

Die katalytische asymmetrische Knoevenagel-Kondensation**

Anna Lee, Anna Michrowska, Sarah Sulzer-Mosse und Benjamin List*

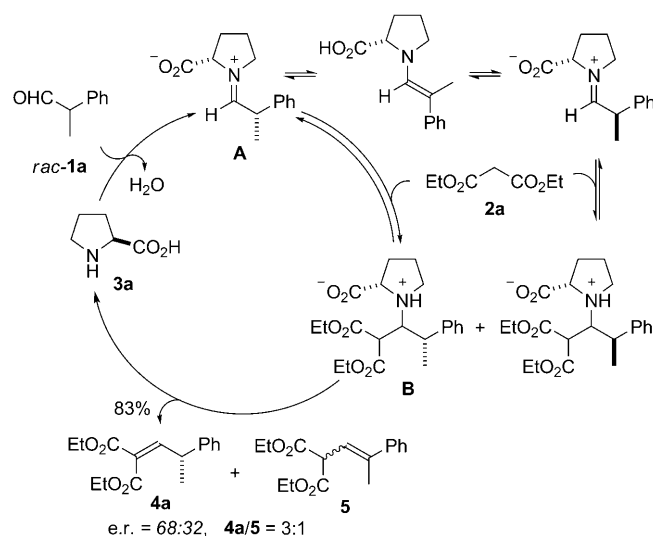
Die Knoevenagel-Kondensation^[1] ist eine leistungsstarke, vielseitige und häufig angewendete Reaktion zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und der Archetyp der modernen Organokatalyse.^[2] Überraschenderweise jedoch ist trotz der langen Geschichte und unzähliger industrieller Anwendungen bisher keine einzige asymmetrische Variante dieser Reaktion bekannt, weder unter Verwendung von Auxiliaren noch von Katalysatoren. Hier berichten wir über eine asymmetrische Knoevenagel-Kondensation, die über eine dynamische kinetische Racematspaltung von α -verzweigten Aldehyden verläuft und von einem neu entworfenen und einfach zugänglichen primären Amin mit Cinchona-Struktur katalysiert wird.

Fortschritte in der asymmetrischen Aminokatalyse haben zur Entwicklung vieler extrem nützlicher Transformationen geführt, darunter Aldol-, Mannich- und Michael-Reaktionen, α -Alkylierungen, α - und β -Funktionalisierungen, Diels-Alder-Reaktionen, Transferhydrierungen, Epoxidierungen und viele andere mehr.^[3] Obwohl die Knoevenagel-Kondensation als der historische Grundentwurf all dieser Prozesse bereits in asymmetrischen Organokaskaden und Dominoreaktionen verwendet wurde^[4] und sogar Malonatderivate chiraler Auxiliare studiert worden sind,^[5] ist eine Variation, in der die Knoevenagel-Reaktion selbst asymmetrisch durchgeführt wird, erstaunlicherweise unbekannt.

Das Fehlen früherer katalytischer und stöchiometrischer asymmetrischer Knoevenagel-Kondensationen kann zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass im Verlauf der Reaktion keine offensichtlichen stereogenen Elemente gebildet werden. Eine asymmetrische Version sollte dennoch realisierbar sein. Vor kurzem haben wir einige katalytische enantioselektive Reaktionen entwickelt, die auf der nukleophilen Addition an chirale α -verzweigte Aldehyde beruhen und über eine dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) verlaufen.^[6] Von diesen Erkenntnissen ermutigt, schwebte uns eine Ausweitung unserer DKR-Strategie auf die Knoevenagel-Reaktion vor.^[7]

Unser Ansatz beruht auf der Annahme, dass Knoevenagel-Reaktionsbedingungen denkbar sind, unter denen α -verzweigte Aldehyde wie Hydratropaldehyd (**1a**) in Gegenwart

eines Aminkatalysators wie Prolin^[8] bereitwillig über ein Iminium-Enamin-Gleichgewicht racemisieren. Eine enantioselektive Reaktion mithilfe von DKR könnte folglich möglich sein, falls entweder die intermediären diastereomeren Iminiumionen **A** oder die Mannich-Produkte **B** (falls deren Bildung reversibel ist) mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten zum Knoevenagel-Produkt weiterreagieren (Schema 1).



Schema 1. Eine Prolin-katalysierte asymmetrische Knoevenagel-Reaktion.

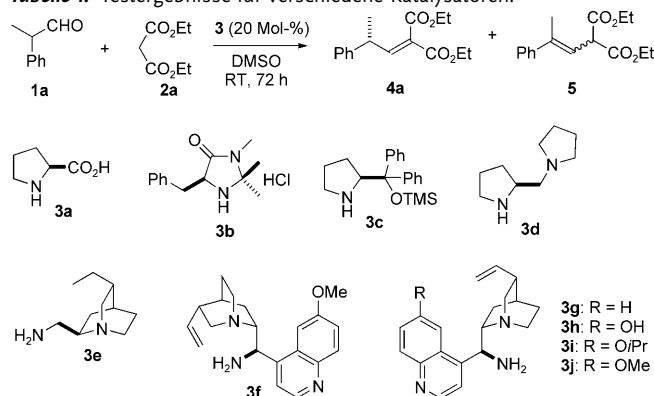
Zunächst beobachteten wir, dass Prolin (**3a**) in der Tat die Reaktion zwischen Hydratropaldehyd (**1a**) und Diethylmalonat (**2a**) katalysiert und das entsprechende Knoevenagel-Produkt **4a** in guter Ausbeute und mit mäßiger Enantioselektivität (68:32) liefert. Diese Entdeckung bestätigte unsere anfängliche Hypothese einer kinetischen Racematspaltung. Allerdings erschwerte neben der nur mäßigen Enantioselektivität die bereits zuvor beobachtete Bildung signifikanter Mengen des isomeren Olefins **5** die Situation zusätzlich. Um die Enantioselektivität und das Produktverhältnis **4a/5** zu verbessern, testeten wir daraufhin verschiedene Aminkatalysatoren.

Wir untersuchten unterschiedliche Arten von Aminkatalysatoren; einige repräsentative Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Anders als Prolin (Nr. 1) waren Imidazolidinon-Katalysatoren wie **3b**^[3d] und der Prolinol-Katalysator **3c** ungeeignet für diese Reaktion (Nr. 2 und 3).^[9] Der Pyrrolidin-Katalysator **3d** ist aktiv, jedoch war die Enantioselektivität nur wenig besser als bei der Prolin-katalysierten Reaktion, und das Produktverhältnis betrug lediglich 62:38 (Nr. 4). Als nächstes untersuchten wir primäre Aminkataly-

[*] A. Lee, Dr. A. Michrowska, Dr. S. Sulzer-Mosse, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2982
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse SPP 1179) und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige finanzielle Unterstützung. Außerdem gilt unser Dank unserer HPLC- und GC-Abteilung für deren Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006319> zu finden.

Tabelle 1: Testergebnisse für verschiedene Katalysatoren.^[a]


Nr.	Katalysator	Ausbeute [%] ^[b]	4a/5 ^[b]	e.r. ^[c]
1	3a	83	73:27	68.0:32.0
2	3b	—	—	—
3	3c	8	n. b.	n. b.
4 ^[d,e]	3d	91	62:38	72.0:28.0
5	3e	97	4:96	n. b.
6	3f	34	93:7	23.0:77.0
7	3g	51	77:23	78.0:22.0
8	3h	63	57:43	82.0:18.0
9	3i	60	60:40	82.0:18.0
10	3j	61	52:48	84.0:16.0
11 ^[f]	3j	54	52:48	92.5:7.5
12 ^[f,g]	3j	80	95:5	92.0:8.0
13 ^[h]	3j	90	98:2	94.0:6.0

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (0.1 mmol), **2a** (0.15 mmol), Katalysator **3** (0.02 mmol), DMSO (1.0 mL), RT, 72 h. [b] Ermittelt durch GC-MS. [c] Ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase. [d] 10 Mol-% Katalysator. [e] 20 h Reaktionszeit. [f] Zusatz von 60 Mol-% Benzol-1,3,5-tricarbonsäure. [g] 30 Äquivalente **2a**. [h] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.1 mmol), **2a** (5.0 mmol), Katalysator **3j** (0.01 mmol), Benzol-1,3,5-tricarbonsäure (0.06 mmol), DMSO (1.0 mL), 20 °C, 168 h.

satoren. Das Diamin **3e** lieferte das zuvor als Nebenprodukt erhaltene Olefin **5** als Hauptprodukt (Nr. 5). Da **3e** sich jedoch als äußerst aktiv erwies, testeten wir auch verschiedene von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete primäre Amine und erhielten unterschiedliche Resultate (Nr. 6–13).^[10] Während das Chinidin-Derivat **3f** das gewünschte Produkt in akzeptabler Ausbeute und mit einem signifikant verbesserten **4a/5**-Verhältnis ergab, war die Enantioselektivität immer noch nur moderat (Nr. 6). Das Chinin-Derivat **3j** (Nr. 10) lieferte schließlich das Produkt **4a** mit einer verbesserten Enantioselektivität von 84:16 und wurde daher als Ausgangspunkt für weitere Optimierungen gewählt.

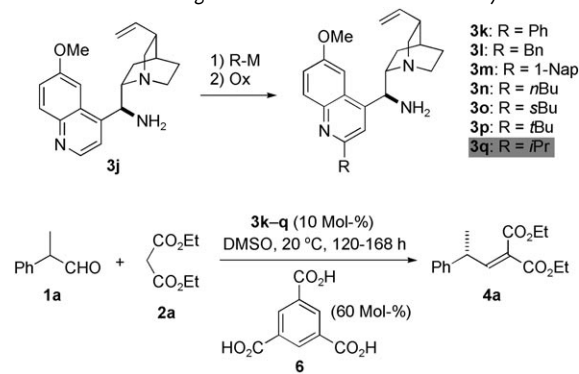
Im Verlauf dieser Studien (siehe die Hintergrundinformationen für Details) fanden wir heraus, dass sich die Verwendung von 60 Mol-% Benzol-1,3,5-tricarbonsäure als Additiv positiv auswirkte und zu einem Enantiomerenverhältnis von 92.5:7.5 führte (Nr. 11). Allerdings erhielten wir nur eine moderate Ausbeute (54 %) und ein enttäuschendes Verhältnis von Produkt **4a** und Nebenprodukt **5** (52:48). Eine wesentliche Verbesserung von Ausbeute und Selektivität erzielten wir schließlich durch Verwendung eines Überschusses an Diethylmalonat **2a** (30 Äquiv.). Bei Raumtemperatur erhielten wir das Produkt **4a** mit einer Ausbeute von 80 %,

einem ausgezeichneten **4a/5**-Verhältnis von 95:5 und mit guter Enantioselektivität (e.r. = 92:8, Nr. 12). Als optimal identifizierten wir schließlich die Verwendung von 50 Äquivalenten Diethylmalonat, was die Ausbeute und Selektivität weiter steigerte (Nr. 13).

Wir fragten uns trotz dieser Fortschritte bezüglich der Enantioselektivität und insbesondere auch des Olefinisomeren-Verhältnisses, ob es nicht möglich sein sollte, durch systematische Veränderung des Katalysators die Reaktion weiter zu verbessern. Diese Modifizierungen von Cinchona-Katalysatoren waren bisher meistens beschränkt auf eine N-Alkylierung des Chinulidins, eine O-Alkylierung der Alkoholfunktion und eine Demethylierung des Chinolins.^[11] Kürzlich beschrieben Hintermann et al. eine interessante Art der Modifizierung von Cinchona-Katalysatoren. Demnach kann die 2'-Position des Chinolins durch Addition einer Organometallverbindung und anschließende Oxidation alkyliert werden.^[12]

Wir fanden heraus, dass sich diese Methode mit ähnlicher Effizienz auf die entsprechenden Cinchona-Aminkatalysatoren, namentlich auf Verbindung **3j**, übertragen lässt. Folglich lieferte die Reaktion von Chinolin **3j** mit unterschiedlichen Organolithium- und Grignard-Verbindungen, gefolgt von einer Reoxidation in situ, die Analoga **3k–q** in moderaten bis guten Ausbeuten. Erstaunlicherweise ließen sich selbst sterisch anspruchsvolle Reagentien wie *tert*-Butyllithium ohne Probleme addieren (Tabelle 2, siehe auch Hintergrundinformationen für Details).

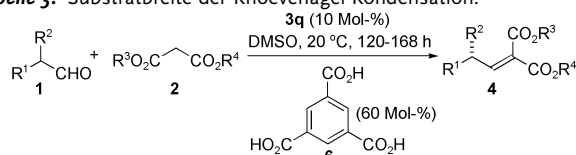
Erfreulicherweise lieferten alle neu synthetisierten Katalysatoren in unserer Modellreaktion das Produkt **4a** mit guten

Tabelle 2: Die Knoevenagel-Reaktion mit den neuen Katalysatoren.^[a]


Nr.	Katalysator	Ausbeute [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1	3k	87	95.5:4.5
2	3l	89	91.0:9.0
3	3m	85	95.0:5.0
4	3n	92	95.0:5.0
5	3o	91	95.0:5.0
6	3p	86	94.5:5.5
7	3q	91	95.5:4.5

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (0.1 mmol), **2a** (5.0 mmol), Katalysator **3** (0.01 mmol), DMSO (1.0 mL), 20 °C. In allen Fällen wurden nur Spuren des Nebenprodukts **5** mit GC-MS detektiert. Details zur Eintopfsynthese von **3k–q** sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase.

Tabelle 3: Substratbreite der Knoevenagel-Kondensation.^[a]



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produkt	Ausb. [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1	Ph	Me	Et	Et	4a	91	95.5:4.5
2	4-OMeC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4b	81	87.0:13.0
3	4-MeC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4c	87	93.5:6.5
4	4-ClC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4d	86	93.5:6.5
5	2-FC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4e	90	89.5:10.5
6	3-FC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4f	91	93.5:6.5
7	4-FC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4g	92	94.5:5.5
8	3-MeC ₆ H ₄	Me	Et	Et	4h	90	95.0:5.0
9	Ph	Et	Et	Et	4i	91	91.5:8.5
10	<i>o</i> -C ₆ H ₁₁	Me	Et	Et	4j	92	60.0:40.0
11	4- <i>i</i> PrC ₆ H ₄ CH ₂	Me	Et	Et	4k	90	52.5:47.5
12	Ph	Me	Me	Me	4l	97	94.5:5.5
13	Ph	Me	<i>n</i> Pr	<i>n</i> Pr	4m	96	95.0:5.0
14	Ph	Me	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	4n	96	94.5:5.5
15 ^[d]	Ph	Me	Bn	Et	4o	94	93.5:6.5 92.5:7.5
16	Ph	Me	Bn	Bn	4p	84	90.5:9.5

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (0.2 mmol), **2** (10.0 mmol), Katalysator **3q** (0.02 mmol), Additiv **6** (0.12 mmol), DMSO (2.0 mL), 20°C, 120–168 h.

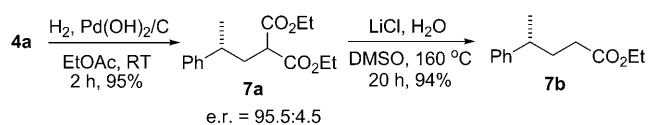
[b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Ermittelt durch HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase. [d] Produkt **4o** (*E/Z*=1:1), ermittelt durch HPLC-Analyse.

Enantioselektivitäten (e.r. bis zu 95.5:4.5). Unter den untersuchten Katalysatoren stellte sich **3q** als der vielversprechendste heraus (auch im Hinblick auf andere Substrate) und wurde daher in den weiteren Studien eingesetzt.

Die Ergebnisse für unterschiedliche Substrate unter den nun optimierten Reaktionsbedingungen in Gegenwart des neuen Katalysators **3q** sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Diverse α -verzweigte aromatische und aliphatische Aldehyde wurden unter diesen Bedingungen mit Diethylmalonat umgesetzt (Tabelle 3, Nr. 1–11).

Die Reaktion liefert sowohl mit elektronenarmen als auch mit elektronenreichen aromatischen Substraten die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten (81–92 %) und Enantioselektivitäten (e.r. bis 95.5:4.5). Auch 2-Phenylbutanal reagiert unter Bildung des α -Ethyl-Alkylidenmalonats **4i** in guter Ausbeute und Enantiomerenverhältnis (Tabelle 3, Nr. 9). Aliphatische Aldehyde sind ebenfalls geeignete Substrate für diese dynamische kinetische Racematspaltung, auch wenn hier die Enantioselektivitäten wesentlich geringer ausfallen (Tabelle 3, Nr. 10 und 11).

Weiterhin untersuchten wir verschiedene Malonate in der Reaktion mit 2-Phenylpropanal (Tabelle 3, Nr. 12–16). In allen Fällen wurden die Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten erhalten. Benzylethylmalonat lieferte eine 1:1-Mischung aus *E*- und *Z*-Produkt mit jeweils hoher Enantioselektivität (Nr. 15).



Schema 2. Derivatisierung des Knoevenagel-Produkts **4a**.

Um den Nutzen der erhaltenen Produkte zu demonstrieren, überführten wir **4a** durch Hydrierung und anschließende Krapcho-Reaktion in (*R*)-4-Phenylpentansäureethylester (**7b**, Schema 2). Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration der Produkte wurde **4a** durch Ozonolyse mit nachfolgender reduktiver Aufarbeitung in 2-Phenyl-1-propanol überführt. Durch Vergleich der GC-Retentionszeiten konnte auf die *R*-Konfiguration geschlossen werden (siehe die Hintergrundinformationen).

Zusammenfassend haben wir die erste katalytische asymmetrische Knoevenagel-Reaktion entwickelt. Durch eine dynamische kinetische Racematspaltung können racemische α -verzweigte Aldehyde mit Enantiomerenverhältnissen bis $>95:5$ in die entsprechenden Produkte überführt werden. Unsere Reaktion zeichnet sich weiterhin durch einen neuen Cinchona-Aminkatalysator aus, der einfach zugänglich ist und möglicherweise auch in verwandten Katalysatoren oder Reaktionen Anwendung finden wird.

Experimentelles

Arbeitsvorschrift für die katalytische asymmetrische Knoevenagel-Kondensation: **1a** (0.2 mmol, 1 Äquiv.) wurde bei 20 °C unter Rühren zu einer Lösung aus **3q** (0.02 mmol, 0.1 Äquiv.) und **6** (0.12 mmol, 0.6 Äquiv.) gegeben. Nach 10 min gab man **2a** (10.0 mmol, 50 Äquiv.) hinzu und rührte die Mischung 120–168 h lang bei der angegebenen Temperatur. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung auf Wasser (3 mL) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/Et₂O 90:10) aufgereinigt. Dabei fiel **4a** als farbloses Öl an (91 % Ausbeute).

Eingegangen am 8. Oktober 2010

Online veröffentlicht am 20. Januar 2011

Stichwörter: Dynamische kinetische Racematspaltung · Enantioselektivität · Knoevenagel-Kondensation · Organokatalyse · α -verzweigte Aldehyde

- [1] a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2345–2346; b) L. F. Tietze, U. Beifuss in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, Großbritannien, **1991**, S. 341–394.
- [2] B. List, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1774–1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730–1734.
- [3] Übersichten zur Aminokatalyse: a) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686; b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548–557; c) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; d) G. Lelais, D. W. C. Mac-Millan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87; e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569; f) A. Erkkilä, I. Majander, P. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107,

- 5416–5470; g) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178–2189.
- [4] Dominoprozesse aus Knoevenagel- und enantioselektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktionen unter Verwendung chiraler Lewis-Säuren: a) L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281–282; Beispiele für diastereoselektive Domino-Knoevenagel/Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit chiralen Substraten: b) L. F. Tietze, S. Brand, T. Pfeiffer, J. Antel, K. Harms, G. M. Sheldrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 921–923; c) L. F. Tietze, H. Geissler, J. Fennen, T. Brumby, S. Brand, G. Schulz, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 182–191; ausgewählte Beispiele für asymmetrische organokatalytische Domino-Reaktionen: d) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4365–4369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4233–4237; e) Y. Hayashi, M. Toyoshima, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Org. Lett.* **2009**, 11, 45–48; f) L. Albrecht, B. Richter, C. Vila, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3093–3102; g) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1590–1601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570–1581.
- [5] L. F. Tietze, C. Schünke, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1901–1903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1731–1733.
- [6] a) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074–13075; b) X. Li, B. List, *Chem. Commun.* **2007**, 1739–1741; c) X. Cheng, R. Goddard, G. Buth, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5157–5159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5079–5081; d) X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15786–15787.
- [7] Eine organokatalytische Aldolreaktion mit DKR: D.-E. Ward, V. Jheengut, O.-T. Akinnusi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1181–1184.
- [8] Beispiele für Prolin-katalysierte Knoevenagel-Reaktionen: a) Y. Oikawa, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3092–3096; b) B. List, C. Castello, *Synlett* **2001**, 1687–1689; c) G. Cardillo, S. Fabbri, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolo-melli, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1587–1594.
- [9] Übersicht: a) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7876–7880; siehe auch: b) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794–797; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215.
- [10] Übersichten zu primären Aminen mit Cinchona-Struktur als Katalysatoren: a) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2008**, 1759–1772; b) Y.-C. Chen, *Synlett* **2008**, 1919–1930; Studien unserer Gruppe: c) J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7768–7771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7656–7658; d) C. M. Reisinger, X. Wang, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8232–8235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8112–8115; e) X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6070–6071; f) O. Lifchits, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10227–10229.
- [11] C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 359–418.
- [12] L. Hintermann, M. Schmitz, U. Englert, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5256–5259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5164–5167; siehe auch: J. P. Yardley, R. E. Bright, L. Rane, R. W. A. Rees, P. B. Russell, H. Smith, *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 62–65.