

Diss. ETH No 16541

Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation of α -Keto Esters and Fluorinated Ketones over Chirally Modified Platinum

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

presented by

Simon Diezi

Dipl. Chem. ETH

born 12 March 1977

citizen of Thal (SG)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. A. Baiker, examiner

Prof. Dr. A. Togni, co-examiner

2006

Summary

Heterogeneous catalytic enantioselective hydrogenation represents an efficient and promising strategy to deliver chiral compounds for the fine chemical industry. Among the chirally modified metal catalysts, supported Pt in the presence of cinchona alkaloids provides the highest enantioselectivity in the transformation of various activated ketones to functionalized chiral alcohols. Although the number of applications has been increasing in the past years, the fundamental understanding of the nature of enantiodifferentiation is still at an early stage of development, compared to the state of art in homogeneous enantioselective catalysis.

The aim of the thesis was to investigate the behavior of platinum modified by new synthetic modifiers and a series of ether derivatives of cinchonidine using the hydrogenation of fluorinated ketones and α -keto esters as test reactions. Further objectives were broadening of the application range of chirally modified platinum, and analysis of the steric and electronic effects of the substrates and modifiers at aiming the elucidation of the interaction between modifier und substrate.

The enantioselective hydrogenation of ketopantolactone, an industrially relevant reaction, was investigated over Pt modified by cinchonidine (CD) and *O*-alkylated and *O*-arylated derivatives thereof (Chapter 2). CD provides over 90% *ee* to (*R*)-pantolactone and methylation of its OH group has only minor effect on the enantioselection, indicating that the OH function is not involved in the substrate-modifier interaction as a hydrogen bond donor group. An inversion of enantioselectivity was found with ether derivatives possessing the bulky trimethylsilyl and phenyl substituents. The study supports the mechanistic models assuming that in the modifier-substrate complex CD adsorbs via the quinoline ring lying approximately parallel to the Pt surface (π -bonding).

Bulky ether groups hinder this adsorption geometry and partly occupy the "chiral pocket" available for adsorption of the substrate, resulting in a dramatic influence on the stereochemical outcome of the reaction. Differences in the adsorption strength of the modifiers due to different adsorption geometries were corroborated by a remarkable nonlinear behavior of CD and *O*-phenyl-cinchonidine (PhOCD) mixtures.

To confirm these observations, the palette of ether derivatives of CD and that of the ketones was extended. Beside ketopantolactone, also ethyl pyruvate, 4,4,4-trifluoroacetoacetate, and 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione were examined under various experimental conditions (Chapter 3). All activated ketones (independent of the kind of activation) behaved in the same way: increasing bulkiness of the ether substituent of CD decreased gradually the *ee* or even the opposite enantiomer formed in excess (up to 53% *ee*). UV-Vis spectroscopy and the nonlinear behavior of modifier mixtures supported the assumption that in a tilted position the modifier adsorbs weaker. The tilted adsorption mode forced by the bulky ether groups was confirmed by the lower hydrogenation rate of the quinoline ring of the ether derivatives, relative to that of the parent alkaloid. Besides, the results illustrate the efficiency of developing new catalyst systems by fine tuning the structure of the chiral modifier, an approach which is well known in homogeneous catalysis but only scarcely applied in heterogeneous asymmetric catalysis.

After fine tuning the structure of CD, the focus has been changed to Pt/Al₂O₃ modified by a new synthetic chiral modifier (*R,R*)-pantoyl-naphthylethylamine ((*R,R*)-PNEA). In the asymmetric hydrogenation of α -keto esters (*R,R*)-PNEA proved to be less efficient than cinchona alkaloids but the relation was the opposite in the hydrogenation of 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione (Chapter 4). In the latter reaction (*R,R*)-PNEA afforded 93% *ee*, which result represents the first case that a synthetic modifier is superior to a naturally occurring chiral compound. For comparison, the highest *ee* achieved with CD and *O*-methyl-cinchonidine (MeOCD) were 35% and 85% *ee*, respectively. An interesting feature in the hydrogenation of 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione was that in the absence of modifier the chemoselectivity was poor due to competing hydrogenation of the non-activated keto group. However, addition of even trace amounts of (*R,R*)-PNEA completely suppressed the side reactions

and only one hydroxy ketone was formed by hydrogenation of the activated keto group.

In order to broaden the application range of Pt modified by new synthetic modifiers, various derivatives of 1-(1naphthyl)ethylamine were tested in the hydrogenation of α,α,α -trifluoromethyl ketones (Chapter 5). All modifiers possessed the same anchoring moiety (naphthalene ring) that allowed strong adsorption on the Pt surface and only the surrounding of the basic N atom was varied systematically. The highest *ee* (90%) in this series was observed in the hydrogenation of 1,1,1-trifluoro-5,5-dimethyl-2,4-hexanedione when Pt/Al₂O₃ was modified by (*R,R*)-PNEA. The study revealed that already small structural changes in the substrate or the modifier could strongly alter the rate and selectivity. The high substrate specificity of heterogeneous asymmetric hydrogenation represents a real barrier to extension of the application range of new catalyst systems, therefore the high-throughput approach applied in this study is helpful to accelerate the research.

As mentioned previously, in the hydrogenation of the activated carbonyl group of 1,1,1-trifluoro-2,4-pentandione the synthetic modifier (*R,R*)-PNEA induced up to 93% *ee* and enhanced the chemoselectivity up to 100%. To clarify the origin of improved chemo- and enantioselectivity, a combined catalytic, spectroscopic (NMR and FTIR), and theoretical approach has been applied (Chapter 6). The examination has revealed that the changes in chemo- and enantioselectivity are coupled and the selectivity enhancement can be attributed to the formation of an ion pair involving the protonated chiral amine modifier and the enolate form of the substrate. Calculations have shown that the acid-base interaction in the liquid-phase is different from that on the metal surface. In the calculated reaction intermediate only the carbonyl group next to the CF₃ function is anchored to the surface, which adsorption mode increases the rate of hydrogenation of the activated and hinders the transformation of the non-activated C=O group.

In the final part of the thesis the steric effects have been studied in the Pt-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -keto esters by variation of the bulkiness at the keto and ester side of the substrates, and by using CD, its 6'-methoxy derivative quinine (QN), and PhOCD (Chapter 7). Independent of the steric bulkiness of the α -keto ester always the (*R*)-enantiomer formed in good

to high *ee* (up to 96%) in the presence of CD. Only additional steric effects in the modifier structure (QN, PhOCD) and replacement of the weakly interacting toluene by acetic acid as solvent improved the sensitivity of the catalyst system to steric effects in the substrates (*ee* = 0-94%). The most important mechanistic consequence of the results is that CD-modified Pt favors the adsorption of the α -keto ester on the *si*-side, which is actually directed by the position of the ester group and not by the steric bulkiness on any side of the keto-carbonyl group. Other activating groups, such as the trifluoromethyl function have similar directing effects.

Zusammenfassung

Die heterogen enantioselektive Hydrierung stellt eine leistungsfähige und viel versprechende katalytische Synthesestrategie dar, um die steigende Nachfrage der chemischen Industrie nach chiralen Feinchemikalien zu decken. Mit Cinchona Alkaloiden modifiziertem Platin wurden die höchsten Enantioselektivitäten (*ee*) in der Hydrierung von aktivierten Ketonen erreicht. Obgleich die Anzahl Publikationen und Anwendungsbeispiele solcher Katalysatorsysteme steigt, ist das grundlegende Verständnis der einzelnen Reaktionsschritte während der Enantiodiskriminierung noch gering, verglichen mit dem der homogen enantioselektiven Katalyse. Ziel der vorliegenden Promotion war es in der asymmetrischen Hydrierung von aktivierten Ketonen die Anwendungsbreite von chiral modifizierten Pt-Katalysatoren zu erweitern, sowie die sterischen und elektronischen Einflüsse, welche die Enantiodiskriminierung entscheidend beeinflussen, zu analysieren. Als aktivierte Ketone wurden hauptsächlich α,α,α -Trifluoromethylketone und α -Ketoester verwendet.

Die enantioselektive Hydrierung von Ketopantolacton ist eine relevante Reaktion in der Herstellung von Pantothenensäure, welche eine wichtige Komponente des Vitamin-B-Komplexes ist. Mit Cinchonidin (CD)-modifiziertem Platin wurde in der Hydrierung von Ketopantolacton bereits ein Enantiomerüberschuss von über 90% erreicht. Im folgenden wurde das Verhalten von *O*-Alkyl und *O*-Arylderivaten von Cinchonidin auf Pt/Al₂O₃ in der Hydrierung dieses aktivierten Ketons untersucht (Kapitel 2). Für sterisch anspruchsvolle *O*-Substituenten von CD (Trimethylsilyl- und Phenylsubstituent) konnte eine Inversion der Enantioselektivität festgestellt werden. Dieses Ergebnis erhärtet das bereits publizierte Modell, in welchem im enantiodiskriminierenden Schritt eine Interaktion zwischen der OH Gruppe des Modifikators und dem Substrat ausgeschlossen wird, und die Ankergruppe des Modifikators

(Chinolinring) im diastereomeren ModifikatorSubstrat-Komplex parallel zur Platin Oberfläche adsorbiert (π -Bindung). Das Verhindern dieser parallelen Adsorptionsgeometrie durch sterisch anspruchsvolle *O*-Substituenten, führt zu einer geneigten Adsorption der Ankergruppe an der Oberfläche und damit schliesslich zur Reduktion der Enantioselektivität. Durch die gleichzeitige Verwendung von zwei Modifikatoren, welche jeweils die Bildung verschiedener Enantiomeren bevorzugen, konnten nichtlineare Effekte untersucht werden, die Rückschlüsse auf die Adsorptionsstärken und Adsorptionsgeometrien der einzelnen Modifikatoren zulassen.

Um diese Ergebnisse zu verallgemeinern wurden die Palette an Etherderivaten von CD erweitert und zusätzlich zu Ketopantolacton ausserdem Ethylpyruvat, 4,4,4-Trifluoroacetoacetat und 1,1,1-Trifluoro-2,4-pentandion als Substrate in der asymmetrischen Hydrierung über modifiziertem Platin unter Verwendung verschiedener Lösungsmitteln und Drücke untersucht (Kapitel 3). Alle Ketone, unabhängig von der Art ihrer Aktivierung, zeigten ein identisches Verhalten: mit zunehmender Grösse des *O*-Substituenten nahm die Enantioselektivität ab oder es bildete sich gar das nicht zu erwartende Enantiomer im Überschuss (bis zu 53% *ee*). UV-Vis-Spektroskopie Untersuchungen, sowie Experimente zum nichtlinearen Verhalten von Modifikatormischungen stützen die Aussage, dass der Modifikator schwächer adsorbiert wird, sobald eine parallele Adsorption der Ankergruppe (π -Bindung) nicht mehr möglich ist. Unterschiedliche Hydrierungsgeschwindigkeit der Ankergruppe von CD, sowie von *O*-Alkyl und *O*-Arylderivaten von CD bestätigen, das im letzteren Fall der Chinolinring in einer geneigten Geometrie zur Oberfläche adsorbiert. Im weiteren veranschaulichen die Resultate das Potenzial für die Entwicklung von neuen Katalysatorsystemen durch Feinoptimierung der Modifikatorstruktur.

Durch Verändern der Struktur des natürlichen Modifikators CD konnten in den vorangehenden zwei Kapiteln wichtige Erkenntnisse über das Adsorptionsverhalten von CD auf Platin in der Hydrierung von aktivierten Ketonen gewonnen werden. Im folgenden Kapitel wurde das Potenzial eines neuen, synthetischen Modifikators ((*R,R*)-Pantoyl-naphthylethylamin, PNEA) in der asymmetrischen Hydrierung von 1,1,1-Trifluoro-2,4-pentandion auf Pt/Al₂O₃ valuiert (Kapitel 4). Mit PNEA-modifiziertem Platin wurde bereits in der enantioselektiven Hydrierung von α -Ketoestern hohe Selektivitäten erre-

icht. In der racemischen Hydrierung von 1,1,1-Trifluoro-2,4-pentandion findet in der Abwesenheit des Modifikators zusätzlich die Reduktion der nicht aktivierten Carbonylgruppe statt. In Gegenwart bereits geringer Mengen an PNEA wurde jedoch diese Nebenreaktionen unterdrückt und es erfolgt nur die Hydrierung der aktivierten Carbonylgruppe. Nach optimieren der Reaktionsparameter wurden mit PNEA-modifiziertem Platin bis zu 93% *ee* in der Hydrierung dieses fluorierten Ketons erreicht, bei einer Chemoselektivität von 100%. Dieses Ergebnis stellen den ersten Fall dar, in welchem mit einem synthetischen Modifikator höhere *ees* erreicht wurden als mit natürlich vorkommenden Modifikatoren. Die höchsten mit CD und *O*-Methyl-cinchonidin (MeOCD) erzielten Selektivitäten ergaben 35% und 85% *ee*.

Um die Einsatzbreite dieses Katalysatorsystems in der Hydrierung von weiteren fluorierten Ketonen zu testen, wurde die Substratpalette durch andere α,α,α -Trifluoromethylketone erweitert. Gleichzeitig wurde durch Verwenden von PNEA-ähnlichen, chiralen Amininen die Variabilität von synthetischen Modifikatoren analysiert (Kapitel 5). Alle neuen Modifikatoren besitzen dieselbe Ankergruppe wie PNEA (Naphthalinring), welche für eine Adsorption auf der Katalysatoroberfläche zuständig ist und nur die direkte Nachbarschaft des Stickstoffatoms von PNEA wurde systematisch variiert. Die erfolgreichste Substrat-Modifikator-Kombination ergab sich in der Hydrierung von 1,1,1-Trifluoro-5,5-dimethyl-2,4-hexandion über PNEA-modifiziertem Platin, in welcher eine Enantioselektivität von bis zu 90% erreicht wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass bereits kleine Veränderungen in der Substrat- oder Modifikatorstruktur die Ausbeute und Enantioselektivität stark beeinträchtigten. Auf Grund der limitierenden Substratelektivität von heterogen, asymmetrischen Hydrierungssystemen vereinfachten Hochdurchsatz-Screening-Methoden die Suche nach einer erfolgreichen Substrate-Modifikator-Kombination positiv.

Da in der enantioselektiven Hydrierung von 1,1,1-Trifluoro-2,4-pentandion über Platin, sowohl mit synthetischen, also auch mit natürlichen Modifikatoren hohe Enantioselektivitäten erreicht wurden, verwendete man in den folgenden Untersuchungen katalytische Ergebnisse, NMR- und FTIR-Resultate, sowie computergestützte Berechnungen um die erzielten Chemo- und Enantioselektivitäten in Gegenwart dieser Modifikatoren besser verstehen zu können (Kapitel 6). Die Auswertungen der Ergebnisse zeigten auf, dass

Chemo- und Enantioselektivität stark voneinander abhängen. Des Weiteren ist die Verbesserung der Chemoselektivität in Gegenwart des Modifikators gegenüber der unmodifizierten Reaktion, auf eine optimale Anordnung der Enolatform des Substrates und des protonierten Modifikators auf der Oberfläche zurückzuführen. Diese besondere Interaktion zwischen Substrat und Modifikator führt zur Beschleunigung der Hydrierung der aktivierten und zur gleichzeitigen Blockierung der nicht aktivierten CO Gruppe. Die Berechnungen zeigen ausserdem, dass die Interaktion in der Flüssigphase nicht so entscheidend und spezifisch ist, wie die Wechselwirkung auf der Oberfläche.

Im abschliessenden Kapitel dieser Arbeit wurde der sterische Einfluss von verschiedenen Keto- und Estersubstituenten in der asymmetrischen Hydrierung von α -Ketoestern über modifiziertem Platin untersucht (Kapitel 7). Als Modifikatoren wurden CD, sowie das 6'-Methoxyderivat von CD Quinin (QN) und PhOCD verwendet. Unabhängig vom räumlichen Anspruch der Derivatisierung des α -Ketoesters wurde mit CD-modifiziertem Platin bis zu 96% *ee* erreicht wobei immer das (*R*)-Enantiomer dominierte. Nur durch zusätzlich sterisch anspruchsvolle Substituenten in der Modifikatorstruktur (QN, PhOCD), oder durch Wechseln des Lösungsmittel von Toluol zu Essigsäure konnte die Empfindlichkeit des Katalysatorsystems hinsichtlich Ausbeute und Enantioselektivität verbessert werden (*ee* = 0 - 94%). Das wichtigste mechanistische Ergebnis dieses Kapitels ist die Folgerung, dass die bevorzugte Seite des α -Ketoesters, mit welcher er auf der Oberfläche adsorbiert (*si*-Seite), nicht durch den sterischen Anspruch des Keto- und Estersubstituenten des Substrates bestimmt wird, sondern durch die Position der Estergruppe in der 1:1 Wechselwirkung zwischen Substrat und Modifikator. Andere aktivierende Gruppen, wie die Trifluoromethylgruppe, besitzen ähnlich dirigierende Effekte welche für die Adsorption des Substrates entscheidend sind.