

**POLSKA AKADEMIA NAUK
INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
ZESPÓŁ XIV**

Oleh M. Demchuk

**Optymalizacja struktury
atropoizomerycznych ligandów dla
potrzeb syntezy asymetrycznej**

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.268/2004



80000000003489

Praca doktorska

Promotor:

prof. dr hab. K. Michał Pietrusiewicz

Warszawa, Marzec, 2004

A 21-6

K-c-130

K-o-172



B Orig. 268/04

Podziękowania

Jestem bardzo wdzięczny prof. **K. Michałowi Pietrusiewiczowi** za nieocenioną pomoc, naukowe kierownictwo i bezcenne porady przy wykonaniu pracy doktorskiej.

Autor szczerze dziękuje prof. **Mieczysławowi Mąkoszy** za danie możliwości przeprowadzenia badań naukowych w Instytucie Chemii Organicznej PAN, oraz prof. **Dieterowi Arlt`owi** za zainteresowanie mnie chemią ligandów atropoizomerycznych.

Jestem zobowiązany dr **Zbigniewowi Pakulskiemu** za permanentne wsparcie podczas wykonania badań naukowych, **Piotrowi Osińskiemu**, za przyjacielską pomoc przy napisaniu pracy, dr **Grygoriu Dolgonosowi** i **prof. Helenie Dodziuk** za cenne wskazówki dotyczące obliczeń komputerowych, **Stanisławowi Berłożeckiemu** za pomoc przy pracach prowadzonych w aparaturze wysokociśnieniowej, dr **Markowi Koprowskiemu** i dr **Henrykowi Januszewskiemu** za perfekcyjne wykonanie pomiarów NMR, **Monice Asztemborskiej** za wykonanie analiz GC oraz wszystkim pracownikom Instytutu Chemii Organicznej i Instytutu Chemii Fizycznej PAN za stworzenie ciepłej i przyjaznej naukowej atmosfery.

Jestem bardzo wdzięczny mojej ukochanej żonie **Oksanie** za wielką wyrozumiałość podczas moich studiów doktoranckich.

SPIS TREŚCI

A.	Wstęp.	7
B.	Cel pracy.	11
C.	Modyfikacja struktury C ₂ -symetrycznych atropoizomerycznych ligandów difosfinowych - poszukiwanie dobrego układu katalitycznego.	12
C.1.	Kontrola steryczna.	12
C.1.1.	Koncepcja "major vs minor groove" układu binaftyłowego.	12
C.1.2.	Modyfikacje konformacji ligandów.	18
C.1.3.	Efekt podstawników w pozycjach 3,5 grup P-aryłowych.	24
C.2.	Kontrola elektronowa.	25
C.2.1.	Modyfikacje BINAPu.	26
C2.2.	Modyfikacja ligandów bifenyłowych.	36
C.2.2.1	Ligandy serii BIMOP.	44
C.2.2.2	Właściwości ligandu <i>o</i> -Ph-HexaMeO-BIPhEP.	46
C.2.2.3	Ligandy bifenyłowe ubogie w elektrony.	48
C.3	Modyfikacje heteroaromatyczne.	49
C.4	Wnioski.	57
D.	Badania własne.	59
D1.	Główne założenia pracy.	59
D1.1.	Wybór reakcji modelowej.	60
D.1.2.	Adekwatny model ligandu.	60
D.2.	Synteza serii ligandów.	64
D.2.1.	Analiza retrosyntetyczna.	65
D.2.2.	Synteza związków racemicznych.	68
D.2.2.1.	Synteza racemicznych związków difosforowych zawierających funkcje aminowe.	71
D.2.2.2.	Synteza racemicznego BICLP.	73
D.2.2.3.	Synteza racemicznego BIMOPu.	75
D.2.2.3.1.	Alternatywna synteza BIMOPu.	77
D.2.3.	Związki optycznie czynne.	79
D.2.3.1.	Wyznaczenie czystości enancjomerycznej.	79

D.2.3.1.1.	Wyznaczanie czystości enancjomerycznej atropoizomerycznych bisfosfinotlenków atropoizomerycznych ligandów biarylowych.	80
D.2.3.1.2.	Wyznaczenie nadmiaru enancjomerycznego DIDABu.	84
D.2.3.2.	Otrzymanie związków enancjomeryczne czystych.	84
D.2.3.2.1.	Rozdział racemicznego DIDABu.	84
D.2.3.2.2.	Synteza (<i>S</i>)-TetraPhEMPu.	85
D.2.3.2.3.	Rozdział racemicznego BICLPO.	87
D.2.3.2.4.	Próby rozdziału racemicznych BIMOPO i BIMAPO przez krystalizację ich diastereomerycznych kompleksów z chiralnymi kwasami.	90
D.2.3.2.5.	Otrzymanie enancjomerycznie czystego BIMAPu.	90
D.2.3.3.	Sprawdzenie czystości enancjomerycznej otrzymanych ligandów.	94
D.2.4.	Przygotowanie kompleksów rodowych $[Rh\{\text{ligand}\}_n]ClO_4$.	95
D.3.	Uwodornienie katalityczne.	95
D.3.1.	Uwodornienie monometylowego estru kwasu piperonilidenobursztynowego.	96
D.3.2.	Uwodornienie <i>N</i> -acetylo-dehydrofenylo-alaniny.	98
D.3.3.	Uwodornienie kwasu itakonowego.	99
D.3.4.	Uwodornienie z udziałem protonowanego BIMAP.	100
D.3.5.	Analiza uzyskanych wyników.	101
D.4.	Mechanistyczna ocena otrzymanych wyników.	102
D.4.1.	Mechanizm reakcji katalitycznego uwodornienia dehydroamonokwasów.	102
D.4.2.	Przeniesienie modelu stadium limitującego szybkość w reakcji uwodornienia katalitycznego na reakcje redukcji enamidu 69 z udziałem BIMAP i BICLP. Próba wytłumaczenia elektronowego efektu podstawników.	114
E.	Wnioski.	118
F.	Część eksperymentalna.	120
F.1.	Dane ogólne.	120
F.2.	Syntezy poszczególnych związków.	121
F.3.	Dane krystalograficzne.	154
G.	Literatura.	155
H.	Stosowane skróty i oznaczenia.	164

A. WSTĘP

Thus, the era of rationally designed catalysts may be in the distant future.

Patrick J. Walsh, 2003

Znalezienie efektywnych procedur dających dostęp do enancjomerycznie czystych związków potrzebnych farmacji, agrochemii lub perfumerii jest od lat poważnym wyzwaniem dla chemików. Wśród różnych podejść do syntezy związków enancjomerycznie czystych kataliza asymetryczna wydaje się być strategią najbardziej efektywną.^[1]

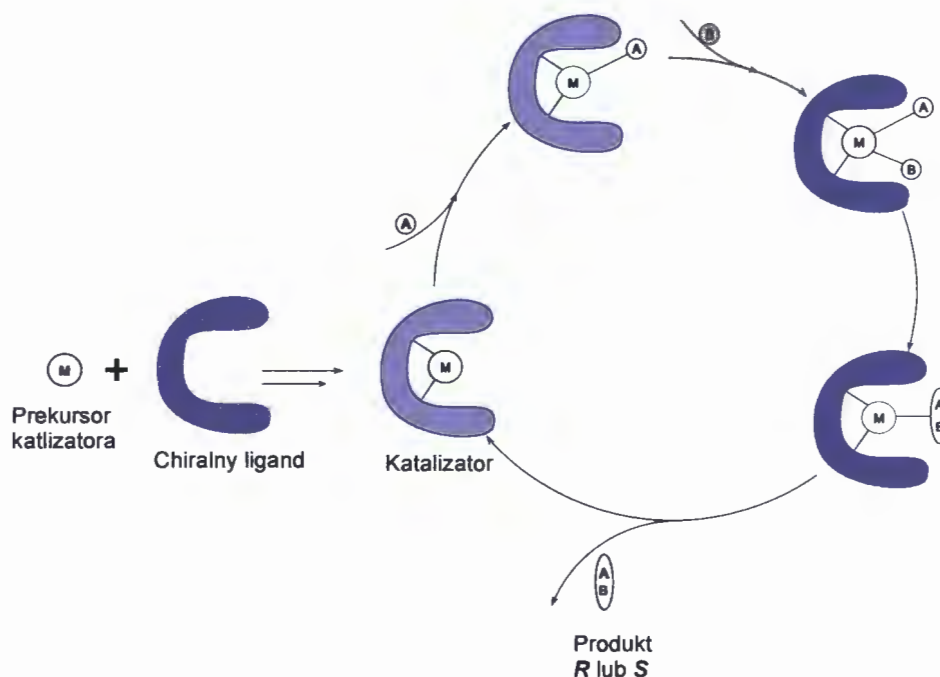
Kataliza asymetryczna, w której chiralny katalizator umożliwia przekształcenie prochiralnego substratu w optycznie czynny produkt należy do najbardziej zaawansowanych metod syntezy współczesnej chemii organicznej. Wykorzystywane są w niej najczęściej małe substechiometryczne (do 10^{-3} mol%) ilości chiralnej substancji, zwykle w formie kompleksów metali przejściowych z chiralnymi ligandami, które uznawane za jedne z najlepszych i najbardziej wydajnych katalizatorów.^[1] Przeniesienie chiralności od chiralnego ligandu na prochiralny substrat odbywa się w sferze koordynacyjnej metalu przejściowego. Ogólna zasada katalizy asymetrycznej przedstawiona jest na rysunku 1. Mała ilość idealnie dobranego chiralnego katalizatora pozwala stereospecyficznie łączyć cząsteczki A i B w chiralną molekułę AB.

Katalizę asymetryczną rozpatruje się jako integralny proces chemiczny, w którym maksymalną skuteczność można osiągnąć tylko przy optymalnym doborze odpowiedniego (doskonale skonstruowanego) katalizatora i odpowiednich warunków reakcji. Taka reakcja powinna przebiegać z wysokim **TON** (turnover number - pokazuje ile razy katalizator może być włączony w cykl katalityczny) i z wysokim **TOF** (turnover frequency - pokazuje częstość przebiegu cykli

katalitycznych w jednostce czasu) oraz z maksymalnie wysokim **ee** (enantiomeric excess - nadmiarem enancjomerycznym produktu reakcji). Dobrze skonstruowany chiralny katalizator nie tylko przyspiesza reakcję chemiczną, ale zapewnia niezbędne rozróżnienie diastereomerycznych stanów przejściowych zwykle nie mniej niż 10 kJmol^{-1} , umożliwiając tym samym otrzymanie pożądanego produktu o wysokiej czystości optycznej.

Przenoszenie chiralności odbywa się w ten sposób, że enancjotopowe atomy, grupy lub strony prochiralnej molekuly uzyskują steryczne rozróżnienie dzięki sąsiedztwu chiralnego ligandu (Rys. 1).^[2, 3]

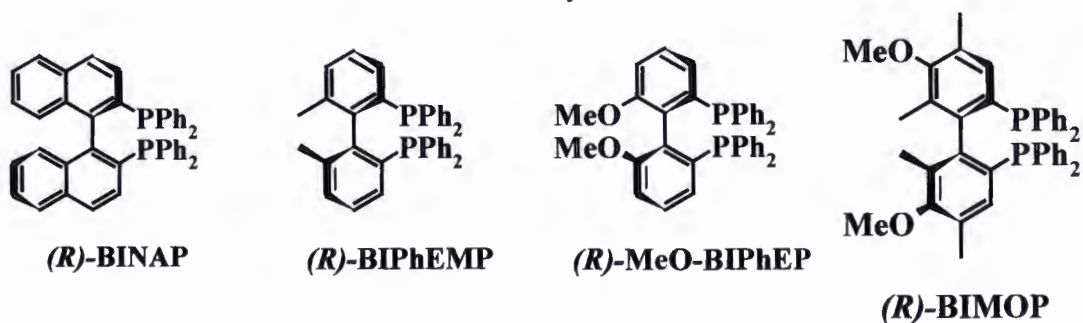
Rysunek 1. Ogólne zasady katalizy asymetrycznej. M-metal, A, B = reagent i substrat.



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 substratu do centrum katalitycznego. Jednymi z najlepszych ligandów, powszechnie obecnie wykorzystywanymi, są chiralne C_2 -symetryczne

Nadal jednak istnieje cały szereg substratów i reakcji katalitycznych, dla których użyteczność znanych ligandów jest niewielka, ponieważ nie zapewniają odpowiedniej aktywności i selektywności w działaniu, odporności na wodę bądź powietrze czy też odpowiednio wysokiego **TON**. Poszukuje się więc intensywnie nowych typów ligandów.

Rysunek 3. Przykłady znanych C_2 -symetrycznych atropoizomerycznych ligandów difosfinowych.



Do dziś dobór ligandu zapewniającego najwyższe indukcje w procesach katalizy asymetrycznej katalizowanych kompleksami metali przejściowych polega przede wszystkim na czysto empirycznym, często intuitywnym, poszukiwaniu optymalnego układu katalitycznego (ligand, metal, typ kompleksu) i warunków reakcji (stechiometria, rozpuszczalnik, temperatura, i in.). Przy takim kompleksowym podejściu i ciągłym wzroście ilości i zróżnicowaniu strukturalnym dostępnych ale zwykle bardzo drogich ligandów selekcja tego rodzaju jest z konieczności bardzo kosztowna i pracochłonna.^[1] Postępowanie takie byłoby znacznie ułatwione gdyby poznane zostały zależności wiążące budowę ligandu z jego efektywnością w procesie katalitycznym.

B. CEL PRACY

Podstawowym celem pracy było znalezienie zależności pomiędzy właściwościami elektronowymi podstawników rdzenia biarylowego wybranego C₂-symetrycznego ligandu difosfinowego i właściwościami katalitycznymi jego kompleksów z metalami przejściowymi w modelowych reakcjach katalizy asymetrycznej.

C. MODYFIKACJA STRUKTURY C₂-SYMETRYCZNYCH ATROPOIZOMERYCZNYCH LIGANDÓW DIFOSFINOWYCH - POSZUKIWANIE DOBREGO UKŁADU KATALITYCZNEGO.

Próby polepszenia działania katalizatora poprzez modyfikacje struktury ligandu określonego typu były podejmowane. Takie ligandy jak **BIMOP**, **BIPHEMP**, **MeO-BIPHEP** czy **BINAP** były modyfikowane w różny sposób i w rezultacie powstały szeregi kompleksów takich ligandów z metalami przejściowymi o różnej katalitycznej aktywności, które dobierane były do odpowiednich procesów i substratów.^[12-20]

Te modyfikacje strukturalne prowadzone były głównie w dwóch podstawowych kierunkach i zmierzały do:

- 1) osiągnięcia sterycznej kontroli konformacji ligandu
- 2) zróżnicowania gęstości elektronowej na centrach fosfinowych ligandu.

C.1. Kontrola steryczna

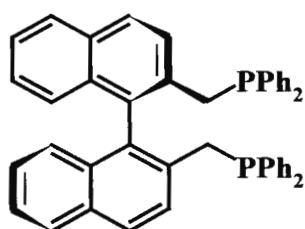
Próby modyfikacji ligandów w celu uzyskania lepszych wyników reakcji katalitycznych były często podejmowane. Istnieje szereg pochodnych znanych ligandów, dla których zmiana właściwości katalitycznych ich kompleksów, była spowodowana głównie wymuszoną modyfikacjami strukturalnymi zmianą konformacji ligandu i kompleksu. Takie podejście może być więc rozpatrywane jako próba sterowania indukacją asymetryczną poprzez kontrolę steryczną ligandu.

C.1.1. Koncepcja "major vs minor groove" układu binaftyłowego.

Jednymi z pierwszych modyfikacji strukturalnych ligandów w obrębie szkieletu binaftyłowego były modyfikacje prowadzące do zmiany kątów kompleksowania P-Met-P (ang. bite angle).

W odniesieniu do **BINAPu** modyfikacja tego typu prowadząca do zwiększenia kąta kompleksowania, reprezentowana jest przez strukturę **NAPHOSu**^[21] (Rys. 4), w którym grupy fosfinowe połączone są z atropoizomerycznym rdzeniem binaftyłowym przez mostki CH₂.

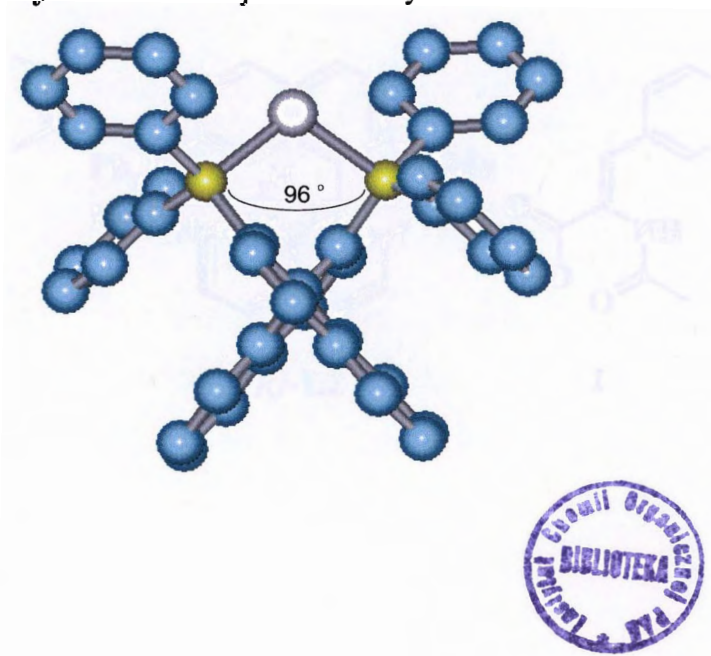
Rysunek 4. Ligand (*R*)-NAPHOS.



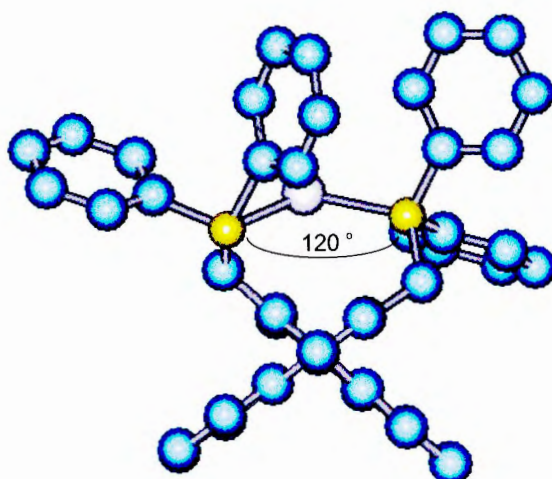
(L1)

Zgodnie z obliczeniami komputerowymi kompleks rodowy **NAPHOSu**^[22-24] miał kąt kompleksowania rzędu 120° (Rys. 5) podczas gdy obliczony dla odpowiedniego kompleksu **BINAPu** kąt ten wynosił 96° (Rys. 6).

Rysunek 5. Kompleks rodowy **BINAP**.^[25]

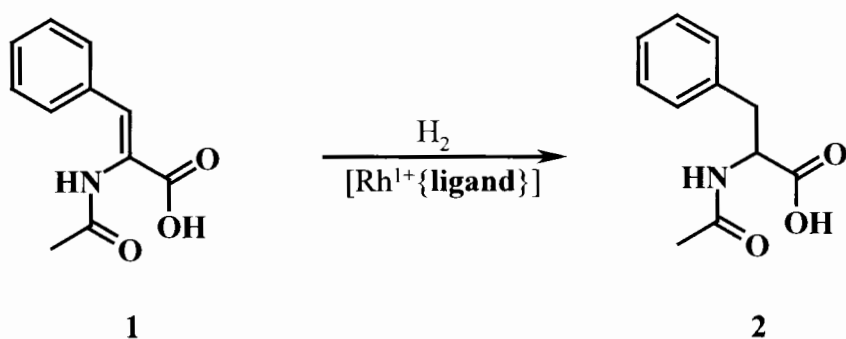


Rysunek 6. Kompleks rodowy NAPHOSu.^[25]



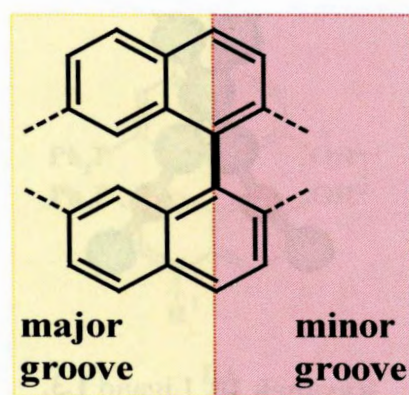
Właściwości katalityczne rodowych kompleksów **NAPHOSu** i **BINAPu** zostały porównane na przykładzie modelowej reakcji katalitycznego uwodornienia kwasu *N*-acetyloaminocynamonowego (Schemat 1). Kompleks **NAPHOSu** zapewnił indukcję symetryczną na poziomie 54% ee, podczas gdy kompleks **BINAPu** w tej reakcji umożliwił osiągnięcie tylko około 15% ee.^[12] Najwyraźniej duży kąt kompleksowania sprzyja polepszeniu indukcji asymetrycznej w przedstawionej reakcji.

Schemat 1. Uwodornienie kwasu *N*-acetyloaminocynamonowego katalizowane kompleksami rodowymi NAPHOSu i BINAPu.



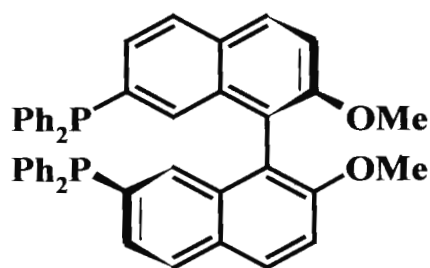
Inna modyfikacja strukturalna zrealizowana została poprzez wprowadzenie grup fosfinowych w pozycje 7,7' zamiast w pozycje 2,2' układu binaftyłowego. Sens tej modyfikacji polegał na wykorzystaniu bardziej rozwartej „strony” binaftyłu (Rys. 7) zapewniającej podobną chiralność ale w obrębie znacznie większych kątów dwuściennych.

Rysunek 7. „Major-minor groove” w układzie 1,1'-binaftyłu.



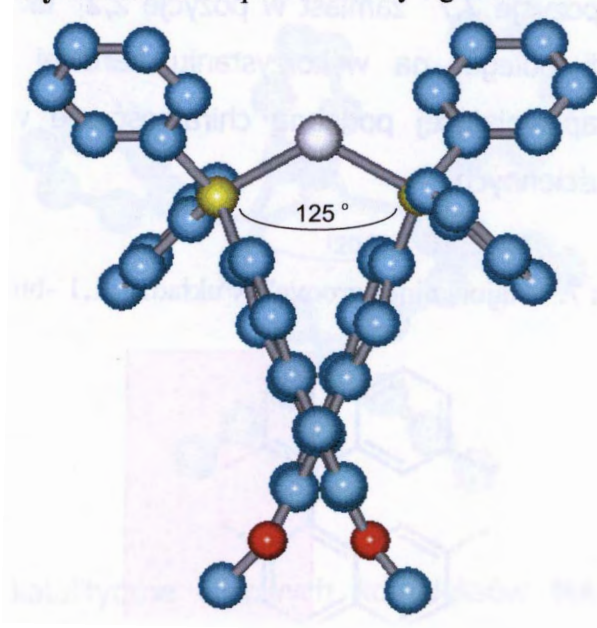
Tę koncepcję zrealizowano przy syntezie ligandów **L2** i **L3** (Rys. 8-10). Jak wykazały obliczenia, 7,7'-podstawione ligandy binaftyłowe **L2**^[26] i **L3**^[27] miały kąty kompleksowania odpowiednio 125° i 160°.

Rysunek 8. Ligand **L2**

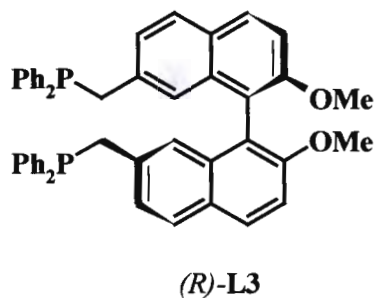


(R)-**L2**

Rysunek 9. Kompleks rodowy ligandu L2.^[25]



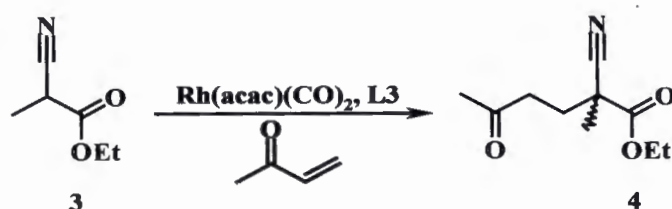
Rysunek 10. Ligand L3.



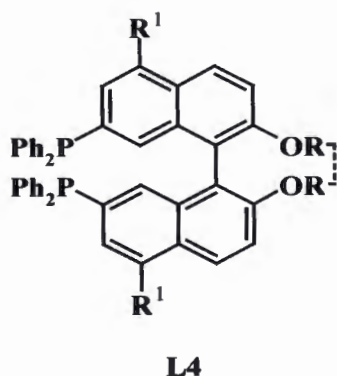
Ligand **L3** sprawdzony został w asymetrycznej reakcji Michaela (Schemat 2). Najlepszy wynik (73% ee) uzyskano w reakcji estru kwasu 2-cyjanopropionowego i metylowinyloketonu przy użyciu 1%-mol $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ jako prekursora katalizatora.

Zsyntetyzowano również serię ligandów **L4**^[28] (Rys. 11) w których w pierścieniach binaftyłowych zostały dodane podstawniki R^1 w pozycjach *meta* do funkcji difenylofosfinowych a grupy R były (lub nie) połączone mostkiem.

Schemat 2. Asymetryczna reakcja Michael'a z udziałem ligandu **L3**



Rysunek 11. Ligandy **L4**.

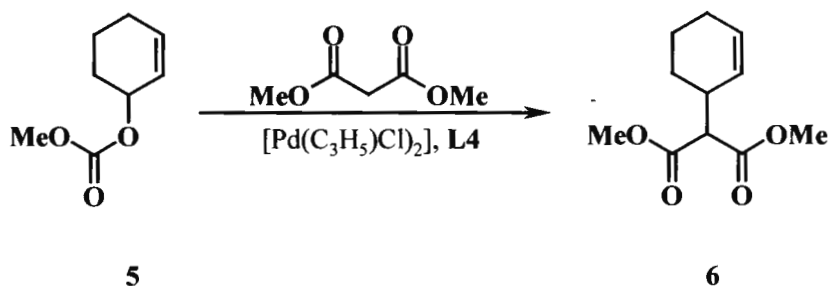


Ligandy te wykorzystano następnie w modelowych reakcjach asymetrycznego podstawienia alilowego (Schemat 3). W zależności od natury podstawników R i R^1 wydajność optyczna takich reakcji wahała się od 5 do 99 % ee. Najlepsze wyniki zostały osiągnięte dla reakcji węglanu 2-cycloheksen-1-olu i malonianu dimetylu przy użyciu 0.45%-mol $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ i ligandu **L4** gdzie $R = -(\text{CH}_2)_4$, $R^1 = \text{H}$. Wcześniej, najlepszą enancjoselektywność tej reakcji (98%) uzyskano po optymalizacji wszystkich warunków (temperatura, rozpuszczalnik, dodatek jonowy i inne) z zastosowaniem 5%-mol kompleksu ligandu Trosta (o dużym kącie kompleksowania) (Rys. 12) z $\frac{1}{2}[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$.^[29]

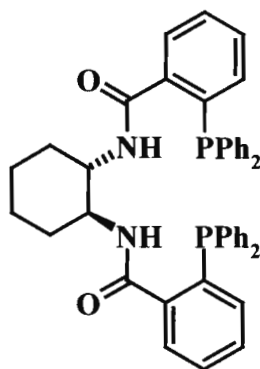
Niestety pokazane powyżej ligandy (**L1** - **L4**) o strukturze modyfikowanego **BINAPu** zostały wykorzystane w różnych procesach katalitycznych, co uniemożliwia bezpośrednie porównywanie wpływu wprowadzonych zmian strukturalnych na ich efektywność jako ligandów.

Kluczowe znaczenie kąta kompleksowania w kilku odmiennych procesach katalitycznych zostało dobrze zbadano na przykładzie ligandów innego typu (zarówno chiralnych jak i niechiralnych).^[30]

Schemat 3. Asymetryczne podstawienie allilowe.



Rysunek 12. Ligand Trosta.

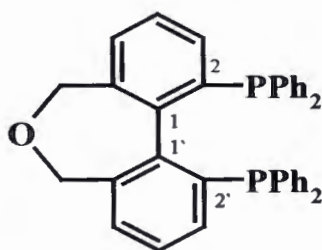


Ligand Trosta

C.1.2. Modyfikacje konformacji ligandów.

Ograniczenie swobody konformacyjnej ligandu atropoizomerycznego **BIPhEMP** uzyskano poprzez połączenie jego dwóch grup metylowych mostkiem z atomu tlenu prowadzącym do struktury **L5**.^[31]

Rysunek 13. Ligand L5



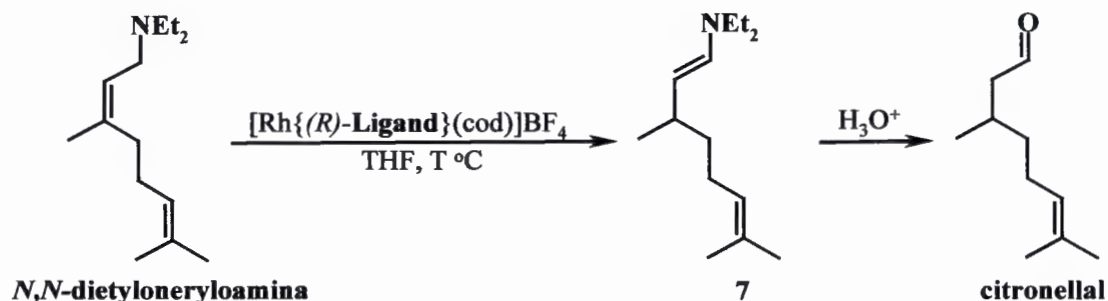
L5

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 rentgenostrukturalnej wynika, iż kąt kompleksowania (P-Rh-P) w kompleksie rodowym $[\text{Rh}\{\text{L5}\}(\text{nbd})]\text{BF}_4$ wynosi 88.4° , a kąt dwuścienny $\text{C}_2\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_2'$ 56.7° , podczas gdy ten sam kąt $\text{C}_2\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_2'$ w wolnym ligandzie miał większą wartość i wynosił 64.9° . Dla porównania różnica kątów dwuściennych wolnego i skompleksowanego ligandu **BIPhEMP**u, który ma wolne grupy metylowe w pozycji 6,6', jest prawie trzy razy większa (91.0° dla wolnego ligandu i 69.5° w kompleksie $[\text{Rh}\{\text{biphemp}\}(\text{nbd})]\text{BF}_4$ lub 71.8° w kompleksie $[\text{Rh}\{\text{biphemp}\}(\text{nbd})]\text{ClO}_4$).^[32] Dane te wykazują dobitnie, że usztywnienie ligandów atropoizomerycznych powoduje zmianę kątów kompleksowania i kątów dwuściennych w kompleksie.

Porównanie właściwości katalitycznych kompleksów ligandu **L5** i **BIPhEMP**u jest możliwe na podstawie danych dotyczących asymetrycznej izomeryzacji *N,N*-dietyloneryloaminy kompleksami rodowymi $[\text{Rh}\{(R)\text{-Ligand}\}(\text{cod})]\text{BF}_4$ w THF (Schemat 4).^[31] Kompleks **BIPhEMP**u zapewniał lepszą wydajność chemiczną otrzymywanego cytronellalu 95% (89% dla **L5**) przy porównywalnych indukacjach asymetrycznych 98% ee (98.5% ee dla **L5**). Z zestawienia tych danych można wnioskować, że taka reakcja jest słabo wrażliwa na zmianę kątów w kompleksie katalitycznym. (Przykłady tej reakcji z

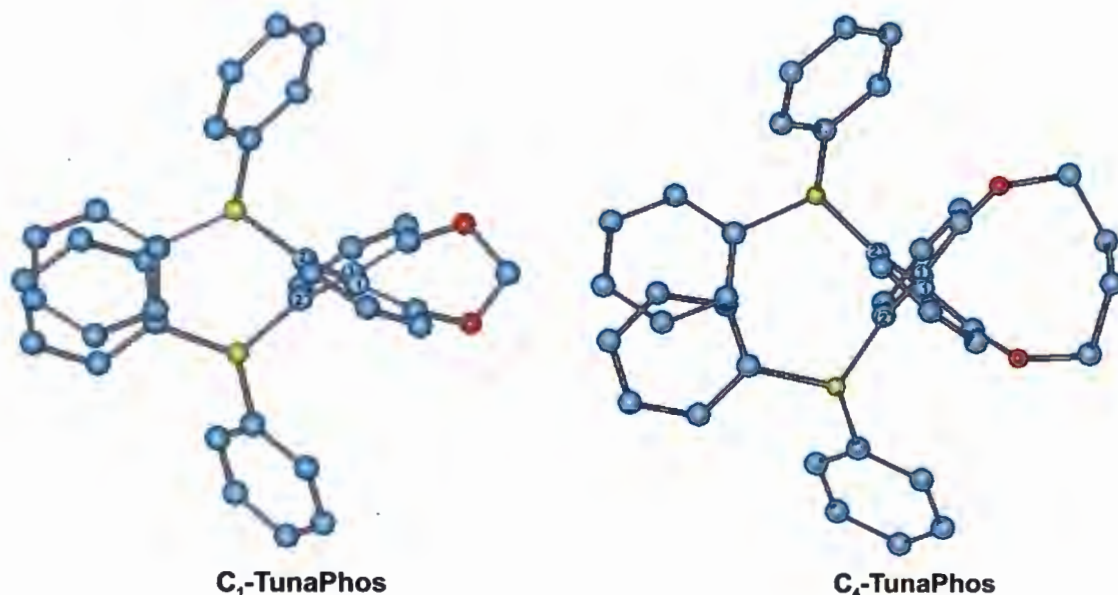
zastosowaniem innych układów katalitycznych są również przedstawione w Tab. 10).

Schemat 4. Asymetryczna izomeryzacja *N,N*-dietyloneryloaminy z udziałem katalizatora rodowego.



Bardziej systematyczne badania porównawcze zmierzające do osiągnięcia sterycznej kontroli konformacji ligandów przeprowadzono dopiero niedawno na przykładzie ligandu **MeO-BIPHEP**.^[15-17, 31, 33] Ligand ten został przekształcony w serię ligandów nazwanych **C_n-TunaPhos**, w których atomy tlenu w pozycjach 6,6' połączone zostały mostkami $-(\text{CH}_2)_n$ o różnej długości łańcucha ($n=1-6$) ograniczającymi swobodę konformacyjną atropoizomerycznego rdzenia bifenylowego w różny sposób.^[34]

Rysunek 14. C_n-TunaPhos. Kąt C₂C₁-C_{1'}C_{2'} w cząsteczkach C₁- i C₄-TunaPhosu.^[25]



Badania te jednoznacznie wykazały, że istnieje realna możliwość subtelnej kontroli indukcji asymetrycznej poprzez wymuszenie precyzyjnej konformacji układu bifenylowego zapewniającej optymalny kąt dwuścienny pomiędzy atomami fosforu.^[34]

Schemat 5. Uwodornienie β -ketoestru z udziałem C_n -TunaPhosu.

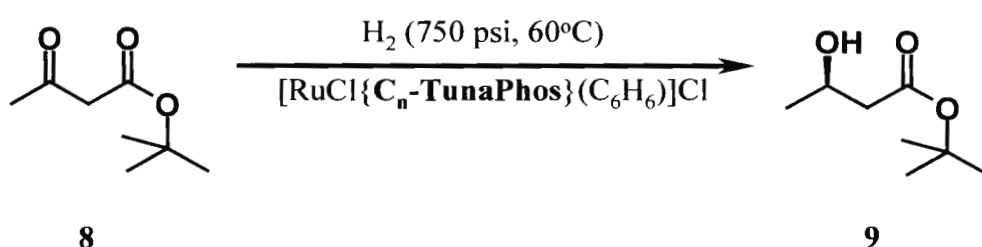


Tabela 1. Zależność indukcji asymetrycznej w reakcji uwodornienia β -ketoestru z udziałem C_n -TunaPhos (1.2%-mol) od długości mostka (n) i od kąta dwuściennego Θ .

n	1	2	3	4	5	6	MeO-BIPHEP	BINAP
Ee, %	90.0	93.9	99.0	99.2	96.8	95.9	98.5	97.6
Kąt dwuścienny Θ ($C_2C_1-C_1-C_2'$)	60°	74°	77°	88°	94°	106°	87°	87°

W serii ligandów C_n -TunaPhos, zwiększenie długości mostka $-(CH_2)_n$ powodowało zwiększenie kąta dwuściennego ligandu i preferowanie kompleksowania przy większych kątach. Obserwowana indukcja asymetryczna reakcji uwodornienia β -ketoestru **8** (Schemat 5, Tab. 1) początkowo wzrastała od 90% ee ($n=1$, $\Theta=60^\circ$), do 99.2% ee ($n=4$, $\Theta=88^\circ$), a następnie spadała do 95.9 ee ($n=6$, $\Theta=106^\circ$). Najlepsze wyniki uzyskano dla ligandu C_4 -TunaPhos o kącie dwuściennym 88° . Interesujące jest również to, że bardzo podobny kąt (87°),

miały ligandy **MeO-BIPhEP** i **BINAP**, które również zapewniały doskonałe indukcje asymetryczne w tej reakcji.

Innym spektakularnym przykładem tego samego efektu jest redukcja octanu 1-(2-naftylo)winylowego z udziałem $[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}((S)\text{-C}_n\text{-tunaphos})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$.^[35] Reakcja przebiegała z konwersją powyżej 99% w ciągu 12 godzin w etanolu z użyciem 1%-mol katalizatora w temperaturze pokojowej i przy początkowym ciśnieniu wodoru 3 atm (Schemat 6, Tab. 2).

Schemat 6. Uwodornienie asymetryczne octanu 1-(2-naftylo)winylowego (**10**).

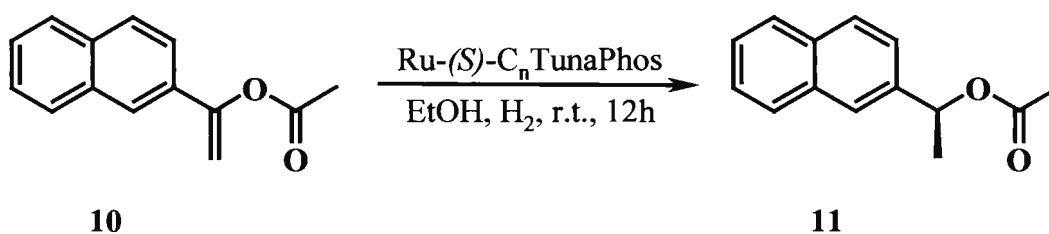


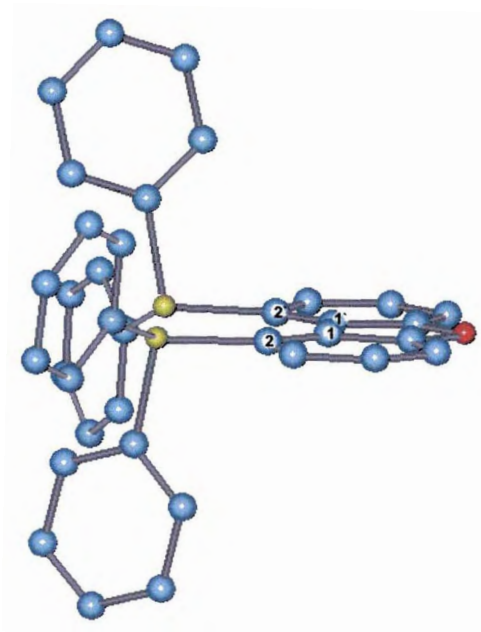
Tabela 2. Zależność indukcji asymetrycznej w reakcji uwodornienie octanu 1-(2-naftylo)winylowego (**10**) z udziałem **C_n-TunaPhos** od długości mostka (n).

n	1	2	3	4	5	6
Ee, %	95.9	95.9	92.1	88.9	91.9	92.3

Dla tej reakcji najlepiej sprawdziły się ligandy o najkrótszych mostkach (małych kątach dwuściennych) takie jak **C₁-TunaPhos** i **C₂-TunaPhos**.

Wygenerowana komputerowo (PC Spartan Pro, mechanika molekularna MMFF; obliczenia własne) struktura analogicznego ligandu o możliwe najmniejszym mostku (1 atom tlenu), który w ramach przedstawionej koncepcji mógłby być nazwany **C₀-TunaPhos** miała kąt dwuścienny bliski 0°.

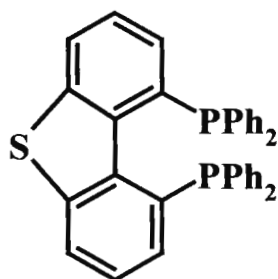
Rysunek 15. Hipotetyczna struktura **C₀-TunaPhosu**.^[25]



C₀-TunaPhos

Taki ligand nie był opublikowany jednak zsyntetyzowano difosfinę o podobnej strukturze, a mianowicie **L6**.^[36] Ligand **L6**, zgodnie z obliczeniami komputerowymi miał kąt dwuścienny $C_2C_1-C_1-C_2$ rzędu 22° . Niestety w literaturze brak jest jednak danych dotyczących reakcji asymetrycznych przeprowadzonych z udziałem tego ligandu.

Rysunek 16. Ligand **L6**.



L6

C.1.3. Efekt podstawników w pozycjach 3,5 grup P-arylowych.

Ciekawy efekt steryczny przyniosło wprowadzenie podstawników w funkcjach difenylofosfinowych w pozycji 3 lub 3,5. Zauważono, że reakcje katalityczne przeprowadzone z udziałem ligandu podstawionego w funkcji difenylofosfinowej w pozycjach 3 lub 3,5 wykazują lepszą stereoselektywność.^[37, 38] Ten efekt został zaobserwowany zarówno dla ligandów bifenylowych jak i ligandów binaftylowych i ma raczej ogólny charakter.^[39]

Wobec obserwowanej w fosfinowych 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 działanie tego efektu podstawników 3,5 polega na zwiększeniu zatłoczenia sterycznego grupy aryłowej ustawionej krawędziowo, podczas gdy dla grupy ustawionej płaszczynowo podstawienie to nie ma większego znaczenia (Rys. 17).

Rysunek 17. Fragment molekuly kompleksu difosfiny z podstawnikami lub bez podstawników w pozycjach 3,5.^[25]

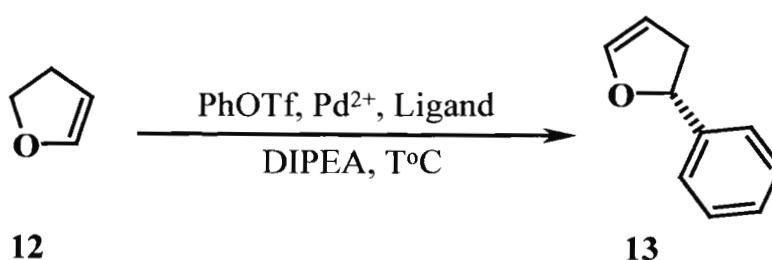


Korzystne działanie tego efektu potwierdzone zostało w szeregu różnych procesów asymetrycznych takich jak redukcja wiązań $>C=C<$ katalizowana kompleksami rutenu;^[40] asymetryczne podstawienie allilowe katalizowane kompleksami palladu;^[37] redukcja α - i β -ketoestrów na katalizatorach

rutenowych;^[38, 41] redukcja wiązań podwójnych $>C=C<$,^[15] czy też asymetryczna reakcja Heck'a.

Na przykład w tym ostatnim przypadku (Schemat 7) reakcja arylowania dihydrofuranu katalizowana palladowym kompleksem **MeO-BIPHEPu** dała produkt o czystości enancjomerycznej 84% ee, podczas gdy ta sama reakcja katalizowana palladowym kompleksem **MeO-BIPHEPu** podstawionego w pozycjach 3,5 funkcji P-arylowych grupami tert-butyłowymi dała produkt o czystości enancjomerycznej 99% ee.

Schemat 7. Asymetryczna reakcja Heck'a.



Przedstawione przykłady efektów sterycznych dowodzą, że istnieje bezpośredni wpływ konformacji ligandów i ich kompleksów na aktywność katalityczną tych ostatnich oraz na chemiczną i optyczną wydajność asymetrycznego procesu katalitycznego. Oczywistym jest również i to, iż można sterować indukcją asymetryczną poprzez kontrolę konformacji ligandu i kompleksu katalitycznego.

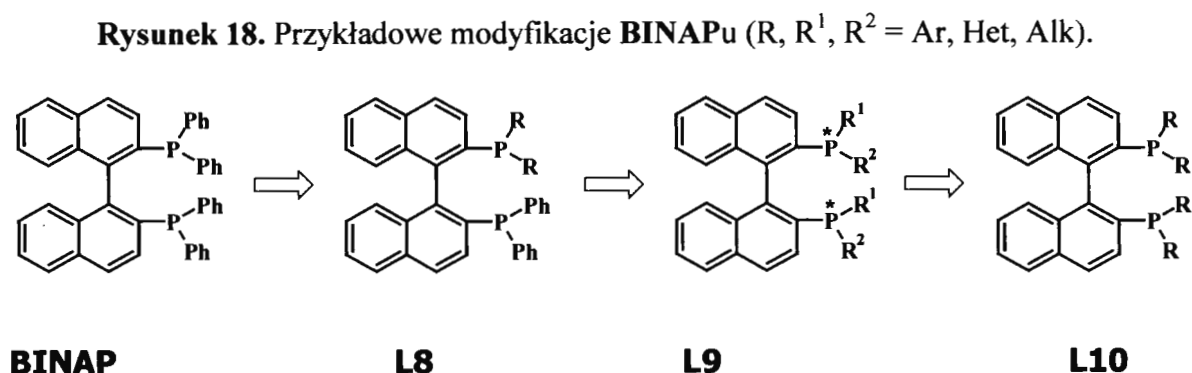
C.2. Kontrola elektronowa

Drugi kierunek modyfikacji ligandów, polegający na zmianie gęstości elektronowej na atomach fosforu, realizowany jest wprawdzie od dawna i to przez wielu autorów, ale sprowadza się praktycznie wyłącznie do zamiany podstawników fenylowych przy atomie fosforu na podstawniki cykloalkilowe, podstawione grupy aryłowe, heteroaryłowe itd.

C.2.1. Modyfikacje BINAPu

Jednym z najpopularniejszych ligandów poddawanych często modyfikacji w funkcjach difenylofosfinowych był **BINAP**. Modyfikacje **BINAPu** w obrębie rdzenia binaftyłowego były również dokonywane, ale wpływ tych modyfikacji na gęstość elektronową centrów fosforowych był raczej znikomy albo trudny do oddzielenia od efektów sterycznych.

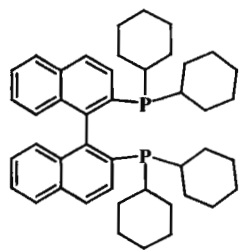
Można wyodrębnić cztery główne podejścia do modyfikacji funkcji fosforowych w układzie **BINAPu**. Modyfikacje te zilustrowane są na Rys. 18 strukturami **L8** - **L10**.



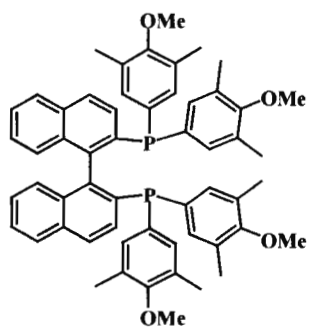
Warto tu zwrócić szczególną uwagę na te modyfikacje, wskutek których otrzymywany ligand pozostawał C_2 -symetryczny, co w znacznym stopniu upraszcza sprawę porównania właściwości katalitycznych ligandów przed i po modyfikacji. Ligand typu **L8** wskutek modyfikacji przeprowadzonej tylko w jednej funkcji fosforowej stracił symetrię C_2 , a ligand typu **L9** ma dodatkową chiralność centrów fosforowych. Właściwości katalityczne ligandów typu **L8** i **L9** nie mogą być więc bezpośrednio porównane z **BINAPem** bądź z ligandami typu **L10**.

Opisane w literaturze modyfikacje **BINAPu** typu **L10**^[18, 19, 38, 41-43] przedstawione są na Rys. 19.

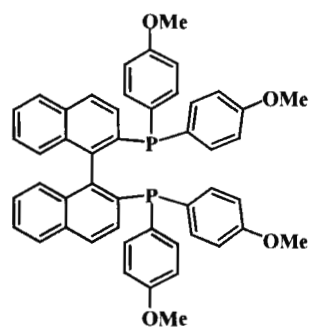
Rysunek 19. Modyfikacje ligandu BINAPu typu L10.



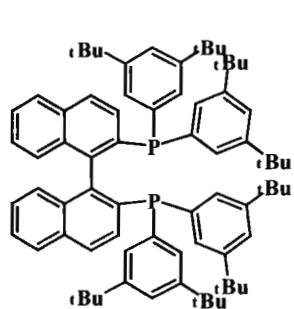
Cy-BINAP



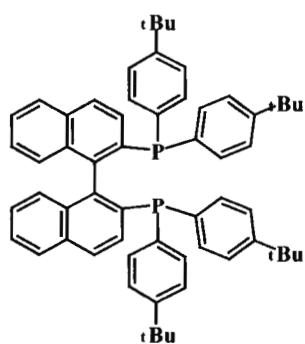
L12



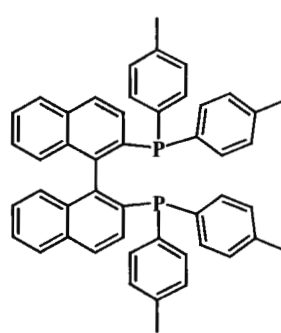
L13



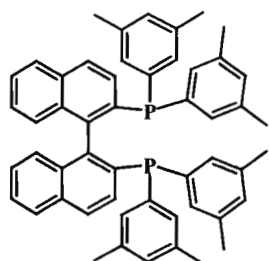
L14



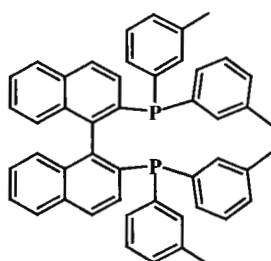
L15



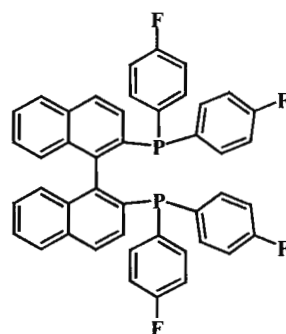
p-Tol-BINAP (L16)



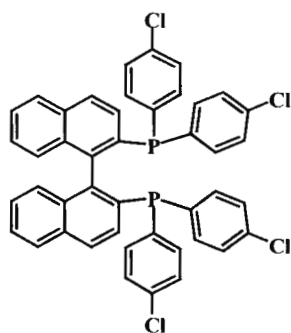
L17



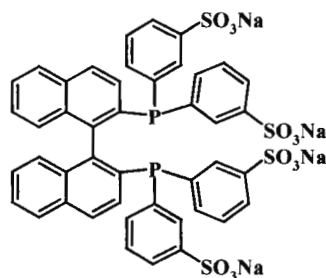
L18



L19



L20



L21

Na Rys. 19 zmodyfikowane ligandy zostały uszeregowano według właściwości elektronowych wprowadzonych podstawników obliczonych z uwzględnieniem współczynników Hammeta (σ).^[44] Elektronodonorowość wprowadzonych podstawników spada w szeregu **L12** – **L21**. Adekwatność wykorzystania tej zależności została sprawdzona poprzez porównania widm IR kompleksów $[\text{RhCl}(\text{Ligand})\text{CO}]$ (Tab. 3). Położenie pasma absorpcyjnego karbonylu ν_{CO} zmieniało się płynnie od 1990 cm^{-1} dla kompleksu z **Cy-BINAP** do 2020 cm^{-1} dla odpowiedniego kompleksu pochodnej **BINAP** zawierającej funkcję chlorową **L20**. Jak wykazały te badania, ligandy **L19** (*p*-**F-BINAP**) i **L20** (*p*-**Cl-BINAP**) mają bardziej π -kwasowy charakter aniżeli macierzysty **BINAP**.^[38] Obserwowana zmiana długości fali pasma absorpcyjnego $>\text{C}=\text{O}$ jednoznacznie dowodzi, iż właściwości elektronowe atomów fosforu zależą w wyraźny sposób od natury podstawników w pierścieniach P-arylowych.

Tabela 3. Zależność przesunięcia pasma absorpcyjnego ν_{CO} kompleksu $[\text{RhCl}\{\text{Ligand}\}\text{CO}]$ od efektów elektronowych podstawników P-arylowych w serii **BINAPu**.

Ligand	σ^a	$\nu_{\text{CO}}, \text{cm}^{-1}$
Cy-BINAP	-	1990
L12	-0.4	-
L13	-0.28	2004
L14	-0.18	2006
L15	-0.15	-
<i>p</i>-Tol-BINAP	-0.14	2010
L17	-0.12	2011
L18	-0.06	-
BINAP	0	2013
L19	+0.15	2018
L20	+0.24	2020

L21	+0.6 ^b	-
------------	-------------------	---

^a Wartość σ wyliczono jako sumę pojedynczych współczynników (wyliczenia własne);

^b wartość σ dla SO₂Me.

Przedstawione ligandy były wstępnie sprawdzone w reakcjach redukcji asymetrycznej ketoestrów wobec katalizatora rutenowego.^[38, 41] Redukcje (\pm)-2-fenylocarboksamidometyloacetylooctanu metylu (**14**) z użyciem 0.1%-mol prekursora katalizatora i odpowiednich ligandów (Schemat 8, Tab. 4) nie pozwoliły jednak na wyprowadzenie prostej zależności pomiędzy wydajnością optyczną (i chemiczną) a właściwościami elektronowymi podstawników P-arylowych. Niemniej jednak zaobserwowano, iż elektronodonorowe podstawienie grup P-arylowych w pozycji 4 nie wносиło znaczącego wkładu w indukcję asymetryczną, podczas gdy podstawniki o elektronoakceptorowych właściwościach miały wyraźnie negatywny efekt zarówno na aktywność katalizatora jak i na stereoselektywność reakcji. Podstawniki w pozycji 3, a szczególnie 3,5 korzystnie oddziaływały na indukcję asymetryczną, jednak ten efekt, jak wspomniano wcześniej, przypisuje się bardziej sterycznym efektom aniżeli elektronowym (ten efekt został dokładnie opisany^[37]). W badaniach tych uwzględniono również wpływ rozpuszczalnika i dodatków jonowych na aktywność katalizatora.

Schemat 8. Uwodornienie asymetryczne (\pm)-2-fenylocarboksamidometyloacetylooctanu metylu (**14**).

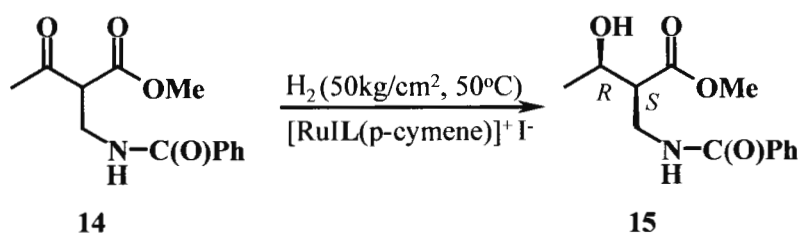


Tabela 4. Uwodornienie asymetryczne **14**.

Ligand	Czas, godzin	Konwersja, %	De, %	Ee, %	Rozpuszczalnik
--------	--------------	--------------	-------	-------	----------------

(+)-L13	20	97	67	91	CH ₃ OH
(+)-L14	20	91	92	92	CH ₃ OH
(+)-L14	40	55	98	99	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH
(<i>S</i>)-Tol-BINAP	20	47	48	95	CH ₃ OH
(-)-L17	43	73	73	91	CH ₃ OH
(-)-L17	46	72	91	98	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH
(-)-L18	20	94	67	91	CH ₃ OH
BINAP	21	91	84	99	CH ₃ OH
(-)-L19	20	20	39	94	CH ₃ OH
(-)-L20	20	39	72	96	CH ₃ OH

Ligandy te sprawdzono również w reakcji redukcji α -ketoestrów (Schemat 9, Tab. 5) przy zastosowaniu ich kompleksów z chlorkiem rutenu jako katalizatorów.^[38] Reakcja ta przebiegała w metanolu z dodatkiem 10 ekw. HBF₄ (w stosunku do katalizatora).

Schemat 9. Uwodornienie asymetryczne 2-oxo-2-fenylooctatu metylu (16).

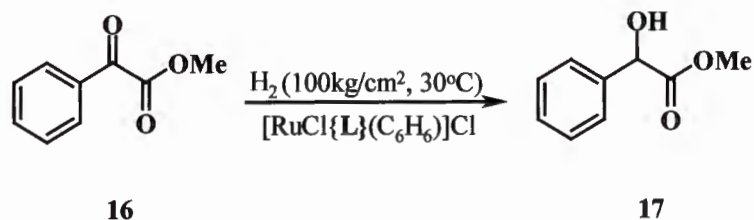


Tabela 5. Uwodornienie asymetryczne 2-oxo-2-fenylooctatu metyl (16).

Ligand	S/C	Czas, godzin	Konwersja, %	Ee, % (konf.)
(+)-L13	330	90	97	86 (<i>R</i>)
(<i>S</i>)-TolBINAP	140	70	98	91 (<i>S</i>)
(<i>S</i>)-BINAP	540	99	100	89 (<i>S</i>)
(+)-L19	580	88	100	80 (<i>R</i>)
(+)-L20	180	72	100	72 (<i>R</i>)

Dane zebrane w Tab. 5 wyraźnie świadczą o korzystnym wpływie elektronodonorowych ligandów na poziom uzyskanej indukcji asymetrycznej.

Jako inny przykład^[19] porównania efektu podstawników może posłużyć uwodornienie kwasu N-acetylamincynamonowego (**1**) i kwasu itakonowego (**18**) na katalizatorze rutenowym (1.5 %-mol).

Schemat 10. Uwodornienie asymetryczne kwasów N-acetylamincynamonowego (**1**) i itakonowego (**18**).

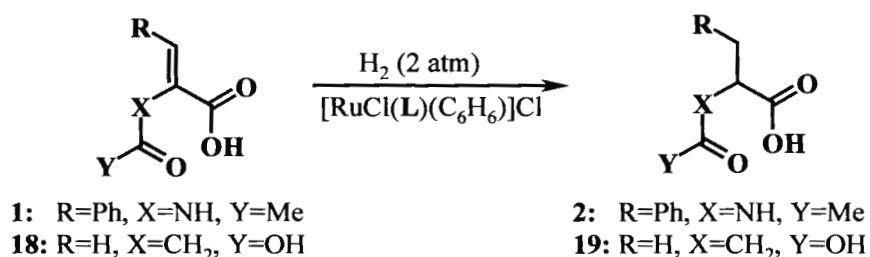


Tabela 6. Uwodornienie asymetryczne kwasów N-acetylamincynamonowego (**1**) i itakonowego (**18**).

Ligand	Substrat	Temperatura, °C	Rozpuszczalnik	Dodatek Et ₃ N, %	Ee, %
BINAP	1	35	EtOH/THF	100	86
L21	1	RT	MeOH	0	80
L21	1	RT	H ₂ O	0	87
BINAP	18	35	EtOH/THF	100	88
L21	18	RT	MeOH	0	81
L21	18	RT	MeOH	100	90

W obu badanych przypadkach użycie ligandu **L21** zawierającego grupy elektronoakceptorowe prowadziło do obniżenia poziomu indukcji asymetrycznej. Dodatkowo, autorzy bardzo starannie zbadali zależność wydajności optycznej tej reakcji z udziałem ligandu **L21** od ilości dodanej Et₃N i warunków reakcji (ciśnienie, rozpuszczalnik, ilość katalizatora). Przyczyniło się to do znalezienia

Modyfikacje **BINAPu** objęły także wykorzystanie funkcji alicyklicznych, wprowadzanych zarówno do funkcji fosforowych jak i do rdzenia biarylowego. Do tej grupy ligandów zaliczyć można wspomniany już wcześniej **Cy-BINAP**^[20, 32] oraz **H₈-BINAP**^[20, 43] i **Cy-H₈-BINAP**,^[20, 32] powstałe w wyniku redukcji pierścieni P-arylowych lub cząstkowej redukcji rdzenia binaftyłowego.

Rysunek 20. Alicykliczne pochodne **BINAPu**.



Efektywność tych ligandów porównano w reakcji asymetrycznej adycji-1,4 z udziałem **20** i **21** a także **22** (Tab. 7). W tych reakcjach **H₈-BINAP** zapewnił równie dobre wyniki jak **BINAP** czy **L12**. Produkt **23** powstawał z wydajnością 53% i ee 96%, a produkt **24** z wydajnością 84% i ee 98%.^[43]

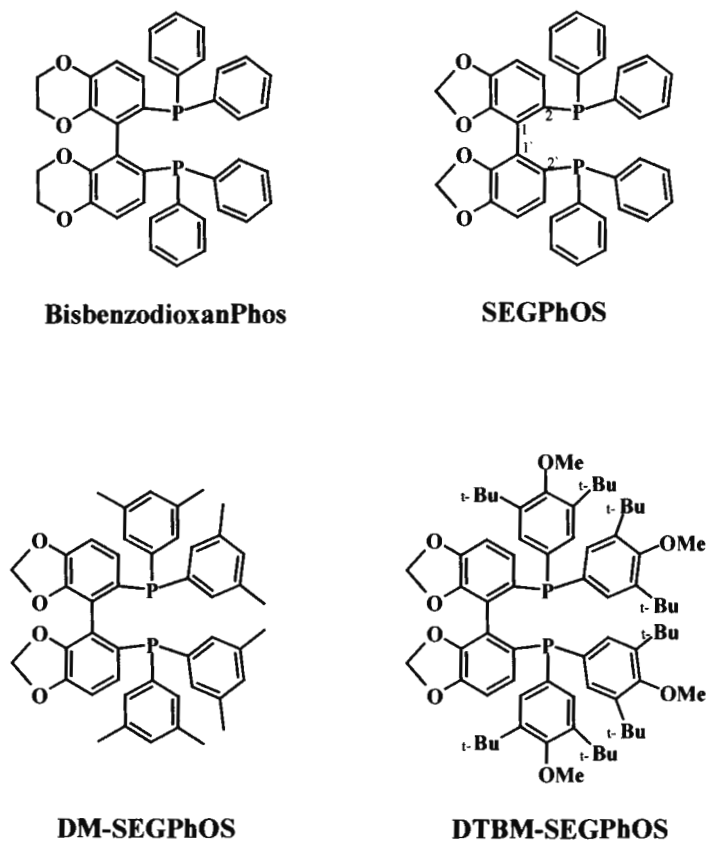
Geometria rodowych kompleksów tych ligandów została ustalona na podstawie danych analizy rentgenostrukturalnej dla $[\text{Rh}\{\mathbf{h}_8\text{-binap}\}(\text{cod})]\text{ClO}_4$ i $[\text{Rh}\{\mathbf{cy}\text{-binap}\}(\text{cod})]\text{ClO}_4$. Kąty kompleksowania P-Rh-P wyniosły odpowiednio 90.6° i 94.5°, a kąty dwuścienne 80.3° i 74.8°. Dla analogicznego kompleksu **BINAP** $[\text{Rh}\{\mathbf{binap}\}(\text{nbd})]\text{ClO}_4$ ten kąt dwuścienny wynosi 74.2°,^[45] a dla innych rodowych kompleksów **BINAPu** kąt ten przyjmuje wartości w zakresie od 71° do 76°^[46-48] (zob. Rys. 2).

Redukcja β-ketoestru **14** (Schemat 8) z użyciem 0.06%-mol katalizatora $[\text{RuI}\{\mathbf{(S)}\text{-h}_8\text{-binap}\}\{\mathbf{p}\text{-cymen}\}]\text{I}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=7/1$, 20 godzin, 54 atm, 65°C) pozwoliła na uzyskanie produktu **15**^[32] o konfiguracji (2*R*,3*S*) o czystości 92% de i 99% ee przy konwersji 80%. Wyniki tej reakcji uzyskane przy zastosowaniu

kompleksów innych pochodnych **BINAPu** podane zostały już wcześniej (patrz **Tab. 4**).

Modyfikacjami, które jakby łączą strukturalne cechy binaftyliowych i bifenyliowych układów są ligandy **BisbenzodioxanPhos**^[49] i **SEGPhOS**.^[50]

Rysunek 21. Ligandy typu **SEGPhOS** i **BisbenzodioxanPhos**.



Ligandy te zostały przetestowane i aktywność ich kompleksów została porównana z aktywnością kompleksów **BINAPu** w reakcjach uwodornienia podstawionych ketonów i kwasów akrylowych. W reakcji uwodornienia kwasu 2-(6-metoksy-2-naftylo)akrylowego (prekursora naproxenu[®]) przeprowadzonej z udziałem 1%-mol katalizatora $[\text{RuCl}\{\text{Ligand}\}(\textit{p}\text{-cymen})]\text{Cl}$ w metanolu przy ciśnieniu wodoru 1000 psi i temperaturze 25°C kompleks ligandu (*R*)-**BisbenzodioxanPhos** zapewnił, przy całkowitej konwersji substratu, 91% ee (*S*)-Naproksenu, podczas gdy **BINAP** dawał 89% ee. Warto zauważyć, że ta

przemysłowo atrakcyjna reakcja była intensywnie badana w ostatnich dwóch dekadach i dobre wydajności Naproksenu[®] były dotychczas otrzymywane tylko przy użyciu ligandów typu **BINAP**.

Właściwości katalityczne kompleksów rutenowych ligandów serii **SEGPHOS** były porównane w reakcjach redukcji ketonów^[50] a uzyskane wyniki odniesione zostały do obliczonych (CACHe MM2) kątów dwuściennych C₂C₁-C₁·C₂· (zob. Rys. 5). Badania te wykazały lepsze właściwości ligandów bogatych w elektrony i ligandów o małym kącie dwuściennym (Schemat 12, Tab. 8).

Schemat 12. Redukcja katalityczna β-ketopropanolu.

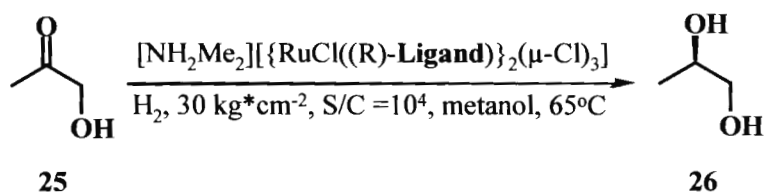


Tabela 8. Redukcja katalityczna β-ketopropanolu: porównanie właściwości modyfikowanych ligandów.

Ligand	Kąt dwuścienny C ₂ C ₁ -C ₁ ·C ₂ , °	Ee, %
BINAP	73.49	89.0
BIPhEMP	72.07	92.5
MeO-BIPhEP	68.56	96.0
SEGPHOS	64.99	99.6

Z kolei selektywność reakcji asymetrycznego uwodornienia β-ketoestru **14** (Schemat 8) z udziałem kompleksów **SEGPhOSu**, **DM-SEGPhOSu**, **DTBM-SEGPhOSu**, **BINAPu** i **Tol-BINAPu** przedstawiona jest w Tab. 9. Najlepsze wyniki uzyskano dla najbogatszego w elektrony **DTBM-SEGPhOSu**.

Tabela 9. Redukcja asymetryczna (\pm)-2-fenylkarboksamidometyloacetylooctanu metylu (**14**): porównanie enancjo- i regioselektywności.

Ligand	De, %	Ee, %
BINAP	86	
Tol-BINAP	86	99.0
SEGPPOS	79.6	
DM-SEGPPOS	93.5	
DTBM-SEGPPOS	98.6	99.4

Korzystny wpływ efektu podstawników w pozycjach 3,5 obserwowany wcześniej dla pochodnych **BINAPu** (Schemat 8, Tab. 4) znalazł potwierdzenie również i w tej serii ligandów.

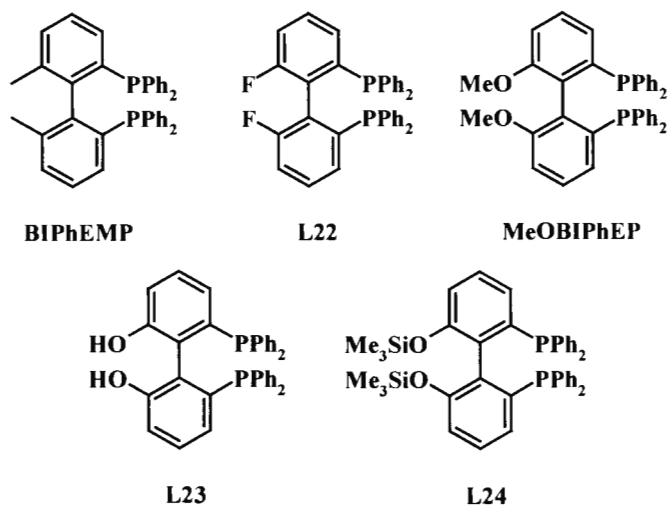
C2.2. Modyfikacja ligandów bifenylowych.

Podobnie jak difosfinowe ligandy binaftyłowe, C_2 -symetryczne atropoizomeryczne ligandy bifenyłowe znalazły również szerokie zastosowanie w katalizie asymetrycznej. Szereg licznych modyfikacji tych ligandów, ze względu na prostszą ich syntezę, był nawet większy niż dla układu **BINAPu**. Można przyjąć, że strukturą macierzystą dla difosfinowych ligandów bifenylowych jest **BIPhEMP**^[51] (Rys. 22).

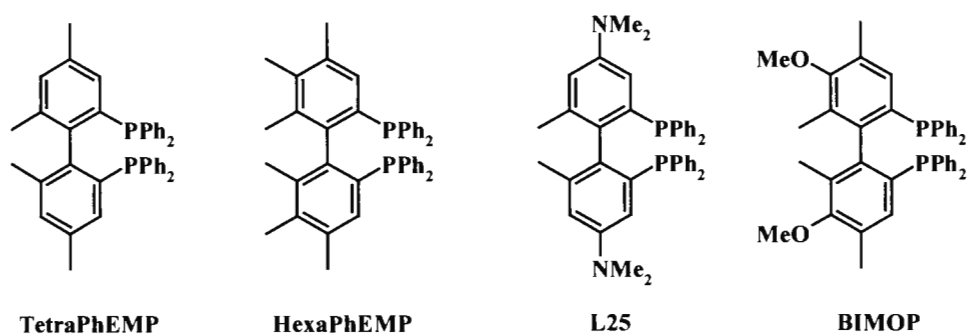
Podobnie jak to miało miejsce dla struktury **BINAPu** (Rys. 18) główne kierunki dokonywanych modyfikacji **BIPhEMPu** można również umownie podzielić na 4 grupy:

- I. Zamiana metylu w rdzeniu bifenyłowym na inną grupę.
- II. Wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych w rdzeń biaryłowy.
- III. Kombinacja modyfikacji I i II.
- IV. Modyfikacje uwzględniające dodatkowe podstawienie w funkcjach P-aryłowych.

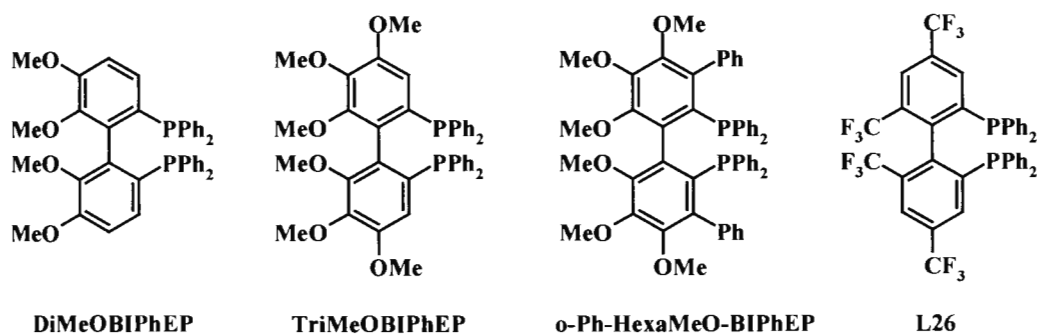
Rysunek 22. Modyfikacje **BIPhEMPu**. Grupa I: zamiana metylu w rdzeniu bifenylowym na inną grupę.



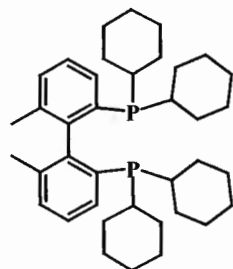
Rysunek 23. Modyfikacje **BIPhEMPu**. Grupa II: wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych w rdzeń biarylowy.



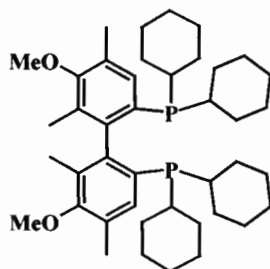
Rysunek 24. Modyfikacje **BIPhEMPu**. Grupa III: kombinacja modyfikacji I i II.



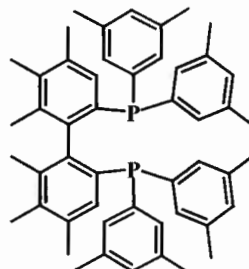
Rysunek 25. Modyfikacje BIPhEMPU. Grupa IV: modyfikacje uwzględniają dodatkowe podstawienie w funkcjach P-arylowych.



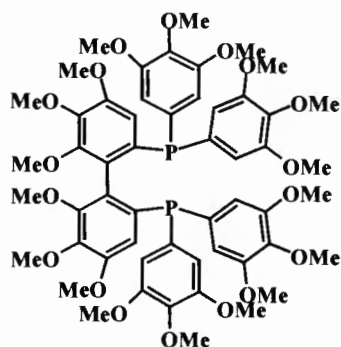
BICHEP



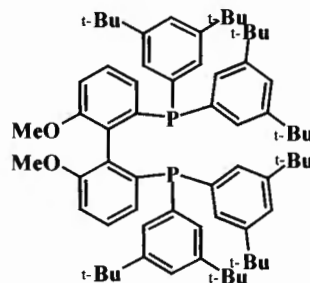
Cy-BIMOP



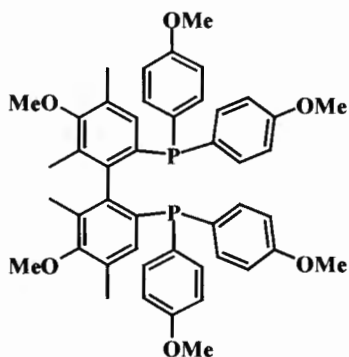
Xyl-HexaPhEMP



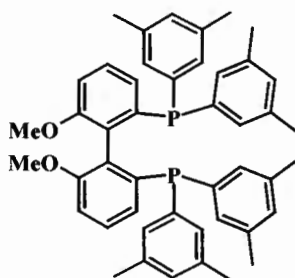
all-MeO-BIPhEP



di-t-Bu-MeOBIPhEP



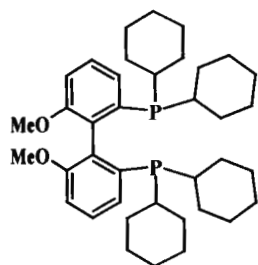
Tol-BIMOP



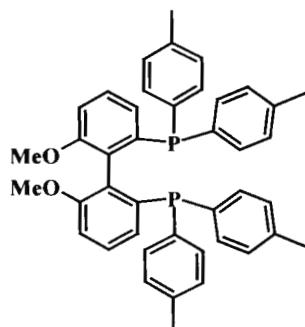
L27



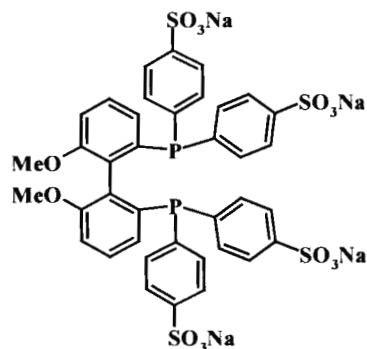
L28



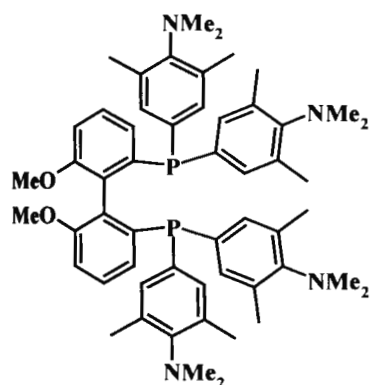
MeOBICHEP



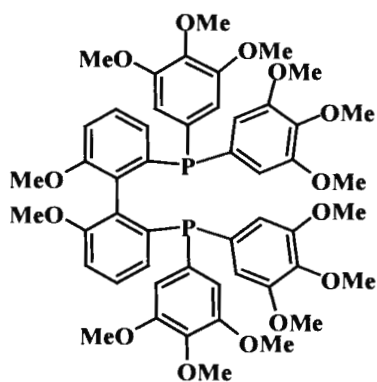
TolMeOBIPhEMP



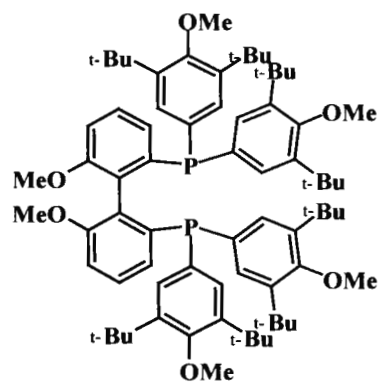
MeOBIPhEP-S



L29



L30



L31

Takie modyfikacje **BIPhEMPu** w których zmiany dotyczyły podstawników w pozycjach 6,6` przynosiły ze sobą oprócz efektów elektronowych także i znaczny efekt steryczny zmieniający w znacznym stopniu konformację zarówno ligandu jak i kompleksu katalitycznego. Podobne efekty obserwowano również i dla modyfikacji strukturalnych w sąsiedztwie atomów fosforu lub w grupach diarylofosfinowych.

Właściwości katalityczne kompleksów **L5** i **BIPhEMPu** zostały już porównane w reakcji izomeryzacji *N,N*-dietyloneryloaminy (Schemat 4) wobec katalizatora rodzowego. Ligandy **TetraPhEMP** i **L25**^[31] wykazują w tej reakcji podobną efektywność zapewniając indukcje asymetryczne na poziomie 98% ee i potwierdzając wcześniejszą hipotezę o niewrażliwości tego typu reakcji na modyfikacje dokonywane w strukturze ligandu (Tab. 10). Reakcja ta została

również sprawdzona dla kompleksów $[\text{Rh}\{\text{Ligand}\}(\text{cod})]\text{CF}_3\text{SO}_3$ (1%-mol, THF, 70°C, 20 godzin).^[52] Zaobserwowaną słabą konwersję w przypadku ligandu **L23** z wolnymi grupami hydroksylowymi można wiązać w tym przypadku z konkurencyjnym kompleksowaniem ligandu tymi grupami lub z możliwymi efektami solwatającymi.

Tabela 10. Asymetryczna izomeryzacja *N,N*-dietyloneryloaminy z udziałem katalizatora rodowego.

Ligand	Konwersja, %	Ee, % (enancjomer)
(R)-BINAP	100	95 (<i>R</i>)
(S)-MeOBIPhEP	100	97 (<i>S</i>)
(S)-L23	15	91 (<i>S</i>)
(S)-L24	99	95 (<i>S</i>)
BIPhEP	95	98
L5	89	98.5

Ligandy **BINAP**, **MeO-BIPhEP**, **HexaPhEMP**, **Xyl-HexaPhEMP** zostały również porównane w reakcji redukcji acetofenonu^[53, 54] przy zastosowaniu 0.03%-mol katalizatora rutenowego $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-Ligand}\}((\text{R},\text{R})\text{-DPEN})]$ w następujących warunkach (ciśnienie H_2 - 120 psi; 1M *t*-BuOK w *t*-BuOH, *i*-PrOH, temperatura pokojowa, DPEN=1,2-difenyl-etylendiamina). Wyniki reakcji przedstawione są w Tab. 11.

Schemat 13. Redukcja katalityczna acetofenonu.

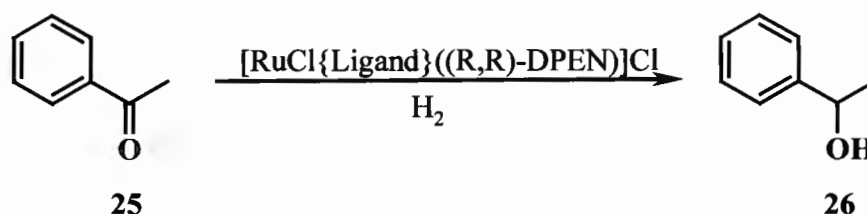


Tabela 11. Asymetryczna redukcja acetofenonu.

Ligand	Czas, godzin	Ee ^a , %
(S)-BINAP	17	85 (<i>R</i>)
(R)-MeO-BIPhEP	12	84 (<i>S</i>)
(R)-HexaPhEMP	1	86 (<i>S</i>)
(S)-Xyl-HexaPhEMP	1	99 (<i>R</i>)

^a Konwersja we wszystkich wypadkach powyżej 99%.

Doskonale poddają się porównaniu ligandy o strukturze modyfikowanego **MeO-BIPhEP**u zawierające przy atomach fosforu takie podstawniki jak toliłowy, ksylilowy, cykloheksylowy, furyłowy, jak również 3,5-ditertbutylofenylowy i 3,5-di(trimetylosililo)fenylowy (**Rys. 25**). Przetestowane one zostały w reakcji uwodornienia dihydrogeranyloacetonu (**27**)^[15] (**Schemat 14**) biegnącej z konwersją >90% wobec 0.3%-mol katalizatora w 10% roztwórze substratu w mieszaninie MeOH/CH₂Cl₂ przy ciśnieniu wodoru 35 bar i w temperaturze pokojowej. Uzyskane wyniki przedstawione są w **Tab. 12**.

Schemat 14. Uwodornienie dihydrogeranyloacetonu (**27**).

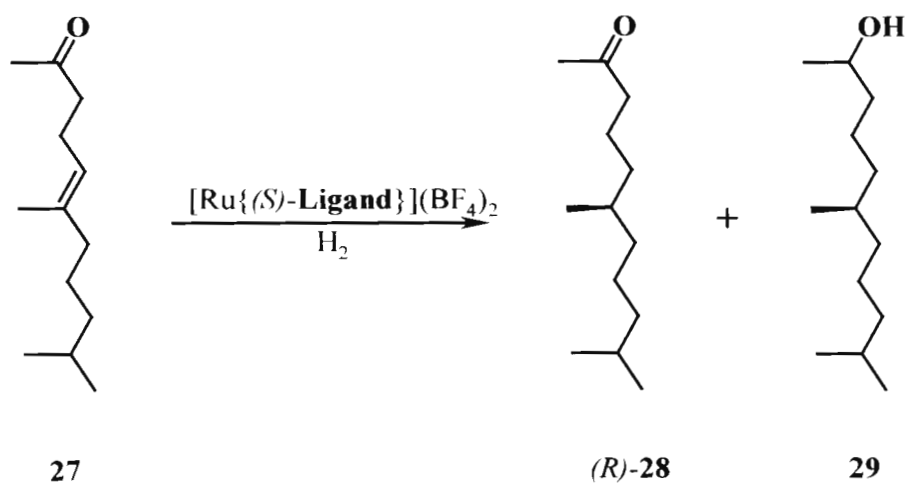


Tabela 12. Uwodornienie dihydrogeranyloacetonu (**27**): chemo- i enancjoselektywność.

Ligand	Wydajność 28 , %	Wydajność 29 , %	Ee 28 , %
MeO-BIPhEP	97	3	77
TolMeO-BIPhEP	80	20	75
L27	69	28	54
di-^tBu-MeOBIPhEP	33	65	89
L28	35	65	91
MeO-BICHEP	3	96	73
BINAP	91	5	64

Lepsza wydajność chemiczna **28** zaobserwowana była dla niezatłoczonych ligandów takich jak **MeO-BIPhEP**. Najwyższą enancjoselektywność osiągnięto natomiast dla ligandów zawierających podstawniki 3,5 w funkcjach diarylofosfinowych.

W syntezie cennego prekursora tetrahydrolipstatinu (środek odchudzający) wykorzystuje się w kluczowym etapie redukcję heterocyklicznego związku **30** (Schemat 15). Reakcja ta stworzyła doskonałe warunki dla porównania właściwości ligandów pochodnych **MeO-BIPhEPu** w procesie uwodornienia na katalizatorze rutenowym (0.1%-mol, 60°C, 60 bar, 20 godzin) (Tab. 13).

Ponownie decydujące znaczenie w tej reakcji miał efekt podstawników 3,5, jednakże w tym szeregu 3,5-podstawionych ligandów najlepsze wyniki uzyskano dla ligandów wzbogaconych elektronowo.

Schemat 15. Synteza prekursora tetrahydrolipstatinu.

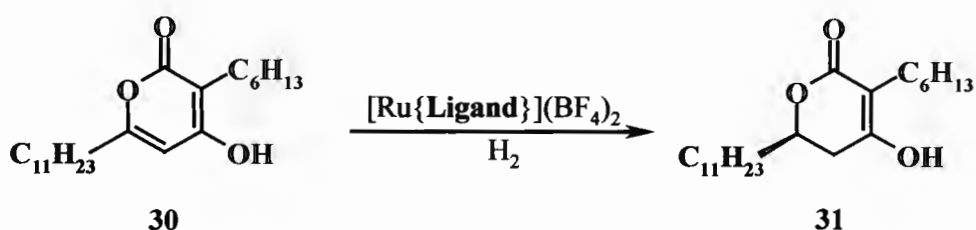


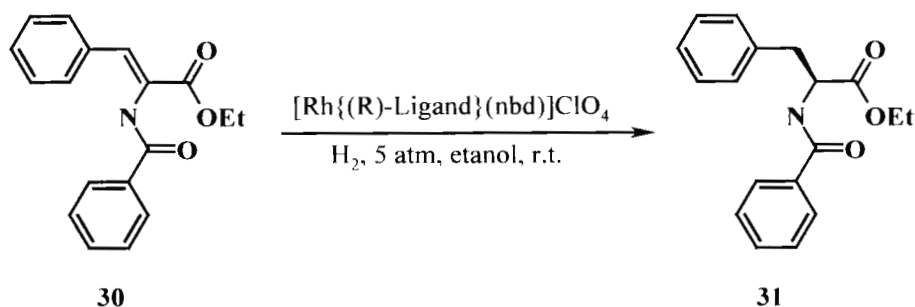
Tabela 13. Synteza prekursora tetrahydrolipstatinu: porównanie ligandów.

Ligand	Wydajność 31 , %	Ee, %
MeO-BIPhEP	<1	-
TolMeO-BIPhEP	3	86
L27	10	86
di-^t-Bu-MeO-BIPhEP	84	93
L28	54	91
L29	97	89
L30	93	90
L31	54	94

W reakcjach uwodornienia α,β -nienasyconych kwasów jak również i β -ketoestrów na katalizatorach rutenowych ligandy **BIPhEMP**, **BICHEP**, **MeO-BIPhEP**, **Tol-MeO-BIPhEP** i **BINAP** dały porównywalne wyniki i umożliwiały osiągnięcie indukcji asymetrycznej na poziomie do 99% ee.^[15, 55-57]

Porównanie właściwości ligandów **BICHEP**, **BIPhEMP** jest także możliwe na przykładzie redukcji estru etylowego kwasu (Z)- α -(benzamido)cynamonowego (**30**) na katalizatorze rodowym (1%-mol)^[16] (Schemat 16). W tej reakcji ligand **BICHEP** zapewnił przy całkowitej konwersji 98%-ową enancjoselektywność natomiast ligand **BIPhEMP** tylko 14%-ową. Przy redukcji itakonianu dimetylu z udziałem kompleksu $[\text{Rh}\{(R)\text{-bichep}\}(\text{nbd})]\text{ClO}_4$ także uzyskano 99%-ową enancjoselektywność. Wyniki te wskazują na korzystny efekt podstawników cykloheksylowych.

Schemat 16. Uwodornienie estru etylowego kwasu (Z)- α -(benzamido)cynamonowego na katalizatorach rodowych.



C.2.2.1 Ligandy serii BIMOP.

Ligandy serii **BIMOP** stanowią dobrą serie porównawczą dla ewaluacji wpływu podstawników w reakcjach katalizowanych zarówno kompleksami rutenu jak i kompleksami rodu.

Właściwości katalityczne tej serii ligandów zostały sprawdzone w identycznych warunkach w reakcjach uwodornienia katalitycznego kwasu (Z)- α -N-acetyloaminocynamonowego (**1**) (Tab. 14),^[12] kwasu itakonowego (Tab. 15),^[12] monoestru kwasu α -piperonylidenobursztynowego (**32**) (Tab. 16),^[12] kwasu tiglinowego (Tab. 17)^[58] i acetylooctanu metylu (Tab. 18).^[58]

Rysunek 26. Monoester metylowy kwasu α -piperonylidenobursztynowego (**32**) i kwas tiglinowy.

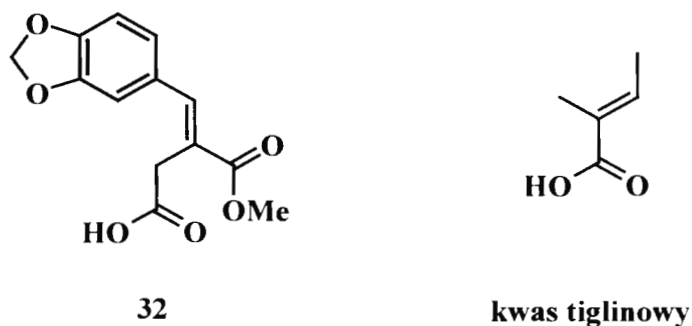


Tabela 14. Redukcja kwasu (Z)- α -N-acetyloaminocynamonowego (**1**).

Ligand	Wydajność ^a , %	ee, % (konfiguracja)
--------	----------------------------	----------------------

(R)-BINAP	42	15 (<i>R</i>)
(R)-BIMOP	42	30 (<i>R</i>)
(R)-MeO-BIMOP	100	44 (<i>R</i>)
(R)-Cy-BIMOP	100	79 (<i>S</i>)

^a (H₂, 10 atm, 0.5 %-mol [Rh(nbd)₂ClO₄], 50°C, 24 godziny, metanol).

Tabela 15. Redukcja kwasu itakonowego (**18**).

Ligand	Wydajność ^a , %	Ee, % (konfiguracja)
(R)-BINAP	100	0
(R)-BIMOP	100	51 (<i>S</i>)
(R)-MeO-BIMOP	100	57 (<i>S</i>)
(R)-Cy-BIMOP	100	80 (<i>R</i>)

^a (H₂, 5 atm, 0.1 %-mol [Rh(nbd)₂ClO₄], 30°C, 20 godzin, metanol).

Tabela 16. Redukcja monoestru kwasu α -piperonylidobursztynowego **32**.

Ligand	Wydajność ^a , %	Ee, % (konfiguracja)
(R)-BINAP	24	0
(R)-BIMOP	72	56 (<i>S</i>)
(R)-MeO-BIMOP	70	70 (<i>S</i>)
(R)-Cy-BIMOP	100	73 (<i>R</i>)

^a (H₂, 5 atm, 0.1 %-mol [Rh(nbd)₂ClO₄], 30°C, 20 godzin, metanol, 100% Et₃N).

Tabela 17. Redukcja kwasu tiglinowego.

Ligand	Wydajność ^a , %	Ee, % (konfiguracja)
(R)-BINAP	100	87 (<i>R</i>)
(R)-BIMOP	100	91 (<i>R</i>)
(R)-MeO-BIMOP	100	86 (<i>R</i>)

^a (H₂, 5 atm, 0.05 %-mol [RuI₂(*p*-cymen)]₂, 50°C, 24 godziny, metanol/CH₂Cl₂=4/1).

Tabela 18. Redukcja acetylooctanu metylu.

Ligand	Wydajność ^a , %	ee, % (konfiguracja)
<i>(R)</i> -BINAP	100	98 (<i>R</i>)
<i>(R)</i> -BIMOP	100	99 (<i>R</i>)
<i>(R)</i> -MeO-BIMOP	100	95 (<i>R</i>)

^a (H₂, 30 atm, 0.05 %-mol [RuI₂(*p*-cyment)₂], 30°C, 20 godzin, metanol/CH₂Cl₂=1/1).

Porównanie danych zebranych w Tab. 14-18 wskazuje na wyższą efektywność ligandów wzbogaconych w elektrony w reakcjach asymetrycznej redukcji katalizowanej kompleksami rodowymi. Wysoka skuteczność ligandów zawierających podstawniki cykloheksylowe została tu również potwierdzona.

C.2.2.2 Właściwości ligandu *o*-Ph-HexaMeO-BIPhEP.

Ciekawy przykład współdziałania efektów sterycznych i elektronowych zaoferowała struktura ligandu *o*-Ph-HexaMeO-BIPhEP (Rys. 25).^[59] Ligand ten został sprawdzony w reakcji redukcji enamidów na katalizatorze rodowym (Schemat 17, Tab. 19).

Schemat 17. Redukcja enamidu 33.

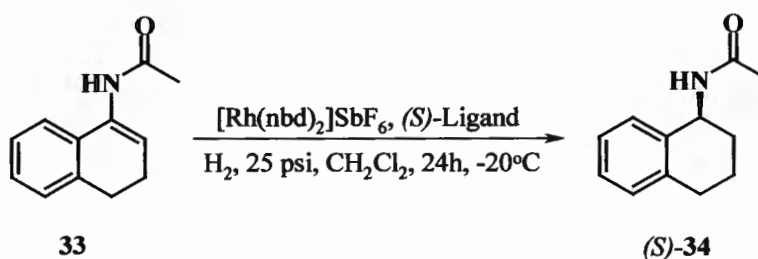


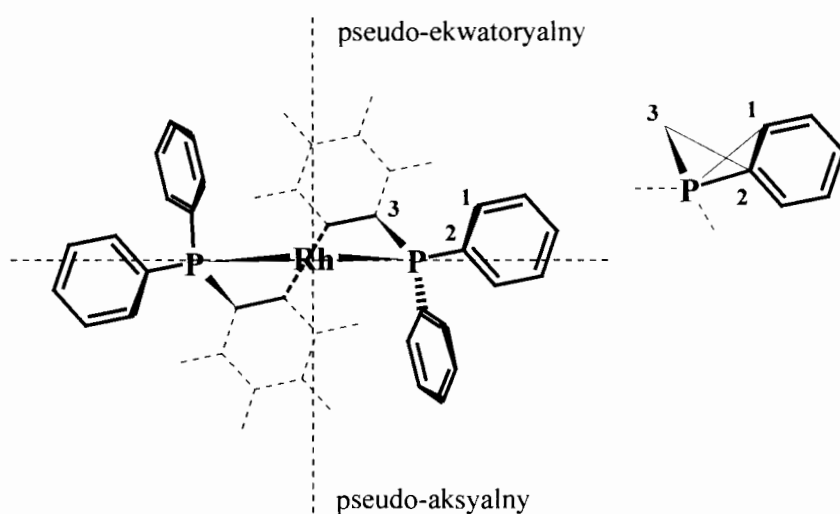
Tabela 19. Redukcja enamidu 33: porównanie ligandów.

Ligand	Wydajność, %	Ee, %
<i>o</i> -Ph-HexaMeO-BIPhEP	100	98

HexaMeO-BIPhEP	100	65
MeO-BIPhEP	100	67
BINAP	100	55

Jak pokazuje Tab. 19 bogate w elektrony ligandy sprzyjają lepszej indukcji, a podstawniki fenylowe w pozycji 3,3' (*orto* do grup fosforowych) rdzenia bifenylowego odgrywają decydującą rolę. Operując danymi obliczeń komputerowych autorzy tych badań sugerują, iż za doskonałą indukcję asymetryczną w przypadku ***o*-Ph-HexaMeO-BIPhEP**u odpowiada znaczne (od 70° dla **HexaMeO-BIPhEP** do 90° dla ***o*-Ph-HexaMeO-BIPhEP**) zwiększenie kąta dwuściennego C₁C₂-PC₃ (Rys. 27). Dodatkowo, rotacja grup P-fenylowych w kompleksie rodowym ligandu ***o*-Ph-HexaMeO-BIPhEP** jest praktycznie uniemożliwiona obecnością dodatkowych podstawników fenylowych w pozycjach 3,3' powodujących silne usztywnienie konformacji kompleksów (Rys. 27). Efekt ten jest bardzo podobny do efektu podstawników 3,5 i działa na analogicznej zasadzie.

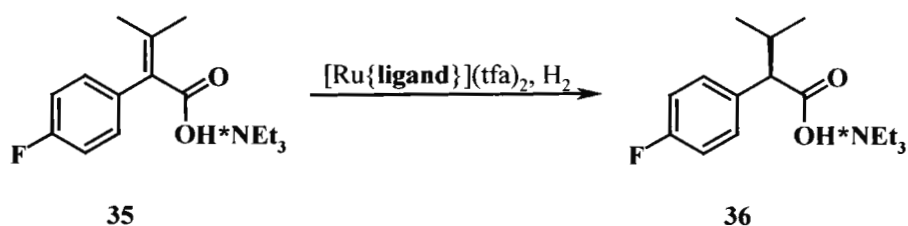
Rysunek 27. Schematyczna struktura kompleksu ***o*-Ph-HexaMeO-BIPhEP**u.



C.2.2.3 Ligandy bifenyłowe ubogie w elektrony.

Pomimo szerokiego wyboru dostępnych modyfikacji wielu ligandów, przypadki ligandów ubogich w elektrony są nadal bardzo rzadkie i ograniczają się praktycznie do takich ligandów jak **MeO-BIPhEP-S** (Rys. 25),^[15] **L26** (Rys. 24)^[60] i **L22** (Rys. 22).^[17] Dane literaturowe dotyczące tych ligandów są również bardzo skąpe. Nieliczne dostępne przykłady ich wykorzystania wskazują na ich słabą użyteczność w typowych reakcjach katalizy asymetrycznej. Należące do tej grupy ligandy posiadające w swej strukturze funkcje -SO₃Na mają jednak istotną zaletę jaką jest rozpuszczalność ich kompleksów katalitycznych w wodzie. Tego typu ligand **MeO-BIPhEP-S** sprawdzony został w reakcjach redukcji soli α,β -nienasyconych kwasów katalizowanych rutenowym kompleksem ligandu [Ru{Ligand}](tfa)₂ (0.1 – 0.01%-mol) w środowisku wodnym i przyniósł porównywalnie dobre wyniki jak te otrzymane przy użyciu **MeO-BIPhEPu** (lub **Tol-MeO-BIPhEPu**) w podobnych warunkach i tylko nieco gorsze niż najlepsze, zarejestrowane dla **BIPhEMPu** w reakcji z tym substratem (Schemat 18, Tab. 20).^[15]

Schemat 18. Redukcja soli α,β -nienasyconego kwasu **35** z udziałem **MeO-BIPhEP-S**.



Ligand **L26** (Rys. 24) został z kolei sprawdzony w reakcji redukcji acetylooctanu metylu na katalizatorze rutenowym ale przy raczej typowej dla tej reakcji wysokiej enancjoselektywności (95% ee) wykazał jednak słabą aktywność katalityczną.^[60]

Tabela 20. Reakcja redukcji soli α,β -nienasyconego kwasu **35**.

Ligand	Rozpuszczalnik	Ee, %
(S)-MeO-BIPhEP-S	H ₂ O	84
(S)-MeO-BIPhEP	MeOH	88
(S)-BIPhEMP^a	- ^a	96

^awarunki reakcji nie podane.

Ligand **L22** (Rys. 22) wykazywał znaczną tendencję do termicznej racemizacji i był sprawdzony tylko w reakcji hydroborowania *p*-metoksystryrenu z użyciem 2%-mol kompleksu rodowego [Rh(acac){**L22**}(cod)] przygotowanego *in situ*. Przy konwersji 90% chiralny produkt powstawał z wydajnością chemiczną 78% i tylko z 77% ee.^[17]

Pomimo, iż ligandy ubogie w elektrony wykazywały we wspomnianych reakcjach uwodornienia obniżoną efektywność, to jednak mogą one okazać się przydatne w innych niesprawdzonych jeszcze procesach lub w reakcjach z udziałem nietypowych substratów. Obecnie, ligandy ubogie w elektrony wykorzystywane są z powodzeniem w reakcjach katalitycznego hydroformylowania olefin.^[7]

C.3 Modyfikacje heteroaromatyczne.

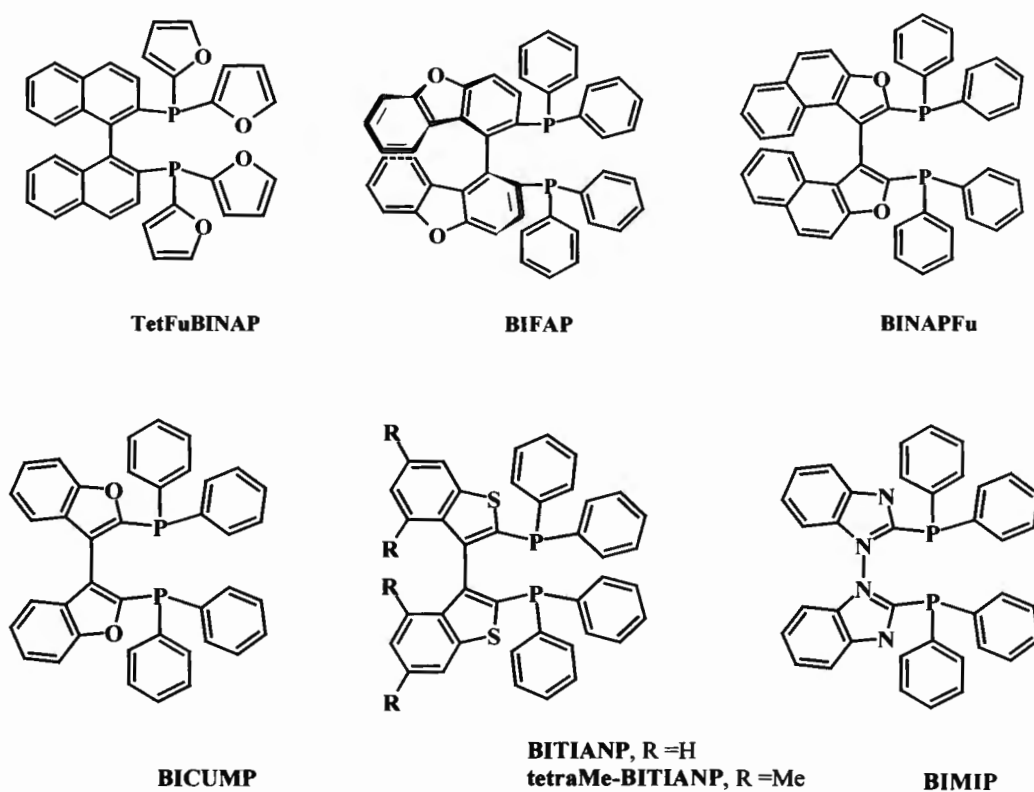
W latach 90-tych powstała nowa strategia elektronowej modyfikacji ligandów odmienna od tradycyjnego wprowadzania zróżnicowanych elektronowo podstawników i polegająca na zamianie karbocyklicznych fragmentów ligandów na ich analogi heterocykliczne.

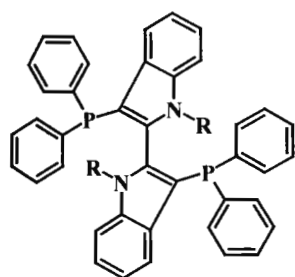
Przykładami takich modyfikacji są C₂-symetryczne atropoizomeryczne ligandy takie jak **TetFu-BINAP**,^[61] **BINAPFu**,^[61, 62] **BICUMP**,^[63, 64] **BITIANP** i **tetraMe-BITIANP**,^[63-65] **BIMIP**^[63, 66] oraz **BITIOP** i **tetraMe-BITIOP**^[64, 65, 67] (Rys. 28).

Heterocykliczne układy wykorzystane w wymienionych ligandach mają w większości charakter elektronodonorowy. Do nielicznych przykładów ligandów, których struktura bazuje na heterocyklicznych układach elektonoakceptorowych zaliczyć można ligandy typu **P-Phos** (Rys. 28).

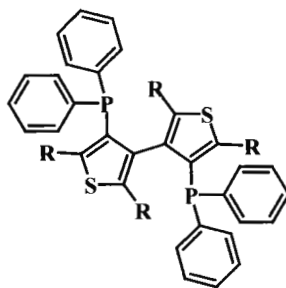
Przedstawione heterocykliczne ligandy charakteryzują się zróżnicowanymi kątami kompleksowania P-Met-P począwszy od bardzo małych obserwowanych dla **BITIOPu** do dużych, typowych dla **BINAPFu** czy **BIFAPu**.

Rysunek 28. Ligandy z funkcjami heteroaromatycznymi.

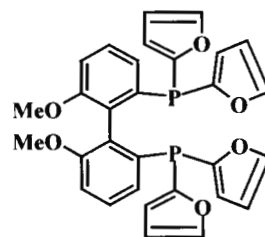




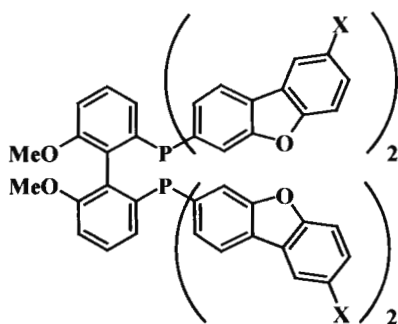
N-Me-2-BINP, R= Me
N-MOM-2-BINP, R= CH₂OMe



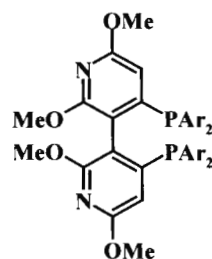
tetraMe-BITIOp, R= Me
BITIOp, R= H



Furyl-MeOBIPhEP



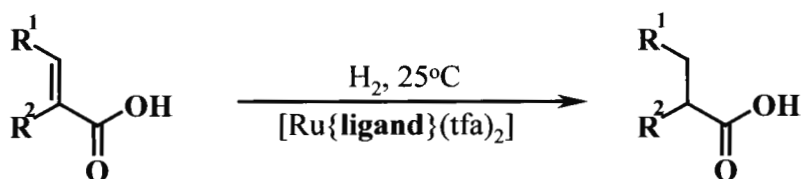
L24, X= H
L25, X= SO₃K



P-Phos, Ar= Ph
Tol-P-Phos, Ar= p-MePh
Xyl-P-Phos, Ar= 3,5-(Me)₂Ph

Zastosowanie **BITIANPu**, **BITIOPu** oraz ich tetrametylowych pochodnych w reakcjach uwodornienia katalitycznego kwasu atropowego (**35**) i kwasu tiglinowego (**37**) z zastosowaniem 0.2% kompleksów rutenowych (Schemat 19) przyniosło bardzo obiecujące rezultaty (62-94% ee) wskazujące na wysoką efektywność tego typu ligandów (Tab. 21).

Schemat 19. Redukcja kwasów atropowego (**35**) i tiglinowego (**37**).



35: R¹=H, R²=Ph
37: R¹=Me, R²=Me

36: R¹=H, R²=Ph
38: R¹=Me, R²=Me

Tabela 21. Porównanie efektywności działania heteroaromatycznych ligandów w redukcji kwasów atropowego (**35**) i tiglinowego (**37**).

Ligand	Substrat	Ciśnienie	Czas, godzin	Konwersja, %	Ee, % (konfiguracja)
(-)-tetraMe-BITIANP	35	100kg/cm ²	4	100	90 (<i>S</i>)
(+)-BITIANP	35	100kg/cm ²	4	100	86 (<i>R</i>)
(-)-tetraMe-BITIANP	37	10 kg/cm ²	85	100	89 (<i>S</i>)
(+)-BITIANP	37	10 kg/cm ²	44	100	88 (<i>R</i>)
(R)-BINAP ^a	37	5 atm	24	100	87 (<i>R</i>)
(S)-BINAP ^b	35	25 atm	20	100	62-83 (<i>S</i>)
(-)-TetraMe-BITIOP	35	50 kg/cm ²		95	94 (<i>R</i>)
(-)-TetraMe-BITIOP	37	10 kg/cm ²		95	94 (<i>R</i>)
(-)-TetraMe-BITIOP	1	3 kg/cm ²		95	87 (<i>R</i>)

^a [Ru I{(R)-binap}(p-cymen)]I,^[58] ^b [Ru Cl{(S)-binap}(Et₃N)]Cl.^[68]

Kompleks rutenowy **tetraMe-BITIANP**u w reakcji katalitycznej redukcji β -ketoestru **14** umożliwił także otrzymanie produktu **15** z wydajnością 90% i 78% ee (por. Tab. 4).

Dla porównania efektywności ligandów heteroaromatycznych z **BINAP**em wykorzystano również reakcje redukcji acetylooctanu etylu (**37**) (Schemat 20)^[65, 69] w warunkach identycznych do opisanych przez Noyori`ego^[70] (95% etanol, temperatura 40°C, ciśnienie 100 kg/cm², 0.1% katalizatora, koncentracja substratu 0.41 M). Porównywane dane przedstawione są w Tab. 22.^[65,69]

Schemat 20. Redukcja acetylooctanu etylu.

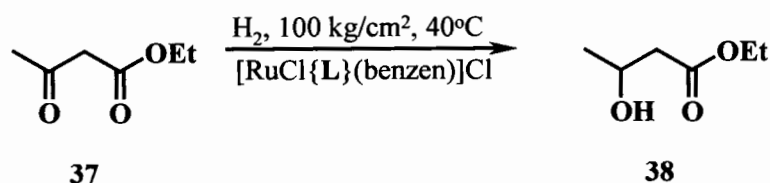


Tabela 22. Porównanie efektywności heteroaromatycznych ligandów w reakcji redukcji acetylooctanu etylu.

Ligand	Ee ^a , % (konfiguracja)
(+)-N-Me-2-BINP	95 (<i>R</i>)
(+)-TetraMe-BITIOP	98 (<i>R</i>)
(+)-N-MOM-2-BINP	91 (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-BINAP^b	98 (<i>R</i>)
(+)-tetraMe-BITIANP	99 (<i>R</i>)
(-)-BITIANP	99 (<i>S</i>)

^awydajności chemiczne powyżej 90%. ^b[Ru]{(*R*)-binap}(*p*-cymen)]1 (0.1 mol-%, 30 atm, 30°C).^[58]

Ligand **BIFAP** wykazywał w tej reakcji również dobre wyniki. ^[71]

BINAP i heteroarylowe pochodne ligandu sprawdzone były również w asymetrycznych reakcjach Heck'a^[61, 72] (zob. Schemat 7). Jako prekursor katalizatora wykorzystany był w tych reakcjach Pd₂dba₃. Uzyskane dane przedstawione są w Tab. 23. Najlepszym w tej reakcji okazał się ligand **BITIANP**.

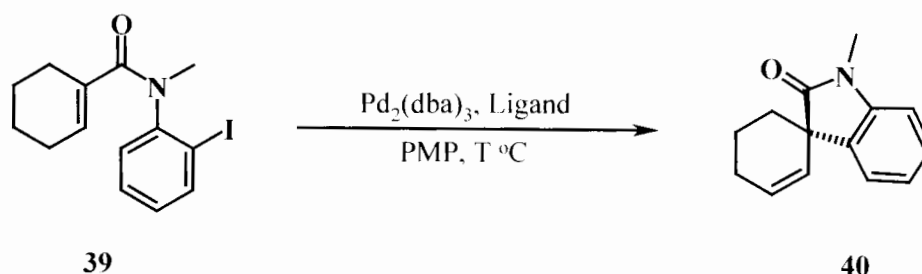
Tabela 23. Porównanie efektywności heteroaromatycznych ligandów w reakcji arylowania 2,3-dihydrofuranu.

Ligand	Zasada	Czas, d	Rozpuszczalnik	Wydajność, %	Ee, % (konfiguracja)
(<i>R</i>)-BINAP	DIPEA	7	dioksan	53	66 (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-TetFuBINAP	DIPEA	7	dioksan	17	89 (<i>R</i>)

<i>(R)</i> -BITIANP	DIPEA	1	DMF	90	91 (<i>R</i>)
<i>(+)</i> -TetraMe-BITIOP	DIPEA	3	DMF	27	4
<i>(+)</i> -TetraMe-BITIOP	DIPEA	4	THF	54	14

Ligandy te były również zbadane w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Heck`a z udziałem jodoanilidu **39**.

Schemat 21. Asymetryczna cyklizacja jodoanilidu **39**.



Przy zastosowaniu ligandu **TetFu-BINAP** uzyskano produkt cyklizacji **40** z wydajnością chemiczną 65% i z 90% ee. Ta sama reakcja z udziałem **BINAPu** dała produkt z wydajnością 31% oraz 82% ee. Wygląda na to, że w asymetrycznej reakcji Heck`a bardziej korzystne jest stosowanie ligandów bogatych w elektrony i o dużych kątach dwuściennych.

Ligand **Furyl-MeO-BIPhEP** był również zastosowany razem z innymi pochodnymi **MeO-BIPhEPu** w reakcji uwodornienia dihydrogeranyloacetonu (**27**) (zob. Tab. 12). Produkt **28** powstawał z doskonałą regioselektywnością (98%) i wysoką enancjoselektywnością (91% ee). Dane te potwierdzają hipotezę, iż w tej reakcji najbardziej efektywne są bogate w elektrony sterycznie niezatłoczone ligandy.

Ciekawe wyniki opublikowano również dla ligandów typu **P-Phos** (Rys. 28).^[73-75]

W badanej reakcji uwodornienia estru etylowego kwasu (*E*)- β -(acetyloamino)krotonowego (Schemat 22) zaobserwowano tendencje wzrostu zarówno konwersji jak i indukcji asymetrycznej w szeregu **P-Phos**, **tol-P-Phos** i **Xyl-P-Phos** zgodne ze wzrostem elektronodonorowości podstawników. Reakcja ta prowadzona była z udziałem 1%-mol [Ru{Ligand}(benzen)Cl₂] przy początkowym ciśnieniu wodoru 4 atm.

Schemat 22. Uwodornienie estru etylowego kwasu (*E*)- β -(acetyloamino)krotonowego.

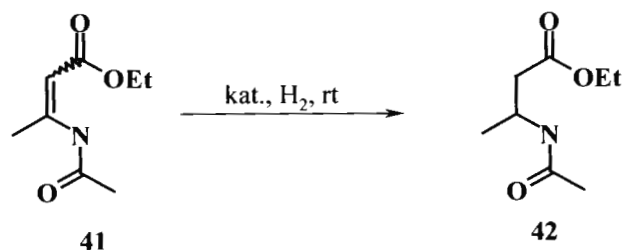


Tabela 24. Uwodornienie estru etylowego kwasu (*E*)- β -(acetyloamino)krotonowego na katalizatorze rutenowym.

Ligand	Czas, godz.	Konwersja, %	Ee, % (konfiguracja)
<i>(R)</i> - P-Phos	24	84.8	89.4 (<i>S</i>)
<i>(R)</i> - tol-P-Phos	6	99.9	93.8 (<i>S</i>)
<i>(R)</i> - Xyl-P-Phos	6	99.9	97.4 (<i>S</i>)

Ta sama reakcja katalizowana rodowym kompleksem [Rh{Ligand}(cod)]BF₄ w metanolu wykazała odmienną zależność poziomu indukcji asymetrycznej od ilości podstawników metylowych w grupach diarylofosfinowych (Tab. 25). Kiedy reakcja uwodornienia prowadzona była w THF-ie przy ciśnieniu wodoru 8 atm i z udziałem izomeru substratu o konfiguracji *Z* trend ten został jednak ponownie odwrócony. Interesujące, że ester etylowy

kwasy (*Z*)- β -(acetyloamino)krotonowego redukowany w metanolu dał produkt o przeciwnej konfiguracji i z bardzo niewielkim nadmiarem enancjomerycznym (11.5% ee).

Tabela 25. Uwodornienia izomerycznych estrów etylowych kwasu β acetyloamino)-krotonowego na katalizatorach rodowych.

Ligand	Substrat	Rozpuszczalnik	Czas, godz.	Konwersja, %	Ee, %
(<i>R</i>)-P-Phos	E	MeOH	24	55.9	41.0 <i>R</i>
(<i>R</i>)-tol-P-Phos	E	MeOH	24	66.4	38.2 <i>R</i>
(<i>R</i>)-Xyl-P-Phos	E	MeOH	24	72.2	28.9 <i>R</i>
(<i>R</i>)-Xyl-P-Phos	Z	MeOH	6	70.7	11.5 <i>S</i>
(<i>R</i>)-P-Phos	Z	THF	12	40.1	55.8 <i>R</i>
(<i>R</i>)-tol-P-Phos	Z	THF	30	96.9	57.7 <i>R</i>
(<i>R</i>)-Xyl-P-Phos	Z	THF	30	99.4	68.3 <i>R</i>

Jak pokazują powyższe przykłady, heteroaromatyczne modyfikacje ligandów jakkolwiek prowadziły często do pożądaných efektów zwiększenia konwersji czy indukcji asymetrycznej to jednak nie pozwalają one na jednoznaczną ocenę wpływu efektów elektronowych gdyż wnoszą one również duże zmiany sterycznego otoczenia wokół atomów fosforu wymuszające jednocześnie zmiany konformacji rdzenia biarylowego, zmiany kąta dwuściennego itp.

"Przedmiotem wiedzy nie jest to, co jest indywidualne, lecz to, co jest ogólne."

Arystoteles

C.4 Wnioski

Pomimo dużej ilości opisanych dotychczas ligandów, to jednak takich, które nadawałyby się do niezależnego porównania „czystych” efektów sterycznych a szczególnie „czystych” efektów elektronowych jest bardzo niewiele. Jednakże po porównaniu zebranych powyżej danych z zakresu katalizy asymetrycznej z zastosowaniem różnych ligandów zaczynają się wyłaniać pierwsze ogólne wnioski dotyczące optymalizacji struktury ligandów. Można je sformułować w następujący sposób:

- Każda reakcja (i substrat) wymagają dopasowania sterycznych i elektronowych właściwości ligandu i kompleksu katalitycznego do potrzeb procesu.
- Wprowadzenie nowej modyfikacji do struktury znanego ligand może przynieść poprawę jego działania, ale w wielu przypadkach prowadziło jednak do obniżenia indukcji asymetrycznej.
- Bogate w elektrony difosfiny dają bardzo aktywne kompleksy szczególnie przydatne do uwodornienia podwójnych wiązań węgiel - tlen.^[38, 67, 76]
- Ubogie w elektrony ligandy difosfinowe są bardzo przydatne w reakcjach hydroformylowania^[21, 67, 77-79] ale ich właściwości w reakcjach katalitycznych są jeszcze słabo poznane.
- Niektóre wzbogacone w elektrony ligandy znalazły przemysłowe zastosowanie (np. **Tol-BINAP**^[42], **MeO-BIPhEP**) lub są uznawane za bardzo atrakcyjne (np. **Cy-BINAP**).
- Obecność podstawników w pozycji 3, a szczególnie w pozycjach 3,5 w funkcjach P-fenylowych ligandu korzystnie oddziałują na indukcję asymetryczną.^[37, 39]

- Początkowo uważano, że małe kąty kompleksowania P-M-P sprzyjają osiągnięciu wysokiej stereoselektywności, ale kwestia ta została ostatnio rozstrzygnięta na korzyść większych kątów. [30, 67, 80].
- Jednoznacznie potwierdzono zależność właściwości kompleksu katalitycznego i poziomu uzyskanej indukcji od precyzyjnej kontroli geometrii ligandu i jego kompleksu. [34, 35, 63]
- Efekty elektronowe odgrywają dużą rolę w procesach katalitycznych, jednak są one jeszcze słabo zbadane, ponieważ ich wpływ jest często przesłaniany przez zwykle silniejsze efekty steryczne.

Zebrane powyżej dane literaturowe dotyczące reakcji katalitycznych z udziałem C_2 -symetrycznych atropoizomerycznych ligandów bifosfinowych pozwalają stwierdzić, iż takie reakcje katalizy asymetrycznej mogą być z powodzeniem stosowane jako procesy z wyboru dla ciągle rozszerzającej się palety nowych typów substratów o znaczeniu przemysłowym. Z tego punktu widzenia sterowanie (steryczne lub elektronowe) efektywnością procesu przenoszenia chiralności okazać się może doskonałym narzędziem do szybkiego znajdowania optymalnego procesu katalitycznego dla poszczególnych substratów i reakcji dla potrzeb badawczych i przemysłowych. Jest to jednak nadal bardzo słabo zbadany wątek.

Dotychczas nie przeprowadzono systematycznych badań efektów elektronowych w biarylowych ligandach difosfinowych w których modyfikowany byłby tylko rdzeń biarylowy w taki sposób, aby umożliwić odrębną interpretację wpływu wprowadzonych podstawników na przebieg procesów katalizy asymetrycznej.

D. BADANIA WŁASNE.

D 1. Główne założenia pracy.

Na początku 21-ego stulecia kataliza asymetryczna zajmuje już znaczącą pozycję w przemysłowej syntezie związków chiralnych o strategicznym znaczeniu. W każdym konkretnym przypadku właściwy ligand i warunki reakcji niezbędne dla przeprowadzania potrzebnego procesu katalitycznego dobierane były na drodze eksperymentalnej metodą prób i błędów. Takie intuicyjne poszukiwanie jest prawie zawsze kosztowne i czasochłonne. Coraz częściej zdarza się, że wymagane jest otrzymywanie optycznie czystych związków o nietypowych strukturach w których syntezie zastosowanie znanych ligandów nie daje satysfakcjonujących wyników. Dlatego też dla szybkiego znalezienia efektywnego katalitycznego procesu bardzo ważna staje się możliwość skorzystania z bogatej biblioteki chiralnych ligandów. Oznacza to narastające zapotrzebowanie przemysłu na nowe strukturalnie i elektronowo modyfikowane skuteczne ligandy difosfinowe oraz na efektywne metody ich syntezy. Znalezienie zależności struktura a właściwości katalityczne lub też efektywnego sposobu przewidywania działania ligandu w procesie katalitycznym w znacznej mierze uprościłoby takie poszukiwanie.

Jak wykazują dane zebrane w części literaturowej w pewnym stopniu daje się obserwować zależność indukcji asymetrycznej od geometrii ligandu i jego kompleksu z metalem. Znacznie trudniej jest jednak zdefiniować zależność pomiędzy właściwościami elektronowymi ligandu i właściwościami katalitycznymi jego kompleksów z metalami przejściowymi w reakcjach katalizy asymetrycznej. Postanowiłem więc, przy wykorzystaniu specjalnie zaprojektowanej serii ligandów, poszukać tego typu zależności, która mogłaby dać w przyszłości pewne przesłanki dla racjonalnego projektowania struktury ligandów o potrzebnych właściwościach.

D1.1. Wybór reakcji modelowej.

Dla prób poszukiwania takiej zależności wybrana została katalizowana kompleksami rodowymi reakcja asymetrycznego uwodornienia sfunkcjonalizowanych wiązań podwójnych $>C=C<$. Jest to reakcja katalityczna o najlepiej zbadanym mechanizmie i jest traktowana obecnie jako standardowa reakcja modelowa dla sprawdzania efektywności nowych chiralnych ligandów. [7, 8, 81-95] Oprócz swego znaczenia jako reakcja testowa stanowi ona także podstawą wielu wysoce ekonomicznych procesów przemysłowych w produkcji związków enancjomerycznie czystych a w szczególności pochodnych aminokwasów.

D. 1.2. Adekwatny model ligandu.

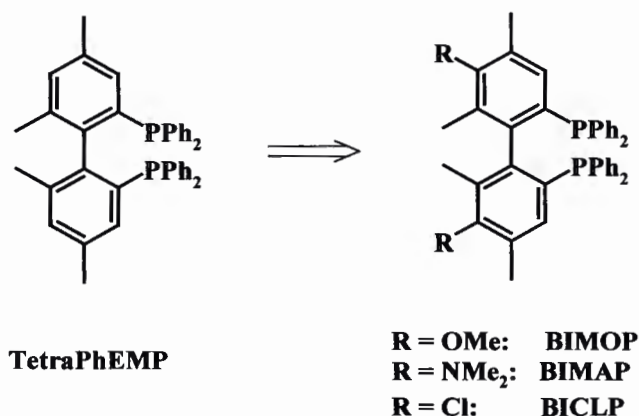
Dla potrzeb zamierzonego zbadania zależności pomiędzy strukturą elektronową ligandu a właściwościami katalitycznymi jego kompleksów rodowych w reakcji uwodornienia katalitycznego niezbędnym było wybranie właściwej struktury dla serii porównywanych ligandów o następujących cechach:

1. Seria kompleksów takich ligandów powinna mieć w swej strukturze maksymalnie elektronowo zróżnicowane atomy rodu i fosforu, a jednocześnie zachowywać tę samą geometrię. Mogłoby być to osiągnięte poprzez wprowadzanie podstawników zróżnicowanych elektronowo (u silnie elektronodonorowych takich jak $-NMe_2$, $-OMe$ do silnie elektronoakceptorowych takich jak $-Cl$, $-F$, $-SO_2Me$) w miejsce, które nie powodowałoby zmiany geometrii kompleksu.
2. Przenoszenie ładunku z wprowadzonych podstawników na atomy fosforu powinno być jednoznacznie zdefiniowane. Dla P-arylowych pochodnych najlepszą jest dla tego celu pozycja *para* w stosunku do atomu fosforu.
3. Zaplanowana struktura takich ligandów powinna umożliwiać prostą ich syntezę w jak najszerszej serii.

4. Indukcje asymetryczne i konwersje substratu uzyskane przy zastosowaniu takiej serii ligandów powinni pozwolić na wyznaczanie czystości enancjomerycznych produktów reakcji bez zastosowania skomplikowanych procedur analizy. Rozsądnym wydaje się szybkie wyznaczanie poziomu indukcji asymetrycznych w zakresie 40 - 90% ee na podstawie pomiarów skręcalności, przy całkowitej konwersji substratu.
5. Również korzystnym byłoby znalezienie części ligandów z takiej serii, opisanych już wcześniej w literaturze i sprawdzonych w kilku różnych reakcjach asymetrycznych.

Uwzględnienie tego rodzaju kryteriów doprowadziło do wyboru ligandu **TetraPhEMP**^[31] jako struktury macierzystej dla zaplanowanej serii. Struktura ta pozostawiała możliwość wprowadzenia podstawników w miejsce wodoru w pozycjach 5,5` rdzenia bifenylowego. Dla potrzeb modelowej serii ligandów zaplanowano wprowadzenie w pozycji 5,5` takich podstawników jak -Cl, -OMe i -NMe₂ (Rys. 29).

Rysunek 29. Struktura zaplanowanych ligandów.

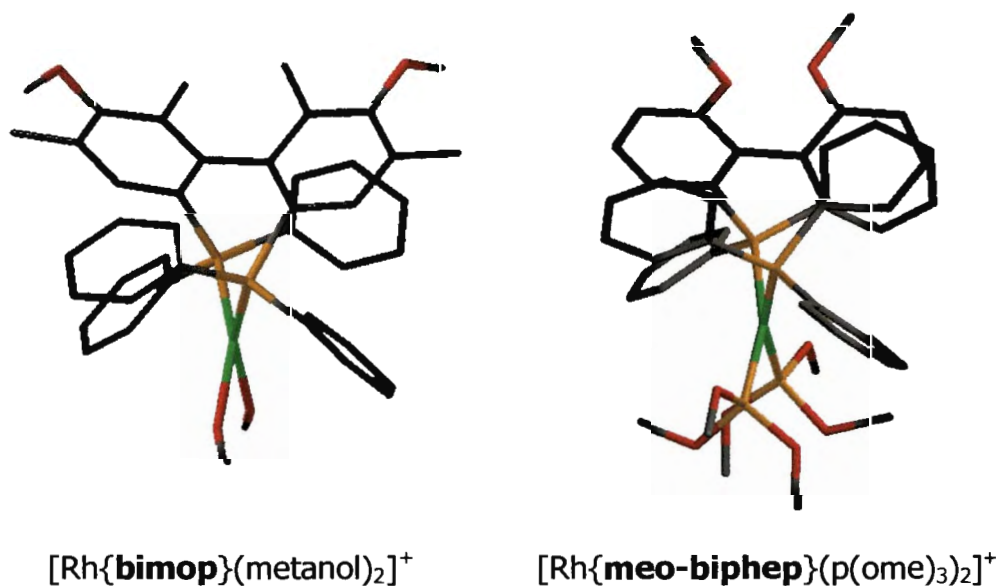


Takie analogi **TetraPhEMPu** jak **BIMOP**^[12, 58] i **MeO-BIMOP**^[12, 58] były już sprawdzone w serii reakcji uwodornienia katalitycznego i pozwoliły na

uzyskanie dobrych wydajności chemicznych i indukcji asymetrycznych (zob. C.2.2.1).

Słuszność założenia, iż zmiana podstawnika w pozycji 5,5' w tej serii ligandów nie spowoduje znacznej zmiany konformacji kompleksu została potwierdzona na podstawie przeprowadzonych przez mnie obliczeń komputerowych dla serii ich kompleksów rodowych $[\text{Rh}\{\text{ligand}\}(\text{metanol})_2]^+$ (PC Spartan Pro, PM3).^[96-98] Analiza otrzymanych wyników (Tab. 26) wykazuje, że parametry geometryczne modelowanych kompleksów bardzo słabo zależą od natury zmienianych podstawników i cały czas pozostają praktycznie takie same, podczas gdy obliczony ładunek dodatni na atomie rodu zmniejsza się wraz ze zwiększeniem elektronodonorowości wprowadzanych podstawników. Dla porównania na Rys. 30 obok komputerowo zoptymalizowanej struktury kompleksu $[\text{Rh}\{\text{bimop}\}(\text{metanol})_2]^+$ przedstawiona jest struktura krystalograficzna $[\text{Rh}\{\text{meo-biphep}\}(\text{p(ome)}_3)_2\text{ClO}_4]$.^[99] Dla obydwu kompleksów ogólna geometria i ustawienie podstawników są bardzo podobne.

Rysunek 30. Model komputerowy kompleksu $[\text{Rh}\{\text{bimop}\}(\text{metanol})_2]^+$ i struktura krystalograficzna $[\text{Rh}\{\text{meo-biphep}\}(\text{p(ome)}_3)_2\text{ClO}_4]$.



Kolory: szary – atomy węgla; czerwony – atomy tlenu; żółty – atomy fosforu; zielony – atomy rodu. Dla klarowności obrazu atomy wodoru nie są pokazane.

Tabela 26. Obliczone parametry geometryczne kompleksów $[\text{Rh}\{\text{ligand}\}(\text{metanol})_2]^+$.

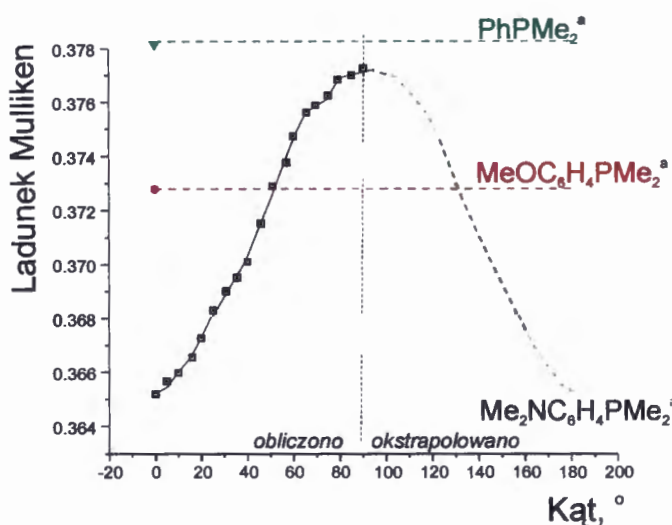
Grupa R	σ^a	Ładunek na Rh	Odległość Rh-P	Kąt P-Rh-P	Kąt $\text{C}_2\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_2$	Kąt $\text{C}_{\text{orto}}\text{-C}_{\text{ipso}}\text{-P-Rh}$
-NO ₂	+0.81	-0.438	2.314 Å	94.45°	81.51°	-26.58°
-SO ₂ Me	+0.73	-0.414	2.315 Å	94.83°	84.95°	-27.06°
-CN	+0.70	-0.409	2.315 Å	94.46°	81.35°	-27.00°
-Cl	+0.24	-0.460	2.314 Å	94.01°	80.93°	-27.14°
-H	0	-0.467	2.314 Å	94.05°	80.98°	-27.10°
-CH ₃	-0.14	-0.476	2.314 Å	93.55°	79.76°	-26.63°
-OMe	-0.28	-0.551	2.314 Å	93.90°	81.19°	-26.44°
-OH	-0.38	-0.522	2.313 Å	93.51°	80.53°	-26.25°
-NMe ₂	-0.63	-0.466	2.313 Å	93.75°	80.88°	-27.69°
-O ⁻	-0.81	-0.652	2.305 Å	91.41°	83.92°	-24.81°

^a σ – współczynnik Hammetta.^[44]

Jedynie w przypadku grupy dimetyloaminowej odnotowano niewielkie odchylenie od obserwowanej dla innych modyfikacji zależności gęstości ładunku na atomie rodu a właściwościami elektronowymi wprowadzonego podstawnika. Wolna rotacja grupy dimetyloaminowej jest utrudniona przez oddziaływanie z grupami metylowymi w pozycjach 4 i 5, więc sprzężenie jej wolnej pary elektronowej nie jest w pełni efektywne. Jak pokazały przeprowadzone dla potrzeb tej pracy^[100] dokładne obliczenia komputerowe (Gaussian98W, DFT, funkcjonal B3LYP, 6-31G*)^[101-104] przeprowadzone z wykorzystaniem *N,N,P,P*-tetrametylo-4-aminofenylofosfiny jako związku modelowego ładunek Mulliken`a na atomie fosforu zwiększa się (a ujemny potencjał elektrostatyczny zmniejsza się) przy obracaniu grupy dimetyloaminowej od 0.3652 (dla optymalnego kąta 24.6° płaszczyzny Me-N-Me względem płaszczyzny pierścienia aromatycznego) do 0.3772 (po obrocie o 90° wokół osi Ph-NMe₂). Wartość tego ładunku na atomie fosforu w *P,P*-dimetylo-4-metoksyfenylofosfinie wynosiła 0.3728 i

odpowiadała ładunkowi w *N,N,P,P*-tetrametylo-4-aminofenylofosfinie z grupą dimetyloaminową obróconą o kąt 50-55° od kąta optymalnego. Zgodnie z oczekiwaniem ładunek Mulliken`a w niepodstawionej dimetylofenylofosfinie był największy (0.3782) (Rys. 31). Świadczy to, iż efekt elektronowy grupy dimetyloaminowej może znacznie się zmieniać w zależności od tego, jaka jej konformacja będzie bardziej uprzewilejowana w danym przypadku.

Rysunek 31. Zależność ładunku na atomie fosforu od właściwości elektronodonorowych podstawników w modelowych arylofosfinach.



^a Dla PhPMe₂ i MeOC₆H₄PMe₂ wielkości ładunku obliczono dla konformacji stanu podstawowego.

D.2. Synteza serii ligandów.

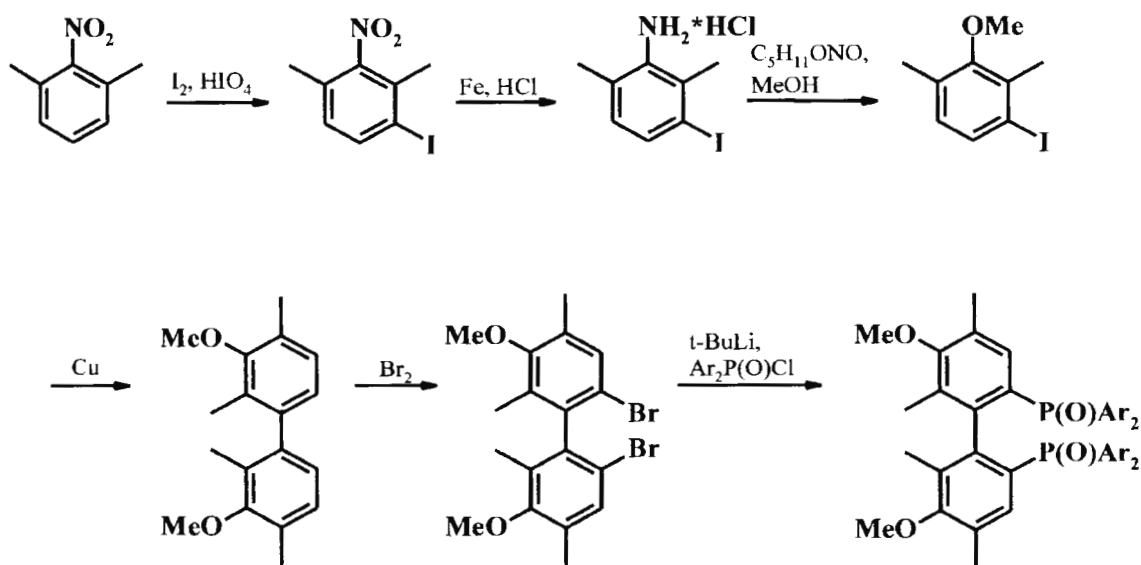
Sprawdzenie przedstawionej w założeniach pracy hipotezy wymagało dostępności znacznych ilości chiralnych ligandów o bardzo wysokiej czystości optycznej i chemicznej. Te surowe kryteria czystości wynikają z obserwowanego często efektu „nieliniowości” w katalizie asymetrycznej oraz wrażliwości tego typu reakcji na nawet niewielkie ilości zanieczyszczeń.^[7, 105]

Wybrana do realizacji droga syntezy serii zaplanowanych ligandów opierała się z jednej strony na rozpoznaniu literaturowym a z drugiej, na przeprowadzonej analizie retrosyntetycznej.

D.2.1. Analiza retrosyntetyczna.

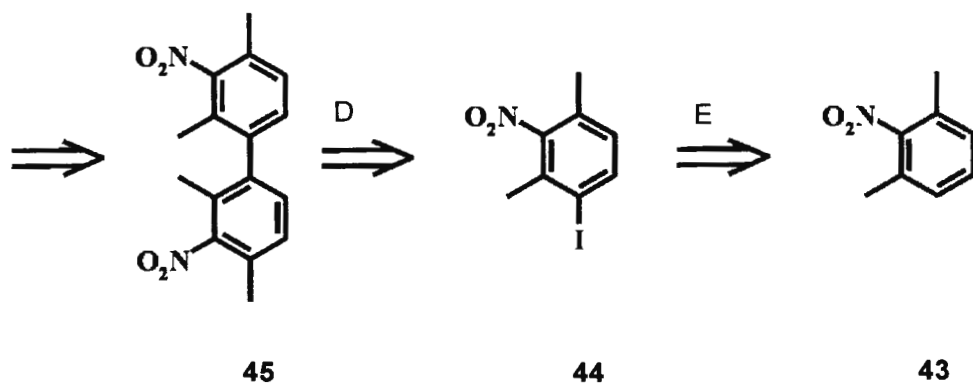
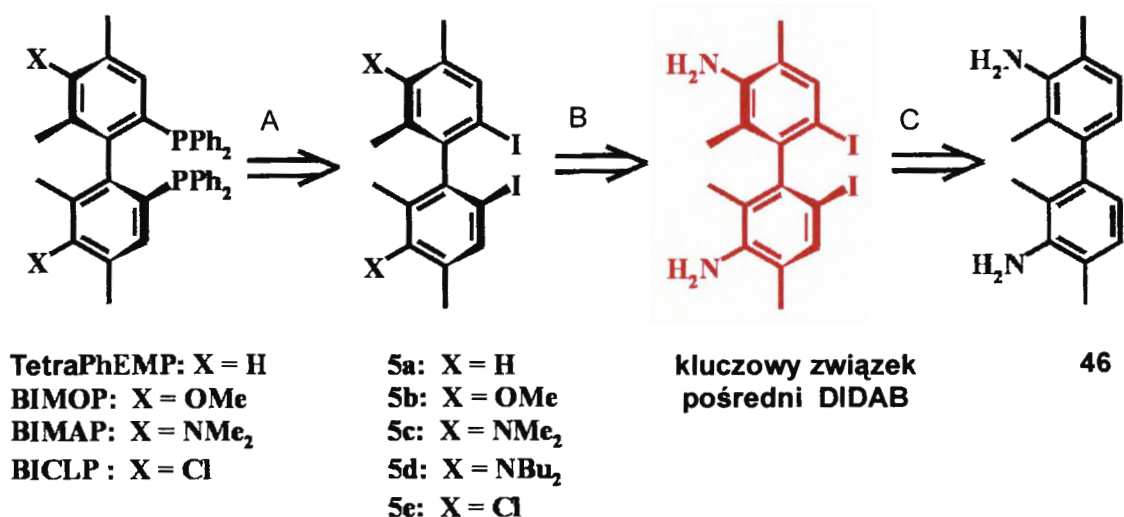
Syntetyczne podejście dające dostęp do ligandów typu **BIMOP** (**BIMOP**, **Cy-BIMOP**, **MeO-BIMOP** i in.) zostało już wcześniej opisane w serii prac Achiwy i wsp.^[12, 13, 58] opublikowanych w latach 90. Szczegóły preparatywne nie zostały jednak w tych pracach podane ale wiadomo, że zrealizowane syntezy przebiegały przez etapy przekształceń pokazanych na Schemacie 23.

Schemat 23. Synteza rodziny ligandów typu **BIMOP** wg Achiwy.^[58]



Przeprowadzona przez nas analiza retrosyntetyczna struktury takich ligandów ze zróżnicowanymi podstawnikami w pozycji *para* do fosforu zasugerowała jednakże możliwość wprowadzenia korzystnych modyfikacji i uogólnienia zaplanowanych syntez. Wybrane podejście przedstawione jest na Schemacie 24.

Schemat 24. Analiza retrosyntetyczna.



Sens wprowadzonych modyfikacji polegał przede wszystkim na uwzględnieniu następujących czynników:

- Kluczowym etapem zaplanowanych syntez jest wprowadzenie wrażliwych na utlenienie grup difenylofosfinowych (przejście A). Dlatego zaplanowałem wprowadzenie grup fosforowych w ostatnich etapach syntezy. Warto również zauważyć, iż wprowadzenie dużych funkcji difenylofosfinowych we wcześniejszych etapach znacznie utrudniłoby przeprowadzenie kolejnych reakcji, które dużo łatwiej będzie zrealizować

na prostszych układach. Najlepsze wyniki w reakcjach fosforylowania związków aromatycznych uzyskuje się wychodząc z aromatycznych jodków, w których atom jodu podstawiany jest funkcją fosforową.

- Wprowadzenie grup X w pozycje para do jodu wydaje się najbardziej korzystnie przy wykorzystaniu odpowiedniego związku diiododiaminowego, uznanego za kluczowy związek pośredni, z którego wszystkie zaplanowane pochodne mogłyby być otrzymane poprzez stadium soli bis(diazoniowej). W miejsce grupy aminowej z łatwością mogą zostać wprowadzone halogeny, wodór lub grupa metoksylova. Grupa aminowa również może posłużyć do syntezy ligandów dimetyloaminowych i dibutyloaminowych. Wartość takiego kluczowego związku pośredniego byłaby jeszcze większa gdyby mógł on być udostępniony w formie nieracemicznej.
- Dla wprowadzenia atomów jodu (przejście B) wykorzystany będzie efekt M+ grupy aminowej, kierujący i ułatwiający reakcję jodowania w odpowiedniej pozycji.
- Oczwistym prekursorem grup aminowych w związkach aromatycznych są grupy nitrowe (przejście C).
- Układ bifenylowy z łatwością można otrzymać za pomocą reakcji Ullmana z odpowiednich jodo- lub bromopodstawionych pochodnych benzenu. Grupa nitrowa dodatkowo ułatwia takie sprzęganie (przejście D).
- 2,4-dimetylo-3-nitrojodobenzen (**44**) jest łatwo dostępny z handlowego nitroksylenu **43** i był już wykorzystany w syntezach ligandów **BIMOP** i **Cy-BIMOP** przeprowadzonych przez grupę Achiwy^[12, 13, 58] (przejście E).

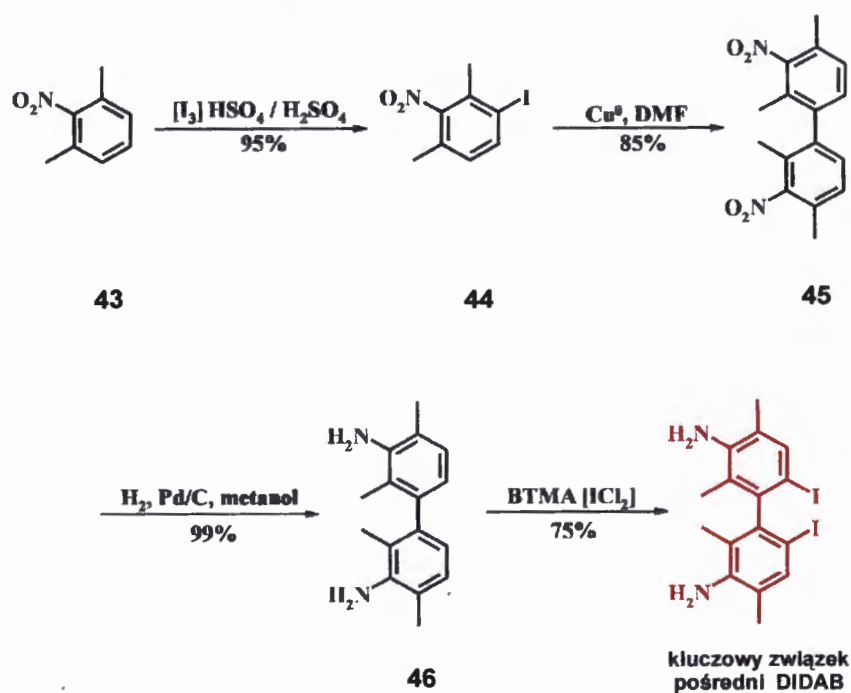
Zaprezentowane przez nas podejście wydaje się być lepiej dostosowane do syntezy serii ligandów różniących się tylko podstawnikiem w pozycji 5,5` aniżeli to, zaprezentowane przez Achiwę dla ligandów serii **BIMOP**.^[12, 13, 58]

D.2.2. Synteza związków racemicznych.

Tak zaplanowana procedura syntetyczna została zastosowana do syntezy ligandów w formach racemicznych.

Racemiczny kluczowy związek pośredni **dijododiaminotetrametylobifenyl (DIDAB)** został otrzymany z wyjściowego nitroksylenu w czterech etapach z całkowitą wydajnością 62%.

Schemat 25. Synteza DIDABu.



W pierwszym etapie zostało przeprowadzone jodowanie 2,6-dimetylnitrobenzenu (**43**) w pozycji *meta*. Reakcja biegnie bardzo wydajnie i selektywnie przy użyciu jako źródła jodu roztworu I_3HSO_4 w stężonym kwasie siarkowym. Prekursorami do otrzymania tego odczynnika jest jod i jodan potasu.^[106]

Schemat 26. Reakcja powstania I_3HSO_4 .



Kolejnym etapem syntezy było sprzężanie jodoarenu **44** w reakcji Ullmana. W tej reakcji warto zwrócić szczególną uwagę na jakość proszku miedzi użytego do reakcji. Zastosowanie handlowego odczynnika daje umiarkowaną wydajność produktu (około 50%), natomiast wykorzystanie specjalnie aktywowanego metalu pozwoliło podnieść wydajność reakcji do 85% w temperaturze wrzenia DMF w ciągu jednej doby. Najlepszą okazało się metoda aktywacji przez potraktowanie handlowego odczynnika kwaśnym roztworem azotanu miedzi(II). Nieco gorsza była aktywacja miedzi roztworem jodu w acetonie.

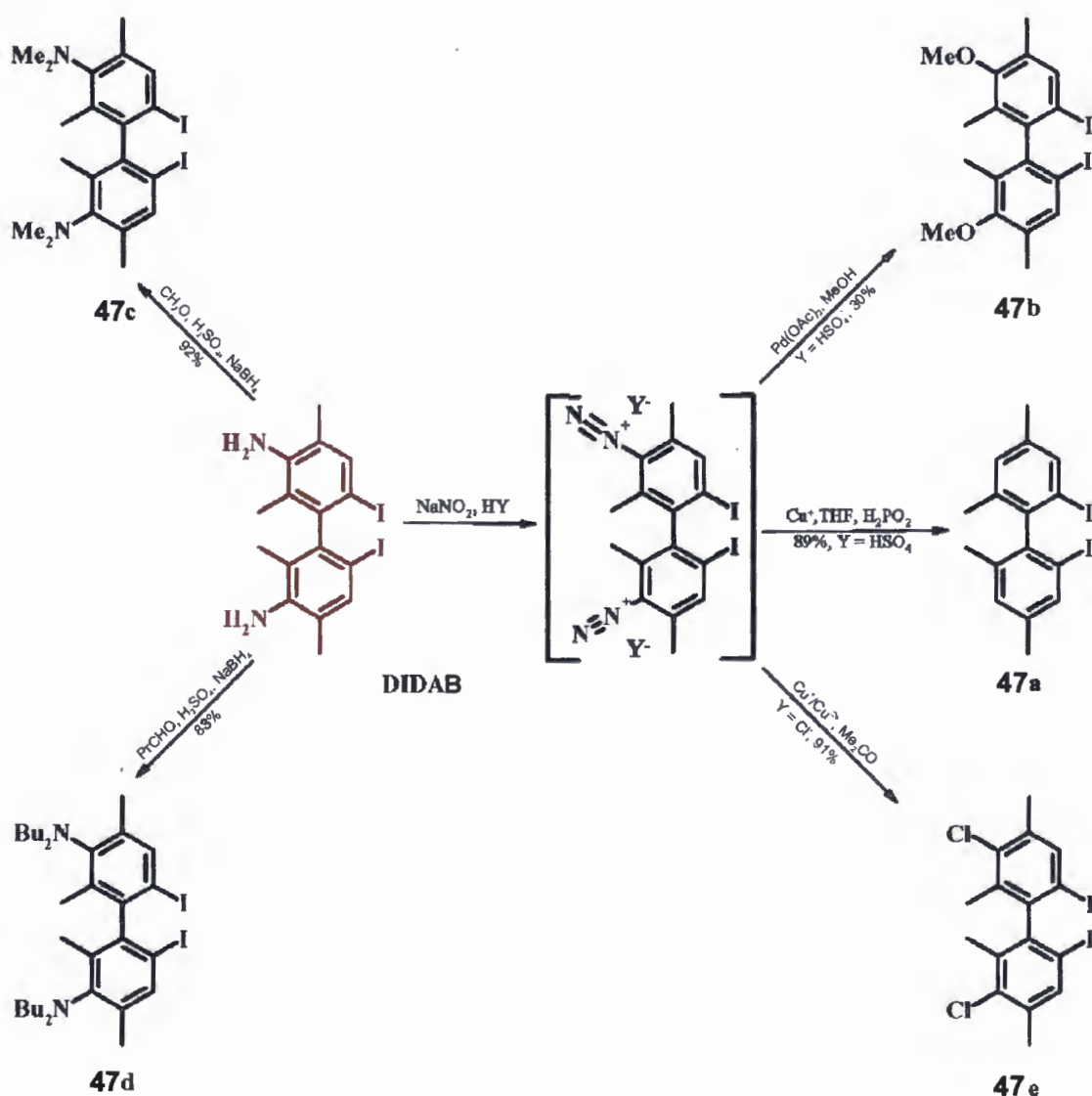
Próby chemicznej redukcji otrzymanej pochodnej dinitrobifenylu **45** dały początkowo niezadowalające wyniki. Stosowanie takich odczynników jak LAH w syntezie w dużej skali wydawało się być bardzo drogie i niewygodnie, zaś klasyczna redukcja żelazem w kwasie solnym nie dała dobrej wydajności. Interesującym był fakt, iż przeprowadzona redukcja związku **45** na katalizatorze palladowym Pd/C pod małym ciśnieniem wodoru (60 psi) w aparacie Parra w temperaturze pokojowej w metanolu lub w kwasie octowym zatrzymywała się na etapie monoaminy. Redukcja drugiej grupy nitrowej okazała się niemożliwa w tych warunkach. Pożądaną pochodną diaminową **46** udało się w końcu uzyskać z ilościową wydajnością poprzez redukcję dinitrobifenylu **45** pod wysokim ciśnieniem wodoru w autoklawie. Reakcja biegła bardzo czysto w 150°C i przy początkowym ciśnieniu wodoru (w temperaturze pokojowej) 150 atm, na katalizatorze palladowym. Otrzymany w taki sposób produkt mógł być wykorzystany w syntezie kolejnego związku pośredniego (**DIDAB**) bez dodatkowego oczyszczania.

DIDAB otrzymany został w reakcji jodowania związku **46** kompleksem chlorku benzylotrimetyloamoniowego z chlorkiem jodu (**BTMA ICl₂**). Taki kompleks był otrzymany zgodnie z opublikowaną procedurą.^[107] Jest to trwała krystaliczna substancja bardzo wygodna w użyciu. Próby użycia w tej reakcji innych odczynników jodujących, takich jak ICl, I₂ w rozpuszczalnikach takich jak

chlorek metylenu, metanol, kwas octowy, kwas solny, czy też dioksan dały dużo gorszą selektywność lub/i niższe konwersje substratu.

DIDAB, jako zaprojektowany uniwersalny prekursor wszystkich zaplanowanych ligandów przekształcony został następnie w serię pochodnych o zróżnicowanych podstawnikach w pozycji 5,5'. Zrealizowane przekształcenia przedstawiono są na Schemacie 27.

Schemat 27. Synteza związków 47.



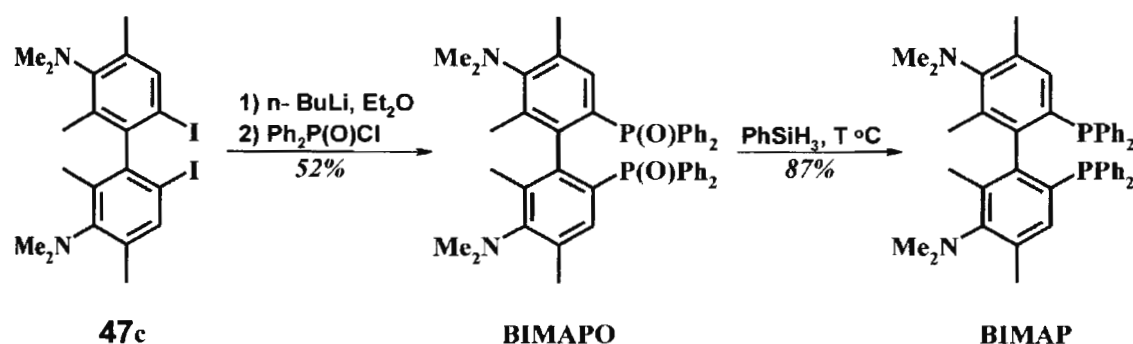
W celu otrzymania **BIMAPu** (ligandu zawierającego funkcje dimetyloaminowe w pozycji *para* do grup difenylofosfinowych) i jego tetrabutylowego analogu grupy aminowe **DIDABu** zostały zalkilowane odpowiednio formaldehydem (produkt **47e**) i aldehydem masłowym (produkt **47d**) w warunkach typowych dla tego typu reakcji.^[108, 109] W trakcie poszukiwania optymalnych warunków reakcji alkilowania zaobserwowano, że otrzymana wydajność produktu pogarsza się wraz ze zwiększaniem skali reakcji, co mogło być najprawdopodobniej wynikiem nieefektywności mieszania heterogennej lepkiej mieszaniny reakcyjnej w trakcie dodawania reagentów.

W celu otrzymania ligandów **BICLP**, **TetraPhEMP** i **BIMOP**, **DIDAB** poddany został reakcji bis(diazotowania), a następnie grupy diazoniowe podstawiono odpowiednio chlorem (reakcja Sandmayera), grupą metoksyłową (metanoliza katalizowana Pd(OAc)₂) lub wodorem. Warunki tych reakcji podane są na Schemacie 27.

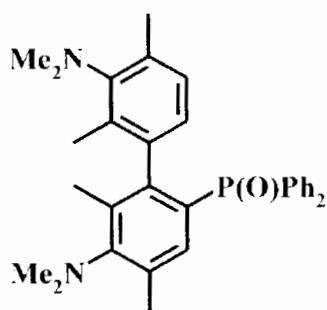
D.2.2.1. Synteza racemicznych związków difosforowych zawierających funkcje aminowe.

Racemiczny **BIMAP** został otrzymany z **DIDABu** z całkowitą wydajnością 41% w sekwencji reakcji pokazanej na Schemacie 28.

Schemat 28. Synteza racemicznego **BIMAPu**.



Rysunek 32. Produkt uboczny w syntezie **BIMAPO**.



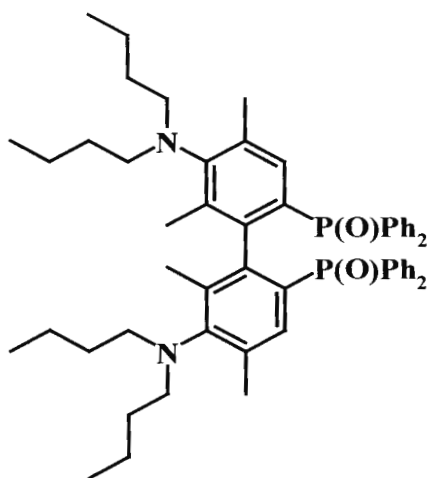
48c

Reakcja litowania substratu **47c** przebiegła gładko, jednak otrzymany dilitowy związek pośredni reagował bardzo powoli z mało aktywnym tlenkiem difenylochlorofosfiny (zastosowanie w tej reakcji bardziej reaktywnego związku fosforu(III) tj. chlorodifenylofosfiny nie było korzystne, ze względu na trudności związane z późniejszym wydzielaniem produktu). W celu aktywacji związku dilitowego do mieszaniny reakcyjnej została dodana **TMEDA** co znacznie podwyższyło wydajność reakcji fosforylowania i skróciło jej czas. Po odmyciu związków nieorganicznych i nadmiaru zhydrolizowanego substratu fosforowego w postaci soli sodowej, mało polarne produkty uboczne zostały odmyte gorącym heksanem. Wyodrębniony w ten sposób praktycznie czysty **BIMAPO** został dodatkowo oczyszczony przez krystalizację z układu toluen/heksan. Czysty **BIMAPO** jest białym drobnokrystalicznym proszkiem trwałym na powietrzu, jednak roztwór **BIMAPO**, szczególnie w rozpuszczalnikach chlorowanych, utlenia się tlenem z powietrza dość szybko. Taką łatwość utleniania tego związku można wytłumaczyć podwyższoną zasadowością grup dimetyloaminowych na skutek sterycznego utrudnienia sprzężenia wolnej pary elektronowej azotu z n -elektronami pierścieni aromatycznych. Jedynym wydzielonym produktem ubocznym w syntezie **BIMAPO** był **48c**, powstający z wydajnością 21%. Jego tworzenie się świadczy o wyczerpującym litowaniu substratu i wskazuje na trudności w przebiegu reakcji na etapie fosforylowania.

Bistlenek **BIMAPO** wydajnie redukuje się do **BIMAPu** nadmiarem fenylosilanu w podwyższonej temperaturze. Po odparowaniu rozpuszczalników czysty **BIMAP** może być wyizolowany zarówno przez krystalizację z heksanu (wydajność około 50%), jak i z większą wydajnością (do 87%), chromatograficznie.

Pochodna bis(di-*n*-butyloaminowa) **51** (Rys. 33) została otrzymana z **47d** w sposób analogiczny do opisanego dla syntezy **BIMAPO**. Ze względu na dobrą rozpuszczalność tego produktu w rozpuszczalnikach organicznych był on wydzielony z mieszaniny poreakcyjnej chromatograficznie. Czysty **51** jest białym amorficznym proszkiem wrażliwym na powietrze nawet w stanie stałym.

Rysunek 33. Struktura związku **51**.

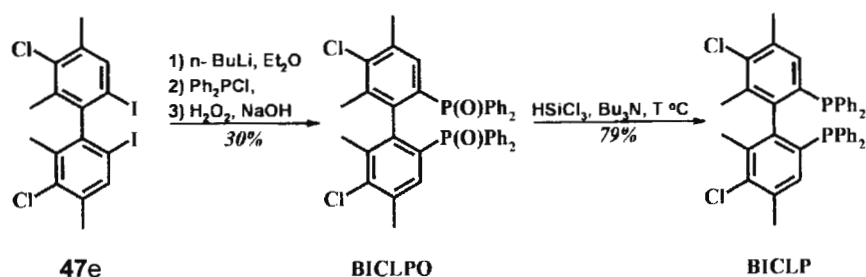


51

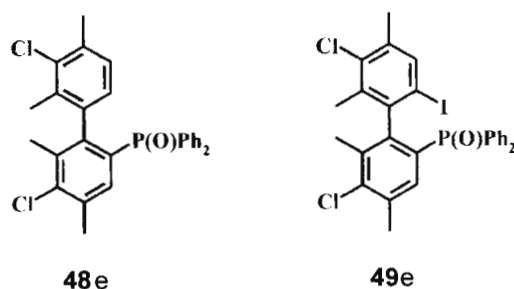
D.2.2.2. Synteza racemicznego **BICLP**.

Ligand **BICLP**, zawierający atomy chloru w rdzeniu aromatycznym w pozycjach 5,5', był syntetyzowany ze związku **47e** w dwóch etapach (synteza **BICLPO** z wydajnością 30% i redukcja **BICLPO** do **BICLP** z wydajnością 79%) z całkowitą wydajnością 24% (Schemat 29, Rys. 34).

Schemat 29. Synteza BICLIP.



Rysunek 34. Produkty uboczne w syntezie BICLPO.



Związek **47e** jest mniej reaktywny w reakcjach litowania z $n\text{-BuLi}$ aniżeli **47c,d** co wymuszało konieczność przeprowadzenia reakcji litowania w podwyższonej temperaturze. Właściwości chemiczne **BICLPO** pozwoliły użyć w reakcji fosforylowania bardziej reaktywnej chlorodifenylofosfiny (Ph_2PCl), której reaktywność wystarczała do przereagowania ze związkiem dilitowym bez zastosowania **TMEDA**. Po przeprowadzeniu reakcji fosforylowania mieszanina produktów została potraktowana wodą utlenioną w zasadowym środowisku w celu konwersji otrzymanych funkcji fosfinowych w odpowiednie fosfinotlenki, które bardziej nadają się do procesu wydzielenia. Pozwoliło to oddzielić produkty reakcji od nieprzereagowanego substratu fosforowego poprzez odmycie jego utlenionej pochodnej. Utlenienie **BICLIP** do **BICLPO** wodą utlenioną przebiegało bardzo powoli co wskazywało na szczególną trwałość ubogiej elektronowo **BICLIP**. Czysty **BICLPO** został chromatograficznie oddzielony od produktów ubocznych takich jak **48e** (wydajność 5%) i **49e** (wydajność 22%). **BICLPO** jest bezbarwną stałą substancją, trwałą na powietrzu. Bardzo charakterystyczne

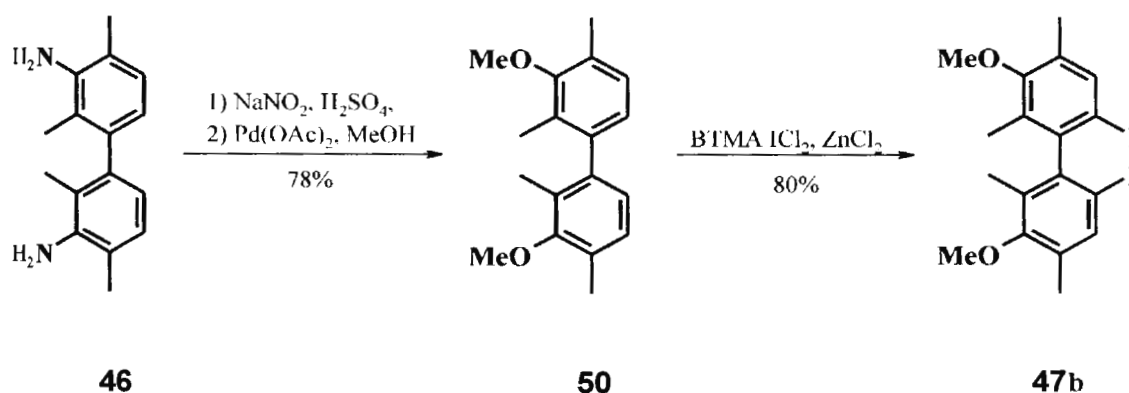
jest to, że tlenek monofosfiny zawierający jedną nieprzereagowaną funkcją jodkową (**49e**) był wydzielony ze znaczną wydajnością (22%), podczas gdy analogiczny produkt tego typu nie był zaobserwowany w syntezie **BIMAPO**. Produkt uboczny **48e**, powstający najprawdopodobniej wskutek protonolizy litoorganicznego produktu pośredniego powstawał z wydajnością tylko 5%. Te obserwacje świadczą o tym, że w tego typu reakcjach Ph_2PCl jest lepszym prekursorem grupy fosforowej aniżeli jego tetrakoordynacyjna pochodna $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$. Proces litowania jest etapem limitującym wydajność omawianej reakcji.

Redukcja **BICLPO** do **BICLP** przeprowadzona została wydajnie przy użyciu trichlorosilanu w toluenie w obecności tributyloaminy. Wydzielony chromatograficznie **BICLP** był bezbarwną stałą substancją relatywnie trwałą na powietrzu.

D.2.2.3. Synteza racemicznego BIMOPu.

Związek przejściowy **47b**, zawierający atomy jodu w pozycjach 2,2' i grupy metoksylowe w pozycjach 5,5', mógł być otrzymywany z **DIDABu** na drodze metanolizy soli bis(diazoniowej) z wydajnością 30%. Opracowana została jednak bardziej wydajna alternatywna procedura syntezy **47b** wykorzystująca jako substrat związek **46** (Schemat 30).

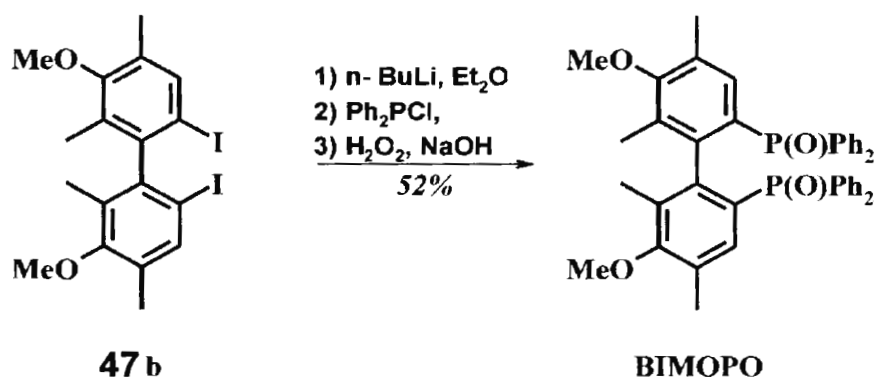
Schemat 30. Alternatywna synteza **47b**.



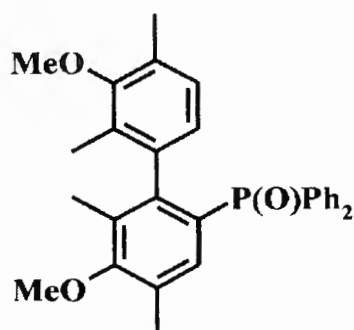
W tej procedurze zmieniona została kolejność wprowadzania atomów jodu i grup metoksyowych. Sens takiej zmiany polegał przede wszystkim na możliwości otrzymania czystego związku **50**, który następnie mógł być selektywnie przekształcony w produkt pośredni **47b**.^[110] Przekształcenie grup aminowych w grupy metoksyowe wykonane na **DIDABie** daje trudną do rozdzielania mieszaninę produktów z dużo mniejszą wydajnością pożądanego **47b**.

Zrealizowana synteza **BIMOPO** z **47b** (Schemat 31) jest podobna do zaprezentowanej wcześniej syntezy **BICLPO**. Różnica polegała jedynie na zwiększonej reaktywności związku przejściowego **47b** w reakcji litowania. W przypadku tej syntezy produkt uboczny zawierający w rdzeniu biarylowym atom jodu nie został zaobserwowany. Wydajność syntezy **BIMOPO** wyniosła 52% i była większa od wydajności syntezy **BICLPO**. Dodatkowo z mieszaniny reakcyjnej wydzielony został tlenek monofosfiny **48b**, powstający wskutek protonolizy litowego produktu pośredniego (Schemat 31, Rys. 35).

Schemat 31. Synteza **BIMOPO**.



Rysunek 35. Produkt uboczny w syntezie BIMOPO.

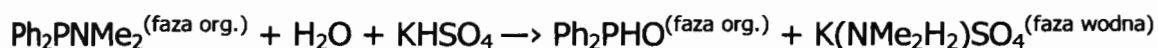


48b

D.2.2.3.1. Alternatywna synteza BIMOPu.

Równoległe z przedstawionym powyżej kierunkiem przekształceń prowadzących do **BIMOP**, opracowana została również alternatywna procedura katalityczna, w której prekursorem funkcji fosforowych był tlenek difenylofosfiny. Tlenek difenylofosfiny został otrzymany przeze mnie z chlorodifenylofosfiny w dwóch wydajnych etapach opartych na aminolizie chlorodifenylofosfiny dimetyloaminą, a następnie hydrolizie uzyskanej aminofosfiny w układzie dwufazowym (benzen/woda) z katalityczną ilością **TBA HSO₄**. Szczegóły tej syntezy przedstawione są na Schemacie 32.

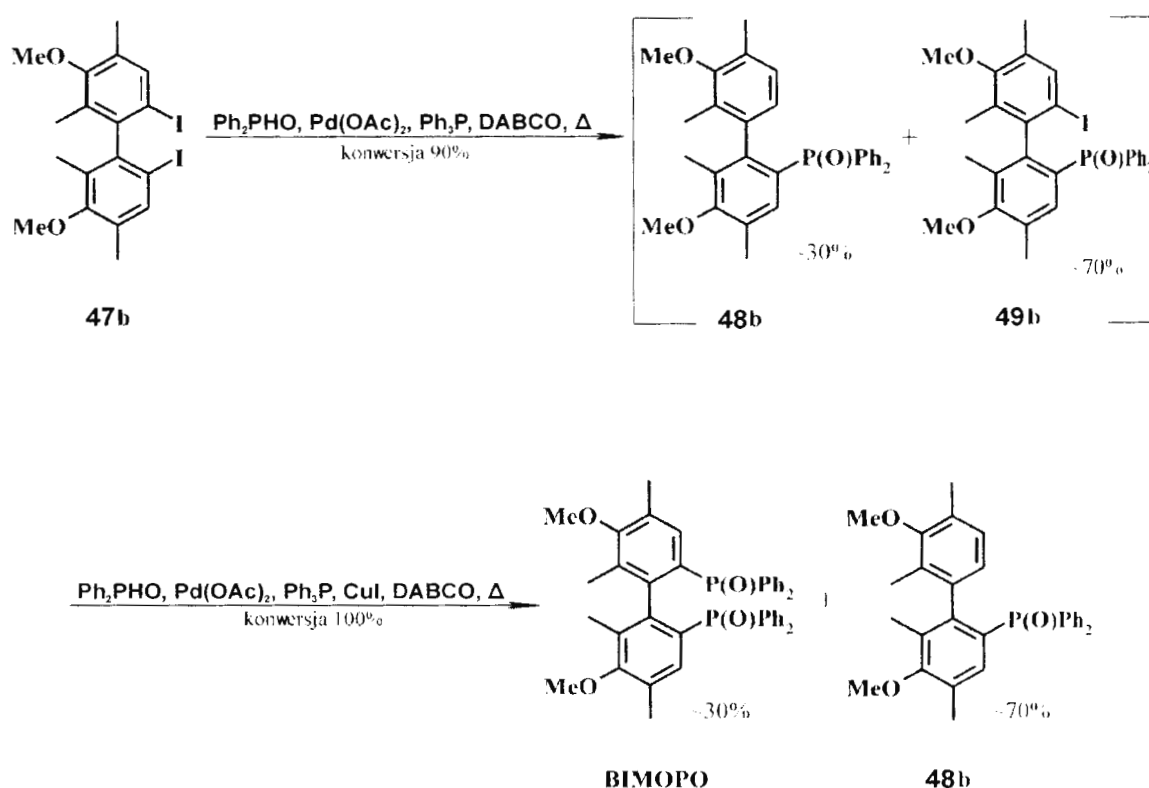
Schemat 32. Synteza tlenku difenylofosfiny.



Przeprowadzona alternatywna synteza **BIMOPu** (Schemat 33), oparta na zmodyfikowanej reakcji typu Hirao (katalityczne fosforylowanie halogenków arylowych), zrealizowana została w dwóch etapach. W pierwszym etapie otrzymano w łagodnych warunkach mono(difenylofosfino)podstawione bifenyłe

48b i **49b** (ze względu na trudność preparatywnego rozdziału tych związków mieszanina ta nie była rozdzielana) i następnie poddano je w drugim etapie wyczerpującemu fosforylowaniu do **BIMOPO**. Uzyskana wydajność **BIMOPO** (30%) była nieco niższa aniżeli ta uzyskana w reakcji klasycznego fosforylowania jodoaryli, jednak dawała także dostęp do szeregu cennych trudno dostępnych innymi metodami produktów takich jak **48b** oraz **49b**.

Schemat 33. Alternatywna procedura syntezy **BIMOPO**.



Z literatury było wiadomo,^[111] iż z optycznie czystych atropoizomerycznych dijdoków biarylowych o strukturze podobnej do **47** w procedurze opartej na procesie dilitowania udaje się czasami uzyskać optycznie czyste pochodne difosforowe choć raczej tylko w szczególnych przypadkach. W syntezie naszych ligandów procedury tej nie można było jednak zastosować.

Przekształcenie optycznie czystych diiodków biarylowych w odpowiedni optycznie czyste pochodne difosforowe okazało się natomiast możliwe na drodze opracowanej przez mnie enancjoselektywnej procedury wykorzystującej reakcję typu Hirao, która będzie omówiona później.

D.2.3. Związki optycznie czynne.

Znalezienie warunków rozdzielenia związku racemicznego pozwalających uzyskać dobrą wydajność chemiczną przy wysokiej enancjomerycznej czystości produktu jest zwykle bardzo trudne.^[112]

W naszym przypadku dostęp do enancjomerycznie czystych ligandów mógł być potencjalnie zapewniony przez rozdział mieszaniny racemicznej na kilku różnych etapach ich syntezy:

1. Rozszczepienie racemicznego **DIDABu** pozwoliłoby to następnie otrzymywać wszystkie ligandy wzbogacone lub czyste optycznie z jednego enancjomerycznie czystego prekursora. W innych przypadkach każdy poszczególny ligand musiałby być rozdzielony na enancjomery osobno.
2. Rozszczepienie tlenków difosfin przez krystalizację diastereomerycznych soli z chiralnymi kwasami, takimi jak **DBTA**, naproksen[®] i tp.
3. Rozszczepienie difosfin poprzez krystalizację ich diastereomerycznych kompleksów palladowych zawierających chiralne podstawniki aminowe i tp.

D.2.3.1. Wyznaczenie czystości enancjomerycznej.

Synteza produktów enancjomerycznie czystych wymaga sprawdzenia czystości optycznej uzyskiwanych związków nieracemicznych. Istnieje wiele sposobów takiej analizy. Najlepsze wyniki często osiągane są za pomocą metod HPLC lub GC przy użyciu kolumn z wypełnieniem chiralnym. Jednakże, głównie z powodów technicznych lub braku właściwej kolumny, nie zawsze jest to możliwe. Inną i chyba częściej używaną w praktyce, jest metoda oparta na pomiarach NMR.^[113-116] W tym celu niezbędne jest przekształcenie mieszaniny

enancjomerów w mieszaninę diastereomerów. Zwykle odbywa się to przez derywatyzację próbki chiralnym odczynnikiem derywatyżującym (możliwe jest to, kiedy badany związek posiada grupy funkcyjne zdolne do łatwej i ilościowej derywatyżacji bez możliwości racemizacji substratu w warunkach reakcji) lub przez dodanie do próbki badanego związku chiralnego odczynnika przesunięcia chemicznego, który tworzy z nim diastereomeryczne kompleksy lub sole. Czystość enancjomeryczną wylicza się z różnicy całkowania sygnałów pochodzących od takich pochodnych diastereomerycznych.

Jeżeli w przypadku **DIDABu** lub końcowych fosfin ich chiralna derywatyżacja była potencjalnie możliwa poprzez wykorzystanie ich grup aminowych (tworzenie amidów lub soli z chiralnymi kwasami), lub fosfinowych (tworzenie diastereomerycznych kompleksów palladowych)^[117, 118] to pośrednie związki diiodowe **47** oraz białki ligandów nie posiadały odpowiednich ku temu grup funkcyjnych. Ogólna procedura sprawdzenia czystości enancjomerycznej takich atropoizomerycznych diiodków i tlenków difosfin nie była dotychczas znana.

D.2.3.1.1. Wyznaczanie czystości enancjomerycznej atropoizomerycznych bisfosfinotlenków atropoizomerycznych ligandów biarylowych.

W związku z niedostatkami metod umożliwiającymi oznaczenie czystości enancjomerycznej difosfinotlenków atropoizomerycznych difosfin podjąłem się opracowania takiej metody z wykorzystaniem prostych technik NMR-owych. Opracowana w efekcie metoda polega na pomiarach ³¹P oraz ¹H NMR roztworu testowanej próbki związku atropoizomerycznego w obecności ponadstechiometrycznego nadmiaru prostych chiralnych kwasów karboksylowych takich jak kwas dibenzoilowinowy (**DBTA**), Naproksen[®], kwas migdałowy itp. jako chiralnych odczynników przesunięcia chemicznego. Przy odpowiednim stężeniu próbki oraz nadmiarze ilości chiralnego kwasu sygnały pochodzące od

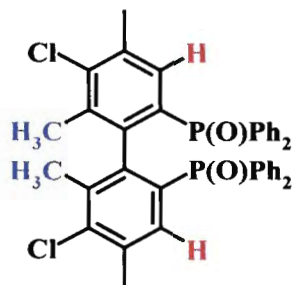
grup fosforowych lub protonów enancjomerycznych bisfosfinitlenków znacznie się rozsuwały (do 76 Hz!).

Optymalny stosunek kwas/bisfosfinitlenek był wyznaczony na przykładzie **BICLPO** i Naproksenu[®]. Okazało się, że ze zwiększeniem ilości odczynnika przesunięcia chemicznego sygnały pochodzące od izomerów optycznych rozsuwają się coraz bardziej aż do osiągnięcia pewnego poziomu, kiedy dodawanie jeszcze większego nadmiaru Naproksenu[®] nie powoduje dalszego zwiększenia różnicy położenia odpowiednich sygnałów (Rys. 36). Optymalna ilość odczynnika przesunięcia chemicznego wyniosła około 6 ekw. Naproksenu[®]. Zależność tę opisuje prosta funkcja typu Langmiura^[119] $y = a \cdot (b \cdot x / (1 + b \cdot x))$ (Tab. 27).

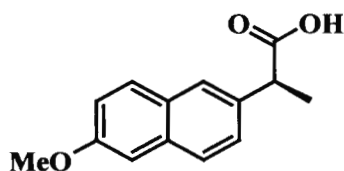
Tabela 27. Współczynniki w równaniu ekstrapolacyjnym $y = a \cdot (b \cdot x / (1 + b \cdot x))$ dla zależności $\Delta\delta$ od ilości naproksenu[®] w widmach NMR.

Współczynniki równania	Dane ³¹ P NMR	Dane ¹ H NMR	
Odchylenie standardowe	0.835	0.250	1.096
a	41.160 ±1.110	13.537 ±1.696	11.446 ±6.541
b	0.366 ±0.031	0.093 ±0.022	0.055 ± 0.051

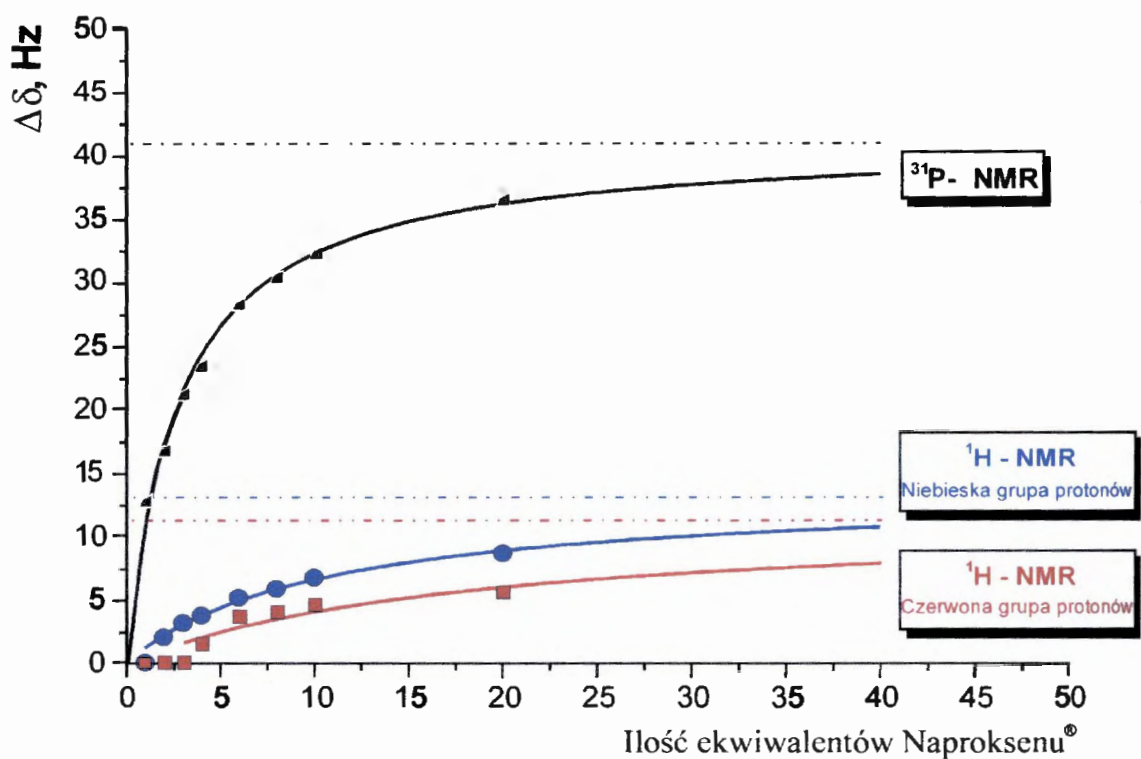
Rysunek 36. Zależność rozróżnienia sygnałów **BICLPO** w widmach ¹H i ³¹P NMR od ilości dodanego Naproksenu[®].



BICIPO



(S)-Naproksen



Oprócz BICLPO również i enancjomery innych atropoizomerycznych bisfosfinitlenków zostały dobrze rozróżnione w widmach ^{31}P NMR przy zastosowaniu takich odczynników przesunięcia chemicznego jak naproksen, kwas migdałowy, **DBTA**, monodimetyloamid-**DBTA**. Uzyskane wyniki zestawione są w **Tab. 28**.

Opracowana metoda niemal we wszystkich przypadkach pozwala na dobrą ocenę czystości enancjomerycznej badanych próbek. W przypadku rozsunęcia sygnałów powyżej 30 Hz możliwe jest także przeprowadzenie odrębnego całkowania sygnałów pochodzących od obydwu enancjomerów i pełna analiza ilościowa. Co więcej analiza otrzymanych wyników pozwala stwierdzić, że istnieje możliwość wyznaczenia oprócz czystości enancjomerycznej również i konfiguracji absolutnej bisfosfinitlenków o podobnej budowie. Tak, na przykład, (*S*)-naproksen® i (-)-monodimetyloamid-**DBTA** we wszystkich wypadkach kiedy rozsuniecie sygnałów było zaobserwowane przesuwają sygnał pochodzący od enancjomeru *R* w słabsze pole magnetyczne aniżeli sygnał pochodzący od

enancjomeru *S*. Dla (-)-**DBTA** również zaobserwowano podobną zależność tyle, że w przeciwnym kierunku. Niestety w przypadku tego kwasu jednorodność obserwowanego trendu nie potwierdziła się dla **BIPhEMPO** (zob. Tab. 28). Nie podważa to jednak w pełni jednorodnej zależności obserwowanej w przypadku naproksenu[®], a w szczególności monodimetyloamidu **DBTA**, dla całej serii 8-miu atropoizomerycznych bisfosfinotlenków. Niemniej jednak przy podejmowanych próbach wyznaczania konfiguracji absolutnych tą metodą wskazane wydaje się porównywanie wyników otrzymanych z użyciem dwóch lub więcej chiralnych kwasów.

Tabela 28. Enancjomeryczne rozróżnienie ($\Delta\delta$, Hz) w widmach ³¹P NMR (500 MHz) atropoizomerycznych bisfosfinotlenków w obecności chiralnych odczynników przesunięcia chemicznego^a.

Odczynnik przesunięcia chemicznego	Bisfosfinotlenki							
	B I C L P O	MeO B I P h E P O	B I M O P O	Tetra P h E M P O	B I P h E M P O	B I M A P O	B I N A P O	Tol B I N A P O
(<i>S</i>)- Naproksen [®]	+29	+19	0	+27	+18	br*	+52	+76
(<i>S</i>)- Kwas migdałowy	-41	0	0	br*	0	br*	-23	0
(-)- DBTA	0	-29	-25	-12	+12	-30	0	-36
(-)-mono-dimetylamid- DBTA	+16	+15	+41	+9	+16	+44	+16	+11

^a Wszystkie pomiary zostały wykonane w 0.006M roztworze związków fosforowych (około 40% ee) w CDCl₃ w obecności 6 ekw. odczynnika przesunięcia chemicznego w temperaturze pokojowej. Znak “+” przed $\Delta\delta$ oznacza, że sygnał pochodzący od enancjomeru *R* znajduje się w słabszym polu magnetycznym. * Poszerzenie sygnału nie daje możliwości zmierzenia $\Delta\delta$.

D.2.3.1.2. Wyznaczenie nadmiaru enancjomerycznego **DIDABu**.

Czystość optyczną **DIDABu** udało się łatwo ustalić stosując jako chiralny odczynnik przesunięcia chemicznego handlowy $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ w ilości 3 ekw. W widmie ^1H NMR (200 MHz) sygnały pochodzące od obu grup CH_3 oraz CH są doskonale rozdzielone, odpowiednio $\Delta\delta = 9.5$ i 8 Hz.

D.2.3.2. Otrzymanie związków enancjomeryczne czystych.

Dostęp do pożądaných związków w formach enancjomerycznie czystych został zapewniony bądź to poprzez rozszczepienie odpowiedniej mieszaniny racemicznej na enancjomery (**DIDAB**, **BIMAPO**, **BICLPO**) bądź na drodze stereospecyficznej syntezy, gdy dostępny odpowiedni związek enancjomerycznie (lub diastereomerycznie) czysty mógł być przekształcony w pożądaný enancjomerycznie czysty produkt (**BIMAP**, **47a**, **TetraPhEMPO**, **TetraPhEMP**, **BICLP**).

D.2.3.2.1. Rozdział racemicznego **DIDABu**.

Kluczowy związek pośredni **DIDAB** został efektywnie rozdzielony przez frakcyjną krystalizację jego diastereomerycznych soli z kwasem dibenzoilowinowym i następną rekrytalizację wzbogaconego enancjomerycznie **DIDABu**. Okazało się, iż przez powolną krystalizację *wolnego* (*S*)-**DIDABu** z metanolewego roztworu wzbogaconego we właściwy diastereoizomer soli z (-)-**DBTA** udaje się uzyskać lepszy rozdział (do >99% ee) aniżeli przez frakcyjną krystalizację diastereomerycznych soli *per se*. Prawdopodobnie ten fenomen wynika z dużej różnicy w rozpuszczalności enancjomerycznie czystego **DIDABu** i obu jego diastereomerycznych soli w metanolu. Ciekawe, że krystalizacja wzbogaconego **DIDABu** z rozpuszczalników innych niż metanol tj. np. toluen lub toluen/heksan, nigdy nie dała produktu o czystości powyżej 96% ee.

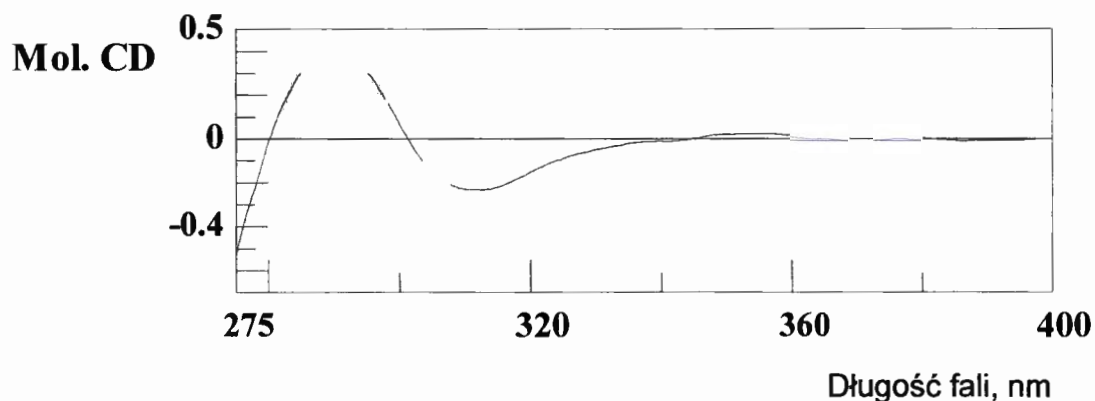
Konfiguracja absolutna **DIDABu** została ustalona na podstawie analizy rentgenostrukturalnej (Rys. 37) i dodatkowo potwierdzona została pomiarem

dichroizmu kołowego (charakterystyczną jest zmiana znaku pasm widma dwuznakowego z „+” przy około 280 nm na „-” przy około 300 nm^[120] (Rys. 38).

Rysunek 37. Struktura rentgenograficzna^[121] (+)-(*R*)-DIDA (Ortep3.2, POVRay3.0).



Rysunek 38. Widmo dichroizmu kołowego^[122] (+)-(*R*)-DIDA w CH₃CN.

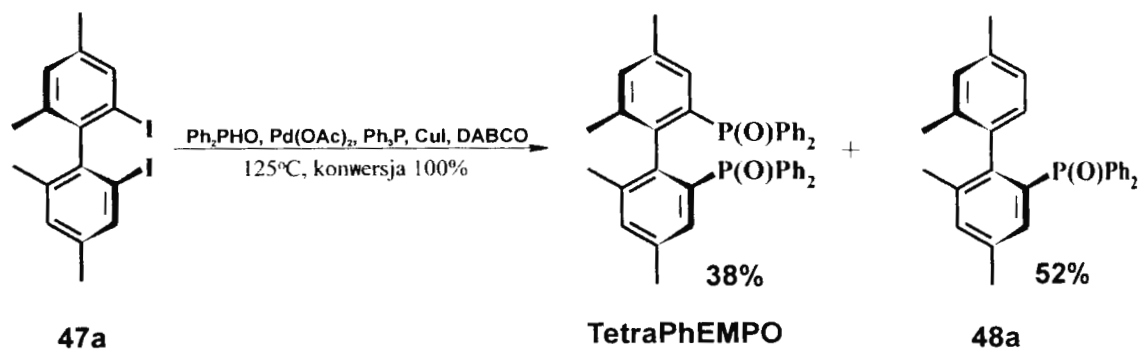


D.2.3.2.2. Synteza (*S*)-TetraPhEMPu.

Ze wzbogaconego enancjomerycznie (*S*)-DIDABu (95% ee) otrzymany został diiodek (*S*)-**47a** zgodnie z procedurą przedstawioną na Schemacie 27.

Następnie w sposób analogiczny do katalitycznej syntezy **BIMOPO** diiodek (*S*)-**47a** został przekształcony w (*S*)-**TetraPhEMPO** (Schemat 34).

Schemat 34. Stereospecyficzna synteza **TetraPhEMPO**.



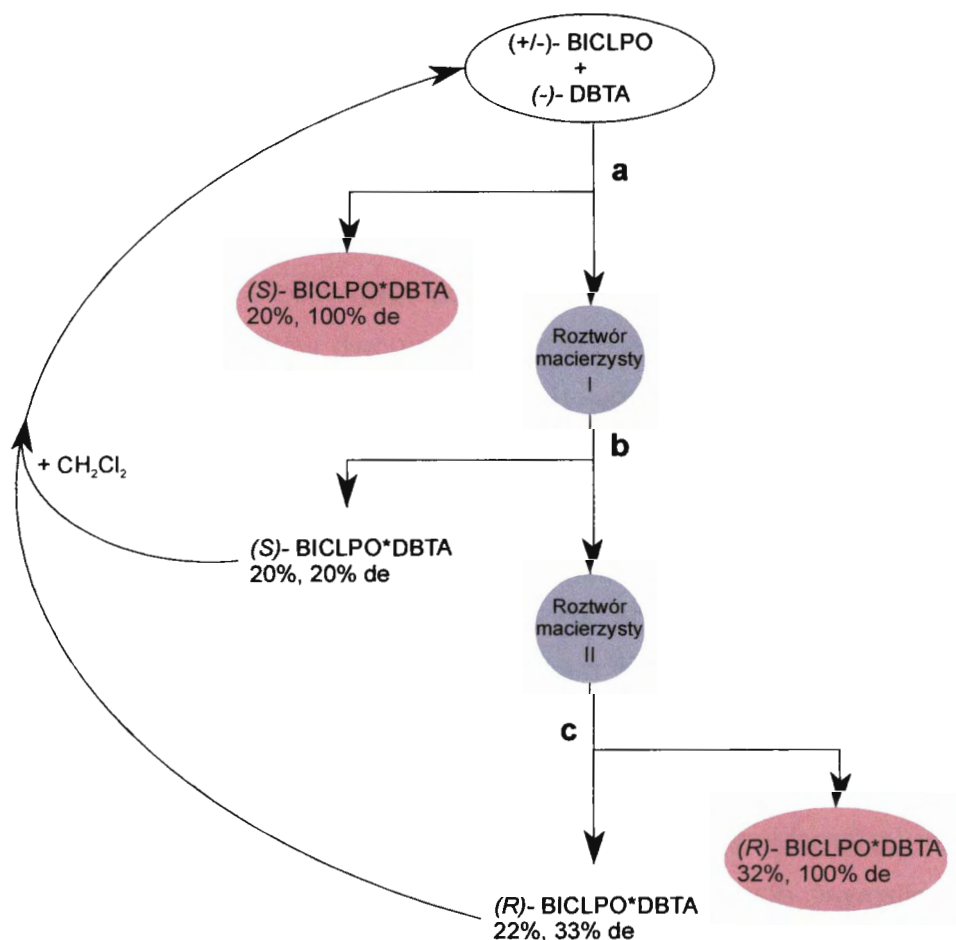
Czystość optyczna powstającego bistlenku **TetraPhEMPO** zmierzona metodą ^{31}P NMR była nieco niższa od czystości wyjściowego **DIDABu** (odpowiednio >90 i >95 % ee). Choć nie jest wykluczona (ale mało prawdopodobna) częściowa racemizacja produktu na etapie jednego z produktów pośrednich, to jednak bardziej prawdopodobnym wydaje się, że obserwowana różnica wynika raczej z błędów przy pomiarach czystości enancjomerycznej dwu różnych chemicznie związków dwoma różnymi sposobami. Kwestia ta nie została ostatecznie wyjaśniona. Optycznie czysty **TetraPhEMPO** został otrzymany z takiego materiału już po jednej jego krystalizacji z metylocykloheksanu.

Enancjomerycznie czysty (*S*)-**TetraPhEMP** otrzymany został w reakcji redukcji odpowiedniego bistlenku trichlorosilanem w toluenie bez racemizacji (Schemat 35).

Oczekiwana konfiguracja absolutna (*S*)-**TetraPhEMP** została potwierdzona metodą CD (Rys. 39) na etapie bisfosfinitlenku poprzez porównanie z widmem CD (*R*)-**MeO-BIPhEPO**^[33] (czerwone). Charakterystycznym dla związków biarylowych (w tym pochodnych 2,2'-bis(difenylofosfino)bifenylu) o konfiguracji absolutnej *S* jest zmiana znaku pasm widma dwuznakowego z „-” przy około 200 nm na „+” przy około 230 nm i z powrotem na „-” przy około 270 nm.^[31, 33]

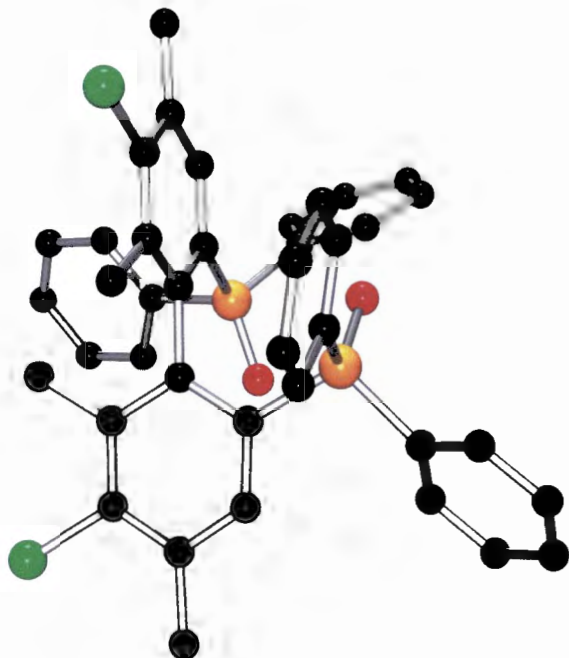
Po odparowaniu jeszcze pewnej ilości rozpuszczalnika została otrzymana wzbogacona frakcja tego samego diastereoizomeru o czystości około 20% de (przejście b). Kolejna krystalizacja po zateżeniu roztworu macierzystego dała możliwość otrzymania 65% (*R*)-**BICLPO** o czystości >99% ee (przejście c). Pozostały roztwór zawierał w przewadze diastereoomer (*R*)-**BICLPO**·(-)-**DBTA** (33% de). Po zmieszaniu wzbogaconych frakcji procedura opisana powyżej może być powtórzona. W ten sposób stosując tylko jeden izomer optyczny **DBTA** można efektywnie rozdzielić całą ilość **BICLPO** z doskonałą wydajnością zarówno optyczną jak i chemiczną.

Schemat 36. Rozdział racemicznego **BICLPO** na enancjomery.

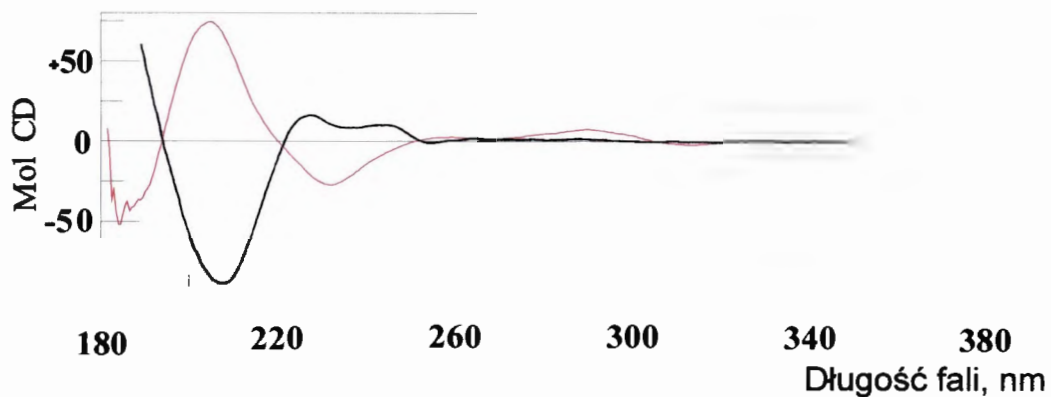


Konfiguracja absolutna (*S*)-(-)-**BICLPO** została ustalona na podstawie analizy rentgenostrukturalnej (Rys. 40) i dodatkowo potwierdzona pomiarem dichroizmu kołowego (Rys. 41 i 42).

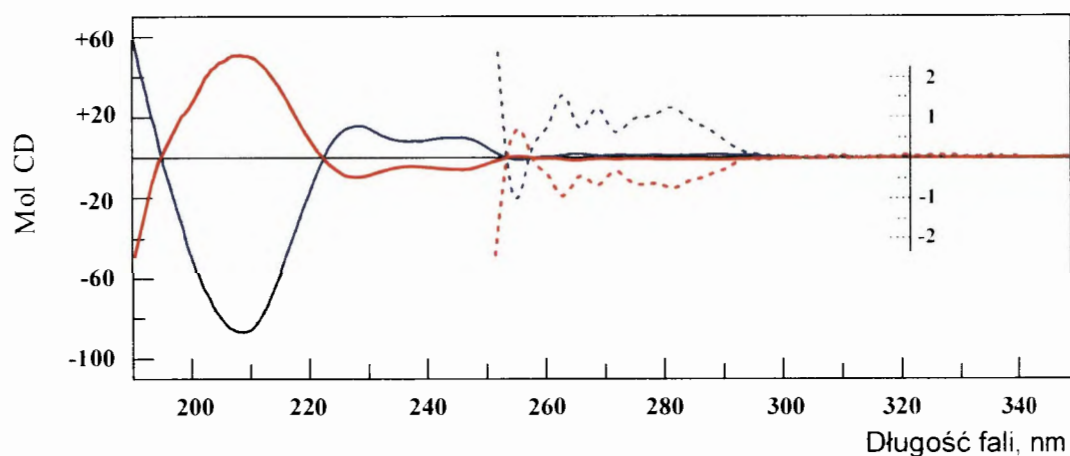
Rysunek 40. Struktura rentgenograficzna^[123] (*S*)-(-)-**BICLPO** (Ortep3.2, POVray3.0).



Rysunek 41. Korelacja widm CD^[122] (*S*)-(-)-**BICLPO** i (*R*)-MeO-BIPhEPO (czerwone).



Rysunek 42. Korelacja widm CD^[122] (*S*)-(-)-BICLPO i (*R*)-(+)-BICLPO (60% ee).



D.2.3.2.4. Próby rozdzielenia racemicznych BIMOPO i BIMAPO przez krystalizację ich diastereomerycznych kompleksów z chiralnymi kwasami.

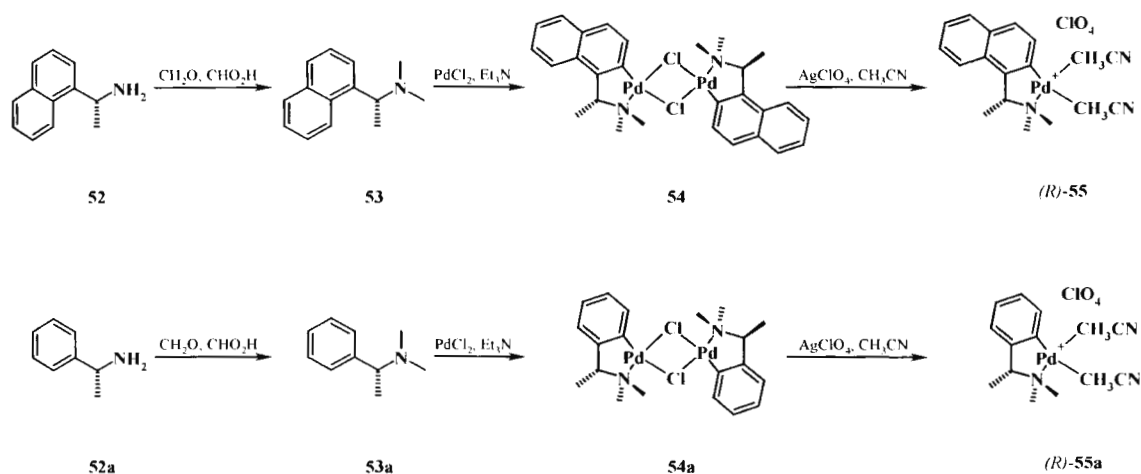
Pomimo, że w pracach Achiwy^[58] opisany był rozdział **BIMOPO** na enancjomery za pomocą frakcyjnej krystalizacji z **DBTA** nie udało mi się jednak powtórzyć tych wyników. Niepowodzeniem skończyły się również wszelkie próby rozdzielenia racemicznego **BIMOPO** na enancjomery przez krystalizację z innymi chiralnymi kwasami takimi jak kwas 2,3-di(feniloaminokarbonyl)winowy,^[124] monodimetyloamid **DBTA**, naproksen[®], kwas migdałowy i inne sprawdzone w szerokiej gamie rozpuszczalników organicznych.^[125] Jedynie w przypadku naproksenu dało się zaobserwować śladowe wzbogacenie rzędu 5-8% de.

Co było raczej zaskakujące nie osiągnąłem powodzenia również i w licznych próbach rozszczepienia tą metodą racemicznego **BIMAPO** zawierającego funkcje aminowe.

D.2.3.2.5. Otrzymanie enancjomerycznie czystego BIMAPu.

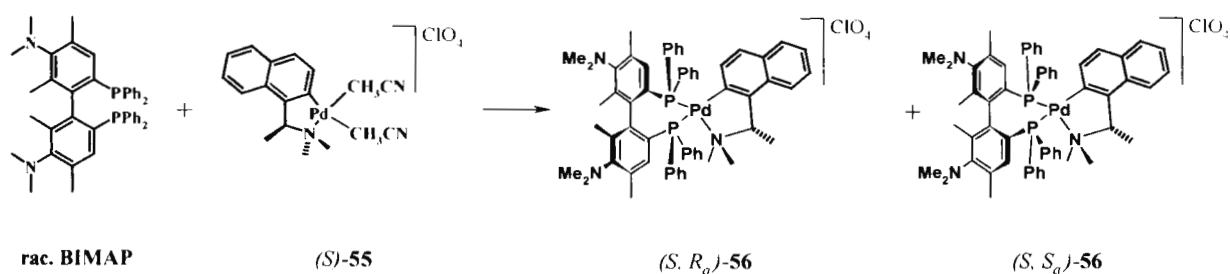
W przypadku **BIMAPu** podjąłem próbę jego rozdzielenia z zastosowaniem chiralnych kompleksów palladowych **55** i **55a** zsyntetyzowanych zgodnie z procedurą literaturową^[117, 126] (Schemat 37).

Schemat 37. Synteza kompleksów *orto*-palladowych **55** i **55a**.



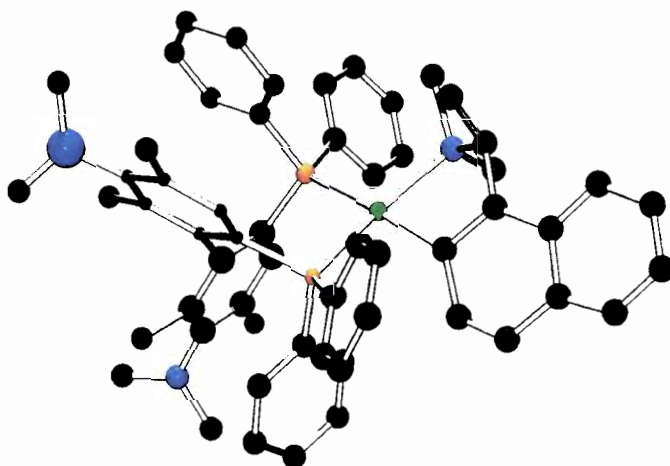
Wolny **BIMAP** w łagodnych warunkach ilościowo reagował z tymi kompleksami dając mieszaniny odpowiednich diastereomerycznych produktów typu **56** (Schemat 38). Istniała możliwość, iż z takiej mieszaniny będą krystalizowały diastereomerycznie czyste produkty. Zastosowanie kompleksu **55a** niestety nie umożliwiło pełnego rozdzielania uzyskanej mieszaniny diastereoizomerów (po kilku krystalizacjach produkt miał tylko 60% de).

Schemat 38. Synteza diastereomerycznych kompleksów **56**.



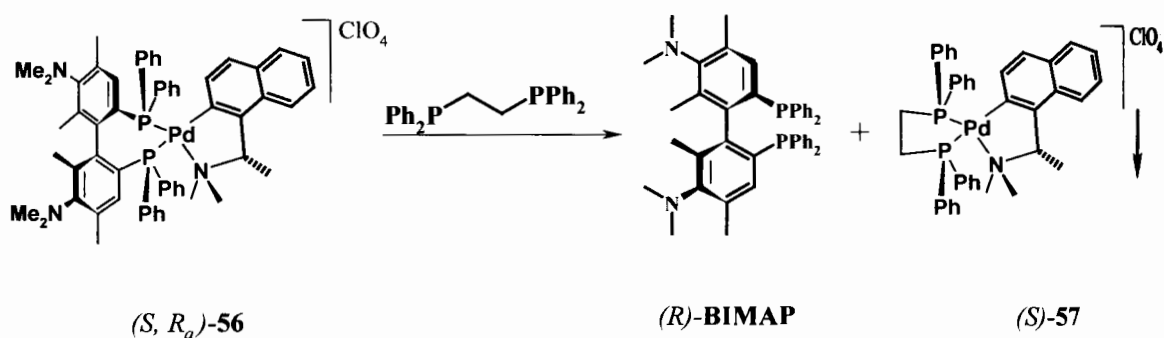
Udało się natomiast rozkrystalizować mieszaninę produktów **(S, R_a)-56** i **(S, S_a)-56** otrzymaną z **BIMAPu** i kompleksu **(S)-55** (Schemat 38). Diastereomerycznie czysty heterochiralny produkt **(S, R_a)-56** został wydzielony po kilku krystalizacjach z wydajnością 11%. Konfiguracja **(R)-BIMAPu** w uzyskanym kompleksie została określona na podstawie analizy rentgenostrukturalnej **(S, R_a)-56** w odniesieniu do znanej konfiguracji α -naftyloetyloaminy **(S)-52** (Rys. 43).

Rysunek 43. Struktura rentgenograficzna^[127] (*S,R_a*)-56. (Ortep3.2, POVRay3.0).



Enancjomeryczna difosfina (*R*)-**BIMAP** była wydzielona chromatograficznie po uwolnienie jej z kompleksu (*S,R_a*)-56 przez wymianę ligandu z **dppe** w chlorku metylenu.

Schemat 39. Uwolnienie (*R*)-**BIMAP**u z kompleksu 56.

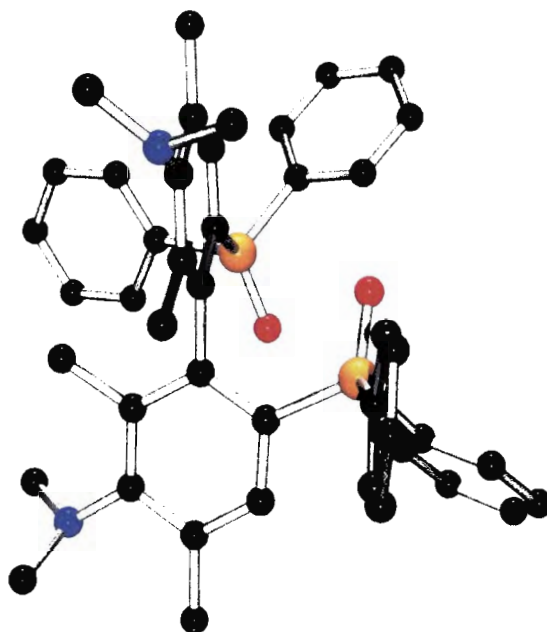


Ponieważ wydajność rozdzielu przeprowadzonego w ten sposób była bardzo mała postanowiłem dokonać rozszczepienia racemicznego **BIMAPO** na enancjomery metodą HPLC z zastosowaniem kolumny z wypełnieniem chiralnym.

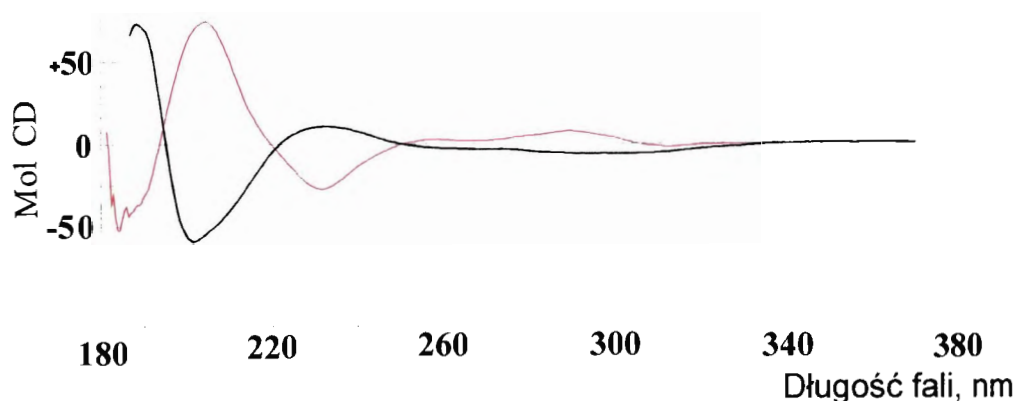
Na semipreparatywnej kolumnie DAICEL CHIRALPACK AD (250•10•10 μm) można było jednorazowo rozdzielić do 5 mg racemicznego **BIMAPO** rozpuszczonego w 0.5 mL (octan etylu/chlorek metylenu = 1/1). Frakcje zawierające głównie enancjomer (*S*)-**BIMAPO** zbierane były po 20 do 40 minutach natomiast frakcje zawierające głównie (*R*)-**BIMAPO** po 50 do 80 minutach. Przez wielokrotnie powtarzane procedury rozdziału uzyskana została preparatywna ilość **BIMAPO** w formie enancjomerycznie wzbogaconych frakcji. Optycznie czyste produkty zostały wydzielony z tych frakcji przez odkrystalizowanie niewielkich ilości racemicznego **BIMAPO** z octanu etylu, w którym racemat miał znikomą rozpuszczalność.

Konfiguracja absolutna (*S*)-(-)-**BIMAPO** została ustalona na podstawie analizy rentgenostrukturalnej (Rys. 44) i dodatkowo potwierdzona pomiarem dichroizmu kołowego (Rys. 45).

Rysunek 44. Struktura rentgenograficzna^[123] (*S*)-(-)-**BIMAPO** (Ortep3.2, POVRay3.0).

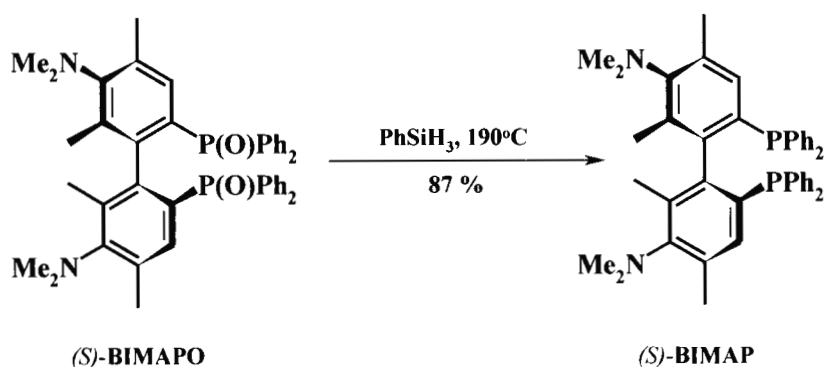


Rysunek 45. Korelacja widm CD^[122] (*S*)-(-)-**BIMAPO** i (*R*)-**MeO-BIPhEPO** (czerwone).



Redukcja **BIMAPO** do **BIMAPu** fenylosilanem w temperaturze 190°C przebiegła wydajnie i bez racemizacji.

Schemat 40. Redukcja (*S*)-**BIMAPO**.



D.2.3.3. Sprawdzenie czystości enancjomerycznej otrzymanych ligandów.

Czystość optyczna otrzymanych ligandów sprawdzona została na podstawie analizy widm ³¹P NMR ich odpowiednich kompleksów z chiralnym *ortho*-palladowym kompleksem **55**, w sposób opisany w literaturze.^[117, 128] Wszystkie otrzymane ligandy (**TetraPhEMP**, **BICLP**, **BIMAP**) miały czystość

enantjomeryczną powyżej 99% ee (sygnał pochodzący od drugiego enancjomeru był niewidoczny w enancjoróżnicujących widmach ^{31}P NMR).

D.2.4. Przygotowanie kompleksów rodowych $[\text{Rh}\{\text{ligand}\}(\text{nbd})]\text{ClO}_4$.

Kompleksy rodowe otrzymanych ligandów zostały przygotowane wszystkie w ten sam sposób w roztworze THF. Do schłodzonej zawiesiny prekursora katalizatora $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$ w THF, zsyntetyzowanego z $([\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{Cl})_2$ jak opisano w literaturze,^[129] dodawany był roztwór ligandu w benzenie. Po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej otrzymywano klarowny roztwór kompleksu, którego czystość sprawdzana była metodą ^{31}P NMR. Otrzymane w ten sposób kompleksy wykorzystane były w reakcjach katalitycznych natychmiast po przygotowaniu.

D.3. Uwodornienie katalityczne.

Dla porównania efektywności otrzymanych zróżnicowanych elektronowo ligandów w procesach asymetrycznych katalizowanych fosfinowymi kompleksami metali przejściowych zostały wybrane trzy modelowe reakcje, dla których dostępne były odpowiednie dane literaturowe. Reakcjami tymi były katalizowana kompleksami rodu reakcja asymetrycznego uwodornienia monometylowego estru kwasu piperonylidobursztynowego (Schemat 41), asymetryczna reakcja katalitycznego uwodornienia kwasu (*Z*)- α -acetamidocynamonowego (Schemat 42) i reakcja uwodornienia kwasu itakonowego (Schemat 43). Aby móc porównywać wyniki własne i literaturowe niezbędne było przeprowadzenie badanych reakcji katalitycznych w warunkach identycznych jak podane w literaturze.

D.3.1. Uwodornienie monometylowego estru kwasu piperonilidenobursztynowego.

Przeprowadzenie testowego eksperymentu uwodornienia monometylowego estru kwasu piperonilidenobursztynowego (Schemat 41, Tab. 29) przy użyciu kompleksu rodowego z **BINAP**em w warunkach identycznych jak podane w literaturze^[12] doprowadziło do uzyskania takiego samego rezultatu (Tab. 29, poz. 9,10). Dla tej reakcji kompleks rodowy **BINAP**u został otrzymany po ostrożnym odparowaniu THFu z roztworu przy małym ciśnieniu argonu.

Następnie w tych samych warunkach sprawdzony został ligand **BICLP** (Tab. 29, poz. 7). Niska konwersja substratu w tej reakcji znacznie utrudniała wyznaczenie czystości enancjomerycznej produktu. Dla zwiększenia stopnia konwersji eksperyment ten został powtórzony z użyciem dziesięciokrotnie większej ilości katalizatora (roztwór w THF) i wszystkie dalsze reakcje uwodornienia katalitycznego prowadzone były z taką właśnie ilością katalizatora. Nie spowodowało to znaczącej zmiany poziomu indukcji asymetrycznej (Tab. 29, poz. 5,7-9), a pozwalało na uzyskanie całkowitej konwersji substratu. Zastosowanie w tej serii reakcji małego nadmiaru Et₃N (która jest niezbędna w przypadku **BIMAP**u dla utrzymania elektronodonorowości podstawników -NMe₂) spowodowało niewielkie obniżenie indukcji asymetrycznej dla ligandu **BICLP** (Tab. 29, poz. 5,6). Można to ewentualnie wytłumaczyć konkurencyjnym kompleksowaniem rodu trietyloaminą. Zastosowanie znacznych nadmiarów aminy powoduje bowiem praktycznie całkowity zanik indukcji asymetrycznej i znaczne pogorszenie wydajności chemicznej reakcji.

Bardziej bogaty w elektrony **TetraPhEMP** (Tab. 29, poz. 4) zapewnił dwukrotnie lepszą indukcję asymetryczną aniżeli **BICLP**, a **BIMAP** jeszcze dwa razy wyższą (Tab. 29, poz. 2), która i tak była jednak nieco słabsza od indukcji literaturowej zaobserwowanej przy użyciu ligandu **BIMOP**. Najlepsze wyniki z całej serii otrzymane zostały przez Achiwę^[12] dla ligandu *p*-MeO-**BIMOP** (Tab. 29, poz. 1). Bezspornie ligand ten ma zdecydowanie największą gęstość

elektronową na atomach fosforu ze wszystkich ligandów porównywanych w tej serii.

Przy zastosowaniu **BINAPu** w tych warunkach tworzył się racemiczny produkt i konwersja substratu była w tym wypadku również zdecydowanie słabsza (Tab. 29, poz. 8-10).

Schemat 41. Katalityczne uwodornienie asymetryczne monoestru **32**.

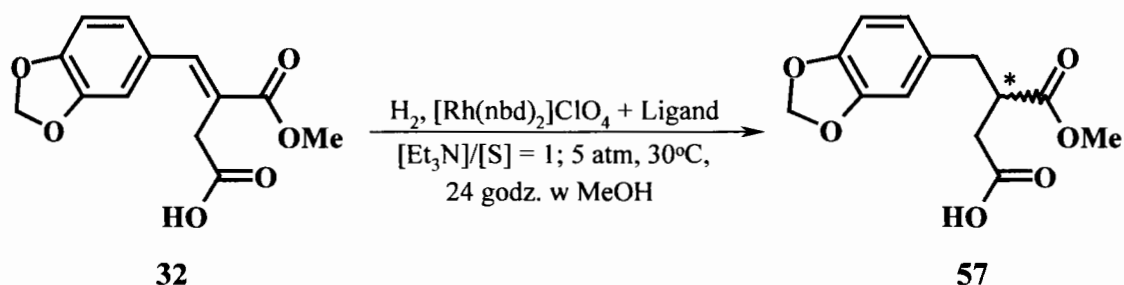


Tabela 29. Katalityczne uwodornienie asymetryczne monoestru **32**.

Poz.	Ligand	Katalizator, %mol	Konwersja, %	Ee, %	Konfiguracja 57
1	<i>(R)</i> - p-MeOBIMOP ^[12]	0.1 ^[12]	70 ^[12]	70 ^[12]	<i>S</i> ^[12]
2	<i>(R)</i> - BIMAP ^a	1	100	49	<i>S</i>
3	<i>(R)</i> - BIMOP ^[12]	0.1 ^[12]	72 ^[12]	56 ^[12]	<i>S</i> ^[12]
4	<i>(S)</i> - TetraPhEMP	1	100	25	<i>R</i>
5	<i>(R)</i> - BICLP	1	100	12	<i>S</i>
6	<i>(S)</i> - BICLP ^a	1	100	10	<i>R</i>
7	<i>(S)</i> - BICLP	0.1	67	~13 ^b	<i>R</i>
8	<i>(R)</i> - BINAP	1	80	~0 ^b	-
9	<i>(R)</i> - BINAP	0.1	26	~0 ^b	-
10	<i>(R)</i> - BINAP ^[12]	0.1 ^[12]	24 ^[12]	~0 ^b	- ^[12]

Czystość optyczną (ee, %) i konfigurację absolutną produktów **57** wyznaczono na podstawie pomiarów skręcalności (dla enancjomerycznie czystego *(R)*-**57** $[\alpha]_{20}^D = +29.2$ (c 2.0, MeOH).^[12] Konwersje substratu wyznaczono na podstawie widm ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej.

^a Eksperyment w obecności Et₃N: [Et₃N]/[S] = 1.15 (dla stężeń molowych).

^b $[\alpha]_{20}^D$ obliczono ze skręcalności mieszaniny **32** + **57**.

D.3.2. Uwodornienie *N*-acetylo-dehydrofenyloalaniny.

Inną badaną przeze mnie reakcją modelową była reakcja uwodornienia katalitycznego *N*-acetylo-dehydrofenyloalaniny (**1**) (Schemat 42, Tab. 30). Podobnie jak w poprzednim przypadku stwierdziłem słabe powiązanie indukcji asymetrycznej (w sprawdzonym zakresie stężeń) od ilości użytego katalizatora, przy jednoczesnym znacznym polepszeniu konwersji substratu przy jej zwiększeniu (Tab. 30, poz. 7,8,10). Indukcja asymetryczna uzyskana przy przeprowadzeniu reakcji z niewielkim nadmiarem trietyloaminy była dla **BINAPu** i **BICLP** (Tab. 30, poz. 6,9) nieco gorsza aniżeli uzyskana w kwaśnym środowisku (Tab. 30, poz. 5,7). Podobnie jak poprzednio zastosowanie dużego nadmiaru zasady negatywnie oddziaływało zarówno na konwersję jak i na indukcję asymetryczną.

W tej serii reakcji ponownie można było zaobserwować znaczne polepszenie indukcji asymetrycznej wraz ze zwiększeniem elektronodonorowości podstawników ligandu w pozycji *para* do atomów fosforu. Tak jak i w poprzednim przypadku najlepsza indukcja została uzyskana przy użyciu ligandu *p*-**MeO-BIMOP**^[12] (Tab. 30, poz. 1). Odrobinę niższą indukcję zaobserwowałem w eksperymencie z ligandem **BIMAP** (Tab. 30, poz. 2), która była zbliżona do tej opublikowanej dla **BIMOPu** (Tab. 30, poz. 3). Ligandy **BICLP** i **TetraPhEMP** dały nieco gorsze wyniki (Tab. 30, poz. 4,5), a **BINAP** w tych warunkach generował bardzo słabą asymetryczną indukcję (Tab. 30, poz. 10).

Schemat 42. Katalityczne uwodornienie asymetryczne enamidu **1**.

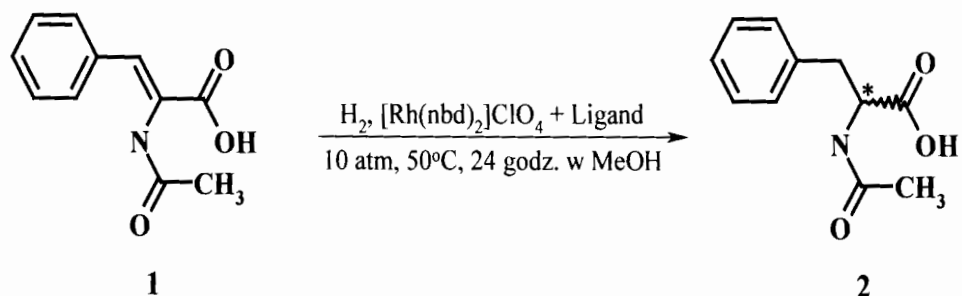


Tabela 30. Katalityczne uwodornienie asymetryczne enamidu 1.

Poz.	Ligand	Katalizator, %-mol	Konwersja, %	Ee, %	Konfiguracja 2
1	<i>(R)</i> - <i>p</i> -MeOBIMOP ^[12]	0.2 ^[12]	100 ^[12]	44 ^[12]	<i>R</i> ^[12]
2	<i>(R)</i> -BIMAP ^a	1	100	32	<i>R</i>
3	<i>(R)</i> -BIMOP ^[12]	0.2 ^[12]	42 ^[12]	30 ^[12]	<i>R</i> ^[12]
4	<i>(S)</i> -TetraPhEMP	1	100	26	<i>S</i>
5	<i>(R)</i> -BICLP	2	100	23	<i>R</i>
6	<i>(S)</i> -BICLP ^a	1	100	21	<i>S</i>
7	<i>(R)</i> -BINAP	1	100	16	<i>R</i>
8	<i>(R)</i> -BINAP	0.2	50	~13 ^b	<i>R</i>
9	<i>(R)</i> -BINAP ^a	1	100	15	<i>R</i>
10	<i>(R)</i> -BINAP ^[12]	0.2 ^[12]	42 ^[12]	15 ^[12]	<i>R</i> ^[12]

Czystość optyczną (ee, %) i konfigurację absolutną produktów 2 wyznaczono na podstawie pomiarów skręcalności (dla enancjomerycznie czystego *(R)*-2 [α]₂₀^D = +40.1 (c 1.0, MeOH).^[12] Konwersje substratu wyznaczono na podstawie widm ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej.

^a Eksperyment w obecności Et₃N: [Et₃N]/[S] = 1.15 (dla stężeń molowych).

^b [α]₂₀^D obliczono ze skręcalności mieszaniny 1 + 2.

D.3.3. Uwodornienie kwasu itakonowego.

Ostatnim procesem katalitycznego uwodornienia zbadanym przeze mnie była redukcja kwasu itakonowego (**18**) (Schemat 43, Tab. 31). Również i w tym przypadku sprawdziły się zaobserwowane powyżej zależności. Lepszymi ligandami okazały się bogate w elektrony **BIMAP** (61% ee – Tab. 31, poz. 2) i *p*-MeO-BIMOP^[12] (57% ee – Tab. 31, poz. 1). Przy użyciu ubogiego w elektrony **BICLP** wydajność optyczna wyniosła tylko 10 - 18% ee (Tab. 31, poz. 5, 6).

Schemat 43. Uwodornienie asymetryczne kwasu itakonowego (**18**).

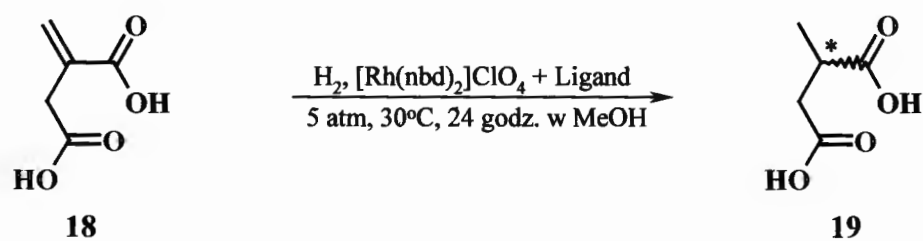


Tabela 31. Uwodornienie asymetryczne kwasu itakonowego (**18**).

Poz.	Ligand	Katalizator, %mol	Konwersja, %	Ee, %	Konfiguracja 19
1	(<i>R</i>)- <i>p</i> -MeOBIMOP ^[12]	0.1 ^[12]	100 ^[12]	57 ^[12]	<i>S</i> ^[12]
2	(<i>S</i>)-BIMAP ^a	1	100	61	- <i>R</i>
3	(<i>R</i>)-BIMOP ^[12]	0.1 ^[12]	100 ^[12]	51 ^[12]	<i>S</i> ^[12]
4	(<i>S</i>)-TetraPhEMP	1	95	~38 ^b	<i>R</i>
5	(<i>R</i>)-BICLP	1	100	18	<i>S</i>
6	(<i>S</i>)-BICLP ^a	1	95	~10 ^b	<i>R</i>
7	(<i>R</i>)-BINAP ^[12]	0.1 ^[12]	100 ^[12]	0 ^[12]	- ^[12]

Czystość optyczną (ee, %) i konfigurację absolutną produktów **19** wyznaczono na podstawie pomiarów skręcalności (dla enancjomerycznie czystego (*R*)-**19** $[\alpha]_{20}^D = +16.88$ (c 2.16, EtOH).^[12] Konwersje substratu wyznaczono na podstawie widm ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej.

^a Eksperyment w obecności Et₃N: [Et₃N]/[S] = 1.15 (dla stężeń molowych).

^b $[\alpha]_{20}^D$ obliczono ze skręcalności mieszaniny **18** + **19**.

D.3.4. Uwodornienie z udziałem protonowanego BIMAP.

Obecność podstawników aminowych w strukturze BIMAPu stwarzała możliwość przekształcenia tego bogatego w elektrony ligandu w ligand ubogi w elektrony poprzez protonowanie funkcji aminowej. Przyniosłoby to uzupełnienie badanej serii ligandów o ligand potencjalnie najuboższy w elektrony. Protonowana grupa aminowa należy do podstawników charakteryzujących się silnym efektem elektronowym $-I$.

Zgodnie z tą koncepcją wykonane zostały próby przeprowadzenia badanych reakcji modelowych w środowisku kwaśnym w obecności kwasu HClO₄ (20 %-mol) przy pozostałych warunkach reakcji niezmienionych. Niestety we wszystkich wypadkach dodatek kwasu powodował pojawienie się znacznych ilości ubocznych produktów estryfikacji związanych z obecnością metanolu jako rozpuszczalnika. Ponieważ nie było wiadomo na jakim etapie przebiegała reakcja estryfikacji dla porównania efektywności katalizatorów nadawały się tylko nieestryfikowane produkty, które były wydzielane z małą wydajnością. Z reakcji uwodornienia asymetrycznego kwasu (*Z*)- α -acetamidocynamonowego (**1**), przy

zastosowaniu kompleksu $[\text{Rh}\{(R)\text{-bimap}\}(\text{nbd})]\text{ClO}_4$ w obecności 20 %-mol HClO_4 została wydzielona *N*-acetylo-*(S)*-fenyloalanina (**2**) (25% ee) o konfiguracji przeciwnej niż **2** otrzymana w tych samych warunkach ale bez dodatku kwasu. Otrzymanie produktu o przeciwnej konfiguracji może świadczyć o tym, że w tych warunkach protonowany **BIMAP** nie występuje jako C_2 -symetryczny ligand chelatujący, a najprawdopodobniej, zachowuje się jako ligand monozębny. Taka zmiana konfiguracji produktu byłaby jeszcze bardziej prawdopodobna gdyby efektywnym katalizatorem był nie jak w całej serii kompleks dimeryczny, a kompleks monomeryczny.^[12, 84] Struktura kompleksów tego typu będzie omawiana później (D.4.). Jest bardzo prawdopodobne, że kwaśne polarne środowisko reakcji sprzyja w badanym przypadku szybkiej dysocjacji dimerycznego kompleksu.

D.3.5. Analiza uzyskanych wyników.

Analiza rezultatów uzyskanych w badanych seriach modelowych reakcji katalitycznego uwodornienia z wykorzystaniem zróżnicowanych elektronowo ligandów przynosi następujące konkluzje:

1. We wszystkich przypadkach indukcja asymetryczna a także konwersja substratu była wyższa przy zastosowaniu ligandów zawierających podstawniki elektronodonorowe.
2. Najbardziej wrażliwą na zmiany elektronowe w strukturze ligandu była reakcja uwodornienia monometylowego estru kwasu piperonylidonobursztynowego, gdzie przy zmianie od **BICLP** do **TetraPhEMP** a następnie do **BIMOP** i **BIMAP** wartość indukcji asymetrycznej podwajała się.
3. W reakcjach uwodornienia β -podstawionych enamidów stosowanie ligandu o konfiguracji *R* powoduje uzyskanie produktu o tej samej konfiguracji. Natomiast w reakcjach uwodornienia pochodnych kwasu itakonowego konfiguracja produktu była przeciwna.

4. W przypadku **BIMAPu** efekt elektronodonorowej grupy dimetyloaminowej jest zakłócony ograniczeniem swobodnej rotacji wokół wiązania C₅-N uniemożliwiającym pełne sprzężenie wolnej pary elektronowej azotu z układem elektronów π pierścienia aromatycznego, co znajduje odbicie w poziomie obserwowanej indukcji asymetrycznej w niektórych przypadkach.
5. Wyniki reakcji uwodornienia z wykorzystaniem **BIMAPu** w środowisku kwaśnym nie mogą zostać wykorzystane dla porównawczej oceny wpływu efektów elektronowych ze względu na odmienności przebiegu tych reakcji.

D.4. Mechanistyczna ocena otrzymanych wyników.

Wyłaniający się z przeprowadzonych reakcji asymetrycznego uwodornienia katalitycznego ogólny wniosek, że w granicach jednej określonej struktury ligandów zwiększenie gęstości elektronowej na centrach fosforowych prowadzi do zwiększenia efektywności ligandu i podniesienia poziomu indukcji asymetrycznej można powiązać ze znanym mechanizmem reakcji uwodornienia katalitycznego.

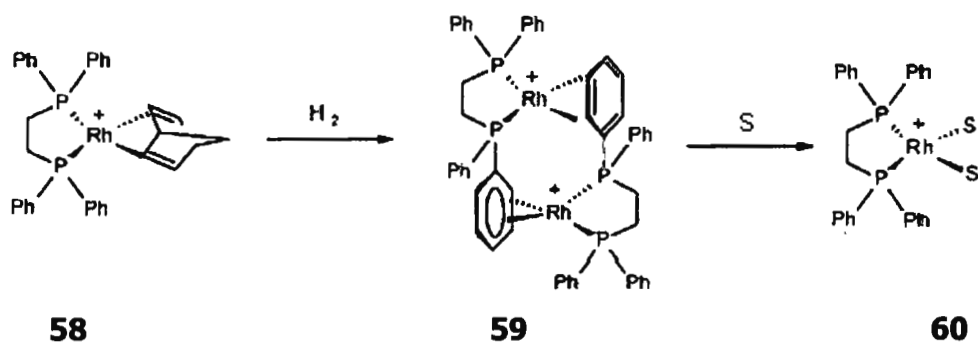
D.4.1. Mechanizm reakcji katalitycznego uwodornienia dehydroaminokwasów.

Mechanizm katalitycznej reakcji uwodornienia podwójnych wiązań >C=C< został dokładnie zbadany na przykładzie uwodornienia acetylowanych pochodnych dehydroaminokwasów dla niezbyt dużych ciśnień wodoru w metanolu na podstawie analizy widm NMR, badań kinetycznych i danych analiz rentgenostrukturalnych wydzielonych produktów pośrednich. Dla różnych ligandów bifosfinowych (alkilodiarilowych i triarylowych) mechanizm ten okazał się być identyczny.^[7, 130-132] Prawdopodobność tych ustaleń mechanistycznych dla innych aktywowanych olefin została również potwierdzona.^[112, 133, 134] Niedawno

zaproprowano nieco zmodyfikowany mechanizm tej reakcji, który sprawdza się dobrze w przypadku trialkilowych ligandów difosfinowych.^[135-137] Te dwa alternatywne mechanizmy zostały porównane w pracach Imamoto.^[81]

Zgodnie z ogólnie przyjętym mechanizmem ustalonym dla alkilodiarylowych i triarylowych difosfin kompleks rodowy $[Rh\{\text{ligand}\}(nbd)]^+$ redukuje się na początku wodorem. Jest to szybki dwuetapowy proces redukcji prowadzący do mieszaniny kompleksu dimerycznego **59** i kompleksu monomerycznego **60** nie zawierających norbornadienu^[81, 138] (Schemat 44).

Schemat 44. Uwodornienie kompleksu $[Rh(dppe)(nbd)]BF_4$.

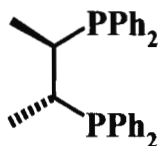


Przyjmuje się, iż dimeryczny kompleks **59** dysocjuje następnie do monomerycznego kompleksu **60**. Interesujące, że w przypadku analogicznych kompleksów heksaarylowych difosfin taka dysocjacja jest znacznie utrudniona. (Dla porównania, uwodornienie kompleksu $[Rh\{\text{binap}\}(nbd)]^+ClO_4$ (**61**) daje mieszaninę kompleksów $[Rh\{\text{binap}\}(\text{metanol})_2]ClO_4$ (**62**) i $[Rh\{\text{binap}\}]_2(ClO_4)_2$ (**63**) o strukturach analogicznych do **59** i **60**, w stosunku 9:1.^[84, 139] Mieszania kompleksów **62** i **63** została rozdzielona i obydwa kompleksy zbadano. Kompleks **62** okazał się nieodporny na tlen z powietrza, ale był trwały przez dłuższy czas w temperaturze $-20^\circ C$ w atmosferze argonu. Pod próżnią w temperaturze pokojowej tracił metanol dając kompleks $[Rh\{\text{binap}\}]ClO_4$ (**64**). Binuklearny

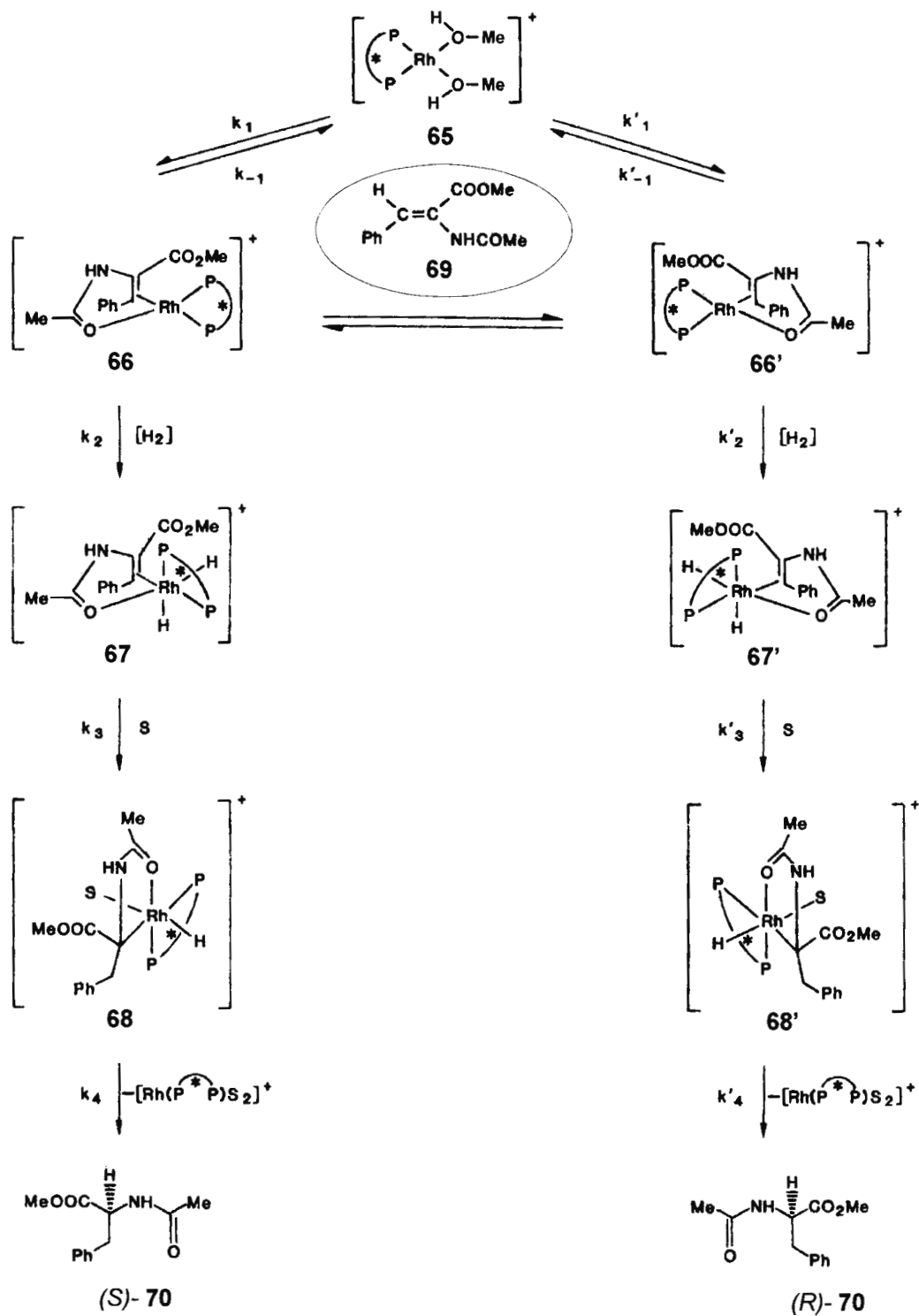
kompleks **63** miał gorszą rozpuszczalność w metanolu i był raczej odporny na tlen z powietrza).

Dalsze etapy procesu uwodornienia zilustrowane będą na przykładzie reakcji asymetrycznego uwodornienia estru metylowego kwasu (Z)- α -acetyloaminocynamonowego (**69**) z udziałem kompleksu rodowego [Rh{chiraphos}(metanol)₂]⁺ (**65**) wykorzystującego C₂-symetryczny ligand (*R,R*)-CHIRAPHOS (Rys. 46) w metanolu, oryginalnie zbadanej przez Halpern`a i Brown`a (Schemat 45).^[7, 130-132]

Rysunek 46. Ligand (*R,R*)-CHIRAPHOS.



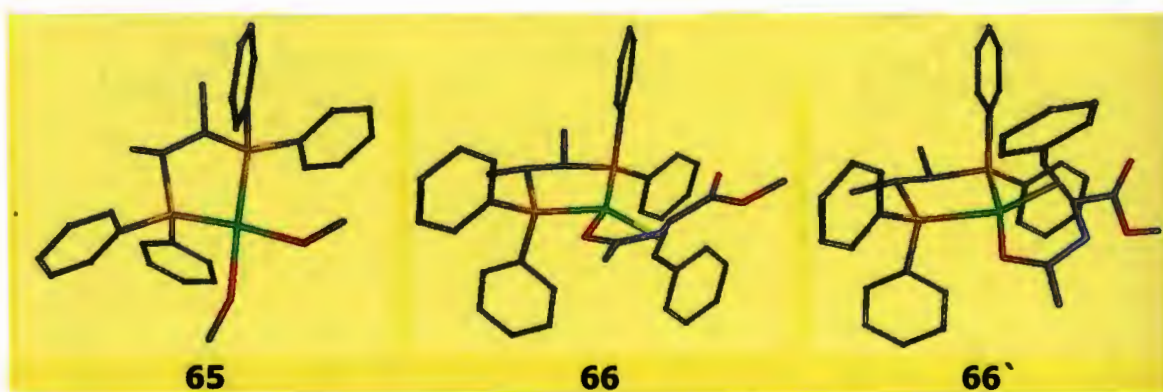
Schemat 45. Mechanizm reakcji uwodornienia dehydroaminokwasów z udziałem kompleksów rodowych.^[130]



S = metanol.

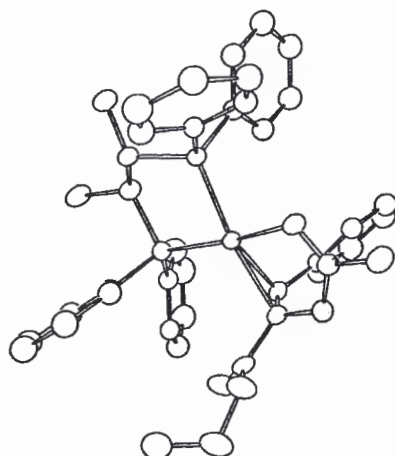
Zgodnie z tym mechanizmem w kolejnym etapie w kompleksie $[\text{Rh}\{\text{chiraphos}\}(\text{metanol})_2]^+$ (**65**) ma miejsce wymiana metanolu na cząsteczkę dehydroaminokwasu. Powoduje to powstanie dwóch diastereomerycznych kompleksów **66** oraz **66'** w stosunku około 1:9. Dla lepszej ilustracji zoptymalizowane komputerowo (PC Spartan Pro, mechanika molekularna, MMFF; obliczenia własne) struktury przestrzenne kompleksów **65**, **66**, **66'** przedstawione są na Rys. 47. Na Rys. 48 przedstawiono dodatkowo strukturę dominującego kompleksu $[\text{Rh}\{(S,S)\text{-chiraphos}\}(\text{eac})]^+$ (eac = ester etylowy kwasu (Z)- α -acetyloaminocynamonowego) analogicznego do kompleksu **66'**, uzyskaną na podstawie analizy rentgenostrukturalnej.^[132]

Rysunek 47. Przestrzenne struktury kompleksów **65**, **66** i **66'**.*



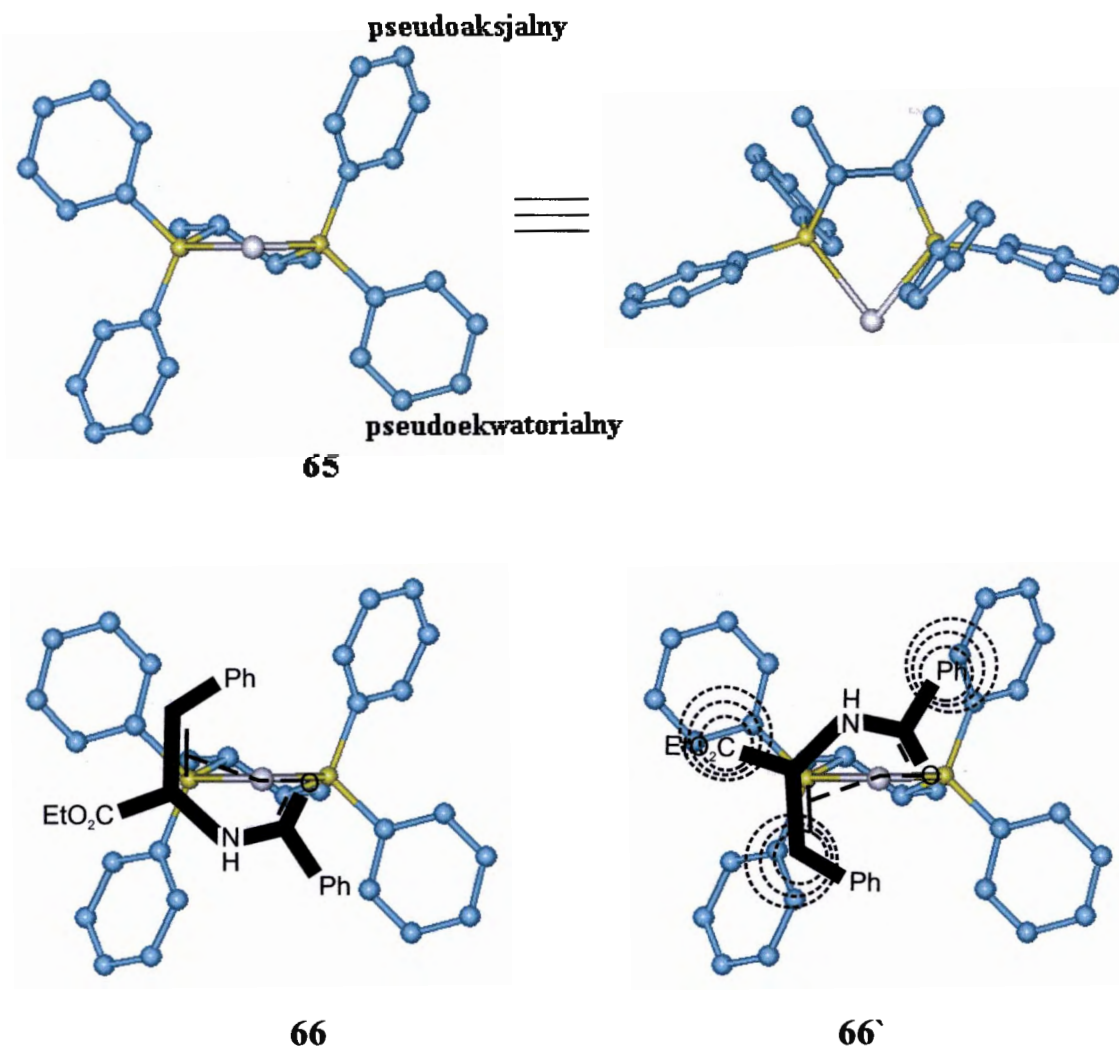
* PC Spartan Pro, mechanika molekularna, MMFF; obliczenia własne.

Rysunek 48. Struktura krystalograficzna $[\text{Rh}\{(S,S)\text{-chiraphos}\}(\text{eac})]^+$.^[132]



Tworzenie się nierównej ilości kompleksów **66** i **66'** łatwo można wytłumaczyć porównując ich geometrię z geometrią **65** (Rys. 49).

Rysunek 49. Geometria kompleksów **65**, **66**, **66'**.^[25]



Jak już wspomniano przy rozpatrywaniu efektu podstawników 3,5 (C.1.3), P-arylowe podstawniki w fosfinowych kompleksach metali przejściowych wzajemnie ustawiają się pod kątem bliskim do kąta prostego (ustawienie krawędziowo-płaszczyznowe). W utworzonym kompleksie chelatowym, jeden z nich zajmuje pozycję pseudoekwatorialną, podczas gdy drugi zmuszony jest do

zajęcia pozycji pseudoaksjalnej. Inwersja pozycji tych podstawników (w przypadku kompleksów atropoizomerycznych ligandów biarylowych) jest niemożliwa, ponieważ spowodowałoby to zmianę konfiguracji rdzenia biarylowego ligandu. W przypadku ligandów typu **CHIRAFOS** o geometrii kompleksu **65** decyduje fakt korzystnego rozmieszczenia obu podstawników metylowych w pozycji pseudoekwatorialnej w pięcioczłonowym pierścieniu chelatu.

Cząsteczka substratu (estru kwasu *N*-acetyloaminocynamonowego) przyłącza się do kompleksu **65** w taki sposób, żeby oddziaływanie dużych grup było jak najmniejsze. Dla tych powodów kompleks **66`** powstaje w większej ilości. Kompleks **66** jest prekursorem produktu o konfiguracji *S*, a z kompleksu **66`** powstaje produkt o konfiguracji *R*.

Kompleksy **66** i **66'** znajdują się w szybkiej równowadze. Równowagowanie kompleksów **66** i **66`** poprzez rozerwanie wiązania Rh-(>C=C<) i obrót cząsteczki dehydroaminokwasu wokół wiązanie Rh-O=C<, przed ponownym skompleksowaniem olefiny.

W kolejnym etapie w kompleksach **66** i **66`** następuje przyłączenie wodoru do atomów rodu z utworzeniem kompleksów **67** i **67`** (Schemat 45) zmianą stopnia utlenienia rodu z +1 do +3. Powoduje to zmianę geometrii kompleksu rodowego z płaskiej na oktaedryczną. Ten etap nazywany jest etapem oksydatywnej addycji wodoru. Jak wykazały badania jest to najpowolniejsze przejście w całym procesie, które wyznacza jego szybkość. Dla lepszej ilustracji zoptymalizowana komputerowo struktura przestrzenna jednego z otrzymanych kompleksów **67** przedstawiona jest na Rys. 50.

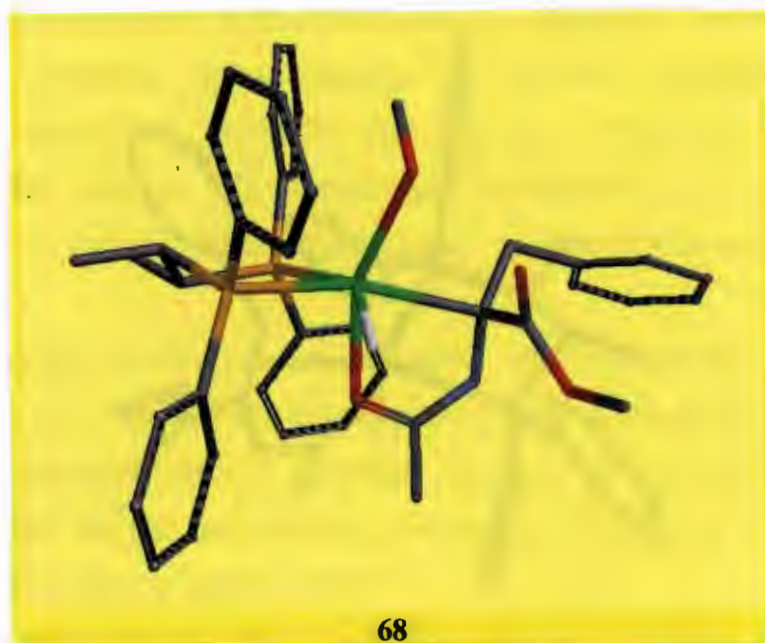
Rysunek 50. Przestrzenna struktura kompleksu 67.*



* PC Spartan Pro, mechanika molekularna, MMFF; obliczenia własne.

Następny etap obejmuje przeniesienie atomu wodoru z rodu do wiązania podwójnego *pro*-benzylowego atomu węgla i solwatację kompleksu jedną molekułą metanolu w uwolnionym koordynacyjnym miejscu na atomie rodu (Schemat 45). W otrzymanym hydridoalkilowym produkcie pośrednim **68** (podobnie jak poprzednio komputerowo zoptymalizowana struktura pokazana jest na Rys. 51) zachodzi kolejne przegrupowanie. Polega ono na przeniesieniu drugiego atomu wodoru do atomu węgla związanego z atomem rodu z utworzeniem końcowego produktu reakcji (reduktywna eliminacja). Uwolniony kompleks rodu(I) **65** wraca do cyklu katalitycznego.

Rysunek 51. Przestrzenna struktura kompleksu 68.*



* PC Spartan Pro, mechanika molekularna, MMFF; obliczenia własne.

Typowe wartości stałych szybkości reakcji pośrednich omawianego procesu katalitycznego uwodornienia (Schemat 45) umieszczone są w Tab. 32.^[130] Przedstawione stałe zostały wyznaczone eksperymentalnie dla reakcji redukcji enamidu 69 z zastosowaniem kompleksu $[\text{Rh}\{(R,R)\text{-dipamp}\}(\text{metanol})_2]^+\text{BF}_4^-$ (struktura ligandu **DIPAMP** przedstawiona jest na Rys. 52). Badania te wykazały, że chociaż liczbowe wartości stałych szybkości k_1 - k_4 mogą się różnić dla różnych ligandów ich wzajemny stosunek pozostaje, jednak analogiczny.^[130]

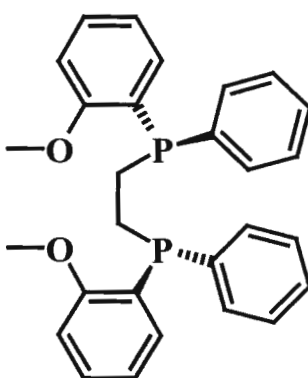
Tabela 32. Stałe szybkości procesu katalitycznego uwodornienia 69 (por. Schemat 45).

Stała szybkości reakcji	k (25°C)
$k_1, (\text{M}^{-1}\cdot\text{sek}^{-1})$	$5.3\cdot 10^3$
$k'_{-1}, (\text{M}^{-1}\cdot\text{sek}^{-1})$	$1.1\cdot 10^4$
$k_{-1}, (\text{sek}^{-1})$	0.15
$k'_{-1}, (\text{sek}^{-1})$	3.2

$k_2, (M^{-1} \cdot \text{sek}^{-1})$	1.1
$k_2', (M^{-1} \cdot \text{sek}^{-1})$	$6.4 \cdot 10^2$
$k_3^a, (\text{sek}^{-1})$	1
$k_4^a, (\text{sek}^{-1})$	23

^a wyznaczone dla kompleksu $[\text{Rh}\{\text{dppe}\}(\text{metanol})_2]^+$.

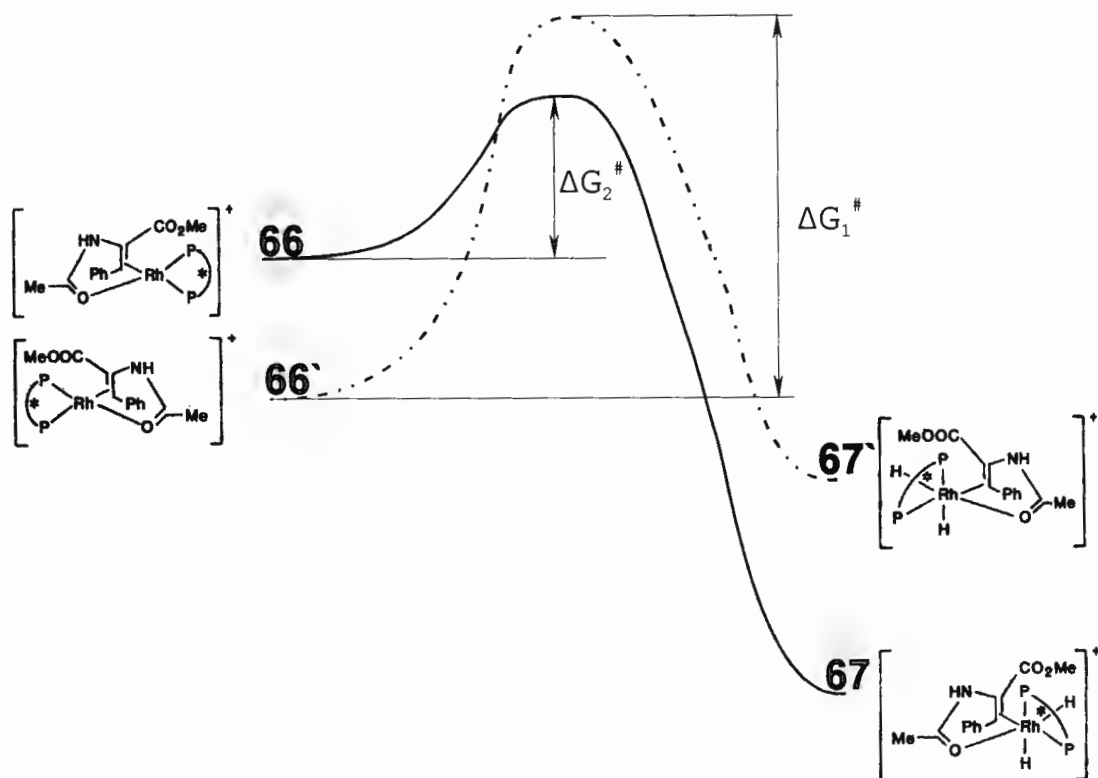
Rysunek 52. Ligand (*R,R*)-DIPAMP.



Na podstawie tych danych kinetycznych wygenerowano następnie diagram energetyczny dla najpowolniejszego etapu oksydatywnej addycji wodoru.^[130] Analogicznie skonstruowany diagram dla omawianej reakcji z udziałem **CHIRAPHOS**u jako ligandu przedstawiony jest na **Rys. 53**.

Z przedstawionego diagramu wynika, iż wyżej energetyczny kompleks **66**, powstający w małej ilości, reaguje szybciej niż trwalszy kompleks **66'** i to on odpowiada za tworzenia się głównego produktu reakcji zgodnie z regułą Curtin'a-Hammett'a.^[140] Jak już wspomniano wcześniej z kompleksu **66** powstaje produkt **70** o konfiguracji *S*.

Rysunek 53. Diagram energii w stanie przejściowym reakcji przyłączenia wodoru dla diastereomerycznych kompleksów **66** i **66'**.

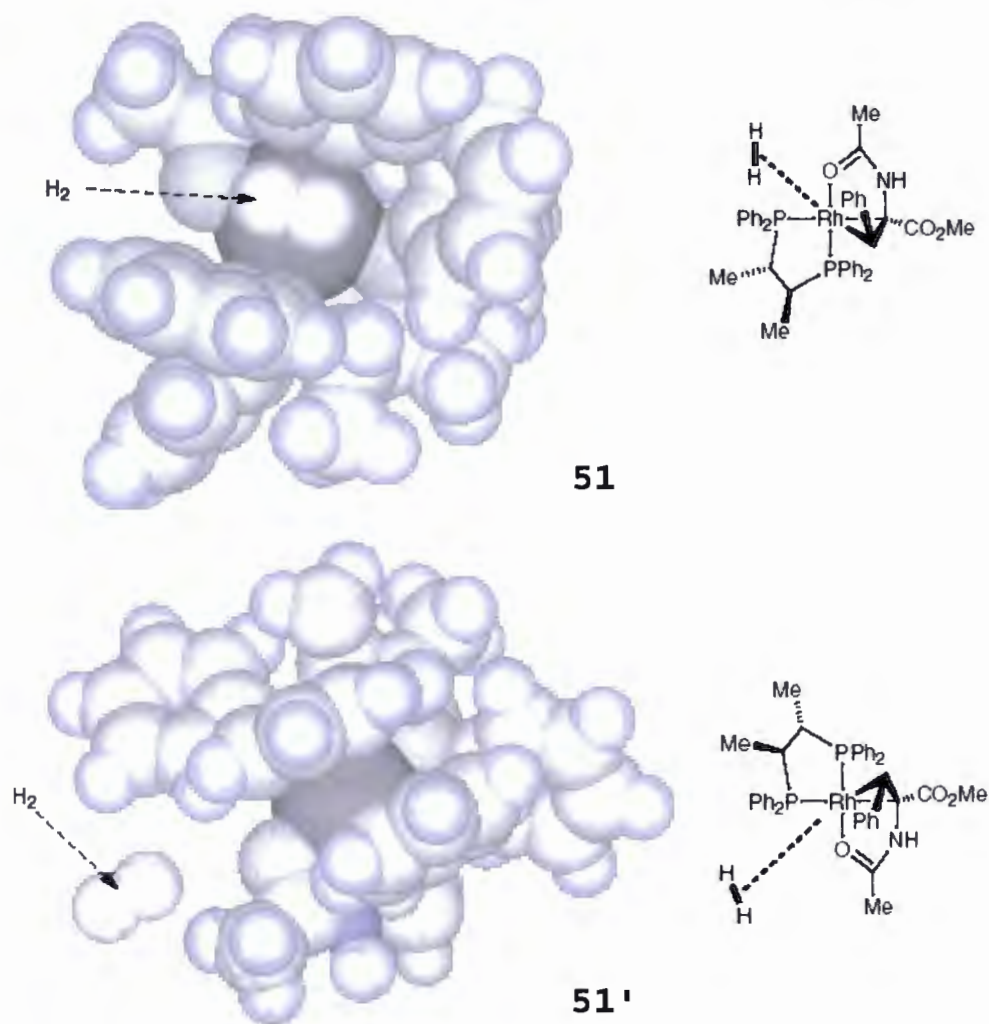


Zastosowanie ligandu (*R,R*)-**CHIRAPHOS** w temperaturze pokojowej i ciśnieniu wodoru 1 atm pozwala uzyskać produkt reakcji (*S*)-**55** z dużym nadmiarem enancjomerycznym, powyżej 95% ee. Dla osiągnięcia takiej selektywności, jak sugerują autorzy,^[130] niezbędna jest 50-cio krotna różnica szybkości reakcji tworzenia obu enancjomerów, a więc różnica energii stanów przejściowych $\Delta\Delta G^\ddagger$ około 4 kcal/mol.

Przyczyna tak znacznego zróżnicowania energetycznego diastereomerycznych stanów przejściowych związana jest z faktem, że trwalszy kompleks **66'** ma taką geometrię przestrzenną, że zbliżenie wodoru do atomu rodu jest w jego przypadku sterycznie utrudnione. W wyżej energetycznym kompleksie **66** podstawniki wokół atomu rodu rozmieszczone są bardziej ściślej, co skutkuje niekorzystnymi oddziaływaniami sterycznymi i wyższą energią ale jednocześnie pozostawia atom rodu z jednej strony odsłonięty i dostępny dla

łatwego podejścia wodoru. Zróżnicowanie to doskonale ilustrują wygenerowane przez Brown`a^[7] modele pokazane na Rys. 54.

Rysunek 54. Wygląd dwóch diastereomerycznych kompleksów **66** i **66'** (z danych analizy rentgenostrukturalnej) i kierunki podejścia wodoru do nich.^[7]



Na podstawie przedstawionego mechanizmu reakcji łatwo jest wytłumaczyć, jaki produkt reakcji będzie otrzymany przy użyciu danego izomeru C₂-symetrycznego ligandu bis(diarylofosfinowego) i z jakiego powodu. Jednak dla oceny poziomu uzyskanego nadmiaru enancjomerycznego niezbędna jest gruntowna analiza kinetyczna stadium oksydatywnej addycji wodoru.

D.4.2. Przeniesienie modelu stadium limitującego szybkość reakcji uwodornienia katalitycznego na reakcje redukcji enamidu **69** z udziałem **BIMAP** i **BICLP**.

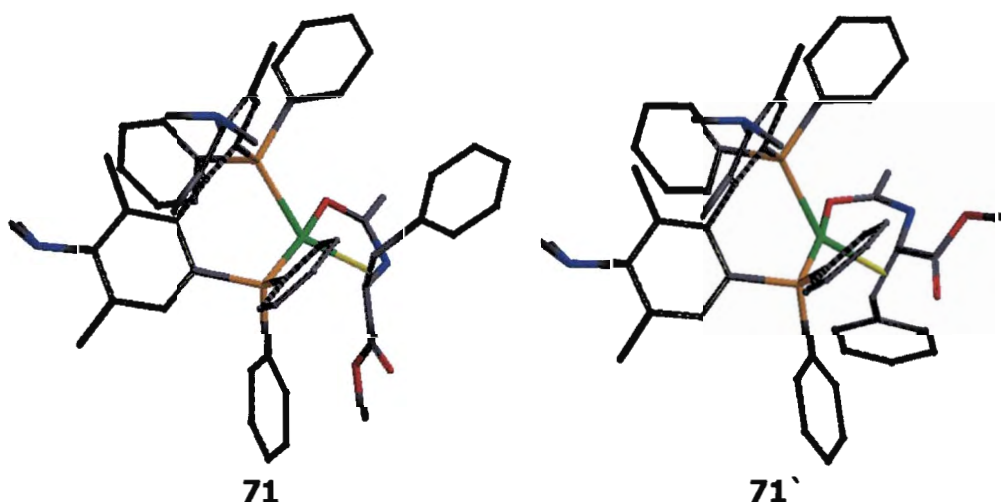
Próba wytłumaczenie elektronowego efektu podstawników.

Wyobraźnia jest ważniejsza od wiedzy.
Albert Einstein

W świetle przedstawionych ustaleń mechanistycznych i ich udokumentowanego uogólnienia można z dużą dozą prawdopodobieństwa zakładać, że dla badanych przeze mnie reakcji uwodornienia obowiązują te same reguły kinetyczne i stereochemiczne.

Obliczone przeze mnie (PC Spartan Pro, PM3) geometrie stanów podstawowych diastereomerycznych kompleksów rodowych $[\text{Rh}\{\text{ligand}\}\{\mathbf{69}\}]^+$ w przypadku **BIMAP**u tj. $[\text{Rh}\{(S)\text{-bimap}\}\{\mathbf{69}\}]^+$ (**71** i **71'**) przedstawione są na Rys. 55. Obliczone geometrie diastereomerycznych kompleksów $[\text{Rh}\{\text{biclp}\}\{\mathbf{69}\}]^+$ (**72** i **72'**) mają analogiczne struktury.

Rysunek 55. Struktury diastereomerycznych kompleksów **71** i **71'**.



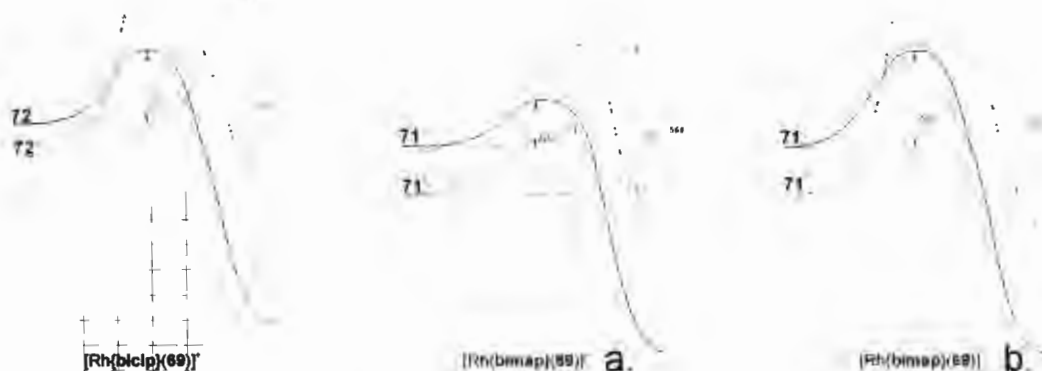
Żółty – atomy fosforu, zielony – atomy rodu, czerwony – atomy tlenu, niebieski – atomy azotu.

oddziaływań sterycznych związanych z niekorzystnym rozmieszczeniem w przestrzeni poszczególnych fragmentów struktury kompleksu. Jeżeli teraz zamienimy elektronoakceptorową grupę chlorową na elektronodonorową grupę dimetyloaminową, to zamiana ta spowoduje zwiększenie gęstości elektronowej na atomach fosforu, i w konsekwencji wzmocnienie i skrócenie wiązań P-Rh, prowadzące do obniżenia energii podstawowej wyjściowych kompleksów $[\text{Rh}\{\mathbf{bimap}\}(69)]^+$ (**71** i **71'**) w porównaniu z $[\text{Rh}\{\mathbf{biclp}\}(69)]^+$ (**72** i **72'**). Obniżenie energii w przypadku kompleksu **71** będzie w pewnym stopniu kompensowane wzrostem energii oddziaływań sterycznych, związanych ze skróceniem wiązań P-Rh i zmiany energetyczne w tym przypadku będą mniejsze. Obniżenie energii będzie jednak znacznie bardziej wyraźne dla odpowiednich stanów przejściowych. Tworzeniu się stanów przejściowych w badanych reakcjach towarzyszy zwiększenie dodatniego ładunku na atomie rodu, a więc kompensacja ładunku odgrywa tu większą rolę. W przypadku wyżej energetycznego stanu przejściowego $[\mathbf{71}' + \text{H}_2]^\ddagger$ taka stabilizacja będzie mniej znacząca, ponieważ jego wysoka energia wynika głównie z przyczyn sterycznych, co niweluje badany subtelny efekt elektronowy (Rys 57, b). Powyższa analiza sugeruje, iż katalizator rodowy z udziałem **BICLP** (ligandu uboższego w elektrony) powinien reagować wolniej i dawać gorsze nadmiary enancjomeryczne, ponieważ energie aktywacji diastereomerycznych stanów przejściowych są w tym przypadku bardziej podobne aniżeli dla bogatszych w elektrony kompleksów z ligandem **BIMAP**.

Nawet w przypadku, gdyby stany przejściowe okazały się mniej podatne na wpływy elektronowe to i tak przy znacznie większym obniżeniu energii stanu podstawowego bardziej trwalszego kompleksu **71'** (lub **72'**) różnica energii aktywacji będzie większa dla kompleksów z bardziej elektronodonorowym ligandem, choć przy ogólnym spowolnieniu szybkości reakcji w tym przypadku (Rys. 57, a). Powinno to również spowodować polepszenie indukcji

asymetrycznej. Graficznie analizowane efekty tego rodzaju można zilustrować na hipotetycznych diagramach przedstawionych na Rys. 57.

Rysunek 57. Ilustracja potencjalnego efektu elektronowych podstawników w ligandzie w stadium limitującym szybkość reakcji uwodornienia katalitycznego.



Potwierdzenie tej hipotezy wymaga jednak gruntownych badań kinetycznych i zaawansowanych obliczeń komputerowych.^[141]

E. WNIOSKI

Zrealizowane w ramach niniejszej pracy badania i prace syntetyczne można skonkludować w kilku podsumowujących wnioskach:

1. Na przykładzie modelowych reakcji asymetrycznego uwodornienia katalitycznego prochiralnych olefin z wykorzystaniem specjalnie zaprojektowanej serii atropoizomerycznych bifenylowych ligandów difosfinowych umożliwiających praktycznie całkowite wyeliminowanie wpływu zmian sterycznych wykazano, że w badanych procesach zwiększenie gęstości elektronowej na centrach fosforowych ligandu zdecydowanie sprzyjało uzyskaniu wyższych indukcji asymetrycznych.

Efekt ten był szczególnie wyraźnie zaznaczony w reakcji asymetrycznego uwodornienia kwasu itakonowego (Schemat 43, Tab. 31, poz. 2, str. 99, 100), dla której zmiana ubogiego w elektrony ligandu **BICLP** na bogaty w elektrony ligand **BIMAP** przyniosła podwyższenie poziomu indukcji asymetrycznej z ~10% ee do 61% ee.

Osiągnięta w pracy konkluzję jednoznacznie potwierdzają również wcześniejsze mniej systematyczne obserwacje takiego efektu odnotowane w literaturze.

Warto również podkreślić, że uzyskany dla **BIMAPu** poziom indukcji 61% ee stanowi jeden z najlepszych rezultatów osiągniętych dotychczas dla reakcji katalitycznego uwodornienia kwasu itakonowego, z zastosowaniem tego typu ligandów, w którym katalizator rodowy otrzymany był *in situ*.

2. Praca przyniosła opracowanie nowej, ogólnej i efektywnej metody syntezy zróżnicowanych elektronowo atropoizomerycznych biarylowych ligandów difosfinowych w oparciu o wykorzystanie 5,5'-diamino-1,1'-dijodo-4,4',6,6'-tetrametylobifenyłu (**DIDAB**) jako łatwo dostępnego i uniwersalnego związku pośredniego. Udostępnienie tego związku w formie

enantjomerycznie czystej dodatkowo podnosi wartość opracowanej metody.

3. Otrzymane zostały dwa nowe atropoizomeryczne ligandy difosfinowe **BIMAP** i **BICLP** w formach enantjomerycznie czystych i ustalono ich konfiguracje absolutne.
4. Jakkolwiek wybrane reakcje modelowe dla zbadania w ramach niniejszej pracy zależności efektywności procesu katalizy asymetrycznej od gęstości elektronowej na atomach fosforu użytego chiralnego ligandu difosfinowego nie miał z założenia przynosić wysokich indukcji asymetrycznych to jednak można oczekiwać, że otrzymane dla potrzeb tych badań nowe ligandy tj. **BIMAP** i **BICLP** będą, jak wiele dotychczas rozpoznanych atropoizomerycznych ligandów, umożliwiać osiąganie wysokich indukcji asymetrycznych w innych procesach katalizy asymetrycznej.
5. Opracowana została skuteczna, prosta metoda NMR-owa umożliwiająca wyznaczanie czystości enantjomerycznej difosfinotlenków atropoizomerycznych biarylowych ligandów difosfinowych. Metoda wykorzystuje jako odczynniki przesunięcia chemicznego łatwo dostępne chiralne kwasy tj. kwas dibenzoilowinowy czy naproksen[®] i może być również wykorzystana do ustalania konfiguracji absolutnych atropoizomerycznych difosfinotlenków.
6. Znalaziono, że enantjomerycznie czyste atropoizomeryczne diiodki biarylowe ulegają katalizowanej kompleksami palladu reakcji sprzęgania z tlenkami drugorzędowych fosfin w sposób stereoselektywny bez utraty czystości optycznej rdzenia biarylowego.

F. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

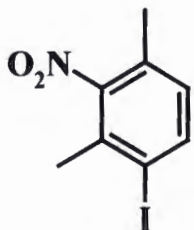
F.1. Dane ogólne.

Warunki wszystkich reakcji były optymalizowane a reakcje powtarzane przynajmniej dwukrotnie dla otrzymania powtarzających się wyników. Rozpuszczalniki były oczyszczone i suszone zgodnie z literaturowymi procedurami.^[142] Handlowe reagenty (cz.d.a.) były wykorzystane bez dodatkowego oczyszczenia. Z wyjątkiem pierwszej, wszystkie reakcje były wykonane w atmosferze suchego argonu. Testy TLC zostały wykonane na płytkach „Silica Gel HF-254”, a preparatywny rozdział chromatograficzny na kolumnie wypełnionej „Silica Gel 60 (230-400 mesh)” firmy Merck metodą „flash-chromatography”. Widma ³¹P-, ¹³C-, oraz ¹H NMR były wykonane na spektrometrach Bruker AVANCE 500 (500.13 MHz, 125.76 MHz dla ¹³C, 202.46 MHz dla ³¹P) (jeżeli nie zaznaczono inaczej) i Varian Mercury 400BB (400.04 MHz, 161.94 MHz dla ³¹P) w rozpuszczalnikach deuterowanych: chloroformie-d₁ (CDCl₃) (jeżeli nie zaznaczono inaczej) lub w benzen-d₆, DMSO-d₆; przesunięcia chemiczne σ podane są w ppm względem sygnału Me₄Si jako standardu wewnętrznego, stałe sprzężenia J w Hz (tolerancja pomiaru około 0.2 Hz, przy częstotliwości 500 MHz). Widma IR zostały wykonane w KBr na spektrometrze Perkin-Elmer Spectrum 2000 FT-IR, liczba falowa λ podana w cm⁻¹. Widma CD były wykonane na spektropolarymetrze JASCO 715 w acetonitrylu, chlorku metylenu lub eterze dietylowym. Widma masowe zostały zmierzone na spektrometrach (EI, LSIMS): AMD-604 Intectra GmbH; MS (ESI): MARINER Perseptive Biosystems, Inc. oraz (HPLC-MS (API)): HP 1100 series with PE SCIEX API 365 turbo-ion spray and Nucleosil 1000-C18 column. Badania rentgenostrukturalne wykonane były w Instytucie Chemii Organicznej PAN na automatycznym dyfraktometrze MACH3 firmy Nonius BV, przez doc. Zofię

Urbańczyk-Lipkowską, i w Instytucie Chemii Fizycznej PAN na dyfraktometrze czterokołowym z detektorem powierzchniowym CCD, KappaCCD firmy Enraf Nonius przez prof. dr hab. Janusza Lipkowskiego oraz dr inż. Iwonę Justyniak. Skręcalności właściwe zostały zmierzone na automatycznym polarymetrze JASCO DIP-360. Analizy elementarne zostały wykonane w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Temperatury topnienia zostały zmierzone na powietrzu pod ciśnieniem atmosferycznym. Chłodzenie od 0°C do -30°C było wykonywane za pomocą łaźni z glikolu etylenowego i stałego CO₂ a, od -30°C do -78°C łaźni z acetonu ze stałym CO₂. Ogrzewanie było wykonywane w łaźni z olejem silikonowym z automatyczną regulacją temperatury. Po ekstrakcji roztwory organiczne były suszone bezwodnym MgSO₄ (jeżeli nie zaznaczono inaczej), który następnie był odfiltrowywany. Rozpuszczalniki były odparowane z mieszanin reakcyjnych w temperaturze 30-60°C pod obniżonym ciśnieniem, uzyskanym przy użyciu pompki wodnej (~10 Torr) (jeżeli nie zaznaczono inaczej) lub pompy olejowej (~1 Torr).

F.2. Syntezy poszczególnych związków.

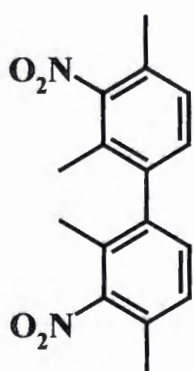
1-Jodo-2,4-dimetylo-3-nitrobenzen (44).



1,3-dimetyl-1,2-nitrobenzen (50 g, 0.33 mol) został rozpuszczony w schłodzonym do 0°C 95% H₂SO₄ (600 mL). Do intensywnie mieszającej się schłodzonej do 10°C zawiesiny sproszkowanego jodu (120 g, 0.47 mol) w 95% H₂SO₄ (400 mL) drobnymi porcjami w ciągu 45 minut był dodawany KIO₃ (16 g, 0.07 mol), po czym roztwór był mieszany przez kolejne 3 godziny w temperaturze pokojowej do pełnego rozpuszczenia jodu. Roztwór 1,3-dimetylo-1,2-nitrobenzenu (43) został umieszczony w dwuszyjnej kolbie, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne i chłodzonej za pomocą łaźni z lodem. Przy intensywnym mieszaniu roztwór odczynnika jodującego został dodany kroplami w ciągu 2 godzin. Temperatura reakcji była utrzymywana w granicach 10-15°C. Po kolejnej godzinie ciągłego mieszania wytrącony jod został odfiltrowany a ciemnobrązowy roztwór wylany na

2 kg rozdrobnionego lodu. Utworzony osad został odfiltrowany, przemyty wodą (2·200 mL), 1 M wodnym NaHCO₃ (2· 200 mL) i rozpuszczony w ciepłym chloroformie (550 mL). Dodatkowa ilość produktu (około 4 g) była wyekstrahowana (200 mL CHCl₃) z rozcieńczonego 2 L zimnej wody filtratu. Chloroformowe roztwory zostały połączone i przy intensywnym mieszaniu 3% roztwór NaHCO₃ w nasycionym wodnym Na₂S₂O₃ był dodawany porcjami do pełnego odbarwienia obu faz. Organiczna faza została oddzielona, przemyta 1% wodnym NaHCO₃ (100 mL), H₂O (100 mL). Rozpuszczalnik został usunięty, a otrzymany surowy produkt oczyszczony przez frakcyjną destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Zebrana frakcja 110-130°C / 0.5 Torr zawierała produkt o czystości powyżej 98% (¹H NMR). Wydajność 90 g (98%).

Żółte ciało stałe. T.t. 70-73°C (nie rekrytalizowany); lit. t.p. 68-70°C.^[143] IR (cm⁻¹): 2985, 2929, 2877, 2728, 1896, 1757, 1622, 1518, 1449, 1365, 1254, 1211, 1150, 1090, 1030, 999, 932, 856, 810, 738, 615, 598, 517. ¹H NMR: σ = 2.23 (3 H, s, CH₃), 2.38 (3 H, s, CH₃), 6.85 (1 H, d, J = 8.2 Hz, CH), 7.80 (1 H, d, J = 8.2 Hz, CH). ¹³C NMR: σ = 17.0 (CH₃), 23.4 (CH₃), 98.3 (C1), 129.3 (C-CH₃), 130.0 (CH), 132.2 (C-CH₃), 140.3 (CH), 151.6 (CNO₂). Anal. oblicz. dla C₈H₈NO₂I (277.06) C 34.68, H 2.91, N 5.06; znal. C 34.67, H 2.95, N 5.12.

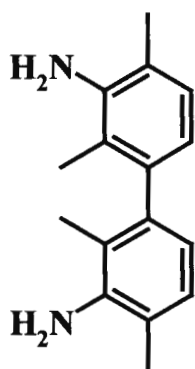


2,2',4,4'-Tetrametylo-3,3'-dinitrobifenyl (45).

Proszek miedziowy 230 mesh (120 g, 2 mol) był mieszany w 1% roztworze Cu(NO₃)₂ w 1 M wodnym H₂SO₄ (500 mL) w ciągu 6 godzin. Aktywowana w ten sposób miedź była odfiltrowana, przemyta odgazowaną wodą (100 mL) a następnie suchym acetonem 3·100 mL i wysuszony pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu 1-Iodo-2,4-dimetylo-3-nitrobenzenu (**44**) (125 g, 0.45 mol) w 200 mL odgazowanego absolutnego

DMF dodano uprzednio przygotowaną sproszkowaną miedź, następnie mieszanina była gotowana przez 24 godziny, ochłodzona do temperatury pokojowej i przefiltrowana przez celit. Rozpuszczalniki zostały odparowane a pozostały surowy produkt został przekryształizowany z mieszaniny toluen/heksan. Wydajność 57 g (86%).

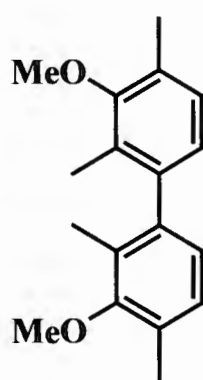
Żółty krystaliczny proszek. T.t. 139-140°C. IR (cm⁻¹): 2967, 2931, 2884, 1938, 1918, 1611, 1527, 1450, 1367, 1210, 1190, 1155, 1036, 994, 876, 857, 844, 831, 775, 743, 589. ¹H NMR: σ = 1.99 (6 H, s, CH₃), 2.35 (6 H, s, CH₃), 7.11 (2 H, d, J = 7.8 Hz, CH), 7.20 (2 H, d, J = 7.8 Hz, CH). ¹³C NMR: σ = 14.7 (CH₃), 17.2 (CH₃), 127.4 (C-CH₃), 128.7 (CH), 129.0 (C-CH₃), 130.9 (CH), 139.0 (CC) 152.7 (CNO₂). Anal. oblicz. dla C₁₆H₁₆N₂O₄ (300.32) C 63.99, H 5.37, N 9.33; znal. C 63.96, H 5.44, N 9.11.



2,2',4,4'-Tetrametylo-3,3'-diaminobifenyl (46).

2,2',4,4'-Tetrametylo-3,3'-dinitrobifenyl (45) (30 g, 0.1 mol) został rozpuszczony w ciepłym THF (50 mL) a następnie do roztworu dodano metanol (150 mL). Otrzymany roztwór został umieszczony w autoklawie ze stali nierdzewnej i dodano 10% Pd/C (1 g). W temperaturze pokojowej autoklaw został napełniony wodorem (150 atm), po czym autoklaw został umieszczony w wytrząsarce w temperaturze 150°C przez 6 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej ciśnienie wodoru w autoklawie zostało uzupełnione do 150 atm i autoklaw był jeszcze raz ogrzewany w 150°C przez kolejnych 6 godzin. Po ochłodzeniu wodór z autoklawu został powoli wypuszczony a katalizator odfiltrowany przez celit. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano produkt o czystości 98-99%, który był wykorzystany w kolejnych syntezach bez dodatkowego oczyszczania. Wydajność ilościowa.

Jasnożółte kryształy. T.t. 144-145°C (kryształizowany z toluen/heksan). IR (cm⁻¹): 3446, 3417, 3361, 3234, 3021, 2962, 2924, 2891, 2853, 2726, 2590, 1868, 1740, 1628, 1571, 1479, 1460, 1418, 1293, 1271, 1207, 1151, 1124, 1077, 990, 822, 805, 761, 717, 520. ¹H NMR: σ = 1.89 (6 H, s, CH₃), 2.22 (6 H, s, CH₃), 3.63 (4 H, br.s, NH₂), 6.53 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz, CH), 6.94 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz, CH). ¹³C NMR: σ = 14.1 (CH₃), 17.7 (CH₃), 119.7 (CH), 120.0 (C-CH₃), 120.2 (C-CH₃), 127.2 (CH), 141.0 (CNH₂) 142.5 (CC). Anal. oblicz. dla C₁₆H₂₀N₂ (240.35) C 79.96, H 8.39, N 11.66; znal. C 79.87, H 8.46, N 11.57.

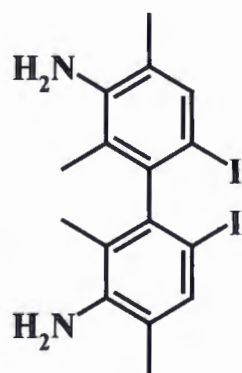


2,2',4,4'-Tetrametylo-3,3'-dimetoksybifenyl (50).

Do roztworu 2,2',4,4'-Tetrametylo-3,3'-diaminobifenylu (**46**) (15 g, 0.063 mol) w absolutnym metanolu (160 mL) w temperaturze -10°C został dodany 98% H₂SO₄ (35 g, 0.35 mol). Roztwór był mieszany w tej temperaturze przez 30 minut i ochłodzony do -20°C. Następnie do roztworu był dodany azotyn izoamylowy (17 g, 0.15 mol) i roztwór był mieszany w tej temperaturze przez 1 godzinę, 2 godziny w temperaturze -5°C a następnie temperatura powoli została podniesiona do 0°C. HOSO₂NH₂ (3 g, 0.03 mol) został dodany w dwóch porcjach w ciągu 40 minut. Temperatura została podniesiona do +10°C po czym dodano octan palladu(II) (80 mg, 0.36 mmol). Tak przygotowana mieszanina była mieszana 15 min, po czym mieszanina reakcyjna została podgrzana i utrzymywana w temperaturze wrzenia z mieszaniem przez 10 godzin. Następnie rozpuszczalnik został odparowany a pozostałość wylana na rozdrobniony lód (100 g). Produkty reakcji były wyekstrahowane chlorkiem metylenu (100 mL), faza organiczna oddzielona i przemyta wodą (3·20 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość została rozpuszczona w absolutnym acetonitrylu (200 mL), intensywnie mieszana po czym został kolejno dodany bezwodny węgiel potasu (52 g, 0.37 mol), TBA Br (1 g, 3 mmol) i siarczan dimetylowy (21 g, 0.16 mol). Mieszanina była mieszana w temperaturze

pokojoyej przez 60 godzin, węglan potasu został odfiltrowany a rozpuszczalniki odparowane pod próżnią (1 Torr). Pozostałość została rozpuszczona w CH₂Cl₂ (100 mL), przemyta 1 M kwasem solnym (2·50 mL) i 1 M wodnym NaOH (4·50 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt został przedestylowany (Kugelrohr) (180°C, 1 Torr) i przekrystalizowany z heksanu (50 mL) w temperaturze -20°C . Wydajność 13.2 g (78%).

Biały proszek. T.t. 86-87 °C (krystalizowany z heksanu). IR (cm⁻¹): 3023, 2985, 2951, 2934, 2922, 2856, 2823, 2727, 2006, 1895, 1767, 1602, 1565, 1475, 1446, 1396, 1300, 1263, 1214, 1167, 1135, 1083, 1009, 822, 813, 672, 513. ¹H NMR: σ = 1.98 (6 H, s, CH₃), 2.33 (6 H, s, CH₃), 3, 75 (6 H, s, OCH₃), 6.78 (2 H, d, J = 7.7 Hz, CH), 7.03 (2 H, d, J = 7.7 Hz, CH). ¹³C NMR: σ = 13.1 (CH₃), 16.1 (CH₃), 59.7 (OCH₃), 125.0 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (C-CH₃), 129.4 (C-CH₃), 141.0 (CC) 157.0 (COCH₃). Anal. oblicz. dla C₁₈H₂₂O₂ (270.37) C 79.96, H 8.20; znal. C 79.86, H 8.45.



4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-diamino-2,2'-dijodobifenyl (DIDAB).

Do roztworu 2,2',4,4'-Tetrametylo-3,3'-diaminobifenylu (**46**) (10 g, 0.042 mol) w mieszaninie chlorku metylenu (300 mL) i metanolu (130 mL) został dodany BTMA·ICl₂ (30 g, 0.086 mol) przygotowany wg opisanego w literaturze^[107] przepisu i węglan wapnia (20 g, 0.2 mol). Mieszanina była mieszana 48 godzin w temperaturze pokojowej. W tym czasie kolor roztworu stopniowo zmienił się z żółtego do brązowego. Nadmiar CaCO₃ został odfiltrowany, a otrzymany filtrat zatężony, rozpuszczony w chlorku metylenu (100 mL). Uzyskany roztwór został przemyty stężonym NaHCO₃ (3·50 mL) i wodą (2·50 mL), rozpuszczalnik odparowany a surowy produkt

oczyszczony chromatograficznie (aceton/heksan=1/3) i przekrystalizowany z toluenu. Wydajność 15g (75%).

Pomarańczowy krystaliczny proszek. T. rozkładu 218-220°C. IR (cm⁻¹): 3474, 3392, 2971, 2910, 2853, 2727, 1726, 1614, 1555, 1455, 1414, 1301, 1281, 1222, 1174, 993, 866, 849, 732, 510. ¹H NMR: σ = 1.84 (6 H, s, CH₃), 2.19 (6 H, s, CH₃), 3.67 (4 H, br s, NH₂), 7.51 (2 H, s, CH). ¹³C NMR: σ = 15.5 (CH₃), 17.4 (CH₃), 86.6 (CI), 121.5 (C-CH₃), 123.4 (C-CH₃), 137.3 (CH), 143.1 (CNH₂), 146.2 (CC). MS (ES): m/z (%) = 493 (100, M+H⁺), 515 (5, M+Na⁺). MS HR (ES): m/z = oblicz. 492.9632 (M+H⁺, C₁₆H₁₉N₂I₂), znal. 492.9650 (M+H⁺, C₁₆H₁₉N₂I₂). Anal. oblicz. dla C₁₆H₁₈N₂I₂ (492.14) C 39.05, H 3.69, I 51.57, N 5.69; znal. C 39.06, H 3.75, I 51.42, N 5.65.

Rozdział enancjomerów DIDABu.

Do wrzącego roztworu (-)-DBTA (8.2 g, 0.023 mol) w absolutnym CHCl₃ (500 mL) dodano kroplami roztwór racemicznej **DIDABu** (4.5 g, 0.049 mol) w CHCl₃ (30 mL). Po dodaniu całej ilości diaminy ogrzewanie było kontynuowane przez godzinę, a następnie roztwór pozostawiono bez ogrzewania i mieszania. Sól (DBTA·DIDA=1:1, 5 g (64%), 70% ee) powoli wytrącała się w ciągu 72 godzin. Dalsze postępowanie przeprowadzone zostało w dwóch wariantach.

Wariant 1.

Osad został odsączony i rozpuszczony w gorącym metanolu i powoli ochłodzony do temperatury pokojowej. Wolny (*R*)-**DIDAB** wykrył się w postaci pomarańczowych kryształów w ciągu 72 godzin. Wydajność 1.2 g (26%), 99% ee.

T. rozkładu 220-225°C. (*R*)-**DIDAB**, $[\alpha]_D^{20} = +8.9$ (c 1, CH₂Cl₂). CD ($3.4 \cdot 10^{-4}$ M, CH₂Cl₂): -9 (232), -8 (246), +1 (285), -0.5 (306).

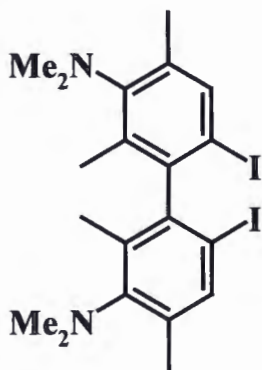
Wariant 2.

Osad został odsączony i mieszany z 1 M wodnym roztworem NaOH (50 mL) i CH₂Cl₂ (100 mL) aż do pełnego rozpuszczenia. Faza organiczna została oddzielona i przemyta 1 M NaOH (50 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymana wolna amina została krystalizowana z (-)-**DBTA** (3 g, 0.008 mol) z CHCl₃ (150 mL) tak jak to opisano w pierwszej części eksperymentu. Z otrzymanej soli (**DBTA**·**DIDAB**=1/1, 3.3 g) był wydzielony wolny (*R*)-**DIDAB** i przekrystalizowany z toluenu/heksanu. Wydajność 1.3 g (31%), 95% ee. $[\alpha]_D^{20} = +8.5$ (*c* 1, CH₂Cl₂).

Z pozostałości był wydzielony **DIDAB** wzbogacony w (*S*)-enancjomer i następnie rozdzielony z kwasem (+)-**DBTA** jak opisano wyżej. Wydajność 1.7 g (42%), 96% ee. $[\alpha]_D^{20} = -8.6$ (*c* 1, CH₂Cl₂).

Wyznaczenie czystości enancjomerycznej **DIDABu**.

Naważki **DIDABu** (3.5 mg) i Eu(hfc)₃ (25 mg) zostały rozpuszczone w CDCl₃ (1 mL). W widmie ¹H NMR otrzymanego roztworu były obserwowane sygnały pochodzące od protonów metoksyłowych i protonów aromatycznych. Korelacja wartości integracji sygnałów pochodzących od enancjomerycznych grup atomów odpowiadała nadmiarowi enancjomerycznemu próbki **DIDABu** zgodnie ze wzorem $(A-A1/A+A1) \cdot 100\%$, gdzie A i A1 to wartości całkowania sygnałów enancjomerycznych grup protonów.

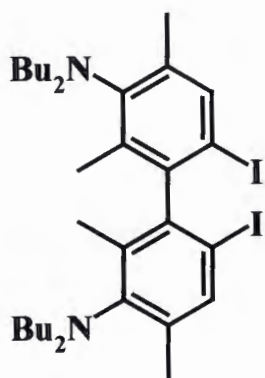


***N,N,N',N'*-4,4',6,6'-oktametylo-5,5'-
diamino-2,2'-dijodobifenyl (47c).**

Do schłodzonej do -10°C mieszaniny 3 M wodnego roztworu H_2SO_4 (40 mL) i THF (50 mL) powoli dodano 37% wodny roztwór formaldehydu (12 mL). Do otrzymanego roztworu był dodawany małymi porcjami w ciągu 1 godziny mieszanina **DIDABu** (4 g, 8 mmol) i NaBH_4 (4.8 g, 129 mmol) w THF (200 mL). Temperatura reakcji była utrzymywana cały czas w granicach $-5-0^{\circ}\text{C}$. Następnie reakcja była mieszana w temperaturze pokojowej przez 18 godzin po czym THF został odparowany a do pozostałości dodano chlorek metylenu (100 mL). Do intensywnie mieszanej dwufazowej mieszaniny kroplami dodawano 4 M wodny NaOH do otrzymania pH fazy wodnej 14. Faza organiczna została oddzielona i przemyta wodą (20 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu=160/1) i rekrytalizowany z heksanu. Wydajność 3.6 g (80%). Reakcja w skali do 0.5 g **DIDABu** dała lepszą wydajność, powyżej 90%.

Bezbarwne kryształy. T.t. $140-141^{\circ}\text{C}$ (krytalizowany z heksanu). IR (cm^{-1}): 2959, 2915, 2825, 2780, 1714, 1570, 1539, 1443, 1391, 1315, 1220, 1165, 1127, 1058, 1021, 987, 951, 859, 811, 515. ^1H NMR: $\sigma = 1.94$ (6 H, s, CH_3), 2.29 (6 H, s, CH_3), 2.82 (12 H, s, NCH_3), 7.60 (2 H, s, CH). ^{13}C NMR: $\sigma = 17.3$ (CH_3), 18.9 (CH_3), 42.5 (NCH_3), 96.2 (CI), 137.0 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 138.4 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 138.4 (CH), 147.0 (CNCH_3), 150.5 (CC). MS (EI): m/z (%) = 548 (100, M^+), 391 (25), 279 (20). MS HR (EI): $m/z = \text{oblicz. } 548.01855$ (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{I}_2$), znal. 548.01782 (M^+ , $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{I}_2$). Anal. oblicz. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{I}_2$ (548.25) C 43.82, H 4.78, I 46.29, N 5.11; znal. C 43.83, H 4.76, I 46.36, N 5.11.

(*R*)-**47c**. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.9$ (c 0.9, CH_2Cl_2), 80%ee. CD ($3.4 \cdot 10^{-4}$ M, CH_2Cl_2): -1 (233), +2 (252), +1.6 (272).

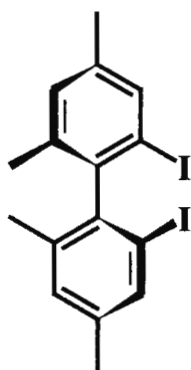


***N,N,N',N'*-Tetrabutyl-4,4',6,6'-tetrametylo-5,5'-diamino-2,2'-diodobifenyl (47d).**

Do schłodzonego do -35°C THF (50 mL) dodano 98% H_2SO_4 (3 g, 30 mmol) w 5 mL wody, a następnie aldehyd masłowy (3.38 g, 45 mmol). Otrzymany roztwór małymi porcjami był dodawany do zawiesiny **DIDABu** (2.5 g, 5 mmol) i NaBH_4 (0.83 g, 22.5 mmol) w THF (50 mL).

Temperatura reakcji cały czas była utrzymywana w granicach $-35\div-20^{\circ}\text{C}$. Po zakończeniu dodawania mieszanina reakcyjna była mieszana w tej temperaturze przez jedną godzinę, łaźnia chłodząca została usunięta i mieszanina reakcyjna była mieszana jeszcze 2 godziny w temperaturze pokojowej. 1 M wodny NaOH był dodawany czym pH reakcji zostało doprowadzone do 12, następnie produkt został wyekstrahowany heksanem (2·20 mL). Połączone fazy organiczne zostały przemyte wodą (20 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt został wydzielony chromatograficznie (heksan). Wydajność 3g (83%).

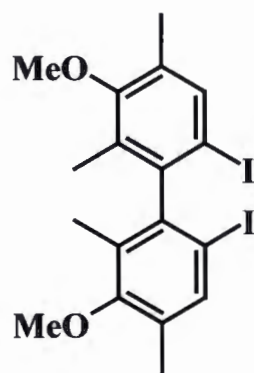
Przezroczysta, szybko ciemniejąca na powietrzu ciecz. IR (film, cm^{-1}): 2956, 2929, 2871, 2860, 2730, 1782, 1551, 1456, 1421, 1377, 1282, 1241, 1204, 1132, 1098, 1028, 989, 900, 864, 814, 733, 515. ^1H NMR: $\sigma = 0.84 - 0.94$ (12 H, m, CH_3), 1.22 – 1.30 (8 H, m, CH_2), 1.36 – 1.44 (8 H, m, CH_2), 1.94 (6 H, s, CH_3), 2.29 (6 H, s, CH_3), 2.95 – 3.05 (8 H, m, CH_2N), 7.61 (2 H, s, CH). MS (EI): m/z (%) = 561 (20), 617 (50), 673 (100), 716 (20, M^+). MS HR (EI): m/z = oblicz. 716.20635 (M^+ , $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{I}_2$), znal. 716.20487 (M^+ , $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{I}_2$).



**(S)-4,4',6,6'-Tetrametylo-2,2'-dijodobifenyl
(47a).**

Przy intensywnym mieszaniu do roztworu (*S*)-**DIDABu** (0.6 g, 1.3 mmol, 95% ee) w THF (25 mL) był dodany 3 M wodny H₂SO₄ (2.2 mL). Do otrzymanego roztworu schłodzonego do -10°C kroplami dodano roztwór NaNO₂ (0.2 g, 2.9 mmol) w H₂O (1 mL). Temperatura reakcji była utrzymywana cały czas około -10°C, w tej temperaturze mieszanie było kontynuowane przez kolejnych 30 min, a następnie kolejne 15 min w 0°C. Następnie mieszanina reakcyjna była ochłodzona do -10°C i roztwór NH₂SO₃H (0.1 g, 1 mmol) w wodzie (2 mL) był dodany w trzech porcjach. Roztwór był mieszany przez kolejne 15 minut w 0°C po czym 50% wodny H₂PO₂ (5 mL) i Cu₂O (50 mg) zoatały kolejno dodane. Mieszanina była mieszana przez 18 godzin w temperaturze pokojowej i następnie przez 5 godzin w 60°C. THF został odparowany. Do reakcji była dodana woda (50 mL) i produkt został wyekstrahowany benzenem (50 mL). Po odparowaniu benzenu produkt był oczyszczony chromatograficznie (heksan/octan etylu=160/1). Wydajność 500 mg (89%).

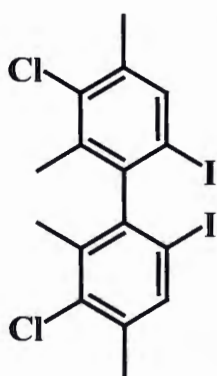
Bezbarwne kryształy. T.t. 116-118°C (po krystalizacji z heksanu). $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ (*c* 2.4, CDCl₃). CD (1.3·10⁻⁴ M, CH₃CN): +10 (195), -29 (208), +13 (233), -2 (252). IR (cm⁻¹): 3008, 2944, 2912, 2852, 1774, 1736, 1598, 1540, 1454, 1437, 1373, 1242, 1206, 1147, 1120, 1040, 1008, 985, 849, 782, 736, 589, 542. ¹H NMR: $\sigma = 1.97$ (6 H, s, CH₃), 2.33 (6 H, s, CH₃), 7.07 (2 H, s, CH), 7.63 (2 H, s, CH). ¹³C NMR: $\sigma = 20.7$ (CH₃), 21.4 (CH₃), 101.0 (CI), 131.0 (CH), 137.2 (C-CH₃), 137.2 (CH), 139.2 (C-CH₃), 144.5 (CC). MS (EI): *m/z* (%) = 462 (100, M⁺), 335 (50), 208 (35), 193 (60). MS HR (EI): *m/z* = oblicz. 461.93415 (M⁺, C₁₆H₁₆I₂), znal. 461.93385 (M⁺, C₁₆H₁₆I₂). Anal. oblicz. dla C₁₆H₁₆I₂ (462.11) C 41.59, H 3.49, I 54.92; znal. C 41.57, H 3.43, I 55.09.



4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dimetoksy-2,2'-dijodobifenyl (47b).

Do roztworu bezwodnego chlorku cynku (28 g, 0.2 mol) w lodowatym kwasie octowym (150 mL) był dodany 2,2',4,4'-tetrametylo-3,3'-dimetoksybifenyl (**50**) (10 g, 37 mmol) i powoli roztwór BTMA·ICl₂^[107] (27 g, 77 mmol) w lodowatym kwasie octowym (150 mL). Otrzymany roztwór był mieszany się w temperaturze pokojowej przez 2 godziny i kolejne 60 godzin w 35°C. W tym czasie kolor roztworu stopniowo zmienił się z żółtego na brązowy. Następnie do mieszaniny reakcyjnej była dodana zimna woda (300 mL) i produkt został wyekstrahowany heksanem (5·75 mL). Połączone fazy organiczne były przemyte nasyconym NaHCO₃ (2·50 mL). Surowy produkt był przekryształizowany z heksanu w temperaturze -20°C. Wydajność 15g (77%).

Bezbarwne kryształy. T.t. 116–118°C (kryształizowany z heksanu). IR (cm⁻¹): 2986, 2933, 2851, 1585, 1547, 1456, 1411, 1389, 1279, 1261, 1209, 1175, 1152, 1087, 1000, 831, 722, 510. ¹H NMR: σ = 1.93 (6 H, s, CH₃), 2.30 (6 H, s, CH₃), 3.72 (6 H, s, OCH₃), 7.64 (2 H, s, CH). ¹³C NMR: σ = 14.5 (CH₃), 15.9 (CH₃), 60.0 (OCH₃), 94.3 (CI), 131.0 (C-CH₃), 132.6 (C-CH₃), 138.5 (CH), 146.7 (CC), 157.7 (C-OCH₃). MS (EI): m/z (%) = 522 (100, M⁺), 395 (25), 253 (50). MS HR (EI): m/z = oblicz. 521.95528 (M⁺, C₁₈H₂₀O₂I₂), znal. 521.95754 (M⁺, C₁₈H₂₀O₂I₂). Anal. oblicz. dla C₁₈H₂₀O₂I₂ (522.17) C 41.40, H 3.86, I 48.61; znal. C 41.33, H 3.65, I 48.75.

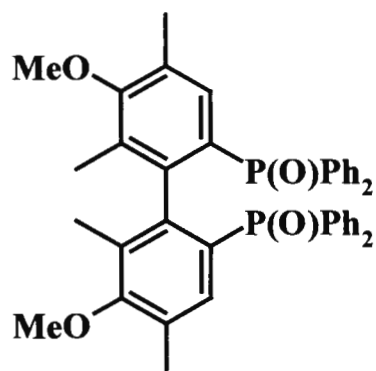


4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dichloro-2,2'-dijodobifenyl (47e).

Do intensywnie mieszanej zawiesiny sproszkowanego **DIDABu** (3 g, 6 mmol) w stężonym kwasie solnym (15 mL) dodano wodę (10 mL). Suspensja była ochłodzona do -15°C i roztwór azotynu sodu (1.14 g, 16 mmol) w 2 mL wody został dodany kroplami w ciągu 30 minut. Następnie po 30 minutach mieszania w temperaturze $-10 \div -5^{\circ}\text{C}$ roztwór $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (0.7 g, 7.5 mmol) był dodany w kilku porcjach i mieszanina reakcyjna była mieszana jeszcze 20 minut. Do otrzymanego roztworu w jednej porcji została dodana mieszanina katalizatora przygotowana następująco: tlenek miedzi(I) (2 g, 14 mmol) został zmieszany ze stężonym kwasem solnym (5 mL) i po 30 minutach do otrzymanej suspensji był dodany aceton (30 mL) i chlorek miedzi(II) (50 mg). Mieszanina reakcyjna była mieszana przez kilka godzin w 0°C i przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszanina reakcyjna była mieszana przez 2 godziny w 70°C , co spowodowało odparowanie acetonu. Po ochłodzeniu pozostałości do temperatury pokojowej produkt został wyekstrahowany chlorkiem metylenu (50 mL). Faza organiczna była oddzielona, przemyta 1 M kwasem solnym i nasyconym wodnym NaHCO_3 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu = 80/1). Wydajność 2.9 g (91%).

Bezbarwne kryształy. T.t. $153\text{--}154^{\circ}\text{C}$ (krystalizowany z heksanu). IR (cm^{-1}): 2974, 2950, 2918, 2851, 1737, 1577, 1532, 1444, 1378, 1245, 1169, 1146, 1054, 1032, 1011, 993, 868, 810, 702, 647, 464. ^1H NMR: $\sigma = 2.06$ (6 H, s, CH_3), 2.40 (6 H, s, CH_3), 7.72 (2 H, s, CH). ^{13}C NMR: $\sigma = 19.2$ (CH_3), 20.6 (CH_3), 97.8 (Cl), 135.8 (C-Cl), 137.9 (C- CH_3), 138.3 (C- CH_3), 138.3 (CH), 146.4 (CC). MS (EI): m/z (%) = 530 (100, M^+), 403 (60), 241 (90). MS HR (EI): $m/z =$ oblicz. 529.85621 (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{Cl}_2\text{I}_2$), znal. 529.85815 (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{Cl}_2\text{I}_2$). Anal.

oblicz. dla C₁₆H₁₄Cl₂I₂ (531.00) C 36.19, H 2.66, I 47.80; znal. C 36.32, H 2.77, I 47.79.

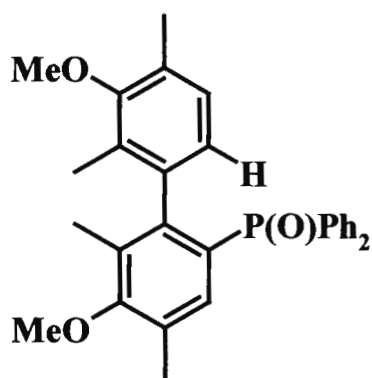


**4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dimetoksy-
2,2'-bis(difenylofosfinoilo)bifenyl
(BIMOPO):**

Do mieszanego roztworu 4,4',6,6'-tetrametylo-5,5'-dimetoksy-2,2'-dijodobifenylu (**47b**) (0.66 g, 1.26 mmol) w eterze dietylowym (20 mL) w temperaturze -20°C powoli wkroplono 1.3 M roztwór n-BuLi w heksanie (3.34 mmol). Mieszanie w tej temperaturze było kontynuowane przez kolejne 3 godziny, po czym roztwór świeżo destylowanego Ph₂PCI (1.1 g, 4.66 mmol) w eterze dietylowym (10 mL) był szybko dodany. Mieszanina reakcyjna była mieszana następnie 2 godziny w temperaturze -20°C, 12 godzin w temperaturze pokojowej i 6 godzin w 34°C (z chłodnicą zwrotną). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej 10% roztwór H₂O₂ w 1 M wodnym NaOH (100 mL) i 100 mL chloroformu były ostrożnie dodane. Roztwór był intensywnie mieszany przez 1 godzinę, faza organiczna została oddzielona i potraktowana jeszcze raz roztworem wody utlenionej przez 3 godziny. Faza organiczna była oddzielona i przemyta wodą (50 mL). Po odparowaniu rozpuszczalników pozostałość była ogrzewana do wrzenia w heksanie (100 mL) przez 30 minut. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej surowy produkt był odfiltrowany i przekrystalizowany z toluenu/chloroformu. Wydajność 0.61 g (72%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. >250 °C. IR (cm⁻¹): 3418, 3054, 2926, 2856, 1632, 1589, 1556, 1459, 1436, 1411, 1393, 1281, 1196, 1153, 1116, 1101, 1007, 920, 892, 751, 722, 696, 5573 517, 432. ³¹P NMR: σ = 29.3; ¹H NMR: σ = 1.30 (6 H, s, CH₃), 2.20 (6 H, s, CH₃), 3.59 (6 H, s, OCH₃), 6.90 (2 H, d, J = 13.9

Hz, CH), 7.29-7.39 (12 H, m, Ph), 7.64-7.73 (8 H, m, Ph); ^{13}C NMR: σ = 12.6 (CH₃), 16.4 (CH₃), 59.4 (OCH₃), 127.2 (d, J = 106.9 Hz, C_{rdzen}P), 128.0 (d, J = 11.9 Hz, C_o-H), 128.8 (d, J = 14.6, C-CH₃), 130.7 (d, J = 2.0 Hz, C_p-H), 130.8 (d, J = 13.6, C-CH₃), 130.9 (d, J = 2.4 Hz, C_p-H), 132.3 (d, J = 8.9 Hz, C_m-H), 132.5 (d, J = 10.0 Hz, C_m-H), 133.6 (d, J = 13.5 Hz, C_{rdzen}H), 134.0 (d, J = 100.4 Hz, CP), 135.1 (d, J = 104.8 Hz, CP), 142.8-142.9 (4-linii, CC), 159.3 (d, J = 3.0 Hz, COCH₃). MS (ES): m/z (%) = 671 (100, M+H⁺), 693 (50, M+Na⁺); MS HR (ES): m/z = oblicz. 671.2475 (M+H⁺, C₄₂H₄₁O₄P₂), znal. 671.2463 (M+H⁺, C₄₂H₄₁O₄P₂).



4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dimetoksy-2-(difenylofosfinoilo)bifenyl (48b).

Związek ten został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol=5/3/0.2) z pozostałości po odparowaniu rozpuszczalnika z heksanowego roztworu otrzymanego podczas wydzielenia

BIMOPO. Wydajność 0.09 g (15%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. 147-149°C (krystalizowany z mieszaniny benzen/heksan). IR (cm⁻¹): 3056, 2953, 2860, 2829, 2731, 2481, 1970, 1895, 1821, 1770, 1589, 1553, 1459, 1438, 1401, 1289, 1262, 1194, 1142, 1115, 1101, 1010, 937, 906, 839, 819, 751, 721, 696, 560, 516. ^{31}P NMR: σ = 28.4; ^1H NMR: σ = 1.55 (3 H, s, CH₃), 1.74 (3 H, s, CH₃), 2.10 (3 H, s, CH₃), 2.20 (3 H, s, CH₃), 3.47 (3 H, s, CH₃O), 3.68 (3 H, s, CH₃O), 6.37 (1 H, d, J = 7.7 Hz, CH), 6.56 (1 H, d, J = 7.7 Hz, CH), 7.20 – 7.50 (11 H, m, CH + Ph); ^{13}C NMR: σ = 13.0 (s, CH₃), 13.3 (s, CH₃), 16.0 (s, CH₃), 16.2 (s, CH₃), 59.5 (s, CH₃O), 59.7 (s, CH₃), 126 – 160 (34 linii). MS (ES): m/z (%) = 471 (100, M+H⁺), 493 (50,

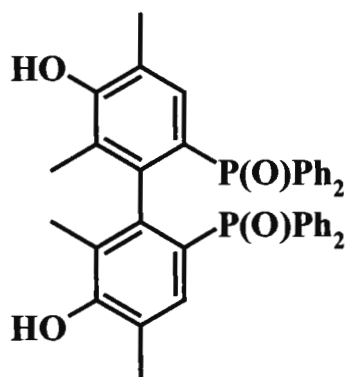
M+Na⁺). MS HR (ES): m/z = oblicz. 471.2084 (M+H⁺, C₃₀H₃₂O₃P), znal. 471.2099 (M+H⁺, C₃₀H₃₂O₃P).

Alternatywna procedura syntezy BIMOPO.

W szczelnie zamkniętym reaktorze były umieszczone: 4,4',6,6'-tetrametylo-5,5'-dimetoksy-2,2'-dijodobifenyl (**47b**) (0.16 g, 3·10⁻⁴ mol), tlenek difenylofosfiny (0.2 g, 1 mmol), **DABCO** (0.25 g, 2.2 mmol), **dppb** (6 mg, 1.4·10⁻⁵ mol) octan palladu(II) (3 mg, 1.4·10⁻⁵ mol) oraz acetonitryl (10 mL). Reaktor był zamknięty i ogrzewany w temp. 80-85°C i mieszanina reakcyjna była intensywnie mieszana przez 3 doby. Po ochłodzeniu rozpuszczalniki zostały odparowane pod próżnią 1 Torr a pozostałość była zmieszana z chlorkiem metylenu (200 mL). Uzyskany roztwór przemyty 1 M kwasem solnym (2·100 mL) został potraktowany trzema porcjami 10% H₂O₂ w 1 M wodnym NaOH (3·100 mL) odpowiednio przez 2, 4 i 4 godziny, następnie był przemyty 1 M wodnym NaOH (100 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika skład mieszaniny został wyznaczony metodą HPLC (kolumna RP-18 (250·4.5 mm); eluenty MeOH 70%, H₂O 30%; szybkość przepływu 1.5 ml/min; rozmiar próbki 20 µL w metanolu (1 mg / 10 mL)) oraz HPLC MS. **6b** (17 min, 26%); **BIMOPO** (28 min, 3%); **7b** (30 min, 72%), **5b** (55 min, 4%). Mieszanina **6b**, **7b** i **BIMOPO** została wydzielona chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.25). Konwersja substratu 96%.

Otrzymana mieszanina została ponownie umieszczona w reaktorze, dodano tlenek difenylofosfiny (0.2 g, 1 mmol), **DABCO** (0.25 g, 2.2 mmol), trifenylofosfinę (8 mg, 1.4·10⁻⁵ mol) octan palladu(II) (3 mg, 1.4·10⁻⁵ mol) oraz acetonitryl (10 mL). Reaktor został zamknięty i mieszanina reakcyjna była ogrzewana w temperaturze 95°C i intensywnie mieszana przez 2 doby i tyle samo czasu w temperaturze 125°C. Po obróbce mieszaniny reakcyjnej jak to zostało opisane w pierwszej części eksperymentu, **BIMOPO** został wydzielony

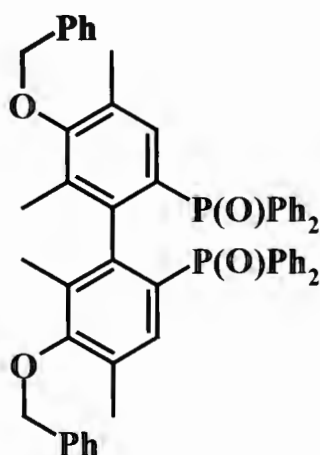
chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.25). Wydajność **BIMOPO** 64 mg (31%), wydajność **6b** 86 mg (60%).



4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dihydroksy-2,2'-bis(difenylofosfinoilo)bifenyl.

Zawiesina **BIMOPO** (0.5 g, 0.75 mmol) w HBr (40% roztwór w CH₃CO₂H, 15 mL) mieszana była przez 14 dni w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalników pozostałość była rozpuszczona w absolutnym etanolu (15 mL) zawierającym NaOH (1.5 g) i mieszana przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakwaszeniu roztworu 1 M H₂SO₄ do pH=2 (reakcja chłodzona łaźnią z lodem) biały osad produktu został odfiltrowany, przemyty wodą (50 mL) i suchym metanolem (10 mL). Produkt był suszony pod próżną (1 Torr). Wydajność ilościowa, 0.48 g.

Biały amorficzny proszek. T.t. >250 °C. IR (cm⁻¹): 3250, 3145, 3054, 2920, 1962, 1896, 1822, 1634, 1591, 1556, 1436, 1294, 1156, 1116, 1099, 1027, 997, 903, 747, 722, 694, 558, 509, 444. ³¹P NMR (w DMSO-d₆): σ = 28.5. ¹H NMR (w DMSO-d₆): σ = 1.14 (6 H, s, CH₃), 2.05 (6 H, s, CH₃), 6.65 (2 H, d, J = 13.9 Hz, CH), 7.34 (4 H, td, J = 7.8, 2.5 Hz, Ph), 7.47 – 7.65 (16 H, m, Ph), 8.51 (2 H, s, OH). MS (ES): m/z (%) = 643 (80, M+H⁺), 665 (100, M+Na⁺); MS HR (ES): m/z = oblicz. 665.1981 (M+Na⁺, C₄₀H₃₆O₄P₂Na), znal. 665.1988 (M+Na⁺, C₄₀H₃₆O₄P₂Na). Anal. oblicz. dla C₄₀H₃₆O₄P₂ (642.68) C 74.76, H 5.65; dla (C₄₀H₃₆O₄P₂ + 1/2 H₂O) C 73.73, H 5.68; znal. C 74.08, H 5.70.



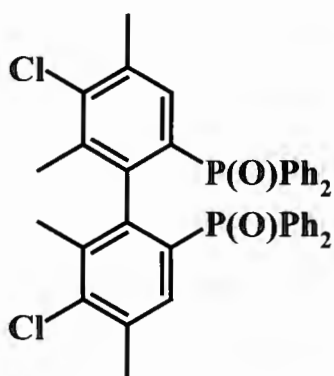
4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dibenzyl-2,2'-bis(difenylofosfinoilo)bifenyl.

4,4',6,6'-Tetrametyl-5,5'-dihydroksy-2,2'-bis(difenylofosfinoksid)bifenyl (0.1 g, 0.16 mmol) był dodany do szybko mieszanej mieszaniny bezwodnego K_2CO_3 (10 g) w absolutnym DMF (50 mL). Po kilku minutach mieszania został dodany TBA Br (10 mg, 0.03 mmol), a następnie bromek benzylu (1 mL, 8 mmol). Mieszanina była mieszana w

45°C przez dobę, w 50°C przez 96 godzin i w 70°C przez 10 dni. Nieprzereagowany K_2CO_3 został odsączony, rozpuszczalnik oddestylowany, a pozostałość, rozpuszczona w $CHCl_3$ (50 mL), przemyta 1 M wodnym NaOH (2*30 mL) i 1 M kwasem solnym (2*30 mL). Z oddzielonej fazy organicznej po odparowaniu rozpuszczalnika produkt był wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.25). Wydajność 0.1 g (99%).

Bezbarwne krzysztály. T.t. > 250°C (krystalizowany z toluenu). IR (cm^{-1}): 3420, 3054, 2922, 2867, 1607, 1589, 1556, 1497, 1454, 1436, 1376, 1280, 1192, 1160, 1115, 1101, 986, 898, 751, 721, 696, 556, 509. ^{31}P NMR: σ = 29.53; 1H NMR: σ = 1.35 (6 H, s, CH_3), 2.21 (6 H, s, CH_3), 4.60 (2 H, d, J = 11.3 Hz, HCH), 4.74 (2 H, d, J = 11.3 Hz, HCH), 6.93 (2 H, d, J = 13.9 Hz, CH), 7.26 – 7.48 (12 H, m, Ph), 7.66 - 7.76 (8 H, m, Ph). ^{13}C NMR: σ = 13.0 (s, CH_3), 16.7 (CH_3), 73.5 (s, CH_2), 127.2 (d, J = 106.6 Hz, $C_{rdzeń}P$), 127.6 (s, CH), 127.9 (d, J = 14.0 Hz, C_o-H), 128.0 (d, J = 12.4 Hz, C_o-H), 128.1 (s, CH), 128.5 (s, CH), 129.2 (d, J = 14.6 Hz, C- CH_3), 130.8 (d, J = 2.2 Hz, C_p-H), 130.9 (d, J = 11.7 Hz, C- CH_3), 131.0 (d, J = 2.4 Hz, C_p-H), 132.3 (d, J = 8.9 Hz, C_m-H), 132.5 (d, J = 10.1 Hz, C_m-H), 133.7 (d, J = 13.7 Hz, $C_{rdzeń}H$), 134.2 (d, J = 100.6 Hz, CP), 135.2 (d, J = 104.9 Hz, CP), 137.5 (s, C- CH_2), 142.9-143.0 (4 linii, CC), 158.1 (d, J = 3.0 Hz, C- OCH_2). MS (ES): m/z (%) = 823 (100, $M+H^+$), 845 (10, $M+Na^+$); MS HR (ES):

m/z = oblicz. 823.3101 ($M+H^+$, $C_{54}H_{49}O_4P_2$), znal. 823.3129 ($M+H^+$, $C_{54}H_{49}O_4P_2$).
Anal. oblicz. dla $C_{54}H_{48}O_4P_2$ (822.93) C 78.82, H 5.88; znal. C 78.76, H 5.96.

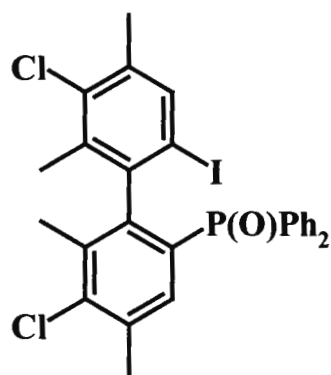


**4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dichloro-
2,2'-bis(difenylofosfinoilo)bifenyl
(BICIPO).**

Związek ten został otrzymany wg procedury analogicznej do opisanej w syntezie BIMOPO. Jedyne drugi etap utlenienia, z powodu mniejszej aktywności difosfiny był w tym przypadku przedłużony do 18 godzin.

Do mieszanego roztworu 4,4',6,6'-tetrametylo-5,5'-dichloro-2,2'-dijodobifenylu (**47e**) (1 g, 1.88 mmol) w eterze dietylowym (50 mL) schłodzonego do temperatury -50°C był powoli wkroplony 1.3 M roztwór *n*-BuLi w heksanie (4.7 mL). Mieszanie w tej temperaturze było kontynuowane przez godzinę, kolejne 3 godziny w temperaturze -20°C i 20 min w 0°C . Po ochłodzeniu do -50°C roztwór świeżo destylowanego Ph_2PCI (2 g, 9.1 mmol) w eterze dietylowym (40 mL) był szybko dodany. Mieszanina reakcyjna była następnie mieszana 2 godziny w temperaturze -20°C , 12 godzin w temperaturze pokojowej i 6 godzin w 34°C (z chłodnicą zwrotną). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej ostrożnie dodano 5% roztwór H_2O_2 w 1 M wodnym NaOH (100 mL) i 100 mL chloroformu. Mieszanina reakcyjna była intensywnie mieszana przez 1 godzinę, faza organiczna została oddzielona i potraktowana jeszcze raz roztworem wody utlenionej przez 18 godzin. Faza organiczna była oddzielona i przemyta wodą (50 mL). Po odparowaniu rozpuszczalników produkt był wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/2.5). Wydajność 0.38 g (30%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. >250 °C. IR (cm⁻¹): 3415, 3054, 2952, 2920, 2853, 1739, 1633, 1589, 1542, 1483, 1436, 1381, 1244, 1205, 1188, 1116, 1048, 1029, 1012, 997, 895, 877, 750, 722, 695, 551, 501. ³¹P NMR: σ = 29.3; ¹H NMR: σ = 1.34 (6 H, s, CH₃), 2.30 (6 H, s, CH₃), 6.96 (2 H, d, J = 13.7 Hz, CH), 7.30 – 7.35 (4 H, m, Ph), 7.38 – 7.44 (6 H, m, Ph), 7.47 – 7.51 (2 H, m, Ph), 7.57 – 7.61 (4 H, m, Ph), 7.73 – 7.78 (4 H, m, Ph); ¹³C NMR: σ = 17.2 (s, CH₃), 21.3 (s, CH₃), 128.1 (d, J = 12.3 Hz, C_o-H), 128.2 (d, J = 11.6 Hz, C_o-H), 130.6 (d, J = 104.6 Hz, C_{rdzeń}P), 131.1 (d, J = 2.5 Hz, C_p-H), 131.2 (d, J = 2.5 Hz, C_p-H), 132.3 (d, J = 9.1 Hz, C_m-H), 132.5 (d, J = 13.5 Hz, C_{rdzeń}H), 132.6 (d, J = 10.0 Hz, C_m-H), 132.9 (d, J = 100.0 Hz, CP), 134.4 (d, J = 104.6 Hz, CP), 134.9 (d, J = 13.6 Hz, C-CH₃), 135.8 (d, J = 10.9 Hz, C-CH₃), 138.6 (d, J = 3.1 Hz, CCl), 141.5 – 141.6 (4 linii, CC). MS (ES): m/z (%) = 679 (100, M+H⁺). MS HR (ES): m/z = oblicz. 679.1484 (M+H⁺, C₄₀H₃₅O₂Cl₂P₂), znal. 679.1481 (M+H⁺, C₄₀H₃₅O₂Cl₂P₂).

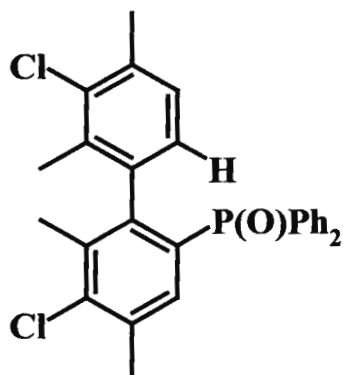


4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dichloro-2-jodo-2'-(difenylofosfinoilo)bifenyl (49e).

Związek ten został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol =5/3/0.2) z mieszaniny produktów ubocznych przy syntezie **BICIPO**. Wydajność 0.25 g (22%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. 178-180°C. IR (cm⁻¹): 3049, 2918, 2852, 1821, 1739, 1574, 1534, 1480, 1437, 1379, 1272, 1241, 1194, 1179, 1112, 1100, 1049, 1012, 997, 885, 757, 719, 695, 555, 499, 426. ³¹P NMR: σ = 28.0. ¹H NMR: σ = 1.85 (3 H, s, CH₃), 1.97 (3 H, s, CH₃), 2.24 (3 H, s, CH₃), 2.39 (3 H, s, CH₃), 7.26 – 7.32 (3 H, m, CH, Ph), 7.33 (1 H, s, CH), 7.37 – 7.42 (3 H, m, Ph), 7.46 – 7.50 (1 H, m, Ph), 7.54 – 7.66 (4 H, m, Ph). ¹³C NMR: σ = 17.4 (CH₃),

20.0 (CH₃), 20.4 (CH₃), 21.2 (CH₃), 99.7 (Cl), 127.8 – 146.2 (34 linii). MS (ES): m/z (%) = 627 (100, M+Na⁺), 629 (35). MS HR (ES): m/z = oblicz. 626.9879 (M+Na⁺, C₂₈H₂₄ONaCl₂IP), znal. 626.9878 (M+Na⁺, C₂₈H₂₄ONaCl₂IP). Anal. oblicz. dla C₂₈H₂₄OCl₂IP (605.29) C 55.56, H 4.00, I 20.97; znal. C 55.65, H 4.00, I 20.89.



4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dichloro-2-(difenylfosfinoilo)bifenyl (48e).

Związek ten został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.2) z mieszaniny produktów ubocznych przy syntezie **BICIPO**. Wydajność 0.05 g (5%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. 188-190°C. IR (cm⁻¹): 3054, 3021, 2955, 2919, 2856, 2734, 1957, 1891, 1830, 1768, 1681, 1689, 1535, 1483, 1435, 1378, 1308, 1273, 1203, 1194, 1116, 1101, 1049, 997, 885, 814, 787, 749, 724, 693, 557, 498. ¹H NMR: σ = 1.56 (3 H, s, CH₃), 1.93 (3 H, s, CH₃), 2.25 (3 H, s, CH₃), 2.39 (3 H, s, CH₃), 6.69 (1 H, d, J = 7.9 Hz, CH), 6.80 (1 H, d, J = 7.9 Hz, CH), 7.25 – 7.85 (11 H, m, CH + Ph). MS (ES): m/z (%) = 479 (100, M+H⁺), 501 (55, M+Na⁺). MS HR (ES): m/z = oblicz. 479.1093 (M+H⁺, C₂₈H₂₆OCl₂P), znal. 479.1083 (M+H⁺, C₂₈H₂₆OCl₂P).

Rozszczepienie racematu **BICLPO**.

Do przesączonego przez membranę PTFE (0.45 μ m) roztworu (-)-**DBTA**•H₂O (0.29 g, 0.77 mmol) i **BICLPO** (0.4 g, 0.59 mmol) w chlorku metylenu (10 mL) był dodany CCl₄ (50 mL). Pod ciśnieniem atmosferycznym oddestylowano około 10 mL rozpuszczalnika a pozostałość powoli ochładzano bez mieszania do temperatury pokojowej. Po kilku dniach bezbarwne igły

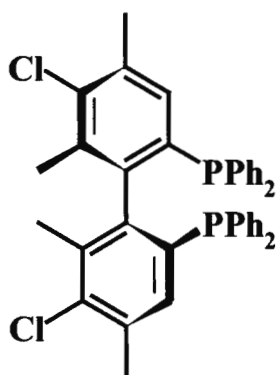
kompleksu **BICLPO**•**DBTA** zostały odfiltrowane t.t. 233°C (uwaga: jeżeli po kilku dniach roztwór zgęstnieje, otrzymaną galaretę należy rozpuścić zagrzewając mieszaninę do 50°C, a następnie dodać kilka kropli CH₂Cl₂ i spróbować krystalizacji ponownie). W celu wydzielenia bisfosfinitlenku kompleks został rozpuszczony w minimalnej ilości chlorku metylenu i (*S*)-**BICLPO** był wydzielony chromatograficznie (mała kolumna z zasadowym Al₂O₃ (Fluka), heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.2). Wydajność 0.08 g (40%), >99% ee. T.t. >250°C, $[\alpha]_D^{20} = -119$ (*c* 0.87, CH₂Cl₂). CD (10⁻⁴ M, CH₃CN): -86.73 (208.8), +15.86 (228.6), +9.98 (245.6), -1.10 (255.0), +1.29 (288.6).

Do ciepłego roztworu macierzystego dodano jeszcze 15 mL CCl₄ i po kilku dniach kompleks, który wykrył się został odfiltrowany i wolny (*S*)-**BICLPO** (0.08 g, >21% ee) wydzielony. Procedura krystalizacji kompleksu z roztworu macierzystego była powtórzona ponownie. Wydzielono (*R*)-enancjomer **BICLPO** 0.13 g (65%), >99% ee. $[\alpha]_D^{20} = +118$ (*c* 0.85, CH₂Cl₂).

Na końcu, z roztworu macierzystego został wydzielony **BICLPO** 0.09 g, 33% ee.

Wyznaczenie czystości enancjomerycznej **BICLPO**.

Naważki **BICLPO** (2 mg, 3•10⁻⁶ mol) i kwasu migdałowego (3 mg, 20•10⁻⁶ mol) zostały rozpuszczone w CDCl₃ (1 mL). W widmie ¹H NMR otrzymanego roztworu były obserwowane sygnały pochodzące od atomów wodoru w rdzeniu biarylowym **BICLPO**. W widmie ³¹P NMR zoobserwowano jeden lub dwa (w przypadku związku racemicznego) sygnały pochodzące od atomów fosforu. Korelacja wartości integracji sygnałów pochodzących od enancjomerycznych grup atomów odpowiada nadmiarowi enancjomerycznemu próbki **BICLPO** wg wzoru (A-A1/A+A1)•100%, gdzie A i A1 to wartości całkowania sygnałów enancjomerycznych grup atomów.



(*S*)-4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-dichloro-2,2'-bis(difenylfosfino)bifenyl (BICLP).

W szklanym reaktorze kolejno zostały umieszczone (*S*)-**BICLPO** (60 mg), toluen (20 mL) i przy intensywnym mieszanii, tributylaminy (2 mL) i trichlorosilan (0.36 mL). Reaktor został szczelnie zamknięty i ogrzewany przez 24 godziny w 120°C. Po ochłodzeniu mieszanina reakcyjna została wylana do 30% wodnego roztworu NaOH (30 mL) i była intensywnie mieszana przez 2 godziny do prawie całkowitego odbarwienia obu faz. Faza organiczna została oddzielona, przemyta wodą (10 mL). Rozpuszczalniki zostały odparowane (Kugelrohr) pod próżnią (1 Torr). Produkt był wydzielony chromatograficznie (kolumna SiO₂ przedmuchana argonem, eluent - heksan/octan etylu = 160/1 odgazowany). Wydajność 47 mg (79%).

³¹P NMR (benzen-d₆): $\sigma = -12.0$; ¹H NMR (benzen-d₆): $\sigma = 1.59$ (6 H, s, CH₃), 2.19 (6 H, s, CH₃), 7.10 – 7.20 (12 H, m, Ph), 7.32 (2 H, s, CH), 7.44 – 7.50 (4 H, m, Ph), 7.63 – 7.69 (4 H, m, Ph). MS (ES): m/z (%) = 647 (20, M+H⁺), 663 (30, M+O+H⁺), 679 (100, M+2O+H⁺).

Wyznaczenie czystości enancjomerycznej BICLP.

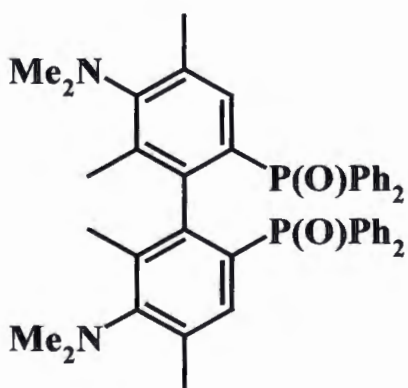
Roztwór **BICLP** (2.6 mg, $4 \cdot 10^{-6}$ mol) w benzenie (0.3 mL) był dodany do roztworu kompleksu (*S*)-**55** (2.0 mg, $4.5 \cdot 10^{-6}$ mol) w 1 mL etanolu, zsyntetyzowanego zgodnie z opisaną procedurą.^[117, 126] Roztwór był mieszany przez noc, rozpuszczalnik został odparowany a pozostałość rozpuszczona w deuterowanym chloroformie. Korelacja wartości integracji sygnałów pochodzących od atomów fosforu odpowiadała nadmiarowi enancjomerycznemu próbki **BICLP**.

³¹P NMR 161.94 MHz: $\sigma = 12.8$ (1 P, d, $J = 53.8$ Hz, (*S,S_a*)), 42.9 (1 P, d, $J = 53.6$ Hz, (*S,S_a*))

Przygotowanie kompleksu $[\text{Rh}\{\text{biclp}\}(\text{nbd})]\text{ClO}_4$.

Roztwór **BICLP** (7mg, 10^{-5} mol) w benzenie (0.7ml) został dodany do ochłodzonej do -70°C suspensji $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$ (3.7mg, $9.6 \cdot 10^{-6}$ mol) w THF (2ml). Roztwór był mieszany w ciągu 2 godzin, powoli ogrzewał się do temperatury pokojowej i był wykorzystany niezwłocznie w reakcjach katalitycznego uwodornienia lub w pomiarach NMR. Należy zwrócić szczególną uwagę na zabezpieczenie mieszaniny reakcyjnej przed powietrzem, ponieważ ślady tego ostatniego natychmiast utleniają uzyskany kompleks.

^{31}P NMR (161.94 MHz, THF, kapilara z D_2O): $\sigma = 26.5$ (d, $J_{\text{P-Rh}} = 156.7$ Hz). W widmie uzyskanego produktu obserwowano także sygnał $\sigma = -13.4$ (ok. 10%) pochodzący od nieskompleksowanego **BICLP**.

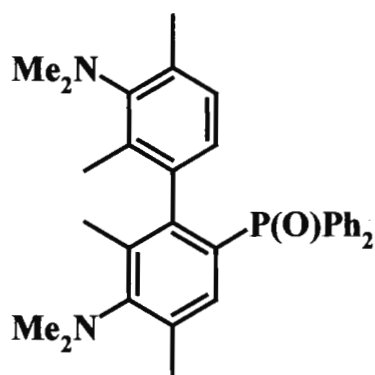


4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-bis(*N,N*-dimetyloamino)-2,2'-bis(difenylofosfino)bifenyl (**BIMAPO**).

Do roztworu *N,N,N',N'*-4,4',6,6'-oktametylo-5,5'-diamino-2,2'-dijodobifenyl (**47c**) (0.745 g, 1.36 mmol) w absolutnym eterze dietylowym (20 mL) schłodzonym do temperatury -70°C powoli był dodawany 1.3 M roztwór *n*-BuLi w heksanie (2.9 mmol). Mieszanina reakcyjna mieszana była w tej temperaturze przez godzinę i w -20°C przez kolejną, a następnie roztwór został ochłodzony do -30°C . Następnie dodano TMEDA (652 μL , 4.32 mmol) w 5 mL eteru i po 20 minutach $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ (1.0 g, 4 mmol) w 20 mL eteru dietylowego. Mieszanina mieszana była przez 4 godziny w -20°C , przez noc w temperaturze pokojowej i następnie w 36°C przez 4 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wyłoczony osad został odfiltrowany i rozpuszczony w chlorku metylenu (100 mL). Otrzymany roztwór

został przemyty 1 M wodnym NaOH (3·30 mL) i wodą (2·30 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość ogrzewana była do wrzenia w heksanie (50 mL) przez godzinę. Surowy produkt został odfiltrowany z gorącego roztworu i przekryształizowany z toluenu/heksanu. Wydajność 0.5 g (52%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. >250 °C. IR (cm⁻¹): 3393, 3144, 3051, 2959, 2893, 2859, 2784, 1573, 1539, 1436, 1410, 1391, 1372, 1321, 1201, 1189, 1124, 1114, 1101, 1068, 996, 956, 880, 752, 699, 556, 511. ³¹P NMR: σ = 29.0. ¹H NMR: σ = 1.32 (6 H, s, CH₃), 2.16 (6 H, s, CH₃), 2.70 (12 H, s, NCH₃), 6.83 (2 H, d, J = 14.2 Hz, CH), 7.22 – 7.25 (4 H, m, Ph), 7.29 – 7.34 (2 H, m, Ph), 7.35 – 7.40 (4 H, m, Ph), 7.43 – 7.47 (2 H, m, Ph), 7.65 – 7.75 (8 H, m, Ph). ¹³C NMR: σ = 15.5 (s, CH₃), 19.6 (s, CH₃), 42.2 (s, NCH₃), 127.4 (d, J = 107.4 Hz, C_{rdzeń}P), 127.8 (d, J = 12.6 Hz, C_o-H), 127.9 (d, J = 12.6 Hz, C_o-H), 130.4 (d, J = 2.5 Hz, C_p-H), 130.7 (d, J = 2.4 Hz, C_p-H), 132.3 (d, J = 8.9 Hz, C_m-H), 132.5 (d, J = 9.8 Hz, C_m-H), 133.6 (d, J = 13.5 Hz, C_{rdzeń}H), 134.2 (d, J = 14.2 Hz, C-CH₃), 134.5 (d, J = 100.5 Hz, CP), 135.2 (d, J = 104.0 Hz, CP), 136.3 (d, J = 11.3 Hz, C-CH₃), 142.7 – 142.8 (4 linii, CC), 152.5 (d, J = 2.9 Hz, CN). MS (ES): *m/z* (%) = 697 (100, M+H⁺), 719 (10, M+Na⁺); MS HR (ES): *m/z* = oblicz. 697.3107 (M+H⁺, C₄₄H₄₇N₂O₂P₂), znal. 697.3138 (M+H⁺, C₄₄H₄₇N₂O₂P₂). Anal. oblicz. dla C₄₄H₄₆N₂O₂P₂ (696.82) C 75.84, H 6.65, N 4.02; znal. C 75.56, H 6.83, N 3.97.



4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-bis(dimetyloamino)-2-(difenylofosfinoilo)bifenyl (48c).

Związek ten został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.2) z mieszaniny produktów ubocznych przy syntezie **BIMAPO**. Wydajność 0.136 g (21%).

Biały krystaliczny proszek. T.t. 180-181°C (krystalizowany z benzen/heksan). IR (cm⁻¹): 3056, 2960, 2918, 2860, 2831, 2783, 1963, 1894, 1819, 1769, 1681, 1537, 1437, 1323, 1192, 1121, 1101, 1064, 955, 887, 818, 751, 721, 696, 558, 527. ³¹P NMR: σ = 28.27. ¹H NMR: σ = 1.56 (3 H, s, CH₃), 1.72 (3 H, s, CH₃), 2.09 (3 H, s, CH₃), 2.18 (3 H, s, CH₃), 2.59 (6 H, br s, CH₃N), 2.77 (3 H, s, CH₃N), 6.45 (1 H, d, J = 7.5 Hz, CH), 6.51 (1 H, d, J = 7.5 Hz, CH), 7.15 – 7.25 (5 H, m, CH + Ph), 7.27 – 7.32 (2 H, m, Ph), 7.40 – 7.50 (4 H, m, Ph). ¹³C NMR: σ = 15.8 (s, CH₃), 16.0 (s, CH₃), 19.0 (s, CH₃), 19.5 (s, CH₃), 42.4 (s, CH₃), 127.1 (d, J = 105.8 Hz, C_{rdzeń}P), 127.3 (d, J = 24 Hz, CH), 127.7 (d, J = 11.9 Hz, C_o-H), 130.6 (d, J = 2.8 Hz, C_p-H), 130.8 (d, J = 2.7 Hz, C_p-H), 131.5 (d, J = 9.5 Hz, C_m-H), 131.8 (d, J = 9.2 Hz, C_m-H), 134.4 (d, J = 12.1 Hz, CH), 133 – 140 (12 linji, C), 145.1 (d, J = 9.7 Hz, C), 148.8 (s, C), 153.5 (d, J = 3.0 Hz, C). MS (ES): m/z (%) = 497 (100, M+H⁺). MS HR (ES): m/z = oblicz. 497.2716 (M+H⁺, C₃₂H₃₈ON₂P), znal. 497.2739 (M+H⁺, C₃₂H₃₈ON₂P).

Rozszczepienie racematu BIMAPO.

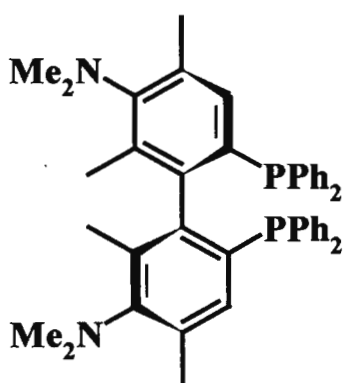
BIMAPO (150 mg) został chromatograficznie rozszczepiony na enancjomery, przy użyciu HPLC z kolumną z wypełnieniem chiralnym (DAICEL CHIRALPACK AD (250•10•10 μ m)). Eluent: heksan – 88%, Et₂NH (10⁻³% w heksanie) – 10%, *i*-PrOH –2%. Szybkość przepływu 4 mL/min. Jednorazowo można było rozdzielić do 5 mg racemicznego **BIMAPO** rozpuszczonego w 0.5 mL (octan etylu/chlorek metylenu = 1/1). Frakcje zawierające enancjomier (*S*)-**BIMAPO** były zbierane od 20 do 40 minut a (*R*)-**BIMAPO** od 50 do 80 minut. Frakcje zawierające odpowiedni enancjomer zostały połączone, rozpuszczalnik odparowany, a brązowa pozostałość rozpuszczona w gorącym octanie etylu (56 mg/ 5 mL). Po kilku dniach krystaliczny związek racemiczny był oddzielony od roztworu (ok. 5 mg), rozpuszczalnik odparowany i enancjomerycznie czysty produkt doczyszczony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol=5/3/2.5).

Wydajność (*S*)-**BIMAPO** - 51 mg (68%), >99% ee; (*R*)-**BIMAPO** - 45 mg (60%), >99% ee.

(*S*)-**BIMAPO**: Biały krystaliczny proszek. T.t. >250°C (krystalizowany z benzenu), $[\alpha]_D^{20} = -162.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂). CD ($7.6 \cdot 10^{-5}$ M, CH₃CN): +82.5 (188.0), -59.81 (201.0), +11.40 (232.0), -2.91 (262.5), -6.01 (300.0).

Wyznaczenie czystości enecjomerycznej **BIMAPO**.

Przeprowadzona analiza była analogiczna jak przy wyznaczeniu czystości enecjomerycznej **BICLPO** ale z wykorzystaniem monodimetyloamidu **DBTA** jako odczytnika przesunięcia chemicznego.



(*R*)-4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-bis(*N,N*-dimetyloamino)-2,2'-bis(difenylofosfino)-bifenyl (**BIMAP**):

W szklanym reaktorze były umieszczone (*R*)-**BIMAPO** (50 mg), mezytylen (5 mL), fenylosilan (1 mL). Reaktor został szczelnie zamknięty i ogrzewany przez 12 godzin w 190°C. Po ochłodzeniu rozpuszczalniki zostały odparowane, a (*R*)-**BIMAP** wydzielony chromatograficznie (kolumna SiO₂ przedmuchana argonem, eluent - heksan/octan etylu = 160/1 odgazowany). Należy zwrócić szczególną uwagę na zabezpieczenie związku od kontaktu z powietrzem. Wydajność 41 mg (86%), >99% ee.

³¹P NMR (benzen-d₆): $\sigma = -13.0$. ¹H NMR (benzen-d₆): $\sigma = 1.73$ (6 H, s, CH₃), 2.24 (6 H, s, CH₃), 2.66 (12 H, s, CH₃N), 7.10 – 7.20 (12 H, m, Ph), 7.38 (2 H, s, CH), 7.62 – 7.66 (4 H, m, Ph), 7.68 – 7.72 (4 H, m, Ph). MS (ES): m/z (%) = 666 (40, M+H⁺), 681 (100, M+O+H⁺), 697 (90, M+2O+H⁺); MS HR (ES): m/z = oblicz. 665.3209 (M+H⁺, C₄₄H₄₇N₂P₂), znal. 665.3186 (M+H⁺, C₄₄H₄₇N₂P₂).

Wyznaczenie czystości enancjomerycznej **BIMAP**.

Roztwór **BIMAP** (4 mg, $6 \cdot 10^{-6}$ mol) w benzenie (0.4 mL) był dodany do roztworu kompleksu (*S*)-**55** w 1 mL etanolu (3.0 mg, $6.7 \cdot 10^{-6}$ mol), zsyntetyzowanego zgodnie z procedurą literaturową.^[117, 126] Roztwór mieszano przez noc, następnie rozpuszczalnik został odparowany a pozostałość rozpuszczona w deuterowanym chloroformie. Korelacja wartości integracji sygnałów pochodzących od atomów fosforu odpowiada nadmiarowi enancjomerycznemu próbki **BIMAPu**.

Widmo kompleksu palladowego racemicznego **BIMAP** ^{31}P NMR (161.94 MHz): $\sigma = 14.7$ (0.5 P, d, $J = 47.6$ Hz, (*S,R*_a)), 15.5 (0.5 P, d, $J = 55.9$ Hz, (*S,S*_a)), 40.8 (0.5 P, d, $J = 47.6$ Hz, (*S,R*_a)), 46.3 (0.5 P, d, $J = 55.9$ Hz, (*S,S*_a))

Rozszczepienie racemicznego **BIMAPu**.

1. Synteza diastereomerycznych kompleksów **56**.

Do zawiesiny kompleksu (*S*)-**55** (15 mg, 3.3 mmol) w absolutnym metanolu (10 mL) był dodany racemiczny **BIMAP** (200 mg, 3.0 mmol). Po 24 godzinach mieszania roztwór był odfiltrowany, rozpuszczalnik odparowany a otrzymaną mieszaninę diastereomerycznych kompleksów dwukrotnie przekryształizowano z mieszaniny etanol/woda i następnie z octanu etylu/heksanu. Uzyskany krystaliczny osad wzbogacał się w heterochiralną frakcję kompleksu **BIMAPu** z (*S*)-**55**.

Żółty krystaliczny proszek, nietrwały termicznie, utlenia się na powietrzu. Wydajność 23 mg (11%), 100% de (*S,R*_a)-**56**. ^{31}P NMR: $\sigma = 11.1$ (1 P, d, $J = 47.5$ Hz, (*S,R*_a)), 37.5 (1 P, d, $J = 47.5$ Hz, (*S,R*_a)). MS (ES): m/z (%) = 771 (5), 968 (100, M-CIO_4^-), 1072 (1, M+H^+), dodatkowo potwierdzona identyczność profili izotopowych dla obserwowanego i symulowanego jonu $[\text{C}_{58}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{P}_2\text{Pd}]^+$.

Badanie rentgenostukturalne (*S,R_a*)-diastereoizomeru kompleksu 56.

Struktura kompleksu i konfiguracja absolutna BIMAP została wyznaczona poprzez analizę rentgenostukturalną diastereomerycznego kompleksu (*S,R_a*)-56. Niestety z powodu słabej jakości krystalu i jego nietrwałości dane krystalograficzne nie zostały udokładnione w należyтым stopniu. Konfiguracja układu biarylowego została jednak jednoznacznie określona jako *R* (względem znanej konfiguracji chiralnej aminy (*S*)-52).

2. Uwolnienie czystego BIMAP z kompleksu palladowego.

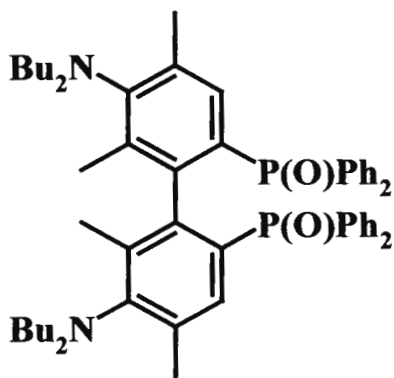
Do roztworu (20 mg, $1.9 \cdot 10^{-5}$ mol) otrzymanego kompleksu (*S,R_a*)-56 w CH₂Cl₂ (1 mL) został dodany DPPE (7.0 mg, $1.9 \cdot 10^{-5}$ mol). Reakcja była monitorowana za pomocą spektroskopii ³¹P NMR. Po 14 dniach wolny BIMAP został wydzielony chromatograficznie. (kolumna SiO₂ przedmuchana argonem, eluent - heksan/octan etylu = 160/1, odgazowany).

Wydajność (*R*)-BIMAP 8 mg (67%). ³¹P NMR (benzen-d₆): $\sigma = -13.1$. ¹H NMR (benzen-d₆): $\sigma = 1.72$ (6 H, s, CH₃), 2.24 (6 H, s, CH₃), 2.65 (12 H, s, CH₃N), 7.11 – 7.21 (12 H, m, Ph), 7.38 (2 H, s, CH), 7.62 – 7.66 (4 H, m, Ph), 7.68 – 7.72 (4 H, m, Ph). CD ($3 \cdot 10^{-4}$ M/L, Et₂O): -8.07 (224), -36.66 (243), +9.41 (286), +9.4 (313).

Przygotowanie kompleksu [Rh{bimap}(nbd)]ClO₄.

Kompleks rodowy BIMAPu przygotowany został wg procedury analogicznej jak dla kompleksu rodowego ligandu BICLP.

³¹P NMR (161.94 MHz, THF, kapilara z D₂O): $\sigma = 26.4$ (d, $J_{P-Rh} = 156.6$ Hz). W widmie uzyskanego produktu obserwowano także sygnał $\sigma = -13.8$ (ślady) pochodzący od nieskompleksowanego BIMAP.

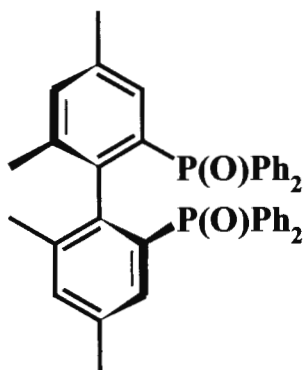


4,4',6,6'-Tetrametylo-5,5'-bis(*N,N*-dibutyloamino)-2,2'-bis(difenylofosfino)bifenyl (51).

Związek ten był otrzymany wg procedury analogicznej jak przy syntezie **BIMAPO** z *N,N,N',N'*-tetrabutyl-4,4',6,6'-tetrametylo-5,5'-diamino-2,2'-dijodobifenylu (3 g, 4.2 mmol).

Po odparowaniu eteru pozostałość była rozpuszczona w CH₂Cl₂ przemyta 1 M wodnym NaOH i 1 M kwasem solnym. Faza organiczna została oddzielona. Produkt został wydzielony chromatograficznie (heksan/aceton = 7/2) z mieszaniny produktów ubocznych o niezidentyfikowanej strukturze. Wydajność 0.32 g (9%).

Biały krystaliczny proszek, nietrwały na powietrzu. IR (cm⁻¹): 3146, 3055, 3009, 2956, 2930, 2871, 2868, 2636, 1574, 1540, 1482, 1458, 1436, 1376, 1282, 1196, 1115, 1102, 748, 721, 696, 557. ³¹P NMR: σ = 29.5. ¹H NMR: σ = 0.6 - 0.9 (12 H, m, CH₃-CH₂), 1.05 - 1.52 (16 H, m, CH₂), 1.24 (6 H, s, CH₃), 2.10 (6 H, s, CH₃), 2.65 - 2.75 (4 H, 8 linji, CH₂N), 2.78 - 2.88 (4 H, 8 linji, CH₂N), 6.79 (2 H, d, *J* = 14.2 Hz, CH), 7.16 - 7.39 (12 H, m, Ph), 7.55 - 7.70 (8 H, m, Ph). ¹³C NMR: σ = 14.0 (s, CH₃), 14.2 (s, CH₃), 15.8 (s, CH₃), 20.1 (s, CH₃), 20.5 (s, CH₂), 20.6 (s, CH₂), 31.7 (s, CH₂), 31.9 (s, CH₂), 52.7 (s, CH₂), 53.9 (s, CH₂), 127.2 (d, *J* = 107.8 Hz, C_{rdzeń}P), 127.8 (d, *J* = 11.7 Hz, C_o-H), 130.4 (s, C_p-H), 130.7 (s, C_p-H), 132.3 (d, *J* = 8.8 Hz, C_m-H), 132.5 (d, *J* = 9.8 Hz, C_m-H), 133.6 (d, *J* = 13.2 Hz, CH), 134.4 (d, *J* = 100.2 Hz, CP), 134.9 (d, *J* = 14.0 Hz, C-CH₃), 135.6 (d, *J* = 103.4 Hz, CP), 136.9 (d, *J* = 11.2 Hz, C-CH₃), 142.9 - 142.9 (m, CC), 151.8 (d, *J* = 3.4 Hz, CN). MS (ES): *m/z* (%) = 865 (100, M+H⁺), 887 (40, M+Na⁺); MS HR (ES): *m/z* = oblicz. 865.4985 (M+H⁺, C₅₆H₇₁N₂O₂P₂), znal. 865.4953 (M+H⁺, C₅₆H₇₀N₂O₂P₂). Anal. oblicz. dla C₅₆H₇₀N₂O₂P₂ (865.14) C 77.75, H 8.16, N 3.24; znal. C 78.02, H 8.18, N 3.35.

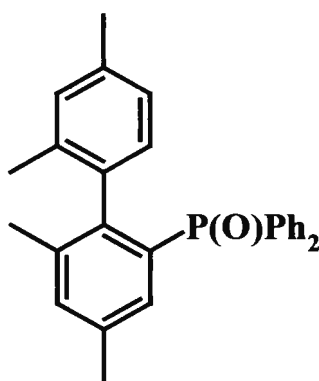


(*S*)-4,4',6,6'-tetrametylo-2,2'-bis(difenylofosfinoilo)bifenyl ((*S*)-TetraPhEMPO).

W szczelnie zamykanym reaktorze zostały umieszczone: (*S*)-4,4',6,6'-tetrametylo-2,2'-dijodobifenyl (**47a**) (0.2 g, 0.4 mmol, 95% ee), tlenek difenylofosfiny (0.8 g, 4.3 mmol), DABCO (1 g, 8.9 mmol), jodek miedzi(I) (0,1 g, 0.5 mmol), TBA I (0.025 g, $68 \cdot 10^{-6}$ mol), trifenylofosfina (0.07 g, 0.27 mmol) octan palladu(II) ($90 \cdot 10^{-6}$ mol) oraz acetonitryl (20 mL). Reaktor był zamknięty i ogrzewany w temp. 90°C z intensywnym mieszaniem przez 24 godziny i kolejne 48 godzin w temperaturze 125°C. Po ochłodzeniu rozpuszczalniki zostały odparowane pod próżnią (1 Torr) a pozostałość została zmieszana z chlorkiem metylenu (200 mL). Uzyskany roztwór przemyty 1 M kwasem solnym (2·100 mL) został następnie potraktowany trzema porcjami 10% H₂O₂ w 1 M wodnym NaOH (3·100 mL) odpowiednio przez 2, 4 i 4 godziny i został na końcu przemyty 1 M wodnym NaOH (100 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.25). Wydajność 135 mg (51%) >90% ee (zawierał ślady tlenu trifenylofosfiny). Czysty (*S*)-**TetraPhEMPO** został wydzielony przez krystalizację surowego produktu z metylocykloheksanu. Wydajność 100 mg (38%), >99% ee.

Bezbarwne kryształy. T.t. ~250°C. $[\alpha]_D^{20} = -34.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). CD ($8.2 \cdot 10^{-5}$ M, CH₃CN): +65.7(187.0), -86.46 (200.0), +27.70 (226.0), +21.29 (237.0), -2.92 (254.0), +0.95 (289.0). IR (cm⁻¹): 3144, 3052, 3020, 2987, 2958, 2917, 1589, 1572, 1483, 1436, 1404, 1380, 1309, 1202, 1188, 1150, 1116, 1070, 1028, 995, 868, 752, 721, 695, 555, 534, 484. ³¹P NMR: $\sigma = 30.14$. ¹H NMR: $\sigma = 1.46$ (6 H, s, CH₃), 2.34 (6 H, s, CH₃), 6.90 (2 H, d, *J* = 14.1 Hz, C₃-H), 7.00 (2 H, s, C₅-H), 7.23 – 7.27 (4 H, m, Ph), 7.32 – 7.46 (8 H, m, Ph), 7.63 – 7.72 (8 H, m, Ph). ¹³C NMR: $\sigma = 19.4$ (s, CH₃), 21.3 (s, CH₃), 127.8 (d, *J* = 12.0 Hz, C_o-H), 127.9 (d, *J*

= 11.5 Hz, C_o-H), 130.6 (d, *J* = 2.6 Hz, C_p-H), 130.8 (d, *J* = 2.5 Hz, C_p-H), 130.9 (d, *J* = 103.8 Hz, C_{rdzeń}-P), 131.3 (d, *J* = 12.9 Hz, C₃-H), 132.3 (d, *J* = 8.9 Hz, C_m-H), 132.6 (d, *J* = 10.1 Hz, C_m-H), 133.7 (d, *J* = 2.8 Hz, C₅-H), 134.1 (d, *J* = 99.9 Hz, CP), 135.1 (d, *J* = 104.5 Hz, CP), 135.6 (d, *J* = 14.1 Hz, C-CH₃), 137.3 (d, *J* = 11.0 Hz, C-CH₃), 140.6 (4 linii, CC). MS (ES): *m/z* (%) = 611 (100, M+H⁺), 633 (70, M+Na⁺); MS HR (ES): *m/z* = oblicz. 611.2263 (M+H⁺, C₄₀H₃₇O₂P₂), znal. 611.2277 (M+H⁺, C₄₀H₃₇O₂P₂).



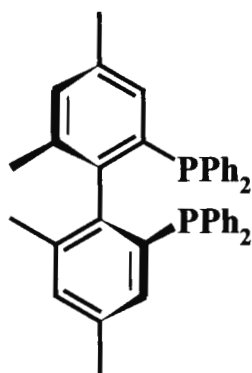
4,4',6,6'-Tetrametylo-2-(difenylfosfino)lo)bifenyl (48a).

Związek ten został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.2) z mieszaniny produktów ubocznych przy syntezie **TetraPhEMPO**. Wydajność 0.083 g (52%).

Biały proszek. ³¹P NMR (161.94 MHz): σ = 28.0. ¹H NMR(400.04 MHz): σ = 1.61 (3 H, s, CH₃), 1.85 (3 H, s, CH₃), 2.19 (3 H, s, CH₃), 2.32 (3 H, s, CH₃), 6.50 – 6.62 (3 H, m, CH), 7.20 – 7.70 (12 H, m, Ph). MS (ES): *m/z* (%) = 411 (100, M+H⁺), 433 (50, M+Na⁺).

Wyznaczenie czystości enecjomerycznej TetraPhEMPO.

Wyznaczenie czystości enancjomerycznej tego związku zostało wykonane wg procedury zastosowanej dla **BICLPO**.



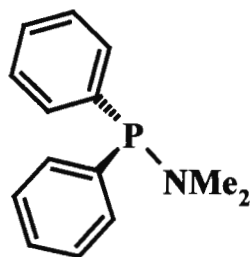
(S)-4,4',6,6'-tetrametylo-2,2'-

bis(difenylofosfino)bifenyl (TetraPhEMP).

Związek ten był otrzymany wg procedury analogicznej jak przy syntezie **BICLP** z (*S*)-**TetraPhEMPO** (30 mg, $49 \cdot 10^{-6}$ mol). Wydajność 21 mg (75%).

T.t. 216 – 218°C (kryst z EtOAc), lit. 217.5 – 219°C.^[31] ³¹P

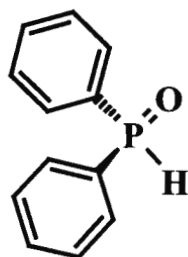
NMR (benzen-d₆): $\sigma = -12.1$.



Difenilo(dimetyloamino)fosfina.

Do roztworu dimetyloaminy (18 g, 0.4 mol) w heksanie (1 L) ochłodzonego do -10°C był wkroplony w ciągu 2 godzin roztwór difenylochlorofosfiny (22 g, 0.1 mol) w heksanie (100 mL). Temperatura reakcji była utrzymywana cały czas od -10 do 0°C . Następnie łaźnia chłodząca została odstawiona i mieszanie było kontynuowane przez noc w temperaturze pokojowej (uwaga: możliwe podwyższenie ciśnienia!). Chlorowoderek dimetyloaminy został odfiltrowany, a filtrat zateżony pod próżnią i frakcyjnie przedestylowany. Produkt zawierała frakcja $70-80^{\circ}\text{C}$ (0.05 Torr). Wydajność 20 g (90%).

Przezroczysta bezbarwna ciecz. Substancja nietrwała na powietrzu i szczególnie wrażliwa na wilgoć. Zestala się poniżej 0°C . ³¹P NMR (161.94 MHz): $\sigma = 66.9$.



Tlenek difenylofosfiny.

Roztwór difenylo(dimetyloamino)fosfiny (10 g, 0.044 mol) w benzenie (100 mL) był intensywnie mieszany z roztworem KHSO₄ (6.9 g, 0.05 mol) i TBA HSO₄ (0.1 g) w 100 mL

odgazowanej wody przez 18 godzin. Faza organiczna została oddzielona i przemyta odgazowaną wodą (30 mL). Po odparowaniu rozpuszczalnika, czysty Ph₂PHO został wydzielony chromatograficznie (heksan/octan etylu/metanol = 5/3/0.25). Wydajność 8 g (92%).

³¹P NMR (161.94 MHz): $\sigma = 17.6$; ³¹P{¹H} NMR (161.94 MHz): $\sigma = 17.6$ (dm, $J = 476$ Hz); ¹H NMR (200 MHz): $\sigma = 7.26 - 7.78$ (10 H, m, Ph), 8.09 (1 H, d, $J = 479$ Hz, PH);

Uwodornienie katalityczne.

Standardowa procedura na przykładzie redukcji **32** z udziałem **BICLP**.

W szklanej gilzie umieszczonej w autoklawie umieszczono roztwór kwasu α -piperonylidenobursztynowego (**32**) (264 mg, 1 mmol) i Et₃N (138 μ L, 1 mmol) w metanolu (5 mL). Po zaargonowaniu, do mieszanego roztworu został dodany roztwór kompleksu rodowego [Rh{biclP}(nbd)]ClO₄ przygotowanego z **BICLP** (7 mg, 10.5 μ mol) i [Rh(nbd)₂]ClO₄ (3.8 mg, 0.01 mmol). Autoklaw został szczelnie zamknięty i wypełniony wodorem do 5 atm w temperaturze pokojowej. Mieszanina reakcyjna była mieszana przez 20 godzin w temperaturze 30°C. Po ostudzeniu autoklaw został otwarty, rozpuszczalnik został odparowany i konwersja wyznaczona metodą spektroskopii ¹H NMR. Następnie, surowa mieszanina była rozpuszczona w chloroformie (50 mL) i produkt wyekstrahowany 1 M wodnym NaOH (15 mL). Wodna faza została oddzielona, przemyta chloroformem (15 mL) i zakwaszona 3 M wodnym kwasem siarkowym do pH = 2. Produkt został wyekstrahowany chloroformem po nasyceniu roztworu Na₂SO₄·10H₂O. Po wysuszeniu roztworu bezwodnym Na₂SO₄ rozpuszczalnik został oddestylowany a czystość optyczna uzyskanego produktu wyznaczana była na podstawie zmierzonej skręcalności.

Wydajność około 50%. $[\alpha]_D^{20} = -3.9$, 13.6 % ee. Lit. $[\alpha]_D^{20} = -29.2$ (c 2.0, MeOH).^[12]

F.3. Dane krystalograficzne.

Dane krystalograficzne dla związków poddanych dla potrzeb niniejszej pracy analizie rentgenostrukturalnej przedstawione są w Tab. 33.

Tabela 33. Dane krystalograficzne: **DIDAB**, **BICLPO**, **BIMAPO** i **(S,R_a)-56**.

	DIDAB	BICLPO	BIMAPO	(S,R_a)-56
Wzór (jednostki asymetrycznej)	C ₁₆ H ₁₈ I ₂ N ₂	C ₄₀ H ₃₄ Cl ₂ O ₂ P ₂ ·H ₂ O	C ₄₄ H ₄₆ N ₂ O ₂ P ₂ ·C ₆ H ₆	C ₅₈ H ₆₅ N ₃ P ₂ PdCl ₂ O ₅
Masa molowa	492.1	697.6	774.8	1123.5
Układ krystalograficzny	tetragonalny	trygonalny	ortorombowy	ortorombowy
Grupa przestrzenna	P 4 ₃	P 3 ₂ 21	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	C 2 2 2 ₁
Temperatura, K	293	293	150	150
a, Å	9.457(1)	13.1370(1)	13.0850(2)	22.413(4)
b, Å	9.457(1)	13.1770(1)	18.1300(3)	23.859(5)
c, Å	19.537(4)	34.9290(3)	18.7050(3)	20.922(4)
α, °	90(0)	90(0)	90(0)	90(0)
β, °	90(0)	90(0)	90(0)	90(0)
γ, °	90(0)	120(0)	90(0)	90(0)
V, Å ³	1747.3(4)	5220.46(7)	4437.41(1)	11188.08(4)
Z	4	6	4	20
D, g·cm ⁻³	2.036	1.305	1.05	1.478
F(000)	1014	2148	1495.8	5007.0
Promieniowanie, Å	1.54178	0.71073	0.71073	0.71073
μ, mm ⁻¹	28.284	0.313	0.132	1.04
Θ, °	4.68 – 57.24	2.14 – 24.70	2.45 – 21.97	?
Ilość wszystkich zebranych refleksów	5451	5931	5394	20184
R1	0.0616	0.0425	0.0493	0.1011
wR2	0.1489	0.0972	0.1365	0.2322
Parametr Flack` a	0.03(2)	0.00(6)	0.01(1)	0.11(17)

G. LITERATURA.

- [1] C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071.
- [2] R. Noyori, "*Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*", J.Wiley, NY, **1994**.
- [3] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15.
- [4] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- [5] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
- [6] F. Kienzle, M. Lalonde, R. Schmid, S. Wang, Patent USA, 6,288,280, **2000**.
- [7] "*Comprehensive Asymmetric Catalysis*", red. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, Y. Yamamoto, Vol. 1-3, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
- [8] I. Ojima, "*Catalytic Asymmetric Synthesis*", 2 ed., J.Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [9] R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *41*, 2008.
- [10] W. S. Knowles, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- [11] K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *41*, 2024.
- [12] M. Murata, N. Yamamoto, K. Yoshikawa, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2767.
- [13] K. Yoshikawa, N. Yamamoto, M. Murata, K. Awano, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 13.
- [14] N. Fujie, M. Matsui, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 436.
- [15] R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Cramer, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Muller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131.
- [16] A. Miyashita, H. Karino, J. Shimamura, T. Chiba, K. Nagano, H. Nohira, H. Takaya, *Chem. Lett.* **1989**, 1849.
- [17] H. Jandralla, C. H. Li, E. Paulus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1297.

- [18] T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591.
- [19] K. Wan, M. E. Davis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2461.
- [20] X. Zhang, K. Mashima, K. Koyano, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7283.
- [21] H. Bahrmann, K. Bergrath, H. Ieiner, P. Lappe, C. Naumann, D. Peters, D. Regnat, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 97.
- [22] K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Matsuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.* **1975**, 133.
- [23] T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.
- [24] K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyaki, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1389.
- [25] Rysunki zostały zrobione za pomocą programu komputerowego HyperChem 7 (mechanika molekularna, MM+).
- [26] T. Horiuchi, T. Ohta, M. Stephan, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 325.
- [27] K. Inagaki, K. Nozaki, H. Takaya, *Synlett* **1997**, 119.
- [28] P. Lustenberger, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2865.
- [29] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089.
- [30] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519.
- [31] R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schounholzer, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897.
- [32] X. Zhang, K. Mashima, K. Koyano, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2309.
- [33] R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schounholzer, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370.
- [34] Z. G. Zhang, H. Qian, J. Longmire, X. M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6223.

- [35] S. Wu, W. Wang, W. Tang, M. Lin, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4495.
- [36] M. W. Haenel, H. Fieseler, D. Jakubik, B. Gabor, R. Goddard, C. Krueger, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2107.
- [37] G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschoerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6315.
- [38] K. Mashima, K. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.
- [39] T. Morimoto, M. Chiba, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2894.
- [40] A. Pfaltz, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189.
- [41] K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 609.
- [42] H. Takaya, K. Mashima, K. Koyana, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.
- [43] T. Senda, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852.
- [44] J. March, *"Advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms and structures"*, 5 ed., J.Wiley, NY, **1992**.
- [45] K. Toriumi, T. Ito, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 807.
- [46] K. Tani, T. Yamagata, Y. Tatsuno, Y. Yamagata, K. Tomita, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, S. Otsuka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 217.
- [47] T. Yamagata, K. Tani, Y. Tatsuno, Y. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 466.
- [48] T. Yamagata, K. Tani, Y. Tatsuno, Y. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 67.
- [49] C. C. Pai, Y. M. Li, Z. Y. Zhou, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2789.
- [50] T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264.
- [51] H. J. Hansen, R. Schmid, Patent Eur., 104, 375, **1983**.

- [52] C. Chapuis, M. Barthe, J. Y. D. Laumer, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 230.
- [53] J. P. Henschke, A. Zanotti-Gerosa, P. Moran, P. Harrison, B. Mullen, G. Casy, I. C. Lennon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4379.
- [54] J. P. Henschke, M. J. Burk, C. G. Malan, D. Herzberg, J. A. Peterson, A. J. Wildsmith, C. J. Cobley, G. Casy, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 300.
- [55] J. P. Genet, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bschoff, M. C. C. Andrade, S. Galopin, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675.
- [56] V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163.
- [57] T. Chiba, A. Miyashita, H. Nohira, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2351.
- [58] N. Yamamoto, M. Murata, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1085.
- [59] W. J. Tang, Y. X. Chi, X. M. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1695.
- [60] M. Murata, T. Morimoto, K. Achiwa, *Synlett* **1991**, 827.
- [61] N. G. Andersen, R. McDonald, B. A. Keay, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 263.
- [62] N. G. Andersen, P. D. Ramsden, D. Q. Che, M. Parvez, B. A. Keay, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7478.
- [63] T. Benincori, O. Piccolo, S. Rizzo, F. Sannicolo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340.
- [64] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244.
- [65] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 685.
- [66] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati, G. Zotti, *J. Organometal. Chem.* **1997**, *529*, 445.

- [67] T. Benincori, E. Cesarotti, O. Piccolo, F. Sannicolo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043.
- [68] A. L. Monteiro, F. K. Zinn, R. F. DeSouza, J. Dupont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 177.
- [69] A. Schaefer, J. Thiem, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 24.
- [70] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163.
- [71] A. Gelpke, H. Kooijman, A. Spek, H. Hiemstra, *Chem. Europ. J.* **1999**, *5*, 2472.
- [72] L. F. Tietze, K. Thede, F. Sannicolo, *Chem. Commun.* **1999**, 1811.
- [73] C. C. Pai, C. W. Lin, C. C. Lin, C. C. Chen, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11513.
- [74] J. Wu, H. Chen, W. H. Kwok, K. H. Lam, Z. Y. Zhou, C. H. Yeung, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1539.
- [75] J. Wu, X. H. Chen, R. W. Guo, C. H. Yeung, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2490.
- [76] K. Tani, K. Suwa, E. Tanigawa, T. Ise, T. Yamagata, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 203.
- [77] N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
- [78] R. Eckl, T. Priermeier, W. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 243.
- [79] H. Klein, R. Jackstell, K. Wiese, C. Borgmann, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3408.
- [80] M. Kranenburg, Y. E. M. Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.
- [81] K. V. L. Crepy, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79.
- [82] J. D. Morrison, *"Asymmetric Synthesis"*, Vol. 5, Academic Press, NY, **1985**.
- [83] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.

- [84] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- [85] M. J. Burk, J. G. Allen, F. Kiesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657.
- [86] M. J. Burk, K. M. Bedigfield, W. F. Kiesman, J. G. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3093.
- [87] M. J. Burk, F. Bienewald, S. Challenger, A. Derrick, J. Ramsden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290.
- [88] M. J. Burk, F. Bienewald, M. Harris, A. Zanotti-Gerosa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931.
- [89] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.
- [90] M. J. Burk, M. F. Gross, T. G. P. Harper, C. S. Kalberg, J. R. Lee, J. P. Martinez, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 37.
- [91] M. J. Burk, T. G. P. Harper, C. Kalberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423.
- [92] M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345.
- [93] M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.
- [94] M. J. Burk, T. A. Stammers, J. A. Straub, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 387.
- [95] M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142.
- [96] T. Clark, *"A Handbook of Computational Chemistry"*, J. Wiley, NY, **1986**.
- [97] J. J. P. Stewart, *J. Computer Aided Molecular Design* **1990**, *4*, 1.
- [98] J. J. P. Stewart, *J. Computational Chem.* **1989**, *10*, 209.
- [99] A. Magistrato, M. Merlin, P. S. Pregosin, U. Rothlisberger, A. Albinati, *Organometallics* **2000**, *19*, 3591.
- [100] G. Dolgonos, O. M. Demchuk, nieopublikowane.
- [101] R. O. Jones, O. Gunnarsson, *Rev. Mod. Phys.* **1989**, *61*, 689.
- [102] R. G. Parr, W. Yang, *"Density Functional Theory of Atoms and Molecules"*, Univ. Press, Oxford, **1989**.
- [103] J. K. Labanowski, J. W. Andzelm, *"Density Functional Methods in Chemistry"*, Springer, NY, **1991**.

- [104] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Chem. Phys. Lett.* **1972**, *66*, 217.
- [105] H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227.
- [106] J. Arotzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1973**, 595.
- [107] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 600.
- [108] G. Verardo, A. G. Giumanini, P. Strazzolini, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 609.
- [109] A. G. Giumanini, G. Chiavari, M. M. Musiani, P. Rossi, *Synthesis* **1980**, 743.
- [110] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, *Chem. Lett.* **1988**, 795.
- [111] M. Cereghetti, W. Arnold, E. A. Broger, A. Rageot, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5347.
- [112] W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3.
- [113] J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- [114] Z. Pakulski, O. M. Demchuk, R. Kwiatosz, P. W. Osiński, W. Świerczyńska, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1459.
- [115] T. J. Wenzel, J. D. Wilcox, *Chirality* **2003**, *15*, 256.
- [116] R. Rothchild, *Enantiomer* **2000**, *5*, 457.
- [117] V. V. Dunina, L. G. Kuzmina, M. Y. Kazakova, Y. K. Grishin, Y. A. Veits, E. I. Kazakova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2537.
- [118] B. H. Aw, P. H. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1167.
- [119] P. W. Atkins, *"Physical chemistry"*, 6 ed., Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [120] E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *"Basic Organic Stereochemistry"*, J. Wiley, NY, **2001**.
- [121] Autor jest wdzieczny doc. Z. Urbańczyk-Lipkowskiej, IChO PAN za przeprowadzenie tego pomiaru rentgenostrukturalnego.
- [122] Autor jest wdzieczny doc. J. Frelek, IChO PAN za przeprowadzenie pomiarów spektralnej zależności CD.
- [123] Autor jest wdzieczny dr inż. I. Justyniak, IChF PAN za przeprowadzenie pomiarów rentgenostrukturalnych.

- [124] M. Cereghetti, R. Schmid, P. Schonholzer, A. Rageot, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5343.
- [125] Przeprowadzona wymiana w **BIMOPie** eterowych grup metylowych na grupy benzylove również nie umożliwiła rozdziału uzyskanej racemicznej pochodnej dibenzylotylowej.
- [126] S. Y. M. Chooi, S. Y. Siah, P. H. Leung, K. F. Mok, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4812.
- [127] Autor jest wdzieczny prof. J. Lipkowskiemu, IChF PAN za przeprowadzenie tego pomiaru rentgenostrukturalnego.
- [128] B. H. Aw, S. Selvaratnam, P. H. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1753.
- [129] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 19.
- [130] J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401.
- [131] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Organometal. Chem.* **1983**, *250*, 485.
- [132] J. Halpern, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 99.
- [133] J. M. Brown, B. A. Murrer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1982**, 489.
- [134] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4728.
- [135] I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183.
- [136] I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268.
- [137] I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118.
- [138] J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8055.
- [139] A. Miyashita, H. Takaya, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245.
- [140] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *"Advanced Organic Chemistry"*, 2 ed., Plenum Press, NY, **1984**.
- [141] Zaskakującym jest fakt, że nawet bardzo przybliżone obliczenia komputerowe (PC Spartan Pro, PM3), przeprowadzone przeze mnie, mimo

prostoty zastosowanego modelu teoretycznego, dobrze opisują wyekstrapolowaną zależność typu **a** (Rys. 57). Energie aktywacji obliczone w ten sposób dla kompleksów $[\text{Rh}\{\mathbf{biclp}\}(\mathbf{69})]^+$ (**72** i **72'**) wyniosły 15 kcal/mol i 17 kcal/mol, a w przypadku kompleksów $[\text{Rh}\{\mathbf{bimap}\}(\mathbf{69})]^+$ (**71** i **71'**) 11 kcal/mol i 14 kcal/mol.

[142] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *"Purification of Laboratory chemicals"*, 4 ed., Butterworth Heinemann, **2000**.

[143] E. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3441.

H. STOSOWANE SKRÓTY I OZNACZENIA.

Ac	Acetyl, CH ₃ C(O)
Ar	Aryl
BICLP	4,4',6,6' -Tetrametylo-5,5' -dichloro-2,2' -bis(difenylofosfino)bifenyl
BICLPO	Bistlenek BICLP
BIPhEMP	6,6' -dimetylo-2,2' -bis(difenylofosfinoilo)bifenyl
BINAP	2,2'-Bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
BIMAP	4,4',6,6' -Tetrametylo-5,5' -bis(N,N-dimetyloamino)-2,2' -bis(difenylofosfino)bifenyl
BIMAPO	Bistlenek BIMAP
BIMOP	4,4',6,6' -Tetrametylo-5,5' -dimetoksy-2,2' -bis(difenylofosfino)-bifenyl
BIMOPO	Bistlenek BIMOP
Bn	Benzyl
BTMA	Benzylotrimetyloamonium kation
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
c	Stężenie
CD	Circular dichroizm, dichroizm kołowy
CHIRAPHOS	2,3-Bis(difenylofosfino)butan
cod	1,5-Cyklooktadien
Cy	Cykloheksyl
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]octan
DBTA	Dibenzoyltartaric acid, kwas dibenzoilowinowy
de	Diastereomeric excess, nadmiar diastereomeryczny
DIDAB	2,2' -Dijodo-5,5' -diamino-4,4',6,6' -tetrametylobifenyl
DiPAMP	1,2-Bis[(2-metoksyfenylo)fenylofosfino]ethan
DIPEA	Diizopropylloetyloamina
DMF	Dimetyloformamid
DMSO	Dimetylosulfotlenek

DFT	Density Functional Theory - teoria funkcjonałów gestosci elektronowej
dppb	1,4-Bis[difenylofosfino]butan
dppe	1,2-Bis[difenylofosfino]etan
Δ	Ogrzewanie
ee	Enantiomeric excess, nadmiar enancjomeryczny
eac	Ester etylowy kwasu (Z)-α-acetyloaminocynamonowego
EI	Electron Ionization – jonizacja wiązką elektronów
Ekw.	Ekwiwalent
ESI	Electrospray Ionization – jonizacja przez elektrorozpraszanie
Et	Etyl
GC	Gas chromatography, chromatografia gazowa
GC/MS	Gas Chromatography/ Mass Spectrometer - sprzęzenie spektrometru mas z chromatografem gazowym
HPLC	High performance liquid chromatography, wysokosprawna chromatografia cieczowa
HPLC/MS	Liquid Chromatography/ Mass Spectrometer - sprzęzenie spektrometru mas z chromatografem cieczowym
HR	High resolution, wysoka rozdzielczość
Me	Metyl
Met	Metal
MS	Mass spectroscopy, spektroskopia masowa
m/z	Mass to charge ratio - stosunek masy do ładunku (jednostka: Th – tomson)
nbd	Norbornadien
L	Ligand
LAH	LiAlH ₄
NMR	Nuclear magnetic resonance, jądrowy rezonans magnetyczny
Ph	Fenyl
ppm	Part per million
PTC	Phase Transfer Catalysis - kataliza przeniesienia międzyfazowego
RT	Temperatura pokojowa

S/C	Molarny stosunek substratu do katalizatora
TBA	Tetrabutylamonium kation
temp.	Temperatura
TetraPhEMP	4,4',6,6'-tetrametylo-2,2'-bis(difenylofosfinoilo)bifenyl
TetraPhEMPO	Bistlenek TetraPhEMP
tfa	Trifluoroacetate, trifluorooctan
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetrametyloetylenodiamina
T.t.	Temperatura topnienia
TLC	Thin Layer Chromatography - chromatografia cienkowarstwowa
TMS	Tetrametylosilan
TOF	Turnover frequency, pokazuje częstość przebiegu cykli katalitycznych w jednostce czasu
TON	Turnover number, pokazuje ile razy katalizator może być włączony w cykl katalityczny



B Org. 268/04

O-B.268/2004



80000000003489