

## Kapitel 5

### Reaktionen polarer elektronreicher CC-Doppelbindungen mit Elektrophilen – Reaktionen polarer elektronarmer CC-Doppelbindungen mit Nucleophilen

#### Übersicht

##### *Elektronreiche CC-Doppelbindungen – Enolate und Enamine*

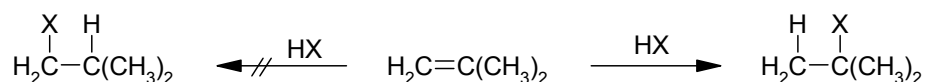
- 5.1 Reaktionen von Kohlenstoff-Nucleophilen mit der Carbonylgruppe – Basen- und säurekatalysierte Aldolreaktionen, Halogenierungen und Mannich-Reaktion
- 5.2 Elektrophile Substitutionsreaktionen an Enaminen
- 5.3 Basenkatalysierte Claisen'sche Esterkondensationen
- 5.4 Synthesen mit Enolaten von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

##### *Elektronarme CC-Doppelbindungen*

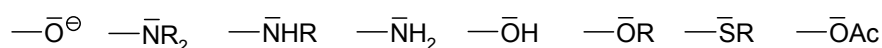
- 5.5 Michael-Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen – Alkylierung von Kohlenstoff-Nucleophilen durch konjugate Addition
- 5.6 Cyclokondensationen mit in situ erzeugten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (Michael-Systemen)

## Übersicht

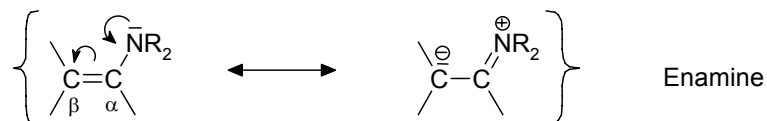
- Einfache Alkene, die keine funktionellen Gruppen tragen, besitzen eine weitgehend symmetrische  $\pi$ -Elektronenverteilung, die CC-Doppelbindung ist unpolar. Die Regiochemie der Addition von HX nach *Markownikoff* (Kap. 3), z.B. an Isobuten, wird hauptsächlich durch die Stabilisierung des intermediär gebildeten Carbeniumions bestimmt:



- Gänzlich anders sind die Verhältnisse, wenn funktionelle Gruppen am  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffatom der Doppelbindung stehen. Wir unterscheiden:
  - Elektronendonor-Substituenten** (+M-Substituenten), deren Heteroatome ein freies Elektronenpaar besitzen:

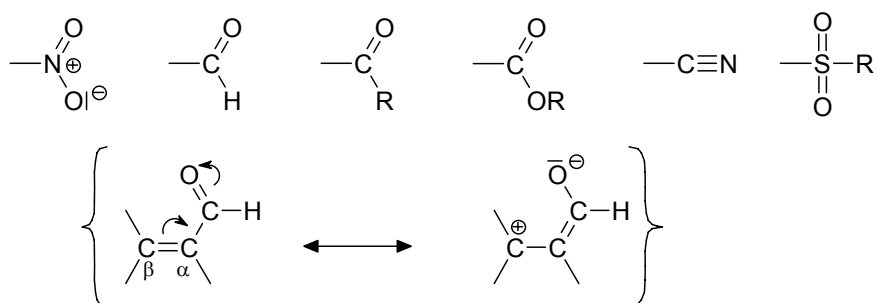


+M-Substituenten erhöhen insbesondere die  $\pi$ -Elektronendichte der Doppelbindung am  $\beta$ -Kohlenstoff:



Elektronenreiche Doppelbindungen sind daher nucleophil und reagieren mit Elektrophilen ausschließlich am  $\beta$ -Kohlenstoff (siehe unten).

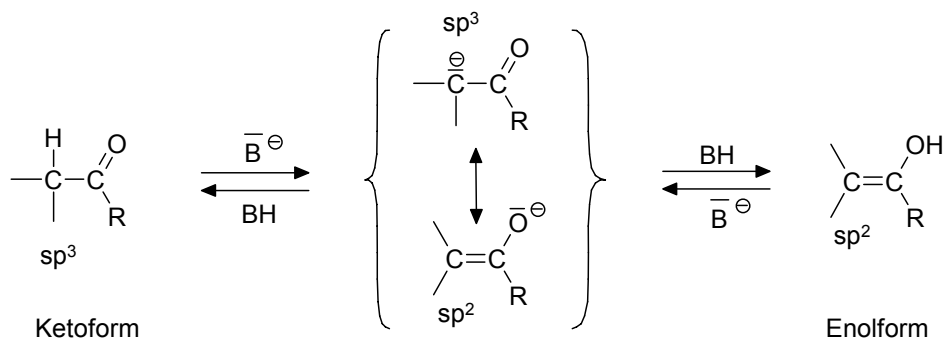
- Elektronenacceptor-Substituenten** (–M-Substituenten) erniedrigen insbesondere an  $\beta$ -Kohlenstoff die  $\pi$ -Elektronendichte der Doppelbindung:



Elektronenarme Doppelbindungen sind daher elektrophil und reagieren mit Nucleophilen ausschließlich in  $\beta$ -Stellung (siehe unten).

- Durch den –M-Effekt der Carbonylgruppe wird die benachbarte C-H-Bindung acidifiziert (reaktive Methylenverbindungen, C-H-Säuren). Durch Deprotonierung entsteht ein Enolation ( $\text{sp}^2$ - $\beta$ -C),<sup>[1]</sup> dessen Protonierung kinetisch kontrolliert am Sauerstoff zum

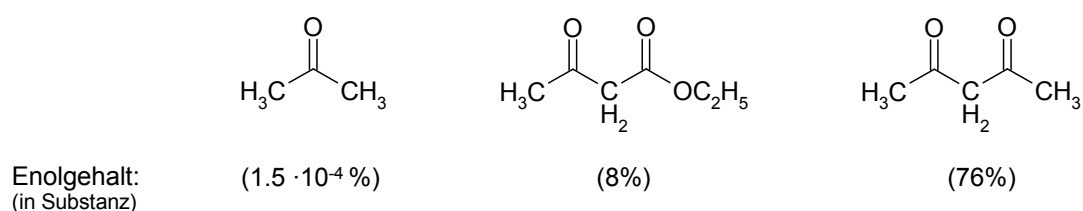
Enol, thermodynamisch kontrolliert am  $\beta$ -Kohlenstoff erfolgt. Keto- und Enolform stehen somit über eine „H-Verschiebung“ im Gleichgewicht (Tautomerie; Tautomere):



Nachstehend wird die acidifizierende Wirkung von  $-M$ -Substituenten aufgezeigt.<sup>[2]</sup> Eine den Carbonsäuren entsprechende Acidität wird nur bei einer Häufung von  $-M$ -Substituenten erreicht ( $(\text{CN})_3\text{CH}$ ,  $pK_a = 1.0$ ):

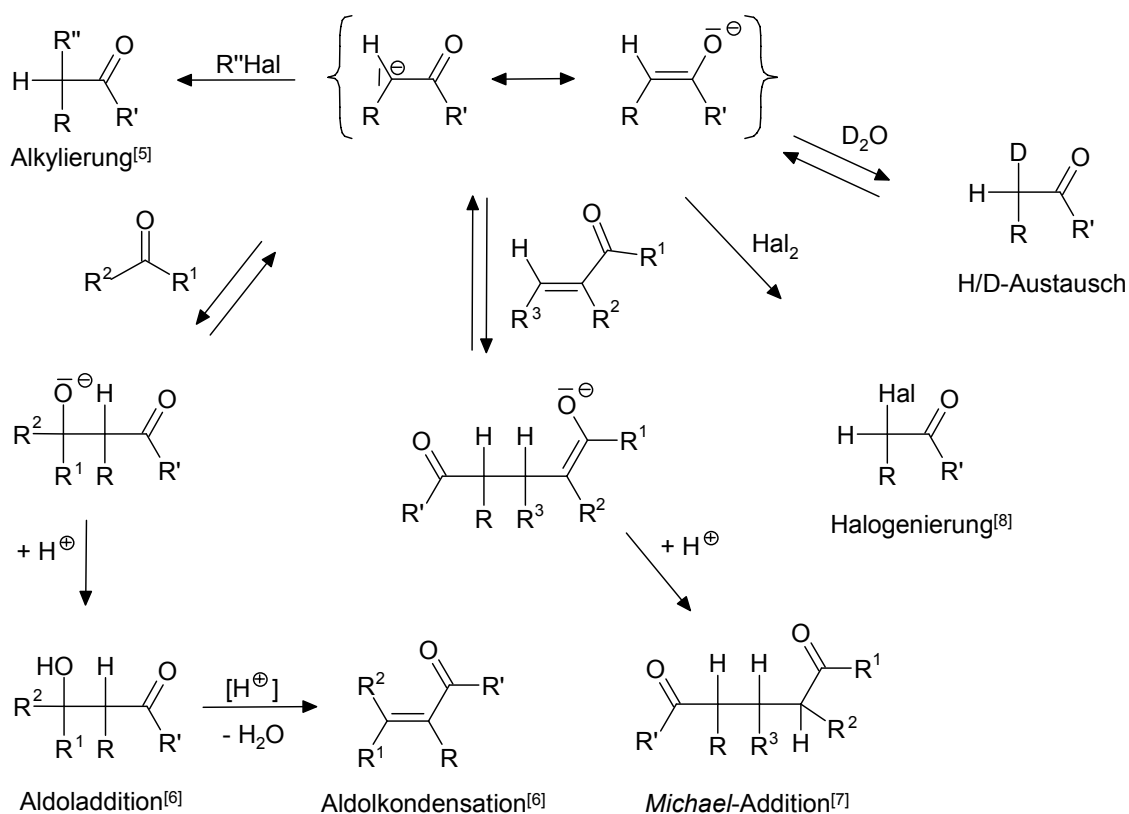
$pK_a$ -Werte von CH-Säuren (gegen Wasser) <sup>[2e]</sup>			
HCl	-7	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	15.9
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	4.74	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R}'$	19-20
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	9	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	25
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	10	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{OC}_2\text{H}_5$	24-25
$\text{CH}_3\text{NO}_2$	10.2	$\text{R}-\text{CH}_2\text{CN}$	25
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	11	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	44
$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$	11.2	$\text{C}_6\text{H}_6$	43
$\text{H}_2\text{O}$	15.7	$\text{CH}_4$	48

- Die Enolgehalte von Carbonylverbindungen werden im wesentlichen durch ihre Struktur und durch das Solvens bestimmt (innerhalb vergleichbarer Strukturen korrelieren Enolgehalt und  $pK_a$ -Wert).<sup>[3]</sup>



Durch Deprotonierung mit starken Basen (NaOR, NaNH<sub>2</sub>, LiNR<sub>2</sub>) werden die Keto/Enol-Tautomeren in die elektronenreichen Enolationen überführt.

- Von den elektronenreichen, nucleophilen CC-Doppelbindungen kommt den Enolationen die größte synthetische Bedeutung zu (insbesondere für die Bildung von CC-Einfach- und Doppelbindungen, siehe nachstehendes Schema). In der großen Klasse der Aldolreaktionen reagiert das Enolat-Nucleophil mit einer zweiten Carbonylgruppe als Elektrophil.<sup>[5]</sup> Elektronenarme Doppelbindungen reagieren als sog. **Michael-Systeme** mit Enolat-Nucleophilen (**Michael-Addition**).<sup>[6]</sup>



- Die De- und Reprotonierung optisch aktiver Carbonylverbindungen (Chiralitätszentrum in α-Position zur Carbonylgruppe) verläuft unter Racemisierung.

## Literatur

- [1] H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc., New York **1972**, Kap. 9, S. 492–546.
- [2] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 492–496; b) W.K. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1124–1129; c) D.J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York **1965**, S. 1–84; d) H.D. Zook, W.L. Kelly, I.Y. Posey, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3477–3480; e) A. Streitwieser, C.H. Heathcock, E.M. Kosower, *Organische Chemie*, 2. Aufl., VCH Weinheim **1994**; f) Eine ausführliche Liste von pK<sub>a</sub>-Werten von D.H. Ripin, D.A. Evans ist im Internet zu finden: [http://daecr1.harvard.edu/pdf/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://daecr1.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf).

- [3] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 492–509; b) G.W. Wheland, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1960**, S. 663–730.
- [4] A.J. Kresge, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 213–221.
- [5] H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 510–546.
- [6] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 629–653; b) A.T. Nielsen, W.J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, *16*, 1–438; c) M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5. Auflage, John Wiley & Sons Inc., New York, **2001**, S. 1022–1024.
- [7] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 595–623; b) E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179–560; c) D.A. Oare, C.H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227–408.
- [8] H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 459–478.

## Übersichtsartikel und Monographien zu Kapitel 5

*The Aldol Condensation*, A.T. Nielsen, W.J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, *16*, 1–438.

*The Directed Aldol Reaction*, T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203–331.

*Vinylogous Mannich Reactions: Selectivity and Synthetic Utility*, S.K. Bur, S.F. Martin, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221–3242.

*Advances in the Chemistry of Enamines*, V.G. Granik, *Russ. Chem. Rev.* **1984**, *53*, 383–400.

*Moderne Varianten der Mannich-Reaktion*, M. Arend, B. Westermann, M. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122.

*Carbonylverbindungen als Kohlenstoffsäuren*, J. Wirz, *Chem. unserer Zeit*, **1998**, *32*, 311–322.

*Reactive Enolates from Enol Silyl Ethers*, J. Kuwajima, E. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **1985**, 181–187.

*Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules*, G. Illuminati, L. Mandoline, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 95–102.

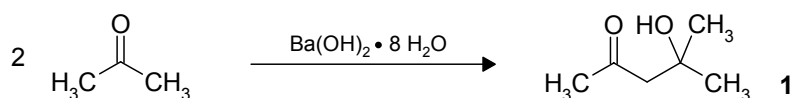
*The Intramolecular Michael Reaction*, R.D. Little, M.R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J.I. McLoughlin, *Org. React.* **1995**, *47*, 315–552.

*The Michael Reaction*, E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179–555.

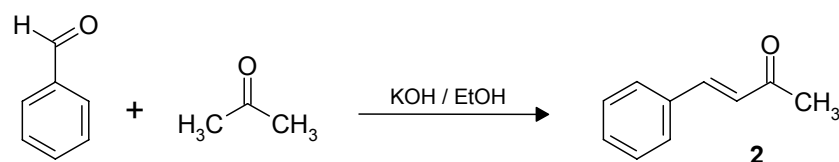
## 5.1 Reaktionen von Kohlenstoff-Nucleophilen mit der Carbonylgruppe – Basen- und säurekatalysierte Aldolreaktionen, Halogenierungen und *Mannich*-Reaktion

### Einführung

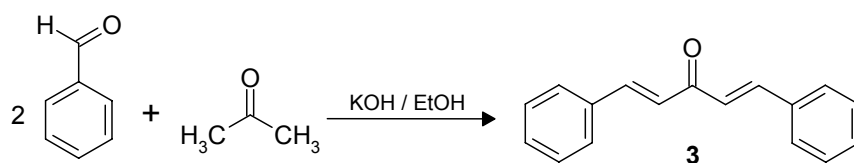
#### 5.1.1 Umsetzung von Aceton unter Basen-Katalyse zu 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanon (1)



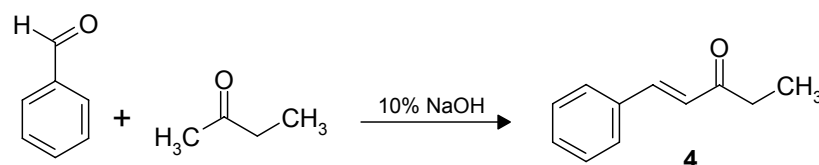
#### 5.1.2 Kondensation von Benzaldehyd mit Aceton unter Basen-Katalyse zu *E*-4-Phenyl-3-buten-2-on (2)



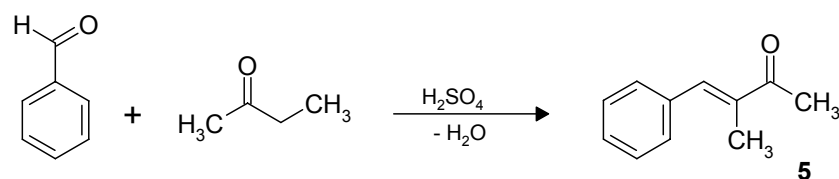
#### 5.1.3 Kondensation von Benzaldehyd mit Aceton unter Basen-Katalyse zu 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on (3)

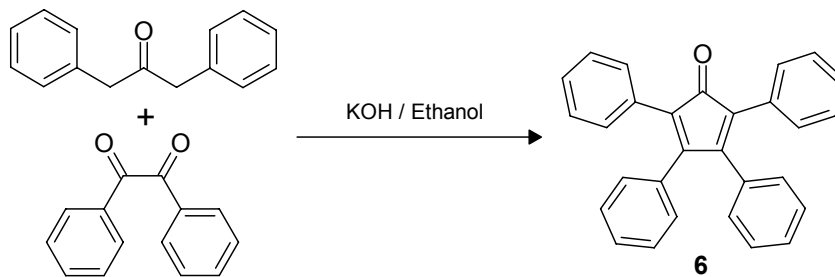
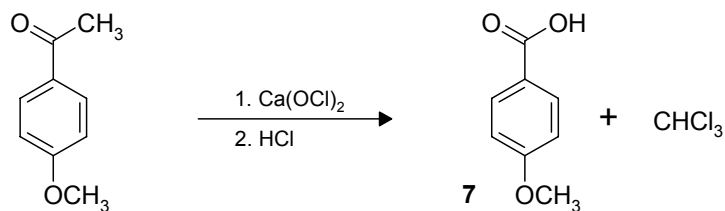
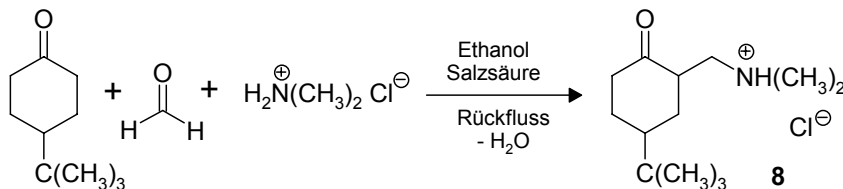


#### 5.1.4 Kondensation von Benzaldehyd mit Butanon unter Basen-Katalyse zu *E*-1-Phenyl-1-penten-3-on (4)



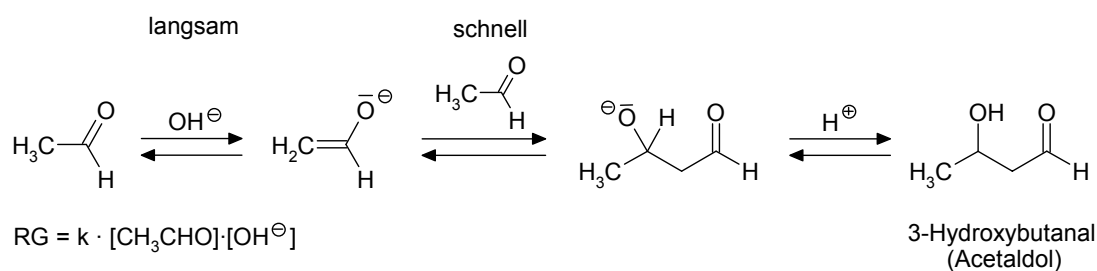
#### 5.1.5 Kondensation von Benzaldehyd mit Butanon unter Säurekatalyse zu *E*-3-Methyl-4-phenyl-3-buten-2-on (5)



5.1.6 Kondensation von 1,3-Diphenyl-2-propanon mit Benzil unter Basen-Katalyse zu Tetraphenylcyclopentadienon (Tetracyclon) (**6**)5.1.7 Umsetzung von 4-Methoxyacetophenon mit Calciumhypochlorit zu 4-Methoxybenzoesäure (**7**) (Haloform-Reaktion)5.1.8 Umsetzung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon mit Formaldehyd und Dimethylammoniumchlorid zu 2-Dimethylaminomethyl-4-*tert*-butylcyclohexanonhydrochlorid (**8**) (Mannich-Reaktion)

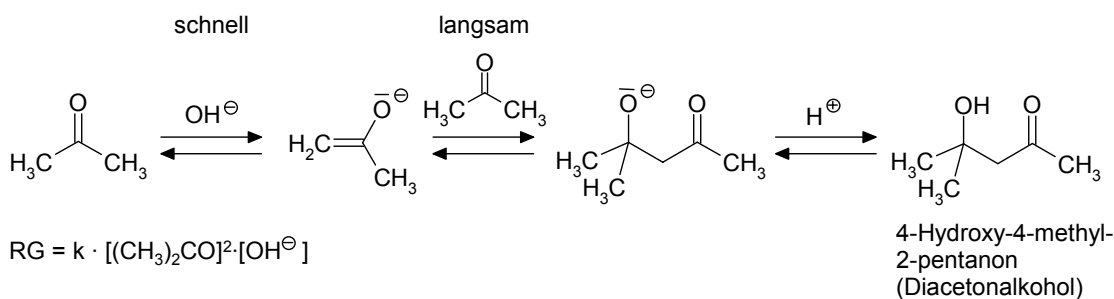
## Einführung

- Die Enolate von Aldehyden und Ketonen addieren sich als Nucleophile an die Carbonylgruppen von Aldehyden und Ketonen als Elektrophile. Man unterscheidet folgende Fälle:
  - Enolat und elektrophile Carbonylgruppe stammen von der gleichen Carbonylverbindung:

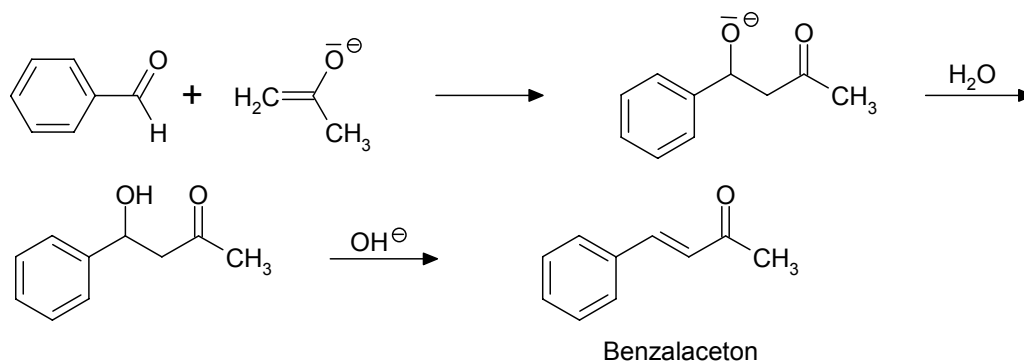


Vom Trivialnamen Acetaldol stammt der Oberbegriff Aldolreaktionen, hier **Aldoladdition**.<sup>[1]</sup>

Bei der Aldoladdition des Acetons liegt das Gleichgewicht der Addition an die Keto-carbonylgruppe so ungünstig, dass das Addukt durch eine besondere apparative Anordnung dem Reaktionsgemisch kontinuierlich entzogen werden muss.<sup>[2]</sup>



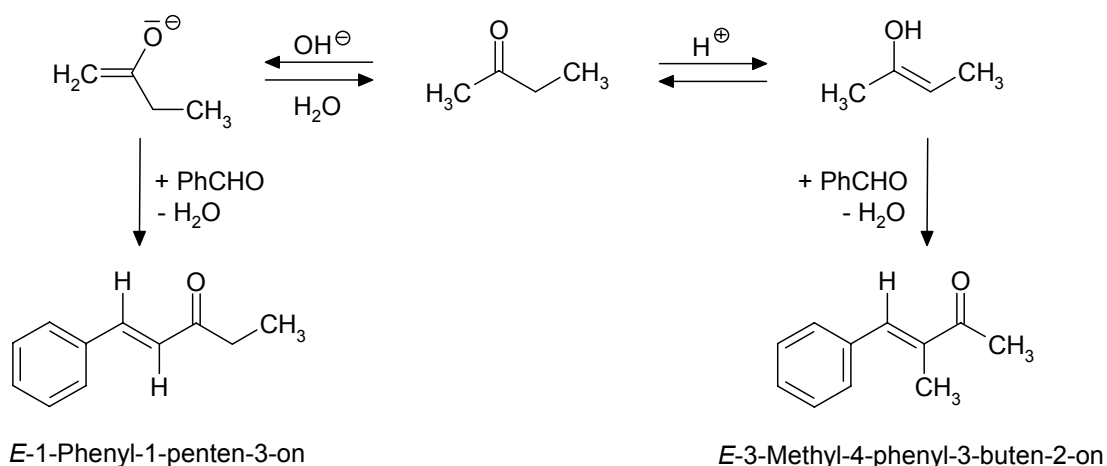
- Aldolreaktionen mit verschiedenen Carbonylverbindungen** führen zu Gemischen oder zu Aldoladditionsprodukten einer Komponente mit sich selbst (siehe unten). Präparativ wertvoll sind gemischte Aldolreaktionen, bei denen eine Aldehyd-Carbonylkomponente keine  $\alpha$ -CH-Bindung besitzt, so dass sie nur als Elektrophil reagieren kann (gemischte Aldolreaktion, **Claisen-Schmidt-Reaktion**).<sup>[3]</sup>



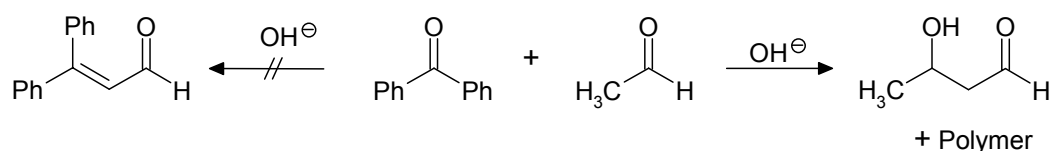


Wenn die entstehende Doppelbindung in Konjugation zu Arylsubstituenten steht, kommt es direkt zur baseninduzierten Wasser-Eliminierung (**Aldolkondensation**). Aliphatische Aldoladdukte unterliegen mit starken Alkalien der polymerisierenden Aldoladdition, Wasserabspaltungen aus den Aldoladdukten sind meist nur  $H^{\oplus}$ -katalysiert möglich.

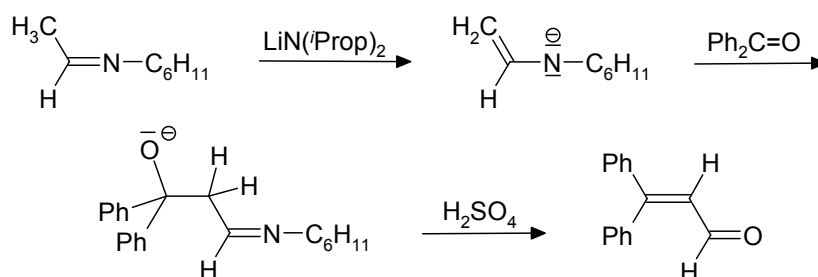
- Die Aldoladditionen der Enolate bzw. Enole unsymmetrischer Ketone führen zu unterschiedlichen Produkten. Basenkatalysiert erfolgt die Deprotonierung z.B. im Methyl-ethylketon an der acideren  $CH_3$ -Gruppe, säurekatalysiert bildet sich das thermodynamisch stabilere Enol.



- Bei zu geringer Reaktivität der Carbonylkomponente (z.B. beim Benzophenon) versagt die normale Aldoladdition bzw. -kondensation. Im nachfolgenden Beispiel reagiert der Acetaldehyd sehr viel schneller zum Acetaldol und zu polymeren Produkten ab:

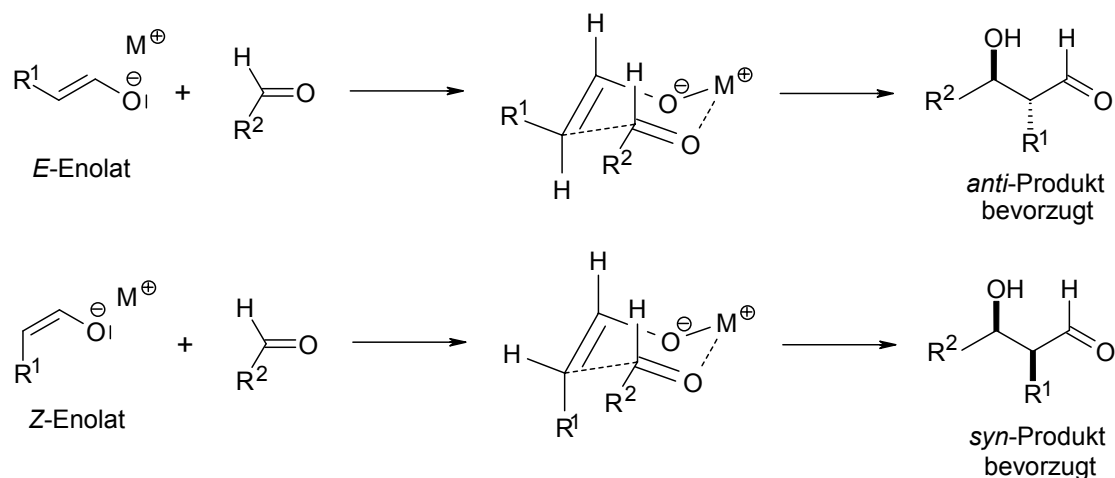


In diesen Fällen empfiehlt sich die von *G. Wittig* beschriebene „gezielte Aldolreaktion“.<sup>[4]</sup> Hiernach wird das Aldimin des Acetaldehyds mit  $LiN(i\text{Prop})_2$  vollständig in das „Enaminat“ überführt, das quantitativ an die Carbonylkomponente addiert:

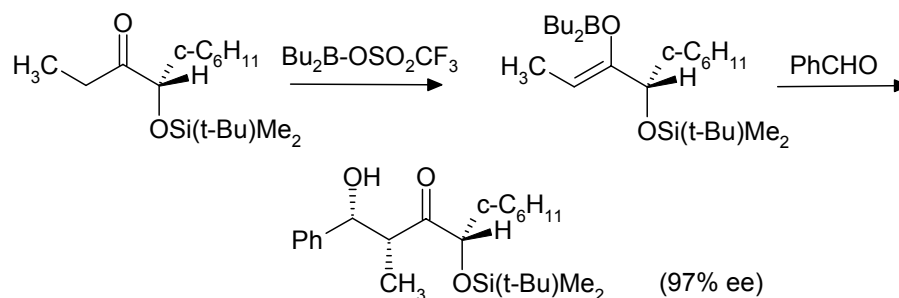


- Die Aldoladdition kann stereospezifisch unter den Bedingungen der kinetischen Kontrolle mit quantitativ vorgebildeten Enolaten (**preformed enolates**) durchgeführt werden. Mit *E*-Enolaten wird bevorzugt das *anti*-Enantiomerenpaar, mit *Z*-Enolaten das *syn*-Enantiomerenpaar gebildet. Die Selektivität lässt sich mit einem sechs-gliedrigen, sessel-

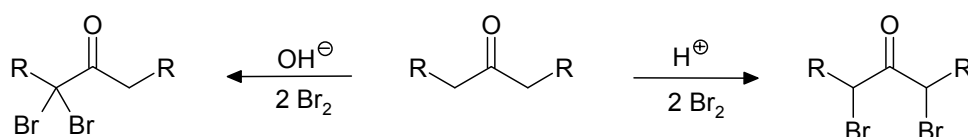
artigen Übergangszustand erklären, in dem das Metallion sowohl zum Enolat-Sauerstoff als auch zum Aldehydsauerstoff koordiniert.



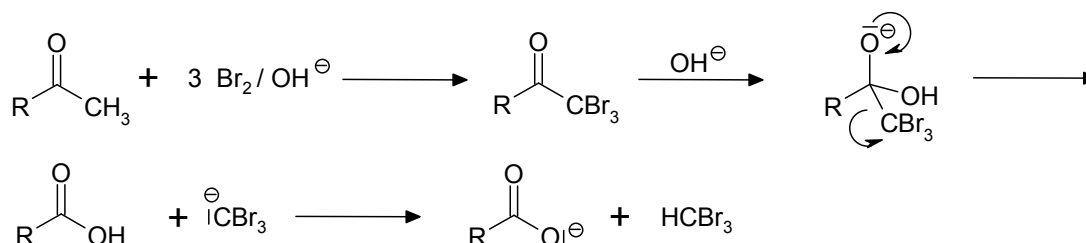
- **Kinetisch kontrollierte Aldoladditionen an Aldehyde (Ketone)** mit in Substanz isolierten chiralen Enolderivaten verlaufen unter **Chiralitätstransfer**.<sup>[6]</sup>



- Enolate bzw. Enole sind – wie in der [Übersicht](#) bereits formuliert – die reaktiven Zwischenstufen der  $\alpha$ -Halogenierung von Aldehyden und Ketonen. Basenkatalysiert erfolgt die Zweithalogenierung am selben Kohlenstoffatom, säurekatalysiert bilden sich die symmetrischen Dihalogenierungsprodukte:



Die basenkatalysierte Bromierung (Iodierung) von Methylketonen führt letztlich zu Tribrommethylketonen, die der **Haloform-Spaltung** zu Carbonsäuren unterliegen.<sup>[7]</sup>



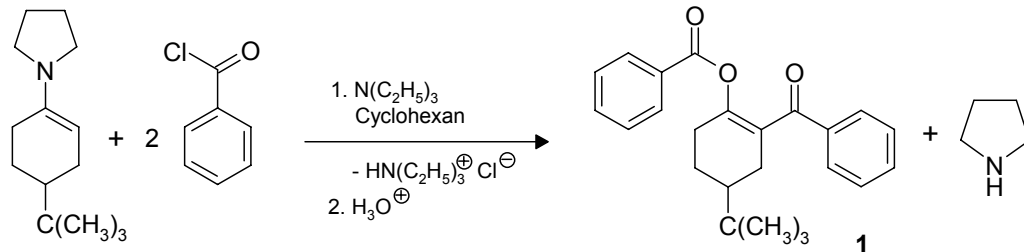
Die Umsetzung von Methylketonen mit Alkali- und Erdalkalimetallhypochloriten (NaOCl, Ca(OCl)<sub>2</sub>) stellt eine experimentell einfache Variante der Haloformspaltung dar.<sup>[7b]</sup>



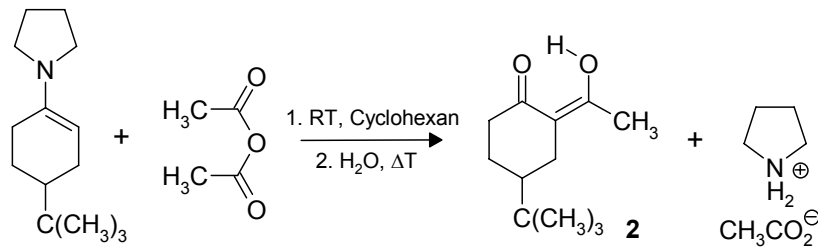
## 5.2 Elektrophile Substitutionsreaktionen an Enaminen

### Einführung

#### 5.2.1 Acylierung von 4-*tert*-Butyl-1-*N*-pyrrolidino-cyclohexen mit Benzoylchlorid zu Benzoessäure-2-benzoyl-4-*tert*-butyl-cyclohex-1-enyl-ester (**1**)

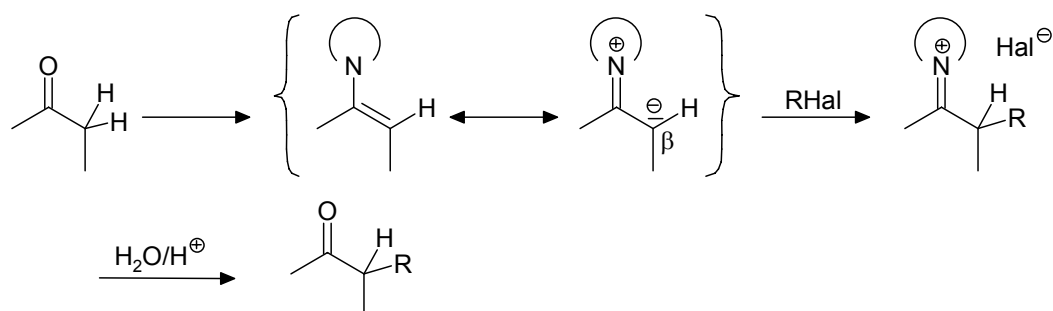


#### 5.2.2 Acylierung von 4-*tert*-Butyl-1-*N*-pyrrolidino-cyclohexen mit Essigsäureanhydrid zum Enol des 4-*tert*-Butyl-2-acetylcyclohexanons (**2**)

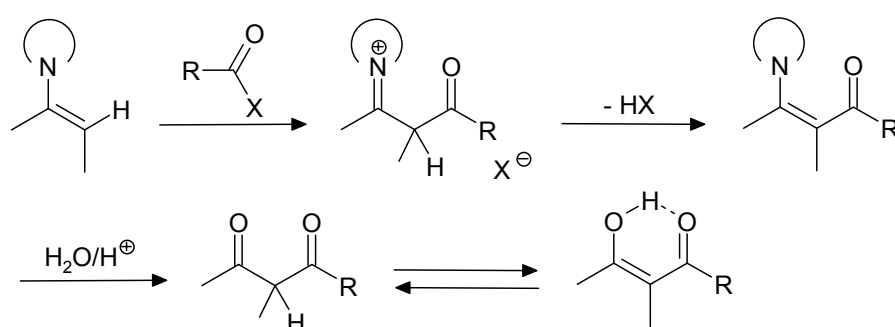


## Einführung

- Die synthetische Bedeutung der Enamine liegt darin, dass sie als Nucleophile mit Alkyl- und Acylhalogeniden reagieren.<sup>[1]</sup> Nach dem **Prinzip von Pearson** (harte und weiche Säuren (Elektrophile) und Basen (Nucleophile)) reagieren Enamine in der sog. **Stork-Reaktion**<sup>[2]</sup> mit Alkyl-, Benzyl- und Propargylhalogeniden und mit  $\alpha$ -Halogenethern sowie  $\alpha$ -Halogen-carbonsäureestern als Elektrophilen am nucleophilen  $\beta$ -Kohlenstoff des Enamins:

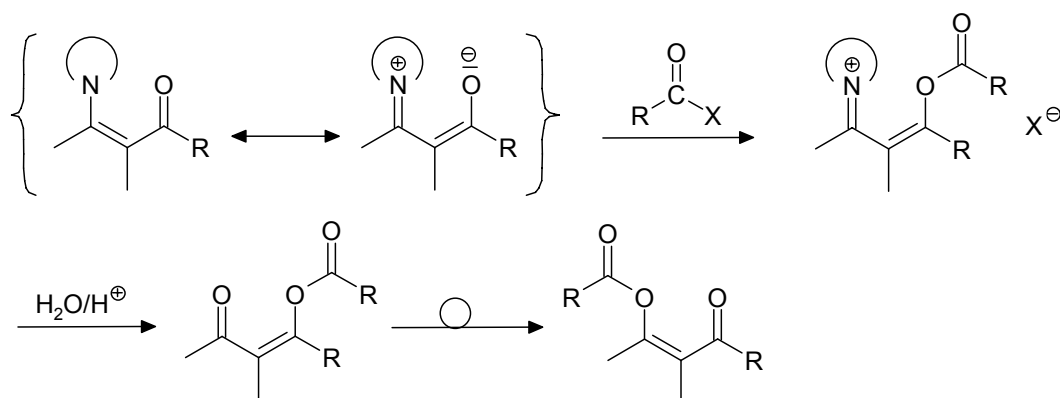


- Ketone werden über die Enamine in  $\alpha$ -Stellung monoalkyliert, während es bei den „freien“ Ketonen zu Mehrfachalkylierung kommen kann. Enamine aus Aldehyden und dem sterisch gehinderten Butyl-*iso*-butylamin können mit einfachen primären Alkylhalogeniden glatt alkyliert werden,<sup>[3]</sup> das sterisch gehinderte Amin unterbindet die ansonsten stattfindende N-Alkylierung.
- Die Acylierung von Enaminen stellt eine wertvolle Methode zur Synthese von 1,3-Dicarbonylverbindungen dar.<sup>[4,2a]</sup>

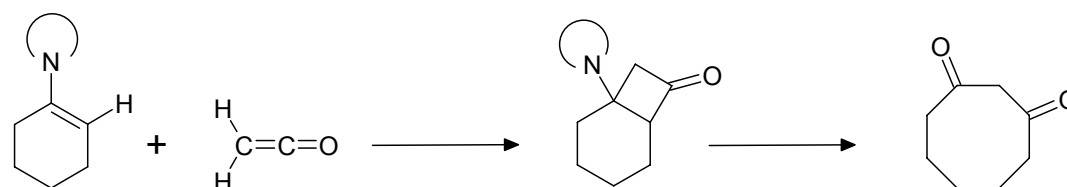


Die Deprotonierung des Iminiumsalszes zum acyliertem Enamin erfolgt durch ein zweites Moläquivalent Enamin oder durch eine zugesetzte Hilfsbase, z.B. Triethylamin.<sup>[4c]</sup>

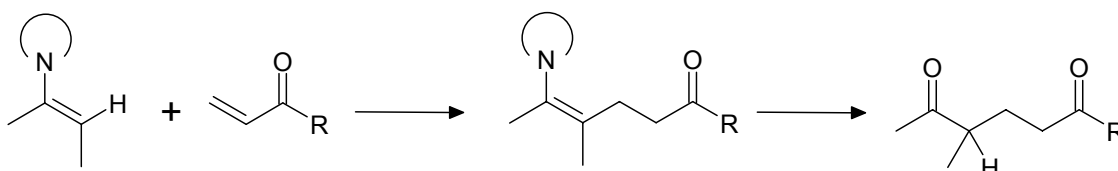
In manchen Fällen schließt sich der Bildung des acylierten Enamins – das ein vinyloges Carbonamid ist – ein zweiter Acylierungsschritt zum Enolester des Immoniumsalszes an. Die saure Hydrolyse liefert den 1,3-Diketoenolester, der sich zum isomeren Enolester umlagern kann.



- Acetylchlorid wird durch Triethylamin zu Keten dehydrochloriert, das sich an die Enamin-Doppelbindung cycloaddiert und zu einer Ringerweiterung um 2 Kohlenstoffatome führt.<sup>[5,4c]</sup>



- Enamine als Nucleophile addieren sich an **Michael-Systeme**, z.B. an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäurester und Ketone zu 1,5-Dicarbonylverbindungen.<sup>[6]</sup>



## Literatur

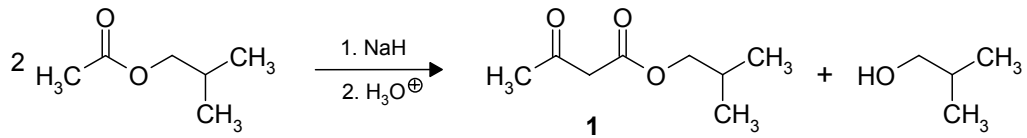
- [1] Übersicht: a) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2989–3091; b) P.W. Hickmott, Teil 1, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050, Teil 2, *Tetrahedron* 3363–3446; c) J. Szmuszkovicz, *Adv. Org. Chem.* **1968**, *4*, 1–113; d) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. Benjamin Inc., New York **1972**, S. 570–582; 766–772.
- [2] a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222; b) A.G. Cook, *Enamines*, Marcel Dekker, New York, **1988**, S. 181–246; 531–689; c) J.K. Whitesell, M.A. Whitesell, *Synthesis* **1983**, 517–536; d) Stereoselektive Synthesen mit Enaminen mit chiralen Gruppen am Stickstoff wurden vielfach beschrieben, siehe z.B. M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis*, VCH Weinheim **1987**, S. 248–255.
- [3] a) T.J. Curphey, J.C.Y. Hung, C.C.C. Chu, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 607–614; b) T. Ho, C.M. Wong, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 147.
- [4] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 766–772; b) P.W. Hickmott, *Chem. Ind. (London)* **1974**, 731–736; c) S. Hünig, H. Hoch, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *14*, 235–239; d) Zur Acylierung mit DMF/Phosgen: W.

- Ziegenbein, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 380; e) mit Nitriliumsalzen: D. Baudoux, R. Fuks, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 93, 1009–1017.
- [5] a) A.G. Cook, *Enamines*, Marcel Dekker, New York, **1988**, S. 347–440; b) K.C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett, J.G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 813–817; c) G.A. Berchtold, G.R. Harvey, G.E. Wilson Jr., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4776; d) R.H. Hasek, P.G. Gott, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1931–1934.
- [6] a) A.G. Cook, *Enamines*, Marcel Dekker, New York, **1988**, S. 347–440; b) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. Benjamin Inc., New York **1972**, S. 616–623.

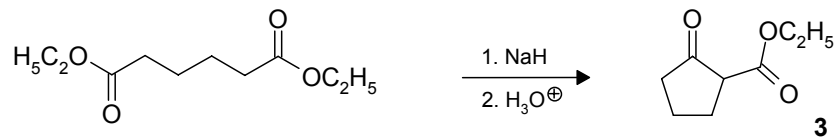
## 5.3 Basenkatalysierte *Claisen*'sche Esterkondensation

### Einführung

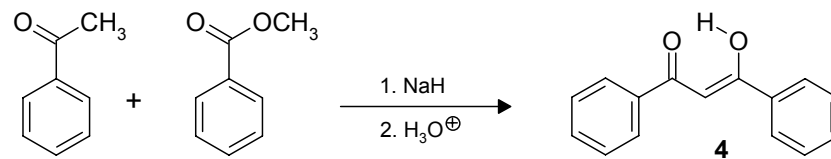
#### 5.3.1 *Claisen*-Kondensation von Essigsäureisobutylester in Gegenwart von Natriumhydrid zu Acetessigsäureisobutylester (**1**)



#### 5.3.2 Intramolekulare Esterkondensation von Adipinsäurediethylester in Gegenwart von Natriumhydrid zu Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (**3**) (*Dieckmann*-Kondensation)



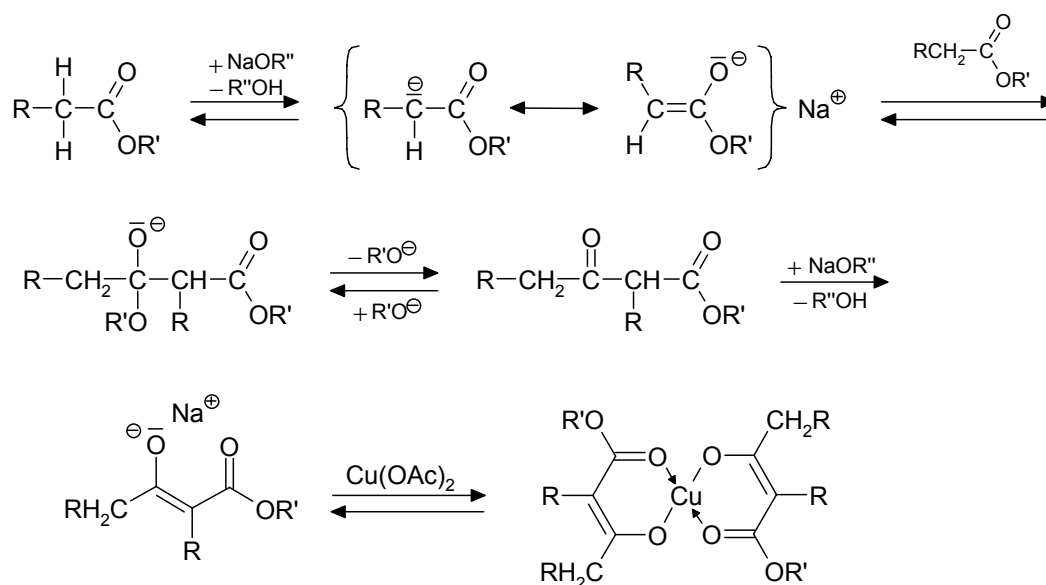
#### 5.3.3 Benzoylierung von Acetophenon mit Benzoesäuremethylester zum Enol des 1,3-Diphenylpropan-1,3-dions (**4**)





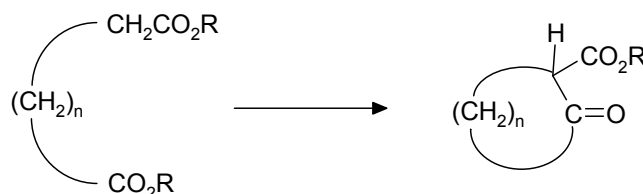
## Einführung

- Bei der Umsetzung von Carbonsäureestern mit Verbindungen mit reaktiven  $\alpha$ -CH-Bindungen ( $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $\text{RCH}_2\text{COR}'$ ,  $pK_a \sim 24\text{--}25$ ) mit starken Basen ( $\text{NaOR}''$ ,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  u.a.) entstehen Esterenolate, die als Nucleophile mit der Carbonylgruppe eines zweiten Estermoleküls als Elektrophil zu  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern abreagieren (**Claisen-Kondensation**).<sup>[1]</sup>



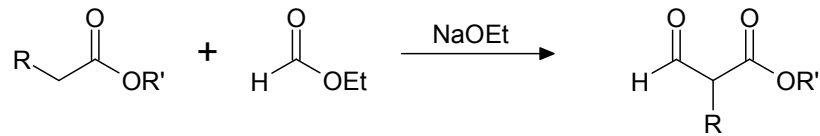
$\beta$ -Ketoester sind relativ starke CH-Säuren ( $pK_a \sim 11$ ). Durch Enolatbildung zum Na-Chelat werden die Ketoester dem Gleichgewicht entzogen. Sie können als schwerlösliche, hellblaue Cu-Chelate isoliert und hieraus durch Umsetzung mit Säuren wieder freigesetzt werden.<sup>[2]</sup>

- Die intramolekulare Variante der Esterkondensation nach *Claisen* mit Dicarbonsäureestern ist die sog. **Dieckmann-Kondensation**.<sup>[1a,3]</sup> 5-, 6- und 7-gliedrige Ringsysteme sind mit guten Ausbeuten zugänglich.

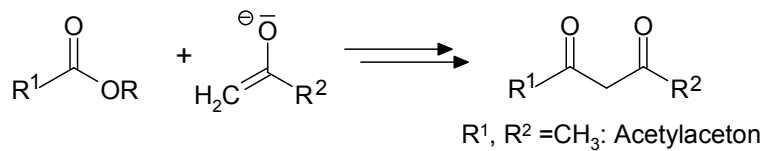
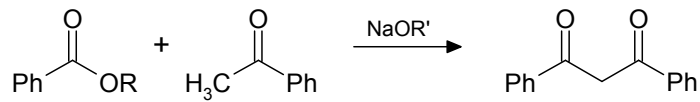
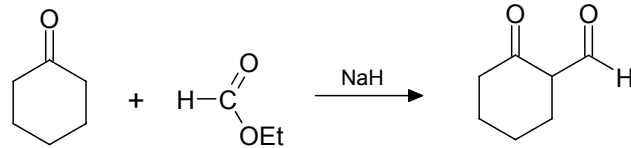


Die Esterkondensation mit zwei verschiedenen Estern mit  $\alpha$ -CH-Gruppen führt zu nicht brauchbaren Gemischen.

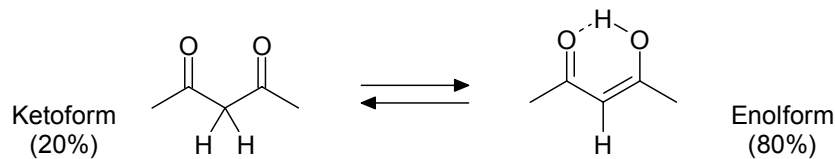
Präparativ wertvoll sind hingegen die Kondensationen mit Estern, die keine  $\alpha$ -CH-Bindungen besitzen (z.B. Ethylcarbonat, Ethyloxalat, Ethylformiat).<sup>[1a]</sup>



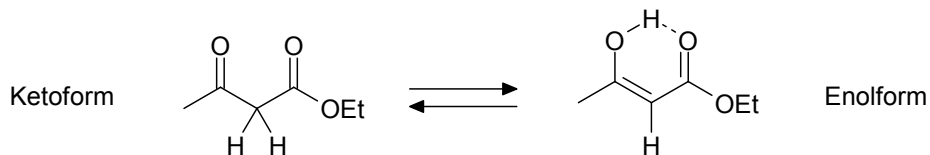
- Bei der Umsetzung von Ketonen mit reaktiven  $\alpha$ -CH-Bindungen mit Carbonsäureestern bilden sich 1,3-Dicarbonylverbindungen.<sup>[4]</sup>



Acetylaceton ist der Prototyp der 1,3-Diketone (Enolgehalt 80%).

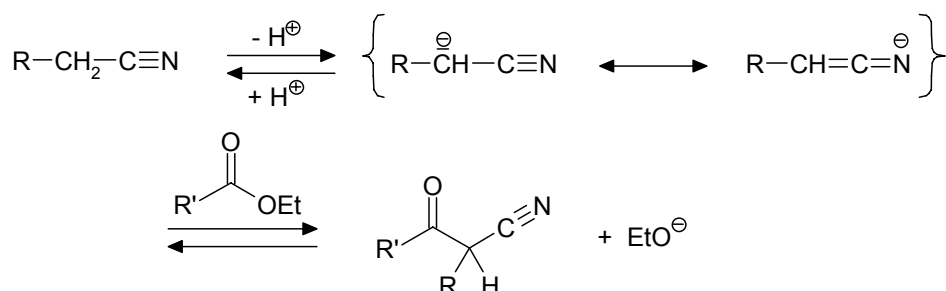


Intensiv wurde der Acetessigsäureethylester frühzeitig als Prototyp eines  $\beta$ -Ketoesters untersucht:



Der Gehalt von Keto- und Enolform im Gleichgewichtsgemisch hängt stark vom Lösungsmittel ab.

- Als Nucleophile können auch die Carbanionen von Nitrilen eingesetzt werden, man erhält  $\beta$ -Ketonitrile.<sup>[4, 5]</sup>



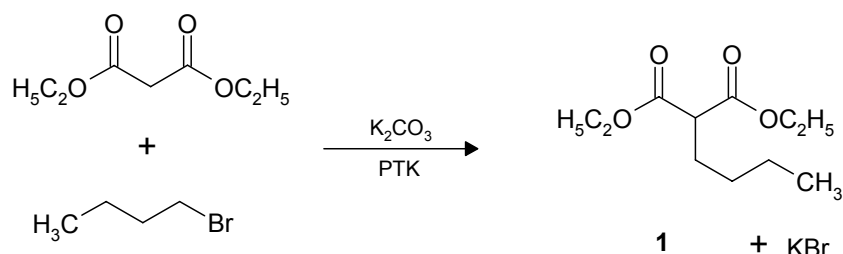
## Literatur

- [1] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 734–772; b) C.R. Hauser, F.W. Swarmer, J.T. Adams, *Org. Reactions*, **1954**, 8, 59–196; c) C.R. Hauser, B.E. Hudson Jr., *Org. Reactions* **1942**, 1, 266–302.
- [2] a) C.A. Brown, *Synthesis* **1975**, 326–327; b) J.F. Garst, *J. Chem. Educ.* **1979**, 56, 721–722.
- [3] a) R. Mayer, *Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie II*, Hrsg. W. Foerst, Verlag Chemie; b) J.P. Schaefer, J.J. Bloomfield, *Org. Reactions* **1967**, 15, 1–203; c) J.I. Crowley, H. Rapaport, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3215–3227; d) Y. Yamada, T. Ishii, M. Kimura, K. Hosaka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1353–1354.
- [4] a) V.H. Wallingford, A.H. Homeyer, D.M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2056–2059; b) V.H. Wallingford, A.H. Homeyer, D.M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2252–2254; c) V.H. Wallingford, A.H. Homeyer, D.M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 576–578; d) C.R. Hauser, B.E. Hudson Jr., *Org. Reactions* **1942**, 1, 266–302.
- [5] a) B. Abramovitch, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2720–2721; b) C.J. Eby, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 723–725.

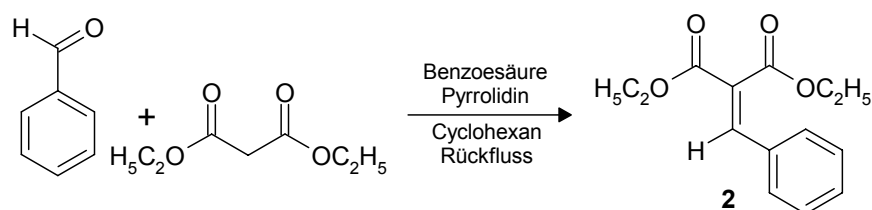
## 5.4 Synthesen mit Enolaten von $\beta$ -Dicarbonylverbindungen

### Einführung

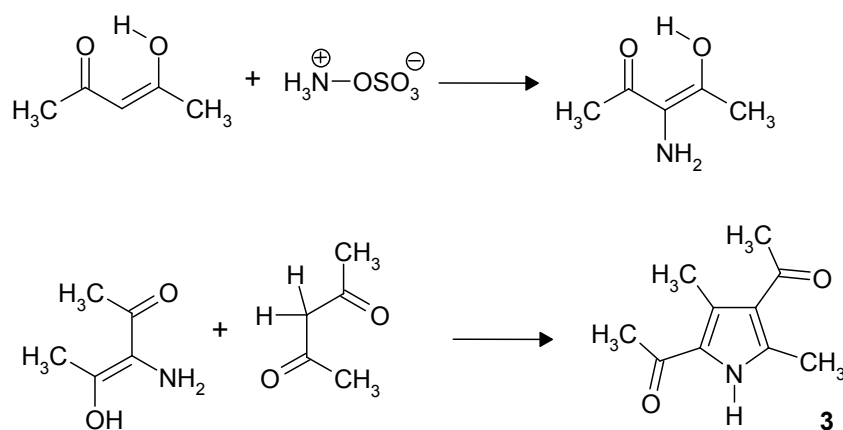
#### 5.4.1 Alkylierung von Malonsäurediethylester mit 1-Brombutan zu 2-(Ethoxycarbonyl)-hexansäure-ethylester (**1**) unter Phasentransfer-Katalyse



#### 5.4.2 Kondensation von Malonsäurediethylester mit Benzaldehyd in Gegenwart von Pyrrolidin zu 2-Phenyl-1,1-ethyldicarbonyläurediethylester (**2**)

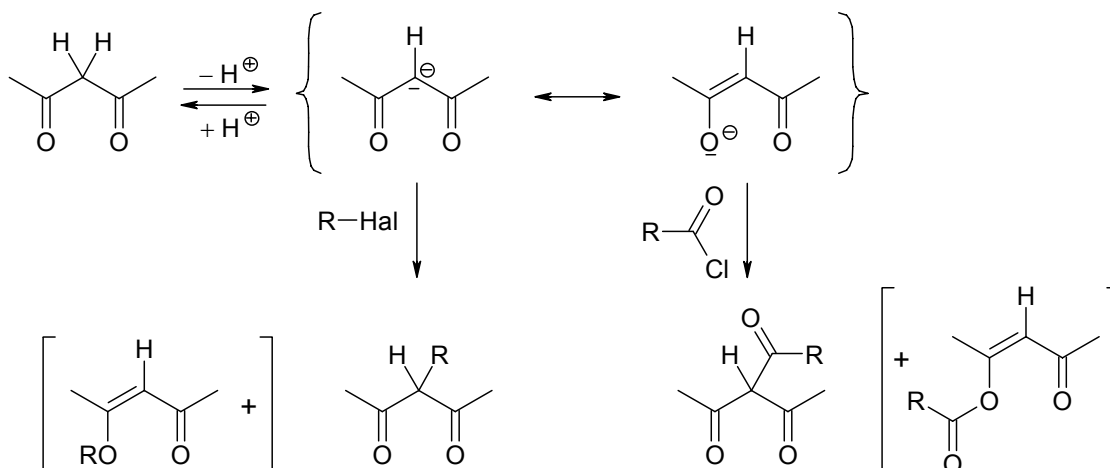


#### 5.4.3 Aminierung von Acetylaceton zu Aminoacetylaceton und anschließende Cyclokondensation mit Pentan-2,4-dion zu 2,4-Diacetyl-3,5-dimethylpyrrol (**3**) (Knorr'sche Pyrrol-Synthese)



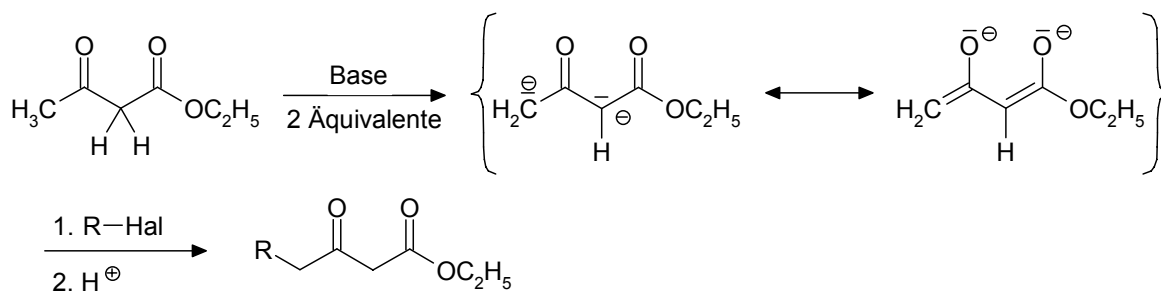
## Einführung

- CH-Bindungen von 1,3-Dicarbonylverbindungen sind im Vergleich zu einfachen Ketonen stark azide ( $pK_a \sim 9-12$ ), sie werden durch Basen (NaOEt, NaH,  $Na_2CO_3$ / Phasentransfer-Katalyse) zu den in Substanz isolierbaren Enolat-Anionen deprotoniert, die ambidenten Charakter besitzen.<sup>[1]</sup>

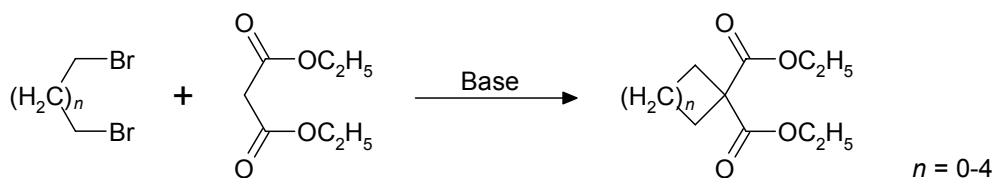


Alkylierungen wie Acylierungen (mit Carbonsäurehalogeniden) können sowohl am Kohlenstoff als auch am Sauerstoff erfolgen. Das C/O-Produktverhältnis wird vom Gegenion und von der Natur des Alkylierungs- bzw. Acylierungsmittels bestimmt (**Prinzip von Pearson**, harte und weiche Säuren (Elektrophile) und Basen (Nucleophile)). Die O-Acylierungsprodukte lassen sich zu den C-Acylierungsprodukten umlagern.

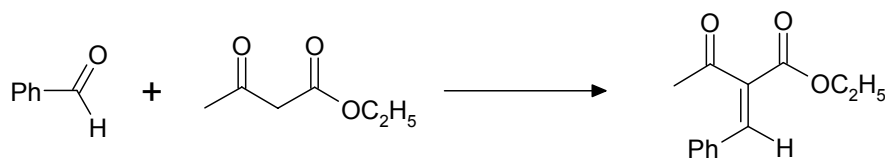
- 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Acetessigester können durch 2 Äquivalente starker Basen in die Dianionen überführt werden, die Alkylierung erfolgt dann am stärker nucleophilen endständigen C-Atom:<sup>[2]</sup>



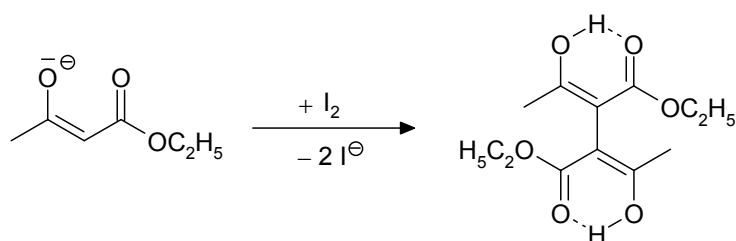
- Diethylmalonat reagiert mit  $\omega,\omega'$ -Dihalogenalkanen in Gegenwart von Basen über das Monoalkylierungsprodukt unter Ringschluss:<sup>[3]</sup>



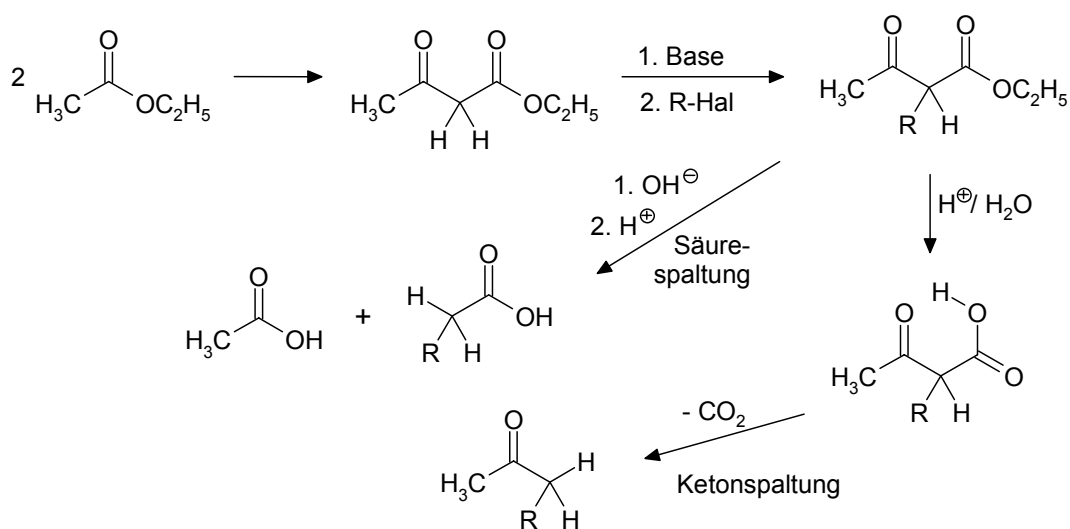
- Die Enolationen von 1,3-Dicarbonylverbindungen (auch Malonester, Cyanessigsäureester) geben mit Aldehyden und Ketonen Aldolkondensationen, die häufig als **Knoevenagel-Kondensationen** (Piperidinacetat als Katalysator) durchgeführt werden.<sup>[4]</sup>



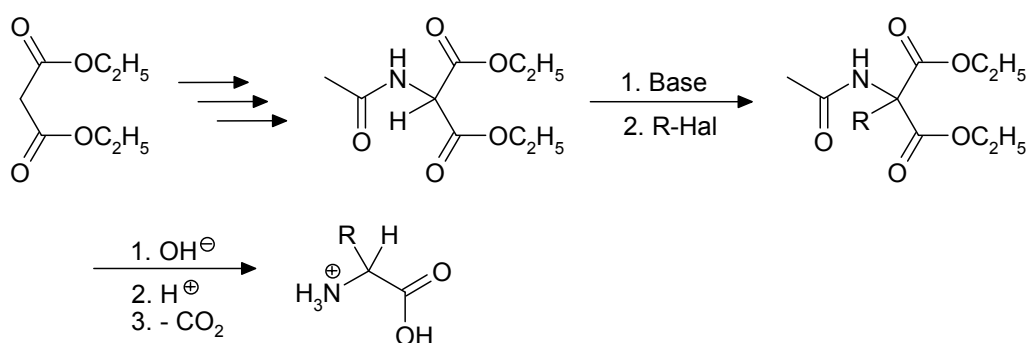
- $\beta$ -Ketoester-Enolate werden durch Iod glatt oxidativ dimerisiert.<sup>[5]</sup>



- Die präparative Bedeutung von Ethylacetoacetat (Acetessigsäureethylester) und Diethylmalonat besteht in der so genannten „**Keton-**“ und der „**Säurespaltung**“.<sup>[6]</sup>



- Zu den Malonester-Synthesen gehört auch die **Aminosäuresynthese nach Sorensen**.<sup>[7]</sup>



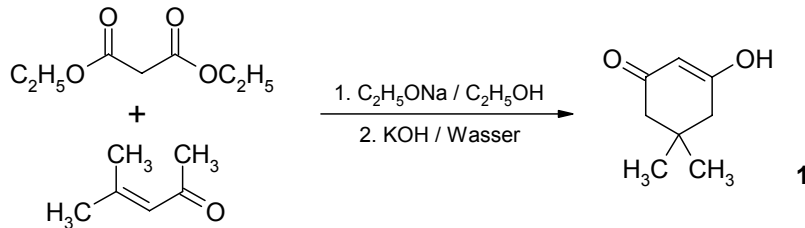
## Literatur

- [1] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 646–733; b) O.A. Reutov, I.P. Beletskaya, A.L. Kurts, *Ambident Anions*, Plenum, New York, **1983**; c) T.H. Black, *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21*, 179–217.
- [2] a) C.R. Hauser, T.M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6360–6363; b) C.M. Thompson, D.L.C. Green, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223–4285; c) E.M. Kaiser, J.D. Petty, P.L.A. Knutson, *Synthesis* **1977**, 509–550.
- [3] a) N.S. Zefirov, T.S. Kuznetsova, S.I. Kozhushkov, *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1983**, *19*, 1599–1602; engl. Übersetzung: *J. Org. Chem. USSR* **1983**, *19*, 1412–1415; b) siehe auch H.M. Walborsky, M.P. Murari, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2464–2470; c) R.P. Mariella, R. Raube in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 288–290.
- [4] a) J.R. Johnson, *Org. React.* **1942**, *1*, 210–265; b) G. Jones, *Org. React.* **1967**, *15*, 204–599; c) G. Rosini, R. Ballini, P. Sorrenti, *Synthesis*, **1983**, 1014–1016; c) K. Matsumoto, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 599; d) M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3601–3606; e) M. Tanaka, O. Oota, H. Hiramatsu, K. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2473–2479.
- [5] a) H.T. Clarke, T.F. Murray in *Organic Syntheses Coll. Vol. 1* (Hrsg. H. Gilman, A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1941**, S. 272; b) R.G. Charles in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 869; c) D.E. Bisgrove, J.F. Brown Jr., L.B. Clapp in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 372.
- [6] siehe H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 510–520.
- [7] K. Lübke, E. Schröder, G. Kloss in *Chemie und Biochemie der Aminosäuren, Peptide und Proteine*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1975**, S. 60.

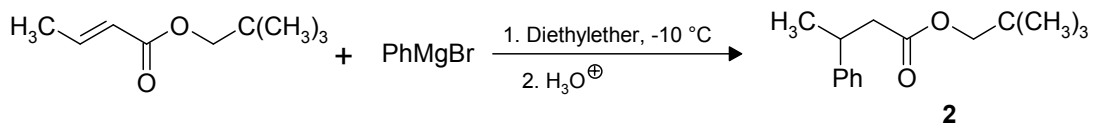
## 5.5 Michael-Additionen an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen - Alkylierung von Kohlenstoff-Nucleophilen durch konjugate Addition

### Einführung

#### 5.5.1 Michael-Addition von Malonsäurediethylester an 4-Methyl-3-penten-2-on und Cyclisierung des Produkts durch *Dieckmann*-Kondensation zum 5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**1**) (Dimedon)



#### 5.5.2 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid an Crotonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)ester zum 3-Phenyl-butansäure-(2,2-dimethyl-propyl)-ester (**2**)

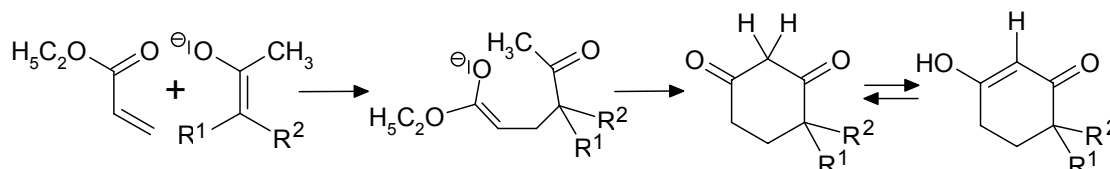




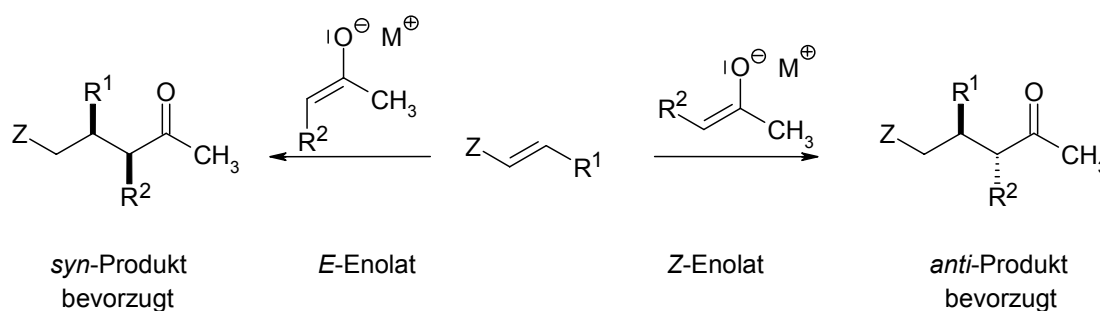


Für die mechanistische Diskussion ist die Tatsache wichtig, dass die *Michael*-Addition reversibel ist.

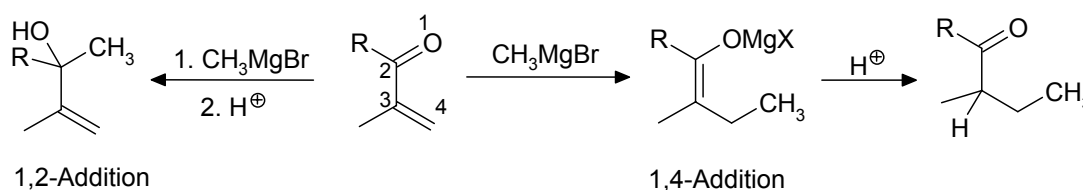
- Eine Variante der *Robinson*-Anellierung stellt die *Michael*-Addition von Methylketonen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureester und anschließende **Dieckmann-Kondensation** dar:<sup>[5]</sup>



- Die eingesetzten Basen sind meist Na-, K-Alkoholate,  $\text{LiN}(\text{tProp})_2$ ; bei CH-Aciditäten  $\leq 12$  (z.B. Acetessigsäureethylester) sind schwache Basen (z.B.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) unter Phasentransfer-Katalyse die Methode der Wahl.<sup>[6a]</sup> Eine dramatische Beschleunigung der *Michael*-Addition von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen, Acetessigsäureethylester und Diethylmalonat an Methylvinylketon, Acrolein und Methylacrylat bewirkt  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .<sup>[6b]</sup> Die konjugierte Addition von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen an *Michael*-Systeme gelingt auch Li-katalysiert.<sup>[6c]</sup> Eisen(III)-chlorid ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ) katalysiert ebenfalls die *Michael*-Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone diastereoselektiv unter milden und neutralen Bedingungen mit Ausbeuten von 80–100%.<sup>[6d]</sup>
- Mit quantitativ vorgebildeten Enolaten (**preformed enolates**) entstehen mit prochiralen *Michael*-Systemen in einem diastereoselektiven Prozess zwei Enantiomerenpaare; *E*-Enolate reagieren bevorzugt zum ***syn*-Michael-Addukt**, mit *Z*-Enolaten wird das ***anti*-Addukt** bevorzugt gebildet:<sup>[7]</sup>

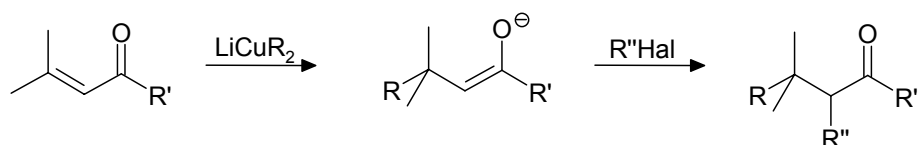


- Michael*-Systeme reagieren mit Organomagnesium- und Organolithium-Verbindungen unter nucleophiler 1,2- oder 1,4-Addition (konjugierte Addition vom *Michael*-Typ).

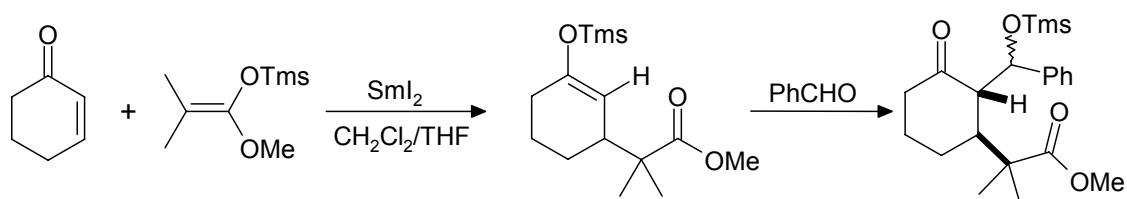


Häufig entstehen die 1,2- und 1,4-Addukte nebeneinander.

Lithiumcuprate (z.B.:  $\text{Li}[\text{Cu}(\text{CH}_3)_2]$ ) bilden ausschließlich 1,4-Addukte. Das intermediär gebildete Enolat kann erneut alkyliert werden (**vicinale Tandem-Difunktionalisierung**).<sup>[8]</sup>



- Bei der Tandem *Michael*-Aldol-Reaktion nach **Mukaiyama** folgt der *Michael*- eine Aldol-Addition.<sup>[9]</sup>



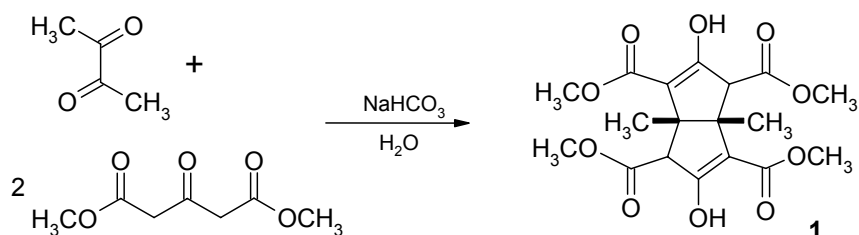
## Literatur

- [1] A. Yoshikoshi, M. Miyashita, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 284–290.
- [2] a) C.F. Bernasconi, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4017–4090; b) E.D. Bergman, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179–555; c) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 595–623.
- [3] a) H.A. Bruson, *Org. Reactions* **1949**, *5*, 79–135; b) E.C. Horning, A.F. Finelli in *Organic Synthesis Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 776.
- [4] a) R.E. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777–794; b) M.E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3–31; c) B.P. Mundy, *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 110–113; d) T. Sato, Y. Wakahara, J. Otera, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1581–1584.
- e) D.S. Soriano, A.M. Lombardi, P.J. Persichini, D. Nalewajek, *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 637; f) G.T. Szabó, K. Aranyosi, M. Csiba, L. Töke, *Synthesis* **1987**, 565–566.
- [5] a) G.H. Posner, S.B. Lu, E. Asirvatham, E.F. Silversmith, E.M. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 511–512; b) G.H. Posner, K.S. Webb, E. Asirvatham, S.S. Jew, A. Degl'Innocenti **1988**, *110*, 4754–4762.
- [6] a) G.V. Kryshstal, V.V. Kulganek, V.F. Kucherov, L.A. Yanovskaya, *Synthesis* **1979**, 107–109; b) B.C. Ranu, S. Bhar, D.C. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2811–2812; c) R. Antonioletti, F. Bonadies, E.S. Monteagudo, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5373–5376; d) J. Christoffers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 3141–3149.
- [7] Stereoselektive Michael-Additionen: a) D.A. Oare, C.H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1991**, *20*, 87–170; b) D.A. Oare, C.H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227–407; c) D.A. Oare, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157–172.
- [8] M.J. Chapdelaine, M. Hulce, *Org. React.* **1990**, *38*, 225–653.
- [9] J. Collin, N. Giuseppone, Y. Courtaux, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845–7848.

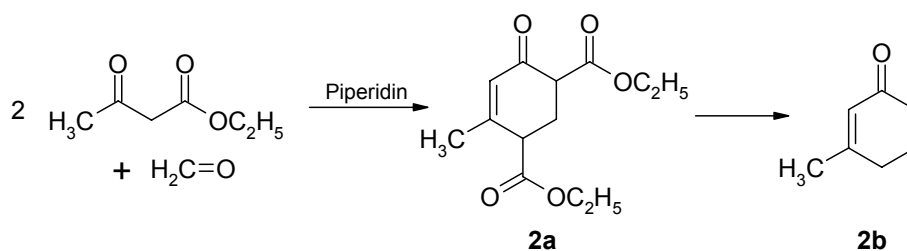
## 5.6 Cyclokondensationen mit in situ erzeugten $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen (*Michael*-Systemen)

### Einführung

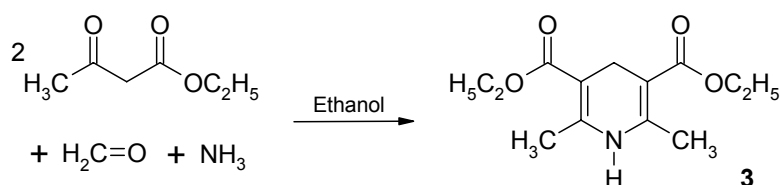
- 5.6.1 *Weiss*-Reaktion von 2,3-Butandion und 3-Oxoglutaräuredimethylester zu 2,4,6,8-Tetrakis(ethoxycarbonyl)-3,7-dihydroxy-1,5-dimethyl-bicyclo[3.3.0]octa-2,6-dien (**1**)



- 5.6.2 Cyclokondensation von Acetessigsäureethylester und Formaldehyd zu 4-Methyl-6-oxocyclohex-4-en-1,3-dicarbonsäurediethylester (**2a**) und anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung zu 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**2b**)

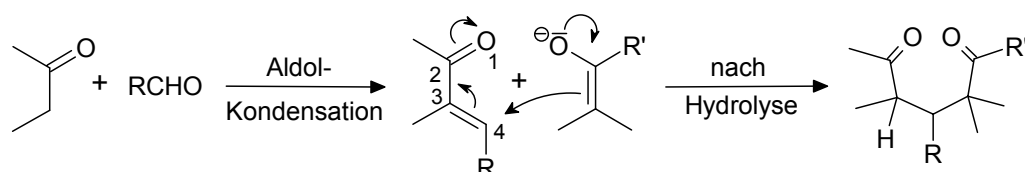


- 5.6.3 Cyclokondensation von Acetessigsäureethylester, Formaldehyd und Ammoniak zu 2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (**3**)  
Pyridin-Synthese nach *Hantzsch*



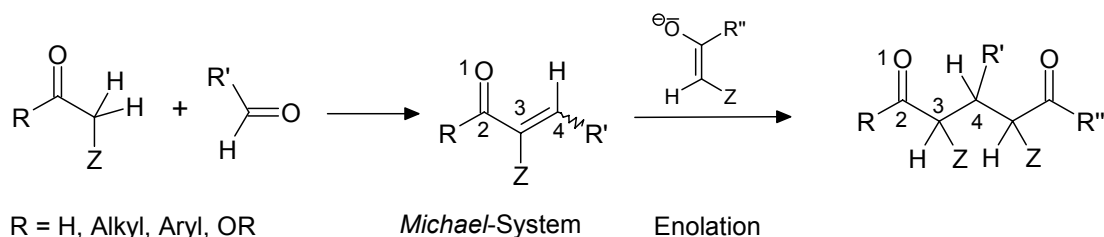
## Einführung

In [Kapitel 5.5](#) wurde die Addition von Enolationen an *Michael*-Systeme behandelt.



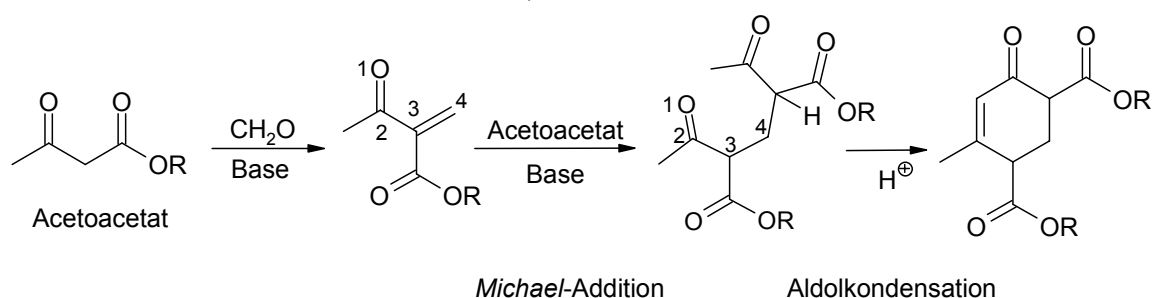
Hier werden Synthesen beschrieben, bei denen das *Michael*-System erst durch eine vorangegangene Aldol-Kondensation in situ erzeugt wird.

- Im ersten Reaktionsschritt findet eine baseninduzierte gemischte Aldolreaktion statt, unter Dehydratisierung bildet sich das *Michael*-System. Hierauf erfolgt im nächsten Reaktionsschritt die *Michael*-Addition.

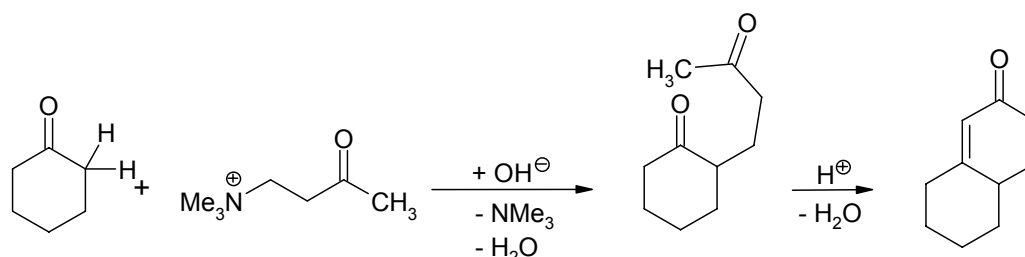


Es handelt sich hier um so genannte **Multikomponenten**-Kondensationen, bei denen mehr als zwei Komponenten im Eintopf-Verfahren umgesetzt werden.

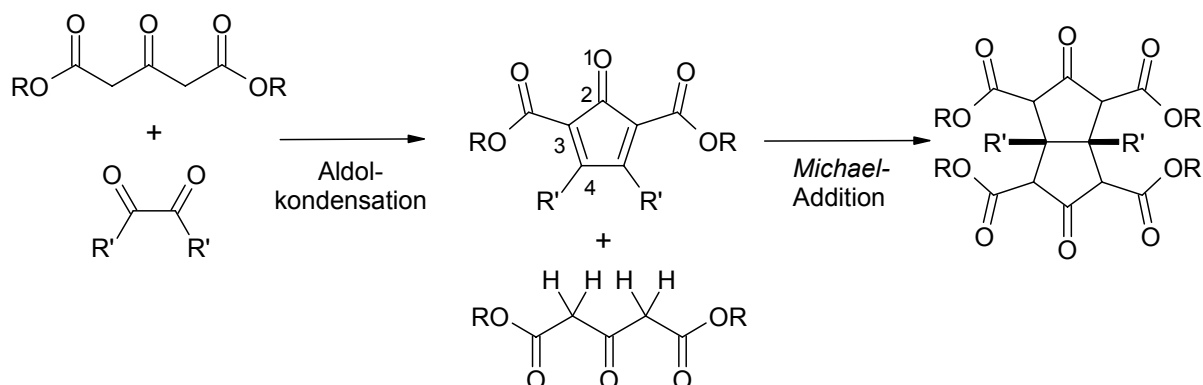
- An die *Michael*-Addition können sich alle in [5.5](#) beschriebenen Folgereaktionen (Aldolkondensation, *Dieckmann*-Kondensation) anschließen:<sup>[1]</sup>



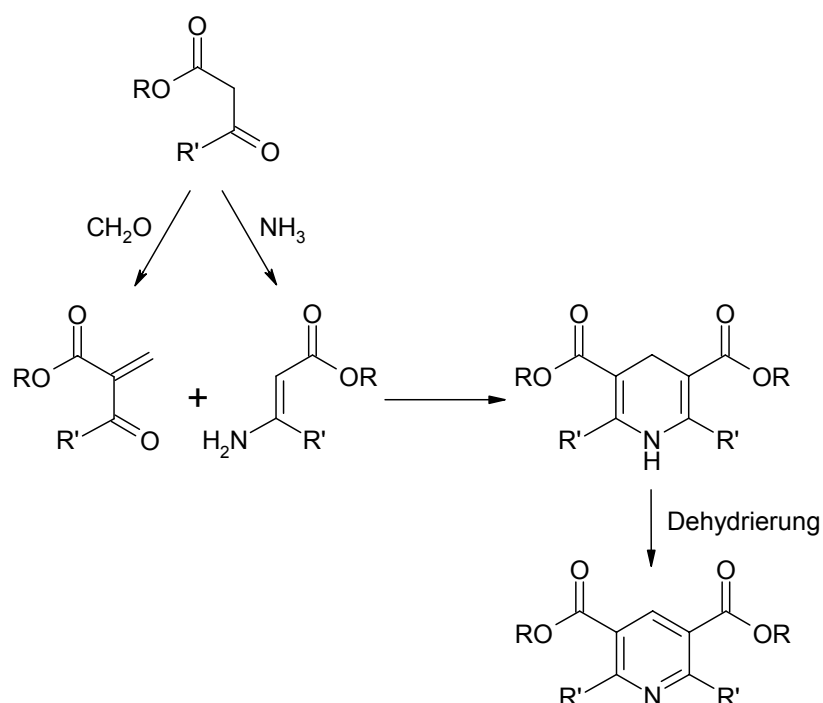
- Hierher gehört auch die **Robinson-Anellierung**, bei der das Methylvinylketon intermediär durch *Hofmann*-Eliminierung erzeugt wird.<sup>[2]</sup>



- Präparativ wertvoll ist auch die nach dem gleichen Prinzip verlaufende **Weiss-Reaktion**, die einen einfachen Zugang zu [3.3.0]Propellanen eröffnet.<sup>[3]</sup>



- Die **Pyridinsynthese nach Hantzsch** verläuft ebenfalls über eine *Michael-Addition*:<sup>[4]</sup>



## Literatur

- [1] H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. W.A. Benjamin Inc. New York **1972**, S. 599–612.
- [2] A.L. Wilds, C.H. Shunk, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 469–475.
- [3] a) U. Weiss, J.M. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4885–4887; b) J.M. Cook, R.W. Weber, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 189–192; c) J.M. Cook, A.K. Gupta, X. Fu, J.P. Snyder, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665–3710.
- [4] a) A. Hantzsch, *Liebigs Ann.* **1882**, *215*, 1–82; b) U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1–42; c) Mechanistische Untersuchungen: A.R. Katritzky, D.L. Ostercamp, T.I. Yousaf, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5729–5738.