

# DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Major Máté Miklós

2022

PANNON EGYETEM

# DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Királis tioéterek szintézise és katalitikus tulajdonságainak  
vizsgálata

DOI:10.18136/PE.2022.821

Készítette:  
Major Máté Miklós  
okleveles vegyész

Témavezetők:  
Dr. Bakos József (DSc)  
Professor Emeritus  
Dr. Farkas Gergely (PhD)  
egyetemi docens

Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola  
Természettudományi Központ  
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport  
Veszprém  
2022



## Királis tioéterek szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata

Az értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében készült a Pannon Egyetem  
Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolája keretében

Kémiai tudományok tudományágban

Írta: Major Máté Miklós

Témavezetői: Dr. Bakos József, Dr. Farkas Gergely

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....  
(témavezetők)

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: ..... igen /nem

.....  
(bíráló)

Bíráló neve: ..... igen /nem

.....  
(bíráló)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján .....%-ot ért el.

Veszprém,

.....  
(a Bíráló Bizottság elnöke)

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

Veszprém,

.....  
(az EDHT elnöke)

## Tartalom

Tartalmi összefoglaló .....	8
Abstract .....	9
Zusammenfassung.....	10
Köszönetnyilvánítás .....	11
Rövidítésjegyzék.....	12
1. Irodalmi bevezető.....	13
1.1. Az aszimmetrikus katalízis történeti áttekintése.....	13
1.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók.....	17
1.2.1. A sztereoszelektív katalizátorok fejlődése .....	21
1.2.2. Izomerizációs folyamatok .....	23
1.3. A bidentát tioéter ligandumok koordinációs tulajdonságai .....	26
1.3.1. A tioéterek koordinációjának vizsgálata .....	27
1.3.2. A kén donoratom inverziója.....	28
1.3.3. Kötésfelhasadással járó reakciók .....	29
1.4. Tioéter tartalmú ligandumok katalitikus tulajdonságai .....	32
1.4.1. Tioborneol és tioglükóz tartalmú ligandumok alkalmazása.....	33
1.4.2. Tioéter-foszfinit ligandumot tartalmazó katalizátor-rendszerek.....	36
1.4.3. Pentóz-vázzal rendelkező tioéter ligandumok alkalmazása .....	38
1.4.4. A tioéter ligandumokkal végzett allil-szubsztitúció.....	40
1.5. A kelátgyűrűk konformációja .....	42
1.6. Tioéter típusú ligandumok előállítása.....	47
1.6.1. A tioéter vegyületek előállítása .....	49
2. Célkitűzés.....	52
3. Eredmények és értékelésük.....	53
3.1. A ligandumok szintézise.....	53
3.1.1. Tioéter-amin ligandumok előállítása természetes vegyületekből .....	54

3.1.2. Tioéter-amin ligandumok szintézise ciklikus szulfát-észterek felhasználásával.....	57
3.1.3. Gyűrűzárással lejátszódó reakciók mechanizmusa .....	64
3.1.4. A Hata-reakciók előnyei más szubsztitúciós reakciókkal szemben .....	66
3.1.5. Tioéter-aminofoszfin ligandumok előállítása.....	67
3.1.6. Aminofoszfin-szelenidek előállítása .....	68
3.2. Palládium-dikloro komplexek szintézise .....	70
3.3. A palládium-dikloro komplexek röntgenkristallográfiai vizsgálata .....	71
3.4. A palládium-dikloro komplexek NMR spektroszkópiás vizsgálata .....	78
3.5. Katalitikus kísérletek .....	88
3.5.1. Aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezés .....	88
3.5.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű éter szintézis.....	102
4. Összefoglalás.....	116
5. Tézispontok .....	118
6. Theses of the dissertation .....	122
7. A disszertáció alapját képező tudományos közlemények .....	126
8. Kísérleti rész.....	128
8.1. Szintézis.....	128
8.1.1. A tioéter-amin ligandumok szintézise.....	129
8.1.2. A tioéter-aminofoszfin ligandumok szintézise.....	144
8.1.3. Az aminofoszfin-szelenidek előállítása.....	149
8.1.4. [Pd(S,N)Cl <sub>2</sub> ] és [Pd(S,NP)Cl <sub>2</sub> ] komplexek előállítása.....	149
8.2. Katalízis .....	159
8.2.1. Allil-helyzetű alkilezési reakció .....	159
8.2.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű éterek kialakítása.....	160
8.3. A katalitikus reakciók analitikai vizsgálata .....	161
8.3.1. Allil-helyzetű alkil szubsztitúció.....	161
8.3.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű éterek kialakítása.....	161
9. Hivatkozások.....	164

„Mindenünket, amink van – beleértve magát az életet is – a tudománynak, a kutatásnak köszönhetjük. Ha egyszerre mindent elvesztenénk, amit a kutatás adott nekünk, a civilizáció összeroppanna, és ott állnánk ismét meztelenül, barlangok után kutatva.”

Szent-Györgyi Albert

## Tartalmi összefoglaló

### **Királis tioéterek szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata**

Az optikailag aktív peszticidek és gyógyszerhatóanyagok ipari szintézise jelentős kihívás napjainkban, ezért a nagy hatékonyságú aszimmetrikus átmenetifém komplex katalizátorok alkalmazása széles körben elterjedt. A katalitikus rendszerekben leggyakrabban foszfor és nitrogén donoratommal rendelkező ligandumokat alkalmaznak, azonban ezek szintézise sokszor igen körülményes. Doktori kutatásom célja palládium katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban széleskörűen alkalmazható és egyszerűen előállítható kén donoratomot tartalmazó ligandumok szintézise volt.

Munkám során 16 új királis alkán-diil vázas tioéter-amin (S,N) és 6 tioéter-aminofoszfín (S,NP) típusú vegyületet állítottam elő, amelyhez négy sztereoszelektív szintézisutat dolgoztam ki. Az előállított ligandumok (L) koordinációs tulajdonságait  $[Pd(L)Cl_2]$  komplexeikben szilárd és oldat fázisban, valamint kvantumkémiai számítások segítségével is tanulmányoztam. Két esetben sikerült a donoratomok dupla sztereoszelektív koordinációjával stabil gyűrűkonformációval és donoratom konfigurációval rendelkező palládium komplexeket előállítanom.

Az S,N- és S,NP-ligandumokkal módosított palládium komplexek katalitikus tulajdonságait aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban vizsgáltam. A foszforatomot nem tartalmazó S,N-ligandumok sztérikus és elektronikus tulajdonságainak finomhangolásával kiemelkedő szelektivitást (93% *ee*) értem el allil-helyzetű alkilezésben, valamint a reakciót zöld oldószerekben is sikeresen megvalósítottam. Az S,NP-ligandumok elektronikus- és sztérikus paramétereinek optimalálásával allil-helyzetű éterképzési reakciókban jó szelektivitással és a szakirodalomban példátlan aktivitással rendelkező katalizátort állítottam elő (0,2 mol% Pd koncentráció, 95% izolált hozam, 86% *ee*), amely a nukleofilként használt alkoholok széles körére alkalmazható.

**Abstract****Synthesis and catalytic application of chiral thioethers**

The industrial synthesis of optically active pesticides and pharmaceutical ingredients is a major challenge today, therefore the use of highly efficient asymmetric transition metal complex catalysts is widespread. In the catalytic systems the most commonly used ligands contain phosphorus and nitrogen donor atoms, but their synthesis is often very laborious. The aim of my doctoral research was to synthesize ligands containing sulfur donor atom that can be easily prepared and widely used in palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions.

In the first step, four stereoselective synthetic routes were developed and 16 new thioether-amine (S,N) and 6 thioether-aminophosphine (S,NP) ligands with chiral alkanediyl backbone were synthesized. The coordination properties of the ligands (L) were investigated in  $[Pd(L)Cl_2]$  complexes in solid and solution phases and by quantum chemical calculations as well. In two complexes, stable chelate structure formed by the double stereoselective coordination of the donor atoms. The catalytic properties of palladium complexes with S,N- and S,NP ligands were investigated in asymmetric allylic substitution. By fine-tuning the steric and electronic properties of phosphorus-free S,N ligands in allylic alkylation outstanding selectivity could be obtained (up to 93% *ee*). Furthermore, the catalytic reaction was successfully carried out in green solvents as well. By optimizing the electronic and steric parameters of S,NP ligands, good selectivity and outstanding activity could be achieved in allylic etherification reactions (0.2 mol% Pd concentration, 95% isolated yield, 86% *ee*), which can be utilized for a broad range of alcohols as nucleophiles.

## Zusammenfassung

### Synthese von chiralen Thioethern und die Untersuchung ihrer katalytischen

Die industrielle Synthese von optisch aktiven Pestiziden und Medikamentenwirkstoffen stellt eine erhebliche Herausforderung dar, weshalb die Anwendung hoch effektiver asymmetrischer Übergangsmetallkomplexe weit verbreitet ist. In katalytischen Systemen werden am häufigsten Liganden, die Phosphor und Stickstoff enthalten, verwendet, wobei deren Herstellung eine hohe Komplexität aufweist. Das Ziel meiner Dissertation war die Herstellung von Thioether Liganden, die in asymmetrischer allylischer Substitution umfassend verwendbar sind.

Der erste Schritt dieser Arbeit lag in der Herstellung chiraler Thioether-Amin (S,N) (16 Beispiele) und Thioether-Aminophosphin (S,NP) (6 Beispiele) Verbindungen, welche über ein Alkandiyl-Gerüst verfügen. Hierzu wurden vier stereoselektive Synthesewege ausgeführt. Die koordinativen Eigenschaften der hergestellten Liganden (L) wurden in  $[Pd(L)Cl_2]$  Komplexen, sowohl in fester und löslicher Phase, als auch mit quantenchemischen Rechnungen untersucht. In zwei Fällen ist es gelungen, durch die doppelt stereoselektive Koordination der Donoratome stabile Palladiumkomplexe zu synthetisieren. Die katalytischen Eigenschaften der mit S,N- und S,NP-Liganden modifizierten Palladiumkomplexe wurden in asymmetrischer allylischer Substitution getestet. Mit der Anwendung der S,N-Liganden konnte durch das Feintuning der sterischen und elektronischen Eigenschaften ausgezeichnete Selektivität in allylischer Alkylierung (93% *ee*) erreicht werden. Diese Reaktion wurde auch in grünem Lösungsmittel verwirklicht. Mit der Optimierung der elektronischen und sterischen Parameter der S,NP-Liganden konnte ein in allylischer Veretherung über gute Selektivität und auch in der Fachliteratur über ausgezeichnete Aktivität verfügender Katalysator hergestellt werden (0,2 mol% Pd Konzentration, 95% Ausbeute, 86% *ee*), der für ein breites Spektrum von Alkoholen anwendbar ist.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti témavezetőimet Dr. Farkas Gergelyt és Dr. Bakos Józsefet a kitűnő témafelvetésért, valamint a munkám során nyújtott segítségért és türelemért. Személyiségük mind szakmailag, mind emberileg követendő példa.

Köszönettel tartozom Császár Zsófiának, Dr. Bényei Attilának, Dr. Lendvai Györgynek, Dr. Balogh Szabolcsnak és Dr. Frigyes Dávidnak a magas fokú szakmai együttműködésért. Hálával tartozom Édes Béla és Kripli Ágnes vegyésztechnikusoknak a laboratóriumi munka, valamint az analitikai mérések során nyújtott segítségért. Köszönöm Guóth Mária, Kovács Regina és Rövid Gergő hallgatók kitartó és eredményes munkáját. A kutatócsoportok légköre nélkülözhetetlen a szürke hétköznapiakban, köszönöm Esztinek, Enikőnek, Bélának és Máténak a hosszas szakmai és baráti beszélgetéseket. Külön köszönettel tartozom Melinek, Petinek és Dávidnak, hogy szóban vagy virtuálisan barátságukkal feltétlenül támogattak a kutatásban és az életben. Szeretném megköszönni Andrisnak és családjának, Bencének, Dávidnak, Gergőnek, Józsinak, Kristófnak, Marcinak, Norbinak és párjának, valamint Ricsinek és Boginak, az együtt eltöltött időt és bátorítást.

Mérhetetlen köszönetemet fejezem ki szüleimnek és bátyámnak, amiért néha erőn felül is segítettek, hogy tanulhassak és boldog legyek. A tágabb család mindig ösztönzött és támogatott az előrejutásban, ezért hálával tartozom mindannyiuknak.

A munkámat a Pannon Egyetem Multidiszciplináris Kiválósági Kutatóközpontja, az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja, valamint az NKFIH K115539 és K128074 számú projektek támogatták.



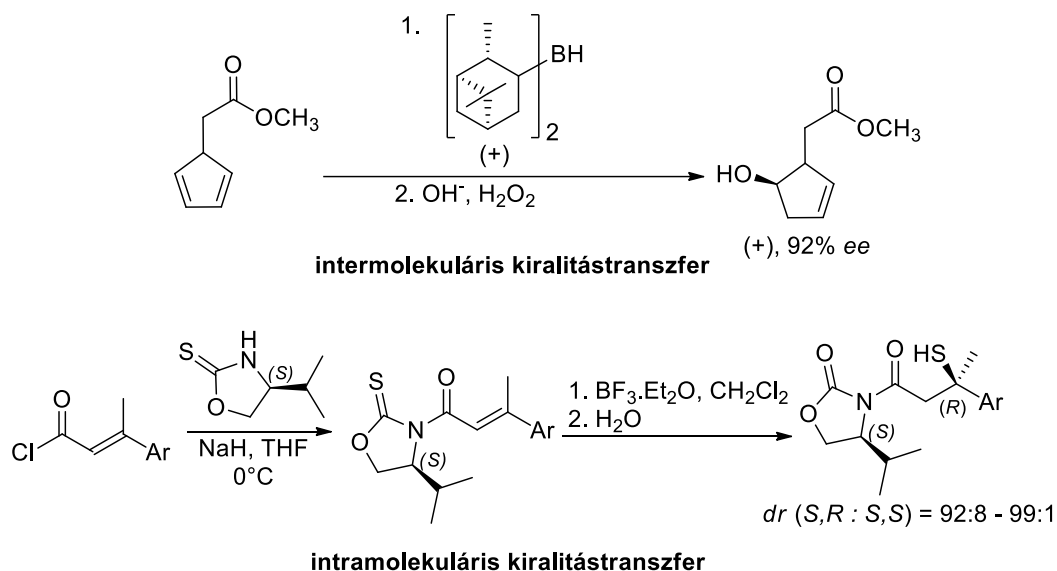
## Rövidítésjegyzék

Rövidítés	Szisztematikus név
( <i>S,S</i> )-BDPP	( <i>2S,4S</i> )-2,4- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)pentán
( <i>S</i> )-BINAP	2,2'- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)-1,1'-( <i>S</i> )-binaftil
COD	( <i>1Z,5Z</i> )-ciklookta-1,5-dién
( <i>R,R</i> )-DIOP	( <i>2R,3R</i> )- <i>O</i> -izopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)bután
( <i>R,R</i> )-DIPAMP	(etán-1,2-diil) <i>bisz</i> [(2-metoxifenil)fenilfoszfán]
DMAP	4-(dimetilamino)piridin
Ms	metánszulfonil
NBD	biciklo[2.2.1]hepta-2,5-dién
PivO	2,2-dimetil-propionát
( <i>R</i> )-PNNP	<i>N,N'</i> - <i>bisz</i> (difenilfoszfino)- <i>N,N'</i> - <i>bisz</i> [( <i>R</i> )-1-feniletil]etiléndiamin
Tf	trifluormetánszulfonil
THF	tetrahidrofurán
Troc	2,2,2-trikloroetoxikarbonil
( <i>R,R</i> )-Trost ligandum	2-difenilfoszfanil- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-[(2-difenilfoszfanilbenzoil)amino]-ciklohexil}benzamid
Ts	<i>p</i> -toluolszulfonil

## 1. Irodalmi bevezető

### 1.1. Az aszimmetrikus katalízis történeti áttekintése

A molekuláris kiralitás alapvető természeti jelenség, amely kulcsszerepet játszik a természetes és mesterséges molekuláris rendszerek kialakításában. Az élő szervezetekben lejátszódó folyamatok nagy része az enzimek, valamint receptorok és a megfelelő kiralitással rendelkező szubsztrátumok közötti kölcsönhatások eredménye. A megfelelő optikailag aktív vegyületek előállítása fontos szempont a gyógyszer- és növényvédőszer-iparban.<sup>1</sup> Az enantiomer tiszta vegyületek előállítására az 1970-es évekig az elsődlegesen alkalmazott módszer a racémátok rezolválása volt. A természetben előforduló optikailag aktív vegyületeket (aminosavak, tartarátok, szénhidrátok, terpének vagy alkaloidok) származékképzéssel alakították át. A racém elegyek rezolválása, valamint a királis vegyületek átalakítása mellett lehetséges az intramolekuláris-, valamint az intermolekuláris kiralitástranszfer, amely optikailag aktív vegyületek sztöchiometrikus szintéziséhez vezethet (**1. ábra**).



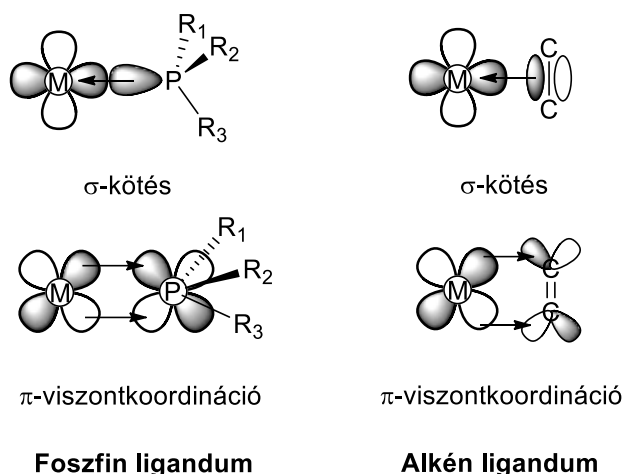
**1. ábra** Intermolekuláris- és intramolekuláris kiralitástranszfer.<sup>2,3</sup>

A prokirális vegyületek katalitikus átalakítására kezdetben főként biokémiai vagy biológiai módszereket alkalmaztak. Az előbbi folyamatokban az a közös, hogy adott szubsztrátum átalakítását minden esetben enzim vagy enzimrendszer végzi, ami problémát okozhat a kulcs-zár illeszkedés miatt a természetestől eltérő

szubsztrátumok átalakításakor. Számos előnnyel rendelkezik az aszimmetrikus katalízis, amely során a kis mennyiségű királis katalizátor és prokirális vagy racém szubsztrátum reakciójában alakul ki az optikailag aktív termék. A prokirális vegyületek királis reagenssel, vagy királis katalizátorral történő átalakításának hátránya, hogy a reakcióban elérhető maximális optikai tisztaság a legtöbb esetben megegyezik a katalizátor vagy a reagens optikai tisztaságával. Néhány esetben a nem 100%-os optikai tisztaságú katalizátorral elért optikai hozam jelentősen megnövekedhet a katalizátor optikai tisztaságához képest, ekkor királis amplifikációról beszélünk (pozitív nem-lineáris effektus).<sup>4</sup> Az utóbbi időben a katalitikus eljárások döntő jelentőségűvé váltak.

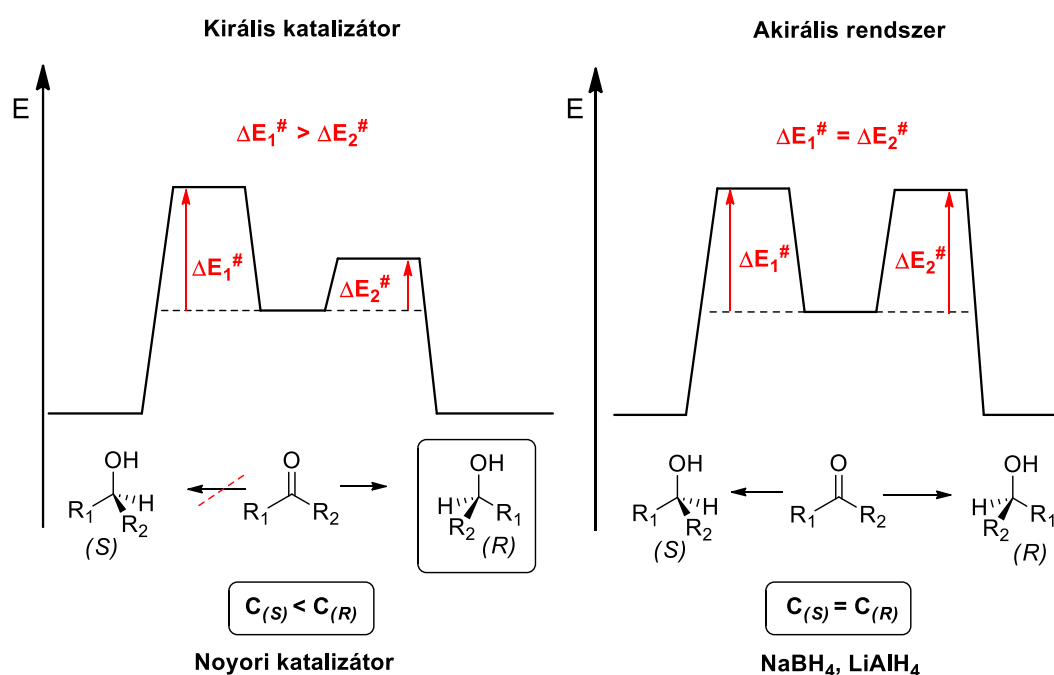
Az aszimmetrikus katalitikus reakcióban a katalizátor molekula és a szubsztrátumban található egyes enantiotóp atomok vagy atomcsoportok, valamint enantiotóp oldalak, illetve racémátok esetében a különböző enantiomerek között eltérő kölcsönhatás lép fel. A fémorganikus katalizátorok alkalmazásakor a katalitikus reakció – a kötések felhasadása és új kötések létrejötte – az átmenetifém komplexek koordinációs környezetében megy végbe. A fémorganikus katalizátorok sok esetben a kemo-, regio-, és sztereoszelektivitást egyidejűleg befolyásolják.

A leggyakrabban használt átmenetifém komplexekben a központi fémek elektronikusan amfoter (Lewis-sav és -bázis) jellegűek így a fém *d*-pályái és a szubsztrátum közötti kölcsönhatás eredményeként a szubsztrátum reaktivitása megnövekedhet. Ennek megfelelően az átmenetifém ionok és komplexek képesek egyes kis molekulatömegű reagensek, mint O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, és CO, vagy nagyobb szubsztrátumok, mint alkének vagy alkinek aktiválására. Az átmenetifém komplexek a legtöbb esetben 2-6 donoratomot képesek koordinálni, számos esetben a nem reaktív koordinációs helyeket semleges molekulák vagy negatív töltéssel rendelkező ionok foglalják el. Az optimális katalitikus aktivitás és szelektivitás eléréséhez az akirális átmenetifém módosítása szükséges, a megfelelő konfigurációval, konformációs stabilitással, vagy mozgékonyással rendelkező királis ligandummal.<sup>5</sup>



**2. ábra** Az átmenetifém komplexben a fém és a ligandum között kialakuló elektronikus kölcsönhatások.<sup>6</sup>

A reakció lefolyására nagy hatással lehetnek egyes ko-ligandumok elektronikus és sztérikus hatásai, valamint a központi fém megválasztása. Az átmenetifémek alkalmazásának előnye, hogy az alapállapotú molekula és az átmeneti szerkezet energiája befolyásolható a ligandum és a szubsztrátum között kialakuló vonzó és taszító kölcsönhatások finomhangolásával. A katalitikus ciklusban az első diasztereomer átmeneti állapotot tartalmazó irreverzibilis lépés fogja meghatározni a termék konfigurációját. A megfelelő szelektivitás eléréséhez tehát a kiralitást meghatározó átmeneti állapotra kell koncentrálnunk (**3. ábra**).

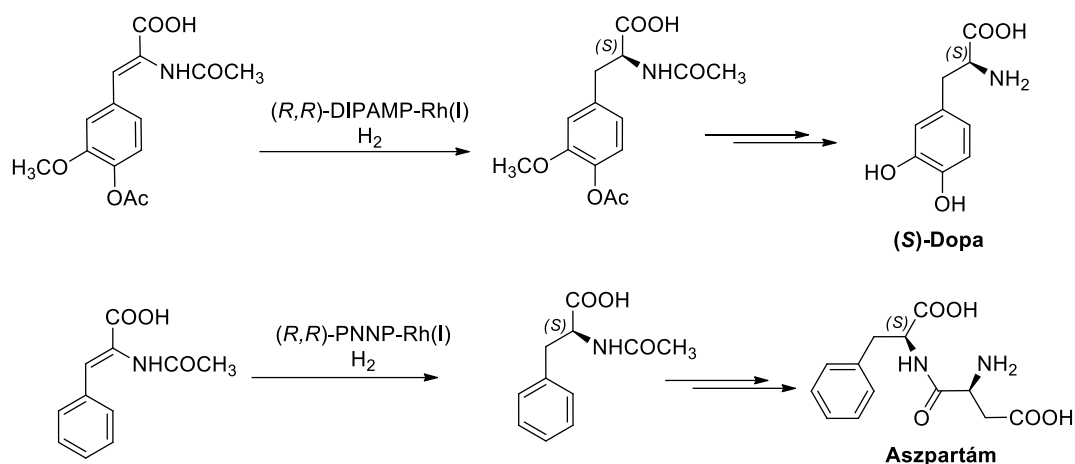


**3. ábra** Prokirális ketonok hidrogénezésének energiadiagramja királis- és akirális rendszerekben.

Az optimálisan megtervezett enantioszelektív katalizátor nem csak a reakciósebességet növeli, hanem a különböző diasztereomer viszonyban álló átmeneti állapotok közötti energiakülönbséget is. A királis katalitikus reakció esetén a  $\Delta E_1^\ddagger \neq \Delta E_2^\ddagger$ , minél nagyobb a  $|\Delta E_1^\ddagger - \Delta E_2^\ddagger|$  érték, annál nagyobb a rendszer sztereoselektivitása. Az első enantioszelektív homogénkatalitikus rendszert 1966-ban Nozaki laboratóriumában állították elő és ciklopropanálási reakcióban 10%-os enantioszelektivitást sikerült elérniük.<sup>7</sup> Az aszimmetrikus katalízis az 1970-es években nagy fejlődésen ment keresztül, hatékony katalizátor-rendszereket fejlesztettek, amelyek közül a legjelentősebbek: dehidro-aminosavak hidrogénezéséhez foszfin-Rh(I) - H<sub>2</sub> rendszer,<sup>8</sup> vagy allil-alkoholok Sharpless-epoxidációja királis Ti(IV) vegyület jelenlétében.<sup>9</sup>

A királis vegyületek enantiomer tiszta formában történő előállítását indokolja, hogy a biológiailag aktív molekulák jelentős részében csak az egyik enantiomer aktív, míg a másik inaktív vagy akár mérgező is lehet. Az enantiomer tisztaságra vonatkozó gyógyszerkönyvi előírások jelentősen szigorodtak a Thalidomide-tragédia óta.<sup>10</sup> A nagy hatékonyságú királis katalizátor-rendszerek lehetővé tették több optikailag aktív vegyület ipari léptékű szintézisét, mint például

az (*S*)-DOPA (Parkinson-kór ellenes gyógyszer) vagy az aszpartám (édesítőszer) (4. ábra).<sup>1</sup>

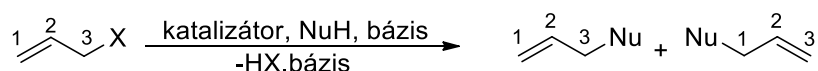


#### 4. ábra Ipari léptékű királis katalitikus eljárások.

Az átmenetifém komplexekkel végrehajtott aszimmetrikus katalízis több előnnyel is jár az enzimes rendszerek használatával szemben: a katalizátorok a szubsztrátumok széles körére, nagy szubsztrátum : katalizátor molarány mellett szerves oldószerben alkalmazhatók.

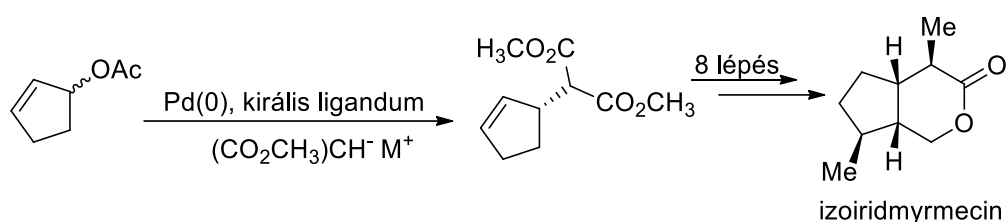
## 1.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók

Az átmenetifém komplex katalizátorok között a palládium komplexek szerepe kiemelkedő az aromás, alkin, olefin, vagy allil vegyületekkel kialakított labilis Pd-C kötések és a sokoldalú ligandumok miatt.<sup>11</sup> Napjainkban gyakran alkalmazott palládium katalizált reakció az allil-helyzetű szubsztitúció vagy allilezés, amely változatos felhasználásának köszönhetően a modern szintézisek részét képezi (5. ábra).<sup>12</sup> A módszer előnye, hogy végrehajtásához enyhébb reakciókörülmények szükségesek, mint a konvencionális S<sub>N</sub>2 reakciók kivitelezéséhez, amelynek köszönhetően a katalitikus reakciók kemo-, regio-, és enantioszelektivitása is jelentősen meghaladja a klasszikus reakciókét.



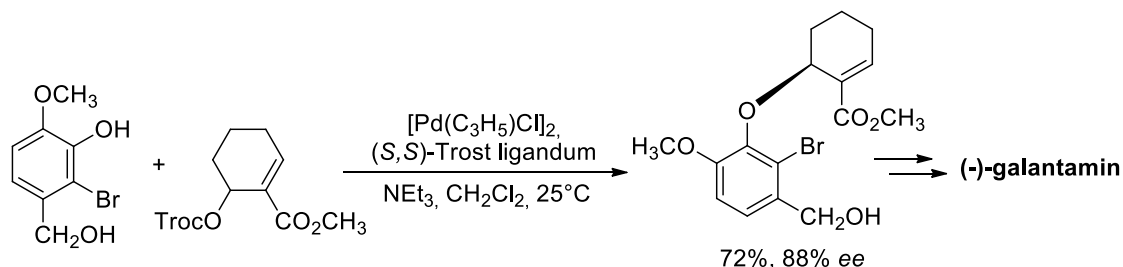
#### 5. ábra Katalitikus allil-helyzetű szubsztitúció egyszerű propénszármazék esetében.

A szubsztrátum távozócsoportja a legtöbb esetben acetát vagy karbonát, amelyek kevésbé reakcióképesek, mint például a halogenidek (jodidok vagy bromidok). Az előbb említett távozócsoportok alkalmazása előnyt jelenthet a több funkciócsoportot tartalmazó vegyületek szintézisének. A katalitikus rendszerben C- (CH-savak), O- (alkoholok, fenolok), N- (aminok), S-nukleofilek (tiolok) is alkalmazhatók. A reakció előnye, hogy a termékként kapott allilszármazék további reakciókban is funkcionálizálható, amire példa az izoiridmyrmecin előállítás (6. ábra).<sup>13</sup>



**6. ábra** Az izoiridmyrmecin előállítása allil-helyzetű szubsztitúcióval, majd a kettőskötés funkcionálizálásával.<sup>13</sup>

A szintézis első lépése a racém ciklikus allil vegyület aszimmetrikus szubsztitúciója királis katalizátor jelenlétében. A biciklusos vegyület a királis malonátszármazék további funkcionálizálásával állítható elő. Az említett tulajdonságoknak köszönhetően az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciót elterjedten használják gyógyszerkutatások során. A (-)-galantamin (Alzheimer-kór kezelésére használt gyógyszer) előállításának egyik legjelentősebb lépése az első aszimmetriacentrum kialakítása, amely O-nukleofil és a megfelelő allilvegyület katalizált reakciójában lehetséges (7. ábra).<sup>14</sup>



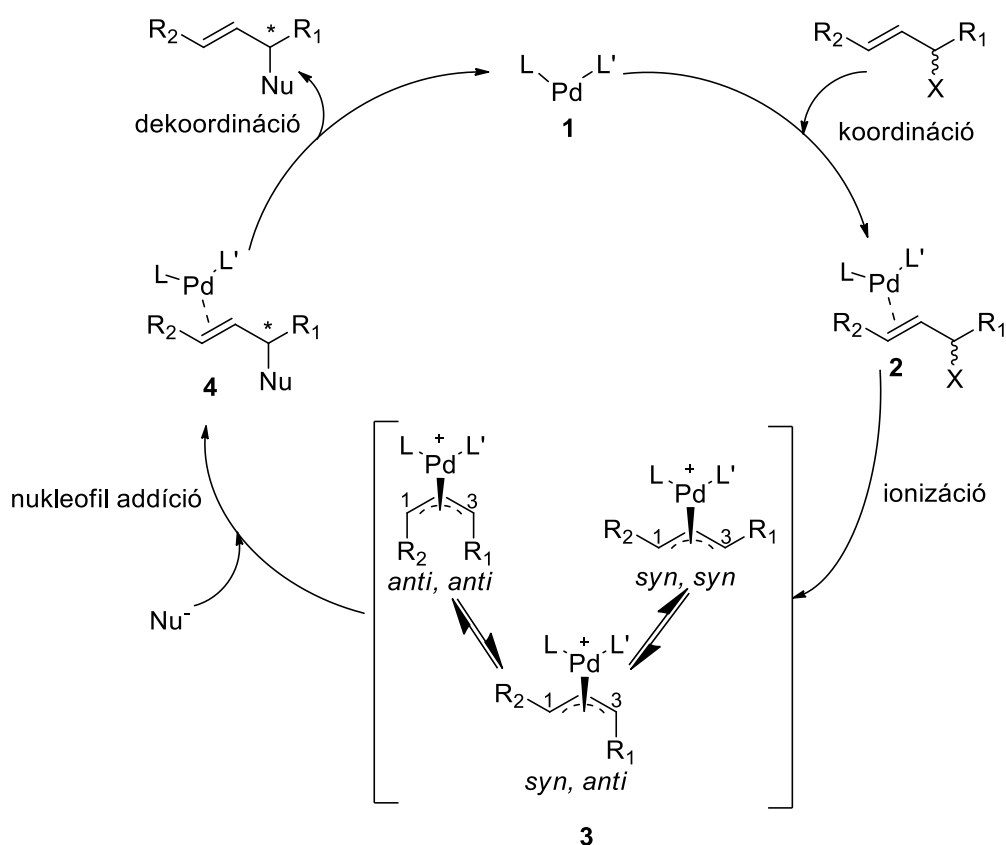
**7. ábra** Az Alzheimer-kór kezelésére használt (-)-galantamin szintézise allil-helyzetű éterkapcsolással.<sup>14</sup>

A katalizátorkomplexben a fém vagy a ligandum tulajdonságainak változtatásával a katalitikus reakcióban tapasztalt reaktivitás és szelektivitás

hangolhatók a szükséges elvárásokhoz. Az átmenetifémek közül a palládium, nikkell, ruténium, irídium, molibdén és volfrám is alkothatnak katalitikusan aktív komplexet, azonban a legelterjedtebben a palládium vegyületeit alkalmazzák, ezért a továbbiakban csak palládium komplexek katalitikus reakcióját mutatom be.

A szintetikus alkalmazás mellett az allil-helyzetű szubsztitúció alkalmas lehet arra is, hogy következtessünk a királis katalizátorkomplex sztérikus és elektronikus tulajdonságaira. Az első enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciós reakciót Trost és Strege kivitelezte 1977-ben DIOP jelenlétében, azonban csak mérsékelt enantioszelektivitást sikerült elérniük (46% *ee*),<sup>15</sup> ami jelentősen elmarad a hidrogénezési reakciók során DIOP-pal elért eredményektől (72% *ee*).<sup>8a</sup>

A palládium katalizált allil-helyzetű szubsztitúciók közül a legelterjedtebb a „*soft*” (lágú) nukleofil (aminok és stabilizált C-nukleofilek) jelenlétében lejátszódó reakció (**8. ábra**). Mivel a katalitikus reakció több részlépésből áll, valamint az egyes részfolyamatok meghatározhatják a képződő termékek arányát, röviden áttekintem a katalitikus ciklust. A katalitikus reakcióhoz legtöbb esetben alkalmazott racém allil szubsztrátum acetát vagy karbonát távozócsoportot (X csoport) tartalmaz. A szubsztrátum reagál az aktív  $[Pd^0(LL')]$  (**1**) katalizátorral (ahol LL' bidentát ligandum) és kialakul egy  $[Pd^0(LL')(\eta^2-R^1CHCHCH(X)R^2)]$  komplex (**2**). A reakció során távozik az acetát- vagy karboxilátcsoport, és létrejön egy síknégyszetes koordinációjú  $[Pd^{II}(LL')(\eta^3-(R^1CHCHCHR^2))]^+$   $\pi$ -allil komplex (**3**).



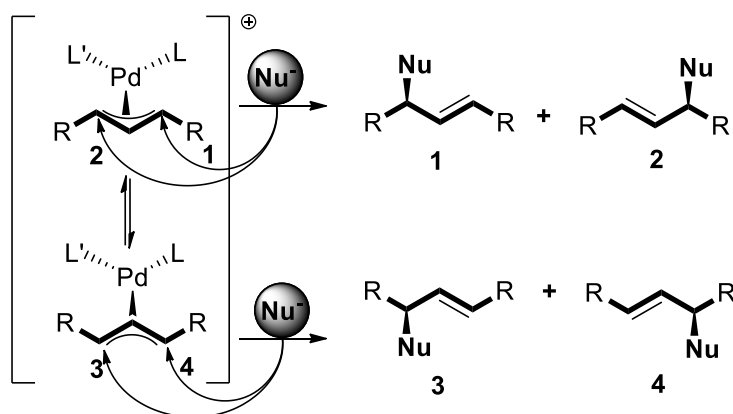
**8. ábra** Az allil-helyzetű szubsztitúció katalitikus ciklusa „soft” nukleofil jelenlétében.

A reakcióban alkalmazhatók +2 vagy 0 oxidációs állapotban lévő palládium vegyületek is, mert a +2-es komplex könnyen redukálódik aktív, neutrális Pd<sup>0</sup> komplexszé. A reakció során kiemelten fontos, hogy a különböző [Pd<sup>II</sup>(LL')(η<sup>3</sup>-R<sup>1</sup>CHCHCHR<sup>2</sup>)]<sup>+</sup> komplexek (**3**) izomerizálódhatnak, ami jelentős hatással van a reakció regio-, és sztereoselektivitására is. A (**3**) intermedier stabil, elkülöníthető és segítségével az aszimmetrikus katalízis során a komplex és a szubsztrátum között kialakuló kölcsönhatások is vizsgálhatóak. A (**3**) komplexben a palládium és a terminális allil-szénatomok közötti elektronikus kölcsönhatásnak köszönhetően a szénatomok (1 és 3 szénatomok) elektrofil jellege megnő. Meg kell említenünk, hogy nyílt láncú vegyületek esetén a **3** egyensúlyban általában a *syn-syn* szerkezet a domináns. Az aktivált szénatomok egyikén nukleofil reagens jelenlétében végbemegy a nukleofil támadás és [Pd<sup>II</sup>(LL')(η<sup>2</sup>-R<sup>1</sup>CHCHCH(Nu)R<sup>2</sup>)] komplex (**4**) képződik, amelyből dekoordinációval az optikailag aktív termék közvetlenül

keletkezik. A termék eliminációjával zárul a katalitikus ciklus és a képződő aktív  $[Pd^0(LL')]$  komplex (**1**) egy újabb szubsztrátum molekulával reagálhat.

### 1.2.1. A sztereoselektív katalizátorok fejlődése

Az allil-helyzetű szubsztitúcióban leggyakrabban vizsgált szubsztrátumok (**8. ábra**)  $R^1$  és  $R^2$  csoportja megegyezik. Ha az allil vegyület koordinációja gyors és reverzibilis (**8. ábra**, **1**  $\rightarrow$  **2**) vagy a  $\pi$ -allil komplex izomerizációja gyorsabb, mint a nukleofil belépése, akkor egyensúlyi  $[Pd(LL')(\eta^3-RCHCHCHR)]^+$  rendszer alakul ki (**8. ábra**, **3**). Az egyensúlyi komplexek koncentrációja és reaktivitása is eltérhet. A **9. ábrán** látható, hogy a nukleofil támadás eredményeként két termék keletkezik (az **1-4** és **2-3** szerkezetek megegyeznek, míg az **1-2**, **3-4**, **1-3** és **2-4** enantiomer párok).

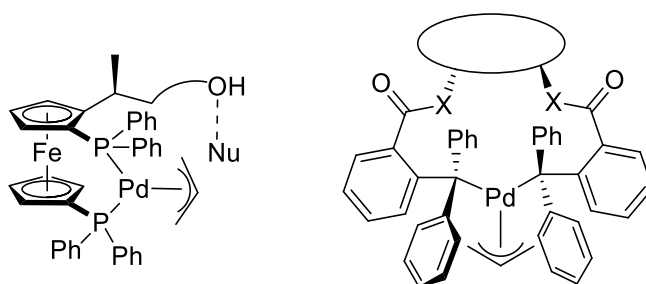


**9. ábra** A  $\pi$ -allil komplexek és a nukleofil szubsztitúcióban keletkező termékek.

A megfelelő szelektivitás eléréséhez szükséges, hogy az egyensúlyban csak az egyik  $\pi$ -allil komplex és egy meghatározott terminális allil-helyzetű szénatom reagáljon a nukleofil reagenssel. A  $\pi$ -allil komplexek izomerizációja a legtöbb esetben gyors, így a reakció szelektivitása befolyásolható a komplex és a ligandum szterikus és elektronikus tulajdonságaival. Az előbbi szterikus hatások a kialakuló  $\pi$ -allil intermedierek arányát, míg az elektronikus tulajdonságok az allil-helyzetű szénatomok elektrofil jellegét befolyásolják jelentősen.

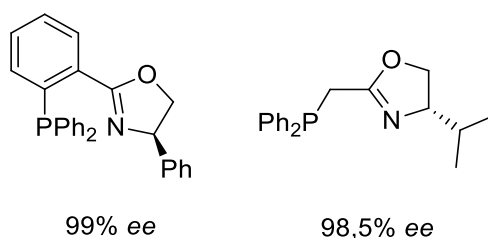
A sztereoselektív katalizátorok kifejlesztése több lépcsőben ment végbe. Az allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban elsőként az eredetileg hidrogénezési

reakciókban sikeresen alkalmazott  $C_2$ -szimetriával rendelkező ligandumokat vizsgáltak. A rendszerek előnye, hogy a ligandum forgási szimmetriájának köszönhetően a lehetséges átmeneti állapotok száma lecsökken. A ligandumok nem mutattak jó enantioszelektivitást, amely kudarcok vélhető oka, hogy a hidrogénezéssel ellentétben a nukleofil addíció nem a fém koordinációs környezetében megy végbe. A probléma kiküszöbölésére több megközelítéssel is próbálkoztak. Hayashi oldalláncon módosított kétfogú ligandumokat alkalmazott, amellyel a célja a nukleofil reagens gyenge megkötése és irányítása volt.<sup>16,17</sup> Az oldallánc és a nukleofil közötti másodrendű kölcsönhatás eredményeként a reagenst sikerült irányítani és így növelni a rendszer enantioszelektivitását (**10. ábra**).



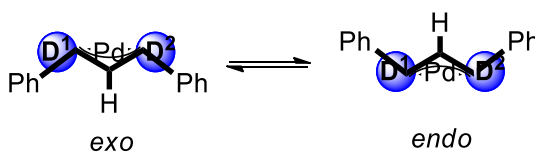
**10. ábra** Hayashi által oldalláncon módosított ligandum<sup>16,17</sup> (bal oldalon) és a Trost csoportban kifejlesztett „királis üreggel” rendelkező komplex (jobb oldalon).<sup>18,19</sup>

Trost és munkatársai felismerték, hogy az enzimekhez hasonló királis üreggel rendelkező ligandum növelheti a katalizátor szelektivitását.<sup>18,19</sup> A ligandum jól meghatározott alakjának és a nagy harapási szögnek köszönhetően a szubsztrátum és a ligandum között jelentős szterikus kölcsönhatás alakul ki. A reakció során a szubsztrátum egy adott helyzetben illeszkedik, és így érhető el a nagy enantioszelektivitás (**10. ábra**). További kutatások során jutottak el a foszfin-oxazolin ligandumokhoz, amelyek eltérő donoratomokat tartalmaznak és  $C_1$  szimetriával rendelkeznek. Utóbbi ligandumok alkalmazása esetén a reakcióban a ligandum szterikus, valamint elektronikus aszimmetriájából eredő előnyök is megjelennek (**11. ábra**).<sup>20</sup>



**11. ábra** Foszfín-oxazolin ligandumok.<sup>20b, 20c</sup>

Az allil-helyzetű szubsztitúcióban leggyakrabban alkalmazott szubsztrátum az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-acetát, amely a  $C_1$  szimmetriával rendelkező katalizátorhoz kétféle módon koordinálódhat. A szubsztrátum koordinációja során két egymással diasztereomer viszonyban álló komplex keletkezhet, amelyeket konvencionálisan *endo*, valamint *exo* jelöléssel különböztetjük meg. A konvenció általában a komplex egy kitüntetett csoportja, valamint a 2-es szénatom (**5. ábra**) C-H kötésének az irányultságán alapul (**12. ábra**). Az utóbbi komplexek egyensúlyi rendszert alkotnak, amely egyensúly a ligandum és a szubsztrátum között kialakuló taszító kölcsönhatások eredményeként jelentősen eltolódhat.



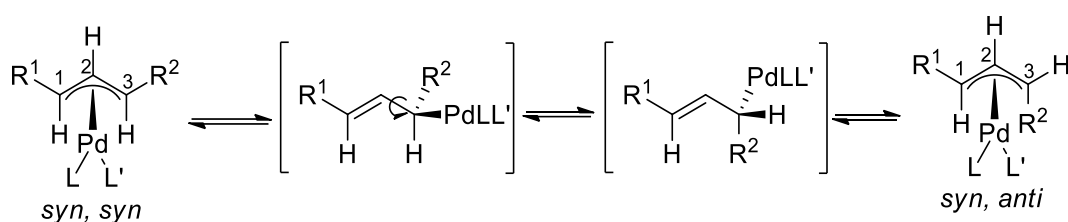
**12. ábra** Példa tetszőleges *exo*- és *endo*-[Pd(D<sup>1</sup>,D<sup>2</sup>)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)]<sup>+</sup> komplexekre.

A heterodonor ligandumok alkalmazásának köszönhetően a szterikus mellett elektronikus hatások is érvényesülnek a katalitikus rendszerben. A  $C_1$  szimmetriával rendelkező komplexek szterikus hatása, jelentősen képes befolyásolni az *exo*- és *endo*-komplexek arányát, valamint az eltérő donoratomok ( $D^1 \neq D^2$ ) elektronikus hatása befolyásolja az allil-szénatomok reaktivitását. Utóbbi két hatás finomhangolása együttesen a katalitikus rendszer kiemelkedő szelektivitásához vezethet.

### 1.2.2. Izomerizációs folyamatok<sup>21</sup>

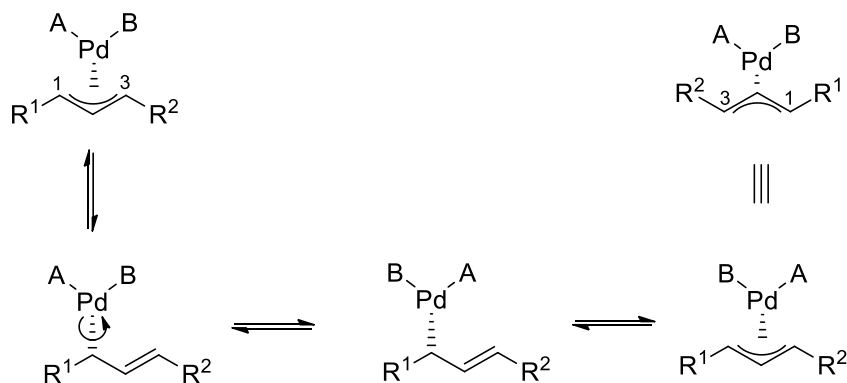
A  $\pi$ -allil komplexek izomerizációja kifejezetten fontos a reakció mechanizmusa és a szelektivitás szempontjából. A legfontosabb izomerizációs

folyamat a  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  átrendeződés, amely az allil komplex *syn-anti* átalakulását eredményezheti (**13. ábra**). A reakció során a  $\pi$ -kötés felszakadását követően  $\eta^1$ -intermedier alakul ki, majd a C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> (vagy C<sup>3</sup>-C<sup>2</sup>) kötés körüli rotációval és új  $\pi$ -kötés kialakításával alakul ki az új izomer. Az esetek többségében a *syn, syn* elrendeződés termodinamikailag sokkal stabilabb, általában kisméretű allil szubsztituensek (leggyakrabban CH<sub>3</sub>) esetében tapasztalható az *anti* izomer megjelenése. Ha a *syn-anti* izomerizáció gyorsabb folyamat, mint a nukleofil támadás, akkor a *cisz*- és *transz* izomer viszonyban álló szubsztrátumok reakciójában egységesen a termodinamikailag stabilabb *transz* termék keletkezik.



**13. ábra** A  $\pi$ -allil intermedier  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  *syn-anti* átrendeződése.

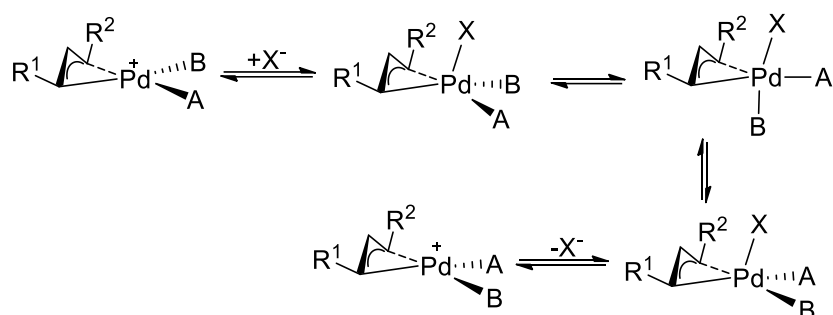
Az allil-rotáció, szintén  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  izomerizációs folyamat, azonban az előbbiektől eltérően a C<sub>1</sub>-Pd (vagy C<sub>3</sub>-Pd)  $\sigma$ -kötés körül fordul el az allilcsoport (**14. ábra**).



**14. ábra** Az allil-rotáció mechanizmusa.

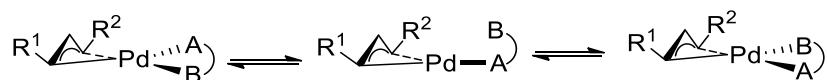
A folyamat C<sub>1</sub> szimmetriával rendelkező ligandumoknál diasztereomert eredményez, míg C<sub>2</sub> szimmetriával rendelkező ligandumok esetében termoneutrális. A nukleofil addíció során a két diasztereomer viszonyban álló  $\pi$ -allil komplex eltérő regio- és diasztereoselektivitással reagál, tehát az allil-rotáció jelentősen befolyásolja a termék összetételét. Katalitikus mennyiségben jelenlévő

halogenid anionok (klorid, fluorid), és egyes oldószer molekulák (DMSO, acetonitril), a palládiumhoz koordinálva szintén felgyorsíthatják az allil-rotációt, mert a  $\eta^1$ -intermediert stabilizálják. Az anionok esetében beszélhetünk továbbá anion hatásról, amikor a tetra-koordinált Pd komplexből a halogenid koordinációval penta-koordinált komplex keletkezik. A kezdetben a torzult tetragonális piramis geometriával rendelkező komplex trigonális bipiramissá alakul, majd két lépésben visszaalakul a kezdetivel diasztereomer viszonyban álló tetra-koordinált vegyületté (**15. ábra**).



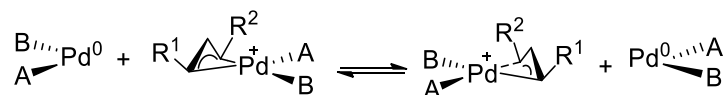
**15. ábra** Anion hatás, amely eredményeként allil-rotáció megy végbe.

Az allilcsoport látszólagos megfordulásával jár a komplex részleges disszociációja is. Hemilabilis bidentát ligandum esetén az egyik donortom dekoordinálódásával trikoordinált intermedier jön létre, amely re-koordinálódásával egy új, az eredetivel diasztereomer viszonyban álló vegyületet kaphatunk (**16. ábra**).



**16. ábra** Allil-rotáció a komplex részleges disszociációjával.

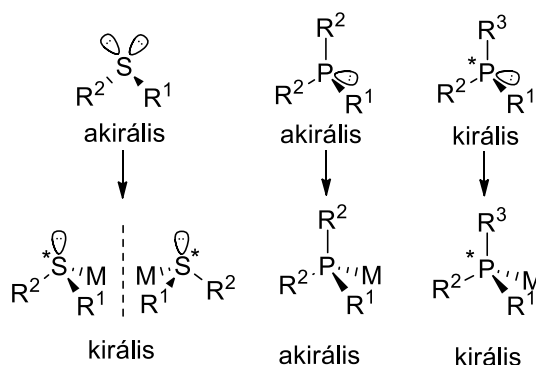
Az allil-intermedier izomerizációja mehet végbe, ha a  $\pi$ -allil komplex egy másik  $\text{Pd}^0$  komplexszel reagál. A  $\text{Pd}^0$  komplex az allilcsoport szabad oldalát támadja meg és az átellenes oldalról „letaszítja” a fémot (**17. ábra**).



**17. ábra** Izomerizáció palládium kicserélődéssel.

### 1.3. A bidentát tioéter ligandumok koordinációs tulajdonságai

Az aszimmetrikus katalízisben a foszfortartalmú ligandumok és komplexek úttörő szerepet töltenek be, a tioéter vegyületek átfogóbb koordinációs kémiai és katalitikus vizsgálata csak a foszfinok alkalmazása után kezdődött.<sup>22</sup> A tioéterek esetében a kénhez két szubsztituens és két nemkötő elektronpár kapcsolódik, míg foszfinoknál a foszforhoz egy nemkötő elektronpár és három szubsztituens (**18. ábra**). A  $\sigma$  szimmetriaelemmel (tükörsíkkal) rendelkező  $R^1$ -S- $R^2$  (ahol  $R^1 \neq R^2$ ) típusú ligandumok koordinációja során a kén donoratom kiralitáscentrummá válik. Ugyanez a jelenség foszfinoknál csak a foszforon kiralis ligandumok alkalmazásával valósul meg, amelyek előállításuk sokkal bonyolultabb feladat. A tioéterek alkalmazásánál problémát vet fel, hogy a prokiralis csoport koordinációjával egyidejűleg két sztereoizomer keletkezhet. A tioéter tartalmú bidentát ligandumokra a továbbiakban általánosan S,D-ligandumként hivatkozok, ahol a D tetszőleges (P, N vagy O) donoratom.



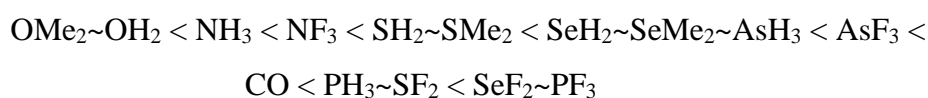
**18. ábra** A tioéter, valamint foszfin ligandumok koordinációja.

A tioéterek koordinációját tovább bonyolítja, hogy – a két nemkötő elektronpárnak köszönhetően – a kalkogének koordinálódhatnak egy fémhez, terminális pozícióba, vagy két fémhez híd helyzetbe. Jelen áttekintésben csak a terminális helyzetű koordinációt tekintem át, amely katalitikus alkalmazás szempontjából fontosabb. A kalkogének koordinációjával képződő komplexben az orbitálok eloszlása változatos lehet, azonban egyszerűsége miatt a kén donoratomot  $sp^3$  hibridnek tekintik két nemkötő elektronpárral. Amennyiben egy nemkötő elektronpár koordinálódik, a másik elektronpár maradhat nemkötő. Mivel a nemkötő elektronpárokra csak egy atommag vonzása hat, a nemkötő elektronpár

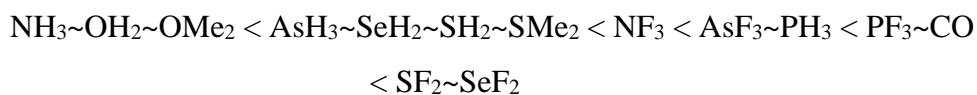
térigénye nagyobb.<sup>23</sup> Az utóbbi jelenség egyidejűleg a kötésszögek csökkenéséhez vezethet, ami jelentős hatással van a tioéter komplexek térszerkezetére. A nemkötő elektronpár továbbá részt vehet egy  $\pi$ -donor-akceptor kölcsönhatásban, amely  $sp^2$  rehibridizációval, valamint a kalkogén  $p$  orbitáljának és az akceptor megfelelő pályájának kölcsönhatásával jár. Ez a jelenség a korai átmenetifémeknél várható, amelyek rendelkeznek a megfelelő szimmetriájú üres  $d$  orbitálokkal.

### 1.3.1. A tioéterek koordinációjának vizsgálata

A kalkogén-, és pniktogén-komplexek elektronikus tulajdonságait Ziegler és munkatársai kvantumkémiai számításokkal hasonlították össze.<sup>24</sup> A kutatás során  $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{L}]$  komplexeket vizsgáltak, amelyben  $\text{L}=\text{CO}$ ,  $\text{NR}_3$ ,  $\text{PR}_3$ ,  $\text{AsR}_3$ ,  $\text{SR}_2$ ,  $\text{SeR}_2$ , valamint  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{F}$ . Az eredmények alapján a koordinációval a ligandum az eredeti geometriájához képest torzulást szenved el, az E-R kötések megnyúlása is tapasztalható, továbbá az  $\text{ER}_2$  ( $\text{E} = \text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{Se}$ , és  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{F}$ ) kötésszög is csökken, amit kísérleti bizonyítékok is igazolnak.<sup>25</sup> A  $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{L}]$  oktaéderes szerkezete is módosul, a ligandumhoz képest *transz*-helyzetben lévő  $\text{Cr-CO}_{\text{transz}}$  kötéstávolság csökken a legtöbb esetben. További számításokkal a Cr-L kötési energiát a  $\sigma$ -donor és  $\pi$ -viszontkoordinációból származó részre bontották fel. A szinergikus hatásokat is figyelembe véve a  $\sigma$ -donor jelleg erősödésére a következő sorrend állítható fel:



a  $\pi$ -akceptor erősség következő sornak megfelelően növekszik:



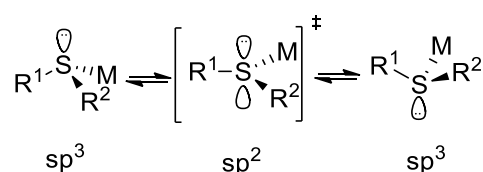
A fennálló sorrendből egyértelműen láthatjuk, hogy a kéntartalmú ligandumoknak mind a  $\sigma$ -donor, mind a  $\pi$ -akceptor erőssége elmarad a megfelelő foszfor, arzén vagy szelén tartalmú ligandumokétól. Látható továbbá, hogy a kén donor és akceptor tulajdonságai megelőzik az oxigén, valamint nitrogén esetében tapasztaltakat.

Murray és munkatársai tioéter komplexek szerkezetének vizsgálatával foglalkoztak.<sup>26</sup> A röntgenkristallográfiás mérések alapján Pd(II)-komplexekben a

Pd-S kötéstávolság minden esetben kisebb, mint a megfelelő kovalens sugarak összege, ami  $\pi$ -vizsontkoordinációt feltételez. A legtöbb Pd-S-C kötésszög az ideális tetraéderes kötésszögnél ( $109,5^\circ$ ) kisebb, ami a nemkötő elektronpár térigényével magyarázható. A kén körül a tetraéderes elrendeződéstől további eltérést okozhat, ha a fém és a kalkogén egy kelátgyűrű részei. A röntgenkristallográfias adatok, az infravörös-, valamint UV-Vis spektroszkópiai mérések is alátámasztják, hogy a tioéterek *transz*-befolyása meghaladja az *éterekét*, azonban elmarad a foszfor és arzén *transz*-befolyásától.<sup>26</sup>

### 1.3.2. A kén donoratom inverziója

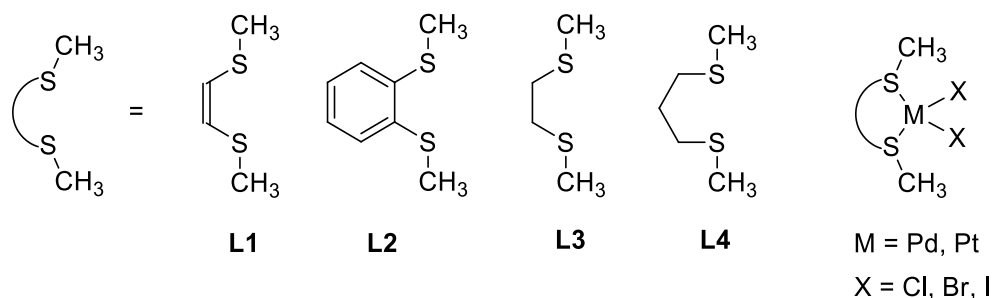
A tioéter koordinációjával képződő komplex tartalmaz egy nemkötő elektronpárt, ennek köszönhetően a komplexben végbemehet a kén donoratom inverziója és a konfiguráció változása. Széleskörűen elterjedt elmélet alapján a kén inverziója során az átmeneti állapot síkháromszöges geometriájú, amelyben a donoratom  $sp^2$  hibridállapotú (**19. ábra**).<sup>27</sup>



**19. ábra** A kén donoratom inverziójának egyszerűsített modellje.

A mechanizmus mellett szól, hogy az átmeneti szerkezetben a síkháromszöges elrendeződés kvantumkémiai számítások során is megjelenik.<sup>28</sup> A platina és palládium komplexek koordinációs tulajdonságaikban nagy hasonlóságot mutatnak, ezért a szakirodalomban legtöbb esetben együtt tárgyalják ezt a két csoportot. A katalitikus szempontból jelentős  $\text{Pt}^0$  és  $\text{Pd}^0$  tioéter komplexek általában instabilak a gyenge  $\pi$ -akceptor kölcsönhatás miatt, ezért a legtöbb esetben a  $\text{Pt}^{2+}$  és  $\text{Pd}^{2+}$  komplexeket vizsgálják.<sup>26</sup> Az inverzió jelenségét kísérletileg elsőként a  $[\text{PtCl}_2(2,5\text{-dithiahexán})]$  komplex  $^3J(^{195}\text{Pt}-^1\text{H}_{\text{Me}})$  csatolása alapján figyelték meg. A melegítés során a koaleszcencia hőmérséklet fölött a  $^3J(^{195}\text{Pt}-^1\text{H}_{\text{Me}})$  csatolása megmaradt, ami azt jelzi, hogy a kénatom konfigurációjának megváltozása nem a donoratom disszociációjával megy végbe.<sup>29</sup> Emellett, a különböző kétfogú ligandumok kén-inverziójának aktiválási energiája a *transz*-helyzetű ligandum

*transz*-befolyásának növekedésével csökken. Ennek megfelelően, a  $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I} \gg \text{Ph}$  sorban a kéninverzió aktiválási energiája a legnagyobb *transz*-befolyással rendelkező Ph-ligandum esetén lesz a legkisebb. Az anion sorrend jelzi, hogy a  $\sigma$ -kötés gyengítése kedvez az inverzióknak.<sup>30</sup> A váz hatását a kén inverzióval összefüggésben a  $[\text{M}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{R})\text{S}(\text{CH}_3)\text{X}_2]$  komplexben tanulmányozták (**20. ábra**).<sup>26</sup>



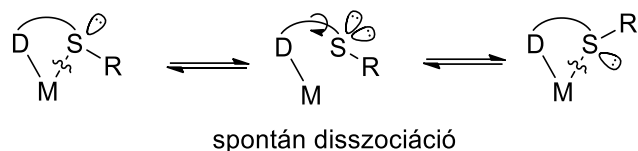
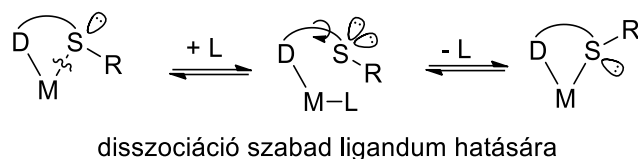
### 20. ábra Különböző dithia vegyületek kén inverziójának vizsgálata.

A ligandum szerkezetének változtatásával az inverziós energiát az  $\text{L3} > \text{L2} > \text{L1} > \text{L4}$  sornak megfelelően csökken.<sup>30</sup> A kelátgyűrű mérete befolyásolja a konformáció stabilitását, valamint telítetlen szénvázak esetében az inverzióknak kisebb az energiaigátja, amit a szerzők az inverzió átmeneti állapotában a nemkötő elektronpár részleges delokalizációjával indokolnak. A trend alapján a telítetlen, merevebb szénváz és a stabil gyűrűkonformáció nem eredményez stabil kén konfigurációt, tehát a kén inverziójának nem feltétele a gyűrűkonformáció megváltozása. A kén donoratom inverziójának aktiválási energiáját jelentősen meghatározhatják további intramolekuláris szterikus hatások.<sup>31</sup>

### 1.3.3. Kötésfelhasadással járó reakciók

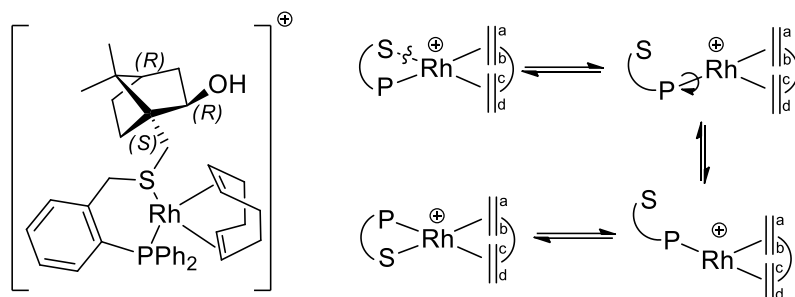
A platina- és palládium komplexeknél kimutatták, hogy több koaleszcencia hőmérséklet is megfigyelhető, amely alapján első lépésben a kén donoratom inverziója megy végbe, míg a második lépésben az M-S kötés hasad fel.<sup>32,33</sup> Az eltérő donoratomoknak köszönhetően a heterodonor ligandumokban a fém-donoratom kötések erőssége is eltérő. A fém és donoratom közötti kötés intra-, vagy intermolekuláris hatásra, redox folyamatnak köszönhetően, vagy spontán módon is felhasadhat (**21. ábra**). Amennyiben a kötésfelhasadás reverzibilis, hemilabilisnak

nevezzük a komplexet.<sup>34</sup> A kén donoratom és a fém közötti kötés felhasadása katalitikus szempontból is fontos folyamat.



### 21. ábra Hemilabilis komplexek részleges disszociációjának mechanizmusa.

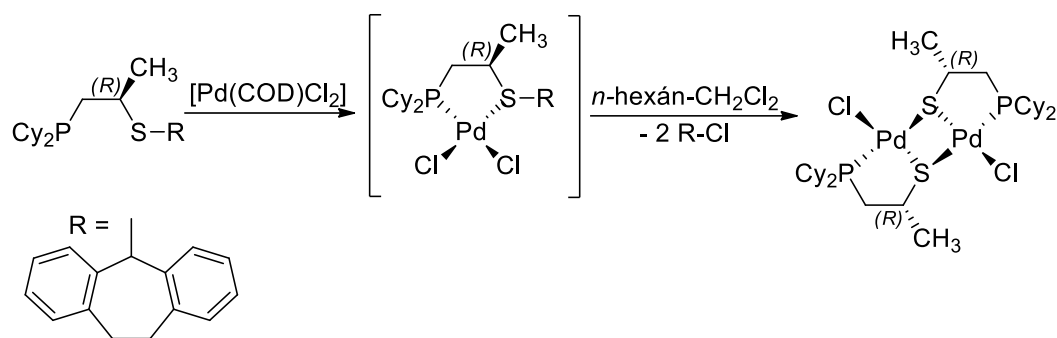
A hemilabilis komplexek esetében a „nyílt” és „zárt” állapot között az energiakülönbség relatíve kicsi. A katalitikus reakciókban leggyakrabban használt – bidentát heterodonor ligandumokkal képzett egymagvú – komplexeknél a hemilabilitás két módon valósulhat meg: *i*) koordinálódni képes ligandum hatására,<sup>35</sup> vagy *ii*) spontán gyűrűfelnyílással.<sup>36</sup> A kén donoratomot tartalmazó kétfogú ligandumok előnyös katalitikus tulajdonságai gyakran a ligandum hemilabilis jellegével magyarázhatók.<sup>37</sup> A kén-fém kötés disszociációjával koordinatíve telítetlen fémkomplex keletkezik, mely a katalitikus folyamatokban elősegítheti a szubsztrátum koordinációját, gyorsítva ezzel reakciót. A termékmolekula eliminációját követően a kén újra koordinálódhat, stabilizálva ezzel az alacsony oxidációs állapotú átmenetifémet. A jelenség azonban aszimmetrikus katalitikus folyamatokban kedvezőtlen. Királis katalizátorok alkalmazásakor különösen fontos, hogy a ligandum által a központi fém környezetének geometriája jól definiált legyen, ami a hemilabilis ligandumokkal nem biztosítható. Pregosin és munkatársai  $[\text{Rh}(\text{P},\text{S})(\text{COD})]^+$  típusú komplex vizsgálata alapján megállapították, hogy oldatban a kén donoratom hemilabilis (22. ábra).<sup>38</sup>



**22. ábra** A Pregosin és munkatársai által vizsgált hemilabilis  $[\text{Rh}(\text{P},\text{S})(\text{COD})]^+$  komplex.<sup>38</sup>

A kelátgyűrű felnyílása, a ligandum Rh-P-kötés mentén történő rotációja, majd a kénatom rekoordinációja a COD ligandum látszólagos rotációját eredményezi. A kutatás eredményei bizonyították, hogy a ligandummal képzett katalitikus rendszerben a kelátgyűrű konformációja, valamint a kén donoratom konfigurációja is megváltozik, ami rossz enantioszelektivitást eredményezett. Hasonló jelenséget tapasztaltak  $\text{Ni}^{2+}$ -,<sup>39</sup>  $\text{Pt}^{2+}$ - és  $\text{Pd}^{2+}$ -ionok,<sup>40</sup> valamint P,S-ligandumok alkalmazásánál. A katalitikus alkalmazás miatt fontos, hogy a foszfin-tioéter ligandumok komplexei között több példát találhatunk kinetikailag inert rendszerekre, mint hemilabilis koordinációs vegyületekre, ami az erős fém-kén kötésnek köszönhető.<sup>41</sup>

Kötésfelhasadás megy végbe a tioéter komplexek dealkileződése során is, azonban ekkor a folyamat az M-S kötés disszociációja helyett az S-C kötés felhasadásával jár. A reakció főként a  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ , valamint  $\text{Pt}^{2+}$  komplexeire jellemző, és a folyamatban a reakciókörülményektől függően különböző szerkezetű tiolat komplexek képződnek. A reakció általában magas hőmérsékleten metil-tioéterekkel megy végbe. A szakirodalomban található példát szobahőmérsékleten lejátszódó dealkileződésre is, ami a ligandum jelentős átalakulása miatt alapvetően befolyásolja a katalitikus tulajdonságokat (**23. ábra**).<sup>42</sup>



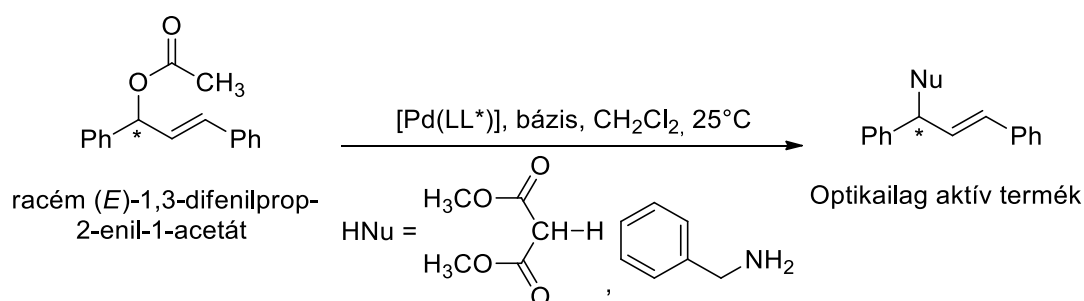
**23. ábra** Komplexképződés során végbemenő dealkilezés.<sup>42</sup>

Szobahőmérsékleten a jelenség általában nem számottevő, a fenti példa inkább kivételnek tekinthető, mint szabálynak.<sup>26</sup>

#### 1.4. Tioéter tartalmú ligandumok katalitikus tulajdonságai

A foszfin ligandumokat tartalmazó komplex katalizátorok a foszfor kedvező donor és akceptor tulajdonságai miatt korábban elterjedtek, mint a kéntartalmú analógjaik. Tioéter-tartalmú komplexeket aszimmetrikus szén-szén kapcsolásban – fenil-etil-magnézium-klorid és vinil-bromid reakciójában – elsőként Kellogg kutatócsoportjában alkalmazták, de gyenge szelektivitást értek el (16,9% *ee*).<sup>22</sup>

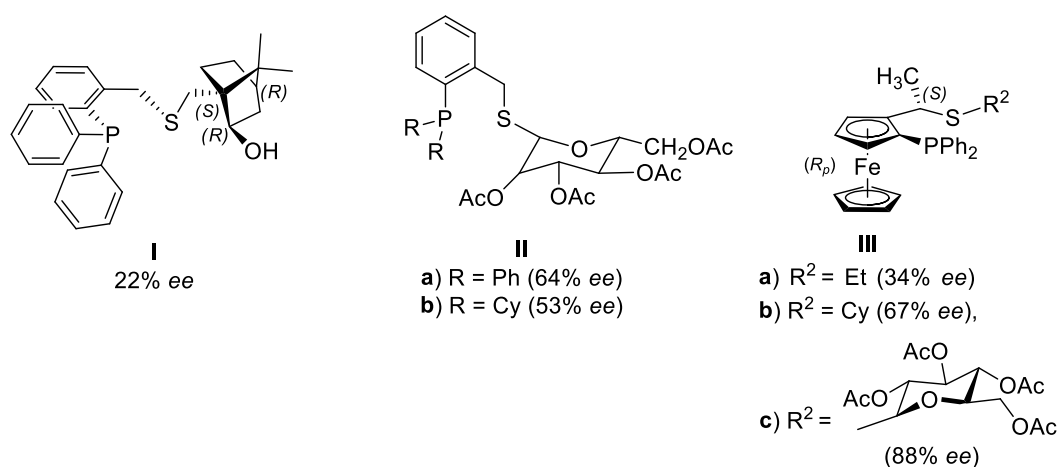
A kéntartalmú vegyületeket palládium katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban az 1990-es évektől kezdték el alkalmazni. A területen elért jelentős katalitikus és koordinációs kémiai eredmények miatt célszerű áttekintenünk a legeredményesebb kutatásokat, valamint a téma fejlődését. A továbbiakban bemutatott kutatások minden esetben az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát palládium katalizált allil-helyzetű alkilezési és aminálási reakcióját vizsgálták (**24. ábra**).



**24. ábra** A leggyakrabban vizsgált allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók.

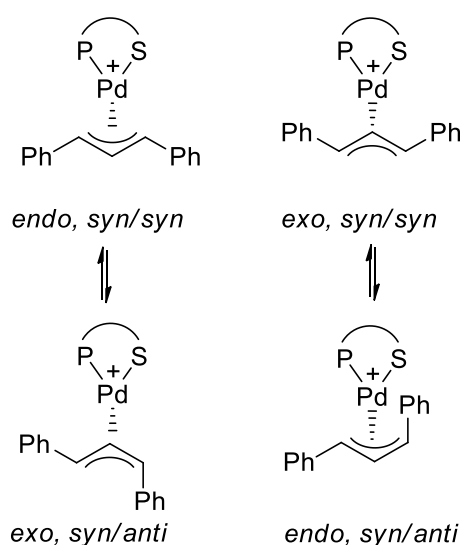
### 1.4.1. Tioborneol és tioglükóz tartalmú ligandumok alkalmazása

A tématerületen elért jelentős eredményei miatt meg kell említenünk Pregosin és kutatócsoportjának munkásságát. Kísérleteik során természetes eredetű királis kéntartalmú heterodonor ligandumok koordinációs tulajdonságait vizsgálták. Az előállított S,P- és S,N-ligandumokat (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-acetát palládium katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezési reakciójában alkalmazták. Két királis ligandumban (**25. ábra, I, II**)<sup>43,44</sup> az aszimmetriacentrum nem a szénvázban, hanem a kén szubsztituensén található.



**25. ábra** A Pregosin és munkatársai által előállított ligandumok, valamint az alkalmazásuk során elért enantioszlektivitás értékek.

Utóbbi két ligandummal kapták a leggyengébb enantioszelektivitást: tioborneol származékkal (**I**) 22% ee,<sup>43</sup> míg tioglükóz származékkal (**II a**) 64% ee.<sup>44</sup> Az oldatfázisú NMR mérések alapján a  $[\text{Pd}(\text{I})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex két *syn/syn* és két *syn/anti* komplexet tartalmaz, amelyek közül a *syn/syn* és *syn/anti* komplexek egyensúlyi rendszereket alkotnak (**26. ábra**).



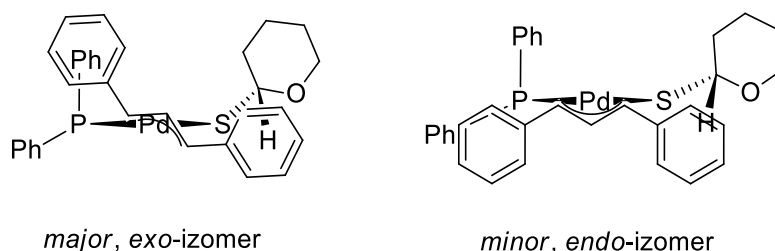
**26. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{I})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex oldatában fennálló egyensúlyi rendszer.

A további  $[\text{Pt}(\text{I})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]^+$  és  $[\text{Pt}(\text{I})\text{Cl}_2]$  komplexekkel végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a kelátgyűrű konformációjának és a kén donoratom konfigurációjának instabilitása összességében labilis konformációhoz és így rossz enantioszelektivitáshoz vezet.<sup>38</sup>

A tioglükóz egységet tartalmazó ligandumokkal (**II**) 64% *ee* ( $\text{R} = \text{PPh}_2$ , **II a**) és 53% *ee* ( $\text{R} = \text{PCy}_2$ , **II b**) szelektivitasokat értek el.<sup>44</sup> A glükóz egység alkalmazásával a királis egység közelebb kerül a központi fémhez, így a katalitikus folyamat során javul a királis indukció. Az allil-komplexek oldatában szintén egyensúlyi rendszer alakult ki, amit a ligandum szerkezete befolyásol: a  $[\text{Pd}(\text{II a})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexben az *exo-endo* egyensúly, míg a  $[\text{Pd}(\text{II b})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexben a **25. ábrán** szemléltetett egyensúlyhoz hasonló, 4 részecskés *syn/syn* – *syn/anti* egyensúly figyelhető meg.

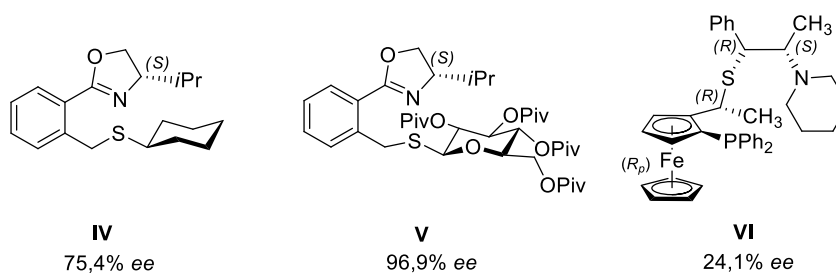
A **III**-as ligandumcsalád tartalmaz egy planáris- és centrális kiralitással is rendelkező ferrocenil vázat, valamint tartalmazhat tioglükóz egységet (**25. ábra**). A ferrocenil váz jelenlétében a szelektivitás növelhető (**III c** 88% *ee*), azonban a kén szubsztituensének megváltoztatásával jelentősen romlik (**III a** 34% *ee*, **III b** 67% *ee*).<sup>45</sup> A  $[\text{Pd}(\text{III c})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexben a röntgenkristallográfias vizsgálatok alapján az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enilcsoport

jelentősen elcsavarodik a P-Pd-S síkhoz képest, ami oldatban a *major* izomerben is megfigyelhető (**27. ábra**).



**27. ábra** A **III c** ferrocenil tioglükózid ligandummal kialakuló  $[\text{Pd}(\text{III c})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexek szerkezete.

A *major* izomerben tapasztalt difenilallil-rotációból adódó fokozott reaktivitás, valamint ezen izomer nagyobb koncentrációja együttesen okozta a kimagasló enantioszelektivitást.<sup>46</sup>



**28. ábra** Pregosin által vizsgált S,N- és P,N-ligandumok.

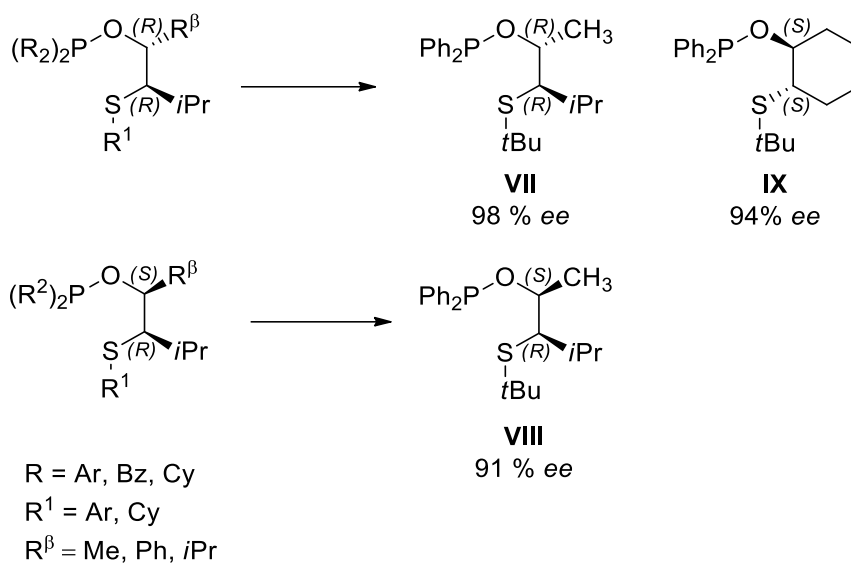
A további kutatások során Pregosin kutatócsoportjában S,N-ligandumokat állítottak elő és alkalmazták allil-helyzetű alkilezésben (**28. ábra**).<sup>47</sup> A tioéter-oxazolin vegyületekben a kén donoratomon ciklohexilcsoporttal (**IV**) érték el a legalacsonyabb enantioszelektivitást (75% *ee*), ami egyértelműen bizonyítja a glükózid egység jelentőségét. Az oxazolin szubsztituense, valamint a tioglükóz acilcsoportja is jelentős hatással van a szelektivitásra, az **V**-ös ligandum esetében 96,9% *ee*-t értek el. A  $[\text{Pd}(\text{V})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexek vizsgálata alapján az oldatban három diasztereomer (*syn/syn exo*, *syn/syn endo* és egy ismeretlen) 1 : 0,6 : 0,02 arányban egyensúlyban van jelen. A kén donoratom *transz*-hatása minden esetben erősebb, mint a nitrogéné, továbbá a diasztereomerek közül az *endo*-komplexben a legerősebb a kén elektronikus hatása. A katalitikus reakció során a szubsztitúció a kisebb mennyiségben jelenlévő erősen elektrofil karakterrel rendelkező *endo*-komplexben megy végbe, és ez szolgáltatja a fő terméket. Az

ugyancsak Pregosin kutatócsoportjában előállított **VI**-os ligandumban a planáris kiralitással rendelkező ferrocenilcsoport mellett a norefedrin váz további két aszimmetriacentrumot tartalmaz. Mindezek ellenére nem sikerült javítani a rendszer enantioszelektivitását, az *ee* 24,1%-ra romlott.<sup>48</sup>

Pregosin munkája alapján megállapítható, hogy a képződő kelátgyűrű konformációs stabilitása javítja a katalitikus rendszer szelektivitását. A reakció szelektivitását jelentősen rontja, ha a  $[Pd(S,D)(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex több izomer formájában van jelen (*endo* - *exo*, *syn/anti* - *syn/syn* egyensúlyok). A kutatási eredmények alapján megállapítható, hogy P,S-ligandumokban a foszfor-, míg S,N-ligandumok esetén a kén donoratom *transz*-hatása erősebb.

#### 1.4.2. Tioéter-foszfinit ligandumot tartalmazó katalizátor-rendszerek

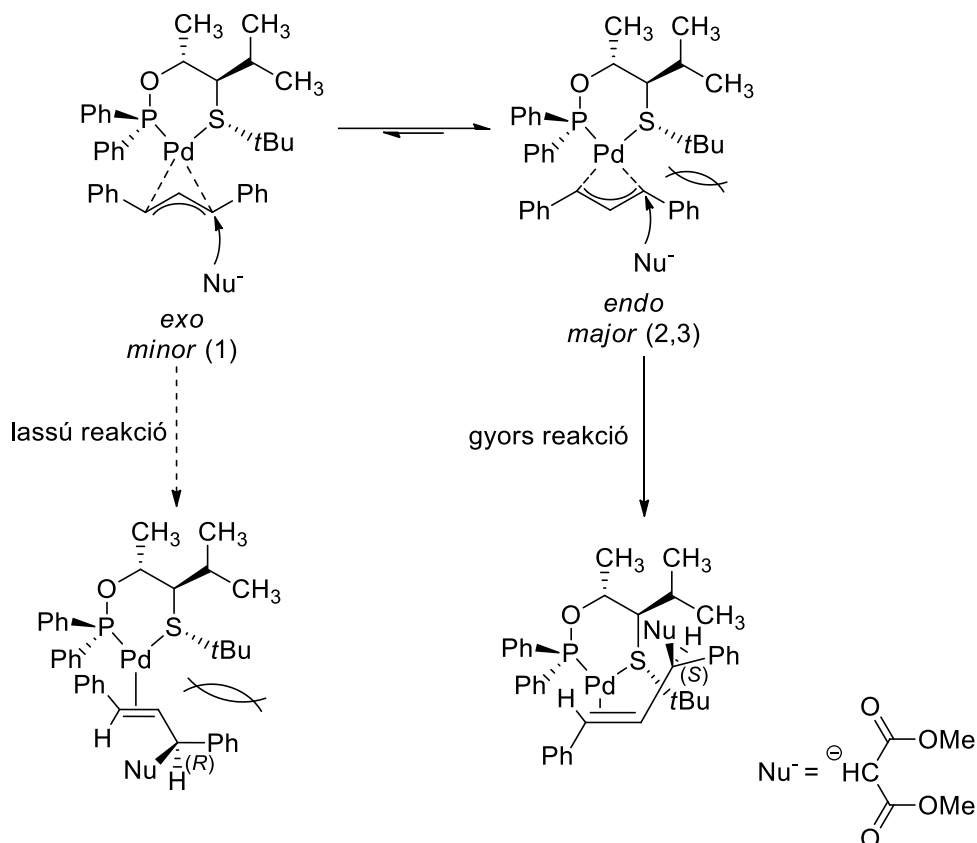
Evans kutatócsoportjában széleskörű vizsgálatokat végeztek a királis tioéter-foszfinit ligandumok alkalmazása területén.<sup>31,49</sup> A kutatás során kiterjedt alkán-diil vázzal rendelkező tioéter-foszfinit ligandumkönyvtárat állítottak elő és vizsgálták aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A ligandumok alkalmazása során az elsődleges szempont egy jól meghatározott kelátkonformációval és stabil kén konfigurációval rendelkező tioéter katalizátor kialakítása volt. A kén donoratom inverzióját a szénváz és a donoratom szubsztituense között kialakuló sztérikus kölcsönhatás növelésével próbálták csökkenteni. A megfelelő konformációs stabilitás eléréséhez hattagú gyűrűt képző ligandumok előállítását tűzték ki célul. Az előállított ligandumok segítségével lehetőség nyílt a szénváz sztereokémiájának, az S- és P-modulok sztérikus és elektronikus tulajdonságainak a vizsgálatára (**29. ábra**). A katalitikus kísérletek alapján, a kénen aromás szubsztituensekkel a rendszer nem mutat kimagasló szelektivitást, a legjobb eredmény *tert*-butilcsoport alkalmazásával érhető el mindkét diasztereomer ligandum esetében (**VII** 98% *ee* illetve **VIII** 91% *ee*) (**29. ábra**). A királis indukciót tehát leginkább a kén donoratom közelében lévő sztereocentrum határozza meg, a távolabbi sztereocentrum kevésbé befolyásol, valamint a nagy térkitöltésű csoportok alkalmazása növeli a sztereoszelektivitást.



**29. ábra** Evans kutatócsoportjában előállított tioéter-foszfinit ligandumok.<sup>31,49</sup>

A  $\beta$ -helyzetű szubsztituensek változtatásával, vagy elhagyásával, illetve két  $\beta$ -helyzetű szubsztituens alkalmazásával sem sikerült növelni a katalitikus rendszer enantioszelektivitását. A foszfor szubsztituenseinek sztérikus tulajdonságaira kifejezetten érzékeny a katalitikus rendszer, a fenilcsoportnál nagyobb térkitöltésű  $\alpha$ -naftil- vagy ciklohexilcsoportok alkalmazásakor a szelektivitás jelentősen romlott. A katalizátor aktivitását mutatja továbbá, hogy a rendszerben benzil-amin nukleofil is alkalmazható (**24. ábra**)(**VII** 99% *ee*, valamint **VIII** 95% *ee*). A nyíltláncú helyett a megfelelő konfigurációval rendelkező ciklikus ligandummal is kimagasló enantioszelektivitás érhető el, ami bizonyítja a szénváz térszerkezetének fontosságát (**29. ábra, IX**). A katalizátorok koordinációs tulajdonságainak jellemzéséhez a kutatócsoportban sikerült előállítani a  $[Pd(\mathbf{VII})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexet, amelyben a vizsgálatok alapján a *tert*-butilcsoport *pszeudo*-axiális helyzetben stabilizálódik és nem megy végbe a kén donortom inverziója. A komplex oldatában az *endo*- és *exo*-diasztereomerek 2,3 : 1 arányban (*major*, *minor*) vannak jelen (**30. ábra**). A katalitikus eredmények alapján, a reakcióban a nukleofil a nagyobb mennyiségben jelenlévő *major* intermediert támadja a nagyobb *transz*-hatású foszfor donortommal szemben. A *major*  $[Pd(\mathbf{VII})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexben a nukleofil addíciója során ily módon csökken a szubsztrátum és a *tert*-butilcsoport közötti taszítás, ami végeredményben

növeli a *major* izomer reaktivitását (**30. ábra**). A katalízis során a *terc*-butiles csoport sztérikus és a heterodonor ligandum elektronikus hatása is jelentősen hozzájárul a katalitikus reakció nagy szelektivitásához.



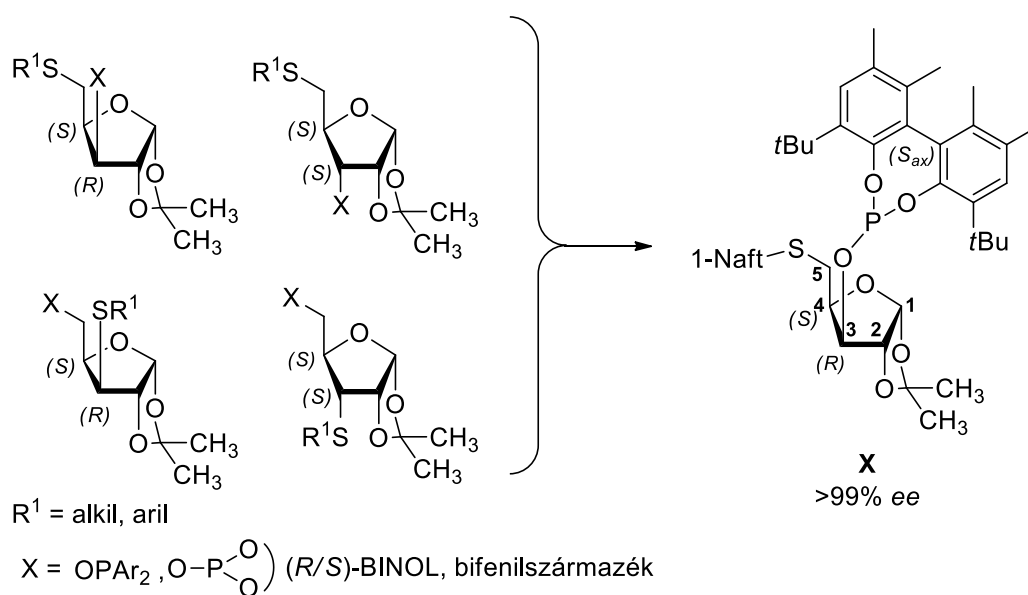
**30. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{VII})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex és a nukleofil reakcióját a foszfor *transz*-hatása és sztérikus hatások egyidejűleg irányítják.

Evans kutatásai alapján egyértelművé vált a sztereogén kénatom konfigurációs stabilitásának szükségessége a katalitikus rendszerben.

### 1.4.3. Pentóz-vázzal rendelkező tioéter ligandumok alkalmazása

Az öt- és hattagú gyűrűs cukrok enantiomer tiszta formában könnyen hozzáférhetőek, ezért módosításuk, valamint ligandumként történő alkalmazásuk elterjedt stratégia. Pentóz- és hexóz-vázzal rendelkező ligandumok szelektív szintézisével és katalitikus alkalmazásával foglalkoztak Khair,<sup>50</sup> valamint Diéguez és munkatársai. Az utóbbi kutatócsoport munkássága pentóz-vázzal rendelkező tioéter ligandumok területén mind a kísérleti munka mennyisége, mind annak ismeretanyaga miatt kiemelkedő. A D-(+)-xilóz vázas ligandumok katalitikus

tulajdonságait több lépésben, mélyrehatóan tanulmányozták (**31. ábra**).<sup>51</sup> A kutatócsoport által vizsgált 44 ligandum katalitikus eredményei alapján elmondható, hogy az enantioszelektivitás változik *i*) az S-modul helyének (C<sup>3</sup> és C<sup>5</sup> szénatomok), valamint a szubsztituens elektronikus és sztérikus tulajdonságainak változtatásával, *ii*) a C<sup>3</sup>-as szénatom konfigurációjával, *iii*) a P-modul változtatásával (foszfit-, foszfinit-, biaril-foszfit vegyületek) és *iv*) a biaril egység konfigurációjával.



**31. ábra** A D-(+)-xilóz vázzal rendelkező ligandumok vizsgálata.

A vizsgált alkilezési reakció (**24. ábra**) optimális, ha a kén donoratom a C<sup>5</sup>-ös helyzetben van primer szénatomon, a C<sup>3</sup>-as szénatom pedig (R) konfigurációval rendelkezik. A kén donoratom szubsztituensének (R<sup>1</sup>) módosításával, aril-tioéterek alkalmazásával érték el a legjobb eredményeket. A katalitikus rendszer biaril-foszfit vegyületekkel a legeredményesebb, valamint a biaril-vázon alkalmazott nagy méretű *orto* szubsztituensek hatására tovább javul az enantioszelektivitás. A vizsgálatok során a **X**-es ligandum bizonyult a legeredményesebbnek, az így létrehozott rendszer nagy katalitikus aktivitást mutat, a reakció a különböző C-, N- és O-nukleofilek alkalmazásával többnyire kiváló enantioszelektivitással (>92% *ee*) és jó hozammal (>86%) megy végbe. A zöld kémia szempontjából fontos, hogy a katalizátor 1,2-propilén-karbonátban is alkalmazható C- és N-nukleofilek szubsztitúciójára. Koordinációs kémiai vizsgálatok alapján a [Pd(**X**)( $\eta^3$ -

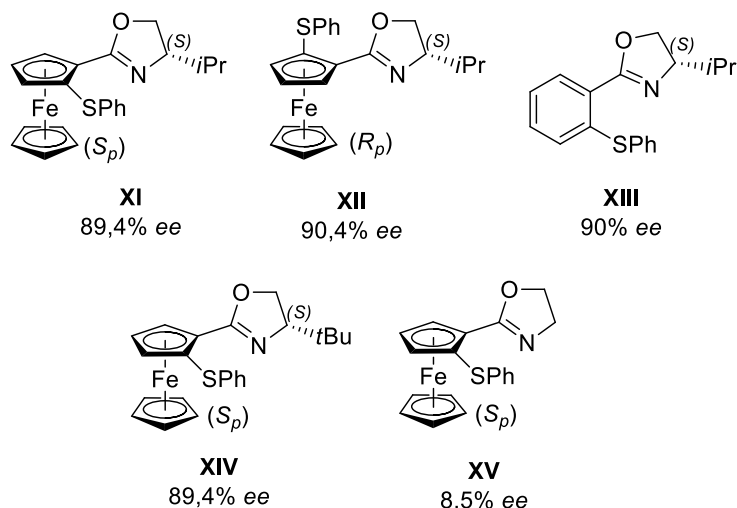
$\text{PhCHCHCHPh}]^+$  komplex oldata 1 : 4 arányban tartalmaz *endo*- és *exo*-diasztereomereket, valamint a *major* izomer reakcióképesebb. A  $^{13}\text{C}$  NMR mérések alapján az *exo*- és *endo*-komplexekben a foszforhoz képest *transz*-helyzetben lévő allil-szénatomok elektronikus tulajdonságai jelentősen eltérnek ( $\Delta\delta(^{13}\text{C}) = 5,4$  ppm), a *major* izomerben elektrofilebb a foszforhoz képest *transz*-helyzetben lévő allil-szénatom. Az *exo*-komplex (*major* komplex) nagy koncentrációja az egyensúlyi elegyben, valamint az elektrofilebb allil-helyzetű szénatomjának köszönhető többszörös reakciókészsége együttesen okozza a katalitikus rendszer kiemelkedő enantioszelektivitását.

#### 1.4.4. A tioéter ligandumokkal végzett allil-szubsztitúció

Az előbbi példákban bemutatott komplexek közös jellemzője, hogy a palládium koordinációja síknégyzetes, továbbá a  $[\text{Pd}(\text{P},\text{S})\text{L}]$  komplexekben a foszfor, míg  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N})\text{L}]$  komplexekben a kén *transz*-hatása az erősebb (ahol L jelenthet szubsztrátumot vagy ko-ligandumot). A bemutatott példákban a kén donoratom szubsztituense 2 esetben – **II a**, **VIII** ligandumok – *pseudo*-axiális, valamint 3 esetben – **III c**, **VI**, **VII** ligandumok – *pseudo*-ekvatoriális térállású. Tehát nem lehet egyértelműen kijelenteni, hogy az S-szubsztituens *ekvatoriális* vagy *axiális* térállása kedvezményezettebb lenne. A példák alapján az sem egyértelmű, hogy az aril-, vagy alkil-tioéterek alkalmazása a kedvezőbb.

Mint láthattuk a katalitikus reakciót leginkább meghatározó kölcsönhatásokat legjobban koordinációs kémiai vizsgálatokkal ismerhetjük meg. A katalizátor és a szubsztrátum között fellépő kölcsönhatások megismerése segítséget nyújt az optimális katalizátor kifejlesztéséhez. A katalitikus rendszerek fejlesztésére azonban a leggyakrabban alkalmazott eljárás a ligandumkönyvtárak szintézise, majd a ligandumok katalitikus tesztelése, amit *trial and error* vagy „próbálgatásos” módszernek is nevezhetünk. Koordinációs kémiai vizsgálatok nélkül nehéz felderíteni a katalizátor és szubsztrátum között kialakuló kölcsönhatásokat, ami a kiralitástranszfer alapját képezi. A *trial and error* módszer hátrányát jól mutatja a Dai és munkatársai által fejlesztett katalitikus rendszer.<sup>52</sup> A szerzők planáris kiralitással rendelkező ferrocenil ligandumok katalitikus tulajdonságait vizsgálták aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezésben (**32. ábra**).

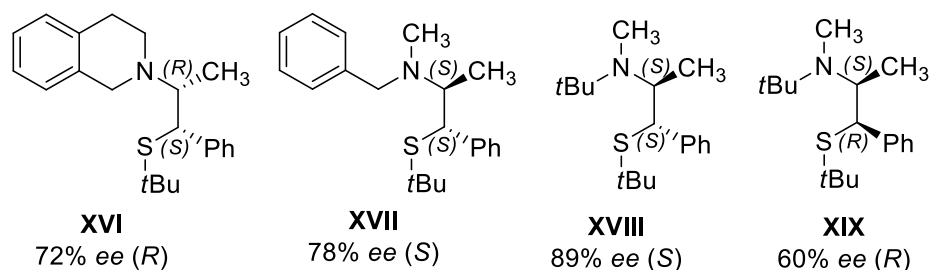
Eredményeik alapján a katalitikus reakció enantioszelektivitását jelentősen nem befolyásolja az axiális kiralitás megváltoztatása (**XI** és **XII**), sőt az axiális kiralitáselem elhagyása sem (**XIII**). A szelektivitas szempontjából tehát nem jár jelentős előnnyel a viszonylag drága, planáris kiralitással rendelkező ferrocenil-váz alkalmazása.



### 32. ábra Különböző sztereogén elemeket tartalmazó tioéter-oxazolin ligandumok összehasonlítása.

A reakció során a legnagyobb hatása az oxazolin szubsztituensének van: nagy kiterjedésű *tert*-butilcsoport alkalmazásával nőtt (**XIV**), míg a sztereocentrum megszüntetésével jelentősen lecsökkent a rendszer enantioszelektivitása (**XV**). Az előző példa mutatja, hogy a ferrocenil-váz csekély mértékben befolyásolja a királis indukciót, viszont a katalitikusan aktív fématom közvetlen közelében lévő izopropil- és *tert*-butilcsoportok hozzájárulása a szelektivitáshoz jelentős. A példákból látható, hogy a szerzők a ligandumkönyvtárat hatékonyabban tervezhetnék volna a ligandum koordinációs tulajdonságainak ismeretében. Más, szisztematikusan fejlesztett ligandumkönyvtár esetében is felléphetnek nem várt szubsztrátum-ligandum kölcsönhatások. Bulman és munkatársai (-)-norefedrinből származtatott ligandumokat alkalmaztak allil-helyzetű alkilezésben.<sup>53</sup> A mérések alapján a szénváz kiralitásával nem feltétlenül változik a termék konfigurációja (**33. ábra**). A **XVI** és **XIX** ligandumok a szénváz kiralitása alapján *pseudo*-enantiomereknek nevezhetők, és ezáltal a két ligandummal végrehajtott reakcióban eltérő enantiomereket kellene kapnunk. A vizsgálatok alapján a nitrogén donortatom

szubsztituensét ciklikus aminra cserélve (**XVI**) a főtermék azonos az **XIX** ligandummal nyert termékével. A kiralitásátranzfer során tehát jelentősebb a donoratom szubsztituensének a hatása. A jelenség a szénváz sztereokémiájának jelentősége mellett ismét a szubsztrátum és a ligandum közötti kölcsönhatások fontosságára hívja fel a figyelmet.



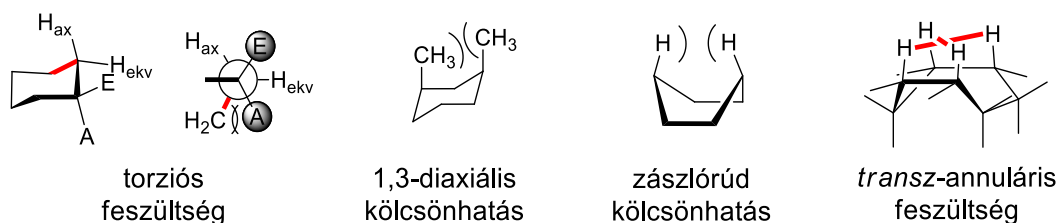
**33. ábra** (-)-Norefedrinből származtatható ligandumok és az allil-helyzetű alkilezésben elért enantioselectivitások.

## 1.5. A kelátgyűrűk konformációja

Az alifás vázú ligandumok koordinációjával kialakuló kelátgyűrű konformációja tág keretek között változhat. A komplex kelátgyűrűjének konformációja hatással van a donoratomok szubsztituensének térállására, így meghatározó szerepe van a királis üreg kialakításában és a katalitikus reakció szelektivitásában is. A bidentát ligandumok koordinációjával leggyakrabban öt-, hat- és hétagú gyűrű képződik, amelyek tulajdonságait a megfelelő cikloalkánok jellemzőiből vezethetjük le.

A gyűrű képződésével az eredeti nyítláncú formához képest leggyakrabban a kötés- és torziós szögek változnak meg, valamint létrejöhetnek távoli molekulárszletek közötti kölcsönhatások is. A gyűrűben ébredő kölcsönhatások eredőjeként alakul ki a vegyület térbeli szerkezete, konformációja.<sup>54</sup> Az egyszerű, nem szubsztituált cikloalkánok esetében ismert konformációk energiaviszonyai jelentősen megváltoznak a heteroatomokat és különböző szubsztituenseket tartalmazó gyűrűkben. A térszerkezet kialakulásának megértéséhez érdemes áttekinteni a gyűrűben ébredő lehetséges kölcsönhatásokat (**34. ábra**).<sup>54,55</sup> A ciklohexán szék konformációjában a szubsztituensek a hidrogénekhez hasonlóan

elhelyezkedhetnek axiális vagy ekvatoriális pozíciókban. Az ekvatoriális térállás esetén a szubsztituens (E) és a gyűrűben lévő csoportok között minimális a torziós-feszültség (Pitzer-feszültség), ezért ez a kedvezőbb forma. Ha a kelátgyűrűn több szubsztituens található a csoportok elrendeződése alapján beszélhetünk *cisz*- és *transz*-izomerekről. A *cisz*-1,3-diszubsztituált rendszerek axiális térállásakor a csoportok között jelentős kölcsönhatás lép fel, ami destabilizálja az adott konformert. A kád konformációban többek között létrejön egy nagy távolságra ható kölcsönhatás, az úgynevezett zászlórúd kölcsönhatás (*flagpole interaction*). A nagyobb tagszámú gyűrűkben ( $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $n > 6$ ) megjelenhet a transzannuláris feszültség (Prelog-feszültség) is, ami a nem szomszédos szénatomok és azok szubsztituensei között ébredő kölcsönhatás.

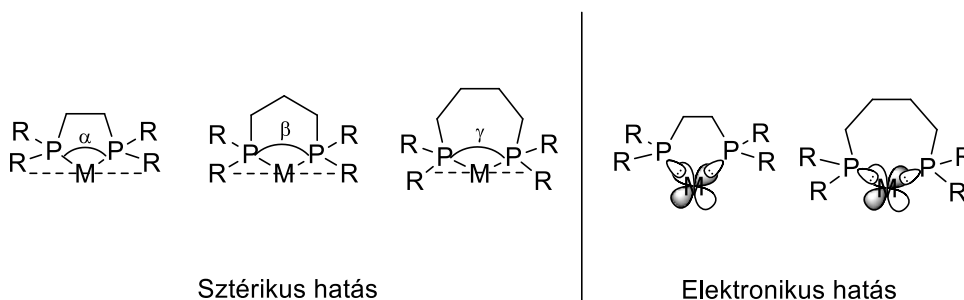


### 34. ábra A ciklikus vegyületekben kialakuló kölcsönhatások.

Az  $sp^3$  hibridizációval rendelkező szénatom körül az ideális kötésszög  $109,5^\circ$ , azonban heteroatomok beépítésével a kötésszögek és kötéstávolságok is jelentősen megváltoznak. A legtöbb fém beépülése, valamint az  $sp^2$ -es hibridizációjú atomok jelentősen megváltoztatják a gyűrűbeli atomok elrendeződését. A síknégyszetes palládiumban  $90^\circ$ , míg  $sp^2$  hibrid atomok (C vagy N) esetében  $120^\circ$  az ideális kötésszög. A heteroatomot tartalmazó, gyakran erősen torzult geometriával rendelkező kelátgyűrűkben, az axiális és ekvatoriális helyett, *pszeudo*-axiális és *pszeudo*-ekvatoriális pozíciókat különböztetünk meg (*pszeudo*-látszólagos).

A kelátkomplexek katalitikus tulajdonságainak szempontjából fontos a kelátgyűrű mérete és a központi fém körül kialakuló kötésszög. A kelátgyűrű méretével a központi fém és a donoratomok által bezárt szög, a harapási szög (*bite angle*) is változik, ami jelentősen befolyásolhatja a katalitikus reakciókban mutatott aktivitást és szelektivitást.<sup>56</sup> A harapási szög hatását felbonthatjuk sztérikus és

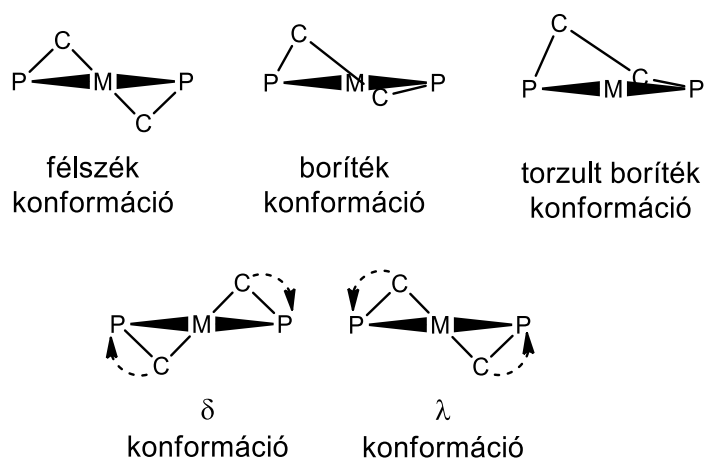
elektronikus tényezőkre (**35. ábra**). Az előbbi effektus a ligandum és szubsztrátum között kialakuló sztérikus kölcsönhatásokban nyilvánul meg.



**35. ábra** A P,P-ligandumok harapási szögének sztérikus és elektronikus hatásai.

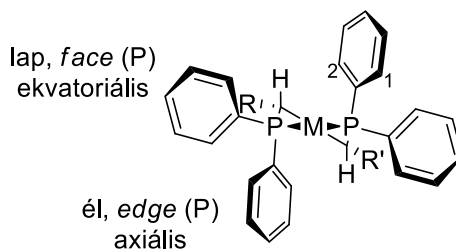
A harapási szög elektronikus tényezője a  $D^1-M-D^2$  kötőszög módosulásával kialakuló változás a fém és a ligandum pályáinak átlapoltságában. Mindez jelentősen befolyásolja a központi fém egyes orbitáljainak energiáját, az alap vagy átmeneti állapotban lévő komplexeket stabilizálhatja vagy destabilizálhatja. Mind a sztérikus,<sup>57</sup> mind az elektronikus hatás<sup>58</sup> jelentősen befolyásolhatja a katalitikus folyamatot. A harapási szög hatásának megismerése segíthet a megfelelő aktivitással és szelektivitással rendelkező katalizátor kifejlesztésében.

A kelátgyűrű konformációja befolyásolja a donortom szubsztituensek térállását, így a komplex és a szubsztrátum között kialakuló kölcsönhatásokat is. Brunner és munkatársai királis, *bisz*-1,2-(difenilfoszfino)-etán alapvázalattal rendelkező ligandumok átmenetifém komplexeinek konformációanalízisét végezték el.<sup>59</sup> Vizsgálataik alapján az öttagú kelátgyűrűk a konformációik alapján három csoportba sorolhatók, valamint megállapították, hogy a ligandum szénvázának kiralitása meghatározza a kialakuló gyűrűkonformer kiralitását ( $\lambda$  és  $\delta$ ) és a foszforon lévő fenilcsoportok térállását (**36. ábra**). Amennyiben az ábrán látható módon, a C-C tengely az óramutató járásával megfelelő irányú forgatással juttatható a P-M-P síkba, akkor a gyűrű  $\delta$ -, ellenkező esetben  $\lambda$  kiralitással rendelkezik.



**36. ábra** Az öttagú gyűrűben kialakuló konformációk.<sup>59</sup>

A komplexek konformációanalízise alapján a szénvázhoz kapcsolódó szubsztituens leggyakrabban a stabilabb *pseudo*-ekvatoriális pozíciót foglalja el, így csökkentve Pitzer-feszültséget. A fenilcsoportok és a vázon lévő *pseudo*-ekvatoriális szubsztituens közötti kölcsönhatás miatt a *pseudo*-axiális fenilcsoportok él (*edge*) térállásban stabilizálódnak. Az utóbbi fenilcsoportok feltehetően a *pseudo*-ekvatoriális fenilcsoport térállását is befolyásolják (lap (*face*) állású), így a négy fenilcsoport által formált királis térrészt, „királis üreget” (*chiral pocket*) a ligandum kiralitása alapvetően meghatározza (**37. ábra**).

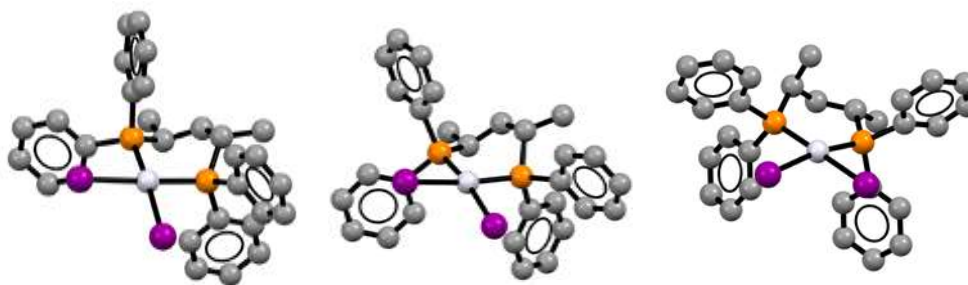


**37. ábra** A kelátgyűrű kiralitása, a donoratomok szubsztituensének térállása.<sup>59</sup>

A vizsgálatok alapján az (*S*)-; vagy (*S,S*)-konfigurációval rendelkező szénatomokkal a gyűrű kiralitása  $\delta$ . Hasonló módon az (*R*)-; vagy (*R,R*)-konfigurációjú szénvázal a gyűrű kiralitása  $\lambda$ .

A továbbiakban érdemes az (*S,S*)-BDPP ligandummal képzett komplexek tulajdonságait megvizsgálni, amelyek a központi fémmel hattagú kelátgyűrűt képeznek. A képződő komplexek változatosságát mutatja, hogy [Rh((*S,S*)-

BDPP)(COD)]<sup>+</sup>, valamint a [Rh((*S,S*)-BDPP)(NBD)]<sup>+</sup> komplexekben már a ciklikus dién szubsztátum megváltoztatása (COD vagy NBD) is okozhat eltéréseket a kelátgyűrű konformációjában.<sup>60</sup> Kollár és munkatársai vizsgálatai alapján a [Pt((*S,S*)-BDPP)<sub>2</sub>] komplex szilárd fázisban egyidejűleg három térszerkezettel is jelen lehet (**38. ábra**),<sup>61</sup> valamint hasonló eredményeket kaptak a [Pt((*S,S*)-BDPP)I(SnCl<sub>3</sub>)] komplex tanulmányozása során is.<sup>62</sup> További BDPP-ligandumot tartalmazó komplexek szerkezete alapján megállapították, hogy *i*) a hattagú gyűrűs vegyületek meglehetősen nagy flexibilitást mutathatnak, *ii*) a metilcsoportok gyakran nem a kedvezőnek tűnő *pseudo*-ekvatoriális térállásban stabilizálódnak. A *iii*) gyűrű konformációjával a P-M-P szög, valamint a királis üreg térszerkezete nagyban változik, azonban *iv*) a fenilcsoportok térállását nem határozza meg egyértelműen a kelátgyűrű konformációja.<sup>61</sup>



**38. ábra** A [Pt((*S,S*)-BDPP)<sub>2</sub>] komplex három stabil térszerkezete.<sup>61</sup>

Az (*S,S*)-BDPP átmenetifém komplexei változatos konformációkkal lehetnek jelen szilárd fázisban, azonban a különböző térszerkezetekkel rendelkező komplexek oldatbeli izomerizálására is találhatunk példát.<sup>63</sup>

A héttagú kelátgyűrűk térszerkezetét a cikloheptán konformációit alapul véve osztályozhatjuk (**39. ábra**).<sup>64</sup>

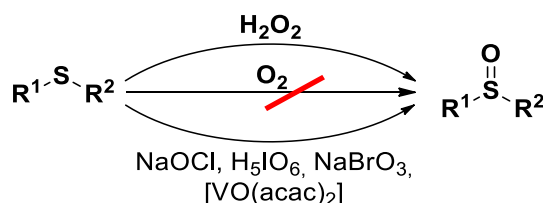


**39. ábra** A cikloheptán nevezetes konformációi.

A héttagú gyűrűs rendszerek a hattagúaknál is flexibilisebbek, az 1,4-*bisz*-(difenilfoszfino)-bután komplexei széleskörű szerkezeti változatosságot mutatnak.<sup>65,66,67,68</sup>

## 1.6. Tioéter típusú ligandumok előállítása

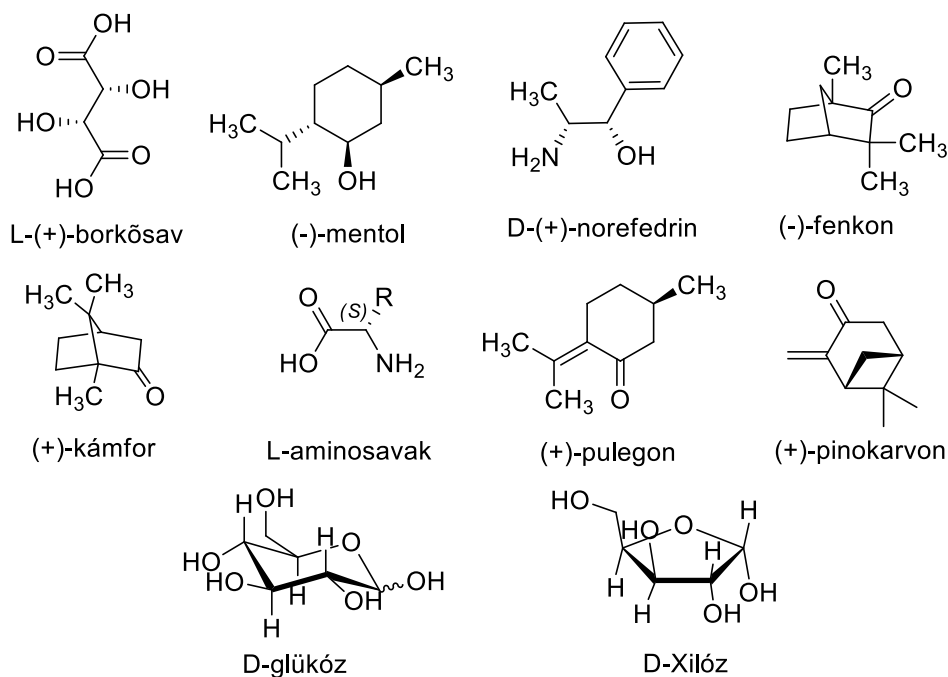
Az aszimmetrikus katalizátorok alkalmazásakor fontos szempont – a nagy aktivitás és szelektivitás mellett –, hogy a katalizátor legyen olcsó és rendelkezzen nagy stabilitással. Az előállítás során további szempont, hogy a katalizátor legyen hozzáférhető mindkét enantiomer formában,<sup>69</sup> valamint a szintézise legyen kemo- és sztereoszelektív. A foszfortartalmú vegyületek előállítása gyakran reaktív, oxidációra és vízre érzékeny vegyületeket igényel ( $R_2PCl$ ,  $R_2PLi$  stb.),<sup>70</sup> és a reakció során keletkező termék is érzékeny oxidációra. Mindezzel szemben a tiolát nukleofil egyszerűbben előállítható és kevésbé érzékeny az oxidációra, mint a foszfid, valamint a képződő tioéter típusú vegyületek kevésbé érzékenyek a levegő jelenlétére, mint a megfelelő foszfinok (**40. ábra**). A tioéterekben lévő kenet csak reaktívabb oxidálószerrel, mint  $H_2O_2$ ,  $NaOCl$ ,  $NaBrO_3$  vagy  $[VO(acac)_2]$  képesek oxidálni,<sup>71</sup> tehát levegővel szemben inertnek tekinthetők.



**40. ábra** A tioéterek oxidációja levegő hatására nem, csak erősebb oxidáló ágensek hatására megy végbe.

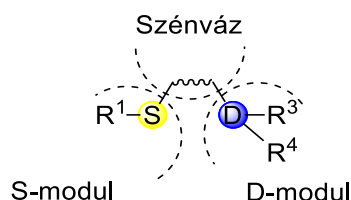
Az optikailag tiszta tioéter ligandumok szintézise történhet természetes vegyületek felhasználásával, mint például L-(+)-borkősav,<sup>72</sup> (+)-kámfor,<sup>73</sup> (-)-mentol,<sup>74</sup> aminosavak,<sup>75</sup> cukrok,<sup>51a,51b,76,77</sup> D-(+)-norefedrin,<sup>53,78</sup> (+)-pulegon,<sup>79</sup> (±)-fenkon<sup>80</sup> vagy (+)-pinokarvon<sup>81</sup> (**41. ábra**). Ezen természetes vegyületek átalakítása és funkcionálizálása megoldott. A természetes eredetű ligandumok könnyen hozzáférhetőek, azonban érdemes olyan ligandum prekuzort választani, amely lehetővé teszi az adott ligandum enantiomerjének, vagy diasztereomerjének szintézisét is. A természetes prekuzorok mellett királis ligandum előállítása lehetséges racém elegyek rezolválásával<sup>82</sup> vagy akirális vegyületek sztereoszelektív

átalakításával is. A sztereoselektív átalakítás történhet katalitikus rendszerek alkalmazásával, például: aszimmetrikus ciklopropanálással,<sup>83</sup> aszimmetrikus epoxidálással,<sup>77</sup> epoxidok aszimmetrikus gyűrűnyitásával,<sup>31</sup> pentán-2,3-dion hidrogénezésével,<sup>84</sup> Diels-Alder reakcióval.<sup>85</sup>



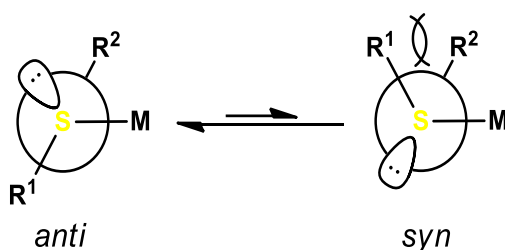
**41. ábra** Természetes eredetű tioéter ligandumok prekursorai.

A különböző szubsztrátumoknak és az alkalmazott reagenseknek megfelelően fontos a ligandum szerkezeti adottságainak finomhangolása. A ligandumok moduláris szintézise lehetővé teszi, hogy a kelátképző ágens elektronikus és szterikus tulajdonságait tág keretek között megváltoztassuk.<sup>86</sup> A kéntartalmú, kétfogú heterodonor ligandumokat három szerkezeti egységre oszthatjuk: *i*) szénváz, *ii*) S-modul (kén donoratom és szubsztituense) és *iii*) D-modul (P, N vagy O donoratom és szubsztituense) (**42. ábra**).



**42. ábra** A heterodonor bidentát tioéter típusú ligandumok szerkezete.

Az ilyen ligandumok nagy előnye, hogy az S-, és D-modulok egymástól független sztérikus és elektronikus tulajdonságainak finomhangolásával az adott katalitikus rendszerben jelentősen növelhető a királis indukció mértéke. Az aszimmetrikus tioéter komplexekben a ligandum  $R^1$ -S- $R^2$  típusú vegyület, továbbá a stabil sztereogén elem lehet a kelátgyűrűben, vagy a kelátgyűrűn kívül. Célunk a tioéter ligandum tervezésekor a kén inverziójának visszaszorítása, ami elérhető a megfelelő szénváz kialakításával. A kénhez képest  $\alpha$ -helyzetben megfelelő sztérikus tulajdonságokkal rendelkező szubsztituens alkalmazásával a kén donoratom inverziójának energiagátja növelhető és elérhető a két csoport ( $R^1$  és  $R^2$ ) stabilizálódása *anti* térállásban (**43. ábra**).<sup>31</sup>



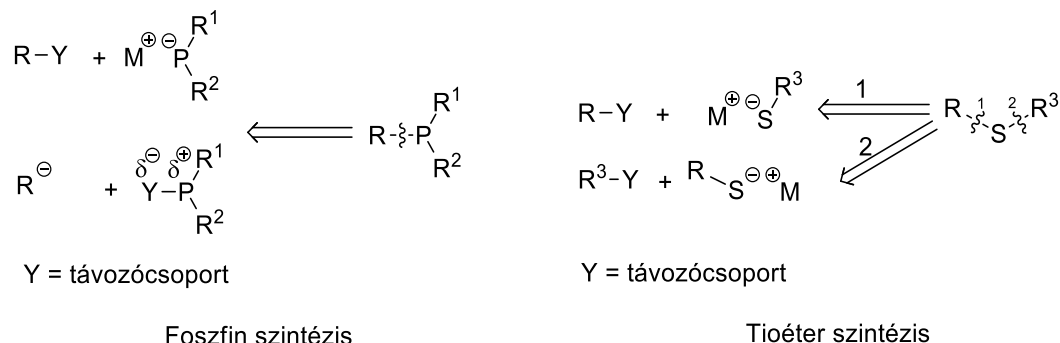
**43. ábra** A kén donoratom szubsztituense és a szénváz között kialakuló kölcsönhatások *anti* és *syn* állás esetén.

A donoratomnak az alkil vázban királis szénatomhoz kell kapcsolódnia ahhoz, hogy a vicinális-helyzetű csoporttal a megfelelő kölcsönhatás kialakulhasson. A kén inverziójának megakadályozásához tehát a szerkezet pontos tervezésére van szükség.

### 1.6.1. A tioéter vegyületek előállítása

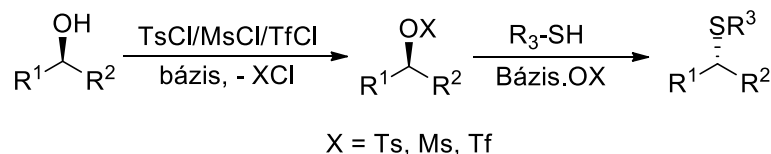
A legtöbb foszfin ligandum előállítása során alkáli-foszfid, vagy klór-foszfin reagenseket alkalmaznak (**44. ábra**). A reakciók kivitelezése sokszor bonyolult, és elővigyázatosságot igényel. Az alkil- és arilszulfanilcsoport királis szénatomra történő szelektív beépítésére több módszert használnak.<sup>87,88</sup> Az egyszerű kivitelezhetősége, költséghatékonysága és nagy szelektivitása miatt a tioéterek szintézisére a különböző  $S_N2$  reakciók a legelterjedtebbek. Előnyt jelent továbbá, hogy a tioéterek kialakítása során a tiolát lehet az alapvázon (R), vagy a kapcsolni kívánt szubsztituens ( $R^3$ ) része is (**44. ábra**). A P-modul kialakításakor a

foszfor általában a kapcsolni kívánt csoport része, ami csökkenti a lehetséges szintézisutak számát.



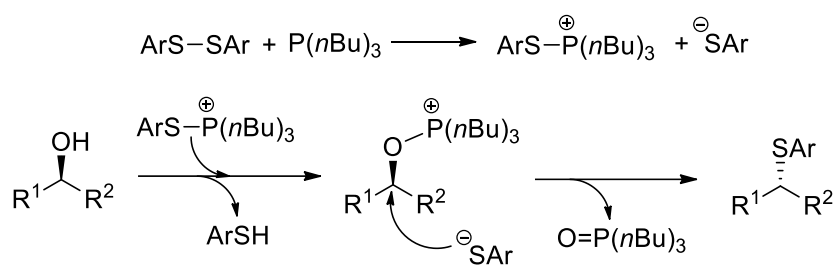
**44. ábra** A foszfin és tioéter ligandumok előállítása.

A ligandum prekursorok jelentős része hidroxilcsoportot tartalmaz, amely rossz távozócsoport ezért tioláttal nem szubsztituálható. A leggyakrabban ezeket a vegyületeket egy lépésben szulfonsav-észterekké alakítják – tozil-, mezil- vagy triflilcsoportok kialakításával –, majd az így kapott vegyülettel végrehajtják a szubsztitúciót (**45. ábra**).<sup>89</sup>

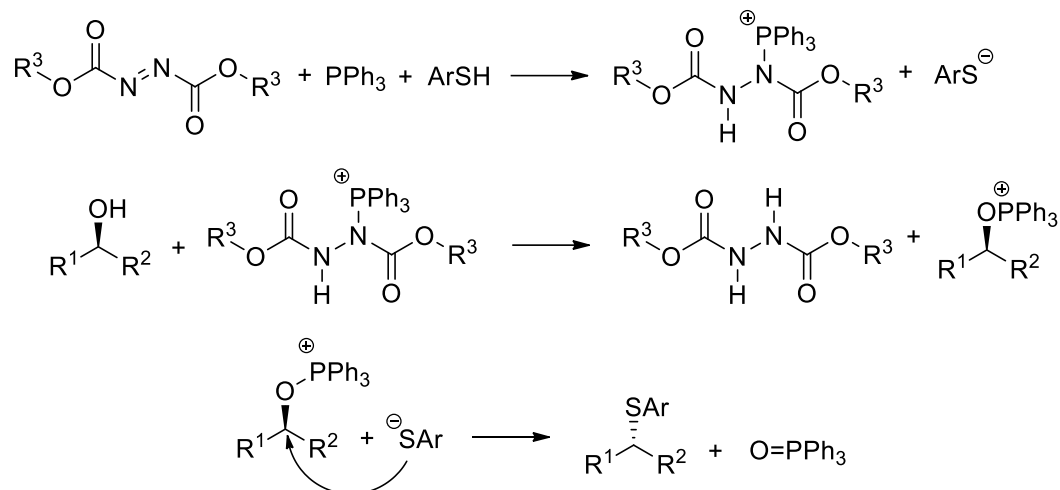


**45. ábra** A hidroxilcsoport szubsztitúciója két lépésben: 1. szulfonsav-észterre alakítás, 2. szubsztitúció.

Az OH-csoport szubsztitúciójának mára elterjedt stratégiája, amikor a hidroxilcsoportot *in situ* alakítják jó távozócsoporttá. Ilyen módszerek a Hata- (**46. ábra**),<sup>90,91</sup> és a Mitsunobu-reakciók.<sup>92</sup> A hidroxilcsoport mindkét reakcióban oxidofoszfónium kationná alakul, amely jó távozócsoport. A reakciók előnye, hogy kemoszelektívek, a Hata-reakció például alkalmazható epoxid és ketál funkciócsoportok jelenlétében, továbbá kivitelezhető a primer hidroxilcsoport szelektív szubsztitúciója is.<sup>93,94</sup> A módszerek hátránya, hogy csak aril-tiolátok beépítésére alkalmasak, valamint a szekunder hidroxilcsoportok szubsztitúciójára ritkábban használják.



**A Hata-reakció mechanizmusa**



**A Mitsunobu-reakció mechanizmusa**

**46. ábra** Az OH-csoport szubsztitúciója Hata-, és Mitsunobu-reakcióban.

A reakciók kivitelezése szempontjából a Hata-reakció előnyösebb, mert itt a nukleofil diszulfidból keletkezik. A diaril-diszulfidok a legtöbb esetben kristályos vegyületek és kevésbé átható szaggal rendelkeznek, mint a megfelelő aril-tiolok és ezért könnyebben kezelhetők. Utóbbi okokból munkám során a Hata-reakció alkalmazása mellett döntöttem. Meg kell említenünk, hogy a reakció végrehajtásához néhány esetben magas hőmérsékletet (62-66 °C) és magas nyomást (9,8 atm) alkalmaznak, valamint hogy a reakció során létrejöhet intramolekuláris szubsztitúció is.<sup>95,96</sup>

## 2. Célkitűzés

Aszimmetrikus szintézisekhez elterjedten alkalmaznak P,P-, és P,N-ligandummal módosított palládium katalizátorokat kiemelkedő szelektivitásuk és nagy aktivitásuk miatt. A foszfin-típusú ligandumok hátránya, hogy előállításuk körülményes, valamint oxidációra érzékenyek.

Munkám során célul tűztem ki nagy szerkezeti változatosságú alkán-diilvázas tioéter ligandumok tervezését, szintézisét és katalitikus alkalmazását. A ligandumok szerkezeti változatossága az egyes konstitúciós izomerek, homológok, és diasztereomer viszonyban álló vegyületek szintézisére is kiterjed. Céлом volt továbbá az egyes ligandumok koordinációs tulajdonságainak vizsgálata, különös tekintettel a kén és a nitrogén donoratomok sztereoszelektív koordinációjára, valamint a kialakuló kelátgyűrű konformációjára. Az előállított tioéter-amin, valamint tioéter-aminofoszfin ligandumok *in situ* palládiummal alkotott komplexeit aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban terveztem vizsgálni. Utóbbi reakció jelentős szintetikus módszer a királis vegyületek előállításához, valamint alkalmas modellreakció a királis katalizátor szterikus és elektronikus tulajdonságainak jellemzésére.

A doktori munkám végső célja a királis palládium komplexek sztereoelektronikus finomhangolása révén nagy katalitikus aktivitású és enantioszelektív, tioéter típusú ligandummal módosított katalizátor előállítása.

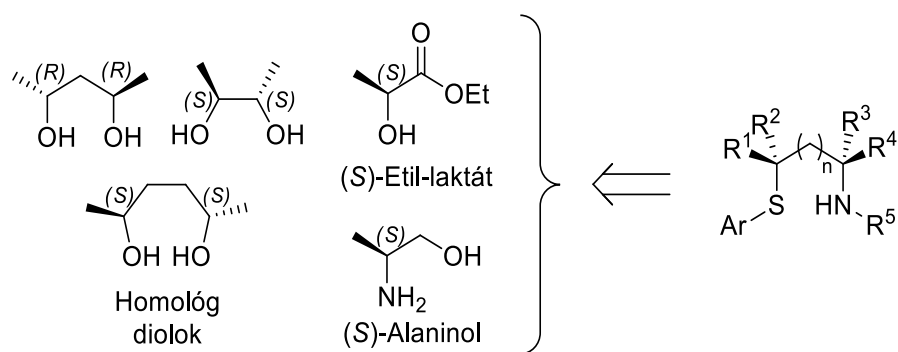
### 3. Eredmények és értékelésük

A téziseim alapját képező kutatások első része tartalmazza a királis ligandumok szintézisének leírását, melyet a szilárd-, és oldatfázisú koordinációs kémiai vizsgálatok követnek. Ezután a ligandumokkal aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban elért eredményeimet mutatom be, majd a legeredményesebb ligandumok esetében a katalizátor és a szubsztrátum között kialakuló kölcsönhatások eredetét is megvizsgálom.

#### 3.1. A ligandumok szintézise

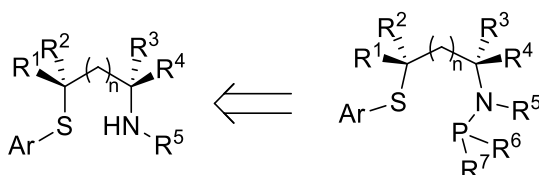
Az irodalmi áttekintésben is láthattuk, hogy a megfelelő aktivitással és szelektivitással rendelkező katalitikus rendszerek előállításához a katalizátorkomplex sztérikus és elektronikus tényezőinek finomhangolása elengedhetetlen. A korábbi tapasztalatok alapján szükséges továbbá a stabil konformációval rendelkező kelátgyűrű, valamint a stabil konfigurációval rendelkező kénatom alkalmazása. A katalizátorok térszerkezeti és dinamikus tulajdonságainak finomhangolásához a ligandumokat moduláris szintézissel célszerű előállítani.

A ligandumok szintéziséhez minden esetben alkán-diil vázát alkalmaztam, amely nem tartalmaz  $sp^2$  hibridizációjú szénatomot, ezért a keletkező komplex konformációja a cikloalkánok konformációjának nomenklatúrájával kvalitatíve leírható. A ligandum szintézisének fontosnak tartottam a szénváz, a kén donoratomban, valamint a második donoratomb szubsztituensének variálhatóságát. Első lépésben tioéter-amin ligandumok előállítása mellett döntöttem. A ligandumok előállításánál enantiomer tiszta, könnyen hozzáférhető vegyületeket használtam (**47. ábra**). Az átalakítások során ügyeltem arra, hogy a sztereogén centrumokat érintő lépés teljes sztereoselektivitással menjen végbe, valamint a prekursorok előállítása során ne keletkezzen veszélyes, kénmustár jellegű vegyület.



**47. ábra** Alkán-diil vázas S,N-ligandumok szintéziséhez felhasznált királis prekurzorok.

A tioéter-amin típusú vegyületek előnye, hogy – szekunder aminok esetében – tartalmaznak egy funkcionálizálható N-H kötést, aminek köszönhetően a ligandum újabb szerkezeti egységgel egészíthető ki (**48. ábra**).



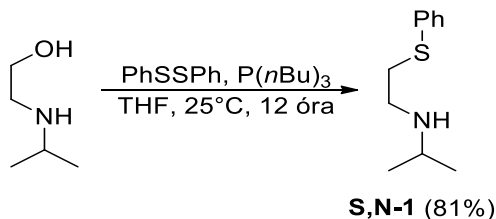
**48. ábra** S,NP-ligandumok szintézise királis S,N-ligandumokból.

### 3.1.1. Tioéter-amin ligandumok előállítása természetes vegyületekből

A tioéter-amin ligandumok előállíthatók olcsó és nagy optikai tisztaságú természetes eredetű anyagokból. Az öttagú kelátgyűrűk vizsgálatához egy akirális etilénvázas, két propán-1,2-diil, valamint egy bután-2,3-diil vázzal, rendelkező ligandum előállítását terveztem. Utóbbi ligandum előállítását a szintézismódszer miatt a továbbiakban (3.1.2 alfejezet) tárgyalom.

Az akirális etán-diil vázas tioéter-amin ligandumot *N*-izopropil-etanolaminból difenil-diszulfiddal Hata-reakcióban<sup>90,91</sup> sikerült előállítanom (**49. ábra**). A reakcióelegyből előbb éteres-savas extrakcióval eltávolítottam a diszulfid felesleget, valamint a reakció során keletkező tiofenolt, majd lúgos-éteres extrakcióval és az elegy bepárlásával megkaptam az **S,N-1** ligandumot, ami még

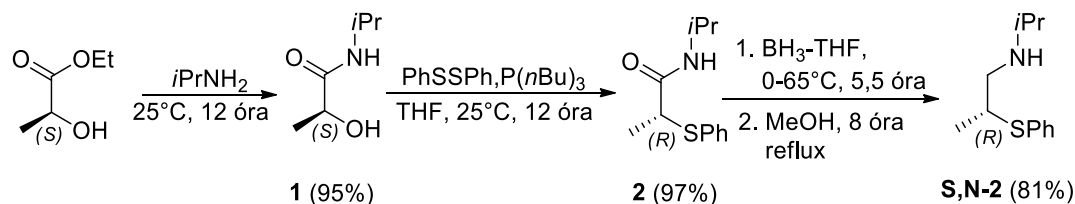
jelentős mennyiségű tri(*n*-butil)-foszfinoxidot tartalmazott. A reakcióelegyből a foszfinoxidot Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oszlopon kromatografálva sikerült eltávolítanom. A terméket szintelen olajos formában kaptam.



#### 49. ábra Akirális tioéter-amin (**S,N-1**) előállítás.

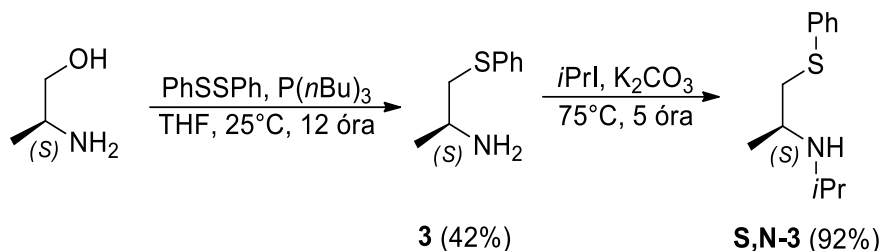
A természetes eredetű királis hidroxikarbonsavak és karbonsavszármazékok kemo-, és sztereoselektív átalakítása sok esetben könnyen megvalósítható, ezért kézenfekvő megoldásnak tűnt az olcsó, nagy mennyiségben hozzáférhető (*S*)-etil-laktát átalakítása a megfelelő tioéter-amin ligandummá.<sup>97</sup> Az egy aszimmetriacentrumot tartalmazó (*R*)-2-(fenilszulfanil)-*N*-(izopropil)propán-1-amin (**S,N-2**) szintézisét három lépésben oldottam meg (**50. ábra**). Az első lépésben (*S*)-etil-laktát és izopropil-amin reakciójában amidot állítottam elő. A reakció oldószer alkalmazása nélkül, szobahőmérsékleten, amin felesleg mellett ment végbe. Az amin reagens a termék izolálásakor csökkentett nyomáson egyszerűen eltávolítható. A következő lépésben az arilszulfanilcsoport bevitelét tetrahydrofuran oldószerben szobahőmérsékleten és légköri nyomáson végeztem el Hata-reakcióval. A szubsztituálandó csoport mellett planáris és elektronszívó funkciócsoport található, ami kedvező a reakció sztereoselektivitása szempontjából: *i*) az elektronszívó jelleg miatt kedvezőtlen a disszociáció és az S<sub>N</sub>1 mechanizmus, továbbá *ii*) az amid funkciócsoportja sík szerkezetű, így kis sztérikus igénye folytán, minimális mértékben befolyásolja a nukleofil támadását.<sup>88</sup> A képződő termék (**2**) oszlopkromatográfiával tisztítható, nem bomlékony és nem tartalmaz reaktív csoportot. Az amid redukciójához előbb LiAlH<sub>4</sub>-et alkalmaztam, azonban a reakció nem ment végbe, végül a tetrahidrido-aluminátnál sokkal kezelhetőbb THF-BH<sub>3</sub> rendszerrel sikerült végrehajtani redukciót. A LiAlH<sub>4</sub> pontos bemérése körülményes, míg a THF-BH<sub>3</sub> kereskedelmi forgalomban beszerezhető, és így módon pontos adagolása egyszerűen kivitelezhető. Az amid oldatához THF-BH<sub>3</sub> oldatot adagolva előbb α-boriloxi-amin keletkezik, ami tovább redukálódik

aminná.<sup>98</sup> A reakcióban képződő tioéter-amin a feleslegben lévő boránnal már szobahőmérsékleten is töltésátviteli komplexet képezhet (*charge-transfer complex*),<sup>99</sup> tehát amin-borán és tioéter-borán komplex is kialakul. A reakcióban képződő borán adduktok további foszfin vagy amin reagensek hozzáadása nélkül egyszerűen, metanolos forralással megbonthatók. Az így keletkező **S,N-2** ligandum savas-éteres extrakcióval elválasztható.



**50. ábra** Az **S,N-2** ligandum előállítása.

Az **S,N-3** ligandum előállításához kereskedelmi forgalomban hozzáférhető (*S*)-alaninolt alkalmaztam (**51. ábra**). Első lépésben THF-os oldatban, szobahőmérsékleten, a korábban is alkalmazott Hata-reakcióval<sup>90,91</sup> tioéter-amint állítottam elő és oszlopkromatográfias elválasztással tisztítottam. A kapott primer amint izopropil-jodiddal reagáltattam, majd a reakcióelegy kromatográfias tisztítását követően megkaptam az **S,N-3** ligandumot.

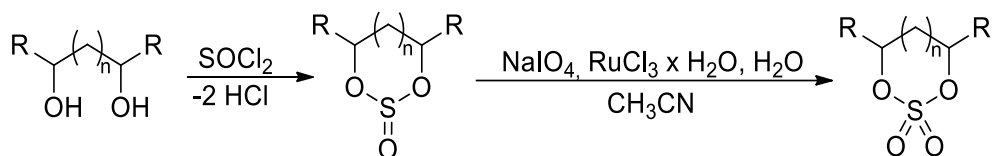


**51. ábra** Az **S,N-3** ligandum előállítása.

Az így előállított utóbbi két ligandum (**S,N-2** és **S,N-3**) konstitúciós izomerek, segítségükkel vizsgálható a szénvázban a metilcsoport helyének szterikus és elektronikus hatása.

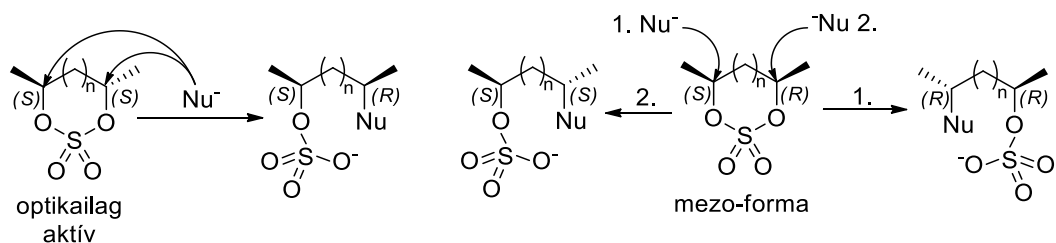
### 3.1.2. Tioéter-amin ligandumok szintézise ciklikus szulfát-észterek felhasználásával

A ciklikus szulfát-észterek kiváló prekursorok a különböző alkán-diil vázas heterobidentát ligandumok szintéziséhez.<sup>100</sup> Az előállításuk kereskedelemben kapható alkán-diolo kból két lépésben, előbb ciklikus szulfít-észter szintézisével, majd a szulfít oxidációjával történik (**52. ábra**).<sup>101</sup>



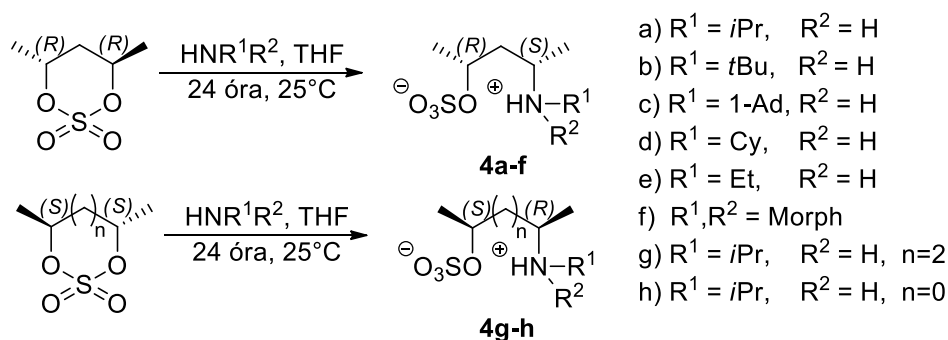
**52. ábra** A ciklikus szulfát-észterek szintézise.

A szulfátgyűrű nukleofil támadás hatására sztereospecifikus módon felnyílik, és a szulfát-észterből szulfát-félészterre alakul (**53. ábra**). A nukleofil támadás mezo-vegyület esetében két szulfát enantiomert eredményezhet (**53. ábra**, 1. és 2.), míg az optikailag aktív (*S, S*) vagy (*R, R*) vegyületek reakciójában csak egyféle térszerkezettel rendelkező vegyületet keletkezik. Az optikailag aktív ligandumok előállításához különösen fontos a homokirális vegyületek alkalmazása.



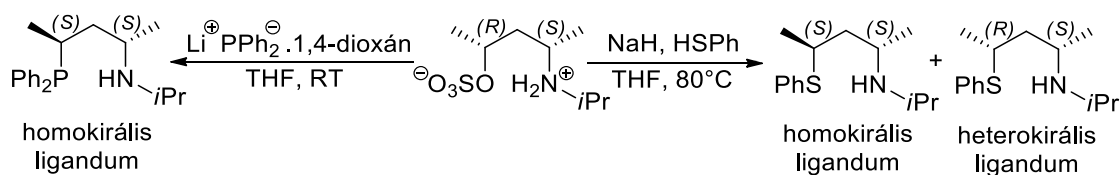
**53. ábra** Nukleofil támadás optikailag aktív és mezo szulfát-észter esetében.

A hattagú gyűrűt képző tioéter-amin ligandumok előállításához első lépésben ciklikus szulfát-észter és aminok reakciójában amino-szulfát vegyületeket állítottam elő (**54. ábra**). A ciklikus szulfát-észterek poláros aprotikus oldószerekben jól oldódnak, azonban a nukleofil hatására keletkező szulfát-félészterek már oldhatatlanok. Az ikerionos szulfát-félészterek kicsapódásának is köszönhetően a reakció eltolódik a termékképződés irányába, így az egyszerű kivitelezése miatt is előnyös.



54. ábra A királis amino-szulfátok szintézise.

Amino-foszfínek előállíthatók erős nukleofil (lítium-difenilfoszfid) alkalmazásával,<sup>100</sup> ezért analóg módon a tioéter-amin előállításához tiolát nukleofillel reagáltattam az amino-szulfátot (**55. ábra**). A reakció során azonban a várt homokirális (a szénvázban (2*S*,4*S*) konfigurációval rendelkező szénatomok) mellett jelentős mennyiségű heterokirális – (2*R*,4*S*)-konfigurációjú – ligandum is megjelent (35% homo- és 65% heterokirális ligandum).



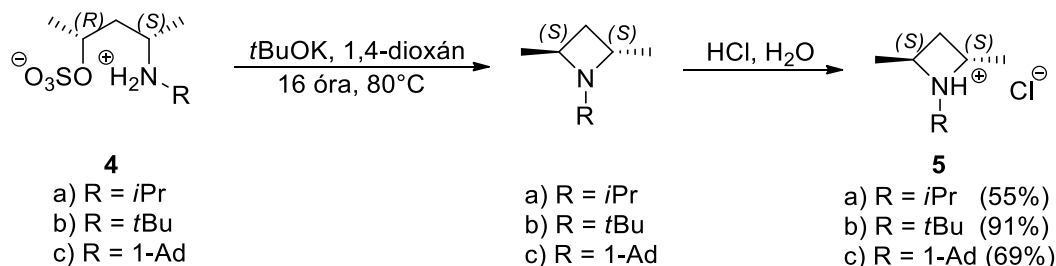
55. ábra Az amino-szulfát reakciója foszfidal és tioláttal.

A diasztereomer vegyületek megjelenésére utal, hogy a termék <sup>1</sup>H NMR spektrumában a jelek két diasztereomerhez rendelhetőek, amit a GC-MS mérések is megerősítettek. A reakció során keletkező disztereomerek elválasztását oszlopkromatográfiai módszerrel nem sikerült kiviteleznem, ezért a két vegyület sztereoselektív előállításához új reakcióutakat dolgoztam ki.

A diasztereomer viszonyban álló vegyületek megjelenése két okra vezethető vissza: *i*) a tiolát szubsztitúció mechanizmusa megváltozik a foszfid-reagens alkalmazásához képest és ebből adódóan romlik a reakció szelektivitása (pl.: S<sub>N</sub>1 mechanizmus), *ii*) az amino-szulfát és a tiolát nukleofil kétféle sztereospecifikus reakcióban vesz részt. A homokirális ligandum képződése a sztereocentrum inverziójával, egy S<sub>N</sub>2-es reakcióval megy végbe. A heterokirális ligandum megjelenése a sztereogén centrum dupla inverziójával magyarázható.

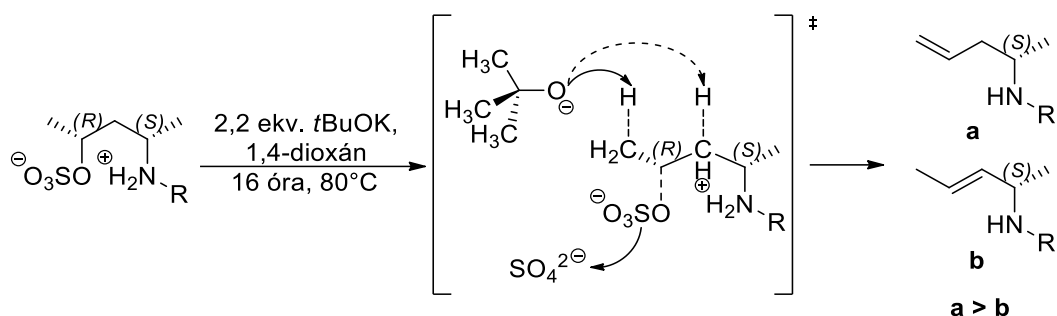
A szulfát-félészter bázis jelenlétében intramolekuláris  $S_N2$  reakcióban homokirális azetidín közttermékké alakulhat, amire hasonló rendszerekben találhatunk példát.<sup>100,102</sup> Az azetidín köztitermék ezután egy tiolát nukleofillel újabb  $S_N2$  mechanizmusú reakcióban felnyílik, mely gyűrűnyitási lépés a megfelelő heterokirális ligandumot szolgáltatja.

A dupla inverzióval keletkező heterokirális ligandum sztereoszelektív szintéziséhez tehát előbb a stabil *N*-alkilazetidín intermediert állítottam elő a megfelelő amino-szulfát és 2 ekvivalens kálium-*tert*-butoxid bázis reakciójában (**56. ábra**). A reakció sztereospecifikus, a termék csak egy diasztereomert tartalmaz, amely savas-éteres extrakcióval könnyen tisztítható. A savas elválasztásnak köszönhetően végül a kristályos azetidínium-klorid sót kaptam.



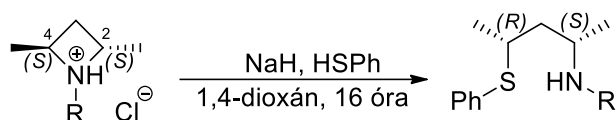
**56. ábra** A homokirális (2*S*,4*S*)-2,4-dimetilazetidín származékok szintézise.

Az azetidín származékok (**5 a-c**) értékes építőelemek (*building blocks*), továbbá biológiai aktivitással is rendelkeznek.<sup>103</sup> A bázis arányát növelve (2,2 ekvivalens) a szulfátból eliminációval alkének is keletkeznek, nagyobb arányban a terminális helyzetű alkén a Hoffmann-eliminációnak köszönhetően (**57. ábra**). A Hoffmann-termék a *t*BuO<sup>-</sup> ion relatíve nagy mérete, valamint a szekunder CH nehezebb hozzáférhetősége miatt képződik.<sup>104</sup>



57. ábra Az amino-szulfát és *tert*butoxid ion reakciója.

Az azetidínium só reaktív heterociklus, ezért a megfelelő nukleofillel egy lépésben felnyitható, szubsztituálható. A tiofenol és nátrium-hidrid reakciójában *in situ* képződő tiolát nukleofillel az *N*-alkilazetidín szubsztitúciója diasztereoselektíven kivitelezhető és heterokirális S,N-ligandumok állíthatók elő (58. ábra).<sup>105</sup> A kationos heterociklus protonálhatja a nukleofilt, ami rontja a szubsztitúció hatékonyságát, ezért a tiolátot minden esetben feleslegben adagoltam a rendszerhez. Az *N*-alkilazetidín szubsztrátumban, a nukleofil támadás mind a 2-es, mind a 4-es szénatomon azonos heterokirális S,N-ligandum képződését eredményezi. A ligandum elválasztása az aminocsoportnak köszönhetően savas-éteres extrakcióval egyszerűen kivitelezhető. A szakirodalomban tioéter-amin előállítására azetidín vegyületből csak egy példát találtam, amelyben az alkalmazott rendszer nem optikailag aktív.<sup>105a</sup>



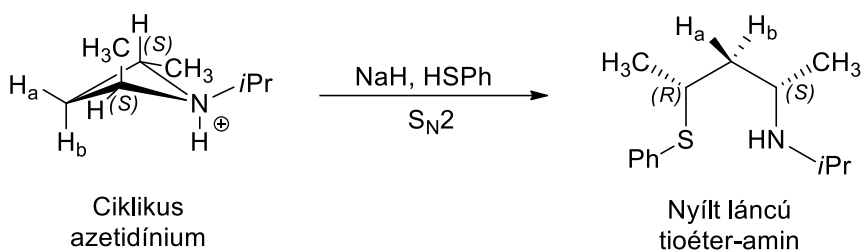
5

- |                    |                                    |
|--------------------|------------------------------------|
| a) R = <i>i</i> Pr | <b>S,N-4</b> R = <i>i</i> Pr (31%) |
| b) R = <i>t</i> Bu | <b>S,N-5</b> R = <i>t</i> Bu (25%) |
| c) R = 1-Ad        | <b>S,N-6</b> R = 1-Ad (33%)        |

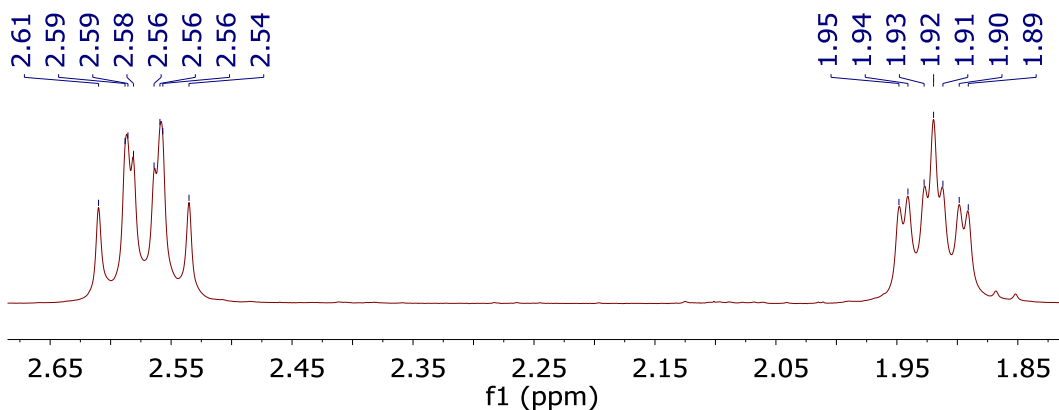
58. ábra A heterokirális S,N-ligandumok előállítása *N*-alkilazetidínek szubsztitúciójával.

Jelentős átalakulással jár a feszített gyűrűs azetidínium vegyület felnyílása, amely során nyíltlancú heterokirális ligandum keletkezik. Mind a nyíltlancú vegyület, mind az *N*-izopropilazetidínium <sup>1</sup>H NMR spektrumában legjellegzetesebb a diasztereotóp H<sub>a</sub> és H<sub>b</sub> metilénprotonok felhasadása (59. ábra).

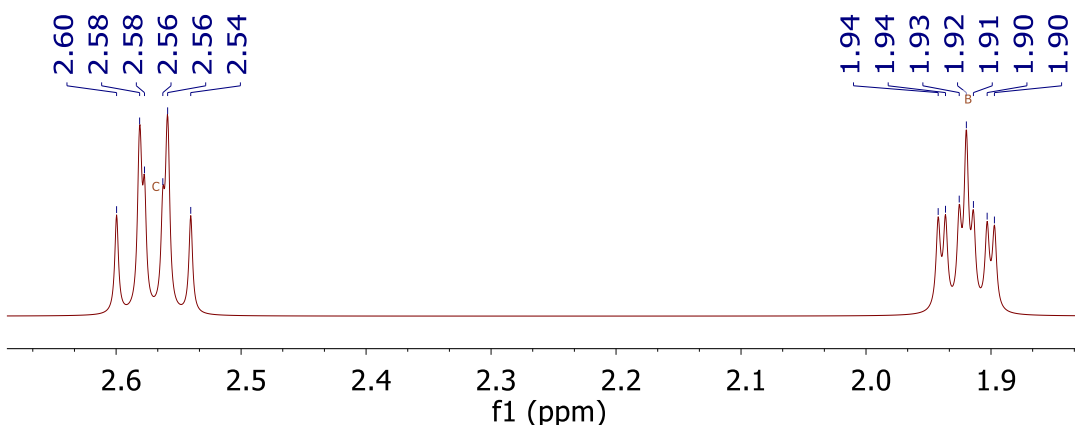
Míg a nyíltláncú ligandum spektrumában a  $H_a$  és  $H_b$  jelcsoportok távolsága 106 Hz (62. ábra), addig az azetidíniumban 261 Hz (60. ábra). Utóbbi vegyület  $^1H$  NMR spektrumát sikerült modelleznem (61. ábra), amely alapján az általam talált csatolások jó egyezést mutatnak a szakirodalomban található *transz*-2,4-pozícióban diszubsztituált azetidínium csatolásaival.<sup>106</sup>



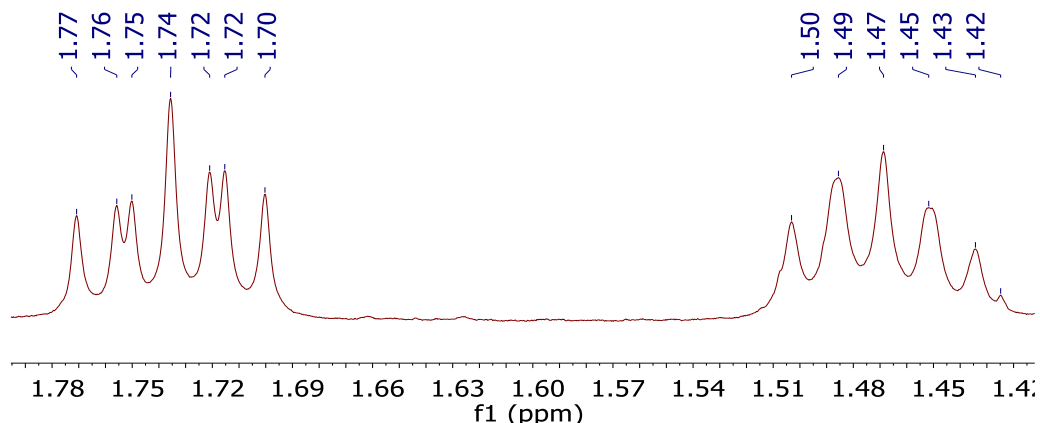
59. ábra A (2*R*,4*S*)-pentán-2,4-diil váz átalakulása.



60. ábra Az *N*-izopropilazetidínium  $^1H$  NMR spektruma ( $d_6$ -DMSO, T = 25°C, 400 MHz).



61. ábra Az *N*-izopropilazetidínium modellezéssel számolt  $^1H$  NMR spektruma.

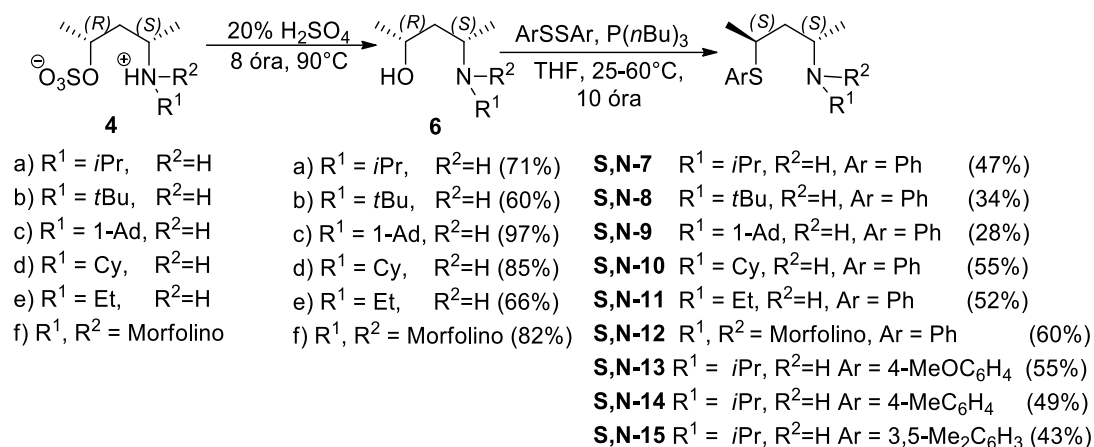


**62. ábra** A heterokirális *N*-izopropil ligandum (**S,N-4**)  $H_a$  és  $H_b$  metilénprotonjainak  $^1H$  NMR spektruma ( $d_1$ - $CDCl_3$ ,  $T = 25^\circ C$ , 400 MHz).

Az eltérő nitrogén szubsztituenseket tartalmazó heterokirális ligandumok szintézisét tehát sikerült kiviteleznem. Az egyes reakciólépések sztereospecifikus módon mentek végbe, valamint az egyes termékek kromatográfia alkalmazása nélkül egyszerűen elválaszthatók. A ligandum kétlépéses szintézisével bizonyítottam, hogy az amino-szulfát és tiolát reakciója során az intermolekuláris reakcióval egy intramolekuláris szubsztitúció is verseng, amelyben azetidín közttermék keletkezik.

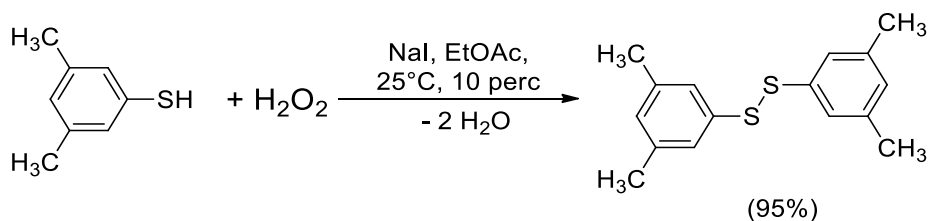
A ligandumok szerkezetének mélyreható vizsgálata érdekében előállítottam a heterokirális ligandummal diasztereomer viszonyban álló homokirális (*S,S*) ligandumot is. Az előkísérletek alapján utóbbi ligandum előállítása aminoszulfátból tiolát nukleofil alkalmazásával nem lehetséges, ezért egy új szintézisutat dolgoztam ki, amely szintén királis aminoszulfát vegyületből indul ki. A szintézis első lépése az aminoszulfát savas hidrolízise, amely nem érinti az aszimmetriacentrumot (**63. ábra**).<sup>107</sup> A termék minden esetben heterokirális aminoalkohol (**6 a-f**), amely értékes intermedier,<sup>108</sup> izolálása egyszerűen a savas oldat lúgozását követően éteres extrakcióval kivitelezhető. A heterokirális aminoalkoholt tri(*n*-butil)foszfin jelenlétében a megfelelő diaril-diszulfiddal reagáltattam magas hőmérsékleten ( $85^\circ C$ ) és nyomáson (10 bar), szakirodalmi analógiák alapján.<sup>95,96</sup> Ekkor a keletkező homo-, és heterokirális ligandumok aránya 2:1-nek adódott. A reakció szobahőmérsékleten és légköri nyomáson sztereoselektíven ment végbe. A reakcióelegyből a homokirális tioéter-amin ligandumot (**S,N-7** – **S,N-15** ligandumok) előbb savas-éteres, majd lúgos-éteres extrakcióval

választottam el, az így kapott oldatot bepároltam, és a ligandumot szennyező foszfin-oxidot  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -on kötöttem meg.



### 63. ábra A homokirális (2S,4S)-pentán-2,4-diil vázas ligandumok szintézise.

A Hata-reakció az *N*-*t*Bu és *N*-1-Ad vegyületekkel (**S,N-8** és **S,N-9**) csak magasabb hőmérsékleten (60°C) ment végbe, az előbbi 77%, míg utóbbi 87% diasztereoselektivitással keletkezett. Az *N*-izopropil, -etil, -ciklohexil alkoholok Hata-reakciója szobahőmérsékleten intramolekuláris szubsztitúció és azetidin köztitermék képződése nélkül ment végbe. A reakció sikeresen alkalmazható különböző aril-tioéter vegyületek szintézisére szobahőmérsékleten és légköri nyomáson. Az **S,N-15** ligandum előállításához szükséges diaril-diszulfidot tiol és hidrogénperoxid reakciójában állítottam elő (**64. ábra**).<sup>109</sup>

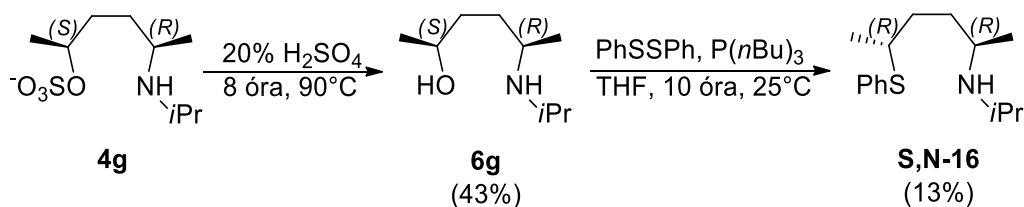


### 64. ábra A Hata-reakcióban alkalmazott diaril-diszulfid szintézise.

A pentán-2,4-diil vázzal rendelkező aminoszulfátokból tehát két lépésben mind a homo-, mind a heterokirális tioéter-amin ligandumok sztereoselektív szintézise lehetséges.

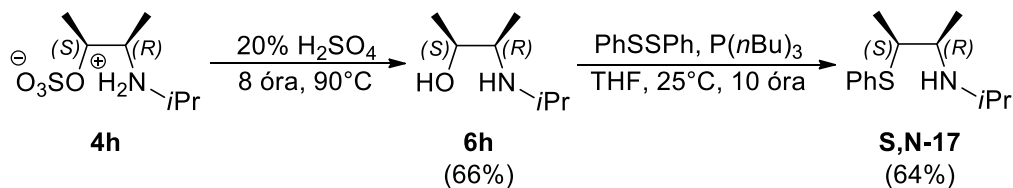
A katalizátor vizsgálata során fontos paraméter a kelátgyűrű és így a szénváz mérete is. Célom volt hexán-2,5-diil, valamint a bután-2,3-diil vázas homokirális

ligandumok előállítása is. A hexán-2,5-diil vázas ligandum (**S,N-16**) előállításához a megfelelő amino-szulfátból (**4g**) hidrolízissel amino-alkoholt (**6g**), majd Hata-reakcióban tioéter-amint nyertem (**65. ábra**). Az egyes köztitermékek és a ligandum elválasztása során az előzőekben leírt módon jártam el.



### 65. ábra A hexán-2,5-diil vázas homokirális S,N-ligandum előállítása.

A bután-2,3-diil vázzal rendelkező S,N-ligandum (**S,N-17**) előállításához a megfelelő amino-szulfátból (**4h**) hidrolízissel előbb a heterokirális amino-alkoholt (**6h**) állítottam elő, majd a hidroxilcsoport szubsztitúcióját Hata-reakcióban valósítottam meg (**66. ábra**). A reakció sztereoselektíven ment végbe egy diasztereomer képződése közben.



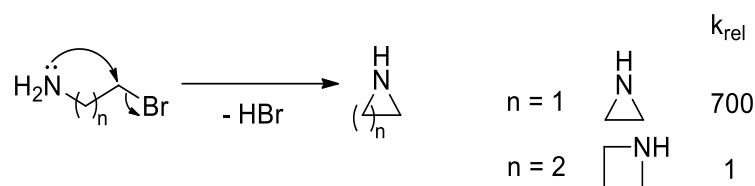
### 66. ábra A bután-2,3-diil vázas tioéter-amin ligandum szintézise.

A ligandum azonban nem a várt homokirális, hanem két eltérő konfigurációjú szénatomot tartalmazó, tehát heterokirális izomer. A szénváz sztereokémiáját röntgenkristallográfiás vizsgálatok is bizonyítják, amit a későbbiekben mutatok be (3.3 fejezet). Az utóbbi ligandum konfigurációjának a megváltozása aziridinszármazék keletkezésére utal. A szakirodalomban az aziridin vegyületek nukleofil szubsztitúcióját széles körben alkalmazzák.<sup>110</sup>

### 3.1.3. Gyűrűzárással lejátszódó reakciók mechanizmusa

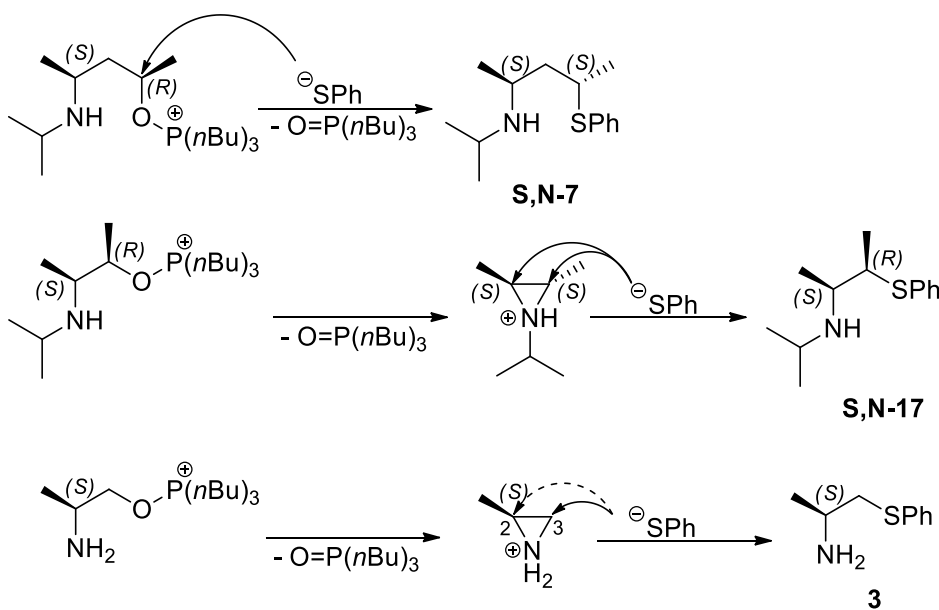
Az előző kísérletekből is láthatjuk, hogy a ligandumok előállítása során keletkező gyűrűs intermedierek jelentősen befolyásolják a reakció mechanizmusát, és ezáltal a szintézis szelektivitását is. A Hata-reakcióban (**46. ábra**) keletkező oxifoszfónium a szulfáthoz hasonlóan jó távozócsoport, ezért a pentán-2,4-diil váz

esetében is várhatnánk az azetidín képződését, ami a kísérleti eredmények alapján kizárható. A reakció szelektivitását befolyásolhatja az alkoxi-tri(*n*-butil)foszfónium ion pozitív töltése és jelentős mérete, valamint az alacsony hőmérséklet. Meglepő továbbá, hogy a Hata-reakció során a bután-2,3-diil vázon dupla inverzió megy végbe, ami a pentán-2,4-diil vázas vegyületeknél kizárható. Kinetikai vizsgálatok alapján a nitrogéntartalmú 3 és 4 tagú gyűrűk képződése jelentősen eltér,<sup>111</sup> az aziridin vegyületek képződésének sebessége 700-szorosa az azetidín képződésének (67. ábra).<sup>112</sup>



**67. ábra** Az aziridin és az azetidín kialakulásának relatív sebessége.<sup>112</sup>

A bután-2,3-diil és pentán-2,4-diil vázzal rendelkező vegyületek homológok, ezért az utóbbi jelenség okozhatta a reakciómechanizmus és így a termékösszetétel radikális megváltozását (68. ábra). A pentán-2,4-diil vázas rendszerben szobahőmérsékleten azetidín nem alakul ki (**S,N-7** ligandumok), míg a bután-2,3-diil váz aziridínium gyűrűvé záródik.

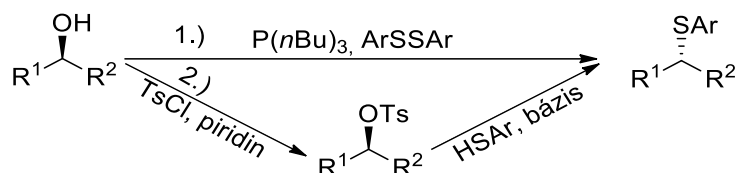


**68. ábra** A nitrogén tartalmú heterociklusok kialakulása, valamint a lehetséges nukleofil addíciós reakciók.

Az utóbbi 2,3-diszubsztituált aziridínium gyűrűben a metin szénatomok diasztereotópotóp viszonyban állnak, így a nukleofil támadás tetszőleges metin szénatomon azonos diasztereomert eredményez (**S,N-17** ligandum). A 2-metil-azetidínium származék nukleofil támadása két konstitúciós izomer keletkezésével járhat, azonban a sztérikus kontroll miatt a 3-as pozíció támadása kinetikailag kedvezőbb és így az általunk várt **3** terméket kapjuk. A tioéter-amid (**2**) reakciójában (**50. ábra**) a nitrogén gyenge nukleofil, ezért nem megy végbe a gyűrűzárás, valamint az akirális ligandum (**S,N-1**) képződése során nincs észlelhető hatása a gyűrűzáródásnak (**49. ábra**).

### 3.1.4. A Hata-reakciók előnyei más szubsztitúciós reakciókkal szemben

Az általam alkalmazott Hata-reakció alkalmas szobahőmérsékleten és légköri nyomáson szekunder amino-alkoholok sztereoszelektív szubsztitúciójára, aril-tioéterek szintézisére. A tioéterek előállítása során sok esetben a hidroxilcsoportot előbb tozilálják, amihez bázisként piridint vagy aminokat használnak (**69. ábra**).



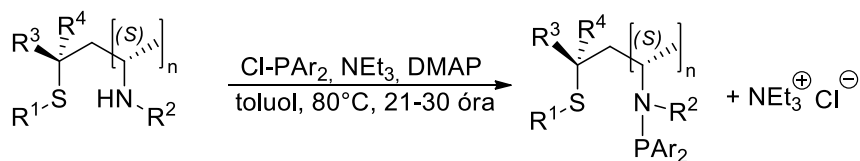
**69. ábra** Az OH-csoport átalakítása egy lépésben Hata-reakcióval (1.) és a klasszikus tozilálással, majd nukleofil szubsztitúcióval (2.).

A tozilálás idő- és vegyszerigényes, valamint amino-alkoholok esetében a kemoszelektivitása sem megfelelő. A tozilátok szubsztitúciójához a nukleofilt tiol formában adagolják be, ami kellemetlen szaggal járhat. A Hata-reakcióban ezzel szemben a jó távozócsoport, valamint a tiolát nukleofil is a sokkal kezelhetőbb diszulfid vegyületből *in situ* keletkezik. Utóbbi szintézis kevésbé időigényes, valamint kisebb a vegyszerigénye.

### 3.1.5. Tioéter-aminofoszfín ligandumok előállítása

A tioéter-aminofoszfín vegyületek sztérikus és elektronikus tulajdonságainak a hangolására már négy szerkezeti elem változtatásával van lehetőségünk. Az aminofoszfín előállítása azért is előnyös, mert az érzékeny P-N kötés kialakítása a szintézis utolsó lépésében történik. Az amin elektronikus karakterének megváltoztatásával keletkező S,NP-ligandum a kén mellett tartalmaz egy jó  $\sigma$ -donor és  $\pi$ -akceptor tulajdonságokkal rendelkező foszfor donoratomot, amely elektronikus tulajdonságait a nitrogénen lévő szubsztituensen keresztül is befolyásolhatjuk.

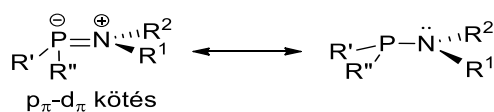
A királis tioéter-aminok és klórfoszfínok kapcsolásával egy lépésben királis tioéter-aminofoszfínokat sikerült előállítanom (**70. ábra**). A reakció DMAP katalizátor jelenlétében ment végbe, amely a klórfoszfínnal reagálva foszfitilpiridínium-kloridot képez, ami könnyebben támadja az amint.



- S,NP-1**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$   
**S,NP-2**  $R^1=Ph$ ,  $n=0$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Me$ ,  $Ar=Ph$   
**S,NP-3**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=Et$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$   
**S,NP-4**  $R^1=4-Me-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$   
**S,NP-5**  $R^1=4-MeO-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$   
**S,NP-6**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=3,5-Me_2-C_6H_3$

**70. ábra** Az S,NP-ligandumok szintézise.

A reakciót trietil-amin bázis felesleggel végrehajtva, a képződő hidrogén-klorid trietil-amin-hidroklorid formában kicsapódik, a trietil-amin feleslege pedig alacsony nyomáson eltávolítható. A termék egyszerűen szűréssel, majd oszlopkromatográfiával tisztítható. A tioéter-aminofoszfín vegyületekben a nitrogén és foszfor között fellépő kölcsönhatások miatt a nitrogén hibridizációja lehet  $sp^3$  vagy  $sp^2$  is (**71. ábra**).<sup>113,114</sup>



**71. ábra** A P-N kötés kialakulása.<sup>115</sup>

A kölcsönhatás jelentősen befolyásolja a donoratom elektronikus és térszerkezeti tulajdonságait. A nitrogén  $sp^2$ -es hibridállapotában a P-N kötés elfordulása gátolt, tovább bonyolítja a szerkezeti tulajdonságokat, ha  $R^1 \neq R^2$  ami két geometriai izomert eredményezhet. A  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR mérés egy éles szingulett jelet ad, ami egyféle termék képződésére vagy az egyes izomerek gyors átalakulására utal (**1. táblázat**).

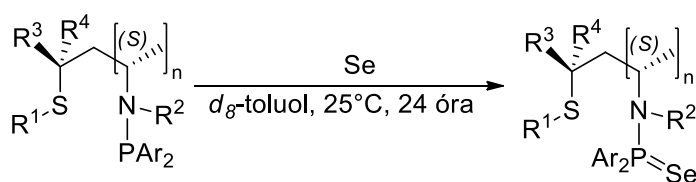
**1. táblázat** Az S,NP-ligandumok kémiai eltolódásai ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR).

Ligandum	S,NP-1	S,NP-2	S,NP-3	S,NP-4	S,NP-5	S,NP-6
$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ [ppm]	39,11	49,28	44,75	39,14	39,24	38,59

Mérési körülmények:  $d_6$ -benzol,  $T=25^\circ\text{C}$ , 162 MHz, a  $\text{H}_3\text{PO}_4$  kémiai eltolódására vonatkoztatva.

### 3.1.6. Aminofoszfín-szelenidek előállítása

A foszfín tartalmú ligandumok  $\sigma$ -donor tulajdonságai vizsgálhatóak foszfín-szelenidek előállításával. A  $^{77}\text{Se}$  izotóp és a foszfor között kialakuló  $^1J(\text{Se-P})$  csatolási állandó jól jellemzi a foszfín ligandum  $\sigma$ -donor tulajdonságát, a foszforhoz kapcsolódó elektronszívó csoportok hatására nő a csatolási állandó értéke, míg az elektronszívó csoportok hatására csökken.<sup>116</sup> A foszfín-szelenidek előállítását sikerült egyszerűen kiviteleznem, az S,NP-ligandumok  $d_8$ -toluolos oldatához elemi szelént adtam, majd egy napon keresztül kevertetem a reakcióelegyet (**72. ábra**).<sup>100b,117</sup>

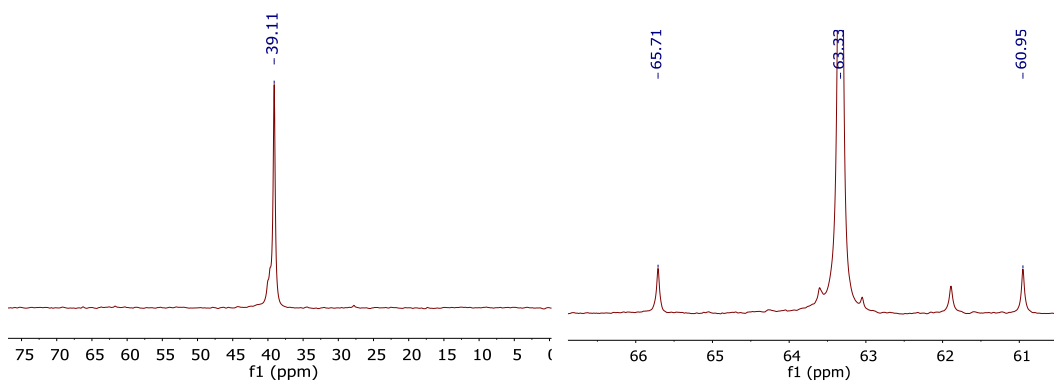


7

- $R^1=\text{Ph}$ ,  $n=1$ ,  $R^2=i\text{Pr}$ ,  $R^3=\text{Me}$ ,  $R^4=\text{H}$ ,  $\text{Ar}=\text{Ph}$
- $R^1=\text{Ph}$ ,  $n=0$ ,  $R^2=i\text{Pr}$ ,  $R^3=\text{H}$ ,  $R^4=\text{Me}$ ,  $\text{Ar}=\text{Ph}$
- $R^1=\text{Ph}$ ,  $n=1$ ,  $R^2=\text{Et}$ ,  $R^3=\text{Me}$ ,  $R^4=\text{H}$ ,  $\text{Ar}=\text{Ph}$
- $R^1=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=i\text{Pr}$ ,  $R^3=\text{Me}$ ,  $R^4=\text{H}$ ,  $\text{Ar}=\text{Ph}$
- $R^1=4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=i\text{Pr}$ ,  $R^3=\text{Me}$ ,  $R^4=\text{H}$ ,  $\text{Ar}=\text{Ph}$
- $R^1=\text{Ph}$ ,  $n=1$ ,  $R^2=i\text{Pr}$ ,  $R^3=\text{Me}$ ,  $R^4=\text{H}$ ,  $\text{Ar}=3,5\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$

**72. ábra** Az aminofoszfín-szelenidek előállítása.

A reakcióelegy  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spektruma alapján a ligandum teljes mértékben szelenidde alakult, a foszfor jel felhasadása mellett a kémiai eltolódása is jelentősen megváltozott (**73. ábra**). Az elemi szelénben az NMR aktív  $^{77}\text{Se}$  részaránya 7,63 % (n/n), így a szingulett jel felhasadása szatellitként jelenik meg a  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spektrumban. A szatellitek és a szingulett jel integráljának aránya közelítőleg megegyezik a  $^{77}\text{Se}$  természetes előfordulásával.



**73. ábra** Az **S,NP-1** aminofoszfin (balra) és a **7a** aminofoszfin-szelenid (jobbra)  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spektruma ( $d_8$ -toluol,  $T = 25^\circ\text{C}$ , 162 MHz).

A mérési adatok alapján az arilszulfanilcsoport megváltoztatása nincs hatással a foszfor elektron donor tulajdonságaira (**7a** és **7d** vegyületek), azonban a nitrogén szubsztituensét izopropilról etilcsoportra cserélve (**7a**, **7c**) romlik a foszfor elektron donor jellege (**2. táblázat**). Jelentősen befolyásolja az elektronikus tulajdonságokat a szénváz szerkezete is (**7a**, **7b**). A foszfor szubsztituenseit *bisz*(3,5-dimetilfenil)-re cserélve (**7f**) a felhasadás mértéke csökken, tehát erősödik a foszfor  $\sigma$ -donor jellege.

**2. táblázat** Az S,NP-ligandumokból előállított aminofoszfin-szelenidek csatolási állandói.

Szelenid	<b>7a</b>	<b>7b</b>	<b>7c</b>	<b>7d</b>	<b>7e</b>	<b>7f</b>
$^1J(\text{Se-P})$ [Hz]	770,5	774,7	772,8	770,5	770,5	765,8

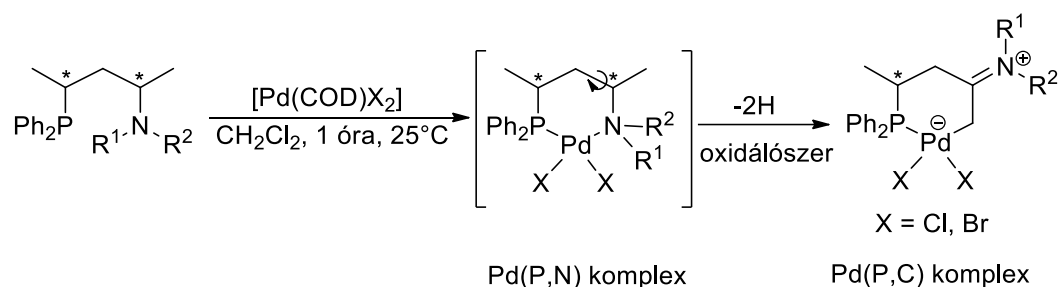
Mérési körülmények:  $T = 25^\circ\text{C}$ ,  $d_6$ -benzol, 162 MHz.

A szelenidek  $^1J(\text{Se-P})$  csatolási állandói alapján egyértelmű, hogy a foszfor  $\sigma$ -donor tulajdonságaira legnagyobb hatással a *bisz*(3,5-dimetilfenil)-csoportok, valamint a szénváz van. A nitrogénen lévő szubsztituens hatása mérsékelt, míg a kén szubsztituens hatása nem érzékelhető. Kutatócsoportunkban korábban

előállított pentán-2,4-diil vázas foszfin-foszfit ligandumhoz képest az általam mért értékek gyengébb  $\sigma$ -donor jellegre utalnak.<sup>117b</sup>

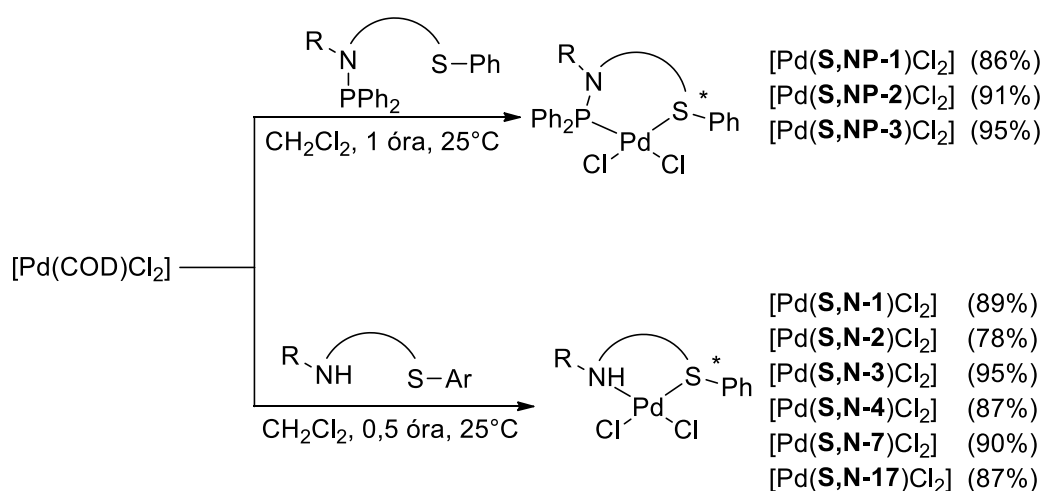
### 3.2. Palládium-dikloro komplexek szintézise

Az irodalmi bevezető alapján is belátható, hogy az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban alapvető fontosságúak a ligandum koordinációs tulajdonságai. A kétfogú ligandumokkal rendelkező komplexek képződése során gyakori jelenség, hogy a várt kelátkomplexek mellett  $M_2L_2$  összetételű dimerek is kialakulhatnak, amelyek katalitikus tulajdonságai alapvetően eltérhetnek a kelátkomplexekétől.<sup>83,118</sup> Érdeemes megemlítenünk, hogy a tioéter ligandumok koordinációja során a ligandum dealkileződhet (lásd 1.3. alfejezet), valamint nitrogén donoratom esetén is lehetséges mellékreakció. Kutatócsoportunkban P,N-ligandumok vizsgálatokor derült fény a tercier aminocsoporttal rendelkező vegyületek dehidrogéneződésére (**74. ábra**).<sup>119</sup>



#### 74. ábra A pentán-2,4-diil váz esetében lehetséges mellékreakció.

A vizsgálatok alapján egyes P,N-ligandumok koordinációjával előbb labilis  $[\text{Pd}(\text{P},\text{N})]$  komplex jön létre, amely a megfelelő királis váz és a CH-csoport ideális térbeli orientációja esetén alakul át ionos P,C-keláttá. A palládium komplexekben kialakuló szterikus és elektronikus kölcsönhatások vizsgálatához célszerű előállítani  $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  prekursor és a megfelelő ligandum reakciójában a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{D})\text{Cl}_2]$  komplexeket, ahol a donoratom D esetünkben N, vagy P. A komplexek szintézise egyszerűen és gyorsan kivitelezhető, a reakció során keletkező terméket celites szűrést követően az oldat bepárlásával kapjuk (**75. ábra**).<sup>120</sup>

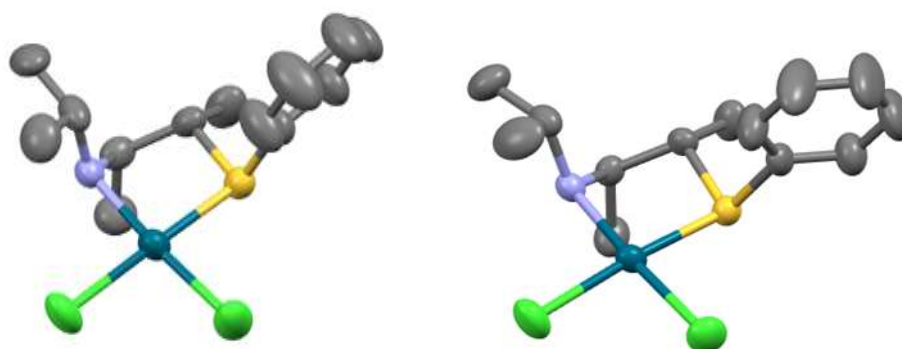


75. ábra A  $[Pd(S,N)Cl_2]$  és  $[Pd(S,NP)Cl_2]$  komplexek előállítása.

A  $[Pd(S,D)Cl_2]$  komplexek jó modellvegyületek a *transz*-befolyás, a harapási szög, a kelátgyűrű térszerkezetének, a gyűrű szubsztituensek térállásának, valamint az egyes izomer formák között kialakuló egyensúlyok vizsgálatához.

### 3.3. A palládium-dikloro komplexek röntgenkristallográfiai vizsgálata

Az általam előállított  $[Pd(S,D)Cl_2]$  komplexek egy részéből az oldószer lassú elpárologtatásával sikerült röntgenkristallográfiás szerkezetmeghatározásra alkalmas egykristályt növesztenem. A röntgenkristallográfiás mérések alapján az **S,N-17** ligandum koordinálódásával egy öttagú gyűrű képződött. A  $[Pd(S,N-17)Cl_2]$  komplex elemi cellájában két izomer szerkezet és egy molekula víz található. A két komplexet a harapási szögek (N-Pd-S) alapján különböztettem meg. Az **A** komplex  $85,67^\circ$ , míg a **B** komplex  $86,99^\circ$  harapási szöggel rendelkezik. A jellemzés során az **A** komplex szerkezetét mutatom be, majd ehhez képest a **B** komplexben tapasztalható eltéréseket.

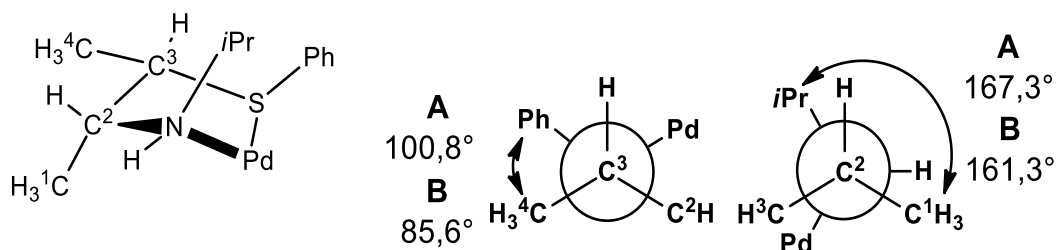


A komplex

B komplex

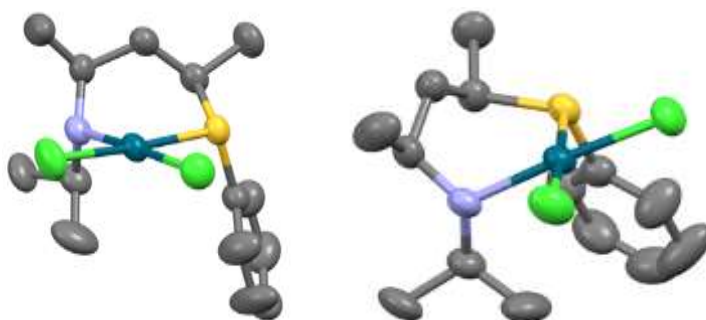
76. ábra A [Pd(S,N-17)Cl<sub>2</sub>] A és B komplexek térszerkezete.

A komplexben a donoratomok (S, N, Cl) sík elrendeződést mutatnak, jóllehet enyhe tetraéderez torzulás figyelhető meg. A Pd-Cl kötéshosszúságok alapján a kén erősebb *transz*-befolyással rendelkezik. Az alifás váz heterokirális, az öttagú gyűrűn egy *pszeudo*-axiális és egy *pszeudo*-ekvatoriális metilcsoport található. A kelátgyűrű torzult boríték konformációval és  $\delta$  kiralitással rendelkezik (36. ábra). A torzult boríték szerkezetnek az N-Pd-S-C atomok adják a „sík” részét, amelyből a vázbeli C<sup>2</sup>-atom „kilóg” (77. ábra). A nitrogén, valamint kén donoratomok tetraéderez geometriával, és mindkét komplex esetében (S) konfigurációval rendelkeznek. A nitrogénen lévő izopropil-, valamint a kénen a fenilcsoport *pszeudo*-axiális térállásban stabilizálódik. Az izopropil szubsztituens és a vázban lévő metilcsoport a megfelelő torziós szög alapján (167°) közel *anti*-periplanáris elrendeződésű, míg a fenilcsoport és a vázban hozzá közelebb található metilcsoport közel *anti*-klinális pozíciót vesz fel (100°). Mindezek alapján a vázbeli metilcsoportok sztérikus hatása jelentősebb, mint a szubsztituensek 1,3-diaxiális kölcsönhatása.

77. ábra A [Pd(S,N-17)Cl<sub>2</sub>] A és B komplexek térszerkezete.

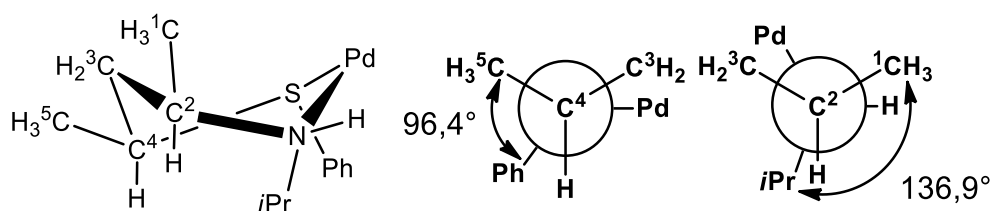
A **B** komplexben a fenilcsoport közelebb helyezkedik el a vázbeli metilcsoporthoz, valamint az N-Pd-S-C atomok elrendeződése még közelebb van a síkhoz, mint az **A** komplexben. Míg a fenilcsoport az **A** komplexben inkább él-állású – a Ph-gyűrű síkja a Pd-S tengellyel esik egybe –, addig a **B** komplexben a sík ettől valamelyest elfordul (lásd **37. ábra**).

A  $[\text{Pd}(\text{S,N-4})\text{Cl}_2]$  komplex a kristályrácsban egy térszerkezettel van jelen, a vegyületben a fém és a ligandum aránya 1 : 1 (**78. ábra**). A komplexben a palládium körül a donoratomok többnyire egy síkban helyezkednek el – enyhe tetraédres torzulás figyelhető meg –, a harapási szög  $92,8^\circ$ . A Pd-Cl kötések alapján a komplexben a kén donoratom *transz*-befolyása erősebb.



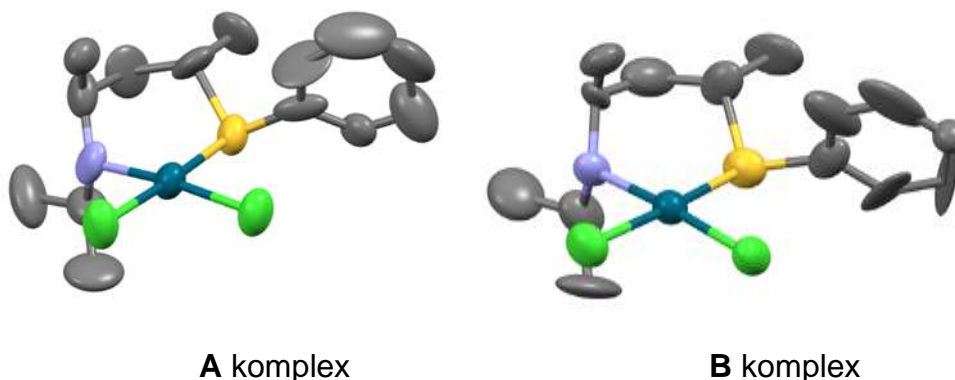
**78. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S,N-4})\text{Cl}_2]$  komplex szerkezete kétféle nézetben.

Az alifás váz megtartotta a nyíltláncú alkánokra jellemző *zegzugos* elrendeződést, ami a két metilcsoport kedvező *pseudo*-ekvatoriális térállásával jár. A kelátgyűrű csavart kád konformációval rendelkezik, amint a gyűrűben mért torziósszögek is mutatják, a hat torziósszögből négy rendelkezik pozitív és kettő negatív előjellel. A koordinálódó nitrogén és kén konfigurációja is (*R*), valamint az izopropil- és fenilcsoport térállása is *pseudo*-axiális. A metil- és a fenilcsoport torziós szöge  $96,4^\circ$ , a nitrogénen lévő izopropilcsoport és a metilcsoport torziós szöge  $136,9^\circ$ , közel *anti*-klinális térállású (**79. ábra**). A vicinális helyzetű csoportok taszítása a nagy torziósszögek miatt feltételezhetően elhanyagolható. A vázbeli metilcsoportok sztérikus hatása jelentősebb, mint a szubsztituensek 1,3-diaxiális kölcsönhatása.



**79. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  komplexben a donoratomok szubsztituensei a metilcsoportok között mérhető torziósszögek.

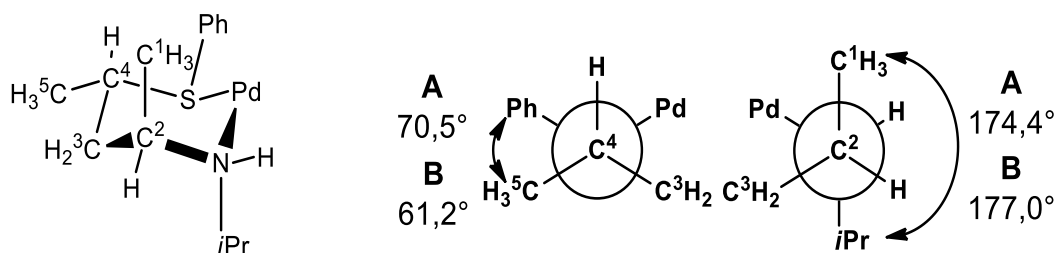
A homokirális, *N*-izopropilcsoportot tartalmazó ligandum (**S,N-7**) koordinációjával 1:1-es fém-ligandum arányú  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-7)\text{Cl}_2]$  komplex jött létre, elemi cellájában két izomer van jelen (**80. ábra**). A két komplexet a harapási szögek (N-Pd-S) alapján különböztettem meg: **A** komplex  $89,98^\circ$ ; **B** komplex  $90,10^\circ$ . A jellemzés során az **A** komplex szerkezetét mutatom be, majd ehhez képest a **B** komplex szerkezetében tapasztalható eltéréseket. A gyűrűben a palládium enyhe tetraédes torzulása figyelhető meg, valamint a Pd-Cl kötéshosszúságok alapján a kén donoratom erősebb *transz*-befolyása is megnyilvánul.



**80. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-7)\text{Cl}_2]$  **A** és **B** komplexek a kristályrácsban.

A komplexben a metilcsoportok térállása – a szénvázon a nitrogéntől a kén felé haladva – *pseudo*-axiális és *pseudo*-ekvatoriális. A kelátgyűrű enyhén torzult, szék konformációval rendelkezik, amit a váltakozó előjelű torziósszögek is mutatnak. A koordinálódó nitrogén (*R*)-konfigurációval rendelkezik, az izopropilcsoport térállása *pseudo*-axiális, valamint a kén donoratom konfigurációja (*S*) és a fenilcsoport *pseudo*-ekvatoriális térállású. A kénen lévő fenil szubsztituens és a hozzá közelebb eső metilcsoport  $70,5^\circ$ -os szöget zárnak be, ami közel szinklinális térállásnak felel meg (**81. ábra**). A nitrogénen lévő izopropil- és metilcsoportok  $174,4^\circ$ -os szöget zárnak be, ami kedvező *anti*-periplanáris

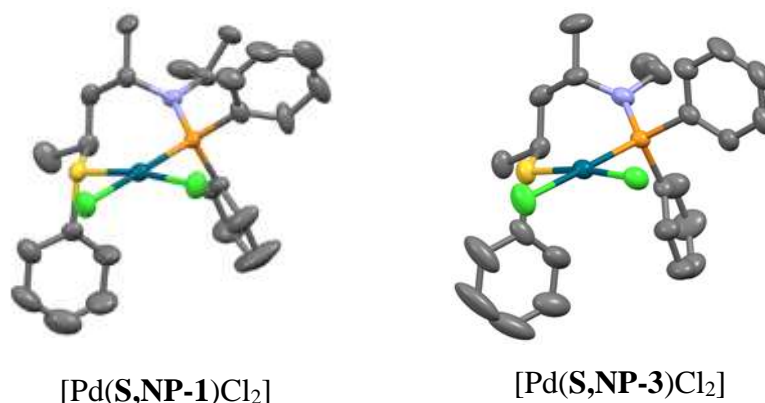
elrendeződés. A vicinális helyzetű csoportok taszítása tehát a nagy torziós szögek miatt feltételezhetően minimális.



**81. ábra** A [Pd(S,N-7)Cl<sub>2</sub>] **A** és **B** komplexekben a donortomok szubsztituensei és az alifás metilcsoportok között mérhető torziósszögek.

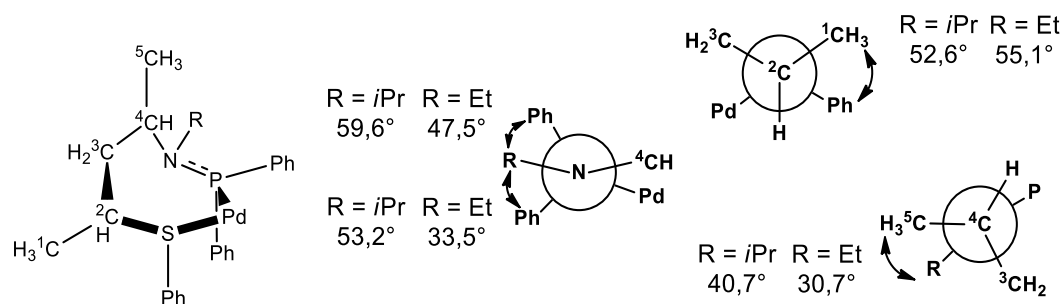
A **B** komplexben a torziós szögek kismértékű változása lényegi szerkezeti különbséget nem okoz.

Az előző komplexekhez hasonlóan az **S,NP-1** és **S,NP-3** ligandumok koordinációjával is 1 : 1 fém/ligandum arányú komplexek jöttek létre, valamint a kristályok elemi cellája csak egy komplexet tartalmazott (**82. ábra**). Mivel a [Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>] és [Pd(S,NP-3)Cl<sub>2</sub>] komplexek hasonló röntgenszerkezettel rendelkeznek, ezért ezek elemzését együtt fogom elvégezni. A komplexekben a palládium körül a négy donortom közel planárisan helyezkedik el, enyhe tetraédres torzulás figyelhető meg. A harapási szög mindkét szerkezetben nagy érték, a [Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>] komplexben kiemelkedő (99,4°). A várt módon a Pd-Cl kötéstávolságok alapján a foszfor donortom *transz*-befolyása erősebb. A komplexekben az alifás váz meglepően szabályos *zegzugos* szerkezettel rendelkezik, a metilcsoportok *pszeudo*-ekvatoriális térállásúak mindkét komplexben (**82. ábra**). A héttagú kelátgyűrű torzult kád konformációval rendelkezik. A kén donortom körül kialakuló geometria torzult tetraéder, konfigurációja (*S*), valamint a kapcsolódó fenil szubsztituens *pszeudo*-axiális térállású mindkét komplexben. A kötésszögek alapján a nitrogén egyértelműen *sp*<sup>2</sup> hibridizációjú, ami a foszfor és a nitrogén között kialakuló elektronikus kölcsönhatás, valamint a nitrogén nagy térigényű szubsztituenseinek eredménye.



**82. ábra** A [Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>] és [Pd(S,NP-3)Cl<sub>2</sub>] komplexek szerkezete.

A nitrogén szubsztituense a két szerkezetben eltérő szterikus hatással bír: az *N*-izopropilcsoporttal rendelkező [Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>] komplexben a C<sup>5</sup>-C<sup>4</sup>-N-C(*i*Pr) torziós szög 40,7°, az *N*-etil szubsztituenst tartalmazó [Pd(S,NP-3)Cl<sub>2</sub>] komplexben az analóg C<sup>5</sup>-C<sup>4</sup>-N-C(Et) torziós szög mindössze 30,7°. (83. ábra). A nitrogén, valamint a foszfor szubsztituensei által bezárt szögek is eltérnek a két komplexben. A P-N kötés geometriája közel ortogonális-planáris,<sup>113</sup> valamint a P-N kötéshossz kettőskötésnek felel meg<sup>114</sup> ([Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>] és [Pd(S,NP-3)Cl<sub>2</sub>] komplexben egyaránt 1,674 Å). Utóbbi adatok egyértelműen bizonyítják a nitrogén *sp*<sup>2</sup>-es hibridállapotát, továbbá a nitrogén és a foszfor között kialakuló elektronikus kölcsönhatásokat.

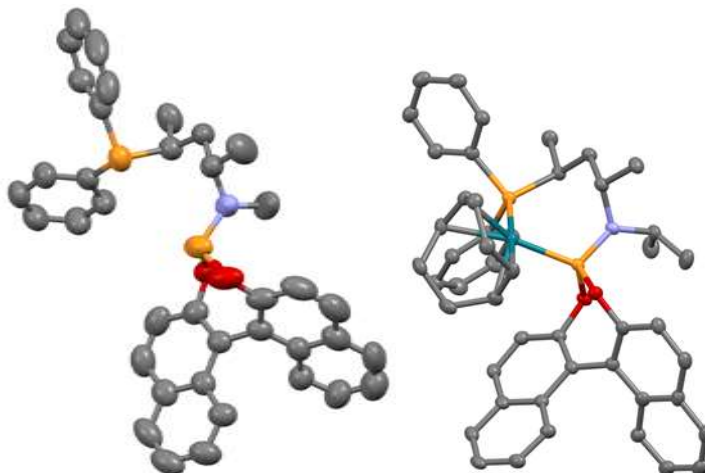


**83. ábra** A [Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>] (R = *i*Pr) és [Pd(S,NP-3)Cl<sub>2</sub>] (R = Et) komplexekben mérhető jellegzetes torziós szögek.

A szerkezetekben mért torziós szögek alapján a nitrogén szubsztituense jelentősen befolyásolja a C<sub>orto,Ph</sub>-P-N-R torziósszögeket (ahol R = *i*Pr vagy Et).

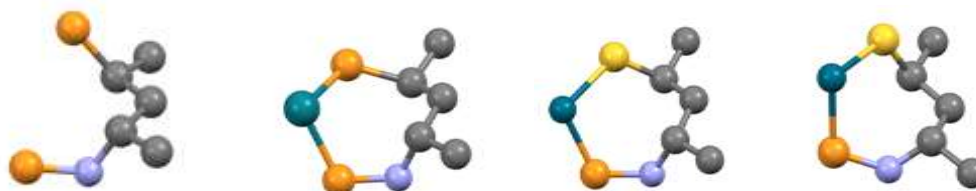
Az általam előállított komplex kelátgyűrűjének térszerkezete, más pentán-2,4-diil vázú komplexek esetében is megjelenik. Kutatócsoportunkban korábban

előállított foszfin-foszforamidit ligandum és ródiumkomplexe is közel azonos szerkezettel rendelkezik, a pentán-2,4-diil váz struktúrája mindkét esetben *zegzugos*, a nitrogén körüli elrendeződés pedig síkháromszöges (**84. ábra**).<sup>121,122</sup>



**84. ábra** (2S,4S)-pentán-2,4-diil vázzal rendelkező ligandum (balra) valamint ródiumkomplexének (jobbra) röntgenkristallográfias felvétele.

Utóbbi komplexben a nagyméretű binaftilváz, az eltérő központi fém, és az eltérő donoratomok (tioéter és foszfin) ellenére is azonos kelátszerkezet jött létre (**85. ábra**).



P,NP ligandum    [Rh(P,NP)(COD)]    [Pd(**S,NP-1**)Cl<sub>2</sub>]    [Pd(**S,NP-3**)Cl<sub>2</sub>]

**85. ábra** (2S,4S)-pentán-2,4-diil vázas P,NP-ligandum és hétagú kelátgyűrűk.

A röntgenszerkezetek összehasonlításával további következtetéseket vonhatunk le. A Pd-Cl kötéstávolságok különbsége alapján a legerősebb elektronikus hatás a [Pd(**S,NP-3**)Cl<sub>2</sub>] komplexnél érvényesül ( $\Delta(\text{Cl}_{\text{transz-P}} - \text{Cl}_{\text{transz-S}}) = 0,06 \text{ \AA}$ ), míg a legkisebb a [Pd(**S,N-4**)Cl<sub>2</sub>] komplexnél ( $\Delta(\text{Cl}_{\text{transz-S}} - \text{Cl}_{\text{transz-N}}) = 0,01 \text{ \AA}$ ). A harapási szög tekintetében a várt módon a legnagyobb értéket a hétagú gyűrűre kapjuk ([Pd(**S,NP-1**)Cl<sub>2</sub>] 99,38°), ezt a hattagú, majd az öttagú gyűrű

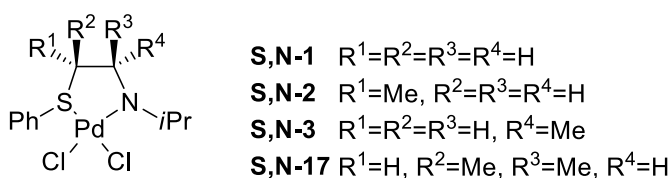
követi. A hattagú kelátgyűrűben mért értékek a szék konformációval rendelkező [Pd(P,N)Cl<sub>2</sub>] komplexektől csak kismértékben térnek el ([Pd(S,N-4)Cl<sub>2</sub>] 92,77°; [Pd(S,N-7)Cl<sub>2</sub>] **A** = 89,98°; **B** = 90,22°; [Pd(P,NiPr)Cl<sub>2</sub>] komplexben 91,7°).<sup>123</sup>

Érdemes kiemelni, hogy a [Pd(S,N-4)Cl<sub>2</sub>] komplexben a kelátgyűrű csavart kád szerkezete és a donortomok szubsztituenseinek 1,3-diaxiális kölcsönhatása is jelentős feszültséggel járhat.

### 3.4. A palládium-dikloro komplexek NMR spektroszkópiás vizsgálata

A röntgenkristallográfiás módszer hátránya, hogy a komplexek között kialakuló egyensúlyok nem vizsgálhatók. Mivel az egyensúlyi rendszerek alapvetően befolyásolják egy katalizátor aktivitását és szelektivitását, a koordinációs tulajdonságok oldatfázisú vizsgálata elengedhetetlen. Az előállított [Pd(S,D)Cl<sub>2</sub>] komplexek (**75. ábra**) vizsgálatát diklórmetán oldószerben egy- és két dimenziós NMR spektroszkópiai módszerekkel végeztem el. A komplexek térszerkezetének vizsgálatához az <sup>1</sup>H NMR-ben mérhető felhasadások és a Karplus-összefüggés jelentős segítséget nyújtanak.<sup>124</sup>

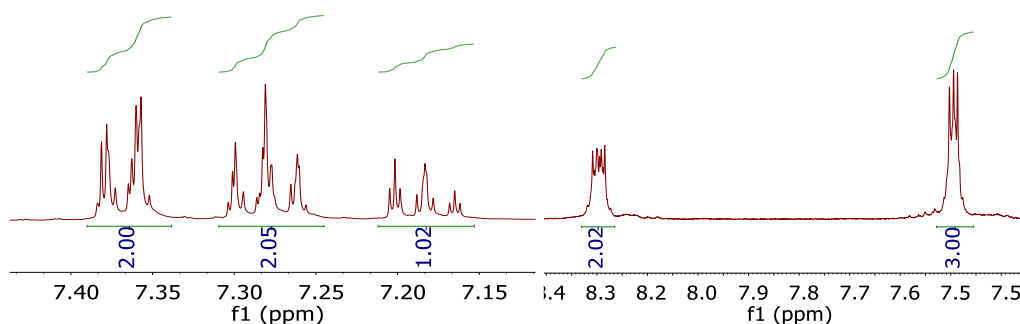
Az öttagú kelátgyűrűt képző ligandumok koordinációs tulajdonságait egy (2*R*,3*S*)-bután-2,3-diil vázas, két optikailag aktív propán-1,2-diil vázas és egy akirális etán-1,2-diil vázas ligandummal vizsgáltam. Az előbbi ligandumok koordinálódásával képződő komplexeket öttagú kelátgyűrű különböző szubsztituált származékainak tekinthetjük (**86. ábra**). Különösen a metilcsoportok számának és helyének a hatását vizsgáltam a kelátgyűrű stabilitására.



**86. ábra** A vizsgált öttagú gyűrűs rendszerek.

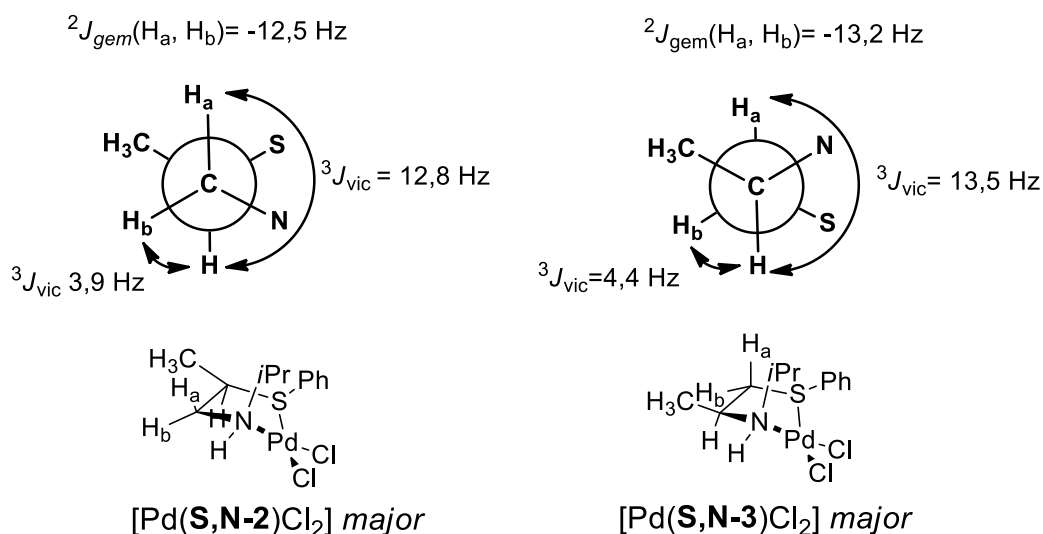
A [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] komplexben a ligandum nem tartalmaz aszimmetriacentrumot. A [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] komplex <sup>1</sup>H NMR spektrumában adott jelei nagymértékű eltolódást mutatnak a szabad ligandumhoz képest. A komplex

spektrumában az aromás jelek – a ligandumhoz képest – magasabb kémiai eltolódás tartományban találhatók ( $> 7.4$  ppm), továbbá a *meta* és *para* helyzetű protonok kémiai eltolódása közötti különbség csökkent (**87. ábra**). Az aromás jelek kémiai eltolódásának, valamint a csatolások megváltozása egyértelmű jele a kén donoratom koordinációjának.



**87. ábra** Az **S,N-1** ligandum (balra) és a  $[\text{Pd}(\mathbf{S,N-1})\text{Cl}_2]$  komplex (jobbra)  $^1\text{H}$  NMR spektruma (400 MHz,  $T = 25^\circ\text{C}$ , oldószer: **SN-1**  $d_4\text{-CD}_3\text{OD}$ ,  $[\text{Pd}(\mathbf{SN-1})\text{Cl}_2]$ ,  $d_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2$ ).

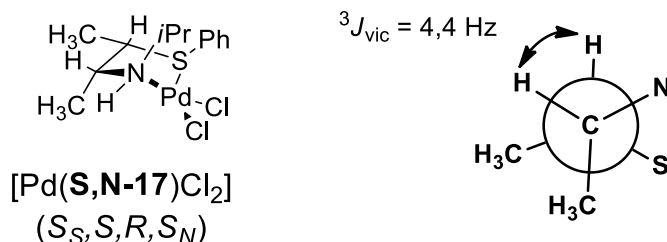
A  $[\text{Pd}(\mathbf{S,N-2})\text{Cl}_2]$  komplexben a ligandum csak egy aszimmetriacentrumot, egy metilcsoportot tartalmaz a kén donoratomhoz közel. A komplex oldatában a  $^1\text{H}$  NMR jelek nem egy, hanem két diasztereomer komplexhez rendelhetők, amelyek aránya 0,65 : 1. A két izomerben a diasztereotóp metilén hidrogének felhasadása azonos, tehát a Karplus-egyenletnek megfelelően a két komplexben az alifás váz konformációja is azonos. Az oldatban lévő izomer komplexek tehát a donoratom vagy donoratomok konfigurációjában térnek el. A metilén  $\text{H}_a$  és  $\text{H}_b$ , valamint a metin H protonok között mérhető csatolások (12,8 és 3,9 Hz) alapján a metilcsoport *pseudo*-ekvatoriális térállású mindkét komplexben (**88. ábra**).



**88. ábra** A  $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-2)Cl_2]$  *major* és  $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-3)Cl_2]$  *major* komplexek Newman-projekciója ( $d_2$ - $CD_2Cl_2$ , 400 MHz, T = 298 K ( $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-2)Cl_2]$ ), 254 K ( $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-3)Cl_2]$ )).

A  $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-3)Cl_2]$  komplexben a ligandum szintén egy aszimmetriacentrumot és egy metil szubsztituenst tartalmaz. Az előző komplexhez hasonlóan a  $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-3)Cl_2]$  oldatában is egyidejűleg több diasztereomer van jelen. A szobahőmérsékletű mérések során kiszélesedett jeleket kaptam, amely jelek hűtés hatására felhasadtak. 254 K-en az  ${}^1H$  NMR spektrumban három diasztereomer jeleit azonosítottam, amelyek aránya 1:2,4:11. A diasztereotóp metilén protonok és a metin protonok között mérhető csatolások (13,5 és 4,4 Hz) alapján a *major* izomerben a metilcsoport *pseudo*-ekvatoriális térállású (**88. ábra**). A két *minor* izomer szerkezetanalízise kis koncentrációjuk miatt nem végezhető el.

A (2*S*,3*R*)-bután-2,3-diil vázas  $[Pd(\mathbf{S},\mathbf{N}-17)Cl_2]$  komplexben a  ${}^1H$  NMR jelei egyértelműen egy szerkezethez rendelhetőek hozzá. A jelek felhasadása hűtés hatására (193 K) sem ment végbe, ezért megállapítható, hogy a komplex oldatban egy szerkezettel van jelen. A metin protonok között mért relatíve kis csatolási állandó ( ${}^3J(H,H) = 4,4 \text{ Hz}$ ) alapján a metilcsoportok térállása *pseudo*-axiális és *pseudo*-ekvatoriális (**89. ábra**). A komplex oldatában az alifás váz konformációja, valamint a komplex térszerkezete megegyezik a szilárdfázisú mérések során megállapított szerkezettel.



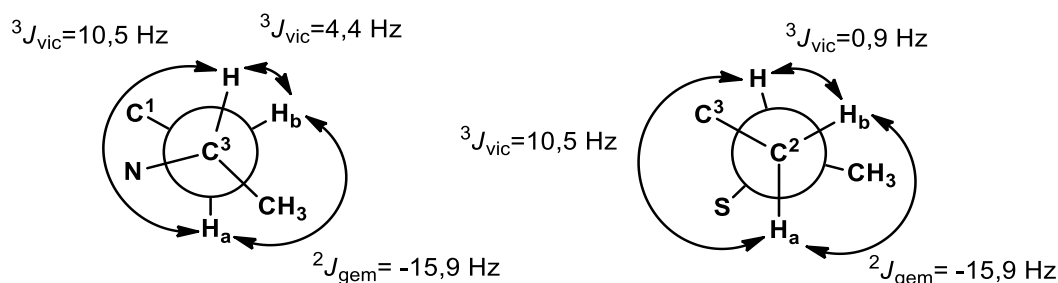
**89. ábra** A  $[Pd(\mathbf{S,N-17})Cl_2]$  komplex oldatfázisában kialakuló szerkezet ( $d_2\text{-CD}_2Cl_2$ , 400 MHz,  $T = 295$  K).

A komplex képződése tehát a szilárd- és oldatfázisú mérések alapján is teljes sztereoselektivitással, mindkét sztereogén donoratom szelektív koordinációval megy végbe.

Megállapíthatjuk, hogy az öttagú gyűrűt képző ligandumokkal előállított komplexekben az aszimmetriacentrumok, illetve a metilcsoportok száma és helye alapvetően befolyásolja a koordinációs tulajdonságokat. Az  $^1H$  NMR spektrumok változása alapján a donoratomok koordinációja minden esetben végbement és kelátgyűrű képződött. Az  $\mathbf{S,N-1}$  akirális ligandummal az alifás váz nem elég merev, hogy stabil kelátgyűrű konformáció alakuljon ki, valamint a  $[Pd(\mathbf{S,N-1})Cl_2]$  komplex oldatában feltehetően mindkét donoratom inverziója egyidejűleg végbemegy. A  $[Pd(\mathbf{S,N-2})Cl_2]$  és  $[Pd(\mathbf{S,N-3})Cl_2]$  komplexek ligandumai egy-egy aszimmetriacentrumot tartalmaznak, ami a gyűrűkonformációt stabilizálja. Az oldatban kialakuló izomerek száma alapján kedvezőbb, ha a ligandumban a metilcsoport a kén donoratomhoz van közelebb. A komplexekben feltehetően a kén donoratom konfigurációja változik meg, amire hasonló öttagú kelátgyűrűvel rendelkező komplex esetében találhatunk példát.<sup>125</sup> A két metilcsoportot és két aszimmetriacentrumot tartalmazó ligandum esetében a képződő  $[Pd(\mathbf{S,N-17})Cl_2]$  komplex a mérések alapján stabil kelátgyűrű-konformációval és stabil kén konfigurációval rendelkezik, a kelátképződés kivételes dupla sztereoselektív koordinációval megy végbe.

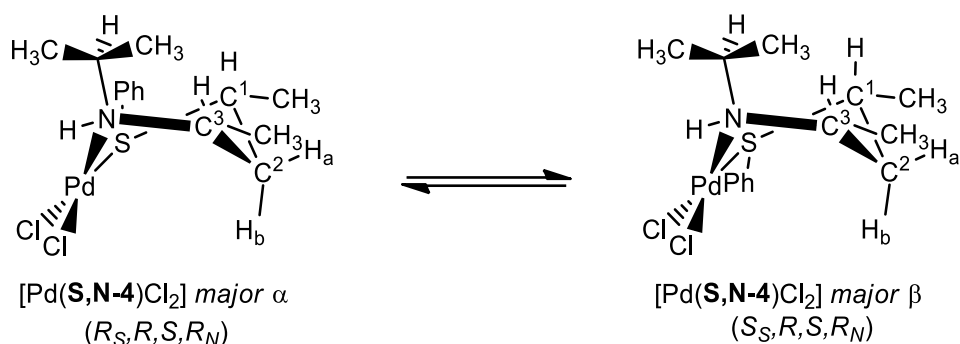
A hattagú kelátgyűrűvel rendelkező komplexek tulajdonságait az  $\mathbf{S,N-4}$  és  $\mathbf{S,N-7}$  ligandumokkal vizsgáltam, amelyek egymással diasztereomer viszonyban állnak (**58.** és **63. ábra**). A  $[Pd(\mathbf{S,N-4})Cl_2]$  oldatában  $^1H$  NMR spektrumok alapján szobahőmérsékleten két komplexhez rendelhető jelcsoportot találunk, a két izomer

10:1 arányban van jelen. Az izomer komplexeket a továbbiakban *major*, illetve *minor* izomereknek nevezem. A két komplex között lehetséges dinamikus folyamatok felderítéséhez hűtött NMR méréseket alkalmaztam. A minta 293 K-ről 213 K-re hűtése során a *major* komplex jelei felhasadtak 5:1 arányban. A *major* diasztereomer jeleinek felhasadása újabb diasztereomer megjelenését jelezte, amelyeket  $\alpha$  és  $\beta$  betűkkel fogok jelölni. Az alifás vázban található  $^3J(\text{H,H})$  csatolási állandók alapján az alifás váz szerkezetét sikerült meghatározni (90. ábra és 91. ábra). A  $\text{H}_a$  diasztereotóp metilén proton csatolási állandója mindkét metin proton esetében azonos,  $^3J(\text{H,H}) = \sim 10,5$  Hz, továbbá a  $\text{H}_b$  diasztereotóp proton, és a metin protonok csatolási állandója  $^3J(\text{H,H}) = 0,9$  Hz, valamint 4,4 Hz.



90. ábra A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  *major* komplexben az alifás vázban mérhető csatolási állandók ( $d_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz,  $T = 213$  K).

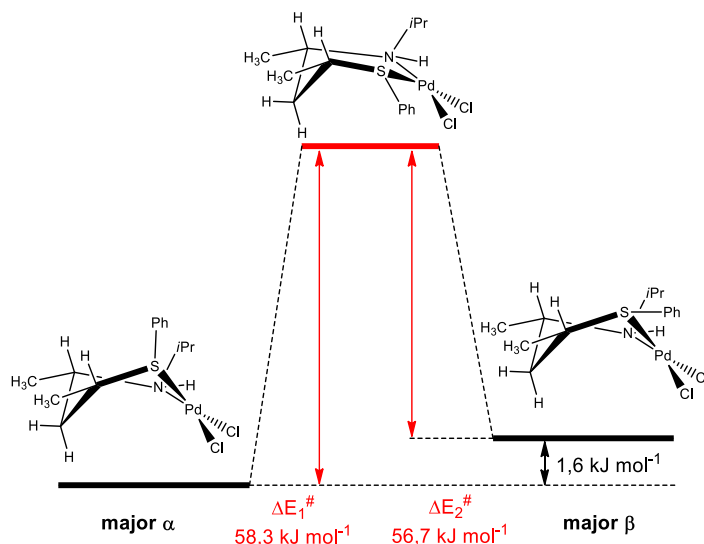
Az alifás láncban mérhető csatolások alapján a kelátgyűrű konformációja mind a *major*  $\alpha$ , mind a *major*  $\beta$  diasztereomerekben csavart kád, amelyben a metilcsoportok térállása *pseudo*-ekvatoriális. Továbbá az oldatban jelenlévő *major*  $\alpha$  izomer szerkezete megegyezik a szilárd fázisban meghatározott szerkezettel. Az utóbbi egyértelmű az *N*-izopropil CH és  $\text{CH}_3$ , valamint az *orto*-helyzetű fenil protonok között mérhető téren át ható (NOE) csatolások alapján, ami csak a két szubsztituens *pseudo*-axiális térállása esetén lehetséges. A *major*  $\beta$  komplexben az *N*-izopropil szubsztituens térállása az  $^1\text{H}$  NMR spektrum alapján szintén *pseudo*-axiális.



**91. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  komplex oldatában *major*  $\alpha$  és  $\beta$  izomerek közötti egyensúly.

A *major*  $\alpha$  és  $\beta$  komplexek tehát azonos gyűrűkonformációval rendelkeznek, valamint bennük a nitrogénen lévő szubsztituens térállása is megegyezik, tehát a két szerkezet szükségszerűen a kén donoratom konfigurációjában különbözik. A *minor* izomer az NMR spektrumban széles jeleket ad, ezért szerkezete nem meghatározható, feltételezhetően a gyűrűkonformációban tér el a *major* izomertől.

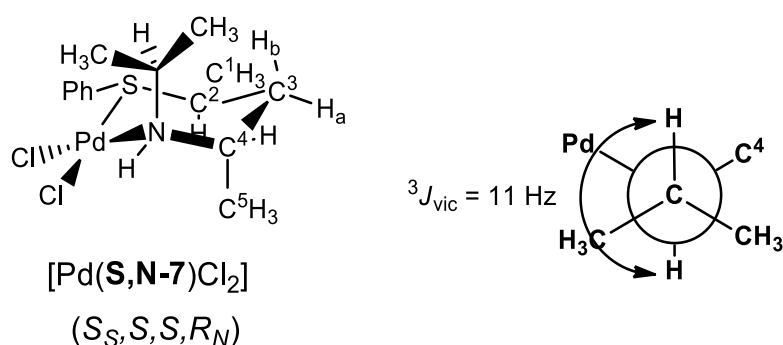
Az izomerek egyensúlyának mélyebb megértéséhez kvantumkémiai számításokat végeztem a sűrűségfunkcionál-elmélet DFT (*Density functional theory*) alkalmazásával. A számítások alapján a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  *major*  $\alpha$  és  $\beta$  szerkezetek közötti entalpia különbség  $1,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Ennek alapján a két szerkezet egyidejűleg jelen lehet a rendszerben (**92. ábra**).



**92. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  *major*  $\alpha$  és  $\beta$  komplexek közötti piramidális inverzió szerkezeteire vonatkozó számítások eredményei.

A számítások alapján az inverzió átmeneti szerkezetéhez tartozó aktiválási energia 58,3 és 56,7 kJ mol<sup>-1</sup> a reakció két irányából, tehát a kén konfigurációjának megváltozása végbemehet a Pd-S kötés felhasadása nélkül. Nem zárható ki továbbá, hogy a hattagú gyűrű konformációja síkháromszöges kén donoratom kialakulásán keresztül megváltozhat és így az egyensúlyban részt vesz a *minor* izomer is.

Az előző hattagú gyűrűs komplexszel diasztereomer viszonyban álló [Pd(**S,N-7**)Cl<sub>2</sub>] <sup>1</sup>H NMR spektrumában csak egy szerkezethez tartozó jelesoport mutatható ki mind szobahőmérsékleten, mind 193 K-en. Az oldat hűtése tehát nem járt a jelek felhasadásával, és így az oldatban diasztereomer komplexek egyensúlyának lehetőségét is kizárhatjuk. Az <sup>1</sup>H NMR spektrumban mérhető csatolási állandók alapján az *N*-izopropil szubsztituens *pszeudo*-axiális térállású (**93. ábra**). Az <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY mérések alapján téren át ható csatolás van a *pszeudo*-axiális metil protonok (C<sup>4</sup>-CH<sub>3</sub>) és az amin NH proton között, valamint C<sup>2</sup>H és C<sup>5</sup>H<sub>3</sub> protonok között. Erős csatolás mérhető az izopropil CH és a C<sup>3</sup>H<sub>b</sub> protonok között, ami egyértelműen a kelátgyűrű szék konformációjával magyarázható. Az alifás vázban lévő protonok felhasadása alapján a kéntől a nitrogén felé haladva a metilcsoportok térállása *pszeudo*-ekvatoriális és *pszeudo*-axiális.



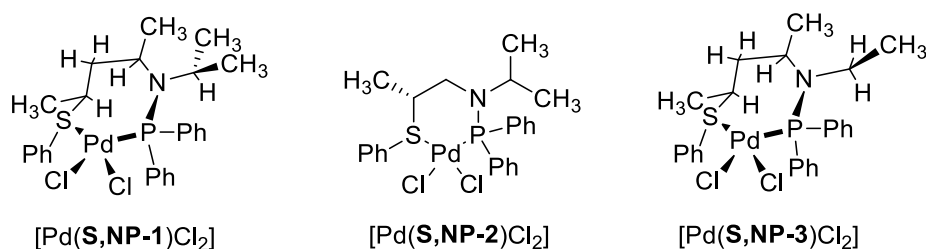
**93. ábra** A [Pd(**S,N-7**)Cl<sub>2</sub>] komplex oldatfázisú szerkezete (d<sub>2</sub>-CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, T = 298 K).

A fenilcsoport térállása szintén a NOESY mérések alapján azonosítható. Az *orto*-helyzetű fenil protonok és a C<sup>1</sup>H<sub>3</sub> valamint a C<sup>2</sup>H protonok között mérhető keresztcsúcsok alapján a fenilcsoport térállása *pszeudo*-ekvatoriális. A fenil- és C<sup>3</sup>H<sub>b</sub>, valamint izopropilcsoportok közötti csatolások hiánya szintén a kén szubsztituens *pszeudo*-ekvatoriális térállását bizonyítja. A komplex oldatfázisban

azonosított szerkezete megegyezik a röntgenkristallográfiás mérések során kapott szerkezettel (**80. ábra**). A tioéter szubsztituens térállására vonatkozóan kvantumkémiai számításokat (DFT) is végeztem. A számított relatív entalpiák alapján a *pszeudo*-ekvatoriális fenilcsoportot tartalmazó ( $S_S, S, S, R_N$ ) komplex szerkezete 13,1 kJ mol<sup>-1</sup>-al kedvezőbb, mint a *pszeudo*-axiális fenilcsoportot tartalmazó ( $S_R, S, S, R_N$ ) komplex szerkezete. A számítási eredmények tehát összhangban vannak a kísérleti tapasztalatokkal, továbbá kijelenthető, hogy a homokirális **S,N-7** ligandum koordinációja az előző, **S,N-17** ligandumhoz hasonlóan dupla sztereoselektív koordinációval ment végbe.

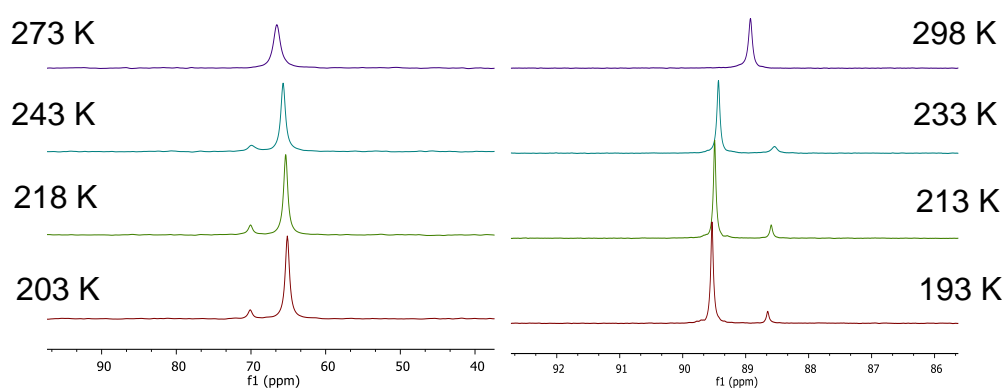
Egyértelműen megállapítható, hogy a diasztereomer viszonyban álló ligandumok koordinációs tulajdonságai jelentősen eltérnek. A heterokirális ligandum koordinációja során keletkező [Pd(**S,N-4**)Cl<sub>2</sub>] oldatában legalább három komplex forma van jelen, valamint a kén piramidális inverziója bizonyítottan végbemegy. Az egyensúlyban a legnagyobb mennyiségben csavart kád konformációval rendelkező [Pd(**S,N-4**)Cl<sub>2</sub>] *major*  $\alpha$  komplex van jelen, amely könnyen izomerizálódik. A homokirális ligandummal kialakuló [Pd(**S,N-7**)Cl<sub>2</sub>] komplex oldatban stabil szék konformációval található meg, amely komplexben nem megy végbe a kén piramidális inverziója. A kelátgyűrű konformációja, valamint a kén szubsztituens *pszeudo*-ekvatoriális térállása miatt a komplexben kisebb feszültség, és egy stabilabb szerkezet alakul ki.

Az **S,NP-1**, **S,NP-2** és **S,NP-3** ligandumokkal módosított palládium komplexek a P-N kötés miatt kettőskötést tartalmaznak, ezért ezeket a vegyületeket a kelátgyűrű méretétől függetlenül együtt vizsgáltam (**94. ábra**).



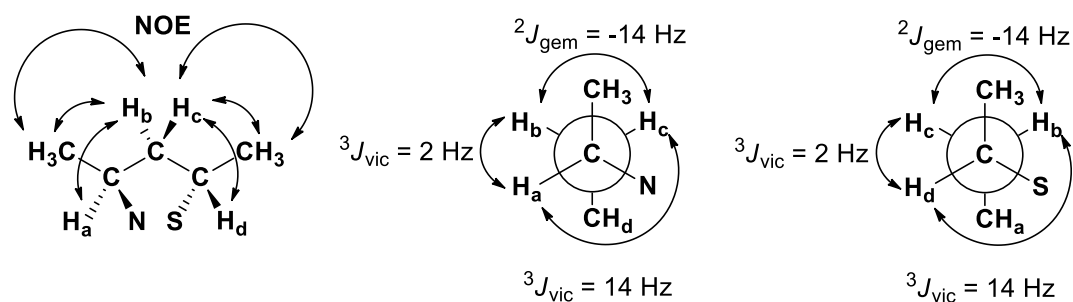
**94. ábra** A tioéter-aminofoszfin ligandumok palládium komplexeinek szerkezete.

A ligandumok, ahogyan a röntgenkristallográfiás felvételek alapján várni lehetett, kétfogú ligandumként koordinálódtak, amire egyértelmű kísérleti bizonyíték a komplexek megfelelő NMR jeleinek eltolódása a szabad ligandum jeleihez képest. Szobahőmérsékleten mindhárom komplex  $^1\text{H}$  NMR spektruma egy jelkészletet tartalmazott, azonban a korábbi tapasztalatok alapján indokolt volt a lehetséges egyensúlyok vizsgálata eltérő mérési hőmérsékletek alkalmazásával. A mintákat 193 K-re hűtve a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-2})\text{Cl}_2]$  és  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-3})\text{Cl}_2]$  komplexek foszfor jelei felhasadtak, ami egyértelműen egyensúlyra utal (**95. ábra**).



**95. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-2})\text{Cl}_2]$  (balra) és  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-3})\text{Cl}_2]$  komplexek (jobbra) hűtött  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumai ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 162 MHz).

A mérések alapján a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-2})\text{Cl}_2]$  komplexben 1:9,5, míg  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-3})\text{Cl}_2]$  komplexben 1:7,9 aránnyal jelentek meg diasztereomerek. A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  oldatában hűtést követően is csak egy diasztereomer volt kimutatható. A vizsgálatok alapján az izopropilcsoportot tartalmazó  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  és az etilcsoportot tartalmazó  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-3})\text{Cl}_2]$  komplexek konformációja, valamint a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  komplexben a kén donoratom konfigurációja is megegyezik a szilárdfázisú mérések során kapott térszerkezettel. Az alifás váz konformációja a Karplus-egyenlettel minőségileg is meghatározható (**96. ábra**). A kén donoratom szubsztituensének *pseudo*-axiális térállását a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$ , valamint  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-3})\text{Cl}_2]$  *major* komplexekben az  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY mérések is megerősítették, azonban a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-2})\text{Cl}_2]$ , valamint a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-3})\text{Cl}_2]$  *minor* komplexek szerkezetét nem sikerült meghatározni.



**96. ábra** A (2*S*,4*S*) pentán-2,4-diil vázzal rendelkező [Pd(**S,NP-1**)Cl<sub>2</sub>] és [Pd(**S,NP-3**)Cl<sub>2</sub>] *major* komplexei (<sup>1</sup>H NMR, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz).

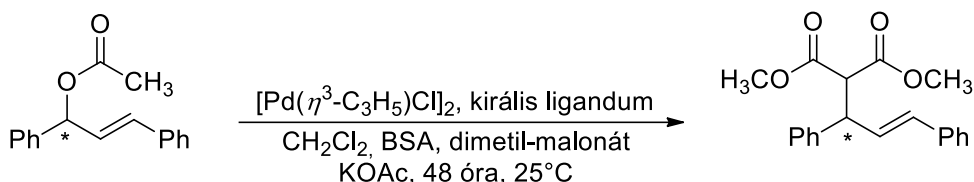
A [Pd(**S,NP-1**)Cl<sub>2</sub>] komplexben a (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil váznak, valamint az izopropilcsoportnak köszönhetően egy merev héttagú gyűrű jött létre, amely stabilitásához a vázban lévő P-N kettőskötés is hozzájárult. Az alifás vázban egy sztereocentrummal rendelkező [Pd(**S,NP-2**)Cl<sub>2</sub>], valamint az etilcsoportot tartalmazó [Pd(**S,NP-3**)Cl<sub>2</sub>] komplex oldatában diasztereomerek jönnek létre. Az alifás váz szerkezete, valamint a nitrogén szubsztituens sztérikus tulajdonságai között fennálló érzékeny egyensúly megtartása szükséges a megfelelő stabil komplex kialakításához.

### 3.5. Katalitikus kísérletek

Az irodalmi összefoglalóban bemutatott szintetikus kémiai jelentősége miatt a ligandumokat aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban teszteltem. A vizsgálatok során céлом a katalitikus rendszer enantioszelektivitásának és aktivitásának növelése volt.

#### 3.5.1. Aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezés

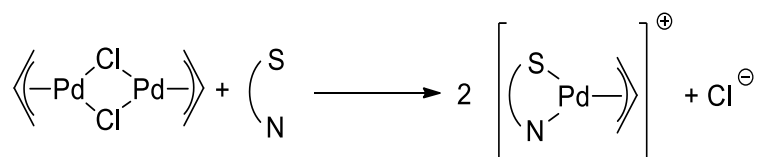
A modellreakcióban nukleofilként dimetil-malonátot, (lágym *soft* C-nukleofil), szubsztrátumként (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetátot, oldószerként pedig diklórmetánt alkalmaztam.



Reakciókörülmények: A katalizátor *in situ* keletkezett 0,5 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  és 1 mol% királis ligandum reakciójában, szubsztrátum 1,25 mmol, dimetil-malonát 3,75 mmol, oldószer 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , BSA 3,75 mmol, KOAc 7 mg, hőmérséklet  $25^\circ\text{C}$ , reakcióidő 48 óra.

**97. ábra** A katalizátorok tesztelésére használt alkilezési modellreakció.

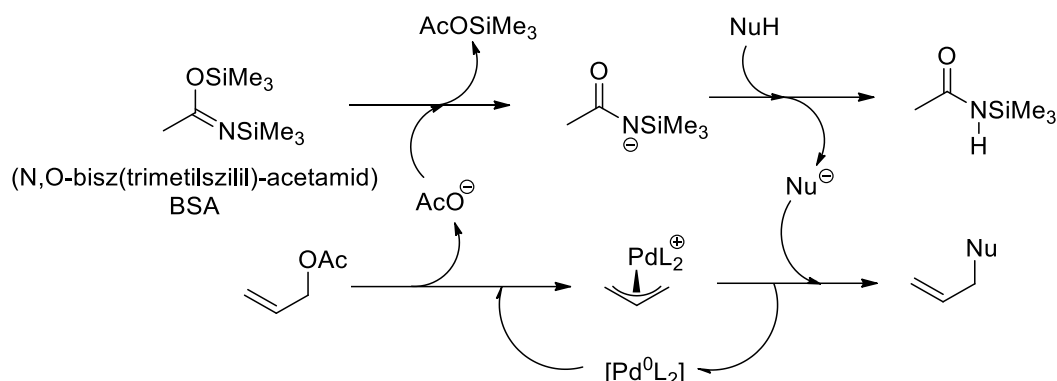
A katalitikusan aktív komplexeket *in situ* a reakcióelegyben állítottam elő az S,N-ligandum és a megfelelő palládium-prekuzor reakciójában (**98. ábra**).



**98. ábra** A  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ , mint komplex prekuzor.

A reakcióban diklórmetán oldószer alkalmazásakor a bázis is előállítható N,O-bisz(trimetilszilil)-acetamid (BSA) és kálium-acetát rendszer segítségével. A katalitikus reakció során az aprotikus oldószerben oldott BSA reagens a beoldódó minimális mennyiségű acetáttal reagál, amely során trimetilszilil-acetát és N-trimetilszilil-acetamid anion keletkezik (**99. ábra**). Utóbbi ágens bázikus és képes deprotonálni a dimetil-malonátot, így a folyamatban *in situ* C-nukleofil keletkezik, amely szubsztitúciós reakcióban reagál az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát

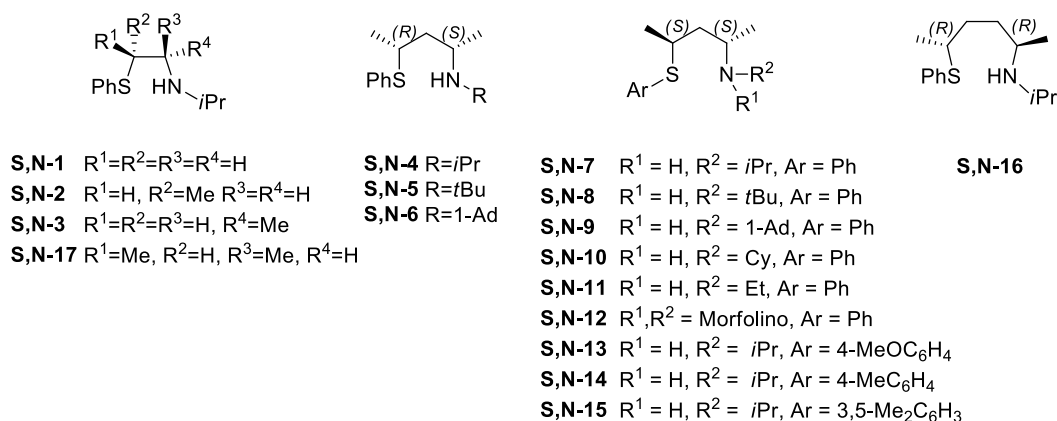
szubsztrátummal. A reakció során acetát keletkezik, ami szintén elreagál a BSA reagenssel és így zárul a ciklus.



### 99. ábra BSA reagens alkalmazása a katalitikus rendszerben.

A módszer előnye, hogy a reakcióban csak katalitikus mennyiségű bázis van jelen, ami a reakció során újratermelődik, a nukleofil pedig alkalmazható protonált formában. Így a BSA alkalmazásával homogén reakciókörülmények között dolgozhatunk diklórmetánban.

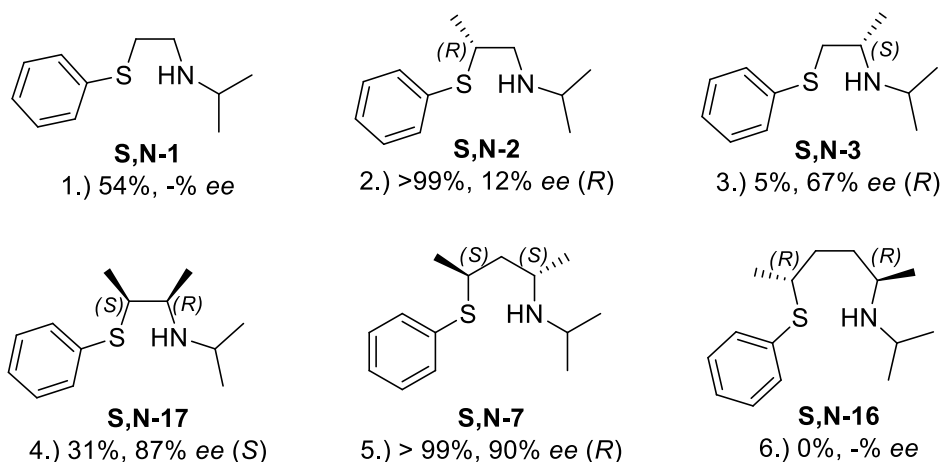
A szubsztitúció során két, egymással enantiomer viszonyban álló termék keletkezhet, amelyek minőségi és mennyiségi analízise királis állófázisú HPLC segítségével egyszerűen és gyorsan kivitelezhető. A katalitikus allil-helyzetű alkilezésben az alábbi ligandumok tesztelését végeztem el (**100. ábra**).



### 100. ábra A katalitikus allil-helyzetű alkilezésben vizsgált S,N-ligandumok.

A katalitikus kísérleteket az öttagú kelátgyűrűt képző ligandumok vizsgálatával kezdtem. A képződő katalizátorokban a metilcsoportok száma és helye különbözik, ezáltal jó modellt szolgáltatnak az alkilváz szerepének

tisztázásához. A katalitikus rendszerben kapott eredményeket a **101. ábra** tartalmazza (1-4. kísérlet).



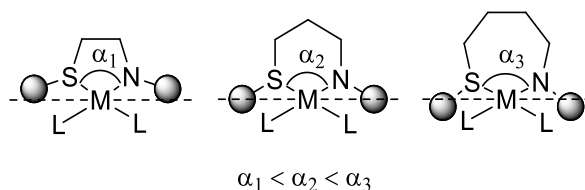
Reakciókörülmények: A katalizátor *in situ* keletkezett 0,5 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)\text{Cl}]_2$  és 1 mol% királis ligandum reakciójában, szubsztrátum 1,25 mmol, dimetil-malonát 3,75 mmol, oldószer 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , BSA 3,75 mmol, KOAc 7 mg, hőmérséklet  $25^\circ\text{C}$ , reakcióidő 48 óra.

**101. ábra** Az öt-, hat- és héttagú gyűrűt képző rendszerek aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezési reakciójában elért konverzió és enantioszelektivitás értékek.

Az 1-4. kísérlet konverzió és enantioszelektivitás értékei alapján megállapítható, hogy a kelátgyűrűn lévő metilcsoportok helye és száma alapvető fontosságú. Közülük az **S,N-2**-es ligandum bizonyult a legaktívabbnak (2. kísérlet). A kén donoratomhoz közelebb lévő metilcsoport növelte a *transz*-hatást, így a reaktivitást is. A leggyengébb aktivitást az **S,N-3**-as ligandummal értem el, ugyanis a metilcsoport a nitrogén elektronsűrűségét növeli és így csökkenti a két donoratom *transz*-hatása közötti különbséget (3. kísérlet). Hasonlóan kis aktivitást tapasztaltak (*S*)-valin alapú tioéter-amin ligandumokkal is, ahol metil helyett az izopropilcsoport elektronküldő tulajdonsága érvényesült.<sup>126</sup> Az akirális ligandummal képződő komplex aktivitása a két izomer (**S,N-2** és **S,N-3**) közötti érték (1. kísérlet). A legjobb szelektivitás a várt módon az **S,N-17** ligandummal érhető el (4. kísérlet), ami a koordinációs vizsgálatok során tapasztalt kivételes dupla sztereoselektív koordinációval magyarázható. A két metilcsoportot tartalmazó rendszer aktivitása elmarad az akirális rendszerétől (akirális (**S,N-1**) 54% [1. kísérlet]; (*2S,3R*)-bután-2,3-diil (**S,N-17**) 31% [4. kísérlet]). A metilcsoportok helye és száma a szénvázon egyértelműen befolyásolja a katalizátor

aktivitását és szelektivitását, a legeredményesebb a két metilcsoportot tartalmazó (2*S*,3*R*)-bután-2,3-diil váz.

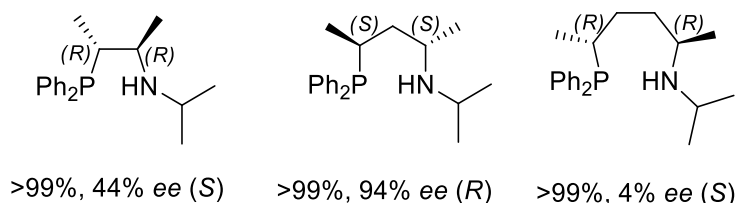
A kelátgyűrű méretének hatását a (2*S*,3*R*)-bután-(2,3)-diil, (2*S*,4*S*)-pentán-(2,4)-diil, valamint (2*S*,5*S*)-hexán-(2,5)-diil vázas homológ ligandumokkal vizsgáltam (4-6 kísérlet). A három homológ komplex azonos szubsztituenseket tartalmaz (a kénen fenil, nitrogénen izopropil), tehát a donoratomok közel azonos elektronikus tulajdonságokkal rendelkeznek. Az eltérő szénváz miatt a keletkező komplexekben eltér a kelátgyűrű konformációs stabilitása, valamint a fém körül kialakuló harapási szög. A vizsgálataim alapján a legjobb katalitikus eredmény mind aktivitás, mind szelektivitás szempontjából a hattagú kelátgyűrűt képző **S,N-7** ligandummal érhető el (5. kísérlet). A palládium-dikloro komplexek szilárdfázisú röntgenkristallográfiás mérései alapján (3.3 fejezet) az S-Pd-N kötésszög a hattagú gyűrűben jobban megközelíti az ideális 90°-ot, mint az öttagú gyűrű esetében. Továbbá a [Pd(**S,N-7**)Cl<sub>2</sub>] komplexekben a donoratomok *transz*-befolyásának különbsége is erősebb a Pd-Cl kötéshosszak alapján. A harapási szög változásával az elektronikus tulajdonságok mellett a komplex sztérikus tulajdonságai is megváltoztak. A kelátgyűrű méretének megváltozásával a donoratomokon lévő szubsztituensek sztérikus hatása is eltérő mértékben befolyásolja a szubsztrátum megkötődését (**102. ábra**). A héttagú gyűrűt képző **S,N-16** ligandum esetében feltételezhető, hogy a kelátgyűrű konformációja instabil, valamint a ligandum és a szubsztrátum között kialakuló nagymértékű sztérikus hatások kedvezőtlenek a katalitikus reakció során.



**102. ábra** Az eltérő gyűrűtagszám esetén kialakuló szubsztrátum-ligandum kölcsönhatás.

A vizsgálatok alapján a (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas ligandummal érhető el a legjobb konverzió és optikai hozam. A hattagú gyűrűs komplex kiemelkedő teljesítményét a harapási szög sztérikus és elektronikus hatása egyidejűleg befolyásolja. Összehasonlításként fontos kiemelni, hogy hasonló alkán-diil vázas

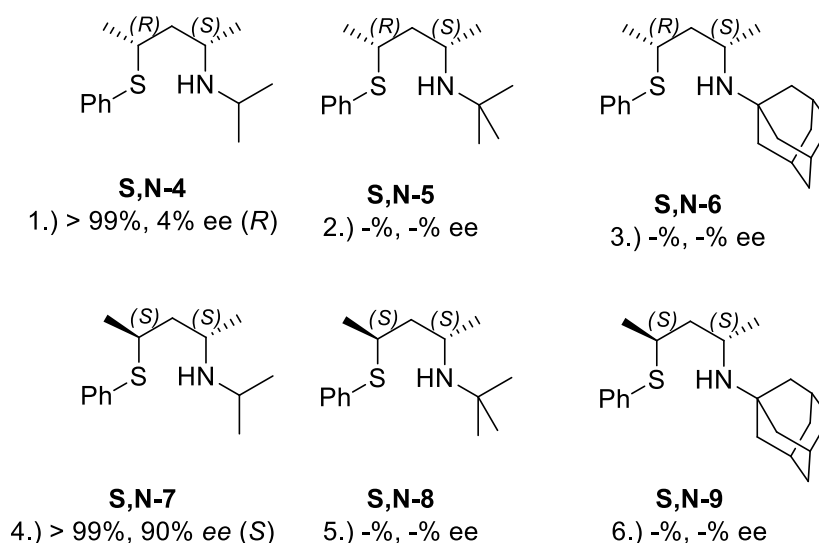
P,N-ligandumokkal a kutatócsoportunkban nagyságrendekkel nagyobb aktivitást, a (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas ligandummal pedig kiemelkedő enantioszelektivitást értek el.<sup>120,127</sup> A harapási szögre vonatkozó állítások a P,N-ligandumokra is érvényesek (**103. ábra**).



Reakciókörülmények: A katalizátor *in situ* keletkezett 0,5 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)\text{Cl}]_2$  és 1 mol% királis ligandum reakciójában, szubsztrátum 1,25 mmol, dimetil-malonát 3,75 mmol, oldószer 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , BSA 3,75 mmol, KOAc 7 mg, hőmérséklet 25°C, reakcióidő 1 óra.

**103. ábra** Alkán-diil vázas foszfin vegyületekkel allil-helyzetű alkilezésben elért konverzió és enantioszelektivitás értékek.<sup>120,127</sup>

A további kísérletekben a nitrogén és kén donoratomokon lévő szubsztituensek hatását, valamint az egymással diasztereomer viszonyban álló ligandumok katalitikus alkalmazását vizsgáltam (**104. ábra**).

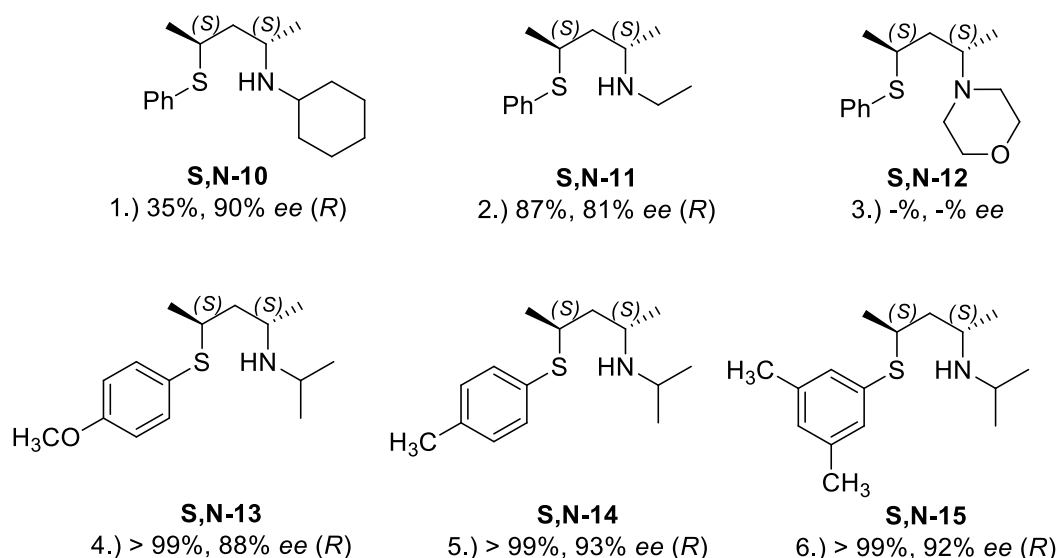


Reakciókörülmények: A katalizátor *in situ* keletkezett 0,5 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)\text{Cl}]_2$  és 1 mol% királis ligandum reakciójában, szubsztrátum 1,25 mmol, dimetil-malonát 3,75 mmol, oldószer 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , BSA 3,75 mmol, KOAc 7 mg, hőmérséklet 25°C, reakcióidő 48 óra.

**104. ábra** Diasztereomer viszonyban álló ligandumok katalitikus alkalmazása.

A kísérletekhez három pár, egymással diasztereomer viszonyban álló – (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas és (2*R*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas – ligandumot

alkalmaztam, amelyek *N*-izopropil, *N*-*tert*-butil és *N*-1-adamantilcsoportokat tartalmaztak. Az eredmények alapján egyértelmű, hogy a nitrogénen az izopropilcsoportnál nagyobb szterikus igényű csoportok dezaktiválják a katalizátort (2-3. és 5-6. kísérletek). Fontos továbbá az 1. és 4. kísérletek összehasonlítása: az (2*R*,4*S*) konfigurációval rendelkező, *N*-izopropilcsoportot tartalmazó ligandum (**S,N-4**) alkalmazásával a szelektivitás jelentősen romlik a homokirális (2*S*,4*S*) ligandumhoz (**S,N-7**) képest, viszont 48 óra alatt teljes konverzió érhető el mindkét katalitikus rendszerben. Utóbbi eredmények magyarázhatóak a [Pd(**S,N-4**)Cl<sub>2</sub>] komplexnél tapasztalt koordinációs sajátosságokkal. A ligandum koordinációja feltehetően a katalizátor képződése során sem sztereoszelektív, így érthető az általa nyújtott gyenge enantioszelektivitás. Ezzel szemben a homokirális (2*S*,4*S*) **S,N-7** ligandummal kiemelkedő sztereoszelektivitás érhető el, ami magyarázható a ligandum kitűnő koordinációs tulajdonságaival. Az **S,N-7** ligandum mindkét donoratomja sztereoszelektíven koordinálódik és a képződő gyűrű stabil konformációval rendelkezik, ami elengedhetetlen a hatékony kiralitástranszferhez. A továbbiakban csak a (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas vegyületek képen és nitrogénen módosított származékait vizsgáltam (**105. ábra**).

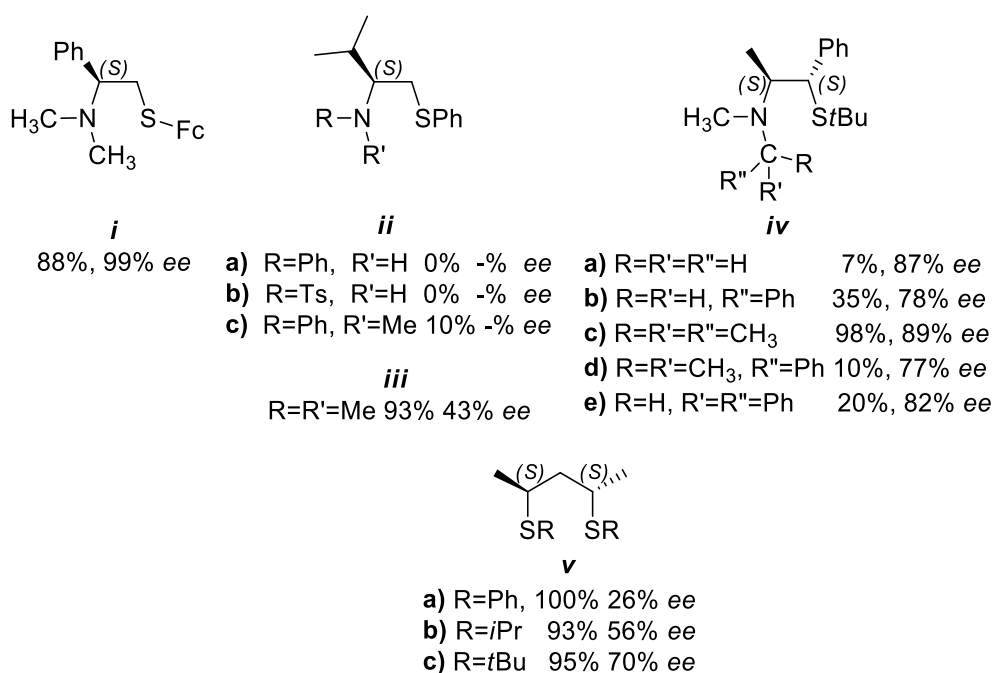


Reakciókörülmények: A katalizátor *in situ* keletkezett 0,5 mol% [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)Cl]<sub>2</sub> és 1 mol% királis ligandum reakciójában, szubsztrátum 1,25 mmol, dimetil-malonát 3,75 mmol, oldószer 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BSA 3,75 mmol, KOAc 7 mg, hőmérséklet 25°C, reakcióidő 48 óra.

**105. ábra** A nitrogénen és a kén donoratomon módosított (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas ligandumokkal elért eredmények.

A korábbi kísérletek alapján, a nitrogénezen izopropilnál nagyobb méretű csoportok alkalmazása nem vezetett sikerre, ezért a nitrogénezen etil-, és ciklohexilcsoportok, valamint egy morfolin egységet tartalmazó ligandum katalitikus sajátságait is vizsgáltam. A katalitikus rendszerben a kén donoratom *transz*-hatása jelentős, ezért elektron donor arilcsoportok kapcsolását végeztem el és vizsgáltam az így előállított katalitikus rendszerek tulajdonságait. Az eredmények alapján, a nitrogénezen lévő alkilcsoport megváltoztatásával nem növelhető a katalitikus rendszer szelektivitása (1-3. kísérlet). A sztérikus és elektronikus tulajdonságok alapján az izopropilcsoport ideális. Az S-modul változtatásával a legjobb eredményt a 4-metilfenil származékkal sikerült elérnem (**S,N-14**, 93% *ee*) (5. kísérlet), ettől kissé elmarad a szintén elektronküldő 3,5-dimetilfenil származék (**S,N-15**, 92% *ee*) (6. kísérlet). A 4-metoxifenil származékkal elért szelektivitás még a fenilszármazékkal mért értéktől is elmaradt (**S,N-13**, 88% *ee*, 4. kísérlet). A terciér aminocsoporttal rendelkező **S,N-12** ligandummal a katalitikus aktivitás is megszűnt (3. kísérlet), ami a terciér amin származékoknál tapasztalt koordinációs tulajdonságokkal magyarázható (3.2 fejezet).<sup>119</sup>

A szakirodalomban található S,N-ligandumokat alapvetően két csoportba sorolhatjuk: a nitrogén donoratom hibridállapota alapján beszélhetünk  $sp^3$  és  $sp^2$  hibridizációval rendelkező nitrogént tartalmazó ligandumokról. Az aminok az előbbi csoportba sorolhatók, ezért csak ezek összehasonlításával foglalkozom. A tioéter-amin ligandumok közül az öttagú kelátgyűrűt képző vegyületeket vizsgálták széleskörűen (**106. ábra**) *i*,<sup>128</sup> *ii*,<sup>126</sup> *iii*,<sup>75c</sup> *iv*.<sup>53</sup>



**106. ábra** Allil-alkilezésben alkalmazott alkán-diil vázas S,N-, és S,S-ligandumokkal elért konverzió és enantioszelektivitás értékek.

Az S,N-ligandumokat tartalmazó katalizátor-rendszerek aktivitása elmarad a P,N-rendszerek aktivitásától. A katalitikus eredmények alapján az **i** vegyülettel elért szelektivitás kimagasló, ami feltehetően a ferrocenilcsoportnak (Fc) köszönhető. Az **ii a-b** ligandumok a nitrogénen egy szubsztituenst tartalmaznak, aktivitásuk gyenge. Az **ii c**, **iii** és **iv** ligandumok tercier aminok, a szubsztituensek sztérikus és elektronikus hatása is jelentős lehet, aktivitásuk változó, enantioszelektivitásuk jó. Mindezek alapján az általam előállított öttagú gyűrűt képző ligandumokkal elért eredmények beleillenek a szakirodalmi példák sorába, mind az aktivitás, mind a szelektivitás tekintetében. A hattagú kelátgyűrűt képező **S,N-7**, **-14** és **-15** ligandumokkal elért szelektivitások pedig **i** kivételével felülmúlják a fenti eredményeket. A *bisz*-tioéterekkel (**106. ábra**, **v**) az allil-helyzetű alkilezés 60 órás reakcióidővel és mérsékelt enantioszelektivitással játszódik le.<sup>84b</sup> A C<sub>2</sub> szimmetriájú ligandumokkal (**v a-c**) elért szelektivitások mutatják a munkám során alkalmazott stratégia hatékonyságát.

A legeredményesebb **S,N-14** ligandummal a katalitikus rendszert diklórmetán mellett zöld oldószerekben is teszteltem (**3. táblázat**).

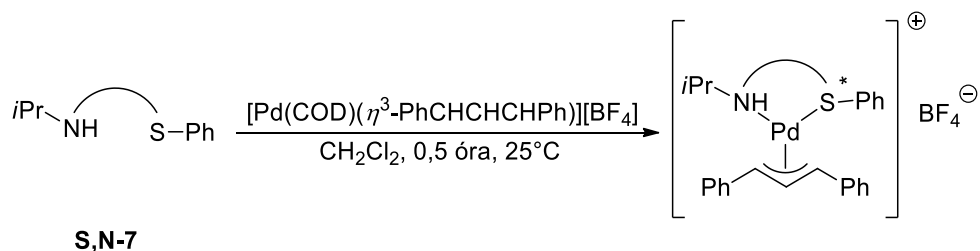
**3. táblázat** A katalitikus allil-alkilezés különböző oldószerekben.

Kísérlet	Oldószer	Bázis	Konverzió (%)	ee (%)
1	<b>EC<sup>a</sup></b>	LiOAc	>99	92 (R)
2	<b>PC<sup>b</sup></b>	LiOAc	>99	92 (R)
3	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	KOAc	>99	93 (R)
4	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	LiOAc	>99	88 (R)

Reakciókörülmények: A katalizátor *in situ* keletkezett 0,5 mol%  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)\text{PdCl}]_2$  és 1 mol% **S,N-14** ligandum reakciójában, szubsztátum 1,25 mmol, dimetil-malonát 3,75 mmol, oldószer 10 ml, BSA 3,75 mmol, KOAc 7 mg, hőmérséklet: 25°C, reakcióidő 10 óra. A konverziót és az enantioszelektivitást királis HPLC segítségével állapítottam meg. <sup>a</sup> etilén-karbonát <sup>b</sup> racém propilén-karbonát.

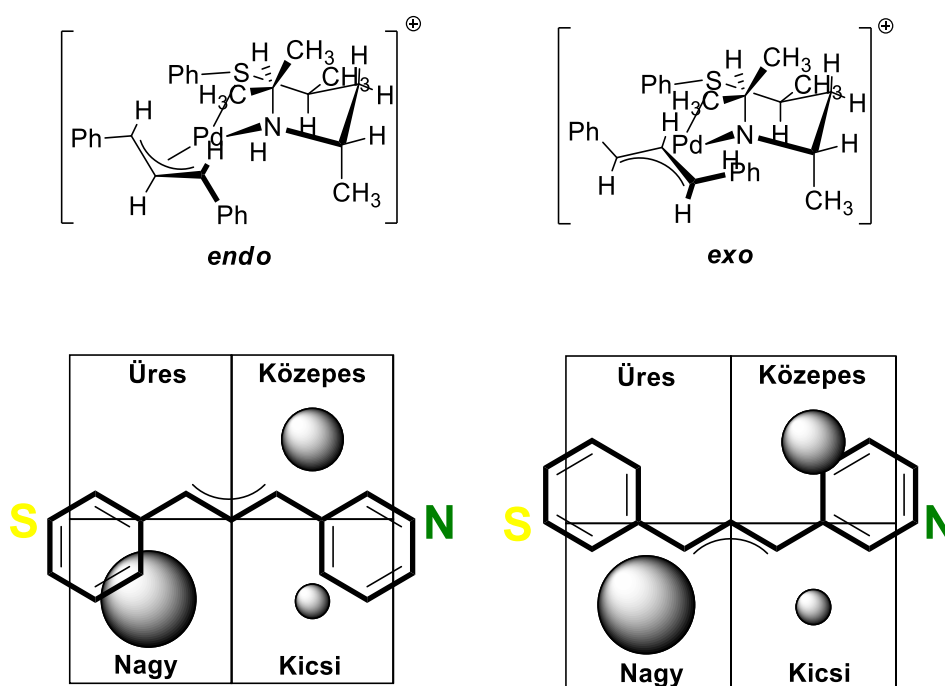
A mérési eredmények alapján LiOAc alkalmazása mellett a katalitikus rendszer aktívabb, azonban a sztereoselektivitás ekkor kismértékben ugyan, de gyengébb. Fontos, hogy a katalizátor alkalmazható zöld oldószerekben is, ami növeli a kutatás eredményeinek jövőbeni ipari integrálhatóságát.

A bemutatott katalitikus rendszer mélyebb megértése érdekében előállítottam a katalitikus ciklusban résztvevő allil-intermediert. A megfelelő  $[\text{Pd}(\text{S,N-7})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  komplex szintézise egyszerűen kivitelezhető (**107. ábra**). A reakció során képződő termék szilárd és oldat formában is stabil. A  $[\text{Pd}(\text{S,N-7})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  komplex diklórmétános oldatában az <sup>1</sup>H NMR mérések alapján, szobahőmérsékleten két diasztereomer van jelen 5,2 : 1 arányban.

**107. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S,N-7})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  komplex előállítása.

Az <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY és <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY mérések alapján a *major* és *minor* komplexekben a kelátgyűrűk szék konformációval, valamint a kén donoratom szubsztituense *pseudo*-ekvatoriális helyzetben stabilizálódik. Az intermedierekben

mérhető konformáció és kén konfiguráció megegyezik  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-7)\text{Cl}_2]$  komplexnél azonosított térszerkezettel. Előzőek alapján az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát szubsztrátum koordinációja nem befolyásolta a dupla sztereoselektív koordinációt. Az  $^1\text{H}$  NMR és  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY mérések alapján az allilcsoportok geometriája *syn-syn*, valamint az oldatban jelenlévő *major* és *minor* komplexek az *exo*-, valamint *endo*-diasztereomerekként azonosíthatók. A *pszeudo*-ekvatoriális térállású fenilcsoport és a szubsztrátum között kialakuló taszító kölcsönhatásnak köszönhetően az egyensúlyban az *exo*-forma feleslege figyelhető meg. A kialakuló taszító kölcsönhatást kvadráns diagram segítségével szemléltethetjük (108. ábra).



**108. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-7)(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  komplex oldatában jelenlévő *exo*- és *endo*-diasztereomerek szerkezete, az egyes négyzetekben a szürke gömb méretével jelöli a taszítás mértékét.

Az egyensúlyban kialakuló arányuk mellett fontos az *exo*- és *endo*-diasztereomerek reaktivitásbeli különbsége, valamint az egyes allil szénatomok elektrofil sajátága. Az *exo*-izomerben (*major*) a kén donoratomhoz képest *transz*-pozícióban lévő allil-helyzetű proton eltolódása  $\Delta\delta_{\text{H}} = 1,14$  ppm-el meghaladja a nitrogénhez képest *transz*-helyzetű proton kémiai eltolódását ( $\delta_{\text{H transz N}} = 4,43$  ppm;  $\delta_{\text{H transz S}} = 5,57$  ppm). A  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumban hasonló eredményeket kapunk ( $\delta_{\text{C transz N}} = 77,2$  ppm;  $\delta_{\text{C transz S}} = 88,16$  ppm;  $\Delta\delta_{\text{C}} = 10,96$  ppm), ami egyértelműen

igazolja a kénatom nagyobb *transz*-befolyását. Az *endo*-izomer (*minor*) esetében érdekes, hogy a terminális allil  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  jelek szétválása nem figyelhető meg ( $\delta_{\text{H } transz\text{ N}} \approx \delta_{\text{H } transz\text{ S}} = 4,89$  ppm;  $\Delta\delta_{\text{H}} = \sim 0$  ppm,  $\delta_{\text{C } transz\text{ N}} \approx \delta_{\text{C } transz\text{ S}} = 83,60$  ppm;  $\Delta\delta_{\text{C}} = \sim 0$  ppm). Az általam mért  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolódásokat összehasonlítottam pár a szakirodalomban található hasonló rendszerben mért értékekkel (**4. táblázat**). Az irodalmi adatokból is jól láthatjuk, hogy az *exo*- és *endo*-komplexekben a szénatomok elektrofil jellege jelentősen megváltozik, találhatunk példát a nitrogénnel átellenes szénatom erősebb elektrofil jellegére is.<sup>130</sup> Utóbbi eredmény jól mutatja, hogy a szubsztrátum elektronikus deszimmetrizációját a donoratomok elektronikus tulajdonságai mellett a ligandum sztérikus tulajdonságai is nagymértékben befolyásolják.

**4. táblázat**  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  rendszerekben a terminális allil-helyzetű szénatomok  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolódásai.

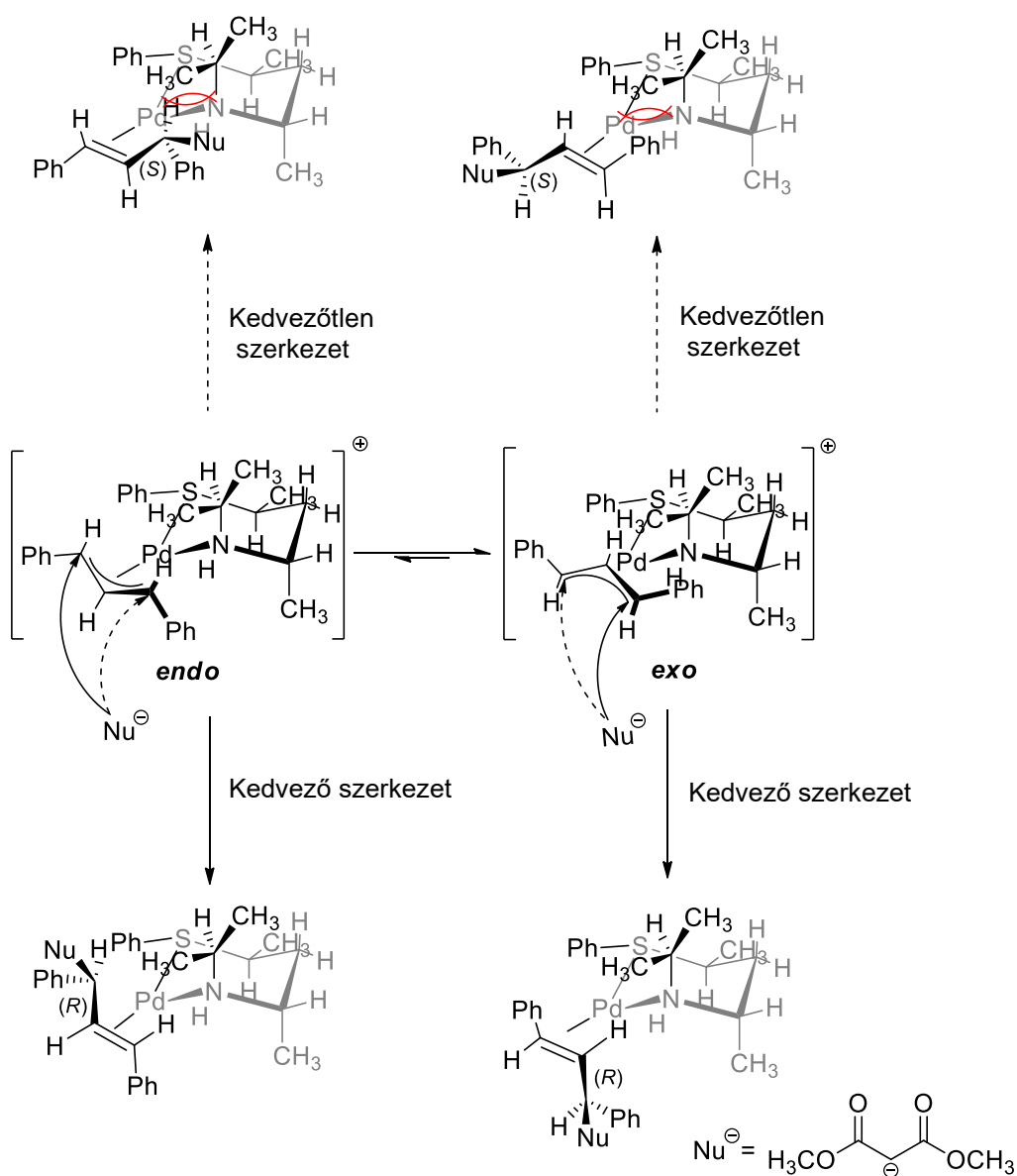
$^{13}\text{C}$ NMR értékek*	$\delta^{13}\text{C}_{transz\text{ N}}$ [ppm]	$\delta^{13}\text{C}_{transz\text{ S}}$ [ppm]	$\Delta(\delta^{13}\text{C})$ [ppm]
Saját eredmények	<i>exo</i> : 77,2 <i>endo</i> : 83,6	<i>exo</i> : 88,1 <i>endo</i> : 83,6	<i>exo</i> : 10,9 <i>endo</i> : 0
Tioéter-imin <sup>75c</sup>	83,0	86,0	3,0
Tioéter-oxazolin <sup>47</sup>	1) <i>exo</i> : 81,2 <i>endo</i> : 75,5 2) <i>exo</i> : 81,1 <i>endo</i> : 74,3 3) <i>exo</i> : 79,5 <i>endo</i> : 76,0	1) <i>exo</i> : 87,3 <i>endo</i> : 92,4 2) <i>exo</i> : 87,5 <i>endo</i> : 93,4 3) <i>exo</i> : 86,6 <i>endo</i> : 89,9	1) <i>exo</i> : 6,1 <i>endo</i> : 16,9 2) <i>exo</i> : 6,4 <i>endo</i> : 19,1 3) <i>exo</i> : 7,1 <i>endo</i> : 13,9
Tioéter-oxazolin <sup>129</sup>	1) <i>exo</i> : 83,8 <i>endo</i> : 76,5 2) <i>exo</i> : 75,3 <i>endo</i> : 81,9	1) <i>exo</i> : 86,5 <i>endo</i> : 94,2 2) <i>exo</i> : 92,2 <i>endo</i> : 86,8	1) <i>exo</i> : 2,7 <i>endo</i> : 17,7 2) <i>exo</i> : 16,9 <i>endo</i> : 4,9
Tioéter-imin <sup>130</sup>	<i>exo</i> : 91,8 <i>endo</i> : 83,3	<i>exo</i> : 79,0 <i>endo</i> : 86,8	<i>exo</i> : -12,8 <i>endo</i> : 3,5

\* Az *exo* és *endo* jelölések itt is csak relatív térszerkezetet jelölnek.

Az általam mért eredmények tehát beleillenek a szakirodalomban talált eredmények trendjébe.

A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N-7})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  szerkezetekre vonatkozóan DFT számításokat is végeztem, amely alapján az *exo*-izomerben a várt módon a kén donoratommal szemben nagyobb Pd-C<sub>allil</sub> kötéstávolság alakul ki. Az *endo*-izomerben megfordul a trend, a Pd-C<sub>allil</sub> kötéstávolság a nitrogénhez képest *transz*-

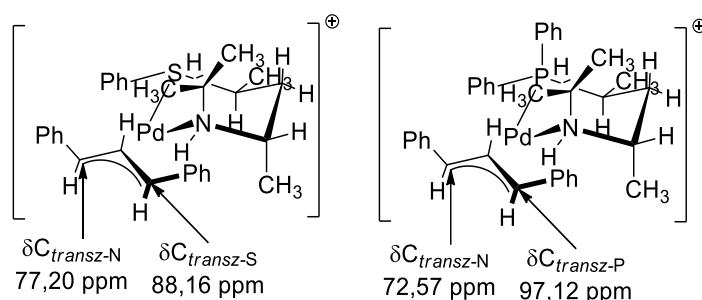
helyzetben nagyobb (2,25 Å), mint a kénnel *transz*-helyzetben (2,19 Å). A mérések alapján a komplex oldatában az *exo* forma van jelen nagyobb mennyiségben, valamint ebben a komplexben a kénhez képest *transz*-helyzetben lévő allil-szénatom az aktivált. Az *exo*-komplexben a nukleofil ion a kén donoratómmal *transz*-helyzetben lévő allil-szénatomot támadja meg, amellyel egyidejűleg a nitrogénen lévő izopropilcsoport taszítása csökken és a várt (*R*) konfigurációjú termék keletkezik (**109. ábra**).



**109. ábra** A katalitikus ciklus során kialakuló intermedierek, valamint a nukleofil támadás a terminális allil szénatomokon.

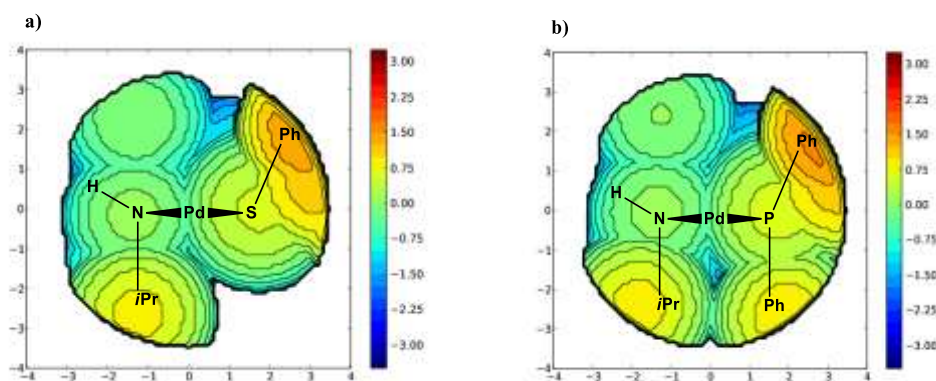
A mérések alapján feltételezhető, hogy az *endo*-izomerben az allil-szénatomok elektrofil tulajdonságai csekély mértékben térnek el egymástól, ezért célszerű megvizsgálni az *endo*-izomer és a nukleofil reakciójának sztereokémiáját. Az *endo*-izomer esetében a nukleofil támadása a kén donoratómmal szemben erős sztérikus feszültség kialakulását eredményezi a termék alkén-komplexben, ami az izopropilcsoport és a szubsztrátum fenilcsoportja között alakul ki (**109. ábra**, piros körív). Az előzőekkel ellentétben a nukleofil támadása a nitrogénhez képest *transz*-helyzetben a taszító kölcsönhatások csökkenéséhez és szintén az (*R*) konfigurációjú termék képződéséhez vezet. Az **S,N-7** ligandummal kialakított katalitikus rendszer sikerét több tényező együttes megléte okozza. Az alkalmazott tioéter amin ligandum kiváló koordinációs tulajdonságokkal rendelkezik, a keletkező kelát stabil szék konformációval, valamint a donoratómok stabil konfigurációval rendelkeznek. A  $[Pd(\mathbf{S,N-7})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][BF_4]$  oldatában az *exo*- és *endo*-diasztereomerek egyensúlya jelentősen eltolódott az *exo* forma irányába (84%), valamint az *exo*-komplexben létrejön a *transz*-hatás, ami a reakció során irányítja a nukleofil belépését a kén donoratómmal szembe. A folyamat eredménye az (*R*) konfigurációval rendelkező termék. Az *endo*-izomerben az eltérő donoratómok okozta elektronikus deszimmetrizálás nem jelentős, azonban a sztérikus taszítás miatt kedvezőbb, ha a nukleofil a nitrogénhez képest *transz*-helyzetbe lép be, ami ugyancsak az (*R*)-terméket eredményezi. A rendszer magasan felülmúlta az egyensúly alapján várt enantioszelektivitás értéket (az *exo-endo* egyensúly alapján várt szelektivitás a két komplex azonos reaktivitása esetén  $84\% - 16\% = 68\%$  *ee* helyett a mért  $90\%$  *ee*).

Az aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezésben alkalmazott foszfin-amin és tioéter-amin ligandumok összehasonlításában több különbséget meg kell említenünk.<sup>120</sup> A foszfor elektronikus kölcsönhatása a fémmel erősebb, ami a nagyobb *transz*-befolyásban és a reakció során a jelentősebb *transz*-hatásban is megnyilvánul (**110. ábra**, lásd  $^{13}C\{^1H\}$  kémiai eltolódások). Fontos különbség, hogy a tioéter koordinációja során a palládium körül az egyik kvadráns gyakorlatilag üres (**108. ábra**), ami jelentős irányító hatással bír a királis információ átadása során. Az utóbbi kvadránst az analóg foszfin vegyületben egy él-helyzetű *pseudo*-axiális térállású fenilcsoport foglalja el.



**110. ábra** A  $[Pd(S,N-7)(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  és az analóg  $[Pd(P,N)(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexek összehasonlítása.

A tioéter- és a foszfin vegyületek szterikus hatása közötti különbséget jól szemlélteti a két komplex röntgenszerkezete alapján elkészített szterikus térkép.<sup>131</sup> Az átmenetifém komplexekben a központi fémhez kapcsolódó ligandumok szterikus sajátosságai jól szemléltethetők a SambVca 2.0 program segítségével. A leképezés eredményeként a topográfiai térképekhez hasonlóan, szintvonalakkal jellemzi egy központi fémcentrum 3,5 Å sugarú környezetében elhelyezett gömb felszínén belül található molekularészleteket (**111. ábra**). A molekulát egy előre definiált z-tengely irányából szemlélve, a program egy felületet hoz létre, melyet szintvonalakkal ábrázol. Az ábrázolásban az egyre melegebb színek – zöldtől vörösig – a szemlélő pont irányába egyre közelebb eső, míg a hideg színek – zöldtől kékig – a szemlélő ponttól egyre távolabb lévő molekularészleteket jelzik. A szemlélő felé irányuló nagy térigényű csoportok „hegyekként”, a kisebb méretűek „dombokként” jelennek meg.

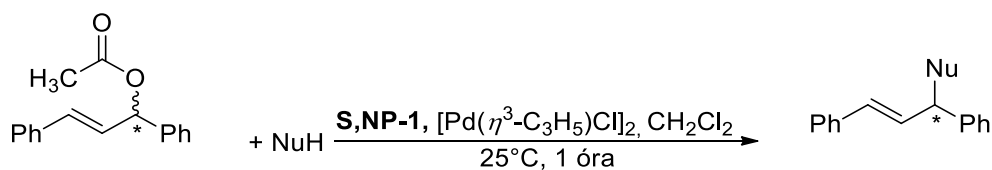


**111. ábra** A  $[Pd(S,N-7)Cl_2]$  a) és az analóg  $[Pd(P,N)Cl_2]$  b) felhasználásával kapott szterikus térkép.<sup>120</sup>

A **111. ábra** jól mutatja, hogy a *pseudo*-axiális *N*-izopropilcsoport és *pseudo*-ekvatoriális fenilcsoport jelentős szterikus igényűek, míg a kén „alatti”, jobb alsó negyedben található térrészt a ligandum nem foglalja el. Mindez jelentősen irányíthatja a szubsztrátum koordinációját. A P,N-komplexben a *pseudo*-axiális helyzetű fenilcsoportnak köszönhetően az előbb említett üres térrész nem jelenik meg (**111. ábra, b**). Az általam előállított tioéter-amin ligandumok enantioszelektivitása a szterikus és elektronikus tulajdonságok finomhangolásának köszönhetően a széleskörűen alkalmazott amino-foszfin típusú vegyületek szelektivitását megközelíti.

### 3.5.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű éter szintézis

A tioéter-amin ligandumokkal előállított katalitikus rendszer aktivitása méréseim alapján a foszfin-aminokhoz képest mérsékeltnek mondható.<sup>127</sup> Az általam szintetizált [Pd<sup>0</sup>(S,N)] katalizátorok jelenlétében az allil-helyzetű aminálás nem megy végbe. A katalízis során kialakuló allil komplex elektrofil jellege gyenge a donoratomok kis *transz*-befolyása miatt. Az előző okok miatt a katalitikus rendszer aktivitását S,NP-ligandumok alkalmazásával kívántam növelni. A korábban előállított tioéter-amin vegyületek módosításával egy lépésben királis tioéter-aminofoszfinokat állítottam elő és alkalmaztam különböző aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. Az **S,NP-1** ligandummal létrehozott katalitikus rendszer kiemelkedő aktivitást mutatott mind a C-nukleofil (malonát), mind az N-nukleofil (morfolin) jelenlétében (**112. ábra**).

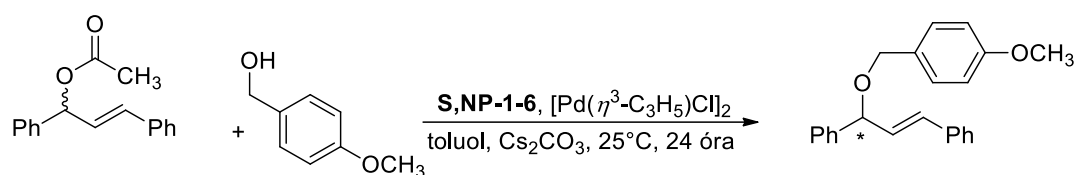


C-C kötés bázis: BSA-KOAc, NuH: Dibenzil-malonát 27% ee  
C-N kötés bázis: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NuH: morfolin 46% ee

### **112. ábra** Az S,NP-ligandumok alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban.

A kísérletek alapján utóbbi reakciók szelektivitása alacsony, azonban a 4-metoxibenzil-alkohollal (O-nukleofil) (**113. ábra**) biztató eredményeket kaptam. A természetes és szintetikus úton előállított éterek között számos biológiailag aktív

vegyületet találunk,<sup>132</sup> ez pedig nagymértékben növeli a módosítható allil-éterek és így a katalitikus rendszer jelentőségét. Az O-nukleofilek alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban kevésbé elterjedt, ami köszönhető annak is, hogy az alkoholok esetében az OH-csoport nukleofil ereje kisebb, mint a C-nukleofileké. Az alkoholok alkalmazása a fenolokkal szemben is háttérbe szorul, mert a fenol könnyebben deprotonálódik és könnyebben képződik Ar-O<sup>-</sup> reagens, amely erősebb nukleofil, mint a protonált párja. Az említett tulajdonságai miatt az alkoholok allil-helyzetű szubsztitúciójára a C-, és N-nukleofilektől eltérő reakciókörülményeket alkalmaznak.



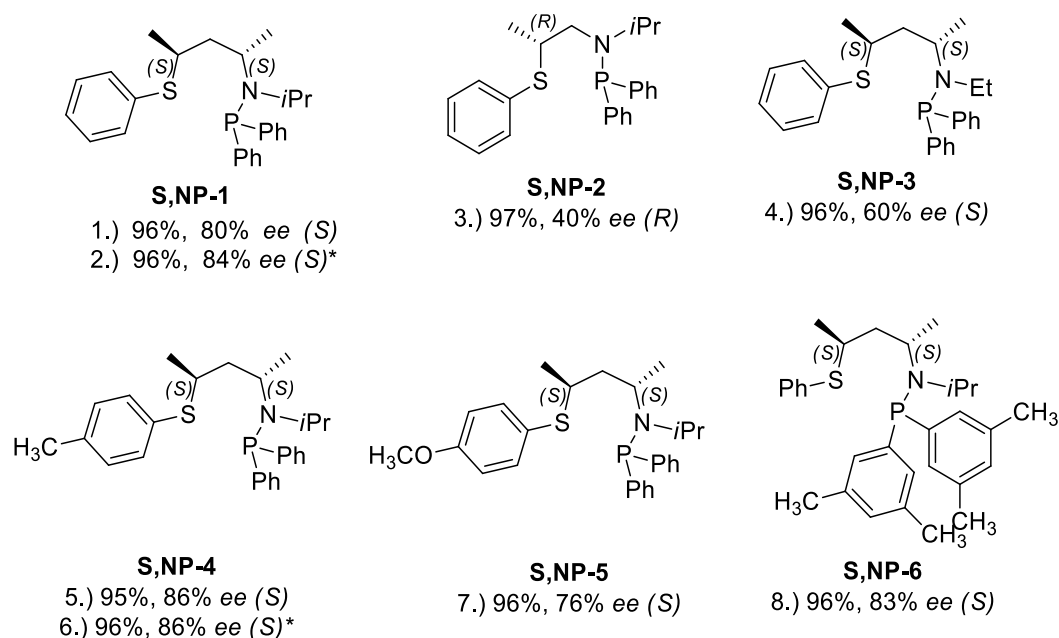
Reakciókörülmények: 0,00625 mmol [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, 0,0125 mmol ligandum, 0,250 mmol szubsztrátum, 0,750 mmol *para*-metoxi-benzil-alkohol, 0,750 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Oldószer: 1,25 ml toluol, 24 óra reakcióidő.

### 113. ábra Az S,NP-ligandumok alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban.

A katalitikus rendszerben leggyakrabban 5 mol% katalizátort, oldószerként toluolt, bázisként pedig Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> reagenst alkalmaznak. A Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> szerves oldószerekben nagyságrendekkel jobban oldódik, mint más karbonát, valamint a nagy polarizálhatósága miatt a Cs<sup>+</sup> ion körül az oldószermolekulák nem képesek rendeződni, így a kation „meztelen” marad.<sup>133</sup> Az előbbi tulajdonságok miatt a cézium-karbonát kiválóan alkalmazható szerves oldószerekben, valamint használatával kiküszöbölhetjük más, erős bázisok használatát, amelyek mellékreakciókat is okozhatnak a katalitikus rendszerben (pl.: KO<sup>t</sup>Bu). Az aszimmetrikus éterszintézisekhez nagy katalizátor és bázis koncentrációt, valamint relatíve hosszú reakcióidőt alkalmaznak, ami miatt esetleges ipari alkalmazásuk perifériára szorulhat.

Első lépésben a szakirodalmi példák alapján összeállított katalitikus rendszerben vizsgáltam az általam előállított ligandumokból *in situ* képződő katalizátorok tulajdonságait 4-metoxibenzil-alkohol nukleofillel (114. ábra). Az S,N-ligandumok módosítása sikeresnek bizonyult, hiszen a katalitikus reakció

termékének izolált hozama minden esetben nagyobb, mint 95%. A ligandum szénváza alapvetően befolyásolja a reakció szelektivitását, az **S,NP-1**-es ligandummal jó enantioszelektivitás érhető el (1. kísérlet, 80% *ee*), ami propán-1,2-diil vázas ligandum alkalmazásával jelentősen romlik (3. kísérlet, 40% *ee*). Az **S,NP-2** ligandummal elért gyenge enantioszelektivitás összhangban van a [Pd(**S,NP-2**)Cl<sub>2</sub>] komplexre meghatározott koordinációs és a szelenidekre mért  $\sigma$ -donor tulajdonságokkal. A katalitikusan aktív komplex feltehetően több konformációban és/vagy két konfigurációval van jelen, valamint a foszfor  $\sigma$ -donor hatása is gyengébb, ami jelentősen ronthatja a szelektivitást. A nitrogénen lévő szubsztituenst izopropilról etilre cserélve az (**S,NP-3**) ligandummal szintén romlik a szelektivitás (1. és 4. kísérlet).



Reakciókörülmények: 0,00625 mmol [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, 0,0125 mmol ligandum, 0,250 mmol szubsztrátum, 0,750 mmol *para*-metoxi-benzil-alkohol, 0,750 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Oldószer: 1,25 ml toluol, 24 óra reakcióidő. \*Katalizátor: [Pd(**S,NP-1**)( $\eta^3$ -PhCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] és [Pd(**S,NP-4**)( $\eta^3$ -PhCHCHPh)][BF<sub>4</sub>].

**114. ábra** Az **S,NP**-ligandumokkal allil-éterezésben elért izolált hozamok és enantioszelektivitás értékek.

Utóbbi katalitikus eredmény szintén összhangban van a [Pd(**S,NP-3**)Cl<sub>2</sub>] komplexnél tapasztalt egyensúlyi rendszerrel, valamint az aminofoszfin-szelenidre mért gyengébb  $\sigma$ -donor tulajdonságokkal. A **S,NP-4** ligandummal a rendszer szelektivitása jelentősen javult, a legnagyobb szelektivitás ebben az esetben érhető

el (86% *ee*, 5. kísérlet). Tekintettel arra, hogy a kén aril szubsztituensének módosítása nem érinti a foszfor elektronikus tulajdonságait, a hatás a kén donoratom megnövekedett  $\sigma$ -donor tulajdonságaiból következhet. A **S,NP-5** ligandum *para*-metoxi szubsztituenset tartalmaz, amely negatív induktív effektussal rendelkezik, és rontja a rendszer szelektivitását (77% *ee*, 7. kísérlet). A foszforon 3,5-dimetilfenil szubsztituens alkalmazásával (**S,NP-6**) az enantioszelektivitás kismértékben javult, ami az elektronküldő csoportoknak és foszfor  $\sigma$ -donor hatásával értelmezhető. A kísérletek alapján egyértelmű, hogy a (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil váz, valamint a kénen pozitív induktív effektussal rendelkező ligandum alkalmazása az optimális. A +I effektus kedvező hatását allil-helyzetű alkilezésben [Pd(P,S)] rendszerekben is tapasztalták.<sup>134</sup> A nitrogénen nagyobb kiterjedésű és jobb elektronküldő izopropilcsoport beépítése szintén előnyös (**S,NP-1** és **S,NP-3**, 1. és 4. kísérlet). Érdekes azonban, hogy a rendszer szelektivitására a legnagyobb hatással a kén donoratomon lévő szubsztituens induktív effektusa van. A 2. és 5. kísérletekben [Pd(**S,NP-1**)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] és [Pd(**S,NP-4**)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] komplexek katalitikus tulajdonságait vizsgáltam. Az *in situ* képződő katalizátorokkal ellentétben itt a komplexek mellett [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> ellenion van a Cl<sup>-</sup> helyett, ami megváltoztathatja a komplexek izomerizációs tulajdonságait. Méréseim alapján a [Pd(**S,NP-1**)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] komplexszel javult az enantioszelektivitás 80%-ról 84%-ra, míg a [Pd(**S,NP-4**)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] alkalmazásával nem változott (86% *ee*). A továbbiakban a legeredményesebb **S,NP-4** ligandummal előállított katalitikus rendszert vizsgáltam acetonitril és zöld oldószerek jelenlétében (**5. táblázat**). A kísérletek alapján a katalitikus rendszer propilén-karbonát kivételével a vizsgált oldószerekben aktív. Acetonitril, *tert*-butil-metil-éter és 2-metil-THF jelenlétében az izolált hozam kiváló. A legjobb enantioszelektivitást *tert*-butil-metil-éter oldószerben értem el 88% *ee*.

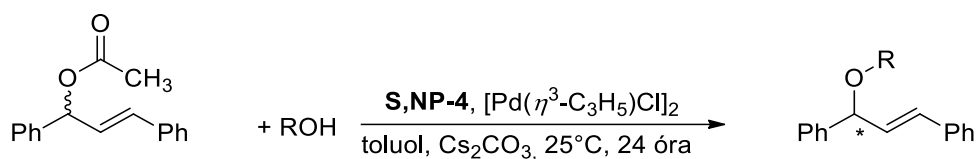
**5. táblázat** Az **S,NP-4** ligandummal összeállított katalitikus rendszer oldószer függésének vizsgálata.

Kísérlet	Oldószer	Izolált hozam (%)	Enantioszelektivitás ( <i>ee</i> % ( <i>S</i> ))
1	acetonitril	98	71
2	propilén-karbonát	-	-
3	2-metil-THF	97	75
4	<i>terc</i> -butil- metil-éter	92	88

Reakciókörülmények: 0,00625 mmol  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ , 0,0125 mmol **S,NP-4** ligandum, 0,250 mmol szubsztrátum, 0,750 mmol *para*-metoxibenzil-alkohol; 0,750 mmol  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , Oldószer: 1,25 ml, 24 óra reakcióidő.

A legeredményesebb **S,NP-4** ligandummal előállított katalitikus rendszer szelektivitását és aktivitását több O-nukleofil jelenlétében is vizsgáltam. Az irodalmi eredményekkel való összehasonlíthatóság érdekében a vizsgálatokat toluol oldószerben végeztem (**6. táblázat**). A méréseim alapján a benzil-alkoholok *para*-szubsztituensei jelentősen befolyásolják a reakció szelektivitását. Az elektron akceptor tulajdonság növekedésével a rendszer enantioszelektivitása csökkenő trendet mutat (1-5. kísérlet). Utóbbi tendenciát más típusú ligandumok alkalmazásakor is megfigyelték már.<sup>135</sup> A szintetikus alkalmazás miatt fontos, hogy a rendszer heteroaromás alkoholok jelenlétében a piridil-metanol kivételével jó szelektivitás mellett megtartotta az aktivitását (6-8. kísérlet). A piridil-metanolnál mért aktivitás-csökkenés nem ismeretlen az irodalomban,<sup>135,136</sup> és feltehetően a heteroaromás nitrogén koordinációjával magyarázható, ami katalizátorméregként dezaktiválja a rendszert. A heteroaromás vegyületek mellett a rendszer alkalmazható allil-alkohol és alifás alkoholok szubsztitúciójára kiváló izolált hozam és jó enantioszelektivitás mellett (9-11. kísérlet). Utóbbi reakciók jelentőségét növeli, hogy a metoxicsoportok kialakítása gyakori a szintézisekben, valamint az allil-alkohol reakciójában kapott vegyület egy lépésben metatézissel, királis heterociklusos vegyületté alakítható.<sup>137</sup>

### 3.5. Katalitikus kísérletek



**6. táblázat** A nukleofil reagensek hatása a **S,NP-4** ligandummal előállított katalitikus rendszerben.

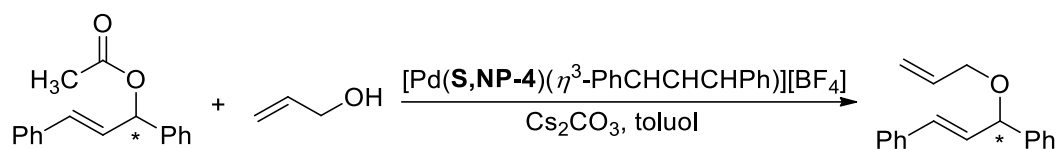
Kísérlet	Nukleofil	Izolált hozam (%)	Enantioszelektivitás (% ee (S))
1		95	86
2		97	82
3		99	72
4		96	70
5		97	40
6		97	76
7		98	80
8		87	72
9		98	86
10		97	88
11	MeOH	97	81

Reakciókörülmények: 0,00625 mmol [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, 0,0125 mmol **S,NP-4** ligandum, 0,250 mmol szubsztrátum, 0,750 mmol *para*-metoxibenzil-alkohol; 0,750 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Oldószer: 1,25 ml toluol, 24 óra reakcióidő.

Az általam előállított éterek közül az allil-, benzil-, és 4-metoxibenzil-éterek, mint különböző védőcsoportok alkalmazhatók,<sup>138</sup> a benzil-hasítást követően királis alkoholok nyerhetők.<sup>139</sup>

A kísérletek során több jel is arra utalt, hogy az általam összeállított rendszer meglehetősen aktív, ezért a továbbiakban a szubsztrátum-katalizátor mólarányok hatását vizsgáltam. A méréseim alapján a rendszer aktivitása kiemelkedő, a szubsztrátumra vonatkoztatott 0,2%-os katalizátor koncentráció mellett is 93%-os izolált hozam érhető el az enantioszelektivitás minimális csökkenése mellett 24 óra alatt, szobahőmérsékleten (**7. táblázat**).

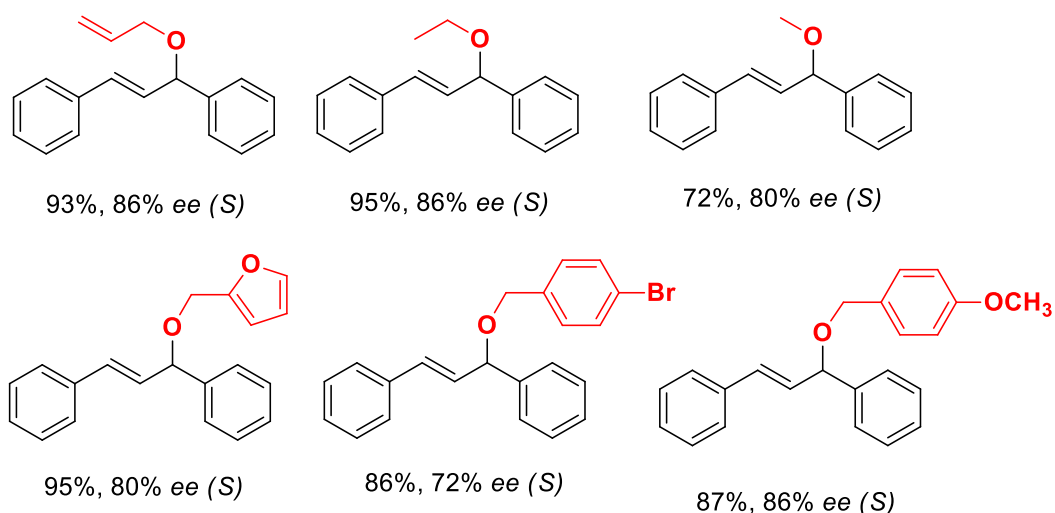
**7. táblázat** A katalitikus rendszer aktivitásának vizsgálata a szubsztrátum-katalizátor mólarány változtatásával.



Kísérlet	Sz./Kat. mólarány	Izolált hozam (%) <sup>b</sup>	ee (% (S)) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	20	98	86
2 <sup>d</sup>	100	98	86
3 <sup>d</sup>	250	98	86
4	500	93	86
5	1000	64	83

<sup>a</sup>Reakciókörülmények: katalizátor: 0,0025 mmol [Pd(S,NP-4)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>], szubsztrátum: (E)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát; nukleofil: 1,2 ekvivalens allil-alkohol; bázis: 1,2 ekvivalens Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, oldószer: 2,5 mL toluol, hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 24 óra. <sup>b</sup>Izolált hozam. <sup>c</sup>A meghatározás királis állófázisú HPLC-vel történt. <sup>d</sup>Reakcióidő: 5 óra.

Az allil-alkohollal elért eredmények alapján alkoholok tágabb körére is kiterjesztettem szubsztrátum-katalizátor mólarány vizsgálatát (**115. ábra**).



Reakciókörülmények: katalizátor: 0,0025 mmol  $[\text{Pd}(\mathbf{S}_1\mathbf{NP-4})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$ , szubsztrátum: 1,25 mmol (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát; nukleofil: 1,2 ekvivalens allil-alkohol; bázis: 1,2 ekvivalens  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , oldószer: 2,5 mL toluol, hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 24 óra.

**115. ábra** A megnövelt, S/C = 500 szubsztrátum-katalizátor molarány mellett kapott izolált hozamok és enantioszelektivitás értékek.

A rendszerünk még 0,2%-os katalizátor koncentráció mellett is alkalmas jó enantioszelektivitással éterek szintézisére. A legtöbb esetben 4% katalizátort alkalmaznak, valamint ~12 óra reakcióidőt, amihez képest az általam alkalmazott 0,2% katalizátor koncentráció egy nagyságrend különbséget jelent (**8. táblázat**).

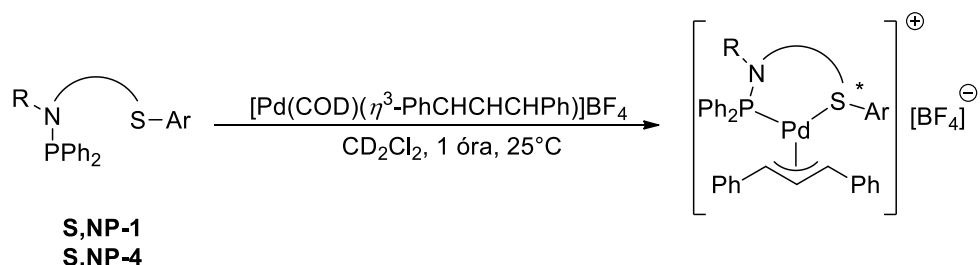
A szakirodalomban 1%-alatti palládium katalizátor koncentrációval nem végeztek hasonló kísérleteket. A katalitikus rendszer aktivitása a reakcióidő, valamint a palládium rendkívül magas árfolyama miatt is fontos.<sup>140</sup> A szakirodalmi példák alapján is látható, hogy az általam kifejlesztett rendszer aktivitása kiemelkedő.

**8. táblázat** Az általam összeállított katalitikus rendszer és más a szakirodalomban található rendszerek aktivitásának összevetése.

Hivatkozás	Katalizátor mennyiség (mol%)*	Reakcióidő (óra)	Izolált hozam (%)	Optikai hozam (% <i>ee</i> )
Jelen kutatás	0,2	24	93	86
F. L. Lam <sup>135</sup>	4	2,5	87	94,7
F. Ye <sup>141</sup>	~5	12	82	96
M. Coll <sup>137</sup>	4	12	93	>99
M. Biosca <sup>77</sup>	~4	18	92	99
L. Dai <sup>142</sup>	1,6	4	60	91
J. Xing <sup>143</sup>	~4	24	67	95
Z. Liu <sup>144</sup>	3	12	97	93
Q. Liu <sup>145</sup>	~4	12	98	>99
B. Feng <sup>146</sup>	4	0,66	95	98
J. Margalef <sup>147</sup>	4	18	>99	95
Z. Qiu <sup>148</sup>	4	5-12	99	98
B. Feng <sup>149</sup>	6	5	90	98,2

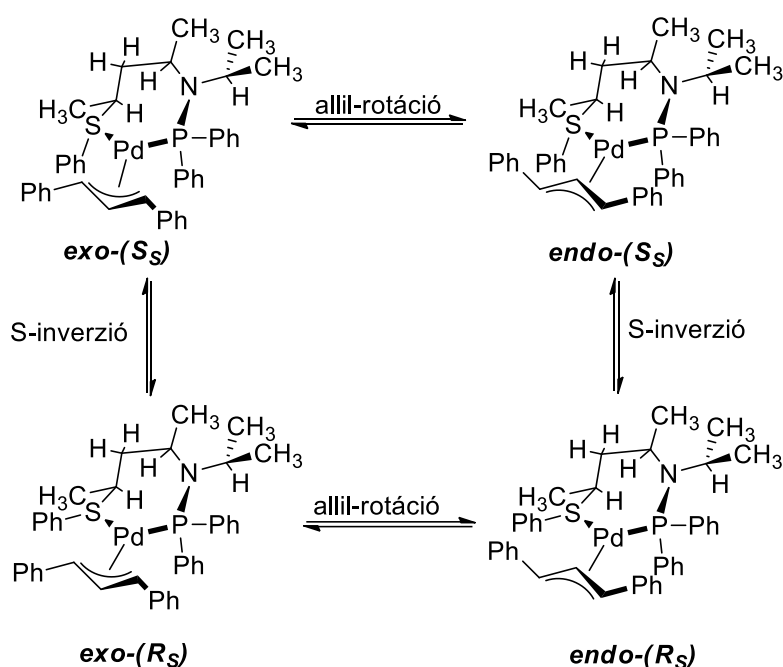
\*Több katalizátor esetében a ligandum és a fém aránya nem pontosan 1:1, itt a kisebb mennyiségben jelenlévő (limitáló) komponenszt vettem figyelembe és a ~ jelölést alkalmaztam.

Az előállított katalitikus rendszer tulajdonságainak mélyrehatóbb vizsgálatához előállítottam a katalitikus ciklusban is megjelenő  $\pi$ -allil komplexet az **S,NP-1** és **S,NP-4** ligandumok, valamint a megfelelő komplex prekursor reakciójában (**116. ábra**).



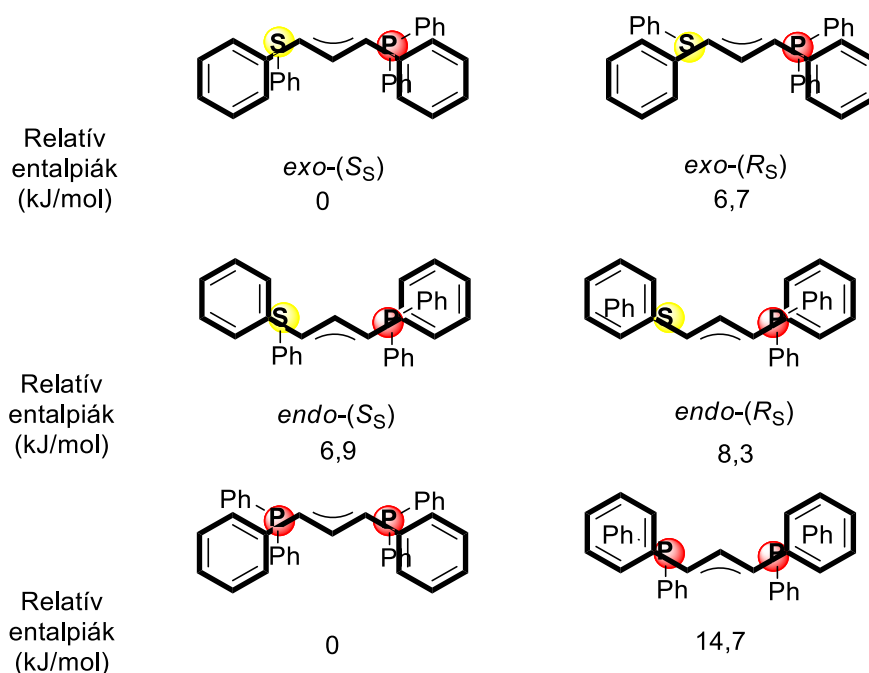
**116. ábra** A  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})(\text{S,NP})]^+$  intermedierek szintézise.

A  $[\text{Pd}(\text{S,NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex szerkezetét oldat fázisban 1D és 2D NMR spektroszkópiai módszerekkel vizsgáltam. A szobahőmérsékletű vizsgálatok alapján a  $[\text{Pd}(\text{S,NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ -ban mért jelcsoportjai két diasztereomerhez rendelhetőek, amelyek 8,6 : 1,4 arányban vannak jelen. A *major*-, *exo*-, míg a *minor* komplex *endo*-diasztereomernek felel meg.<sup>120</sup> Az alifás protonjelek felhasadása mind az *exo*-, mind az *endo*-komplexben megegyezik a  $[\text{Pd}(\text{S,NP-1})\text{Cl}_2]$  komplex értékével, ami arra utal, hogy a kelátgyűrű konformációja nem változott, csak az (*E*)-1,3-difenilprop-2-enilcsoport térállása. A komplex dinamikus tulajdonságainak vizsgálatához a mintát 193 K-re hűtve az *exo*-izomer  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  jele felhasadt 1,6 : 7 molarányban, ami egyértelműen bizonyítja, hogy az *exo*-izomer is egy egyensúlyi rendszert képez. A hűtés hatására sem az allil-szubsztrátum, sem az alifás váz jelei nem változtak, a jel felhasadása és az új diasztereomer megjelenése a kénatom inverziójának tulajdonítható (**117. ábra**).



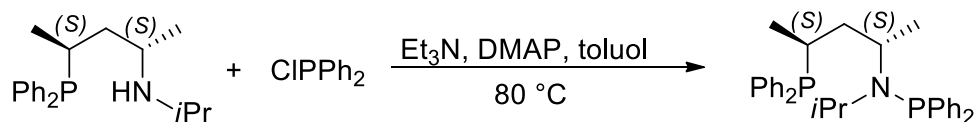
**117. ábra** A  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex lehetséges  $\text{exo}$ - és  $\text{endo}$ -, valamint a kén donoratom inverziójával képződő diasztereomerek.

Ez utóbbi jelenség egyértelmű eltérést mutat a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  komplextől, amelyben a kén donoratom stabil konfigurációval rendelkezik. A jelenség mélyebb megértéséhez a lehetséges allil intermedierek relatív entalpiáját DFT kvantumkémiai számításokkal határoztam meg (**118. ábra**). A számítások eredménye alapján látható, hogy a legalacsonyabb entalpiával az  $\text{exo}-(S_S)$  szerkezet rendelkezik, míg a tioéter inverzióval keletkező  $\text{exo}-(R_S)$  diasztereomer relatív entalpiája 6,7 kJ/mol-lal nagyobb, ami a kénen lévő *pszeudo*-axiális fenil szubsztituens kedvezőbb *face* elrendeződése miatt alakulhat ki. Az  $\text{endo}$ -diasztereomerek relatív entalpiája még nagyobb,  $\text{endo}-(S_S) = 6,9$  kJ/mol, valamint  $\text{endo}-(R_S) = 8,3$  kJ/mol, ami alapján a kevésbé zsúfolt  $\text{endo}-(S_S)$  komplex jelenléte feltételezhető. Az egyensúlyban tehát a legnagyobb koncentrációban az  $\text{exo}$ - $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplex van jelen, amelyben a kén donoratom konfigurációja ( $S$ ).



**118. ábra** A DFT kvantumkémiai számítások alapján a különböző diasztereomerekre kapott relatív entalpiák ( $[\text{Pd}(\mathbf{S},\mathbf{NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  és  $[\text{Pd}(\mathbf{P},\mathbf{NP})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$ ).

A katalizátor további vizsgálatához előállítottam egy, az **S,NP-1** ligandummal analóg foszfin-aminofoszfin ligandumot (**119. ábra**).



**119. ábra** Az **S,NP-1** ligandum foszfin-aminofoszfin **P,NP** analógjának szintézise.

A **P,NP**-ligandum koordinációjával kapott  $[\text{Pd}(\mathbf{P},\mathbf{NP})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  komplex oldatának  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spektrumában két pár dublett jelenik meg 10 : 2 arányban. Az alifás vázban mérhető csatolások alapján mind a *major*, mind a *minor* komplexek konformációja megegyezik a  $[\text{Pd}(\mathbf{S},\mathbf{NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  vegyület konformációjával, a *major* izomer *exo*-, míg a *minor* az *endo*-diasztereomer. A  $[\text{Pd}(\mathbf{P},\mathbf{NP})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  komplex hűtése során nem következett be jelentős változás a  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumban: 193 K-en nem jelentek meg újabb jelek, ami alátámasztja azt a tényt, hogy az *exo*- $[\text{Pd}(\mathbf{S},\mathbf{NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexben a kén inverziója ment végbe. A **P,NP**-ligandummal 0,2%-os katalizátor koncentráció és 24 óra reakcióidő mellett

mindösszesen 30%-os izolált hozamot, valamint 20%-os enantioszelektivitást értem el allil-alkohol nukleofil alkalmazásával. A P,S donoratomok és a komplex elektronikus aszimmetriája tehát egyértelműen hozzájárul a rendszer szelektivitásához és aktivitásához.

Érdeemes megvizsgálunk az allil-intermedierek elektronikus tulajdonságait. A  $[\text{Pd}(\text{S, NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexekben az  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolódások alapján is egyértelmű, hogy a terminális allil szénatomok eltérő elektronikus tulajdonságokkal rendelkeznek (**9. táblázat**). Az általam vizsgált rendszert összehasonlítottam hasonló rendszerekben mérhető  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolódásokkal. A **9. táblázat** adatai alapján is látható, hogy a szénatomok elektrofil jellege is erősebb (*downfield* eltolódás), mint az S,N-rendszerekben (**4. táblázat**, 77 - 88 ppm), valamint a két terminális allil-helyzetű szénatom elektronikus tulajdonságai közötti különbség is jelentősebb.

**9. táblázat** Az egyes  $[\text{Pd}(\text{S,P})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  rendszerekben mért  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolódások a különböző terminális allil szénatomok esetében.\*

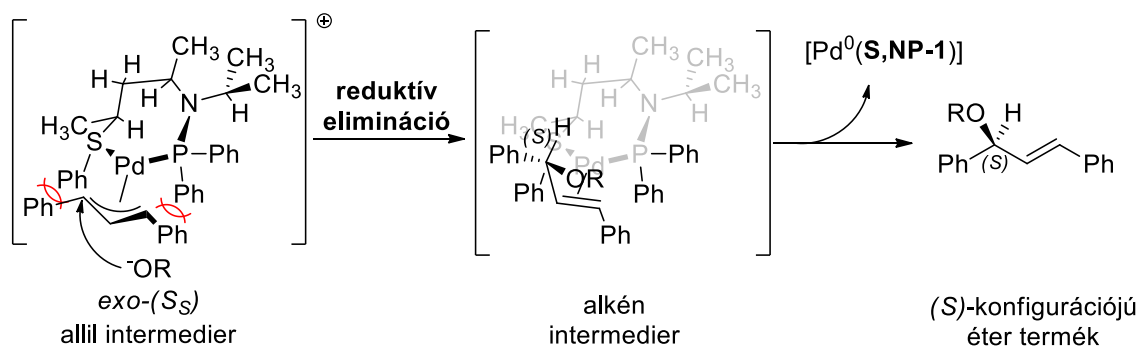
Példa		$^{13}\text{C}_{\text{transz P}}$ [ppm]	$^{13}\text{C}_{\text{transz S}}$ [ppm]	$\Delta(\delta^{13}\text{C})$ [ppm]
1	Jelen kutatás <b>S,NP-1</b>	<i>exo</i> : 101,3 <i>endo</i> : 99,3	<i>exo</i> : 80,2 <i>endo</i> : 83,3	<i>exo</i> : 21,1 <i>endo</i> : 16,0
2	Jelen kutatás <b>PN,P</b> ( <i>exo</i> )	92,26**	88,80***	3,46
3	Tioéter- foszfin <sup>44</sup>	1) a) 99,7 b) 103,6 2) <i>exo</i> : 97,6 <i>endo</i> : 95,4	1) a) 81,4 b) 76,5 2) <i>exo</i> : 86,3 <i>endo</i> : 89,0	1) a) 18,3 b) 27,1 2) <i>exo</i> : 11,3 <i>endo</i> : 6,4
4	Tioéter- foszfin <sup>150</sup>	102,5	78,2	24,3
5	Tioéter- foszfit <sup>51a</sup>	1) <i>exo</i> :106,3 <i>endo</i> :100,9 2) <i>exo</i> : 99,9 <i>endo</i> : 99,6	1) <i>exo</i> : 78,1 <i>endo</i> : 78,7 2) <i>exo</i> : 90,0 <i>endo</i> : 91,2	1) <i>exo</i> : 28,2 <i>endo</i> : 22,2 2) <i>exo</i> : 9,9 <i>endo</i> : 8,4
6	Tioéter- foszfit <sup>77</sup>	1) <i>exo</i> : 93,0 <i>endo</i> :103,6 2) <i>exo</i> :101,5 <i>endo</i> : 95,9	1) <i>exo</i> : 80,2 <i>endo</i> : 79,8 2) <i>exo</i> : 88,6 <i>endo</i> : 95,0	1) <i>exo</i> : 12,8 <i>endo</i> : 23,8 2) <i>exo</i> : 12,9 <i>endo</i> : 0,9

\*A táblázatban szereplő *exo* és *endo* jelölések csak az adott rendszerre vonatkozó relatív jelölések.

\*\*Feltételezhetően a P(N) donoratommal szemben lévő szén. \*\*\*Feltételezhetően a P donoratommal szemben lévő szén.

Az általam mért kémiai eltolódások beleillenek a szakirodalomból nyert példák sorába. A publikációk nem vizsgálták átfogóan az egyes rendszerek aktivitását, azonban a 4. és 6. példa viszonylag rövid reakcióidő mellett (0,16 és 0,5 óra) ért el teljes konverziót allil-helyzetű alkilezésben. Az adatsorban a **P,NP**-ligandummal előállított allil komplexben a  $\Delta(\delta^{13}\text{C})$  érték kiugróan alacsonynak tekinthető, ami magyarázza a rendszer rossz szelektivitását, valamint a P(N) donoratomhoz képest *transz*-helyzetben lévő  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolódás is elmarad a tioéter analógoknál mérettől. A katalizátor-rendszer elektronikus tulajdonságait tovább vizsgáltam egyes, a szakirodalomban fellelhető  $[\text{Pd}(\text{S},\text{P})\text{Cl}_2]$  szerkezetek összehasonlításával. A szakirodalmi példák alapján a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  röntgenszerkezetben mérhető Pd-Cl<sub>*transz*</sub> P és Pd-Cl<sub>*transz*</sub> S különbsége (0,059 Å) átlagosnak mondható, azonban a kialakuló 99,38°-os harapási szög egyedülálló.<sup>31, 42,83,125,151</sup> Az általam alkalmazott ligandum elektronikus tulajdonságai a harapási szögnek köszönhetően tehát nagy sztérikus hatással párosulnak.

A kifejlesztett katalitikus rendszerben az *exo*- $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  komplexben a nagyobb *transz*-hatású foszforral szemben a nukleofil támadás eredménye egy kedvező  $\eta^2$ -allil komplex és (*S*)-konfigurációjú termék (**120. ábra**). Az utóbbi figyelhető meg a **S,NP-3-6** ligandumok esetében is.



**120. ábra** A katalitikus ciklusban legnagyobb koncentrációban jelenlévő allil-intermedier és a reakcióban keletkező optikailag aktív termék.

Kijelenthető, hogy a katalitikus rendszer aktivitását és szelektivitását a donoratomok elektronikus tulajdonsága, valamint a sztérikus tulajdonságok, mint a merev kelátszerkezet és nagy harapási szög, alapvetően befolyásolták.

## 4. Összefoglalás

Az optikailag aktív vegyületek enantioszelektív szintézise főként a gyógyszerhatóanyagok és peszticidek gyártása és kutatása miatt fontos. Napjainkban a nagy tisztaságú királis vegyületek előállításához elterjedten alkalmaznak királis ligandummal módosított palládium katalizátorokat.

A PhD képzés során munkám célja aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban megfelelő aktivitással és enantioszelektivitással rendelkező királis tioétereket tartalmazó katalizátorok előállítása volt. Munkám első szakaszában négy szintézisutat dolgoztam ki és sztereoszelektív módon állítottam elő királis alkán-diil vázzal rendelkező tioéter-amin (S,N) ligandumokat. Az S,N-ligandumok módosításával egy lépésben királis tioéter-aminofoszfin vegyületekhez jutottam, amelyek négy szerkezeti egységre oszthatók. A ligandumok a P-, és S donoratomoknak köszönhetően eltérő elektronikus tulajdonságokkal rendelkeznek. Az előállított ligandumok koordinációs tulajdonságait  $[Pd(S,N)Cl_2]$  és  $[Pd(S,NP)Cl_2]$  komplexekben vizsgáltam röntgenkristallográfia és NMR spektroszkópia segítségével. A szilárdfázisú mérések alapján a  $[Pd(S,N)Cl_2]$  komplexekben egyértelmű a bidentát koordináció, valamint a mérhető kötéstávolságok alapján a kén donoratom erősebb *transz*-befolyású. Megállapítottam az egyes komplexek gyűrűkonformációját és a donoratomok konfigurációját. A  $[Pd(S,NP)Cl_2]$  komplexek röntgenkristallográfiás vizsgálatai alapján a héttagú gyűrűs rendszerekben egy különösen stabil torzult kád konformáció jön létre, amely jellemző a (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázzal rendelkező rendszerekre. A  $[Pd(S,N)Cl_2]$  komplexek oldatfázisú vizsgálatai alapján a kelátgyűrű konformációjának, és a kén donoratom konfigurációjának a stabilitását az alifás váz szerkezete alapvetően befolyásolja. Stabil konformációval és kén konfigurációval rendelkező rendszer csak a (2*S*,3*R*)-bután-2,3-diil, és a (2*S*,4*S*)-pentán-diil vázzal oly módon érhető el, hogy a komplex képződése a donoratomok dupla sztereoszelektív koordinációjával megy végbe. A tioéter-aminofoszfin ligandumok koordinációs tulajdonságait jelentősen befolyásolja a kelátgyűrű mérete, valamint a nitrogén szubsztituense. Héttagú kelátgyűrű és *N*-izopropil

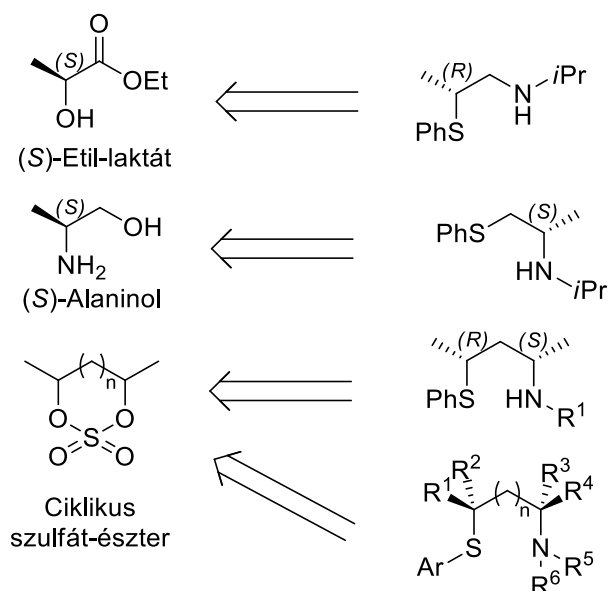
szubsztituens alkalmazásával stabil a gyűrűkonformációval, és kén donoratom konfigurációval rendelkező  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP})\text{Cl}_2]$  komplexet állítottam elő.

Az S,N-ligandumokkal módosított palládium komplexeket allil-helyzetű alkilezési reakcióban vizsgáltam. A kísérletek során sikerült megfigyelnem az alifás váz szerkezetének, a sztereocentrumok számának, a kelátgyűrű méretének és a donoratomok szubsztituenseinek a hatását. A vizsgálatok alapján a legjobb eredmény a hattagú gyűrűt képző homokirális (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázzal érhető el, ami az optimális harapási szöggel, valamint a stabil gyűrűkonfigurációval és a kén donoratom stabil konfigurációjával magyarázható. A donoratomok szubsztituensének szterikus és elektronikus finomhangolásával 93% *ee*-t sikerült elérnem. Megállapítottam, hogy a katalitikus rendszer alkalmazható zöld oldószerekben is a szelektivitás minimális csökkenése mellett. A reakció során megjelenő  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})]^+$  intermedier vizsgálatai alapján a katalizátor kiemelkedő enantioszelektivitása *i*) a donoratomok eltérő elektronikus hatásának, *ii*) a stabil szék konformációval rendelkező hattagú kelátgyűrűnek, valamint *iii*) a stabil kén donoratom konfigurációnak köszönhető. Az S,NP-ligandumok katalitikus tulajdonságait aszimmetrikus allil-helyzetű éterképzési reakcióban vizsgáltam. A katalízis során a kelátgyűrű mérete, valamint a nitrogén szubsztituense kiemelt fontosságú. A legjobb eredmény a héttagú kelátgyűrűt képző – a nitrogénezen izopropil- és a kénezen *para*-tolilcsoportot tartalmazó – **S,NP-4** ligandummal érhető el (86% *ee*), továbbá a katalizátor zöld oldószerekben is megfelelő aktivitással és szelektivitással működik. A katalizátor-rendszer az alkoholok széles körére alkalmazható jó enantioszelektivitással, továbbá kísérleteim alapján 0,2%-os palládium tartalom mellett is megfelelő aktivitással rendelkezik, ami kiemelkedő eredmény a szakirodalom alapján.

A kutatásom során az ipari szintézisekben mellőzött tioéter ligandumok fejlesztésével sikerült egy kiemelkedő szelektivitással és aktivitással rendelkező katalitikus rendszert kidolgozni.

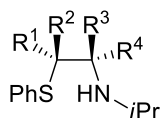
## 5. Tézispontok

1. Négy sztereoszelektív szintézisutat dolgoztam ki (**1. Tézis ábra**) és 16 db új királis tioéter-amin (S,N) ligandumot állítottam elő (**2. Tézis ábra**).

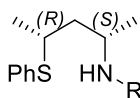


**1. Tézis ábra** Az új S,N-ligandumok előállításánál felhasznált kiindulási vegyületek.

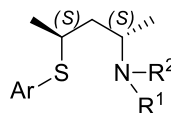
Bizonyítottam, hogy az alkán-diil vázas ciklikus szulfát-észterek (bután-2,3-diil, pentán-2,4-diil, hexán-2,5-diil), valamint természetes eredetű ((S)-etil-laktát és (S)-alaninol) vegyületek alkalmasak tioéter-amin ligandumok sztereoszelektív szintézisére. Az optikailag aktív pentán-2,4-diol ciklikus szulfát-észterből kiindulva megvalósítottam a homokirális (2S,4S)-pentán-2,4-diil és heterokirális (2R,4S)-pentán-2,4-diil vázas ligandumok szintézisét. Igazoltam, hogy a ligandumok előállításánál a megfelelő reakciókörülmények megválasztásával a sztereogén szénatomon lejátszódó nukleofil szubsztitúció (Hata-reakció) sztereoszelektív.



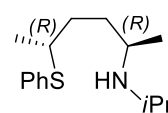
- S,N-1**  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$   
**S,N-2**  $R^1=Me, R^2=R^3=R^4=H$   
**S,N-3**  $R^1=R^2=R^3=H, R^4=Me$   
**S,N-17**  $R^1=H, R^2=Me, R^3=Me, R^4=H$



- S,N-4**  $R=iPr$   
**S,N-5**  $R=tBu$   
**S,N-6**  $R=1-Ad$



- S,N-7**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = Ph$   
**S,N-8**  $R^1 = tBu, R^2 = H, Ar = Ph$   
**S,N-9**  $R^1 = 1-Ad, R^2 = H, Ar = Ph$



- S,N-10**  $R^1 = Cy, R^2 = H, Ar = Ph$   
**S,N-11**  $R^1 = Et, R^2 = H, Ar = Ph$   
**S,N-12**  $R^1 R^2 = Morfolino, Ar = Ph$   
**S,N-13**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = 4-MeOC_6H_4$   
**S,N-14**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = 4-MeC_6H_4$   
**S,N-15**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = 3,5-Me_2C_6H_3$

## 2. Tézis ábra Az előállított királis tioéter-amin ligandumok.

2. Igazoltam, hogy a kelátképző **S,N-1** – **S,N-3**; és **S,N-17** tioéter-aminok koordinációs tulajdonságait jelentősen befolyásolja a szénvázon lévő metilcsoportok száma és helyzete a kialakuló  $[Pd(S,N)Cl_2]$  komplexekben. A ligandumok koordinációja során mind a négy S,N-ligandummal öttagú kelátképződik, valamint a (2*S*,3*R*)-bután-2,3-diil vázzal (**S,N-17**) a donoratomok koordinációja dupla diasztereoselektivitással megy végbe. Propán-1,2-diil vázzal (**S,N-2**; **S,N-3**) a koordináció nem sztereoselektív, valamint az etán-diil váz (**S,N-1**) alkalmazásakor különböző gyűrűkonformerek keletkezése is megfigyelhető.

3. A diasztereomer viszonyban álló homokirális (2*S*,4*S*) és heterokirális (2*R*,4*S*) pentán-2,4-diil vázas vegyületek koordinációs tulajdonságai jelentősen eltérnek. A heterokirális **S,N-4** ligandum koordinációja nem sztereoselektív. A ligandum és palládium-prekursor reakciójában képződő komplexek bonyolult egyensúlyi rendszert alkotnak. A legnagyobb arányban képződő komplex csavart kád konformációval rendelkezik, a kén donoratom inverziója is végbemegy. A homokirális **S,N-7** ligandum koordinációja dupla diasztereoselektivitással játszódik le, és a hattagú gyűrű szék konformációban stabilizálódik.

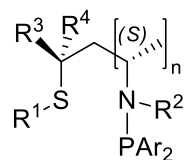
4. Vizsgálataim során kimutattam, hogy a ligandumok homológ sorában a bután-2,3-diil (**S,N-17**), pentán-2,4-diil (**S,N-7**) és hexán-2,5-diil (**S,N-16**) vázzal rendelkező S,N-ligandumok katalitikus tulajdonságai allil-helyzetű alkilezési reakcióban jelentősen eltérnek, ami a ligandum harapási szögével, valamint a ligandum és a szubsztrátum között kialakuló eltérő kölcsönhatásokkal

magyarázható. Az (2*S*,4*S*)-pentán-2,4-diil vázas vegyületek (**S,N-7**; **S,N-10**; **S,N-14** és **S,N-15**) szelektivitása kiemelkedő.

5. Igazoltam, hogy a pentán-2,4-diil vázas ligandummal módosított katalizátorok aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezésben mutatott szelektivitását befolyásolja: *i*) a vázbeli szénatomok konfigurációja, *ii*) a nitrogén donoratom szubsztituensének sztérikus és elektronikus tulajdonságai, *iii*) a homokirális ligandum esetében a kén donoratom szubsztituensének tulajdonságai. A **S,N-14** ligandummal diklórmetánban 93%-os enantioszelektivitás érhető el, a reakció ciklikus karbonát típusú zöld oldószerekben (etilén-karbonát és propilén-karbonát) is lejátszódik, az *ee* ebben az esetben 92%.

6. Megállapítottam, hogy az **S,N-7** ligandummal módosított katalizátor allil intermedierjében mindkét donoratom koordinációja diasztereoselektív módon megy végbe, a kelátgyűrű szék konformációval rendelkezik, valamint az *exo*- és *endo*-diasztereomerek aránya 1,0 : 0,2. Folyadékfázisú NMR spektroszkópai mérésekkel igazoltam, hogy a komplexben az  $sp^3$ -as hibridizációval rendelkező kén donoratom *transz*-befolyása nagyobb, mint a komplexben jelenlévő  $sp^3$ -as nitrogéné. A vizsgálataim alapján a donoratomok eltérő *transz*-befolyása jelentős hatással van a kén donoratommal szemben lévő terminális allil szénatom elektronsűrűségére. Ezen elektronikus és sztérikus tulajdonságok összességében felelősek a kiemelkedő katalitikus szelektivitásért.

7. A királis tioéter-amin típusú vegyületek és klórfoszfinok reakciójában 6 új alkán-diil vázas tioéter-aminofoszfin ligandumot (**S,NP-1** – **S,NP-6**) állítottam elő (**3. Tézis ábra**).



**S,NP-1**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-2**  $R^1=Ph$ ,  $n=0$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Me$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-3**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=Et$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-4**  $R^1=4-Me-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-5**  $R^1=4-MeO-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-6**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=3,5-Me_2-C_6H_3$

### 3. Tézis ábra Az előállított tioéter-aminofoszfin ligandumok.

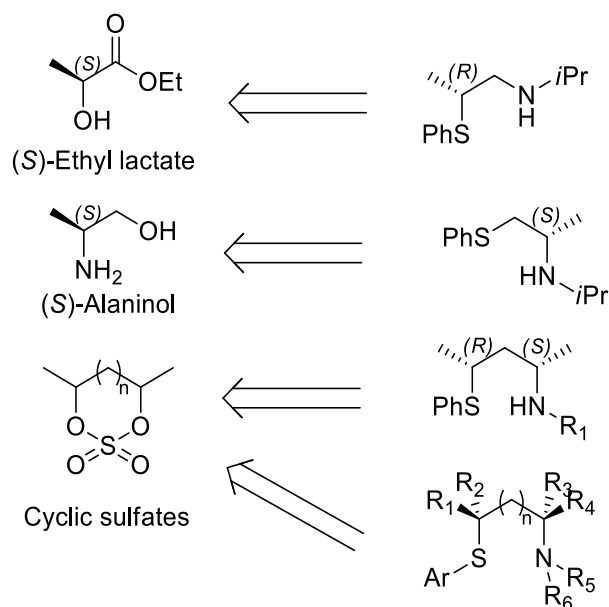
**8.** Megállapítottam, hogy a S,NP-ligandumok koordinációs tulajdonságait jelentősen befolyásolja a szénváz, valamint nitrogéneen lévő alkilcsoport szerkezete. Méréseim alapján a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  komplex sztereoszelektív módon képződik és oldatban sem megy végbe a kén donoratom inverziója.

**9.** Bizonyítottam, hogy a tioéter-aminofoszfín típusú vegyületekkel módosított palládium komplexek katalitikus aktivitása jelentősen megnő a tioéter-amin komplexekhez képest aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban. A Pd(S,NP) katalizátorok alkalmasak királis éterek sztereoszelektív szintézisére. Az **S,NP-4** ligandummal az aszimmetrikus éterkötés kialakítása 0,2 mol% katalizátor koncentráció mellett jó enantioszelektivitással és a szakirodalomban is kiemelkedő aktivitással kivitelezhető. A reakcióban változatos szerkezetű alkoholok alkalmazhatóak jó enantioszelektivitás (például etanol 86% *ee*; metanol 80% *ee*; furfural-alkohol 80% *ee*; 4-brómbenzil-alkohol 72% *ee*; 4-metoxibenzil-alkohol 86% *ee*; allil-alkohol 86% *ee*) és magas izolált hozamok mellett (>70%).

**10.** Kísérletekkel is igazoltam, hogy a S,NP-ligandum heterodonor jellege jelentősen hozzájárul a katalitikus rendszer aktivitásához és szelektivitásához. Megállapítottam, hogy a katalizátorkomplexben a kén donoratom konfigurációja nem stabil. A katalitikus rendszer aktivitását és szelektivitását a donoratomok elektronikus tulajdonsága, valamint a szterikus tulajdonságok, mint merev kelátszerkezet és nagy harapásiszög, alapvetően befolyásolták.

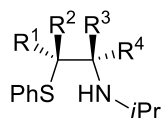
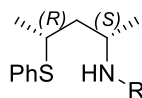
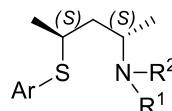
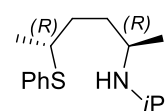
## 6. Theses of the dissertation

1. Four stereoselective synthetic routes have been developed, and 16 new chiral thioether-amine (S,N) type ligands have been prepared.



### 1. Thesis figure Starting materials used to prepare the new S,N ligands.

The cyclic sulfate esters with an alkane-diyl backbone (butane-2,3-diyl, pentane-2,4-diyl, hexane-2,5-diyl), (*S*)-ethyl lactate, and (*S*)-alaninol are suitable starting materials for the stereoselective synthesis of thioether-amine ligands. The cyclic sulfate ester of (*R,R*)-pentane-2,4-diol was used for the synthesis of both the homochiral ((*2S,4S*)-pentane-2,4-diyl based) and the heterochiral ((*2R,4S*)-pentane-2,4-diyl based) ligands. It has been proven that by choosing the appropriate reaction conditions the nucleophilic substitution on the stereogenic carbon atoms takes place stereoselectively during the synthesis of the ligands.

**S,N-1**  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ **S,N-2**  $R^1=Me, R^2=R^3=R^4=H$ **S,N-3**  $R^1=R^2=R^3=H, R^4=Me$ **S,N-17**  $R^1=H, R^2=Me, R^3=Me, R^4=H$ **S,N-4**  $R=iPr$ **S,N-5**  $R=tBu$ **S,N-6**  $R=1-Ad$ **S,N-7**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = Ph$ **S,N-8**  $R^1 = tBu, R^2 = H, Ar = Ph$ **S,N-9**  $R^1 = 1-Ad, R^2 = H, Ar = Ph$ **S,N-10**  $R^1 = Cy, R^2 = H, Ar = Ph$ **S,N-11**  $R^1 = Et, R^2 = H, Ar = Ph$ **S,N-12**  $R^1 R^2 = Morpholino, Ar = Ph$ **S,N-13**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = 4-MeOC_6H_4$ **S,N-14**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = 4-MeC_6H_4$ **S,N-15**  $R^1 = iPr, R^2 = H, Ar = 3,5-Me_2C_6H_3$ **S,N-16**

## 2. Thesis figure The new chiral thioether-amine ligands.

2. The coordination properties of the thioether-amine type compounds are significantly influenced by the number and position of the methyl groups on the carbon backbone in the  $[Pd(S,N)Cl_2]$  complexes. During the coordination of the ligands, a five-membered chelate ring is formed in the case of ligands **S,N-1** - **S,N-3** and **S,N-17**. Additionally, both donor atoms of **S,N-17** having (2*S*,3*R*)-butane-2,3-diyl backbone coordinate stereoselectively. Ligands with chiral propane-1,2-diyl backbone (**S,N-2** and **S,N-3**) do not coordinate stereoselectively.

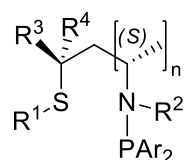
3. The coordination properties of the homochiral (2*S*,4*S*) and heterochiral (2*R*,4*S*) pentane-2,4-diyl based compounds differ significantly. The coordination of the heterochiral **S,N-4** ligand is not stereoselective. In the reaction of the ligand and palladium precursor led to a mixture of three diastereomers in rapid equilibrium. The major component has a twist-boat conformation, and the inversion of the sulfur donor atom takes place in solution. The coordination of the homochiral **S,N-7** ligand occurs stereoselectively concerning both donor atoms, and the six-membered ring is stabilized in a chair conformation.

4. It has been shown that the backbone length strongly affects catalytic behaviour in the homologous series of ligands with butane-2,3-diyl (**S,N-17**), pentane-2,4-diyl (**S,N-7**) and hexane-2,5-diyl (**S,N-16**) backbones. The difference in catalytic performance can be explained by the different bite angle of the ligands. The selectivity in the case of the (2*S*,4*S*)-pentane-diyl based compounds (**S,N-7**; **S,N-10**; **S,N-14** and **S,N-15**) is outstanding due to the well-balanced steric interactions between the ligand and the substrate.

5. It has been proven that the selectivity achieved by the pentane-2,4-diyl based catalysts in asymmetric allylic alkylation is influenced by: *i*) the relative configuration of the stereogenic carbon atoms in the backbone, *ii*) the steric and electronic properties of the nitrogen donor substituent, and *iii*) the stereo-electronic nature of the sulfur donor substituent. The Pd-catalyst modified by ligand **S,N-14** provided 93% enantioselectivity using dichloromethane as solvent. Furthermore the same catalysts could be used in green solvents like ethylene or propylene carbonate, and gave high optical yields (92% *ee*) in these cases.

6. It has been recognized that in the Pd-diphenylallyl complex of ligand **S,N-7** both donor atoms are coordinated in a stereoselective manner, the chelate ring has a chair conformation, and the ratio of the *exo*- and *endo*-diastereomers is 1.0:0.2. Solution phase NMR spectroscopic measurements proved that the *trans*-influence of the sulfur donor atom with  $sp^3$  hybridization in the complex is greater than that of the  $sp^3$  nitrogen. The different *trans*-influence of donor atoms significantly affects the electron density of the terminal allylic carbon atoms and therefore it can be mentioned as the main factor responsible for the outstanding enantioselectivity.

7. In the reaction of the chiral thioether-amine compounds and chlorophosphines, six new thioether-aminophosphine ligands (**S,NP-1** - **S,NP-6**) with alkanediyl backbone have been synthesized. (**3. Thesis figure**).



**S,NP-1**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-2**  $R^1=Ph$ ,  $n=0$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Me$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-3**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=Et$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-4**  $R^1=4-Me-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-5**  $R^1=4-MeO-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=Ph$

**S,NP-6**  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=Me$ ,  $R^4=H$ ,  $Ar=3,5-Me_2-C_6H_3$

### 3. Thesis figure The new thioether-aminophosphine ligands.

8. It has been shown that the coordination properties of S,NP ligands are significantly influenced by the structure of the carbon backbone and the alkyl group

on the nitrogen. The [Pd(**S,NP-1**)Cl<sub>2</sub>] complex is formed in a stereoselective manner, without the inversion of the sulfur atom in solution.

**9.** It has been demonstrated that the catalytic activity of palladium complexes modified with thioether-aminophosphine compounds is significantly increased in asymmetric allylic substitution compared to thioether-amine complexes. Pd(S,NP) catalysts are suitable for asymmetric allylic etherification reactions. The Pd-catalysed reaction using **S,NP-4** ligand can be carried out at an unprecedentedly low catalyst concentration of 0.2 mol% with good enantioselectivity and outstanding activity (ethanol 86% *ee*; methanol 80% *ee*; furfuryl alcohol 80% *ee*; 4-bromobenzyl alcohol 72% *ee*; 4-methoxybenzyl alcohol 86% *ee*; allyl alcohol 86% *ee*) and with high yields (>70%).

**10.** It has been proven that the heterodonor nature of the S,NP ligand significantly contributes to the activity and selectivity of the catalytic system. It has been found that in the intermediate complex, the configuration of the sulfur donor atom is not stable. The activity and selectivity of the catalytic system were fundamentally influenced by the electronic properties of the donor atoms, the presence of the rigid chelate structure and the large bite angle.

## 7. A disszertáció alapját képező tudományos közlemények

### Publikációk

**Máté M. Major**, Gergő Rövid, Szabolcs Balogh, Attila Bényei, György Lendvay, Dávid Frigyes, József Bakos, Gergely Farkas: Double stereoselective coordination of chiral N,S ligands: Synthesis, coordination chemistry and utilization in Pd-catalyzed allylic alkylation, *Applied Organometallic Chemistry*, **2019**, 33, e4726. Impakt faktor: 3,604 (2020)

**Máté M. Major**, Zsófia Császár, Attila C. Bényei, Szabolcs Balogh, József Bakos, Gergely Farkas: 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. Impakt faktor: 2,223 (2020)

**Máté M. Major**, Mária Guóth, Szabolcs Balogh, József Simon, Attila C. Bényei, József Bakos, Gergely Farkas: Novel Pd(PN,S)-complexes: highly active and robust catalyts designed for asymmetric allylic etherification, *Molecular Catalysis*, **2021** 512, 111763. Impakt faktor: 4.705 (2020)

### Előadások/Posztterek

**Major Máté Miklós**, Bakos József, Farkas Gergely: Királis tioéter-amin ligandumok szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata, *XL. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK*, Szeged, **2017**. október 16-18., Szóbeli előadás, Konferencia kiadvány: ISBN/ISSN: 978-963-9970-83-0, 31-35. o.

**Máté M. Major**, György Lendvay, Gergő Rövid, Attila Bényei, Gergely Farkas, József Bakos: New chiral thioether-amine ligands: synthesis, coordination chemistry and catalysis, *28th International Conference on Organometallic Chemistry*, Florence, Italy, **2018**. 07. 15-20., Poszter előadás, Konferencia kiadvány: P012 o.

**Major Máté Miklós**, Rövid Gergő, Lendvay György, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely: Királis tioéter-amin ligandumok szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata, *XXIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Szovátafürdő,

**2018.** október 24–27., Szóbeli előadás, Konferencia kiadvány: ISSN 1843-6293, 35. o.

**Major Máté Miklós**, Rövid Gergő, Lendvay György, Balogh Szabolcs, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely: Királis, kéntartalmú heterodonor ligandumok szintézise, koordinációs és katalitikus tulajdonságai, *53. Komplexkémiai Kollokvium*, Velence, **2019.** május 22., Szóbeli előadás, Konferencia kiadvány: E15. o.

**Major Máté Miklós**, Guóth Mária, Balogh Szabolcs, Bényei Attila, Bakos József, Farkas Gergely: Királis kéntartalmú katalizátorok fejlesztése, *Pannon Egyetem, Mérnöki Kari Tudományos Konferencia*, Veszprém, **2020.** szeptember 16., Szóbeli előadás, Konferencia kiadvány: ISBN 978-963-396-153-7, 27. o.

## 8. Kísérleti rész

### 8.1. Szintézis

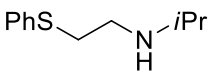
A kísérleti munka során a foszfin vegyületekkel, illetve komplexek előállításakor inert argon atmoszférában, máskülönben sztenderd laboratóriumi körülmények között dolgoztam. A felhasznált oldószereket, valamint a katalízis során alkalmazott reagenseket a sztenderd irodalmi módszerek alapján tisztítottam. A szintézisben kapott termékek tisztításához az elválasztani kívánt anyag, és a szennyező tulajdonságainak megfelelően átkristályosítást, desztillációt, extrakciót és kromatográfiát alkalmaztam. A katalitikus reakciók végrehajtásához minden esetben Schlenk-technikát alkalmaztam.

A szintetikus reakciók előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiával (TLC), míg a termékelegy összetételét gázkromatográfiás-tömegspektrometriával (GC-MS) vizsgáltam. A szintetikus reakciókban előállított prekursorok és ligandumok, valamint a katalitikus intermedierek szerkezetének azonosításához egy dimenziós  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  és két dimenziós  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  NOESY NMR spektroszkópiai módszereket használtam. A komplexek szerkezetének vizsgálatához az előző módszerek mellett röntgenkristallográfiát (XRC) és tömegspektrometriát (ESI-MS) alkalmaztam.

A komplexek szerkezetének megismeréséhez kvantumkémiai számításokat (DFT) is igénybe vettem. Minden esetben CAM-B3LYP funkcionált és GEN (generált) bázist alkalmaztam (*pseudo* potenciál, valamint palládium esetén SDD, míg a többi atomra 6-31G\* báziskészlet).

### 8.1.1. A tioéter-amin ligandumok szintézise

#### 2-fenilszulfanil-*N*-(izopropil)etánamin (S,N-1)


 A reakcióhoz 206 mg 2-(izopropilamino)etanolt (2 mmol)

mérünk be, 1 mL THF-ben oldjuk, majd argon áram mellett 872

mg difenil-diszulfidot (4 mmol) és 985  $\mu$ L tri-*n*-butilfoszfint (808 mg, 4 mmol)

adunk az oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és 5 mL vizet

adunk a rendszerhez. A közeg pH-ját sósavval 2-re állítjuk be, majd az elegyet 20

mL éterrel extraháljuk. A következő lépésben a vizes közeg pH-ját  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -tal 12-

re állítjuk be és  $4 \times 20$  mL éterrel extraháljuk, végül az étert csökkentett nyomáson

el párologtatjuk. A nyers terméket  $\text{Al}_2\text{O}_3$  állófázison kromatografáljuk, eluens:  $\text{Et}_2\text{O}$ .

A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 81%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

MeOD),  $\delta$  7,43-7,37 (m, 2H, aromás); 7,35-7,28 (m, 2H, aromás); 7,25-7,19 (m,

1H, aromás); 3,07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,79 (m, 1H, CH); 2,77 (t,  $J = 6.8$  Hz,

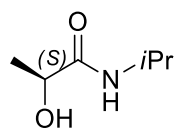
1H,  $\text{CH}_2$ ); 1,05 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  135,41

(s, 1C, aromás); 129,48 (s, 2C, aromás); 128,69 (s, 2C); 126,04 (s, 1C, aromás);

47,90 (s, 1C); 45,22 (s, 1C); 32,64 (s, 1C); 21,10 (s, 2C). EI tömegspektrum:  $m/z$

195 (számított: 195,11  $[\text{M}]^+$ ).

#### (*S*)-2-hidroxi-*N*-(izopropil)propánamid (1)



Egynyakú lombikba  $0^\circ\text{C}$ -on 1,180g (*S*)-(-)-etil-laktátot (10 mmol,

1,144 mL) és 0,886 g izopropil-amint (15 mmol, 1,287 mL) mérünk

be. A reakcióelegyet 3 napon keresztül szobahőmérsékleten

kevertetjük. A keletkező termékelegyet amin feleslegét és a keletkező etanolt

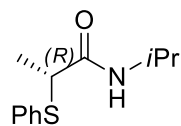
csökkentett nyomáson eltávolítjuk.<sup>152</sup> A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált

hozam : 95%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,80 ((széles) d,  $J = 7,11$  Hz, 1H,

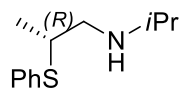
NH); 4,84 ((széles) s, 1H, OH); 4,08 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H, CH); 3,94 (dhept,  $J = 8,4$ ;

6,6 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,30 (d,  $J = 6,8$  Hz 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). EI tömegspektrum:  $m/z$  131 (számított: 131,09  $[\text{M}]^+$ ).

**(R)-2-(fenilszulfanil)-N-(izopropil)propánamid (2)**

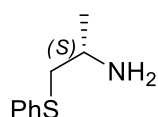
Az **1** amidot (786 mg, 6 mmol) 3 mL THF-ben oldjuk, majd 2,62 g difenil-diszulfidot (12 mmol) és 2,43 g tri-*n*-butilfoszfint (12 mmol, 2,95 mL) adagolunk hozzá és az így kapott elegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióidő leteltével az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával *n*-hexán/EtOAc (6/1) eluenssel szilikán tisztítjuk. Rf: 0,31. A termék fehér kristályos anyag. Izolált hozam: 97%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,23 (m, 4H, aromás); 7,22-7,17 (m, 1H, aromás); 6,36 (s, 1H, NH); 4,03-3,90 (m, 1H, CH); 3,76 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H, CH), 1,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,91 (s, 1C, CO); 134,17 (s, 1C, aromás); 130,30 (s, 2C, aromás); 129,24 (s, 2C, aromás); 127,28 (s, 1C, aromás); 47,11 (s, 1C, CH); 41,65 (s, 1C, CH); 22,60 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 22,49 (s, CH<sub>3</sub>); 18,33 (s, CH<sub>3</sub>). EI tömegspektrum: *m/z* 223 [M]<sup>+</sup> (számított: 223,10 [M]<sup>+</sup>).

**(R)-2-(fenilszulfanil)-N-(izopropil)propán-1-amin (S,N-2)**

A ligandum előállításához 620 mg tioéter-amidot (**2**) (2,78 mmol) 11 mL THF-ben feloldjuk, majd 0°C-on cseppenként 8,3 mL THF. BH<sub>3</sub> reagenst (8,3 mmol, *c* = 1 M) adagolunk hozzá kevertetés közben. A reagens beadagolását követően a rendszert hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és kevertetjük 30 percet, majd a 5,5 órán keresztül visszafolyatással forraljuk. A forralást követően az elegyet 0°C-ra hűtjük és fokozatosan 20 mL metanolt adunk a rendszerhez, majd újra 8 órán keresztül forraljuk visszafolyatással. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd, 20 mL vizet adunk az elegyhez és a közeget pH 2-es értékre állítjuk be hígított sósavval. A savas oldatot 20 mL éterrel extraháljuk, majd a vizes fázisban Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal a pH-t 12-re állítjuk be, és 3 × 20 mL éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítjuk, szűrjük, és végül az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 81%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,45-7,39 (m, 2H, aromás); 7,34-7,22 (m, 3H, aromás); ,30 (m, 1H, CH); 2,74 (hept, *J* – 6,3 Hz, 1H, CH); 2,65

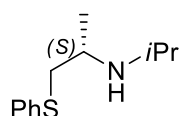
(dd,  $J = 12,4, 5,9$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,57 (dd,  $J = 12,4; 7,6$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,27 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,03 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,01 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  134,18 (s, 1C, aromás); 132,90 (s, 2C, aromás); 129,05 (s, 2C, aromás); 127,49 (s, 1C, aromás); 52,17 (s, 1C); 48,57 (s, 1C); 43,53 (s, 1C); 21,60 (s, 1C); 21,46 (s, 1C); 19,06 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  209 [M]<sup>+</sup> (számított: 209,12 [M]<sup>+</sup>).

### (S)-1-(fenilszulfanil)propán-2-amin (3)



A **3** vegyület szintéziséhez (S)-alaninolt és az **S,N 1** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk. A reakcióelegyet oszlopkromatográfiás elválasztással tisztítjuk, eluens CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4/1 és szilikagél állófázis. Rf: 0,53. A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 42%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40-7,32 (m, 3H, aromás); 7,29-7,21 (m, 2H, aromás); 7,19-7,09 (m, 1H, aromás); 3,18-3,07 (m, 3H, CH és NH<sub>2</sub>, átfedésben); 3,03 (dd,  $J = 13,4; 5,0$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,87 (ddd,  $J = 13,4; 7,8; 2,2$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,22 (dd,  $J = 7,8; 1,4$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135,65 (s, 1C, aromás); 130,02 (s, 2C, aromás); 129,14 (s, 2C, aromás); 126,55 (s, 1C, aromás); 46,52 (s, 1C, CH); 42,90 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 21,90 (s, 1C, CH<sub>3</sub>). EI tömegspektrum:  $m/z$  167 [M]<sup>+</sup> (számított: 167,08 [M]<sup>+</sup>).

### (S)-1-(fenilszulfanil)-N-(izopropil)propán-2-amin (S,N-3)



Az **S,N-3** ligandum szintéziséhez 167 mg amin (**3**) (1 mmol) és 510 mg izopropil-jodid (3 mmol, 299  $\mu$ L), valamint 76 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,55 mmol) elegyét 5 órán keresztül 75°C-on kevertetjük. A reakcióelegyet oszlopkromatográfiás elválasztással szilikagél állófázison tisztítjuk, eluens CHCl<sub>3</sub>/MeOH 8/1. Rf: 0,45. A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 92%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,46-7,40 (m, 2H, aromás); 7,33-7,26 (m, 2H, aromás); 7,23-7,18 (m, 1H, aromás); 3,76 (dd,  $J = 13,5; 3,9$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 3,60-3,47 (m, 1H, CH); 3,44-3,34 (m, 1H, CH); 3,27 (dd,  $J = 13,5; 9,3$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,59 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,48 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,39 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133,83 (s, 1C,

aromás); 130,37 (s, 2C, aromás); 129,49 (s, 2C, aromás); 127,26 (s, 1C, aromás); 51,73 (s, 1C); 48,95 (s, 1C); 36,54 (s, 1C); 20,02 (s, 1C); 19,19 (s, 1C); 16,40 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  209  $[M]^+$  (számított: 209,12  $[M]^+$ ).

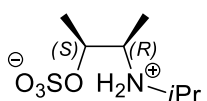
### Ciklikus szulfát-észterek előállítása

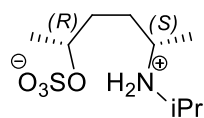
A kereskedelmi forgalomból beszerezhető alifás diolokból<sup>153</sup> két lépésben jó hozammal előállíthatók a megfelelő ciklikus szulfát-észterek,<sup>101</sup> ezért ezek szintézisét itt nem részletezem.

### Amino-szulfátok előállítása

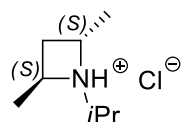
A szintézisek során alkalmazott több amino-szulfátot korábban már kutatócsoportunkban előállítottak, (*N*-izopropil<sup>154</sup>, *N*-*terc*-butil, *N*-ciklohexil, *N*-morfolino, *N*-adamantil<sup>100</sup>, *N*-etil<sup>123</sup>) ezért ezek szintézisét itt nem részletezem.

### (2*S*,3*R*)-3-(izopropilamino)-2-szulfátobután (4h)

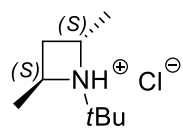
 A **4h** vegyület szintéziséhez 0,546 mL izopropilamint adunk (6,356 mmol) 0,5 g (2*S*,3*S*)-bután-2,3-diol ciklikus szulfát-észterhez (3,286 mmol), majd az elegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióidő leteltével 20 mL étert adunk a rendszerhez, aminek hatására szuszpenzió keletkezik. A szuszpenziót 30 percen keresztül kevertetjük, majd szűrjük és a kapott terméket 5 × 6 mL éterrel mossuk. Az így kapott anyagot toluolos azeotróp desztillációval, majd nagyvákuumban szárítjuk és a tiszta anyagot fehér por formában kapjuk. Izolált hozam: 78%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,91 (s, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 4,53 (qd,  $J = 6,5; 2,0$  Hz, 1H, CH); 3,55-3,45 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,36 (qd,  $J = 6,7; 2,0$  Hz, 1H, CH); 1,21 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,19 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,19 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,16 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  70,57 (s, 1C, CH); 54,04 (s, 1C, CH); 47,18 (s, 1C, CH); 18,82 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 18,63 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 17,07 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 10,97 (s, 1C, CH<sub>3</sub>).

**(2*S*,5*R*)-5-(izopropilamino)-2-szulfátohexán (4g)**

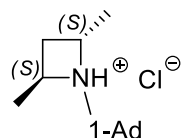
A **4g** vegyület szintézise az előző amino-szulfát szintézisével analóg módon történt. Izolált hozam: 45%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 4,22-4,13 (m, 1H, CH); 3,40-3,31 (m, 1H, CH); 3,28-3,20 (m, 1H, CH); 1,81-1,70 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,55-1,45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 71,33 (s, 1C, CH); 50,08 (s, 1C, CH); 46,46 (s, 1C, CH); 31,99 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 28,46 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 21,10 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 19,21 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 18,36 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 15,69 (s, 1C, CH<sub>3</sub>).

**(2*S*,4*S*)-*N*-(izopropil)-2,4-dimetilazetidínium-klorid (5a)**

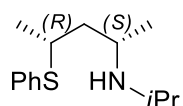
Az **5a** azetidínium vegyület előállításához 173 mg **4a** ikerionos amino-szulfátot (0,77 mmol) 10 mL dioxánban oldjuk, és részletekben 173 mg kálium-*terc*-butilátot (1,54 mmol) adunk hozzá. A reakcióelegyet 80°C-on 16 órán keresztül kevertetjük, majd 20 mL vizet adunk a rendszerhez és a pH 10-11 közötti értékre állítjuk be. A vizes fázist 3 × 40 mL éterrel extraháljuk és koncentrált sósavat adunk hozzá, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A terméket fehér kristályos formában kapjuk. Izolált hozam: 55%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,88 ((széles) s, 1H, NH); 4,51 (*J* = 8,4; 9; 2,89; 7 Hz, 1H, CH); 4,20 (m, 1H, *i*PrCH); 3,23 (*J* = 3; 9,6; 7 Hz 1H, CH); 2,57 (dt, *J* = 11,2; 9,6; 9 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,92 (ddd, *J* = 11,2; 8,4; 3 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,70 (d, *J* = 7 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,51 (d, *J* = 7 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO): δ 60,39 (s, 1C); 56,72 (s, 1C); 49,96 (s, 1C); 30,64 (s, 1C); 18,93 (s, 1C); 17,90 (s, 1C); 17,57 (s, 1C); 14,40 (s, 1C). EI tömegspektrum (a szabad bázis): *m/z* 127,2 [M]<sup>+</sup> (számított: 127,23 [M]<sup>+</sup>).

**(2S,4S)-N-(*tert*-butil)-2,4-dimetilazetidínium-klorid (5b)**

Az **5b** vegyület szintézise az **5a**-val analóg módon kivitelezhető. A terméket fehér kristályos formában kapjuk. Izolált hozam: 91%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,85 ((széles) s, 1H, NH); 4,76–4,63 (m, 1H, diaszt. CH); 4,42–4,28 (m, 1H, diaszt. CH); 2,29 (dt, *J* = 10,7; 9,0 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,94 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,31 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO): δ 60,06 (s, 1C); 59,15 (s, 1C); 57,63 (s, 1C); 31,20 (s, 1C); 25,29 (s, 3C); 18,97 (s, 1C); 17,27 (s, 1C). EI tömegspektrum (a szabad bázis): *m/z* 141 [M]<sup>+</sup> (számított: 141,15 [M]<sup>+</sup>).

**(2S,4S)-N-(1-adamantil)-2,4-dimetilazetidínium-klorid (5c)**

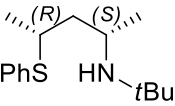
Az **5c** vegyület szintézise az **5a**-val analóg módon kivitelezhető. A terméket fehér kristályos formában kapjuk. Izolált hozam: 69%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,28 ((széles) s, 1H, NH); 4,71 (m, 1H, diaszt. CH); 4,51 (m, 1H, diaszt. CH); 2,72 (dt, *J* = 11,2; 9,3 Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,14 (m, 3H, CH, adamantil); 2,07 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, adamantil); 1,86 (ddd, *J* = 11,3; 8,5; 3,0 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,66 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, adamantil). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO): δ 60,33 (s, 1C); 60,07 (s, 1C); 56,76 (s, 1C); 37,04 (s, 3C); 35,09 (s, 3C); 31,66 (s, 1C); 28,46 (s, 3C); 19,44 (s, 1C); 18,18 (s, 1C). EI tömegspektrum (a szabad bázis): *m/z* 219 [M]<sup>+</sup> (számított: 219,20 [M]<sup>+</sup>).

**(2S,4R)-4-(fenilszulfanil)-N-(izopropil)pentán-2-amin (S,N-4)**

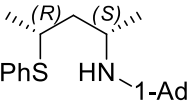
Az **S,N-4** ligandum előállításához szuszpenziót készítünk 222 mg nátrium-hidriddel (5,55 mmol, 60 m/m%) 20 mL dioxánban, majd 570 μL tiofenolt (612 mg, 5,55 mmol) adunk a rendszerhez, és szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük. Az elegyhez részletekben 278 mg azetidínium só (5a, 1,70 mmol) adunk, majd 80°C-on 12 órán keresztül kevertetjük. Következő lépésben 20 mL vizet adunk a rendszerhez, és a pH-t 2-re állítjuk híg sósavval. A savas oldatot

2 × 20 mL éterrel extraháljuk, majd a vizes fázis pH-ját 12-re állítjuk be Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal és 3 × 40 mL éterrel extraháljuk. Az éter elpárologtatásával a tiszta terméket kapjuk, amely megjelenése sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 31%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,48–7,17 (m, 5H, aromás); 3,27 (m, 1H, CH); 3,02 (m, 1H, CH); 2,94 (m, 1H, CH); 1,74 (ddd, *J* = 14,1; 8,3; 6,0 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,47 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, átlapolva a következő jellel); 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, részben átlapolva az előtte lévő jellel); 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,28 (s, 1C, aromás); 132,16 (s, 2C, aromás); 128,90 (s, 2C, aromás); 126,84 (s, 1C, aromás); 47,86 (s, 1C); 45,40 (s, 1C); 45,10 (s, 1C); 40,74 (s, 1C); 24,01 (s, 1C); 23,11 (s, 1C); 22,20 (s, 1C); 21,14 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 237 [M]<sup>+</sup> (számított: 237,40 [M]<sup>+</sup>).

**(2*S*,4*R*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-(*tert*-butil)pentán-2-amin (S,N-5)**

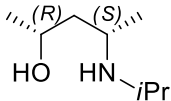
 A **S,N-5** ligandum szintézisét az **S,N-4** esetében leírtakhoz hasonlóan hajtottam végre, a megfelelő azetidínium vegyület felhasználásával. A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 25%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49–7,17 (m, 5H, aromás); 3,26 (m, 1H, CH); 3,00 (m, 1H, CH); 1,70 (ddd, *J* = 14,1; 8,1; 6,2 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,48 (ddd, 13,8; 7,5; 6,2 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,12 (s, 9H, C (CH<sub>3</sub>)); 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,60 (s); 131,74 (s); 128,93 (s); 126,70 (s); 51,67 (s); 47,44 (s); 45,60 (s); 40,98 (s); 30,07 (s); 23,98 (s); 22,40 (s). EI tömegspektrum: *m/z* 251 [M]<sup>+</sup> (számított 251,17 [M]<sup>+</sup>).

**(2*S*,4*R*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-(1-adamantil)pentán-2-amin (S,N-6)**

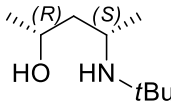
 Az **S,N-6** ligandum szintézisét az **S,N-4** esetében leírtakhoz hasonlóan hajtottam végre, a megfelelő azetidínium vegyület felhasználásával. A tiszta termék sűrű olajos folyadék. Izolált hozam: 33%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43–7,40 (m, 2H, aromás); 7,30–7,25 (m, 2H, aromás); 7,21–7,17 (m, 1H, aromás); 3,30 (m, 1H, CH); 3,05 (m, 1H, CH); 2,05 (m, 3H, CH, adamantil); 1,68–1,58 (m, 13H, adamantil és diaszt. CHH); 1,43 (m, 1H,

diaszt. CHH); 1,27 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,06 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,67 (s, 1C, aromás); 131,06 (s, 2C, aromás); 129,13 (s, 2C, aromás); 126,54 (s, 1C, aromás); 51,27 (s, 1C); 47,78 (s, 1C); 44,04 (s, 3C); 43,21 (s, 1C); 40,77 (s, 1C); 36,77 (s, 3C); 29,75 (s, 3C); 24,78 (s, 1C); 22,17 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  329 [M]<sup>+</sup> (számított: 329,22 [M]<sup>+</sup>).

#### (2*R*,4*S*)-4-(izopropilamino)pentán-2-ol (6a)

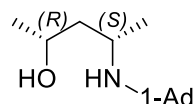
 A **6a** amino-alkohol előállításakor 1 g amino-szulfátot **4a** (4,43 mmol) 45 mL kénsav 20 m/m%-os oldatához adjuk és a reakcióelegyet 8 órán keresztül 90°C-on kevertetjük. A reakcióidő elteltével az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal a pH-ját 12-re állítjuk be, és 3 × 40 mL éterrel extraháljuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítjuk, szűrjük, majd az oldószer elpárologtatását követően a tiszta terméket sűrű olaj formájában megkapjuk. Izolált hozam: 71%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,93 (m, 1H, CH); 2,91 (m, 1H, CH, részben átlapolva a következő jellel); 2,86 (m, 1H, CH, részben átlapolva az előző jellel); 1,47 (ddd,  $J = 14,2; 2,6; 1,8$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,16 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,08 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,04 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,01 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, részben átlapolva a következő jellel); 1,01 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, részben átlapolva az előző jellel). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 68,58 (s, 1C); 51,14 (s, 1C); 44,94 (s, 1C); 44,75 (s, 1C); 24,15 (s, 1C); 23,44 (s, 1C); 21,58 (s, 1C); 21,17 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  145 [M]<sup>+</sup> (számított: 145,15 [M]<sup>+</sup>).

#### (2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butilamino)pentán-2-ol (6b)

 A **6b** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 60%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,92–3,84 (m, 1H, CH); 2,97 (m, 1H, CH); 1,45 (ddd,  $J = 14,4; 3,4; 1,6$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,20 (ddd,  $J = 14,1; 11,3; 10,4$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,12 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); 1,11 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,08 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 67,73 (s, 1C);

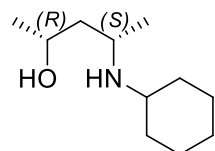
50,93 (s, 1C); 48,31 (s, 1C); 45,71 (s, 1C); 29,60 (s, 3C); 25,21 (s, 1C); 23,44 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  159  $[M]^+$  (számított: 159,16  $[M]^+$ ).

**(2*R*,4*S*)-4-(1-adamantilamino)pentán-2-ol (6c)**



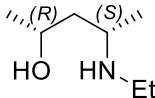
A **6c** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 97%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,92–3,82 (m, 1H, CH); 3,07 (m, 1H, CH); 2,04 ((széles) s, 3H, adamantil); 1,69–1,53 ((széles) m, 12H, adamantil); 1,44 (ddd,  $J = 14,1; 3,3; 1,4$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,19 (ddd,  $J = 14,2, 11,3; 10,5$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,09 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,08 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  67,75 (s, 1C); 51,09 (s, 1C); 46,27 (s, 1C); 45,60 (s, 1C); 43,23 (s, 3C); 35,98 (s, 3C); 29,05 (s, 3C); 25,73 (s, 1C), 23,43 (s, 1C). Elemanalízis (%) számított  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}$  (237,21): C 75,90; H 11,46; N 5,90; mért értékek: C 75,57; H 11,44; N 6,08. EI tömegspektrum:  $m/z$  237  $[M]^+$  (számított: 237,21  $[M]^+$ ).

**(2*R*,4*S*)-4-(ciklohexilamino)pentán-2-ol (6d)**

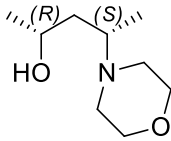


A **6d** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 85%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,93 (dq,  $J = 10,4; 6,2; 1,8$  Hz, 1H, CH); 2,94 (m, 1H, CH); 2,57 (m, 1H, CH ciklohexil); 1,90 ((széles) d,  $J = 12,9$  Hz, 1H); 1,68 (m, 3H); 1,56 ((széles) d, 1H); 1,49 (ddd,  $J = 14,2; 2,7; 1,8$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,32–1,09 ((széles) m, 6H, ciklohexil metilén jelek részben a következő jelekkel átfedésben); 1,09 (d,  $J = 6,18$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  részben az előző jelekkel átfedésben); 1,07 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  69,91 (s, 1C); 54,28 (s, 1C); 52,15 (s, 1C); 46,13 (s, 1C); 35,66 (s, 1C); 33,50 (s, 1C); 26,87 (s, 1C); 25,87 (s, 1C); 25,34 (s, 1C); 24,87 (s, 1C); 22,57 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  185 (számított: 185,18  $[M]^+$ ).

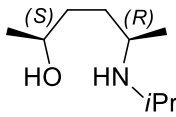
**(2R,4S)-4-(etilamino)pentán-2-ol (6e)**


 A **6e** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 533 mg, 66%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,96 (dq, *J* = 10,4; 6,2; 1,9 Hz, 1H, CH); 3,37 ((széles) s, 2H); 2,87 – 2,78 (m, 2H); 2,50 (dq, *J* = 11,3; 7,2 Hz, 1H); 1,47 (ddd, *J* = 14,2; 2,6; 2,0 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,24 (dt, *J* = 14,3; 10,7 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 69,16 (s, 1C); 54,51 (s, 1C); 44,92 (s, 1C); 40,62 (s, 1C); 24,04 (s, 1C); 21,22 (s, 1C); 15,60 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 131 (számított: 131,13 [M]<sup>+</sup>).

**(2R,4S)-4-(morfolino)pentán-2-ol (6f)**

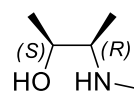

 A **6f** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 82%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 ((széles), 1H, OH); 3,93 (dq, *J* = 10,4; 6,2; 1,9 Hz, 1H, CH); 3,63 ((széles) m, 4H, morfolin); 2,85 (ddd, *J* = 11,4; 6,8; 2,7 Hz, 1H, CH); 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub> morfolin); 2,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub> morfolin); 1,51 (ddd, *J* = 14,6; 11,4; 10,5 Hz, 1H, diaszt., CH<sub>2</sub>); 1,21 (ddd, *J* = 14,6; 2,7; 1,9 Hz, 1H, diaszt. CH<sub>2</sub>); 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 69,48 (s, 1C); 67,21 (s, 2C); 61,33 (s, 1C); 48,19 (s, 2C); 40,17 (s, 1C); 23,70 (s, 1C); 13,00 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 173 (számított: 173,14 [M]<sup>+</sup>).

**(2S,5R)-5-(izopropilamino)hexán-2-ol (6g)**


 A **6g** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 43%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78-3,65 (m, 1H, CH); 2,99-2,84 (m, 2H, CH, átfedésben); 1,60-1,46 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, átfedésben); 1,14 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,07 (d, *J* = 6,5 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 67,06 (s,

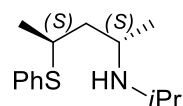
1C, CH), 48,97 (s, 1C, CH); 45,51 (s, 1C, CH); 34,67 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 33,23 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 23,55 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 23,12 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 22,08 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 19,70 (s, 1C, CH<sub>3</sub>). EI tömegspektrum: m/z 159 (számított: 159,16 [M]<sup>+</sup>).

**(2*S*,3*R*)-3-(izopropilamino)bután-2-ol (6h)**

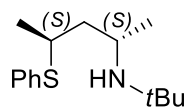


A **6h** vegyület szintézisét a **6a** esetében leírtakkal analóg módon hajthatjuk végre. A tiszta terméket sűrű olaj formájában kapjuk. Izolált hozam: 66%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,72 (qdd, *J* = 6,5; 3,4; 1,1 Hz, 1H, CH); 2,94-2,83 (m, 1H, CH); 2,73 (qdd, *J* = 6,6; 3,3; 1,1 Hz, 1H, CH); 1,06 (dd, *J* = 6,3; 0,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,04 (dd, *J* = 6,5; 0,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,02 (dd, *J* = 6,3; 0,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,96 (dd, *J* = 6,6; 0,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 67,38 (s, 1C, CH); 54,47 (s, 1C, CH); 45,90 (s, 1C, CH); 23,39 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 23,21 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 17,81 (s, 1C, CH<sub>3</sub>); 14,54 (s). EI tömegspektrum: m/z 131 (számított: 131,13 [M]<sup>+</sup>).

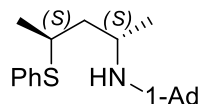
**(2*S*,4*S*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-(izopropil)pentán-2-amin (S,N-7)**



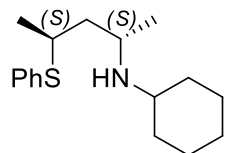
A **S,N-7** vegyület szintéziséhez a **6a** alkoholt és az **S,N-1** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 47%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39–7,17 (m, 5H, aromás); 3,35 (m, 1H, CH); 2,98 (m, 1H, CH, részben átfedésben a következő jellel); 2,92 (m, 1H, CH, részben átfedésben az előző jellel); 1,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, részben átfedésben a következő jellel); 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, részben átfedésben az előző jellel); 1,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,13 (s, 1C, aromás); 132,32 (s, 2C, aromás); 128,93 (s, 2C, aromás); 126,94 (s, 1C, aromás); 47,95 (s, 1C); 45,80 (s, 1C); 44,72 (s, 1C); 40,67 (s, 1C); 23,72 (s, 1C); 22,82 (s, 1C); 21,91 (s, 1C); 20,92 (s, 1C). EI tömegspektrum: m/z 237 [M]<sup>+</sup> (számított: 237,40 [M]<sup>+</sup>).

**(2*S*,4*S*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-(*tert*-butil)pentán-2-amin (S,N-8)**

Az **S,N-8** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert módosítva alkalmazzuk: a reakció 60 °C-on ment végbe. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 34%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40–7,15 (m, 5H, aromás); 3,30 (m, 1H, CH); 2,95 (m, 1H, CH); 1,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,08 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,18 (s, 1C, aromás); 131,96 (s, 2C, aromás); 128,81 (s, 2C, aromás); 126,68 (s, 1C, aromás); 51,17 (s, 1C); 47,10 (s, 1C); 45,17 (s, 1C); 40,38 (s, 1C); 30,28 (s, 3C); 24,50 (s, 1C); 21,81 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 251 [M]<sup>+</sup> (számított: 251,17 [M]<sup>+</sup>).

**(2*S*,4*S*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-(1-adamantil)pentán-2-amin (S,N-9)**

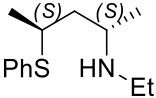
Az **S,N-9** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert módosítva alkalmazzuk: a reakció 60 °C-on ment végbe. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 28%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43–7,18 (m, 5H, aromás); 3,33 (m, 1H, CH); 3,11 (m, 1H, CH); 2,04 ((széles) m, 3H, CH, adamantil); 1,69–1,57 (m, 13H, adamantil és diaszt. CHH); 1,53 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,04 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,16 (s, 1C, aromás); 132,18 (s, 2C, aromás); 128,84 (s, 2C, aromás); 51,31 (s, 1C); 47,19 (s, 1C); 44,04 (s, 3C); 43,18 (s, 1C); 40,61 (s, 1C); 36,77 (s, 3C); 29,75 (s, 3C); 25,05 (s, 1C); 22,01 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 329 [M]<sup>+</sup> (számított: 329,22 [M]<sup>+</sup>).

**(2*S*,4*S*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-(ciklohexil)pentán-2-amin (S,N-10)**

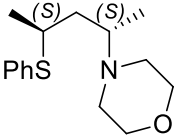
Az **S,N-10** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 55%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (m, 2H, aromás); 7,26 (m, 2H, aromás); 7,20 (m, 1H, aromás); 3,33 (m, 1H, CH); 3,01 (q, 1H, CH); 2,49 (m, 1H, CH); 1,87 ((széles) d, *J* = 12,82 Hz, 1H); 1,80 ((széles) d, *J* = 12,8 Hz, 1H); 1,73–1,65 ((széles) m, 3H); 1,55 ((széles) m, 1H); 1,25 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,24–0,95 ((széles) m, 6H, ciklohexil); 1,03 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 132,26 (s, 2C, aromás); 128,86 (s, 2C, aromás); 126,85 (s, 1C, aromás); 53,79 (s, 1C); 47,29 (s, 1C); 45,06 (s, 1C); 40,73

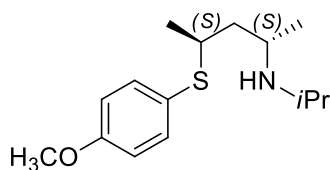
(s, 1C); 34,66 (s, 1C); 33,81 (s, 1C); 26,22 (s, 1C); 25,38 (s, 1C); 25,17 (s, 1C); 21,94 (s, 1C); 13,72 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  277  $[M]^+$  (számított: 277,19  $[M]^+$ ).

**(2S,4S)-4-(fenilszulfanil)-N-(etil)pentán-2-amin (S,N-11)**

 Az **S,N-11** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 52%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,33 (m, 2H, aromás); 7,29 – 7,23 (m, 2H, aromás); 7,22 – 7,16 (m, 1H, aromás); 3,37 – 3,24 (m, 1H, CH); 2,93 – 2,82 (m, 1H, CH); 2,67 (dq,  $J = 11,3; 7,1$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CHHCH}_3$ ); 2,53 (dq,  $J = 11,2; 7,1$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CHHCH}_3$ ); 1,67 – 1,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,26 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,06 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,04 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,16 (s, 1C, aromás); 132,25 (s, 2C, aromás); 128,90 (s, 2C, aromás); 126,92 (s, 1C, aromás); 50,76 (s, 1C); 44,70 (s, 1C); 41,40 (s, 1C); 40,69 (s, 1C); 21,79 (s, 1C); 20,49 (s, 1C); 15,59 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  223 (számított: 223,14  $[M]^+$ ).

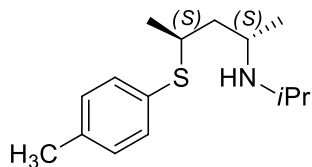
**(2S,4S)-4-(fenilszulfanil)-N-(morfolino)pentán-2-amin (S,N-12)**

 Az **S,N-12** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 60%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (m, 2H, aromás); 7,26 (m, 2H, aromás); 7,20 (m, 1H, aromás); 3,67 ((széles), 4H, morfolin  $\text{CH}_2$ ); 3,41 (m, 1H, CH); 2,89 ((széles) m, 1H); 2,53 ((széles) m, 2H, morfolin  $\text{CH}_2$ ); 2,40 ((széles) m, 2H, morfolin  $\text{CH}_2$ ); 1,72 ((széles) m, 1H); 1,47 ((széles) m, 1H); 1,28 (d,  $J = 6,28$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,96 ((széles) s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132,11 (s, 2C, aromás); 128,83 (s, 2C, aromás); 126,78 (s, 1C, aromás); 67,39 (s, 2C); 56,94 (s, 1C); 48,47 (s, 2C); 41,12 (s, 1C); 40,83 (s, 1C); 22,24 (s, 1C); 13,68 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  265 (számított: 265,15  $[M]^+$ ).

**(2*S*,4*S*)-4-(4-metoxifenilszulfanil)-*N*-(izopropil)pentán-2-amin (S,N-13)**

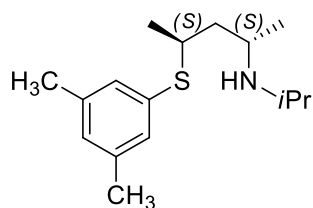
Az **S,N-13** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk di(*p*-metoxifenil)diszulfid reagens mellett difenil-diszulfid helyett. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék.

Izolált hozam: 55%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39–7,35 (m, 2H, aromás); 6,85–6,81 (m, 2H, aromás); 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,13 (m, 1H, CH); 2,92 (m, 2H, átfedésben CH); 1,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,21 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,04 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , részben a következő jellel átfedésben); 1,03 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ , részben az előző jellel átfedésben); 1,01 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159,52 (s, 1C, aromás); 135,91 (s, 2C, aromás); 124,88 (s, 1C, aromás); 114,44 (s, 2C, aromás); 55,39 (s, 1C); 47,70 (s, 1C); 45,50 (s, 1C); 44,99 (s, 1C); 41,78 (s, 1C); 24,05 (s, 1C); 23,15 (s, 1C); 21,76 (s, 2C); 21,13 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  267 (számított: 267,17  $[\text{M}]^+$ ).

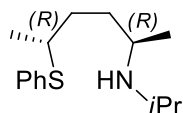
**(2*S*,4*S*)-4-(4'-metilfenilszulfanil)-*N*-(izopropil)pentán-2-amin (S,N-14)**

Az **S,N-14** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk di(*p*-tolil)diszulfid reagens mellett difenil-diszulfid helyett. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam:

49%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32–7,25 (m, 2H, aromás); 7,11–7,03 (m, 2H, aromás); 3,24 (m, 1H, CH); 2,95 (m, 1H, CH); 2,89 (m, 1H, CH); 2,30 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 1,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,23 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,03 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,02 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136,66 (s, 1C, aromás); 132,65 (s, 2C, aromás); 130,66 (s, 1C, aromás); 129,17 (s, 2C, aromás); 47,31 (s, 1C); 45,13 (s, 1C); 44,48 (s, 1C); 40,56 (s, 1C); 23,50 (s, 1C); 22,58 (s, 1C); 21,37 (s, 1C); 20,69 (s, 1C); 20,64 (s, 1C). EI tömegspektrum:  $m/z$  251 (számított: 251,17  $[\text{M}]^+$ ).

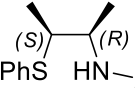
**(2S,4S)-4-(3,5-dimetilfenilszulfanil)-N-(izopropil)pentán-2-amin (S,N-15)**

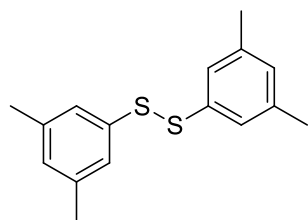
Az **S,N-15** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk di(3,5-dimetilfenil)diszulfid reagens mellett difenil-diszulfid helyett. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 43%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,04–6,97 (m, 2H, aromás); 6,85–6,80 (m, 1H, aromás); 3,32 (m, 1H, CH); 2,96 (m, 1H, CH, részben átfedésben a következő jellel); 2,91 (m, 1H, CH, részben átfedésben az előző jellel); 2,26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,04 ((széles) d, *J* = 6,3 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>); 1,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,84 (s, 1C, aromás), 134,10 (s, 1C, aromás); 129,15 (s, 2C, aromás); 128,10 (s, 2C, aromás); 47,27 (s, 1C); 45,08 (s, 1C); 44,39 (s, 1C); 39,87 (s, 1C); 23,32 (s, 1C); 22,40 (s, 1C); 21,35 (s, 1C); 20,70 (s, 2C); 20,49 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 265 [M]<sup>+</sup> (számított: 265,19 [M]<sup>+</sup>).

**(2R,5R)-5-(fenilszulfanil)-N-(izopropil)hexán-2-amin (S,N-16)**

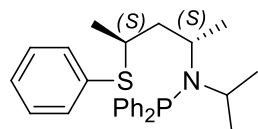
Az **S,N-16** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál leírt módszert alkalmazzuk. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 13%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,41–7,34 (m, 2H, aromás); 7,33–7,24 (m, 3H, aromás); 3,27–3,14 (m, 1H, CH); 3,08–2,95 (m, 1H, CH); 2,88–2,77 (m, 1H, CH); 1,78–1,68 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,60–1,51 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1,50–1,41 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD) δ 135,56 (s, 1C, aromás); 132,18 (s, 2C, aromás); 128,96 (s, 2C, aromás); 126,96 (s, 1C, aromás); 50,11 (s, 1C); 45,70 (s, 1C); 43,48 (s, 1C); 32,93 (s, 1C); 32,86 (s, 1C); 21,16 (s, 1C); 20,70 (s, 1C); 20,50 (s, 1C); 18,13 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 251 [M]<sup>+</sup> (számított: 251,17 [M]<sup>+</sup>).

**(2R,3S)-3-(fenilszulfanil)-N-(izopropil)bután-2-amin (S,N-7)**


 Az **S,N-17** vegyület szintéziséhez az **S,N-7** ligandum előállításánál PhS HN-*i*Pr leírt módszert alkalmazzuk. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 64%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,39 (m, 2H, aromás); 7,34-7,27 (m, 2H, aromás); 7,26-7,18 (m, 1H, aromás); 3,46 (m, 1H, CH); 2,96 (m, 1H, CH); 2,93-2,82 (m, 1H, CH), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,14 (dd, *J* = 6,5; 0,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,70 (s, 1C, aromás); 131,78 (s, 2C, aromás); 128,88 (s, 2C, aromás); 126,70 (s, 2C, aromás); 53,34 (s, 1C); 49,58 (s, 1C); 45,27 (s, 1C); 23,23 (s, 1C); 22,88 (s, 1C); 18,01 (s, 1C); 17,30 (s, 1C). EI tömegspektrum: *m/z* 223 [M]<sup>+</sup> (számított: 223,14 [M]<sup>+</sup>).

**bisz(3,5-dimetilfenil)diszulfán**

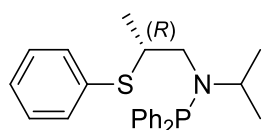
A reakcióban 5 mmol tiolt (3,5-dimetil-tiofenol) 0,55 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% oldatával (5 mmol) reagáltatjuk vízmentes nátrium-jodid (7,5 mg, 0,05 mmol) katalizátor jelenlétében etil-acetátos közegben (15 mL). A 30 perc reakcióidő leteltével a terméket szilikagél oszlopon *n*-hexán eluenssel kromatografáljuk, majd gyenge vákuumal az oldószert elpárologtatjuk. A termék fehér kristályos anyag. Izolált hozam: 95 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,27 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 6,84 (s, 2H, CH (*para*-Ph)), 7,11 (s, 4H, 4(*orto*-Ph)).

**8.1.2. A tioéter-aminofoszfín ligandumok szintézise****((2S,4S)-4-(fenilszulfanil)-N-difenilfoszfán-N-(izopropil)pentán-2-amin****(S,NP- 1)**

Előzetesen kihevített Schlenk-edénybe 237 mg **S,N-7** tioéter-amint (1 mmol) és 280 μL trietil-amint (2 mmol; 202 mg;), valamint 2 mL toluolt mérünk. Az így összeállított elegyhez vízhűtés mellett 276 μL difenil-klórfoszfint (1,5 mmol; 331 mg) adagolunk, majd hozzáadjuk a 10 mg DMAP-ot (0,081 mmol) és 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 70 °C-on tovább kevertetjük és 12 óra elteltével további 170 μL Et<sub>3</sub>N-t és 170 μL Cl-PPh<sub>2</sub>-t adunk a rendszerhez. A

reakció előrehaladtát vékonyréteg kromatográfiával szilika rétegen ellenőrizzük és 21 óra elteltével leállítjuk a reakciót. A termékelegyet aktivált neutrális  $\text{Al}_2\text{O}_3$  oszlopon szűrjük és kis részletekben toluóllal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk (álló fázis: szilikagél, eluens n-hexán/EtOAc 6/1,  $R_f \approx 0,9$ ). A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 67%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,70 – 7,64 (m, 4H, aromás); 7,51 – 7,47 (m, 2H, aromás); 7,26 – 7,17 (m, 6H, aromás); 7,17 – 7,12 (m, 2H, aromás); 7,09 – 7,03 (m, 1H, aromás); 3,53 (m, 2H, CH, átfedésben); 3,38 (m, 1H, CH); 2,15 (m, 1H, diaszt. CHH); 2,02 (dtd,  $J = 8,1; 7,2; 0,9$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,30 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,26 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,19 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,97 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  140,58 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1C, aromás); 140,26 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1C, aromás); 135,32 (s, 1C, aromás); 132,50 (d,  $J = 21,0$  Hz, 2C, aromás); 132,07 (d,  $J = 20,6$  Hz, 2C, aromás); 131,41 (s, 2C, aromás); 128,43 (s, 2C, aromás); 127,86 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2C, aromás); 127,84 ((széles) s, 1C, aromás); 127,77 ((széles) s, 1C, aromás), 127,75 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2C, aromás); 49,01 (s, 1C); 48,37 (d,  $J = 19,1$  Hz, 1C); 44,47 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1C); 39,69 (s, 1C); 23,03 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1C); 22,66 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1C); 22,47 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1C); 21,09 (s, 1C).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  39,11 (s). EI tömegspektrum:  $m/z$  421 (számított 421,20  $[\text{M}]^+$ ).

**(R)-2-(fenilszulfanil)-N-difenilfoszfán-N-(izopropil)pentán-2-amin (S,NP-2)**

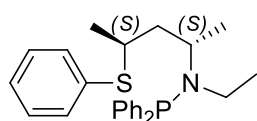


Az **S,NP-2** ligandum szintézisét és tisztítását a korábban bemutatott **S,NP-1** előállításához hasonlóan végezhetjük el.

A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 78 %, tiszta, színtelen olajos anyag.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -Aceton)  $\delta$  7,49 – 7,42 (m, 4H, aromás); 7,41 – 7,35 (m, 7H, aromás); 7,35 – 7,23 (m, 4H, aromás); 3,50 – 3,33 (m, 2H, CH, átfedésben); 3,33 – 3,23 (m, 1H, diaszt. CHH); 2,97 (ddd,  $J = 14,1; 11,9; 8,8$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,11 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,08 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,00 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Aceton)  $\delta$  140,77 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1C, aromás); 140,75 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1C, aromás); 136,31 (s, 1C, aromás); 133,51 (d,  $J = 20,7$  Hz, 2C, aromás); 133,17 (d,  $J = 20,2$  Hz, 2C, aromás);

132,55 (s, 2C, aromás); 129,90 (s, 2C, aromás); 129,54 (s, 1C, aromás); 129,43 (s, 1C, aromás); 129,26 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2C, aromás); 129,25 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2C, aromás); 127,67 (s, 1C, aromás); 54,87 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1C); 52,52 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1C); 44,02 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1C); 23,07 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1C); 22,79 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1C); 19,23 (s, 1C).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, Aceton)  $\delta$  49,28 (s). EI tömegspektrum:  $m/z$  393 (számított 393,17  $[\text{M}]^+$ ).

**(2*S*,4*S*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-difenilfoszfán-*N*-(etil)pentán-2-amin (S,NP-3)**

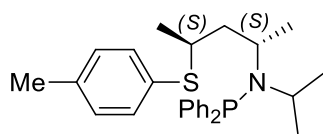


Az **S,NP-3** ligandum szintézisét és tisztítását a korábban bemutatott **S,NP-1** előállításához hasonlóan végezhetjük el.

A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam:

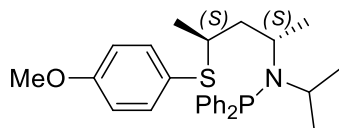
56%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,65 – 7,44 (m, 5H); 7,29 – 7,01 (m, 10H); 3,74 – 3,63 (m, 1H, CH, részben átfedésben a következő jellel); 3,66 – 3,54 (m, 1H, CH); 3,14 (dq,  $J = 14,2; 7,1; 3,5$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CHH}(\text{CH}_3)$ ); 2,94 (dq,  $J = 14,0; 7,0; 2,9$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CHH}(\text{CH}_3)$ ); 2,42 (ddt,  $J = 13,8; 9,4; 4,2$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CHH}$ ); 1,76 (ddd,  $J = 14,6; 9,8; 4,8$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CHH}$ ); 1,33 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,27 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,90 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141,00 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1C, aromás); 140,87 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1C, aromás); 136,11 (s, 1C, aromás); 132,92 (d,  $J = 20,8$  Hz, 2C, aromás); 132,48 (d,  $J = 20,3$  Hz, 2C, aromás); 131,78 (s, 2C, aromás); 128,94 (s, 2C, aromás); 128,42 (s, 1C, aromás); 128,36 (s, 1C, aromás); 128,35 (d,  $J = 3,4$  Hz, 2C, aromás); 128,28 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2C, aromás); 126,48 (s, 1C, aromás); 52,64 (d,  $J = 26,0$  Hz, 1C); 44,68 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1C); 44,05 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1C); 40,22 (s, 1C); 22,54 (s, 1C); 22,11 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1C); 15,36 (s, 1C).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  44,75 (s). EI tömegspektrum:  $m/z$  407 (számított 407,18  $[\text{M}]^+$ ).

**(2S,4S)-4-[(4-metilfenil)szulfanil]-N-difenilfoszfán-N-(izopropil)pentán-2-amin (S,NP-4)**



Az **S,NP-4** ligandum szintézisét és tisztítását a korábban bemutatott **S,NP-1** előállításához hasonlóan végezhetjük el. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 73%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,73 – 7,67 (m, 3H, aromás); 7,52 – 7,49 (m, 2H, aromás); 7,28 – 7,18 (m, 7H, aromás); 7,03 – 7,00 (m, 2H, aromás); 3,60 (m, 1H, CH); 3,54 (m, 1H, CH); 3,37 (m, 1H, CH); 3,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , átlapolásban a következő jellel); 3,34 (m, 1H, diaszt. CHH, átlapolásban az előző jellel); 2,07 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,33 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,30 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,25 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,01 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141,97 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1C, aromás); 141,64 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1C, aromás); 137,61 (s, 1C, aromás); 133,87 (s, 2C, aromás); 133,86 (d,  $J = 21,0$  Hz, 2C, aromás); 133,42 (d,  $J = 20,5$  Hz, 2C, aromás); 132,66 (s, 1C, aromás); 130,60 (s, 2C, aromás); 129,22 (s, 1C, aromás); 129,15 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2C, aromás); 129,05 ((széles) s, 1C, aromás); ~129 (d, 2C, aromás, részben átfedésben az oldószer jelével); 50,35 (s, 1C); 49,73 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1C); 45,90 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1C); 41,55 (s, 1C); 24,45 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1C); 24,03 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1C); 23,79 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1C); 22,43 (s, 1C); 21,69 (s, 1C).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  39,14 (s). EI tömegspektrum:  $m/z$  435 (számított 435,21  $[\text{M}]^+$ ).

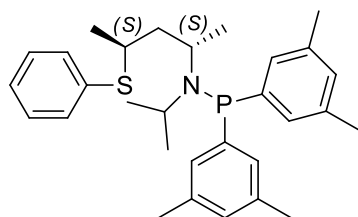
**(2S,4S)-4-[(4-metoxifenil)szulfanil]-N-difenilfoszfán-N-(izopropil)pentán-2-amin (S,NP-5)**



Az **S,NP-5** ligandum szintézisét és tisztítását a korábban bemutatott **S,NP-1** előállításához hasonlóan végezhetjük el. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 60%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,72 – 7,62 (m, 4H, aromás); 7,58 – 7,48 (m, 2H, aromás); 7,26 – 7,13 (m, 6H, aromás); 6,81 – 6,75 (m, 2H, aromás); 3,60 (m, 1H, CH); 3,52 (m, 1H, CH); 3,34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,23 (m, 1H, CH); 2,09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,32 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,26 (d,  $J = 6,6$  Hz,

6H, CH<sub>3</sub>); 1,00 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 159,75 (s, 1C, aromás); 141,01 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1C, aromás); 140,67 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1C, aromás); 136,01 (s, 2C, aromás); 132,88 (d,  $J = 21,1$  Hz, 2C, aromás); 132,42 (d,  $J = 20,5$  Hz 2C, aromás); 128,21 (d,  $J = 3,8$  Hz, 2C, aromás); 128,19 ((széles) s, 1C, aromás); 128,13 ((széles) s, 1C, aromás); 128,10 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2C, aromás); 124,99 (s, 1C, aromás); 114,49 (s, 2C, aromás); 54,53 (s, 1C); 49,34 (s, 1C); 48,93 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1C); 45,03 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1C); 41,47 (s, 1C); 23,57 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1C); 23,07 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1C); 22,76 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1C); 21,39 (s, 1C). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 39,24 (s). EI tömegspektrum:  $m/z$  451 (számított 451,21 [M]<sup>+</sup>).

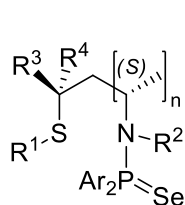
**(2*S*,4*S*)-4-(fenilszulfanil)-*N*-bisz(3,5-dimetilfenil)foszfán-*N*-(izopropil)pentán-2-amin (S,NP-6)**



Az **S,NP-6** ligandum szintézisét és tisztítását a korábban bemutatott **S,NP-1** előállításához hasonlóan Cl-P(3,5-Xil)<sub>2</sub> klórfoszfín reagenssel végezhetjük el. A termék sűrű olajos, színtelen folyadék. Izolált hozam: 45%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton) δ 7,36 – 7,30 (m, 5H, aromás); 7,14 – 7,08 (m, 4H, aromás); 7,04 – 6,96 (m, 2H, aromás); 3,57 – 3,38 (m, 2H, CH, átfedésben); 3,35 – 3,24 (m, 1H, CH); 2,30 (dd,  $J = 1,2; 0,6$  Hz, 6H, diaszt. CH<sub>3</sub>(Ar)); 2,29 (dd,  $J = 1,2; 0,6$  Hz, 6H, diaszt. CH<sub>3</sub>(Ar)); 1,93 – 1,84 (m, 1H, diaszt. CHH); 1,78 (dtd,  $J = 8,3; 7,2; 1,1$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,26 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,17 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,08 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,98 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Aceton) δ 141,28 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1C, aromás); 141,09 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1C, aromás); 138,16 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2C, aromás); 138,10 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2C, aromás); 136,31 (s, 1C, aromás); 131,81 (s, 2C, aromás); 131,11 (d,  $J = 3,2$  Hz, 2C, aromás); 130,90 (d,  $J = 3,4$  Hz, 2C, aromás); 130,67 (s, 1C, aromás); 130,61 (s, 1C, aromás); 129,72 (s, 2C, aromás); 127,26 (s, 1C, aromás); 50,08 (s, 1C); 49,30 (s, 1C); 45,48 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1C); 40,27 (s, 1C); 23,79 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1C); 23,59 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1C); 23,22 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1C); 21,74 (s, 1C); 21,42 (s, 1C); 21,36 (s, 1C). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, Acetone) δ 38,59 (s). EI tömegspektrum:  $m/z$  477 (számított: 477,26 [M]<sup>+</sup>).

### 8.1.3. Az aminofoszfín-szelenidek előállítása

Az aminofoszfín-szelenidek előállítása minden esetben a következő módon történik: 12 mg tioéter-aminofoszfín ligandumot oldunk 0,6 mL  $d_8$ -toluolban, majd a ligandum oldatához 10 mg szelént adunk. Az edényt lezárjuk, és szobahőmérsékletek egy napig kevertetjük az elegyet. A szuszpenzió szűrését követően a minta alkalmas a mérésre.



7

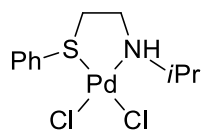
- a)  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3= Me$ ,  $R^4= H$ ,  $Ar=Ph$   
 b)  $R^1=Ph$ ,  $n=0$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3= H$ ,  $R^4= Me$ ,  $Ar=Ph$   
 c)  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=Et$ ,  $R^3= Me$ ,  $R^4= H$ ,  $Ar=Ph$   
 d)  $R^1=4-Me-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3= Me$ ,  $R^4= H$ ,  $Ar=Ph$   
 e)  $R^1=4-MeO-C_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3= Me$ ,  $R^4= H$ ,  $Ar=Ph$   
 f)  $R^1=Ph$ ,  $n=1$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3= Me$ ,  $R^4= H$ ,  $Ar=3,5-Me_2-C_6H_3$

Ligandum	7 a	7 b	7 c	7 d	7 e	7 f
$^1J(\text{Se-P})$ [Hz]	770,5	774,7	772,8	770,5	770,5	765,8
$\delta^{31}\text{P}$ [ppm]	63,3	72,1	71,0	63,3	63,3	64,4

Mérési körülmények:  $T = 25^\circ\text{C}$ ,  $d_8$ -toluol, a kémiai eltolódások a  $\text{H}_3\text{PO}_4$  kémiai eltolódására vonatkoztatva.

### 8.1.4. $[\text{Pd}(\text{S},\text{N})\text{Cl}_2]$ és $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP})\text{Cl}_2]$ komplexek előállítása

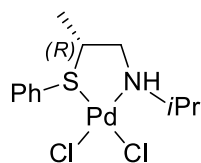
#### $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-1)\text{Cl}_2]$



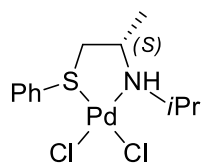
Az **S,N-1** ligandumot (34,5 mg; 0,177 mmol) 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk, majd kevertetés mellett cseppenként hozzáadjuk 50 mg  $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  (0,175 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) oldatához. Az oldatot 4 órán keresztül kevertetjük, majd celit rétegen szűrjük és csökkentett nyomáson  $\sim 1$  mL-re bepároljuk. Az így kapott oldathoz 10 mL étert adunk, aminek hatására sárga porszerű csapadék válik le. A csapadékot  $4 \times 5$  mL éterrel mossuk, majd  $40^\circ\text{C}$ -on nagyvákuumban szárítjuk. Izolált hozam: 95%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8,28-8,21 (m, 2H, aromás); 7,57-7,51 (m, 3H, aromás); 6,08 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H, NH); 4,24-4,14 (m, 1H, CH(*iPr*)); 4,00 (td,  $J = 13,9$ ; 4,3 Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,96 (dtd,  $J = 12,4$ ; 4,1; 1,4 Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,73 (ddd,  $J = 14,2$ ; 3,5; 1,2 Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,62 (ddd,  $J = 25,1$ ; 12,7; 3,9 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,43

(d,  $J = 6,7$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3$ ); 1,19 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  132,60 (s, 2C, aromás); 130,71 (s, 1C, aromás); 129,98 (s, 2C, aromás); 129,23 (s, 1C, aromás); 51,69 (s, 1C); 46,33 (s, 1C); 41,32 (s, 1C); 19,87 (s, 1C); 19,65 (s, 1C). Elemanalízis  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NPdS} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (430,73) (%) mért: C 39,22; H 5,23; N 3,64; számított: C 39,04; H 5,38; N 3,25.

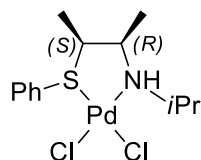
### [Pd(S,N-2)Cl<sub>2</sub>]



A komplex szintézisét a [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 89%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) a *major* izomer esetében  $\delta$  8,31-8,21 (m, 2H, aromás); 7,66-7,57 (m, 3H, aromás, átfedésben a *minor* izomer aromás jeleivel); 6,14 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H, NH); 4,38-4,15 (m, 2H, átfedésben a *minor* izomer megfelelő jeleivel, CH); 2,74 (dt,  $J = 12,5$ ; 3,9 Hz, 1H, diaszt. CHH); 2,62 (q,  $J = 12,5$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,63 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 1,21 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 1,09 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) *minor* izomer  $\delta$  8,17-8,10 (m, 2H, aromás); 7,56-7,28 (m, 3H, átfedésben a *major* izomer jelével); 6,03 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H, NH); 4,36-4,15 (m, 1H, átfedésben a *major* izomer megfelelő jeleivel, CH(*iPr*)); 4,02 (m, 1H, CH); 2,92 (dt,  $J = 12,8$ ; 4,7 Hz, H, diaszt. CHH); 2,43 (q, 12,8 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,61 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 1,27 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,25 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) *major* izomer  $\delta$  136,31 (s, 2C, aromás); 132,01 (s, 1C, aromás); 129,96 (s, 2C, aromás); 124,68 (s, 1C, aromás); 52,15 (s, 1C); 51,67 (s, 1C); 48,42 (s, 1C); 20,18 (s, 1C); 20,08 (s, 1C); 13,99 (s, 1C).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) *minor* izomer  $\delta$  134,52 (s, 2C, aromás); 131,68 (s, 1C, aromás); 130,13 (s, 2C, aromás); 127,74 (s, 1C, aromás); 53,49 (s, 1C); 50,28 (s, 1C); 30,07 (s, 1C); 20,33 (s, 1C); 20,18 (s, 1C); 14,88 (s, 1C).). Elemanalízis  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NPdS}$  (386,68) (%) mért: C 37,52; H 4,84; N 3,90; számított C 37,27; H 4,95; N 3,62.

**[Pd(S,N-3)Cl<sub>2</sub>]**

A komplex szintézisét a [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 78%. 1. Izomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 253 K) δ 8,24-7,47 (m, 5H, átfedésben a minor izomerek aromás jeleivel); 4,56 ((széles) s, 1H, NH); 3,52 (dd, *J* = 13,3; 3,5 Hz, 1H, diaszt. CHH); 3,39-3,27 (m, 2H, CH); 3,03 (dd, *J* = 13,1; 4,4 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>). 2. Izomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 253 K) δ 8,24-7,47 (m, 5H, átlapolva más izomerek aromás jeleivel); 4,30 ((széles) s, 1H, NH); 3,55 (m, 1H, diaszt. CHH, részben átlapolva a *major* izomer azonos jeleivel); 3,48-3,44 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>), részben átlapolva a *major* izomer azonos jeleivel); 3,43-3,37 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, részben átlapolva a *major* izomer megfelelő jeleivel); 3,06 (m, 1H, diaszt. CHH, részben átlapolva a *major* izomer megfelelő jeleivel); 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). 3. Izomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 253 K) δ 8,24-7,47 (m, 5H, átlapolva a további izomerek aromás jeleivel); 4,76 ((széles) m, 1H, NH); 4,14 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)); 3,23 (dd, *J* = 14,4; 12,8 Hz, 1H, diaszt. CHH); 3,13 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,69 (ddd, *J* = 14,4; 4,1; 1,7 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>); 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 293 K) δ 132,75 ((széles) s, 2C, aromás); 131,69 (s, 1C, aromás); 130,93 ((széles) s, 2C, aromás); 130,86 ((széles) s, 1C, aromás); 58,96 ((széles) s, 1C); 55,45 ((széles) s, 1C); 50,18 ((széles) s, 1C); 24,95 ((széles) s, 1C); 22,42 ((széles) s, 1C); 21,26 ((széles) s, 1C). Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NPdS (386,68) mért (%): C 37,57; H 4,91; N 3,76 számított: C 37,27; H 4,95; N 3,62.

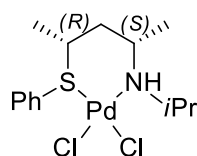
**[Pd(S,N-17)Cl<sub>2</sub>]**

A komplex szintézisét a [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 87%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8,08 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, aromás); 7,79-7,35 (m, 3H, aromás); 3,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH); 3,64 (m, 1H, CHN); 3,56 (m, 1H, CH(*i*Pr)); 3,28 (qdd, *J* = 6,6; 4,4; 0,7 Hz, 1H, CHS);

1,80 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 1,75 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(\text{S})$ ); 1,53 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3(\text{N})$ ); 1,49 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  134,08 (s, 2C, aromás); 132,38 (s, 1C, aromás); 130,98 (s, 2C, aromás); 129,60 (s, 1C, aromás); 62,42 (s, 1C, CH); 60,15 (s, 1C, CH); 55,10 (s, 1C, CH); 25,34 (s, 1C,  $\text{CH}_3$ ); 22,72 (s, 1C,  $\text{CH}_3$ ); 17,14 (s, 1C,  $\text{CH}_3$ ); 15,66 (s, 1C,  $\text{CH}_3$ ).). Elemanalízis  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NPdS}$  (400,70) mért (%): C 38,86; H 5,32; N 3,59 számított (%): C 38,97; H 5,28; N 3,50 .

A komplex röntgenkristallográfiás adatai az alábbi linken érhetőek el: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Doi=10.1016%2Fj.jorganchem.2020.121332&DatabaseToSearch=Published>

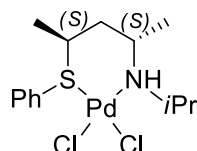
### [Pd(S,N-4)Cl<sub>2</sub>]



A komplex szintézisét a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-1)\text{Cl}_2]$  esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 87%.  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  *major*  $\alpha$  :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 239 K):  $\delta$  7,90–7,88 (m, 2H, aromás); 7,52–7,43 (m, 3H, aromás); 4,14 ((széles) s, 1H, NH); 3,23 (m, 1H, CHS); 2,89 (m, 1H, CHN, részben átfedésben a következő jellel); 2,84 ((széles) m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , részben átlapolva az előző jellel); 2,31 (dt,  $J = 15,7$ ; 10,4 Hz, 1H, diaszt.  $\text{CH}_2$ ); 2,07 (dd,  $J = 2,01$ ; 15,7; 4,2 Hz, 1H, diaszt.  $\text{CH}_2$ ); 1,70 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 1,44 ((széles) m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHS}$ , részben átlapolva a következő jellel); 1,42 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHS}$ ); 1,25 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  133,17 (s, 1C, aromás); 130,50 (s, 2C, aromás); 130,19 (s, 2C, aromás); 129,48 (s, 1C, aromás); 56,80 (s, 1C); 52,90 (s, 1C); 45,62 (s, 1C); 40,30 (s, 1C); 25,74 (s, 1C); 22,60 (s, 1C); 21,87 (s, 1C); 21,52 (s, 1C).  $[\text{Pd}(\text{S},\text{N}-4)\text{Cl}_2]$  *major*  $\beta$  :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 239 K):  $\delta$  7,90–7,43 (m, 10H, aromás, átfedésben a *major*  $\alpha$  izomer jeleivel); 4,44 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 1,94 (m, 2H); 1,42 (m, 3H, átfedésben a *major*  $\alpha$  izomer azonos jeleivel), 1,37 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,34 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,17 ((széles) m, 3H,  $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI):  $m/z$  421,0537,  $[\text{M} - \text{Cl} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$  (Számított:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{PdS}$ : 421,0536).

A komplex röntgenkristallográfiás adatai az alábbi linken érhetőek el:  
<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Doi=10.1002%2Faoac.4726&DatabaseToSearch=Published>

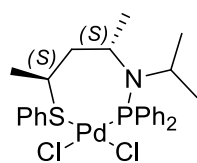
### [Pd(S,N-7)Cl<sub>2</sub>]



A komplex szintézisét a [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 90%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 7,71–7,65 (m, 2H, aromás); 7,52–7,42 (m, 3H, aromás); 4,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 3,71 (m, 1H, CHS); 3,20 (m, 1H, CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,04 (m, 1H, CHN); 2,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr), észben átfedésben a következő jellel); 1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, részben átfedésben az előző jellel); 1,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHN); 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)); 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHS). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 133,17 (s, 2C, aromás), 130,38 (s, 1C, aromás); 128,51 (s, 2C, aromás); 125,73 (s, 1C, aromás); 51,72 (s, 1C); 48,86 (s, 1C); 40,90 (s, 1C); 35,02 (s, 1C); 24,76 (s, 1C); 20,27 (s, 1C); 19,90 (s, 1C); 19,57 (s, 1C). HRMS (ESI): *m/z* 421,0518 [M – Cl + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> (számított C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>PdS: 421,0536).

A komplex röntgenkristallográfiás adatai az alábbi linken érhetőek el:  
<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Doi=10.1002%2Faoac.4726&DatabaseToSearch=Published>

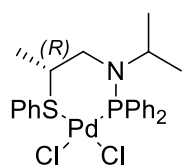
### [Pd(S,NP-1)Cl<sub>2</sub>]



A komplex szintézisét a [Pd(S,N-1)Cl<sub>2</sub>] esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre, módosítások: 1 óra kevertetés. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 86%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8,14 – 7,97 (m, 2H, aromás); 7,79 – 7,65 (m, 3H, aromás), 7,62 – 7,52 (m, 2H, aromás); 7,52 – 7,44 (m, 1H, aromás); 7,46 – 7,37 (m, 2H, aromás); 7,35 – 7,28 (m, 1H, aromás); 7,19 – 7,03 (m, 2H, aromás); 6,89 ((széles) s, 2H, aromás); 5,41 – 5,23 (m, 1H, CHN, az oldószer jelével átfedésben); 3,90 – 3,76 (m, 1H, CH(*i*Pr)); 3,77 – 3,65 (m, 1H, CHS); 2,33 ((széles) t, *J* = 14,4

Hz, 1H, diaszt. *CHH*); 1,69 ((széles) t,  $J = 13,7$  Hz, 1H, diaszt. *CHH*); 1,51 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHN}$ ); 1,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 1,05 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHS}$ ); 0,48 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  134,49 (d,  $J = 62,8$  Hz, 1C, aromás); 133,45 (s, 2C, aromás); 133,41 (s, 1C, aromás); 133,40 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2C, aromás); 132,37 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2C, aromás); 132,09 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1C, aromás); 131,51 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1C, aromás); 130,76 (d,  $J = 56,0$  Hz, 1C, aromás); 130,57 (s, 1C, aromás); 130,03 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2C, aromás); 129,38 (s, 2C, aromás); 128,16 (d,  $J = 11,9$  Hz, 2C, aromás); 57,97 (s, 1C, aromás); 52,10 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1C, aromás); 44,95 (s, 1C, aromás); 42,78 (s, 1C, aromás); 24,42 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1C, aromás); 22,88 (s, 1C, aromás); 22,56 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1C, aromás); 21,11 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1C, aromás).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  85,66 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2970, 2923, 1437, 1176, 1097, 982, 746, 693, 550. ESI tömegspektrum:  $m/z$  564,0  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  (számított 564,07  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ), 527,7  $[\text{M} - 2\text{Cl}]^+$  (számított 527,10  $[\text{M} - 2\text{Cl}]^+$ ).

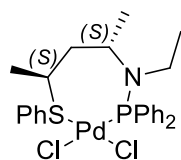
### [Pd(S,NP-2)Cl<sub>2</sub>]



A komplex szintézisét a  $[\text{Pd}(\text{S},\text{NP-1})\text{Cl}_2]$  esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 91%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8,04 – 7,95 (m, 2H, aromás); 7,95 – 7,86 (m, 2H, aromás); 7,82 – 7,73 (m, 2H, aromás); 7,70 – 7,50 (m, 6H, aromás); 7,51 – 7,43 (m, 1H, aromás); 7,43 – 7,32 (m, 2H, aromás); 3,40 – 3,30 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,27 – 3,15 (m, 1H, diaszt. *CHH*); 3,08 – 2,93 (m, 2H, diaszt. *CHH* és CH, átfedésben); 1,44 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,04 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ); 0,53 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, diaszt.  $\text{CH}_3(i\text{Pr})$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  134,09 (s, 1C, aromás); 134,04 (s, 2C, aromás); 133,94 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2C, aromás); 133,39 (d,  $J = 10,7$  Hz, 2C, aromás); 132,42 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1C, aromás); 132,23 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1C, aromás); 131,93 (d,  $J = 61,5$  Hz, 1C, aromás); 131,01 (s, 1C, aromás); 129,89 (s, 2C, aromás); 129,27 (d,  $J = 70,2$  Hz, 1C, aromás); 129,15 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2C, aromás); 128,89 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2C, aromás); 51,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1C); 49,04 (s,  $J = 12,3$  Hz, 1C); 48,92 (s, 1C); 22,23 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1C); 19,79 (s, 1C); 18,79 (s, 1C).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$

66,93 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2968, 2929, 1438, 1158, 1100, 993, 854, 757, 691, 556. ESI tömegspektrum:  $m/z$  535,9  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  (számított: 536,04  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

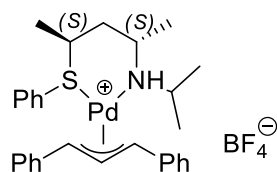
### [Pd(S,NP-3)Cl<sub>2</sub>]



A komplex szintézisét a  $[\text{Pd}(\text{S,NP-1})\text{Cl}_2]$  esetében leírtakhoz hasonlóan hajtjuk végre. A termék sárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 95%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8,13 – 7,99 (m, 2H, aromás); 7,78 – 7,71 (m, 1H, aromás); 7,71 – 7,57 (m, 4H, aromás); 7,56 – 7,42 (m, 3H, aromás); 7,42 – 7,34 (m, 1H, aromás); 7,33 – 7,15 (m, 4H, aromás); 5,17 – 4,93 (m, 1H, CHN); 3,81 – 3,63 (m, 1H, CHS); 3,00 – 2,86 (m, 1H, diaszt. CHHCH<sub>3</sub>); 2,76 (dq,  $J = 13,9; 6,8; 1,5$  Hz, 1H, diaszt. CHHCH<sub>3</sub>); 2,05 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,63 (t,  $J = 13,4$  Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,21 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)); 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(Et)); 1,12 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  133,60 (s, 2C); 132,57 (s, 1C); 132,48 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2C); 132,46 (d,  $J = 58,8$  Hz, 1C); 132,17 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2C); 132,02 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1C); 131,09 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1C); 130,26 (s, 2C); 129,64 (d,  $J = 61,1$  Hz, 1C); 129,39 (d,  $J = 11,4$  Hz); 129,06 (s, 2C); 128,00 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2C); 54,67 (s, 1C); 43,63 (s, 1C); 43,16 (s, 1C); 40,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1C); 20,88 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1C); 17,22 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1C); 16,64 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1C).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  88,93 (s). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2970, 2923, 1436, 1205, 1172, 1096, 991, 751, 691, 548. ESI tömegspektrum:  $m/z$  547,8  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  (számított: 548,06  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ); 513,09  $[\text{M} - 2\text{Cl}]^+$  (számított: 513,09  $[\text{M} - 2\text{Cl}]^+$ ).

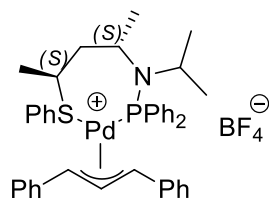
### [Pd(S,D)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] komplexek szintézise

#### [Pd(S,N-7)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>]



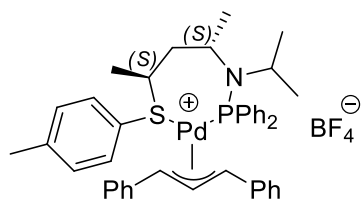
Az **S,N-7** ligandumot (48 mg, 0,202 mmol) 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldjuk, majd cseppenként 100 mg  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})(\text{COD})][\text{BF}_4]$  (0,202 mmol) 5 mL-es  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oldatához adjuk. A narancssárga oldatot 4 órán

keresztül kevertetjük, majd celiten szűrjük és ~2 mL-re töményítjük. Az így keletkező oldathoz 5 mL étert adunk, aminek hatására narancssárga porszerű csapadék válik le. A csapadékot szűrjük, majd 3 × 5 mL éterrel mossuk és 40°C-on nagyvákuumban szárítjuk. Izolált hozam: 83%. *exo*-[Pd(**S,N-7**)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)]<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 8.86–7.74 (m, 20H, átfedésben a megfelelő *endo* jelekkel, 20H); 6,49 (dd, *J* = 12,5; 10,9 Hz, 1H, internális allil CH); 5,57 (d, *J* = 12,5 Hz; 1H, allil CH *transz* S); 4,43 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, allil CH *transz* N); 3,91 (dq, *J* = 12,6; 6,4 (3); 3,0 Hz, 1H, CHS); 3,42 (m, 1H, CHN); 2,96 (m, 1H, CH (*iPr*)); 2,04 (ddd, *J* = 16,2; 12,6; 2,6 Hz, 1H, diaszt. CHH (ax.)); 1,94 (dt, *J* = 16,4; 3,3 (2) Hz, 1H, diaszt. CHH (eq.)); 1,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(CHN)); 1,41 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, NH); 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(CHS)); 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*iPr*)); 0,83 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*iPr*)). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  136,26–126,14 (18 C, aromás, részben átfedésben az *endo* jelekkel); 108,57 (s, 1C, internális allil C); 88,16 (s, 1C, allil C *transz* S); 77,20 (s, 1C, allil C *transz* N); 49,94 (s, 1C, CH (*iPr*)); 49,49 (s, 1C, CHN); 42,12 (s, 1C, CHS); 35,01 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 22,95 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(CHN)); 20,95 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(CHS)); 20,00 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(*iPr*)); 19,47 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(*iPr*)). *endo*-[Pd(**S,N-7**)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)]<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 8,86–7,74 (m, 20H, átfedésben az *exo* jelekkel, 20H); 6,70 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H, internális allil CH); 4,89 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H, terminális allil CH jelek); 3,39 (m, 1H, CHS, részben átfedésben az *exo* jelekkel); 3,33 (m, 1H, CH (*iPr*)); 3,24 (m, 1H, CHN); 2,09 (m, 1H, diaszt. CHH (ax.), részben átfedésben az *exo* jelekkel); 1,85 (m, 1H, diaszt. CHH (eq.), részben átfedésben az *exo* jelekkel); 1,75 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*iPr*)); 1,36 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, NH); 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(CHN)); 1,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*iPr*)); 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(CHS)). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  136,26–126,14 (18 C, aromás, részben átfedésben az *exo* jelekkel); 105,51 (s, 1C, internális allil C); 83,60 (s, 2C, terminális allil szén); 51,06 (s, 1C, CH (*iPr*)); 50,44 (s, 1C, CHN); 41,62 (s, 1C, CHS); 35,87 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 25,73 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(*iPr*)); 21,95 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(*iPr*)); 21,58 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(CHS)), 19,62 (s, 1C, CH<sub>3</sub>(CHN)).

**[Pd(S,NP-1)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>]**

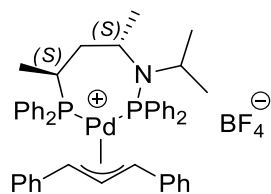
A komplex szintézisét a [Pd(S,N-7)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>] szintéziséhez hasonlóan hajtjuk végre. A termék narancssárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 94 %.

*Major* izomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7,87 – 6,35 (m, 25H, aromás); 6,19 (dd,  $J$  = 13,3; 11,8 Hz, 1H, allil internális CH); 5,85 (dd,  $J$  = 13,3; 9,7 Hz, 1H, allil CH *transz* P); 5,41 – 5,12 (m, 1H, CHN); 4,97 (d,  $J$  = 11,5 Hz, 1H, allil CH *transz* S); 3,82 – 3,56 (m, 2H, CH(*i*Pr) és CHS, átfedésben); 2,21 (ddd,  $J$  = 15,0; 12,6; 2,4 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,60 (ddd,  $J$  = ~15,0; 12,1; 3,3 Hz, 1H, diaszt. CHH, részben a következő jellel átfedésben); 1,55 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHN); 1,31 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)); 1,01 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHS); 0,46 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  136,11 – 126,05 (30C, aromás); 109,58 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1C, allil internális C); 101,30 (d,  $J$  = 22,2 Hz, 1C, allil C *transz* P); 80,23 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 1C, allil C *transz* S); 59,38 (d,  $J$  = 25,1 Hz, 1C); 51,55 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1C); 45,53 (s, 1C); 44,98 (s, 1C); 24,84 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1C); 23,18 (s, 1C); 22,82 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1C); 21,71 (s, 1C). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  92,18 (s). *Minor* izomer (az alacsony koncentráció és a *major* jelekkel átfedés miatt csak részben elemezve): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7,87 – 6,35 (m, 25H, aromás, átfedésben a megfelelő *major* jelekkel); 6,59 (t,  $J$  = 13,1 Hz, 1H, allil internális CH); 4,66 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 1H, allil CH *transz* S); 4,62 (dd,  $J$  = 13,1; 10,3 Hz, 1H, allil CH *transz* P); 1,48 (ddd,  $J$  = 15,6; 12,1; 3,3 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,38 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,33 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,98 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,35 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  110,16 (d,  $J$  = 6,0 Hz, allil internális C); 99,36 (d,  $J$  = 24,6 Hz, allil C *transz* P); 83,32 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1C, allil C *transz* S). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  97,06 (s). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1178, 1100, 1058, 978, 751, 696, 545. ESI tömegspektrum:  $m/z$  720,2 [M]<sup>+</sup> (számított: 720,2 [M]<sup>+</sup>).

**[Pd(S,NP-4)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>]**

A komplex szintézisét a [Pd(S,NP-1)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)] [BF<sub>4</sub>] szintéziséhez hasonlóan hajthatjuk végre. A termék narancssárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 88%. *Major* izomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7,76 – 6,33 (m, 24H, aromás); 6,19 (dd,  $J$  = 13,4; 11,6 Hz, 1H, internális allil CH); 5,81 (dd,  $J$  = 13,4; 9,5 Hz, 1H, allil CH *transz* P); 5,31 – 5,20 (m, 1H, CHN, részben átfedésben az oldószer jelével); 4,94 (d,  $J$  = 11,4 Hz, 1H, allil CH *transz* S); 3,70 – 3,59 (m, 2H, CH(*i*Pr) és CHS, átfedésben); 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(Tol)); 2,19 (ddd,  $J$  = 15,2; 12,8; 2,6 Hz, 1H, diaszt. CHH); 1,60 – 1,55 (m, 1H, diaszt. CHH, részben átfedésben a következő jellel); 1,54 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHN); 1,31 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)); 1,00 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHS); 0,46 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  139,96 – 120,99 (30C, aromás); 109,67 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1C, internális allil C); 101,32 (d,  $J$  = 22,6 Hz, 1C, allil C *transz* P); 80,06 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1C, allil C *transz* S); 59,41 (d,  $J$  = 25,3 Hz, 1C); 51,56 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1C); 45,46 (s, 1C); 44,91 (s, 1C); 24,84 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1C); 23,22 (s, 1C); 22,84 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1C); 21,65 (s, 1C); 21,30 (s, 1C). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  92,22 (s). *Minor* izomer (az átfedések, valamint az alacsony koncentráció miatt csak részben elemezve): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7,76 – 6,33 (m, 24H, aromás, átfedésben a megfelelő *major* izomer jelekkel); 6,58 (t,  $J$  = 11,8 Hz, 1H, internális allil CH); 4,65 (d,  $J$  = 11,4 Hz, 1H, allil CH *transz* S); 4,62 (dd,  $J$  = 12,0; 8,7 Hz, 1H, allyil CH *transz* P); 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,38 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,32 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,97 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,35 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  97,05 (s). ESI tömegspektrum:  $m/z$  736,2 [M]<sup>+</sup> (számított: 736,22 [M]<sup>+</sup>).

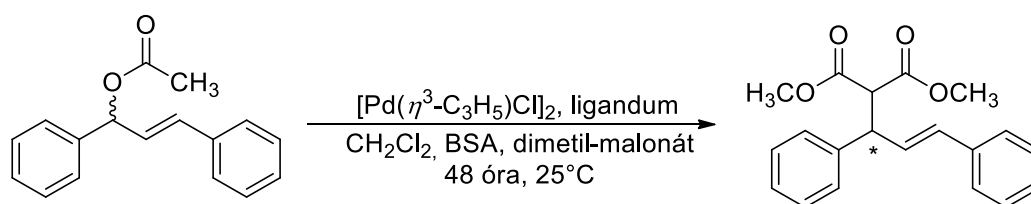
**[Pd(P,NP)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)][BF<sub>4</sub>]**

A komplex szintézisét a [Pd(S,NP-1)( $\eta^3$ -PhCHCHCHPh)] [BF<sub>4</sub>] szintéziséhez hasonlóan hajtjuk végre. A termék narancssárga porszerű csapadék. Izolált hozam: 33%. *Major* izomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7,76 – 6,52 (m, 28H, aromás, átfedésben a *minor* izomer jeleivel); 6,14 (t,  $J$  = 12,9 Hz, 1H, allil internális

CH); 5,95 – 5,85 (m, 2H, aromás); 5,57 – 5,39 (m, 1H, CHN); 5,27 (t,  $J = 11,5$  Hz, 1H, terminális allil CH); 5,11 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H, terminális allil CH); 3,83 – 3,68 (m, 1H, CH(*i*Pr)); átfedésben a *minor* izomer megfelelő jelével); 3,06 (m, 1H, CHP, átfedésben a *minor* izomer megfelelő jelével); 2,04 (dddd,  $J = 31,6; 14,8; 13,3; 3,6$  Hz, 1H, diaszt. CHH, átfedésben); 1,51 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>CHN); 1,45 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr), átfedésben); 1,00 (dddd,  $J = 15,0; 11,7; 7,3; 3,0$  Hz, 1H, diaszt. CHH, átfedésben); 0,74 (dd,  $J = 12,4; 6,9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHP, részben átfedésben); 0,53 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(*i*Pr)). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 136,04 – 123,04 (36C, aromás); 111,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1C, internális allil CH); 92,26 (dd,  $J = 26,0; 5,3$  Hz, 1C, terminális allil CH); 88,80 (dd,  $J = 25,0; 4,2$  Hz, 1C, terminális allil CH); 60,30 (dd,  $J = 23,6; 8,7$  Hz, 1C, CHN); 51,98 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1C, CH(*i*Pr)); 43,12 (s, 1C, CH<sub>2</sub>); 29,61 (d,  $J = 22,2$  Hz, 1C, CHP); 24,89 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1C, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)); 23,28 (s, 1C, diaszt. CH<sub>3</sub>(*i*Pr)); 23,03 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1C, CH<sub>3</sub>CHN); 16,36 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1C, CH<sub>3</sub>CHP). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 92,29 (d,  $J = 71,9$  Hz, PN); 24,50 (d,  $J = 71,9$  Hz, PC). *Minor* izomer: <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 96,43 (d,  $J = 73,0$  Hz, PN); 23,69 (d,  $J = 73,0$  Hz, PC). ESI tömegspektrum:  $m/z$  796,2 [M]<sup>+</sup> (számított: 796,25 [M]<sup>+</sup>)

## 8.2. Katalízis

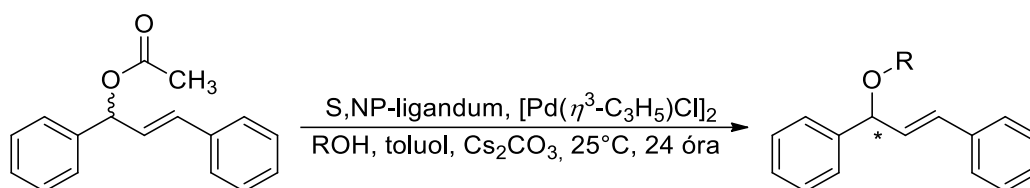
### 8.2.1. Allil-helyzetű alkilezési reakció



A reakciók végrehajtásához 2,28 mg  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$  palládium-prekuzort (0,006125 mmol) és tioéter-amin ligandumot (0,0125 mmol) mérünk be argon atmoszférában, majd 10 mL oldószerben feloldjuk és 30 percen keresztül kevertetjük. A kevertetést követően a rendszerhez 315 mg ( $\pm$ )-(*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetátot adunk (1,25 mmol), majd 429  $\mu\text{L}$  dimetil-malonátot (3,75 mmol, 495 mg), KOAc bázist ( $\sim 7$  mg), és alapos elkeverést követően 916  $\mu\text{L}$  BSA reagenst (3,75 mmol; 763 mg). Hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 48 óra. A reakcióidő

leteltével a ~5 mL telített NH<sub>4</sub>Cl-oldatot adunk a reakcióelegyhez, majd éterrel (3 × 10 mL) extraháljuk. Az éteres oldatot MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, és vékony szilikagél rétegen szűrjük. Az étert alacsony nyomáson elpárologtatjuk, majd az elegyet *n*-hexán/2-propanol 85/15 arányú elegyében feloldjuk. A konverziót és az enantioszelektivitást királis HPLC segítségével állapítjuk meg.

### 8.2.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű éterek kialakítása



A reakciók végrehajtásához  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$  palládium-prekuzort (0,006125 mmol, 2,28 mg) és tioéter-aminofoszfín ligandumot (0,0125 mmol), vagy  $[\text{Pd}(\text{S, NP-1})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  vagy  $[\text{Pd}(\text{S, NP-4})(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})][\text{BF}_4]$  (0,0125 mmol) katalizátort mérünk be argon atmoszférában. A bemérést követően 1,25 mL oldószert adunk a rendszerhez, majd 30 percen keresztül kevertetjük. A kevertetést követően a rendszerhez 0,25 mmol (±)-(*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetátot (63 mg), 0,75 mL alkoholt és 0,75 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázist (244,36 mg) adunk. A hőmérséklet: 25°C, reakcióidő: 24 óra. Az aktivitás vizsgálatok az egyes reagensek bemérése az előzőekben leírtakhoz hasonlóan történt: a katalizátor mennyisége nem változott, a szubsztrátum/nukleofil/bázis aránya 1/1,2/1,2; valamint az oldószer minden esetben 2,5 mL toluol. Az egyes reakciókban a bemért anyagmennyiségeket az alábbi táblázat tartalmazza.

Kísérlet	Szubsztrátum / Katalizátor	Szubsztrátum [mmol]	Nukleofil [mmol]	Bázis [mmol]
1	20	0,25	0,75	0,75
2	100	1,25	1,5	1,5
3	250	3,12	3,75	3,75
4	500	6,25	7,5	7,5
5	1000	12,5	15	15

A reakcióidő leteltével ~5 mL telített NH<sub>4</sub>Cl-oldatot adunk a reakcióelegyhez és 3 × 10 mL éterrel extraháljuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott elegyet szilika oszlopon kromatografáljuk (eluens: *n*-hexán : EtOAc). A terméket *n*-hexán/2-propanol 90/10 arányú elegyében feloldjuk. Az enantioszelektivitást királis HPLC segítségével állapítjuk meg.

### 8.3. A katalitikus reakciók analitikai vizsgálata

#### 8.3.1. Allil-helyzetű alkil szubsztitúció

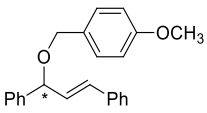
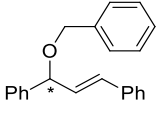
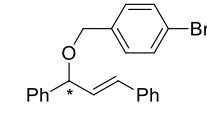
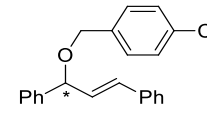
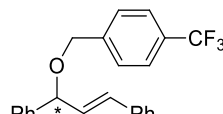
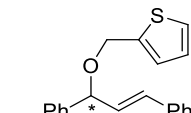
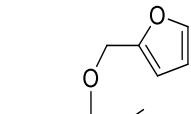
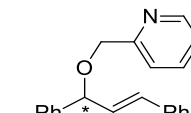
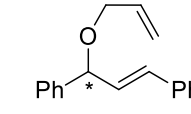
Az allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók konverzióját és enantioszelektivitását folyadékkromatográfia segítségével állapíthatjuk meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfiás csúcsainak területfaktorát kísérletileg határoztuk meg, ennek értéke  $f = 1$ . A készülék paraméterei: Kromasil 3-AmyCoat kolonna (4,6 mm × 150 mm); eluens: *n*-hexán/2-propanol 85/15; áramlási sebesség: 0,5 mL/perc; detektálási hullámhossz: 254 nm. A retenciós idők: 6,7 perc szubsztrátum, 10,6 perc (*R*)-termék, 13,7 perc (*S*)-termék.<sup>120</sup> A termék szerkezetét <sup>1</sup>H NMR spektroszkópia segítségével igazoltuk.

#### 8.3.2. Aszimmetrikus allil-helyzetű éterek kialakítása

Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók enantioszelektivitását folyadékkromatográfia segítségével állapíthatjuk meg. A kiindulási anyag és a termék kromatográfiás csúcsainak területfaktorát kísérletileg határoztuk meg, ennek értéke minden esetben  $f = 1$ . Az alkalmazott állófázisok: Kromasil 3-CelluCoat (4,6 × 150

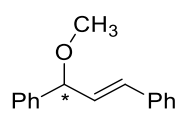
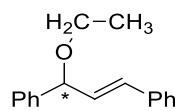
## 8. Kísérleti rész

mm) (továbbiakban Cellucoat), valamint Phenomenex Lux 3  $\mu\text{m}$  Cellulose-3 (4,6  $\times$  150 mm) (továbbiakban Lux-3).<sup>135, 51c</sup>

Termék*	Kolonna	Eluens összetétel ( <i>n</i> -hexán : 2-propanol)	Eluens áramlás [ml/min]	Retenciósidő [min]
	Cellucoat	97:3	0,5	$t_{R1}$ : 7,47 $t_{R2}$ : 9,33
	Cellucoat	98:2	0,3	$t_{R1}$ : 10,36 $t_{R2}$ : 11,12
	Cellucoat	97:3	0,5	$t_{R1}$ : 6,80 $t_{R2}$ : 7,84
	Cellucoat	97:3	0,5	$t_{R1}$ : 6,79 $t_{R2}$ : 7,68
	Cellucoat	97:3	0,5	$t_{R1}$ : 6,59 $t_{R2}$ : 7,56
	Cellucoat	99:1	0,5	$t_{R1}$ : 7,79 $t_{R2}$ : 8,49
	Lux-3	90:10	1,0	$t_{R1}$ : 6,06 $t_{R2}$ : 6,86
	Cellucoat	97:3	0,5	$t_{R1}$ : 12,23 $t_{R2}$ : 17,54
	Cellucoat	99:1	0,5	$t_{R1}$ : 5,78 $t_{R2}$ : 6,22

## 8. Kísérleti rész

---

	Cellucoat	99:1	0,5	t <sub>R1</sub> : 5,70 t <sub>R2</sub> : 6,25
	Lux-3	97:3	0,5	t <sub>R1</sub> : 12,68 t <sub>R2</sub> : 13,41

---

\*Hullámhossz: 254 nm.

---

## 9. Hivatkozások

- <sup>1</sup> Noyori, R. ed., *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, John Wiley and Sons: New York, **1994**, 1, 1-13.
- <sup>2</sup> Mackie, K. R.; Smith M. D. eds., *Szerves kémiai szintézisek*, Műszaki Könyvkiadó: Budapest, **1986**, 11, 267.
- <sup>3</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R.; González, P. B.; Gómez-Bengoia, E.; Saá, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15236–15247.
- <sup>4</sup> Poppe, L., *Sztereoszелеktív szintézisek*, Typotex Kiadó: Budapest, **2011**, 3, 122.
- <sup>5</sup> Noyori, R.; Takaya, H. *Chem. Scripta.* **1985**, 25, 83.
- <sup>6</sup> Orpen, A. G.; Connelly, N. G. *Organometallics* **1990**, 9, 1206-1210.
- <sup>7</sup> a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239-5244. b) Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655-3669. c) Bogdanović, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 954-964.
- <sup>8</sup> a) Dang, T. P.; Kagan, H. B.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1972**, 10-11.
- <sup>9</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.
- <sup>10</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide> (Utolsó elérés: 2022. 01. 15.)
- <sup>11</sup> a) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49. b) Heck, R. F., *Palladium-catalyzed vinylation of organic halides* in Dauben, W. G. ed., *Organic Reactions Vol. 27.*, John Wiley and Sons: New York, **1982**, 345–390.
- <sup>12</sup> Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943.
- <sup>13</sup> a) Ernst, M.; Helmchen, G. *Synthesis* **2002**, 14, 1953-1955. b) Sennhenn, P.; Gabler, B.; Helmchen G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8595-8598.
- <sup>14</sup> Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11262-11263.
- <sup>15</sup> Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649–1651
- <sup>16</sup> Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191-194.
- <sup>17</sup> Hayashi, T. *Pure. Appl. Chem.* **1988**, 60, 7-12.
- <sup>18</sup> Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355-364.
- <sup>19</sup> Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422.
- <sup>20</sup> a) von Matt P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566-568. b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 1769-1772. c) Pfaltz, A. *Acta Chem. Scand. B* **1996**, 50, 189-194. d) Williams J. M. J. *Synlett.* **1996**, 1996, 705-711.
- <sup>21</sup> A. Pfaltz, A.; Lautens, M. *Allylic Substitution Reactions* in Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III.*, Springer: Berlin-Heidelberg, **2000**, 24, 833-886.
- <sup>22</sup> Lemaire, M.; Buter, J.; Vriesema, B. K.; Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 309-310.
- <sup>23</sup> Gillespie, R. J.; Spencer, J. N.; Moog, R. S. *J. Chem. Educ.* **1996**, 73, 622-627.
- <sup>24</sup> Kraatz, H.-B.; Jacobsen, H.; Ziegler, T.; Boorman, P. M. *Organometallics* **1993**, 12, 76-80.
- <sup>25</sup> a) Moynihan, K. J.; Gao, X.; Boorman, P. M.; Fait, J. F.; Freeman, G. K. W.; Thornton, P.; Ironmonger, D. J. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1648–1654. b) Boorman, P. M.; Gao, X.; Freeman, G. K. W.; Fait, J. F. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 1, 115-120.
- <sup>26</sup> Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 365-414.
- <sup>27</sup> Abel, E. W.; Bhargava, S. K.; Orrell, K. G. *The Stereodynamics of Metal Complexes of Sulfur-, Selenium-, and Tellurium-Containing Ligands* in Lippard, S. J. ed., *Progress in Inorganic Chemistry, Vol. 32.*, John Wiley and Sons: New York, **1984**, 1-118.
- <sup>28</sup> Vaughan, M. D.; Robertson, V. J.; Honek J. F. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 65–70.
- <sup>29</sup> Abel, E. W.; Bush, R. P.; Hopton, F. J.; Jenkins, C. R. *Chem. Commun.* **1966**, 58-59.
- <sup>30</sup> Hartley, F. R.; Murray, S. G.; Levason, W.; Soutter, H. E.; McAuliffe, C. A. *Inorg. Chim. Acta* **1979**, 35, 265-277.
- <sup>31</sup> Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905-7920.
- <sup>32</sup> Cross, R. J.; Green, T. H.; Keat, R.; Paterson, J. F. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1975**, 11, 145-147.
- <sup>33</sup> Cross, R. J.; Green, T. H.; Keat, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 1150-1152.
- <sup>34</sup> Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 680-699.

- <sup>35</sup> Liu, Y.; Kean, Z. S.; d'Aquino, A. I.; Manraj, Y. D.; Mendez-Arroyo, J.; Mirkin, C. A. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 5902–5910.
- <sup>36</sup> Ramírez-Rave, S.; Morales-Morales, D.; Grévy, J.-M. *Inorg. Chim. Acta* **2017**, *462*, 249–255.
- <sup>37</sup> a) Gargir, M.; Ben-David, Y.; Leitun, G.; Diskin-Posner, Y.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *Organometallics* **2012**, *31*, 6207–6214. b) Paradiso, V.; Capaccio, V.; Lamparelli, D. H.; Capacchione, C. *Catalysts* **2020**, *10*, 825. c) Martínez-De-Leóna, C. G.; Rodríguez-Álvarez, A.; Flores-Parrab, A.; Grévy, J.-M. *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *495*, 118945.
- <sup>38</sup> Albinati, A.; Eckert, J.; Pregosin, P.; Rüegger, H.; Salzmänn, R.; Stössel C. *Organometallics* **1997**, *16*, 579–590.
- <sup>39</sup> a) Rigo, P.; Bressan, M. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1491–1494. b) Rigo, P.; Bressan, M.; Basato, M. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 860–863.
- <sup>40</sup> a) Sanger, A. R. *Can. J. Chem.* **1983** *61*, 2214–2219. b) Abel, E. W.; Dormer, J. C.; Ellis, D.; Orrell, K. G.; Šik, V.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1073–1080. c) Zotto, A. D.; Mezzetti, A.; Rigo, P.; Bressan, M.; Morandini, F.; Morvillo, A. *Inorg. Chim. Acta* **1989**, *158*, 151–158. d) Gordon K. Anderson, Raw Kumar *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, *97*, L21–L23. e) Anderson, G. K.; Kumar, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *342*, 263–268.
- <sup>41</sup> Slone, C. S.; Weinberger, D. A.; Mirkin, C. A. *The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands* in Karlin, K. D. ed. *Progress in Inorganic Chemistry*, Vol. 48., John Wiley and Sons: New York, **1999**, 233–350.
- <sup>42</sup> Hauptman, E.; Fagan, P. J.; Marshall, W. *Organometallics* **1999**, *18*, 2061–2073.
- <sup>43</sup> Herrmann, J.; Pregosin, P. S.; Salzmänn, R.; Albinati, A. *Organometallics* **1996**, *14*, 3311–3318.
- <sup>44</sup> Barbaro, P.; Currao, A.; Herrmann, J.; Nesper, R.; Pregosin, P. S.; Salzmänn, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1879–1888.
- <sup>45</sup> Albinati, A.; Pregosin, P. S.; Wick, K. *Organometallics*, **1996** *15*, 2419–2421.
- <sup>46</sup> Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Trabesinger, G. *Magn. Reson. Chem.* **1998** *36*, S189–S194.
- <sup>47</sup> Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Trabesinger, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 3254–3264.
- <sup>48</sup> Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S.; Wörle, M.; Albinati, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1622–1633.
- <sup>49</sup> Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2994–2995.
- <sup>50</sup> a) Khiar, N.; Araújo, C. S.; Alvarez, E.; Fernández, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3401–3404. b) Khiar, N.; Araújo, C. S.; Suárez, B.; Fernández, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1685–1700. c) Khiar, N.; Suárez, B.; Stiller, M.; Valdivia, V.; Fernández, I. *Phosphorus Sulfur* **2005**, *180*, 1253–1258. d) Khiar, N.; Suárez, B.; Valdivia, V.; Fernández, I. *Synlett* **2005**, *2005*, 2963–2967. e) Khiar, N.; Navas, R.; Alvarez, E.; Fernández, I. *ARKIVOC* **2008**, viii 211–224.
- <sup>51</sup> a) Guimet, E.; Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 959–963. b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **2006** *691*, 2257–2262. c) Margalef, J.; Coll, M.; Norrby, P.-O.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Organometallics* **2016**, *35*, 3323–3335.
- <sup>52</sup> You, S.-L.; Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Chem. Commun.*, **1998**, 2765–2766.
- <sup>53</sup> Bulman, P. P. C.; Heaney, H.; Reignier, S.; Rassias, G. A. *Synlett* **2003**, *2003*, 22–28.
- <sup>54</sup> Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. eds. *Modern Physical Organic Chemistry*, WILEY-VCH: Weinheim, **2006**, *2*, 65–137.
- <sup>55</sup> Yang, L.; Xie, L.; Wei, Y.; Liu, Y.; Devi, M.; Huang, W. *Steric Strain in Molecular Organics*, in Wang, Z. ed. *Encyclopedia of Physical Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2017**, *4*, 20–35.
- <sup>56</sup> Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890–1901.
- <sup>57</sup> Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895–904.
- <sup>58</sup> Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D.; Keim, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2177–2178.
- <sup>59</sup> Brunner, H.; Winter, A.; Breu, J. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *553*, 285–306.
- <sup>60</sup> Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Szalontai, G.; Párkányi, L.; Fülöp, V. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 263–276.
- <sup>61</sup> Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2846–2852.
- <sup>62</sup> Farkas, E.; Kollár, L.; Moret, M.; Sironi, A. *Organometallics* **1996**, *15*, 1345–1350.
- <sup>63</sup> Szalontai, G.; Sándor, P.; Bakos, J. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 449–458.
- <sup>64</sup> Entrena, A.; Campos, J. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *ARKIVOC* **2005** (vi) 88–108.
- <sup>65</sup> a) Pastorek, R.; Trávníček, Z.; Ptošek, P.; Šindelář, Z.; Březina, F.; Marek, J. *J. Coord. Chem.* **1997**, *44*, 247–255. b) Anderson, M. P.; Pignolet, L. H. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4101–4107. c)

- Abukari, M. A.; Suzuki, T.; Kita, M. *Polyhedron* **2013**, *52*, 364–369. d) Poelhsitz, G. V.; Araujo, M. P. D.; Oliveira, L. A. A. D.; Queiroz, S. L.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Ferreira, A. G.; Batista, A. A. *Polyhedron* **2002**, *21*, 2221–2225.
- <sup>66</sup> b) Anderson, M. P.; Pignolet, L. H. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4101–4107.
- <sup>67</sup> c) Abukari, M. A.; Suzuki, T.; Kita, M. *Polyhedron* **2013**, *52*, 364–369.
- <sup>68</sup> d) Poelhsitz, G. V.; Araujo, M. P. D.; Oliveira, L. A. A. D.; Queiroz, S. L.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Ferreira, A. G.; Batista, A. A. *Polyhedron* **2002**, *21*, 2221–2225.
- <sup>69</sup> Poppe, L., *Sztereoselektív szintézisek*, Typotex Kiadó: Budapest, **2011**, *3*, 77–131.
- <sup>70</sup> Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1064–1096.
- <sup>71</sup> **Oxidáció hidrogén-peroxiddal:** a) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Arabi, M. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6208–6213. b) Kirihara, M.; Itou, A.; Noguchi, T.; Yamamoto, J. *Synlett*, **2010**, *2010*, 1557–1561. c) Khodaei, M. M.; Bahrami, K.; Karimi, A. *Synthesis*, **2008**, 1682–1684. d) Matteucci, M.; Bhalay, G.; Bradley, M. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 235–237. e) Mba, M.; Prins, L. J.; Licini, G. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 21–24. **NaOCl reagenssel:** f) Okada, T.; Matsumuro, H.; Kitagawa, S.; Iwai, T.; Yamazaki, K.; Kinoshita, Y.; Kimura, Y.; Kirihara, M. *Synlett*, **2015**, *26*, 2547–2552. **H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> reagenssel:** g) Kim, S. S.; Nehru, K.; Kim, S. S.; Kim, D. W.; Jung, H. C. *Synthesis*, **2002**, 2484–2486. **[VO(acac)<sub>2</sub>] reagenssel:** h) Drago, C.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7221–7223. **NaBrO<sub>3</sub> reagenssel:** i) Ali, M. H.; Kriedelbaugh, D.; Wenczewicz, T. *Synthesis*, **2007**, 3507–3511.
- <sup>72</sup> Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.; Pereira, M. M.; Gonsalves, A. M. d’A. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 3517–3522.
- <sup>73</sup> a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430–1433. b) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1801–1807.
- <sup>74</sup> Van der Zeijden, A. A. H.; Jimenez, J.; Mattheis, C.; Wagner, C.; Merzweiler, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1919–1930.
- <sup>75</sup> **Aminoalkoholok:** a) Capitò, E.; Bernardi, L.; Comes-Franchini, M.; Fini, F.; Fochi, M.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3232–3240. b) Hao, X.-Q.; Shen, M.-Z.; Jian, N.-G.; Pang, W.; Shen, X.-J.; Zhu, X.; Song, M.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 163–170. c) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8256–8262. **L-cisztein:** d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, *2004*, 1297–1299. e) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715–2722. **L-Metionin és L-cisztein:** f) Faller, J. W.; Zhang, N.; Chase, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *468*, 175–182. **L-Prolin:** g) Kunio, H.; Yoshio, S.; Ikuko, A. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 149–150.
- <sup>76</sup> **β-D-glükóz:** Borwitzky, A.; Schareina, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. *Phosphorus Sulfur* **1996**, *114*, 115–121.
- <sup>77</sup> Biosca, M.; Margalef, J.; Caldenty, X.; Besora, M.; Rodríguez-Esrich, C.; Saltó, J.; Cambeiro, X. C.; Maseras, F.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Pericàs, M. A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3587–3601.
- <sup>78</sup> Rassias, G. A.; Page, P. C. B.; Reignier, S.; Christie, S. D. R. *Synlett* **2000**, *2000*, 379–381.
- <sup>79</sup> a) Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242–10243. b) Verdager, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053–8061. c) Nakano, H.; Okuyama, Y.; Hongo, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4615–4618.
- <sup>80</sup> Koning, B.; Meetsma, A.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5533–5540.
- <sup>81</sup> Chelucci, G.; Cabras, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 965–966.
- <sup>82</sup> **Rezolválás brucinnal:** Hauptman, E.; Shapiro, R.; Marshall, W. *Organometallics* **1998**, *17*, 4976–4982. **Rezolválás (R)-(+)-borkósavval:** Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389–5393. **Ligandum:** Naiini, A. A.; Lai, C.-K.; Ward, D. L.; Brubaker, C. H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 73–90.
- <sup>83</sup> Molander, G. A.; Burke, J. P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8062–8069.
- <sup>84</sup> a) **(2R,4R)-pentán-2,4-diol előállítás:** Dausmann, T.; Düsseldorf, *Stereoselective synthesis of chiral diols*, **2006**, WO2007014544A2; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631. b) **S,S-ligandum előállítás:** Fernández, F.; Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Martin, E.; Flores-Santos, L.; García, P. X.; Acosta, A.; Aghmiz, A.; Giménez-Pedros, M.; Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Claver, C.; Maestro, M. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 3946–3956.

- <sup>85</sup> Leung, P.-H.; Loh, S.-K.; Mok, K. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 4443-4448.
- <sup>86</sup> Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.
- <sup>87</sup> Chen, H.; Jiang, W.; Zeng, Q. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 1269-1296.
- <sup>88</sup> Clayden, J.; MacLellan, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582-595.
- <sup>89</sup> Fache, F.; Gamez, P.; Nour, F.; Lemaire, M. *J. Mol. Catal.* **1993**, *85*, 131-141.
- <sup>90</sup> Nakagawa, I.; Hata, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1409-1412.
- <sup>91</sup> Nakagawa, I.; Aki, K.; Hata, T. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1983**, 1315-1318.
- <sup>92</sup> Hughes, D. L. *The Mitsunobu Reaction*, in Paquette, A. L. ed., *Organic Reactions 42.*, John Wiley and Sons: Hoboken, New Jersey, **1992**, 335-656.
- <sup>93</sup> Hirai, A.; Tonooka, T.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Chirality* **2003**, *15*, 108-109.
- <sup>94</sup> Hayakawa, H.; Okada, N.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3191-3194.
- <sup>95</sup> Kotsuki, H.; Matsumoto, K.; Nishizawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4155-4158.
- <sup>96</sup> Cleary, D. G. *Synthetic Commun.* **1988**, *19*, 737-744.
- <sup>97</sup> Coppola, G. M.; Schuster, H. F. Wiley-VCH: Weinheim,  *$\alpha$ -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*, **2002**.
- <sup>98</sup> a) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912-916. b) Alcántara, A. F. C.; Barroso, H. S.; Piló-Veloso, D. *Quim. Nova*, **2002**, *25*, 300-311.
- <sup>99</sup> **Amin-borán:** a) Staubitz, A.; Robertson, A. P. M.; Sloan, M. E.; Manners, I. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023-4078. **Tioéter-borán képződése:** b) Cotton, F. A.; Wilkinson, G. eds., *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley and Sons: New York, **1972**, *8*, 223-260. c) Stone, F. G. A. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 101-129.
- <sup>100</sup> a) Farkas, G.; Császár, Z.; Balogh, S.; Tóth, I.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4120-4122. b) Farkas, G.; Balogh, S.; Szöllősy, Á.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 2104-2109. c) Balogh, S.; Farkas, G.; Szöllősy, Á.; Darvas, F.; Üрге, L.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 66-74.
- <sup>101</sup> Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539.
- <sup>102</sup> Cromwell, N. H.; Phillips, B. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 331-358.
- <sup>103</sup> a) <https://www.sigmaaldrich.com/HU/en/search/azetidine?focus=buildingblocks&page=1&perPage=30&sort=relevance&term=azetidine&type=product> (Utolsó elérés: 2022. 01. 15.) b) Singh, G. S., D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Azetidines, Azetines and Azetes: Monocyclic*, in Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor R. J. K. eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier: Amsterdam, **2008**, *2*, 1-110. c) Nichols, D. E.; Frescas, S.; Marona-Lewicka, D.; Kurrasch-Orbaugh, D. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4344-4349.
- <sup>104</sup> Brown, H. C.; Moritani, I.; Okamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2193-2197.
- <sup>105</sup> a) Dwivedi, S. K.; Gandhi, S.; Rastogi, N.; Singh V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5375-5377. **Tioacil gyűrűnyitás:** b) Chen, Z.; Kolb, H. C.; Richardson, P.; Huang, Z.-M. Chicago, *Synthesis of azetidine derivatives* **1999**, WO2000063168A1.
- <sup>106</sup> Kingsbury, C. A.; Soriano, D. S.; Podraza, K. F.; Cromwell, N. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 89-96.
- <sup>107</sup> Johnson, P. Y.; Hatch, C. E. III. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3510-3513.
- <sup>108</sup> a) Zeng, M.; Herzon, S. B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8604-8618. b) Lee, J. S.; Kim, D.; Lozano, L.; Kong, S. B.; Han, H. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 554-557. c) Xie, Y.; Yu, K.; Gu, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1289-1302. d) Szakonyi, Z.; Gonda, T.; Ötvös, S. B.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1138-1145. e) Kohls, H.; Anderson, M.; Dickerhoff, J.; Weisz, K.; Córdova, A.; Berglund, P.; Brundiek, H.; Bornscheuer, U. T.; Höhne, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1808-1814. f) Minh, T. L.; Fülöp, F.; Szakonyi, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6708-6713. g) Reddy, B. V. S.; Reddy, B. P.; Reddy, P. S.; Reddy, Y. J.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4960-4962.
- <sup>109</sup> Kirihiara, M.; Asai, Y.; Ogawa, S.; Noguchi, T.; Hatano, A.; Hirai, Y. *Synthesis*, **2007**, 3286-3289.
- <sup>110</sup> Sabir, S.; Kumar, G.; Verma, V. P.; Jat, J. L. *Chemistry Select* **2018**, *3*, 3702-3711.
- <sup>111</sup> a) Martino, A. D.; Galli, C.; Gargano, P.; Mandolini, L. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II.* **1985**, 1345-1349. b) Bird, R.; Knipe, A. C.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 1215-1220.
- <sup>112</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. eds. *Organic Chemistry 2nd Edition*, Oxford Press: New York, **2012**, *31*, 805-807.

- <sup>113</sup> Wodrich, M. D.; Vargas, A.; Morgantini, P.-Y.; Merino, G.; Corminboeuf, C. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 101–109.
- <sup>114</sup> **Példák  $sp^2$  hibridizációval rendelkező aminoszfinra:** a) Grice, K. A.; Kositarut, J. A.; Lawando, A. E.; Sommer, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *799–800*, 201–207. b) Wrackmeyer, B.; Klimkina, E. V.; Milius, W. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2010**, *636*, 784–794. c) Rømming, C.; Songstad, J. *Acta Chem. Scand. A* **1978**, *32*, 689–699. d) Babu, R. P. K.; Krishnamurthy, S. S.; Nethaji, M. *Heteroatom Chem.* **1991**, *2*, 477–485.
- <sup>115</sup> Gopalakrishnan, J. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 291–318.
- <sup>116</sup>a) Allen, D. W.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1982**, 51–54. b) Pinnell, R. P.; Megerle, C. A.; Manatt, S. L.; Kroon, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 977–978.
- <sup>117</sup> Farkas, G.; Balogh, S.; Madarász, J.; Szöllösy, Á.; Darvas, F.; Üрге, L.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 9493–9502.
- <sup>118</sup> Császár, Z.; Stágel, K.; Balogh, S.; Béneyei, A.; Lendvay, G.; Farkas, G.; Bakos, J. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *855*, 59–62.
- <sup>119</sup> Szi-Ferenc, L.; Császár, Z.; Lendvay, G.; Béneyei, A.; Balogh, S.; Nánási, B.; Farkas, G.; Bakos, J. *Organometallics* **2018**, *37*, 2203–2206.
- <sup>120</sup> Császár, Z.; Farkas, G.; Béneyei, A.; Lendvay, G.; Tóth, I.; Bakos, J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 16352–16360.
- <sup>121</sup> Balogh, S.; Farkas, G.; Holczbauer, T.; Bakos, J. *Acta Crystallogr. C* **2017**, *73*, 632–637.
- <sup>122</sup> A ródiump komplex szerkezete még nem közölt eredmény.
- <sup>123</sup> Farkas, G.; Császár, Z.; Stágel, K.; Nemes, E.; Balogh, S.; Tóth, I.; Béneyei, A.; Lendvay, G.; Bakos, J. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *846*, 129–140.
- <sup>124</sup> Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- <sup>125</sup> Bayardon, J.; Maronnat, M.; Langlois, A.; Rousselin, Y.; Harvey, P. D.; Jugé, S. *Organometallics* **2015**, *34*, 4340–4358.
- <sup>126</sup> Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 753–756.
- <sup>127</sup> Major, M. M.; Császár, Z.; Béneyei, A. C.; Balogh, S.; Bakos, J.; Farkas, G. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *921*, 121332.
- <sup>128</sup> Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2776–2784.
- <sup>129</sup> You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Yu, Y.-H.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684–4695.
- <sup>130</sup> Tu, T.; Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-C.; Yu, Y.-H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255–1265.
- <sup>131</sup> a) Falivene, L.; Credendino, R.; Poater, A.; Petta, A.; Serra, L.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Organometallics* **2016**, *35*, 2286–2293. b) Polo, A.; Duran, J.; Juanola, R.; Real, J.; Benet-Buchholz, J.; Sola, M.; Poater, A. *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 3015–3028.
- <sup>132</sup> <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000562> (Utolsó elérés: 2022. 01. 15.)
- <sup>133</sup> a) Steinmetz, A., *The Broad Scope of Cesium Salts in Organic Chemistry*, <http://old.innochem.com.cn/pdf/4.pdf> (Utolsó elérés: 2022. 02. 02.) b) Galli C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *24*, 285–307.
- <sup>134</sup> Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2257–2262.
- <sup>135</sup> Lam, F. L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Kwong, F. Y.; Zhou, Z.; Wong, K. Y.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1300–1303.
- <sup>136</sup> Xing, J.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 527–535.
- <sup>137</sup> Coll, M.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1892–1895.
- <sup>138</sup> Kociński, P. J., *Protecting Groups 3rd ed.*, Thieme: New York, **2005**, *4*, 257–268.
- <sup>139</sup> Haight, A. R.; Stoner, E. J.; Peterson, M. J.; Grover, V. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8092–8096.
- <sup>140</sup> <http://www.platinum.matthey.com/prices/price-charts> (Utolsó elérés: 2022. 01. 15.)
- <sup>141</sup> Ye, F.; Zheng, Z.-J.; Li, L.; Yang, K.-F.; Xia, C.-G.; Xu, L.-W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15452–15457.
- <sup>142</sup> Dai, L.; Li, X.; Yuan, H.; Li, X.; Li, Z.; Xu, D.; Fei, F.; Liu, Y.; Zhang, J.; Zhou, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1379–1389.
- <sup>143</sup> Xing, J.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 527–535.
- <sup>144</sup> Liu, Z.; Du, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3054–3057.
- <sup>145</sup> Liu, Q.; Chen, W.; Jiang, Q.; Bai, X.; Li, Z.; Xu, Z.; Xu, L. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1495–1499.
- <sup>146</sup> Feng, B.; Pu, X.; Liu, Z.; Xiao, W.; Chen, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1246–1249.

- 
- <sup>147</sup> Margalef, J.; Borràs, C.; Alegre, S.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 12632-12643.
- <sup>148</sup> Qiu, Z.; Sun, R.; Yang, K.; Teng, D. *Molecules*, **2019**, *24*, 1575.
- <sup>149</sup> Feng, B.; Cheng, H.-G.; Chen, J.-R.; Deng, Q.-H.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9550-9553.
- <sup>150</sup> Enders, D.; Peters, R.; Runsink, J.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1863–1866.
- <sup>151</sup> Priego, J.; Mancheño, O. G.; Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512-2513.
- <sup>152</sup> Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Takase, M.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5767-5790.
- <sup>153</sup> (2*S*,3*S*)-(+)-2,3-butándiol:  
[https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/300349?lang=hu&region=HU&cm\\_sp=I  
nsite- -caSrpResults\\_srpRecs\\_srpModel\\_mfcd00077669- -srpRecs3-2](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/300349?lang=hu&region=HU&cm_sp=I%20nsite%20-%20caSrpResults_srpRecs_srpModel_mfcd00077669%20-%20srpRecs3-2) (Utolsó elérés: 2022.  
01. 15.)
- (2*S*,4*S*)-(+)-pentándiol:  
[https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/267872?lang=hu&region=HU&cm\\_sp=I  
nsite- -caContent\\_prodMerch\\_gruCrossEntropy- -prodMerch10-1](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/267872?lang=hu&region=HU&cm_sp=I%20nsite%20-%20caContent_prodMerch_gruCrossEntropy%20-%20prodMerch10-1) (Utolsó elérés: 2022. 01. 15.)
- (2*R*,5*R*)-2,5-hexándiol:  
[https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/52792?lang=hu&region=HU&cm\\_sp=I  
nsite- -caSrpResults\\_srpRecs\\_srpModel\\_mfcd00142339- -srpRecs3-1](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/52792?lang=hu&region=HU&cm_sp=I%20nsite%20-%20caSrpResults_srpRecs_srpModel_mfcd00142339%20-%20srpRecs3-1) (Utolsó elérés: 2022.  
01. 15.)
- <sup>154</sup> Balogh, S.; Farkas, G.; Madarász, J.; Szöllősy, Á.; Kovács, J.; Darvas, F.; Üрге, L.; Bakos J. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1146-1151.