

**Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation:**

*in situ* ATR-IR Study of

**Chirally Modified Catalytic Metal Surfaces**

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

presented by

Norberto Bonalumi  
Dott. in Chimica, Università degli Studi di Milano, Italy  
born 3 February 1975  
Italian citizen

accepted on recommendation of  
Prof. Dr. A. Baiker, examiner  
Prof. Dr. J. A. van Bokhoven, co-examiner

## Summary

Heterogeneous enantioselective catalysis is a promising strategy for the synthesis of highly valuable chiral molecules. In this field of research the chiral modification of a metal catalyst by means of a chiral organic compound has been so far the most successful approach. For such systems detailed information of the structure of the surface sites formed by adsorption of chiral modifiers on the active metal is of crucial relevance for understanding enantioselectivity. Complexity is furthermore increased if the analysis is required at the level of the solid-liquid interface of the catalyst, which is closer to the real system than solid-vacuum models typically used in surface science studies. The solid-liquid interface of a metal catalyst under conditions very close to those of the real system can be investigated by *in situ* attenuated total reflection (ATR) infrared spectroscopy.

The material presented in this thesis is organized as follows:

Chapter 1 describes the importance of the properties of catalysts used for the production of chirally enriched chemicals and gives an overview on the mechanistic model proposed in order to explain the interactions between adsorbed modifier and reactants.

In Chapter 2, the methods which are employed for the preparation of the samples of model metal catalyst used and the settings of the spectroscopic experiments are described. The model catalysts consist of a thin Pt metal layer deposited on top of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> support. Both layers are generated by electron beam physical vapour deposition on a Ge internal reflection element (IRE). The ATR-IR experiments have been performed by means of a particular attachment suited for the docking of a flow-through cell containing a replaceable model catalyst.

Chapter 3 of this thesis deals with the investigation of the interaction between cinchonidine (CD) and an  $\alpha$ -activated ketone (ketopantolactone) combining ATR-IR and modulation-excitation spectroscopy. Gaining experimental evidences concerning the interaction of the chiral auxiliary with the reactant is of crucial importance for the clarification of the mechanism of enantiodifferentiation on chirally modified catalysts. The ATR-IR experiments revealed a significant influence of ketopantolactone upon the adsorption of the modifier and most importantly the formation of an N-H-O hydrogen bond between modifier and reactant.

The employment of *O*-phenyl-cinchonidine (PhOCD) as chiral modifier in heterogeneous asymmetric hydrogenations on Pt showed an inversion of enantioselectivity with respect to CD. Since CD is able to dynamically replace PhOCD from the metal surface, a switch of the properties of the catalyst can be obtained. The adsorption of PhOCD has been studied in Chapter 4 to clarify the origin of this switch in the sense of enantiodifferentiation. By means of ATR-IR spectroscopy it was possible to follow the process of replacement of the adsorbed layer of PhOCD by CD. This provided new insight concerning the *R-S* switching observed in the catalytic experiments. The spectroscopic investigation has been supported by density functional theory (DFT) calculations of the adsorption of the modifier on platinum. The combined spectroscopic and theoretical approach suggests that the spatial arrangement of the phenyl moiety is crucial for the chiral recognition. Adsorption competition experiments between PhOCD and CD showed that differences in adsorption potential of modifiers are also at the base of the non-linear effect (NLE) observed in catalytic experiments. The study supplied a method for evaluating the relative adsorption strengths of chiral modifiers.

The phenomenon of inversion of enantioselectivity in asymmetric reactions catalyzed by platinum group metals modified by cinchona alkaloids

can be determined by several factors: the composition of the catalyst and support, the absolute stereochemistry of the alkaloid, and the polarity of the solvent in which the reaction takes place. Solvents can influence the conformational structure of the modifier and this can be critical for enantioselectivity. A combined theoretical-experimental vibrational circular dichroism (VCD) spectroscopy approach has been used in Chapter 5 to determine the changes in the distribution of conformers of PhOCD upon change of solvent polarity. This investigation suggests that the inversion of the sense of enantioselectivity induced by PhOCD is independent from its conformational behaviour in solution. A reshaping of the chiral surface site occurring by insertion of an *O*-phenyl moiety to CD is likely to have a direct influence on the sense of enantiodifferentiation.

*O*-phenyl ethers of CD adsorbed on Pt catalyst induce different enantioselectivity when employed as chiral modifiers in heterogeneous enantioselective hydrogenation of  $\alpha$ -activated ketones. PhOCD and *O*-(3,5-dimethylphenyl)-cinchonidine (dMePhOCD) produce an excess of the (*S*)-enantiomers of the alcohol, while *O*-[3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl]-cinchonidine (tFMePhOCD) produces an excess of the (*R*)-enantiomer. Since substitution to the phenyl moieties results in different enantioselective properties of the catalyst, the adsorption properties of anisole and substituted anisoles 3,5-dimethylanisole (dMeAn) and 3,5-bis(trifluoromethyl)-anisole (tFMeAn) have been studied as model system in Chapter 6. It has been in particular observed that the trifluoromethyl substitution in tFMeAn inhibits the adsorption and reactivity of the ring.

In Chapter 7, the adsorption behavior and the structure of the chiral solid-liquid interfaces generated by adsorption of dMePhOCD and tFMePhOCD have been investigated. The spectroscopic analysis combined with DFT provided insight into sub-molecular details of the conformational structure of

the adsorbates. The study revealed a correlation between the conformation of the adsorbed modifiers and the enantioselectivity of the catalyst. Experiments and calculations supported an interpretation according to which the enantioselective properties of the catalyst depend on the shape of the chiral sites which is influenced by the spatial orientation of the substituted phenyl moieties.

In Chapter 8 the effect on the enantioselectivity of CD ethers with non-aromatic bulky substituents has been evaluated. The remarkable steric hindrance of the trimethylsilyl group of *O*-trimethylsilyl-cinchonidine (tMeSiOCD) revealed its contribution in the reshaping of the chiral sites and contributes to the understanding of the chiral sites formed by the adsorption of cinchona modifiers on platinum.

## Riassunto

La catalisi eterogenea enantioselettiva ha dimostrato di essere una strategia promettente nella sintesi di molecole chirali di particolare interesse scientifico. In questo campo di ricerca, l'approccio di maggior successo finora utilizzato consiste nella modificazione di un catalizzatore metallico attraverso l'adsorbimento di una molecola organica chirale. In questi sistemi l'analisi dettagliata della struttura dei siti attivi della superficie metallica, dove avviene l'adsorbimento del modificatore chirale, permette una più profonda comprensione dei meccanismi che governano l'enantioselettività. Lo studio diventa più complesso quando si intende effettuare un'indagine a livello dell'interfaccia solido-liquido del catalizzatore, cioè in condizioni che si avvicinano ad un sistema reale, lontano dai modelli di studio in vuoto tipicamente utilizzati nelle scienze delle superfici.

Le interfacce solido-liquido di un catalizzatore metallico, in condizioni vicine a quelle impiegate nella realtà, possono essere studiate *in situ* tramite spettroscopia infrarossa in riflessione totale attenuata (ATR-IR). In questa tesi i risultati ottenuti verranno presentati nel seguente ordine:

Il Capitolo 1 introduce l'importanza delle proprietà dei catalizzatori utilizzati nella produzione di prodotti chimici chirali e richiama, in una visione d'insieme, i modelli di meccanismo proposti per l'interpretazione delle interazioni tra modificatore chirale e substrato.

Nel Capitolo 2 sono descritti i metodi seguiti per la preparazione dei catalizzatori modello e le condizioni sperimentali utilizzate negli esperimenti spettroscopici. Brevemente, i campioni di catalizzatore sono costituiti da uno strato sottile di platino depositato sopra uno strato di  $\alpha$ -alumina che funge da supporto. Entrambi gli strati sono generati mediante deposizione fisica di vapore direttamente su cristalli di germanio utilizzati come elementi di

riflessione interna. Gli esperimenti in ATR-IR sono effettuati con l'aiuto di un accessorio adattabile allo spettrometro infrarosso che ospita una cella in flusso appositamente costruita per accomodare l'elemento di riflessione interna sul quale viene depositato il campione modello di catalizzatore.

Nel Capitolo 3 viene riportato lo studio dell'interazione tra cinchonidina (CD) ed un ketone  $\alpha$ -attivato (chetopantolattone). Questa analisi è stata effettuata combinando l'ATR-IR alla spettroscopia di eccitazione modulata (MES). L'ottenimento di prove spettroscopiche dell'interazione tra l'ausiliario chirale ed il substrato è di estrema importanza per chiarire i meccanismi di enantiodifferenziazione dei catalizzatori modificati. Gli esperimenti ATR-IR qui riportati illustrano l'influenza del chetopantolattone sull'adsorbimento del modificatore e soprattutto evidenziano la formazione di un ponte ad idrogeno  $N^+-H-O$  tra modificatore e reagente.

Le proprietà enantioselettive dei catalizzatori modificati da ausiliari chirali possono essere cambiate dal momento che la CD è in grado di sostituire dinamicamente la fenossicinconidina (PhOCD) precedentemente adsorbita sulla superficie del metallo. L'utilizzo della PhOCD, come modificatore chirale nelle idrogenazioni eterogenee enantioselettive su platino, ha mostrato di avere proprietà enantioselettive opposte rispetto a quelle mostrate dalla CD. L'adsorbimento della PhOCD è stato studiato nel Capitolo 4 per comprendere le ragioni alla base di questa sostituzione dinamica di modificatori e di conseguenza per investigare più a fondo il fenomeno dell'inversione di enantioselettività. Il processo di sostituzione della PhOCD sulla superficie metallica da parte della CD è stato seguito spettroscopicamente. Questo studio ha permesso di rivelare nuovi dettagli sullo scambio di enantioselettività *R-S* osservata negli esperimenti catalitici. Le indagini ATR-IR, in questo caso, sono state supportate da calcoli teorici (teoria del funzionale di densità, DFT) riguardanti l'adsorbimento dei

modificatori sulla superficie di platino. L'approccio combinato di spettroscopia e teoria ha suggerito che la posizione nello spazio degli anelli aromatici degli eteri della CD è decisivo nel processo di enantiodiscriminazione. Ulteriori esperimenti di adsorbimento competitivo tra CD e PhOCD hanno dimostrato che la differenza nei potenziali di adsorbimento di due diversi modificatori è alla base degli effetti non-lineari osservati durante esperimenti catalitici. Lo studio ha potuto inoltre fornire un metodo spettroscopico di valutazione dell'energia di adsorbimento relativa di una serie di modificatori chirali.

Il fenomeno di inversione di enantioselettività nelle reazioni asimmetriche catalizzate dagli alcaloidi della china può essere determinato da diversi fattori: la composizione del catalizzatore e del supporto, la configurazione assoluta dell'alcaloide e la polarità del solvente in cui avviene la reazione. I solventi, in particolare, hanno influenza sulla struttura conformazionale del modificatore che costituisce un elemento decisivo per l'enantioselettività. Nel Capitolo 5 è stata utilizzata una combinazione di tecniche teoriche e sperimentali. Il fenomeno del dicroismo circolare vibrazionale (VCD) è risultato utile nella valutazione della distribuzione della popolazione dei conformeri della PhOCD in solventi di diversa polarità. Questo studio suggerisce che l'enantioselettività indotta dall'adsorbimento della PhOCD sia indipendente dalla sua conformazione in soluzione ed inoltre ha indicato che i vincoli sterici introdotti dall'anello aromatico della PhOCD hanno un'influenza diretta sull'enantioselettività.

Nelle idrogenazioni eterogenee enantioselettive di chetoni  $\alpha$ -attivati, gli eteri fenilici della cinconidina inducono enantioselettività differenti a seconda del tipo di sostituzione sull'anello aromatico. PhOCD e *O*-(3,5-dimetilfenil)-cinconidina (dMePhOCD) producono in eccesso l'enantiomero (*S*) del corrispondente alcool, mentre *O*-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-cinconidina

produce un eccesso dell'enantiomero (*R*). Nel Capitolo 6 gli anisoli sostituiti 3,5-dimerilanisolo (dMeAn) e 3,5-(trifluoromethyl)-anisolo (tFMeAn) vengono studiati come molecole modello per caratterizzare le proprietà di adsorbimento degli eteri fenilici della CD. In particolare, è stato osservato che le sostituzioni in *meta* all'anisolo nel tFMeAn inibiscono il suo adsorbimento sulla superficie di platino.

La modalità di adsorbimento e la struttura delle interfaccie chirali solido-liquido generate da dMePhOCD e tFMePhOCD, utilizzati come modificatori chirali, sono state studiate nel Capitolo 7. L'analisi spettroscopica, assistita da calcoli DFT, è stata in grado di fornire informazioni a livello sub-molecolare riguardanti la conformazione assunta dai modificatori chirali adsorbiti sulla superficie metallica. I risultati ottenuti hanno stabilito l'esistenza di una correlazione tra la conformazione dei modificatori adsorbiti e l'enantioselettività posseduta dal catalizzatore modificato. Calcoli ed esperimenti concordano nell'assegnare le proprietà enantioselettive del catalizzatore alla topografia del sito chirale, che viene a sua volta influenzato dall'orientazione nello spazio degli anelli aromatici sostituiti presenti negli eteri della CD.

Nel Capitolo 8, infine, viene valutato l'effetto sull'enantioselettività in relazione all'impiego di eteri della CD, costituiti da gruppi non aromatici ma stericamente ingombranti. Il notevole ingombro sterico del gruppo trimetilsilil della *O*-trimetilsilil-cinconidina (tMeSiOCD) contribuisce al rimodellamento del sito chirale, inducendo ancora una volta inversione di enantioselettività. Questi risultati hanno fornito ulteriori informazioni necessarie alla comprensione del meccanismo di enantioselezione.