

# scheikunde lympiade

*Supplement Theorieboek*

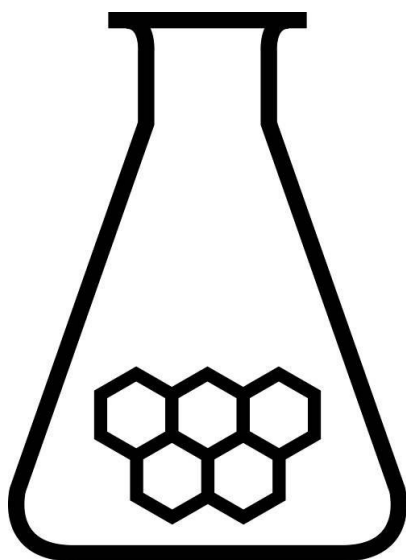
---

## Nationale Scheikundeolympiade

2025

---

Analyse  
Biochemie  
Fotochemie  
Fysische chemie  
Organische Chemie  
Stereochemie



**SCHEIKUNDE  
OLYMPIADE**



**Symeres**

Making Molecules Matter. Together.

'Fields of advanced difficulty' IChO 2025:

Theorie

- 1) Stereochemie
  - Newman projecties. ST [6.4.1]
  - Modellen om stereochemische uitkomst van reacties te bepalen: Felkin-Ahn, Zimmerman-Traxler. ST [6.4.2 + 6.4.3]
  - Isomeren van 'square planar' en octaëder metaal-transitie complexen. ST [1.2.3]
  - Stereochemie in moleculen met meerdere stereocentra. BT [3.3]
- 2) Biochemie: enzymen
  - Classificaties van enzymen op basis van reactiviteit. ST [5.1]
  - Labelen met isotopen. ST [5.2]
  - Metabole routes met coenzym A. ST [5.3]
- 3) Fysische chemie: evenwicht en fasen:
  - Latente warmte. ST [4.1]
  - Colligatieve eigenschappen. ST [4.2]
  - Invloed van temperatuur op de evenwichtsconstante. ST [4.3]
- 4) Analyse
  - Massaspectrometrie VS
  - Infraroodspectroscopie (IR) ST [2.1]
- 5) Fotochemie
  - Halfgeleiders ST [3.1]
  - Band-gap ST [3.1.1]
  - Fotokatalyse ST [3.2]
  - Quantum opbrengst ST [3.2.1]
- 6) Moleculaire orbitaaltheorie
  - MO diagrammen voor diatomaire moleculen ST [1.1.3 + 1.1.4]
  - Metaal-ligand interacties ST [1.2.2]

Praktijk

- 1) Dunne laag chromatografie (TLC)
- 2) Vacuumfiltratie
- 3) Reacties uitvoeren met een micropipet en een plaat met 96 putjes.

**Het supplement theorieboek bevat geen theorie omtrent praktisch handelen. Dit wordt door middel van de practica aangeleerd.**

BT=basistheorieboek

ST= supplement theorieboek (dit boek)

VS= VWO-stof

In de prep problems is de lijst met belangrijke onderwerpen ook te vinden. Hierin staat ook verwerkt wat je niet hoeft te kennen voor de internationale ronde, maar wat wel in de voorbereidende opgaven (prep problems) terugkomt.

### **Korte toelichting over de opbouw**

Naast de 'fields of advanced difficulty' staan er in dit boek ook onderwerpen die als bekend worden verondersteld voor de internationale ronde. Een deel staat in het boek als achtergrondinformatie. Het gehele boek dient te worden bestudeerd voor de internationale ronde.

Omdat het niet mogelijk is alles te leren voor de nationale eindronde hoef je daarvoor niet het hele boekje te kennen.

Het hoofdstuk organische chemie (hoofdstuk 7) hoeft niet bestudeerd te worden met uitzondering van de volgende reacties:

- Aldolreactie
- Diels-Alderreactie
- Grignardreactie
- Hofmann-omlegging
- Ozonolyse
- Wittigreactie

Daarnaast dien je alle reagentia in de volgende paragrafen te kennen: 7.5.3 t/m 7.5.7

Samenstelling

SLO / Stichting Scheikundeolympiade

Marijn Jonker, MSc

SLO/ Stichting Scheikundeolympiade/ Vechtdal college Ommen

Peter de Groot †

SLO / Stichting Scheikundeolympiade

Amersfoort, Maart 2025

|           |                                                                     |           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>ALGEMENE CHEMIE</b>                                              | <b>7</b>  |
| 1.1.      | Molecuulorbitaal diagram                                            | 7         |
| 1.1.1.    | s-p-menging                                                         | 8         |
| 1.1.2.    | Intermezzo: De magnetische eigenschappen van moleculen              | 9         |
| 1.1.3.    | MO-diagrammen voor enkele twee-atomige moleculen                    | 9         |
| 1.1.4.    | Heteronucleaire twee-atomige moleculen                              | 13        |
| 1.1.5.    | Drie-atomige moleculen                                              | 14        |
| 1.2.      | Coördinatieverbindingen                                             | 15        |
| 1.2.1.    | Basisconcepten                                                      | 15        |
| 1.2.2.    | Liganden                                                            | 16        |
| 1.2.3.    | Isomerie bij anorganische complexen                                 | 17        |
| <b>2.</b> | <b>ANALYSE</b>                                                      | <b>19</b> |
| 2.1.      | Infrarood Spectrometrie (IR, vibratiespectroscopie)                 | 19        |
| 2.1.1.    | Inleiding                                                           | 19        |
| 2.1.2.    | Moleculaire vibratiebewegingen                                      | 19        |
| 2.1.3.    | Vorm van het IR-spectrum                                            | 21        |
| 2.1.4.    | Verschillende gebieden in de IR-spectra van organische verbindingen | 22        |
| <b>3.</b> | <b>FOTOCHEMIE</b>                                                   | <b>28</b> |
| 3.1.      | Halfgeleiders                                                       | 28        |
| 3.1.1.    | Band-gap                                                            | 28        |
| 3.2.      | Fotokatalyse                                                        | 29        |
| 3.2.1.    | Kwantumopbrengst                                                    | 29        |
| <b>4.</b> | <b>FYSISCHE CHEMIE</b>                                              | <b>31</b> |
| 4.1.      | Latente warmte                                                      | 31        |
| 4.2.      | Colligatieve eigenschappen                                          | 31        |
| 4.2.1.    | Molaliteit                                                          | 31        |
| 4.2.2.    | Vriespunt-daling                                                    | 32        |
| 4.2.3.    | Kookpuntsverhoging                                                  | 32        |
| 4.2.4.    | Clausius-Clapeyron en dampdrukverlaging                             | 33        |
| 4.3.      | Invloed van de temperatuur op de evenwichtsconstante                | 34        |
| <b>5.</b> | <b>BIOCHEMIE</b>                                                    | <b>35</b> |
| 5.1.      | Classificaties van enzymen                                          | 35        |
| 5.1.1.    | Oxidoreductasen                                                     | 35        |
| 5.1.2.    | Isomerase                                                           | 35        |
| 5.1.3.    | Transferase                                                         | 36        |
| 5.1.4.    | Hydrolase                                                           | 36        |
| 5.1.5.    | Lyase                                                               | 36        |
| 5.2.      | Substraten labelen met isotopen                                     | 36        |
| 5.3.      | Een voorbeeld van een metabole route met coenzym A                  | 37        |
| 5.3.1.    | Acyl-CoA dehydrogenase (AD)                                         | 37        |
| 5.3.2.    | Enoyl-CoA hydratase (EH)                                            | 38        |
| 5.3.3.    | 3-L-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HD)                              | 38        |
| 5.3.4.    | $\beta$ -ketothiolase (KT)                                          | 38        |
| <b>6.</b> | <b>STEREOCHEMIE</b>                                                 | <b>39</b> |
| 6.1.      | Conformatie van polycyclische alkanen                               | 39        |
| 6.2.      | Axiale aanvallen in cyclohexaansystemen                             | 40        |
| 6.3.      | Stereoselectiviteit door sterische hindering                        | 41        |
| 6.4.      | Modellen om de stereochemische uitkomst van een reactie te bepalen  | 42        |
| 6.4.1.    | Newman projecties                                                   | 42        |
| 6.4.2.    | Felkin-Ahn model                                                    | 44        |
| 6.4.3.    | Zimmerman-Traxler model                                             | 47        |

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7. ORGANISCHE CHEMIE</b>                                                     | <b>50</b> |
| <b>7.1. Reactieve intermediären</b>                                             | <b>50</b> |
| 7.1.1. Benzyn                                                                   | 50        |
| 7.1.2. Carbenen en carbenoïden                                                  | 51        |
| <b>7.2. Radicaalchemie</b>                                                      | <b>52</b> |
| 7.2.1. Belangrijke heteroatoom-heteroatoom bindingen                            | 52        |
| 7.2.2. Radicaaladditie                                                          | 53        |
| 7.2.3. Intramoleculaire radicaalreacties                                        | 55        |
| 7.2.4. Radicaalsubstitutie                                                      | 56        |
| 7.2.5. Pinacol, McMurry en Acyloïne reacties                                    | 58        |
| <b>7.3. Naamreacties</b>                                                        | <b>60</b> |
| 7.3.1. Aldol reactie                                                            | 60        |
| 7.3.2. Baeyer-Villiger reactie                                                  | 61        |
| 7.3.3. Bartoli reactie                                                          | 62        |
| 7.3.4. Beckmannomlegging                                                        | 63        |
| 7.3.5. Carbodiimidekoppeling                                                    | 64        |
| 7.3.6. Claisencondensatie                                                       | 65        |
| 7.3.7. Clemmensenreductie                                                       | 66        |
| 7.3.8. Copeomlegging                                                            | 67        |
| 7.3.9. Diazotering                                                              | 68        |
| 7.3.10. Diels-Alderreactie (en cyclo-additie algemeen)                          | 69        |
| 7.3.11. Elektrofiele aromatische substitutie                                    | 71        |
| 7.3.12. Elektrocyclisatie                                                       | 72        |
| 7.3.13. Epoxidatie                                                              | 75        |
| 7.3.14. Fischer-estervorming                                                    | 76        |
| 7.3.15. Friedel-Crafts acylering                                                | 77        |
| 7.3.16. Friedel-Crafts alkylering                                               | 78        |
| 7.3.17. Grignardreactie                                                         | 79        |
| 7.3.18. Hofmann-omlegging                                                       | 80        |
| 7.3.19. Hydroborering                                                           | 81        |
| 7.3.20. Iminevorming                                                            | 82        |
| 7.3.21. Jones/Collins/ $\text{CrO}_3$ oxidatie                                  | 83        |
| 7.3.22. Ozonolyse                                                               | 84        |
| 7.3.23. Michael additie                                                         | 85        |
| 7.3.24. Nazarov cyclisatie                                                      | 86        |
| 7.3.25. Robinson annulatie                                                      | 87        |
| 7.3.26. Saytzeffeliminatie                                                      | 88        |
| 7.3.27. Tautomerisatie reactie                                                  | 89        |
| 7.3.28. Wagner-Meerwein verschuiving                                            | 90        |
| 7.3.29. Williamson ether synthese                                               | 92        |
| 7.3.30. Wittigreactie                                                           | 93        |
| 7.3.31. Wolff omlegging                                                         | 94        |
| 7.3.32. Wolff-Kishner reductie                                                  | 95        |
| <b>7.4. Reagentia in de organische chemie</b>                                   | <b>96</b> |
| 7.4.1. $\text{Ac}_2\text{O}$ azijnzuuranhydride                                 | 96        |
| 7.4.2. $\text{AlCl}_3$ aluminiumchloride                                        | 97        |
| 7.4.3. $\text{BH}_3$ boraan                                                     | 98        |
| 7.4.4. $\text{Br}_2$ broom                                                      | 99        |
| 7.4.5. $\text{Cl}_2$ chloor                                                     | 102       |
| 7.4.6. $\text{CrO}_3$ chroomtrioxide                                            | 103       |
| 7.4.7. DIBAL diisobutylaluminiumhydride                                         | 104       |
| 7.4.8. DMS dimethylsulfide                                                      | 105       |
| 7.4.9. Fe ijzer                                                                 | 105       |
| 7.4.10. $\text{FeBr}_3$ ijzer(III)bromide en $\text{FeCl}_3$ ijzer(III)chloride | 106       |
| 7.4.11. $\text{R-Mg-X}$ Grignardreagentia                                       | 107       |
| 7.4.12. $\text{H}_2$ waterstof                                                  | 109       |
| 7.4.13. $\text{H}^+$ watervrij zuur                                             | 110       |
| 7.4.14. $\text{H}_3\text{O}^+$ waterhoudend zuur                                | 111       |
| 7.4.15. $\text{HBr}$ waterstofbromide en $\text{HCl}$ waterstofchloride         | 112       |
| 7.4.16. $\text{H}_2\text{CrO}_4$ chroomzuur                                     | 114       |
| 7.4.17. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ kwik(II)acetaat                               | 115       |

|             |                                                              |            |
|-------------|--------------------------------------------------------------|------------|
| 7.4.18.     | HNO <sub>2</sub> salpeterigzuur                              | 116        |
| 7.4.19.     | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> waterstofperoxide              | 117        |
| 7.4.20.     | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> zwavelzuur                    | 118        |
| 7.4.21.     | KOt-Bu kalium- <i>t</i> -butyloxide                          | 118        |
| 7.4.22.     | Li lithium                                                   | 119        |
| 7.4.23.     | LDA lithiumdiisopropylamide                                  | 119        |
| 7.4.24.     | LiAlH <sub>4</sub> lithiualuminiumhydride                    | 120        |
| 7.4.25.     | m-CPBA m-chloorperoxybenzeencarbonzuur                       | 122        |
| 7.4.26.     | Mg magnesium                                                 | 123        |
| 7.4.27.     | MsCl methaansulfonylchloride                                 | 123        |
| 7.4.28.     | NaH natriumhydride                                           | 124        |
| 7.4.29.     | NaIO <sub>4</sub> natriumperjodaat                           | 124        |
| 7.4.30.     | NaN <sub>3</sub> natriumazide                                | 125        |
| 7.4.31.     | NaNH <sub>2</sub> natriumamide                               | 126        |
| 7.4.32.     | NaOH natriumhydroxide                                        | 127        |
| 7.4.33.     | NaOEt natriumethoxide                                        | 128        |
| 7.4.34.     | NH <sub>3</sub> ammoniak                                     | 129        |
| 7.4.35.     | NH <sub>2</sub> OH hydroxylamine                             | 129        |
| 7.4.36.     | O <sub>3</sub> ozon                                          | 130        |
| 7.4.37.     | RLi organolithiumreagentia                                   | 131        |
| 7.4.38.     | OsO <sub>4</sub> osmiumtetraoxide                            | 132        |
| 7.4.39.     | Pd/C palladium op koolstof                                   | 133        |
| 7.4.40.     | Pd-CaCO <sub>3</sub> -PbO <sub>2</sub> Lindlar's katalysator | 134        |
| 7.4.41.     | PPh <sub>3</sub> trifenylfosfine                             | 134        |
| 7.4.42.     | POCl <sub>3</sub> fosforoxychloride                          | 135        |
| 7.4.43.     | Pyr pyridine                                                 | 135        |
| 7.4.44.     | RO-OR peroxiden                                              | 136        |
| 7.4.45.     | SOCl <sub>2</sub> thionylchloride                            | 137        |
| 7.4.46.     | TMSCl trimethylsilylchloride                                 | 138        |
| 7.4.47.     | TsCl p-tolueensulfonylchloride                               | 139        |
| 7.4.48.     | TsOH p-tolueensulfonzuur                                     | 139        |
| 7.4.49.     | Zn zink                                                      | 140        |
| <b>7.5.</b> | <b>Losse eindjes</b>                                         | <b>141</b> |
| 7.5.1.      | Afkortingen en termen                                        | 141        |
| 7.5.2.      | Karakteristieke groepen                                      | 142        |
| 7.5.3.      | Reagentia voor de synthese van alkyl/acylhaliden             | 142        |
| 7.5.4.      | Oxidatoren                                                   | 143        |
| 7.5.5.      | Reductoren                                                   | 145        |
| 7.5.6.      | Organometaalreagentia                                        | 146        |
| 7.5.7.      | Reagentia voor aromaten                                      | 147        |
| 7.5.8.      | Beschermgroepen                                              | 148        |
| <b>7.6.</b> | <b>Diverse andere reagentia</b>                              | <b>151</b> |
| 7.6.1.      | DMAP                                                         | 151        |
| 7.6.2.      | DCC                                                          | 151        |
| 7.6.3.      | Troc                                                         | 152        |
| 7.6.4.      | PDC                                                          | 152        |
| 7.6.5.      | DIAD                                                         | 152        |

# 1. Algemene chemie

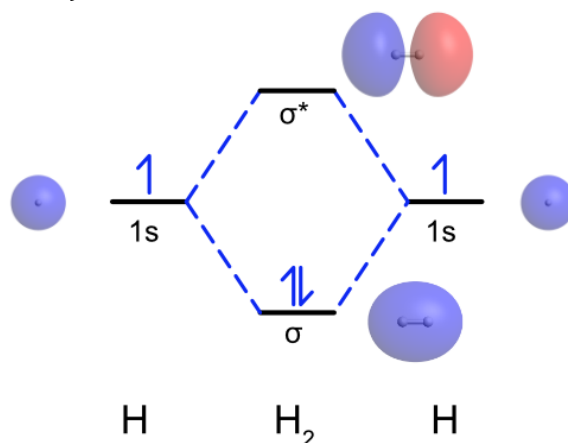
## 1.1. Molecuulorbitaal diagram

Een molecuulorbitaal-diagram, MO-diagram, is een kwalitatieve beschrijving waarmee m.b.v. de MO-theorie in het algemeen, en de LCAO-methode (lineaire combinatie van atoom orbitalen) in het bijzonder de chemische binding in moleculen wordt uitgelegd. Een grondbeginsel van deze theorie is dat bij de binding van atomen tot moleculen atoomorbitalen combineren (mengen) tot hetzelfde aantal molecuulorbitalen. Hierbij worden de betrokken elektronen herverdeeld over deze MO's. Dit hulpmiddel leent zich uitstekend voor eenvoudige twee-atomige moleculen, zoals waterstof, zuurstof en koolstofmonoïoxide. Bij meeratomige moleculen, zoals methaan, wordt de methode ingewikkelder.

Met MO-diagrammen kan men duidelijk maken waarom bepaalde moleculen bestaan en andere niet. Ook kunnen de bindingssterkte en elektronenovergangen ermee verklaard worden. De AO- en MO-niveaus worden in overeenstemming met het uitsluitingsprincipe van Pauli gevuld met elektronen, aangegeven met kleine verticale pijltjes waarvan de richting de elektronenspin aangeeft. Hierbij geeft een pijl omhoog een zogenoemde 'spin-up' aan en een pijl naar beneden 'spin-down'. De vorm van AO en/of MO wordt meestal niet aangegeven.

In geval van een twee-atomig molecuul laat het diagram de energiever verschillen zien tussen de AO's aan de linker- en de rechterkant en de MO's in het midden. In geval van eenvoudige meeratomige moleculen, zoals  $\text{CH}_4$  en  $\text{CO}_2$ , toont het diagram één van de identieke bindingen aan het centrale atoom. Bij andere meeratomige moleculen geeft het diagram een of meer relevante bindingen. De andere worden weggelaten ter vereenvoudiging.

MO's ontstaan door overlap van AO's.  $\sigma$ -Bindingen geven een grotere overlap dan  $\pi$ -bindingen waardoor bindende  $\sigma$ -MO's en antibindende  $\sigma^*$ -MO's een grotere energieopsplitsing geven dan de  $\pi$ - en  $\pi^*$ -MO's. Het energieniveau van AO's hangt samen met de elektronegativiteit van het atoom omdat elektronegatievere atomen hun elektronen sterker binden (lager energieniveau). Het gemeenschappelijk delen van MO's wordt belangrijker naarmate de energieniveaus van de AO's dichter bij elkaar liggen. Bij een groot energiever verschil zijn de orbitalen vrijwel op één atoom gelokaliseerd en ontstaat een ionaire binding. Overlap kan alleen als de AO's dezelfde symmetrie hebben.



MO-diagram voor diwaterstof. Hierbij zijn bindende en anti-bindende orbitalen weergegeven.

Twee AO's kunnen, afhankelijk van hun fase-relatie (in dezelfde of tegengestelde fase), op twee manieren overlappen. De fase van een orbitaal is een direct gevolg van de golfeigenschappen van elektronen. In orbitaaltekeningen wordt de fase van een orbitaal lobe aangegeven met een plus- of minteken (die geen relatie heeft met elektrische lading) of door arcen van een lobe. Het teken van de fase heeft geen fysische betekenis en is alleen van belang bij de vorming van MO's (interferentie).

Orbitalen met hetzelfde teken geven een constructieve overlap (positieve interferentie). Hierbij ligt de grootste elektronendichtheid tussen de kernen: Bindend MO (BMO) met een lagere energie dan die van de oorspronkelijke AO's. Een binding die symmetrisch is rond de bindingsas wordt een  $\sigma$ -binding genoemd. Als de fase bij roteren rond de molecuulas verandert, spreekt men van een  $\pi$ -binding. Als het teken van de fase in de lobben aan weerszijden van de kern hetzelfde is spreekt men van gerade (g), zo niet, dan van ungerade (u).

AO's kunnen ook een destructieve overlap geven (negatieve interferentie). De grootste elektronendichtheid ligt dan aan weerszijden van de atoomkernen, die dan uit elkaar getrokken worden. Men spreekt dan van een Antibindend MO (ABMO) aangegeven met \*, waarvan het energieniveau hoger ligt dan die van de oorspronkelijke AO's. Bij rotatiesymmetrie geeft dit  $\sigma^*$ , zo niet, dan  $\pi^*$ .

De volgende stap is opvullen van de MO-energieniveaus met elektronen. Dit moet voldoen aan:

- Aufbauprincipe: orbitalen worden gevuld vanaf het laagste niveau.
- Pauli uitsluitingsprincipe: het maximaantal elektronen per orbitaal is twee (met tegengestelde spin).
- Regel van Hund: bij verschillende orbitalen met dezelfde energie (ontaard) krijgt elk orbitaal eerst één elektron (met zelfde spin), daarna pas twee (met tegengestelde spin).

De gevulde orbitaal met het hoogste energieniveau heet HOMO (highest occupied MO), de lege MO direct daarboven heet LUMO (lowest unoccupied MO). Elektronen in BMO's worden bindende elektronen genoemd, elektronen in ABMO's antibindende. De drijvende kracht achter het vormen van een binding is verlaging van de elektronenergie in de MO's t.o.v. die van de AO's. Als vanwege symmetrie- of energieredenen geen menging van AO's mogelijk is, ontstaat een niet-BMO met een energie dicht bij die van de AO.

Deze levert geen bijdrage aan de binding.

De verkregen elektronenconfiguratie kan beschreven worden in termen van bindingstype ( $\sigma$  of  $\pi$ ), pariteit (g of u) en bezetting (het aantal elektronen; als getal rechtsboven), bv. voor  $H_2$ :  $1\sigma_g^2$ . Een NBMO wordt aangegeven met de letter n.

Bij een stabiele binding wordt het bindingsgetal (BO, in het Engels bond order), gedefinieerd als:

$$BO = \frac{\text{aantal elektronen in BMO} - \text{aantal elektronen in ABMO}}{2}$$

Dit getal dient altijd positief te zijn. Het BO geeft het bindingen tussen twee atomen en kan zowel gehele als halve getallen zijn. Zo is de BO van  $O_2$  2 en die van  $O_2^+$  2,5. De relatieve ordening in MO-energieën en bezetting komt overeen met elektronovergangen zoals die in foto-elektronspectroscopie (PES) gevonden worden. Op deze manier kan de MO-theorie experimenteel geverifieerd worden. Met de Hartree-Fock-methode kan men mathematisch met een computerprogramma de energieniveaus van de orbitalen in een MO-diagram verkrijgen. Uitgangspunt voor een MO-diagram is een vooraf gedefinieerde moleculaire structuur van het molecuul in kwestie.

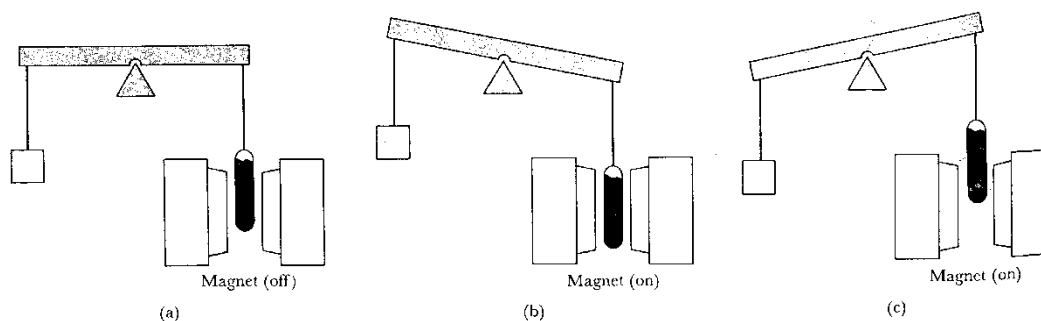
### 1.1.1. s-p-menging

Het verschijnsel s-p-menging doet zich voor als MO's van dezelfde symmetrie, gevormd uit een combinatie van 2s en 2p AO's, in energie voldoende dicht bij elkaar liggen voor verdere interactie. Dit kan een verandering in de verwachte volgorde van orbitaalenergieën tot gevolg hebben. Mathematisch zijn MO's lineaire combinaties van de AO's (LCAO). In het algemeen kan men hun relatieve energieën voorspellen door één AO van elk atoom te gebruiken om een MO-paar te vormen (de bijdrage van de andere is verwaarloosbaar).

De  $3\sigma_g$  MO in  $O_2$  kan bijvoorbeeld gevormd worden uit alleen maar de  $2p_z$ -AO's. Deze is lager in energie dan de  $1\pi_u$  MO (zowel experimenteel aangetoond, als gebleken met nauwkeuriger berekeningen). Dus de  $3\sigma_g$  MO wordt eerder gevuld dan de  $1\pi_u$  MO. In andere twee-atomige moleculen zoals  $Li_2$  en  $N_2$  (en zekere heteronucleaire twee-atomige moleculen, zoals CO en NO) is er experimenteel en rekenkundig bewijs dat de  $3\sigma_g$  MO een hogere energie heeft dan de  $1\pi_u$  MO en dus later wordt gevuld. Een verklaring hiervoor is dat in eerste benadering  $3\sigma_g$  MO een juiste symmetrie heeft voor interactie met de  $2\sigma_g$  BMO gevormd uit de  $2s$  AO's. Hierdoor wordt de energie van  $2\sigma_g$  verlaagd en van  $3\sigma_g$  verhoogd. In deze gevallen ligt de  $3\sigma_g$  boven de  $1\pi_u$  (hier is de s-p-menging het duidelijkst). Op dezelfde manier resulteert interactie tussen  $2\sigma_u^*$  en  $3\sigma_u^*$  MO's in een lagere energie voor de eerste en een hogere voor de laatste, maar dit is van minder belang dan de interactie van de BMO's.

### 1.1.2. Intermezzo: De magnetische eigenschappen van moleculen

Een verbinding met ongepaarde elektronen in een MO is paramagnetisch en wordt in een magneetveld getrokken. Een stof zonder ongepaarde elektronen in een MO is diamagnetisch en wordt uit een magneetveld geduwd. De twee soorten stoffen kunnen met het apparaat van figuur 1 onderscheiden worden: een monster wordt opgehangen aan een balans zo dat het hangt tussen de polen van een elektromagneet. Als de magneet ingeschakeld wordt, wordt de paramagnetische stof in het veld getrokken en lijkt dus zwaarder te worden. Een diamagnetische stof wordt uit het veld weggeduwd en lijkt een kleinere massa te krijgen.



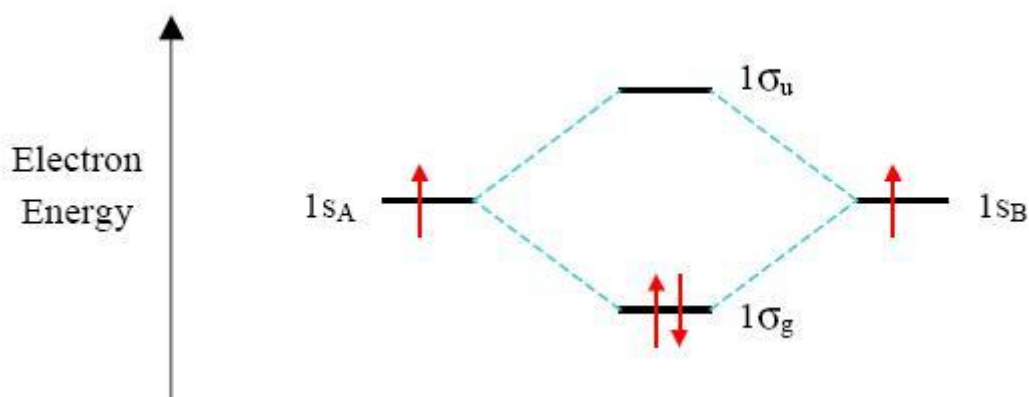
*Figuur 1 Magnetische eigenschappen van moleculen. (a) Zonder magneet. (b) Een paramagnetische stof die wordt aangetrokken. (c) Een diamagnetische stof die wordt afgestoten.*

### 1.1.3. MO-diagrammen voor enkele twee-atomige moleculen

Zo'n MO-diagram wordt gebruikt om de binding in een twee-atomig molecuul beter te begrijpen, en de magnetische eigenschappen van zo'n molecuul en de ionisatie-eigenschappen te verklaren. Het geeft ook inzicht in het bindingsgetal. Met behulp van de kwantumchemie (Schrödingervergelijking en Born-Oppenheimer benadering) kunnen de energieën van elektronen berekend worden.. Met de LCAO-MO methode kan men de toestand van een molecuul beschrijven.

Twee-atomige moleculen hebben slechts één atoombinding. We maken onderscheid tussen homonucleaire en heteronucleaire bindingen. Homonucleair wil zeggen een molecuul met twee atomen van hetzelfde element ( $H_2$ ,  $O_2$ ,  $N_2$ ) en heteronucleair een molecuul met twee atomen van verschillende elementen (CO, HCl, NO).

## Waterstof



MO-diagram van diwaterstof

Het kleinste molecuul, (di)waterstof, H-H, heeft een enkele covalente binding tussen twee waterstofatomen. Elk waterstofatoom heeft een elektron in een 1s-AO. De binding wordt dus gevormd door overlap van deze AO's tot twee  $\sigma$ -MO: in de figuur met op de verticale as het energieniveau staan de AO's links en rechts en de beide MO's in het midden. Elk elektron wordt voorgesteld met een pijl omhoog (spin-up) of omlaag (spin-down).

Als men de MO-theorie toepast op H<sub>2</sub> komen beide elektronen in de lagergelegen BMO ( $1\sigma_g^2$ ). De  $1\sigma_u$  blijft leeg. Het bindingsgetal is  $(2 - 0)/2 = 1$  (enkele binding).

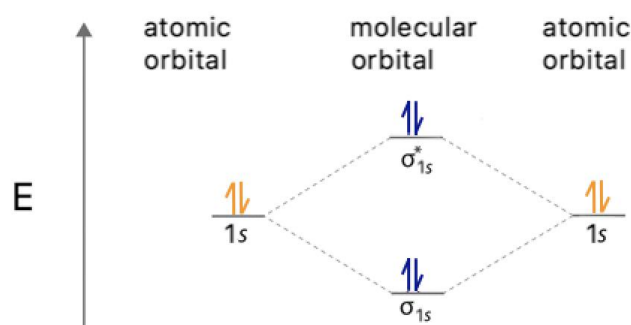
Bij het toevoegen van energie aan het molecuul gaat een elektron uit het BMO over naar het ABMO. Het bindingsgetal is dan  $(1 - 1) = 0$ : geen bindingsenergie, de binding is gebroken. Superpositie (Zie basistheorieboek) van de twee 1s AO's leidt tot vorming van een  $\sigma$ - en een  $\sigma^*$ -MO: als de AO's in fase zijn, zorgt dat voor een hogere elektronendichtheid tussen de kernen:  $\sigma$ -MO. Uit fase zorgt voor een knoop in het midden en een grotere elektronendichtheid weerszijden van de kernen:  $\sigma^*$ -MO. Naast de bindingsorde geeft het bindingsgetal ook aan hoe kort of opgerekt een binding is in geïoniseerde toestand.

## Dihelium en Diberyllium

Dihelium (He-He) is een hypothetisch molecuul. De MO-theorie biedt een verklaring waarom dit molecuul in de natuur niet voorkomt. Het MO-diagram voor dihelium lijkt erg op dat van (di)waterstof, maar elk heliumatoom heeft twee elektronen in zijn 1s AO in plaats van één elektron in waterstof, dus er komen nu vier elektronen in de nieuwgevormde MO's. Het resultaat is een bindingsgetal (BO) van  $(2 - 2)/2 = 0$ ; er is dus geen netto-energiewinst. Als het molecuul geïoniseerd wordt, ontstaat He<sub>2</sub><sup>+</sup> met een BO van ½; dit deeltje is wel stabiel.

Een ander molecuul dat wordt uitgesloten op basis van dit principe is diberyllium. Beryllium heeft een

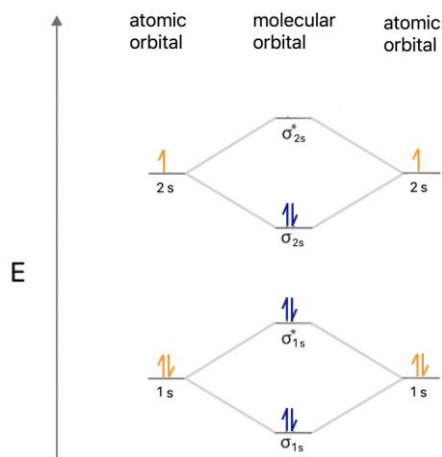
elektronenconfiguratie  $1s^2 2s^2$ : weer twee elektronen in het valentieniveau. De 2s kan echter mengen met de 2p orbitalen in diberyllium, terwijl er geen p orbitalen in het valentieniveau van waterstof of helium zijn. Dit mengen zorgt ervoor dat het ABMO  $1\sigma_u$  net iets minder antibindend is dan het BMO  $1\sigma_g$  bindend met als resultaat een heel zwakke binding: het diberylliummolecuul bestaat (en is waargenomen in de gasfase). Weliswaar heeft het een heel lage dissociatie-energie van 59 kJ mol<sup>-1</sup>.



MO-diagram van dihelium

### Dilithium

De MO theorie voorspelt correct dat dilithium een stabiel molecuul is met een bindingsorder van 1 (configuratie  $1\sigma_g^2 1\sigma_u^2 2\sigma_g^2$ ). De 1s AO's zijn volledig gevuld, overlappen niet, worden onveranderde 1s-MO's en dragen dus niet bij aan de binding. In het vervolg kijken we dus alleen naar de valentieschil. Dilithium heeft in de gasfase een veel lagere bindingssterkte dan (di)waterstof, omdat de 2s elektronen verder verwijderd zijn van de kern. In een meer gedetailleerde analyse waarbij de invloed van alle elektronen op elk orbitaal meegewogen wordt, hebben beide  $1\sigma$ -orbitalen een hogere energie dan de 1s AO en de bezette  $2\sigma$  MO is ook hoger in energie dan de 2s AO.



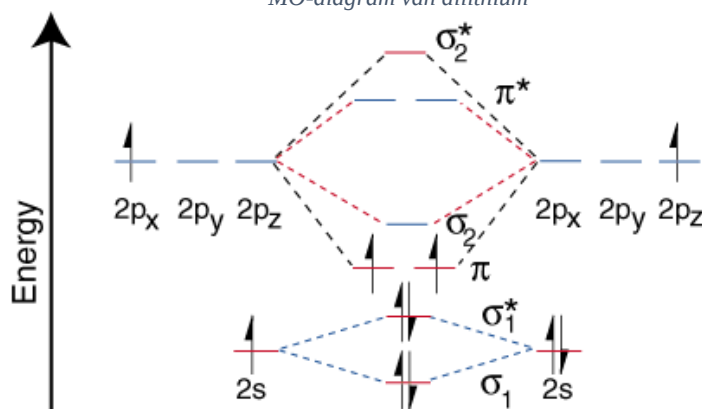
### Diboor

Voor het MO-diagram van diboor (B-B, elektronenconfiguratie

$1\sigma_g^2 1\sigma_u^2 2\sigma_g^2 2\sigma_u^2 1\pi_u^2$ ) moeten we een AO-overlapmodel van p-orbitalen introduceren. De drie haltervormige p-orbitalen hebben gelijke energie en staan onderling loodrecht (in de x-, de y- en de z-richting) op elkaar. De p-orbitalen in de z-richting ( $p_z$ ) kunnen een rotatiesymmetrische overlap geven rond deze as en vormen zo een  $\sigma$ - en een  $\sigma^*$  MO. De twee andere p-orbitalen ( $p_y$  en  $p_x$ ) overlappen zijdelings. Deze orbitaal is niet symmetrisch t.o.v. de molecuulas, het is dus een  $\pi$ -orbitaal. De beide p-AO's ( $p_y$  en  $p_z$ ) vormen een paar  $\pi$ -MO's met gelijke energie (ontaard) en kunnen lagere of hogere energie hebben dan de  $\sigma$ -orbitaal.

In diboor doen de 1s- en 2s-elektronen niet mee aan de binding, maar de beide elektronen in de 2p-orbitalen bezetten de  $2\pi_{p_y}$  en de  $2\pi_{p_x}$  MO's met een BO = 1. Beide elektronen hebben dezelfde energie (zijn ontaard), diboor is dus een diradicaal en omdat de spins parallel staan is het molecuul paramagnetisch.

In bepaalde diboranen zijn de booratomen aangeslagen en geldt BO = 3.



MO diagram van diboor

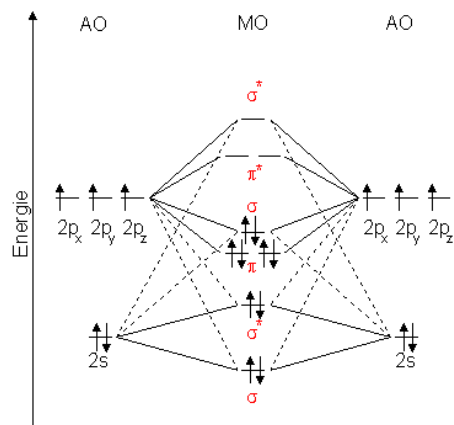
### Dikoolstof

Evenals dibor is dikoolstof ( $1\sigma_g^2 1\sigma_u^2 2\sigma_g^2 2\sigma_u^2 1\pi_u^4$ ) een reactief molecuul in de gasfase. Het molecuul heeft twee  $\pi$ -bindingen en geen  $\sigma$ -binding. Probeer dit diagram zelf op te stellen met de kennis die je hier hebt opgedaan.

### Distikstof

Bij  $N_2$  vindt een herschikking plaats t.o.v. het vertrouwde diagram doordat de twee MO's mengen en vanwege de onderlinge afstoting: de  $\sigma_{2p}$  en de  $\sigma_{2s}$  MO gedragen zich daardoor meer antibindend. Verder ondervindt de  $\sigma_{2p}$  een grote energiesprong.

De BO van  $N_2$  ( $1\sigma_g^2 1\sigma_u^2 2\sigma_g^2 2\sigma_u^2 1\pi_u^4 3\sigma_g^2$ ) is 3 omdat er nu twee elektronen extra zitten in het  $3\sigma$  MO en het molecuul is diamagnetisch. Dit diagram correleert heel goed met het foto-elektrisch spectrum



MO-diagram van distikstof

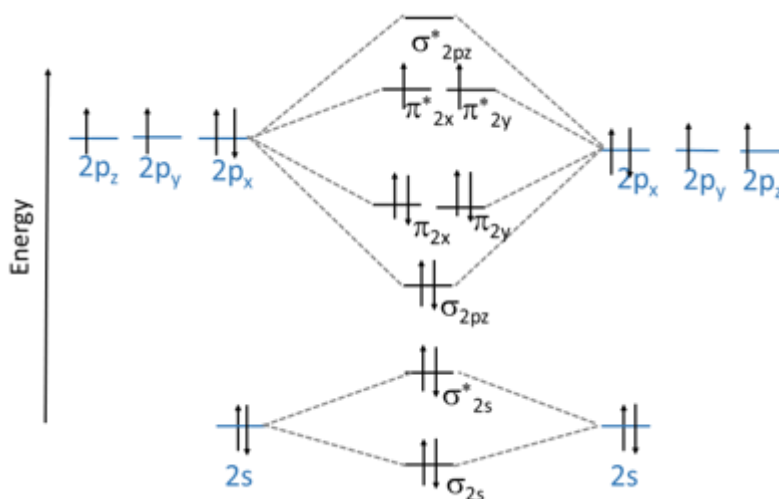
### Dizuurstof

$O_2$  is een voorbeeld van een paramagnetisch molecuul. BO van  $O_2 = 2$ .

Het MO-diagram van  $O_2$  wijkt enigszins af van dat van de voorgaande twee-atomige moleculen, omdat de  $\sigma_p$  MO nu lager in energie is dan de  $2\pi$  orbitalen. Dat komt door de interactie tussen de  $2s$ - en de  $2p$ -MO's.

De HOMO heeft in de grondtoestand twee ongepaarde elektronen met dezelfde spin. Dit tripletzuurstof is dus een paramagnetisch diradicaal. De eerste aangeslagen toestand levert singletzuurstof waarin een van de HOMO's gepaarde elektronen heeft.

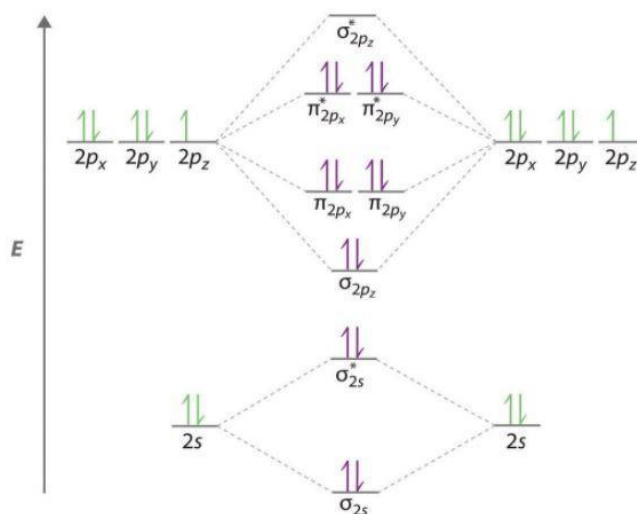
De BO neemt af en de bindingslengte neemt toe in de volgorde  $O_2^+$  (112,2 pm),  $O_2$  (121 pm),  $O_2^-$  (128 pm) en  $O_2^{2-}$  (149 pm).



MO diagram: grondtoestand van dizuurstof

### Difluor en dineon

In difluor ( $F_2$ ) bezetten twee extra elektronen de  $\sigma_{2p}^*$  met een BO = 1. In dineon ( $Ne_2$ ) is, zoals in dihelium, het aantal bindende en antibindende elektronen gelijk. Dit molecuul bestaat dus niet.



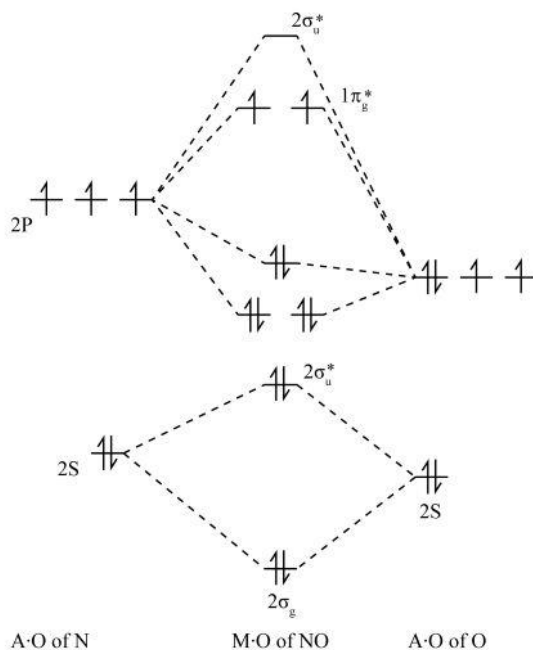
### 1.1.4. Heteronucleaire twee-atomige moleculen

Bij heteronucleaire twee-atomige moleculen treedt menging van AO's alleen op als beide atomen ongeveer dezelfde elektronegativiteit hebben. In koolstofmonoïoxide (CO) heeft het O 2s-orbitaal een veel lagere energie dan het C 2s. Daarom is er nauwelijks menging. De elektronenconfiguratie ( $1\sigma^2 1\sigma^{*2} 2\sigma^2 2\sigma^{*2} 1\pi^4 3\sigma^2$ ) is dezelfde als die van  $N_2$ . De g- en u-subscripten zijn niet meer van toepassing door het ontbreken van symmetrie.

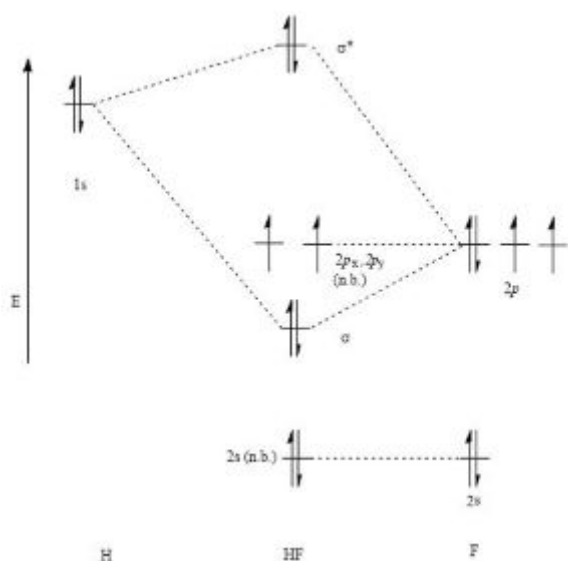
In HF kan het H 1s-orbitaal mengen met het fluor 2p<sub>z</sub> orbitaal tot een  $\sigma$ -orbitaal: beide AO's hebben ongeveer dezelfde energie. De elektronenconfiguratie van HF ( $1\sigma^2 2\sigma^2 3\sigma^2 1\pi^4$ ) maakt duidelijk dat de andere elektronen in drie NBMO's (lone pairs) zitten en dat BO = 1. Het meest elektronegatieve atoom is het meest energetische omdat dat het meest lijkt op zijn AO. Dit verklaart waarom dat atoom ook de grootste elektronendichtheid heeft. M.b.v. de LCAO-MO methode kunnen we een beter begrip krijgen (minder statisch) dan met Lewisstructuren. Verdere verfijning op het gebied van energieniveaus kan verkregen worden met de Schrödingervergelijking in de kwantummechanica.

### Stikstofmono-oxide

NO is een heteronucleair molecuul dat menging vertoont. Het MO-diagram is hetzelfde als dat van homonucleaire moleculen. NO heeft een BO van 2,5 en is paramagnetisch. Het energieverval tussen de 2s orbitalen is groot genoeg zodat elk atoom zijn eigen niet-bindende  $\sigma$  orbitalen levert. Merk op dat geïoniseerd  $NO^+$  een sterkere binding (BO = 3) heeft (een 3-voudige binding) en dat dit ion diamagnetisch is.



MO-diagram van NO



MO-diagram van HF

rood (negatieve fase) weergegeven. In  $\text{CO}_2$  liggen de energieniveaus van de C 2s, de C 2p en de O 2p tamelijk dicht bij elkaar (resp. -19,4; -10,7; -15,9 eV). De O 2s wijkt daar significant van af (-32,4 eV).

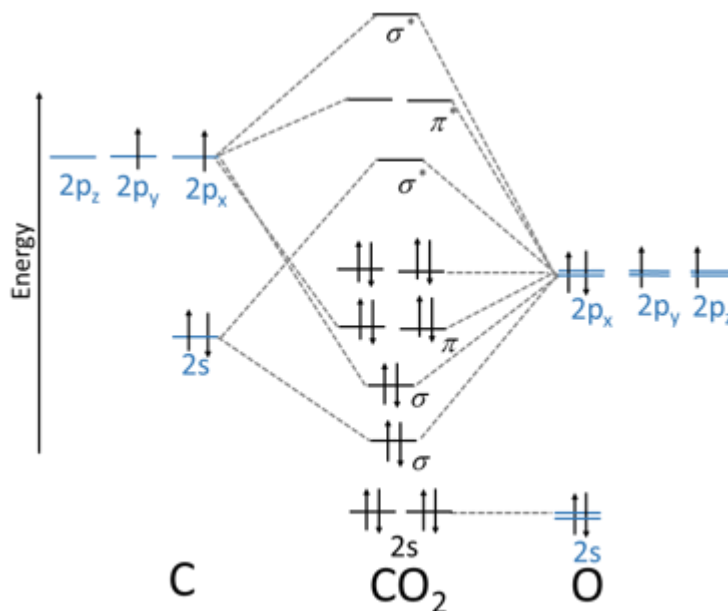
### Waterstoffluoride

HF is een heteronucleair molecuul met menging. Zijn MO-diagram wijkt enigszins af: het  $\pi$ -orbitaal en de  $\sigma_{2s}$  is niet-bindend. Het valentie-elektron van H heeft interactie met de 2p-elektronen van F.  $\text{BO} = 1$  en het molecuul is diamagnetisch.

### 1.1.5. Drie-atomige moleculen

#### Koolstofdioxide

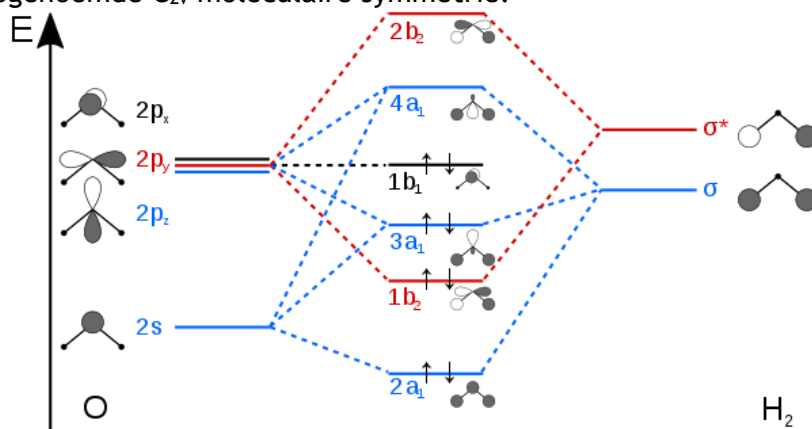
$\text{CO}_2$  is een lineair molecuul met een totaal van zestien elektronen in zijn valentieschil. Koolstof is het centrale atoom van het molecuul en de hoofdas (z-as) loopt door het centrale C-atoom en de twee lineair gebonden O-atomen. De orbitaallobben worden bij afspraak blauw (positieve fase) en



MO-diagram van  $\text{CO}_2$

### Water

Bij niet-lineaire moleculen is de orbitaalsymmetrie niet  $\sigma$  of  $\pi$  maar afhankelijk van de symmetrie van elk molecuul. Water ( $\text{H}_2\text{O}$ ) is een gebogen molecuul (de bindingshoek is  $104,5^\circ$ ) met zogenoemde  $C_{2v}$  moleculaire symmetrie.



Het foto-elektrisch spectrum is volledig in overeenstemming met dit MO-diagram. De twee equivalente niet bindende elektronenparen (lone pairs; konijnenoren) ontbreken in dit MO-plaatje van  $\text{H}_2\text{O}$ .

Waterstofsulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) heeft dezelfde  $C_{2v}$  symmetrie met 8 valentie-elektronen maar de bindingshoek is slechts  $92^\circ$ .

## 1.2. Coördinatieverbindingen

Coördinatieverbindingen of (metaal)complexen zijn chemische verbindingen die bestaan uit één of meer (transitie of overgangs-)metalen en één of meer liganden. In de techniek is het verschijnsel ook bekend onder de naam chelatatie. Een ligand is een neutraal molecuul of een ion dat een vrij elektronenpaar heeft (negatief ion), dat gebruikt kan worden om een binding te vormen met een metaalion. Een coördinatieverbinding is neutraal (coördinatieverbinding) of geladen (complex ion). In het laatste geval heeft het een positief of negatief tegenion bij zich. Een opvallende eigenschap van coördinatieverbindingen is dat ze meestal een karakteristieke kleur aannemen, alsook bijzondere magnetische en spectroscopische eigenschappen vertonen.

### 1.2.1. Basisconcepten

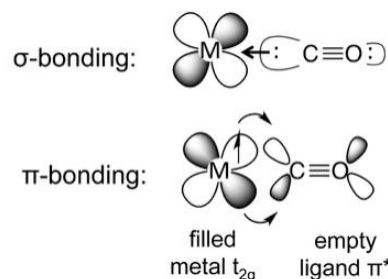
De binding tussen een metaalion en een ligand is een covalente binding met een partieel ionair karakter, waarbij het bindend elektronenpaar afkomstig is van het ligand alleen (een zogenaamde elektronenpaardonor). Daarom wordt de binding ook wel een donor-acceptorbinding, coördinatief-covalente binding of datieve binding genoemd.

Een voorbeeld: de verbinding  $[\text{CoCl}(\text{NH}_3)_5]\text{Br}_2$  bestaat uit een kobaltion (met lading  $3+$ ) met 5 (ongeladen)  $\text{NH}_3$ -moleculen en een negatief geladen chloride-ion aan zich gebonden. Dit geheel heeft een lading van  $2+$ , dus zijn er 2 bromide-ionen aanwezig als tegenionen.

### 1.2.2. Liganden

De liganden binden aan het centrale metaalion via de donatie van een vrij elektronenpaar. Dit levert een  $\sigma$ -binding op. Wanneer de d-orbitalen van het metaalion ook een  $\pi$ -binding kunnen vormen met de p-orbitalen op de liganden wordt er elektronendichtheid terug gedoneerd. Men spreekt in dit geval naast  $\sigma$ -donatie ook van  $\pi$ -terug-donatie. Het bekendste ligand waarbij dit voorkomt is CO (carbonyl; zie hiernaast).

Het coördinatiegetal van een complex geeft weer hoeveel donoratomen er aan het metaalion gebonden zijn. Hierbij moet men rekening houden met de verschillende soorten liganden:



*Liganden met 1 donoratoom:* deze liganden kunnen slechts één elektronenpaar doneren aan het metaalion en worden daarom monodentate liganden genoemd. Voorbeelden in deze context zijn ammoniak, water en koolstofmonoxide.

*Liganden met meer dan 1 donoratoom (deze worden polydentate liganden of chelaten genoemd):*

- 2 donoratomen (bidentaats ligand), zoals bijvoorbeeld ethyleendiamine, oxalaat, aminoacetaat en acetylaceton
- 3 donoratomen (tridentaats ligand), zoals di-ethyleentriamine
- 4 donoratomen (tetradentaats ligand)
- Meer dan 4 donoratomen: zoals bijvoorbeeld EDTA (hexadentaats)

#### Coördinatiegetal toekennen

Het coördinatiegetal wordt aan een complex ion of een coördinatieverbinding toegekend op basis van het aantal donoratomen dat zich rond het centraal metaalion heeft geplaatst.

**Voorbeeld 1** -  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_6]^{4+}$ : Hierbij zit een platina(IV+)ion gecoördineerd met 6 ammine ( $\text{NH}_3$ )-liganden. Elk ammine-ligand bezit op stikstof een vrij elektronenpaar, dat gebruikt wordt voor de coördinatief covalente verbinding. Aangezien er 6 van dergelijke liganden zijn, betekent dit dat het coördinatiegetal 6 bedraagt.

**Voorbeeld 2** -  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_2(\text{en})_2]^{2+}$ : Hierbij zit een kobalt(II)ion gecoördineerd met 2 ammine-liganden en 2 ethyleendiamine-liganden. Elk ammine-ligand bezit een vrij elektronenpaar op stikstof; elk ethyleendiamine heeft 2 stikstoffen met elk een vrij elektronenpaar en bezit dus 2 donoratomen. Dat betekent dat deze verbinding als coördinatiegetal 6 draagt.

**Voorbeeld 3** -  $[\text{Hg}(\text{CN})_3(\text{CO})_2]^-$ : Hierbij zit een kwik(II)ion gecoördineerd met 3 cyano ( $\text{CN}$ )-liganden en 2 carbonyl-liganden. Elk cyano-ligand heeft een vrij elektronenpaar op stikstof; elk carbonyl-ligand bezit een vrij elektronenpaar op koolstof. Dat betekent dat het coördinatiegetal van dit complex 5 is.

#### Zuur gedrag van metaalionen in water

De metaal-ligand-binding kan worden beschreven als de interactie tussen een Lewisbase en een Lewiszuur. Hierbij neemt het metaalion de rol van het Lewiszuur over en de liganden die van de Lewisbase. In een waterige oplossing zijn alle ionen gehydrateerd. Een voorbeeld vormt  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$  of kortweg  $\text{Fe}^{3+}(\text{aq})$ . Veel gehydrateerde ionen (dit zijn zogenaamde aqua-complexen) reageren in een oplossing als een zwak zuur:



De zuursterkte van het gehydrateerde metaalion is afhankelijk van de sterkte van de binding tussen het centraal metaalion en het zuurstofatoom van de gebonden watermolecuul. Als deze binding zeer sterk is, dan wordt de O-H-binding in water verzwakt en kan een  $\text{H}^+$ -ion worden afgesplitst.

De sterkte van de binding tussen het metaalion en het zuurstofatoom in water is afhankelijk van 2 belangrijke factoren:

- Op basis van de elektrostatistische aantrekkingskracht tussen het kation en de waterdipool (wet van Coulomb) kan men concluderen dat kleine ionen met een hoge lading (bijvoorbeeld  $\text{Fe}^{3+}$ ) het sterkst zuur zullen vormen in combinatie met water.
- Als het kation (centraal metaalion) een lewiszuur is dat over lege atoomorbitalen beschikt (transitiemetalen uit periode 4, 5 en 6), heeft de binding tussen het metaalion en het zuurstofatoom een covalent karakter. De binding wordt dus versterkt en het zure karakter verhoogt.

### Geometrische structuur

Afhankelijk van het aantal liganden en de lading kan een complex verschillende geometrische vormen aannemen, meestal een waarbij de liganden en vrije elektronen zo ver mogelijk van elkaar zitten. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de verschillende geometrische structuren van een complexverbinding.

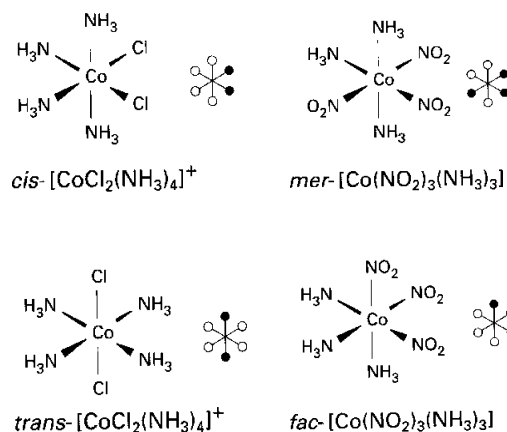
| coördinatiegetal | geometrie                            | hybridisatie van het metaalion | Voorbeeld                         |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 2                | lineair                              | sp                             | $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$    |
| 3                | trigonaal vlak                       | $\text{sp}_2$                  | $[\text{PdCl}_3]^-$               |
| 4                | tetraëdrisch                         | $\text{sp}_3$                  | $[\text{Zn}(\text{CN})_4]^{2-}$   |
| 4                | vierkant vlak (tetragonaal)          | $\text{dsp}_2$                 | $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$   |
| 5                | vierkant piramidaal                  | $\text{d}_2\text{sp}_2$        | $[\text{VOCl}_4]^{2-}$            |
| 5                | trigonaal bipyramidaal               | $\text{dsp}_3$                 | $\text{Fe}(\text{CO})_5$          |
| 6                | octaëdrisch                          | $\text{d}_2\text{sp}_3$        | $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ |
| 7                | pentagonaal bipyramidaal             | $\text{d}_3\text{sp}_3$        |                                   |
| 8                | vierhoekig antiprisma                | $\text{d}_4\text{sp}_3$        | $[\text{Mo}(\text{CN})_8]^{4-}$   |
| 9                | drievoudig afgeknot trigonaal prisma | $\text{d}_5\text{sp}_3$        | $[\text{ReH}_9]^{2-}$             |

Sommige metaalionen kunnen nog meer liganden coördineren. De oorzaak hiervan ligt in de relatieve grootte van de liganden en de positieve lading op het metaalion. Zo werd in 2007 melding gemaakt van een opmerkelijk stabiel lood-complex dat door niet minder dan 15 heliumliganden werd omringd:  $[\text{PbHe}_{15}]^{2+}$ .

### 1.2.3. Isomerie bij anorganische complexen

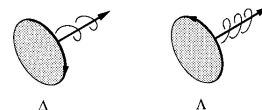
In de anorganische chemie bestaan diverse soorten isomeren, meer nog dan in de organische chemie. Veel verbindingen kunnen dan ook in meerdere vormen bestaan. De belangrijkste vormen zijn:

**Stereo-isomerie:** Bij vierkante complexen komen *cis*- en *trans*-isomeren voor, bijv. bij  $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  of  $[\text{CoCl}_2(\text{NH}_3)_4]^+$ . Bij octaëdrische complexen komen *cis*, *trans*, *mer* en *fac* isomeren voor.



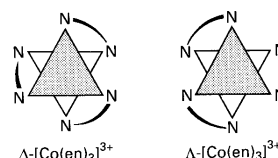
Conformatie-isomerie: Bijvoorbeeld vlakke en tetraëdrische  $[\text{CuCl}_4]^{2-}$  ionen. In dit geval gaat het tetraëdrische isomeer bij drukverhoging in de vierkante vorm over

Bindings-isomerie: Bijvoorbeeld nitrietionen die coördineren via O (nitrito) of via N (nitro). En thiocyanationen die coördineren via N (N-thiocyanato) of via S (S-thiocyanato)



Optische isomeren: Analoog aan organische chemie; hier vooral bij octaëders.  $\text{cis-}[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]$  heeft een  $\Delta$  en een  $\Lambda$ -vorm. (zie hiernaast)

Ligandisomerie: Bijv. 2-methylpyridine en 3-methylpyridineverbindingen



Solvaatisme: Bijv.  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$  en  $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2](\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}$  te onderscheiden met  $\text{AgNO}_3$  en met behulp van geleiding

Ionisatie-isomerie: Bijv.  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Br}]\text{SO}_4$  en  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{SO}_4]\text{Br}$ . Deze isomeren zijn eenvoudig te onderscheiden door ze te behandelen met  $\text{BaCl}_2$  en met  $\text{AgNO}_3$ . De eerste verbinding levert bij behandeling met  $\text{BaCl}_2$  een neerslag, de tweede geeft een neerslag bij behandeling met  $\text{AgNO}_3$ -oplossing.

## 2. Analyse

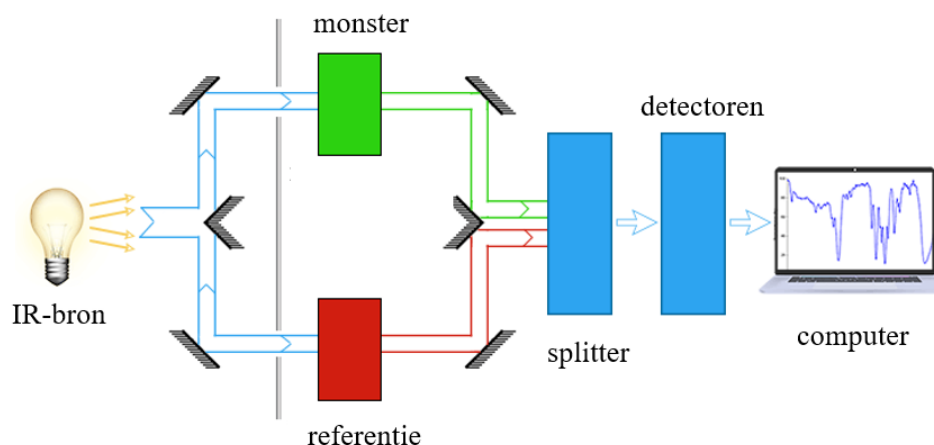
### 2.1. Infrarood Spectrometrie (IR, vibratiespectroscopie)

#### 2.1.1. Inleiding

De vibratiespectra van moleculen liggen in het infraroodgebied; deze spectra komen tot stand door overgangen tussen de verschillende vibratietoestanden van de moleculen.

Een infrarood spectrometer (figuur 2) bezit een stralingsbron die infrarode elektromagnetische straling uitzendt. Als stralingsbron worden keramische elementen gebruikt die elektrisch verhit worden totdat ze rood of wit gloeien. Ook een verhitte wolframdraad of -band is geschikt als stralingsbron voor infrarode straling.

Het licht-verstrooiende onderdeel moet uiteraard van een zodanig materiaal zijn dat het de infrarode straling doorlaat: bijv. een prisma van steenzout ( $\text{NaCl}$ ; wordt niet meer gebruikt in nieuwe instrumentatie). Andere geschikte materialen zijn:  $\text{KBr}$ ,  $\text{CsBr}$ . In toenemende mate worden tegenwoordig in infrarood spectrometers tralies als licht-verstrooiend medium toegepast.



Figuur 2 Principe van de IR-spectrofotometer

De infrarode straling wordt gedetecteerd met een thermokoppel. Als op het thermokoppel IR straling valt treedt er verwarming op. De hierdoor veroorzaakte spanning over het thermokoppel is een maat voor de hoeveelheid licht. De fotonen van de IR straling hebben te weinig energie om elektronen uit metalen vrij te maken.

#### 2.1.2. Moleculaire vibratiebewegingen

Grotere moleculen voeren een zeer groot aantal trillingsbewegingen uit: hierin zijn de vibraties van atoomparen onderling als het ware gecombineerd tot verschillende, onafhankelijke vibratiebewegingen waaraan, in principe, alle atomen in het molecuul meedoen (deze bewegingen worden normaalvibraties of 'normal modes' genoemd). De term onafhankelijk wil zeggen, dat de normaalvibraties elkaar onderling op geen enkele wijze beïnvloeden. In de IR-spectroscopie zijn (vrijwel) alleen de laagste vibratieniveaus bezet; de enige overgangen die wij dan ook als regel in het IR-spectrum kunnen terugvinden als absorptiebanden zijn de grondtonen (de overgangen van de grondtoestand naar de eerste aangeslagen toestand) van elk van de normaalvibraties: de z.g. fundamentele banden. In de IR-spectra van grotere moleculen zullen dan ook, in tegenstelling tot het (heteronucleaire) twee-atomige molecuul waarvan het spectrum uitsluitend bestaat uit één fundamentele band, de absorptiebanden te zien zijn van vele grondtoon-normalvibraties.

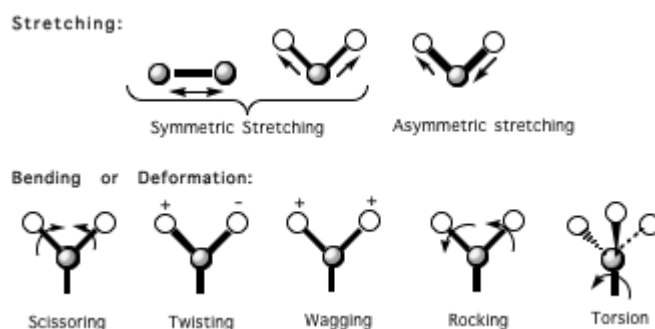
Hoeveel verschillende, onafhankelijke vibratiebewegingen een molecuul kan uitvoeren (met andere woorden, het aantal normaalvibraties) hangt af van:

- Het aantal atomen in het molecuul;
- De vorm, of beter, de symmetrie van het molecuul.

Hoe zullen nu de normaalvibraties, de verschillende onafhankelijke trillingsbewegingen van een molecuul er uitzien? In de praktijk wordt (onder andere) onderscheid gemaakt tussen:

– *Rekvibraties (of valentietrillingen; stretching)*. Dit zijn vibraties waarbij alleen de afstand tussen –door een chemische binding aan elkaar gebonden– atomen varieert.

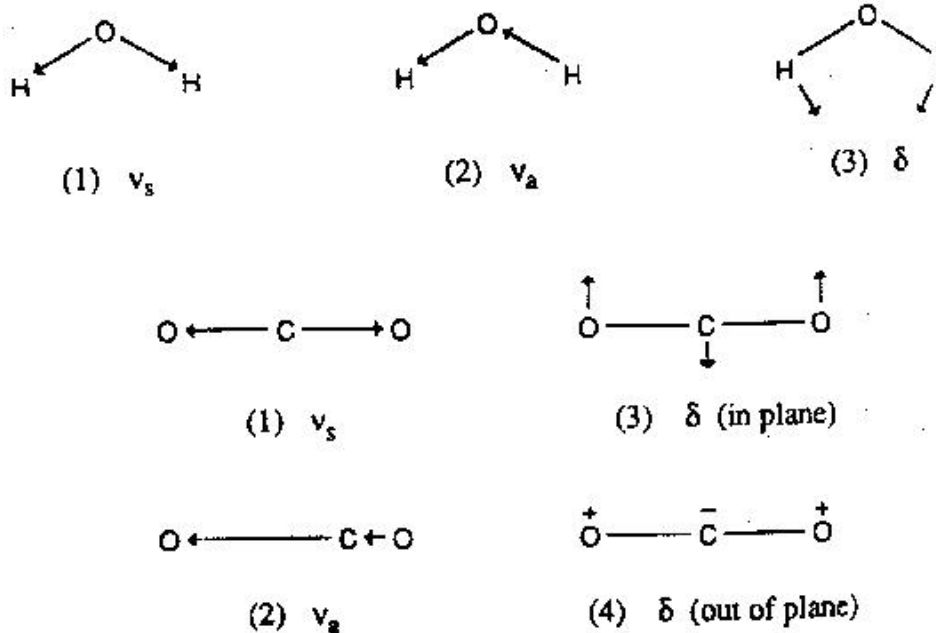
– *Buigvibraties (buigingsvibraties of deformatietrillingen; bending, deformation)*. Dit zijn bewegingen waarbij bindingshoeken variëren.



Figuur 3 De verschillende vibratiemogelijkheden

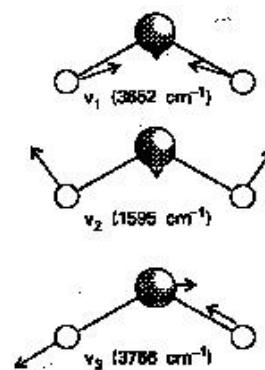
In figuur 3 worden de mogelijke rek- en buigvibraties getoond van een symmetrisch, twee/drie-atomig, niet-lineair AB-subsysteem (zwart/wit; zoals dat als functionele groep kan voorkomen in bv.  $\text{R-NH}_2$ , of  $\text{RNO}_2$ ). In de tekening geeft de streep naar beneden de rest van het molecuul aan; de tekens + en – geven de trilling *boven* en respectievelijk *onder* het vlak van tekening aan.

Zoals aangegeven in figuur 4 worden rekvibraties vaak aangeduid met het symbool  $\nu$ , en buigvibraties met het symbool  $\delta$ . Een symmetrische rekvibratie wordt dan aangegeven met  $\nu_s$ , een asymmetrische met  $\nu_a$ . De aanduidingen ‘in plane’ en ‘out of plane’ betreffen de buigbewegingen ten opzichte van het (hoofd)vlak waarin het molecuul ligt.



Figuur 4 Rek- en buigvibraties

figuur 5 buigvibraties van water



Het is allereerst van groot belang dat wij ons realiseren dat elke normaalvibratie een beweging is van het gehele molecuul; we zouden kunnen zeggen dat elke normaalvibratie een combinatie is van een verzameling ‘simpele’ trillingsbewegingen. Hoe die ‘simpele’ trillingsbewegingen samengevoegd moeten worden tot de normaalvibraties wordt in zeer sterke mate bepaald door de vorm – de symmetrie – van het molecuul. Wij kunnen voor eenvoudige moleculen als  $\text{H}_2\text{O}$  en  $\text{CO}_2$  ons een voorstelling maken van de wijze waarop de atomen in de moleculen bewegen in de grondtoestand van een normaalvibratie (figuur 5). Het is echter niet mogelijk ons een voorstelling te maken van de bewegingen, behorende bij normaalvibratietoestanden met een hogere energie dan de grondtoestand (afgezien van: ‘de trilling gaat sneller’). Evenmin kunnen wij ons echt een beeld vormen van de grondtoestand en van de hogere normaalvibratietoestanden van grotere moleculen; het enige waar wij een uitspraak over kunnen doen is over de symmetrie-eigenschappen van de bewegingen die de atomen dan in de moleculen uitvoeren.

Tenslotte dit: wat wij in het spectrum zien (een absorptieband bij een bepaalde frequentie of golfgetal) correspondeert niet met de energie van een enkele (normaal)vibratie, maar met de ‘energiesprong’ behorende bij een kwantumovergang tussen twee (normaal-) vibratiebewegingen. Het is natuurlijk wel zo dat zo’n absorptieband correspondeert met een kwantumovergang van een bepaald (normaal)vibratietype (bv. een symmetrische rekvibratie die door het stralingskwantum wordt aangeslagen van de grondtoestand naar de aangeslagen toestand); je kunt nooit bv. vanuit de grondtoestand van een symmetrische rekvibratie in een aangeslagen toestand van een buigvibratie terechtkomen. Een absorptieband in een IR-spectrum geeft ons dus geen informatie over één vibratiebeweging, maar over twee vibratiebewegingen. Alleen al daarom is het niet erg zinvol je voortdurend af te vragen: hoe ziet die vibratiebeweging eruit? Maar ook het feit dat elke normaalvibratie in wezen correspondeert met een vibratie van het gehele molecuul (of, anders: met bewegingen van alle atomen van het molecuul) maakt het stellen van de vraag (zeker voor grotere moleculen) vrij zinloos.

### 2.1.3. Vorm van het IR-spectrum

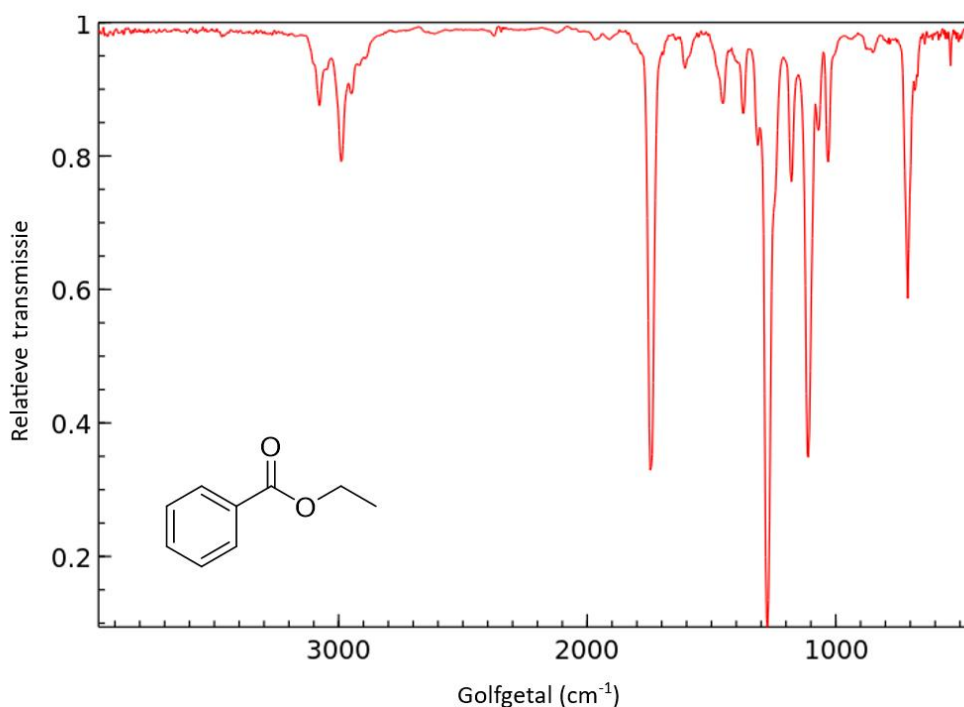
Als maat voor de absorptie wordt de transmissie  $T$  gebruikt (van 0 tot 100%):

$$T = \frac{I}{I_0}$$

waarin  $I_0$  = intensiteit van de *opvallende straling* en  $I$  = intensiteit van de *doorgelaten straling*.

Als maat voor de energie van de straling wordt doorgaans het golfgetal  $\sigma$  (in  $\text{cm}^{-1}$ ) gebruikt, waarbij de schaal lineair in het golfgetal gekozen wordt (de schaal is dus ook lineair in de frequentie).

Een voorbeeld van een IR-spectrum (het spectrum van ethylbenzoeaat,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2(\text{CO})\text{OC}_2\text{H}_5$ ) wordt gegeven in figuur 6.



**Figuur 6** IR-spectrum van ethylbenzoaat

Zoals in het voorbeeld te zien is wordt de basislijn (*Engels: baseline*) (dat wil zeggen  $I = I_0$ , 100% transmissie) altijd aan de bovenkant van het papier gekozen, zodat de absorptiepieken als het ware ‘naar beneden hangen’.

De intensiteiten van bepaalde typen banden in een IR-spectrum blijken zich doorgaans ‘aan bepaalde regels te houden’, dat wil zeggen, binnen bepaalde grenzen hebben bepaalde typen vibratieovergangen vaak dezelfde overgangswaarschijnlijkheid. Daarom worden de intensiteiten van banden kwalitatief aangegeven met de aanduidingen: vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak), en v (variable). De aanduiding v wil zeggen dat voor de intensiteit van een dergelijke absorptieband geen vaste regels gegeven kunnen worden.

#### 2.1.4. Verschillende gebieden in de IR-spectra van organische verbindingen

Wij hebben al gesteld dat de verschillende absorptiebanden in het IR-spectrum van een molecuul corresponderen met overgangen van de grondtoestand naar de eerste aangeslagen toestand van normaalvibraties; onafhankelijke vibratiebewegingen waaraan alle atomen in het molecuul meedoen.

Het is (gelukkig voor de interpretatie van IR-spectra!) echter doorgaans zo dat bij de meeste van deze normaal-vibraties de bewegingen van slechts enkele atomen ten opzichte van elkaar het overgrote deel van de totale beweging van alle atomen voor hun rekening nemen. Het gevolg daarvan is nu dat de corresponderende band in het IR-spectrum dan in overheersende mate representatief is voor de bindingssituatie (binding of bindingshoek) tussen die paar atomen. Om een voorbeeld te geven: alle moleculen waarin een C=O-groep voorkomt, hebben altijd een normaalvibratie waarin de trillingsbeweging die het C-atoom en het O-atoom in de C=O-groep ten opzichte van elkaar uitvoeren (de C=O rekvibratie) dermate overheerst, dat het golfgetal en de intensiteit van de band, die door deze normaalvibratie in het spectrum veroorzaakt wordt, praktisch alleen maar bepaald wordt door de eigenschappen van de C=O-binding: we zullen een z.g. carbonylband altijd in hetzelfde gebied van het spectrum aantreffen (tussen 1840 en 1660  $\text{cm}^{-1}$ ; meestal rond 1700  $\text{cm}^{-1}$ ), met altijd ongeveer dezelfde intensiteit (very strong tot strong).

Zo kent het IR-spectrum een aantal gebieden waarin de absorpties weliswaar nog steeds afkomstig zijn van vibraties ‘door het gehele molecuul heen’, maar in sterke mate overheerst worden door de vibraties van bepaalde, in het molecuul aanwezige atoomgroepen

(zoals C=O, OH, C-H, C=C, C-C, N-H, C≡N enz.). De absorpties voor deze ‘groepen’ liggen altijd in vrij scherp bepaalde gebieden, karakteristiek voor de betrokken atoomgroep.

We zien dus dat absorpties in bepaalde spectrale gebieden karakteristiek zijn voor bepaalde typen verbindingen (gekenmerkt door de aanwezigheid van bepaalde atoomgroepen); wij noemen deze absorpties dan ook groepsfrequenties, groepsvibraties of karakteristieke absorpties.

Biedt het bestaan van groepsfrequenties op zichzelf al een enorm voordeel in de spectrometrische structuuranalyse, dan komt daar nog het volgende bij. De bijdrage van de rest van het molecuul aan het totaal van bewegingen bij een groepsvibratie heeft tot gevolg dat de precieze plaats in het groepsfrequentiegebied waar de betrokken groep absorbeert, informatie geeft over de rest van het molecuul en in het bijzonder over de ‘directe omgeving’ van de atoomgroep. En ook deze informatie is doorgaans zeer eenduidig: zo is het mogelijk om aan het precieze absorptiegolfgetal van een C=O-band te zien of het molecuul in kwestie b.v. een ester, een amide, een keton enz. is. Deze twee aspecten van de IR-spectroscopie (groepsfrequenties en de karakteristieke invloed van de rest van het molecuul) zijn van groot belang in de structuuranalyse.

Er is echter ook een gebied in het IR-spectrum ( $1500\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ ) waarin het overgrote deel van de aangetroffen absorpties afkomstig is van normaalvibraties waarbij alle atomen van het molecuul in ongeveer gelijke mate betrokken zijn: het gebied van de zg. skeletvibraties. Dit heeft een aantal consequenties, waarvan de volgende het meest belangrijk is: absorptiepatronen in dit gebied zijn volkomen karakteristiek voor het *gehele* molecuul en zijn derhalve voor elk molecuul verschillend. Zelfs tussen homologe verbindingen treden duidelijke verschillen op. Gezien het feit dat het absorptiepatroon in dit gebied zo karakteristiek is voor elk molecuul, wordt dit het ‘fingerprintgebied’ genoemd.

Een gevolg van de specificiteit van het absorptiepatroon in het ‘fingerprintgebied’ is, dat als het absorptiepatroon van een onbekende stof in dit gebied gelijk is aan dat van een referentieverbinding, gezegd mag worden met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid dat de verbindingen identiek zijn.

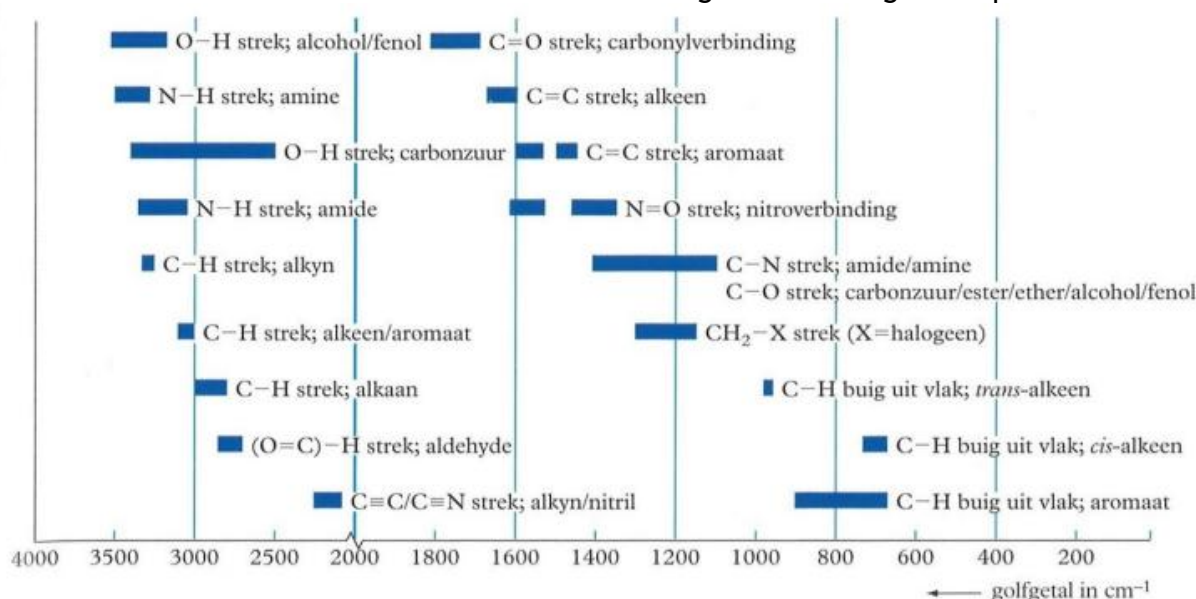
Bij het toekennen van karakteristieke absorpties komt ons nog een factor te hulp; voor een groot aantal groepsvibraties is niet alleen het frequentiegebied (golfgetalgebied) kenmerkend, maar ook de *intensiteit* van de absorptieband. In groepsfrequentietabellen (zie de tabel op de volgende pagina) wordt daarom naast het golfgetalgebied, ook altijd de intensiteit van de karakteristieke absorptie vermeld. Klopt de in een tabel vermelde intensiteit van een karakteristieke absorptie niet met de intensiteit van de band in het spectrum van een molecuul waarin wij vermoeden dat die bepaalde atoomgroep aanwezig is, dan is er gereede aanleiding tot grondige twijfel! Zo zijn carbonylabsorpties altijd strong tot very strong; vinden wij nu een medium absorptie bij bv.  $1650\text{ cm}^{-1}$ , dan is het klakkeloos toekennen van deze band aan een C=O-groep ronduit onvoorzichtig.

Tabel: Enkele karakteristieke IR-frequenties

| vibratie                 | Functionele groep | Frequentie (cm <sup>-1</sup> ) | intensiteit | opmerkingen                      |
|--------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------|----------------------------------|
| O-H strek                | Alcohol/fenol     | 3500-3200                      | Breed, s    | H-brug                           |
|                          | Carbonzuur        | 3400-2500                      | Breed, m-s  | H-brug                           |
| N-H strek                | Primair amine     | ~3500, ~3400                   | w-m         | Twee banden                      |
|                          | Secundair amine   | 3500-3300                      | w           | Één band                         |
|                          | Amide             | ~3350, 3175-3150               | m           | Twee banden                      |
| C-H strek                | Alkyn             | 3525-3250                      | Scherp, s   |                                  |
|                          | Alkeen            | 3100-3000                      | m-s         | Meerdere banden                  |
|                          | Aromaat           | 3100-3000                      | m-s         | Meerdere banden                  |
|                          | Alkaan            | 3000-2800                      |             |                                  |
|                          | Aldehyde          | 2850-2820, 2750-2700           | Scherp, w-m | Twee banden                      |
| S-H strek                | Thiol             | 2600-2550                      | w           |                                  |
| C≡N strek                | Nitril            | 2260-2240                      | Scherp, m   |                                  |
| C≡C strek                | Alkyn             | 2260-2100                      | w           | Absent in symmetrische moleculen |
| C=O strek                | Ester             | ~1745                          | s           |                                  |
|                          | Aldehyde          | ~1730                          | s           |                                  |
|                          | Keton             | ~1715                          | s           |                                  |
|                          | Carbonzuur        | ~1695                          | s           |                                  |
| C=C strek                | Alkeen            | 1670-1600                      | w-m         | Absent in symmetrische moleculen |
|                          | Aromaat           | 1600-1575, 1500-1450           | m           |                                  |
| N-H buig                 | Amide             | 1655-1610                      | m           |                                  |
|                          | Primair amine     | 1650-1560                      | Breed, m-w  |                                  |
|                          | Secundair amine   | 1515-1500                      | w           |                                  |
| N=O strek                | Nitro             | ~1560, ~1375                   | s           | Twee voor aromaten               |
| C-H buig                 | Alkaan            | 1470-1370                      | w-m         |                                  |
| C-N strek                | Amide             | ~1410                          | m           |                                  |
|                          | Amine (alifaat)   | 1250-1010                      | w-m         |                                  |
|                          | Amine (aromaat)   | 1370-1250                      | w-m         |                                  |
| C-O strek                | Carbonzuur        | 1320-1210                      | m           |                                  |
|                          | Ester             | 1290-1150, 1125-1000           | s, m        |                                  |
|                          | Alkyl-aryl ester  | 1280-1200, 1080-1020           | s           |                                  |
|                          | Alcohol, fenol    | 1255-1000                      | s           | Fenolen hoger dan alcoholen      |
| CH <sub>2</sub> -X strek | Dialkylether      | 1150-1100                      | s           |                                  |
|                          | X= F              | 1100-1000                      | s           | Mono-fluoralkaan                 |
|                          | X= Cl             | 1300-1200                      | s           |                                  |
|                          | X= Br             | 1250-1175                      | s           |                                  |
|                          | X= I              | 1200-1150                      | s           |                                  |
| C-H out of plane buig    | Aromatisch        | 900-675                        | s           |                                  |
| N-H out of plane buig    | Amide             | 800-670                        | s           |                                  |
| vs= very strong          | s=strong          | m=medium                       | w=weak      |                                  |

In figuur 7 wordt een zeer beknopt overzicht gegeven van een aantal groepsfrequentiegebieden voor organische verbindingen (de horizontale lijnen strekken zich uit over het gebied waarbinnen we de karakteristieke absorptie kunnen verwachten) (zie ook bovenstaande tabel). Boventonen van alle banden, waarvan voor de grondtoon geldt  $\sigma = 2000 \text{ cm}^{-1}$ , zullen pas boven  $4000 \text{ cm}^{-1}$  gevonden worden. De boventonen van fundamentele

frequenties met een lager golfgetal dan  $2000\text{ cm}^{-1}$  kunnen in het spectrum gevonden worden, maar we moeten ons wel realiseren dat de overgangswaarschijnlijkheid van overgangen waarvoor  $\Delta n > 1$  veel en veel lager is dan van overgangen waarvoor  $\Delta n = 1$ : er is alleen kans een boventoon aan te treffen van banden met een hoge tot zeer hoge absorptie-intensiteit.

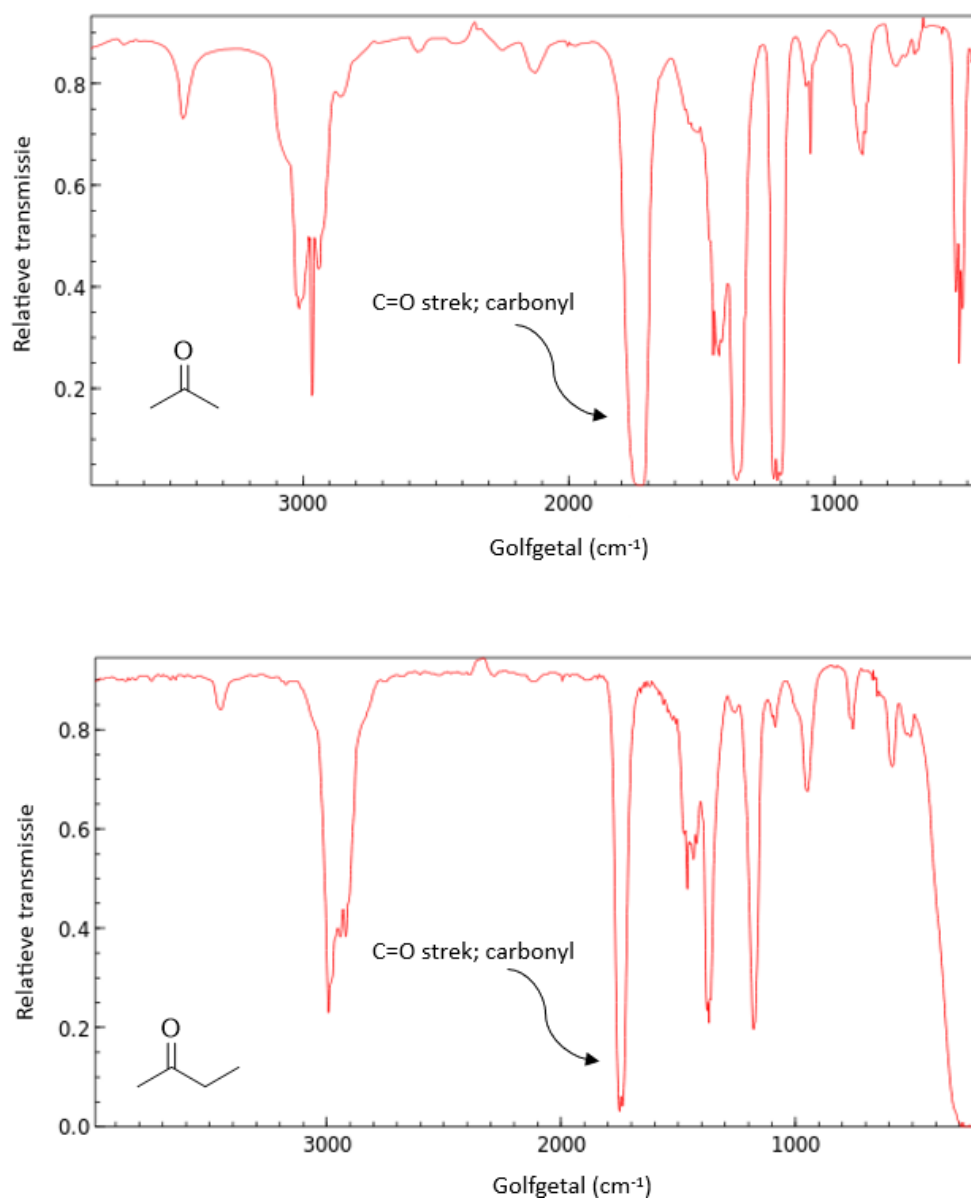


Figuur 7 Groepsfrequentiegebieden voor organische moleculen (afkomstig uit BiNaS 6<sup>e</sup> druk)

- Een IR-spectrum telt veel banden:  
Theoretisch  $3n - 6$  (bij lineaire moleculen  $3n - 5$ )  
plus combinatiebanden  
min zwakke banden/ overlappende banden/ banden buiten spectrum
- Het dipoolmoment moet veranderen tijdens de vibratie om IR actief te zijn!

Een infraroodspectrum kent dus twee belangrijke parameters die het spectrum karakteriseren, nl. de frequenties en de intensiteiten. De groepsfrequenties zijn belangrijk bij de karakterisering. In combinatie met andere informatie (chemie, NMR) kan dit een belangrijke bijdrage leveren m.b.t. de structuuropheldering. Voor een positieve identificatie is het van belang dat alle kenmerken aanwezig zijn, d.w.z. de frequenties moet(en) kloppen, evenals de intensiteit.

Veel gebruikt voor identificatie zijn de sterke absorpties rond  $1700\text{ cm}^{-1}$  van de carbonylgroep (figuur 8). Men moet zich echter realiseren dat meerdere groepen bij dezelfde frequentie hun absorptie kunnen hebben. Zo liggen bijv. ook alkenen in het gebied van  $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ .



**Figuur 8** IR-spectrum van twee ketonen: aceton en butanon.

Indien men wil beredeneren hoe de frequentie verandert bij substitutie van een groep, dan is de volgende vergelijking een goed hulpmiddel. De frequentie  $\nu$  en de bindingssterkte  $k$  zijn gerelateerd volgens:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

waarbij de gereduceerde massa  $\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$

Zo zal bij substitutie van een proton door een deuterium de C–D frequentie een factor 0,73 kleiner zijn dan de overeenkomstige C–H frequentie. Hierbij mag ervanuit worden gegaan dat de bindingssterkte gelijk blijft (probeer die maar eens uit te rekenen. Het antwoord staat op de volgende pagina). De factor voor H–H en D–D is mooier. Deze is precies  $\sqrt{2}$  (controleer dit op net zoals voor C–H en C–D).

### Voorbeeldopgave

Bereken het verschil in frequentie wanneer een H atoom in een C–H binding wordt vervangen door een D atoom. Ga ervanuit dat de sterkte van de binding tussen C en H gelijk is aan die van C en D.

Uitwerking

$$\text{voor C-H: } \mu = \frac{m_C \cdot m_H}{m_C + m_H} = \frac{12 \cdot 1}{12 + 1} = \frac{12}{13}$$

$$\text{voor C-D: } \mu = \frac{m_C \cdot m_D}{m_C + m_D} = \frac{12 \cdot 2}{12 + 2} = \frac{24}{14}$$

De verhouding tussen C-H en C-D is dan:

$$\frac{\nu_{C-D}}{\nu_{C-H}} = \frac{\frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu_{C-D}}}}{\frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu_{C-H}}}} = \frac{\sqrt{\frac{1}{\mu_{C-D}}}}{\sqrt{\frac{1}{\mu_{C-H}}}} = \frac{\sqrt{\frac{14}{24}}}{\sqrt{\frac{13}{12}}} = \sqrt{\frac{14 \cdot 12}{13 \cdot 24}} = \sqrt{\frac{168}{312}} = \sqrt{0,54} = 0,73$$

## 3. Fotochemie

---

### 3.1. Halfgeleiders

Halfgeleiders zijn materialen die tussen (elektrische) geleiders en isolatoren in zitten. Geleiders geleiden stroom altijd goed waar isolatoren stroom altijd slecht geleiden. Voor halfgeleiders geldt dat invloed van buitenaf bepaalt of het materiaal wel of niet stroom geleidt. Dit kan door middel van warmte of licht. In dit geval kijken wij enkel naar de invloed van licht.

#### 3.1.1. Band-gap

Voor atomen geldt dat de orbitalen waarin zich de elektronen bevinden verdeeld zijn op basis van energie. Orbitalen die een lage energie hebben worden het eerst gevuld en orbitalen met hogere energie pas wanneer de orbitalen met lagere energie vol zitten. Dit wordt het aufbau-principe genoemd.

Men spreekt bij atomen van een hoogst bezet orbitaal (HOMO) en een laagst onbezet orbitaal (LUMO). De HOMO is het orbitaal waar nog wel elektronen in zitten en de LUMO is het orbitaal dat daar net boven zit in energie en daarmee leeg is.

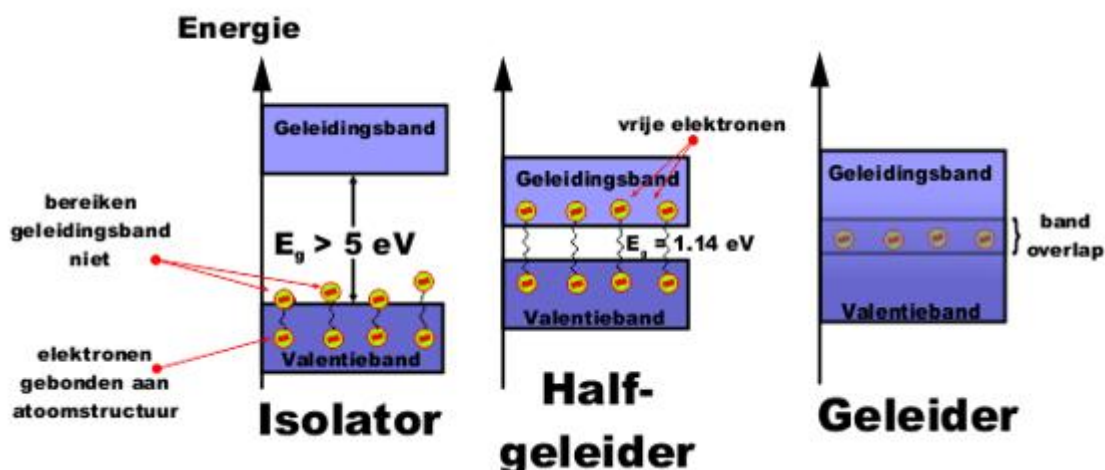
Wanneer meerdere atomen samenkomen dan voegen alle HOMO orbitalen zich samen alsmede alle LUMO orbitalen. Hoe meer deeltjes er bij elkaar komen hoe minder er nog sprake is van een duidelijke scheiding van energie bij de HOMOs en bij de LUMOs. We spreken bij de bulk overigens ook liever van een valentieband (=VB, alle HOMOs samengenomen) en een geleidingsband (Engels conduction band=CB; alle LUMOs samengenomen). Bij geleiders is het zo dat het verschil in energie tussen VB en CB redelijk klein is en bij de bulk zelfs overlapt. Het is dan mogelijk voor de elektronen te bewegen tussen meerdere energieniveaus. Men spreekt vaak bij metalen dan ook van 'vrije' elektronen.

Voor isolatoren is het verschil tussen VB en CB dusdanig groot dat zelfs bij de bulk er nog een groot verschil te zien is in energie. Het is dan niet mogelijk voor elektronen om zicht te verdelen van VB naar CB. Als elektronen niet gemakkelijk kunnen bewegen kan er ook geen stroomgeleiding plaatsvinden.

Halfgeleiders zitten tussen geleiders en isolatoren in waarbij geldt dat er een verschil is tussen de energie van de VB en de CB, maar in de bulk wordt dat verschil zo klein dat het mogelijk is om, met behulp van bijvoorbeeld warmte of licht, wel elektronen te laten bewegen. De energie die zij dan moeten overkomen wordt de band-gap genoemd. Men drukt de band-gap uit in een aantal elektronvolt (of heel soms als golflengte).

De band-gap is per materiaal verschillend en kan met behulp van doperen aangepast worden. Men voegt dan een kleine hoeveelheid van een andere element toe om de band-gap groter dan wel kleiner te maken.

Op de volgende pagina is een afbeelding opgenomen die schematisch weergeeft hoe het werkt met de VB en CB bij geleiders/metalen, halfgeleiders en isolatoren.



### 3.2. Fotokatalyse

Fotokatalyse is het gebruiken van licht om reacties plaats te laten vinden die niet spontaan verlopen. Voor de omzettingen zijn vaak wel additionele materialen nodig die het licht op de juiste manier kunnen gebruiken om de transformatie plaats te laten vinden. In dit geval gaat het om halfgeleiders.

Wanneer een foton met voldoende energie op een halfgeleider terecht komt dan wordt er een elektron in de VB aangeslagen waardoor deze genoeg energie krijgt om naar de CB te gaan. Er is dan een 'extra' elektron in de CB die daar gebruikt kan worden voor een reductie (reageert met een oxidator). In de VB is nu een elektron minder en spreken wij van het verkrijgen van een 'gat' (in het Engels hole) met een positieve lading. Deze kan dan weer gebruikt worden voor oxidatie (of reageren met een reductor) waardoor het aantal elektronen in de VB weer klopt. Tezamen zorgt dit voor een redoxreactie die anders niet plaats zou vinden.

#### 3.2.1. Kwantumopbrengst

De kwantumopbrengst van een halfgeleider is simpelweg het percentage van het opgevangen licht dat nuttig wordt gebruikt voor het uitvoeren van een reactie. Hierbij worden zowel de hoeveelheid geproduceerde stof als de hoeveelheid licht die op het materiaal schijnt eerst gerekend naar het aantal mol.

We maken onderscheid tussen de kwantumopbrengst en de 'apparent' (=klaarblijkelijke) kwantumopbrengst.

Bij de kwantumopbrengst gaat het om de hoeveelheid product (in mol) er is geproduceerd ten opzichte van het aantal fotonen (=lichtdeeltjes; in mol) dat is opgenomen door de halfgeleider.

$$\text{kwantumopbrengst} = \frac{\text{aantal mol gevormde stof}}{\text{aantal mol opgenomen fotonen}} \cdot 100\%$$

Het is alleen lastig om te bepalen hoeveel fotonen er precies worden opgenomen door een halfgeleider. Het is wel mogelijk om te berekenen hoeveel licht er in totaal door een bron is uitgezonden.

Men gebruikt dat gegeven om de klaarblijkelijke kwantumopbrengst te berekenen. Hiervoor kijkt men niet naar het aantal mol gevormd product, maar het aantal mol elektronen dat nodig is geweest om het product te verkrijgen. Dit kan men uit de halfreactie voor de vorming voor het product halen.

$$\text{klaarblijkelijke kwantumopbrengst} = \frac{\text{aantal mol elektronen}}{\text{aantal mol uitgezonden fotonen}} \cdot 100\%$$

Het aantal mol uitgezonden fotonen kan berekend worden door middel van het vermogen van de gebruikte lamp/laser, het aantal seconden dat deze aanstaat en de golflengte van het licht dat wordt uitgezonden.

**Voorbeeld:** 0,1 g van een katalysator wordt gebruikt om een hoeveelheid water om te zetten naar onder andere waterstof. Daarvoor werd een laser gebruikt met een golflengte van 532 nm met een vermogen van 200 mW. Er bleek waterstof te ontstaan met een snelheid van 322  $\mu\text{g}$  per uur per gram katalysator.

Bereken de klaarblijkelijke kwantumopbrengst voor dit systeem.

**Antwoord:** Hiervoor moeten wij zowel berekenen hoeveel mol waterstof er geproduceerd is, hoeveel mol elektronen hierbij betrokken zijn en hoeveel mol fotonen er in totaal uitgezonden zijn.

Vanwege de gegeven eenheid voor de productie van waterstof kunnen wij zelf kiezen welk tijdsinterval er bekeken wordt. Om het makkelijk te houden kijken wij naar de productie per uur.

Dan geldt:

$$n_{\text{waterstof}} = \frac{322 \cdot 10^{-6} \cdot 0,1}{2,016} = 1,6 \cdot 10^{-5} \text{ mol}$$

Bij de productie van een mol waterstof zijn mol elektronen betrokken ( $2 \text{ H}^+ + 2 \text{ e}^- \rightarrow \text{H}_2$ ) Daarom zijn er in totaal  $3,2 \cdot 10^{-5}$  mol elektronen gebruikt.

Het aantal mol fotonen dat er uitgezonden is kan men berekenen met:

$$E_{\text{totaal}} = P \cdot t = 200 \cdot 10^{-3} \cdot 3600 = 720 \text{ J}$$

$$E_{\text{foton}} = \frac{h \cdot c}{\lambda} = \frac{6,626 \cdot 10^{-34} \cdot 3 \cdot 10^8}{532 \cdot 10^{-9}} = 3,74 \cdot 10^{-19} \text{ J}$$

$$\text{aantal fotonen} = \frac{720}{3,74 \cdot 10^{-19}} = 1,93 \cdot 10^{21} \text{ deeltjes} = 3,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$$

Dus

$$\text{klaarblijkelijke kwantumopbrengst} = \frac{3,2 \cdot 10^{-5}}{3,2 \cdot 10^{-3}} \cdot 100\% = 1\%$$

## 4. Fysische chemie

---

### 4.1. Latente warmte

Wanneer men een vaste stof of vloeistof verwarmt is er, bij benadering, per kilogram van een stof eenzelfde hoeveelheid energie nodig om die stof een graad (Celsius of Kelvin) te verwarmen. De warmte die nodig is wordt de soortelijke warmte ( $c_w$ ) genoemd. De bijbehorende formule is  $Q = c_w \cdot m \cdot \Delta T$ .

Wanneer een stof een faseverandering ondergaat van een vaste stof naar een vloeistof of van een vloeistof naar een gas dient er nog steeds energie aangevoerd te worden. Deze wordt echter niet meer gebruikt om de temperatuur van de stof te verhogen, maar enkel om de bindingen tussen deeltjes te verbreken. De energie die nodig is voor de fase-overgang wordt de latente warmte genoemd. Deze is verschillende per stof en kost normaliter veel meer energie dan het opwarmen van de stof (met 1 graad).

**Voorbeeld:** De soortelijke warmte van vloeibaar water is  $4,184 \text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ . De latente warmte voor het smelten van ijs (bij  $0^\circ\text{C}$ ) is  $334 \text{ kJ/kg}$  en die latente warmte voor het verdampen van water (bij  $100^\circ\text{C}$ ) is  $2264 \text{ kJ/kg}$ .

Bereken de hoeveelheid energie die nodig is om een blok ijs van  $400 \text{ g}$  volledig te laten verdwijnen in een pan.

**Antwoord:** Eerst dient het blok ijs te smelten. Daarna moet het opgewarmd worden tot  $100^\circ\text{C}$  en vervolgens moet al het water verdampen. Er is dan

$$Q = 0,4 \cdot 334 + 0,4 \cdot 4,184 \cdot 100 + 0,4 \cdot 2264 = 1207 \text{ kJ}$$

aan energie nodig.

### 4.2. Colligatieve eigenschappen

We spreken van colligatieve eigenschappen van mengsels wanneer de eigenschap van het mengsel enkel wordt bepaald door het aantal deeltjes B in vloeistof A. Het soort deeltjes heeft geen invloed op deze eigenschappen. Dit geldt alleen bij relatief lage concentraties. De eigenschappen komen allemaal voort uit de wet van Raoult; een franse scheikundige die onderzocht wat het effect was van het mengen van twee stoffen in verschillende verhoudingen. Wanneer het mengsel voornamelijk bestond uit een stof A met een klein beetje van stof B dan geldt dat de druk boven een oplossing gelijk is aan de molfractie van stof A maal de druk boven de pure stof A:

$$p_{\text{mengsl}} = x_{\text{oplosmiddel (A)}} \cdot p_{\text{puur oplosmiddel (A)}}$$

Bij grotere hoeveelheden B lijkt het mengsel niet meer vooral op A, maar als een mix van A en B door aantrekking dan wel afstoting van de deeltjes onderling. De wet van Raoult geldt dan niet meer.

Voorbeelden van colligatieve eigenschappen zijn vriespundaling, kookpuntsverhoging, dampdrukverlaging en osmotische druk. We bespreken hier enkel de osmotische druk niet.

#### 4.2.1. Molaliteit

Wanneer er gebruik wordt gemaakt van de concentratie van een stof in een oplosmiddel gebruikt men meestal de eenheid  $\text{mol/L}$ . We spreken dan van de molariteit van een oplossing. In sommige gevallen is het handiger te spreken over de concentratie in  $\text{mol/kg}$  oplosmiddel. We spreken dan van de molaliteit. Let op dat er een verschil is tussen molariteit en molaliteit. Waar je bij molariteit deelt door het volume van de ontstane oplossing deel

je voor de molaliteit het aantal mol door het aantal kilogram oplosmiddel. Dus niet door de totale massa van het mengsel.

Voor alle colligatieve eigenschappen wordt de molaliteit gebruikt in plaats van de molariteit.

#### 4.2.2. Vriespuntsdaling

Wanneer een zout aan water wordt toegevoegd daalt het vriespunt van het mengsel (met relatief weinig zout) lineair met de hoeveelheid zout die wordt opgelost. Dit gebruikt men om bij gladheid het gevormde ijs weer te laten smelten. Vloeibaar water is immers minder glad dan ijs. De vriespuntsdaling is enkel afhankelijk van de hoeveelheid zout dat wordt opgelost volgens:

$$\Delta T = K_f \cdot m$$

Hierin is:

- $\Delta T$  de vriespuntsdaling in  $^{\circ}\text{C}$ ;
- $K_f$  de vriespuntsdalingscoëfficiënt in  $\text{K}\cdot\text{kg}/\text{mol}$  behorende bij de vloeistof;
- $m$  de molaliteit in  $\text{mol}/\text{kg}$ .

**Voorbeeld:** Een oplossing van 15g van een medicijn in 250 g van een vloeistof levert een vriespunt op van  $-16,5^{\circ}\text{C}$ . De pure vloeistof heeft een vriespunt van  $-15^{\circ}\text{C}$ . De vriespuntsdalingcoëfficiënt is  $4,5 \text{ K}\cdot\text{kg}/\text{mol}$ .

Bereken de molaire massa van het medicijn.

**Antwoord:** Het verschil in vriespunt is  $1,5^{\circ}\text{C}$ . Invullen van de vergelijking levert dan

$$m = \frac{1,5}{4,5} = 0,33 \text{ mol/kg}$$

Er was 250 gram oplosmiddel dus het aantal mol medicijn is  $0,33 \cdot 0,25 = 0,0833 \text{ mol}$ .  
De molaire massa is dan  $15/0,0833 = 180 \text{ g/mol}$ .

#### 4.2.3. Kookpuntsverhoging

Eenzelfde effect treedt op wanneer een stof wordt opgelost in een vloeistof. Het kookpunt van het oplosmiddel neemt dan lineair toe met de hoeveelheid toegevoegde stof. Dat gebeurt volgens:

$$\Delta T = K_b \cdot m$$

Hierin is

- $\Delta T$  de kookpuntsverhoging in  $^{\circ}\text{C}$ ;
- $K_b$  de kookpuntsverhogingscoëfficiënt in  $\text{K}\cdot\text{kg}/\text{mol}$  behorende bij de vloeistof;
- $m$  de molaliteit in  $\text{mol}/\text{kg}$ .

#### 4.2.4. Clausius-Clapeyron en dampdrukverlaging

De druk boven een vloeistof schijnt ook enkel af te hangen van de hoeveelheid opgeloste stof in een oplosmiddel. Voor de dampdruk geldt echter wel dat deze afhankelijk is van de latente warmte voor verdamping van het oplosmiddel volgens:

$$\ln\left(\frac{p_2}{p_1}\right) = -\frac{\Delta H_{vap}^0}{R}\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)$$

Hierin is:

- $p_2$  de druk is van het pure oplosmiddel bij  $T_2$  in atm;
- $p_1$  de druk is van het pure oplosmiddel bij  $T_1$  in atm;
- $\Delta H_{vap}^0$  de latente warmte voor verdamping in J/mol;
- $R$  de gasconstante (8,314 J/(mol·K));
- $T_1$  en  $T_2$  de temperaturen van het pure oplosmiddel.

De formule heet de Clausius-Clapeyron formule. Je vergelijkt hiermee de dampdruk bij twee temperaturen (vaak eentje met en eentje zonder vriespuntsverlaging/kookpuntsverhoging).

**Voorbeeld:** 15 gram van een medicijn wordt opgelost in 250 gram van een oplosmiddel. De volgende eigenschappen worden gemeten:

- Het vriespunt van het pure oplosmiddel is  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  (=258,15 K);
- De latente warmte voor verdamping van het oplosmiddel is 25 kJ/mol;
- De dampdruk van het pure oplosmiddel bij  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  is 0,0075 atm;
- Het vriespunt van de oplossing met het medicijn is  $-16,5\text{ }^\circ\text{C}$  (=256,65 K);
- De molaire massa behorende bij het oplosmiddel is 100 g/mol.

Bereken de dampdruk van de oplossing met het medicijn.

**Antwoord:** Het invullen van de Clausius-Clapeyron vergelijking geeft

$$\ln\left(\frac{p_2}{0,0075}\right) = -\frac{25000}{8,314}\left(\frac{1}{256,65} - \frac{1}{258,15}\right) = -0,0681$$

Omschrijven levert

$$\frac{p_2}{0,0075} = e^{-0,0681} = 0,934$$
$$p_2 = 0,0075 \cdot 0,934 = 0,00701 \text{ atm}$$

Dat betekent dat het **pure oplosmiddel** bij  $-16,5\text{ }^\circ\text{C}$  een dampdruk heeft van 0,00701 atm.

Het aantal mol oplosmiddel is  $250/100 = 2,5$  mol. Met het eerder berekende aantal mol medicijn (zie 4.2.2) kan de molfractie oplosmiddel berekend worden.

$$x_{\text{oplosmiddel}} = \frac{2,5}{2,5 + 0,0833} = 0,968$$

De dampdruk van het **mengsel** bij  $-16,5\text{ }^\circ\text{C}$  is dan  $0,968 \cdot 0,00701 = 0,00678$  atm.

### 4.3. Invloed van de temperatuur op de evenwichtsconstante

De evenwichtsconstante is afhankelijk van de Gibbs-vrije energie behorende bij het evenwicht. Dit kan geschreven worden als:

$$\Delta G = -RT \ln(K)$$

of

$$K = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$$

Aangezien de Gibbs vrije-energie afhankelijk is van de enthalpie- en de entropieverandering van het systeem kan dit ook geschreven worden als:

$$K = e^{\frac{T\Delta S - \Delta H}{RT}}$$

Hieruit valt op te maken dat de evenwichtsconstante afhankelijk is van de temperatuur.

## 5. Biochemie

### 5.1. Classificaties van enzymen

Er zijn meerdere manieren waarmee men enzymen kan classificeren. In dit hoofdstuk worden ze ingedeeld in de soorten reacties die ze uitvoeren. Er is gekozen voor de enzymen die in de prep problems gebruikt worden zodat jij deze informatie kan gebruiken om de prep problems te maken of in ieder geval te begrijpen. Hierbij wordt per soort enzym een voorbeeld geplaatst zodat duidelijk is wat de functie van de enzymen is.

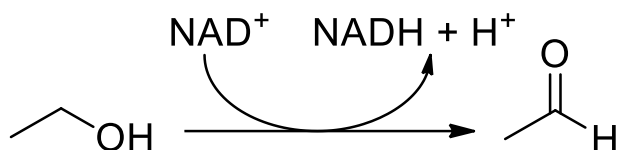
Biochemici geven vaker reacties weer met de naam van een enzym (vaak een afkorting ervan) waarbij een andere biochemicus direct kan zien wat voor enzym er gebruikt wordt om reacties uit te voeren. Het is de bedoeling dat je dat ook kan lezen.

#### 5.1.1. Oxidoreductasen

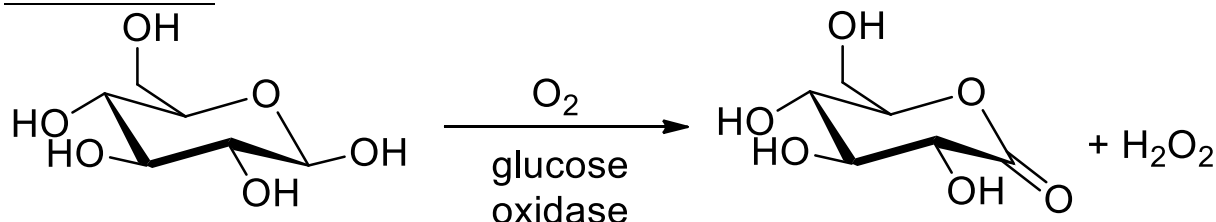
Deze groep enzymen bestaan uit meerdere subgroepen die allemaal gebruik maken van redoxreacties op omzettingen plaats te laten vinden. Zo zijn er onder andere hydrogenasen (enzymen die 2 H atomen toevoegen aan een molecuul), dehydrogenasen (halen 2 H atomen van een molecuul af) en oxidasen (voegen O toe aan een molecuul of halen er 2 H atomen vanaf).

Een aantal voorbeelden zijn:

##### Alcoholdehydrogenase



##### Glucose oxidase



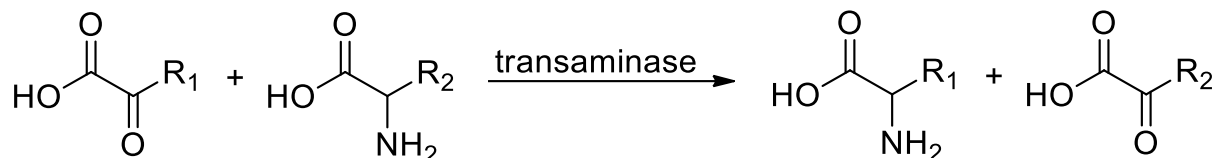
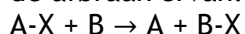
#### 5.1.2. Isomerase

Isomerasen zijn enzymen die een structuurisomeer omzetten in een ander structuurisomeer. Zo kan er bijvoorbeeld een dubbele binding worden verschoven in een molecuul, een *cis*-isomeer worden omgezet in een *trans*-isomeer of een stereocentrum worden veranderd van een *R* naar een *S* of andersom.



### 5.1.3. Transferase

Transferasen zijn enzymen die hele groepen overzetten van moleculen naar andere moleculen. Dit soort enzymen speelt een grote rol bij de formatie van ATP uit ADP of juist de afbraak ervan. De standaard vorm van een reactie die een transferase uitvoert is



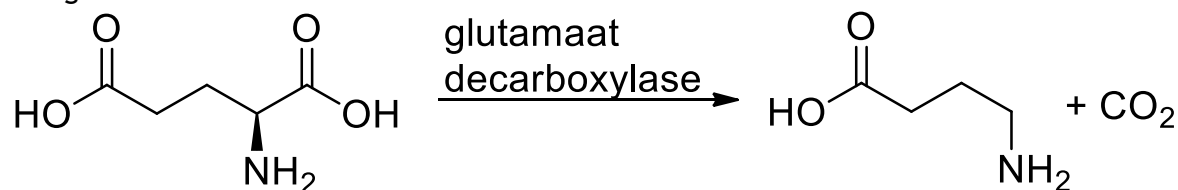
### 5.1.4. Hydrolase

Hydrolasen zijn enzymen die door middel van water een hydrolyse reactie op laten treden. Hierbij gaat het meestal om het breken van een amidebinding (of esterbinding). Omdat hydrolyse een bekende reactie zou moeten zijn wordt er hier geen voorbeeld van gegeven.

### 5.1.5. Lyase

Wanneer een binding in een molecuul door een enzym wordt verbroken zonder daarbij gebruik te maken van oxidatie/reductie of water dan wordt dat gedaan door een zogenaamd lyase. Er zijn 7 verschillende soorten lyasen die allemaal op een andere manier een molecuul breken. Een voorbeeld hiervan is een decarboxylase. Dat is een enzym dat een CO<sub>2</sub> groep afsplitst van een molecuul waarin zich (meestal) een zuurgroep bevindt.

Glutamaat decarboxylase is een bekend decarboxylase. Dit enzym haalt een zuurgroep van een glutaminezuurmolecuul af.



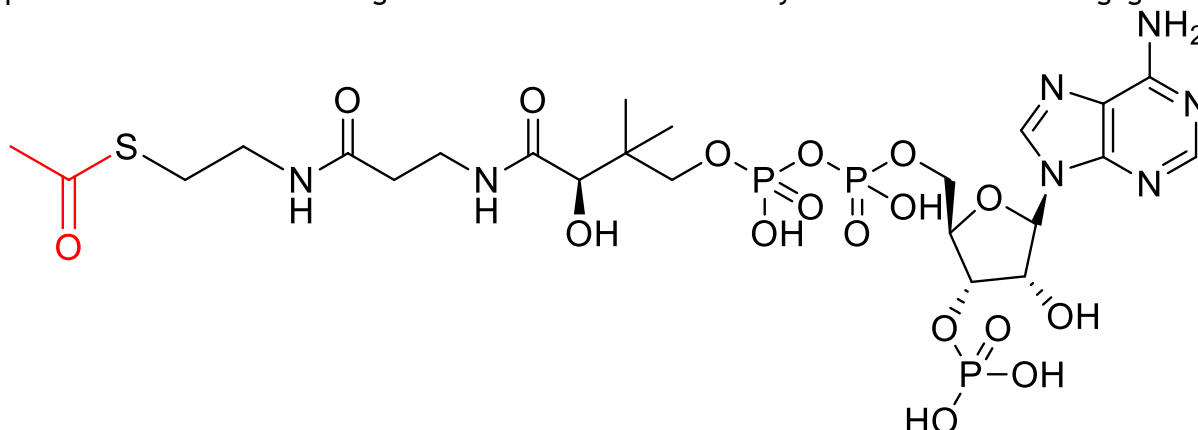
## 5.2. Substraten labelen met isotopen

Om erachter te kunnen komen wat een bepaald enzym in een meerstapsreactie kan men ervoor kiezen om een substraat in te voegen waarbij (bijvoorbeeld) waterstofatomen vervangen zijn door deuteriumatomen (D). Wanneer dit bij een enkel substraat gebeurt en men weet precies welk(e) H atoom/atomen zijn vervangen dan kan er naar de juiste D atomen worden gezocht in het product. De positie van de D atomen in het product ten opzicht van het substraat kan meer informatie geven over hoe een enzym functioneert of over hoe een gehele meerstapsreactie werkt. Dit wordt vooral gedaan wanneer er meerdere (vrijwel) identieke substraten ingebouwd worden in een product. Het is namelijk dan niet mogelijk om te zoeken naar een structuur die overeenkomt met het substraat (aangezien deze meermaals in het product zit).

In plaats van een waterstofatoom is het ook mogelijk om koolstofatomen te vervangen of eventueel S, O of N atomen. Meestal kiest men echter voor H en C.

### 5.3. Een voorbeeld van een metabole route met coenzym A

Acetyl-coenzym A (ook wel aectyl-CoA genoemd) is een molecuul die in veel biochemische processen voorkomt/ wordt gebruikt. De structuur van acetyl-CoA is hieronder weergegeven.



Het molecuul komt zowel met als zonder  $\text{CH}_3\text{CO}$  groep (in het rood weergegeven) aan de S voor. Zonder deze groep spreekt men van Coenzym A; met de groep van acetyl-coenzym A. Acetyl CoA komt veel voor bij processen die eiwitten, koolhydraten of lipiden maken.

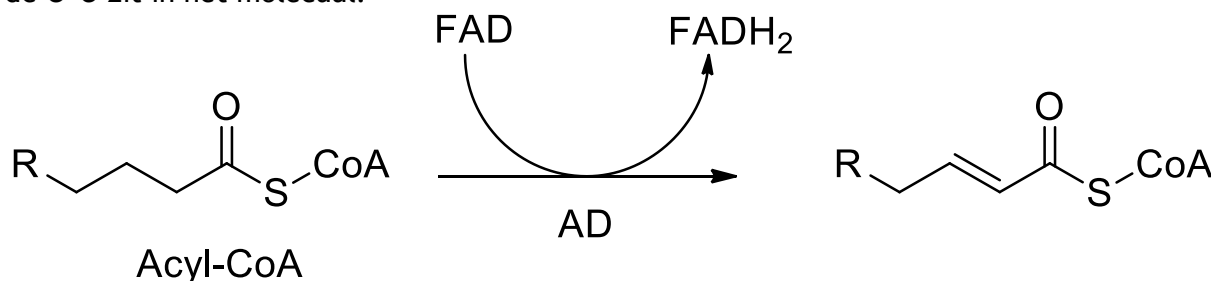
Aectyl-CoA wordt gemaakt bij de afbraak van glucose, vetzuren en aminozuren. Verder wordt het gebruikt in de synthese van biomoleculen zoals cholesterol, en vetzuren. In de citroenzuurcyclus wordt het gebruikt om een acetylgroep (de groep in het rood) te doneren aan andere moleculen. Hierbij komt energie vrij dat gebruikt wordt om ATP te vormen.

Omdat er veel processen zijn waarbij Acetyl CoA bij betrokken is wordt er in dit hoofdstuk enkel gekeken naar één proces; namelijk de  $\beta$ -oxidatie van vetzuren (ook wel de béta-oxidatie van Knoop genoemd). Dit wordt gedaan door een combinatie van 4 enzymen. Hieronder wordt besproken wat de functie van de enzymen is. Alles bij elkaar opgeteld zorgt voor de productie van de afbraak van een vetzuur en het vormen van acetyl-CoA.

Voordat de enzymen aan de slag gaan bindt er eerst een molecuul CoA aan een vertzuur door middel van omestering. Het ontstane molecuul noemen wij Acyl-CoA.

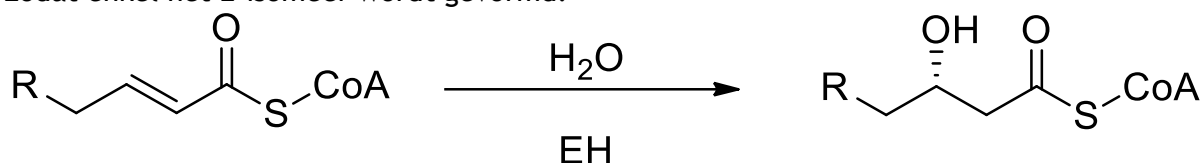
#### 5.3.1. Acyl-CoA dehydrogenase (AD)

Een molecuul acyl-CoA wordt met behulp van een molecuul FAD en het enzym acyl-CoA dehydrogenase omgezet in een enoyl. Dat is een molecuul met een dubbele binding die naast de  $\text{C}=\text{O}$  zit in het molecuul.



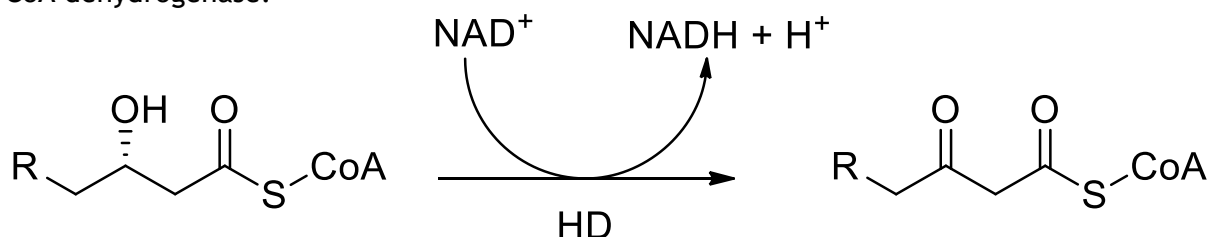
### 5.3.2. Enoyl-CoA hydratase (EH)

Vervolgens laat een enzym Enoyl-CoA hydratase de dubbele binding reageren met een watermolecuul zodat er een alcohol ontstaat. De reactie die plaatsvindt is stereospecifiek zodat enkel het L-isomeer wordt gevormd.



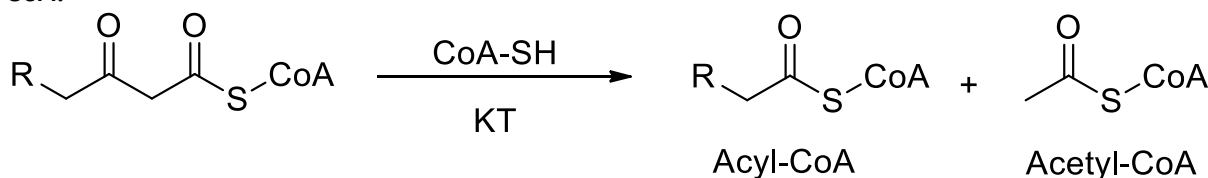
### 5.3.3. 3-L-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HD)

Het gevormde L-3-hydroxyacyl-CoA wordt vervolgens geoxideerd tot een molecuul met een nieuwe ketongroep. Dit wordt gedaan met behulp van  $NAD^+$  en het enzym 3-L-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase.



### 5.3.4. $\beta$ -ketothiolase (KT)

Met behulp van een molecuul CoA en het enzym  $\beta$ -ketothiolase wordt er een thiolgroep ingebouwd tussen de  $C=O$  groepen. Hierbij wordt een molecuul acetyl-CoA gevormd en een nieuwe acyl-CoA keten. Dat is een thioester van het originele vetzuur waarbij twee koolstofatomen afgesplitst zijn. Deze zijn immers nu aanwezig als de acylgroep in acetyl-CoA.



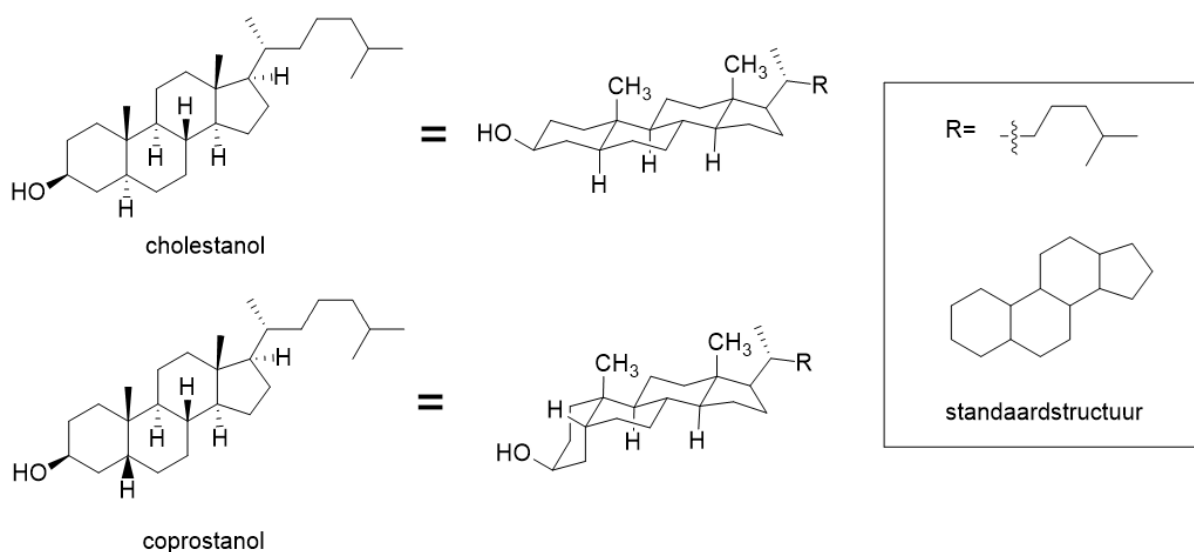
## 6. Stereochemie

### 6.1. Conformatie van polycyclische alkanen

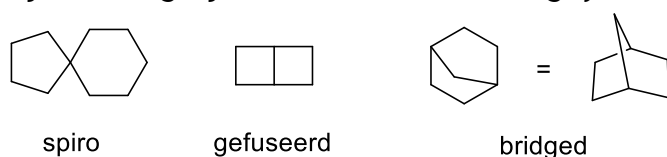
Naast een enkele ring is het ook mogelijk om meerdere ringen te verbinden met elkaar. Wanneer dit gebeurt zijn er meerdere conformaties mogelijk en is het soms lastig te bepalen in welke conformatie een bepaalde structuur vast zit. Als voorbeeld nemen wij hier twee zesringen die aan elkaar verbonden zijn. Een dergelijk systeem wordt een decalin genoemd. Je ziet dat een decalin op twee verschillende manieren aan elkaar kan zitten. Dit kan *cis*- en *trans*-. Wanneer dit op een 2D manier getekend wordt neemt men over het algemeen de H atomen gebonden op de intersecties tussen de twee ringen en tekent die ofwel boven, of onder de ring. Als je dit combineert met de kennis die je hebt opgedaan in het basistheorieboek over de conformatie van enkele zesringen is het ook mogelijk om dit 2D beeld naar een 3D beeld om te zetten. Dit ziet er als volgt uit:



Hierin kan je zien dat in het eerste geval beide H atomen zich boven de ring bevinden zoals in het 3D model. Voor *trans*-decalin is een van de H atomen onder de ring gesitueerd waardoor een mooier systeem ontstaat. In de natuur komt men beide vormen van ringsystemen tegen, zoals bij steroiden. Deze hebben allemaal dezelfde basisstructuur. Ze bevatten 3 zesringen en 1 vijfring die aan elkaar gebonden zijn. Hieronder zijn de structuren van cholesterol en coprostanol getekend in 2D en 3D.



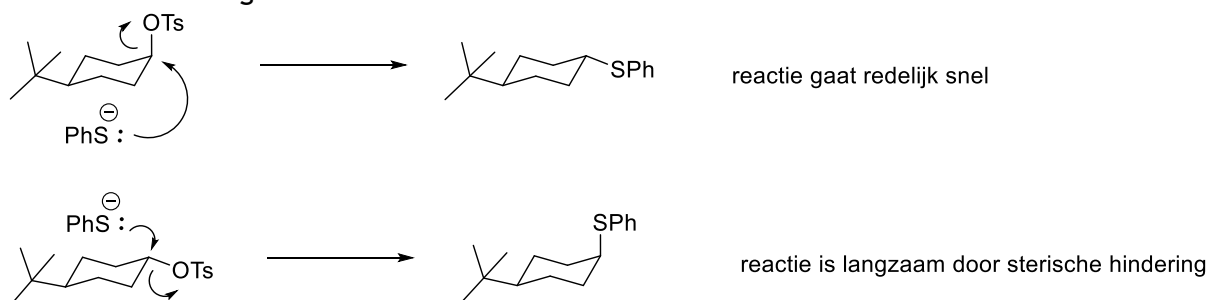
Naast ringen die direct aan elkaar gebonden zijn (gefuseerde ringen) zijn er ook structuren waarin de ringen op een enkel koolstofatoom gebonden zijn aan elkaar (spiro moleculen) of via een brug (bridged). Daarnaast kan de grootte van de ring natuurlijk variëren. Hieronder zijn alle mogelijke manieren van tweering systemen gegeven met verschillende groottes.



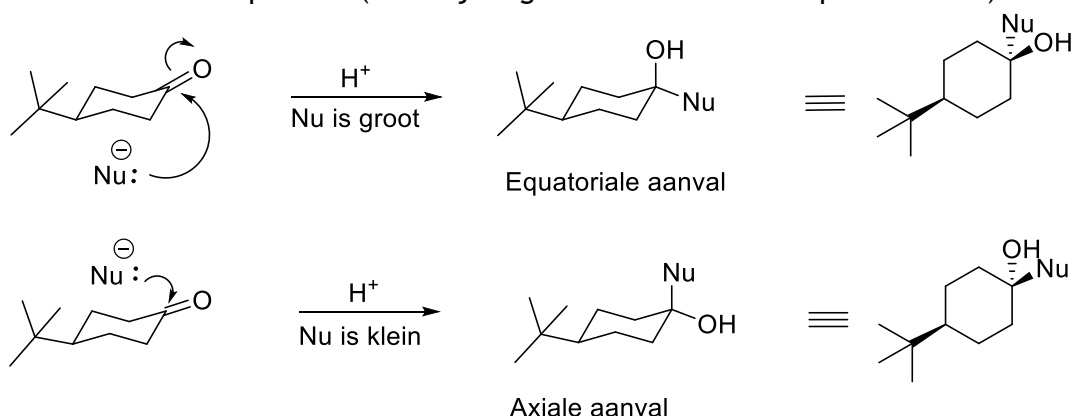
Deze theorie kan vanzelfsprekend doorgetrokken worden naar meer-ringsystemen met 3 of meer ringen.

## 6.2. Axiale<sup>1</sup> aanvallen in cyclohexaansystemen

We hebben het over axiale aanvallen wanneer een inkomend nucleofiel een elektrofiel cyclisch deeltje aanvalt en dat doet via de axiale positie. Het aanvallen via een axiale positie kan via een aantal manieren. De meest bekende reactie is een  $S_N2$  reactie. Deze vorm van substitutie komt echter niet heel veel voor bij cyclohexaan systemen, omdat deze secundaire koolstofatomen bevat en de grote substituenten normaliter equatoriaal geplaatst zijn. Het is in sommige gevallen mogelijk om een ring in zo'n positie te plaatsen (door nog grotere substituenten te plaatsen die equatoriaal gaan zitten) dat de vertrekkende groep een axiale plaats inneemt. Het is dan mogelijk om een directe  $S_N2$  reactie uit te voeren waarbij inversie van stereochemie plaatsvindt. Men krijgt dan een equatoriale aanval en het equatoriale product. Hetzelfde is mogelijk voor een axiale aanval, alleen is er dan last van sterische hindering.



Al zijn deze reacties in theorie mogelijk en werken ze soms ook redelijk is het gebruikelijker om een equatoriale aanval te laten gebeuren met een cyclohexaansysteem waarbij er een  $sp^2$  centrum is (wat een platte structuur heeft). Zo een geval zou een keton kunnen zijn waarbij de ring nog redelijk in de gebruikelijke stoelvorm aanwezig is. Wanneer geen andere substituenten aanwezig zijn zal een nucleofiel geen onderscheid maken tussen aanval van boven of onder. Stel nu dat een groot substituent geplaatst wordt op een positie ver verwijderd van het elektrofiel centrum (zoals  $t$ Bu) die geen effect heeft op een aanval van onder of boven. Er is dan een verschil tussen een equatoriale of axiale aanval. Per definitie levert een nucleofiele additie bij een equatoriale aanval een equatoriaal product op en een axiale aanval een axiaal product. Omdat er bij een equatoriale aanval veel minder sterische hindering is dan bij axiale aanvallen zullen grote nucleofielen (vrijwel) altijd equatoriaal aanvallen. Bij kleine nucleofielen zal een axiale aanval plaatsvinden vanwege de hogere stabiliteit van het product (waarbij de grootste substituent equatoriaal zit).



Naast deze vorm van axiale aanvallen zijn er nog een hele reeks 'trucs' die men kan toepassen om een gewenst enantiomeer (of diastereomeer) te vormen zoals het gebruik van cyclohexeen in plaats van cyclohexaan of het vormen van een enamine dat reageert met een nucleofiel.

<sup>1</sup> Voor het verschil tussen equatoriaal en axiaal zie basistheorieboek "Conformatie-isomeren/conformeren".

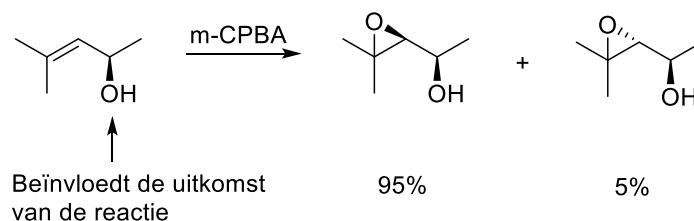
Het is verstandig om bij iedere reactie je af te vragen op welke manier een nucleofiel kan aanvallen zodat de sterische hindering het minste is en het product een zo laag mogelijke energie heeft. In de volgende paragraaf wordt een ander aspect besproken dat invloed heeft op de stereochemische uitkomst van een reactie, namelijk sterische hindering van naburige groepen.

### 6.3. Stereoselectiviteit door sterische hindering

Stereoselectiviteit kan op meerdere manieren bereikt worden. Stereoselectief houdt in dat sommige reacties speciaal zo ontwikkeld kunnen worden dat er een overvloed R of S product wordt gevormd. Het gebeurt niet heel vaak dat er enkel 1 enantiomeer (of diastereomeer) wordt gevormd, maar een <sup>2</sup> van meer dan 99% zijn goed haalbaar waardoor slechts een kleine 0.5% van de oplossing uit het niet gewenste enantiomeer bestaat.

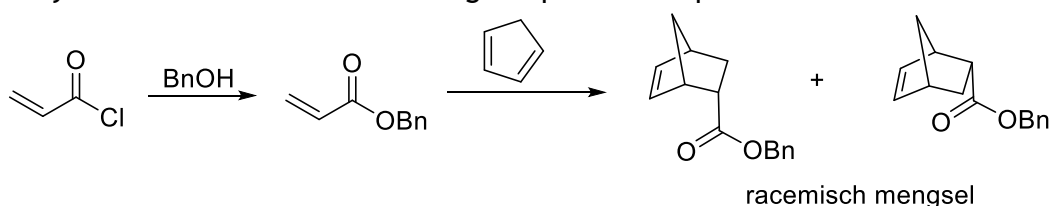
In deze paragraaf beschouwen wij een mogelijke methode waarmee men de ee kan verhogen. Sterische hindering ten gevolge van een groep naast het reactieve centrum in een molecuul kan het nucleofiel of elektrofiel een voorkeur geven voor de kant waarvan het aanvalt. Dit levert dan een overmaat R of S product op.

Wanneer er al een stereocentrum aanwezig is in een molecuul zoals in onderstaand voorbeeld dan wordt 1 kant van het molecuul redelijk geblokkeerd voor een aanval. Kijkende naar het mechanisme van de reactie is het duidelijk dat er een overmaat wordt gevormd van slechts 1 diastereomeer.



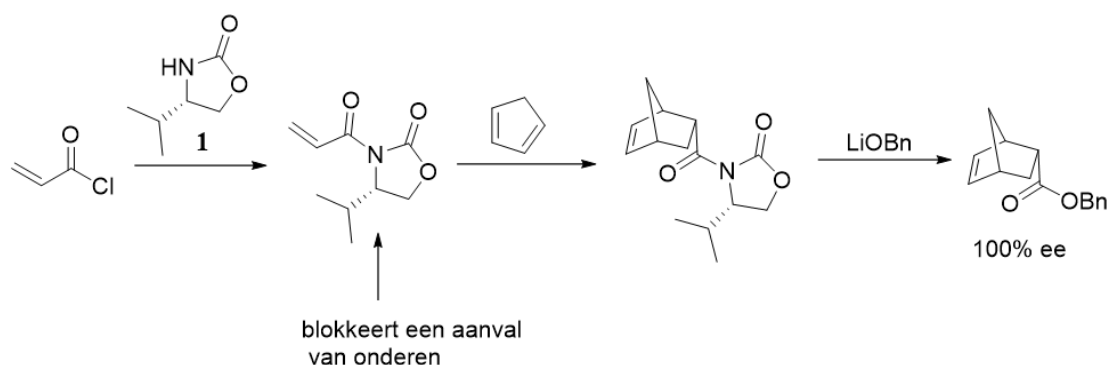
Naast het al aanwezig zijn van een chiraal centrum hebben chemici ook een methode ontwikkeld waarbij tijdelijk een chiraal centrum geïntroduceerd wordt. Daarna voert men de gewenste reactie uit en dan wordt het chirale centrum weer verwijderd. De moleculen die men hiervoor gebruikt zijn afkomstig uit de chirale groep moleculen die de natuur te bieden heeft. Veelgebruikte moleculen hiervoor zijn aminozuren of limonen.

Als voorbeeld kunnen wij de Diels-Alder reactie bekijken tussen cyclopentadien en benzylacrylaat. Dit levert een 50:50 mengsel op van twee producten.



Wanneer, in plaats van de Diels-Alder reactie te laten plaatsvinden zoals hierboven, men eerst een chiraal molecuul maakt uit (S)-valine is het mogelijk om slechts 1 van de 2 producten te maken. Eerst laat men (S)-valine reageren met een carbonaat dat een ringstructuur vormt (structuur 1 hieronder). Dit makkelijk te maken molecuul reageert dan met het acylchloride. Vervolgens laat men het ontstane product reageren met cyclopentadien tot het gewenste enantiomeer en vervangt dan de chirale groep door de OBn groep.

<sup>2</sup> Ee staat voor enantiomeric excess. Deze grootte drukt het verschil in R tegenover S in een oplossing uit. Wanneer een reactie 98% R (of S) en 2% S (of R) product oplevert dan spreken wij van een ee van (98-2=) 96%.



Er zijn een aantal prachtige aspecten aan deze methode. Allereerst gebruikt men moleculen die de natuur ter beschikking stelt. Ten tweede wordt het chirale molecuul weer verkregen aan het einde van de reactie waardoor men deze opnieuw kan gebruiken. Het fungeert dus als katalysator. En als derde wordt met slechts 1 extra stap een hoge ee bereikt. Dat scheelt in de opwerking van het product alsmede het vormen van minder afval.

Naast het introduceren van een (tijdelijk) chiraal centrum in een molecuul is het ook mogelijk om het aantal stappen te verminderen en sterische hindering in het reagens toe te passen. Als er dan een mogelijkheid is om een reagens dusdanig te blokkeren aan 1 kant dan zal altijd dit reagens op zo'n manier reageren dat deze kant zo ver mogelijk verwijderd is van het molecuul waarmee het reageert. Dit kan door een chiraal reactief molecuul te gebruiken of een chirale katalysator toe te voegen die de formatie van een enantiomeer stimuleert.

#### 6.4. Modellen om de stereochemische uitkomst van een reactie te bepalen

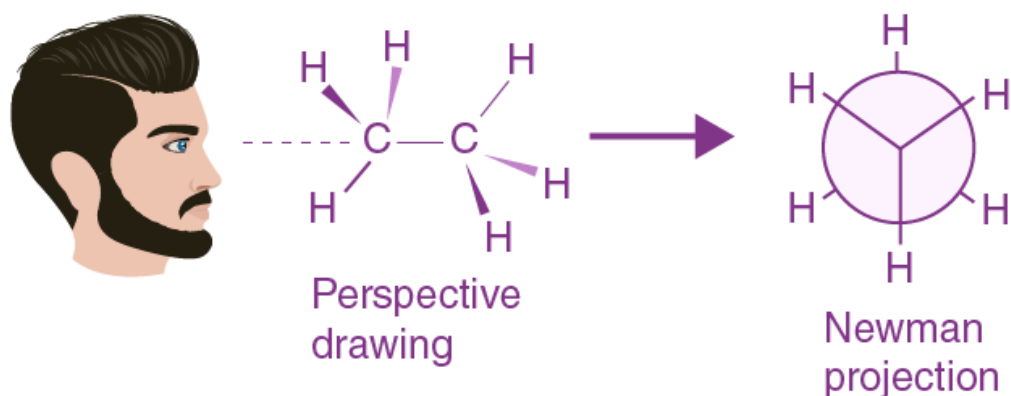
Er zijn meer manieren om te bepalen wat de producten van een reactie zijn. Voor aldehydes en ketonen wordt vaak gebruik gemaakt van het Felkin-Ahn model en het Zimmerman-Traxler model.

Het Felkin-Ahn model focust zich op groottes van groepen en kijkt waar een nucleofiel het makkelijkst aan kan vallen. Het gaat hier vrijwel altijd om een organometalreactie zoals een Grignardreactie (zie organische chemie). Het Zimmerman-Traxler model kijkt naar de uitkomst van aldolreacties.

Voor het Felkin-Ahn model maakt men gebruik van Newman-projecties. De volgende paragraaf beschrijft wat dat zijn en hoe je ze tekent. De paragrafen daarna focussen op de modellen.

##### 6.4.1. Newman projecties

Er zijn meerdere manieren om moleculen in 3D weer te geven. Één van die manieren is een Newman-projectie. Hierbij kijkt men met het oog recht naar de C-C binding in een molecuul en kijkt hoe de groepen daaromheen georiënteerd zijn. Met het model kan men zien wat de absolute configuratie is van het molecuul (*R* of *S*) en kan men zien hoe de groepen ten opzichte van elkaar in de ruimte staan. Hieronder is een voorbeeld van hoe je moet kijken naar een binding en de bijpassende Newman projectie gegeven.



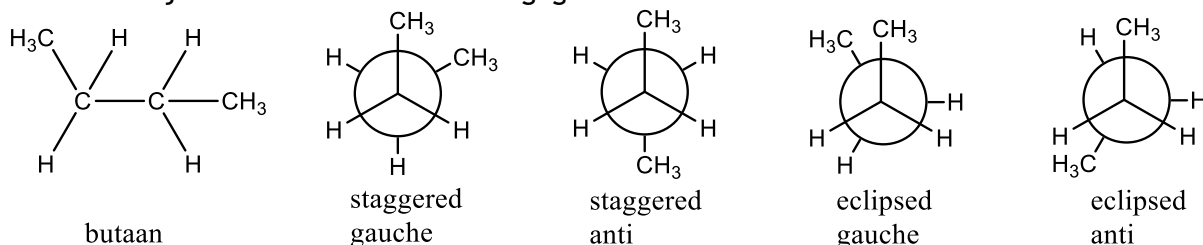
Zoals valt te zien wordt het C atoom waarnaar men kijkt weergegeven als een punt met daaraan de drie bindingen (of soms twee) die op de C-C binding staan (in dit geval de C-H bindingen). Deze worden altijd weergegeven met een hoek van  $120^\circ$  bij drie bindingen en  $180^\circ$  bij twee bindingen. Het achterste C atoom wordt weergegeven als een grote bol met daarna de drie bindingen die eraan zitten (in dit geval ook C-H bindingen). Omdat de C-C binding vrij draaibaar is zijn er meerdere manieren om een Newman projectie te tekenen wanneer er verschillende groepen aan zitten.

- We spreken van geschrant (in het Engels staggered) wanneer men de groepen zo tekent dat er een zo groot mogelijke afstand is tussen de achterste groepen en de voorste groepen. Dat is zoals hierboven weergegeven.
- We spreken van geëclipseerd (in het Engels eclipsed) wanneer men de groepen zo tekent dat de voorste en achterste groepen dicht bij elkaar staan.

Verder wordt er onderscheid gemaakt tussen conformaties wanneer er groepen met verschillende groottes aan de C atomen zitten.

- Wanneer deze groepen zo ver mogelijk van elkaar verwijderd zijn spreekt men van een anti-conformatie.
- Wanneer deze naast elkaar staan van een 'gauche'-conformatie.

Hieronder zijn een aantal voorbeelden gegeven voor een molecuul butaan.

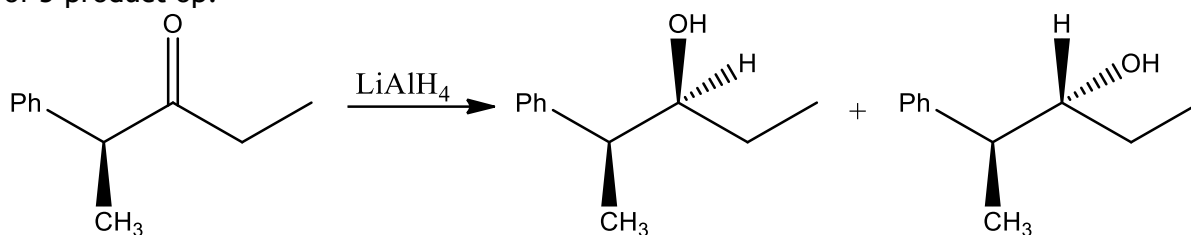


Let op dat niet alle conformaties dezelfde energie hebben. Wanneer de  $\text{CH}_3$  ver van elkaar verwijderd zijn is er geen/weinig sprake van sterische hinder. Wanneer deze groepen dicht bij elkaar staan is er veel sprake van sterische hinder. De meest stabiele conformatie van een molecuul is dus de staggered-anti-conformatie. Dit gegeven hebben wij nodig voor het Felkin-Ahn model.

### 6.4.2. Felkin-Ahn model

Er zijn veel reacties waarbij meerdere producten kunnen ontstaan.

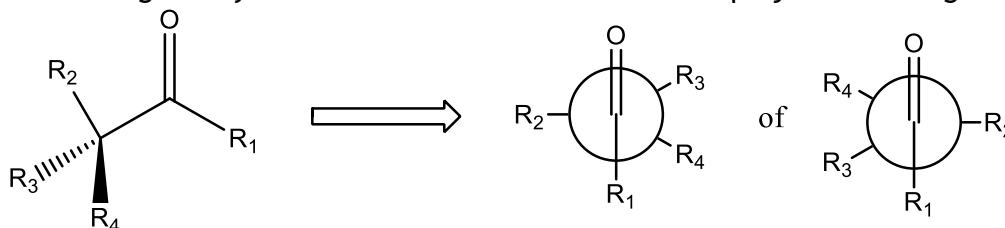
Als voorbeeld kan men kijken naar de hydrogenering van een keton. De waterstofatomen kunnen dan via de voor- of achterkant van het keton worden toegevoegd. Dit levert het *R*- of *S*-product op.



Het linkerproduct wordt in 75% van de reacties gevormd en het rechterproduct in 25% van de reacties.

Om dit te verklaren gebruiken wij het zogenaamde Felkin-Ahn model. Hiervoor dient men van het startmateriaal een Newman projectie te maken waarmee men bepaalt waar een nucleofiel (meestal een organometaalreagens) aanvalt.

Bij een willekeurig aldehyde of keton tekent men de Newman projectie als volgt:



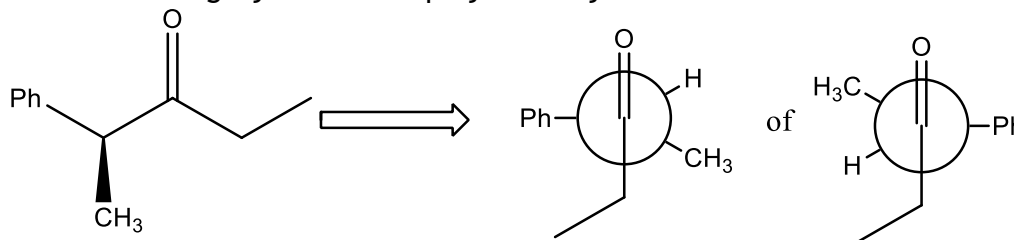
De meest stabiele conformatie is wanneer de grootste groep van  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  en  $\text{R}_4$  zo ver mogelijk verwijderd is van zowel  $\text{R}_1$  als de  $\text{C}=\text{O}$  (in de weergegeven Newman projectie is dat  $\text{R}_2$ ).

Het nucleofiel valt altijd aan bij de kant van de  $\text{C}=\text{O}$  waar niet de grootste groep (hier dus  $\text{R}_2$ ) zit.

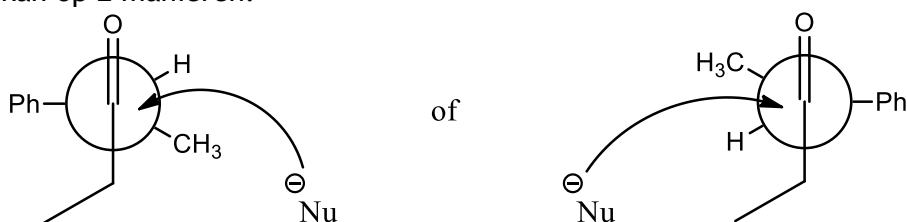
Het is dus van belang dat er eerst moet worden besloten welke groep het grootste is. Daarna moet men kijken naar hoe de andere groepen verdeeld zijn aan het achterste C atoom (in verband met stereochemie) en dan moet de Newman projectie gemaakt worden.

Bij het voorbeeld van de hydrogenering doet men dat als volgt:

Stap 1: De grootste groep aan het andere koolstofatoom naast de  $\text{C}=\text{O}$  is de Ph groep. Dat is een fenyagroep (benzeenring). De  $\text{CH}_3$  groep staat naar voren dus het H atoom staat naar achteren. De twee mogelijke Newman projecties zijn dan

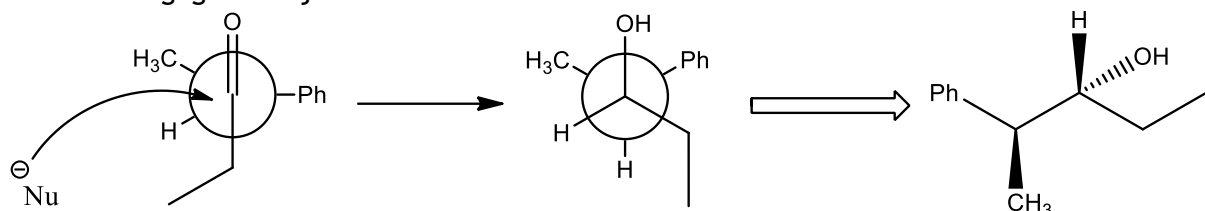


Stap 2: Het nucleofiel valt nu aan tegenover de grootste groep. Dat is in dit geval de Ph groep. Dat kan op 2 manieren.



Bij de eerste projectie blokkeert de CH<sub>3</sub> groep aan de onderkant de aanval. Bij de tweede projectie zit de CH<sub>3</sub> boven en blokkeert de aanval dus niet. De tweede optie geeft het product.

Stap 3: De reactie kan nu uitgetekend worden waarbij rekening moet worden gehouden dat de uiteindelijke Newman projectie van het product goed omgeschreven wordt naar de normale tekenwijze hiervan. Houd er rekening mee dat je niet nogmaals naar de stereochemie van het achterste C atoom hoeft te kijken. Die is immers niet veranderd en was al weergegeven bij het startmateriaal.

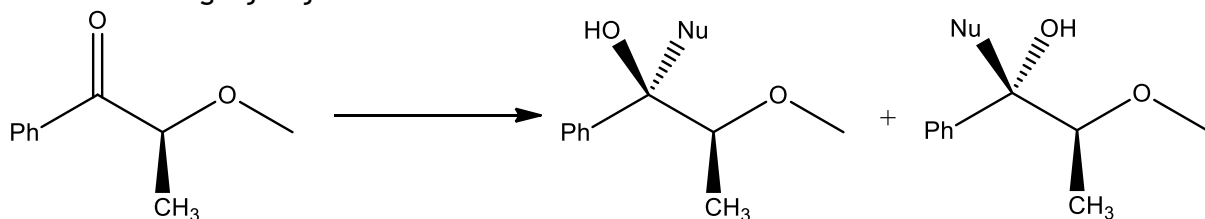


p.s. We gebruiken in dit voorbeeld Nu<sup>-</sup> in plaats van BH<sub>4</sub><sup>-</sup>, omdat het mechanisme hier niet van belang is. Het product bevat daarom dus een OH groep en een H atoom terwijl in de tekening daarvoor Nu<sup>-</sup> is gebruikt. Het H atoom is hier Nu<sup>-</sup>.

#### Felkin-Ahn model met chelatie

Wanneer een organometaalreagens wordt gebruikt dat bepaalde groepen kan binden door middel van chelatie (een metaalion bindt met een elektronegatieve groep zoals O of S) dan kan het soms voorkomen dat de grootste groep niet meer zo ver mogelijk verwijderd is van de C=O, maar er juist naast komt te zitten. In zulke gevallen wordt het andere stereo-isomeer gevormd.

Voorbeeld: Het volgende molecuul kan reageren met NaBH<sub>4</sub> of met (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Mg waarbij twee uitkomsten mogelijk zijn.

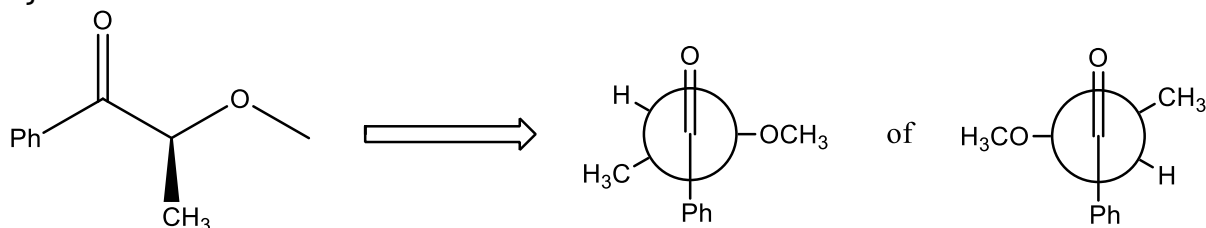


|                                                              |     |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Met NaBH <sub>4</sub> (Nu=H)                                 | 27% | 73% |
| Met (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Mg (Nu=CH <sub>3</sub> ) | 99% | 1%  |

Dat komt doordat de Mg<sup>2+</sup> de O atomen aan elkaar linkt waardoor de aanval aan de andere kant plaatsvindt. Na<sup>+</sup> heeft dat effect niet waardoor het normale Felkin-Ahn model het product weergeeft.

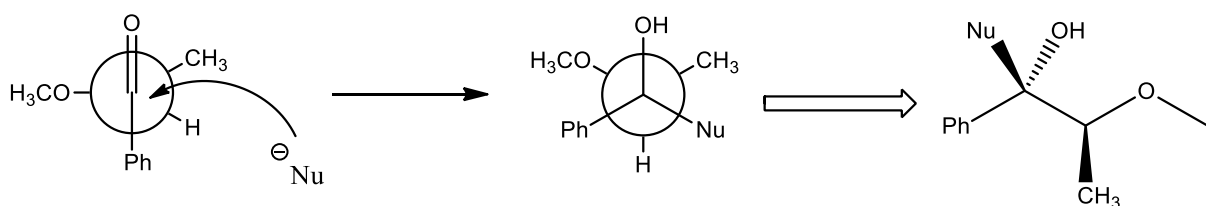
Op de volgende pagina is weergegeven hoe het product wordt gevormd via het Felkin-Ahn model en het andere product via chelatie. Probeer eerst zelf het Felkin-Ahn model uit en blader dan pas naar de volgende pagina.

Stap 1: De OCH<sub>3</sub> groep is het grootste. Die moet dus zo ver mogelijk van de C=O verwijderd zijn.

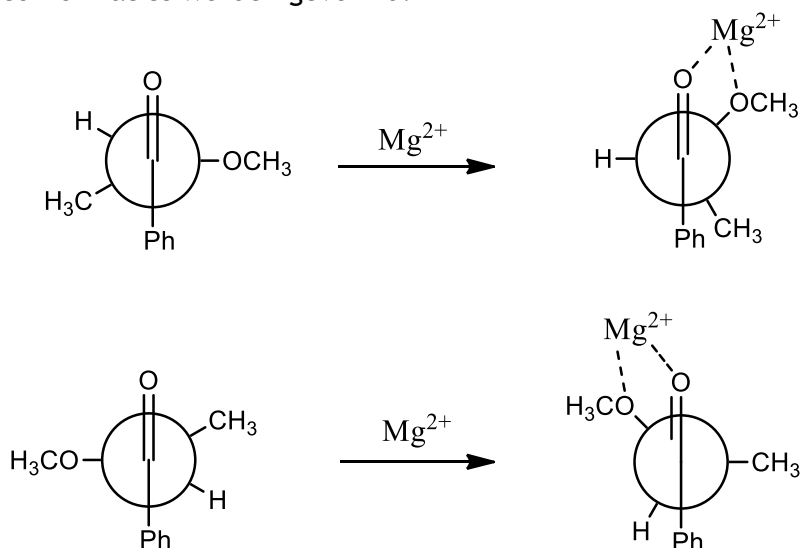


Stap 2: De tweede conformatie heeft het minste last van de CH<sub>3</sub> groep. Het nucleofiel valt dus aan tegenover de OCH<sub>3</sub> bij de tweede conformatie.

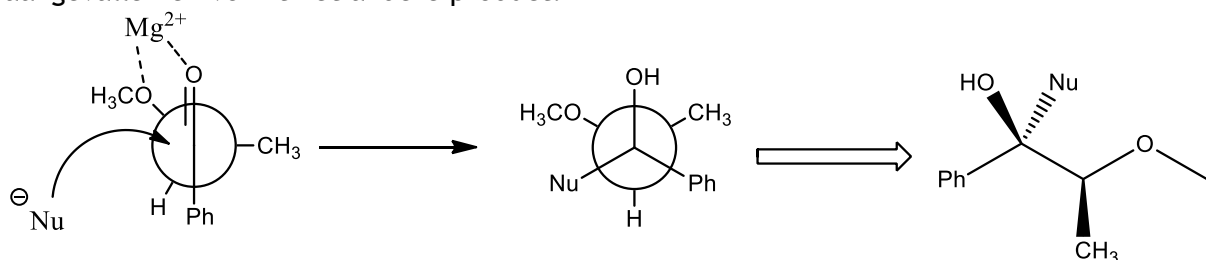
Stap 3: De aanval is dus als volgt.



Chelatie zorgt ervoor dat de mogelijke conformaties in stap 1 beïnvloed worden door het metaalion. Hierdoor wordt de O van de OCH<sub>3</sub> naar de O van de C=O getrokken waardoor de volgende twee conformaties worden gevormd.



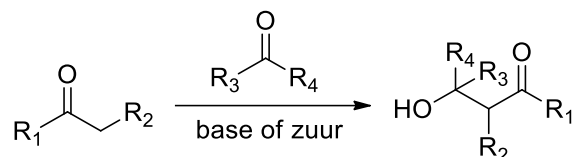
De meest gunstige conformatie van de twee is nu de onderste. Deze conformatie wordt dan aangevallen en vormt het andere product.



De sturing met chelatie is veel groter dan zonder chelatie. Zo valt in dit voorbeeld op dat zonder chelatie de verhouding ongeveer 1:3 is en met chelatie 99:1.

### 6.4.3. Zimmerman-Traxler model

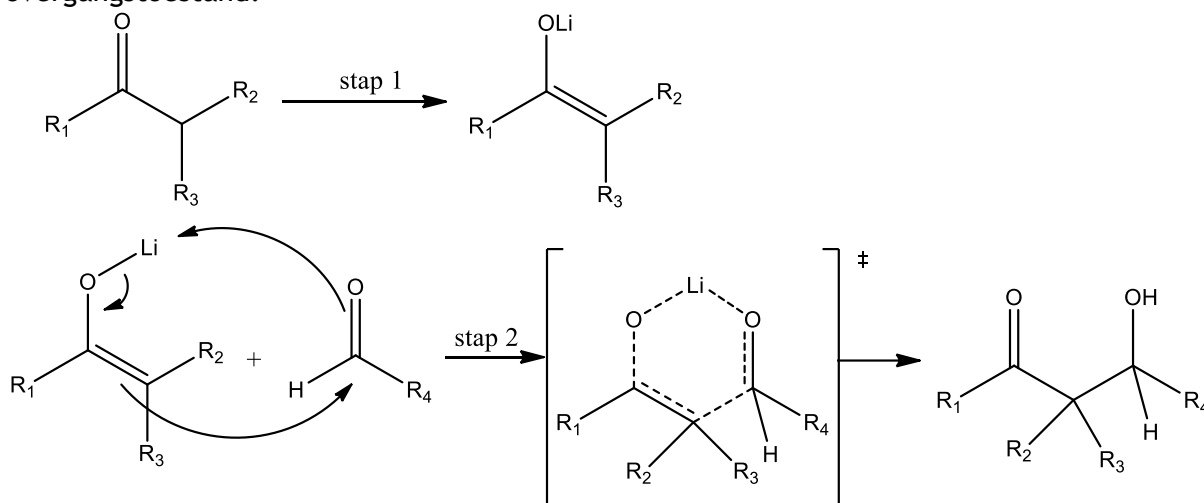
Een aldolreactie is een reactie tussen een aldehyde/keton met een ander aldehyde/keton. Hierbij ontstaat een alcohol.



Vaak wordt er bij de reactie een stereocentrum in het product geïntroduceerd. Dat wil zeggen dat een aldolreactie vaak (naast bijproducten) twee verschillende producten oplevert die diastereomeren of enantiomeren van elkaar zijn.

Om te beredeneren welke van de twee producten het meeste wordt gevormd maakt men gebruik van het Zimmerman-Traxler model.

Het mechanisme voor de aldolreactie wordt vaak weergegeven als een reactie die in meerdere stappen verloopt. Eigenlijk is de aldolreactie, met uitzondering met de vorming van een enol als eerste stap, een reactie die in één stap plaatsvindt via een cyclische overgangstoestand.



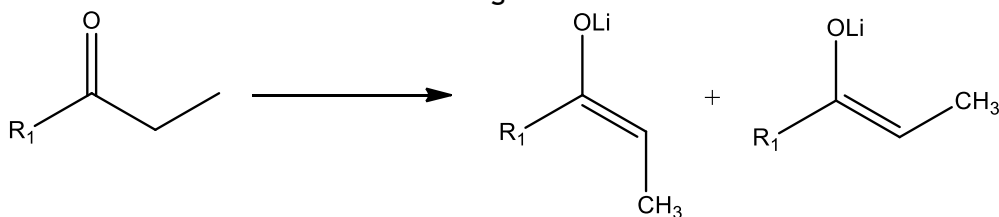
Het enol in stap 1 wordt gevormd door middel van de reactie van het keton/aldehyde met vaak een base. De base komt voor als zout en heeft daarom een tegenion dat bindt aan de gevormde O<sup>-</sup>. In dit voorbeeld is gekozen voor Li<sup>+</sup>, maar ook groepen (die wel covalent binden) zoals TMS werken op een soortgelijke manier.

In stap 2 reageert het gevormde enol met een keton of aldehyde zodat de cyclische overgangstoestand ontstaat zoals hierboven weergegeven. Wat opvalt is dat de overgangstoestand een zesring is en dus ook op een soortgelijke manier getekend kan worden in 3D via een boot- dan wel een stoel-conformatie. De meest stabiele vorm is een stoel-conformatie.

Hierbij zijn er meerdere keuzes bij het tekenen van de ring. De regels die gelden voor het Zimmerman-Traxler model zijn:

- De C=O groepen liggen beide in de ring (zoals ook te zien is in de overgangstoestand).
- Het H atoom van het aldehyde (of de kleinste groep aan het keton dat wordt aangevallen) komt axiaal aan de ring. De grootste groep, R<sub>4</sub>, komt equatoriaal aan de ring. Dit zorgt voor zo min mogelijke sterische interactie.
- De groepen R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> komen aan de ring overeenkomend met het enol. Als het enol *cis* is dan komen de groepen op eenzelfde manier aan de ring. Datzelfde geldt voor *trans*.
- Doordat het enol enkel een R<sub>1</sub> groep heeft aan de C-O-Li en de bindingshoek 120° is komt deze groep axiaal te staan aan de ring.

Hieronder staat een voorbeeld voor vorming van een *cis*- en een *trans*-enol.



R= groot (zoals <sup>t</sup>Bu)

weinig

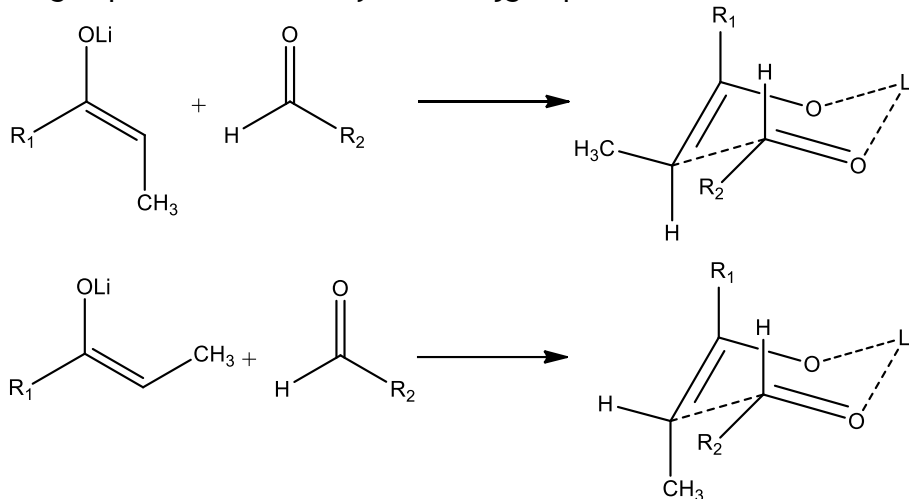
veel

R= klein (zoals Me)

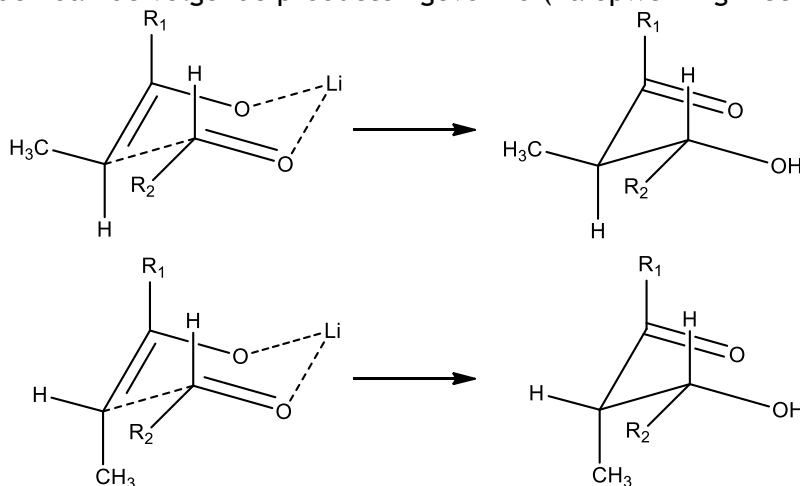
veel

weinig

En hoe deze groepen met een aldehyde met zijgroep R<sub>2</sub> zich oriënteren om te reageren.

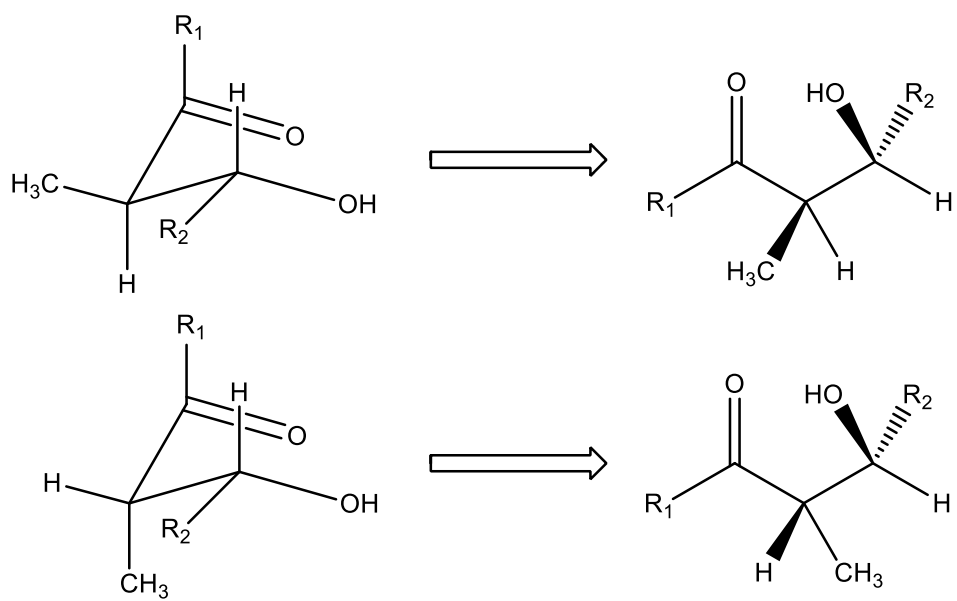


Hiermee worden dan de volgende producten gevormd (na opwerking met zuur).



Met behulp van de getekende conformaties kan de stereochemie per centrum bepaald. Hiervoor moet men kijken hoe de groepen ten opzicht van elkaar staan per koolstofatoom. Het is aan te raden eerst de langste keten te tekenen.

De producten die hier zijn weergegeven zijn op de volgende pagina omgezet tot de skeletweergave die normaal gebruikt worden. Hierin is de stereochemie voor beide stereocentra weergegeven. Probeer deze eerst zelf te tekenen voor je naar het antwoord kijkt.



## 7. Organische chemie

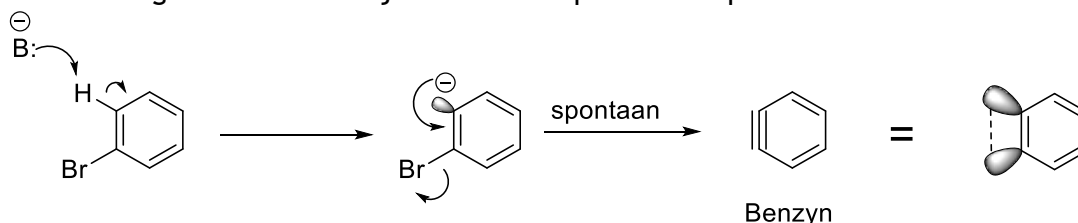
### 7.1. Reactieve intermediaren

Wanneer we het hebben over reactieve intermediaren gaat het over organische of anorganische stoffen die worden gevormd tijdens een reactie en die maar kort bestaan. Zij reageren door verschillende redenen snel met andere deeltjes in hun omgeving. De reden voor het instabiel zijn van deze deeltjes heeft te maken met het hebben van een hoge energie die tegen welke kosten dan ook lager gemaakt dient te worden. Dit kan zijn door het hebben van een lading, een binding waar veel 'spanning' op staat, het (terug)krijgen van aromaticiteit na reageren of het hebben van vrije elektronen op een atoom die dat niet goed kan stabiliseren. Omdat er zeer veel reactieve deeltjes bestaan worden er hier slechts een paar behandeld: benzyn, carbenen en carbenoïden.

#### 7.1.1. Benzyn

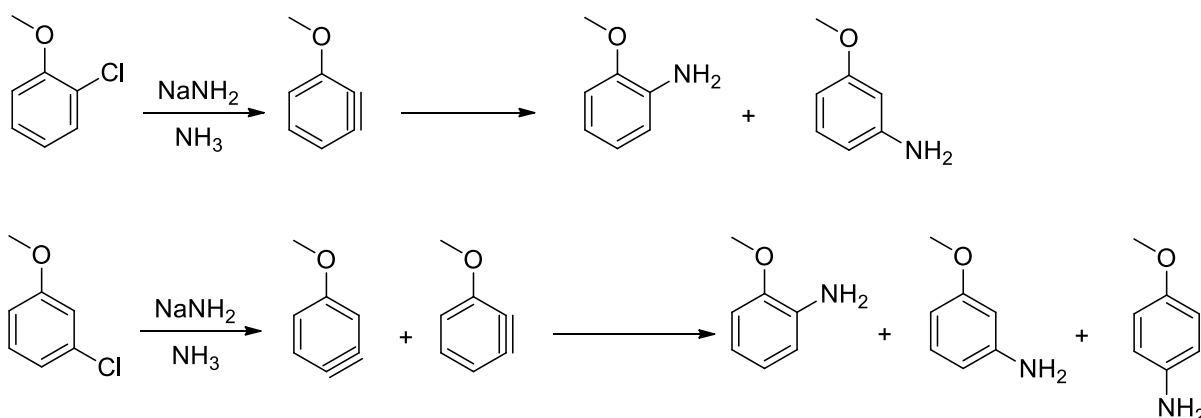
Elektrofiële aromatische substituties van benzeen worden veel gedaan. Daarvan zijn de bekendste waarschijnlijk de brominatie, Friedel Crafts acylatie en alkylatie. Hierin wordt een H atoom aan een benzeenring vervangen door een andere functionele groep (substitutie). In dit proces vormt men altijd een reactief intermediair dat een positieve lading bevat. Deze reacties worden verder besproken in sectie 4.4.

Een andere soort reactie die men met benzeen kan uitvoeren is een substitutie waarbij men geen (Lewis)zuur gebruikt maar een base. Hierbij wordt een H atoom samen met een naburige groep (meestal een halide; F, Cl, Br of I) verwijderd door een sterke base waarbij een molecuul wordt gevormd met een driedubbele C-C binding. Deze moleculen worden benzynen genoemd en zijn zeer reactief vanwege twee redenen. Allereerst heeft het molecuul zijn aromaticiteit (gedeeltelijk) verloren wat zorgt voor een substantiële toename in energie. Ten tweede bevat het molecuul nu een (soort van) alkyn functionaliteit die, doordat het zich in een ring bevindt, niet een bindingshoek van  $180^\circ$  kan hebben. Omdat de derde C-C binding in het 'alkyn' niet een echte  $\pi$ -binding is kan deze snel reageren. Men zou de derde binding kunnen omschrijven als overlap tussen 2  $sp^2$  orbitalen die slecht is.



Benzyn kan meerdere reacties ondergaan waaronder een 'simpele' additie met de gebruikte base of bijvoorbeeld een Diels Alder reactie. In het laatste geval reageert benzyn als het diënofiel.

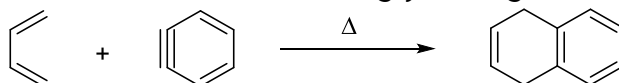
Het voordeel van het gebruik van een reactief intermediair als benzyn is dat er nieuwe mogelijkheden zijn om bindingen te vormen die men anders niet zo gemakkelijk zou kunnen vormen. Een nadeel aan de additie van een nucleofiel aan benzyn is dat er in principe 2 (of zelfs 3) producten kunnen ontstaan wanneer er al een substituent aanwezig is. Het benzyn kan namelijk aan twee kanten van de driedubbele binding aangevallen worden. Neem als voorbeeld de reacties op de volgende pagina.



Er zitten wel wat haken en ogen aan deze reactie. De aanval van  $\text{NH}_2^-$  naast de OMe groep zal niet snel plaatsvinden vanwege (1) De OMe groep is redelijk groot waardoor sterische hindering de aanval dusdanig hindert dat er nauwelijks ortho-product gevormd wordt en (2) het geladen intermediair dat zou ontstaan bij de aanval op de ortho-positie wordt niet gestabiliseerd door de OMe terwijl dat wel het geval is bij de meta-aanval.

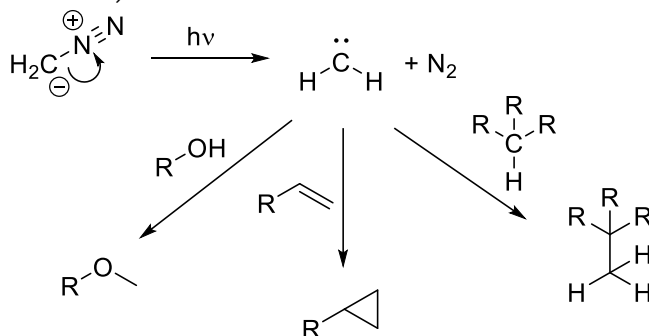
De reacties die kunnen plaatsvinden zijn zeer afhankelijk van andere substituenten waardoor elke situatie uniek is.

Een Diels-Alder reactie kan ook plaatsvinden tussen een molecuul benzyn en een diene. Dat levert altijd een extra ring in het systeem op. Dat maakt deze reactie zo uniek. Het is een redelijk eenvoudige manier om een aromatisch ringsysteem groter te maken.



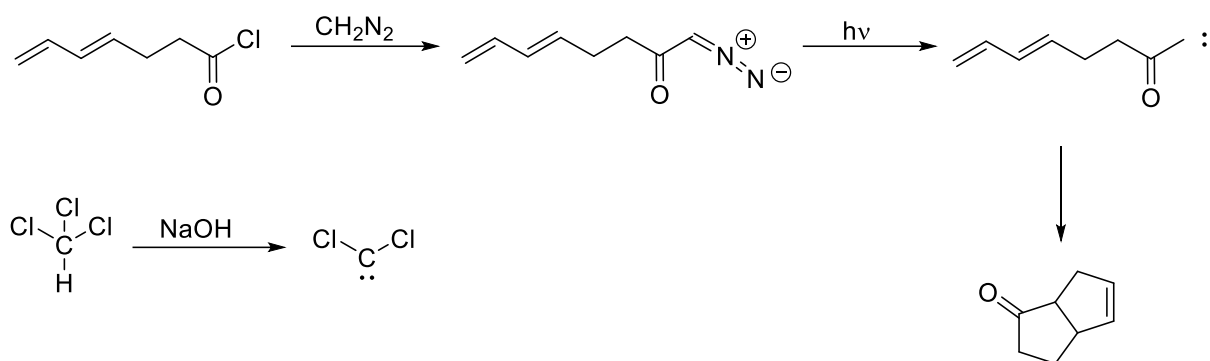
### 7.1.2. Carbenen en carbenoïden

Carbenen en carbenoïden zijn deeltjes die neutraal zijn en slechts 6 valentie-elektronen hebben in plaats van de gebruikelijke 8 voor stabiele deeltjes. Het bekendste carbeen is diazomethaan,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , dat onder invloed van licht uiteenvalt in  $\text{N}_2$  en het carbeen,  $\text{CH}_2$ . Dit carbeen kan op zijn beurt reageren met meerdere functionele groepen waaronder alcoholen, alkenen en gewone C-H bindingen. De reeks reacties die carbenen ondergaan met andere deeltjes noemen we inserties, omdat de carbenen zich in een molecuul 'proppen'.



De uitzonderlijke reactiviteit van carbenen en carbenoïden kan men verklaren door de structuur van deze deeltjes. Het zijn immers een soort van biradicalen die met elke mogelijke partner kunnen reageren. Het doel hiervan is het bereiken van de edelgasconfiguratie.

Carbenen kunnen op meerdere manieren gevormd worden. Twee manieren waarop dat kan met enkel organische moleculen is door de introductie van een makkelijk te verwijderen groep zoals  $\text{N}=\text{N}$  (bijvoorbeeld in diazomethaan) of eliminatie van een klein molecuul uit een groter molecuul zodat er een carbeen ontstaat. Van beide manieren wordt een voorbeeldreactie gegeven.



Het mechanisme van de insertie van een carbeen ligt aan het carbeen. Wij verdelen de carbenen onder in singlet en triplet carbenen wat te maken heeft met de energie (grondtoestand of aangeslagen toestand) van de elektronen in de orbitalen.

Carbenoïdes hebben allemaal gemeen dat ze reageren als een carbeen, maar er anders uitzien. Nitrenen zijn bijvoorbeeld carbenoïden die een N bevatten met 6 valentie-elektronen in plaats van 8.

Het is daarnaast mogelijk om een organometaalcomplex te vormen met chroom of wolfrام waarbij een dubbele M-C binding wordt gevormd waarbij M een metaalion is. Men spreekt dan van een Fischer carbeen. Deze Fischer carbenen ondergaan reacties die alleen metatheses genoemd worden.

## 7.2. Radicaalchemie<sup>3</sup>

Een toevoeging op de gebruikelijke ionaire reacties die men vaak tegenkomt zijn radicaalreacties. Hierin spelen ladingen (vrijwel) geen rol, maar neutrale deeltjes waarbij een ongepaard elektron zorgt voor een cascade aan reacties. In deze paragraaf worden meerdere soorten radicaalreacties behandeld alsmede een aantal belangrijke deeltjes die relatief eenvoudig radicalen vormen. Deze deeltjes initiëren de radicaalreacties.

### 7.2.1. Belangrijke heteroatoom-heteroatoom bindingen

Onder heteroatomen vallen eigenlijk alle atomen die niet waterstof of koolstof zijn. De meest-gebruikte heteroatomen zijn O, N, S, F, Cl, Br en I. Over het algemeen zijn heteroatoom-koolstofbindingen redelijk stabiel. In sommige gevallen is het mogelijk om een C-heteroatoom binding te verbreken; zoals het geval is voor C-X waarbij X een halogeen (behalve F).

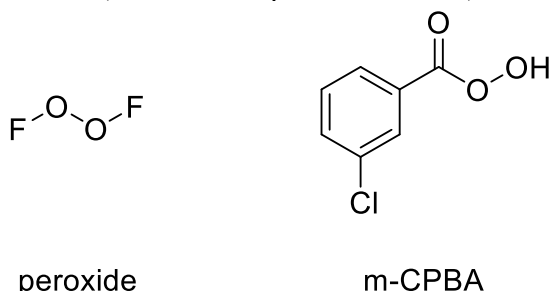
Een heteroatoom-heteroatoom binding is echter vaak onstabiel en kan zonder te veel moeite verbroken worden. Een alledaags molecuul dat zeer onstabiel is, is waterstofperoxide,  $\text{H}_2\text{O}_2$ . De O-O binding die zich in dit molecuul bevindt zal onder zeer lichte omstandigheden al uit elkaar vallen waardoor  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$  en warmte vrijkomen. Door het instabiele karakter kan waterstofperoxide gebruikt worden voor oxidaties. Andere peroxides, die dus ook een O-O binding bevatten, zijn over het algemeen zeer onstabiel en kunnen niet goed geïsoleerd worden. Een goed voorbeeld is het vormen van peroxides bij een ozonolyse reactie. Deze reactie dient te worden gedaan bij  $-78^\circ\text{C}$ , omdat de gevormde peroxides bij een hogere temperatuur explosief zijn.

Een zeer explosief molecuul dat enkel bij hele lage temperaturen (lager dan  $-160^\circ\text{C}$ ) gesynthetiseerd en bewaard kan worden is  $\text{F}_2\text{O}_2$ . Dit molecuul heeft door zijn instabiele karakter en de drang om uiteen te vallen, de bijnaam FOOF gekregen; het geluid dat men hoort wanneer het ontleedt.

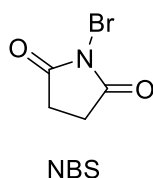
Een groep moleculen die lijkt op peroxides en ook zeer reactief zijn, zijn de perzuren. Deze zuren zijn in tegenstelling tot peroxides meestal niet explosief en kunnen bij een normalere

<sup>3</sup> In deze paragraaf wordt de basis kort behandeld. Initiatie, propagatie en terminatie worden op het vwo al uitgebreid behandeld en worden daarom dus niet apart opgenomen in het ST.

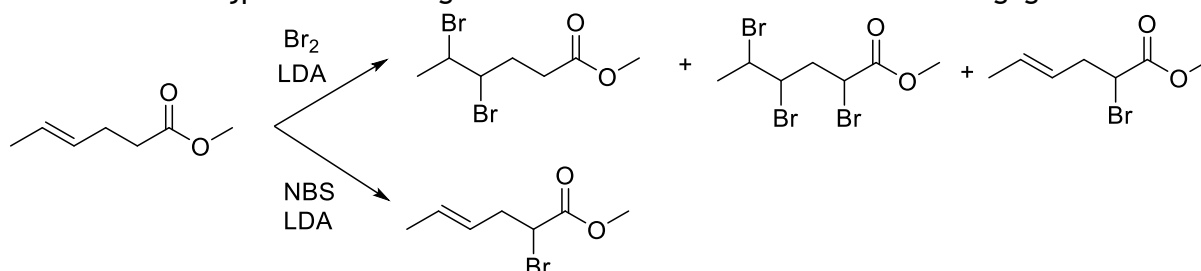
temperatuur gebruikt worden. De O-O binding is nog steeds instabiel en dit maakt perzuren zeer geschikt voor het vormen van epoxides. Een dubbele binding reageert hier met een perzuur waarbij een cyclische ether (een epoxide) gevormd wordt. Een voorbeeld van een veelgebruikt perzuur is m-CPBA (meta-chloroperbenzoëzuur).



Een andere groep prachtige moleculen zijn de N-halogeensuccinimides. Deze cyclische moleculen bevatten een N-X binding die redelijk eenvoudige verbroken kan worden. Wanneer dit gebeurt komen er halogeenradicalen vrij die kunnen reageren met andere reactieve deeltjes. NBS wordt veel gebruikt en bevat broom als halogeen.



Met het gebruik van NBS kan men broom plaatsen naast een dubbele binding terwijl vrij broom in oplossing zou reageren met de dubbele binding zelf. Dit is mede een reden dat NBS gebruikt wordt. Het is ook mogelijk om met het gebruik van NBS een reactie uit te voeren die met broom zijproducten zou geven. Hieronder is een voorbeeldreactie gegeven.

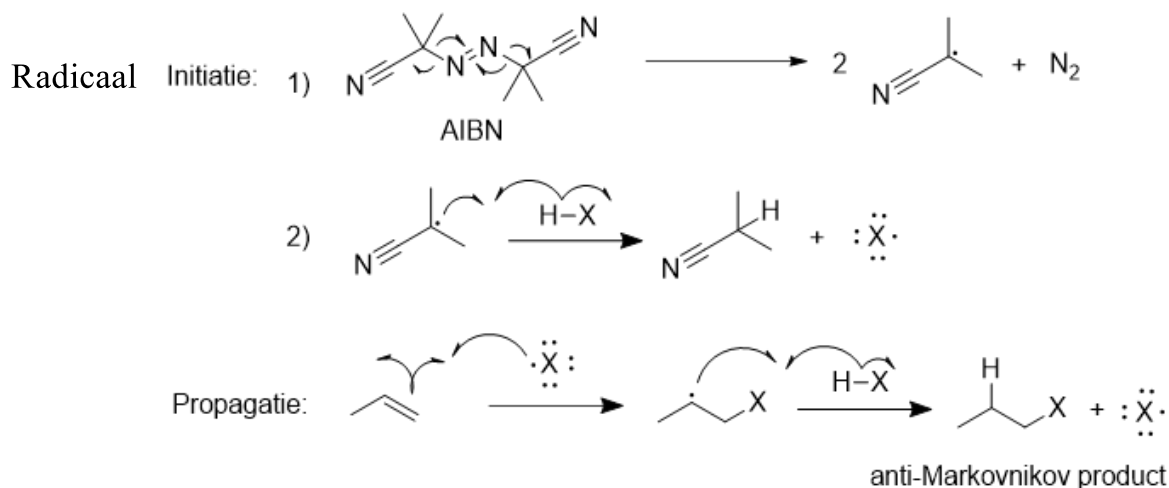
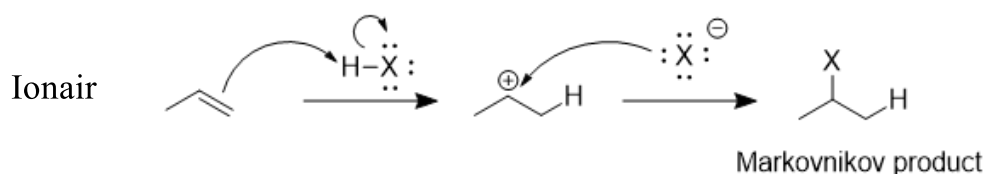


Als laatste voorbeeld zijn er ook heteroatoom-heteroatoom bindingen die wel stabiel zijn en daardoor graag gevormd willen worden. N=N bindingen die zich in een organisch molecuul bevinden zullen graag N<sub>2</sub> willen vormend onder vorming van 2 organische radicalen. Dit wordt vaak gebruikt in de polymeerchemie als radicale initiator van de reactie.

### 7.2.2. Radicaaladditie

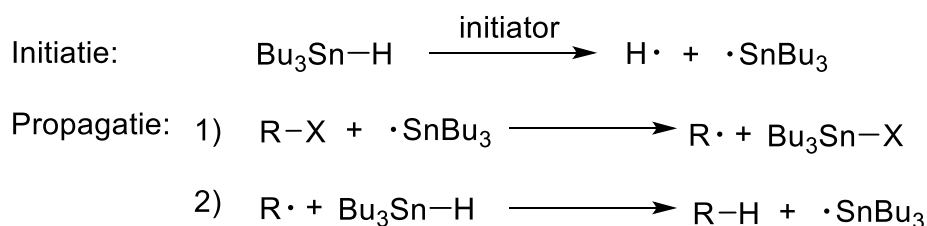
Men kan stoffen gebruiken die gemakkelijk radicalen vormen, zoals het bovengenoemde AIBN of de peroxides, en deze laten reageren met andere stoffen die vervolgens reageren. Er kunnen meerdere redenen zijn om deze manier te verkiezen boven andere methoden. Een belangrijke hiervan is de selectiviteit van radicaalreacties. Bij 'normale' addities van H-X wordt doorgaans het Markovnikov-product voornamelijk gevormd. Dat is het product waarbij de X uit H-X zich plaatst op het meest-gesubstitueerde C-atoom. Bij radicaaladdities komt de X juist op de andere plek. Er is sprake van een anti-Markovnikov product.

Het is mogelijk de selectiviteit te verklaren met behulp van het mechanisme. Hieronder is het verschil in mechanisme tussen een willekeurige radicaaladditie en ionaire additie gegeven.



Zoals te zien wordt in beide mechanismen een tussenproduct gevormd dat of een positieve lading heeft ofwel een radicaal is. Dit tussenproduct is stabielere dan het tussenproduct waarbij de lading/het enkele elektron op een aangelegen koolstofatoom zou komen. Dit komt door hyperconjugatie; het stabiliseren van een lading/radicaal door middel van het verdelen van die lading over meerdere aangelegen koolstofatomen. Hoe meer gesubstitueerd een koolstofatoom is hoe meer stabilisatie er is.

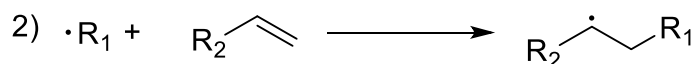
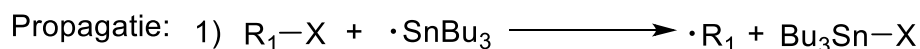
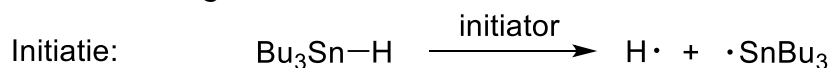
Men kan in plaats van een deeltje H-X ook de keuze maken om Bu<sub>3</sub>SnH (tributylhydride) samen met een initiator<sup>4</sup> te combineren met een koolstofketen waaraan een halogeen zit (een R-X deeltje; met X=Br of X=I). Op deze manier is het mogelijk om C-C bindingen te maken met radicaalreacties. De Sn-H binding in tributylhydride breekt eenvoudig en laat een H· en Bu<sub>3</sub>Sn· over. Het Bu<sub>3</sub>Sn· verwijdert de X van een koolstofketen waarna of de H· wordt toegevoegd (of een andere groep).



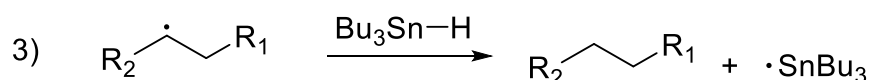
De reactie zelf is niet erg bruikbaar, maar kan door een simpele aanpassing wel bruikbaar gemaakt worden. Het R· zou door kunnen reageren met een andere koolstofketen. Men gebruikt hiervoor alkenen. De reden dat een R· op zo'n moment het alkeen verkiest boven het eerder Bu<sub>3</sub>SnH heeft te maken met de gekozen reactiecondities. De concentratie van het alkeen dient veel hoger te zijn dan de concentratie van het Bu<sub>3</sub>SnH. Dit kan worden gedaan door de Bu<sub>3</sub>SnH zeer traag toe te voegen aan het reactiemengsel door middel van een pomp verbonden met een spuit (syringe pump) die per gekozen tijdsinterval een druppel Bu<sub>3</sub>SnH toevoegt. Een andere manier is een katalytische hoeveelheid Bu<sub>3</sub>SnH gebruiken en die in-situ (in het reactievat) na reactie weer terugvormen met NaBH<sub>4</sub>.

<sup>4</sup> Meestal AIBN.

Een voorbeeld van een reactie tussen  $R_1-X$  en  $R_2-C=CH_2$  met behulp van  $Bu_3SnH$  en AIBN is hieronder weergegeven.



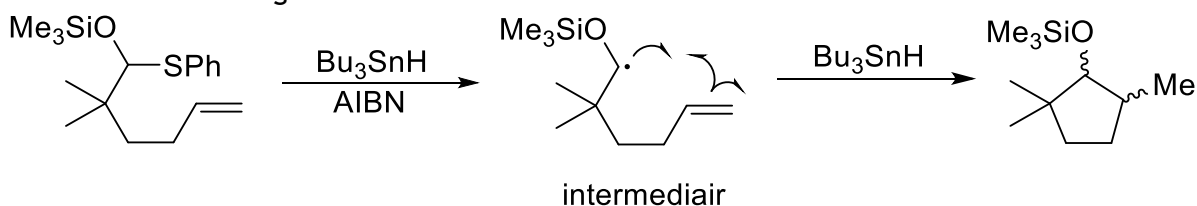
X=Br of I



Tributylhydride is niet alleen een deeltje dat wordt gebruikt bij 'standaard' radicaaladdities, maar ook veel bij intramoleculaire radicaalreacties.

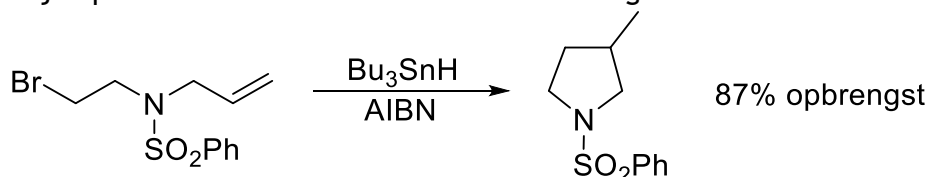
### 7.2.3. Intramoleculaire radicaalreacties

Waar in de vorige paragraaf  $Bu_3SnH$  werd gebruikt voor de substitutie van een X of H voor een H of R kan men dit reagens ook gebruiken om intramoleculaire (binnen hetzelfde molecuul) reacties plaats te laten vinden. Hierbij vormt men eerst een radicaal op een C atoom in het molecuul dat vervolgens door kan reageren met een groep in datzelfde molecuul om een ring te vormen.

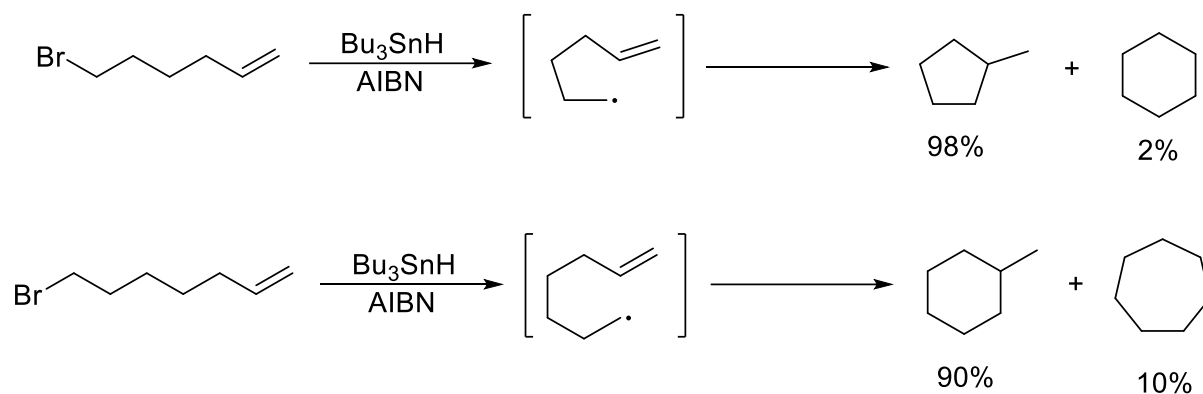


Hierin wordt eerst een instabiel intermediair gevormd dat vervolgens direct reageert met de  $C=C$  in het molecuul. Het resulterende radicaal reageert met een  $Bu_3SnH$  molecuul om weer een H op te nemen en het product te vormen. De bindingen naar de Me en  $Me_3SiO$  zijn getekend als golfjes, omdat de stereochemie niet te voorspellen is. Het product is een mengsel van diastereomeren.

Deze techniek kan het beste gebruikt worden wanneer men een vijfring nodig heeft en er geen kans bestaat op een mengsel van producten, of wanneer dit mengsel niks uitmaakt voor het uiteindelijke product. Een voorbeeld hiervan is de volgende reactie.

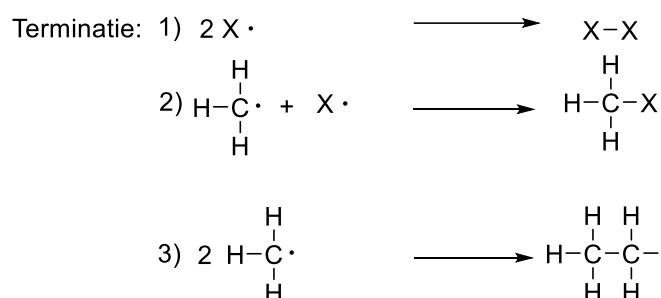
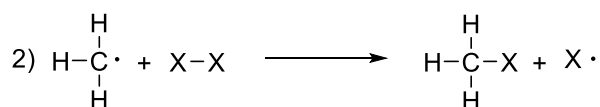
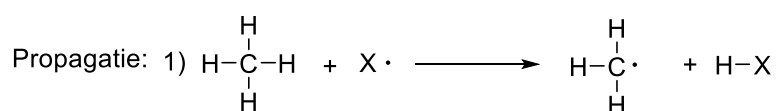
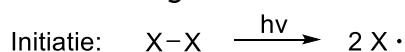


Het is ook mogelijk om andere ringen te maken dan vijfringen met deze reactie. Zes- en zevenringen kunnen relatief goed gevormd worden op deze manier. Als er een mogelijkheid is om meerdere ringen te vormen blijkt er wel een voorkeur. Zo wordt een vijfring altijd het meeste gevormd, daarna de zesring en vervolgens de zevenring.



#### 7.2.4. Radicaalsubstitutie

Bij radicaalsubstituties wordt er een atoom vervangen door een ander atoom waarbij een radicaal betrokken is. De bekendste vorm hiervan is de vorming van simpele halogeenualkanen zoals weergegeven in het volgende mechanisme (waarbij X een halogeen is).



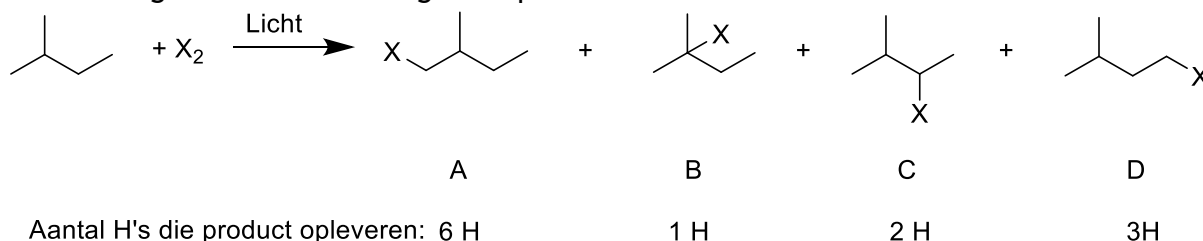
Als product ontstaan hier  $\text{CH}_3\text{X}$  en  $\text{HX}$  waarbij er een aantal bijproducten zijn. Eentje daarvan wordt gevormd tijdens de terminatie, ethaan. De andere bijproducten ontstaan doordat het gevormde product kan reageren op dezelfde manier als methaan waardoor di-, tri- en tetrahalogeene substituenten kunnen ontstaan. Dat gebeurt vooral wanneer de concentratie product groot is. Een manier om dit tegen te gaan is het continue weghalen van product tijdens de vorming ervan; al is dat makkelijker in theorie dan in de praktijk.

Bij de mogelijkheid om meerdere H atomen te vervangen door een halogeen worden er meerdere producten gevormd waarbij de keuze van het halogeen bepaalt wat de verhouding wordt. Elk halogeen heeft een relatieve voorkeur voor een koolstofatoom waarbij een primair koolstofatoom de waarde 1 krijgt en de rest van de atomen daarmee wordt vergeleken. In onderstaande tabel staan de relatieve voorkeuren (of activiteiten) voor alle typen alkaan C-H bindingen.

| Relatieve reactiviteit van C-H bindingen met halogenen (bij 25 °C) |     |       |       |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| C-H binding                                                        | F·  | Cl·   | Br·   |
| CH <sub>3</sub> -H                                                 | 0,5 | 0,004 | 0,002 |
| RCH <sub>2</sub> -H                                                | 1   | 1     | 1     |
| R <sub>2</sub> CH-H                                                | 1,2 | 4     | 80    |
| R <sub>3</sub> C-H                                                 | 1,4 | 5     | 1700  |

Uit de tabel blijkt dat F nauwelijks voorkeur heeft voor een koolstofatoom en Br een hele grote voorkeur voor tertiaire koolstofatomen. Het zit hem in de vorming van het tussenproduct (het radicaal) waarbij tertiaire radicalen stabiel zijn dan primaire radicalen (hyperconjugatie). Fluor is zo reactief dat het niet uitmaakt hoe stabiel dit tussenproduct is. Het reageert direct door. Broom toevoegen is significant lastiger waardoor dit wel een rol gaat spelen. Let op dat I niet is opgenomen in de tabel. Het is energetisch ongunstig om een I-I binding te breken en de vorming van C-I en H-I leveren weinig energie. De reactie is daardoor als enige endotherm en vindt niet spontaan plaats.

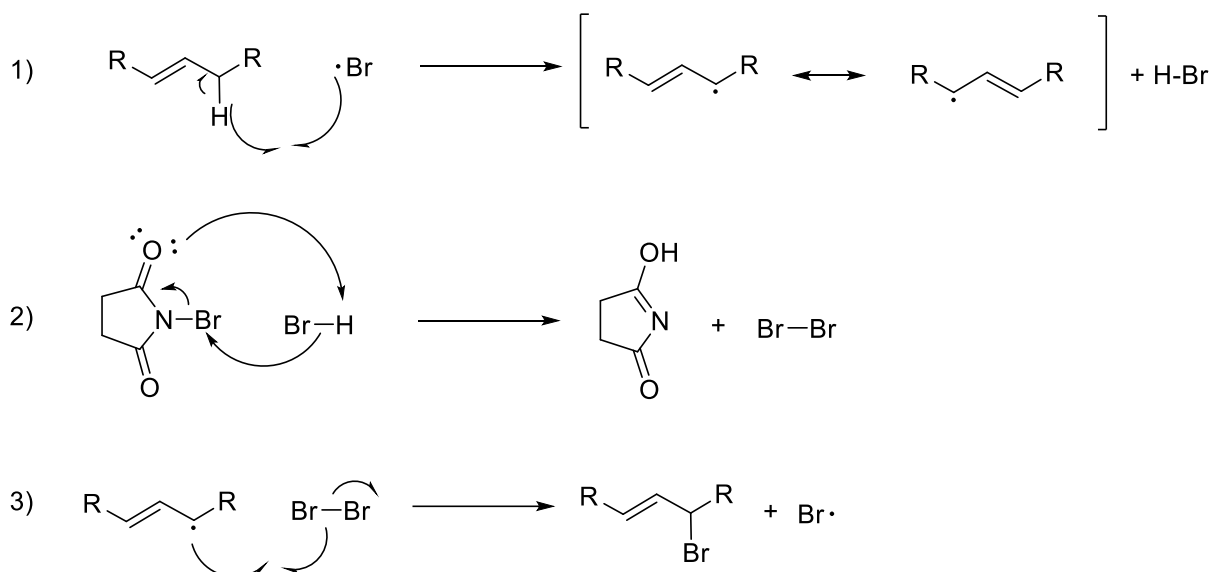
Wanneer men de tabel gebruikt in combinatie met de reactie tussen 2-methylbutaan krijgt men de volgende molverhoudingen als producten.



|           | Met F <sub>2</sub> | In % | Met Cl <sub>2</sub> | In % | Met Br <sub>2</sub> | In %  |
|-----------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|-------|
| Product A | 6 x 1= 6           | 47%  | 6 x 1=6             | 27%  | 6 x 1=6             | 0,3%  |
| Product B | 1 x 1,4= 1,4       | 11%  | 1 x 5=5             | 14%  | 1 x 1700=1700       | 90,9% |
| Product C | 2 x 1,2= 2,4       | 19%  | 2 x 4=8             | 36%  | 2 x 80=160          | 8,6%  |
| Product D | 3 x 1= 3           | 23%  | 3 x 1=3             | 23%  | 3 x 1=3             | 0,2%  |
| Totaal    | 12,8               |      | 22                  |      | 1869                |       |

Waarbij de percentages zijn berekend door middel van het gebruik van de uitgerekende getallen per product te delen door het totaal behorende bij het gebruikte halogeen.

Een ander veelgebruikte stof voor radicaalsubstitutie is NBS. NBS bevat een N-Br binding die gemakkelijk verbreekt waardoor men lage concentraties Br· in oplossing krijgt dat kan reageren zoals andere broomradicalen dat ook doen. Meestal laat men NBS reageren met een alkeen zodat er een Br-atoom op een koolstofatoom naast de dubbele binding kan worden gevormd. Zodra de Br· radicalen zijn gevormd vindt het volgende mechanisme plaats:



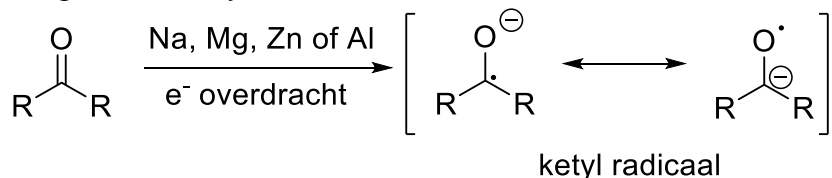
### 7.2.5. Pinacol, McMurry en Acyloïne reacties

Nu we de basis van radicaalreacties hebben doorlopen kunnen we kijken naar naamreacties waarbij radicalen een grote rol spelen. De drie reacties die we hier bespreken zijn de Pinacol-, McMurry- en Acyloïne reacties.

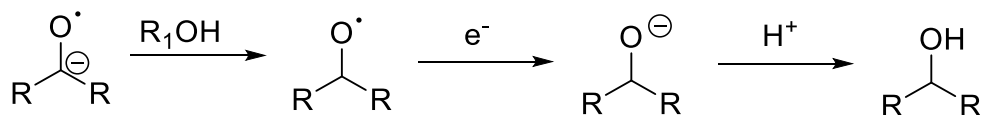
Deze reacties zijn allemaal afleidingen van elkaar waarbij steeds een carbonylgroep (ester, aldehyde of keton) wordt omgezet.

#### Pinacolreactie

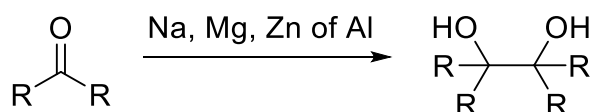
Wanneer men een keton behandelt met een metaal dat gemakkelijk een elektron afstaat ontstaat er een zogenoemd ketyl-radicaal.



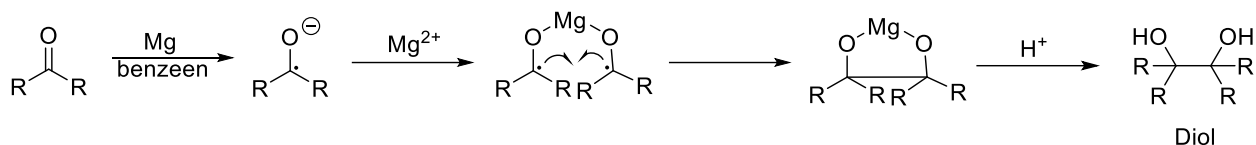
Wanneer men als oplosmiddel een stof kiest waarbij de moleculen OH groepen bevatten dat reageert het gevormde ketyl radicaal door met het metaal in oplossing en het oplosmiddel. Men verkrijgt dan een gedeprotoneerd alcohol. Na aanzuren wordt het gewone alcohol verkregen. Deze reactie wordt ook wel de Bouveault-Blanc reductie genoemd.



Als het oplosmiddel geen OH groepen bevat vindt de Pinacolreactie plaats. Dit is een koppelingsreactie waarbij twee ketonen samen worden gevoegd tot een diol. De algemene reactie is:



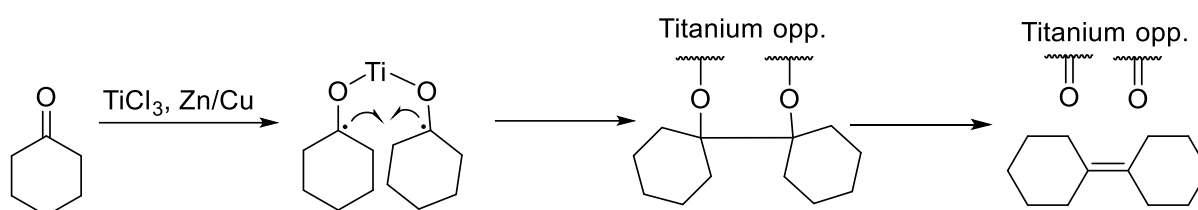
Met de bijbehorende tussenstappen (wanneer men Mg gebruikt):



Deze reactie is een zeer belangrijke tussenstap bij een mogelijke synthese van taxol (een zeer complex molecuul).

### McMurryreactie

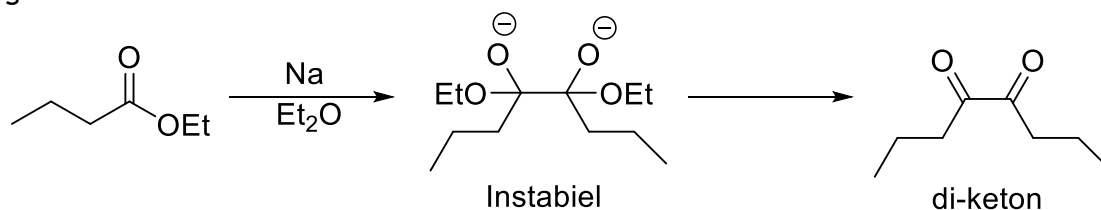
De McMurry reactie is een uitbreiding op de pinacolreactie. Wanneer in plaats van een eerder genoemd metaal een combinatie van Zn/Cu en  $\text{TiCl}_3$  wordt gebruikt verkrijgt men een product met een  $\text{C}=\text{C}$  binding. In feite wordt eerst het preproduct van de pinacolreactie gevormd waarna de twee O atomen worden verwijderd en binden aan het Ti. Dit ziet er voor cyclohexanon als volgt uit:



Het uitgebreide mechanisme behorende bij deze reactie is niet bekend. Verder is het alleen mogelijk de reactie goed uit voeren met symmetrische ketonen, omdat anders een mengsel van producten wordt verkregen waarbij niet goed voorspeld kan worden wat de verhouding producten wordt.

### Acyloïnereactie

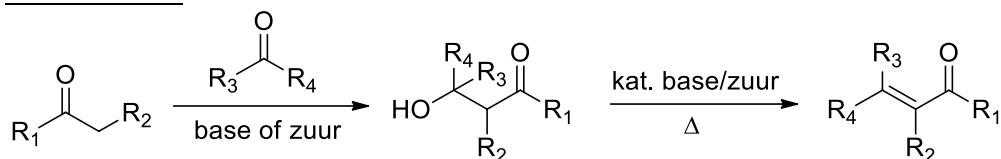
Bij het gebruik van esters in plaats van ketonen verkrijgt men een reactie die ook hetzelfde begint als de pinacol en McMurry reacties. Het verschil zit hem hier in de stabiliteit van het product. Omdat het product instabiel is reageert het door totdat een di-keton wordt gevormd.



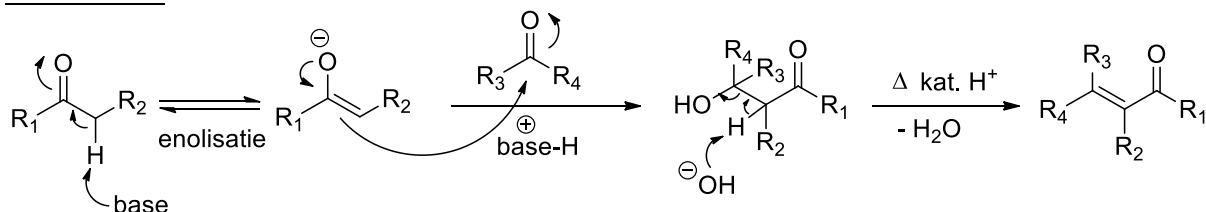
## 7.3. Naamreacties

### 7.3.1. Aldol reactie

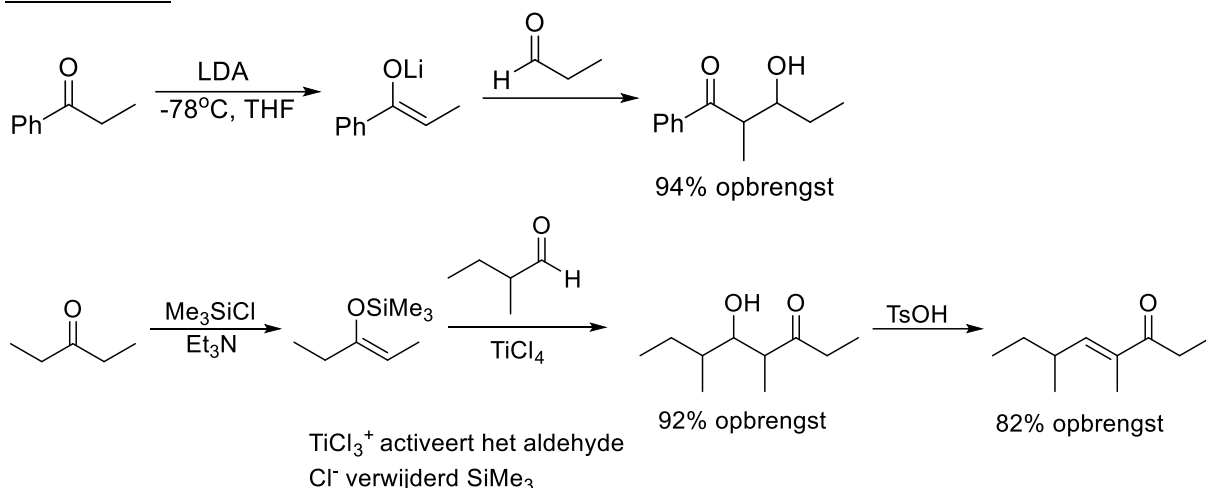
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden

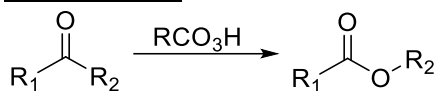


#### Opmerkingen

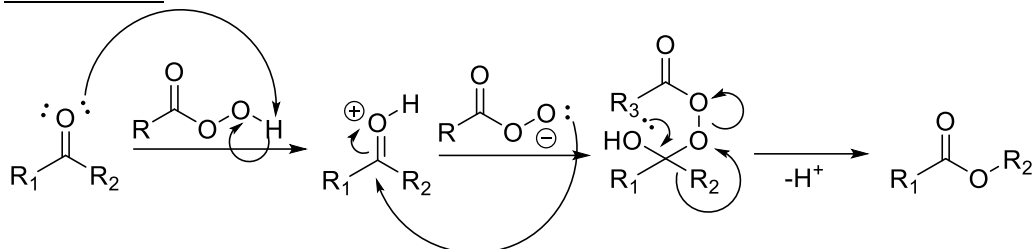
- De naam komt van het reageren van aldehydes ('ald') waarbij een alcohol ('ol') ontstaat. Vandaar de naam aldol reactie.
- Een aldol reactie kan zowel tussen aldehydes, ketonen, esters, amiden, anhydriden alsmede carbonaten plaatsvinden.
- Wanneer er een alcohol ontstaat zoals in de eerste reactie is weergegeven spreken wij van een aldol reactie. De reactie die daarop volgt laat water afsplitsen. Zodra we reactie 1 en 2 tezamen nemen spreekt men van een aldol condensatie. Een aldol condensatie vormt altijd de dubbele binding zo dat een geconjugeerd systeem ontstaat tussen de carbonylgroep en de dubbele binding.
- Zonder enolizeerbaar keton/aldehyde kan er geen reactie optreden.
- Een substraat kan een aldolreactie met zichzelf ondergaan (hetzelfde soort molecuul) of met een ander substraat. Dit tweede wordt een 'crossed aldol' reactie genoemd. Crossed aldol reacties leveren meestal meerdere producten op waardoor men zeer goed moet kijken hoe de reactie uitgevoerd kan worden. Het beste is een reactie tussen een enolizeerbaar (symmetrisch) keton en een niet enolizeerbaar keton/aldehyde.
- In principe is het mogelijk om een intramoleculaire aldol reactie/condensatie te hebben. Dat ligt aan het substraat.
- Het mechanisme hierboven laat een base gekatalyseerde reactie zien. Eenzelfde mechanisme kan worden getekend voor de zuur-gekatalyseerde reactie.

### 7.3.2. Baeyer-Villiger reactie

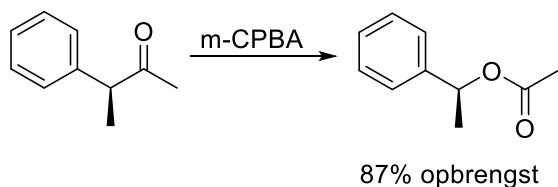
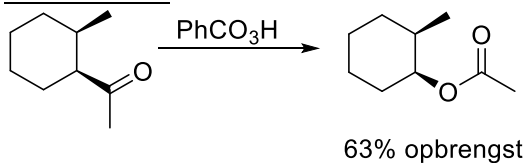
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden

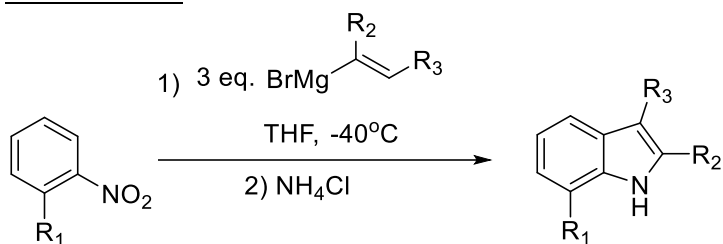


#### Opmerkingen

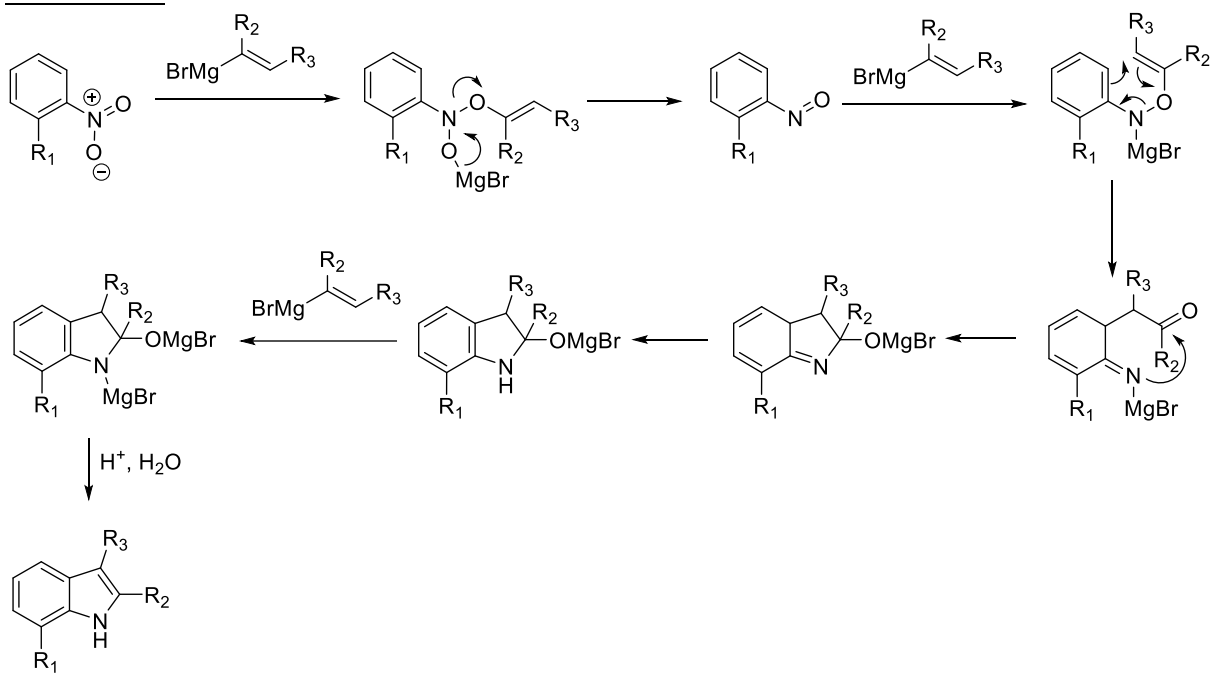
- Het O atoom dat wordt ingevoegd in het substraat komt altijd aan de meest gesubstitueerde kant van het oorspronkelijke keton (hoofdproduct).
- Voor de Baeyer-Villiger reactie is een perzuur nodig. Het bekendste perzuur is  $m\text{-CPBA}$ .
- De stereochemie van het product wordt onder andere bepaald door het substraat.

### 7.3.3. Bartoli reactie

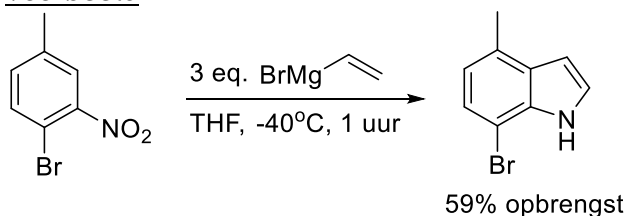
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

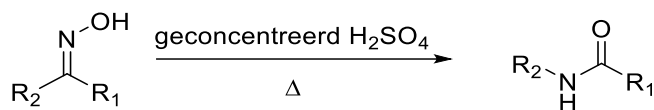


#### Opmerkingen

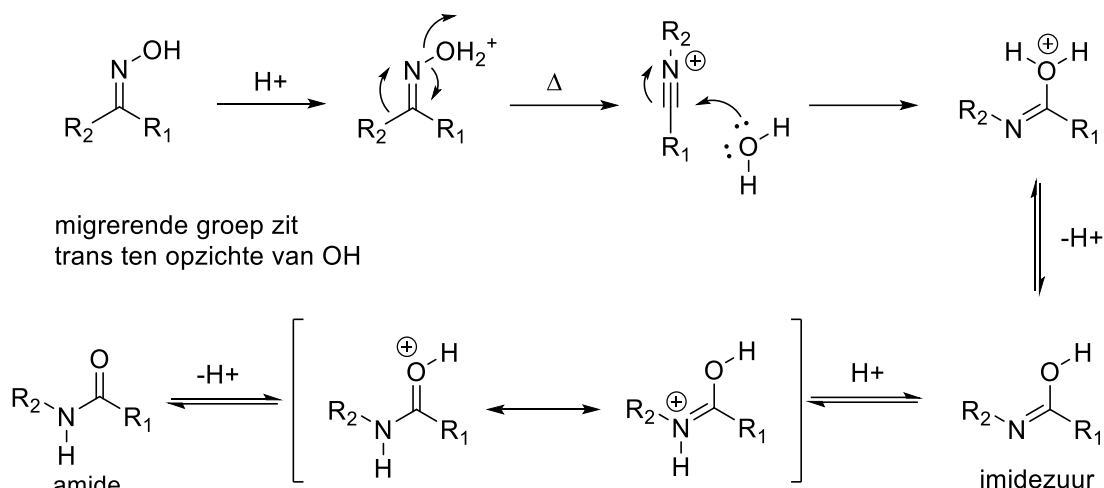
- De Bartoli reactie is de reactie tussen een ortho-gesubstitueerd nitrobenzeen en een vinyl Grignard reagens. Het product is een indool.
- Zoals gezien kan worden in het mechanisme zijn er 3 equivalenten Grignard reagens nodig. 2 equivalenten worden 'normaal' gebruikt. Het derde equivalent fungeert als base.

### 7.3.4. Beckmannomlegging

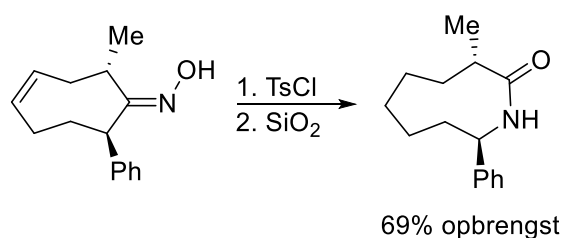
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

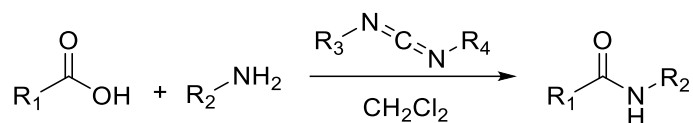


#### Opmerkingen

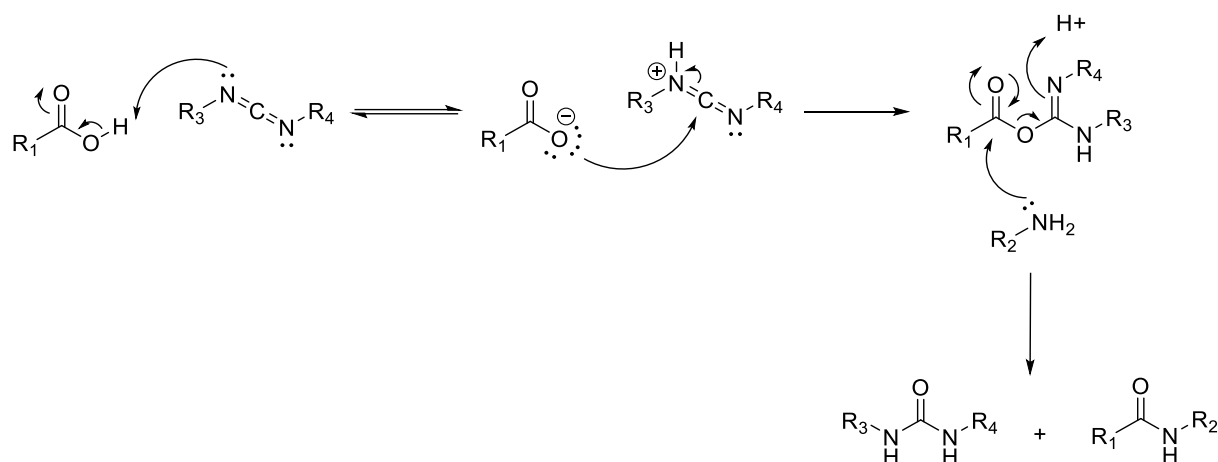
- De Beckmannomlegging is de omlegging van een oxime tot een amide.
- Reactie onder sterk zure omstandigheden, niet geschikt voor zuergevoelige substraten. Pas dus op met functionele groepen die niet tegen zuur bestand zijn. Er kan een Lewiszuur gebruikt worden voor de reactie.
- Het begin-oxime kan gemakkelijk verkregen worden uit een keton en hydroxylamine (zie imine formatie).
- De groep *trans* t.o.v. de vertrekkende groep migreert.
- Het beginproduct van de omlegging is een imidezuur, dat tautomeriseert naar het stabielere amide.
- Gebruikelijke reagentia voor de omlegging zijn  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , cyanuurzuur en  $\text{TsCl}$ .

### 7.3.5. Carbodiimidekoppeling

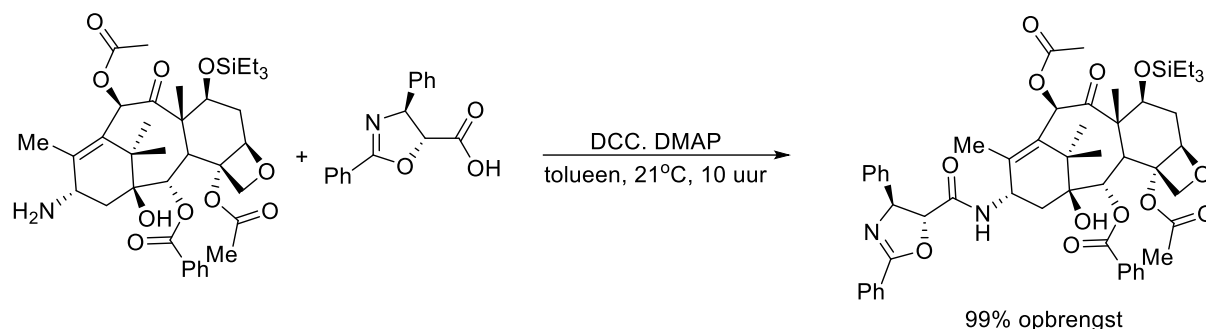
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

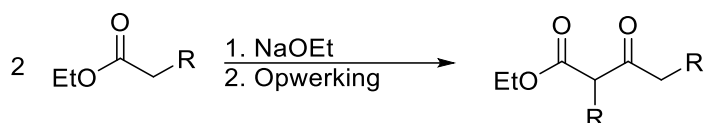


#### Opmerkingen

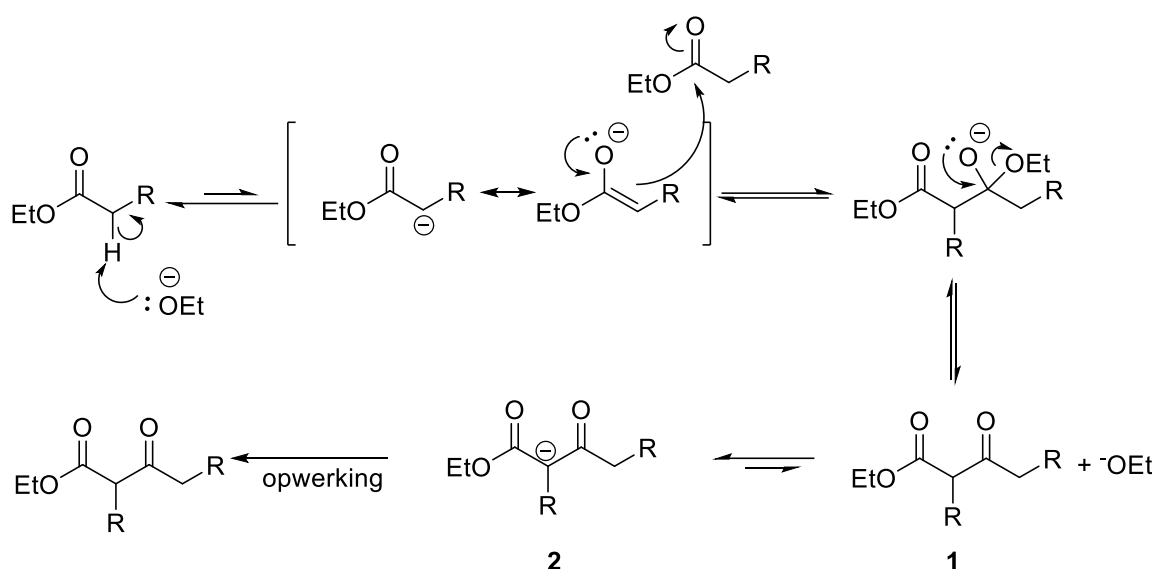
- Meest gebruikte carbodiimides: DCC ( $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{cyclohexyl}$ ) en DIC ( $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{isopropyl}$ ). Een wateroplosbare variant is EDC (ook wel EDCI:  $\text{R}^3 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^4 = \text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide).
- Koppeling van carboxzuren en alcoholen met carbodiimides is ook mogelijk.
- De reactie wordt gekatalyseerd door DMAP (*N,N*-dimethylpyridine-4-amine) of HOBT (benzotriazol-1-ol).
- Zuivering is lastig vanwege de vorming van een stoichiometrische hoeveelheid ureumderivaat.
- Andere koppelingsreagentia: HATU, PyBOP en BOP-Cl.

### 7.3.6. Claisencondensatie

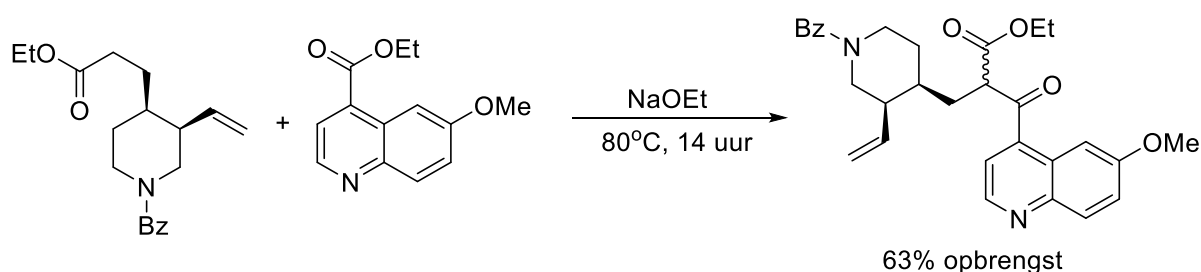
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

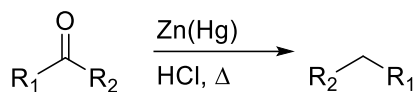


#### Opmerkingen

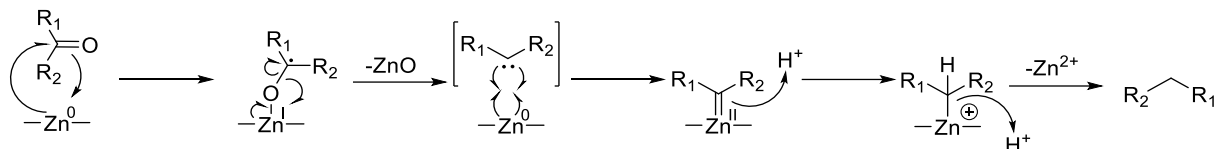
- De Claisencondensatie is de omzetting van twee esters tot een  $\beta$ -ketoester.
- Er is een equivalent base nodig. Deze base is  $\text{NaOEt}$  zodat de estergroep geen transesterificatie kan ondergaan. Bij de opwerking wordt de  $\beta$ -ketoester gevormd.
- Opwerking is nodig, omdat 1 erg zuur is vanwege de aanwezigheid van 2 carbonylgroepen waartussen een H aanwezig is. Wanneer 1 gedeptoneerd wordt door het gevormde  $\text{EtO}^-$  waarbij 2 gevormd wordt kunnen hier meerdere resonantiestructuren getekend worden. Dit maakt 2 zeer stabiel waardoor het evenwicht aan de kant van 2 ligt.
- De condensatie kan uitgevoerd worden met twee verschillende esters (kruislingse Claisencondensatie). Dit kan in de sommige gevallen (wanneer beide esters enoliseerbaar zijn) meerdere producten vormen waardoor alternatieve syntheses vaak gebruikt worden.
- De intramoleculaire condensatie is bekend als de Dieckmanncondensatie (niet opgenomen in dit document, omdat het mechanisme identiek is. De reactie gebeurt enkel niet intermoleculair, maar intramoleculair).

### 7.3.7. Clemmensenreductie

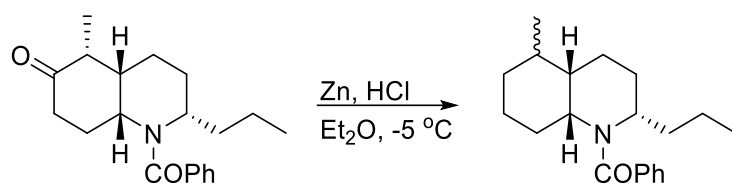
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld



57% opbrengst

#### Opmerkingen

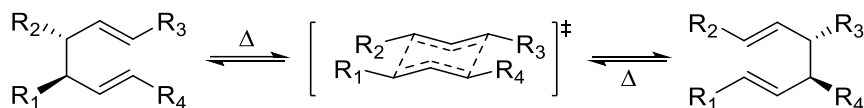
- De Clemmensenreductie is de reductie van een aldehyde of een keton met zinkamalgaam en zoutzuur tot een methyl (CH<sub>3</sub>) respectievelijk een methyleengroep (CH<sub>2</sub>).
- De substraten mogen niet gevoelig zijn voor sterk zuur. Dat wil zeggen dat er geen functionele groepen aanwezig dienen te zijn die reageren met sterk zuur.
- Complementair aan de Wolff-Kishner reductie.
- Bijzonder effectief bij de reductie van alkylarylketonen.
- Het mechanisme is niet volledig bekend. Men denkt dat zinkcarbenoïden intermediair zijn, carbenen als intermediair worden niet waargenomen.
- Alcoholen zijn geen intermediair: als men overeenkomstige alcoholen laat reageren, worden er geen alkanen gevormd.

### 7.3.8. Copeomlegging

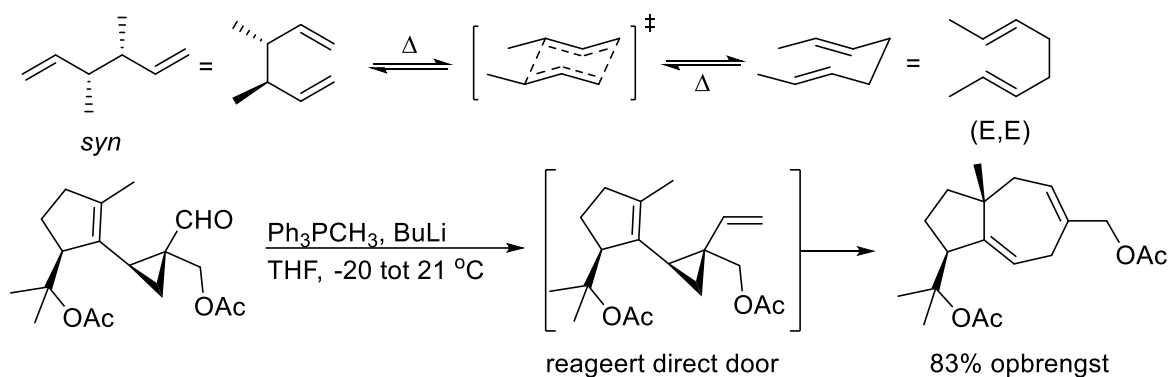
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden

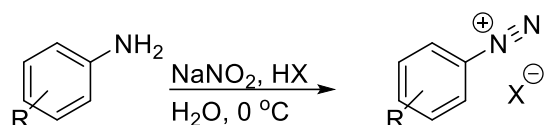


#### Opmerkingen

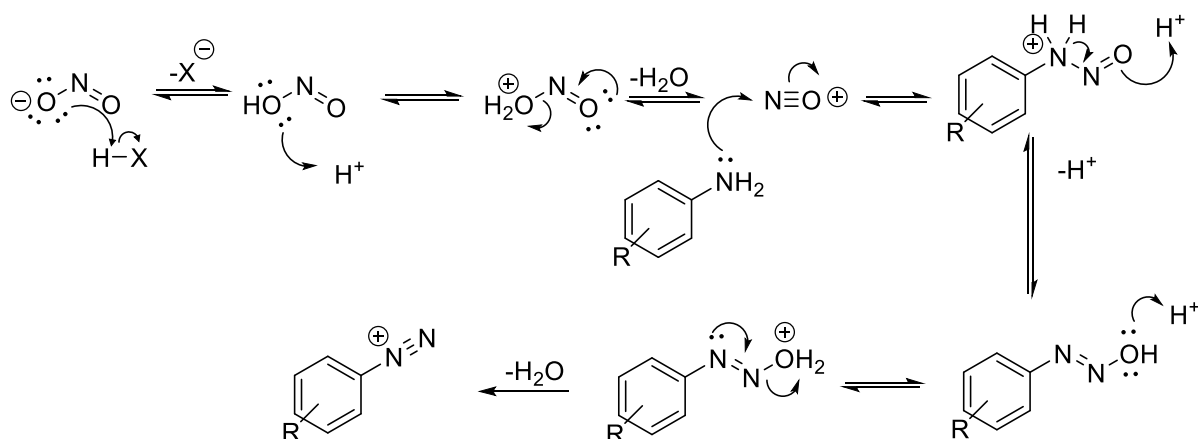
- De Copeomlegging is de synchrone omzetting (het gebeurt in 1 stap) van een 1,5-dieen tot een isomeer 1,5-dieen.
- De reactie is reversibel. De ligging van het evenwicht verschuift naar het thermodynamisch stabielere isomeer.
- Het resultaat van de reactie kan voorspeld worden op grond van de gunstigste overlap van de dubbele-bandorbitalen. Twee overgangstoestanden zijn mogelijk. Bij acyclische verbindingen is een stoelachtige overgangstoestand het gunstigst.
- De reactie is stereospecifiek: *E, E* of *Z, Z* → *syn* en *E, Z* → *anti*.

### 7.3.9. Diazotering

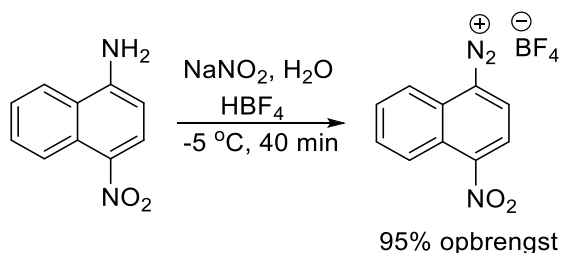
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

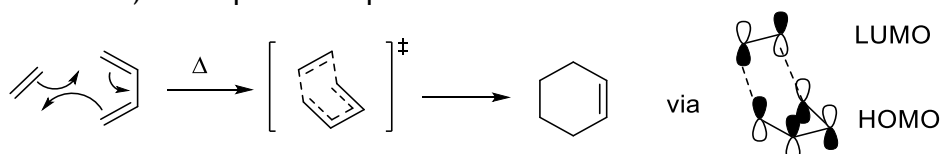


#### Opmerkingen

- Diazotering is de omzetting van een primair amine tot een diazoniumion.
- Areendiazoniumzouten kunnen geïsoleerd worden, maar meestal worden ze vanwege hun explosieve aard, direct na de bereiding in oplossing gebruikt, ofschoon ze in oplossing meestal direct gebruikt worden.
- Areendiazoniumzouten zijn belangrijke intermediëren voor de bereiding van arylhaliden (Sandmeyerreactie en Balz-Schiemannreactie), benzonitrillen, fenolen en azokleurstoffen (bijv. azorubine, allurarood AC).

### 7.3.10. Diels-Alderreactie (en cyclo-additie algemeen)

De Diels-Alder reactie is een van de, of misschien zelfs de meest, gebruikte cyclo-addities in de organische chemie. Deze reactie wordt gekenmerkt door de reactie tussen een diene (met 4  $\pi$ -elektronen) en een diënofiel (met 2  $\pi$ -elektronen). Wanneer voor zowel het diene als het diënofiel correcte zijgroepen gekozen worden, d.w.z. voor het diene elektronstuwende groepen en voor het diënofiel elektronzuigende groepen, dan kan een Diels-Alder reactie zonder enige moeite verlopen met de toevoeging van hitte. De reactie kan verlopen doordat het diene dan dus elektronenrijk is en het diënofiel elektronenarm in vergelijking met een normale C=C binding. Door de overlap van de HOMO van het diene en de LUMO van het diënofiel (of andersom) zal een reactie plaatsvinden dat via een 6 ring (zie hieronder) verloopt in 1 stap.

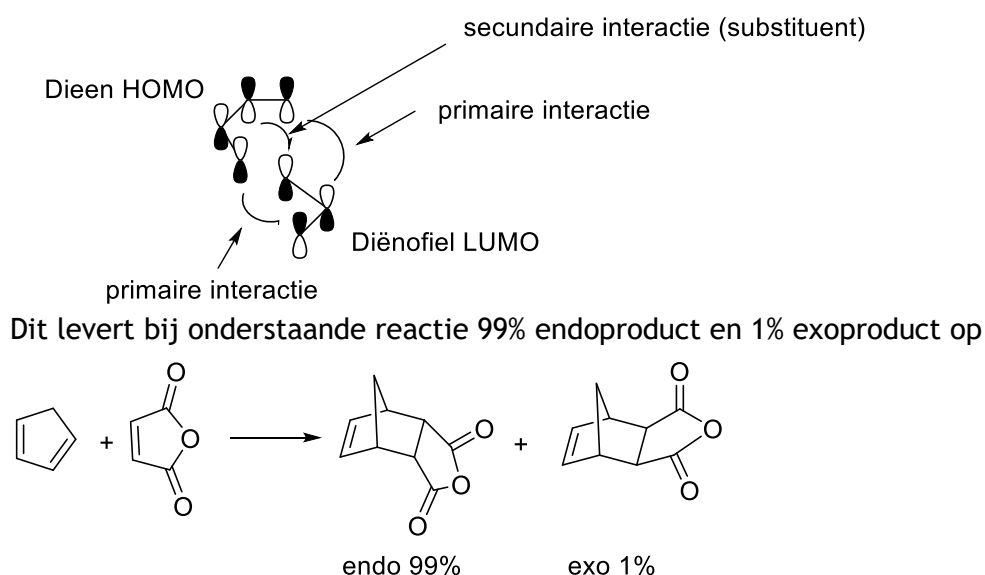


Let op dat bovenstaande reactie met moeite verloopt, omdat er geen elektronzuigende en elektronstuwende groepen aanwezig zijn.

Voor Diels-Alder reacties zijn er een aantal dingen waar men rekening moet houden wat betreft stereochemie van het product. Deze regels zijn hier weergegeven:

1) Het diene moet altijd georiënteerd zijn zoals weergegeven in bovenstaand voorbeeld. Dit wordt ook wel *s-cis* genoemd omdat de dubbele binding aan dezelfde kant zitten van de enkele C-C binding. Over het algemeen is vrije rotatie rond deze C-C binding mogelijk waardoor de reactie geen probleem zou zijn. Mocht er een reden zijn dat deze oriëntatie niet bereikt kan worden, zoals in een bepaald ringsysteem of met veel sterisch gehinderde groepen, dan kan de reactie niet plaatsvinden.

2) De reactie verloopt altijd *endo*. Dat wil zeggen dat het substituent geplaatst op het diënofiel altijd richting het diene wijst. Dit komt door secundaire orbitaalinteracties tussen het orbitaal van de substituent op het diënofiel en het diene (endoregel; zie hieronder).

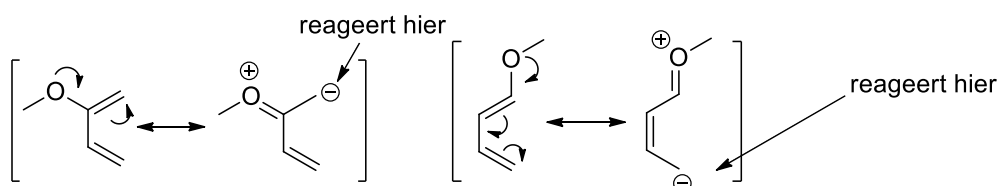


3) De reactie is stereospecifiek: (*E,E*)- en (*Z,Z*)-dienen geven *cis*-producten en (*E,Z*)- en (*Z,E*)-dienen *trans*-producten.

4) *E*-diënofielen leveren *trans*-producten en *Z*-diënofielen leveren *cis*-producten.

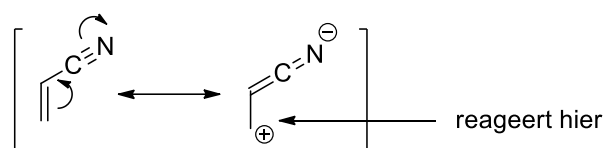
- 5) De regioselectiviteit wordt bepaald door de plaats van de elektronzuigende (EWG) en elektronstuwende (EDG) groepen op het diënofiel en respectievelijk diëen. Op de volgende pagina zijn voorbeelden gegeven.

#### Diëen



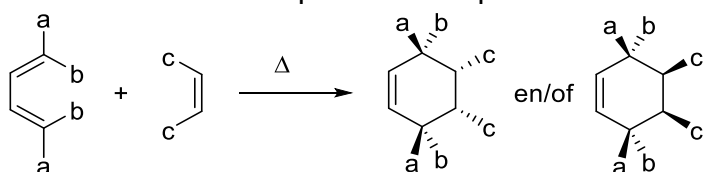
Deze trend geldt voor elke elektronstuwende groep, ook  $\text{CH}_3$

#### Diënofiel

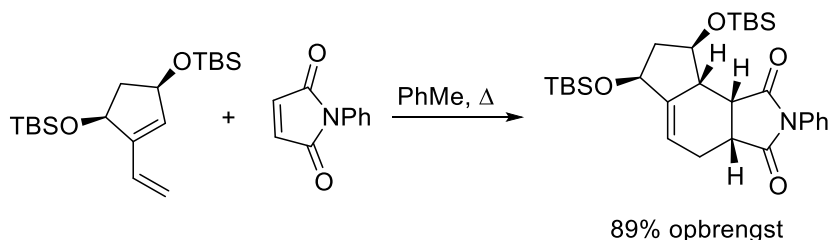


Dit geldt voor elke elektronzuigende groep

Wanneer men al deze regels in acht houdt kan het volgende diagram gegeven worden om de stereochemie van het product te bepalen:



Voorbeeld:



#### Cyclo-additie algemeen

Cycloaddities worden over het algemeen weergegeven in de vorm

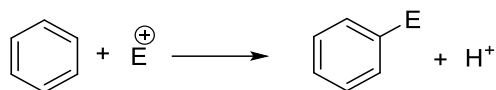
[aantal  $\pi$ -elektronen molecuul a + aantal  $\pi$ -elektronen molecuul b]. Hier geldt dat alle  $\pi$ -elektronen die betrokken zijn bij de reactie tussen haakjes komen te staan. Er geldt dus voor een Diels-Alder reactie dat het een [4+2] cycloadditie betreft. Alle cycloaddities zijn in principe reversibel. Dat geldt dus ook voor de Diels-Alder reactie die hierboven is weergegeven. Voor het mechanisme van de terugreactie geldt dat het mechanisme het tegenovergestelde is van de heenreactie volgens het principe van microreversibiliteit.

Voor alle cycloaddities geldt dat deze enkel kunnen plaatsvinden wanneer er overlap kan zijn tussen de HOMO van molecuul A en de LUMO van molecuul B. Wanneer dit niet het geval is dan is een dergelijke reactie thermisch niet mogelijk. Zo is over het algemeen een reactie niet mogelijk tussen 2 systemen die ofwel beide behoren bij de  $(4n+2)$   $\pi$ -elektronen (Hückel) of de  $4n$   $\pi$ -elektronen (Möbius) groep. Een [2+2] cycloadditie is dus niet thermisch mogelijk. Alle reacties die thermisch niet toegestaan zijn, zijn wel toegestaan wanneer UV licht wordt gebruikt, omdat dan de orbitalen van ofwel systeem A ofwel systeem B worden geëxciteerd zodat dan wel overlap plaatsvindt.

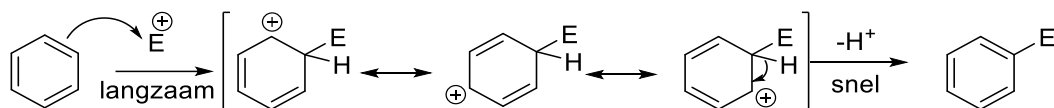


### 7.3.11. Elektrofiele aromatische substitutie

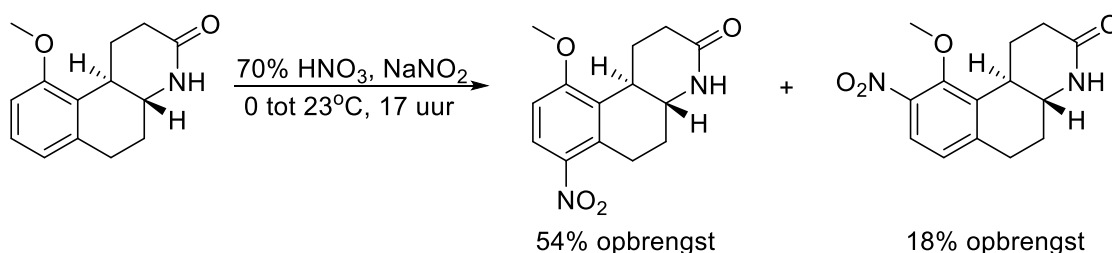
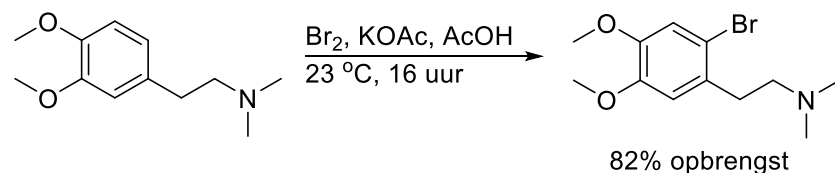
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden



#### Opmerkingen

- Gebruikelijke reacties: chlorering, bromering, nitrering, sulfonering, alkylering en acylering.
- De reactie verloopt via het areniumionmechanisme: additie van een elektrofiel aan het areen, waarbij een positief geladen intermediair ontstaat (het areniumion), gevolgd door rearomatisering van het areen door eliminatie van, meestal, een proton of een groep, met achterlating van een elektronenpaar.
- Elektronenstuwende groepen (bijv.:  $\text{NR}_2$ , OR, OH, Me) verhogen de reactiesnelheid (activerend) en zijn ortho/para-richtend voor de substitutie. Elektronenzuigende groepen (bijv.: CHO, COR,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ , CN,  $\text{NO}_2$ ) verlagen de reactiesnelheid (deactiverend) en zijn metarichters (zie basistheorieboek).
- Elektrofiele aromatische substitutie aan pyridine is moeilijker dan aan gewone benzeenderivaten: stikstof, meer elektronegatief dan koolstof, deactiveert de ring voor elektrofielen.
- Elektrofiele aromatische substitutie aan pyrrool, furaan en thiofeen verloopt gemakkelijker dan aan gewone benzeenderivaten.

### 7.3.12. Elektrocyclisatie

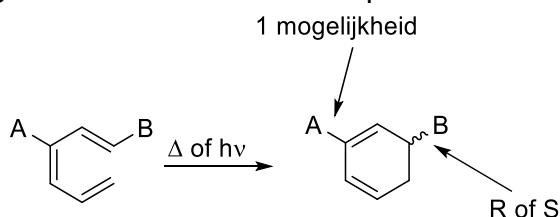
Elektrocyclisatie valt samen met cycloadditie en sigmatrope omlegging tot de pericyclische reacties. Het verschil tussen deze 3 verschillende groepen reacties is als volgt:

- Elektrocyclisaties worden gekenmerkt door het breken/vormen van (netto) 1  $\pi$ -bindingen en het vormen/breken van 1  $\sigma$ -binding.
- Cycloaddities worden gekenmerkt door het breken/vormen van (netto) 2  $\pi$ -bindingen en het vormen/breken van 2  $\sigma$ -bindingen.
- Sigmatrope omleggingen breken en vormen netto geen bindingen.

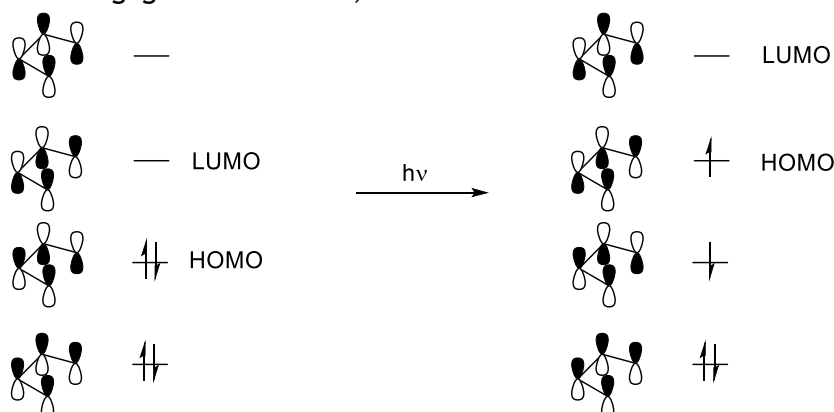
In deze paragraaf richten wij ons op de elektrocyclisatie; met name op de regels die gelden voor hoe een reactie verloopt en wat de stereochemie van het product is. Hieronder zijn twee voorbeelden van elektrocyclisaties gegeven.



Beide reactie kunnen zowel onder invloed van licht als hitte verlopen. Het product is in dit geval gelijk; het maakt niet uit wat voor omstandigheden worden gebruikt. Wanneer er echter substituenten zitten in het beginproduct en er dus niet gewerkt wordt met een symmetrisch substraat zullen er verschillen zijn tussen de producten van een reactie uitgevoerd onder invloed van hitte of licht. We gaan nu beide reactie onder de loep nemen door te kijken naar orbitaaldiagrammen en op deze manier zien waarom bepaalde producten gevormd worden. Een aantekening voordat er verder op in gegaan wordt: er is alleen sprake van een verschil in stereochemie wanneer er substituenten aanwezig zijn aan de uiteinden van de substraten; als er een substituent zit op 1 van de binnenste koolstofatomen kan er slechts 1 oriëntatie aangenomen worden in het eindproduct:

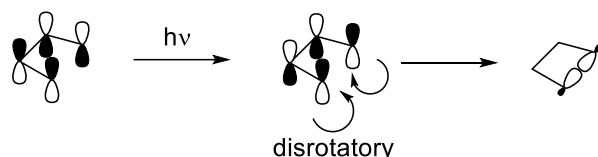
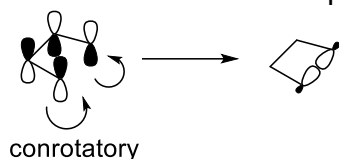


We zullen nu eerst kijken naar de eerste elektrocyclisatie die is weergegeven. Hieronder zijn de orbitalen weergegeven van but-1,3-dieen.

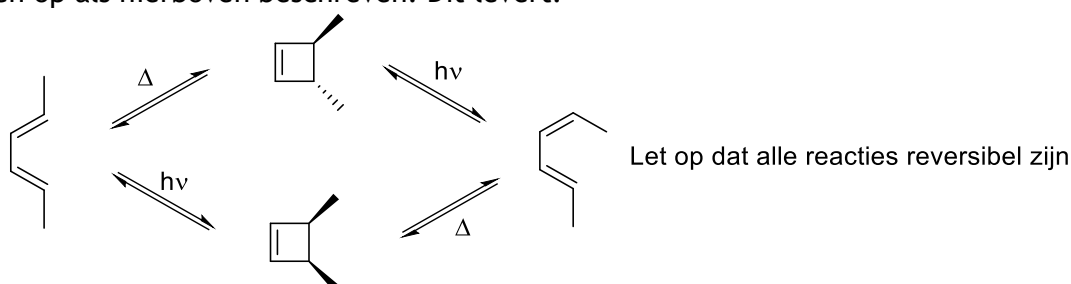


Wanneer we nu kijken naar een elektrocyclisatie dient er gekeken te worden naar de HOMO. Er zal een binding vormen wanneer er positieve overlap is tussen de orbitalen die de nieuwe binding vormen. Als de orbitalen die de nieuwe  $\sigma$ -binding vormen beide in dezelfde richting moeten draaien (dus beide met de klok mee of tegen de klok in) spreken we over 'conrotatory'. Als beide orbitalen in een andere richting draaien spreken we over 'disrotatory'. Voor het eerste scenario (met hitte) geldt er dat de orbitalen beide dezelfde

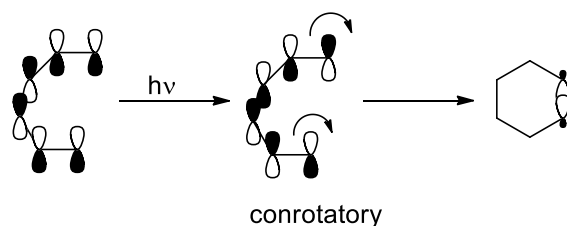
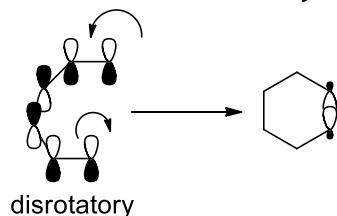
kant op moeten draaien (dus conrotatory) om het product te vormen. Voor het tweede scenario (met licht;  $h\nu$ ) moeten de orbitalen beide een andere kant op draaien (dus disrotatory) om het product te vormen. Dit is op de volgende pagina weergegeven.



Wanneer er nu substituenten bevestigd worden aan het substraat draaien deze dezelfde kanten op als hierboven beschreven. Dit levert:

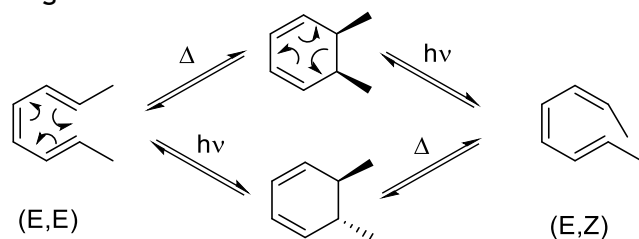


Nu het eerste systeem behandeld is kunnen we dezelfde methode toepassen voor het tweede systeem, hexa-1,3,5-trieen. Wederom kunnen we de orbitaaldiagrammen tekenen (hier niet gedaan) en de HOMO en de LUMO van het 'normale' en het aangeslagen systeem bepalen. Deze reageren dan wederom ofwel conrotatory of disrotatory. Dit is als volgt weergegeven:



Zoals gezien kan worden zijn nu con- en disrotatory omgedraaid voor de thermische en fotochemische reactie.

Er geldt wederom dat substituenten meedraaien met de orbitalen en dus het volgende doen:



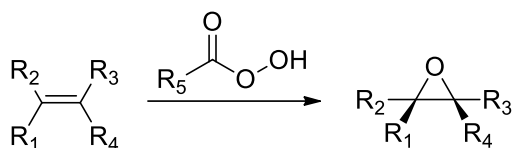
Dit brengt ons bij de Woodward-Hoffmann regels (ook wel pericyclische regels genoemd). Simpel genomen geldt er voor electrocyclisatie altijd het volgende:

| Aantal $\pi$ -elektronen | $\Delta$    | $h\nu$      |
|--------------------------|-------------|-------------|
| $4n$                     | conrotatory | disrotatory |
| $4n+2$                   | disrotatory | conrotatory |

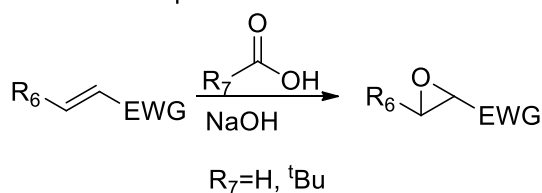
### 7.3.13. Epoxidatie

#### Totaalreactie

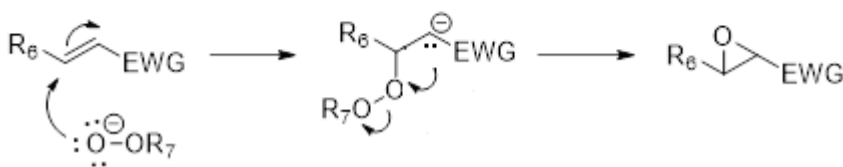
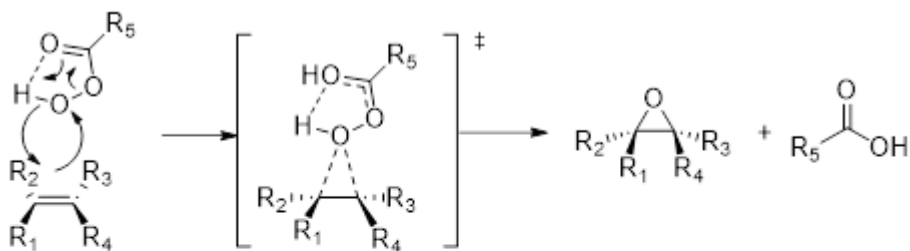
Elektrofiële epoxidatie



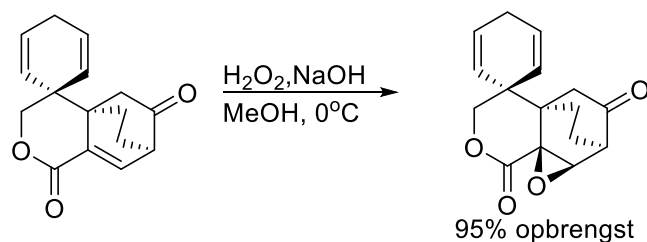
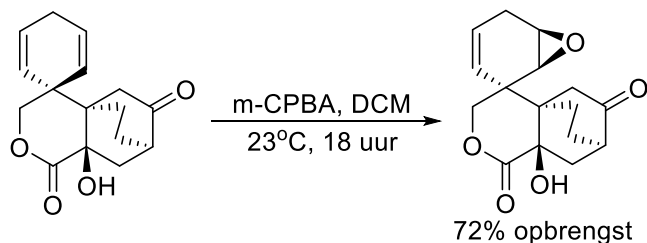
Nucleofiele epoxidatie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden

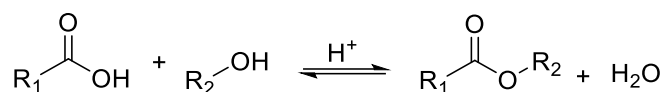


#### Opmerkingen

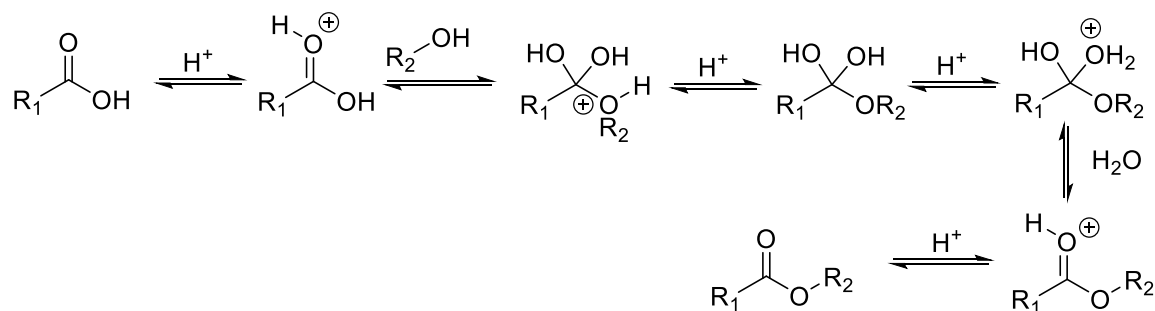
- Het commercieel beschikbare *m*-CPBA (3-chloorbenzeencarboperoxyzuur, voorheen *meta*-chloorperbenzoëzuur) is een veelgebruikt peroxyzuur ( $R^5CO_3H$ ) bij de elektrofiële epoxidatie (de Prilezhaevreactie).
- Elektrofiële peroxidatie is een doorlopend mechanisme. Vanwege zijn overgangstoestand staat het mechanisme bekend als het 'vlindermechanisme'.
- De nucleofiele peroxidatie verloopt in twee stappen: eerst geconjugeerde additie van  $^-O-OR^7$  tot een  $\alpha,\beta$ -onverzadigd keton (of ester), gevolgd door intramoleculaire substitutie van  $^-OR^7$ .

### 7.3.14. Fischer-estervorming

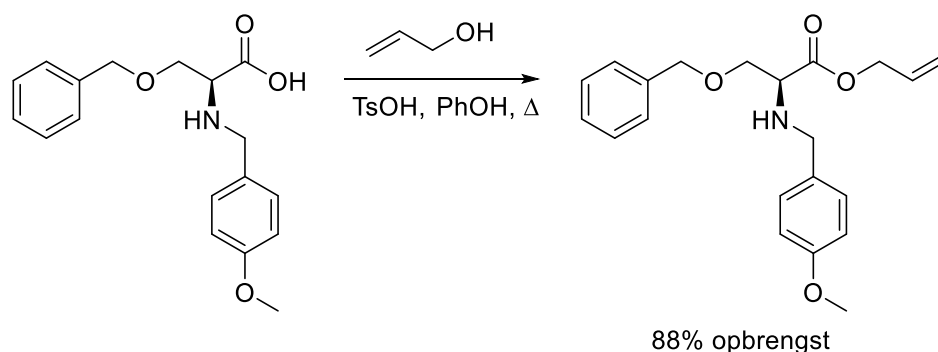
#### Totaalreactie



#### Mechanisme (zonder pijlen)



#### Voorbeeld

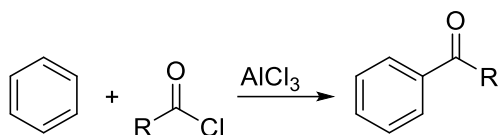


#### Opmerkingen

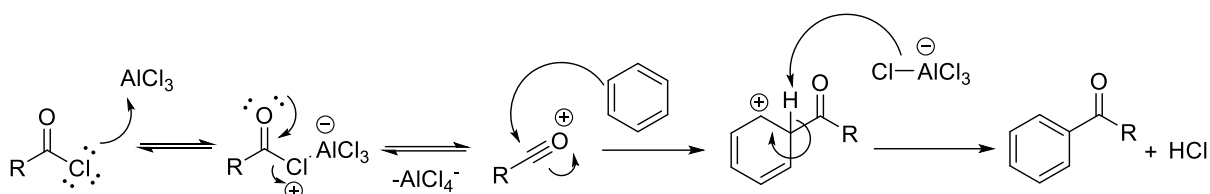
- Fischer-estervorming is de vorming van een carboxylester door reactie van een carbonzuur en een alcohol, gekatalyseerd door een zuur.
- De reactie is ook bekend als een ‘zuur gekatalyseerde estervorming’.
- Alcohol wordt gewoonlijk gebruikt als oplosmiddel (overmaat).
- De reactie is een evenwichtsreactie waarvan elke stap reversibel is met een evenwichtsconstante  $K \approx 1$ . De reactie moet naar een kant gedreven worden. Dit kan gedaan worden door een overmaat alcohol te gebruiken (als oplosmiddel), het verwijderen van water tijdens de reactie etc.

### 7.3.15. Friedel-Crafts acylering

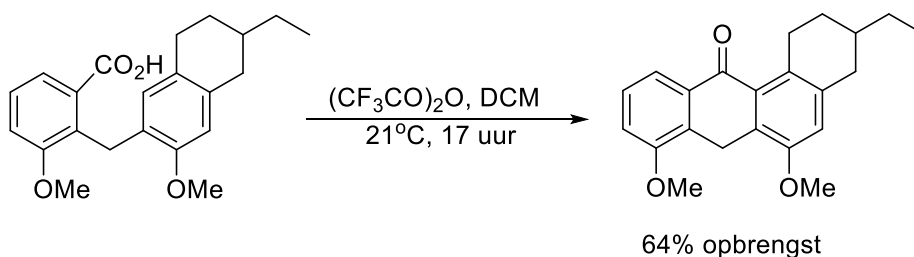
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

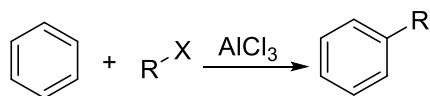


#### Opmerkingen

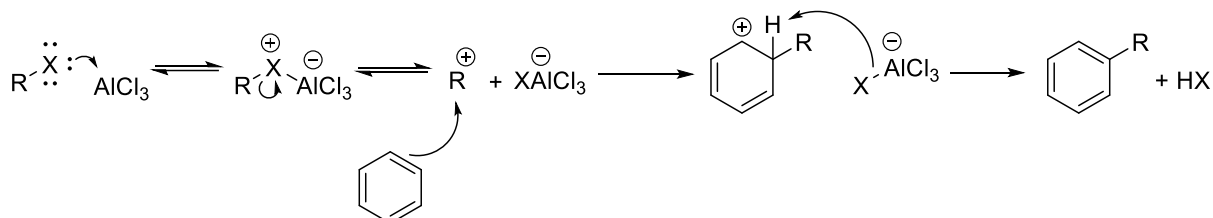
- Friedel-Crafts acylering is de acylering van een aromaat. Deze omzetting wordt meestal door een (lewis)zuur gekatalyseerd.
- Het meest gebruikte Lewiszuur is  $\text{AlCl}_3$  (stoichiometrisch).
- I.p.v.  $\text{AlCl}_3$  kunnen andere Lewiszuren gebruikt worden, bijv.:  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .
- De reactie kan ook uitgevoerd worden met anhydriden en carbonzuren (in dit laatste geval worden gewoonlijk Brønstedzuren gebruikt).
- De reactie verloopt op het areen via het areniumionmechanisme.

### 7.3.16. Friedel-Crafts alkylering

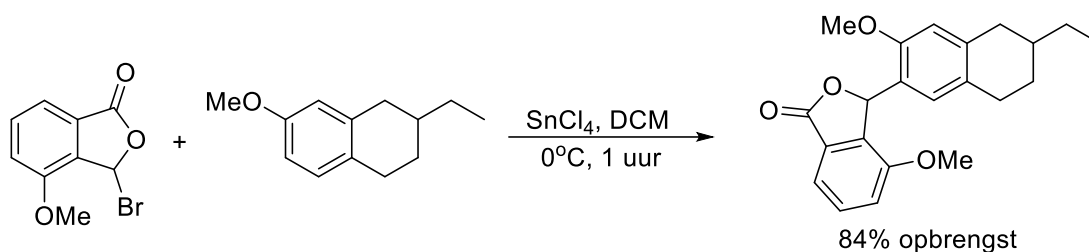
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

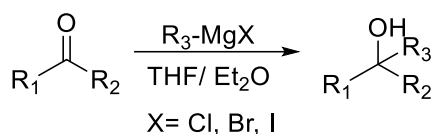


#### Opmerkingen

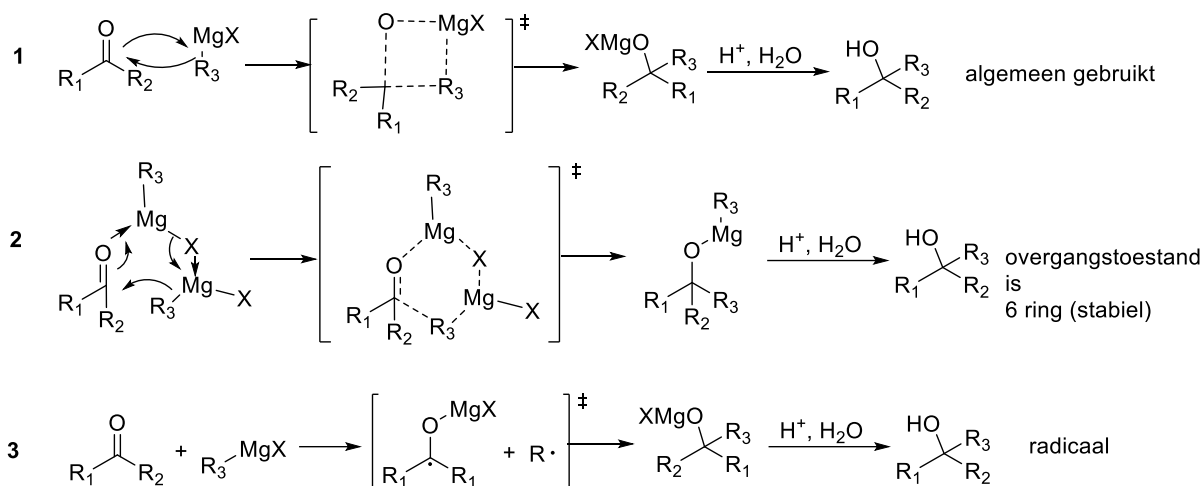
- Friedel-Craftsalkylering is de alkylering van een aromaat Deze omzetting wordt meestal door een (lewis)zuur gekatalyseerd.
- $\text{AlCl}_3$  wordt gebruikt als katalysator.
- I.p.v.  $\text{AlCl}_3$  kunnen andere Lewiszuren gebruikt worden bijv.:  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .
- Vaak blijft deze alkylering beperkt tot primaire alkylhaliden (soms secundaire) vanwege een alkyl- of hydrideshift in het intermediaire carbokation voordat de reactie met de aromatische ring plaatsvindt. Deze hydrideshift zorgt voor een mix aan producten.

## 7.3.17. Grignardreactie

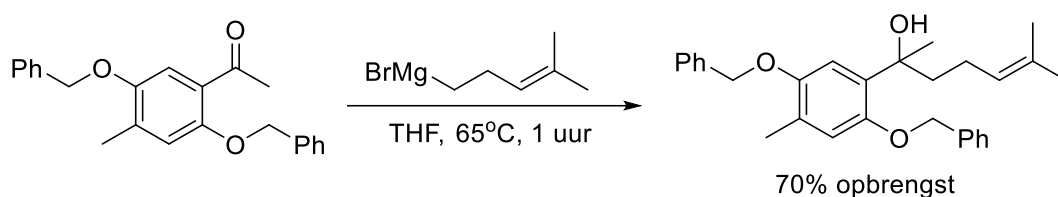
### Totaalreactie



### Mechanisme



### Voorbeeld

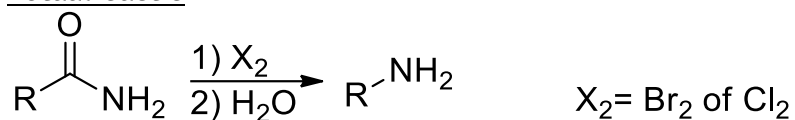


### Opmerkingen

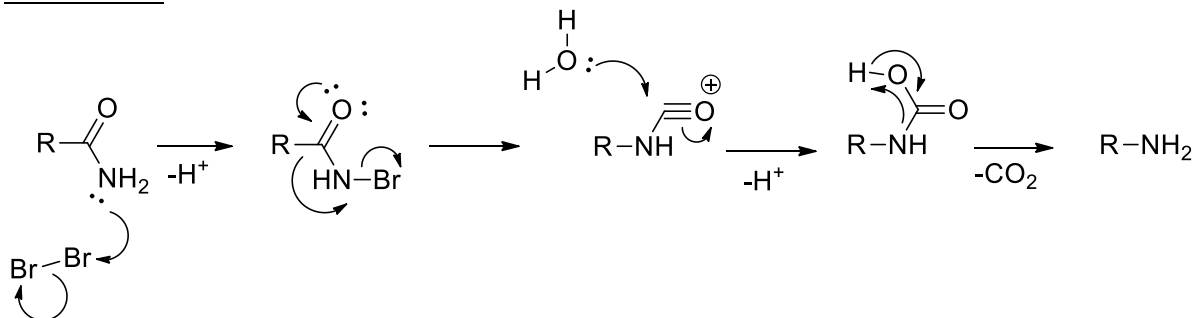
- De Grignardreactie is de synthese van een alcohol door reactie van een aldehyde of keton met een organomagnesiumreagens (Grignardreagens).
- Er is geen algemeen geaccepteerd mechanisme voor de Grignardreactie. De aanwezigheid van een aantal bijproducten neigt naar het radicaalmechanisme, maar meestal tekenen scheikundigen het mechanisme volgens 1.
- Competitieve reacties met gehinderde ketonen:  
enolizering van het keton, waarbij het Grignardreagens als base optreedt (keton komt weer vrij na opwerking)
- Vorming van Grignardreagens uit  $R^3-X + Mg$  in THF of  $Et_2O$ .
- THF of  $Et_2O$  is nodig om het Grignardreagent in oplossing te stabiliseren. Een protisch (bevat OH of NH groepen) oplosmiddel is niet mogelijk, omdat het Grignardreagens dan fungeert als base.
- Grignardreagenten hechten tweemaal aan anhydriden, zuurhalides en esters en driemaal aan carbonaten.
- Bij epoxides hecht het Grignardreagens aan de kant waar de minste sterische hindering is.

### 7.3.18. Hofmann-omlegging

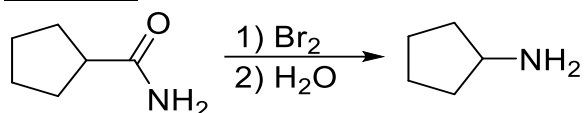
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

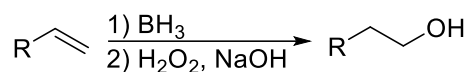


#### Opmerkingen

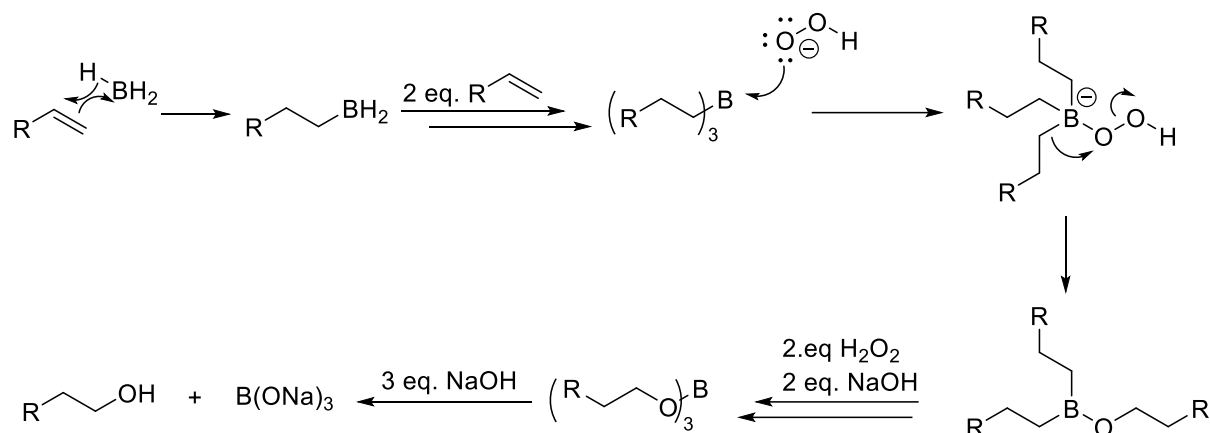
- Bij de Hofmann-omlegging wordt een primair amide omgezet in een primair amine door middel van reactie met broom of chloor.
- Het gevormde amine heeft een koolstofatoom minder dan het amide waarmee gestart wordt.
- De Hofmann-omlegging kan ook uitgevoerd worden met een base.

### 7.3.19. Hydroborering

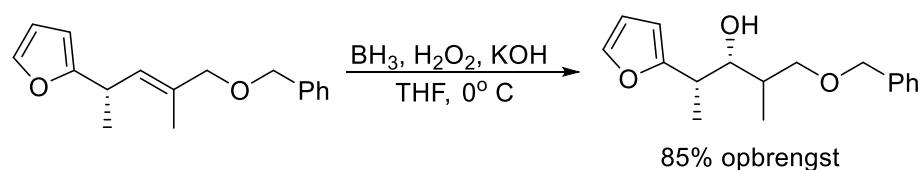
#### Totaalreactie



#### Mechanisme

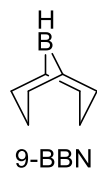
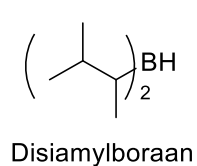
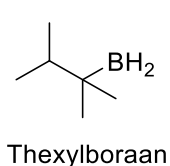


#### Voorbeeld



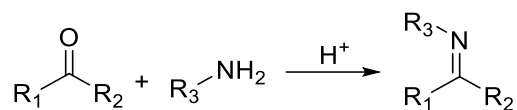
#### Opmerkingen

- Hydroborering is in hoge mate regioselectief en stereospecifiek.
- Regioselectief: boraan en boraanderivaten hydroboreren (adderen H en B aan) dubbele bindingen waarbij B achterblijft op het minst gesubstitueerde C vanwege elektronische (B is minder elektronegatief dan H) en sterische redenen. Daarna vindt er substitutie plaats van  $\text{BH}_2$  naar OH. Het zorgt netto voor een anti-Markovnikov additie van  $\text{H}_2\text{O}$  aan dubbele bindingen.
- Reagentia gebruikt voor hydroborering:  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , thexylboraan ( $\text{ThexBH}_2$ ), disiamylboraan ( $\text{Sia}_2\text{BH}$ ), 9-borabicyclo[3.3.1]nonaan (9-BBN).

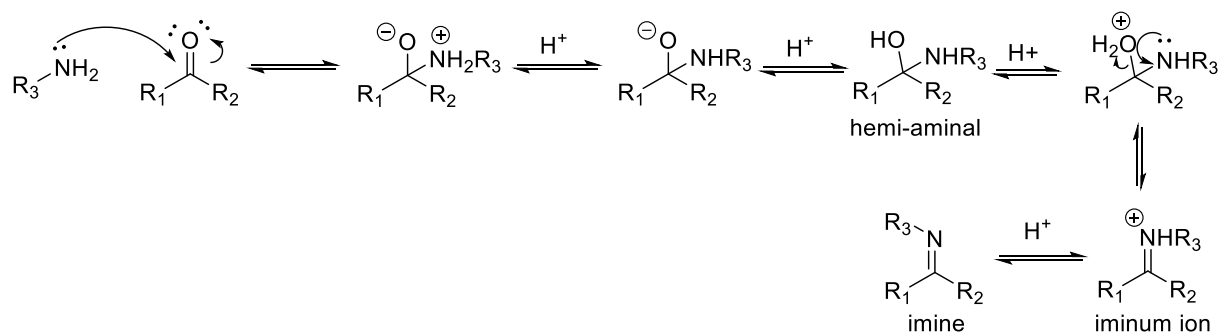


### 7.3.20. Iminevorming

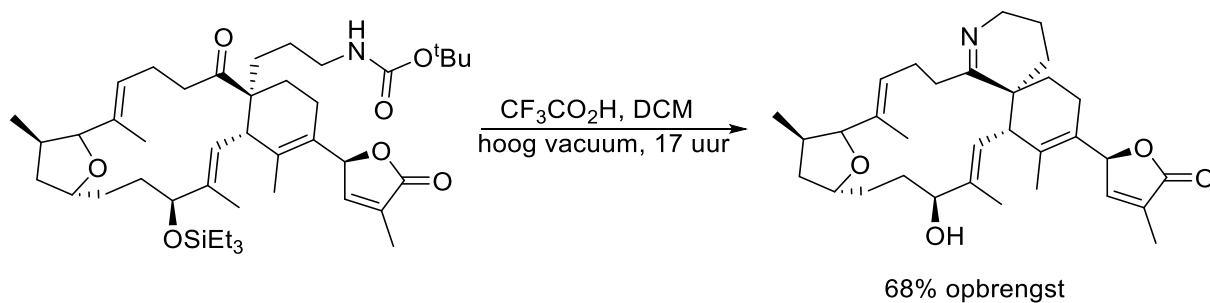
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

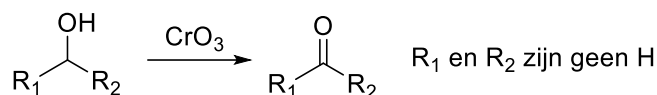
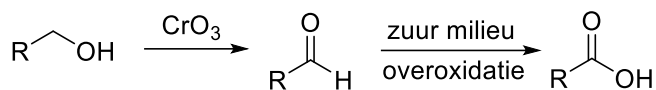


#### Opmerkingen

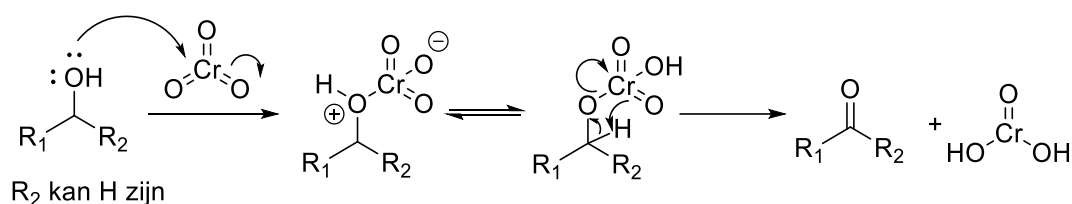
- Imines gevormd uit ammonia zijn tamelijk reactief en neigen tot polymerisatie. Imines gevormd uit primaire aminen (soms Schiffbasen genoemd) zijn gewoonlijk stabiel en goed te isoleren, vooral als ze met arenen geconjugeerd zijn.
- De reactie vindt gewoonlijk plaats in aanwezigheid van een reagens dat water verwijderd (zoals  $MgSO_4$ , moleculaire zeven,  $TiCl_4$ ) om de reactie aflopend te maken.
- De  $R_3$  groep gebonden aan het N atoom is na de reactie zo gesitueerd dat er bij voorkeur zo min mogelijk sterische hindering is.

### 7.3.21. Jones/Collins/CrO<sub>3</sub> oxidatie

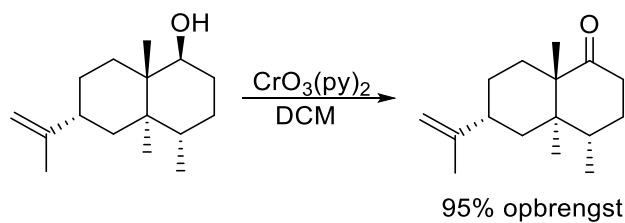
#### Totaalreactie



#### Mechanisme

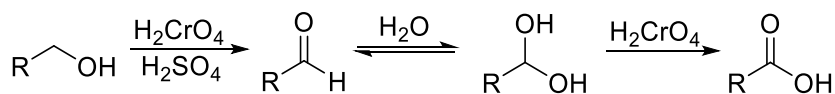


#### Voorbeeld



#### Opmerkingen

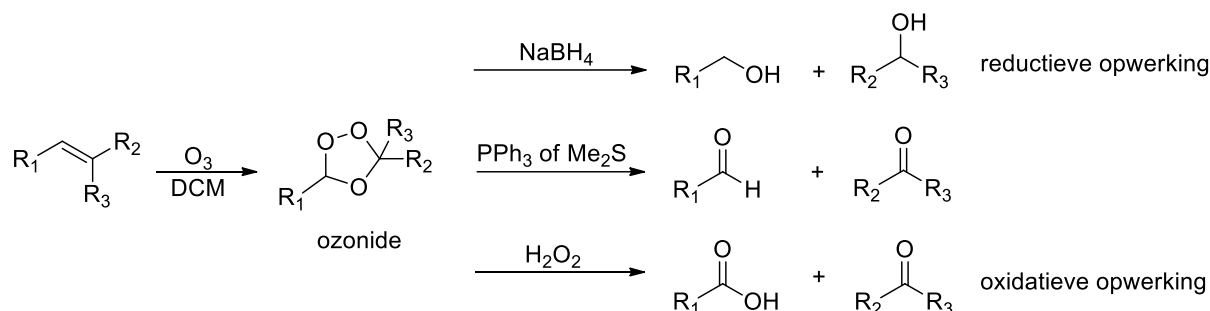
- Chroomtrioxide/chroom(VI)oxide vormt in water chroomzuur (H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>). Het soort deeltje chroomzuur in water hangt af van concentratie en pH. In verdunde oplossing is het monomere zure chromaat, HCrO<sub>4</sub><sup>-</sup>, het belangrijkste deeltje. Bij toenemende concentratie overheerst het dichromaat, Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>.
- In de Jonesoxidatie (H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Me<sub>2</sub>CO) wordt een secundaire alcohol omgezet tot een keton en een primaire alcohol tot een carbonzuur (via het hydraat).



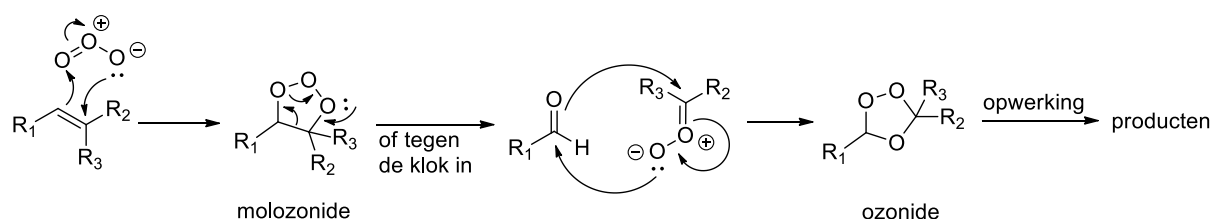
- Collinsreagens [CrO<sub>3</sub>(pyridine)<sub>2</sub>] is een alternatief voor de Jonesoxidatie. Met dit reagens kan een primaire alcohol omgezet worden tot een aldehyde. Er vindt dus geen overoxidatie plaats. Vooral nuttig als een zuurgevoelig substraat betrokken is.
- Andere nuttige chroomreagentia voor oxidatie van primaire en secundaire alcoholen tot aldehyde en keton: pyridiniumchlorochromaat (PCC, [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NH][CrO<sub>3</sub>Cl]) en pyridiniumdichromaat (PDC, [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NH]<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, Conforth-reagens). Oxidatie van primaire alcoholen met PDC kan, afhankelijk van de omstandigheden, i.p.v. aldehyden carbonzuren opleveren.

### 7.3.22. Ozonolyse

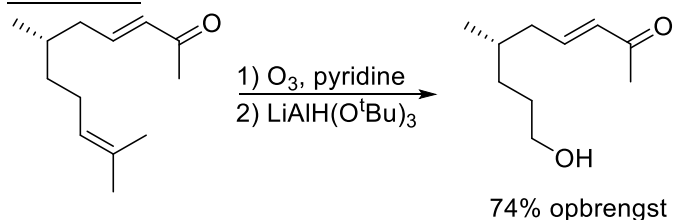
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld



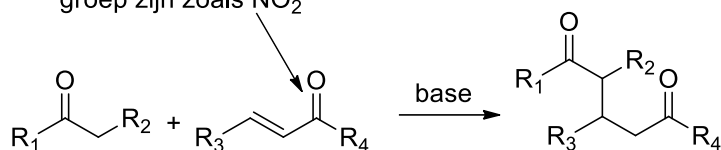
#### Opmerkingen

- Ozonolyse is de splitsing van een alkeen of alkyn met ozon waarbij verschillende organische verbindingen gevormd worden, afhankelijk van het reagens waarmee het intermediaire ozonide (1,2,4-trioxolaan) reageert.
- Alkenen kunnen geoxideerd worden tot alcoholen, aldehyden, ketonen, of carboxzuren. Het eindproduct is afhankelijk van de opwerking (reductieve opwerking geeft alcoholen of carbonylen, terwijl oxidatieve opwerking carboxzuren en ketonen levert).
- Een inert oplosmiddel is noodzakelijk, omdat bv. alcoholen met intermediairen kunnen reageren.
- Pyridine kan gebruikt worden in combinatie met  $O_3$  om hetzelfde effect te verkrijgen als met  $NaBH_4$ . De reactie duurt dan minuten; et  $NaBH_4$  uren.

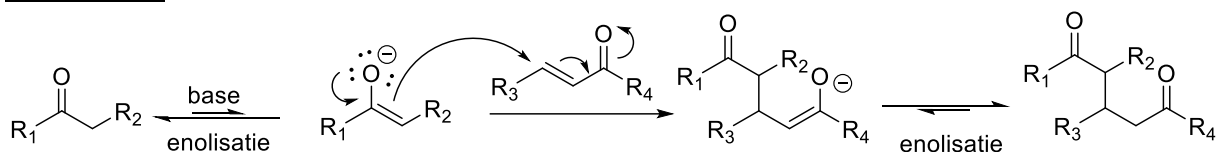
### 7.3.23. Michael additie

#### Totaalreactie

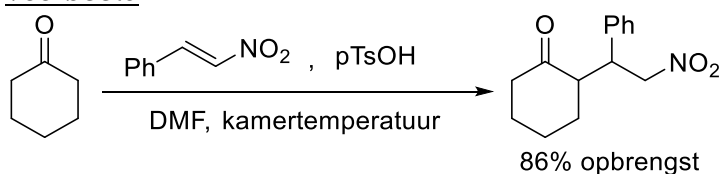
kan ook een andere elektronzuigende groep zijn zoals NO<sub>2</sub>



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

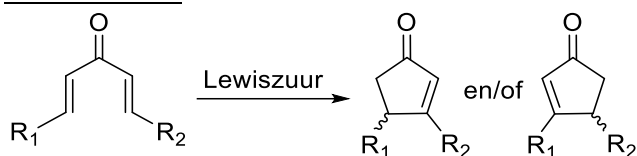


#### Opmerkingen

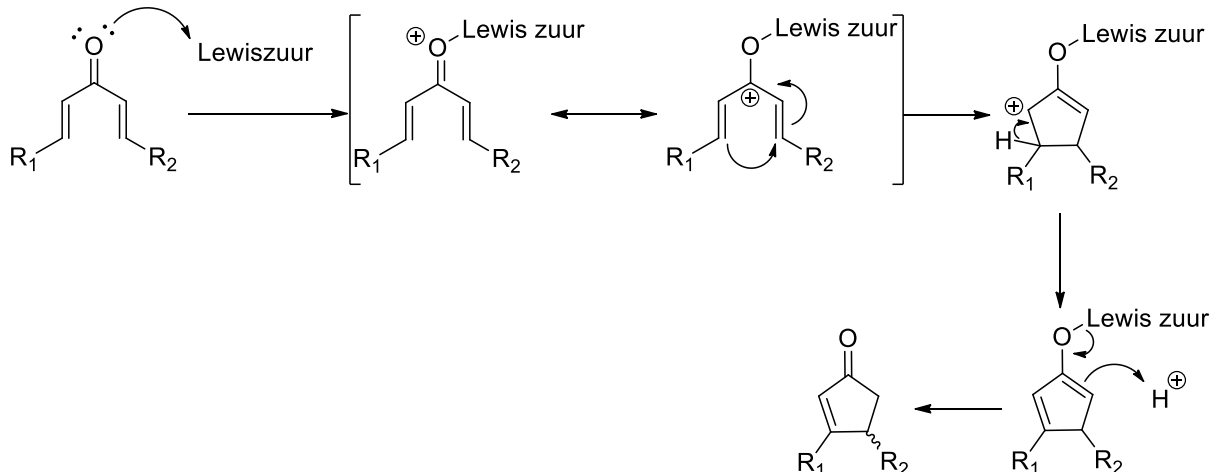
- De Michael-additie is de nucleofiele additie van een carbanion en een  $\alpha$ ,  $\beta$ -onverzadigd keton.
- Het valt onder de klasse geconjugeerde addities.
- Één van de reagerende deeltjes, met elektronzuigende groepen eraan, wordt de Michael donor genoemd. Het andere deeltje, het geactiveerde alkeen, wordt de Michael acceptor genoemd.
- In principe hoeft het eerste substraat dat afgebeeld is geen aldehyde of keton te zijn. Als er maar tautomerisatie mogelijk is kan de reactie over het algemeen verlopen.

### 7.3.24. Nazarov cyclisatie

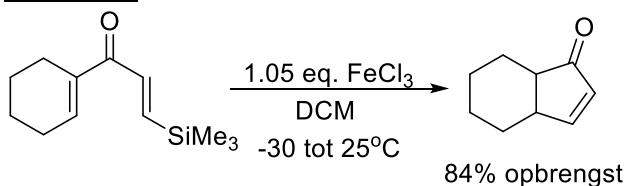
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

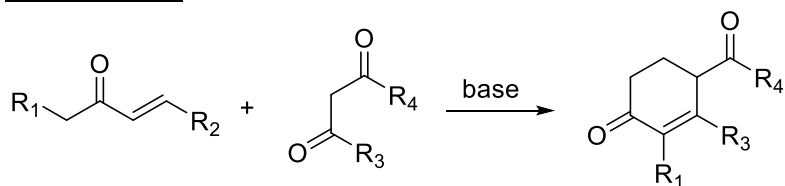


#### Opmerkingen

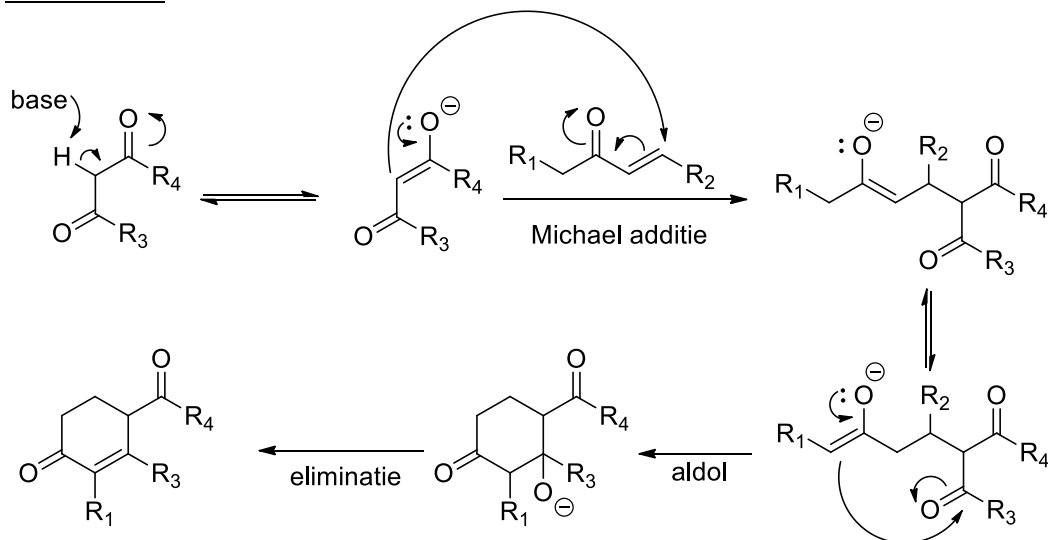
- Vrij krachtige Lewis-zuren zijn nodig om de reactie te initiëren. Deze Lewis-zuren zijn vaak niet te combineren met andere aanwezige functionele groepen in het molecuul waardoor de reactie niet altijd werkt.
- Doordat er een eliminatie optreedt zijn er in theorie meerdere producten mogelijk. Wanneer mogelijk zullen deze ook gevormd worden. Het is erg lastig om deze van elkaar te scheiden.
- Door deze eliminatie verdwijnt ook mogelijk een aanwezig stereocentrum.
- De Nazarov-cyclisatie is een organische reactie die gebruikt wordt voor de synthese van cyclopentenonen.

### 7.3.25. Robinson annulatie

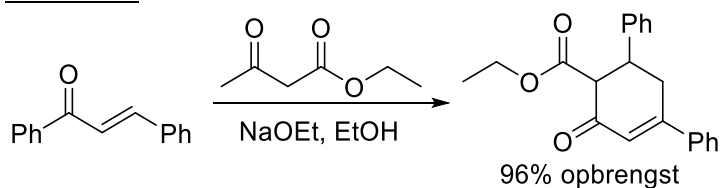
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeeld

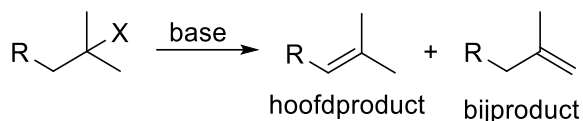


#### Opmerkingen

- De reactie vindt plaats tussen een Michael donor en een Michael acceptor. Het product is, zoals de naam suggereert, altijd een ring.
- De Robinson annulatie is eigenlijk niets anders dan een Michael additie gevolgd door een intramoleculaire aldol condensatie.
- Voor de deprotonatie van het diketon kan een redelijk zwakke base gebruikt worden, omdat het enol een intramoleculaire waterstofbinding kan vormen zodat dit redelijk stabiel is. Daarbij zijn er 2 elektronzuigende groepen die de C-H binding zwakker maken waardoor deze makkelijker te breken is met een base.

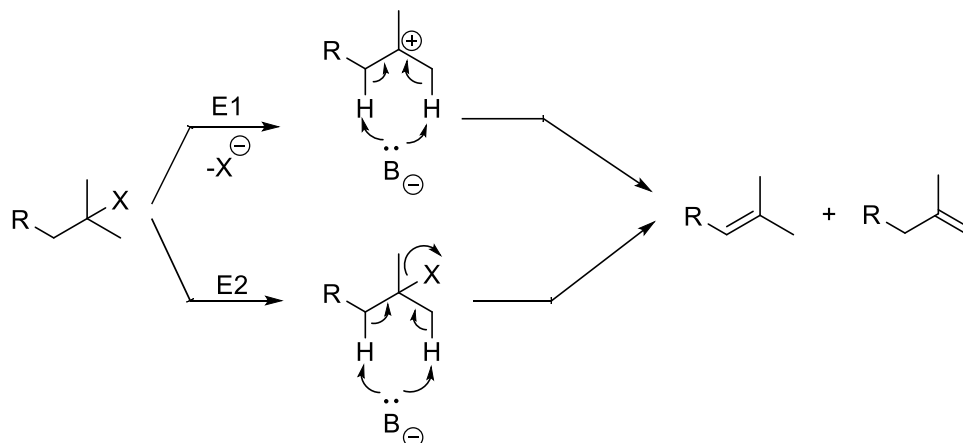
### 7.3.26. Saytzeffeliminatie

#### Totaalreactie

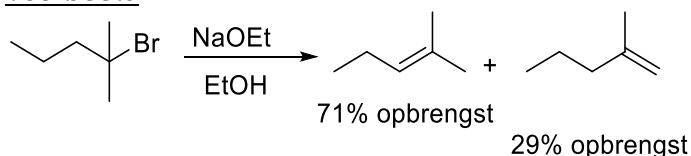


X=vertrekkende groep

#### Mechanisme



#### Voorbeeld

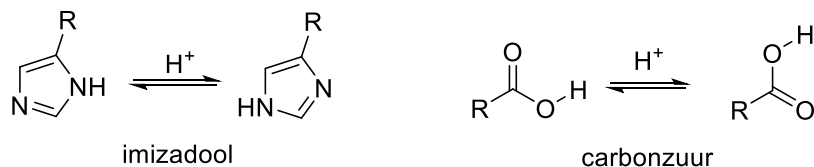


#### Opmerkingen

- Saytzeffeliminatie (of Saytzeff's regel) is een empirische regel om het hoofdalkeenproduct bij een eliminatiereactie te voorspellen.
- Saytzeff stelde dat 'de dubbele binding hoofdzakelijk naar het meest gesubstitueerde C atoom gaat'. Meer algemeen: het hoofdproduct is het meest stabiele alkeen (het meest gesubstitueerde). Het Hofmannproduct is het product waarbij de gevormde C=C binding voor een minder gesubstitueerd alkeen zorgt.
- E1 eliminaties volgen de Saytzeffregel: het hoofdproduct is het meest gesubstitueerde alkeen.
- Bij E2-eliminaties volgen verbindingen waarbij X een ongeladen groep is (X = Cl, Br, I, Ots; maar niet F) in de meeste gevallen de Saytzeffregel. Maar eliminatie bij verbindingen waarbij X een geladen groep is (bijv. X = R<sub>3</sub>N<sup>+</sup> of R<sub>2</sub>S<sup>+</sup>) verloopt volgens de Hofmannregel.
- Sterisch gehinderde basen geven verhoogde hoeveelheden Hofmannproduct.

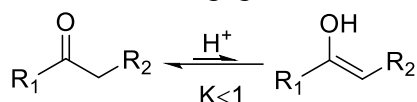
### 7.3.27. Tautomerisatie reactie

Elke reactie die een intramoleculaire verplaatsing van protonen ( $H^+$ ) ondergaat, en niks anders doet, is een zogenoemde tautomerisatie. Tautomeren zijn dus eigenlijk niets anders dan structuurisomeren die in evenwicht zijn met elkaar. Hieronder zijn twee voorbeelden van tautomerisatie, die van imizadool en een willekeurig carbonzuur, weergegeven.



In het geval van het carbonzuur zijn beide structuren identiek en daarom is de evenwichtsconstante  $K=1$ . Voor het voorbeeld met imizadool is er duidelijk een verschil tussen beide tautomeren. In dat geval zal de R groep bepalen wat de evenwichtsconstante is.

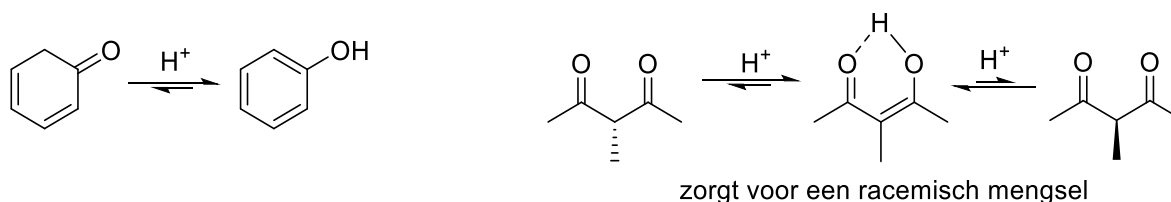
Een andere tautomerisatie die erg belangrijk is voor reacties (zoals Aldol reacties/condensaties, Michael addities en Robinson annulaties) is de tautomerisatie tussen een keton/aldehyde en enolen. Dit evenwicht wordt ook wel het keto-enol evenwicht genoemd. De reactie is een enolisatie. Enolisatie is of base- ofwel zuur-gekatalyseerd (het base-gekatalyseerde mechanisme is al gegeven bij de bespreking van aldol-reacties) en is hieronder weergegeven.



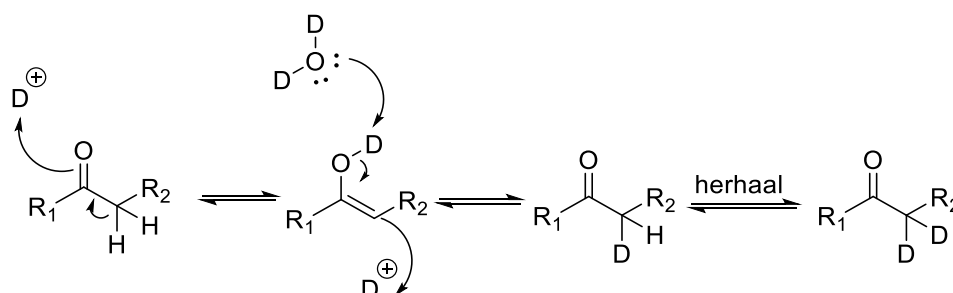
Hierin kan  $R_1$  vrijwel alles zijn dat niet direct hydrolyseert onder zure omstandigheden. Wanneer  $R_1$  een OR of NHR-groep is zal het evenwicht nog verder naar de kant van de keto-vorm liggen. Het is echter mogelijk in sommige gevallen dat het evenwicht sterk naar de kant van de enolvorm ligt. Dit is dan vanwege één of beide van de volgende redenen:

- 1) Het enol is aromatisch. Het keton/aldehyde niet.
- 2) Het enol zorgt voor een intramoleculaire waterstofbrug waardoor een stabiele vorm ontstaat.

Hieronder zijn twee keto-enol evenwichten weergegeven waarbij het evenwicht ligt aan de kant van het enol.

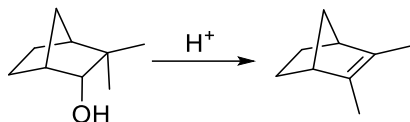


Kijkend naar het mechanisme kunnen de waterstofatomen vervangen worden door deuteriumatomen (D) wanneer men werkt in  $D_2O$ . Het bijbehorende mechanisme is hieronder getekend. De vervanging van H door D wordt gedaan om mechanismen te onderzoeken.

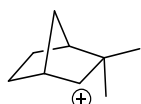


### 7.3.28. Wagner-Meerwein verschuiving

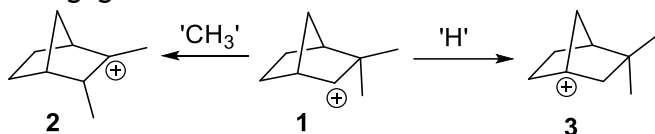
Carbokationen kunnen tijdens reacties, of gewoon in oplossing, veranderen doordat een H of alkyl groep zich zodanig verplaatst dat een stabielere carbokation ontstaat. Wanneer men praat over het verschuiven van  $H^+$  praat men over het algemeen over tautomerisatie. Het verplaatsen van alkyl groepen wordt een Wagner-Meerwein verschuiving genoemd. Een voorbeeld is hieronder weergegeven.



Bij het voorbeeld dat hierboven is gegeven dient er een verklaring gegeven te worden. Wanneer het O atoom wordt geprotoneerd ontstaat een  $OH_2^+$  groep die gemakkelijk vertrekt. Dit levert het volgende carbokation op:

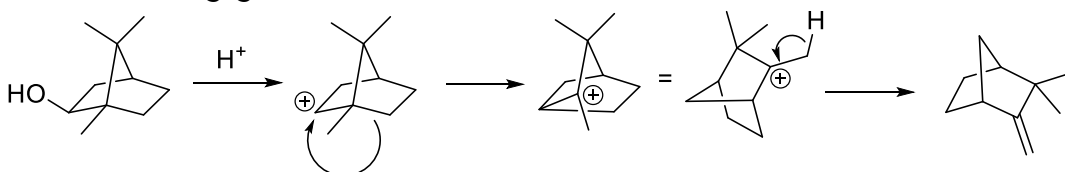


Het is daarna mogelijk een H-atoom te verschuiven. Beide omleggingen zijn hieronder weergegeven.

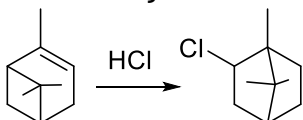


Zowel 2 als 3 kunnen gevormd worden uit 1 en leveren beiden een tertiair carbokation op. Dat wil zeggen dat zowel 2 als 3 ongeveer even stabiel zijn. Er is echter een regel die zegt dat een dubbele binding niet gevormd kan worden tussen een 'brug' en een uiteinde in een dubbel-ring-systeem (Bredt's regel). Dit zorgt voor veel ringspanning waardoor er geen stabiel product ontstaat. Aangezien 3 alleen maar zo'n alkeen kan vormen is 2 het enige carbokation dat een stabiel product oplevert.

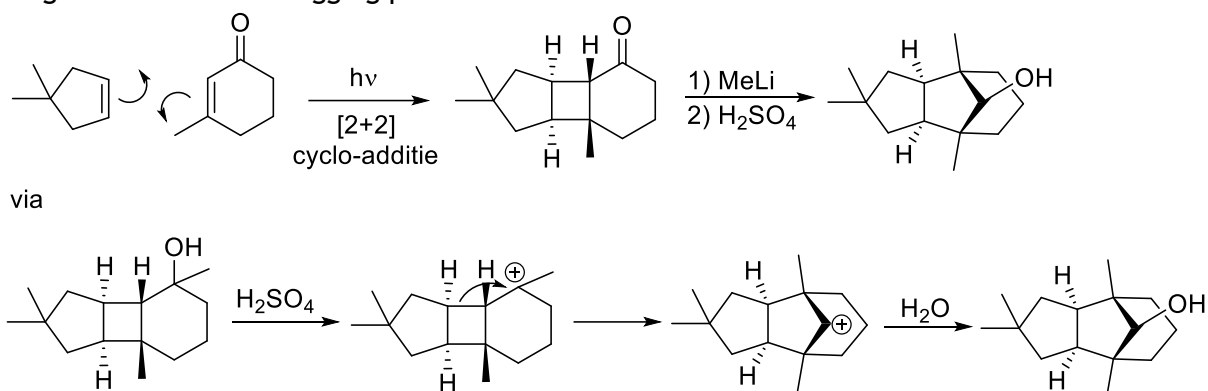
Het voorbeeld dat hierboven is gegeven is een makkelijk voorbeeld. Helaas is het vaak zo dat een serie Wagner-Meerwein verschuivingen na elkaar plaatsvinden en dat men via NMR een product vindt dat significant anders is dan het product dat verwacht was. Hieronder is zo'n voorbeeld gegeven.



Naast het maken van een stabielere carbokation door het meer gesubstitueerd te maken kan het ook stabielere gemaakt worden door ringspanning te verminderen. In het voorbeeld hieronder worden een 6-ring en een 4-ring (veel ringspanning) omgezet in twee 5-ringen die stabielere zijn.

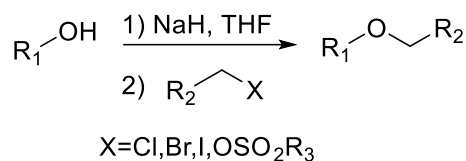


Het is ook mogelijk dat na sommige [2+2] cycloaddities, waarbij een 4-ring ontstaat, er een Wagner-Meerwein omlegging plaatsvindt.

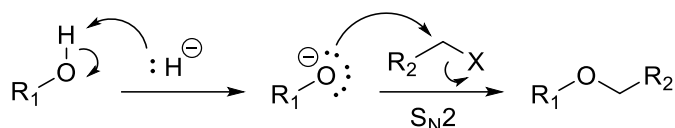


### 7.3.29. Williamson ether synthesis

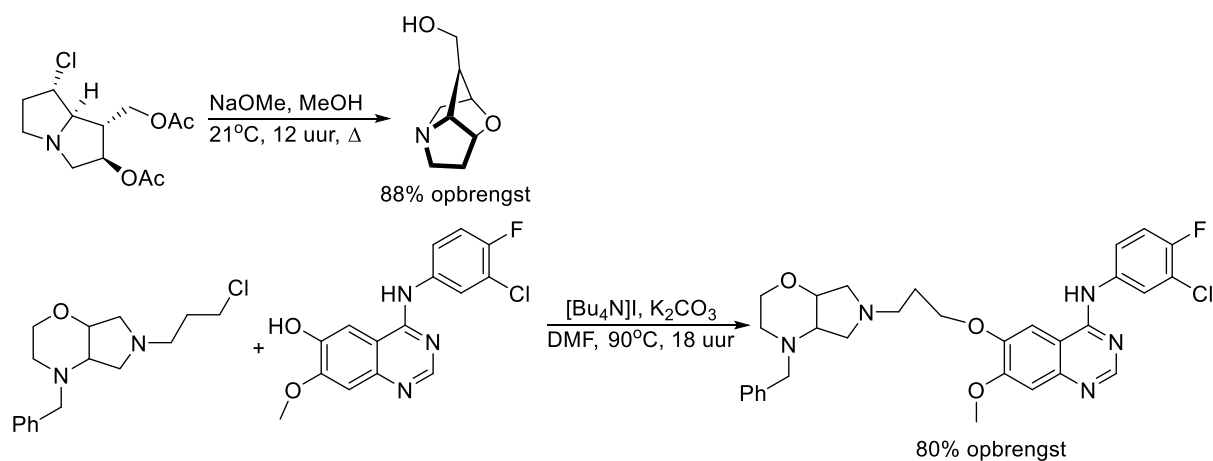
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden

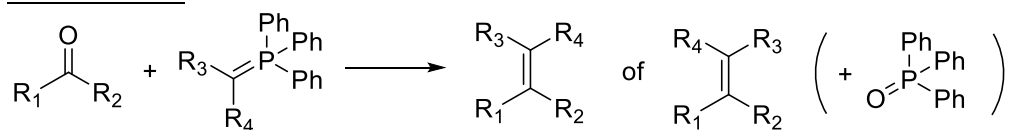


#### Opmerkingen

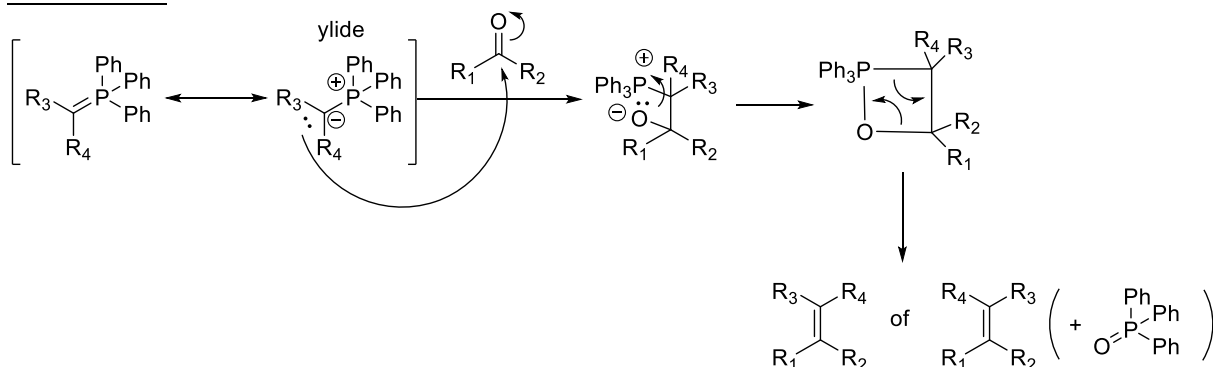
- De Williamson ether synthese is de reactie van een alcohol en een halogeenalkaan tot een ether.
- De reactie vindt plaats via een  $\text{S}_{\text{N}}2$ -mechanisme. Als het halogenide sterisch gehinderd is en er benaderbare  $\beta$ -protonen zijn, vindt bij voorkeur eliminatie ( $\text{E}2$ ) plaats (alkoxide treedt op als base) i.p.v.  $\text{S}_{\text{N}}2$ -substitutie. Hierbij ontstaat de beginalcohol en een alkeen.

### 7.3.30. Wittigreactie

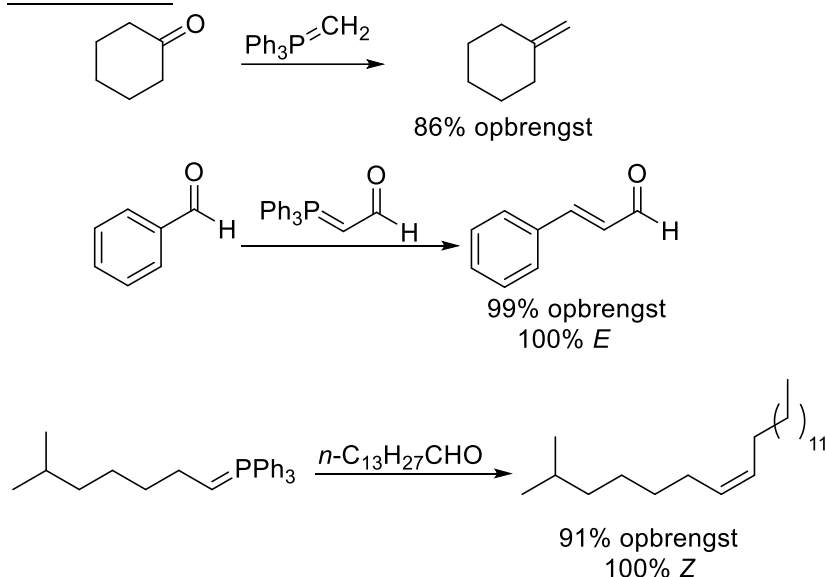
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



#### Voorbeelden

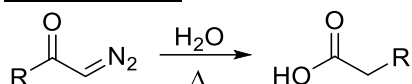


#### Opmerkingen

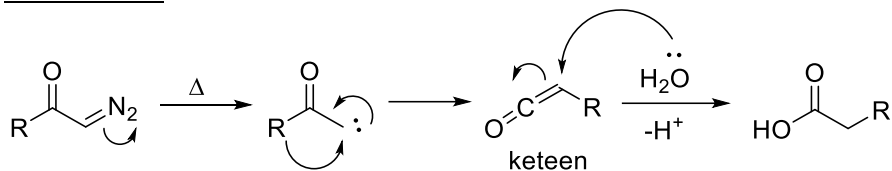
- Wanneer men een ylide (Wittig reagens) gebruikt dat gestabiliseerd is, met bijvoorbeeld een  $NO_2$  groep, dan wordt het E alkeen gevormd. Met een niet-gestabiliseerd ylide wordt een Z alkeen gevormd.
- Men maakt een ylide door een fosforreagens te reageren met een halogeenaalkaan en het gevormde deeltje daarna te deprotoneren met behulp van een sterke base.

### 7.3.31. Wolff omlegging

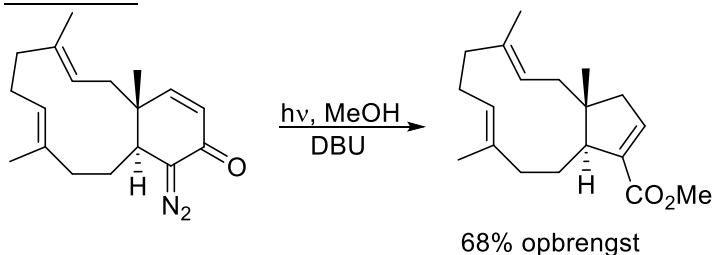
#### Totaalreactie



#### Mechanisme

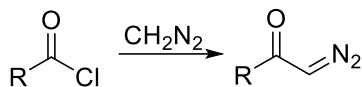


#### Voorbeeld



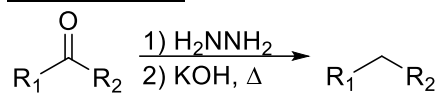
#### Opmerkingen

- De reactie kan zowel onder invloed van licht als hitte plaatsvinden.
- De reactie is aflopend, omdat in de eerste stap gasvormig  $\text{N}_2$  ontstaat. Dit trekt het evenwicht naar de kant van het product.
- Wanneer geen  $\text{H}_2\text{O}$  maar een ander alcohol wordt gebruikt ontstaat de bijbehorende ester.
- Het substraat dat nodig is voor de Wolff omlegging kan simpel gemaakt worden door een acylchloride te laten reageren met diazomethaan:

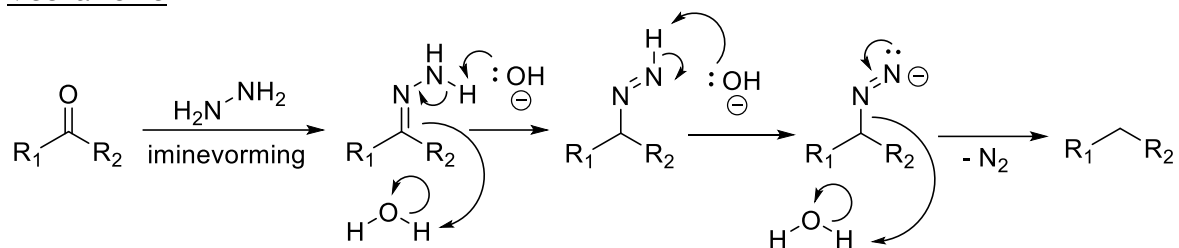


### 7.3.32. Wolff-Kishner reductie

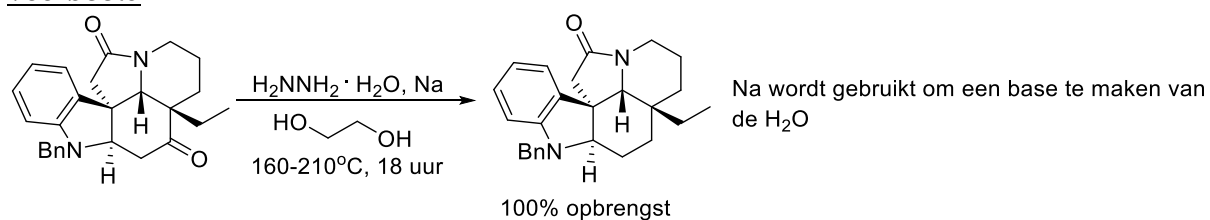
#### Totaalreactie



#### Mechanisme



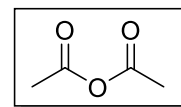
#### Voorbeeld



#### Opmerkingen

- Het verlies van stikstof is de drijfveer voor deze reactie.
- De  $\text{NaOH}/\text{KOH}$  oplossing dient warm te zijn om het gevormde imine te deprotoneren.

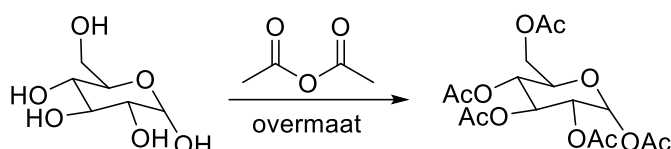
## 7.4. Reagentia in de organische chemie



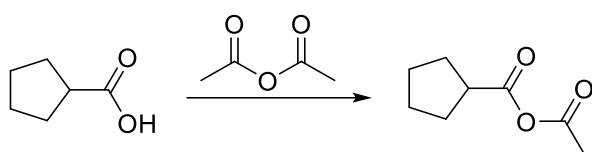
### 7.4.1. Ac<sub>2</sub>O azijnzuuranhydride

**Waarvoor:** Zet alcoholen om in acetaten (esters). Toegepast als tijdelijke beschermgroep voor alcoholen, vooral bij suikers. Om carbonzuren om te zetten in anhydriden. Ook in gebruik bij de Friedel-Crafts acylering van aromatische ringen.

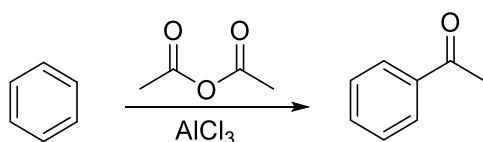
#### Voorbeeld 1: acetylering van alcohol



#### Voorbeeld 2: omzetting van carbonzuur in anhydride



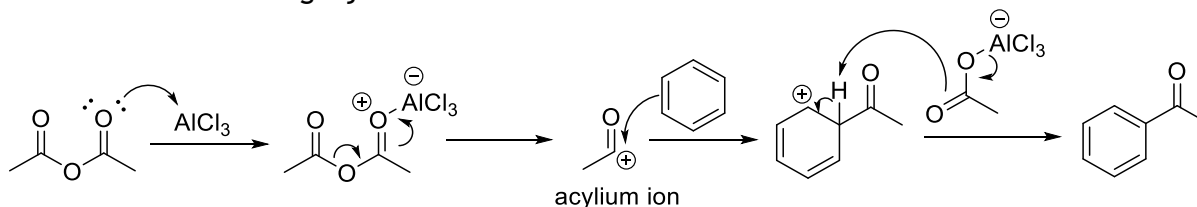
#### Voorbeeld 3: Friedel-Crafts acylering



Andere Lewiszuren zijn ook mogelijk als katalysator

#### Hoe: Friedel-Crafts acylering

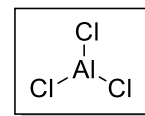
Voor de Friedel-Crafts acylering worden meestal zuurhaliden gebruikt, maar anhydriden zoals Ac<sub>2</sub>O worden ook toegepast. Zoals hierboven al geschreven zijn behalve AlCl<sub>3</sub> zijn veel andere Lewiszuren mogelijk.



### 7.4.2. $\text{AlCl}_3$ aluminiumchloride

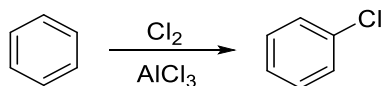
**Synoniem:** aluminiumtrichloride

**Waarvoor:** Aluminiumchloride is een sterk Lewiszuur. Kan gebruikt worden als katalysator bij de chlorering van aromatische verbindingen en ook bij Friedel-Craftsreacties.

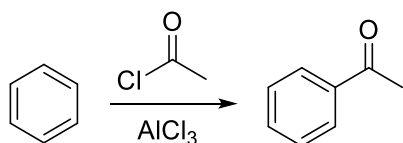


**Vergelijk:**  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$

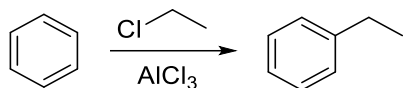
**Voorbeeld 1: elektrofiële chlorering - omzetting van areen naar arylhalide**



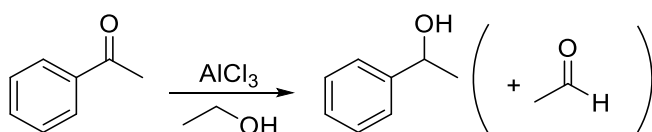
**Voorbeeld 2: Friedel-Crafts acylering - omzetting van areen naar arylketon**



**Voorbeeld 3: Friedel-Crafts alkylering - omzetting van areen naar alkylareen**

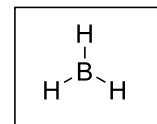


**Voorbeeld 4: Meerwein-Ponndorf-Verley reductie - reductie van ketonen en alcoholen tot aldehyden**



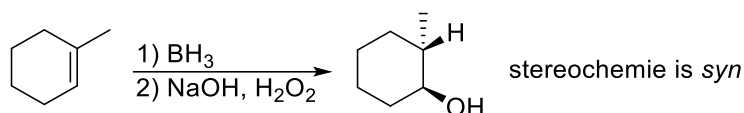
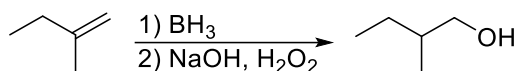
### 7.4.3. BH<sub>3</sub> boraan

**Waarvoor:** Boraan wordt gebruikt voor de hydroborering van alkenen en alkynen.

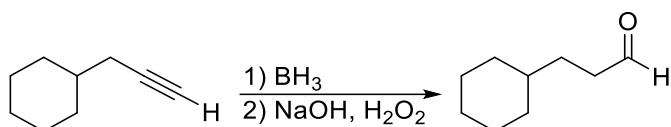


**Vergelijk:** B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> (diboraan), BH<sub>3</sub>·THF, BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, 9-BBN (in dit geval kunnen deze allemaal als 'identiek' beschouwd worden).

#### Voorbeeld 1: hydroborering - omzetting alkeen in alcohol

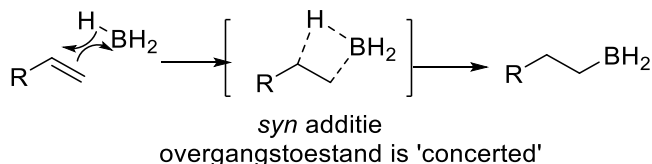


#### Voorbeeld 2: hydroborering - omzetting alkyn in aldehyde

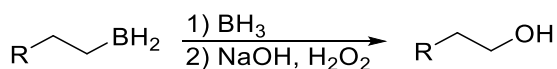


#### Hoe: hydroborering van alkeen

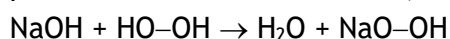
Hydroborering is opmerkelijk: het boor hecht aan het minst gesubstitueerde uiteinde van het alkeen: 'anti-Markovnikov' selectiviteit. Reden daarvoor is dat de B-H binding (vanwege het verschil in elektronegativiteit) wordt gepolariseerd zodat H een partieel negatieve lading heeft en B een partieel positieve. In de overgangstoestand komt H te liggen naast het meer gesubstitueerde eind van de dubbele binding (d.w.z. het eind met meer bindingen aan C) omdat hierdoor de partieel positieve lading gestabiliseerd wordt. H en B hechten *syn* aan de dubbele binding.



De tweede stap van de hydroborering is een oxidatie die de C-BH<sub>2</sub> omzet in een C-OH:



De eerste stap is deprotonering van waterstofperoxide door natriumhydroxide, dit maakt het peroxide-ion meer nucleofiel (en meer reactief)

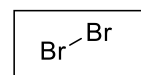


Het gedeprotoneerde peroxide valt dan het B atoom aan, dat vervolgens herschikt waarbij de zwakke O-O binding breekt. Dan splitst het hydroxide-ion de B-O binding en geeft een gedeprotoneerde alcohol, die dan geprotoneerd wordt door alcohol.

#### Hoe: hydroborering van alkyn

Hydroborering van een alkyn vormt een product dat een enol is. Via tautomerie omgezet tot het enol in een stabielere isomeer, de ketovorm. In het geval van een terminaal alkyn (dat een C-H binding heeft) wordt een aldehyde gevormd.

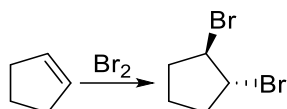
#### 7.4.4. Br<sub>2</sub> broom



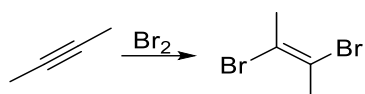
**Waarvoor:** Broom reageert met alkenen, alkynen, aromaten, enolen en enolaten tot gebromeerde verbindingen. In aanwezigheid van licht kan broom ook H in alkanen vervangen. Tenslotte wordt broom ook gebruikt in de Hofmann omlegging van amiden naar aminen.

**Vergelijk:** NBS, Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, NCS

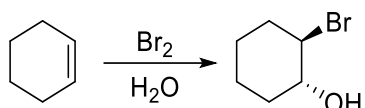
**Voorbeeld 1: bromering - omzetting van alkeen in dibromide**



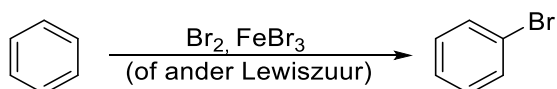
**Voorbeeld 2: bromering - omzetting van alkyn in dibromide**



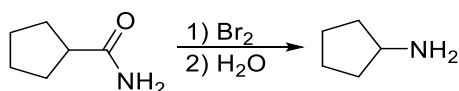
**Voorbeeld 3: omzetting alkeen in halohydrin**



**Voorbeeld 4: elektrofile bromering - omzetting areen in arylbromide**



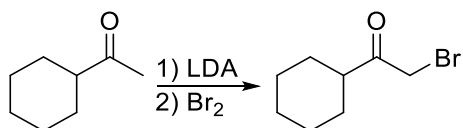
**Voorbeeld 5: Hofmann omlegging - omzetting amide in amine**



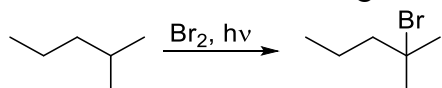
**Voorbeeld 6: omzetting keton in α-broomketon**



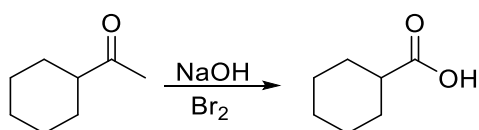
**Voorbeeld 7: omzetting enolaat in α-broomketon**



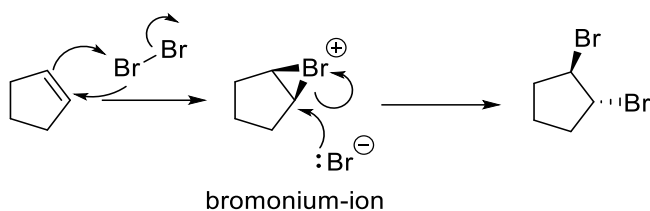
**Voorbeeld 8: radicaalhalogenering - omzetting alkaan in broomalkaan**



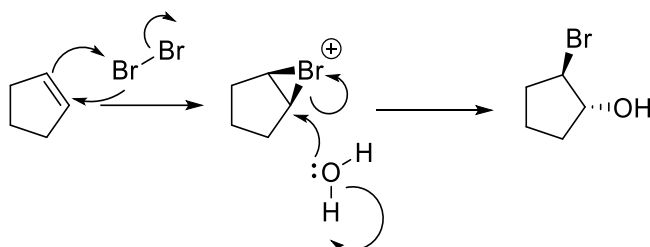
**Voorbeeld 9: haloformreactie - omzetting methylketon in carbonzuur**



### Hoe: bromering van alkeen

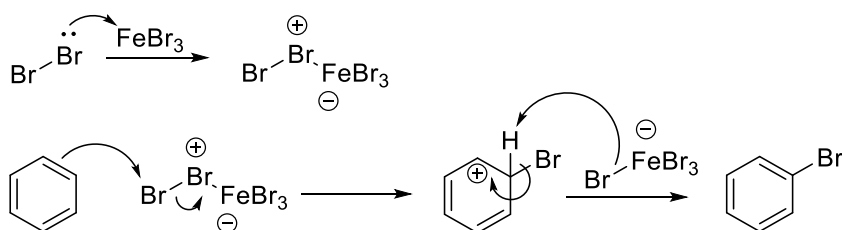


Behandeling van een alkeen met broom geeft een bromonium-ion, dat een aanval van achter ondergaat. In bijzijn van een nucleofiel oplosmiddel (zoals water) verkrijgt men het halohydrin:



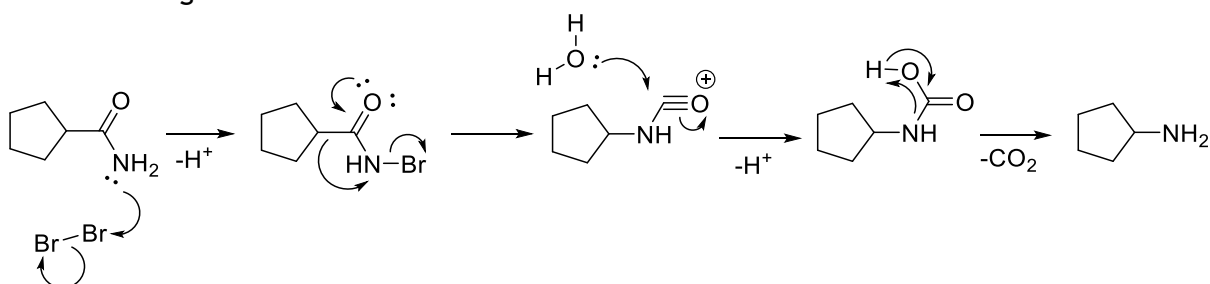
### Hoe: bromering van alkeen

Met een Lewiszuur (bv.  $\text{FeBr}_3$ ) wordt broom meer elektrofiel gemaakt. Het kan dan een aanval door een aromatische ring ondergaan. Dit resulteert in elektrofiële aromatische substitutie van H door Br.

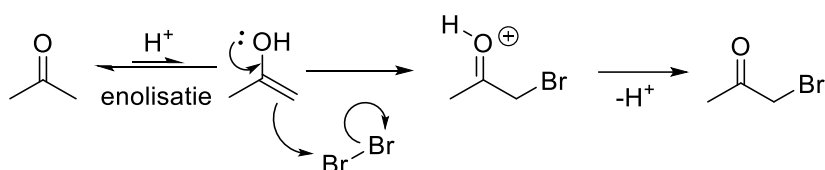


### Hoe: Hofmann omlegging

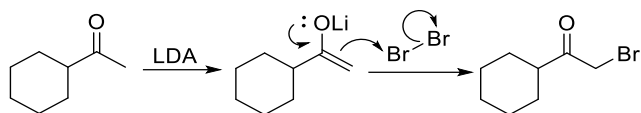
Bij deze reactie valt het niet bindende elektronenpaar op stikstof Br aan; dit leidt tot herschikking. Aanval van carbonyl-C door water leidt tot verlies van  $\text{CO}_2$ , waarbij het vrije amine wordt gevormd.



### Hoe: bromering van enol

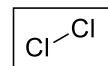


### Hoe: bromering van enolaat



omdat er gebruik wordt gemaakt van een sterke base zoals LDA is er in de eerste stap geen sprake van een evenwicht

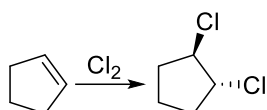
### 7.4.5. Cl<sub>2</sub> chloor



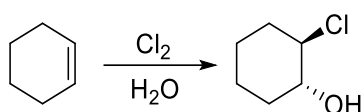
**Waarvoor:** Chloor is een goed elektrofiel. Het reageert met dubbele en drievoudige bindingen en met aromaten, enolen, enolaten tot gechloreerde producten. Het kan m.b.v. licht waterstofatomen vervangen door halogenen (vrije-radicaal omstandigheden). Tenslotte ondersteunt het de herschikking van amiden in aminen (Hofmann-herschikking).

**Vergelijk:** NCS, Br<sub>2</sub>, NBS, I<sub>2</sub>

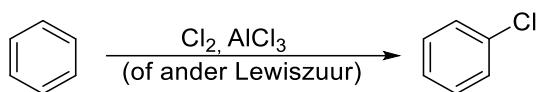
**Voorbeeld 1: chlorering - omzetting alkeen in 'buur'dichloride**



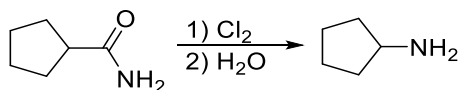
**Voorbeeld 2: omzetting alkeen in chloorhydrin**



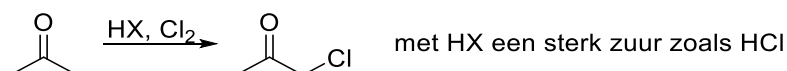
**Voorbeeld 3: elektrofiële chlorering - omzetting areen in chloorareen**



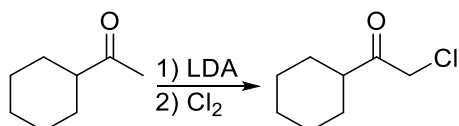
**Voorbeeld 4: Hofmann-herschikking - omzetting amide in amine**



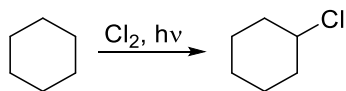
**Voorbeeld 5: omzetting keton in α-chloorketon**



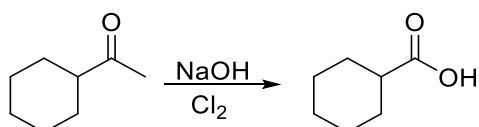
**Voorbeeld 6: omzetting enolaat in α-chloorketon**



**Voorbeeld 7: radicaalchlorering van alkaan naar alkylchloride**

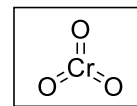


**Voorbeeld 8: de haloformreactie**



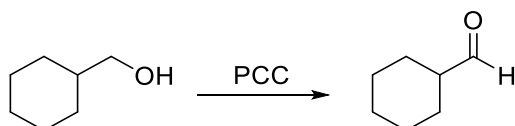
#### 7.4.6. CrO<sub>3</sub> chroomtrioxide

**Waarvoor:** CrO<sub>3</sub> is een oxidator. Bij aanwezigheid van pyridine is het een milde oxidator die primaire alcoholen kan oxideren tot aldehyden. Als water en zuur aanwezig zijn zal het aldehyde doorgeoxideerd worden naar carbonzuur.

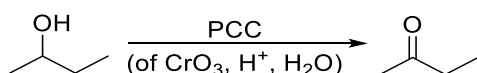


**Vergelijk:** PCC (als pyridine is toegevoegd). Als waterig zuur aanwezig is, gedraagt het zich als Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> / Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> / H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (en KMnO<sub>4</sub>). (NB: Het reagens CrO<sub>3</sub> is de oorzaak van veel verwarring!)

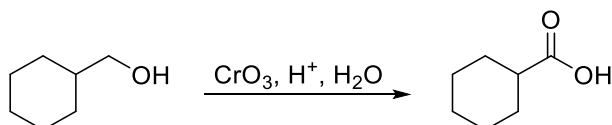
**Voorbeeld 1: oxidatie van primair alcohol tot aldehyde (met pyridine)**



**Voorbeeld 2: oxidatie van secundair alcohol tot keton**

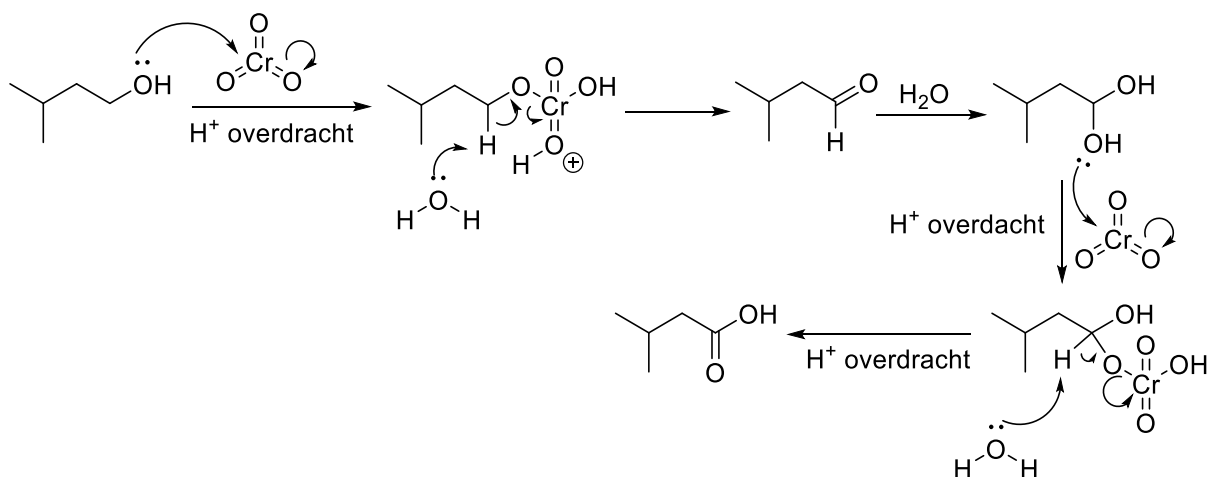


**Voorbeeld 3: oxidatie van primair alcohol tot carbonzuur**



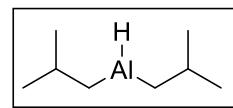
**Hoe: oxidatie van primair alcohol tot carbonzuur**

In aanwezigheid van water vormt het aldehyde een hydraat, dat nogmaals geoxideerd wordt tot een carbonzuur.



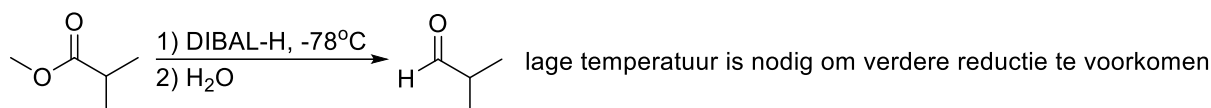
### 7.4.7. DIBAL diisobutylaluminiumhydride

**Waarvoor:** Sterk, volumineus(eng: bulky) reducerend agens. Het is vooral nuttig bij de reductie van esters tot aldehyden: in tegenstelling tot  $\text{LiAlH}_4$  zal het aldehyde niet verder gereduceerd worden, tenzij een extra equivalent wordt toegevoegd. Het kan ook andere carbonylverbindingen reduceren, zoals amiden, aldehyden, ketonen en nitrillen.

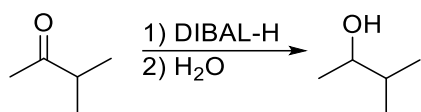


**Vergelijk:**  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LAH}(\text{Ot-Bu})_3$

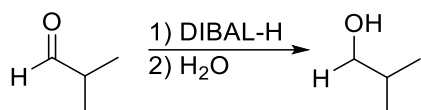
#### Voorbeeld 1: reductie van ester tot aldehyde



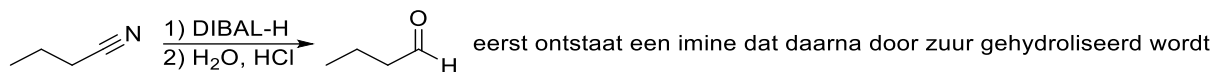
#### Voorbeeld 2: reductie van keton tot secundair alcohol



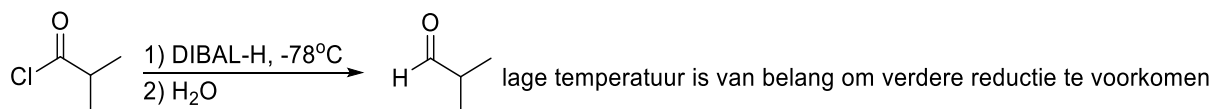
#### Voorbeeld 3: reductie van aldehyde tot primair alcohol



#### Voorbeeld 4: reductie van nitril tot aldehyde

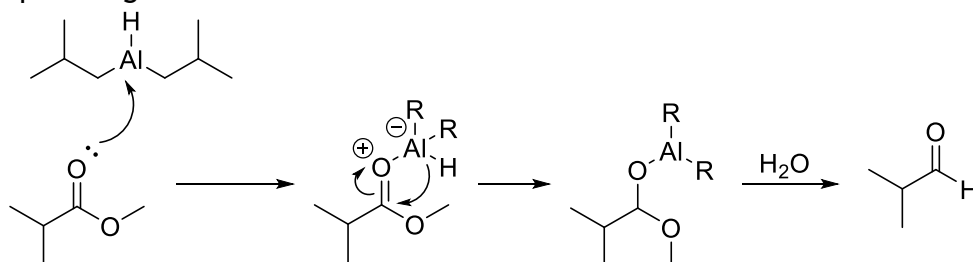


#### Voorbeeld 5: reductie van acylhalide tot aldehyde

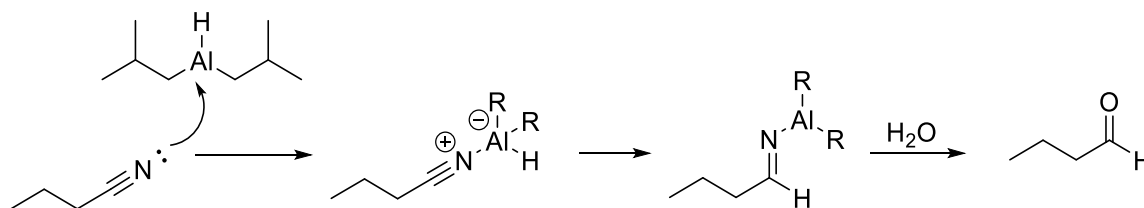


#### Hoe: reductie van ester tot aldehyde

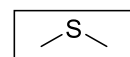
Met zijn omvangrijke isobutylgroepen is DIBAL sterisch meer gehinderd dan  $\text{LiAlH}_4$ . Als de temperatuur laag gehouden wordt, kan DIBAL een ester tot een aldehyde reduceren zonder opeenvolgende reductie tot een alcohol.



### Hoe: omzetting nitril in aldehyde



### 7.4.8. DMS dimethylsulfide



Synoniem: Me<sub>2</sub>S, methylsulfide

**Waarvoor:** Toegepast in de 'reductieve opwerking' bij ozonolyse om het gevormde ozonide te reduceren. Hierbij wordt DMS geoxideerd tot dimethylsulfoxide (DMSO).

**Vergelijk:** Zn (in de reductieve opwerking bij ozonolyse)

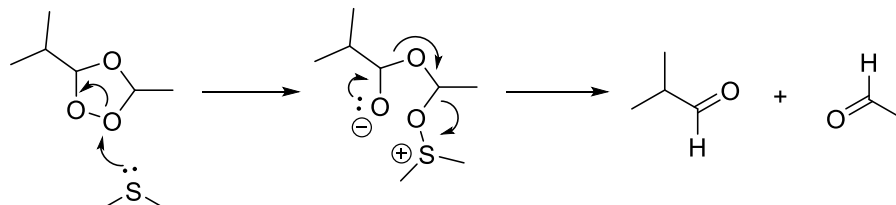
**Voorbeeld 1: reductieve opwerking bij ozonolyse**



### Hoe: reductieve opwerking bij ozonolyse

De eerste stap is de vorming van een ozonide door alkeen te behandelen met O<sub>3</sub> (zie Ozonolyse).

In de tweede stap wordt het ozonide behandeld met DMS waardoor het ozonide gereduceerd wordt en dimethylsulfoxide (DMSO) gevormd.



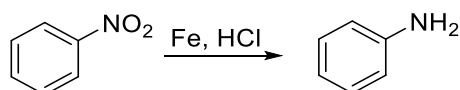
### 7.4.9. Fe ijzer

Fe

**Waarvoor:** reduceert een nitrogroep tot een aminogroep in aanwezigheid van een sterk zuur zoals HCl.

**Vergelijk:** tin (Sn), zink (Zn)

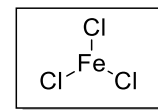
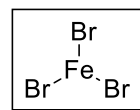
**Voorbeeld: reductie - omzetting nitrogroep in aminogroep**



### Hoe: reductie van nitrogroep

Het reactiemechanisme is complex en verloopt in meerdere stappen.

#### 7.4.10. $\text{FeBr}_3$ ijzer(III)bromide en $\text{FeCl}_3$ ijzer(III)chloride

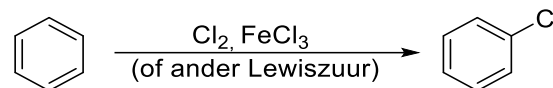
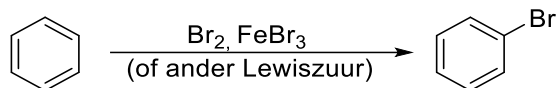


**Synoniem:** ferribromide, ferrichloride, ijzertrichloride, ijzertribromide

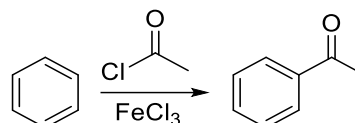
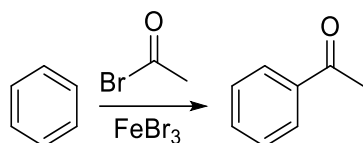
**Waarvoor:** Lewiszuur, promotor bij elektrofile aromatische substitutie

**Vergelijk:**  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$

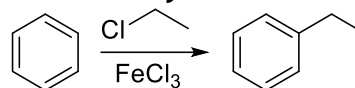
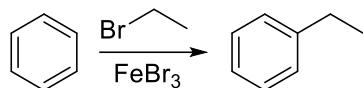
**Voorbeeld 1: elektrofile bromering - omzetting areen in broomareen**



**Voorbeeld 2: Friedel-Crafts acylering - omzetting areen in arylketon**

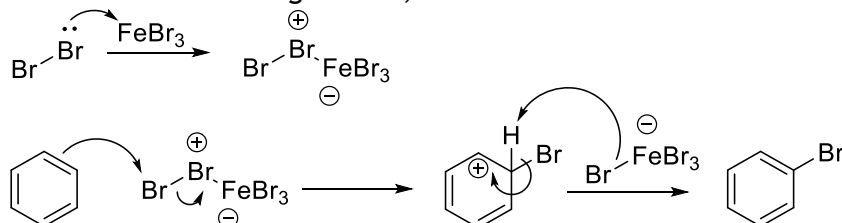


**Voorbeeld 3: Friedel-Crafts alkylering - omzetting areen in alkylareen**



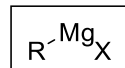
**Hoe: elektrofile bromering**

$\text{FeBr}_3$  is een Lewiszuur dat coördineert aan halogenen. Hierdoor neemt het elektrofile karakter van het halogeen toe, waardoor de reactiviteit toeneemt.



Trivia:  $\text{FeBr}_3$  kan ook bij de chlorering gebruikt worden, maar meestal wordt dan  $\text{FeCl}_3$  gebruikt. De reden daarvoor is dat een geringe halideverontreiniging optreedt als  $\text{FeBr}_3$  gebruikt wordt met  $\text{Cl}_2$ .

### 7.4.11. R-Mg-X Grignardreagentia

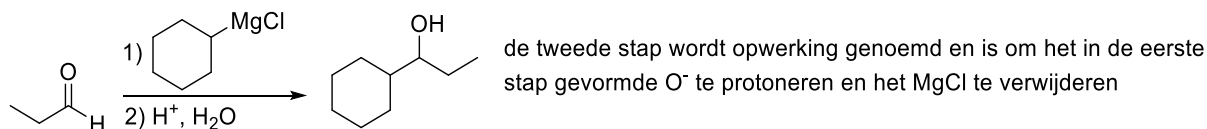


**Synoniem:** organomagnesiumreagentia

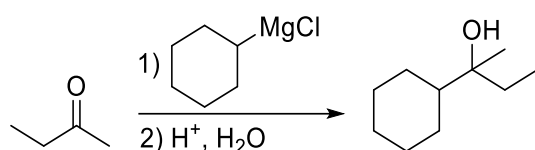
**Waarvoor:** Bijzonder goed nucleofiel, reageert met elektrofielen zoals carbonylverbindingen (aldehyden, ketonen, esters, koolstofdioxide, etc.) en epoxiden. Bovendien zijn Grignardreagentia zeer sterke basen en zij reageren met zure waterstofatomen.

**Vergelijk:** organolithiumreagentia (R-Li)

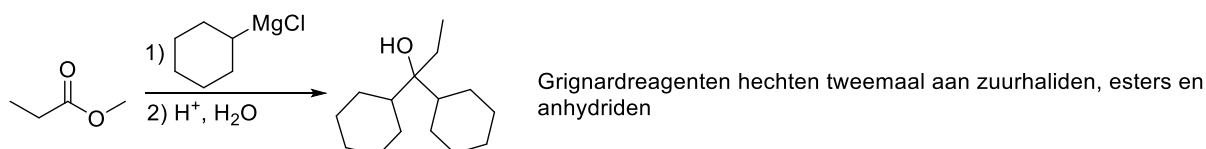
**Voorbeeld 1: omzetting van aldehyde in secundair alcohol**



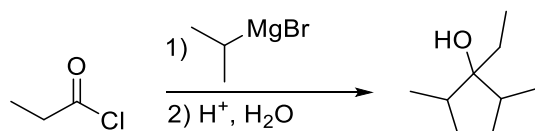
**Voorbeeld 2: omzetting van keton in tertiair alcohol**



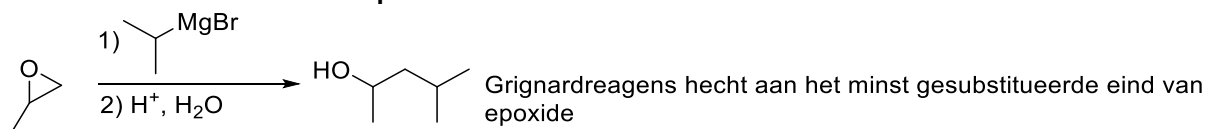
**Voorbeeld 3: omzetting van ester in tertiair alcohol**



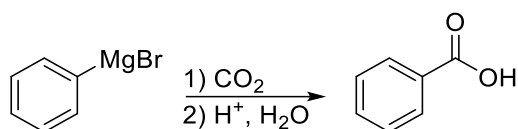
**Voorbeeld 4: omzetting van acylhalide in tertiair alcohol**



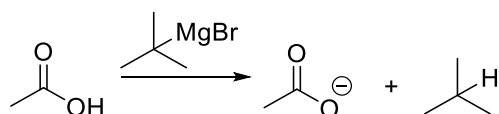
**Voorbeeld 5: reactie met epoxide**



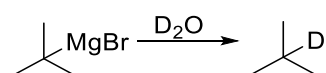
**Voorbeeld 6: reactie met koolstofdioxide**



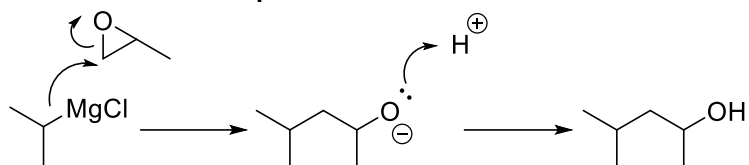
**Voorbeeld 7: reactie met zure waterstof**



Dit kan gebruikt worden om deuterium te introduceren:

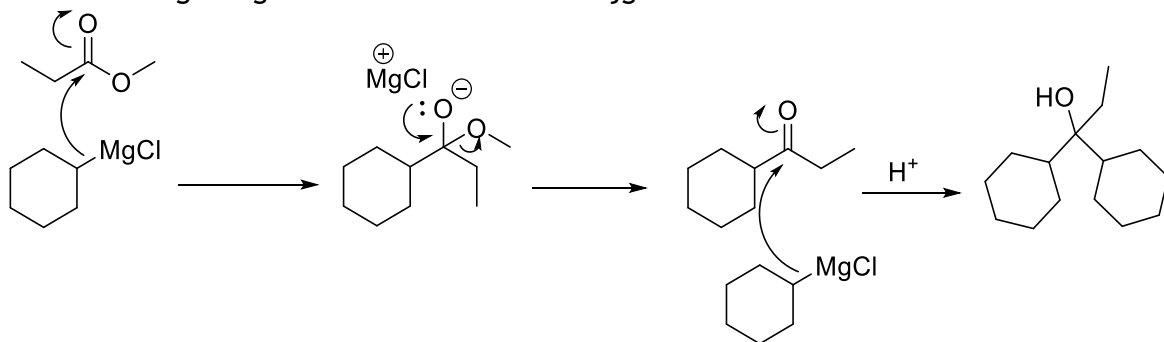


### Hoe: additie aan epoxiden



### Hoe: additie aan esters

Dit verloopt via een tweestapsmechanisme: additie gevolgd door eliminatie. Zuur wordt tenslotte toegevoegd om het alcohol te verkrijgen.

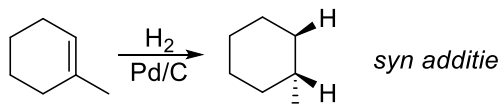


#### 7.4.12.H<sub>2</sub> waterstof

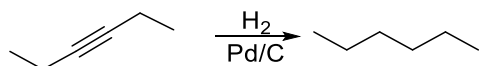


**Waarvoor:** Waterstofgas wordt gebruikt voor de reductie van alkenen, alkynen en veel andere verbindingen met dubbele bindingen i.s.m. katalysatoren als Pd/C en Pt.

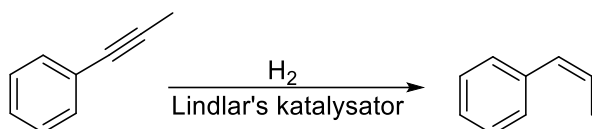
**Voorbeeld 1: hydrogenering - omzetting alkeen in alkaan**



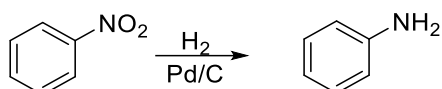
**Voorbeeld 2: hydrogenering - omzetting alkyn in alkaan**



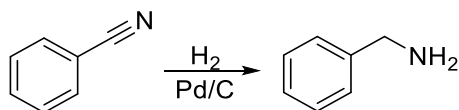
**Voorbeeld 3: Lindlar reductie - omzetting alkyn in alkeen**



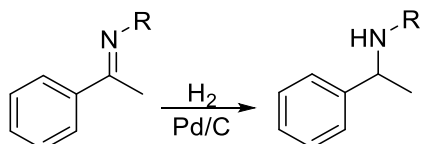
**Voorbeeld 4: reductie - omzetting nitrogroep in aminogroep**



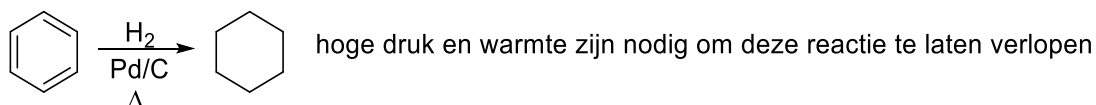
**Voorbeeld 5: hydrogenering - omzetting nitril in primair amine**



**Voorbeeld 6: hydrogenering - omzetting imine in amine**



**Voorbeeld 7: hydrogenering - omzetting areen in cycloalkaan**



### 7.4.13. H<sup>+</sup> watervrij zuur



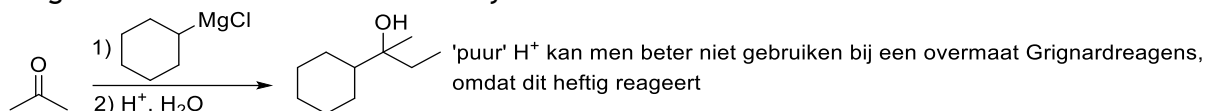
**Synoniem:** proton

**Waarvoor:** H<sup>+</sup> is een korte notatie voor watervrij zuur. In feite bestaat er geen reagens zoals H<sup>+</sup>, omdat positieve lading nooit voorkomt zonder negatieve tegenlading. H<sup>+</sup> is een veel gebruikte notatie voor een algemeen zuur waarbij het negatieve tegenion (tribune-ion) geen rol speelt.

**Vergelijk:** zwavelzuur (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), tosylzuur (TsOH) en fosforzuur (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) zijn allemaal gelijkwaardig aan H<sup>+</sup>. Gebruik van 'watervrij zuur' is zo algemeen dat dit overzicht niet compleet kan zijn. Drie voorbeelden:

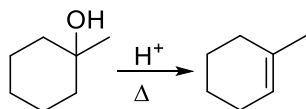
#### Voorbeeld 1: zure opwerking

Veel reacties vormen anionen en zure opwerking zorgt voor protonering van zo'n anion zodat een neutrale verbinding verkregen wordt. Vaak na toevoeging van Grignard, organolithium reagentia en reductoren voor carbonylen.



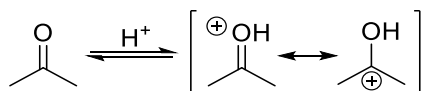
#### Voorbeeld 2: van een neutraal deeltje een betere vertrekkende groep (LG) maken

Bepaalde karakteristieke groepen (alcoholen, ethers, aminen) worden betere LG's door protonering tot hun geconjugeerde zuren. H<sup>+</sup> (afkorting voor H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TsOH of H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) bevorderen substitutie- en eliminatiereacties die onder neutrale omstandigheden niet verlopen.



#### Voorbeeld 3: een carbonyl meer elektrofiel maken

Protonering van carbonyl-O maakt het carbonyl-C reactiever naar een nucleofiel. Dit vanwege de resonantievorm met een positieve lading op C.



#### 7.4.14. $\text{H}_3\text{O}^+$ waterhoudend zuur

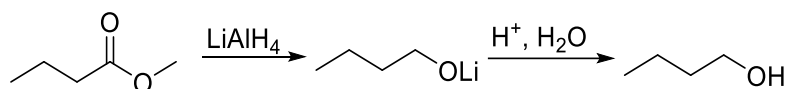


**Synoniem:** hydroxoniumion

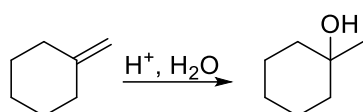
**Waarvoor:** Vanwege het veelvuldig gebruik van dit reagens is dit niet allesomvattend.  $\text{H}_3\text{O}^+$  is een algemene notatie voor waterhoudend zuur. Het negatieve tegenion (tribune-ion) is weggelaten. In het algemeen wordt waterhoudend zuur gebruikt voor veel hydrolysereacties en bij reacties waarvoor zure opwerking nodig is. In plaats van  $\text{H}_3\text{O}^+$  noteert men ook vaak  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Vergelijk:**  $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$

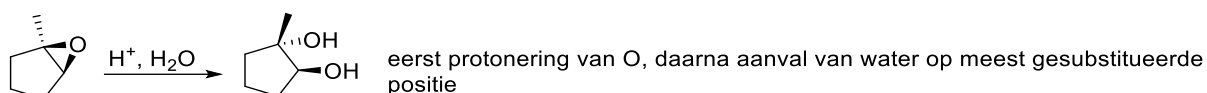
**Voorbeeld 1: zure opwerking**



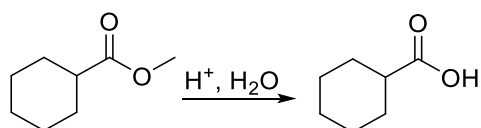
**Voorbeeld 2: hydrering van alkeen tot alcohol**



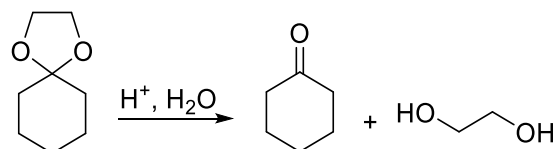
**Voorbeeld 3: ringopening van epoxide geeft *trans*-diol**



**Voorbeeld 4: hydrolyse van ester levert carbonzuur**



**Voorbeeld 5: hydrolyse van acetaal levert keton**



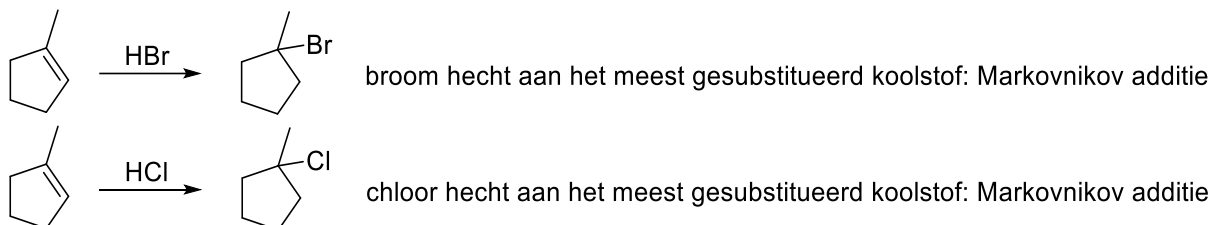
#### 7.4.15. HBr waterstofbromide en HCl waterstofchloride



**Waarvoor:** Waterstofbromide en waterstofchloride zijn sterke zuren. Zij kunnen hechten aan verbindingen met meervoudige bindingen zoals alkenen en alkynen. Het reageert ook met primaire, secundaire en tertiaire alcoholen tot broom-/chlooralkanen.

**Vergelijk:** HI

**Voorbeeld 1: hydrohalogenering - omzetting alkeen in broom-/chlooralkaan**



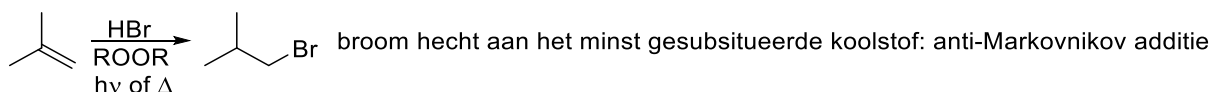
**Voorbeeld 2: hydrohalogenering - omzetting alkyn in broom-/chlooralkeen**



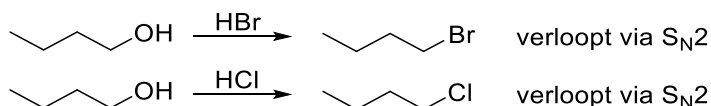
**Voorbeeld 3: hydrohalogenering - omzetting alkyn in tweelingdibromiden/dichloriden**



**Voorbeeld 4: vrije-radicaaladditie - omzetting alkeen in broomalkaan**



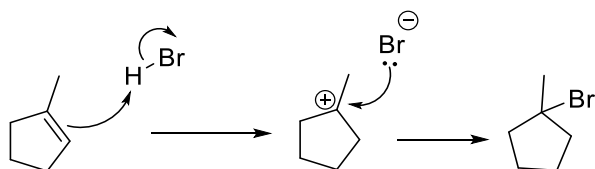
**Voorbeeld 5: omzetting alcohol in broom-/chlooralkaan ( $\text{S}_{\text{N}}2$ )**



**Voorbeeld 5: omzetting alcohol in broomalkaan ( $\text{S}_{\text{N}}1$ )**

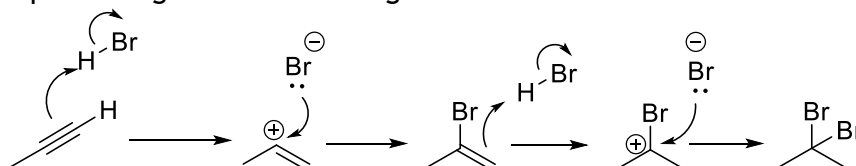


**Hoe: additie aan alkeen**



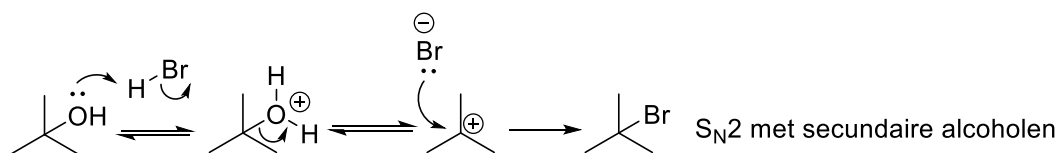
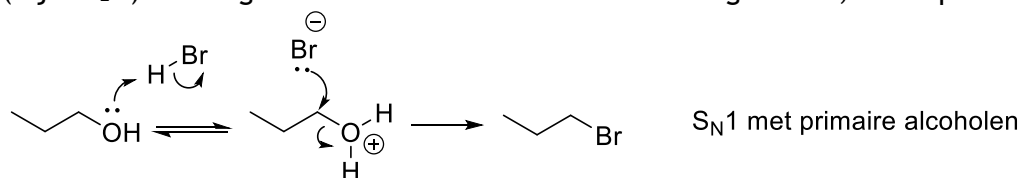
**Hoe: additie aan alkyn**

Additie van 1 equivalent HBr geeft vinylbromide (broomalkeen); additie van een tweede equivalent geeft een tweelingdibromide.



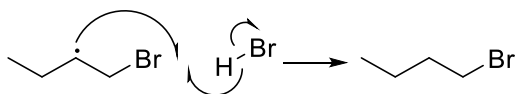
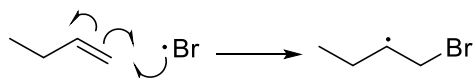
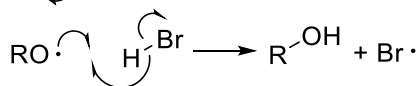
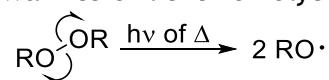
### Hoe: vorming broomalkaan uit alcohol

Protonering van een alcoholgroep (OH) door HBr zorgt voor een goede vetrekkende groep (bijv.  $\text{H}_2\text{O}$ ). Als er geen stabiel carbokation kan worden gevormd, verloopt de reactie via  $\text{S}_{\text{N}}2$ :

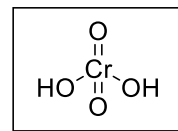


### Hoe: vrij-radicaaladditie van HBr aan alkeen

Peroxiden (algemene formule  $\text{RO}-\text{OR}$ ) hebben een zwakke  $\text{O}-\text{O}$  binding en splitsen met warmte of licht homolytisch in oxyradicalen:



## 7.4.16. $\text{H}_2\text{CrO}_4$ chroomzuur



**Synoniem:** chroomzuur ontstaat vaak in oplossing door toevoeging van zuren aan chromaat- en dichromaatzouten.

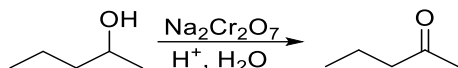
Vb.:  $\text{K}_2\text{CrO}_7/\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{Na}_2\text{CrO}_7/\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{Na}_2\text{CrO}_4/\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{K}_2\text{CrO}_4/\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{CrO}_3/\text{H}_3\text{O}^+$

Alle omstandigheden zijn gelijkwaardig met  $\text{H}_2\text{CrO}_4$ . Zo ook 'Jones reagens'.

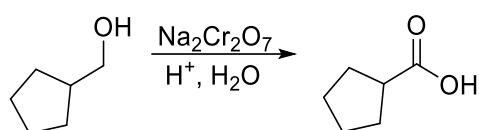
**Waarvoor:** Chroomzuur is een krachtige oxidator. Het kan secundaire alcoholen tot ketonen oxideren en primaire alcoholen tot carbonzuren.

**Vergelijk:**  $\text{KMnO}_4$

**Voorbeeld 1: oxidatie van secundair alcohol tot keton**

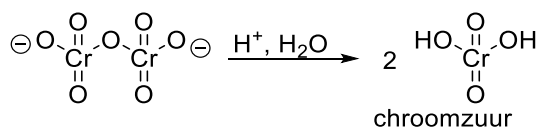


**Voorbeeld 2: oxidatie van primair alcohol tot carbonzuur**

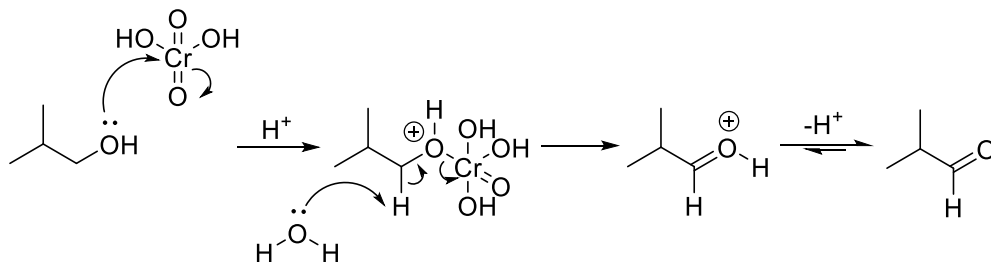


**Hoe: oxidatie van alcohol**

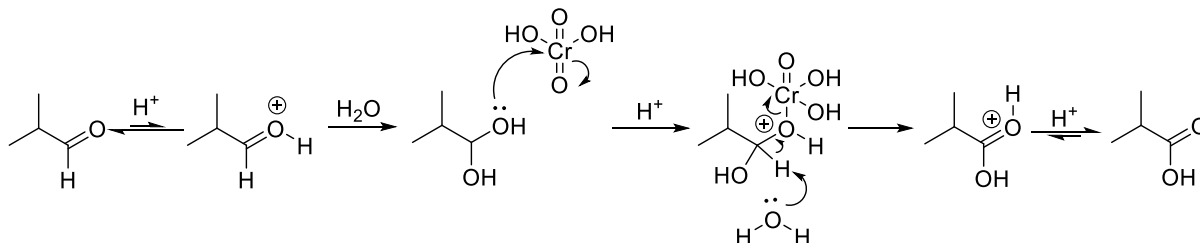
Zure omgeving in water zet natrium- of kaliumdichromaat om in chroomzuur dat hier de actieve oxidator is.



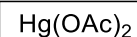
Chroomzuur wordt dan aangevallen door het zuurstofatoom in het alcohol. Deprotonering van de C-H binding oxideert het alcohol.



**Hoe: oxidatie van aldehyde tot carbonzuur**



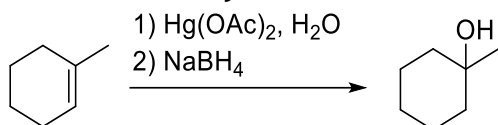
#### 7.4.17. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ kwik(II)acetaat



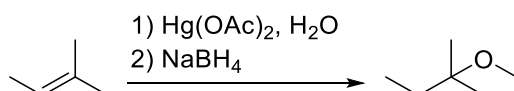
**Waarvoor:** Kwik(II)acetaat is een nuttig reagens voor de oxymercuration van alkenen en alkynen. Het maakt de dubbele bindingen meer reactief voor aanval door nucleofielen zoals water en alcoholen. Het kwik wordt verwijderd met  $\text{NaBH}_4$  (of  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in geval van additie aan alkynen).

**Vergelijk:**  $\text{HgSO}_4$ ,  $\text{Hg}(\text{OOCF}_3)_2$  is een soortgelijk reagens

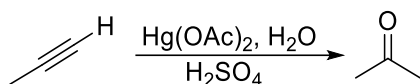
**Voorbeeld 1: oxymercuration - omzetting alkeen in alcohol**



**Voorbeeld 2: oxymercuration - omzetting alkeen in ether**



**Voorbeeld 3: oxymercuration - omzetting alkyn in keton**



**Hoe: oxymercuration van alkeen**

In de oxymercurationreactie reageert een alkeen met kwik(II)acetaat. Hierbij ontstaat een driering met Hg (mercuriniumion; vergelijk het met de additie van  $\text{Br}_2$  aan een dubbele binding). Deze wordt dan aangevallen op het meest gesubstitueerde C door een nucleofiel oplosmiddel (e.g. water).

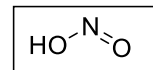
Het resultaat van een oxymercurationreactie is een Markovnikovadditie van water aan alkeen. Na behandeling met  $\text{NaBH}_4$  ontstaat vast kwik<sup>0</sup>.

**Hoe: oxymercuration van alkyn**

Behandeling van alkyn met  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  en water levert een enol dat wordt omgezet via tautomerisatie in een keton. Dit gebeurt wederom op dezelfde manier als hoe  $\text{Br}_2$  addeert aan een alkyn.

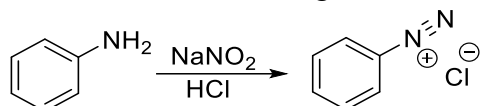
NB: omdat kwik vrijkomt als  $\text{Hg}^{2+}$  is kwik in dit proces katalysator.

#### 7.4.18. HNO<sub>2</sub>      salpeterigzuur



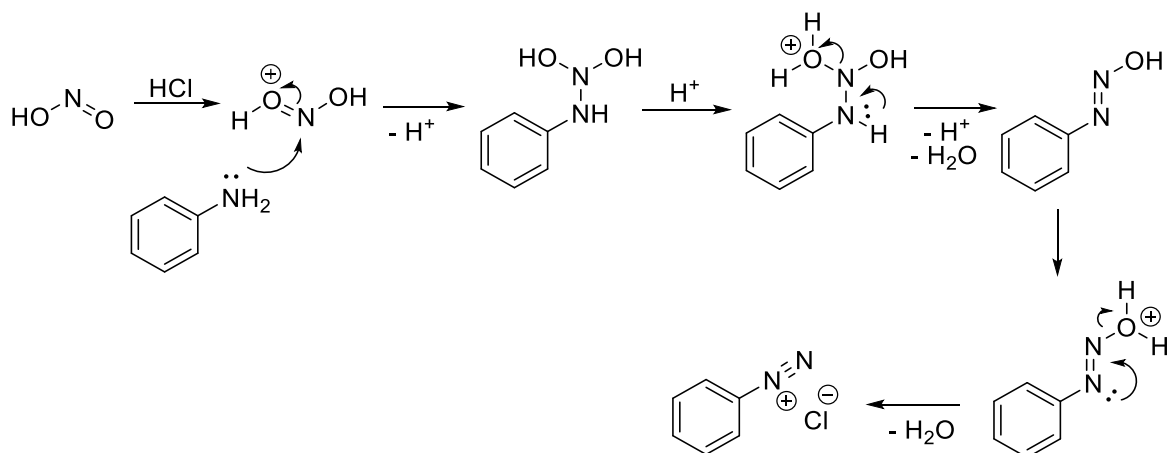
**Waarvoor:** Salpeterigzuur wordt hoofdzakelijk gebruikt om aromatische aminen om te zetten in diazoniumzouten, die via de Sandmeyerreactie op hun beurt weer veel verschillende verbindingen kunnen opleveren. Het kan ook gemaakt worden uit NaNO<sub>2</sub> door toevoegen van een sterk zuur zoals H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> of HCl.

**Voorbeeld 1: omzetting aromatisch amine in diazoniumzout**

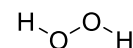


##### Hoe: vorming diazoniumzout

Salpeterigzuur reageert met aromatische aminen tot diazoniumzouten. De reactie wordt bevorderd door sterke zuren zoals H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> of HCl.

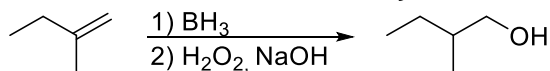


### 7.4.19. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> waterstofperoxide

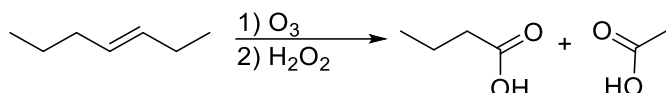


**Waarvoor:** Waterstofperoxide wordt gebruikt als oxidant in de hydroborering van alkenen en alkynen. Het maakt een C–O binding van een C–B binding. Het wordt ook gebruikt in de oxidatieve opwerking bij ozonolyse. Hierin zet het aldehyden om in carbonzuren.

#### Voorbeeld 1: oxidant in de hydroboreringsreactie

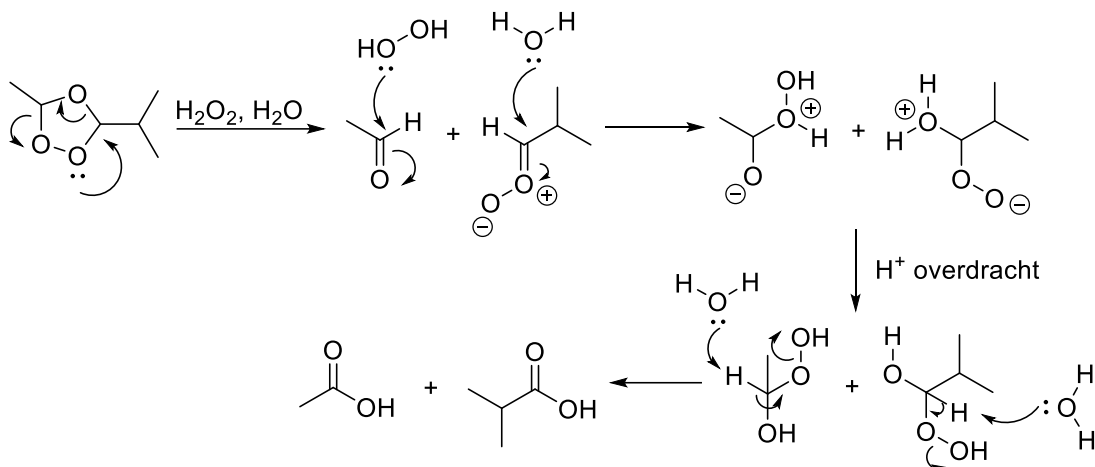


#### Voorbeeld 2: oxidatieve opwerking bij ozonolyse

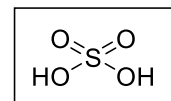


#### Hoe: oxidatieve opwerking bij ozonolyse

Waterstofperoxide kan aldehyden oxideren tot carbonzuren. Dat is de basis van de oxidatieve opwerking bij de ozonolysereactie, waarin het aldehyde reageert met verdund H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (NB: toevoegen van een base als NaOH versnelt deze reactie).



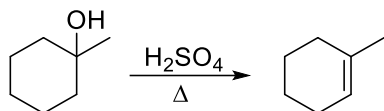
#### 7.4.20. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>      zwavelzuur



**Waarvoor:** Zwavelzuur is een sterk zuur ( $pK_z = -3,0$ ). Bijzonder geschikt voor eliminatiereacties omdat zijn geconjugeerde base ( $\text{HSO}_4^-$ ) een heel slecht nucleofiel is. Als algemeen sterk zuur wordt het bij veel andere reacties gebruikt.

**Vergelijk:** *p*-tolueensulfonzuur (TsOH)

**Voorbeeld 1: eliminatie - omzetting alcohol in alkeen**

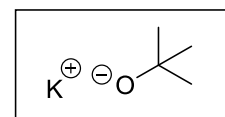


**Hoe: eliminatie bij alcohol**

Protonering van een alcohol geeft zijn geconjugeerde zuur (een oxoniumion) dat een veel betere LG heeft ( $\text{H}_2\text{O}$ ) dan het alcohol zelf ( $\text{HO}^-$ ). Afsplitsing water geeft een carbokation. Het resonantie-gestabiliseerde  $\text{HSO}_4^-$ -anion is een slecht nucleofiel. Het heeft geen neiging aan het carbokation te adderen (in tegenstelling tot bijvoorbeeld HBr en HCl). Deprotonering door  $\text{HSO}_4^-$  of water geeft een alkeen. Het zuur wordt terug gevormd.

Zoals bij veel reacties die via een carbokation lopen kunnen herschikkingen tot een stabielere carbokation optreden via een hydride- of een alkylverschuiving (Wagner-Meerwein-verschuiving).

#### 7.4.21. KO<sup>t</sup>-Bu      kalium-*t*-butoxide



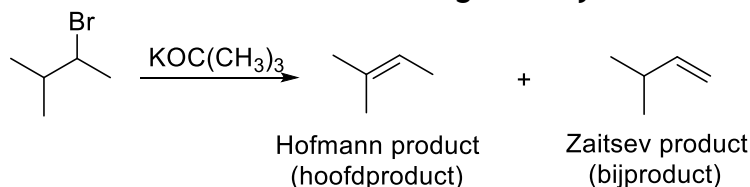
**Synoniem:** KOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, kalium tert-butoxide

**Waarvoor:** Kalium-*t*-butoxide is een sterke, sterisch gehinderde base.

Het voorbeeld van de 'omvangrijke base', nuttig bij eliminatiereacties voor de vorming van het minst gesubstitueerde 'non-Zaitsev' (Hofmann) alkeenproduct.

**Vergelijk:** Vrijwel identiek met NaOtB en LiOtB. Lithiumdiisopropylamide (LDA) is een sterkere, omvangrijke base.

**Voorbeeld: eliminatie - omzetting van alkylhalide in alkeen**



**Hoe: vorming 'non-Zaitsev' eliminatieproduct**

Eliminatiereacties begunstigen de vorming van het meer gesubstitueerde alkeen (Zaitsevproduct). Echter, sterische hindering tussen een omvangrijke base en alkylgroepen kunnen deze route echter dwarsbomen.

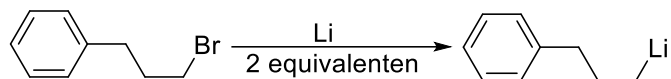
### 7.4.22.Li lithium

Li

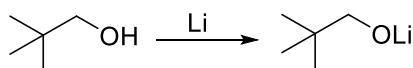
**Waarvoor:** Lithium is een reductor. Het zet alkylhaliden om in alkyllithiumverbindingen. Het is gelijk aan (alhoewel het een zwakkere reductor is dan) natrium en kalium. Wanneer het wordt toegevoegd aan een alcohol worden  $H_2$  en een alkoxide gevormd.

**Vergelijk:** natrium (Na), kalium (K)

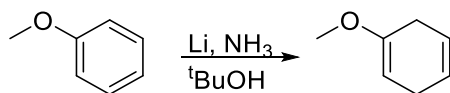
**Voorbeeld 1: omzetting alkylhalide in alkyllithium**



**Voorbeeld 2: omzetting alcohol in alkoxide**



**Voorbeeld 3: Birch-reductie - omzetting areen in diëen**



**Hoe: vorming organolithiumreagens**

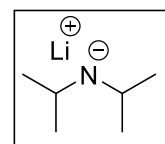
Lithium geeft, zoals alle alkalimetalen, gemakkelijk zijn enkele valentie-elektron af. In de reactie met een alkylhalide levert het een alkyllithiumdeeltje. Voor deze reactie zijn twee equivalenten nodig.

**Hoe: Birchreductie**

De Birchreductie is een gebruikelijke manier om diënen te maken uit een aromatische groep. Gewoonlijk wordt ammoniak ( $NH_3$ ) als oplosmiddel gebruikt en een kleine toevoeging van een alcohol, zoals  $tBuOH$ , als protonbron.

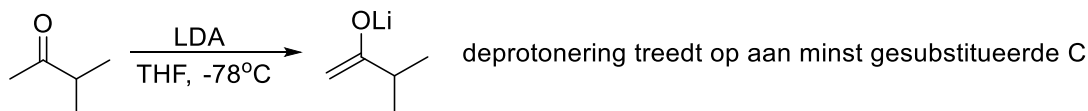
### 7.4.23.LDA lithiumdiisopropylamide

**Waarvoor:** LDA is een sterke, omvangrijke, niet-nucleofiele base. Het juiste reagens om selectief een proton te verwijderen van het minst gehinderde koolstof naast een ketogroep. Het kan ook gebruikt worden om het Hofmannproduct te vormen in eliminatiereacties.

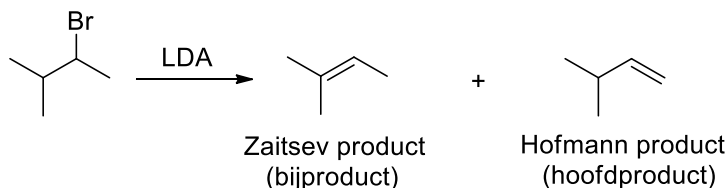


**Vergelijk:**  $NaNH_2$  (in sterkte),  $KO^tBu$  (in grootte)

**Voorbeeld 1: omzetting van keton in enolaat**

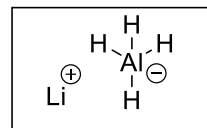


**Voorbeeld 2: eliminatie van alkylhalide geeft 'Hofmann' alkeen**



#### 7.4.24. $\text{LiAlH}_4$      lithiualuminiumhydride

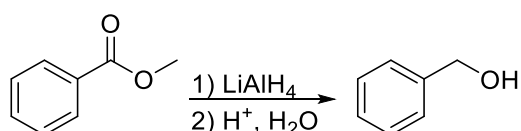
Synoniem: LAH



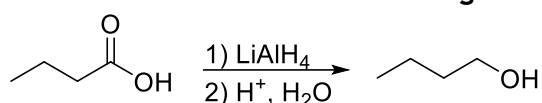
**Waarvoor:** Lithiualuminiumhydride is een zeer krachtige reductor. Deze reduceert aldehyden, ketonen, esters en carboxzuren tot alcoholen, amiden en nitrillen tot aminen en opent epoxiden tot alcoholen.

**Vergelijk:**  $\text{NaBH}_4$ , DIBAL,  $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$

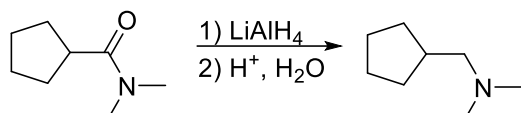
**Voorbeeld 1: reductie - omzetting ester in primair alcohol**



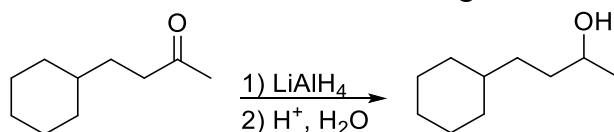
**Voorbeeld 2: reductie - omzetting carbonzuur in primair alcohol**



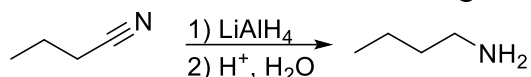
**Voorbeeld 3: reductie - omzetting amide in primair amine**



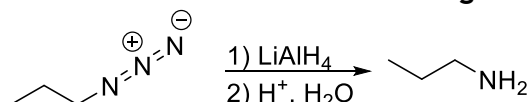
**Voorbeeld 4: reductie - omzetting keton in secundair amine**



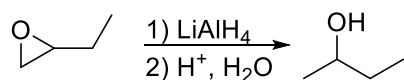
**Voorbeeld 5: reductie - omzetting nitril in primair amine**



**Voorbeeld 6: reductie - omzetting azide in primair amine**



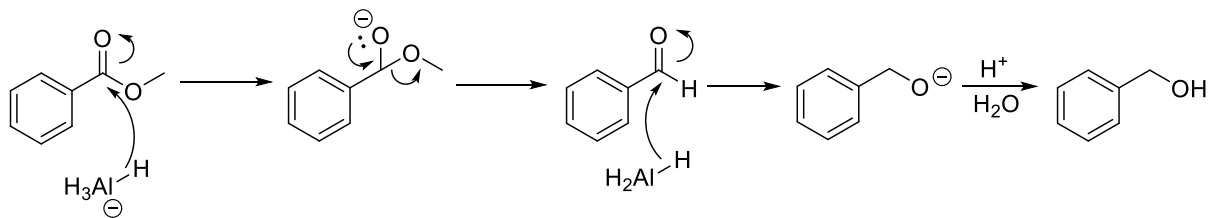
**Voorbeeld 7: reductie - omzetting epoxide in alcohol (ringopening)**



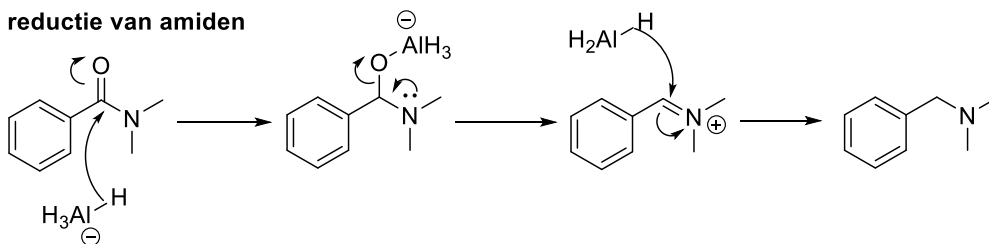
### Hoe: reductie van ester, amide en nitril

Lithiumaluminiumhydride is een zeer krachtige reductor die met een heel scala aan karakteristieke groepen kan reageren. In het algemeen is het niet mogelijk reacties van  $\text{LiAlH}_4$  te beheersen, zo dat ze halverwege 'stoppen'; de reactie met een ester loopt bijvoorbeeld door tot alcohol.

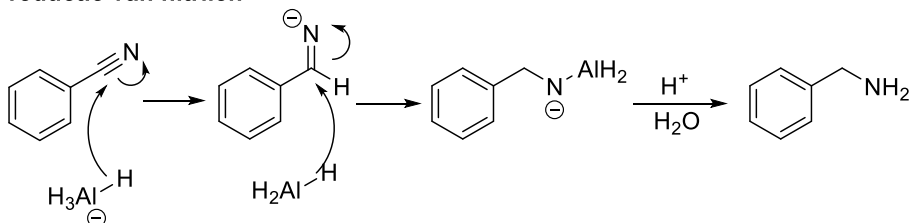
#### reductie van ester



#### reductie van amiden

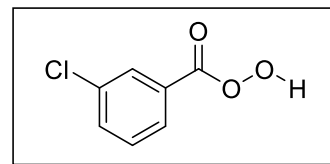


#### reductie van nitrilen



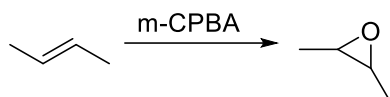
#### 7.4.25. *m*-CPBA m-chloorperoxybenzeencarbonzuur

**Waarvoor:** *m*-CPBA is een oxidator. Er zijn twee belangrijke toepassingen. Ten eerste om alkenen om te zetten in epoxiden. Ten tweede: de reactie met ketonen voor de vorming van esters in de Baeyer-Villigerreactie.

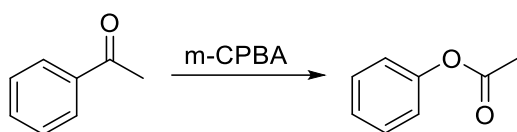


**Vergelijk:** Peroxyazijnzuur ( $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ ), trifluorperoxyazijnzuur ( $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ) en elk algemeen peroxyzuur ( $\text{RCO}_3\text{H}$  of  $\text{RCOOOH}$ )

**Voorbeeld 1: epoxidering - omzetting alkeen in epoxide**

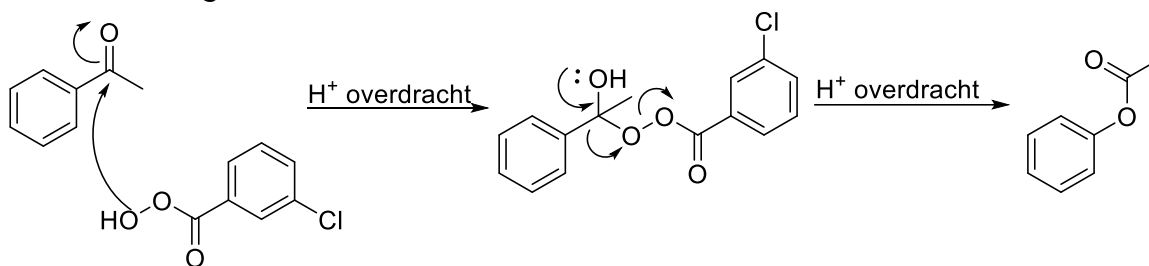


**Voorbeeld 2: Baeyer-Villigerreactie - omzetting keton in ester**



**Hoe: Baeyer-Villigerreactie**

In de Baeyer-Villigerreactie addeert *m*-CPBA aan een keton en vormt een tetraëdrisch intermediair. In de sleutelstap verhuist C naar O, waarbij de zwakke O-O-binding wordt verbroken. Dit geeft een ester.



#### 7.4.26. Mg magnesium

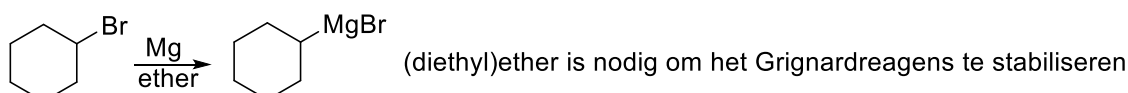


**Synoniem:** Mg<sup>0</sup>

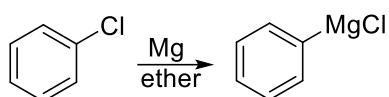
**Waarvoor:** Magnesiummetaal wordt gebruikt voor de bereiding van Grignardreagentia uit alkyl- en alkenylhaliden. Het gebruikelijke oplosmiddel zijn ethers, zoals diëthylether (Et<sub>2</sub>O; wordt meestal simpel genoteerd als 'ether').

**Vergelijk:** Lithium (bij de vorming van alkylolithiumreagentia), Na, K

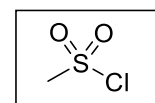
##### Voorbeeld 1: omzetting alkylhalide in Grignardreagens



##### Voorbeeld 2: omzetting alkenyl(aryl)halide in Grignardreagens



#### 7.4.27. MsCl methaansulfonylchloride

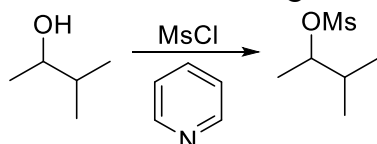


**Synoniem:** mesylchloride

**Waarvoor:** Methaansulfonylchloride zet alcoholen om in goede vetrekkende groepen. Het gedraagt zich voor dit doel op dezelfde manier als TsCl.

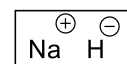
**Vergelijk:** *p*-tolueensulfonylchloride (TsCl)

##### Voorbeeld: omzetting alcohol in alkylmesylaat



Het gevormde alkylsulfonaat (mesylaat) is een uitstekende vetrekkende groep bij substitutie- en eliminatiereacties.

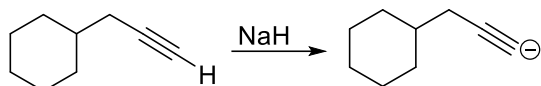
### 7.4.28. NaH natriumhydride



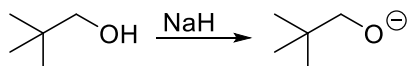
**Waarvoor:** Natriumhydride is een sterke base en een zwak nucleofiel. Toegepast bij het deprotoneren van alcoholen en alkynen en andere.

**Vergelijk:** kaliumhydride (KH), lithiumhydride (LiH)

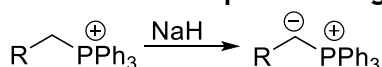
**Voorbeeld 1: zuur-basereactie - omzetting alkyn in acetyliden**



**Voorbeeld 2: zuur-basereactie - omzetting alcohol in alkoxide**



**Voorbeeld 3: deprotonering van fosfoniumzout waarbij ylide gevormd wordt**



**Hoe: deprotonering**

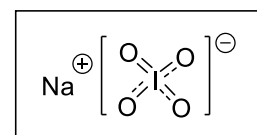
H<sup>-</sup> is een sterke base, de geconjugeerde base van H<sub>2</sub> (pK<sub>z</sub> = 42)

Het deprotoneert gemakkelijk alcoholen (pK<sub>z</sub> = 16-18), alkynen (pK<sub>z</sub> = 25) en andere deeltjes zuurder dan waterstof.

Voordeel van NaH (en KH) is dat het geconjugeerde zuur een gas is (H<sub>2</sub>) dat wegborrelt uit het reactievat en niet verder interfereert met de reactie. De deprotonering is irreversibel.

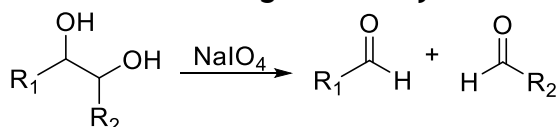
Voor de meeste doeleinden kan het uitgewisseld worden met NaNH<sub>2</sub> en andere sterke basen.

### 7.4.29. NaIO<sub>4</sub> natriumperjodaat

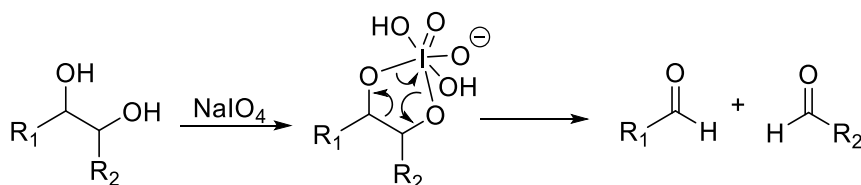


**Waarvoor:** Meestal wordt natriumperjodaat gebruikt om suikers te openen. Het breekt de C-C binding in een vicinaal diol (beide C-OH's zitten aan elkaar vast) in tweeën en vormt twee aldehydes. Dit kan zowel twee producten opleveren als dat het een ring opent.

**Voorbeeld: vorming van aldehydes uit vicinaal diol**

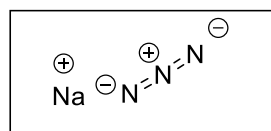


**Hoe:**



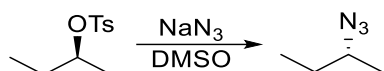
### 7.4.30. NaN<sub>3</sub> natriumazide

**Waarvoor:** Natriumazide is een goed nucleofiel dat gemakkelijk meedoet in S<sub>N</sub>2-reacties. Het kalium- of lithiumzout kan ook gebruikt worden, maar het natriumzout wordt gewoonlijk gebruikt.

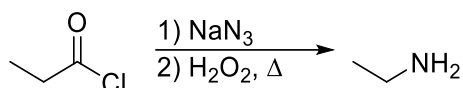


**Vergelijk:** LiN<sub>3</sub>, KN<sub>3</sub>

**Voorbeeld 1: substitutiereactie - omzetting van alkylhalide in alkylazide**

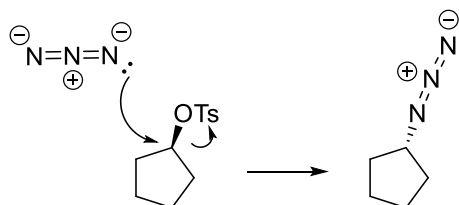


**Voorbeeld 2: Curtius-herschikking - van acylhalide tot amine**



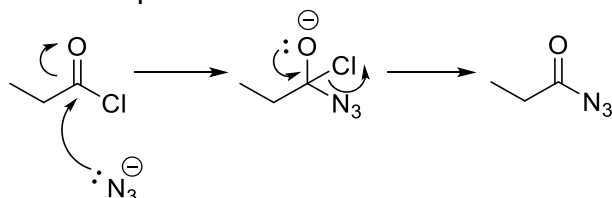
**Hoe: nucleofiele substitutie**

Natriumazide is de geconjugeerde base van het zwakke zuur HN<sub>3</sub> (pK<sub>z</sub> = 4,7). Het is een uitstekend nucleofiel en een zwakke base; reacties met N<sub>3</sub> ondervinden weinig competitie met eliminatieroutes.

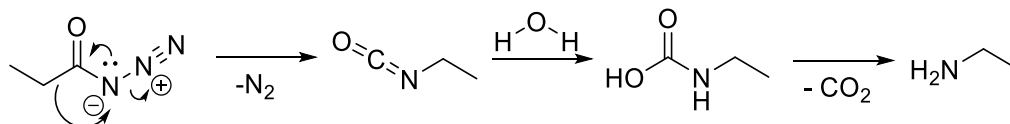


**Hoe: Curtius-herschikking**

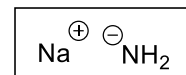
Natriumazide reageert met acylhalide tot een acylazide via een tweestaps additie-eliminatieproces.



Bij verhitting verhuist het naburige C naar N d.m.v. een 1,2-verschuiving. Dit leidt tot verlies van N<sub>2</sub> en vorming van een isocyaanaat. Additie van water aan het isocyaanaat (mechanisme niet getoond), gevolgd door decarboxylering geeft een amine.



### 7.4.31. NaNH<sub>2</sub> natriumamide

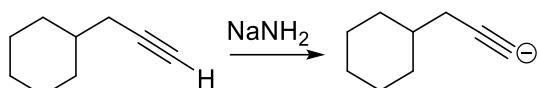


**Synoniem:** sodamide

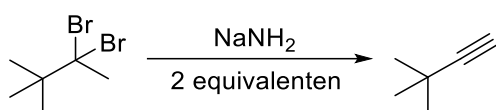
**Waarvoor:** Natriumamide is een zeer sterke base, gebruikt bij de deprotonering van alkynen en ook bij eliminatiereacties voor de vorming van alkynen uit dihalides. Het genereert ook arynen (benzynen) die dan een nucleofiele aanval ondergaan.

**Vergelijk:** LiNH<sub>2</sub>, KNH<sub>2</sub>. Feitelijk dezelfde basesterkte als LDA, maar minder sterisch gehinderd.

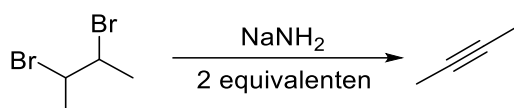
**Voorbeeld 1: zuur-basereactie - omzetting alkyn in acetyliden**



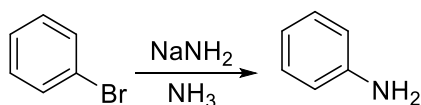
**Voorbeeld 2: eliminatie - omzetting 'tweeling'dihalide in alkyn**



**Voorbeeld 3: zuur-basereactie - omzetting 'buur'dihalide in alkyn**



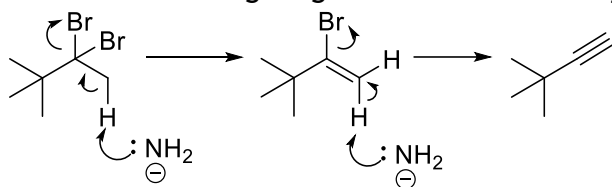
**Voorbeeld 4: omzetting arylhalide in arylamine (via aryn)**



**Hoe: Als een sterke base**

NaNH<sub>2</sub> is de geconjugeerde base van ammoniak ( $pK_z = 38$ ). Het is voldoende sterk om alkynen te deprotoneren, hetgeen met NaOH niet goed mogelijk is.

NaNH<sub>2</sub> is een nuttig reagens voor eliminatie bij 'tweeling'dihaliden tot alkynen.



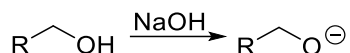
### 7.4.32. NaOH natriumhydroxide



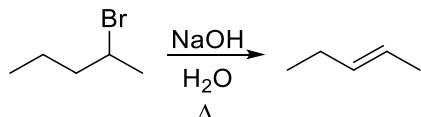
**Waarvoor:** Hydroxide-ion (vaak genoteerd als NaOH of KOH) is een sterke base en goed nucleofiel. Het is onmogelijk alle toepassingen ervan te noemen, maar een paar cruciale reacties worden hier benadrukt.

**Vergelijk:** in werking gelijk aan andere sterke basen.

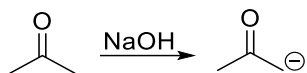
**Voorbeeld 1: zuur-basereactie - omzetting alcohol in alkoxide**



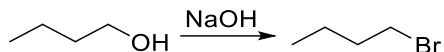
**Voorbeeld 2: eliminatie - omzetting alkylhalide in alkeen**



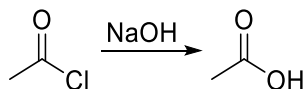
**Voorbeeld 3: zuur-basereactie - omzetting keton/aldehyde in enolaat**



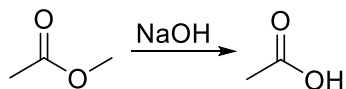
**Voorbeeld 4: substitutie - omzetting van alkylhalide in alcohol**



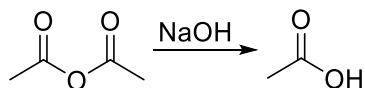
**Voorbeeld 5: acylsubstitutie - omzetting van acylhalide in carbonzuur**



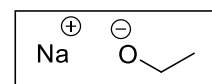
**Voorbeeld 6: acylsubstitutie (verzeeping) - omzetting ester in carbonzuur**



**Voorbeeld 7: acylsubstitutie - omzetting anhydride in carbonzuren**



### 7.4.33. NaOEt natriumethoxide



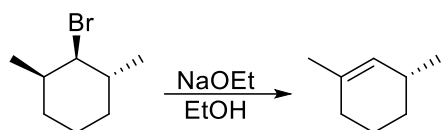
Synoniem: NaOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Waarvoor:** Sterke base en goed nucleofiel. Vaak gebruikt als base om eliminatiereacties (E2) te bevorderen. Kan ook als nucleofiel optreden in S<sub>N</sub>2-reacties, vooral als het een primair alkylhalide betreft. De geconjugeerde base van ethanol. Niet echt een reagens op zichzelf, maar zo vaak gebruikt dat het een eigen stukje verdient.

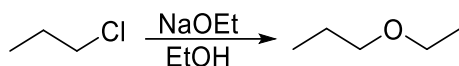
**Vergelijk:** KOEt, LiOEt, <sup>-</sup>OEt. Gelijk aan NaOMe (NaOCH<sub>3</sub>)

NB: NaOEt is niet echt een reagens, het is een organisch molecuul. Hieronder zijn enkele voorbeelden gegeven.

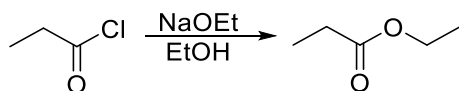
**Voorbeeld 1: eliminatie van alkylhalide (E2)**



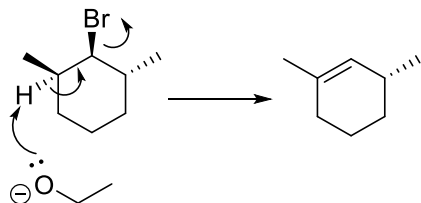
**Voorbeeld 2: substitutie (S<sub>N</sub>2) van alkylhalide**



**Voorbeeld 3: reactie met acylhalide waarbij ester gevormd wordt**



**Hoe: E2-reactie**



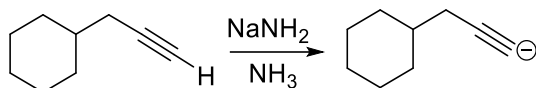
#### 7.4.34. $\text{NH}_3$ ammoniak



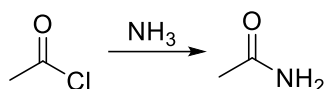
**Synoniem:**  $\text{NH}_3(\text{l})$

**Waarvoor:** Ammoniak is een base en een nucleofiel. Vaak als oplosmiddel gebruikt bij reacties met lithium (Li), natrium (Na) en kalium (K). Het heeft een heel laag kookpunt ( $-33^\circ\text{C}$ ).

**Voorbeeld 1: Als oplosmiddel - omzetting van alkyn in acetylide**

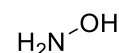


**Voorbeeld 2: Als nucleofiel - omzetting alkyn in amide**



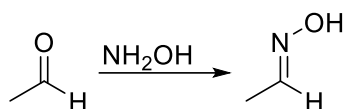
**Hoe:**  $\text{NH}_3$  is het eenvoudigste amine en een Lewisbase vanwege het niet-bindende elektronenpaar (NBP). Het is het geconjugeerde zuur van  $\text{NaNH}_2$  en dus het perfecte oplosmiddel voor deze base; zoals  $\text{MeOH}$  gebruikt wordt als oplosmiddel voor  $\text{NaOMe}$ .

#### 7.4.35. $\text{NH}_2\text{OH}$ hydroxylamine

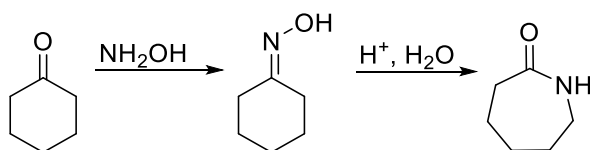


**Waarvoor:** Hydroxylamine is een goed nucleofiel. Het wordt meestal gebruikt bij de vorming van oxime, een voorloper van de Beckmann-herschikking.

**Voorbeeld 1: omzetting keton/aldehyde in oxime**



**Voorbeeld 2: Beckmann-herschikking - omzetting oxime in amide**



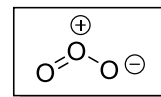
**Hoe: omzetting keton/aldehyde in oxime**

Behandeling van aldehyde of keton met  $\text{NH}_2\text{OH}$  geeft een oxime. Zwak zuur kan de reactie versnellen. Het mechanisme is hetzelfde als bij de vorming van een imine.

**Hoe: Beckman-herschikking**

Behandeling van oxime met zuur en warmte leidt tot een herschikking met gelijktijdig verlies van water. Het product is een nitril.

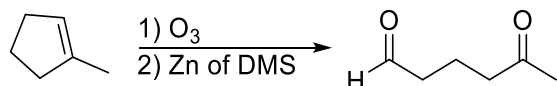
### 7.4.36.O<sub>3</sub> ozon



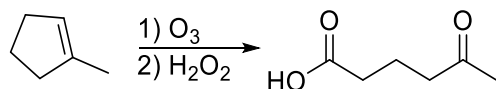
**Waarvoor:** Ozon is een oxidator. Het breekt alkenen en alkynen in carbonylverbindingen (ozonolyse) af. De gevormde producten zijn afhankelijk van het type opwerking. Reductieve opwerking levert aldehyden. Oxidatieve opwerking zet elk aldehyde om naar carbonzuur.

**Vergelijk:** KMnO<sub>4</sub>

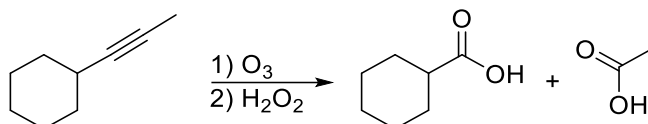
**Voorbeeld 1: Reductieve ozonolyse - omzetting alkeen in aldehyde/keton**



**Voorbeeld 2: oxidatieve ozonolyse - omzetting alkeen in carbonzuur/keton**



**Voorbeeld 3: Oxidatieve ozonolyse - omzetting alkyn in carbonzuren**



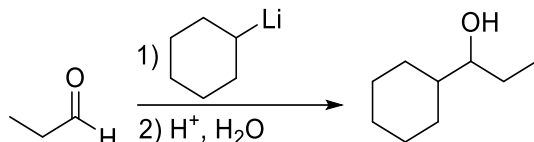
### 7.4.37. RLi organolithiumreagentia



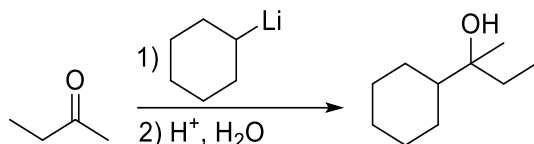
**Waarvoor:** Organolithiumreagentia zijn bijzonder sterke basen en goede nucleofielen. Ze reageren met carbonylverbindingen (aldehyden, ketonen, esters, etc.) en epoxiden. Vanwege hun sterk basisch karakter reageren ze ook met groepen die zure H bevatten.

**Vergelijk:** Grignardreagentia

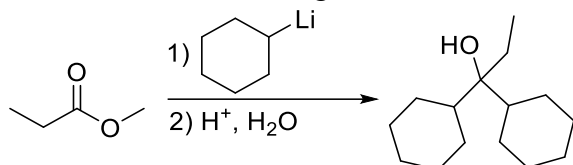
**Voorbeeld 1: omzetting van aldehyde in secundair alcohol**



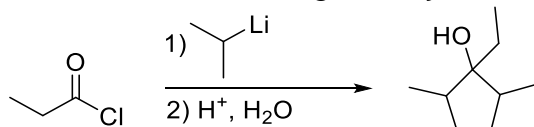
**Voorbeeld 2: omzetting van keton in tertiair alcohol**



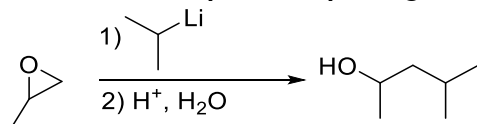
**Voorbeeld 3: omzetting van ester in tertiair alcohol**



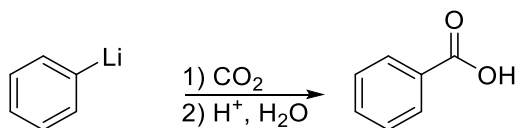
**Voorbeeld 4: omzetting van acylhalide in tertiair alcohol**



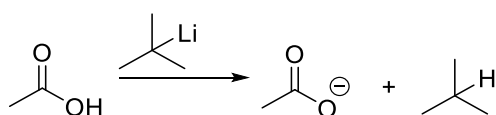
**Voorbeeld 5: epoxide-opening - omzetting van epoxide in alcohol**



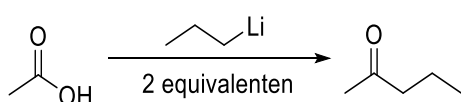
**Voorbeeld 6: reactie met koolstofdioxide**



**Voorbeeld 7: als base**

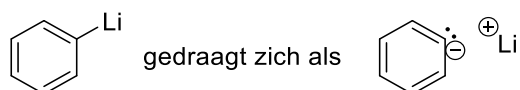


**Voorbeeld 8: additie aan aldehyde/keton**



Er zijn twee equivalenten nodig, omdat eerst het zuur gedeprotoneerd dient te worden voordat aanval plaats kan vinden

Organolithiumreagentia zijn bijzonder sterk nucleofiel. De elektronen in de C–Li-binding zijn hoog gepolariseerd naar C:



Organolithiumreagentia hechten gemakkelijk aan het elektrofile carbonyl-C atoom in aldehyde en keton. Dan ontstaat door reactie met zuur het neutrale alcohol. Dit gebeurt op dezelfde manier als met Grignardreagentia.

#### Hoe: additie aan ester/zuurhalide/anhydride

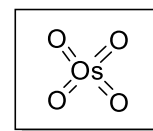
Organolithiumreagentia hechten zich tweemaal aan deze groepen. De reactie verloopt via additie, eliminatie en een tweede additie. Tenslotte geeft reactie met zuur een neutraal tertiair alcohol. Het mechanisme is hetzelfde als het mechanisme voor Grignardreagentia.

#### Hoe: additie aan epoxide

Organolithiumreagentia hechten aan het minst gehinderde uiteinde van epoxides (vergelijkbaar met  $S_N2$ ). Dan zorgt protonering voor een neutraal alcohol.

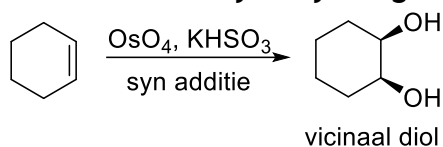
### 7.4.38. $\text{OsO}_4$ osmiumtetraoxide

**Waarvoor:** Osmiumtetraoxide is een reagens voor de vorming van 1,2-dienen (buurdiolen) uit alkenen. De selectiviteit voor deze reactie is altijd *syn*.

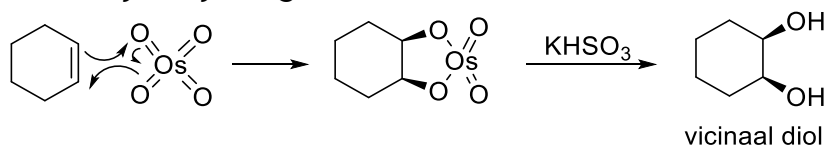


**Vergelijk:**  $\text{KMnO}_4$  (koud, verdund)

#### Voorbeeld 1: dihydroxylering - omzetting alkeen in buurdiol



#### Hoe: dihydroxylering van alkeen



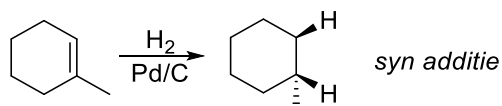
#### 7.4.39. Pd/C palladium op koolstof

Pd/C

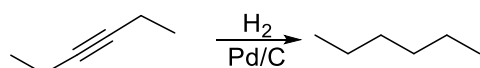
**Waarvoor:** Palladium geadsorbeerd aan houtskool (koolstof) is een heterogene katalysator. In aanwezigheid van waterstofgas ( $H_2$ ) zet het alkenen en alkynen om in alkanen met *syn* additie van waterstof.

**Vergelijk:** Lindlar's katalysator, palladium (Pd), platina (Pt), platina op koolstof (Pt/C), nikkel (Ni), ruthenium op koolstof (Ru/C), rhodium op koolstof (Rh/C).

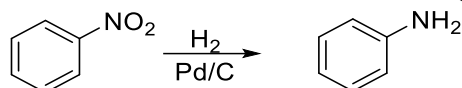
**Voorbeeld 1: reductie - omzetting alkeen in alkaan**



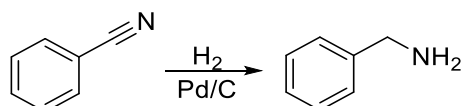
**Voorbeeld 2: reductie - omzetting alkyn in alkaan**



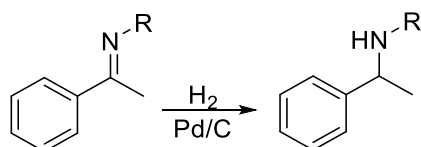
**Voorbeeld 3: reductie - omzetting nitrogroep in (primaire) aminogroep**



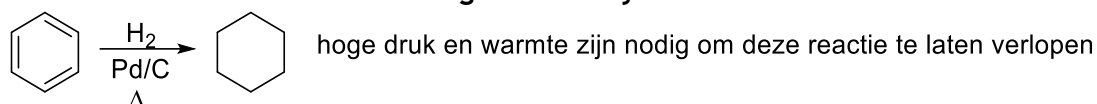
**Voorbeeld 4: reductie - omzetting nitril in primair amine**



**Voorbeeld 5: reductie - omzetting imine in amine**



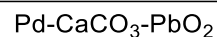
**Voorbeeld 6: reductie - omzetting areen in cycloalkaan**



**Hoe: hydrogenering**

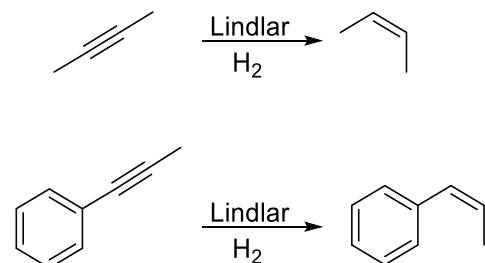
Zowel waterstof als alkeen worden geadsorbeerd aan het katalysatoroppervlak. De waterstofatomen worden dan *syn* aangeleverd. Adsorptie van palladium op een materiaal als norit (C) zorgt voor een groot oppervlak.

#### 7.4.40. Pd-CaCO<sub>3</sub>-PbO<sub>2</sub> Lindlar's katalysator



**Synoniem:** Pd-CaCO<sub>3</sub>, vergiftigde katalysator

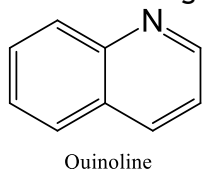
**Waarvoor:** Lindlar's katalysator is een vergiftigde palladiummetaalkatalysator die gedeeltelijke hydrogenering bewerkstelligt van alkynen in aanwezigheid van waterstofgas (H<sub>2</sub>). Het levert altijd *cis*-alkeen, in tegenstelling tot Na/NH<sub>2</sub> dat altijd *trans* geeft.



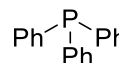
#### Hoe: partiële hydrogenering

Behalve zijn geringere activiteit vergeleken met niet-vergiftigde metaalkatalysatoren, gedraagt Lindlar's katalysator zich als de andere heterogene metaalkatalysatoren zoals Pd/C, Pt, Ni, etc. (zie de betreffende stukjes). Alkyn en waterstof worden geadsorbeerd aan het metaaloppervlak en opgeleverd als het *cis*-alkeen.

Soms wordt het aromatische amine quinoline gebruikt, dat de selectiviteit verbetert en alkaanvorming voorkomt.



#### 7.4.41. PPh<sub>3</sub> trifenyfosfine

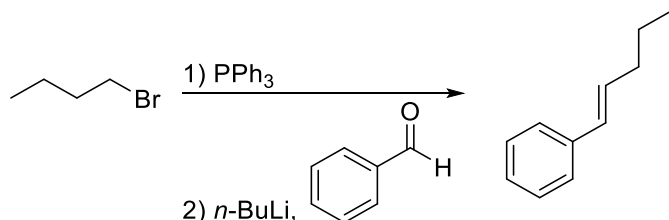


**Synoniem:** trifenyfosfaan

**Waarvoor:** PPh<sub>3</sub> wordt gewoonlijk gebruikt voor de vorming van yliden in de Wittig-reactie. Het wordt ook gebruikt voor de reductieve ozonolyse van alkenen.

**Vergelijk:** dimethylsulfide (bij de reductieve opwerking van ozonolyse).

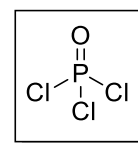
**Voorbeeld:** Wittig-reactie - omzetting aldehyde/keton in alkeen



#### Hoe: Wittig-reactie

Trifenyfosfine is een goed nucleofiel, reageert met alkylhaliden tot fosfoniumzouten. Behandeling van het fosfoniumzout met een sterke base zoals *n*-BuLi vormt een ylide. Reactie van het ylide met een aldehyde of keton levert een oxafosfataan. Bij ringopening ontstaat een alkeen en trifenyfosfine-oxide. (Zie het stukje over de Wittig reactie).

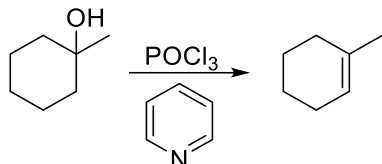
#### 7.4.42. POCl<sub>3</sub> fosforoxychloride



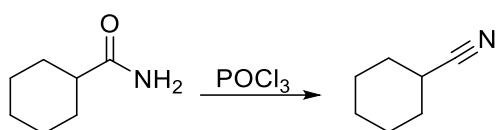
**Waarvoor:** Fosforoxychloride (POCl<sub>3</sub>) wordt gebruikt voor de dehydrering van alcoholen tot alkenen. Het maakt in feite van een alcohol een goede LG, die daarna verwijderd wordt door toegevoegde base (vaak pyridine). Het wordt ook gebruikt om amiden in nitrillen om te zetten.

**Vergelijk:** LiAlH<sub>4</sub> (LAH), LiAlH(Ot-Bu)<sub>3</sub>

**Voorbeeld 1: eliminatie - omzetting alcohol in alkeen**

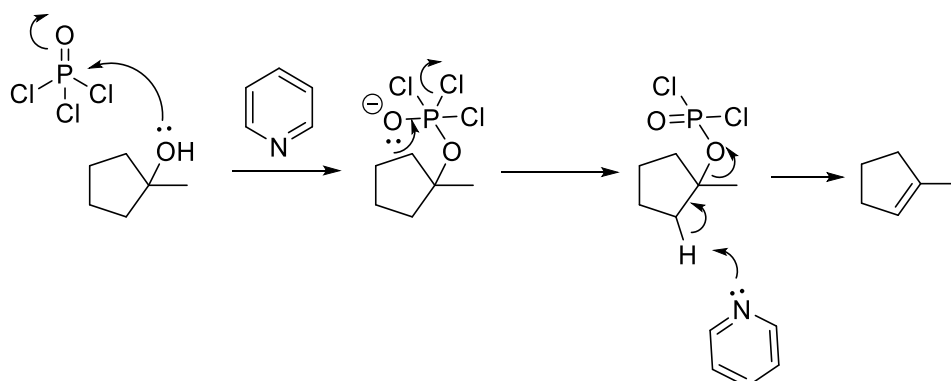


**Voorbeeld 2: eliminatie - omzetting amide in nitril**

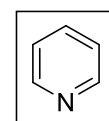


**Hoe: eliminatie van alcohol tot alkeen**

Bij deze reactie valt de alcohol-O aan op P en verwijdert Cl<sup>-</sup>. Dan geeft eliminatie van de pas gevormde vetrekkende groep het alkeen.



#### 7.4.43. Pyr pyridine

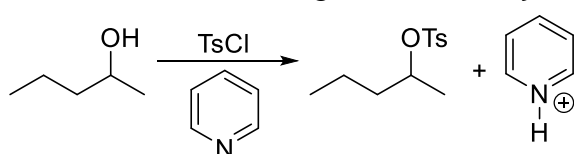


**Synoniem:** Vaak afgekort tot Pyr of Py.

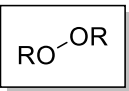
**Waarvoor:** Pyridine is een zwakke base. Omdat het geen lading heeft, is het goed oplosbaar in organische oplosmiddelen. Het wordt vaak gebruikt bij reacties die HCl en andere sterke zuren opleveren - het is een soort 'spons' voor sterk zuur. Het kan ook gebruikt worden als katalysator bij reductieve ozonolyse.

**Vergelijk:** triëthylamine (Net<sub>3</sub>), NaOH, andere basen.

**Voorbeeld 1: omzetting alcohol in tosylaat of mesylaat**



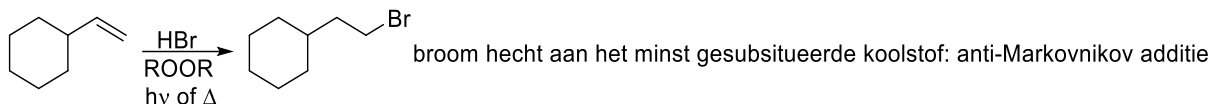
#### 7.4.44. RO-OR peroxiden



**Waarvoor:** Peroxiden worden gebruikt voor het initiëren van radicaalreacties. De O-O-binding is erg zwak en breekt homolytisch in twee radicalen.

**Vergelijk:** AIBN, benzoylperoxide

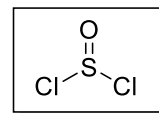
**Voorbeeld 1: vrije-radicaaladditie - omzetting alkeen naar alkylbromide**



#### Hoe: vrije-radicaalbromering

Peroxides, algemene formule RO-OR, splitsen bij verwarming homolytisch, waarbij oxyradicalen ontstaan. Deze radicalen zijn erg reactief en verwijderen gemakkelijk waterstof uit verschillende groepen. Dit veroorzaakt een radicaalkettingproces. Additie vindt plaats aan het minst gesubstitueerde C (anti-Markovnikov) omdat deze resulteert in het stabielere (meest gesubstitueerde) secundaire radicaal. Zie 'HBr' voor het mechanisme.

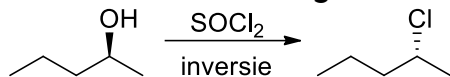
#### 7.4.45. SOCl<sub>2</sub> thionylchloride



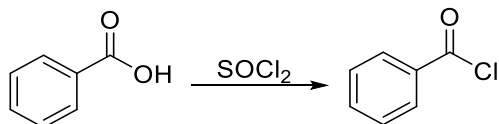
**Waarvoor:** Thionylchloride wordt gebruikt voor de vorming van alkylchloriden uit alcoholen en zuurchloriden (acylchloriden) uit carbonzuren.

**Vergelijk:** PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, SOBr<sub>2</sub>

**Voorbeeld 1: omzetting van alcohol naar alkylchloride**

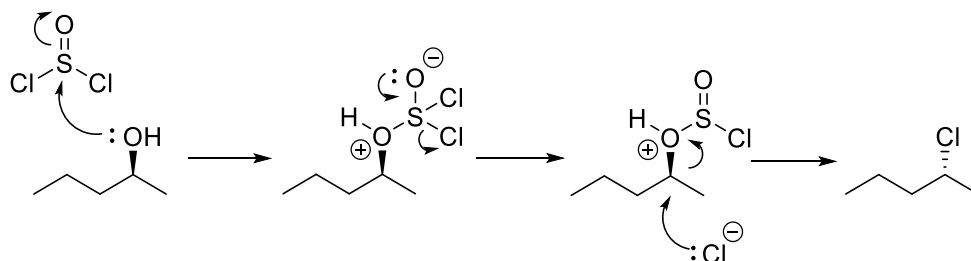


**Voorbeeld 2: omzetting van carbonzuur naar acylchloride**



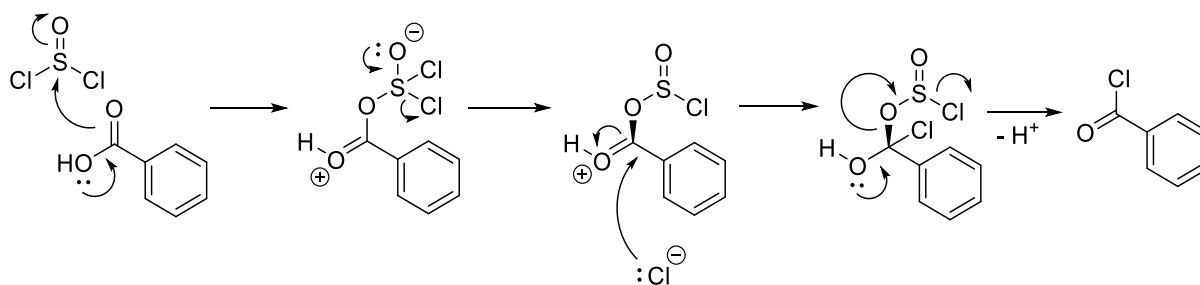
**Hoe: vorming alkylchloride**

Deze reactie verloopt via aanval van de alcohol-O op S en dan S<sub>N</sub>2 aanval van het chloride-ion op C. Dit geeft inversie van configuratie. SO<sub>2</sub> komt vrij als gas.

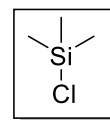


**Hoe: vorming acylchloride**

Aanval van het zuur-O op S, gevolgd door additie chloride-ion en eliminatie van O-SOCl. Dat verliest Cl<sup>-</sup> en geeft SO<sub>2</sub>. Het product is een acylchloride.



#### 7.4.46. TMSCl      trimethylsilylchloride

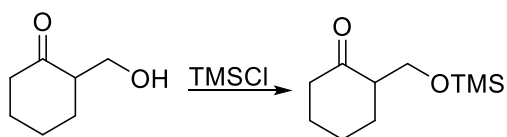
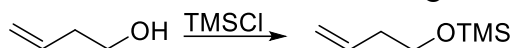


**Synoniem:** chlorotrimethylsilaan,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$

**Waarvoor:** TMSCl is een beschermgroep voor alcoholen. Na toevoeging is deze inert voor de meeste reagentia met uitzondering van fluorideionen ( $\text{F}^-$ ) en zuur. Toevoegen van een zwakke base zoals pyridine kan dienen voor het verwijderen van HCl-bijproduct (dat bij deze reactie ontstaat).

**Vergelijk:** TBSCl

**Voorbeeld :** alcoholbescherming - omzetting alcohol in silylether



**Hoe: bescherming van alcohol**

De reactie voor de bescherming van alcohol is rechttoe rechtaan -aanval van de alcoholgroep op silicium met verlies van de chloride vertrekkende groep. Toevoeging van een base zoals pyridine neutraliseert het bij deze reactie gevormde HCl.

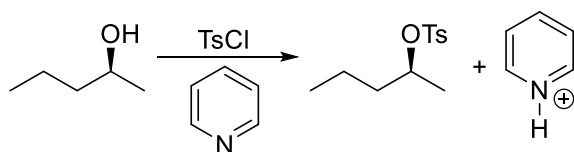
### 7.4.47. TsCl p-tolueensulfonylchloride

**Synoniem:** TosCl, p-TsCl, tosylchloride

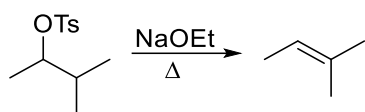
**Waarvoor:** Tosylchloride (TsCl) zet een alcohol om in sulfonaat. Dit is een uitstekende vetrekkende groep in eliminatie- en substitutiereacties.

**Vergelijk:** mesylchloride (MsCl), p-broombenzeensulfonylchloride (BsCl)

**Voorbeeld 1: omzetting alcohol in alkyltosylaat**



**Voorbeeld 2: eliminatie van tosylaat**



**Hoe: tosylaat als vertrekkende groep**

Zwakke basen zijn uitstekende vetrekkende groepen. Door omzetting van OH (sterke base en slechte vertrekkende groep) in OTs (een veel zwakkere base en goede vertrekkende groep) verlopen substitutie- en eliminatiereacties vele ordes van grootte sneller.

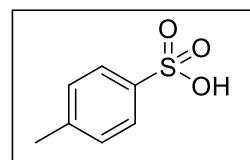
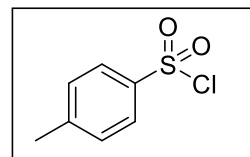
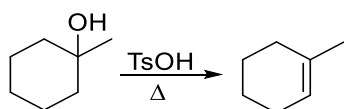
### 7.4.48. TsOH p-tolueensulfonzuur

**Synoniem:** tosylzuur, TosOH

**Waarvoor:** Tosylzuur is een sterk zuur, in sterkte gelijk aan zwavelzuur ( $pK_z = -2,8$ ). Een kenmerk is dat de geconjugeerde base een zwak nucleofiel is. Dat maakt het geschikt voor de dehydrering van alcoholen tot alkenen. Het is ook een witte kristallijne vaste stof, in sommige gevallen makkelijker in het gebruik dan  $H_2SO_4$ .

**Vergelijk:** zwavelzuur ( $H_2SO_4$ )

**Voorbeeld: eliminatie - omzetting alcohol in alkeen**



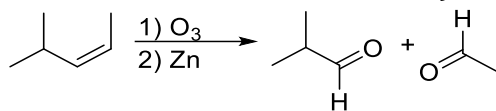
#### 7.4.49. Zn zink

Zn

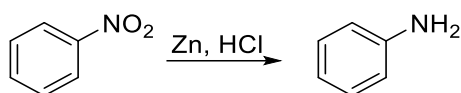
**Waarvoor:** Zinkmetaal is een reductor. Nuttig voor de reductie van ozoniden, en ook bij de reductie van nitro- naar aminogroepen (in aanwezigheid van zuur).

**Vergelijk:** dimethylsulfide (bij de opwerking van ozonides), Sn (bij de reductie van nitrogroepen).

**Voorbeeld 1: reductieve ozonolyse - omzetting alkeen in aldehyde/keton**



**Voorbeeld 2: reductie - omzetting van nitro- in primair amine**



**Hoe: reductie van ozoniden**

Zink oxideert gemakkelijk en kan elektronen doneren aan verschillende groepen. Een toepassing is de reductie van ozoniden. Dit mechanisme is gelijk aan dat van DMS.

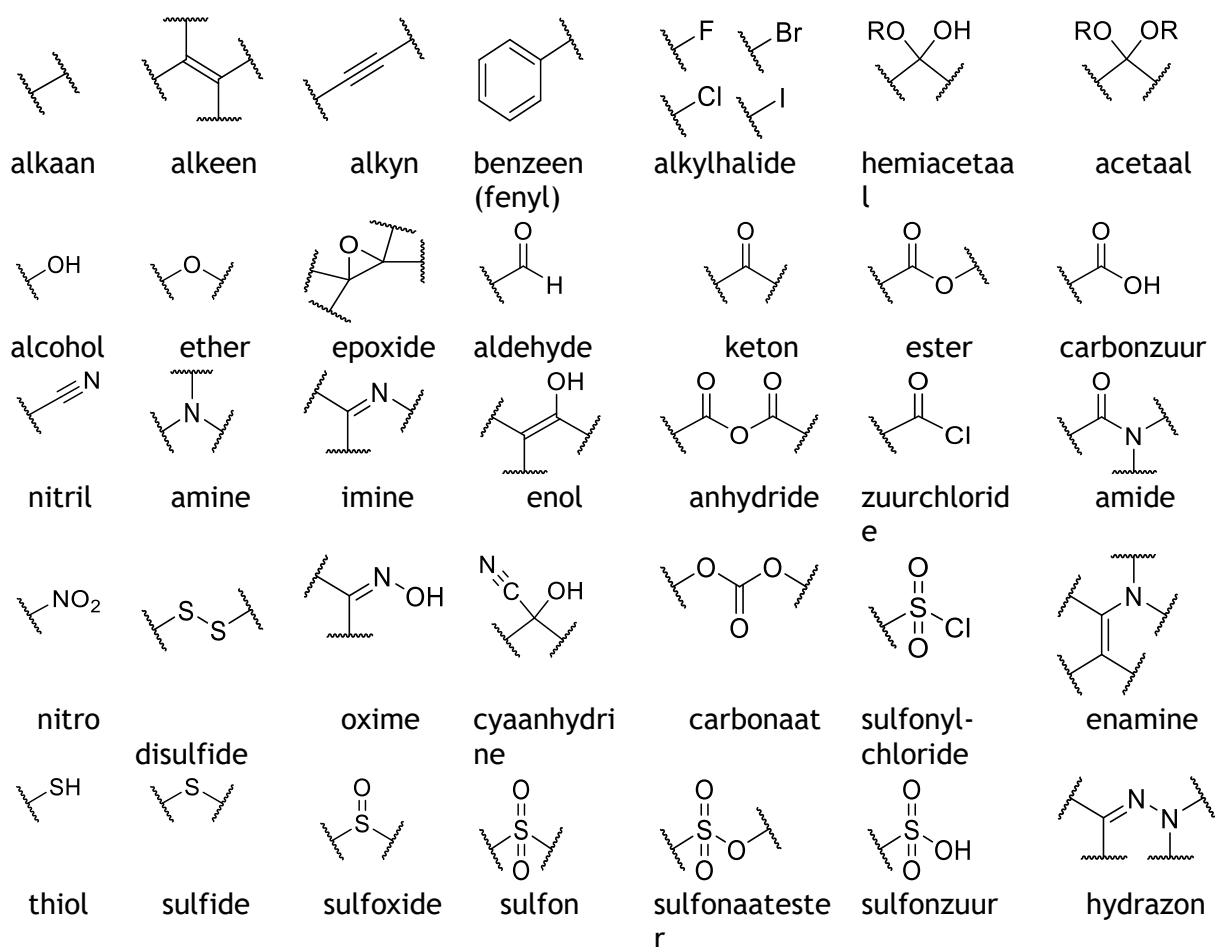
Voor een suggestie over hoe metalen als Zn, Sn en Fe nitrogroepen reduceren in aanwezigheid van zuren zoals HCl, zie het stukje over tin (Sn)

## 7.5. Losse eindjes

### 7.5.1. Afkortingen en termen

| Afkorting                                    | Staat voor                           | Structuur | Afkorting                       | Staat voor                                                                                                                       | Structuur |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Me                                           | methyl                               |           | Ac                              | acetyl                                                                                                                           |           |
| Et                                           | ethyl                                |           | Ts                              | tosyl                                                                                                                            |           |
| Pr                                           | propyl                               |           | Ms                              | mesyl                                                                                                                            |           |
| Bu                                           | butyl                                |           |                                 | allyl                                                                                                                            |           |
| <sup>i</sup> Pr                              | iso-propyl                           |           |                                 | vinyl                                                                                                                            |           |
| <sup>s</sup> Bu                              | sec-butyl                            |           |                                 | carbonyl                                                                                                                         |           |
| <sup>i</sup> Bu                              | iso-butyl                            |           |                                 | acyl                                                                                                                             |           |
| <sup>t</sup> Bu                              | tert-butyl                           |           |                                 |                                                                                                                                  |           |
| Ph                                           | fenyl                                |           |                                 |                                                                                                                                  |           |
| Bn                                           | benzyl                               |           |                                 |                                                                                                                                  |           |
| N-<br>Nu/Nu <sup>-</sup><br>B/B <sup>-</sup> | Gebonden aan N<br>Nucleofiel<br>Base |           | EDG<br>EWG<br>LG<br><br>R<br>Ar | Elektrondonerende groep<br>Elektronzuigende groep<br>Vertrekkende groep (leaving group)<br>Rest groep<br>Aromatische substituent |           |

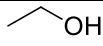
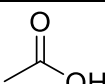
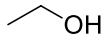
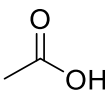
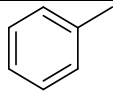
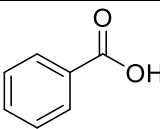
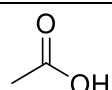
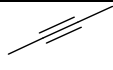
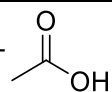
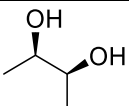
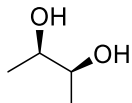
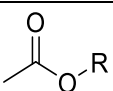
## 7.5.2. Karakteristieke groepen



## 7.5.3. Reagentia voor de synthese van alkyl/acylhaliden

| Substraat | Reagens                                                   | Product |
|-----------|-----------------------------------------------------------|---------|
|           | SOCl <sub>2</sub><br>PCl <sub>3</sub><br>PCl <sub>5</sub> |         |
|           | PBr <sub>3</sub><br>SOBr <sub>2</sub>                     |         |
|           | TsCl<br>MsCl<br>BsCl                                      |         |
|           | SOCl <sub>2</sub><br>PCl <sub>3</sub><br>PCl <sub>5</sub> |         |
|           | PBr <sub>3</sub><br>SOBr <sub>2</sub>                     |         |

### 7.5.4. Oxidatoren

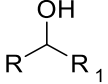
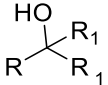
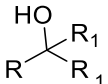
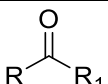
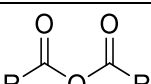
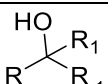
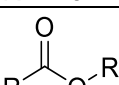
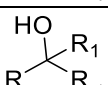
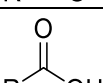
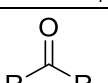
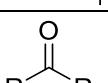
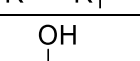
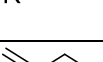
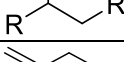
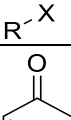
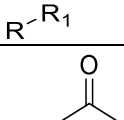
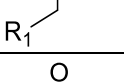
| Substraat                                                                           | Reagens                                                                                                                                                                                                                                           | Product                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | PCC<br>CrO <sub>3</sub> /pyridine                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                           |
|    | PCC<br>CrO <sub>3</sub> /pyridine<br>H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> (zelfde als:<br>K <sub>2</sub> /Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> of<br>CrO <sub>3</sub> /H <sup>+</sup> )<br>KMnO <sub>4</sub> |                                                                                           |
|    | H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> (zie hierboven)<br>KMnO <sub>4</sub><br>H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                                                                                                                                             |                                                                                           |
|    | KMnO <sub>4</sub><br>H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> (zie boven)                                                                                                                                                                                  |                                                                                           |
|    | KMnO <sub>4</sub>                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                          |
|    | O <sub>3</sub> , dan Zn<br>O <sub>3</sub> , dan CH <sub>3</sub> SCH <sub>3</sub> (DMS)                                                                                                                                                            |  +      |
|  | O <sub>3</sub> , dan H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>KMnO <sub>4</sub> , warmte, H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>                                                                                                                                   |  +  |
|  | O <sub>3</sub> , dan H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>KMnO <sub>4</sub> , warmte, H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>                                                                                                                                  |  +  |
|  | OsO <sub>4</sub><br>KMnO <sub>4</sub> , HO <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                           |                                                                                         |
|  | m-CPBA                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                         |
|  | NaIO <sub>4</sub><br>Pb(OAc) <sub>4</sub><br>HIO <sub>4</sub>                                                                                                                                                                                     |                                                                                         |
|  | mCPBA                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                         |



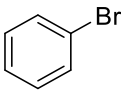
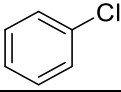
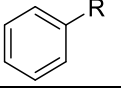
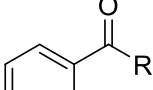
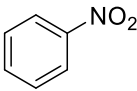
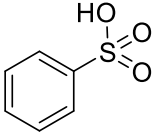
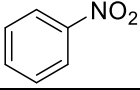
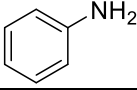
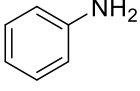
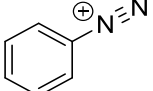
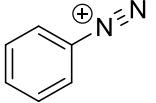
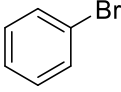
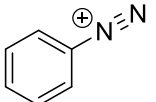
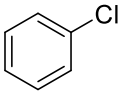
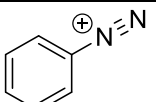
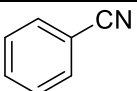
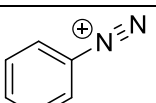
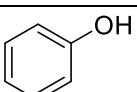
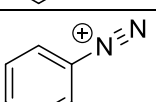
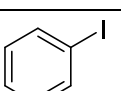
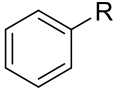
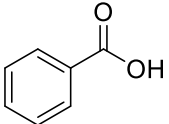
### 7.5.5. Reductoren

| Substraat       | Reagens                                                                                          | Product |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                 | $\text{LiAlH}_4$                                                                                 |         |
|                 | $\text{LiAlH}_4$                                                                                 |         |
|                 | DIBAL                                                                                            |         |
|                 | $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]$                                                         |         |
|                 | $\text{LiAlH}_4$                                                                                 |         |
|                 | $\text{LiAlH}_4$<br>DIBAL<br>$\text{NaBH}_4$                                                     |         |
| of              | $\text{N}_2\text{H}_4 / \text{HO}^-$ (Wolff-Kishner)<br>$\text{Zn/Hg} + \text{HCl}$ (Clemmenson) |         |
|                 | DIBAL, dan $\text{H}_2\text{O}$                                                                  |         |
|                 | $\text{LiAlH}_4$                                                                                 |         |
| of              | $\text{Pt/C}$<br>$\text{Pd/C} + \text{H}_2$<br>$\text{Ni}$<br>$\text{Ru}$                        |         |
|                 | Lindlar's katalysator<br>$\text{Ni}_2\text{B}$                                                   |         |
|                 | $\text{Na/NH}_3$                                                                                 |         |
|                 | $\text{Zn/HCl}$<br>$\text{Sn/HCl}$<br>$\text{Fe/HCl}$<br>$\text{Pd/H}_2$                         |         |
|                 | $\text{LiAlH}_4$                                                                                 |         |
| <br>X= halogeen | $\text{LiAlH}_4$<br>Mg, dan $\text{H}^+$<br>Li, dan $\text{H}^+$                                 |         |

### 7.5.6. Organometaalreagentia

| Naam reactie                         | Substraat                                                                           | Reagens             | Product                                                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Aldehyde naar secundair alcohol      |    | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |    |
| Keton naar tertiair alcohol          |    | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |    |
| Zuurhalide naar tertiair alcohol     |    | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |    |
| Zuurhalide naar keton                |    | $(R_1)_2CuLi$       |    |
| Anhydride naar tertiair alcohol      |    | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |    |
| Ester naar tertiair alcohol          |    | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |    |
| Carbonzuur naar keton                |    | $R_1Li$             |    |
| Nitril naar keton                    |    | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |    |
| Opening epoxiden                     |   | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |   |
| Reactie met alkylhalide              |  | $(R_1)_2CuLi$       |  |
| Reactie met tosylaat                 | $R-X$                                                                               | $(R_1)_2CuLi$       | $R-R_1$                                                                               |
| Geconjugeerde additie (1,4-additie)  |  | $(R_1)_2CuLi$       |  |
| Additie aan $CO_2$ levert carbonzuur | $O=C=O$                                                                             | $R_1MgX$ of $R_1Li$ |  |

### 7.5.7. Reagentia voor aromaten

| Naam reactie                      | Substraat                                                                                          | Reagens                                                                                                                                 | Product                                                                               |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Bromering                         |                   | Br <sub>2</sub> , FeBr <sub>3</sub> (of ander Lewiszuur)                                                                                |    |
| Chlorering                        |                   | Cl <sub>2</sub> , AlCl <sub>3</sub> (of ander Lewiszuur)                                                                                |    |
| Friedel-Crafts alkylering         |                   | R-Cl, AlCl <sub>3</sub> (of ander halogeenalkaan/Lewiszuur)                                                                             |    |
| Friedel-Crafts acylering          |                   |  , AlCl <sub>3</sub> (of ander acylhalogeen/Lewiszuur) |    |
| Nitrering                         |                   | HNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                                                                       |    |
| Sulfonering                       |                   | SO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                                                                        |    |
| Reductie nitrogroep               |                   | Sn (of Fe/Zn), HCl of Pd/C, H <sub>2</sub>                                                                                              |    |
| Amine naar diazoniumzout          |                  | HONO, HCl                                                                                                                               |   |
| Bromering<br>diazoniumzout        | met             | CuBr                                                                                                                                    |  |
| Chlorering met diazonium-<br>zout |                 | CuCl                                                                                                                                    |  |
| Cyanering<br>diazoniumzout        | met             | CuCN                                                                                                                                    |  |
| Fenol-vorming                     |                 | H <sub>2</sub> O, warmte                                                                                                                |  |
| Joodareen-vorming                 |                 | KI, warmte                                                                                                                              |  |
| Oxidatie<br>zijketen              | aromatisch      | KMnO <sub>4</sub> , warmte                                                                                                              |  |
| Hydrogenering<br>ring             | aromatische<br> | H <sub>2</sub> , Pt (of Pd/Ni)<br>Onder hoge druk                                                                                       |  |

### 7.5.8. Beschermgroepen

Bij de synthese van complexe organische structuren kunnen functionele groepen problemen opleveren bij veel noodzakelijke omzettingen. Gelukkig kunnen bijna alle functionele groepen tijdens het ombouwen van het molecuul tijdelijk vervangen worden door andere, minder reactieve functionele groep (een beschermgroep), die dan aan het eind van de synthese weer wordt vervangen door de oorspronkelijke groep. Op deze manier kan een functionele groep ‘beschermd’ worden tegen ongewenste reacties.

De ideale beschermgroep moet aan de volgende eisen voldoen:

1. Hij moet goedkoop en verkrijgbaar zijn.
2. Hij moet gemakkelijk en efficiënt aangebracht kunnen worden.
3. Hij moet inert zijn t.o.v. bijna alle reacties en bij condities scheiden en zuiveren.
4. Hij moet onder zeer specifieke condities zeer selectief en efficiënt verwijderd kunnen worden.
5. De bijproducten van deze ‘deprotectie’ moeten gemakkelijk van het substraat te scheiden zijn.

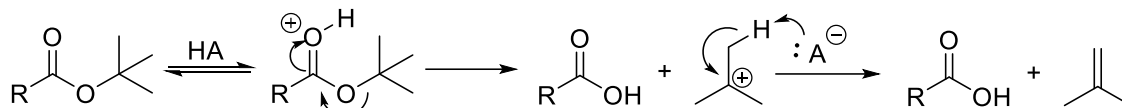
Beschermgroepen kunnen op grond van hun ‘deprotectiemethode’ in verschillende klassen ondergebracht worden.

#### Beschermgroepen die afgesplitst worden door middel van basische solvolyse

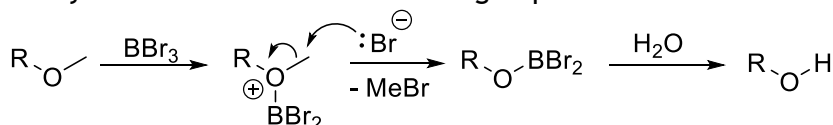
Esters en amides behoren tot de oudste beschermgroepen die nu nog gebruikt worden. Ze kunnen vanuit geactiveerde carbonzuren met standaardmethodes gemakkelijk gemaakt worden. Acetaten, benzoaten en pivalaten bieden bescherming tegen een breed scala aan omstandigheden en zijn dus nuttig bij syntheses. Amides worden meestal niet gebruikt vanwege moeilijke verwijdering. Twee uitzonderingen daarop zijn trifluoracetamides en ftaalimides.

#### Beschermgroepen die afgesplitst worden door middel van zure solvolyse

Bijna alle beschermgroepen kunnen onder zure omstandigheden afgesplitst worden, ofschoon voor sommige groepen zeer extreme omstandigheden nodig zijn. De meest gebruikte groepen in deze categorie moeten zuur ‘labiel’ zijn, bv. acetalen. Groepen die gemakkelijk kapot te maken zijn, zoals *tert*-butyl, benzyl en trityl( $\text{Ph}_3\text{C}-$ ) ethers, esters en carbamaten zijn ook belangrijk:

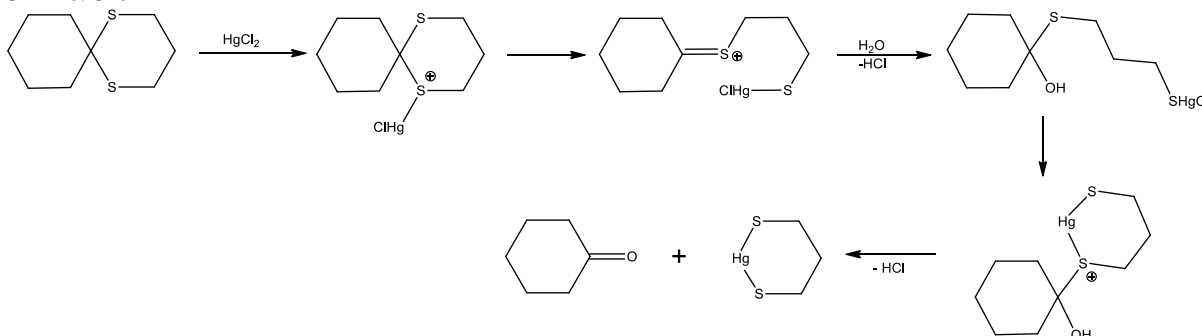


Methylethers behoren ook tot deze groep:



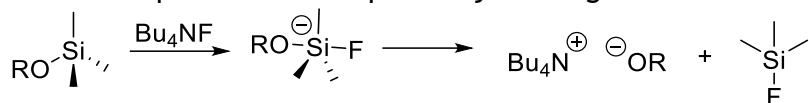
#### Beschermgroepen die afgesplitst worden met zware metalen

Ondanks hun gelijkenis met acetalen hydrolyseren thio- en dithioacetalen niet gemakkelijk onder zure omstandigheden, maar doen dat wel gemakkelijk met zware metalen zoals kwik en zilver.



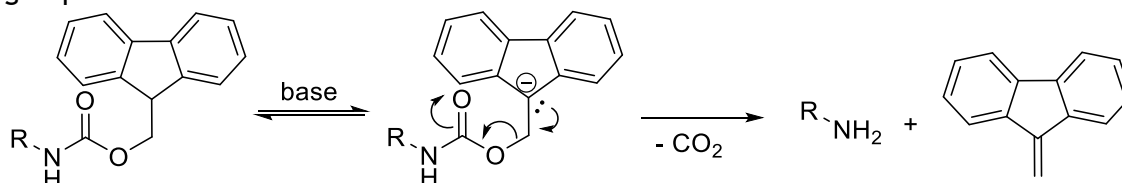
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door fluoride-ionen

Alle silylethers zijn instabiel t.o.v. zure en basische hydrolyse, waarbij de reactiviteit afhangt van de substituenten op silicium. De grote thermodynamische affiniteit van silicium tot fluoride is echter een voordeel omdat de gebruikelijke deprotectiegroep (tetrabutylammoniumfluoride, TBAF) compatibel is met verscheidene functionele groepen. Fluoride-deprotectie verloopt via vijfwaardig silicium:



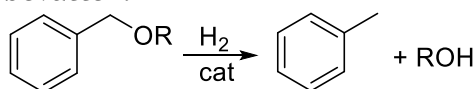
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door $\alpha$ -eliminatiereacties

Verscheidene beschermgroepen kunnen afgesplitst worden door een eliminatiemechanisme. Een belangrijk voorbeeld daarvan is de reactie van de (9-fluorenylmethoxy)carbonyl (Fmoc) groep met basen tot aminen:



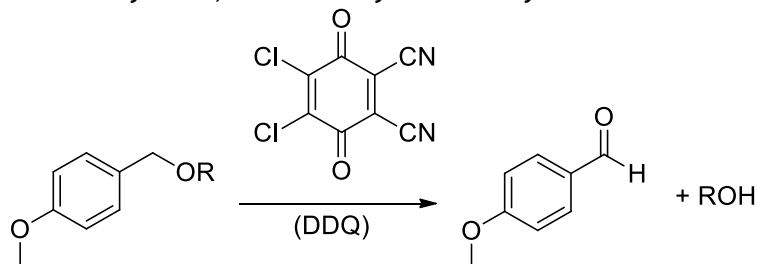
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door hydrogenolyse

Een uitstekende methode voor de afsplitsing van benzylethers, esters en carbamaten is hydrogenering in aanwezigheid van een overgangsmetaalkatalysator. Een van de meest gebruikte katalysatoren is palladium. Men kan als alternatieve waterstofbron gebruikmaken van cyclohexadieen, mierenzuur of ammoniumformiaat. Deze methode verloopt heel makkelijk en is compatibel met functionele groepen die geen alkeen-, alkyn- of nitrogroepen bevatten.



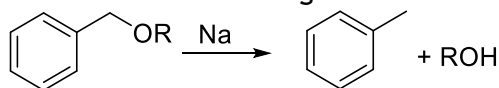
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door oxidatie

Voor het afsplitsen van beschermgroepen zijn oxidatiemethodes niet erg gebruikelijk. 4-Methoxy- en 3,4-dimethoxybenzylethers worden gemakkelijk geoxideerd met 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-benzochinon (DDQ). Dit levert een benzylic carbokation dat met water een hemiacetaal geeft. Dit hemiacetaal wordt uiteindelijk omgezet tot 4-methoxy- of 3,4-dimethoxybenzaldehyde en een alcohol.



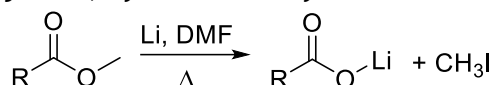
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door oplopende metalen

Natrium en lithium in vloeibare ammoniak splitsen benzylethers en esters door eliminatie van respectievelijk alkoxide en carboxylaat. Opwerking in verdund zuur levert een alcohol of een carbonzuur en toluen. Veel functionele groepen zijn niet compatibel met zulke reducerende omstandigheden.



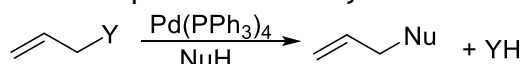
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door breken van een C-O-binding

De stabilisatie van fenoxide en carbonaatanionen d.m.v. resonantie is voldoende om deze in bimoleculaire nucleofiele substitutiereacties om te zetten tot vertrekkende groepen. De reactie blijft beperkt tot O-Me en O-Et-bindingen. Voor deze reactie, die bij verhoogde temperatuur in aprotisch<sup>5</sup> polaire oplosmiddelen (zoals DMF) verloopt, worden chloride, jodide, cyanide en fenylsulfide als nucleofiel gebruikt.



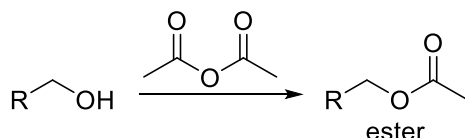
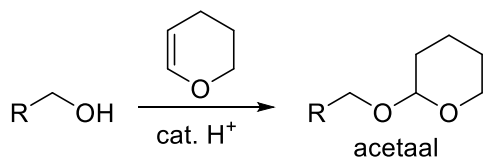
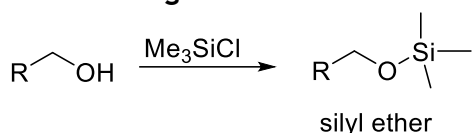
### Beschermgroepen die afgesplitst worden door eliminatie van een allylgroep

Allylbeschermgroepen kunnen onder milde en specifieke omstandigheden verwijderd worden. De allylgroep wordt gebruikt voor bescherming van een alcohol (als allylether en allylcarbonaat), een carbonzuur (als allylester) en een amine (als allylcarbamaat). Al deze groepen worden omgezet met een Pd(0) -katalysator tot  $\pi$ -allylpaladiumcomplexen. Aan deze complexen wordt allyl onttrokken met een nucleofiel:

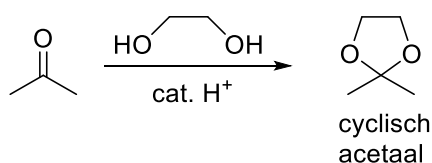
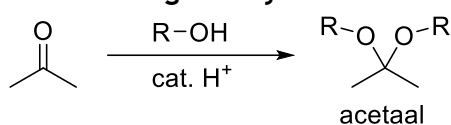


Hieronder is een tabel gegeven waarin een aantal beschermgroepen zijn gegeven. De eerste kolom is de protectie. De tweede kolom geeft de manier om de beschermgroep er weer af te krijgen.

#### Bescherming alcoholen



#### Bescherming aldehyden en ketonen



#### deprotectie

TBAF of verdund zuur  
(TBAF bevat een F<sup>-</sup> ion dat sterk met Si bindt en zo de beschermgroep verwijderd)  
Verdund zuur

Verdund zuur of base

Verdund zuur

Verdund zuur

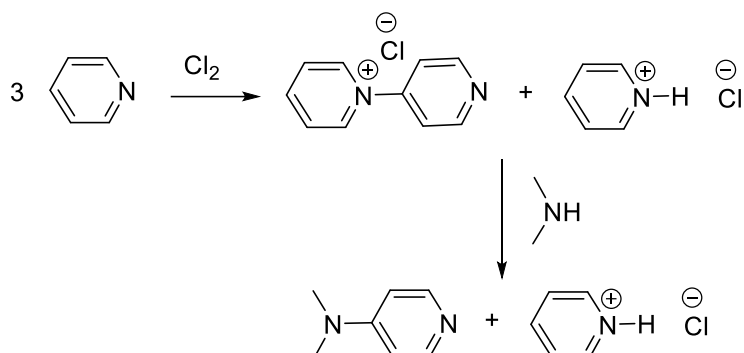
<sup>5</sup> Kan geen waterstofbruggen vormen

## 7.6. Diverse andere reagentia

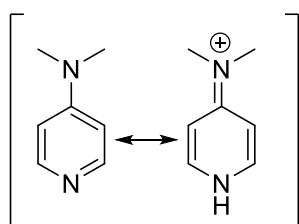
### 7.6.1. DMAP

4-dimethylaminopyridine is een organische verbinding met als brutoformule  $C_7H_{10}N_2$ . De verbinding wordt veelvuldig ingezet als nucleofiele katalysator bij tal van organische reacties. DMAP wordt hierbij gebruikt in aanwezigheid van andere organische basen, zoals triëthylamine, pyridine, imidazool, DABCO of DBU.

DMAP kan bereid worden uit pyridine via een tweestapsreactie. In een eerste stap wordt pyridine door chloor geoxideerd tot 4-pyridylpyridiniumchloride en pyridiniumchloride. Het 4-pyridylpyridiniumchloride reageert vervolgens met dimethylamine, waarbij behalve DMAP ook pyridiniumchloride wordt gevormd.

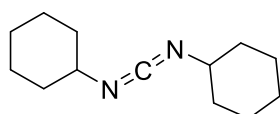


Door de aanwezigheid van een tertiaire aminefunctie in de parapositie ten opzichte van het stikstofatoom in de pyridinerings bezit dit stikstofatoom een sterk basisch karakter (zie de resonantiestructuren):



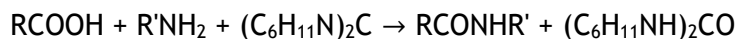
4-dimethylaminopyridine vindt uitgebreide toepassing in de organische synthese. Het wordt gebruikt bij onder andere estervormingen met zuuranhydriden (Steglichverestering; zie DCC), de Baylis-Hillmanreactie, hydrosilyleringen, trityleringen en de Staudingersynthese van  $\beta$ -lactamverbindingen.

### 7.6.2. DCC

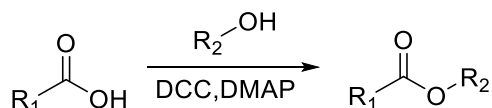


N, N'-dicyclohexylcarbodiimide is een reactieve organische verbinding uit de groep van carbodiimiden.

DCC wordt in de organische synthese veel gebruikt voor reacties van carbonzuren met amines of alcoholen. Het carbodiimide activeert een carbonzuur omdat één van de stikstofatomen geprotoneerd kan worden, waardoor op het centrale koolstofatoom van DCC een elektrofiel centrum ontstaat. Het ontstane carboxylaat kan hierop als nucleofiel aanvallen. Hierdoor ontstaat een betere vertrekkende groep. Het amine kan nu aanvallen op de carbonylgroep en dicyclohexylureum wordt (na intermoleculaire protonoverdracht) afgestoten. Formeel fungeert DCC dus als dehydreringsreagens doordat het water opneemt dat bij de reactie vrijkomt:



De estervorming met DCC als koppelingsreagens staat bekend als de Steglichverestering. Ze vereist een katalytische hoeveelheid DMAP om omlegging te voorkomen:

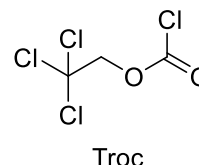


Het reactiemechanisme is analoog aan dat van de amidevorming: de nucleofiele aanval vindt nu plaats door het alcohol.

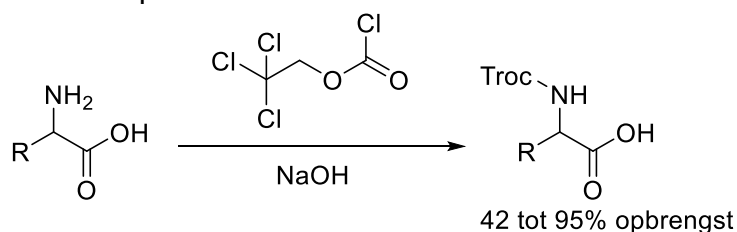
Dergelijke reacties kunnen met DCC onder milde omstandigheden uitgevoerd worden, gewoonlijk reeds bij kamertemperatuur, en zijn geschikt voor labiele verbindingen die men met andere methodes niet kan bewerken. Dat maakt DCC zeer geschikt voor de koppeling van aminozuren bij de stapsgewijze synthese van peptiden. De stof activeert een eerste aminozuur. De koppeling vindt plaats door een nucleofiele aanval van de aminogroep (van het tweede aminozuur), waarbij opnieuw dicyclohexylureum vrijkomt.

### 7.6.3. Troc

Troc, waarvan de IUPAC-naam: 2,2,2-trichloorethylcarbonochloridaat en het synoniem: 2,2,2 trichloorethoxycarbonylchloride is, wordt gebruikt in organische synthese voor de introductie van de 'Troc' beschermende groep voor aminen, thiolen en alcoholen. Het splitst gemakkelijker af dan andere carbamaten. De Troc groep wordt gewoonlijk verwijderd via Zn-insertie in aanwezigheid van azijnzuur. Dit resulteert in eliminatie en decarboxylering.

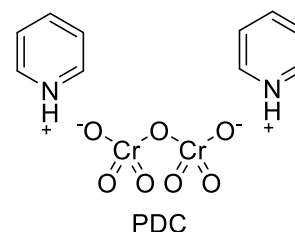


De Troc-groep wordt voornamelijk gebruikt in de organische synthese als beschermende groep voor aminen. Meest gebruikte aminebescherming: Troc, pyridine of NaOH (aq) bij kamertemperatuur.



### 7.6.4. PDC

Pyridinium dichromaat, soms aangeduid als het Cornforthreagens, is een organische verbinding met als brutoformule  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ . PDC kan bereid worden door reactie van chroom(IV)oxide met pyridine in een waterige oplossing.



PDC is een sterke oxidator en kan primaire en secundaire alcoholen oxideren tot respectievelijk aldehyden en ketonen. Omdat door aanwezigheid van het pyridiniumion de verbinding licht zuur is, kunnen primaire alcoholen soms verder worden geoxideerd tot carboxzuren. Allylische en benzyllische primaire alcoholen kunnen niet geoxideerd worden; daarvoor wordt geactiveerd mangaan(IV)oxide gebruikt.

PDC bevat zeswaardig chroom en is daardoor waarschijnlijk carcinogeen. Daarom worden vaak alternatieve methoden gebruikt voor oxidatie:

Oxidatie m.b.v. DMSO: de Swernoxidatie en de Pfitzner-Moffattoxidatie

Oxidatie m.b.v. hypervalente joodverbindingen, zoals Dess-Martin-perjodinaan of jodosobenzenen.

### 7.6.5. DIAD

Diisopropylazodicarboxylaat is de diisopropylester van azodicarbonsuur. Het wordt gebruikt als reagens bij de productie van veel organische verbindingen, bijvoorbeeld in de Mitsunobureactie waar het trifenylfosfine tot trifenylfosfine-oxide oxideert. Het wordt ook gebruikt voor het genereren van Baylis-Hillman-adducten met acrylaten. Het kan daarnaast dienen als reagens voor selectieve deblokkering van *N*-benzylalcoholgroepen in aanwezigheid van andere beschermende groepen.

