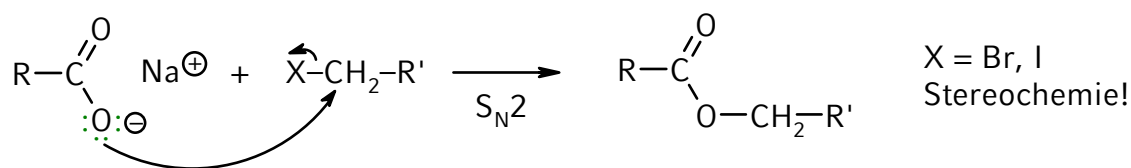


- **Ester aus Carbonsäure-Salzen und Alkylhalogeniden** (vgl. Kap. 2)

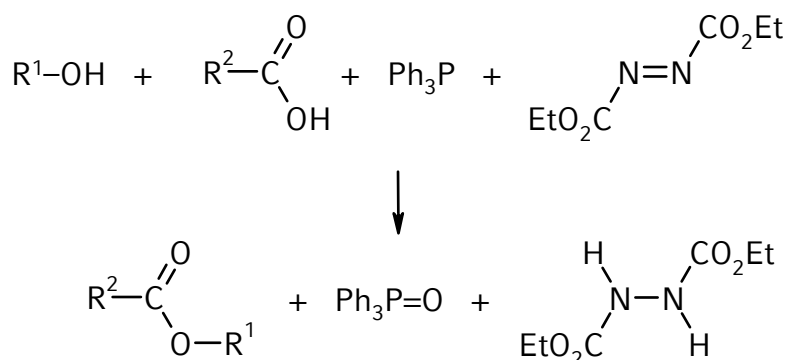


- **Methylester aus Carbonsäuren und Diazomethan** (vgl. Kap. 2)



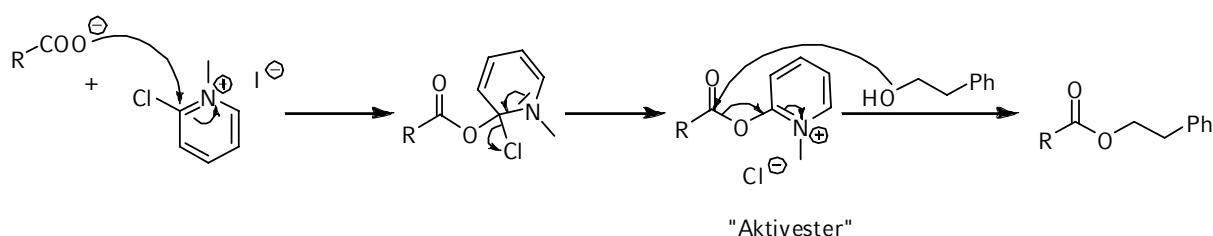
Wegen der Toxizität und Explosivität von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  nur eingesetzt, wenn wertvolle Carbonsäure verestert werden soll.

- **Mitsunobu-Reaktion** (s. Kap. 1)



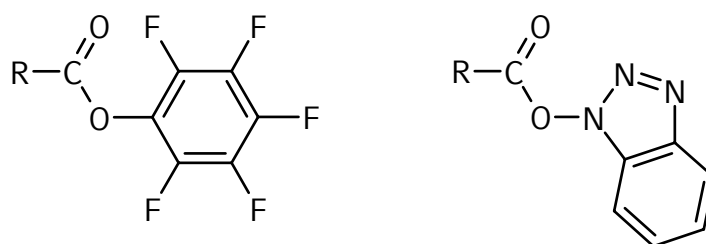
Zum Mechanismus: s. S. 41

- **Veresterung nach Mukaiyama**



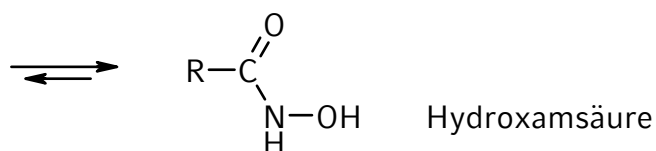
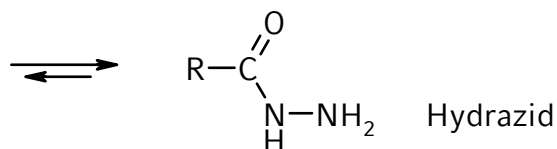
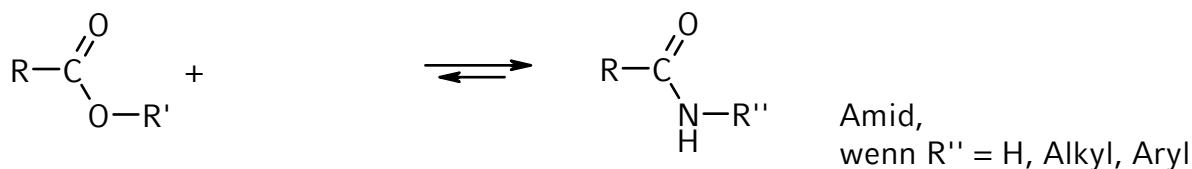
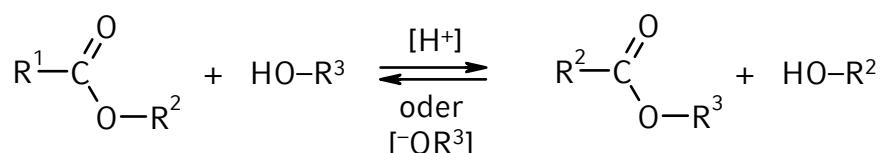
Zunächst wird durch Umsetzung mit 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid ein Pyridiniumderivat erzeugt (**Aktivester**), das anschließend mit dem Alkohol zum Ester reagiert.

**Aktivester** besitzen ein höheres Acylierungsvermögen als Phenylester. Weitere gebräuchliche Aktivester sind:



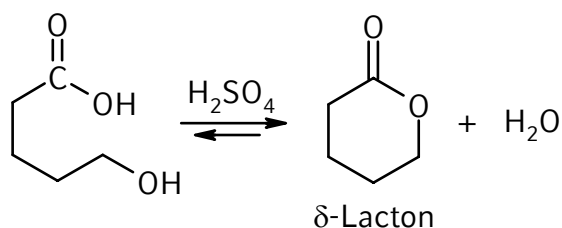
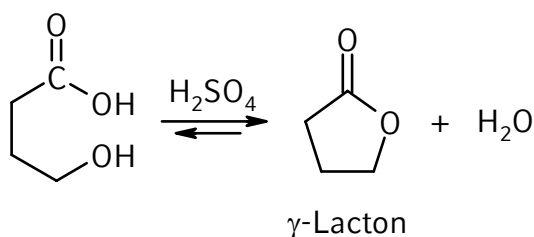
- Umsetzungen von Estern**

**Umesterung** in Gegenwart katalytischer Mengen Säure oder Base.



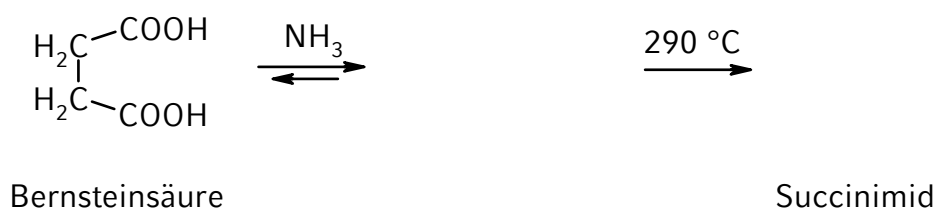
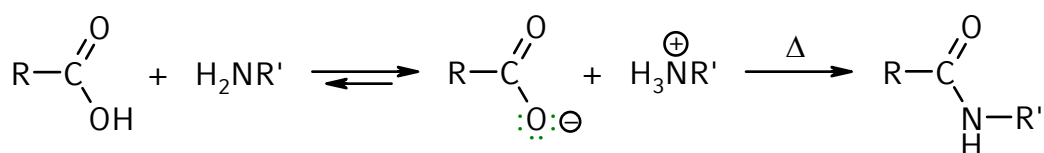
(geringere Reaktionsgeschwindigkeiten als bei Umsetzungen von  $RCOCl$  oder Carbonsäure-anhydriden)

- Intramolekulare Ester = Lactone**

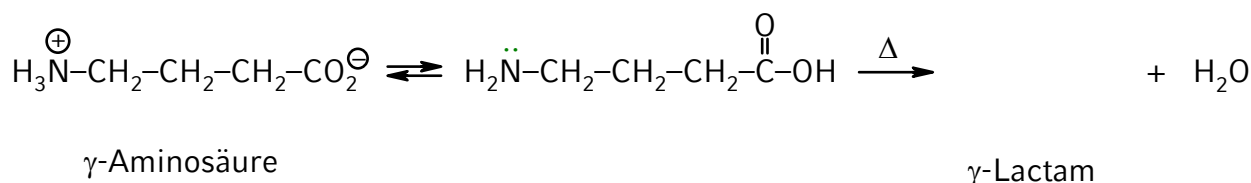


## Carbonsäure-Amide

- Darstellung aus Aminen und Säurehalogeniden, Anhydriden bzw. Estern und Aktivestern (vgl. oben)
- Darstellung aus Carbonsäure und Amin gelingt nur bei erhöhten Temperaturen (> 150 °C), da zunächst Ammonium-Salze gebildet werden.



- Intramolekulare Amide = **Lactame**



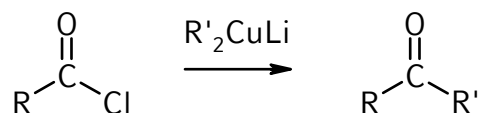
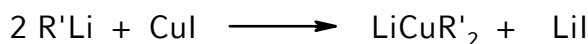
- **Hydrolyse von Amiden** unter stark sauren ( $\rightarrow \text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{NH}_3^+$ ) oder stark basischen Bedingungen ( $\rightarrow \text{RCO}_2^- + \text{R}'-\text{NH}_2$ ).

- **Reaktionen mit organometallischen Reagenzien**

Da Carbonsäurechloride reaktiver sind als Ketone, können durch Umsetzung von Säurechloriden **mit 1 Equivalent Grignard-Reagens Ketone** erhalten werden. Dazu tropft man bei tiefen Temperaturen das Grignard-Reagens zum Säurechlorid.

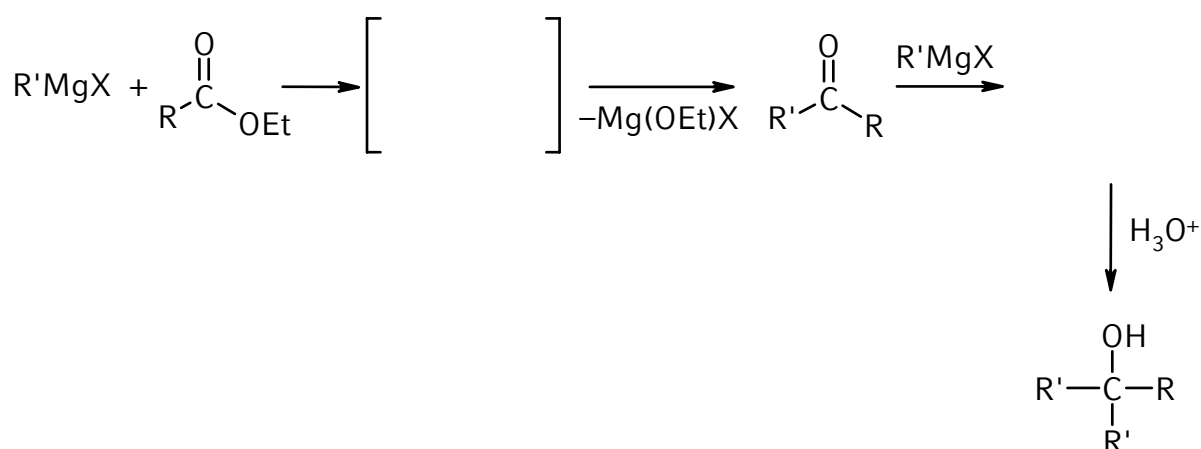


Weniger reaktive Organometallverbindungen reagieren nur langsam mit Ketonen und sind somit besonders geeignet für selektive Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden.

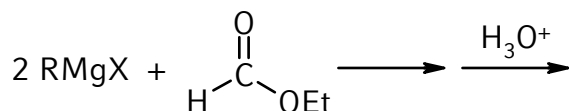


Organokupfer-Verbindungen reagieren rasch mit Carbonsäurechloriden und Aldehyden, langsam mit Ketonen, gar nicht mit Estern, Amiden und Nitrilen.

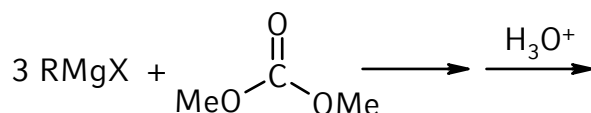
Da Ester weniger reaktiv sind als Ketone, können Ketone nicht durch Umsetzung von Estern mit Grignard-Reagenzien erzeugt werden. Die **Umsetzung von Estern mit Grignard-Verbindungen** ist eine einfache Darstellungsmethode für **tertiäre Alkohole mit zwei gleichen Resten**.



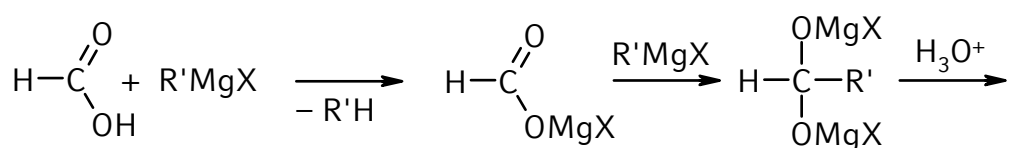
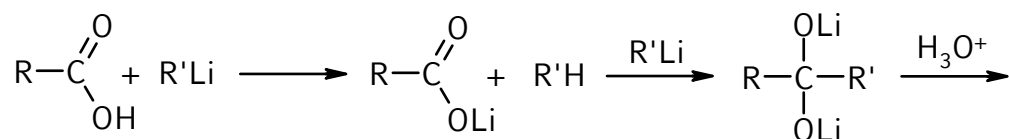
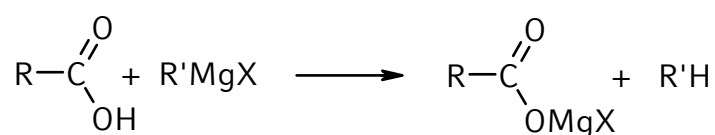
**Sekundäre Alkohole mit zwei gleichen Resten** aus Ameisensäureester



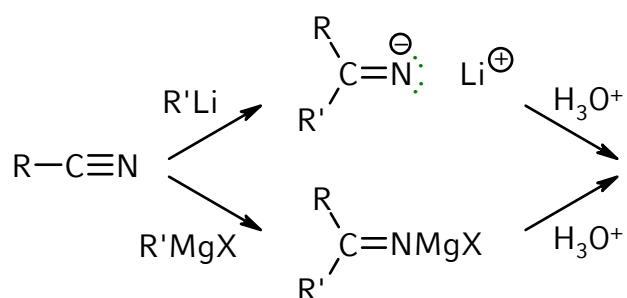
**Tertiäre Alkohole mit drei gleichen Resten** aus Dimethylcarbonat



## Umsetzungen von Carbonsäuren



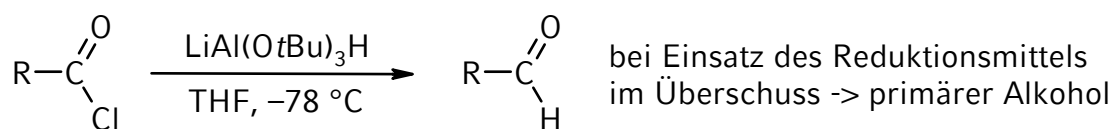
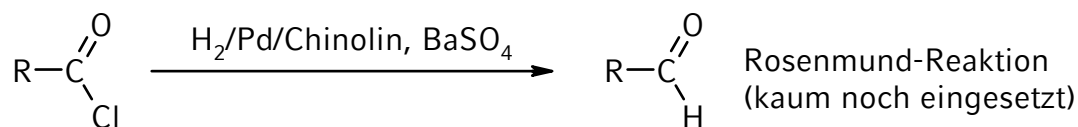
## Keton-Synthese aus Nitrilen



## 8.4 Reduktionen von Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivaten

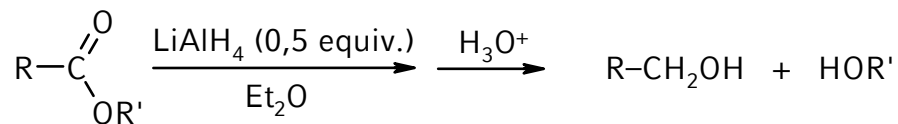
vgl. Kap. 6

### Säurechloride



auch mit  $\text{LiAl(OEt)}_3\text{H}$  oder DIBAL-H

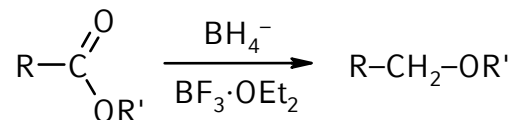
## Ester



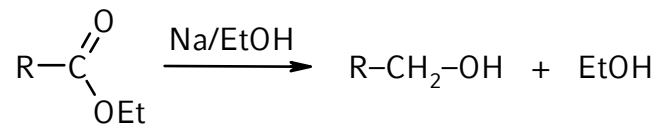
- Ester können **mit DIBAL-H** (Diisobutylaluminiumhydrid) **zum Aldehyd** reduziert werden, weil die primär gebildete Alkoxy-aluminium-Verbindung unter den Reaktionsbedingungen nicht weiterreagiert.



- $\text{NaBH}_4$  in EtOH reagiert nur mit  $\text{RCOCl}$ , Aldehyden und Ketonen, nicht mit Estern.
- $\text{BH}_4^-$  reagiert aber mit Estern nach Lewis-Säure-Zusatz.

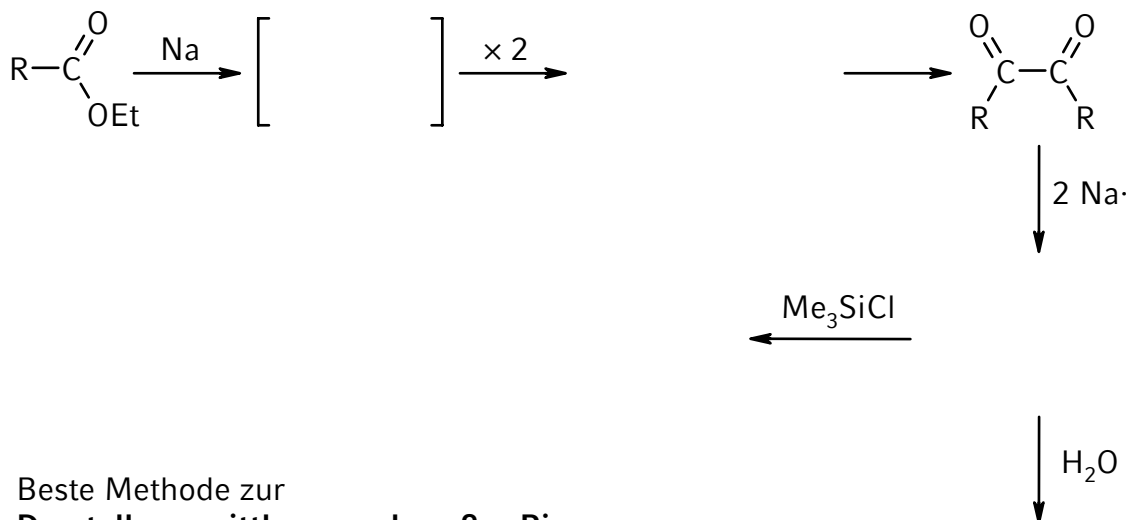


- Bouveault-Blanc-Verfahren**



Reaktionsprodukt wie mit  $\text{LiAlH}_4$ , aber billigere Reagenzien

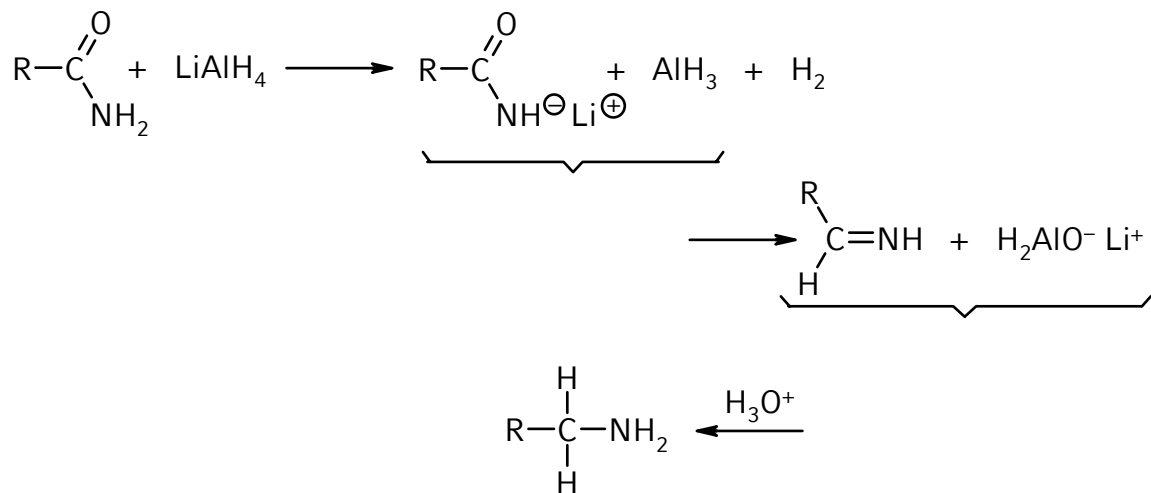
- Acyloin-Kondensation** tritt ein, wenn in  $\text{Et}_2\text{O}$  statt in EtOH gearbeitet wird.



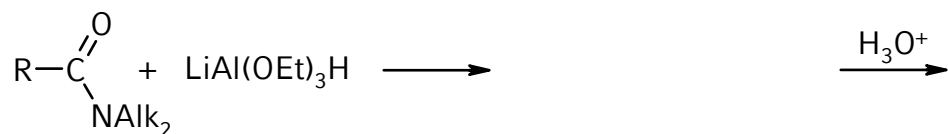
Beste Methode zur  
**Darstellung mittlerer und großer Ringe**  
(Cyclisierung auf der Metalloberfläche).

## Amide

- mit wenigstens 1 H am Stickstoff werden **durch LiAlH<sub>4</sub> zu Aminen** reduziert.  
Wahrscheinlicher Mechanismus:

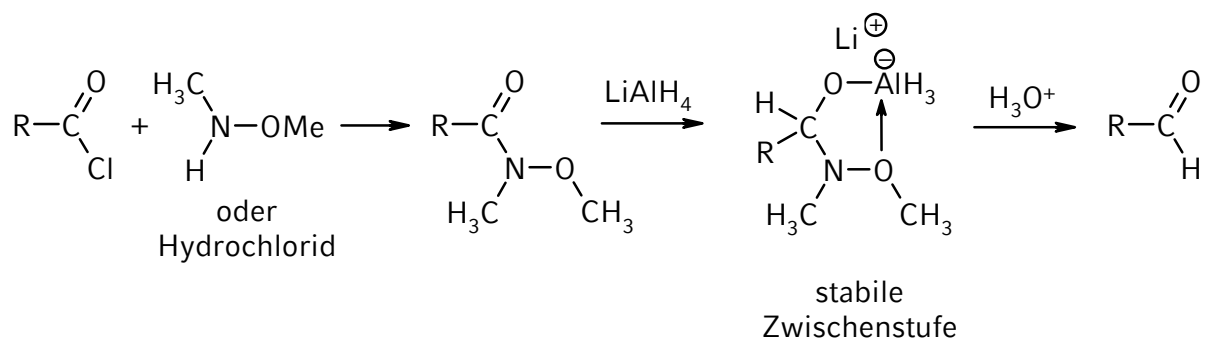


- Bei N,N-Dialkylamiden kann die Reduktion wegen der Stabilität der tetraedrischen Zwischenstufe auf der Stufe des Aldehyds angehalten werden

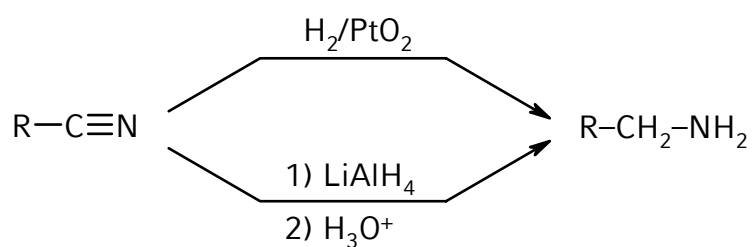


Ein Equivalent des Hydrids muss hierbei langsam zum Amid gegeben werden. Prinzipiell ist die **partielle Reduktion von N,N-Dialkylamiden** auch mit LiAlH<sub>4</sub> möglich.

Besonders geeignet hierfür sind vom N,O-Dimethylhydroxylamin abgeleitete Amide (sog. **Weinreb-Amide**).



## Nitrile



- Die Reduktion mit komplexen Lithiumhydriden kann aber **auch zum Aldehyd** führen. Zu diesem Zweck lassen sich bevorzugt weniger reaktive Hydrid-Donatoren einsetzen (z. B.  $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$  oder DIBAL-H).



## Carbonsäuren

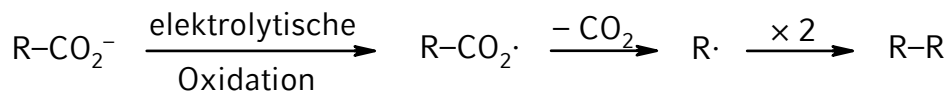
- Die Reaktivität von  $\text{LiAlH}_4$  ist so groß, dass selbst das Li-Carboxylat angegriffen werden kann. Vgl. Reaktion von Carbonsäuren mit  $\text{RLi}$ !





## 8.5 Decarboxylierungen

**Kolbe-Elektrolyse** (vgl. Kap. 1)

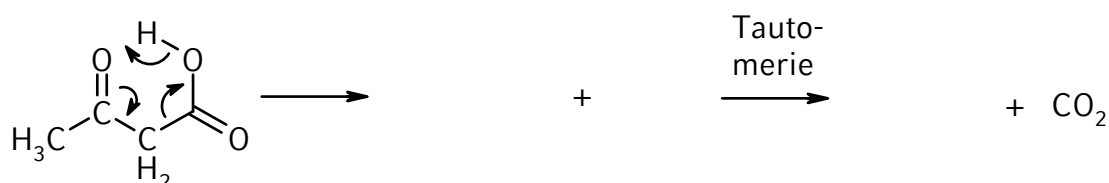


### CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus Carboxylat-Anionen

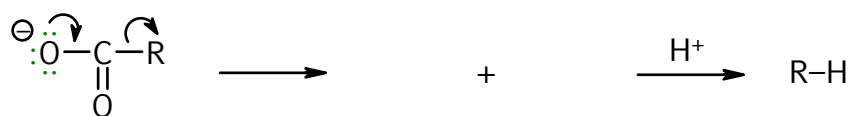
Wiederhole: Carboxylierung von RLi und RMgX bzw. Phenolat-Ion

Thermodynamik:  $\text{R-CO}_2\text{H} \longrightarrow \text{R-H} + \text{CO}_2$  ;  $\Delta H^0 = -30 \text{ kJ mol}^{-1}$

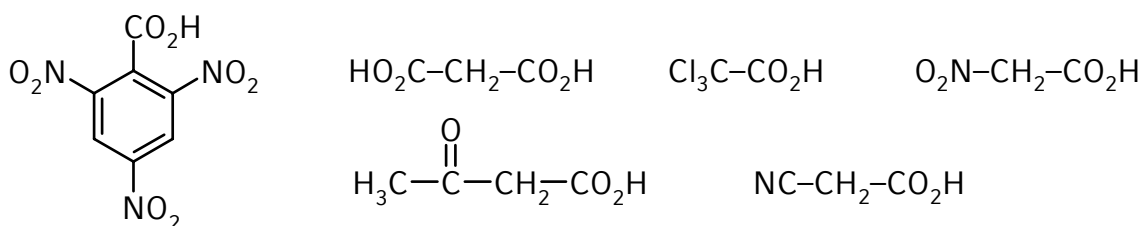
Bei **1,3-Dicarbonsäuren** und **β-Ketocarbonsäuren** erfolgt Decarboxylierung über cyclischen Übergangszustand



Auch ohne eine β-Oxo-Gruppe kann das Carboxylat-Ion CO<sub>2</sub> abspalten, wenn das resultierende Carbanion durch Elektronen-Akzeptoren stabilisiert ist.



Bei 100–150 °C decarboxylieren z. B.

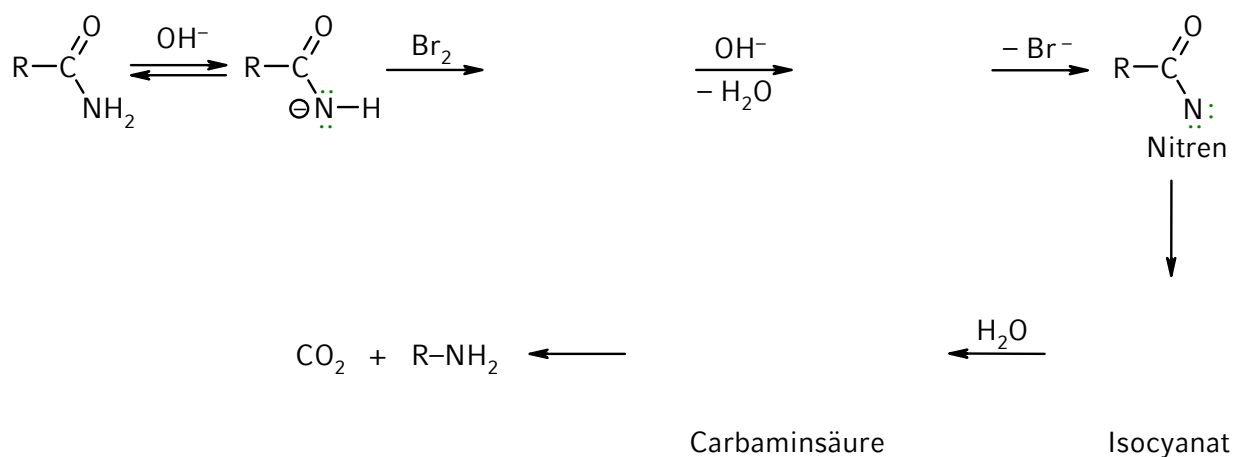


### Decarbonylierung von Acylium-Ionen



## 8.6 Umlagerungen von Carbonsäure-Derivaten

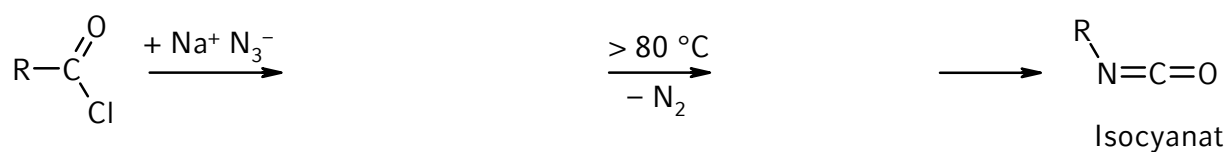
### Hofmann-Abbau von Säure-Amiden



Nicht immer tritt das **Acylnitren** als Zwischenstufe auf; die Brom-Abspaltung und die Alkylwanderung können auch konzertiert ablaufen.

Mechanistisch verwandt sind **Lossen-Abbau**, **Curtius-** und **K. F. Schmidt-Abbau**.

### Curtius-Abbau

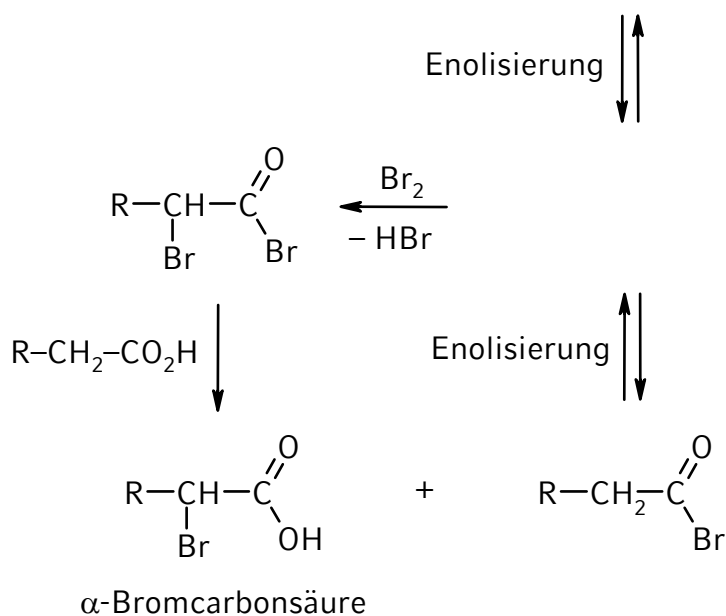
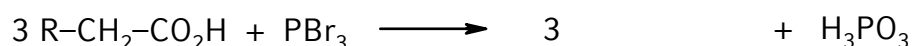
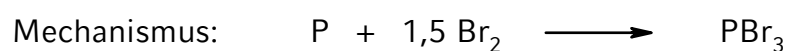
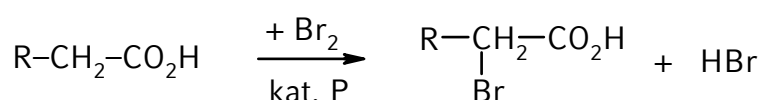


Beim Arbeiten unter Wasserausschluss (z. B. in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) kann Isocyanat isoliert werden.

## 8.7 Funktionalisierte Carbonsäuren und -derivate

### Halogencarbonsäuren

- Die radikalische Halogenierung von Essigsäure ist möglich, wird aber im Labor nicht durchgeführt.
- Die radikalische Halogenierung höherer Carbonsäuren liefert Isomeren-gemische.
- Hell-Volhard-Zelinsky-Reaktion:**  $\alpha$ -Brom-carbonsäuren

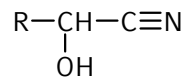


Werden stöchiometrische Mengen P oder PBr<sub>3</sub> eingesetzt, wird das  $\alpha$ -Bromcarbonsäure-bromid isoliert.

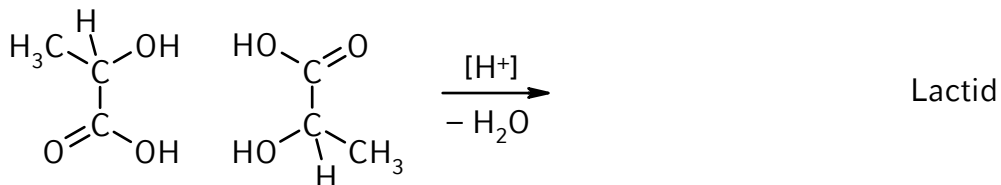
- **Nucleophile Substitution des Broms** in  $\alpha$ -Bromcarbonsäuren durch  $\text{OH}^-$  (Behandeln mit wässriger Base  $\rightarrow$   $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren),  $\text{NH}_3$  ( $\rightarrow$   $\alpha$ -Aminosäuren) und  $\text{CN}^-$  ( $\rightarrow$  2-Cyanocarbonsäure  $\rightarrow$  1,3-Dicarbonsäure)

## Hydroxycarbonsäuren

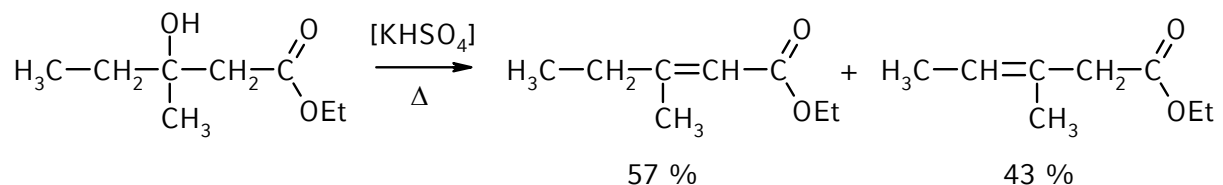
- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren durch Hydrolyse von  $\alpha$ -Bromcarbonsäuren (s. oben)
- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren durch Hydrolyse von Cyanhydrinen



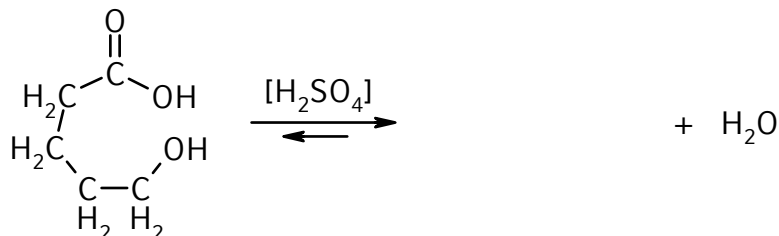
- Beim Erhitzen mit Säure bilden  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren ein **Dilacton (Lactid)**



- $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren spalten unter diesen Bedingungen Wasser ab.



- $\gamma$ - und  $\delta$ -Hydroxycarbonsäuren bilden Lactone

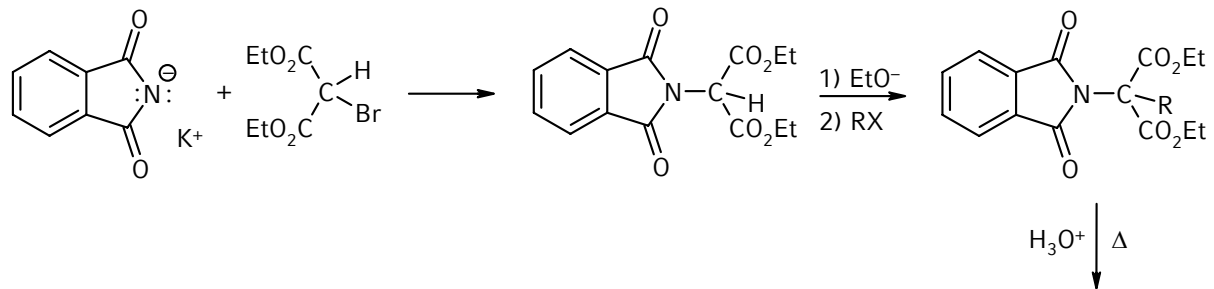


## $\alpha$ -Aminosäuren und Peptide

### Herstellung

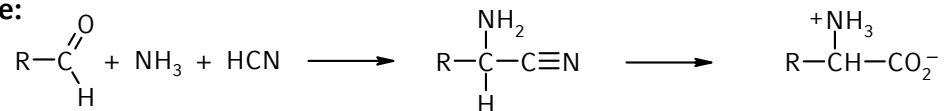
Umsetzung von  $\alpha$ -Bromcarbonsäuren mit  $\text{NH}_3$  (häufig geringe Ausbeuten)

oder **nach Gabriel**

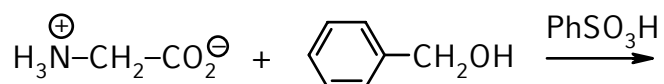


### Strecker-Synthese:

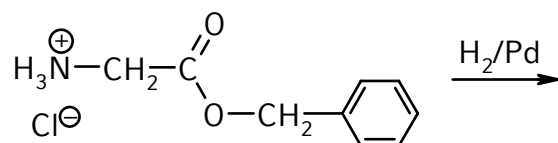
vgl. Kap. 7



**Veresterung** wird wie bei gewöhnlichen Carbonsäuren durch Erhitzen mit Alkoholen unter  $\text{H}^+$ -Katalyse erreicht.

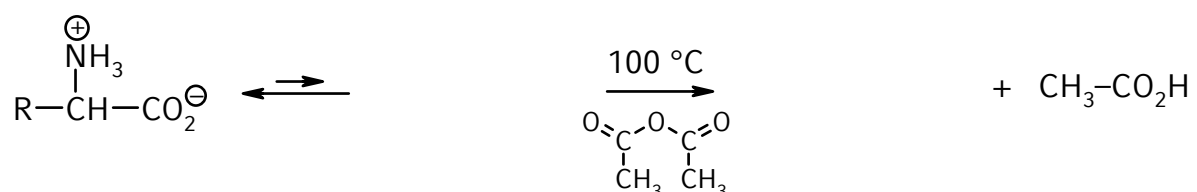


Benzylester können hydrogenolytisch gespalten werden ( $\text{Ph}-\text{CH}_3$  als Schutzgruppe!)

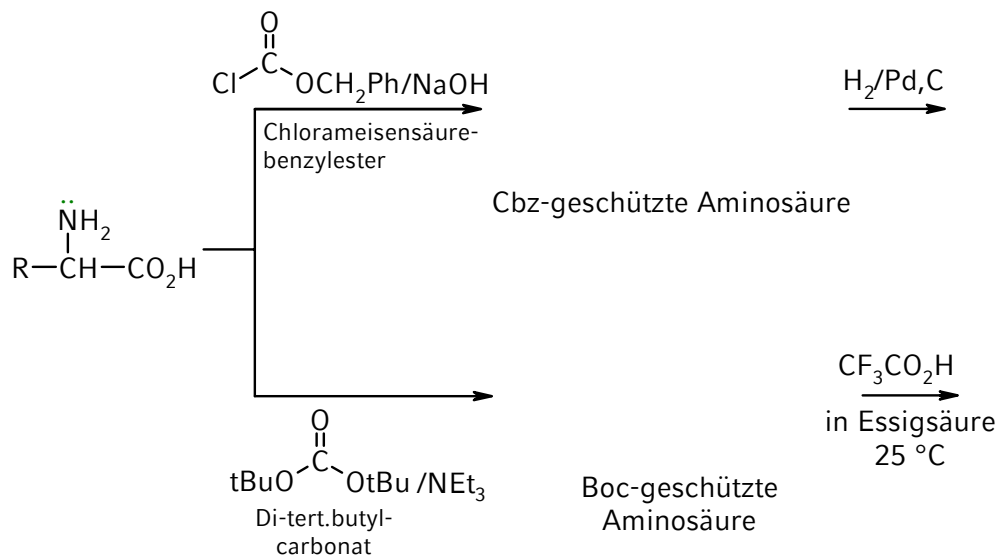


### Acylierung der Aminogruppe

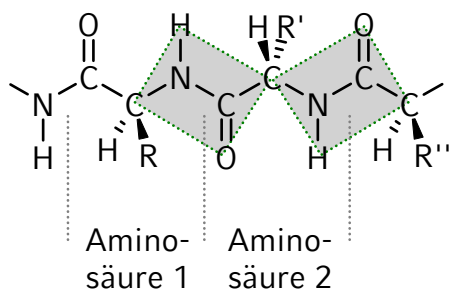
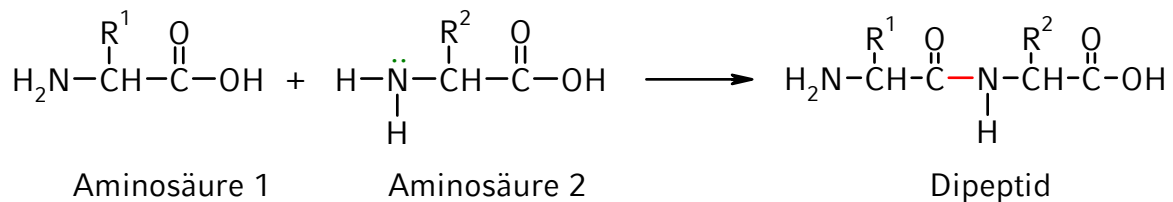
z. B. Acetylierung mit Acetanhydrid:



Analog: Einführung des Benzyloxycarbonylrests ( $\text{PhCH}_2\text{O-C(O)-}$ , Cbz = Carboxybenzoxy) oder des tert-Butoxycarbonylrests ( $\text{tBuO-C(O)-}$ , Boc) als Schutzgruppen



## Peptid-Bindung

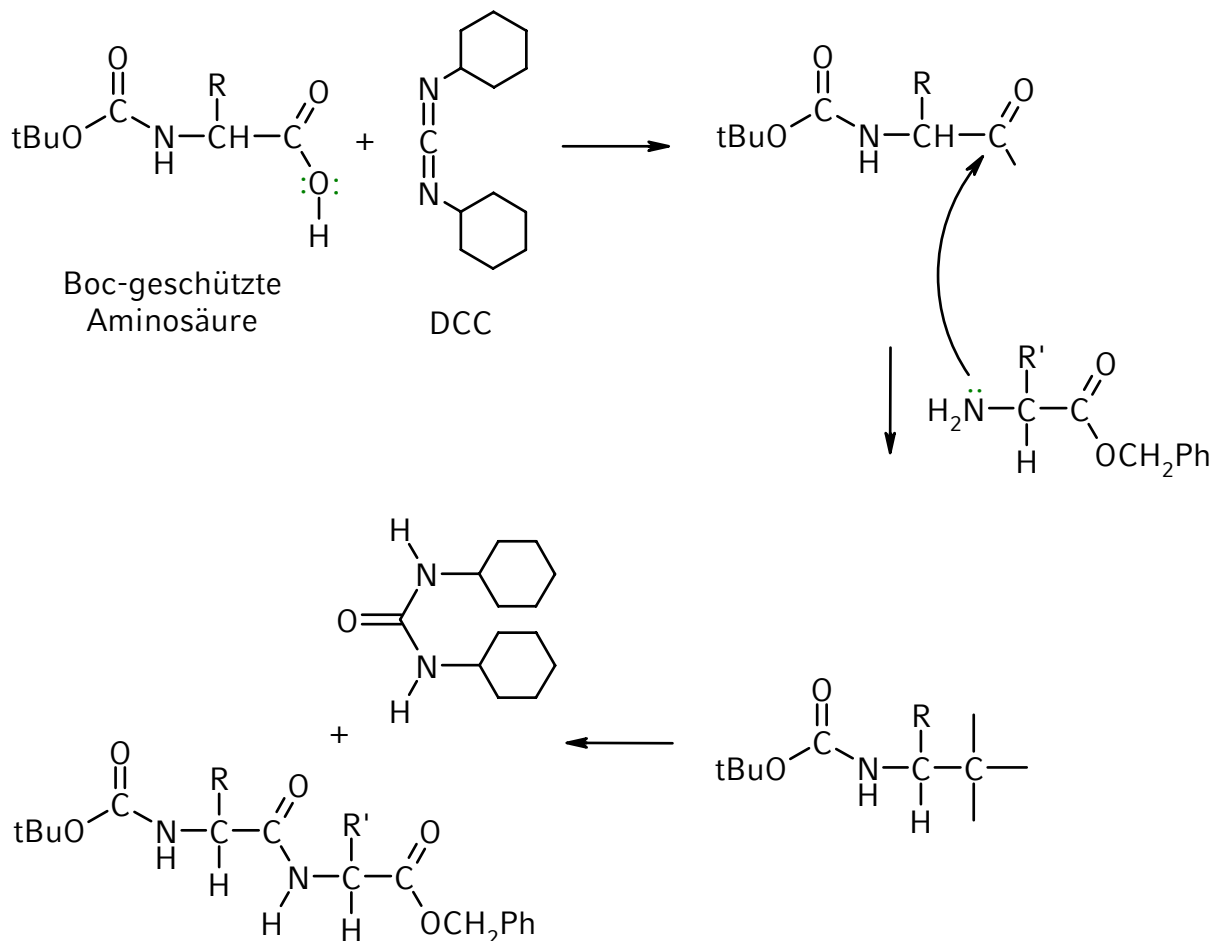


Ausschnitt aus Polypeptid

Die gestrichelten Rechtecke zeigen die verschiedenen coplanaren Bereiche

## Peptid-Synthese

Wenn man bei Aminosäure 1 die Aminogruppe schützt, bei Aminosäure 2 die Carboxygruppe, kann die freie Carboxygruppe von Aminosäure 1 mit der freien Aminogruppe der Aminosäure 2 verknüpft werden. Eine Verknüpfung unter milden Bedingungen gelingt mit **Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)**.



Nach Ausbildung der Peptid-Bindung können die Schutzgruppen abgespalten werden.

**Merrifield-Festphasen-Peptid-Synthese:** s. Lehrbücher