

Struktur und Mechanismus in der Cinchonaalkaloid-Chemie: Die wässrige Hydrolyse erfolgt unter vollständiger Inversion der Konfiguration – oder aber vollständiger Retention**

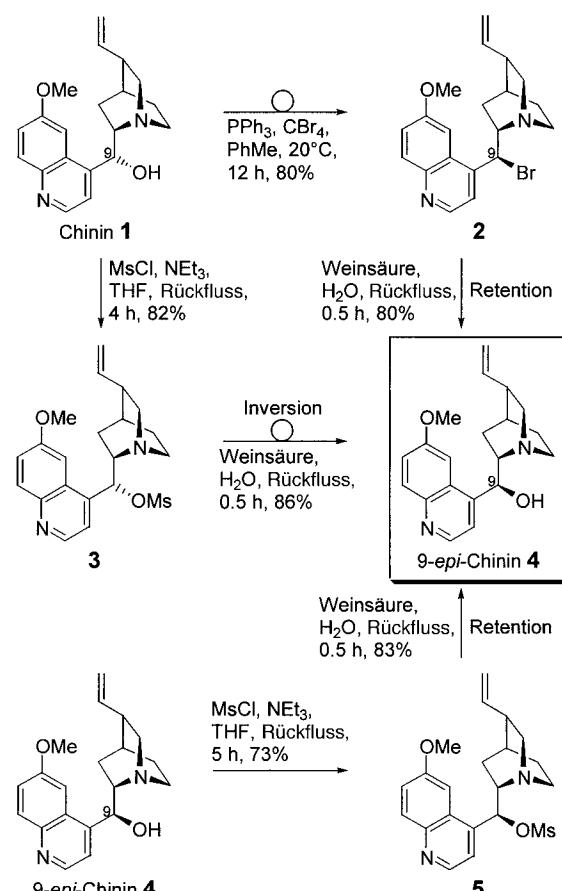
Wilfried M. Braje, Jens Holzgrefe, Rudolf Wartchow und H. Martin R. Hoffmann*

Solvolytische Verdrängungsreaktionen am gesättigten Kohlenstoffatom zählen zu den bestbekannten und bestuntersuchten Reaktionen der Organischen Chemie. Es wird allgemein akzeptiert, dass die Solvolyse mit Inversion der Konfiguration bis zu wesentlicher oder sogar vollständiger Racemisierung abläuft, abhängig von der Stabilität und Lebensdauer von Ionenpaar- und Carbokation-Intermediaten.^[1]

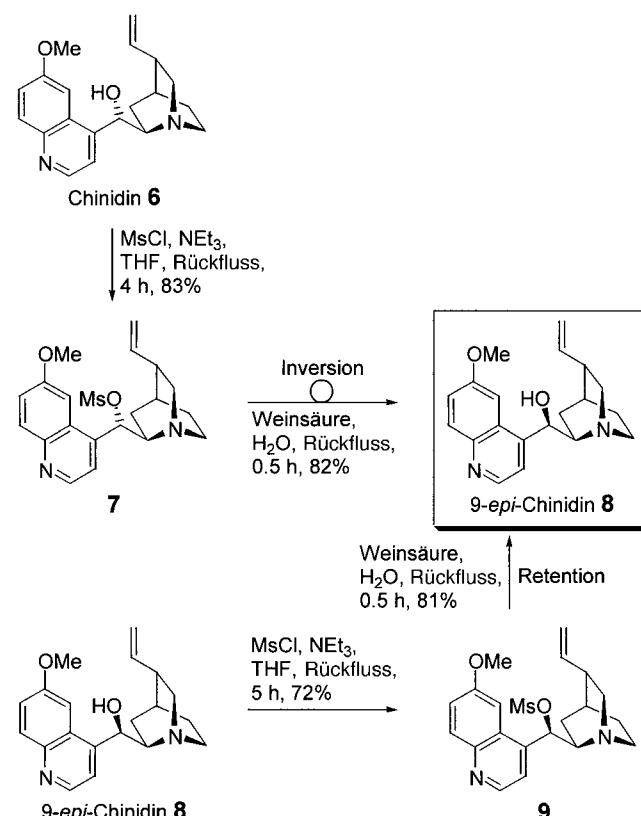
Im Zuge unserer Arbeiten an Cinchonaalkaloiden untersuchten wir die Hydrolyse von Derivaten mit einer Fluchtgruppe an C9. So wurde Chinin **1** in das Mesylat **3** überführt, das sich in Anwesenheit von Weinsäure (1 Äquiv.) als Protonendonator leicht in Wasser löst. Nach Erwärmung auf 100 °C wurde *9-epi*-Chinin **4** in einer Spot-to-Spot-Reaktion in guter Ausbeute erhalten – unter vollständiger Inversion der Konfiguration (Schema 1).^[2–4]

9-epi-Chininmesylat **5** wurde auf ähnliche Weise (2 Äquiv. Weinsäure, Rückfluss) in wässriger Lösung hydrolysiert. Zu unserer Überraschung bildete sich *9-epi*-Chinin **4** als einziges Produkt in einer sauberen Spot-to-Spot-Reaktion – unter vollständiger *Retention* der Konfiguration.^[4] In einer analogen Sequenz wurde Chinidin **6** zum Mesylat **7** umgesetzt, das nach Hydrolyse *9-epi*-Chnidin **8** unter vollständiger *Inversion* der Konfiguration lieferte (Schema 2). Die Hydrolyse des O-mesylierten *epi*-Chnidins **9** erfolgte unter vollständiger *Retention* der Konfiguration. Die Ergebnisse der Chinidin-Serie bestätigen die Arbeiten mit den Chininderivaten.

Ist die Hydrolyse der Mesylate **5** und **9** unter *Retention* bedingt durch eine ungewöhnliche Spaltung der Schwefel-Sauerstoff-Bindung, unterstützt durch die intramolekulare Beteiligung des basischen Brückenkopfstickstoffatoms? N,O-Acyl- sowie N,O-Sulfonyl-Verschiebungen wurden bereits in der Cinchonaalkaloid-Chemie beobachtet.^[5] Daher änderten wir die Fluchtgruppe von Methansulfonat zu Bromid; *9-epi*-



Schema 1. Hydrolysen, die, unter Inversion oder Retention der Konfiguration, zu *9-epi*-Chinin **4** führen. Ms = Methansulfonyl.



Schema 2. Analoge Hydrolysesreaktionen in der Chinidin-Serie.

[*] Prof. Dr. H. M. R. Hoffmann, Dr. W. M. Braje,
Dipl.-Chem. J. Holzgrefe
Institut für Organische Chemie, Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-mail: hoffmann@mbox.oci.uni-hannover.de

Dr. R. Wartchow
Institut für Anorganische Chemie, Universität Hannover
Callinstraße 9, 30167 Hannover (Deutschland)

[**] Wir danken Stefanie Röper für experimentelle Arbeiten, Olaf Schrake für Diskussionen, Ulrike Eggert und Lars Ole Haustedt für ihre Hilfe, Dr. Hofer für NMR-Analysen und zwei Gutachtern für kritische Anmerkungen. Unsere Arbeit wurde durch die Friedrich-Naumann-Stiftung (Doktorandenstipendium für W.M.B.), die Chininfabrik Buchler GmbH (Bereitstellung von Cinchonaalkaloiden) und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Bromchinin **2** bildete unter den üblichen Hydrolysebedingungen *9-epi*-Chinin **4** als einziges Produkt (Schema 1).

Wird die Retention der Konfiguration durch ein Aziridiniumion-Intermediat und damit eine doppelte Inversion verursacht? Nachbargruppeneffekte des Stickstoffatoms in 1,2-Aminohalogeniden und -mesylaten sind wohlbekannt.^[6] Eine Beteiligung von Aziridiniumionen konnte von uns aber bei der Silberbenzoat-vermittelten Reaktion von *9-epi*-Bromchinin **2** in Methanol als Lösungsmittel ausgeschlossen werden.^[7, 8]

Wir nehmen an, dass die kontrastierenden stereochemischen Ergebnisse durch konformative Kontrolle im Grund- und Übergangszustand^[7] sowie durch Wasserstoffbrückenbindungen im Lösungsmittel Wasser verursacht werden. NOE-Untersuchungen und eine Kristallstrukturanalyse liefern ein klares Bild der bevorzugten Konformation im Grundzustand. So liegt das Mesylat **3** in der *anti, geschlossen*-Konformation vor (Abbildung 1a).^[9] Der Angriff des Wassermoleküls erfolgt S_N2 -artig und scheint durch lokale Wasserstoffbrückenbindungen und Beteiligung des (protonierten) Brückenkopfstickstoffatoms unterstützt zu werden.

Dagegen sind *9-epi*-Bromchinin **2** und mesyliertes *9-epi*-Chinin **5** strukturell und konformativ sehr ähnlich und nehmen eine *syn, offen*-Konformation ein.^[11] Man beachte, dass diese Konformation eine hydrophobe Seite hat (Abbildung 1b). Dies ist wahrscheinlich ungünstig für den Angriff des Wassermoleküls von dieser Seite, und die Reaktion verläuft daher nach einem anderen Mechanismus.^[12, 13]

Fazit: Es bestehen kaum Zweifel daran, dass einfache sekundäre aliphatische Halogenide und Sulfonate, die üblicherweise als Modellverbindungen untersucht und in Lehrbüchern diskutiert werden, mit Inversion der Konfiguration solvolysiert werden, begleitet von schwankenden Racemisierungsanteilen. Im Fall der Cinchonaalkaloide und besonders in Wasser als Lösungsmittel spielen die wohldefinierte Rotamerenpopulation des Naturstoffs und die molekulare Erkennung der hydrophilen Bindungstasche offenbar eine kritische Rolle.^[14] Zwei unterschiedliche Reaktionen im Lösungsmittel Wasser wurden beobachtet. Die Dualität des stereochemischen Verlaufs dieser Reaktionen unterstreicht die besondere Rolle der Cinchonaalkaloide in der asymmetrischen Synthese.^[15] Die für die drei Substrate **2**, **5** und **9**

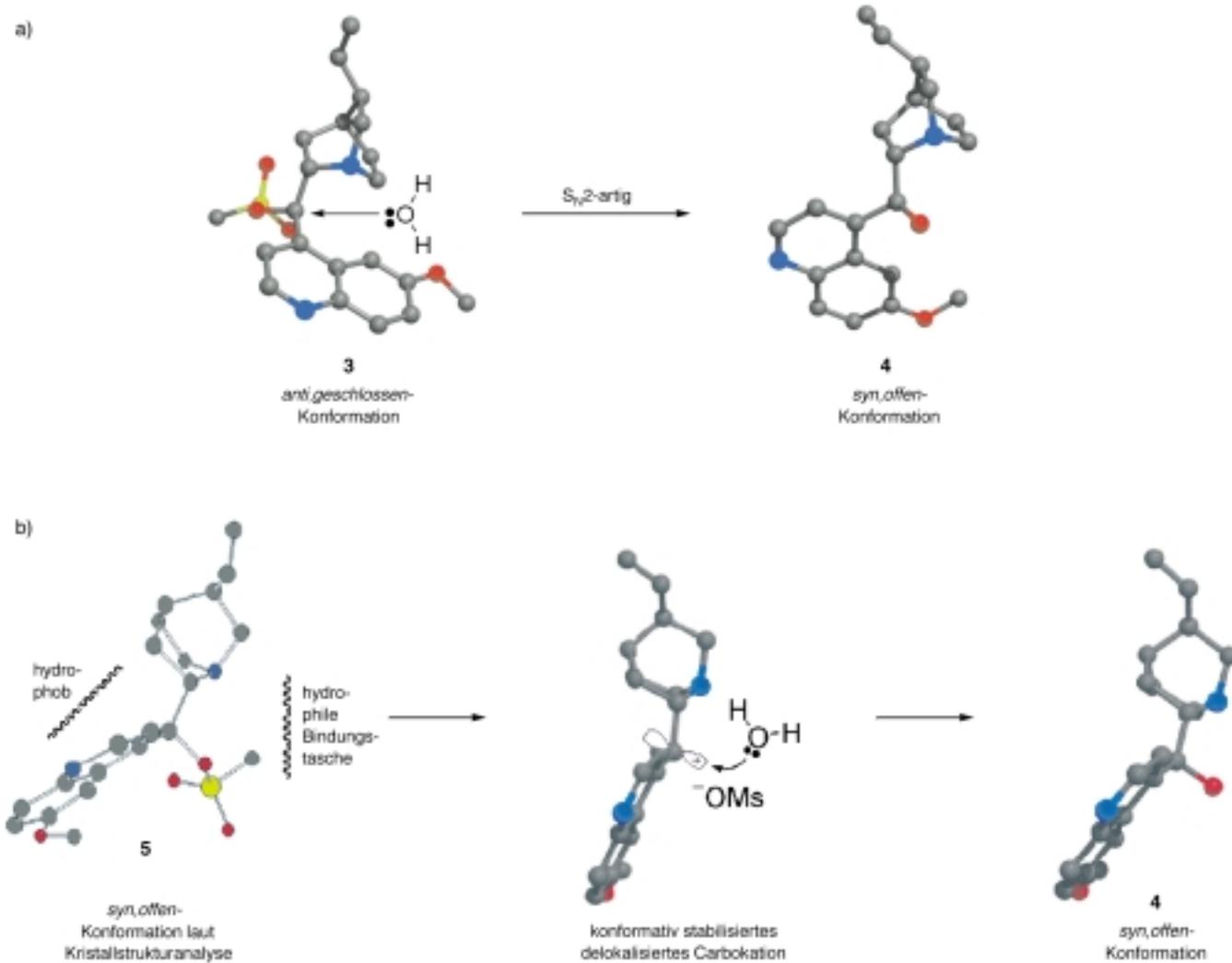


Abbildung 1. a) Postulierter Verlauf^[10] der Hydrolyse von Chininmesylat **3** mit natürlicher Konfiguration an C9: Inversion der Konfiguration. b) Postulierter Verlauf der Hydrolyse von *9-epi*-Chininmesylat **5**: Retention der Konfiguration und Vorderseiten-Hydrierung werden durch die *syn, offen*-Konformation begünstigt.

beschriebenen Umwandlungen sind nach unserer Kenntnis die ersten Beispiele für Hydrolysen, die mit vollständiger Retention der Konfiguration ablaufen. Nach dem Rätsel der Hetero-Cinchona-Umlagerung^[7] ist damit eine weitere Facette der Chinin/Chinidin-Chemie^[16] ans Licht gekommen und aufgeklärt.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Hydrolyse: Chininmesylat **3** (350 mg, 0.87 mmol) und Weinsäure (136 mg, 0.90 mmol) wurden in 4 mL Wasser gelöst und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Mischung wurde mehrmals mit CHCl₃ extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter verminderndem Druck eingegengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (EtOAc/MeOH 4:1, dann MeOH), man erhielt **4** als einen farblosen Feststoff (243 mg, 0.75 mmol) in 86% Ausbeute.

Synthese von 9-epi-Bromchinin **2**. Chinin **1**, PPh₃ (2 Äquiv.) und CBr₄ (1.1 Äquiv.) wurden in Toluol bei RT gerührt (12 h). Aufarbeitung durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure, Neutralisation des wässrigen Extrakts mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Rückextraktion mit CHCl₃ (ca. 5 ×). Nach Trocknen (MgSO₄) und Einengen unter verminderndem Druck liefert die säulenchromatographische Trennung (EtOAc, dann EtOAc/MeOH 6:1) **2** als einen farblosen Feststoff in 80% Ausbeute. (Röntgenstrukturanalyse siehe Lit. [7].)

Kristallstrukturanalyse von 9-epi-Chininmesylat **5**:^[17] C₂₁H₂₆N₂O₄S₁, $M_r = 402.51$, orthorhombisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁ (Nr. 19), $a = 8.408(1)$, $b = 9.950(2)$, $c = 23.954(3)$ Å, $V = 2004.0(5)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.334$ g cm⁻³, $F(000) = 856$, Kristallabmessungen $0.48 \times 0.14 \times 0.20$ mm, $T = 300$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.9$ cm⁻¹. Datensammlung: Stoe-IPDS-Diffraktometer, graphit-monochromatisierte MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), 2- θ -Bereich = 3.4–41.7°, Datensatz h , k , l – 8:8; – 9:9; – 23:23, 7204 gemessene Reflexe, 2084 unabhängige Reflexe, 1351 beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int.}} = 0.0945$. Strukturlösung mit SHELXS-86 und Verfeinerung mit SHELXL-93, Wasserstoffatome in geometrisch berechneten Positionen, max./min. Restelektronendichte 0.22/–0.23 e Å⁻³, $R(F^2) = 0.0482$ basierend auf 1351 Reflexen mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, $wR2 = 0.0814$, $wR2$ basierend auf F² mit 2084 Reflexen, Flack-Parameter –0.1(2).

Eingegangen am 11. November 1999,
veränderte Fassung am 10. April 2000 [Z14257]

- [1] a) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, 1992, S. 292–307; b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Plenum, New York, 1993; c) A. Streitwieser, *Chem. Rev.* **1956**, 56, 571; A. Streitwieser, *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, New York, 1962; d) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum, Heidelberg, 1996, S. 56.
- [2] Andere natürlich vorkommende Carbonsäuren als Weinsäure wurden ebenfalls untersucht, lieferten jedoch in geringfügigen Mengen Nebenprodukte. Die Reihenfolge mit abnehmender Selektivität war: Weinsäure > Maleinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure > Mandelsäure > Milchsäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure.
- [3] Siehe auch: J. Susko, F. Szelag, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Sci. Math. Nat. Ser. A* **1936**, 403.
- [4] Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgel-beschichteten Aluminiumfolien (60 F₂₅₄, Merck). Sowohl Detektion mit UV-Licht und Bromkresolgrün als auch die säulenchromatographische Reinigung zeigten kein anderes Produkt als 9-epi-Chinin **4**; das diastereomere Chinin **1** wurde nicht beobachtet.
- [5] a) T. G. Waddell, T. Rambalakos, K. R. Christie, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4765; b) H. M. R. Hoffmann, O. Schrake, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1051.

- [6] a) J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693; weitere neuere Beispiele: b) J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, D. Haase, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1997**, 573.
- [7] W. M. Braje, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2540.
- [8] In neutralem Wasser als Lösungsmittel bildete 9-epi-Bromchinin **2** mit Silberbenzoat ebenfalls nur 9-epi-Chinin **4** als einziges Produkt unter vollständiger Retention der Konfiguration. Jedoch ist die 1-Azabicyclo[3.2.2]gerüst-Umwandlung stark lösungsmittelabhängig.^[7] Sie beinhaltet den Bruch von zwei σ-Bindungen und findet z.B. in Methanol mit Silberbenzoat sowie in wasserfreiem Aceton mit Silberbenzoat statt.
- [9] Zur Definition der *syn/anti,offen/geschlossen*-Konformationen siehe: a) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Markó, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8069; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6121.
- [10] Siehe auch H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563.
- [11] Die Konformation von 9-epi-Chininmesylat **5** und 9-epi-Bromchinin **2**^[7] wurde sowohl in der Festphase (Kristallstruktur^[17]) als auch in Lösung (NOE, Solvens CDCl₃) als *syn,offen* (Abbildung 1b) bestimmt.
- [12] Die Generierung eines stabilisierten intermediären Carbokations scheint jetzt leicht möglich, da die π-Elektronenwolke des Chinolinrings für die Überlappung mit dem p-Orbital an C9 korrekt orientiert ist (Abbildung 1b). Die Hydratisierung des (protonierten) Brückenkopfstickstoffatoms und der Abgangsgruppe in der *syn,offen*-Konformation erleichtert wahrscheinlich den nucleophilen Angriff des Carbokations von der Vorderseite. Da das intermediäre Kation delokalisiert und vergleichsweise langlebig ist, ist die vollständige Retention als stereochemisches Ergebnis bemerkenswert.
- [13] Für die Solvolyse (wässriges Ethanol) von 1-Phenylethylhalogeniden (PhCH(Me)–X; X = Cl, Br), die als Modelle für unsere *O*-Mesyl-Cinchonane und **2** dienen können, wird deutliche Racemisierung und bis 27% Inversion der Konfiguration angegeben: C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969, S. 521, Tabelle 33–1.
- [14] Röntgenstrukturanalyse des protonierten Chinintartrat-Hemihydrats und Konformation des Hydrogentartrats: C. Ryttersgaard, S. Larsen, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1998**, 54, 1698.
- [15] Ausgewählte neuere Beispiele für die Anwendung als Liganden in der asymmetrischen Katalyse: a) asymmetrische Dihydroxylierung: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; b) Ionenpaar- und asymmetrische Transferkatalyse: E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931; c) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8671; d) M. J. O'Donnell, F. Delgado, R. S. Pottorf, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6347; e) D. Martyres, *Synlett* **1999**, 9, 1508, zit. Lit.
- [16] Weiterführende Arbeiten auf dem Gebiet der Chinaalkaloide: a) W. M. Braje, J. Frackenpohl, O. Schrake, R. Wartchow, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 777; b) S. Röper, J. Frackenpohl, O. Schrake, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2000**, 2, im Druck; c) J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, im Druck.
- [17] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication nos.“ CCDC-115799 (**5**) und 115802 (**2**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).