

ปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตรของ William S. Knowles

William S. Knowles's Asymmetric Hydrogenation

พรชัย เปรมไกรสร[†] และ วันเพ็ญ วสุพงษ์พันธ์

อาจารย์ประจำภาควิชาวิทยาศาสตร์พื้นฐาน

คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

โทร (02) 457-0068 ต่อ 119

[†]E-mail: pornpre2001@yahoo.com

บทคัดย่อ

สารตั้งต้น enamide (15), $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COOH})(\text{NHCOCH}_3)$ สามารถเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตรโดยมี (R,R)-DiCAMP เป็นตัวควบคุมทิศทางการเกิดปฏิกิริยานำไปสู่สารผลิตภัณฑ์แบบ (S)-configuration สูงกว่า 90%, enantiomeric excess สามารถอธิบายกลไกปฏิกิริยาได้ด้วยแบบจำลองควอดแดนส์ของ Knowles

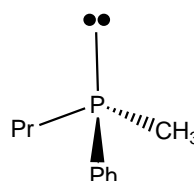
บทนำ

ปฏิกิริยาเตรียมสารประกอบไครัล (chiral compound) สามารถทำได้โดยอาศัยขบวนการทางชีวเคมี เช่น การเตรียมสาร L-glutamate, L-lysine หรือ L-mentol เป็นต้น หรืออาจอาศัยขบวนการทางเคมีในห้องปฏิบัติการ แต่ในแบบหลังนี้มักได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นแบบราซิเมต (racemate) ซึ่งต้องนำมาทำการแยก (resolution) ด้วยขบวนการต่าง ๆ เช่น การตกผลึกแบบลำดับส่วน (fractional crystallization) โดยการทำซ้ำ ๆ ทำให้ต้นทุนในขบวนการผลิตสูงขึ้น ในระหว่างนั้นมีความพยายามที่จะทำการสังเคราะห์สารแบบอสมมาตร

(asymmetric synthesis) ขึ้น เช่น การใช้ Raney Ni หรือ Pd ร่วมกับสารไครัล (chiral agent) ต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม แนวคิดการสังเคราะห์แบบอสมมาตรก็เป็นแบบลุ่ม ๆ ดอน ๆ อยู่หลายปี

แนวทางเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตร

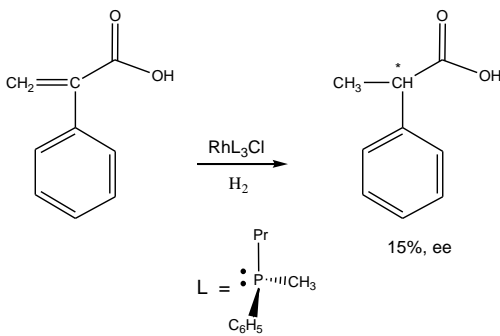
ประมาณ ค.ศ. 1960 Kurt Mislow และ Leopold Horner ได้ทำการศึกษาโครงสร้างสารประกอบฟอสฟิน (phosphine) พบว่าฟอสฟอรัส (P) ในฟอสฟินทำพันธะกับหมู่ข้างเคียงเหมือนคาร์บอนโดยมีการจัดตัวแบบทรงเหลี่ยมสี่หน้า (tetrahedral) และมีคู่อิเล็กตรอนโดดเดี่ยวหนึ่งคู่ทำหน้าที่เป็นเสมือนหมู่แทนที่ (ดูภาพถัดไป)



รูปแสดงการจัดตัวแบบทรงเหลี่ยมสี่หน้าของสาร-ฟอสฟิน

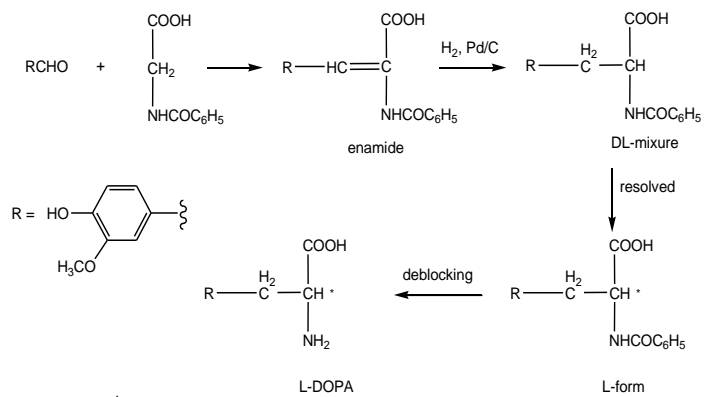
ยิ่งไปกว่านั้นที่น่าสนใจเขาพบว่าอะตอมฟอสฟอรัสเกิด inversion ไม่ง่ายเหมือนไนโตรเจน และยังมีครึ่งชีวิตหลายชั่วโมงเมื่อให้ความร้อนไปที่ 115 °C ต่อมา

การใช้สารไครัลด์ methylpropyl-phenylphosphine (MePPhPr) ร่วมในปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตร (asymmetric hydrogenation) ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มี 15% ee (enantiomeric excess) ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตร

อย่างไรก็ตามในขณะนั้นมีการค้นพบว่า L-DOPA เป็นสารที่ใช้ในการบำบัดโรคพาคินสัน (Parkinson's disease) ซึ่งปฏิกิริยาการเตรียมอาศัยขบวนการ Hoffman – LaRoche (Hoffman – LaRoche process) ขบวนการสังเคราะห์จะมีขั้นตอนการเพิ่มไฮโดรเจนแก่ enamide ให้ได้ DL-mixture แล้วทำการแยก (resolved) L-form แล้วนำไปทำการ deblocking จะได้ L-DOPA ตามลำดับ (ภาพที่ 2)

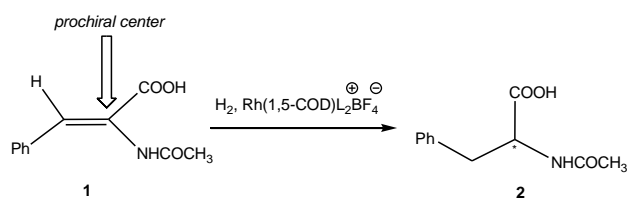


ภาพที่ 2 ขบวนการ Hoffman – LaRoche ในการเตรียม L-DOPA

William S. Knowles (ท่านได้รางวัลโนเบลสาขาเคมีใน ค.ศ. 2001) สนใจขั้นตอนการเพิ่ม



ไฮโดรเจนแบบอสมมาตรอย่างมาก จึงได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแก่สารโอลิฟิน (1) ซึ่งมี prochiral center (ภาพที่ 3) โดยการเติมสารประกอบฟอสฟินที่มีโครงสร้างลิแกนด์แบบต่าง ๆ ในรูปสารเชิงซ้อนโรเดียม [Rh(1,5-COD)L₂BF₄] ลงไปร่วมในปฏิกิริยาได้ผลดังตารางที่ 1 (ภาพประกอบจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)



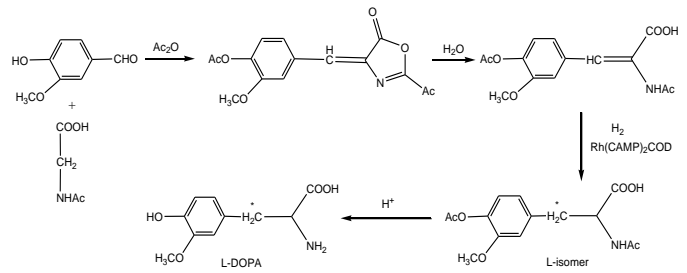
ภาพที่ 3 ปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตรที่ Knowles ศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงผลการเพิ่มไฮโดรเจนโดยมีฟอส-
ฟีนที่มีโครงสร้างลิแกนด์แบบต่าง ๆ

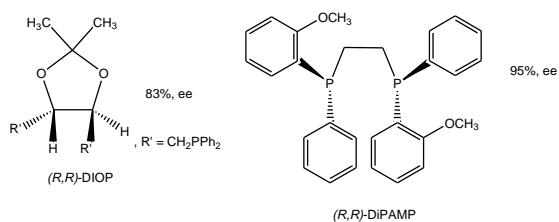
Entry	$[Rh(1,5-COD)L_2]BF_4$		%ee of 2
	R ₁	R ₂	
1.	CH ₂ CH MeEt	CH ₂ CH MeEt	1
2.	Me	Pr	28
3.	Me	i-Pr	28
4.	Me	cyclohexyl	32
5.	Me	Phenyl-, (PAMP)	58
6.	Me	cyclohexyl-, (CAMP)	88

1,5-COD = 1,5-Cyclooctadienyl, L = PPhR₁R₂

หากฟอสฟีนที่ใช้เป็น methylphenyl-o-
anisylphosphine (PAMP) จะได้ 2 ที่ 58%, ee
ในขณะที่ใช้ methylcyclohexyl-o-anisyl-
phosphine (CAMP) จะทำให้ %ee สูงถึง 88 ซึ่ง
ปกติจะได้เฉพาะกรณีที่ใช้เอนไซม์ในปฏิกิริยา
เท่านั้น เขาจึงตัดสินใจทำการเตรียม L-DOPA ใน
สเกลอุตสาหกรรม (ภาพที่ 4) ซึ่งก็ประสบ
ความสำเร็จเป็นอย่างดี ในแนวคิดของ Knowles
ท่านยอมรับเป็นความคิดที่ผิดโดยสิ้นเชิงว่าอะตอม
ฟอสฟอรัสในสารประกอบฟอสฟีนต้องเป็นไครัล
อะตอม เพราะต่อมา Henri B. Kagan ได้ทำการ
เตรียม (R,R)-DIOP (ซึ่งเตรียมจาก tartaric acid,
ภาพที่ 5) ก็ให้ผลใกล้เคียงกับ CAMP คือ 83%, ee
ของ L-DOPA และ Knowles ได้ดัดแปลงโครงสร้าง
ลิแกนด์เป็น (R,R)-DiPAMP (ภาพที่ 5, ซึ่งเป็นสารที่
เสถียรในอากาศ) นำไปสู่ 95 %ee ของ L-DOPA

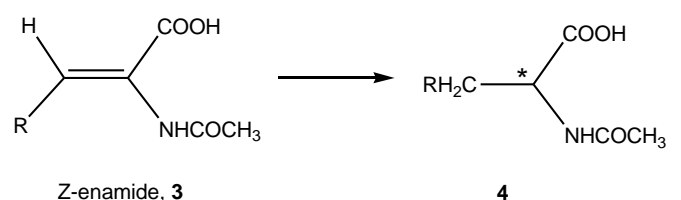


ภาพที่ 4 การเตรียม L-DOPA ของ Knowles โดยการเพิ่ม
ไฮโดรเจนแบบอสมมาตร



ภาพที่ 5 โครงสร้างไครัลฟอสฟีนของ (R,R)-DIOP และ
(R,R)-DiPAMP

ในปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแก่ E- และ Z-
enamide (3) พบว่าแบบหลังจะให้สารผลิตภัณฑ์ได้
ดีกว่า โดยที่หมู่ R ต้องไม่เป็น -COOH เพราะทำให้
โรเดียม (Rh) สับสน (confused) เมื่อมีหมู่ -COOH 2
หมู่ เขาจึงได้เปลี่ยนหมู่ R แบบต่าง ๆ ทำให้ได้ผลดัง
ตาราง 2



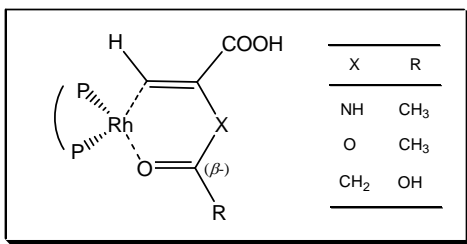
Z-enamide, 3

4

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณสารผลิตภัณฑ์แบบต่าง ๆ (ขึ้นกับหมู่ R) กับ % ee

สารผลิตภัณฑ์, 4	% ee
L-DOPA	94
L-phenylalanine	96
L-tryptophane	93
L-alanine	90
L-lysine	85

สารตั้งต้นสามารถเป็น enamide, enol-ester และ carboxylic acid (X = NH, O และ CH₂ ตามลำดับ) ซึ่งโครงสร้างมีลักษณะจำเพาะที่สำคัญคือ (1) มีหมู่คาร์บอนิล (C=O) ที่ตำแหน่ง β ถัดจากพันธะคู่ C=C (2) มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (เช่น -COOH) ที่ตำแหน่งพันธะคู่ C=C และ (3) ที่พันธะคู่ C=C ต้องมีไฮโดรเจนอะตอมอย่างน้อย 1 อะตอม ดังภาพ



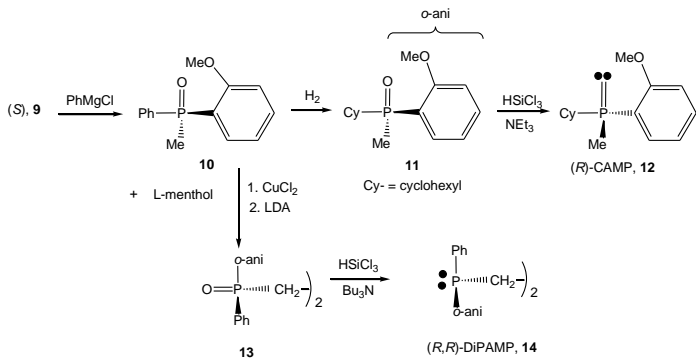
ในเวลาต่อมา นักวิทยาศาสตร์ได้ทำการดัดแปลงโครงสร้างของฟอสฟิน (ดังตารางที่ 3) จะเห็นว่าโครงสร้าง DuPHOS ของ M. J. Burk ให้ % ee สูงถึง 99 อย่างไรก็ตาม สาร CAMP และ (R,R)-DiPAMP ของ Knowles ก็ให้ % ee ค่อนข้างสูง โดยเส้นทางการเตรียมสารแสดงดังภาพที่ 6 และ 7 จากภาพที่ 6 L-mentol สามารถทำปฏิกิริยากับ acid chloride (8) แบบอสมมาตร นำไปสู่ (R)-:(S)-

9 ในอัตราส่วน 20:80 จากนั้นนำ 9 ไปแทนที่ด้วยหมู่ phenyl ให้ได้ 10 โดยเป็นสารสำคัญนำไปสู่ (R)-CAMP, 12 และ (R,R)-DiPAMP, 14 ตามลำดับ

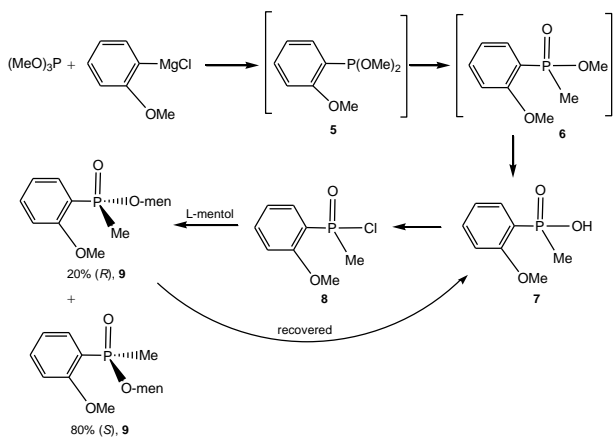
ตารางที่ 3 แสดงการดัดแปลงโครงสร้างฟอสฟินกับ % ee ของ

Entry	Structure	% ee
Bosnich (Chiraphos)		95
Kumada (BPPFA)		93
Achiwa (BPPM)		91
Rhone-Poulenc		87
Giongo (PNNP)		94
Burk (DuPHOS)		99

R = Me or Et



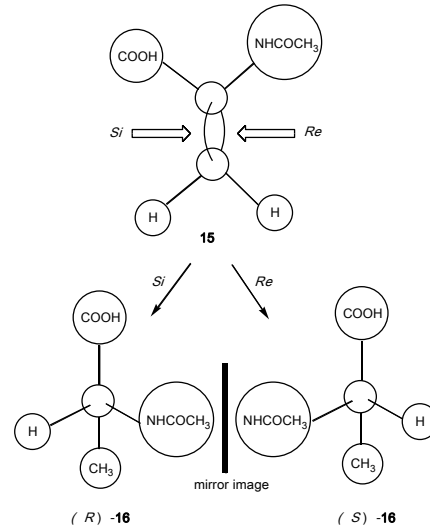
ภาพที่ 6 แสดงการเตรียมสาร (S)-9



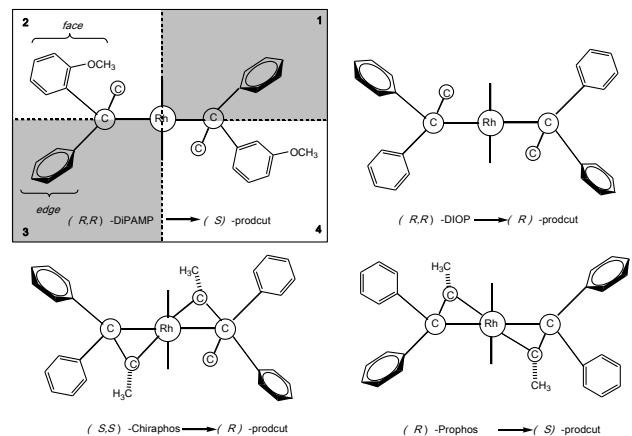
ภาพที่ 7 แสดงการเตรียม (R)-CAMP และ (R,R)-DiPAMP

กลไก

กลไกการเพิ่มไฮโดรเจนแก่ enamide-15 เป็นแบบด้านเดียวกัน (*cis*-addition) โดยเกิดได้ที่ด้าน *Si* และ *Re* นำไปสู่สารผลิตภัณฑ์ (*R*)- และ (*S*)-16 ตามลำดับ (ภาพที่ 8) ในกรณีมีการเติมสารไครัลฟอสฟินลงไป เช่น (*R,R*)-DiPAMP, (*R,R*)-DIOP, (*S,S*)-Chirophos และ (*R*)-Prophos สามารถแสดงโครงสร้างอาศัยแบบจำลอง Face-Edge (ภาพที่ 9)



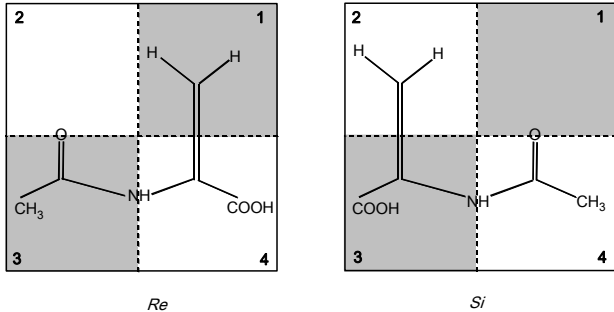
ภาพที่ 8 แสดงการเพิ่มไฮโดรเจนที่ด้าน *Si* และ *Re* ของ enamide (15)



ภาพที่ 9 แบบจำลอง Face-Edge ของสารไครัลฟอสฟินบางชนิด

มีความพยายามอธิบายโครงสร้างอินเตอรัมีเดียตในระหว่างการเกิดปฏิกิริยาเป็นอย่างมากโดยเฉพาะงานของ J. Halpern แต่ Knowles ได้แสดงภาพง่าย ๆ ใ้ไว้อย่างน่าสนใจเพราะสามารถนำไปทำนาย absolute configuration ของ chiral centre ที่เกิดขึ้นไว้ได้อย่างถูกต้อง (แม้ว่าท่านจะทราบดีว่า

หลายคนอาจตั้งคำถาม) ท่านได้อาศัยแบบจำลองควอดแดนต์ (Quadrant's model) อธิบายไว้ ดังนี้



ภาพที่ 10 แสดงการจัดตัวของสารตั้งต้นเมื่อใช้ตัวเร่ง (R,R)-DIPAMP ในแบบจำลอง-ควอดแดนต์

หากใช้ (R,R)-DiPAMP ในปฏิกิริยาจะมีการระบายเจดส์เข้ม (ภาพที่ 10, ควอดแดนต์ 1 และ 3) โดยถือว่าเป็นที่อยู่ของหมู่ Ph ของลิแกนด์ที่เป็นแบบตั้งฉากกับระนาบ โดยเชื่อว่าหมู่ amide (-NHCOCH₃) ชอบที่จะเข้าไปอยู่ในควอดแดนต์ที่ 3 ซึ่งดูเหมือนว่าจะมีช่องว่างที่เหมาะสมพอดี (fitting in nicely) (โดยความเกะกะไม่น่าจะมีผลในเรื่องนี้) การเพิ่มไฮโดรเจนจึงเกิดขึ้นที่ด้าน Re (ด้านล่างของระนาบ) เพื่อนำไปสู่สารผลิตภัณฑ์แบบ (S)-configuration นั่นเองนอกจากนี้ยังสามารถใช้แนวคิดนี้ใช้กับตัวเร่งอื่น ๆ ในการทำนายสารผลิตภัณฑ์ได้เช่นเดียวกัน

สรุป

การค้นพบปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนแบบอสมมาตร ช่วยทำให้นักเคมีสามารถลดเวลางบประมาณ และขั้นตอนต่าง ๆ ในการสังเคราะห์ enantiomer บริสุทธิ์เป็นอย่างมาก แต่มิได้หมายความว่า จะนำมาแทนที่การสังเคราะห์โดยวิธีชีวเคมี (biochemical synthesis) ได้เสียทีเดียว เพราะวิธีชีวเคมียังมีความจำเป็นอยู่มาก ส่วนข้อคิดสุดท้ายที่ Knowles ฝากไว้ในงานที่นำไปสู่ความสำเร็จของท่านมี 4 ข้อ คือ ข้อแรก คือ ความเข้าใจในงานอย่างถ่องแท้ ข้อสอง คือการวางแผนด้านงบประมาณ ข้อสาม คือ ความอดทนแห่งการรอคอย และข้อสุดท้ายที่จะขาดเสียมิได้ คือ โชค นั่นเอง

Reference

1. W. S. Knowles, *Asymmetric Hydrogenations*, December 8, 2001 (Nobel lecture). Available from URL: <http://nobelprize.org>
2. Smith, M.B. (1994). *Organic Synthesis*. McGraw-Hill International edition. New York.
3. Halpern J. (1985). *Asymmetric Synthesis*. (J. D. Morrison ed.) vol 5, p 41, Academic Press Inc., New York.