

# Ewaluacja chiralnych atropoizomerycznych ligandów fosfinowych w procesach asymetrycznych katalizowanych kompleksami metali przejściowych

## Część 1: Ocena efektów sterycznych

Oleg M. DEMCHUK, Elżbieta ŁASTAWIECKA, K. Michał PIETRUSIEWICZ - Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2012, **66**, 7, 758-770

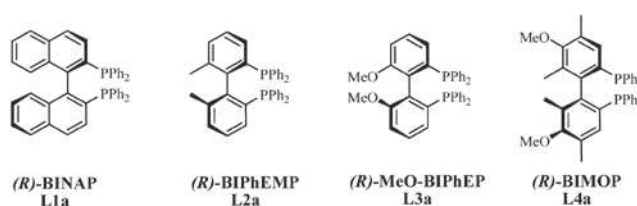
### Wstęp

Opracowanie efektywnych procedur dających dostęp do chiralnych, czystych związków chemicznych stosowanych w przemyśle farmaceutycznym, agrochemicznym i perfumeryjnym, stanowi od lat duże wyzwanie dla chemików syntetyków. Wśród różnych podejść do syntezy związków enancjomerycznie czystych, kataliza asymetryczna, w której chiralny katalizator umożliwia przekształcenie prochiralnego substratu w optycznie czynny produkt, wydaje się być najbardziej pożądaną strategią.

W przypadku, kiedy katalizatorem w takich procesach są kompleksy metali przejściowych z chiralnymi ligandami, to przeniesienie chiralności z chiralnego liganda na prochiralny substrat odbywa się w sferze koordynacyjnej metalu przejściowego, gdzie enancjotopowe atomy, grupy lub strony prochiralnej molekuly uzyskują steryczne rozróżnienie uwarunkowane sąsiedztwem chiralnego liganda [1, 2].

Katalizę asymetryczną rozpatruje się jako integralny proces chemiczny, w którym maksymalną skuteczność można osiągnąć tylko przy optymalnym doborze odpowiedniego katalizatora i odpowiednich warunków reakcji. Proces efektywnej katalizy asymetrycznej powinien przebiegać z wysokim TON (*turnover number*) i TOF (*turnover frequency*) oraz prowadzić do maksymalnie wysokiego nadmiaru enancjomerycznego (ee – *enantiomeric excess*). Dobrze skonstruowany chiralny katalizator nie tylko przyspiesza reakcję chemiczną, ale zapewnia niezbędne rozróżnienie diastereomerycznych stanów przejściowych, zwykle nie mniejsze niż 10 kJmol<sup>-1</sup>, umożliwiając tym samym otrzymanie pożądanego enancjomeru produktu o wysokiej czystości optycznej.

Ponieważ kontrola stereochemicznego przebiegu reakcji odbywa się w sferze koordynacyjnej metalu, kluczową sprawą staje się odpowiedni dobór ligandów, które zapewniają kontrolę stereochemiczną w procesie zbliżania się prochiralnego substratu do chiralnego centrum katalitycznego. Jednymi z najczęściej stosowanych i najbardziej efektywnych ligandów używanych w reakcjach asymetrycznych są C<sub>2</sub>-symetryczne atropoizomeryczne difosfiny biarylowe [3, 4]. Ligandy te cechują się wysoką barierą energetyczną procesu racemizacji (typowe ligandy biarylowe zachowują chiralność do temperatury >400°C i ciśnienia >10<sup>7</sup> Pa [5]); swoboda konformacyjna, umożliwiająca dopasowanie geometrii liganda do wymagań koordynacyjnych metalu przejściowego, jak również znacząca sztywność konformacyjna utworzonego kompleksu metaloorganicznego, niezbędna do wymuszenia powstania jednego z dwóch stereoisomerów produktu. Niektóre kompleksy takich ligandów pozwalające na otrzymywanie w asymetrycznych reakcjach katalitycznych produktów z niemal 100% czystością enancjomeryczną znajdują szerokie zastosowanie w przemyśle [1, 2, 6, 7]. Wybrane przykłady chiralnych atropoizomerycznych ligandów difosfinowych przedstawiono na Rysunku 1 [8].



Rys. 1. Przykłady C<sub>2</sub>-symetrycznych atropoizomerycznych ligandów fosfinowych

W ostatnich trzech dekadach odnotowano olbrzymi postęp w dziedzinie katalizy asymetrycznej. Wagę tych dokonań podkreśla wyróżnienie w 2001 r. nagrodą Nobla w dziedzinie chemii R. Noyori'ego [9], W. Knowles'a [10], i B. Sharpless'a [11] za asymetryczne katalityczne reakcje uwodornienia i utlenienia. Niemniej jednak istnieje nadal cały szereg substratów i reakcji katalitycznych, dla których użyteczność kompleksów znanych ligandów jest niewielka. Trudności w zdefiniowaniu wpływu zmian efektów elektronowych i sterycznych ligandów na efektywność przebiegu asymetrycznych reakcji katalitycznych znajduje odzwierciedlenie w ciągłym braku uniwersalnych ligandów, które byłyby zdolne zapewniać wysokie indukcje we wszystkich procesach katalitycznych. Z tego względu ciągle intensywnie poszukuje się nowych typów ligandów oraz dokonuje się syntetycznych modyfikacji ligandów już istniejących.

Do dziś dobór katalizatora zapewniającego najwyższe indukcje w procesach katalizy asymetrycznej polega przede wszystkim na empirycznym i intuicyjnym poszukiwaniu optymalnego układu katalitycznego (bazującego na doborze odpowiedniego liganda) i warunków reakcji. Przy takim podejściu oraz ciągłym wzroście ilości i strukturalnego zróżnicowania dostępnych, ale z reguły bardzo drogich ligandów selekcja właściwego liganda jest bardzo kosztowna i pracochłonna [12]. Postępowanie takie byłoby znacznie ułatwione, gdyby poznane zostały zależności wiążące budowę liganda z efektywnością jego kompleksów w procesach katalitycznych.

Nieskoordynowane ligandy fosforowe z reguły posiadają wysoki stopień swobody konformacyjnej, a geometria liganda nawet w jego najbardziej trwałej konformacji nie zawsze odpowiada geometrii przestrzennej liganda w strukturze aktywnego katalizatora. Jednak w przypadku ligandów dwuzębnych, skompleksowanie z metalem w znacznym stopniu usztywnia ich konformację i z tego powodu geometria kompleksów dwuzębnych ligandów fosforowych może zostać w większości przypadków przewidziana i opisana za pomocą takich parametrów, jak kąt kompleksowania, kąt dwuścienny, długość wiązań P-Met (Rys. 2) oraz gęstość elektronową na atomach fosforu i metalu. Z drugiej strony, geometria kompleksów nawet dla tego samego liganda będzie różniła się, w zależności od rodzaju metalu przejściowego, przeciwjonu, innych skoordynowanych cząsteczek oraz

czynników, takich jak rodzaj rozpuszczalnika, temperatura itp. Ze względu na to, przy próbie oceny efektywności ligandów uzasadnione wydaje się tylko porównywanie kompleksów poszczególnych metali z podobnymi ligandami zastosowanymi w takich samych procesach katalitycznych a do tego prowadzonych w identycznych warunkach.

### Modyfikacja struktury C<sub>2</sub>-symetrycznych atropoizomerycznych ligandów difosfinowych – poszukiwanie dobrego układu katalitycznego

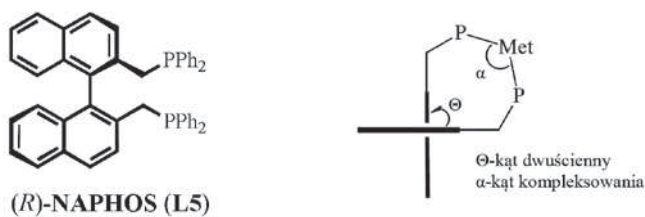
Wszelkie podejmowane dotychczas próby polepszenia działania katalizatorów poprzez modyfikacje struktury ligandów atropoizomerycznych [13] bazowały na dwóch podstawowych podejściach, zmierzających do: kontroli sterycznej konformacji liganda w kompleksie katalitycznym (stanowiące treść niniejszej pracy przeglądowej) albo do zróżnicowania gęstości elektronowej na centrach fosfinowych liganda (podejście to dogłębnie zostanie przedstawione w oddzielnym artykule przeglądowym w Części 2).

#### Kontrola steryczna

Istnieje szereg pochodnych znanych ligandów typu **L1-L4**, dla których zmiana właściwości katalitycznych ich kompleksów była spowodowana głównie modyfikacjami strukturalnymi, pociągającymi za sobą zmianę konformacji liganda i w konsekwencji kompleksu. Takie podejście może być rozpatrywane jako próba sterowania indukcją asymetryczną poprzez kontrolę steryczną liganda.

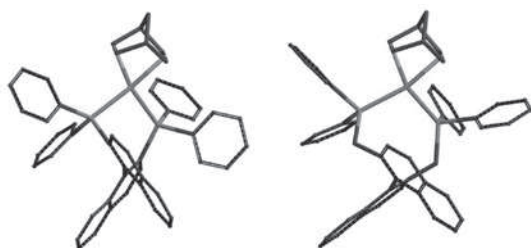
#### Koncepcja „mniejszego i większego ramienia” układu binaftyłowego

Jednymi z pierwszych modyfikacji strukturalnych ligandów typu **L1** były modyfikacje w obrębie szkieletu binaftyłowego, prowadzące do zmiany kątów kompleksowania P-Met-P (kąt kompleksowania  $\alpha$ , ang. bite angle, jest parametrem geometrycznym określającym wartość kąta utworzonego przez atomy P-Met-P w kompleksach chelatowych (Rys. 2). W odniesieniu do **BINAPu (L1a)**, modyfikacja tego typu prowadząca do zwiększenia kąta kompleksowania ( $\alpha$ ) reprezentowana jest przez strukturę liganda **NAPHOSu (L5)** [14] (Rys. 2), w którym grupy fosfinowe połączone są z C<sub>2</sub>-symetrycznym rdzeniem binaftyłowym przez mostki CH<sub>2</sub>.



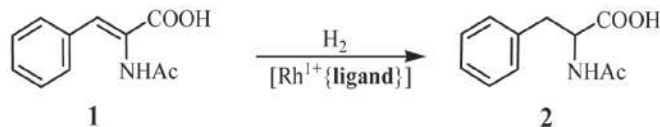
Rys. 2. Ligand (R)-NAPHOS (L5) oraz definicje kątów  $\theta$  i  $\alpha$

Zgodnie z danymi rentgenostrukturalnymi, kąt kompleksowania **BINAPu** w kompleksie rodowym ( $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{binap}]^+$ ) wynosi 91,8° [15] i jest niemal zgodny z wartością kąta obliczoną wynoszącą 91,6° [16]. W przypadku odpowiedniego kompleksu **NAPHOSu**  $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{naphos}]^+$  obliczony kąt kompleksowania jest znacząco większy i stanowi 102,4° (Rys. 2).



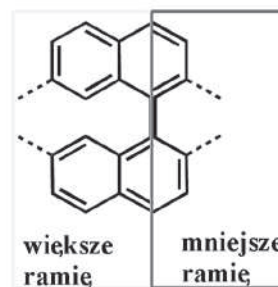
Rys. 3. Kompleksy rodowe **BINAPu (L1a)** i **NAPHOSu (L5)** [16]

Właściwości katalityczne rodowych kompleksów **NAPHOSu** i **BINAPu** zostały porównane w modelowej reakcji katalitycznego uwodornienia kwasu *N*-acetyloaminocynamonowego (Schemat 1). Kompleks **NAPHOSu** zapewnił indukcję asymetryczną na poziomie 54% ee, podczas gdy kompleks **BINAPu** w tej reakcji umożliwił osiągnięcie tylko ok. 15% ee. [13a] Najwyraźniej duży kąt kompleksowania sprzyjał polepszeniu indukcji asymetrycznej w przedstawionej reakcji.



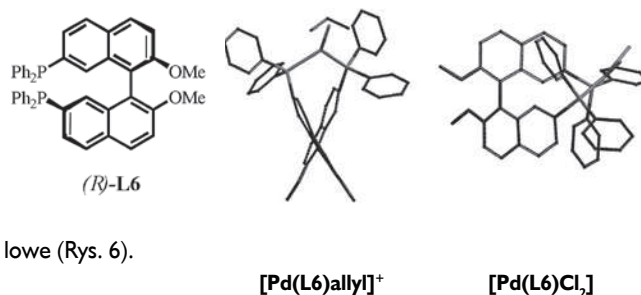
Schemat 1. Uwodornienie kwasu *N*-acetyloaminocynamonowego katalizowane kompleksami rodowymi **NAPHOSu (L5)** i **BINAPu (L1a)**

Inna modyfikacja strukturalna **BINAPu** zrealizowana została poprzez wprowadzenie grup fosfinowych w pozycje 7,7' w odróżnieniu od tradycyjnego w pozycje 2,2' układu binaftyłowego. Sens tej modyfikacji polegał na wykorzystaniu bardziej rozwartej „strony” binaftyłu (większego ramienia) (Rys. 4) oferującej znacznie większe kąty kompleksowania aniżeli te, możliwe w przypadku grup fosfinowych w pozycji 2,2'.

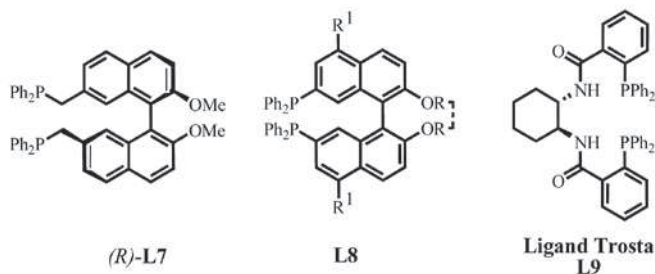


Rys. 4. „Większe i mniejsze ramię” w układzie 1,1'-binaftyłu

Koncepcja ta została wykorzystana przy syntezie ligandów **L6** i **L7** (Rys. 5÷6) [17, 18]. Jak wykazały obliczenia dla odpowiednich kompleksów  $\pi$ -alilo-palladowych  $[\text{Pd}(\text{L6})\text{allyl}]^+$  oraz  $[\text{Pd}(\text{L7})\text{allyl}]^+$ , kąty kompleksowania palladu wynoszą odpowiednio 106,7° i 110,2° [16]. W przypadku kompleksów alilowych, *cis*-konfiguracja kompleksowania palladu jest uwarunkowana obecnością dwuzębego liganda alilowego, podczas gdy w kompleksach  $[\text{Pd}(\text{L6})\text{Cl}_2]$  oraz  $[\text{Pd}(\text{L7})\text{Cl}_2]$  obliczone energie dla *cis*- i *trans*kompleksów są porównywalne. Dodatkowo, wykorzystanie większego ramienia układu binaftyłowego pozwala na znacznie większą swobodę konformacyjną palladowych kompleksów **L6**, **L7** dając możliwość tworzenia kompleksów o zupełnie odmiennej geometrii, w której (zgodnie z wynikami modelowania komputerowego [16]) dwusieczna kąta wiązania P-Pd-P w *cis*kompleksach (w odróżnieniu od tradycyjnie prostopadłej) jest pod kątem ~45° ( $[\text{Pd}(\text{L6})\text{Cl}_2]$ ) oraz ~10°  $[\text{Pd}(\text{L7})\text{Cl}_2]$  do osi łączącej dwie reszty nafty-

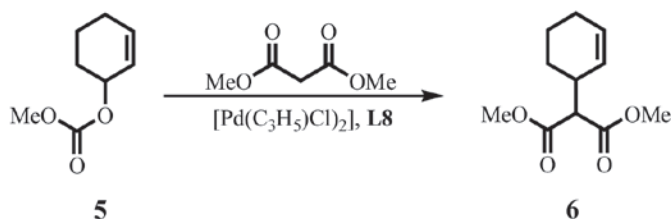


Rys. 5. Ligand **L6** oraz jego kompleksy palladowe [16]



Rys. 6. Ligand L7, L8 i L9

Zsyntetyzowano również serię ligandów typu **L8** [19] (Rys. 6), w których w pierścieniach binafitylowych zostały wprowadzone podstawniki  $R^1$  w pozycjach *meta* do funkcji difenylofosfinowych, a grupy  $R$  były (lub nie) połączone mostkiem. Kompleksy tych ligandów wykorzystane były w modelowych reakcjach asymetrycznego podstawienia allilowego (Schemat 2). W zależności od natury podstawników  $R$  i  $R^1$ , indukcja asymetryczna w takich reakcjach wahała się od 5 do 99 % ee. Najlepsze wyniki zostały osiągnięte dla reakcji węglanu 2-cycloheksen-1-olu i malonianu dimetylu przy użyciu 0,45%-mol  $[Pd(C_3H_5Cl)_2]$  i liganda **L8** gdzie  $R = -(CH_2)_4$ ,  $R^1 = H$ . Najwyższa znana enancjoselektywność tej reakcji (98% ee) uzyskana była przy zastosowaniu 5%-mol kompleksu liganda Trosta (**L9**) (ligand cechujący się dużym kątem kompleksowania oraz możliwością tworzenia kompleksów o geometrii *cis*) (Rys. 6) [20].

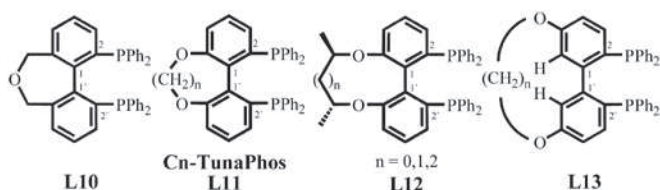


Schemat 2. Modelowa reakcja asymetrycznego podstawienia allilowego

Ligandy (**L5–L8**) nigdy nie zostały wykorzystane w tej samej reakcji modelowej, co uniemożliwia bezpośrednie porównywanie wpływu wprowadzonych zmian strukturalnych na ich efektywność jako ligandów. Z drugiej strony, bezpośrednie porównanie ligandów o tak odmiennych właściwościach sterycznych byłoby też zdecydowanie trudne.

### Kontrola konformacji ligandów

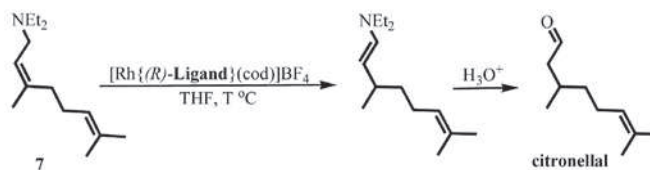
Zależność właściwości kompleksów katalitycznych od struktury przestrzennej ligandów można dość jednoznacznie zademonstrować na przykładzie ligandów opartych na strukturze bifenylu. Wymuszenie jednej określonej konformacji liganda atropoizomerycznego **BIPhEMP** (**L2**) uzyskano poprzez połączenie jego dwóch grup metyloowych atomem tlenu, co prowadziło do uzyskania struktury **L10** (Rys. 7) [21].



Rys. 7. Ligand L10,  $C_n$ -TunaPhos (L11), L12 i L13

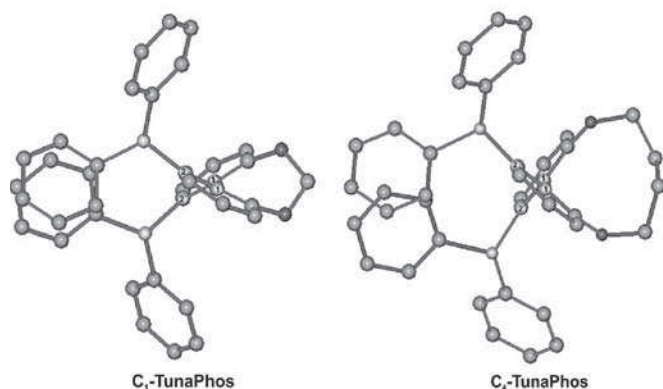
Tak usztywniony ligand ma w porównaniu z **BIPhEMP**em, zmniejszoną swobodę konformacyjną i w ten sposób zawęża możliwość zmiany geometrii kompleksu katalitycznego. Z danych analizy rentgenostukturalnej wynika, iż kąt dwuścienny  $C_2C_1-C_1C_2$ , ( $\Theta$ ) w kompleksie rodowym **L10** wyniósł 56,7°, podczas gdy w wolnym ligandzie **L2** ma większą wartość wynoszącą 64,9° [21].

Porównanie właściwości katalitycznych kompleksów ligandów **L10** i **BIPhEMP**u możliwe było w reakcji asymetrycznej izomeryzacji *N,N*-dietyloneryloaminy (**7**) katalizowanej ich kompleksami rodowymi (Schemat 3). W reakcji tej kompleksy Rh-**BIPhEMP** i Rh-**L10** zapewniały porównywalną wydajność chemiczną otrzymywanego cytronellalu, odpowiednio 95% i 89%, a także porównywalne indukcje asymetryczne odpowiednio 98% ee dla Rh-**BIPhEMP** i 98,5% ee dla **L10**. Pozwala to sugerować, że ta reakcja jest mało wrażliwa na zmianę kątów w kompleksie katalitycznym [21].



Schemat 3. Asymetryczna izomeryzacja *N,N*-dietyloneryloaminy z udziałem katalizatora rodowego

Bardziej systematyczne badania porównawcze sterycznej kontroli konformacji ligandów przeprowadzono na przykładzie liganda **MeO-BIPHEP** (**L3a**) [13d÷f, 21, 22]. Ligand ten został przekształcony w serię ligandów nazwanych  $C_n$ -TunaPhos (**L11**) (Rys. 7), w których atomy tlenu w pozycjach 6,6' połączone zostały mostkami  $-(CH_2)_n$  o różnej długości ( $n = 1-6$ ) ograniczającymi swobodę konformacyjną atropoizomerycznego rdzenia bifenylowego. Zaobserwowano, że zwiększenie długości mostka  $(CH_2)_n$  powodowało zwiększenie kąta dwuściennego liganda i preferowanie kompleksowania przy większych kątach (Rys. 8). [23]

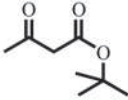
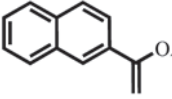
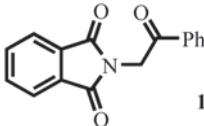
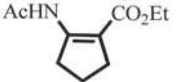


Rys. 8. Demonstracja zmiany kątów  $C_2C_1-C_1C_2$  w cząsteczkach  $C_1$ - i  $C_2$ -TunaPhosu

Badania z zastosowaniem kompleksów  $C_n$ -TunaPhos jednoznacznie wykazały, że istnieje realna możliwość subtelnej kontroli indukcji asymetrycznej poprzez precyzyjne wymuszenie konformacji układu bifenylowego zapewniającej optymalny dla danego substratu kąt kompleksowania.

Tablica 1

Zależność indukcji asymetrycznej w reakcji uwodornienia prochiralnych substratów 8, 9, 10 i 11 z udziałem C<sub>n</sub>-TunaPhos (L11) od długości mostka (n) i od kąta dwuściennego  $\Theta$

Substrat	n	l	2	3	4	5	6	L3a	BI-NAP
		60°	74°	77°	88°	94°	106°	87°	87°
 8	Ee, % <sup>a</sup>	90,0	93,9	99,0	99,2	96,8	95,9	98,5	97,6
 9	Ee, % <sup>b</sup>	95,9	95,9	92,1	88,9	91,9	92,3	-	-
 10	Ee, % <sup>c</sup>	91,3	90,3	98,5	95,1	95,3	90,7	94,3	96,1
 11	Ee, % <sup>d</sup>	98	99	99	99	99	97	99	99

<sup>a</sup> (H<sub>2</sub>, 750 psi, 1,2 %-mol [RuCl{C<sub>n</sub>-TunaPhos}(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)Cl]); <sup>b</sup> (H<sub>2</sub>, 3 atm, 1 %-mol [NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>][{RuCl((S)-C<sub>n</sub>-TunaPhos)}<sub>2</sub>(μ-Cl)<sub>3</sub>]); <sup>c</sup> (H<sub>2</sub>, 1500 psi, 80°C, 2 %-mol [NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>][{RuCl((S)-C<sub>n</sub>-TunaPhos)}<sub>2</sub>(μ-Cl)<sub>3</sub>]); <sup>d</sup> (H<sub>2</sub>, 50 atm, 5 %-mol Rh(metalil)<sub>2</sub>C<sub>n</sub>-TunaPhos + HBF<sub>4</sub>).

Obserwowana indukcja asymetryczna reakcji uwodornienia β-ketoestru 8 (Tab. 1) początkowo wzrastała od 90% ee (n = 1), do 99,2% ee (n = 4), a następnie spadała do 95,9% ee (n = 6). Najlepsze wyniki uzyskano dla liganda C<sub>4</sub>-TunaPhos o kącie dwuściennym 88° zbliżonym do kątów MeO-BIPhEPu (L3a) i BINAPu (L1a), które również zapewniały doskonałe indukcje asymetryczne w tej reakcji.

Innym przykładem działania tego samego efektu jest redukcja octanu 1-(2-naftylo)winyloвого (9) z udziałem rutenowych kompleksów C<sub>n</sub>-TunaPhosu, [24] przebiegająca z konwersją powyżej 99% (Tab. 1). W reakcji najlepiej sprawdziły się ligandy o najkrótszych mostkach (n = 1 i 2). Natomiast w reakcji uwodornienia N-fenacyloftalimidu (10) najwyższe indukcje asymetryczne zostały osiągnięte dla liganda C<sub>3</sub>-TunaPhos ( $\Theta = 77^\circ$ ). Kompleksy ligandów C<sub>n</sub>-TunaPhos (n = 2-5) okazały się również być efektywnymi katalizatorami asymetrycznego uwodornienia cyklicznego β-dehydroaminoestru 11 (Tab. 1) [25].

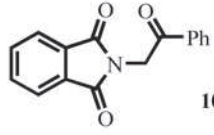
Podobny sposób modyfikacji MeO-BIPhEPu (L3a) reprezentuje przygotowana seria ligandów, w których atomy tlenu były połączone mostkiem o długości od dwóch do czterech atomów węgla, zawierającym dodatkowe dwa centra chiralności L12 (Rys. 7). Obecność dodatkowych podstawników w mostku pozwoliła na jeszcze bardziej precyzyjną kontrolę kąta kompleksowania niż ta uzyskana dla ligandów C<sub>n</sub>-TunaPhosu. Ligandy L12 posłużyły do zbadania wpływu długości mostka na wartości kątów dwuściennych i na uzyskiwane indukcje asymetryczne w asymetrycznych reakcjach uwodornienia wiązań C=C, C=O oraz C=N [26]. W przeprowadzonych asymetrycznych reakcjach uwodornienia kwasu 2-(6-metoksy-2-naftylo)akrylowego i acetylooctanu metylu z zastosowaniem liganda (R,S,S)-L12 (n = 0) uzyskano indukcje odpowiednio 97% ee i 99,8% ee, oraz w uwodornieniu związków N-heteroaromatycznych z zastosowaniem liganda (S,R,R)-L12 (n = 1) z indukcją dochodzącą do 93% ee.

Niedawno przedstawiona została również seria nietypowych chiralnych ligandów L13 (Rys. 7), w których ograniczenie swobody konformacyjnej poszczególnych ligandów zostało osiągnięte poprzez połączenie

mostkiem -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o długości łańcucha (n = 7-10 i 12) w pozycjach 5,5' rdzenia bifenylowego przy jednoczesnym braku podstawników w pozycjach 6,6'. Kompleksy palladowe tych ligandów zostały z powodzeniem zastosowane w reakcji uwodornienia N-fenacyloftalimidu (10). Zaobserwowana zależność uzyskiwanej indukcji asymetrycznej od długości mostka ligandów serii L13 jest przedstawiona w Tablicy 2 [27].

Tablica 2

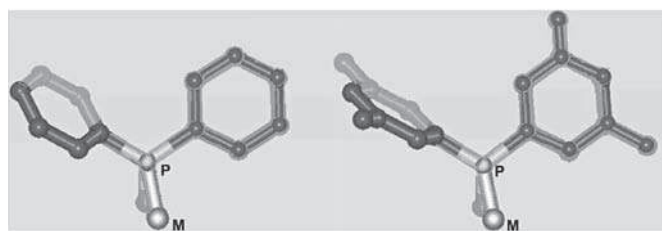
Zależność indukcji asymetrycznej w reakcji uwodornienia substratu 10 z udziałem ligandów L13 o różnej długości mostka (n)

Substrat	n	7	8	9	10	12
		(brak danych)	59,7°	64,1°	72,4°	65,0°
 10	Ee, % <sup>a</sup>	93	96	97	98	90

<sup>a</sup> (H<sub>2</sub>, 100 atm, 80°C, 2 %-mol Pd(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)

### Efekt podstawienia grup P-arylowych w pozycjach 3,5

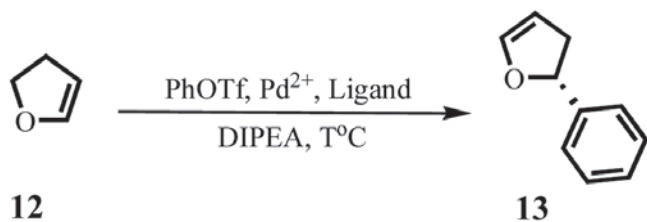
Wprowadzenie podstawników w funkcjach difenylofosfinowych w pozycji 3 lub 3,5 pozwoliło na wyjaśnienie innego istotnego efektu sterycznego. Zauważono, że reakcje katalityczne przeprowadzone zarówno z udziałem ligandów bifenylowych, jak i binaftyloowych zawierających podstawniki o znacznym zatłoczeniu sterycznym w pozycjach 3 lub 3,5 funkcji difenylofosfinowej, wykazują wyższą stereoselektywność [28 ÷ 30]. Wobec obserwowanej w diarylofosfinowych kompleksach metali przejściowych preferencji do wzajemnego ustawiania podstawników P-arylowych pod kątem bliskim do prostego (ustawienie krawędziowo-płaszczyznowe, ang. edge-to-face), ocenia się, że w wyniku obecności podstawników w pozycjach 3,5 preferencja ta ulega wyraźnemu wzmocnieniu, dzięki zwiększeniu zatłoczenia sterycznego grupy aryłowej ustawionej krawędziowo (Rys. 9). Co za tym idzie, zwiększa się zróżnicowanie steryczne możliwych kierunków podejścia reagenta do centrum katalitycznego w sposób podobny do opisanego oryginalnie przez Knowles'a [31].



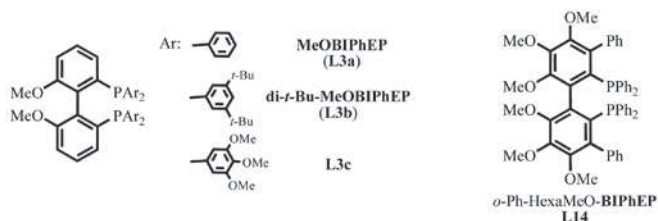
Rys. 9. Ilustracja wpływu podstawników w pozycjach 3,5- grupy fenylowej w strukturze liganda na konformację jego kompleksów

Korzystne działanie tego efektu potwierdzone zostało w szeregu różnych procesów asymetrycznych, takich jak redukcja wiązań >C=C< katalizowana kompleksami rutenu [32], asymetryczne podstawienie allilowe katalizowane kompleksami palladu [28], redukcja α- i β-ketoestrów na katalizatorach rutenowych [29, 33] czy też asymetryczna reakcja Heck'a [34].

W tym ostatnim przypadku (Schemat 4) reakcja arylowania dihydrofuranu katalizowana palladowym kompleksem niezmodyfikowanego MeO-BIPhEPu (L3a) dała produkt o czystości enancjomerycznej 84% ee, podczas gdy ta sama reakcja katalizowana palladowym kompleksem pochodnej MeO-BIPhEPu L3b (Rys. 10) podstawionej w pozycjach 3,5 funkcji P-arylowych grupami tert-butyłowymi dała produkt o wyższej czystości enancjomerycznej 99% ee.



Schemat 4. Asymetryczna reakcja Heck'a



Rys. 10. Ligandy serii L3 oraz ligand L14

### Wpływ podstawników w pozycjach 3,3'- rdzenia biarylowego

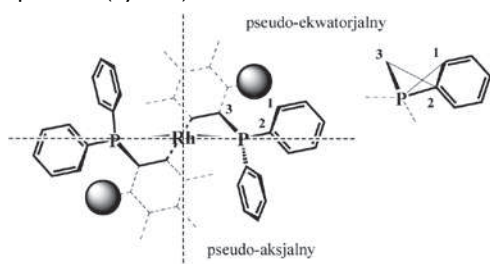
Interesujący przykład wpływu podstawników w pozycjach 3,3'-rdzenia biarylowego zaprezentowano po raz pierwszy na przykładzie liganda **o-Ph-HexaMeO-BiPhEP (L14)** (Rys. 10) [35]. Ligand ten został sprawdzony w reakcji redukcji enamidów na katalizatorze rodowym (Tab. 3).

Tablica 3

**Redukcja enamidu 14: porównanie ligandów**

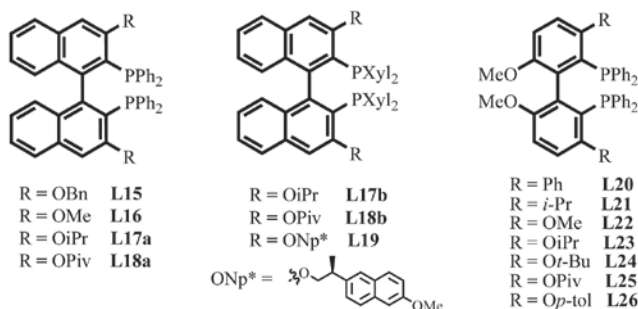
Ligand	Wydajność, %	Ee, %
<b>o-Ph-HexaMeO-BiPhEP (L14)</b>	100	98
<b>HexaMeO-BiPhEP (L3c)</b>	100	65
<b>MeO-BiPhEP (L3a)</b>	100	67
<b>BINAP (L1a)</b>	100	55

Zastosowanie kompleksów ligandów bogatych w elektrony sprzyjało uzyskaniu wyższej indukcji (Tab. 3), ale wydaje się jednak, że to właśnie podstawniki fenylowe w pozycji 3,3' (*orto* do grup fosforowych) rdzenia bifenylowego liganda **L14** odegrały tu decydującą rolę. Operując danymi obliczeniowymi, autorzy badań sugerują, iż za doskonałą indukcję asymetryczną w przypadku kompleksu liganda **L14** odpowiada znaczne zwiększenie kąta dwuściennego C<sub>1</sub>C<sub>2</sub>-PC<sub>3</sub> (Rys. 10) (od 70° dla **HexaMeO-BiPhEP (L3c)** do 90° dla **o-Ph-HexaMeO-BiPhEP (L14)**). Dodatkowo, rotacja grup fenylowych podstawników -PPh<sub>2</sub> w kompleksie rodowym liganda **L14** jest praktycznie uniemożliwiona obecnością dodatkowych podstawników fenylowych w pozycjach 3,3' powodujących silne usztywnienie konformacji kompleksów (Rys. 11).



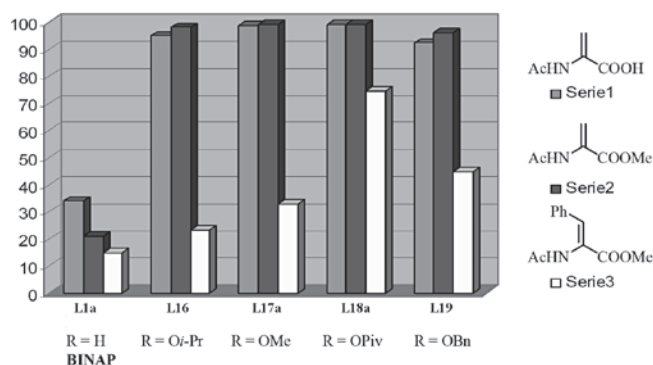
Rys. 11. Schematyczna struktura kompleksu **o-Ph-HexaMeO-BiPhEPu**

Obserwacja wpływu podstawników w pozycji 3,3' rdzenia biarylowego na poprawę indukcji asymetrycznej zaowocowała wzrostem zainteresowania tego typu modyfikacją, czego efektem było otrzymanie serii ligandów binafitylowych i bifenylowych przedstawionych na Rysunku 12 [36].



Rys. 12. 3,3'-dipodstawione ligandy atropoizomeryczne

Efektywność serii ligandów **L16-19** została sprawdzona w reakcjach uwodornienia katalicznego kwasu  $\alpha$ -acetyloaminocynamonowego oraz kwasu  $\alpha$ -acetyloamidoakrylowego i jego estru metylowego z udziałem ich kompleksów rodowych (Wykres 1).



Wykres 1. Zależność indukcji asymetrycznej w reakcji uwodornienia enamidów od charakteru podstawników w pozycji 3,3'

Porównanie danych przedstawionych na Wykresie 1 wskazuje na zdecydowanie wyższą efektywność kompleksów ligandów posiadających podstawniki w pozycji 3,3' w porównaniu do liganda **L1a**, nieposiadającego takich podstawników.

### Wnioski

Pomimo dużej ilości opisanych dotychczas ligandów, niewiele jest takich, których struktury pozwalałyby na bezpośrednie porównanie „czystych” efektów sterycznych w odniesieniu do uzyskiwanej enancjoselektywności w procesach katalizy asymetrycznej biegnących z udziałem ich kompleksów z metalami przejściowymi. Niemniej jednak, z porównania zebranych danych zaczynają wyłaniać się pewne ogólne konkluzje dotyczące roli struktury atropoizomerycznych biarylowych ligandów difosfinowych we wspomnianych procesach. Można je wstępnie sformułować w następujący sposób:

- Jednoznacznie potwierdzona została zależność właściwości kompleksu katalicznego i poziomu uzyskiwanej indukcji od precyzyjnej kontroli geometrii liganda i jego kompleksu [23, 24, 37]
- Obecność podstawników w pozycji 3, a szczególnie w pozycjach 3,5, w funkcjach PAr<sub>2</sub> liganda korzystnie wpływa na poziom indukcji asymetrycznej [28, 30]
- Sterowanie efektywnością procesu przenoszenia chiralności poprzez steryczną kontrolę liganda, jakkolwiek jeszcze słabo zbadane, może wkrótce okazać się doskonałym narzędziem do szybkiego znajdowania optymalnego układu katalicznego dla nowych substratów i reakcji.

## Literatura

- Noyori R.: *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. J. Wiley, NY, 1994.
- Noyori R.: *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities* (Nobel Lecture 2001), *Adv. Synth. Catal.* 2003, **345**, 15.
- Noyori R., Takaya H.: *BINAP: an efficient chiral element for asymmetric catalysis*. *Acc. Chem. Res.* 1990, **23**, 345.
- Whitesell J. K.: *C<sub>2</sub> symmetry and asymmetric induction*. *Chem. Rev.* 1989, **89**, 1581.
- Kienzle F., Lalonde M., Schmid R., Wang S.: *Racemization of atropisomeric bis(phosphine oxide) compounds*. Patent USA, 6,288,280, 2000.
- Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto Y.: *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1-3, Springer-Verlag, Berlin, 1999, str. 1439
- Ojima I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2 ed., J. Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- Zastosowana w tym tekście numeracja ligandów rozpoczyna się dużą literą L, liczba odpowiada niezmiennemu rdzeniowi biarylowemu a mała litera odnosi się do modyfikacji funkcji fosforowej.
- Noyori R.: *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities* (Nobel Lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, **41**, 2008.
- Knowles W. S.: *Asymmetric Hydrogenations* (Nobel Lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, **41**, 1998.
- Sharpless K. B.: *Searching for New Reactivity* (Nobel Lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, **41**, 2024.
- Gennari C., Piarulli U.: *Combinatorial Libraries of Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis*, *Chem. Rev.* 2003, **103**, 3071.
- a) Murata M., Yamamoto N., Yoshikawa K., Morimoto T., Achiwa K.: *Synthesis of atropisomeric biphenylbisphosphine, 6,6'-bis(dicyclohexylphosphino)-3,3'-dimethoxy-2,2',4,4'-tetramethyl-1,1'-biphenyl and its use in rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation*. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, **39**, 2767; b) Yoshikawa K., Yamamoto N., Murata M., Awano K., Morimoto T., Achiwa K.: *A new type of atropisomeric biphenylbisphosphine ligand, (R)-MOC-BIMOP and its use in efficient asymmetric hydrogenation of  $\alpha$ -aminoketone and itaconic acid*. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, **3**, 13; c) Fujie N., Matsui M., Achiwa K.: *Synthesis of New Atropisomeric Bisphosphine Ligands Bearing Chiral Phospholane and Their Use in Asymmetric Hydrogenation*. *Chem. Pharm. Bull.* 1999, **47**, 436; d) Schmid R., Broger E. A., Cereghetti M., Cramer Y., Foricher J., Lalonde M., Muller R. K., Scalone M., Schoettel G., Zutter U.: *New developments in enantioselective hydrogenation*. *Pure & Appl. Chem.* 1996, **68**, 131; e) Miyashita A., Karino H., Shimamura J., Chiba T., Nagano K., Nohira H., Takaya H.: *Synthesis of Atropisomeric 2,2'-Bis(dicyclohexylphosphino)-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl (BICHEP) and Its Use in Rh(I)-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Olefins*. *Chem. Lett.* 1989, 1849; f) Jendralla H., Li C. H., Paulus E.: *Efficient synthesis of (R)- and (S)-(6,6'-difluorobiphenyl-2,2'-diyl) bis(diphenylphosphine); Electron-poor biphenyl-type ligands for transition metal catalysts*. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, **5**, 1297; g) Hayashi T., Senda T., Takaya Y., Ogasawara M.: *Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition to 1-Alkenylphosphonates*. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 11591; h) Wan K., Davis M. E.: *Ruthenium (II)-sulfonated BINAP: A novel water-soluble asymmetric hydrogenation catalyst*. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, **4**, 2461; i) Zhang X., Mashima K., Koyano K., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., Takaya H.: *Synthesis of partially hydrogenated BINAP variants*. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 7283.
- Bahrmann H., Bergthaler K., Leiner H., Lappe P., Naumann C., Peters D., Regnat D.: *BINAS - synthesis and use of a new ligand for propylene hydroformylation*. *J. Organomet. Chem.* 1996, **520**, 97.
- Toriumi K., Ito T., Takaya H., Souchi T., Noyori R.: *(8,9,10-trinorborna-2,5-diene)rhodium(I) perchlorate, the precursor of a catalyst for highly enantioselective hydrogenations*. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* 1982, **38**, 807.
- Demchuk O.: nie publikowane. *Obliczenia DFT (B3LYP, 6-31G\*, pseudopotential) zostały wykonane dla izolowanych cząsteczek w temp. pok. z wykorzystaniem programu Spartan'08*.
- Horiuchi T., Ohta T., Stephan M., Takaya H.: *Structure and absolute configuration of [(+)-589-(R)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]Synthesis of (R)- and (S)-7,7'-bis(diphenylphosphino)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl, a new axially dissymmetric bis(triarylphosphine)*. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, **5**, 325.
- Inagaki K., Nozaki K., Takaya H.: *Asymmetric Michael Reaction of  $\alpha$ -Cyano Esters by Chiral Rh(I) Complex with a New Optically Active Bisphosphine Ligand*. *Synlett* 1997, 119.
- Lustenberger P., Diederich F.: *Towards Asymmetric Catalysis in the Major Groove of 1,1'-Binaphthalenes*. *Helv. Chim. Acta* 2000, **83**, 2865.
- Trost B. M., Bunt R. C.: *Asymmetric induction in allylic alkylations of 3-(acyloxy)cycloalkenes*. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 4089.
- Schmid R., Cereghetti M., Heiser B., Schounholzer P., Hansen H. J.: *Axially Dissymmetric Bis(triaryl)phosphines in the Biphenyl series: Synthesis of (6,6'-dimethylbiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) ('BIPHEMP') and analogues, and their use in Rh(I)-catalyzed asymmetric isomerizations of N,N-diethylnerylamine*. *Helv. Chim. Acta* 1988, **71**, 897.
- Schmid R., Foricher J., Cereghetti M., Schounholzer P.: *Axially Dissymmetric Diphosphines in the Biphenyl Series: Synthesis of (6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) ('MeO-BIPHEP') and Analogues via an ortho-Lithiation/Iodination Ullmann-Reaction Approach*. *Helv. Chim. Acta* 1991, **74**, 370.
- Zhang Z. G., Qian H., Longmire J., Zhang X. M.: *Synthesis of Chiral Bisphosphines with Tunable Bite Angles and Their Applications in Asymmetric Hydrogenation of  $\beta$ -Ketoesters*. *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 6223.
- Wu S., Wang W., Tang W., Lin M., Zhang X.: *Highly Enantioselective Hydrogenation of Enol Acetates Catalyzed by Ru-TunaPhos Complexes*. *Org. Lett.* 2002, **4**, 4495.
- a) Lei A., Wu S., He M., Zhang X.: *Highly Enantioselective Asymmetric Hydrogenation of  $\alpha$ -Phthalimide Ketone: An Efficient Entry to Enantiomerically Pure Amino Alcohols*. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 1626; b) Tang W., Wu S., Zhang X.: *Enantioselective Hydrogenation of Tetrasubstituted Olefins of Cyclic  $\beta$ -(Acylamino)acrylates*. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 9570.
- Qiu L., Kwong F. Y., Wu J., Lam W. H., Chan S., Yu W. Y., Li Y. M., Guo R., Zhou Z., Chan A. S. C.: *A new class of versatile chiral-bridged atropisomeric diphosphine ligands: remarkably efficient ligand syntheses and their applications in highly enantioselective hydrogenation reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 5955.
- Wang C., Yang G., Zhuang J., Hang W.: *From tropos to atropos: 5,5'-bridged 2,2'-bis(diphenylphosphino)biphenyls as chiral ligands for highly enantioselective palladium-catalyzed hydrogenation of  $\alpha$ -phthalimide ketones*. *Tetrahedron Lett.* 2010, **51**, 2044.
- Trabesinger G., Albinati A., Feiken N., Kunz R. W.: *Pregosin P. S., Tschoerner M., Enantioselective Homogeneous Catalysis and the "3,5-Dialkyl Meta-Effect". MeO-BIPHEP Complexes Related to Heck, Allylic Alkylation, and Hydrogenation Chemistry*. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 6315.
- Mashima K., Kusano K., Sato N., Matsumura Y., Nozaki K., Kumobayashi H., Sayo N., Hori Y., Ishizaki T., Akutagawa S., Takaya H.: *Cationic BINAP-Ru(II) Halide Complexes: Highly Efficient Catalysts for Stereoselective Asymmetric Hydrogenation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Functionalized Ketones*. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 3064.
- Morimoto T., Chiba M., Achiwa K.: *Effects of the diarylphosphino groups of modified diops on the enantioselectivity and the catalytic activity of their rhodium(I) complexes in the catalytic asymmetric hydrogenations of enamides*. *Chem. Pharm. Bull.* 1992, **40**, 2894.
- Knowles W. S.: *Asymmetric hydrogenation*. *Acc. Chem. Res.* 1983, **16**, 106.
- Pfaltz A.: *Design of Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis: From C<sub>2</sub>-Symmetric Semicorrins and Bisoxazolines to Non-Symmetric Phosphino-oxazolines*. *Acta Chem. Scand.* 1996, **50**, 189.
- Mashima K., Matsumura Y., Kusano K., Kumobayashi H., Sayo N., Hori Y., Ishizaki T., Akutagawa S., Takaya H.: *Highly stereoselective asymmetric hydrogenation of 2-benzamidomethyl-3-oxobutanoate catalysed by cationic binap-ruthenium(II) complexes*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 609.
- Trabesinger G., Albinati A., Feiken N., Kunz R., Pregosin P. S., Tschoerner M.: *Enantioselective homogeneous catalysis and the '3,5-dialkyl meta-effect'. MeO-BIPHEP complexes related to heck, allylic alkylation, and hydrogenation chemistry*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 6315.
- Tang W., Chi Y., Zhang X.: *An ortho-substituted BIPHEP ligand and its applications in Rh-catalyzed hydrogenation of cyclic enamides*. *Org. Lett.* 2002, **4**, 1695.
- a) Hopkins J. M., Dalrymple S. A., Parvez M., Keay B. A.: *3,3'-disubstituted BINAP ligands: synthesis, resolution, and applications in asymmetric hydrogenation*. *Org. Lett.* 2005, **7**, 3765; b) Rankic D. A., Lucciola D., Keay B. A.: *Application of 3,3'-Disubstituted xylBINAP Derivatives in Inter- and Intramolecular Asymmetric Heck/Mizoroki Reactions*. *Tetrahedron Lett.* 2010, **51**, 5724; c) Wu S., He M., Zhang X.: *Synthesis of ortho-phenyl substituted MeO-BIPHEP ligand and its application in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation*. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, **15**, 2177; d) Gorobets E., Sun G.,

- Wheatley B. M. M., Parvez M., Keay B. A.: *Synthesis, Resolution and Applications of 3,3'-Bis(RO)-MeO-BIPHEP Derivatives*. *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 3597; e) Hopkins J. M., Gorobets E., Sun G., Wheatley B. M. M., Parvez M., Keay B. A.: *Applications of 3,3'-Disubstituted BINAP Derivatives in Inter- and Intramolecular Heck/Mizoroki Reactions*. *Synlett* 2006, **18**, 3120.
37. Benincori T., Cesarotti E., Piccolo O., Sannicola F.: *2,2',5,5'-Tetramethyl-4,4'-bis(diphenylphosphino)-3,3'-bithiophene: A new, very efficient, easily accessible, chiral biheteroaromatic ligand for homogeneous stereoselective catalysis*. *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 2043.

Dr Oleh M. DEMCHUK uzyskał tytuł magistra w roku 1997 na Uniwersytecie Iwana Franko we Lwowie. W roku 2004 obronił pracę doktorską zatytułowaną „Optymalizacja struktury ligandów atropoizomerycznych do syntezy asymetrycznej”, którą wykonywał w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie, prowadząc badania pod kierunkiem prof. K.M. Pietrusiewicza. Po ukończeniu studiów spędził dwa lata na stażu podoktorskim w zespole prof. V. Snieckus'a w Queens University, Kingston (Kanada), gdzie prowadził własny projekt badawczy pt. „Niesymetryczne chiralne ligandy fosforowe”. W tym czasie był również koedytorem sekcji heterocyklicznej czasopisma SYNFACTS (Thieme). Po ukończeniu stażu, w roku 2006 uzyskał angaż na stanowisko adiunkta w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS w Lublinie. Jego zainteresowania naukowe obejmują, katalizę asymetryczną, a w szczególności projektowanie i syntezę nowych chiralnych ligandów fosforowych, badanie ich właściwości kompleksujących oraz wykorzystanie w katalizie asymetrycznej, w tym w reakcjach asymetrycznego sprzęgania krzyżowego i w aktywacji wiązania C–H.

E-mail: Oleh.Demchuk@UMCS.Lublin.pl

Dr Elżbieta ŁASTAWIECKA w roku 2000 rozpoczęła V-letnie studia magisterskie na Wydziale Chemii UMCS w Lublinie, które ukończyła w roku 2005 uzyskując tytuł magistra. Pracę dyplomową pt. „Synteza atropoizomerycznego fosfinowego ligandu monodentnego”, wykonała w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS pod opieką prof. K.M. Pietrusiewicza. Po uzyskaniu tytułu magistra Elżbieta Łastawiecka podjęła w tym samym roku studia doktoranckie pod kierunkiem prof. K.M. Pietrusiewicza, które ukończyła w roku 2010 obroną pracy doktorskiej zatytułowanej „Projektowanie i synteza nowych P-chiralnych ligandów fosfonowych dla potrzeb katalizy asymetrycznej”. W trakcie studiów doktoranckich mgr Elżbieta Łastawiecka zajmowała się w ramach współpracy z firmą Hoffmann-La Roche, syntezą chiralnych difosfin, zawierających w swej strukturze motyw fosfolanowy. Obecnie jest pracownikiem w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS w Lublinie.

Prof. dr hab. inż. Kazimierz Michał PIETRUSIEWICZ ukończył studia w r. 1969 na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej a stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w r. 1976 w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi (promotor Prof. Ryszard Bodalski). Stopień doktora habilitowanego uzyskał w r. 1989 a tytuł profesora w r. 1996. W latach 1969–1994 był pracownikiem naukowym Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi a od r. 1994 do chwili obecnej pracuje na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie gdzie pełni funkcję kierownika Zakładu Chemii Organicznej. W latach 1999–2005 pracował również jako kierownik zespołu XIV w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Jego tematyka badawcza dotyczy problemów z zakresu organicznej chemii i stereochemii związków fosforu oraz chemii metaloorganicznej ze szczególnym uwzględnieniem stereoselektywnej i enancjoselektywnej syntezy, syntezy nowych chiralnych ligandów fosfinowych i ich wykorzystania w procesach asymetrycznej katalizy homogennej, syntezy cyklicznych i makrocyclicznych związków fosforu oraz chemii fosfinoboranów.

## Badania naukowo-techniczne program COST

Komisja Europejska poinformowała o konkursie w ramach Europejskiego programu współpracy badań naukowo-technicznych COST. Wsparcie będą mogły uzyskać inicjatywy z zakresu organizacji międzynarodowych spotkań badawczych, konferencji lub krótkoterminowych wymian naukowych. Zgłaszane propozycje powinny charakteryzować się wysoką innowacyjnością i interdyscyplinarnością. Budżet programu wynosi ok. 130 tys. EUR rocznie. Należy pamiętać, że program nie finansuje samych badań naukowych. Do naboru mogą przystąpić badacze m.in. z takich dziedzin:

- biomedycyna i biologia molekularna
- nauka o Ziemi i zarządzanie środowiskiem
- żywienie i rolnictwo
- człowiek, społeczeństwo, kultura zdrowie

Wnioski wstępne sporządzone na formularzu dostępnym na stronie internetowej [http://www.cost.eu/participate/open\\_call](http://www.cost.eu/participate/open_call) należy składać do 28 września 2012 r.

Więcej informacji znajduje się w ogłoszeniu konkursowym (<http://eur-lex.europa.eu>)

(<http://www.funduszeonline.pl/23.06.12>)