

VLIV AKTIVUJÍCÍ BÁZE NA PRŮBĚH TRANSFER HYDROGENACE ACETOFENONU S RUTHENIOVÝM KATALYZÁTOREM

JAN PECHÁČEK, MAREK KUZMA a PETR KAČER

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-
technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
petr.kacer@vscht.cz

Došlo 5.6.16, přijato 25.7.16.

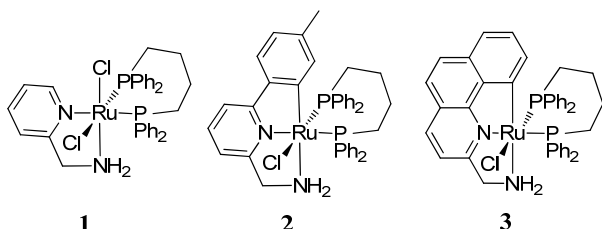
Klíčová slova: transfer hydrogenace, vliv báze

Úvod

Transfer hydrogenace představuje alternativu hydrogenací, při nichž se využívá plynného vodíku. Je obzvláště vhodná v případech, že z nějakého důvodu není vhodné pracovat s plynným vodíkem. Hlavní nevýhodou katalyzátorů pro transfer hydrogenaci je nízká reakční rychlost takto katalyzovaných reakcí, kdy bývá dosaženo řádově stovek reakčních obrátů za hodinu.

Již před časem byla v literatuře představena série vysoce aktivních katalyzátorů, které jsou schopné dosáhnout až 10^6 reakčních obrátů za hodinu¹. Tyto katalyzátory jsou založeny na rutheniu v oxidačním stupni +II, k němuž jsou koordinačně-kovalentními vazbami připojeny vhodné ligandy. Ve všech případech je jeden z ligandů difosfanový, druhý naproti tomu může být bidentátní NN ligand, nebo i terdentátní CNN ligand. Některé příklady popsanych katalytických komplexů jsou uvedeny na obr. 1 (cit.^{2–4}).

Tyto katalyzátory je možno použít pro transfer hydrogenace aldehydů i ketonů, které se obvykle provádějí za podmínek podobných Meerweinově-Ponndorfově-Verleyho redukci. Jako rozpouštědlo a zároveň zdroj vodíku je použit propan-2-ol, dále pak je použita katalytická báze, jejímž hlavním úkolem je převést prekurzor katalyzátoru na hydridovou formu, která v reakci vystupuje jako aktivní species⁵.



Obr. 1. Některé vysoce aktivní katalyzátory pro transfer hydrogenaci ketonů

Hlavní výhodou těchto katalyzátorů je vysoká katalytická aktivita a s ní spojená možnost používat tyto katalyzátory již ve velmi malých množstvích, typicky v řádu setin molárního procenta vzhledem k substrátu. Dále pak je možné užitím chirálního difosfanového ligandu a případně i chirálního CNN ligandu získat katalyzátory s chirální selektivitou^{6,7}.

Tato práce se zabývá studiem vlivu báze na průběh transfer hydrogenace acetofenonu při použití katalyzátoru **1**. Ačkoli aktivita tohoto katalyzátoru je ve srovnání s novějšími katalyzátory této rodiny nižší, jako jediný je již komerčně dostupný⁸. Problematika vlivu báze na průběh transfer hydrogenace katalyzované komplexem **2** již byla prostudována⁵. Komplex **2** je strukturně odvozen od komplexu **1**, je ale významně aktivnější a jeho reaktivita může být odlišná vzhledem k přítomnosti odlišného ligandu.

Experimentální část

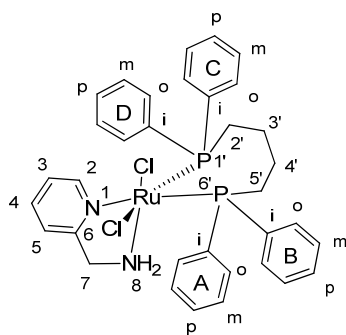
Chemikálie

Byly použity následující chemikálie získané od dodavatelů uvedených v závorkách: toluen, diethylether (oba Penta); pentan, propan-2-ol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková (všechny Lach-ner); alumina bazická aktivity Brockmann I (Merck); methoxid sodný, *tert*-butoxid draselný (všechny Fluka); kovový sodík, acetofenon, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, 2-aminomethylpyridin, 1,4-bis(diphenylfosfan)butan (všechny Sigma-Aldrich), molekulová síta 3 Å (Carl Roth). Rozpouštědla a acetofenon byla před použitím sušena a odplyněna standardními metodami.

Příprava a charakterizace katalyzátoru

Katalyzátor **1** byl připraven popsáním postupem². $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (200 mg, 0,208 mmol) byl suspendován v toluenu (5 ml) ve vysušené Schlenkově baňce vybavené magnetickým míchadlem pod argonovou atmosférou. Poté byl přidán 2-aminomethylpyridin (25 μl , 0,247 mmol). Směs byla na olejové lázni za míchání zahřívána na 110 °C. Po 1 hodině byla směs ponechána zchladnout na laboratorní teplotu a pak byl přidán 1,4-bis(diphenylfosfan)butan (89 mg, 0,208 mmol). Směs byla poté zahřívána na 110 °C po dobu 20 hodin. Po ochlazení reakční směsi byl za energického míchání přidán *n*-pentan (5 ml). Získaný žlutý precipitát byl odfiltrován a promyt diethyletherem (2×3 ml). Pevná látka byla pak vysušena ve vakuu, produkt byl získán jako žlutý prášek ve výtěžku 94 mg (60 %). ESI^+ -ITMS 671,3 Da; vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClN}_2\text{P}_2\text{Ru}^+$ ($\text{M}-\text{Cl}$)⁺ 671,1 Da. Produkt byl dále charakterizován ^1H NMR, ^{13}C NMR a ^{31}P NMR spektry. Přiřazení NMR signálů dle obr. 2. Chemické posuny jsou uvedeny v ppm, interakční konstanty v Hz:

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3 , 298,2 K) δ 1,174 (1H, m, 3'), 1,498 (1H, m, 8), 1,576 (1H, m, 4'), 1,937 (1H, m, 4'), 2,085 (1H, m, 3'), 2,124 (1H, m, 5'), 2,254 (1H, m, 2'), 2,838 (1H, m, 5'), 3,264 (1H, m, 7), 3,752 (1H, m, 7),

Obr. 2. Strukturní vzorec látky **1** pro přiřazení NMR signálů

4,131 (1H, tt, $J = 13,3$ Hz a $4,9$ Hz, 2'), 6,669 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, 5), 6,844 (2H, m, D-m), 6,885 (1H, m, 3), 6,898 (1H, m, D-p), 6,966 (2H, m, D-o), 7,257 (1H, m, 4), 7,273 (2H, m, C-o), 7,276 (1H, m, A-p), 7,292 (2H, m, A-m), 7,421 (2H, m, C-m), 7,421 (1H, m, B-p), 7,464 (2H, m, B-m), 7,547 (1H, m, C-p), 7,975 (2H, m, B-o), 8,245 (2H, m, A-o).

^{13}C NMR (176,06 MHz, CDCl_3 , 298,2 K) δ 19,15 (dt, $J_{\text{C-P}} = 2,4$ Hz, 4'), 27,30 (t, 3'), 29,34 (dt, $J_{\text{C-P}} = 30,1$ Hz, 2'), 34,60 (dt, $J_{\text{C-P}} = 27,2$ Hz, 5'), 53,20 (dt, $J_{\text{C-P}} = 2,1$ Hz, 7), 119,26 (dd, $J_{\text{C-P}} = 0,8$ Hz, 5), 123,09 (dd, $J_{\text{C-P}} = 2,4$ Hz, 3), 127,28 (dd, $J_{\text{C-P}} = 9,4$ Hz, A-m), 127,35 (dd, $J_{\text{C-P}} = 8,3$ Hz, D-m), 127,68 (dd, $J_{\text{C-P}} = 1,6$ Hz, D-p), 128,23 (dd, $J_{\text{C-P}} = 7,9$ Hz, B-m), 128,45 (dd, $J_{\text{C-P}} = 8,5$ Hz, C-m), 129,08 (dd, $J_{\text{C-P}} = 1,0$ Hz, B-p), 129,16 (dd, $J_{\text{C-P}} = 2,0$ Hz, A-p), 129,94 (dd, $J_{\text{C-P}} = 6,5$ Hz, D-o), 130,76 (dd, $J_{\text{C-P}} = 1,5$ Hz, C-p), 132,10 (brd, B-o), 133,69 (dd, $J_{\text{C-P}} = 10,7$ Hz, C-o), 135,29 (ds, $J_{\text{C-P}} = 33,5$ Hz, C-i), 135,32 (d, 4), 135,88 (dd, $J_{\text{C-P}} = 9,8$ Hz, A-o), 135,98 (ds, $J_{\text{C-P}} = 38,1$ Hz, A-i), 140,25 (ds, $J_{\text{C-P}} = 39,7$ Hz, D-i), 140,31 (ds, $J_{\text{C-P}} = 37,0$ Hz, B-i), 151,09 (D, 2), 157,20 (ds, $J_{\text{C-P}} = 1,4$ Hz, 6).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (161,91 MHz pro ^{31}P , 400,00 MHz pro ^1H , CDCl_3 , 293,2 K): 54,4 ppm (d, $J_{\text{PP}} = 37,1$ Hz), 39,4 ppm (d, $J_{\text{PP}} = 37,1$ Hz).

Kinetické testování transfer hydrogenace acetofenonu

Pro kinetické testování byl připraven roztok katalyzátoru **1** o koncentraci $1,67 \text{ mmol l}^{-1}$ a roztok příslušné báze o koncentraci $0,1 \text{ mol l}^{-1}$ v propan-2-olu. V případě isopropoxidu sodného byl roztok připraven rozpouštěním kovevého sodíku v propan-2-olu a jeho koncentrace byla stanovena titrací na fenolftalein jako $0,07 \text{ mol l}^{-1}$. Reakční směs byla připravena smísením 10 ml propan-2-olu s acetofenonem (1 mmol, 115 μl), následně byla přidána katalytická báze (40 ekv. katalyzátoru). Poté byla směs ve Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou za míchání přivedena k varu a byl přidán roztok katalyzátoru tak, aby byl dosažen požadovaný poměr substrát/katalyzátor (2 000 nebo 10 000), čímž došlo k zahájení reakce. Vzorky byly odebrány pomocí teflonové kanyly přetlakem argonu do

vialky obsahující 1 ml nesusušeného a neodplyněného propan-2-olu, čímž došlo k okamžitému zastavení reakce. Takto získané vzorky byly bez dalších úprav analyzovány plynovou chromatografií.

Instrumentace

Pro získání hmotnostních spekter byl použit spektrometr LTQ Orbitrap Velos (Thermo Scientific, San Jose, CA, USA) vybavený lineární iontovou a orbitrapovou pastí, elektrosprejový iontový zdroj byl použit v pozitivním ionizačním módu. Hmotnostní spektra byla zaznamenávána v rozsahu 100–2000 Da. Parametry analýzy: napětí zdroje +3000 V, teplota kapiláry 270 $^{\circ}\text{C}$, teplota sprejovací jehly 40 $^{\circ}\text{C}$, tlak sušícího plynu (N_2) 69 kPa, tlak pomocného plynu (N_2) 5 arbU. Vzorek pro analýzu byl rozpuštěn ve vhodném rozpouštědle a přiváděn do iontového zdroje rychlostí 5 $\mu\text{l min}^{-1}$. Pro záznam hmotnostního spektra a jeho vyhodnocení byl použit software Thermo Scientific Xcalibur.

Pro získání NMR spekter byly použity spektrometry Bruker Avance III 700 MHz (rezonanční frekvence ^1H 700,13 MHz, ^{13}C 176,05 MHz) a Bruker Avance III 400 MHz (rezonanční frekvence ^1H 400 MHz, ^{31}P 161,92 MHz). Jako vnitřní standard byly použity residuální signály CDCl_3 (δ_{H} 7,265, δ_{C} 77,00). S využitím softwaru výrobce byly provedeny experimenty ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, gCOSY (Gradient Correlation Spectroscopy), ^1H - ^{13}C gHSQC (Gradient Heteronuclear Single Quantum Correlation), ^1H - ^{13}C gHMBC (Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation), ^1H - ^{13}C gHSQC-TOCSY (TOCSY = Total Correlation Spectroscopy) a ^1H - ^{15}N gHMBC. Chemické posuny a interakční konstanty v ^1H NMR spektrech byly odečítány ze spekter získaných doplněním dat o čtyřnásobný počet bodů paměti a před Fourierovou transformací vynásobených vážící funkcí zvyšující rozlišení. U ^{13}C NMR spekter bylo použito umělé rozšíření čar (1 Hz) pro zvýšení poměru signál:šum.

Pro sledování průběhu katalyzovaných reakcí byl použit plynový chromatograf Varian CP-3800 vybavený injektorem 1177 a plamenoionizačním detektorem (FID). Byla použita kolona Varian-VF5 se stacionární fází o složení 5 % fenyl- a 95 % poly(dimethylsiloxanu), délka 30 m, vnitřní průměr 0,25 mm a tloušťka stacionární fáze 0,25 μm . Jako mobilní fáze byl použit dusík.

Výsledky a diskuse

Porovnání katalytickýchází

Nejprve byla provedena sada experimentů cílená na optimalizaci reakčního protokolu. Tyto experimenty byly prováděny s využitím hydroxidu sodného jako báze a s molárními poměry substrát/katalyzátor 2 000 a 10 000. Získané výsledky po optimalizaci jsou zachyceny v příslušném sloupci tabulek I a II. Pozorovaná úvodní reakční rychlost vyjádřená jako počet reakčních obrátů za

Tabulka I

Závislost konverze acetofenonu na čase při provádění transfer hydrogenace katalyzátorem **1** v přítomnosti různých katalytickýchází. Molární poměr substrát/katalyzátor činil 2 000, ostatní podmínky viz Experimentální část. V posledním řádku jsou uvedeny frekvence reakčních obrátů (TOF) vypočtené z konverze dosažené po 10 sekundách reakce

Čas [s]	Konverze [%] v přítomnosti báze			
	NaOH	MeONa	<i>tert</i> -BuOK	<i>i</i> -PrONa
10	56,7	46,3	59,8	59,0
20	61,6	54,0	63,9	61,3
30	65,3	55,9	66,7	64,4
40	68,0	59,2	68,9	67,3
50	70,3	60,9	71,7	69,3
60	72,7	62,4	73,9	71,4
TOF _{10s}	409 000 h ⁻¹	333 400 h ⁻¹	430 700 h ⁻¹	424 800 h ⁻¹

Tabulka II

Závislost konverze acetofenonu na čase při provádění transfer hydrogenace katalyzátorem **1** v přítomnosti různých katalytickýchází. Molární poměr substrát/katalyzátor činil 10 000, ostatní podmínky viz Experimentální část. V posledním řádku jsou uvedeny frekvence reakčních obrátů (TOF) vypočtené z konverze dosažené po 60 sekundách reakce

Čas [s]	Konverze [%] v přítomnosti báze			
	NaOH	MeONa	<i>tert</i> -BuOK	<i>i</i> -PrONa
60	32,5	6,6	42,8	16,9
120	36,1	8,0	47,5	19,3
240	42,9	9,7	53,2	23,3
360	46,6	11,1	56,1	26,6
480	48,8	12,5	58,9	29,1
600	50,6	13,6	60,6	31,5
TOF _{60s}	195 000 h ⁻¹	39 600 h ⁻¹	257 000 h ⁻¹	101 300 h ⁻¹

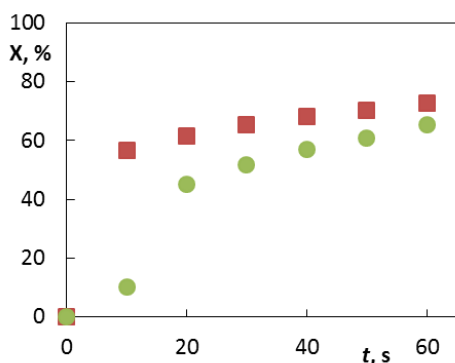
hodinu (turnover frequency, TOF) vypočtená z prvního bodu konverzní křivky v případě poměru S/C 2 000 významně překračuje v literatuře uvedenou hodnotu 300 000 (cit.²). Dosažená konverze je však nižší než v literatuře uvedená hodnota 97 % po 1 minutě reakce. Přesný důvod této diskrepance se nepodařilo zjistit. Přesto bylo přistoupeno k testování dalších katalytickýchází, a to alkoxidů odvozených od různých alkoholů. Výsledky jsou zachyceny v dalších sloupcích tabulek I a II.

Při použití methoxidu sodného jako katalytické báze došlo ke snížení počáteční reakční rychlosti i konverze dosažené po jedné minutě reakční doby. Výrazně však byla snížena aktivita katalyzátoru při použití vyššího poměru substrát/katalyzátor. Terciární butoxid sodný se ukázal jako nejvhodnější katalytická báze z testovaných alkoxidů v obou poměrech substrát/katalyzátor, neboť bylo dosaženo jak nejvyšších úvodních reakčních rychlostí, tak i konverzí. Při použití isopropoxidu sodného bylo pak

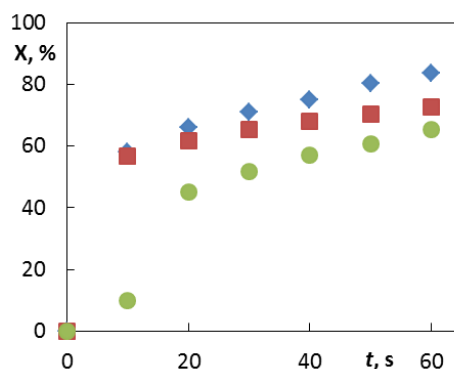
dosaženo podobné reakční rychlosti a konverze po jedné minutě při použití poměru substrát/katalyzátor 2 000 jako v případě *tert*-butoxidu draselného. Výsledky při použití poměru substrát/katalyzátor 10 000 pak byly horší. Z těchto experimentů je možno vyvodit, že v obou testovaných molárních poměrech je nejvhodnější báze *tert*-butoxid draselný z hlediska reakční rychlosti i dosažené konverze.

Aktivace substrátu bázi

V průběhu optimalizace reakčního protokolu byl zjištěn dosud nepublikovaný vliv pořadí přidávání reakčních komponent na průběh reakce. Prvotní výsledky jsou zaznamenány na obr. 3. Pokud je reakční směs připravena postupem uvedeným v Experimentální části s využitím hydroxidů sodného jako báze a poměrem substrát/katalyzátor 2 000, je získán kinetický profil vyznačený čtvercovými



Obr. 3. Závislost konverze na čase pro reakce prováděné postupem uvedeným v Experimentální části a alternativním postupem. Čtvercové značky: reakce provedená postupem uvedeným v Experimentální části; kruhové značky: reakce provedená alternativním postupem. V obou případech byl použit NaOH jako katalytická báze a poměr S/C 2 000



Obr. 4. Závislost konverze na čase pro reakci vedenou s předmísením substrátu a báze, reakci vedenou postupem uvedeným v Experimentální části a reakci vedenou alternativním postupem. Čtvercové značky: reakce provedená postupem uvedeným v Experimentální části; kruhové značky: reakce provedená alternativním postupem, kosočtvercové značky: reakce provedena s předmísením substrátu a báze. Ve všech případech byl použit NaOH jako katalytická báze a poměr S/C 2 000

značkami. Pokud je však použit alternativní postup, kde je nejprve v rozpouštědle rozpuštěn katalyzátor a až po ohřátí na reakční teplotu je přidána katalytická báze a nakonec substrát, je získán kinetický profil vyznačený kruhovými značkami.

Z grafu je možno pozorovat v případě užití alternativního postupu drobné snížení konverze dosažené po jedné minutě reakce. Také je zřejmé, že reakce vedená takovýmto způsobem vykazuje indukční periodu. Mezi 10. a 20. sekundou reakční doby dosahuje TOF výše $252\,000\text{ h}^{-1}$, zatímco v intervalu 0–10 sekund $72\,100\text{ h}^{-1}$.

V případě katalyzovaných reakcí je indukční perioda často způsobena aktivací katalyzátoru. Zde však se tato příčina nejeví jako příliš pravděpodobná. V případě použití postupu uvedeného v Experimentální části je katalyzátor přidán jako poslední složka reakční směsi. Bylo by tedy očekáváno, že se indukční perioda projeví v tomto případě. Byla tedy uvažována možnost aktivace substrátu bází.

Tato možnost byla autorům známa z transfer hydrogenace iminů na rutheniových katalyzátorech, kterou se dlouhodobě zabývají⁹. V takovém případě je nutná přítomnost aktivující kyseliny, která protonizuje iminový atom dusíku, čímž zvýší ochotu molekuly substrátu podlehnout hydrogenaci¹⁰. V případě transfer hydrogenace karbonylových sloučenin není takovýto vliv dosud popsán.

Porovnání postupu uvedeného v Experimentální části a alternativního postupu poskytuje této úvaze jistý základ. V případě postupu popsaného v Experimentální části je v rozpouštědle smísen substrát s katalytickou bází a směs je pak ohřata na reakční teplotu. Existuje tak dostatek času pro aktivaci substrátu. V případě alternativního postupu je naopak substrát přidáván jako poslední složka reakční směsi a jeho pomalá aktivace se pak může projevit jako indukční perioda.

Pro otestování této hypotézy byly provedeny experimenty postupem uvedeným v Experimentální části, alternativním postupem a dále modifikovaným postupem, kdy je na počátku připraven roztok katalyzátoru v reakčním rozpouštědle, který je pak ohřát na reakční teplotu, ale v případě tohoto experimentu je reakce zahájena přidávkou předem připravené směsi substrátu a katalytické báze. Výsledky těchto experimentů jsou zachyceny na obr. 4.

Z výsledků je patrné, že předmísení substrátu a katalytické báze vedlo k úplnému odstranění indukční periody s tím, že úvodní reakční rychlost je stejná jako v případě reakce provedené postupem uvedeným v Experimentální části a konverze dosažená po jedné minutě reakce je dokonce ještě vyšší. Indukční perioda je tedy pravděpodobně způsobena nutností aktivace substrátu katalytickou bází.

Přesný mechanismus této aktivace není autorům znám, ani relevantní literatura žádné informace neobsahuje. Zjevnou možností aktivace je tvorba příslušného enolátu substrátu, který se pak vzhledem k zápornému náboji na atomu kyslíku může pevněji vázat na katalyzátor. Byly provedeny NMR experimenty, jejichž cílem bylo potvrdit přítomnost enolátu ve směsi acetofenonu, hydroxidu sodného a propan-2-olu. Ačkoli nebyl přímo pozorován signál enolátu, po přidávku perdeuterovaného methanolu byly pozorovány výměny deuteria s methylovou skupinou acetofenonu.

Závěr

Byl připraven vysoce aktivní katalytický komplex pro transfer hydrogenaci ketonů. Reakčním testováním s využitím acetofenonu jako modelového substrátu bylo vyšetřeno několik katalytických bází, z nichž se jako nej-

vhodnější ukázal *tert*-butoxid draselný. Dále bylo zjištěno, že pro rychlý průběh reakce je nutná aktivace substrátu katalytickou bází, a s ohledem na to je nutno přizpůsobit přípravu reakční směsi.

Tato práce se uskutečnila v rámci Národního programu udržitelnosti (NPU I LO1215) MŠMT – 34870/2013). Autoři by chtěli poděkovat projektu GAČR GA15-08992S.

LITERATURA

1. Baratta W., Rigo P.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008, 4041.
2. Baratta W., Herdtweck E., Siega K., Toniutti M., Rigo P.: *Organometallics* 24, 1660 (2005).
3. Baratta W., Chelucci G., Gladiali S., Siega K., Toniutti M., Zanette M., Zangrando E., Rigo P.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 6214 (2005).
4. Baratta W., Ballico M., Baldino S., Chelucci G., Herdtweck E., Siega K., Magnolia S., Rigo P.: *Chem. - Eur. J.* 14, 9148 (2005).
5. Baratta W., Siega K., Rigo P.: *Chem. - Eur. J.* 13, 7479 (2005).
6. Baratta W., Chelucci G., Herdtweck E., Magnolia S., Siega K., Rigo P.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 7651 (2005).
7. Baratta W., Chelucci G., Magnolia S., Siega K., Rigo P.: *Chem. - Eur. J.* 15, 726 (2009).

8. <http://www.jmfinechemicals.com/phosphine-ruthenium-ampy-complexes/>, staženo 26. 7. 2016.
9. Kuzma M., Václavík J., Novák P., Přech J., Januščák J., Červený J., Pecháček J., Šot P., Vilhanová B., Matoušek V., Goncharova I. I., Urbanová M., Kačer P.: *Dalton Trans.* 42, 5174 (2013).
10. Åberg J. B., Samec J. S. M., Bäckvall J.-E.: *Chem. Commun.* 26, 2771 (2006).

J. Pecháček, M. Kuzma, and P. Kačer (*Department of Organic Technology, University of Chemistry and Technology Prague*): **The Influence of the Catalytic Base on the Course of Transfer Hydrogenation of Acetophenone on a Ruthenium Catalyst**

In the presented work, a highly active catalyst for the transfer hydrogenation of ketones was prepared. By reaction testing with acetophenone as a model substrate, the influence of the catalytic base on the activity of the catalyst was assessed. Potassium *tert*-butoxide was ultimately found to be the most suitable base, providing highest activity of the catalyst. Subsequently it was discovered that the base plays an important role in the activation of the substrate.