

## Auf der Suche nach praktikablen Veresterungsmethoden

Junzo Otera\*

Die Veresterung ist zweifellos eine der wichtigsten Reaktionen der organischen Synthese.<sup>[1]</sup> Wegen ihrer Vielseitigkeit blickt sie zurück auf eine lange Geschichte sowohl in der Laborarbeit als auch in industriellen Prozessen. Den direktesten Syntheseweg stellt die einfache Kondensation einer Carbonsäure mit einem Alkohol dar. Zahlreiche Methoden wurden beschrieben; betrachtet man jedoch die praktische Seite, sind nicht alle unbedingt befriedigend. Die Schwierigkeiten sind in erster Linie auf das Gleichgewicht der Kondensationsreaktion zurückzuführen. Um das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte zu verschieben, wird entweder ein Reaktant im Überschuss verwendet, oder das bei der Reaktion entstehende Wasser wird kontinuierlich entfernt. Hinsichtlich der „Atomökonomie“<sup>[2]</sup> ist ersterer Ansatz nicht sonderlich effizient, da die Komponente, die im Überschuss vorliegt, im Anschluss noch aus der Reaktionsmischung entfernt werden muss. Auf der anderen Seite ist das quantitative Entfernen des Wassers keine leichte Aufgabe, auch wenn eine Vielzahl an Methoden entwickelt wurde. Die meisten dieser Methoden basieren auf Azeotropie, und auch die Zugabe von Dehydratisierungsreagentien stellt eine Alternative dar, obwohl eine 100-prozentige Umsetzung und, damit einhergehend, 100 % Ausbeute allgemein nicht leicht zu erzielen sind. Ein weiteres Problem ergibt sich aus der unvermeidbaren Beteiligung basischer oder saurer Katalysatoren an dieser Reaktion. Das breite Spektrum funktioneller Gruppen, das in der modernen Synthesechemie oftmals unabdingbar ist, wird unter solchen Bedingungen nicht toleriert.

Aus diesen Randbedingungen lässt sich schlussfolgern, dass die optimale Veresterungsreaktion folgende Kriterien erfüllen sollte: 1) Die Reaktanten Carbonsäure und Alkohol liegen exakt im 1:1-Verhältnis vor, 2) der Katalysator ist neutral, 3) es ist keine Dehydratisierungsmethode notwendig, und 4) Umsetzung und Ausbeute belaufen sich beide auf 100 %. Veresterungen in der einfachsten Variante, der Kombination aus Carbonsäure, Alkohol und Katalysator allein, waren in einigen Fällen erfolgreich, allerdings war der Einsatz eines der Reaktanten im Überschuss vonnöten, um befriedi-

genden Umsatz zu erzielen.<sup>[3]</sup> Aus diesem Grunde ist schon lange eine katalytische Reaktionsvariante angestrebt worden, die eine 1:1-Stöchiometrie der Reaktanten erlaubt. Kürzlich berichteten zwei japanische Arbeitsgruppen über neue Methoden, die die erwähnten Schwierigkeiten überwinden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Veresterung unter Verwendung äquimolarer Mengen Carbonsäure und Alkohol.

$\text{RCOOH} + \text{R'OH} \xrightarrow{\text{Kat.}} \text{RCOOR'}$ <p>1 Äquiv.      1 Äquiv.</p>	
Autor	Reaktionsbedingungen
Yamamoto	HfCl <sub>4</sub> · 2 THF (0.2 Mol-%); Soxhlet-Extraktion mit 4-Å-Molekularsieb; Toluol, <i>o</i> -Xylol, Mesitylen
Tanabe	Ph <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> (1–10 Mol-%); Toluol, 80 °C

Nach einem Screening verschiedener Lewis-Säuren berichteten Yamamoto und Mitarbeiter, dass käufliches HfCl<sub>4</sub> · 2 THF für die Kondensation einer äquimolaren Mischung aus Carbonsäure und Alkohol am effektivsten ist.<sup>[4]</sup> Die Reaktion wurde in siedendem Toluol, *o*-Xylol oder 1,3,5-Mesitylen durchgeführt und ergab Ester in nahezu quantitativer Ausbeute (91 bis > 99 %). Die Katalysatoraktivität ist so hoch, dass nur 0.2 Mol-% zum Erreichen hoher Umsätze notwendig sind. Es wurden sterisch gehinderte sekundäre und primäre Alkohole eingesetzt, allerdings fand keine Reaktion mit tertiären Alkoholen statt. Selbst die Kondensation von Benzoesäure mit Phenol, die im Normalfall nur schleppend verläuft, war nach Erhöhung der Katalysatorkonzentration auf 1 Mol-% erfolgreich. Dieses Ergebnis demonstriert die breite Anwendbarkeit der Synthesemethode. Diese konnte auf die Bildung von Polyestern ausgedehnt werden, indem *ω*-Hydroxycarbonsäuren oder äquimolare Mengen aliphatischer Dicarbonsäuren und aliphatischer Diole polykondensiert wurden. Trotz dieser Vorteile scheint die Reaktionsvorschrift jedoch auch einige Nachteile in sich zu bergen: Zwar wurde die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen nicht erwähnt, doch werden säurelabile Gruppen aufgrund der sauren Natur des Katalysators wahrscheinlich nicht toleriert werden. Darüber hinaus ist das Reaktionssystem empfindlich gegenüber Wasser, was die rigorose Dehydratisierung durch Soxhlet-Extraktion mit 4-Å-Molekularsieb unverzichtbar macht.

[\*] Prof. J. Otera  
Department of Applied Chemistry  
Okayama University of Science  
Ridai-cho, Okayama 700-0005 (Japan)  
Fax: (+81) 86-256-4292  
E-mail: otera@high.ous.ac.jp

Tanabe und Mitarbeiter stellten eine andere Methode vor, bei der keine Dehydratisierungsmittel oder -techniken nötig sind.<sup>[5]</sup> Diphenylammoniumtriflat, das aus Diphenylamin und Trifluormethansulfonsäure erhältlich ist, katalysiert die Kondensation äquimolarer Mengen Carbonsäure und Alkohol (Tabelle 1). Die Reaktion verläuft unter Erhitzen der Reaktanten auf 80 °C, ohne dass auf Dehydrierungstechniken zurückgegriffen werden muss. Die Produkte konnten nach Säulenchromatographie in beträchtlichen Ausbeuten, aber nicht quantitativ isoliert werden (89–96 %, in einem Fall nur 78 %). Primäre und sekundäre Alkohole wurden eingesetzt, und einige Funktionalitäten wie Keto- und Cyclopropylgruppe wurden toleriert.

Bei den hier erwähnten Reaktionsvorschriften waren die Produkte zwar mit geringen Mengen der Ausgangssubstanzen verunreinigt, doch die hohen Ausbeuten ermöglichten eine einfache Isolierung der Produkte mittels Säulenchromatographie.<sup>[6]</sup> Die Aufarbeitung gelingt problemlos, so lange allein auf die Isolierung der Ester abgezielt wird. Der Fall liegt jedoch anders bei in der Praxis angewendeten Prozessen, bei denen zudem nicht umgesetzte Reaktanten zurückgewonnen werden müssen. Eine 1:1-Stöchiometrie ist nur wirklich effektiv bei 100 % Umsetzung, anderenfalls sollten die zwei Komponenten (zurückgewonnene Carbonsäure und Alkohol) von der Produktmischung abgetrennt werden. Im Vergleich ist dies jedoch weniger vorteilhaft als eine Reaktionsführung,

bei der eine der Komponenten im Überschuss vorgelegt wird. In diesem letzteren Fall ist die Zurückgewinnung nur eines Reaktanten notwendig aufgrund der leichteren Erreichbarkeit einer 100-prozentigen Umsetzung. Eine Ausbeute von 100 % unter Einsatz äquimolarer Mengen der Reaktanten ohne jeglichen Reinigungsschritt bleibt daher noch immer eine Herausforderung für die Zukunft. Die Umsätze und Ausbeuten, die in den beiden hier beschriebenen Studien erzielt werden konnten, sind in diesem strengen Sinne nicht befriedigend. Ohne Zweifel stellen die beiden Methoden jedoch einen großen Schritt vorwärts dar, und es ist zu erwarten, dass diese Erfolge den Weg zum Ziel ebnen werden.

- [1] T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**, S. 149, S. 373.
- [2] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259–281.
- [3] Repräsentative Beispiele: G. A. Olah, T. Keumi, D. Meidar, *Synthesis* **1978**, 929; A. K. Kumar, T. K. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3713; J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5307; B. Das, B. Venkataiah, P. Madhusudhan, *Synlett* **2000**, 59; A. S.-Y. Lee, H.-C. Yang, F.-Y. Su, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 301.
- [4] K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *Science* **2000**, 290, 1140.
- [5] K. Wakasugi, T. Misaki, K. Yamada, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5249.
- [6] Professor Hisashi Yamamoto, persönliche Mitteilung; die Isolierungsmethode ist nicht in Lit. [4] beschrieben.

## Neues aus der hochauflösenden Festkörper-NMR-Spektroskopie\*\*

Harald Schwalbe\* und Anthony Bielecki

Es ist seit langem bekannt, dass Struktur und Dynamik von biologischen Makromolekülen mittels NMR-Spektroskopie genau bestimmt werden können. Die Mehrzahl der NMR-Untersuchungen wurde und wird an Proben durchgeführt, die in flüssigen Lösungsmitteln gelöst vorliegen, da unter diesen Bedingungen schmalere Linienbreiten und damit bessere Auflösungen als bei Festkörperproben beobachtet werden. Häufig ist es jedoch notwendig, Festkörperspektren aufzunehmen, z. B. wenn man unlösliche biologische Proben wie Aggregate oder Amyloide untersuchen will. Hinzu kommen

Systeme, deren Eigenschaften zwischen denen von Festkörpern und gelösten Systemen liegen. Membranen und membrangebundene Proteine sind beispielsweise im engen Sinn keine Festkörper, lassen sich aber wegen ihres hohen Grades an molekularer Ausrichtung als Flüssigkristalle beschreiben. Weitere Beispiele sind stark viskose Flüssigkeiten oder Gele, in denen die molekulare Beweglichkeit gering oder räumlich eingeschränkt ist. Für alle diese Systeme können Festkörper-NMR-Untersuchungen besonders wertvoll sein, vorausgesetzt man weiß, mit welchen Festkörper-NMR-Methoden man die interessantesten Informationen erhält.

Die Herausforderungen der Festkörper-NMR-Spektroskopie liegen in den starken anisotropen Wechselwirkungen der durch den Raum vermittelten Dipol-Dipol-Kopplung, die häufig auch als dipolare Kopplung bezeichnet wird, und der orientierungsabhängigen chemischen Verschiebung, der chemischen Verschiebungsanisotropie (CSA). (Einige Kerne haben außerdem ein elektrisches Quadrupolmoment, das eine zusätzliche anisotrope Wechselwirkung erzeugt, auf die hier aber nicht eingegangen wird.) In Lösung werden diese anisotropen Wechselwirkungen durch schnelle molekulare Bewegung ausgemittelt, sodass lediglich der Einfluss auf die

[\*] Prof. Dr. H. Schwalbe, Dr. A. Bielecki  
Department of Chemistry  
and  
MIT/Harvard Center for Magnetic Resonance  
at the Francis Bitter Magnet Laboratory  
Massachusetts Institute of Technology  
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (USA)  
Fax: (+1) 617-253-5405  
E-mail: schwalbe@mit.edu

[\*\*] Wir danken dem Massachusetts Institute of Technology, der Karl-Winnacker-Stiftung und dem NIH/NCRR-Programm (RR00995) für finanzielle Unterstützung sowie Elke Duchardt für Hilfe beim Anfertigen von Abbildungen.