

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra Organické Chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of Organic Chemistry**

Doktorský studijní program: Organická chemie
Ph.D. study program: Organic chemistry

Autoreferát disertační práce
Summary of the Ph.D. Thesis



Přímé monitorování reakcí katalyzovaných kovy pomocí hmotnostní spektrometrie s
elektrosprejovou ionizací
Direct monitoring of metal-catalyzed reactions using electrospray ionization mass
spectrometry

Ing. Alexandra Tsybizova

Školitel/Supervisor: Dr. habil. Detlef Schröder;
Prof. Mgr. Jana Roithová, Ph.D

Praha, 2015

Abstract

The current dissertation thesis is focused on the investigation of metal-catalyzed reactions using ESI-MS. Other gas-phase methods such as tandem mass spectrometry, IRMPD spectroscopy and DFT calculations have also been involved.

The first project investigates the speciation of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in organic solvents. ESI-MS studies revealed an extensive clustering ability and were complemented by solution-phase studies including EPR spectroscopy, which supported an extensive aggregation of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in organic solvents. The formation of the copper clusters can be suppressed by contamination of the organic solvents with a small amount of water.

ESI-MS was used to monitor a Cu-catalyzed aerobic cross-coupling reaction between thiol esters and arylboronic acids in the second study. The ESI spectra showed the formation of Cu-complexes with the starting thiol ester and the coupling product. Online monitoring of the reaction using ESI-MS was carried out allowing determination of the rate constants and thermodynamic parameters (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , and ΔG^\ddagger) for the title reaction.

In the third project phenylpyridine dilute solutions in the presence of NiCl_2 were probed by ESI-MS. The spectra showed the formation of ions $[\text{Ni}(\text{PhPy})_m]^{2+}$ and $[\text{NiCl}(\text{PhPy})_n]^+$ that were characterized by ESI-MS, IM-MS and DFT calculations. 2-PhPy acts in a very different manner to that of 3- or 4-PhPy. For 2-PhPy, C-H bond activation in the $[\text{NiCl}(\text{PhPy})_2]^+$ complex is significant, whereas this route is almost completely suppressed for the corresponding complexes of 3- and 4-PhPy only occurring at elevated energies.

Finally, a gas-phase investigation of the C-H activation of 2-PhPy, catalyzed by $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and Ru(II) carboxylate was carried out. The energy required for C-H activation was estimated in CID experiments. Hammett plots constructed from CID experiments with different copper carboxylate catalysts revealed that the use of stronger acids accelerates the C-H activation step. Carboxylates derived from stronger acids make the metal atom more electrophilic and shift the reaction towards the C-H activated products. DFT calculations determined reaction pathways for each catalyst; the reaction pathways are similar but the energy profiles are significantly different.

Abstrakt

Předkládaná disertační práce se zabývá studiem reakcí katalyzovaných kovy za využití ESI hmotnostní spektrometrie. Dále byly použity také techniky v plynné fázi, jako je tandemová hmotnostní spektrometrie, IRMPD a byly prováděny DFT výpočty.

První projekt se zabývá chováním $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v organických rozpouštědlech. Studie za použití ESI-MS odhalily rozsáhlou tvorbu klastrů $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Tato měření byla doplněna studiem $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v kapalně fázi zahrnující EPR spektroskopii, která potvrdila intenzivní agregaci $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v organických rozpouštědlech. Vznik klastrů mědi může být potlačen kontaminací rozpouštědla malým množstvím vody.

Ve druhé studii byla použita ESI-MS ke studiu mědi katalyzovaného cross couplingu thioesterů a arylboronových kyselin. ESI spektra ukázala tvorbu komplexů mědi s výchozím thioesterem a s produktem couplingu. Průběžné sledování reakce pomocí ESI-MS umožnilo vypočítat rychlostní konstanty a termodynamické parametry (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , a ΔG^\ddagger) zmíněné reakce.

Ve třetím projektu byly studovány zředěné roztoky fenylpyridinů v přítomnosti NiCl_2 za pomoci ESI-MS. Spektra ukázala tvorbu iontů $[\text{Ni}(\text{PhPy})_m]^{2+}$ a $[\text{NiCl}(\text{PhPy})_n]^+$, jež byly charakterizovány ESI a IM hmotnostní spektrometrií a DFT výpočty. 2-fenylpyridin vykazoval podstatně jiné chování v porovnání s 3- a 4-fenylpyridinem. Aktivace C-H vazby v komplexu $[\text{NiCl}(\text{PhPy})_2]^+$ u 2-PhPy je velice významná, zatímco v případě komplexů odpovídajících 3- a 4-fenylpyridinu je tato cesta téměř zcela potlačena a uplatňuje se pouze při vyšších energiích.

V poslední studii byla zkoumána C-H aktivace 2-fenylpyridinu v plynné fázi katalyzovaná $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a $\text{Ru}(\text{II})$ karboxyláty. Energie potřebná k C-H aktivaci byla stanovena pomocí CID experimentů. Hammetovy rovnice sestavené na základě CID experimentů, s použitím různých karboxylátů mědi jako katalyzátorů ukázaly, že silnější kyseliny urychlují C-H aktivaci. Karboxyláty odvozené od silnějších kyselin zvyšují elektrofilitu atomu kovu a usnadňují reakci ve směru produktů C-H aktivace. Reakční cesta byla v případě každého katalyzátoru stanovena DFT výpočty; nalezené reakční cesty jsou podobné, ale odpovídající energetické profily se značně liší.

List of abbreviations

AC	alternating current
ACN	acetonitrile
AcOH	acetic acid
CID	collisional induced dissociation
CLIO	Centre Laser Infrarouge Orsay (France)
DFT	density functional theory
EPR	electron paramagnetic resonance
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
FEL	free electron laser
FWHM	full width at half-maximum
HPLC	high-performance liquid chromatography
IM	ion mobility
IMS	ion mobility mass spectrometry
IR	infrared
IRMPD	infrared multiphoton dissociation
IT-MS	ion trap mass spectrometer
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
NMR	nuclear magnetic resonance
PES	potential energy surface
PhPy	phenylpyridine
ZPVE	zero-point vibrational energy

Contents

1. Introduction.....	6
2. Aims of the study	6
3. Results and discussion	6
4. Conclusion	17
5. Úvod.....	18
6. Cíle práce	18
7. Výsledky a diskuse	18
8. Závěry	29
9. References/ Použitá literatura	30

1. Introduction

The discovery of cross-coupling reactions has been a breakthrough for organometallic chemistry, which was recently acknowledged by award of the Nobel Prize in Chemistry (2010).^{1,2} These reactions have dramatically changed the synthetic approach for many natural compounds, supramolecular materials or polymers, and many well-known organic molecules; in the past their synthesis required many more steps than nowadays. Therefore the mechanistic investigation of metal-catalyzed reactions has become a “hot topic” in contemporary organic chemistry, as their mechanisms greatly differ from what is considered a classical mechanistic scheme (*e.g.* A_{DE} or S_{N2}).

Reaction mixture monitoring is now widely used for mechanistic investigations of new reactions. It has a wide potential allowing for kinetic studies, establishment of the reaction end points and modification of the synthetic procedure (improve yields, reduce catalyst loading and by-product formation, make the reaction more environmentally friendly, *etc.*). Among many available techniques, NMR, IR spectroscopy and mass spectrometry are used frequently.

ESI-MS is very popular for reaction monitoring. An ideal reaction for ESI-MS studies would proceed at room temperature, in a polar volatile solvent (*e.g.* acetonitrile, methanol, or water), in an ambient atmosphere and would contain ionic reaction intermediates for easy detection and characterization. Organometallic reactions fulfill most of these requirements and are therefore popular for ESI-MS investigation. ESI is also a soft method for ion transfer from solution to the gas phase, and has been called the “major tool for the investigation of reaction mechanisms”.³ Moreover, MS allows for the advantageous investigation of intermediates’ properties in greater detail, and the thermodynamic and kinetic properties of elemental reaction steps.

2. Aims of the study

The aim of the current dissertation work was the investigation of metal catalyzed reaction mechanisms with ESI-MS using suitable reaction monitoring methods.

3. Results and discussion

3.1 Copper acetate speciation

Prior to investigating the mechanisms catalyzed by $Cu(OAc)_2$, we decided to study its ESI-MS behavior in methanol and acetonitrile. The methanolic (10^{-3} M) solution of $Cu(OAc)_2$ revealed the formation of clusters with highest degree of clusterization (see Figure 1).

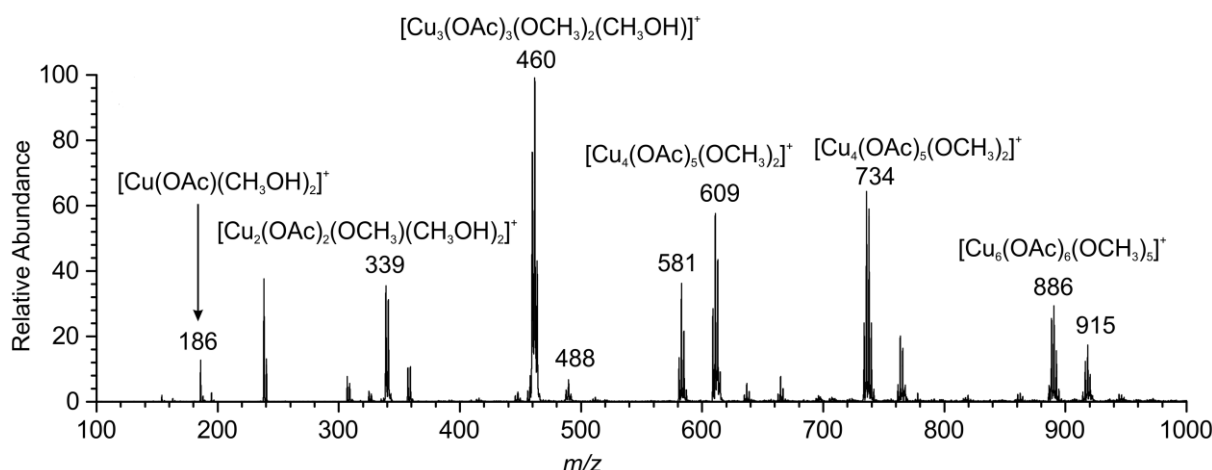


Figure 1. ESI mass spectra of a methanolic solution of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in positive-ion mode.

We found that small amounts of water dramatically increase the abundance of the mononuclear clusters, while the abundance of larger cluster decreased (Figure 2). Thus, in a pure MeOH solution mononuclear species only correspond to a few percent of the total signal abundance, whereas after the addition of 5 vol. % of water the mononuclear species become the most abundant.

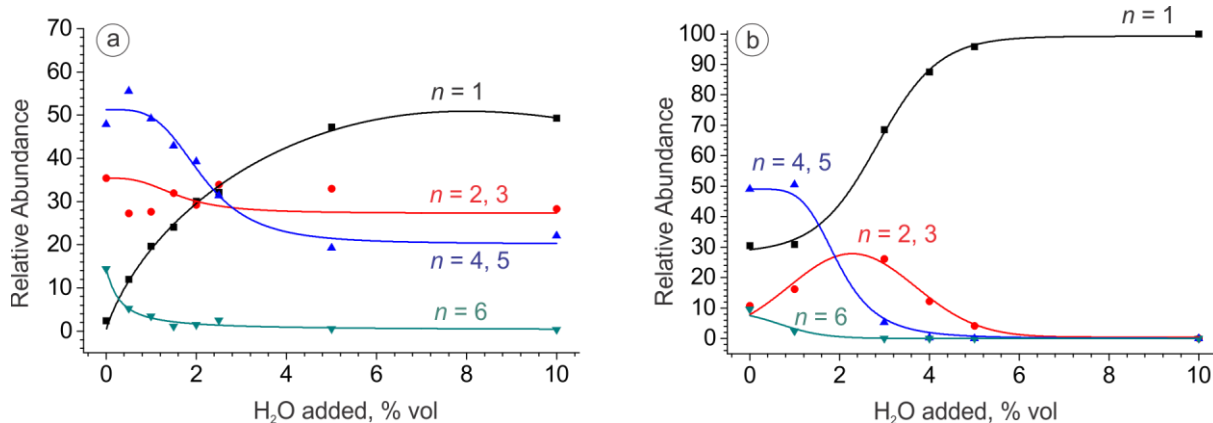


Figure 2. a) Normalized abundances ($I_i = 100$) of $[\text{Cu}_n(\text{OAc})_{2n-1-m}(\text{CH}_3\text{O})_m(\text{CH}_3\text{OH})_o]^+$ and b) $[\text{Cu}_n(\text{OAc})_{2n-1}(\text{CH}_3\text{CN})_o]^+$ cations as a function of the water content in the feed solution of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 mM) in a) methanol and b) acetonitrile.

In order to test whether a similar water effect takes place in solution we have performed a series solution-phase experiments (solubility, conductivity and EPR studies). EPR experiments show that the pure methanol solution of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ is almost EPR inactive. However, addition of water increases the signal (with the EPR parameters A and g unchanged) suggesting that the signal growth corresponds to a concentration increase of monomers in the solution (Figure 3a).

The dependence of EPR signal growth on the amount of water is linear (Figure 3b) and shows that at 10% of added water 80% of copper acetate became EPR active. These observations suggest that the mononuclear species are formed after the addition of water. We also assume that high order $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]_n$ species are antiferromagnetic when n is even, or produce a small EPR signal when n is odd. Therefore, these results support the hypothesis of the presence of water leading to a cluster breakage in solution.

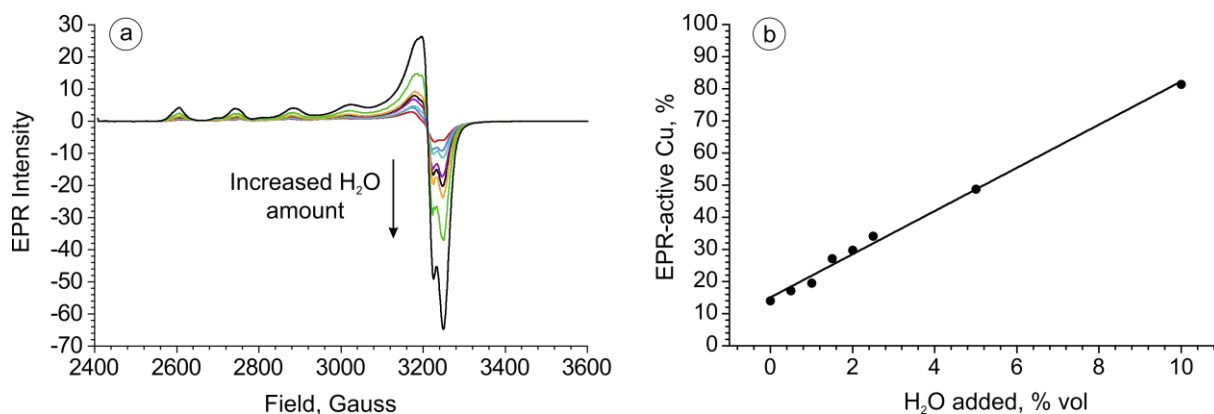
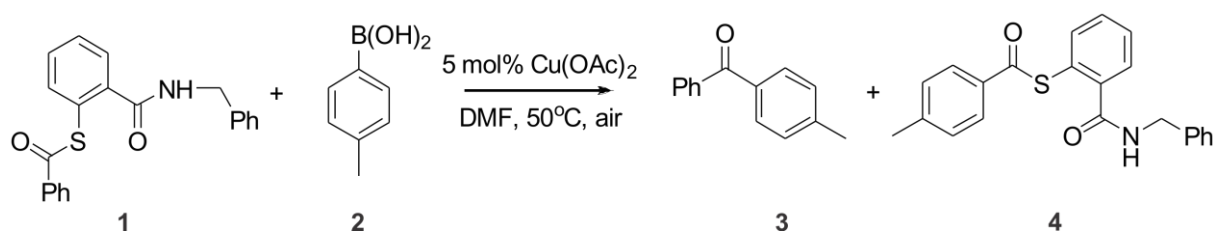


Figure 3. a) EPR spectra of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ solutions, 3.75 mM in methanol with variable water content; b) fraction of EPR-active $\text{Cu}(\text{II})$ species in $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ solutions in methanol with variable water content, obtained via double integration of spectra relative to an external standard.

3.2 Investigation of copper catalyzed aerobic cross coupling of thiol esters and arylboronic acids

In 2007 Villalobos *et al.* found a convenient method for the synthesis of non-symmetrical ketones (Scheme 1),⁴ a modification of the Liebeskind-Šrogl coupling reaction.⁵



Scheme 1. Aerobic coupling of thiol esters and boronic acids (specific reaction investigated here).

The mechanism of the reaction shown in Scheme 1 was investigated using ESI-MS and tandem mass spectrometry. The ESI-MS of the mixture of all three components (thiol ester, boronic acid and copper catalyst, Figure 4) in methanol showed complexes of both copper (I) and copper (II) with the starting thiol ester **1** at m/z 410, 469 and 757. In addition, Figure 4 shows complexes of the product **4** with $\text{Cu}(\text{I/II})$ and sodiated complexes of **4**.

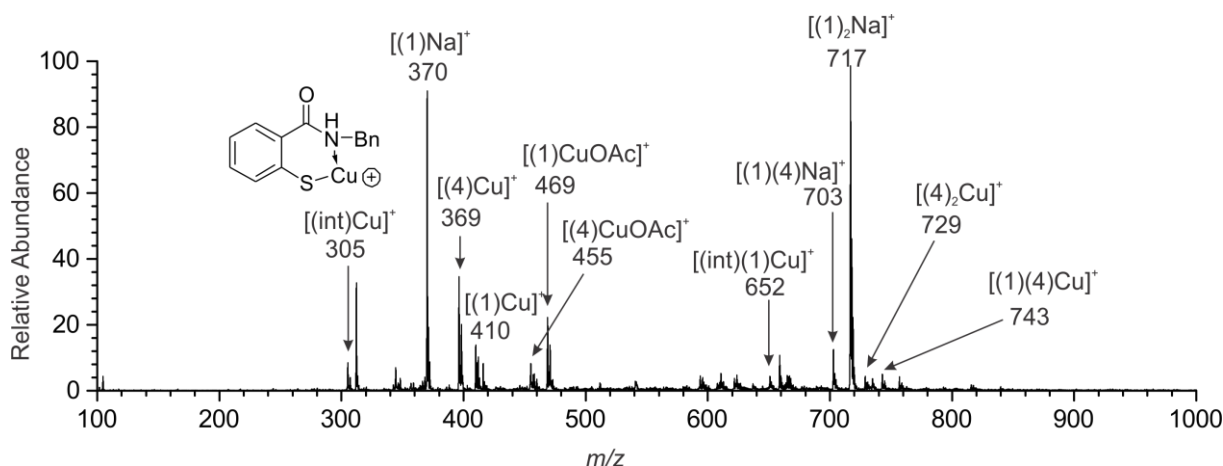


Figure 4. ESI-MS of the mixture of thiol ester **1**, 4-tolylboronic acid and $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in methanol, taken after 1h of mixing the reagents at room temperature.

On-line monitoring of the reaction has also been performed. Table 1 shows the intensity changes for the most abundant ions in the spectrum over time. Due to the small amounts of copper catalyst in the reaction mixture and the dominance of sodiated complexes, the detection of copper complexes was very challenging.

On-line monitoring performed at different temperatures (40, 50, 60 and 80°C) resulted in the creation of kinetic curves. Treating the reaction as if it proceeds under pseudo first order kinetics gives the linear dependencies shown in Figure 5a, and the rate constant can be determined from the slopes of the corresponding lines. The temperature dependency of the rate constants can be further investigated using the Arrhenius $\ln(k) = \frac{-E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln(A)$ and the Eyring equations $\ln \frac{k}{T} = \frac{-\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$, for the determination of thermodynamic parameters of the reaction.

Table 1. Relative intensities of the major complexes observed in the reaction mixture performed in DMF at 50°C

Time, h	<i>m/z</i>					
	356	370	396	689	703	717
	$[(4)\text{Na}]^+$	$[(1)\text{Na}]^+$	$[(4)\text{Cu}]^+$	$[(4)_2\text{Na}]^+$	$[(1)(4)\text{Na}]^+$	$[(1)_2\text{Na}]^+$
0.25	0.3	19.6	0	0.6	10.5	69
0.5	0.6	14.3	0.4	1.4	13.1	70.2
1	0.7	10.3	0.3	2.6	21.4	64.7
2	0.9	7.9	0.4	7.8	31.3	51.7
3.25	1.7	7.7	1.1	11.3	38.2	40
5.33	2	5	0	21.2	43.9	27.9
6.67	3.3	5.7	0	26.6	42.3	22.1
8.2	3.7	5.6	0	32.2	42	16.5
23	4.7	0.7	0	71.9	20.8	1.9

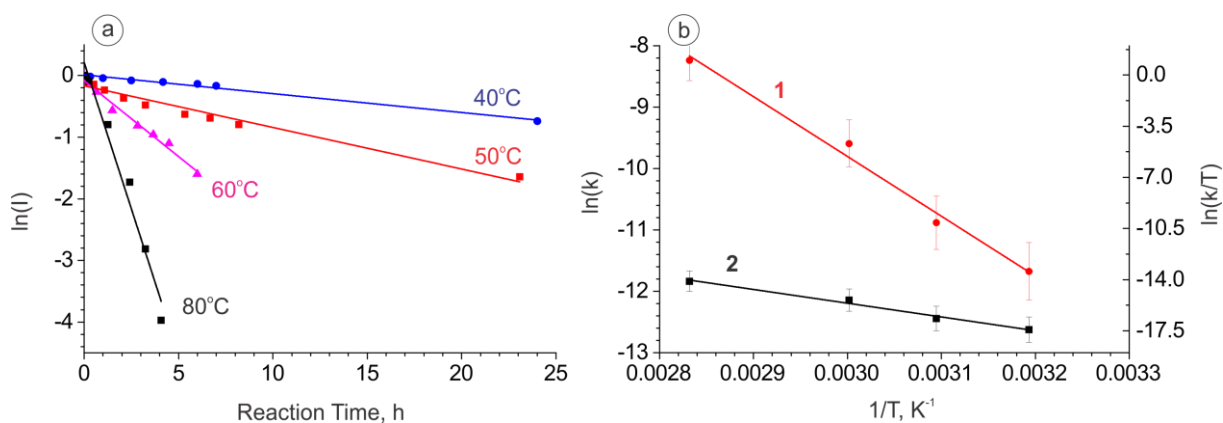


Figure 5. (a) Logarithmic plot of the abundance of the reactant complexes vs the reaction time at different temperatures; (b) Arrhenius (1) and Eyring (2) plots for thiol ester **1** coupling with 4-tolylboronic acid. The resulting values were determined from two independent measurements (I represents the sum of the abundances of $[(1)Na]^+$, $[(1)(4)Na]^+$, and $[(1)(2)Na]^+$ divided by the sum of the abundances of all complexes in Table 1).

Analysis of the Arrhenius equation gave us a value for $E_a = 81 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The Eyring equation gave an activation enthalpy of $76 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, and an activation entropy of $-100 \pm 5 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. The Gibbs energy according to the equation $\Delta G^\ddagger(T) = \Delta H^\ddagger - \frac{T\Delta S^\ddagger}{1000}$ was found to be $103 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ at 298 K.

3.3 Nickel catalyzed C-H activation of phenylpyridines

The mixtures of 2-, 3- and 4-PhPy ($3\cdot 10^{-4} \text{ M}$) with the nickel (II) chloride (10^{-4} M) in methanol/water (1:1) were investigated by ESI-MS, IMS and tandem mass spectrometry. The results obtained from positive ESI mass spectra are summarized in Table 2.

Most 2-PhPy is present in the activated form: $[(2\text{-PhPy})_2\text{Ni-H}]^+$ and the complex $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ serves as the precursor for bond activation:



Table 2. Relative intensities^a of the major nickel complexes in the ESI mass spectra of NiCl_2 (*ca.* $1\cdot 10^{-4} \text{ M}$) with isomeric PhPy (*ca.* $3\cdot 10^{-4} \text{ M}$), performed in water/methanol (1:1) under soft ionization conditions in the ESI source.

	$[(\text{PhPy})_3\text{Ni}]^{2+b}$	$[(\text{PhPy})_4\text{Ni}]^{2+}$	$[(\text{PhPy})_2\text{Ni-H}]^+$	$[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$	$[(\text{PhPy})_3\text{NiCl}]^+$
2-PhPy	2	<1	100	30	2
3-PhPy	2	100	<0.1	<1	6
4-PhPy	12	100	<0.1	3	10

^a Given relative to the base peak (100). ^bThis entry includes the $[(\text{PhPy})_3\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ signal which is formed by association of the $[(\text{PhPy})_3\text{Ni}]^{2+}$ dication with background water.

The mass-selected $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ ions were further characterized by CID (Table 3). In all cases we observed competition between C-H bond activation and simple loss of a PhPy

ligand, where the former was much more pronounced with 2-PhPy. In addition, the mixed complexes of phenylpyridine and NiCl^+ with perdeuteropyridine were examined. For all three isomeric PhPy ligands, losses of perdeuteropyridine prevails, but once again the appearance energy for ligand loss with 2-PhPy is significantly lower than with the other two isomers.

Table 3. Fragment ion appearance energies (in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and relative fragment intensities (given in brackets) upon CID of mass-selected $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ and $[(\text{PhPy})(\text{D}_5\text{-Py})\text{NiCl}]^+$.

	$[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$		$[(\text{PhPy})(\text{D}_5\text{-Py})\text{NiCl}]^+$			
	- HCl	- PhPy	- HCl	- DCl	- $\text{D}_5\text{-Py}$	- PhPy
2-PhPy	160 (27%)	170 (73 %)	160 (6%)	n.a	160 (94%)	n.a
3-PhPy	215 (13%)	215 (87%)	200 (4%)	205 (1%)	205 (91%)	205 (4%)
4-PhPy	220 (5%)	230 (95%)	200 (1%)	215 (<1%)	205 (98%)	215 (1%)

Next, IM-MS experiments were performed. Figure 6 shows the mobilograms of $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ complexes obtained from solutions of NiCl_2 and a mixture of 2- and 3-PhPy (1:1). At low cone voltages ($U_c = 20$ V), three features are observed in a 1 : 2 : 1 ratio. At elevated cone voltages, $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ and then $[(2\text{-PhPy})(3\text{-PhPy})\text{NiCl}]^+$ are depleted relative to $[(3\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$, being fully consistent with lowered ligand binding energies in the case of 2-PhPy caused by increased steric hindrance. The results of the systematic IM-MS studies are summarized in Table 4.

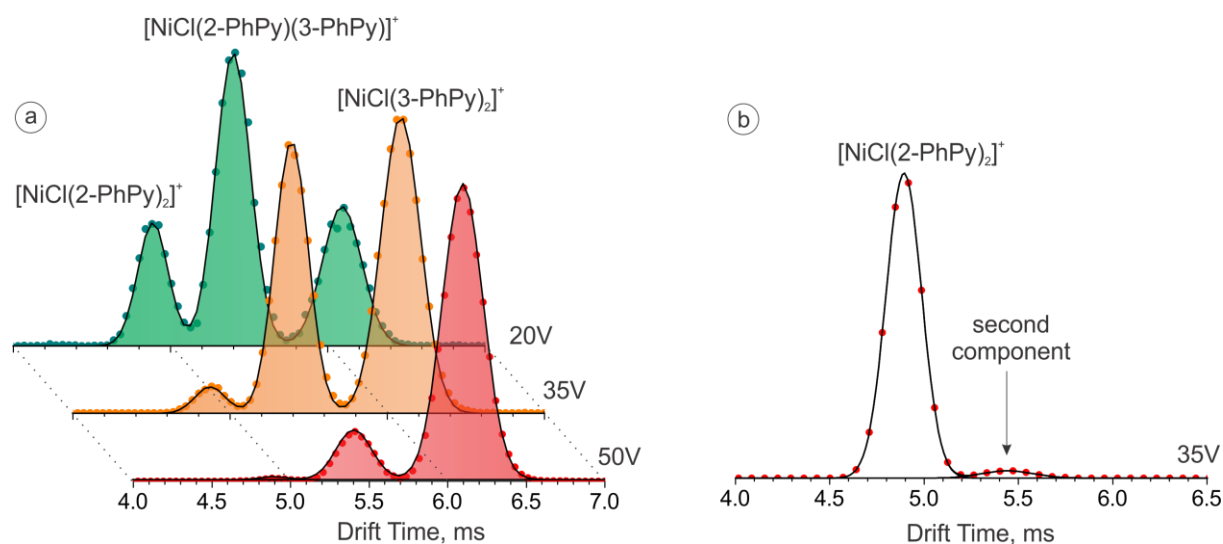


Figure 6. a) Arrival-time distributions of the mass-selected complex $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ upon IM-MS of a methanolic solution of NiCl_2 and 1 : 1 mixture of 2- and 3-PhPy at cone voltages (U_c) of 20, 35, and 50 V; b) arrival-time distribution of $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ from IMS generated at a cone voltage of $U_c = 35$ V. The second component appears at about 5.45 ms.

However, a second feature in the arrival distribution of $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ was a considerable challenge to interpret. In addition to the major component at an arrival time of

ca. 4.9 ms, a second peak appeared at about 5.45 ms (Figure 6b). In order to understand its nature, we performed quantum chemical studies. The calculations however ruled out several explanations for the existence of the second feature in the ion-mobility trace of $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$. In fact, the existence of different structures with different cross-sections was confirmed by theory, but all of the structures were predicted to easily interconvert under the conditions of the IM-MS experiments.

Table 4. Arrival times (in ms) of various ions generated upon ESI of a methanolic solution of NiCl_2 and PhPy.

	<i>m/z</i>	2-PhPy	3-PhPy	4-PhPy
$[(\text{PhPy})\text{NiCl}]^+$	248	2.98	3.80	3.80
$[(\text{PhPy})(\text{PhPy-H})\text{Ni}]^+$	367	4.83	5.32	5.97
$[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^{+\text{b}}$	403	4.94	6.08	6.35
$[(\text{PhPy})_3\text{NiCl}]^+$	558	<i>n.a</i>	8.90	9.77
$[(\text{PhPy})_3\text{Ni}]^{2+}$	261.5	<i>n.a</i>	3.09	3.20
$[(\text{PhPy})_4\text{Ni}]^{2+}$	339	<i>n.a</i>	3.74	4.07

Hence, we compared the measured arrival times of the various $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ ions with the computed cross sections (Figure 7). Strikingly, the arrival time of the second feature of $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ coincides with that of the mixed $[(2\text{-PhPy})(3\text{-PhPy})\text{NiCl}]^+$ complex. Accordingly, we checked the commercial sample 2-phenylpyridine for possible impurities. Using selected-ion monitoring in GC/MS, we identified a contamination of the original 2-PhPy sample with about 0.2 % of 3-PhPy. Hence, the presence of this impurity can account for the second component in Figure 6b.

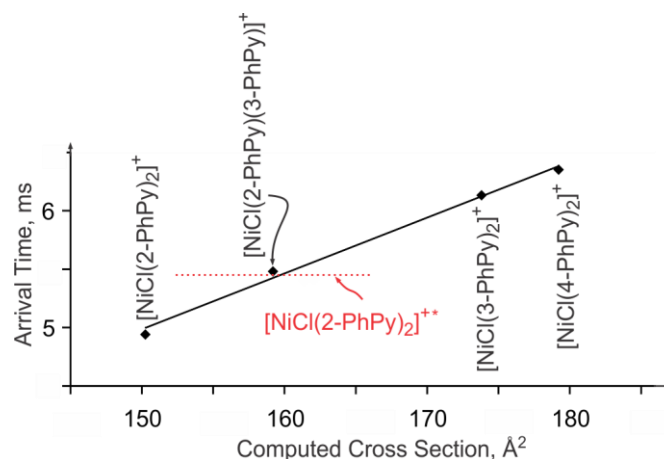
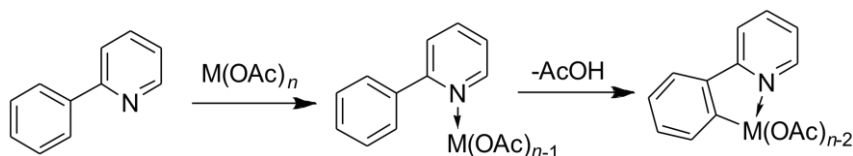


Figure 7. Measured arrival times in IM-MS versus computed cross sections of selected $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ complexes. The red vertical line denotes the arrival time of the second feature of $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ in Figure 6b.

3.4 Investigation of metal-catalyzed carboxylate assisted C-H activation

We have investigated the behavior of 2-phenylpyridine with three different metal carboxylates (ruthenium, palladium and copper) by ESI-MS, IRMPD and DFT calculations (Scheme 2) in order to compare their modes of activation and structures of the reaction intermediates.



Scheme 2. The carboxylate assisted C-H activation investigated here.

3.4.1 ESI-MS and CID studies

In the case of Ru catalysis, ESI-MS revealed the formation of an ion at m/z 394 that contained both catalytic and substrate parts (Figure 8a). CID analysis of this species showed the elimination of a neutral AcOH leading to the $[(C_6H_6)Ru((2-PhPy)-H)]^+$ complex containing C-H activated 2-PhPy. This can either represent elimination of neutral AcOH from the activated complex (*i.e.* $[(C_6H_6)Ru((2-PhPy)-H)(AcOH)]^+$) or the result of C-H activation in the non-activated complex (*i.e.* $[(C_6H_6)Ru(2-PhPy)(AcO)]^+$). The appearance energy for acetic acid loss was determined to be $AE(-AcOH) = 113 \pm 3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

The ESI mass spectrum of copper acetate and 2-PhPy in ACN is shown in Figure 8b. The complex at m/z 432 formally containing $Cu(OAc)^+$ and two 2-PhPy units showed competition between the elimination of 2-PhPy and AcOH. The determined appearance energies stood at $147 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for 2-PhPy loss and to $138 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for AcOH loss. While the former fragmentation is more abundant, its appearance energy is higher than that of the latter fragmentation. Therefore the elimination of 2-PhPy is kinetically favored and the elimination of AcOH represents the C-H activation step proceeding *via* a tight transition state. Thus the structure of the complex most probably corresponds to non-activated $[Cu(OAc)(2-PhPy)_2]^+$.

In parallel with the copper complexes reported above, Figure 8c shows the formation of an ion at m/z 475 that may correspond to $[Pd(OAc)(2-PhPy)_2]^+$. CID of this complex exclusively leads to elimination of acetic acid with an AE of $65 \pm 3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. As it is much lower than in the previous complexes, it may be possible that acetic acid is bound as a neutral ligand and the ions at m/z 475 are complexes with activated 2-phenylpyridine $[Pd((2-PhPy)-H)(2-PhPy)(AcOH)]^+$.

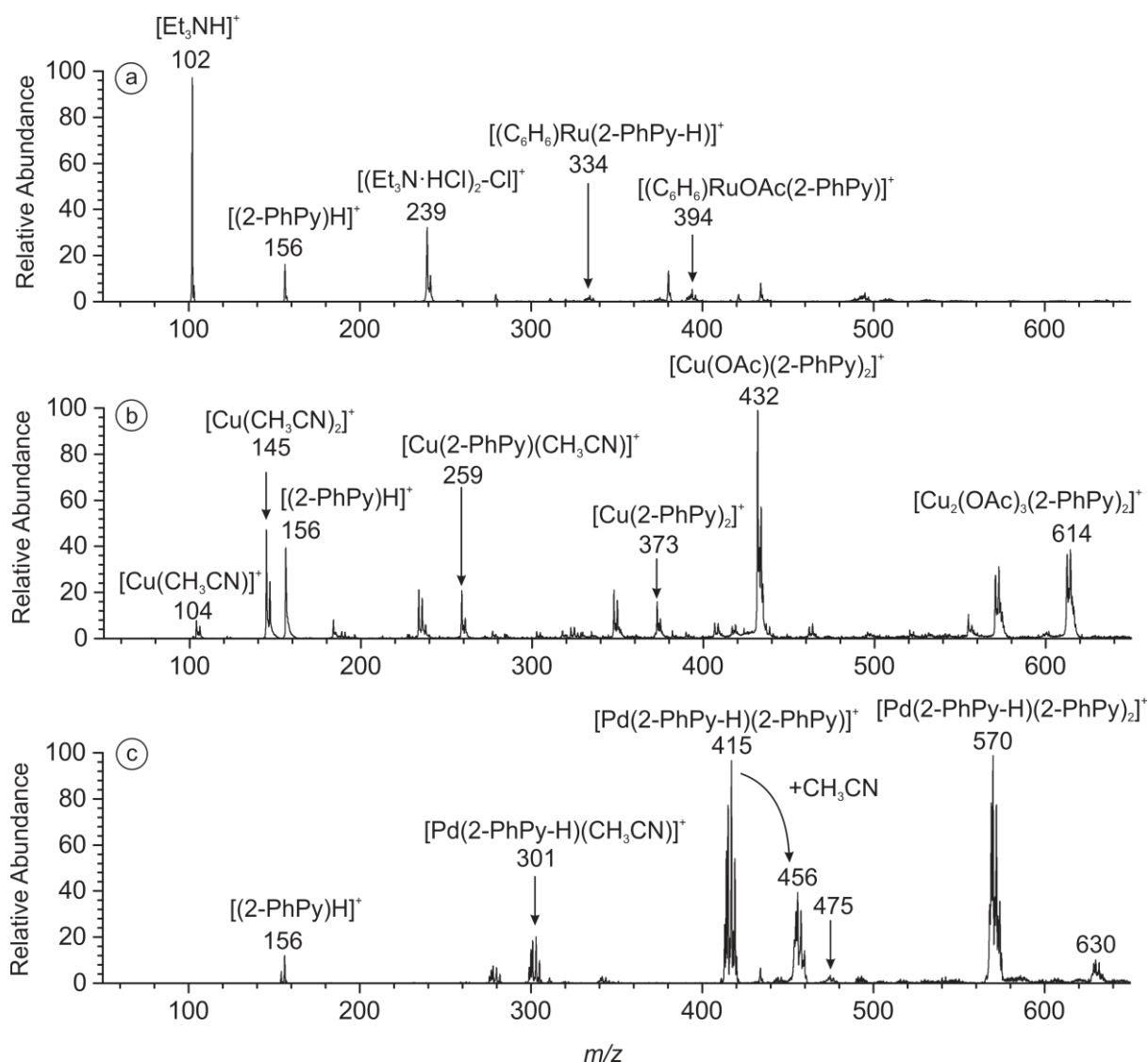


Figure 8. ESI-MS spectrum of the Ru-dimer $[\text{C}_6\text{H}_6\text{RuCl}_2]_2$ complex, acetic acid, triethylamine and 2-phenylpyridine in acetonitrile; b) ESI-MS spectrum of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ and 2-PhPy in acetonitrile; c) ESI-MS spectrum of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and 2-PhPy in acetonitrile.

3.4.2 DFT calculations of the reaction pathways

DFT calculations were used to generate the PES for the acetate assisted C-H activation of 2-PhPy with Ru, Cu and Pd catalysts (Figure 9b-d). Each of the derived mechanisms exhibited several common steps and similar labelling is employed to aid their comparison. An overall guide to the progression of these reactions is shown in Figure 9a (structure 1b represents the non-activated complex bearing monodentate acetate). In the Ru examples the generic ligand (L) represents a π -bonded benzene, while with Cu or Pd L is the supporting 2-PhPy bonded to the metal through the nitrogen atom. Labelling is consistent for all metals with the metal indicated in this text using superscript prefixes as follows: $^{\text{Ru}}1_a$, $^{\text{Cu}}1_a$ or $^{\text{Pd}}1_a$.

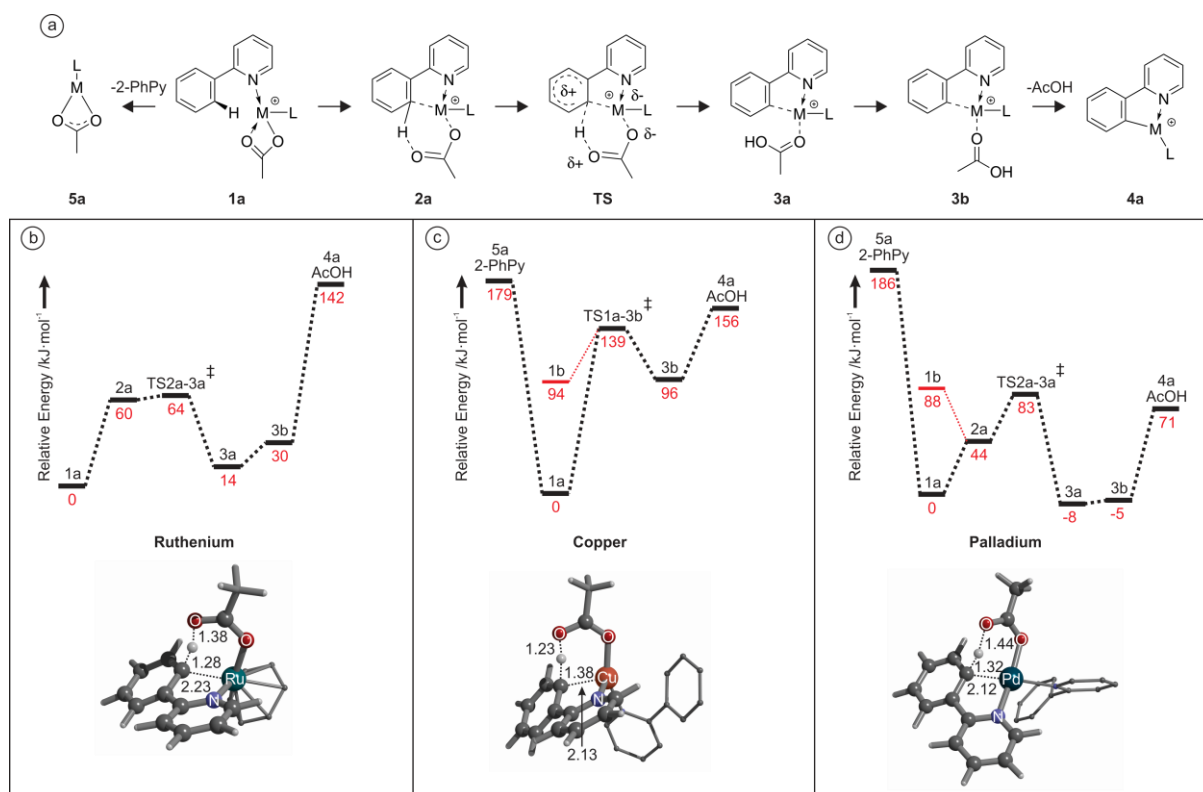


Figure 9. a) structural representations of the different calculated species involved in the C-H activation reactions (structure 1b, the monodentate isomer, was omitted for clarity); potential energy surface for the b) Ru, c) Cu and d) Pd - assisted C-H activation of 2-PhPy, (B3LYP/cc-pVTZ:cc-pVTZ-pp(M)). All energies are at 0 K and the depicted structures represent the transition structures; distances are in Å.

3.4.3 IRMPD studies

IRMPD experiments were performed on the $[(2\text{-PhPy})\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{OAc})]^+$, $[(2\text{-PhPy})_2\text{Cu}(\text{OAc})]^+$ and $[(2\text{-PhPy})_2\text{Pd}(\text{OAc})]^+$ complexes in order to account for their real structure. Thus, the experimental IRMPD spectrum generated for the $[(2\text{-PhPy})\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{OAc})]^+$ complex showed good agreement with the theoretical spectrum of the initial $^{\text{Ru}}1_a$ isomer. In case of Cu-catalysis an IRMPD spectrum for $[(2\text{-PhPy})_2\text{Cu}(\text{OAc})]^+$ was similar to that of the ruthenium complex and also showed excellent agreement with the theoretical spectrum of the non-activated intermediate $^{\text{Cu}}1_a$. The IRMPD spectrum obtained for $[(2\text{-PhPy})_2\text{Pd}(\text{OAc})]^+$ was considerably more complicated than the previous two examples. None of the calculated theoretical spectra provide an adequate match to the experimental results on their own. Therefore a mixed result is possible due to the low and comparable energies of $^{\text{Pd}}1_a$ and $^{\text{Pd}}3_a$.

3.4.4 Comparison of the experimental and theoretical results

Comparison of the experimental and theoretical results revealed that for the Ru complex, the measured *AE* of the acetic acid loss reflects its dissociation limit from the ruthenium

complex rather than the C-H activation barrier. For the Cu complex we concluded that the C-H activation step is the limiting step and determines the appearance energy that we observe. Interpretation of the experimentally observed value for elimination of AcOH from the palladium complex is complicated by the fact that we study a mixture of activated and non-activated complexes. It is likely that the experimentally measured value is largely dominated by the fragmentation of complexes with activated 2-phenylpyridine.

3.4.5 Acid and substituent effects on the AEs of the carboxylic acid loss

We studied a series of $LCu(OAc)$, 2-PhPy and acid mixtures in acetonitrile in order to generate a Hammett plot associated with the C-H activation step (Figure 10). The dependence of the branching ratio logarithms on the acid substituent σ constants results in a ρ constant of 0.93. This value conveys i) that electron-withdrawing substituents accelerate the C-H activation step and ii) a low ionic character of the transition state. The cause of the electronic effects is the structure of the concerted transition state in which hydrogen abstraction is assisted by the formation of the carbon-metal bond. The electron-withdrawing substituents at the carboxylate make the metal center more electrophilic and thus assist in the formation of the carbon-metal bond. The theoretical cyclic transition structure with highly delocalized charge density is also in accordance with the small value of ρ .

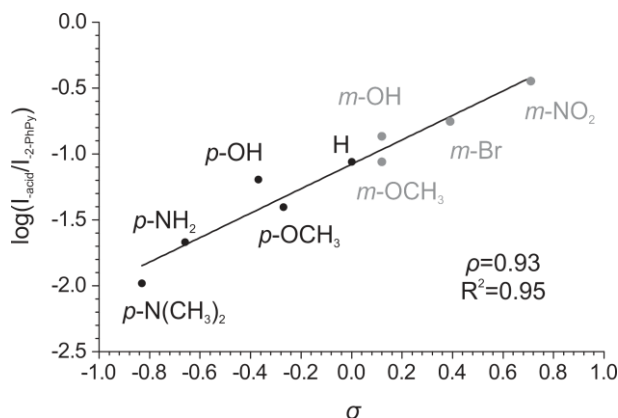


Figure 10. Hammett plot for the Cu-catalyzed C-H activation of 2-phenylpyridine showing the dependence of the logarithm of the branching ratio between acid and 2-phenylpyridine losses vs the σ constant.

4. Conclusion

The studies described in this dissertation represent some fundamental findings for organometallic chemistry research.

The investigation of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ behavior in methanol and acetonitrile revealed a high degree of clusterization. The abundance of clusters is strongly dependent on the presence of water in the solution: even small water contents significantly suppress the amount of clusters. Monomeric copper complexes become dominant with the water contents of 5 vol. %. This finding could be important for further investigations of reaction mechanisms catalyzed by $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

In the investigation of copper catalyzed cross coupling between thiol esters and boronic acids we were able to follow the kinetics of the reaction. Although the copper complexes had low abundance, we profited from the large intensities of reagent and product complexes with sodium. Reaction kinetics monitoring with ESI-MS allowed rate constants to be obtained at different temperatures and the thermodynamic parameters of the reaction to be calculated.

An investigation of complexes with three isomeric phenylpyridines and Ni^{2+} cations revealed that 3- and 4-PhPy behave similarly to each other, however 2-PhPy differs. In the Ni-2-PhPy complexes one of the *o*-C-H bonds of the phenyl ring comes in close proximity to the metal center enabling activation of the C-H bond and formation of a metallocycle. IM-MS was found to be a useful method for investigating the coordination and steric effects for the isomeric $[\text{NiCl}(\text{PhPy})_2]^+$ complexes.

Finally, the mechanism of carboxylate assisted C-H activation of 2-phenylpyridine was studied in the gas phase with Ru, Cu, and Pd catalysts. We determined the energies required for C-H activation and subsequent acetic acid elimination. Further analysis revealed that the experimentally observed appearance energy for AcOH loss in the case of Ru and Pd chiefly reflects the binding energy of acetic acid to the metal center after the C-H activation step. On the other hand the energy determined for copper complexes reflects the energy needed for C-H activation. C-H activation was also studied using Hammett plots. The results show that electron-withdrawing substituents on the benzoate counter ion accelerate the C-H activation step. This can be explained by the cyclic nature of the transition structure, where C-H bond dissociation is assisted by the formation of a metal-carbon bond.

5. Úvod

Objev cross-couplingových reakcí přinesl průlom v oblasti organokovové chemie, což bylo nedávno potvrzeno udělením Nobelovy ceny za chemii (2010).^{1,2} Tyto reakce dramaticky změnily syntetické přístupy pro přípravu přírodních látek, supramolekulárních materiálů a polymerů a mnoha dobře známých organických molekul, jejíž příprava v minulosti vyžadovala mnohem více reakčních kroků. Z těchto důvodů a jelikož se mechanismy uvedených reakcí liší od klasických mechanismů (např. A_{D} nebo $S_{\text{N}}2$), stalo se mechanistické studium kovy katalyzovaných reakcí zásadním tématem současné organické chemie.

Sledování reakční směsi je dnes široce používanou technikou pro studium mechanismů nových reakcí. Tyto metody mají velký potenciál pro studium reakční kinetiky, určení bodů ekvivalence a modifikace syntetického postupu (zvýšení výtěžků, snížení množství katalyzátoru a tvorby vedlejších produktů, snížení ekologické zátěže atd.). Z mnoha dostupných technik jsou nejčastěji používány NMR, infračervená spektroskopie a hmotnostní spektrometrie.

ESI-MS je velmi populární metoda monitorování průběhu chemických reakcí. Ideální reakce pro ESI-MS studie by měla probíhat při pokojové teplotě, v těkavém polárním rozpouštědle (např. acetonitril, methanol nebo voda), za přístupu vzduchu a měla by obsahovat reakční intermediáty ve formě iontů pro jejich snadnou detekci a charakterizaci. Organokovové reakce splňují většinu těchto požadavků a ESI-MS je proto populární metodou pro jejich studium. ESI je měkkou technikou pro přenos iontu z kapalné do plynné fáze, a proto se někdy nazývá “hlavní nástroj pro studium reakčních mechanismů”.³ Hmotnostní spektrometrie navíc s výhodou umožňuje detailně studovat vlastnosti intermediátů a termodynamické a kinetické charakteristiky elementárních reakčních kroků.

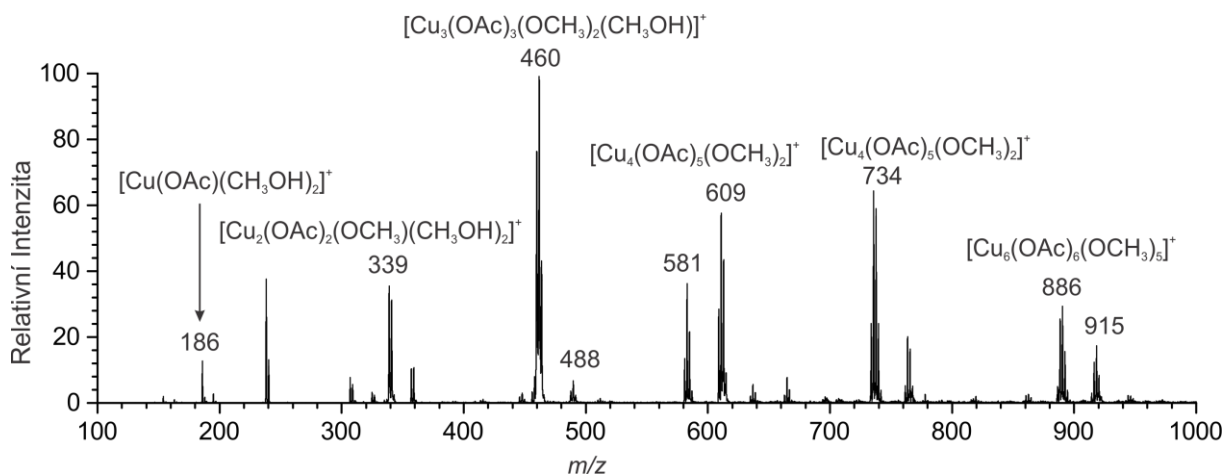
6. Cíle práce

Cílem této disertační práce bylo studium mechanismů kovy katalyzovaných reakcí pomocí ESI-MS za použití vhodných metod sledování průběhu reakce.

7. Výsledky a diskuze

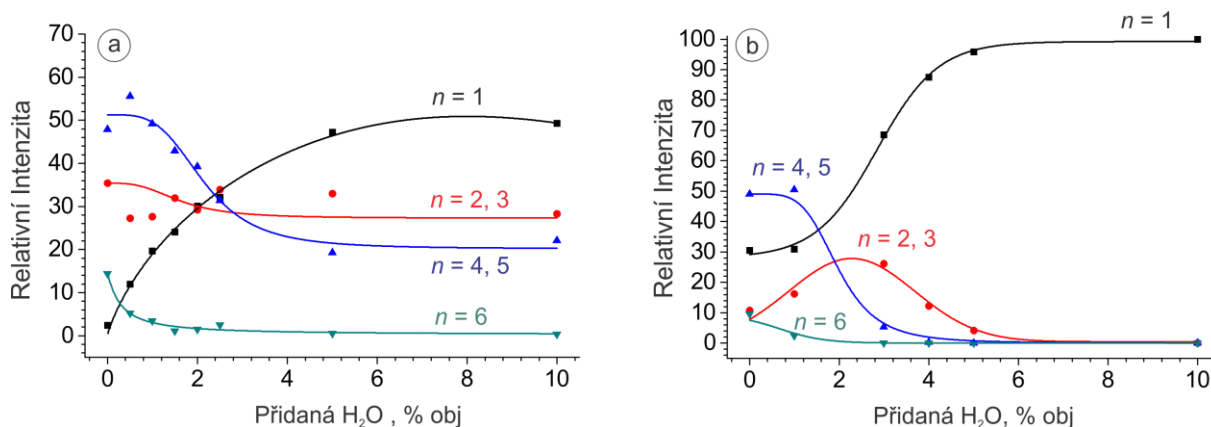
7.1 Chování octanu měďnatého

Před samotným zkoumáním reakcí katalyzovaných $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ jsme se rozhodli studovat ESI-MS chování této látky v methanolu a acetonitrilu. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ rozpuštěný v methanolu (10^{-3} M) vykazoval rozsáhlou tvorbu klastrů (Obrázek 1).



Obrázek 1. ESI hmotnostní spektrum methanolového roztoku $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v pozitivním iontovém módu.

Bylo zjištěno, že malé množství vody dramaticky zvyšuje četnost mononukleárních klastrů a zároveň snižuje zastoupení větších klastrů (Obrázek 2). V čistém methanolovém roztoku tak mononukleární částice tvoří jenom několik procent z celkového počtu signálů, zatímco po přidání 5 obj. % vody mají mononukleární částice ve spektru největší zastoupení.

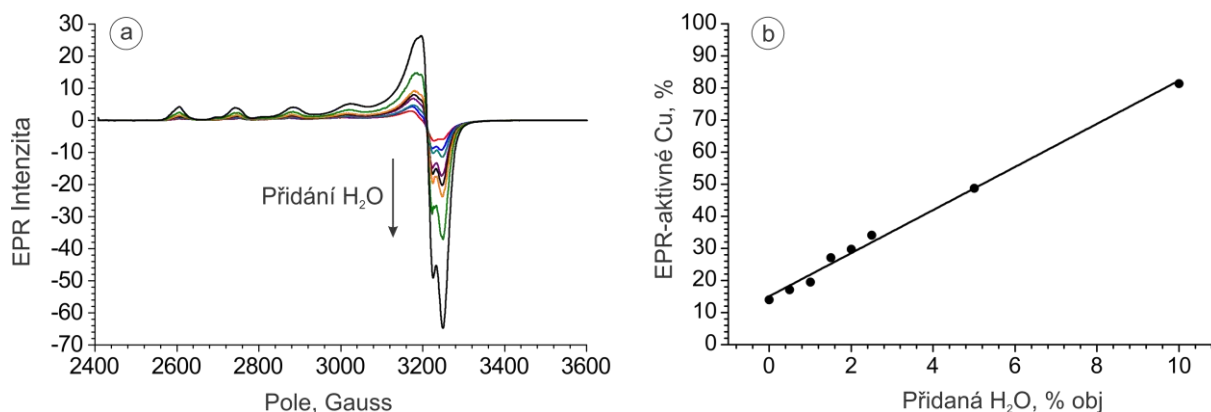


Obrázek 2. a) Normalizované zastoupení ($I_i = 100$) pro $[\text{Cu}_n(\text{OAc})_{2n-1-m}(\text{CH}_3\text{O})_m(\text{CH}_3\text{OH})_o]^+$ a b) $[\text{Cu}_n(\text{OAc})_{2n-1}(\text{CH}_3\text{CN})_o]^+$ kationty jako funkce obsahu vody v roztoku $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 mM) v a) methanolu a b) acetonitrilu.

Pro zjištění, zda má voda podobný vliv také v kapalně fázi, provedli jsme sérii experimentů v rozpouštědle (studium rozpustnosti, vodivosti a EPR). Experimenty ukazují, že roztok $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v čistém methanolu je v EPR téměř neaktivní. Přidání vody však zvětšuje signál (při nezměněných EPR parametrech A a g), což naznačuje, že vzrůst signálu odpovídá růstu koncentrace monomeru v roztoku (Obrázek 3a).

Závislost růstu EPR signálu na množství vody je lineární (Obrázek 3b) a ukazuje, že při 10 % obsahu přidané vody se 80 % octanu měďnatého stane EPR aktivním. Tato pozorování napovídají, že mononukleární částice se tvoří až po přidání vody. Také předpokládáme, že polynukleární klastry $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]_n$ jsou antiferromagnetické, pakliže je n sudé, nebo poskytují

slabý EPR signál, pokud je n liché. Tyto výsledky proto podporují hypotézu, že přidavek vody vede k rozbití klastrů.



Obrázek 3. a) EPR spektra roztoků $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 3,75 mM v methanolu s proměnným obsahem vody b) část EPR aktivních $\text{Cu}(\text{II})$ částic v methanolovém roztoku $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ s proměnným obsahem vody získané dvojnásobnou integrací spekter vzhledem k externímu standardu.

7.2 Studium aerobního cross couplingu thioesterů a arylboronových kyselin katalyzovaného mědí

V roce 2007 Villalobos a kolektiv našli vhodnou metodu pro přípravu nesymetrických ketonů (Schéma 1),⁴ která je modifikací Liebeskind-Šroglva couplingu.⁵

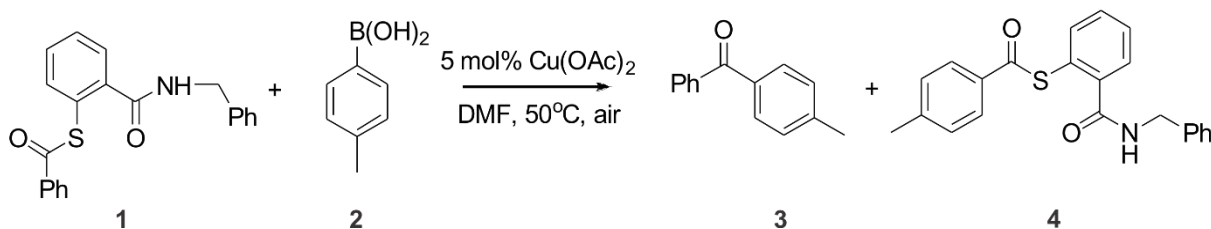
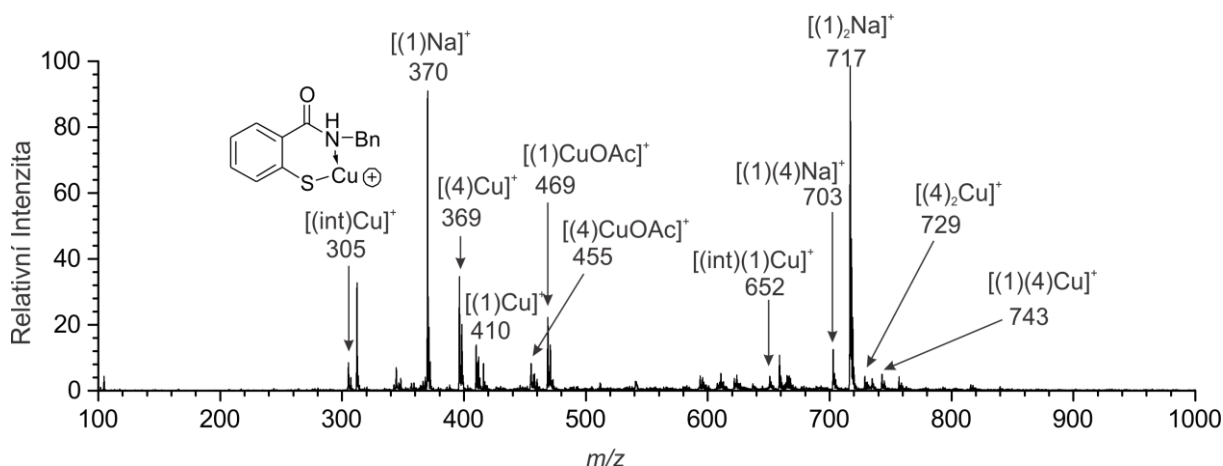


Schéma 1. Aerobní coupling thioesterů a boronových kyselin (konkrétní reakce studovaná zde).

Mechanismus reakce zobrazené ve Schématu 1 byl studován za pomoci metod ESI a tandemové hmotnostní spektrometrie. ESI-MS směsi všech tří složek (thioester, boronová kyselina a měďnatý katalyzátor, Obrázek 4) v methanolu detekovala komplexy výchozího thioesteru **1** s mědí jak v oxidačním čísle (I) tak i (II) o hmotnostech 410, 469 a 757 m/z . Obrázek 4 navíc ukazuje tvorbu komplexů produktu **4** s mědí (I/II) a komplexy látky **4** obsahující sodík.



Obrázek 4. ESI-MS směsi thioesteru **1**, 4-tolylboronové kyseliny a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v methanolu při pokojové teplotě po 1 h po smíchání reaktantů.

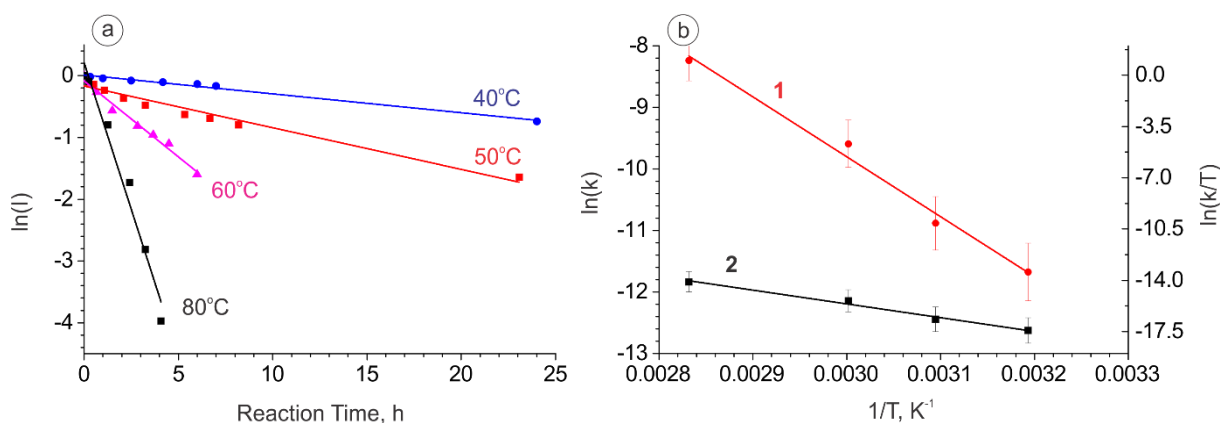
Bylo také provedeno on-line sledování reakce. Tabulka 1 ukazuje změny intenzit nejvíce zastoupených iontů ve spektru v závislosti na čase. V důsledku malého množství měďnatého katalyzátoru v reakční směsi a dominujících komplexů se sodíkem byla detekce komplexů mědi velmi omezená.

Na základě on-line sledování reakce prováděné při různých teplotách (40, 50, 60 a 80 °C) byly sestrojeny kinetické křivky. Na reakci bylo pohlíženo, jakoby se řídila kinetikou pseudoprvního řádu, a byly tak získány lineární závislosti zobrazené na Obrázku 5a. Rychlostní konstanty byly získány jako směrnice odpovídajících přímk. Pro získání termodynamických parametrů reakce mohou být teplotní závislosti rychlostních konstant dále studovány za použití Arrheniovy $\ln(k) = \frac{-E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln(A)$ a Eyringovy

$$\ln \frac{k}{T} = \frac{-\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \text{ rovnice.}$$

Tabulka 1. Relativní intenzity hlavních komplexů pozorovaných v reakční směsi v DMF při 50 °C.

Čas, h	<i>m/z</i>					
	356	370	396	689	703	717
	[(4)Na] ⁺	[(1)Na] ⁺	[(4)Cu] ⁺	[(4)2Na] ⁺	[(1)(4)Na] ⁺	[(1)2Na] ⁺
0.25	0.3	19.6	0	0.6	10.5	69
0.5	0.6	14.3	0.4	1.4	13.1	70.2
1	0.7	10.3	0.3	2.6	21.4	64.7
2	0.9	7.9	0.4	7.8	31.3	51.7
3.25	1.7	7.7	1.1	11.3	38.2	40
5.33	2	5	0	21.2	43.9	27.9
6.67	3.3	5.7	0	26.6	42.3	22.1
8.2	3.7	5.6	0	32.2	42	16.5
23	4.7	0.7	0	71.9	20.8	1.9



Obrázek 5. (a) Logaritická závislost zastoupení komplexů reaktantů na reakčním čase při různých teplotách; (b) Arrheniovy (1) a Eyringovy (2) závislosti couplingu thioesteru **1** s 4-tolylboronovou kyselinou. Výsledné hodnoty byly stanoveny ze dvou nezávislých měření (*I* představuje součet zastoupení [(1)Na]⁺, [(1)(4)Na]⁺ a [(1)(2)Na]⁺) podělené součtem zastoupení pro všechny komplexy z Tabulky 1).

Analýza Arrheniovy rovnice poskytla hodnotu pro $E_a = 81 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Eyringova rovnice poskytla hodnoty pro aktivační enthalpii $76 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ a aktivační entropii $-100 \pm 5 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Na základě rovnice $\Delta G^\ddagger(T) = \Delta H^\ddagger - \frac{T\cdot\Delta S^\ddagger}{1000}$ byla nalezena Gibbsova energie $103 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ při 298 K.

7.3 Niklem katalyzovaná C-H aktivace fenylypyridinu

Roztoky ligandů 2-, 3- a 4-PhPy ($3\cdot 10^{-4} \text{ M}$) a chloridu nikelnatého (10^{-4} M) ve směsi methanol/voda (1:1) byly studovány pomocí ESI-MS, IMS a tandemové hmotnostní spektrometrie. Výsledky měření ESI-MS v pozitivním módu jsou shrnuty v Tabulce 2.

Největší frakce 2-PhPy je přítomna v aktivované formě: [(2-PhPy)₂Ni-H]⁺ a komplex [(2-PhPy)₂NiCl]⁺ slouží jako prekurzor pro aktivaci vazby C-H:



Tabulka 2. Relativní intenzity^a nejvýznamnějších nikelnatých komplexů pozorovaných v hmotnostních spektrech NiCl₂ (ca. $1\cdot 10^{-4} \text{ M}$) a isomerických PhPy (ca. $3\cdot 10^{-4} \text{ M}$) ve směsi voda/methanol (1:1), měřených pomocí elektrosprejové ionizace a měkkých ionizačních podmínek.

	[(PhPy) ₃ Ni] ^{2+b}	[(PhPy) ₄ Ni] ²⁺	[(PhPy) ₂ Ni-H] ⁺	[(PhPy) ₂ NiCl] ⁺	[(PhPy) ₃ NiCl] ⁺
2-PhPy	2	<1	100	30	2
3-PhPy	2	100	<0.1	<1	6
4-PhPy	12	100	<0.1	3	10

^a Relativně vůči nejintenzivnějšímu píku ve spektru (100). ^bTato hodnota zahrnuje rovněž signál iontu [(PhPy)₃Ni(H₂O)]²⁺, který se tvoří asociací dikationtu [(PhPy)₃Ni]²⁺ s vodou přítomnou v iontové pasti.

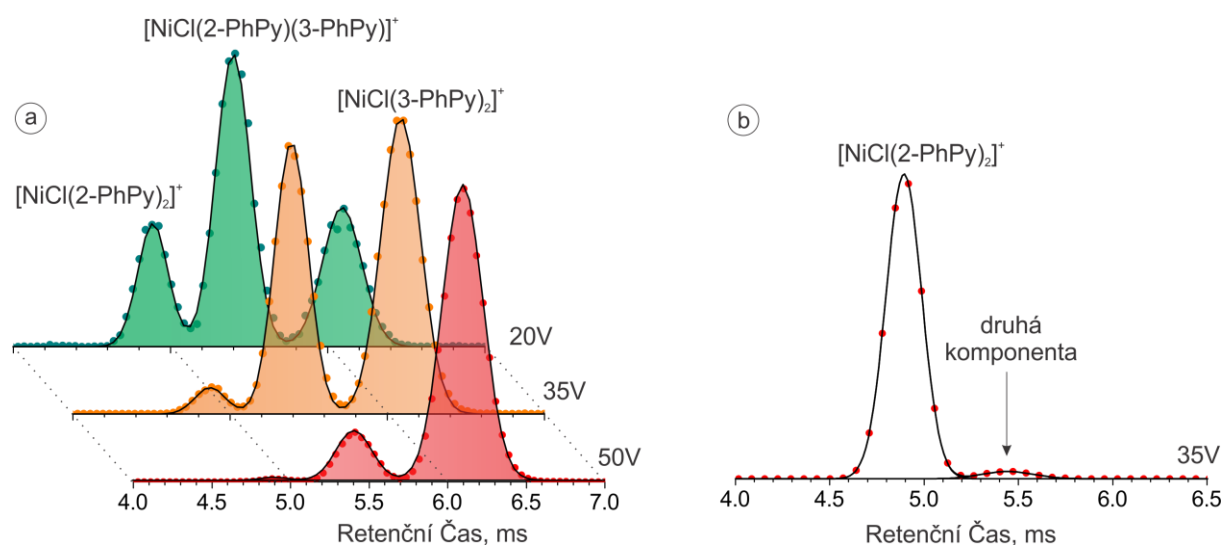
Hmotnostně vybrané ionty [(PhPy)₂NiCl]⁺ byly dále charakterizovány pomocí CID (Tabulka 3). Ve všech případech byly pozorovány dva konkurenční disociační kanály odpovídající aktivaci vazby C-H (nejzastoupenější v případě 2-PhPy) a jednoduché ztrátě ligandu PhPy. Studovány byly rovněž směsné komplexy fenylypyridinu a NiCl⁺ s

perdeuteropyridinem. Ztráta perdeuteropyridinu je dominantní disociační kanál pro všechny tři izomerické ligandy PhPy. Prahová energie pro ztrátu ligandu je přitom opět významně nižší pro 2-PhPy než pro zbývající dva izomery.

Tabulka 3. Prahové energie (v $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) a relativní intenzity fragmentů (v závorkách) získaných CID hmotnostně vybraných iontů $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ a $[(\text{PhPy})(\text{D}_5\text{-Py})\text{NiCl}]^+$.

	$[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$		$[(\text{PhPy})(\text{D}_5\text{-Py})\text{NiCl}]^+$			
	- HCl	- PhPy	- HCl	- DCl	- D ₅ -Py	- PhPy
2-PhPy	160 (27%)	170 (73 %)	160 (6%)	n.a	160 (94%)	n.a
3-PhPy	215 (13%)	215 (87%)	200 (4%)	205 (1%)	205 (91%)	205 (4%)
4-PhPy	220 (5%)	230 (95%)	200 (1%)	215 (<1%)	205 (98%)	215 (1%)

Následně byla pomocí IM-MS studována iontová pohyblivost zkoumaných komplexů. Na Obrázku 6 je znázorněn mobilogram komplexů $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ získaných z roztoku NiCl_2 a směsi 2- and 3-PhPy (1:1). Při nízkých napětích ($U_c = 20 \text{ V}$) byly pozorovány tři komponenty v poměru 1 : 2 : 1. Použití vyšších napětí vedlo postupně k úbytku iontu $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ a poté i $[(2\text{-PhPy})(3\text{-PhPy})\text{NiCl}]^+$ vzhledem k $[(3\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$, což je v souladu s nižší vazebnou energií 2-PhPy způsobenou sterickými nároky ligandu. Výsledky získané pomocí IM-MS jsou shrnuty v Tabulce 4.



Obrázek 6. a) Distribuce retenčních časů hmotnostně vybraných komplexů $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ získaných pomocí IM-MS methanolického roztoku NiCl_2 a směsi 2- a 3-PhPy 1 : 1 při použitých napětích U_c 20, 35 a 50 V; (b) distribuce retenčních časů iontu $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ v IMS generovaném při použitím napětí $U_c = 35 \text{ V}$. Druhá komponenta je detekována v čase 5.45 ms.

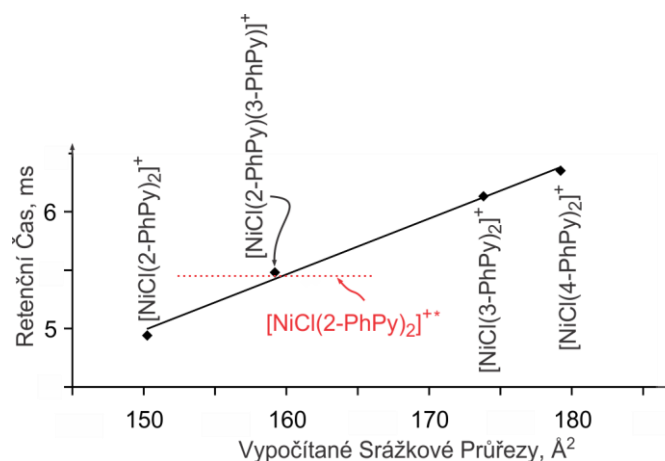
Vysvětlení distribuce retenčních časů iontu $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ se ukázalo být nečekanou výzvou. Kromě hlavní komponenty s retenčním časem *ca.* 4.9 ms byl pozorován rovněž druhý pík v čase 5.45 ms (Obrázek 6b). Ve snaze odhalit jeho původ jsme využili kvantové chemické výpočty. Ty vyloučily několik možných vysvětlení přítomnosti druhé komponenty

v mobilogramu iontu $[(2\text{-phpy})_2\text{NiCl}]^+$, ačkoliv byly odhaleny různé struktury iontu lišící se srážkovými průřezy. Ukázalo se totiž, že jednotlivé struktury mezi sebou mohou za podmínek IM-MS snadno přecházet.

Tabulka 4. Retenční čas (v ms) různých iontů generovaných pomocí ESI z methanolických roztoků NiCl_2 a PhPy.

	<i>m/z</i>	2-PhPy	3-PhPy	4-PhPy
$[(\text{PhPy})\text{NiCl}]^+$	248	2.98	3.80	3.80
$[(\text{PhPy})(\text{PhPy-H})\text{Ni}]^+$	367	4.83	5.32	5.97
$[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^{+\text{b}}$	403	4.94	6.08	6.35
$[(\text{PhPy})_3\text{NiCl}]^+$	558	<i>n.a.</i>	8.90	9.77
$[(\text{PhPy})_3\text{Ni}]^{2+}$	261.5	<i>n.a.</i>	3.09	3.20
$[(\text{PhPy})_4\text{Ni}]^{2+}$	339	<i>n.a.</i>	3.74	4.07

Srovnali jsme proto naměřené retenční časy a vypočítané srážkové průřezy jednotlivých iontů $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ (Obrázek 7). Ukázalo se, že retenční čas druhé komponenty nalezené v mobilogramu iontu $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ se shoduje s retenčním časem směsného komplexu $[(2\text{-PhPy})(3\text{-PhPy})\text{NiCl}]^+$. Následná kontrola čistoty komerčního 2-fenylpyridinu pomocí GC/MS (SIM mód) odhalila znečištění výchozí látky 2-PhPy přibližně 0.2 % 3-PhPy, což vysvětluje přítomnost druhé komponenty v Obrázku 6b.



Obrázek 7. Retenční časy naměřené pomocí IM-MS vynesené proti vypočítaným srážkovým průřezům vybraných komplexů $[(\text{PhPy})_2\text{NiCl}]^+$. Červená vertikální čára označuje retenční čas druhé komponenty v mobilogramu $[(2\text{-PhPy})_2\text{NiCl}]^+$ (Obrázek 6b).

7.4 Výzkum karboxylem asistované C-H aktivace katalyzované kovy

Zkoumali jsme chování 2-fenylpyridinu s třemi různými kovovými karboxyláty (konkrétně ruthenia, palladia a mědi) pomocí ESI-MS, IRMPD a DFT výpočtů (Schéma 2), abychom porovnali způsob jejich aktivace a struktury reakčních intermediátů.

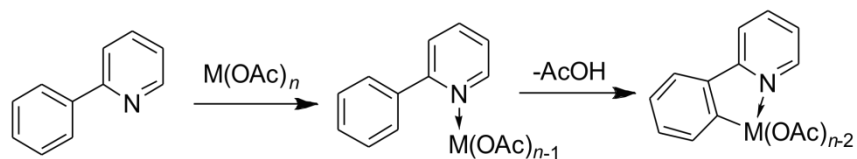


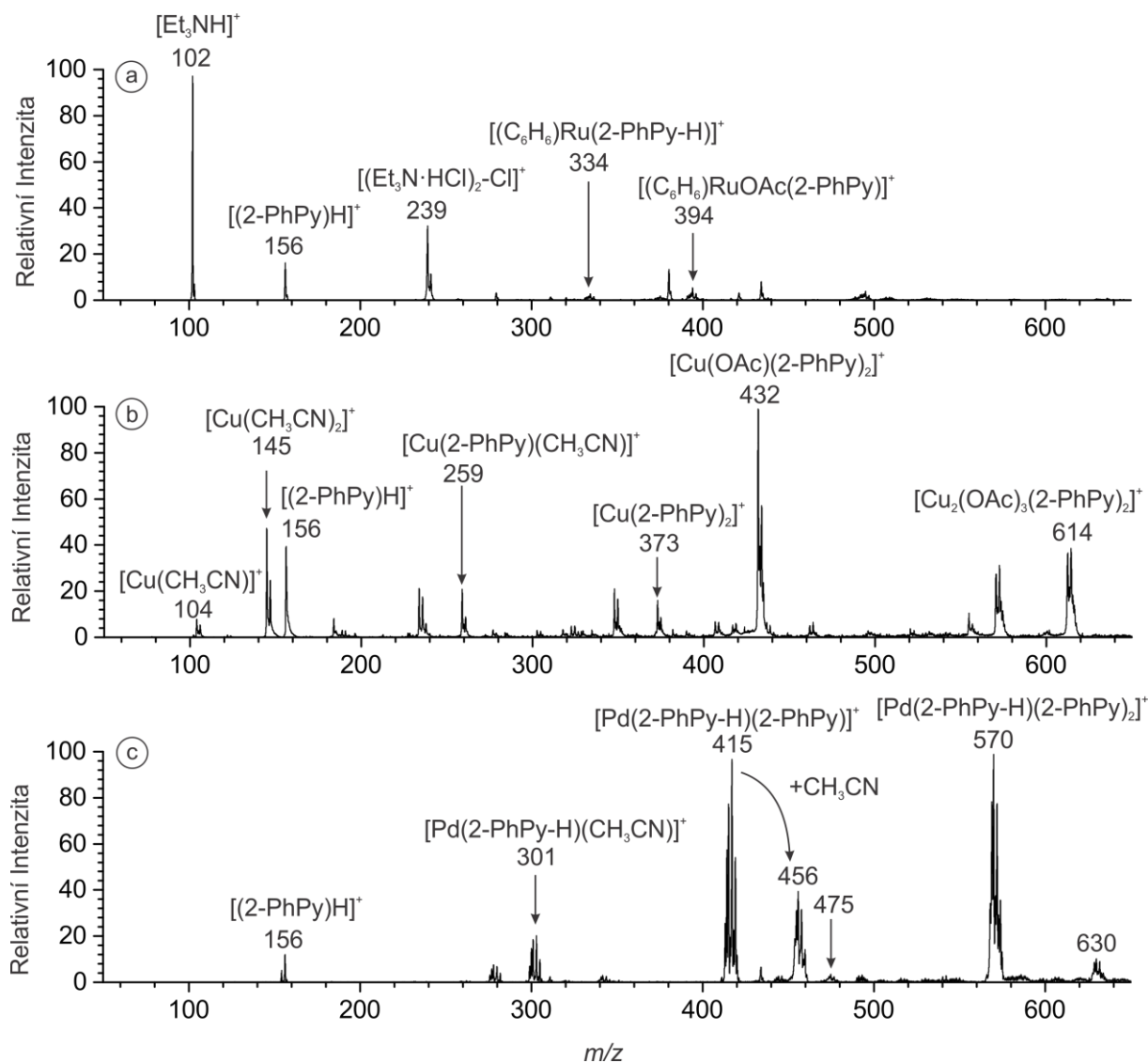
Schéma 2. Zkoumaná karboxylem asistovaná C-H aktivace.

7.4.1 ESI-MS a CID studie

V případě katalýzy pomocí ruthenia, ESI-MS odhalila tvorbu iontu o m/z 394, který v sobě obsahoval část jak z katalyzátoru tak i substrátu (Obrázek 8a). CID analýza tohoto iontu ukázala eliminaci neutrální AcOH vedoucí ke vzniku komplexu $[(C_6H_6)Ru((2-PhPy)-H)]^+$ obsahující C-H aktivovaný 2-PhPy. Tato ztráta mohla být způsobena buď eliminací neutrální AcOH z aktivovaného komplexu (tedy $[(C_6H_6)Ru((2-PhPy)-H)(AcOH)]^+$) či výsledkem C-H aktivace neaktivovaného komplexu (tedy $[(C_6H_6)Ru(2-PhPy)(AcO)]^+$). Hodnota prahové energie pro ztrátu kyseliny octové byla určena jako $AE(-AcOH) = 113 \pm 3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

ESI hmotnostní spektrum směsi octanu měďnatého a 2-PhPy v acetonitrilu je zobrazeno na Obrázku 8b. Komplex o m/z 432 formálně obsahující $Cu(OAc)^+$ a dvě molekuly 2-PhPy vedl ke dvěma konkurenčním disociačním kanálům, konkrétně ke ztrátě 2-PhPy a AcOH. Zjištěné prahové energie vykazovaly hodnoty $147 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pro ztrátu 2-PhPy a $138 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pro ztrátu AcOH. I když je prvně zmíněná fragmentace více frekventovaná, její prahová energie je vyšší než prahová energie druhé jmenované, tedy eliminace 2-PhPy je kineticky zvýhodněná a eliminace AcOH reprezentuje krok C-H aktivace probíhající skrze "tight" tranzitní stav. Z čehož vyplývá, že struktura tohoto komplexu s největší pravděpodobností odpovídá neaktivovanému $[Cu(OAc)(2-PhPy)_2]^+$.

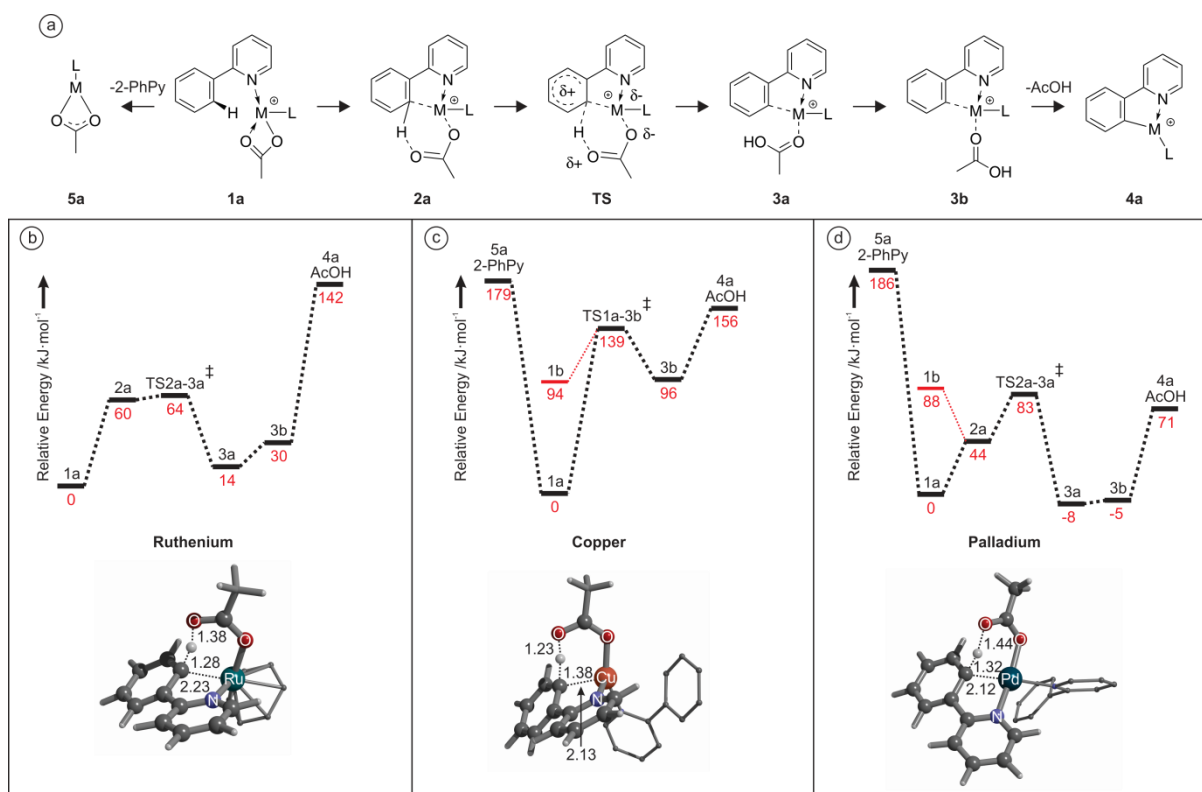
V paralele s pozorováním komplexů mědi uvedeným výše, Obrázek 8c ukazuje vznik iontu o m/z 475, který může odpovídat komplexu $[Pd(OAc)(2-PhPy)_2]^+$. CID tohoto komplexu vede výhradně ke ztrátě kyseliny octové ($AE = 65 \pm 3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Jelikož je tato zjištěná energie daleko nižší než u předchozího komplexu, je možné, že je kyselina octová vázána jako neutrální ligand a ionty o m/z 475 odpovídají komplexům s aktivovaným 2-fenylpyridinem, tedy iontům $[Pd((2-PhPy)-H)(2-PhPy)(AcOH)]^+$.



Obrázek 8. ESI-MS spektrum směsi komplexu dimeru ruthenia $[\text{C}_6\text{H}_6\text{RuCl}_2]_2$, kyseliny octové, triethylamínu a 2-fenylpyridinu v acetonitrilu; b) ESI-MS spektrum směsi $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a 2-PhPy v acetonitrilu; c) ESI-MS spektrum směsi $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a 2-PhPy v acetonitrilu.

7.4.2 DFT výpočty reakčních cest

DFT výpočty byly využity ke generování PES pro acetátem asistované C-H aktivace 2-PhPy pomocí katalyzátorů na bázi ruthenia, mědi a palladia (Obrázek 9b-d). Každý ze zjištěných mechanismů vykazoval několik společných kroků, kvůli čemuž je využito podobné značení, aby napomohlo lepšímu porovnání. Celkové znázornění vývoje těchto reakcí je uvedeno na Obrázku 9a (struktura 1b reprezentuje neaktivovaný komplex s monodentátně vázaným acetátem). V případě ruthenia ligand L představuje π -vázaný benzen, zatímco v případě mědi a palladia je ligandem L 2-fenylpyridin vázaný ke kovu přes dusíkový atom. Značení je konsistentní pro všechny kovy a jednotlivé kovy jsou v textu označeny horním indexem před číslem sloučeniny jako: Ru_{1a} , Cu_{1a} či Pd_{1a} .



Obrázek 9. a) Strukturní znázornění sloučenin vystupujících při C-H aktivacích (struktura 1b – monodentátní izomer, byla vynechána pro lepší přehlednost); povrchy potenciálních energií b) rutheniem, c) mědí a d) palladiem katalyzovaných C-H aktivací 2-PhPy, (B3LYP/cc-pVTZ:cc-pVTZ-pp(M)). Všechny energie jsou uvedeny při 0 K, znázorněné struktury reprezentují tranzitní stavy a vzdálenosti jsou uvedeny v Å.

7.4.3 Infračervená multifotonová disociační (IRMPD) spektroskopie

IRMPD spektroskopie byla použita pro určení struktury komplexů $[(2\text{-PhPy})\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{OAc})]^+$, $[(2\text{-PhPy})_2\text{Cu}(\text{OAc})]^+$ a $[(2\text{-PhPy})_2\text{Pd}(\text{OAc})]^+$. Experimentální IRMPD spektrum komplexu $[(2\text{-PhPy})\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{OAc})]^+$ je v dobré shodě s teoretickým spektrem izomeru $\text{Ru}1_a$. IRMPD spektrum komplexu obsahující měď $[(2\text{-PhPy})_2\text{Cu}(\text{OAc})]^+$ bylo podobné spektru rutheniového komplexu a odpovídalo teoretickému spektru neaktivovaného intermediátu $\text{Cu}1_a$. Kdežto IRMPD spektrum komplexu $[(2\text{-PhPy})_2\text{Pd}(\text{OAc})]^+$ bylo komplikovanější než předchozí dva příklady a žádné z teoreticky vypočítaných spekter neodpovídalo experimentálnímu spektru. Nejspíše se tedy jedná o směs dvou izomerů $\text{Pd}1_a$ a $\text{Pd}3_a$, které mají podobnou energii.

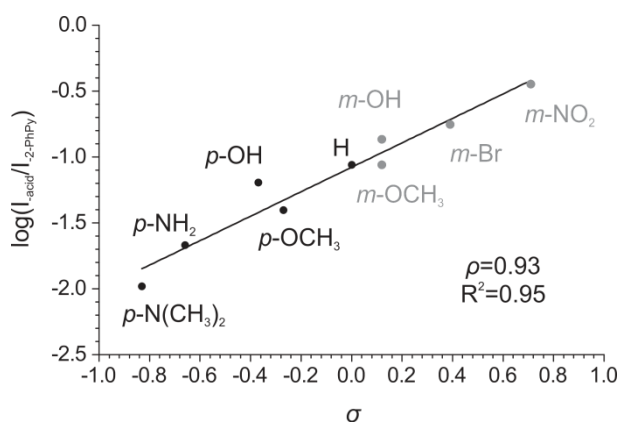
7.4.4 Porovnání experimentálních a teoretických výsledků

Z porovnání experimentálních a teoretických výsledků bylo odhaleno, že pro Ru komplexy zjištěná prahová energie (AE) pro ztrátu kyseliny octové odpovídá spíše disociační energii než bariéře pro C-H aktivaci. V případě Cu komplexu představuje C-H aktivace rychlost určující krok a určuje prahovou energii, která byla sledována. Interpretace

experimentálních výsledků pro eliminaci AcOH z palladiového komplexu je složitější, protože byla studována směs aktivovaného a neaktivovaného komplexu. Nicméně je pravděpodobnější, že experimentálně změřená hodnota pro prahovou energii odpovídá převážně fragmentaci komplexu s aktivovaným 2-fenylpyridinem.

7.4.5 Vliv kyselosti a substitučního efektu na prahové energie pro ztrátu karboxylových kyselin

Studovali jsme řadu směsí $LCu(OAc)$, 2-PhPy a kyselin v acetonitrilu pro získání Hammetova grafu spojeného s C-H aktivačním krokem (Obrázek 10). Ze závislosti logaritmu podílu intenzit pro ztrátu kyseliny a 2-fenylpyridinu na σ konstantě kyselých substituentů jsme získali hodnotu konstanty ρ 0.93. Tato hodnota nám říká i) že elektron-odtahující substituenty urychlují C-H aktivační krok a ii) že tranzitní stav má nízký iontový charakter. Z důvodů elektronických efektů je struktura předpokládaného tranzitního stavu, ve kterém je abstrakce vodíku spojená s formací vazby uhlík-kov, cyklická. Elektro-odtahující substituenty na karboxylátu dělají centrální kov elektrofilnější a tudíž asistují při tvorbě vazby uhlík-kov. Teoretická cyklická struktura tranzitního stavu s vysoce delokalizovanou hustotou náboje je také v souladu s nízkou hodnotou konstanty ρ .



Obrázek 10. Hammettův graf pro Cu-katalyzovanou C-H aktivaci 2-fenylpyridinu jako závislost logaritmu podílu intenzit mezi ztrátou kyseliny a 2-fenylpyridinu na σ konstantě.

8. Závěry

Studie popsaná v disertační práci představuje několik stěžejních výsledků v rámci výzkumu organokovové chemie.

Výzkumem chování $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ v methanolu a acetonitrilu bylo zjištěno, že vzniká velké množství klastrů. Počet klastrů silně závisel na přítomnosti vody v roztoku. Dokonce i malé množství vody výrazně snižovalo množství klastrů. Monomerické komplexy mědi převažovali v roztoku obsahující 5 vol. % vody. Tento výsledek může být důležitý pro další studie reakčních mechanismů katalyzovaných $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Při studii mědi katalyzovaného cross couplingu mezi thiolestery a boronovými kyselinami byla zkoumána kinetika reakce. Ačkoliv komplexy mědi měly nižší intenzitu, těžili jsme z velké intenzity komplexů reaktantu a produktu se sodíkem. Sledování reakční kinetiky pomocí ESI-MS nám umožnilo získat rychlostní konstanty při různých teplotách a spočítat i ostatní termodynamické parametry.

Výzkumem komplexů obsahující tři izomerické fenylypyridiny a Ni^{2+} kationty bylo odhaleno, že 3- a 4-PhPy se chovají podobně, kdežto chování 2-PhPy bylo odlišné. V komplexu Ni-2-PhPy je jedna z o-C-H vazeb fenylového kruhu blíže u centrálního kovu a umožňuje aktivaci C-H vazby a vznik metalocyklu. Zjistili jsme, že IM-MS je vhodnou metodou pro studium koordinace a sterických efektů pro izomerické komplexy $[\text{NiCl}(\text{PhPy})_2]^+$.

Nakonec byl studován mechanismus karboxylátem asistované C-H aktivace 2-fenylypyridinu v plynné fázi za použití Ru, Cu a Pd katalyzátorů. Určili jsme energie potřebné pro C-H aktivaci následované eliminací kyseliny octové. Dalším výzkumem jsme zjistili, že experimentálně sledovaná prahová energie pro ztrátu AcOH v případě Ru a Pd odpovídá především vazebné energii kyseliny octové k centrálnímu kovu po C-H aktivačním kroku. Na druhou stranu energie určená pro komplexy mědi představuje energii potřebnou pro C-H aktivaci. C-H aktivace byla také studována s použitím Hammetových grafů. Výsledky ukazují, že elektron-odtahující substituenty na benzoátovém proti-iontu zrychlují C-H aktivační krok. Tento fakt může být vysvětlen cyklickou strukturou tranzitního stavu, kde je disociace C-H vazby spojena se vznikem vazby uhlík-kov.

9. References/ Použitá literatura

- (1) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- (2) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6722–6737.
- (3) Eberlin, M. N. *Eur. J. Mass Spectrom. (Chichester, Eng.)* **2007**, *13*, 19–28.
- (4) Villalobos, J. M.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734–15735.
- (5) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981.

Curriculum vitae (CV)

Personal profile

Name : Alexandra Tsybizova
Date of Birth : June 30, 1988
Nationality : Russian

Education

2005 – 2010 Ing. in chemical technology of organic substances, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Faculty of Organic Substances and Chemical Pharmaceutical Agents. Diploma thesis: *Investigation of 2, 3-dihydrofuro[3,2-c]coumarin-3-one derivatives as fluorescent detectors of human serum albumin.*

Selected publications

- Tsybizova, B. L. Ryland, N. Tsierkezos, S. S. Stahl, J. Roithová, D. Schröder, Speciation Behavior of Copper(II) Acetate in Simple Organic Solvents – Revealing the Effect of Trace Water, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014, 1407-1412
- A. Tsybizova, D. Schröder, J. Roithová, A. Henke, J. Šrogl, Gas-phase studies of copper catalyzed aerobic cross coupling of thiol esters and arylboronic acids, *J. Phys. Org. Chem.* 2014, 27, 198 – 203.
- A. Tsybizova, L. Rulíšek, D. Schröder, T. A. Rokob, Coordination and Bond Activation in Complexes of Regioisomeric Phenylpyridines with the Nickel(II) Chloride Cation in the Gas Phase. *J. Phys. Chem. A.*, 2012, 117, 1171-1180
- A. Gray, A. Tsybizova, J. Roithová, Carboxylate-Assisted C-H Activation of Phenylpyridines: A Mechanistic Study, submitted