

TESTOVÁNÍ FOSFINOVÝCH LIGANDŮ PRO ANTI-MARKOVNIKOVSKOU HYDRATACI ALKYNŮ

MARTIN KINDL, JAROSLAV ČERVENÝ,
MAREK KUZMA a PETR KAČER

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

Došlo 5.6.16, přijato 18.9.16.

Klíčová slova: hydratace trojné vazby, anti-markovnikovská adice, rutheniový komplex

Úvod

Nenasycené sloučeniny obsahující C=C a C≡C vazby poskytují možnosti syntézy velkého množství chemických produktů reakcí s látkami obsahujícími elektrofilní (H, BR₂, Si, Hg, Sn, atd.) a nukleofilní (halogen, CN, CHO, OH, CO, COOR, NR₂, atd.) skupiny¹. Tyto reakce jsou obvykle katalyzovány buď homogenně, pomocí komplexů přechodných kovů, nebo heterogenně, nosičovými katalyzátory s kovovou aktivní složkou. Jedná se o pozoruhodně širokou škálu reakcí, zahrnující přímou tvorbu C–C, C–O a C–N vazeb intermolekulárním nebo intramolekulárním způsobem. Srovnáme-li dvojně a trojně vazby, alkynová představuje v organické syntéze cenný výchozí bod, protože produkt reakce velmi často zůstává nenasyčený a toho lze dále využít v následujících stupních syntézy.

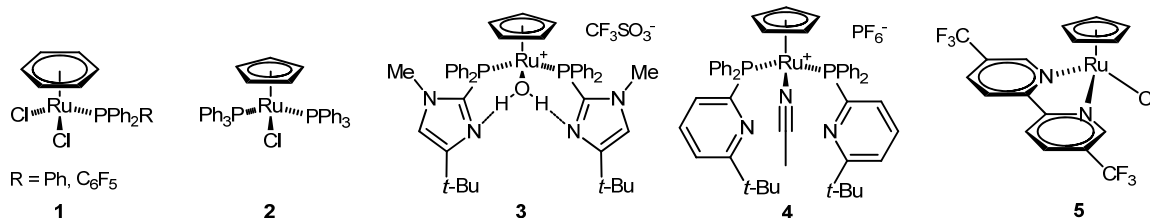
Do této široké škály reakcí patří také hydratace trojné vazby, což je jednoduchý, ale účinný syntetický krok. Typicky katalytická hydratace terminálních alkynů vede ke vzniku ketonu (dále jen „markovnikovský produkt“), kde koncový uhlíkový atom vazby C≡C je protonován a druhý reaguje s OH[–] nukleofilem. Katalyzátory pro tuto reakci jsou na bázi řady kovů, např. Hg, Cu, Ag, Au, Fe, Ru, Rh, Pd, Os a Pt (cit.²). Je tedy zřejmé, že pro syntézu ketonů jsou již známé levné a vysoce účinné cesty. Opačně tomu

je při adici vody na trojnou vazbu selektivní pro aldehyd, produkt proti Markovnikovu pravidlu.

Klasický postup hydroborace a následné oxidace se vyznačuje velmi nízkou atomovou hospodárností. Existuje však několik sloučenin, které jsou schopny provést přeměnu tohoto druhu v jednom stupni. První takový příklad³ (katalyzátor **1**) byl zaznamenán teprve v roce 1998 a na rozdíl od vzácných výjimek^{4,5} většina následných prací pokračovala v tomto směru: Ru^{II} komplex obsahující monodentátní fosfinové ligandy. Rutheniové organokomplexy jsou využívány již v řadě dalších aplikací, jakými jsou např. asymetrické transfer hydrogenace⁶, a pro tyto účely prošly dlouhým vývojem. Stejně tak první hydratační katalyzátory nebyly výhradně selektivní a jejich aktivita byla poměrně nízká. Přispěním dalších vědeckých týmů byly popsány nové generace katalyzátorů (obr. 1).

Brzy bylo zjištěno, že neutrální η⁶-benzenový ligand katalyzátoru **1** snadno dekoordinuje za vyšších teplot⁷, a byl proto nahrazen aniontem η⁵-Cp. Dále byl aniontový Cl[–] ligand nahrazen neutrálním fosfinem, vedoucí ke katalyzátoru **2**, stabilnějšímu, ale ještě nepříliš aktivnímu⁸. Dramatické zlepšení reaktivity bylo pozorováno s komplexem **3**, obsahujícím ligandy s dusíkatými heterocykly⁹. Díky nim popisují autoři aktivitu katalyzátoru **4** na enzymatické úrovni^{10,11}. Na základě mechanických studií^{12,13} bylo zjištěno, že bazické atomy dusíku v katalyzátorech **3** a **4** participují na hydrataci alkynů, což katalyzátory činí bifunkčními¹⁴. Další syntetické studie vyvrátily nutnost budování symetrických komplexů, neboť sterická úleva vzniklá nahrazením složitějšího ligandu za trifenylnfosfin zvyšuje katalytickou aktivitu¹⁵. Velmi úspěšně byly do struktury katalyzátoru implementovány bipyridinové ligandy¹⁶. Katalyzátor **5** je tím stabilní vůči oxidaci vzduchem, při současném zachování „enzymatické“ aktivity. Mezi další přínosy patří snížení teploty potřebné pro aktivitu katalyzátoru a schopnost hydratovat širokou škálu aromatických a alifatických alkynů. Ostatní katalytické systémy, včetně detailního popisu, jsou shrnuty v nedávno publikovaném referátu¹⁷.

Navzdory významným pokrokům při vývoji katalyzátorů pro anti-markovnikovskou hydrataci alkynů je výzkum v této oblasti velmi aktuální, neboť představuje velmi elegantní postup pro syntézu aldehydů, jako významných synthonů pro chemickou syntézu. Zaměřili jsme se proto na testování různých fosfinových ligandů obsahují-



Obr. 1. Vývoj hydratačních katalyzátorů

cích dusíkové funkční skupiny různého typu, resp. s různými acidobazickými vlastnostmi.

Experimentální část

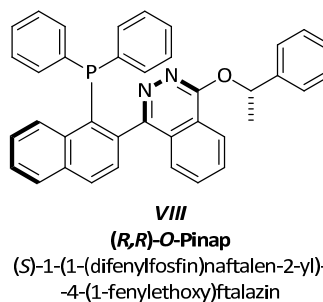
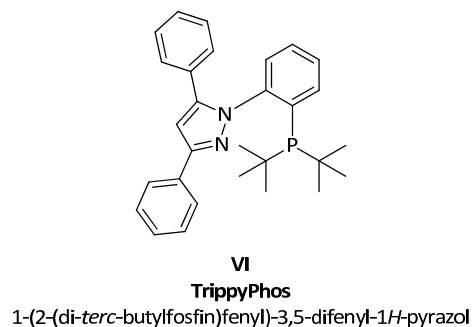
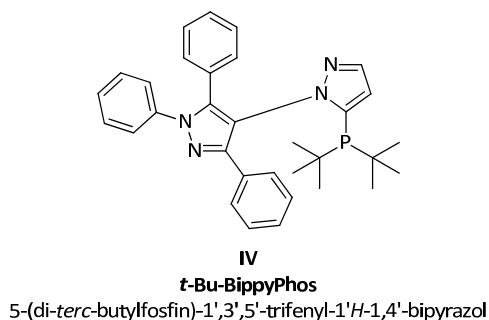
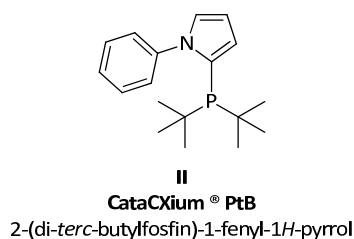
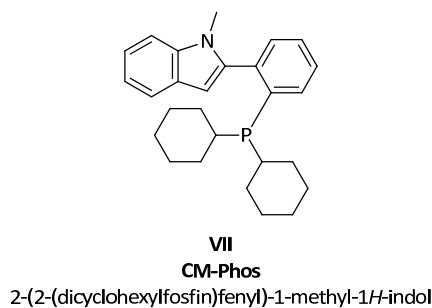
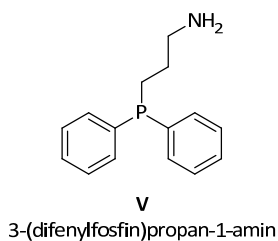
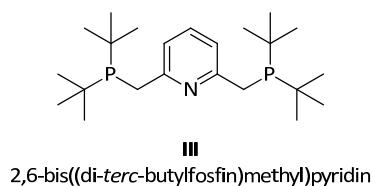
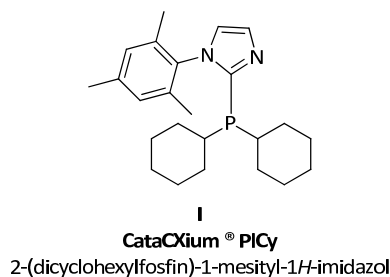
Instrumentace

Plynový chromatograf Varian GC 3800 s kolonou

VF-1ms 60 m × 0,25 mm × 0,25 μm spojený s hmotnostním spektrometrem Varian MS Saturn 2000.

Chemikálie

N-methylpyrrolidon (NMP) a 1-heptyn byly zakoupeny od Sigma-Aldrich (Steinheim, Německo). Fosfinové ligandy (obr. 2) byly dodány firmou Strem Chemicals (Newburyport, USA).



Obr. 2. Testované fosfinové ligandy

Hydratace

Používaná rozpouštědla byla před použitím odplyněna metodou „zmražení-rozmražení“ v argonové atmosféře. Experimenty byly prováděny ve Schlenkových baňkách. Do baňky byl v inertní argonové atmosféře odvážen příslušný fosfinový ligand **I** – **VII** a $\text{Cp}(\eta^6\text{-naftalen})\text{Ru(II)PF}_6$ v molárním poměru 2:1 a směs byla rozpuštěna v acetonitrilu (6 ml). Reakční směs byla ponechána při 60 °C po dobu 6 hodin. Následně byl acetonitril odpařen za vakua a byla přidána směs NMP:H₂O (4:1, v/v, 2,5 ml). Míchání pokračovalo ještě 30 min. Reakce byla zahájena přidávkou 1-heptynu, přičemž molární poměr substrát:katalyzátor činil 100:1. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 6 hodin, poté byly odebrány vzorky pro analýzu na GC/MS.

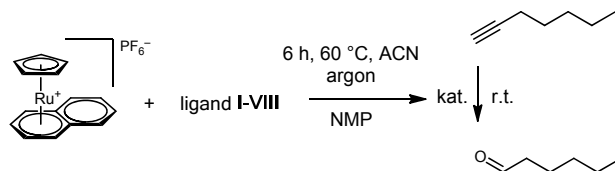
Odhad bazicity

Pro výpočet bazicity dusíkových atomů byl využit software na webové stránce <https://epoch.uky.edu/ace/public/pKa.jsp>.

Výsledky a diskuse

Byla testována série organofosfinových ligandů na modelové hydrataci 1-heptynu (obr. 3). Byla sledována jak aktivita, tak selektivita *in situ* připraveného rutheniového

katalyzátoru, která je vyjádřena výtěžkem čistého heptanal. Výsledky jsou shrnuty v tab. I. Reakce probíhala požadovaně proti Markovnikovovu pravidlu, za vzniku heptanal. Nežádoucí heptanon nebyl v reakční směsi detegován, nicméně selektivita byla významně ovlivněna aldolovou kondenzací heptanal za vzniku 2-pentylnon-2-enanal. Při experimentech s ligandy **II** a **VI** nebyl detegován heptanal, pouze výše zmíněný kondenzát. Nejvyšší selektivitu bylo dosaženo s ligandem **VII**, ale tento ligand vykazoval nejnížší aktivitu. S nejvyšší pravděpodobností je toto způsobeno zhoršenou koordinací substrátu k ligandovému dusíku, jeho sterickou náročností vlivem substituce dusíku methylovou skupinou. Podobně je možné pozorovat nízkou aktivitu s použitím ligandu **II**, jenž obsahuje atom dusíku substituovaný fenylovou skupinou. Katalyzátor s ligandem **I** byl nejaktivnější a zároveň vykazoval jen mírně nižší selektivitu. Je tedy zřejmé, že existuje optimální hodnota pK_B , kterou je možné měnit skrze elektronové donor/akceptorové vlastnosti substituentů na ligandech, při které je vliv dusíkatého atomu na anti-markovnikovskou hydrataci největší. Hydratace na rutheniových katalyzátorech s fosfinovými ligandy obsahující dusíkový atom probíhá přes koordinaci alkynu k centrálnímu atomu ruthenia se současným přenosem vodíku z atomu dusíku. Pro dosažení selektivitu na anti-markovnikovský produkt při hydrataci je klíčová slabá koordinace alkynu k atomu ruthenia a současně vhodná bazicita a sterické uspořádání atomu dusíku. Je totiž důležité, aby nedošlo k silné koordinaci atomu dusíku



Obr. 3. Reakční schéma

Tabulka I

Výsledky testování fosfinových ligandů pro homogenně katalyzovanou hydrataci 1-heptynu (laboratorní teplota, reakční doba 6 h)

Ligand	Počet vazeb mezi atomy P a N	pK_B	Konverze [%]	Výtěžek heptanal [%]
I	2	66	45,2	57,1
II	2	^a	14,3	0
III	3	3,8	12,1	62,7
IV	3, resp. 5	2,1; 0,9	29,1	50,8
V	4	9,6	0	0
VI	4	1,5	5,3	0
VII	4	8,2	10,1	68,2
VIII	4, resp. 5	0,8; 0,1	14,8	57,4

^a Hodnota nebyla vypočtena

k centrálnímu atomu ruthenia při formování katalyzátoru, čímž by byl komplex deaktivován pro hydrataci. Zdá se, že hydratace probíhala lépe z hlediska rychlosti reakce na dusíku v pětičlenném kruhu, jako je to v ligandech **I** nebo **IV**. Pokud je dusík dále substituován methylem (ligand **VII**), je sice výrazně zpomalená reakce, ale výrazně vzrostla selektivita, pokud srovnáme ligand **I** a **VII**. Svou roli zde asi sehrála i vzdálenost dusíkového atomu od fosforu, která ještě dále snižuje možnost vazby dusíku k rutheniu. Na druhé straně primární aminoskupina není vhodná (ligand **V**). V tomto případě pravděpodobně došlo k silné vazbě dusíku k rutheniovému atomu, což jej blokovalo pro koordinaci alkynu.

Z hlediska vazby alkynu k centrálnímu atomu ruthenia je možné předpokládat, že významnou roli budou hrát i donor-akceptorové vlastnosti fosfinové části ligandu. Jako nejlepší se jeví fosfinové ligandy, které nesou dvě cyklohexylové skupiny.

Závěr

Tento rychlý test prokázal, že velmi zajímavými ligandy pro anti-markovnikovskou hydrataci alkynů by mohly být struktury obsahující dusík v pětičlenném kruhu, který je dále substituován methylem. Nicméně jako významný parametr je i optimalizace vzdálenosti atomu fosforu od atomu dusíku.

Autoři by rádi poděkovali za finanční podporu Národnímu programu udržitelnosti I číslo LO-1215 (MŠMT-34870/2013), projektu GA-16-25747S a specifickému vysokoškolskému výzkumu IGA (MŠMT č.20-SVV/2016).

LITERATURA

1. Beller M., Seayad J., Tillack A., Jiao H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 3368 (2004).
2. Hintermann L., Labonne A.: *Synthesis* **2007**, 1121.
3. Tokunaga M., Wakatsuki Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 2867 (1998).
4. Ackermann L., Kaspar L. T.: *J. Org. Chem.* **72**, 6149 (2007).
5. Ogo S., Uehara K., Abura T., Watanabe Y., Fukuzumi S.: *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 16520 (2004).

6. Januščák J., Václavík J., Šot P., Pecháček J., Vilhanová B., Kuzma M., Kačer P.: *Chem. Listy* **109**, 492 (2015).
7. Grotjahn D. B.: *Chem. Eur. J.* **11**, 7146 (2005).
8. Suzuki T., Tokunaga M., Wakatsuki Y.: *Org. Lett.* **3**, 735 (2001).
9. Grotjahn D. B., Incarvito C. D., Rheingold A. L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 3884 (2001).
10. Grotjahn D. B., Lev D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 12232 (2004).
11. Bím D., Rulišek L., Hodačová J.: *Chem. Listy* **109**, 658 (2015).
12. Grotjahn D. B., Miranda-Soto V., Kragulj E. J., Lev D. A., Erdogan G., Zeng X., Cooksy A. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 20 (2004).
13. Grotjahn D. B., Kragulj E. J., Zeinalipour-Yazdi C. D., Miranda-Soto V., Lev D. A., Cooksy A. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 10860 (2008).
14. Grotjahn D. B.: *Dalton Trans.* **2008**, 6497.
15. Boeck F., Kribber T., Xiao L., Hintermann L.: *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 8138 (2011).
16. Li L., Zeng M., Herzon S. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 7892 (2014).
17. Kindl M., Kačer P.: *Chem. Listy* **110**, 684 (2016).

M. Kindl, J. Červený, M. Kuzma, and P. Kačer
(University of Chemistry and Technology in Prague, Prague): **Screening of Phosphine Ligands for Anti-Markovnikov Hydration of Alkynes**

Hydration of $C\equiv C$ bond is a very efficient synthetic step. Currently, there exist ruthenium catalytical complexes, preferably with phosphine or bipyridine ligands, able to hydrate with „anti-Markovnikov“ selectivity, producing aldehydes. Although development of novel hydration catalysts was fruitful in recent years, only very few mechanistic studies of molecular structural influences are described. On the model hydration of 1-heptyne, we tested a series of various organophosphine ligands with various nitrogen functionalities having different acid-base properties. This screening showed that ligands with methylene-substituted nitrogen in five-membered ring are very promising to synthesize a catalyst for anti-Markovnikov hydration of alkynes.