

Asymmetrische Hydrierungen von substituierten 2-Pyronen

Doctoral Thesis

Author(s):

Fehr, Matthias Josef

Publication date:

1998

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001984886>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Diss. ETH Nr. 12789

Asymmetrische Hydrierungen von substituierten 2-Pyronen

Abhandlung
zur Erlangung des Titels
DOKTOR DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von
Matthias Josef Fehr
Dipl. Chem. ETH
geboren am 28. November 1970
von Hettlingen (ZH)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. G. Consiglio, Referent
Prof. Dr. A. Togni, Korreferent

Zürich 1998

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die durch Ruthenium katalysierte asymmetrische Hydrierung von substituierten 2-Pyronen und ähnlichen Substraten untersucht.

Zu diesem Zweck wurden verschiedene 2-Pyrone hergestellt und mit dem optisch reinen Katalysator $[\text{Ru}(3,5\text{-di}(\text{tert}\text{-Butyl})\text{MeO-BIPHEP})(\text{OAc})_2]/\text{HBF}_4$ zur asymmetrischen Hydrierung eingesetzt. Für die Hydrierungen wurde eine Abhängigkeit der Selektivität vom pH-Wert festgestellt. Für optimale Aktivität und Enantioselektivität wurden die Reaktionen mit Überschüssen an Säure durchgeführt. Es wurden dafür Säuren verwendet, deren deprotonierte Form am Ruthenium sehr schwach koordinieren und somit die Katalyse nicht inhibieren. Die Umsetzung der 2-Pyrone zeigte, abhängig vom Substitutionsmuster, eine hohe Enantioselektivität (bis 97% ee) bei der Hydrierung der 5,6-Doppelbindung. Die relative Topizität zwischen Hydrierungsprodukten und eingesetztem Katalysator war vom *ul*-Typ. Längere Alkylsubstituenten in 3-Stellung führten tendenziell zu einem höheren ee des Dihydropyrone. Weiter zeigte sich, dass die Geschwindigkeit der Folgehydrierung des Dihydropyrone ebenfalls von der Art der Substitution abhängt. 3-Alkyl-4-hydroxy-2-pyrone wurden nur zum Dihydropyron hydriert, während 4-Hydroxy-2-pyrone ohne Alkylgruppe in 3-Stellung in relativ niedriger Diastereoselektivität möglicherweise durch eine Ketohydrierung, zum entsprechenden *trans*-Tetrahydropyron umgesetzt wurden.

Es wurden auch Alkyl-2-pyrone als Substrate eingesetzt, welche in zwei Schritten vollständig zum Tetrahydropyron hydriert wurden. Die Umsetzung dieser Pyrone verlief vergleichsweise schnell (*turnover frequency* bis 20 min^{-1}). Ausserdem wurde als Nebenreaktion eine formelle 1,4-Addition von Wasserstoff zur Bildung des entsprechenden 3,6-Dihydro-2-pyrone beobachtet. Die Weiterhydrierung von 5,6-Dihydro-4,6-dimethylpyron ergab abhängig vom Chiralitätssinn des Katalysators in guter Diastereoselektivität bevorzugt das *trans*-

oder das *cis*-Tetrahydropyron. Bedingt durch kinetische Effekte wurden für das *cis*-Tetrahydropyron Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98.0% erreicht. Im Unterschied dazu wurde die Diastereoselektivität der Weiterhydrierung des 5,6-Dihydro-4,5,6-trimethyl-2-pyron durch den zusätzlichen axialen Methylsubstituenten in 5-Stellung gesteuert und ergab selektiv das *all-cis*-Tetrahydropyron. Für die Hydrierung von 4,6-Dimethylpyron konnte eine leichte Zunahme der Stereoselektivitäten der Hydrierung bei tieferer Temperatur und tieferem Druck beobachtet werden. Ausserdem wurden unterschiedliche Geschwindigkeiten und Selektivitäten bei Verwendung verschiedener Alkohole als Lösungsmittel festgestellt. Die Hydrierung von drei strukturell ähnlichen 2-Pyridonen verlief mit tieferer Aktivität und Enantioselektivität. 2-Pyridone ähnliche, ungesättigte zyklische Substrate wurden ebenfalls mit etwas tieferer Enantioselektivität hydriert. Mit Hilfe von Deuterierungsexperimenten mit zwei verschiedenen Pyridonen konnte eine selektive *syn*-Stereochemie der Addition von Wasserstoff für beide Hydrierungsschritte festgestellt werden. Mit dem verwendeten Katalysatorsystem fand ein schneller Isotopenaustausch zwischen Lösungsmittel und Gasphase statt. Aufgrund der unterschiedlichen Deuteriumanteile in 5- und 6-Stellung und den bestimmten Deuteriumanteilen im Lösungsmittel und in der Gasphase, wurde ein Mechanismus der Hydrierung mit Insertion in eine Ruthenium-Hydridbindung mit anschliessender Solvolyse der Ruthenium-Alkylbindung postuliert.

Abstract

This thesis describes the asymmetric hydrogenation of substituted 2-pyrones and related substrates using cationic ruthenium catalysts.

For that purpose, various 2-pyrones were synthesized and hydrogenated using the atropisomeric catalyst system $[\text{Ru}(3,5\text{-di}(\textit{tert}\text{-butyl})\text{MeO-BIPHEP})(\text{OAc})_2]/\text{HBF}_4$. Selectivity and activity were optimized either by adding an excess of HBF_4 to the catalyst precursor *in situ* or by using higher catalyst concentrations. Only acids with weakly coordinating properties of their deprotonated form could be used for an effective and selective catalysis. Hydrogenation took place either regioselectively at the 5,6 position or at both the double bonds in the ring depending on the substitution pattern. The relative topicity between the hydrogenation products and the catalyst used was of the *ul* type and gave the 5,6-dihydropyrone with an enantiomeric excess of up to 97%. Alkyl substituents at the position 3 of the 4-hydroxy-2-pyrones led to a higher enantiomeric excess of the resulting 5,6-dihydropyrones.

While 3-alkyl-4-hydroxy-2-pyrones were hydrogenated regioselectively to the corresponding 5,6-dihydropyrone, 4-hydroxy-2-pyrones without a substituent at position 3 were further hydrogenated to tetrahydropyrones with moderate diastereoselectivity, preferentially to the *trans*-diastereomer.

Likewise, alkyl-2-pyrones were used as substrates and gave fully hydrogenated tetrahydropyrones with comparatively high turnover frequencies of up to 20 min^{-1} . Moreover, an interesting formal 1,4-addition of hydrogen to the alkyl-2-pyrones to give 3,6-dihydro-alkyl-2-pyrones was observed. The diastereoselectivity of the second hydrogenation step depended on the chirality of the catalyst used and could be steered in favour of the *trans*- as well as of the *cis*-tetrahydropyrone. Due to kinetic resolution effects, enantiomeric excess of the *cis*-tetrahydropyrone reached as much as 98%. In contrast, the second hydrogenation step of 5,6-dihydro-4,5,6-trimethyl-2-pyrone was directed by the axially oriented methyl substituent in position 5 and led to the

all-cis-tetrahydropyrone in high diastereoselectivity, independent of whether the (*R*)- or (*S*)-catalyst was used. For the hydrogenation of 4,6-dimethyl-2-pyrone, slightly higher stereoselectivity was achieved by conducting the reaction at lower temperature or lower hydrogen pressure. Different rates and selectivities of the reaction were observed after varying the alcoholic solvents.

When 2-pyridones were used as substrates, comparatively low activity and enantioselectivity were observed, even when higher catalyst concentrations were used. Other unsaturated cyclic compounds, which had structures similar to the 2-pyrones, also showed a lower enantioselectivity.

Labelling experiments, using deuterium or deuterated solvents with two different 2-pyrones, showed that the addition of hydrogen takes place with *syn*-stereochemistry for both hydrogenation steps. The same cationic system catalyzed a rapid isotope exchange between the protic hydrogen of the solvent and the gas phase. Based on the deuterium contents at positions 5 and 6, as well as on the measured deuterium fractions of the solvent and the gas phase after the reaction, a mechanism for the hydrogenation was proposed which involved the insertion of the coordinated pyrone into the ruthenium-hydrid bond followed by solvolysis of the ruthenium-alkyl bond.