

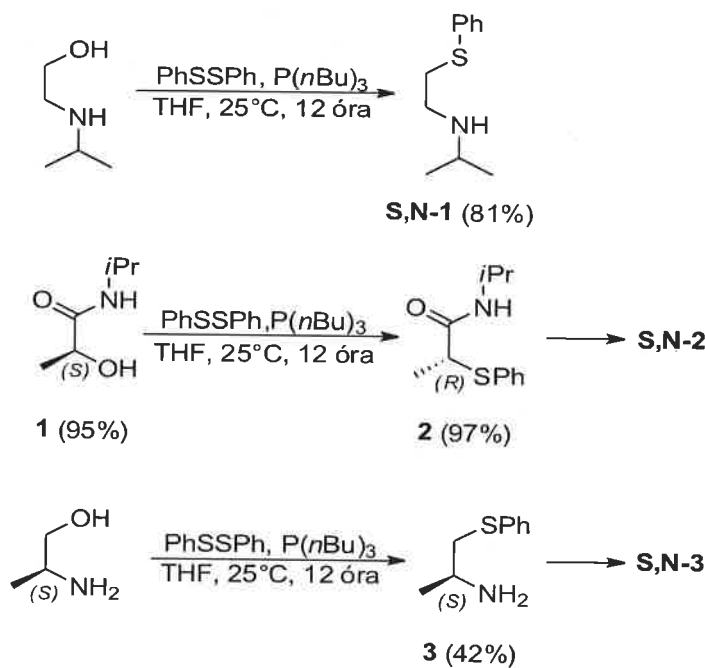
Válasz Dr. Szöllősi György a „Királis tioéterek szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata” c. PhD értekezés bírálata

Szeretném megköszönni Dr. Szöllősi György professzor úrnak, hogy vállalta a PhD értekezésem bírálását. A dolgozat részletes értékelése segítette a tématerület ismételt áttekintését és a szakmai fejlődésem.

A bírálat megjegyzéseit és kérdéseit pontokba szedtem, a válaszaim a pontok végén találhatóak.

1. Mivel magyarázza, hogy a Hata-reakció **S,N-1** és **S,N-2** előállításakor kiváló termeléssel ment végbe, ezekkel szemben az **S,N-3** esetében sokkal kisebb érték érhető el?

*Válasz: Az említett ligandumok tioétercsoportjának kialakításához eltérő alapanyagokat alkalmaztam, ami befolyásolta a kitermeléseket. Az **S,N-1** és **S,N-3** ligandumok előállítása amino-alkoholból történt, míg az **S,N-2** ligandum előállításához amid-alkoholt használtam (1. ábra).*



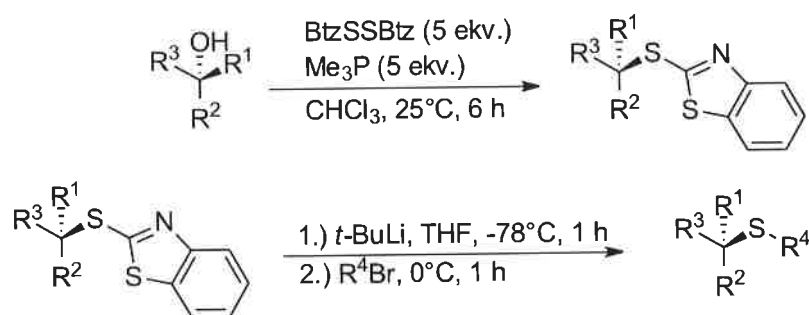
1. ábra Hata-reakciók alkalmazása eltérő szubsztrátumokkal.

A Hata-reakciót követően a legjobb kitermelést a tioéter-amid (**2**) előállításakor kaptam (97%). Ebben a reakcióban kizárható az aziridínium gyűrű képződése, mivel az amid gyenge nukleofil, ami megmagyarázza a kiemelkedő kitermelést. Az **S,N-1**-es ligandumot szekunder-amin módosításával állítottam elő jó, 81%-os hozammal. A szubsztrátum reakciójában megjelenhet köztiterméként aziridin gyűrű, amiből csak egyfajta termék alakulhat ki. Az **S,N-3** ligandum kialakításához a Hata-reakcióban

primer amint reagáltattam. Köztitermékként feltehetően aziridinium vegyület is keletkezett, a gyűrű felnyílása pedig két terméket eredményezett rontva a kitermelést. A reakcióelegyek feldolgozása is eltérő módon történt. A 2-es vegyület (amid) kinyerése szilikagél állófázison oszlopkromatográfiával történt. Az *S,N*-1 vegyület tisztításához savas-éteres extrakciót és oszlopkromatográfiát alkalmaztam alumínium-oxid állófázissal. A 3-as vegyület tisztításához a kapott elegyet *S,N*-1-nél leírtak mellett szilikagél állófázison is kromatografálnom kellett. Mivel a 3-as vegyület primer amin, a tisztítás során a termék egy része megkötődhetett a szilika állófázison, ami tovább ronthatta a termelést.

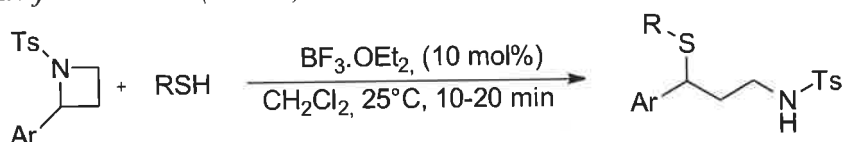
2. Mivel a Hata-reakció aromás tioéterek előállítására alkalmas, hogyan állítana elő optikailag tiszta pentán-2,4-diil vázas alifás tioéter-aminokat? Irodalmi ismeretei alapján mit gondol, milyen eredmények várhatók etil-, *terc*-butil- vagy benzil-tioéterek használatával a vizsgált allil-helyzetű alkilezésben ?

Válasz: Az alifás tioéter-aminok előállítása történhet közvetve amino-alkoholokból részben a Hata-reakció alkalmazásával (2. ábra). Alkoholokból dibenzotiazol-diszulfid és foszfin jelenlétében benzotiazol származék állítható elő, amely *t*-BuLi jelenlétében tiollá redukálható. Tiolból a megfelelő alkil tioéter alkilezéssel előállítható.¹



2. ábra Alifás tioéterek előállítása amino-alkoholból benzotiazol-származék alkalmazásával.

Szakirodalmi példák alapján tioéter-aminok előállíthatók azetidinekből is, alifás tiolok és Lewis-sav jelenlétében (3. ábra).²



3. ábra Alifás tioéter-aminok előállítása azetidin felnyitásával Lewis-sav jelenlétében.

Az alifás tioéterek használata nem minden esetben eredményez jobb enantioszelektivitást allil-helyzetű alkilezésben, amint erre a dolgozatban is utaltam.³ Esetünkben a kén donortom szubsztituensének sztérikus tulajdonságai jelentősen

¹ Ikegai, K.; Pluempunapat, W.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 780–790.

² Dwivedi, S. K.; Gandhi, S.; Rastogi, N.; Singh V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5375–5377.

³ PhD értekezés, 1.4.4. A tioéter ligandumokkal végzett allil-szubsztitúció (40. oldaltól).

befolyásolják az allil szusztrátum koordinációját, ezért a fent felsoroltak közül feltehetően csak a terc-butil-⁴ és benzil-tioéterekkel lehet jó szelektivitást elérni. Az elektronküldő csoportok alkalmazása szintén kedvező a szelektivitás növelése szempontjából, ezért a legjobb választásnak az elektronküldő terc-butil-tioéterek alkalmazását találom.

3. A heterokirális pentán-2,4-diil vázas amino-szulfát reakciója tiofenollal NaH jelenlétében nem volt sztereoszelektív, amit a kialakuló aziridin köztiterméknek tulajdonított. Milyen eredményt adott ez a morfolinból származó amino-szulfát esetében? Lehetséges, hogy szekunder aminokból származó hasonló vegyületek reakciói sztereoszelektíven mennek végbe?

Válasz: Morfolinból származó amino-szulfáttal nem végeztem hasonló kísérletet. Szekunder aminokból származtatható kvaterner azetidinium vegyületek kereskedelmi forgalomban kapható építőelemek⁵ stabilak, így feltehetően a kvaterner azetidinium ion morfolinból származó amino-szulfát reakciójában szintén megjelenhet, ami rontja a sztereoszelektivitást. A reakció sztereoszelektíven kivitelezhető szekunder aminokból származó amino-szulfáttal, ha az intermolekuláris S_N2 reakció sebességi állandója nagyságrendekkel eltér a gyűrűzárási – intramolekuláris S_N2 – reakció sebességétől. Utóbbi lehetőséget azonban az alkalmazott reakciókörülmények között nem tartom valószínűnek.

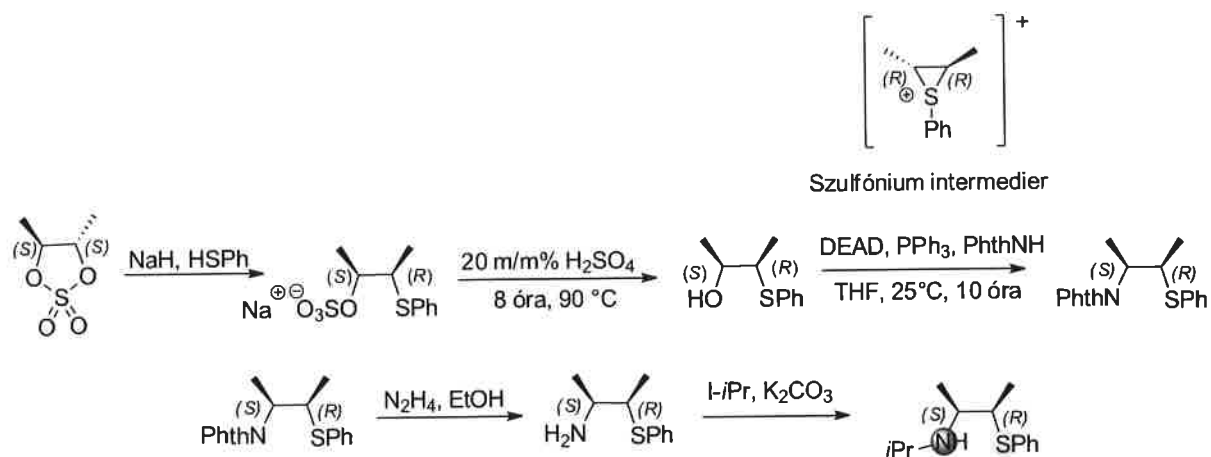
4. (S,S)-2,3-Butándiolból a heterokirális **S_N-17**-es ligandumot sikerült előállítani. Hogyan állítana elő optikailag tiszta homokirális 2,3-tioéter-amin ligandumot? Számít-e javulásra az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciók eredményeiben a homokirális vicinális akár tioéter-amin, akár tioéter-aminofoszfin ligandummal a heterokirálishoz képest?

Válasz: Az **S_N-17**-es ligandum diasztereomerjét megkíséréltem előállítani ciklikus szulfátészterből (4. ábra).⁶ Első lépésben tiolát reagenssel tioéter-szulfátot állítottam elő. A vegyület szulfátcsoportját a már ismert reakciókörülmények között sikerült elhidrolizálnom és a reakcióban tioéter-alkoholhoz jutottam. A továbbiakban Mitsunobu-reakcióban, az OH-csoport ftálimid szubsztitúciójával sikerült imidet előállítani, amely hidrazolízisével primer aminhoz jutottam. Az így kapott amin alkilezésével az NMR mérések alapján szintén heterokirális ligandumhoz jutottam. A termék kiralitásának eltérése a szulfónium intermedier képződésével magyarázható.

⁴ Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905-7920.

⁵ N,N-dimetilazetidinium klorid, Atomax Chemicals Product List, China, Utolsó elérés: 2022. 05. 12.

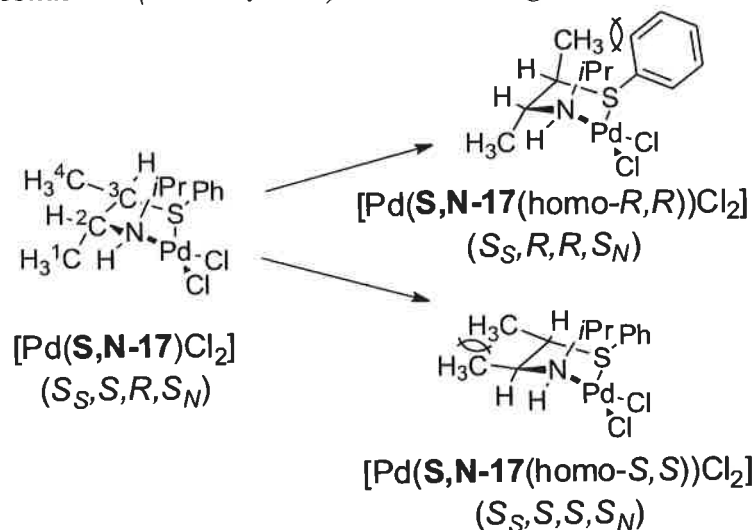
⁶ Publikációban nem közölt eredmények.



NPhth = Ftálimid

4. ábra A homokirális bután-2,3-diil vázas ligandum előállítására tett kísérlet.

A bután-2,3-diil vázas homokirális ligandum katalitikus tulajdonságait a $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-17)\text{Cl}_2]$ röntgenszerkezetének tanulmányozásával becsülhetjük meg. Az említett szerkezet módosításával ($\text{H} - \text{CH}_3$ csere) homokirális ligandumhoz jutunk (5. ábra).



5. ábra A homokirális bután-diil vázas ligandumok koordinációjával kialakuló komplexek.

Ha a két metilcsoport ekvatoriális térállásban stabilizálódik (lásd pl.: $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-17(\text{homo-S,S}))\text{Cl}_2]$) a $\text{CH}_3 - \text{CH}_3$ kölcsönhatások növekedtével, a $\text{C}^1 - \text{C}^2 - \text{C}^3 - \text{C}^4$ torziós szög és így a gyűrűkonformáció is megváltozhat. Amennyiben a két metilcsoport axiális térállásban stabilizálódik (lásd pl.: $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-17(\text{homo-R,R}))\text{Cl}_2]$) az hatással lehet a kénen lévő szubsztituens térállására és a kén konfigurációjára. Összességében tehát a rendszer dinamikus és így katalitikus tulajdonságai jelentősen megváltozhatnak a sztereocentrum megváltoztatásával, ezért ezt mindenképpen kísérleti úton célszerű megvizsgálni.

Munkám során a heterokirális bután-2,3-diil vázas tioéter-aminofoszfin ligandumot nem sikerült előállítanom, de kísérletek alapján megállapítható, hogy a hattagú gyűrű önmagában nem biztosít kellő stabilitást a kialakuló komplexnek.⁷ A homokirális

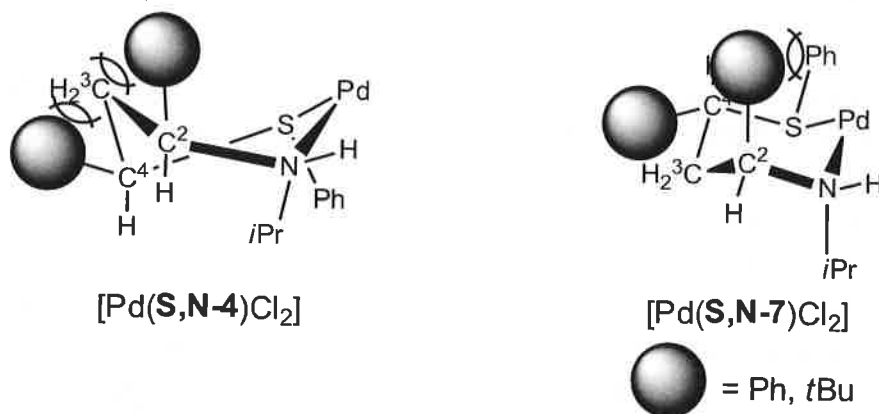
bután-2,3-diil vázas tioéter-aminofoszfín ligandum koordinációjával feltételezhetően egy „zsúfolt” hattagú gyűrű jönne létre. A gyűrű dinamikus tulajdonságait kísérleti úton kell megvizsgálni, amelyből a katalitikus tulajdonságok pontosabban megjósolhatók.

5. A palládium kloro-komplexek előállítását a tioéter-aminofoszfín ligandumokkal kétszer olyan hosszán végezte, mint a tioéter-aminokkal. Mi az oka ennek és vizsgálta-e az előbbiek esetében, hogy szükséges-e a hosszabb reakcióidő?

Válasz: A komplexek képződését kinetikai mérésekkel nem vizsgáltam, de feltételezhető, hogy az alkalmazott reakcióidőnek töredéke is elégséges. A palládium kloro-komplexek szintézisének a legfőbb szempont a nagy izolált hozam (78-95%) elérése volt.

6. Mit gondol, mennyire befolyásolja a kapott eredményeket a királis szénláncon található szubsztituensek minősége? Elképzelhetőnek tartja, hogy a 2,4-di-*terc*-butil vagy 2,4-difenil pentánvázas ligandumok jobb eredményeket adnak, mint az előállított metilcsoportokat tartalmazó vegyületek? Várható-e változás a komplexek szerkezetében?

Válasz: Az említett változtatások – a metilcsoportok cseréje – alapvetően befolyásolja a komplexek konformációs tulajdonságait. A szénlánc megváltoztatásával a szterikus tulajdonságok is változnak, ami növelheti a gyűrűben a feszültséget, valamint az említett csoportok és a donorumok szubsztituensei közötti taszítást (lásd: *S,N*-ligandumok, 6. ábra).

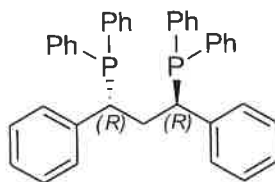


6. ábra A szénváz szerkezetének változtatásával ébredő feszültségek a hetero- és homokirális *S,N*-ligandumok komplexeiben.

Az említett szénvázak katalitikus alkalmazására egy publikációt találtam 1,3-bisz(difenilfoszfino)-1,3-difenil-propán ligandummal (7. ábra).⁸

⁷ PhD értekezés, 3.4. A palládium-dikloro komplexek NMR spektroszkópiás vizsgálata (85. oldaltól)

⁸ Dubrovina, N. V.; Tararov, V. I.; Monsees, A.; Kadyrov, R.; Fischer, C.; Börner, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 2739-2745.



7. ábra Katalitikus reakcióban alkalmazott 1,3-difenil-propán vázas ligandum.

A ligandumot ruténiummal és ródiummal alkalmazták aszimmetrikus C=O és C=C hidrogénezési reakcióban, azonban koordinációs kémiai vizsgálatokat nem végeztek.

7. Az oldószer vizsgálatokor áttért LiOAc használatára, mivel aktívabbnak találta. Valóban aktívabb volt? Végzett-e KOAc jelenlétében 10 órás reakciókat azonos körülmények között bármelyik oldószerben?

Válasz: A katalitikus vizsgálatok során bázisként elsődlegesen a szakirodalomban széleskörben alkalmazott KOAc-ot használtam. A diklórmetánban végzett kísérleteket vékonyréteg kromatográfiával követtem, amely alapján 24 óra elteltével a konverzió nem volt teljes, ezért alkalmaztam hosszabb reakcióidőt (48 óra). A reakciót LiOAc alkalmazásakor szintén vékonyréteg kromatográfiával követtem és azt tapasztaltam, hogy a reakció 10 óra alatt lejártszódott. Utóbbi mérést később a HPLC-s vizsgálatok is megerősítették, amiből azt a következtetést vontam le, hogy a rendszer LiOAc jelenlétében aktívabb. A jelenséget más kutatócsoportban is megfigyelték.⁹ Allil-helyzetű alkilezésben a kálium-karbonátot lítium-karbonátra cserélve azonos reakcióidő mellett a konverzió 23%-kal növekedett.

8. Hogyan értelmezi, hogy a tioéter-aminofoszfín ligandum **S,NP-1** csak kis enantioszelektivitást adott malonát reakciójában? Nem lehet, hogy az **S,NP-2**-es ligandum, amelyik hattagú kelátgyűrűt képez, ebben a reakcióban jobb szelektivitást biztosíthatna?

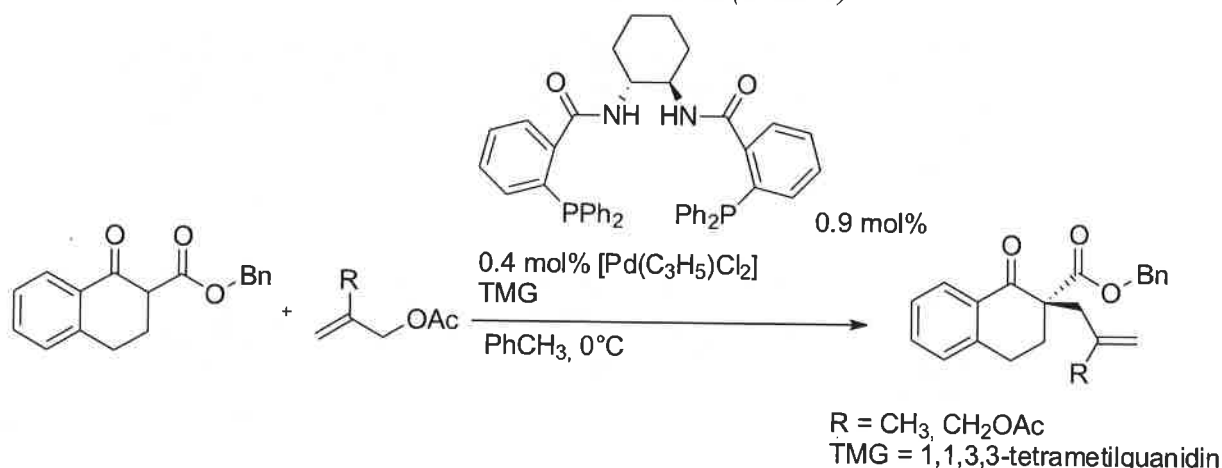
Az Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók enantioszelektivitása C₁-szimmetriájú kétfogú ligandumok alkalmazása esetén függ a) a diasztereomer viszonyban lévő η³-allil-komplexek (exo- és endo-izomerek) arányától, b) ezek reaktivitás-különbségétől, illetve c) e komplexek terminális helyzetű, diasztereotóp viszonyban lévő C-atomjainak (C1 és C3) reaktivitás-különbségétől. Természetesen különböző reakciókörülmények (pl. eltérő hőmérséklet, oldószer, bázis) vagy különböző nukleofilek (pl. C-, N- vagy O-nukleofilek) különböző módon képesek befolyásolni az előbb említett paramétereket. A nukleofil támadásának sebessége például jelentősen befolyásolható az alkalmazott oldószer polaritásának változtatásával. Trost és munkatársai ugyanakkor nem szimmetrikus szubsztrátumok esetében bizonyították, hogy a nukleofil szubsztitúció sebessége jelentős hatással van a reakció enantioszelektivitására.¹⁰

⁹ Guimet, E.; Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 959–963.

Az általam összeállított katalitikus rendszerben dibenzil-malonát, valamint morfolin jelenlétében az **S,NP-1** ligandummal csak gyenge enantioszelektivitást sikerült elérnem (27%, illetve 46% ee), míg para-metoxi-benzil-alkohollal a szelektivitás jó, 80%-os. A két katalitikus rendszer azonban összetételében jelentősen eltér. Az utóbbi rendszerben nagyobb a szubsztrátum és a nukleofil koncentrációja, továbbá a diklórmétán helyett toluol az oldószer. Fontos különbség ugyanakkor, hogy az éterképzéshez cézium-karbonát bázist kell alkalmazni. Ezen tényezők összességében és önmagukban is jelentősen befolyásolhatták a két rendszer enantioszelektivitását. A jelenség mélyebb megértéséhez további kvantumkémiai számításokra, katalitikus kísérletekre és „in situ” NMR mérésekre lenne szükség. Véleményem szerint az **S,NP-2**-es ligandummal sem lenne jobb a rendszer szelektivitása malonát nukleofillal a komplex dinamikus tulajdonságai miatt. A kénatom $[Pd(S,NP-2)Cl_2]$ komplexben lejátszódó gyors inverziója alapján feltételezhető, hogy mind az *exo*-allil, mind az *endo*-allil komplexben fellephet hasonló jelenség, ami gyenge enantioszelektivitást eredményezhet.¹¹

9. Milyen hatásra számít, ha az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát 2-es helyzetben is szubsztituált? Véleménye vagy irodalmi előzmények alapján lejátszódik-e az allil-helyzetű szubsztitúció és lehet-e reménykedni diasztereoselektivitás elérésében az előállított királis tioéterekkel képzett komplexek esetében vagy milyen más ligandummal próbálkozna?

Válasz: Irodalmi példák alapján az allil-helyzetű szubsztitúció lejátszódik 2-es helyzetben szubsztituált allil szubsztrátummal is (8. ábra).¹²



8. ábra Allil-helyzetű szubsztitúció 2-es helyzetben szubsztituált allil szubsztrátummal.

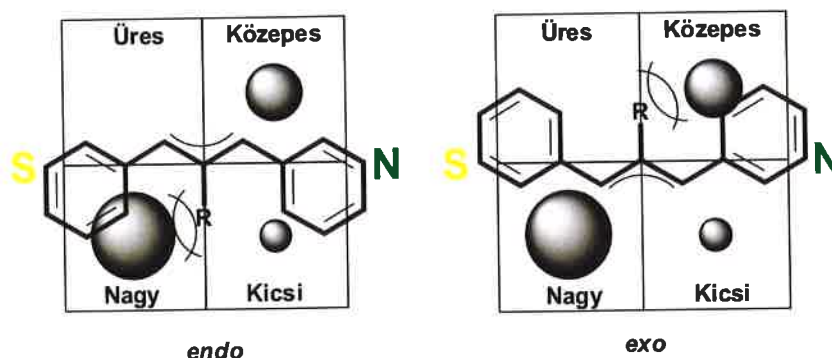
Az általam vizsgált rendszerben a 2-es helyzetben szubsztituált 1,3-difenilprop-2-enil szubsztrátum hatását az allil-intermedierek vizsgálatával jósolhatjuk meg. A $[Pd(S,N-7)(\eta^3-PhCHCHCHPh)][BF_4]$ komplex kvadráns diagramja alapján egy 2-es

¹⁰ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545-4554.

¹¹ Császár, Z.; Farkas, G.; Bényei, A.; Lendvay, G.; Tóth, I.; Bakos, J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 16352-16360.

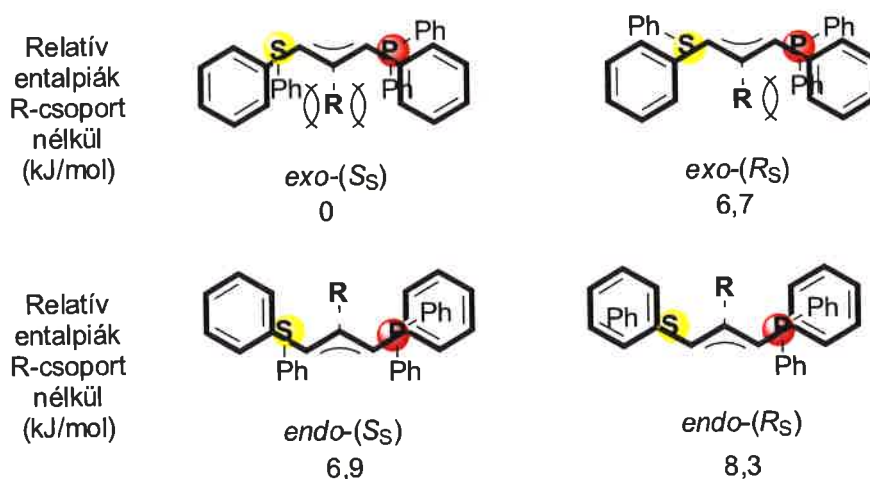
¹² Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879-7880.

helyzetben szubsztituált allil vegyülettel feltehetően megváltozna az *exo* és *endo* forma egyensúlya (9. ábra). Különböző mértékű kölcsönhatás alakulna ki a donoratomok szubsztituensei és a 2-es helyzetű szubsztituens között utóbbi méretétől függően. Az *exo* forma feltehetően itt is előnyösebb elrendeződés lenne az *N*-iPr és *R* csoportok között kialakuló kisebb tasztítás miatt.



9. ábra Az *exo* és *endo* allil-intermedierek kvadráns diagramja 2-es helyzetben szubsztituált 1,3-difenilprop-2-enil szubsztrátummal.

A $[Pd(S,NP-1)(\eta^3-PhCHCHRCHPh)]^+$ komplex oldatában a négy lehetséges egyensúlyi komplex arányára is jelentős hatással lehet a plusz szubsztituens. A kvadráns diagramok és korábbi számítások alapján feltételezhetően az *endo*-(S_S) allil-intermedierek energiája nem fog jelentősen növekedni, míg a többi komplexben ez várható a kölcsönhatásoknak köszönhetően (10. ábra).



10. ábra A $[Pd(S,NP-1)(\eta^3-PhCHCHRCHPh)]^+$ komplex oldatában a négy lehetséges egyensúlyi komplex.

A szubsztituens megváltoztatása feltételezhetően jelentősen megváltoztatná a komplexek egyensúlyi viszonyait, ezért erre vonatkozóan újabb mérések és számításokra lenne szükség.

Véleményem szerint az általam alkalmazott ligandumok további fejlesztésével a 2-es helyzetben szubsztituált allil-szubsztrátumok körében is jó eredményeket érünk el a kén donoratom szubsztituensének irányító hatása miatt.

Köszönöm Dr. Szöllősi György professzor úrnak, hogy bírálatával hozzájárult a munkám szakmaiságának javításához.

Budapest, 2022. augusztus 18.



Major Máté Miklós
doktorjelölt

