



XXXII. OTDK

2015

Kémia és vegyipar szekció



Biológiailag aktív vegyületek
királis építőelemeinek szintézise aszimmetrikus
allilezéssel

Készítette:

Nemes Evelin

Vegyésszmérnöki BSc. III. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Bakos József

Professor Emeritus

Dr. Farkas Gergely

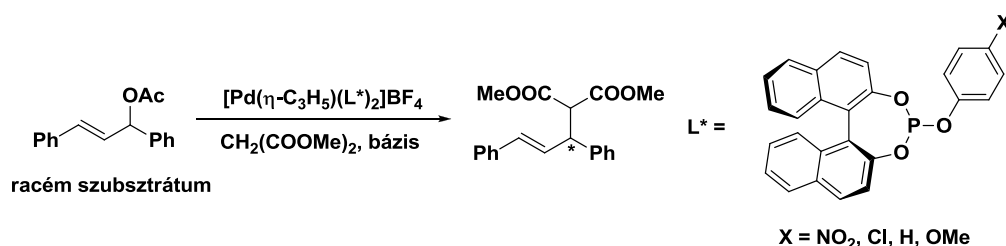
tudományos segédmunkatárs

Kémia Intézet, Szerves Kémia Intézeti Tanszék
Mérnöki Kar
Pannon Egyetem
Veszprém

Absztrakt

Az aszimmetrikus szintézis a zöld kémia fontos területe, hiszen a finomkémiai eljárásokban minden sikeres szelektív lépéssel felelhető a szintézisben felhasznált anyag mennyisége. Az aszimmetrikus katalitikus reakciók további előnye, hogy a királis információt kis mennyiségű katalizátor képes átadni nagy mennyiségű terméknek. A királis katalizátor lehet például optikailag aktív ligandumot tartalmazó átmenetifém-komplex.

Az aszimmetrikus katalitikus allil-helyzetű szubsztitúció szén-szén és szén-heteroatom kötés enantioszelektív kialakítására alkalmas eljárás. Munkám során axiális kiralitású binaftil-vázzal rendelkező egyfogú foszfit ligandumokat állítottam elő, majd elkészítettem ezek $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L}^*)_2]\text{BF}_4$ összetételű komplexeit. Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban vizsgáltam a katalizátormódosító ligandum elektronikus tulajdonságainak hatását a reakció aktivitására és enantioszelektivitására.



1. ábra: Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

Tanulmányoztam továbbá a ligandum-kombinációs módszer alkalmazhatóságát a vizsgált katalitikus reakcióban. Különböző egyfogú katalizátormódosító ligandumok 1:1 molarányú, egyidejű alkalmazásával igen jó aktivitással és szelektivitással sikerült előállítani a katalitikus reakció termékét.

A ligandumok elektronikus tulajdonságainak jellemzésére ródium-karbonil és szelénszármazékokat is előállítottam, melyek IR- és NMR-spektroszkópiai elemzésével egyértelmű összefüggést állapítottam meg a vegyületek szerkezete és a foszforatom donorsajátsága között.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	1
1. Irodalmi összefoglalás.....	2
1.1. Történeti áttekintés	2
1.2. Az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció mechanizmusa	6
1.3. Elektronikus tulajdonságok vizsgálata	9
1.3.1. A Hammett-összefüggés	9
1.3.2. A ligandum elektronikus sajátosságai	10
1.4. A transz-befolyás	13
1.5. Ligandum-kombinációs módszer	14
2. Eredmények és értékelésük.....	16
2.1. A ligandumok és palládium-komplexeik szintézise	16
2.2. A ligandumok elektronikus tulajdonságainak jellemzése	18
2.3. Katalitikus kísérletek	22
2.3.1. A modell reakció.....	22
2.3.2. A ligandum szerkezeti hatásának vizsgálata	23
2.4. Ligandum-kombinációs módszer alkalmazása	25
3. Kísérleti rész	28
3.1. A foszfit ligandumok szintézise	28
3.1.1. (S)-klór-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin előállítása.....	28
3.1.2. A ligandumok előállítása	28
3.2. $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(1\text{-4})_2]\text{BF}_4$ összetételű komplexek előállítása	29
3.3. $[\text{RhCl}(1\text{-4})(\text{CO})]$ komplexek előállítása	29
3.4. Szeleno-foszfátok előállítása	30
3.5. Aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció.....	31
Összefoglalás	33
Irodalomjegyzék	35

Bevezetés

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

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

Munkám során axiális kiralitású binaftil-vázzal rendelkező egyfogú foszfit ligandumokat (L^*) állítottam elő, majd elkészítettem az új vegyületek $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L^*)_2]BF_4$ és $[RhCl(L^*)_2(CO)]$ összetételű komplexeit, valamint szelénszármazékait. Palládium-katalizált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakcióban vizsgáltam a katalizátor-módosító ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatását a reakció aktivitására és enantioszelektivitására.

1. Irodalmi összefoglalás

1.1. Történeti áttekintés

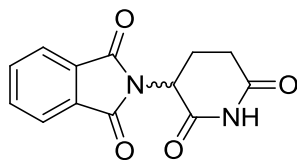
Az optikai aktivitás jelenségének felfedezése Arago nevéhez fűződik, aki 1811-ben hemiéderes kvarckristályokat tanulmányozva megfigyelte, hogy a kristályok elforgatják a lineárisan polározott fény síkját. Így kétféle kristályszerkezet alakul ki, melyek forgatása azonos nagyságú, de ellentétes irányú.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

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

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

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

okozott a magzati fejlődés során. Később kiderült, hogy a racém formában gyártott hatóanyagnak csak egyik enantiomerje felelős a történetekért. Ez a tragédia felhívta a figyelmet az enantiomerek eltérő viselkedésére és a racemátok elválasztásának a fontosságára, illetve a katasztrófa után a gyógyszerek forgalmazhatóságának szigorúbb felülvizsgálatára [3].



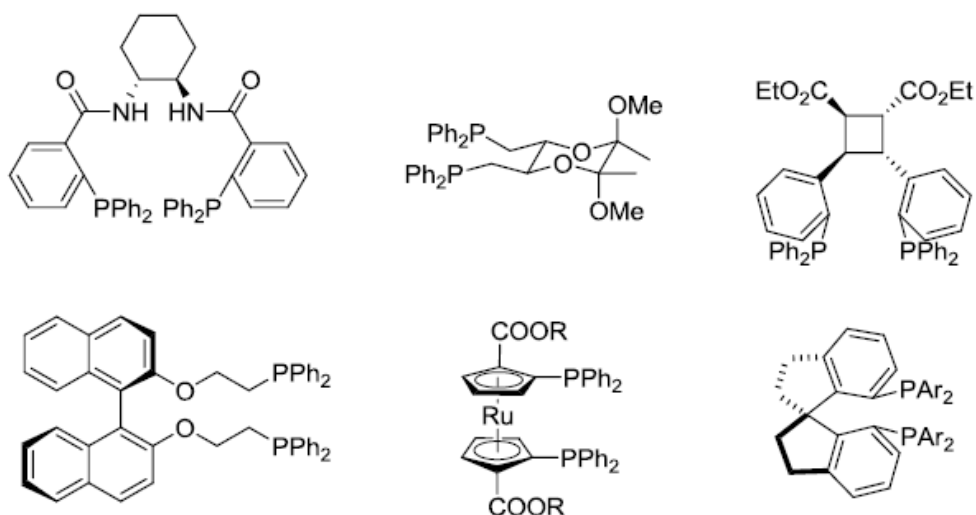
1. ábra: Thalidomid, a Contergan hatóanyaga

Ha az aszimmetrikus reakciót átmenetifémekkel katalizáljuk, a fémorganikus komplex koordinációs övezetében játszódik le a folyamat. A „wilkinsoni-komplex” ($[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$) felfedezésével lehetővé vált számos vegyület atmoszférikus nyomáson való hidrogénezése [4], tisztázottá váltak a katalitikus ciklus alapvető összefüggései. A komplex számos szerves kémiai reakcióban, így izomerizációban, karbonilezésben, oligomerizációban stb. kiemelkedően nagy aktivitást mutatott [5,6].

E kiváló homogén katalizátort Horner és Knowles egymástól függetlenül módosította. Az akirális trifenil-foszfin helyett optikailag aktív foszfint alkalmazva kismértékű aszimmetrikus indukciót értek el [7,8], majd felismerték, hogy a $[\text{Rh}(\text{dién})\text{Cl}]_2$ komplex és a megfelelő foszfin reakciójával *in situ* is előállítható a katalitikusan aktív ródium-komplex.

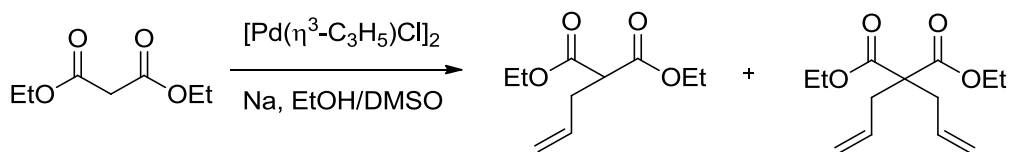
A foszfortartalmú katalizátorok fejlődésében nagy szerepet játszott Kagan és munkatársainak tevékenysége, akik királis ditercier foszfinok alkalmazásával prokirális dehidroaminosavak hidrogénezésében 74%-os enantioszelektivitást értek el. Az egyfogú foszfortartalmú ligandumok mellett így megjelentek a több koordinatív kötést kialakító kelátképző ligandumok, melyek alkalmazásával jelentősen csökkenhet a lehetséges konformerek száma, növelve ezzel a katalitikus folyamat szelektivitását [9].

A kelátképző ditercier foszfin ligandumok alkalmazása elterjedt palládium-katalizált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciókban is (**2. ábra**) [10,11].



2. ábra: Aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciókban alkalmazott királis ditercier foszfin típusú katalizátor-módosító ligandumok [41]

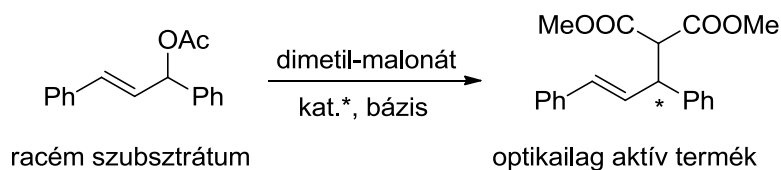
Alkének palládium-katalizált oxidációját 1962-ben Smidt publikálta először, mely során a palládiumkatalizátor aktiválja az alként a hidroxid nukleofil támadásával szemben [12]. 1965-ben Tsuji csatlakozva a munkához allil-palládium-klorid dimert reagáltatott dietil-malonát Na-sójával, így monoalkilezett és dialkilezett termékek keverékét kapta (**3. ábra**) [13].



3. ábra: Allilezési reakció

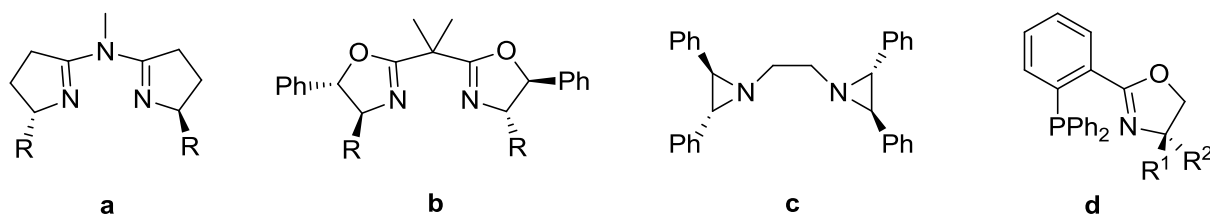
Később Trost trifenil-foszfin hozzáadásával nagyobb aktivitású és stabilitású katalizátort állított elő, majd felfedezte, hogy királis foszfin ligandumok alkalmazásával a reakció enantioszelektíven is megvalósítható. Napjainkban óriási jelentőséggel bír az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakció a szintetikus kémia területén [14].

Az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakcióban egy allil helyzetű távozó csoport szubsztitúciójára kerül sor oly módon, hogy az új kötés enantioszelektíven alakul ki. Gyakran alkalmazott modellreakció a difenilallil-acetát és dimetil-malonát palládium-katalizált reakciója (**4. ábra**).



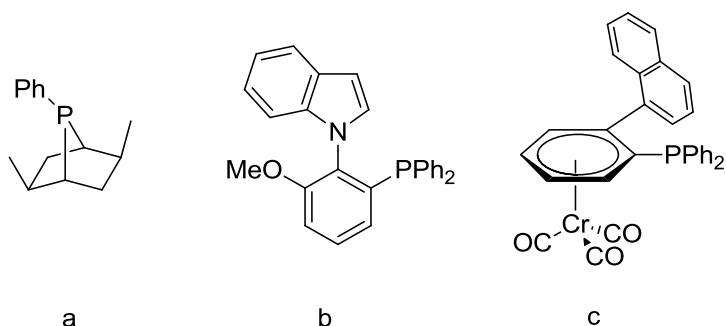
4. ábra: Difenilallil-acetát aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciója

Kiváló eredményeket értek el továbbá azaszemikorrin (95% *ee*) (**a**), bisz-oxazolin (97% *ee*) (**b**) és diaziridin (>99% *ee*) (**c**) ligandumokkal módosított palládium-katalizátorokkal is, valamint az aszimmetrikus allilezési reakciókban a kiemelkedő szelektivitást és aktivitást biztosító foszfinooxazolin (**d**) ligandumokkal is egyre gyakrabban foglalkoznak (**5. ábra**) [14].



5. ábra: C_2 -szimmetriájú, nitrogén donoratomot tartalmazó ligandumok

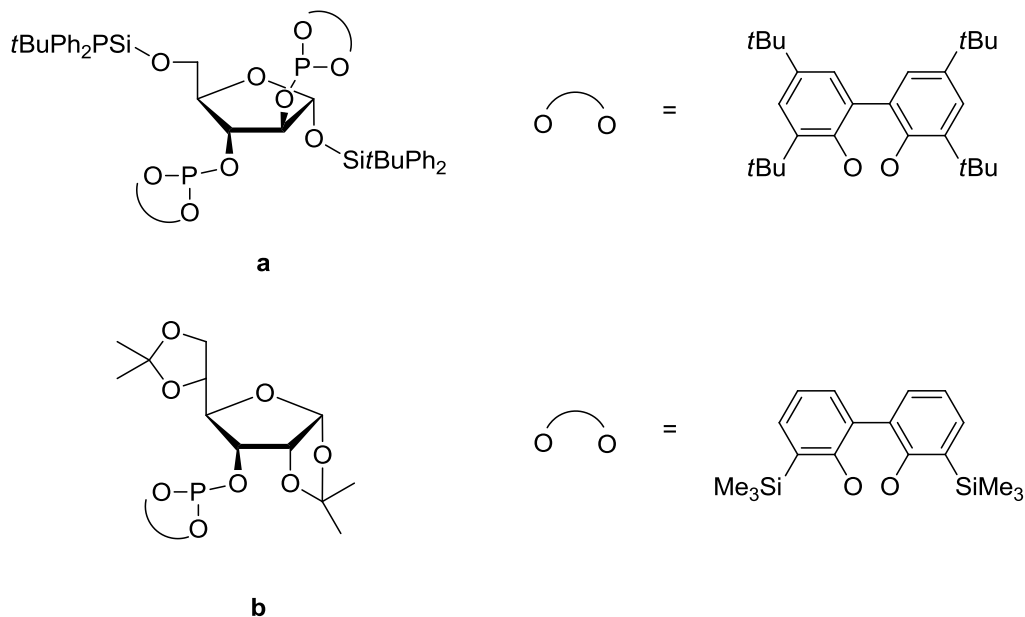
Az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós folyamatokban kiemelkedően jó szelektivitást sikerült elérni egyfogú foszfortartalmú ligandumok felhasználásával is (**6. ábra**) [15]. Az **a** jelű aszimmetriacentrumokkal rendelkező egyfogú foszfin ligandummal difeniallil-acetát dimetil-malonáttal történő allilezési reakciójában teljes konverzió mellett 97%-os enantioszelektivitás mérhető [16]. Ugyancsak kiváló eredményeket értek el axiális (**b**) és planáris kiralitású (**c**) egyfogú foszfortartalmú ligandumokkal. Az előbbi esetben 99%-os [17], míg az utóbbiban 90%-os enantioszelektivitással [18] nyerték a reakció termékét.



6. ábra: Egyfogú királis foszfortartalmú ligandumok

Kevésbé elektronküldő, jobb π -akceptor donoratomokkal rendelkező királis ligandumokkal, így foszfinit, foszfonit vagy foszforamidit típusú vegyületekkel módosított Pd-komplexeiket sikeresen alkalmazták aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciókban [19]. A di- és monofoszfinit ligandumok alkalmazására azonban csak igen kevés példa ismeretes a rendkívüli katalitikus sajátságaik ellenére (**7. ábra**) [20]. E vegyületcsaládok igen értékes tulajdonsága, hogy egyszerűen előállíthatók, olcsó kiindulási vegyületekből [21]. Monoszacharid vázas difoszfítokkal (**a**) kiemelkedő enantioszelektivitással (99% *ee*) és aktivitással ($\text{TOF} > 22000 \text{ h}^{-1}$) valósíthatók meg aszimmetrikus allilezési reakciók [20a]. A monoszacharid alapú monofoszfítokkal (**b**) elért eredmények azonban messze elmaradnak

ezeiktől az értékektől, hiszen segítségükkel difenilallil-acetát aszimmetrikus allilezési reakciójában csak maximálisan 46%-os szelektivitást tapasztaltak [20e].



7. ábra: Monoszacharid-alapú egyfogú foszfit ligandumok

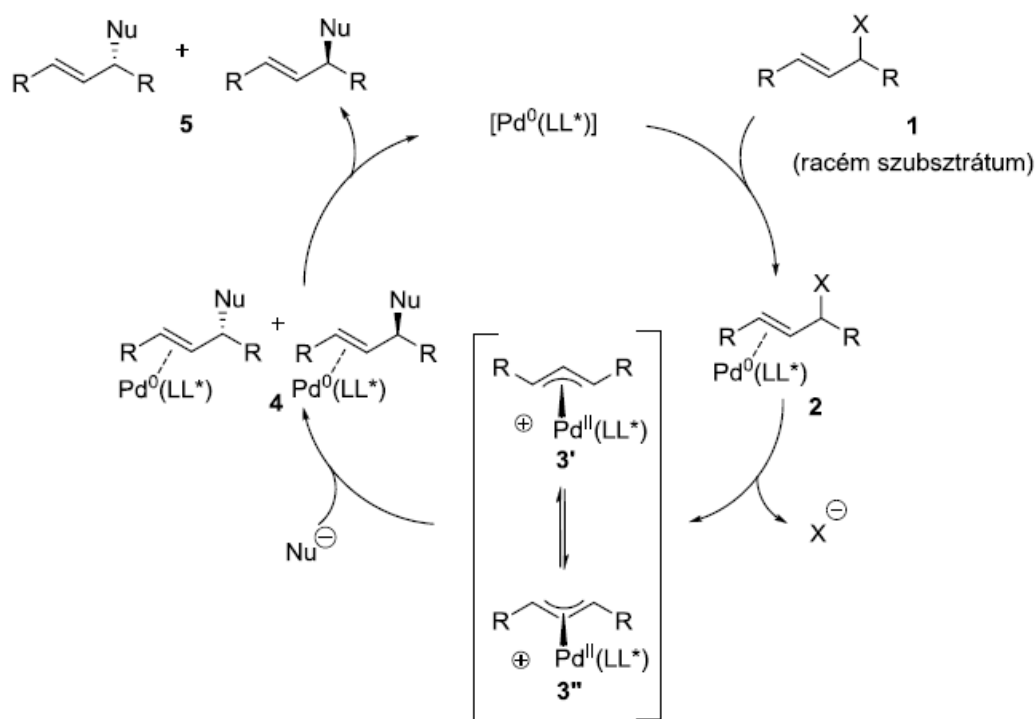
1.2. Az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció mechanizmusa

Az aszimmetrikus katalitikus allil helyzetű szubsztitúció szén-szén és szén-heteroatom kötés enantioszelektív kialakítására alkalmas eljárás. Az első ilyen reakciót Trost és Sterge írta le 1977-ben, akik királis difoszfinnal módosított Pd-komplexet alkalmazva kismértékű enantioszelektivitást értek el [22]. Manapság egyre jobban elterjed a különböző királis foszfortartalmú ligandumokkal módosított palládium-komplexek alkalmazása. A reakció előnye, hogy a katalitikus ciklus intermedierei jól vizsgálhatók spektroszkópai módszerekkel, így a mechanizmus részletesen is megismerhető. A leggyakrabban használt átmenetifém a palládium, de ródium, nikkel, ruténium, irídium, molibdén és réz alkalmazása is ismeretes, azonban ezek sokkal nehezebben vizsgálhatók, a ciklus lépései nem minden esetben tisztázottak. További előnye a palládium-katalizált reakcióknak, hogy különböző kemo-, regio- és enantioszelektivitás mellett enyhébb körülmények között megvalósíthatók, mint egy alifás S_N1 vagy S_N2 reakció.

A palládium-katalizált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakció intermediereinek száma jelentős mértékben függ az alkalmazott szubsztrátum és ligandum szimmetriájától. A reakció mechanizmusa a **8. ábrán** látható.

A reakció kiindulási vegyülete valamilyen racém szubsztrátum, mely tehát 50-50%-ban tartalmazza a két enantiomert. Az X ligandum valamilyen távozó csoportot jelöl, mely

leggyakrabban acetát- vagy karbonátcsoport. Először a szubsztrátum kettős kötése segítségével koordinálódik a katalizátor-komplexhez, létrehozva ezzel egy síkháromszöges η^2 -kompleket. Ezután az S_N2 mechanizmus mintájára a Pd^0 -komplex kiszorítja az acetátot a molekula ellentétes oldaláról. Oxidatív addíció játszódik le, mely során a Pd^0 átalakul Pd^{II} -vé és – amennyiben LL^* például egy kétfogú C_1 -szimmetriájú, vagy két különböző, egyfogú királis ligandumot jelöl – két diasztereomer viszonyban lévő η^3 -komplex jön létre, melyek szintén síknégyszetes szerkezetűek. Ha azonban a királis ligandum C_2 -szimmetriával rendelkező kétfogú, vagy két azonos, királis egyfogú vegyület, csak egyféle η^3 -komplex kialakulására van lehetőség. A Pd^{II} központi atom aktiválja a terminális helyzetű, egymással diasztereotóp viszonyban lévő szénatomokat, amelyek valamelyikéhez a nukleofil reagens koordinálódik. Majd a redukzív elimináció után ismét η^2 - π -allil- Pd^0 komplexek alakulnak ki, szintén az S_N2 mechanizmus mintájára a nukleofil reagens leszorítja a komplexet, így eljutunk a reakció termékéhez, illetve a kiindulási katalizátor komplexhez [41].



8. ábra: Palládium-katalizált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakció mechanizmusa (LL^* : C_1 -szimmetriájú kétfogú ligandum) [41]

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

Amennyiben a Pd -komplexhez két azonos egyfogú királis ligandum koordinálódik, akkor a diasztereotóp viszonyban lévő terminális allil-szénatomok közötti eltérő reaktivitás a

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

X = CF₃
X = H
X = OMe

(E)-1,3-Difenilallil-acetát benzil-aminnal történő enantioszelektív allil helyzetű aminálási reakciójában a *para*-szubsztituensek elektronküldő tulajdonságának növelésével nő a reakciók optikai hozama (CF₃: 46%, H: 61%, OCH₃: 81%). A jelenség a foszfinocsoport *transz*-befolyásának növekedésével magyarázható. Az elektronküldő karakter növelésével ugyanis megnő a koordinálódó donoratomok közötti elektronikus különbség, mely a terminális szénatomok között jelentősebb elektronikus deszimmetrizációt okoz.

A nukleofil ágens az allilcsoport ugyanazon oldalán lép be, mint ahol az X távozó csoport kilépett. Az aszimmetrikus szubsztitúció egyik érdekes sajátossága, hogy a reakció minden egyes lépése felelőssé tehető az enantioszelektivitásért. Ha feltételezzük, hogy a reakció

sebesség-meghatározó lépése a nukleofil ágens támadása, és eltekintünk az egyéb izomerizációs folyamatoktól, akkor a reakció enantioszelektivitása az intermedier $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ komplex egyensúlyi összetételétől, ezek reaktivitásának különbségétől (mivel diasztereomerek), illetve a nukleofil támadásának regioszelektivitásától függ.

1.3. Elektronikus tulajdonságok vizsgálata

1.3.1. A Hammett-összefüggés

A kémiai kutatások egyik legfőbb célja, hogy kiderítsék, milyen mértékben hatnak az egyes reakcióparaméterek – szubsztátum és reagens szerkezete, reakcióközeg minősége – a reaktivításra. A kvalitatív módon már jól megismert reakciókat kvantitatív szempontból is meg kell vizsgálni, mivel a reakciósebességre, termékmegoszlásra vonatkozó ismereteink rendkívül kezdetlegesek. Számos empirikus egyenlet ismeretes azonban, melyek előnye, hogy használatuk során csak egy-két változót kell figyelemmel kísérni, míg a többit konstansként kezelhetjük.

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

$$\lg k = \rho \lg K + c \quad (1)$$

A hidrogén szubsztituens esetében a k_0 és K_0 jelöléseket használva, a (2) egyenlethez jutunk.

$$\lg k_0 = \rho \lg K_0 + c \quad (2)$$

Az (1) és (2) formulák különbségét képezve és felhasználva a $\lg(K/K_0) = \sigma$ összefüggést, a (3) egyenlethez jutunk, mely a Hammett-egyenlet jól ismert alakja,

$$\lg \frac{k}{k_0} = \sigma \rho \quad (3)$$

ahol k a szubsztituált vegyület reakciójának sebességi állandója, k_0 a sebességi állandó hidrogén szubsztituens esetén, σ a szubsztituens konstans és ρ a reakció konstans. Minél elektronszívóbb a szubsztituens, annál pozitívabb lesz a szubsztituens konstans a hidrogénhez ($\sigma = 0$) viszonyítva (1. táblázat), ezért a pozitív töltéssel rendelkező csoportok rendelkeznek a legnagyobb σ -val.

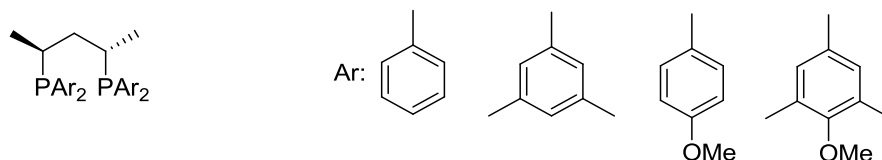
1. táblázat: Hammett-féle szubsztituens konstansok

Szubsztituens	σ	
	<i>meta</i>	<i>para</i>
-OCH ₃	+0,115	-0,268
-H	0	0
-Cl	+0,373	+0,227
-NO ₂	+0,710	+0,778

Amennyiben a $\lg(k/k_0)$ -t a σ értékek függvényében ábrázoljuk, egy egyeneshez jutunk, amelynek a hajlásszögét a ρ adja, mely a reakciótípustól és a reakciókörülményektől függ. A Hammett-egyenlet *meta* és *para* helyettesítők esetében alkalmazható, mivel az összefüggés csak akkor érvényes, ha a sztérikus tényezők és a közvetlen delokalizációs kölcsönhatás elhanyagolható [24].

A szubsztituens hatása rendkívül nagy szerepet játszik az aszimmetrikus katalitikus reakciók enantioszelektivitásának meghatározásában. Az allilezési reakciók aktivitása és enantioszelektivitása az elektronikus tulajdonságok finomhangolásával növelhető. RajanBabu és munkatársai megállapították, hogy a Pd-katalizált allilezési reakciók enantioszelektivitása jelentős mértékben függ a ligandumok elektronikus tulajdonságaitól. Bizonyították, hogy az elektronban gazdagabb és nagyobb sztérikus igényű ligandumok sok esetben jobb enantioszelektivitást biztosítanak [25].

Bakos és csoportja megállapította, hogy a dimetil-itakonát ródium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezésében az elektronban gazdag foszfinokkal nagyobb enantioszelektivitás és reakcióbeli aktivitás érhető el, mint az elektronszívó ligandummal rendelkezőkkel (**10. ábra**) [26]. A ligandum elektronikus tulajdonságai tehát kiemelkedő jelentőségűek lehetnek a katalitikus reakció aktivitása és szelektivitása szempontjából.

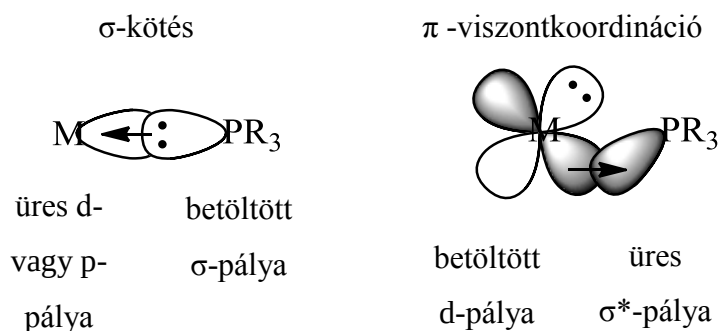


10. ábra: Királis ditercier foszfin ligandumok

1.3.2. A ligandum elektronikus sajátosságai

A foszfor-fém kötés koordinatív jellegét két fogalommal közelíthetjük meg. A σ -donor kapcsolat a foszfor magános elektronpárja és a fém üres d-pályája, a viszontkoordináció a fématom egyik betöltött és a foszfor üres pályája között alakul ki (**11. ábra**). A foszforatom

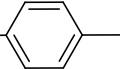
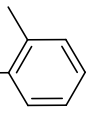
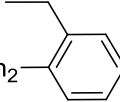
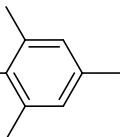
elektronikus jellemzőit a hozzá kapcsolódó szubsztituenssel befolyásolhatjuk, így a negatív induktív effektussal rendelkező csoportok esetében az elektronküldő jelleg csökken, mely a viszontkoordinációnak kedvez, ellenkező esetben az elektronküldő csoportok elhelyezkedése miatt a σ -donor sajátság erősödik. Megfigyelhető, hogy a viszontkoordináció (π -akceptor) és a σ -donor kapcsolat egymással fordított arányosságban jelentkezik [41].



11. ábra: A foszfor-fém kötés koordinatív jellege

A foszforatom bázicitását elemi szelén és a foszforvegyület szobahőmérsékleten végzett reakciójával vizsgálhatjuk. A keletkező szelenofoszfát vagy foszfin szelenid típusú vegyületek $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumából meghatározható a $^1J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandó, mely nagysága a π -akceptor sajátság erősségére utal [27]. A ^{77}Se izotóp 7,63%-os gyakorisággal fordul elő a természetben, valamint a szelénnek kizárólag ezen izotópja NMR-aktív, így a csatolási állandó a megfelelő szatelitjelek távolságából határozható meg. Foszfítok esetében a foszforatom σ -donor tulajdonsága kisebb, nagyobb π -akceptor jelleggel rendelkeznek, így a csatolási állandó nagyobb a foszfinokhoz képest. A csatolási állandók és a megfelelő P(III) vegyületek közötti összefüggést az NMR spektroszkópiában ismert Fermi-kontaktus kölcsönhatással [28] és a Bent szabállyal magyarázhatjuk [29]. A foszfor az sp^3 hibridizáció miatt tetraéderez szerkezetet alakít ki, az egyes hibridorbitálok s és p karakterei azonban különbözhetnek attól függően, hogy milyen atommal alakítanak ki kötést. A Bent-szabály szerint, az orbitálok s-karaktere ott növekszik, ahol elektropozitív elem kapcsolódik. A Fermi-kontaktus kölcsönhatás kimondja, hogy minél nagyobb az előbb említett s-karakter, annál nagyobb lesz a magok közötti csatolási állandó nagysága. Példaként említhetők a foszfinok, melyeknél a foszforhoz kapcsolódó alkilcsoportok felé a pályák s-karaktere nagyobb szerepet játszik, így a nemkötő pályán a szelén kapcsolódásakor a csatolási állandó csökken a p-karakter érvényesülésével. Ezzel szemben foszfítok esetén az oxigén nagy elektronegativitása miatt a nemkötő pálya s-karakterének növekedése – amellyel a szelén kötést létesít – a csatolási állandó növekedését eredményezi (2. táblázat).

2. táblázat: Tercier foszfinok szelenidjeinek $^1J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandói [30]

Foszfin	Csatolási állandó (Hz)
PPh_3	729,4
PPh_2 - 	725,6
PPh_2 - 	723,3
PPh_2 - 	722,2
PPh_2 - 	723,6
$\text{PPh}(\text{p-tolyl})_2$	721,7
$\text{P}(\text{p-tolyl})_3$	718,0
$\text{P}(\text{OPh})_3$	1024
$\text{P}(\text{O-1,3,5-trimethylphenyl})_3$	1010

A foszforatom elektronikus tulajdonsága kvantitatív módon vizsgálható a megfelelő karbonil-komplexek CO-vegyértékrezgésének IR-spektroszkópiai tanulmányozásával. A CO-vegyértékrezgés frekvenciája jelentősen függ az alkalmazott foszfor(III)-vegyület bázicitásától. A jelentős σ -donor tulajdonsággal rendelkező ligandumok, növelik a fém elektronsűrűségét, ezáltal csökkentik a CO kötés erősségét és alacsonyabb IR rezgési frekvenciát mérhetünk. Ezzel szemben a π -akceptor ligandumok esetén az elektronszívó hatás a CO kötés erősségének növekedését eredményezi, így az IR spektrumban magasabb vegyértékrezgéssel szembesülünk. Strohmeier és Horrocks $\text{CrL}(\text{CO})_5$, Tolman $\text{NiL}(\text{CO})_3$ vegyületekben vizsgálták a CO kötés rezgési frekvenciáját. Tolman bevezetett egy χ elektronikus paramétert is, mely megmutatja az

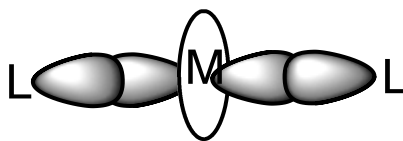
IR frekvenciák különbségét az $L=P(t-Bu)_3$ -hoz képest. Foszfinok esetében 0-20, foszfitoknál 20-40 értékeket vehet fel a paraméter (**3. táblázat**) [31].

3. táblázat: Példák az elektronikus tulajdonság változására

Ligandum PR_3 , R=:	χ értékek	Hullámszám (cm^{-1})
t-Bu	0	2056
n-Bu	4	2060
Ph	13	2069
CH ₃ O	20	2076
PhO	29	2085
CF ₃ CH ₂ O	39	2095

1.4. A *transz*-befolyás

A lineáris, síknégyzetes vagy oktaéderes téralkatú komplexek esetén a *transz*-helyzetben a fémhez koordinálódó ligandumok nagy hatással vannak egymás kötéseinek stabilitására. A *transz*-helyzetű koordináció során a ligandumok a fém azonos orbitáljához kapcsolódnak (**12. ábra**), ennek következménye, hogy minél erősebben kapcsolódik az egyik molekula, annál gyengébb lesz a vele szemben elhelyezkedő ligandum kötésének erőssége [32]. Ezt 1929-ben Chernyaev figyelte meg először [33], aki az effektust felbontotta két összetevőre, a termodinamikai eredetű *transz*-befolyásra és a kinetikai *transz*-hatásra.



12. ábra: A *transz* koordináció szemléltetése

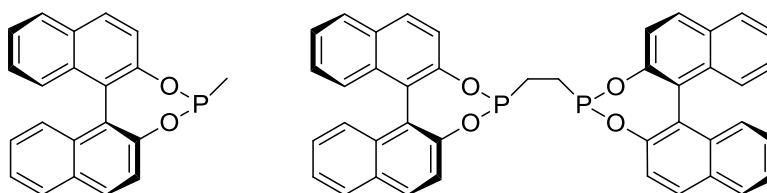
A *transz*-befolyás esetében a *transz*-helyzetű ligandumok alapállapota, fém-ligandum kötéshosszak, csatolási állandó értékek, vibrációs energia-értékek változnak meg, így a jelenség jól vizsgálható a megfelelő spektroszkópiai módszerekkel (NMR, IR) [34,35]. A *transz*-befolyás szoros kapcsolatban áll az elektronegativitással: minél kisebb a ligandum donoratomjának az elektronegativitása, illetve minél erősebb σ -kötést tud létrehozni, annál gyengébb lesz a *transz*-helyzetben lévő ligandum kötéserőssége, megnövekszik annak kötéshossza, mely a kötés gyengülését eredményezi. Ezzel szemben a *transz*-hatás a ligandum

egy átmeneti állapotára fejt ki a hatását, ez a jelenség elsősorban reakciókinetikai vizsgálatok segítségével tanulmányozható.

A *transz*-hatás és *transz*-befolyás jelentőségét az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció mellett az aszimmetrikus hidrogénezésben és beékelődési reakciókban is felismerték [36,37].

1.5. Ligandum-kombinációs módszer

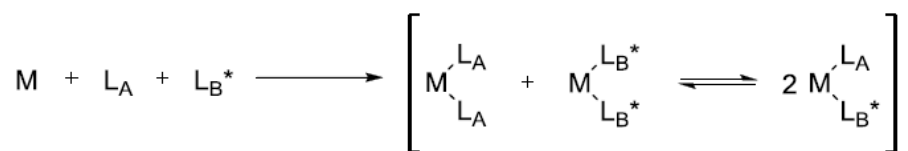
Korábban a kelátképző ligandumok jobban elterjedtek az egyfogú analógjaikhoz képest, mivel a kétfogú ligandumokkal képzett komplexek gyakran nagyobb optikai hozam elérését tették lehetővé. 2000-ben Pringle és Reetz kutatásai nyomán kiderült, hogy bizonyos egyfogú foszfortartalmú ligandumokkal módosított ródium-komplexek jobb enantioszelektivitást mutatnak kétfogú társaiknál [38]. (Z)-N-acetil- α -amino-fahéjsav-metil-észterrel végzett hidrogénezés során a monofoszfonittal 92%-os enantioszelektivitást, míg kétfogú analógjával 19%-os optikai hozamot értek el (**13. ábra**).



13. ábra: Binaftil-vázzal rendelkező egy- és kétfogú foszfonit ligandumok

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

Reetz és Feringa 2000-ben áttörést értek el az aszimmetrikus katalízis területén, mivel királis, egyfogú foszfortartalmú ligandumok keverékét használták különböző aszimmetrikus ródium-katalizált reakciókban [39]. Két különböző ligandum (L^a és L^b) Rh-mal való reakciója során a komplexek közötti egyensúlyi folyamatoknak köszönhetően homokomplexek (RhL^aL^a és RhL^bL^b) és heterokomplexek (RhL^aL^b) keletkezhetnek (**14. ábra**). A heterokomplex gyakran sokkal reakcióképesebb, illetve nagyobb regio-, sztereo- és enantioszelektivitást biztosít, mint a két homokombináció. Ezen felül, a termodinamikai szabályozás során tapasztalt heterokomplex-homokomplexek aránya felülmúlja a statisztikai értéket (2:1:1).



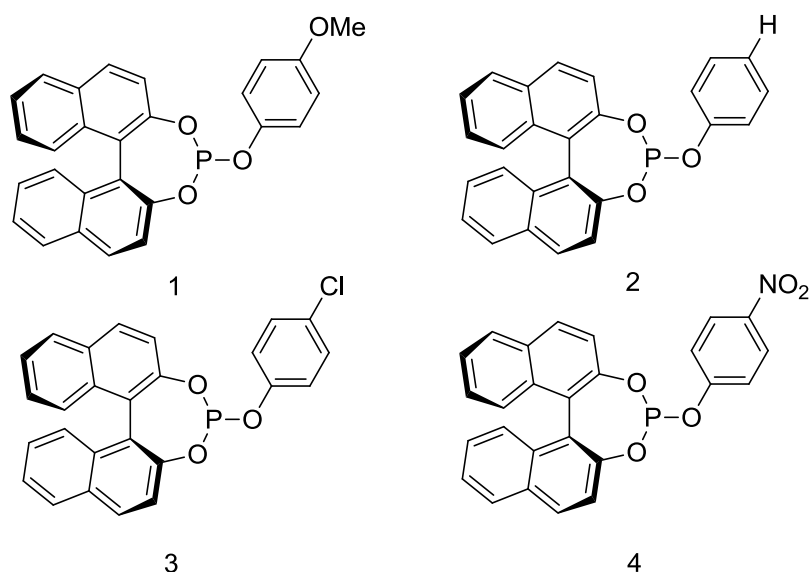
14. ábra: Egyfogú ligandumok kombinációjával keletkező komplex-elegy

Gennari csoportja 2009-ben királis foszfit és akirális foszfin enantioszelektivitását vizsgálta N-acetamido-akrilátok Rh-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakcióiban. Megállapították, hogy a foszfin-foszfit heterokomplex jóval stabilabb, mint a két homokomplex. Királis foszfittal és C_1 -szimmetriájú foszfin-amin ligandummal módosított Rh-komplexek katalitikus tulajdonságainak vizsgálatakor a foszfitnál 96% *ee*-t, foszfin-aminnál 12% *ee*-t, míg a heterokombinációnál 60% *ee*-t értek el [40].

Palládium-katalizált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció során dimetil-malonát alkalmazása mellett, a homokombinációk enantioszelektivitását - kis mértékben (foszfit 58% *ee*, foszfin-amin 68% *ee*) - meghaladta a heterokombinációé (69% *ee*). A módszer továbbá kiválóan alkalmas a katalitikus rendszerek egyszerűen és olcsón megvalósítható sztereo-elektronikus finomhangolására, hiszen az alkalmazott egyfogú ligandumok könnyen előállíthatók, és tetszőleges molarány mellett, tetszőleges kombinációban alkalmazhatók [41]. Emellett, amennyiben az egyik ligandum akirális, csökkenthető a reakcióban alkalmazott drága királis ligandum mennyisége. Megfigyelhető azonban, hogy a ligandum-kombinációs módszer a kimagasló eredmények ellenére mégsem terjedt el a tudományos világban [40].

2. Eredmények és értékelésük

Munkám során axiális kiralitású, binaftil-vázzal rendelkező, egyfogú foszfit ligandumokat állítottam elő (15. ábra), majd elkészítettem ezek $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L}^*)_2]\text{BF}_4$ és $[\text{RhCl}(\text{L}^*)_2(\text{CO})]$ összetételű komplexeit, valamint szelénszármazékait. Palládium katalizált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakcióban vizsgáltam a katalizátormódosító ligandum elektronikus tulajdonságainak hatását a reakció aktivitására és enantioszelektivitására [42]. Tanulmányoztam továbbá a ligandum-kombinációs módszer alkalmazhatóságát a vizsgált katalitikus reakcióban.



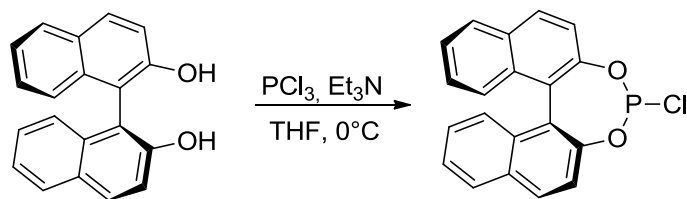
15. ábra: Axiális kiralitású, binaftil-vázzal rendelkező, egyfogú foszfit ligandumok

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

2.1. A ligandumok és palládium-komplexeik szintézise

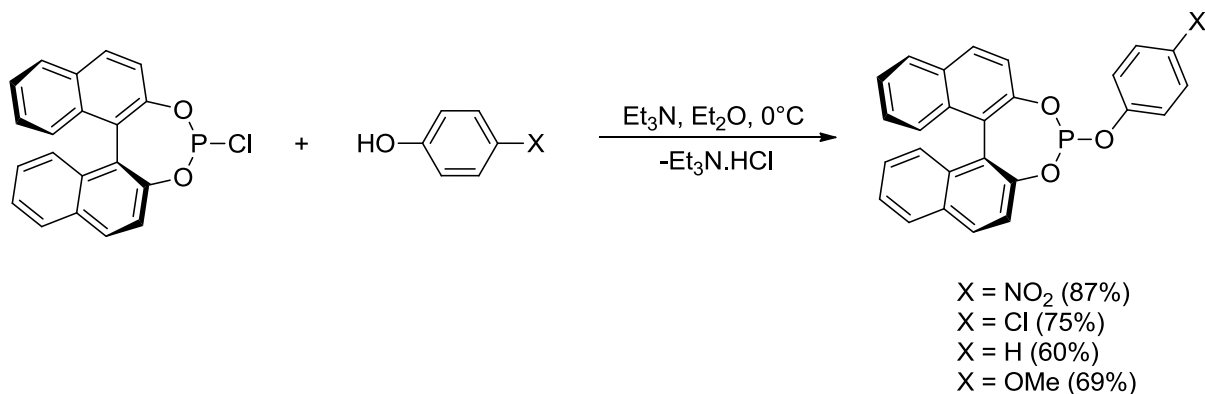
A ligandumokat két lépésben állítottam elő. Először a megfelelő klór-foszfitot szintetizáltam foszfor(III)-klorid és H₀-Binol reakciójában (16. ábra). A reakciót tetrahidrofuranban (a későbbiekben THF) hajtottam végre, protonakceptorként trietil-amint (a

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



16. ábra: Klór-foszfít-származék előállítása.

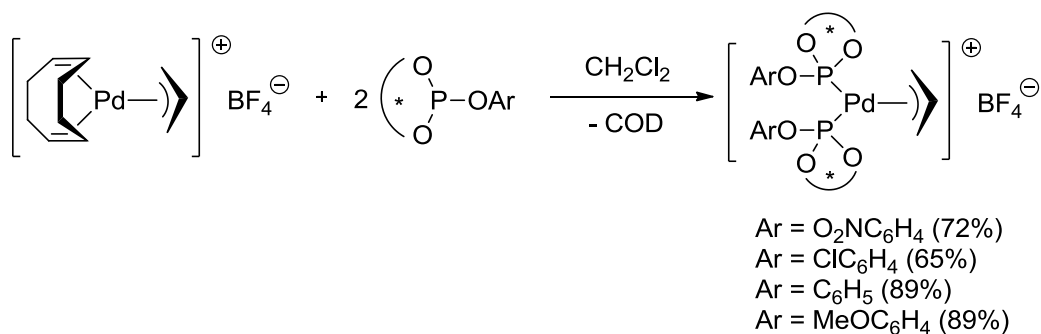
A szintézis második lépésében az előállított klór-foszfítot reagáltattam a megfelelő fenollal (**17. ábra**). A fenolos hidroxilcsoport a klór-foszfittal addíciós-eliminációs mechanizmusú reakcióban reagál, a megfelelő foszfít keletkezése közben. A reakcióban ugyancsak hidrogén-klorid keletkezik melléktermékként, mely azonban tercier-ammóniumsó formájában ismét egyszerűen eltávolítható.



17. ábra: Klór-foszfít és fenol reakciója

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

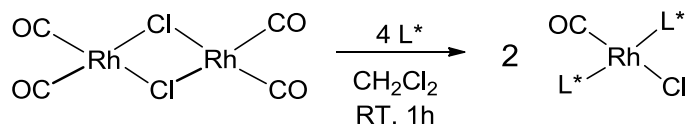
Az előállított ligandumokból [Pd(η³-C₃H₅)(COD)]BF₄ komplex felhasználásával előállítottuk a megfelelő Pd-komplexekeket. A ligandum és a komplex 2:1 arányú reakciójában a palládiumhoz kétfogú ligandumként koordinálódó ciklooktadiént (COD) szubsztituálja a ligandum (**18. ábra**). A keletkező komplexek halványsárga színű porszerű vegyületek, melyeket később allil helyzetű szubsztitúciós reakciók katalizátoraiként alkalmaztunk.



18. ábra: A Pd-komplexek előállítása

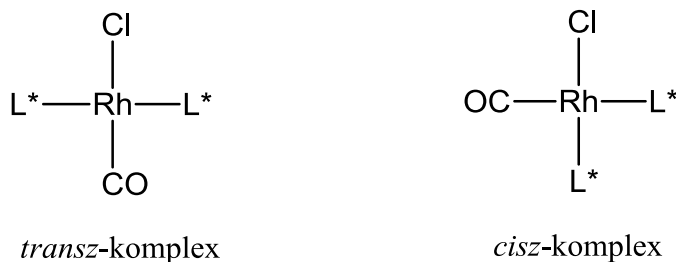
2.2. A ligandumok elektronikus tulajdonságainak jellemzése

A ligandumok elektronikus tulajdonságait Rh-karbonil komplexeik és szelén-származékaik spektroszkópiai vizsgálatával tanulmányoztam. Elsőként a különböző ligandumok [RhCl(L*)₂(CO)] összetételű komplexeit állítottam elő (**19. ábra**).



19. ábra: Ródium-karbonil komplexek előállítása (L*: **1-4** királis egyfogú foszfit ligandum)

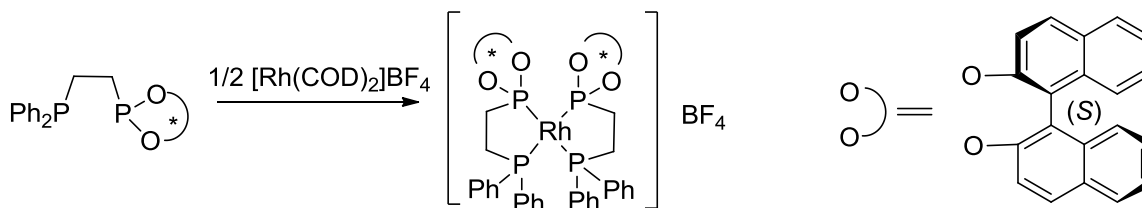
A vegyületek [Rh(CO)₂Cl]₂ komplex és négy ekvivalens foszfit ligandum reakciójában keletkeznek. Lényeges, hogy a képződött mononukleáris, síknégyszetes Rh-komplexekben kétféle izomer kialakulására van lehetőség. A foszfit ligandumok egymáshoz viszonyított helyzete alapján beszélhetünk *cisz*- és *transz*-komplexekről (**20. ábra**).



20. ábra: A Rh-karbonil komplexek lehetséges izomerjei

A vegyületek IR spektrumában azonban csak egyetlen CO-sáv volt látható, így feltehetően csak egyféle komplex keletkezett a reakcióban. Feltételezésünk szerint a *transz*-származék képződik, ugyanis a nagy térigényű binaftil csoportok ekkor kerülnek egymástól a legtávolabb. Fontos azonban megjegyezni, hogy ismeretesek olyan Rh-komplexek, ahol a két nagy térigényű binaftil csoport egymáshoz képest *cisz*-pozícióban helyezkedik el. Pringle és munkatársai [Rh(COD)₂]BF₄ komplexet reagáltattak 2 ekvivalens kétfogú foszfin-foszfinitt

ligandummal (**21. ábra**) [43]. Az így nyert vegyületben a szterikus hatások feltehetően kevésbé érvényesülnek, a nagy térkitöltésű csoportok egymáshoz képest *cisz*-pozícióban helyezkednek el.



21. ábra: Foszfín-foszfinit ligandumok *cisz*- koordinációja Rh komplex esetén

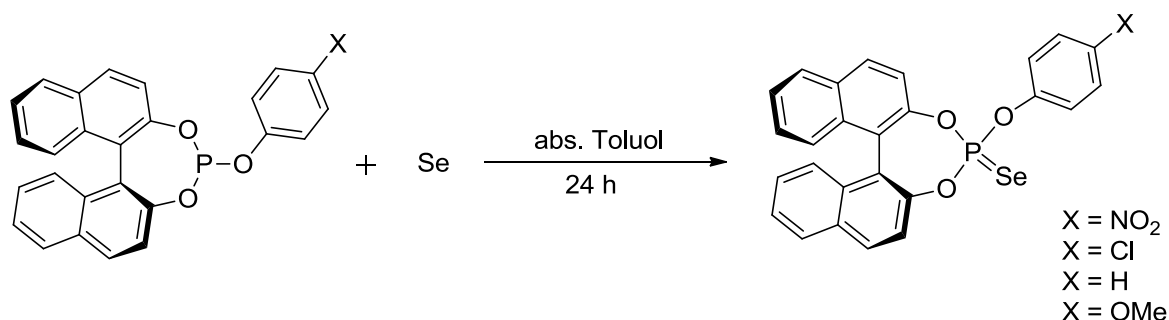
A koordináció sztereokémiájának további vizsgálata érdekében a $[\text{RhCl}(\text{3})(\text{CO})]$ komplexről $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR felvételt készítettünk, melyben egyetlen dublett jelcsoport látható. Mindez arra utal, hogy a vegyületben csupán egyféle kémiai környezetben található foszforatom. A jel felhasadása a foszforatomok ródiummal való csatolásának következménye. Ez a megfigyelés tehát a *transz*-koordinációt valószínűsíti. A *cisz*-komplex esetében két, különböző kémiai környezetű foszforatom jelenlétével kellene számolnunk, melyek feltehetően sokkal bonyolultabb jelrendszert adnának.

A vegyületek $\nu(\text{CO})$ értékei alapján elmondható (**4. táblázat**), hogy a foszforatom bázicitásának változása követhető infravörös spektroszkópia segítségével. Az egyes $\nu(\text{CO})$ adatok között csak igen kis különbség figyelhető meg. Mindez elsősorban annak a következménye lehet, hogy a karbonil-ligandum a foszforatomhoz képest *cisz*-pozícióban helyezkedik el [44]. A foszfít elektronikus sajátságai így kevésbé képesek befolyásolni a CO vegyértékrezgését. A jelenség oka az, hogy a *cisz*-pozícióban jelentkező elektronikus effektus sokkal kisebb mértékű, mint a *transz*-befolyás. Ennek ellenére látványos trend rajzolódik ki a *p*-szubsztituens elektronküldő sajátsága és a $\nu(\text{CO})$ értékek között. Megállapítható, hogy minél elektronküldőbb a ligandum, a vegyértékrezgés frekvenciája annál alacsonyabb. Mindez összhangban van az irodalmi összefoglalóban bemutatott összefüggéssel.

4. táblázat: A mért CO-vegyértékrezgések

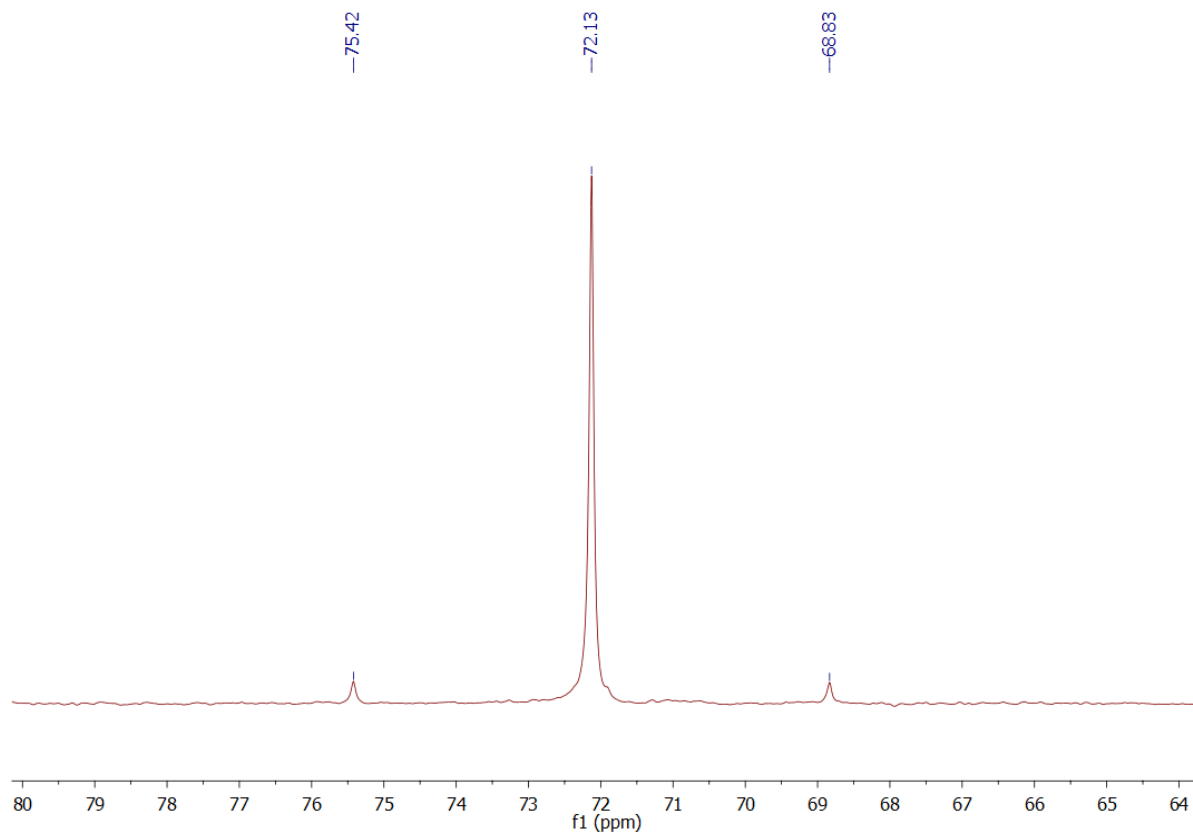
Ligandum	CO-vegyértékrezgés (cm^{-1})
1	2011,4
2	2011,5
3	2013,4
4	2017,4

A szeleno-foszfát típusú vegyületeket elemi szelén és a megfelelő ligandum reakciójával állítottam elő toluolban, szobahőmérsékleten (**22. ábra**). Érdekességgént jegyzem meg, hogy a foszfitok szelénszármazékainak előállításához hosszabb reakcióidő szükséges, mint a megfelelő foszfinszelenidek szintéziséhez. Ez is bizonyítja, hogy a foszfinok oxidációra való hajlama sokkal jelentősebb, mint a foszfitoké.



22. ábra: A megfelelő ligandum és szelén reakciója

Az ily módon előállított szelénvegyületek $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumát toluol oldószerben vizsgáltam, belső sztenderdként foszforsavat (H_3PO_4) alkalmazva. Ahogy az az irodalmi összefoglalásban is olvasható, a foszforatomok elektronikus tulajdonságait illetően rendkívül informatív a kérdéses vegyület $^1J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandója, mely a megfelelő szatelit jelek távolságából határozható meg (**23. ábra**).



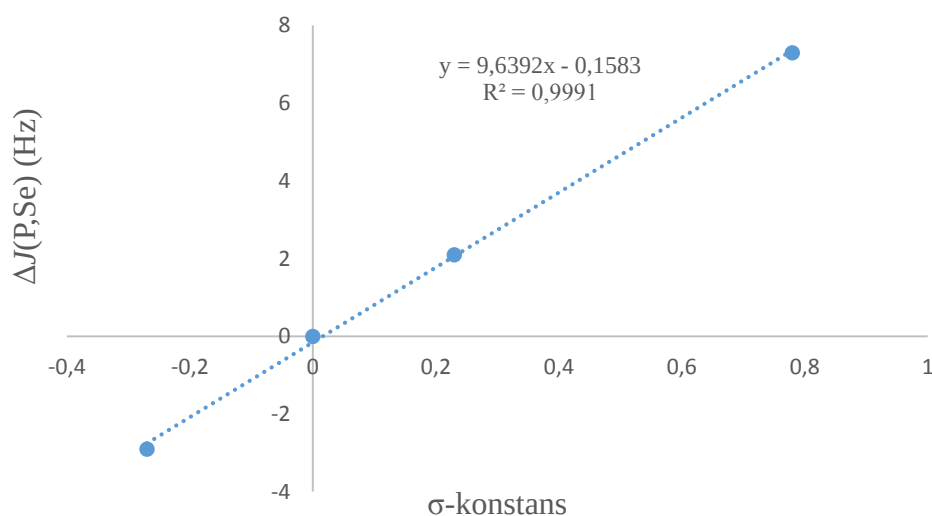
23. ábra: A 3 vegyület szelénszármazékának $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR-spektruma

A szelénszármazékokban mért csatolási állandókat az **5. táblázat** foglalja össze. Az adatok alapján megállapítható, hogy a foszforatom elektronikus sajátsága jelentős mértékben függ a fenilcsoport *para*-pozíciójában lévő szubsztituens elektronküldő sajátságától. A legkisebb csatolási állandót az elektronküldő metoxycsoporttal rendelkező ligandummal, a legnagyobbat pedig a nitrocsoporttal szubsztituált vegyülettel érték el. A csatolási állandók tehát jól tükrözik, hogy a vegyületek foszforatomjának π -akceptor jellege az **1-4** irányban nő, a σ -donor tulajdonság ezzel ellentétesen változik.

5. táblázat: Foszfor-szelén csatolási állandók

Ligandum	$^1J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandó	Hammett-állandó
1	1061,9	-0,268
2	1064,8	0
3	1066,9	0,227
4	1072,1	0,778

Az elektronküldő sajátságok ilyen egyértelmű változásának felismerése után célszerűnek láttuk a csatolási állandók és a *p*-helyzetű fenil-szubsztituensek Hammett-állandói közötti kapcsolat feltárását. A csatolási állandók normált értékét, mely a megfelelő csatolási állandó és a *para*-helyzetben hidrogénatomot tartalmazó vegyület csatolási állandójának különbsége, a Hammett-állandók függvényében ábrázolva lineáris összefüggést kapunk (**1. diagram**), igen jó regressziós együtthatóval ($R^2 = 0,9991$). Mindez azt bizonyítja, hogy a ligandum szerkezetének szisztematikus változtatásával egyszerűen megvalósítható az elektronikus paraméterek finomhangolása.

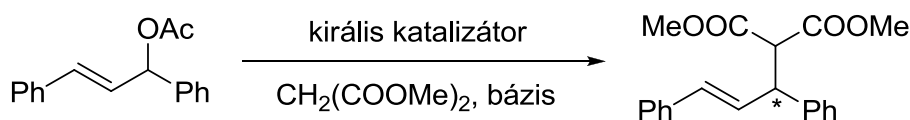


1. diagram: A $\Delta J(^{31}\text{P}, ^{77}\text{Se})$ csatolási állandók a Hammett-konstansok függvényében

2.3. Katalitikus kísérletek

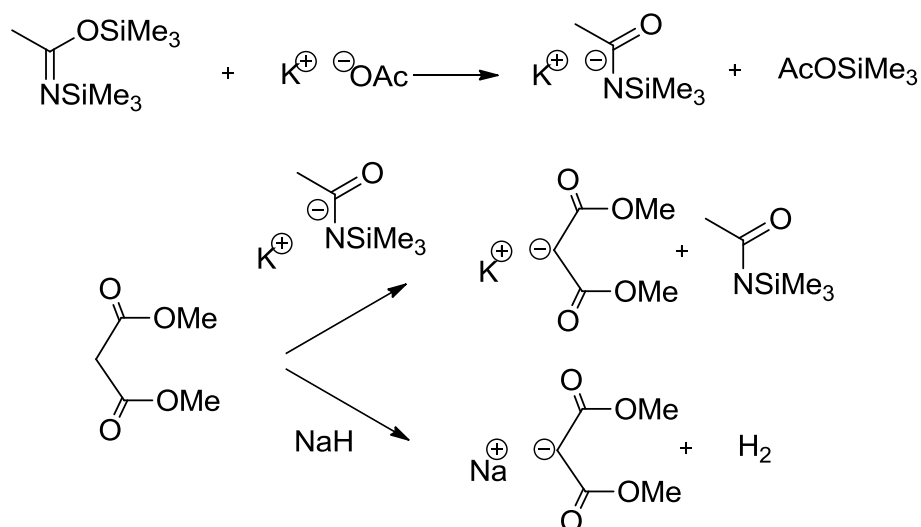
2.3.1. A modell reakció

Az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciók vizsgálatokor gyakran alkalmazott modellreakció a *rac*-(*E*)-1,3-difenilallil-3-acetát dimetil-malonáttal történő reakciója (24. ábra). Munkám során is e reakciót tanulmányoztam.



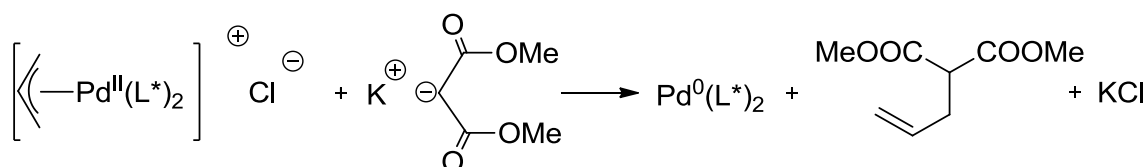
24. ábra: A vizsgált aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció

A vizsgált katalitikus reakciókat kétféle módszer alapján valósítottam meg. Az első módszer alapján jártam el, amikor a malonát-nukleofilt THF-ban dimetil-malonát és nátrium-hidrid (a továbbiakban NaH) segítségével állítottam elő. A második módszer szerint a bázist *in situ* állítottam elő a reakcióelegyben *N,O*-bis(trimetilszilil)-acetamid (továbbiakban BSA) és kálium-acetát (a továbbiakban KOAc) reakciójával (25. ábra).



25. ábra: A támadó nukleofil ion kialakulása

A katalizátor előállítását is kétféle módszerrel végeztem: *in situ* a reakcióelegyben $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 4 ekvivalens egyfogú ligandum segítségével, vagy a preparált $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{L}^*)_2]\text{BF}_4$ komplexek felhasználásával. Maga a katalitikusan aktív Pd^0 -komplex a királis ligandumokkal rendelkező Pd^{II} -allil-komplex és a nukleofil redukzív eliminációs reakciójában keletkezik (26. ábra).



26. ábra: A komplex és a katalitikusan aktív speciesz kialakulása

2.3.2. A ligandum szerkezeti hatásának vizsgálata

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

A vizsgálatok során elért eredmények a **6. táblázatban** láthatók. Érdekes, hogy a reakció aktivitása nagymértékben csökken a ligandum elektronküldő jellegének csökkentésével. A jelenség magyarázata lehet, hogy a nagyobb σ -donor sajátságú ligandumokkal rendelkező szubsztrátum-komplexben – a *transz*-befolyás – révén nőnek a Pd-C kötéshosszak. Ennek eredményeként a *transz*-helyzetű terminális allil C-atomok reaktivitása nukleofilekkel szemben nő. Mindez összhangban van a korábban Bakos és munkatársai által megfigyelt jelenséggel [45].

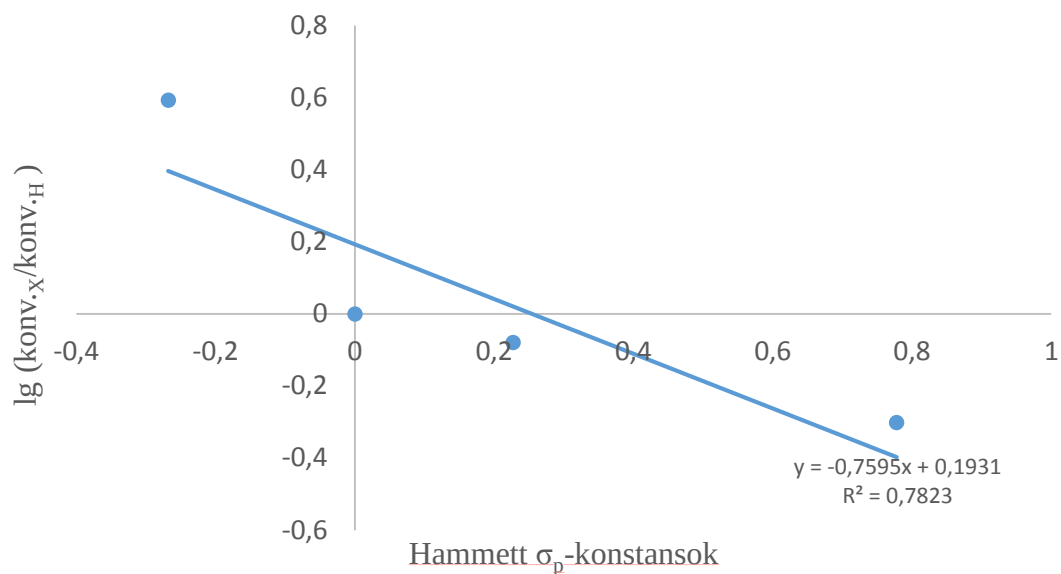
6. táblázat: A ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatása a reakció aktivitására

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

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,0125 mmol preparált Pd-komplex, szubsztrátum: 2,5 mmol, oldószer (THF) : 10 ml, NaH 3,75 mmol, reakcióidő: 20 perc, hőmérséklet: 25 °C.

Esetünkben a ligandumok elektronikus tulajdonságainak változása jól követhető *para*-helyzetű szubsztituenseik σ Hammett-konstansainak összehasonlításával. Az elektronikus tulajdonságok és a katalitikus reakció aktivitása közötti szoros összefüggést kiválóan szemlélteti az **2. diagram**, melyen az elért konverzióértékek logaritmusa látható a σ Hammett-állandók függvényében. A rendkívül nagy mezomer effektusú OMe szubsztituens katalitikus

aktivitásra kifejtett hatása nem illeszkedik pontosan a Hammett-összefüggés alapján várt trendhez. A hatás pontos megismerése további szubsztituensek vizsgálatát teszi szükségessé.



2. diagram: Elektronikus tulajdonságok hatása a katalitikus reakció aktivitására

Vizsgálataimat a ligandumszerkezet enantioszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozásával folytattam. A korábbi kísérleteim során megállapítottam, hogy a reakció enantioszelektivitása - elsősorban alacsony konverziók esetén (<10%) - kis mértékben ($\pm 3\%$) változik a konverzióval. Mindez nem meglepő, hiszen a szubsztrátum racém elegy, mely enantiomerjeinek reaktivitása eltérhet a királis ligandumokkal rendelkező Pd-komplex felé, ugyanakkor a folyamatban több enantiodiszkriminatív lépés is lehetséges. Annak érdekében, hogy az *ee* értékek összehasonlíthatóak legyenek, a mintákat teljes konverziónál (vagy azt megközelítő értékeknél) elemeztem.

A katalitikus reakciókban a malonát-nukleofilt BSA/KOAc rendszer segítségével *in situ* állítottam elő, katalizátorként preparált Pd-komplexekeket használtam. Az elért eredményeket a **7. táblázat** foglalja össze. Az eredmények kiválóan tükrözik az elektronikus tulajdonságok jelentőségét a reakció enantioszelektivitásának meghatározásában. A *para*-szubsztituens elektronszívó karakterének növelésével a termék másik enantiomerje képződik nagyobb mennyiségben. (A táblázatban ezt az enantioszelektivitás előjelének megváltozásával jeleztem.) Eredményeink összhangban vannak a korábban RajanBabu és munkatársai által bizonyított jelenséggel, miszerint a ligandumok elektronszívó karakterének növelése az *ee* növekedését okozhatja. Vizsgálataim során bizonyítottam, hogy a ligandum elektronikus sajátosságainak megfelelő finomhangolásával akár a főtermékként képződő enantiomer konfigurációja is megváltoztatható. Meglepő, hogy a nagy mezomer effektusú metoxi-

szubsztituens – a katalitikus aktivitásnál tapasztaltakhoz hasonlóan – ez esetben is a várttól eltérő eredményt adott, az *ee* megegyezik a szubsztituálatlan ligandummal kapott enantioszelektivitással.

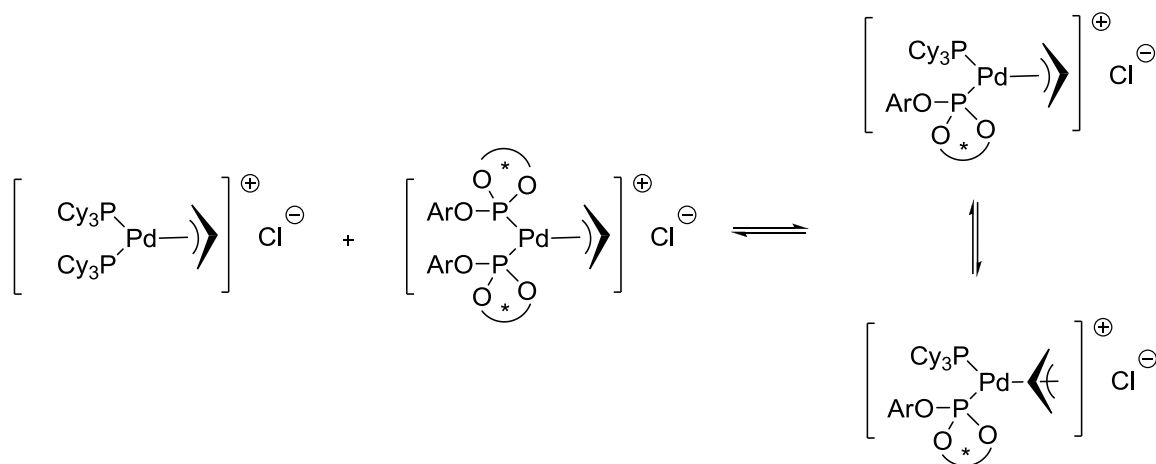
7. táblázat: BSA-val való allilezés eredményei

Ligandumok	Konverzió (%)	<i>ee</i> (%)
1	100	-13
2	100	-13
3	90	4
4	94	12

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,0125 mmol preparált Pd-komplex, szubsztrátum: 2,5 mmol, oldószer (abs. CH₂Cl₂): 10 ml, BSA: 0,91 ml, CH₃COOK 0,071 mmol reakcióidő: 24 h, hőmérséklet: 25 °C.

2.4. Ligandum-kombinációs módszer alkalmazása

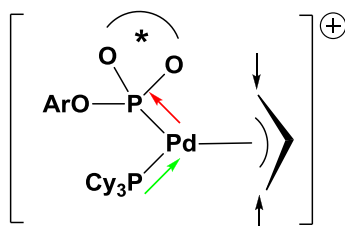
A ligandum-kombinációs módszer vizsgálatát aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciókban *in situ* előállított katalizátorral valósítottam meg. A [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ összetételű dimer palládium-komplexhez két ekvivalens foszfit ligandumot és két ekvivalens triciklohexil-foszfit adtam (**27. ábra**). A kialakuló egyensúlyi komplex elegy igen bonyolult, hiszen a két homokomplex mellett a heterokomplext két egymással diasztereomer viszonyban lévő *speciesz* képviseli.



27. ábra: Egyensúlyi komplex-elegy a ligandum-kombinációs módszer alkalmazásakor

A triciklohexil-foszfin alkalmazása azért tűnt előnyösnek, mert a vegyület igen bázikus, erős σ-donor karakterrel bír. Ezzel szemben a foszfit inkább π-akceptor sajátságú, gyenge elektronküldő ligandum. Elképzeléseink szerint a komplex és a ligandum-elegy reakciójában képződő heterokomplexben az egyfogú ligandumok közötti szterikus különbségek mellett így

igen erőteljes elektronikus deszimmetrizáció is jelentkezik a ligandumok nagy elektronikus különbözőségének hatására (28. ábra).



28. ábra: Elektronikus deszimmetrizáció

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

Az elért eredmények a **8. táblázatban** láthatók. Figyelemreméltó, hogy a módszerrel, vagyis akirális ligandum hozzáadásával az enantioszelektivitás a többszörösére növelhető. Mindez kiválóan szemlélteti az elektronikus deszimmetrizálás jelentőségét az aszimmetrikus szubsztitúciós folyamatban.

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

A csak **1** és **2** jelű ligandumokkal módosított komplexek által nyújtott enantioszelektivitás (**7. táblázat**) előjelében különbözik a **8. táblázatban** ezen ligandumok és triciklohexil-foszfin heterokomplexei által szolgáltatott szelektivitásoktól. Tekintettel arra, hogy a csak triciklohexil-foszfint tartalmazó komplex szelektivitása zérus, így kijelenthető, hogy a heterokomplex határozza meg az enantioszelektivitás előjelét.

8. táblázat. PCy_3 és 1-4 kombinációjával kapott katalitikus eredmények

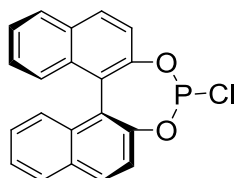
Ligandumok	Konverzió (%)	ee (%)
1	14	3
2	100	14
3	100	45
4	84	55

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$, 0,0125 mmol királis ligandum és 0,0125 mmol akirális ligandum. Szubsztrátum: 2,5 mmol, oldószer (abs. CH_2Cl_2) : 10 ml, BSA: 0,91 ml, CH_3COOK 0,071 mmol, reakcióidő: 24 h, hőmérséklet: 25 °C.

3. Kísérleti rész

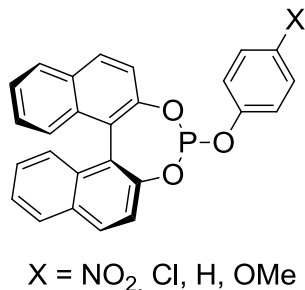
3.1. A foszfit ligandumok szintézise

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



PCl_3 (1,28 g, 9,3 mmol, 0,8 mL) és Et_3N (1,59 g, 15,7 mmol, 2,2 mL) éteres oldatához (35 mL) adagoljuk lassan, cseppenként a $\text{H}_0\text{-Binol}$ (2,0 g, 7,0 mmol) éteres oldatát (35 mL) 0°C -on, inert atmoszférában. A beadagolást követően 1 órán át 0°C -on kevertetünk, majd 2 órát szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután szűrjük, majd éterrel (4x10 mL) mossuk. A szűrletről ezután vákuumban eltávolítjuk az oldószert. A kapott termék 2,0 g fehér hab. Hozam: 80%. A szintézis irodalmi módszer alapján valósult meg [46].

3.1.2. A ligandumok előállítása



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

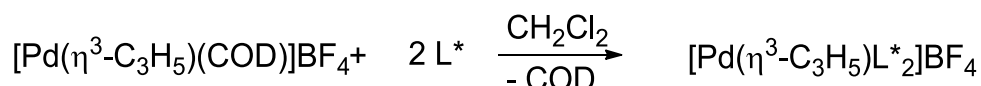
4-(4-metoxifenoxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfebin (1): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 145,04 (s) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

4-fenoxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin (2): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 144,10 (s) ppm.

4-(4-klórfenoxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin (3): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 143,53 (s) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

4-(4-nitrofenoxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin (4): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 141,86 (s) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

3.2. $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(1\text{-}4)]\text{BF}_4$ összetételű komplexek előállítása



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

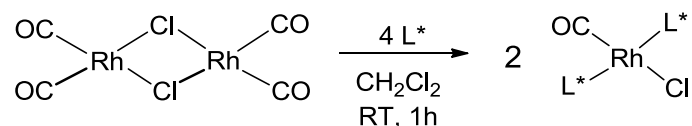
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(1)_2]\text{BF}_4$: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 139,77 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,54$ ppm, $^2J(\text{P,P}) = 114,5$ Hz).

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(2)_2]\text{BF}_4$: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 138,80 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,63$ ppm, $^2J(\text{P,P}) = 115,6$ Hz).

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(3)_2]\text{BF}_4$: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 136,67 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,85$ ppm, $^2J(\text{P,P}) = 117,3$ Hz).

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(4)_2]\text{BF}_4$: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 134,67 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,86$ ppm, $^2J(\text{P,P}) = 118,1$ Hz).

3.3. $[\text{RhCl}(1\text{-}4)(\text{CO})]$ komplexek előállítása



A ligandum (0,04 mmol) diklórmetános oldatát (0,5 mL) adagoljuk a $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ (3,9 mg, 0,01 mmol) komplex diklórmetános oldatához (0,5 mL). A kapott sárga színű oldatot 1

órán át kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A hozam minden esetben kvantitatív.

[RhCl(1)(CO)]

IR (KBr, cm^{-1}): 2011,4 (s, $\nu(\text{CO})$).

[RhCl(2)(CO)]

IR (KBr, cm^{-1}): 2011,5 (s, $\nu(\text{CO})$).

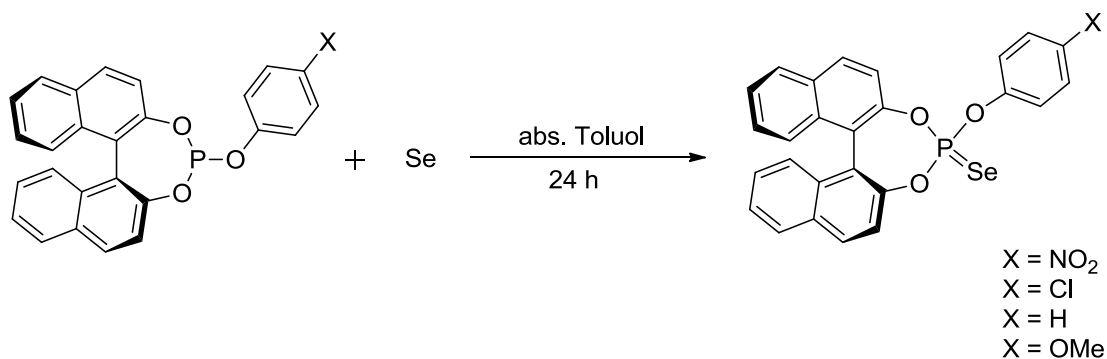
[RhCl(3)(CO)]

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,13-7,33 (m, 16H, aromás) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD_2Cl_2) δ 135,71 (d, $^1J(\text{Rh},\text{P}) = 214,3$ Hz) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 146,64 (dt, $^1J(\text{Rh},\text{C}) = 128,31$ Hz, $^2J(\text{P},\text{C}) = 4,6$ Hz, CO), 116,8-132,5 (26C, aromás) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 2013,4 (s, $\nu(\text{CO})$).

[RhCl(4)(CO)]

IR (KBr, cm^{-1}): 2017,4 (s, $\nu(\text{CO})$).

3.4. Szeleno-foszfátok előállítása



A ligandum (30 mg) és elemi szelén (20 mg) keverékét toluolban (0,6 mL) kevertetjük 24 órán át, szobahőmérsékleten. A kevertetés után a reakcióelegyet hagyjuk ülepedni, majd dekantáljuk. A tiszta toluolos oldat alkalmas a $^1J(\text{P},\text{Se})$ csatolási állandó meghatározására.

4-(4-metoxifenoxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-szelenid

(1 szelénszármazéka): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 74,04 (d, $^1J(\text{P},\text{Se}) = 1061,9$ Hz) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

4-fenoxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-szelenid

(2 szelénszármazéka): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 71,38 (d, $^1J(\text{P},\text{Se}) = 1064,8$ Hz) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

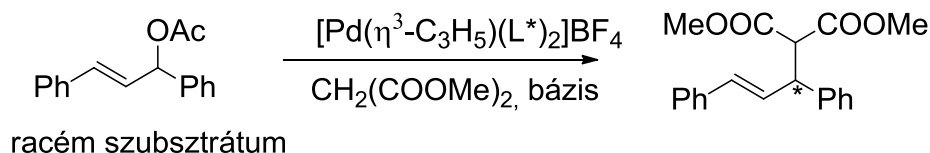
4-(4-klórfenoxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-szelenid

(3 szelénszármazéka): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 72,13 (d, $^1J(\text{P},\text{Se}) = 1066,9$ Hz) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

4-(4-nitrofenoxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafoszfepin-4-szelenid

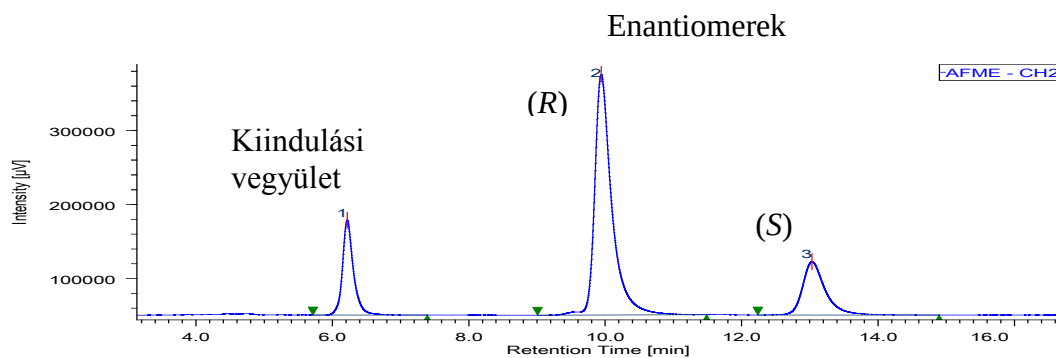
(4 szelénszármazéka): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, toluol): δ 70,76 (s) (d, $^1J(\text{P},\text{Se}) = 1072,1$ Hz) ppm. (Belső sztenderd: H_3PO_4 .)

3.5. Aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúció



NaH vagy BSA alkalmazásával: A $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2,28 mg, 0,00625 mmol) és a ligandumok (0,0125 mmol királis ligandum és 0,0125 mmol PCy_3) keverékét, vagy a preparált komplexet (0,0125 mmol) metilén-kloridban (10 mL) oldjuk, majd 15 percen át kevertjük. Ezt követően hozzáadjuk a szubsztrátumot (315,4 mg, 1,25 mmol) és ismét 15 perc kevertetés következik. Ezután hozzáadagoljuk a kálium-acetátot (0,07 mmol, 7 mg), a dimetil-malonátot (0,495 mL, 3,75 mmol) végül a BSA-t (0,91 mL, 3,75 mmol). (Bázisként NaH-t használva, először a bázist (126 g, 3,75 mmol) 2 x 5 mL éterrel mossuk, majd 5 mL tetrahidrofuránban szuszpendálva lassan hozzáadjuk a dimetil-malonátot. Az így képződő elegyet adagoljuk a katalizátort tartalmazó reakcióelegyhez.) A reakcióelegy kevertetése után telített NH_4Cl -oldatot adunk hozzá, és éterrel (3 x 10 mL) extraháljuk. Az oldatot MgSO_4 -on való szárítás után vékony szilika-rétegre visszük fel, majd az éter eltávolítását követően *n*-hexán/2-propanol 85/15 arányú elegyében oldjuk. Az aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciók konverzióját és enantioszelektivitását folyadékromatográfia segítségével állapítjuk meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfiás csúcsainak területfaktorát kísérletileg határozzuk meg, ennek értéke közelítőleg $f = 1$. A készülék paraméterei: kolonna: Kromasil 3-AmyCoat (4,6 mm x 150 mm); eluens: *n*-hexán/2-propanol 85/15; áramlási sebesség: 0,5 mL/perc; hullámhossz: 254 nm. Retenciós idők: 6,2 perc szubsztrátum; 9,9 perc (*R*)-termék; 13,0 perc (*S*)-termék.

Chromatogram



User Name	user1
Date Modified	10/18/2013 12:31:02 PM
Description	
HPLC System Name	HPLC
Injection Date	10/11/2013 11:53:43 AM
Volume	50.00 [μL]
Sample Number	2
Project Name	diamidit
Acquisition Time	190.0 [min]
Acquisition Sequence	diamidit2seq
Control Method	AFME
Peak ID Table	
Calibration Method	
Additional Information	

Channel & Peak Information Table

Chromatogram Name	AFME-CH2
Sample Name	NE-30
Channel Name	UV
Sampling Interval	20 [msec]
Peak Method	(Manual)
Formula	
Decision	

#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [μV·sec]	Height [μV]	Area%	Height%
1	Unknown	2	6.215	1437892	127920	16.365	24.392
2	Unknown	2	9.940	5677656	324649	64.618	61.905
3	Unknown	2	13.028	1670946	71859	19.017	13.702

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

Összefoglalás

Munkám során axiális kiralitású, binaftil vázzal rendelkező, egyfogú foszfit ligandumokat (L^*) és ezek $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(L^*)_2]BF_4$ és $[RhCl(L^*)_2(CO)]$ összetételű komplexeit, valamint szelénszármazékait állítottam elő. A ligandumok palládium-komplexének katalitikus sajátságait aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciókban vizsgáltam.

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

A ligandum-kombinációs módszer segítségével 55%-os enantioszelektivitást értem el a vizsgált allil helyzetű szubsztitúciós reakcióban. Bizonyítottam, hogy a királis ligandummal ekvivalens mennyiségű bázikus foszfin adagolásával jelentős mértékben növelhető a katalitikus reakció enantioszelektivitása. Igazoltam, hogy az elektronikus deszimmetrizálás döntő szereppel bír a katalitikus reakció enantioszelektivitásának kialakításában. Az alkalmazott módszer különös előnye az, hogy akirális és királis ligandum elegyének alkalmazásával is kiemelkedő aktivitás és enantioszelektivitás érhető el. Ily módon a katalizátor hatékonyságának növelése mellett a rendkívül drága királis reagens mennyisége felére csökkenthető. Tekintettel arra, hogy az akirális ligandumok száma rendkívül nagy, a módszer kombinatorikus alkalmazása rendkívül hatékony és szelektív katalizátorok kifejlesztését eredményezheti.

Vizsgáltam a ligandumok elektronikus tulajdonságainak hatását a megfelelő szeleno-foszfatok és karbonil-komplexek előállításával. A szelénszármazékok NMR-spektroszkópiai vizsgálata során bizonyítottam, hogy a ligandumok elektronikus paramétereit egyértelműen befolyásolják a ligandumok szerkezetében alkalmazott változtatások.

A továbbiakban ligandumaimat ródiium-katalizált aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban szeretném tesztelni. Tervezem továbbá az előállított palládium-vegyületek, hetero- és homokomplexek NMR spektroszkópiai vizsgálatát.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Bakos József Professor Emeritusnak és Dr. Farkas Gergely tudományos segédmunkatársnak, akik munkám során teljes mértékig támogattak, tanácsaikkal elősegítették szakmai fejlődésemet. A laboratóriumi munkámhoz nyújtott segítségéért szeretnék továbbá köszönetet mondani Édes Béla vegyésztechnikusnak.

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

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

Veszprém, 2014. december 3.

Irodalomjegyzék

- [1] **Markó, L.** *Szerves kémia I.* Veszprém, Pannon Egyetemi Kiadó, **2000**, 47.
- [2] **Wilén, S. H.** *Topics in Stereochem.* **1971**, 6, 107.
- [3] **Heaton, C. A.** *The Chemical Industry.* Springer. **1994**, 40.
- [4] **Young, J. F.; Osborne, J. A.; Jardine, F. A.; Wilkinson, G.** *Chem. Commun.* **1956**, 131.
- [5] **Brown, J. M.; Chaloner, P. J.** *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040-3048.
- [6] **Halpern, J.; Landis, C. R.** *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754.
- [7] **Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H.** *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034-1035.
- [8] **Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11.
- [9] **Kagan, H. B.; Dang, T. P.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482.
- [10] **Rios, I. G.; Rosas-Hernandez, A.; Martin, E.** *Molecules* **2011**, 16, 970-1010.
- [11] (a) **Lu, Z.; Ma, S.** *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 258-297. (b) **Trost, B. M.** *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5837. (c) **Graening, T.; Schmalz, H.-G.** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2580-2584. (d) **Trost, B. M.; Crawley, M. L.** *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943. (e) **Trost, B. M.** *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1-14. (f) **Marques, C. S.; Burke, A. J.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1804-1808. (g) **Zhao, D.; Ding, K.** *Org. Lett.* **2003**, 5, 1349-1351. (h) **Yan, Y.; Widhalm, M.** *Monatsh. Chem.* **1999**, 130, 873-885. (i) **Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L.** *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4404-4405. (j) **Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W.** *Novel J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6992-6997.
- [12] **Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J. and Sabel, A.** *Angewandte Chemie* **1962**, 74, 93-102.
- [13] **Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.** *Tetrahedron* **1965**, 6, 4387-4388.
- [14] **Trost, B.M.; Strege, P. E.** *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649.
- [15] **Rios, I. G.; Rosas-Hernandez, A.; Martin, E.** *Molecules* **2011**, 16, 970-1010.
- [16] **Chen, Z.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X.** *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4521-4523.
- [17] **Mino, T.; Komatsu, S.; Wakui, K.; Yamada, H.; Saotome, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 711-718.
- [18] **Nelson, S. G.; Hilfiker, M. A.** *Org. Lett.* **1999**, 1, 1379-1382.
- [19] (a) **Diéguez, M.; Pámies, O.; Claver, C.** *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3189-3215.
(b) **Milhau, L.; Guiry, P. J.** *Top Organomet Chem. Ed. Kazmaier, U.* **2012**, 38: 95-154.
- [20] Difoszfitorok: (a) **Castillo, A. B.; Favier, I.; Teuma, E.; Castellón, S.; Godard, C.; Aghmiz, A.; Claver, C.; Gómez, M.** *Chem. Commun.* **2008**, 6197-6199. (b) **Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.** *Dalton Trans.* **2003**, 2957. (c) **Diéguez, M.; Jansat, S.; Gómez, M.; Ruiz, A.; Muller, G.; Claver, C.** *Chem. Commun.* **2001**, 1132. (d) **Pámies, O.; van Strijdonck, G. P. F.; Diéguez, M.; Deerenberg, S.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.** *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8867. Monofoszfitorok: (e) **Yvette Angela Mata Campana: Screening of modular carbohydrate ligand libraries in asymmetric metal-catalyzed C-C and C-X bond formation reactions, PhD értekezés, Universitat Rovira I Virgili, 2007.**
- [21] **Pereira, M. M.; Calvete, M. J. F.; Carrilho, R. M. B.; Abreu, A. R.** *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6990-7027.
- [22] **Trost B. M.; Van Vranken D. L.** *Chem. Rev.* **1996**, 96 (1), 395-422.
- [23] **Panossian, A.; Fernandez-Pérez, H.; Popa, D.; Vidal-Ferran, A.** *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2281-2288.

-
- [24] Szántay, Cs. *Elméleti szerves kémia*. Bp., Műszaki Könyvkiadó, **1984**, 204-210.
- [25] Clyne, D. S.; Mermet-Bouvier, Y. C.; Nomura, N.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7601-7611.
- [26] Herseczki, Zs.; Gergely, I.; Hegedűs, Cs.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1673-1676.
- [27] (a) R. P. Pinell; C. A. Megerle; S. L. Manatt; P. A. Kroon *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 977-978.
(b) D. W. Allen; B. F. Taylor *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 51-54.
- [28] Nixon, J. F.; Pidcock, A. *Annu. Rev. NMR Spectrosc.* **1969**, 2, 345-422.
- [29] Bent, H. A. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 275.
- [30] Abushhewa, S. M. *A Measuring the basicity of some phosphines and phosphites* (MSc diploma) **2010**.
- [31] Piet W.N.M. van Leeuwen *Homogeneous Catalysis* **2004**, 10-12.
- [32] (a) Coe, B. J.; Glenwright, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 203, 5-80.
(b) Bäcktorp, C.; Norrby, P.-O. *J. Mol. Cat. A*, **2010**, 328, 108-113.
- [33] (a) Chernyaev, I.I. *Izv.*, **1926**, 4, 243-275. (b) Kauffman, G. B. *J. Chem. Edu.* **1977**, 54, 86-89.
- [34] Crabtree, R., Eds., H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2005**.
- [35] Hartley, F. R. *Chem. Soc. Rev.* **1973**, 2, 163-179.
- [36] Suárez, A.; Mendez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, 21, 4611-4621.
- [37] Hegedűs, Cs.; Gulyás, H.; Szöllősy, Á.; Bakos, J. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 1650-1654.
- [38] (a) Claver, V.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961-962. (b) Reetz, M. T.; Sell, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6333-6336.
- [39] (a) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3889-3890. (b) Reetz, M. T.; Sell, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6333-6336. (c) van den Berg, M.; Minnard, A. J.; Schudd, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539-11540.
- [40] Pignataro, L.; Lynikaite, B.; Colombo, R.; Carconi, S.; Krupicka, M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem. Commun.* **2009**, 3539-3541.
- [41] Farkas Gergely: *Foszfín-foszfít típusú királis hibrid ligandumok előállítása és alkalmazása enantioszelektív katalitikus szintézisekben*, PhD értekezés, Pannon Egyetem, Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola, **2013**, 19, 30, 42, 60.
- [42] (a) Farkas, G.; Balogh, Sz.; Szöllősy, Á.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2104. (b) Farkas, G.; Balogh, Sz.; Madarász, J.; Szöllősy, Á.; Üрге, L.; Darvas, F.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Dalton Transactions* **2012**, 41, 9493. (c) Bakos, J.; Édes, B.; Üрге, L.; Darvas, P 1000225 (2010.04.23.).
- [43] Paul G. Pringle *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 6842.
- [44] Otto, S.; Roodt, A. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 1-10.
- [45] Farkas, G.; Császár, Zs.; Balogh, Sz.; Szöllősy, Á.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Catal. Commun.* **2013**, 36, 94-97.
- [46] Gulyás, H. *Új vízolható foszfinokhoz vezető szintézisutak*, PhD értekezés, **2005**.