



Doctoral Thesis

Heterogene enantioselektive Hydrierung von aktivierten Carbonyl-Verbindungen

Author(s):

Schürch, Markus Peter

Publication Date:

1998

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001979118> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Heterogene enantioselektive Hydrierung von aktivierten Carbonyl-Verbindungen



CatE Abhandlung zur Erlangung des Titels
Doktor der Technischen Wissenschaften der
Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

vorgelegt von

Markus Peter Schürch
Dipl. Chem.-Ing. ETH
geboren am 17. August 1971
von Wolfisberg (BE)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. A. Baiker, Referent
Prof. Dr. A. Wokaun, Korreferent

Zusammenfassung

Die asymmetrische Synthese ist eine vielversprechende, aber auch hochkomplexe Methode, um Feinchemikalien und Pharmaka herzustellen. Obwohl heterogene Katalysatoren reaktionstechnisch und ökonomisch interessant sind, ist deren Anwendung limitiert. Als erfolgreichste Methode stellte sich die Kombination eines aktiven Katalysators mit einer stark adsorbierten (nicht verankerten), chiralen organischen Verbindung, dem sogenannten Modifikator, heraus. Ziel dieser Arbeit war die Anwendung des Platin/Cinchona-Alkaloid-System auszuweiten und in der enantioselektiven Hydrierung von prochiralen Carbonyl-Verbindungen, die durch eine elektronenziehende Gruppe in α -Position aktiviert sind, zu testen.

In einem ersten Teil der Arbeit wurde anhand der Hydrierung von Ethylpyruvat der Einfluss unterschiedlicher Adsorptionsgruppen im Modifikatormolekül untersucht. In einem zweiten Teil wurden weitere Carbonyl-Verbindungen hydriert und die Palette geeigneter Substrate für die heterogene, enantioselektive Hydrierung erweitert.

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass alle leistungsfähigen Modifikatoren neben einem chiralen Zentrum ein basisches sekundäres oder tertiäres N-Atom beinhalten, um mit den Carbonyl-Gruppen des Reaktanten in Wechselwirkung zu treten, sowie ein aromatisches Ringsystem, um auf der Katalysatoroberfläche verankert werden zu können. Die Analyse der Resultate vorangegangener Studien deuteten an, dass der Einsatz eines grösseren aromatischen Systems, als ein Naphthalin oder Quinolin Ring, die Enantioselektivität erhöhen sollte. Dementsprechend wurde 1-(9-Anthracenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)ethanol (APE) das Anthracen Analogon des bereits getesteten (*R*)-2-(1-Pyrrolidinyl)-1(1-naphthyl)ethanol (PNE), synthetisiert und in der Hydrierung von Ethylpyruvat getestet. Die neuen Modifikatoren wurden in der Gruppe von Prof. A. Pfaltz vom Max-Planck Institut in Mülheim dargestellt. Verglichen

mit dem besten Enantiomerenüberschuss von 75% ee mit PNE konnte dieser mit APE auf 87% ee gesteigert werden. Als grosser Vorteil erwies sich die erhöhte Stabilität von APE gegen Ringsättigung, was das Arbeiten unter hohen, reaktionstechnisch interessanten Wasserstoffpartialdrücken erlaubte. Die Hydrierung von Ethylpyruvat mit Hilfe von Modifikatorgemischen zeigte die folgende Reihenfolge der Adsorptionsstärke der Modifikatoren auf der Pt-Oberfläche: Cinchonidin > APE > PNE. Diese Einteilung entspricht der Reihenfolge der mit dem jeweiligen Modifikator erreichten Enantioselektivitäten. Verglichen mit anderen Modifikatoren ist die Anzahl möglicher Konformationen des Modifikators APE, durch die Symmetrie des Anthracenrings vermindert. Kraftfeld Berechnungen ergaben jedoch gleiche Übergangszustände für die Komplexe zwischen Ethylpyruvat und den beiden Modifikatoren APE und PNE. Demzufolge konnten die besseren Leistungen von APE auf die stärkere Adsorption auf der Katalysatoroberfläche und die damit verbundene höhere Oberflächenkonzentration, zurückgeführt werden. Ein Austauschen der flachen 9-Anthracenyl Gruppe von APE durch eine propellerförmige Triptycenylyl-Gruppe führte zum Verlust der Selektivität, was die absolute Notwendigkeit einer flachen, grösseren Adsorptionsgruppe für leistungsfähige Modifikatoren beweisen konnte.

Mit der Umsetzung von Ketopantolacton wurde die heterogene, enantio-selektiven Hydrierung von α -Ketoestern auf ein cyclisches Lacton ausgeweitet. Ketopantolacton wurde mit einem Cinchonidin modifizierten 5 wt-% Pt/ Al_2O_3 zu R(-)-Pantolacton als bevorzugt gebildetes Enantiomer umgesetzt. Der Einfluss der Katalysatorvorbehandlung, Wasserstoffpartialdruck, Lösungsmittelpolarität und der Konzentrationen von Modifikator, Katalysator und Reaktant auf die Selektivität wurde untersucht. Durch eine Optimierung konnte ein Enantiomerenüberschuss von $91.6 \pm 0.5\%$ erreicht werden. Die besten Ergebnisse wurden in Toluol mit einem aussergewöhnlich hohen Substrat zu Modifikator Verhältnis von 237000 gefunden. Gute Selektivitäten konnten nur durch rigoroses Entfernen von Sauerstoff während der Katalysatorvorbehandlung und Vermeiden von Spuren von Wasser während der Hydrierung erreicht werden. Kinetische Untersuchungen konnten zeigen, dass bei Reaktionsbedingungen, die zu guten Enantioselektivitäten führen, Porendiffusion limitierend auf die Reaktion wirkte. Besondere Vorsicht ist bei der Analyse des Reaktionsgemisches geboten. In apolaren Lösungsmitteln dimerisiert Pantolac-

ton und die unterschiedlichen Löslichkeiten der *R-R*, *S-S* und *R-S* Dimere führt bei tiefen Reaktionstemperaturen zu stereospezifischer Kristallisation. Mit ausgeprägter Produktrekristallisation und Änderung des *R/S*-Verhältnis in der Lösung, muss in apolaren Lösungsmitteln, bei tiefen Temperaturen und hohen Umsätzen in konzentrierten Lösungen gerechnet werden.

Eine Besonderheit der Hydrierung von Ketopantolacton war der grosse Einfluss der thermischen Katalysatorvorbehandlung. Durch eine Reduktion in Wasserstoff bei 100–400 °C konnte die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert und der Enantiomerenüberschuss von 40 auf 90% ee erhöht werden. Eine gleiche Vorbehandlung in Sauerstoff jedoch, änderte die katalytischen Leistungen kaum. Interessanterweise war dieser Effekt reversibel und nur der letzte Schritt einer Reihe von thermischen Vorbehandlungen beeinflusste Selektivität und Aktivität. Weder mit XPS noch mit XRD konnten Unterschiede zwischen den verschieden vorbehandelten Katalysatoren gefunden werden. Einzig die mit CO-Chemisorption gemessene Pt-Dispersion zeigte Unterschiede: Hohe Dispersion nach einer oxidativen, niedere nach einer reduktiven thermischen Vorbehandlung. Eine mögliche Erklärung könnten die unterschiedlichen, Adsorbat induzierten, Strukturen des Oberflächenplatins nach einer thermischen Behandlung liefern, wie sie für Sauerstoff- und Wasserstoffadsorption auf Einkristallen gefunden werden konnten.

Neben dem standardmässig verwendeten 5 wt-% Pt/Al₂O₃ wurden auch diverse Pt/SiO₂-Katalysatoren hergestellt und in der Hydrierung von Ketopantolacton getestet. Mit diesen wurden ähnliche Resultate erzielt wie mit Aluminiumoxid getragenen Pt-Katalysatoren, was zeigen konnte, dass der Katalysatorträger eine untergeordnete Rolle spielt. Mit einem 1 wt-% Pt/SiO₂ Katalysator wurde ein Enantiomerenüberschuss von 89.1% ee erreicht, was kommerziell interessant sein könnte. Auch mit einem grossporigen Silica-Träger (mittlerer Porendurchmesser von 1000 Å) konnte die Porendiffusionslimitierung nicht vermieden werden.

Molecular Modeling erlaubte die approximative Berechnung der möglichen Struktur der diastereomeren 1:1 Komplexe zwischen dem Modifikator und Ketopantolacton und lieferte eine Erklärung für die beobachtete Enantiodifferenzierung. Die Berechnungen zeigten, dass der Übergangskomplex welcher zu (*R*)-Pantolacton führt mit Cinchonidin energetisch begünstigt ist, während Cinchonin bevorzugt den Komplex bildet der zu (*S*)-Pantolacton

führt, ein Ergebnis das auch experimentell gefunden werden konnte. In apolaren Lösungsmitteln, in welchen der Modifikator nicht protoniert ist, postuliert das Modell gleiche Strukturen für den diastereomeren Übergangskomplex für die Hydrierung von Ketopantolacton und Methylpyruvat. Im aktivierten Komplex, welcher den Übergangszustand widerspiegelt, ist das Carbonyl O-Atom des Reaktant über eine Wasserstoffbrücke mit dem Chinuclidin N-Atom von Cinchonidin verbunden.

Das cyclische α -Ketoamid 1-Ethyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2,3,5-trion konnte mit dem Platin/Cinchona System zu 1-Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2,5-dion mit einem maximalen Enantiomerenüberschuss von 91.2% ee umgesetzt werden. Mit dieser Reaktion konnte die heterogene, enantioselektive Hydrierung auf eine weitere Substratklasse ausgedehnt werden. Neben Druck, Temperatur und Modifikatorkonzentration, hatte das Lösungsmittel den grössten Einfluss auf die Selektivität.

Summary

Asymmetric synthesis is one of the most demanding and promising routes to produce fine chemicals and pharmaceutical. Despite the obvious engineering and economic advantages of heterogeneous catalysis, the potential is rather limited. The most successful strategy in heterogeneous catalysis has been the application of a known active catalyst in the presence of a strongly adsorbed (not anchored!) chiral organic compound termed “modifier”. The aim of this thesis was to broaden the range of the Pt-cinchona alkaloid system for the application in enantioselective hydrogenation of prochiral carbonyl compounds activated by an electron-withdrawing group in α -position.

In the first part of the thesis the influence of different anchoring moieties of the modifier molecule was studied in the hydrogenation of ethyl pyruvate as a model reaction. The topic of the second part was the extension of the application range of cinchona-modified Pt to the hydrogenation of other carbonyl compounds.

It is known from earlier investigations of ethyl pyruvate hydrogenation over Pt that all efficient modifiers for Pt possess a stereogenic centre, a basic secondary or tertiary N-atom which interacts with the carbonyl group of the reactant, and an aromatic ring system for adsorptive anchoring of the activated complex on Pt. Analysis of the available data suggested that an enlargement of the naphthalene or quinoline anchoring moiety should improve the enantioselection. Accordingly, 1-(9-anthracenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)ethanol (APE), the anthracenyl derivative of the already known (*R*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-(1-naphthyl)ethanol has been synthesized and tested in the hydrogenation of ethyl pyruvate. Synthesis of the new modifiers has been conducted by the group of Prof. A. Pfaltz from the Max-Planck Institut für Kohleforschung in Mülheim. Compared to the best enantiomeric excess of 75% ee with PNE, the enantiomeric excess could be increased up to 87% ee with APE. A further advantage of

the new modifier was the higher stability against self-hydrogenation a property which allowed the study of hydrogenation reactions in a technically interesting pressure range.

Hydrogenation of ethyl pyruvate in the presence of modifier mixtures indicated the following order of adsorption strengths on Pt: cinchonidine > APE > PNE. This ranking correlates with the best enantiomeric excesses obtained using these modifiers. Compared with the other modifiers, the number of possible conformations for APE is reduced because of the symmetry of the anthracenyl ring system. Molecular mechanic calculations suggested that the energy and geometry of the transition complexes between ethyl pyruvate and APE or PNE are similar. Accordingly, the higher efficiency of APE should be a consequence of its stronger adsorption on Pt and higher surface concentration. Substituting the 9-anthracenyl group of APE with a propeller like 9-triptycenylyl moiety lead to a complete loss of enantiodifferentiation, demonstrating that the *extended flat* aromatic ring system is a crucial structural feature of efficient modifiers for α -ketoester hydrogenation.

The enantioselective hydrogenation of ketopantolactone represents an interesting extension of heterogeneous enantioselective catalysis. Ketopantolactone was hydrogenated with a cinchonidine-modified 5 wt-% Pt/Al₂O₃ catalyst to (*R*)-(-)-pantolactone as the major enantiomer. The influence of catalyst pretreatment, hydrogen pressure, solvent polarity, and catalyst, reactant and modifier concentrations was studied in a slurry reactor. After optimization an enantiomeric excess (ee) of $91.6 \pm 0.5\%$ was achieved in toluene and at an unusually high substrate to modifier ratio of 237 000. Good ee could be obtained only after rigorous removal of traces of oxygen during catalyst pretreatment and water from the reaction mixture. Kinetic investigations indicated pore diffusion limitation of the reaction rate under conditions favourable for good ee. Special attention had to be paid to the analysis of the reaction mixture. In apolar solution pantolactone dimerizes and the different solubility of *R-R*, *S-S* and *R-S* dimers lead at low reaction temperatures to stereospecific crystallization. Significant product crystallization and change of the *R/S* ratio in solution can be expected in apolar solvents, at low temperatures, and at high conversions in concentrated solutions.

A characteristic feature of ketopantolactone hydrogenation was the striking influence of catalyst pretreatment at elevated temperatures. Prereduction in hy-

drogen at 100–400 °C enhanced the reaction rate, and also the enantiomeric excess from 40% to 90% ee. On the other hand, treatment in oxygen under similar conditions barely influenced the catalytic performance. Interestingly, these effects were completely reversible and only the final step in a thermal pretreatment cycle controlled the activity and selectivity. No significant differences in the catalyst structures after the various pretreatments could be found by XPS or XRD. Only the metal dispersion determined by CO chemisorption reflected the variations in selectivity: higher dispersion after oxidative and lower after reductive pretreatments. A possible explanation for this unusual phenomenon is the adsorbate induced restructuring of Pt at elevated temperatures, a process which has already been demonstrated for hydrogen and oxygen adsorption on Pt single crystals.

In addition to the commonly used 5 wt-% Pt/alumina some Pt/silica catalysts have also been synthesized and tested in the hydrogenation of ketopantolactone. These catalysts afforded similar selectivities and reaction rates, demonstrating the subordinate role of the catalyst support. A practically important observation is that the Pt content could be decreased to 1 wt-% without a significant loss in enantiomeric excess (89% ee). Another interesting point is that the diffusion limitations in the catalyst pores could not be eliminated even when using a large pore silica support (average pore diameter: 100 nm).

Molecular modeling studies provided a feasible structure for the diastereomeric transition complex formed between cinchonidine and ketopantolactone and an explanation for the observed enantiodifferentiation in apolar medium. The calculations indicated that formation of the complex affording (*R*)-(-)-pantolactone is energetically favored with cinchonidine, whereas the near enantiomer cinchonine favored the formation of (*S*)-pantolactone, in agreement with the experimental observations. Interestingly, in apolar solvents where the alkaloid modifier is not protonated, the modeling suggested similar structures for the diastereomeric transition complexes for the hydrogenation of ketopantolactone and methyl pyruvate. In the activated complex the quinuclidin N-atom of cinchonidine and the carbonyl O-atom of the reactant were connected via H-bonding, resembling to the half-hydrogenated state of the reactant.

Cyclic α -ketoimides represent a new class of reactants which could be successfully hydrogenated over the Pt-cinchona alkaloid system. Pt/alumina in the presence of trace of cinchonidine afforded 91% enantiomeric excess in the hy-

drogenation of 1-ethyl-4,4-dimethyl-pyrrolidine-2,3,5-trione to (*R*)-1-ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethyl-pyrrolidine-2,5-dione at full conversion. Beside the hydrogen pressure, temperature, and modifier concentration the solvent had the highest impact on selectivity.