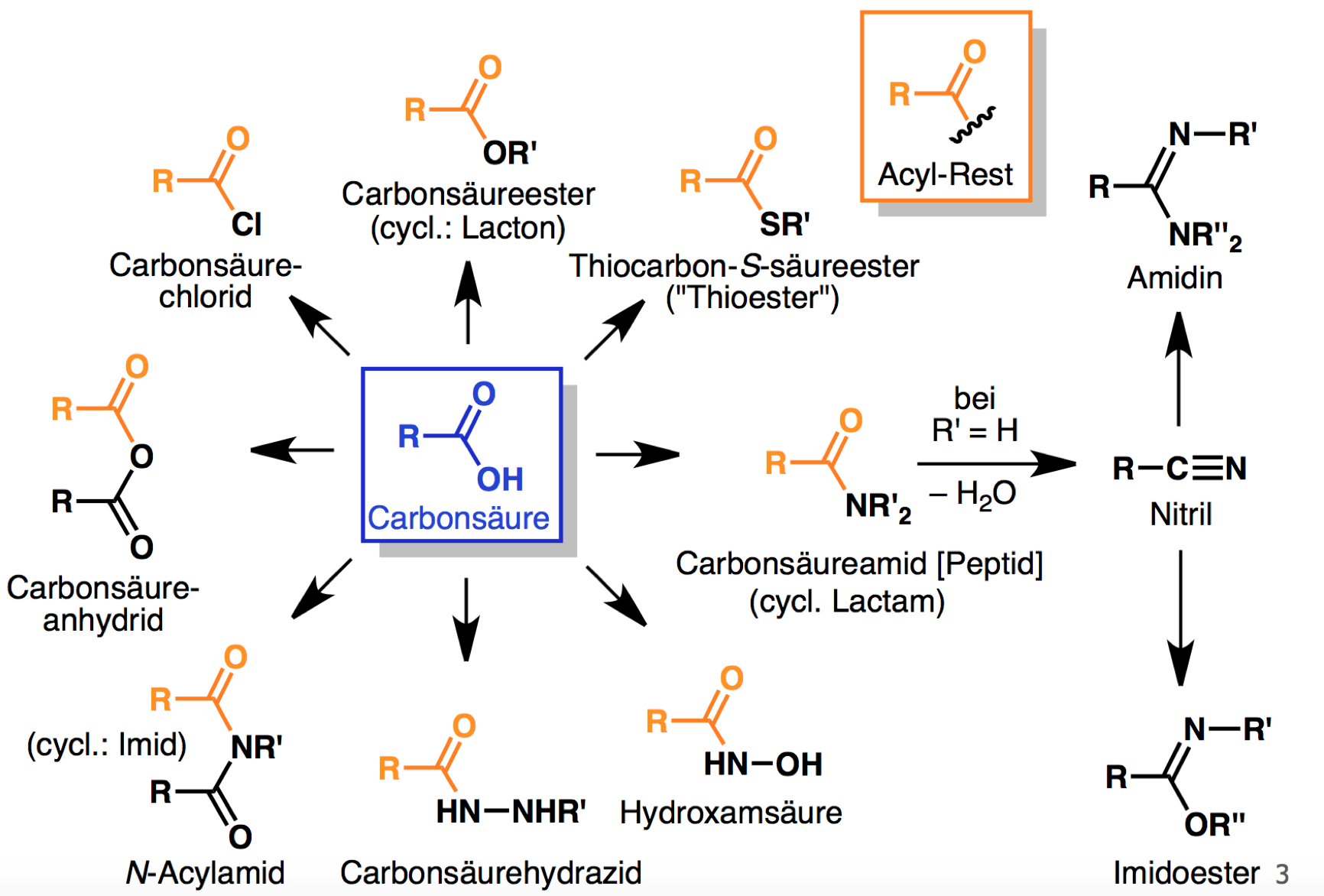
# Kapitel 10 – Carbonsäuren und ihre derivate

## übersicht

Carbonsäurederivate enthalten einen **Acylrest** **RC(=O)-X**. Im Gegensatz zu Aldehyden und Ketonen ist er an ein **Heteroatom** und nicht an ein C oder H gebunden.



Carbonsäureester + H2O

Carbonsäure + Alkohol

*Verseifung*

*(Hydrolyse)*

## Ester

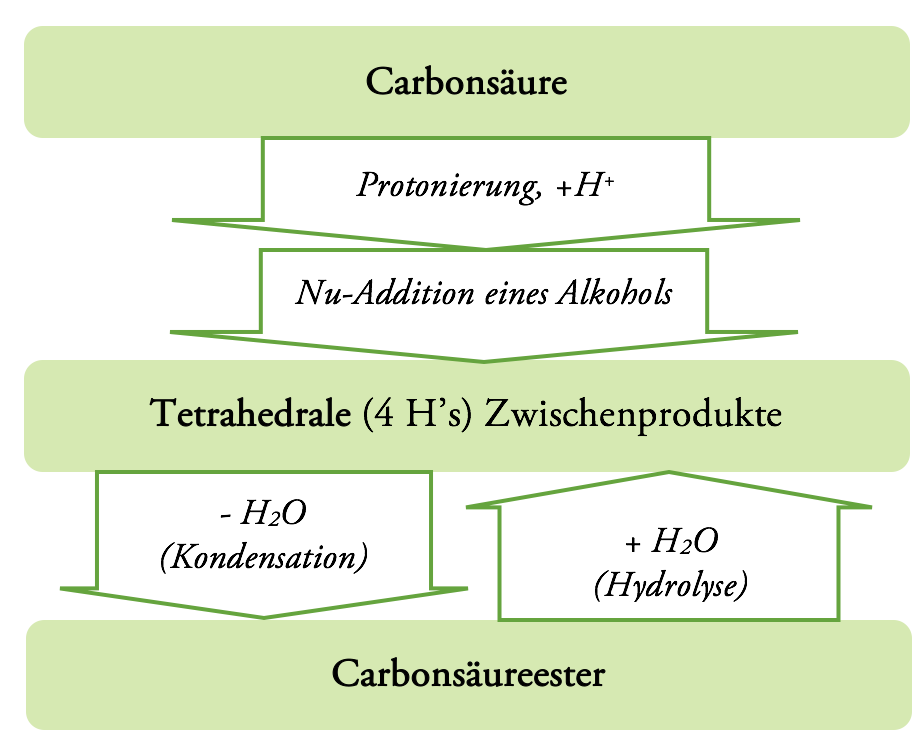
### Veresterungen

*Veresterung*

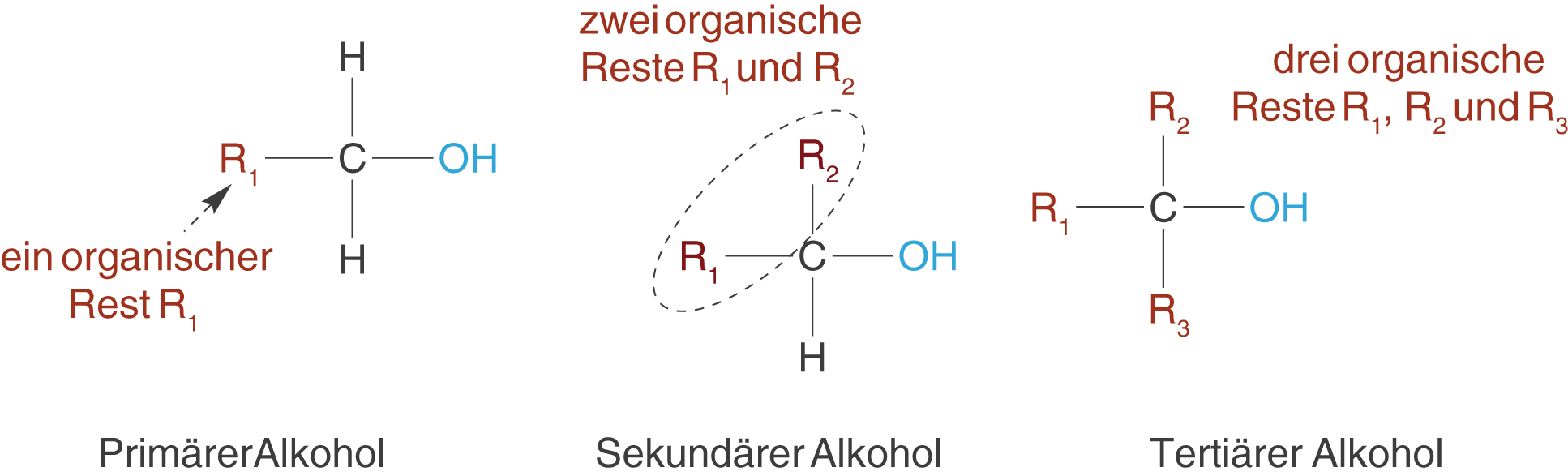
*(Kondensation)*

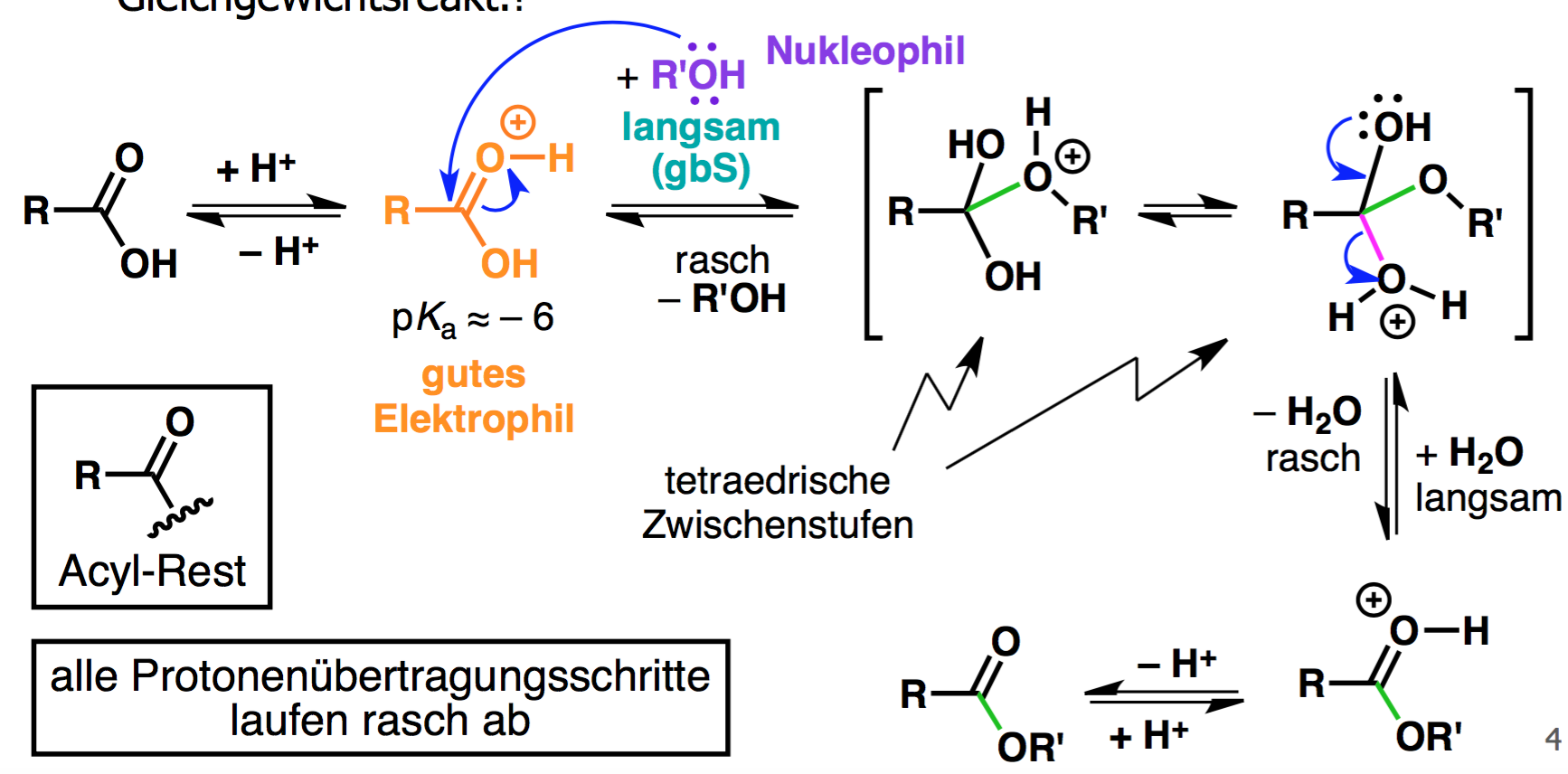
#### säurekatalysierte veresterung / Fischer-veresterung (Aac2)

Die Veresterung der Carbonsäuren gleicht der Acetalisierung von Ketonen, die Verseifung der Umkehrreaktion: der Hydrolyse von Acetalen.



*Zur Erinnerung...*

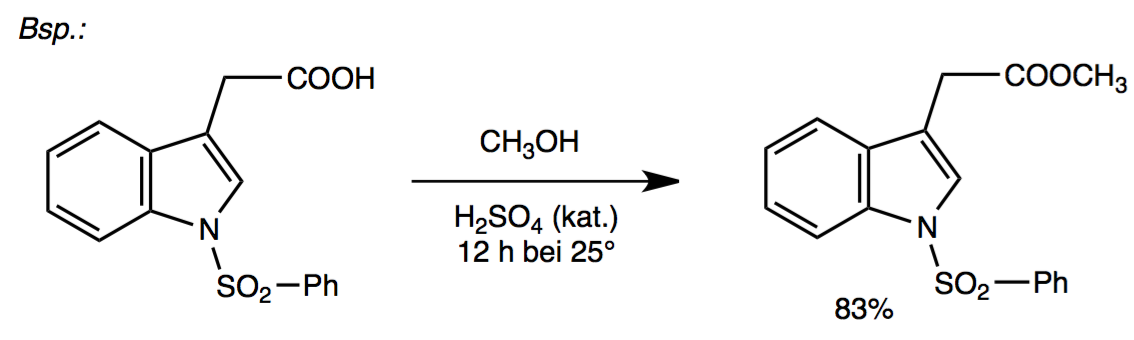




Man spricht bei der säurekatalysierten Veresterung auch von einer **AAc2-Reaktion**, da...

* A = acid (säurekatalysiert)
* Ac = Acyl-O-Spaltung
* 2 = bimolekular (Alkohol & Carbonsäure sind am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt)

Alle Reaktionsschritte sind **GGW-Reaktionen**. Indem man **Wasser oder den Akohol** gleichzeitig als **LM** wählt (d.h. davon grosser Überschuss verwendet), kann man das GGW auf Produktseite verschieben.



#### umesterung/alkoholyse

Die Umsetzung eines Esters in einen anderen durch **Ersetzen der Alkoholgruppe**. Meist ersetzt man einen Methanolrest durch eine andere Gruppe, wobei **MeOH abdestilliert** wird.

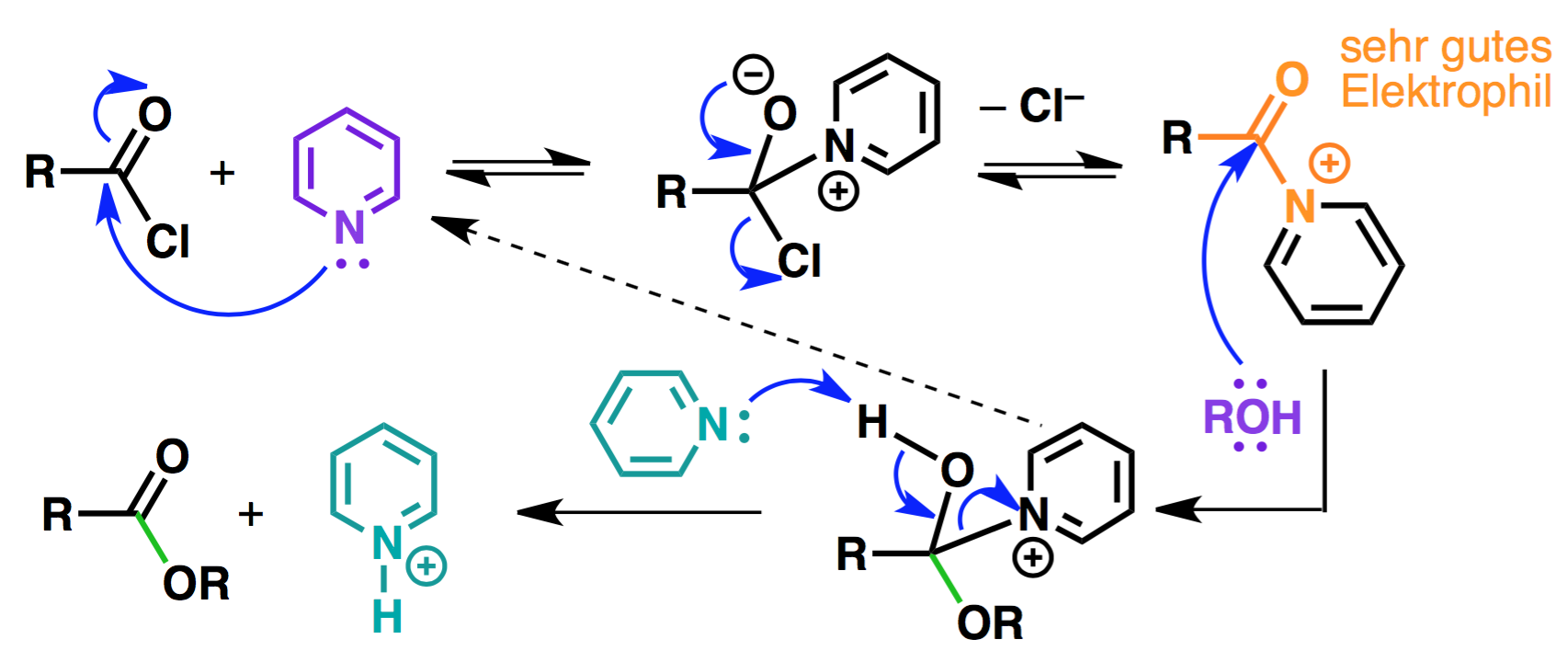
Die Reaktion ist besonders nützlich, wenn man mit **säureempfindlichen Reagenzien** oder **wertvollen Alkoholen** hantiert, die **nicht im Überschuss** vorhanden sind.

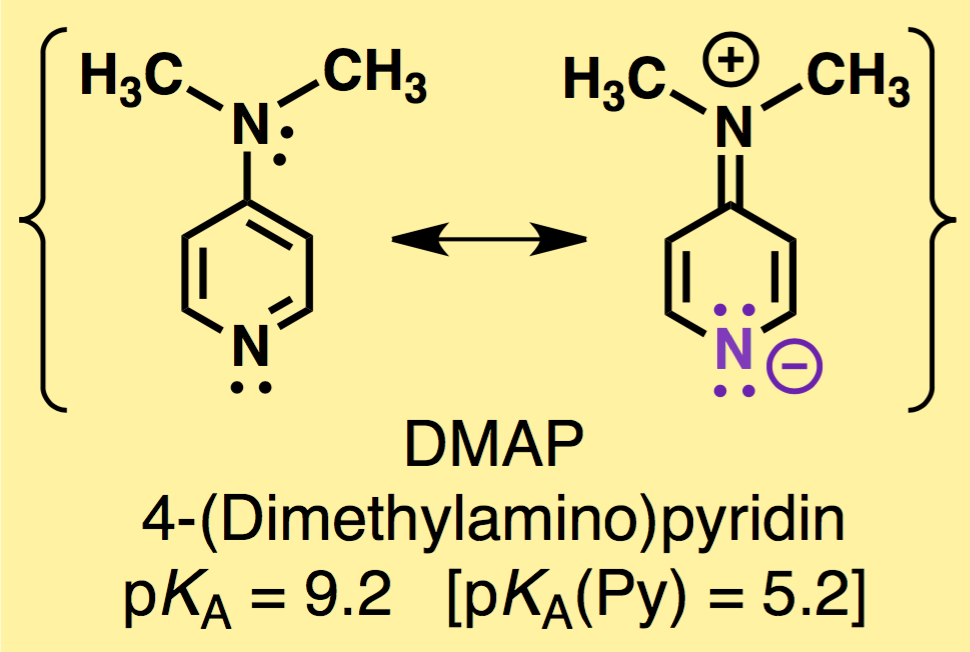
Die Methode beinhaltet meist die **Aktivierung** der **Carbonsäure** und kann **säure- oder basenkatalysiert** sein.

##### Beispiel: basenkatalysierte Alkoholyse

Im Beispiel dient Py als **Nu-Katalysator**. Da es gleichzeitig eine **(schwache) Base** ist, spricht man von basenkatalysierter Alkoholyse.

***RCOCl + R’OH + Py 🡨🡪 RCOOR’ + PyH+Cl-***



1. Aktivierung des **Carbonsäurederivats** durch Raktion mit **Nukleophil** (Pyridin) 🡪 **erhöhte Elektrophilie**
2. Nu-Angriff eines **Alkohols** **ROH**
3. Pyridin bindet saures H-Atom der entstandenen Säure.
4. Es entsteht ein Ester und ein protoniertes Py.

**3°-Alkohole** sind im Vergleich mit 1°- und 2°-Alkoholen oft sterisch gehindert. Dann verwendet man das **stärkere/nukleophilere** **Pyridin-Derivat** (DMAP).

#### O-alkylierung von carboxylationen (Sn2)

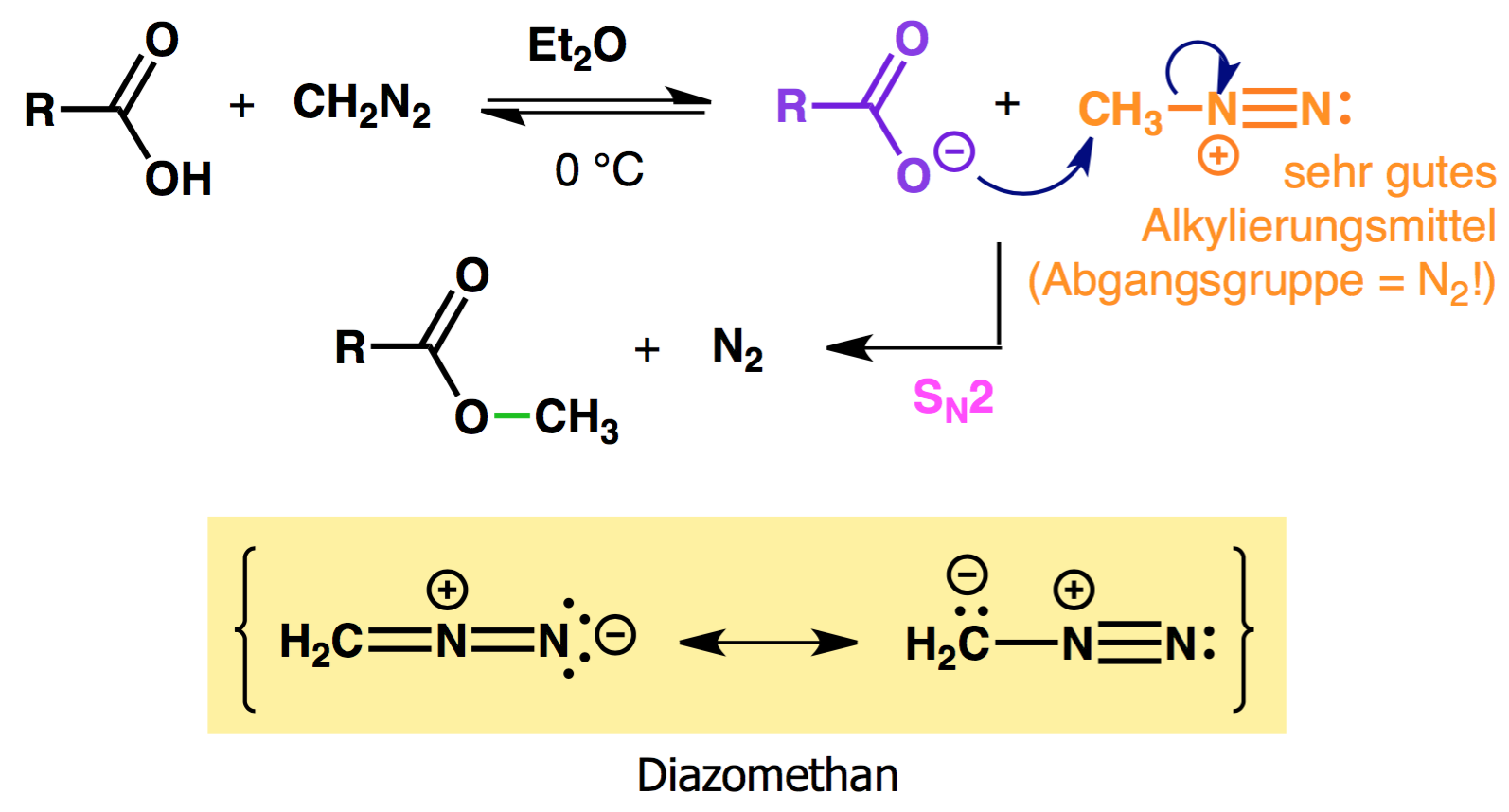


Figure 1: Veresterung mit Diazomethan

### esterspaltungen (verseifung)

Die Esterspaltung ist entweder...

* **Säurekatalysiert:** reversibel(GGW), z.B. AAl1 (keine Verseifung!)
* **Basenkatalysiert**: irreversibel, BAc2

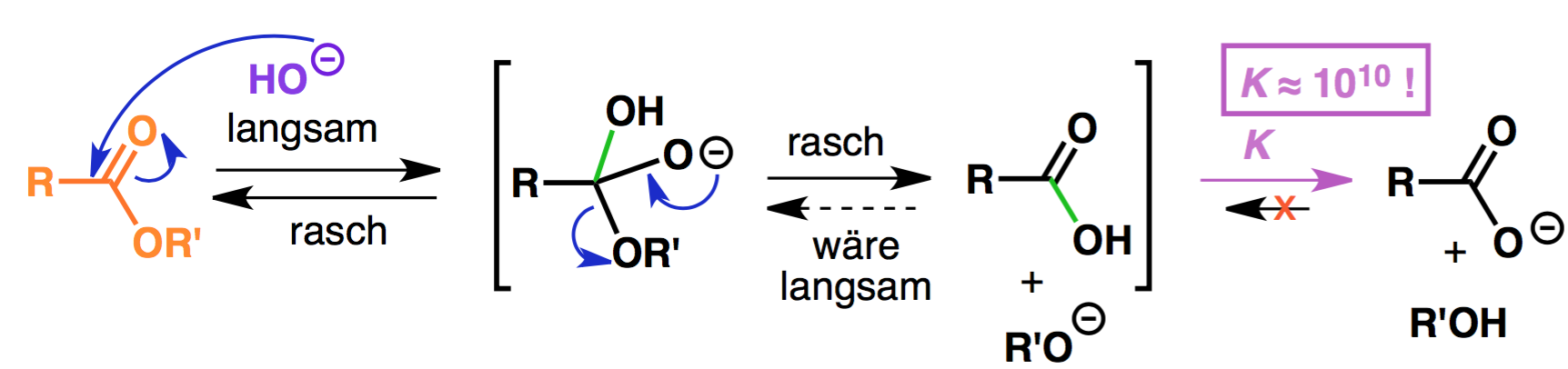
#### basenkatalysierte verseifung (bac2)

Die Reaktion ist **irreversibel**, da die gebildeten Carbonsäuren mit den basischen Katalysatoren (meist **OH-**) vollständig zu ihren **Salzen (Carboxylate)** reagieren. Grund dafür ist der **∆pKa von Alkoholen und Säuren**, der ca. bei 10 Einheiten liegt.

Die entstandenen Salze sind so **wenig elektrophil**, dass spontan keine Veresterung mehr statfindet.

**Reaktionsbedingungen** sind:

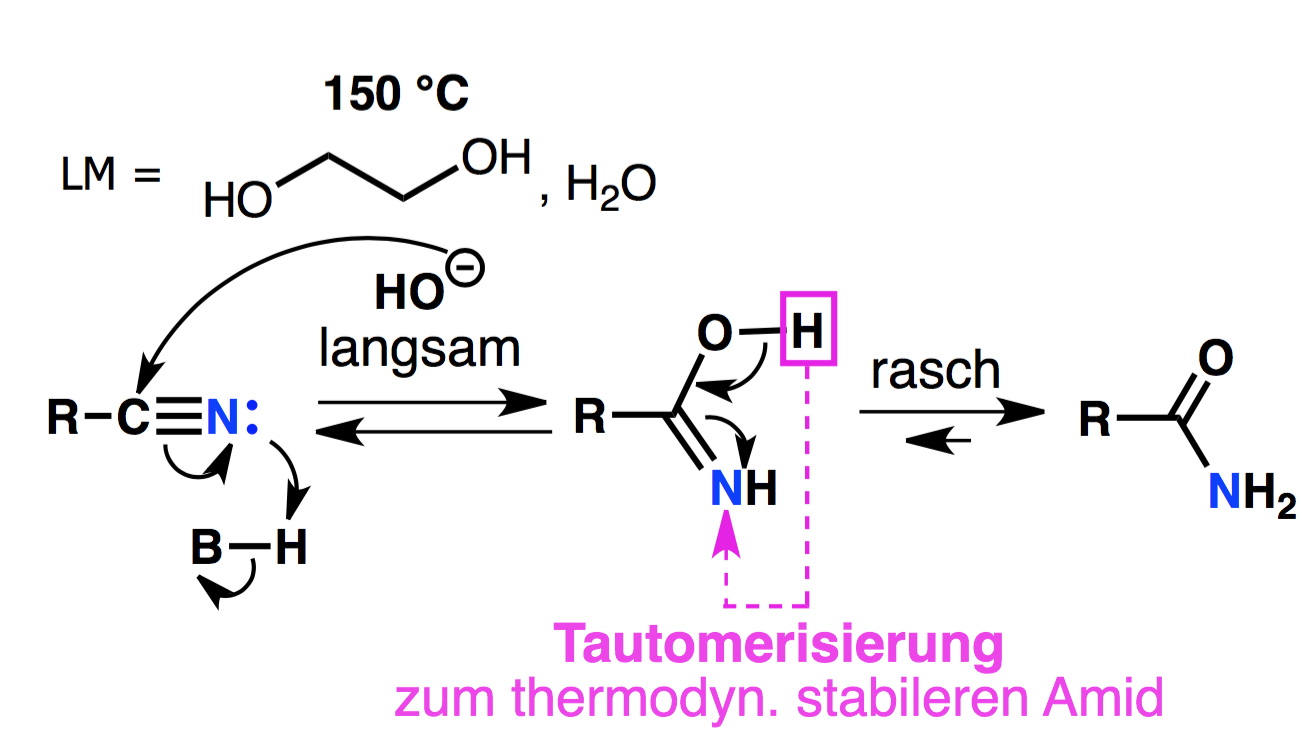
* **dauert einige Stunden**
* **protische LM:** KOH, MeOH, EtOH



##### Bac2-verseifung von nitrilen via amiden

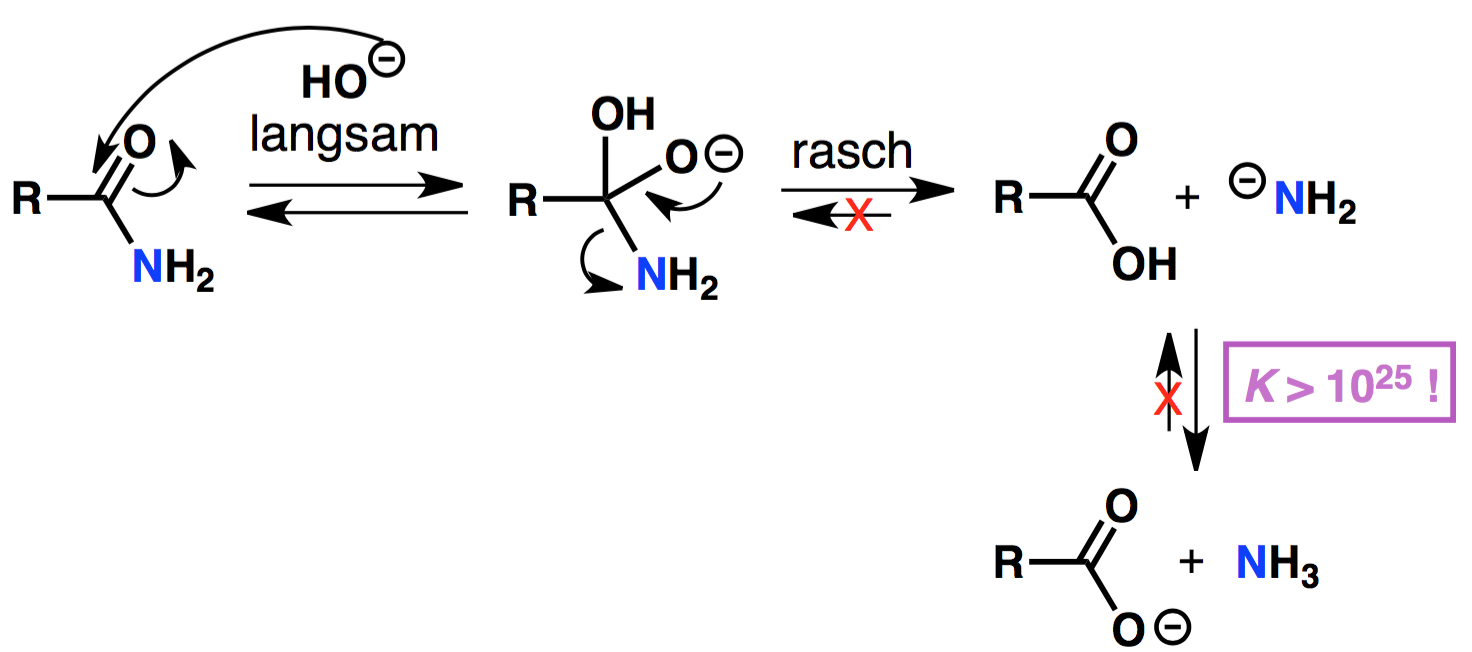
Analog können so auch **Amide und Säurechloride** gespalten werden.

Nitril



*Nu-Addition von OH-, Tautomerie (resp. Prototropie)*

Amid



*Nu-Addition von OH-,*

*-NH2-*

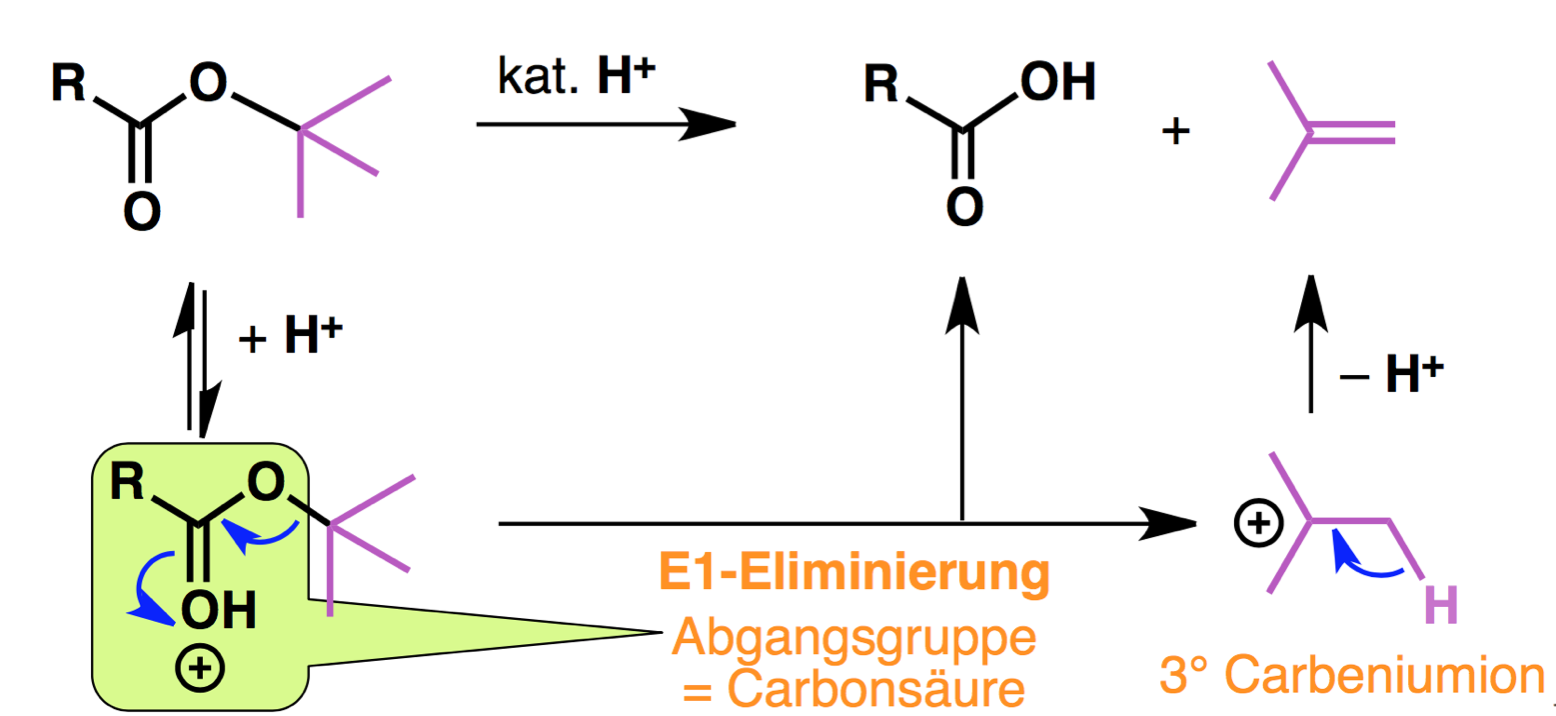
Carbonsäure, resp. dessen Salz (Carboxylat)

#### säurevermittelte esterspaltung (Aal1)

Die Spaltung von Carbonsäureestern **tertiärer Alkohole** läuft über eine **AAl1-Reaktion**. Sie entspricht nicht einer Hydrolyse (kein H2O nötig), sondern einer **E1-Eliminierung** der Carbonsäure aus dem Alkoholrest des Esters.

Mit **1° und 2° Alkoholen** ist eine solche Esterspaltung **nicht möglich**, da die intermediären Carbenium-Ionen nicht ausreichend stabilsiert werden würden.

* Al = Alkyl-O-Spaltung
* 1 = monomolekular
* **saures** **Milieu**: *t*Bu-Rest schützt die Carboxygruppe sterisch vor Nu-Angriffen (**Schutzgruppenfunktion**), sodass die Verbindung ist. Im Sauren hingegen ist sie leicht abzuspalten.
* Abgangsgruppe = protonierter Carboxy-Rest (Carbonsäure: COOH)



## carbonsäureamide

Können **nicht direkt** mit Reaktion zwischen **Carbonsäuren und Aminen** gewonnen werden, da in diesem Falle eine **Säure-Base-Reaktion** eintritt und als Produkt stabile **Ammoniumarboxylate** entstehen würden.

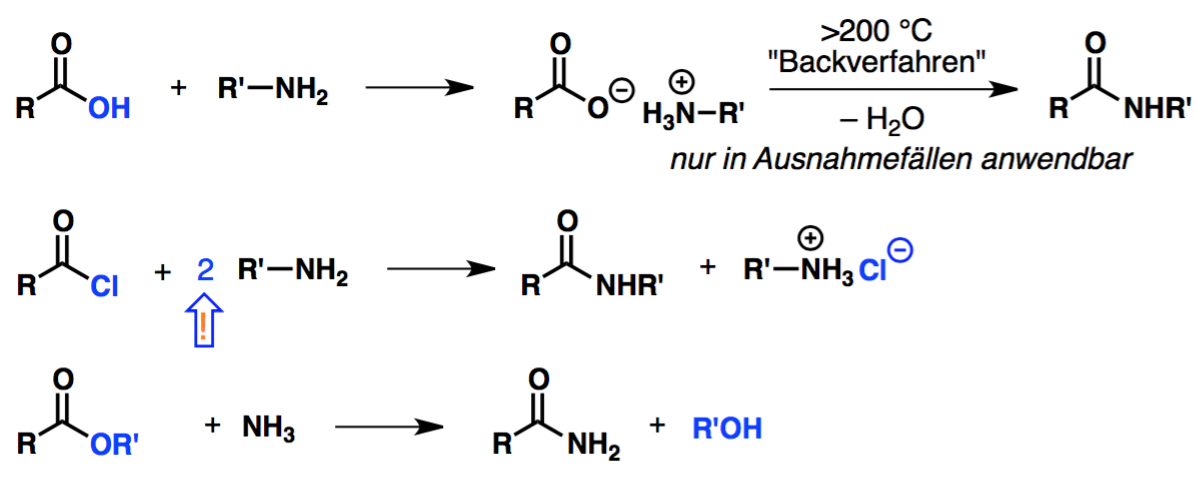
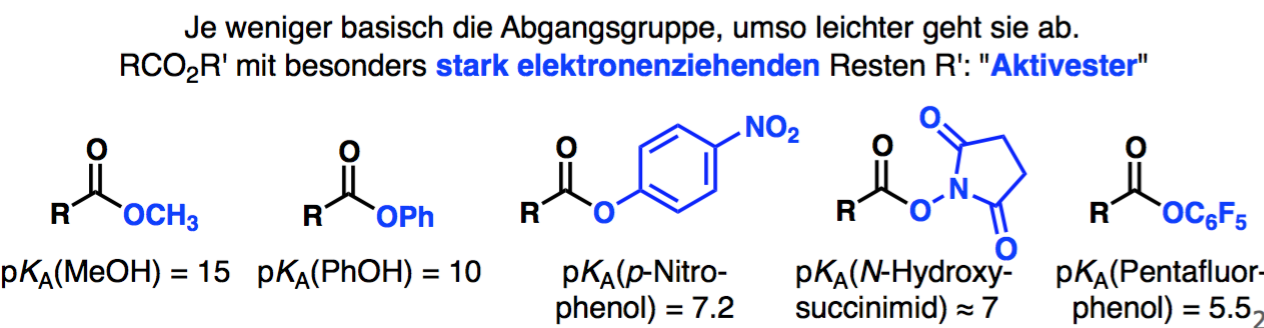
Stattdessen werden Amide mit stärker aktivierten Carbonsäurederivaten umgesetzt (z.B. Anhydride oder Säurechloride):

Amin + aktiviertes Carbonsäurederivat

*Addition-Eliminierungs-Reaktion*

Amid + Säure

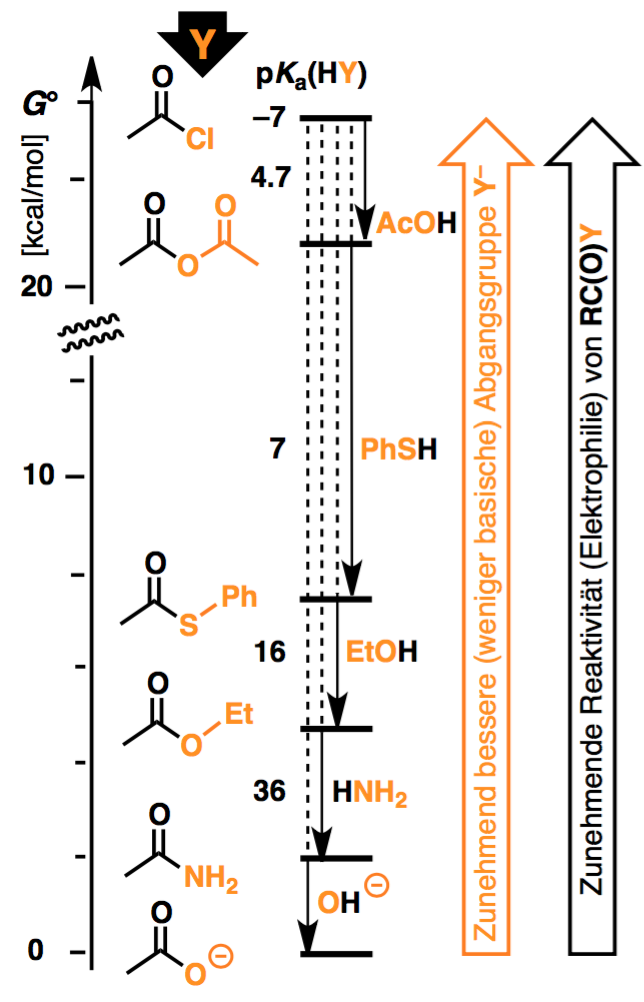
Verwendet man **Säurechloride** (oder generell stark aktivierte Carbonsäurederivate) als Ausgangstoffe, so benötigt man **2 Äq. Amin** (!), um die entstehende Säure (Nebenprodukt) abzufangen. Alternativ kann auch 1 Äq. Amin + 1 Äq. einer nicht-acylierbare Hilfsbase verwendet werden.



**KONZEPT DER GRUPPENÜBERTRAGUNGSPOTENZIALE**

Die **Reaktivität (Elektrophilie)** von **Carbonylen** ist umso grösser, je **stärker** **Akzeptor-Effekte/schwächer die Donor-Effekte** auf das enthaltene C-Atom wirken.

Aus der Reaktivität lässt sich eine Reihe der **Carbonsäurederivate RCOX** aufstellen, die nach absteigender Elektrophilie geordnet ist. Je höher oben eine Verbindung liegt, desto schneller/besser werden ihre **Acylreste** (**RCO**) auf Nukleophile (Y) übertragen. Als Produkt entsteht ein **stabileres (weniger elektrophiles) Carbonsäurederivat RCOY.**

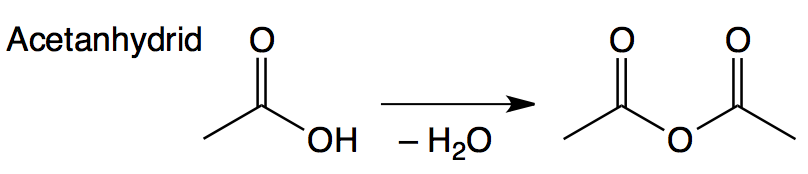
****

## carbonsäureanhydride

Sind mit den **Carbonsäurechloriden** die **reaktivsten** Carbonsäurederivate. Man nennt die Verbindungen daher auch „**Aktivester**“, da ihre **Alkoholgruppen** **besonders azide** sind.

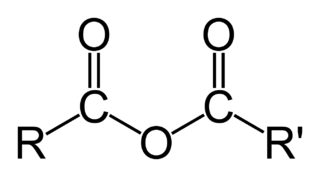
Carbonsäureanhydride entstehen wie folgt:

2 Carbonsäuren

****

*Verseifung (-H2O)*

Carbonsäureanhydrid



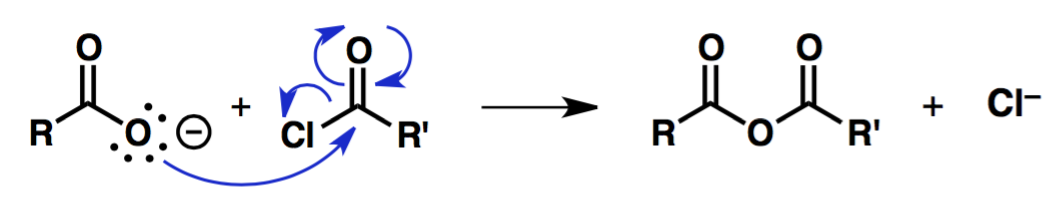
R = R’ 🡪 symmatrisches/gewöhnliches C-Anhydrid

R ≠ R’ 🡪 unsymmetrisches/gemischtes C-Anhydrid

**Es gibt jedoch auch alternative Synthesemethoden:**

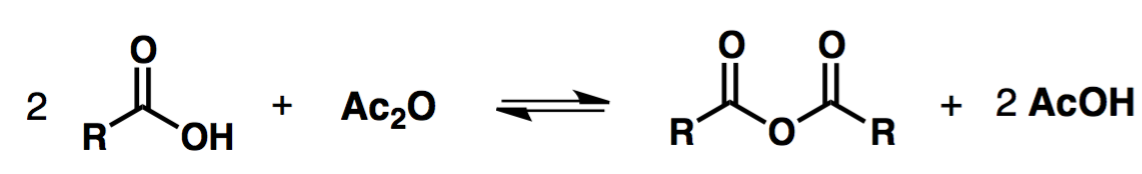
* **Carboxylat + Carbonsäurechlorid**

***🡪 gemischtes Carbonsäureanhydrid + Cl-***

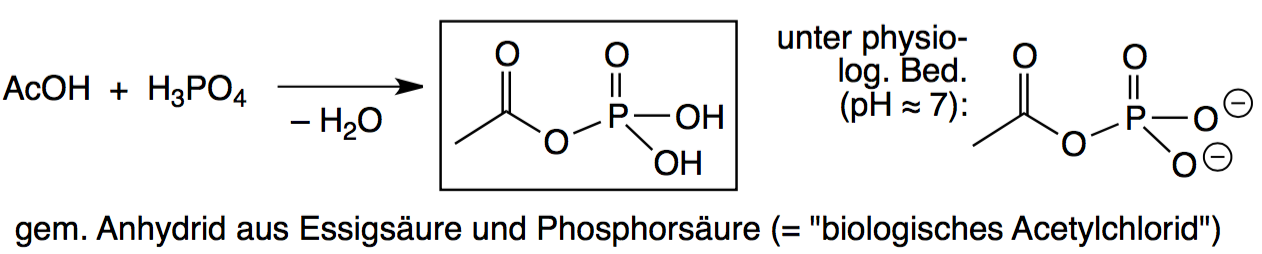
****

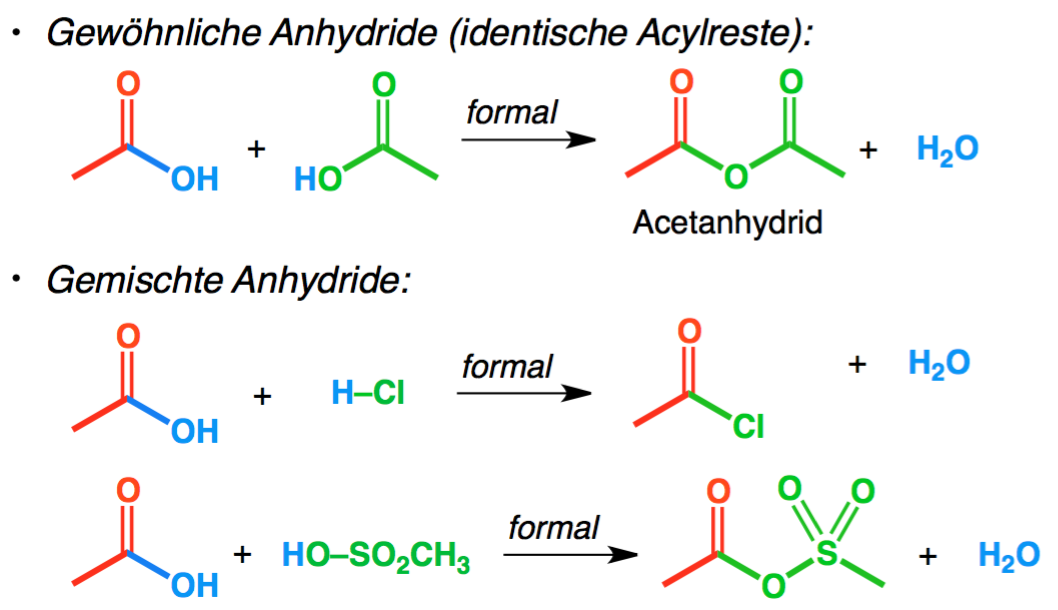
* **2 Carbonsäuren + Überschuss an Acetanhydrid (z.B. Essigsäureanhydrid)**

***🡪 gewöhnliches Carbonsäureanhydrid + 2 AcOH***

****

**Formal können Anhydride (≠ Carbonsäureanhydride) durch Verbindung zweier beliebiger Säuren gewonnen werden (z.B. AcOH und H3PO4).**





Der starke Akzeptor-Effekt der O-Atome in Anhydriden begründet den **stark elektrophilen Charakter der C-Atome (hohes Gruppenübertragungspotenzial)**.

## carbonsäurechloride

Carbonsäurechloride werden wie folgt erzeugt:

Zwischenprodukt

Carbonsäure + Thionylchlorid SOCl2 oder Oxalylchlorid (COCl)2

Carbonsäurechlorid + SO2

resp. Carbonsäurechlorid + CO2 + CO

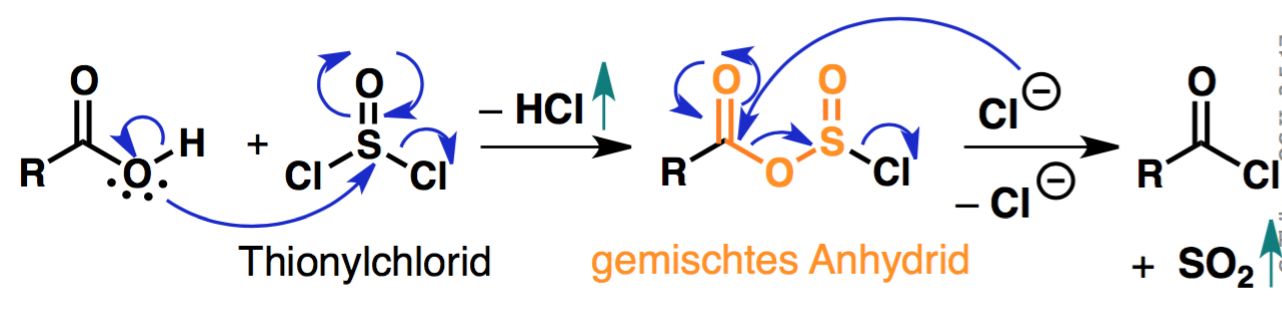
*-HCl*

Gemischtes Anhydrid (stark elektrophil!)

*Nu-Angriff durch Cl-*

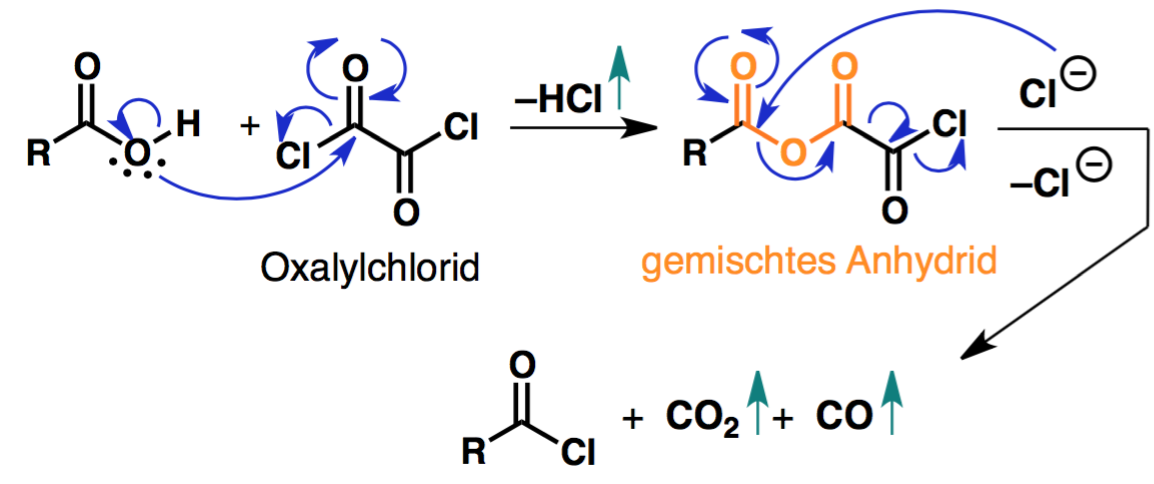
*-Cl-*

Reaktion mit **Thionylchlorid**:





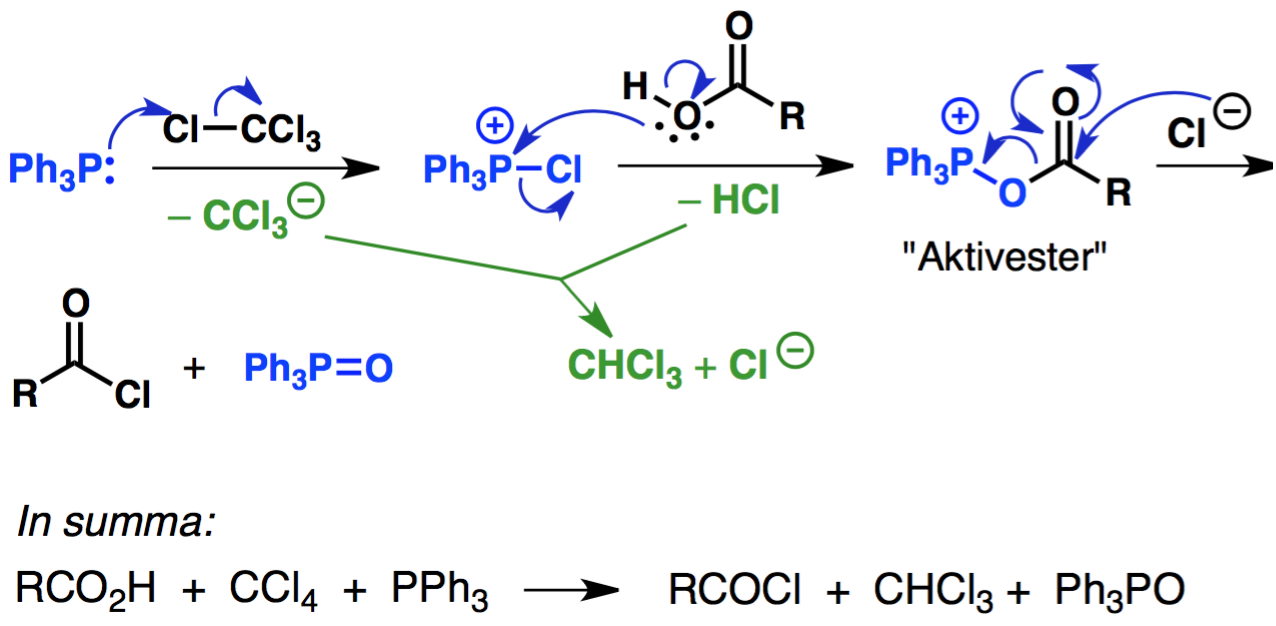
Reaktion mit **Oxalylchlorid**:

****

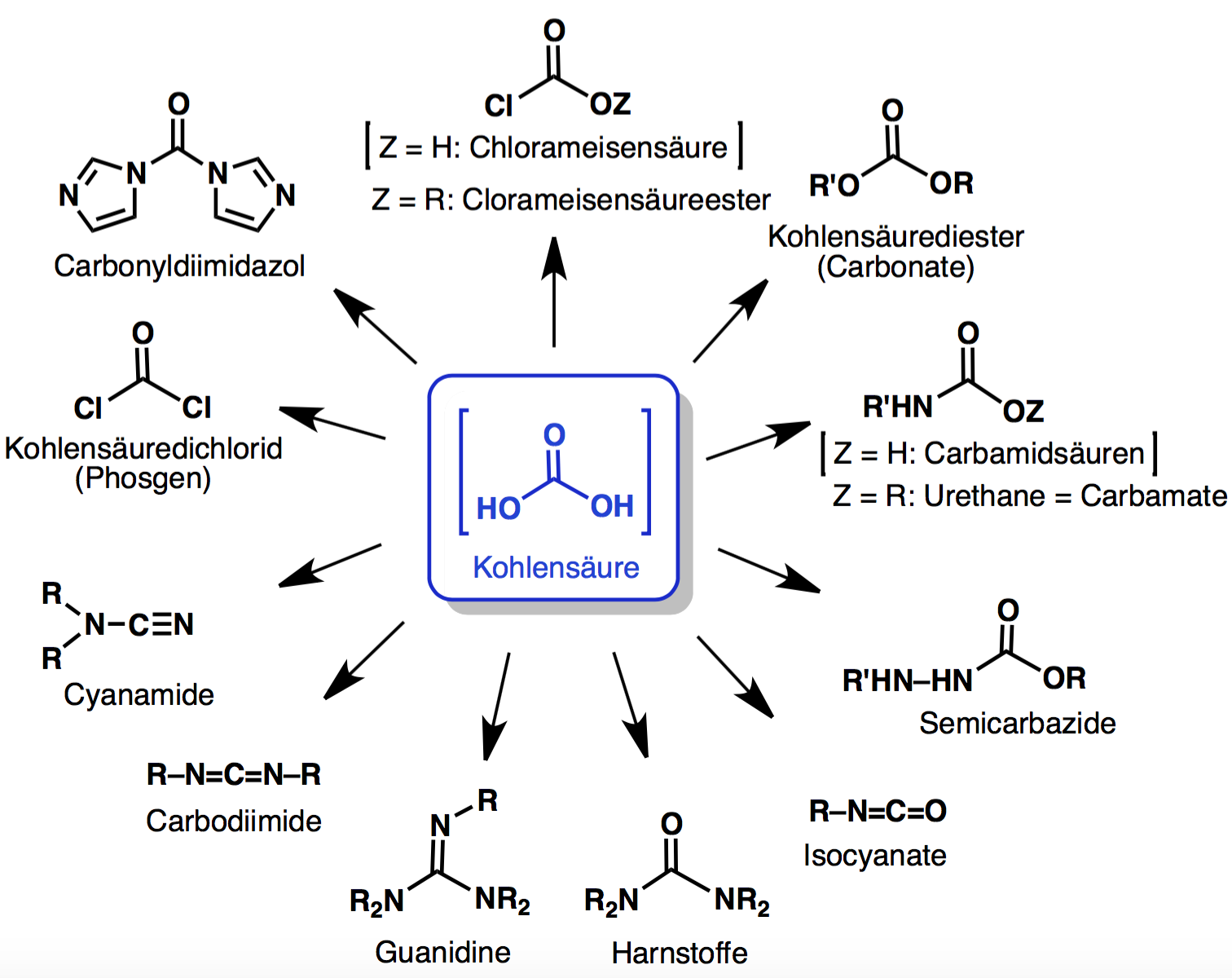
****

Die oberen Reaktionen können durch Zugabe von **DMF** beschleunigt werden.

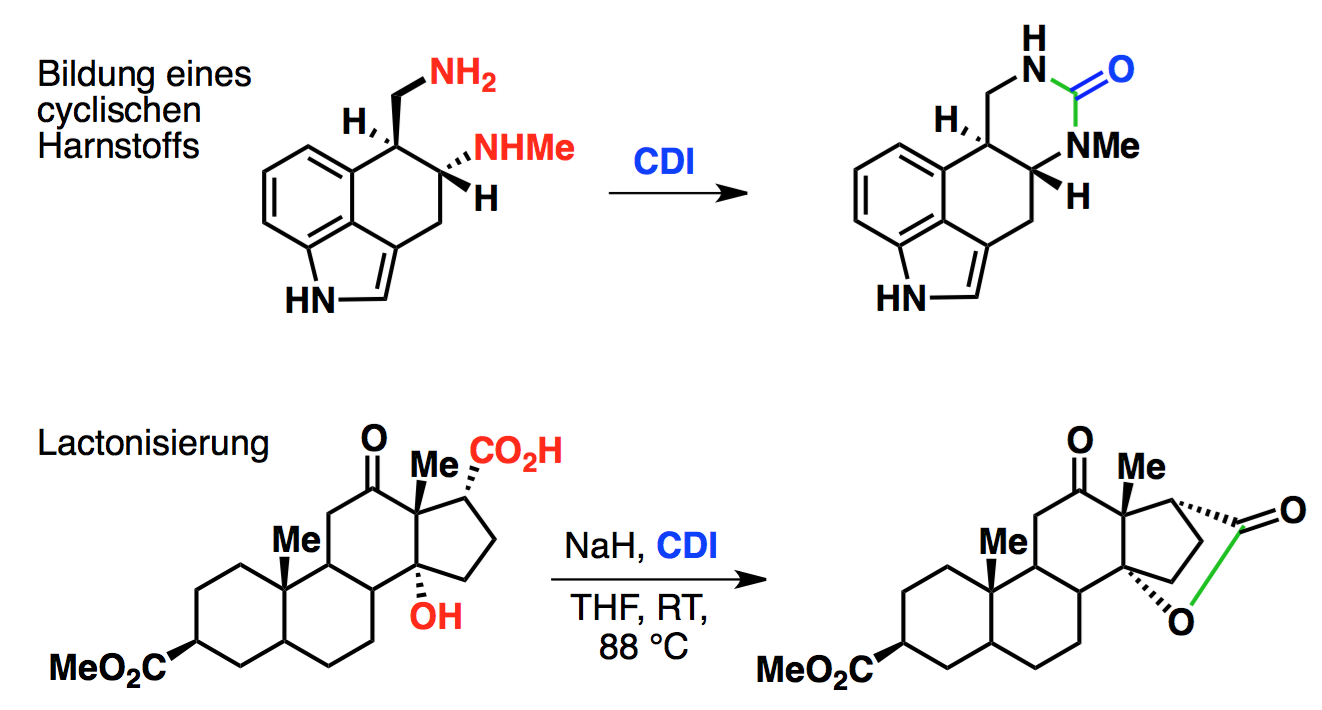
Bei **säureempfindlichen Verbindungen** kann die Synthese auch durch eine **irreversible Redox-Reaktion** gekoppelt werden:



## derivate der kohlensäure



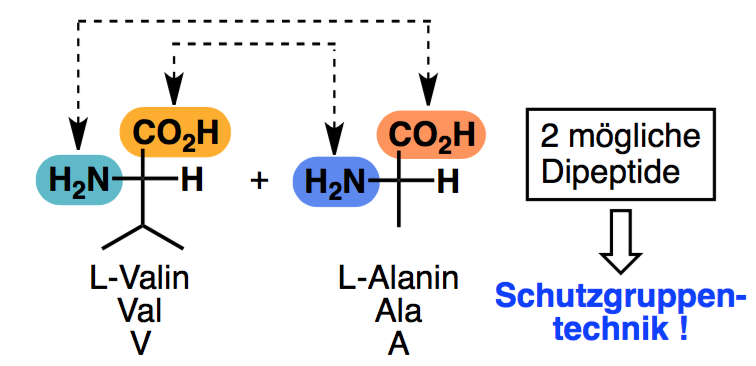
**Anstelle von Phosgen** wird in der Industrie meist **CDI** (Carbonyldiimidazol) verwendet, da es keine Salzsäure, sondern neutrales Imidazol als Produkt liefert.

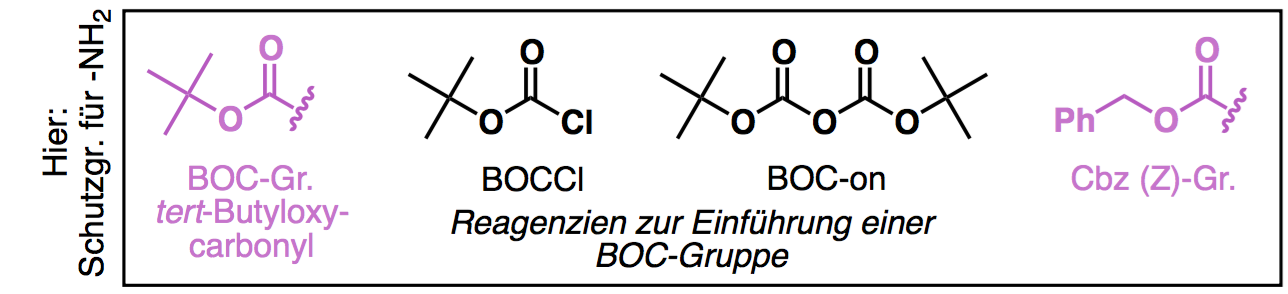


Die Reaktivität der Kohlensäure entspricht weitgehend jener der Carbonsäuren.

### rolle bei peptidsynthese

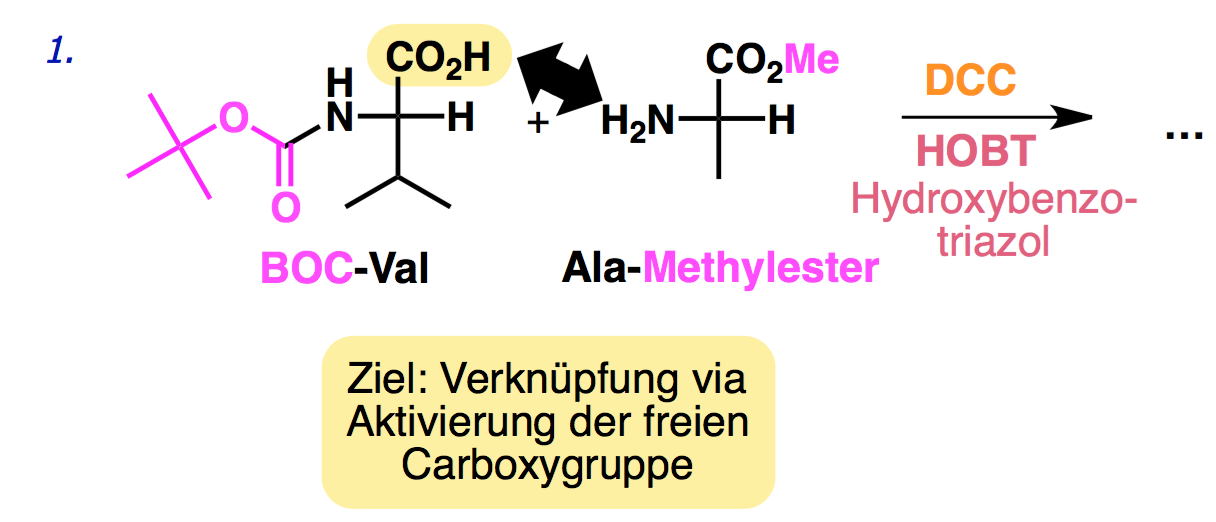
Kohlensäurederivate sind **gute Schutzgruppen**, insb. für **Aminosäuren oder Peptide**, wo Amid- und Carbonsäurereste tendieren, miteinander zu reagieren (Säure-Base-Reakation). Die Kohlensäure verhindert die intramolekulare Reaktion, indem es NH2 oder COOH blockiert:



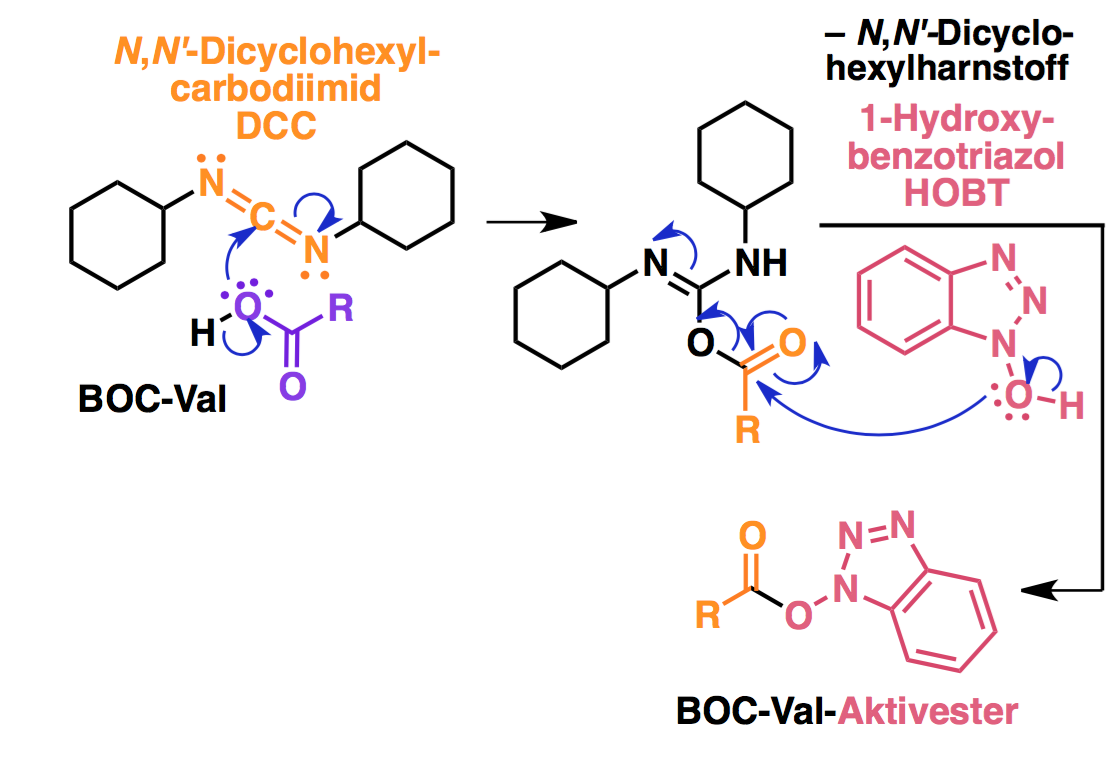


Bei der **Knüpfung von Peptidbindungen** bedient man sich meist einer **Aktivierung der Carboxygruppe**, um die Verknüpfung zu machen:

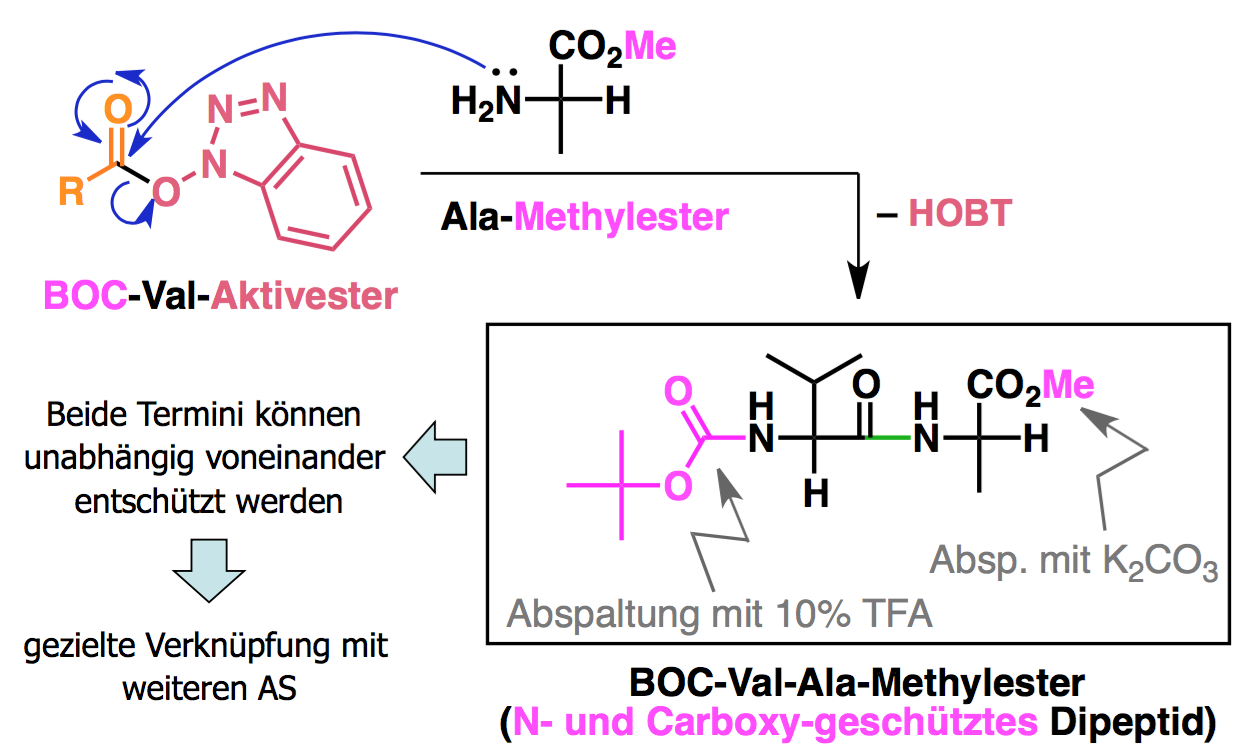
1. **Schutzgruppe** an NH2 (z.B. BOC) des ersten Peptids und an COOH des zweiten Peptids (z.B. Me):



1. **Aktivierung der Carboxyfunktion** (natürlich im Peptid, dessen COOH-Gruppe nicht geschützt ist: hier also **BOC-Val**) **mithilfe von DCC**. Dabei wird die schlechte OH-Abgangsgruppe in einen **Aktivester** (gute Abgangsgruppe) umgewandelt und so die **Reaktivität der** **Carboxygruppe erhöht**:

****

1. **Verknüpfungsreaktion** zwischen **aktiviertem Peptid** und COOH-geschütztem Peptid zu einem **Dipeptid**, das sowohl am C-Terminus als auch am N-Terminus geschützt ist. Die Schutzgruppen können **selektiv abgespalten** werden, wenn entsprechende Reaktionsbedingungen verwendet werden (10% TFA für N-Terminus und K2CO3 für C-Terminus):

****