ^c 50 °C hőmérséklet. ^d -10 °C hőmérséklet.

A kétféle prekuzorral eltérő nyomásokon végzett kísérletek enantioszelektivitása ugyanazt a tendenciát mutatja, az alacsonyabb oldatbeli hidrogénkoncentráció a kedvező. Ezen előzetes kísérleti eredmények alapján a reakció feltehetően nem a Halpern-féle mechanizmuson keresztül játszódik le, hiszen a hőmérséklet emelése kisebb enantioszelektivitáshoz vezetett.

3. Kísérleti rész

3.1. Felhasznált analitikai műszerek

A 2-(hidroximetil)-metilakrilát hidrogénezési reakciója során keletkező termék optikai tisztaságát gázkromatográfia segítségével határoztam meg. Az elválasztásokat a Pannon Egyetem Szerves Kémiai Intézetében Kripli Ágnes vegyésztechnikus segítségével végeztem el. Az elválasztás alapja, hogy a két enantiomer különböző mértékben lép kölcsönhatásba a királis álló fázissal. A készülék paraméterei: típus: Agilent Technologies 6850; oszlop: β -Dex 225 kolonna (30 m x 0,25 mm, $df = 0,25 \mu m$); $H_2/N_2/O_2$ vivőgáz; split/splitless injektor 250 °C-on, és lángionizációs detektor (FID) 250 °C-on. Hőmérséklet program: 10 min 100 °C-on. Retenciók idői: 5,7 perc, 6,3 perc, és a kiindulási vegyületre 6,6 perc.

A 2-(hidroximetil)-metilakrilát hidrogénezési reakciójának konverzióját és a termékek minőségi azonosítását NMR spektroszkópia segítségével végeztem el. A méréseket a Pannon Egyetem NMR Laboratóriumában Bruker Avance 400 készüléken Balogh Szabolcs készítette.

3.2. Alkalmazott technikák és felhasznált vegyszerek

Az acetonitril, *absz.* etanol, EC és PC oldószereket víz- és oxigénmentesítés nélkül alkalmaztam. Ezeket az oldószereket argon atmoszféra alatt tartottam. A metanol, CH_2Cl_2 , THF és 1,4-dioxán oldószereket a szakirodalomban leírtaknak megfelelően kezeltem és vízmentesítettem.⁴¹ A $[Rh(COD)_2]BF_4$ és $[Rh(NBD)_2]BF_4$ komplexet a szakirodalomban leírtak alapján készítettem el.⁴²

3.3. A kísérletek leírása

Hidrogénezés általános leírata

A kísérletek végrehajtásához inert Schlenk technikát alkalmaztam. A megfelelő ligandumot (0,011 mmol, 6,9 mg) a $[Rh(COD)_2]BF_4$ prekúrral (0,010 mmol, 4,1 mg) 15 percig kevertettem 2 mL oldószerben. Az autoklávba helyeztem el a szubsztrátumot (1,25 mmol, 147,5 mg), melyhez inerten adagoltam a katalizátor oldatát. Ezen lépések után beállítottam a megfelelő hidrogénnyomást. Egy óra kevertetés (600 fordulat percenként) után a hidrogént kiengedtem az autoklávból.

(11bS,2S,4S)-2-Difenilfoszfanil-4-(N-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfevinil-N-izopropil)amino-pentán (UPPhos)

(2S,4S)-2-difenilfoszfanil-4-izopropilamino-pentánt (1,25 g, 4,0 mmól) és trietilamint (670 µL, 5,0 mmól) 30 mL THF-ban oldottam. 4-dimetilaminopiridint (36 mg, 0,3 mmól) -35 °C-ra hűtött elegyhez adtam hozzá. (S)-klór-binafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfevin (1,5 g, 4,5 mmól) 20 mL THF-nal készített oldatát csepegtettem a keverékbe 30 perc alatt. A hűtés befejeztével még négy órán át kevertettem. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal követtem szilikagél bevonatú lapka segítségével kloroform/metanol = 4/1 eluenssel (R.f. kiindulási: 0,4). A terméket Al₂O₃-al töltött kolonnán szűrtem le. Az oldószerek eltávolítása után 1,4 g (Hozam: 56,1 %) fehér terméket kaptam.

2-(Hidroximetil)-metilakrilát

Paraformaldehidet (33 g, 1.1 mol), egy mólos foszforsavval (4 mL), és vízzel (100 mL) elegyítettem, majd 1.5 órán keresztül 90 °C-on tartottam, amíg tiszta formaldehid oldatot nem kaptam. Miután szobahőmérsékletre hűlt az elegy, THF-t (100 mL), metil-akrilátot (109 mL, 1.0 mol), és DABCO-t (11,3 g, 0.1 mol) adtam hozzá, majd 36 órán át kevertettem. A reakcióelegyhez nátrium-kloridot (35 g) és étert (100 mL) adtam. A szerves fázis elválását követően a terméket a vizes fázisból háromszor 100 mL éterrel kiextraháltam. Magnézium-szulfáttal a maradék vizet eltávolítottam, majd az oldószert vákuum segítségével elforraltam. 75%-os kitermelés mellett 97,59 g szubsztrátumot kaptam. A termékhez azonnal 0.5 % (487,95 mg) *para*-benzokinont adtam.

4. Összefoglalás

Szakirodalmi munkám keretében felfigyeltem arra, hogy a gyakorlati szempontból nagy jelentőségű Roche észter aszimmetrikus hidrogénezéssel megvalósított előállításáról közölt publikációkban nem értek el igazán nagy enantioszelektivitást. A módszer hatékonyságának növelését tűztem ki célul, melyet a kutatócsoportunkban korábban kifejlesztett UPPhos ligandum alkalmazásával terveztem elérni. Megállapítottam, hogy a szubsztrátum erős hajlamot mutat polimerizációra, mely reakció nagyobb sebességgel játszódik le, mint a hidrogénezés, ezért a szakirodalomban ismertetett körülmények között nem hidrogénezhető és nem állítható elő jó hozammal a termék. A parabenzokinin megfelelő polimerizációs inhibitornak tűnt. Mindössze 0,5 % mennyiséget adagolva a szubsztrátumhoz a hidrogénezési kísérlet teljes konverzióval és kemoszelektíven játszódott le.

Nagy enantioszelektivitást értem el apoláros aprotikus és poláros protikus oldószerekben is. A legnagyobb enantioszelektivitást (98,6 %) absz. etanolban mértem, ami az eddigi eredményekkel összehasonlítva kiemelkedőnek számít, sőt, az eddigi legnagyobb enantioszelektivitást (96,7 %) a környezetre igen káros CH_2Cl_2 oldószerben mérték. Megállapítottam, hogy az *ee* a hőmérséklet és a nyomás csökkentésével növelhető, amiből arra következtettem, hogy a reakció ezzel a szubsztrátummal és katalizátorrendszerrel feltehetően nem a Halpern-i mechanizmus szerint játszódik le.

Irodalomjegyzék:

-
- ¹ Y. Shin, J.-H. Fournier, Y. Fukui, A. Brückner, D. Curran *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 35, 4634.
- ² Sz. Balogh, G. Farkas, J. Madarász, Á. Szöllősy, J. Kovács, F. Darvas, L. Ürge, J. Bakos *Green Chem.* **2012**, 14, 1146.
- ³ J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. Krieger Publishing Company. Malabar, FL, **1994**.
- ⁴ S. Batra, M. Seth, AP. Bhaduri *Chirality and future drug design*. Prog Drug Res, **1993**, 41,191.
- ⁵ W. S. Knowles *Advanced Synthesis and Catalysis* **2003**, 345: 3–13
- ⁶ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson *Journal of the Chemical Society A* **1966**, 1711.
- ⁷ (a) J. Halpern *Science*, **1982**, 217, 401. (b) C. R. Landis, J. Halpern *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746. (c) A. S. C. Chan, J. Halpern *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 838.
- ⁸ I. D. Grindev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560.
- ⁹ J. Wassenaar, M. Kuil, M. Lutz, A. L. Spek, J. N. H. Reek *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6509.
- ¹⁰ (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445. (b) L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 942. (c) L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 942.
- ¹¹ (a) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946. (b) W. S. Knowles *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106.
- ¹² W. S. Knowles *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 222.
- ¹³ (a) H. B. Kagan, T. P. Dang *Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) H. B. Kagan, T. P. Dang *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429. (c) H. B. Kagan, N. Langlois, T. P. Dang *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- ¹⁴ (a) F. Agbossou, J. Carpentier, A. Mortreux *Chem. Rev.* **1995**, 95: 2485–2806. (b) T. P. Dang, H. B. Kagan *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1971**, 481.
- ¹⁵ (a) T. Hayashi, T. Mise, M. Kumada *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4351. (b) T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada *Tetrahedron Lett.* **1979**, 425.

-
- ¹⁶ K. Achima *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265.
- ¹⁷ R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*: 5856,
- ¹⁸ (a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, M. J. Burk *Science* **1993**, *259*, 479. (b) M. J. Burk *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363.
- ¹⁹ (a) H. Shimizu *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1655. (b) S. Lu *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6451.
- ²⁰ G. Franció, F. Faraone W. Leitner *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1428.
- ²¹ S. Burk, G. Franció W. Leitner *Chem. Commun.* **2005**, 3460.
- ²² J. Wassenaar, J. N. H. Reek *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1704.
- ²³ F. Boeda, T. Beneyton, C. Crévisy *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 96.
- ²⁴ (a) J. Wassenaar, J. N. H. Reek *Dalton Trans.* **2007**, 3750. (b) J. Wassenaar, M. Kuil, J. N. H. Reek *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1610.
- ²⁵ J. Wassenaar, J. N. H. Reek *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8403.
- ²⁶ F. Boeda, D. Rix, H. Clavier, C. Crévisy, M. Mauduit *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2726.
- ²⁷ Sz. Balogh, G. Farkas, J. Madarász, Á. Szöllősy, J. Kovács, F. Darvas, L. Üрге, J. Bakos *Green Chem.* **2012**, *14*, 1146.
- ²⁸ Sz. Balogh, G. Farkas, Á. Szöllősy, F. Darvas, L. Üрге, J. Bakos *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 66.
- ²⁹ (a) Y. Shin, J. H. Fournier, Y. Fukui, A. Brückner, D. Curran *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4634. (b) R. William, A. Palkowitz, K. Ando *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- ³⁰ I. Paterson, G. Florence *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2193.
- ³¹ L. Ferrié, S. Reymond, P. Capdevielle J. Cossy *Organic Lett.* **2006**, *16*: 3441.
- ³² B. A. Czeskis, A. M. Moissenkov *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, *7*, 1353.
- ³³ W. Choy, P. Ma, S. Masamune *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3555.
- ³⁴ C. T. Goodhue, J. R. Schaeffer *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203.
- ³⁵ S. Jeulin, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1592.
- ³⁶ H. Shimizu, T. Saito, H. Kumobayashi *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 185.
- ³⁷ J. Wassenaar, M. Kuil, J. N. H. Reek *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1610.
- ³⁸ M. Qiu, D. Wanga, X. Hua, J. Huanga, S. Yua, J. Deng, Z. Duana, Z. Zhenga *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 210.

-
- ³⁹ (a) Baylis, A. B.; Hillman *M. E. D. German Paten* **1972**. (b) H.-S. Byun, K. C. Reddy, R. Bittman *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 1371.
- ⁴⁰ L. J. Mathias, S. H. Kusefoglu, A. O. Kress *Macromolecules* **1987**, 20, 2326.
- ⁴¹ (a) B.S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell *Practical Organic Chemistry* **1989**, 4.1 fejezet, 395. (b) D. Bradley, G. Williams, M. Lawton *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8351.
- ⁴² (a) R. Uson, L. A. Oro, M. A. Garralda, M. C. Claver, P. Lahuerta *Trans. Met. Chem.* **1979**, 4, 55. (b) M. Green, T. A. Kuc, S. H. Taylor *J. Chem. Soc. A* **1971**, 2334.