Nagy aktivitású és szelektivitású homogénkatalitikus rendszerek kialakítása a ligandum szerkezetének finom hangolásával

HEGEDÜS Csaba,[a] GERGELY Ildikó,[b] GULYÁS Henrik,[c] MADARÁSZ József,[d] SZÖLLŐSY Áron[e] és BAKOS József[d,*]

[a]*AMRI Hungary, Záhony u. 7, H-1031 Budapest, Magyarország*

[b]*Vám- és Pénzügyőrség Vegyvizsgáló Intézete, Hősök fasora 20-24, H-1163 Budapest, Magyarország*

[c]*Institut Catalá d'Investigació Química, Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona, Spanyolország*

[d]*Pannon Egyetem, Szerves Kémia Tanszék, H-8201, Veszprém, Pf. 158*

[e]*Budapeati Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, H-1521, Budapest58*

1. Bevezetés

A molekuláris kiralitás pontos szabályozása egyre fontosabb szerepet játszik a kémiában, az élő- és anyagtudományban. A különböző területeken (gyógyszer-, növényvédőszer-, élelmiszeripar) az optikailag tiszta vegyületek iránt folyamatosan nő az igény. Az aszimmetrikus homogén katalízis az optikailag tiszta enantiomerek előállításának egyik leghatékonyabb módszere.[1]

A királis fémkomplex kis mennyisége királis információt hordoz, és visz át a katalitikus folyamatban keletkező termék nagy mennyiségére. A katalizátorrendszer aktivitását és szelektivitását a központi fématom minősége, és a ligandumok elektronikus és sztérikus tulajdonságai határozzák meg. A gyakorlat számára ideális katalizátorra a nagy aktivitás, szelektivitás, stabilitás, könnyen elérhető ligandum és enzimszerű sztereoszelektivitás jellemző.[2,3,4] Horner[5] és Knowles[6] korai felismerése elvezetett az enzimatikus rendszereket megközelítő hatékonyságú hidrogénező katalizátorok kifejlesztéséhez.

A homogénkatalitikus aszimmetrikus szintézis előnyös tulajdonságai miatt az elmúlt négy évtizedben rendkívül látványos fejlődésen ment keresztül és mára már ipari jelentőségűvé vált. Az enantioszelektív katalízis egyik legintenzívebben vizsgált területe az aszimmetrikus hidrogénezés. Alkalmazásával lehetőség nyílik királis aminosavak, alkoholok, aminok, β-amino-alkoholok, stb, enantiomer-tiszta formában történő előállítására (1. ábra).[7,8,9]

A gyakran csak Wilkinson-komplexként emlegetett vegyület - a $Rh(PPh_3)_3Cl$ komplex - a kiváló hidrogénaktiváló tulajdonságán túlmenően számos reakcióban mutatott katalitikus aktivitást (hidroformilezés, izomerizáció, karbonilezés, oligomerizáció stb).[10] A rendelkezésre álló, rendkívül jó katalitikus tulajdonsággal rendelkező $Rh(PPh_3)_3Cl$ komplexet Horner és Knowles – egymástól függetlenül – remek ötlettel módosították. Optikailag inaktív trifenilfoszfán helyett elsőként alkalmaztak királis foszfánt – (*S*)-fenil-metil-propil-foszfánt (**1**) α–etil-sztirol hidrogénezésére, minek köszönhetően elsőként kaptak optikai indukciót homogénkatalitikus aszimmetrikus hidrogénezés során (ee: 8%).[11,12] Továbbá felismerték, hogy a katalitikusan aktív ródium-komplex „in situ", tehát a reakcióelegyben is előállítható $[Rh(dién)Cl]_2$ komplex és a foszfán reakciójával. Nyilvánvalóvá vált, hogy az optikai hozam jelentős mértékben függ az alkalmazott ligandum szerkezetétől (2. ábra).

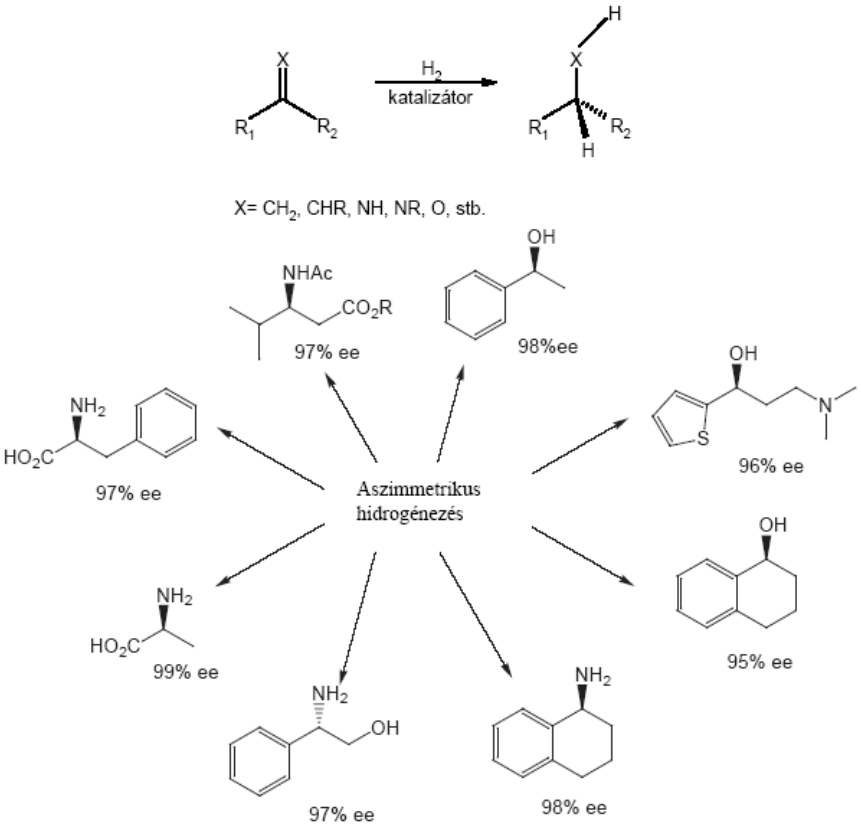
Ennek következtében a kutatások középpontjába a minél hatékonyabb királis ligandumok szintézise került. A szerkezet és a katalitikus hatás közötti összefüggés vizsgálatát a ligandumok új generációi (foszfitok, foszfonitek, foszfinitek, foszforamiditek) jól biztosítják, mert szintézisük egyszerű, lehetővé teszik a szerkezet széleskörű változtatását, s ezzel a sztérikus és elektronikus hatások szisztematikus vizsgálatát.

A foszfánok szintézisének kezdeti szakaszában a kutatók centrális kiralitású monotercier foszfánokat állítottak elő, melyek sztereogén eleme a foszforatom volt (2. ábra, **1-3**). Az ilyen típusú ligandumok előállítása viszonylag körülményes a közbenső rezolválási lépés miatt. A monotercier foszfánokkal módosított katalizátorok alkalmazásakor általában gyenge enantioszelektivitást értek el. Jelentős optikai hozamot csak az ACMP (**2**) alkalmazása eredményezett (ee > 90%) dehidroaminosavak hidrogénezésekor.[13]

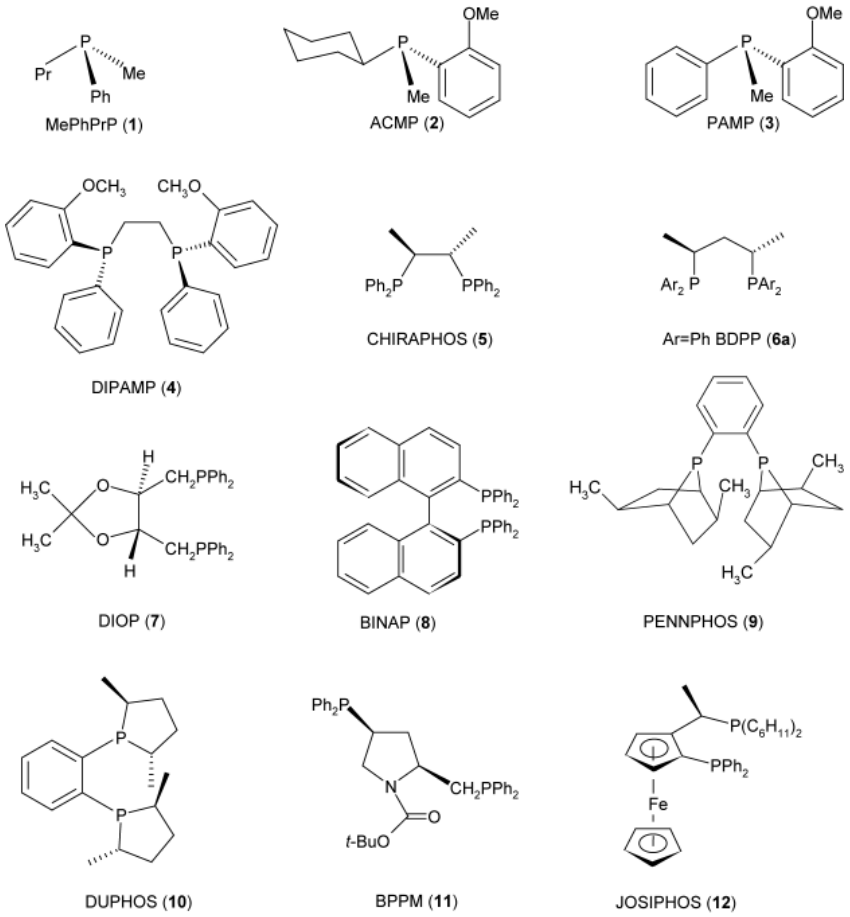
Hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a királis monotercier foszfánoknál sokkal hatékonyabbak a kelátképző ditercier foszfánok (**4-12**). Ennek oka az, hogy a kelátképző ditercier foszfánok alkalmazása csökkenti a központi fématom körül a konformációs lehetőségek számát, ami az enantioszelektivitás növekedését eredményezheti. A dehidroaminosavak aszimmetrikus hidrogénezésének leghatásosabb ligandumai köze az 1,2-ditercier-foszfánok (**4**, **5**, **10**) tartoznak, melyek az öttagú kelátgyűrű következtében nagyobb konformációs stabilitással rendelkeznek. A DIPAMP (**4**) ligandumot sikerrel alkalmazták számos dehidroaminosav hidrogénezésére (3. ábra).[14]

Bosnich a CHIRAPHOS (**5**) ligandum alkalmazásával első ízben nyert megközelítőleg 100%-os enantioszelektivitást α-*N*-acetamido-akrilsav hidrogénezésekor.[15] Japán kutatók figyelemreméltó eredményeket értek el a BPPM (**11**) ligandum alkalmazásakor.[16] A különféle hidrogénezési reakciókban nagy optikai tisztaságú α- és β-aminosavakat és izokinolin-vázú szalszolidin alkaloidát állítottak elő.

* Fax: (+36)-88-624-469; e-mail: bakos@almos.vein.hu

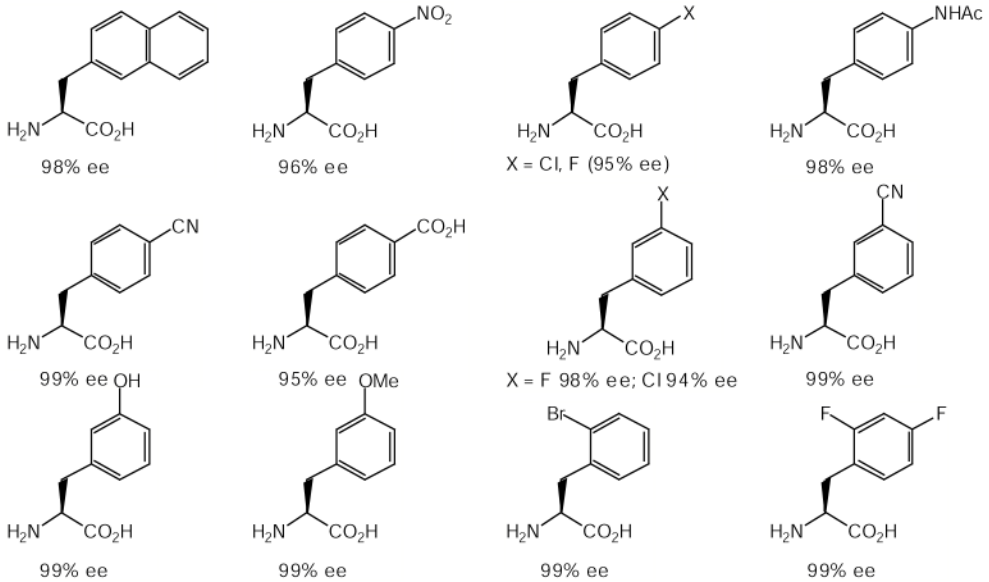


1. Ábra. Az aszimmetrikus hidrogénezés alkalmazásának lehetőségei.



2. Ábra. Különböző szerkezetű királis foszfánok.

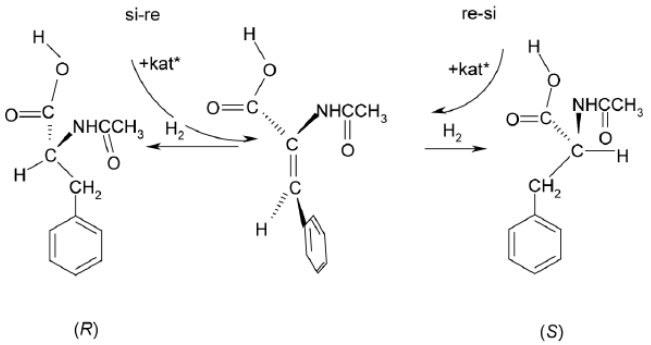
Továbbá az itakonsav hidrogénezésekor 94%-os optikai indukciót kaptak. A BINAP (**8**), DUPHOS (**10**) és JOSIPHOS (**12**) ligandumok Rh- és Ru-komplexeivel már kimagasló katalitikus aktivitással és enantioszelektivitással (ee: 97-99%) hidrogénezhető a szubsztrátumok széles köre (dehidroaminosavak, ketonok, stb.).[1]



3. Ábra. Dehidroaminosav származékok aszimmetrikus hidrogénezése [Rh(COD)DIPAMP]BF_4 ionos katalizátorral.

2. Az aszimmetrikus indukció eredete, a hidrogénezés mechanizmusa

Az aszimmetrikus szintézis alapja első közelítésben az, hogy a királis katalizátor különbséget tesz a prokirális vegyület két oldala között, azaz a fémkomplex nem egyforma valószínűséggel koordinálódik az úgynevezett *„re-si”* és *„si-re”* oldalról (enantiotóp felületek diszkriminált koordinációja), ami az egyik diasztereomer forma nagyobb mértékű képződését eredményezi (4. ábra).



4. Ábra. Enantiotóp felületek diszkriminált koordinációja

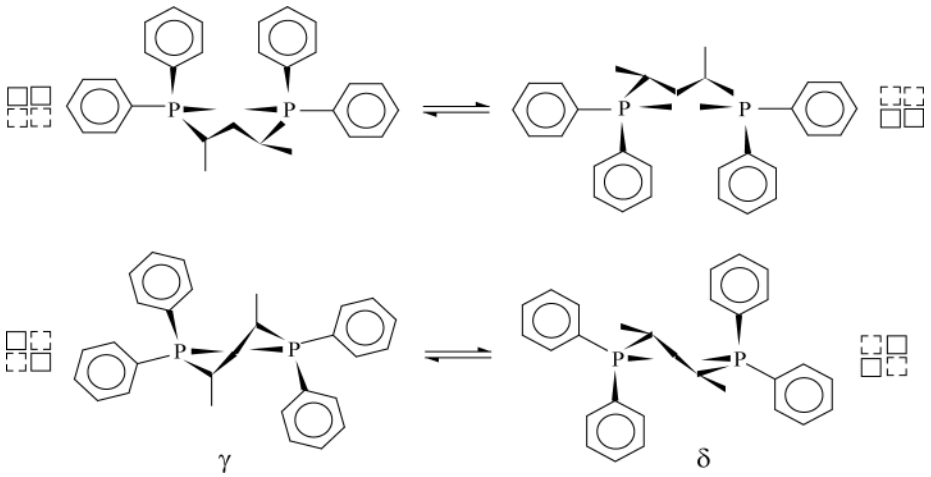
Abban az esetben, ha a molekula a jobb, az úgynevezett *„re-si”* oldalával kötődik a katalizátorhoz, akkor a *cisz*-addícióval lejátszódó hidrogénezési reakcióban (*S*)-termék keletkezik, míg ellenkező esetben az (*R*)-módosulat. A kutatók a katalitikus kísérleteket követően számos vizsgálatot végeztek a hidrogénezés mechanizmusának, valamint az aszimmetrikus indukció eredetének a megértése érdekében. A [Rh((*S,S*)-BDPP)NBD]$^+$[ClO_4]$^-$ és a [Rh((*S,S*)-BDPP)COD]$^+$[ClO_4]$^-$ szerkezetének röntgendiffrakciós meghatározásával bizonyítottuk, hogy a hattagú kelátgyűrű a biciklo[2.2.1]hepta-2,5-dién (NBD) komplexben szék, a ciklookta-1,5-dién (COD) komplexben δ-skew konformációjú (5. ábra). Tehát a „szubsztrátum” szerkezetének kis változása az akirális elrendezésű szék konformációt (a fenilcsoportok helyzetét tekintve a molekula szimmetriasíkkal rendelkezik) a királis δ-skew konformációba kényszerítheti.[17,18,19,20]

Hasonló következtetésre jutottunk N-(α-metil-benzilidén)-benzil-amin hidrogénezésénél is, amikor BDPP-ből (**6a**) és [Rh(COD)Cl]$_2$-ból kialakított *„in situ”* katalizátorrendszert használtunk. A hőmérséklet emelésével az optikai hozam ugyan csökkent, de meglepő módon 130°C körül az *R* és *S* enantiomer mennyisége megegyezett, majd a hőmérséklet további emelésével az *S* enantiomer képződése vált kedvezményezetté.

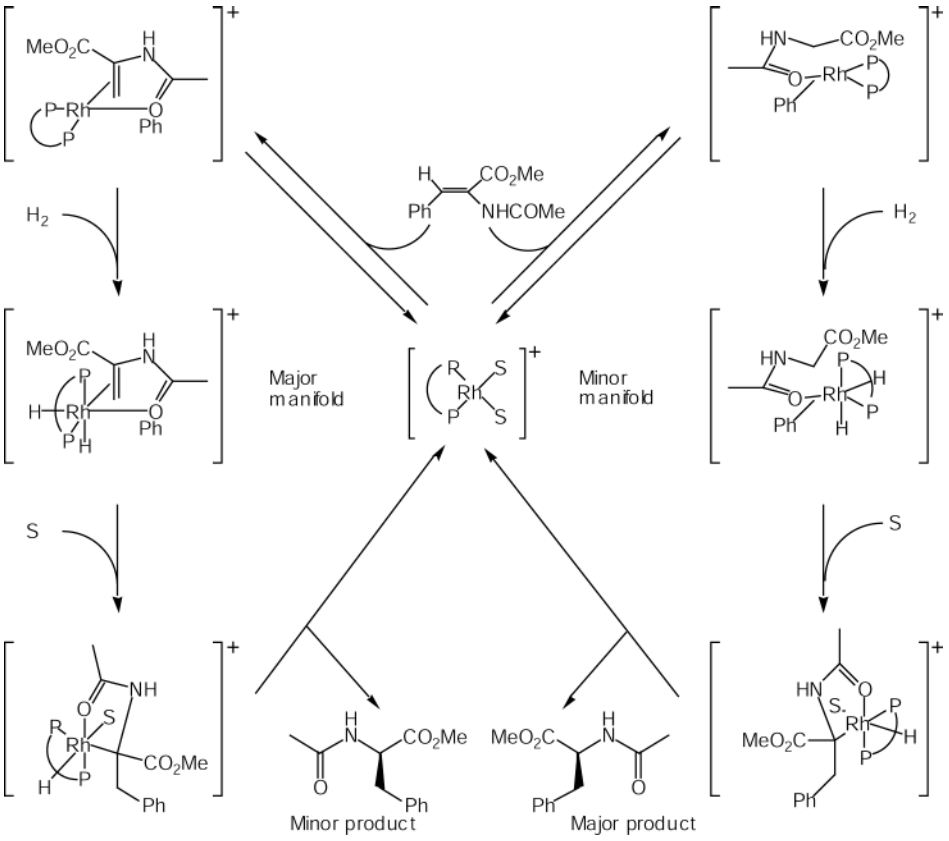
Valószínűsítettük, hogy az alacsony hőmérsékleten kapott nagy enantioszelektivitás (83% (*R*)) a királis δ-skew konformációnak köszönhető, 110°C felett pedig az S antipódot eredményező ellentétes kiralitású γ-skew konformáció válik meghatározóvá.[17] Tehát az eltérő stabilitással, aktivitással és indukciós képességgel rendelkező konformációk meghatározó szerepet játszanak a termék enantioszelektivitásában és konfigurációjában.

A Halpern által javasolt mechanizmus[21] szerint a katalitikus ciklus első lépésében a diolefin (általában COD vagy NBD) hidrogéneződik, majd kialakul az oldószer-komplex. A prokirális, kétfogú ligandumként viselkedő szubsztrátum kétféle koordinációja révén (6. ábra) diasztereomer szubsztrátum-komplexek képződnek, melyek egyensúlyban vannak egymással. A diasztereomerek egyensúlyi koncentrációját termodinamikai tényezők határozzák meg.

A ciklus következő lépése a hidrogén oxidatív addíciója, mely a dihidrido ródium-komplexek kialakulását eredményezi. A kisebb koncentrációban jelenlévő diasztereomer szubsztrátum komplex nagyságrendekkel gyorsabban reagál a hidrogénnel, mint a nagyobb koncentrációjú diasztereomer.



5. Ábra. Az átmenetifémmel alkotott hattagú kelátgyűrű legvalószínűbb konformációi.



6. Ábra. A Halpern által javasolt általánosan elfogadott mechanizmus.

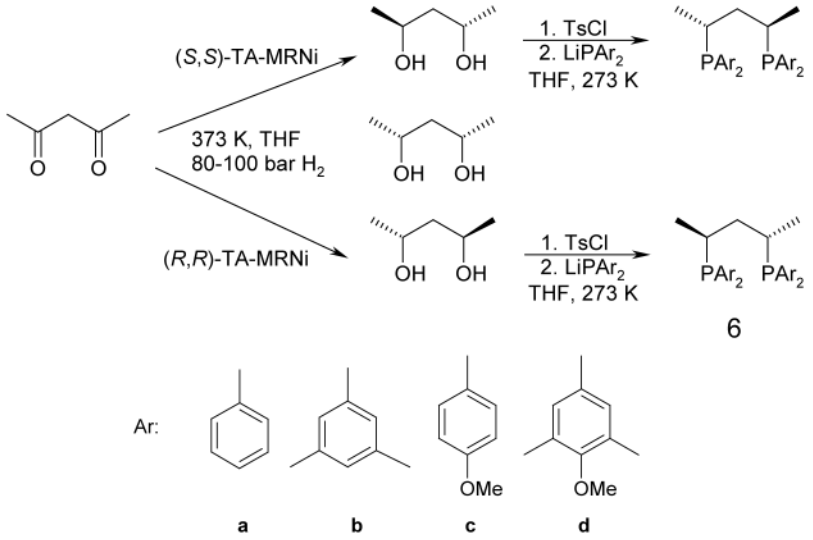
A termék kiralitását eszerint nem a szubsztrátum egyik oldalának kedvezőbb koordinációja, hanem a kisebb koncentrációjú diasztereomer nagyobb reakciókészsége határozza meg. A hidrogén inzercióját követő reduktív elimináció eredményezi a megfelelő konfigurációjú terméket és az oldószer-komplexet. A vázolt mechanizmust Halpern kinetikai mérésekkel és spektroszkópiai szerkezetazonosító kísérletekkel támasztotta alá.[22] A katalitikus ciklus sebességmeghatározó lépése szobahőmérsékleten a hidrogén oxidatív addíciója, alacsonyabb hőmérsékleten (-40°C) pedig a reduktív elimináció. A mechanizmus magyarázatot ad a nyomás csökkenése mellett bekövetkező optikai tisztaság növekedésre is.

3. Királis 1,3-ditercier foszfánok szintézise és alkalmazása enantioszelektív hidrogénezésben

A C_2-szimmetriájú 1,3-biszfoszfánok legismertebb képviselője a BDPP (**6a**), melynek a szintézisét Bosnich és munkatársai írták le elsőként 1981-ben.[23] A szintézis első lépésében acetilaceton $NaBH_4$-os redukciójával állították elő a 2,4-pentándiolt. Ezt követően a racém 2,4-pentándiolt elválasztották a mezo-formától a szulfitészter származék frakcionált desztillációjával. A racém diolt reagáltatták kámforszulfonil-kloriddal, majd a diasztereomereket kristályosítással választották szét. Az optikailag tiszta (*R,R*)-kámforszulfonát és $LiPPh_2$ reakciójában nyerték az

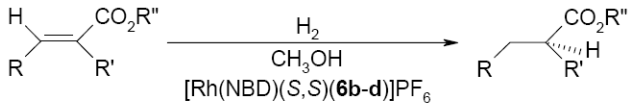
(*S,S*)-BDPP-t, melyet [Ni((*S,S*)-BDPP)$(NCS)_2$] komplex formájában izoláltak. A komplexből a szabad ligandumot NaCN segítségével szabadították fel.

A nyolcvanas évek közepén egy lényegesen egyszerűbb és elegánsabb módszert dolgoztunk ki a BDPP előállítására (7. ábra). A szintézis kulcsa az acetilaceton heterogénkatalitikus aszimmetrikus redukciója optikailag tiszta (2*R*,4*R*)- illetve (2*S*,4*S*)-2,4-pentándiollá. A redukció során (*R,R*)- illetve (*S,S*)-bórkősav és NaBr vizes oldatával módosított Raney-nikkelt használtunk katalizátorként. Az optikailag tiszta 2,4-pentándiol birtokában már egyszerű módon állítottuk elő 2,4-pentándiol-ditozilátból, $LiPPh_2$ nukleofil reakciójával a BDPP-t.[24]



7. Ábra. BDPP (6a) és származékainak szintézise acetilaceton aszimmetrikus redukcióján keresztül.[25]

A kiváló hidrogénező aktivitású 2,4-bisz(difenilfoszfani) pentán (**6**) alapvázát megtartva módosítottuk a ligandum sztérikus és elektronikus tulajdonságait (**6b-d**). A ligandumok katalitikus tulajdonságait itakonsav-dimetil-észter (**13a-b**) és (*Z*)- α-acetamido-fahéjsav-származékok (**13c-d**) hidrogénezése során vizsgáltuk. A [Rh(NBD)(*S,S*)(**6b-d**)]PF_6 katalizátor-komplex (**15a-d**) alkalmazásával kiemelkedő eredményeket kaptunk α-acetamido-fahéjsav származékok hidrogéne-zésekor (ee: 98,3%).[25]



13 **14**

a.	R = H,	R' = $CH_2CO_2CH_3$,	R" = CH_3
b.	R = H,	R' = CH_2CO_2H,	R" = H
c.	R = C_6H_5,	R' = $NHCOCH_3$,	R" = H
d.	R = C_6H_5,	R' = $NHCOCH_3$,	R" = CH_3
e.	R = 4-CH_3O-C_6H_4,	R' = $NHCOCH_3$,	R" = H
f.	R = 4-CH_3O-C_6H_4,	R' = $NHCOCH_3$,	R" = CH_3

8. Ábra. Itakonsav és (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav származékainak enatioszelektív hidrogénezés.

1. Táblázat. Itakonsav-dimetilészter (**13a**) enantioszelektív hidrogénezése[a]

Katalizátor	Reakcióidő [min]	$p(H_2)$ [bar]	Konv. (%)	ee (%)
15a	5	20	100	63,1 (*R*)
15b	5	20	100	49,4 (*R*)
15c	22	20	95,4	32,8 (*R*)
15d	45	20	76,6	8,4 (*R*)

[a]Reakciókörülmények: 23 °C; szubsztrátum/Rh mólarány 500; Oldószer: CH_3OH.

A legjobb eredményeket a legkevésbé bázikus ligandumokkal értük el itakonsav-dimetil-észter hidrogénezésekor (1. táblázat), míg (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav-származékok hidrogénezésekor a legbázikusabb ligandumok adták a legnagyobb katalitikus aktivitást és enantioszelektivitást (2. táblázat). Ez arra utal, hogy a kétféle szubsztrátum hidrogénezése eltérő mechanizmussal megy végbe.

2. Táblázat. (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav és származékainak enantioszelektív hidrogénezése (13c-f).[a]

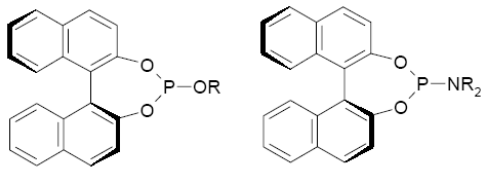
Szubsztrátum	Katalizátor	S/C	Reakció-idő [min]	ee (%)
13c	**15a**	50	8	94,4 (*R*)
13c	**15b**	50	2	97,2 (*R*)
13c	**15b**	200	3	96,9 (*R*)
13c	**15c**	50	2	82,2 (*R*)
13c	**15d**	50	5	96,5 (*R*)
13d	**15a**	100	3	78,0 (*R*)
13d	**15b**	200	2	90,8 (*R*)
13e	**15b**	100	2	98,3 (*R*)
13f	**15b**	50	11	91,3 (*R*)

[a]Reakciókörülmények: 15 °C; $p(H_2)$ = 1 bar, Oldószer: CH_3OH. Konverzió: 100%.

4. Monotercier foszfitok szintézise és alkalmazása homogén katalízisben

A szakirodalomban évtizedeken keresztül elfogadott axióma volt, hogy aszimmetrikus hidrogénezési reakciókban a királis információ átvitelére a kétfogú kelátképző ligandumok, leginkább a biszfoszfánok a legalkalmasabbak.

Ez az elképzelés abból a gyakorlati tapasztalatból alakult ki, hogy a királis ditercier foszfánok jobb optikai hozamot biztosítottak, mint a monotercierek. A kelátképző ligandumok esetében a nagy sztereoszelektivitás a merev szerkezetű Rh-komplex kialakulásával magyarázható.

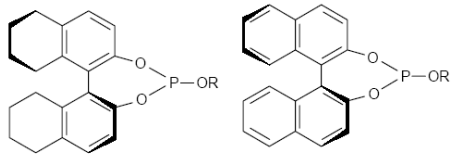


16 **17**

9. Ábra. Monotercier foszfit (**16**) és foszforamidit (**17**) ligandumok.

A módosító ligandumok legújabb generációja (9. ábra) a monodentát foszfitok (**16**) és foszforamiditek (**17**), melyek alkalmazásakor kimagasló katalitikus aktivitást és enantioszelektivitást (>98%) kaptak a dehidroaminosav származékok és dimetil-itakonát hidrogénezésekor.[26,27]

A legújabb eredmények alapján módosítottuk az (S)-BINOL-alapú foszfitokat (**19**) és a BINOL váz részleges hidrogénezésével megteremtettük a lehetőséget a H_8-BINOL-alapú ligandumok szintéziséhez (**18**).[28,29]



18a R = $CH(CH_3)Ph$ **19a** R = $CH(CH_3)Ph$
18b R = $CH(CH_3)_2$ **19b** R = $CH(CH_3)_2$

10. Ábra. (*S*)-BINOL és (*S*)-H_8-BINOL-alapú foszfit ligandumok.

Az optikailag aktív ligandumok Rh-komplexeinek katalitikus aktivitását itakonsav-dimetilészter (**13a**) enantioszelektív hidrogénezése során vizsgáltuk. Monotercier foszfitokkal, viszonylag enyhe körülmények között (20 bar H_2, S/Rh = 1000, 22°C, P/Rh = 2), $[Rh(COD)_2]BF_4$ katalizátor prekurzort alkalmazva teljes konverziót és kimagaslóan jó enantioszelektivitást értünk el (ee: **18a** 97,6% (*S*), **19a** 97,6% (*S*), **18b** 96,3% (*S*), **19b** 96,2% (*S*)).

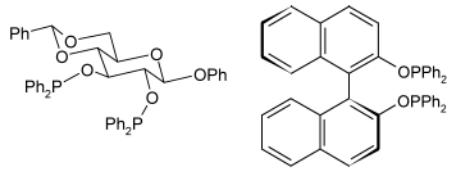
Az oktahidro-binaftil vázú monotercier foszfitok Rh(I)-komplexeivel több tekintetben is fölülmúltuk a szakirodalomban eddig publikált eredményeket, ugyanis kivételesen kis katalizátorkoncentráció mellett (0,1 - 0,0025 mol %) is kiemelkedően nagy katalitikus aktivitást (TOF=100000 h^{-1}), illetve optikai indukciót értünk el. A **18a** és **18b** ligandumból előállított Rh-komplexek 20000-es szubsztrátum:katalizátor arány mellett is 98,5% és 96,2% enantioszelektivitást és majdnem teljes konverziót eredményeztek 15 perc alatt 20 bar hidrogénnyomáson.

Az oldószermentes körülmények biztosítása környezetvédelmi és gazdasági szempontokból is fontos, mert a használt oldószer regenerálása költséges. Ezért figyelemre méltó, hogy a **18b** ligandumból előállított katalizátorral oldószermentes körülmények között, 20000-es szubsztrátum/katalizátor arány mellett 90,6%-os konverzió és 95,4%-os enantioszelektivitást értünk el.[29] A H_8-BINOL alapú katalizátorrendszerünk rendkívül előnyös tulajdonságokkal rendelkezik. A ligandumok előállításához szükséges vegyszerek olcsók, könnyen beszerezhetők, ezen kívül a szintézis egyszerű, kevés lépésből álló reakcióval megvalósítható. A ligandum további előnyét jelenti az, hogy nagy szerkezeti variabilitást biztosít. A könnyen szintetizálható monotercier foszfitok új utat nyithatnak az enantioszelektív katalízis területén.

5. Ditercier foszfinit ligandumok szintézise és alkalmazása aszimmetrikus hidrogénezésben

Ismeretes, hogy a katalitikus ciklus meghatározó lépéseinek sebességét (szubsztrátum-komplex képződése, oxidatív addíció, reduktív elimináció), a képződő komplexek stabilitását a ligandum sztérikus és elektronikus tulajdonságai döntő mértékben befolyásolják. A szerkezet és a katalitikus hatás közötti összefüggés vizsgálatát a ligandumok új generációi (foszfitok, foszfonitek, foszfinitek, foszforamiditek) jól biztosítják, mert szintézisük egyszerű, lehetővé teszik a szerkezet széleskörű változtatását, s ezzel a sztérikus és elektronikus hatások szisztematikus vizsgálatát.

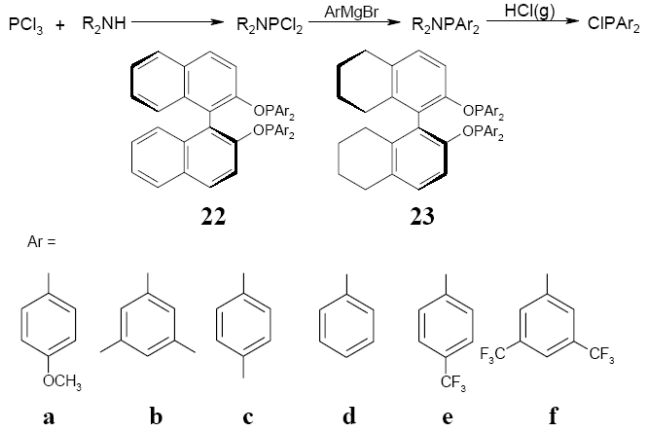
Megemlítendő, hogy kelátképző biszfoszfinit ligandumokat már sikerrel alkalmaztak Rh-katalizált hidrogénezési reakciókban (11. ábra). A **20** ligandummal α-acetamido-3-akrilsav-metil-észter hidrogénezésekor 84%-os, míg a **21** esetén α-acetamido-fahéjsav-metil-észter hidrogénezésekor 90%-os optikai indukciót értek el.[30, 31] Felismertük, hogy az elektronküldő szubsztituensek jelenléte a fenilgyűrűn kedvező hatású az enantioszelektivitásra.



20 **21**

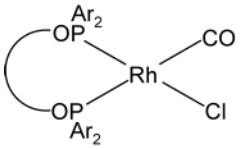
11. Ábra. Centrális (20) és axiális (21) kiralitású foszfinitek

Módosító ligandumként új ditercier foszfiniteket állítottunk elő (*S*)- 1,1'-bi-2-naftol illetve (*S*)-5,5',6,6',7,7',8,8',-oktahidro-1,1'-bi-2-naftol és klór-foszfinok reakciójával (12. ábra).[32]



12. Ábra. Ditercier foszfinitek szintézise.

A [(difoszfinit)Rh(COD)]BF_4 négyzetes planáris szerkezetű komplexek kialakulását minden esetben igazolták a ^{31}P-NMR spektrumokban megjelenő dublettek. A szabad ligandumhoz képest számított Δδ koordinációs kémiai eltolódás különbségek, valamint a $^{1}J(Rh,P)$ csatolási állandók a szubsztituensek elektronszívó jellegének növekedésével, tehát a foszfinit bázicitásának csökkenésével nőnek, ami a Rh,P-kötésenergia növekedésével, illetve a kötéshossz csökkenésével magyarázható. A szubsztituensek elektronikus hatása a komplex ^{1}H NMR spektrumán is követhető. Az (*S*)-BINOL és (*S*)-H_8-BINOL komplexekben koordinált ciklooktadién ligandum olefines protonjai közötti kémiai eltolódások különbsége arányosan növekszik az alkalmazott csoportok negatív induktív effektusának erősödésével. Ez a jelenség a komplex aszimmetriájának növekedésére utal. A koordinációs shift (a szabad olefinhez képest mért kémiai eltolódás Δδ) az egyik olefines proton esetében negatív induktív effektus erősödésével csökken, a másiknál szinte változatlan. A koordinációs shift csökkenése az olefin kötődésének gyengülését jelzi. Úgy tűnik, hogy ez egyben a katalitikus rendszer enantioszelektivitásának csökkenéséhez vezet. Érdemes kiemelni a nagy pozitív mezomer effektusú *para*-metoxi szubsztituens esetét, ahol a megfelelő komplex olefines protonjai egy jellé olvadnak össze.



3. Táblázat. *Cisz*-[LRh(CO)Cl] komplex (L = difoszfinit) IR adatai

L	νCO (cm^{-1})	L	νCO (cm^{-1})
		23a	1987,2
22b	1990,5	**23b**	1987,5
22c	1988,9	**23c**	1988,7
22e	2001,8	**23e**	1999,5
22f	2003,8	**23f**	2003,6

A ligandumok elektronikus tulajdonságainak jellemzésére [(difoszfinit)Rh(CO)Cl] típusú komplexeket állítottunk elő. A [(difoszfinit)Rh(CO)Cl] komplexek négyzetes planáris szerkezetet adnak. Ezen komplexek esetében a ν(CO) sávok helyzetét követtük infravörös spektroszkópia segítségével (3. táblázat). Megállapítható, hogy a 4-CH_3O csoport növeli, míg a 4-CF_3 és 3,5-$(CF_3)_2$ csoportok pedig csökkentik a ligandumok σ donor jellegét.

A biszfoszfinit ligandumok (**22**, **23**) sztérikus és elektronikus tulajdonságainak hatását itakonsav-dimetilészter (**13a**) és (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter (**13d**) aszimmetrikus hidrogénezésében vizsgáltuk. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a fenilgyűrű *para*- és *meta*-helyzetében elektronszívó csoportok drasztikusan csökkentik az enantioszelektivitást és a katalitikus aktivitást, míg az elektronküldő szubsztituensek mindkét értéket növelik. A H_8-BINOL alapú katalizátorrendszerrel nagyobb aktivitást és optikai hozamot értünk el, mint a BINOL alapú rendszerrel. A kapott eredmények arra utalnak, hogy az enantioszelektivitást inkább az elektronikus tényezők, semmint a sztérikus tulajdonságok határozzák meg.

Különösen figyelemre méltó, hogy a (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter hidrogénezésekor a részlegesen hidrogénezett bitetralin származéknál (**23**), a **para**-helyzetű CF_3-csoportot (**23e**) CH_3O-csoportra cserélve (**23a**) az enantioszelektivitás duplájára, a katalitikus aktivitás pedig megközelítőleg egy nagyságrenddel nőtt. Lineáris összefüggést kaptunk az ln(*R/S*) és a Hammett-féle elektronikus tényező között, ami arra utal, hogy az elektronikus változás két enantiomerhez vezető katalitikus ciklus sebesség-meghatározó lépését, a hidrogén oxidatív addícióját befolyásolja.

6. Összefoglalás

A kiváló hidrogénező aktivitású (2*S*,4*S*)-2,4-bisz(difenilfosfanil)pentán alapvázát megtartva módosítottuk a ligandum sztérikus és elektronikus tulajdonságait. Optikailag aktív monotercier foszfit ligandumokkal módosított Rh-

4. Táblázat. Dimetil-itakonát (**13a**) és (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter (**13d**) aszimmetrikus hidrogénezése ditercier-foszfinit ligandumokkal[a]

Szubsztrátum	Ligandum	Reakcióidő (min)	Konv. (%)	ee (%)	Konfig.
13a	**23a**	5	100	92,2	(R)
13a	**23b**	9	100	91,5	(R)
13a	**23c (22c)**	7 (10)	100 (100)	89.5 (81,0)	(R)
13a	**(22d)**	(17)	(100)	(81,3)	(R)
13a	**23e (22e)**	20 (30)	100 (100)	72,9 (65,6)	(R)
13a	**23f (22f)**	90 (90)	87,7 (82,3)	51,6 (50,9)	(R)
13d	**23a**	6	100	96,8	(S)
13d	**23b (22b)**	13 (25)	100 (100)	95,4 (93,9)	(S)
13d	**23c**	25	100	92,5	(S)
13d	**23e**	50	81,8	48,7	(S)
13d	**23f**	105	29,3	30,9	(S)

[a]Reakciókörülmények: katalizátor prekurzor $[Rh(COD)_2]BF_4$; foszfor : ródium = 2,2; szubsztrátum : katalizátor = 500; pH_2 = 20 atm ($ItMe_2$), pH_2 = 7 atm (13d); szobahőmérséklet; oldószer: CH_2Cl_2.

komplexek katalitikus aktivitását vizsgáltuk itakonsav-dimetilészter enantioszelektív hidrogénezésében. Enyhe körülmények között (20 bar H_2, S/Rh = 1000, 22°C, P/Rh = 2), $[Rh(COD)_2]BF_4$ katalizátor prekurzort alkalmazva, teljes konverziót és kimagaslóan jó enantioszelektivitást nyertünk (ee: 97,6%).

Az oktahidro-binaftil vázú monotercier foszfitok Rh(I)-komplexeivel elért eredmények több tekintetben is fölülmúlták a szakirodalomban eddig publikált eredményeket, ugyanis kivételesen kis katalizátorkoncentráció mellett (0,1 - 0,0025 mol %) is kiemelkedően nagy katalitikus aktivitást (TOF=100000 h^{-1}), illetve optikai indukciót értünk el. A ligandumból előállított Rh-komplexek 20000-es szubsztrátum/katalizátor arány mellett is 98,5% és 96,2% enantioszelektivitást és majdnem teljes konverziót eredményeztek 15 perc alatt 20 bar hidrogénnyomáson.

A biszfoszfinit ligandumok sztérikus és elektronikus tulajdonságainak hatását itakonsav-dimetil-észter és (*Z*)-α-acetamido-fahéjsav metilészter aszimmetrikus hidrogénezésében vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a fenilgyűrű *para*- és *meta*-helyzetében elektronszívó csoportok drasztikusan csökkentik az enantioszelektivitást és a katalitikus aktivitást, míg az elektronküldő szubsztituensek mindkét értéket növelik. A H_8-BINOL alapú katalizátorrendszerrel nagyobb aktivitást és optikai hozamot értünk el, mint a BINOL alapú rendszerrel. Az eredmények igazolják, hogy a ligandum elektronikus tulajdonságának finom hangolásával a katalizátor aktivitását és enantioszelektivitását egyaránt növelhetjük.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak a kutatás pénzügyi támogatását (OTKA T 046825).

Hivatkozások

1. Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**.
2. Ojima, I., Ed.; *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH: New York, **1999**.
3. Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer; Berlin, **1999**.
4. Brunner, H., Zettlmeier, W., Eds.; *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH: New York, **1993**.
5. Horner, L., Büthe, H.; Siegel, H. *Angew. Chem*. **1968**, *80*, 1034.
6. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1968**, 1445.
7. Au-Yeung, T. T.-L.; Chan S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal*. **2003**, *345*, 537.
8. Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **2001**, *40*, 40.
9. Jerphagnon, T.; Renaud, J-L.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101.
10. Osborn, J. A.; Jardine, F. S.; Young, J. F; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc*. **1966**, 11711.
11. Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **1968**, *7*, 942.
12. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445.
13. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10.
14. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am Chem. Soc*. **1975**, *97*, 2567.
15. Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 6262.
16. Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265.
17. Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Szalontai, G.; Párkányi, L.; Fülöp, V. *J. Organometal. Chem*. **1989**, *370*, 263.
18. Szalontai, G.; Sándor, P.; Bakos, J. *Bul. Magn. Reson*. **1989**, *11*, 374.
19. Szalontai, G.; Sándor, P.; Bakos, J. *Magn. Res. Chem*. **1991**, *29*, 449.
20. Szalontai, G.; Bakos, J.; Aime, S.; Gobetto, R. *J. Organometal. Chem*. **1993**, *463*, 223.
21. Chan, A. S. C., Pluth, J. J.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 5952.
22. Clark, R.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 1746.
23. MacNeil, P. A.; Roberts, N. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 2273.
24. Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Markó L. *J. Organomet. Chem*. **1985**, *279*, 23.
25. Herseczki, Z.; Gergely, I.; Hegedüs, C.; Szöllősy, Á.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1673.
26. van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 11539.
27. Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **2000**, *39*, 3889.
28. Cserépi-Szűcs, S.; Bakos, J. *J. Chem Soc. Chem. Commun*. **1997**, 635.
29. Gergely, I.; Hegedüs, C.; Gulyás, H.; Szöllősy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1087.
30. RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 6012.
31. Zhang, F.-Y.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron. Asymmetry* **2001**, *12*, 2337.
32. Gergely, I.; Hegedüs, C.; Szöllősy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 9025.
33. Hegedüs, C.; Madarász, J.; Gergely, I.; Szöllősy, Á.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2507.

Fine tuning of the ligand structure leading to the formation of highly active and enantioselective homogeneous catalytic sytems

Chiral diphosphane ligands analogous to BDPP were synthesized and tested in order to study the effect of the electronic nature of the ligands in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of some prochiral olefins. The results are compared with those obtained with the analogous unsubstituted ligand. The rhodiumcatalyzed asymmetric hydrogenation of olefins is influenced by ligand-based electronic effects, as well as substrate based ones. Excellent *ee*'s (up to 98.3%) are obtained in the rhodium catalyzed hydrogenation of (*Z*)-α-acetamidocinnamic acids and esters.

These results suggest that strong electron-donating ability of the *para*-methoxy group of substrates as well as electron-donating aryl groups of ligands promotes the rate of oxidative addition of hydrogen to rhodium and changes the reactivity pattern of the major and minor diastereomeric substrates complexes by increasing the electron-density on the central Rh atom, thereby affecting the relative rate of oxidative additions. A comparison of the effect of ligand basicity on asymmetric induction and activity of the catalytic system in the case of itaconic acid and (*Z*)-α-acetamidocinnamic acids reveals an opposite trend, implying that there is a change in the mechanism. Electronic and steric effects in the rhodium diphosphinite catalyzed asymmetric hydrogenation were investigated. A series of electronically and

sterically modified (*S*)-BINOL and (*S*)-H_8-BINOL ligands was synthesized and the effects on the catalytic performance were studied. Phosphinite basicity was varied by using *p*-CH_3O, *p*-CH_3, *p*-H, *p*-CF_3, 3,5-$(CH_3)_2$, 3,5-$(CF_3)_2$ substituents on the diphenylphosphine moieties. In the hydrogenation of dimethyl itaconate and methyl (*Z*)-α-acetamidocinnamate an increase in enantioselectivity and activity was observed with increasing phosphinite basicity. Thus, the electronic tuning of the ligands offers a unique chance to improve the selectivity of such reactions.