

Diss. ETH No 14718

Continuous Enantioselective Hydrogenation on Chiral Metal Catalysts: Opportunities and Limitations

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETH)
for the degree of Doctor of Technical Sciences

presented by

Niklaus Künzle
Dipl. Chem.-Ing. ETH
born 14 August 1971
citizen of Ebnet-Kappel (SG)

Prof. Dr. A. Baiker, examiner
Prof. Dr. M. Morbidelli, co-examiner

2002

Summary

There is a rapidly growing interest in enantioselective hydrogenation over solid catalysts. The most successful strategy is the use of a metal hydrogenation catalyst in the presence of a chiral compound termed as modifier. Unfortunately, the number of known heterogeneous catalyst systems, which afford high selectivity at a reasonable reaction rate, is strongly limited. Promising fields of application are the saturation of C=C and C=O functional groups over chirally modified Pd, Pt and Ni catalysts. Despite of the good enantioselectivities achieved in laboratory scale batch reactors, these methods have barely been used so far to introduce chirality in an industrial scale. The aim of the thesis was to explore the potential of continuous enantioselective hydrogenation for a better utilisation of the advantages of heterogeneously catalysed reactions, and to test the feasibility of this strategy for industrial application.

The first successful heterogeneous enantioselective hydrogenation on a modified metal catalyst in a continuous flow reactor is described in Chapter 2. The important industrial intermediate ketopantolactone was hydrogenated to (*R*)-pantolactone over cinchonidine-modified Pt/Al₂O₃ at ambient temperature. The method afforded high reaction rates and over 80% enantiomeric excess (ee) at full conversion. A critical point in the successful application was the continuous feeding of minor amounts of the chiral modifier, which enabled the maintenance of chiral environment at the Pt surface and thus a steady operation of the reactor.

A multiparameter optimization of reaction conditions uncovered the great potential of continuous operation mode in the hydrogenation of an α -ketoester, ethyl pyruvate (Chapter 3). By the proper adjustment of pressure, reaction temperature, modifier/reactant and solvent/reactant ratios, and total liquid flow rate, the turnover frequency of the reaction could be increased to 84000 h⁻¹ under highly selective conditions (over 90% ee). The space-time-

yield was found to be approximately one order of magnitude higher than that achieved in a batch reactor (autoclave) under otherwise similar conditions.

An important task of the work was to extend the application range of continuous enantioselective hydrogenation (Chapter 4). In the transformation of an α,α,α -trifluoro- β -ketoester (isopropyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate) to the corresponding β -hydroxyester a simple derivative of cinchonidine (O-methyl-cinchonidine) was used in the presence of trifluoroacetic acid. The alkaloid-acid ion-pair applied as chiral modifier afforded up to 91 % ee.

The palladium-catalyzed enantioselective hydrogenation of the pseudoaromatic compound 4-methoxy-6-methyl-2-pyrone represents a real challenge to chemical engineers (Chapter 5). The reaction is orders of magnitude slower than the platinum-catalysed hydrogenation of activated ketones and complicated by the relatively fast hydrogenation (destruction) of the alkaloid modifier. Partial hydrogenation of the reactant to the corresponding dihydropyrone derivative was studied over cinchonine-modified Pd/TiO₂. A systematic optimization of pressure, reaction temperature, modifier/reactant /solvent ratios, and total liquid flow rate afforded good enantiomeric excess (84.5 %). However, good enantioselectivity could be achieved only at low conversions (ca. 1 %). The loss of chemo- and enantioselectivities at higher conversion was attributed to the high actual Pd/reactant and Pd/modifier ratios typical for the continuously operated fixed bed reactor.

A scientifically interesting and technically important development is the extension of the method to the application of “supercritical” solvents (Chapter 6). The continuous enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over cinchonidine-modified Pt/Al₂O₃ in “supercritical” ethane is characterized by good enantioselectivity and high reaction rates, although the process is not yet optimized. An unexpected conclusion from this study is that single phase systems do not always afford higher reaction rates than an ethyl pyruvate-rich liquid phase in equilibrium with a “supercritical” or even gaseous/liquid ethane-rich phase. On the other hand, lower hydrogen concentrations are required in the single phase region to reach high (*R*)-ethyl lactate yields, which difference renders the hydrogenation under single phase conditions economically preferable.

The final part of the thesis is concerned with the role of side reactions and the extension of the scope of the catalytic system. Under certain conditions,

self-condensation of ethyl pyruvate can be an important side reaction during the platinum-catalysed hydrogenation to ethyl lactate. This platinum-catalysed oligomerisation is favoured by the absence of cinchona modifier and a low surface hydrogen to α -ketoester ratio. The observation can rationalize the need for sufficient hydrogen present during the start-up period of the continuous hydrogenation (Chapter 7).

Batchwise enantioselective hydrogenation of some new promising reactants is reported in Chapter 8. These studies serve as a basis for future application of the continuous hydrogenation procedure. A detailed study with different pyrrolidine-2,3,5-triones has been made to examine the influence of reactant structure on the efficiency of enantioselective hydrogenation. Some derivatives were successfully hydrogenated with enantioselectivities exceeding 80%. Bulky alkyl and cycloalkyl substituents disturbed the reactant - modifier interaction on the metal surface and thus diminished the enantioselectivity.

To sum up, the continuous fixed-bed reactor operation is shown to be an efficient method for enantioselective hydrogenation of activated ketones on cinchona-modified Pt/Al₂O₃. Unfortunately, the method is less promising for the partial hydrogenation of 2-pyrones on cinchona-modified Pd/TiO₂ due to the contradictory requirements of achieving high selectivity and high conversion.

Zusammenfassung

Die heterogene enantioselektive Hydrierung im Labormassstab (Batch-Reaktoren) ist ein bekanntes und gut erforschtes Gebiet, obwohl nur eine begrenzte Zahl von Reaktionssystemen bekannt ist, die befriedigende Enantioselektivitäten und Aktivitäten aufweisen. Aus diesem Grund wird die heterogene enantioselektive Hydrierung von C=C- und C=O-Doppelbindungen kaum in industriellen Verfahren verwendet, um chirale Moleküle herzustellen. Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines kontinuierlichen Prozesses für die enantioselektive Hydrierung, um die Vorteile von heterogen katalysierten Reaktionssystemen besser nutzen zu können und das System auf allfällige industrielle Durchführbarkeit zu testen.

Kapitel 2 beschreibt die erste erfolgreiche heterogene enantioselektive Hydrierung in einem kontinuierlichen Testreaktor. Das industriell wichtige Zwischenprodukt Ketopantolakton wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 83.4% und vollständigem Umsatz kontinuierlich hydriert. Die kontinuierliche Zugabe des chiralen Modifikators (Cinchonidin) ermöglichte die anhaltende Modifikation des Platinkatalysators.

Eine Mehrparameteroptimierung zeigte das grosse Potenzial der kontinuierlichen Verfahrensweise bei der Hydrierung von Ethylpyruvat. Durch gezielte Wahl von Druck, Temperatur, Modifikator/Reaktant-Verhältnis, Lösungsmittel/Reaktant-Verhältnis und Durchflussrate der flüssigen Komponenten konnte die Umsatzrate (TOF) der Reaktion auf 84000 h^{-1} bei gleichzeitig hoher Selektivität ($ee > 90\%$) gesteigert werden. Die Raum-Zeit-Ausbeute lag um mindestens eine Grössenordnung über den Werten, die bei Hydrierungen in Batch-Reaktoren unter vergleichbaren Bedingungen gefunden werden konnten (Kapitel 3).

Ein weiterer wichtiger Teil der Arbeit war die Untersuchung von neuen Substraten für die kontinuierliche enantioselektive Hydrierung (Kapitel 4 und

5). Isopropyl-4,4,4-trifluoroacetoacetat konnte mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 91% hydriert werden. Die besten Selektivitäten konnten bei der Verwendung eines Methoxycinchonidin-Trifluoressigsäure-Ionenpaars als Modifikator erreicht werden. 4-Methoxy-6-methyl-2-pyron stellte ein bedeutend weniger geeignetes Substrat dar, als die vorgängig erwähnten aktivierten Ketoester. Die enantioselektive Hydrierung einer C=C-Doppelbindung über modifiziertem (Cinchonin) TiO_2 konnte kontinuierlich durchgeführt werden; eine systematische Optimierung von Druck, Temperatur, Modifikator/Reaktant-Verhältnis, Lösungsmittel/Reaktant-Verhältnis und Durchflussrate der flüssigen Komponenten erbrachte zwar einen hohen Enantiomerenüberschuss (84.5%), der Umsatz der Reaktion lag bei solch hohen Selektivitäten jedoch nur bei etwa 1%.

Die kontinuierliche enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat in "überkritischem" Ethan zeichnet sich durch den hohen Enantiomerenüberschuss und hohe Reaktionsgeschwindigkeiten aus, obwohl die Reaktion nicht optimiert wurde. Einphasen-Systeme wiesen dabei bemerkenswerterweise keine höheren Reaktionsgeschwindigkeiten auf, als Reaktionen bei welchen das Reaktionsgemisch aus einer, mit Ethylpyruvat angereicherten Flüssigphase und einer "überkritischen" oder gar gasförmigen/flüssigen Ethan-reichen Phase bestand. Im Einphasen-System wurden die hohen Ausbeuten an (*R*)-Ethyllaktat jedoch bei bedeutend tieferer Wasserstoff-Konzentration im System erreicht, was das Einphasen-Gebiet in der Wirtschaftlichkeit favorisiert (Kapitel 6).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Verfahren im kontinuierlichen Festbett-Reaktor eine sehr effiziente Methode darstellt, um aktivierte Ketoester auf Cinchonidin-modifiziertem $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ zu hydrieren. Aufgrund der durchgehend tiefen Selektivitäten bei hohen Umsätzen, scheint die kontinuierliche Hydrierung von C=C-Doppelbindungen auf Pd/TiO_2 weniger versprechend zu sein.

Untersuchungen des möglichen Einflusses von Nebenreaktionen zeigten, dass die Selbstkondensation von Ethylpyruvat eine wichtige Nebenreaktion bei der Hydrierung zu Ethyllaktat sein kann. Diese kann insbesondere bei Abwesenheit des Modifikators (Cinchonidin) auftreten, wenn das Verhältnis von adsorbiertem Wasserstoff zu adsorbiertem α -Ketoester gering ist. Diese Beobachtung erklärt die nötige Wasserstoffbedeckung auf dem Katalysator während der Startphase der kontinuierlichen Reaktion (Kapitel 7).

Obwohl sich der Hauptteil der Arbeit mit kontinuierlichen Reaktionen befasst, wurde auch die Hydrierung von neuen Substraten im Batchreaktor untersucht (Kapitel 8). Eine detaillierte Studie mit unterschiedlichen Pyrrolidin-2,3,5-trionen wurde durchgeführt, um den Einfluss der Struktur der Substrate auf die Anwendbarkeit für enantioselektive Hydrierungen zu überprüfen. Verschiedene Derivate können mit Enantioselektivitäten von über 80% hydriert werden. Sperrige Alkyl- und Cycloalkyl-Substituenten verminderten die Enantioselektivität und damit die Anwendbarkeit dieser Reaktanten.