

Heterogeneous enantioselective hydrogenation of fluorinated ketones

Doctoral Thesis

Author(s):

Hess, Reto

Publication date:

2003

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004709984>

Rights / license:

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

Diss. ETH No 15328

Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation of Fluorinated Ketones

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

presented by

Reto Hess
Dipl. Chem.-Ing. ETH
born 15 February 1972
citizen of Unterägeri (ZG)

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. A. Baiker, examiner
Prof. Dr. M. Morbidelli, co-examiner

2003

Summary

The heterogeneous catalytic enantioselective hydrogenation is a promising method to produce chiral fine chemicals and intermediates for the pharmaceutical industry. Although heterogeneous catalysts are very attractive from technical and economical points of view, their application is yet strongly limited. The most successful approach in heterogeneous catalysis has been the combination of an active metal catalyst and a strongly adsorbing chiral additive, the so called modifier. Cinchona alkaloid-modified Pt proved to be efficient in the hydrogenation of α -keto acid derivatives and some other activated ketones. The aim of this thesis was to broaden the scope of useful reactants for the Pt-cinchona system and to explore the behavior of non-activated ketones and α -activated fluorinated diketones in the enantioselective hydrogenation.

In Chapter 2 the enantioselective hydrogenation of ring-substituted acetophenone derivatives demonstrates the potential of the Pt-cinchona system in the synthesis of chiral alcohols that possess no activating (electron-withdrawing) functional group in α -position to the CH-OH group. Electron-withdrawing functional groups in the aromatic ring increased the reaction rate and enantiomeric excess (*ee*). The position of the group (*o*-, *m*- or *p*-) was important, too. Addition of cinchonidine slowed down all hydrogenation reactions – an unprecedented behavior for chirally modified Pt.

The influence of the type of solvent, pressure, temperature, and the modifier/substrate/Pt molar ratios was investigated in the hydrogenation of 3,5-di-(trifluoromethyl)-acetophenone (Chapter 3). Modification of a 5 wt % Pt/ Al_2O_3 catalyst by cinchonidine (CD) afforded the corresponding (*S*)-1-phenylethanol (69.5 % *ee*). Working in strongly polar solvents, addition of trifluoroacetic acid in a weakly polar solvent, and replacing CD by its ether derivatives resulted in the inversion of enantioselectivity. Addition of CD or any of its derivatives always led to a lower reaction rate, contrary to the generally observed rate acceleration in the hydrogenation of α -functionalized activated ketones over the same catalyst system. Another fundamental difference to the hydrogenation of α -functionalized activated ketones is that both the quinuclidine N and the OH functions of CD influence the stereochemical outcome of the reaction, as clarified by using *O*- and *N*-substituted derivatives of CD. *Ab initio* calculations confirmed these remarkable mechanistic differences. Inversion of enantioselectivity in the presence of strongly polar and acidic solvents is attributed to special interactions with the OH function of CD, and to the formation of a CD-acid ion pair, respectively. A possible explanation for the moderate *ee* values in the hydrogenation of ring-substituted acetophenones is that a reaction pathway without involvement of the OH function of CD is also feasible. This competing pathway is even faster and provides low *ee* to the opposite enantiomer.

The topic of Chapter 4 is the influence of catalyst pretreatment on the reaction rate and enantioselection. In the hydrogenation of 3,5-di-(trifluoromethyl)-acetophenone it was possible to triple the *ee* with catalyst prehydrogenation at elevated temperature and stirring the catalyst system in toluene under nitrogen prior to reaction. Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) analysis revealed dramatic restructuring of the

catalyst and the Pt particles. A possible explanation could be that the interaction of the hydroxymethyl-quinoline fragment (“anchoring moiety”) of cinchonidine with Pt is responsible for the restructuring. Reductive pretreatment at elevated temperature as well as the attrition induced by stirring in toluene accelerated the process. The higher *ee* is attributed to morphological changes of Pt, leading to the development of a more “selective” surface. The chirality of cinchonidine is unimportant in the restructuring - quinoline showed the same behavior – and no correlation between the size of Pt particles and the *ee* was found.

In the following chapter (Chapter 5) asymmetric hydrogenation of 3,5-di-(trifluoromethyl)-acetophenone to 1-(3,5-di-(trifluoromethyl)-phenyl)ethanol (**1**) was studied over 5 wt % Rh/Al₂O₃ modified by cinchonidine (CD) and its *O*-methyl, *O*-ethyl, *O*-phenyl, *O*-trimethylsilyl, *N*-methyl, and *N*-benzyl derivatives. Replacement of CD by the ether derivatives resulted in the inversion of enantioselectivity from (*S*)-**1** to (*R*)-**1** as observed for Pt/Al₂O₃, and an improvement in chemoselectivity up to 100 %. Interestingly, *O*-phenyl-CD (36 % *ee*) is a more effective modifier of the reaction than CD (27 % *ee*). CD and its ether derivatives induced a small rate acceleration compared to the unmodified reaction. Concerning the nature of substrate-modifier interaction(s) on the metal surface, the basic quinuclidine N of CD is inevitable for enantioselection, but the role of OH function of CD is yet unclear.

Asymmetric hydrogenation of the activated carbonyl group of 1,1,1-trifluoro-2,4-diketones was studied in Chapter 6 over Pt/Al₂O₃ modified by various chiral 1,2-aminoalcohols and amines. The best chiral modifiers were cinchonidine and *O*-methyl-cinchonidine, which compounds enhanced also the chemoselectivity above 99 %. The *ee* varied in the range 22–86 % depending on the steric hindrance around the non-activated carbonyl group of the reac-

tant. In one case the *ee* inverted from (*S*) to the (*R*) enantiomer by increasing the solvent polarity. The different reactivities of the reactants are correlated with their adsorption strength and the keto-enol equilibration, as only the keto-form of the 2-carbonyl group is assumed to react on the chirally modified Pt surface.

Zusammenfassung

Die heterogene enantioselektive Hydrierung ist eine vielversprechende Methode, um Feinchemikalien und Zwischenprodukte für die pharmazeutische Industrie herzustellen. Obwohl die heterogene Katalyse vom technischen und wirtschaftlichen Standpunkt eine sehr interessante Methode darstellt, ist deren Anwendung noch stark limitiert. Der vielversprechendste Ansatz in der heterogenen Katalyse stellt die Kombination eines aktiven Metal-Katalysators mit einem stark adsorbierenden, chiralen Zusatz dar, dem sogenannten Modifikator. Das Platin-Cinchona-Alkaloid System hat sich bereits bei der Hydrierung von α -Ketoestern und anderen aktivierten Ketonen als sehr erfolgreich erwiesen. Ziel dieser Doktorarbeit war es, den Anwendungsbereich des Platin-Cinchona-Alkaloid Systems auf weitere Substrate (hauptsächlich nicht aktivierte Ketone und α -aktivierte, fluorierte Diketone) auszuweiten und deren Verhalten bei der enantioselektiven Hydrierung zu analysieren.

In Kapitel 2 wurde das Potential des Pt-Cinchona Systems anhand der enantioselektiven Hydrierung von Phenyl-substituierten Acetophenon-Derivaten untersucht. Bei den gewählten Acetophenon-Derivaten handelt es sich um Substrate, die keine aktivierende Gruppe in α -Position zur Carbonyl-Gruppe besitzen. Es zeigte sich, dass elektronenziehende Gruppen am Phenylring die Reaktionsgeschwindigkeit und den Enantiomerenüberschuss (E_e) erhöht haben. Einen grossen Einfluss hatte auch die Position (*o*-, *m*- oder *p*-) der Sub-

stituenten. Überraschend war, dass die Zugabe von Cinchonidin (CD) in allen untersuchten Fällen einen negativen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausübte.

Der Einfluss von Lösungsmittel, Druck, Temperatur und Modifikator/Substrat/Pt Verhältnisse auf die Hydrierung von 3,5-di-(Trifluormethyl)-Acetophenon wurde in Kapitel 3 untersucht. Die enantioselektive Hydrierung mit Cinchonidin ergab einen *Ee* von 69.5 % bezüglich (*S*)-1-phenylethanol. Die Arbeit in stark polaren Lösungsmitteln, die Zugabe von Trifluoressigsäure zu einem polaren Lösungsmittel und das Austauschen von CD durch seine Etherderivate führten zu einer Umkehrung der Enantioselektivität. Die Zugabe eines Modifikators ergab immer, im Gegensatz zur Hydrierung von α -aktivierten Carbonylverbindungen, eine langsamere Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur racemischen Reaktion. Ein anderer grundlegender Unterschied ist, dass sowohl der Chinuclidin-Stickstoff als auch die Hydroxy-Gruppe von Cinchonidin die absolute Konfiguration der Produkte beeinflussen. Dies wurde durch die Verwendung von *O*- und *N*-substituiertem CD und durch *ab initio* Berechnungen bestätigt. Die Umkehrung der Enantioselektivität in der Gegenwart von stark polaren oder sauren Lösungsmitteln wird speziellen Wechselwirkungen mit der OH-Gruppe von CD oder der Bildung eines CD-Säure Ionenpaars zugeschrieben. Eine mögliche Erklärung für die moderaten *Ees* könnte sein, dass ein Reaktionsmechanismus ohne die Einbindung der Hydroxy-Gruppe von CD ebenfalls möglich aber langsamer ist und einen niedrigen *Ee* für das entgegengesetzte Enantiomer liefert.

Das Thema von Kapitel 4 ist der Einfluss der Katalysator Vorbehandlung auf die Reaktionsgeschwindigkeit und den *Ee*. Bei der Hydrierung von 3,5-di-(Trifluormethyl)-Acetophenon war es möglich, durch Katalysator Vorhydrierung bei 400 °C und durch Rühren der Reaktionslösung unter Stickstoff vor

Beginn der Reaktion den *Ee* zu verdreifachen. SEM- (scanning electron microscopy) und TEM- (transmission electron microscopy) Analysen haben eine dramatische Restrukturierung des Katalysators und der Platinpartikel gezeigt. Es ist möglich, dass die Wechselwirkung zwischen dem Hydroxymethyl-Chinolin Fragment von CD und Platin für dieses Verhalten verantwortlich ist. Reduktive Vorbehandlung unter erhöhter Temperatur wie auch der Verschleiss des Katalysators durch das Rühren haben diesen Prozess beschleunigt. Der höhere *Ee* wird morphologischen Veränderungen, welche zu einer Entstehung von 'selektiven' Plätzen führt, zugeschrieben. Es hat sich auch gezeigt, dass die Chiralität von CD nicht wichtig für diese Veränderungen ist, da diese auch mit dem achiralen Chinolin erzeugt werden konnten. Es wurde keine Korrelation zwischen der Grösse der Platinpartikel und dem *Ee* gefunden.

Im darauffolgenden Kapitel wurde die Hydrierung von 3,5-di-(Trifluormethyl)-Acetophenon mit CD-modifiziertem Rh/Al₂O₃ untersucht. Neben CD wurden auch *O*-methyl-, *O*-ethyl-, *O*-phenyl-, *O*-trimethylsilyl-, *N*-methyl- und *N*-benzyl-CD verwendet. Der Austausch von CD durch seine Etherderivate führte zu einer Umkehr der Enantioselektivität und zu einer Erhöhung der Chemoselektivität auf 100 %. Interessanterweise gab *O*-phenyl-CD einen höheren *Ee* als CD (36 % gegenüber 27 %). Es wurde auch eine Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der racemischen Reaktion in Gegenwart von CD oder eines seiner Etherderivaten beobachtet. Was die Wechselwirkung von Modifikator und Substrat auf der Metalloberfläche betrifft, so lässt sich sagen, dass das basische Chinuclidin-Stickstoffatom notwendig für die Enantiodifferenzierung ist, während die Rolle der Hydroxy-Gruppe noch unklar ist.

Die asymmetrische Hydrierung von 1,1,1-Trifluor-2,4-diketonen mit Hilfe von Platin/Alumina wurde in Kapitel 6 untersucht. Als Modifikatoren

wurden verschiedene 1,2-Aminoalkohole und Amine verwendet. Die besten Modifikatoren waren CD und *O*-methyl-CD. Der *Ee* variierte zwischen 22 % und 86 % und war abhängig von den sterischen Eigenschaften des Substituenten auf der Seite der nicht aktivierten Carbonylgruppe. In einem Fall wurde eine Umkehr der Enantiodifferenzierung von (*S*) zu (*R*) beobachtet. Diese Umkehrung liess sich auf die Polarität des Lösungsmittels zurückführen. Die unterschiedlichen Reaktivitäten der Substrate hängen von der Adsorptionsstärke und dem Keto-Enol-Gleichgewicht ab, da angenommen wird, dass nur die Keto-Form am aktivierten Carbonyl mit der chiral modifizierten Pt-Oberfläche reagiert.