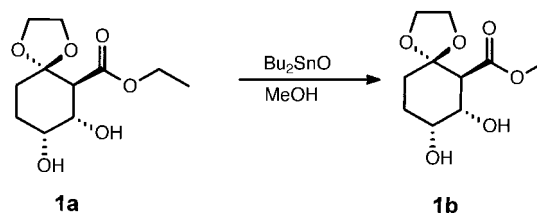


Eine milde und effektive Methode zur Umesterung von Carbonsäureestern**

Patrick Baumhof, Ralph Mazitschek und
Athanasios Giannis*

Die Umesterung ist eine der wichtigsten Transformationen in der Organischen Synthese.^[1] Häufig wird sie durch Säuren oder Basen katalysiert, aber auch Titan-tetraalkoholate,^[2] komplexe Zinnreagenzien,^[3] Indiumiodide^[4] oder Enzyme werden genutzt.^[5] Wir haben festgestellt, dass bei der Dibutylzinnoxid-vermittelten selektiven *O*-Methylierung von **1a** die Umesterung zum Methylester **1b** als Nebenreaktion auftritt (Schema 1). Dabei konnte weder eine Eliminie-



Schema 1. Dibutylzinnoxid-katalysierte Umesterung des Ethylesters **1a** zu dem Methylester **1b**.

rung noch eine Epimerisierung des zum Ester benachbarten Stereozentrums festgestellt werden. Vorherige Versuche der Umesterung von Ethylestern zu Methylestern mit verschiedenen Säuren und Basen führten immer entweder zur vollständigen Epimerisierung oder aber zur Zersetzung des Derivates **1a**. Auch eine titanvermittelte Umesterung zum Methylester war wegen der Unlöslichkeit des $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ -Komplexes nicht möglich.^[2]

Ermutigt durch die beobachtete Nebenreaktion entschlossen wir uns, diese Reaktion zu optimieren und ihre Anwendungsbreite zu untersuchen. Dazu wurden sowohl einfache als auch hochfunktionalisierte aliphatische und aromatische Ester mit katalytischen Mengen Dibutylzinnoxid (1–10 Mol-%) in verschiedenen Alkoholen als Lösungsmittel umgesetzt. Dabei entstanden die zum verwendeten Alkohol korrespondierenden Ester (Tabelle 1). Die Reaktionsbedingungen sind sehr mild, sodass eine Reihe verschiedener funktioneller Gruppen wie Acetale, Ketale, aliphatische Bromide, β -Ketoester und Enolether toleriert wird. Vor allem wird die Reaktion weder durch freie Hydroxy- oder Phenolgruppen gestört; selbst freie Aminogruppen beeinflussen die Umsetzung nicht.

Ein gutes Beispiel für die Anwendungsbreite dieser Methode ist Eintrag **4** in Tabelle 1. Die Umsetzung des *tert*-

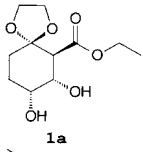
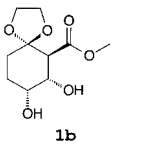
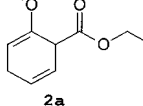
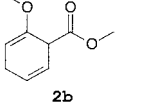
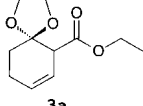
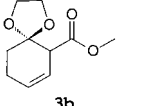
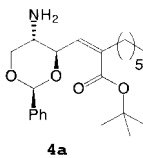
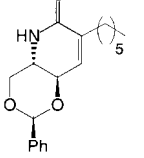
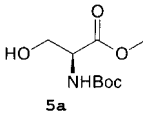
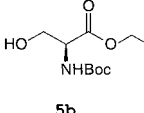
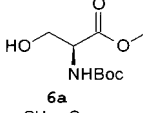
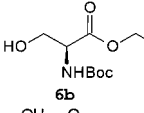
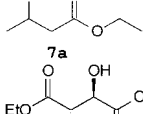
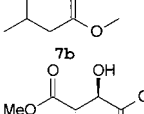
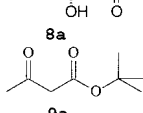
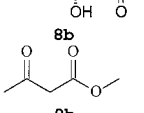
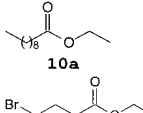
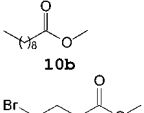
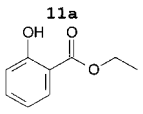
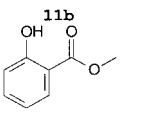
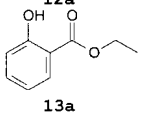
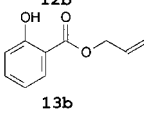
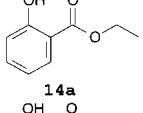
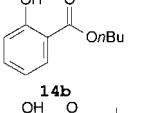
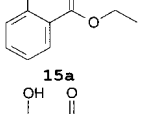
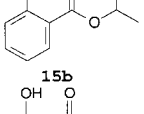
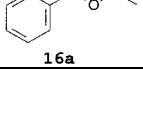
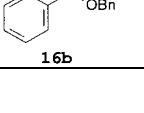
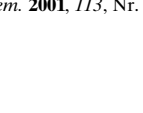



[*] Prof. Dr. A. Giannis, P. Baumhof, R. Mazitschek
Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe
Richard-Willstätter-Allee 2, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49)-721-608-7652
E-mail: giannis@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] P.B. und R.M. danken dem Land Baden-Württemberg für ein Stipendium der Landesgraduiertenförderung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1. Dibutylzinnoxid-katalysierte Umesterungen.

Eintrag	Ester	Produkt	Alkohol	Zeit [h]	Ausbeute
1			Methanol	12	90
2			Methanol	12	88
3			Methanol	12	90
4			Methanol	24	96
5			Allylalkohol	12	87
6			Ethanol	12	85
7			Methanol	12	89
8			Methanol	12	92
9			Methanol	12	90
10			Methanol	12	80
11			Methanol	12	77
12			Methanol	5	96
13			Allylalkohol	5	90
14			<i>n</i> -Butanol	5	88
15			2-Propanol	5	91
16			Benzylalkohol	5	86

Butylesters **4a** mit Dibutylzinnoxid in Methanol führte in hohen Ausbeuten zu dem Lactam **4b**.^[6] Wir nehmen an, dass **4a** zuerst in einen Methylester überführt wird, anschließend erfolgt ein intramolekularer Angriff des freien Amins, und es entsteht **4b**. Um die Möglichkeit einer direkten Beteiligung des Dibutylzinnoxids an der Amidknüpfung auszuschließen, behandelten wir **4a** in Abwesenheit von Methanol mit Dibutylzinnoxid in Dioxan. Nach 24 Stunden bei 90 °C konnten wir keine Bildung des Lactams **4b** feststellen. Die Umesterung von *N*-geschützten Aminosäureestern verliefen ähnlich gut, wobei die Urethangruppe nicht angegriffen wurde (Tabelle 1 Einträge 5 und 6). In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass Shapiro et al. kürzlich die Titanetraalkoxid-vermittelte *O*-Alkylumesterung von Urethanen beschrieben haben.^[7]

Um den Einfluss von Wasser auf die Reaktion zu untersuchen, wurden Alkohol-Wasser-Mischungen (Verhältnis 4:1) als Lösungsmittel verwendet, auch dabei entstehen die erwarteten Umesterungsprodukte in hohen Ausbeuten. Das Arbeiten unter absolut trockenen Bedingungen ist von daher nicht nötig. Die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten wurden bei der Umesterung von Salicylsäurederivaten mit freier Phenolgruppe beobachtet. Diese wurden in nur 5 h in exzellenten Ausbeuten zu den entsprechenden Estern umgesetzt (Tabelle 1 Einträge 12–16). Mit der hier vorgestellten Methode können primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole in hohen Ausbeuten umgeestert werden. Auch Allyl- und Benzylester können so erhalten werden (Tabelle 1 Einträge 5, 13, 16); allerdings gelingt die Umesterung in *tert*-Butylalkohol nicht.

1979 untersuchten Poller et al. die Aktivität von Dialkyl- und Diarylzinnoxiden als Katalysatoren für die Umwandlung von Essigsäurepropylester zu Essigsäuremethylester.^[8] In Hinsicht auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen finden wir, dass die Dibutylzinnoxid-vermittelte Umesterung mehr Aufmerksamkeit verdient, vor allem da sie ähnlich wirkungsvoll wie die komplexen Zinnreagenzien ist.^[3] Die Vorteile dieses Systems sind die einfachen und milden Reaktionsbedingungen, der preiswerte, kommerziell erhältliche Katalysator, die hohen Ausbeuten sowie vor allem die Kompatibilität mit einer großen Vielfalt an funktionellen Gruppen. Das hier beschriebene Verfahren ist eine gute Alternative zu den bekannten Methoden und könnte eine breite Anwendung, z. B. in der Naturstoffsynthese, finden.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift: 0.6 mmol des Esters wurden in 5 mL des gewünschten Alkohols gelöst. Nach Zugabe von 10 Mol-% Dibutylzinnoxid (15 mg, 0.06 mmol) wurde für die in Tabelle 1 angegebene Zeit unter Rückfluss erhitzt (bei 1 Mol-% Dibutylzinnoxid war die Reaktion normalerweise nach 48–72 Stunden beendet). Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) hydrolysiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte, die das Dibutylzinnoxid als feinen weißen Niederschlag enthielten, wurden über Celite filtriert und mit Natriumsulfat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließende Chromatographie ergeben das saubere Produkt.

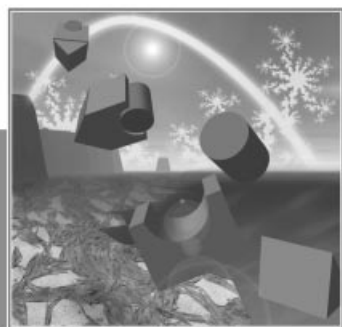
Eingegangen am 7. Juni 2001 [Z17238]

- [1] J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1449–1470.
- [2] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, D. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 134–138.
- [3] J. Otera, T. Yano, A. Kawataba, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2383–2386.
- [4] B. C. Ranu, P. Dutta, A. Sarkar, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6027–6028.
- [5] A. M. Klibanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 114–120.
- [6] Für die freundliche Überlassung einer Probe von **4a** danken wir Veit Wascholowski, Universität Karlsruhe, Deutschland.
- [7] G. Shapiro, M. Marzi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7096–7097.
- [8] R. C. Poller, S. P. Retout, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 173, c7–c8.

ASPECTS OF MODERN CHEMISTRY

Fritz Vögtle · J. Fraser Stoddart · Masakatsu Shibasaki

STIMULATING CONCEPTS IN CHEMISTRY



WILEY-VCH

F. VÖGTLE, University of Bonn, Germany; J. F. STODDART, Department of Chemistry & Biochemistry, Univ. of California, L.A., USA; M. SHIBASAKI, Graduate School of Pharmaceutical Science, Univ. of Tokyo, Japan (Eds)

Stimulating Concepts in Chemistry

2000. XVII, 396 pages, 428 figures, 29 tables. Hardcover.
DM 98.00 | € 50.11 | sFr 89.00 | ISBN 3-527-29978-5

Fresh ideas have always been a necessary ingredient for progress in chemistry. Without a continuous supply of stimulating ideas from creative researchers, there would be no new insights into the subject. But what are some of the ideas that pervade modern chemistry? The answer to this question is to be found in "Stimulating Concepts in Chemistry". In a collection of 24 essays, a group of leading researchers provides an overview of the most recent developments in their fields.

Readers can find out about modern concepts in chemistry such as self-assembly, nanochemistry, and molecular machines. Moreover, many spectacular advances have been achieved from the fusion of chemistry with life and materials science – a development which is illustrated by contributions on enzyme mimics, molecular wires, and chemical sensors. Further, the essayists

write about new nanomaterials, efficient methods in synthesis, and big biomolecules – indeed, many of the topics that have dominated some of the recent discussions in chemistry.

This outstanding text makes use of a special layout to reflect the editors' aim of presenting concepts in the form of essays. Thus, the book is not merely another source of knowledge but is intended to stimulate readers to develop their own ideas and concepts.

This format should help to make the book interesting to a wide range of scientists. Students of chemistry will benefit from the different style of presentation of their subject, while researchers in industry and academia will welcome the exciting way in which some of the most challenging concepts in modern chemistry are presented.

WILEY-VCH

P.O. Box 10 11 61 · 69451 Weinheim, Germany
Fax: +49 (0) 62 01-60 61 84 · e-mail: service@wiley-vch.de · http://www.wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**