

LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY

KONKURENČNÍ ASYMETRICKÁ TRANSFER HYDROGENACE: METODA PRO STUDIUM MOLEKULÁRNÍCH STRUKTURNÍCH VLIVŮ

ONDŘEJ MATUŠKA, RADKA HRDLIČKOVÁ,
JAKUB ZÁPAL, JAN PECHÁČEK, MAREK
KUZMA a PETR KAČER

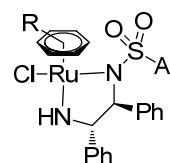
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická
5, 166 28 Praha 6
Petr.Kacer@vscht.cz

Došlo 5.12.16, přijato 11.1.17.

Klíčová slova: ruthenium, homogenní katalýza, konkurenční asymetrická transfer hydrogenace, imin

Úvod

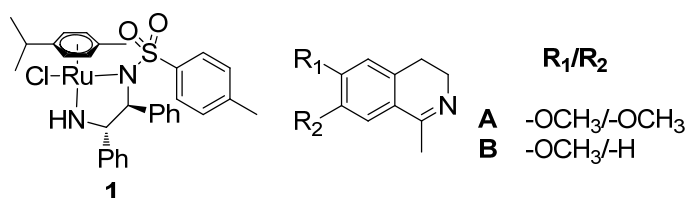
Asymetrická transfer hydrogenace (ATH) představuje optimální způsob přípravy chirálně čistých látek za mírných reakčních podmínek. Chirálně čisté látky dnes slouží jako prekurzory v řadě odvětví chemického průmyslu specialit, který se zabývá přípravou biologicky aktivních látek (pesticidy, vonné látky, léčiva, ad.)¹. V průběhu let byla vyvinuta řada katalytických komplexů přechodných kovů pro aplikaci v asymetrické hydrogenaci (AH) a ATH^{2,3}. Jeden z nejvýznamnějších objevů na poli homogenní katalýzy v oblasti ATH prochirálních iminů a ketonů zaznamenal ve 2. polovině 90. let 20. století japonský vědec Ryoji Noyori⁴⁻⁶, který společně se svými spolupracovníky navrhl strukturu rutheniového komplexu (obr. 1) skládající se ze dvou částí. Ta první je tvořena chirálním *N*-(2-amino-1,2-difenylethyl)arylsulfonamidovým ligandem. Druhou část katalytického komplexu tvoří funkcionalizovaný η^6 aromatický ligand koordinovaný k atomu ruthenia.



Obr. 1. Struktura rutheniového komplexu navrhnutá Noyorim a spol.⁴

Obě výše zmíněné části katalytického komplexu mají rozdílné vlivy jak na aktivitu, tak i na enantioselektivitu katalyzátoru při ATH C=O a C=N vazeb. Aromatický η^6 ligand je zodpovědný za enantioselektivní průběh reakce. Tento jev je pravděpodobně způsoben tzv. CH/ π interakcí mezi molekulou substrátu a vodíky tohoto ligandu⁷. Sulfoamidová část katalyzátoru, především kyslíkové atomy sulfoskupiny, jsou dle studií pravděpodobně zodpovědné za záchyt hydrogenovaného substrátu s C=N vazbou k molekule katalyzátoru⁸. Nicméně, obě tyto části katalyzátoru jsou velmi variabilní a lze je poměrně jednoduše obměňovat a různě substituovat^{9,10} za účelem zvýšení aktivity katalyzátoru a enantioselektivity.

Konkurenční asymetrická transfer hydrogenace se nabízí jako jedna z metod, která umožňuje postihnout vzájemné interakce mezi molekulou substrátu a katalyzátoru za reakčních podmínek a tím její výsledky využít k jemnému „ladění“ struktury katalyticky aktivního místa hydrogenovanému substrátu na míru. Na základě získaných experimentálních dat by mělo být možné definovat vliv různé substituce v molekule substrátu na afinitu k aktivnímu místu katalyzátoru a selektivitu zvoleného katalyzátoru vůči substrátu. V této práci byla kompetitivní asymetrická transfer hydrogenace využita pro posouzení vlivu rozdílné substituce u dvou 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinových substrátů (obr. 2), lišících se v reakčních rychlostech při samostatné hydrogenaci (individuální uspořádání). Nukleární magnetická rezonance (NMR) byla využita pro sledování kinetického průběhu ATH u jednotlivých substrátů i v kompetitivním uspořádání a sloužila tak jako nástroj pro kvantitativní posouzení afinity a reaktivity substrátů na daném aktivním místě katalyzátoru.



Obr. 2. Struktura použitého katalyzátoru (1) a substrátů (A a B)

Experimentální část

Chemikálie

Substráty **A** a **B** byly připraveny pro účely předchozích prací a nebyly nijak modifikovány^{9,10}. Stejně byly použity veškeré dodané chemikálie: RuCl(η^6 -*p*-cymen)-(1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-toluensulfonyl)-1,2-difenylyethylendiamin (**1**), (–)-(*R*)-menthyl-chlormravenčan (Sigma-Aldrich, 99%), triethylamin (Sigma-Aldrich, 99%), kyselina mravenčí (Fluka, 98%), acetonitril (Sigma-Aldrich, LC-MS), diethylether (Penta, 99%), uhličitán sodný (Penta, čistý), síran sodný (Penta, p. a.), dimethylsulfoxid-*d*₆ (VWR Chemicals, 99,5% D) a acetonitril-*d*₃ (VWR Chemicals, 99,8% D).

Instrumentace

Nukleární magnetická rezonance (NMR)

¹H NMR spektra byla naměřena na přístrojích Bruker AVANCE III 400 MHz a 700 MHz a jako vnitřní standard byl použit zbytkový signál acetonitrilu (δ_H 1,950 ppm). ¹H-NMR spektra byla měřena za použití standardního softwaru od výrobce (Topspin 3.2, Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, Německo). ¹H NMR data byla před Fourierovou transformací doplněna nulami na dvojnásobný počet bodů a vynásobena vážící funkcí zvyšující šířku čáry (0,3 Hz) pro zlepšení poměru signál/šum. Průběh hydrogenace byl sledován integrací signálů reaktantů a produktů.

Plynová chromatografie (GC)

GC analýza byla provedena na přístroji Varian CP-3800 s plamenovým ionizačním detektorem FID 11, který byl vybaven autosamplerem Varian 1177 a nepolární kolonou Varian VF-1 (stacionární fáze poly(dimethylsiloxan), délka 60 m, vnitřní průměr 0,25 mm, tloušťka stacionární fáze 0,25 μ m). Jako nosný plyn byl použit dusík (99,99 %) při konstantním průtoku 0,5 ml min⁻¹. Prostor nástřiku vzorku byl vyhřát na teplotu 300 °C, vstříkovaný objem vzorku byl 1 μ l a dělicí poměr byl nastaven na hodnotu 1:25. Detektor byl vyhřát na teplotu 250 °C.

Kinetická měření

Všechna měření byla provedena podle stejného postupu. Množství reaktantů bylo vypočítáno dle následujících molárních poměrů: substrát/katalyzátor = 300; kyselina mravenčí/triethylamin = 2,5; kyselina mravenčí/substrát = 6,309; látkové množství každého substrátu v celkovém objemu směsi (500 μ l) bylo 0,036 mmol. Pro každý experiment byl připraven čerstvý roztok katalyzátoru a substrátů v deuterovaném acetonitrilu. Jednotlivé složky reakční směsi byly přidávány do kyvety v následujícím pořadí: potřebný objem deuterovaného acetonitrilu, triethylamin, kyselina mravenčí a roztok katalyzátoru v deuterovaném acetonitrilu. Následně byla kyveta vložena do NMR spektrometru a bylo změřeno spektrum za účelem naladění přístroje. Po naladění byl přidán roztok substrátu nebo

substrátů (konkurenční uspořádání) a při teplotě 30 °C bylo zahájeno kinetické měření.

Pro stanovení enantiomerního přebytku (*ee*) pomocí GC s achirální kolonou bylo využito metody derivatizace vzorku pomocí (–)-(*R*)-menthyl-chlormravenčanu¹¹. Reakční směs byla převedena z kyvety do vialky s 1 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného, čímž došlo k zastavení reakce. Takto připravený vzorek byl extrahován diethyletherem (3 \times 1 ml) a spojené organické extrakty byly vysušeny bezvodým síranem sodným a po filtraci byly filtráty vystripovány vzduchem. Zbytek ve vialce byl rozpuštěn v 1 ml acetonitrilu. Do tohoto roztoku bylo postupně přidáno 20 μ l triethylaminu a 10 μ l (–)-(*R*)-menthyl-chlormravenčanu, čímž byly enantiomery produktu převedeny na diastereomerní karbamáty. Takto připravené vzorky byly analyzovány metodou GC s achirální kolonou.

Výsledky a diskuse

Pro vyhodnocení experimentálních dat byla využita Raderova-Smithova metoda¹² (obr. 3), která doposud nacházela uplatnění především u heterogenně katalyzovaných konkurenčních hydrogenací, kterými jsou např. hydrogenace nenasyčených uhlovodíků a nitrosloučenin¹³. Nicméně ukázalo se, že lze tuto metodu aplikovat i na homogenně katalyzovanou ATH.

$$\frac{\log(c_A/c_{A0})}{\log(c_B/c_{B0})} = \frac{r_A K_A}{r_B K_B} = S_{AB}$$

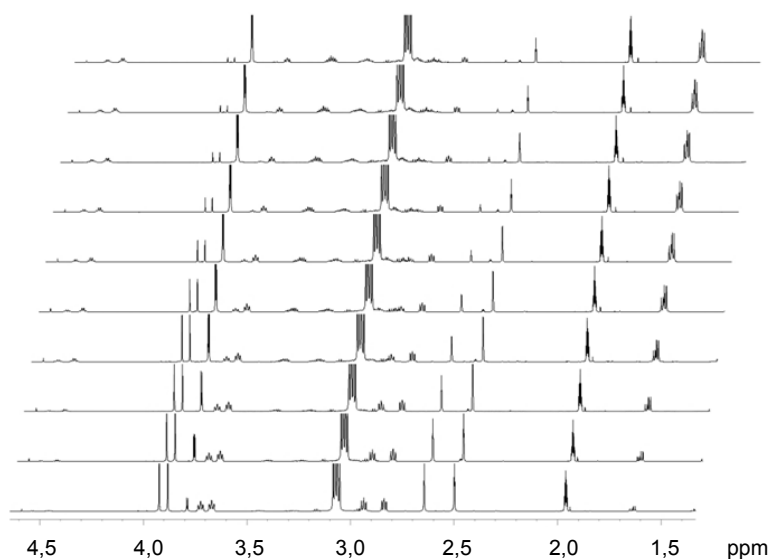
Obr. 3. Raderova-Smithova rovnice

Jednotlivé symboly v rovnici na obr. 3 značí koncentrace (c_A , c_B) konkurujících substrátů **A** a **B**; jejich počáteční koncentrace (c_{A0} , c_{B0}); počáteční reakční rychlosti (r_A , r_B), určené pomocí lineární regrese počátečních bodů grafů závislosti konverzní křivky na čase při hydrogenaci jednotlivých substrátů (individuální uspořádání); afinitní koeficienty (K_A , K_B) a hodnotu selektivity konkurenční ATH (S_{AB}).

Z rovnice je zřejmé, že závislost $\log(c_A/c_{A0})$ na $\log(c_B/c_{B0})$ je lineární a směrnici S_{AB} lze zjistit regresní analýzou. Korelační koeficient R ukazuje přesnost regresní analýzy. Po vypočtení těchto parametrů byl získán poměr K_A/K_B , zvaný relativní afinitní koeficient, který udává relativní atraktivitu aktivního místa katalyzátoru pro reagující substráty.

Díky využití měření kinetik *in situ* v NMR kyvetě bylo možno sledovat jak průběh individuálních, tak i konkurenčních reakcí v reálném čase (obr. 4). Tímto způsobem bylo možné získat relativně vysoké množství bodů bez narušení reakčních podmínek vnějšími vlivy, jakými jsou např. odběr vzorku.

Nejdříve byly provedeny asymetrické transfer hydrogenace individuálních substrátů za účelem zjištění jednotlivých reakčních rychlostí r_A a r_B pro substráty **A** i **B** (tab. I).



Obr. 4. Příklad konkurenční asymetrické transfer hydrogenace dvou substituovaných 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinů, kinetický průběh sledovaný pomocí NMR

Tabulka I
Reakční rychlosti a enantioselektivity při hydrogenaci jednotlivých substrátů

Substrát	Reakční rychlost r ($\mu\text{mol min}^{-1}$)	ee [%]
A	0,91	97
B	0,52	93

Po provedení jednotlivých hydrogenací byla také provedena asymetrická transfer hydrogenace v konkurenčním uspořádání. Výsledky jsou shrnuty v tab. II.

Získané výsledky jak v případě individuálních hydrogenací, tak i v případě hydrogenace v konkurenčním uspořádání naznačují, že vyšší afinitu vůči aktivnímu místu katalytického komplexu a stejně tak reaktivitu (rychlost adice vodíku na C=N vazbu) demonstruje substrát **A**, který obsahuje methoxylovou skupinu v polohách 6 i 7 na aromatickém jádře. V případě reaktivity jednotlivých substrátů, tj. reakce v individuálním uspořádání, na studovaném

Tabulka II
Parametry získané z výsledků kompetitivní ATH substrátů A a B

Substráty	r_A/r_B	R	K_A/K_B	S_{AB}	ee [A; B] [%]
A; B	1,8	0,997	1,8	3,2	97; 94

katalyzátoru je situace podobná, nicméně více než trojnásobný rozdíl v reaktivitě v konkurenčním uspořádání ($S_{AB} = 3,2$) je dán jak vyšší afinitou k aktivnímu místu použitého katalyzátoru ($K_A/K_B = 1,8$), tak vyšší rychlostí adice vodíku na C=N vazbu ($r_A/r_B = 1,8$) na katalyzátoru **1**, kdy oba parametry jsou vyšší u substrátu **A** (v porovnání se substrátem **B**) téměř dvakrát. V případě enantioselektivity hydrogenace nebyl zjištěn výraznější rozdíl mezi hodnotami ee při individuálních hydrogenacích a kompetitivní ATH.

Závěr

Aplikací metody konkurenční hydrogenace spojené s vyhodnocením Raderovou-Smithovou metodou pro ATH dvou prochirálních substrátů 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinového typu bylo zjištěno, že rozdíly v reakčních rychlostech u jednotlivých substrátů v konkurenčním uspořádání souvisejí jak s afinitou jednotlivých substrátů k aktivnímu místu katalyzátoru, tak i aktivitou katalyzátoru vůči těmto rozdílně funkcionalizovaným substrátům. Bylo také zjištěno, že enantioselektivita reakce není ovlivněna přítomností více substrátů přítomných v jedné reakční směsi, což je logické vzhledem ke skutečnosti, že ta je dána architekturou aktivního místa katalytického komplexu. Homogenně katalyzovaná kompetitivní asymetrická transfer hydrogenace se v tomto případě ukázala jako vhodná metoda pro posouzení vlivu malých strukturálních změn (např. přítomnosti/absence různých substituentů ve struktuře hydrogenovaného substrátu) a je tedy vhodným

prostředkem pro racionální design katalyzátoru „šitému“ na míru určitému substrátu. Metoda konkurenční ATH může stejně tak sloužit k posouzení vhodnosti strukturní změny na různých částech modulární struktury katalyzátorů, kdy je možné nezávisle posuzovat jak vliv strukturní změny na afinitu reakčního místa hydrogenovaného substrátu, tak rychlost adice vodíku. Metoda vzhledem ke svému uspořádání vykazuje nízkou citlivost k vlivu termodynamických veličin na získané výsledky ve formě relativních afinit a relativních reaktivit, jelikož ty jsou získány v konkurenčním uspořádání za identických podmínek pro oba substráty, kdy jediným rozdílem zůstává studovaná strukturní změna.

Seznam zkratk

ATH	asymetrická transfer hydrogenace
AH	asymetrická hydrogenace
r_A	počáteční reakční rychlost substrátu A
r_B	počáteční reakční rychlost substrátu B
r_A/r_B	relativní reaktivita substrátu A k substrátu B
K_A	afinita substrátu A
K_B	afinita substrátu B
K_A/K_B	relativní afinita substrátu A k substrátu B
S_{AB}	selektivita konkurenční asymetrické transfer hydrogenace (relativní reaktivita v konkurenčním uspořádání)
c_A	okamžitá molární koncentrace substrátu A
c_B	okamžitá molární koncentrace substrátu B
c_{A0}	počáteční koncentrace substrátu A
c_{B0}	počáteční koncentrace substrátu B
R	korelační koeficient

Tato práce byla uskutečněna v rámci Národního programu udržitelnosti (NPU I LO1215) MŠMT – 34870/2013 a GA15-08992S (GAČR).

LITERATURA

1. Januščák J., Václavík J., Šot P., Pecháček J., Vilhanová B., Kuzma M., Kačer P.: Chem. Listy 109, 492 (2015).
2. Foubelo F., Yus M.: The Chem. Record 15, 907 (2015).
3. Wang D., Astruc D.: Chem. Rev. 115, 6621 (2015).

4. Hashiguchi S., Fuji A., Takehara, J., Ikariya, T., Noyori, R.: J. Am. Chem. Soc. 117, 7562 (1995).
5. Fuji A., Hashiguchi S., Uematsu N., Ikariya T., Noyori R.: J. Am. Chem. Soc. 118, 2521 (1996).
6. Noyori R., Hashiguchi S.: Acc. Chem. Res. 30, 97 (1997).
7. Yamakawa R., Yamada I., Noyori R.: Angew. Chem. Int. Ed. 40, 2818 (2001).
8. Václavík J., Kuzma M., Přeč J., Kačer P.: Organometallics 30, 4822 (2011).
9. Šot P., Vilhanová B., Pecháček J., Václavík J., Zápál J., Kuzma M., Kačer P.: Tetrahedron: Asymmetry 25, 1346 (2014).
10. Matuška O., Zápál J., Hrdličková R., Mikoška M., Pecháček J., Vilhanová B., Václavík J., Kuzma M., Kačer P.: React. Kinet. Mech. Catal. 118, 215 (2016).
11. Přeč J., Matoušek V., Václavík J., Pecháček J., Syslová K., Šot P., Januščák J., Vilhanová B., Kuzma M., Kačer P.: Am. J. Anal. Chem. 3, 125 (2013).
12. Rader C. P., Smith H. A.: J. Am. Chem. Soc. 84, 1443 (1961).
13. Kačer P., Láte L., Kuzma M., Červený L.: J. Mol. Catal. 159, 365 (2000).

O. Matuška, R. Hrdličková, J. Zápál, J. Pecháček, M. Kuzma, and P. Kačer (*University of Chemistry and Technology in Prague*): **Competitive Asymmetric Transfer Hydrogenation as a Method to Determine Structural Effects**

In last two decades, the asymmetric transfer hydrogenation became widely used for the preparation of enantio-enriched substances, mostly chiral amines and alcohols. The competitive asymmetric transfer hydrogenation provides a feasible method to determine structural effects of the molecule of substrate, affecting their affinity to the active site of the catalyst, as well as the selectivity of the catalyst to the substrate. In this work, the course of the asymmetric transfer hydrogenation of two dihydroisoquinoline substrates was studied, employing Noyori's homogeneous ruthenium complex as the catalyst, both individually and in a competitive arrangement. Finally, differences in the behavior of both substrates were explained based on measured data.