

Organische Chemie II

Für Studierende der Biologie,
der Pharmazeutischen Wissenschaften
sowie der Gesundheitswissenschaften und Technologie

2. Semester, FS 2017

Prof. Dr. Carlo Thilgen

Carbonsäuren und ihre Derivate



Veresterung, Verseifung, Amidbildung

C. Thilgen, OC II, 3.5.17

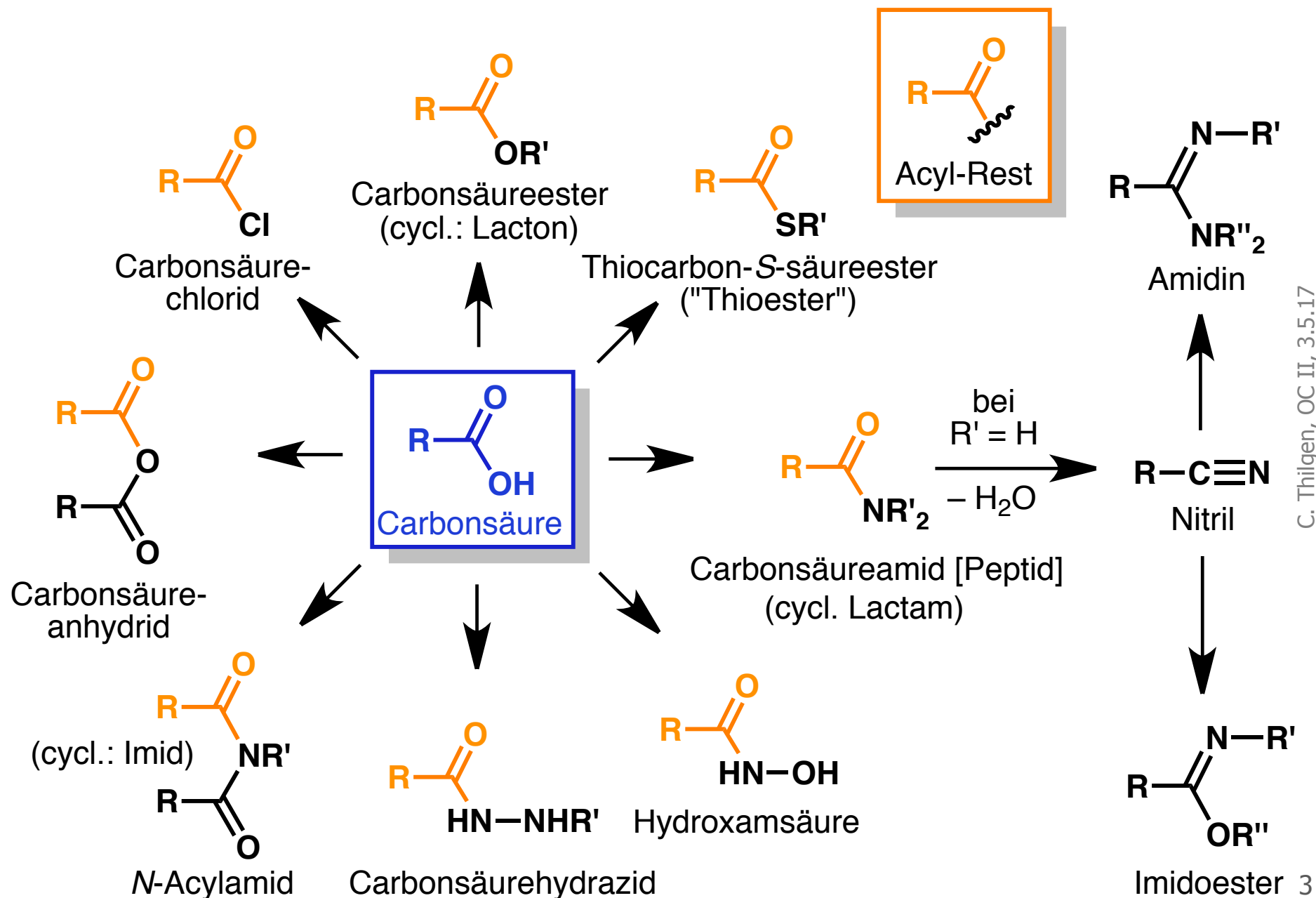
Diese Unterlagen sind nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht. Sie dürfen ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden.

© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

Lernziele

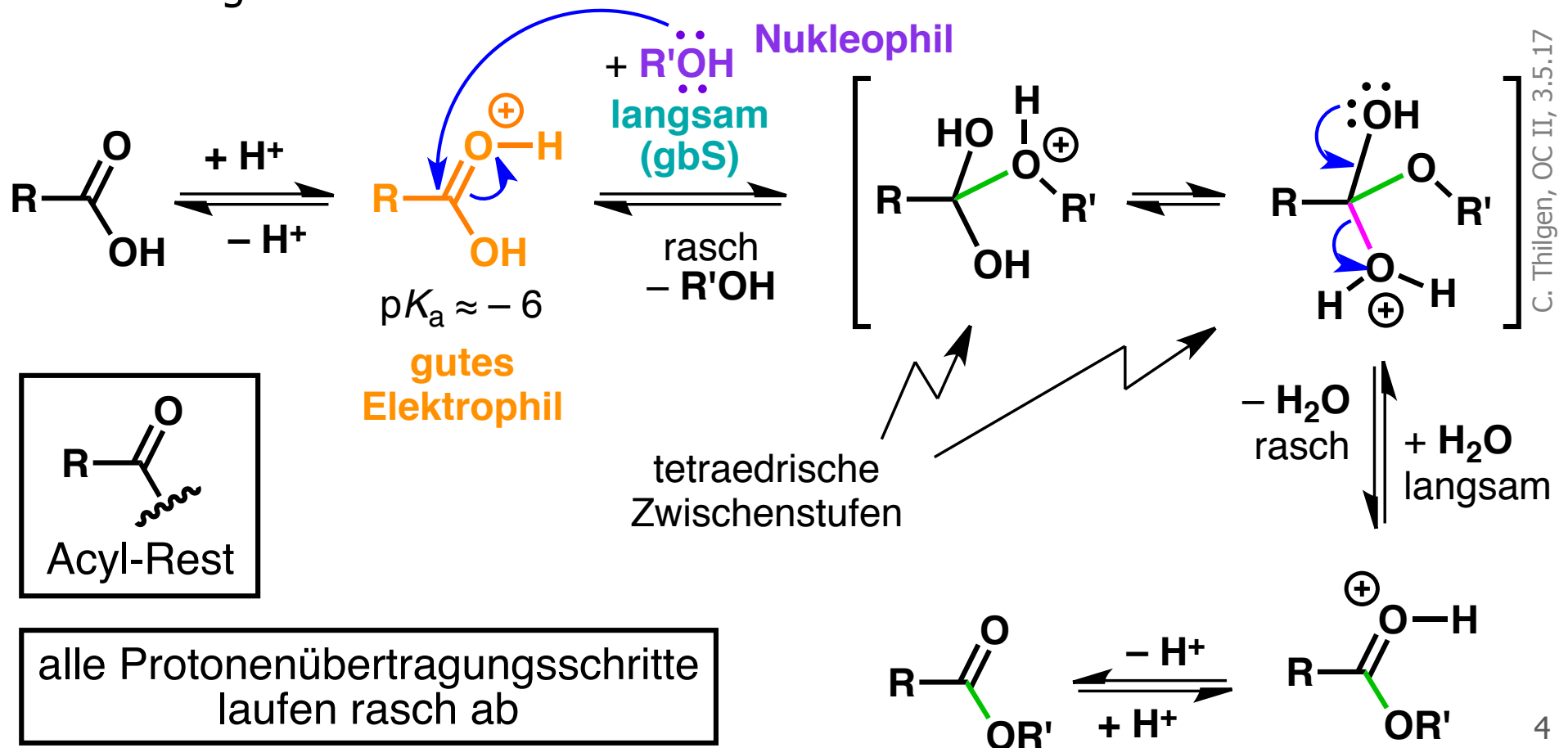
- **Carbonsäurederivate** sind gekennzeichnet durch den **Acylrest $\text{RC}(=\text{O})-$** , der im Gegensatz zu Aldehyden und Ketonen nicht an ein H-Atom oder einen weiteres C-Atom, sondern **an ein Heteroatom gebunden** ist. Das O-Atom der Carbonylgruppe kann auch durch N ersetzt sein.
- **Ester $\text{RCO}_2\text{R}'$** sind ubiquitäre Carbonsäurederivate. Wir schauen uns verschiedene **Veresterungsmethoden** an:
 - **säurekatalysierte** Veresterung von **Carbonsäuren mit Alkoholen** (*Fischer-Veresterung*): $\text{Säure} + \text{Alkohol} \rightleftharpoons \text{Ester} + \text{H}_2\text{O}$. Mechanistische Analogie zur Acetalisierung. Gleichgewichtsreaktion!
 - **Umesterung**: $\text{Ester} + \text{Alkohol}' \rightleftharpoons \text{Ester}' + \text{Alkohol}$. Säure- oder basenkatalysiert.
 - **Alkoholyse von Säurechloriden** in Ggw. einer Base:
 $\text{RC}(\text{O})\text{Cl} + \text{R}'\text{OH} \rightarrow \text{RCO}_2\text{R}' + \text{HCl}$ (HCl wird durch Base abgefangen). Mechanismus: Addition-Eliminierung ($\neq \text{S}_\text{N}!$).
 - **$\text{S}_\text{N}2$ -Alkylierung von Carboxylaten** (nicht so allgemein anwendbar, da das Carboxylat-Anion ein schwaches Nu ist. Voraussetzung: gutes Alkylierungsmittel [meist Methylierung] + dipolar aprotisches LM).

Derivate von Carbonsäuren – Übersicht



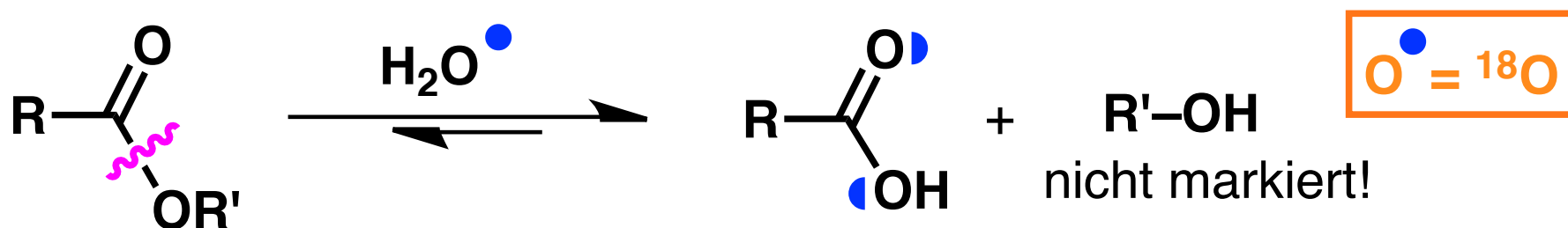
A_{Ac}2-Veresterung von Carbonsäuren

- Mechanistische **Analogie zur säurekatalysierten Acetalisierung**; *idem* für die Rückreaktion (saure Verseifung bzw. Acetalhydrolyse).
- **A** \Leftrightarrow Acid; **Ac** \Leftrightarrow **Acyl-O-Spaltung**; **2** \Leftrightarrow bimolekular.
- **Fischer-Veresterung**: Carbonsäure + Alkohol + starke Mineralsäure.
Gleichgewichtsreakt.!



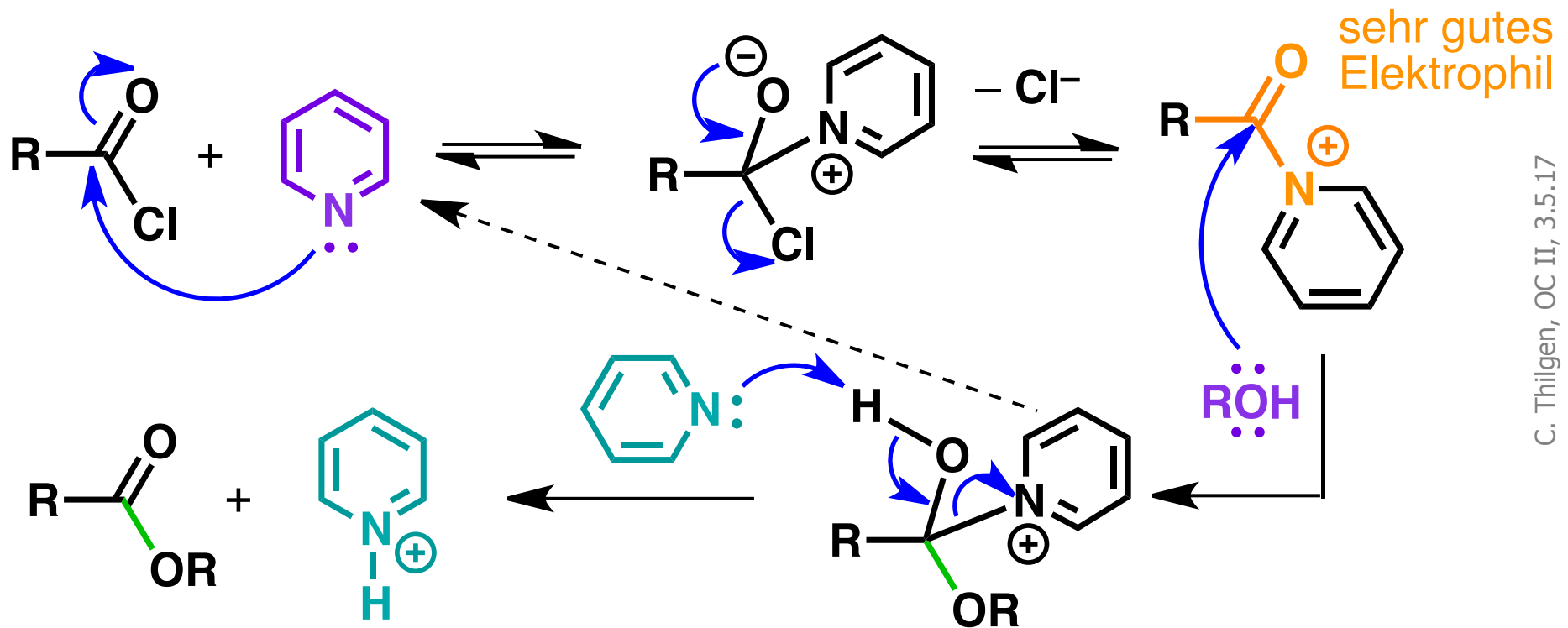
Veresterung von Carbonsäuren

Nachweis der **Acyl-O-Spaltung**:



- Alle Schritte sind **reversibel** → Verschiebung des Gleichgewichts durch Zugabe eines **Reagenzes im Überschuss** (ROH, RCO₂H oder H₂O).
- **Umesterung**: Methylester werden mit höheren Alkoholen umgesetzt; im Verlauf der Reaktion wird **MeOH abdestilliert**. Verläuft *entweder*
 - ✧ **säurekatalysiert** (z.T. unerwünschte Reakt. bei Chromatographie von Estern auf Kieselgel (sauer) mit Alkoholen im Laufmittel!) *oder*
 - ✧ **basenkatalysiert**: im Gegensatz zur direkten Veresterung von Carbonsäuren möglich! Vgl. basenkatalysierte Verseifung von Estern.

Alkoholyse von R-COCl in Ggw. von Pyridin



C. Thilgen, OC II, 3.5.17

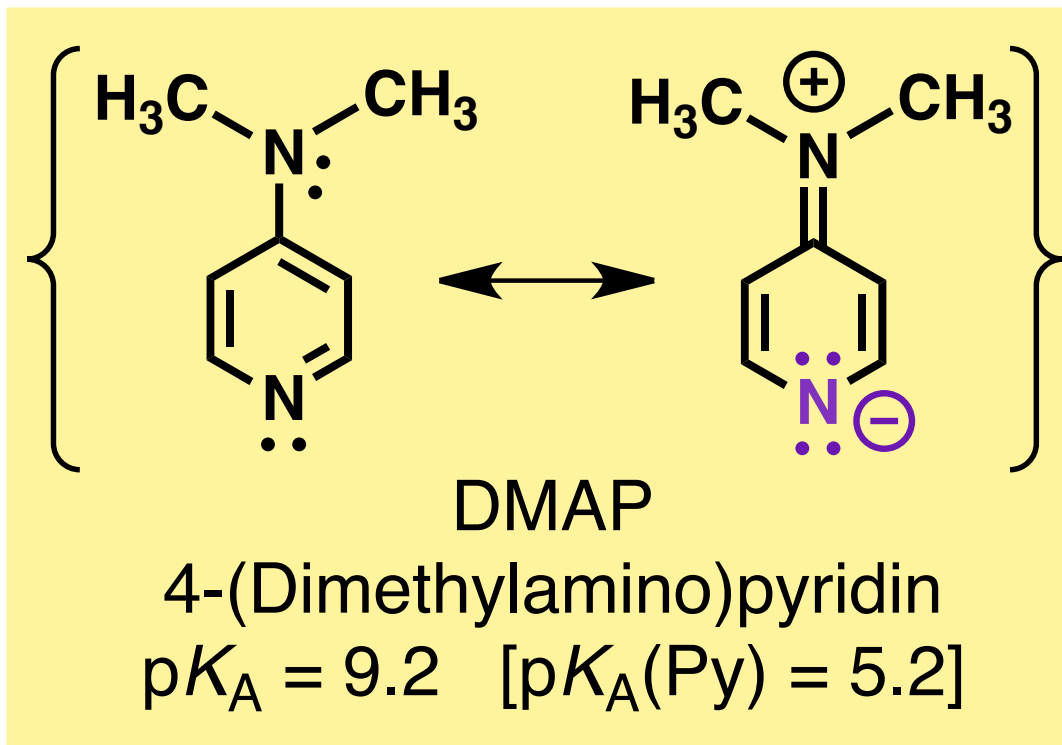
- Aktivierung der Carbonsäure-Komponente: Elektrophilie(**C=O**) \uparrow durch Reakt. mit Py: **Katalyse durch Nukleophil (Py)**.
- **Py** bindet frei werdende Säure ($\rightarrow \text{PyH}^+\text{Cl}^-$) mindestens 1 Äq. erforderlich !

Alkoholyse von R-COCl in Ggw. von Pyridin

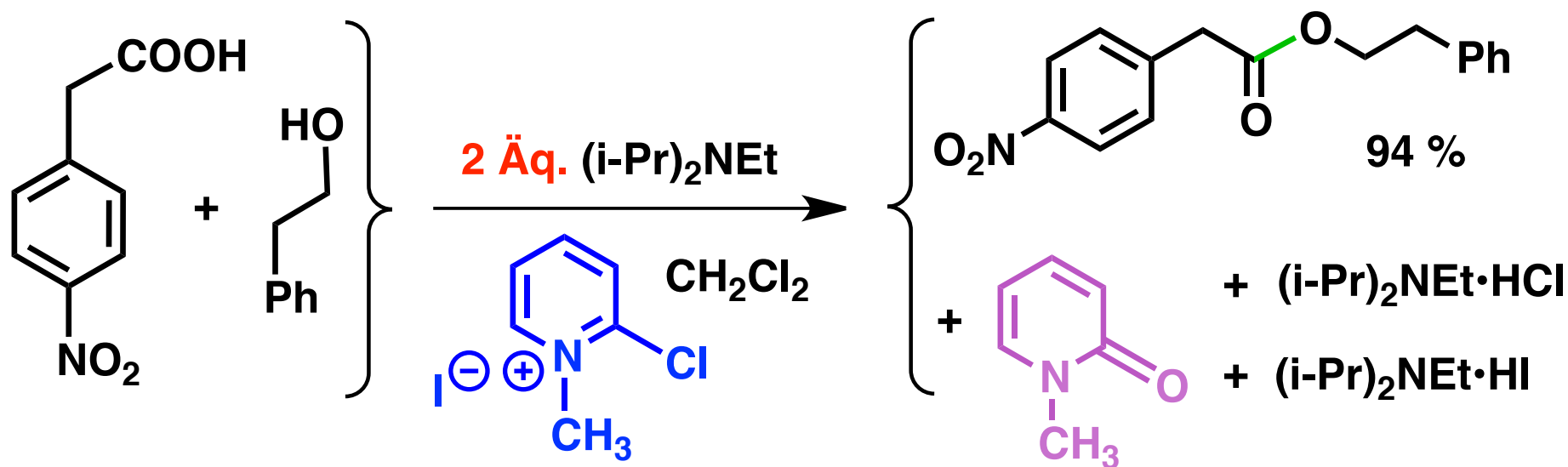
Gehinderte (3°) Alkohole sind weniger reaktiv

→ Abhilfe durch Verwendung des stärker nukleophilen (und basischen) Pyridinderivats **DMAP**.

„vinyloges
Amidin“



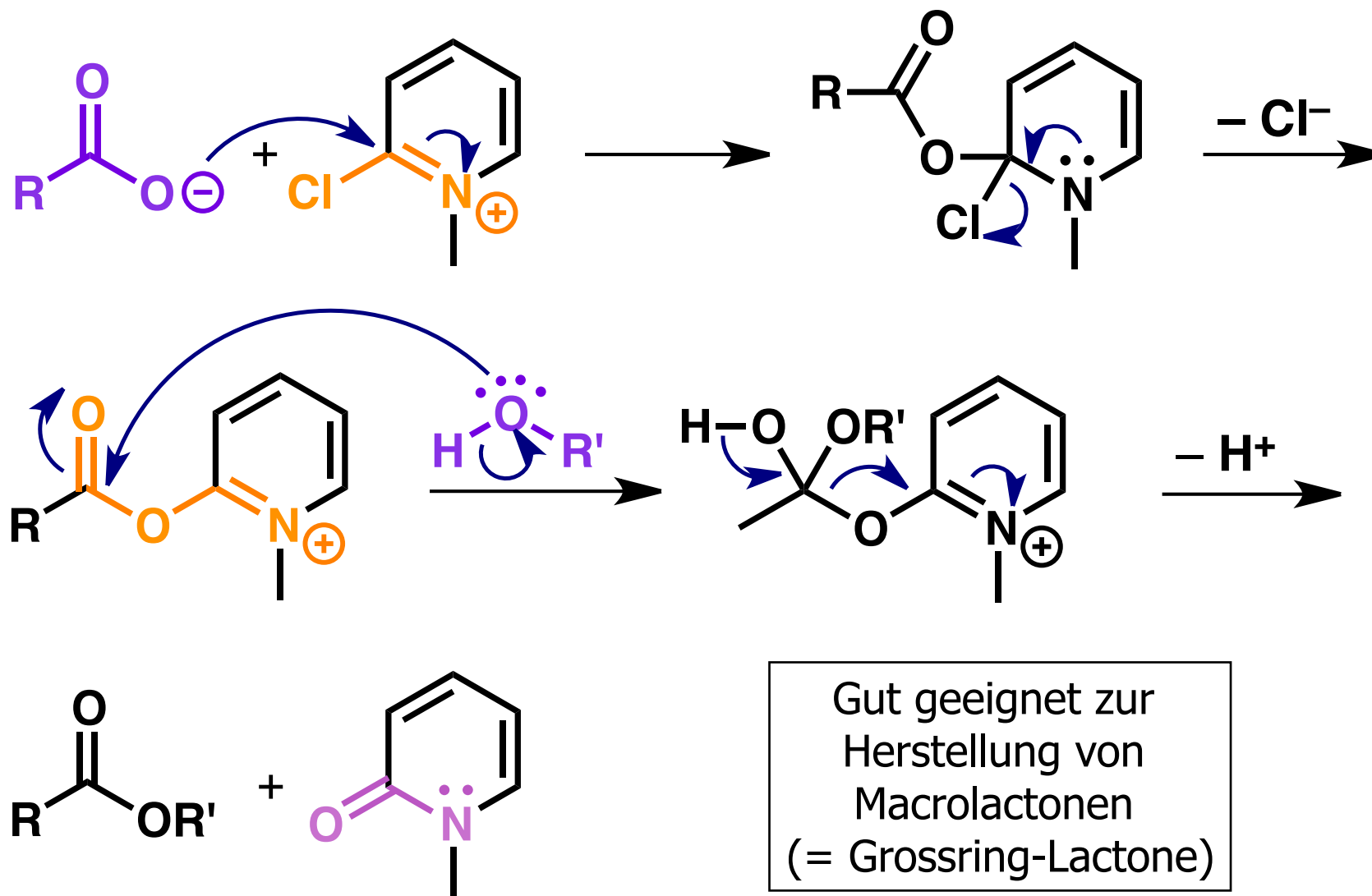
Veresterung nach *Mukaiyama*



(i-Pr)₂NEt = DIPEA = *Hünig*-Base

Triebkraft: Bildung eines (vinylogen) **Amids**

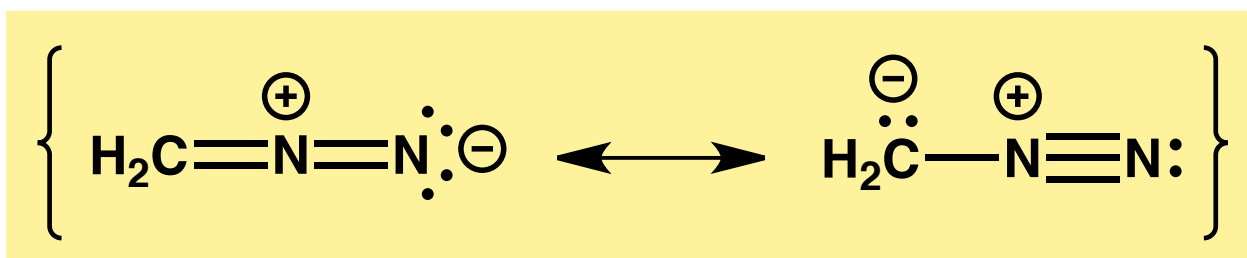
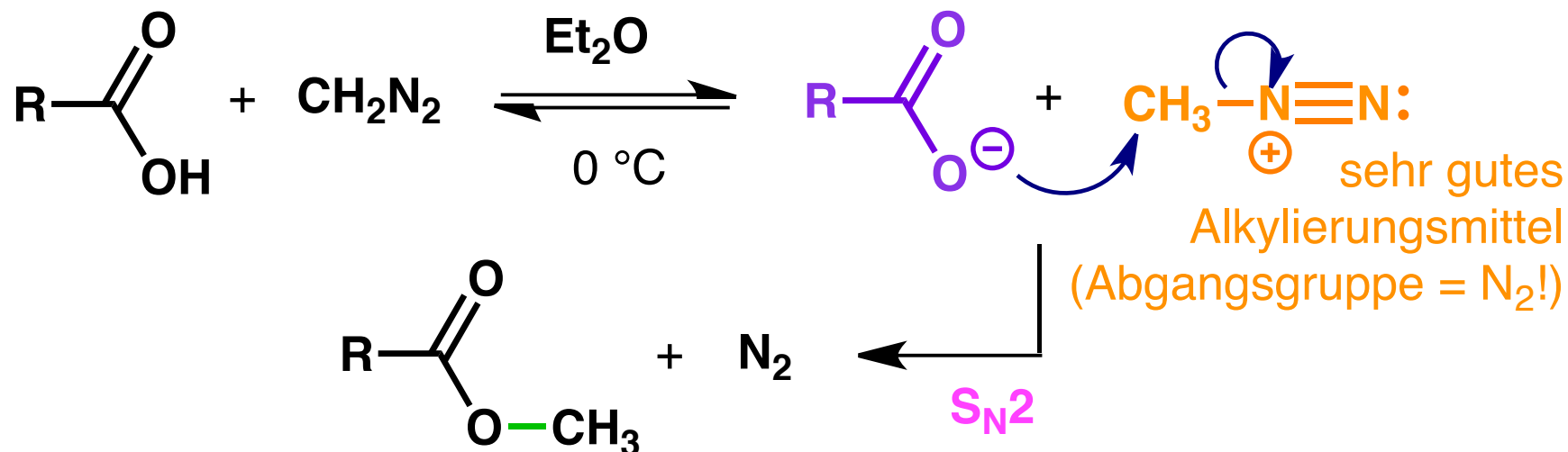
Veresterung nach *Mukaiyama* – Mechanismus



Gut geeignet zur
Herstellung von
Macrolactonen
(= Grossring-Lactone)

Veresterung mit Diazomethan

(= Methylierung eines Carboxylats)



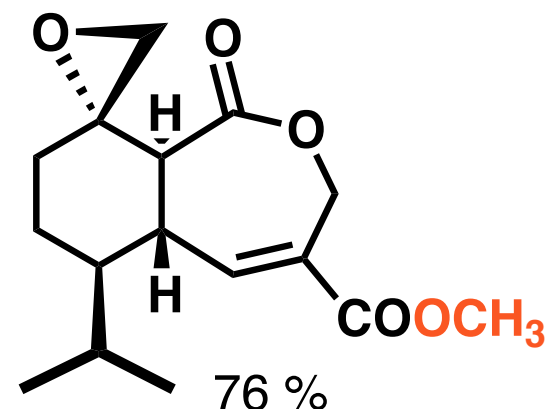
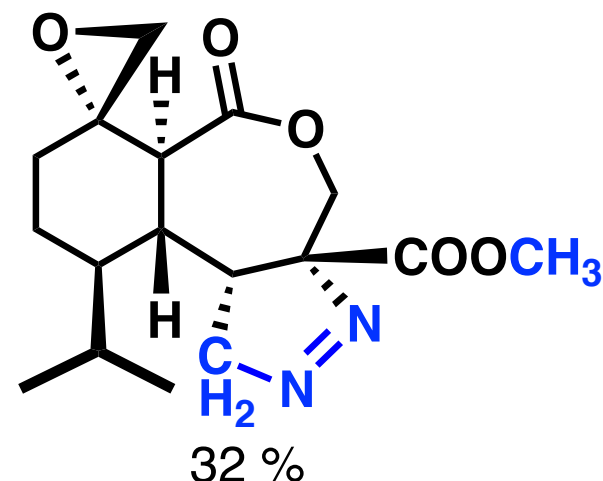
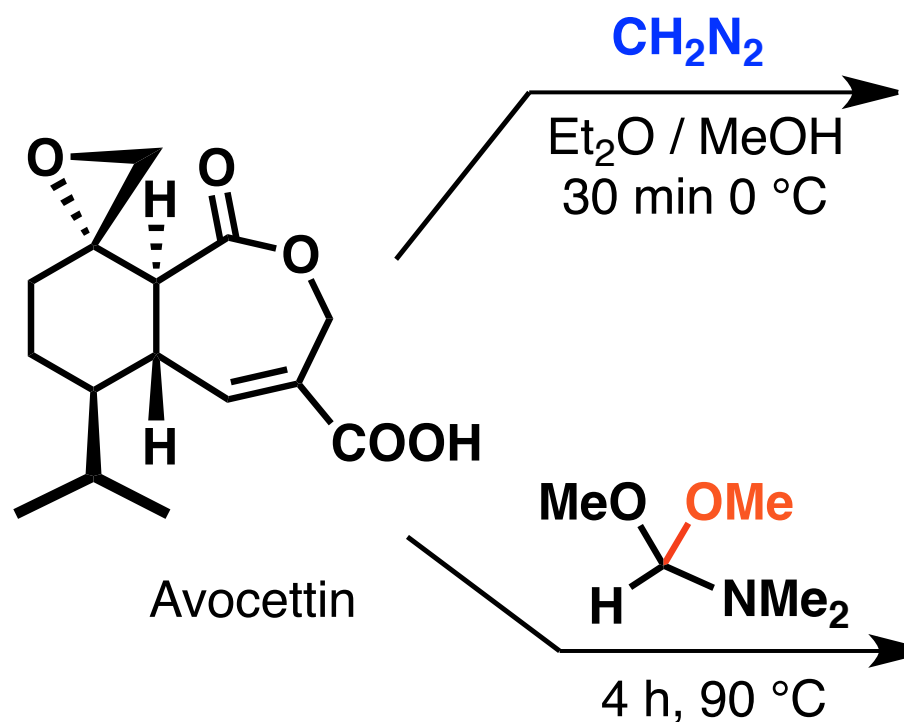
Diazomethan

1,3-Dipolare Cycloaddition mit Diazomethan

Diazomethan ist **auch ein 1,3-Dipol** (s. Kap. „elektrophile Addition“)

→ α,β -ungesättigte Carbonsäuren reagieren oft zu 4,5-Dihydro-3H-pyrazolen !

A. Hagenbach, Diss. ETH Nr. 4674 (1971)

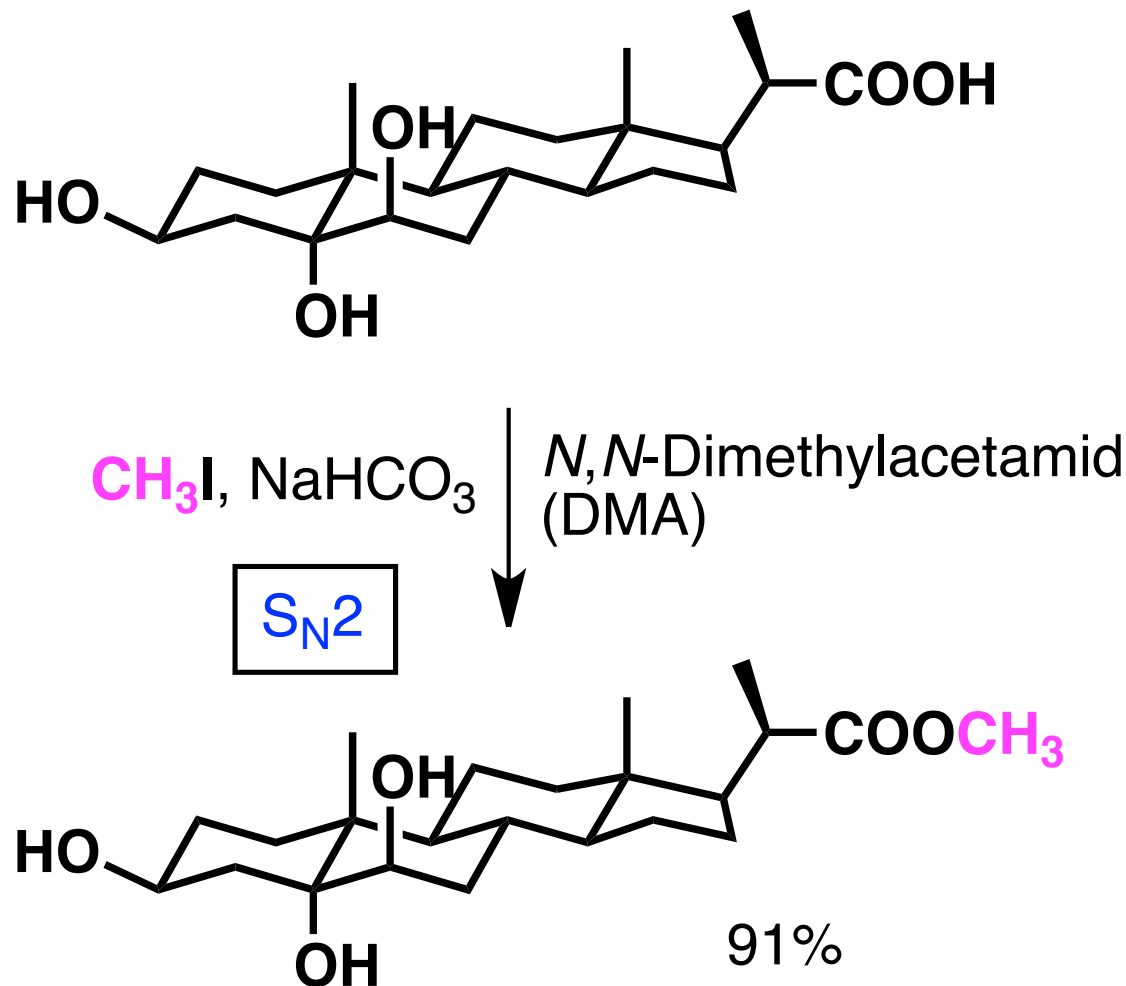


Methode: *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 1746

Methylierung von Carboxylaten (S_N2)

Alkylierung von Carboxylaten **in dipolar-aprotischen LM**.

In **protischen LM** sind die Carboxylatgruppen (**schwache Nukleophile**) zu **stark solvatisiert für eine S_N2 -Alkylierung** !

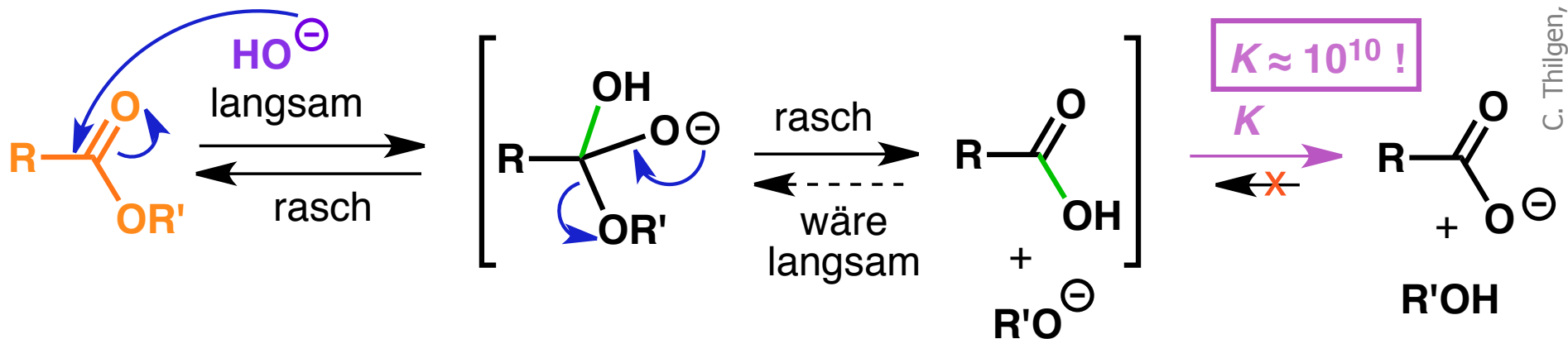


Lernziele

- Auch die **Hydrolyse von Estern (Verseifung)** und anderen Carbonsäurederivaten hat grosse praktische Bedeutung.
- Gängigste Methode: **basenvermittelte Verseifung mit OH⁻** (irreversibel, kein Gleichgewicht!).
 - **Spezialfall *tert*-Butylester** (sperrige *t*Bu-Ester werden oft als Schutzgruppe für die Carboxy-Funktion eingesetzt): sie werden **säurekatalysiert gespalten**. Diese Reaktion ist keine Hydrolyse (kein H₂O erforderlich), sondern **eine E1-Eliminierung** der Carbonsäure aus dem *tert*-Butylester.
 - Die **basenvermittelte Verseifung von Amiden** verläuft mechanistisch analog zu der von Estern. Die von Nitrilen verläuft über Amide als Zwischenprodukte.

Basenvermittelte Verseifung von Carbonsäurederivaten (B_{Ac}2-Mechanismus)

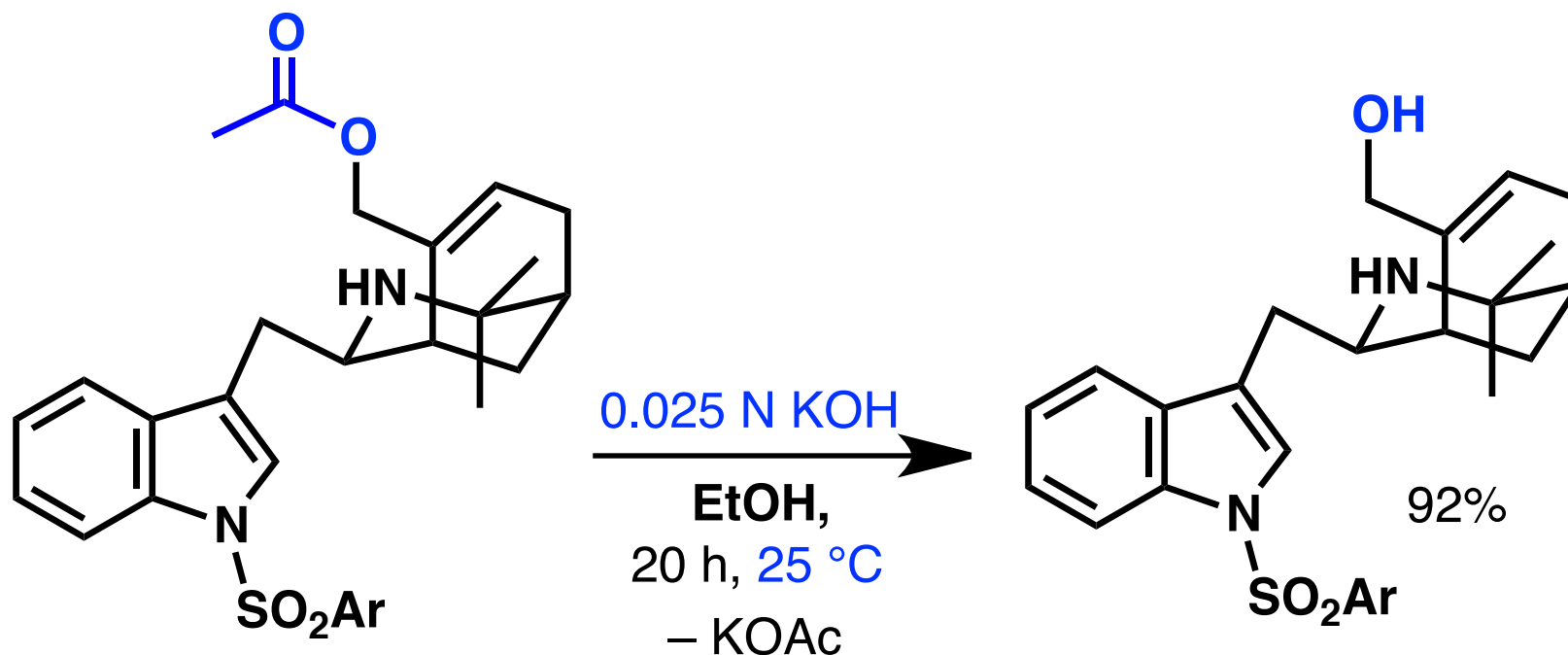
- **Verseifung** von **Estern**, **Amiden** und **Nitrilen** nicht nur sauer, sondern auch **basisch** (durch OH⁻ → B_{Ac}2-Mechanismus: B = basenvermittelt).
- Hohe thermodynamische Triebkraft: **pK_a(Alkohol) – pK_a(Säure) ≈ 10 !**
- Entstehendes **Carboxylat** ist ein **sehr schwaches Elektrophil**.
- **Basenvermittelte Verseifung** ist im Gegensatz zur säurekatalysierten Variante **irreversibel !**



- Technisch von Bedeutung: Herstellung von Seifen (→ *Verseifung* !) durch Spaltung von Fetten (= Fettsäureester) mit Laugen.
- Analog: Verseifung von **Säurechloriden** und von **Amiden** (s. weiter unten).

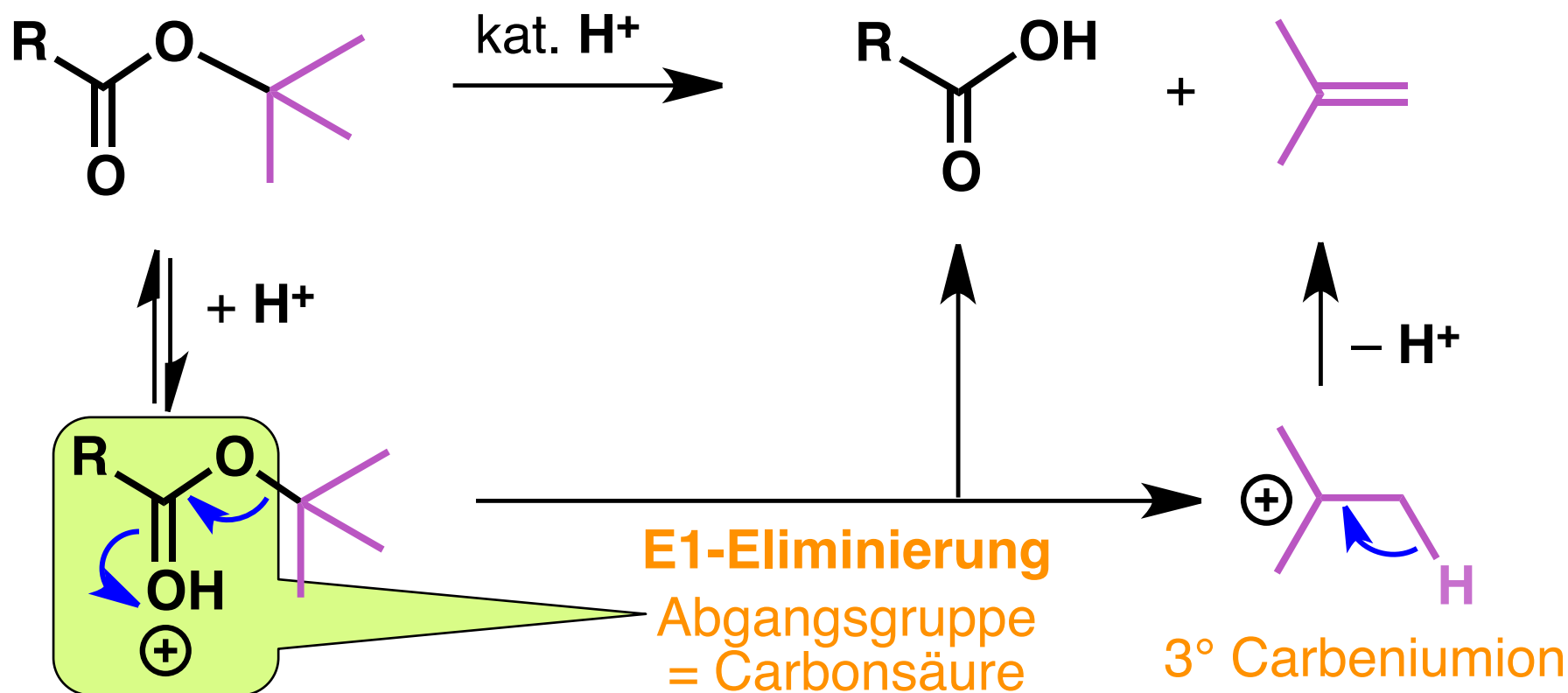
Basenvermittelte Verseifung - Beispiel

- Typische Bedingungen:
Mehrstündiges Stehenlassen des Esters in einer 0.5- bis 2-molaren Lsg von KOH in MeOH oder EtOH bei RT.



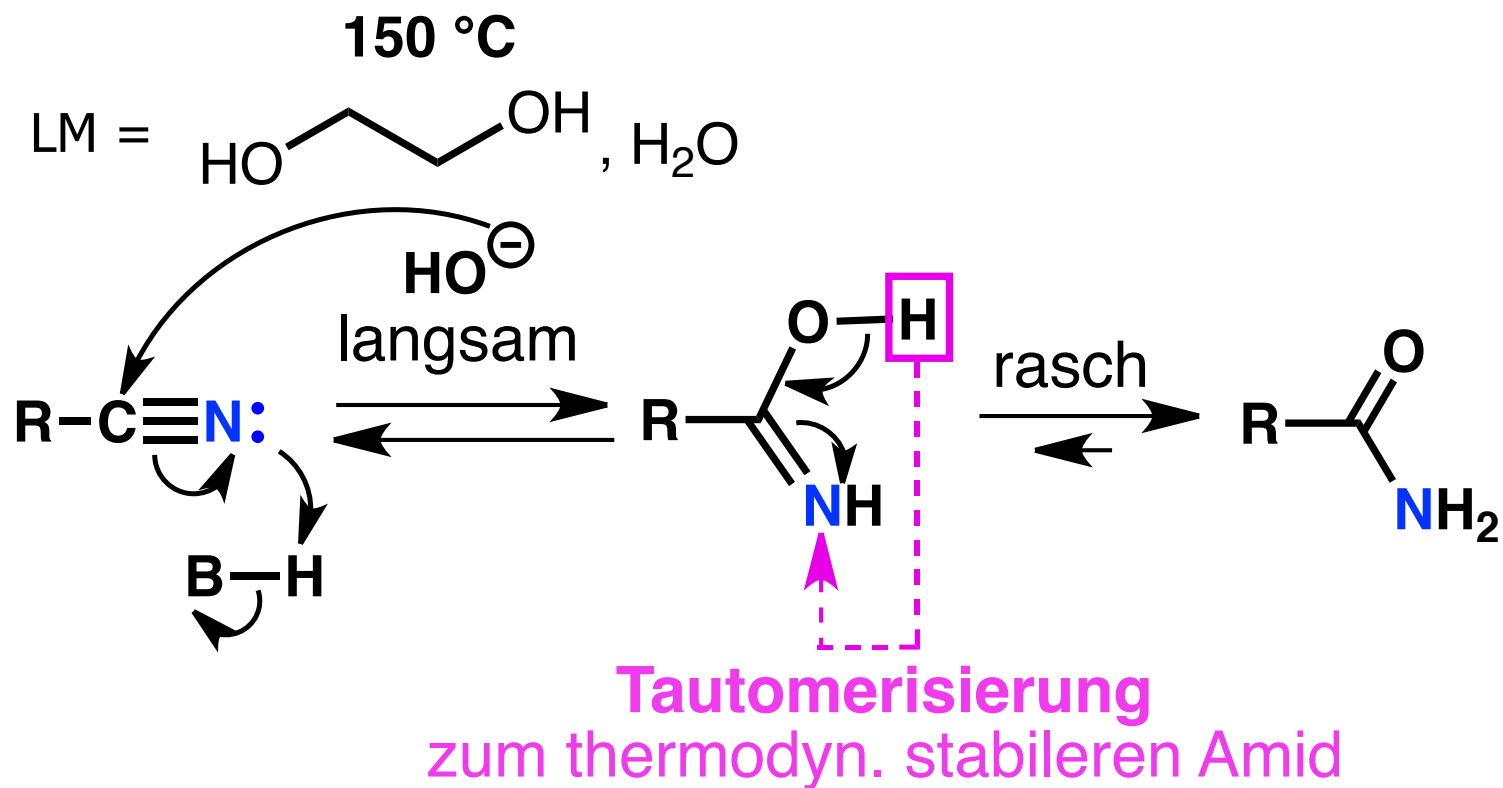
$A_{Al}1$ -Spaltung von Estern 3°er Alkohole

- **Sperrige *t*Bu-Gruppe** verhindert Angriff eines Nukleophils auf C=O-Gr. von *t*Bu-Estern → **Schutzgruppe** für Carboxy-Funktion !
- $A_{Al}1$ = säurekatalysierte Alkyl-O-Spaltung (1. Ordnung) = **sauer kat.**
E1-Eliminierung von RCO_2H aus Alkohol-Rest von Estern 3°er Alkohole.
- **Spaltung \neq Hydrolyse**; kein H_2O erforderlich !



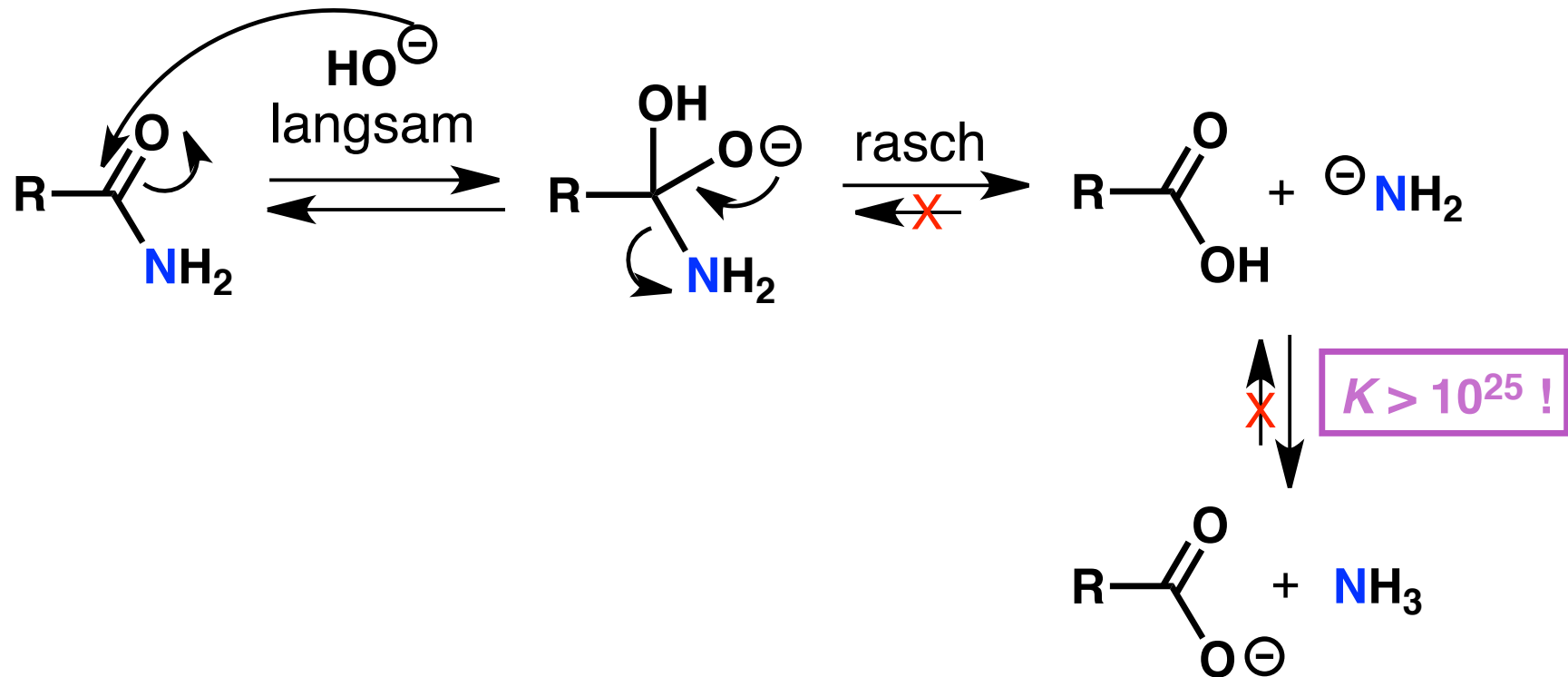
Basenvermittelte Verseifung von Nitrilen *via* Amide

Stufe 1: Nitril \rightarrow Amid

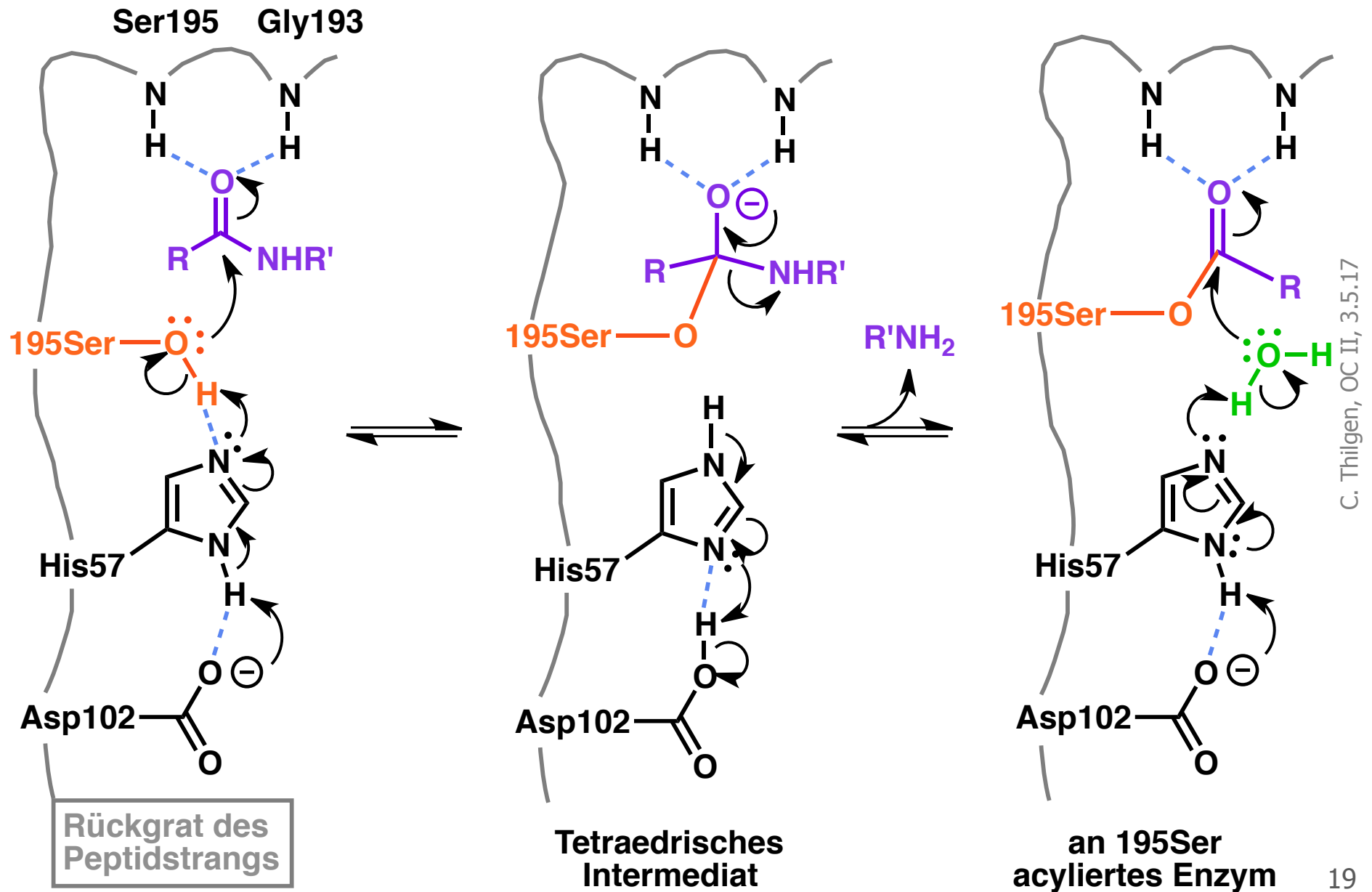


Basenvermittelte Verseifung von Nitrilen *via* Amide

Stufe 2: Amid \rightarrow Carbonsäure bzw. Carboxylat



Hydrolyse von Amiden durch Serinproteasen



Hydrolyse von Amiden durch Serinproteasen

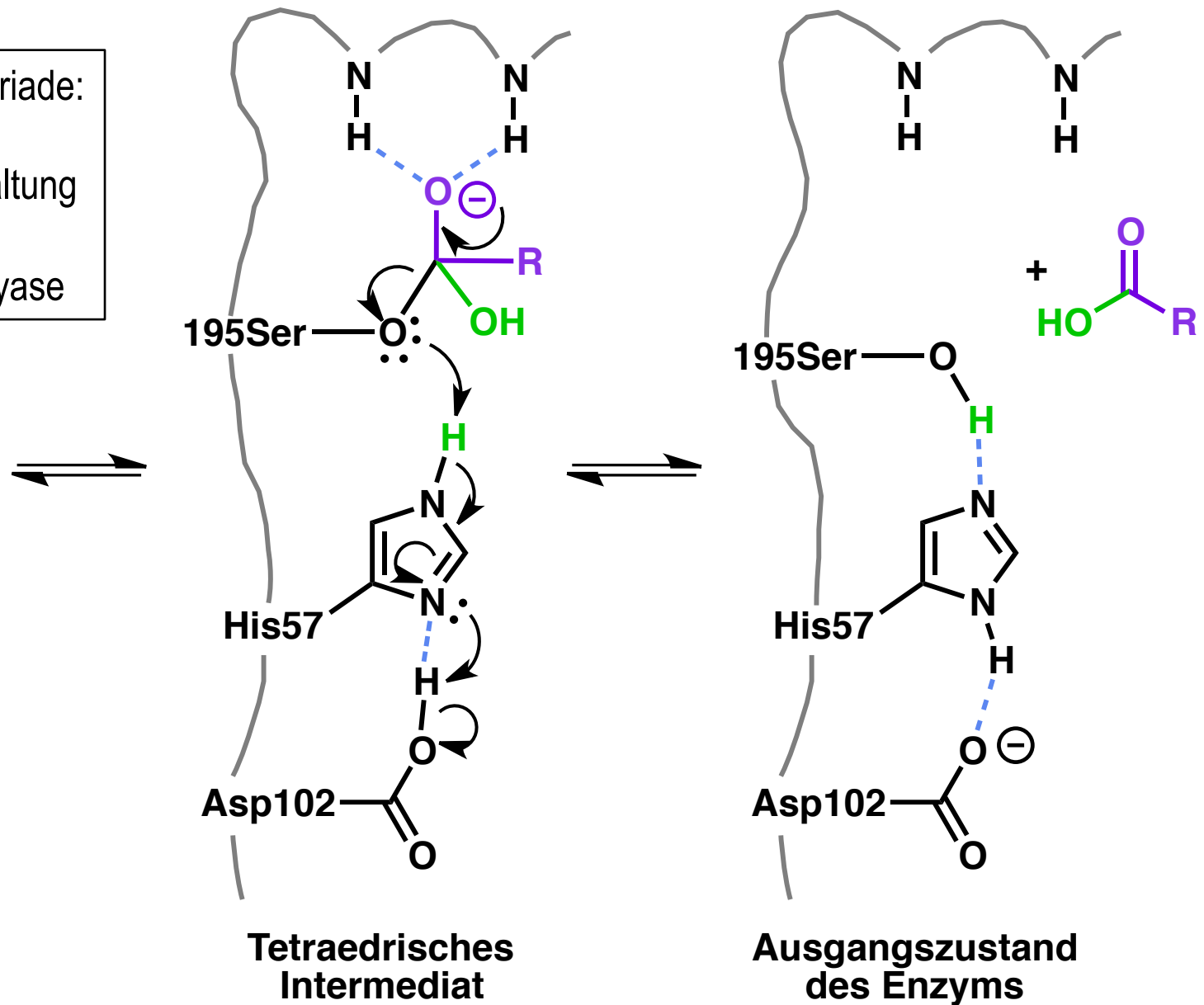
Ser-His-Asp-Triade:

cf.

Cyanhydrinspaltung

durch

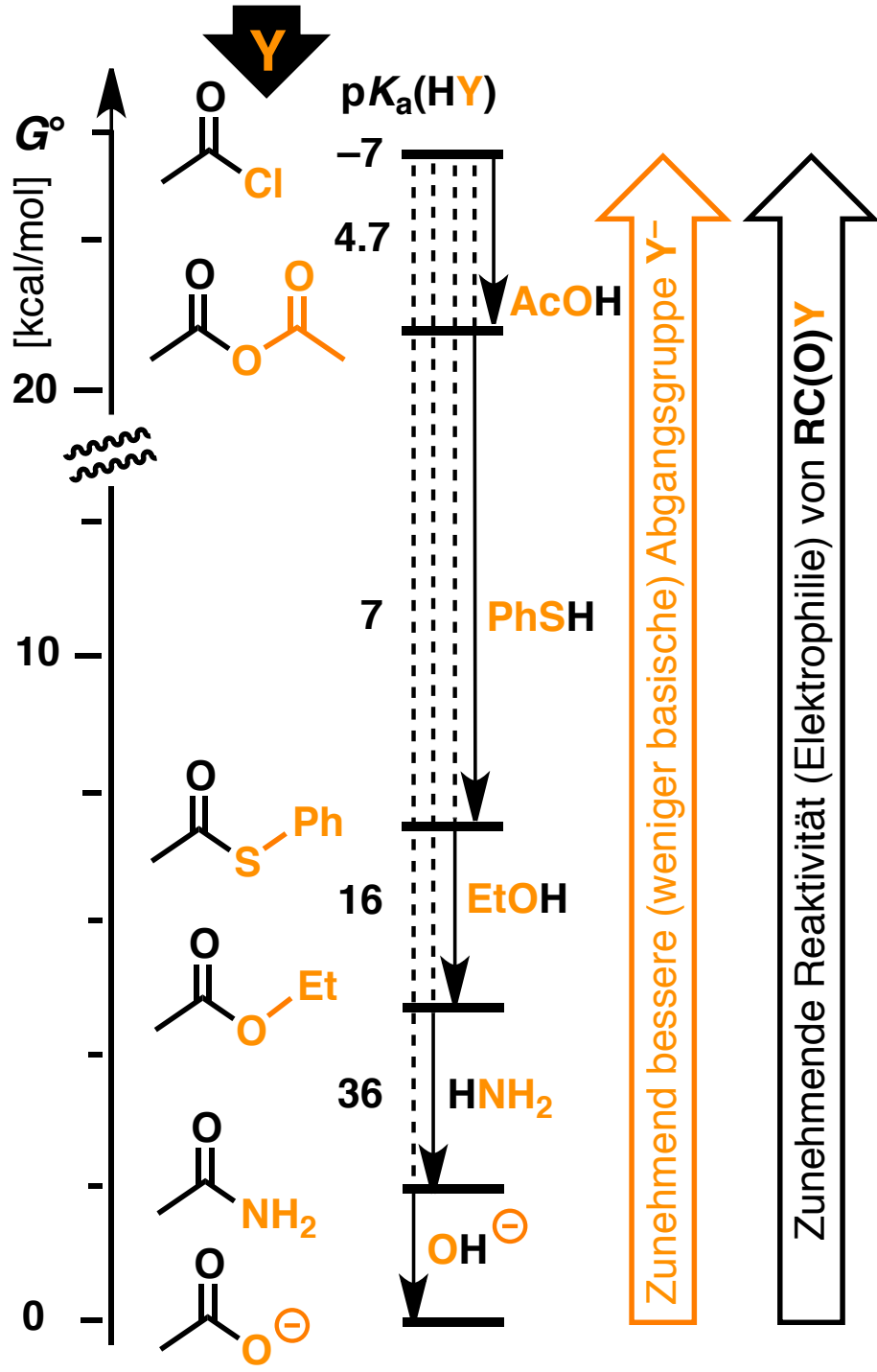
Hydroxynitrillyase



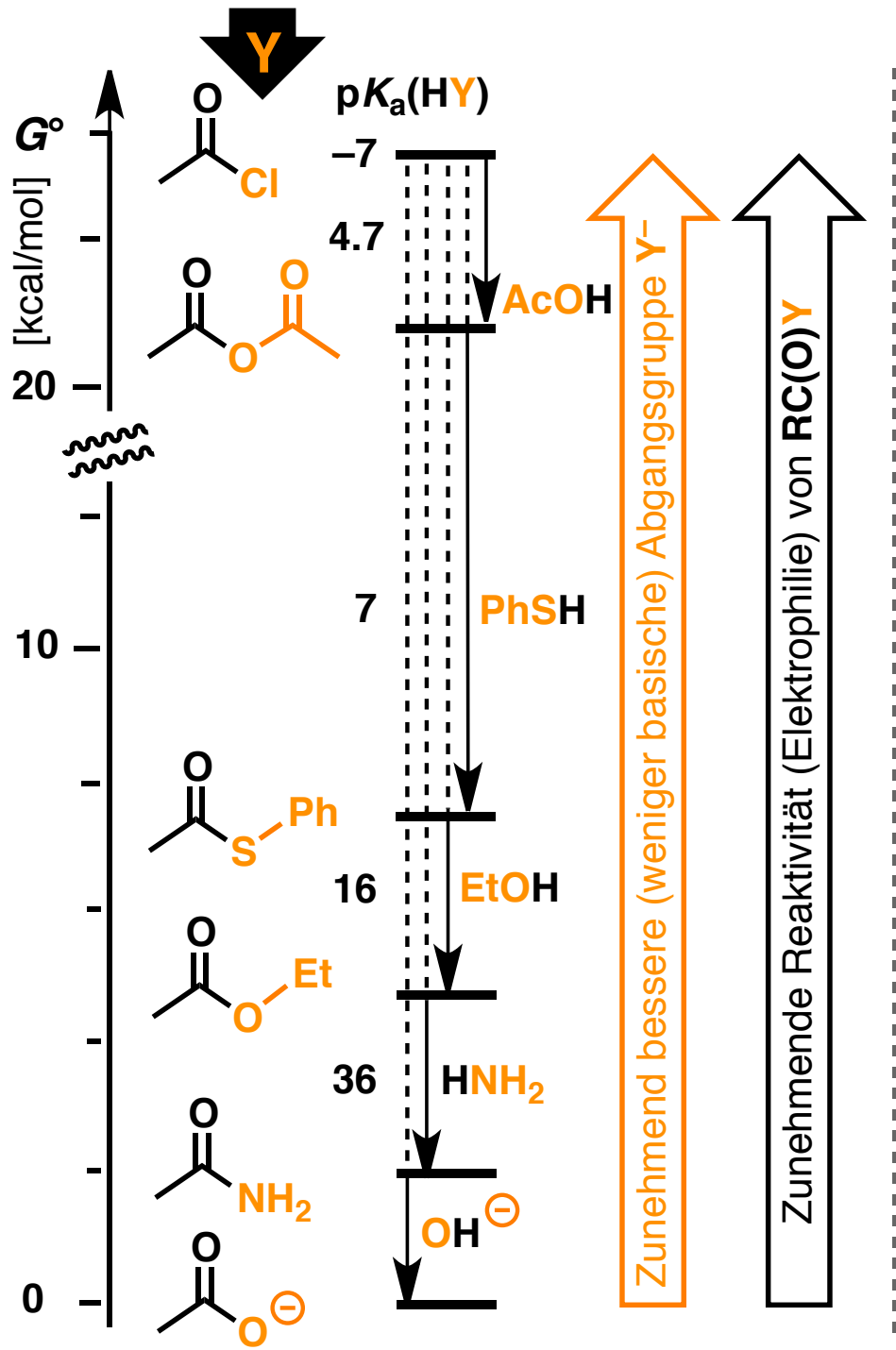
Lernziele

- **Amide (Peptide!)** sind biologisch und technisch sehr wichtige Verbindungen. Zu ihrer Herstellung geht man meist von **reaktiveren Carbonsäurederivaten** aus, die **mit Aminen umgesetzt** werden (Addition-Eliminierungs-Mech.)
- Dies führt uns zum **Konzept der Gruppenübertragungspotentiale**. **Acylderivate** RC(O)Y sind demgemäss **umso reaktiver, d.h. elektrophiler**, je besser, d.h. **weniger basisch die Abgangsgruppe Y^-** ist.
- Die **reaktivsten Carbonsäurederivate** sind **Säurechloride** und **Säureanhydride**. Praktische Bedeutung haben auch sog. **Aktivester**, d.h. Ester, deren Alkoholkomponente besonders acide ist (z.B. Nitrophenylester, Pentafluorphenylester; biologisch relevant: Thioester, s. Acyl-Coenzym A).
- Daraus folgt, dass man Methoden braucht, um **Carbonsäurechloride und -anhydride herzustellen**. Letztere entstehen formal bei der Kondensation von 2 Säuremolekülen unter Wasserabspaltung: $2 \text{RCO}_2\text{H} \rightarrow \text{RC(O)}-\text{O}-\text{C(O)R} + \text{H}_2\text{O}$. Zur Herstellung ersterer verwendet man vor allem das anorg. Säurechlorid Thionylchlorid (SOCl_2) oder Oxalylchlorid (= Oxalsäuredichlorid = Ethandisäuredichlorid).

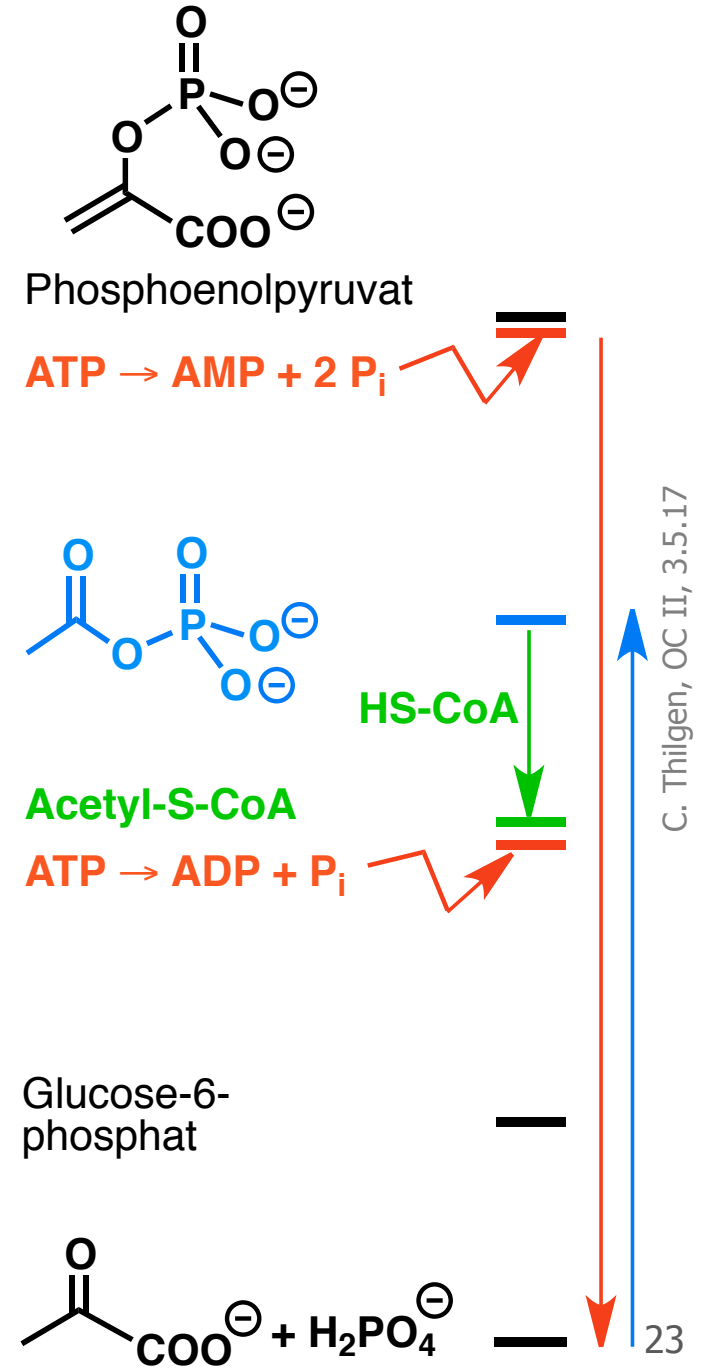
Gruppenübertragungspotentiale



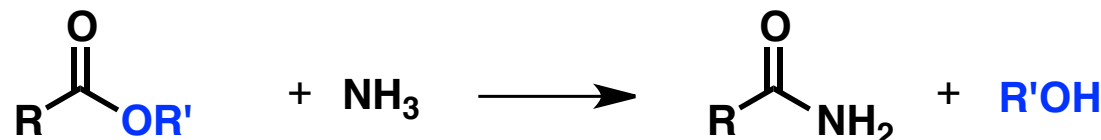
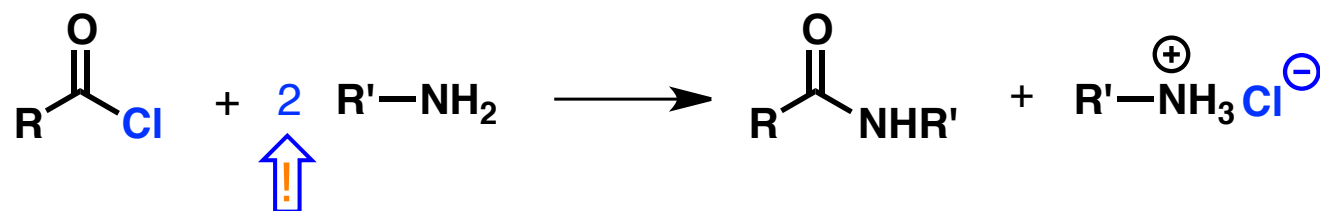
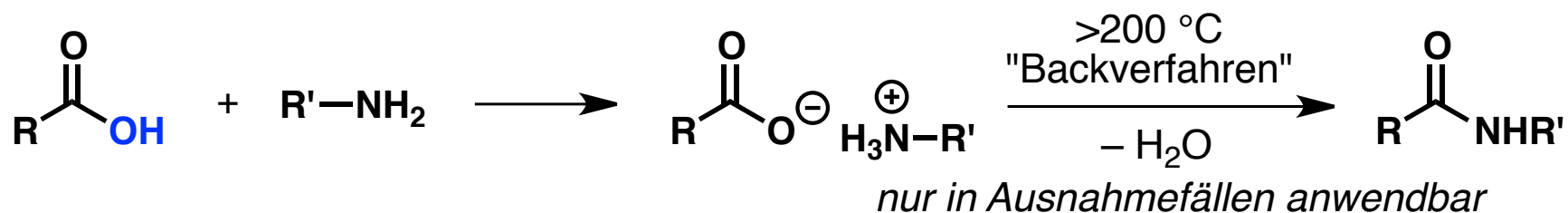
Gruppenübertragungspotentiale



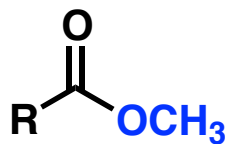
Biologische Systeme; Energielieferanten in der Zelle, $\text{pH} \approx 7$



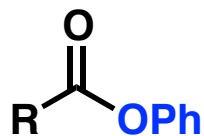
Darstellung von Amiden



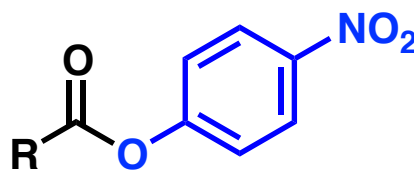
Je weniger basisch die Abgangsgruppe, umso leichter geht sie ab.
 $\text{RCO}_2\text{R}'$ mit besonders **stark elektronenziehenden** Resten R' : "**Aktivester**"



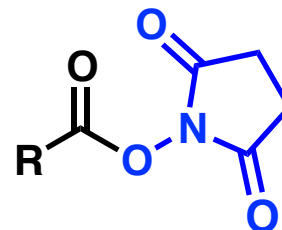
$$pK_A(\text{MeOH}) = 15$$



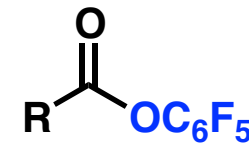
$$pK_A(\text{PhOH}) = 10$$



$$pK_A(p\text{-Nitrophenol}) = 7.2$$



$$pK_A(N\text{-Hydroxysuccinimid}) \approx 7$$

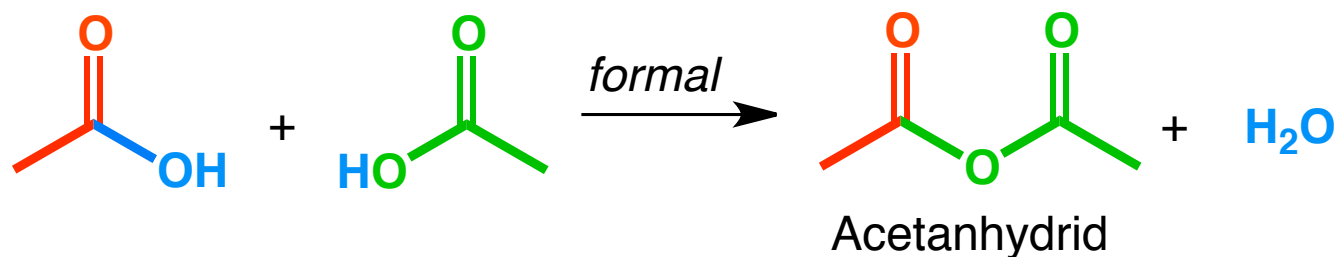


$$pK_A(\text{Pentafluorphenol}) = 5.5$$

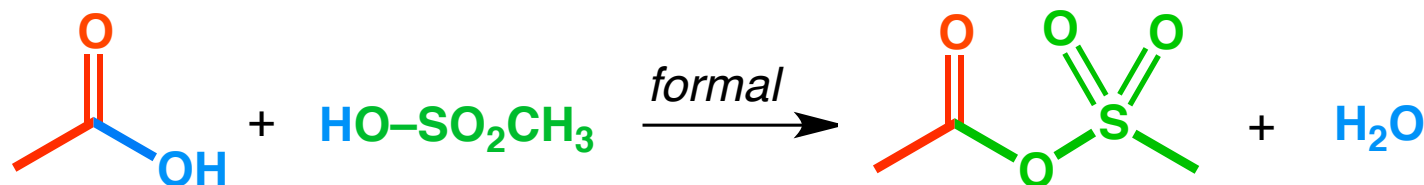
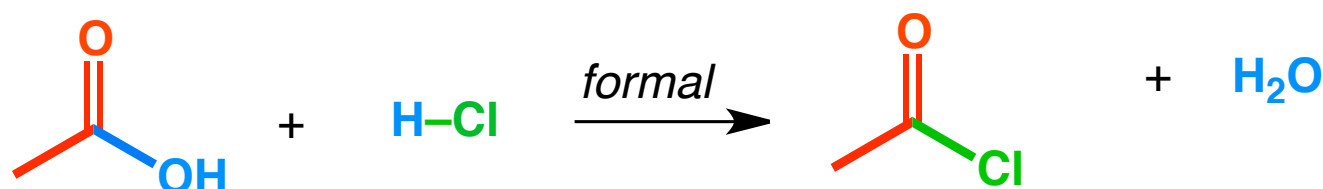
Darstellung von Anhydriden

- Anhydride sind formal Produkte der Kondensation von 2 Säuremolekülen unter Abspaltung von Wasser.
- Anhydride sind sehr elektrophil (hohes Gruppenübertragungspotential).

- *Gewöhnliche Anhydride (identische Acylreste):*



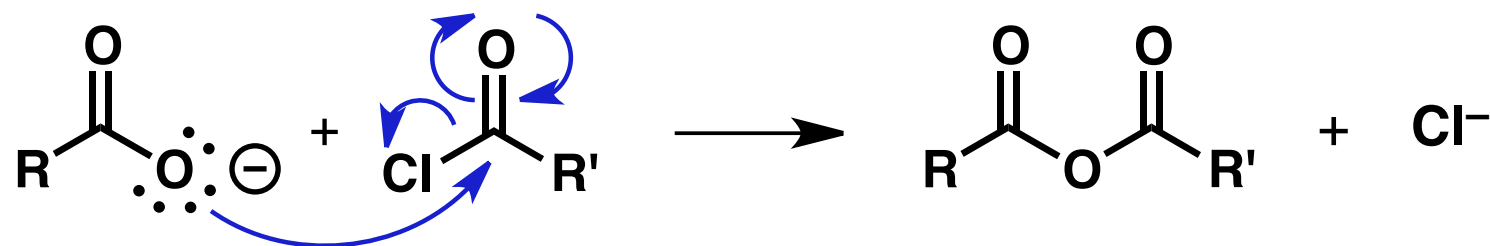
- *Gemischte Anhydride:*



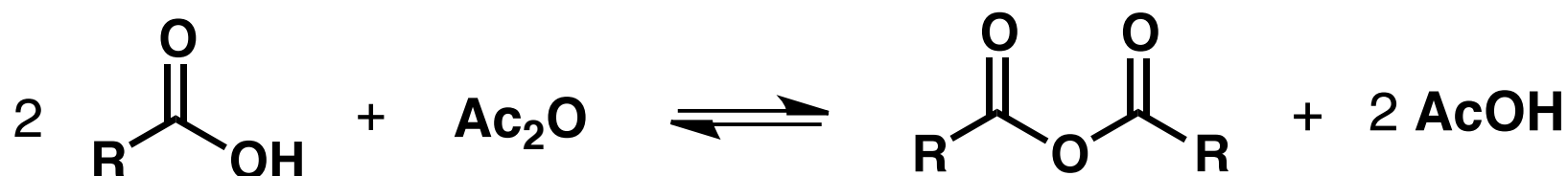
Es gibt auch gemischte Carbonsäureanhydride (s. nächste Folie).

Darstellung von Anhydriden

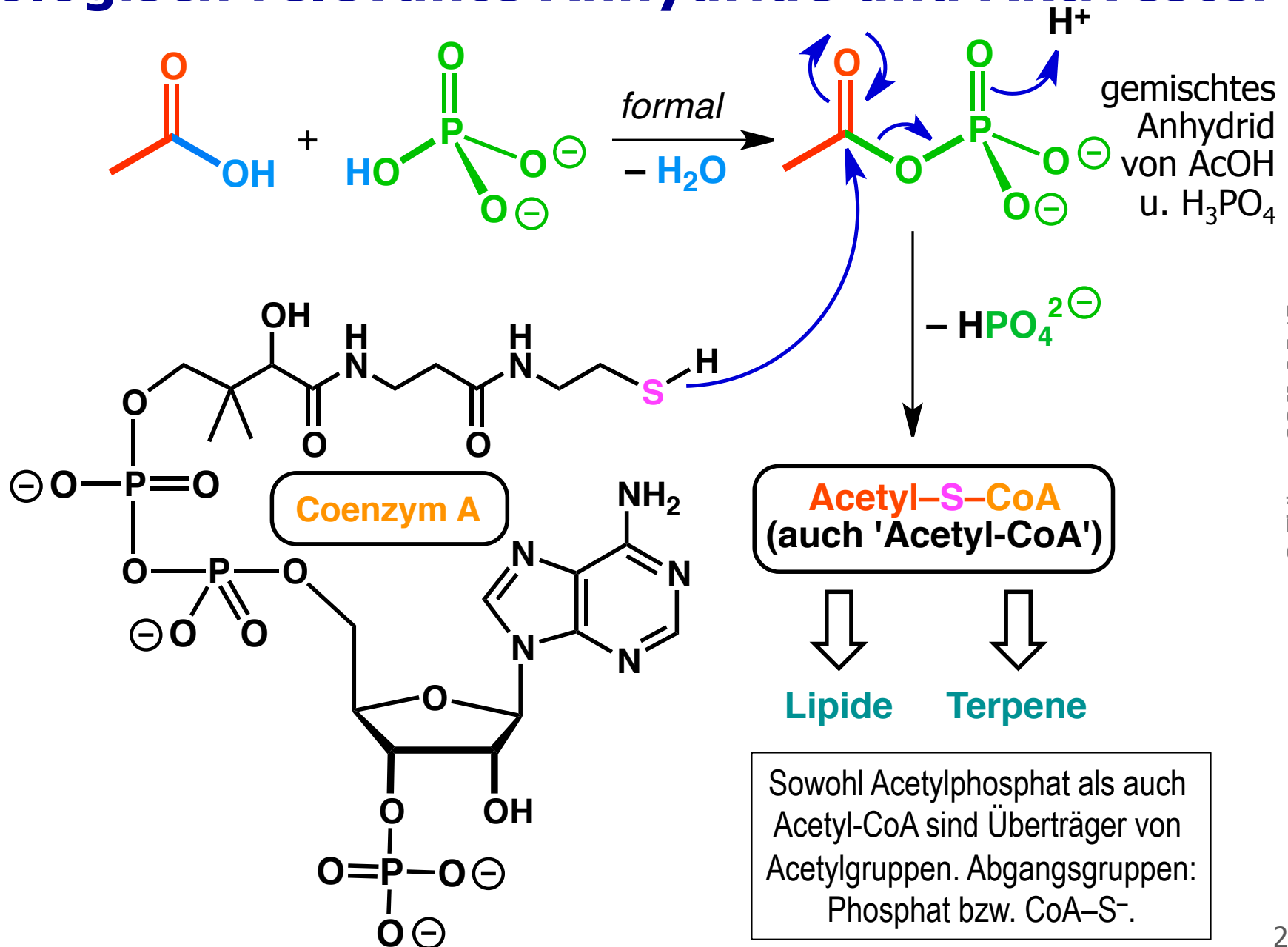
- Allg. Methode: Carboxylat + Carbonsäurechlorid \rightarrow Anhydrid + Cl^- .
Erlaubt auch die Herstellung gemischter („unsymmetrischer“) Carbonsäureanhydride $\text{RC(O)}\text{--O--C(O)R'}$:



- „Symmetrische“ Anhydride: Carbonsäure + Überschuss an Acetanhydrid (Ac_2O = Essigsäureanhydrid). Gleichgewichtsverschiebung durch Abdestillieren der gebildeten Essigsäure AcOH .

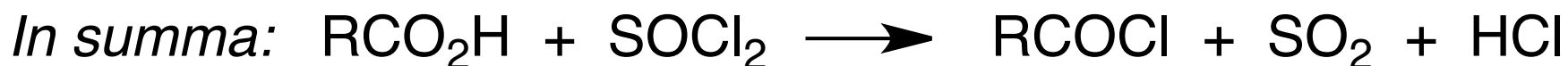
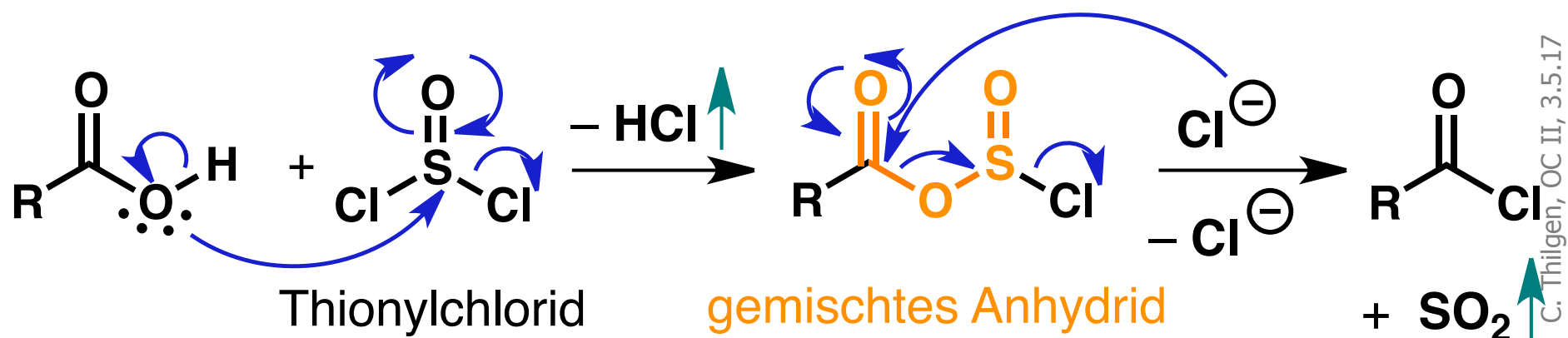


Biologisch relevante Anhydride und Aktivester



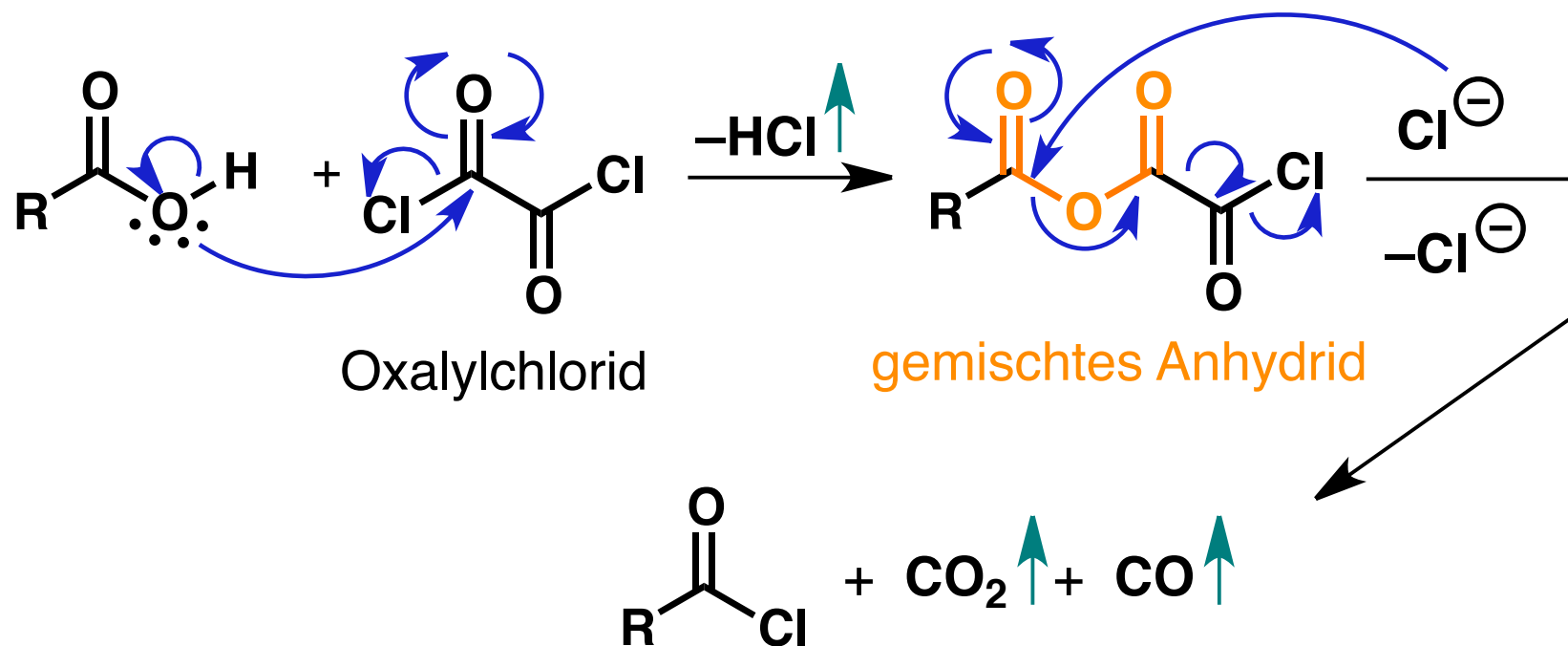
Darstellung von Säurechloriden

Mit Chloriden anorganischer Säuren, über
gemischte organisch-anorganische Anhydride:



Darstellung von Säurechloriden

Mit Oxalylchlorid, über ein gemischtes Anhydrid:



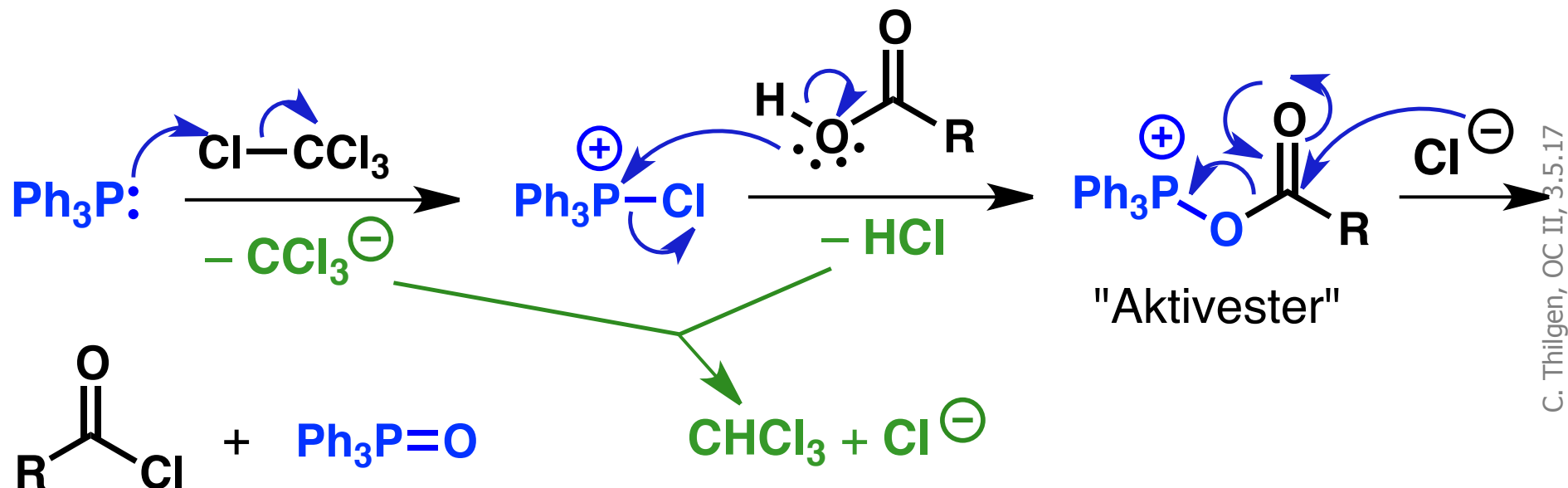
C. Thilgen, OC II, 3.5.17

In summa:



Darstellung von Säurechloriden

Für **säurelabile Verbindungen geeignete** milde Methode, gekoppelt mit Redox-Prozess (Ox. von **P**, Red. von **C**), der die Reaktion irreversibel macht:



In summa:

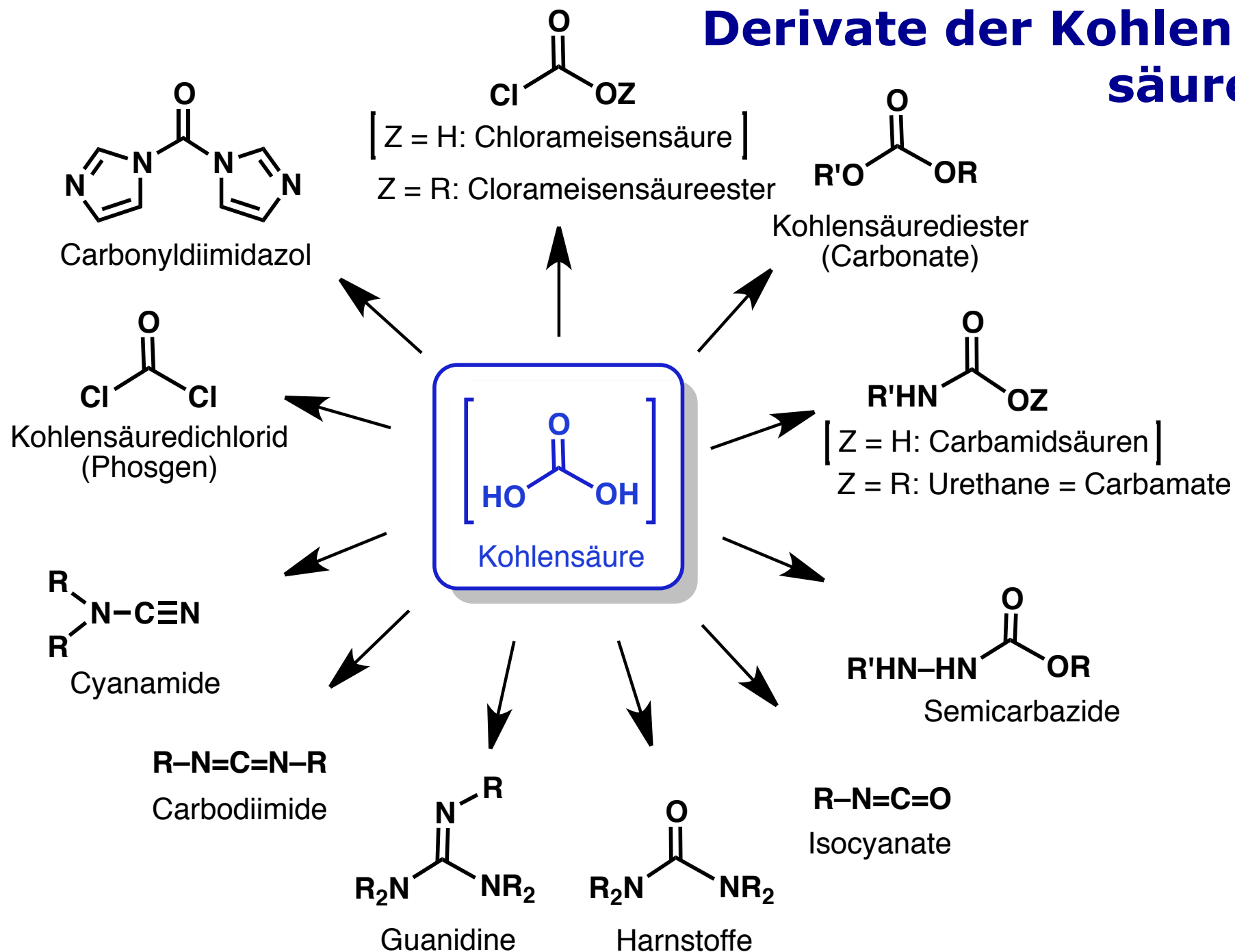


cf. analoge säurefreie Umwandlung von Alkoholen in Chloralkane

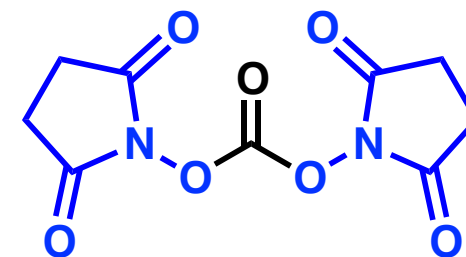
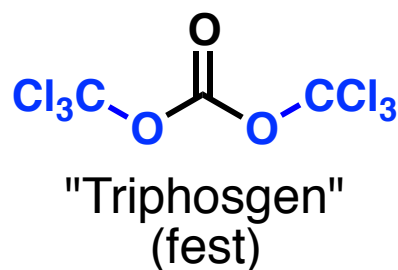
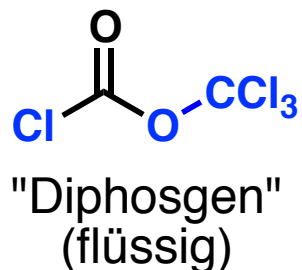
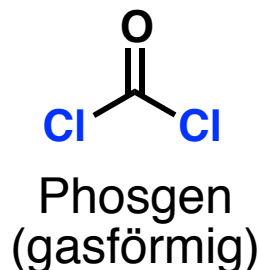
Lernziele

- Am Ende dieses Kapitels werfen wir noch einen Blick auf die **Kohlensäure $\text{O}=\text{C}(\text{OH})_2$ und ihre Derivate**. Die [als Reinverbindung nicht beständige] Dicarbonsäure *Kohlensäure* verhält sich grundsätzlich nicht anders als andere Carbonsäuren. Allerdings enthalten ihre Derivate **zwei potentielle Abgangsgruppen**, was ihre Stellung doch heraushebt.
- Bei der **Peptidsynthese (Verknüpfung von Aminosäuren durch Amidbildung)** greift man oft auf Kohlensäurederivate als Reagenzien zurück. Wir nehmen dies zum Anlass, elementare Aspekte der Peptidsynthese kurz zu beleuchten. Da AS jeweils zwei funktionelle Gruppen aufweisen (Amino- und Carboxy-Gruppe), muss man für eine **selektive Amidbildung** auf **Schutzgruppentechnik** zurückgreifen. Darüber hinaus sind milde Carbonsäureaktivierungsmethoden gefragt, da [geschützte] Peptide z.T. empfindliche Verbindungen sind, die man keinen drastischen Reaktionsbedingungen unterwerfen kann.

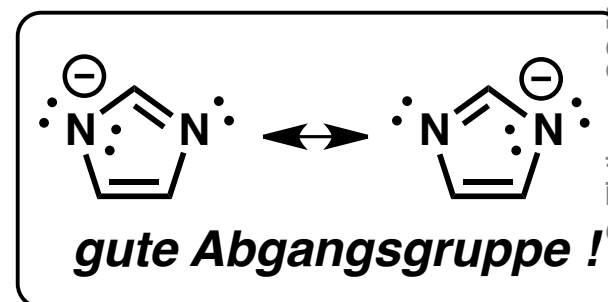
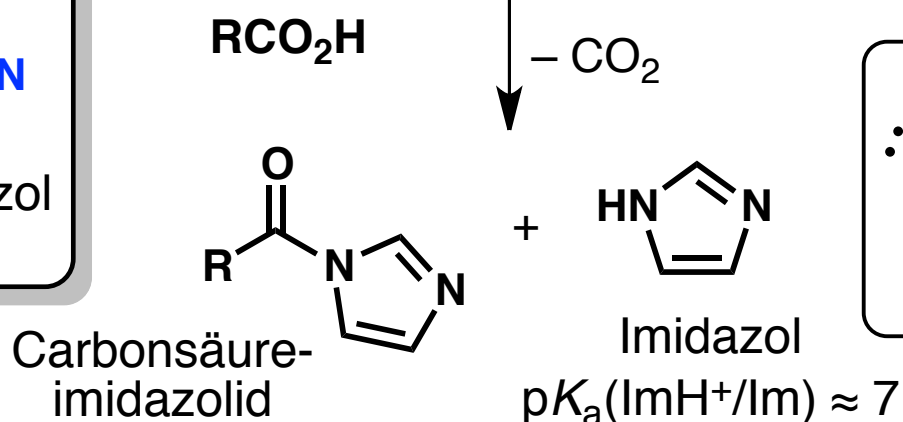
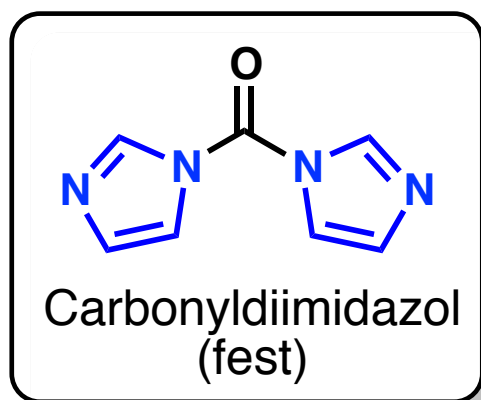
Derivate der Kohlen- säure



Phosgen und praktische Ersatzstoffe

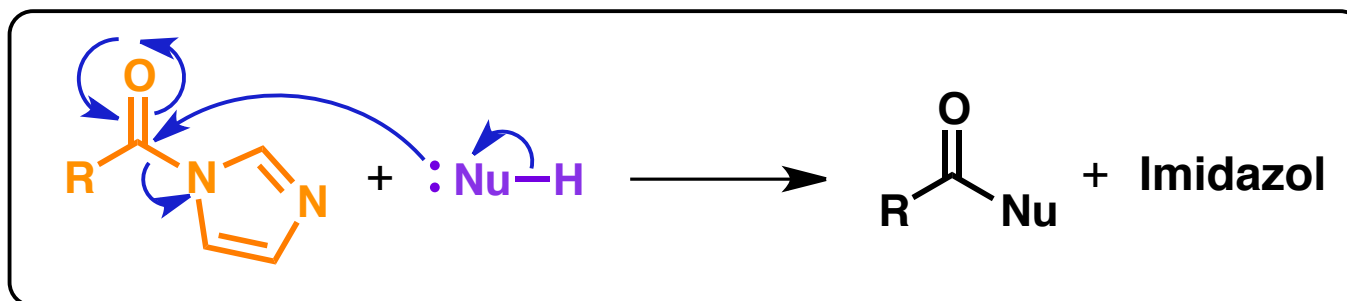


Disuccinimidylcarbonat
(fest)



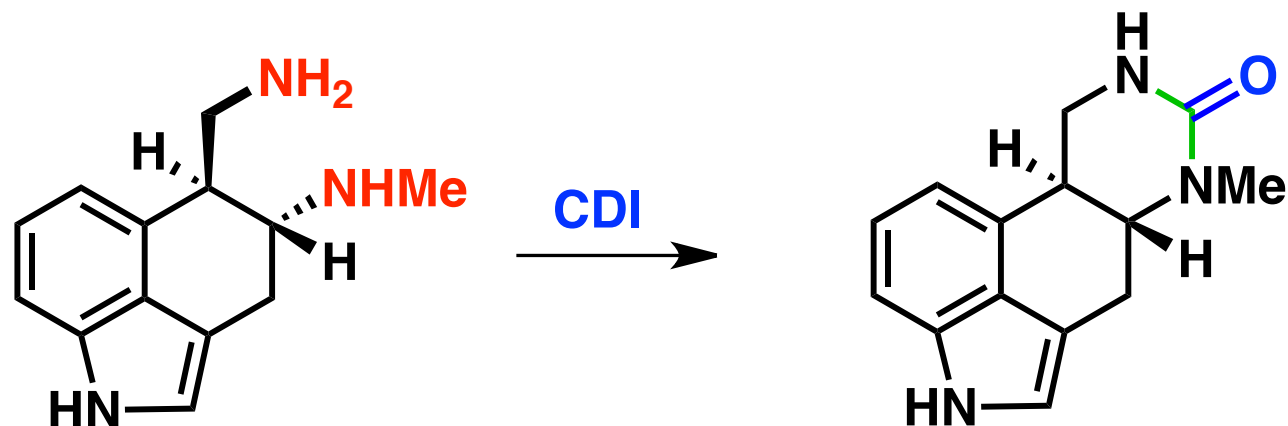
C. Thilgen, OC-1, 3.5.17

Einsatz von
Carbonsäure-
imidazoliden:

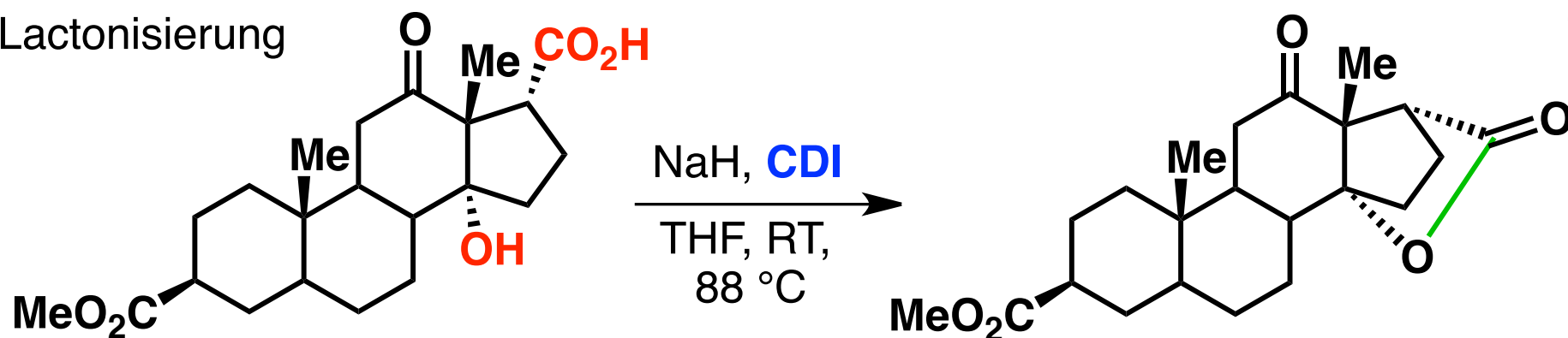


Beispiele für die Verwendung von Carbonyldiimidazol (CDI)

Bildung eines cyclischen Harnstoffs

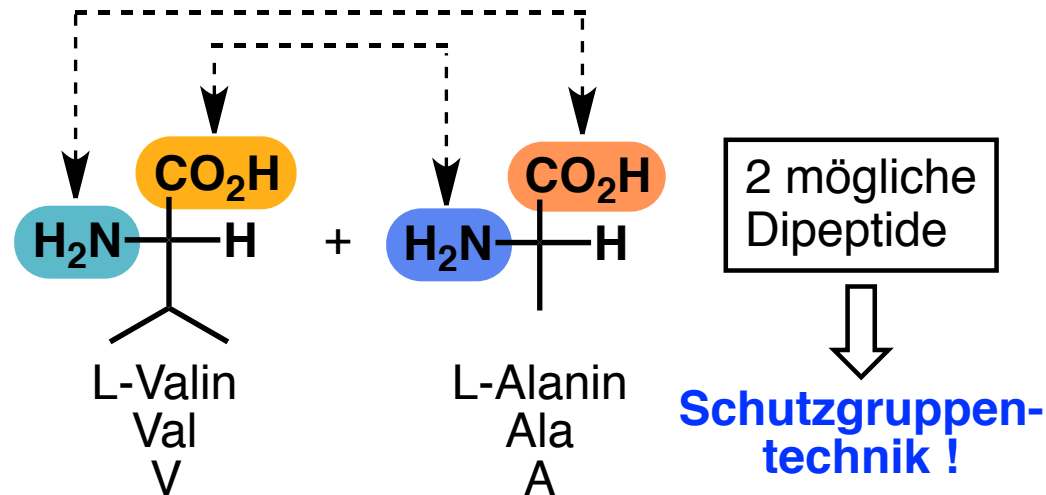


Lactonisierung

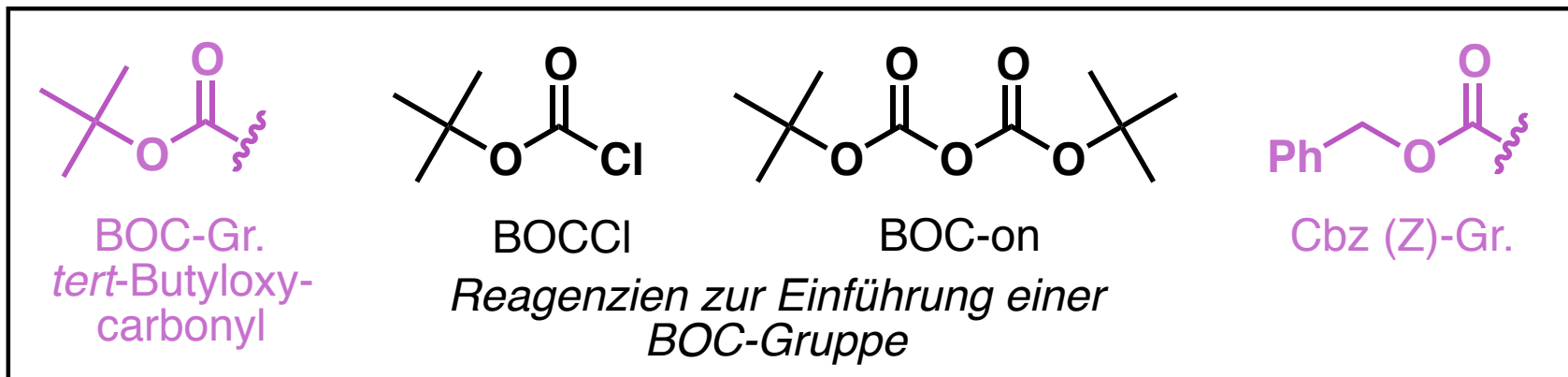


Kohlensäurederivate als Schutzgruppen

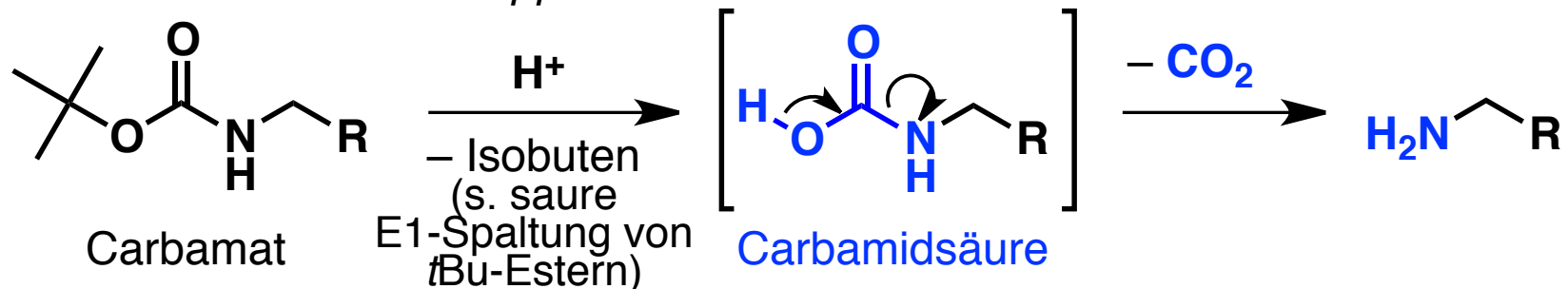
Anwendung
bei
Peptidsynthese



Hier:
Schutzgr. für -NH₂



Entfernen einer BOC-Gruppe:

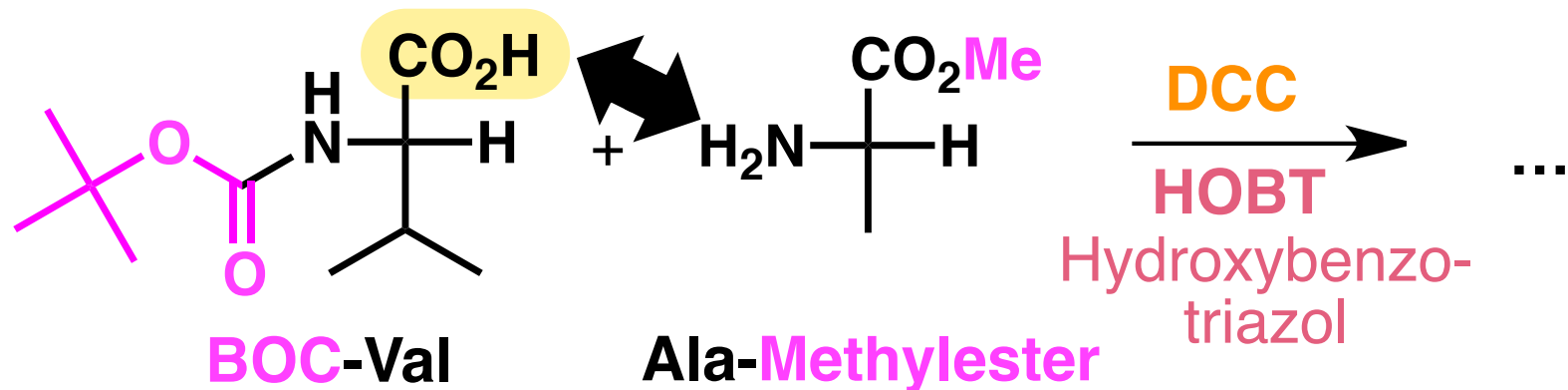


Schützen & Aktivieren bei der Peptidsynthese

Prinzip:

1. AS1 N-geschützt, AS2 Carboxy-geschützt
2. Aktivierung
3. Verknüpfung (Amidbildung)

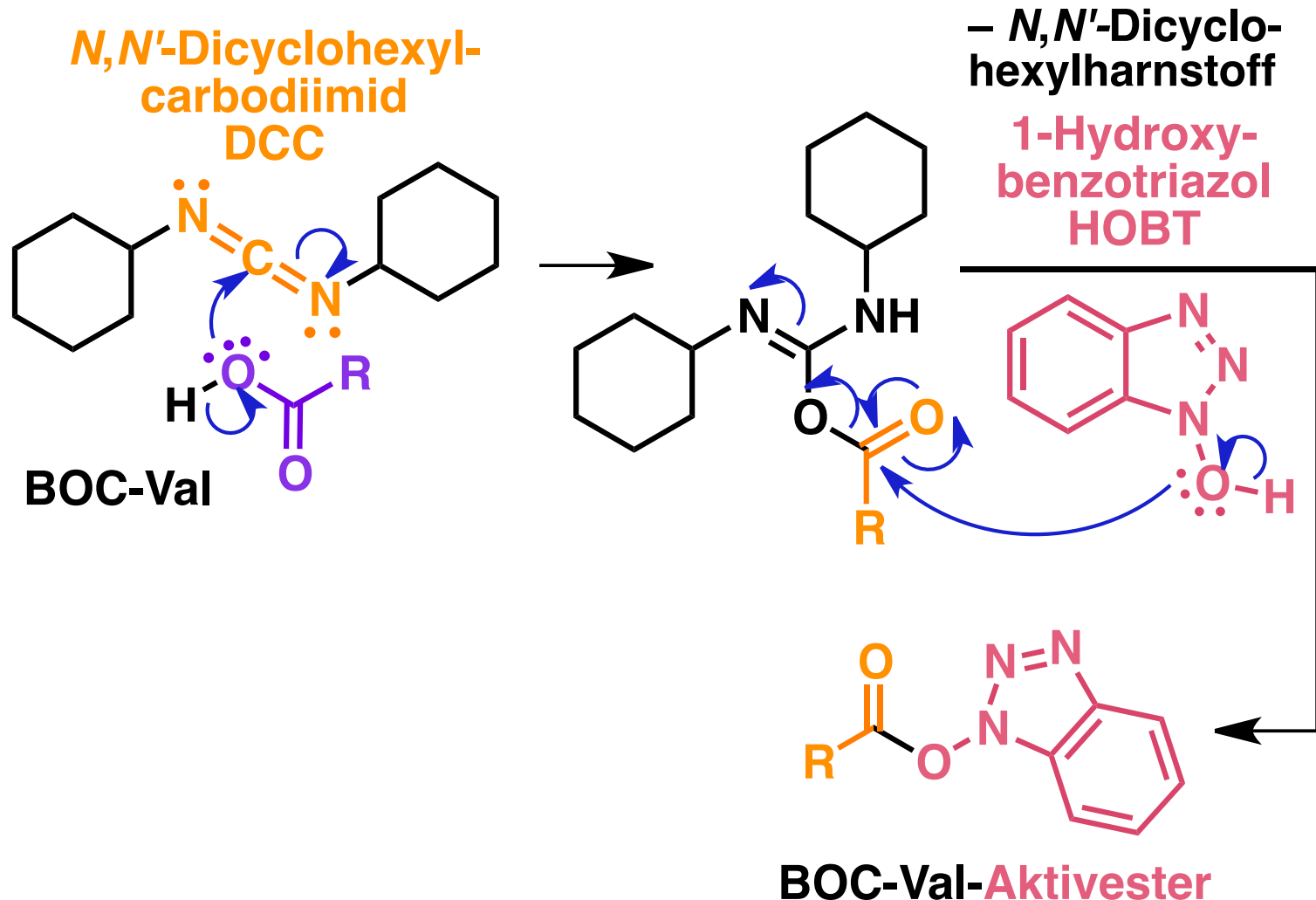
1.



Ziel: Verknüpfung via
Aktivierung der freien
Carboxygruppe

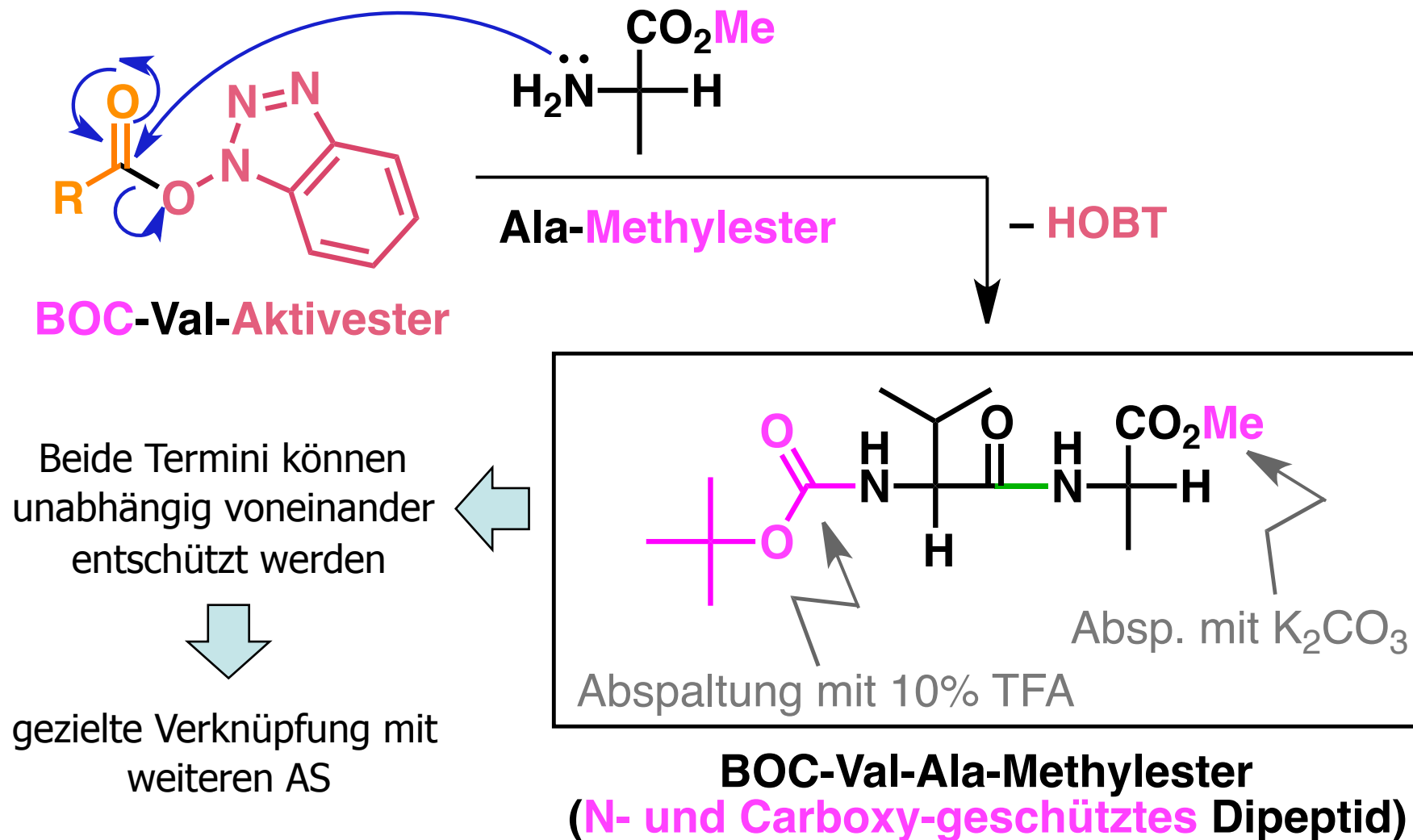
Schützen & Aktivieren bei der Peptidsynthese

2. Aktivierung der Carboxy-Funktion der N-geschützten AS1 (Val):



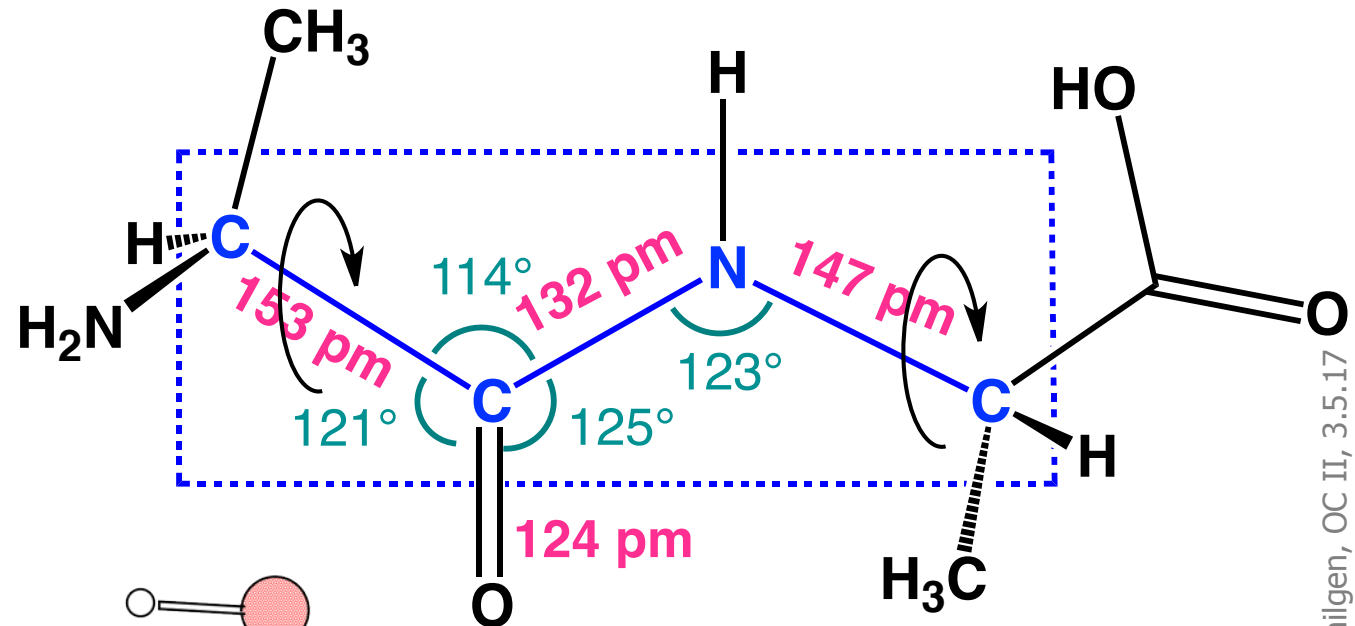
Schützen & Aktivieren bei der Peptidsynthese

3. Knüpfen der Peptidbindung zwischen N-geschützter + Carboxy-**aktivierter** AS1 (Val) und Carboxy-**geschützter** AS2 (Ala):

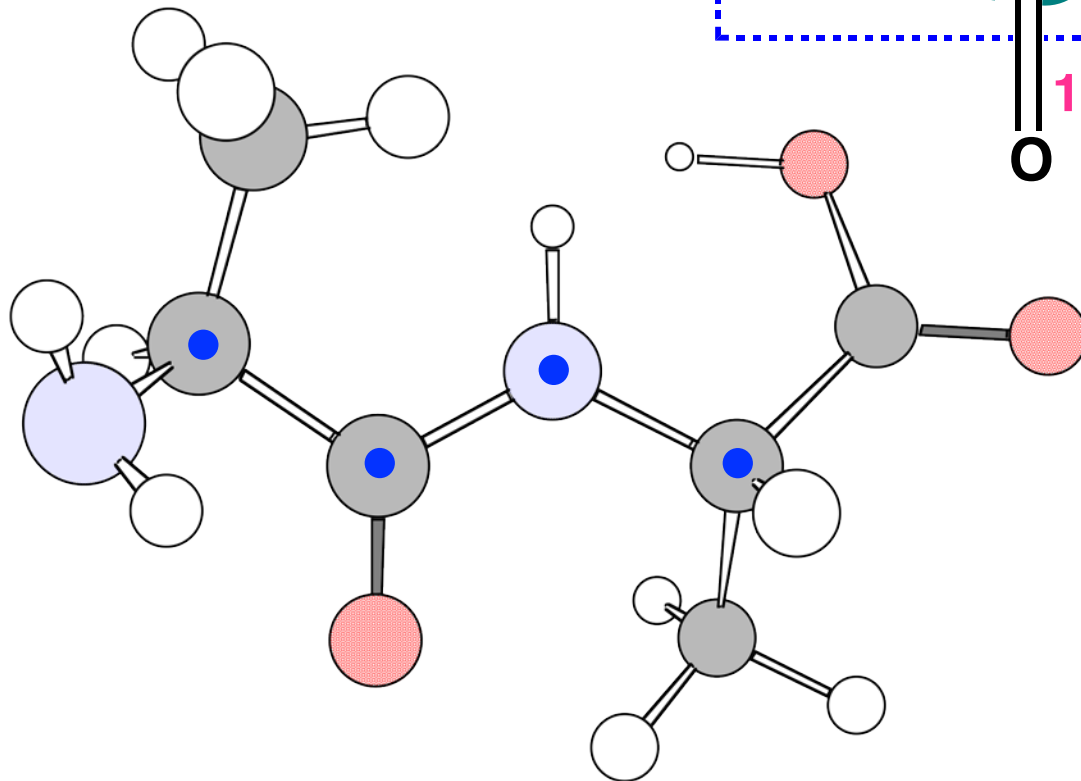


Amidgruppe als planare Einheit in Peptiden

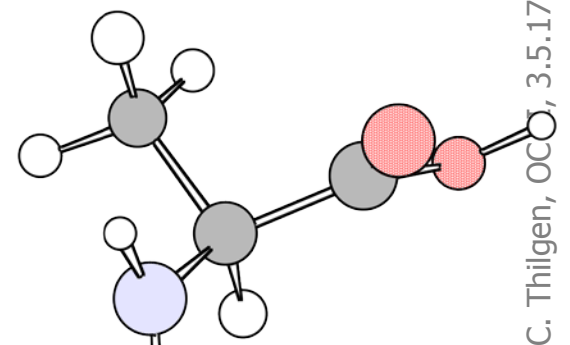
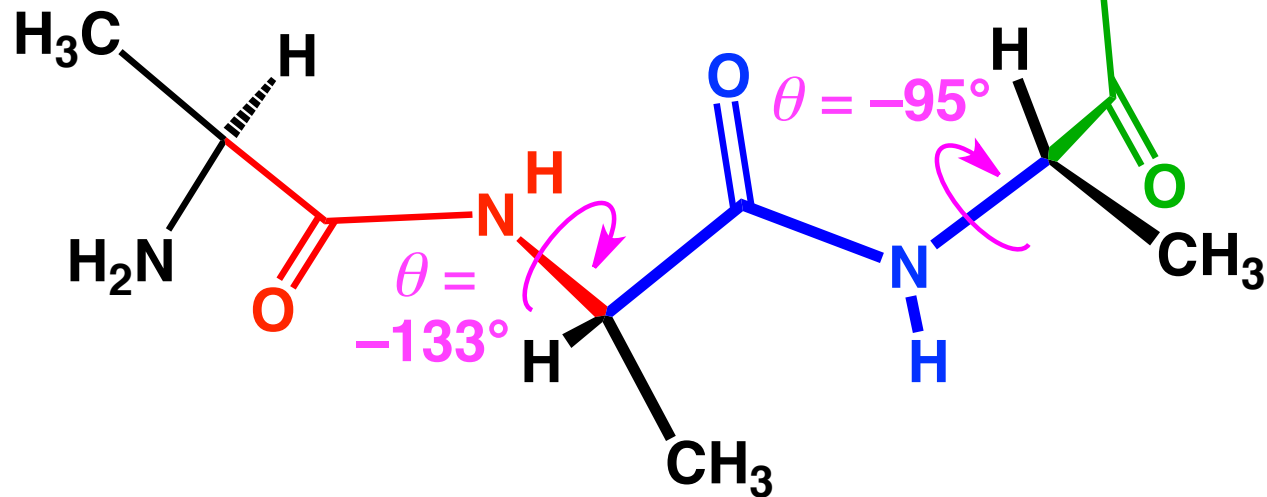
Folge der
Amidresonanz !



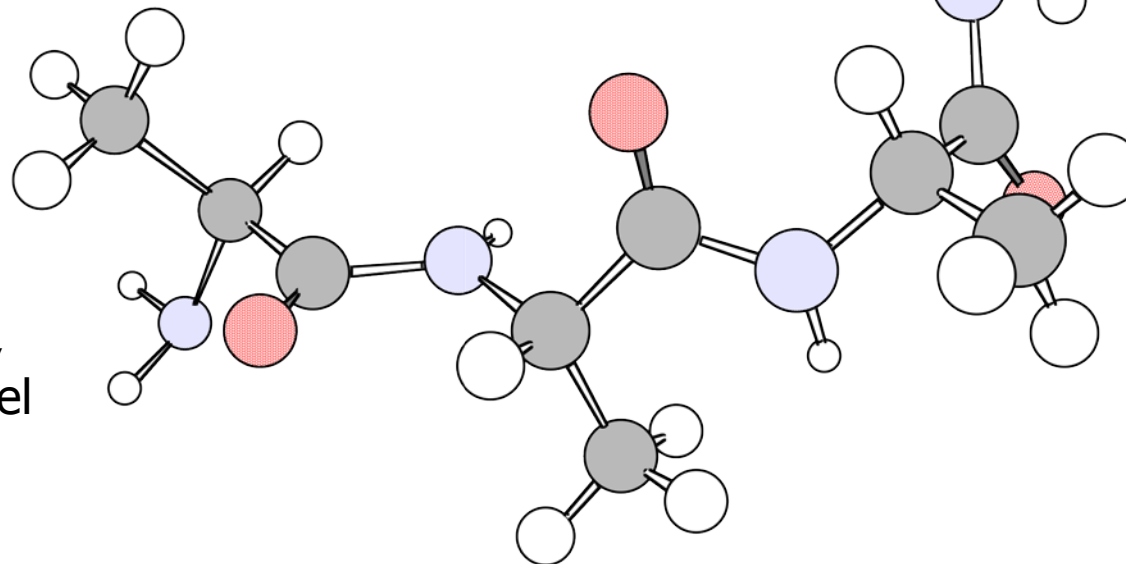
C. Thilgen, OC II, 3.5.17



Atome mit **Punkt**
liegen in einer Ebene



rot, blau, grün (oben):
jeweils planare Bezirke,
die um den Diederwinkel
 θ gegeneinander verdreht
sind.

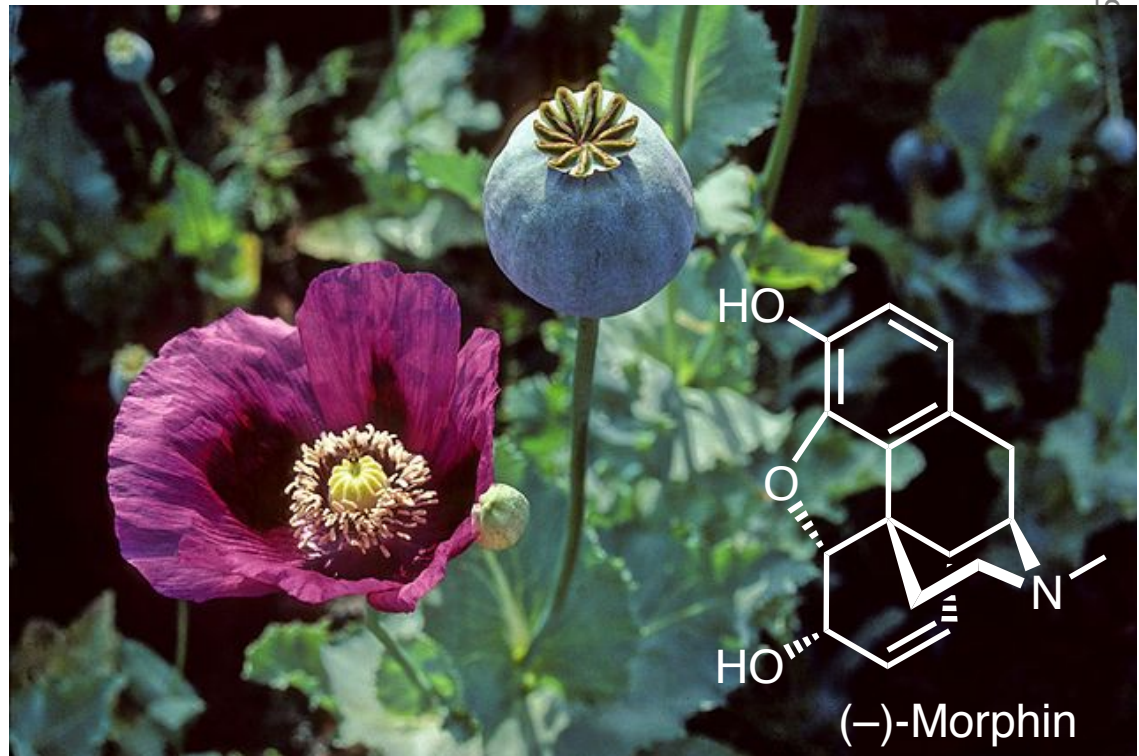
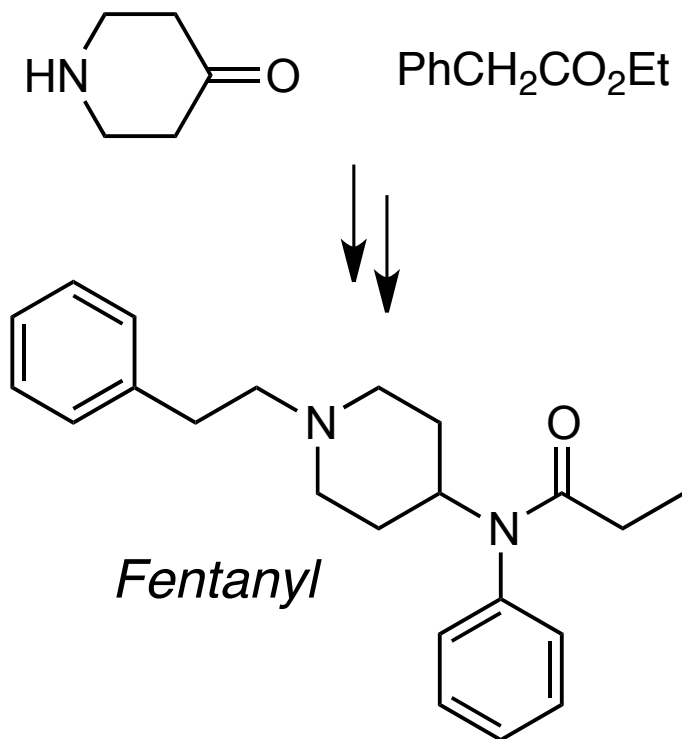


Knacknuss

Fentanyl ist ein **synthetisches Opioid**, das ähnlich wie Morphin als starkes Schmerzmittel zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen eingesetzt wird. Es wirkt als Agonist am μ -Opioidrezeptor.

S. auch „Morphin, Endorphine, Pharmakophore“ am Ende der PPP zur nukleophilen Substitution sowie <https://de.wikipedia.org/wiki/Fentanyl>

Wie würden Sie *Fentanyl* unter Verwendung u.A. von Phenylelessigsäureethylester und 4-Piperidon synthetisieren?



Papaver somniferum

M. Nesbitt, D. Samuel

Anhang

(kein Prüfungsstoff)

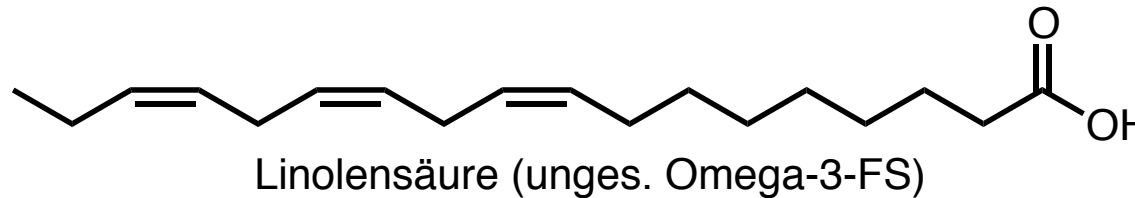
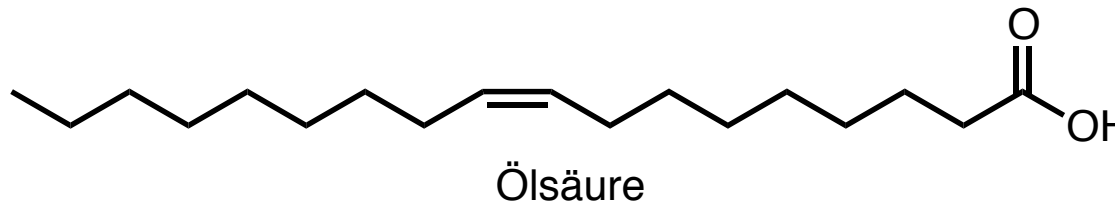
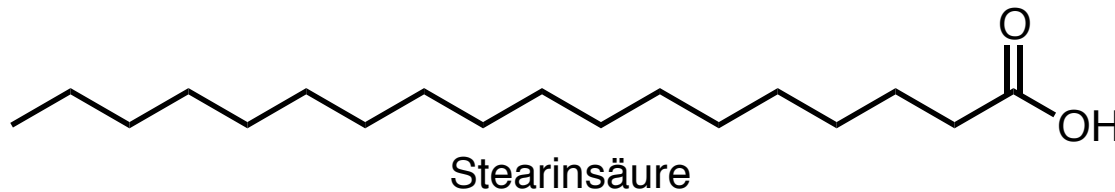
**Carbonsäuren und Derivate
als Primärmetaboliten
und Sekundärmetaboliten**

Lipide und Fettsäurebiosynthese

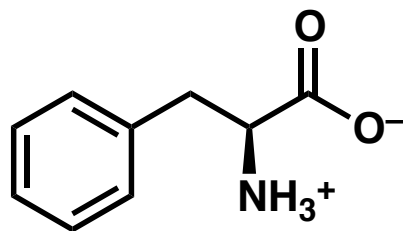
Wirkungsweise von Biotin

Bildung und Spaltung von Acetylcholin

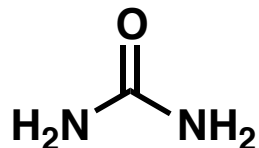
Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten



Fettsäure ist eine Gruppenbezeichnung für Monocarbonsäuren, also Verbindungen, die aus einer Carboxygruppe ($-\text{COOH}$) und aus einer unterschiedlich langen, aber fast ausschliesslich unverzweigten Kohlenwasserstoffkette bestehen.

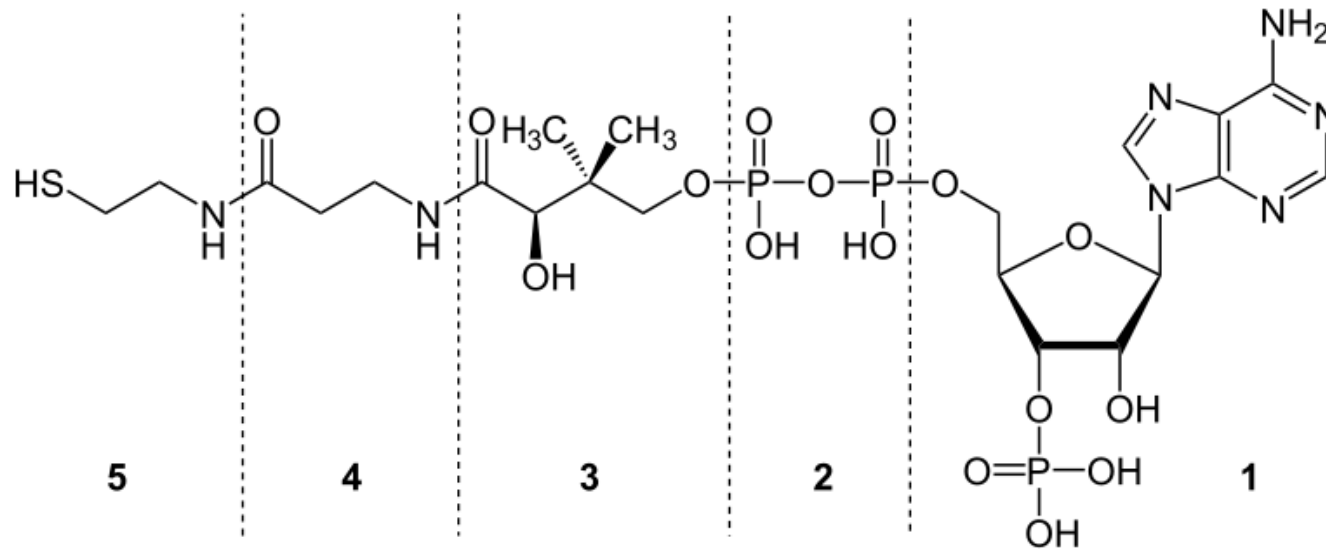


Phenylalanin ist eine chirale, aromatische **α -Aminosäure** mit hydrophober Seitenkette, die in ihrer L-Form in der Natur als Proteinbestandteil vorkommt und für den Menschen eine essentielle proteinogene (am Eiweißaufbau beteiligte) Aminosäure ist.



Harnstoff (lat. *urea*), auch Kohlensäurediamid, – nicht zu verwechseln mit Harnsäure – ist eine organische Verbindung, die von vielen Tieren als ein Endprodukt des Stoffwechsels von Stickstoffverbindungen (z. B. Aminosäuren) im sogenannten Harnstoffzyklus produziert und im Urin ausgeschieden wird.

Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten

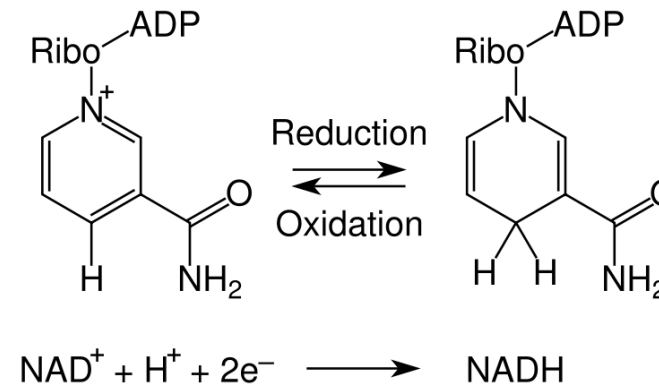
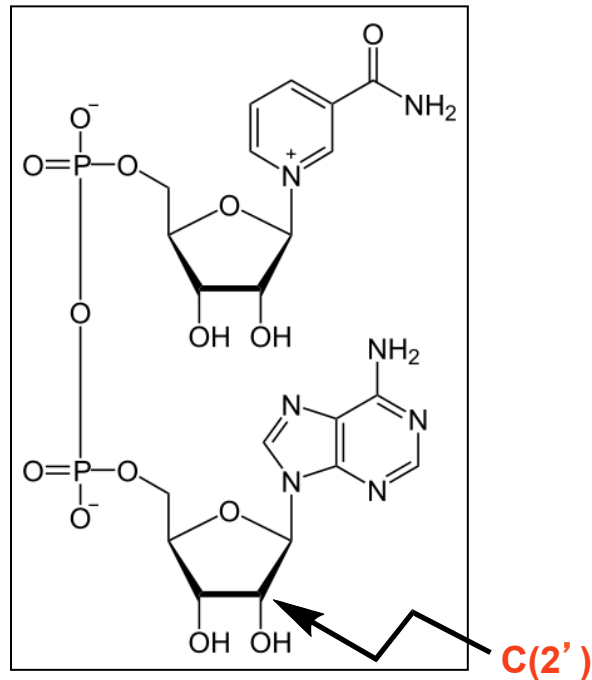


1: 3'-phosphoryliertes-Adenosin. **2:** Diphosphat, Phosphorsäureanhydrid. **1+2:** 3'-phosphoryliertes Adenosindiphosphat. **3:** Pantoinsäure, Dihydroxy-Dimethyl-Butansäure. **4:** β-Alanin. **3+4:** Pantothensäure. **5:** 2-Aminoethanthiol, Cysteamin. **3+4+5:** Pantethein.

Coenzym A (auch Koenzym A, kurz CoA oder CoASH) ist ein Coenzym, das zur „Aktivierung“ von Alkansäuren und deren Derivaten dient und am Energiestoffwechsel beteiligt ist. Es ist Acylgruppenüberträger in Acyltransferasen und CoA-Transferasen.

Die Isolierung gelang erstmals im Jahr 1951 durch den deutschen Biochemiker und späteren Nobelpreisträger Feodor Lynen in Form von Acetyl-Coenzym A („aktivierte Essigsäure“) aus Hefezellen.

Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten

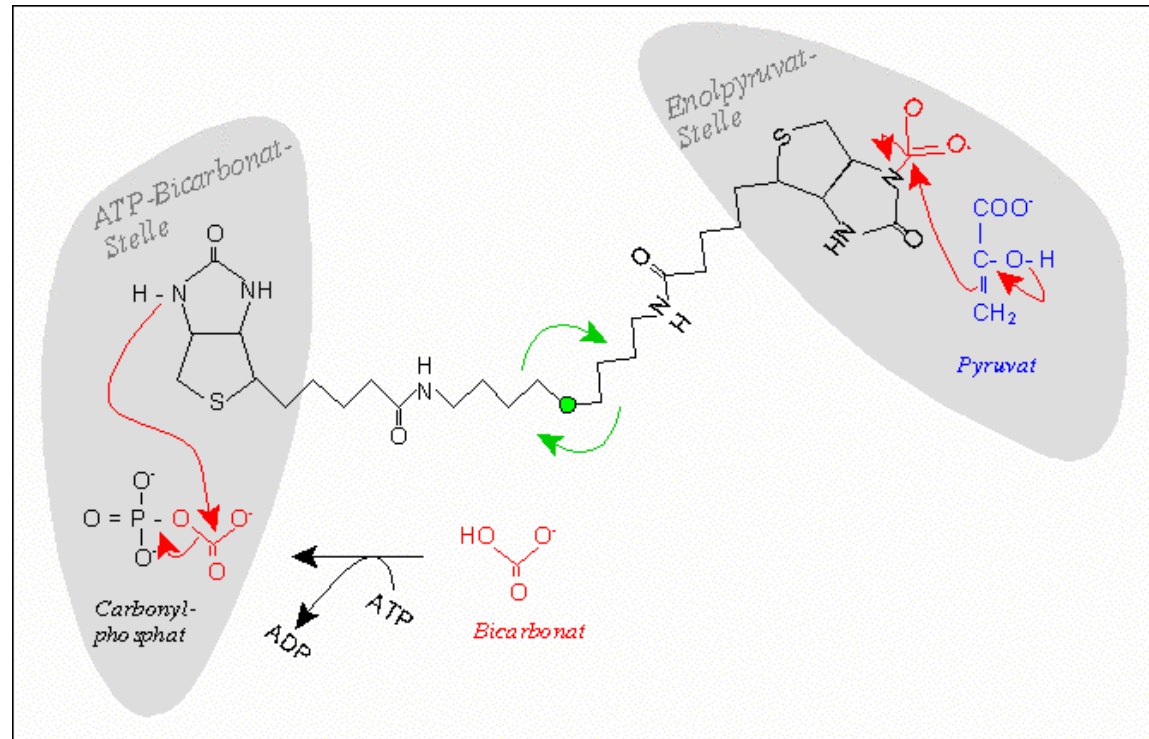
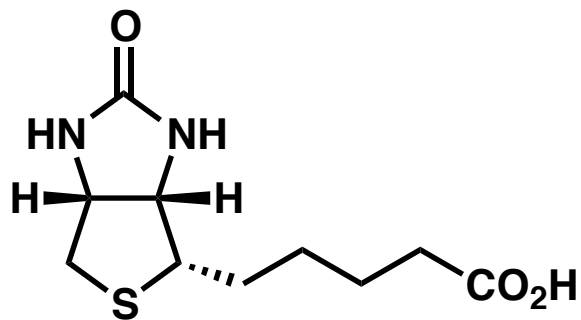


Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, eigentlich Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (abgekürzt **NAD**) ist ein Hydridionen (Zwei-Elektronen/Ein-Proton)-übertragendes Koenzym, das an zahlreichen Redoxreaktionen des Stoffwechsels der Zelle beteiligt ist.

Im Vergleich zum Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADP⁺), einem sonst fast gleich gebauten Coenzym, hat NAD einen Phosphat-Rest am Adenosin weniger, NADP besitzt am C(2')-Atom der Ribose einen weiteren Phosphatrest.

NAD⁺ kann durch Aufnahme von zwei Elektronen und einem Proton (H⁺) zu NADH reduziert werden.

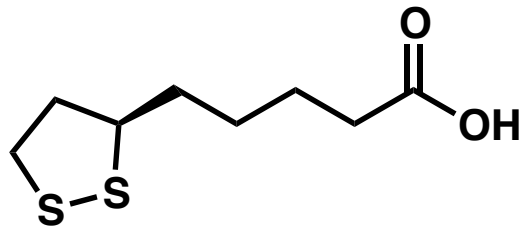
Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten



Biotin, auch als **Vitamin B₇** oder **Vitamin H** bezeichnet, ist ein wasserlösliches Vitamin aus dem B-Komplex. Es spielt als prosthetische Gruppe von Enzymen im Stoffwechsel eine wichtige Rolle. Biotin ist die prosthetische Gruppe von Carboxylasen, genauer der Carboxy-Transferasen. Durch deren Wirkung kann auch im tierischen Organismus Kohlendioxid fixiert werden. Beispiele sind:

- die Pyruvat-Carboxylase, ein Schlüsselenzym der Gluconeogenese, das Pyruvat in einen Metaboliten des Citratzyklus umwandelt (s. Abb.);
- die Acetyl-CoA-Carboxylase, welche das Malonyl-CoA für den Startschritt der Polyketid- und Fettsäurebiosynthese liefert.

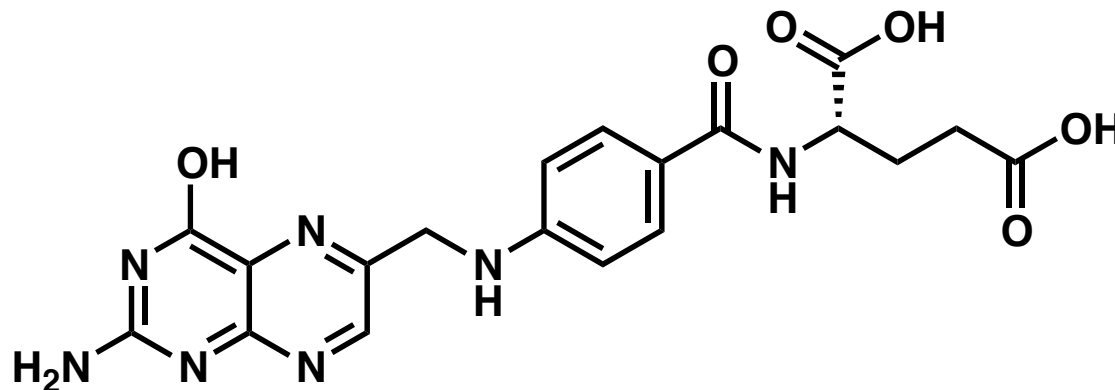
Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten



α -Liponsäure (ALA) ist ein Coenzym, das in Mensch, Tier und Pflanze vorkommt.

α -Liponsäure wirkt in vielen enzymatischen Reaktionen, vornehmlich bei oxidativen Decarboxylierungen, als Coenzym. Seine Aufgabe besteht im H- und Acyl-Gruppen-Transfer. Eine wichtige Rolle spielt es im Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex der Mitochondrien, dem Verbindungsglied zwischen Glykolyse und Zitronensäurezyklus und dem α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex im Zitronensäurezyklus.

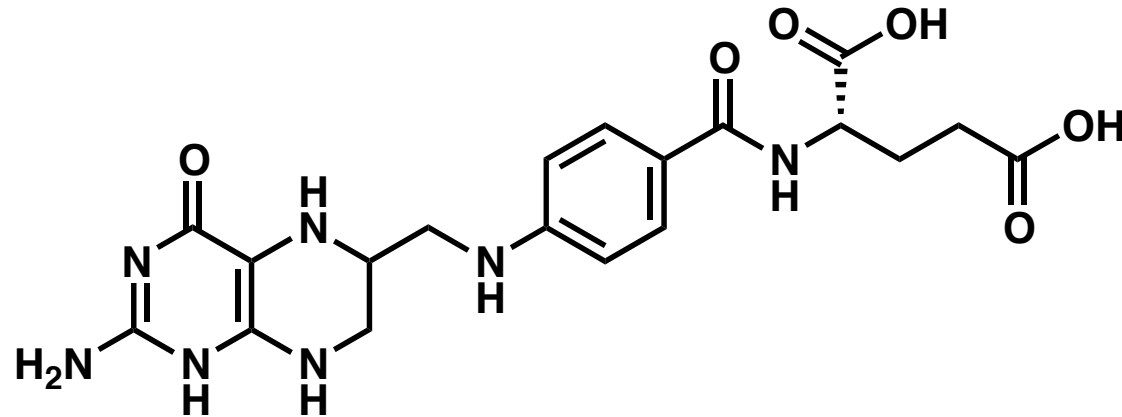
α -Liponsäure ist ein Radikalfänger und starkes Antioxidans, der im Körper verbrauchte Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E, Coenzym Q10 oder Glutathion regenerieren kann.



Die Folsäure ist für den menschlichen Organismus ein essentielles Vitamin, das eine wichtige Rolle bei der DNA-Replikation und der Zellteilung spielt.

Die **Folsäure**, auch **Vitamin B₉** (Deutschland, USA), Vitamin B₁₁ (weltweit) oder Pteroylglutamat genannt, ist ein 1941 entdecktes, hitze- und lichtempfindliches, wasserlösliches Vitamin aus dem B-Komplex. Folsäure setzt sich zusammen aus einem Pteridin-Derivat, para-Aminobenzoesäure und L-Glutaminsäure.

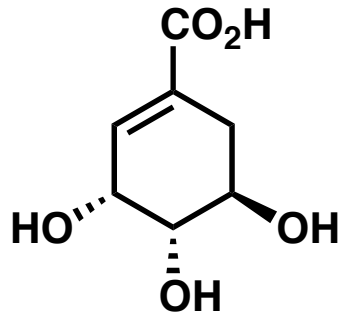
Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten



Tetrahydrofolsäure (H_4 Folat, FH_4), auch **Coenzym F**, ist ein biochemisches Derivat der Folsäure (= Vitamin B_9) und fungiert im Stoffwechsel als wichtiger Methylgruppeldonor.

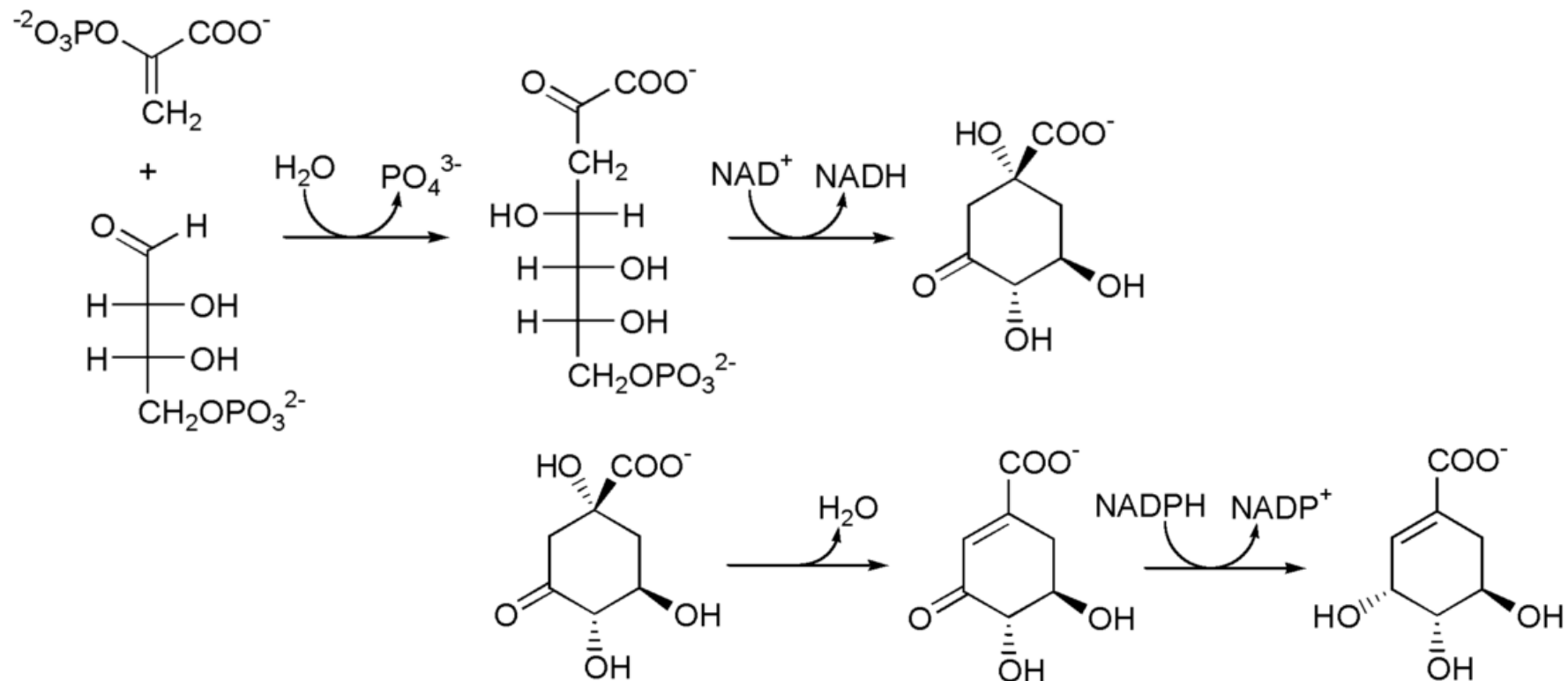
Tetrahydrofolsäure und ihre Derivate sind von besonderer Bedeutung im Aminosäure- und Purin-Stoffwechsel sowie bei der Homoacetatgärung. Sie wird zur Entgiftung von Ameisensäure, die aus Methanol gebildet wird, benötigt. Biosynthetisch entsteht sie aus 7,8-Dihydrofolsäure (H_2 Folat, FH_2), katalysiert vom Enzym Dihydrofolatreduktase. Stoffe, die dieses Enzym in seiner Funktion hemmen, z. B. Methotrexat (Antimetabolit), wirken als Zellgifte.

Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten

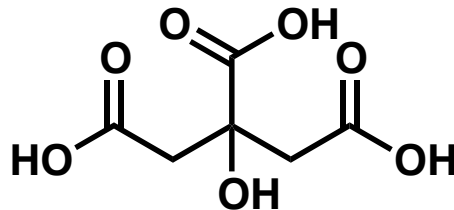


Shikimisäure ist ein wichtiges Zwischenprodukt in der Biosynthese der für den Menschen essentiellen aromatischen Aminosäuren L-Tyrosin, L-Tryptophan und L-Phenylalanin bei Pflanzen und Mikroorganismen.

Der Shikimisäureweg stellt einen wichtigen Weg für die Biogenese von Aromaten dar.



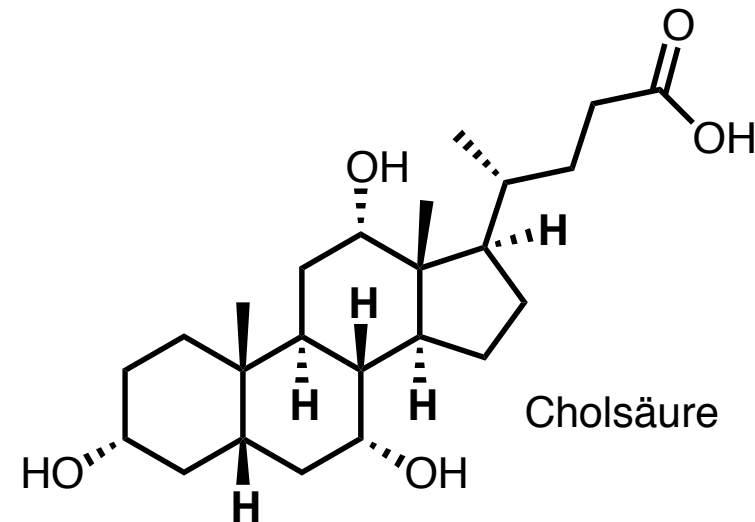
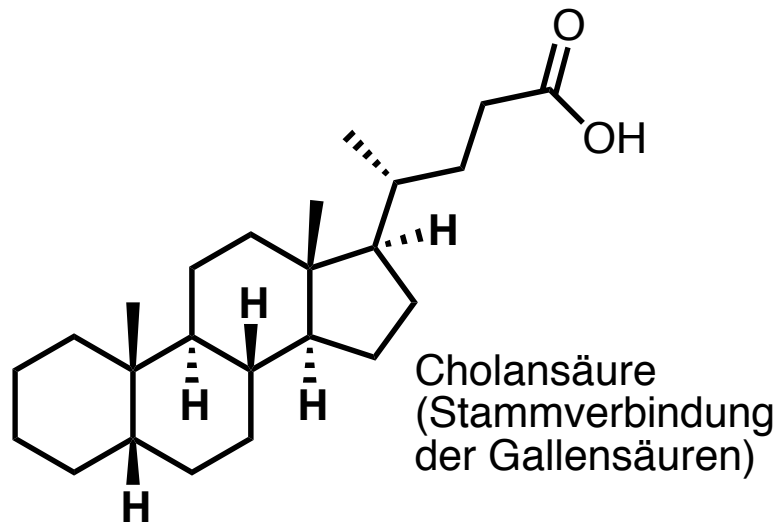
Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten



Zitronensäure ist eine der am weitesten verbreiteten Säuren im Pflanzenreich und tritt als Stoffwechselprodukt in allen Organismen auf. Zitronensaft enthält beispielsweise 5–7 % Zitronensäure.

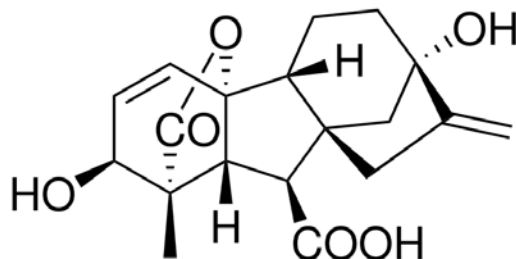
Ihre allgemeine Verbreitung kommt daher, dass die Zitronensäure als namengebendes Zwischenprodukt im sog. **Citratzyklus** (auch Tricarbonsäurezyklus, Krebs-Zyklus) auftritt, der eine Schlüsselrolle im Kohlenhydrat- und Fettsäure-Stoffwechsel aller sauerstoffverbrauchenden Lebewesen einschließlich des Menschen einnimmt. Dieser Zyklus liefert auch die molekularen Grundstrukturen für den Aufbau der meisten Aminosäuren.

Carbonsäurederivate als Primärmetaboliten



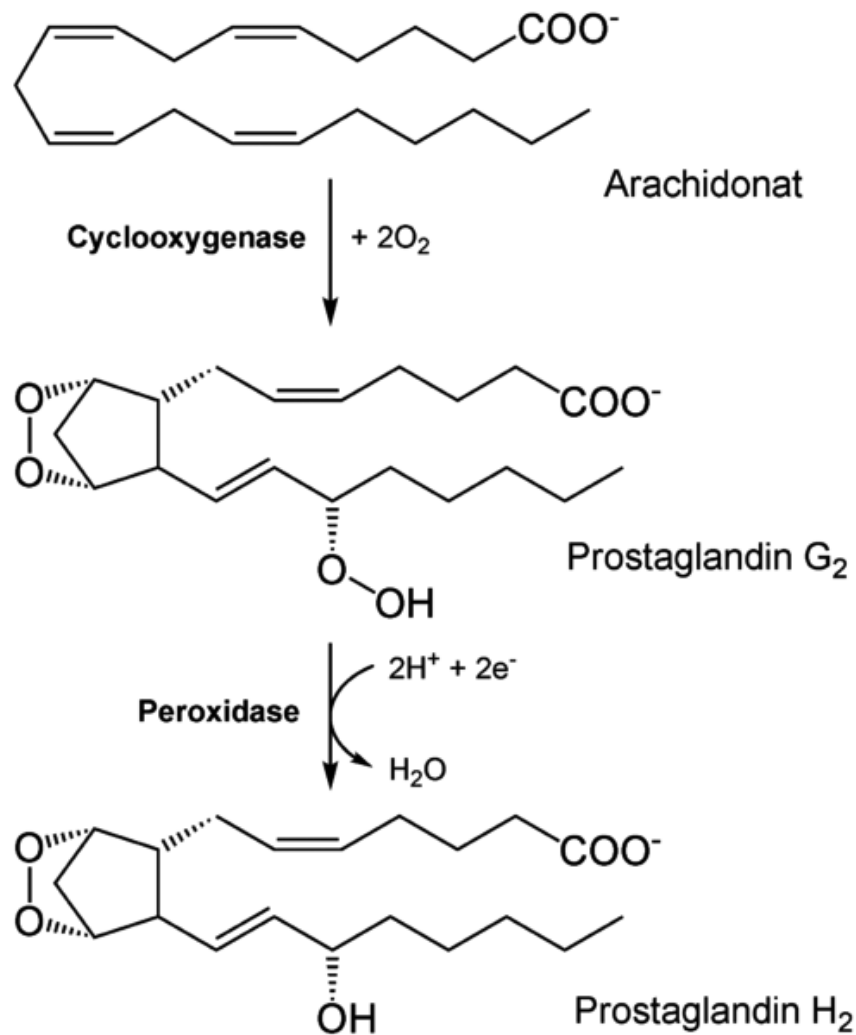
Die **Gallensäuren** sind ein wichtiges Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels und dienen der Fettverdauung und Fettresorption. Gallensäuren gehören zur Gruppe der Steroide.

Sie haben die Fähigkeit, die Oberflächenspannung des Wassers beträchtlich herabzusetzen (Emulgatoren). Sie emulgieren die im Darmtrakt hydrophoben Bestandteile (besonders Lipide) und erleichtern damit die Angreifbarkeit durch Enzyme.



Gibberellinsäure ist ein pflanzliches Wachstumshormon (Phytohormon) und der bekannteste Vertreter aus der Gruppe der Gibberelline. Es handelt sich um eine Diterpenoid-Carbonsäure. Gibberellinsäure fördert die Keimung, hat Einfluss auf das Längenwachstum und die Befruchtung der Pflanzen und hebt die Winterruhe auf.

Carbonsäurederivate als Sekundärmetaboliten

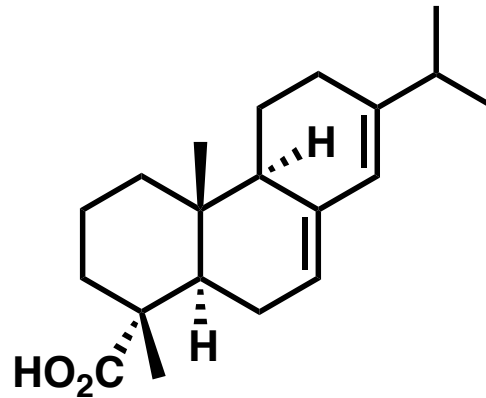


Prostaglandine sind eine Gruppe von Gewebshormonen. Sie entstehen mit Hilfe verschiedener Synthasen aus dem Prostaglandin H₂. Dieses entsteht ausgehend von Arachidonsäure in zwei Schritten durch die membrangebundene Prostaglandin-H₂-Synthase 1: durch eine Cyclooxygenase- und eine Peroxidasereaktion.

Chemisches Grundgerüst der Prostaglandine ist die Prostansäure, eine Carbonsäure mit 20 C-Atomen. Die Zahl der im Molekül vorhandenen Doppelbindungen wird durch einen Index am Gruppennamen angegeben.

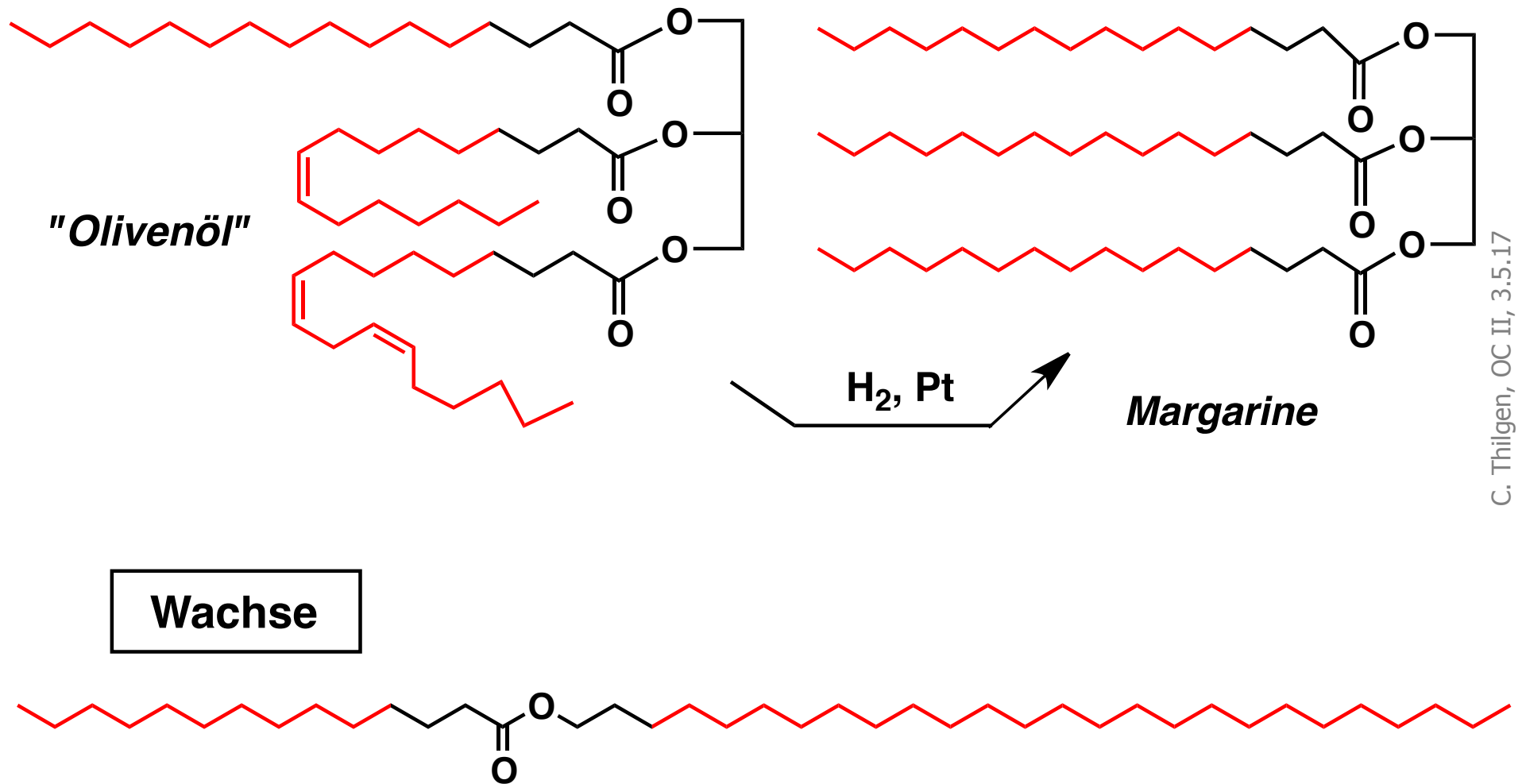
Bereits um 1933 wurden durch Goldblatt und Ulf von Euler vasoaktive Eigenschaften von Bestandteilen humanen Spermas beschrieben. Die (namensgebende) Annahme, dass diese Substanzen der Prostata drüse entstammen, erwies sich als falsch. 1962 isolierten Sune Bergström und Bengt Samuelsson kristallisierbare Derivate, die ihrer Löslichkeit nach als PGE (Ether-löslich) bzw. PGF (Phosphat-löslich; schwedische Schreibweise) klassifiziert werden.

Carbonsäurederivate als Sekundärmetaboliten



Harzsäuren zählen zu den Carbonsäuren und bilden die Hauptbestandteile in natürlichen Harzen wie beispielsweise im Kolophonium. **Abietinsäure** (oben) ist eine Harzsäure, also Bestandteil des Baumharzes. Sie gehört zur Stoffgruppe der tricyclischen Diterpen-Carbonsäuren. Die optisch aktive Verbindung ist Hauptbestandteil des Koniferenharzes. Derivate der Abietinsäure bilden die Grundsubstanz des Bernsteins.

Fette und Wachse



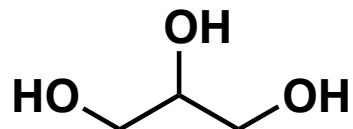
Lipide – Fettsäuren

Fettsäuren

Palmitinsäure (C₁₆)

Stearinsäure (C₁₈)

gesättigte



Glycerin + Fetts.

Verseifung

NaOH,
H₂O

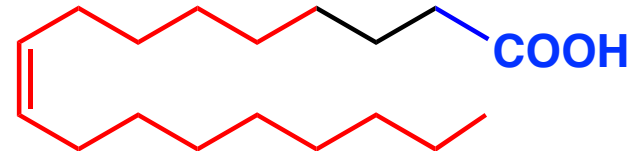
Fette / Öle

lipophil

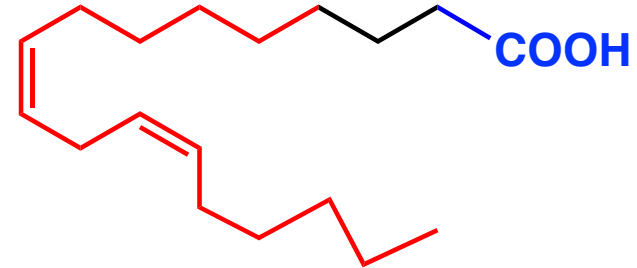
hydrophil



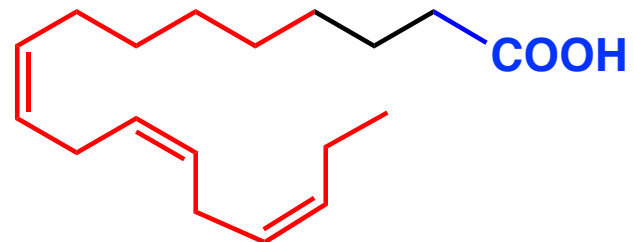
Ölsäure
(*cis*, C₁₈)



Linolsäure
(*cis,cis*, C₁₈)



Linolensäure
(*cis,cis,cis*, C₁₈)



ungesättigte

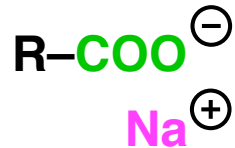
Carboxylate als Seifen – Micellenbildung in H₂O

Langkettige Carboxylate: **polarer Kopf** & **apolarer Schwanz**

Luft

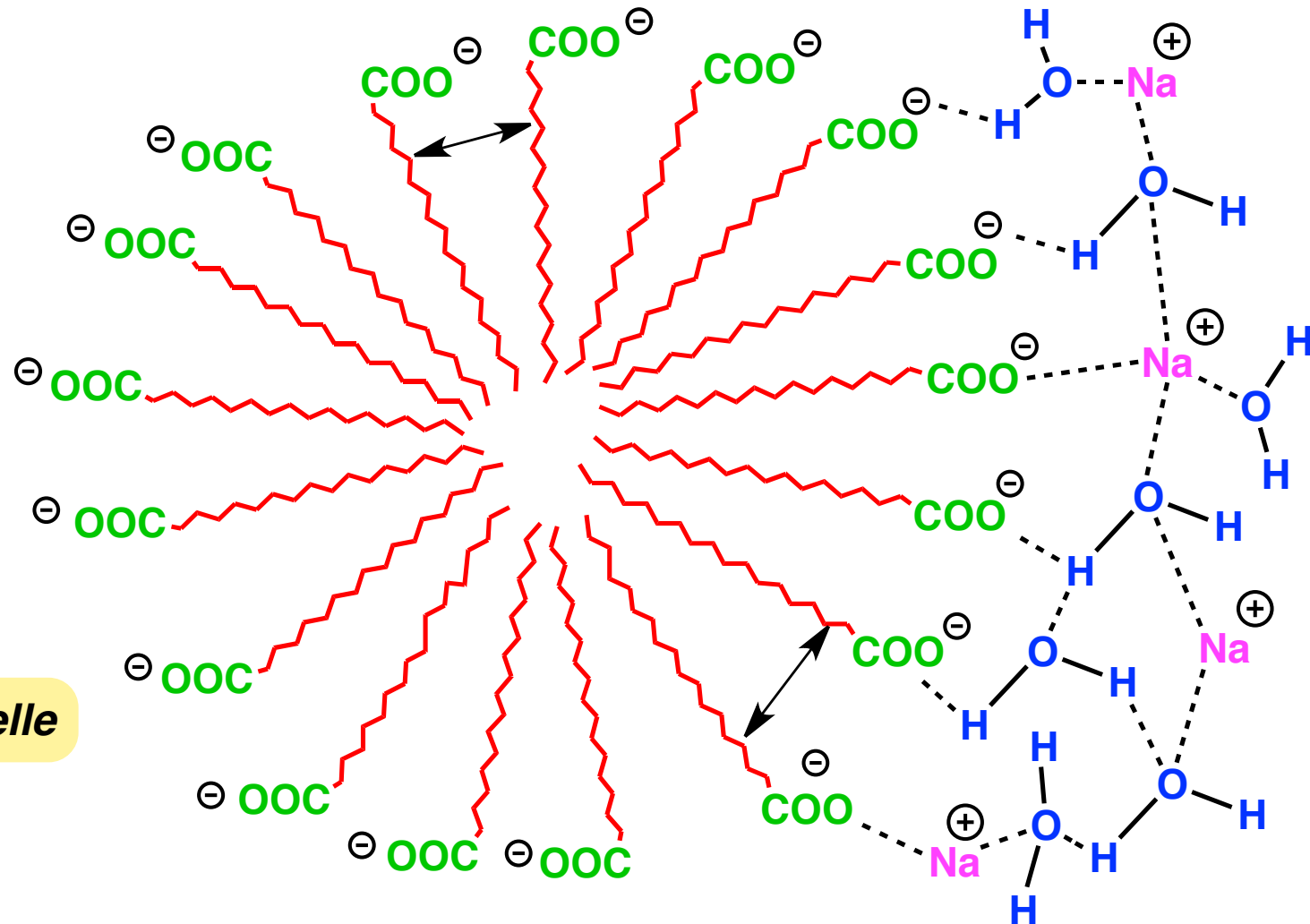
Wasser

pH \geq 9:



Seife

Micelle

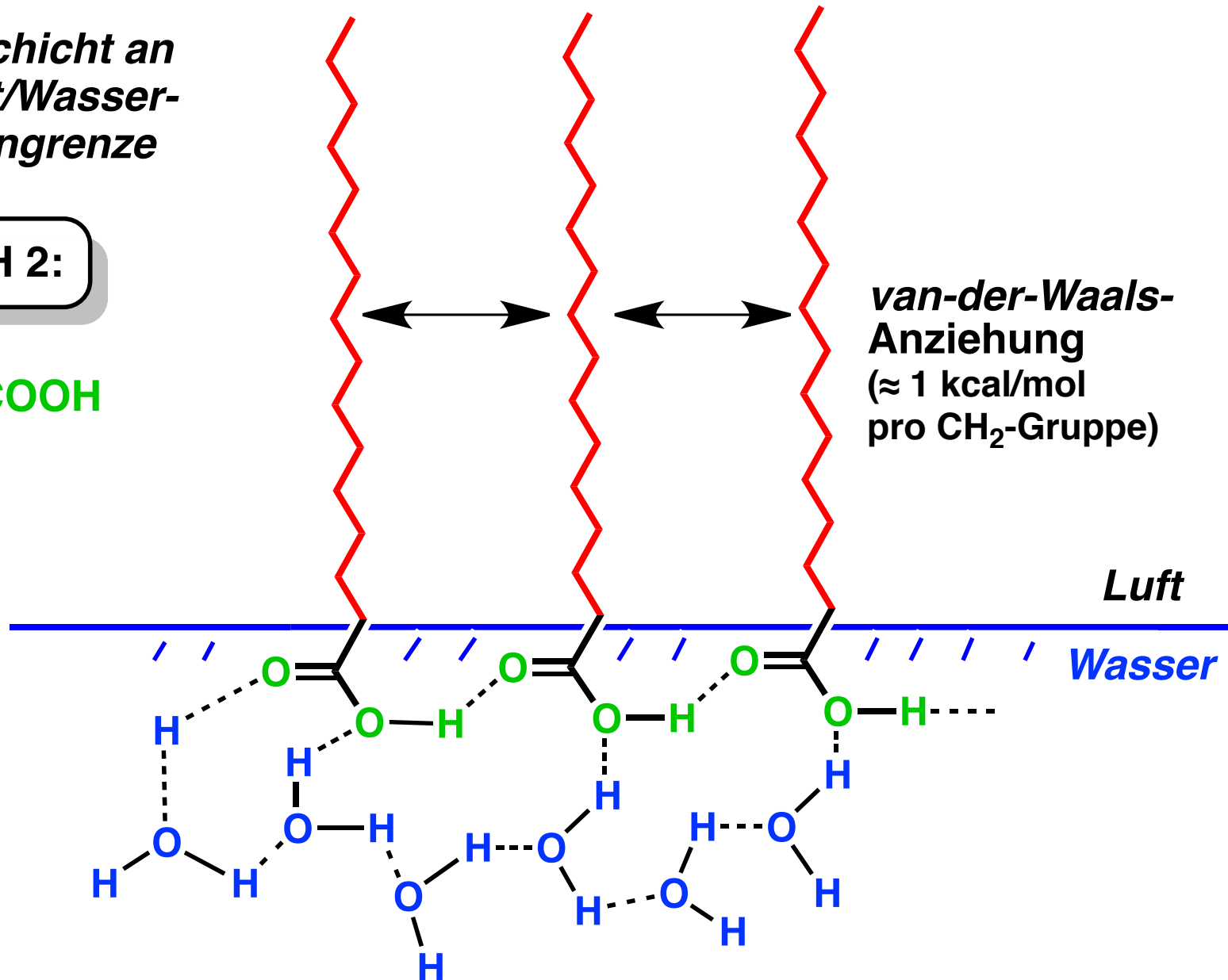


Bildung von *Langmuir*-Filmen aus Carboxylaten

*Monoschicht an
der Luft/Wasser-
Phasengrenze*

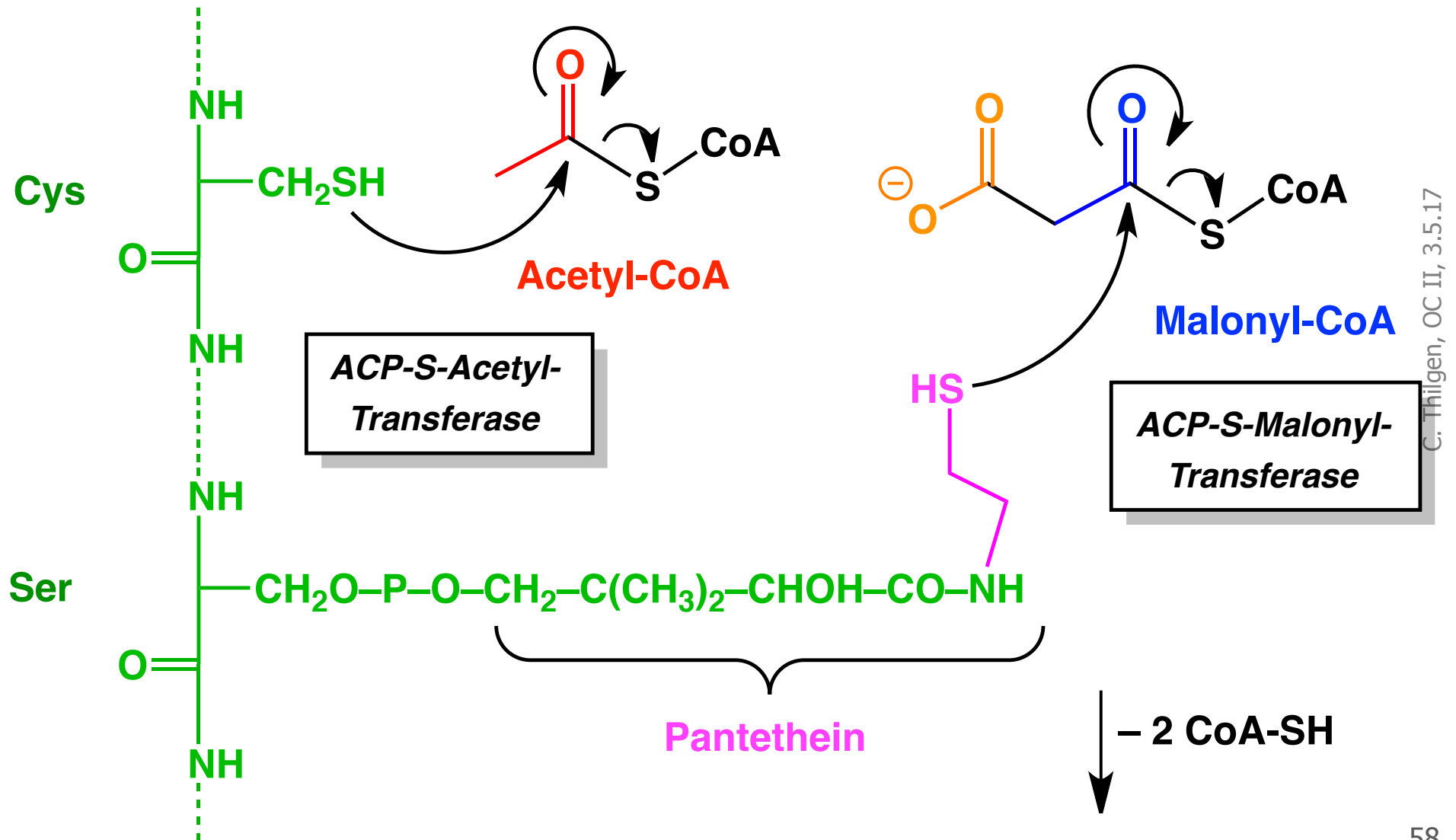
pH 2:

R-COOH

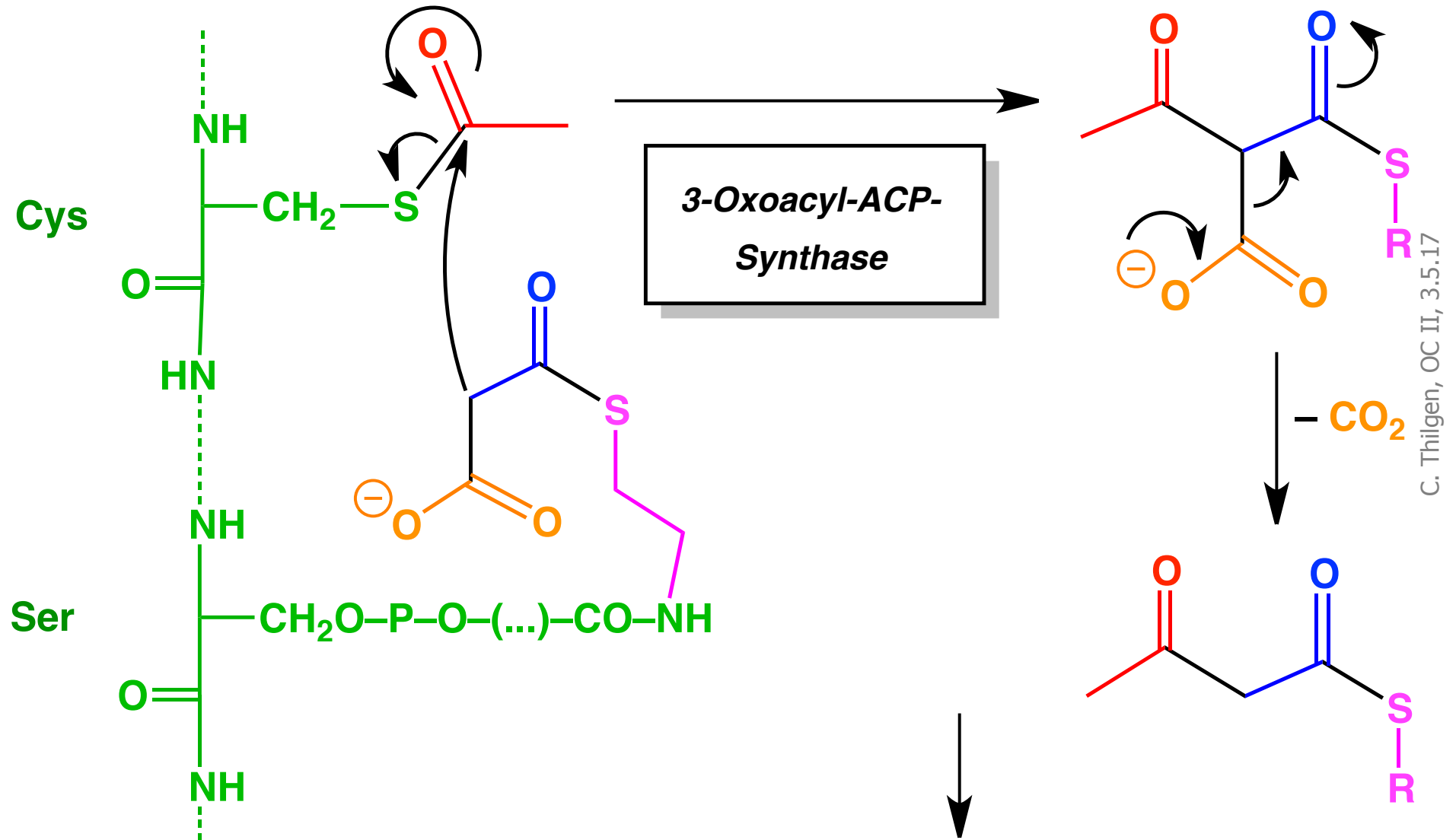


Fettsäurebiogenese (1)

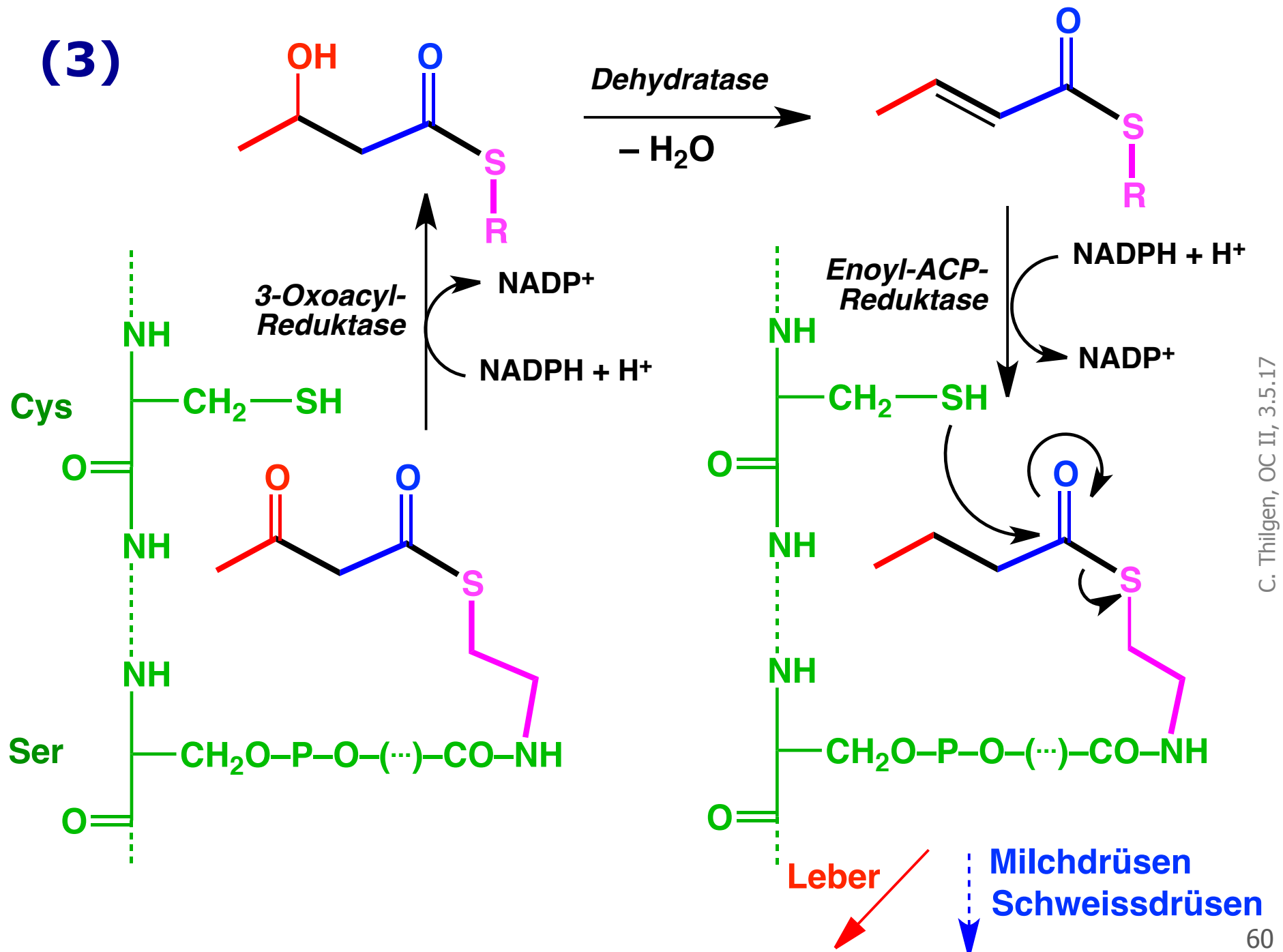
Acyl-Carrier-Protein



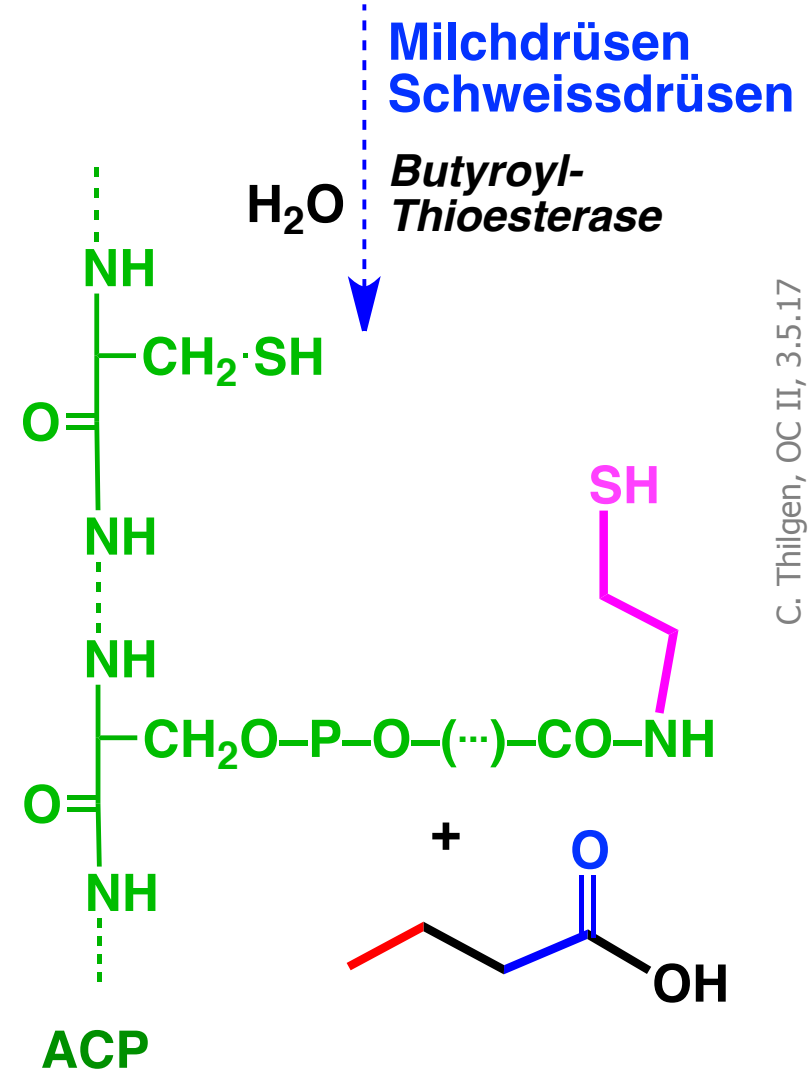
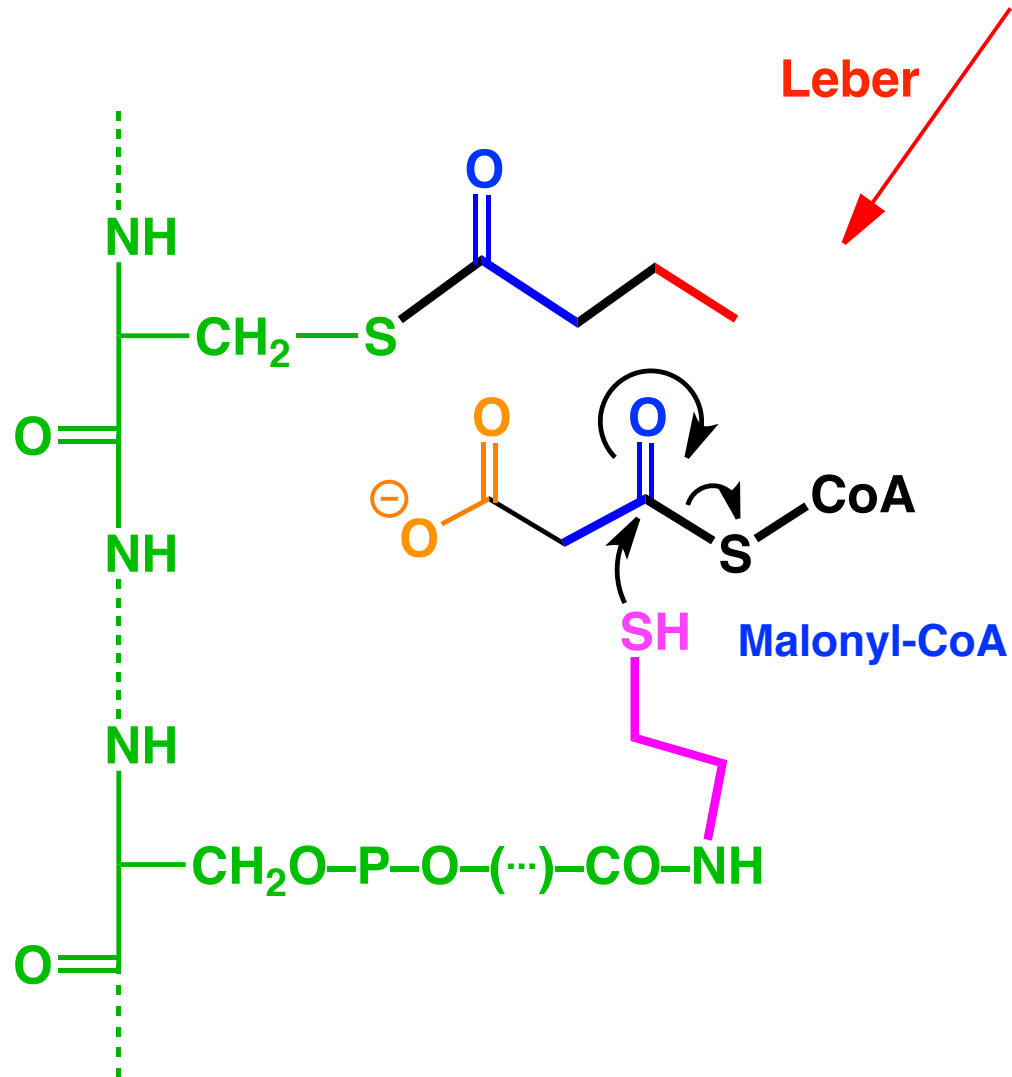
Fettsäurebiogenese (2)



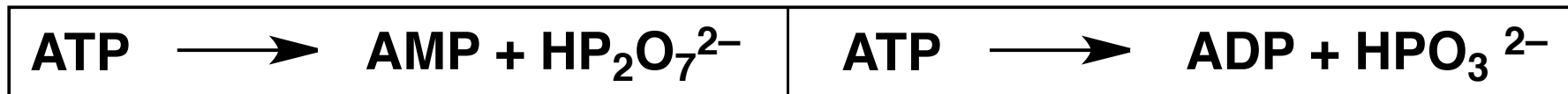
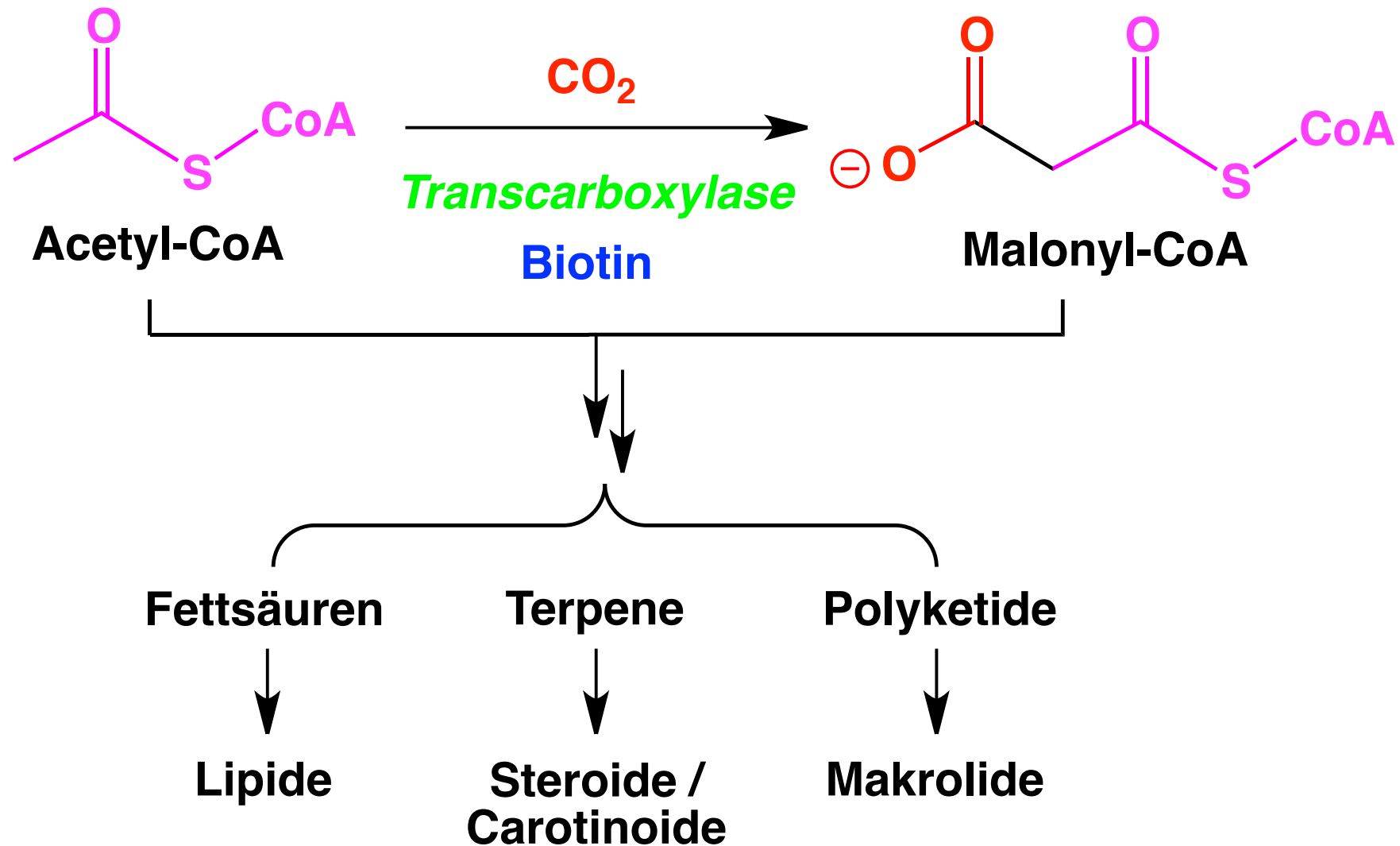
(3)



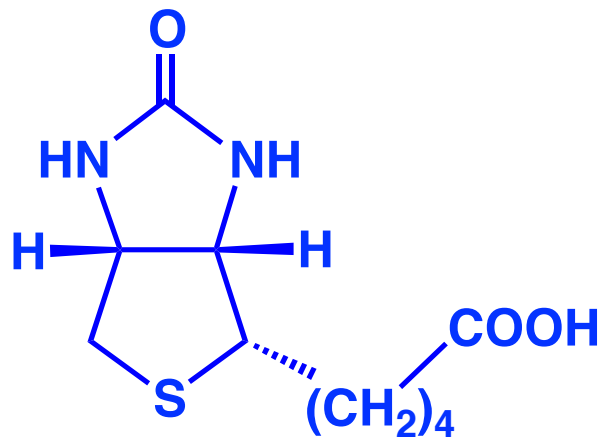
Fettsäurebiogenese (4)



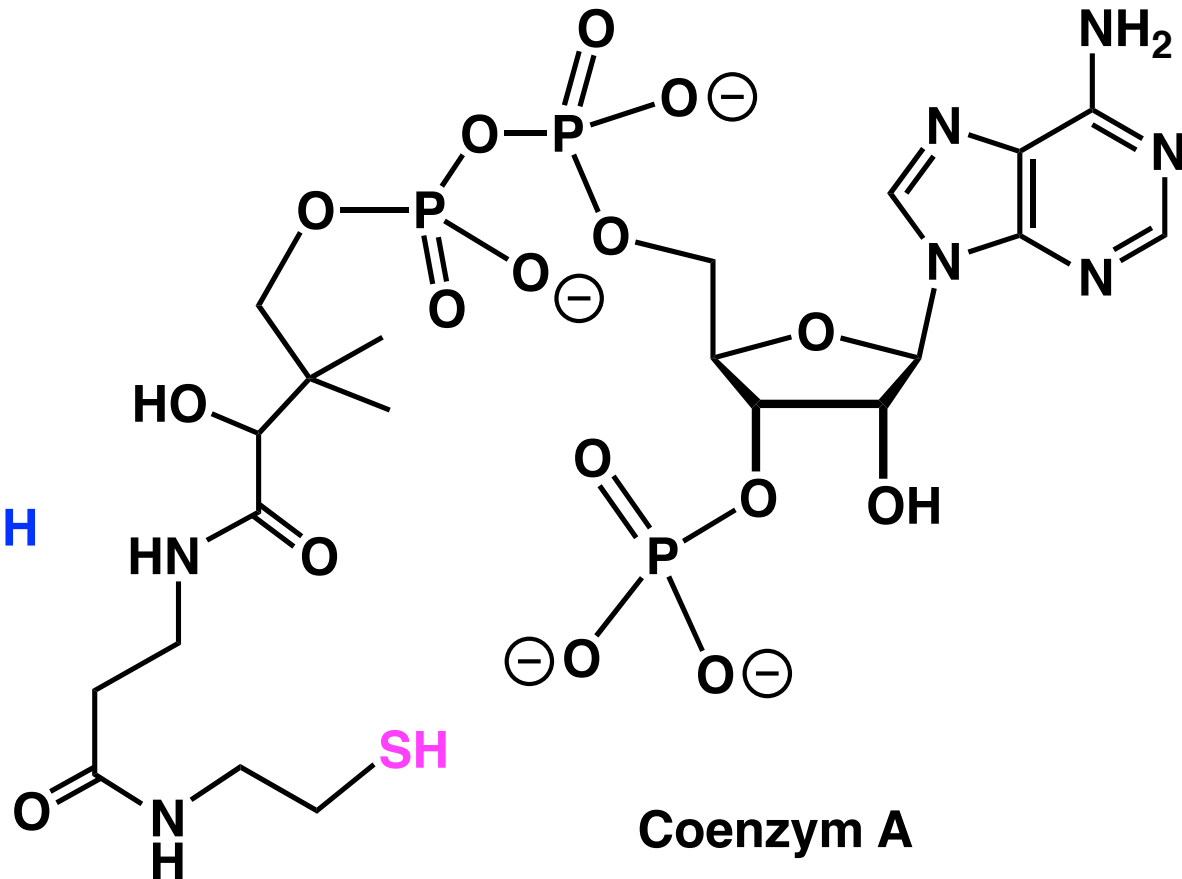
Biotin und seine Wirkungsweise (1)



Biotin und seine Wirkungsweise (2)

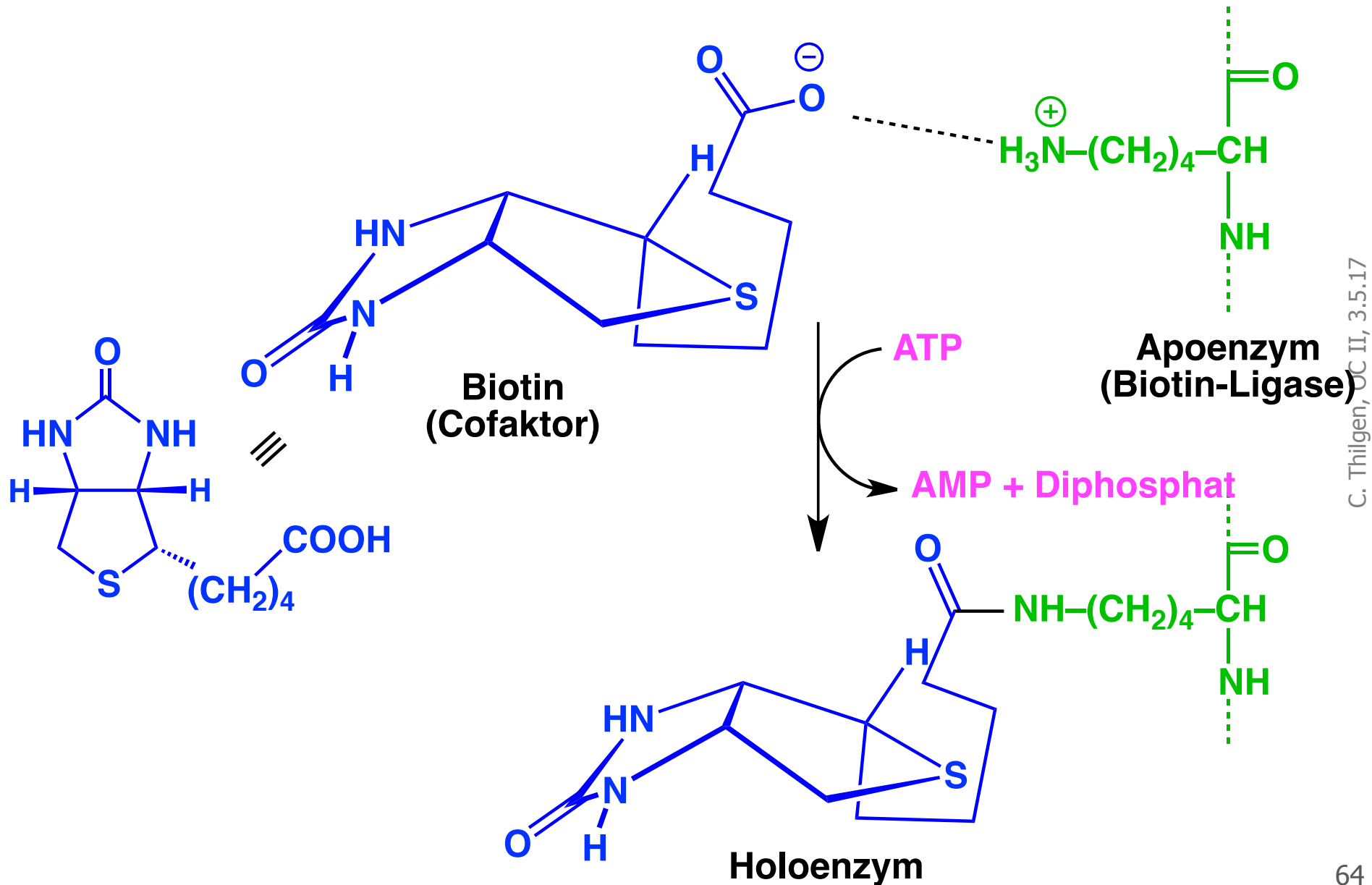


Biotin
(Cofaktor)

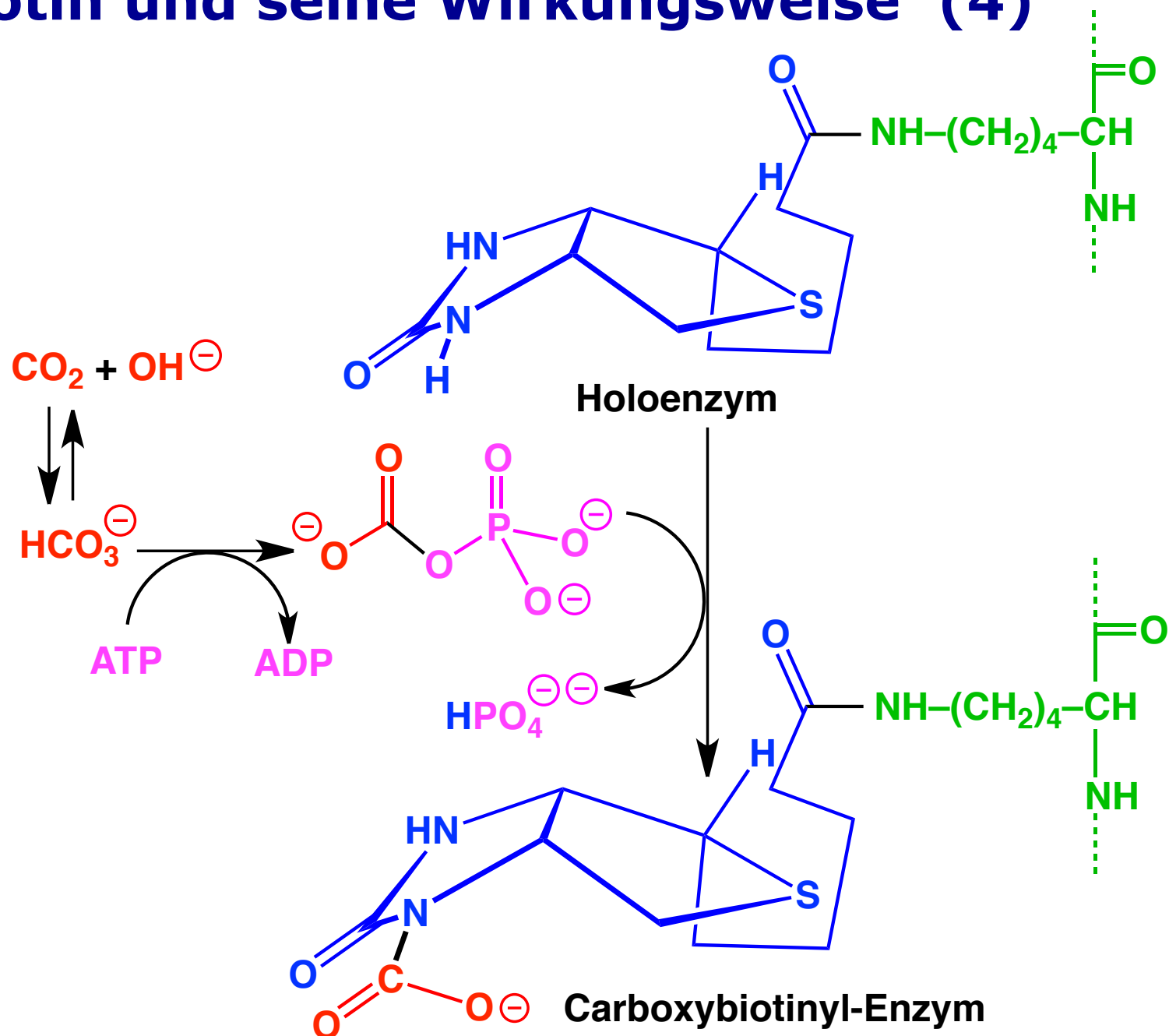


Coenzym A

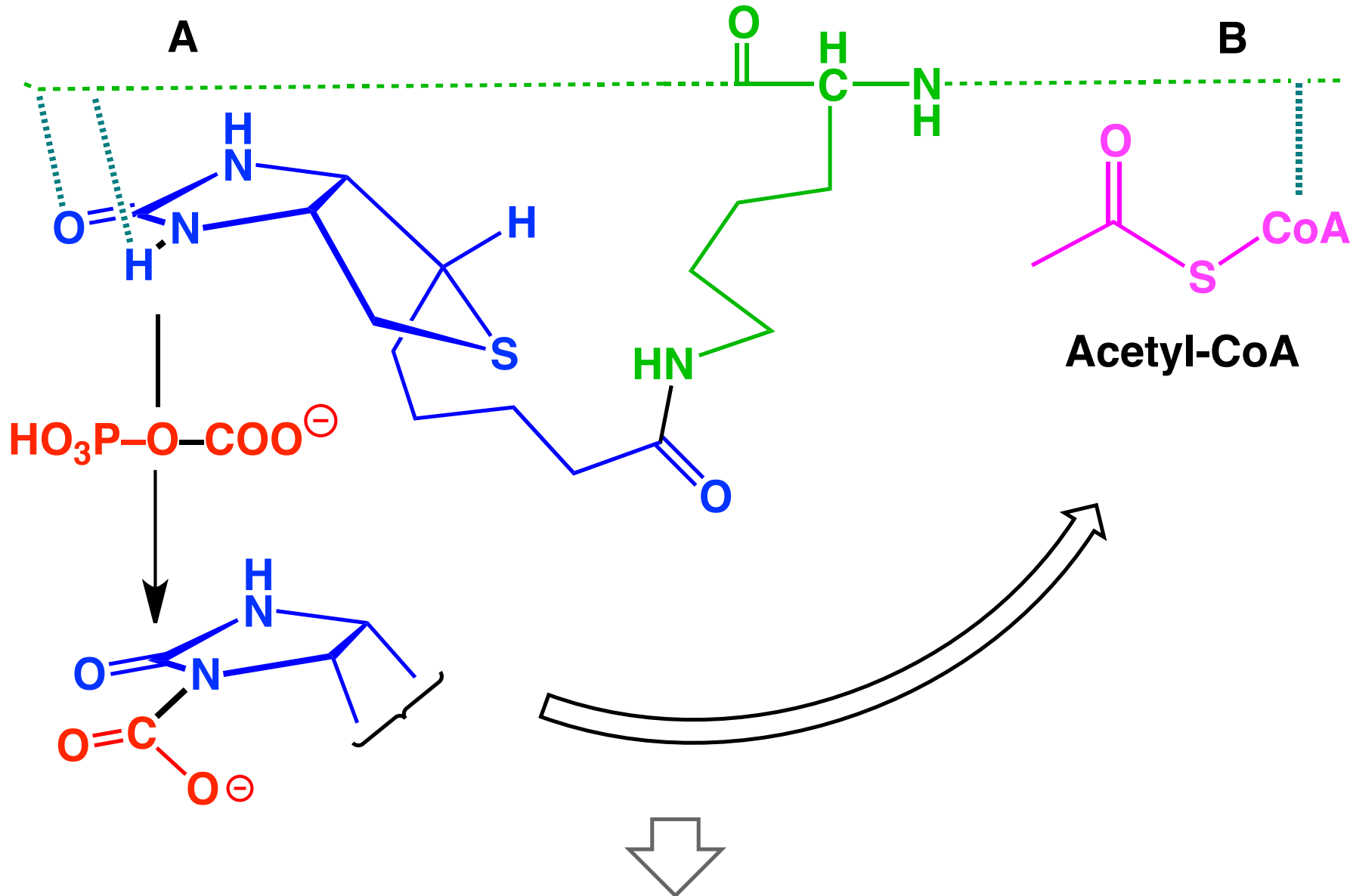
Biotin und seine Wirkungsweise (3)



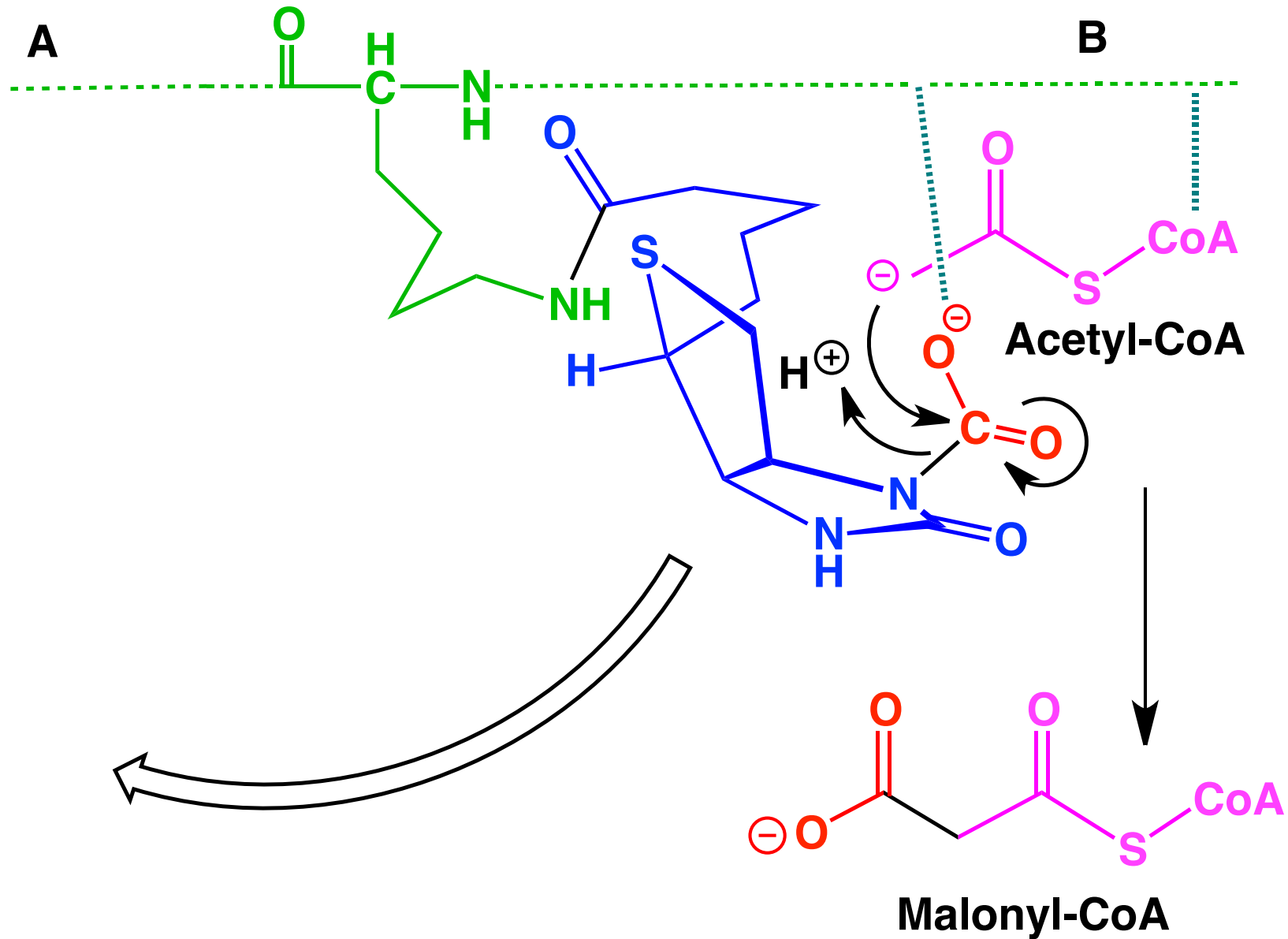
Biotin und seine Wirkungsweise (4)



Biotin und seine Wirkungsweise (5)



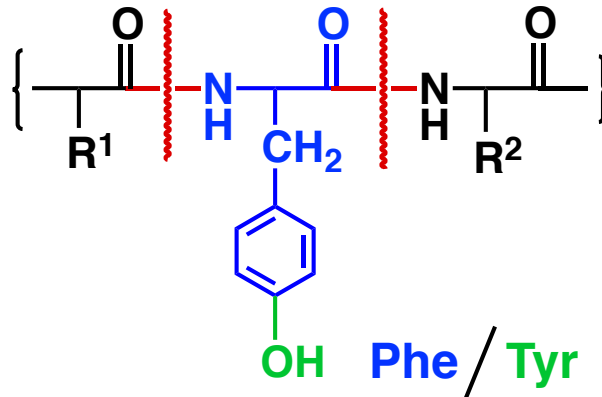
Biotin und seine Wirkungsweise (6)



Amidspaltungsstellen bei der Verdauung von Proteinen

Magen
pH = 1.5

Pepsin



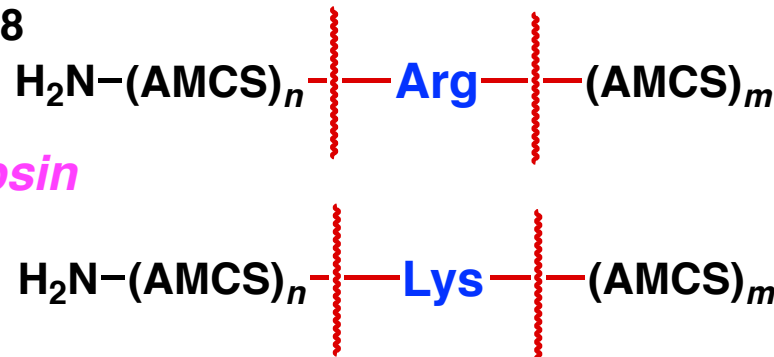
Proteinase *Endopeptidase*

Spaltungsstelle(n)

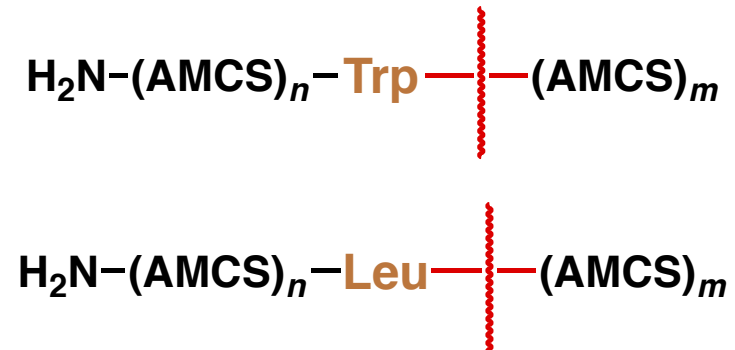
AMCS = Aminocarbonsäure

Dünndarm
pH = 7-8

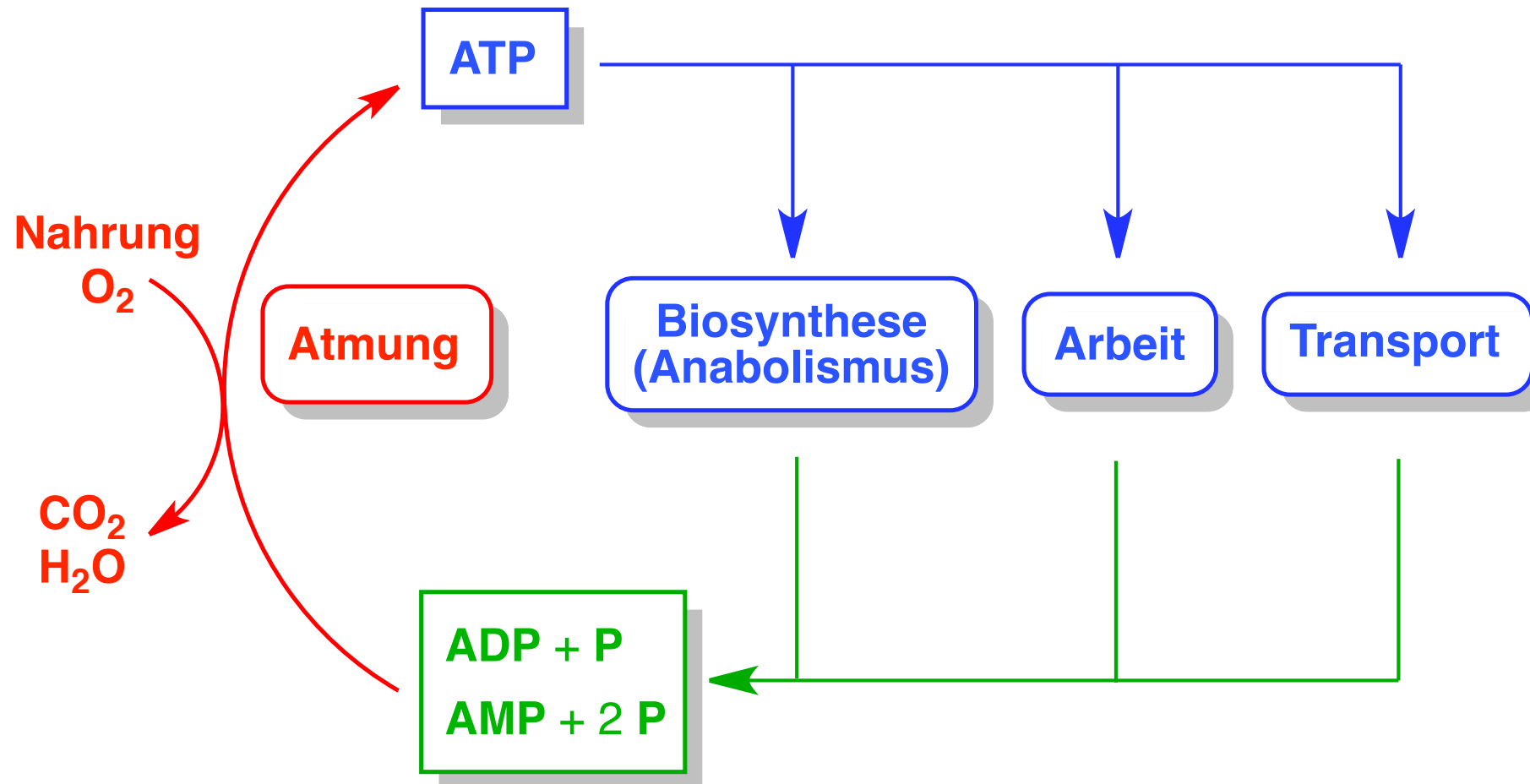
Trypsin



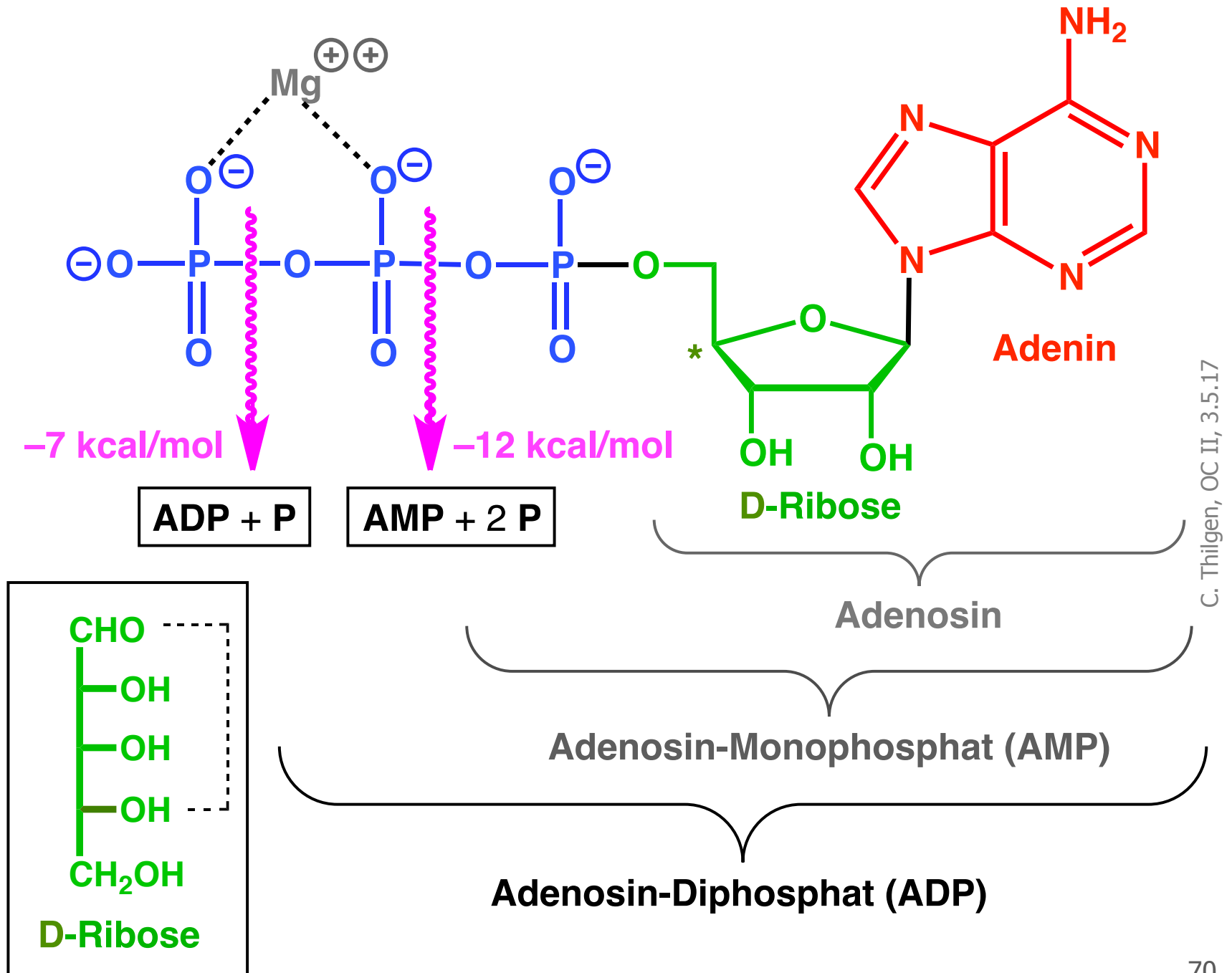
Chymotrypsin



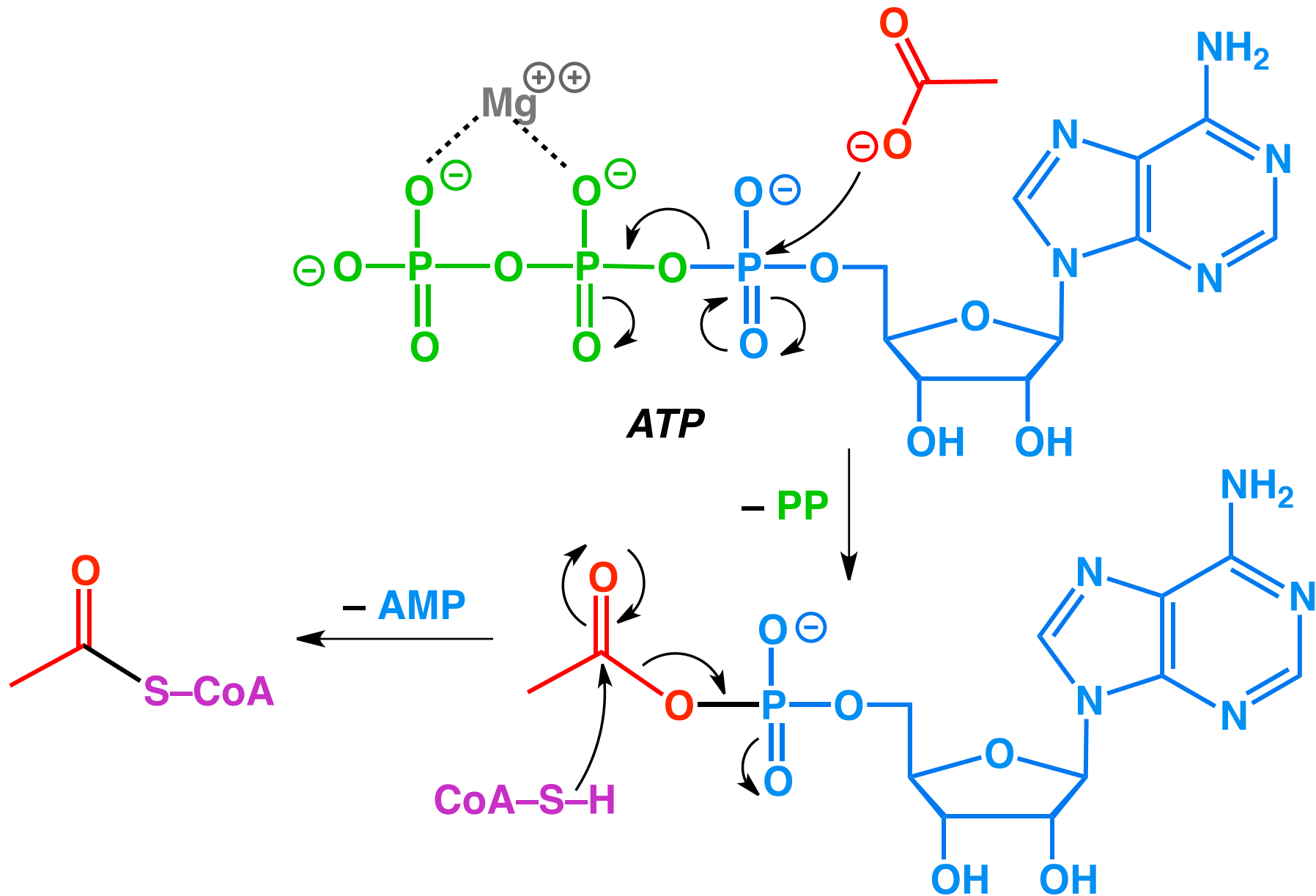
Energieübertragung in heterotrophen Zellen



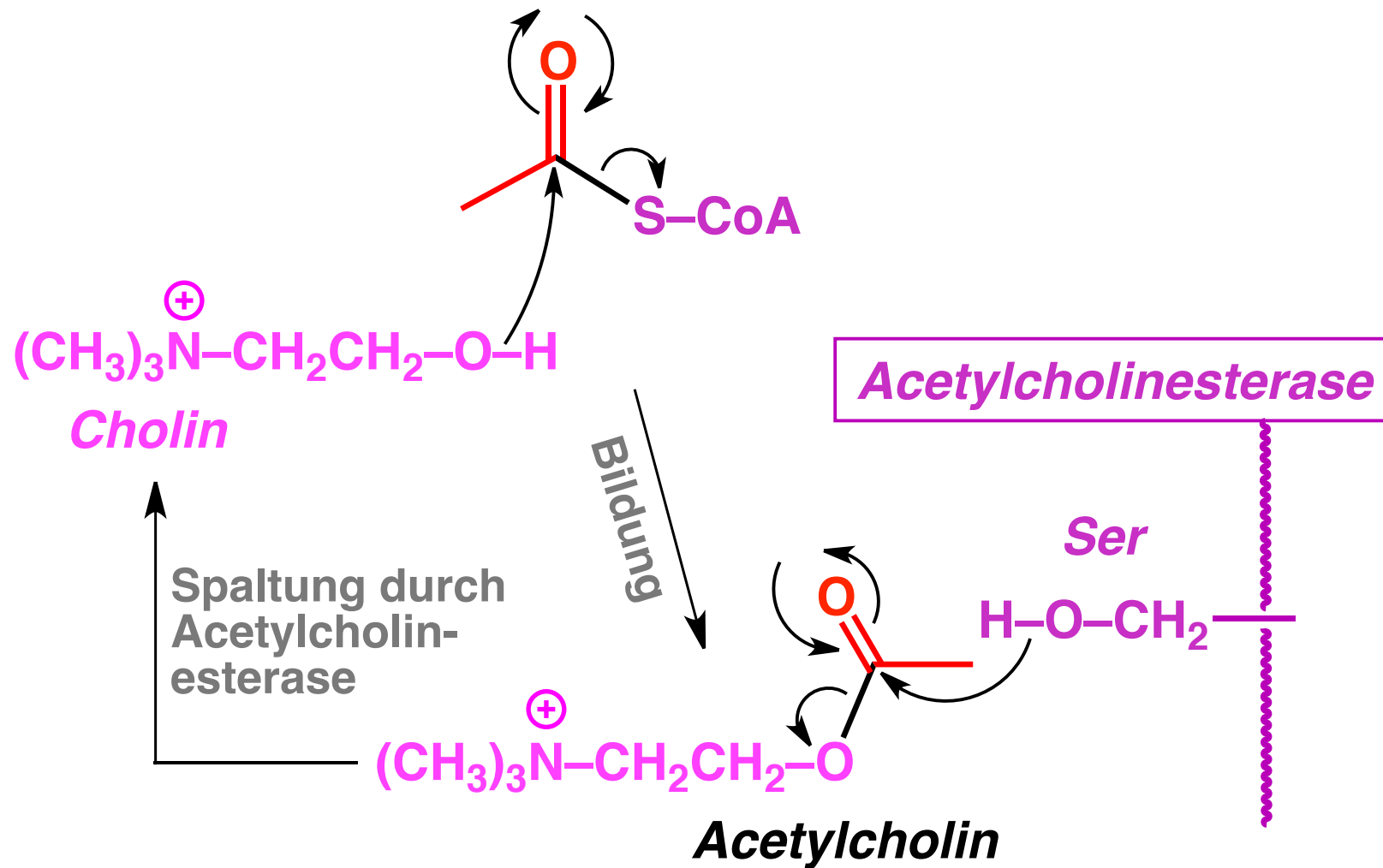
Adenosintriphosphat – ATP



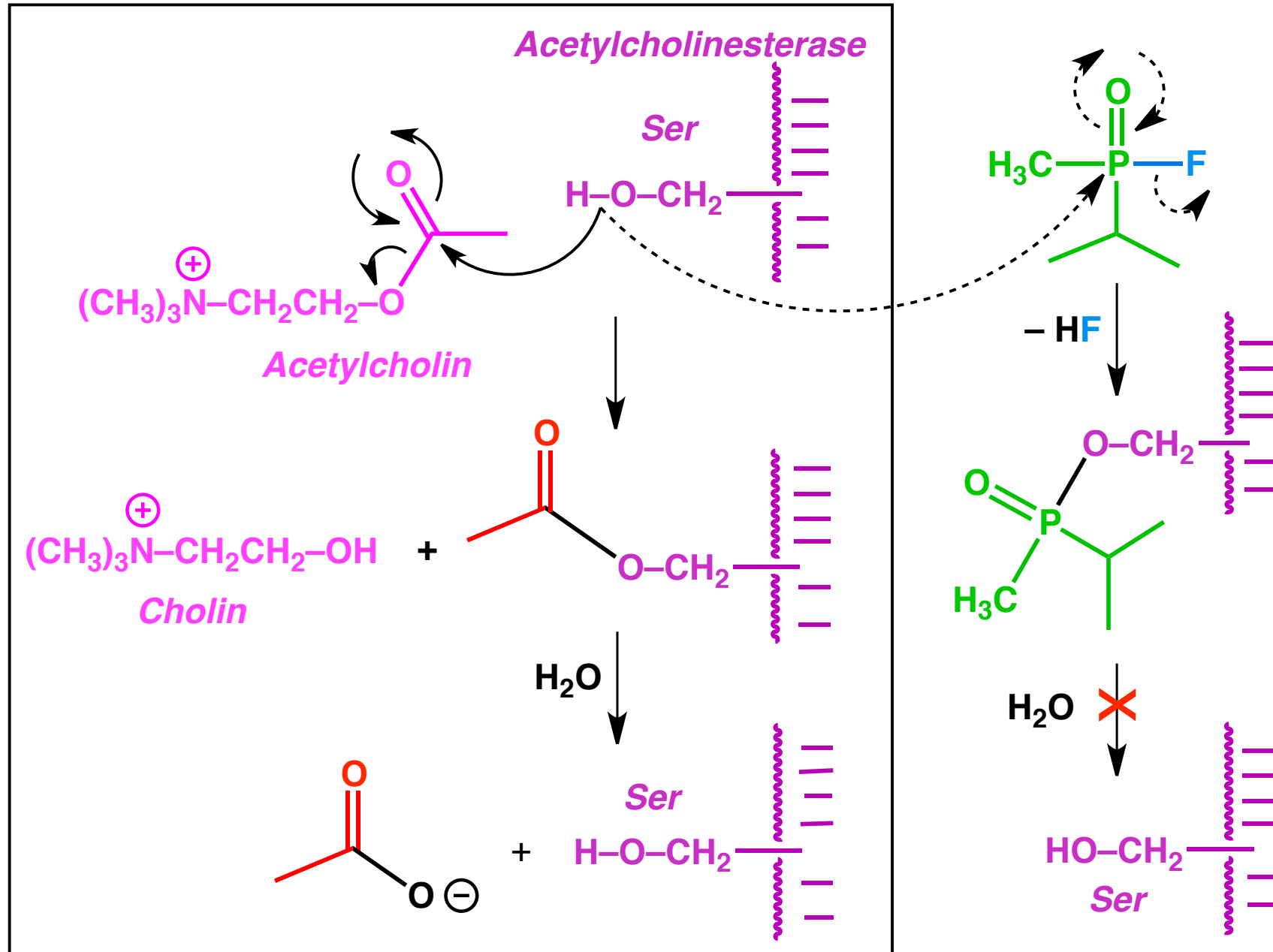
Bildung und Spaltung von Acetylcholin (1)



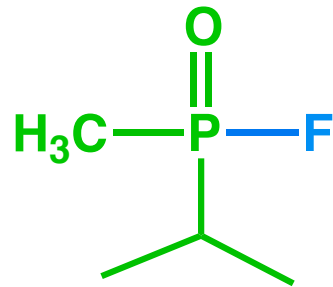
Bildung und Spaltung von Acetylcholin (2)



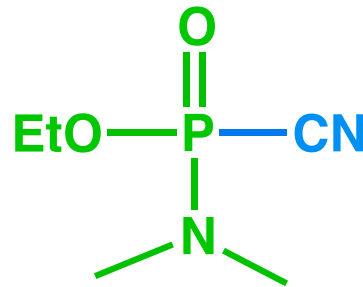
Spaltung und Inhibition der Spaltung von ACh



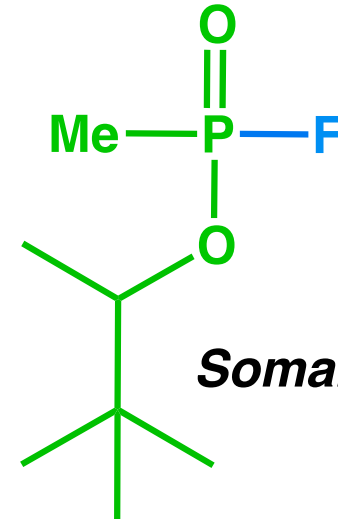
Nervengase – Inhibitoren der Acetylcholinesterase



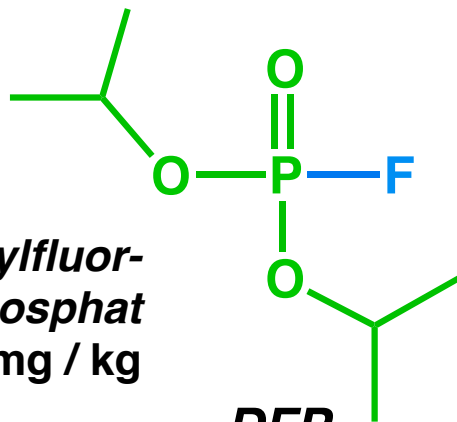
Sarin



Tabun

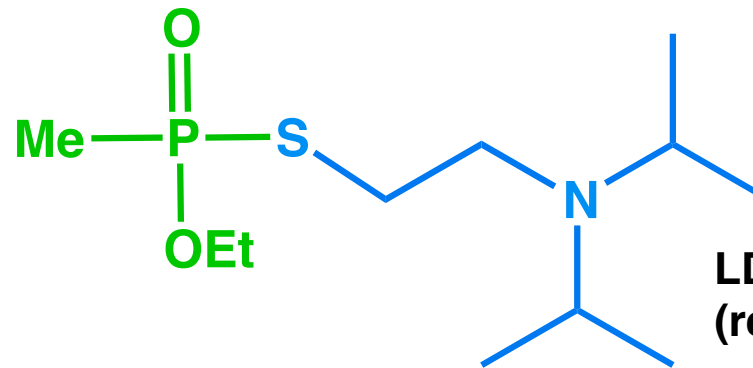


Soman



**Diisopropylfluor-
phosphat**
LD₅₀ = 0.5 mg / kg

DFP

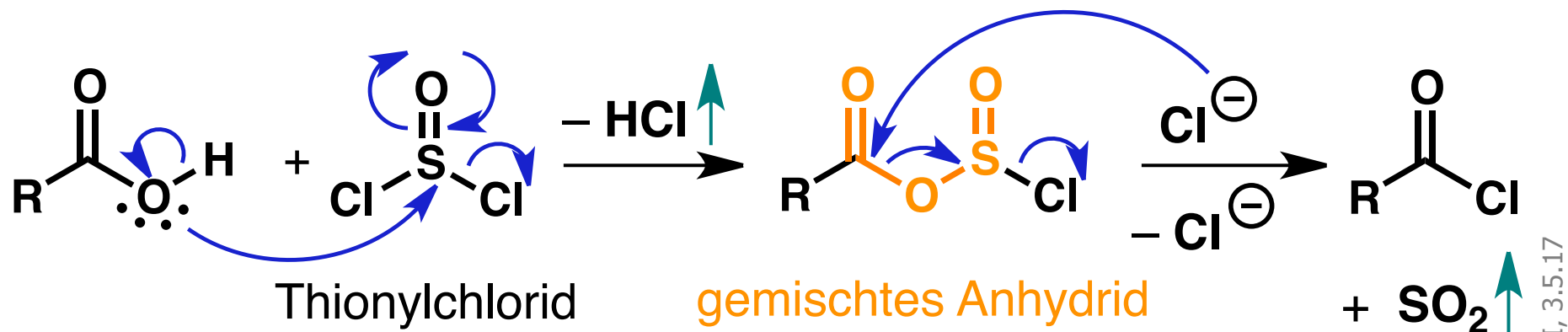


VX

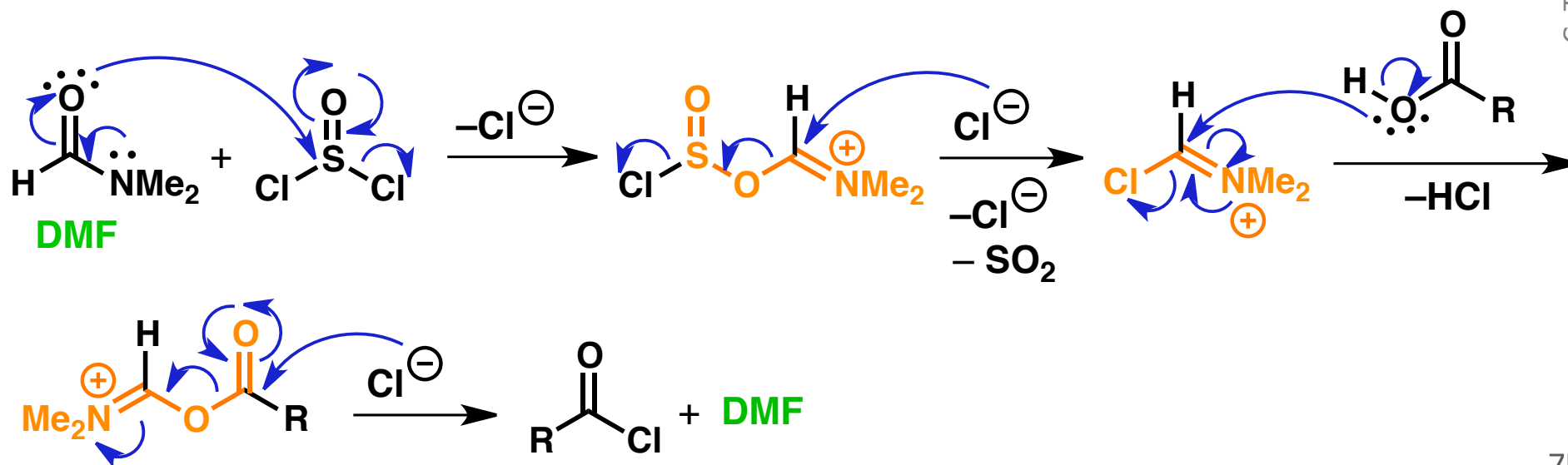
LD₅₀ = 1 mg
(respiratorisch)

Darstellung von Säurechloriden

- Mit Chloriden anorganischer Säuren, über gemischte org./anorg, Anhydride



Katalyse durch Dimethylformamid (*fakultativ, NP*)



C. Thilgen, OC II, 3.5.17