

An den Vernetzungsstellen funktionalisierte Copolymeren: ein „C₂-symmetrischer“ Festphasen-Katalysator für enantioselektive Synthesen**

Chris Halm und Mark J. Kurth*

Gestützt auf die Pionierarbeiten von Merrifield^[1] haben Festphasensynthese,^[2] polymergestützte Reagentien^[3] und polymergebundene Katalysatoren^[4] zahlreiche Aspekte der Syntheseschemie revolutioniert. Für die meisten Anwendungen wurden Styrol/Divinylbenzol-Copolymere^[5] (PS/DVB) genutzt, aber es gibt auch bemerkenswerte Ausnahmen.^[6] Polymergestützte Katalysatoren werden typischerweise durch kovalente Anbindung der katalytisch aktiven Gruppe an das PS/DVB-Copolymer über dessen Chlormethylfunktionen (Merrifield-Harz) hergestellt. Obwohl mit derartigen heterogenen Katalysatoren exzellente Enantioselektivitäten erzielt wurden,^[7] ist dieser Weg zu gebundenen Katalysatoren darauf beschränkt, die katalytische Gruppe an die Polymerkette anzuhangen (**1**, Abb. 1). Zum größten Teil übersehen^[8] wurde

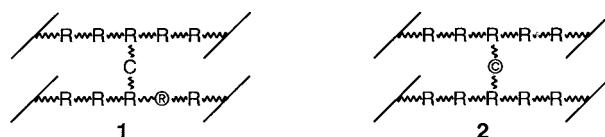


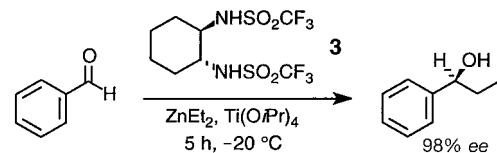
Abb. 1. Funktionalisierte Polymere. R: Kettenpolymer; C: Vernetzungspolymer; ®: Funktionalisierung an der Polymerkette; ©: Funktionalisierung an der Vernetzung des Polymers.

dabei eine Strategie, bei der die katalytisch aktiven Gruppen an den Vernetzungspositionen der Polymerketten lokalisiert sind (**2**, Abb. 1). Wir berichten hier über die rasche und bequeme Synthese derartig funktionalisierter Harze durch Suspensions-Copolymerisation. Dabei wird ein „C₂-symmetrischer“ Festphasenkatalysator (obwohl die zwei Polymerketten nicht identisch sind, ist zumindest die lokale Umgebung um die katalytische Gruppe C₂-symmetrisch) erhalten, der für enantioselektive Umsetzungen geeignet ist. Wir glauben, daß durch diese einzigartige Funktionalisierung an den Vernetzungsstellen die Symmetrie am katalytischen Zentrum am wenigsten gestört wird, da die zwei miteinander vernetzten Polymerketten als symmetriäquivalent betrachtet werden können. Auf diese Art profitieren mögliche Anwendungen von der geringeren Zahl konkurrierender diastereomerer Übergangszustände in C₂-symmetrischen Systemen.^[9] In den meisten an die Polymerkette gebundenen Katalysatoren ist ein Arm des Auxiliars an das Polymer gebunden, während ein weiterer mit einem kleinen organischen Fragment abschließt, das die Dissymmetrie im Auxiliar bewirkt. Wir glauben, daß chirale Harze, die an den Vernet-

zungsstellen funktionalisiert sind, gegenüber den an der Polymerkette funktionalisierten Versionen wichtige Verarbeitungsvorteile haben. So sollte die Funktionalisierung an den Vernetzungsstellen die Wechselwirkungen zwischen den aktiven Gruppen minimieren, was Reaktionsparameter wie den katalytischen Umsatz positiv beeinflussen könnte. Darüberhinaus erleichtern polymergebundene Katalysatoren allgemein ihre Rückgewinnung und Wiederverwendung sowie die Reinigung des Produkts.

Um eine Verbindung, die eine Quervernetzung ermöglicht, zu erhalten, mußte ein monomeres chirales Auxiliar (X) mit zwei polymerisierbaren Untereinheiten synthetisiert werden (z. B. H₂C=CH-X-CH=CH₂). Durch Suspensions-Copolymerisation mit Styrol könnten daraus dann an den Vernetzungsstellen funktionalisierten Polystyrol-Perlen erhalten werden. Wir rechneten uns aus, daß dieses Polymer ideale Möglichkeiten für asymmetrische Katalysen bieten könnte und wählten die enantioselektive, reduktive Alkylierung von Aldehyden als Testfall aus.

Ohno und Mitarbeiter berichteten,^[10] daß der chirale Ligand **3** (1 Mol-%) in Gegenwart von Titan(IV)-isopropoxid die reduktive Alkylierung von Aldehyden katalysiert (Schema 1). Wir erkannten, daß der Ersatz der Trifluormethyl-



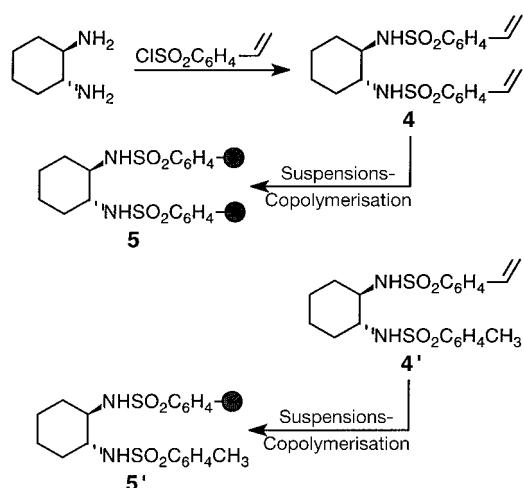
Schema 1. Beispiel für die enantioselektive Alkylierung von Aldehyden mit dem Disulfonamid **3** (1 Mol-%) als Auxiliar in Toluol.

gruppen in **3** durch Styrylsulfonylgruppen ein Monomer (**4**) ergibt, das eine Quervernetzung bei der Polymerisation ermöglichen kann. Nach Copolymerisation mit Styrol (**4**→**5**) kann dann die Wirksamkeit in der Reaktion von aromatischen Aldehyden mit Diethylzink zu (S)-1-Aryl-1-propanol untersucht werden. Wir wählten diese durch Auxiliare vermittelte Umsetzung für die ersten Untersuchungen zur Wirksamkeit der an den Vernetzungsstellen angebrachten Katalysatoren in enantioselektiven Reaktionen, da sie mit der nicht durch Liganden unterstützten Reaktion (wobei das racemische Produkt entsteht) konkurriert. Ziel dieser Arbeit war daher, einen chiralen Disulfonamidliganden an den Vernetzungsstellen von Polystyrol zu plazieren und zu zeigen, daß dieser Ligand – in Konkurrenz zu einer nicht durch Liganden unterstützten Reaktion – erfolgreich die enantioselektive reduktive Alkylierung von Aldehyden vermitteln kann.

Das Disulfonamid **4** wurde leicht und in einer Ausbeute von 71 % erhalten, indem (R,R)-1,2-Cyclohexandiamin^[11] mit Styrylsulfonylchlorid^[12] umgesetzt wurde (CH₂Cl₂, 2 h, 0 °C). Die anschließende Copolymerisierung^[13] von **4** mit Styrol ergab das quellbare Harz **5** in Form von Perlen, die durch eine Reihe von makroporösen Filtern unterschiedlicher Maschenweite in Größenfraktionen aufgeteilt wurden. Natürlich kann der Vernetzungsgrad über das Monomerenverhältnis in der Suspensions-Copolymerisation eingestellt werden. Für diese

[*] Prof. M. J. Kurth, C. Halm
Department of Chemistry
University of California
Davis, CA 95616 (USA)
Telefax: Int. + 530/752-8995
E-mail: mjkurth@ucdavis.edu

[**] Wir danken der National Science Foundation für die finanzielle Unterstützung.



Untersuchungen stellten wir **5** mit einem Vernetzergehalt von 0.25 bis 2.5 Mol-% her (wofür ein Monomerenverhältnis von Disulfonamid zu Styrol von 1 bis 10 Gew.-% benötigt wurde). Die Harzbeladung wurde durch Elementaranalyse (C, H, N, S) bestimmt. Dadurch konnten wir jeweils die erforderliche Katalysatormenge (1 bis 2 Mol-%) der Testreaktion zusetzen.

In einem Kontrollexperiment untersuchten wir zunächst die Enantioselektivität des Monomers **4** in der Reaktion von aromatischen Aldehyden mit Diethylzink zu (*S*)-1-Aryl-1-propanol. Dabei fanden wir erfreulicherweise, daß dieses Auxiliar genauso effektiv wie das Triflat **3** ist (vgl. Tabelle 1, Nr. 1–3 und 4–6). Ein wesentlicher Unterschied zwischen **3** und **4** ist, daß **4** längere Reaktionszeiten benötigt (5 h mit **3** gegenüber 24 h mit **4**). Ein Grund dafür ist vermutlich die geringere Lewis-Acidität der katalytisch aktiven Ti-Spezies, wenn in diese **4** statt **3** eingebaut wird.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse begannen wir, die gleiche Reaktion mit dem Harz **5** als Auxiliar zu untersuchen. Wir waren zunächst besorgt, daß der Transport der Reaktionspartner zu den aktiven Gruppen im Harz – eine Voraussetzung für die Wirksamkeit des polymeren Katalysators – erfolglos mit einer nicht durch Liganden assistierten Reaktion^[11] von ArCHO mit ZnEt₂/Ti(OiPr)₄ konkurrieren könnten.

Tabelle 1. Ergebnisse von Reaktionen mit Aldehyden RCHO gemäß Schema 1.

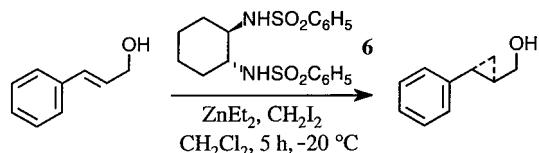
Nr.	R	Auxiliar ^[a]	Ausb. [%]	ee [%] ^[b]
1	C ₆ H ₅	3	98	98 ^[c]
2	C ₆ H ₅ CH=CH	3	98	85–99 ^[c, d]
3	p-ClC ₆ H ₄	3	95	98
4	C ₆ H ₅	4	96	98
5	C ₆ H ₅ CH=CH	4	98	70
6	p-ClC ₆ H ₄	4	92	85
7	C ₆ H ₅	5	82	98
8	C ₆ H ₅ CH=CH	5	80	63
9	p-ClC ₆ H ₄	5	85	83
10	p-MeOC ₆ H ₄	5	75	70
11	o-ClC ₆ H ₄	5	85	56
12	p-MeC ₆ H ₄	5	71	56
13	C ₆ H ₅	5'	73	93

[a] 1–2 Mol-%. [b] Bestimmt durch ¹⁹F-NMR des Mosher-Esters. [c] Lit.^[10]. [d] Mit mehr als 1.2 Äquiv. Diethylzink stiegen die ee-Werte signifikant.

te, was zu niedrigen ee-Werten führen würde. Um dieses Problem zu umgehen, wählten wir ein Lösungsmittel, welches das Polymer für die Reaktion ausreichend aufquellen lassen würde. In Toluol wurde eine Quellung auf mehr als das vierfache Volumen gemessen. Wir fanden später, daß in Lösungsmitteln, die nicht zur Quellung führen (z. B. Hexan), unter identischen Reaktionsbedingungen nur geringe Ausbeuten erhalten wurden. Es ist genau dieses Quellvermögen, daß es Polymer-gebundenen Reaktionen ermöglicht, mit vernünftigem Umsatz am Katalysator abzulaufen. Wie in Tabelle 1 gezeigt wird, fanden wir erfreulicherweise mit dem Harz **5** beinahe gleichhohe ee-Werte im Produkt (*S*)-1-Aryl-1-propanol wie mit den gelösten Auxiliaren **3** oder **4**. Ein Vorteil des polymergebundenen Auxiliars ist, das es leicht durch einfache Filtration entfernt und so auch wiederverwendet werden kann. Jedoch sinkt (in Reaktionen mit 1 bis 2 Mol-% an **5**) die Ausbeute von 82% bei Verwendung des frischen Polymers auf ≈ 60%, wenn ein zurückgewonnenes Polymer eingesetzt wird.

Im Licht der mit **4** und **5** erzielten Resultate war es nicht verwunderlich, daß auch das Harz **5'** (aus der Suspensions-Copolymerisation von Styrol mit **4'**), in dem der Ligand an der Polymerkette fixiert ist, die Reaktion von aromatischen Aldehyden mit Diethylzink zu (*S*)-1-Aryl-1-propanol effizient katalysiert. Ein Vergleich von Polymer **5** (mit den Liganden an den Vernetzungsstellen, Tabelle 1, Nr. 7) mit Polymer **5'** (mit den Liganden direkt an der Polymerkette, Tabelle 1, Nr. 13) macht deutlich, daß bei dieser Umsetzung der Zugang zu den Gruppen an den Vernetzungspositionen von **5** nicht gehindert ist.

Das Polymer **5** ermöglicht auch andere enantioselektive Umsetzungen, z. B. die Cyclopropanierung von Allylalkoholen. Kobayashi et al. berichteten, daß das Disulfonamid **6** die Cyclopropanierung von Zimtalkohol mit 65% ee vermittelt (Schema 2).^[14] Bei dieser Reaktion entspricht die mit **5**



Schema 2. Beispiel für die enantioselektive Cyclopropanierung mit **6** (10 Mol-%) als Auxiliar.

erreichte Enantioselektivität derjenigen mit gelösten Auxiliaren (vgl. Tabelle 2, Nr. 3 und Nr. 1–2).^[15] Sie ist jedoch, wie bei der Reaktion in Lösung, durch die konkurrierende, nicht ligandenvermittelte Reaktion vermindert. Analog zu anderen Untersuchungen von Cyclopropanierungen^[16] erhöht sich bei

Tabelle 2. Ergebnisse der Cyclopropanierungen gemäß Schema 2.

Nr.	Disulfonamid ^[a]	Ausb. [%]	ee [%] ^[b]
1	4	70	65
2	5	68	65
3	6	75	68 ^[c]

[a] 10 Mol-%. [b] Bestimmt durch ¹⁹F-NMR des Mosher-Esters. [c] Lit.^[16].

niedrigeren Temperaturen die Enantioselektivität nicht (bei -78°C betrug der *ee*-Wert ebenfalls 65%). Mit einem höheren Anteil an polymerem Auxiliar (20 Mol-%) konnte die Ausbeute auf 90% und die Enantioselektivität auf 70% *ee* gesteigert werden.

Insgesamt liefert die Suspensions-Copolymerisation von einem bis-Styrylmonomer **4** mit Styrol ein an den Vernetzungsstellen funktionalisiertes Polymer **5**, dessen Beladung durch das Monomerenverhältnis einstellbar ist. **5** vermittelt effizient die reduktive Alkylierung von aromatischen Aldehyden sowie die Cyclopropanierung von Zimtalkohol.

Experimentelles

Copolymerisation: In einen 200-mL-Morton-Kolben wurden 100 ml Wasser und 6,0 g Gummiarabicum gegeben und unter Stickstoff bei 75°C für 30 min heftig mit einem Metallrotor gerührt, so daß eine homogene Mischung erhalten wurde. Chlorbenzol, Styrol, **4** und Benzoylperoxid (10 g, 9 g, 1 g bzw. 0,15 g) wurden hinzugefügt und das Gemisch so gerührt, daß sich eine Suspension sehr kleiner organischer Tröpfchen bildete (600 U min^{-1}). Nach 30 min wurde ein Stabilisator (Al_2O_3 , 0,1 g) zugefügt, um eine Aggregation der Polymerperlen zu verhindern. Nach weiteren 2 h wurde die Rührgeschwindigkeit stark vermindert (130 U min^{-1}), um eine Beschädigung der Perlen zu vermeiden, und bei 75°C wurde für weitere 16 h gerührt. Die Polymerisation wurde durch Zufügen von 1M HCl abgebrochen, das Gemisch mit THF gewaschen und das Polymer durch Filtration isoliert. Dabei wurden etwa 75% des Materials erhalten, 25% waren nicht isolierbar. Dafür hatten 85% der abfiltrierten Perlen einen Durchmesser zwischen 70 und 250 μm , ein für Festphasenreagentien geeignetes Maß (im Vergleich mit käuflichen Harzen). Mit der gleichen Methode konnte der Teilchendurchmesser weiter verkleinert werden, indem das Verhältnis von wässriger zu organischer Phase vergrößert und die Rührgeschwindigkeit erhöht wurde, was nur marginale Auswirkungen auf Teilchenform und Ausbeute hatte. Dies ist ein großer Vorteil, wenn man bedenkt, daß die Geschwindigkeiten derartiger Reaktionen häufig von der Diffusion der Edukte abhängen (in kleineren Perlen steigt daher die Reaktionsgeschwindigkeit).

Repräsentative Vorschrift für die reduktive Alkylierung von Aldehyden: Zu **5** (in Toluol gequollen) wurde $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1,2 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde für 30 min am Rückfluß erhitzt, danach auf -70°C abgekühlt und langsam mit ZnEt_2 (1M in Hexan, 1,2 Äquiv.) versetzt. An dieser Stelle zeigte eine orange (nicht eine gelbe) Färbung die Aktivierung des Katalysators an. Ohne diesen Farbumschlag erhielt man oftmals unbefriedigende Ausbeuten. Benzaldehyd wurde zugegeben und der Ansatz bei -70°C für weitere 5–24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1M HCl unterbrochen, das Polymer durch Filtration abgetrennt und der Alkohol nach Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel durch Flash-Chromatografie (Kieselgel, EtOAc:Hexan 1:3) gereinigt.

Cyclopropanierung von Zimtalkohol: Zu **5** (in CH_2Cl_2 gequollen) wurden bei -70°C ZnEt_2 (1M in Hexan, 2 Äquiv.) und CH_2I_2 (3 Äquiv.) gegeben und der Ansatz 1 h gerührt. Nach Zugabe von Zimtalkohol wurde im Verlauf von 24 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1M NaOH abgebrochen, das Polymer durch Filtration entfernt und der Alkohol nach Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel durch Flash-Chromatografie (Kieselgel, EtOAc:Hexan 1:4) gereinigt.

Eingegangen am 25. August 1997 [Z10847]

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Lewis-Säuren • Polymere • Sulfonamide • Vernetzung

[1] R. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.

[2] Neuere Übersichten über organische Festphasenreaktionen: a) P. Hermkens, H. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643–5678; b) *ibid.* **1996**, *52*, 4527–4554.

- [3] a) J. Parlow, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1395–1396; b) P. Wipf, S. Venkatraman, *ibid.* **1996**, *37*, 4659–4662; c) A. Guyot, P. Hodge, D. Sherrington, H. Widdecke, *Reactive Polymers*, **1991**, *16*, 233–259.
- [4] a) S. Itsuno, K. Kamahori, K. Watanabe, T. Koizumi, K. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 523–526; b) M. Zupan, D. Dolenc, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5025–5028; c) M. Zupan, N. Segatin, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 597–609; d) Neuere Übersicht: S. Schlick, E. Bortel, K. Dyrek, *Acta Polym.* **1996**, *47*, 1–15.
- [5] J. S. Fruechtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42.
- [6] a) H. Han, M. Wolfe, S. Brenner, K. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419–6423; b) R. Quarrell, T. Claridge, G. Weaver, G. Lowe, *Molecular Diversity* **1996**, *1*, 223–232; c) B. Zhao, G. Panigrahi, P. Sadowski, J. Krepinsky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3093–3096; d) J. W. Labadie, T. L. Deegan, O. W. Gooding, K. Heisler, W. S. Newcomb, J. A. Porco, Jr., T. H. Tran, P. van Eikeren, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1996**, *75*, 389–390.
- [7] a) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J. Frechet, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 304–310; b) G. Liu, J. Ellman, *ibid.* **1995**, *60*, 7712–7713.
- [8] a) B. De, B. Lohray, S. Sivaram, P. Dhal, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *9*, 2105–2108; b) F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *17*, 3375–3378.
- [9] J. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1590.
- [10] a) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *13*, 1657–1660; b) H. Takahashi, *ibid.* **1989**, *50*, 7095–7098.
- [11] Trennung chiraler Gemische: T. Whitney, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4214–4216.
- [12] H. Kamogawa, A. Kanzawa, M. Kadoya, T. Naito, M. Nanasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 762–765.
- [13] G. Odian, *Principles of Polymerization*, Wiley, New York, **1981**.
- [14] a) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Ohno, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *18*, 2575–2578; b) Lewis-Säure-katalysierte Cyclopropanierungen: A. Charette, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367–11368.
- [15] Die Enantioselektivitäten können durch den Ersatz von Phenyl durch Nitrophenyl in **6** noch erhöht werden, siehe: S. Denmark, B. Christenson, S. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2219–2222.
- [16] S. Denmark, B. Christenson, D. Coe, S. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215–2218.

Der Einfluß von externen chiralen Liganden auf die asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion**

Masashi Mizuno, Kunihiko Fujii und Kiyoshi Tomioka*

Im letzten Jahrzehnt gab es bemerkenswerte Aktivitäten auf dem Gebiet der asymmetrischen Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Reaktion prochiraler Ketone zur Synthese von chiralen Olefinen.^[1] Es wurde gezeigt, daß die asymmetrische HWE-Reaktion der Anionen chiraler Phosphorane,^[2] Phosphanoxide,^[3] Phosphonamide,^[4] Phosphonamidate^[5] und Phosphonate^[6] zu chiralen Olefinen führt. Die Carbonsäurederivate mit chiralen Alkohol-^[7] oder Amingruppen^[8] führten ebenfalls zu den chiralen Carboylefinierungsprodukten.

[*] Prof. Dr. K. Tomioka, M. Mizuno, K. Fujii
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-01 (Japan)
Telefax: Int. + 75/753-4604
E-mail: tomioka@pharm.kyoto-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde von der Japan Society for Promotion of Science (JSPS; RFTF-96P00302), vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur sowie von der japanischen Wissenschafts- und Technologieagentur gefördert.