



Chemical Education

Division of Chemical Education

A Division of the Swiss Chemical Society

Die Dieckmann-Kondensation: Ein Überblick über Mechanismus und Anwendungen in der Synthese komplexer Moleküle

Carsten A. Vock*

*Korrespondenz: Dr. C. A. Vock, E-mail: carsten.vock@univie.ac.at

^aDepartment für Ernährungswissenschaften, Fakultät für Lebenswissenschaften, Universität Wien, Josef-Holaubek-Platz 2 (UZA 2), 1090, Wien, Österreich; ^bFakultät für Chemie, Universität Wien, Währinger Str. 38–42, 1090, Wien, Österreich.

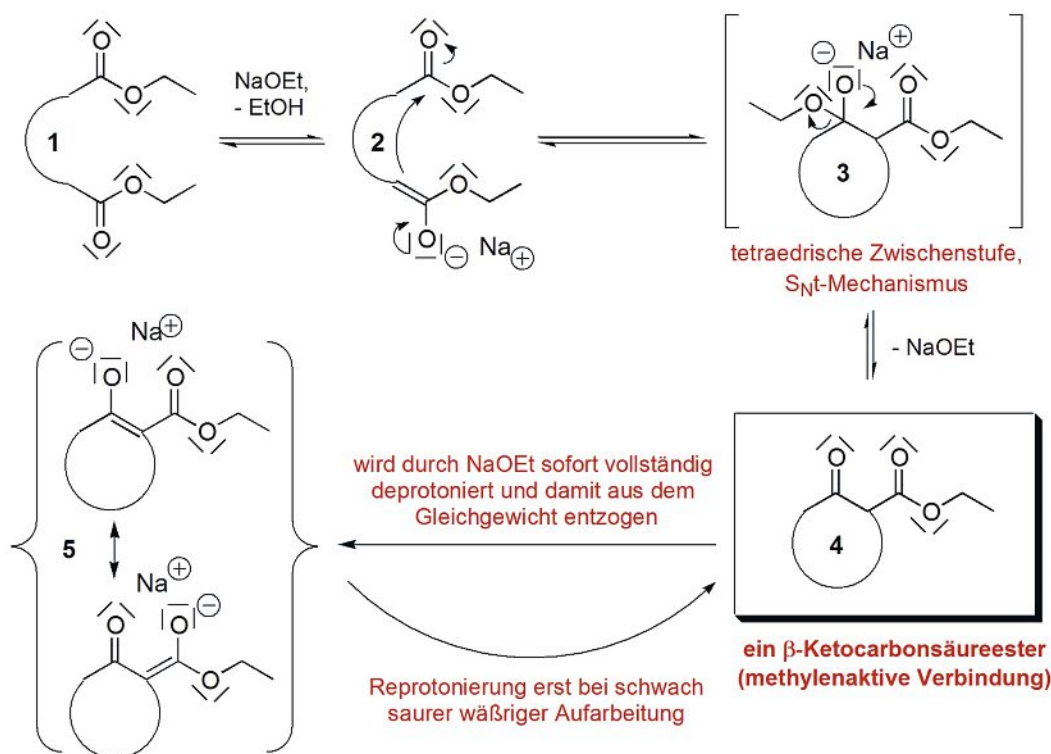
Abstract: Die Dieckmann-Kondensation / Dieckmann-Cyclisierung wird als wichtiges klassisches Verfahren zur Bildung cyclischer Ketoverbindungen vorgestellt und ihr grosses Potential an einer Reihe von Synthesebeispielen erläutert.

Keywords: Dieckmann-Kondensation · Esterenolate · Makrocyclen · Naturstofftotalsynthese

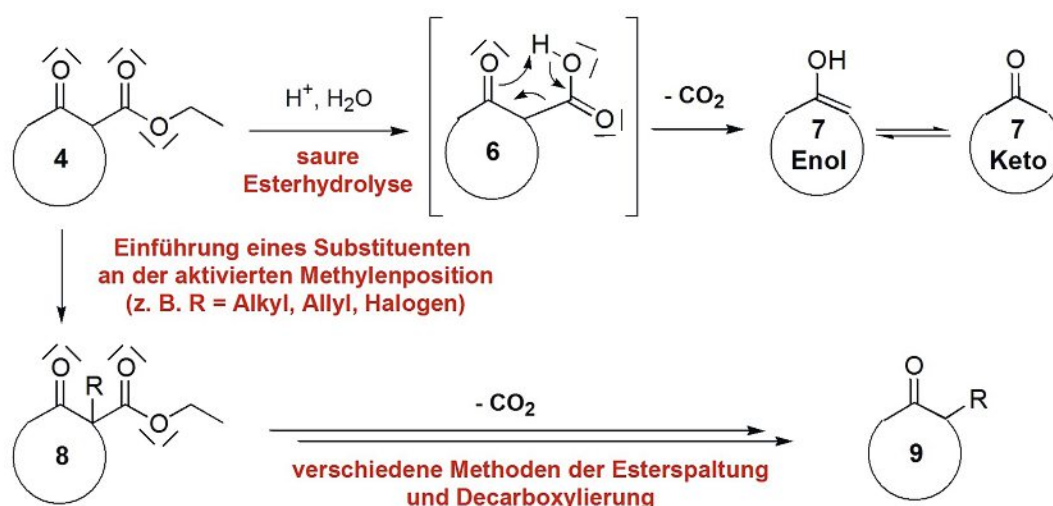
Die Dieckmann-Kondensation oder auch Dieckmann-Cyclisierung – benannt nach ihrem Entdecker, dem deutschen Chemiker Walter Dieckmann^[1,2] – ist die intramolekulare Variante der Claisen-Esterkondensation^[3] und liefert als Primärprodukt cyclische β -Ketocarbonsäureester. Der Reaktionsmechanismus ist in Schema 1 dargestellt.

Eine hinreichend starke Base erzeugt aus dem Diester **1** das Esterenolat **2**. Klassisch werden dafür Alkalimetallalkoxide (z. B. NaOEt oder KO^tBu) oder Alkalimetallhydride (z. B. NaH) in geeigneten Lösungsmitteln verwendet. In moderneren Varianten kommen auch starke Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) zum Einsatz. Das Enolat greift über das Enolat-Kohlenstoffatom intramolekular in einer S_N2 -Reaktion an der zweiten Estergruppe unter Bildung der tetraedrischen Zwischenstufe **3** an, aus der durch Abspaltung von NaOEt der gewünschte β -Ketocarbonsäureester **4** entsteht. Alle Reaktionen sind Gleichgewichtsreaktionen und damit prinzipiell reversibel. **4** ist allerdings eine besonders C,H-acide, sogenannte methylenaktive Verbindung; sie wird durch die Base quantitativ zum Enolat **5** deprotoniert und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt, so dass die Reaktion vollständig ablaufen kann. Die Rückgewinnung von **4** erfolgt erst im Rahmen einer schwach sauren wässrigen Aufarbeitung. Es ist daher festzuhalten, dass die Dieckmann-Kondensation (ebenso wie die Claisen-Esterkondensation) keine basenkatalysierte, sondern eine basenvermittelte Reaktion ist; für den quantitativen Ablauf wird ein Äquivalent Base benötigt, das bei der Deprotonierung von **4** verbraucht wird.

Die β -Ketocarbonsäureester des Typs **4** sind die direkten Produkte der Dieckmann-Kondensation, aber häufig nicht das eigentliche Synthesziel. Vielfach schliesst sich eine interessante Folgechemie an (Schema 2). Am häufigsten erfolgt eine saure



Schema 1. Genereller Mechanismus der Dieckmann-Kondensation: Bildung des β -Ketocarbonsäureesters **4** aus dem Diester **1** unter Verwendung von NaOEt als Base.



Schema 2. Häufige Folgereaktionen der *Dieckmann*-Kondensation und Mechanismus der Decarboxylierung von β -Ketocarbonsäuren **6** über einen cyclischen Übergangszustand.

Hydrolyse der Estergruppe (Schema 2, oberer Teil). Die dabei gebildeten instabilen β -Ketocarbonsäuren **6** fragmentieren über einen sechsgliedrigen Übergangszustand unter Abspaltung von CO₂ zu den cyclischen Ketonen **7**; die zunächst gebildete Enolform tautomerisiert in den meisten Fällen sofort zur Ketoform. In den Verbindungen **4** kann aber auch zunächst ein weiterer Substituent an der aktivierten Methylenposition eingebracht werden, beispielsweise durch Alkylierung, Allylierung oder Halogenierung (Schema 2, unterer Teil). Die dabei erhaltenen Verbindungen **8** können durch Esterspaltung und Decarboxylierung in cyclische α -substituierte Ketone **9** umgewandelt werden, wobei hier allerdings häufig andere Verfahren als die saure Esterhydrolyse angewendet werden. Die Chemie im Zusammenhang mit der Umwandlung **4** $\rightarrow$ **8** $\rightarrow$ **9** ist zwar faszinierend, aber sehr umfangreich und würde den Rahmen dieses Artikels sprengen; daher wird sie hier nur kurz angesprochen.

Die klassischen *Dieckmann*-Kondensationen unter Verwendung von Alkalimetallalkoxiden oder -hydriden werden bei relativ hohen Temperaturen (Rückflussbedingungen von z. B. Ethanol oder Benzol) durchgeführt.

Bei Verwendung von NaH als Base kann die Reaktivität durch Zugabe von etwas Alkohol zur Reaktionsmischung gesteigert werden.^[4–6] Die besten Ergebnisse werden – wie bei vielen anderen organisch-chemischen Cyclisierungsreaktionen auch – bei der Bildung von Fünf- und Sechsringen erzielt. Leonard und Schimelpfengig untersuchten im Jahr 1958 die Sequenz aus *Dieckmann*-Kondensation von aliphatischen unverzweigten Dicarbonsäurediethylestern **10a–i** (bei der zunächst die β -Ketocarbonsäureester **4a–i** und die cyclischen regioisomeren Dimere **11a–i** und **12a–i** gebildet werden) und nachfolgender säurekatalysierter Esterhydrolyse und Decarboxylierung zu den Ketonen **7a–i** und den Diketonen **13a–i** (Tabelle 1).^[7,8] Die Ausbeute an makrocyclischem Keton **7** nimmt mit zunehmender Ringgrösse zunächst stark ab (für die Ringgrössen 9–12 Kohlenstoffatome werden höchstens Spuren an Produkt detektiert). Gleichzeitig werden hier die durch Dimerisierung entstandenen Diketone **13** mit Ringgrössen von 18–24 Kohlenstoffatomen in besonders hoher Ausbeute erhalten. Bei grösseren Systemen gewinnen dann die Ketone **7** als Produkte wieder die Oberhand und erreichen beim Beispiel **7i** mit 48 % eine für eine Makrocyclisierung beachtliche Ausbeute. Einschränkend

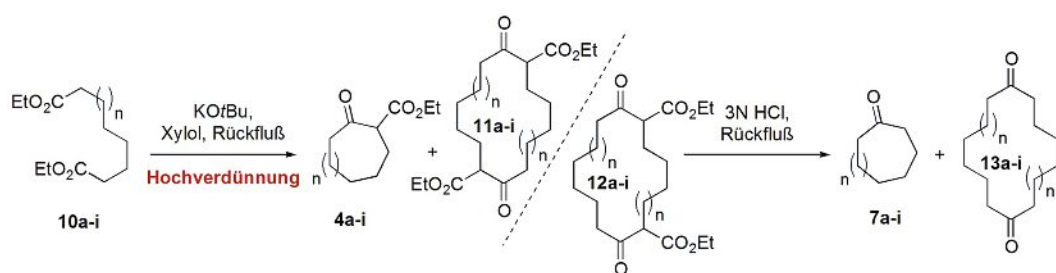


Tabelle 1. Daten zur Bildung von makrocyclischen Ketonen **7a–i** und Diketonen **13a–i**, die bei der *Dieckmann*-Kondensation von aliphatischen unverzweigten Dicarbonsäurediestern **10a–i** und anschliessender säurekatalysierter Esterhydrolyse/Decarboxylierung gebildet werden (Daten von Leonard und Schimelpfengig aus Ref. [7], adaptiert und erweitert).

n	Keton	Ringgröße Keton	Ausbeute Keton	Diketon	Ringgröße Diketon	Ausbeute Diketon
1	7a	7	47 %	13a	14	0 %
2	7b	8	15 %	13b	16	11 %
3	7c	9	0 %	13c	18	28 %
4	7d	10	0 %	13d	20	12 %
5	7e	11	0.53 %	13e	22	23 %
6	7f	12	0.47 %	13f	24	16 %
7	7g	13	24 %	13g	26	19 %
8	7h	14	32 %	13h	28	2.2 %
9	7i	15	48 %	13i	30	0.94 %

muss erwähnt werden, dass die Reaktionen unter Hochverdünung durchgeführt wurden und damit eine praktikable Produktion grösserer Substanzmengen kaum zu realisieren ist.

Für die Herstellung der entsprechenden kleinen Cyclopropan- und Cyclobutan-Ringsysteme aus Butandisäurediester bzw. Pentandisäurediester ist die *Dieckmann*-Kondensation nicht geeignet. Im Fall von Butandisäurediester bildet sich statt des zu erwartenden Cyclopropanons ein Dimer analog zu den Verbindungen **11**.^[9] Cyclobutanone aus Pentandisäure-Derivaten werden nur in winzigen Mengen erhalten, wenn eine geminale Disubstitution in der Kohlenstoffkette die Estergruppen in grössere räumliche Nähe zwingt.^[10]

Um die breite Anwendung der *Dieckmann*-Kondensation und ihrer direkten Folgereaktionen gemäss Schema 2 in Naturstofftotal-synthese und Wirkstoffforschung zu verdeutlichen, sind in den Tabellen 2 und 3 insgesamt 10 Beispiele I–X aufgeführt. Tabelle 2 zeigt Arbeiten unter Verwendung klassischer Methoden der *Dieckmann*-Kondensation. In Tabelle 3 werden modernere Verfahren und alternative Erzeugungsmöglichkeiten von Esterenolaten präsentiert. Der Leser dieses Beitrags ist eingeladen, anhand der gegebenen Strukturen die Reaktionen nachzuvollziehen und eventuell fehlende bzw. ausgelassene Zwischenstufen selbst zu erarbeiten.

In den frühen Arbeiten zur Steroidtotal-synthese war der Aufbau des D-Rings im Steroidgerüst eine typische Anwendung für eine *Dieckmann*-Cyclisierung. Beispiel I / Tabelle 2 zeigt die Nutzung dieser Technik in der ersten jemals publizierten Steroidtotal-synthese des Sexualhormons Equilenin durch Bachmann *et al.*^[12,13] Ungewöhnlich an der von Nadal *et al.* in Beispiel II / Tabelle 2 durchgeführten Reaktion zur Herstellung von antioxi-

ativen Vulpinsäuren ist der gegenüber dem in Schema 1 gezeigten Mechanismus inverse Einbau der zweiten Estergruppe im Edukt, so dass die Cyclisierung zu einem Lacton führt.^[13] Beispiel III / Tabelle 2 stammt aus Arbeiten eines Novartis-Forschungsteams um Revesz zur Herstellung neuer MAPKAP-K2-Inhibitoren.^[14,15] Die Arbeitsgruppe um Rapoport nutzte in ihrer Totalsynthese von Kokain die als Beispiel IV / Tabelle 2 gezeigte *Dieckmann*-Cyclisierung zum Aufbau des bicyclischen Grundkörpers; die Esterspaltung als Folgereaktion erfolgt hier nicht säurekatalysiert, sondern als S_N2 -Reaktion mit einem grossen Überschuss NaI in Pyridin.^[16] de Sousa und Pilli entwickelten im Rahmen von Arbeiten zur Synthese des marinen Alkaloids Halichlorin den stereoselektiven Zugang zum als Beispiel V / Tabelle 2 gezeigten spirocyclischen Keton.^[17]

Die Einträge VI und VII in Tabelle 3 zeigen Anwendungen einer modernen milden Methode zur Durchführung von *Dieckmann*-Cyclisierungen, der sogenannten Titan-*Dieckmann*-Kondensation unter Verwendung von $TiCl_4$ und Aminbase in CH_2Cl_2 bei tiefen Reaktionstemperaturen.^[8,18] Während Beispiel VI aus einer rein methodischen Arbeit stammt,^[18] ist die als Beispiel VII gezeigte Makrocyclisierung Teil der Arbeiten von Tanabe *et al.* zur Herstellung des wichtigen Natur- und Duftstoffs Zibeton.^[8] Die Einträge VIII–X in Tabelle 3 schliesslich sind besonders elegante Domino-Verfahren.^[19,20] Hier werden die Esterenolate zur *Dieckmann*-Cyclisierung nicht durch Basen, sondern durch nucleophile *Michael*-Additionen an α,β -ungesättigte Carbonsäureester *in situ* erzeugt. Tatsuta *et al.* verwendeten im Rahmen ihrer Arbeiten zur Totalsynthese des Naturstoffs (–)-ES-242-4 ein in Benzylposition lithiiertes aromatisches System als Nucleophil und ein α,β -ungesättigtes Lacton als *Michael*-Akzeptor (Beispiel VIII).^[21] Groth und Mitar-

laufende Nr.	Edukt	Produkt	Reaktionsbedingungen	Referenzen
I			1.) NaOMe (2.4 Äq.), Benzol, Δ ; 2.) AcOH, konz. HCl, H_2O , Rückfluß 87–92 % über zwei Stufen	[11,12]
II			LiHMDS (3.0 Äq.), THF, $-78^\circ C \rightarrow RT$ quant. (Rohausbeute)	[13]
III			1.) NaOMe (1.00 Äq.), Toluol / MeOH, Rückfluß; 2.) CH_3CN / H_2O , Rückfluß 85 % über zwei Stufen	[14,15]
IV			1.) KHMDS (2.19 Äq.), THF, $-78^\circ C$; 2.) NaI (20 Äq.), Pyridin, Rückfluß 81 % über zwei Stufen	[16]
V			1.) KOtBu (5.00 Äq.), Toluol, Rückfluß; 2.) konz. H_2SO_4 , THF / H_2O , Rückfluß 61 % über zwei Stufen	[17]

Tabelle 2. Anschauungsbeispiele aus Naturstofftotal-synthese und Wirkstoffforschung für die Anwendung der klassischen *Dieckmann*-Kondensation.

beiter verwendeten bei der Totalsynthese des Naturstoffs Chokol A ein Cuprat zur Übertragung eines komplexen Restes als Nucleophil; der nach Cyclisierung entstandene β -Ketocarbonsäureester wurde hier ausserdem – wie in Schema 2, unterer Teil angedeutet – an der methylenaktiven Position methyliert (Beispiel IX).^[22] Die vielleicht komplexeste Reaktion ist Beispiel X. Die von Kozhinov und Behar durchgeführte Domino-Synthesesequenz auf dem Weg zu Tetracenomycin A₂ mit 1,4-Addition eines Cuprats an ein Prop-2-incarbonsäureester-System, nachfolgender Dieckmann-Cyclisierung über das entstandene Enolat und anschliessender Aromatisierung durch Keto/Enol-Tautomerie^[23] zeigt das Potential der Dieckmann-Kondensation weit über die in Schema 1 und 2 gezeigten Routineprozesse hinaus.

Danksagung

Der Autor dankt dem Department für Ernährungswissenschaften an der Fakultät für Lebenswissenschaften, der Fakultät für Chemie und dem Forschungsnetzwerk Umwelt an der Universität Wien, Wien, Österreich für logistische Unterstützung.

Received: May 30, 2025

- [1] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 102, <https://doi.org/10.1002/cber.18940270126>.
- [2] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 965, <https://doi.org/10.1002/cber.189402701202>.
- [3] L. Claisen, O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 651, <https://doi.org/10.1002/cber.188702001149>.
- [4] J. Popovic-Djordjevic, S. Stepanovic, L. Dosen-Micovic, E. Ivanovic, M. D. Ivanovic, *Green Chem. Lett. Rev.* **2016**, 9, 61, <https://doi.org/10.1080/17518253.2016.1145744>.
- [5] D. A. Bleasdale, D. W. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 1, 1683, <https://doi.org/10.1039/P19910001683>.
- [6] G. R. Proctor, W. I. Ross, A. Tapia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1972**, 1, 1803, <https://doi.org/10.1039/P19720001803>.

- [7] N. J. Leonard, C. J. Schimelpfenig, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1708, <https://doi.org/10.1021/jo01105a034>.
- [8] Y. Tanabe, A. Makita, S. Funakoshi, R. Hamasaki, T. Kawakusu, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 507, [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200207\)344:5<507::AID-ADSC507>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200207)344:5<507::AID-ADSC507>3.0.CO;2-U).
- [9] J. E. Horta, *J. Chem. Educ.* **2011**, 88, 1014, <https://doi.org/10.1021/ed1000944>.
- [10] G. A. R. Kon, *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, 121, 513, <https://doi.org/10.1039/CT9222100513>.
- [11] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974, <https://doi.org/10.1021/ja01873a513>.
- [12] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 824, <https://doi.org/10.1021/ja01861a036>.
- [13] B. Nadal, P. Thuery, T. Le Gall, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2430, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.011>.
- [14] L. Revesz, A. Schlapbach, R. Aichholz, J. Dawson, R. Feifel, S. Hawtin, A. Littlewood-Evans, G. Koch, M. Kroemer, H. Möbitz, C. Scheufler, J. Velicky, C. Huppertz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4719, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.04.023>.
- [15] A. Schlapbach, L. Revesz, G. Koch, WO 2009010488.
- [16] R. Lin, J. Castells, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4069, <https://doi.org/10.1021/jo980153t>.
- [17] A. L. de Sousa, R. A. Pilli, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1617, <https://doi.org/10.1021/ol050306g>.
- [18] M. N. Deshmukh, U. Sampath Kumar, A. V. Rama Rao, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 177, <https://doi.org/10.1080/00397919508010804>.
- [19] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115, <https://doi.org/10.1021/cr950027e>.
- [20] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, 'Domino Reactions in Organic Synthesis', Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, <https://doi.org/10.1002/9783527609925>.
- [21] K. Tatsuta, T. Yamazaki, T. Mase, T. Yoshimoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1771, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00040-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00040-9).
- [22] U. Groth, W. Halbrodt, T. Köhler, P. Kreye, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 885, <https://doi.org/10.1002/jlac.199419940907>.
- [23] D. V. Kozhinov, V. Behar, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1378, <https://doi.org/10.1021/jo035341k>.

laufende Nr.	Edukt	Produkt	Reaktionsbedingungen	Referenzen
VI			TiCl ₄ (1.0 Äq.), NEt ₃ (2.2 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -15 – -5°C 85 %	[18]
VII			TiCl ₄ (2.8 Äq.), NEt ₃ (3.0 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , 0–5°C (Hochverdünnungsbedingungen) 54 %	[8]
VIII			LDA, THF, -78°C → 0°C 55 %	[21]
IX			1.) H ₂ C=C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OSiPh ₂ tBu) (10 Äq.), CuCN (10 Äq.), BF ₃ ·Et ₂ O (10 Äq.), Et ₂ O, -70°C → -10°C → RT; 2.) K ₂ CO ₃ (1,4 Äq.), MeI (1,5 Äq.), Aceton, RT; K ₂ CO ₃ (0,25 Äq.), MeI (0,5 Äq.), Aceton, RT 52 % über zwei Stufen	[22]
X			1.) Me ₂ CuLi (1,25 Äq.), THF, 0°C → RT; 2.) K ₂ CO ₃ (2,5 Äq.), MeI (2 Äq.), DMF, RT 60 % über zwei Stufen	[23]

Tabelle 3. Anschauungsbeispiele aus Naturstofftotalsynthese und Wirkstoffforschung für die Anwendung modernerer Varianten der Dieckmann-Kondensation.