

AKTUÁLNÍ TÉMATA ASYMETRICKÉ TRANSFER HYDROGENACE IMINŮ

JAKUB JANUŠČÁK^a, JIŘÍ VÁCLAVÍK^{a,b}, PETR ŠOT^a, JAN PECHÁČEK^a, BEÁTA VILHANOVÁ^a, MAREK KUZMA^b a PETR KAČER^a

^a Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,

^b Laboratoř charakterizace molekulární struktury, Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4

petr.kacer@vscht.cz

Došlo 21.3.14, přepracováno 27.6.14, přijato 11.9.14.

Klíčová slova: asymetrická transfer hydrogenace, ruthenium, isochinolin, enantioselektivní katalýza

Obsah

1. Úvod
2. Mechanismus ATH katalyzované [RuCl(η^6 -aren)TsDPEN]
 - 2.1. ATH cyklických iminů (dihydroisochinolinů)
 - 2.2. ATH acyklických iminů (*N*-benzyl-1-fenylethan-1-iminu)
 - 2.3. Vliv báze na průběh ATH iminů
3. Analytické metody pro studium ATH iminů
 - 3.1. Kinetické měření *in situ* pomocí NMR spektroskopie
 - 3.2. Stanovení enantiomerního přebytku (ee) ATH
 - 3.2.1. Stanovení ee pomocí derivatizace (*R*)-menthyl-chlormravenčanem
 - 3.2.2. Stanovení ee pomocí chirální solvatace Pirkleovým alkoholem
4. Vliv strukturních změn katalyzátoru a substrátu na průběh ATH
 - 4.1. Modifikace struktury Noyoriho katalyzátoru
 - 4.1.1. Strukturní modifikace na η^6 -aromatickém ligandu
 - 4.1.2. Modifikace v oblasti sulfonamidového fragmentu katalyzátoru
 - 4.2. Vliv struktury substrátu na průběh ATH
5. Vliv reakčních podmínek na průběh ATH iminů
6. Průmyslové využití ATH

1. Úvod

Výroba biologicky aktivních chirálních látek (léčiva, pesticidy) je přirozeně spjata s nutností vysoké optické čistoty. Je to dáno tím, že molekulární rozpoznávání je

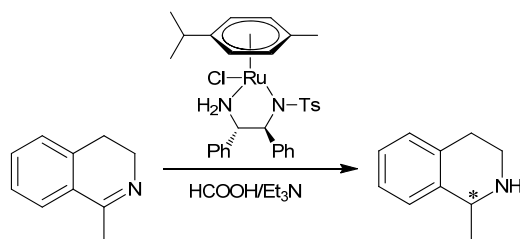
v biologických systémech realizováno chirálním prostředím (tj. receptory), a proto odezva vyvolaná jedním enantiomerem účinné látky může být zcela odlišná od odezvy vyvolané enantiomerem opačným¹.

Běžně používané syntetické postupy nebývají stereoselektivní, a vedou tedy ke vzniku směsi s ekvimolárním zastoupením jednotlivých enantiomerů (tj. racemátu). Je-li požadován opticky čistý produkt, je nutné jednotlivé látky ze směsi separovat, např. provést tzv. štěpení racemické směsi. Tento způsob přípravy opticky čistých látek je v průmyslu značně rozšířený, leč stěžejí jej lze považovat za ideální – velmi často totiž není možné recyklovat druhý (tj. nežádoucí) enantiomer, což snižuje teoretický výtěžek produktu na pouhých 50 %. Tato skutečnost představuje nepřehlédnutelné omezení, neboť se povětšinou jedná o syntézy látek s vysokou přidanou hodnotou, kde se jakékoliv ztráty výrazně projeví na rentabilitě celého výrobního postupu. Tyto ekonomické aspekty představují jeden z hlavních důvodů, proč jsou metody enantioselektivní (asymetrické) syntézy v popředí zájmu moderní syntetické chemie.

Historicky první popsanou enantioselektivní reakcí je tzv. asymetrická hydrogenace (zkráceně AH)². Homogenní katalyzátory pro AH jsou nejčastěji zastoupeny koordinačními sloučeninami přechodných kovů s opticky čistými chirálními ligandy, které v systému působí jako zdroj asymetrické informace. Tyto katalyzátory lze dělit do mnoha rozličných podkategorií, např. dle struktury ligandu, funkčních skupin, centrálního atomu, geometrie nebo mechanistických aspektů. Pro inženýrské řešení celého procesu má však stěžejní význam zdroj vodíku pro hydrogenaci. Z tohoto pohledu rozeznáváme dva základní přístupy – zatímco klasická asymetrická hydrogenace využívá plynného vodíku, asymetrická transfer hydrogenace (zkráceně ATH) je založena na využití látky obsažené v reakční směsi (např. propan-2-ol, kyselina mravenčí). V případě ATH díky absenci plynného vodíku odpadají nákladné investice do tlakových reaktorů a zároveň je minimalizováno riziko výbuchu či požáru.

První katalyzátory pro ATH prochirálních ketonů a iminů představili Noyori a spol.^{3,4} v roce 1996. Tyto katalyzátory se skládají z centrálního atomu ruthenia(II), chirálního opticky čistého diaminového ligandu (např. *N*-(2-amino-1,2-difenylethyl)-4-toluensulfonamidu, zkráceně TsDPEN) a η^6 -aromatického ligandu (např. benzen, *p*-cymenu či mesitylenu). Struktura těchto komplexů je značně modulární, lze tak relativně snadno obměňovat jednotlivé strukturní fragmenty za účelem uzpůsobení vlastností katalyzátoru na míru hydrogenovanému substrátu. Schéma ATH modelového iminu je znázorněno na obr. 1.

Tento článek je zaměřen na ATH iminů (především dihydroisochinolinů) pomocí Noyoriho rutheniových katalyzátorů.



Obr. 1. Schéma asymetrické transfer hydrogenace 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinu

lyzátorů a na diskuzi příbuzných témat. Mezi ta hlavní patří rozbor mechanismu hydrogenace iminů a ketonů, důsledky modifikace jednotlivých strukturních fragmentů katalyzátoru a vliv reakčních podmínek na průběh reakce. Závěrem je shrnuta možnost průmyslového využití těchto katalyzátorů.

2. Mechanismus ATH katalyzované $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-aren})\text{TsDPEN}]$

První ucelený popis reakčního mechanismu ATH ketonů vypracovali Noyori a spol.⁵ v roce 2001, kdy pomocí molekulárního modelování ukázali, že hydrogenace probíhá přes šestičlenný cyklický tranzitní stav, přičemž dochází k simultánnímu přenosu obou atomů vodíku na dvojnou vazbu substrátu. Ve své nejnovější publikaci z roku 2013 však Ikariya upřesňuje, že k přenosu vodíků dochází postupně ve dvou krocích a významnou roli může hrát také rozpouštědlo⁶.

Katalyzátor, který obsahuje ligand s konfigurací (*S,S*), poskytne (*S*)-produkt, což vyplývá jak z mnoha experimentů, tak i z Noyoriho představy mechanismu ATH ketonů. Jak ovšem podotýká Wills⁷, tentýž koncept již nelze aplikovat na hydrogenaci iminů, kde reakce katalyzovaná shora uvedeným katalyzátorem poskytuje (*R*)-produkt. Další zajímavou skutečností, kterou diskutuje Åbergová⁸, je fakt, že ATH iminů je možné uskutečnit pouze za kyselých podmínek (např. směs kyseliny mravenčí a triethylaminu), zatímco ketony lze hydrogenovat rovněž v bazickém prostředí. Imin na rozdíl od ketonu pravděpodobně vstupuje do reakce jako protonovaný a dochází k přenosu pouze jednoho atomu vodíku. Pro tento koncept se vžil název iontový mechanismus. Wills pak tuto myšlenku v roce 2007 dále rozvedl a předložil návrhy struktur tranzitních stavů, přes které by mohla ATH iminů probíhat, aniž by docházelo ke kolizi s experimentálním pozorováním⁷.

2.1. ATH cyklických iminů (dihydroisochinolinů)

V roce 2011 Václavík a spol.⁹ spočítali geometrie tranzitních stavů ATH 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinu a sestavili přibližný energetický profil reakce. Ukázalo se,

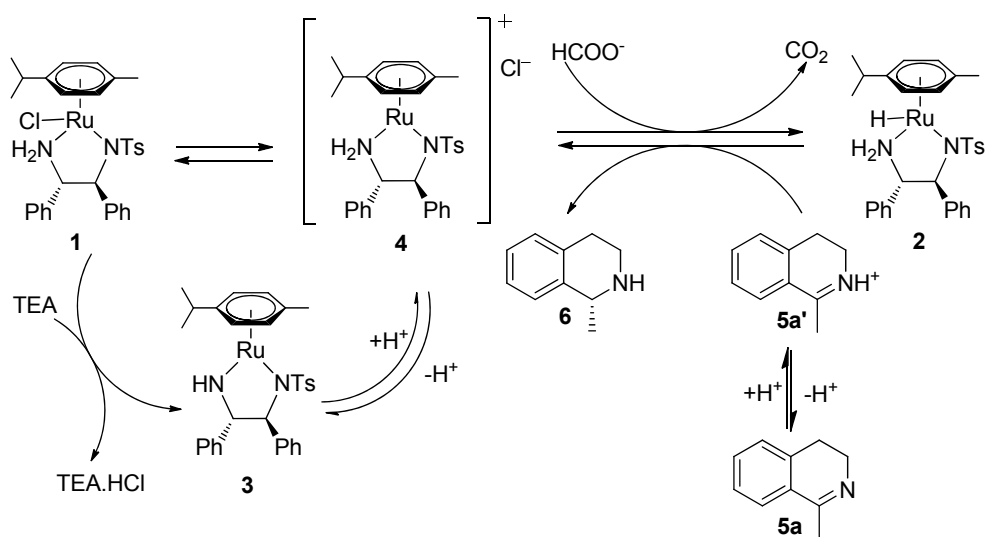
že struktury tranzitních stavů odpovídají těm, které původně navrhl Wills na základě experimentálních studií⁷.

Zmíněná výpočetní studie se dále snaží objasnit důvod vzniku opticky obohaceného produktu při ATH cyklických iminů. Autoři předpokládají, že k záchytu substrátu na katalyzátoru dochází pomocí vodíkové vazby mezi protonovaným dusíkem iminu a kyslíkem sulfonamidové skupiny katalyzátoru. Za asymetrickou indukci jsou zodpovědné nevazebné interakce, kdy zvláště důležitou úlohu hraje interakce mezi π elektrony aromatického jádra substrátu a vodíky η^6 -*p*-cymenu (tzv. CH/π interakce¹⁰), které energeticky stabilizují tranzitní stav (TS), přes nějž hydrogenace přednostně probíhá. Geometrie tohoto tzv. favorizovaného TS tak určuje výslednou konfiguraci isomeru produktu, který vzniká v přebytku. Energetický rozdíl mezi favorizovaným a nefavorizovaným tranzitním stavem je pak příčinou enantioselektivního průběhu reakce.

Katalytický cyklus hydrogenace iminu je zahájen přeměnou katalyzátoru $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cymen})(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (**1**) na ruthenium-hydrid **2**, což může proběhnout uvolněním HCl , který je následně vázán přítomnou bází (triethylamin). Touto cestou vzniká 16 elektronový komplex **3**, jenž protonací přítomnou kyselinou mravenčí přechází na komplex **4**. Druhou možností je přímý vznik komplexu **4** disociací struktury **1**. V přítomnosti kyseliny mravenčí dochází k přeměně struktury **4** na hydrid **2**, přičemž se z rozkládajícího aniontu kyseliny uvolňuje molekula CO_2 . Hydrid **2** se přímo podílí na hydrogenaci iminů (které jsou za daných podmínek protonované) za vzniku aminů. Přenosem hydridu přechází komplex **2** na intermediát **4**, která se za daných podmínek opět přemění na hydrid **2** reakcí s mravenčanovým aniontem, čímž se celý cyklus uzavírá. Schéma mechanismu ATH 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinu (**5a**) je znázorněno na obr. 2.

2.2. ATH acyklických iminů (*N*-benzyl-1-fenylethan-1-iminu)

Při hydrogenaci *N*-benzyl-1-fenylethan-1-iminu byl pozorován v přebytku produkt s konfigurací (*S*) při použití ligandu (*S,S*)-TsDPEN, což je v rozporu s výše uvedenými výsledky hydrogenace cyklických iminů a naopak v souladu s výsledky ATH ketonů. Toto chování objasnili Šot a spol.¹¹ ve výpočetní studii. Molekula acyklického iminu je totiž mnohem flexibilnější než v případě rigidních dihydroisochinolinů, u nichž je rotace kolem jednoduchých vazeb blokována přítomností cyklu. Důsledkem této skutečnosti je, že ATH *N*-benzyl-1-fenylethan-1-iminu probíhá přes TS, který má zcela odlišnou geometrii od té, která byla popsána pro dihydroisochinolin⁹. Acyklický substrát se navíc vyskytuje ve dvou isomerech¹¹ (*E* a *Z*), které mezi sebou mohou vratně přecházet. Každý z nich je hydrogenován přes jiný tranzitní stav: zatímco majoritní *E* isomer poskytuje s velkou selektivitou (*S*)-produkt, *Z* isomer je hydrogenován mnohem méně selektivně, což má za následek celkově horší enantioselektivitu hydrogenace.



Obr. 2. Katalytický cyklus ATH 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinu (5a) na Noyoriho katalyzátoru (1) za přítomnosti hydrogenační směsi TEA/HCOOH

2.3. Vliv báze na průběh ATH iminů

Jak již bylo uvedeno výše, důležitou funkcí báze – triethylaminu – v reakční směsi je abstrakce chloridového ligandu z rutheniového komplexu a jednoho atomu vodíku z aminoskupiny ligandu. Poslední experimenty však naznačují, že se báze podílí na mechanismu větší měrou. V roce 2013 totiž Kuzma a spol. ukázali, že náhrada triethylaminu jinými bázemi vede k výrazným změnám v reakční rychlosti a stereoselektivitě (hydrogenace byla nejrychlejší při použití terciárních bází, nejpomalejší s aromatickými bázemi jako např. pyridin)¹². Pomocí hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením bylo zjištěno, že báze tvoří asociát s katalyzátorem. Výsledky získané pomocí dalších spektroskopických metod (NMR, IČ, vibračního cirkulárního dichroismu) naznačují, že protonovaná báze, stejně jako substrát, se může vázat vodíkovou vazbou k atomu kyslíku sulfonamidové skupiny katalyzátoru, což přímo souvisí jak s katalytickou aktivitou, tak se stereoselektivitou.

Z výše zmíněného vyvstává otázka, zda podobným způsobem nemůže blokovat aktivní místo i samotný produkt reakce (tzv. brzdění reakce produktem¹³). Některé výsledky kinetických měření tuto hypotézu skutečně podporují, avšak tyto úvahy jsou nad rámec této publikace.

3. Analytické metody pro studium ATH iminů

Z důvodu potřeby sledování průběhu reakce a stanovení enantiomerního přebytku (*ee*) reakce jsme na našem pracovišti vyvinuli několik efektivních analytických postupů. Kinetická měření hydrogenace byla prováděna pomocí

NMR spektrometru¹⁴ a pro stanovení *ee* byla rutinně používána metoda založená na derivatizaci vzorku a následném stanovení diastereoisomerů pomocí plynové chromatografie¹⁵.

3.1. Kinetické měření *in situ* pomocí NMR spektroskopie

Realizace kinetických měření asymetrické hydrogenace iminů v baňce s sebou nese mnoho nevýhod. Jednou z nich je relativně pracná příprava vzorku pro následnou plynově chromatografickou analýzu, která zahrnuje alkalinizaci reakční směsi pro uvolnění bazického substrátu a produktu ze soli kyseliny mravenčí, extrakci organických látek do etheru, odpaření etheru, ředění vzorku acetonitrilem a samotnou analýzu na plynovém chromatografu. Z praktických důvodů tak není možné rutinně provádět dostatečně kvalitní kinetická měření. V případě malého množství naměřených bodů na konverzní křivce nemusí být jasné vidět, že naměřený bod „vybočuje z trendu“.

K odstranění výše zmíněných nedostatků byla naší skupinou vyvinuta praktická metoda *in situ* sledování průběhu ATH iminů v NMR kyvetě¹⁴. Metoda spočívá ve smísení katalyzátoru a směsi TEA/HCOOH rozpuštěných v deuterovaném rozpouštědle (CD₃CN, DMSO-*d*₆) v kyvetě. Reakce je zahájena přidávkou roztoku substrátu a v pravidelných časových intervalech jsou měřena ¹H NMR spektra pomocí automatizovaného programu. Tímto způsobem je možné získat velice kvalitní kinetický profil (s velkým počtem bodů) bez vnějšího zásahu do reakčního systému. Enantioselektivitu reakce je možné stanovit metodou popsanou v bodě 3.2; není nevýhodou, že ji lze měřit až po skončení reakce, neboť hodnota *ee* je v průběhu reakce konstantní.

3.2. Stanovení enantiomerního přebytku (*ee*) ATH

Běžnou instrumentální metodou pro stanovení optické čistoty je plynová nebo kapalinová chromatografie využívající kolony s chirální stacionární fází, které jsou však značně nákladné. Jejich další nevýhodou je relativně vyšší citlivost, jež se u GC projevuje nižším teplotním limitem a u LC nemožností analyzovat některé chemikálie nebo omezením na určité pH. Proto jsme přistoupili k vývoji alternativních metod založených na derivatizaci, resp. chirální solvataci produktu.

3.2.1. Stanovení *ee* pomocí derivatizace (*R*)-menthyl-chlormravenčanem

Tato metoda, publikovaná v roce 2013, je založená na kvantitativní reakci produktu s (*R*)-menthyl-chlormravenčanem¹⁵. Při reakci dochází ke vzniku diastereomerních karbamátů, které je možné rozdělit pomocí standardní (achirální) kolony a analyzovat na plynovém chromatografu. Tato metoda byla úspěšně validována a v současné době je používána pro analýzu mnohých strukturních derivátů tetrahydroisochinolinu, jejichž teplota varu umožňuje provedení GC analýzy.

3.2.2. Stanovení *ee* pomocí chirální solvatace Pirkleovým alkoholem

Chirální solvatace Pirkleovým alkoholem ((*R*)-(-)-1-(anthracen-9-yl)-2,2,2-trifluorethanol) byla použita za účelem stanovení *ee* u strukturních derivátů tetrahydroisochinolinu s molekulovou hmotností příliš vysokou na to, aby je bylo možné analyzovat plynovou chromatografií. Metoda využívá skutečnosti, že produkt tvoří s Pirkleovým alkoholem diastereomerní solváty, díky čemuž je možné rozlišit jednotlivé enantiomery v ¹H NMR spektrech.

4. Vliv strukturních změn katalyzátoru a substrátu na průběh ATH

Výsledek ATH dihydroisochinolinů závisí jak na jednotlivých strukturních fragmentech katalyzátoru, tak na substituentech substrátu. I malá změna struktury katalyzátoru nebo substrátu tak může mít velký dopad na enantioselektivitu, reakční rychlost nebo vůbec uskutečnitelnost reakce.

Například pomocí katalyzátoru **1** je možné hydrogenovat širokou škálu různě substituovaných 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinů s velice dobrým výsledkem. Je-li však v poloze 1 přítomen fenylový substituent, je dosaženo jen velmi nízké konverze; pokud je ale v této poloze benzylový substituent, reakce opět probíhá podobnou rychlostí jako v případě 1-methyl derivátů. Malou změnou struktury katalyzátoru je ovšem možné změnit reaktivitu katalyzátoru tak, že lze hydrogenovat i zmíněné 1-aryl-dihydroisochinoliny.

Podobných příkladů je celá řada, a proto je žádoucí popsat vlivy strukturních změn katalyzátoru i substrátu na průběh ATH.

4.1. Modifikace struktury Noyoriho katalyzátoru

Katalytický komplex Noyoriho typu je velmi flexibilní a poskytuje značný prostor pro strukturní modifikace, neboť je možné obměňovat η^6 -aren, diaminový skelet nebo na něj vázanou *N*-arylsulfonylovou skupinu. Různé kombinace strukturních změn přináší širokou paletu potenciálně slibných katalytických systémů, které je tak možné přizpůsobovat na míru hydrogenovanému substrátu a dosáhnout tak zvýšení rychlosti či stereoselektivity. Na obr. 3 jsou přehledně znázorněny jednotlivé části Noyoriho katalyzátoru.

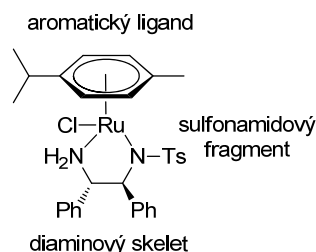
4.1.1. Strukturní modifikace na η^6 -aromatickém ligandu

Nejnámější η^6 -aromatické ligandy používané v Noyoriho katalyzátoru jsou *p*-cymen, benzen, mesitylen a hexamethylbenzen.

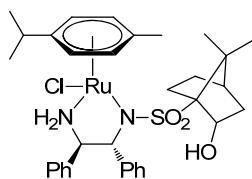
Stran vlivu aromatického ligandu na ATH na Noyoriho katalyzátoru existuje jen jedna práce zabývající se hydrogenací ketonů¹⁶. Šot a spol. nedávno vypracovali první takovou studii pro ATH iminů²⁶. Z výsledků obou prací plyne, že není jednoduché najít jednoznačný trend vlivu aromatického ligandu, ať už sterický či jiný. Efektivita ATH je určena souhrou mnoha faktorů, které se vzájemně ovlivňují, nicméně výsledky ukazují, že aromatický ligand má zásadní vliv na stereoselektivitu reakce. To může být způsobeno tím, že každý ze zmíněných aromátů umožňuje vznik rozdílných CH/ π interakcí, které jsou zodpovědné za stabilizaci tranzitního stavu.

4.1.2. Modifikace v oblasti sulfonamidového fragmentu katalyzátoru

Sulfonamidový fragment, jako část ligandu zodpovědná za záchyt protonované molekuly substrátu prostřednictvím vodíkové vazby⁹, by mohl mít významný vliv na funkci katalyzátoru při ATH iminů. Ucelená studie zaměřená na prozkoumání vlivu této části katalyzátoru, podobně jako v případě aromatického ligandu, v literatuře chybí. Noyori ve své publikaci z roku 1996 o ATH iminů uvádí tři ligandy lišící se substituentem sulfonamidového fragmentu (*p*-tolyl, mesityl a 1-naftyl)⁴. Výsledky z této publikace jsou však vzájemně obtížně porovnatelné, jelikož experimenty s uvedenými variantami byly provedeny na různých substrátech, případně i v různých rozpouštědlech.



Obr. 3. Strukturní části Noyoriho katalyzátoru

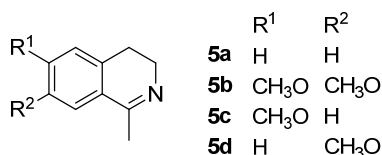


Obr. 4. Struktura katalyzátoru obsahujícího ligand borneol-sulfonyl-1,2-difenylethylendiamin (CsOH-DPEN)

Kromě původních Noyoriho ligandů je možné v literatuře dohledat ještě jeden ligand se zajímavým sulfonylamidovým substituentem, a to kafrsulfonyl-1,2-difenylethylendiamin (CsDPEN)¹⁷. Na tomto fragmentu je zajímavé, že je sám o sobě chirální, a navíc obsahuje karbonylovou funkční skupinu. Katalyzátor s tímto ligandem byl donedávna zkoumán pouze při asymetrické hydrogenaci ketonů. Přech a spol.¹⁸ se zaměřili na ATH iminů s použitím tohoto ligandu. Při komplexaci s rutheniovým prekurzorem v propan-2-olu ovšem došlo k asymetrické transfer hydrogenaci karbonylové funkce ligandu, takže vzniklý komplex již neobsahoval kafrový, ale borneolový fragment (ligand se v tomto případě označuje CsOH-DPEN). Tento nový katalyzátor (zobrazený na obr. 4) hydrogenoval jak 1-alkyl, tak 1-aryldihydroisochinolinyl s aktivitou srovnatelnou s Noyoriho katalyzátory.

4.2. Vliv struktury substrátu na průběh ATH

Důležitou funkční skupinou, která se často nachází na dihydroisochinolinovém skeletu, je methoxyskupina. Náš výzkum tedy rovněž zahrnoval testování ATH různých derivátů 1-methyl-3,4-dihydroisochinolinu¹⁹ (obr. 5) na katalyzátoru **1**. Ukázalo se, že substrát s methoxylovou skupinou v poloze 7 (**5d**) byl nejreaktivnější, zatímco 6-methoxy derivát **5c** byl nejméně reaktivní. Druhý nejreaktivnější byl substrát **5b**, který je substituovaný v obou polohách. Z uvedených výsledků vyplývá, že substituce v poloze 7 vede k aktivaci substrátu, zatímco v případě polohy 6 jde o efekt inhibiční, přičemž aktivace je silnější než deaktivace (jak je vidět u reakce se substrátem **5b**). Z teoretických výpočtů navíc vyplynulo, že reaktivita iminů v tomto případě zřejmě souvisí s jejich bazicitou, která je ovlivněna právě substitucí methoxylovými skupinami. Uvedené závěry samozřejmě platí pouze pro studovanou



Obr. 5. Struktury substrátů podrobených testování vlivu substituce methoxylovou skupinou v polohách 6 a 7

kombinaci substrátů a katalyzátoru a pro jiné, byť strukturálně příbuzné látky, již platit nemusí.

5. Vliv reakčních podmínek na průběh ATH iminů

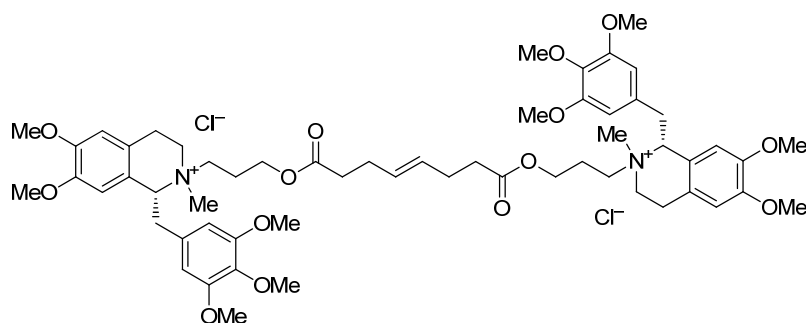
Donedávna jedinou kinetickou studii v oblasti ATH iminů publikovali Blackmondová a spol. roku 2006, avšak předmětem jejich zájmu byl rhodiový analog Noyoriho katalyzátoru²⁰. Roku 2013 provedli Pecháček a spol. podrobnou parametrickou studii ATH iminů²¹ s použitím Noyoriho katalyzátoru **1a**. Jako substrát posloužil jednoduchý dihydroisochinolin **5a**. V rámci této práce byl sledován vliv několika klíčových parametrů na průběh hydrogenace, a to koncentrace reakční směsi, molárního poměru substrát/katalyzátor (S/C), teploty, množství hydrogenační směsi, poměru složek hydrogenační směsi (HCOOH/TEA) a vliv atmosféry nad reakční směsí.

Podle očekávání měla koncentrace reakční směsi výrazný vliv na rychlost reakce, neb zvýšením koncentrace bylo možné dosáhnout nárůstu počáteční rychlosti reakce až o 80 %. Dosažený enantiomerní přebytek se se změnou koncentrace reakční směsi prakticky neměnil.

Vliv poměru S/C na rychlost reakce vykazoval pozoruhodný trend. I když byla počáteční rychlost reakce vztažena na množství katalyzátoru, tak její hodnota klesala se zvyšujícím se poměrem S/C, a to prakticky lineárně. Tento jev by mohl být způsoben tím, že určité neměnné množství katalyzátoru je neaktivní, pravděpodobně z důvodu blokáce aktivního místa bází přítomnou v hydrogenační směsi (triethylamin), nebo vzniklým produktem. Blokáce se více projevuje při vyšším poměru S/C, neboť množství triethylaminu a substrátu zůstává konstantní. V souladu s očekáváním neměla změna poměru S/C žádný vliv na dosažený enantiomerní přebytek.

Je obecně známo, že teplota má zásadní vliv na rychlost všech chemických reakcí. S cílem studovat tento fenomén byly provedeny hydrogenační experimenty při 10, 20, 30, 40 a 50 °C, přičemž nárůst reakční rychlosti vykazoval dle očekávání exponenciální průběh. Zvyšující se teplota měla však nepříznivý vliv na dosažený enantiomerní přebytek reakce, který se snižoval přibližně o 2 procenta každých 10 °C. To může být způsobeno vyšší energií molekul při vyšší teplotě, což vede k pravděpodobnější tvorbě nefavorizovaného tranzitního stavu (s vyšší energií), který vede k opačnému (nežádoucímu) enantiomeru produktu, a tudíž je výsledné *ee* nižší.

Vliv množství hydrogenační směsi vykazoval přesně opačný trend, než by se dalo očekávat. Se zvyšujícím se množstvím hydrogenační směsi počáteční rychlost klesala, a to poměrně výrazně. Důvodem může být fakt, že protonovaný triethylamin je schopen se vázat vodíkovou vazbou na kyslík sulfonylamidové skupiny katalyzátoru, a tím blokovat přístup substrátu k aktivnímu místu (viz sekce 2.3). Větší množství hydrogenační směsi nedílně vede k většímu množství triethylaminu v reakční směsi, a tedy i k většímu množství blokování katalyzátoru.



Obr. 6. Struktura léčiva mivakurium-chloridu

Studovaná reakce se ukázala být velice citlivá na změnu molárního poměru kyseliny mravenčí a triethylaminu. Z pěti testovaných poměrů (0,5; 1; 2,5; 5; 10) se ukázal být efektivně využitelný pouze jeden, a to standardně používaný poměr 2,5 – v ostatních případech reakce prakticky neprobíhala.

Jelikož při ATH využívající kyselinu mravenčí jako donoru vodíku vzniká také oxid uhličitý, byly provedeny hydrogenace v rozdílných atmosférách nad reakční směsí (vzduch, argon a CO₂) a jeden experiment s odplyňováním reakční směsi v průběhu reakce pomocí ultrazvukové lázně (vzdušná atmosféra). Ukázalo se, že odplyňování pomocí ultrazvuku ani argonová atmosféra neměly vliv na rychlost reakce, avšak pod atmosférou CO₂ reakce probíhala jen třetinovou rychlostí. Tyto výsledky korespondují se studií Ikariyi a Koikeho, ve které ukázali, že hydrid **2** může v atmosféře CO₂ přejít na Ru-mravenčanový komplex²².

6. Průmyslové využití ATH

Přestože ATH vznikla jako předmět akademického zájmu, v dnešní době již nachází své využití i v průmyslu. Existuje velké množství opticky aktivních aminů, resp. alkoholů, které jsou využívány jako léčivé látky a pro něž je ATH vhodnou metodou přípravy.

Jako každá metoda/technologie, tak i ATH má svá pro a proti. Nespornými výhodami, oproti AH plynným vodíkem, jsou: stabilita katalyzátoru na vzduchu (fosfinové ligandy katalyzátorů pro AH snadno podléhají oxidaci vzdušným kyslíkem) a vyhnutí se použití vodíku. Tyto dvě skutečnosti umožňují vyzkoušet mnoho strukturně rozdílných katalyzátorů v poměrně krátkém čase (tedy provést reakční screening v testovacích vialkách). Odstranění nutnosti použití tlakového vodíku znatelně zjednodušuje a zlevňuje případně výrobní zařízení, neb postačuje jednoduchý vsádkový/průtočný reaktor namísto drahého autoklávu.

Jednou z velkých nevýhod je malý počet reakčních obrátů za čas (TOF) v porovnání s katalyzátory pro AH. Jako řešení se nabízí použití většího množství katalyzátoru

(jelikož jsou katalyzátory na ATH levnější než na AH, tak je toto řešení ekonomicky přijatelné), nebo prodloužení reakční doby. Zvýšení reakční teploty nepředstavuje zcela optimální řešení, neboť s rostoucí teplotou klesá *ee* reakce²¹. Odstranění zbytků kovu z produktu dnes většinou problém nepředstavuje. Pomocí komerčně dostupných prostředků je možné se dostat na jednotky ppm.

Roku 1997 si firma Avencia patentovala rhodiový katalyzátor s diaminovými (resp. aminoalkoholovými ligandy) pro ATH iminů a ketonů²³. Tyto komplexy jsou analogické k rutheniovým katalyzátorům Noyoriho typu. Kromě centrálního atomu se liší i aromatickým ligandem, kterým je povětšinou pentamethylcyklopentadienyl. Avencia tyto katalyzátory používá k výrobě několika chirálních alkoholů a aminů. Z běžících procesů zmiňme například ATH tetralonu na (*R*)-1-tetralol s kapacitou 200 dm³, výtěžkem 95 % a *ee* 97 %, dále pak 50litrový proces výroby (*S*)-1-(4-fluorfenyl)ethanolu s výtěžkem 85 % a *ee* 98,4 %, nebo výrobu (*R*)-*N*-difenylfosfinyl-1-methylnaftylaminu²⁴, který je produkován s *ee* 99 % a výtěžkem 95 %.

Naše skupina se zaměřila na možnost využití ATH pro přípravu prekurzoru svalového relaxancia mivakurium-chloridu (viz obr. 6)²⁵. Součástí naší studie je diskuse konvenčního způsobu přípravy (jenž využívá oddělení enantiomerů pomocí krystalizace s chirálním partnerem) a jeho srovnání s postupem využívajícím ATH. Srovnání obou způsobů přípravy je zaměřeno nejen na ekonomická hlediska, ale také na ekologické aspekty, mezi které patří spotřeba rozpouštědel či množství produkovaného odpadu. Právě ono velké množství odpadu vznikající při štěpení racemátu nahrává použití ATH, jelikož opačný isomer v tomto případě nemá využití (nelze jej dehydrogenovat zpět na substrát, ani racemizovat).

Tato práce byla finančně podporována Grantovou agenturou České republiky (GAČR P106/12/1276) a vznikla v rámci infrastruktury vybudované za podpory Operačního programu Praha – Konkurenceschopnost (projekt „Pražská infrastruktura pro strukturní biologii a metaboliku, č. CZ.2.16/3.1.00/24023).

LITERATURA

1. Hampl F., Paleček J.: *Farmakochemie*. Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2002.
2. Dang T. P., Kagan H. B.: *J. Chem. Soc. D* 1971, 481.
3. Fujii A., Hashiguchi S., Uematsu N., Ikariya T., Noyori R.: *J. Am. Chem. Soc.* 118, 2521 (1996).
4. Uematsu N., Fujii A., Hashiguchi S., Ikariya T., Noyori R.: *J. Am. Chem. Soc.* 118, 4916 (1996).
5. Noyori R., Yamakawa M., Hashiguchi S.: *J. Org. Chem.* 66, 7931 (2001).
6. Dub P. A., Ikariya T.: *J. Am. Chem. Soc.* 135, 2604 (2013).
7. Martins J. E. D., Clarkson G. J., Wills M.: *Org. Lett.* 11, 847 (2009).
8. Åberg J. B., Samec J. S. M., Bäckvall J. E.: *Chem. Commun.* 26, 2771 (2006).
9. Václavík J., Kuzma M., Přech J., Kačer P.: *Organometallics* 30, 4822 (2011).
10. Yamakawa M., Yamada I., Noyori R.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2818 (2001).
11. Šot P., Kuzma M., Václavík J., Pecháček J., Přech J., Januščák J., Kačer P.: *Organometallics* 3, 6496 (2012).
12. Kuzma M., Václavík J., Novák P., Přech J., Januščák J., Červený J., Pecháček J., Šot P., Vilhanová B., Matoušek V., Goncharová I. I., Urbanová M., Kačer P.: *Dalton Trans.* 42, 5174 (2013).
13. Heller D., de Vries A. H. M., de Vries J. G., v knize: *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (de Vries J. G., Elsevier C. J., Ed.), sv. III, kap. 44. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2007.
14. Václavík J., Pecháček J., Přech J., Kuzma M., Kačer P., Červený L.: *Chem. Listy* 106, 206 (2012).
15. Přech J., Matoušek V., Václavík J., Pecháček J., Syslová K., Šot P., Januščák J., Vilhanová B., Kuzma M., Kačer P.: *Am. J. Anal. Chem.* 4, 125 (2013).
16. Takehara J., Hashiguchi S., Fujii A., Inoue S., Ikariya T., Noyori R.: *Chem. Commun.* 2, 233 (1996).
17. Zhongqiang Z., Yongjun B.: *Heteroat. Chem.* 19, 682 (2008).
18. Přech J., Václavík J., Šot P., Pecháček J., Vilhanová B., Januščák J., Syslová K., Pažout R., Maixner J., Zápál J., Kuzma M., Kačer P.: *Catal. Commun.* 36, 67 (2013).
19. Václavík J., Pecháček J., Vilhanová B., Šot P., Januščák J., Matoušek V., Přech J., Bártová S., Kuzma M., Kačer P.: *Catal. Lett.* 143, 555 (2013).
20. Blackmond D. G., Ropic M., Stefinovic M.: *Org. Proc. Res. Dev.* 10, 457 (2006).
21. Pecháček J., Václavík J., Přech J., Šot P., Januščák J., Vilhanová B., Vavřík J., Kuzma M., Kačer P.: *Tetrahedron: Asymmetry* 24, 233 (2013).
22. Koike T., Ikariya T.: *Adv. Synth. Catal.* 346, 37 (2004).
23. Blacker A. J., Mellor B. J. (Avencia Ltd): PCT Int. Appl. WO 9842643 A1.
24. Blacker J., Martin J., v knize: *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*. (Blaser H. U., Schmidt E., Ed.), sv. II, kap. 3. Wiley-VCH, Weinheim 2004.
25. Vilhanová B., Matoušek V., Václavík J., Syslová K., Přech J., Pecháček J., Šot P., Januščák J., Toman J., Zápál J., Kuzma M., Kačer P.: *Tetrahedron: Asymmetry* 24, 50 (2013).
26. Šot P., Vilhanová B., Pecháček J., Václavík J., Zápál J., Kuzma M., Kačer P.: *Tetrahedron: Asymmetry* 25, 1346 (2014).

J. Januščák^a, J. Václavík^a, P. Šot^a, J. Pecháček^a, B. Vilhanová^a, M. Kuzma^b, and P. Kačer^a (^a *Department of Organic Technology, University of Chemistry and Technology, Prague*, ^b *Laboratory of Molecular Structure Characterization, Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Czech Republic*): **Current Topics in the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines**

At present, asymmetric hydrogenation is an attractive method for the synthesis of enantioenriched chiral compounds, such as drugs, agrochemicals or fragrances. This review is focused on the asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of imines, in particular 3,4-dihydroisoquinolines. Mechanistic aspects of ATH are discussed and analytical methods for the monitoring of ATH as developed in our group are presented. The effect of structural changes of the catalyst and substrate on the course of ATH is also described. The influence of temperature, reactant concentrations and other reaction parameters as well as the utilizability of ATH in chemical industry are discussed.