



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

P-Heterociklusos ligandumok és Pt(II)-komplexeik előállítása, szerkezetazonosítása

Tézisfüzet

Szerző: Kerényi Andrea

Témavezető: Dr. Keglevich György

Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
Foszfor-heterociklusos Laboratórium

2009

I. Bevezetés

Homogén katalitikus reakciókban alkalmazható szerves foszfor ligandumokat tartalmazó átmenetifém-komplexek egyre nagyobb jelentőségűek, napjainkban gyógyhatású kismolekulák, intermedierek és egyéb szerves vegyületek gazdaságosan megvalósítható szintézisének. Munkámmal erre a kutatási területre kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék foszfor heterociklusos kutatócsoportjában *Dr. Keglevich György* irányításával.

II. Célkitűzések:

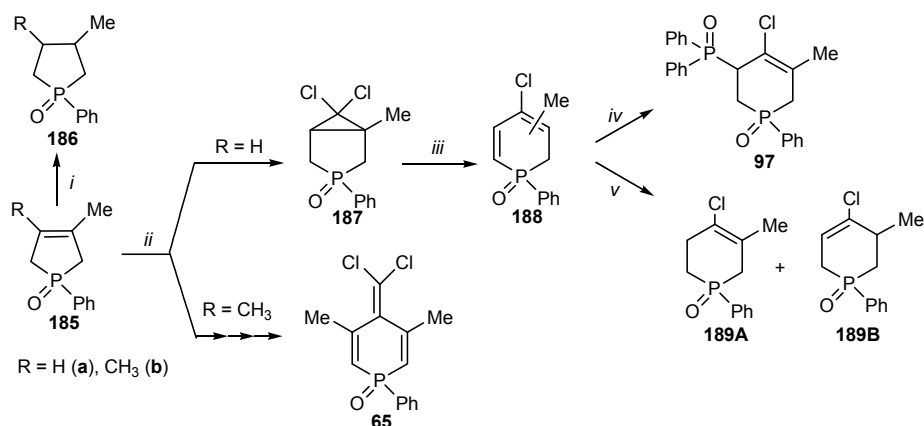
A doktori munkám során: **(A)** 5- és 6-tagú foszfor heterociklusok **(B)** dibenzo[c,e][1,2]oxafoszfirinok és **(C)** benzo[1,3,2]dioxafoszfolánok körében terveztünk, homogén katalízisben alkalmazható átmenetifém komplexek ligandumjaiként, új szerves foszfor vegyületeket előállítani.

A P(III) ligandumok közismert levegőre érzékenysége miatt, ezen ligandumok tisztítását és hosszabb idejű tárolását, a belőlük képzett oxidok és borán-komplexek formájában kívántuk megvalósítani. Mivel a komplexképzés csak trivalens állapotú foszforatommal lehetséges, a következő lehetőségeket vizsgáltuk:

- a) a P(III)-vegyületek közvetlen átalakítása Pt(II)-komplekszé
- b) P-oxidok deoxigénezését követő komplexképzés
- c) P-boránok borán csoportjának eltávolítása utáni komplexképzés
- d) a borán-komplexek közvetlen átalakítása Pt(II)-komplekszé

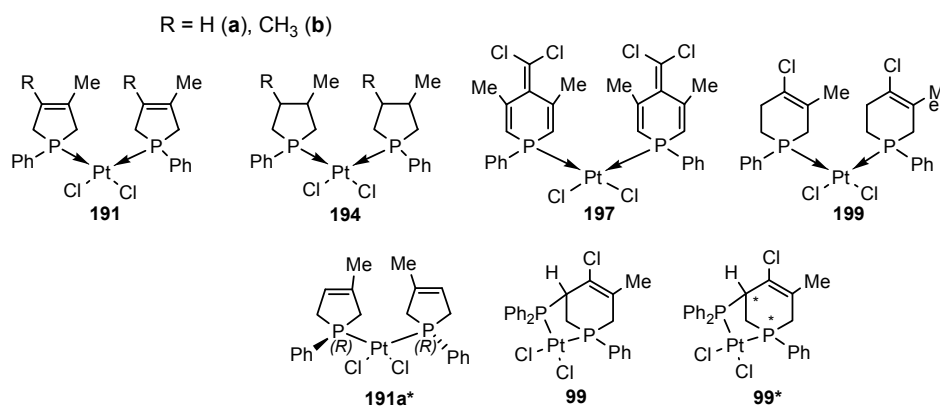
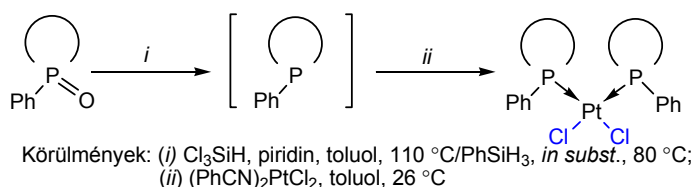
III. Eredmények rövid ismertetése

1. **A.** A *McCormack* cikloaddícióval előállított fenilfoszfolénból **(185)** sikeresen képeztünk foszfolán-származékokat **(186)**, diklórkarbén addíciós lépést követően pedig dihidro- **(188)** és tetrahydrofoszfinin-származékokat **(189)**, valamint diklórmetilén-1,4-dihidro-3,5-dimetil-1-fenilfoszfinin-1-oxidot **(65)**. A dihidrofoszfinin-oxidokból diasztereoszelektív *Michael*-addícióval exociklusos foszfor funkcióval rendelkező származékhoz **(97)** jutottunk.



1. Ábra

2. A deoxigénezési lépést követően diklórdibenzonitril-platina prekuzorral komplexképzési reakciókban minden esetben *cisz* szerkezetű komplexeket kaptunk, melyet a sztereospecifikus $J_{\text{Pt-P}}$ csatolásokkal (3512-3602 Hz) igazoltunk. [10]

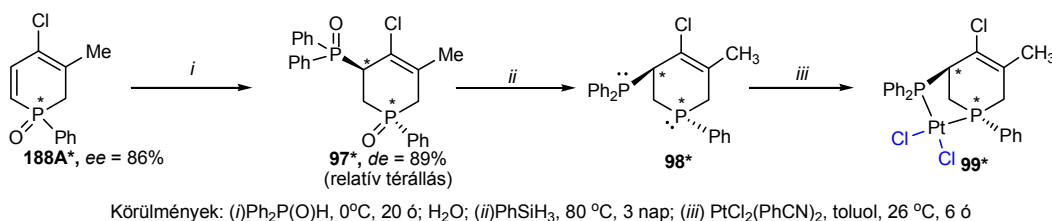


2. Ábra

3. Az egyfogú Pt(II)-komplexelek (191, 191a*, 194, 197, 199) *cisz* szerkezetét kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottunk. B3LYP/6-31G(d) valamint LANL2DZ ECP módszerekkel 191 komplexnél stabilizáló π -HC kölcsönhatásokat azonosítottunk. Ezen vegyületek recemátok, ezért aszimmetrikus vegyületnél (191a, 194a, 199) mind a homo- mind a heterokirális diasztereomer megjelenik a komplex ^{31}P NMR spektrumában. Szimmetrikus ligandum (191b, 194b, 197) jelenlétében a spektrum egyszerűbb: egy jelet és a hozzá tartozó szatellit tartalmazza. Ugyancsak egyszerűbb ^{31}P NMR spektrummal

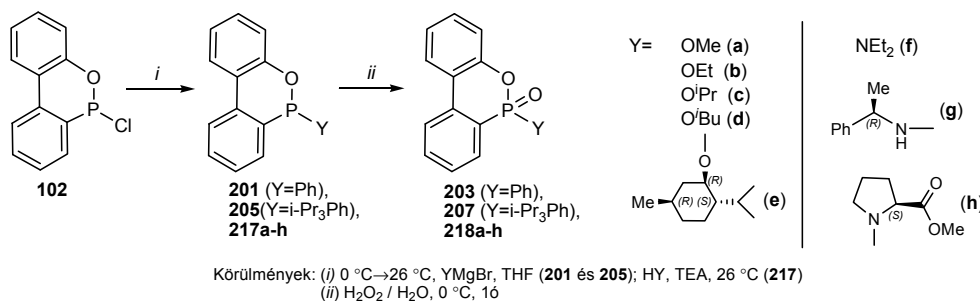
rendelkezik a 96%-os enantiomertisztaságú 3-metil-1-fenil-foszfolénból (**185a***) képzett platina-komplex (**191a***).

4. A rendelkezésünkre álló 86% enantiomertisztaságú dihidrofoszfininből (**188A***) előállítottuk a **99*** kétfogú komplexet **97*** Michael-addukton keresztül **98*** difoszfinból.



3. Ábra

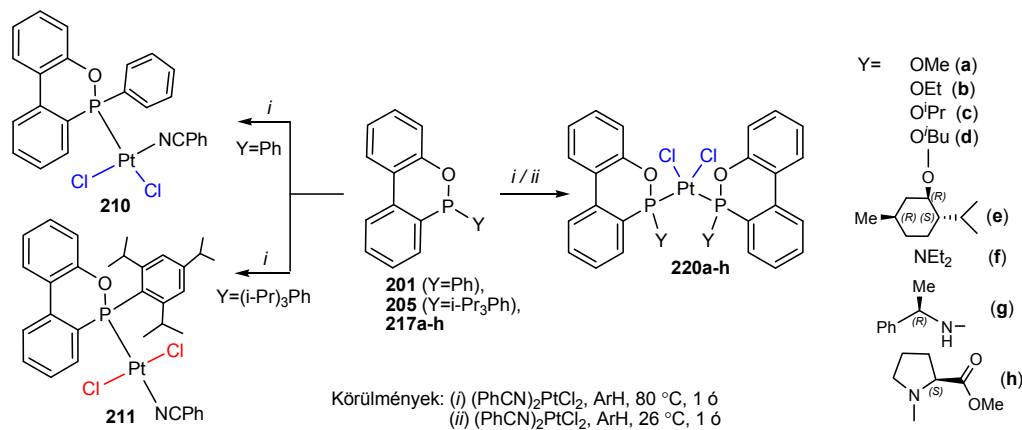
5. B. A dibenzo[*c.e*][1,2]oxafoszfirinok körében végzett vizsgálatok során a Nitrokémia 2000 vállalat által rendelkezésünkre bocsátott klórdibenzooxafoszfirinból (**102**) Grignard-reakcióval egyfogú foszfor ligandumokat (**201**, **205**) képeztünk. [1] Egy másik Grignard-reagens által kiváltott reakcióban gyűrűnyílási mellékreakciót figyeltünk meg **201** előállításakor. A **202** gyűrűnyílt terméket jó hozammal állítottuk elő a reakciókörülmények optimalálásával. (6. Ábra) [4]



4. Ábra

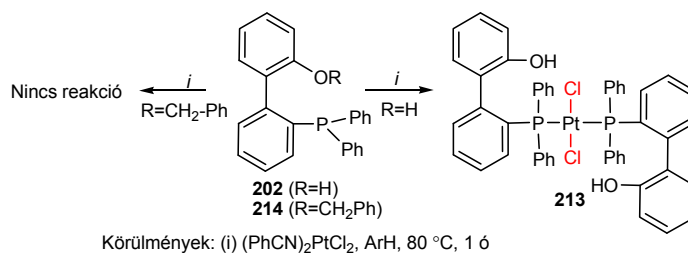
6. Szubsztitúciós reakciók eredményeként alkoxi- (**217a-e**), illetve aminoszármazékokat (**217f-h**) állítottunk elő. Ezeket oxidokká (**203**, **207**, **218**) és borán-komplexeiké alakítottuk. [9] A **218f** szerkezetét röntgenkristallográfiás vizsgálattal igazoltuk. A foszforatomon királis-származékkal helyettesített ligandumok (**218e,g,h**) diasztereomerek keverékeként képződtek. A mentil-származék (**218e**) diasztereomerjeit sikerült kritályosítással dúsítani. 71%-os *de*-vel kaptuk az egyik diasztereomert, amelynek egykristály röntgendiffraktogramjából megállapítható, hogy a foszforatom abszolút konfigurációja 'R', valamint a kondenzált gyűrűk 13.7(4) °-os szöget zárnak be egymással. [2]

7. A komplexképzési reakciókban két kivétellel (**211**, **213**) (5. és 6. Ábra) *cisz* komplexek képződtek, melyet a sztereospecifikus csatolások ($J_{\text{Pt-P}}=4239\text{-}5233\text{ Hz}$) igazoltak. [3],[7] Valószínűleg a nagy térigénnyel magyarázható, hogy a triizopropilfenil helyettesítőt tartalmazó komplex (**211**, $J_{\text{Pt-P}}=2900\text{ Hz}$) *transz* geometriával képződött.



5. Ábra

Ugyancsak *transz* térállású komplex (**213**) képződését tapasztaltuk a gyűrűnyílt ligandumból (**202**). A kvantumkémiai számítások stabilizáló H-híd kölcsönhatást azonosítottak mind a ligandumban (**202**), mind a platina-komplexében (**213**). A **202** ligandumban lévő hidroxilsoport és foszforatom közötti H-híd azonban nem gátolja a komplexképzést. Érdekes módon a H-híd lehetőségének megszüntetésével **202**-es ligandum benzilezett származékából (**214**) nem képződött komplex, amelynek szterikus és konformációs okai is lehetnek. [4]



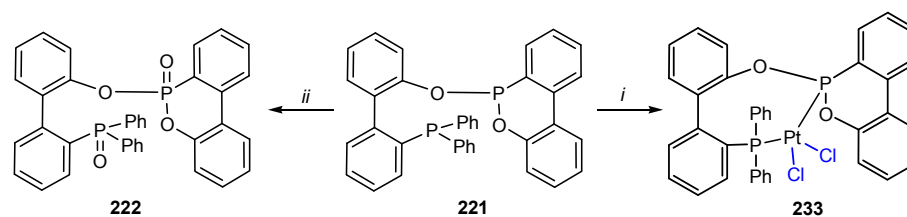
6. Ábra

8. Megállapítottuk, hogy a bisz típusú komplexek (**213**, **220**) képződésekor a ligandum : prekursor arány nem befolyásolta a komplexképzést, mindig bisz típusú komplex képződött, azonban a 2:1=ligandum:prekursor arány jobb termelést és tisztább terméket adott. [7] A komplexek (**220a-d,f**) ^{31}P NMR spektrumában a homo- és heterokirális izomerek jelcsoportjai figyelhetőek meg. Királis ligandumot tartalmazó komplexek esetén (**220e,g,h**) összetettebb ^{31}P NMR spektrumokban a heterokirális forma jele mellett

megjelentek a homokirális foszfor-egységeket tartalmazó két diasztereomer-származék jelei is.

9. Az etoxi-származékkal (**220b**) végzett kvantumkémiai számítások (DFT, HF/6-31G*, B3LYP/6-31G, LANL2DZ ECP) alátámasztották a *cisz* geometriájú komplex képződését, és igazolták a heterokirális forma nagyobb stabilitását. [7] A metoxi-szubsztituenst tartalmazó Pt(II)-komplexből (**220a**) növesztett egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata egy molekula oldószer (CHCl₃) beépülését jelezte a komplexbe. A szolvát kloroform a kristályszerkezeten belül érdekes forgó mozgást végez. [11]

10. Kétfogú ligandumok előállítása során a gyűrűnyílt *orto*-arilfenol (**202**) és a P-klórdibenzooxafoszforin (**102**) reakciójával kétfogú ligandumot (**221**) kaptunk, melynek jellemzését dioxidként végeztük el. [8],[9] Meglepő módon a **221** ligand tisztítása – a két P(III) funkció ellenére – oszlopkromatográfiával is elvégezhető volt. A csekély oxidációs készség valószínűleg a nagy térkitöltésű csoportok jelenlétének tulajdonítható. A **221**-ből képzett **222** diaszteromerjeinek elválasztására tett kísérleteink nem jártak sikerrel, amely a bifenil-tengely körüli forgásból adódó részleges izomerizációnak tudható be. Az atopizomerek egymásba alakulásának energiagátját (6.9 és 5.1 kcal/mol), PM3 számításokkal határoztuk meg. [4]



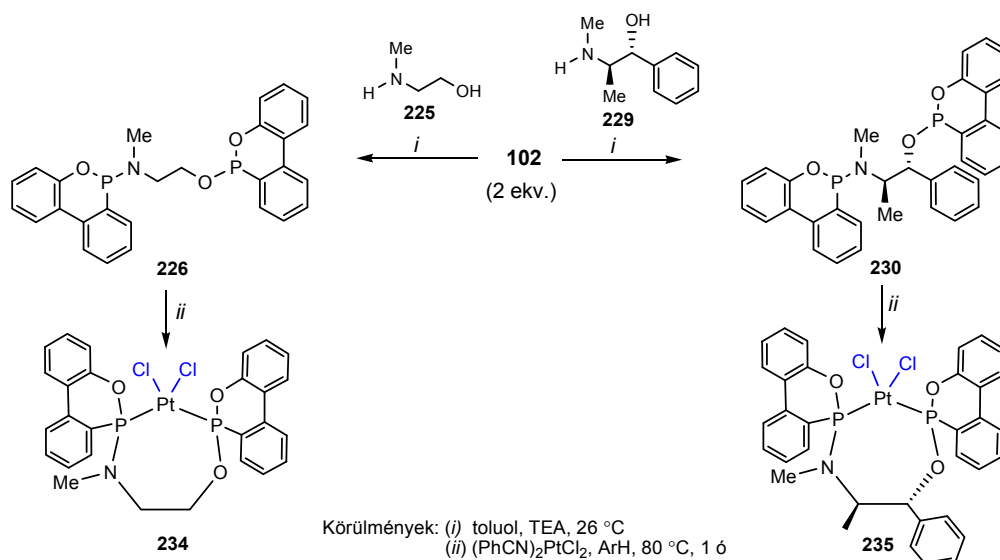
Körülmények: (i) (PhCN)₂PtCl₂, ArH, 80 °C, 1 ó; (ii) H₂O₂/H₂O

7. Ábra

A kétfogú foszfin-foszfit ligandumból (**221**) képzett Pt-komplex (**233**) térszerkezetét B3LYP/3-21G* valamint B3LYP/LAN2DZ számítások alapján valószínűsítettük. [4]

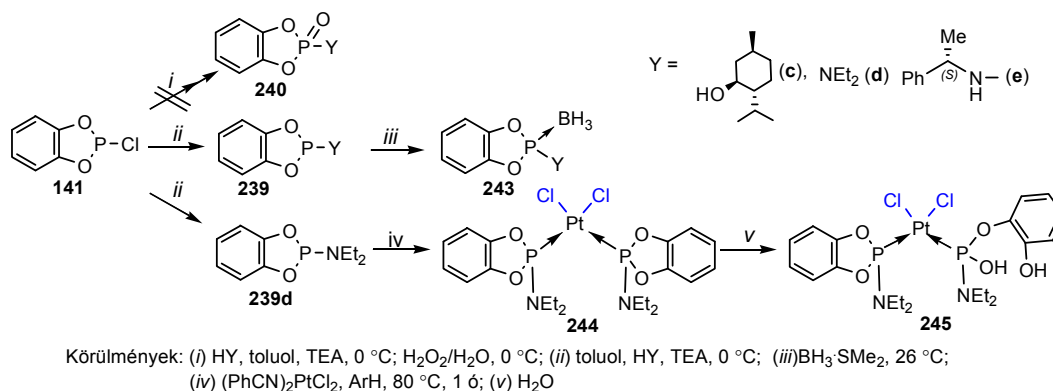
11. A 2-metilamino-etanollal (**225**) végzett kísérletek után királis kétfogú ligandumot tartalmazó származékokat (**230**) képeztünk, amikor **102** származékokat (+)-efedrinnel (**229**) reagáltattuk. [8] A ligandumok (**226**, **230**) azonosítását oxidként hajtottuk végre. A kiindulási izomerösszetétel miatt a Pt-komplexeik két illetve négy diasztereomerként

képződtek, meglehetősen bonyolult spektrumokat képezve. Kvantumkémiai számításokkal (B3LYP/6-21G* és LANL2DZ ECP) meghatároztuk a legstabilabb izomerek térszerkezetét, valamint megállapítható, hogy a 7-tagú kelát gyűrű az efedrines tartalmú származéknál (**235**) feszítettebb, mint az aminoetanol esetében (**234**). [6]



8 Ábra

12. C. Benzo[1,3,2]dioxafoszfolánok körében a P-klór-benzodioxafoszfolán (**141**) klóratomjának helyettesítésével újabb típusú P-ligandumokhoz jutottunk. A P(III) funkció védésére a korábban bevált oxid-képzés nem volt alkalmazható a vízre érzékeny benzodioxafoszfolánoknál, ezért borán-komplexeiket (**243**) állítottunk elő. A legstabilabbnak a dietilamino-származék (**239c**) bizonyult ezért a komplexképzést is ezzel a ligandummal végeztük el. Amennyiben a reakciót nem vízmentes körülmények között hajtottuk végre, akkor a **244** Pt-komplexben az egyik benzodioxafoszfolán gyűrű hidrolitikusan felnyílt (**245**). [10]



9. Ábra

IV. Tézisek

1. Eljárást dolgoztunk ki 16 új öt- és hattagú monocilusos foszforheterociklus, triciklikus dibenzo[c.e][1,2]oxafoszforin és benzo[1,3,2]dioxafoszfolán ligandum előállítására. Ezek alkalmazásával 23 új egy- [1],[3],[4],[7] és kétfogú [4],[6] Pt(II) komplexet képeztünk, melyeket ^{31}P NMR spektroszkópiával és esetenként kvantumkémiai számításokkal jellemeztünk.
2. Sikeresen stabilizáltuk a levegőre érzékeny P(III) ligandumokat oxidokként és borán-komplexeikként, amelyek ilyen formán tisztításra és ligandumok prekurzorként való tárolására alkalmasak valamint eljárást dolgoztunk ki a P(III) ligandumok oxidjaikból és borán-komplexeikből történő felszabadítására. [2],[9]
3. Sikeresen választottuk szét kristályosítással királis szubsztituenst tartalmazó dibenzooxafoszforin-oxid diasztereomerjeit. Egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel meghatároztuk az abszolút konfigurációt és a szerkezetet kvantumkémiai számításokkal jellemeztük. [2]
4. ^{31}P NMR vizsgálatokkal igazoltuk, a sztereospecifikus $J_{\text{Pt-P}}$ csatolások meghatározásával, hogy a kapott Pt(II) komplexek két kivétellel *cis* szerkezetűek. [3],[7] Egy származéknál ezt kvantumkémiai számítással is megerősítettük [7] és röntgendiffrakciós vizsgálattal [11] is alátámasztottuk.
5. Racém és diasztereomer platinakomplex esetén homo- és heterokirális izomerek elegye képződik, melyek jelenléte, valamint a diasztereomerek aránya ^{31}P NMR spektrumok alapján meghatározható. Az etoxi-szubsztituenst tartalmazó dibenzooxafoszforin Pt-komplexe esetén kvantumkémiai számításokkal igazoltuk a heterokirális forma nagyobb stabilitását. [7]
6. Egy optikailag aktív foszfolén- és egy tetrahydrofoszfinin-származékból kiindulva új, enantiomertiszta foszfor ligandumot tartalmazó Pt(II)-komplexet állítottunk elő. [10]

7. Az öt- és hattagú P-heterociklusoknál és a dibenzooxafoszforszármazékoknál megállapítottuk, hogy a diklórdibenzonitrilplatina prekuzorral szobahőmérsékleten is a várt Pt(II)-komplex keletkezik, nem szükséges magasabb hőmérsékleten végezni a reakciót. A ligandum:prekuzor arány nem befolyásolja a komplexképzés kimenetelét, mindig 2:1 ligandum:prekuzor arányú bisz komplexek képződnek. [3],[7]

8. Eljárást dolgoztunk ki a dibenzooxafoszforszármazékánál keletkezett gyűrűnyílt termék [1] jó hozamú előállítására és alkalmazásával új Pt(II) komplexeket állítottunk elő. [4] Megállapítható, hogy a gyűrűnyílt termékben található másodlagos kötőerők nem akadályozzák a komplexképzést, azonban ezen kötőerő megszüntetésével – benzil-származék kialakításával - a komplexképzés nem zajlik le. [4]

9. Benzodioxafoszfórán-származékoknál a vegyületek stabilizálására, a korábban bevált oxid formában történő védelem a vegyületek hidrolízis érzékenysége miatt nem alkalmazható. A stabilizálást sikeresen oldottuk meg borán-komplex képzéssel. A Pt(II)-komplex képzés során még a legstabilabb dietilamino-szubsztituenst tartalmazó ligandumnál is hidrolitikus gyűrűnyílás figyelhető meg. [10]

V. Az elért eredmények hasznosításának lehetőségei

Az előállított, új foszfor ligandumokat tartalmazó Pt(II) komplexek, reményeink szerint előnyösen alkalmazhatóak szerves vegyületek homogén katalitikus reakcióiban, többek között sztereoszelektív hidroformilezéseknél és enantioszelektív hidrogénezéseknél.

VI. A disszertáció alapjául szolgáló publikációk

KÖZLEMÉNYEK:

1. Keglevich, Gy.; Szelke, H.; Kerényi, A.; Imre, T.; Ludányi, K.; Dukai, J.; Nagy, F.; Arányi, P.: 2-Aryl-dibenzo-1,2-oxaphosphorine as a ligand in borane and in Pt(II) complexes. *Heteroatom Chemistry* **2004**, *15*, 459. (IF: 0.830)
2. Keglevich, Gy.; Szelke, H.; Kerényi, A.; Kudar, V.; Hanusz, M.; Simon, K.; Imre, T.; Ludányi, K.: New chiral P-ligands: P-amino- and P-cycloalkoxy dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorines. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 4015. (IF: 2.429)

3. Keglevich, Gy.; Szelke, H.; Kerényi, A.; Imre, T.: Bis(dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorino-)dichloroplatinum complexes. *Transition Metal Chemistry* **2006**, *31*, 306. (IF: 0.918)
4. Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Szelke, H.; Ludányi, K.; Körtvélyesi, T.: 2-Diphenylphosphino-2'-hydroxybiphenyl-based P-ligands and their platinum(II) complexes. *J. Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 5038. (IF: 2.332)
5. Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Sipos, M.; Ujj, V.; Makó, A.; Csontos, I.; Novák, T.; Bakó, P.; Greiner, I.: Green chemical approaches and tools in the development of environmentally friendly synthetic methods. *Periodica. Politechnica Chemical Engineering* **2007**, *51*, 53.
6. Kerényi, A.; Balassa, A.; Körtvélyesi, T.; Ludányi, K.; Keglevich, Gy.: Synthesis and complexation of novel dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorine-based P-ligands. *Transition Metal Chemistry* **2008**, *33*, 459. (IF: 0.997)
7. Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Mayer, B.; Körtvélyesi, T.; Ludányi, K.: Platinum(II) complexes of 2-alkoxy-dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorines. *Transition Metal Chemistry* **2008**, *33*, 505. (IF: 0.997)
8. Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Sipos, M.; Balassa, A.; Körtvélyesi, T.: Novel heterocyclic P-ligands: Synthesis and application in Pt(II) complexes. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2008**, *183*, 440. (IF: 0.692)
9. Keglevich, Gy.; Kerényi, A.: Synthesis of dibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorines and their application in transition metal complexes. *Trends in Organic Chemistry* **2008**, *12*, 73.
10. Kerényi, A.; Keglevich, Gy.: Platinum complexes of P-heterocycles. *Asian Chemistry Letters* **2008**, *12*, 92.
11. Holczbauer, T.; Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Czugler, M.: Dichloridobis(2-methoxydibenzo[c.e][1,2]oxaphosphorine-κP)platinum(II) trichloromethane solvate. *Acta Crystallographica*. **2009**, *E65*, 347. (IF: 0.367)

ELŐADÁSOK:

12. Kerényi, A.; Keglevich, Gy.: Komplexekben hasznosítható akirális és királis P-ligandok szintézise. XXIX. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2006. okt. 30-31.
13. Kerényi, A.; Keglevich, Gy.: Komplexekben hasznosítható P-ligandok szintézise. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Oláh György Doktori Iskola, Doktoránskonferencia 2007. február 7., Budapest

POSZTEREK:

14. Szelke, H.; Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Dukai, J.; Nagy, F.; Arányi, P.: Új P-ligandok: Dibenzo[c,e][1,2]oxafoszfordin származékok. Vegyészkonferencia, MKE, Hajdúszoboszló, 2005. jún. 28-30.
15. Kerényi, A.; Sipos, M.; Körtvélyesi, T.; Novák, T.; Keglevich, Gy.: Synthesis of P-ligands utilized in various complexes. 1st European Chemistry Congress – EuCheMS, Budapest, 2006. aug. 27-31.
16. Kerényi, A.; Sipos, M.; Balassa, A.; Mayer, B.; Ludányi, K.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, Gy.: Heterociklusos P-ligandok és átmeneti fém-komplexeik szintézise. Centenárium Vegyészkonferencia, Sopron, 2007. máj. 29-jún. 1.
17. Kerényi, A.; Keglevich, Gy.; Körtvélyesi, T.; Kovács, V. Heterocyclic P-ligands and their platinum(II)-complexes, XI. Belgian Organic Synthesis Symposium, Gent, 2008.júl.13-18.