

Diss. ETH No. 19333

**Asymmetric allylic substitution catalyzed by
chirally modified Pd/Al₂O₃**

A dissertation submitted to the

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

Sven Yves David Reimann

Dipl. Chem. ETH, ETH Zurich

born September 24, 1980

citizen of

Oberhof (AG) and Aarau (AG)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. A. Baiker, examiner

Prof. Dr. A. Togni, co-examiner

2010

Summary

The application of heterogeneous enantioselective catalysts in the synthesis of chiral products is an environmentally rational route, since heterogeneous catalysts are relatively stable and easy to separate from the reaction products at the end of the reaction. Thus, an impressive progress in the field of heterogeneous enantioselective catalysis took place in the last decades, which led to the development of powerful enantioselective hydrogenation catalysts based on the concept of modifying metal surfaces by strongly adsorbing chiral molecules. The major limitation of this concept is the rather narrow application range.

Thus, the aim of the thesis was to extend the concept of chirally modified surfaces beyond the well known hydrogenation catalysts and to get more insight into the mechanistic understanding of such systems. Since the formation of new C–C bonds is an important issue in the synthesis of chemical products, the asymmetric allylic substitution has been chosen for this purpose.

In the first part of the thesis the development of a new efficient catalyst system was in the center of investigations (Chapter 2). Based on the knowledge available from the study of heterogeneous enantioselective hydrogenations and the homogeneously catalyzed asymmetric allylic substitutions, a conventional supported Pd catalyst modified by (*R*)- and (*S*)-BINAP, (*S,S*)-Chiraphos, (*R*)-C₃-Tunephos and (*R*)-Solphos was initially tested in the allylic substitution of (*rac*)-(*E*)-1,3-diphenylallyl acetate with dimethyl malonate. In order to reach a stable performance of the catalyst, a pretreatment of the 5 wt% Pd/Al₂O₃ in hydrogen at elevated temperature prior to its application was necessary. With this first generation of catalyst, enantioselectivities (*ee*) up to 67 % were possible even at elevated reaction temperatures (120 °C). Such temperatures were necessary in order to achieve high chemoselectivity (94 %) and full conversion within 6 h. According to UV-vis analysis, only a small fraction of BINAP was adsorbed on Pd/Al₂O₃, therefore only 300 ppm of BINAP related to the substrate was required. Surprisingly, addition of BINAP induced remarkable rate acceleration and improved also the chemoselectivity of Pd/Al₂O₃. An important advantage of the Pd/Al₂O₃-BINAP

system is that it can transform not only the allyl acetate but also the corresponding less reactive allyl alcohol without applying any additive.

Comparison with the corresponding homogeneous catalyst revealed striking differences compared to the Pd/Al₂O₃-BINAP system such as a generally lower *ee* and a strong temperature dependency. Also, no restructuring of the Pd particles during reaction could be detected by electron microscopy (STEM). These findings were then already interpreted in favor of a truly heterogeneous system. Nevertheless, before diving deeper into the topic of determining the catalytically active species, a second generation of catalyst was developed in order to increase the efficiency and to study the application range of chiral phosphines as modifiers for supported Pd (Chapter 3). Indeed, optically active ferrocenyl phosphines such as (*R,S*)-Josiphos induced *ees* up to 88 %. Otherwise, this catalyst system showed the same reaction characteristics as the one of the first generation. Also in this case, the comparison with the corresponding homogeneous catalyst pointed towards heterogeneous catalysis.

The real nature of the catalytically active species in the Pd/Al₂O₃-phosphine system was investigated in more detail using Pd/Al₂O₃ modified with (*R*)-BINAP as the model system in Chapter 4. For this purpose a combined approach of catalytic tests and *in situ* X-ray adsorption near edge structure (XANES) measurements was applied to follow the oxidation state of Pd as a function of the reaction conditions. The specially designed spectroscopic cell allowed to study *in situ* the liquid phase and the supported catalyst separately. It could be shown that the oxidized Pd (after exposure to ambient air) was efficiently reduced by the solvents THF and dioxane, and by the nucleophile sodium dimethyl malonate, thus leaching of the catalytically active metal was prevented. This finding was confirmed by the fact that no Pd was detected in the liquid phase by XANES. In contrast, halogenated solvents are easily dehalogenated on Pd/Al₂O₃ and thus favor leaching of the metal and formation of soluble compounds, analogous to the classical metal corrosion in the presence of halide ions. The formation of soluble Pd species was shown by complementary catalytic experiments. In parallel, the dual role of the chiral modifier BINAP was elucidated too. The presence of the bulky modifier on the Pd slowed down the initial reduction of the surface oxides but BINAP itself may consume surface oxygen (*via* its conversion to BINAPO and BINAPO₂) and contribute to the maintenance of the active metal surface during reaction. Based on these

investigations, the Pd/Al₂O₃-BINAP system is considered to be heterogeneous under the conditions applied.

In order to illustrate the general applicability of the *in situ* XAS method for identifying the homogeneous or heterogeneous nature of the catalytically active species, it was also used to investigate the Heck reaction catalyzed by supported Pd. Also in this case the occurrence of leaching of Pd is probable and the subject of a lively debate in the literature (Chapter 5). As it is commonly assumed that Pd leaching occurs on a short time scale, quick scanning EXAFS measurements have been performed, which additionally allow to get structural information about the observed Pd species. As test reaction the coupling of styrene with bromobenzene was chosen.

Interestingly, soluble Pd species could be detected in the liquid phase only above a reaction temperature of 150 °C. The conversion of bromobenzene started at the same time and during the following “active phase” of the reaction no changes in the corresponding EXAFS and XANES spectra were observed. The leached species could be identified as colloidal Pd⁰ clusters with a size of ca. 2 nm. However, with decreasing reaction rate a growing fraction of bromo-palladate species (PdBr₄²⁻, Pd₂Br₆²⁻) were observed. Significant changes were also observed for the solid catalyst that was probed *in situ* during the reaction as well.

Careful interpretation of these results allowed to gain deeper insight into the role of the observed Pd species, their interconnection and the consequences for the reaction mechanism of the Heck reaction using non-activated substrates like bromobenzene.

In Chapter 6 the adsorption geometry of BINAP on palladium nanoparticles as well as on a Pd film has been investigated by means of attenuated total reflection (ATR)-IR spectroscopy in order to get first insights into the mechanism of enantioselection on the Pd/Al₂O₃-BINAP catalyst system. The analysis of the experimental IR spectra was supported by the theoretical spectrum of BINAP adsorbed on an ideal (111) surface of a Pd cluster calculated by DFT. It became clear that even though BINAP adsorbs with its C₂ axis perpendicular to the surface, the main interaction with the surface occurs not directly *via* the two P atoms but rather *via* the aromatic rings connected to them. As last point the generality of the proposed adsorption geometry was studied by the adsorption

of (*rac*)-BINAP from an organic liquid phase on a Pd model film by *in situ* ATR-IR spectroscopy combined with modulation excitation spectroscopy (MES).

Zusammenfassung

Die Anwendung von heterogenen enantioselektiven Katalysatoren in der Synthese chiraler Produkte ist eine äusserst anwendungsfreundliche Methode, da solche Katalysatoren verhältnismässig stabil sind und nach der Reaktion einfach von den Produkten abgetrennt werden können. Daher fand in den letzten Jahrzehnten eine eindruckliche Entwicklung in diesem Bereich der Katalyse statt, welche zur Entwicklung leistungsstarker enantioselektiver Hydrierungskatalysatoren führte. Dabei wurden die Oberflächen von Metallkatalysatoren mit stark adsorbierenden Molekülen modifiziert. Der Anwendungsbereich dieses Konzepts ist aber nach wie vor sehr eingeschränkt.

Aus diesem Grund war das Hauptziel der vorliegenden Doktorarbeit die Erweiterung des Konzepts der chiral modifizierten Oberflächen in der Katalyse auf neue Reaktionen jenseits der bekannten Hydrierungsreaktionen. Auf diese Weise sollten denn auch neue mechanistische Erkenntnisse über chirale Oberflächen gewonnen werden können. Auf Grund ihrer grossen Bedeutung in der Synthese, wurden zu diesem Zweck C-C-Kopplungen als Reaktionsklasse und daraus die asymmetrische allylische Substitution ausgewählt.

Im ersten Teil dieser Arbeit stand folglich die Entwicklung neuer effizienter Katalysatoren im Zentrum der Untersuchungen (Kapitel 2). Mit Hilfe des vorhandenen Wissens über die heterogene enantioselektive Hydrierung und die homogen katalysierte asymmetrische allylische Substitution wurde ein konventioneller Pd/Al₂O₃-Katalysator mit (*R*)- und (*S*)-BINAP, (*S,S*)-Chiraphos, (*R*)-C₃-Tunephos und (*R*)-Solphos modifiziert und in der allylischen Substitution von (*rac*)-(*E*)-1,3-Diphenylallylacetat mit Dimethylmalonat getestet. Um eine stabile Aktivität und eine gute Reproduzierbarkeit der Resultate zu gewährleisten, war eine Vorbehandlung des Katalysators, 5 wt% Pd/Al₂O₃, in Wasserstoff bei erhöhten Temperaturen nötig. Diese Katalysatoren der ersten Generation erlaubten Enantioselektivitäten (enantiomeric excess, *ee*) von bis zu 67 %, auch bei relativ hohen Reaktionstemperaturen (120 °C). Diese hohen

Temperaturen waren denn auch nötig, um eine hohe Chemoselektivität (94 %) und vollen Umsatz nach 6 h zu erreichen. Wie mit UV-vis Untersuchungen gezeigt werden konnte, adsorbiert nur ein kleiner Teil des zugegebenen (*R*)-BINAPs auf der Oberfläche des Katalysators, wodurch nur 300 ppm an (*R*)-BINAP bezüglich der Substratmenge nötig waren. Überraschenderweise führte die Zugabe von (*R*)-BINAP zu einer bemerkenswerten Erhöhung der katalytischen Aktivität und Chemoselektivität des Pd/Al₂O₃-Katalysators. Eine weitere wichtige Eigenschaft des Pd/Al₂O₃-(*R*)-BINAP-Systems ist dessen Fähigkeit, nicht nur allylische Acetate sondern auch, ohne zusätzliche Additive, die entsprechenden allylischen Alkohole umzusetzen.

Der Vergleich der gefundenen Reaktionsmuster des Pd/Al₂O₃-(*R*)-BINAP-Systems mit denjenigen des entsprechenden homogenen Katalysators brachte einige grundlegende Unterschiede zwischen den beiden Katalysatorsystemen zum Vorschein. So zeigte der homogene Katalysator generell eine tiefere Enantioselektivität, welche im Gegensatz zu derjenigen des heterogenen Systems stark temperaturabhängig war. Zudem konnte im Falle des Pd/Al₂O₃-(*R*)-BINAP-Systems keine Morphologieänderung der Pd-Partikel beobachtet werden, wie die entsprechenden elektronenmikroskopischen (STEM) Untersuchungen zeigten. Die oben beschriebenen Befunde deuteten daher bereits zu diesem Zeitpunkt auf einen heterogenen Charakter des Pd/Al₂O₃-(*R*)-BINAP-Systems hin. Bevor jedoch weiter auf diese Thematik eingegangen werden konnte, wurde eine zweite Generation an Katalysatoren entwickelt mit dem Ziel, die Effizienz zu erhöhen und die generelle Eignung von chiralen Phosphanen als Modifikatoren für geträgerte Pd-Katalysatoren zu erkunden (Kapitel 3). In der Tat war es möglich, unter dem Einsatz optisch aktiver Ferrocenylphosphate Enantioselektivitäten von bis zu 88 % zu erreichen. Die übrigen Katalysatoreigenschaften waren durchwegs mit denjenigen der Katalysatoren der ersten Generation vergleichbar. Auch in diesem Fall deuteten Untersuchungen mit den entsprechenden homogenen Katalysatoren auf einen heterogenen Charakter dieses neuen Katalysatorsystems hin.

Die tatsächliche Bewandnis der katalytisch aktiven Spezies des Pd/Al₂O₃-Phosphan-Systems wurde daher im Detail in Kapitel 4 untersucht. Als Modellsystem wurde mit (*R*)-BINAP modifiziertes Pd/Al₂O₃ ausgewählt. Für die nachfolgenden Untersuchungen wurde eine kombinierte Strategie aus katalytischen Tests und *in-situ*-Röntgen-Nahkanten-Absorptions-Spektroskopie (X-ray adsorption near edge structure,

XANES), welche das Bestimmen des Oxidationszustandes von Pd in Abhängigkeit von den gewählten Reaktionsbedingungen ermöglichte, gewählt. Das spezielle Design der verwendeten Spektroskopiezelle erlaubte es zudem, sowohl die überstehende Flüssigphase als auch den heterogenen Katalysator separat zu untersuchen. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass der an der Luft oxidierte Pd-Katalysator von den getesteten Lösungsmitteln THF und Dioxan wie auch vom Nukleophil, welches in Form des entsprechenden Natriumsalzes vorlag, effizient reduziert wurde. Da in der Flüssigphase kein Pd nachgewiesen werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass die vorherrschenden reduzierenden Bedingungen das "Leaching" von Pd effizient verhindern. Im Gegensatz zu den oben getesteten Lösungsmitteln werden halogenierte Lösungsmittel über Pd/Al₂O₃ leicht dehalogeniert und fördern, in Analogie zur klassischen Korrosion von Metallen in Gegenwart von Halogenidionen, das Leaching und die Bildung von löslichen molekularen Spezies. Dies konnte denn auch mit den entsprechenden katalytischen Experimenten gezeigt werden. Parallel zu den obigen Untersuchungen wurde in diesem Kontext auch die Rolle des Modifikators studiert. Der sterisch anspruchsvolle Modifikator verlangsamt zwar einerseits die Reduktion des Katalysators, kann aber durch seine Oxidation zu BINAPO bzw. BINAPO₂ seinerseits zur Reduktion der Pd-Partikel beitragen und so den reduzierten Zustand des Katalysators während der Reaktion erhalten. Somit konnte auf Grund dieser Untersuchungen der heterogene Charakter des Pd/Al₂O₃-(R)-BINAP-Systems bestätigt werden.

Um die generelle Anwendbarkeit von *in-situ*-Röntgenabsorptionsspektroskopie (X-ray absorption spectroscopy, XAS) für die Unterscheidung zwischen heterogener und homogener Natur von katalytischen Prozessen zu illustrieren, wurde die Technik auch auf die durch heterogene Pd-Katalysatoren katalysierte Heck-Reaktion angewandt. Auch in diesem Fall ist ein Leaching der katalytisch aktiven Komponente möglich und daher auch Gegenstand reger Diskussionen in der Literatur (Kapitel 5). Da grundsätzlich angenommen wird, dass Leaching ein zeitlich schneller Prozess ist, wurde auf Quick EXAFS zurückgegriffen, was zusätzlich auch den Gewinn von Informationen über strukturelle Eigenschaften der beobachteten Spezies ermöglichte. Als Testreaktion wurde die Kopplung von Phenylbromid mit Styren gewählt.

Es stellte sich heraus, dass lösliche Pd-Spezies erst oberhalb einer Temperatur von 150 °C detektiert werden konnten. Gleichzeitig setzte auch die Umsetzung von Phenylbromid ein. In dieser katalytisch aktiven Phase konnten folglich keine Änderungen in den entsprechenden EXAFS- und XANES-Spektren gefunden werden. Die beobachteten Pd-Spezies konnten als Kolloide mit einer Grösse um 2 nm identifiziert werden. Mit abnehmender Reaktionsgeschwindigkeit konnte jedoch eine Zunahme von Bromopalladaten wie zum Beispiel PdBr_4^{2-} oder $\text{Pd}_2\text{Br}_6^{2-}$ festgestellt werden. Signifikante Veränderungen konnten auch für den geträgerten Pd-Katalysator beobachtet werden.

Die sorgfältige Interpretation dieser Resultate ermöglichte es schliesslich, neue Erkenntnisse über die vorherrschenden Pd-Spezies wie auch über deren Verknüpfungen untereinander und die daraus entstehenden Konsequenzen für den Reaktionsmechanismus der Heck-Reaktion von nicht-aktivierten Substraten wie Phenylbromid zu gewinnen.

Im letzten Kapitel wurde schliesslich die Adsorptionsgeometrie von BINAP auf Pd-Nanopartikeln sowie auf einem Pd-Film mittels der abgeschwächten Totalreflexion-Infrarot-Spektroskopie (Attenuated Total Reflection Infrared, ATR-IR) untersucht (Kapitel 6). Ziel dieser Untersuchungen waren erste Erkenntnisse über den Mechanismus der Enantiodifferenzierung des Pd/Al₂O₃-(*R*)-BINAP-Systems. Die Analyse der gemessenen Spektren wurde durch den Vergleich mit theoretischen Spektren von auf einer idealen (111)-Oberfläche eines Pd-Clusters adsorbiertem BINAP unterstützt, welche mit DFT-Methoden berechnet worden waren. Im Laufe der Untersuchungen zeigte sich, dass BINAP zwar mit seiner C₂-Symmetrieachse senkrecht zur Oberfläche adsorbiert, die Hauptwechselwirkung mit dieser jedoch nicht über die beiden P-Atome erfolgt sondern über die daran gebundenen aromatischen Ringe. Als letzter Schritt wurde schliesslich die Allgemeingültigkeit der vorgeschlagenen Adsorptionsgeometrie für (*rac*)-BINAP in der Adsorption von BINAP aus der Flüssigphase auf einen Pd-Film mit Hilfe von ATR-IR-Spektroskopie kombiniert mit modulierter Anregungs-Spektroskopie (Modulation Excitation Spectroscopy, MES) untersucht.