

ORGANISCHE CHEMIE

EERSTE BACHELOR FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN

Prof. Dr. Annemieke Madder

Academiejaar: 2020 – 2021

Syllabus opgesteld met medewerking van:
Mieke Catry - Michaël Delcoigne - Leen Rebry
Piet Van Der Hoeven - Isabelle Vandebos

INHOUDSTAFEL

Hoofdstuk I: Elektronische structuur en bindingen **p 1-68**
Aciditeit en basiciteit

I.1	Structuur van een atoom	3
I.2	Elektronendistributie in een atoom	4
I.3	Ionbinding en covalente binding	7
I.4	Hoe worden structuren voorgesteld	15
I.5	Atoomorbitalen	19
I.6	De moleculaire orbitaaltheorie (MO)	20
I.7	Hoe worden enkelvoudige bindingen gevormd in organische verbindingen	27
I.8	Hoe wordt een dubbele binding gevormd: etheen	32
I.9	Hoe worden drievoudige bindingen gevormd: ethyn	34
I.10	Bindingen in het methyilkation, het methylradicaal en het methylanion	36
I.11	Bindingen in water	38
I.12	Bindingen in ammoniak en in het ammoniumion	39
I.13	Bindingen in binaire zuren (HX)	41
I.14	Hybridisatie en moleculaire geometrie	41
I.15	Bindingslengtes, -sterktes en -hoeken	41
I.16	Dipoolmomenten van moleculen	42
I.17	Zuren en basen: Brønsted-Lowry definitie	43
I.18	pK_a en pH	44
I.19	Voorbeelden van organische zuren en basen	46
I.20	Voorspellen van de uitkomst van de zuur-basereactie	50
I.21	Ligging van het evenwicht bij een zuur-basereactie	50
I.22	Hoe beïnvloedt de structuur de aciditeit	51
I.23	Hoe beïnvloeden substituenten de sterkte van een zuur	55
I.24	Introductie tot gedelokaliseerde elektronen	57
I.25	Factoren die de aciditeit beïnvloeden	63
I.26	Hoe de pH de structuur van een organische verbinding beïnvloedt	66
I.27	Bufferoplossingen	67
I.28	Zuren en basen: Lewis definitie	68

Hoofdstuk II: **Introductie tot organische stoffen** p 69-129

<i>II.1 Hoe worden alkylsubstituenten benoemd</i>	74
<i>II.2 Nomenclatuur van alkanen</i>	78
<i>II.3 Nomenclatuur van de cycloalkanen – skeletstructuur</i>	86
<i>II.4 Nomenclatuur van de halogeenalkanen</i>	89

<i>II.5 Nomenclatuur van de ethers</i>	90
<i>II.6 Nomenclatuur van alcoholen</i>	91
<i>II.7 Nomenclatuur van de aminen</i>	95
<i>II.8 Structuur van halogeenalkanen, alcoholen, ethers en aminen</i>	98
<i>II.9 Fysische eigenschappen van alkanen, halogeenalkanen, alcoholen, ethers en aminen</i>	98
<i>II.10 Rotatie rond C – C bindingen</i>	108
<i>II.11 Cycloalkanen en ringspanning</i>	113
<i>II.12 Conformaties van cyclohexaan</i>	116
<i>II.13 Conformaties van monogesubstitueerde cyclohexanen</i>	120
<i>II.14 Conformaties van digesubstitueerde cyclohexanen</i>	125

Hoofdstuk III: Alkenen

p 130-163

<i>III.1 Molecuulformule & onverzadigheidsgraad</i>	132
<i>III.2 Naamgeving alkenen</i>	133
<i>III.3 De structuur van alkenen</i>	140
<i>III.4 Alkenen: Cis- en trans-isomerie</i>	141
<i>III.5 Alkenen benoemen via E,Z-nomenclatuur</i>	143
<i>III.6 Reactiviteit van alkenen</i>	146
<i>III.7 Thermodynamica en reactiekinetiek</i>	149
<i>III.8 De snelheid en snelheidsconstante van een reactie</i>	159
<i>III.9 Reacties beschrijven met behulp van een reactiecoördinaat-diagram</i>	162

Hoofdstuk IV: Reacties van alkenen

p 164-205

<i>IV.1 Additie van HX aan een alkeen</i>	166
<i>IV.2 Stabiliteit van carbokationen</i>	168
<i>IV.3 Structuur van een transitietoestand</i>	171
<i>IV.4 Elektrofiele additiereacties zijn regioselectief</i>	173
<i>IV.5 Zuurgekatalyseerde additiereactie van water aan een alkeen</i>	175
<i>IV.6 Zuurgekatalyseerde additiereactie van een alcohol aan een alkeen</i>	177
<i>IV.7 De omlegging van een carbokation tot een stabielere carbokation</i>	178
<i>IV.8 Additie van een halogeen aan een alkeen</i>	184
<i>IV.9 Additie van water aan een alkeen met kwikacetaat</i>	188
<i>IV.10 Additie van een peroxyzuur aan een alkeen: epoxidatie</i>	192
<i>IV.11 Hydroboratie-oxidatie: additie van een boraan aan een alkeen</i>	194
<i>IV.12 Additie van waterstofgas aan een alkeen</i>	200
<i>IV.13 Relatieve stabiliteit van alkenen</i>	203
<i>IV.14 Reacties en synthese</i>	205

Hoofdstuk V: Stereochemie

p 206-247

V.1 <i>Cis-trans-isomerie</i>	208
V.2 <i>Chiraliteit</i>	209
V.3 <i>Een asymmetrisch centrum veroorzaakt chiraliteit</i>	210
V.4 <i>Isomeren met één asymmetrisch centrum</i>	211
V.5 <i>Asymmetrisch centrum & stereocentrum</i>	213
V.6 <i>Enantiomeren tekenen</i>	214
V.7 <i>Hoe enantiomeren benoemen via R,S-systemen</i>	215
V.8 <i>Chirale stoffen zijn optisch actief</i>	217
V.9 <i>Metten van de specifieke rotatie</i>	218
V.10 <i>Enantiomere overmaat</i>	219
V.11 <i>Isomeren met meer dan één asymmetrisch centrum</i>	220
V.12 <i>Meso-verbindingen: asymmetrische centra, maar optisch inactief</i>	221
V.13 <i>Isomeren met meer dan één asymmetrisch centrum benoemen</i>	224
V.14 <i>Reacties met verbindingen die asymmetrisch centrum bevatten</i>	225
V.15 <i>Absolute configuratie (+)-glyceraldehyde</i>	226
V.16 <i>Scheiding enantiomeren</i>	227
V.17 <i>Stikstof- en fosforatomen als asymmetrische centra</i>	228
V.18 <i>Stereochemie en reacties</i>	229
V.19 <i>Stereochemie van de elektrofile additie</i>	230
V.20 <i>Stereochemie van reacties, gekatalyseerd door enzymen</i>	244
V.21 <i>Biologische moleculen maken onderscheid tussen enantiomeren</i>	245

Hoofdstuk VI: Reacties van alkynen

p 248-273

VI.1 <i>Naamgeving van alkynen</i>	250
VI.2 <i>Naamgeving van moleculen met meerdere functionele groepen</i>	251
VI.3 <i>Fysische eigenschappen van onverzadigde koolwaterstoffen</i>	254
VI.4 <i>De structuur van alkynen</i>	255
VI.5 <i>Hoe alkynen reageren</i>	256
VI.6 <i>Additie van HX en additie van een halogeen aan een alkyn</i>	258
VI.7 <i>Additie van water aan een alkyn</i>	263
VI.8 <i>De hydroboratie-oxidatie reactie: additie van boraan aan een alkyn</i>	266
VI.9 <i>De additie van waterstofgas aan een alkyn</i>	268
VI.10 <i>Het waterstofatoom op een sp-koolstof is "zuur"</i>	271
VI.11 <i>Het gebruik van acetyliden ionen in synthese</i>	273

Hoofdstuk VII: Gedelokaliseerde elektronen**p 274-310**

<i>VII.1 Benzeen</i>	276
<i>VII.2 Bindingen in benzeen</i>	277
<i>VII.3 Resonantiestructuren</i>	278
<i>VII.4 Resonantiestructuren voorstellen</i>	279
<i>VII.5 Bijdragen van resonantiestructuren</i>	282
<i>VII.6 Gedelokaliseerde elektronen geven een verbinding extra stabiliteit</i>	284
<i>VII.7 Voorbeelden van de invloed van gedelokaliseerde elektronen</i>	286
<i>VII.8 Stabiliteit beschreven via molecuulorbitalen (MO)</i>	290
<i>VII.9 Gedelokaliseerde elektronen kunnen pK_a beïnvloeden</i>	296
<i>VII.10 Gedelokaliseerde elektronen kunnen reactieproduct beïnvloeden</i>	299
<i>VII.11 Thermodynamische versus kinetische controle</i>	305

Hoofdstuk VIII: Substitutiereacties van halogeenalkanen**p 311-351**

<i>VIII.1 Het mechanisme van een S_N2 reactie</i>	314
<i>VIII.2 Factoren die de S_N2 reactie beïnvloeden</i>	321
<i>VIII.3 Omkeerbaarheid van een S_N2 reactie hangt af van de basiciteit van betreffende leavinggroepen (voorwaartse en omgekeerde richting)</i>	328
<i>VIII.4 Het mechanisme van een S_N1 reactie</i>	332
<i>VIII.5 Factoren die de S_N1 reactie beïnvloeden</i>	336
<i>VIII.6 Meer over de stereochemie van S_N1 en S_N2 reacties</i>	337
<i>VIII.7 Benzyllische-, allyllische-, vinylische- en arylhalogenen</i>	339
<i>VIII.8 Competitie tussen S_N1 en S_N2 reacties</i>	341
<i>VIII.9 De rol van het solvent in S_N1 en S_N2 reacties</i>	344
<i>VIII.10 Intermoleculaire versus intramoleculaire reacties</i>	349

Hoofdstuk IX: Eliminatiereacties bij halogeenalkanen, competitie tussen eliminatie en substitutie**p 352-390**

<i>IX.1 De $E2$ reactie</i>	354
<i>IX.2 Een $E2$ reactie verloopt regioselectief</i>	356
<i>IX.3 De $E1$ reactie</i>	361
<i>IX.4 Competitie tussen de $E1$ en $E2$ reacties</i>	365
<i>IX.5 $E1$ en $E2$ reacties verlopen stereoselectief</i>	366
<i>IX.6 Eliminatiereacties op een gesubstitueerde cyclohexaan</i>	372
<i>IX.7 Via het kinetisch isotoop effect kan het mechanisme achterhaald worden</i>	377
<i>IX.8 Competitie tussen substitutie en eliminatie</i>	378
<i>IX.9 Substitutie en eliminatiereacties in een synthese</i>	385

IX.10 Ontwerp van een synthese II: benadering van het probleem	390
--	-----

Hoofdstuk X: Reactie met alcoholen, amines, ethers, epoxides, zwavelbevattende verbindingen. Organometaal verbindingen **p 391-428**

X.1 Nucleofiele substitutiereacties van alcoholen: de vorming van halogeenalkanen	393
X.2 Andere methoden om alcoholen om te zetten in halogeenalkanen	399
X.3 De omzetting van alcoholen in sulfonaatesters	402
X.4 Eliminatiereacties van alcoholen: dehydratatie	404
X.5 Oxidatie van alcoholen	409
X.6 Nucleofiele substitutiereacties van ethers	410
X.7 Nucleofiele substitutiereacties van epoxiden	413
X.8 Amines ondergaan geen substitutie- of eliminatiereacties maar treden op als organische basen	418
X.9 Quaternaire ammoniumhydroxide verbindingen ondergaan eliminatiereacties	420
X.10 Fase-transfer katalyse	422
X.11 Thiolen, sulfiden en sulfoniumzouten	423
X.12 Organometaalverbindingen	425
X.13 transmetalatie, organocupraatreacties en koppelingsreacties	428

Hoofdstuk XI: Radicalen en reacties van alkanen **p 429-457**

XI.1 Reactiviteit van alkanen	430
XI.2 Chlorering en bromering van alkanen	431
XI.3 Stabiliteit van radicalen	434
XI.4 De distributie van producten hangt af van de probabilliteit en de reactiviteit	435
XI.5 Het reactiviteit-selectiviteitsprincipe	438
XI.6 Vorming van explosieve peroxiden	444
XI.7 Radicalaire additiereactie	444
XI.8 Stereochemie van radicalaire substitutie- en additiereacties	445
XI.9 Radicalaire substitutie van benzyl en allylwaterstofatomen	447
XI.10 Meerstapssynthese	453
XI.11 Radicalaire reactie in biologische systemen	455

Hoofdstuk XII: Aromaticiteit en reacties met benzeen **p 458-490**

XII.1 Aromatische stoffen zijn zeer stabiel	459
XII.2 Criteria van aromaticiteit	462
XII.3 Toepassen van de criteria van aromaticiteit	464
XII.4 Aromatische heterocyclische componenten	466
XII.5 Chemische gevolgen van aromaticiteit	470
XII.6 Anti-aromaticiteit	471

<i>XIV.13 Bevestiging van mechanisme van nucleofiele acylsubstitutie</i>	567
<i>XIV.14 Zepen, detergenten en micellen</i>	567
<i>XIV.15 Reacties van carbonzuren</i>	569
<i>XIV.16 Reacties van amiden</i>	571
<i>XIV.17 Zuurgekatalyseerde hydrolyse van amiden</i>	567
<i>XIV.18 De hydrolyse van een imide: synthesesmogelijkheid primaire amines</i>	573
<i>XIV.19 De hydrolyse van nitrillen</i>	577
<i>XIV.20 Ontwerpen van een synthese V: synthese van cyclische verbindingen</i>	578
<i>XIV.21 Hoe chemici carbonzuren 'activeren'</i>	579
<i>XIV.22 Hoe activeren cellen carbonzuren</i>	581
<i>XIV.23 Dicarbonzuren en afgeleiden</i>	582

Hoofdstuk XV: Carbonylverbindingen II

p 585-636

<i>XV.1 Nomenclatuur van</i>	587
<i>XV.2 Relatieve reactiviteiten van carbonylverbindingen</i>	591
<i>XV.3 Reactiviteit van aldehyden en ketonen</i>	593
<i>XV.4 Reacties tussen carbonylverbindingen en Grignardreagentia</i>	596
<i>XV.5 Reacties tussen carbonylverbindingen en acetyliden-ionen</i>	601
<i>XV.6 Reacties tussen carbonylverbindingen en hydriden</i>	602
<i>XV.7 Reacties tussen aldehyden/ketonen en waterstofcyanide</i>	608
<i>XV.8 Reacties tussen aldehyden/ketonen met amines en afgeleiden</i>	610
<i>XV.9 Reacties tussen aldehyden/ketonen met water</i>	618
<i>XV.10 Reacties tussen aldehyden/ketonen met alcoholen</i>	620
<i>XV.11 Beschermende groepen</i>	622
<i>XV.12 Additie van zwavelnucleofielen</i>	626
<i>XV.13 Wittigreactie: vorming van alkenen</i>	627
<i>XV.14 Stereochemie van nucleofiele additiereacties: Re en Si zijde</i>	630
<i>XV.15 Ontwerpen van een synthese VI: retrosynthese</i>	631
<i>XV.16 Nucleofiele additie aan α,β-onverzadigde aldehyden en ketonen</i>	632
<i>XV.17 Nucleofiele additie aan α,β-onverzadigde alkaanzuurderivaten</i>	636
<i>XV.18 Enzymgekatalyseerde additie aan α,β-onverzadigde carbonylverbindingen</i>	636

Hoofdstuk XVI: Carbonylverbindingen III

p 637-678

<i>XVI.1 De aciditeit van een α-waterstofatoom</i>	639
<i>XVI.2 Keto-enol tautomeren</i>	643
<i>XVI.3 Enolvorming</i>	644
<i>XVI.4 Reacties tussen enolen en enolaationen</i>	645
<i>XVI.5 Halogenering van het α-koolstof van aldehyden en ketonen</i>	647
<i>XVI.6 Halogenering van het α-koolstof van carbonzuren</i>	648
<i>XVI.7 α-gehalogeneerde carbonylverbindingen in synthese</i>	649

XVI.8 Gebruik van LDA voor de vorming van enolaationen	650
XVI.9 Alkylering van het α -koolstofatoom van carbonylverbindingen	651
XVI.10 Alkyleringen en acylering van het α -koolstofatoom met enamine-intermediaren	653
XVI.11 Alkylering en acylering van het β -koolstofatoom: Michaëlreactie	653
XVI.12 Aldoladditie	654
XVI.13 Aldolcondensatie	656
XVI.14 Gemengde aldoladditie	658
XVI.15 Claisencondensatie	660
XVI.16 Gemengde claisencondensatie	663
XVI.17 Andere condensatiereacties	665
XVI.18 Intramoleculaire condensatie en additiereactie	666
XVI.19 Decarboxylering	671
XVI.20 Malonestersynthese	674
XVI.21 Acetylazijnestersynthese	677

Hoofdstuk XVII: Oxidatie en reductie

p 679-713

XVII.1 Overzicht oxidatie- reductiereacties organische bestanddelen	681
XVII.2 Reductiereacties	684
XVII.3 Chemoselectieve reducties	693
XVII.4 Oxidatie van alcoholen	695
XVII.5 Oxidatie van aldehyden en ketonen	700
XVII.6 Ontwerpen van een synthese: controleren van de stereochemie	704
XVII.7 Oxidatie van alkenen tot 1,2-diolen	706
XVII.8 Oxidatieve splitsing van 1,2-diolen	708
XVII.9 Oxidatieve splitsing van alkenen	709
XVII.10 Ontwerpen van een synthese IX: functionele groep conversie	713

Hoofdstuk XVIII: Pericyclische reacties

p 714-745

XVIII.1 Drie soorten pericyclische reacties	716
XVIII.2 Molecuulorbitalen en orbitaalsymmetrie	719
XVIII.3 Elektrocyclische reacties	723
XVIII.4 Cyclo-addities	732
XVIII.5 Sigmatrope omleggingen	742
XVIII.6 Pericyclische reacties in biologische systemen	743

Hoofdstuk XIX: Organische chemie van geneesmiddelen

p 746-754

XIX.1 Naamgeving	748
XIX.2 Prototypes	749

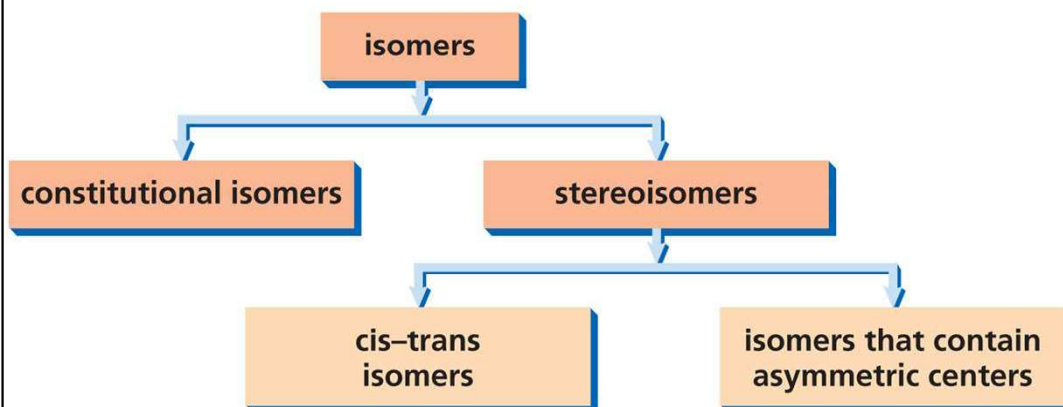
<i>XIX.3 Moleculaire modificaties</i>	749
<i>XIX.4 Random screening</i>	750
<i>XIX.5 Toeval in de geneesmiddelenontwikkeling</i>	750
<i>XIX.6 Receptoren</i>	751
<i>XIX.7 Geneesmiddelen als enzyme inhibitor</i>	752
<i>XIX.8 Ontwikkeling van suicide substraten</i>	752
<i>XIX.9 Kwantitatieve structuur-activiteitsrelatie (QSAR)</i>	753
<i>XIX.10 Moleculaire modeling</i>	753
<i>XIX.11 Combinatorische organische chemie</i>	754

HOOFDSTUK V: Stereochemie

P. Y. Bruice

**Organic Chemistry: pagina 195-250 (6th Ed)
pagina 147- 189 en 271-
298 (7th Ed)**

Isomeren: gelijke brutoformule, verschillende chemische structuren



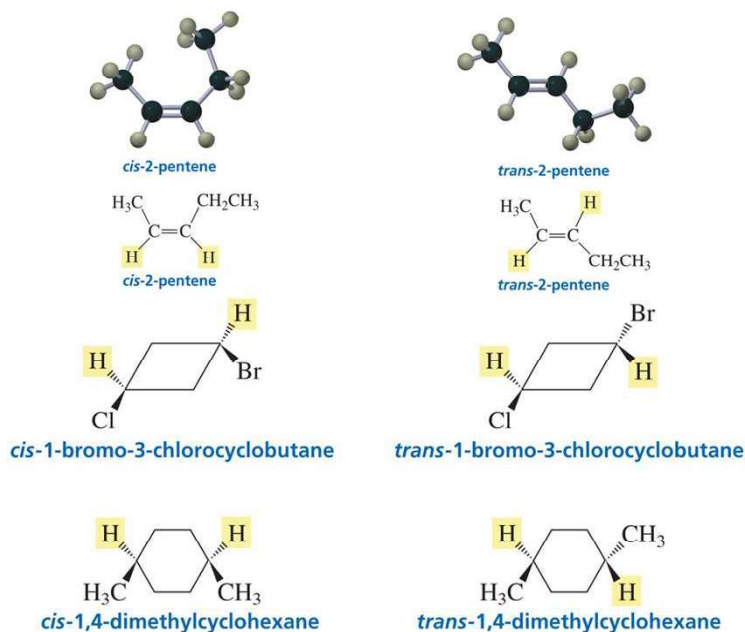
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Isomeren hebben identieke brutoformule, maar verschillende structuren.

We onderscheiden structuurisomeren en stereo-isomeren:

- **structuurisomeren** (constitutionele isomeren) verschillen van elkaar door de manier waarop de atomen aan elkaar gebonden zijn.
- **stereo-isomeren** (geometrische isomeren) verschillen in de relatieve oriëntatie van hun samenstellende atomen in de ruimte.

V.1 Cis-trans-isomerie



Cis-trans-isomerie is een gevolg van beperkte rotatiemogelijkheden. Deze beperking kan veroorzaakt worden door:

- een dubbele binding
- cyclische structuur

Dubbele binding:

Het **cis-isomeer** heeft de waterstofatomen aan **dezelfde zijde** van de dubbele binding, terwijl bij het **trans-isomeer** de waterstofatomen zich aan **tegenovergestelde zijden** bevinden.

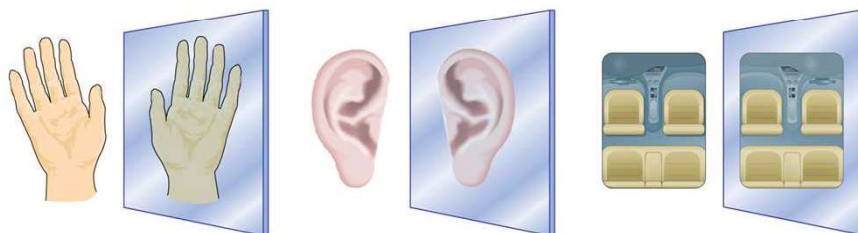
E- en Z-nomenclatuur wordt gehanteerd bij meer complexe moleculen.

Ringstructuur:

Ook bij ringstructuren kunnen we cis- en trans-isomeren onderscheiden. De betekenis van cis en trans is analoog aan de betekenis bij de dubbele binding.

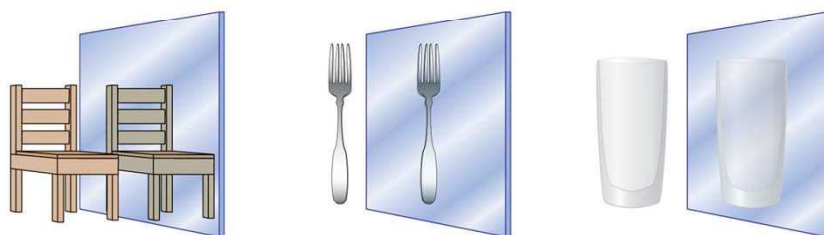
V.2 Chiraliteit

chiral objects



right hand left hand

achiral objects

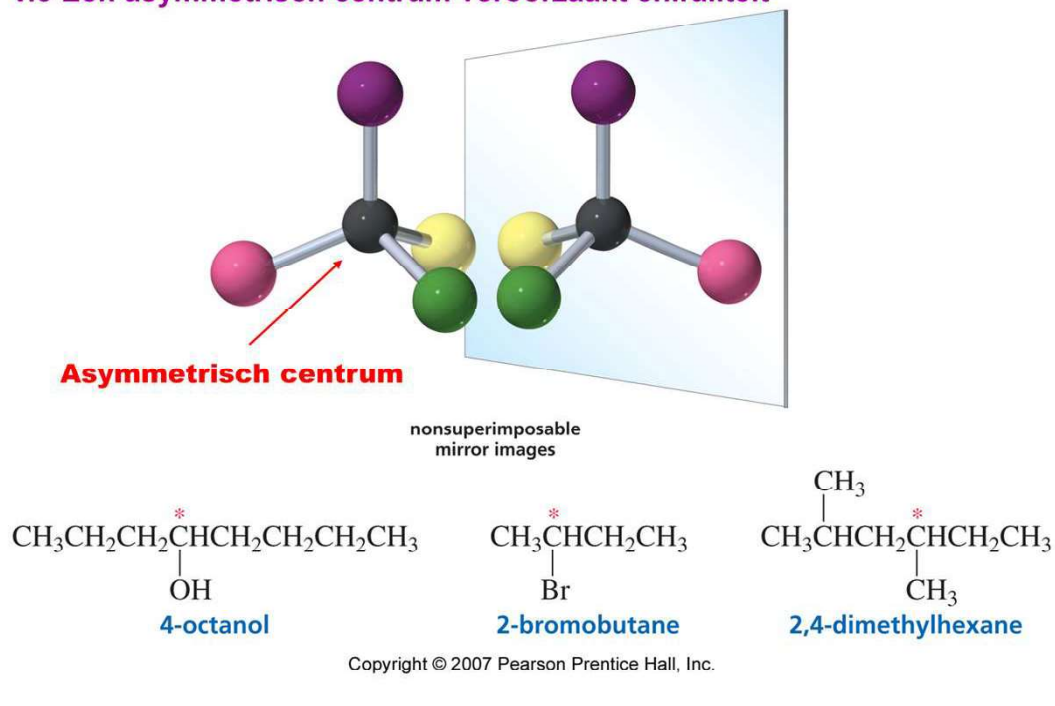


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Objecten, die niet identiek zijn, maar zich verhouden als beeld en spiegelbeeld, zijn **chiraal**. Meest klassieke voorbeeld: linker- en rechterhand.

Een voorwerp is achiraal als beeld en spiegelbeeld wel **superponeerbaar** zijn.

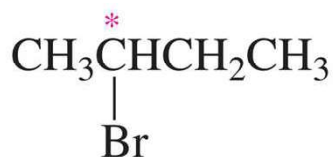
V.3 Een asymmetrisch centrum veroorzaakt chiraliteit



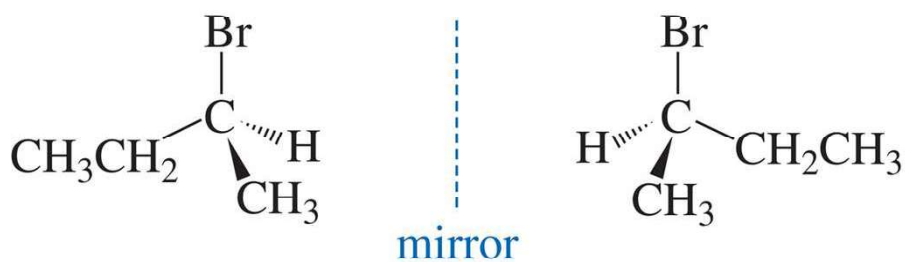
Het voorkomen van een asymmetrisch centrum in een molecule is (meestal) de oorzaak van chiraliteit.

Een asymmetrisch centrum (chiraal centrum) is een tetraëdrisch atoom gebonden aan vier verschillende groepen.

V.4 Isomeren met één asymmetrisch centrum



2-bromobutane



the two isomers of 2-bromobutane

enantiomers

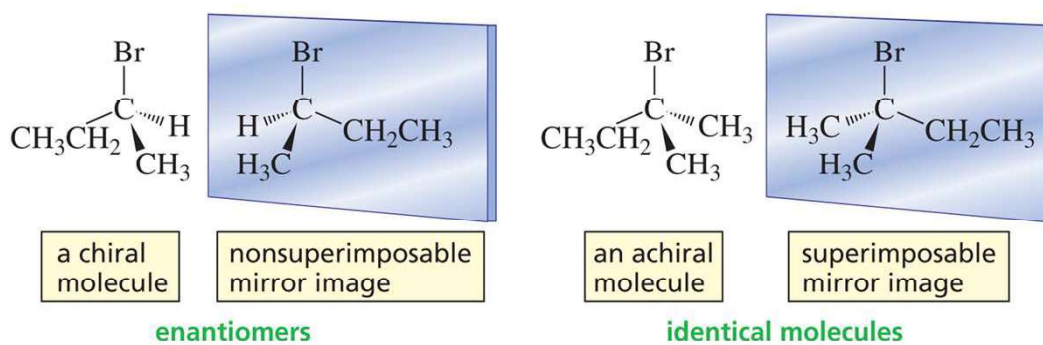
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Een asymmetrisch centrum wordt aangeduid met behulp van een sterretje.

Moleculen die niet-overlapbare spiegelbeelden van elkaar zijn, worden enantiomeren genoemd.

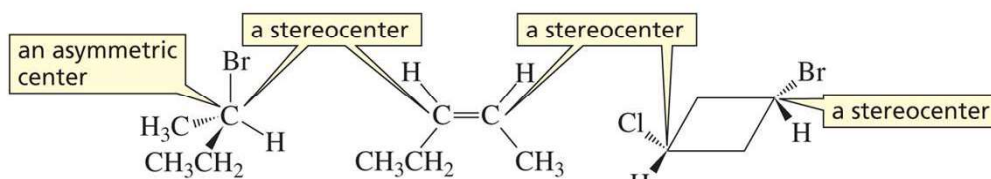
Chirale moleculen → niet superponeerbare spiegelbeelden

Achirale moleculen → wel superponeerbare spiegelbeelden



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

V.5 Asymmetrisch centrum & stereocentrum

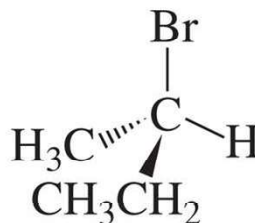
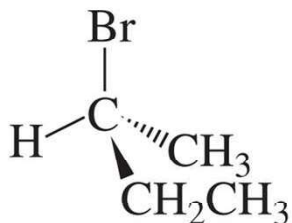


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

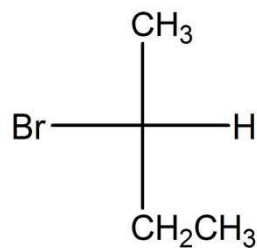
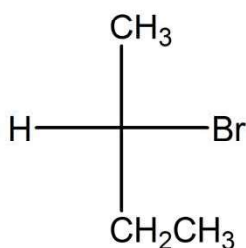
- Een asymmetrisch centrum is een tetraëdrisch atoom gebonden aan vier verschillende groepen.
- Een stereocentrum (stereogeen centrum) is een atoom waarbij de omwisseling van twee gebonden groepen een stereo-isomeer levert.

V.6 Enantiomeren tekenen

Structuurformule



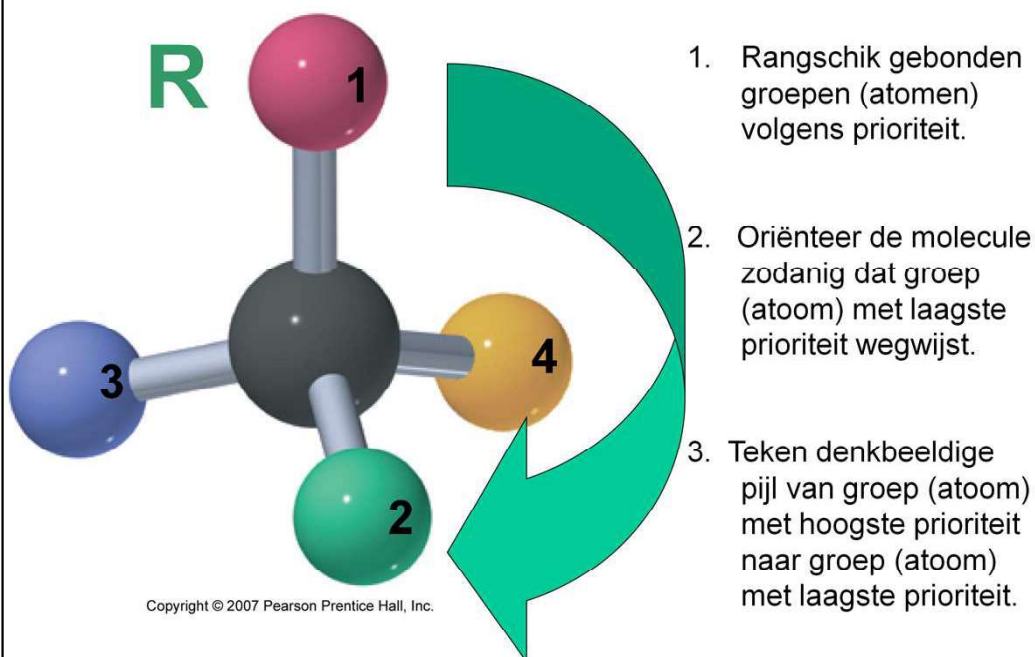
Fischer-projectie



In de grafische voorstelling van 2-broombutaan via een structuurformule, liggen het centrale C, Br en H in hetzelfde vlak. De ethylgroep wijst uit het vlak naar de waarnemer toe () en de methylgroep achter het vlak van de waarnemer weg ().

In een **Fischer-projectie** wordt een asymmetrisch centrum voorgesteld als een kruispunt van een horizontale en verticale lijn. Horizontale lijnen stellen bindingen voor die zich uit het vlak naar de waarnemer toe bevinden, terwijl verticale lijnen bindingen voorstellen die van de waarnemer wegwijzen. Het koolstofskelet wordt doorgaans gekozen als verticale met C-1 aan de top.

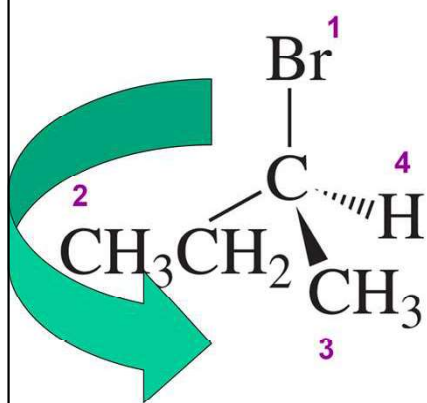
V.7 Hoe enantiomeren benoemen via R,S-systeem ?



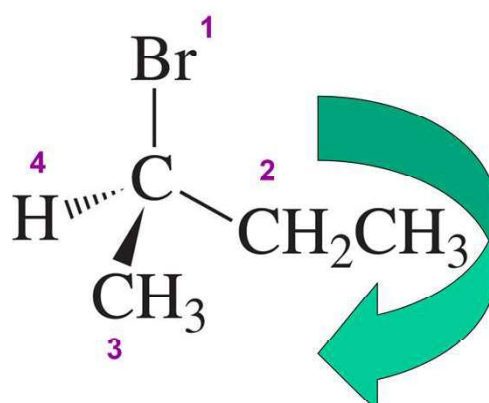
Teken denkbeeldige pijl van groep (aatom) met hoogste prioriteit naar groep (aatom) met laagste prioriteit.

Als deze pijl tegen de wijzers van de klok in gericht is, heeft het asymmetrisch centrum een **S-configuratie** (*S* is afkomstig van het Latijnse woord voor links, namelijk '*sinister*').

Als de pijl met de wijzers van de klok mee gericht is, heeft het asymmetrisch centrum een **R-configuratie** (*R* is afkomstig van het Latijnse woord voor rechts, namelijk '*rectus*').

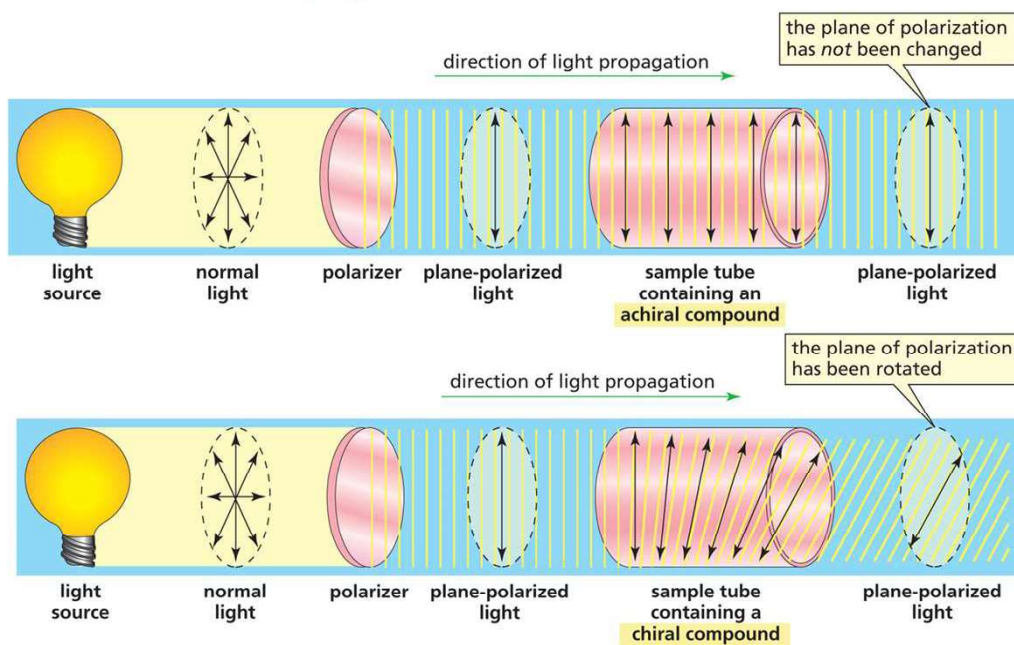


(S)-2-Broombutaan



(R)-2-Broombutaan

V.8 Chirale stoffen zijn optisch actief



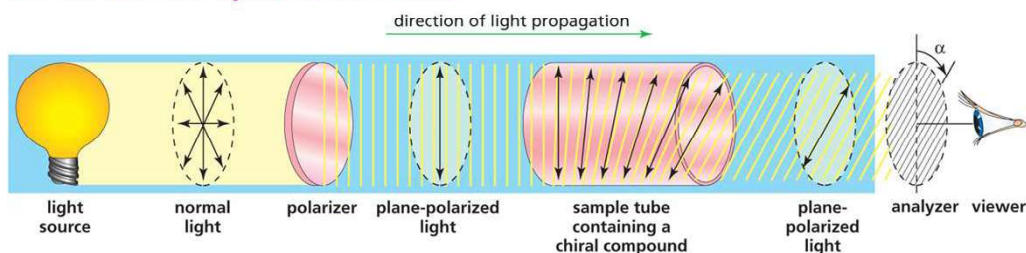
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Enantiomeren hebben vele eigenschappen (kookpunt, smeltpunt, oplosbaarheid, ...) gemeen. Op de interactie met gepolariseerd licht na, zijn alle fysische eigenschappen identiek.

Wanneer gepolariseerd licht doorheen een oplossing van een chirale stof wordt gestuurd, draait het polarisatievlak. Deze rotatie kan zowel met de wijzers van de klok mee, als in de andere richting gebeuren. Stoffen die het polarisatievlak veranderen worden optisch actief genoemd. Achirale stoffen zijn bijgevolg optisch **inactieve** stoffen.

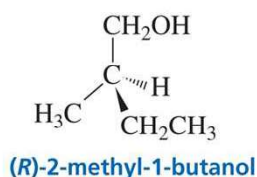
Een optisch actieve stof die het polarisatievlak naar rechts doet draaien wordt gedefinieerd als een rechtsdraaiende stof, aangeduid in de naam van het molecuul door het prefix (+). Een linksdraaiende stof wordt aangeduid door het prefix (-). Soms worden de prefixen *d* en *l* gebruikt in plaats van (+) en (-) respectievelijk.

V.9 Meten van specifieke rotatie

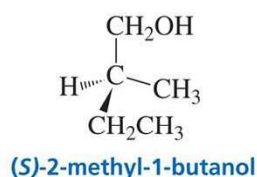


$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{l \times c}$$

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^{\circ}\text{C}} = +5.75$$



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^{\circ}\text{C}} = -5.75$$

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Elke optisch actieve stof heeft een karakteristieke specifieke rotatie.

De specifieke rotatie van een verbinding is de rotatie veroorzaakt door een oplossing van 1,0 g van deze verbinding, opgelost in een testbuis met 1,0 dm lengte bij een specifieke temperatuur en golflengte.

Als het ene enantiomeer een rotatie met de wijzers van de klok mee veroorzaakt, dan zal het spiegelbeeldmolecuul een even grote rotatie in tegenovergestelde zin veroorzaken. **Er is echter geen relatie tussen het teken van de optische draaiing en de absolute configuratie !**

Een mengsel met gelijke hoeveelheden van twee enantiomeren wordt gedefinieerd als een racemisch mengsel of een racemaat. Een racemaat vertoont geen rotatie van het polarisatievlak.

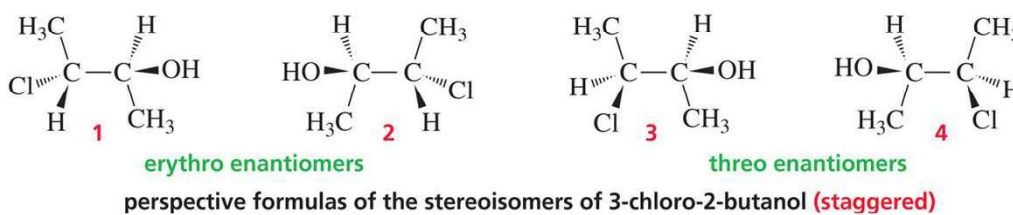
V.10 Enantiomere overmaat

- geeft aan hoeveel overmaat van een enantiomeer in een mengsel aanwezig is.
- maat voor zuiverheid.

Voorbeeld:

Een mengsel met 40% ee betekent dat 40% van het mengsel bestaat uit één enantiomeer, terwijl de overige 60% van het mengsel racemisch is. Stel dat het bewuste enantiomeer (S)-(+)-2-broombutaan is dan bestaat 70% van bovenstaand mengsel uit (S)-(+)-2-broombutaan, terwijl de overige 30% bestaat uit (R)-(+)-2-broombutaan.

V.11 Isomeren met meer dan één asymmetrisch centrum



Veel organische verbindingen bezitten meer dan één asymmetrisch centrum. Het maximale aantal stereo-isomeren kan berekend worden via de formule 2^n met n het aantal asymmetrische centra.

1,2 → enantiomeren van elkaar

3,4 → enantiomeren van elkaar

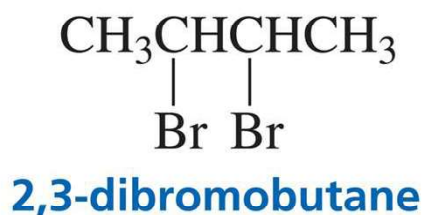
1,3 → geen identieke stereo-isomeren, toch geen spiegelbeeld van elkaar → **diastereomeren**

Diastereomeren: stereo-isomeren die geen enantiomeren zijn.

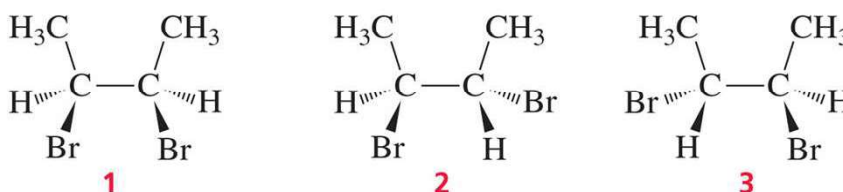
1,4 of 2,3 of 2,4 → diastereomeren

Enantiomeren hebben identieke fysische en chemische eigenschappen. Diastereomeren hebben verschillende fysische en chemische eigenschappen.

V.12 Meso-verbindingen: asymmetrische centra, maar optisch inactief



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

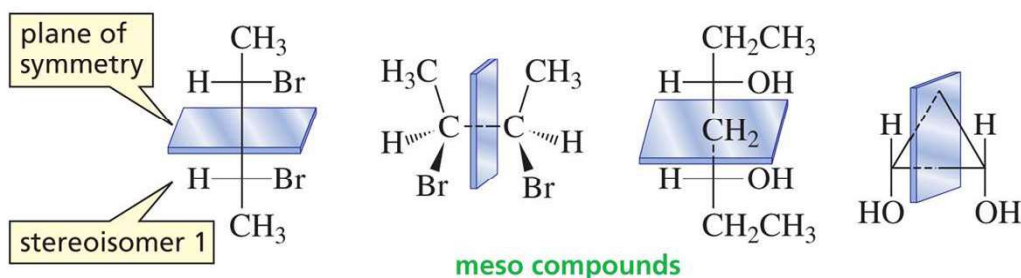


perspective formulas of the stereoisomers of 2,3-dibromobutane (eclipsed)

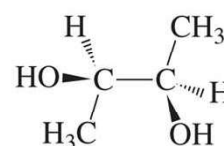
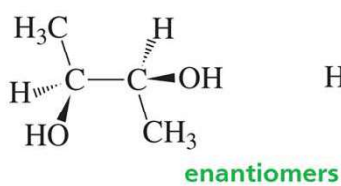
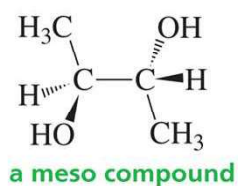
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Sommige verbindingen met twee asymmetrische centra hebben niet vier (2^n), maar slechts drie stereo-isomeren.

In het geval van 2,3-dibroombutaan ontbreekt het spiegelbeeld van **1**, omdat molecule **1** en het spiegelbeeld superponeerbaar zijn. Stereo-isomeer **1** is een zogenaamde **meso-verbinding**. Ondanks de aanwezigheid van asymmetrische centra, is het molecuul achiraal en zal bijgevolg het polarisatievlak niet doen draaien.



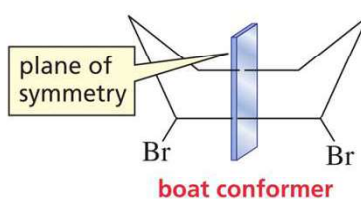
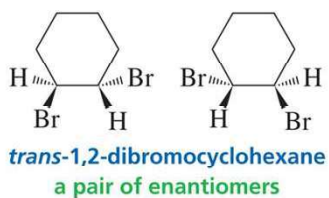
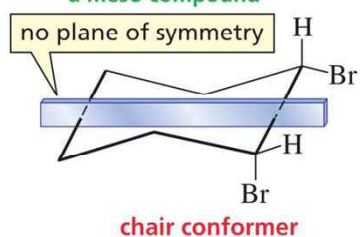
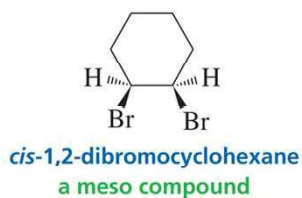
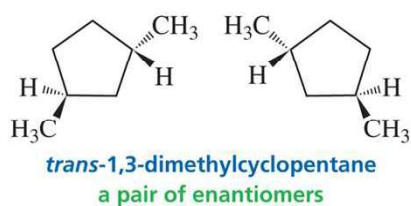
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Een meso-verbinding kan herkend worden aan het voorkomen van twee of meer asymmetrische centra en een symmetrievlak.

Een symmetrievlak snijdt de molecule middendoor waarbij de ene helft het spiegelbeeld is van de andere helft.

Een verbinding met vier dezelfde atomen of groepen gebonden aan twee verschillende asymmetrische centra, zal steeds drie stereo-isomeren bezitten: één meso-verbinding en twee enantiomeren.



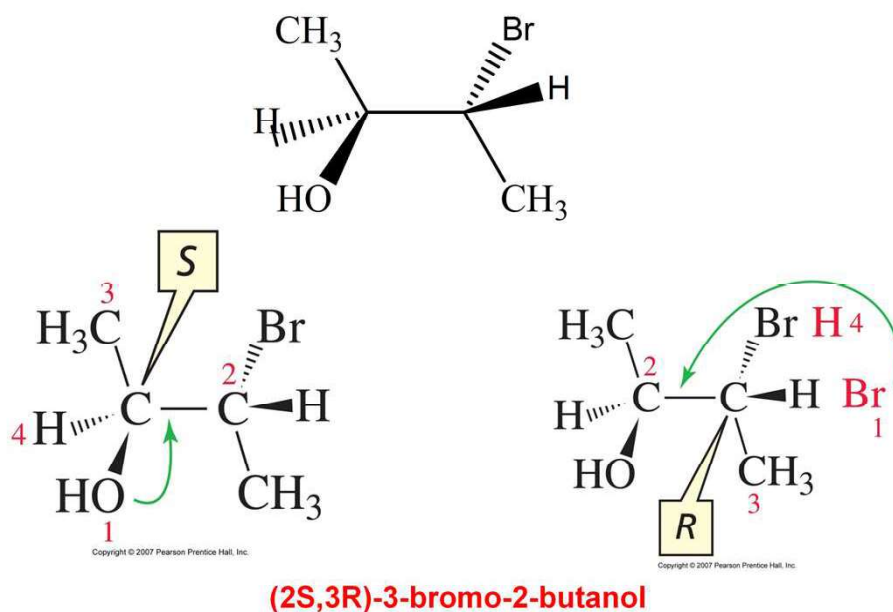
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Bij cyclische verbindingen is het *cis*-isomeer de meso-verbinding, terwijl het *trans*-isomeer voorkomt als enantiomeren.

Merk op dat enkel de minder stabiele bootconformatie van *cis*-1,2-dibroomcyclohexaan een symmetrievlak heeft. Van zodra één conformatie van een verbinding een symmetrievlak vertoont is de verbinding achiraal.

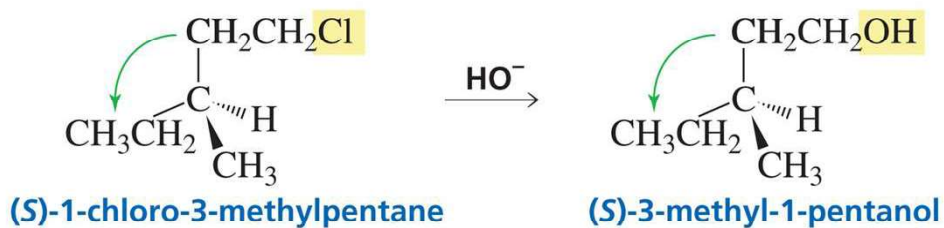
Een achirale verbinding met twee asymmetrische centra is een meso-verbinding.

V.13 Isomeren met meer dan één asymmetrisch centrum benoemen

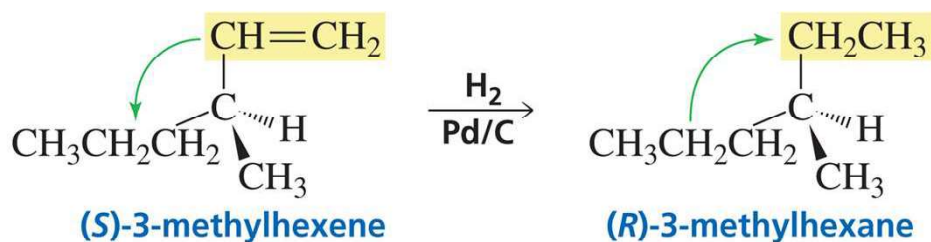


Bij voorkomen van meer dan één asymmetrisch centrum past men de afspraken in verband met de R-,S-naamgeving toe op elk individueel asymmetrisch centrum.

V.14 Reacties met verbindingen die asymmetrisch centrum bevatten



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Het effect van een chemische reactie op de configuratie van het asymmetrisch centrum, is reactie-afhankelijk.

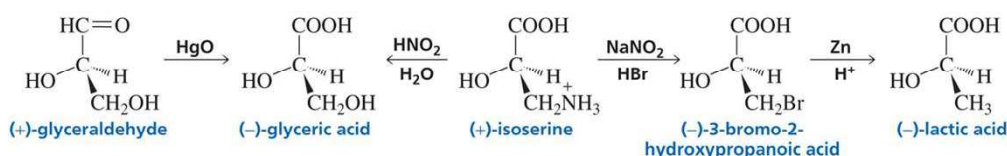
Als geen binding tussen het asymmetrisch centrum en de gebonden atomen wordt verbroken, hebben reagens en product dezelfde **relatieve configuratie**. De relatieve posities tussen de verschillende groepen blijven dus behouden.

Toch kan de **absolute configuratie** wijzigen, bijvoorbeeld wanneer door de toegepaste reactie de prioriteit van de gebonden atomen (groepen) wijzigt. De absolute configuratie kan dus omschreven worden als de eigenlijke configuratie.

V.15 Absolute configuratie (+)-glyceraldehyde



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Hoewel pas in 1951 de absolute configuratie van de twee stereo-isomeren van glyceraldehyde werd vastgesteld, was de configuratie van het (+)-stereo-isomeer reeds arbitrair vastgelegd op R (50% slaagkans). In 1951 kon deze keuze bevestigd worden.

De configuratie van vele verbindingen is vastgelegd uitgaande van (+)-glyceraldehyde of (-)-glyceraldehyde, waarbij syntheseroutes worden gehanteerd zonder één van de bindingen aan het asymmetrisch centrum te breken.

In de plaats van de (+)- of (-)-aanduiding wordt soms in catalogen of oudere handboeken de letters d-(voor dextrorotatory, rechtsdraaiend) en l-(voor laevorotatory, linksdraaiend) gebruikt. (+)-melkzuur bezit de S-configuratie. Het enantiomeer met de R-configuratie heeft een specifieke rotatie van $-2,6^{\circ}\text{C}$. Het is zeer belangrijk in te zien dat er geen enkel direct verband kan bestaan tussen het teken van een draaiing (+ of -) en de R,S-nomenclatuur, daar het toekennen van een R- of S-configuratie aan een stereocenter eigenlijk het gevolg is van een reeks conventies.

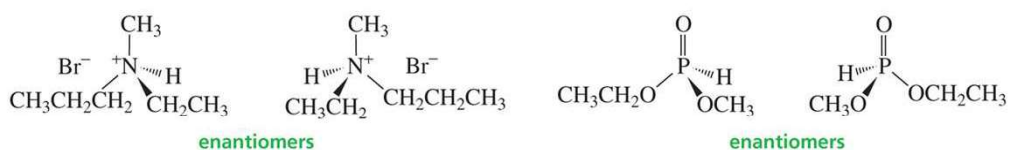
Men moet zich ook realiseren dat het slechts via zeer speciale technieken is dat men bijvoorbeeld uiteindelijk heeft kunnen achterhalen met welke configuratie (R of S) het (+)-melkzuur overeenstemde. Voordien zocht men chemische relaties tussen stereocentra in nieuwe producten en stereocentra van reeds gekende. In dit verband werden de designaties D en L ingevoerd, die nu nog klassiek in verband met suikers en aminozuren, en relatief uitzonderlijke gevallen, gebruikt worden.

V.16 Scheiding enantiomeren

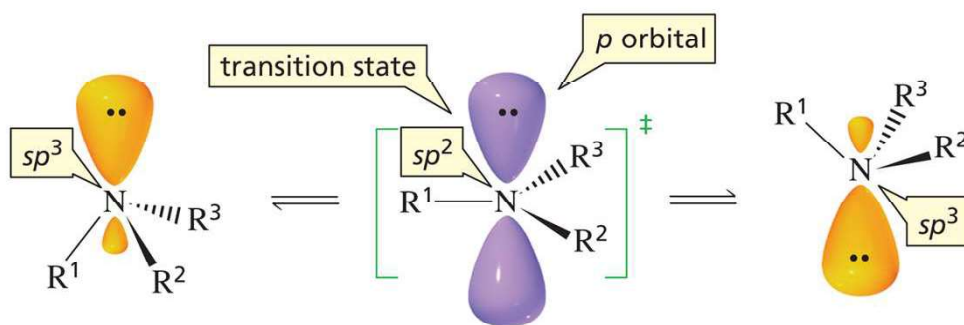
- Niet evident, immers enantiomeren hebben identieke fysische en chemische eigenschappen.
- Mogelijk oplossing: enantiomeren chemisch omzetten tot diastereomeren (wel te scheiden door verschillende fysische eigenschappen). Moeizaam proces.
- Elegantere oplossing: Chromatografie (twee enantiomeren hebben verschillende affiniteit voor chiraal materiaal).



V.17 Stikstof- en fosforatomen als asymmetrische centra



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

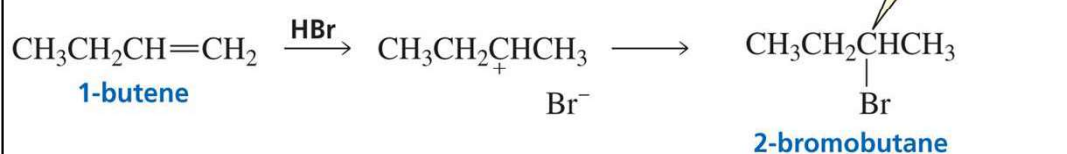
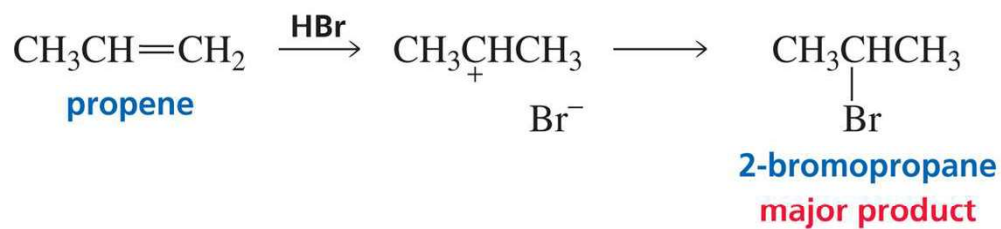
Elk atoom gebonden aan vier verschillende atomen (groepen) is een asymmetrisch centrum.

Als één van de groepen, gebonden aan stikstof, een elektronenpaar is, kunnen de enantiomeren niet gescheiden worden omwille van de snelle conversie bij kamertemperatuur.

V.18 Stereochemie en reacties

- Stereochemie behandelt molecuulstructuren in drie dimensies.
- **Regioselectiviteit:** een reactie is regioselectief als twee structuurisomeren kunnen bekomen worden na een reactie, maar waarbij voornamelijk één van beide wordt gevormd.
- **Stereoselectiviteit:** een reactie die een dubbele binding of een asymmetrisch centrum opbrengt, waarbij één stereo-isomeer voornamelijk wordt gevormd, is stereoselectief
- **Stereospecificiteit:** een reactie waarbij het reagens verschillende stereo-isomeren heeft en elk stereo-isomeer een verschillend stereo-isomeer (of verzameling stereo-isomeren) als product oplevert, is een stereospecifieke reactie.

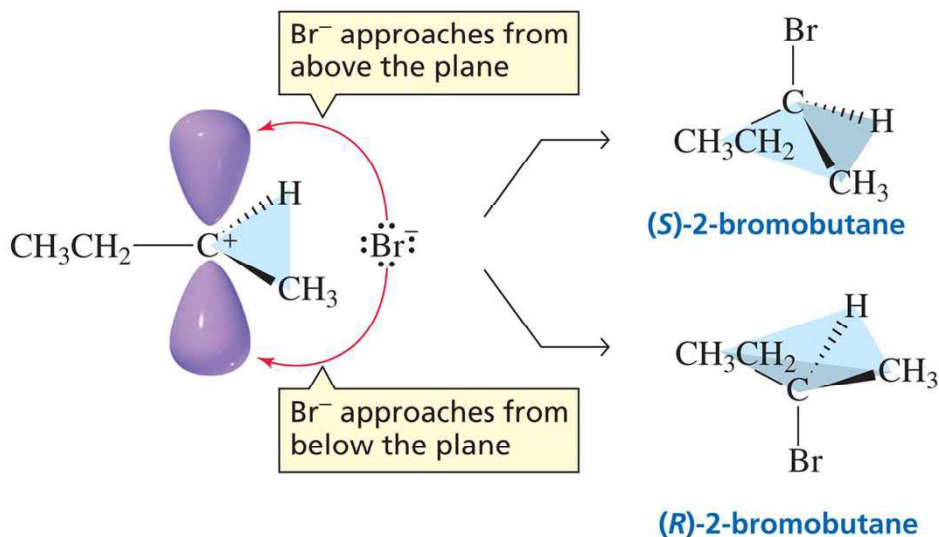
V.19 Stereochemie van de elektrofile additiereacties aan alkenen



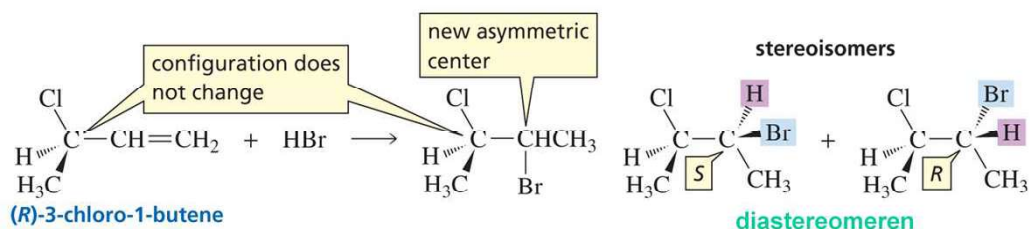
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Hoofdproduct uit de reactie tussen propen en HBr is 2-broompropaan, een verbinding zonder stereo-isomeren, wegens geen asymmetrisch centrum.

Bij de reactie tussen HBr en 1-buteen wordt 2-broombutaan gevormd, waarbij het gevormde 2-broombutaan een asymmetrisch centrum bezit. Wordt hierbij enkel het R-enantiomeer of enkel het S-enantiomeer of beide gevormd ?

1. Additiereacties die een product vormen met 1 asymmetrisch centrum

Een elektrofile additie die product oplevert met slechts één asymmetrisch centrum, uitgaande van een reagens zonder asymmetrisch centrum, is niet stereoselectief, omdat een racemisch mengsel wordt gevormd.



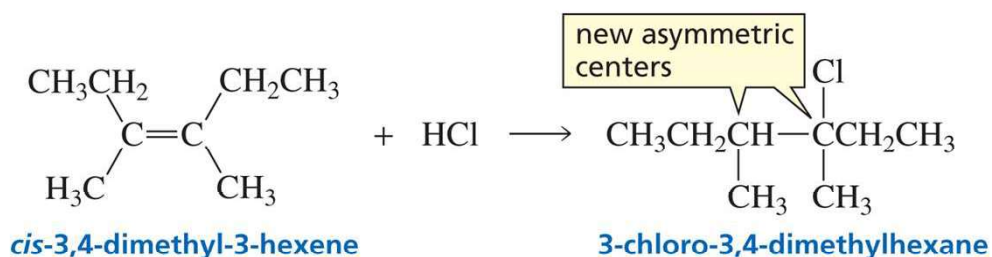
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Als een additiereactie een asymmetrisch centrum creëert in een verbinding die reeds beschikt over een asymmetrisch centrum (en het reagens is slechts één enantiomeer van die verbinding), dan zal een paar diastereomeren gevormd worden.

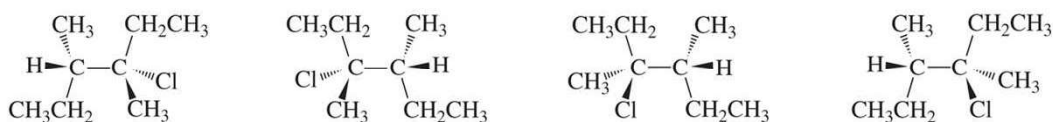
De transitietoestanden van beide diastereomeren vertonen een verschillende stabiliteit, met als gevolg dat beide diastereomeren in verschillende hoeveelheden zullen gevormd worden. De reactie is dus stereoselectief en stereospecifiek.

2. Additiereacties die een product vormen met 2 asymmetrisch centra

a) Additiereacties met carbokation intermediair



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



perspective formulas of the stereoisomers of the product

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

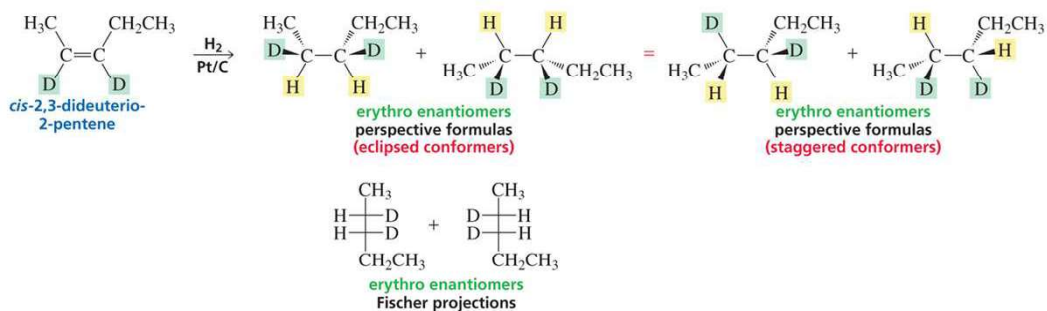
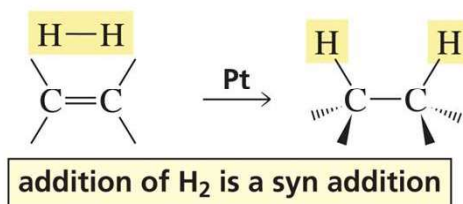
Als in een additiereactie twee asymmetrische centra gecreëerd worden uitgaande van een verbinding zonder asymmetrisch centrum, dan zijn de gevormde stereo-isomeren afhankelijk van het reactiemechanisme.

Als twee asymmetrische centra gevormd worden via een additiereactie met een carbokation-intermediair, kunnen vier stereo-isomeren bekomen worden.

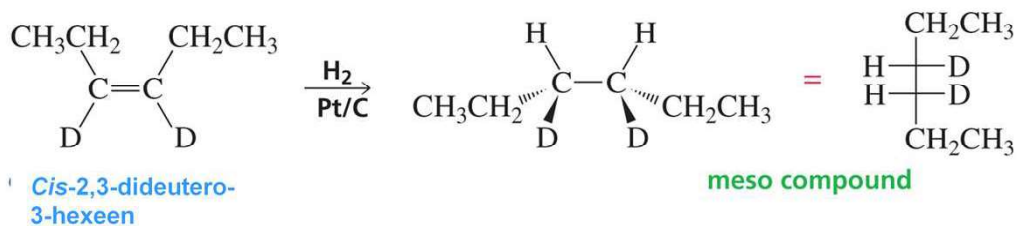
Een **syn-additie** is een additie waarbij de twee substituenten langs dezelfde zijde van de dubbele binding aanhechten, terwijl bij een **anti-additie** de aanhechting gebeurt aan de tegenovergestelde zijden van de dubbele binding.

Bovenstaande reactie is noch stereoselectief, noch stereospecifiek, omdat zowel syn- als anti-addities plaatsvinden bij additiereacties die verlopen via carbokationintermediaren.

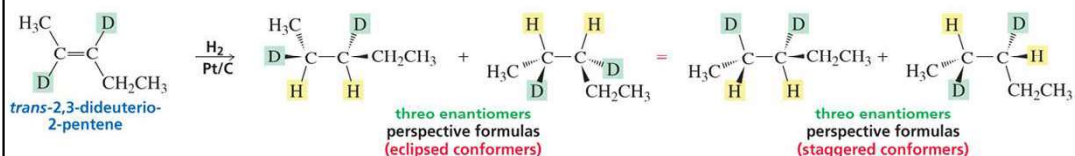
b) Stereochemie van de katalytische hydrogenatie



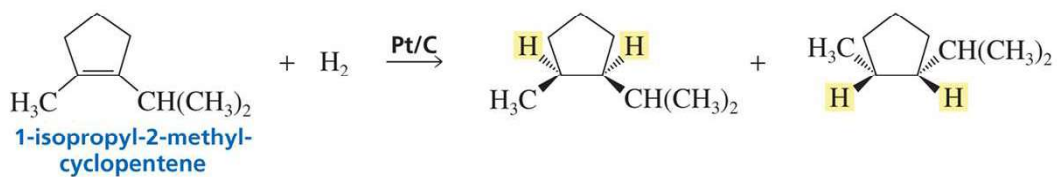
Als de additie van waterstof aan een alkeen een product opbrengt met twee asymmetrische centra, dan worden enkel twee van de vier mogelijke stereo-isomeren gevormd. (enkel syn-additie is mogelijk !)



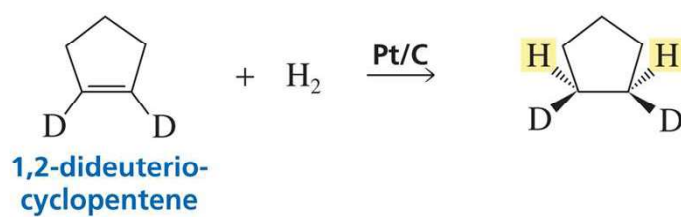
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Als beide asymmetrische centra in het gevormde product gebonden zijn aan vier dezelfde substituenten, dan wordt een meso-verbinding gevormd. De additie van waterstofgas is een stereospecifieke reactie, omdat bij additie aan het *trans*-alkeen een ander product ontstaat dan bij de additie aan het *cis*-alkeen. Het is ook een stereoselectieve reactie omdat niet alle mogelijke stereo-isomeren gevormd worden.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

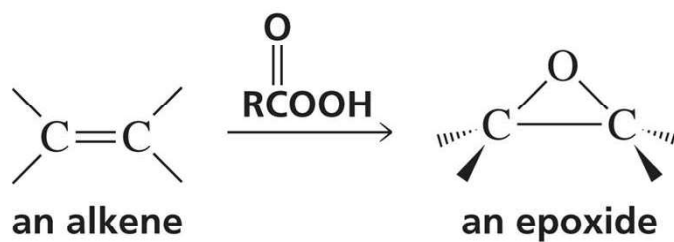


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

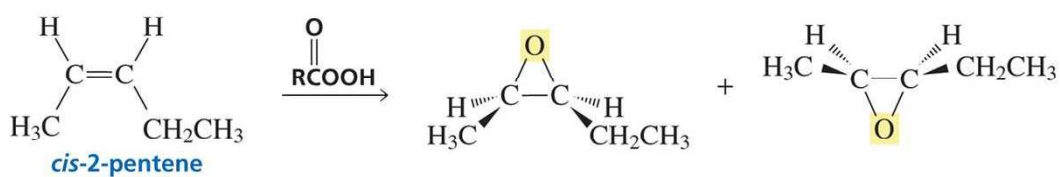
Als het substraat cyclisch is, dan zal de additie van waterstofgas de cis-enantiomeren vormen.

Als beide asymmetrische centra beschikken over vier dezelfde substituenten in het substraat wordt een meso-verbinding gevormd.

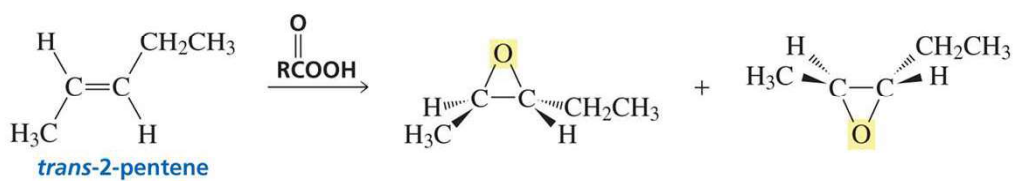
c) Stereochemie van de perzuuradditie



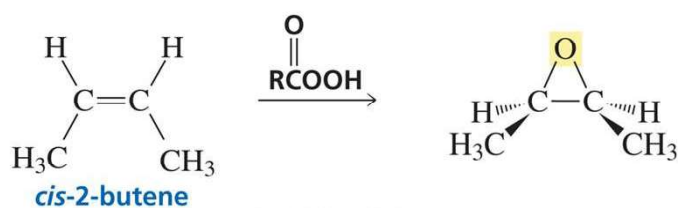
addition of peroxyacid is a syn addition

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Additie van een perzuur aan een alkeen vormt twee stereo-isomeren.
 Syn-additie aan een *cis*-alkeen levert de *cis*-enantiomeren.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

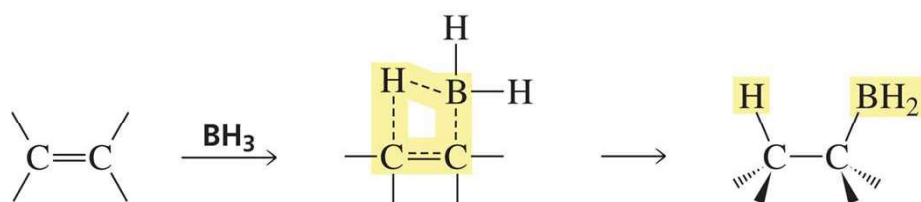


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Syn-additie aan een *trans*-alkeen levert de *trans*-enantiomeren.

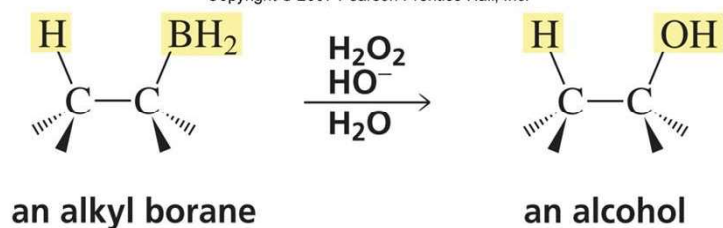
Additie van een perzuur aan *cis*-2-buteen brengt een meso-verbinding op.

d) Stereochemie van de hydroboratie-oxidatie reactie



addition of borane is a syn addition

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

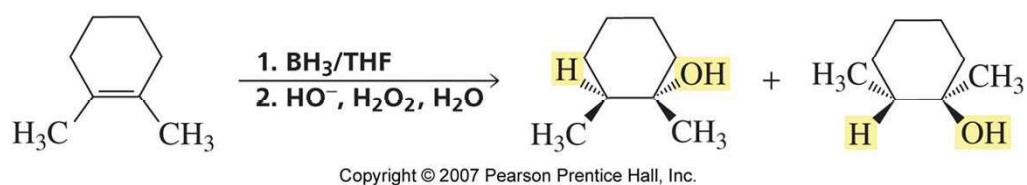


an alkyl borane

an alcohol

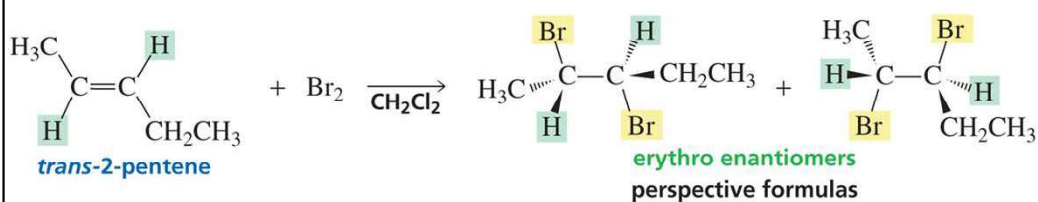
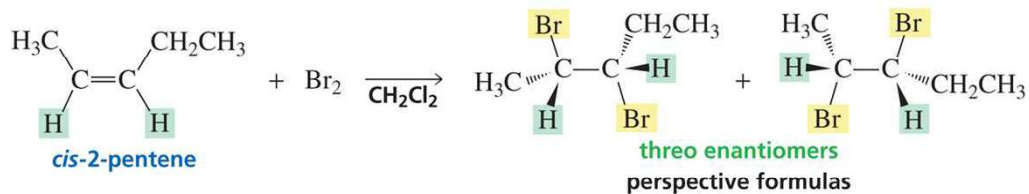
hydroboration-oxidation is a syn addition of water

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

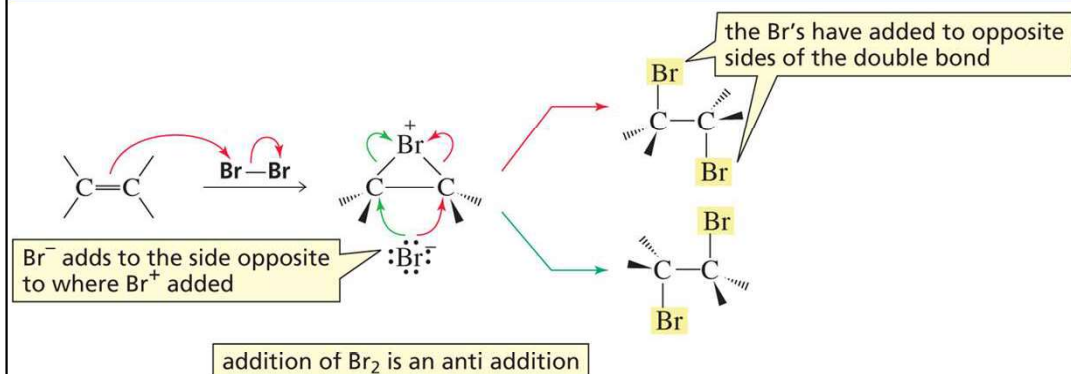


Door de syn-additie is de hydroboratie stereoselectief. Bij cyclische substraten leidt syn-additie enkel tot het paar enantiomeren met de aangehechte groepen aan dezelfde zijde van de ring.

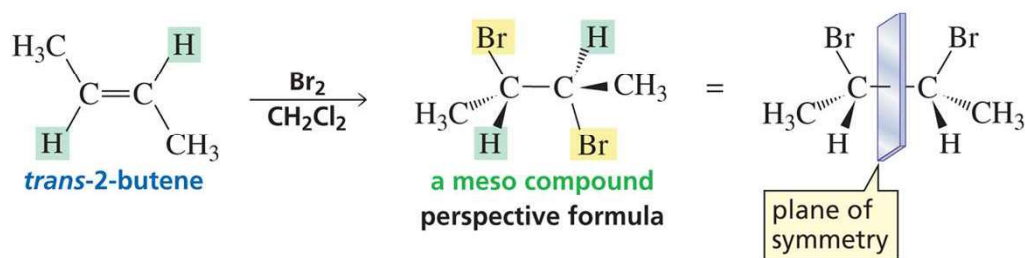
e) Additiereacties waarbij een cyclisch bromoniumion wordt gevormd

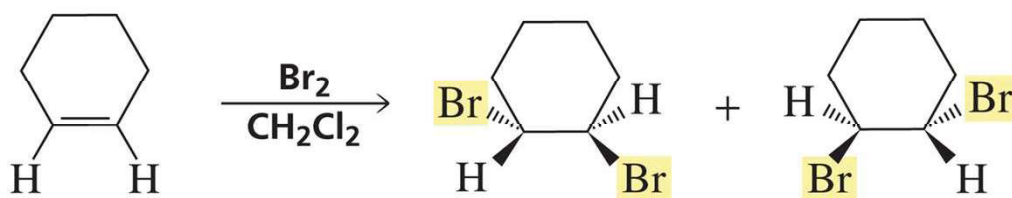


Additie-reacties die verlopen via een intermediair bromonium-ion, produceren slechts één paar enantiomeren. De termen stereoselectief en stereospecifiek zijn van toepassing.



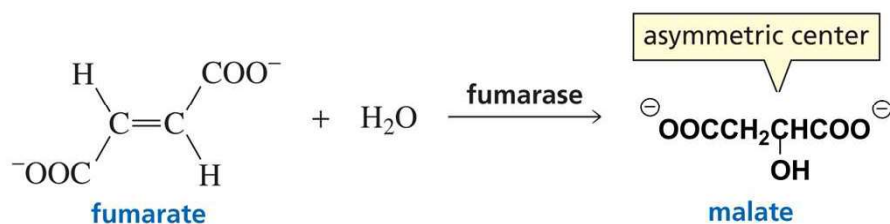
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



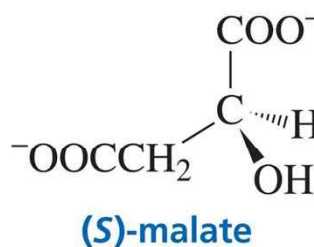


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

V.20 Stereochemie van reacties, gekatalyseerd door enzymen



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

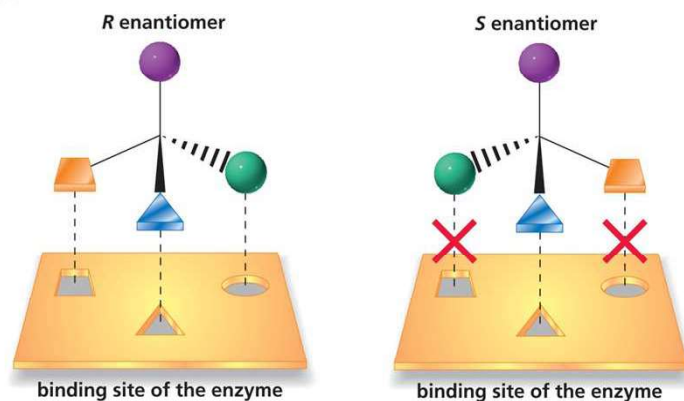
Reacties in biologische systemen worden gekatalyseerd door biokatalysatoren, **enzymen**.

Reacties, gekatalyseerd door enzymen zijn stereoselectief en stereospecifiek.

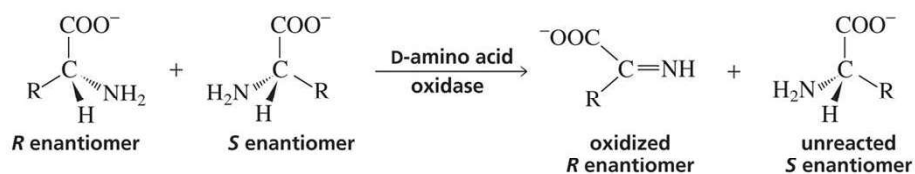
Enzymen kunnen differentiëren tussen verschillende stereo-isomeren, omdat slechts één stereo-isomeer beschikt over een structuur, passend in de bindingssite van het enzym.

V.21 Biologische moleculen maken onderscheid tussen enantiomeren

enzymen

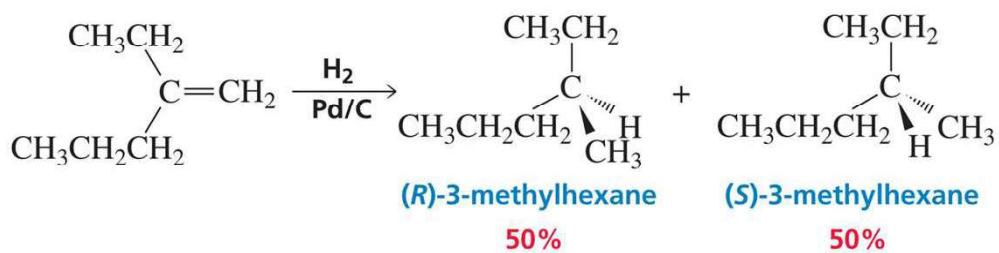


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

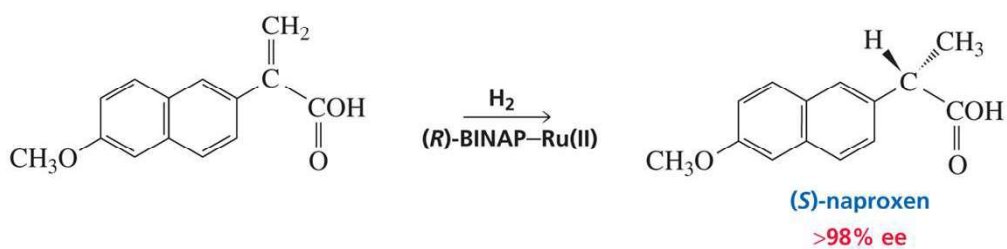


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Zowel enzymen als receptoren kunnen enantiomeren van elkaar onderscheiden, omdat enzymen en receptoren proteïnen en dus chiraal zijn.



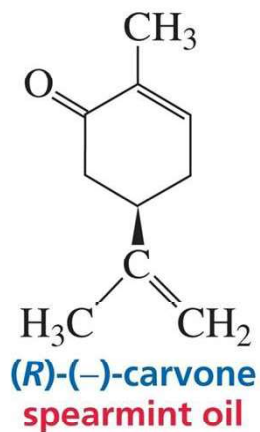
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



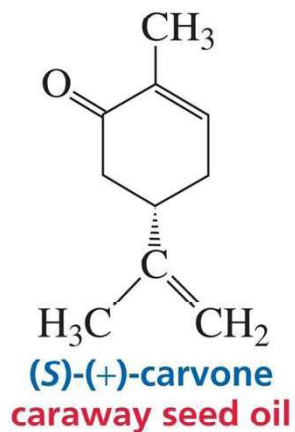
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Het scheiden van mengsels van enantiomeren kan omzeild worden door gebruik te maken van chirale katalysatoren.

receptoren



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^{\circ}\text{C}} = -62.5$$



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20\text{ }^{\circ}\text{C}} = +62.5$$

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Een receptor is een proteïne dat bindt aan een specifieke molecule. Door het chiraal karakter van de receptor, zal het ene enantiomeer beter binden dan het andere.

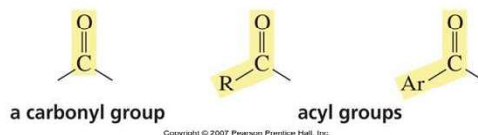
Enantiomeren hebben bijgevolg verschillende fysiologische effecten.

HOOFDSTUK XIV: Carbonyl-verbindingen 1

P. Y. Bruice

**Organic Chemistry: pagina 706-770 (6th Ed, Chapter 17)
pagina 720-788 (7th Ed, chapter 16)**

- De **carbonylgroep** ($\text{C}=\text{O}$) is een van de belangrijkste functionele groepen.
- Een **acyl-groep** bestaat uit een carbonyl-groep gebonden aan een alkyl-zijketen (R) of een aryl-zijketen (Ar).



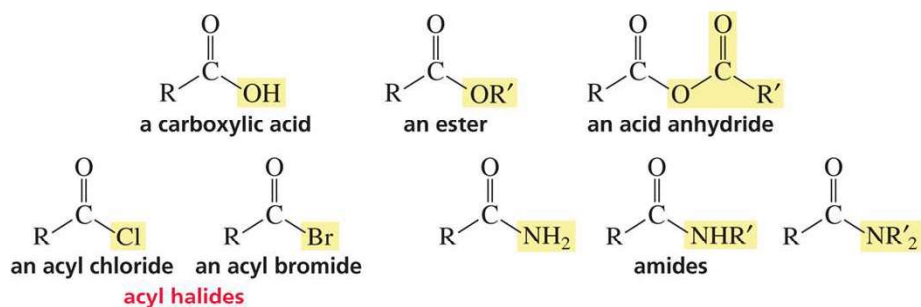
De reactiviteit van een carbonyl-verbinding wordt sterk bepaald door het (de) atoom(groep) gebonden aan de acyl-groep:

- klasse I carbonylverbindingen
- klasse II carbonylverbindingen

Klasse I carbonylverbindingen:

De acyl-zijketen is hierbij gebonden aan een groep die vervangen kan worden door een andere groep (nucleofiel). Carbonzuren en carbonzuurafgeleiden (zuurhalogeniden, zuuranhydriden, esters en amiden) behoren tot deze klasse.

compounds with groups that can be replaced by a nucleophile

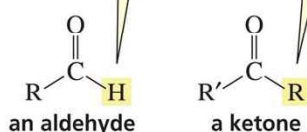


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Klasse II carbonylverbindingen:

De acyl-zijketen is hierbij gebonden aan een groep die niet vervangen kan worden door een andere groep. Voorbeelden zijn ketonen en aldehyden.

cannot be replaced by a nucleophile



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Table 16.1 The pK_a Values of the Conjugate Acids of the Leaving Groups of Carbonyl Compounds

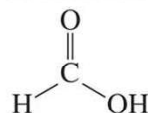
Carbonyl compound	Leaving group	Conjugate acid of the leaving group	pK_a
Class I			
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Br}$	Br^-	HBr	-9
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$	Cl^-	HCl	-7
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	$^-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	3-5
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$	$^-\text{OR}'$	$\text{R}'\text{OH}$	15-16
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	^-OH	H_2O	15.7
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	$^-\text{NH}_2$	NH_3	36
Class II			
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	H^-	H_2	40
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	R^-	RH	>60

Merk in de tabel op dat de acylgroepen van klasse I carbonylverbindingen gebonden zijn aan zwakkere basen in tegenstelling tot de acylgroepen van klasse II carbonylverbindingen. Het waterstofatoom van een aldehyde en de alkylgroep van een keton zijn te basisch om vervangen te kunnen worden door een andere groep.

XIV.1 Nomenclatuur

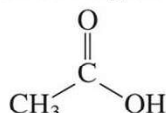
Carbonzuren

Carbonzuren worden volgens IUPAC-nomenclatuur benoemd door in het overeenkomstige alkaan de uitgang '-zuur' toe te voegen. De functionele groep is de zogenaamde **carboxylgroep**.



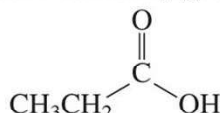
Methaanzuur

[Mierenzuur]



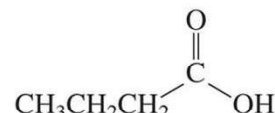
Ethaanzuur

[Azijnzuur]



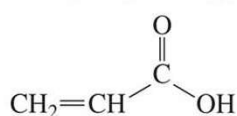
Propaanzuur

[Propionzuur]



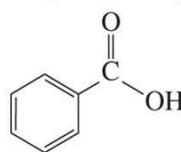
Butaanzuur

[Boterzuur]



2-propeenzuur

[Acrylzuur]



Benzeencarbonzuur

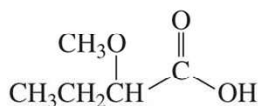
[Benzoëzuur]

Carbonzuren met zes of minder koolstofatomen worden meestal benoemd met hun triviale naam.

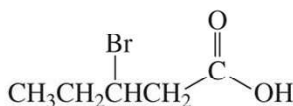
Carbonzuren

In de systematische naamgeving wordt de positie van een substituent aangeduid met een getal. Hierbij is C-1 steeds het carbonyl-C-atoom.

Carbonzuren waarbij de carboxylgroep gebonden is aan een ringstructuur, worden benoemd door de term '**-carbonzuur**' aan de naam van de cyclische verbinding toe te voegen.



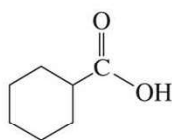
2-methoxybutaanzuur



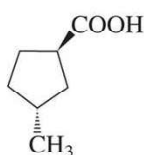
3-broompentaanzuur



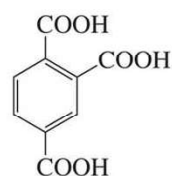
4-chloorhexaanzuur



cyclohexaancarbonzuur



trans-3-methylcyclopentaancarbonzuur

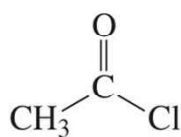


1,2,4-benzeen-tricarbonzuur

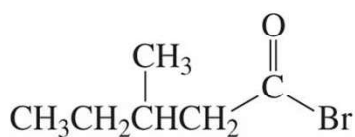
Zuurhalogeniden

Zuurhalogeniden beschikken over een halogeenatoom ter vervanging van de hydroxylgroep in carbonzuren.

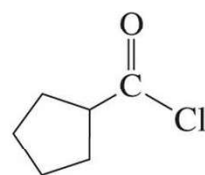
Zuurhalogeniden worden benoemd door in de naam van het corresponderende carbonzuur '-aanzuur' te vervangen door de uitgang **'-oylhalide'**. '-carbonzuur' als uitgang in de naam wordt vervangen door **'-carbonylhalide'**.



ethanoylchloride



3-methylpentanoylbromide

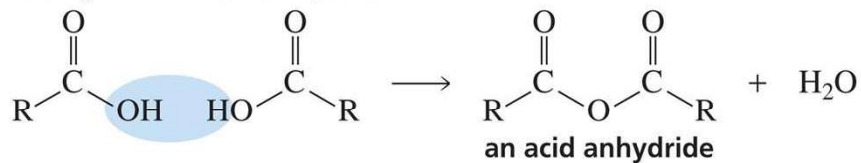


Cyclopentaaan-carbonylchloride

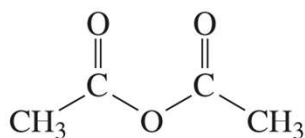
De meest voorkomende zuurhalogeniden zijn zuurchloriden.

Zuuranhydriden

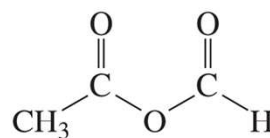
Verlies van water door combinatie van twee carbonzuurmoleculen geeft aanleiding tot een zuuranhydride.



De combinatie van twee identieke carbonzuren geeft aanleiding tot een **symmetrisch anhydride**, terwijl twee verschillende carbonzuren een **gemengd anhydride** opleveren. Symmetrische anhydriden worden benoemd door de term '**-anhydride**' toe te voegen aan de naam van het zuur. Een gemengd anhydride wordt benoemd door beide zuren alfabetisch te benoemen, gevolgd door de uitgang '**-anhydride**'.



ethaanzuuranhydride

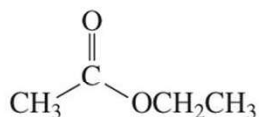


ethaanzuurmethaanzuuranhydride

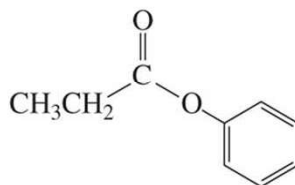
Esters

Esters beschikken over een OR'-groep ter vervanging van de hydroxylgroep in alkaanzuren.

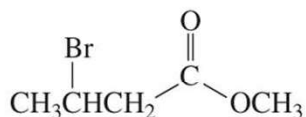
Bij het benoemen van een ester wordt de naam van de keten die gebonden is aan het carboxyl-O-atoom (R') eerst vermeld, gevolgd door de naam van het corresponderende zuur, waarbij de uitgang '-aanzuur' wordt vervangen door '**-oat**'.



Ethylethanoaat
Ethylacetaat

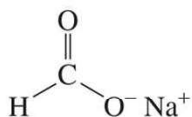


Fenylpropanoaat

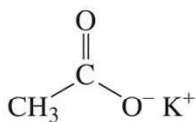


Methyl-3-broombutanoaat

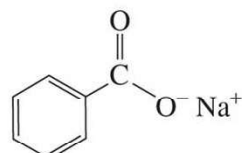
De naamgeving van zouten afgeleid van carbonzuren, gebeurt analoog: eerst wordt het kation vermeld, gevolgd door de naam van het corresponderende zuur, waarbij terug de uitgang '-zuur' wordt vervangen door '-oaat'.



Natriummethanoaat

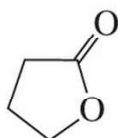


Kaliummethanoaat

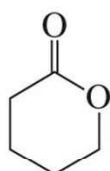


Natriumbenzeencarboxylaat

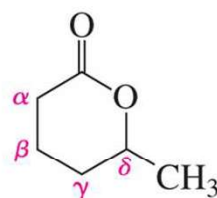
Cyclische esters worden **lactonen** genoemd. In de systematische naamgeving wordt dit « 2-oxacycloalkanonen ».



2-oxacyclopentanon



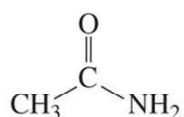
2-oxacyclohexanon



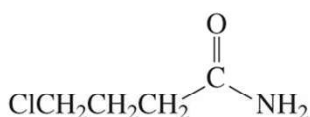
3-methyl-2-oxacyclohexanon

Amiden

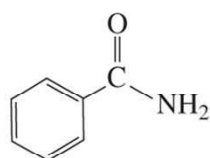
Een amide beschikt over een NH_2 -, NHR - of een NR_2 -groep ter vervanging van de OH -groep in het overeenkomstige alkaanzuur. Amiden worden benoemd door in de naam van het corresponderende carbonzuur de uitgang '-zuur' te vervangen door '-amide'.



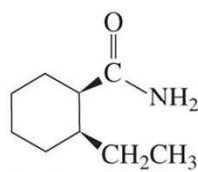
ethaanamide



4-chloorbutaanamide



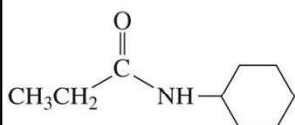
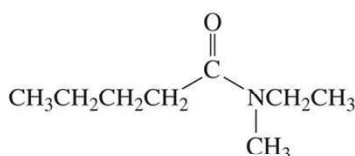
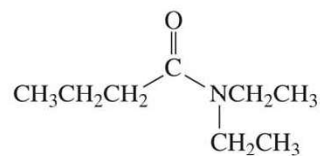
benzeencarboxamide



cis-2-ethylcyclohexaancarboxamide

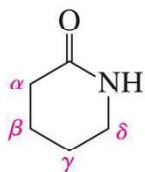
Amiden

Indien een substituent gebonden is aan het stikstofatoom, wordt deze substituent eerst vermeld, gevolgd door de naam van het amide; bij meerdere substituenten op stikstof, worden deze alfabetisch vermeld. Elke substituent wordt voorafgegaan door 'N' om aan te geven dat de substituent gebonden is aan stikstof.

*N*-cyclohexylpropaanamide*N*-ethyl-*N*-methylpentaanamide*N,N*-diethylbutaanamide

Amiden

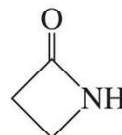
Een cyclisch amide noemt men een **lactam**. In de systematische naamgeving wordt dit « 2-azacycloalkanon ».



2-azacyclohexanon



2-azacyclopentanon



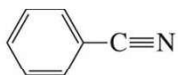
2-azacyclobutanon

Nitrillen

Een nitril is een verbinding met een $\text{C}\equiv\text{N}$ functionele groep (**cyano-**groep). In de systematische naamgeving worden nitrillen benoemd door de uitgang '-nitril' toe te voegen aan het overeenkomstige alkaan.



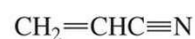
ethaannitril



benzeencarbonitril



5-methylhexaannitril

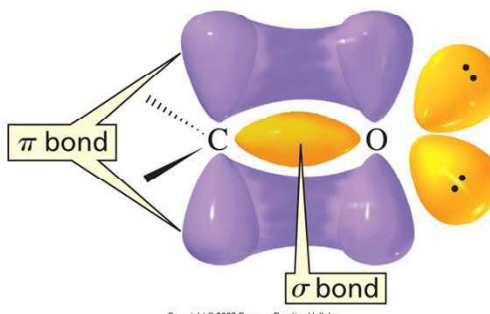
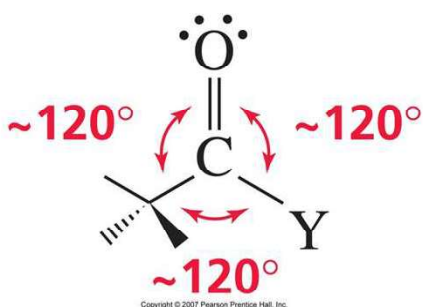


propeennitril

Nitrillen worden beschouwd als zijnde afgeleid van carbonzuren omdat, net zoals alle andere klasse I carbonylverbindingen, een nitril reageert met water met vorming van een carbonzuur tot gevolg.

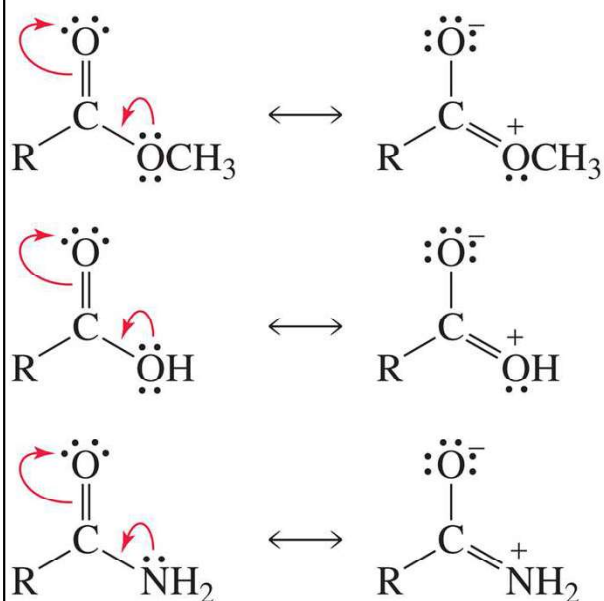
XIV.2 Structuur carboxuren en afgeleiden

Het carbonyl-koolstofatoom in carboxuren en afgeleiden is sp^2 -gehybridiseerd. Bijgevolg liggen de drie bindingspartners aan het koolstofatoom in hetzelfde vlak met bindingshoeken van nagenoeg 120° .



Het carbonyl-zuurstofatoom is eveneens sp^2 -gehybridiseerd:

- σ -binding tussen sp^2 -orbitalen C en O
- π -binding tussen (niet gehybridiseerde) p-orbitalen C en O



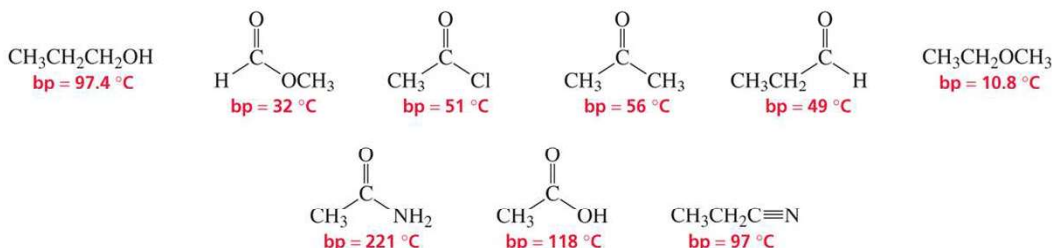
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Esters, carbonzuren en amiden hebben elk twee belangrijke resonantiestructuren:

- De resonantiebijdrage **rechts** is zowel voor zuurchloriden als zuuranhydriden veel minder belangrijk, vandaar geen resonantiestructuur.
- De bijdrage van de resonantiestructuur **rechts** is groter voor een amide dan voor een ester wegens het minder elektronegatieve N-atoom.

XIV.3 Fysische eigenschappen van carbonyl-verbindingen

- De **zure eigenschappen** van alkaanzuren zijn reeds besproken: pK_a -waarden 3-5. De zure eigenschappen van carbondizuren worden verder besproken.
- Carbonyl-verbindingen hebben volgende relatieve **kookpunten**:
amide > carbonzuur > nitril >> ester ~ zuurchloride ~ aldehyde ~ keton



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Carbonsuren en afgeleiden zijn **oplosbaar** in solventen als ethers, chlooralkanen en aromatische KWS. Carbonyl-verbindingen met minder dan 4 C-atomen zijn oplosbaar in water (cf. alcoholen en ethers).

De kookpunten van een ester, zuurchloride, een aldehyde en een keton zijn vergelijkbaar, maar lager dan het kookpunt van een alcohol met vergelijkbare molaire massa. Een alcohol is immers in staat waterstofbruggen te maken.

De kookpunten van een ester, zuurchloride, een aldehyde en een keton liggen hoger dan het kookpunt een ether met vergelijkbare molaire massa, wegens de polaire carbonyl-groep.

Carbonsuren hebben relatief hoge kookpunten door de vorming van waterstofbruggen.

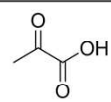
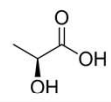
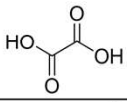
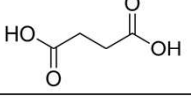
Amides beschikken over de hoogste kookpunten door de sterke dipool-dipoolinteracties (de resonantiestructuur met gescheiden ladingen draagt aanzienlijk bij tot de werkelijke structuur). Bovendien is er mogelijkheid tot vorming van waterstofbruggen, als het stikstofatoom van een amide gebonden is met een waterstofatoom.

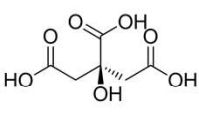
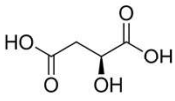
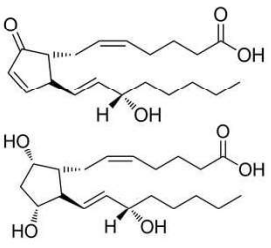
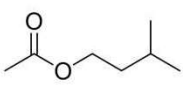
De sterke dipool-dipoolinteracties tussen nitril-moleculen zorgen voor een kookpunt vergelijkbaar met een alcohol.

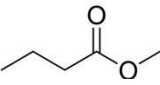
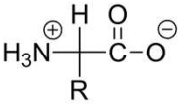
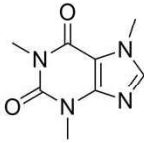
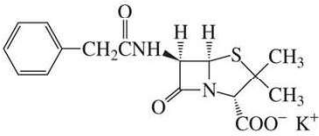
Esters, *N,N*-digesubstitueerde amides en nitrillen worden vaak aangewend als solvent omwille van hun polair karakter, zonder dat zij beschikken over reactieve OH- of NH₂-groepen. Zo is DMF (dimethylformamide) een populair, aprotisch en polair solvent.

XIV.4 Natuurlijk voorkomende carbozuren en afgeleiden

- Zuurhalogeniden en zuuranhydriden zijn door hun hoge reactiviteit niet in de natuur terug te vinden.
- Alkaanzuren (minder reactief) zijn wijd verspreid in de natuur.

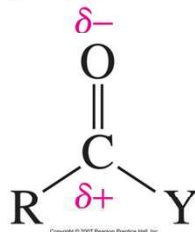
	pyrodrivenzuur	eindproduct glycolyse
	(S)-(+)-melkzuur	'brandend' gevoel bij anaerobe beweging; zure melk
	oxaalzuur	spinazie en andere bladgroenten
	barnsteenzuur	intermediair in citroenzuurcyclus

	citroenzuur	intermediair in citroenzuurcyclus
	(S)-(-)-appelzuur	scherpe smaak van onrijp fruit
	Prostaglandin A ₂ Prostaglandin F _{2α}	Hormonen met verschillende fysiologische activiteiten
	isopentylacetaat	bananengeur

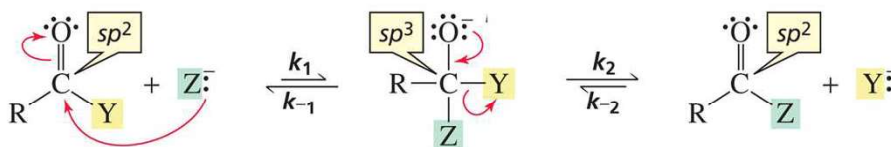
	methylbutyraat	appelgeur
	aminozuur	Alkaanzuren met een aminogroep op de α-plaats.
	cafeïne	Natuurlijk voorkomend amide
	Penicilline G	Antibacteriële stof: eerste keer geïsoleerd in 1928 door A. Fleming.

XIV.5 Hoe klasse I carbonylverbindingen reageren

De reactiviteit van carbonylverbindingen is toe te schrijven aan de polariteit van de carbonylgroep (O meer elektronegatief dan C).



Bij aanval van een nucleofiel op het elektrofiel C-atoom, wordt de zwakste binding in de molecule (π -binding tussen C en O) verbroken. Een tetrahedraal intermediair wordt gevormd (C: $sp^2 \rightarrow sp^3$)

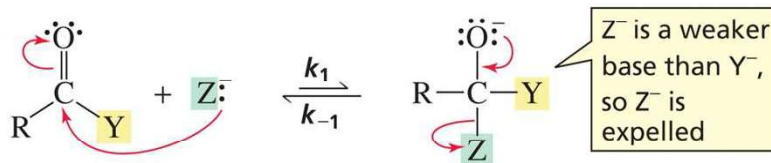


Een verbinding met een sp^3 -gehybridiseerd C-atoom dat gebonden is aan een O-atoom, zal onstabiel zijn als datzelfde sp^3 -gehybridiseerd C-atoom ook gebonden is aan een ander elektronegatief atoom.

Het tetrahedraal intermediair is bijgevolg **onstabiel**, omdat zowel Y als Z elektronegatieve atomen voorstellen. Een vrij elektronenpaar op zuurstof regenereert de π -binding, waardoor ofwel Y^- (k_2) of Z^- (k_{-1}) uitgestoten wordt met de corresponderende bindingselektronen.

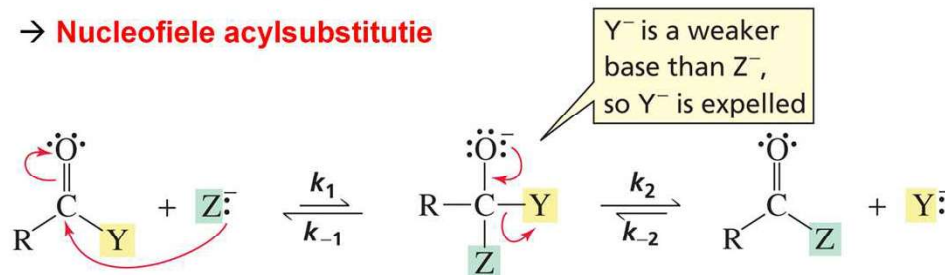
De relatieve basiciteit van de leaving groep (cf. S_N2) bepaalt uiteindelijk of Y^- of Z^- wordt uitgestoten. Bij voorkeur wordt de zwakkere base uitgestoten, omdat de elektronen in een binding met een zwakke base niet zo sterk gedeeld worden, met een zwakkere binding tot gevolg.

Als Z^- een veel zwakkere base is dan Y^- , wordt Z^- uitgestoten ($k_{-1} \gg k_2$).
Deze reactie leidt niet tot productvorming



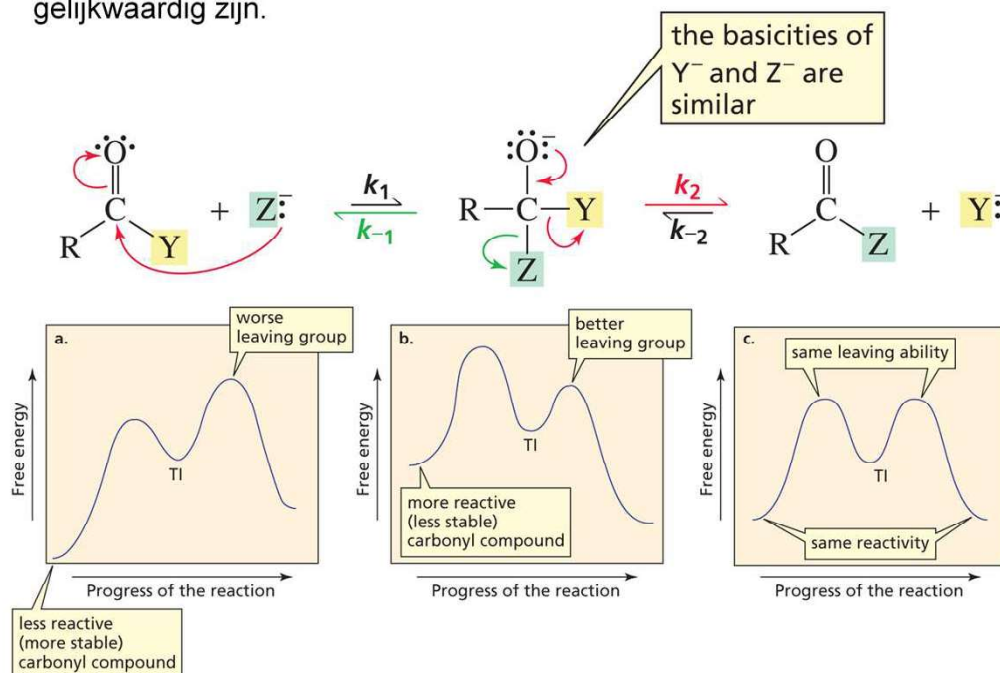
Als Y^- een veel zwakkere base is dan Z^- , wordt Y^- uitgestoten ($k_2 \gg k_{-1}$).
Deze reactie levert het gewenste product op.

→ **Nucleofiele acylsubstitutie**



Een **nucleofiele acylsubstitutie** is een reactie waarbij een nucleofiel (Z^-) een substituent (Y^-), gebonden aan een acylgroep in het substraat, vervangt. Ook een acyltransferreactie is een correcte omschrijving, omdat een acylgroep getransfereerd wordt van de ene (Y^-) naar de andere (Z^-) groep.

Bij overeenkomstige basiciteiten van Y^- en Z^- , zullen k_{-1} en k_2 gelijkwaardig zijn.



Bij overeenkomstige basiciteiten van Y^- en Z^- zullen sommige moleculen van het tetraedraal intermediair Y^- uitstoten, terwijl andere Z^- . Na aflopen van de reactie kan men aldus in het resulterende mengsel zowel het uitgangsubstant als het gewenste reactieproduct terugvinden. De relatieve hoeveelheden die gevormd worden zijn hierbij afhankelijk van de relatieve basiciteiten van Y^- en Z^- en de relatieve sterkte van de nucleofielen Y^- en Z^- .

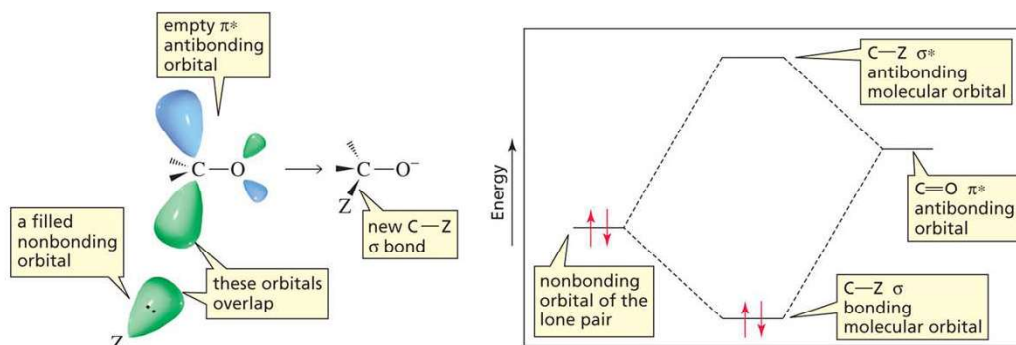
Drie situaties kunnen onderscheiden worden aan de hand van reactieprofielen:

1. Als de nieuwe groep in het tetraedraal intermediair een zwakkere base is dan de groep die aan de acylgroep in het reactant wordt aangehecht, dan is het energetisch gunstiger om de nieuwe groep terug uit te stoten (geen reactie).
2. Als de nieuwe groep in het tetraedraal intermediair een sterkere base is dan de groep die aan de acylgroep in het reactant wordt aangehecht, dan is het energetisch gunstiger om de oorspronkelijke groep uit te stoten (substitutieproduct).
3. Als beide groepen in het tetraedraal intermediair vergelijkbare basiciteiten hebben, kan het intermediair elk van beide met hetzelfde gemak uitstoten. Een mengsel van reactant en acylsubstitutieproduct wordt bekomen.

Samenvattend:

Een carbonzuurderivaat ondergaat een nucleofiele acylsubstitutie als de nieuw aangehechte groep in het tetrahedraal intermediair een even sterke (of sterkere) base is dan de groep oorspronkelijk gebonden aan de acylgroep in het reactant.

MO-beschrijving:

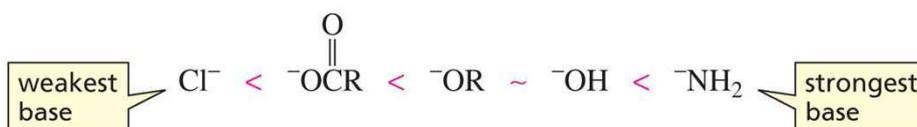


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

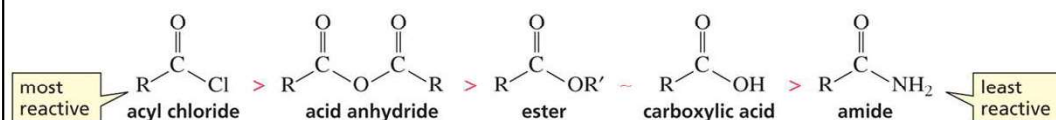
Omdat O elektronegatiever is dan C, zal het 2p-orbitaal van O meer bijdragen tot het bindende π molecuulorbitaal (energiewaarden liggen dicht bij elkaar) en zal het 2p-orbitaal van C meer bijdragen tot het antibindende π^* molecuulorbitaal. Hierdoor zal het antibindende π^* molecuulorbitaal het grootst zijn bij het C-atoom. Bijgevolg zal op die plaats ook de overlap met het niet-bindend orbitaal (met vrij elektronenpaar) van het nucleofiel plaatsvinden. Dit laat een zo groot mogelijke overlap toe, wat leidt tot grotere stabiliteit. Wanneer een gevuld orbitaal overlapt met een leeg orbitaal resulteert dit in een molecuulorbitaal (in dit geval een σ molecuulorbitaal) dat stabiel is dan de individuele orbitalen.

XIV.6 Relatieve reactiviteiten van carbonzuren en afgeleiden

De reactiviteit van carbonzuurafgeleiden is afhankelijk van de basiciteit van de groep gebonden aan de acylgroep: hoe minder basisch deze groep, des te reactiever is het carbonzuurafgeleide.



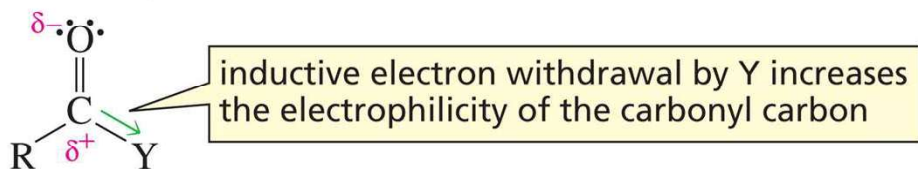
relative reactivities of carboxylic acid derivatives



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

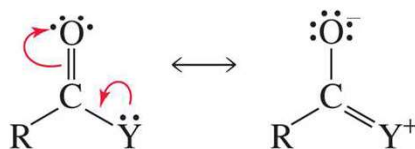
Hoe beïnvloedt een zwakke base, gebonden aan een acylgroep, de **eerste stap** in de nucleofiele acylsubstitutie ?

1. Een zwakkere base is meer elektronegatief → beter in staat om negatieve lading 'op te vangen'. Hoe zwakker de base, des te beter deze groep als **elektronenzuigende groep** kan optreden, waardoor de carbonyl-C vatbaarder wordt voor een nucleofiele aanval.

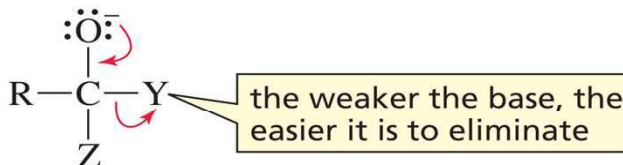


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

2. Hoe zwakker de base is, des te minder is de base in staat om een positieve lading 'op te vangen'. Hoe zwakker de basiciteit van Y is, des te kleiner is de bijdrage van de resonantiestructuur met een positieve lading op Y en des te minder wordt het alkaanzuurderivaat gestabiliseerd door elektronendelocalisatie. (minder stabilisatie → reactiever)

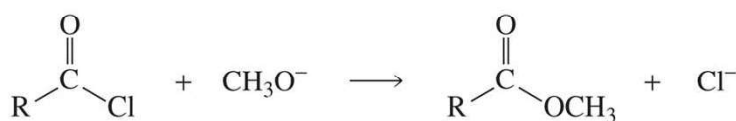


Een zwakke base gebonden aan de acylgroep beïnvloedt ook de **tweede stap** in de nucleofiele acylsubstitutie, omdat zwakke basen (vormen zwakke bindingen) eenvoudiger uit te stoten zijn als het tetrahedraal intermediair uiteenvalt.

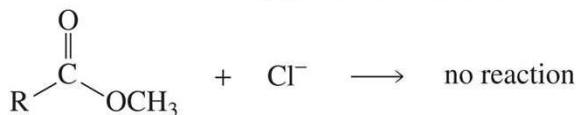


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Een carbonzuurderivaat kan omgezet worden in een minder reactief carbonzuurderivaat, maar niet in een carbonzuurderivaat dat reactiever is.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



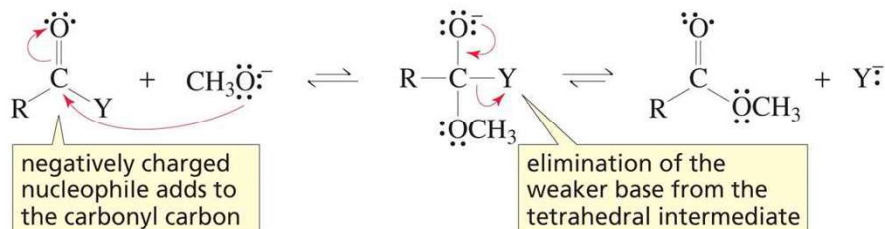
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dat een carbonzuurderivaat alleen maar kan omgezet worden in een minder reactief carbonzuurderivaat is een gevolg van het feit dat het nucleofiel, verantwoordelijk voor de vorming van het tetrahedraal intermediair, een sterkere base moet zijn dan de aanwezige base.

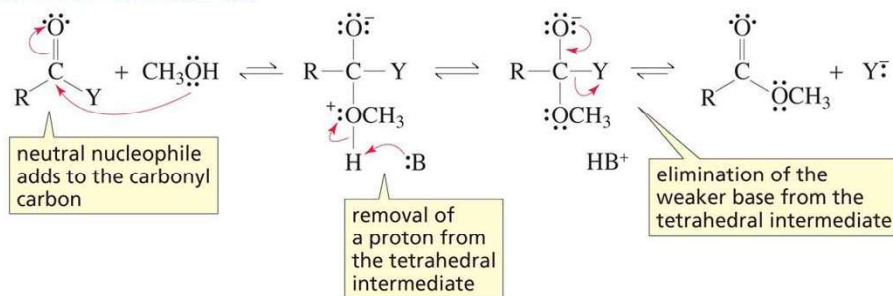
Zo kan een zuurchloride in een ester omgezet worden, omdat een chloride-ion een zwakkere base is dan een alkoxide-ion. Een ester daarentegen kan niet via een nucleofiele acylsubstitutie omgezet worden in een zuurchloride.

XIV.7 Algemeen mechanisme voor nucleofiele acylsubstitutie

Negatief geladen nucleofiel:



Neutraal nucleofiel:



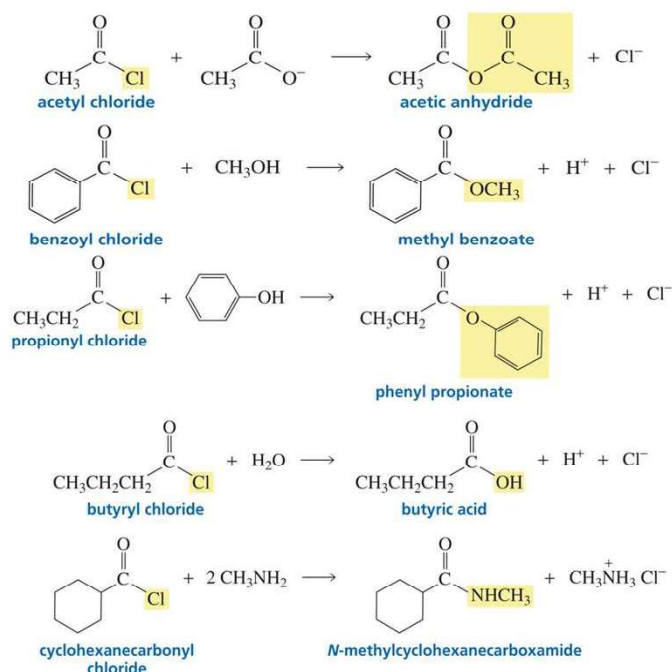
Algemeen mechanisme voor nucleofiele acylsubstitutie met **negatief geladen nucleofiel**:

- nucleofiel valt aan op carbonyl-C met vorming van tetrahedraal intermediair;
- tetrahedraal intermediair valt uiteen, met eliminatie van de zwakste base.

Algemeen mechanisme voor nucleofiele acylsubstitutie met **neutraal nucleofiel**:

- nucleofiel valt aan op carbonyl-C met vorming van tetrahedraal intermediair;
- Een proton wordt verwijderd van het tetrahedraal intermediair (B: stelt een stof voor die in staat is om een proton op te nemen), waardoor een tetrahedraal intermediair bekomen wordt dat equivalent is met het intermediair bij een nucleofiele acylsubstitutie met negatief geladen nucleofiel.
- tetrahedraal intermediair valt uiteen, met eliminatie van de zwakste base.

XIV.8 Reacties van zuurhalogeniden



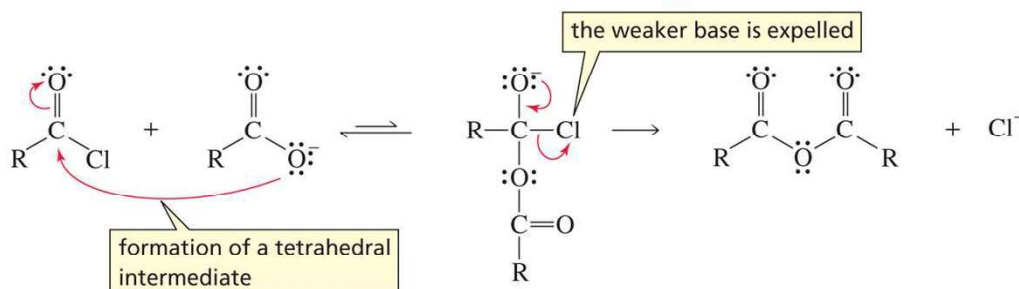
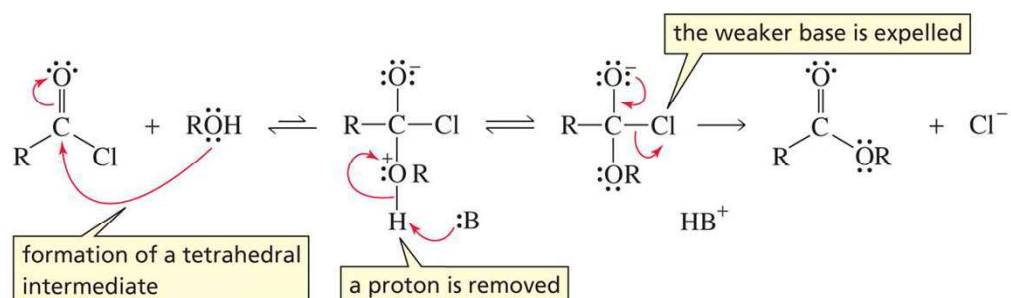
-Zuurhalogeniden reageren met alkaanzuren met vorming van zuuranhydriden.

-Zuurhalogeniden reageren met alcoholen met vorming van esters.

-Zuurhalogeniden reageren met amines met vorming van amides.

-Zuurhalogeniden reageren met water met vorming van carbonzuren.

In elk van bovenstaande gevallen is het inkomende nucleofiel een sterkere base dan het vertrekkende halide-ion. Merk op dat zowel alcoholen als fenolen gebruikt kunnen worden om esters te bereiden.

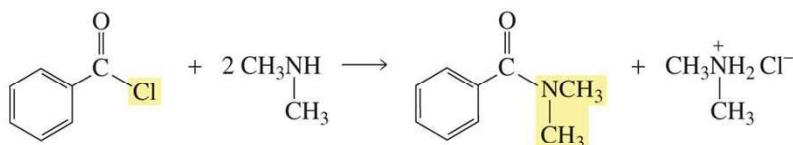
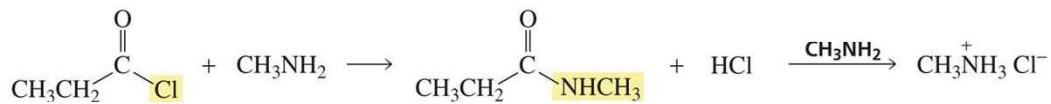
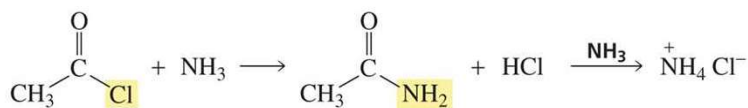
Reactiemechanisme zuurchloride → zuuranhydride**Reactiemechanisme zuurchloride → ester**

Mechanisme voor de omzetting van een zuurchloride in een zuuranhydride:

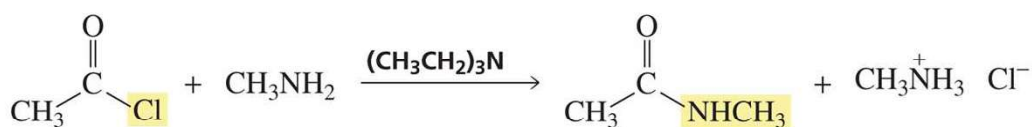
- het nucleofiele carboxylaation valt aan op het carbonyl-C van het zuurchloride, met vorming van een tetrahedraal intermediair;
- tetrahedraal intermediair stoot het chloride-ion uit, omdat het een zwakkere base is dan het carboxylaation. Het eindproduct is een anhydride.

Mechanisme voor de omzetting van een zuurchloride in een zuuranhydride:

- het nucleofiele alcohol valt aan op het carbonyl-C van het zuurchloride, met vorming van een tetrahedraal intermediair;
- omdat de geprotoneerde ethergroep een sterk zuur is, verliest het tetrahedraal intermediair een proton.
- het chloride-ion wordt uit het gedeprotoneerde tetrahedraal intermediair gestoten, omdat het een zwakkere base is dan het alkoxide-ion.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

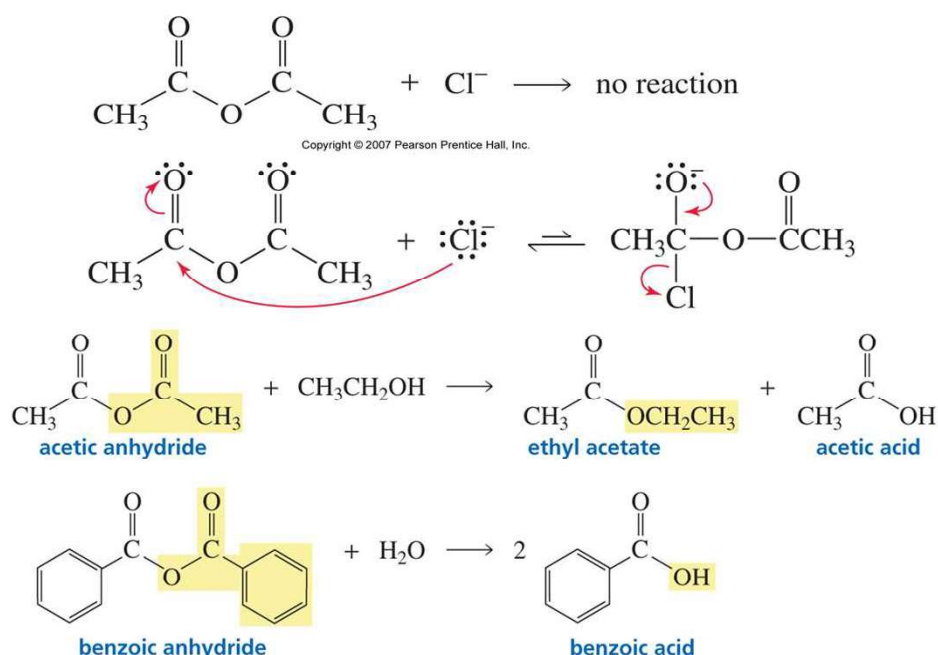


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

De reactie van een zuurchloride met ammoniak (of een primair of een secundair amine) leidt tot een amide en HCl. Deze reactie moet uitgevoerd worden met een overmaat aan amine om de hoeveelheid niet-geprotoneerd amine te vrijwaren, immers het gevormde zuur (HCl) reageert met amines (of ammoniak) met vorming van een geprotoneerd amine, zonder nucleofiel karakter.

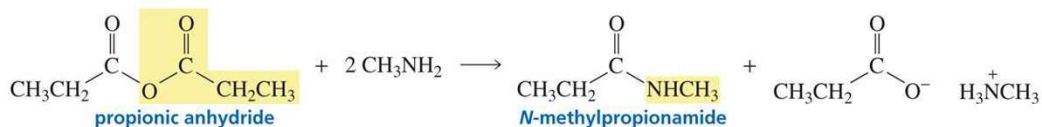
Omdat tertiaire amines geen amiden kunnen vormen, kan een equivalente hoeveelheid aan dergelijk amine (bijvoorbeeld triëthylamine) gebruikt worden in plaats van een overmaat amine.

XIV.9 Reacties van zuuranhydriden

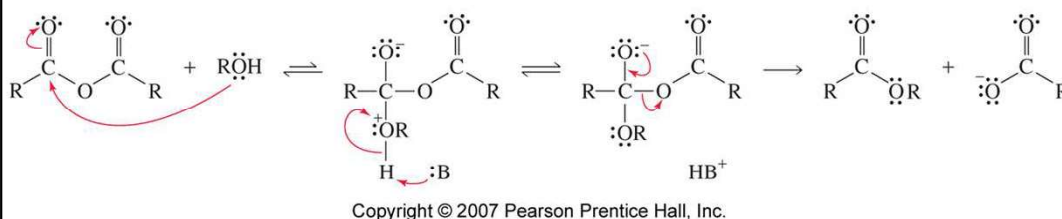


Zuuranhydriden reageren niet met NaCl (of met NaBr), omdat het inkomende halogenide een zwakkere base is dan het vertrekkende carboxylaation. Daardoor zal het ook dit halogenide zijn dat uit het tetrahedraal intermediair wordt uitgestoten.

- een zuuranhydride reageert met een alcohol met vorming van een ester;
- een zuuranhydride reageert met water met vorming van twee equivalenten carbonzuur;



Reactiemechanisme zuuranhydride → ester (alkaanzuur)



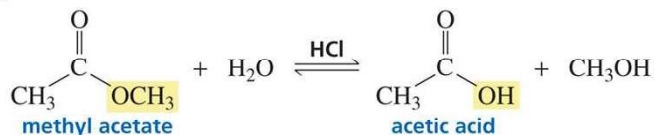
-een zuuranhydride reageert met een amine met vorming van een amide en een carboxylaation.

Bij alle bovenstaande voorbeelden is het inkomend nucleofiel een sterkere base dan het vertrekkende carboxylaation.

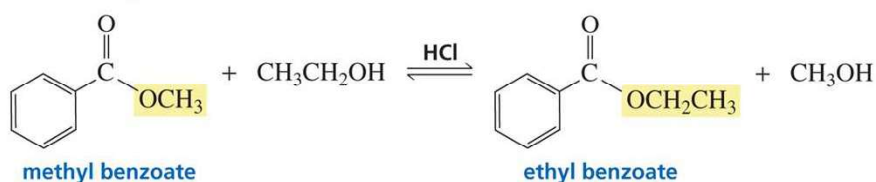
In de reactie tussen een amine en een zuuranhydride moet men twee equivalenten amine gebruiken of één equivalent amine en één equivalent tertiair amine, opdat er voldoende amine beschikbaar zou zijn voor reactie met zowel de carbonylverbinding als met het proton dat vrijkomt in deze reactie.

XIV.10 Reacties van esters

Hydrolyse:



Omestering:

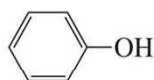
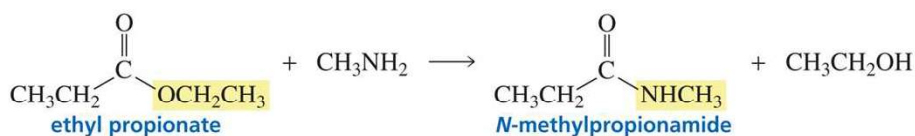


Esters reageren niet met halogeniden of met carboxylaationen, omdat deze nucleofielen zwakkere basen zijn dan de RO^- -leaving groep van het ester.

Een ester reageert met water met vorming van een carbonzuur en een alcohol. Een **hydrolyse** is een reactie met water waarbij één stof wordt omgezet in twee producten.

De reactie tussen een alcohol en een ester leidt tot een **omestering** met vorming van een nieuw ester en een nieuw alcohol.

Zowel de hydrolyse als de omestering van een ester zijn zeer trage reacties, wegens het zwak nucleofiel karakter van water en alcoholen, maar ook omdat esters beschikken over een basische leaving-groep. Om beide redenen past men deze reacties enkel toe met gebruik van een katalysator. Zuren katalyseren zowel hydrolysereacties als omesteringreacties. De reactiesnelheid van een hydrolyse kan ook opgedreven worden door gebruik te maken van hydroxide-ionen, terwijl de reactiesnelheid van een omestering kan verhoogd worden door de geconjugeerde base (RO^-) van het gebruikte alcohol.

Ester + amine → amide: $pK_a = 10.0$  $pK_a = 15.5$

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Door reactie van amines met esters worden amiden gevormd. Merk op dat in deze reactie slechts één equivalent amine gebruikt wordt: de leaving groep van een ester (RO^-) is immers basischer dan het amine.

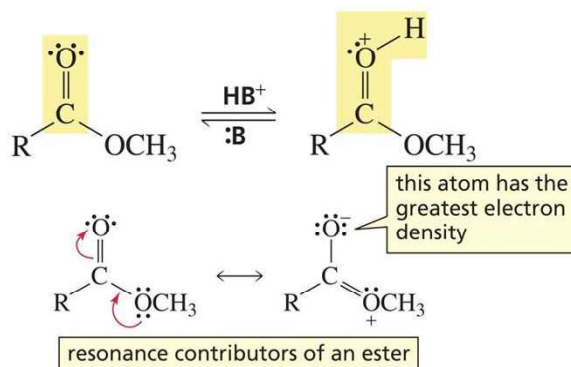
De reactie tussen een amine en een ester is niet zo traag als de reacties tussen een ester en water of een alcohol, omdat amines goede nucleofielen zijn. Dit is mooi meegenomen daar de reactie tussen een ester en een amine niet door een zuur kan gekatalyseerd worden. Protonering van het aanwezige amine zou leiden tot verlies van de nucleofiele eigenschappen van datzelfde amine. De reactie kan ook niet gekatalyseerd worden door RO^- of HO^- , omdat deze anionen betere nucleofielen zijn dan het amine.

Fenolen zijn sterkere zuren dan alcoholen, waardoor fenolaationen (ArO^-) zwakkere basen zijn dan alkoxide-ionen (RO^-). Fenylesters zijn bijgevolg reactiever dan alkylesters.

XIV.11 Zuurgekatalyseerde hydrolyse van esters en omestering

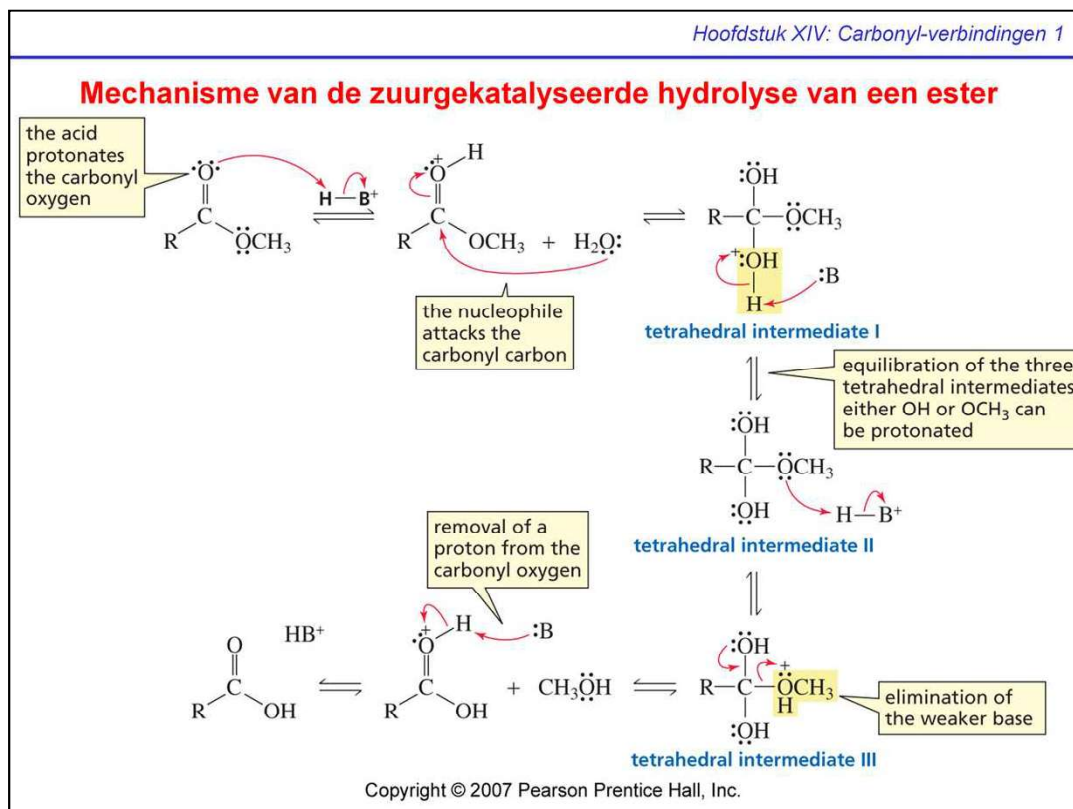
Algemeen:

1. In zuurgekatalyseerde reacties zijn alle organische intermediaren en producten neutraal of positief geladen.
2. In reacties waarbij HO^- wordt gebruikt om de reactiesnelheid te verhogen, zijn alle organische intermediaren en producten neutraal of negatief geladen



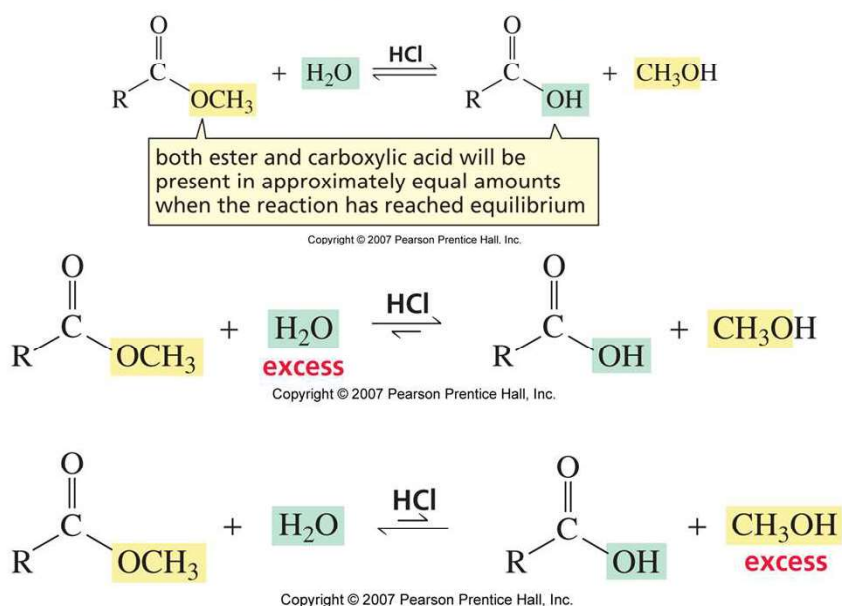
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Het eerste wat gebeurt bij toevoegen van een zuur aan een reactie is protonering van het atoom met de grootste elektronendensiteit. Vandaar dat bij esters het carbonyl-O wordt geprotoneerd. Het feit dat dit O-atoom de grootste elektronendensiteit heeft wordt aangetoond in bovenstaande resonantiestructuren.



Mechanisme van zuurgekatalyseerde hydrolyse van een ester:

- Het zuur protoneert het carbonyl-O.
- Het nucleofiel (H₂O) valt het carbonyl-C van de geprotoneerde carbonylgroep aan, met een geprotoneerd tetrahedraal intermediair als resultaat.
- Het geprotoneerde tetrahedraal intermediair (tetrahedral intermediate I) is in evenwicht met de niet-geprotoneerde vorm (tetrahedral intermediate II).
- Eens de niet-geprotoneerde vorm van het tetrahedraal intermediair gevormd is, kan ofwel de OR-groep, ofwel de OH-groep van dit intermediair geprotoneerd worden, waardoor ofwel intermediair I (OH geprotoneerd), ofwel intermediair III (OR geprotoneerd) wordt hervormd.
- Bij uiteenvallen van intermediair I wordt bij voorkeur H₂O uitgestoten en wordt een ester gevormd. Wanneer intermediair III uiteenvalt, wordt daarentegen CH₃OH bij voorkeur uitgestoten met vorming van het overeenkomstige alkaanzuur tot gevolg. Omdat H₂O en CH₃OH vergelijkbare basiciteit hebben, zijn beide reacties even waarschijnlijk.
- Verwijderen van het proton levert het uiteindelijk carbonzuur en ester op. Zowel het ester als het carbonzuur zullen aanwezig zijn in vergelijkbare hoeveelheden bij evenwicht.

Mechanisme van de zuurgekatalyseerde hydrolyse van een ester

Omdat de tetrahedrale intermediären I en III uit het reactiemechanisme zowel de voorwaartse als terugwaartse reactie kunnen ondergaan, zullen er bij evenwicht zowel ester als carbonzuur aanwezig zijn.

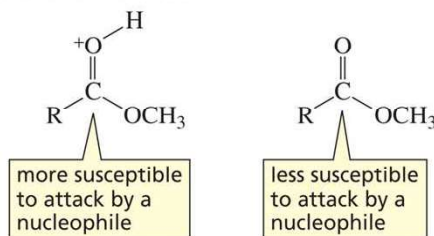
Een overmaat water kan gebruikt worden om het evenwicht naar rechts te dwingen (principe van Le Châtelier).

Als het kookpunt van het gevormde alcohol aanzienlijk lager is dan het kookpunt van de andere bestanddelen in de reactie, kan het gevormde alcohol uit het reactiemiddel verwijderd worden door destillatie, wat het evenwicht eveneens naar rechts doet verschuiven.

Het mechanisme van de zuurgekatalyseerde reactie tussen een alkaanzuur en een alcohol met vorming van een ester en alcohol, is exact het inverse van het mechanisme van de zuurgekatalyseerde hydrolyse van een ester met vorming van een alkaanzuur en een alcohol. Als het gewenste product het ester is, moeten de reactie-omstandigheden het evenwicht naar links drijven (door bijvoorbeeld een overmaat alcohol te gebruiken of door het gevormde water uit het reactiemengsel te verwijderen).

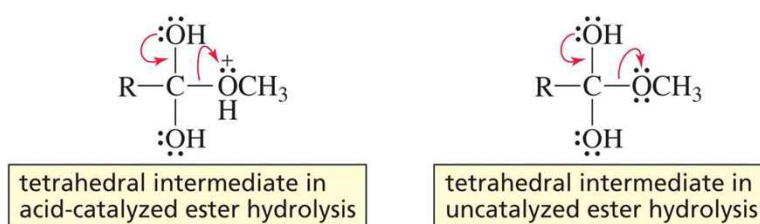
Zuurkatalyse

1. Protonering van het carbonyl-O maakt de carbonylgroep gevoeliger voor een nucleofiele aanval.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

2. Een zuur zorgt voor een betere leaving groep.

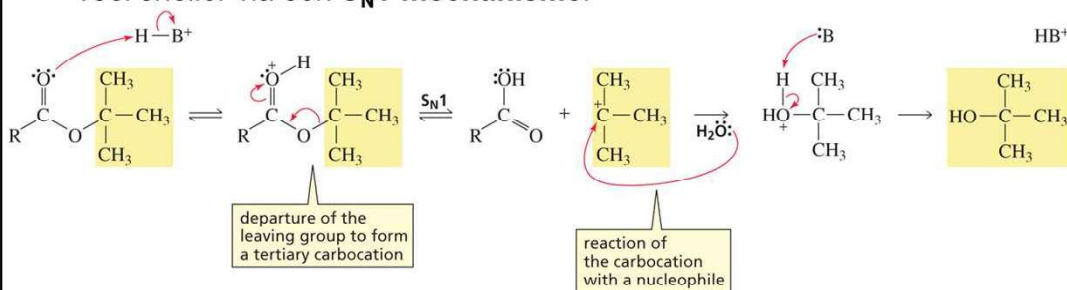
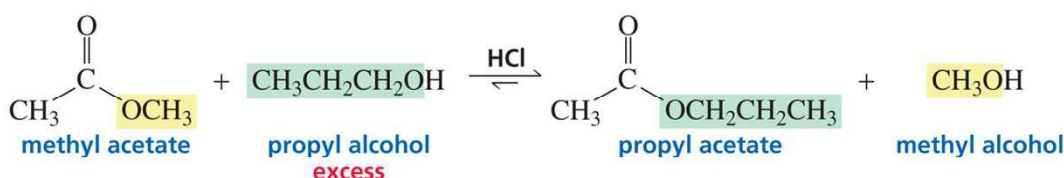


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

In het reactiemechanisme versnelt de katalysator de traagste reactie om invloed uit te oefenen op de totale reactiesnelheid. Vier van de zes stappen in het reactiemechanisme van de zuurgekatalyseerde hydrolyse van een ester zijn proton-transferreacties. Doorgaans zijn dit snelle reacties die vlot verlopen. De twee andere stappen in het mechanisme (vorming en uiteenvallen van het tetrahedraal intermediair) zijn relatief traag. De zuurkatalyse versnelt de vorming van het tetrahedraal intermediair door protonering van het carbonyl-O, waardoor de carbonylgroep gevoeliger wordt voor een nucleofiele aanval. Een positieve geladen zuurstof heeft immers meer elektronenzuigend karakter dan een neutraal zuurstofatoom. Als gevolg is het carbonyl-C nog elektronendeficiënter.

Mechanisme van de zuurgekatalyseerde hydrolyse van een ester

Hydrolyse van esters met **tertiaire** alkylgroepen (zure katalyse) gebeurt veel sneller via een **S_N1-mechanisme**:

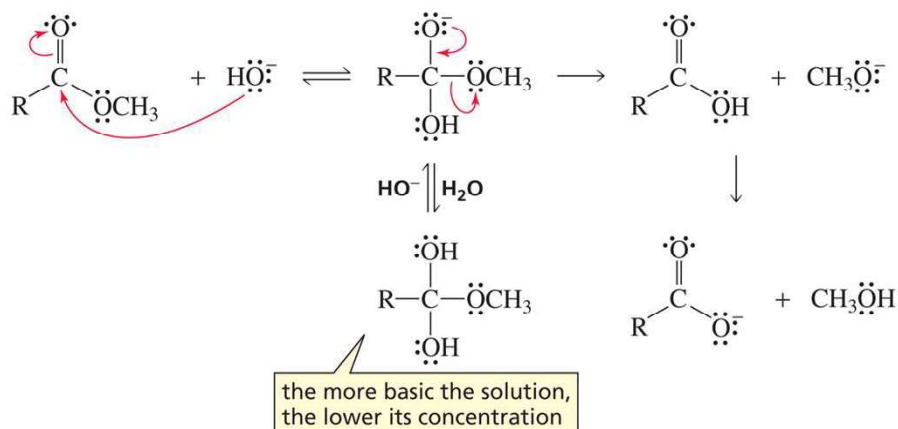
**Omestering**

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Esters met een tertiaire alkylgroep ondergaan veel sneller zuurgekatalyseerde hydrolyse dan andere esters omdat een volledig ander reactiemechanisme plaatsvindt, zonder de vorming van een tetraedraal intermediair. De hydrolyse van esters met een tertiaire alkylgroep is een S_N1-reactie omdat bij vertrek van het alkaanzuur een relatief stabiel tertiair carbokation achterblijft.

Een **omestering** – een reactie tussen een ester en een alcohol – wordt ook gekatalyseerd door een zuur. Het gevolgde mechanisme is hierbij identiek aan het mechanisme van de zuurgekatalyseerde hydrolyse van esters, op het feit dat het voorkomend nucleofiel eerder ROH is dan H₂O, na. Een overmaat van het reagerend alcohol moet aangewend worden om de reactie in de gewenste zin te drijven.

XIV.12 Hydroxide-ionen bevorderen hydrolyse van esters

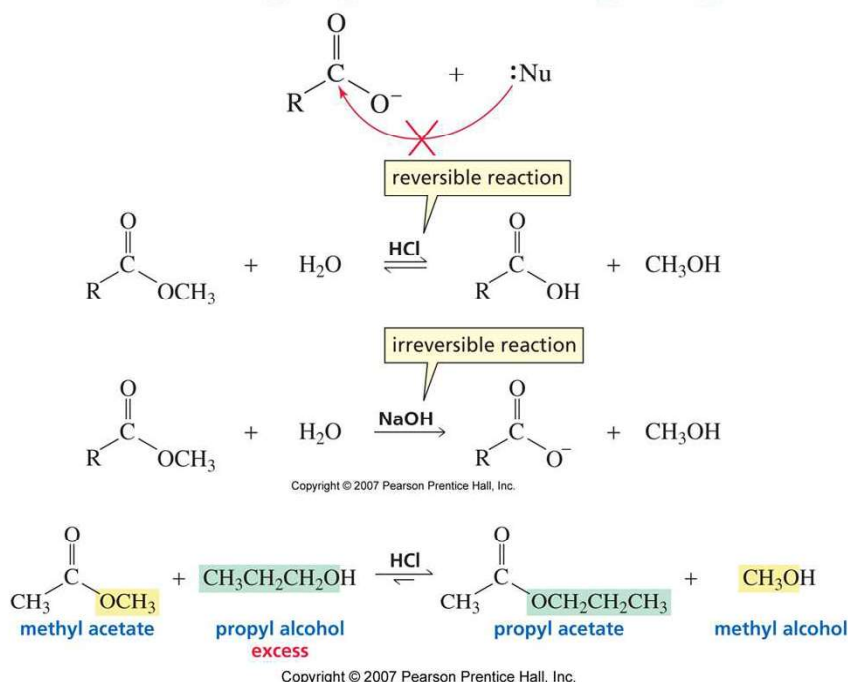
Mechanisme van de hydrolyse van een ester gekatalyseerd door OH^- 

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

De snelheid van hydrolyse van een ester kan opgedreven worden door de reactie uit te voeren in een basische oplossing. Zoals een zure katalysator, versnellen hydroxide-ionen de twee trage stappen (vorming en uiteenvallen van het tetrahedraal intermediair) in het reactiemechanisme.

Een eerste bepalende factor is het feit dat hydroxide-ionen betere nucleofielen zijn dan water. Daarnaast doen hydroxide-ionen het tetrahedraal intermediair sneller uiteenvallen omdat een kleinere fractie van het negatief geladen tetrahedraal intermediair geprotoneerd wordt in een basisch milieu; bijgevolg kan een negatief geladen O-atoom vlotter de sterk basische leaving groep (RO^-) uitstoten net omdat het O-atoom geen partieel positieve lading in de transitietoestand ontwikkelt.

Merk op dat wanneer CH_3O^- wordt uitgestoten de uiteindelijke producten niet het overeenkomstige carbonzuur en het methoxide-ion zijn, maar het carboxylaat-ion en methanol omdat CH_3O^- meer basisch is dan CH_3COO^- . Er treedt dus finaal een zuur-basereactie op die het hele proces aflopend maakt.

Mechanisme van de hydrolyse van een ester gekatalyseerd door OH⁻

Carboxylaationen zijn negatief geladen, waardoor deze niet vatbaar zijn voor aanval van nucleofielen. Dit heeft tot gevolg dat de hydrolyse van een ester, gekatalyseerd door OH⁻, **geen reversibele reactie** is.

Hierdoor kunnen we ook niet spreken over OH⁻ als katalysator bij deze reactie. Daarenboven wordt OH⁻ effectief verbruikt in de reactie.

Hydroxide-ionen promoten enkel hydrolyse reacties (dus geen omesteringen en dergelijke).

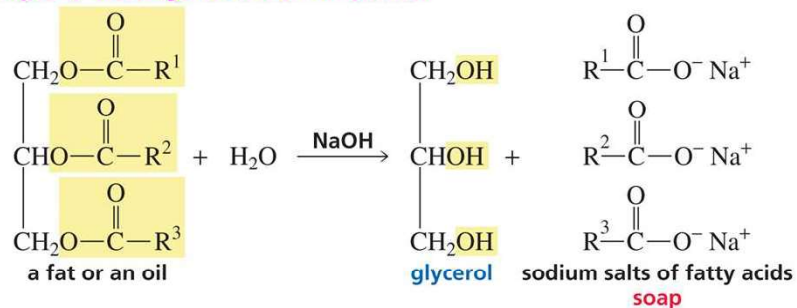
Hydroxide-ionen kunnen ook geen reactie tussen carboxylderivaten en alcoholen of aminen promoten, omdat OH⁻ zich steeds als een sterk nucleofiel in de eerste reactiestap zal opwerpen.

Reacties waarbij het nucleofiel een alcohol is kunnen ook gepromoot worden door de geconjugeerde base van het gebruikte alcohol. De functie van het alkoxide-ion is een sterk nucleofiel te voorzien, waardoor enkel reacties waarbij het nucleofiel een alcohol is, kunnen gepromoot worden door de geconjugeerde base.

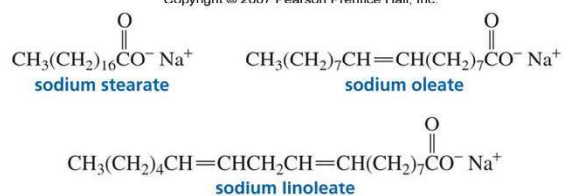
XIV.13 Bevestiging van mechanisme van nucleofiele acylsubstitutie

Ter info

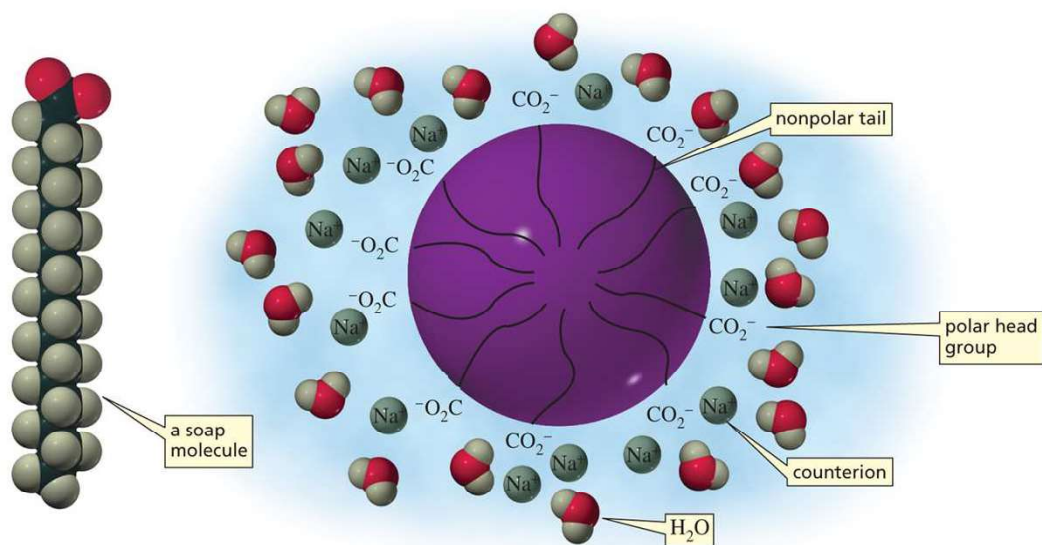
XIV.14 Zepen, detergenten en micellen



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



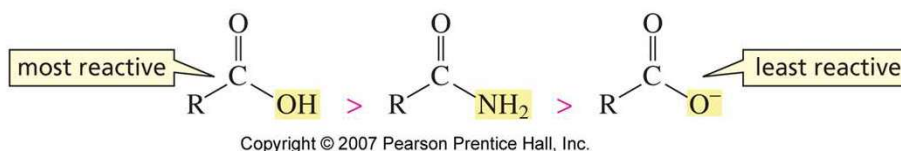
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



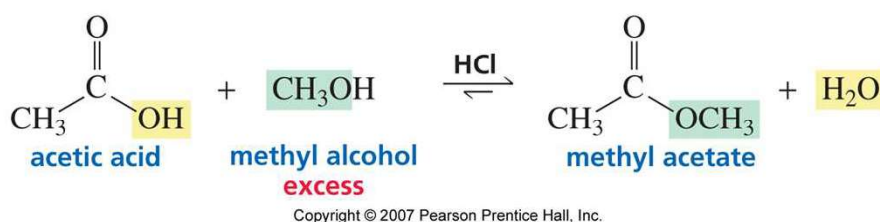
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

XIV.15 Reacties van carbozuren

- Enkel 'zure' vorm is reactief
- Relatieve reactiviteit:



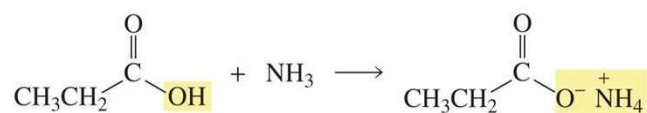
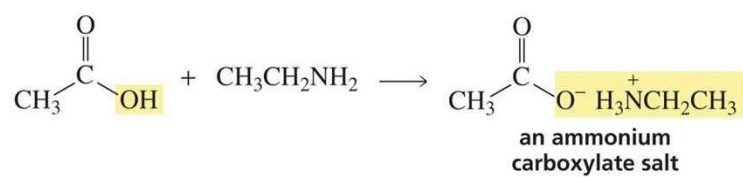
- Reactiviteit vergelijkbaar met esters.
- carbozuren reageren met alcoholen → esters (**Fischer verestering**)



De basische vorm van carbozuren kan geen nucleofiele acylsubstitutie ondergaan, omdat het negatieve carboxylaation resistent is aan nucleofiele aanvallen.

De reactiviteit van carbozuren is vergelijkbaar met de reactiviteit van esters door de vergelijkbare basiciteit van de HO^- en RO^- leaving groepen. Alkaanzuren reageren bijgevolg ook niet met halogenide-ionen of met carboxylaationen.

De reactie tussen carbozuren en alcoholen met vorming van esters, moet uitgevoerd worden onder zure omstandigheden. Dit zuur milieu is niet alleen om katalytische redenen, maar ook om het carbonzuur in de 'zure' reactieve vorm te houden. Omdat het gevormde tetrahedraal intermediair beschikt over twee kanshebbers (met vergelijkbare basiciteit) als leaving groep, moet de reactie uitgevoerd worden met een overmaat alcohol. Het mechanisme van de Fischer-verestering is exact het inverse van het mechanisme van de zuurgekatalyseerde hydrolyse van een ester.

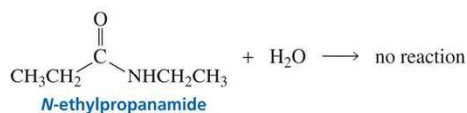
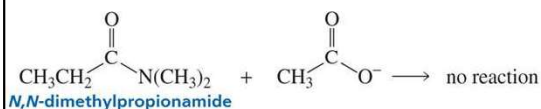
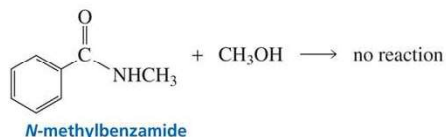
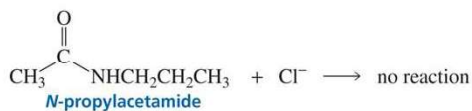


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Carbonzuren ondergaan geen nucleofiele acylsubstitutie met amines, omdat steeds een zuur-basereactie optreedt, met finaal vorming van een zout. Het gevormde alkanoaat is niet reactief en het geprotoneerde amine niet nucleofiel.

XIV.16 Reacties van amiden

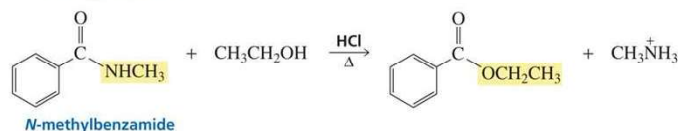
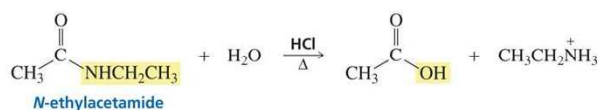
- Amiden zijn zeer weinig reactief (cf. proteïnen):



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

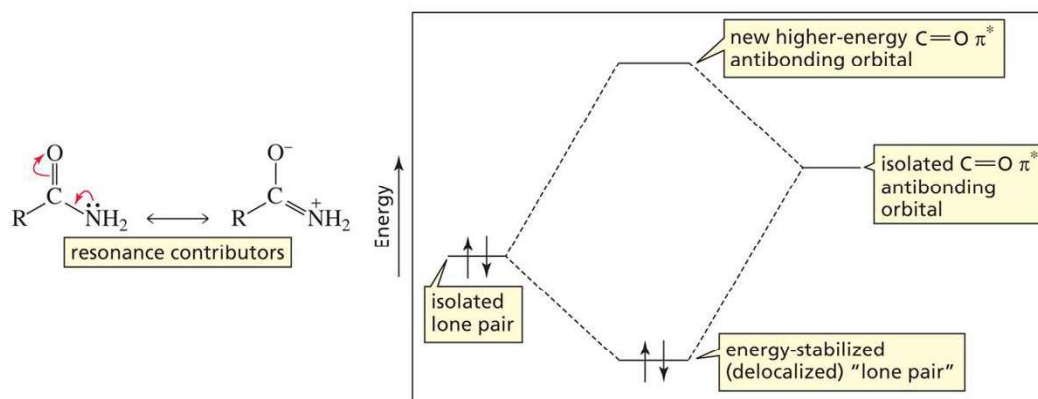
- Amiden reageren wel met H_2O en alcoholen in zuur milieu/ Δ T :



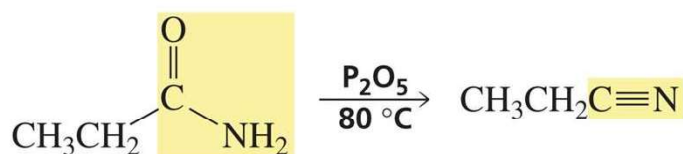
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Amiden reageren niet met halogenide-ionen, carboxylaationen, alcoholen of water omdat in elk geval het inkomende nucleofiel een zwakkere base is dan de leaving groep van het amide.

- MO-theorie verklaart waarom amiden niet reactief zijn:



- Amiden (met $-NH_2$ -groep) kunnen gedehydrateerd worden tot een nitril



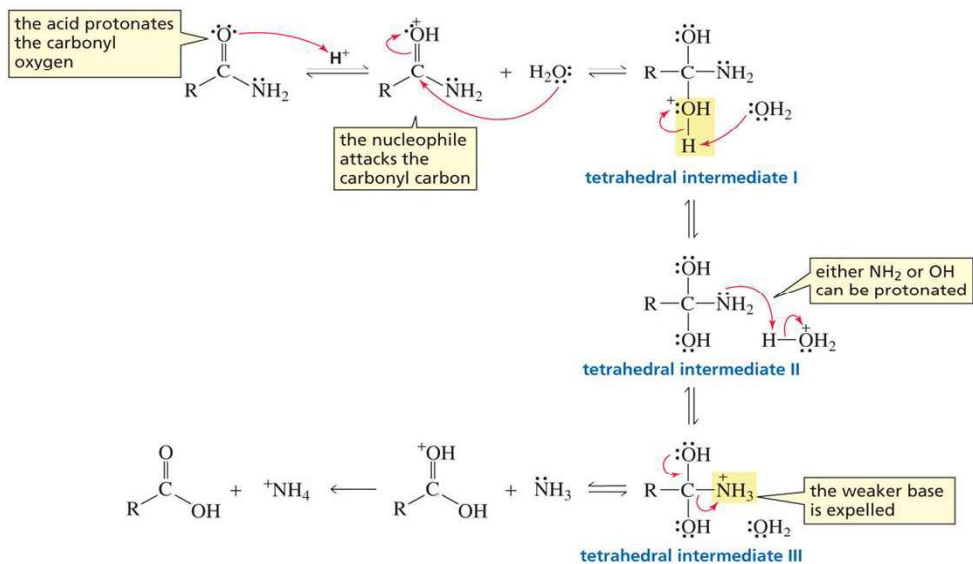
Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Amiden beschikken over een belangrijke resonantiebijdrage, waarbij stikstof het vrij elektronenpaar deelt met het carbonyl-C. Het orbitaal dat het vrij elektronenpaar bevat, overlapt met het antibindende π^* -orbitaal van de carbonylgroep. Deze overlap doet de energie van het vrij elektronenpaar dalen (zodat het noch basisch, noch nucleofiel is) en doet de energie van het antibindende π^* -orbitaal toenemen, waardoor de carbonylgroep minder reactief is ten aanzien van nucleofielen.

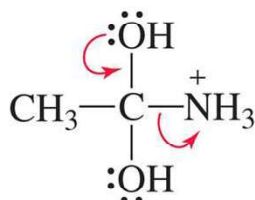
Een amide met een NH_2 -groep kan gedehydrateerd worden tot een nitril. Vaak gebruikte reagentia zijn: P_2O_5 , $POCl_3$ en $SOCl_2$.

XIV.17 Zuurgekatalyseerde hydrolyse van amiden

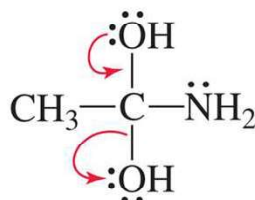
- Mechanisme analoog aan zuurgekatalyseerde hydrolyse van ester



- Hydrolyse amide kan niet optreden zonder zure katalyse:



tetrahedral intermediate in
acid-catalyzed amide hydrolysis



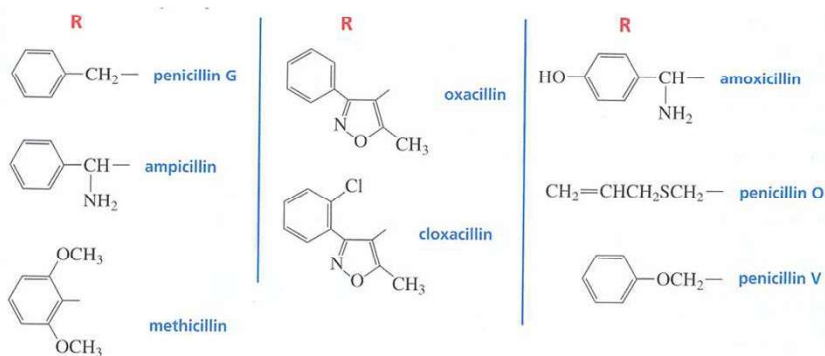
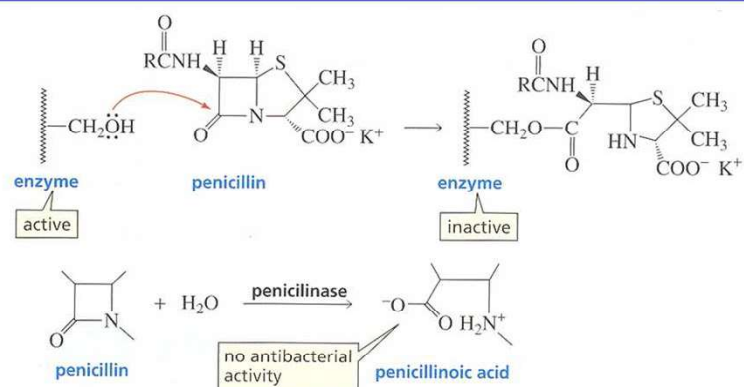
tetrahedral intermediate in
uncatalyzed amide hydrolysis

Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Een amide kan geen hydrolyse ondergaan zonder zure katalyse. Zonder katalysator wordt het amide niet geprotoneerd, waardoor water (zwak nucleofiel) een neutraal amide (veel minder vatbaar voor nucleofiele aanval) zou moeten aanvallen. Daarenboven zou de NH_2 -groep van het tetrahedraal intermediair niet geprotoneerd worden in de niet-gekatalyseerde reactie. Als gevolg wordt eerder de OH^- groep uitgestoten (in plaats van de NH_2^- groep), omdat OH^- een zwakkere base is.

Een amide reageert met een alcohol in de aanwezigheid van een zuur om dezelfde reden als waarom een amide reageert met water in de aanwezigheid van een zuur.

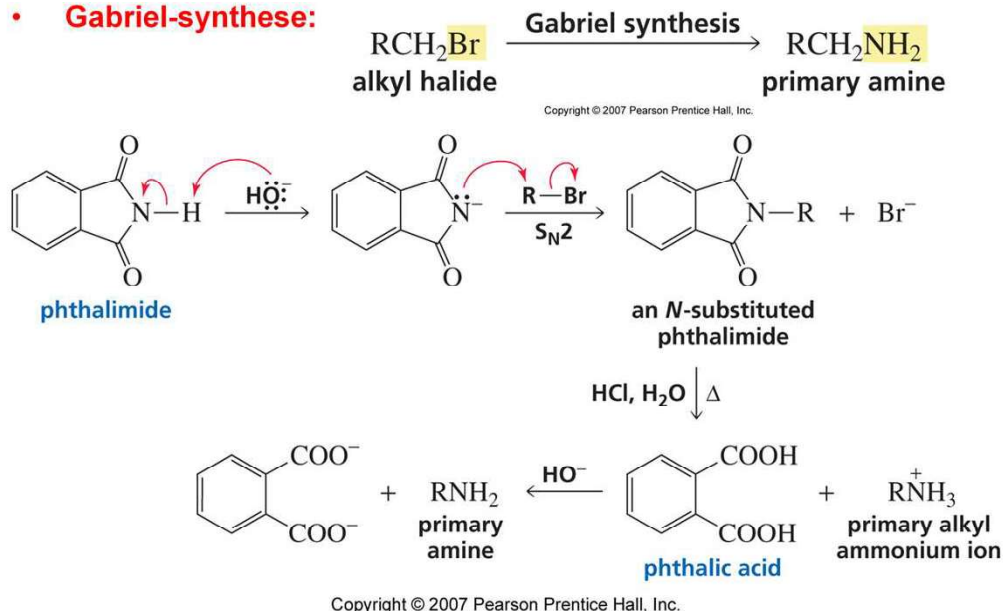
Penicilline:



XIV.18 Hydrolyse van imiden: synthesesmogelijkheid voor amines

- Een imide is een verbinding met twee acylgroepen gebonden aan N.

- Gabriel-synthese:**



Gabriël-synthese:

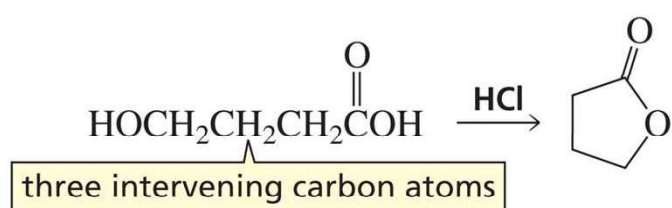
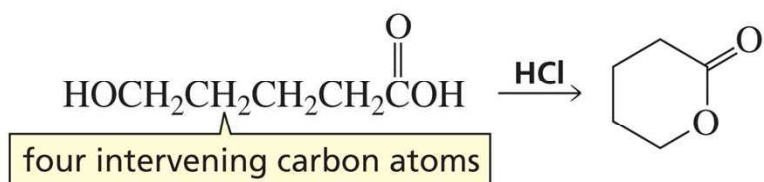
- een base verwijdert een proton van N op ftalimide.
- het resulterend nucleofiel reageert met een halogeenalkanen (S_N2)
- hydrolyse van het *N*-gesubstitueerd ftalimide wordt gekatalyseerd door een zuur. Door het zuur milieu zijn de finale producten een primair alkylammoniumion en ftaalzuur
- neutralisatie van het ammoniumion met een base levert het uiteindelijke primaire amine.

Merk op dat de alkylgroep van het primair amine identiek is aan de alkylgroep van het halogeenalkanen.

Slechts één alkylgroep kan op het *N*-atoom geplaatst worden, omdat slechts één H-atoom beschikbaar is op het *N*-atoom van ftalimide. De Gabriel-synthese kan dus enkel primaire amines opleveren.

XIV.20 Ontwerp van een synthese: De synthese van cyclische verbindingen

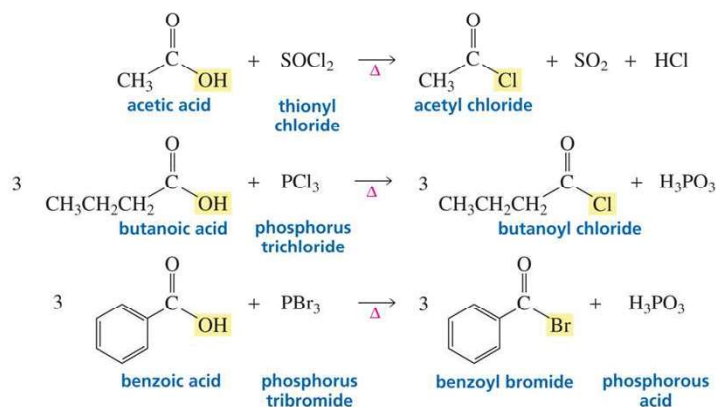
- Cyclische verbindingen worden gevormd door **intramoleculaire** reacties: 5- en 6-ringen zijn bevoordeeld.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

XIV.21 Hoe chemici carbonzuren 'activeren'

- Carbonzuren zijn ideaal startpunt voor synthese carbonzuurderivaten door vlotte beschikbaarheid in handel en biologische systemen.
- carbonzuren zijn echter weinig reactief ten opzichte van nucleofiele acylsubstitutie → **activeren** van carbonzuren.

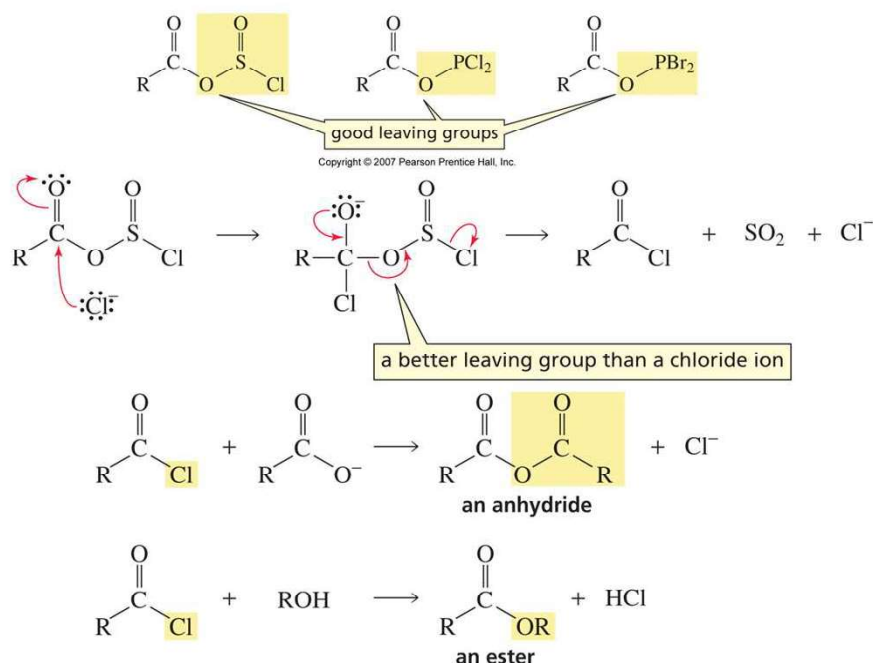


Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

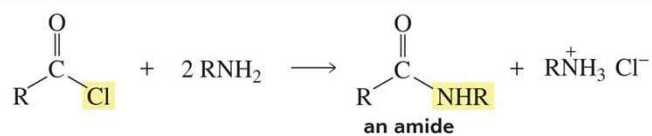
Carbonzuren zijn weinig reactief ten opzichte van een nucleofiele acylsubstitutie, omdat de OH-groep van een carbonzuur een sterke base is en daardoor een slechte leaving groep. In neutrale oplossingen (fysiologische pH = 7,3) verzet een carbonzuur zich zelfs nog meer tegen een nucleofiele acylsubstitutie, omdat het voornamelijk in zijn negatief geladen basische vorm voorkomt.

Zuurhalogeniden zijn de meest reactieve verbindingen van de carbonzuurderivaten. De eenvoudigste manier om een carbonzuurderivaat te synthetiseren is het gepaste nucleofiel te laten reageren met een zuurhalogenide. Chemici activeren bijgevolg carbonzuren door ze om te zetten tot zuurhalogeniden.

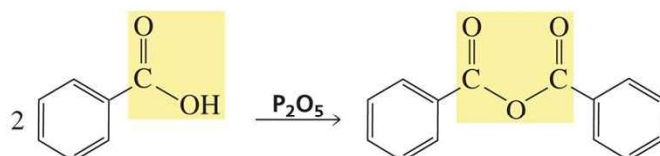
- OH-groep in carbonzuur wordt omgezet in betere leaving groep



Door de OH-groep om te zetten in een betere leaving groep zal bij aanval van een halogenide aan de carbonyl-C een tetraedraal intermediair gevormd worden, waarbij het halogenide niet wordt geëlimineerd.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

XIV.22 Hoe cellen carboxylen 'activeren'

Ter info

Carboxylen kunnen ook geactiveerd worden voor nucleofiele acylsubstitutie door omzetting in anhydriden. Sterk dehydraterende reagentia als P_2O_5 zijn geschikt.

XIV.23 Dicarbonzuren & afgeleiden

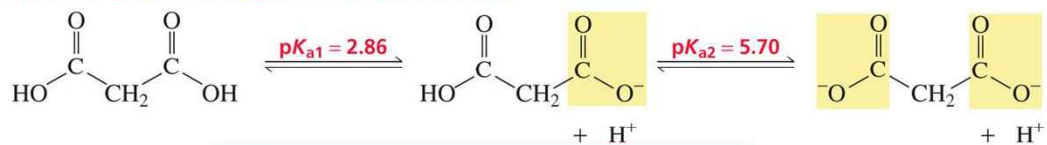
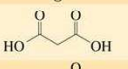
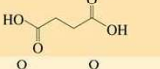
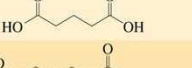
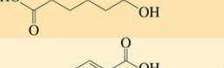
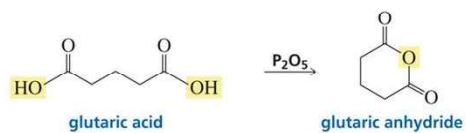
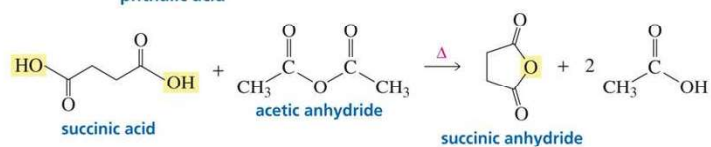
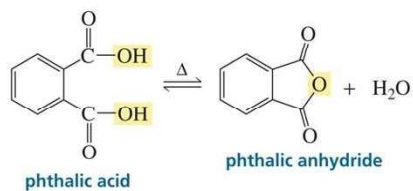
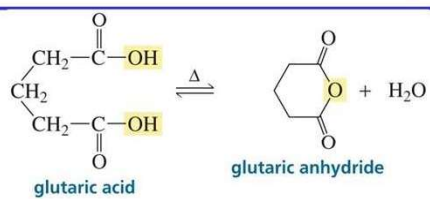


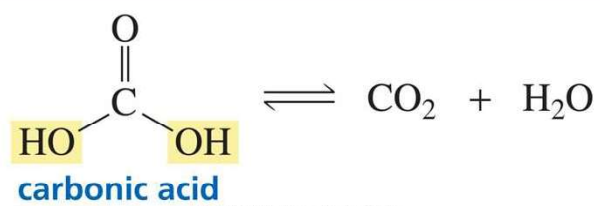
Table 17.2 Structures, Names, and pK_a Values of Some Simple Dicarboxylic Acids

Dicarboxylic acid	Common name	pK_{a1}	pK_{a2}
	Carbonic acid	6.37	10.25
	Oxalic acid	1.27	4.27
	Malonic acid	2.86	5.70
	Succinic acid	4.21	5.64
	Glutaric acid	4.34	5.27
	Adipic acid	4.41	5.28
	Phthalic acid	2.95	5.41

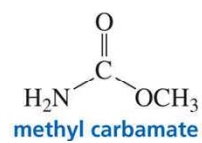
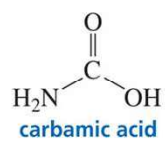
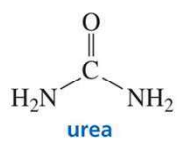
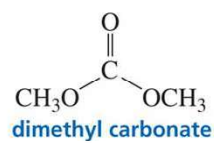
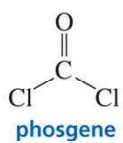
© 2011 Pearson Education, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.