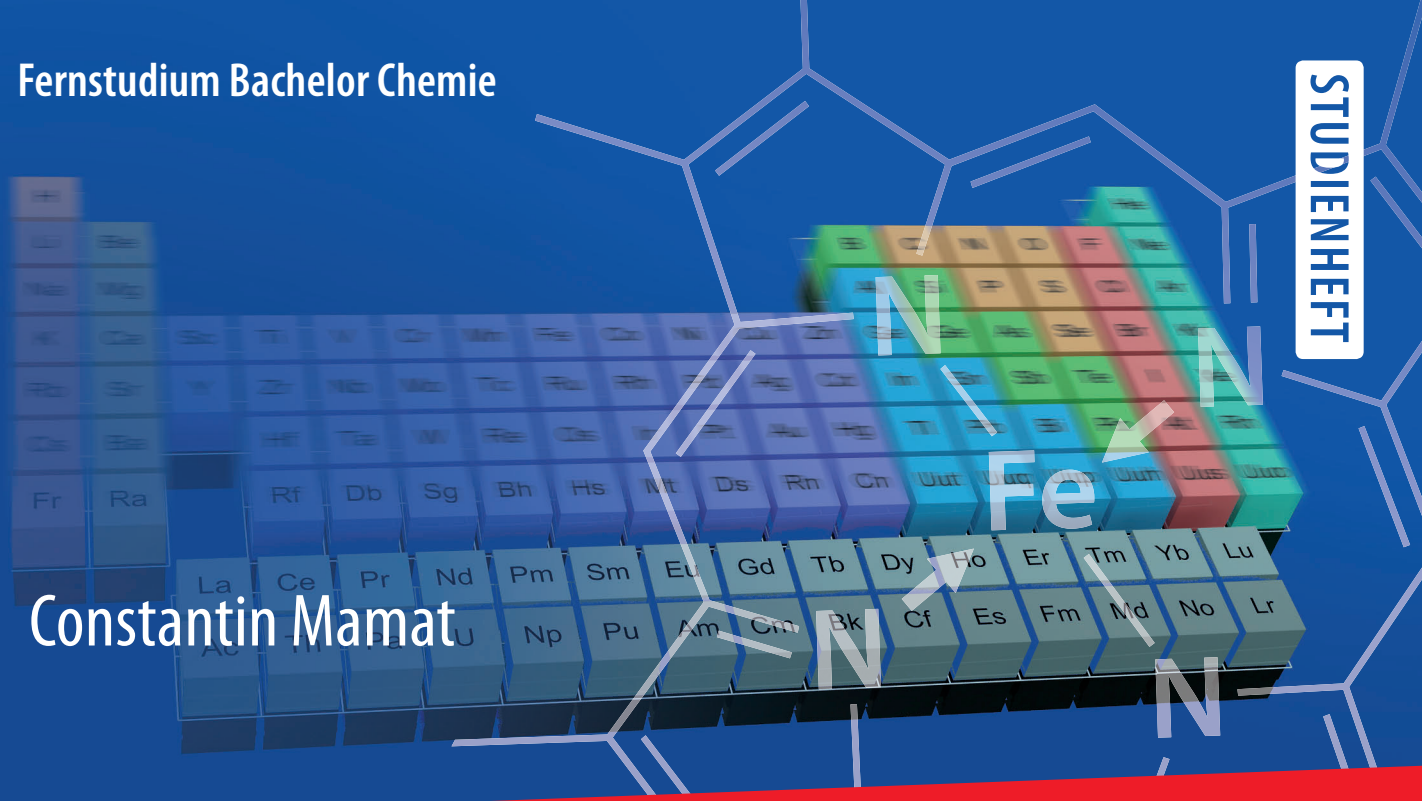
Fernstudium Bachelor Chemie

STUDIENHEFT



Constantin Mamat

Organische Chemie IV

Stoffklassen und funktionelle Gruppen III

Springer

Carbonsäuren und weitere Reaktionen an der Carbonylgruppe

4

Den allgemeinen Aufbau von Carbonsäuren und deren Derivate haben wir schon im 1. Studienheft (► Kap. 8) besprochen. Bei diesen Derivaten sind drei Bindungen zu Heteroatomen vorhanden, also befinden wir uns in einer höheren Oxidationsstufe für den Kohlenstoff als bei den Aldehyden und Ketonen. Wichtige Derivate sind neben der Carbonsäure die Carbonsäurechloride und Säureanhydride (beide sind sehr reaktiv durch den zusätzlichen Elektronenzug, –I-Effekt), Carbonsäureamide oder auch Ester. Doch wie kommt man nun zu diesen Derivaten?

4.1 Darstellung von Carbonsäuren

Den Zugang zu Carbonsäuren mittels Oxidation aus primären Alkoholen oder Aldehyden haben wir schon besprochen. ⊙ Abb. 4.1 zeigt noch einmal einen Überblick. Lesen Sie dazu auch nach im Latscha in ► Kap. 18.

Latscha, Kap. 18
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_18

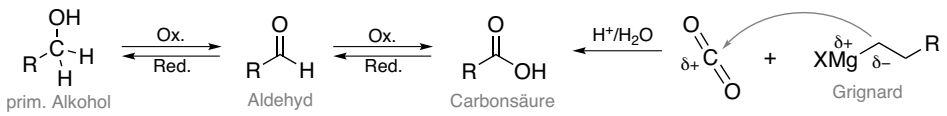


Abb. 4.1 Möglichkeiten zur Darstellung von Carbonsäuren

Eine weitere sehr elegante Methode besteht in der Reaktion von Grignard-Reagenzien oder Lithiumorganylen mit Kohlendioxid. Dabei greift das elektronegative C-Atom des Metallorganyls an das positive C-Atom vom CO_2 an unter Bildung des Carboxylats, welches final noch protoniert werden muss. Die erhaltene Carbonsäure hat dann ein Kohlenstoffatom *mehr* als das eingesetzte Grignard-Reagenz. In ⊙ Abb. 4.1 sind beide Möglichkeiten gezeigt. Aromatische Carbonsäuren lassen sich auch durch Oxidation von Methylgruppen des Aromaten mit $KMnO_4$ darstellen.

!

- Bei all diesen Reaktionen handelt es sich immer um einen Wechsel der Oxidationsstufe (Reduktion/Oxidation) des Carbonyl-C-Atoms.

Fragen

5. Finden Sie einen Weg, um aus Pent-4-in-2-on die Verbindung 5-Oxohex-2-insäure zu synthetisieren. Tipp: Sie müssen eine metallorganische Verbindung nutzen und die Carbonylfunktion im Ausgangsstoff schützen.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV

4.2 Austauschreaktionen an der Carboxylgruppe

Am Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe können jetzt Substitutionsreaktionen durchgeführt werden (Latscha, ▸ Abschn. 19.1). Das ist jedoch *immer* mit einem **Additions-Eliminierungs-Mechanismus** verbunden, der einen Wechsel von sp^2 auf sp^3 und zurück auf sp^2 nach sich zieht (⊙ Abb. 4.2). Somit unterscheidet dieser Mechanismus sich deutlich von den S_N-Mechanismen am gesättigten (sp^3) C-Atom. Bitte beachten Sie das unbedingt und bringen Sie es nicht durcheinander!

Latscha, Abschn. 19.1
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_19

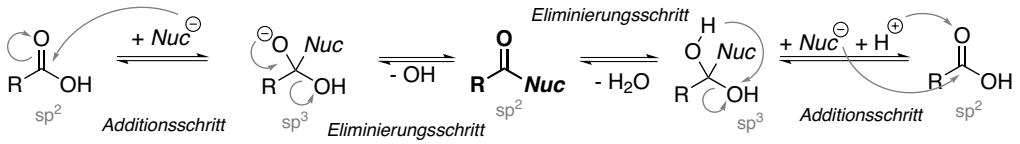


Abb. 4.2 Zweitstufiger Additions-Eliminierungs-Mechanismus an der Carboxylgruppe

Wie Sie aus ⊙ Abb. 4.2 ersehen können, sind diese Schritte, ob säure- oder basenkatalysiert, reversibel. Um dies zu umgehen, werden entweder im Sinne des Massenwirkungsgesetzes die Konzentrationen der Ausgangsstoffe erhöht oder die Produkte während der Reaktion abgetrennt.

Schauen wir uns nun die **Veresterung**, also die Reaktion von Carbonsäuren mit Alkoholen, an (⊙ Abb. 4.3). Diese wird meist säurekatalysiert durchgeführt. Durch diese Katalyse wird einerseits die Carboxylgruppe aktiviert, indem das Proton an den doppelt gebundenen Sauerstoff geht und ihn protoniert. Damit erhöht sich der partiell positive Charakter des C-Atoms. Des Weiteren wird auch die Abgangsgruppe (OH-Gruppe) protoniert und in ein Oxoniumion umgewandelt. Sie verlässt dann das Molekül leichter als die vorherige OH-Gruppe, was wir ja schon von den nucleophilen Substitutionen wissen.

- Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass der Alkohol seinen Sauerstoff „mitbringt“ und nicht ein Alkylrest an den Sauerstoff der Carboxylgruppe gebunden wird. Also kurz gesagt: die Reaktion findet *immer* am Kohlenstoff der Carboxylgruppe und *nicht* am Sauerstoff statt.

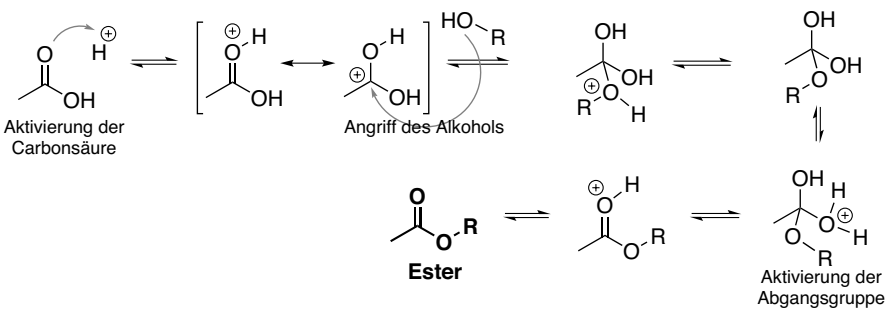


Abb. 4.3 Mechanismus der Veresterung als Gleichgewichtsreaktion unter sauren Bedingungen

Fragen

6. Synthetisieren Sie Phenylbenzoesäureethylester aus Toluen. Tipp: es ist eine Vier-Stufen-Synthese.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV

Die Veresterung unter sauren Bedingungen ist reversibel. Die umgekehrte Reaktion wird **Verseifung** genannt. Es bildet sich ein Gleichgewicht aus, welches aber zu Gunsten entweder des Esters oder zu Gunsten der Ausgangsstoffe (Carbonsäure und Alkohol) verschoben werden kann (Beeinflussung des Massenwirkungsgesetzes). Ester werden auch als Schutzgruppe für Carbonsäuren eingesetzt; daher ist es notwendig, die Schutzgruppe möglichst vollständig und irreversibel zu entfernen. Das gelingt unter basischen Bedingungen. In diesem Fall greift OH^- an den Carbonylkohlenstoff an und in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus wird Alkoholat entfernt, welches dann wieder in wässrigen Bedingungen in den Alkohol und OH^- umgewandelt wird. Andererseits wird die entstandene Carbonsäure deprotoniert und somit einem nucleophilen Angriff nicht mehr zugänglich. Somit verlagert sich das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte. Wir sehen also, dass die Salze von Carbonsäuren keine guten Nucleophile mehr sind, da die negative Ladung im Carboxylat delokalisiert ist. Lesen Sie dazu auch ► Abschn. 19.1.1 und 19.1.3 im Latscha.

Latscha, Abschn. 19.1.1 und 19.1.3
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_19

Eine Möglichkeit zur irreversiblen Herstellung von Estern besteht in der Verwendung von Ausgangsstoffen, die nicht reversibel zurückgebildet werden können und die (hoch) reaktiv sind. Schauen wir uns dazu das folgende Beispiel an:

Die Herstellung von Estern (Veresterung) gelingt in hohen Ausbeuten und unter milden Reaktionsbedingungen aus Säurechloriden und Alkoholaten (Wiederholung: Alkoholate sind nucleophiler als die Alkohole!). Diese Reaktion (Schotten-Baumann-Methode) ist nicht reversibel und führt immer zum Ester (◉ Abb. 4.4). Warum ist das so? Im ersten Schritt erfolgt hier die Addition des Alkoholats an das Carbonyl-C-Atom. Nun ist aber die Frage, welche Gruppe dieses Molekül verlässt. Der Sauerstoff allein kann nicht als Abgangsgruppe fungieren, da er als O^{2-} abgehen würde (hoch reaktive Spezies). Wenn das Alkoholat wieder eliminiert würde, wären wir wieder bei unserem Ausgangsstoff. Auch der organische Rest könnte das Molekül verlassen unter Bruch einer C-C-Bindung und unter Ausbildung eines hoch reaktiven Carbanions, das passiert aber auch nicht.

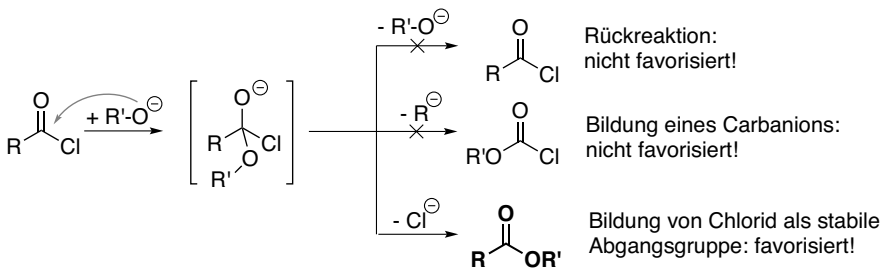


Abb. 4.4 Irreversible Darstellung von Estern aus Carbonsäurechloriden und Alkoholaten (Schotten-Baumann-Methode)

Es hängt von der Stabilität der Abgangsgruppe ab! Das stabilste Anion ist dabei auch die beste Abgangsgruppe (wie auch bei den S_N-Reaktionen). Dabei wäre der organische Rest R^- in unserer Reaktion das instabilste Anion, danach das Alkoholat RO^-, da es immer noch eine relativ starke, reaktive Base ist, und dann das Chlorid. Chlorid ist im Gegensatz zu elementarem Chlor reaktionsträge und nimmt sehr gern die negative Ladung auf zum Auffüllen seiner Achterschale. Damit hat der Ester „gewonnen" und das Gleichgewicht ist auf die Seite des Esters geschoben. Bitte merken Sie sich diesen Fakt: diese Reaktionen folgen alle einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus!

Wofür werden Säurehalogenide oder speziell die Chloride verwendet? Sie können das Chlorid mit praktisch jedem Nucleophil unter sehr milden Reaktionsbedingungen verdrängen. So lassen sich aus primären und sekundären Aminen die entsprechenden Amide darstellen, wobei die Anwesenheit einer Base zum Abfangen des frei werdenden Protons

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV

aus dem Ausgangsamin erforderlich ist. Thioalkohole ergeben Thioester. Diese Reaktionen können Sie auch mit Säureanhydriden durchführen, da auch sie ein hoch partiell positiv geladenes Carbonyl-C-Atom besitzen und die Abgangsgruppe (ein Carboxylat) stabil ist. Und damit sehen Sie schon eine gewisse Einordnung und Abschätzung der Reaktivität der einzelnen Säurederivate (⊙ Abb. 4.5).

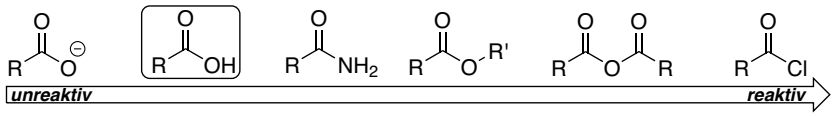


Abb. 4.5 Überblick und Abschätzung der Reaktivität von Carbonsäurederivaten

Warum brauchen wir jetzt Carbonsäurechloride? Beispielsweise funktioniert die einfache Umsetzung von Aminen und Carbonsäuren zu **Amiden** *nicht*, da die Amine als Base reagieren (Säure-Base-Reaktion) und ein Carboxylat-Ion und das entsprechende Ammoniumion entstehen. Damit ist die negative Ladung über das Carboxylat delokalisiert und im Ammoniumion ist kein freies Elektronenpaar mehr vorhanden für den nucleophilen Angriff an das Carbonyl-C-Atom. Es funktioniert nur, wenn beide Ionen so hoch erhitzt werden, dass Wasser abgespalten wird (Dehydratisierung) (⊙ Abb. 4.6). Dem folgt aber meist auch eine Zersetzung der Verbindungen. Die Methode ist für empfindliche Säuren und Amine ungeeignet. Besser ist es, wenn die Säure in das entsprechende Säurechlorid oder in einen aktivierten Ester (s. weiter unten) überführt würde. Damit gelingt die Darstellung der Säureamide unter milden Bedingungen.

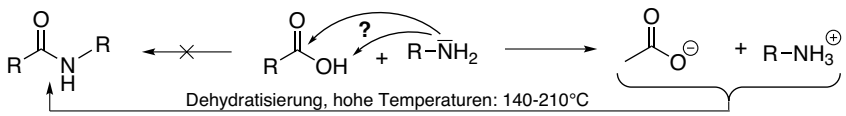


Abb. 4.6 Säure-Base-Reaktion von Carbonsäuren mit Aminen und deren Umwandlung in Amide unter harschen Reaktionsbedingungen

Wie erhält man Carbonsäurehalogenide? Für diesen Zweck werden anorganische Halogenierungsreagenzien verwendet. Das sind beispielsweise $SOCl_2$ (Thionylchlorid) oder PCl_5 (Phosphorpentachlorid). Durch Umsetzung der Carbonsäure findet wieder in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus der Austausch der OH-Gruppe mit dem Halogen statt. Säurehalogenide können von den jeweiligen Ausgangstoffen meist durch Destillation abgetrennt werden, da die Carbonsäuren viel höhere Siedepunkte besitzen als ihre korrespondierenden Säurechloride. Jedoch erhält man pro Mol Chlorierungsreagenz nur ein Mol Alkylhalogenid! Schauen Sie sich im Latscha in ► Abschn. 19.2.2 den Reaktionsmechanismus an.

Latscha, Abschn. 19.2.2
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_19

Fragen

7. Stellen Sie 5-Oxohexansäureethylester mit der Ausgangsverbindung aus Frage 2 her (fünf Stufen).

Was sind **Aktivester** oder aktivierte Ester? Die „normalen" Ester haben eine mittlere Carbonylaktivität (s. ⊙ Abb. 4.5). Diese kann jedoch erhöht werden, wenn elektronenziehende Substituenten (–I-Effekt) im Esterteil verwendet werden. Beispielsweise werden Kohlenstoffreste mit Halogenen verwendet oder Ester mit einer Sauerstoff-Heteroatom-Bindung. Diese Ester werden ebenfalls zur Einführung des Säurerestes in andere Alkohole (Umesterung) oder Amine (Bildung von Amiden) verwendet. Das wird vor

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV

allem gemacht, wenn sehr empfindliche Gruppen am Säurerest gebunden sind oder weniger hydrolyseempfindliche Derivate benötigt werden. Säurehalogenide sind hydrolyseempfindlich. Schauen Sie sich die Auflistung der Aktivester in ⊙ Abb. 4.7 an.

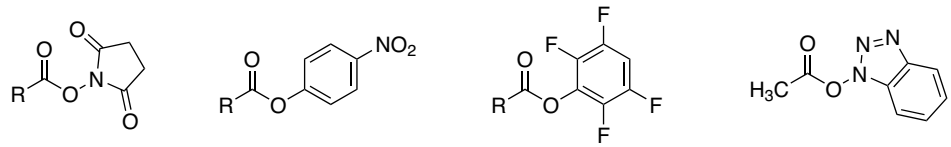


Abb. 4.7 Auswahl von bekannten Aktivestern

Einen vertiefenden Überblick über die Reaktionen liefert ► Kap. 10 im Clayden.

Clayden, Kap. 10

Fragen

8. Recherchieren Sie die chemische Struktur von Acetylsalicylsäure und Piperazin. Bilden Sie aus den beiden Ausgangsstoffen das Diamid. Nutzen Sie dabei einen Aktivester (2,3,5,6-Tetrafluorphenol) und Säurechloride.

4.3 C-C-Bindungsknüpfung – Darstellung von Ketonen aus Carbonsäuren oder -chloriden

Die Umsetzung von Carbonsäureestern mit Grignard-Verbindungen haben wir uns schon angeschaut (3. Studienheft, ► Abschn. 3.1). Mit dieser Reaktion lassen sich die entsprechenden tertiären Alkohole herstellen. Die Reaktion lässt sich leider nicht auf der Stufe der Ketone abbrechen.

Wie kommen wir nun trotzdem zu unseren Ketonen? Eine Variante besteht in der Reduktion vom Kohlenstoffatome des Metallorganyls, indem durch Transmetallierung ein weniger reaktives Metallorganyl gebildet wird (z.B. Kupferorganyle) oder in der Verwendung von Carbonsäuren. Dann jedoch sind zwei Äquivalente des Grignards oder des Li-Organyls notwendig. Warum? Im ersten Schritt erfolgt die Deprotonierung zum Carboxylat, welches Li^+ als Gegenion hat. Im zweiten Schritt kann dann trotz der verminderten Reaktivität des Carboxylat-C-Atoms der nucleophile Angriff erfolgen. Das ist möglich, da die Bindung von Lithium zum Anion nicht komplett ionisch ist, sondern auch kovalente Anteile aufweist. Somit ist die Delokalisierung im Anion nicht so stark ausgeprägt. Des Weiteren sind Lithiumorganyle sehr starke Nucleophile, sodass aufgrund dieser beiden Fakten der nucleophile Angriff auf das Carbonyl-C-Atom trotzdem möglich ist. Es entsteht ein Dianion, welches nach Hydrolyse in das Hydrat überführt wird und dann unter Wasserabspaltung in das Keton. In ⊙ Abb. 4.8 sehen Sie die Reaktion eines Carbonsäurechlorids mit einem Organocuprat.

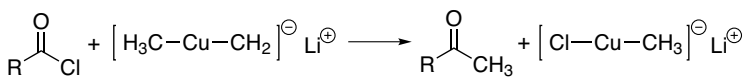


Abb. 4.8 Reaktion von Carbonsäurechloriden mit Organocupraten

Fragen

9. Lassen Sie 4-Hydroxybenzoesäure mit Methyllithium reagieren. Welches Produkt entsteht und wie viele Äquivalente Methyllithium werden für die vollständige Reaktion mindestens benötigt?

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV

Eine weitere Reaktion, die wir schon kurz kennengelernt haben, ist die Friedel-Crafts-Acylierung (2. Studienheft, ► Abschn. 6.1). Sie liefert jedoch nur gemischte Ketone mit einem aromatischen Rest. Der Mechanismus läuft hier über eine elektrophile aromatische Substitution (S_EAr). Dafür werden Lewis-Säuren verwendet, die das Chlorid vom Säurechlorid abstrahieren unter Ausbildung eines Tetrachlorokomplexes und eines Carbokations. Dieses greift dann elektrophil an den Aromaten an unter Ausbildung der C-C-Bindung.

4.4 Diketoverbindungen und Keto-Enol-Tautomerie

Im 2. Studienheft haben wir kurz das Thema Enole angerissen und haben gesehen, dass es stabile Derivate gibt (z.B. Phenol). Jedoch wandeln sich die meisten Enole in die korrespondierenden Ketone um (Latscha, ► Abschn. 16.4). Warum ist das so? Dazu müssen wir uns die Bindungsenergien aller beteiligten Bindungen anschauen. Da sehen wir, dass die Ketoform mit 1.160 kJ/mol leicht bevorzugt ist vor der Enolform (1.120 kJ/mol) und damit das Gleichgewicht eher auf der Seite des Ketons liegt. Nimmt man jedoch zum Beispiel Phenol, so kommt die Energie zur Aromatisierung hinzu – also ganz klar: Enol! Schauen wir uns zudem 1,3-Diketone an: Dort gibt es eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, die dazu beiträgt, das das Enol gebildet wird (s. Abb. 4.9, links).

Latscha, Abschn. 16.4
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_16

Wie bildet sich jetzt solch ein Enol? Das passiert durch Protonentransfer, der vom benachbarten C-Atom herrührt. Dort wird ein Proton zum Sauerstoff übertragen. Das Ganze wird Tautomerie genannt und lässt sich sowohl mit Basen als auch mit Säuren katalysieren. Durch die Basenkatalyse wird das Enolat in dieser Form fixiert. Durch das Umklappen der Bindungen können wieder zwei mesomere Grenzformeln aufgeschrieben werden, die uns zeigen, dass das Anion stabilisiert ist. Ein weiterer sehr wichtiger Fakt kommt noch hinzu: das Enolat besitzt nun zwei nucleophile Zentren. Am Sauerstoff sitzt das „harte" und am α-Kohlenstoff das „weiche" Zentrum. Nach dem HSAB-Konzept reagiert der Sauerstoff dann auch eher mit harten Elektrophilen und das α-C-Atom mit weichen Elektrophilen (Alkylhalogenide etwa). Schauen Sie sich dazu auch ⊙ Abb. 4.9 an.

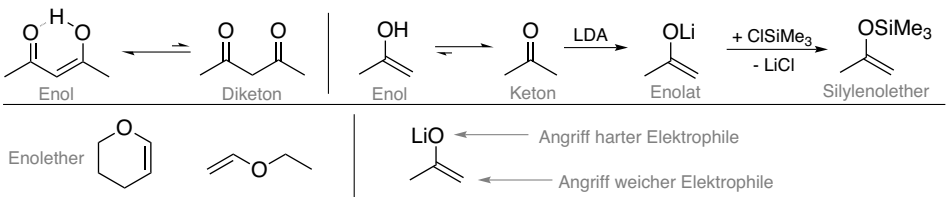


Abb. 4.9 Keto-Enol-Tautomerie und Reaktion von Aceton mit starker Base (Lithiumdiisopropylamid, LDA) und anschließender Umsetzung mit Chlortrimethylsilan zum Silylenolether (*oben*), stabilisierter Enolether und Angriffsmöglichkeiten auf ein Enolat (*unten*)

Solche Enolate können auch stabilisiert oder, besser gesagt, fixiert werden. Durch Umsetzung mit Chlorsilanen (Trimethylsilylchlorid) bilden sich Silylenolether, in denen das Enolat fixiert ist. Des Weiteren ist in Dihydropyran das Enolat ebenfalls fixiert.

4.5 Reaktionen am α-C-Atom

Das Kohlenstoffatom neben der Carbonylgruppe – auch α-C-Atom genannt – hat eine besondere Reaktivität und die wird durch die Carbonylgruppe direkt beeinflusst. Die Keto-Enol-Tautomerie haben wir schon kennengelernt (2. Studienheft, ► Abschn. 5.3) und auch das Vermögen Enolate zu bilden. Da haben wir gesehen, dass das Gleichgewicht bei den meisten Aldehyden und Ketonen auf der Seite der Ketoform liegt. Durch die Nach-

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV

barschaft zur Carbonylgruppe sind die Protonen am α-C-Atom azide, d.h. sie können mit Basen zum Carbanion, auch ein Enolat-Ion reagieren. Mit starken, nichtnucleophilen Basen (LDA) oder **Butyllithium** (BuLi) wird das Enolat fixiert und kann nun mit Elektrophilen reagieren, wobei durch Umsetzung mit weichen Elektrophilen α-substituierte Carbonylverbindungen entstehen. So gelingen Nitrosierungen oder die Einführung von Halogenen. Durch den –I-Effekt des Halogens jedoch ist das α-C-Atom nun nucleophil angreifbar. Somit kann mittels metallorganischer Reagenzien eine Kettenverlängerungen durch Alkylierung herbeigeführt werden. Lesen Sie dazu auch nach im Latscha, ► Abschn. 20.2.

Latscha, Abschn. 20.2
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_20

Die Einführung von Halogenen ist eine weitere Möglichkeit, am α-C-Atom Funktionalisierungen durchzuführen. Ein Spezialfall ist die Haloformreaktion. Je nach Reaktionsbedingungen können bis zu drei Halogenatome in die α-Position des Ketons (oder Aldehyds) eingeführt werden. Schauen wir uns die säurevermittelte Variante an, die lediglich ein Halogen liefert. Durch die Säure wird die Ketogruppe aktiviert. Im Anschluss erfolgt der Angriff des elementaren Broms, wobei eine recht schnelle Einstellung des Keto-Enol-Gleichgewichtes erfolgt (⊙ Abb. 4.10). Nachfolgende Funktionalisierungen und Reaktionen am halogenierten α-C-Atom laufen als S_N-Reaktion unter Abspaltung des Halogens ab.

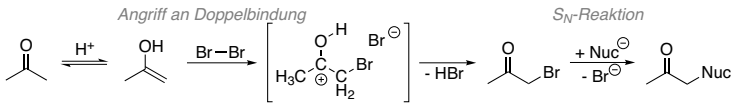


Abb. 4.10 Haloformreaktion mit elementarem Brom unter sauren Bedingungen und anschließende Funktionalisierung durch S_N-Reaktion mit Nucleophilen.

> **!**
> Vorsicht beim Umgang mit diesen Verbindungen! Sie sind meist sehr stark tränenreizend!

Unter basischen Bedingungen gelingt die Einführung von bis zu drei Halogenen, da durch den elektronenziehenden Effekt des ersten Halogens die verbleibenden Protonen leichter durch die Base entfernt werden können. Sie sind umso azider, je mehr Halogene eingeführt werden. Anschließend wird das Trihalogenketon mit Base (NaOH) versetzt, was zur Abspaltung von Trihalomethan (CX_3H) und zur Bildung der Säure führt. Schauen Sie sich die Reaktionssequenz im Latscha, ► Abschn. 16.3.7 an.

Latscha, Abschn. 16.3.7
DOI: 10.1007/978-3-540-77107-4_16

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, C. Mamat, Organische Chemie IV