



XXXII. OTDK
2015

Kémiai és Vegyipari Szekció



**Sztereogén nitrogénatommal rendelkező foszfin-amin
ligandumok koordinációs és katalitikus tulajdonságainak
vizsgálata**

Készítette:

Császár Zsófia

Vegyész MSc, 2. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Bakos József

Professor Emeritus

Dr. Farkas Gergely

tudományos segédmunkatárs

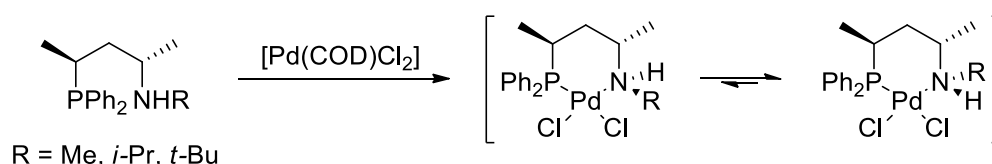
Szerves Kémia Intézeti Tanszék, Kémia Intézet, Mérnöki Kar
Pannon Egyetem

Veszprém

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Sztereogén nitrogénatommal rendelkező foszfin-amin ligandumok koordinációs és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata

Az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus szintézisek körében előtérbe került a királis, kelátképző heterodonor ligandumok alkalmazása. Ezen vegyületek között különleges helyet foglalnak el a foszfin-amin (P,N) típusú katalizátor-módosító ligandumok egyedülálló sztereo-elektronikus tulajdonságuknak köszönhetően. Általánosan elfogadott az, hogy az átmenetifém-komplex által nyújtott enantioszelektivitás növelhető, ha az optikailag tiszta ligandum sztereogén donoratommal rendelkezik.



Munkám során sztereogén nitrogénatommal rendelkező, királis foszfin-amin típusú ligandumokat állítottam elő.¹ Tanulmányoztam a ligandumok koordinációs tulajdonságait röntgendiffrakciós, spektroszkópai és kvantumkémiai módszerekkel, továbbá vizsgáltam a vegyületeket Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.

A vizsgálatok során bizonyítottam, hogy a koordináció során a nitrogénatom sztereoszelektíven kapcsolódik a központi atomhoz. A koordináció sztereoszelektivitása jelentős mértékben függ a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens minőségétől: az *i*-Pr- és *t*-Bu-csoportot tartalmazó ligandum teljes sztereoszelektivitással koordinálódik, a nagy térkitöltésű N-szubsztituenseket axiális pozícióba kényszerítve a hattagú kelátgyűrűben. A ligandumokkal módosított katalizátor-komplexek segítségével kiváló aktivitást és enantioszelektivitást (96% *ee*) értem el, mely feltehetően a sztereoszelektív komplexképződés következménye.

1. (a) Farkas, G.; Császár, Zs.; Balogh, Sz.; Tóth, I.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4120-4122. (b) Balogh, Sz.; Farkas, G.; Madarász, J.; Szöllősy, Á.; Kovács, J.; Darvas, F.; Ürge, L.; Bakos, J. *Green Chem.* **2012**, 14, 1146-1151.

Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	1
1. Irodalmi összefoglalás	2
1.1. Történeti áttekintés	2
1.2. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció	8
1.2.1. A katalitikus ciklus.....	8
1.2.2. Távozó csoportok, nukleofil reagensek, ligandumok.....	10
2. Eredmények és értékelésük	12
2.1. Foszfin-amin ligandumok szintézise	12
2.2. A ligandumok palládium-komplexeinek vizsgálata	14
2.3. Katalízis	22
2.3.1. A modellreakció	22
2.3.2. A ligandum szerkezetének hatása	23
3. Kísérleti rész.....	27
3.1. Szintetikus eljárások	27
3.2. Analitikai módszerek	32
Összefoglalás	34
Irodalomjegyzék	35

Bevezetés

Csaknem másfél évszázada ismeretes, hogy a szervetlen és a szerves vegyületek között vannak olyanok, amelyek a poláros fény síkját elforgatják. Ezeket a vegyületeket optikailag aktívnak nevezzük. Az enantiomerek olyan sztereoizomerek, melyek egymás tükörképei és nem hozhatók fedésbe egymással. Az ilyen vegyületek fizikai és termodinamikai állandói megegyeznek, fajlagos optikai forgatóképességük nagysága is egyezik, de iránya ellentétes, kémiai tulajdonságaik akirális reagensekkel szemben azonosak, királis reagensekkel szemben viszont eltérőek. Utóbbi jellemzőjük lehetővé teszi katalitikus aszimmetrikus szintézisekben való felhasználásukat, ugyanis az optikailag aktív módosító anyagok kis mennyisége királis információt hordoz és visz át a katalitikus folyamatban a keletkező termék nagy mennyiségére.

Az aszimmetrikus szintetikus módszerek a zöld kémia fontos területét jelentik, hiszen a finomkémiai eljárásokban minden sikeres aszimmetrikus katalitikus lépéssel felezhető a szintézisben felhasznált anyag mennyisége. Az enantioszelektív katalitikus reakciók további előnye, hogy a királis információt kis mennyiségű katalizátor képes átadni nagy mennyiségű terméknek. A királis információ átvitele megvalósítható homogén átmenetifém-komplexekkel, heterogén katalizátorokkal, immobilizált komplexekkel és enzimekkel egyaránt.

Munkám során királis, pentán-2,4-diil vázzal rendelkező foszfin-amin típusú ligandumokat állítottam elő. Vizsgáltam a vegyületek koordinációs tulajdonságait röntgendiffrakciós, spektroszkópiai és kvantumkémiai módszerek segítségével, valamint tanulmányoztam a ligandumok palládium-komplexeinek katalitikus tulajdonságait aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.

1. Irodalmi összefoglalás

1.1. Történeti áttekintés

Az optikai aktivitás jelenségét először Arago (1811) figyelte meg. Hemiéderes kvarckristályok vizsgálata során azt tapasztalta, hogy a kristályok a lineárisan polározott fény rezgési síkját elforgatják. A kristályoknak kétféle szerkezete létezik, melyek forgatásának nagysága megegyezik, viszont irányuk ellentétes.

Később Biot kísérletei nyomán kiderült, hogy a borkősav vizes oldata is rendelkezik optikai aktivitással, amivel bizonyította, hogy a forgatóképesség nem csak a kristályos anyagokra jellemző. Pasteur volt az első, aki 1848 és 1853 között végzett kutatásai során igazolta, hogy az optikai aktivitás összefügg a molekulák aszimmetrikus felépítésével. Később, a XIX. század végén Kekulé, Le Bel és van't Hoff vizsgálatai révén vált nyilvánvalóvá, hogy a molekulák aszimmetriája a szénatom tetraéderes térorientációjával hozható kapcsolatba.

Ezek az elméleti megfontolások elengedhetetlenek voltak a kiralitás fogalmának megértéséhez és ezen keresztül a királis vegyületek szintézisének tervezéséhez, megvalósításához.

Az optikailag aktív vegyületek előállítására három módszer létezik:

- (a) *racémátokból*: ekkor a keletkező racém elegyet alkotó komponensek három lehetséges módon különíthetők el: preferált kristályosítás, kinetikai rezolválás,¹ vagy diasztereomer kristályosítás segítségével;
- (b) *prokirális szubsztrátummal*: aszimmetrikus szintézis segítségével, biokatalitikus vagy kemokatalitikus úton;
- (c) *természetes, optikailag tiszta kiindulási anyagokból, szintézissel*.

A (c) módszerrel történő szintézis nagyobb méretekben ritkán kivitelezhető, mivel a természetes optikailag tiszta vegyületek csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Az (a) és (b) módszer közötti legmeghatározóbb különbség az, hogy míg a klasszikus megoldásnál egy mol királis segédanyaggal legjobb esetben egy mol optikailag tiszta végterméket lehet kinyerni, addig enantioszelektív katalízissel kis mennyiségű optikailag aktív katalizátorral nagy mennyiségű optikailag tiszta végtermék állítható elő. Emellett a racém elegyek komponenseinek elválasztásakor a nem kívánt enantiomer általában elvesz, így az

értékes enantiomer szintézisének hozama legfeljebb 50%, míg enantioszelektív szintézisek során ez az érték megközelítheti a 100%-ot is.

Az aszimmetrikus katalízis fő felhasználási területe a biológiailag és optikailag is aktív gyógyszerek, növényvédőszer, stb. hatóanyagainak előállítása. Ezen anyagok szintézisének a reakció enantioszelektivitása nagy jelentőséggel bír, mivel az enantiomerek eltérő biológiai hatást mutathatnak. Általában csak az egyik izomer fejt ki a szükséges hatást, a másik enantiomer nem kívánt mellékhatásokkal rendelkezhet, így az utóbbiak keletkezési valószínűségének csökkentésére kell törekedni. Az 1950-es években forgalmazott Contergan nevű nyugtató teratogén hatásából adódó katasztrófa² hívta fel a figyelmet az enantiomerek eltérő biológiai hatására, s ebből kifolyólag a racémátok elválasztásának fontosságára. Ez a tapasztalat forradalmi változást idézett elő a gyógyszeriparban.

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

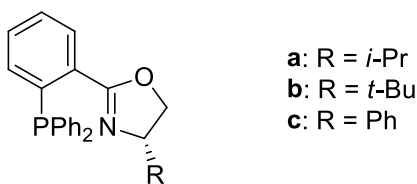
A már meglévő homogén katalizátort módosította egymástól függetlenül Horner és Knowles. Optikailag inaktív trifenil-foszfín helyett királis foszfint – (S)-fenil-metil-propil-foszfint – alkalmazva α -etil-sztirol hidrogénezési reakciójában szerény mértékű aszimmetrikus indukciót értek el.^{6,7} Később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

A további kutatások során kiderült, hogy a kétfogú kelátképző ligandumok alkalmazása a kelátgyűrű konformációs stabilitása révén növelheti a katalitikus folyamatok aktivitását és szelektivitását.⁸ Ennek köszönhetően számos C_2 -szimmetriájú királis ditercier foszfint állítottak elő és alkalmaztak különböző aszimmetrikus szintézisekben, mellyel kiemelkedően jó szelektivitású és aktivitású katalitikus folyamatokat dolgoztak ki.⁹

Később előtérbe került a kétfogú, C_1 -szimmetriával rendelkező foszfortartalmú ligandumok alkalmazása, hiszen segítségével – a szubsztrátum szelektív koordinációja révén – tovább csökkenthető a katalitikus ciklusban megjelenő konformerek száma, így tovább növelhető a katalitikus reakciók szelektivitása.

A C_1 -szimmetriájú kelátképző ligandumok körében kulcsfontosságú jelentőséggel bírnak a foszfin-amin (P,N) típusú vegyületek egyedülálló sztereo-elektronikus tulajdonságuknak köszönhetően. A foszforatom π -akceptor jellege képes a központi fématomot alacsony oxidációs állapotban stabilizálni, míg a σ -donor nitrogénatom növeli a fém reaktivitását oxidatív addíciós reakciókban. Mindezek mellett a két donoratom *transz*-befolyásukban is eltér egymástól: a nagyobb *transz*-befolyással rendelkező foszforatom a vele *transz*-helyzetben lévő fém-donoratom kötést megnyújtja, ami a kötés gyengülését eredményezi. Ez az ún. elektronikus deszimmetrizáció igen nagy hatással van a katalitikus reakciók enantioszelektivitására.

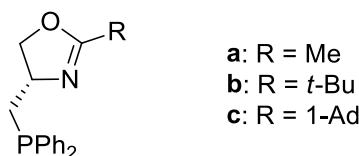
Új, C_1 -szimmetriájú foszfor és nitrogén donoratomot tartalmazó ligandum-család szintézisét dolgozta ki egymástól függetlenül Pfaltz¹⁰, Helmchen¹¹ és Williams¹². A három kutatócsoport olyan királis, kelátképző foszfin-oxazolin (PHOX) típusú vegyületeket állított elő, melyek számos aszimmetrikus katalitikus reakcióban kiváló aktivitást és szelektivitást nyújtanak.¹³ Az új típusú vegyületekkel 1,3-difenilallil-acetát és dimetil-malonát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakciójában a legjobb optikai hozamot (99% *ee*) a dihidrooxazol-gyűrűben aszimmetrikus szénatomot tartalmazó ligandumokkal érték el (1. ábra).



1. ábra Foszfin-oxazolin ligandumok

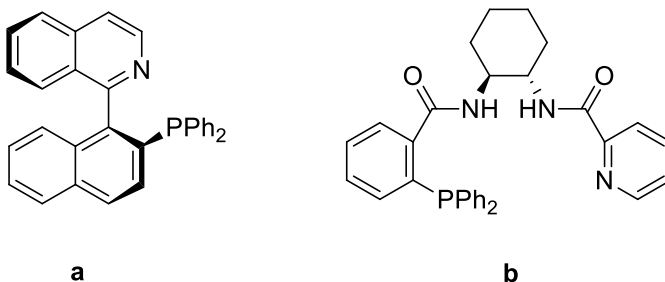
Burgess és munkatársai olyan PHOX ligandumokat állítottak elő és vizsgáltak enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban, melyekben a difenilfoszfin egység az oxazolin-gyűrű 4-es pozíciójában, az R-csoport pedig a 2-es pozícióban helyezkedik el (2. ábra).¹⁴ Ezen típusú vegyületek előnyös tulajdonsága, hogy a nitrogénatom elektronikus

sajátsága könnyen befolyásolható az R-szubsztituens változtatásával az imin funkciós csoporttal kialakított konjugált rendszeren keresztül. A ligandumokat aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban vizsgálva a legjobb enantioszelektivitás értéket (94% *ee*) a nagy sztérikus igényű 1-adamantil-szubsztituenst tartalmazó vegyülettel érték el (2. ábra, c).



2. ábra Burgess és munkatársai által vizsgált foszfin-oxazolin ligandumok

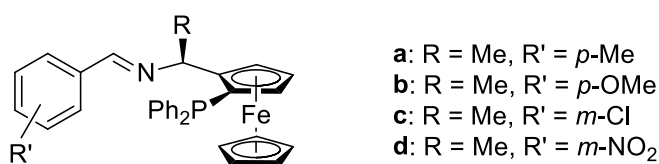
Az első axiális kiralitású aminofoszfin ligandum (QUINAP (3. ábra, a)) előállítása¹⁵ Brown nevéhez fűződik, mely kiváló eredményt nyújtott számos aszimmetrikus katalitikus reakcióban,¹⁶ többek között enantioszelektív allilezésben is (98% *ee*).¹⁷ Az aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakció mechanizmusának vizsgálata során megállapították, hogy az *izo*-kinolin gyűrűhöz 3-as pozícióban kapcsolódó hidrogénatom a koordináció során a központi fématomhoz közel kerülve sztérikusan is deszimmetrizálja a katalitikus ciklusban képződő π -allil-komplexet, ezzel is befolyásolva a reakció optikai hozamát.



3. ábra Az axiális kiralitású QUINAP (a) és a Trost által előállított P,N-ligandum (b)

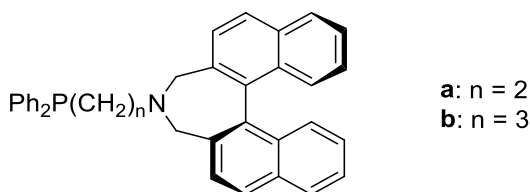
Trost és kutatócsoportja olyan foszfin-piridin ligandumot fejlesztett ki, amelyben a foszfor- és nitrogénatomok kilenc atomot tartalmazó híd választja el egymástól, ezzel lehetővé téve egy 12-tagú kelátgyűrű kialakulását (3. ábra, b).¹⁸ Figyelemreméltó, hogy aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakcióban a nagyméretű kelátgyűrűt tartalmazó katalizátor-komplex közel azonos enantioszelektivitással (86% *ee*) szolgáltatja a reakció termékét, mint az átlagos méretű (öt- és hattagú), stabilisabb kelátgyűrűt kialakító ligandumok.

További sp^2 hibridizációjú nitrogén donoratomot tartalmazó foszfin-imin ligandumot állított elő Zheng és kutatócsoportja (4. ábra).¹⁹ A vegyületeket aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakcióban vizsgálva bizonyították, hogy a ligandumok elektronikus és szterikus tulajdonsága kiválóan módosítható a fenilcsoporthoz kapcsolódó szubsztituensek változtatásával. A fenil-gyűrűn elektronszívó csoportot tartalmazó ligandumok hatékonyabb katalizátoroknak bizonyultak, mint elektronszállító csoportot tartalmazó analógjaik. Később számos kiváló katalitikus sajátságú foszfin-imin ligandumot állítottak elő és vizsgáltak aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.²⁰



4. ábra Zheng és munkatársai által vizsgált foszfin-imin ligandumok

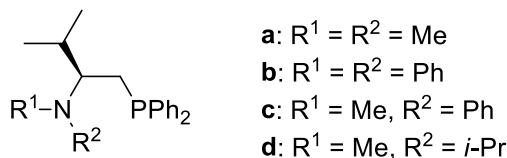
Koga és munkatársai axiális kiralitású foszfin-amin ligandumokat állítottak elő, melyeket 1,3-difenilallil-acetát és dimetil-malonát aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciójában vizsgáltak (5. ábra).²¹ A kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a ligandum hídhossza, valamint a ligandum/palládium (L/Pd) molarány jelentősen befolyásolja a reakció optikai hozamát. A nagyobb méretű kelátgyűrűt kialakító ligandum (5. ábra, **b**) alacsony L/Pd molarány mellett 96%-os enantioszelektivitással szolgáltatta a reakció termékét.



5. ábra Koga és munkatársai által vizsgált P,N-ligandumok

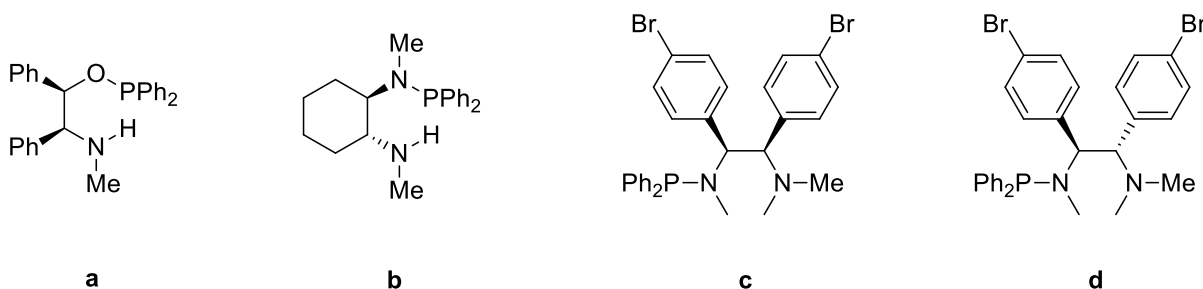
A Hayashi és Kumada által előállított Valphos (6. ábra, **a**) ligandum módosításával Anderson és munkatársai újabb királis foszfin-amin ligandum szintézisét dolgozták ki.²² Az újonnan szintetizált ligandumokat enantioszelektív allil-szubsztitúciós reakcióban vizsgálva megállapították, hogy a nitrogénatomon azonos szubsztituenseket tartalmazó vegyületek

(6. ábra, **a** és **b**) az ellenkező konfigurációjú terméket szolgáltatják feleslegben, a sztereogén nitrogénatommal rendelkezőkhöz képest (6. ábra, **c** és **d**).



6. ábra Anderson és kutatócsoportja által vizsgált foszfin-amin ligandumok

Chan és Spilling alifás vázzal rendelkező, hattagú kelátgyűrű kialakítására képes P,N-ligandumokat állított elő (7. ábra, **a** és **b**).²³ A sztereogén nitrogénatommal rendelkező vegyületeket aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban vizsgálták. A ciklohexán-vázzal bíró ligandumok palládium-komplexei 76%-os, míg a királis etándiil-híddal rendelkezők 95%-os enantioszelektivitást nyújtottak difenilallil-acetát és dimetil-malonát aszimmetrikus allilezési reakciójában. Érdekes, hogy a szerzők nem tanulmányozták behatóan a sztereogén nitrogénatom szerepét a katalitikus reakcióban. Petit és munkatársai ugyancsak hattagú kelátképző és sztereogén nitrogénatommal bíró P,N-típusú vegyületeket vizsgáltak aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban.²⁴ Munkájuk során a nitrogénatom sztereoszelektív koordinációjának hatását vizsgálták a reakció enantioszelektivitására. Megállapították, hogy a sztereoszelektív koordinációra képes ligandummal (7. ábra, **c**) nagyobb enantioszelektivitás érhető el, mint a nem sztereodiszkriminatíván koordinálódó analógjával (7. ábra, **d**).



7. ábra Sztereogén nitrogénatomot tartalmazó P,N-ligandumok

Az eddig bemutatott példákon keresztül jól látható, hogy a P,N-ligandumok segítségével igen nagy aktivitású és szelektivitású katalitikus rendszerek állíthatók elő. Mindez elsősorban

a ligandum által biztosított sztérikus és elektronikus deszimmetrizációnak köszönhető.²⁵ E tulajdonságok finomhangolásán keresztül így tovább növelhető a vegyületek katalitikus teljesítménye.

1.2. Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

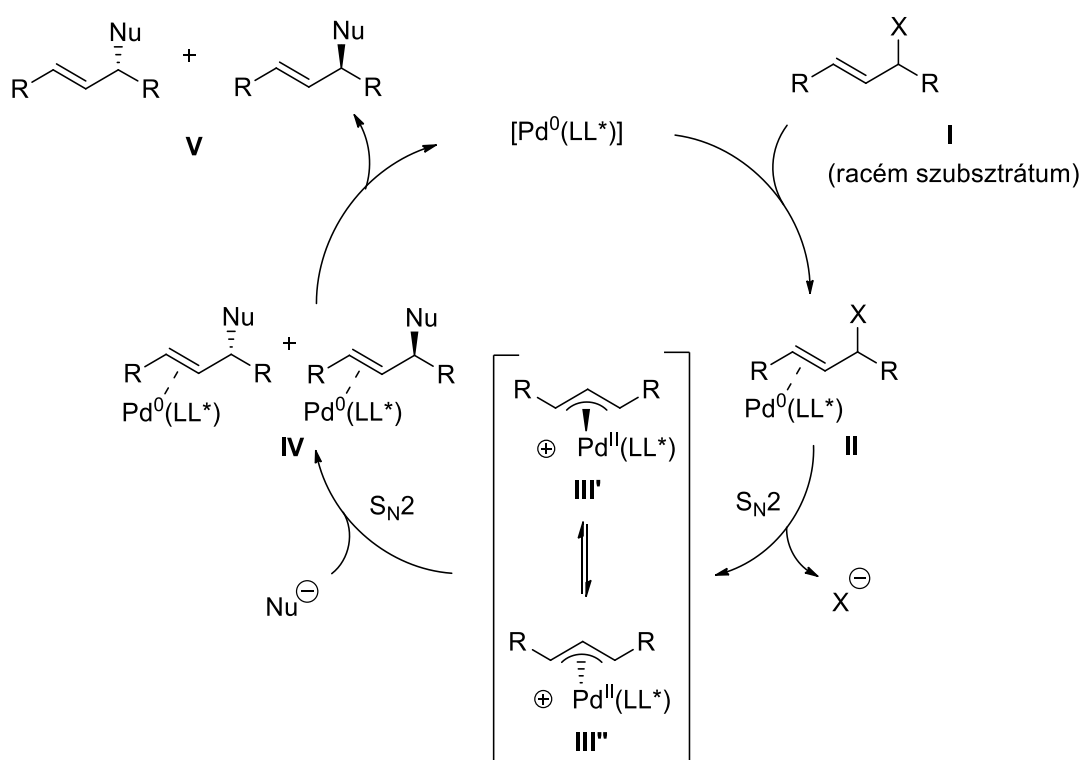
Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció változatossága és számos más előnyös tulajdonsága miatt széles körben elterjedt az átmenetifém-katalizált reakciók körében.²⁶ Az enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciót (Trost-féle AAA reakció) Trost és Sterge írta le először 1977-ben.²⁷ Vizsgálataik során királis difoszfínnal módosított Pd-komplext alkalmazva kismértékű optikai hozamot értek el. Az elmúlt években a királis foszfortartalmú ligandumokkal módosított palládium-komplexek egyre nagyobb jelentőségre tettek szert. Ez egyrészt annak köszönhető, hogy a reakció különböző kemo-, regio- és enantioszelektivitás mellett enyhébb körülmények között megvalósítható, mint egy „hagyományos” alifás S_N1 vagy S_N2 reakció. További előnye, hogy a katalitikus ciklus intermedierei spektroszkópiai módszerekkel könnyen vizsgálhatók, ami lehetővé teszi a mechanizmus részletesebb megismerését. A katalitikus reakcióban a leggyakrabban használt átmenetifém a palládium, de ismeretes a réz, nikkel, ruténium, ródium, irídium és molibdén alkalmazása is. A palládium-katalizált reakció népszerűsége azzal magyarázható, hogy a reakció során kialakuló Pd-komplexek szerkezete és hatásmódja a leginkább feltárt és a legkönnyebben vizsgálható.

A palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció mechanizmusát meghatározza az alkalmazott szubsztrátum szerkezete és a ligandum szimmetriája.

1.2.1. A katalitikus ciklus

A reakció első lépéseként az allil-szubsztrátum (**I**) a királis ligandumokkal módosított Pd⁰ központi fématomhoz koordinálódik, melynek eredményeként izomer η^2 - π -allil-Pd⁰ komplexek (**II**) jönnek létre (8. ábra). A következő, oxidatív addíciós lépésben a Pd⁰ egy molekulán belüli S_N2 mechanizmusú szubsztitúció során leszorítja a szubsztrátum allil-helyzetű távozó csoportját, melynek eredményeként két, egymással egyensúlyban lévő, síknégyszetes szerkezetű η^3 - π -allil-Pd^{II} kationos komplex (**III**) alakul ki. Fontos megemlíteni, hogy csak

C_1 -szimmetriával rendelkező ligandumoknál figyelhető meg a két Pd^{II} komplex kialakulása. C_2 -szimmetriájú kétfogú ligandumok esetében csak egyféle $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{II}$ komplex van jelen. A következő lépésben a nukleofil reagens az allilcsoport valamelyik Pd^{II} által aktivált terminális helyzetű (C1 vagy C3), egymással diasztereotóp viszonyban lévő szénatomjához koordinálódik. Ennek eredményeként redukzív eliminációval ismét $\eta^2\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^0$ komplexek (IV) jönnek létre, melyekből a termék (V), illetve a kiindulási Pd^0 komplex képződik.



8. ábra Palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció mechanizmusa

(LL^* : C_1 -szimmetriájú kétfogú ligandum)

Mind az oxidatív addíció, mind pedig a redukzív elimináció inverzióval megy végbe az adott szénatomon, így ha az intermedier komplex nem megy keresztül konfiguráció-változáson, a bruttó reakciót tekintve retencióról beszélhetünk. Ebből következik, hogy a támadó nukleofil reagens az allilcsoport ugyanazon oldalán lép be, ahonnan az X távozó csoport kilépett.

A reakció szelektivitását számos lépés befolyásolja. A katalitikus ciklusban a IV komplexek disszociációját leszámítva minden lépés enantiodiszkriminatív. Ha feltételezzük, hogy a reakció sebességhatározó lépése a nukleofil ágens támadása és egyéb izomerizációs

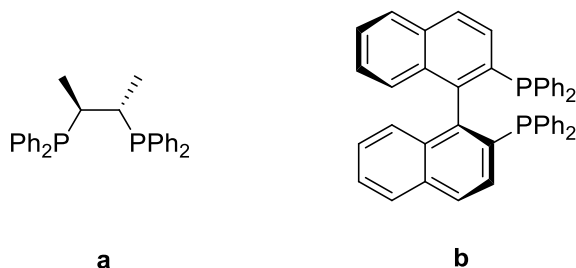
folyamatokat nem veszünk figyelembe, akkor a reakció enantioszelektivitása három momentum függvénye: az intermedier $\eta^3\text{-}\pi\text{-allil-Pd}^{\text{II}}$ komplex egyensúlyi összetétele (**III'** és **III''**), ezek reaktivitása közötti különbség, illetve a nukleofil támadásának regioszelektivitása.

1.2.2. Távozó csoportok, nukleofil reagensek, ligandumok

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

Számos szén- és heteroatom-nukleofil (pl. N-, O-, S-nukleofil) vegyület használható enantioszelektív szubsztitúciós reakciókban. Elterjedtek a π -akceptorokat tartalmazó C-nukleofilek, melyek mezomer hatásuk révén stabilizálják a kialakuló karbaniont. Az így képződő nukleofil ágensek az ún. „*soft*” nukleofilek közé tartoznak a Pearson-féle sav-bázis elmélet alapján. A „*hard*” nukleofilek (pl. Grignard-vegyületek) alkalmazásáról és az őket felhasználó reakciók mechanizmusáról csak kevés információ áll rendelkezésünkre.²⁸

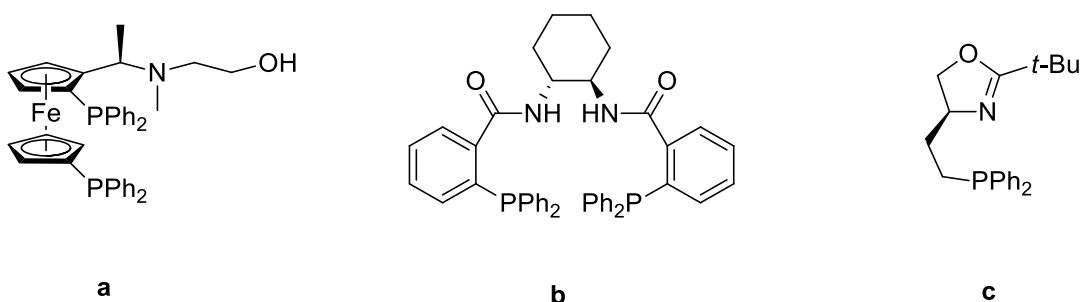
Azok a királis kétfogú ligandumok, melyekkel enantioszelektív hidrogénezési reakciókban oly kiváló eredményeket értek el (pl. Chiraphos (9. ábra, **a**), BINAP (9. ábra, **b**)), aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban nem bizonyultak elég hatékonynak. Ennek egyik oka lehet, hogy a nukleofil támadása a koordinációs szférán kívül zajlik, így a katalizátor-módosító ligandum nincs közvetlen, sztérikus hatással a reakció optikai hozamára.



9. ábra Királis kétfogú ligandumok

A probléma megoldására Hayashi és munkatársai olyan difoszfín típusú katalizátor-módosító ligandumokat fejlesztettek ki (10. ábra, **a**), melyek oldallánca átnyúlik az allilcsoporton, így képes a nukleofil ágenssel hidrogén-kötés kialakítására.^{29,30,31} Ezzel a nukleofil támadása valamelyest irányítottá válik, a redukív eliminációs lépés regioszelektivitása nő.

A katalizátor és a nukleofil ágens között kialakuló másodrendű kölcsönhatás azonban nem előfeltétele a nagy enantioszelektivitásnak, melyet Trost egy difoszfín típusú katalizátor-módosító ligandummal igazolt (10. ábra, **b**).^{18,32}

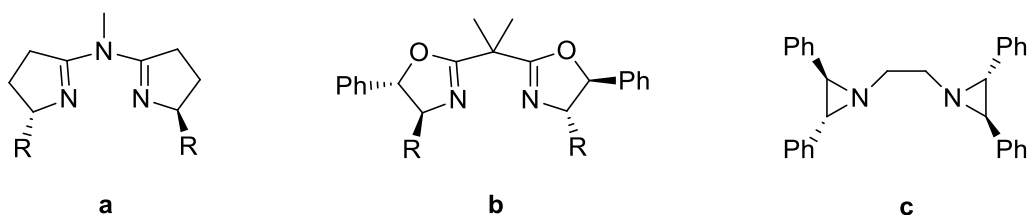


10. ábra Aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakciók hatékony katalizátorai

Vizsgálatai során 2-difenilfoszfino-benzoészav (DPPBA) alapú ligandumokat tanulmányozott, melyek harapási szöge (*bite angle*) az átlagosnál nagyobb (90° helyett 111°). A ligandum *transz*-1,2-diaminociklohexán-vázzal rendelkezik, melynek sztereogén elemei a négy, foszforatomhoz kapcsolódó fenilcsoport speciális, királis elrendeződését teszik lehetővé. Ezen ligandumok ily módon egy királis „zsebet” (*chiral pocket*) hoznak létre, mely a szubsztrátum koordinációját és a nukleofil támadását irányítva növeli a reakció enantioszelektivitását.

Az aszimmetrikus katalitikus reakciók optikai hozamának növelésére mindezek mellett széles körben alkalmazott eljárás a katalizátor-módosító ligandumok deszimmetrizálása. A vegyületek deszimmetrizálásának egyik lehetséges módja az eltérő elektronikus tulajdonságokkal rendelkező donortomok alkalmazása. A nagyszámú királis heterodonor ligandum közül kiemelkedő jelentőséggel bírnak a foszfín-amin típusú vegyületek egyedülálló sztereo-elektronikus tulajdonságuknak köszönhetően. Számos aminofoszfín ligandum kiváló aktivitással és enantioszelektivitással szolgáltatja a vizsgált reakció termékét (10. ábra, **c**).³³

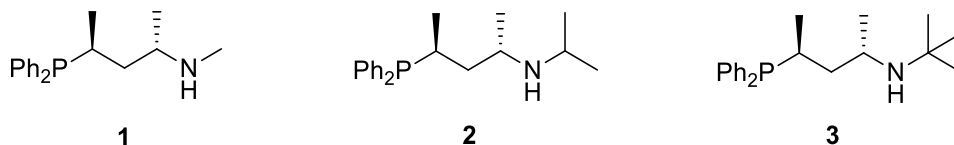
Sok C_2 -szimmetriájú ligandummal is nagy enantioszelektivitás érhető el, melyek ugyan nem alakítanak ki királis „zsebet”, és nem tartalmaznak olyan oldalláncot, amely kölcsönhatásba léphet a nukleofil reagenssel, de terminális helyzetű csoportjaik révén képesek befolyásolni a szubsztrátum koordinációját. Például kétfogú, C_2 -szimmetriájú, nitrogén donoratomot tartalmazó ligandumok felhasználásával, mint azaszemikorrinok (95% *ee*) (**a**)³⁴, bisz-oxazolinok (97% *ee*) (**b**)³⁵, valamint diaziridinek (>99% *ee*) (**c**) kiemelkedően magas optikai hozam érhető el (11. ábra).



11. ábra C_2 -szimmetriájú, nitrogén donoratomot tartalmazó ligandumok

2. Eredmények és értékelésük

Munkám során királis kelátképző foszfin-amin ligandumokat (12. ábra, **1-3**) állítottam elő, melyeket vizsgáltam aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A vegyületek palládium-komplexeit röntgendiffrakciós, spektroszkópai és kvantumkémiai számítási módszerekkel tanulmányoztam.

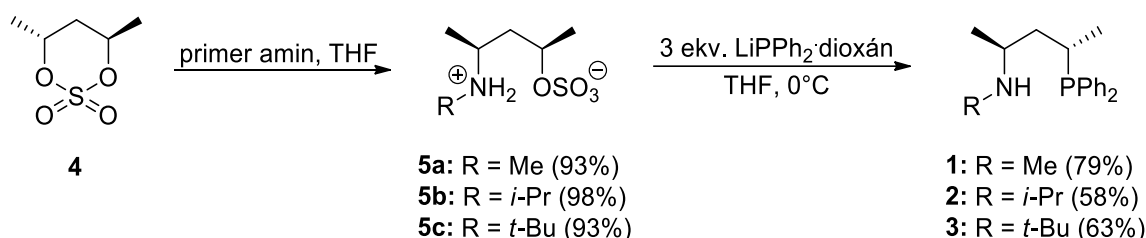


12. ábra Királis P,N-típusú ligandumok

2.1. Foszfin-amin ligandumok szintézise

A munkám során vizsgált pentán-2,4-diil vázzal rendelkező foszfin-amin típusú ligandumok szintézise egyszerűen kivitelezhető ciklikus szulfát-észterek sztereoselektív

gyűrűnyitási reakciójával.³⁶ A kétlépéses reakcióút (13. ábra) első lépéseként (4*R*,6*R*)-4,6-dimetil-1,3,2-dioxatián-2,2-dioxidot (**4**) reagáltatunk a megfelelő primer aminnal, melynek eredményeként egy ikerionos vegyületet kapunk (**5a-c**). Az eljárás előnye, hogy a szulfát-észterek már gyenge nukleofilekkel (pl. primer aminokkal) szemben is igen reakcióképesek, így a reakció erős bázis jelenléte nélkül is végbemegy. A szintézisút első lépése teljessé tehető az amin feleslegben való alkalmazásával, ugyanis a rossz távozó jelleggel bíró savas $-\text{OSO}_3^-$ csoportot a gyenge nukleofil erejű primer amin már nem képes szubsztituálni. Az ikerionos termék szűréssel könnyen kinyerhető a reakcióelegyből, tisztítása éteres mosással egyszerűen megvalósítható.



13. ábra P,N-ligandumok előállítása ciklikus szulfát-észter sztereoszelektív gyűrűnyitásával

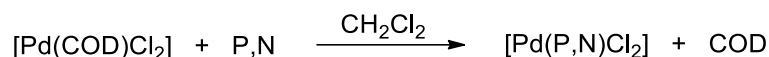
Az eljárás következő lépésében az ikerionos közti terméket legalább három ekvivalens LiPPh_2 -dal reagáltatjuk THF-ban. A foszfid feleslegben való alkalmazására azért van szükség, mert a savas $-\text{OSO}_3^-$ csoport protonálja a LiPPh_2 -t, így az előállítani kívánt aminofoszfin ligandum helyett HPPh_2 keletkezik. Ezen kívül a megfelelő lítium-amid képződésével is számolni kell, ugyanis a LiPPh_2 lítium forrásként is szolgálhat.

A reakcióelegy feldolgozása során ásványi sav hozzáadására az aminból képződő só vízben oldhatóvá válik, míg a melléktermékként képződött HPPh_2 éteres extrakcióval eltávolítható az elegyből. A termék ezután erős bázis hozzáadásával felszabadítható sójából, majd ismételt éteres extrakcióval tisztán kinyerhető az oldatból.

Fontos megjegyezni, hogy mind a ciklikus szulfát-észter gyűrűnyitása, mind a szulfát-félészter szubsztitúciója a pentán-2,4-diil vázban lévő aszimmetrikus szénatomokon inverzióval játszódik le. Ezen konfigurációváltozás NMR spektroszkópiai módszerekkel igazolható: a ligandumokról készített $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumokon egyetlen szingulett jel látható, tehát a szintézis során nem diasztereomerek elegye, hanem az optikailag tiszta (2*S*,4*S*) konfigurációjú termék keletkezik.

2.2. A ligandumok palládium-komplexeinek vizsgálata

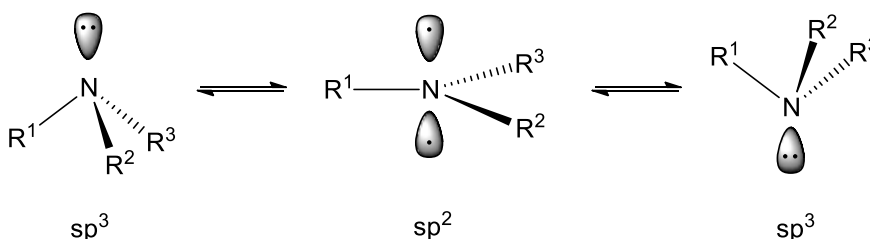
Az előállított ligandumok koordinációs tulajdonságait palládium-komplexeik felhasználásával tanulmányoztam. A fémkomplexek egyszerűen előállíthatók $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ és a megfelelő ligandum reakciójával (14. ábra).



14. ábra Aminofoszfín ligandumok Pd-komplexeinek előállítása

A komplexképzés során hattagú kelátgyűrű alakul ki, amely többféle konformációt is felvehet. Jól ismert, hogy a ciklohexán konformációs állapotai közül a szék forma a legalacsonyabb energiájú, melyben a gyűrűhöz kapcsolódó, hidrogéntől eltérő szubsztituensek lehetőleg ekvatoriális pozícióban stabilizálják a konformációt. Esetünkben a ligandumok palládium-komplexeinek keletkezésekor is a fent említett konformerek kialakulásával kell számolni, ám a magas energiatartalmú kád konformer kialakulásától eltekinthetünk.

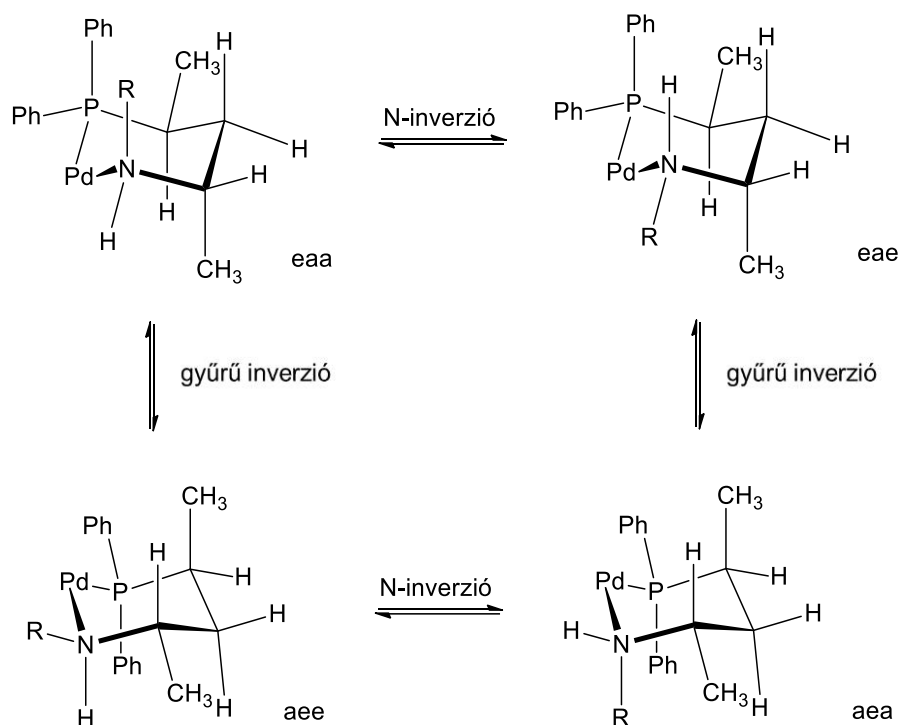
A lehetséges konformerek szerkezetének jellemzéséhez figyelembe kell ugyanakkor vennünk a nitrogénatom piramidális inverzióját. Ez a folyamat az egyszerű aminok esetében igen gyorsan lejátszódik, az átalakulás sebességi együtthatója közelítőleg $k = 5 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$, 25 °C-on.³⁷ Az egyensúlyi folyamatban a két, sp^3 nitrogénatomot tartalmazó trigonális piramisos szerkezet egy síkháromszöges, sp^2 hibrid nitrogénnel bíró átmeneti állapoton keresztül képes egymásba alakulni (15. ábra). Amennyiben a nitrogénatomhoz három különböző atom vagy atomcsoport kapcsolódik, akkor a nitrogénatom aszimmetriacentrum. Ez esetben az piramidális inverzió egyben konfiguráció-változással is jár.



15. ábra A nitrogénatom piramidális inverziója

A „gyors” egyensúlyi átalakulásnak köszönhetően az ilyen sztereogén nitrogénatommal rendelkező vegyületek enantiomerjei nem választhatók el egymástól. Fontos megjegyezni, hogy bizonyos esetekben a nitrogénatom inverziója gátolt, ekkor lehetségessé válik az egyes optikai izomerek szeparációja.³⁸ Különleges esetként említhető az a megoldás, amikor a nitrogénatom nemkötő elektronpárját egy fémhez történő koordináció segítségével „blokkoljuk”. Ekkor nem megy végbe inverzió, így lehetőség van az egyes enantiomerek elválasztására. Amennyiben a nitrogéntartalmú vegyület egyéb aszimmetriacentrumot is tartalmaz (pl. aszimmetrikus C-atomok az **1-3** ligandumok esetében), a nitrogén valamelyik konfigurációjának rögzítése diasztereomerek kialakulásához vezet. Jól ismert, hogy a diasztereomerek képződési állandói különbözhetnek, így a nitrogénatom koordinációja irányítottá válhat: a különböző konfigurációjú nitrogénatomokat tartalmazó izomerek aránya eltérhet.

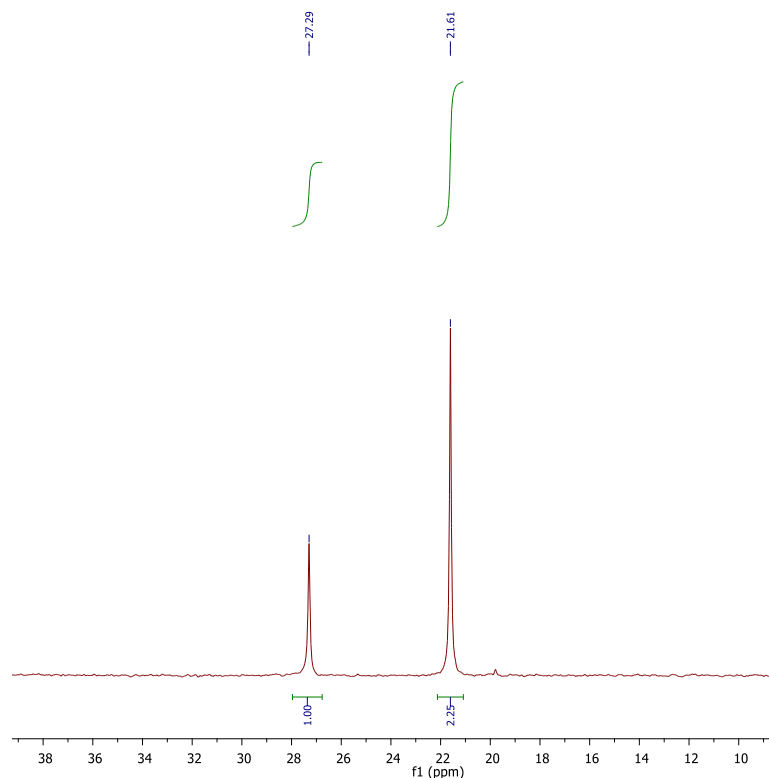
E megfontolások alapján a $[\text{Pd}(\mathbf{1-3})\text{Cl}_2]$ komplexekben a nitrogénatom illetve a gyűrű inverziójának következtében négyféle székformát (16. ábra) és 12 különböző csavart kád szerkezetet különböztethetünk meg. A gyűrű inverziójával ellentétben a nitrogén-inverzió csak kötésfelhasadással valósulhat meg, lejátszódásához a Pd-N kötés disszociációjára van szükség. A szék formákat figyelembe véve a vázban lévő metilcsoportok szükségszerűen axiális-ekvatoriális pozícióban helyezkednek el, hiszen a vázban lévő aszimmetriacentrumok konfigurációja megegyezik (S,S). A kelát-komplexek térszerkezetének meghatározására IR és NMR spektroszkópiai, röntgendiffrakciós és kvantumkémiai módszereket alkalmaztam.



16. ábra A kelát-komplexek lehetséges szék konformerei

Az előállított palládium-komplexekről készült IR spektrumon a metilcsoportot tartalmazó ligandum esetében az N-H vegyértékrezgésre jellemző tartományban két abszorpciós sáv jelenik meg 3209 és 3183 cm^{-1} hullámszám értékeknél, melyek a kelát-komplex két különböző izomerjének jelenlétét sugallják. Ezzel ellentétben az izopropil- és *terc*-butil-szubsztituenseket tartalmazó ligandumok IR spektrumán egy-egy elnyelési sáv látható a kérdéses tartományban, 3191 és 3181 cm^{-1} hullámszám értékeknél. A nagyobb térkitöltésű izopropil- és *terc*-butilcsoport a koordináció során jól meghatározott, egyféle pozícióban helyezkedik el.

A katalizátor-módosító ligandumok kelátképző tulajdonságát azok $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrumai is jól bizonyítják. Az **1** ligandum esetében két szingulett jelet láthatunk a spektrumon, tehát a kelát-komplexek képződése során izomerek elegye keletkezik (17. ábra). A két jel integrálja alapján megállapítható, hogy a két izomer nem azonos mennyiségben van jelen.



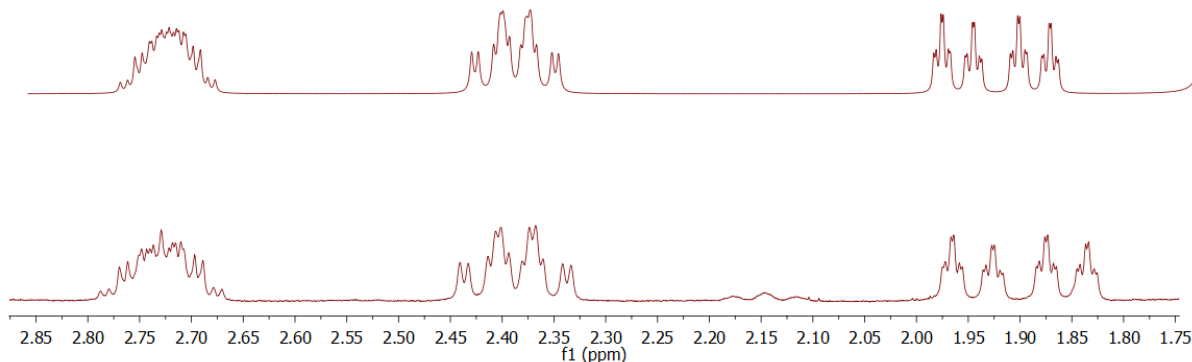
17. ábra A $[\text{Pd}(\mathbf{1})\text{Cl}_2]$ komplex $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spektruma

Ezzel ellentétben a nitrogénen nagyobb térigényű csoportokat tartalmazó **2** és **3** ligandum komplexének spektrumán egyetlen szingulett jel figyelhető meg. Ebből arra következtethetünk, hogy a komplexképződés során csakis egyféle kelát-komplex alakul ki, vagyis a ligandumok teljes sztereoszelektivitással koordinálnak a palládiumhoz. A számos lehetséges izomer közül egyféle komplex képződött csupán, hangsúlyozva a sztereokémiai kontroll óriási szerepét a komplexképződési reakcióban.

A komplexek oldatfázisbeli konformációjának vizsgálata érdekében a vegyületekről először ^1H - ^1H COSY spektrumokat készítettünk. Az egyes jelek egyértelmű azonosítása után a konformáció-analízishez az NMR spektroszkópiában használatos Karplus-egyenletet³⁹ alkalmaztuk. Az egyenlet segítségével a három kötésen át ható proton-proton csatolási állandók ismeretében a megfelelő torziós szögek megbecsülhetők, melyekből lényeges információkat nyerhetünk a molekula szerkezetéről.

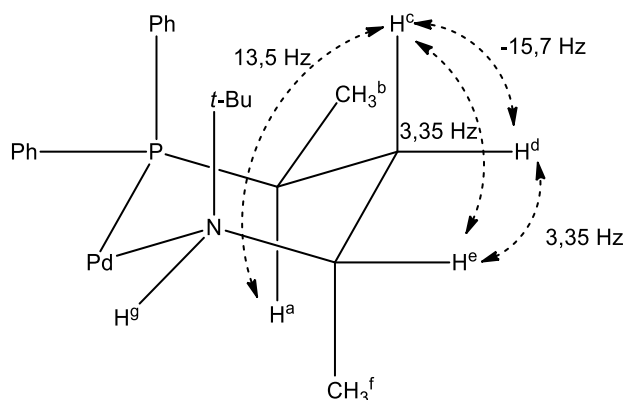
A $[\text{Pd}(\mathbf{3})\text{Cl}_2]$ komplex esetében a megfelelő csatolási állandók – melyeket a kapott spektrumok egyes jelei alapján, illetve szakirodalmi analógiák⁴⁰ segítségével állapítottunk

meg – érvényességének igazolása érdekében spinszimulációt végeztünk, mellyel sikerült előállítani a kísérletileg mért spektrumot (18. ábra).



18. ábra A $[\text{Pd}(\mathbf{3})\text{Cl}_2]$ komplex szimulált (felső) és mért (alsó) ^1H NMR spektrumának részlete. (A jelek balról jobbra rendre a foszfor melletti metin, axiális és ekvatoriális metilén protonok jeleinek felhasadását mutatják.)

A csatolási állandókat összevetve a Karplus-egyenlet alapján várt torziós szögekkel megállapítható, hogy oldatfázisban a gyűrű szék konformációjú. A konformáció-analízis részleteit a $[\text{Pd}(\mathbf{3})\text{Cl}_2]$ komplexben mért csatolási állandók segítségével mutatom be (19. ábra).

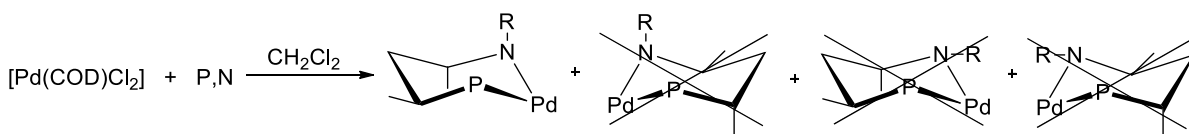


19. ábra Fontosabb csatolási állandók a $[\text{Pd}(\mathbf{3})\text{Cl}_2]$ komplexben

A $^3J(\text{H}^a, \text{H}^c) = 13,5 \text{ Hz}$ csatolási állandóból megállapítható, hogy a H^a és H^c protonok egymással *transz*-pozícióban helyezkednek el, torziós szögük feltehetően nagy, közelítőleg 180° . A $^3J(\text{H}^c, \text{H}^e) = ^3J(\text{H}^d, \text{H}^e) = 3,35 \text{ Hz}$ érték ezzel szemben jóval kisebb. E protonok között megfigyelhető torziós szögek feltehetően kisebbek, 60° -hoz közeli értékek. Érdekes továbbá

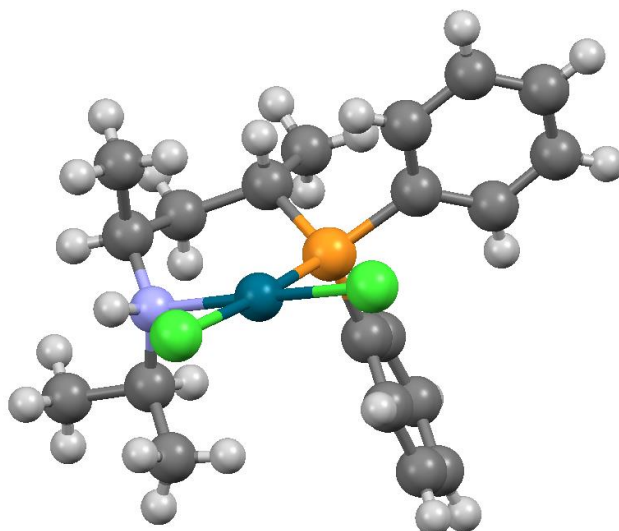
megjegyezni, hogy a $^3J(\text{P}, \text{H}^d) = 36,3$ Hz és a $^3J(\text{P}, \text{H}^e) = 7,5$ Hz csatolási állandók (az ábrán nincs jelölve) a foszforatom és a megfelelő protonok között rendre közel 180° és 60° -os torziós szögeket feltételeznek. Ezen szögek ismeretében kijelenthető, hogy a kelátgyűrű metilén-kloridban szék konformációban stabilizálódik, ahol a vázban lévő metilcsoportok a foszforatomtól a nitrogénatom felé haladva ekvatoriális illetve axiális pozícióban (*ea*) helyezkednek el. A komplex teljes sztereoszelektivitással képződik (20. ábra).

Hasonló megfontolások alapján elmondható, hogy a **2** ligandummal képzett Pd-dikloro-komplex is ugyanebben a konformációs állapotban (*ea*) van jelen metilénkloridban (20. ábra). Az **1** vegyület esetében a nagyobb mennyiségben jelenlévő izomer szerkezete megegyezik az előzőekben bemutatott konformerrel, azonban a kisebb koncentrációban jelenlévő *species* térszerkezete ettől eltér. E komplex teljes konformáció-analízisét a számos jel-átfedés miatt eddig nem végeztük el. Feltehetően ez esetben a metil-szubsztituensek pozíciója axiális-ekvatoriális (*ae*).



20. ábra A **2** és **3** ligandumok sztereoszelektív komplexképzése

A **2** ligandummal képzett fémkomplex acetonos oldatából bepárlással növesztett egykristályról röntgendiffrakciós felvétel is készült (21. ábra), mely fontos információkat szolgáltat a komplex térszerkezetét illetően. A röntgendiffrakcióval megállapított geometria alátámasztja a ^1H NMR spektrum alapján meghatározott térszerkezetet, vagyis az energetikailag kedvező szék konformer kialakulását. A komplexben a palládium körül torzult síknégyszetes szerkezet jön létre, melyben a foszforatom nagy *transz*-befolyásának következtében a foszforral *transz*-helyzetben lévő Pd-Cl kötéhossz megnyúlik (a nitrogénnel *transz*-helyzetben lévő Pd-Cl kötéhossz $2,291$ Å, a foszforral *transz*-helyzetben lévő Pd-Cl kötéhossz $2,377$ Å). A molekulaszerkezetben feltűnő, hogy a nitrogénnel lévő nagy térigényű izopropilcsoport a látszólag kedvezőbb ekvatoriális pozíció helyett axiális helyzetbe kényszerül.



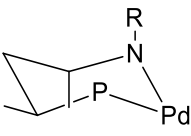
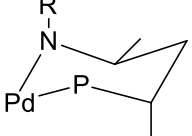
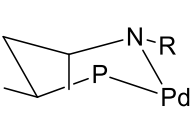
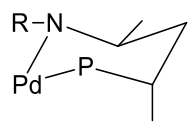
21. ábra A $[Pd(2)Cl_2]$ komplexről készült röntgendiffrakciós felvétel

Az előállított Pd-komplexek térszerkezetét kvantumkémiai számításokkal (DFT) is igazoltam. A vegyületek geometriájának számításához a CAM-B3LYP hibrid funkcionált és GEN báziskészletet használtam. Tekintettel az NMR spektroszkópiával és a röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározás során nyert eredményekre, elméleti kémiai számításokkal a csavart kád szerkezeteket nem tanulmányoztam, csak a négy lehetséges szék konformációjú kelát-komplexet vizsgáltam.

A **2** és **3** ligandum esetében a négy lehetséges szék szerkezet közül az *eea* pozíciójú (a kelátgyűrűben a foszforatómtól a nitrogénatom felé haladva a szubsztituensek rendre ekvatoriális-axiális-axiális orientáltak) szubsztituenseket tartalmazó komplexek bizonyultak a legalacsonyabb energiájú konformereknek. Érdekes, hogy a nitrogén-szubsztituenst ekvatoriális pozícióban tartalmazó szerkezetek entalpiája minden esetben meghaladja az axiális helyzetű N-csoporttal rendelkezők relatív entalpiáját (1. táblázat). A relatív entalpiák közötti különbség feltehetően szterikus okokra vezethető vissza: a palládiumhoz kapcsolódó nagyméretű, nitrogénhez képest *cisz*-helyzetű klóratom szterikus kölcsönhatásba kerülne a nitrogénhez kapcsolódó ekvatoriális helyzetű csoportokkal, és ily módon nagyobb energiátartalmú szerkezet képződne.⁴¹ Az **1** jelű ligandum esetében az *eea* és *aea* konformerek relatív entalpiája közötti különbség a számítási módszer hibahatárán (2 kJ/mol) belül található. A közel egyenlő entalpiájú állapotok kialakulására feltehetően azért kerül sor, mert az N-

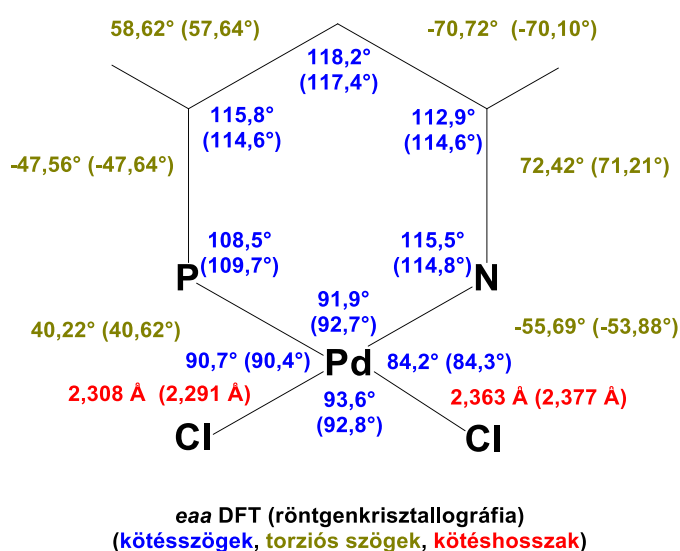
metilcsoport kisebb méretének köszönhetően a vázban lévő metil-szubsztituens ekvatoriális pozícióban is stabilizálódhat, 1,2-axiális-ekvatoriális szerkezetet létrehozva. A *t*-Bu- és *i*-Pr-csoportokkal rendelkező komplexek esetében a nagyobb térigényű N-szubsztituens miatt csak az 1,2-diaxiális struktúrák stabilizálódhatnak.

1. táblázat A kvantumkémiai számítás során meghatározott relatív entalpia értékek viszonyai

lehetséges konformerek					
		<i>eea</i> (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)	<i>aea</i> (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)	<i>eae</i> (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)	<i>aee</i> (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)
relatív	R = Me	0	-2	13	30
entalpia	R = <i>i</i> -Pr	0	8	21	28
(kJ/mol)	R = <i>t</i> -Bu	0	15	24	24

A számítást Gaussian 09 programmal végeztük CAM-B3LYP funkcionált és GEN báziskészletet alkalmazva.

Az 1. táblázat eredményei alapján megállapítható, hogy az elméleti számítások során kapott eredmények is megerősítik a kísérleti módszerekkel meghatározott térszerkezeteket. Figyelemreméltó, hogy a DFT számítással kapott szerkezet a [Pd(2)Cl₂] komplex esetében kiválóan egyezik a röntgenkristallográfiás meghatározás során nyert szerkezettel (22. ábra), valamint az oldatban mért NMR spektroszkópiai konformáció-analízissel.

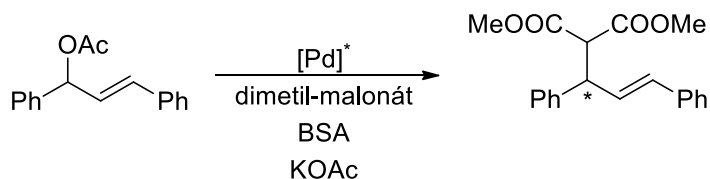


22. ábra A [Pd(2)Cl₂] komplex kísérleti és számított szerkezeti paraméterei

2.3. Katalízis

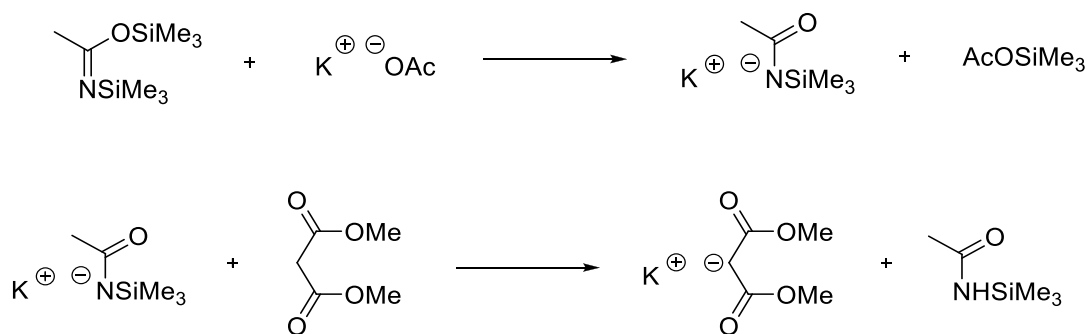
2.3.1. A modellreakció

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban legszélesebb körben alkalmazott szubsztrátum-modellmolekula a *rac*-(*E*)-1,3-difenilallil-3-acetát (23. ábra).



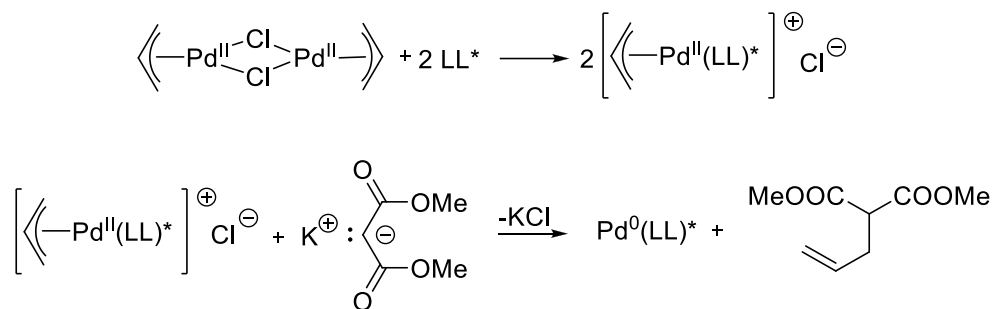
23. ábra A vizsgált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció

A reakciósorozat első lépésében az *N,O*-bis(trimetilszilil)-acetamid (a továbbiakban BSA) reagál a kálium-acetáttal, melynek következtében annak káliumsója keletkezik. A képződött káliumsó erős bázis lévén deprotonálja a dimetil-malonátot, mely így képessé válik C-nukleofilként részt venni a katalitikus reakcióban (24. ábra).



24. ábra A támadó nukleofil ion kialakulása

A katalizátor a $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ dimer és a királis ligandum reakciójában keletkezik. A reakcióban először a jelenlévő allilcsoport reagál a nukleofil ágenssel, utat nyitva ezzel a szubsztrátum-molekula Pd^0 komplexhez történő koordinációjának (25. ábra).



25. ábra A katalitikusan aktív *speciesz* kialakulása

2.3.2. A ligandum szerkezetének hatása

Az előállított ligandumok katalitikus tulajdonságait (*E*)-1,3-difenilallil-3-acetát és dimetil-malonát aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakciójában vizsgáltam. A **2** ligandum segítségével kiemelkedően jó szelektivitást (94% *ee*) és aktivitást (teljes konverzió 1 h alatt) értünk el (2. táblázat). Az **1** ligandum esetében az *ee* ettől messze elmaradt. Fontos azonban megjegyezni, hogy azok a ligandumok, ahol a koordináció során csak egyféle izomer keletkezik, jobb szelektivitást nyújtanak. Mindez azt sugallja, hogy a reakció szelektivitásának meghatározásában óriási szerepe van a ligandum sztereoszelektív koordinációjának.

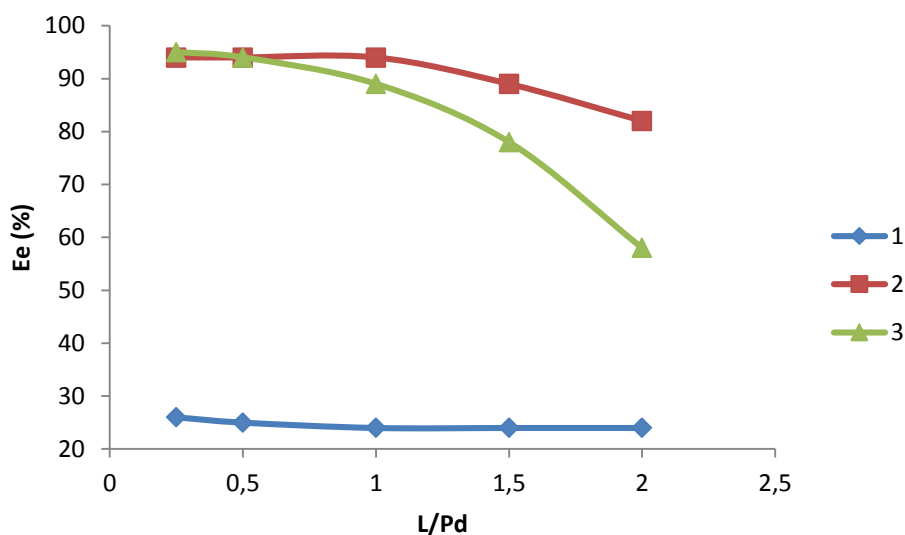
2. táblázat Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakció királis foszfin-amin ligandumok felhasználásával

Ligandum	<i>Ee</i> [%]
	24
	94
	88

Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,0125 mmol királis ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 . Reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C. A konverzió minden esetben >99%. A katalitikus reakció reprodukálhatósága: három párhuzamos mérés adatait felhasználva az enantioszelektivitások és a konverziók különbsége kisebb, mint 0,1%. A kromatográfiás meghatározás hibája kisebb, mint 0,05%.

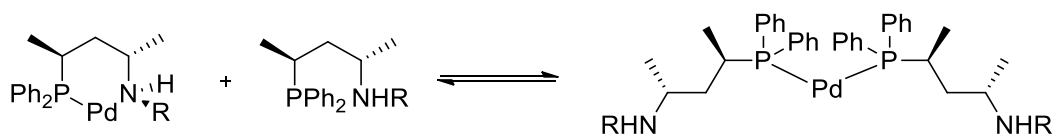
A vizsgált ligandumokban a nitrogénhez kapcsolódó eltérő szubsztituensek katalitikus rendszerre gyakorolt hatását különböző L/Pd mólarány mellett is tanulmányoztam (1. diagram).

1. diagram L/Pd mólarány vizsgálata aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakcióban



Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és a megfelelő mennyiségű királis ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 . Reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C. A konverzió minden esetben >99%.

A kísérletek során a királis ligandumokból és a $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ dimerből *in situ* állítottam elő a katalizátort. Az **1** katalizátor-módosító ligandum esetében az eltérő molarányok mellett közel azonos enantioszelektivitás értékeket értem el. A **2** és **3** ligandum alkalmazásakor a molarány növelésével a reakció optikai hozama rendkívül lecsökkent. A jelenség feltételezhetően azzal magyarázható, hogy a L/Pd molarány növelésével a kelát-komplex mellett nő a két, foszforatomjával koordinálódó ligandumot tartalmazó nem-kelát-komplexek aránya, melyek rosszabb enantioszelektivitást nyújtanak a katalitikus reakcióban (26. ábra).^{14,42} Az optikai hozamban bekövetkező változás azonban nem azonos mértékű a két vegyület esetében, amely a szubsztituensek eltérő elektronikus és szterikus jellegével magyarázható. Feltehetően a nagy szterikus igényrel rendelkező *t*-Bu-csoportot tartalmazó ligandum esetében a kelát-komplex „felnyílása” kedvezőbb. Ezzel magyarázható az, hogy a **3**-as ligandummal módosított palládium-komplex a legérzékenyebb a L/Pd molarány változtatására: az *ee* itt csökken a legintenzívebben a molarány növelésével. A jelenség egzakt spektroszkópai bizonyítása további kísérleteket igényel.



26. ábra A L/Pd molarány növelésével kialakuló nem-kelát-komplex

A vizsgálatok során a legjobb eredményeket szolgáltató ligandummal (**2**) módosított katalizátor-komplex tulajdonságait többféle C-nukleofil felhasználásával is tanulmányoztam (3. táblázat). Megállapítottam, hogy a nitrogénen *i*-Pr-csoportot tartalmazó ligandum mindegyik esetben kiemelkedően jó aktivitással és enantioszelektivitással szolgáltatja a kívánt terméket. Kiváló eredményt, 96%-os enantioszelektivitást sikerült elérni acetil-aceton nukleofil használatával.

3. táblázat Enantioszelektív allil-szubsztitúciós reakció vizsgálata különböző C-nukleofilek alkalmazásával

Nukleofil	<i>Ee</i> [%]
dimetil-malonát	94
dietil-malonát	92
dibenzil-malonát	94
acetyl-aceton	96

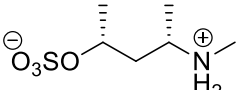
Reakciókörülmények: Katalizátor: 0,00625 mmol $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ és 0,0125 mmol **2** ligandum. Szubsztrátum: 1,25 mmol, oldószer: 10 mL CH_2Cl_2 . Reakcióidő: 1 h, hőmérséklet: 20 °C. A konverzió minden esetben >99%.

Az elért katalitikus eredmények alapján jól látható, hogy a királis pentán-2,4-diil vázzal rendelkező ligandumok a Pd-katalizált allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók kiváló katalizátor-módosító vegyületei. Segítségükkel nem csak kiemelkedő aktivitás, de igen jó szelektivitás is elérhető. A sztereoszelektív koordinációra képes ligandumokkal kapott eredmények ugyanakkor felhívják a figyelmet a sztereogén donoratomok katalitikus alkalmazásának jelentőségére is. A sztereogén donoratomokkal rendelkező katalitikus rendszerek sikere elsősorban annak köszönhető, hogy a „királis információ” a donoratom révén közelebb vihető az átmeneti fémhez, melyen maga a katalitikus folyamat lejátsszódik. A permanens konfigurációjú aszimmetrikus donorral bíró vegyületek szintézise azonban általában igen körülményes. Az általunk vizsgált P,N-ligandumok esetében azonban nincs szükség „enantiomerikusan tiszta” donoratomra, maga a koordináció hozza létre a donoratom rögzített konfigurációját. A vegyületek szerkezetének finomhangolásával pedig tovább fokozható a katalizátorok teljesítménye a vizsgált szén-szén kapcsolási reakciókban.

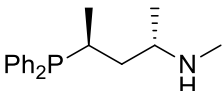
3. Kísérleti rész

3.1. Szintetikus eljárások

(2R,4S)-4-(metil-amino)pent-2-il-hidrogén-szulfát előállítása (5a)

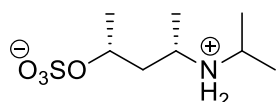
 CH_3NH_2 gáz előállításához $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ vizes oldatához lassan NaOH oldatot csepegtetünk. A keletkezett gázt intenzív kevertetés közben, $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -on a ciklikus szulfát (**4**) (3,0 g, 18,1 mmol) 20 mL THF-nal készített oldatába buborékolatjuk. Az oldószer eltávolítása után 60 mL étert adunk a termékhez, majd az elegyet 30 percig kevertetjük, és leszűrjük. A terméket kétszer mossuk éterrel, majd toluol azeotróp desztillációjával szárítjuk. A maradék oldószert nagyvákuum segítségével eltávolítjuk. A termék 3,29 g fehér por. Hozam: 93%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,29$ (s, 2H, NH_2^+), 4,28 (m, 1H, CH), 3,33 (m, 1H, CH), 2,50 (m, 3H, CH_3), 1,79 (m, 1H, CH_2), 1,55 (m, 1H, CH_2), 1,22 (d, 3H, CH_3), 1,20 (d, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 70,70$ (s), 52,92 (s), 40,15 (s), 29,45 (s), 22,49 (s), 16,11 (s) ppm.

(2S,4S)-2-difenilfosfino-4-metilamino-pentán előállítása (1)

 $\text{LiPPh}_2\cdot 1,4\text{-dioxán}$ (14,3 g, 50,9 mmol) inert atmoszférában feloldunk 40 mL absz. THF-ban, majd az oldatot $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük. Ezután kis részletekben hozzáadjuk a (2R,4S)-4-(metilamino)pent-2-il-hidrogén-szulfátot (**5a**) (3,2 g, 16,4 mmol), majd a vörös színű oldatot 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldószer eltávolítása után 80 mL oxigénmentesített (argonnal átbuborékolatott) desztillált vizet és 60 mL étert adunk a bepárlási maradékhoz és addig kevertetjük, amíg a két fázis ki nem tisztul. Ezután az elegy pH-ját 1-es értékre állítjuk oxigénmentes 10 %-os HCl oldattal, majd a két fázist elválasztjuk, és a vizes fázist háromszor 30 mL éterrel extraháljuk. Ezt követően a vizes fázis pH-ját 9-10 közötti értékre állítjuk szilárd Na_2CO_3 -tal, majd a terméket négyszer 30 mL éterrel extraháljuk. Az elválasztás után az oldatot MgSO_4 -on szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A színtelen olajszerű termék tömege 3,7 g. Hozam: 79%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,55\text{--}7,28$ (m, 10H, aromás), 2,66 (m, 1H, CH), 2,41 (m, 1H, CH), 2,34 (s,

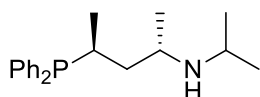
3H, CH₃), 1,49 (m, 1H, CH₂, diaszt.), 1,32 (m, 1H, CH₂, diaszt.), 1,07 (q, $J = 15,1$ Hz, 3H, CH₃), 1,02 (d, 3H, CH₃) ppm. ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 137,2$ - $128,3$ (12C, aromás), 52,78 (d, $J = 12,4$ Hz, 1C), 40,50 (d, $J = 16,8$ Hz), 33,83 (s, 1C), 27,22 (d, $J = 9,9$ Hz, 1C), 19,41 (s, 1C), 16,48 (d, $J = 15,5$ Hz) ppm. ³¹P{¹H} NMR (121 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,09$ (s) ppm. EI tömegspektrum: m/z 285 [M^+] (számított: 285,16 [M^+]).

(2R,4S)-4-(izopropil-amino)pent-2-il-hidrogén-szulfát előállítása (5b)



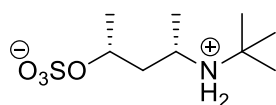
A ciklikus szulfát (4) (3,27 g 19,7 mmol) 40 mL THF-nal készített oldatához hozzáadjuk az izopropil-amint (7,5 mL, 88,5 mmol), majd az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán át kevertetjük, miközben fehér csapadék válik ki. Ezt követően az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradt fehér port éterrel dekantáljuk, majd eltávolítjuk a maradék oldószert. A termék 4,33 g fehér por. Hozam: 98%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): $\delta = 7,97$ (s, 2H, NH₂⁺), 4,28-4,06 (m, 1H, CH), 3,46-3,13 (m, 2H, CH), 1,71-1,62 (m, 1H, CH₂), 1,49-1,41 (m, 1H, CH₂), 1,28-0,85 (m, 12H, CH₃) ppm. ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, DMSO): $\delta = 70,99$ (s), 49,31 (s), 46,67 (s), 22,59 (s), 19,85 (s), 18,53 (s), 16,80 (s) ppm.

(2S,4S)-2-difenilfoszfino-4-izopropil-amino-pentán előállítása (2)



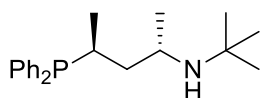
LiPPh₂·1,4-dioxán (16,6 g, 59,3 mmol) 80 mL absz. THF-nal készített oldatához adagoljuk a (2R,4S)-4-(izopropil-amino)pent-2-il-hidrogén-szulfátot (5b) (4,2 g, 18,7 mmol) inert atmoszférában, majd a vörös színű oldatot 3 órán át kevertetjük. A feldolgozás megegyezik 1 előállításánál leírtakkal. A színtelen olajszerű termék tömege 3,40 g. Hozam: 58%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,52$ - $7,48$ (m, 4H, aromás), 7,32-7,31 (d, 6H, aromás), 2,98-2,81 (m, 2H, CH), 2,50-2,34 (m, 1H, CH), 1,59-1,43 (m, 1H, CH₂, diaszt.), 1,40-1,23 (m, 1H, CH₂, diaszt.), 1,14-0,95 (m, 12H, CH₃) ppm. ³¹P{¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,00$ (s) ppm. ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 137,13$ (d, $J = 14,9$ Hz), 137,03 (d, $J = 14,0$ Hz), 133,76 (d, $J = 19,2$ Hz), 133,70 (d, $J = 19,0$ Hz), 128,74 (s), 128,38 (d, $J = 6,2$ Hz), 128,30 (d, $J = 6,7$ Hz), 47,66 (d, $J = 12,4$ Hz), 45,24 (s), 40,97 (d, $J = 16,8$ Hz), 27,33 (d, $J = 9,9$ Hz), 23,34 (d, $J = 26,7$ Hz), 20,29 (s), 16,32 (d, $J = 15,5$ Hz) ppm.

(2R,4S)-4-(*tert*-butilamino)pent-2-il-hidrogén-szulfát előállítása (5c)



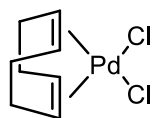
A ciklikus szulfáthoz (4) (5,0 g, 30,1 mmol) hozzáadjuk a *tert*-butilamint (40 mL, 381 mmol), majd az elegyet két hétig kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután 100 mL étert adunk az oldathoz, majd a kivált csapadékot szűrjük, 4 x 20 mL éterrel mossuk és toluol azeotróp desztillációjával szárítjuk. A maradék oldószert nagyvákuum segítségével eltávolítjuk. A termék 7,0 g fehér por. Hozam: 93%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,93 (m, 2H, NH_2^+), 4,23 (m, 1H, CH), 3,62 (m, 1H, CH), 1,82 (m, 2H, CH_2 , diaszt.), 1,62 (m, 1H, CH_2 , diaszt.) 1,30 (s, 9H, CH_3), 1,26 (d, J = 12,2 Hz, 3H, CH_3), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 70,33 (s), 58,19 (s), 48,23 (s), 43,40 (s), 26,18 (s), 22,36 (s), 19,78 (s) ppm.

(2S,4S)-2-difenilfoszfino-4-*tert*-butilamino-pentán előállítása (3)



$\text{LiPPh}_2 \cdot 1,4$ -dioxán (16,0 g, 57,1 mmol) 100 mL absz. THF-nal készített oldatához inert atmoszférában kis részletekben hozzáadagoljuk a (2R,4S)-4-(*tert*-butilamino)pent-2-il-hidrogén-szulfátot (5c) (2,5 g, 10,4 mmol), majd a vörös színű oldatot 4 napig kevertetjük. A feldolgozás megegyezik 1 előállításánál leírtakkal. A sűrű olajszerű termék tömege 2,15 g. Hozam: 63%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,61-7,23 (m, 10H, aromás), 2,95 (m, 1H, CH), 2,40 (m, 1H, CH), 1,41 (m, 2H, CH_2), 1,16-0,95 (m, 15H, CH_3 , átlapolt). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 137,3-128,2 (12C, aromás), 51,54 (s, 1C), 45,03 (d, J = 12,9 Hz, 1C), 43,50 (d, J = 16,8 Hz, 1C), 29,92 (s, 3C), 27,69 (d, J = 9,7 Hz, 1C), 23,00 (s, 1C), 16,16 (d, J = 15,6 Hz, 1C). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121 MHz, CDCl_3): δ = 0,00 (s) ppm. EI tömegspektrum: m/z 327 [M^+] (számított 327,21 [M^+]).

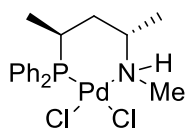
[Pd(COD)Cl₂] komplex előállítása



PdCl_2 -ot (500 mg, 2,825 mmol) melegítés közben (80°C-os vízfürdő) cc. sósavban (1,25 mL) oldunk, majd az elegyet szobahőmérsékletűre hűtjük. Ezután az oldathoz etanolt (42,5 mL) adunk, majd szűrjük az elegyet. A szűrlethez kevertetés közben lassan hozzáadjuk a COD-t (0,75 mL, 6,1 mmol). A beadagolás

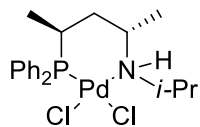
közben citromsárga csapadék válik ki, amit 10 perc állás után leszűrünk és 3 x 7,5 mL éterrel mossuk. A termék tömege 768,6 mg. Hozam: 95%.⁴³

[Pd(1)Cl₂] komplex előállítása



1 (99,92 mg, 0,3502 mmol) CH₂Cl₂-os oldatát (5 mL) lassan adagoljuk a Pd(COD)Cl₂ (100 mg, 0,3502 mmol) CH₂Cl₂-os oldatához (10 mL). Az elegyet ezután 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd celiten szűrjük. Az oldószer vákuumban való eltávolítása után a sárga csapadékot 3 x 5 mL éterrel mossuk. Az éter eltávolítása után a csapadékot kb. 2 mL metilén-kloridban oldjuk, majd lassan kb. 20 mL étert adagolunk az oldathoz. A kivált sárga csapadékról eltávolítjuk az oldószert, végül nagyvákuumban szárítjuk. A termék 126 mg sárga szilárd anyag. Hozam: 78%. Nagyobb mennyiségben jelenlévő izomer: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8,20-7,30 (m, 10H, aromás), 4,73 (s, 1H, NH), 2,8 (m, 1H, NCH), 2,61 (dd, *J* = 6,24 Hz, *J* = 0,98 Hz, 3H, NCH₃), 2,64-2,45 (m, 1H, PCH, széles), 2,18-2,03 (m, 1H, CHH, széles), 1,85 (m, 1H, CHH), 1,64 (d, ³*J*(H,H) = 6,1 Hz, 3H, CH₃), 1,17 (dd, ³*J*(P,H) = 12,5 Hz, ³*J*(H,H) = 7,2 Hz, 3H, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): δ = 21,61 (s). Kisebbségi izomer: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8,20-7,30 (m, 10H, aromás), 4,55 (s, 1H, NH), 2,85 (m, 1H, NCH), 2,21 (dd, *J* = 6,2 Hz, *J* = 1,2 Hz, 3H, NCH₃), 2,64-2,45 (m, 1H, PCH, széles), 2,18-2,03 (m, 1H, CHH, széles), 1,77 (m, 1H, CHH), 1,24 (dd, ³*J*(P,H) = 16,2 Hz, ³*J*(H,H) = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,14 (d, ³*J*(H,H) = 6,7 Hz, 3H, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): δ = 27,29 (s).

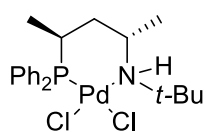
[Pd(2)Cl₂] komplex előállítása



Az eljárás azonos [Pd(1)Cl₂] előállításával. Hozam: 89%. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8,11-7,38 (m, 10H, aromás), 4,63 (d, ³*J*(P,H) = 10,4 Hz, 1H, NH), 3,18 (m, ⁴*J*(P,H) = 3,2 Hz, ³*J*(H^{CHH},H) = 2,9 Hz, ³*J*(H^{CHH},H) = 3,2 Hz, ³*J*(H^{CH₃},H) = 6,4 Hz, 1H, NCH), 2,62 (m, ⁴*J*(P,H) = 12,4 Hz, ³*J*(H^{CH₃},H) = 6,2 Hz, ³*J*(H^{CH₃},H) = 6,2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2,58 (m, ²*J*(P,H) = 10,6 Hz, ³*J*(H^{CHH},H) = 13,5 Hz, ³*J*(H^{CHH},H) = 3,6 Hz, ³*J*(H^{CH₃},H) = 7,2 Hz, 1H, PCH), 2,28 (m, ³*J*(P,H) = 7,5 Hz, ³*J*(H^{PCH},H) = 13,5 Hz, ³*J*(H^{NCH},H) = 2,9 Hz, ²*J*(H,H) = -15,6 Hz, 1H, CHH), 1,93 (m, ³*J*(P,H) = 34,8 Hz,

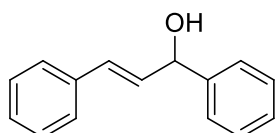
$^3J(\text{H}^{\text{PCH}},\text{H}) = 3,6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{NCH}},\text{H}) = 3,2 \text{ Hz}$, $^2J(\text{H},\text{H}) = -15,6 \text{ Hz}$, 1H, CHH, 1H, CHH), 1,86 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, NCCH₃), 1,48 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6,5 \text{ Hz}$, 3H, CH₃), 1,22 (dd, $^3J(\text{P},\text{H}) = 12,0 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, PCCH₃), 1,12 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6,2 \text{ Hz}$, 3H, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 22,81$ (s).

[Pd(3)Cl₂] komplex előállítása



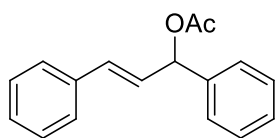
Az eljárás azonos [Pd(1)Cl₂] előállításával. Hozam: 83%. ^1H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7,90\text{--}7,31$ (m, 10H, aromás), 5,02 (s, 1H, NH), 3,20 (m, $^4J(\text{P},\text{H}) = 3,2 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{CHH}},\text{H}) = 3,35 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{CHH}},\text{H}) = 3,35 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{CH}_3},\text{H}) = 7,29 \text{ Hz}$, 1H, NCH), 2,73 (m, $^2J(\text{P},\text{H}) = 10,6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{CHH}},\text{H}) = 13,5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{CHH}},\text{H}) = 3,6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{CH}_3},\text{H}) = 7,3 \text{ Hz}$, 1H, PCH), 2,38 (m, $^3J(\text{P},\text{H}) = 7,5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{PCH}},\text{H}) = 13,5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{NCH}},\text{H}) = 3,35 \text{ Hz}$, $^2J(\text{H},\text{H}) = -15,7 \text{ Hz}$, 1H, CHH), 1,90 (m, $^3J(\text{P},\text{H}) = 36,3 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{PCH}},\text{H}) = 3,6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}^{\text{NCH}},\text{H}) = 3,35 \text{ Hz}$, $^2J(\text{H},\text{H}) = -15,7 \text{ Hz}$, 1H, CHH, 1H, CHH), 1,68 (d, $^3J(\text{H},\text{H}) = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, NCCH₃), 1,23 (s, 9H, *t*-Bu), 1,19 (dd, $^3J(\text{P},\text{H}) = 12,5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H},\text{H}) = 7,3 \text{ Hz}$, 3H, PCCH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 24,56$ (s).

(rac)-1,3-Difenilprop-2-en-3-ol előállítása



(*E*)-Kalkont ((*E*)-benzilidén-acetofenon) (10 g, 48 mmol) oldunk 100 mL metanolban, majd vízhűtés mellett lassan NaBH₄-t (3,64 g, 96 mmol) adagolunk az elegyhez. A beadagolás után 2 órát kevertetjük az elegyet, majd 50 mL 7%-os NaOH-oldatot adunk hozzá. Ezután az oldatot 2 x 50 mL metilén-kloriddal extraháljuk, híg NaCl-oldattal mossuk, majd MgSO₄-on szárítjuk, végül vákuumban eltávolítjuk az oldószert. A sűrű olajszerű terméket egy rövid szilikagél-oszlopon engedjük át etil-acetát eluens segítségével. A termék tömege 9,6 g. Hozam: 95%.

(rac)-1,3-Difenilallil-3-acetát előállítása



(rac)-1,3-Difenilallil-3-olt (9,6 g, 46 mmol), *p*-dimetilamino-piridint (0,165 g, 1,3 mmol) és trietil-amint (15,36 g, 152 mmol) oldunk éterben (100 mL). Ezután lassan ecetsav-anhidridet (10,7 g, 104 mmol) adunk hozzá.

Az így előállított reakcióelegyet 2 órán át kevertetjük, majd 50 mL vizet adunk hozzá. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, majd 3 x 50 mL telített NaHCO₃-oldattal mossuk, végül MgSO₄-on szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk. A termék tömege 9,5 g. Hozam: 83%.

(rac)-1,3-Difenilallil-3-acetát palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciója

A [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2,28 mg, 0,00625 mmol) és a megfelelő mennyiségű királis ligandum keverékét metilén-kloridban (10 mL) oldjuk, majd 15 percen át kevertetjük. Ezt követően hozzáadjuk a szubsztrátumot (315,4 mg, 1,25 mmol) és ismét 15 perc kevertetés következik. Ezután hozzáadagoljuk a kálium-acetátot (7,0 mg, 0,071 mmol), a nukleofilt (3,75 mmol) végül a BSA-t (0,91 mL, 3,75 mmol).

A reakcióelegy kevertetése után telített NH₄Cl-oldatot adunk hozzá, és éterrel (3 x 10 mL) extraháljuk. Az oldatot MgSO₄-on való szárítás után vékony szilika-rétegre visszük fel, majd az éter eltávolítása után dimetil-, dietil- és dibenzil-malonát nukleofil esetében *n*-hexán/2-propanol 85/15 arányú elegyében, acetyl-aceton nukleofil alkalmazásakor pedig *n*-hexán/2-propanol 95/5 arányú elegyében oldjuk.⁴⁴

3.2. Analitikai módszerek

A konverzió és az optikai hozam meghatározása

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók konverzióját és enantioszelektivitását folyadékkromatográfia segítségével állapítottuk meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfiás csúcsainak területfaktorát kísérletileg határoztuk meg, ennek

értéke $f = 1$. A készülék paraméterei: kolonna: Kromasil 3-AmyCoat (4,6 mm x 150 mm); eluens: *n*-hexán/2-propanol 85/15 (kivéve acetyl-aceton nukleofil esetén, ahol az eluens: *n*-hexán/2-propanol 95/5); áramlási sebesség: 0,5 mL/perc; hullámhossz: 254 nm. A retenciósidők: 6,7 perc szubsztrátum, dimetil-malonát nukleofil esetén: 10,6 perc (*R*)-termék, 13,7 perc (*S*)-termék; dietil-malonát nukleofil esetén: 8,4 perc (*R*)-termék, 10,4 perc (*S*)-termék; dibenzil-malonát nukleofil esetén: 16,2 perc (*R*)-termék, 19,7 perc (*S*)-termék; acetyl-aceton nukleofil esetén: 12,5 perc (*R*)-termék, 13,2 perc (*S*)-termék. A termékek szerkezetét mágneses magrezonancia spektroszkópia segítségével igazoltuk.

Összefoglalás

Munkám során királis kelátképző foszfin-amin típusú ligandumokat állítottam elő ciklikus szulfát-észterek sztereoszelektív gyűrűnyitási reakciójával. A ligandumok koordinációs tulajdonságait röntgendiffrakciós, spektroszkópai és kvantumkémiai módszerek segítségével vizsgáltam. A ligandumok palládium-komplexeinek aktivitását és szelektivitását aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban tanulmányoztam.

A vizsgálatok során megállapítottam, hogy a ligandumok koordinációja során a nitrogénen metilcsoportot tartalmazó vegyület esetében diasztereomerek elegye képződik, míg az izopropil- és *terc*-butilcsoportot tartalmazó ligandum sztereoszelektíven kapcsolódik a központi fématomhoz. Figyelemreméltó, hogy a sztereodiszkriminatív koordináció következtében a szék konformációjú kelátgyűrűben a N-szubsztituensek axiális pozícióban helyezkednek el.

Bizonyítottam, hogy 1,3-difenilallil-acetát és dimetil-malonát aszimmetrikus allil-szubsztitúciós reakciójában a ligandum/palládium molarány változtatása jelentősen befolyásolja a reakció optikai hozamát, ugyanis a molarány növelése az enantioszelektivitás csökkenését eredményezte.

Igazoltam, hogy az alkalmazott ligandumok különböző C-nukleofilek alkalmazásával is kiemelkedően jó aktivitással (1 órás reakcióidő után teljes konverzió) és szelektivitással (96% *ee*) szolgáltatják a kívánt terméket.

Irodalomjegyzék

- ¹ Wilen, S. H. *Topics in Stereochem.* **1971**, 6, 107.
- ² <http://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>
- ³ Young, J. F.; Osborne, J. A.; Jardine, F. A.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131.
- ⁴ Brown, J. M.; Chaloner, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040.
- ⁵ Halpern, J.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746.
- ⁶ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034.
- ⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.
- ⁸ Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- ⁹ (a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 94, 6429. (b) Kagan, H. B.; Langlois, N.; Dang, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- ¹⁰ von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566.
- ¹¹ Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769.
- ¹² Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149.
- ¹³ (a) Bausch, C. C.; Pfaltz, A. In: Q.-L. Zhou (ed) *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* **2011**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. (b) Petersen, K. S.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4352. (c) Armstrong, P. B.; Dembicer, E. A.; DesBois, A. J.; Fitzgerald, J. T.; Gehrmann, J. K.; Nelson, N. C.; Noble, A. L.; Bunt, R. C. *Organometallics* **2012**, 31, 6933. (d) Rubina, M.; Sherrill, W. M.; Barkov, A. Y.; Rubin, M. J. *Org. Chem.* **2014**, 10, 1536. (e) Curvey, N.; Widaman, A. K.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3033. (f) Wu, W.; Peng, Q.; Dong, D.; Hou, X.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9717. (g) Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5345. (h) Hu, Z.; Li, Y.; Liu, K.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7957. (i) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044.
- ¹⁴ Porte, A. M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9180.
- ¹⁵ Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 743.
- ¹⁶ (a) Fernández, E.; Guiry, P. J.; Connole, K. P. T.; Brown, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5391. (b) Miura, T.; Yamauchi, M.; Kosaka, A.; Murakami, M. *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5075. (c) Li, X.; Kong, L.; Gao, Y.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3915. (d) Fleming, W. J.; Müller-Bunz, H.; Lillo, V.; Fernández, E.; Guiry, P. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2520.
- ¹⁷ Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4493.
- ¹⁸ Trost, B. M.; Oslob, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3057.
- ¹⁹ Hu, X.; Dai, H.; Hu, X.; Chen, H.; Wang, J.; Bai, C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1687.
- ²⁰ (a) Lai, H.; Huang, Z.; Wu, Q.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 283. (b) Noël, T.; Bert, K.; Van der Eycken, E.; Van der Eycken, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4056. (c) Li, Y.; Liang, F.; Wu, R.; Li, Q.; Wang, Q.-R.; Xu, Y.-C.; Jiang, L. *Synlett* **2012**, 1805.
- ²¹ Kubota, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6689.
- ²² (a) Anderson, J. C.; Cubbon, R. J.; Harling, J. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2829. (b) Anderson, J. C.; Cubbon, R. J.; Harling, J. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 923.

-
- ²³ (a) Chen, G. S.; Li, X.; Zhang, H. L.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 809. (b) Vasconcelos, I. C. F.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 937.
- ²⁴ Schnitzler, V.; Nonglaton, G.; Roussière, H.; Maillet, C.; Evain, M.; Janvier, P.; Bujoli, B.; Petit, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 5997.
- ²⁵ Carrol, M. P.; Guiry, P. J.; Brown, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4591.
- ²⁶ Kazmier, U. (ed) *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis* **2012**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- ²⁷ Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.
- ²⁸ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- ²⁹ Hayashi, T. In: Ojima, I. (ed) *Catalytic Asymmetric Synthesis* **1993**, VCH, New York.
- ³⁰ Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.
- ³¹ Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7.
- ³² Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355.
- ³³ Hou, D. R.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206.
- ³⁴ Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
- ³⁵ Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143.
- ³⁶ (a) Farkas, G.; Császár, Zs.; Balogh, Sz.; Tóth, I.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4121. (b) Balogh, Sz.; Farkas, G.; Madarász, J.; Szöllősy, Á.; Kovács, J.; Darvas, F.; Üрге, L.; Bakos, J. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1146.
- ³⁷ Saunders, M.; Yamada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1882.
- ³⁸ Tröger, J. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 225.
- ³⁹ Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.
- ⁴⁰ Sohár, P. *Mágneses magrezonancia-spektroszkópia* **1976**, Akadémiai Kiadó, Budapest.
- ⁴¹ Cerasino, L.; Williams, K. M.; Intini, F. P.; Cini, R.; Marzilli, L. G.; Natile, G. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6070.
- ⁴² Andrieu, J.; Camus, J-M.; Dietz, J.; Richard, P.; Poli, R. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1597.
- ⁴³ Drew, D.; Doyle, J. R. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 52.
- ⁴⁴ Arena, C. G.; Drommi, D.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2765.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Bakos József Professor Emeritusnak és Dr. Farkas Gergely tudományos segédmunkatársnak munkám során nyújtott áldozatkész segítségükért, szakmai tanácsaikért és támogatásukért. Köszönet illeti Édes Béla vegyésztechnikust, aki a laboratóriumi munkában nyújtott nélkülözhetetlen segítséget, valamint hálával tartozom Dr. Tóth Imrének szakmai tanácsaiért, Dr. Lendvay György egyetemi tanárnak a kvantumkémiái számításokhoz nyújtott segítségéért és Dr. Bényei Attila egyetemi docensnek a röntgendiffrakciós szerkezet meghatározásáért.

Továbbá köszönöm a Pannon Egyetem Szerves Kémia Intézeti Tanszék minden dolgozójának az ösztönzést, bátorítást.

Jelen dolgozat a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0071 projekt keretében készült. A projekt a Magyar Állam és az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Veszprém, 2014. november 28.