

Asymmetrische Katalysen, 65. Mitt. [1]: Verapamilbausteine durch enantioselektive Alkylierung von α -Isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanid

Henri Brunner* und Helmut Zintl

Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg,
D-W-8400 Regensburg, Bundesrepublik Deutschland

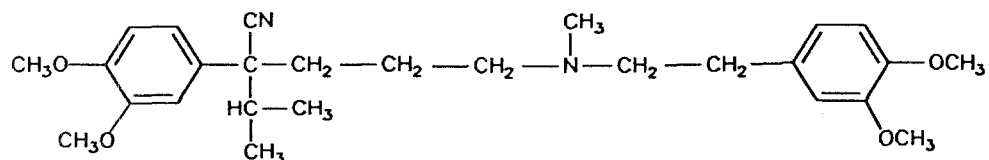
Asymmetric Catalysis, LXV: Enantioselective Alkylation of α -Isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanide

Summary. The base-catalyzed Michael reaction and the palladium-catalyzed allylation were used to build up the quaternary asymmetric center of the Verapamil skeleton by enantioselective alkylation of α -isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanide. Optical inductions up to 10.5% ee were achieved.

Keywords. Michael reaction; Allylation; Enantioselectivity; Pd-Catalysis.

Einleitung

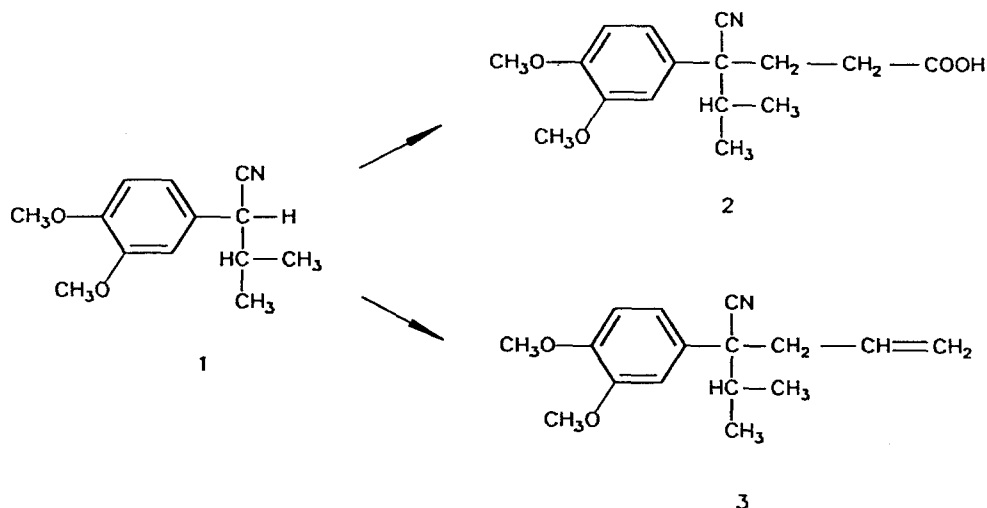
Enantiomere besitzen häufig von einander abweichende, physiologische Aktivitäten, ein Phänomen, das bei chiralen Arzneimitteln eine besonders große Rolle spielt. Meist weist nur ein Enantiomer die gewünschte Eigenschaft auf, während das andere eine geringere, gar keine oder sogar eine den menschlichen Organismus schädigende Wirkung besitzt [2, 3]. Auch die Enantiomeren des als Koronardilatator eingesetzten Medikaments Verapamil (Schema 1) unterscheiden sich in ihrer Wirkung erheblich.



Schema 1. Verapamil = α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenylacetonitril

Das (–)-Enantiomere des Verapamils ist im Vergleich zum Racemat und zum (+)-Enantiomeren deutlich besser wirksam [4]. Bei der herkömmlichen Synthese fällt jedoch das Racemat an, das erst gespalten werden muß. Wir haben nun versucht, das Asymmetriezentrum an den Verapamilbausteinen **2** und **3** (Schema 2) enantioselektiv aufzubauen.

Mit der Michaelreaktion und der Palladium-katalysierten Allylierung stehen zwei Reaktionen zur Verfügung, die es gestatten, eine C–H-acide Verbindung zu alkylieren. Entsteht dabei ein Asymmetriezentrum, so ist in vielen Fällen eine stereoselektive Reaktionsführung möglich [5, 6]. Hohe Enantiomerenüberschüsse gelingen dabei in erster Linie mit 1,3-Dicarbonylverbindungen.



Schema 2

Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über die enantioselektive Alkylierung von 1 unter Bildung der Produkte 2 bzw. 3 (Schema 2) [7].

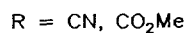
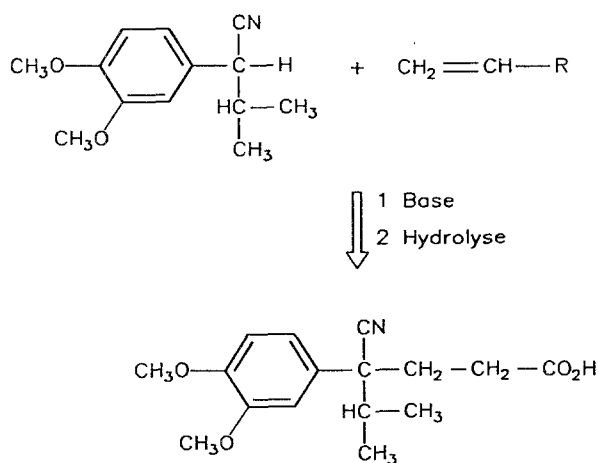
Ergebnisse und Diskussion

Michaeladdition

In einem vorgelagerten Gleichgewicht wird der C–H-aciden Verbindung 1 mit substöchiometrischen Mengen an Base ein Proton entzogen. Dabei wird ein Carbanion gebildet, das mit den Michaelakzeptoren Acrylsäuremethylester (*ASME*) oder Acrylnitril (*AN*) weiterreagiert. Die entstehenden Michaeladdukte werden, um die erzielten Ergebnisse direkt vergleichen zu können, durch Hydrolyse in das gemeinsame Produkt γ -Cyano- γ -3,4-dimethoxyphenyl- γ -isopropylbuttersäure 2 überführt (Schema 3). Die chemische Ausbeute wird auf diese Carbonsäure bezogen. Als Katalysatoren finden zum einen optisch aktive Alkoholate und zum anderen verschiedene Phasentransferkatalysatoren Verwendung.

Der Drehwert der enantiomerenreinen γ -Cyano- γ -3,4-dimethoxy- γ -isopropylbuttersäure ist bekannt, deshalb kann der Enantiomerenüberschuß durch Drehwertmessung bestimmt werden. Der Drehwert für 2 beträgt $[\alpha]_D^{20} = 36.5$ ($c = 10$, *EtOH*) [4].

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, zeigen Alkoholatkatalysatoren, die ausgehend von (+)-Menthol oder (–)-Ephedrin gewonnen werden, nur einen geringen Einfluß auf die Stereoselektivität der Reaktion. Die beobachteten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 5% ee liegen nahe an der für diese Analytik geltenden Fehlergrenze,



Schema 3

Tabelle 1. Michaeladdition von 4.4 g (20 mmol) **1** mit 20 mmol der Michaelakzeptoren *ASME* oder *AN* in 4 ml Toluol bei 40 °C unter Verwendung chiraler Alkoholate (4 mol%) als Katalysator

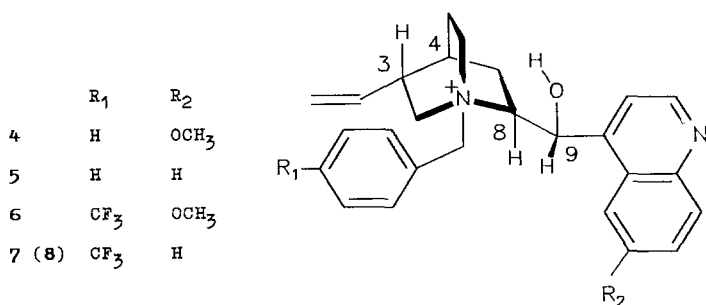
Akzeptor	Alkoholat	Ausbeute [%]	ee [%]	Drehrichtung 2
<i>ASME</i>	(+)-Menthol/Na	59; 50	1; 0	(+)
<i>AN</i>	(+)-Menthol/Na	71; 63	0; 0	(+)
<i>AN</i>	(+)-Menthol/Li	20; 36	1; 0	(+)
<i>ASME</i>	(-)-Ephedrin/Na	75; 65	3; 3	(-)
<i>AN</i>	(-)-Ephedrin/Na	70; 75	5; 3	(-)
<i>AN</i>	(-)-Ephedrin/K	20; 10	1; 2	(-)
<i>AN</i>	(-)-Ephedrin/Li	25; 15	0; 0	(-)

Tabelle 2. Michaeladdition von 4.4 g (20 mmol) **1** mit 20 mmol der Michaelakzeptoren *ASME* oder *AN* in 10 ml Toluol und 10 ml 50%iger NaOH-Lösung unter Verwendung optisch aktiver Phasentransferkatalysatoren (Schema 4)

Akzeptor	Kat./mol%	<i>T</i> [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]	Drehrichtung 2
<i>ASME</i>	4/1.5	20	34; 25	<2	(-)
<i>ASME</i>	5/1.5	20	30; 40	<2	(-)
<i>ASME</i>	6/1.5	20	11	<2	(-)
<i>ASME</i>	7/2.0	5	0	-	(-)
<i>ASME</i>	7/2.0	30	35	4.3	(-)
<i>ASME</i>	7/2.0	20	32; 44	6.2; 7.0	(-)
<i>ASME</i>	8/2.0	20	40; 48	8.0; 8.5	(-)
<i>AN</i>	7/2.0	20	38; 26	2.8; 1.5	(-)

zumal das Produkt **2** die gleiche Drehrichtung wie der optisch aktive Katalysator aufweist.

Eine andere Möglichkeit die Reaktion **1**→**2** stereochemisch zu steuern, liegt in der Phasentransferkatalyse. Ohne Phasentransferkatalysator wird kein Produkt gefunden. Der Einsatz von Triethylbenzylammoniumchlorid (*TEBAC*) als Katalysator ergibt zwischen 50% und 60% chemische Ausbeute. Versuche, mittels Chinin- oder Cinchonidinderivaten (Schema 4), die als optisch aktive Phasentransferkatalysatoren dienen, die Reaktion enantioselektiv zu gestalten, sind in Tabelle 2 wiedergegeben.



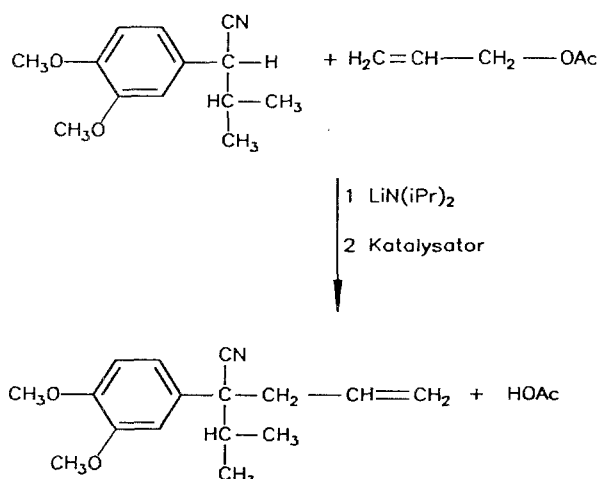
Schema 4. Eingesetzte optisch aktive Phasentransferkatalysatoren [8, 9]: **4**: (–)-N-Benzylchininiumchlorid; **5**: (–)-N-Benzylcinchonidiniumchlorid; **6**: (–)-N-p-Trifluormethylbenzylchininiumbromid; **7**: (–)-N-p-Trifluormethylbenzylcinchonidiniumbromid; **8**: (+)-N-p-Trifluormethylbenzylcinchonidiniumbromid; **8** besitzt an C₈ und C₉ die zu **7** entgegengesetzte Konfiguration

Die Verbindungen **4**–**6** zeigen keinerlei Einfluß auf das neu zu bildende Asymmetriezentrum. Deshalb ist es bemerkenswert, daß die Katalysatoren **7** und **8** zu einem Enantiomerenüberschuß führen, der 6–8% ee erreicht. Dabei wird in allen Fällen das (–)-Enantiomere bevorzugt gebildet. Mit *ASME* als Michaelakzeptor fallen die optischen Induktionen etwas größer aus als mit *AN*.

Allylierung

Im ersten Reaktionsschritt (Schema 5) wird der schwach aciden Verbindung α -Isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanid (**1**) mit Hilfe einer stöchiometrischen Menge Lithiumdiisopropylamid (*LDA*) das benzylständige Proton entzogen. Das gebildete Carbanion reagiert als Nucleophil unter Palladiumkatalyse mit Allylacetat weiter. Das Produkt enthält sowohl eine neue C–C- σ -Bindung als auch eine endständige Doppelbindung im angelagerten Allylrest. Die Doppelbindung könnte zum Aufbau des Verapamilgerüsts genutzt werden.

Die Allylierung mit Pd(*PPh*₃)₄ [10] ergibt bei 0 °C schon nach 10 Minuten einen Umsatz von 71%. Bei –60 °C benötigt die Reaktion allerdings für Umsätze bis 70% eine längere Zeitspanne (Tab. 3). Als optisch aktive Liganden für die enantioselektive Reaktionsführung werden mit (–)-Diop [11], **9** [12] und **10** [13] drei Vertreter verschiedener Phosphinklassen eingesetzt (Schema 6). Ligand **9** trägt im Unterschied zu Diop und **10** seine chirale Information in größerer Entfernung zu den koordinierenden Phosphingruppen an einer freibeweglichen Valinestergruppe.



Schema 5

Tabelle 3. Allylierung von 2.2 g (10 mmol) **1** mit 1.0 g (10 mmol) Allylacetat in *THF* unter Palladiumkatalyse

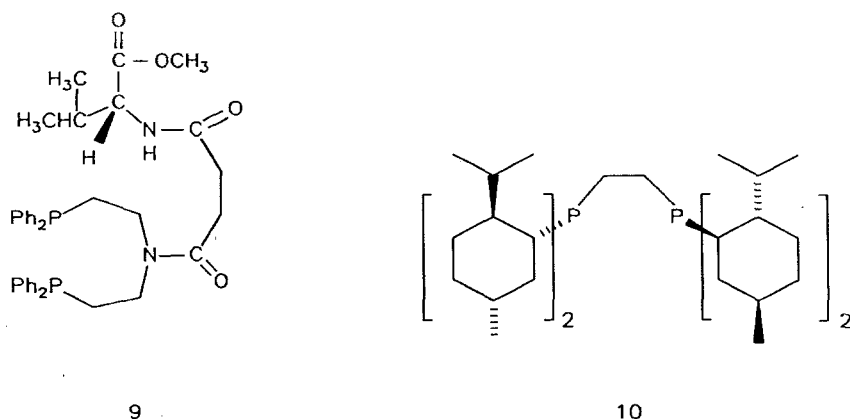
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [mol%]	Ligand	Verhältnis Ligand/Kat.	T [°C]	Umsatz [%]	ee [%]	Drehrichtung 3
—	—	—	0	0	—	
2.0	—	2:1	0	71	—	
2.0	—	2:1	-30	67	—	
2.0	—	2:1	-50	63	—	
2.0	—	2:1	-60	58	—	
2.0	(-)-Diop	2:1	-30	55; 50	0	
1.0 ^a	(-)-Diop	2:1	-30	74; 82	0	
2.0	(+)- 9	2:1	0	85; 91	4.3; 5.4	(-)
2.0	(+)- 9	2:1	-50	90; 90	6.7; 8.5	(-)
2.0 ^b	(+)- 9	2:1	-50	37; 50	10.5; 9.5	(-)
1.3	(-)- 10	2:1	0	80	0	
1.3	(-)- 10	4:1	-40	50; 64	7.2; 6.1	(+)
1.0	(-)- 10	2:1	-30	56; 72	6.2; 4.8	(+)
1.0 ^a	(-)- 10	2:1	-50	71	7.4	(+)

^a Prokatalysator Di- μ -chlorobis(η^3 -allyl)palladium [14]

^b *LDA* im Überschuß

Der Drehwert des optisch reinen Produkts **3** ist nicht literaturbekannt. Um quantitative Aussagen bezüglich der Enantiomerenüberschüsse machen zu können, müssen die Enantiomeren getrennt werden. Dies gelingt durch HPLC an einer Triacetylcellulosesäule. Das (-)-Enantiomere wird 69 Minuten und das (+)-Enantiomere 90 Minuten nach dem Auftragen der Probe eluiert (Abb. 1).

Mit (-)-Diop als Ligand ergibt sich bei -30 °C keine optische Induktion. (-)-**10** bewirkt nur bei tiefer Temperatur einen geringen Überschuß des (+)-Enantiomeren. Eine Erhöhung des Ligand/Katalysatorverhältnisses auf 4:1 beeinflusst die



Schema 6. N-[4-[Bis[2-(diphenylphosphino)ethyl]-amino]-1,4-dioxobutyl]-valinmethylester (**9**) und 1,2-Bis[dimethylphosphino]ethan (**10**)

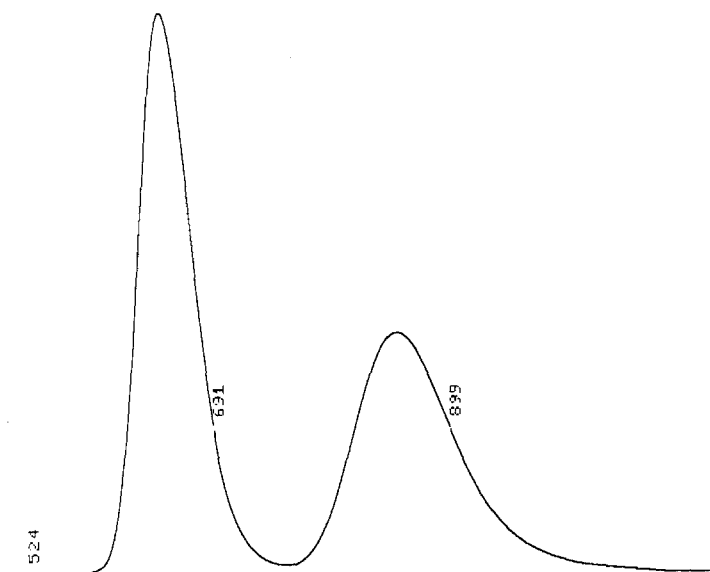


Fig. 1. HPLC-Chromatogramm von γ -Cyano- γ -3,4-dimethoxyphenyl- γ -isopropyl-1-buten (**3**) an einer Triacetylcellulosesäule. Die Retentionszeiten im Chromatogramm sind in Zehntelsekunden angegeben. 69.1 min = (-)-Enantiomer, 89.9 min = (+)-Enantiomer

chemische und optische Ausbeute im Vergleich zu einem Verhältnis von 2 : 1 nur geringfügig (Tab. 3). Der Einsatz von (-)-**10** als Ligand führt dazu, daß bei der Allylierung das (+)-Enantiomere bevorzugt gebildet wird (Retentionszeit 90 Minuten auf der Triacetylcellulosesäule). Das Produkt γ -Cyano- γ -3,4-dimethoxyphenyl- γ -isopropyl-1-buten **3** ergibt im besten Fall einen Drehwert von $[\alpha]_D = +1.7$ ($c=3$; CH_2Cl_2), entsprechend einer optischen Reinheit von 7.4% ee (HPLC-Wert).

Die beiden unterschiedlichen Prokatalysatoren $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Di- μ -chlorobis-(η^3 -allyl)palladium haben den gleichen Einfluß auf den Umsatz und die optische Induktion. Mit dem Liganden (+)-**9** werden die besten Ergebnisse erhalten. Bei

0 °C zeigt sich ein geringer Enantiomerenüberschuß, der bei einer Reaktionstemperatur von -50 °C etwas größer ausfällt. Ein Unterschub an *LDA* führt zu einer weiteren Erhöhung der optischen Ausbeute, bei gleichzeitigem Rückgang des Umsatzes. Es werden im besten Fall 10.5% ee erreicht (Tab. 3). Das Produkt weist einen zum Liganden entgegengesetzten Drehwert von $[\alpha]_D = -2.4$ ($c = 3$; CH_2Cl_2) auf. HPLC-Messungen ordnen den Enantiomerenüberschuß dem Peak bei 69 Minuten zu.

Experimenteller Teil

1 wurde aus Benzylcyanid und 2-Brompropan unter Phasentransferkatalyse analog [15] in 60% chemischer Ausbeute synthetisiert. Die für die Allylierung verwendeten optisch aktiven Liganden **9** [7, 16] und **10** [13] wurden nach bekannten Methoden dargestellt.

Standardansätze zur Michaeladdition

Phasentransferkatalyse. 10 ml 50%ige NaOH und eine Lösung von 4.4 g (20 mmol) α -Isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanid in 10 ml Toluol werden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Katalysator *TEBAC*, färbt sich die Reaktionsmischung bald dunkelrot. Bei optisch aktiven Katalysatoren dauert es 1 h bis sich die organische Phase braun gefärbt hat. Nun erst wird langsam die äquimolare Menge des Michaelakzeptors zugetropft. Ist eine Temperaturerhöhung zu beobachten, wird die Reaktionstemperatur durch Kühlung bei 20 °C gehalten. Anschließend läßt man noch mindestens 2 h rühren. Die organische Phase wird in dieser Zeit heller. Die Reaktionsmischung wird im Scheidetrichter mit je 30 ml Et_2O und H_2O verdünnt und gut geschüttelt. Weiteres Vorgehen: Phasentrennung, Ausschütteln der Etherphase zweimal mit 30 ml 5%iger HCl und mit 50 ml H_2O , Trocknen über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels.

Alkoholatkatalyse. Zur Lösung von α -Isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanid (4.4 g, 20 mmol) in 4 ml Toluol wird 1 ml (4 mol%, 0.8 mmol) Alkoholatlösung gegeben und 30 min gerührt. Die Alkoholatlösung wird aus einer Lösung des Alkohols in Toluol mittels Na, KOH oder *BuLi* hergestellt.

Der Michaelakzeptor (20 mmol) wird langsam zugetropft, wobei die Temperatur durch Kühlung bzw. durch Einstellen der Tropfgeschwindigkeit auf 35–40 °C gehalten wird. Anschließend läßt man noch 2–15 h bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird in 50 ml Et_2O aufgenommen, mit 30 ml 5%iger HCl und mit zweimal 30 ml H_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

Die Hydrolyse des Michaeladdukts, das durch Reaktion von **1** mit Acrylsäuremethylester erhalten wird, erfolgt in 4 h mit der zweifachen molaren Menge an KOH in 80% *EtOH* unter Rückfluß. Beim anderen Michaeladdukt, entstanden aus **1** mit Acrylnitril, wird die Hydrolyse mit 25% NaOH (Rückfluß, 16 h) durchgeführt. Nie Nitrilgruppe am quartären C-Atom wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen. Es entsteht in beiden Fällen die Carbonsäure **2**.

γ -Cyano- γ -3,4-dimethoxyphenyl- γ -isopropylbuttersäure (**2**)

Smp: 125–130 °C, krist. aus Ether. IR (Film): 3400–2500, 2240, 1710, 1600, 1500, 770, 710; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz, *i-TMS*): 9.30 (s, 1 H), 6.90 (s, 3 H), 3.90 (s, 6 H), 2.50–1.90 (m, 5 H), 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H).

Standardansatz zur Allylierung

Bei -30 °C wird aus 6.0 ml (9.6 mmol) *BuLi* (1.6 *m* in Hexan) und 1.4 ml (10 mmol) $\text{HN}(iPr)_2$ in 20 ml *THF* eine *LDA*-Lösung hergestellt. Diese wird mit einer Lösung von 2.2 g (10 mmol) α -Isopropyl-3,4-dimethoxybenzylcyanid in 20 ml *THF* vereinigt. Die Reaktionsmischung färbt sich daraufhin gelb.

Nach 30 min wird der Ansatz auf -50°C gebracht und mit einer ebenso kalten Katalysatorlösung versetzt.

Die Katalysatorlösung besteht aus einer Lösung von 0.4 mmol Ligand, 0.2 mmol Prokatalysator (bezogen auf Pd) und 10.0 mmol Allylacetat in 20 ml *THF*. Als Prokatalysator dient neben $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ auch $\text{Di-}\mu\text{-chlorobis}(\eta^3\text{-allyl})\text{dipalladium}$.

Die Allylierung wird durch die Katalysatorzugabe gestartet. Die Reaktionsdauer beträgt 3 h. Während dieser Zeit läßt sich eine Trübung und später ein Niederschlag beobachten. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser abgebrochen und das *THF* abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Et_2O aufgenommen und mit je 30 ml 10% HCl und H_2O ausgeschüttelt. Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels ergibt eine braune Flüssigkeit, mit der sich der Umsatz $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmen läßt. Durch Chromatographie an einer Merck-Lo-barsäule (Größe B) mit einem Lösungsmittelgemisch (Hexan 91.2%, CH_2Cl_2 7.5% und Acetonitril 1.3%) unter UV-Detektion bei 254 nm wird das Produkt isoliert. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt an einer Triacetylcellulosesäule (250×10 mm) mit 96% *EtOH* als Laufmittel. HPLC-Daten: Triacetylcellulose (10 μm); Fluß: 0.3 ml/min; Detektion bei 254 nm.

γ -Cyano- γ -3,4-dimethoxy- γ -isopropyl-1-buten (3)

IR (Film): 3080, 3040–2860, 2830, 2240, 1600, 1520, 1460, 1420, 1390, 1370; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz, *i-TMS*): 6.90 (s, 3 H), 5.90–4.85 (m, 3 H), 3.85 (s, 6 H), 2.90–1.90 (m, 3 H), 1.25 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.80 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H).

Dank

Wir danken der deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- [1] 64. Mitteilung: Brunner H., Zintl H. (im Druck) *J. Organomet. Chem.*
- [2] Enders D., Hoffmann R. W. (1985) *Chem. Uns. Zeit* **19**: 177
- [3] Blaschke G., Kraft H. P., Fickentscher K., Köhler F. (1979) *Arzneim. Forsch.* **29**: 1640
- [4] Treiber H. J., Raschack M., Dengel F. (Knoll AG) Ger. Offen. 2,059,926 (Cl.C07c, A61k), 15. Jun. 1972; Appl. P2059923.9, 5. Dec. 1970
- [5] Brunner H. (1988) *Top. Stereochem.* **18**: 129
- [6] Brunner H. (1988) *Synthesis*: 645
- [7] Zintl H. (1990) Dissertation. Universität Regensburg
- [8] Colonna S., Re A., Wynberg H. (1981) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*: 547
- [9] Conn R., Lovell A., Karady S., Weinstock L. (1986) *J. Org. Chem.* **51**: 4710
- [10] Coulson D. R. (1972) *Inorg. Synth.* **13**: 121
- [11] Murrer B. A., Brown J. M., Chaloner P. A., Nicholson P. N., Parker D. (1979) *Synthesis*: 350
- [12] Hayashi T., Kanekira K., Tsuchiya H., Kumada M. (1982) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*: 1162
- [13] Brunner H., Ziegler J. (1990) *J. Organomet. Chem.* **397**: C25
- [14] Hartley F. R., Jones S. R. (1974) *J. Organomet. Chem.* **66**: 465
- [15] Makusza M., Jonczyk A. (1976) *Org. Synth.* **55**: 91
- [16] Nuzzo R. G., Haynie S. L., Wilson M. E., Whitesides G. M. (1981) *J. Org. Chem.* **46**: 2861

Eingegangen 14. Januar 1991. Angenommen 28. Januar 1991