222. Polymergebundene Cinchonaalkaloide als Katalysatoren in der *Michael*-Reaktion

von **Kurt Hermann**[1]) und **Hans Wynberg**

Department of Organic Chemistry, The University of Groningen, Nijenborgh 16
9747 AG Groningen/The Netherlands

(8. VII. 77)

Polymer Bound Cinchona Alkaloids as Catalysts in the *Michael* Reaction

Summary

Three insoluble chiral polymers (**6**, **7** and **8**) were prepared by functionalization of copoly(styrene – 2% divinyl benzene) followed by reaction with quinine (**9**) or dihydrocupreine (**10**). Their utility as catalysts in the reaction between methyl indane-1-one-2-carboxylate (**13**) and 3-butene-2-one (**14**) was studied. *Table 1* (runs 2–6 and 8) shows that the *Michael*-adduct **15** was formed in good chemical but low optical yields, independent of the chiral polymer used. These results are compared with those of the *Michael* reactions in the presence of the monomeric bases quinine (**9**), O-acetyl-quinine (**11**) and eucipine (**12**) (runs 1, 7 and 9).

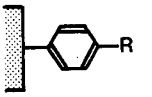
1. Einleitung. – Die in unserer Arbeitsgruppe untersuchte alkaloidkatalysierte *Michael*-Reaktion [1] – eine der wenigen C–C-Verknüpfungsreaktionen, bei der hohe optische Ausbeuten erzielt werden – wurde bisher nur mit leichterhältlichen Cinchonaalkaloiden ausgeführt. Es ist aber denkbar, dass mit anderen, wenn auch sehr teuren und giftigen Alkaloiden noch bessere Resultate erreicht werden könnten. Eine Bindung dieser Alkaloide an einen unlöslichen polymeren Träger würde folgende Vorteile bieten: Sie wären weniger toxisch und könnten nach Ablauf der Reaktion leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt und erneut eingesetzt werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass die katalytische Wirksamkeit der Alkaloide am Träger erhalten bleibt.

Polymergebundene Alkaloide wurden zwar verschiedentlich für Racematspaltungen (siehe beispielsweise [2]), aber nicht als unlösliche Katalysatoren in asymmetrischen Synthesen verwendet. Es lag deshalb nahe, als erstes Cinchonaalkaloide an geeignete Polymere zu binden und deren asymmetrische Induktionswirkung mit derjenigen der entsprechenden Monomere zu vergleichen.

2. Chirale Katalysatoren. – Als Trägermaterialien für Reagentien auf festen Trägern werden meistens funktionalisierte Copolymere aus Styrol und wenig Divinylbenzol verwendet, die in vielen organischen Lösungsmitteln quellen. Wir wählten ein Polymeres **1**, bestehend aus 98 Prozent Styrol und 2 Prozent Divinylbenzol, das chlor-

[1]) Gegenwärtige Adresse: Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, CH-8001 Zürich, Rämistr. 76.

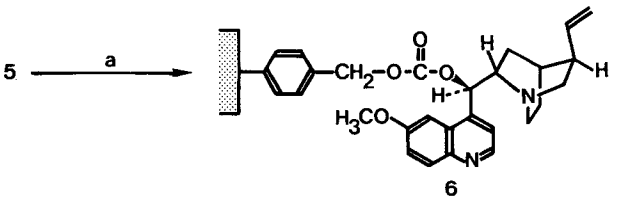
methyliert [3] (Polymere **2** und **3**) bzw. acyliert [4] (Polymer **4**) wurde. Unter Verwendung einer Vorschrift von *Meienhofer & Trzeciak* [5] wurde **2** in das Chloroformat **5** umgesetzt.



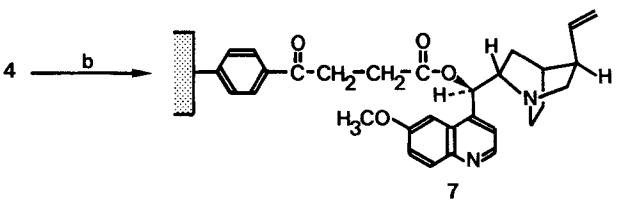
1 R = H
2 R = CH_2Cl ($0{,}7 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Cl/g)
3 R = CH_2Cl ($2{,}8 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Cl/g)
4 R = $COCH_2CH_2COOH$ ($2{,}0 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. COO H/g)
5 R = CH_2OCOCl ($0{,}5 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Cl/g)

Im *Schema* sind die Synthesen der polymergebundenen Katalysatoren zusammengefasst (die für die Verbindungen **6**, **7** und **8** angegebenen Formeln sind nicht eindeutig bewiesen, sind aber aufgrund von IR.-spektroskopischen Untersuchungen und von analogen Reaktionen mit monomeren Reaktionspartnern plausibel). Der Alkaloidgehalt der Polymeren wurde mittels Elementaranalysen bestimmt und beträgt für **6** maximal $0{,}3 \cdot 10^{-3}$, für **7** $1{,}2 \cdot 10^{-3}$ und für **8** $0{,}6 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquivalente pro Gramm. Chinin (**9**), O-Acetyl-chinin (**11**) [6], [7] und Eucupin (**12**) dienten als monomere Vergleichspräparate.

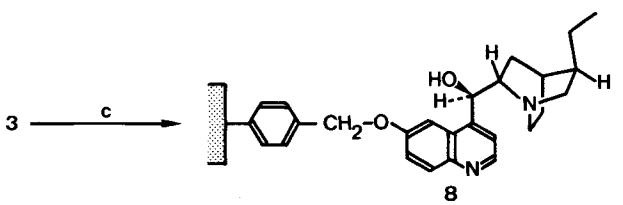
Schema. *Synthese polymergebundener Alkaloidderivate* (a: Chinin (**9**)/Triäthylamin/Chloroform; b: Chinin (**9**)/*N*,*N*′-Dicyclohexyl-carbodiimid/Pyridin/Toluol; c: Dihydrocuprein (**10**)/Natriumäthoxid/Äthanol/DMSO)



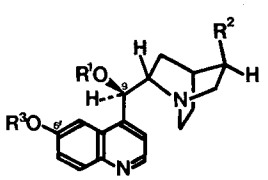
6



7

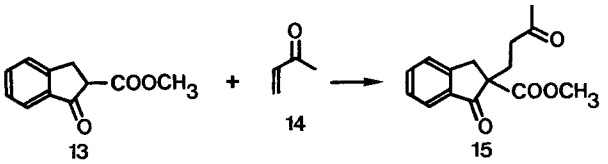


8



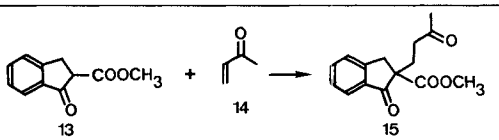
9 R^1 = H, R^2 = HC=CH_2, R^3 = CH_3
10 R^1 = H, R^2 = H_2C–CH_3, R^3 = H
11 R^1 = $COCH_3$, R^2 = HC=CH_2, R^3 = CH_3
12 R^1 = H, R^2 = H_2C–CH_3, R^3 = $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

3. *Michael*-Reaktionen. – Als Modell wählten wir die am besten untersuchte alkaloidkatalysierte Reaktion zwischen 2-Carbomethoxy-indan-1-on (**13**) und 3-Buten-2-on (**14**) [1], und zwar aus folgenden Gründen: Die Reaktion läuft in der Regel vollständig ab, es wurden bisher keine Nebenprodukte nachgewiesen und die Kenntnis der spezifischen Drehung von reinem *d*- bzw. *l*-**15** erlaubt die Bestimmung der optischen Ausbeuten der einzelnen Reaktionen (die absoluten Konfigurationen von *d*- und *l*-**15** sind allerdings nicht bekannt). Die Durchführung der Reaktionen ist im experimentellen Teil beschrieben.



4. Ergebnisse. – Die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Die chemischen Ausbeuten sind mit Ausnahme von

Tabelle. *Katalytische asymmetrische* Michael-*Reaktionen*



Reaktion Nr.	mmol **13**	mmol **14**	Katalysator	Lösungsmittel	Reaktionsdauer	Rohausbeute	$[\alpha]_{578}^{RT.}$ von **15** (*c* in Benzol)	Opt. Ausbeute[a])
1	1,0	1,9	0,02 mmol **9**	5 ml Toluol	23 Std.	100%	−36,9° (2,7)	48%
2	1,0	2,5	109 mg **6** (*ca.* 0,03 mmol Alkaloid)	5 ml Toluol	12 Tage	91%	− 6,1° (2,4)	8%
3	1,0	2,5	110 mg **6** (*ca.* 0,03 mmol Alkaloid)	5 ml CCl_4	14 Tage	93%	− 2,3° (2,5)	3%
4	1,0	2,5	104 mg **6** (*ca.* 0,03 mmol Alkaloid)	5 ml CH_2Cl_2	14 Tage	77%	− 6,5° (2,1)	8%
5	1,0	2,5	105 mg **6** (*ca.* 0,03 mmol Alkaloid)	5 ml DMF	14 Tage	78%	0°	0%
6	1,0	1,9	95 mg **7** (*ca.* 0,03 mmol Alkaloid)	5 ml Toluol	15 Tage	66%	− 8,5° (3,4)	11%
7	2,4	4,0	0,03 mmol **11**	8 ml Toluol	11 Tage	–	+ 1,3° (2,0)[b])	2%
8	1,0	2,5	50 mg **8** (*ca.* 0,03 mmol Alkaloid	5 ml Toluol	55 Std.[c])	99%	− 1,9° (5,2)	2%
9	1,0	2,5	0,01 mmol **12**	4 ml Toluol	4 Std.	100%	−40,9° (2,7)	53%

[a]) Berechnet aus dem Wert $[\alpha]_{578}^{RT.} = -77°$ für reines *l*-**15** [1].
[b]) Umkristallisiertes Produkt, da Reaktion unvollständig.
[c]) Reaktion bereits nach 3 Std. beendet.

Reaktion 7 gut. Alle Reaktionen mit den Polymeren **6** und **7** (Reaktionen 2 bis 6) verlaufen sehr langsam, die optischen Ausbeuten sind klein und lösungsmittelabhängig. Ein Vergleich mit der durch Chinin (**9**) katalysierten Reaktion 1 zeigt, dass diese wesentlich schneller ist und eine viel höhere optische Ausbeute ergibt. Die grosse Bedeutung einer freien Hydroxylgruppe an C(9) von Chinin (**9**) ist aus den katalytischen Eigenschaften von O-Acetyl-chinin (**11**) ersichtlich (Reaktion 7), die ebenso schlecht sind wie diejenigen der polymeren Katalysatoren **6** und **7** (man beachte, dass rechtsdrehendes **15** gebildet wird!). Das Polymere **8** ist ein ausgezeichneter Katalysator der *Michael*-Reaktion, die asymmetrische Induktion ist aber äusserst gering (Reaktion 8). Aus Reaktion 9 geht hervor, dass dies wahrscheinlich nicht auf die Substitution an C(6') des Alkaloids zurückzuführen ist: Eucupin (**12**) ist in seinen katalytischen Eigenschaften durchaus mit Chinin (**9**) vergleichbar.

Es ist uns noch nicht möglich, die geringe asymmetrische Induktionswirkung der polymergebundenen Alkaloide in der *Michael*-Reaktion zu erklären. Aufgrund der Erfolge, die mit immobilisierten Enzymen erzielt werden konnten [8], glauben wir aber, dass katalytische asymmetrische Synthesen mit polymergebundenen Alkaloiden nicht nur in guten chemischen, sondern auch in hohen optischen Ausbeuten ausgeführt werden können. Auch die Ergebnisse von *Kagan et al.* [9] sind in dieser Hinsicht ermutigend: Zwar lieferte ein immobilisierter chiraler Rhodiumkatalysator bei Hydrierungsversuchen an Alkenen wesentlich schlechtere Resultate als das analoge Monomere, bei der Hydrosilylierung von Ketonen wurden aber mit beiden Katalysatortypen gute chemische und optische Ausbeuten erzielt.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Es werden die in [10] beschriebenen Abkürzungen und Notationen verwendet. Bei IR.-Spektren nur charakteristische Banden angegeben. Polymere Edukte: Copolymer **1** aus 98% Styrol und 2% Divinylbenzol, 200–400 mesh (*Fluka*, Nr. 27821); *Merrifield*polymer **2** (98% Styrol, 2% Divinylbenzol) mit 0,7 mmol Cl/g, 200–400 mesh (*Fluka*, Nr. 63871). Gehalt an funktionellen Gruppen bzw. Alkaloiden in **3** bis **8** mittels Elementaranalysen (aus der Analyseabteilung unseres Institutes) bestimmt.

2. Monomere Derivate. – 2.1. *O-Acetyl-chinin* (**11**). Synthetisiert nach *Pettit & Gupta* [6], Smp. 117,5–119,2° ([6]: 115,0–115,5°); $[\alpha]_D^{RT.} = -54{,}2°$ ($c = 1{,}36$, Methanol) ([6]: $[\alpha]_D = -32°$ ($c = 1{,}38$, Methanol); [7]: $[\alpha]_D^{15} = -54{,}3°$ ($c = 2$, Äthanol)).

2.2. *Eucupin* (**12**). Aus käuflichen Eucupin-dihydrochlorid hergestellt, Smp. 152–154° ([11]: 152°); $[\alpha]_D^{RT.} = -159{,}4°$ ($c = 0{,}11$, Toluol).

3. Polymergebundene Alkaloide. – 3.1. *Polymer* **6**. Bei RT. 8,03 g polymeres Chloroformat **5** ($0{,}53 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Cl/g)[2]), 2,12 g (6,5 mmol) wasserfreies Chinin (**9**) und 0,62 g (6,1 mmol) Triäthylamin gerührt. Nach 88 Std. evtl. noch vorhandene Chloroformatgruppe durch Reaktion mit 0,8 ml Benzylamin blockiert ($3^1/_2$ Std.), filtriert, gewaschen mit Methylenchlorid, Methylenchlorid/Äthanol und Äthanol, getrocknet: 8,57 g Polymer **6**, maximal $0{,}3 \cdot 10^{-3}$Mol-Äquiv. Alkaloid/g enthaltend. – IR. (KBr): 1750*s*, 1260*s* (Carbonat); keine Banden bei 1780 und 1140 (Chloroformat). – C 88,5 H 7,5 N 0,78%.

3.2. *Polymer* **7**. Unter Modifikation der Vorschriften von *Excoffier et al.* und von *Ogilvie & Kroeker* [4] Gemenge von 28,0 g Polymer **1** und 28,9 g (0,22 mol) $AlCl_3$ in 250 ml Nitrobenzol bei RT. gerührt, bis alles $AlCl_3$ gelöst, 11,3 g (0,11 mol) Bernsteinsäureanhydrid in Portionen zugegeben. Unter Rühren 16 Std. bei RT. und 4 Std. bei 50° (Aufwärmdauer 1 Std.) gehalten. Nach Abkühlen auf 250 ml Wasser/konz. Salzsäure 1:1 gegossen, 10 Min. gerührt, filtriert. Rückstand mit H_2O,

[2]) Hergestellt aus chlormethyliertem Polymer **2** nach *Meienhofer & Trzeciak* [5].

Äthanol und Benzol gewaschen. Nach Trocknen 26,6 g Polymer **4**, $2{,}0 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. COOH/g enthaltend. – IR. (KBr): 3600–2500*s* (Carbonsäure); 1740–1680*s* (Carbonsäure, Arylketon). – O 9,8%.

Bei RT. 1,00 g Polymer **4** und 0,82 g (2,5 mmol) Chinin (**9**) in 70 ml Toluol mit 0,19 g (2,4 mmol) Pyridin und 0,46 g (2,3 mmol) *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid versetzt. $4^1/_2$ Tage gerührt, filtriert, Rückstand mit Pyridin, Pyridin/Dioxan, Dioxan, Dioxan/Methanol und Methanol gewaschen, getrocknet: 1,19 g Polymer. Davon 1,12 g in analoger Weise während 7 Tagen in 25 ml Toluol mit 0,45 g (1,4 mmol) Chinin (**9**), 1,25 g (15,8 mmol) Pyridin und 0,44 g (2,2 mmol) *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid behandelt, dann 1 ml Methanol zugegeben. Nach 1 Tag filtriert, Rückstand mit Toluol, Pyridin, und Methanol gewaschen, getrocknet: 1,20 g Polymer **7**, $1{,}2 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Alkaloid/g enthaltend. – IR. (KBr): 1680*s* br. (Ester, Arylketon); 3500–2500 viel schwächer als in Polymer **4**. – C 79,1 H 7,4 N 3,3%.

3.3. *Polymer* **8**. Lösung von 0,259 g (0,83 mmol) Dihydrocuprein (**10**) [12][3]) in 1,5 ml 0,52M Äthanol. Natriumäthoxid/14,5 ml DMSO bei RT. mit 0,493 g chlormethyliertem Polymer **3** ($2{,}8 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Cl/g) [3] versetzt, 2 Std. bei RT. und 23 Std. bei 50° gerührt, filtriert, Rückstand mit DMSO, DMSO/H_2O, Äthanol, Äthanol/Toluol, Chloroform und mit Äthanol gewaschen, getrocknet: 0,557 g Polymer **8**, $0{,}6 \cdot 10^{-3}$ Mol-Äquiv. Alkaloid/g enthaltend. – IR. (KBr): 3500– *ca.* 3200*m* (Alkohol). – C 85,2 H 7,4 Cl 1,9%.

4. *Michael*-Reaktionen. – Reaktionen mit den in *Tabelle* angegebenen Reagentien bei RT. in wasserfreien Lösungsmitteln ausgeführt und polarimetrisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion (konstante Drehung) monomere chirale Basen **9**, **11** und **12** durch Extraktion mit verd. Salzsäure, chirale Polymere **6**, **7** und **8** durch Filtrieren bzw. Zentrifugieren entfernt. Optische Ausbeuten an Rohprodukten (^{1}H-NMR.- oder DC.-rein) bestimmt, um Veränderungen der Enantiomerenzusammensetzung von **15** bei Reinigung auszuschliessen. Für optische und chemische Ausbeuten siehe *Tabelle*.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *H. Wynberg & R. Helder*, Tetrahedron Letters *1975*, 4057.
[2] *N. Grubhofer & L. Schleith*, Z. physiol. Chem. *296*, 262 (1954).
[3] *R. B. Merrifield*, J. Amer. chem. Soc. *85*, 2149 (1963).
[4] *G. Excoffier, D. Gagnaire & J.-P. Utile*, Carboh. Res. *39*, 368 (1975); *K. K. Ogilvie & K. Kroeker*, Canad. J. Chemistry *50*, 1211 (1972).
[5] *J. Meienhofer & A. Trzeciak*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA *68*, 1006 (1971).
[6] *G. R. Pettit & S. K. Gupta*, J. chem. Soc. *1968* (C), 1208.
[7] *O. Hesse*, Liebigs Ann. Chem. *205*, 314 (1880).
[8] *O. R. Zaborsky*, 'Immonilized Enzymes', CRC Press, Cleveland 1973.
[9] *W. Dumont, J.-C. Poulin, T.-P. Dang & H. B. Kagan*, J. Amer. chem. Soc. *95*, 8295 (1973).
[10] *K. Hermann & A. S. Dreiding*, Helv. *59*, 626 (1976).
[11] *K. H. Slotta & R. Behnisch*, Ber. deutsch. chem. Ges. *66*, 360 (1933).
[12] *G. Giemsa & K. Bonath*, Ber. deutsch. chem. Ges. *58*, 87 (1925).
[13] *L. Prajer & J. Suszko*, Chem. Abstr. *49*, 2448f (1955); (Roczniki Chem. *26*, 531 (1952)).

[3]) Aus Dihydrochinon durch Hydrolyse mit 40proz. Bromwasserstoffsäure synthetisiert [13].