

PANNON EGYETEM



**KIRÁLIS AMINOALKIL-FOSZFIN LIGANDUMOK SZINTÉZISE,
KOORDINÁCIÓS ÉS KATALITIKUS VIZSGÁLATA**

A DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Készítette:

Császár Zsófia

okleveles vegyész

Témavezető:

Dr. Bakos József

Professor Emeritus

Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola

Természettudományi Központ

Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

Veszprém

2024

I. Bevezetés és célkitűzések

A természetben megtalálható szerves vegyületek jelentős része királis molekulákból épül fel. A királis molekulák fontos tulajdonsága, hogy tükörképükkel, az ún. enantiomer párjukkal nem hozhatók fedésbe. E vegyület párok skaláris fizikai tulajdonságai megegyeznek, azonban más királis reagenssel szemben eltérő viselkedést mutatnak. Emiatt különös figyelmet szükséges fordítani az élő szervezettel kölcsönhatásba kerülő optikailag aktív anyagok (pl. gyógyszerek, növényvédőszer) szintézisére, azok enantiomerjeinek szelektív előállítására.

Enantiomertiszta anyagok szintézisére többféle módszer is rendelkezésre áll, ezek közül kiemelkedő jelentőséggel bírnak az enantioszelektív átmenetifém-katalizált reakciók. E folyamatok katalizátorai királis ligandumokat tartalmaznak, melyek fejlesztése a mai napig egy intenzíven művelt kutatási terület részét képezi. A katalizátor-módosító vegyületek között kiemelkedő jelentőségűek a C_1 -szimmetriájú, kelátképző heterodonor ligandumok, melyek nem csak sztérikus, de elektronikus aszimmetriával is rendelkeznek. E ligandumok között különleges helyet foglalnak el a foszfor és nitrogén donoratomokkal rendelkező foszfin-amin (P,N) típusú kelátképző vegyületek. A P,N-ligandumok kiváló katalitikus jellemzői elsősorban eltérő elektronikus tulajdonságú donoratomjaiknak köszönhetők, ugyanis a nitrogén- és foszforatom különböző σ -donor és π -akceptor sajátsággal rendelkezik. A foszfin-amin típusú ligandumok között egyedülálló csoportot alkotnak azon vegyületek, melyekben a nitrogénatomon a koordináció során kiralitáscentrum alakul ki. Az ilyen típusú komplexekben rögzülhet a nitrogénatom konfigurációja, mely a királis indukció mértékének növekedését, ezzel együtt pedig az enantioszelektivitás emelkedését eredményezheti a katalitikus reakcióban.

Munkám során céлом volt királis alkándaál-vázzal és sztereogén nitrogénatommal rendelkező, kétfogú foszfin-amin típusú ligandumok előállítása, és azok palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban való alkalmazása. A katalitikus kísérletek során új szén-szén és szén-nitrogén kötések enantioszelektív módon történő kialakítását kívántam végrehajtani. További célkitűzéseim között szerepelt a katalizátor-módosító ligandumok palládium-komplexeinek szintézise és mélyreható vizsgálata NMR spektroszkópiai, röntgendiffrakciós és kvantumkémiai számítási módszerekkel. A komplexek tanulmányozása során megszerzett ismeretek alapján összefüggést kívántam meghatározni a komplexek szerkezete és katalitikus tulajdonságai között.

II. Alkalmazott kísérleti módszerek

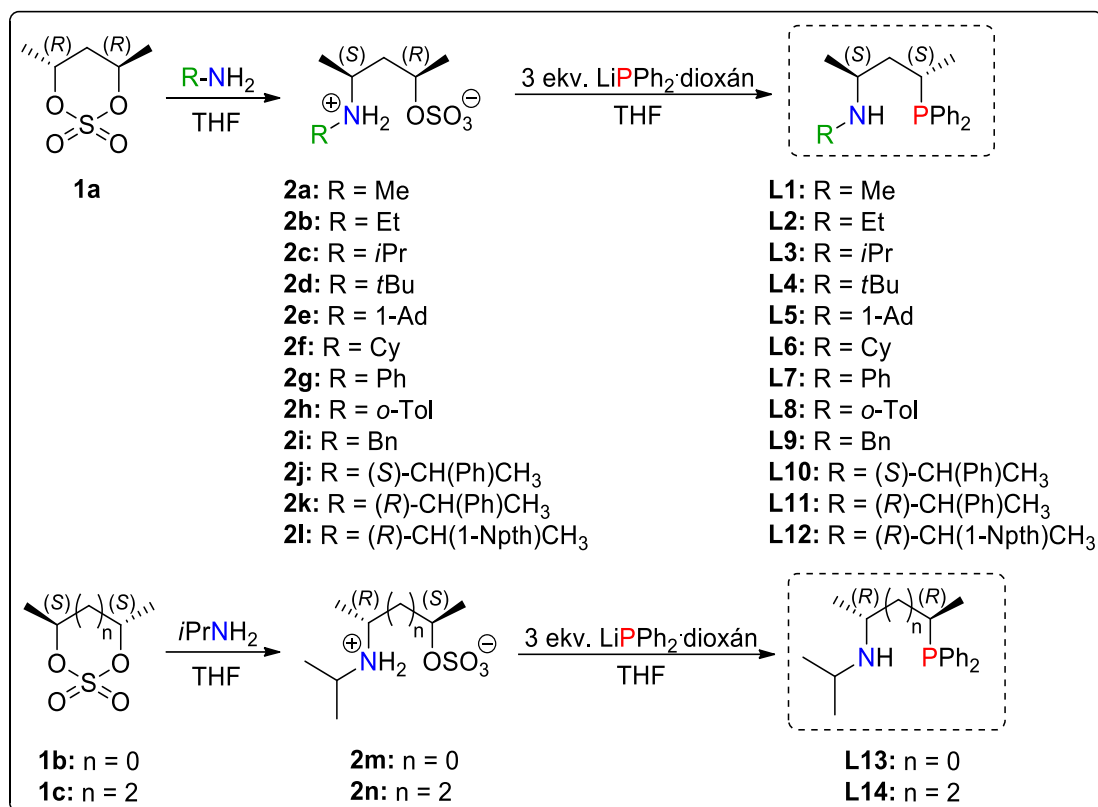
A szintetikus és katalitikus kísérleteket inert körülmények között, Schlenk-technika alkalmazásával végeztem. A felhasznált oldószereket sztenderd irodalmi módszerek alapján vízmentesítettem.

A szintetikus és katalitikus folyamatok előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia (TLC) segítségével vizsgáltam. A katalitikus reakciók konverziójának és enantioszelektivitásának meghatározásához folyadékromatográfiás (HPLC) módszert alkalmaztam királis kolonnák felhasználásával, a regioszelektivitás megállapítását pedig ^1H NMR spektroszkópia segítségével végeztem el. Egyes termékek tisztítását oszlopkromatográfiás eljárással valósítottam meg.

A szintetikus és katalitikus reakciók termékének szerkezetét tömegspektroszkópia (ESI-MS), infravörös (IR) és ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY NMR spektroszkópia illetve egyes esetekben röntgenkristallográfia segítségével igazoltam.

III. Új tudományos eredmények

1. Munkám során 10 új (**L2**, **L5-L8**, **L10-L14**), sztereogén nitrogénatommal rendelkező, kelátképző aminoalkil-foszfín (P,N) típusú ligandumot állítottam elő. A kétlépéses, sztereoszelektív szintézisút során változatos szerkezetű P,N-típusú vegyületekhez jutottam, melyek a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens minőségében (**L1-L12**), illetve a P-N váz hosszában (**L13** és **L14**) térnek el egymástól. Az új vegyületek szerkezetét NMR és tömegspektroszkópia segítségével igazoltam. [1-4]



2. Megállapítottam, hogy a kétfogú, pentán-2,4-diil vázzal rendelkező **L1**, **L2**, **L3**, **L9** és **L10** ligandumok [Pd(L)Cl₂] összetételű komplexei szék konformációjú, hattagú kelátgyűrűt alakítanak ki. Felismertem, hogy a nitrogénen kis térkitöltésű metil- és etilcsoportot tartalmazó ligandumok (**L1** és **L2**) komplexképzése két izomert eredményezett. Ezzel ellentétben a nagyobb térigényű *i*Pr-, Bn- és (*S*)-fenil-etil-szubsztituenssel rendelkező **L3**, **L9** és **L10** ligandumok átmenetifémhez történő koordinációja – a lehetséges izomerek nagy számának ellenére – sztereoszelektív módon megy végbe, mind a nitrogénatom konfigurációjára, mind a kelátgyűrű konformációjára tekintettel. [1,2] Igazoltam, hogy az alkándiil-váz hosszának változtatása ugyancsak izomerek elegyét eredményezi a komplexképzési reakciókban. A bután-2,3-diil vázas **L13** ligandum esetében a két, öttagú kelátgyűrű eltérő N-konfigurációval rendelkezik, míg a hexán-2,5-diil vázzal rendelkező **L14** ligandum többféle izomer képződését tette lehetővé.

3. Felismertem, hogy a nitrogénen lévő nagy térkitöltésű (*R*)-fenil-etil- (**L11**) illetve (*R*)-naftil-etil-csoportot (**L12**) tartalmazó ligandumok palládium-komplexei a várt hattagú kelátgyűrűvel ellentétben kétmagvú, 12-tagú gyűrűt tartalmazó komplexet képeznek. A C₂-szimmetriával rendelkező vegyületekben mindkét nitrogénatom sztereoszelektíven

koordinálódik. Megfigyeltem, hogy e nagy tagszámú gyűrű az N-*t*Bu szubsztituenszt tartalmazó ligandum (**L4**) komplexénél is jelen van a hattagú kelátgyűrű mellett. [4]

4. Az **L2**, **L3**, **L9** és **L10** ligandumokkal előállított [Pd(L)Cl₂]-komplexek röntgenkrisztallográfiás adatainak, az NMR spektroszkópia valamint az elméleti kémiai számítások során nyert eredmények felhasználásával szoros összefüggést állapítottam meg a nitrogénen lévő szubsztituensek térigénye és a kelátgyűrű geometriája között. Felismertem, hogy a nitrogénen axiális pozícióban elhelyezkedő szubsztituensek térkitöltésének növelése a hattagú kelátgyűrű nagyobb fokú torzulását okozza. [2]

5. Az **L1**, **L2**, **L3**, **L9** és **L10** ligandumok felhasználásával [Pd(η^3 -PhCHCHCHPh)(L)]BF₄ összetételű komplexeket állítottam elő. Megállapítottam, hogy a nitrogén szubsztituens térigénye ez esetben is befolyásolja a koordináció sztereoszelektivitását, a kelátgyűrű geometriáját, az *exo*- és *endo*-izomerek arányát, valamint a difenilallil-csoport térállását. [1,2]

6. A foszfin-amin ligandumokat sikeresen alkalmaztam allil-helyzetű távozó csoportot tartalmazó szubsztrátumok C-nukleofilekkel végrehajtott palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióiban. Bizonyítottam, hogy a ligandumok nitrogénatomján lévő szubsztituensek nagy hatást gyakorolnak a katalitikus reakció szelektivására. Minél nagyobb térigénnyel rendelkeznek e csoportok, annál jobb optikai hozam érhető el (96% *ee*), mely feltehetően a ligandum sztereoszelektív koordinációjának köszönhető. [1-3]

7. Felismertem, hogy a kétfogú ligandumok palládium-katalizált allil-helyzetű aminálási reakciókban is eredményesen alkalmazhatók. Megmutattam, hogy a nukleofilként felhasznált amin szerkezetétől, illetve az oldószer mennyiségétől nagymértékben függ a reakció aktivitása és szelektivitása. Ciklikus aminok használatával, oldószermentes körülmények között kiemelkedően nagy aktivitással (TOF > 12.000 1/h) nyertem a reakció termékét. [3]

IV. A tudományos eredmények gyakorlati hasznosításának lehetőségei

Doktori munkám elsődleges célja egyszerű, alkán-diil-vázzal rendelkező, királis foszfin-amin típusú ligandumok szintézise és katalitikus alkalmazása palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A vegyületek egyedülálló tulajdonsága, hogy sztereogén nitrogénatomot tartalmaznak, így lehetőség nyílik a nitrogénatom átmenetifémhez történő sztereoszelektív koordinációjára. Figyelemre méltó, hogy bizonyos nitrogén-szubsztituensek esetében a koordináció teljes sztereoszelektivitással valósult meg. Elsősorban e jelenségnek köszönhető, hogy az analóg szerkezetű ligandumokhoz képest kiváló enantioszelektivitást sikerült elérni a katalitikus reakciókban. Az előállított ligandumok alkalmazhatóak lehetnek különböző 1,3-diaril-allil- és cikloalkenil-acetát típusú szubsztrátumok C-nukleofilekkel (pl. malonátok, β -diketonok) történő aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciójában. A katalitikus reakciók termékei biológiailag aktív vegyületek (pl. gyógyszer-, növényvédőszer- és parfüm-komponensek) optikailag tiszta királis építőelemei lehetnek. Emellett a kutatás során megszerzett ismeretek kiváló alapot nyújthatnak további, nagy teljesítményt nyújtó királis katalitikus rendszerek fejlesztéséhez.

V. Tudományos közlemények, előadások és poszterek

A disszertáció alapját képező tudományos közlemények

1. **Császár Zsófia**, Farkas Gergely, Bényei Attila, Lendvay György, Tóth Imre, Bakos József
Stereoselective coordination: a six-membered P,N-chelate tailored for asymmetric allylic alkylation
Dalton Transactions, **2015**, *44*, 16352-16360.
IF: 4,177
2. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Stágel Kristóf, Nemes Evelin, Balogh Szabolcs, Tóth Imre, Bényei Attila, Lendvay György, Bakos József
Efficient stereochemical communication in phosphine-amine palladium-complexes: exploration of N-substituent effects in coordination chemistry and catalysis
Journal of Organometallic Chemistry, **2017**, *846*, 129-140.
IF: 1,978

3. **Császár Zsófia**, Imre Patrik, Balogh Szabolcs, Béneyi Attila, Farkas Gergely, Bakos József

Aminoalkyl-phosphine (P,N) ligands with pentane-2,4-diyl backbone in asymmetric allylic substitution reactions

Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, **2017**, *148*, 2069-2077.

IF: 1,323

4. **Császár Zsófia**, Stágel Kristóf, Balogh Szabolcs, Béneyi Attila, Lendvay György, Farkas Gergely, Bakos József

Steric effects enforce double stereoselective N-coordination in twelve-membered binuclear palladium(II)-complexes containing chiral bridging aminoalkyl-phosphine ligands

Journal of Organometallic Chemistry, **2018**, *855*, 59-62.

IF: 2,091

A disszertáció alapját képező előadások és poszterek

5. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Béneyi Attila, Lendvay György, Tóth Imre, Bakos József
Stereoselective coordination as a promising strategy in effective catalyst design
3rd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, Felsőmocsolád, 2015. szeptember 2-5.

6. **Császár Zsófia**, Farkas Gergely, Bakos József
Sztereogén nitrogénatommal rendelkező foszfin-amin ligandumok koordinációs és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata
XXXVIII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2015. október 26-28.

7. Farkas Gergely, Tóth Imre, **Császár Zsófia**, Stágel Kristóf, Béneyi Attila, Lendvay György, Bakos József
N-Substituent Effects of Chiral Pentane-2,4-diyl Based P,N Ligands on the Coordination Chemistry and Enantioselectivity in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations
XX. International Symposium on Homogeneous Catalysis, Kyoto, Japán, 2016. július 10-15.

8. **Császár Zsófia**, Farkas Gergely, Béneyi Attila, Lendvay György, Tóth Imre, Bakos József
Aminoalkyl-phosphine ligands with stereogenic nitrogen donor atom: synthesis, coordination chemistry and application in catalysis
XXXIX. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2016. október 17-19.

9. **Császár Zsófia**, Stágel Kristóf, Nemes Evelin, Balogh Szabolcs, Tóth Imre, Bényei Attila, Lendvay György, Farkas Gergely, Bakos József
Structure elucidation of Pd complexes of P,N heterobidentate ligands bearing 2,4-pentanediyyl backbone
Magnetic Moments in Central Europe, Budapest, 2017. március 8-12.

10. **Császár Zsófia**, Farkas Gergely, Stágel Kristóf, Balogh Szabolcs, Tóth Imre, Bényei Attila, Lendvay György, Bakos József
N-Substituent effects in transition metal phosphine-amine complexes
EuCheMS International Organometallic Conference XXII, Hollandia, Amszterdam, 2017. július 9-13.

11. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Szi-Ferenc László, Major Máté Miklós, Balogh Szabolcs, Bakos József
Versatile aminoalkyl-phosphine ligands: synthesis, coordination chemistry and catalytic application
22nd International Conference on Phosphorus Chemistry, Budapest, 2018. július 8-13.

12. **Császár Zsófia**, Szi-Ferenc László, Farkas Gergely, Bakos József
CH₂-Linkage effects in P-N and PN-P ligand systems
22nd International Conference on Phosphorus Chemistry, Budapest, 2018. július 8-13.

A disszertáció témájához kapcsolódó tudományos közlemények

13. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Balogh Szabolcs, Tóth Imre, Bakos József
Synthesis of hemilabile P,N ligands with pentane-2,4-diyl backbone
Tetrahedron Letters, **2014**, 55, 4120-4122.
IF: 2,391

14. Szi-Ferenc László, **Császár Zsófia**, Lendvay György, Bényei Attila, Balogh Szabolcs, Nánási Balázs, Farkas Gergely, Bakos József
Synthesis of zwitterionic phosphapalladacycles: unusual reactivity pattern of six-membered P,N-chelates
Organometallics, **2018**, 37, 2203-2206.
IF: 4,051

15. Szi-Ferenc László, **Császár Zsófia**, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely
Application of zwitterionic phosphapalladacycles in aqueous phase Suzuki-Miyaura coupling
Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, **2019**, 194, 569-570.
IF: 0,674

16. Major Máté Miklós, **Császár Zsófia**, Bényei Attila, Balogh Szabolcs, Bakos József, Farkas Gergely
Backbone effects in the synthesis, coordination chemistry and catalytic properties of new chiral heterobidentate ligands with P,N and S,N donor sets
Journal of Organometallic Chemistry, **2020**, 921, 121332.

IF: 2,304

17. **Császár Zsófia**, Major Máté Miklós, Bakos József, Farkas Gergely
Variációk négy donoratomra (P, N, S, O): a ligandum szerkezetének finomhangolása nagy hatékonyságú katalizátorok előállítására
Magyar Kémiai Folyóirat, **2021**, 127, 137-143.

A disszertáció témájához nem kapcsolódó tudományos közlemények

18. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Balogh Szabolcs, Szöllősy Áron, Maryse Gouygou, Bakos József
Phosphine-phosphite ligands in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation: Electronic and steric effects
Catalysis Communications, **2013**, 36, 94-97.

IF: 3,32

19. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Balogh Szabolcs, Madarász József, Bakos József
A ligandum szerkezetének finomhangolása: út a nagy aktivitású és enantioszelektív katalizátorokhoz
Magyar Kémikusok Lapja, **2014**, 6, 182-183.

20. **Császár Zsófia**, Bakos József, Farkas Gergely
Sulfonated phosphine ligands in the ruthenium catalyzed biphasic hydrogenation of unsaturated hydrocarbons
Catalysis Letters, **2020**, 150, 2529-2536.

IF: 2,482

21. **Császár Zsófia**, Szabó Eszter Zsófia, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely
Chelate ring size effects of Ir(P,N,N) complexes: Chemoselectivity switch in the asymmetric hydrogenation of α,β -unsaturated ketones
Catalysis Communications, **2020**, 146, 106128.

IF: 3,626

22. **Császár Zsófia**, Juzsakova Tatjana, Jakab Miklós, Balogh Szabolcs, Szegedi Ágnes, Solt Hanna, Hancsók Jenő, Bakos József, Farkas Gergely
Continuous flow Friedel-Crafts alkylation catalyzed by silica supported phosphotungstic acid: an environmentally benign process
Topics in Catalysis, **2021**, <https://doi.org/10.1007/s11244-021-01497-y>
IF: 2,910
23. **Császár Zsófia**, Kovács Regina, Fonyó Máté, Simon József, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely
Testing the role of the backbone length using bidentate and tridentate ligands in manganese-catalyzed asymmetric hydrogenation
Molecular Catalysis, **2022**, 529, 112531.
IF: 5,089
24. **Császár Zsófia**, Guóth Mária, Farsang Evelin, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely
Hydrogen bond-directed coordination of phosphine-amino-alcohol (P,N,OH) ligands: stereochemical considerations and catalytic studies
Inorganica Chimica Acta, **2022**, 543, 121153.
IF: 3,118
25. Farkas Gergely, **Császár Zsófia**, Tóth-Farsang Evelin, Bényei Attila, Bakos József
Application of alkane-diyl based chiral phosphine-aminophosphine (P-NP) and thioether-aminophosphine (S-NP) ligands in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation
Journal of Organometallic Chemistry, **2023**, 994, 122723.
IF: 2,345
26. **Császár Zsófia**, Pörgye Zsanett Eszter, Tóth-Farsang Evelin, Kovács Margit, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely
Ruthenium complexes of new chiral phosphine-amine-ether ligands (Ru-PNO) for asymmetric hydrogenation – the role of backbone chirality in pincer ligand design
Applied Organometallic Chemistry, **2024**, 38, e7379.
IF: 3,773