

Variációk négy donoratomra (P, N, S, O): a ligandum szerkezetének finomhangolása nagy hatékonyságú katalizátorok előállítására

CSÁSZÁR Zsófia,^a MAJOR Máté Miklós,^a BAKOS József^a és FARKAS Gergely^{a*}

^aPannon Egyetem, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport, Egyetem u. 10., 8200 Veszprém, Magyarország

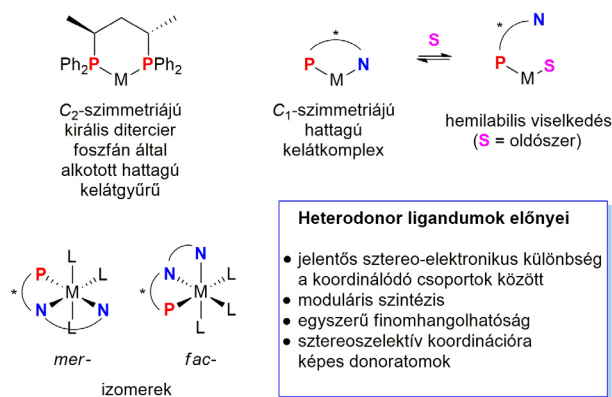
1. Bevezetés

A Pannon Egyetem Mérnöki Karának Szerves Kémia Intézeti Tanszékén az aszimmetrikus katalitikus folyamatokkal foglalkozó kutatások hosszú múltra tekintenek vissza.^{1,2} E kutatások fókuszában elsősorban az átmenetifém-katalizált enantioszelektív szintézisek állnak. A királis ligandummal módosított átmenetifém-komplexek alkalmazásával nagy hozzáadott értékű, biológiailag aktív molekulák királis építőelemeinek hatékony szintézisére van lehetőség, mind homogén, mind heterogén katalitikus körülmények között. A ligandum szerkezeti finomhangolásával, a katalizátorok szerkezet-aktivitás/enantioszelektivitás összefüggéseinek felismerésével, valamint hatékony szintetikus stratégiák tervezésével sikeresen dolgoztunk ki nagy optikai hozamot biztosító katalitikus eljárásokat. A jelen összefoglalóban a királis heterodonor ligandumokkal elért eredményeinket mutatjuk be.

Az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus szintézisek fejlődésének első mérföldköveként említhető egyfogú királis foszfánokat a C_2 -szimmetriával rendelkező, kétfogú ligandumok, leggyakrabban királis ditércier foszfánok váltották fel (1. Ábra).³ E vegyületek segítségével, a kelátképződés révén, csökkenthető a katalitikus ciklusban megjelenő sztereoizomerek és a kompetitív reakcióutak száma, ugyanakkor a ciklus egyes lépései könnyen tanulmányozhatóvá váltak. A ligandum C_2 -szimmetriája ellenére a katalitikus reakcióban keletkező intermedierek nem feltétlenül szimmetrikusak, így a ligandum deszimmetrizálása kedvezhet az egyik vagy másik szerkezet képződésének, ami jelentősen növelheti a reakció optikai hozamát és sebességét. A kétfogú ligandumok sztérikus és elektronikus deszimmetrizálásának egyik elterjedt módszere különböző donoratomok alkalmazása.^{4,5} A módszer emellett kiváló lehetőséget nyújt a két koordinációs egység egymástól független módosítására és sztereo-elektronikus finomhangolására. Gyakran alkalmazott stratégia a jelentős elektronikus különbséggel rendelkező, kemény-lágy donoratom-pár alkalmazása (1. Ábra). A P,N ligandumok esetében például a lágy, π -akceptor és σ -donor sajátságokkal rendelkező foszforatom képes az átmenetifémet alacsony oxidációs állapotban stabilizálni, míg a kemény, σ -donor jellegű nit-

rogén növeli annak reaktivitását oxidatív addíciós reakciókban.⁶ Emellett jelentős különbség mutatkozhat a két donoratom *transz*-hatása és -befolyása között, ami a katalitikus reakcióban elérhető regioselektivitást egyértelműen növeli. A P,N donoratom-pár példáját használva, a lágy, π -akceptor foszforatomhoz képest *transz*-pozícióban lévő atom jobb távozócsoport, mint a kemény nitrogénhez képest *transz*-helyzetben elhelyezkedő atom.

Az eltérő sztérikus és elektronikus tulajdonságú donoratomokkal rendelkező ligandumok ugyancsak gyakori jellemzője a *hemilabilis* viselkedés.⁷ Ekkor a donoratomok jelentősen különböző koordinációs sajátságainak köszönhetően a képződött kelátgyűrű felnyílik (1. Ábra). A szelektív dekoordináció mellett azonban fontos kritérium a folyamat reverzibilis jellege: a gyűrű felnyílásával egyidejűleg lejátszódó rekoordináció. Mindez azt hivatott hangsúlyozni, hogy a *hemilabilis* ligandumokkal rendelkező komplexek esetében a gyűrűs és nyitott formák közötti energiakülönbség viszonylag kicsi. A folyamat katalitikus szempontból rendkívüli jelentőségű, hiszen míg a gyűrűs formában mindkét donoratom hatással lehet az átmenetifém reaktivására (pl. oxidatív addíciós reakcióban az elektronsűrűség növelésén keresztül), addig a gyűrűnyitással képződő, koordinatív telítetlen fémhez könnyen új reaktánsok (pl. szintén kemény donoratommal rendelkező oldószermolekulák) koordinálódhatnak.



1. Ábra. Királis, kétfogú homo- és heterodonor, valamint háromfogú ligandumokkal képzett komplexek

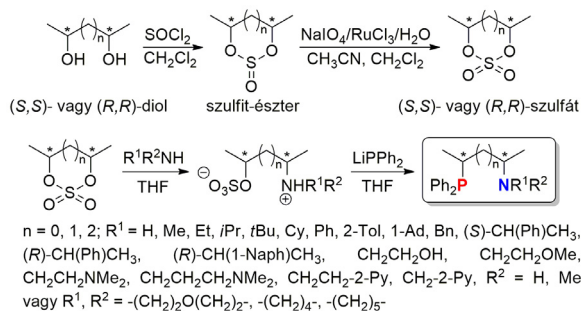
* Tel.: +36 88 624 355; e-mail: gerifarkas@almos.uni-pannon.hu.

A *hemilabilis* viselkedés természetesen nem csak a kétfogú ligandumok sajátja. Három (vagy annál több) koordinációra képes donortommal bíró rendszerek is rendelkezhetnek ezzel a tulajdonsággal. Érdekes azonban, hogy a háromfogú ligandumok katalitikus alkalmazása csak az elmúlt két évtized során terjedt el jelentősen, jöhet e vegyületsalád számos előnyös katalitikus tulajdonsággal rendelkezik.^{8,9} Komplexeik stabilitása igen nagy kétfogú analógjaikhoz képest, a donortomjaik többféleképpen kombinálhatók, így az elektronikus tulajdonságaik rendkívül széles spektrumon hangolhatók. A három koordinálódó csoport révén a szubsztitúum és a katalizátor között fellépő szterikus kölcsönhatások is felerősödhetnek. Természetesen a lehetséges koordinációs módok száma is nagyobb (pl. *fac*, *mer*-izoméria megjelenése oktaéderes komplexeikben) az egyszerű kétfogú ligandumok esetéhez képest. A harmadik donortom mellett képes megakadályozni bizonyos inaktív intermedierek keletkezését is.¹⁰

A fenti elméleti megfontolások alapján két- és háromfogú alkán-diil-vázzal rendelkező heterodonor ligandumok szintézisére alkalmas eljárást dolgoztunk ki, valamint tanulmányoztuk e vegyületek koordinációs kémiai és katalitikus sajátosságait. Célunk nagy aktivitású és szelektivitású katalitikus rendszerek kidolgozása volt.

2. Két- és háromfogú királis heterodonor ligandumok szintézise

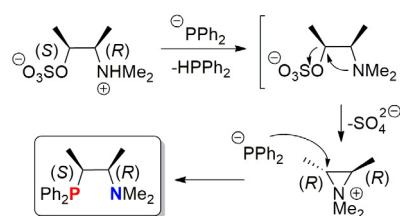
A ligandumok szintézisével kapcsolatos lényeges követelmény, hogy a vegyületek könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból, lehetőleg moduláris eljárás segítségével, egyszerűen előállíthatóak legyenek. E feltételek mindegyikének eleget tesz a kutatócsoportunkban kidolgozott, ciklikus szulfátok gyűrűnyitásával megvalósítható eljárás (2. Ábra).¹¹ A királis gyűrűs szulfát-észterek mindössze két lépésben előállíthatók a kereskedelemben elérhető optikailag tiszta diolokból. A szulfátot azután a megfelelő nukleofil reaktánsal (primer vagy szekunder aminnal) reagáltatva egy ikerionos szerkezetű szulfatált amin állítható elő. P,N vagy P,N,X (X = O vagy N) ligandumok szintézise során a következő lépésben lítium-difenil-foszfid hatására keletkezik a kívánt termék. Fontos, hogy minden esetben a termék egyszerű savas-lúgos extrakció segítségével elválasztható a reakcióelegy többi, szerves és szervetlen komponensétől.



2. Ábra. Alkán-diil-vázzal rendelkező P,N, P,N,N és P,N,O ligandumok szintézise

Lényeges ugyanakkor kiemelni, hogy a pentán-2,4-diil- és hexán-2,5-diil-vázak, valamint a szekunder aminocsoporttal szubsztitúált bután-2,3-diil-váz esetén mindkét szubsztitúciós lépés sztereoselektíven, az aszimmetriacentrumok konfigurációjának megváltozásával játszódik le: például (R,R)-szulfátból kiindulva (S,S)-ligandum képződik.

Érdekes azonban, hogy az (S,R)-bután-2,3-diil-vázzal és dimetilamino-csoporttal rendelkező szulfatált amin reakciója a foszfiddal diasztereomer vegyületepárt eredményezett (3. Ábra).¹² Ez a bázikus körülmények hatására keletkező királis aziridin-származék kompetitív gyűrűnyitásával magyarázható, mely mellékreakció az (S,R)-ligandumot szolgáltatja. A diasztereomer viszonyban lévő ligandumokat egyszerű oszlop-kromatográfia segítségével el tudtuk választani. Így mind a homokirális (S,S)-, mind pedig a heterokirális (S,R)-származék szintézisét megvalósítottuk.

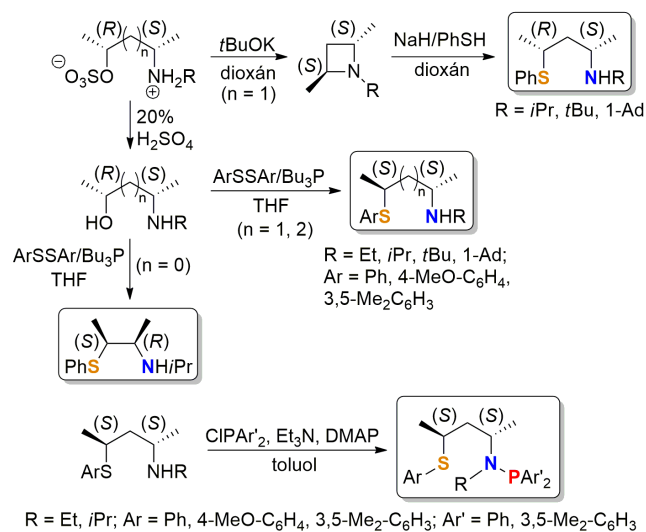


3. Ábra. Aziridin-köztiterméken keresztül lejátszódó szubsztitúciós reakció

A ciklikus szulfát-észterek gyűrűnyitásával megvalósítottuk különböző tioéter-amin típusú vegyületek (S,N ligandumok) előállítását (4. Ábra).¹³ A folyamat kezdő lépése ebben az esetben is a gyűrűs szulfát reakciója a megfelelő aminnal. Kézenfekvő lenne a következő lépésben a tiolat nukleofil használata. A kísérleti tapasztalataink alapján azonban, az alkalmazott reakciókörülmények között a szulfát szubsztitúciója nem sztereoselektív. Ennek oka, hogy a szulfát szubsztitúciója mellett megvalósulhat a szulfatált amin gyűrűzáródása a megfelelő azetidinné, majd ennek nukleofil gyűrűnyitása, mely heterokirális S,N ligandumot eredményez. Az utóbbi reakció segítségével azetidinekből kiindulva sztereoselektíven heterokirális tioéter-aminokat nyertünk. A homokirális származékot a szulfát hidrolízisével szintetizált aminoalkohol Hata-reakciójával állítottuk elő. Az eljárás során az OH-csoport *in situ* jó távozó csoporttal alakítható, így nincs szükség védőcsoportok alkalmazására, felesleges származékképzésre. Fontos megjegyezni, hogy a Hata-reakcióval nyert ligandumok sztereokémiáját jelentősen befolyásolja a gyűrűméret. A bután-2,3-diil-vázzal rendelkező ligandum esetében a várt homokirális izomer helyett, sztereoselektíven a heterokirális származék keletkezett. Ennek feltehető oka a reakcióelegyben keletkező aziridin-köztitermék, melynek gyűrűnyitása (S,R)-konfigurációjú terméket eredményez hasonlóan az analóg P,N-vegyülethez (3. Ábra).¹²

A szekunder aminocsoporttal rendelkező S,N ligandumok esetében lehetséges a molekula további funkcionálizálása

(4. Ábra).¹⁴ Az NH-egység és diaril-klórfoszfanok reakciójában, mindössze egyetlen lépésben új, aminofoszfan-tioéter (PN,S) ligandumkönyvtárt szintetizáltunk.



4. Ábra. Homo- és heterokirális tioéter-amin (S,N) és tioéter-aminofoszfan (PN,S) ligandumok előállításá

3. Koordinációs kémiai vizsgálatok

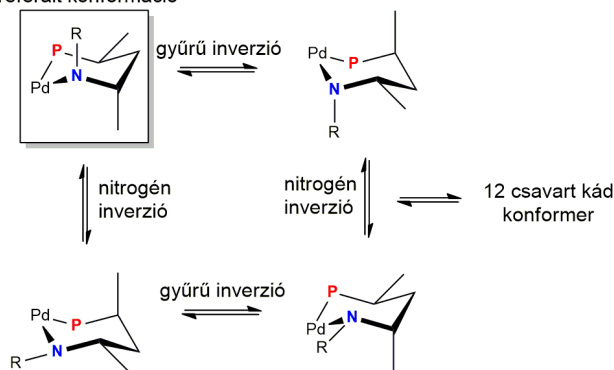
Az új heterodonor, két- és háromfogú ligandumok tervezéséhez és katalitikus teljesítményük javításához rendkívül fontos koordinációs kémiai sajátosságai ismerete. A donoratomból eltérő sztereo-elektronikus sajátosságai révén e vegyületek igen változatos koordinációs tulajdonságokkal rendelkeznek. Tovább növeli a lehetséges koordinációs módok számát az a tény, hogy a nem szimmetrikusan szubsztituált amino- és tioétercsoportok átmenetifémhez történő koordinációjával a molekulában új sztereogén elem alakul ki.^{6,15} Mindez katalitikus szempontból is lényeges, amennyiben a koordináció sztereoselektíven megy végbe. Ekkor az átmenetifém közvetlen környezetében elhelyezkedő, rögzített konfigurációjú aszimmetriacentrum jelentősen növelheti a királis indukció hatékonyságát. Hasonló megfontolások alapján célszerű lenne például foszforatomon királis vegyületek alkalmazása, azonban míg ezek szintézise általában körülményes, addig esetünkben *in situ* képződő aszimmetriacentrumról van szó, mely keletkezésének sztereoselektivitását és konfigurációját első közelítésben a királis szénváz intramolekuláris indukciója határozza meg. A donoratomból eltérő sztereoselektivitása mellett döntő fontosságú a képződő kelátgyűrű konformációja is.

A fenti megfontolások alapján a szekunder nitrogénatommal rendelkező, kétfogú P,N ligandumok [Pd(P,N)Cl₂] típusú hatta-gú kelátkomplexei esetén – figyelembe véve a nitrogénatom konfigurációját, valamint a C₁-szimmetriájú komplex lehetséges konformációit (szék, csavart kád) – összesen 16-féle sztereoizomer kialakulásával számolhatunk

(5. Ábra). Figyelemre méltó, hogy a nagy szterikus igényű N-szubsztituensekkel (pl. *i*Pr, *t*Bu, Cy, (*S*)-CH(Ph)CH₃) a koordináció teljes sztereoselektivitással ment végbe, mindössze egyetlen sztereoizomert kaptunk.¹⁶ A sztereoselektív komplexképződést IR- és NMR-spektroszkópia, röntgendiffrakciós és elméleti kémiai (DFT) módszerek segítségével is igazoltuk.

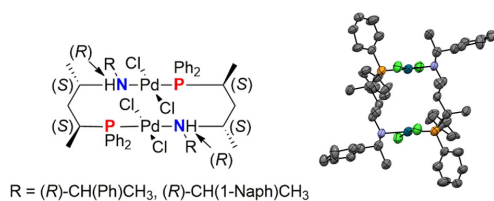
A tioéter-amin (S,N) ligandumok esetében mindkét donoratomból koordinációja új aszimmetriacentrumot eredményez, így tovább nő a lehetséges sztereoizomerek száma. Ennek ismeretében különösen nagy jelentőségű, hogy az N-*i*Pr-csoportot tartalmazó, (*S,S*)-pentán-2,4-diil- és (*S,R*)-bután-2,3-diil-vázzal rendelkező heterodonor vegyületek (4. Ábra) esetében egyedülálló módon mindkét donoratomból sztereoselektíven koordinálódik a palládiumhoz. Tapasztalataink alapján a koordináció sztereoselektivitását (i) a királis alkán-diil-váz aszimmetriacentrumainak konfigurációja (homo- vs. heterokirális), (ii) a váz hossza (kelátgyűrű-méret), (iii) a donoratomból szubsztituense, valamint (iv) a központi fémen elhelyezkedő további ligandumok térigénye határozza meg.

preferált konformáció



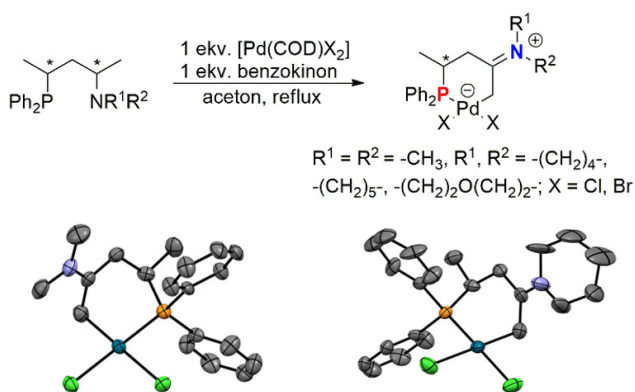
5. Ábra. Lehetséges konformációs viszonyok szekunder nitrogénatommal rendelkező, kétfogú P,N ligandumok [Pd(P,N)Cl₂] típusú hatta-gú kelátkomplexei esetén

Az előállított P,N ligandumok koordinációs sokféleségét kiválóan érzékelteti, hogy az N-szubsztituens nem csak a Pd-N kötés kialakulásának sztereoselektivitását befolyásolja, hanem csökkentheti a kelátgyűrű stabilitását. A nitrogénatomon (*S*)-1-feniletil-csoportot tartalmazó, (*S,S*)-pentán-2,4-diil-váz P,N ligandum (2. Ábra) hatta-gú kelátképző vegyület, [Pd(P,N)Cl₂] típusú komplexében sztereoselektíven koordinálódik. Ezzel szemben az (*R*)-1-feniletil- vagy (*R*)-1- α -naftiletil-csoportot tartalmazó származékok a [Pd(COD)Cl₂] prekursorral 12-tagú ciklust tartalmazó, kétmagvú komplex képződése közben reagálnak (6. Ábra).¹⁷ A reaktivitás-különbség feltehető oka a két nitrogén-szubsztituens ((*R*)- és (*S*)-1-aretil) eltérő „effektív” szterikus igénye. Megjegyzendő azonban, hogy a pentán-2,4-diil-váz által kifejtett sztereokontroll a kétmagvú komplexben is érvényesül: mindkét nitrogénatom sztereoselektíven, (*R*)-konfigurációval koordinálódik, oldatfázisban ez az egyetlen izomer van jelen.



6. **Ábra.** Királis P,N ligandumok által létrehozott 12-tagú ciklust tartalmazó, kétmagvú komplex és az (R)-1-fenil-etil-csoportot tartalmazó származék ORTEP diagramja (az ellipszoidok 30%-os valószínűségi szintet jelölnek, az ábrák a H-atomokat nem tartalmazzák)

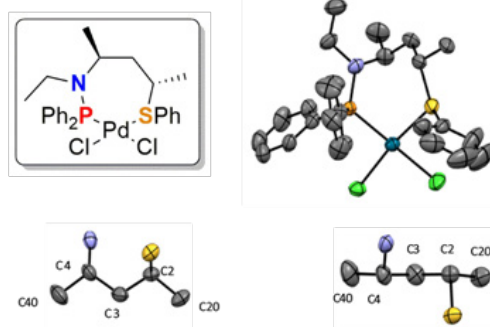
Az aminoalkil-foszfán ligandumok foszfáno- és szekunder aminocsoportjának koordinációja változatos szerkezetű Pd-komplexekeket eredményezett. A tercier aminocsoporttal rendelkező ligandumok azonban meglehetősen szokatlan viselkedést mutattak a [Pd(COD)Cl₂] prekuzorral szemben.¹⁸ NMR spektroszkópiái és röntgenkristallográfiái vizsgálatokkal sikerült alátámasztanunk, hogy a P- és N-donoratomok koordinációját követően ezekben a komplexekben a ligandum nitrogénatomhoz közeli CH-CH₃ kötése dehidrogéneződik, a folyamat feltehetően a metilcsoport CH-aktiválásával indul. A reakciót fém-palládium kiválása kíséri, amely azonban elkerülhető valamilyen oxidálószer (pl. benzokinin) hozzáadásával. Ily módon ikerionos szerkezetű, hattagú gyűrűt tartalmazó foszfalladaciklusok állíthatók elő (7. **Ábra**). Érdeemes megjegyezni, hogy a folyamat kizárólag a homokirális pentán-2,4-diil-vázzal és tercier aminocsoporttal rendelkező ligandumokkal játszódik le. Tekintettel arra, hogy a fématom környezetében parciális negatív töltéssel rendelkező fémkomplexek a fém elektrondús jellegének köszönhetően számos katalitikus lépés (pl. oxidatív addíció) sebességét növelhetik, így katalitikus jelentőségük rendkívüli. Emellett képződésük és szerkezeti sajátágaik vizsgálata nagyban hozzájárulhat a CH-aktiválási reakciók természetének tisztázásához.



7. **Ábra.** Ikerionos szerkezetű, hattagú gyűrűt tartalmazó foszfalladaciklusok keletkezése és ORTEP diagramja (az ellipszoidok 50%-os valószínűségi szintet jelölnek, az ábrák a H-atomokat nem tartalmazzák)

Megállapítottuk, hogy tioéter-aminofoszfán ligandumok [Pd(PN,S)Cl₂] összetételű komplexekben a kénatom koordinációjának sztereoselektivitása jelentősen függ a nitrogén-szubsztituenstől.¹⁴ Míg R = Et-szubsztituens esetén

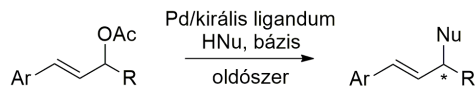
a koordináció nem sztereoselektív, addig az R = iPr-csoportot tartalmazó ligandum csupán egyféle sztereoizomer komplexet képez a folyadékfázisú vizsgálatok alapján. A képződő héttagú kelátgyűrű minden esetben jelentős konformációs merevséggel rendelkezik, ami feltehetően a P-N kapcsolat kettőskötés jellegének és az (S,S)-pentán-2,4-diil-váz szterikus sajátosságainak tulajdonítható. A váz a kelátgyűrűben az energetikailag kedvező, szinte teljesen planáris, „zegzugos” elrendeződéssel stabilizálódik (8. **Ábra**). A megfelelő torziós szögek értékei ezt kiválóan bizonyítják (C40-C4-C3-C2 = 177.5(8)° és C20-C2-C3-C4 = 175.7(7)°). A kialakult gyűrűkonformációt mind röntgenkristallográfiái, mind folyadékfázisú NMR spektroszkópiái vizsgálatokkal igazoltuk.



8. **Ábra.** Tioéter-aminofoszfán (PN,S) ligandummal képzett Pd-komplex ORTEP diagramja (az ellipszoidok 50%-os valószínűségi szintet jelölnek, az ábrák a H-atomokat nem tartalmazzák)

4. Katalitikus eredmények

A kelátképző királis P,N, P,N,O, S,N és PN,S ligandumokat enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban alkalmaztuk. A reakcióban egy allil-helyzetű távozó csoport szubsztitúciójára kerül sor oly módon, hogy az új kötés képződése enantioszelektíven történik. A reakció alkalmas szén-szén és szén-heteroatom kötések kialakítására is, így rendkívüli jelentőségű a szintetikus szerves kémiában (9. **Ábra**).¹⁹

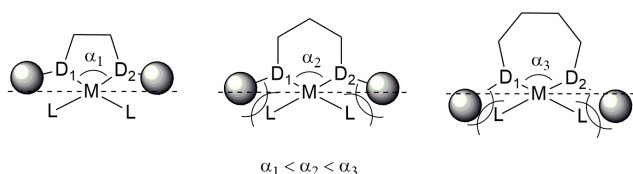


Ar = Ph, *p*-Br-C₆H₄, *p*-MeO-C₆H₄; R = Ph, Me, H
 HNu = CH₂(COOMe)₂, CH₂(COOEt)₂, CH₂(COOBn)₂, CH₂(COCH₃)₂, Et₂NH, CyNH₂, PhNH₂, BnNH₂, morfolin, piperidin, pirrolidin, BnOH, *p*-MeO-C₆H₄CH₂OH, *p*-CF₃-C₆H₄CH₂OH, *p*-Cl-C₆H₄CH₂OH, *p*-Br-C₆H₄CH₂OH, 2-Py-CH₂OH, furfural-alkohol, MeOH, EtOH, allil-alkohol

9. **Ábra.** Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció: alkilezés, aminálás és éterképzés

A P,N ligandumokkal módosított Pd-katalizátorokkal kiemelkedően jó enantioszelektivitást (96% *ee*) sikerült elérnünk 1,3-diarilallil-szubsztrátumok allil-helyzetű alkilezési reakciójában. A katalitikus eredményeink ugyanakkor egyértelműen bizonyítják a sztereoselektív koordináció óriási jelentőségét, hiszen kizárólag a sztereoselektív ko-

ordinációra képes ligandumok palládium-komplexeivel sikerült elérnünk a kívánt nagy optikai hozamot.^{16,20,21} A szerkezet-aktivitás összefüggések részletes vizsgálata arra is fényt derített, hogy a reakciók enantioszelektivitása szempontjából a pentán-2,4-diil-váz az ideális.¹² Ennek oka nem csak a váz gyűrűkonformációra és a konformációs mozgékonyaságra gyakorolt hatásában keresendő, hanem a hatta-gú kelátgyűrű által kialakított optimális harapási szögben is (10. Ábra). Lényeges ugyanakkor megemlíteni, hogy a ligandumcsalád segítségével nem csak a szén-szén, hanem a szén-nitrogén kötés enantioszelektív kialakítását is sikeresen megvalósítottuk allil-helyzetű aminálási reakciókban (9. Ábra), ahol ugyancsak nagy optikai hozamokat értünk el (90% *ee*).²⁰ A zöld kémia alapelveinek figyelembe vételével ez utóbbi reakciót oldószermentes körülmények között is megvalósítottuk.



10. Ábra. Különböző kelátméretű komplexek harapási szögének hatása a szubsztrátum-ligandum kölcsönhatásokra (D₁, D₂: különböző donatoratomok)

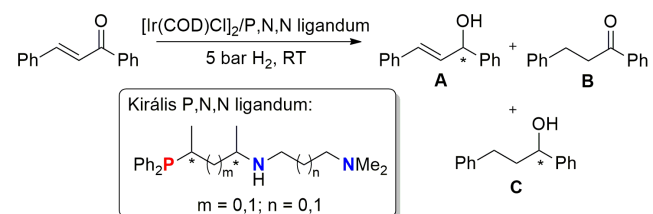
A kettős sztereoselektív koordinációra képes tioéter-amin (S,N) típusú vegyületekkel jóllehet, valamivel kisebb aktivitással, de hasonlóan nagy enantioszelektivitást értünk el alkilezési reakciókban.¹³ A P,N ligandumokkal ellentétben itt a donatoratomok *transz*-hatása közötti különbség nem túl jelentős, így a nagy optikai hozam elsődlegesen a donatoratomok kettős sztereoselektív koordinációjával magyarázható. Tekintettel a foszfánok gyakran körülményes szintézisére (inert atmoszféra, toxikus vegyületek) és tárolására (oxidációra való hajlam), figyelemre méltó, hogy foszfort nem tartalmazó királis S,N ligandumokkal is sikeresen valósítottuk meg a kívánt katalitikus átalakítást.

Királis allil-éterek szintézisét is végrehajtottuk, PN,S ligandumok Pd-komplexeivel (9. Ábra).¹⁴ Az alkoholok általában rosszabb nukleofilek, mint a korábbi kísérletek során alkalmazott C- (pl. malonátok, β -diketonok) vagy N-nukleofilek (pl. aminok), ezért a szakirodalomban általában alacsony szubsztrátum/katalizátor (S/C = 50) molarány mellett valósítják meg a hasonló aszimmetrikus éterképzési reakciókat. A kifejlesztett héttagú kelátképző PN,S típusú vegyületekkel azonban S/C = 500 – 1000 szubsztrátum/katalizátor molarány mellett igen jó hozammal (72-95%) és enantioszelektivitással (86% *ee*) nyertük a királis allil-étereket. A katalizátorok sikere feltehetően a királis pentán-2,4-diil-váz által nyújtott konformációs mozgékonyaságnak és a P és S donatoratomok közötti jelentős elektronikus különbségnek köszönhető.

Az ikerionos szerkezetű palladaciklusokat eredményesen alkalmaztuk vizes fázisú Suzuki-Miyaura kapcsolási reakciókban.¹⁸ A formális negatív töltésű palladát-egységgel

rendelkező komplexek jó hozammal és szelektivitással katalizálták aril-bromidok és boronsavak kapcsolási reakcióját. A zöld reakcióközeg, a nagy aktivitás és a jelentős funkciócsoport-tolerancia mellett fontos megemlítenünk annak a lehetőségét, hogy a katalizátorok a későbbiekben aszimmetrikus Suzuki-Miyaura reakciókban is használhatók.

Konjugált karbonilvegyületek kemo- és enantioszelektív hidrogénezését valósítottuk meg királis háromfogú P,N,N ligandumok irídium-komplexei segítségével.²² Célunk a kelátgyűrű-méret hatásának vizsgálata volt a katalitikus reakció szelektivitására. A katalitikus kísérletek egyértelműen bizonyították, hogy a második nitrogénatom jelenléte szükséges feltétele a katalitikus aktivitásnak, hiszen egyszerű kétfogú P,N ligandummal nem sikerült átalakulást elérnünk. Mindez azt sugallja, hogy a második nitrogénatom koordinációjára is sor kerül. Meglepő módon a képződő P,N- (m) és N,N-kelátgyűrűk (n) relatív mérete nem csak a reakció enantioszelektivitását, hanem a kemoszelektivitást is befolyásolta (11. Ábra). Amíg a pentán-2,4-diil-vázzal és 3-dimetilamino-propil oldallánccal rendelkező ligandummal (m = 1 és n = 1) a C=O kettőskötés 80%-os kemoszelektivitással hidrogénezhető, addig az analóg bután-2,3-diil-vázal ligandummal (m = 0 és n = 1) 94%-os szelektivitással a C=C kötés telítődött. Az előbbi vegyülettel ugyanakkor (*E*)-kalkon-származékok hidrogénezési reakciójában 92-96%-os enantioszelektivitással állítottuk elő a megfelelő allil-alkoholokat (A). Az enantioszelektivitas csökkenése nélkül a reakciót 1 bar hidrogén-nyomáson és metanol/víz V/V = 70/30 elegyben is sikerült megvalósítani.



11. Ábra. α,β -Telítetlen ketonok kemo- és enantioszelektív hidrogénezése

5. Összefoglalás

Munkánk során új, királis heterodonor ligandumokat (P,N, P,N,O, P,N,N, S,N és PN,S) állítottunk elő. A ligandumok szintézisére moduláris eljárást dolgoztunk ki, mellyel egyszerűen hozzáférhető kiindulási vegyületekből valósítható meg a szintézis. A ligandumok koordinációs kémiáját behatóan tanulmányoztuk Pd-komplexeik segítségével. Megállapítottuk, hogy (i) a donatoratomok szubsztituenseinek szterikus sajátosságai, (ii) a kelátgyűrű mérete, valamint (iii) a királis-alkán-diil-váz sztereogén centrumainak konfigurációja jelentősen befolyásolja a koordináció kemo- és sztereoselektivitását. Az előállított ligandumokat aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban, Suzuki-Miyaura kapcsolási és enantioszelektív hidrogénezési reakciókban vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a ligandum sztereoselektív koordinációja alapvető feltétele

a katalitikus reakció nagy optikai hozamának. Kiemelkedő aktivitást és enantioszelektivitást értünk el környezetbarát oldószerekben, vagy oldószermentes körülmények között. Összegzésként elmondható, hogy a ligandum szerkezetének finomhangolásával, vagyis a sztérikus és elektronikus tényezők szisztematikus tervezésével jelentősen növelhető a katalizátorok aktivitása és szelektivitása.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők kiemelt köszönettel tartoznak Dr. Bényei Attilának a röntgenkristallográfiás szerkezetvizsgálato-kért, Dr. Lendvay Györgynek az elméleti kémiai számításokért, Dr. Balogh Szabolcsnak az NMR vizsgálatokhoz nyújtott segítségével, valamint Dr. Tóth Imrének a hasznos diszkusszióért. Köszönjük Édes Béla vegyésztechnikusnak a laboratóriumi munkában nyújtott segítségét. A szerzők köszönetet mondanak továbbá a témában megjelent publikációk valamennyi társszerzőjének. A kutatást az NKFIH K115539 és K128074 azonosító számú projektek támogatták.

Hivatkozások

- Farkas, G.; Bakos, J. *MKL* **2016**, *71*, 152-154.
- Farkas, G.; Császár, Z.; Balogh, S.; Madarász, J.; Bakos, J. *MKL* **2014**, *69*, 182-183.
- Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, **1999**.
- Pfaltz, A.; Drury, W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5723-5726.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0307152101>
- Diéguez, M. *Chiral Ligands – Evolution of Ligand Libraries for Asymmetric Catalysis*, CRC Press: Boca Raton, **2021**.
- Carroll, M. P.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 819-833.
<https://doi.org/10.1039/C3CS60302D>
- Braunstein, P., Naud, F. *Angew. Chem Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699.
[https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010216\)40:4<680::AID-ANIE6800>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010216)40:4<680::AID-ANIE6800>3.0.CO;2-0)
- Bandyopadhyay, U.; Sundararaju, B.; Poli, R.; Manoury, E. *In Chiral Ligands – Evolution of Ligand Libraries for Asymmetric Catalysis*; Diéguez, M., Ed.; CRC Press: Boca Raton, **2021**.
- Wang, H.; Wen, J.; Zhang, X. *Chem Rev.* **2021**, *121*, 7530-7567.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00075>
- Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329–7332.
<https://doi.org/10.1002/anie.201102710>
- Farkas, G.; Császár, Z.; Tóth, I.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4120-4122.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.091>
- Major, M. M.; Császár, Z.; Bényei, A.; Balogh, S.; Bakos, J.; Farkas, G. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *921*, 121332.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121332>
- Major, M. M.; Rövid, G.; Balogh, S.; Bényei, A.; Lendvay, G.; Frigyes, D.; Bakos, J.; Farkas, G. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, e4726.
<https://doi.org/10.1002/aoc.4726>
- Major, M. M.; Guóth, M.; Balogh, S.; Simon, J.; Bényei, A.; Bakos, J.; Farkas, G. *Mol. Catal.* **2021**, *512*, 111763.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.111763>
- Margalef, J.; Pàmies, O.; Pericàs, M. A.; Diéguez, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 10795-10808.
<https://doi.org/10.1039/D0CC04145A>
- Császár, Z.; Farkas, G.; Bényei, A.; Lendvay, G.; Tóth, I.; Bakos, J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 16352-16360.
<https://doi.org/10.1039/C5DT02750K>
- Császár, Z.; Stágel, K.; Balogh, S.; Bényei, A.; Lendvay, G.; Farkas, G.; Bakos, J. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *855*, 59-62.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.11.021>
- Szi-Ferenc, L.; Császár, Z.; Lendvay, G.; Bényei, A.; Balogh, S.; Nánási, B.; Farkas, G.; Bakos, J. *Organometallics* **2018**, *37*, 2203-2206.
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00224>
- Pàmies, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericàs, M. A.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8, 4373-4505.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00736>
- Császár, Z.; Imre, P.; Balogh, S.; Bényei, A.; Farkas, G.; Bakos, J. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 2069-2077.
<https://doi.org/10.1007/s00706-017-2029-2>
- Farkas, G.; Császár, Z.; Stágel, K.; Nemes, E.; Balogh, S.; Tóth, I.; Bényei, A.; Lendvay, G.; Bakos, J. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *846*, 129-140.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.04.033>
- Császár, Z.; Szabó, E. Z.; Bényei, A.; Bakos, J.; Farkas, G. *Catal. Commun.* **2020**, *146*, 106128.
<https://doi.org/10.1016/j.catcom.2020.106128>

Variations of four donoratoms (P, N, S, O): tuning of the ligands' structure for the preparation of highly efficient catalytic systems

At the Department of Organic Chemistry, University of Pannonia the development of chiral transition metal catalysts dates back in the 1980s. In the present summary we report on the development of new homogeneous transition metal catalysts containing chiral heterodonor ligands and their use in asymmetric synthesis for the preparation of chiral building blocks.

It is well known that the field of transition metal catalyzed asymmetric synthesis was dominated by C_2 -symmetry chiral bidentate ligands for a long time. In the late 1990s C_1 -symmetry heterodonor ligands were introduced as chiral selectors that could outperform their symmetric analogues in many catalytic processes. The advantageous catalytic properties of these systems mainly rest upon the steric and electronic desymmetrization of the transition metal complex. A particularly important class of asymmetric heterodonor system contains chiral donoratoms. Catalysts modified by these types of ligands may enhance the possibility of the effective stereochemical communication between the transition metal and the substrate due to the close proximity of the stereogenic elements to the metal. It is, however, important to note that the synthesis of chiral ligands containing persistent donoratom chirality (eg. P-chiral compounds) is usually rather tedious and require special synthetic techniques. Based on these facts, chiral ligands with non-persistent donoratom chirality (eg. non-symmetrically substituted amines) or where the stereogenic center forms upon coordination to the metal (non-symmetrically substituted thioethers), are of crucial importance. In order to achieve a perfect control over the stereoselectivity of the coordination the main factors influencing donoratom chirality must be unveiled. Our primary objective was to investigate the coordination chemistry and catalytic properties of newly synthesized simple alkane-diyl based heterodonor ligands with particular attention to the stereoselectivity of their coordination. Furthermore, in addition to the bidentate heterodonor systems we have also investigated the catalytic behavior of several tridentate P,N,N type ligands.

The new ligands were synthesized by the desymmetrization of C_2 -symmetry cyclic sulfates. The ring opening of these starting materials resulted in the formation of the corresponding zwitterionic sulfated amines that could be derivatized to the corresponding bi- or tridentate ligands. It is important to note that the starting cyclic sulfates can easily be synthesized from commercially available chiral diols. Generally, the reaction steps leading to the desired chiral ligand occurred with complete inversion at the stereogenic centers or the diastereomers formed could readily be separated by column chromatography. This synthetic strategy provided a highly modular and convenient approach towards bi- and tridentate ligand families containing P,N, S,N, P,N,N and P,N,O donor sets. Additionally, as the corresponding S,N ligands with secondary amine functionality contains an NH unit their reaction with chlorophosphines provided an additional library of chiral ligands (PN,S) containing P and S donors.

The stereodiscriminative coordination of the pentane-2,4-diyl based P,N chelates possessing sterically demanding N-substituent led to the formation of palladium catalysts with conformationally rigid chelates having a configurationally fixed nitrogen and electronically different coordination sites due to the presence of P and N donors. In this case the stereochemically fixed catalyst provided excellent *ee*'s (up to 96%) and activities in asymmetric allylic alkylation and amination reactions. Both donoratoms of S,N ligands with properly tuned stereochemistry were able to stereoselectively coordinate to the metal providing phosphorus-free

Pd-catalysts. The double stereoselective coordination enabled Pd(S,N)-complexes to give high enantioselectivities in asymmetric allylation reactions although with some lower activity compared to their P,N analogues. In addition to the possibility of stereoselective coordination in simple palladium-chelate complexes, it was found that the effective steric bulk of the N-substituent in P,N ligands strongly affects chelate formation. As an unprecedented case, chiral pentane-2,4-diyl based ligands with secondary amine functionality and sterically demanding N-group were found to yield exclusively 12-membered cyclic dinuclear Pd(II)-complexes with stereospecific coordination of both of the donor nitrogen atoms. Furthermore, pentane-2,4-diyl based ligands with tertiary amine functionality were found to form unique six-membered zwitterionic palladacycles with formal negative charge on the metal. This process is accompanied by the dehydrogenation of the chiral ligand and the formation of palladium black. The cyclometalated species, however, can easily be synthesized in the presence of one molar equivalent of benzoquinone, as an oxidant in high yields in a pure form. A comparison between the analogous ligands of different tether length revealed that the formation of the zwitterionic palladacycles is the exclusive privilege of the six-membered rings. The complexes were highly active and selective catalysts in Suzuki-Miyaura coupling owing to the electron-rich nature of the metalate moiety.

The novel potentially tridentate P,N,N ligands with different P-N and N-N tether length were screened in the iridium-catalyzed chemo- and enantioselective hydrogenation of α,β -unsaturated ketones. The systematic variation of their P-N and N-N backbone led to the conclusion that the activity, chemo- and enantioselectivity in the hydrogenation process are highly dependent on the combination of the two bridge lengths. Changing the P-N skeleton from pentane-2,4-diyl to butane-2,3-diyl resulted in a chemoselectivity switch from 80% C=O to 94% C=C selectivity. The hydrogenation of the C=O double bond of (*E*)-chalcone derivatives could be realized with *ees* up to 96% at 5 bar H_2 pressure. Furthermore, the same high activities and enantioselectivities could be achieved when the reactions were performed at atmospheric pressure or in a methanol/water V/V = 70/30 mixture.

The palladium-complexes of the thioether-aminophosphine (PN,S) ligands were tested in asymmetric allylic etherifications reactions. Alcohols are usually considered as poor nucleophilic agents in allylic substitution reactions compared to C- and N-nucleophiles. Therefore, these type of catalytic transformations are usually realized at low substrate/catalyst molar ratios (S/C = 50). The catalysts modified by the novel pentane-diyl based PN,S ligands could successfully be used even at unprecedentedly high S/C molar ratios (S/C = 500 – 1000) and could provide the product with high yields (up to 95%) and good enantioselectivities (up to 86% *ee*). The success of the catalyst can be explained by the delicate stereochemical balance between the rigidity of the seven-membered chelate ring and the rather non-rigid nature of the chiral pocket.

Our findings clearly highlight the fact that apparently “minor” but carefully chosen changes in the structure of chiral heterodonor ligands can dramatically affect both their coordination pattern and their catalytic features. Therefore, the synthesis of novel chiral ligands, the detailed evaluation of their coordination chemistry as well as their catalytic screening offer new opportunities to the development of catalytic systems with improved efficiency.