

Bio-organische chemie

Alkanen & cycloalkanen

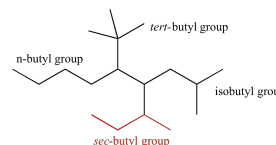
Nomenclatuur

IUPAC-nomenclatuur regels:

1. Uitgang –aan
2. Langste C-keten is hoofdketen (met substituenten, geeft naam aan)
3. Substituent: nummer & naam
 - a. Nummering zo laag mogelijk
4. Zelfde substituent: plaatsnummer vòòr naam, aantal keer: di-, tri-, tetra-, ...
5. Verschillende alkylsubstituenten: alfabetische volgorde
 - a. Alkylsubstituent: vervangt waterstofatoom op koolstof

Propylgroep: uiteinde = n-propyl, midden = isopropyl

Butylgroep: n-, sec-, iso- & tert-butyl



Meer dan 4 C-atomen:

- n-: onvertakte alkylgroep vastgemaakt met eindstandige C-atoom
- iso-: alkylgroep 6 of minder C-atomen met vertakking v/e C-atoom op 1 na laatste C-atoom

Fysische eigenschappen alkanen

Apolaire verbindingen: C-C verbindingen niet gepolariseerd en een klein EN-verschil tssn. C-H

- interacties tussen permanente dipolen: geen betekenis
- Wel Van Der Waalskrachten: onderling tussen alkaanmoleculen
 - Kookpunt geeft aan welke energie nodig om krachten te verbreken
 - Oppervlak ~ VDW-kracht: sterische hinder verlaagt kookpunt
- Smeltpunt ~ symmetrie van molecule, want past beter in kristalrooster

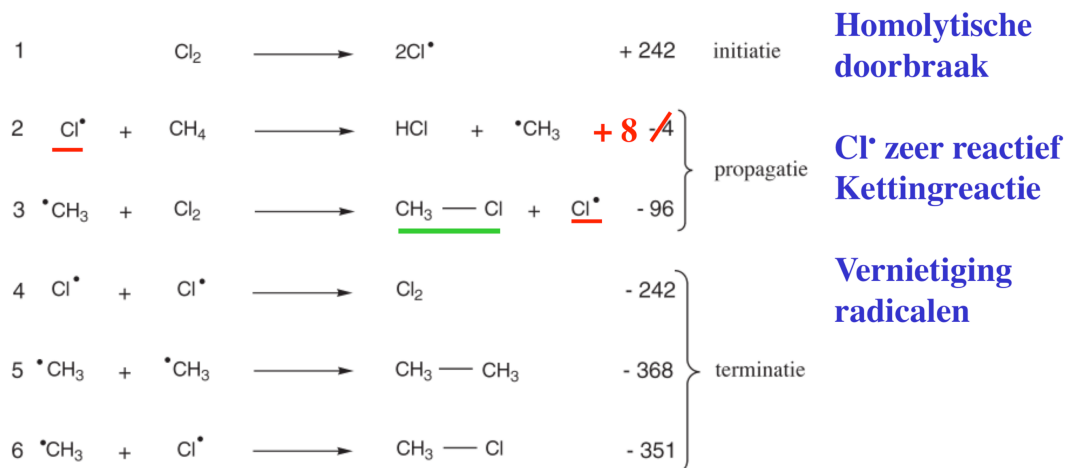
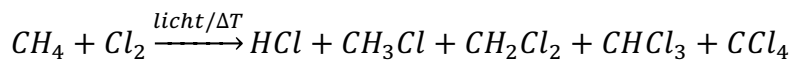
Lossen slecht op in water/methanol (apolair), dichtheid wel kleiner dus bovenste laag

Reacties van alkanen

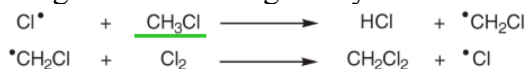
Weinig reactief: geen atomen met vrije e⁻-paren, enige bindingen: C-C & C-H- σ -bindingen

⇒ Reacties: verbreken bindingen via *homolytisch proces*, met vorming van *radicalen*

Chlorering van methaan



Kettingreactie: vorming methyleenchloride door toename methylchloride



Oxidatie alkanen

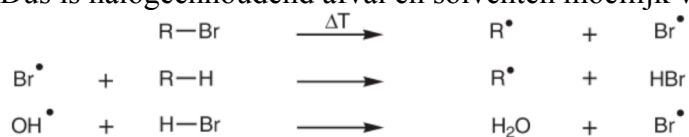
Bij hoge T: verbrand in aanwezigheid van O_2 tot CO_2 & H_2O

Hoge activeringsenergie: explosief

⇒ Radicaal-kettingreactie (·O-OH & ·OH radicalen)

Brandvertragende middelen (CF_3Br): hoeveelheid reactieve zuurstofradicalen vermindert in vlam

Dus is halogeenhoudend afval en solventen moeilijk via verbranding te vernietigen



3.4 Biologische eigenschappen alkanen

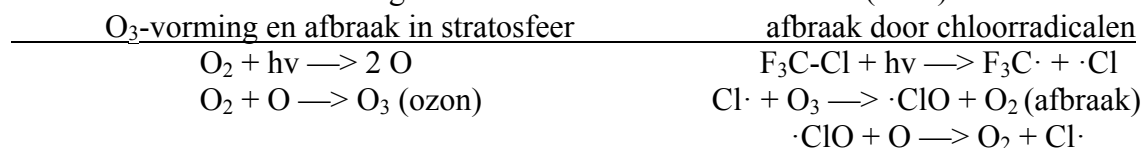
Alkanen/*parafinnen*: weinig (parum) affiniteit/reactiviteit

Vertering alkanen organismen niet mogelijk (enkel bacteriën/schimmels, oxidatie tot alcohol)

Gebruik: hoogkokende alkanen als laxeermiddel (smeermiddel spijsverteringskanaal)

Schadelijk voor milieu: olieverontreiniging wordt niet snel afgebroken

Ozonlaag — Chloor-Fluor-Koolwaterstoffen (CFK)



Petroleum, kolen en biomassa

Natuurlijk organisch materiaal: uit CO_2 & H_2O (via fotosynth.: chlorofyl, enzymen & zonlicht)

⇒ Daarvanuit via *anaerobe bacteriën* koolwaterstoffen gevormd: aardgas (methaan) & olie

Hoge druk: tot steenkool, verhitting hiervan brengt zuivere koolstof (cokes) & koolteer

⇒ Destilleren brengt vooral aromaten

Aardgas: vooral methaan

Aardolie: complex mengsel, naargelang ontginningsplek (bezine = aardoliefractie)

- **Katalytisch kraken:** lange alkanen opbreken in laagkokende fracties te gebruiken als benzine

Biomassa: omzetten tot methaan of dergelijke (vorming biogas via anaërobe vergisting)

Bouw en conformaties van alkanen

Conformaties: verschillende standen die waterstofatomen ten opzichte van elkaar kunnen innemen

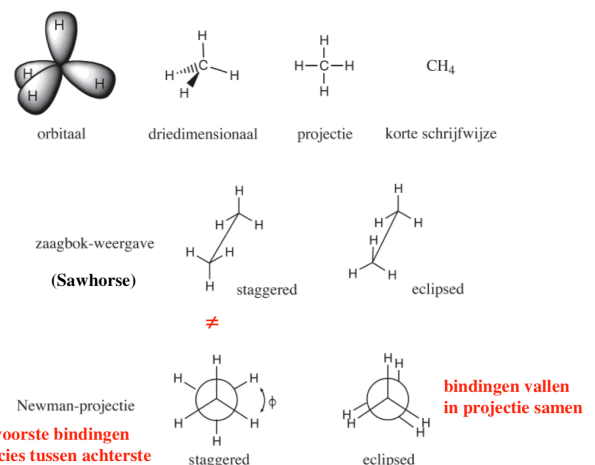
Hoek tussen H-atomen: **torsiehoek** (0° of 60°)

Staggered: H-atomen verste uit elkaar – minste energie

Eclipsed: H-atomen dichtst op elkaar – hoogste energie

- Want repulsie

Rotatiebarrière: rotatie rond as niet helemaal vrije, ethaan 12 kJ/mol nodig om te draaien (bij kamer $^\circ$: makkelijk overwonnen)



Cycloalkanen

Koolwaterstof met sp^3 C-atomen in ring, voorvoegsel **cyclo-**

Koolstof vervangen door ander atoom $\Rightarrow$ *heterocyclisch* systeem (oa suikers)

C_nH_{2n}

Geometrische isomerie in cycloalkanen

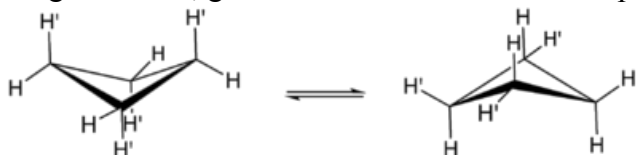
Substituenten aan cycloalkaanring: **cis-** (zelfde kant) of **trans**(andere kant)-gesubstitueerd

⇒ kunnen niet in elkaar overgaan: **geometrische isomeren**

Cyclopropaan, cyclobutaan & cyclopentaan

Cyclopropaan: kleinste cycloalkaan 60° , ligt in 1 vlak als driering, hoekspanning, H-atomen eclipsed

Cyclobutaan: bindingshoek 90° , gevouwen conformaties om eclipsed interacties te ontwijken



Cyclopentaan: bij

5x eclipsed interacties = ongunstig

⇒ opwipping van 1 C-atoom (30°), bindingshoeken zijn 105°

⇒ **Pseudorotatie:** niet steeds zelfde C-atoom

vlakke vijftring met $108^\circ \rightarrow$

Cyclohexaan

Niet-vlakke conformatie, anders ongunstig eclipsed + ongunstige 120° hoek tussen C-C

2 conformaties mogelijk zonder hoekspanning, hoeken zijn ongeveer 109° : **Stoel & Boot**

- Stoel stabiel, want boot eclipsed bij C_2-C_2 & C_5-C_6 bindingen + H-atomen aan 1 & 4

Bootconformatie voorkomen wanneer zesring gefixeerd (gebrugde cycloalkanen, kamfer/cineol)

Axiale binding: loodrecht op ring, cyclohexaan 6 bindingen

Equatoriale binding: $\pm$ vlak van ring

⇒ Mogelijk in elkaar overgaan: stoel I naar stoel II via boot

1,3-diaxiale interactie: sterische hinder door axiale waterstoffen op 3 C-afstand (zorgt voor hogere E)

Polycyclische ringsystemen

gecondenseerde gekoppelde ringen *cis*- of *trans*-

- cis: equatoriale en axiale binding gekoppeld (hoek 90°)
- trans: twee equatoriale bindingen gekoppeld, $\pm$ 1 vlak

Alkenen

Bouw

Dubbele binding: combinatie π - & σ - binding

- beide koolstofatomen sp^2
- Draaiing rond σ - niet mogelijk zonder breken π -
- ⇒ **Geometrische isomerie:** substituenten cis of trans

De chemie van het zien

Omzetten cis naar trans: input energie nodig voor breken π -binding (licht/warmte)

Netvlies oog bevat 11-cis-retinal, gebonden aan opsine -> **rhodopsine**

- Absorptie licht: cis naar *all-trans* -> signaal aan hersenen licht, vrije trans- terug omgezet
- Retinal oxideert uit vitamine A (all-trans-retinol), tekort vermindert zicht

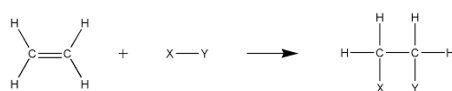
Nomenclatuur

$\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-$: vinylgroep, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$: allylgroep

Fysische eigenschappen

- Laag smelt- en kookpunt, onoplosbaar in water

Reactiviteit bepaald door dubbele binding: π -binding zwakker dan σ -binding



Additiereactie

Hydrogenering

Additie van waterstof aan $\text{C}=\text{C}$ (alkeen tot alkaan) -> verzadiging

- Smeltpuntverhoging, harden van plantaardige oliën

Via katalysator: H_2/Pd

- Adsorptie waterstofgas: verzwakken verbinding, reactie met π -binding mogelijk
- H-atomen geaddeerd op zelfde kant dubbele binding = *CIS*-additie

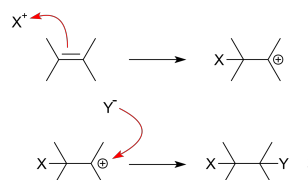
Additie van zuren

π -binding: elektronrijk, interageert makkelijk met E^+ (elektrofiel)

elektrofiële additie: E^+ valt aan op π -binding

- Carbokation interageert met nucleofiel Nu^-
- HA aan alkeen: $\text{HA} + \text{C}=\text{C} \rightarrow \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{A}$
 - Anion aan meest gesubstitueerde C-atoom

⇒ **Regel van markovnikov**



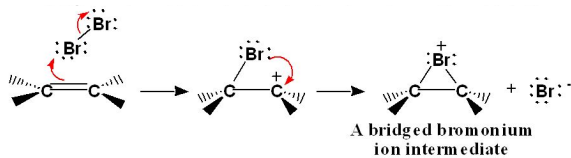
Verklaring markovnikov: reactie begint met aanval proton op dubbele binding.

Asymmetrische alkanen, mogelijke vorming 2 carbokationen. Relatief stabielste wordt gevormd (proton aan minst gesubstitueerde C).

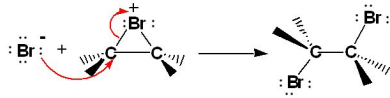
Tertiair carbokation is altijd het meest stabiel door e^- -stuwung via σ -binding

Additie van halogenen & vorming epoxiden

bromonium ion intermediair -> additie 2^{de} halogenide ion



– Step 2: halide ion opens the three-membered ring



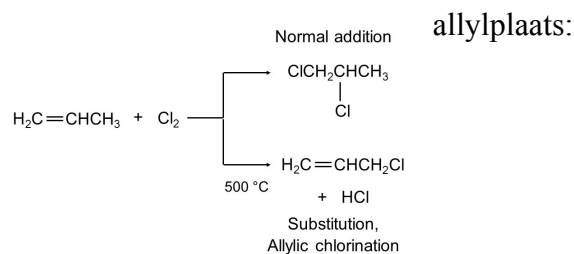
(vorming epoxide [bv uit peroxycarbonzuur & alkeen] gebeurt op zelfde wijze)

Reacties aan koolstofatoom naast dubbele binding

Dubbele binding beïnvloedt reactiviteit C ernaast

⇒ **Allylplaats**, extra reactiviteit door intermediaire vormen hier mesomere stabilisatie via $C=C$

Chlorering van de



Auto-oxidatie: oa voor verweren/vergaan organisch materiaal blootgesteld aan lucht en zonlicht

Oxidatie van alkenen, met vorming van hydroperoxiden, die later zelf als oxiderende agent kunnen gebruikt worden.

Vetten/Oliën die veel onverzadigde bindingen hebben zijn gevoelig voor oxidatie en moeten daarom bewaard worden weg van licht en lucht (ranzige smaak vet: afgebroken keten tot carbonzuren).

Lijnolie: meervoudig onverzadigd, bij oxidatie vorming netwerk ketens -> vernis, verf, ...

Alkynen

Beide C-atomen sp -hybridiseerd

- Niet-gehybridiseerde p -orbitalen vormen 2 π -orbitalen door zijdelings overlap
- Sp -orbitalen: σ -binding (180° , geen cis-trans-isomerie)

Katalytische hydrogenering: alkyn tot alkeen tot alkaan

Diënen

Alkenen met méér dan 1 C-C binding

Geconjugeerd: dubbele binding gescheiden door slechts één binding

- Bindingslengte korter door π -orbitaal interactie -> gering dubbel-bindingskarakter

Terpenen & Steroïden

Aangename geuren: terpenen in planten, **terpentijn** + **alkeen**

- Bestaan uit vertakte **isopreeneenheden** van 5 C-atomen

Opgedeeld in C-verbindingen

Monoterpenen: 2 isopreeneenheden Sesquiterpenen: 3 isopreeneenheden Diterpenen: 4 isopreeneenheden	Regelmatige wijze gebonden via kop-staart-binding Vb. Mycreen
Triterpenen: 6 isopreeneenheden Carotenen: 8 isopreeneenheden	Opbouw: 2 helften via staart-staart gebonden
Rubber: n isopreeneenheden	

Geurstoffen

Geuren bestaan meestal uit mengsels van meer dan 50 verbindingen

- Monoterpenen, sesquiterpenen + andere klasse verbindingen

Biosynthese van monoterpenen

Opgebouwd uit: isopreeneenheden, in organisme als isopentenylpyrofosfaten

- Evenwicht tussen Δ^3 -isopentenylpyrofosfaat & dimethylallylpyrofosfaat
- Evenwicht katalyse door enzym: protonering $\rightarrow$ deprotonering

Opbouw grotere moleculen: via afsplitsing pyrofosfaatanion

- $\Rightarrow$ mesomeer stabiele allylcarbokation gevormd: elektrofiel dus bindt met dubbele binding
- $\Rightarrow$ nieuw carbokation gevormd: protonafplitsing geranylpyrofosfaat

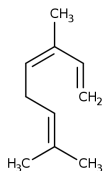
Acyclische, cyclische & bicyclische monoterpenen

Acyclische

Biosynthese monoterpenen via

- geranylpyrofosfaat: hydrolyse geeft geraniol
- nerylpyrofosfaat (cis-isomeer): hydrolyse geeft nerol via carbokation
 - afsplitsing uit eender carbokation: myrceen|ocimeen (~organisme)
 - Carbokation + H_2O geeft linalool

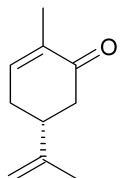
$\Rightarrow$ beide kunnen door afsplitsing verschillend proton uit zelfde carbokation gevormd worden



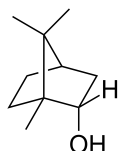
Cyclische

Carbokation van nerylpyrofosfaat kan intramoleculair reageren met π -binding $\rightarrow$ [carbokation]

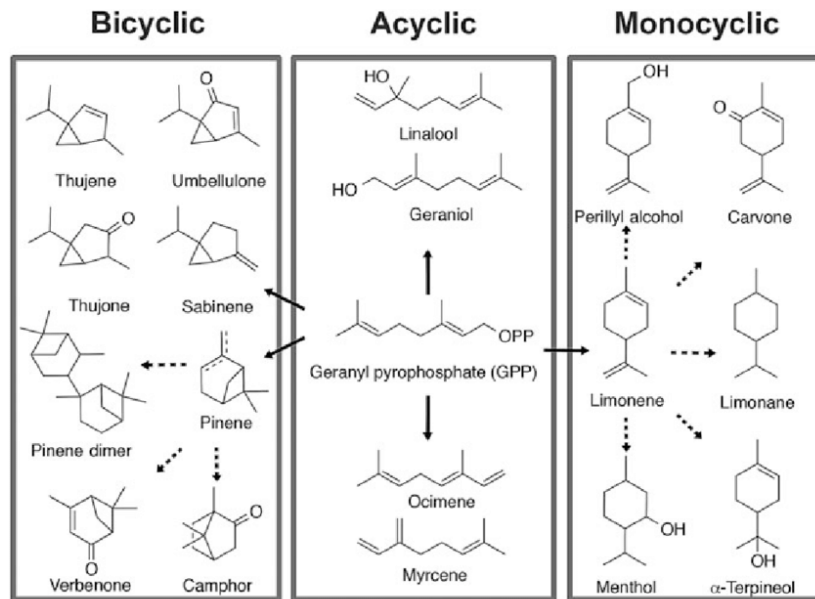
- $\Rightarrow$ Vorming cyclische structuur
 - + water: terpineol
 - Protonafplitsing: *limoneen*|terpinoleen (~plant); *hiervan* allyloxid: carvon
 - Allyloxidatie in terpinoleen: menthol



Bicyclische



Intramoleculaire reactie van [carbokation] met π -binding: vouwen van molecule



Carotenen

Lineaire moleculen, uitgebreid π -elektronensysteem

- Geconjugeerde polyeenketen: licht- & temp-gevoelig
- Bestaan uit 2 moleculen **geranylgeranylpyrofosfaat** (staart-staart)
 - o Oxidatie: centrale triëen omgezet tot geconjugeerder systeem -> **lycopeen**
 - Uiteinde cyclatie -> **carotenen** (alfa en beta)

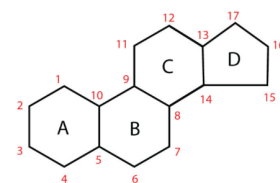
Oxidatie van **β -caroteen**: 2 moleculen **retinal** (lichtgevoelige verbinding, *chemie van het zien*)

- Reductie retinal: **retinol / Vitamine A**

Steroïden

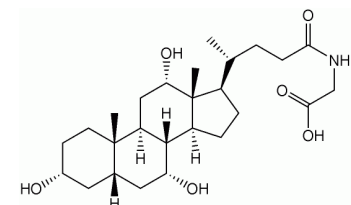
Belangrijke functie: hormonaal

- Cholesterol: hersenen & zenuwen
- Progesteron: zwangerschap
- Estrogenen/androgenen: secundaire geslachtskenmerken



Galzuren

- Komen niet vrij voor: gebonden aan **glycine** of **taurine**
- Apolaire zijde (methylgroepen) + polaire zijde (hydroxylgroepen)



Glycocholzuur

Geurstoffen & communicatie

Signaalstoffen: **feromonen** (tssn 1 diersoort) & **allelochemicaliën** (tssn verschillende soorten)

- Toekomst voor gewasbescherming

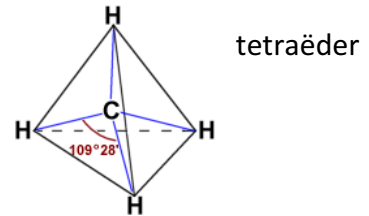
5. Stereochemie

Bindingen verzadigd koolstofatoom: gericht naar punten

Stereochemie: ruimtelijke opbouw -> interacties en reacties

Chiraal: geen spiegelbeeld mogelijk

- Asymmetrie bepalend! Selectiviteit enzymen!



Stereo-isomerie

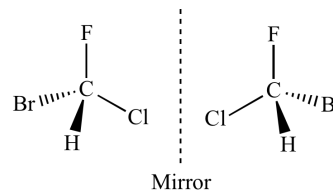
Isomeren: zelfde brutoformule maar niet gelijk

- 1) **Structuurisomeren:** atomen verschillende wijze aan elkaar verbonden
- 2) **Stereoisomeren:** atomen in de ruimte verschillend

Symmetrie en enantiomeren

Chiraal: molecule zonder symmetrievlak, 4 substituenten

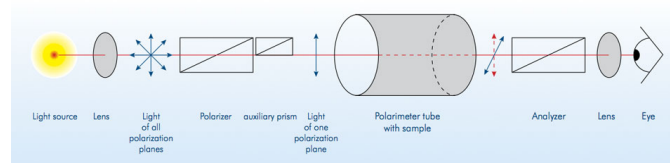
- 2 stereo-isomeren: **enantiomeren**
- *chiraal koolstofatoom:* C met 4 substituenten



Enantiomeren onderscheiden zich enkel in

- enzymatische reacties
- interactie gepolariseerd licht
 - o trilt in 1 vlak, loodrecht op voorplantingssnelheid
 - o hoek α gedraaid: mate draaiing $\sim$ aantal moleculen licht tegenkomt
 - o **specifieke rotatie:** $[\alpha]_D^{20}$ (bij 20°C, mbv D-lijn natrium)
 - zelfde rotatie, andere draai-richting (+ of -)

⇒ **racemisch mengsel:** mengsel enantiomeren



Configuratie enantiomeren

Configuratie: wijze waarop atomen/atoomgroep rond een chiraal c-atoom zijn gerangschikt

- enantiomeren: elkaars spiegelbeeld

R,S-nomenclatuursysteem: weergeven configuratie chirale verbindingen (*stuurwiel*)

1. rangschikking richting afnemend atoomnummer (dubbele binding zien als 2 enkele)
2. Chirale C-atoom zo draaien dat laagste rangnummer naar achteren wijst
3. Afname met klok mee = **R**, afname tegen klok in = **L**

Eigenschappen enantiomeren

Meeste eigenschappen zijn gelijk

- R- en S-melkzuur: enkel specifieke rotatie verschilt
- Zelfde reactiviteit met symmetrische reagentia, pK_a waardes gelijk (H^+ afstaan aan H_2O)

Anders bij interacties met andere chirale moleculen

- Interacties kunnen niet hetzelfde zijn
- Alleen D-glucose is werkzaam bij metabolisme, L-glucose niet (slechte interactie enzymen)

Diastereomeren & mesoverbindingen

Meerdere chirale koolstofatomen: zelfde of verschillende substituenten

- Zelfde (treose): **vier stereoisomeren**

Diastereomeren

- stereo-isomeren die geen enantiomeren kunnen zijn
 - o Verschillende eigenschappen

Mesoverbinding

- Verbinding met chirale koolstofatomen waarvan spiegelbeeld gelijk is aan originele molecule
- Bv. Wijnsteenzuur (2R,3S-wijnsteenzuur & 2S,3R-wijnsteenzuur => *meso*-wijnsteenzuur)

n chirale koolstofatomen: max 2^n stereo-isomeren

D,L-nomenclatuur

Oude nomenclatuur, wordt nog gebruikt voor bio-moleculen (suikers, aminozuren)

Geen verband tussen R,S- en D,L-nomenclatuur

Configuratie op basis D, L is gebaseerd op de Fischer projectie

1. oriënteer de hoofdketen verticaal met het C1-atoom bovenaan
2. draai vervolgens de verticale bindingen naar achter en de horizontale bindingen naar voren
3. maak de Fischer projectie door deze structuur in een vlak te projecteren

Positie van de functionele groep hoogst genummerde chirale C-atoom bepaalt configuratie

- **rechts: D, links: L**

Nucleofiele substitutie & eliminatie

Halogeenalkanen

Halogeenatoom [F, Cl, Br, I, At] als substituent op alkaanketen

- plaats halogeen met nummer
- Triviale namen, chloroform (CHCl_3 , trichloormethaan)

Primair [2], secundair [1], tertiair [0] halogeenalkaan

- [Hoeveel] waterstofatomen koolstof waar halogeen opzit bevat

Nucleofiele substitutie & eliminatie

Binding tussen koolstof en halogeenatoom: polair

- heterolytische bindingsbreuk: afsplitsing halogeen tot anion

Lewis-base: vrije elektronenpaar om te binden

- bindt aan proton: treedt op als **base**
- binding met waterstof-verschillend atoom = **nucleofiel**

:Z^- bindt aan koolstof: **nucleofiele substitutie**

Proton halogeenalkaan abstraheren: :Z^- als base $\rightarrow$ **eliminatie**

Nucleofiele substitutie

Vertrekkende groep X^- in molecule vervangen door Nu^-

- X^- deeltje dat makkelijke paar kan opnemen, stabiel
 - o F^- veel minder stabiel, klein atoom voor elektronenverdeling

Goede vertrekkende groepen

- Stabiele anionen: sulfaat, fosfaat, halogeniden
- Neutrale moleculen: water, alcohol, sulfide

Minder goed vertrekkende groepen

- Te sterke basen: OH^- , H_3N^- minder goed in opvangen elektron
 - o Daarom OH^- in alcohol niet direct substitutie (eerst omzetting)

$\text{S}_{\text{N}}1$ -mechanisme

2 stappen: langzame dissociatie + reactie carbokation met vrij elektronenpaar :Nu^-

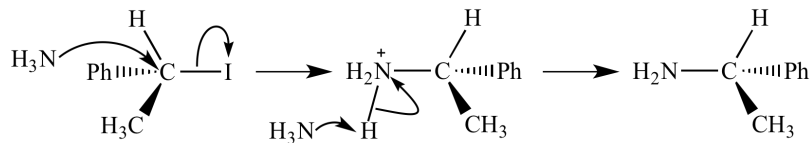
- Snelheid $\sim$ dissociatiesnelheid
- Enkel afhankelijk van concentratie halogeenalkaan

$\text{S}_1 = k_1 [\text{RCl}] \text{ reactie } 1^{\text{ste}} \text{ orde: monomoleculair}$
--

S_N2-mechanisme

Omzetting halogeenaalkaan tot product in 1 stap

- Aanval :N⁻ samen met afsplitsen halogeën-ion



Reactiesnelheid ~ concentratie halogeenaalkaan én nucleofiel (moet botsen)

$$S_2 = k_2 [\text{Rhalogeën}] [\text{Nucleofiel}], 2^{\text{de}} \text{ orde: bimolecuair}$$

Stereochemie van de nucleofiele substitutie

S_N1/2 op optisch actieve stof, verschil van S_N1 of S_N2

- Stereochemisch verschillende eindproducten

S_N1: nog intermediair carbokation, sp² C is vlak symmetrie, 2p-orbitaal loodrecht op vlak

- :Nu⁻ kan op beide kanten aanvallen -> **racemisatie**

S_N2: overgangstoestand sp² C, gedeeltelijk bindingen 2p-orbitaal :Nu⁻ en uittredende groep

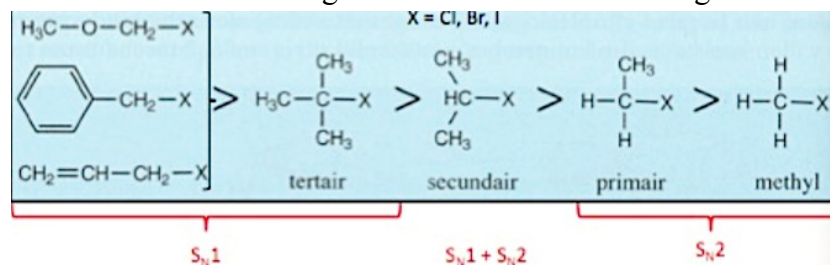
- naarmate overlap :Nu⁻ sterker -> helemaal gebonden sp³-orbitaal
 - o andere kant atoom: **inversie configuratie**

Factoren die het reactiemechanisme van een nucleofiele substitutie bepalen

! Structuur halogeenaalkaan !

Snelheid S_N1-reactie ~ vormen carbokation beter gestabiliseerd

- door mesomerie: meest stabiel
- Tertiair halogeenaalkaan reageert makkelijker via S_N1 dan secundair
 - o tertiair carbokation beter gestabiliseerd door inductief gevende methylgroepen

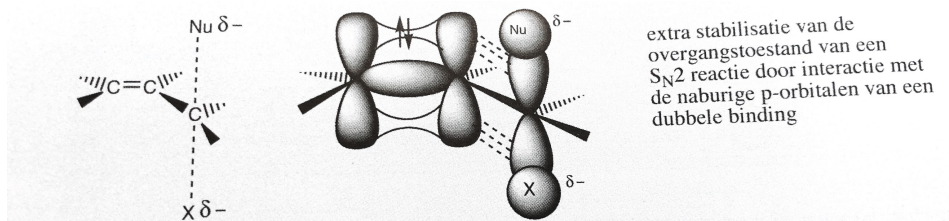


- Aard oplosmiddel
 - o polair oplosmiddel + goed waterstofbruggen vormend: lading overgangstoestand stabiliseren -> bevorderen carbokation vorming

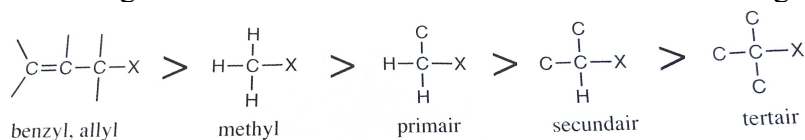
Snelheid S_N2-reactie ~ grootte sterische hinder

- beste bij methylhalogeniden

- verbindingen met halogeenatoom op allyl- of benzylopositie: ook S_N2 mogelijk
 - π-orbitalen naburige dubbele binding stabiliseren overgangstoestand



- Gevoeligheid substitutie via S_N2-mechanisme neemt af volgens



Nucleofiele substitutie in biologische systemen

Labo: methylering substraat via methyljodide = gevaarlijk voor levende organismen

Organismen: gebruik aminozuur methionine S_N2 op ATP (:S valt aan)

- Ontstaat SAM met S⁺, sulfoniumion → substitutie vatbaar, vertrekkende groep

Eliminatiereactie

Halogeenalkaan R-X behandeld met base: HX kan geëlimineerd worden

- F^{ie} base: onttrekken proton β-plaats
- ⇒ Alkeenvorming

2 mechanismen: **E1 & E2**

E1-mechanisme

Sterk verwant aan S_N1

- 1) Vorming carbokation & halogenide ion
- 2) Reactie carbokation met base: afsplijting β-proton

$$S_1 = k_1 [\text{RX}], \text{ reactie } 1^{\text{ste}} \text{ orde, monomoleculair}$$

E1-bevorderend

- Structuur halogeenalkanen: vorming meer gesubstitueerd carbokation
- Aard solvent: polair bevordert (stabilisatie carbokation)
 - Tertiair halogeenalkaan in polair solvent: E1 + S_N1 producten
 - Sterke basen nemen overhand hoeveelheid E1 product
- Meest gestabiliseerde alkeen wordt gevormd

E2-mechanisme

Bimoleculair proces

- 1) Abstractie β -proton door base + afsplitsing halogenide-ion

$S_2 = k_2 [RX] [B:]$

Tijdens reactie: ladingsverschuiving

- Base wordt minder negatief, uittredende groep negatiever
- Dubbele binding meer vorm

Sterische factoren $\neq$ zoals S_N2

- β -proton abstractie: goed bereikbaar voor base
- **! dus ook tertiaire én secundaire halogeenalkanen !**
 - o leveren goed gesubstitueerde alkenen

Alcoholen en thiolen

Alcohol: $R-O-H$ **Thiol:** $R-S-H$ **Diol:** $HO-R-OH$ **Triol:** $HO-R-OH$

Aparte klass: **Fenolen**, (aromatische ring)—OH



Nomenclatuur

Zelfde regels als alkanen: -aan vervangen door -anol OF alkylrest + -alcohol

- plaats hydroxylgroep aangegeven door nummer

primaire, secundaire & tertiaire alcoholen

- ~ hoeveel C-atomen op C-atoom dat -OH bevat

Hogere functionele groep: -OH als -hydroxy (bv. 3-hydroxybutaanzuur)

Fysische eigenschappen alcoholen

Oplosbaarheid: één hydroxylgroep kan 4 koolstofatomen in oplossing houden

Kookpunt: vele hoger dan alkanen en vergelijkbare moleculen (molecuulmassa)

- door mogelijkheid waterstofbruggen (δ^- van O en δ^+ H)

Methanol & ethanol

Methanol: zeer goedkoop, veel gebruikte grondstof

- brandbaar, mengbaar met water, giftig (blind)

Ethanol: natuurproduct redelijk voorkomend

- gisting (vruchten): ethanol gevormd door enzymatische afbraak koolhydraten
- druiven: max 12%, bij contact lucht enzymatische oxidatie -> vorming azijnzuur
- Destillatie: hogere alcoholpercentage, enzymen azijnzuur niet meer werkend

Lichaam: 8gr / uur omzetten tot CO_2 & H_2O (in lever)

- Meer dan 8gr: ophoping in bloed, vanaf 0,20% dronkenschap, 1% dodelijk
- Ontwenningmiddel N,N,N',N'-tetraethylthiuramdisulfide
 - o pil onderhuids plaatsen: voorkomt oxidatieproces ethanol -> misselijk/braken

Reacties van alcoholen

- 1) breken O—H-binding
- 2) breken C—O-binding
 - a. sterke overeenkomst met S_N & E_n reacties want OH^- slecht vertrekkende groep
 - i. moet omgezet worden

Zure & basische eigenschappen van alcoholen & thiolen

Alcoholen: **amfotere eigenschappen**

Alcohol als zuur: proton afgestaan => alkoxide / alcoholaat

- gemakkelijkst gemaakt door reactie natrium & alcohol
- meeste minder zuur dan water: negatieve lading O^- minder gunstig dan OH^-
 - o alkylgroep stuwt lading door -> extra destabilisering
 - o alkylgroep apolair: verhindert solvatatie lading O^-
 - alkoxide in water: neutraal alcohol vormen

Thiolen zuurder dan alcohol: S—H-binding zwakker dan O—H-binding

- thiolaatanion makkelijker gevormd: negatieve lading beter verdeeld
 - o over grote zwavelatoom

Alcohol als base:

- reactie met sterk zuur: vorming **alkoxoniumion** (zoals vorming H_3O^+)

Nucleofiele eigenschappen alcoholen & thiolen

Kunnen reageren als nucleofielen

- vrije elektronenpaar O of S valt aan op e^- -arm centrum
- vormt σ -binding met e^- -arme centrum
- Thiolen sterker want polariteit zwavel

Reacties met halogeenualkanen

Alcohol zwak : Nu^- -> omzetten tot alkoxide voor $\text{S}_\text{N}2$ met halogeenualkanen

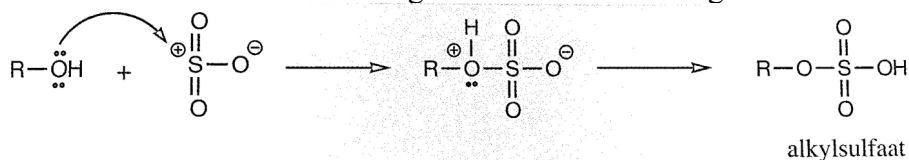
⇒ **Williamson-synthese:** alkoxide + halogeenualkaan -> ethervorming

Vorming anorganische esters

Nucleofiele aanval ook mogelijk op niet-koolstofatomen

- N, P & S ook als elektrofiel centrum optreden

⇒ Reactie alcoholen met anorganische zuren ⇒ anorganische esters



Substitutiereacties in alcoholen – Omzetting v/d hydroxylgroep

Omzetting van OH-groep in beter vertrekkende groep

- Protonering OH-groep
 - Vertrekkende groep: H_2O
 - **Primaire alcoholen** + geconcentreerd HCl, HBr, HI via $\text{S}_{\text{N}}2$
 - vormt primair halogeenaalkaan
 - Dehydratatie
 - **Secundaire/tertiarie alcoholen** + sterk zuur via $\text{S}_{\text{N}}1$
 - Dehydratatie

Eliminatie van water uit alcoholen

Zuurgekatalyseerde dehydratatie van alcoholen

- Protonatie OH → goede vertrekkende H_2O groep
 - Tertiaire > secundaire > primaire
 - Via carbokation intermediair

Oxidatie alcoholen

primair: aldehyden RCOH

- Oxideren vlotter verder → carbonzuur RCOOH

secundair: keton $\text{R}_1\text{R}_2\text{CO}$

tertiair: geen reactie (krachtiger tot kleine moleculen)

Oxidatoren: $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, CrO_3 , KMnO_4

Enzymatische reacties:

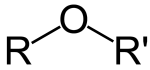
- Melkzuur + NAD^+ → pyruvaat + $\text{NADH} + \text{H}^+$
- Isocitroenzuur + NAD^+ → oxalobarnsteen zuur + $\text{NADH} + \text{H}^+$

Oxidatie & reductie

Oxidatie: reactie waarbij oxidatiestaat van een atoom in molecule stijgt

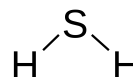
Ethers, epoxiden & sulfiden

Ethers: beide H-atomen vervangen door R-groepen

- O-atoom in ring: -aan (-furaan, -pyraan, ...)
- *Alkoxy-groep*: eenvoudigste -O—R kant (methoxy, ethoxy, ...) 

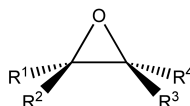
Sulfiden: R—S—R

- Naam alkylgroepen aan weerszijden S-atoom + uitgang *sulfide*



Epoxiden: indien zuurstofatoom in 3-ring

- Hoekspanning: 60° ipv 109°
- Zeer reactief



Fysische eigenschappen

Ethers

- Dipoolinteracties + VDW-krachten
- **Geen** H-bruggen, geen -OH-groep, weinig reactief
- Vrije elektronenpaar zuurstof: bij sterk zuur vorming **oxoniumion** mogelijk
- Gebruik: narcosmiddel, oplosmiddel organische verbindingen, ≠ ontsmetting!

Epoxiden

- Door ringspanning gevoelig aan nucleofiele aanval
 - o Driering opent
- Industrie belangrijk: makkelijk polymeriseerbaar
 - o Ketens uit gewenste hoeveelheid CH₂CH₂O—eenheden
 - Grote aantal O-atomen: goede oplosbaarheid in water
 - Lange apolaire alkylgroep: apolair
- Detergentgebruik

Sulfiden

- Makkelijkere protonering door minder EN zwavel (S > O)

Hoofdstuk 9: Aminen & alkaloiden

Aminen: ammoniak met H vervangen door alkyl- of aryl-groep(en)

- **Primair:** R—NH₂
- **Secundair:** R₂—NH ~ aantal alkylgroepen aan stikstofatoom
- **Tertiair:** R₃—N
- **Quaternaire ammoniumzout:** R₄—N⁺X⁻

Nomenclatuur

Eenvoudige aminen: alkylgroep + *-amine* (bv. Methylamine, di-*tert*-butylamine)

Quaternaire ammoniumzouten: alkylgroep + *-ammonium* + naam anion

Voorkomen aminen

1. **Aminozuren** $\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{COOH}$
 - a. Bouwsteen proteïnen
 - b. Amine groep + carboxylgroep
2. **Histamine: decarboxylatie histidine** (aminozuur)
 - a. Weefselhormoon
 - b. Allergische reactie productie histamine -> zwelling, jeuk
 - c. Bijengif
3. **Adrenaline & noradrenaline**
 - a. Bijnier hormoon & neurotransmitter
 - b. Angst, woede, koude
4. **Amfetamine / Wekamine** (=speed, pep, doping)
 - a. Toename alertheid, verhogen hartslag
 - b. Bereidt lichaam voor meer energie te leveren

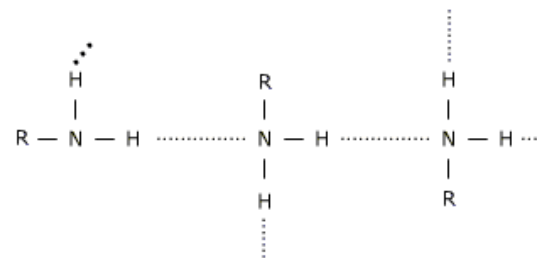
Belangrijk groep met quaternair ammoniumgroep: **acetylcholine**

- Prikkeloverdracht van axon naar axon: treedt op als neurotransmitter
 - o Positief geladen groep geeft gevoel ladingsverschil -> reactie spier
 - o Na overdraging: groep vrijgemaakt door cholinesterase

Fysische eigenschappen amines

Polaire verbindingen: wateroplosbaar

- Als alkylrest niet te groot is
- Komt door vrije elektronenpaar :N -> waterstofbruggen
- Primaire & Secundaire aminen: hoge kookpunten
 - o Kunnen H-brug doneren



Basische eigenschappen amines

Amines: organische basen

- Nemen vlot protonen op, sterkte $\sim \text{pK}_b$ (hoe groter hoe sterker base)
- E^- -donerend karakter alkylgroepen: basesterkte stijgt met alkyleringsgraad
- Tertiaire amines: sterische hinder voor hydratatie -> basesterkte daalt

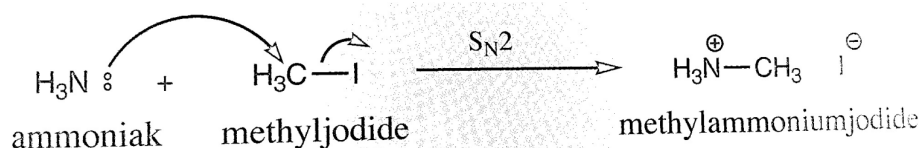
Arylamines: liever geen proton opnemen

- Anders verlies vrij e^- -paar waar mesomerie mogelijk is

Nucleofiele eigenschap amines

Vrije e^- -paar op N-atom van alkylamines of NH_3 kan reageren als $:\text{Nu}^-$

- Via $\text{S}_{\text{N}}2$

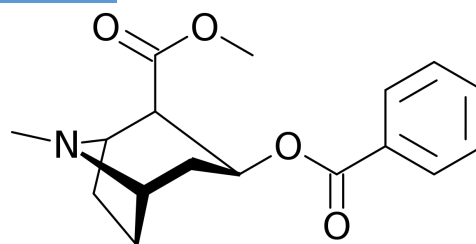


Alkaloïden

Groep natuurproducten: vooral in hogere planten

- Bevatten een stikstofatoom in een heterocyclische ring
- Biosynthese vanuit een aminozuur

vb.: Morfine, nicotine & Cocaïne



Aldehyden & ketonen

Kenmerkende groep **aldehyden & ketonen**: **carbonylgroep**

- **Carbonylverbindingen:**

Koolstofatoom = sp^2

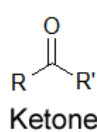
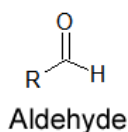
- In 1 vlak: 120°
- 2p-orbitaal: vormt π -binding met zuurstof

Zuurstofatoom = sp^2

- bindingen met C-atoom: lineaire overlap sp^2 -orbitaal, zijdelings $2p_y$ -orbitaal
 - o vrije e^- -paar: in andere 2 sp^2 orbitalen

Als R-groep iets anders is als

- alkylgroep
- arylgroep
- waterstof



⇒ sprake van carbonzuur / derivaat carbonzuur

Nomenclatuur

Aldehyden: achter stamnaam langste keten met $-CHO$ -groep **-al** te plaatsen

- eventuele substituenten: nummering (eenvoudige: alfa, beta, gamma, delta, ...)

Ketonen: achter naam langste keten **-on** plaatsen

- plaats carbonylgroep: cijfer voor naam
- propanon = **aceton**

Fysische eigenschappen aldehyden & ketonen

Polaire moleculen: Dipool-Dipool-interacties

- kookpunt: aldehyden/ketonen > alkanen > alkenen

Laag molecuulmassa

- lossen goed op in water: H-bruggen, carbonyl als H-acceptor

Soorten reacties

- 1) Nucleofiele additie aan carbonylgroep
 - a. Nucleofiel addeert op koolstof, komt proton op zuurstofatoom
- 2) Reacties t.o.v. het C-atoom (alfa-plaats) naast carbonylgroep
 - a. Elektronzuigend carbonylgroep: makkelijk alfa-H-atoom abstrahatie door base
 - i. Carbanion door mesomerie gestabiliseerd

Nucleofiele additie aan de carbonylgroep

Additie in neutraal/basisch milieu

1. aanval Nu^- op positief polariseerd C-atoom carbonylgroep
 - a. Dit C-atoom: vlak $\text{sp}^2 \rightarrow$ tetraëdrische sp^3
2. Alkoxide-ion (sterk basisch) abstraheert proton van oplosmiddel (H_2O)

Additie in zuur milieu

1. Reversibele protonering carbonyl zuurstofatoom
 - a. O-atoom trekt nog harder aan π -elektronen

$\Rightarrow$ Carbonyl koolstofatoom wordt elektrofieler

$\Rightarrow$ Ook aanval zwakkere Nu^- kunnen makkelijk aanvallen
2. Aanval Nu^-

Factoren die additiereactie beïnvloeden

1. Sterische hinder
 - a. Grote groepen rond carbonylgroep verhinderen nucleofiel vlotte nadering Nu^-

$\Rightarrow$ Verlagen reactiviteit
 2. Inductieve effecten
 - a. Inductief gevende groepen (alkyl) verminderen polarisatie C-atoom

$\Rightarrow$ Verlagen reactiviteit

 - b. Inductiefzuigende groepen (halogenen) verhogen de positieve polarisatie C

$\Rightarrow$ Verhogen reactiviteit
- Aldehyden zijn reactiever dan ketonen, deze hebben sowieso een waterstof binding en deze kleine waterstof zorgt voor accesibele plaats Nu^-

Additie nucleofiel aan niet-chirale verbinding $\Rightarrow$ ontstaat chiraal C-atoom mogelijk

- Aanval bovenaan en onderaan zelfde waarschijnlijkheid

Additie van water

Reversibel: evenwicht aan carbonylverbinding

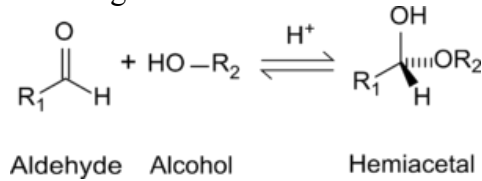
- In basisch milieu: Nu^- OH-deeltje valt aan op carbonylgroep + protonering
- In zuur milieu: protonering carbonylgroep protonering, dan aanval Nu^-

Enkel bij carbonylverbindingen die sterk polariseerd⁺ koolstofatoom hebben:

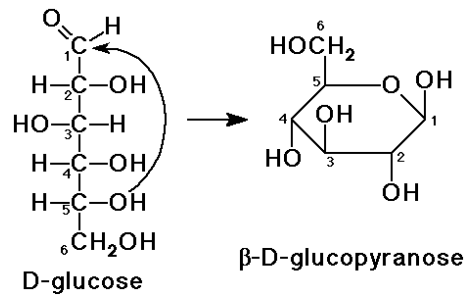
- Evenwicht bij additie aan kan van product
 - o = *hydraat*

Additie alcoholen

Vorming halfacetalen



Indien alcohol & carbonylgroep in zelfde molecule
⇒ intramoleculaire reactie ⇒ ring



Reductie van de carbonylgroep

Carbonylverbindingen reduceren tot overeenkomstig alcohol

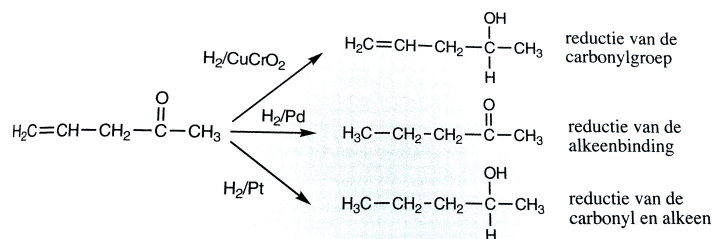
- dmv additie van H_2 of nucleofiele additie H^- (hydride-ion) mbv katalysator

Additie waterstof

Katalytische reductie dubbele binding ~ reductie dubbele binding alkeen

- platina, nikkel & zouten als katalysator
 - o selectief alkeen- of carbonyl-dubbele binding te reduceren

1. Koperzouten: voorkeur aan carbonylgroep
2. Palladium: geschikte katalysator $\text{C}=\text{C}$ reduceren
3. Platina: beide



Reductie met NaBH_4 of LiAlH_4

Carbonylgroepen reduceren tot hydroxylgroepen mbv hydriedonore

- Metaalhydriden: kunnen alle 4 H^- afstaan
 - o **Reduceren de carbonylgroep tot alcohol**
 - Additie hydride + opname rest via elektronenpaar O
 - Hydrolyse met verdund zuur tot overeenkomstig alcohol
 - o LiAlH_4 sterkste reductans

Reductie in biologische systemen

Coënzym *NADH* hydride-ion overdragen naar carbonylgroep van carbonylverbinding

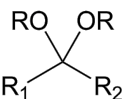
- Reducties: stereospecifiek
 - o Oriëntatie acetaldehyde en *NADH* ligt vast

Stapsgewijs

1. Reducering carbonylgroep tot hydroxylgroep
2. Dehydratatie tot alkeen
3. Reductie tot alkaan

Nucleofiele additie onder zure omstandigheden

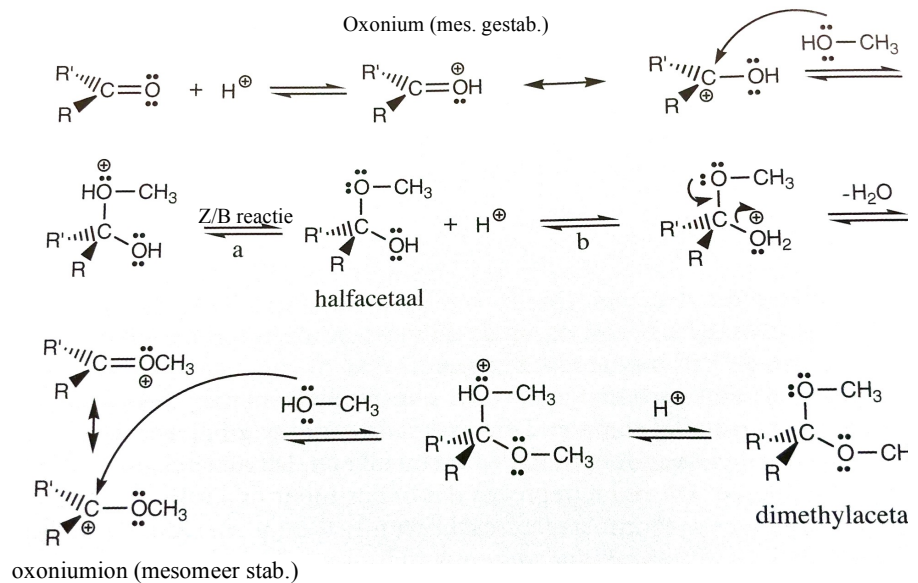
Vorming acetalen

Acetaal:  met R = alkyl- of arylgroep, indien R = H => halfacetaal

Reactievoorwaarden acetaalvorming

- Carbonylverbinding
- **Overmaat alcohol** in zuur milieu

1. Protonatie carbonylgroep (reversibel)
2. Aanval alcohol op +polariseerd carbonyl C-atoom (reversibel)
3. Protonatie halfacetaal & dehydratatie (reversibel)
4. Nu⁻ aanval alcohol op oxoniumion

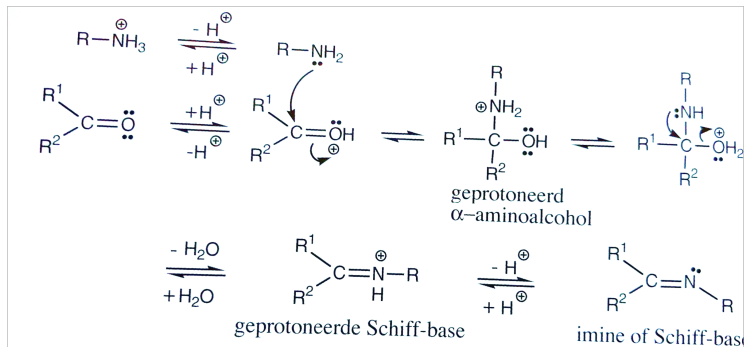


- Met overmaat alcohol en onder afvoer van water: evenwicht naar acetaalvorming
- In aanwezigheid verdund zuur (overmaat water): evenwicht links, hydrolysering acetaal tot carbonylverbinding en alcohol

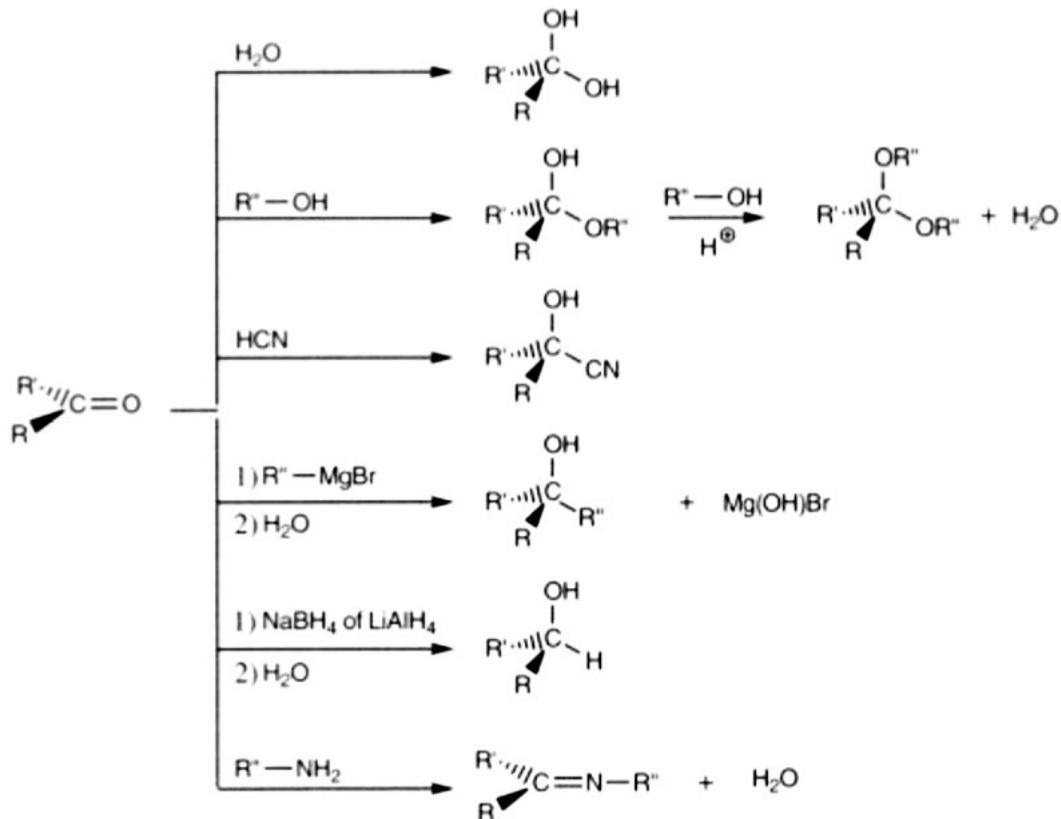
Carbonylverbinding + ammoniak / amine bij pH 4 à 5

⇒ Vorming imine of **Schiff-base**

1. Z/B-reacties / aanval amine op carbonylgroep (=reversibel)
 - a. Wordt instabiel **α -aminoalcohol** gevormd
2. Dehydratatie aminoalcohol
 - a. Deprotonering ⇒ **Schiff-base**



Samenvatting nucleofiele additiereacties aan aldehyden & ketonen



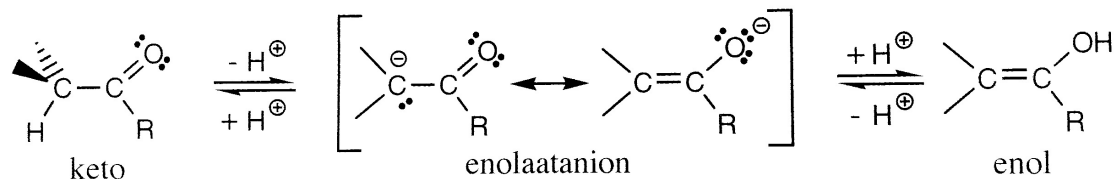
reacties aan het α -koolstofatoom van aldehyden & ketonen

Enolisatie van aldehyden & ketonen

Sterk gepolariseerde carbonylgroep: invloed op naastgelegen koolstofatomen

- ⇒ α -waterstofatomen sterker zuur dan normaal
= waterstofatoom gekoppeld aan koolstof naast C van carbonylgroep
- Elektronenzuigend effect carbonylgroep → zuurheid
- ⇒ abstrahatie door base mogelijk

Carbanion gevormd na deprotonatie is mesomeer gestabiliseerd:



⇒ **Keto-enol-tautomerie**

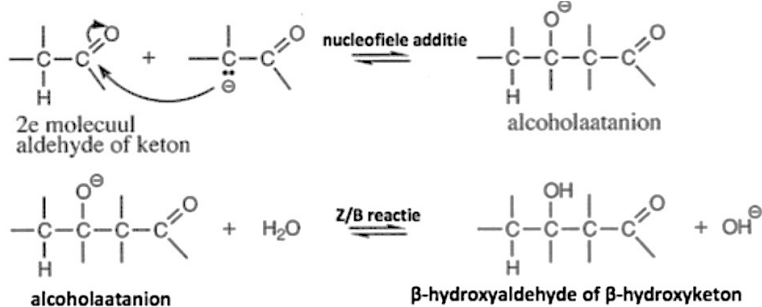
= overgaan van keton in -enol verbinding (enolatie)

- **Enolisatie:** vorming enolvorm uit ketovorm
 - Enolvorm minder stabiel dan ketovorm: evenwicht naar links

Aldolcondensatie van aldehyden & ketonen

Enolaatanion: vrije elektronenpaar

- Kan aanvallen op carbonylgroep van niet-gedeprotoneerd aldehyde/keton

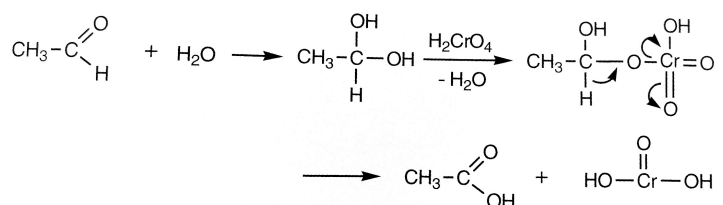


- ⇒ Koppeling 2 moleculen = **condensatie**, vorming alcoholaatanion → protonering H_2O
 - Geeft β -hydroxyaldehyde of β -hydroxyketon
 - = **Aldolcondensatie** (aldehyde + alcohol), een evenwichtsreactie

Oxidatie van aldehyden en ketonen

Aldehyden: geoxideerd tot carboxzuren

- Met dichromaat via chromaatester v/h hydraat (cfr. Oxidatie alcohol)



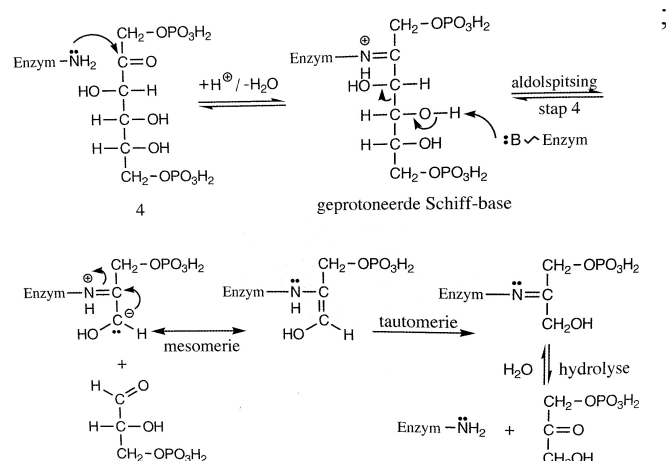
Organische chemie & biochemische processen: carbonylverbindingen centrale rol

- Aldehyden/ketonen: tussenstadia in bijna alle biologisch belangrijke redoxprocessen
- Condensatiereacties en carbonylverbindingen: hoofdrol metabolisme

[Enolisatie | Tautomerie | vorming/hydrolyse Schiff-base | aldolcondensatie | aldolsplitsing]

Glycolyse

1. Glucose $\rightarrow$ glucose-6-fosfaat
 - a. **Fosforylatie** dmv ATP
2. Glucose-6-fosfaat $\rightarrow$ fructose-6-fosfaat
 - a. Ring-opening + **keto-enol-tautomerisatie** (aldehyde $\rightarrow$ eendiol $\rightarrow$ keton)
3. Fructose-6-fosfaat $\rightarrow$ fructose-1,6-bifosfaat
 - a. **Fosforylatie** dmv ATP
4. Fructose-1,6-bifosfaat $\rightarrow$ D-glyceraldehyde-3-fosfaat & dihydroxyacetonfosfaat
 - a. Vertakking: splitsing aldol dmv **retro-aldolisatie** tot aldehyde en keton
 - b. **Schiff-base** als intermediair (zuurgekatalyseerd)



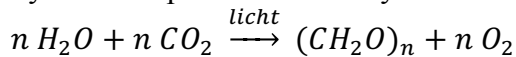
5. Dihydroxyacetonfosfaat $\rightarrow$ D-glyceraldehyde-3-fosfaat
 - a. **Isomerisatie**
6. 2x D-glyceraldehyde-3-fosfaat ($\rightarrow$ carboxylzuur) $\rightarrow$ 1,3-difosfo-D-glycerinezuur
 - a. **oxidatie** C1 + fosforylatie op de 1-positie
7. 1,3-difosfo-D-glycerinezuur (anhydride) $\rightarrow$ 3-fosfo-D-glyceraat
 - a. **hydrolyse**
8. 3-fosfo-D-glyceraat $\rightarrow$ 2-fosfo-D-glycerinezuur
 - a. **isomerisatie**: fosfaatgroep van C3 naar C2
9. 2-fosfo-D-glycerinezuur $\rightarrow$ fosfoenolpyrodruivenzuur
 - a. **dehydratatie**
10. fosfoenolpyrodruivenzuur $\rightarrow$ enolpyrodruivenzuur
 - a. **hydrolyse**, fosfaatgroeptransfer naar ADP
11. enolpyrodruivenzuur $\rightarrow$ pyrodruivenzuur + ATP
 - a. **enol-keto-tautomerisatie**

opmerking: alle zure/basische groepen in niet-geïoniseerde vorm

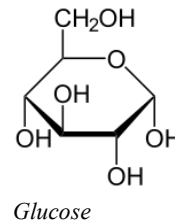
$\Rightarrow$ hangt af van pH ter plaatse

Koolhydraten

Synthese in planten via fotosynthese dmv chlorofyl



- Glucose | druivensuiker: meest voorkomende suiker
 - Hoofddrol metabolisme, rechtstreeks in bloedbaan

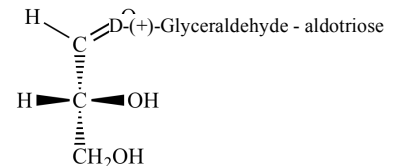


Indeling & nomenclatuur

Monosacchariden enkelevoudige suikers	Oligosacchariden beperkt aantal monosacchariden	Polysacchariden veel mono-eenheden
glucose, ribose, fructose	Saccharose: tafelsuiker	Cellulose, zetmeel, chitine

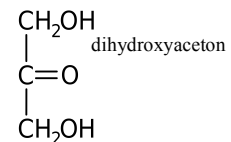
- Monosacchariden:** polyfunctionele verbindingen, *-ose*

- Aldehyde- (**aldose**) of ketongroep (**ketose**)
- Eenvoudigste $C_3H_6O_3$: glyceraldehyde
- Hydroxylgroep rechts: D- , links: L-



- D-aldosen:** toevoeging H-C-OH eenheid aan D-glyceraldehyde
 - Vorming diastereomeren (C3 zelfde, C2 andere configuratie)
 - Epimeren:** diastereomeren die aan één koolstof verschillen in configuratie
 - Idem voor L-aldosen (aan L-glyceraldehyde)

- D-Ketosen:** toevoeging H-C-OH eenheid aan dihydroxyaceton
 - In natuur vooral C-2-ketosuikers
 - 1 chiraal C-atoom minder: helft minder stereo-isomeren

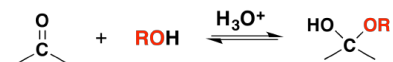


- Dexosy- & aminosuikers**
 - Desoxysuikers: 1 koolstofatoom vervangen door waterstof
 - Aminosuiker: 1 koolstofatoom vervangen door gesubst. aminogroep
 - Vooral in bindweefsel: 5% eiwit, 95% proteoglycanen (polysacch)
 - Bestaande uit glucosamine & galactosamine (of derivaten)
 - 2-desoxy-D-ribose: bouwsteen DNA

Cyclische structuur monosacchariden

Aldehyde/keton opgelost in alcohol

⇒ evenwicht vrije carbonylverbinding en **halfacetaal**



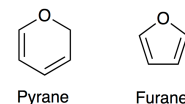
Hydroxylgroep én carbonylgroep in zelfde molecule

⇒ intramoleculaire reactie: **cyclisch halfacetaal**

zesring (voorkeur) = **pyranose**, vijfring (gering) = **furanose**

Vormt nieuw chiraal koolstofatoom op C1 = **anomere koolstofatoom**

- anomenen:** cyclische halfacetalen die enkel in configuratie verschillen op C1

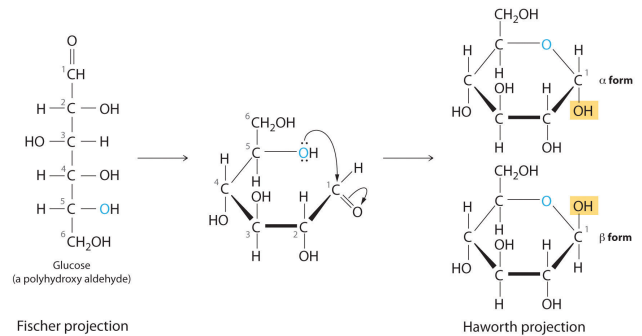


- positie OH-groep op C-atoom: β -anomeer (boven) heeft R-configuratie, α -anomeer S

Haworthstructuren: zuurstof rechtsboven in ring, C-1 met –OH naar beneden α of boven β

Fischer $\rightarrow$ Haworth

1. buigen + kantelen geeft open zesring
2. Rotatie rond C₄—C₅
3. Cyclisatie: vrij e⁻-paar zuurstof bindt met C1 (waar =O openbreekt en H op bindt)



Werkelijke conformatie: *stoelvorm* ~ cyclohexaan

- CH₂OH & OH energetisch voordeligst in **equatoriale** positie (β -D-glucopyranose)
 - o Axiaal mijdend door 1,3-diaxiale repulsieve interacties

Suikers in oplossing – Mutarotatie

Verschijsel bij oplossen suikers in water

- α -D-glucopyranose & β -D-glucopyranose zijn diastereomeren
- zuiver α of β in water: specifieke rotatie van α/β , daarna evenwichtshoek
- $\Rightarrow$ **Mutarotatie:** in oplossing evenwicht tussen α/β -anomenen via openketenvorm

Instelling evenwicht: minder β -D-glucopyranose door 1,3-diaxiale interactie

- Hele kleine hoeveelheid furanosen: eclipsed interacties
 - o Bij fructose/ribose meer aanwezig: gunstiger
- Pyranosen
 - o β -vorm: ongunstig effect vrije e⁻ zuurstof en hydroxygroep anomeer C
 - o α -vorm: ongunstige 1,3-diaxiale interacties –OH groep anomeer
- $\Rightarrow$ Verschil in dipool-dipool interactie α/β = **anomeer effect**
 - o **Anomeer effect < 1,3-diaxiale interacties**

Reacties van suikers

Reductie van monosacchariden

Carbonylgroep suikers reductie mogelijk tot hydroxylgroep: **-ose $\rightarrow$ -itol**

- Met waterstof en katalysator of NaBH₄

Reductie glucose: **sorbitol**

- Zoeter dan sucrose maar minder schadelijk voor gebit

Reductie ketohexose $\Rightarrow$ 2 diastereomeren

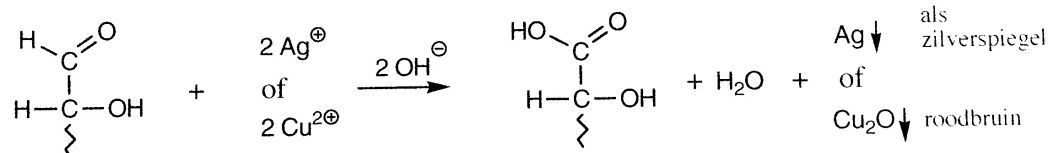
- Uit D-fructose

Oxidatie van monosacchariden

Aldosen makkelijk te oxideren met Tollens- of Fehlingsreagens

- **Tollingsreagens:** basische oplossing complex-gebonden zilverionen ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$)
- **Fehlingsreagens:** basische oplossing koper(II)-ionen (Cu^{2+} -wijnsteenzuurcomplex)
- ⇒ Neerslag door makkelijke oxidatie metaalionen
- ⇒ Vorming carbonzuur, *-ose* → *-onzuur*

Suiker die deze reatie geven: **reducerende suikers**



Fructose ook positieve reactie: hydroxylgroep aan C naast carbonylgroep makkelijk oxideert

- Elektron-overdracht vanuit eendiolaat-anion naar metaalionen

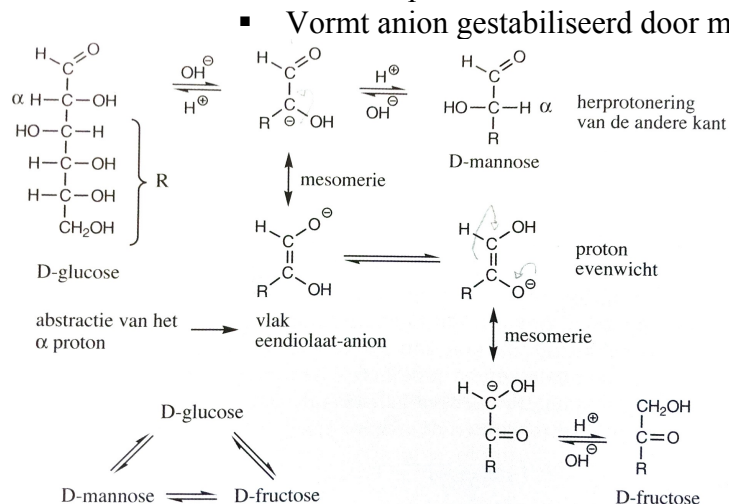
Sterke oxidatoren, zoals NH_3 , oxideert ook primaire hydroxylgroep → *-aarzuur*

- Natuurproducten met enkel deze groep oxideerd: *-uronzuur*

Isomerisatie onder invloed van base

Suikers onder invloed base omgezet tot isomere suiker

- Door aanwezigheid carbonylgroep in open-ketenvorm
 - o Base abstraheert proton koolstof naast carbonylgroep



Glycosiden

Komen wijd verspreid in natuur voor: suikergroep verbetert oplosbaarheid

= Suikers waarvan halfacetaalgroep is omgezet in acetaalgroep

1. Halfacetaalvorming: spontaan evenwicht tussen carbonylverbinding & alcohol
2. Mbv katalytische hoeveelheid zuur halfacetaal tot acetaal

- binding met alcoholrest = **glycosidebinding**, zonder binding = **aglycon**

Vertonen geen mutarotatie & stabiel tov oxidatiemiddelen (fehling's, tollens)
⇒ niet reducerend

Enzymatische hydrolyse mogelijk: zeer specifiek

- α -glucosidase: splits alleen α -*glucoside*bindingen

Glycosylaminen – N-glycosiden

Aldosen + ammoniak/aminen ⇒ N-glycosiden

- afsplitsing H_2O
- naast α/β ook schiffbase mogelijk bij ammoniak/primair amine

Nucleotiden: belangrijkste N-glycosiden, opbouw RNA/DNA

- hydrolyse in zuur milieu: splitst in N-binding & vrije suiker

Amadoriomlegging: glycosylaminen isomeriseren tot 1-amino-1-desoxyketose

- onder invloed van zuur

⇒ **Maillard-reactie:** bruinsingsreactie door verwarmen voedingsmiddelen

- water onttrekkende omstandigheden
- amadori + condensatie- & oxidatiereacties

Vorming van esters en ethers

Suikers: zeer polair, niet-vluchtig, kristalliseren moeilijk

- vele hydroxylgroepen vormen makkelijk H-bruggen

Manieren om vluchtigheid te verhogen

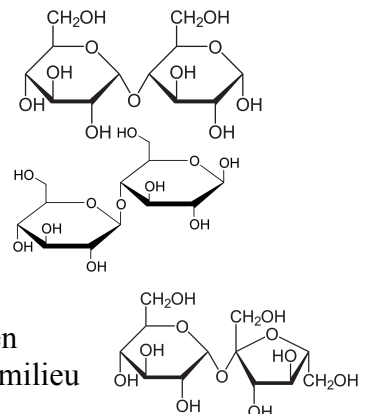
1. Acylering hydroxylgroepen in suiker: voorkomt vorming H-bruggen
2. Omzetten hydroxylgroepen in ethergroepen ⇒ glycoside
 - a. Niet voldoende: CH_3I in basisch milieu alle hydroxylgr. → methoxygroepen
 - i. Via S_N2

H,OH notatie bij haworthstructuur: mengsel α/β

Disacchariden

Opgebouwd uit 2 monosacchariden, via **glycosidebinding** aan elkaar verbonden

1. **Maltose:** 2 D-glucose-eenheden via α -1,4-binding verbonden
 - a. Rechter-eenheid: cyclische acetaalvorm, in evenwicht met open-ketenvorm = reducerend = hoofdsuiker
2. **Cellobiose:** 2 D-glucose-eenheden via β -1,4-binding
3. **Lactose:** D-galactose + D-glucose via β -1,4-binding
4. **Sacharose:** D-glucose + D-fructose via 1 α -2 β -binding
 - a. Bevat geen halfacetaalgroep
 - b. Beide hemi-acetalen in één acetaal omgezet
 - c. Geen redox mogelijk, geen mutarotatie, geen evenwicht open keten, geen glycosidevorming, geen isomerisatie in basisch milieu



Polysacchariden

Cellen alle organismen: constructiemateriaal & reservevoedsel

Glycaan: polysaccharide dat bestaat uit 1 soort monosaccharide (>4 komt zelden voor)

Geven chemische reacties van functionele groepen aanwezig in molecuul

- Glycosidebinding kan worden gehydrolyseerd (met verdund zuur / enzym)
- Enkel reducerende suiker kan geoxideerd worden (relatief weinig)

Hydroxylgroepen polysaccharide: verestering of verethering mogelijk

- Moeilijk om volledig te doen door sterische hinder

Cellulose

Bestaat uit D-glucose-eenheden: β -1,4-binding koppeling

- **Lineair:** makkelijk waterstofbruggen => vezels

Niet verteerbaar voor mens: herkauwers symbiose met bacteriën met afbraakenzym

Zetmeel

verteerbaar voor mens enzyme hydrolyse α -glucosidebindingen

> 2 polysacchariden

1. Lineair amylose (20%): glucose-eenheden via α -1,4-binding
 - a. Oplosbaar in heet water
 - b. Windt zich op tot spiraal => moleculen in holtes sluitbaar (met jood)
2. Vertakte amylopectine (80%): glucose-eenheden via α -1,6-binding
 - a. Zwelt, maar geen oplossing
 - b. Om de 30 à 35 glucose-eenheden vertakking

Vertering: beide door α -amylase *deels hydrolyse*

- Ontstaan maltose, maltotriose & α -dextrine => verder hydrolysering tot glucose

Glycogeen

Lijkend op amylopectine: glucose-eenheden ook via α -1,4- & α -1,6-bindingen

- Minder aantal eenheden tussen vertakkingen, 10 à 12
- Vooral in spieren en lever -> reservevoedsel

Veel vertakking: veel eindstandige glucose-eenheden

⇒ Plots veel energie nodig: veel glucose via enzymatische hydrolyse

Dextraan

Voedselreserve gisten/bacteriën: glucose-eenheden via α -1,6-bindingen

Chitine

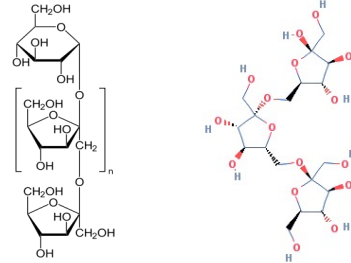
~ cellulose: eenheden 2-aceetamido-2-desoxy-D-glucose via β -1,4-binding

Inuline & levan

In planten als voedselreserve

Opgebouwd uit D-fructofuranose-eenheden

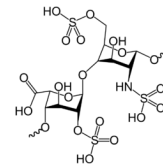
- Inuline via β -1,2-binding
- Levan via β -2,6-binding koppeling



Heparine

Opbouw: sulfaatesters > 2 verschillende glucosederivaten

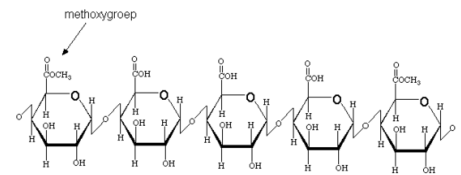
- Via α -1,4-binding koppeling



Pectinezuur

Opbouw uit eenheden galacturonzuur via α -1,4-binding koppeling

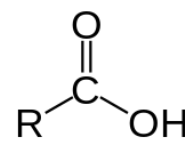
- Voornaamste bestanddeel pectine (celwand vruchten)



Carbonzuren

Combinatie carbonyl- & hydroxylgroep

- Mesomerie tussen π -binding & vrije e^- carbonylgroep
- ⇒ Eigen karakter



Carbonzuur: makkelijk proton afstaan, als zuur reageren

Carboxylaation: anion carbonzuur

Nomenclatuur

Naam alkaan + *-zuur*, koolstofatoom carboxylgroep altijd C-1

Triviale name – (aantal koolstoffen) – beginnend bij H-COOH = mierenzuur

Mierezuur(1)azijnzuur(2)propionzuur(3)boterzuur(4)valeriaanzuur(6)capronzuur (7)

Voorkomen en fysische eigenschappen van carbonzuren

Mierenzuur (methaanzuur) bestanddeel brandnetels

⇒ Deel oorzaak irriterend effect bij huidaanraking

Azijnzuur kan komen door enzymatische oxidatie ethanol in wijn

⇒ Verzuring wijn

Onaangename geur: carbonzuren 6, 8, 10 C-atomen -> ranzige boter

Voorkomen

- Aminosuren: bouwstenen proteïnes = aminogroep + carboxylgroep
- Vetten/Oliën: als vrij vetzuur e veresterd met glycerol
- Natuurproducten: citroenzuur, appelzuur, melkzuur, kaneelzuur

Waterstofbruggen: onderling, bij lage pH, 2 H-bruggen vormen

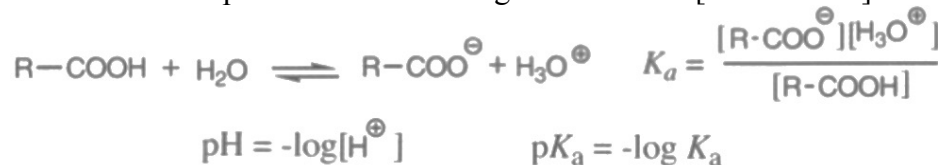
- Hoger smeltpunt en kookpunt dan alcoholen, aldehyden & ketonen

Oplasmaarheid in water: goed door H-brugvorming met water

- Daalt naarmate groei alkylgroep

Zuurtegraad carbonzuren

Zuursterkte: bepaald door stabiliteit gevormde base [vaak anion]



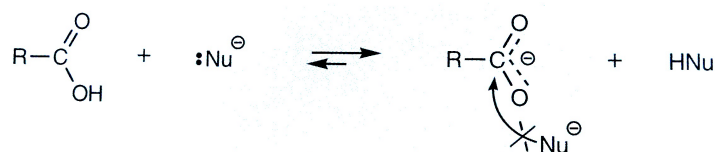
- Hoe kleiner pKa, hoe sterker zuur, Δ1 eenheid = 10xΔ zuursterkte
 - Carbonzuren met korte R-groep: pKa tussen 4 & 5 << alcoholen
- Zuurtegraad komt door het carboxylaatanion dat mesomere stabilisatie heeft
- Elektronzuigende groep stabiliseert: sterker zuur, zuigende groep destabiliseert

Vorming carbonzuurderivaten

(Zoals bij alcoholen) -OH groep niet rechtstreeks substitueerbaar

- Want :Nu⁻ in staat tot vervanging: ook basische eig.

⇒ Eerder deprotonatie dan nucleofiele substitutie: Nu⁻ daarna moeilijk op carbokation (want beide negatief + geen goede vertrekkende groep)



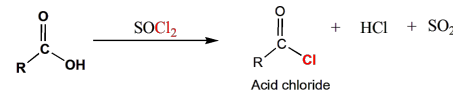
Omzet in carbonzuurderivaten: -OH groep omzette tot beter vertrekkende groep

⇒ Zuurhalegoniden, zuuranhydriden, esters, amiden

Vorming zuuranhydriden & zuurchloriden

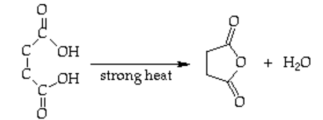
Carbonzuur —[thionylchloride/fosfortrichloride]—> **zuurchloride**

- Zoals in alcoholen -OH groep vervangen door chlooratoom
- Omzetten in beter vertrekkende groep (-SO₂)
- ⇒ Substitutie



Carbonzuur —[onttrekken water 2 moleculen carbonzuur]—> **anhydride**

- Dicarbonzuren 4/5-C vormen cyclische anhydriden bij verhitting



Vorming esters

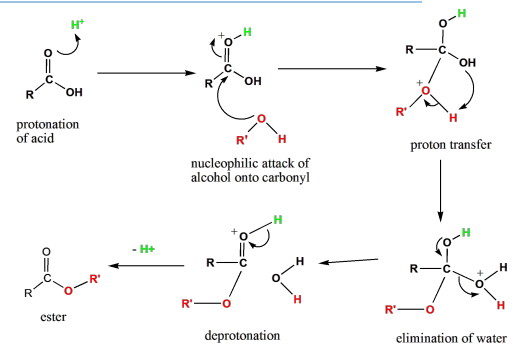
Carbonzuur —[mbhv alcohol]—> **ester**

- gn katalystor: trage estervorming, alcohol zwak :Nu⁻
- ⇒ Zuurgekatalyseerd nodig

Functie zuur

1. protonering carbonylgroep carbonzuur
2. Protonering -> H₂O vertrekkende groep

Afvoering water: evenwicht naar vorming ester

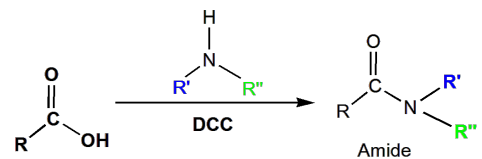


Vorming amiden

Carbonzuur —[verhitting ammoniumzout]—> **amide**

- Water splitst af + vorming *weinig* amide

Carbonzuur —[ammoniak/aminen]—> **amide**



Decarboxylering van carbonzuren

Decarboxylering: carboxylgroep carbonzuur verlaat —> CO₂ vorming

- Gewone alkaanzcarbonzuren: moeilijk, gesubstitueerde carbonzuren: zeer gemakkelijk
 - o Belangrijk: citroenzuurcyclus

Decarboxylering α-dicarbonzuren & β-ketocarbonzuren

Op β-plaats C=O zeer makkelijk: spontaan afsplitsing CO₂ bij 100 °C

- Omdat geen hoge energetische intermediären optreden
- ! β-plaats: cyclisch conf. -> verschuiving e⁻ -> CO₂ + enol (tautomer. -> keto)

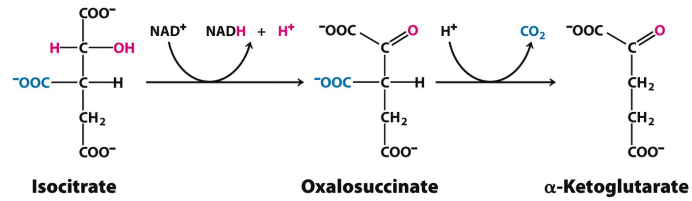
Decarboxylering van carboxylaatanionen

Gaat goed als elektronen toevluchtsoord vinden

- Citroenzuurcyclus: oxidatieve carboxylatie isocitraat naar α-ketoglutaaraat
 - o Via enzym dat mangaanionen bevat: stabilisatie enolaatanion

β -plaats anion coördinatie met metaalionen: stabilisatie

enzym *Isocitraatdehydrogenase*

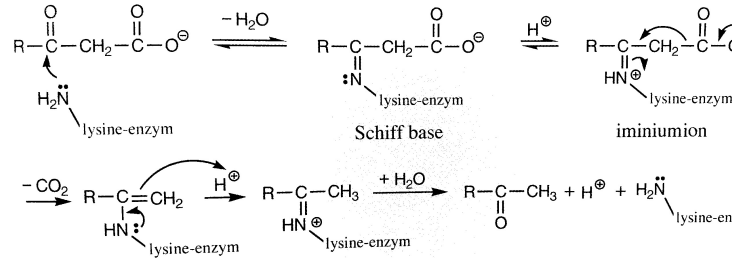


β -carbonzuren op β -carbonylgroep positief geladen functie creëren die e^- opneemt
 $\Rightarrow$ Decarboxylering gaat beter op

MAAR: carbonylgroep niet erg basisch, eerder carboxylaatanion opname elektronen

OPLOSSING

- ketofunctie $\rightarrow$ **schiff-base** (=imine), basisch: protonering tot iminiumion
- Deze groep e^- opnemen bij decarboxylering

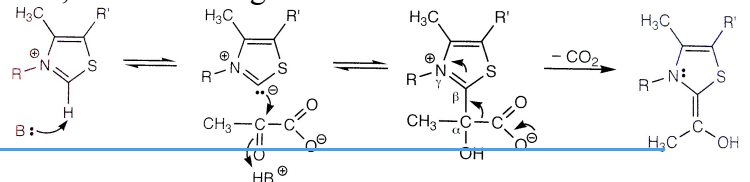


Decarboxylering van α -ketocarbonsuren – werkingsmechanisme thiaminepyrofosfaat

Metabolisme: verwijdering carboxylaategroep op α -plaats tov carbonylfunctie
 (pyrodruivenzuur: omzetting tot azijnzuur, krebs: α -ketoglutaraat tot succinaat)

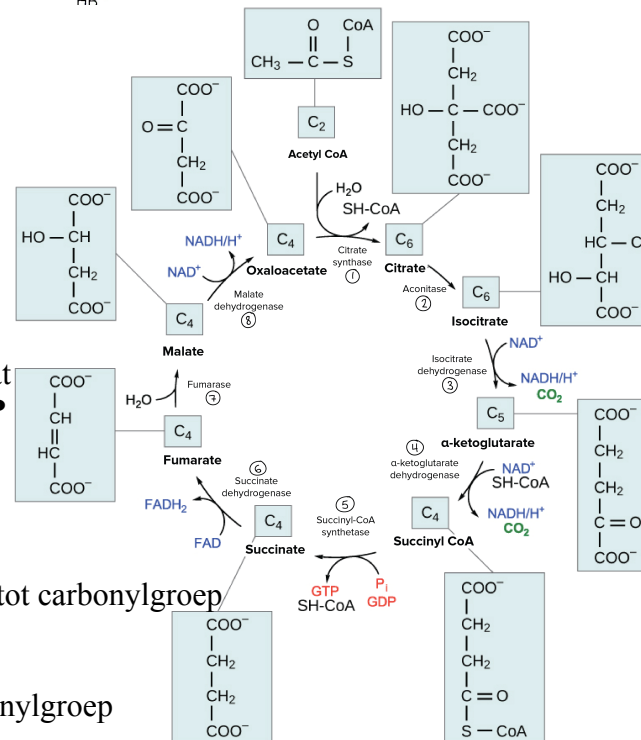
Hulpreagens: Coënzym

- $\Rightarrow$ Situatie scheppen vrije e^- goed opgevangen: iminiumfunctie creëren op β -plaats
- o Coënzym: **thiaminepyrofosfaat**; thiazoliumring is functioneel
- o γ -plaats: N^+ neemt e^- op

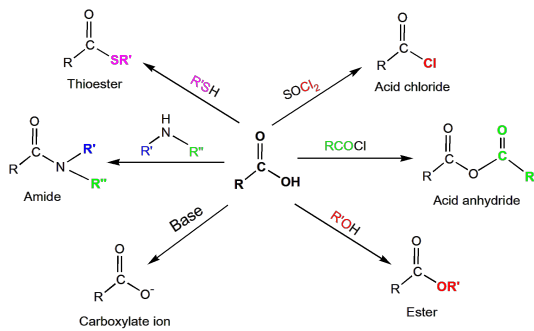


Citroenzuurcyclus

1. **Citraat** $\rightarrow$ cis-aconitaat : dehydratatie
2. Cis-aconitaat $\rightarrow$ isocitraat : hydratatie
 $+ \text{H}_2\text{O}$
3. Isocitraat $\rightarrow$ oxalosuccinaat : oxidatie -OH
 $- \text{NADH} \rightarrow 3 \text{ ATP}$
4. Oxalosuccinaat $\rightarrow$ α -ketoglutaraat
 - a. Decarbox. carboxylaategroep β
 $- \text{CO}_2$
5. α -ketoglutaraat $\rightarrow$ succinaat
 - a. Oxid. carboxylatie viathiaminepyrofosfaat
 $+ \text{CoASH} - \text{CO}_2 \& \text{ NADH} \rightarrow 3 \text{ ATP}$
6. Succinaat $\rightarrow$ Fumaraat : Dehydrogenatie
 $- \text{CoASH} \& \text{ ATP}$
7. Fumaraat $\rightarrow$ Malaat: hydratatie
 $+ \text{H}_2\text{O}$
8. Malaat $\rightarrow$ Oxaloacetaat : oxidatie malaatgroep tot carbonylgroep
 $- \text{NADH} \rightarrow 3 \text{ ATP}$
9. Oxaloacetaat $\rightarrow$ **citraat**
 - a. Nucleofiele additie acetyl-CoA aan carbonylgroep



Derivaten van carbonzuren



Acylgroep: $R-(C=O)-$

Acetylgroep: $CH_3-(C=O)-$

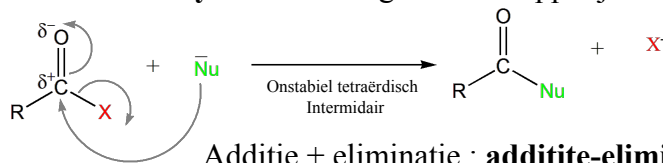
Acyloxygroep: $R-(C=O)-O-$

Zuurstof: acylzuurstofatoom

Zuurstof: alkyloxyzuurstofatoom

De nucleofiele acylsubstitutie AE_N

Nucleofiele acylsubstitutie: gemeenschappelijk alle carbonzuurderivaten



Additie + eliminatie : **additie-eliminatie-mechanisme**

Acid derivative

Reactiviteit ~ basesterkte vertrekkende groep

- Zuurchloriden & anhydriden: Cl^- & $R-COO^-$ zeer goed vertrekkend $\rightarrow$ zeer reactief
- Ester & amiden: $R-O^-$ & R_2N^- slecht vertrekkend + mesomeer gestab. $\rightarrow$ minder actief
 - o Thioesters reactiever: 3p-orbitalen zwavel $\neq$ goede interactie 2p-carbonyl

Zuurchloriden

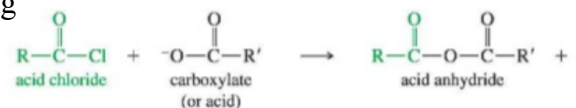
Meest toegepaste zuurhalegonide

Zeer reactief: bij contact lucht meteen omzet tot zoutzuur + carbonzuur

- Reageren volgens additie-eliminatie-mechanisme, zeer kort intermediair
 - o Want Cl^- goed vertrekkend, makkelijk uit tetraëdisch intermediair

Anhydriden

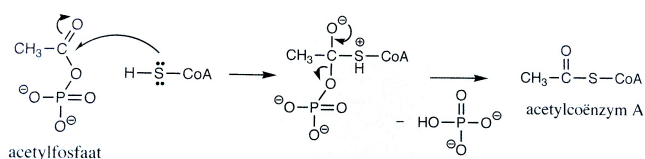
1. Rechtstreeks uit carbonzuur: dehydratatie bij verhitting
2. Zuurchloride + carboxylaatanion $\rightarrow$ anhydride
 - a. Anhydride + alcohol: ester (acylering alcohol)



Acetylfosfaat: gemengd anhydride – azijnzuur & fosforzuur

- Belangrijk in acetylering CoA tot acetyl-CoA
 - o Fosfaatdianion als goede vertrekkende groep

$\Rightarrow$ Additie-eliminatie-mechanisme



Esters

Natuur: geur- en smaakstoffen (wasse, oliën, vetten)

Geur: mengsel vluchtige esters, aldehyde, ketonen, alcoholen & koolwaterstoffen

- Zeer complexe samenstelling

Hydrolyse esters

Esters reageren vlot met sterke :Nu^-

- Basische hydrolyse (= verzeping), ester $\rightarrow$ carboxylaatanion + alcohol
 - Additie-eliminatie-mechanisme
 - Sneller dan zuur: aflopende reactie naar stabiel carboxylaatanion
- Zuurgekatalyseerd: omgekeerd zuurgekat. Vorming

Omestering

Onder zuur/base reageren met alcohol $\rightarrow$ ander ester

- Base gekat.: met alcoholaatanion als base (nieuwe) + grote overmaat alcohol
 - Additie-eliminatie-mechanisme
- Zuur gekat: aanval nieuwe alcohol op protoneerde carbonylgroep
 - + protonuitwisseling & vertrekken oude alcohol

Aminolyse

Belangrijk bij eiwitsynthese

Esters + ammoniak/amine $\rightarrow$ amide (additie-elimin.)

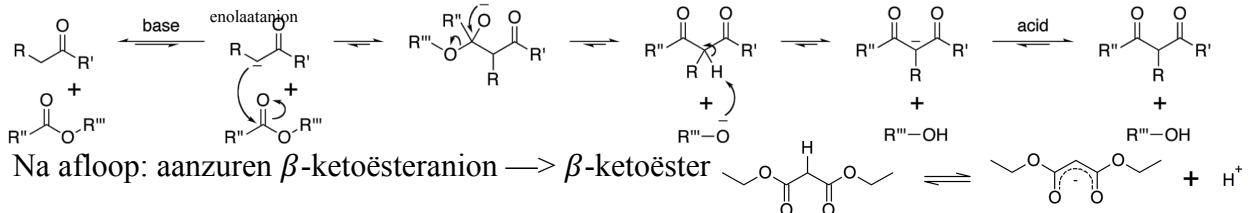
- uittreden alcohol + aanval aminen op carbonylgroep

Estercondensatie – CLAISEN-CONDENSATIE

Meeste esters: H-atomen aan α -koolstofatoom naast carbonylgroep

= redelijk zuur, anionen bij deprotonatie meer gestabiliseerd met carbonylgroep

- via sterke base: α -koolstofatoom abstractie $\rightarrow$ enolaatanion



- Noodzakelijk als sterke base zelfde alcoholaatanion nemen als alcoholgroep in ester!
 - Anders mengsel moeilijk te scheiden ketoesters
 - Gebruik NaOH: verzeping (dus niet gebruiken)

Van Thioësters: sleutelreactie vetzuursynthese $\Rightarrow$ condensatie acetyl-CoA $\Rightarrow$ vetzuurketens

Thioësters – Functie acetyl-CoA

Zelfde als gewone esters maar hogere reactiviteit

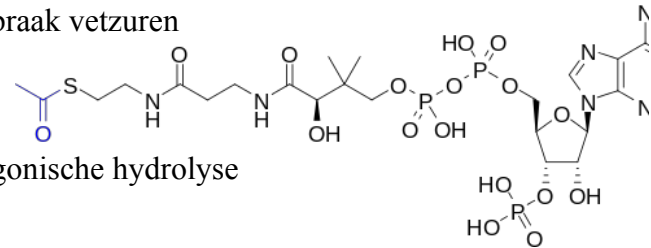
- Door geringere stabiliteit van thioëster door mesomerie + betere vertrekkend anion

Thioëster van azijnzuur met CoA: acetyl-CoA

- Centrale rol in metabolisme mens: opbouw + afbraak vetzuren

Acetylgroep (blauw) gebonden met sulfhydryl

- R-S-H substituent van β -mercaptoethylamine
 - o Energetische binding: 2p met 3p $\rightarrow$ exergonische hydrolyse



Amiden

Neutrale verbinding ~ alcohol, water

Binding aminozuren in eiwit = **peptidebinding** = **amidebinding**, C—N

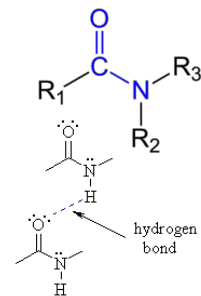
- Amiden model voor eiwitten

Sterke **polaire** verbindingen: sterke H-bruggen

- Hoog smelt- & kookpunt

Zwakkere basen vrije e^- paar op N niet beschikbaar door mesomerie

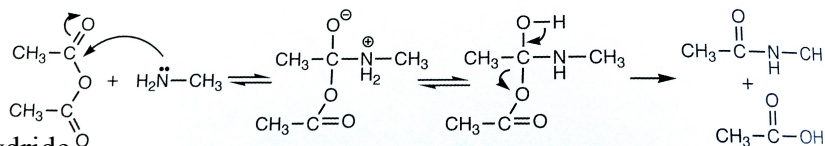
- δ^+ -N-atoom: geen neiging tot binden
- protonering bij voorkeur op O-atoom carbonylgroep
- Vlakke structuur: N—C binding gedraagt zich als N=C, hindering voor rotatie



Synthese amiden

1. Amine + zuurchloride $\rightarrow$ amide
2. Amine + anhydride $\rightarrow$ amide
3. Esters $\xrightarrow{\text{aminolyse}}$ amiden

a. Methylamine + azijnzuurhydride

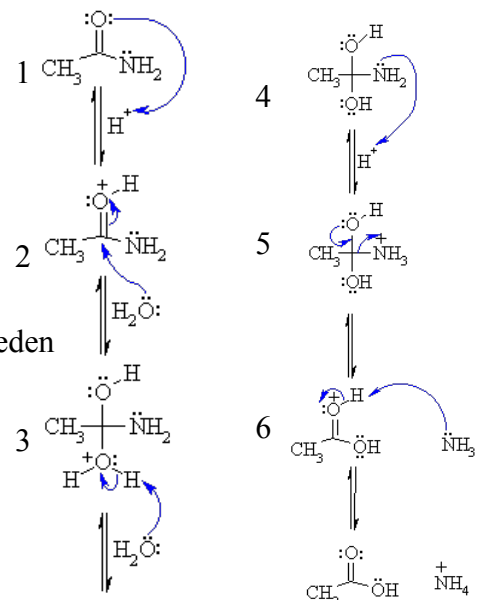


Hydrolyse amiden

Belangrijkste reactie amiden

Zuur milieu

1. Z/B-reactie: zwakke $:\text{Nu}^-$ & arm electroofiel
 - a. Amide activeren: protonatie amidecarbonyl
2. O van H_2O valt C in $\text{C}=\text{O}$ aan, e^- naar oxoniumion
 - a. **Tetraëder intermediair**
3. Z/B-reactie: deprotoneer zuurstof $\rightarrow$ neutraliseren
4. Z/B-reactie, NH_2^- moet uittreden
 - a. goede uittredende groep maken door protonatie
5. e^- aanliggende zuurstof gebruiken om groep te laden uittreden
 - a. treedt uit als ammoniumgroep (neutraal)
6. Z/B-reactie: deprotonatie oxoniumion
 - a. Carbonylgroep vorming en ammoniak



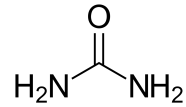
Derivaten van koolzuur

Koolzuur & derivaten: verbindingen met koolstof in hoogste oxidatiestaat

- Koolzuur $\neq$ stabiel $\Rightarrow$ CO_2 & H_2O ; carbaminezuur $\Rightarrow$ NH_3 & CO_2

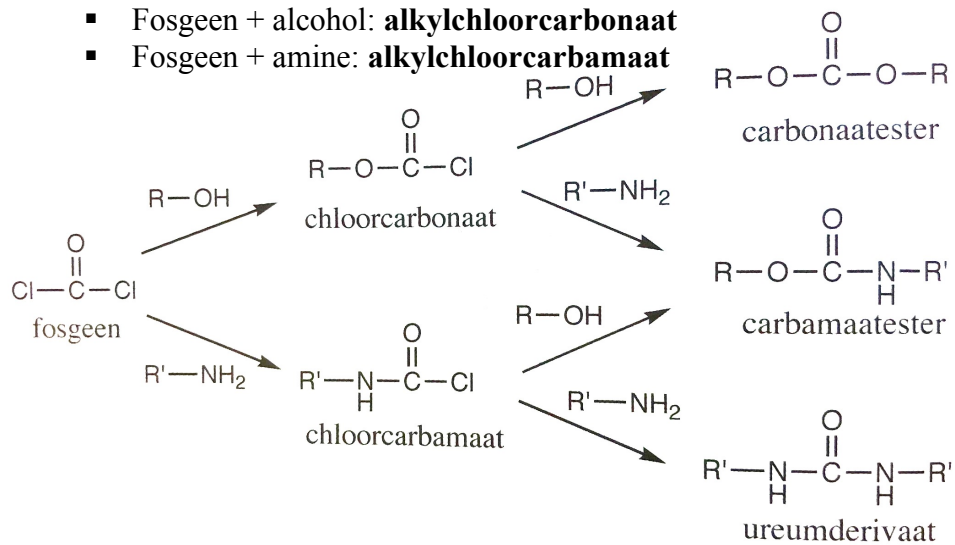
Ureum, diamide koolzuur

- Bijzonder stabiel, sterk polair
- Goede donor- & acceptor-plaatsen: sterke H-bruggen
- Hele hoge oplosbaarheid in water



Carbonaatesters & carbamaatesters: stabiel

- Synthese oa uit **fosgeen** = dizuurchloride v/koolzuur
 - o Zeer reactief, reageren met alcoholen & aminen
 - Fosgeen + alcohol: **alkylchloorcarbonaat**
 - Fosgeen + amine: **alkylchloorcarbamaat**



Lipiden

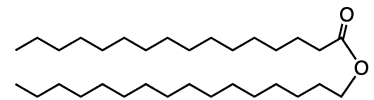
Vetten: Wassen, zepen, detergentia & fosfolipiden

- Allen 1 of meer **apolaire** alkylketen

Wassen

> Esters van hogere vetzuren met hogere alcoholen (vaak mengsels)

- Smeltpunt/hardheid $\sim$ lengte alkaanketens
- Smeltpunt $\pm$ esterfunctie in keten



Vogels: waterafstotende vorm > stuiklier, problemen bij aanraking olie $\rightarrow$ waslaag mee weg

- Octadecyl-2-methylhexanoaat

Oliën & vetten

Eenvoudige isolering: oudheid gekend

= **esters van glycerol & vetzuren**

Nomenclatuur & structuur glyceriden

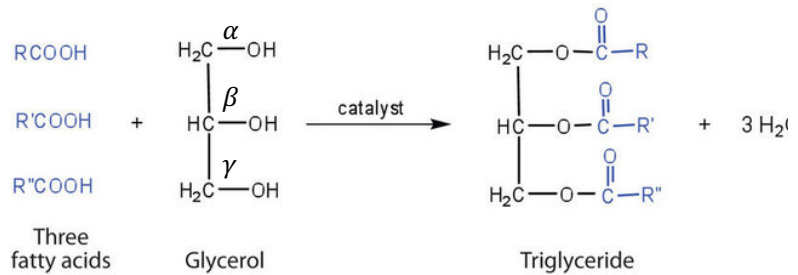
Glyceriden: oliën/vetten

Mono-glyceride: verestering van $\alpha/\beta/\gamma$ -OH

Di-glyceride: verestering van 2/3-OH

Triglyceride: verestering van alle -OH

- Komt meeste voor



Vetzuurgedeelte: lange onvertakte, even aantal C-atomen, vooral 12/14/16/18C-atomen

- **0 tot 3 dubbele bindingen: cis-config**

Nomenclatuur ~ carbonzuren: 16 C-atomen = hexadecaanzuur

- dubbele bindingen: -eenzuur, -ieenzuur, -trieenzuur
 - o aangeduid met Δ (cis- Δ^9 = cis dubbele binding op C₉)

C	=	Systematische naam	Triviale naam
12	0	Dodecaanzuur	Laurinezuur
14	0	Tetradecaanzuur	Myristinezuur
16	0	Hexadecaanzuur	Palmitinezuur
18	0	Octadecaanzuur	Stearinezuur
16	1	Cis- Δ^9 -hexadecenezuur	Palmiteenzuur
18	1	cis- Δ^9 -octadecenezuur	Oliezuur
18	1	12-hydroxy-cis- Δ^9 -octadecenezuur	Ricinolzuur
18	2	Cis,cis- Δ^9,Δ^{12} -octadecadienezuur	Linolzuur
18	3	All cis- $\Delta^9,\Delta^{12},\Delta^{15}$ -octadecatrienezuur	linoleenzuur

De onverzadigdheid van oliën & vetten

Verzadigd vet: hoger smeltpunt

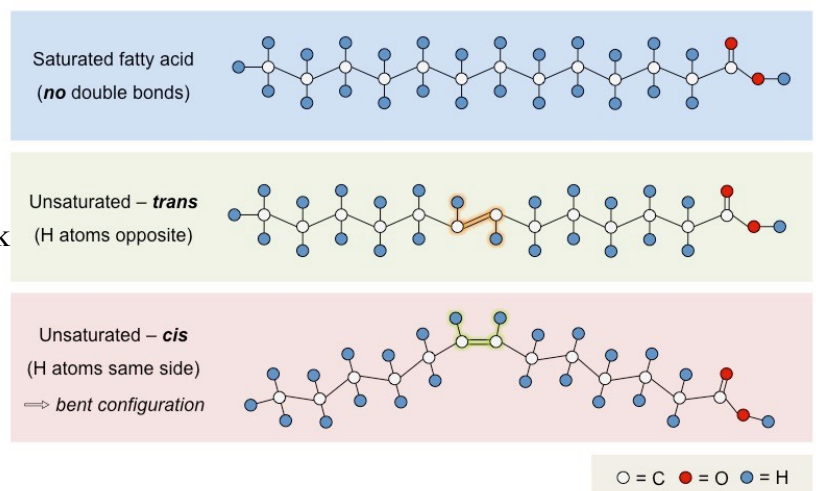
- geen dubbele bindingen
- compacte stapeling mogelijk

Onverzadigd vet: lager smeltpunt

- minstens 1 dubbele binding
- geen compacte stapeling mogelijk
- 'essentiële vetzuren'

Hydrogenering olieën

- ⇒ stijging onverz., smeltpunt stijgt
- Harden => margarine



Oxidatie van oliën & vetten – Ranzigheid

= *harden*, = *hydrogeneren*

Meervoudig onverzadigde vetzuren: in verf/vernis want via O₂ hard gemaakt tot bescherming

Oxidatieve afbraak: oorzaak ranzig boter/vet, luchtoxidatie allylplaatsen: hydroperoxiden

- Verder reageren → splits alkylketen in mengsels aldehyden etc. = onaangename geur
- **Anti-oxidant:** vertraagt proces, natuurlijk **Vitamine E/C**

Prostaglandines: vetzuurderivaat, staat in voor bloeddrukregulatie, spiercontractie, ...

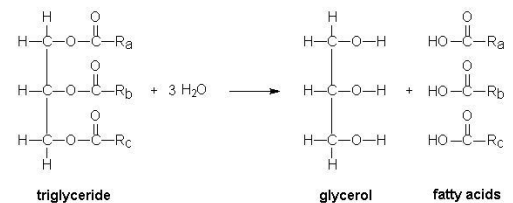
- Oxidatiereactie meervoudige onverzadigde vetzuren → cyclisatie

Hydrolyse van oliën & vetten

Behoudbaarheid belangrijk

Hydrolyse: enzymatische katalyse (lipase / bacterie)

- Vrijkomen vetzuren
 - Lagere vetzuren: redelijk vluchtig, onaangename geur
- ⇒ **Ranzigheid ~ hydrolyse én oxidatie**



Verzeeping glyceriden tot glycerol & vetzure zouten, mbhv natrium-/kaliumhydroxide

Omestering oliën & vetten

Omestering mogelijk bij invloed base/zuur en met ethanol/methanol

- Algemene omestering, geeft vluchterige esters dan vetzuur (beter voor gaschromat.)
- Vormt glycerol & methyl-/ethylesters

Analyse oliën & vetten

Aanwezigheid dubbele bindingen & estergroepen

1. Mate onverzadigdheid ~ **joodgetal**
 - a. Hoeveelheid jood addeerd kan worden aan 100g olie/vet
 - b. $\frac{100}{M} \times n \text{ mol } I_2$
2. **Verzepingsgetal**
 - a. Hoeveel mg KOH nodig om 1g vet te verzeppen
 - b. Maat voor molaire massa v/h vet → gemiddelde vetzuurketenlengte
 - c. Hoe groter molaire massa, hoe kleiner verzepingsgetal

Kwantitatieve analyse: gas-vloeistofchromatografie (GLC)

- Omzetting triglyceride tot glycerol + methylester v/d vetzuren voor bruikbaar GLC
 - o Plaatsen methylester op gaschromatogram (& opp.) ~ vetzuursamenstelling

Biosynthese van vetzuren

Biosynthese: manier organisme om energie op slaan + bouwstenen celmembraan

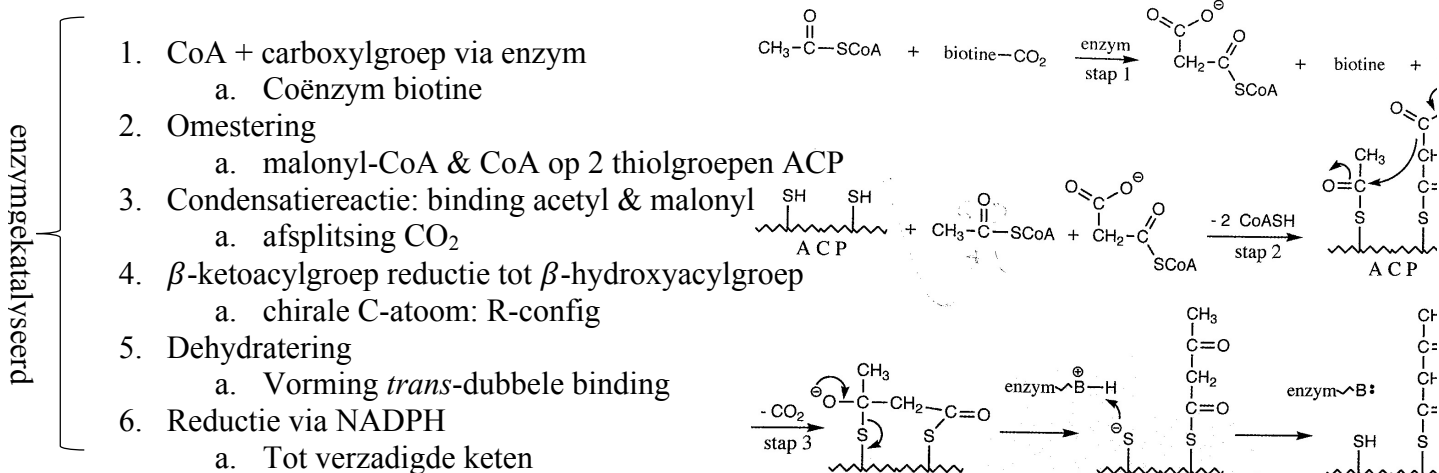
- Vindt plaats op **celmembraan in endoplasmatisch reticulum**

Vetzuren worden opgebouwd uit **acetyleenheden**

- Deze worden doorheen cyclus als thioëster overgedragen op synthese-eiwit (ACP)
- Elke cyclus: 1 acetylgroep aan vetzuurketen gekoppeld via **Claisen-type condensatie**

Vòòr condensatie: omzetting enolaatanion, abstractie proton met sterke base

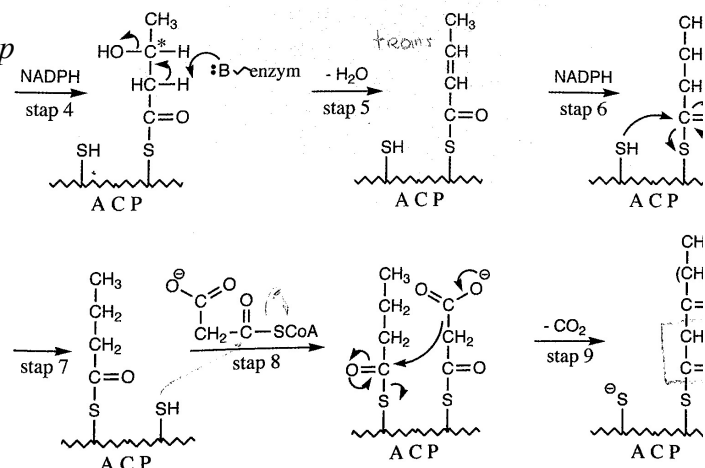
- Biosynthese: **neutraal milieu**, generatie enolaatanion
 - o decarboxylatie v/h malonaatanion: neg. lading vòòr condensatie op anion



Volgende cyclus nieuwe inbouw acetyleenheid

eerst butyrylgroep omestering op andere thiolgroep

7. Omestering butyrylgroep
 - a. Op andere thiolgroep
8. Additie malonylgroep op thiolgroep
 - a. Want vrijkomen thiolgroep
9. Volgende Claisen-type condensatie



Meestal 7 cycli: palmitaat verwijdering van eiwit

Afbraak vetzuren

Opgeslagen energie omzet tot acetyl-CoA voor verbranding in citroenzuurcyclus → CO₂

± omgekeerde synthese: 1 molecule palmitaat (C₁₆ geeft 135 moleculen ATP)

- o Verschillen met synthese
 - vindt plaats in mitochondriën
 - vetzuurverestering met CoA, niet met ACP
 - Andere coënzymen, intermediair β-hydroxyacylderivaat S-config
 - Laatste stap: retro-claisen-condensatie, afsplitsing acetyl-CoA

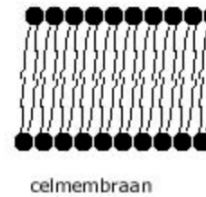
Fosfolipiden

Moleculen met lang **apolair** vetzuurgedeelte + **hydrofiel** gedeelte via fosfaatester gebonden

- Voornaamste: fosfoglyceriden, ±staafvormige moleculen, parallel naast elkaar

Membranen > fosfoglyceriden & eitwitten

- In waterige omgeving: associatie apolaire keten ->
- Hydrofobe interactie + VDW-krachten
- ⇒ Dichte pakking ketens, **fosfolipide dubbellaag**



Daarnaast gunstige elektrostatische interacties + waterstofbruggen tussen polaire hoofden

- ⇒ Stabilisatie dubbellaag

Zepen

Zepen: natrium-/kalium-/ammoniumzouten van vetzuren

- Bereiding: basische hydrolyse oliën & vetten

Natriumzoute: verwerking tot *harde zeep*

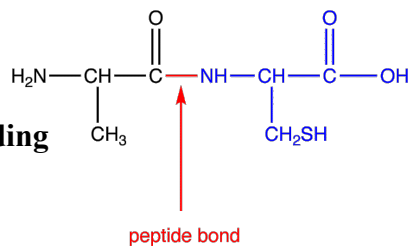
Kaliumzouten: houden meer water vast, verwerking in *vloeibare zeep*

Aminozuren & eiwitten

Eiwitten = proteïnen

Opbouw eiwitten: α -aminozuren

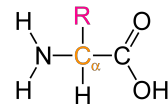
- Aminozuren verbonden door **peptidebinding**



α -aminozuren

In eiwitten: α -aminocarbonzuren

- Aminogroep (H_2N) & carboxylgroep (COOH) aan zelfde koolstof
- R-groep bepaalt eigenschappen aminozuur
- Allen buiten cysteine S-configuratie



20 verschillende aminozuren: $\text{H}_2\text{NCHRCOOH}$

STRUCTUREN VANBUITEN KENNEN

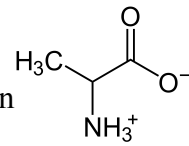
Zijketen:

- Apolair: Gly, Ala, Val, Leu, Ile (isoleucine), Phe, Trp, Pro,
- Hydroxylgroep: Ser, Thr, Tyr
- Carboxylgroep: Asp, Glu
- Amidegroep: Asn, Gln
- Basische groep: Lys, His, Arg
- Zwavelbevattende groep: Cys, Met

Zure & basische eigenschappen van α -aminozuren

Zure $-\text{COOH}$ én basische $-\text{NH}_2$ in aminozuur

⇒ Z/B-reactie intramoleculair: overdracht proton, vorming zwitterion



Heeft netto geen lading, elektrisch neutraal

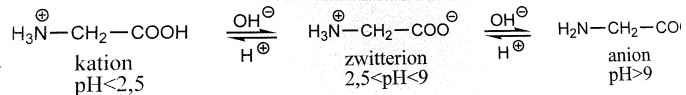
- Aminozyuren komen ook voor in kristalvorm als zwitterion: zoutachtige eigenschappen
- Hoge smelttemperatuur: 200°C

Toevoegen zuur aan zwitterion: protonering $-\text{COO}^-$

⇒ Netto positieve lading

Toevoegen base aan zwitterion: deprotonering $-\text{NH}_3^+$

⇒ Netto negatieve lading



Iso-elektrisch punt: wanneer aminozuur geen netto lading heeft, $\text{pI} = \frac{\text{pK}_1 + \text{pK}_2}{2}$

- Bruikbaar bij scheiden mengsel aminozyuren: papierelektroforese

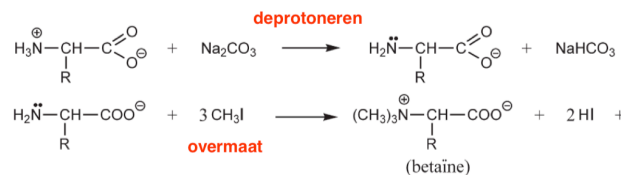
Andere scheidingsmethode: ionenuitwisselingskolom

- Mengsel geschieden over kolom van polymeermateriaal met geladen zijgroepen
- Veel gebruikt: veel fenylgroepen gesulfoneerd = sterke zure groep, anion voorkomend
 - o Doorlopen mengsel: tegenionen $-\text{SO}_3^-$ (Na^+/H^+) vervangen door H_3N^+ -groep

Reacties van α -aminozyuren

Aminozyuren: aminogroep én carbonzuurgroep

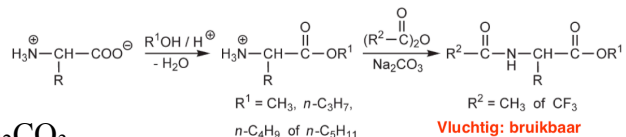
- Vertonen reacties van deze functionele groepen



Methylering: deprotonatie (Na_2CO_3) + alkylhalogonide

- Aminozyurgroep als nucleofiel optreden
- Verschil met amidefunctie waar e^- -paar niet beschikbaar is

Acylering: deprotonatie gevolgd door AE_N



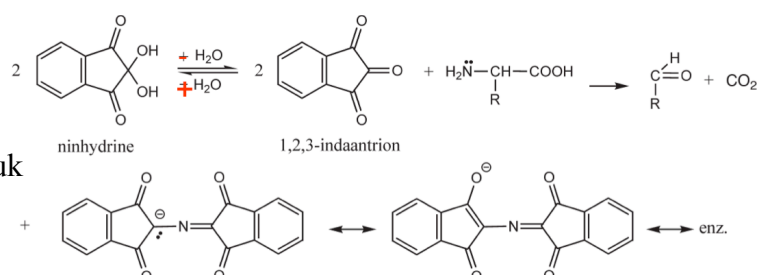
- Makkelijk met anhydride & Na_2CO_3
- Of met *verestering*: met anhydride Na_2CO_3
- Omzetten nt-vluchtige zwitterionen omzetten tot vluchtige aminozyurderivaten
 - o F-bevattende acylgroep: handig voor detectoren, kunnen lage conc. bepalen

Ninhydrinereactie

= zeer gevoelige kleurreactie voor α -aminozyuren

Ninhydrine in oplossing evenwicht met triketon (hierin zeer reactieve carbonylgroep)

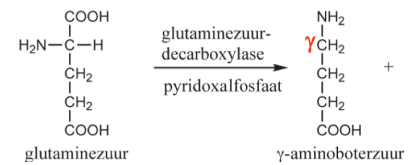
- Op reactieve carbonylgroep: aanval NH_2 -groep → vorming gekleurd anion
- Anion: sterk blauwpaars
 - o = mesomeer stab.



Forensisch onderzoek:

- ninhydrine bindt met AZ vingerafdruk

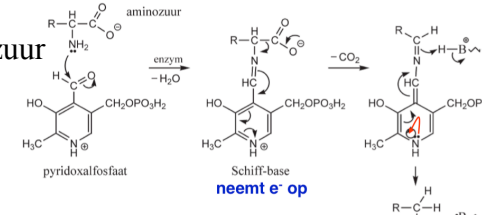
Reacties van aminozuren in biosystemen



Niet te gebruiken AZ voor biosynthese: direct gebruik in energie-opleverende reacties

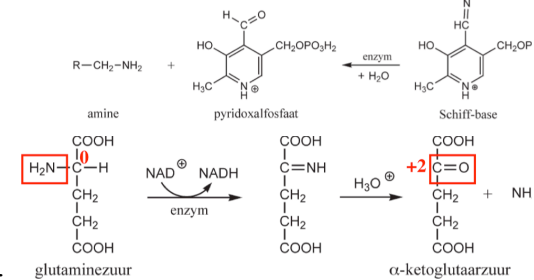
1. Decarboxylering: mbhv decarboxylase enzym bv. Glutaminezuur

- Nood aan coënzym pyridoxalfosfaat
- Schiff-base vorming
 - + decarboxylering
 - + hydrolyse 2^{de} schiff-base



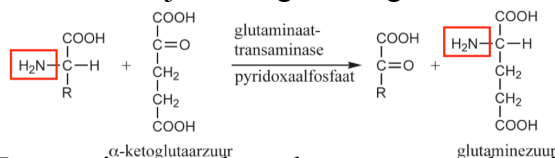
2. Deaminering: oxidatieve meest voorkomend

- Oxidatie aminogroep tot iminogroep
- NAD⁺ accepteert waterstof
- Imine hydrolyse tot carbonylgroep + NH₄⁺

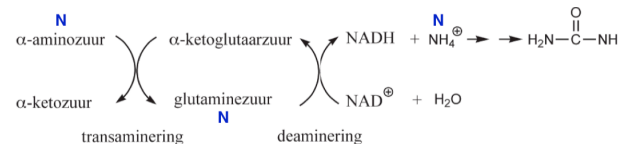


3. Transaminering: gekoppeld aan deaminering

- 2 verbindingen amino- met carbonylgroep uitwiss.
- Gebruikt voor aminozuursynthese
- GlutamineZtransaminase*: katalyse overdracht aminogroep naar α -ketocarboxylaat
 - Hierbij vorming α -ketoglutaarzuur + nieuw aminozuur



- Transamin met α -ketoglutaarzuur + deaminering gevormd glutaminezuur
=overtollig N in lichaam wegwerking: ammoniumion tot ureum = urine



Peptiden

Aminogroep AZ + carboxylgroep: afsplitsing water $\rightarrow$ amidebinding $\Rightarrow$ polypep. (~lengte)

Keten links met vrije NH₂-groep: **N-terminale / Basische eind**

Keten eindigt met zure COOH-groep: **C-terminale / Zure eind**

Anders gebonden AZ^{en}: ander peptide!

- Peptide: relatief korte ketens $\Rightarrow$ belangrijke hormonen
 - Oxytocine (plezier): door hypofyse, trekt uterus samen
 - Vasopressine: door hypofyse, regulatie vloeistof
- Keten 20 gebonden AZ: 2×10^8 combinatiemogelijkheden $\Rightarrow$ 'taal' ~ alfabet

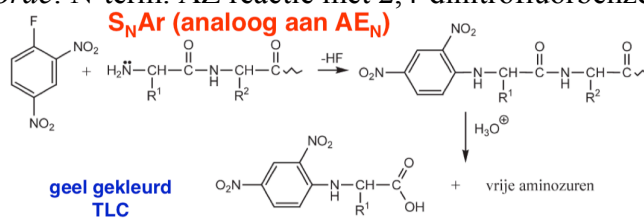
Reductie -S-S- brug
 $\Rightarrow$ SH-groepen
 $\Rightarrow$ Functie verlorer

Insuline: alvleesklier secretie door eilandjes langerhans, glucosestofwisseling

- > 2 peptideketens verbonden door 2x -S-S-

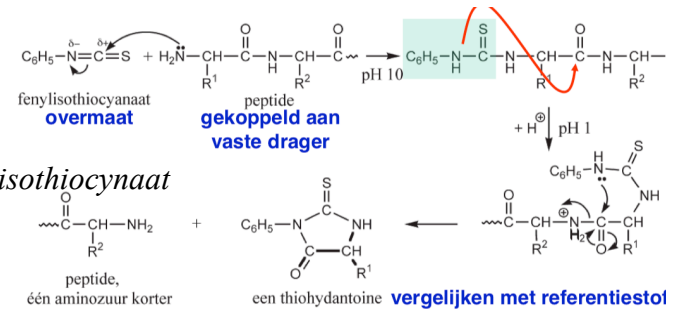
Analyse peptiden

- Aminozuursamenstelling*: complete hydrolyse dr zuur/base, autom. AZ-analysator
- Aminozuurvolgorde*: N-term. AZ reactie met 2,4-dinitrofluorbenzeen **Sanger-reagens**



Edman-degradatie: N-terminaal AZ reactie met *fenylisothiocynaat*

- N-term. Afsplitsing → inactieve peptideketen
- Voordeel: niet-destructief

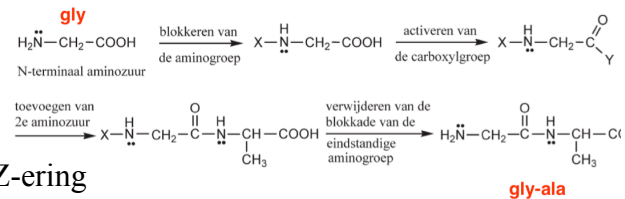


Synthese van peptiden

Geen gemakkelijke vorming amidebindingen tssn AZ-en

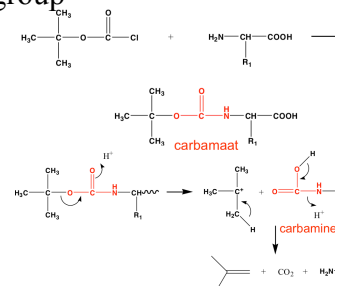
- ⇒ reactief maken carbonzuurgroep
 - o gemakkelijker reactie met aminogroep

Dan ook blokkering aminogroep AZ nodig, anders polyAZ-ering



Schutgroep X moet Nu⁻ zijn om -NH₂ uit te schakelen + gemakkelijke leaving group

- HCl niet: amine → amide, ≠ selectief te verwijderen
- *Tert*-butyloxycarbonylchloride (BOX), vormt carbamaat
 - o Vlot te verwijderen: vormt goed gestab carbokaat

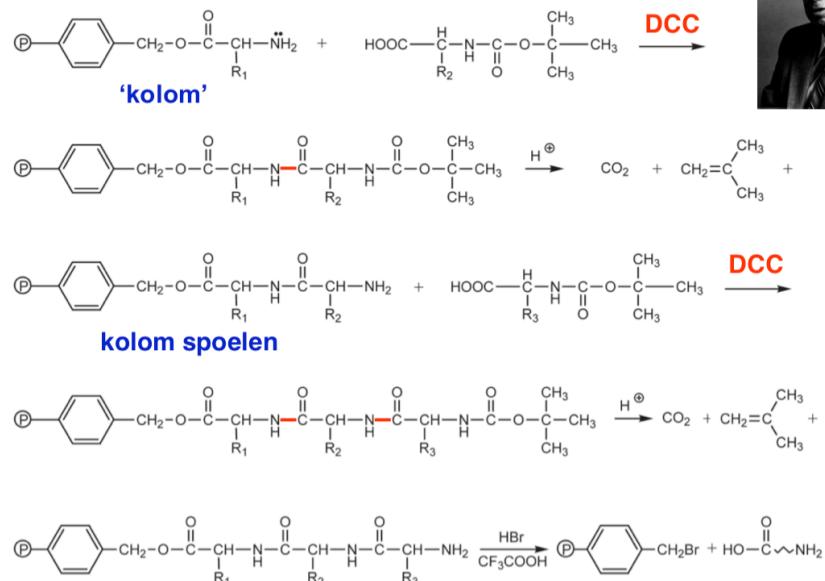


Activerende Y-groep: carboxylgroep → p-nitrofenylester

- DDC: dicyclohexycarbodiimide, activeert zuurgroep + bindt water

Elegante methode: **Merrifield's vaste-fasepeptidesynthese**

- voordeel: simplificatie isolatie/zuivering producten na elke stap
- COOH-groep v/ C-term. AZ binding aan onoplosbaar polymeer



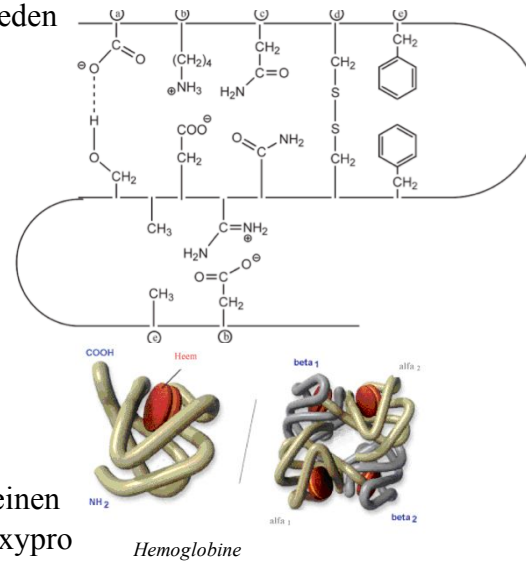
Structuur eiwitten

1. Fibrillaire eiwitten: vezelachtig, bouw materiaal, onoplosbaar H₂O, stabiel bij ΔT/pH
2. Globulaire eiwitten: regulerende functie, oplosbaar H₂O, gevoelig voor ΔT/pH

3D-structuur: primair, secundair, tertiair, quaternair

- Secundair: vlakke peptidegroep, *trans*, vrije rotatie rond C_α-bindingen
 - o Sterke H-bruggen tssn peptidegroepen: α-helix
 - o β-plaat: antiparallel, 'golfplaat'

- Tertiair: verder opgevouwen keten, kan gevolg zijn van anomalie secundaire
 - o Proline in keten: cyclische structuur, past slecht in helix
 - Fungeert *niet* als H-brugdonor => 'knik' optreden
 - o Bijgehouden door interacties zijketen AZ-eenheden
 - a. H-bruggen
 - b. Elektrostatische interacties
 - c. Dipoolinteracties
 - d. Disulfidebruggen
 - e. VDW- & hydrofobe interacties
- Quaternaire structuur: complex tussen ketens
 - o Ook tssn. niet-eiwit gedeelte bv. **Hemoglobine**



Voorbeelden

- Keratine: secundair, haar/nagels, 11% Cysteïne
- Fibroïne: zijdevezel, repeterend β -plaatdomeinen
 - o Rekbaarheid door tussenliggende niet- β -plaatdomeinen
- Collageen: kraakbeen, bot; 33% Gly, 14% Pro, 9% Hydroxypro
 - o 3 linksdraaiend helices: vormen rechtsdraaiende helix
 - bij elkaar gehouden door H-bruggen
 - o **Gelatine**: deel gehydrolyseerd collageen

Denatureren van eiwitten

= **coaguleren**

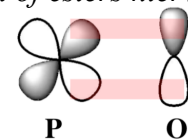
Ruimtelijke structuren: eigenschappen & werking verloren

- $\Delta T/pH$, zware metalen, bestraling, vibratie, oxi/red, detergenten/solventen
- Enzymen makkelijker dan eiwitten, geen -S-S-bruggen
- Stollen eiwit, enzyminactivatie, bacteriën doden (hitte/70% EtOH)

Fosfaat en fosfaatesters

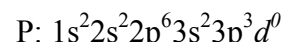
Fosfor: in alle levende weefsels als orthofosfaat, pyrofosfaat, trifosfaat of esters hiervan

- Voor energietransport, energiebron & activeren verbindingen



Binding: 3s en 3p orbitalen vormen 4 sp^3 hybride orbitalen

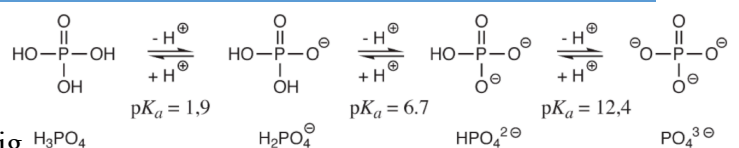
- Dubbele binding: valentie-electron P promoot tot d-orbitaal
- D-orbitaal π -binding met p-orbitaal O => P met 10 elektronen errond



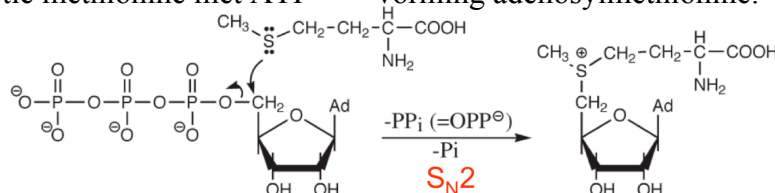
Orthofosfaten, pyrofosfaten & trifosfaten

Orthofosforzuur: sterk zuur, geïoniseerd

- $pH > 4$, niet meer aanwezig
- pH neutraal: mono- dianion aanwezig

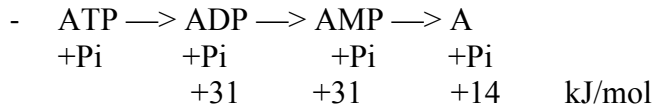


Pi: mengsel orthofosfaatanionen, geen uitspraak over ionisatie



Fosforyleringspotentiaal

Bepaalde fosfaatverbindingen bij hydrolyse grote hoeveelheid energie vrijdag

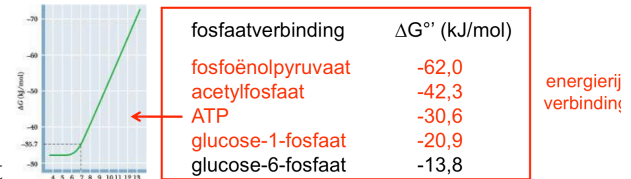


= energie 'shuttles' in cel, hoge energie vrijkomt bij hydrolyse door:

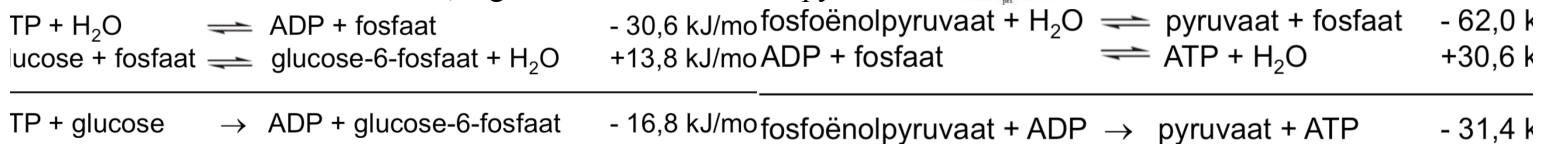
- Vermindering afstoting O^- & product gestabiliseerd door mesomerie/tautomerie
- *Entropie* na reactie is hoger

fosforylerend reagens optreden: **fosforyleringspotentiaal**

- = standaard vrije energie voor hydrolyse ΔG°



ATP voert meestal uit, regeneratie mbhv fosfoenolpyruvaat



Enzymen, coënzymen & vitaminen

Cel in staat grote verscheidenheid aan reacties: efficiënte + specificiteit

- **enzymen** zetten verbindingen om tot **substraten**

Enzym is een eiwit dat substraatspecifiek omzetting katalyseert

- bv. Koolzuuranhydrase: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ 10 miljoen keer sneller
 - o Rode bloedlichaampjes bevatten hier veel van
- Bv. Cholinesterase: doorgeven zenuwprikkels

Enzymstructuur

Molecuulmasse/structuur: grote variëteit

- Ribonuclease: hydrolyseert nucleinezuren die ribosering bevatten
 - o Relatief klein eiwit: molecuulmassa 13700u, 1 polypeptideketen
- Aldolase: glucosemetabolisme, zeer ingewikkeld
 - o 4 subeenheden van 40k u, structuur veranderd ~ plaats in lichaam
- Pyruvaatdehydrogenase: katalyseert pyruvaat $\longrightarrow$ acetyl-CoA
 - o Multi-enzymcomplex veel cohesie, 10milj u, minst. 42 ketens

Enzymcofactoren

Naast polypeptidegedeelte ook *niet-proteïnecomponent* voor uitvoering werking

- = cofactor: wanneer nodig $\Rightarrow$ eiwitgedeelte **apoënzym** genoemd

proteïne		cofactor		actieve enzym
apoënzym	+	metaalion-activator	$\rightarrow$	enzym (metalloënzym)
apoënzym	+	coënzym	$\rightarrow$	enzym (holoënzym)

Veel enzymen: organisch reagens nodig —> **coënzym**

- verbinding die groep overdraagt naar substraat, zelf niet specifiek
 - o combinatie coënzym+enzym bepaalt specificiteit

Cofactor via covalente binding aan enzym: **prosthetische groep**

- heemgroep aan cytochromen & hemoglobine

Vervangen enzymen: nood aan essentiële **vitaminen**

- kunnen niet door organisme zelf gemaakt worden: opname voedsel (dagelijks)

Nomenclatuur & indeling enzymen

Hoofdgroepen	Reacties die ze katalyseren	Coënzymen
<i>Oxidoreductasen</i>	Redoxprocessen: hydrogenase, oxidasen, reductasen, transhydrogenasen & hydroxylasen	NAD⁺ & FAD
<i>Transferasen</i>	Groepsoverdracht; transfosfatasen (kinasen) en transaminasen	Pyridoxalfosfaat
<i>Hydrolase</i>	Hydrolyse reacties: peptidase, esterase, glycosidasen & fosfatasen	Geen coënzym nodig: water als reagens
<i>Lyasen</i>	Splitsing C-C-, C-O-, N-O-bindingen dmv eliminreacties: decarboxylasen, dehydratasen	CoA, thiaminepyrofosfaat
<i>Isomerasen</i>	Isomerisatiereacties: racemasen, epimerasen bv. in glycolyse	Fosfohexose-isomerase (in glycolyse omzetting glucose-6-fosfaat tot fructose-6-fosfaat)
<i>Ligasen</i>	Koppeling substraten met binding koolstofatoom met ander atoom Energie geleverd door hydrolyse ATP Synthetasen, carboxylasen	CoA, biotine

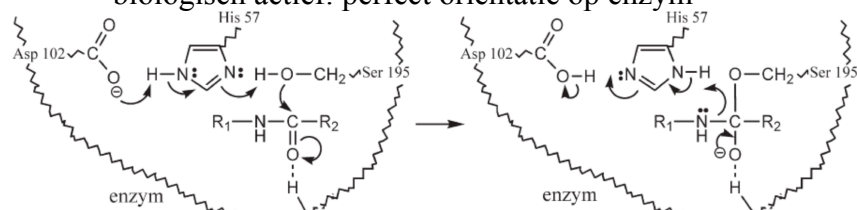
Werking & specificiteit enzymen

Vorming enzym-substraat-complex:



Katalytische activiteit: lokaliseerd in klein gebied enzymmolecuul

- ruimtelijke structuur eiwit: katalytische groepen op actieve plaats eiwit
- Chymotrypsine, spijsverteringsenzym:
 - o katalytische groepen imidazoolring histidine, carboxyl- en hydroxylgroep
 - biologisch actief: perfect oriëntatie op enzym



substraatspecifiek of reactiespecificiteit

- enzymen die Δ substraten aan 1 reactie kunnen onderwerpen
 - Urease: absolute substraatspecificiteit, hydrolyseert alleen amidebindingen ureum
 - Chymotrypsine: reactiespecifiek, katalyseert hydrolyse eiwitten én esters/amiden

Verklaring: oriëntatie moet juist zijn voor gunstige interacties

- Aantrekken tegengesteld geladen groepen, dipool-dipool-interacties & H-brugvorming

Sterospecifieke werking: bindingsplaatsen & katalytische groepen in 1 ruimtelijke oriëntatie

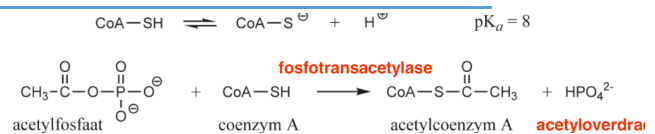
- Hierdoor alle chirale koolstofatomen in natuur slechts in één enantiomere vorm
- ⇒ **Sleutel-slot-theorie**

Induced-fit-theorie: bij brede substraatspecificiteit, bindingsplaatsen niet sterk vastgelegd

- Zwakke bindingen: conformatieveranderingen enzym → betere pasvorm

Coënzymen

Hebben enzym nodig om bepaalde reactie uit te voeren



CoA > cysteamine-eenheid, pantotheenzuurfragment & adenosinedifosfaat

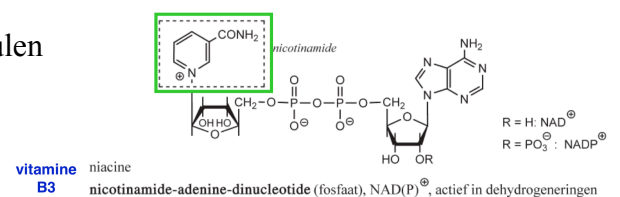
- Thiolgroep: chemisch actief (CoA-SH)
 - Thiolaatanion: goede polariseerbaarheid, goed Nu^- & vertrekkende groep
- ⇒ CoA goed voor omesteringsreacties

NAD⁺: Nicotinamide-Adenine-Dinucleotide

- Actief in dehydrogeneringen
- Belangrijkste e^- -acceptor **oxidatie** brandstofmoleculen

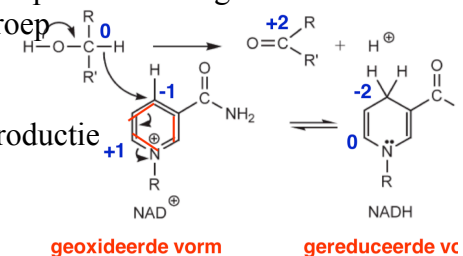
In NAD⁺ pyridiniumring mogelijk reversibel reductie

- Tot dihydropyridinerings: opname hydride-ion
- 2-, 4-, 6-plaats in ring beschikbaar voor aanval Nu^- maar enkel 4-plaats in biologie
 - veelvoorkomend: oxidatie hydroxylgroep tot carbonylgroep

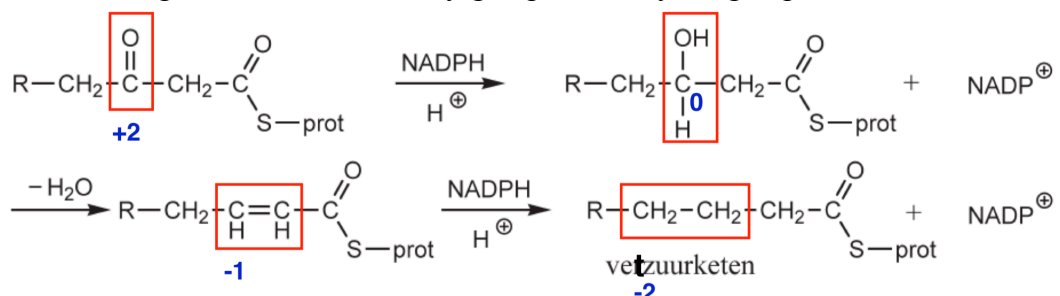


NADH: gereduceerde vorm NAD⁺

- via **elektronentransportketen** terug geoxideerd → veel ATP-productie
- betrokken bij anabolisme: extra fosfaatgroep op 2'-plek
 - NADP⁺ & NADPH



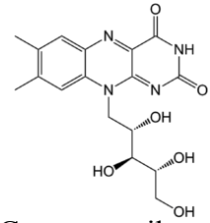
Biosynthese: 4 e^- nodig voor reductie carbonylgroep tot methyleengroep: door 2 mol NADPH



FAD, Flavine-Adenine-Dinucleotide — FMN, Flavine-MonoNucleotide

- Belangrijke coënzymen in enzymatische redoxreacties
- > B₂, riboflavine: chemisch actief deel flavinefragment (isoalloxazinerings)
- o opgedeeld (enzymatisch) in 2 actieve coënzymvormen,

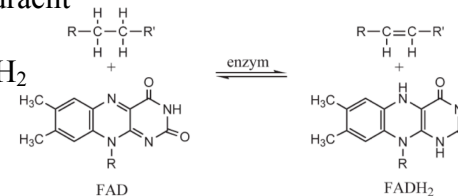
1. Fosforylering 5' -OH van ribitylgroep => FMD
2. Adenosinylering FMN => FAD



Flavine-ribitol-gedeelte

- Gn nucleotide want geen glycosidebinding tussen ringstikstofatoom & C-atoom suiker
- Wel naamgeving 'dinucleotide' met reactieve isoalloxazinerings
- o Reductie ring: via hydrideoverdracht of elektronenoverdracht

FAD e⁻-acceptor bij oxidaties alkanen —> alkenen, vorming van FADH₂



Thiaminepyrofosfaat

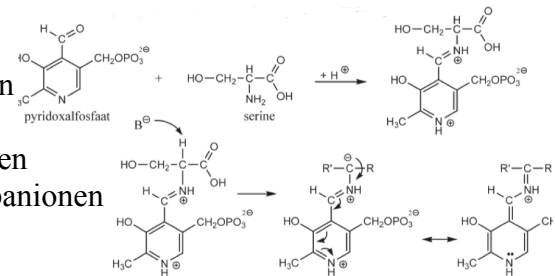
- opgebouwd uit thiamine/Vitamine B & pyrofosfaatgroep
- o deze groep fungeert als geladen groep voor bindingsreacties met enzymen
- o Thiaminedeel: pyrimidinerings & thiazoliumring, verbinding = methyleengroep
- Behulpzaam bij enzymatische decarboxylering van α-ketozuren

Pyridoxalfosfaat

- Opgebouwd uit vitamine B₆/Pyridoxine
- Betrokken bij chemische veranderingen op α, β, γ-plaats van α-aminozuren

Enzymen die gebruik maken van dit coënzym

- aminotransferasen, decarboxylasen, racemasen & lyasen

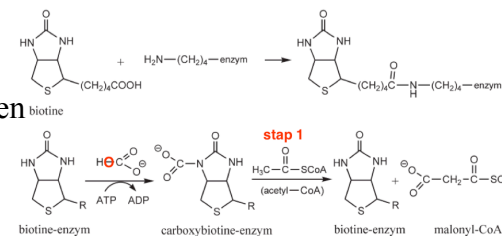


Reacties met coënzym: via positief geladen iminiumverbindingen

- energetisch gunstige 'elektronenput' => stabilisatie carbanionen

Biotine / Vitamine H

- bij overdragen CO₂
- Aangemaakt door darmflora in dikke darm
- Coënzym in acetyl-CoA-carboxylase bij biosynthese vetzuren



Vitaminen

Noodzakelijke bestanddelen voedsel naast essentiële aminozuren & vetzuren

Indeling obv vetoplosbaarheid

- Vetoplosbaar: A, D, E, K —> vetfracties in voeding
- Wateroplosbaar: B, C, foliumzuur & biotine

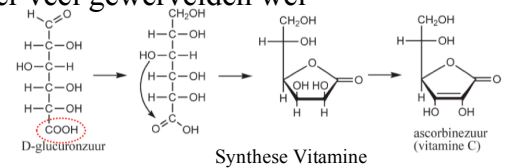
Hypovitaminose: tekort aan vitaminen

Hypervitaminose: teveel *vetoplosbare*, vooral D (niet wateroplosbaar, want omgezet + weg)

- Enkel A & C industrieel geproduceerd

Vitamine C / ascorbinezuur

- stofwisseling, vorming bloedlichaampjes, opname ijzer, adrenalinesynthese, collageen
- Veel nodig per dag, **mens maakt niet aan**, planten en lever veel gewervelden wel
- Bevat lacton & een-diol (draag e⁻-paar over bij red.)
 - o Reducerend vermogen: gevende OH-groepen
 - o **Anti-oxidans**

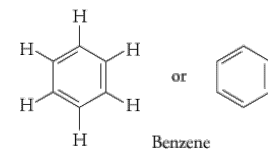


Aromaten

Benzeen & aromaticiteit

Benzeen: eenvoudigste aromatische (onverzadigde) verbinding

- Vloeistof met kookpunt 80°C
- Kekulé: cyclische 1,3,5-cyclohexatrieen



Werkelijke structuur: 2 kekulé-structuren samen

- π -bindingen C=C niet gelokaliseerd: verdeeld over alle bindingen
- Allemaal in zelfde vlak: sp²-gehybridiseerde koolstofatomen
- 3 sp²-bindingen voor naburige C- 1 H-ato(m)en(en), 2p-orbitaal als cyclisch deelvlak

Aaneengesloten, cyclisch, vlak π -systeem met hierin **(4n+2) π -elektronen**: extra stabilisatie

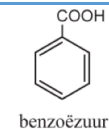
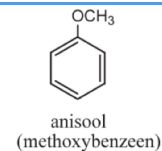
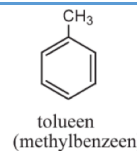
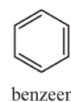
⇒ **aromatisch**, (4n+2) π -e⁻: **regel van Hückel**

Nomenclatuur

Triviale namen of substituent + -benzeen

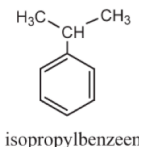
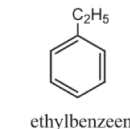
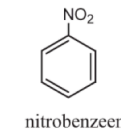
Substituentplaats

- **ortho, metha, para (o m p)**



Benzeen zelf als subst.: **fenylgroep**

- ≠ **benzylgroep**, heeft extra -CH₂

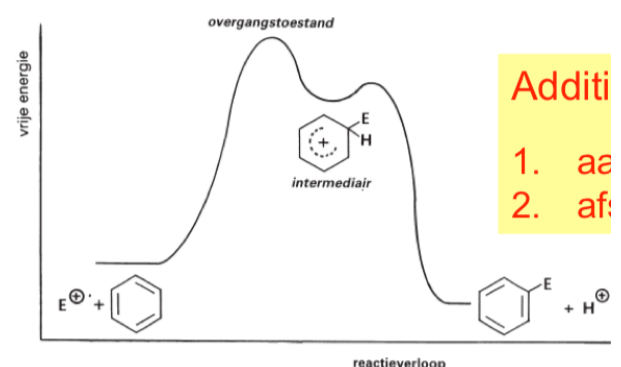
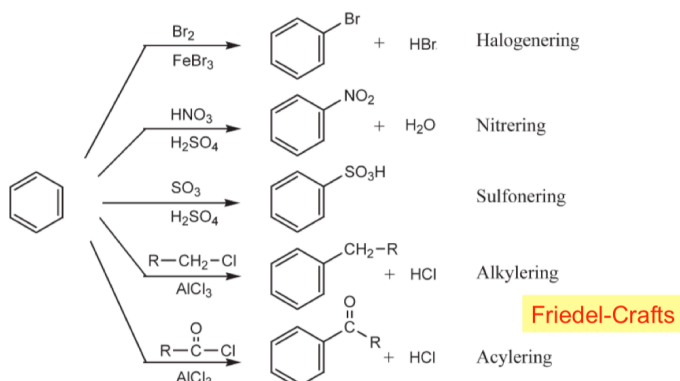
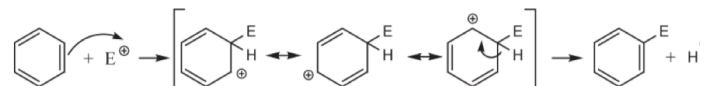


Elektrofile aromatische substitutie

Alkenen + elektrofiel: additiereactie

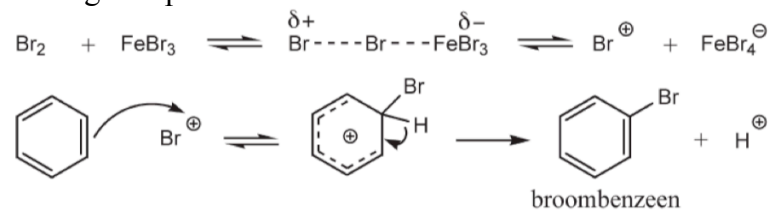
Aromaten + elektrofiel: substitutiereactie ⇒ **S_EAr**

- intermediair gestabiliseerd door resonantie
- Additie-Eliminatie mechanisme
 1. Aanval E⁺ op π -wolk
 2. Afsplitsing ringproton



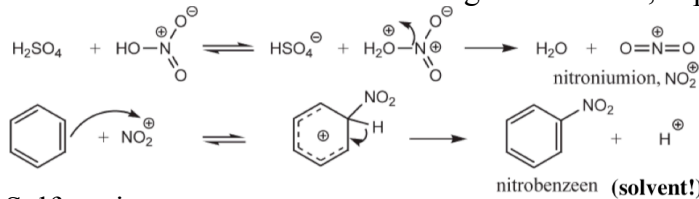
Halogenering

- Cl & Br reageren makkelijk met alkenen maar geen spontane reactie met benzeen
 - o Katalysator nodig: lewiszuur
- Zuur: genereert sterk E^+
- Fluor geen katalysator nodig



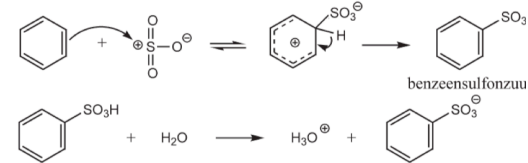
Nitrering

- NO_2^+ elektrofiel reagens: komt voor in mengsel $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$
- Protonering salpeterzuur door zwavelzuur $\Rightarrow \text{H}_2\text{O}$ afstaan & vorming nitroniumion
 - o Nitroniumion: additie-eliminatie-reactie tot vorming nitrobenzeen
- Polaire verbinding: niet erg reactief $\Rightarrow$ als solvent gebruikt
- Nitrobenzeen kan verder reageren tot TNT, explosief door snelle volumeuitzetting



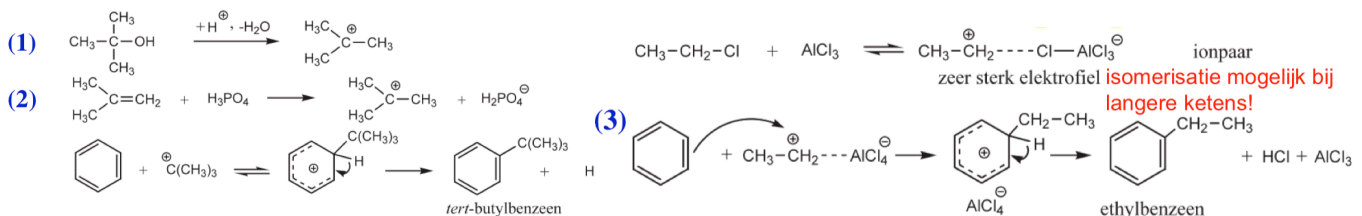
Sulfonering

- sulfonzuren sterke zuren (~zwavelzuur)
- $-\text{SO}_3\text{H}$ -groep maakt oplosbaar in water
 - o Belangrijk bij synthese kleurstoffen & detergentia



Alkylering

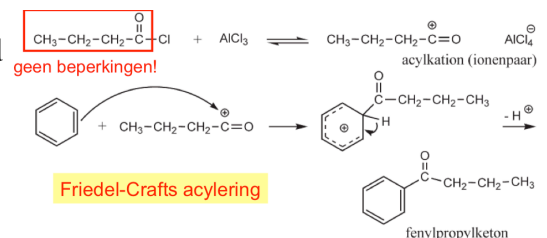
- H-atoom vervangen door alkylgroep aan benzeenring
 - o Elektrofiel: alkylcarbokation
- Carbokation reageert volgens add.-eli.-mechanisme tot vorming alkylbenzeen



3) Friedel-Crafts-alkylering: carbokationvorming uit alkylchloride mbhv AlCl_3 (katal.)

Acylering

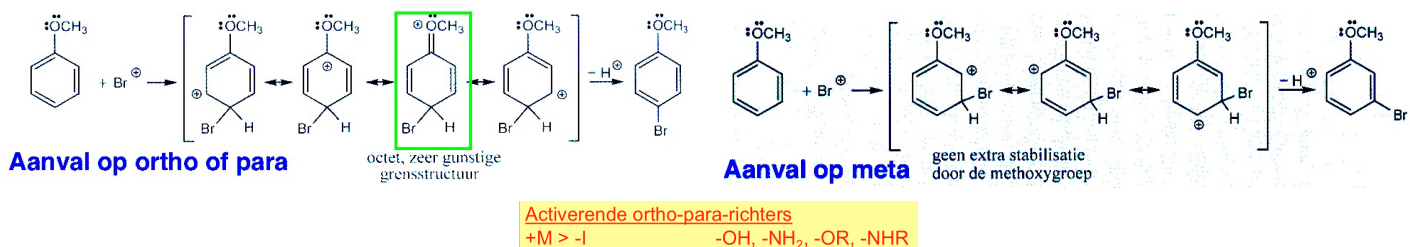
- **Friedel-Crafts-acylering:** acylgroep ($\text{R}-\text{CO}-$) ingevoerd
- E^+ acylkation vorming, reageert met ring
- Hierna protonafplitsing geeft aromatisch keton + HCl



Invloed substituenten op elektrof. Arom. Substitutie

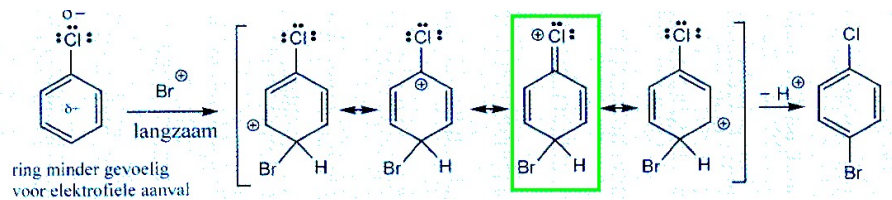
Effecten op snelheid: verklaren adhv e^- -zuigend/gevend effect v/h substituent!

- Ortho-para-richtende substituenten: *gever* (+I / +M) activeert benzeenring



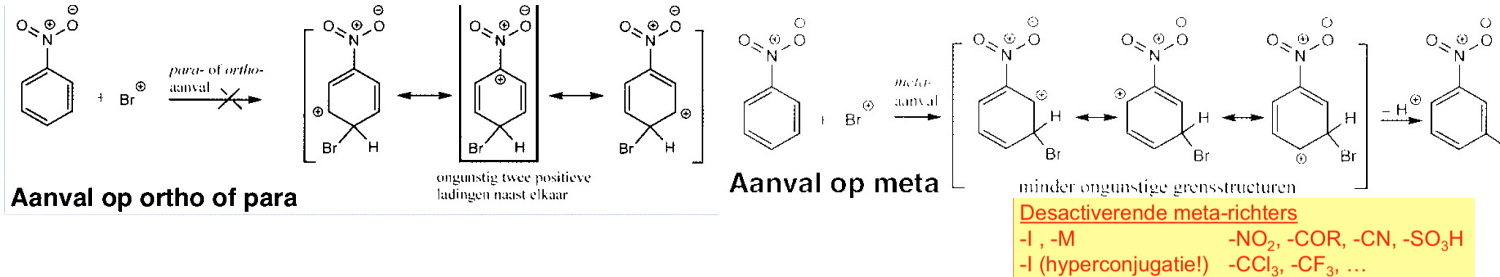
Halogeenaromaten

- **-I**, minder gevoelig voor elektrofile aanval
- **+M**, maar zwak wegens hoge EN (F) of slechte overlap
 - o 2p-orbitaal van C en p-orbitaal hogere schil Cl, Br, I
- ⇒ minder reactief dan benzeen, maar wel o-p-richters

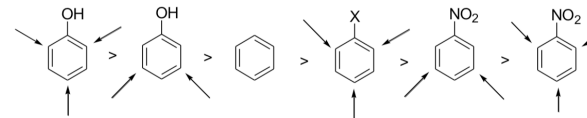


Desactiverende ortho-para-richters
-I > +M **-F, -Cl, -Br, -I**

- **Meta-richtende substituenten: (-I of -M) desactiveert benzeenring**



- Globale reactiviteitsvolgord ifv substituent & plaats:

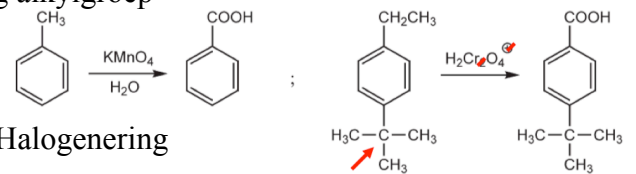


Reacties kijken

Met krachtige oxidatiemiddelen: mogelijke wegoxidering alkylgroep

—> enkel carboxygroep blijft over:

benzeenring zelf goed bestand tegen oxidering



Andere radicalaire reacties mogelijk op alkylgroep: rad. Halogenering

Polycyclische aromaten

Gecondenseerd of polycyclische aromaten: elke ring apart 6 π -elektronen

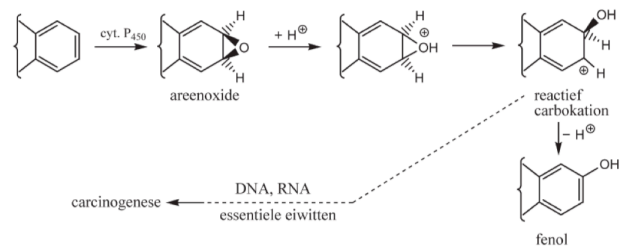
- stijging ring = stijging smeltpunt

Kanker: roet = carcinogeen, benz[a]pyreen & dibenz[a,h]antraceen

- polyaromatische koolwaterstoffen (PAKs)
- gevormd bij onvolledige verbranding —> weinig reactief, in lichaam omzet reactiever
 - o met DNA reageren —> kankervorming mogelijk

Areenoxide | carbokation reageert met Nu⁻ groepen in biomoleculen

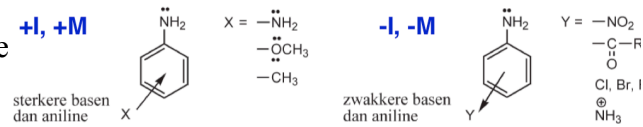
- covalente bindingen: moeilijk te verbreken



Anilinen

Zwakkere base dan *alifatische* aminen

- Meso. stab. niet mogelijk bij geprotoneerd aniline
- E⁻-gevende substituenten: stijgen basesterkte



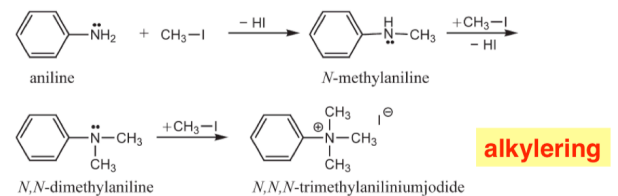
Vrije elektronenpaar N-atoom in 2p-orbitaal $\rightarrow$ interactie met 2p-orbitalen

- Bij protonatie: elektronenpaar gebruikt voor binding proton
- Niet bij protonering acyclische aniline

Eenvoudiger gezegd: elektronenpaar stikstofatoom mesomere interactie met π -elektronen fenyling $\Rightarrow$ mindere mate beschikbaar voor binding proton

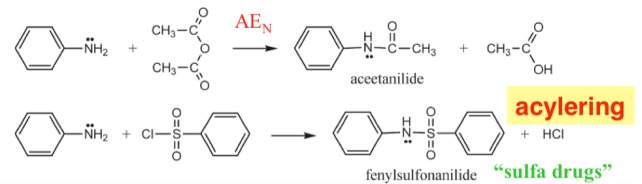
Aniline als nucleofiel

$\sim$ fenol & aminen: vrije e-paar N als Nu:⁻ in **S_N2-reactie**
 $\Rightarrow$ Vorming gealkyleerde anilinen, (sulfon)aniliden



Acylering: via anhydriden $\rightarrow$ *aniliden*

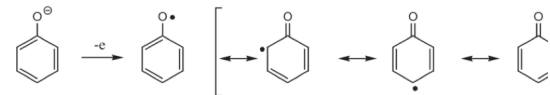
Aniline + sulfonzuurchloriden $\rightarrow$ *sulfonaniliden*



Oxidatie van fenolen

Anionen fenolen oxidatie: afstaan één elektron

- Vorming fenoxylradicalen: rel. stabiel door mesomerie

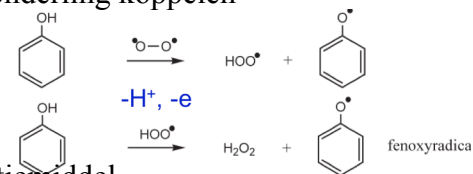


Fenol oxidatie: afstaan waterstofradicaal = overdracht één proton & één elektron

- Onstane radicalen: eventueel verder reageren tot chinonen of onderling koppelen

Fenolen makkelijk met oxiderende radicalen: goede *anti-oxidant*

- oxidatie onverz. vetzuurketens door O₂ uit lucht
 - o als fenol aanwezig is: binding met intermediariën
 - o stopt de reactie: toevoeging BHA & BHT als conservatiemiddel



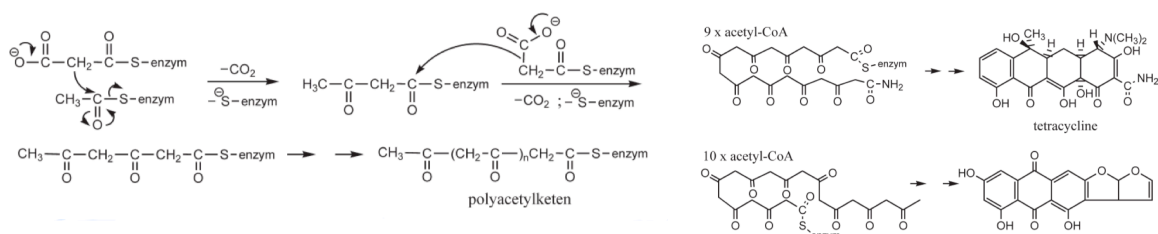
In natuur: planten hebben tocoferolen in oliën, bescherming tegen oxidatie

Fenolen in natuurproducten

Acetyl-CoA: leverancier acetyleenheden voor biosynthese van natuurproducten

Polyketiden: groep natuurproducten > polyacylketens via condensatie acetyl-CoA

- eerst lineaire polyacetylketen ($\sim$ vetzuursynthese)
- dan cyclisatiereactie $\rightarrow$ fenol

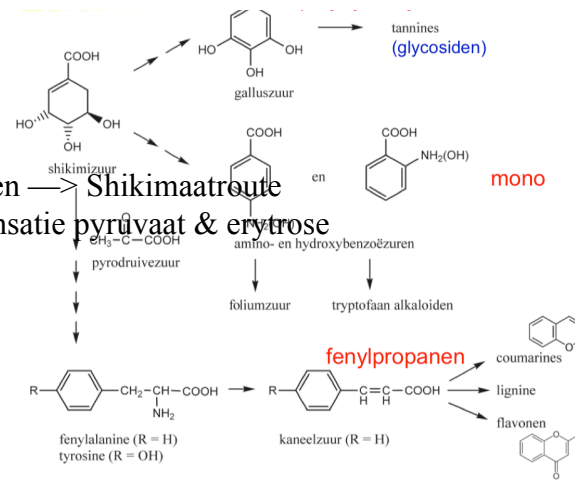


Shikimaten & fenypropanen: 2^{de} route biosynthese aromaten → Shikimaatroute

- shikiminezuur sleutelverbinding gevormd door condensatie pyruvaat & erytrose
- hierna ook cyclisatie => omzetting naar **shikimaten**

Aspirine: synthese uit fenolaat

- via **Kolbe-Schmitt-reactie**



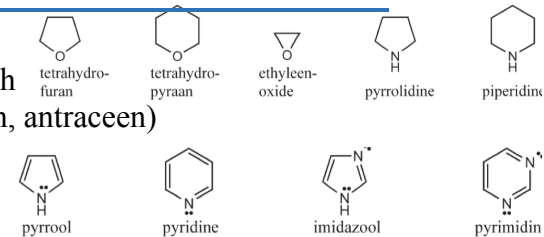
Heteroaromaten

Voorgaande cyclische verbindingen: homocyclisch/carbocyclisch

- enkel koolstofatomen in ring (benzeen, toluen, naftaleen, antracene)

Heteroaromaten: naast koolstof ook andere atomen in ring

- reageren sterk zoals carbocyclische



Verschillen

1. Heteroatoom: EN-er dan koolstof, in heteroaromaten gepolariseerde bindingen
2. Heteroatoom bevat 1/meer vrije elektronenparen

2 Groepen: vijf- & zesring-heteroaromaten

- Vijf-: elektronenrijk tov benzeen (6 π -e⁻ voor 5 atomen)
 - o Ondergaan makkelijk elektrofile aromatische substitutie
- Zes-: elektronenarm tov benzeen (heteroatoom e⁻-zuigend)
 - o Moeilijk elektrofile aromatische substitutie, eerder nucleofiele subst.
 - S_N: enkel indien goede vertrekkende groep!

Aromaticiteit in heteroaromaten

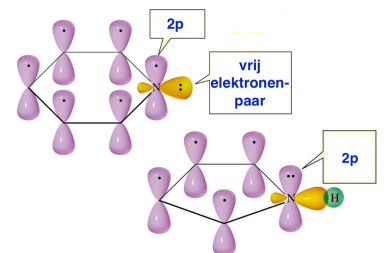
N-houdende heteroaromaten: mesomere stabilisatie

- > cyclisch diene/trien, < benzeen (kJ/mol)

Pyridine: vrij elektronenpaar N staat loodrecht in sp² op π -wolk → 6e⁻

Pyrrool: vrij e-paar in 2p van N → 6e⁻

Imidazool & pyrimidine: pyridinetype/pyrrooltype



Heteroaromatische vijfringen

6 π -elektronen (4+2): makkelijker **elektrofile aromatische substitutiereacties** dan benzeen

- α -posities (2- & 5-) meest reactief voor pyrrool, furaan en thiofeen

