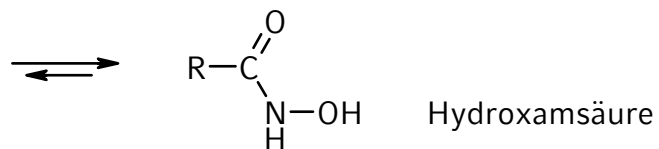
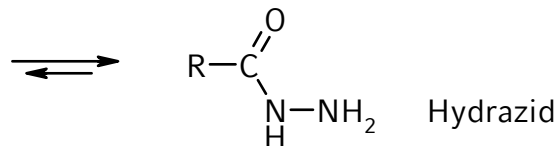
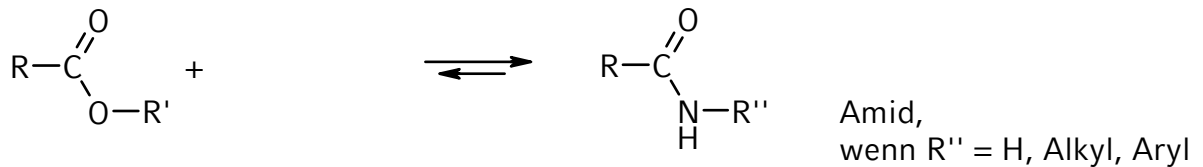
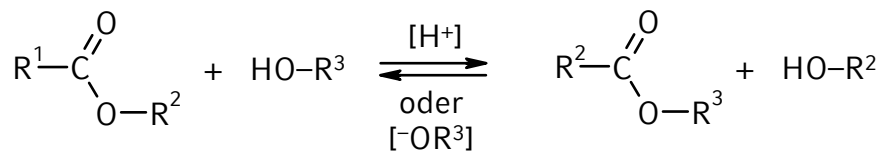


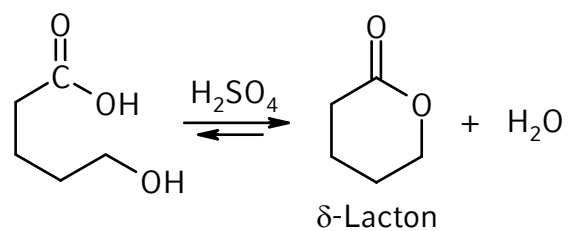
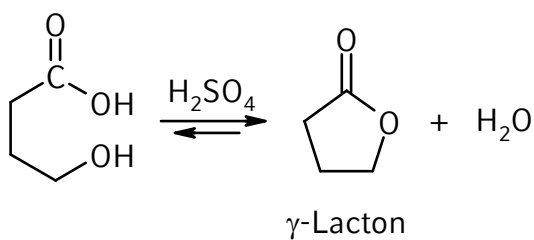
- **Umsetzungen von Estern**

Umesterung in Gegenwart katalytischer Mengen Säure oder Base.



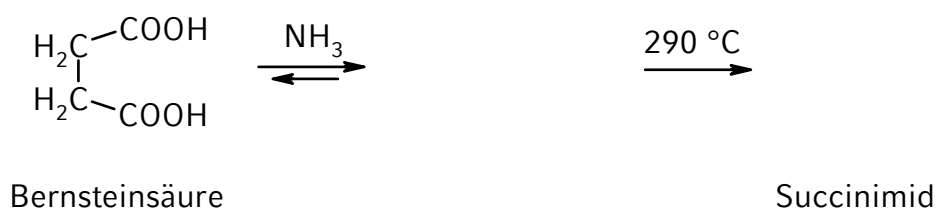
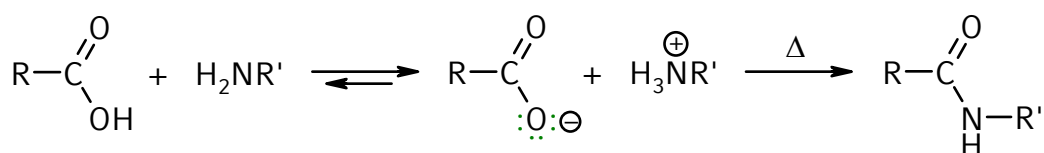
(geringere Reaktionsgeschwindigkeiten als bei Umsetzungen von RCOCl oder Carbonsäure-anhydriden)

- Intramolekulare Ester = **Lactone**

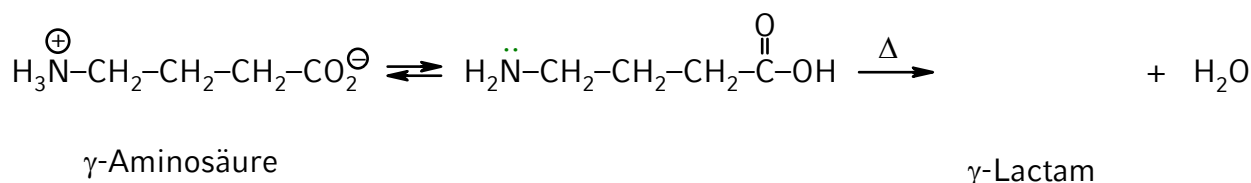


Carbonsäure-Amide

- 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**



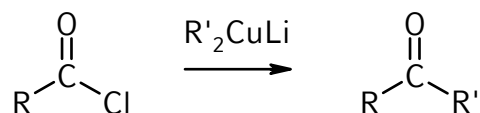
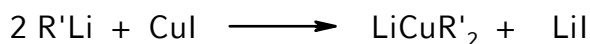
- **Hydrolyse von Amiden** unter stark sauren ($\rightarrow \text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{NH}_3^+$) oder stark basischen Bedingungen ($\rightarrow \text{RCO}_2^- + \text{R}'-\text{NH}_2$).

- **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.

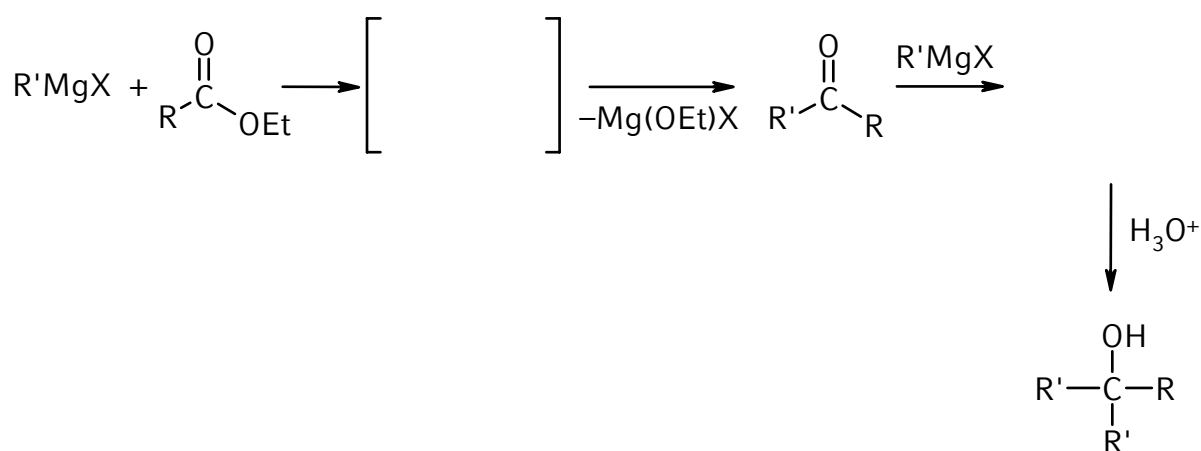


Weniger reaktive Organometallverbindungen reagieren nur langsam mit Ketonen und sind somit besonders geeignet für selektive Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden.

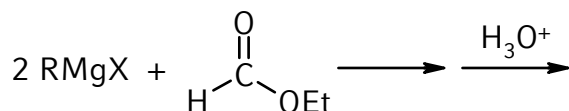


Organokupfer-Verbindungen reagieren rasch mit Carbonsäurechloriden und Aldehyden, langsam mit Ketonen, gar nicht mit Estern, Amiden und Nitrilen.

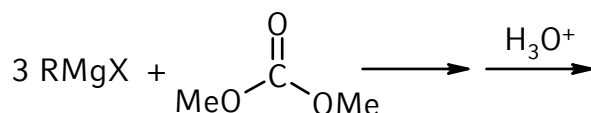
Da Ester weniger reaktiv sind als Ketone, können Ketone nicht durch Umsetzung von Estern mit Grignard-Reagenzien erzeugt werden. Die **Umsetzung von Estern mit Grignard-Verbindungen** ist eine einfache Darstellungsmethode für **tertiäre Alkohole mit zwei gleichen Resten**.



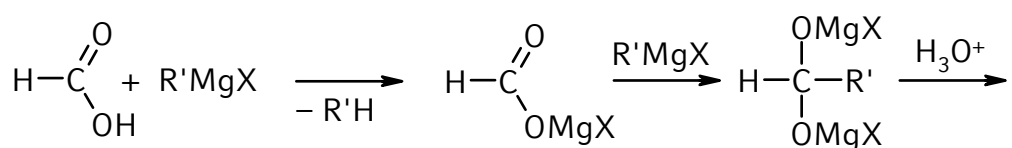
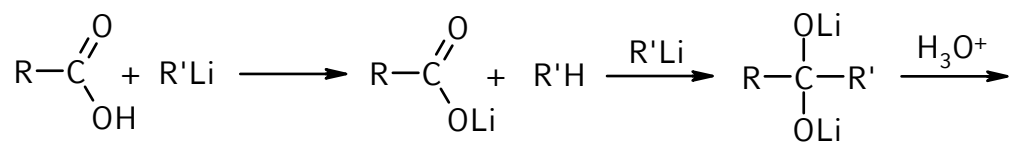
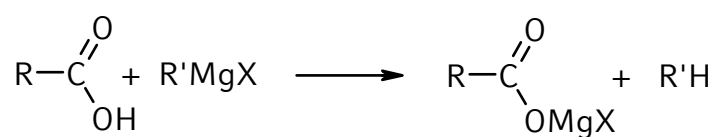
Sekundäre Alkohole mit zwei gleichen Resten aus Ameisensäureester



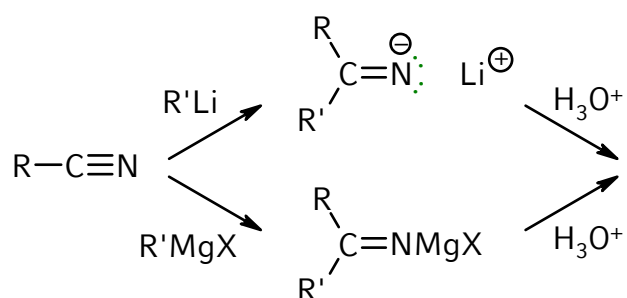
Tertiäre Alkohole mit drei gleichen Resten aus Dimethylcarbonat



Umsetzungen von Carbonsäuren



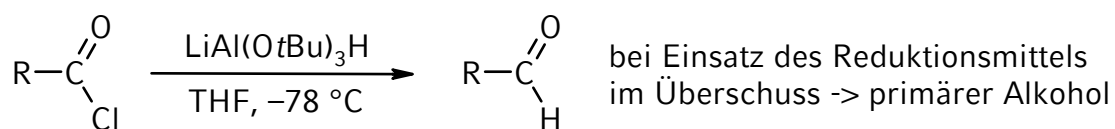
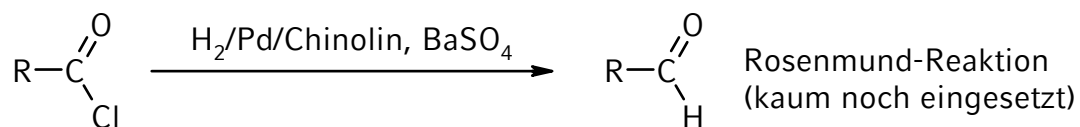
Keton-Synthese aus Nitrilen



8.4 Reduktionen von Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivaten

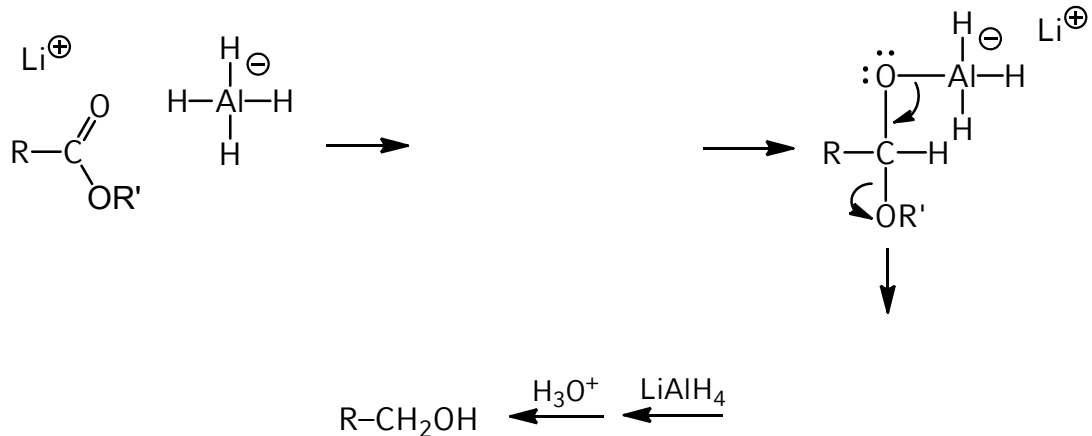
vgl. Kap. 6

Säurechloride



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

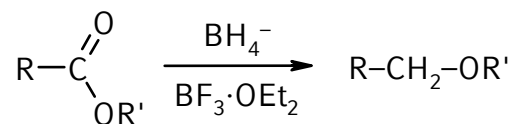
Ester werden durch LiAlH_4 zu Alkoholen reduziert



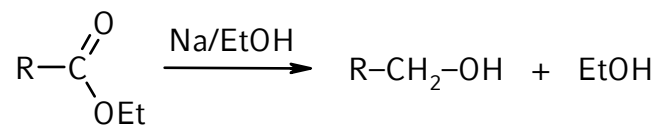
- Ester können mit **DIBAL-H** (Diisobutylaluminiumhydrid) zum **Aldehyd** reduziert werden, weil die primär gebildete Alkoxy-aluminium-Verbindung unter den Reaktionsbedingungen nicht weiterreagiert.



- NaBH_4 in EtOH reagiert nur mit RCOCl , Aldehyden und Ketonen, nicht mit Estern.
- BH_4^- reagiert aber mit Estern nach Lewis-Säure-Zusatz.

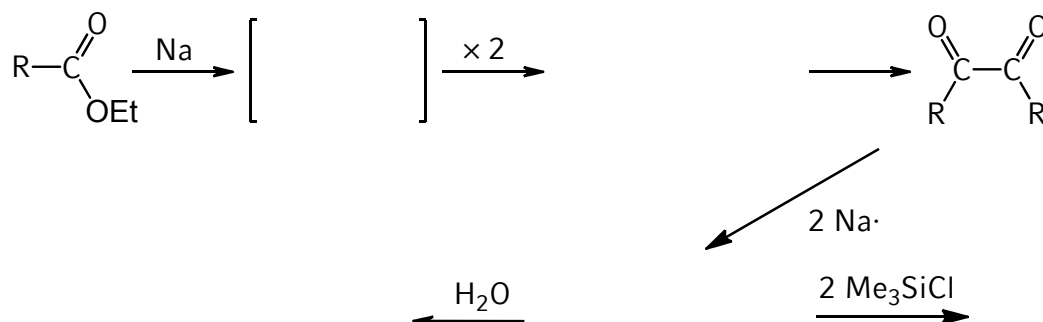


- Bouveault-Blanc-Verfahren**



Reaktionsprodukt wie mit LiAlH_4 , aber billigere Reagenzien

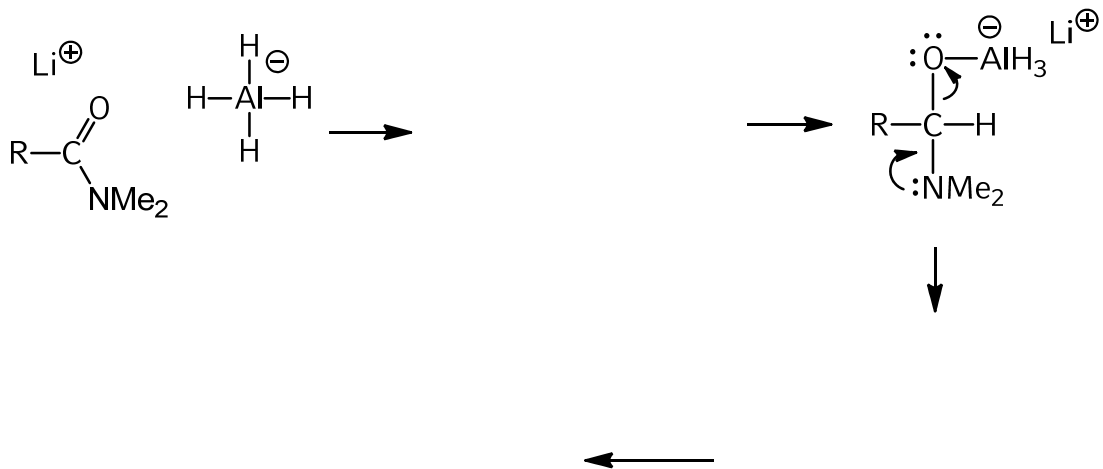
- Acyloin-Kondensation** tritt ein, wenn in Et_2O statt in EtOH gearbeitet wird.



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

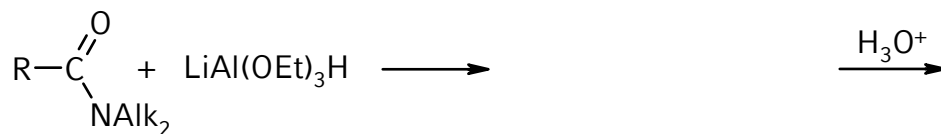
Amide

- werden **durch LiAlH₄ zu Aminen** reduziert. Wahrscheinlicher Mechanismus:



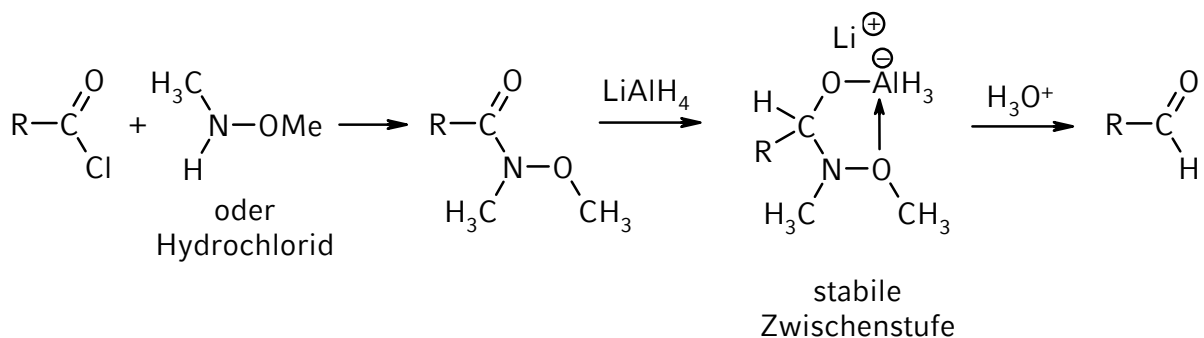
Primäre und sekundäre Amide werden zunächst deprotoniert

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

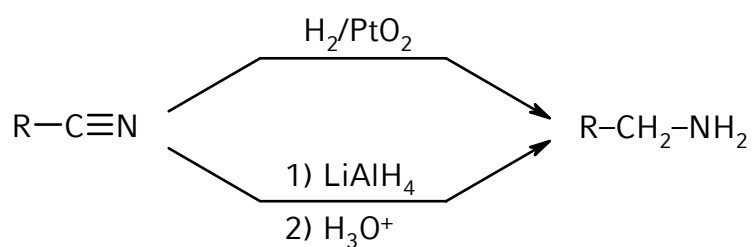


Ein Equivalent des Hydrids muss hierbei langsam zum Amid gegeben werden. Prinzipiell ist die **partielle Reduktion von N,N-Dialkylamiden** auch mit LiAlH₄ möglich.

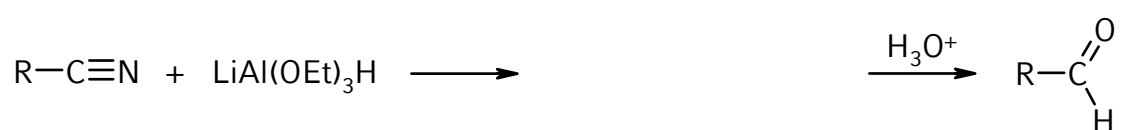
Besonders geeignet hierfür sind vom N,O-Dimethylhydroxylamin abgeleitete Amide (sog. **Weinreb-Amide**).



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).



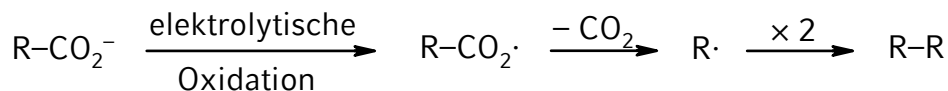
Carbonsäuren

- Die Reaktivität von LiAlH_4 ist so groß, dass selbst das Li-Carboxylat angegriffen werden kann. Vgl. Reaktion von Carbonsäuren mit RLi !



8.5 Decarboxylierungen

Kolbe-Elektrolyse (vgl. Kap. 1)

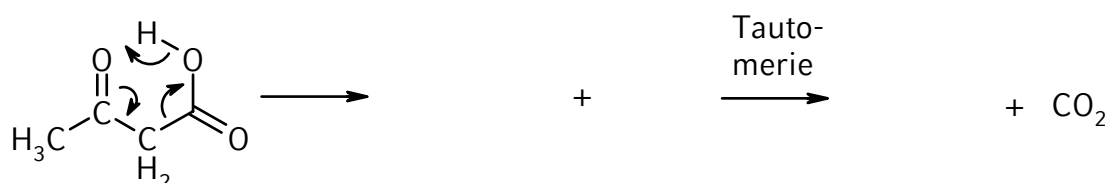


CO₂-Abspaltung aus Carboxylat-Anionen

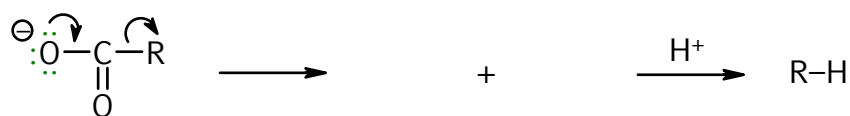
Wiederhole: Carboxylierung von RLi und RMgX bzw. Phenolat-Ion

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

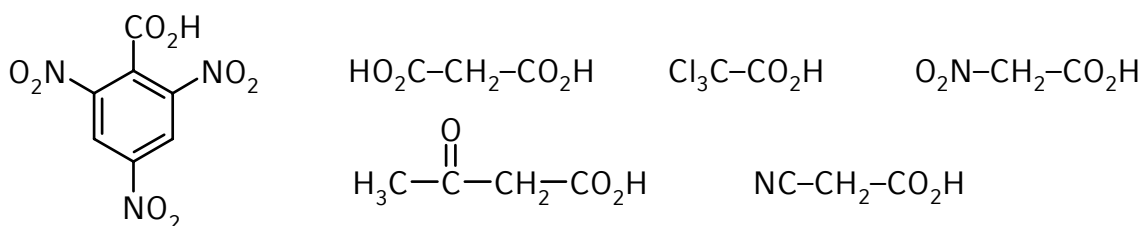
Bei **1,3-Dicarbonsäuren** und **β-Ketocarbonsäuren** erfolgt Decarboxylierung über cyclischen Übergangszustand



Auch ohne eine β-Oxo-Gruppe kann das Carboxylat-Ion CO₂ abspalten, wenn das resultierende Carbanion durch Elektronen-Akzeptoren stabilisiert ist.



Bei 100–150 °C decarboxylieren z. B.

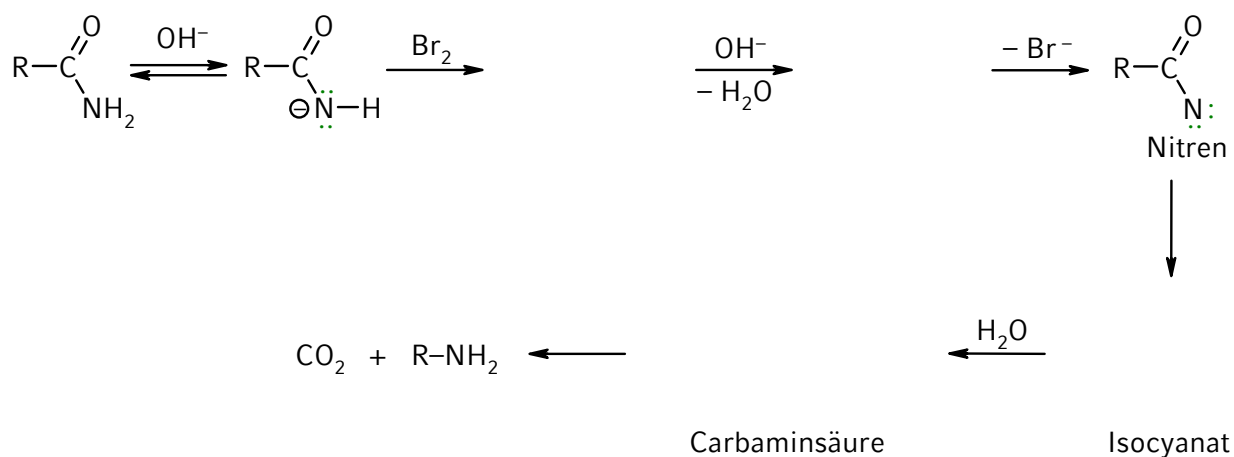


Decarbonylierung von Acylium-Ionen



8.6 Umlagerungen von Carbonsäure-Derivaten

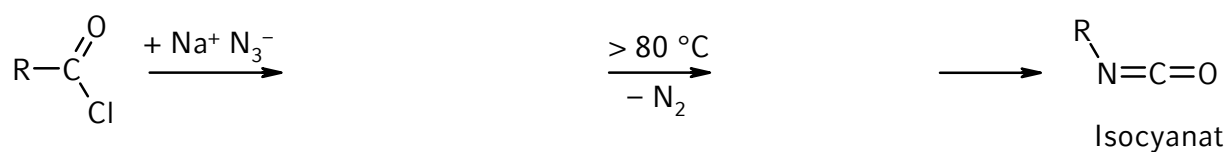
Hofmann-Abbau von Säure-Amiden



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

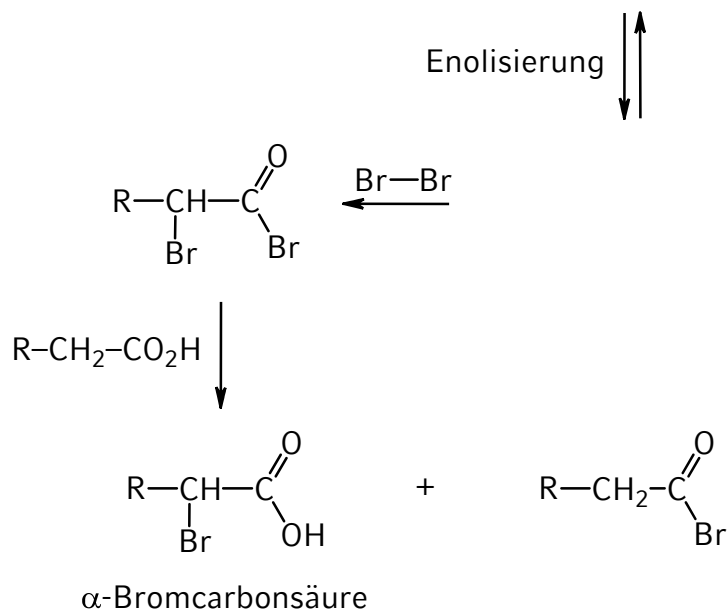
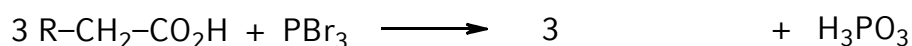
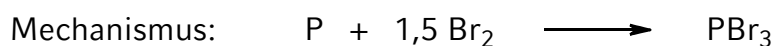
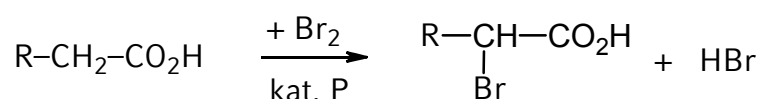


Beim Arbeiten unter Wasserausschluss (z. B. in CH_3CN) kann Isocyanat isoliert werden.

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:** α -Brom-carbonsäuren

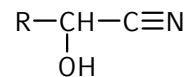


Werden stöchiometrische Mengen P oder PBr₃ eingesetzt, wird das α -Bromcarbonsäure-bromid isoliert.

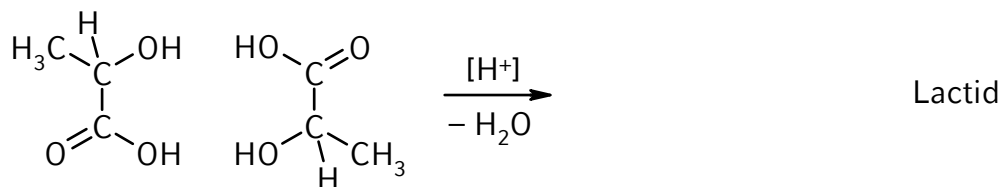
- **Nucleophile Substitution des Broms** in α -Bromcarbonsäuren durch OH^- (Behandeln mit wässriger Base $\rightarrow$ α -Hydroxycarbonsäuren), NH_3 ($\rightarrow$ α -Aminosäuren) und CN^- ($\rightarrow$ 2-Cyanocarbonsäure $\rightarrow$ 1,3-Dicarbonsäure)

Hydroxycarbonsäuren

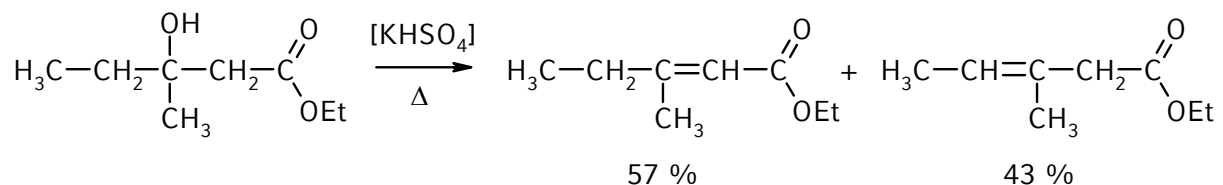
- α -Hydroxycarbonsäuren durch Hydrolyse von α -Bromcarbonsäuren (s. oben)
- α -Hydroxycarbonsäuren durch Hydrolyse von Cyanhydrinen



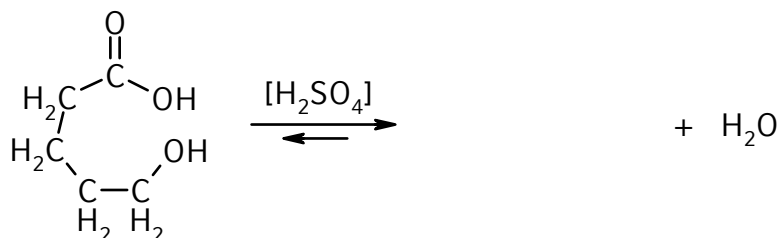
- Beim Erhitzen mit Säure bilden α -Hydroxycarbonsäuren ein **Dilacton (Lactid)**



- β -Hydroxycarbonsäuren spalten unter diesen Bedingungen Wasser ab.



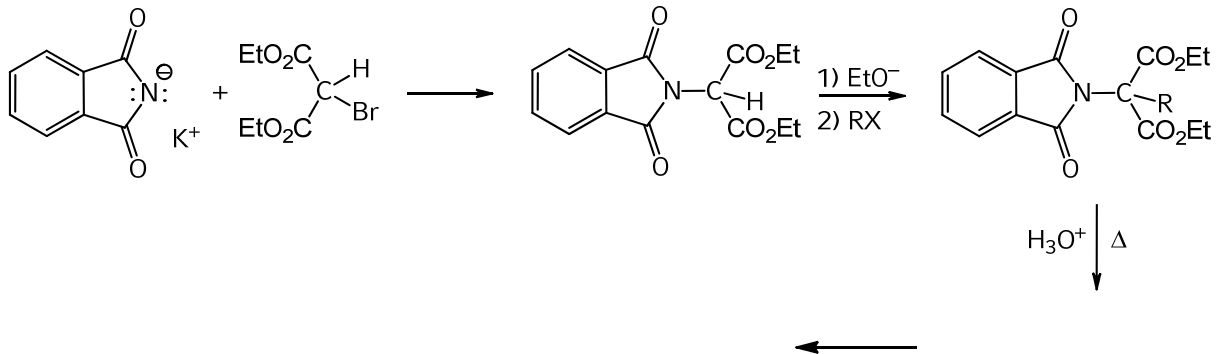
- γ - und δ -Hydroxycarbonsäuren bilden Lactone



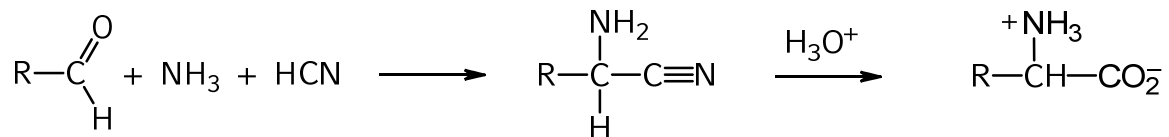
α -Aminosäuren und Peptide

Herstellung

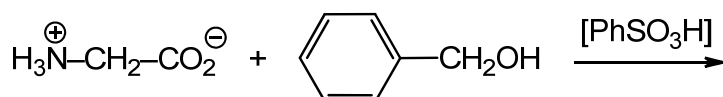
Umsetzung von α -Bromcarbonsäuren mit NH_3 (häufig geringe Ausbeuten)
oder **nach Gabriel**



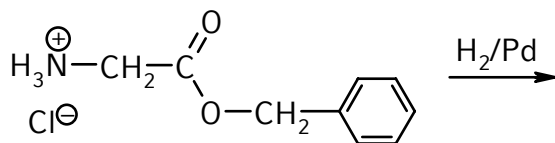
Strecker-Synthese: (vgl. Kap. 7)



Veresterung von Aminosäuren wird wie bei gewöhnlichen Carbonsäuren durch Erhitzen mit Alkoholen unter H^+ -Katalyse erreicht.

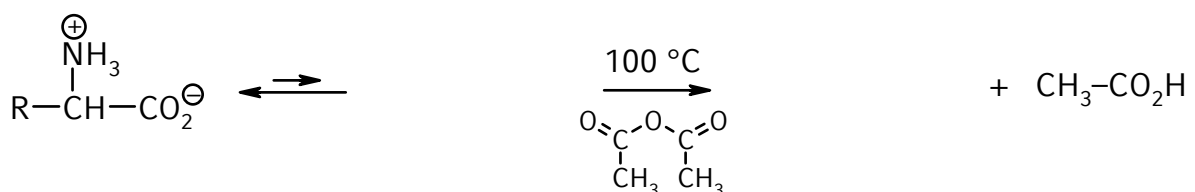


Benzylester können hydrogenolytisch gespalten werden ($\text{Ph}-\text{CH}_2$ als Schutzgruppe!)

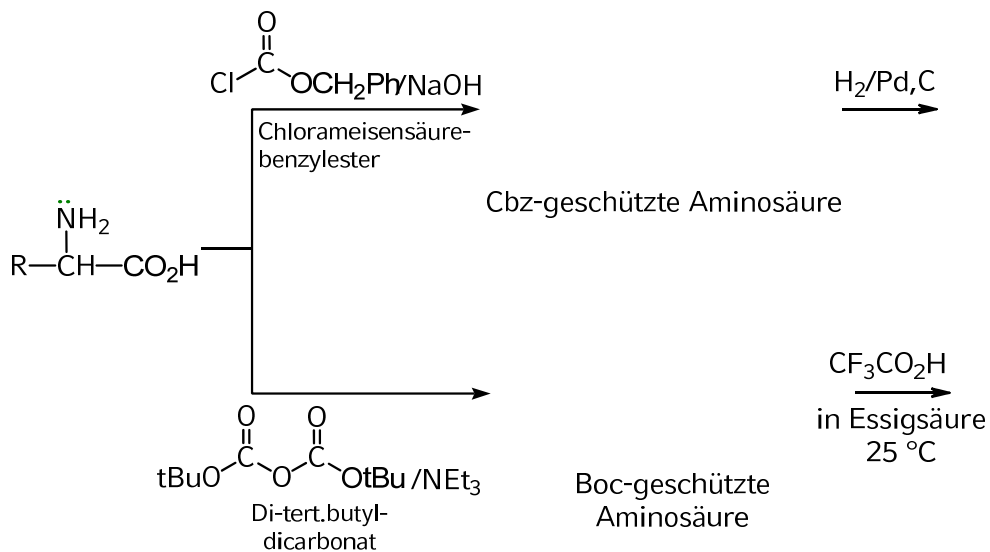


Schützen der Aminogruppe von Aminosäuren

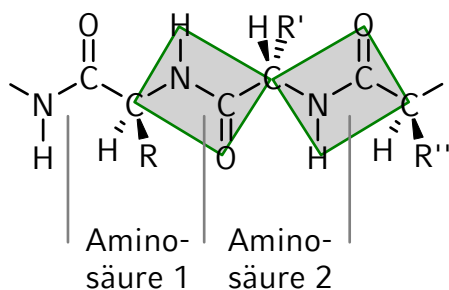
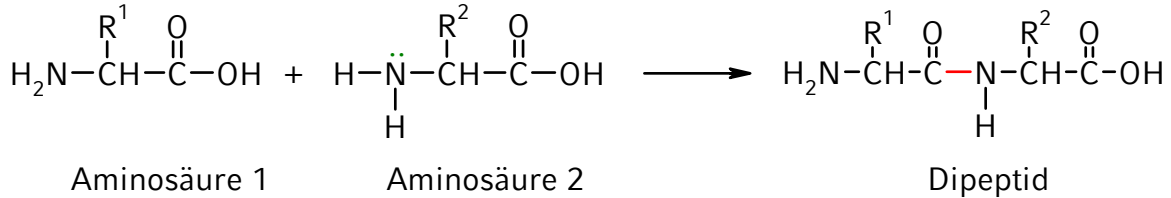
z. B. durch Acetylierung mit Acetanhydrid:



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



Peptid-Bindung

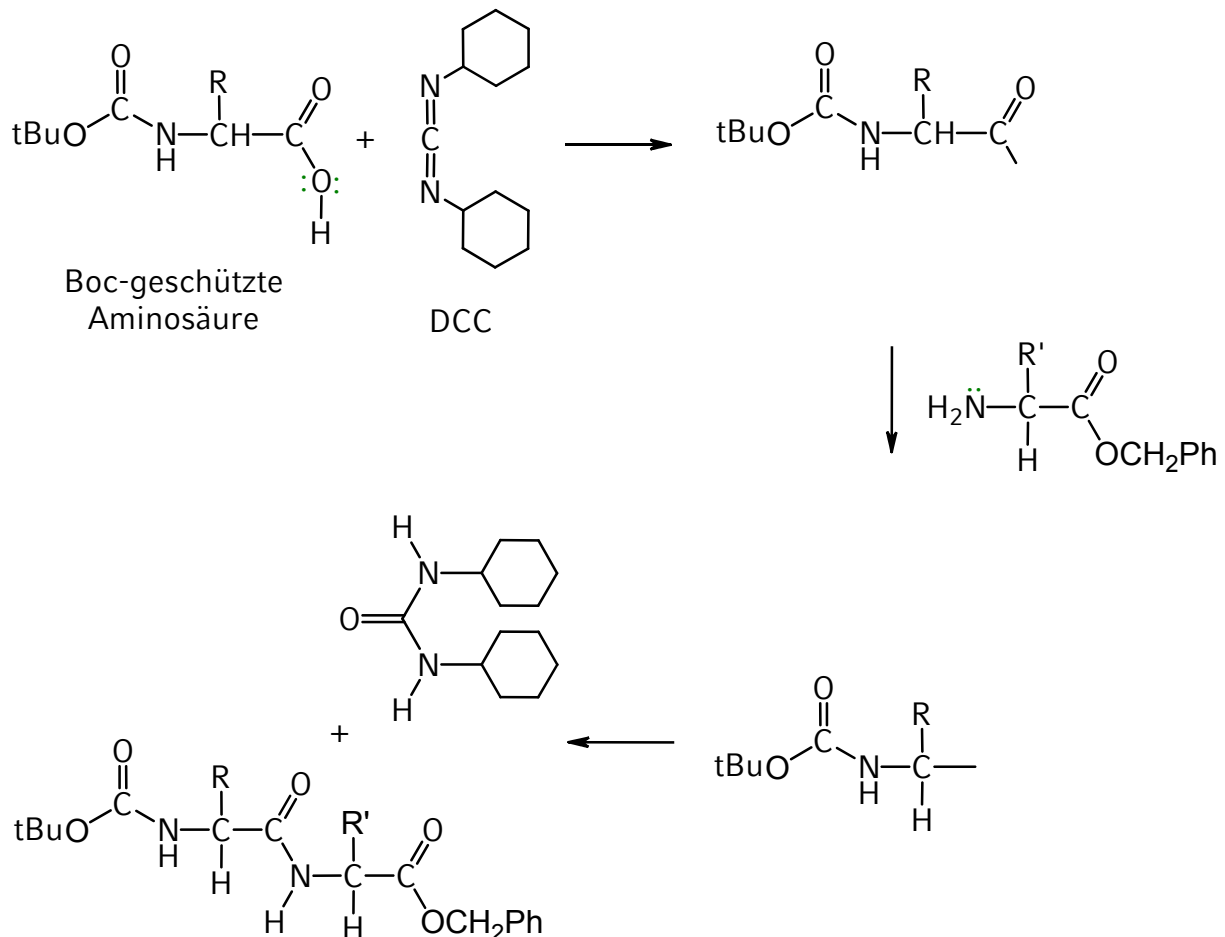


Ausschnitt aus Polypeptid

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