Inleiding in de

# bio-organische chemie

J. F. J. Engbersen en Æ. de Groot

Inleiding in de bio-organische chemie

Prof. dr. Æ. de Groot en dr. J. F. J. Engbersen zijn resp. als hoogleraar en universitair hoofddocent verbonden aan de Vakgroep Organische chemie van de Landbouwuniversiteit te Wageningen.

Inleiding in de

# bio-organische chemie

J. F. J. Engbersen en Æ. de Groot

Pudoc Wageningen 1988

Eerste druk, 1985
Tweede, verbeterde druk, 1986
Derde, verbeterde druk, 1988
Ongewijzigde herdruk, 1989

CIP-gegevens

Engbersen, J. F. J.

Inleiding in de bio-organische chemie / J. F. J. Engbersen en Æ. de Groot. –
Wageningen : Pudoc – Ill.
Met reg.
ISBN 90-220-0881-9
SISO 546 UDC 547(075)
Trefw.: organische chemie.

ISBN 90 220 0881 9
NUGI 813

© J. F. J. Engbersen, Ede, en Æ. de Groot, Wageningen, 1988.

Niets uit deze uitgave, met uitzondering van titelbeschrijving en korte citaten ten behoeve van een boekbespreking, mag worden gereproduceerd, opnieuw vastgelegd, vermenigvuldigd of uitgegeven door middel van druk, fotokopie, microfilm, langs elektronische of elektromagnetische weg of op welke andere weg ook zonder schriftelijke toestemming van de uitgever Pudoc, Postbus 4, 6700 AA Wageningen. Voor alle kwesties inzake het kopiëren uit deze uitgave: Stichting Reprorecht, Amsterdam.

Gedrukt in Nederland.

# Inhoud


1 **Inleiding**

3 **1 Enkele basisbegrippen**
3 1.1 Atoombouw en chemische binding
6 1.2 Orbitalen
8 1.3 Orbitalen en de covalente binding – Hybridisatie
11 1.4 Hybridisatie in dubbel gebonden koolstof – De π-binding
13 1.5 Hybridisatie in drievoudig gebonden koolstof
15 1.6 Hybridisatie in stikstof en zuurstof
16 1.7 De eigenschappen van de covalente binding
16 1.7.1 Bindingslengte en bindingssterkte
18 1.7.2 Bindingshoeken
18 1.7.3 De polariteit van een covalente binding
20 1.8 Intermoleculaire krachten
23 1.9 Zuren en basen
25 1.10 Reactieve intermediaren in organische reacties
26 1.11 Mesomerie
29 1.12 Kenmerken van mesomere structuren

32 **2 Alkanen**
32 2.1 Nomenclatuur
35 2.2 Bouw van alkanen
36 2.3 Fysische eigenschappen van alkanen
38 2.4 Halogenering van alkanen
38 2.4.1 De chlorering van methaan
40 2.4.2 De chlorering van hogere alkanen
42 2.5 Oxidatie van alkanen
43 2.6 Biologische eigenschappen van alkanen
44 2.7 Petroleum, kolen en biomassa

46 **3 Alkenen en alkynen**
46 3.1 Bouw van alkenen – Geometrische isomerie
47 3.2 De chemie van het zien
49 3.3 Nomenclatuur
51 3.4 Fysische eigenschappen van alkenen en alkynen
52 3.5 Additie van waterstof – Hydrogenering van alkenen
53 3.6 Elektrofiele additie aan alkenen – Additie van zuren
57 3.7 Omleggingsreacties van carbokationen
58 3.8 Additie van halogenen

60 3.9 Reacties van alkynen
62 3.10 Oxidatie van alkenen
63 3.10.1 Epoxidatie
63 3.10.2 Vorming van vicinale alcoholen
64 3.10.3 Ozonolyse
65 3.11 Reacties van het koolstofatoom naast de dubbele binding

67 **4 Diënen, terpenen en polymeren**
67 4.1 Diënen
69 4.2 Additiereacties aan butadieën
71 4.3 Cycloaddities en de Diels-Alder-reactie
73 4.4 Terpenen
74 4.5 De biosynthese van monoterpenen
78 4.6 Geurstoffen
80 4.7 Polymeren
84 4.8 Structuur en eigenschappen van polymeren

87 **5 Stereochemie I**
87 5.1 Stereo-isomerie
88 5.2 Symmetrie en enantiomeren
90 5.3 Configuratie van enantiomeren
93 5.4 Conformatie
95 5.5 Cycloalkanen
96 5.6 Geometrische isomerie in cycloalkanen
97 5.7 De vorm en eigenschappen van cycloalkanen

102 **6 Halogeenalkanen – Nucleofiele substitutie en eliminatie**
102 6.1 Nomenclatuur
103 6.2 Fysische eigenschappen van halogeenalkanen
104 6.3 De nucleofiele substitutie
105 6.3.1 Het $S_N1$-mechanisme
107 6.3.2 Het $S_N2$-mechanisme
108 6.4 De stereochemie van de nucleofiele substitutie
109 6.5 Factoren die het reactiemechanisme van een nucleofiele substitutie bepalen
114 6.6 De eliminatiereactie
115 6.6.1 Het E1-mechanisme
116 6.6.2 Het E2-mechanisme

118 **7 Alcoholen, thiolen, ethers en sulfiden**
118 7.1 Nomenclatuur
120 7.2 Fysische eigenschappen van alcoholen en ethers
121 7.3 Methanol en ethanol
123 7.4 Zure en basische eigenschappen van alcoholen, thiolen en ethers
125 7.5 Nucleofiele eigenschappen van alcoholen en thiolen

126 7.6 Reacties met halogeenalkanen
126 7.7 Ringopening van epoxiden
127 7.8 Vorming van anorganische esters
129 7.9 Substitutiereacties in alcoholen – De omzetting van de hydroxylgroep in een betere vertrekkende groep
131 7.10 Eliminatie van water uit alcoholen
134 7.11 Oxidatie van alcoholen
136 7.12 Oxidatie van thiolen
137 7.13 Ether
138 7.14 Reacties van ethers
138 7.15 Synthese van alcoholen

141 **8 Aminen**
141 8.1 Nomenclatuur
142 8.2 Voorkomen van aminen
146 8.3 Eigenschappen van aminen
149 8.4 Synthese van aminen
151 8.5 Reacties van aminen

153 **9 Aldehyden en ketonen**
154 9.1 Nomenclatuur
155 9.2 Fysische eigenschappen van aldehyden en ketonen
157 9.3 Nucleofiele additie
159 9.4 Additie van water
160 9.5 Additie van alcoholen – De vorming van halfacetalen
160 9.6 Additie van waterstofcyanide
161 9.7 Additie van organometaalverbindingen
163 9.8 Reductie van de carbonylgroep
163 9.8.1 Additie van waterstof
163 9.8.2 Reductie met $NaBH_4$ of $LiAlH_4$
164 9.8.3 Reductie van de carbonylgroep tot een methyleengroep
165 9.8.4 Reductie in biologische systemen
166 9.9 Vorming van acetalen
167 9.10 Additie van ammoniak en derivaten van ammoniak
169 9.11 Enolisatie van aldehyden en ketonen
171 9.12 Aldolcondensatie van aldehyden en ketonen
174 9.13 Oxidatie van aldehyden en ketonen
175 9.14 Aldehyden en ketonen in biochemische reacties
175 9.15 De glycolyse
179 9.16 De transaminering

182 **10 Stereochemie II**
182 10.1 Diastereomeren en mesoverbindingen
185 10.2 Reacties van chirale verbindingen
190 10.3 Racemaatsplitsing

192 **11 Koolhydraten**
192 11.1 Indeling en nomenclatuur
194 11.1.1 D,L-nomenclatuur
195 11.1.2 De groep van D-aldosen en D-2-ketosen
198 11.1.3 Desoxy- en aminosuikers
199 11.2 De cyclische structuur van monosacchariden
201 11.3 Suikers *in oplossing – Mutarotatie*
205 11.4 Reductie van monosacchariden
205 11.5 Oxidatie van monosacchariden
206 11.6 Isomerisatie onder invloed van base
208 11.7 Glycosiden
210 11.8 Glycosylaminen – N-Glycosiden
211 11.9 Osazonvorming
212 11.10 Vorming van esters en ethers
214 11.11 Disacchariden
217 11.12 Structuuronderzoek van disacchariden
217 11.13 Polysacchariden
218 11.13.1 Cellulose
219 11.13.2 Zetmeel
220 11.13.3 Glycogeen
220 11.13.4 Dextran
220 11.13.5 Chitine
221 11.13.6 Inuline en levan
221 11.13.7 Hyaluronzuur
222 11.13.8 Heparine
222 11.13.9 Pectinezuur

223 **12 Carbonzuren**
223 12.1 Nomenclatuur van carbonzuren
225 12.2 Voorkomen en fysische eigenschappen van carbonzuren
227 12.3 Synthese van carbonzuren
228 12.4 De zuurgraad van carbonzuren
232 12.5 Vorming van carbonzuurderivaten
232 12.5.1 Vorming van zuurchloriden en anhydriden
233 12.5.2 Vorming van esters
234 12.5.3 Vorming van amiden
234 12.6 Reductie van *carbonzuren*
235 12.7 Decarboxylering van carbonzuren
239 12.8 De citroenzuurcyclus

242 **13 Derivaten van carbonzuren**
242 13.1 Nomenclatuur
242 13.1.1 Zuurchloriden
243 13.1.2 Anhydriden
243 13.1.3 Esters en thioësters
244 13.1.4 Amiden
244 13.1.5 Namen van structuurfragmenten

244 13.2 De nucleofiele acylsubstitutie
246 13.3 Zuurchloriden en anhydriden
249 13.4 Esters
249 13.4.1 Esters in geur- en smaakstoffen
250 13.4.2 Synthese van esters
251 13.4.3 Hydrolyse van esters
251 13.4.4 Omestering
252 13.4.5 Aminolyse van esters
252 13.4.6 Reactie van esters met organometaalverbindingen
253 13.4.7 Reductie van esters
253 13.4.8 Estercondensatie – De Claisen-condensatie
254 13.4.9 Thioësters
254 13.5 Amiden
256 13.5.1 Hydrolyse van amiden
257 13.6 Polyesters en polyamiden
259 13.7 Nitrillen
260 13.8 Derivaten van koolzuur
261 13.9 Carbamaat- en fosfaat-insekticiden
264 13.10 Fosfaatesters
264 13.10.1 Inleiding
265 13.10.2 De binding in fosfaten
266 13.10.3 Orthofosfaten, pyrofosfaten en trifosfaten
267 13.10.4 Hydrolyse van fosfaatesters
269 13.10.5 Hydrolyse van pyrofosfaten en trifosfaten
270 13.10.6 Nucleofiele substitutie van fosfaten
272 13.10.7 Fosforylering en fosforyleringspotentiaal

274 **14 Lipiden**
274 14.1 Wassen
275 14.2 Oliën en vetten
276 14.3 Structuur en nomenclatuur van glyceriden
278 14.4 De onverzadigdheid van oliën en vetten
279 14.5 Oxidatie van oliën en vetten
280 14.6 Hydrolyse van oliën en vetten – Ranzigheid
282 14.7 Omestering van oliën en vetten
282 14.8 Analyse van oliën en vetten
283 14.9 Biosynthese van vetzuren
285 14.10 Afbraak van vetzuren
286 14.11 Eigenschappen van zepen en detergentia
290 14.12 Bereiding van zepen
291 14.13 Synthese van detergentia
293 14.14 Fosfolipiden

296 **15 Aminozuren en eiwitten**
296 15.1 α-aminozuren
300 15.2 Essentiële aminozuren
301 15.3 Zure en basische eigenschappen van α-aminozuren

304 15.4 Reacties van α-aminozuren
306 15.5 De ninhydrinereactie
307 15.6 Reacties van aminozuren in biosystemen
310 15.7 Peptiden
312 15.8 Analyse van peptiden
315 15.9 Synthese van peptiden
318 15.10 De structuur van eiwitten
320 15.10.1 De secundaire structuur van eiwitten
324 15.10.2 De tertiaire structuur van eiwitten
326 15.10.3 De quaternaire structuur van eiwitten
327 15.11 Denatureren van eiwitten

328 **16 Enzymen**
328 16.1 Enzymstructuur
329 16.2 Enzymcofactoren
331 16.3 Nomenclatuur en indeling van enzymen
332 16.4 Werking van enzymen
333 16.5 Specificiteit van enzymen
335 16.6 Kinetiek van de enzymkatalyse
338 16.7 Controlemechanismen voor enzymactiviteit

342 **17 Aromaten**
342 17.1 Benzeen en aromaticiteit
345 17.1 Nomenclatuur
347 17.3 De elektrofiele aromatische substitutie
348 17.3.1 Halogenering
349 17.3.2 Nitrering
350 17.3.3 Sulfonering
350 17.3.4 Alkylering
351 17.3.5 Acylering
352 17.4 De invloed van substituenten aan de benzeenring op de elektrofiele aromatische substitutie
356 17.5 DDT
358 17.5.1 Werkingsmechanismen van DDT en DDT analoga
359 17.5.2 Resistentie van insekten t.o.v. DDT
360 17.6 Reacties aan de zijketen van een aromatische verbinding
361 17.7 De nucleofiele aromatische substitutie
364 17.8 Fenolen
364 17.8.1 Nomenclatuur en voorkomen
366 17.8.2 Zuursterkte van fenolen
367 17.8.3 Reacties van fenolen
369 17.8.4 Oxidatie van fenolen
370 17.9 Chinonen
372 17.10 De elektronentransportketen
373 17.11 Polycyclische aromaten
374 17.12 Polycyclische aromaten en kanker

378 **18 Heteroaromaten**
379 18.1 Pyrrool
382 18.2 Furaan
383 18.3 Thiofeen
383 18.4 Imidazool
384 18.5 Pyridine en pyridiniumverbindingen
387 18.6 Hydroxypyridines, pyridonen, pyrimidines en purines

389 **19 Nucleotiden en nucleïnezuren**
389 19.1 Inleiding
390 19.2 Pyrimidine- en purinebasen
391 19.3 Nucleosiden en nucleotiden
393 19.4 Adenine-nucleotiden
393 19.4.1 Adenosine-5′-trifosfaat (ATP)
394 19.4.2 Nicotinamide-adenine-dinucleotide ($NAD^+$)
395 19.4.3 Flavine-adenine-dinucleotide (FAD)
396 19.4.4 Cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP)
397 19.4.5 Coënzym A
397 19.5 De structuur en replicatie van DNA
400 19.6 De structuur van RNA
401 19.7 De rol van transport-RNA in de koppeling van aminozuren
403 19.8 De genetische code
404 19.9 Eiwitsynthese
405 19.10 Mutaties in DNA

412 **20 Natuurprodukten**
412 20.1 Inleiding
412 20.2 Overzicht van de biosyntheses van natuurprodukten
414 20.3 Terpenen en steroïden
416 20.3.1 De biosynthese van terpenen en steroïden
418 20.3.2 Sesquiterpenen
420 20.3.3 Diterpenen
421 20.3.4 Triterpenen
424 20.3.5 Carotenen
425 20.3.6 Steroïden
429 20.4 Polyketiden
429 20.4.1 De biosynthese van polyketiden
437 20.5 Shikimaten en fenylpropanen
438 20.5.1 De biosynthese van shikimaat, chorismaat en fenylpyruvaat
440 20.5.2 Natuurprodukten uit shikimaat
441 20.5.3 Natuurprodukten uit chorismaat
442 20.5.4 Natuurprodukten uit (4-hydroxy)-fenylpyruvaat – De fenylpropanen
444 20.5.5 Lignine
445 20.5.6 Flavonen

446 20.6 Alkaloïden
448 20.6.1 De biosynthese van alkaloïden
449 20.6.2 Alkaloïden uit fenylalaninen en tyrosine
453 20.6.3 Alkaloïden uit tryptofaan (indoolalkaloïden)
455 20.6.4 Alkaloïden uit ornithine en lysine
458 20.6.5 Alkaloïden van gemengde oorsprong

460 **Register**

# Woord vooraf

De bio-organische chemie is het gebied van de organische chemie dat de relatie legt met chemische processen in de natuur. Dit gebied heeft de laatste jaren een snelle ontwikkeling doorgemaakt. Door de sterk toegenomen kennis binnen de organische chemie en de biochemie is het steeds beter mogelijk geworden een directe relatie tussen beide disciplines te leggen en zodoende vele schijnbaar ingewikkelde processen in de natuur te verklaren met behulp van algemeen geldige organisch chemische basisprincipes.

Door studenten wordt nog te vaak de stof die wordt aangeboden in cursussen organische chemie en biochemie gezien als iets dat onderling weinig verband met elkaar heeft. Wij hebben getracht dit probleem te ondervangen door dit leerboek te schrijven, dat een beknopte inleiding geeft in de belangrijkste en meest fundamentele principes van de organische chemie en waarin waar mogelijk gewezen wordt op de toepasbaarheid van deze principes in biologische reacties. Om aan dit laatste aspect aandacht te kunnen besteden is het noodzakelijk dat de stof met voldoende diepgang wordt behandeld en dat hebben we in dit boek ook zoveel mogelijk gedaan, ook al omdat wij van mening zijn dat alleen het presenteren van een hoeveelheid structuurformules en een oppervlakkige behandeling van een aantal reacties weinig educatieve waarde heeft.

Om toch tot de noodzakelijke beperking m.b.t. de omvang (en daarmee de prijs) van het boek te komen, hebben wij er de voorkeur aan gegeven deze beperking in de eerste plaats te zoeken in een selectie van het aantal reacties dat aan bod komt en daarbij de reacties die wel gekozen zijn met de nodige degelijkheid te behandelen, dus zoveel mogelijk toegelicht met een volledig reactiemechanisme. Deze keuze heeft tot gevolg gehad dat enkele onderwerpen die men traditioneel nog al eens in een leerboek organische chemie op tertiair onderwijsniveau aan kan treffen niet zijn opgenomen, zoals industriële processen, uitgebreide synthetische toepassingen en spectroscopische eigenschappen van verbindingen. Voor een student die in de eerste plaats geïnteresseerd is in een goede basis in de organische chemie om daardoor processen in de natuur of reacties met natuurlijke produkten beter te kunnen begrijpen is dit geen bezwaar. Wanneer eenmaal een goede basis is gelegd zullen de meeste onderwerpen die niet in dit boek behandeld zijn in een eventuele vervolgcursus gemakkelijk door de student opgenomen kunnen worden.

Het boek begint met een hoofdstuk over algemene basisbegrippen om daarmee studenten die van verschillende opleidingen binnenstromen enigszins op eenzelfde beginniveau te brengen. De daarop volgende hoofdstukken zijn ingedeeld naar functionele groepen. Deze indeling biedt beginnende studenten het meeste houvast en de effectiviteit van deze benadering is voldoende bewe-

zen. In deze hoofdstukken is steeds de nadruk gelegd op de relatie tussen structuur en reactiviteit van eenvoudige organische verbindingen. De raakvlakken met natuurlijke processen zijn daarbij zoveel mogelijk aangegeven, wat onder meer geleid heeft tot paragrafen over de chemie van het zien, de biosynthese van terpenen, geur en smaakstoffen, de glycolyse, de transaminering, de biologische decarboxylering en de citroenzuurcyclus. Bij de behandeling van deze onderwerpen is de relatie met de overige stof zodanig flexibel opgezet, dat de paragrafen die deze onderwerpen behandelen naar keuze ook op een later tijdstip aan de orde kunnen komen, of zonodig zelfs geheel weggelaten kunnen worden, zonder dat de continuïteit van de tekst verloren gaat. Door deze flexibele opzet kan het boek gebruikt worden in cursussen van verschillende omvang en is het bruikbaar voor elke student die een goede basiskennis van de organische chemie nodig heeft.

De stereochemie is in twee hoofdstukken ondergebracht. Wij hebben gemerkt dat het belangrijk is dat de onderwerpen die bij de stereochemie aan de orde komen direct in de overige leerstof geïntegreerd worden. Dit maakt een vroege introductie van begrippen als conformatie, configuratie, enantiomeren, optische activiteit en de *R,S*-nomenclatuur noodzakelijk en deze zijn daarom in hoofdstuk 5 opgenomen. Andere stereochemische begrippen, zoals diastereomeren, asymmetrische inductie en racemaatsplitsing, zijn pas later van belang en komen daarom pas in hoofdstuk 10 aan de orde.

Naast de paragrafen die een aantal belangrijke biologische processen bespreken, wordt in afzonderlijke hoofdstukken uitvoerig aandacht besteed aan de koolhydraten, de aminozuren en eiwitten en de nucleotiden en nucleïnezuren, zijnde de belangrijkste klassen van natuurprodukten. De koolhydraten worden besproken direct nadat de belangrijkste aspecten die deze klasse van verbindingen kenmerkt, te weten de stereochemie, de hydroxylgroep en de carbonylgroep, zijn behandeld. Evenzo wordt aansluitend bij de chemie van carbonzuren en carbonzuurderivaten de vetten en de aminozuren en eiwitten behandeld. Aan hoofdstuk 13 zijn een aantal paragrafen toegevoegd over de biologisch zo belangrijke fosfaatesters.

Omdat bijna alle biologische reacties door enzymen gecontroleerd worden hebben we na de behandeling van de eiwitten een hoofdstuk over enzymen opgenomen. Naast een indeling van de verschillende enzymtypen en hun cofactoren worden in dit hoofdstuk enige aspecten van enzymwerking besproken. Dit vooral ook om de student duidelijk te maken dat enzymen geen magische deeltjes zijn die het onmogelijke mogelijk maken, maar eiwitten die moeten werken volgens de normale chemische reactieprincipes.

De chemie van de aromaten wordt in hoofdstuk 17 behandeld. Dit onderwerp is vrij laat in het boek geplaatst omdat de aromatische chemie zich in nogal wat opzichten onderscheidt van de voorafgaande stof en zonder bezwaar als een min of meer zelfstandige eenheid wat later in een cursus aan de orde kan komen. In het hoofstuk over heteroaromaten zijn vooral die heteroaromaten besproken die voorkomen in belangrijke natuurprodukten als heem, chlorofyl, de nucleotiden en de nucleïnezuren. Aan de twee laatstgenoemde onderwerpen is een apart hoofdstuk gewijd.

Het boek besluit met een hoofdstuk over de biosynthese van een aantal be-

langrijke groepen van natuurprodukten. Duidelijk wordt in dit hoofdstuk geïllustreerd dat met voldoende kennis en begrip van de organische chemie een grote samenhang is te ontdekken in een schijnbaar zeer complexe en diverse groep van verbindingen.

Wij verwachten dat dit boek een goede leidraad kan zijn bij een cursus (bio-) organische chemie voor studenten in de landbouwwetenschappen, voedingsleer, levensmiddelenchemie en -technologie, milieuchemie, biologie, farmacie en aanverwante wetenschappen. Afhankelijk van de curriculumopzet is het boek wellicht ook goed bruikbaar voor chemiestudenten, met name wanneer in latere cursussen de spectroscopie en zonodig de synthetische methoden nog aan de orde kunnen komen. Wij hebben de indruk dat er onder de studenten behoefte bestaat aan een Nederlandstalig leerboek van deze aard en dat dit boek er toe kan bijdragen de aansluitproblemen met het middelbaar onderwijs te verkleinen. Het achterwege laten van oefenvraagstukken met uitwerkingen is een noodzaak geweest om omvang en prijs van het boek beperkt te houden. Wij maken bij het onderwijs aan de Landbouwuniversiteit in combinatie met dit boek echter gebruik van een uitgebreide hoeveelheid oefenopgaven.

Wij danken een ieder die bij de totstandkoming van dit boek tot steun is geweest. Bijzondere dank zijn wij verschuldigd aan dr. E. R. de Waard (Universiteit van Amsterdam) en dr. J. W. Zwikker (Rijksuniversiteit Utrecht), die bereid zijn geweest het manuscript aan een kritisch onderzoek te onderwerpen. Hun waardevolle opmerkingen en suggesties hebben we zoveel mogelijk in de tekst verwerkt. Ook J. Menkman die met grote zorg alle reactievergelijkingen en figuren getekend heeft verdient hiervoor alle dank. Daarnaast willen we ook R. J. P. Aalpol van uitgeverij Pudoc bedanken voor alle inspanningen die het verschijnen van dit boek mogelijk gemaakt hebben.

Tenslotte rest nog de opmerking dat de auteurs zich vanzelfsprekend aanbevolen houden voor alle opmerkingen en suggesties die zouden kunnen bijdragen aan een verdere verbetering van dit boek.

Bij de tweede en derde druk.

In deze druk zijn een aantal zetfouten gecorrigeerd en zijn kleine verbeteringen in de figuren aangebracht. De eerste, tweede en derde druk kunnen zonder bezwaar naast elkaar worden gebruikt.

Ede,
J. F. J. Engbersen

Wageningen,
Æ. de Groot

# Inleiding

Bijna alle verbindingen die in biologische processen een rol spelen zijn voor een aanzienlijk deel uit koolstof opgebouwd. Het verband tussen de aanwezigheid van koolstofverbindingen en het voorkomen van levende organismen is dermate opvallend, dat men in het begin van de negentiende eeuw alle chemie die met koolstofverbindingen samenhing organische chemie noemde. Men dacht toen dat alleen levende organismen in staat waren om organische verbindingen te maken. Het is nu echter al meer dan anderhalve eeuw bekend dat veel van de organische verbindingen die in de natuur voorkomen ook langs niet-biologische weg in het laboratorium gemaakt kunnen worden. Desondanks is de term organische chemie voor de chemie van koolstofverbindingen in gebruik gebleven.

Door verdergaande specialisatie binnen de chemie is de chemie van biologische processen tegenwoordig voor een groot gedeelte ondergebracht bij de biochemie. Er is echter geen strikte scheiding aan te brengen tussen de biochemie en de organische chemie. Het is belangrijk te onderkennen dat de veranderingen die de koolstofverbindingen in de levende cel ondergaan in wezen dezelfde zijn als de reacties die uitgevoerd worden in het laboratorium. Biologische verbindingen zijn weliswaar vaak groter en complexer van structuur dan de meeste organische verbindingen, maar het gedeelte van het molecuul dat tijdens een biologisch proces de werkelijk chemische veranderingen ondergaat is slechts beperkt en op zich niet ingewikkelder van structuur dan de meeste kleine organische moleculen.

Organische verbindingen nemen een belangrijke plaats in in ons leven. Veel van de dingen waarmee we vrijwel dagelijks in aanraking komen, zoals kleding, hout, papier en voedingsmiddelen, kunststoffen, medicijnen, kleurstoffen, bestrijdingsmiddelen en geur- en smaakstoffen, bestaan geheel of voor een belangrijk deel uit organische verbindingen.

Om iets van de eigenschappen van talrijke verbindingen om ons heen te kunnen begrijpen en de ogenschijnlijk ingewikkelde processen in de natuur te kunnen volgen is kennis en inzicht noodzakelijk omtrent de reactiemogelijkheden van organische moleculen. Als we daarbij bedenken dat er momenteel reeds meer dan vijf miljoen verschillende koolstofverbindingen bekend zijn, dan lijkt dit een bijna onmogelijke opgave. Gelukkig echter is het mogelijk een duidelijke systematisering in het reactiepatroon van de verschillende typen organische verbindingen aan te brengen, onder meer door een aantal algemeen geldende basisprincipes toe te passen. Wanneer eenmaal een goed inzicht in deze basisprincipes verkregen is, kunnen de meeste organische en biochemische reacties beschouwd worden als specifieke voorbeelden van een beperkt aantal elementaire processen. Hoe beter de basisprincipes dan ook begrepen worden,

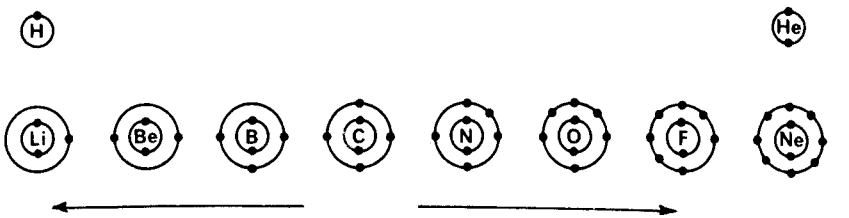
hoe minder het nodig zal zijn ogenschijnlijk weinig met elkaar verband houdende feiten uit het hoofd te leren. Vandaar ook dat bij de bespreking van reacties in dit boek een sterke nadruk zal liggen op het mechanisme van de reactie. Inzicht in reactiemechanismen maakt het mogelijk de diverse reactiepatronen te begrijpen en met elkaar te vergelijken, en maakt duidelijk dat ogenschijnlijk ingewikkelde processen in de natuur dezelfde chemische basisprincipes volgen als eenvoudige reacties in het laboratorium.

Het gebied van de chemie dat kennis en inzicht omtrent verbindingen en reactiemechanismen, verkregen door het bestuderen van relatief eenvoudige organische reacties, relateert aan chemische omzettingen in de natuur wordt tegenwoordig bio-organische chemie genoemd. De bio-organische chemie vormt aldus de brug tussen de organische chemie en de biochemie.

# 1 Enkele basisbegrippen

## 1.1 Atoombouw en chemische binding

Het merendeel van de organische verbindingen is opgebouwd uit een combinatie van koolstof met slechts een beperkt aantal andere elementen, waarvan waterstof, stikstof, zuurstof, zwavel, fosfor en de halogenen de belangrijkste zijn. De miljoenen verschillende moleculen die gevormd kunnen worden door combinatie van koolstofatomen onderling en met de atomen van de andere elementen kunnen op systematische wijze worden beschreven met behulp van theorieën over atoombouw en chemische binding. In de meest bekende, klassieke beschrijving bestaat het atoom uit een compacte, positief geladen kern bestaande uit protonen en neutronen, omgeven door negatief geladen elektronen die zich in concentrische schillen rond de kern bewegen. Het totale aantal elektronen dat zich rond de kern van een atoom beweegt is gelijk aan het aantal protonen in de kern. Elke elektronenschil kan een maximaal aantal elektronen bevatten: twee in de eerste schil, acht in de tweede schil, acht of achttien in de derde schil, enz. Telkens wanneer een schil volledig gevuld is, wordt een stabiele, energetisch gunstige elektronenconfiguratie bereikt, zoals bij de edelgassen helium en neon (fig. 1.1). Deze atomen vertonen geen neiging elektronen op te nemen of af te staan en zijn dus niet reactief, vandaar ook dat ze *edel*gassen genoemd worden. De andere atomen uit fig. 1.1 hebben alle een elektronenoverschot of -tekort voor de stabiele edelgasconfiguratie. Deze atomen vormen nu bindingen door het streven van elk atoom naar een volledig gevulde buitenste schil, met andere woorden, door het streven van elk atoom naar de edelgasconfiguratie. Dit kan gebeuren door overdracht van een of meer elektronen van het ene atoom naar het andere waardoor ionen ontstaan




Afnemende elektronegativiteit. Voorkeur voor vorming van een kation met de edelgasconfiguratie van helium.

Toenemende elektronegativiteit. Voorkeur voor vorming van een anion met de edelgasconfiguratie van neon.

Fig. 1.1. Schematische weergave van de elektronenconfiguraties van de eerste tien elementen van het periodiek systeem.

die een *ionbinding* vormen of door de vorming van een gemeenschappelijk elektronenpaar tussen twee atomen waardoor de *covalente binding* ontstaat.

Atomen met een groot verschil in elektronegativiteit vormen bij voorkeur een ionbinding met elkaar. Gaande van links naar rechts in het periodiek systeem neemt de elektronegativiteit van de atomen toe en daarmee ook hun vermogen om elektronen op te nemen en negatief geladen deeltjes, anionen, te vormen. Atomen met een of twee elektronen in de buitenste schil hebben een sterke voorkeur voor het afstaan van elektronen en vormen zodoende positief geladen kationen. De ionbinding ontstaat door de elektrostatische aantrekking tussen twee tegengesteld geladen deeltjes. Een voorbeeld van de vorming van een ionbinding zien we bij de (theoretische) vorming van lithiumfluoride uit een lithiumatoom en een fluoratoom. Een lithiumatoom heeft slechts één elektron in de buitenste schil en het verlies van dit elektron zal lithium de stabiele edelgasconfiguratie van helium geven:

$$Li^{\bullet} \xrightarrow{-e} Li^{\oplus} \qquad \text{(kation, He-configuratie)}$$

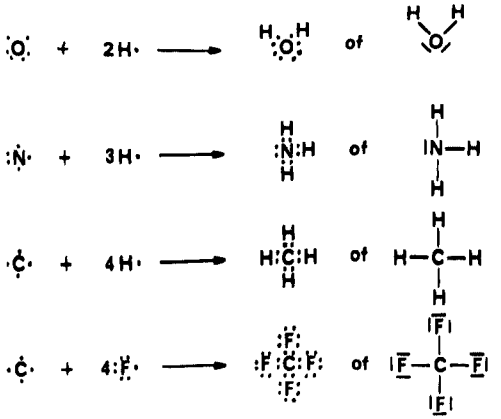
Een fluoratoom heeft zeven elektronen in de buitenste schil en zal voorkeur hebben voor de opname van één elektron om zodoende de stabiele edelgasconfiguratie van neon te krijgen:

$$:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{F}}\cdot \xrightarrow{+e} :\ddot{\underset{\cdot\cdot}{F}}:^{\ominus} \qquad \text{(anion, Ne-configuratie)}$$

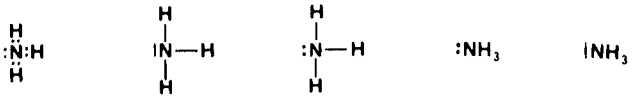
Lithiumfluoride wordt gevormd door overdacht van één elektron van lithium naar fluor. Lithium krijgt daarbij een positieve lading en fluor een negatieve. De elektrostatische aantrekking tussen deze twee tegengesteld geladen ionen vormt de ionbinding. Ionbindingen worden vooral gevormd door combinatie van kationen van elektropositieve elementen links in het periodiek systeem met elektronegatieve niet-metalen rechts in het periodiek systeem. Voorbeelden zijn: $Na^{+}Br^{-}$, $Li^{+}Cl^{-}$, $K^{+}I^{-}$, $Ca^{2+}S^{2-}$ en $Mg^{2+}2Cl^{-}$.

Elementen in het midden van het periodiek systeem hebben een veel geringere neiging elektronen af te staan of op te nemen. Voor het verkrijgen van de edelgasconfiguratie zouden hoog geladen ionen gevormd moeten worden, hetgeen energetisch erg ongunstig is. Daarom geven elementen zoals borium, koolstof, stikstof en in mindere mate ook zuurstof er de voorkeur aan om covalente bindingen te vormen. Ook waterstof en de halogenen kunnen naast ionbindingen gemakkelijk covalente bindingen vormen. Een covalente binding ontstaat doordat een atoom een gemeenschappelijk elektronenpaar vormt met een ander atoom. Daarbij vormt een atoom zoveel covalente bindingen met andere atomen als het nodig heeft om de buitenste schil op te vullen tot de edelgasconfiguratie. Het eenvoudigste voorbeeld van de vorming van een covalente binding zien we bij de vorming van een waterstofmolecuul uit twee waterstofatomen. Een waterstofatoom heeft slechts één elektron rond de kern, maar door samen met een tweede waterstofatoom een elektronenpaar te vormen kunnen beide atomen hun buitenste schil vol maken en de edelgasconfiguratie van helium aannemen.

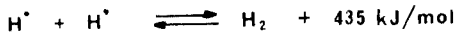
Zuurstof met zes elektronen in de buitenste schil komt nog twee elektronen tekort voor de edelgasconfiguratie en kan de edelgasconfiguratie van neon verkrijgen door twee covalente bindingen te vormen; stikstof en koolstof kunnen de edelgasconfiguratie van neon krijgen door drie, respectievelijk vier covalente bindingen te vormen. Voorbeelden zijn:



In de formules die ontstaan kunnen de elektronen die deel uitmaken van een covalente binding weergegeven worden door stippen. Meestal echter wordt een paar *bindingselektronen* weergegeven door een streepje. Elektronenparen in de buitenste schil van een atoom die geen deel uitmaken van een binding (de zgn. vrije elektronenparen) kunnen weergegeven worden door twee stippen of door een streepje. Voor ammoniak kunnen we dus schrijven:



De drijvende kracht om een covalente binding te vormen is de energie die vrijkomt bij de bindingsvorming (bindingsenergie). Voor waterstof is deze bijvoorbeeld 435 kJ/mol (104 kcal/mol)*. Omgekeerd betekent dit dat het ook 435 kJ/mol kost om de H—H-binding te verbreken en twee waterstofatomen te vormen.



* 1 Joule = 0,2388 cal

## 1.2 Orbitalen

Hoewel het klassieke beeld van de atoombouw en de vorming van bindingen, zoals dat in de vorige paragraaf kort is beschreven, nog vaak wordt gehanteerd, heeft de quantummechanica de ideeën daarover grondig veranderd. Gebaseerd op het concept dat elektronen niet alleen de eigenschappen van deeltjes vertonen maar ook die van golven heeft Schrödinger in 1926 een wiskundige vergelijking opgesteld die de beweging van de elektronen beschrijft in termen van hun energie. Deze wiskundige vergelijking, de golfvergelijking genaamd, is zo ingewikkeld dat ze niet exact is op te lossen en daarom zijn er methodes ontwikkeld om de oplossing zo goed mogelijk te benaderen. De beste benaderingen, weergegeven door de zogenaamde golffuncties, beschrijven niet exact de plaats en de snelheid van een elektron rond de kern van een atoom, maar geven de waarschijnlijkheid aan waar een elektron met een bepaalde energie kan worden aangetroffen. De ruimte rond de kern waar een elektron met een bepaalde energie het meest waarschijnlijk aanwezig is noemt men een *orbitaal*. Afhankelijk van zijn energie kan een elektron zich in verschillende orbitalen rond de kern van een atoom bevinden. Deze orbitalen bevinden zich op bepaalde energieniveaus die onderling een scherp gedefinieerd energieverschil vertonen (de energie van een elektron is gequantiseerd). Het energieniveau van een orbitaal wordt bepaald door het hoofdquantumgetal $n$, waarbij $n = 1, 2, 3$, enz. Zo ontstaan groepen van orbitalen die wat hun energieniveaus betreft te vergelijken zijn met de elektronenschillen in de klassieke theorie.

Het laagste energieniveau is het niveau met hoofdquantumgetal 1. Op dit niveau ligt slechts één orbitaal, de 1s-orbitaal. Deze orbitaal is bolsymmetrisch van vorm. Het volgende energieniveau wordt bepaald door hoofdquantumgetal 2 en bevat in totaal vier orbitalen: één 2s-orbitaal en drie 2p-orbitalen. De 2s-orbitaal is evenals de 1s-orbitaal bolsymmetrisch van vorm maar de straal van de bol is groter. De drie 2p-orbitalen liggen in energie een weinig hoger dan de 2s-orbitaal en bestaan elk uit twee peervormige lobben aan weerszijden van de kern. De drie 2p-orbitalen bevinden zich samen symmetrisch rond assen die onderling loodrecht op elkaar staan; we spreken daarom van de energetisch gelijkwaardige $2p_x$-, $2p_y$- en $2p_z$-orbitalen (fig. 1.2 en 1.3).

Het volgende energieniveau heeft het hoofdquantumgetal 3 en op dit niveau bevinden zich één 3s-, drie 3p- en vijf 3d-orbitalen. De bespreking van deze orbitalen zal hier achterwege blijven omdat deze orbitalen bij bindingen met koolstof van minder belang zijn; bij bindingen naar fosfor spelen ze wel een rol (§ 13.10).

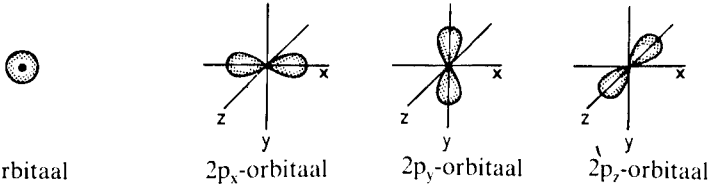



Fig. 1.2. Ruimtelijke voorstelling van een s-orbitaal en de drie 2p-orbitalen.

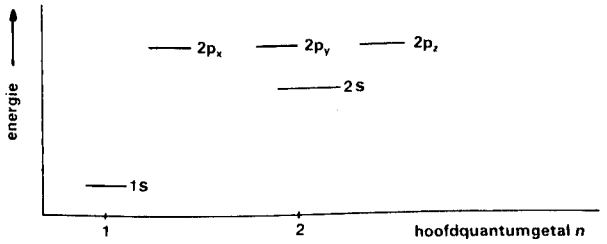



Fig. 1.3. Energieschema van de 1s-, 2s- en 2p-orbitalen.

De verdeling van de elektronen van een bepaald atoom over de verschillende orbitalen verloopt volgens een aantal regels die volgen uit de quantummechanica. De grondregel hierbij is dat de elektronen in de orbitalen geplaatst moeten worden volgens het zogenaamde *Aufbauprincipe*. Dit geeft aan dat de orbitalen met de laagste energie het eerst worden gevuld. Wanneer een aantal orbitalen in energie gelijk zijn (zoals de $2p_x$-, $2p_y$- en $2p_z$-orbitalen), dan worden de orbitalen zodanig opgevuld dat eerst alle orbitalen één elektron ontvangen alvorens een orbitaal een tweede elektron ontvangt (*Regel van Hund*). Bij de opvulling van de orbitalen met elektronen moet ook het *Pauli-principe* in acht genomen worden: elke orbitaal kan maximaal twee elektronen bevatten en wanneer een orbitaal twee elektronen bevat moeten deze een tegengestelde 'draairichting' (elektronenspin) hebben. Een elektronenspin veroorzaakt een magnetisch moment en het is gunstig dat deze in één orbitaal tegengesteld gericht zijn. De elektronenspin wordt weergegeven door het teken ↑. Twee elektronen met tegengestelde spin in één orbitaal zijn gepaarde elektronen en worden weergegeven met ↑↓. De verdeling van de elektronen in de verschillende orbitalen is voor de eerste tien elementen van het periodiek systeem in tabel 1.1 weergegeven.

Tabel 1.1. Elektronenconfiguratie van de eerste tien elementen van het periodiek systeem.

| Element | Atoomnummer | K-schil $n = 1$ | L-schil $n = 2$ | | | | Elektronenconfiguratie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1s | 2s | $2p_x$ | $2p_y$ | $2p_z$ | |
| H | 1 | ↑ | | | | | $1s$ |
| He | 2 | ↑↓ | | | | | $1s^2$ |
| Li | 3 | ↑↓ | ↑ | | | | $1s^2\ 2s$ |
| Be | 4 | ↑↓ | ↑↓ | | | | $1s^2\ 2s^2$ |
| B | 5 | ↑↓ | ↑↓ | ↑ | | | $1s^2\ 2s^2\ 2p$ |
| C | 6 | ↑↓ | ↑↓ | ↑ | ↑ | | $1s^2\ 2s^2\ 2p^2$ |
| N | 7 | ↑↓ | ↑↓ | ↑ | ↑ | ↑ | $1s^2\ 2s^2\ 2p^3$ |
| O | 8 | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ↑ | ↑ | $1s^2\ 2s^2\ 2p^4$ |
| F | 9 | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ↑ | $1s^2\ 2s^2\ 2p^5$ |
| Ne | 10 | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | $1s^2\ 2s^2\ 2p^6$ |

De letters s en p in de tabel geven het type orbitaal aan, terwijl de getallen 1 en 2 weergeven tot welk energieniveau zij behoren. Waterstof heeft één elektron rond de kern en dit zal plaatsnemen in de orbitaal met het laagste energieniveau: de 1s-orbitaal. Bij helium bevat de 1s-orbitaal het maximale aantal van twee elektronen met tegenstelde elektronenspin. Het energieniveau met hoofdquantumgetal 1 is nu volledig bezet met elektronen en helium heeft daardoor een stabiele elektronenconfiguratie. Lithium heeft drie elektronen en hiervan kunnen er twee in de 1s-orbitaal geplaatst worden. Het derde elektron moet in de veel hoger in energie gelegen 2s-orbitaal geplaatst worden. Bij beryllium vult het vierde elektron de 2s-orbitaal. Het vijfde elektron van boor neemt nu plaats in één van de drie gelijkwaardige 2p-orbitalen. Bij koolstof en stikstof worden nu eerst de andere 2p-orbitalen gevuld met één elektron. Pas bij zuurstof wordt een elektron geplaatst in een 2p-orbitaal die reeds door een elektron bezet is zodat daar een elektronenpaar gevormd wordt in een van de 2p-orbitalen. De opvulling van de orbitalen gaat nu door tot en met neon waar alle orbitalen op het tweede energieniveau gevuld zijn met elektronenparen en er dus weer een stabiele elektronenconfiguratie bereikt is. Het volgende element, natrium, zal zijn extra elektron kwijt moeten in de veel hoger in energie gelegen 3s-orbitaal.

Behalve op de wijze zoals in de tabel is weergegeven, kan de elektronenconfiguratie van een atoom ook verkort worden weergeven door alleen de orbitalen met hun elektronenbezetting aan te geven. De verkorte notatie voor de elektronenconfiguratie van bijvoorbeeld koolstof is dan C ($1s^2$, $2s^2$, $2p^2$).

## 1.3 Orbitalen en de covalente binding – Hybridisatie

Een covalente binding ontstaat doordat tussen twee atomen een gemeenschappelijk elektronenpaar gevormd wordt. Dit kan gebeuren als een atoomorbitaal van het ene atoom overlapt met een atoomorbitaal van het andere atoom. Als de atoomorbitalen overlappen vormen deze samen een gemeenschappelijke *molecuulorbitaal*. In deze molecuulorbitaal zitten dan twee elektronen, elk afkomstig uit de afzonderlijke atoomorbitalen. Deze elektronen zijn gepaard, d.w.z. ze hebben een tegengestelde spin. De beste overlap tussen twee orbitalen vindt plaats als de orbitalen die een binding vormen symmetrisch langs de as tussen beide kernen liggen. Een binding die door een dergelijke lineaire overlap van orbitalen tot stand komt heet een *σ-binding*. Voorbeelden zijn de vorming van de molecuulorbitaal van $H_2$ door de overlap van de twee 1s-orbitalen van de waterstofatomen en de vorming van de molecuulorbitaal van $F_2$ door overlap van twee 2p-orbitalen van de fluoratomen. Voor de duidelijkheid zijn in de tekening van het fluoratoom de 1s- en 2s-orbitaal weggelaten en zijn alleen de 2p-orbitalen met hun elektronenbezetting getekend.

De atoomorbitalen die bij de vorming van een covalente binding betrokken zijn behoeven niet altijd identiek te zijn aan de atoomorbitalen die voorkomen in het niet-gebonden atoom. De energie van een elektron en de waarschijnlijkheid een elektron in een bepaalde ruimte (orbitaal) aan te treffen wordt name-

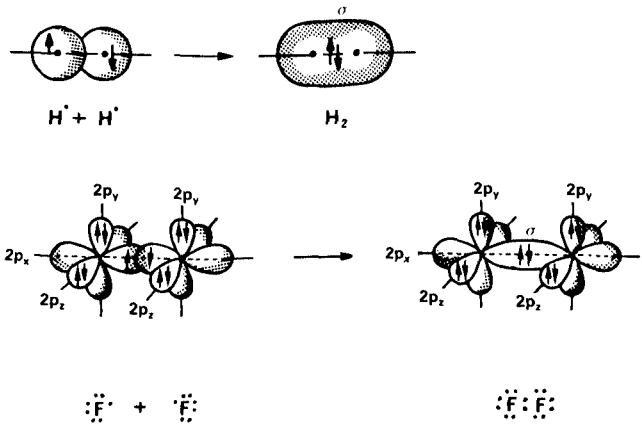
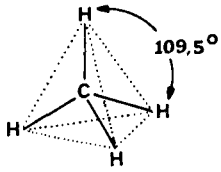



Fig. 1.4. Vorming van molecuulorbitalen door overlap van atoomorbitalen.

lijk sterk beïnvloed door de aanwezigheid van naburige atomen. Dit kan dan consequenties hebben voor de bindingsvorming. Dit wordt duidelijk gedemonstreerd bij de covalente bindingen die het koolstofatoom vormt. Reeds lang is bekend dat wanneer koolstof vier enkelvoudige bindingen verzorgt zoals in $CH_4$, deze bindingen gericht zijn naar de hoekpunten van de tetraëder; alle bindingshoeken zijn dan gelijk aan 109,5°.




Wanneer we in tabel 1.1 de elektronenbezetting van de atoomorbitalen van koolstof bekijken, dan blijkt dat het koolstofatoom in deze elektronenconfiguratie slechts twee ongepaarde elektronen beschikbaar heeft om covalente bindingen te vormen. De mogelijkheid om toch vier covalente bindingen te vormen kan ontstaan door de promotie van één elektron uit de 2s-orbitaal naar de 2p-orbitaal. Nu zou binding in deze elektronenconfiguratie weliswaar leiden tot vier bindingen, maar deze bindingen zijn dan niet gelijkwaardig: één binding moet ontstaan door overlap met de 2s-orbitaal en drie bindingen door overlap met de 2p-orbitalen. Ook zouden tenminste drie van de vier C—H-bindingen hoeken van 90° met elkaar maken als gevolg van de drie loodrecht op elkaar staande 2p-orbitalen van koolstof. We weten op grond van experimenten dat dit niet het geval is. Koolstof kan vier gelijkwaardige bindingen vormen doordat de 2s- en de drie 2p-orbitalen samen gecombineerd worden tot vier nieuwe orbitalen. Deze menging van orbitalen noemt men *hybridisatie*. De daaruit resulterende vier nieuwe orbitalen zijn $sp^3$-*hybride-orbitalen*, omdat ze ontstaan zijn uit *één* 2s-orbitaal en *drie* 2p-orbitalen. Bij het hybridisatieproces

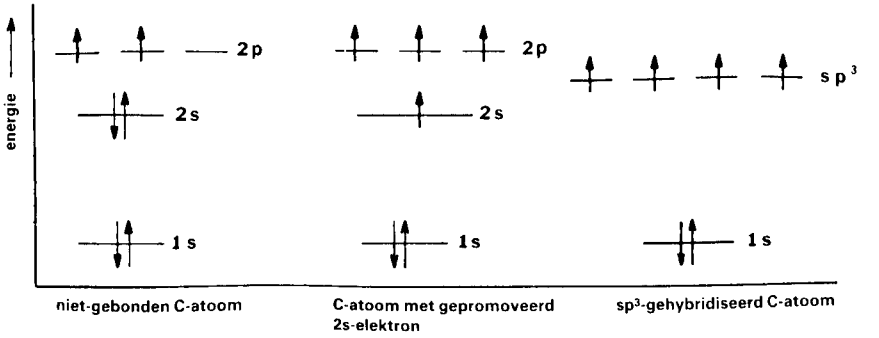
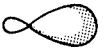


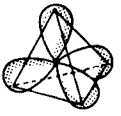

Fig. 1.5. Energieverloop bij de $sp^3$-hybridisatie van koolstof.

kunnen we ons in gedachten een energieverloop voorstellen zoals dat is weergegeven in figuur 1.5.

Het promoveren van één elektron van koolstof van de 2s-orbitaal naar de 2p-orbitaal en de daarmee gepaard gaande hybridisatie kost energie. De energie die daarvoor opgebracht moet worden, wordt echter ruimschoots gecompenseerd door de extra winst in bindingsenergie die ontstaat doordat koolstof in zijn $sp^3$-gehybridiseerde toestand *vier* gelijkwaardige bindingen kan vormen. De $sp^3$-orbitalen hebben een vorm die zeer geschikt is voor lineaire overlap met andere orbitalen, zodat een stevige covalente $\sigma$-binding gevormd kan worden. De onderstaande figuur geeft de vorm van een $sp^3$-orbitaal. De ruimte aan één kant van de atoomkern wordt ingenomen door een grote peervormige lob die bij overlap met een andere orbitaal de $\sigma$-binding verzorgt. De kleine lob aan de andere kant van de atoomkern wordt in tekeningen meestal weggelaten omdat zij geen directe rol speelt bij de verzorging van de covalente binding.

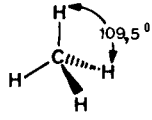


De vier $sp^3$-orbitalen rond het koolstofatoom zijn zodanig ten opzichte van elkaar georiënteerd dat de elektronenparen in deze orbitalen zover mogelijk van elkaar verwijderd zijn. Dit wordt het beste gerealiseerd door de orbitalen te richten naar de hoekpunten van een tetraëder (hoeken van 109,5° tussen de orbitalen).

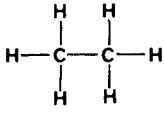


Wanneer de $sp^3$-orbitalen van koolstof overlappen met de 1s-orbitaal van waterstof, dan ontstaan er vier nieuwe molecuulorbitalen. De bindingen die door de lineaire overlap van de orbitalen ontstaan zijn $\sigma$-bindingen.

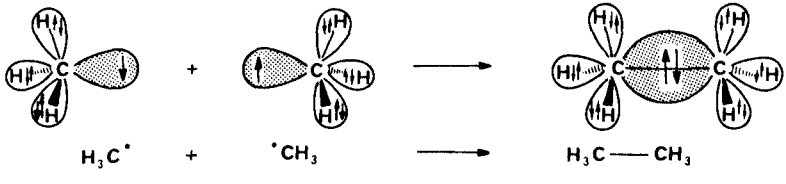
In $CH_4$ vormt koolstof met waterstof dus vier $\sigma$-bindingen die wijzen naar de hoekpunten van een tetraëder.




De centrale rol die koolstof speelt in de organische chemie en in biologische processen wordt onder andere veroorzaakt doordat de $sp^3$-orbitalen van verschillende koolstofatomen goed met elkaar kunnen overlappen waarbij sterke koolstof-koolstof-bindingen worden gevormd. Op deze wijze kan een grote verscheidenheid aan moleculen worden opgebouwd die een stabiel koolstofskelet bezitten. Het eenvoudigste molecuul met een stabiele koolstof-koolstofbinding is ethaan, met de structuurformule:

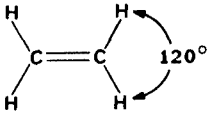


In dit molecuul worden door elk koolstofatoom drie C—H-bindingen verzorgd door overlap van drie $sp^3$-orbitalen met de 1s-orbitaal van de waterstofatomen. De centrale C—C-binding ontstaat door overlap van de resterende $sp^3$-orbitaal van het ene koolstofatoom met die van het andere koolstofatoom.




## 1.4 Hybridisatie in dubbel gebonden koolstof – De $\pi$-binding

In een molecuul zoals etheen kunnen de valentiehoeken van 120° moeilijk verklaard worden met behulp van bindingen vanuit $sp^3$-gehybridiseerde koolstofatomen (hoeken van 109,5°).



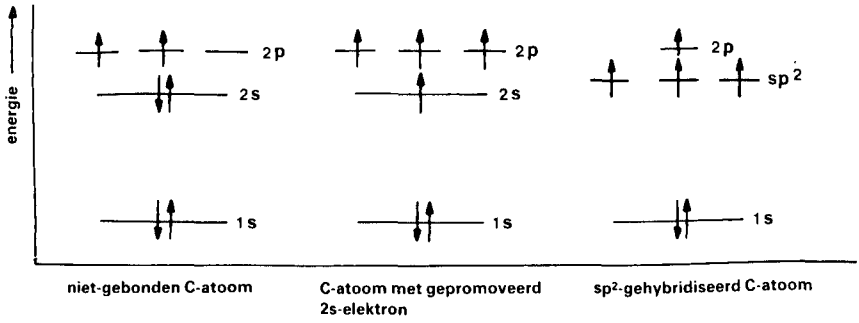
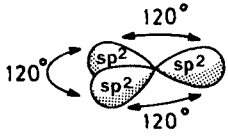
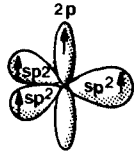



Fig. 1.6. Energieverloop bij de $sp^2$-hybridisatie van koolstof.

De bindingshoek van 120° kan echter wel verklaard worden door een andere hybridisatie van de 2s- en 2p-orbitalen aan te nemen. Elk koolstofatoom in etheen bindt zich met *drie* andere atomen. Wanneer de extra binding tussen de beide koolstofatomen even buiten beschouwing gelaten wordt, dan moet elk koolstofatoom in etheen *drie* $\sigma$-bindingen verzorgen met andere atomen. Hiervoor zijn dus drie orbitalen nodig. Deze kunnen energetisch het gunstigst gevormd worden door hybridisatie van de 2s-orbitaal met *twee* 2p-orbitalen waardoor drie nieuwe $sp^2$-orbitalen ontstaan. Het energieverloop van dit hybridisatieproces is weergegeven in figuur 1.6.

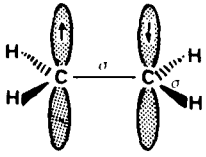
Doordat slechts twee van de drie oorspronkelijke 2p-orbitalen bij de hybridisatie betrokken zijn blijft de ene overgebleven 2p-orbitaal in zijn oorspronkelijke vorm aanwezig. De vorm van de $sp^2$-orbitalen lijkt veel op die van de $sp^3$-orbitalen. Door de relatief grotere bijdrage van 2s-orbitaal zijn ze iets ronder van vorm en ligt de energie van een $sp^2$-orbitaal wat lager dan die van een $sp^3$-orbitaal. De drie $sp^2$-orbitalen liggen onderling zo ver mogelijk van elkaar, dus in één vlak onder hoeken van 120° ten opzichte van elkaar. De overgebleven p-orbitaal staat loodrecht op het vlak van de drie $sp^2$-orbitalen.

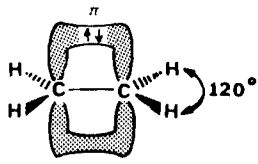



De bindingen in etheen komen nu op de volgende wijze tot stand: de twee C—H-bindingen ($\sigma$-bindingen) aan elk koolstofatoom worden gevormd door lineaire overlap van twee $sp^2$-orbitalen met de 1s-orbitaal van de waterstofatomen. De derde $\sigma$-binding vanuit ieder koolstofatoom ontstaat door overlap van de beide overgebleven $sp^2$-orbitalen van de koolstofatomen met elkaar. Hierbij ontstaat een stabiele koolstof-koolstof-$\sigma$-binding. Bij de vorming van dit $\sigma$-skelet is de niet-gehybridiseerde 2p-orbitaal van elk koolstofatoom niet gebruikt. De beide 2p-orbitalen staan loodrecht op het vlak van de $\sigma$-bindingen

en bevatten elk één elektron. Door *zijdelingse* interactie van deze parallel aan elkaar staande 2p-orbitalen ontstaat één nieuwe molecuulorbitaal, een $\pi$-orbitaal, waarin twee elektronen met tegengestelde spin kunnen plaatsnemen. De binding die hierbij ontstaat noemen we een *$\pi$-binding*.



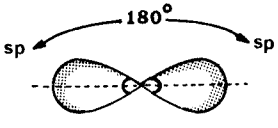

Doordat de zijdelingse overlap van orbitalen bij een $\pi$-binding minder efficiënt is dan de lineaire overlap bij een $\sigma$-binding is het duidelijk dat een $\pi$-binding zwakker is dan een $\sigma$-binding. De sterkte van een dubbele binding is dus niet tweemaal zo groot als die van een enkele binding (C—C: 347 kJ.; C = C: 610 kJ.). Door de $sp^2$-hybridisatie van de koolstofatomen en de extra $\pi$-binding is de dubbele binding korter dan de enkelvoudige binding (C—C: 0,154 nm; C = C: 0,134 nm)*. In alle gevallen waarin koolstof een dubbele binding vormt met een ander koolstofatoom of met een zuurstof- of stikstofatoom is het $sp^2$-gehybridiseerd. Deze dubbele binding bestaat steeds uit een $\sigma$-binding en een $\pi$-binding en komt tot stand op een manier zoals zojuist voor etheen is beschreven.

## 1.5 Hybridisatie in drievoudig gebonden koolstof

Koolstof gebruikt een derde type hybridisatie als het deel uitmaakt van een drievoudige binding zoals in acetyleen (ethyn).

H—C≡C—H

In dit geval verzorgt elk koolstofatoom twee $\sigma$-bindingen naar twee naburige atomen. Door hybridisatie van de 2s-orbitaal met één 2p-orbitaal worden twee nieuwe sp-orbitalen verkregen die deze $\sigma$-bindingen verzorgen. De sp-orbitalen lijken nog steeds veel op de $sp^3$- en de $sp^2$-orbitalen; door de relatief grotere bijdrage van de 2s-orbitaal is de vorm echter nog wat ronder. Ook is de energie lager dan die van de $sp^3$- en $sp^2$-orbitalen, maar uiteraard nog steeds hoger dan die van een 2s-orbitaal (fig. 1.7). De elektronenparen in de twee sp-orbitalen zitten zover mogelijk van elkaar verwijderd wanneer deze orbitalen een hoek van 180° met elkaar maken.




* 1 nm = 10 Å

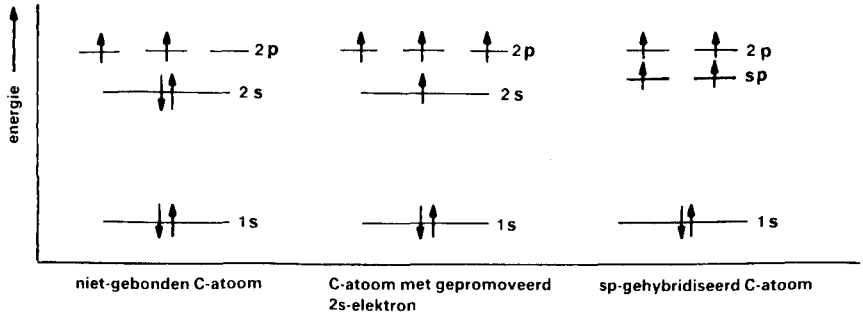
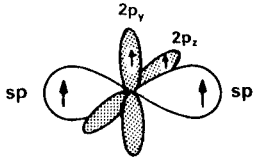
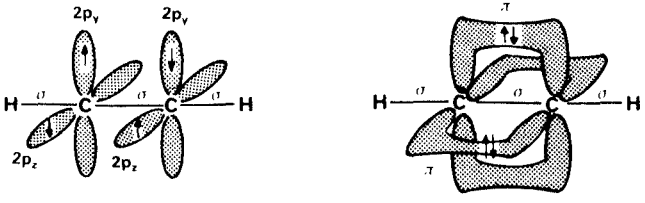



Fig. 1.7. Energieverloop bij de sp-hybridisatie van koolstof.

In een sp-gehybridiseerd koolstofatoom staan de twee overgebleven 2p-orbitalen loodrecht op de lijn door de sp-orbitalen en loodrecht op elkaar.




De bindingen in acetyleen komen nu als volgt tot stand: de C—H-binding ($\sigma$-binding) aan elk koolstofatoom wordt gevormd door overlap van een sp-orbitaal met de 1s-orbitaal van een waterstofatoom. Eén van de C—C-bindingen (de $\sigma$-binding) komt tot stand door wederzijdse overlap van een sp-orbitaal van beide koolstofatomen; de resterende twee bindingen ($\pi$-bindingen) worden gevormd door zijdelingse overlap van de beide oorspronkelijke 2p-orbitalen van elk van de koolstofatomen met elkaar.



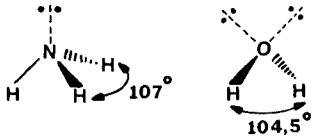

Door de extra $\pi$-binding is een drievoudige binding ongeveer 230 kJ/mol sterker dan een dubbele binding. Ook is de bindingsafstand korter dan bij een dubbele binding.

In alle gevallen waarin koolstof een drievoudige binding vormt, met een ander koolstofatoom of met een stikstofatoom, is het sp-gehybridiseerd. De drievoudige binding bestaat steeds uit één $\sigma$-binding en twee $\pi$-bindingen die tot stand komen op een manier zoals die zojuist voor acetyleen werd beschreven.

## 1.6 Hybridisatie in stikstof en zuurstof

Hybridisatie treedt niet alleen op bij koolstof; ook de atoomorbitalen van andere elementen kunnen hybridiseren wanneer een zo gunstig mogelijke molecuulbouw dit vereist. In $NH_3$ bijvoorbeeld, ontstaan bij $sp^3$-hybridisatie van het stikstofatoom vier $sp^3$-orbitalen, waarin de vijf valentie-elektronen van stikstof geplaatst moeten worden. Dit kan door in drie van de vier $sp^3$-orbitalen één ongepaard elektron te plaatsen; de vierde orbitaal wordt gevuld met een elektronenpaar (fig. 1.8). De drie $sp^3$-orbitalen van stikstof die ieder één ongepaard elektron bevatten vormen een N—H-binding door overlapping met de eveneens één elektron bevattende 1s-orbitaal van waterstof.

Op grond van de tetraëdrische oriëntatie van de $sp^3$-orbitalen rond stikstof zou men een hoek van 109,5° tussen de H—N—H-bindingen verwachten. Experimenteel vindt men echter een hoek van 107°.




Deze iets kleinere hoek kan verklaard worden door aan te nemen dat het vrije elektronenpaar een wat grotere afstoting uitoefent dan de bindingselektronen van de N—H-bindingen onderling. Dit lijkt een redelijke aanname omdat bindingselektronen zich tussen twee positieve kernen bevinden, waardoor hun lading meer afgeschermd wordt dan die van het vrije elektronenpaar. Door de grotere afstoting van het vrije elektronenpaar worden de N—H-bindingen iets samengedrukt wat resulteert in de iets kleinere bindingshoek van 107°.

Evenzo kunnen we bij de opbouw van een watermolecuul een $sp^3$-gehybridiseerd zuurstofatoom aannemen, waarbij twee van de vier $sp^3$-orbitalen een binding vormen met de waterstofatomen, terwijl in de andere twee $sp^3$-orbitalen de vrije elektronenparen van zuurstof zitten. De wat kleinere bindingshoek van 104,5° in $H_2O$ kan dan op dezelfde wijze verklaard worden als de iets kleinere bindingshoek in $NH_3$. De extra afstotende kracht van de *twee* vrije elektronenparen zal de hoek tussen de O—H-bindingen namelijk nog iets meer samendrukken.

In moleculen waarin dubbel of drievoudig gebonden stikstofatomen voorko-

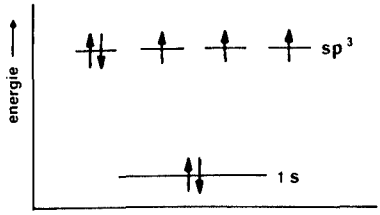
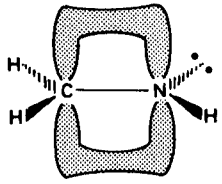


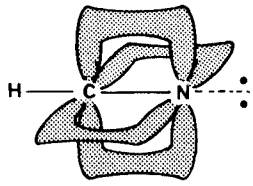

Fig. 1.8. Energiediagram van een $sp^3$-gehybridiseerd stikstofatoom.

men, kunnen we ervan uitgaan dat het stikstofatoom in het algemeen hetzelfde hybridisatiepatroon volgt als het koolstofatoom. Merk op dat het vrije elektronenpaar van stikstof hierbij steeds in een van de gehybridiseerde orbitalen ($sp^2$ respectievelijk sp) terecht komt.




$sp^2 — sp^2$

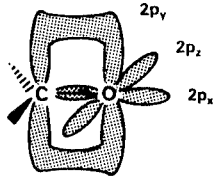
$H_2C{=}\ddot{N}H$

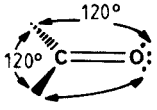



sp—sp

$H—C{\equiv}N:$

In verbindingen die een dubbel gebonden zuurstofatoom bevatten, zoals aldehyden, ketonen, carbonzuren en carbonzuur-derivaten, vormt het zuurstofatoom bindingen met slechts één naburig atoom, zodat het niet mogelijk is door het meten van bindingshoeken na te gaan of het zuurstofatoom in deze verbindingen $sp^2$-gehybridiseerd is of niet. Voor het verzorgen van de noodzakelijke bindingen is hybridisatie niet nodig, en men neemt op grond van spectroscopische metingen aan dat deze ook niet optreedt. De bindingen in een carbonylgroep kunnen dan ontstaan door lineaire overlap van een $sp^2$-orbitaal van koolstof met de $2p_x$-orbitaal van zuurstof waarbij een $\sigma$-binding ontstaat en door zijdelingse overlap van de $2p_y$-orbitalen van koolstof en zuurstof tot een $\pi$-binding. De vrije elektronenparen van zuurstof zitten dan respectievelijk in de 2s-orbitaal en in de $2p_z$-orbitaal.




## 1.7 De eigenschappen van de covalente binding

### 1.7.1 *Bindingslengte en bindingssterkte*

Om een covalente binding te kunnen vormen moeten twee atomen dusdanig dicht bij elkaar komen dat hun orbitalen kunnen overlappen. Hoe groter de overlap tussen twee orbitalen is, des te sterker is de binding die tot stand komt. Als de twee positief geladen kernen van de atomen elkaar te dicht naderen treedt er echter een sterke afstoting op. Daardoor bestaat er bij de vorming van een covalente binding een optimale afstand tussen de atoomkernen waar-

Tabel 1.2. Gemiddelde bindingslengten en bindingsenergieën van enkele veel voorkomende bindingen.

| Binding | Bindings-lengte (nm) | Bindings-sterkte (kJ/mol) | Binding | Bindings-lengte (nm) | Bindings-sterkte (kJ/mol) |
|---|---|---|---|---|---|
| H—H | 0,074 | 435 | C = C | 0,134 | 610 |
| C—C | 0,154 | 345 | C = N | 0,128 | 627 |
| N—N | 0,146 | 209 | C = O | 0,123 | 732 |
| O—O | 0,141 | 146 | C ≡ C | 0,121 | 836 |
| Si—Si | 0,235 | 213 | C ≡ N | 0,116 | 900 |
| C—H | 0,109 | 426 | | | |
| C—N | 0,147 | 293 | | | |
| C—O | 0,143 | 355 | | | |
| C—S | 0,181 | 272 | | | |

bij een maximale winst in energie optreedt. Deze afstand wordt de *bindingslengte* genoemd en de maximale energiewinst die optreedt bij het vormen van een binding tussen twee atomen is de *bindingsenergie*. Elke binding heeft een karakteristieke bindingslengte en bindingsenergie. Voor waterstof is de meest gunstige afstand tussen de kernen 0,074 nm. De energie die bij de vorming van deze binding vrijkomt is 435 kJ/mol. Enkele bindingslengten en bindingsenergieën van veel voorkomende bindingen zijn weergegeven in tabel 1.2.

We zien in de tabel dat, met uitzondering van de H—H- en C—C-binding, enkelvoudige bindingen tussen gelijke atomen relatief zwak zijn. Bij atomen die een vrij elektronenpaar bezitten wordt de enkelvoudige binding verzwakt door onderlinge afstoting van de vrije elektronenparen. Dank zij de grote stabiliteit van de C—C-binding kan in organische moleculen een stabiel koolstofskelet opgebouwd worden. De C—C-binding (en ook de C—H-binding) heeft weinig neiging om deel te nemen aan chemische reacties, dit in tegenstelling tot vele andere bindingen zoals de C—N- en C—O-binding. De oorzaak van de geringe reactiviteit van de C—C- en C—H-binding is dat deze bindingen nauwelijks gepolariseerd zijn. Bovendien hebben koolstof en waterstof in verzadigde toestand in de buitenste schil de edelgasconfiguratie en bevatten geen vrij elektronenpaar. Dit alles maakt de C—C- en C—H-binding weinig gevoelig voor aanval van elektronenrijke of elektronenarme deeltjes. Door deze eigenschappen is koolstof bij uitstek geschikt als bouwsteen voor moleculen in de natuur.

Silicium is net als koolstof vierwaardig en op grond daarvan zou men kunnen veronderstellen dat er levende materie mogelijk zou kunnen zijn met silicium in plaats van koolstof als bouwsteen. Ondanks de enorme hoeveelheid silicium die in de aardkorst voorkomt wordt silicium bijna nooit aangetroffen in biologische systemen. De Si—Si-binding is te zwak om stabiele moleculen mee op te bouwen. Bovendien zouden moleculen met een dergelijk skelet onmiddellijk reageren met reagentia die vrij in biologische systemen worden aangetroffen

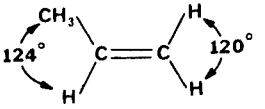
zoals water, zuurstof, verdunde zuren en basen, etc. Het is dan ook zeer moeilijk voor te stellen dat een mogelijke buitenaardse vorm van leven gebaseerd zal zijn op een ander element dan koolstof. De meeste testen op buitenaardse vormen van leven komen in feite dan ook neer op het onderzoek van een mogelijke deelname van koolstof in metabolische processen. Daarbij wordt er vanuit gegaan dat overeenkomstige testen voor andere elementen dan koolstof overbodig zijn.

### 1.7.2 *Bindingshoeken*

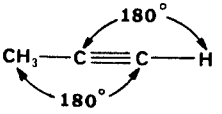
Bij de orbitaalbeschouwing van moleculen hebben we gezien dat de hoeken die bindingen in een molecuul met elkaar maken in de eerste plaats afhankelijk zijn van de hybridisatie van de betrokken atomen. Daarnaast kunnen ook substituenten of vrije elektronenparen invloed hebben op de bindingshoek. Voor de volledigheid volgt hier nog eens een beknopt overzicht van enkele veel voorkomende bindingshoeken.

Bij *$sp^3$-gehybridiseerd koolstof* zijn de bindingen gericht naar de hoekpunten van een *tetraëder* en vormen dus onderling hoeken van 109,5°. In ammoniak en water zijn het stikstof- resp. zuurstofatoom eveneens $sp^3$-gehybridiseerd. Door de afstoting tussen de vrije elektronenparen en de bindingselektronen zijn de bindingshoeken echter iets kleiner en zijn respectievelijk 107° en 104,5°.

De $\sigma$-bindingen die uitgaan van een *$sp^2$-gehybridiseerd koolstofatoom* liggen *in één vlak*. De hoeken die deze bindingen met elkaar maken zijn 120°. Deze hoeken kunnen enigszins gedeformeerd worden door substituenten, zoals in propeen.




De bindingen die uitgaan van een *sp-gehybridiseerd koolstofatoom* liggen *in elkaars verlengde* en maken dus een hoek van 180° met elkaar, zoals in propyn.




### 1.7.3 *De polariteit van een covalente binding*

Wanneer een covalente binding wordt gevormd tussen twee atomen van verschillende elementen zullen de bindingselektronen meestal niet even sterk door de kernen van deze atomen worden aangetrokken. De relatieve aantrekkingskracht die de kern van een atoom uitoefent op de elektronen van een covalente binding wordt aangegeven met het begrip *elektronegativiteit*. Hoe sterker een atoom aan de bindingselektronen trekt, hoe elektronegatiever het is.

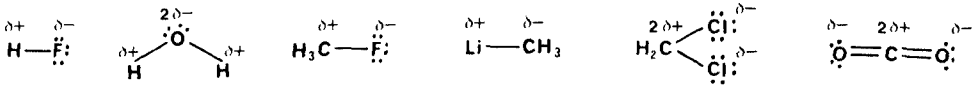
Tabel 1.3. Elektronegativiteit van enkele elementen.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| H | | | | | | |
| 2,1 | | | | | | |
| Li | Be | B | C | N | O | F |
| 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | 3,5 | 4,0 |
| Na | Mg | Al | Si | P | S | Cl |
| 0,9 | 1,2 | 1,5 | 1,8 | 2,1 | 2,5 | 3,0 |
| | | | | | | Br |
| | | | | | | 2,8 |
| | | | | | | I |
| | | | | | | 2,5 |

De elektronegativiteit van het meest elektronegatieve element, fluor, is arbitrair gesteld op 4,0. De verhouding in elektronegativiteit met enkele andere elementen is weergegeven in tabel 1.3.

We zien dat de elektronegativiteit in het periodiek systeem van links naar rechts toeneemt. Dit komt omdat de toenemende kernlading van de atomen een steeds sterkere aantrekkingskracht uitoefent op de bindingselektronen rond het atoom. Gaande van boven naar beneden in een bepaalde groep van het periodiek systeem neemt de elektronegativiteit weer af, omdat de toenemende kernlading steeds effectiever wordt afgeschermd door het toenemend aantal elektronen rond de kern.

Elke binding tussen twee atomen met verschillende elektronegativiteit geeft een ongelijke verdeling van de elektronen tussen de beide atomen. Dit leidt tot een polair karakter van de binding. We kunnen de polariteit in een binding aangeven met de symbolen $\delta+$ en $\delta-$.



Bij verbindingen zoals HF, $H_2O$ en $CH_3F$ is één kant van het molecuul enigszins positief geladen en de andere kant enigszins negatief. Dergelijke verbindingen hebben een dipool. De grootte van de dipool wordt uitgedrukt door het dipoolmoment $\mu$ dat bestaat uit het produkt van de grootte van de gescheiden ladingen en de afstand die deze van elkaar verwijderd zijn.

$$\mu = e \times r$$

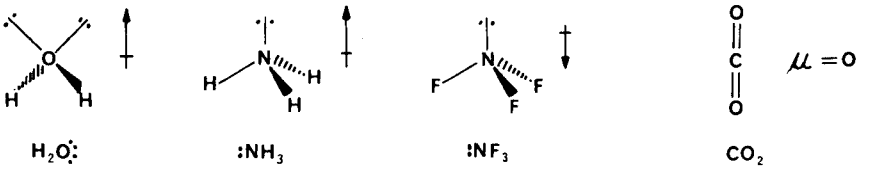
De richting van de dipool wordt weergegeven door het symbool $\longleftrightarrow$, waarbij de pijl van de positieve naar de negatieve kant van de dipool wijst. De eenheid waarin $\mu$ wordt uitgedrukt heet Debije (D).

Het totale dipoolmoment in een molecuul is samengesteld uit de vectoren

Tabel 1.4. Dipoolmomenten (in Debije) van enige verbindingen.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $H_2$ | 0 | HF | 1,75 | $CH_4$ | 0 | $CH_3NH_2$ | 1,32 |
| $O_2$ | 0 | $H_2O$ | 1,84 | $CH_3Cl$ | 1,86 | $C_2H_6$ | 0 |
| $N_2$ | 0 | $NH_3$ | 1,46 | $CCl_4$ | 0 | $C_3H_7$ | 0 |
| $Cl_2$ | 0 | $NF_3$ | 0,24 | $CO_2$ | 0 | $C_6H_{12}$ | 0 |
| $Br_2$ | 0 | $BF_3$ | 0 | $CH_3OH$ | 1,69 | $C_6H_6$ | 0 |

van de afzonderlijke bindingsdipolen. De richting van deze vectoren wordt bepaald door de bouw van het molecuul. Daarbij moet ook rekening worden gehouden met de dipoolwerking van vrije elektronenparen (tabel 1.4).

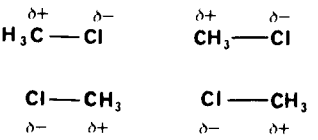



Bij $NF_3$ is de richting van de bindingsdipolen tegensteld aan de dipoolrichting van het vrije elektronenpaar, zodat het totale dipoolmoment van het molecuul slechts klein is. Bij $CO_2$ heffen de dipoolmomenten van de beide C⟷O-bindingen elkaar op doordat ze precies tegengesteld van richting zijn. Een $CO_2$-molecuul heeft dus geen dipoolmoment. Hetzelfde geldt voor andere symmetrische moleculen zoals $CH_4$, $CCl_4$, $C_2H_6$ en $C_6H_6$. Dergelijke verbindingen zonder dipoolmoment zijn apolaire verbindingen.

## 1.8 Intermoleculaire krachten

Talrijke fysische eigenschappen van verbindingen, zoals het smeltpunt, het kookpunt en de oplosbaarheid in een oplosmiddel, worden hoofdzakelijk bepaald door de krachten die moleculen onderling op elkaar uitoefenen (intermoleculaire krachten). De voornaamste intermoleculaire krachten die tussen neutrale moleculen optreden zijn de *dipool-interacties* en de *Van der Waals-interacties*.

Dipool-interacties komen voort uit de attractie tussen tegengesteld geladen delen in moleculen. In $CH_3Cl$ wordt bijvoorbeeld de relatief positief geladen $CH_3$-groep in het molecuul aangetrokken door het relatief negatief geladen chlooratoom van een naburig molecuul.

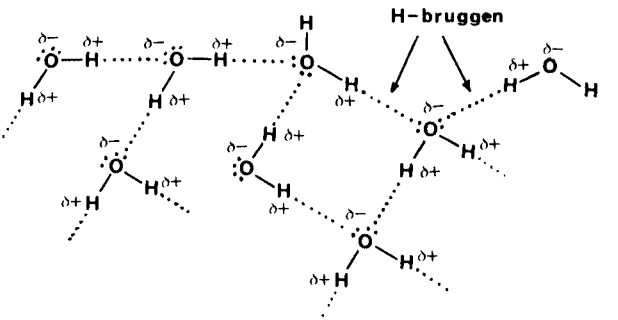


Door het optreden van deze dipool-interacties trekken polaire moleculen elkaar sterker aan dan apolaire moleculen van vergelijkbaar molecuulgewicht.

Een speciaal en tevens zeer belangrijk geval van dipool-interactie treedt op tussen een positief gepolariseerd waterstofatoom en een vrij elektronenpaar van een elektronegatief atoom, zoals van stikstof, zuurstof of fluor. Een positief gepolariseerd waterstofatoom ontstaat wanneer een waterstofatoom gebonden is aan een sterk elektronegatief atoom, zoals aan het zuurstofatoom in water of in een alcohol. De positief gepolariseerde, elektronenarme waterstofkern oefent aantrekking uit op vrije elektronenparen van andere atomen. Deze elektronen kunnen echter niet geheel opgenomen worden om een covalente binding te vormen, want dan zouden er meer dan twee elektronen in de orbitaal rond het waterstofatoom terecht komen. De interactie tussen het positief gepolariseerde waterstofatoom en een vrij elektronenpaar is zodanig dat het vrije elektronenpaar de waterstofkern nadert tot op ongeveer anderhalf keer de afstand van een normale binding. De sterk polaire interactie die zodoende ontstaat heet een *waterstofbrug*: waterstof legt als het ware een brug tussen twee elektronegatieve atomen waarbij het aan de ene kant verbonden is door een polaire covalente binding en aan de andere kant door elektrostatische krachten (fig. 1.9). De energiewinst die bij de vorming van een waterstofbrug optreedt is ongeveer 20 kJ per mol.

Uit tabel 1.5 blijkt dat moleculen die waterstofbruggen kunnen vormen, ($H_2O$, $CH_3OH$), duidelijk een hoger kookpunt hebben dan moleculen van vergelijkbare grootte die dat niet kunnen. Het feit dat niet alle apolaire verbindingen gassen zijn bewijst echter dat er tussen apolaire moleculen vaak ook een aanzienlijke aantrekking moet bestaan. Deze aantrekking bestaat hoofdzakelijk uit *Van der Waals-krachten*. Hoewel in apolaire moleculen geen permanen-

bijvoorbeeld in $H_2O$:




in $CH_3OH$:

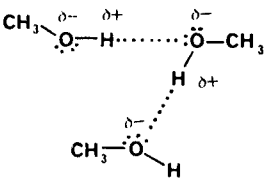
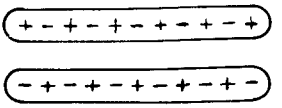


Fig. 1.9. Waterstofbruggen in water en in methanol.

Tabel 1.5. Kookpunten van enige organische verbindingen.

| | Koolwaterstof | Kookpunt (°C) | | Kookpunt (°C) |
|---|---|---|---|---|
| $C_1$ | $CH_4$ | −162 | $CH_3$-O-$CH_3$ | − 25 |
| $C_2$ | $CH_3$-$CH_3$ | −89 | $CH_3$-O-H | + 65 |
| $C_3$ | $CH_3$-$CH_2$-$CH_3$ | −42 | H-O-H | +100 |
| $C_4$ | $CH_3$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_3$ | 0 | | |
| $C_4$ | $CH_3$-CH($CH_3$)-$CH_3$ | −12 | $CH_3F$ | −78 |
| $C_5$ | $CH_3$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_3$ | +36 | $CH_3Cl$ | −24 |
| $C_5$ | $CH_3$-CH($CH_3$)-$CH_2$-$CH_3$ | +28 | $CH_3Br$ | 3,6 |
| $C_5$ | $CH_3$-C($CH_3$)$_2$-$CH_3$ | +9,5 | $CH_3I$ | 42,5 |

te dipool aanwezig is, ontstaan er door de beweging van de elektronen in het molecuul voortdurend gebiedjes waar de lading niet evenredig verdeeld is. Daardoor ontstaan er voortdurend kort levende dipooltjes in het molecuul. Deze dipooltjes beïnvloeden dan de elektronenverdeling in een naburig molecuul zodanig, dat daar gebiedjes met tegengestelde lading ontstaan. Hoewel de tegenover elkaar liggende dipoolgebiedjes in de moleculen voortdurend van plaats en grootte veranderen, is het nettoresultaat toch dat naast elkaar gelegen moleculen elkaar aantrekken.




De verstoring van de elektronenverdeling in een molecuul die veroorzaakt wordt door een ander molecuul wordt polarisatie genoemd. Het gemak waarmee moleculen polarisatie kunnen ondergaan hangt af van hun polariseerbaarheid. Moleculen met een grote, diffuse elektronenwolk zoals alkenen, alkynen, aromatische verbindingen, broom-, jood- en zwavel-bevattende verbindingen hebben een grote polariseerbaarheid, omdat de elektronen niet zo sterk rond de atoomkernen worden gebonden. Naast de mate van polariseerbaarheid worden de Van der Waals-krachten tussen moleculen sterk bepaald door de grootte van het oppervlak dat in contact is met naburige moleculen. Grote moleculen hebben daardoor een hoger kookpunt dan vergelijkbare kleinere moleculen (vergelijk $CH_3F$ en $CH_3I$ in tabel 1.5). Moleculen met een lange rechte keten kunnen over een groter oppervlak contact hebben met naburige moleculen dan moleculen met een vertakte keten. Moleculen met een rechte keten hebben dan ook een hoger kookpunt dan vertakte moleculen met een vergelijkbaar molecuulgewicht.

De mengbaarheid en oplosbaarheid van verschillende moleculen wordt be-

| | water | methanol | ethanol | ether | benzeen | pentaan |
|---|---|---|---|---|---|---|
| water | | + | + | − | − | − |
| methanol | + | | + | + | + | − |
| ethanol | + | + | | + | + | + |
| ether | − | + | + | | + | + |
| benzeen | − | + | + | + | | + |
| pentaan | − | − | + | + | + | |

Tabel 1.6. Mengbaarheid van enkele vloeistoffen.

paald door de interacties die deze moleculen met elkaar hebben. Als twee vloeistoffen met elkaar gemengd worden, dan worden interacties tussen gelijke moleculen verstoord en hiervoor in de plaats komen interacties tussen ongelijke moleculen. Polaire stoffen zijn vaak goed mengbaar met andere polaire stoffen omdat dan de verbroken polaire interacties worden vervangen door nieuwe polaire interacties. Evenzo zijn ook apolaire stoffen vaak goed mengbaar omdat gelijksoortige interacties als vóór het mengen een rol blijven spelen. Ongunstig is echter het mengen van een polaire stof met een apolaire stof, omdat de polaire interacties tussen de gelijke moleculen dan verbroken worden zonder dat hiervoor nieuwe polaire interacties in de plaats komen.

Dit wordt geïllustreerd door tabel 1.6, waarin een aantal vloeistoffen staan gerangschikt in volgorde van afnemende polariteit. Wanneer de polariteitsverschillen groot worden (rechter bovenhoek en linker benedenhoek van het diagram) zijn de vloeistoffen niet meer volledig mengbaar.

## 1.9 Zuren en basen

In 1884 definieerde Arrhenius een zuur als een stof die protonen levert als deze in water wordt opgelost. Een base kan aldus gedefinieerd worden als een stof die in water hydroxyde-ionen levert. De reactie tussen een zuur en een base is volgens deze defenitie dus de reactie tussen $H^+$ en $OH^-$.

$$H^{\oplus} + OH^{\ominus} \longrightarrow H_2O$$

Deze definitie bleek te beperkt te zijn en veertig jaar later stelden Brønsted en Lowry voor een zuur te definiëren als een protondonor en een base als een protonacceptor. Dit concept is zowel in water als in niet-waterige systemen bruikbaar. Zo is de overdracht van een proton van zwavelzuur naar ethanol evenzeer een zuur-base-reactie als de overdracht van een proton van zwavelzuur naar water:

$$C_2H_5OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons C_2H_5OH_2^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$$

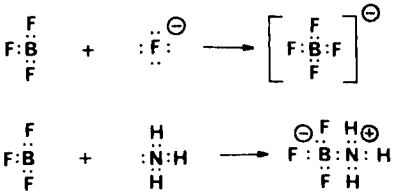
$$H_2O + H_2SO_4 \rightleftharpoons H_3O^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$$

Water en ethanol fungeren beide als base (protonacceptor) in deze reacties. Als deze verbindingen zelf echter in contact komen met een sterke protonacceptor dan kunnen ze door hun amfiprotisch karakter ook als zuur (protondonor) reageren:

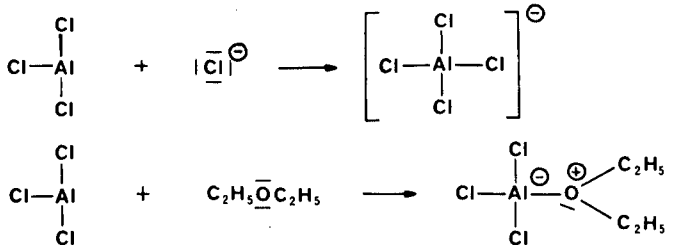
$$H_2O + NH_3 \rightleftharpoons OH^{\ominus} + NH_4^{\oplus}$$

$$C_2H_5OH + NH_2^{\ominus} \rightleftharpoons C_2H_5O^{\ominus} + NH_3$$

Lewis heeft het concept van Brønsted en Lowry verder uitgebreid en is gekomen met een zeer algemene definitie voor zuren en basen. Volgens deze definitie is een *base* een *elektronenpaar-donor* en een *zuur* een *elektronenpaar-acceptor*. Alle zuren en basen uit de vorige definities vallen dus onder de definitie van Lewis, maar het grote voordeel is dat deze definitie niet alleen tot protonen beperkt blijft. Zo is $BF_3$ een sterk Lewis-zuur, want borium heeft in deze verbinding slechts zes elektronen in de buitenste schil en zal dus graag een elektronenpaar opnemen om het elektronenoctet compleet te maken. Verschillende Lewis-basen kunnen zo'n elektronenpaar leveren, zoals $F^-$ of $NH_3$.



In $AlCl_3$ heeft aluminium eveneens een elektronensextet in de buitenste schil en daarom zal ook $AlCl_3$ snel reageren met een stof die een elektronenpaar kan leveren waarmee de elektronenconfiguratie rond aluminium aangevuld wordt tot een octet.



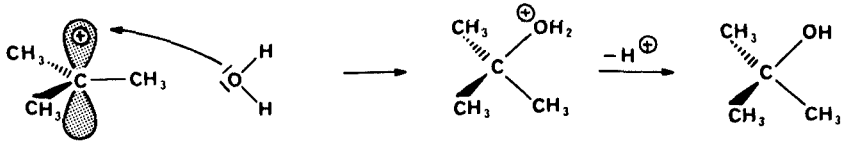
Het Lewis-concept voor zuren en basen is zeer belangrijk voor de organische chemie. Vaak worden verbindingen aangeduid met termen als Lewis-zuur of Lewis-base om aan te geven dat zij gemakkelijk in staat zijn een elektronenpaar op te nemen resp. af te staan. Bij beschouwingen over reactiemechanis-

men gebruikt men in de organische chemie ook vaak de term *elektrofiel* voor een deeltje dat gemakkelijk elektronen opneemt. Lewis-zuren zijn dus elektrofiele deeltjes. Een deeltje dat graag zijn elektronenpaar deelt met een ander atoom is een *nucleofiel* (kern-minnend). Lewis-basen zijn dus nucleofiele deeltjes.

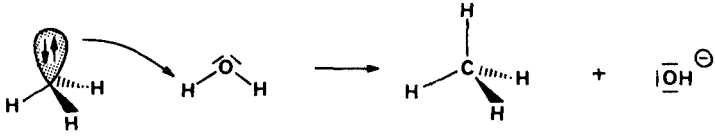
## 1.10 Reactieve intermediairen in organische reacties

Veel organische reacties verlopen via reactieve intermediairen zoals carbokationen, carbanionen of radicalen.

Een carbokation is een positief deeltje. Het heeft zes elektronen in de buitenste schil en heeft dus een elektronentekort; het is een Lewis-zuur en een elektrofiel. Door de grote behoefte een elektronenpaar op te nemen hebben carbokationen een sterke neiging tot reactie met nucleofiele deeltjes. Een carbokation is $sp^2$-gehybridiseerd en is daardoor vlak. De drie $sp^2$-orbitalen verzorgen bindingen naar andere atomen, de niet gebruikte en dus lege 2p-orbitaal vormt een potentiële bindingsmogelijkheid loodrecht op het vlak van de andere drie orbitalen. Bij aanval van een nucleofiel met een vrij elektronenpaar op de lege 2p-orbitaal gaat het koolstofatoom over op $sp^3$-hybridisatie waarbij het bindende elektronenpaar, afkomstig van het nucleofiel, het elektronenoctet rond het koolstofatoom completeert. De aanval van water op een carbokation is een illustratie van zo'n proces. Reacties van carbokationen worden uitgebreid besproken bij de alkenen en de halogeenalkanen.

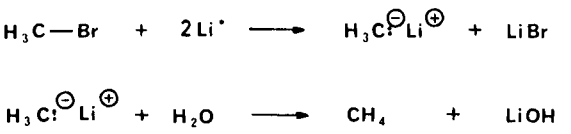



Een carbanion is een negatief geladen koolstofatoom met acht elektronen in de buitenste schil. Het koolstofatoom in carbanionen is $sp^3$-gehybridiseerd*. Het heeft een vrij elektronenpaar en kan daardoor reageren als base en als nucleofiel. Daar een koolstofatoom maar weinig elektronegatief is zal een negatieve lading op een koolstofatoom niet erg gunstig zijn. Carbanionen van dit type zijn daarom bijzonder sterke basen die protonen kunnen verwijderen van zeer veel andere verbindingen, zoals van ammoniak, aminen, water en alcoho-

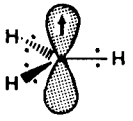



* Als carbanionen gevormd worden naast carbonylgroepen dan zal mesomerie met de carbonylgroep optreden waardoor de negatieve lading in belangrijke mate wordt gestabiliseerd. Het grootste deel van de negatieve lading zit dan namelijk op het zuurstofatoom (zie § 9.11). In deze *door mesomerie gestabiliseerde* carbanionen is het koolstofatoom *$sp^2$-gehybridiseerd*.

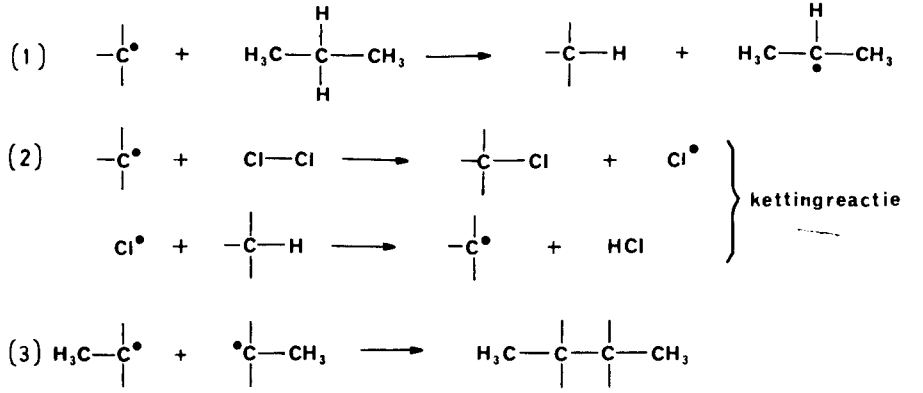
len. Carbanionen kunnen onder meer gevormd worden door overdracht van elektronen van metalen naar halogeenalkanen.



Een koolstofradicaal is een neutraal deeltje met zeven elektronen in de buitenste schil. Het koolstofatoom is $sp^2$-gehybridiseerd. Koolstofradicalen zijn door de aanwezigheid van één eenzaam elektron zeer reactieve deeltjes die vaak onmiddellijk na hun vorming verder reageren. Bij deze reacties worden dan atomen van andere moleculen geabstraheerd waardoor weer nieuwe radicalen gevormd worden en er kettingreacties optreden (voorbeeld 1 en 2). Ook kunnen twee radicalen met elkaar reageren waarbij twee eenzame elektronen combineren tot een bindingselektronenpaar (voorbeeld 3).

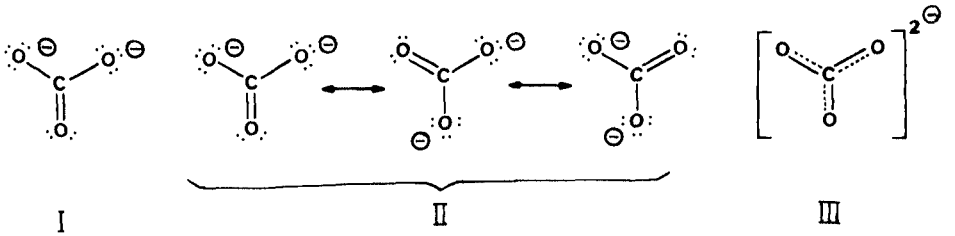


koolstofradicaal




## 1.11 Mesomerie

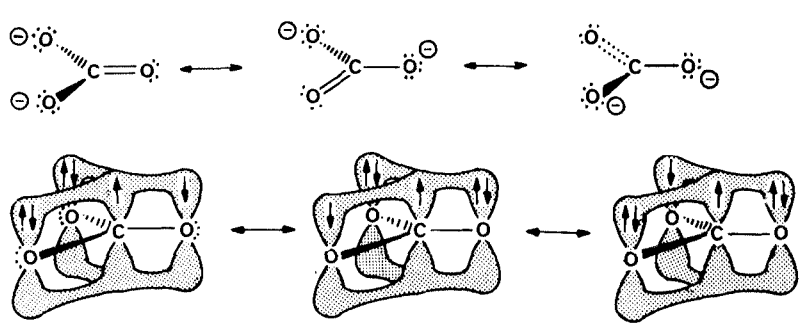
Een groot aantal organische verbindingen kan op doeltreffende wijze beschreven worden met behulp van één structuurformule. Deze structuurformule geeft dan een duidelijk beeld van de bouw en de elektronenverdeling binnen het molecuul. Daarnaast zijn er echter ook verbindingen waarvan één enkele structuurformule geen goede beschrijving geeft van het molecuul. Het carbonaation is hier een voorbeeld van.




Fysische metingen tonen aan dat alle drie C—O-bindingen even lang en gelijkwaardig zijn; dit in tegenstelling tot de suggestie die door formule I gewekt wordt. Het carbonaation kan dan ook beter beschreven worden met behulp van de drie formules II die onderling verbonden worden met een dubbel gepunte pijl. Deze dubbel gepunte pijl geeft aan dat de structuurformules die hij verbindt *grensstructuren* zijn. Geen enkele van deze grensstructuren afzonderlijk is een complete weergave van het molecuul; de structuren vertegenwoordigen afzonderlijk geen bestaande deeltjes maar geven als geheel wel een goede indruk van de ladingsverdeling binnen het molecuul.

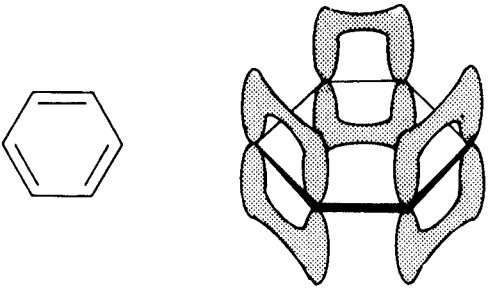
De dubbel gepunte pijl ↔ moet vooral niet verward worden met het symbool ⇄ dat gebruikt wordt om aan te geven dat er een evenwicht bestaat tussen twee *verschillende* chemische verbindingen. Het symbool ⇄ beschrijft dus een gebeurtenis; het symbool ↔ beschrijft een toestand, in dit geval de toestand van de elektronenverdeling binnen één molecuul. Het carbonaation moet dus *vooral niet* opgevat worden als een mengsel van drie met elkaar in evenwicht zijnde ionen; evenmin moet het beschouwd worden als een molecuul dat voortdurend oscilleert tussen de drie grensstructuren. De werkelijke elektronenverdeling van het ion ligt in tussen die welke wordt weergegeven door deze grensstructuren en is een hybride van deze grensstructuren, hetgeen ook weergegeven kan worden door formule III. Het verschijnsel dat de verdeling van de elektronen in een molecuul niet door één structuur is weer te geven, wordt *mesomerie* genoemd. (Ook wordt nog vaak de minder correcte term *resonantie* gebruikt.) Mesomerie heeft een sterk stabiliserende invloed op een molecuul of intermediair en is vaak bepalend voor de eigenschappen van het betreffende deeltje.

De vrije elektronenparen en de $\pi$-elektronen in het carbonaation hebben geen vaste plaats, maar kunnen zich op verschillende plaatsen bevinden. Dit kan het beste met behulp van een orbitaaltekening duidelijk gemaakt worden.

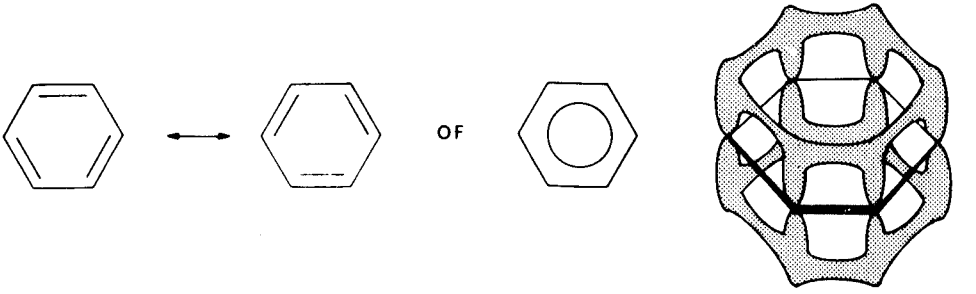


Het koolstofatoom is $sp^2$-gehybridiseerd. De drie $sp^2$-orbitalen van koolstof (niet getekend) worden gebruikt voor een lineaire overlap met een eveneens niet getekende 2p-orbitaal van elk zuurstofatoom waardoor de drie $\sigma$-bindingen tussen koolstof en de drie zuurstofatomen gevormd worden. De loodrecht op dit vlak van de $\sigma$-bindingen staande 2p-orbitalen van koolstof en zuurstof vormen door zijdelingse overlap drie gedeeltelijke $\pi$-orbitalen, waarin in totaal zes elektronen kunnen plaatsnemen. De verdeling van de elektronen is in de orbitaaltekening aangegeven. Zoals in deze tekening te zien is, zijn de elektronenparen in de $\pi$-orbitalen niet sterk aan een bepaalde plaats gebonden. Elk zuurstofatoom draagt in principe evenveel bij aan de $\pi$-binding en de twee vrije elektronenparen kunnen evenzo gelijkelijk verdeeld worden over de drie zuurstofatomen. We spreken in zo'n geval van gedelokaliseerde elektronenparen.

Een bekend voorbeeld van mesomerie vinden we ook in het benzeenmolecuul. Benzeen is opgebouwd uit een zesring van $sp^2$-gehybridiseerde koolstofatomen. Loodrecht op het vlak van de zesring staan de zes 2p-orbitalen. De zijdelingse overlap van deze 2p-orbitalen met hun buren is aan weerszijden even groot. Dat betekent dat de $\pi$-bindingen in benzeen niet eenvoudig door dubbele bindingsstreepjes zijn weer te geven. De linker structuurformule geeft alleen de $\pi$-bindingen weer die in de rechter structuurformule getekend zijn.



Het werkelijke benzeenmolecuul kan beter als volgt worden weergegeven:

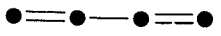


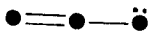

De zes $\pi$-elektronen bevinden zich in de $\pi$-elektronenwolk boven en onder de ring. Ze zijn daar niet aan één bepaalde plaats gebonden, maar zijn gedelokaliseerd.

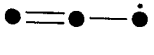
## 1.12 Kenmerken van mesomere structuren

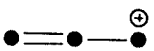
Bij moleculen of intermediairen waarin mesomerie een belangrijke rol speelt kunnen bepaalde eigenschappen vaak het beste worden duidelijk gemaakt met behulp van een aantal grensstructuren. Het gebruik van grensstructuren is bijvoorbeeld nuttig om de reactieve plaatsen in een molecuul zichtbaar te maken. Zo wordt uit de grensstructuren van het carbonaation duidelijk dat de drie zuurstofatomen van dit ion gelijkwaardig zijn en dat bij protonering van het carbonaation alle drie zuurstofatomen evenveel kans maken een proton op te nemen.

We kunnen bij de moleculen of intermediairen waarin mesomerie een rol speelt een vijftal verschillende situaties aantreffen:


geconjugeerde $\pi$-bindingen, zoals in 1,3-butadiëen, $H_2C = CH—CH = CH_2$; twee of meer dubbele (of drievoudige) bindingen worden steeds afgewisseld met een enkele binding;

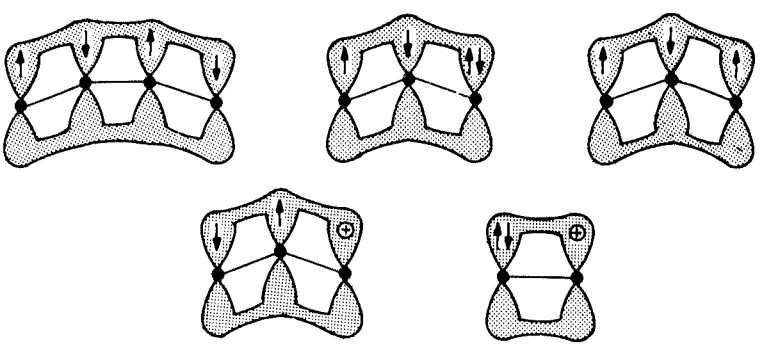

vrij elektronenpaar naast een $\pi$-binding, zoals in formamide, $O = \underset{\underset{H}{|}}{C}—\ddot{N}H_2$;


vrij elektron naast een $\pi$-binding, zoals in het allylradicaal, $H_2C = CH—CH_2^{\bullet}$;


lege 2p-orbitaal naast een $\pi$-binding, zoals in het allylkation, $H_2C = CH—CH_2^+$;

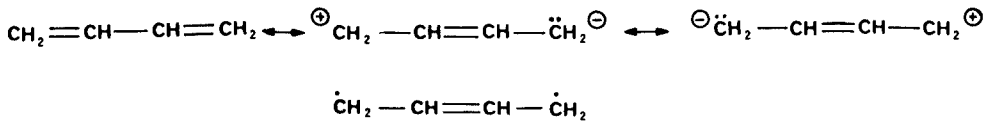
lege 2p-orbitaal naast een atoom met een vrij elektronenpaar, zoals in $(CH_3)_2\ddot{N}—CH_2^+$.

In al deze gevallen treffen we een opeenvolgende serie atomen aan die door sp of $sp^2$-hybridisatie minimaal één 2p-orbitaal beschikbaar hebben. De 2p-orbitalen van deze atomen staan parallel aan elkaar en vormen door zijdelingse overlap te zamen één $\pi$-molecuulorbitaal waarin, afhankelijk van het type mesomerie, een aantal elektronen kunnen plaatsnemen. In de bovenstaande typeindeling wordt de $\pi$-molecuulorbitaal bezet door respectievelijk 4, 4, 3, 2 en 2 elektronen.



Voor het opstellen van de grensstructuren (elektronenverdeling in de $\pi$-molecuulorbitaal) gelden de volgende regels:

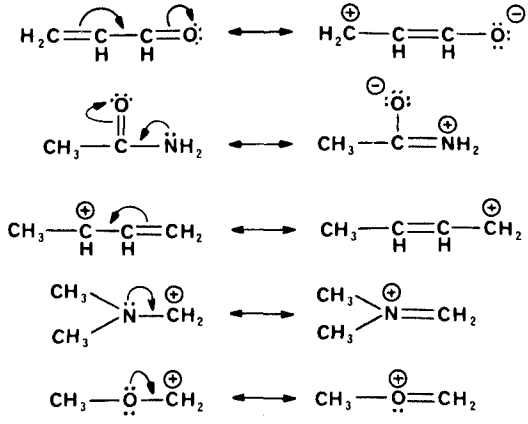
1. In alle grensstructuren moet de positie van de atomen gelijk blijven; de grensstructuren mogen alleen van elkaar verschillen in de plaats van de elektronen.
2. De atomen die bij de mesomerie betrokken zijn moeten in één vlak liggen en moeten een 2p-orbitaal hebben die loodrecht op dit vlak staat.
3. In alle grensstructuren moeten eenzelfde aantal elektronen*paren* voorkomen; dus geen elektronenparen splitsen in radicalen:



De diradicaalstructuur is dus niet van belang voor butadieën.

4. Grensstructuren waarbij atomen van de eerste en tweede rij van het periodiek systeem zijn betrokken mogen niet meer dan twee, resp. acht elektronen in de buitenste schil van de desbetreffende atomen hebben (dus grensstructuren met vijfwaardige koolstofatomen zijn niet realistisch).

Grensstructuren geven nuttige informatie over de ladingsverdeling in deze moleculen. De goede grensstructuren kunnen gevonden worden door in de daarvoor in aanmerking komende formules elektronenparen te verschuiven in dezelfde richting. De formele lading die atomen ten gevolge van deze elektronenverschuiving krijgen kan daarna bepaald worden. In de volgende voorbeelden is de denkbeeldige elektronenverschuiving voor een aantal verbindingen met gebogen pijlen aangegeven.



De laatste twee voorbeelden zijn typerend voor de extra stabilisatie die een carbokation ondervindt ten gevolge van mesomerie met een naburig vrij elektronenpaar. Het elektronensextet rond het carbokation wordt door het atoom met het vrije elektronenpaar aangevuld tot een elektronenoctet, hetgeen ener-

getisch bijzonder gunstig is. De positieve lading komt in de rechter mesomeriestructuren weliswaar op een meer elektronegatief atoom terecht (stikstof, resp. zuurstof in plaats van koolstof), maar het feit dat alle atomen in deze structuren de edelgasconfiguratie hebben is energetisch van grote betekenis, zodat de rechter mesomere structuren in de laatste twee voorbeelden een belangrijke bijdrage aan de stabilisatie van deze kationen leveren.

# 2 Alkanen

Alkanen spelen een grote rol in ons dagelijks leven, vooral omdat ze onze belangrijkste energiebron vormen. Het gebruik van alkanen als motorbrandstof is iedereen wel bekend. Het is echter zinvol te bedenken dat ook de vetten, die dienen als brandstof in biologische systemen, voor het grootste deel uit alkaanketens zijn opgebouwd.

Alkanen zijn koolwaterstoffen met de brutoformule $C_nH_{2n+2}$. Alle koolstofatomen in een alkaan zijn $sp^3$-gehybridiseerd. Het eenvoudigste alkaan is methaan ($CH_4$). De andere alkanen kunnen hiervan afgeleid worden door steeds een methyleengroep ($CH_2$-groep) toe te voegen aan de voorafgaande verbinding in de reeks. Een dergelijke serie verbindingen, die verkregen wordt door steeds eenzelfde structuurelement, toe te voegen aan de voorafgaande verbinding wordt een *homologe reeks* genoemd.

## 2.1 Nomenclatuur

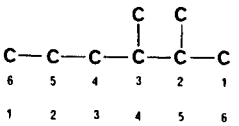
Het complexe karakter van de organische chemie wordt veroorzaakt door de enorme hoeveelheid verschillende verbindingen die met het element koolstof opgebouwd kunnen worden. Om verwarring door verkeerde naamgeving te voorkomen zijn er onder toezicht van de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) nomenclatuurregels ontwikkeld. De naamgeving volgens deze nomenclatuurregels begon echter pas nadat een aantal veel voorkomende verbindingen reeds lange tijd onder hun triviale namen bekend stonden. Veel van deze triviale namen zijn dan ook onuitwisbaar gegrifd in de literatuur en zijn daarom nog steeds in gebruik. Daarbij komt dat sommige systematische namen zo ingewikkeld zijn dat triviale namen hiervoor acceptabel en soms zelfs gewenst zijn. Vandaar dat het noodzakelijk is voor sommige verbindingen verschillende manieren van naamgeving te leren kennen.

Bij het benoemen van alkanen volgens de IUPAC nomenclatuur worden de volgende regels gehanteerd:

1. De uitgang van de naam is *-aan*.
2. De langste koolstofketen wordt beschouwd als de hoofdketen waaraan eventuele substituenten (zijgroepen) bevestigd zitten. De naam van de hoofdketen wordt bepaald door het aantal koolstofatomen.

| Aantal koolstofatomen | | Naam alkaan |
|---|---|---|
| 1 | $CH_4$ | methaan |
| 2 | $CH_3CH_3$ | ethaan |
| 3 | $CH_3CH_2CH_3$ | propaan |
| 4 | $CH_3(CH_2)_2CH_3$ | butaan |
| 5 | $CH_3(CH_2)_3CH_3$ | pentaan |
| 6 | $CH_3(CH_2)_4CH_3$ | hexaan |
| 7 | $CH_3(CH_2)_5CH_3$ | heptaan |
| 8 | $CH_3(CH_2)_6CH_3$ | octaan |
| 9 | $CH_3(CH_2)_7CH_3$ | nonaan |
| 10 | $CH_3(CH_2)_8CH_3$ | decaan |

3. Elke substituent aan de keten wordt met een nummer en een naam aangegeven. Het *nummer* wordt bepaald door de plaats van de substituent in de hoofdketen, waarbij de nummering van de hoofdketen zodanig is dat de substituenten een zo laag mogelijk plaatsnummer krijgen.

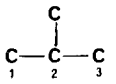



juiste nummering
onjuiste nummering

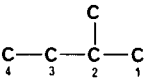
De *naam* van een alkylsubstituent wordt afgeleid van het corresponderende alkaan door de uitgang *-aan* te vervangen door de uitgang *-yl*.

| Substituent | Naam van de groep | Naam van het alkaan |
|---|---|---|
| $CH_3$- | methyl | methaan |
| $CH_3CH_2$- | ethyl | ethaan |
| $CH_3CH_2CH_2$- | propyl | propaan |

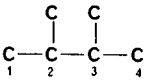
4. Als dezelfde substituent meermalen voorkomt aan de keten dan worden de plaatsnummers voor de naam gegeven. Het aantal keren dat dezelfde substituent voorkomt wordt aangeduid met het Griekse voorvoegsel di-, tri-, tetra- enz.
5. Als er verschillende alkylsubstituenten aanwezig zijn kunnen ze voor de naam geplaatst worden in volgorde van toenemende complexiteit, maar ook gewoon in alfabetische volgorde (de laatste wijze heeft de voorkeur). Voorbeelden zijn (voor de duidelijkheid zijn de H-atomen weggelaten):



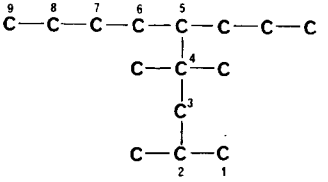
2-methylpropaan



2-methylbutaan

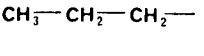


2, 3-dimethylbutaan

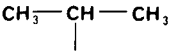


5-propyl-2,4,4-trimethylnonaan

Bij de benoeming van methyl- en ethylsubstituenten doen zich geen problemen voor. Een propylgroep kan echter op twee manieren met de hoofdketen verbonden zijn, namelijk:

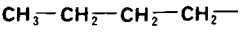


*n*-propyl

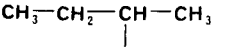


isopropyl

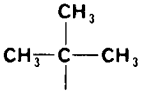
Evenzo zijn er vier isomere butylgroepen te onderscheiden:



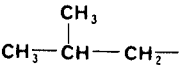
*n*-butyl



*sec*-butyl



*tert*-butyl



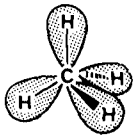
isobutyl

Het is niet de bedoeling in dit boek uitgebreid op alle nomenclatuurregels in te gaan. Voor een uitgebreide behandeling van dit onderwerp wordt verwezen naar het boek 'Regels voor de nomenclatuur van de organische chemie, Sectie C', een uitgave van de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging.

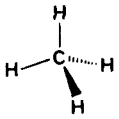
## 2.2 Bouw van alkanen

Methaan is het eenvoudigste alkaan. Het wordt onder meer gevormd bij anaërobe processen uit plantaardig en dierlijk materiaal en is het voornaamste bestanddeel van aardgas en moerasgas. Het koolstofatoom in methaan is $sp^3$-gehybridiseerd en de vier waterstofatomen zijn daarom equivalent. Methaan

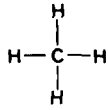
en andere alkanen kunnen met behulp van structuurformules op verschillende manieren worden weergegeven.




orbitaal




driedimensionaal



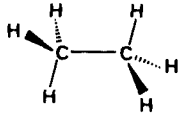

projectie

$CH_4$

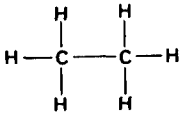
korte schrijfwijze

De weergave van een structuur met behulp van orbitalen is zinvol als de hybridisatie wordt besproken. Driedimensionale structuren worden gebruikt als de ruimtelijke bouw van de moleculen van belang is. Bij de weergave van deze structuren wijst een gestippelde binding naar achteren en een dik getrokken binding naar voren. Een projectieformule is een gangbare weergave van een molecuul in een plat vlak. Meestal wordt in gewone structuurformules de verkorte schrijfwijze $CH_4$ gehanteerd.

Voor ethaan bestaan dezelfde mogelijkheden voor weergave van het molecuul. Voor een orbitaaltekening van ethaan wordt verwezen naar § 1.3. De verkorte schrijfwijze kan eventueel zodanig uitgevoerd worden dat de nadruk op één bepaalde binding in het molecuul valt, zoals in onderstaande tekening op de koolstof-koolstof-binding.




driedimensionaal




projectie

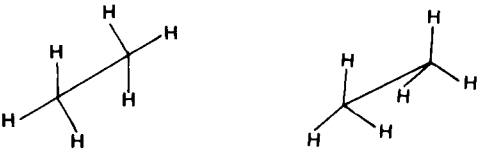
$H_3C—CH_3$

$CH_3CH_3$

verkorte schrijfwijze

Deze structuurformules kunnen voor ethaan aangevuld worden met de zaagbok-weergave en de Newman-projectieformules. Beide structuurformules zijn bedoeld om de stand van de waterstofatomen ten opzichte van elkaar weer te geven. Een Newman-projectieformule komt tot stand door langs de centrale koolstof-koolstof-binding te kijken en dan de situatie te tekenen zoals die waargenomen wordt. Het achterste koolstofatoom wordt dan niet 'gezien'. De bindingen aan dat koolstofatoom eindigen bij de rand van de cirkel die het voorste koolstofatoom voorstelt. Bindingen aan dit voorste koolstofatoom worden aangegeven met een ononderbroken lijn die doorgetrokken wordt tot aan het middelpunt van de cirkel. De situatie, waarbij de bindingen aan het achterste koolstofatoom precies tussen de bindingen aan het voorste koolstofatoom inliggen, wordt aangegeven met de term *staggered*. Als de bindingen aan beide koolstofatomen samenvallen, dan wordt gesproken van een *eclipsed* situatie. Terwille van de duidelijkheid worden dan in de tekening de bindingen aan het achterste koolstofatoom iets naast die van het voorste koolstofatoom getekend.

zaagbok-weergave



Newman-projectie

staggered eclipsed

Structuren zoals de hier getekende staggered en eclipsed situatie worden *conformaties* genoemd. Conformaties kunnen onderling in elkaar overgaan door rotatie rond een enkelvoudige koolstof-koolstof-binding. Een verdere behandeling van de relatieve stabiliteiten van de verschillende conformaties van ethaan en andere alkanen wordt gegeven in § 5.4.

## 2.3 Fysische eigenschappen van alkanen

Alkanen zijn apolaire verbindingen. De koolstof-koolstof-bindingen zijn niet gepolariseerd en er is slechts een klein verschil in elektronegativiteit tussen koolstof en waterstof. Interacties tussen permanente dipolen spelen daarom bij alkanen geen rol van betekenis. De interacties die onderling tussen de moleculen van een alkaan optreden berusten op de relatief zwakkere Van der Waals-krachten. Deze krachten werken tussen de oppervlakken van de moleculen die dicht bij elkaar liggen. Het kookpunt van een alkaan geeft een redelijke indicatie van de energie die nodig is om de Van der Waals-interactie tussen de moleculen te overwinnen. Een groter oppervlak van een molecuul geeft daarbij meer mogelijkheden tot Van der Waals-interactie en dientengevolge een hoger kookpunt. Uit de kookpunten van de homologe reeks van *n*-alkanen (tabel 2.1) kan geconcludeerd worden dat de extra Van der Waals-interactie tussen twee methyleengroepen (—$CH_2$—) ruwweg een kookpuntsverhoging van 20-30 °C tot gevolg heeft.

Lineaire moleculen (*n*-alkanen) hebben meer mogelijkheden tot Van der Waals-interactie dan vertakte moleculen vanwege het grotere contactoppervlak met naburige moleculen. Vertakte alkanen hebben dan ook lagere kookpunten dan de overeenkomstige *n*-alkanen.

Dit geldt niet zonder meer voor het smeltpunt. Het smeltpunt van een stof hangt namelijk niet alleen af van interacties tussen de moleculen onderling, maar ook van de mate waarin de moleculen in het kristalrooster passen. Dit lukt beter met de meer symmetrische moleculen en deze hebben daarom verhoudingsgewijs een hoger smeltpunt (vergelijk *n*-pentaan en 2,2-dimethylpropaan).

Tabel 2.1. Fysische eigenschappen van enkele alkanen.

| Naam | Formule | Kookpunt (°C) | Smeltpunt (°C) | Dichtheid (g/ml bij 20°) |
|---|---|---|---|---|
| methaan | $CH_4$ | − 162 | − 183 | gas |
| ethaan | $C_2H_6$ | − 89 | − 172 | gas |
| propaan | $C_3H_8$ | − 42 | − 187 | gas |
| *n*-butaan | $C_4H_{10}$ | 0 | − 135 | gas |
| *n*-pentaan | $C_5H_{12}$ | 36 | − 130 | 0,626 |
| *n*-hexaan | $C_6H_{14}$ | 69 | − 95 | 0,660 |
| *n*-heptaan | $C_7H_{16}$ | 98 | − 91 | 0,684 |
| *n*-octaan | $C_8H_{18}$ | 126 | − 57 | 0,703 |
| *n*-nonaan | $C_9H_{20}$ | 151 | − 54 | 0,718 |
| *n*-decaan | $C_{10}H_{22}$ | 174 | − 30 | 0,730 |
| *n*-undecaan | $C_{11}H_{24}$ | 196 | − 26 | 0,740 |
| *n*-nonadecaan | $C_{19}H_{40}$ | 330 | + 32 | 0,778 |
| *n*-eicosaan | $C_{20}H_{42}$ | 343 | + 36 | 0,778 |
| *n*-pentaan | $C_5H_{12}$ | 36 | − 130 | 0,626 |
| 2-methylbutaan | $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ | 28 | − 160 | 0,620 |
| 2,2-dimethylpropaan | $CH_3C(CH_3)_2CH_3$ | 9 | − 17 | gas |
| *n*-hexaan | $C_6H_{14}$ | 69 | − 95 | 0,660 |
| 2-methylpentaan | $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_3$ | 60 | − 154 | 0,653 |
| 2,2-dimethylbutaan | $(CH_3)_3CCH_2CH_3$ | 50 | − 100 | 0,649 |
| 2,3-dimethylbutaan | $(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$ | 58 | − 129 | 0,662 |

Vanwege hun apolaire karakter lossen alkanen zeer slecht op in polaire oplosmiddelen zoals water en methanol. Alkanen zijn echter wel volledig mengbaar met apolaire oplosmiddelen. De laagkokende alkanen zoals pentaan en hexaan worden zelf vaak gebruikt als oplosmiddel voor andere apolaire verbindingen. De dichtheid van alkanen is veel kleiner dan die van water. Als alkanen dus gebruikt worden om apolaire verbindingen uit een waterige oplossing te extraheren, dan bestaat de bovenlaag in de scheitrechter dus uit de alkaanoplossing en de onderlaag uit de wateroplossing.

## *Reacties van alkanen*

Alkanen zijn weinig reactieve verbindingen. Reacties van alkanen verlopen daarom meestal pas onder krachtige reactieomstandigheden. Een van de redenen van de lage reactiviteit van alkanen is dat deze verbindingen geen atomen met vrije elektronenparen bevatten. De enige typen bindingen in een alkaan zijn koolstof-koolstof- en koolstof-waterstof-$\sigma$-bindingen en reacties van alkanen zullen het verbreken van zo'n binding tot gevolg moeten hebben. Gezien het geringe verschil in elektronegativiteit tussen koolstof en waterstof zal het verbreken van een binding veelal via een homolytisch proces verlopen en dus leiden tot de vorming van radicalen. Een aantal van deze radicaalreacties zullen we nader bekijken.

## 2.4 Halogenering van alkanen

### *2.4.1 De chlorering van methaan*

Als methaan en chloor met elkaar gemengd worden, gebeurt er niets zolang het mengsel in het donker bij kamertemperatuur wordt bewaard. Als het mengsel aan het zonlicht wordt blootgesteld of op een hoge temperatuur gebracht wordt, treedt vlot een reactie op. De gevormde reactieprodukten zijn waterstofchloride en een mengsel van chloormethanen.

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow[\text{of } \Delta T]{\text{licht}} HCl + CH_3Cl + CH_2Cl_2 + CHCl_3 + CCl_4 + \text{een kleine hoeveelheid andere produkten}$$

Voor het starten van de reactie moet de binding tussen twee chlooratomen verbroken worden. De energie die hiervoor nodig is zal tenminste gelijk moeten zijn aan de bindingsenergie tussen de chlooratomen. Homolytische splitsing van een chloormolecuul geeft twee chloorradicalen, die een verdere reactie op gang brengen (initiëren) (stap 1).

| stap | | | | | | | | ΔH (kJ/mol) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | $Cl_2$ | → | $2\ Cl^{\bullet}$ | | | +242 | initiatie |
| 2 | $Cl^{\bullet}$ | + | $CH_4$ | → | $HCl$ | + | $^{\bullet}CH_3$ | −4 | propagatie |
| 3 | $^{\bullet}CH_3$ | + | $Cl_2$ | → | $CH_3{-}Cl$ | + | $Cl^{\bullet}$ | −96 | |
| 4 | $Cl^{\bullet}$ | + | $Cl^{\bullet}$ | → | $Cl_2$ | | | −242 | terminatie |
| 5 | $CH_3^{\bullet}$ | + | $CH_3^{\bullet}$ | → | $CH_3{-}CH_3$ | | | −368 | |
| 6 | $CH_3^{\bullet}$ | + | $Cl^{\bullet}$ | → | $CH_3{-}Cl$ | | | −351 | |

Wanneer het reactieve chloorradicaal in botsing komt met een methaanmolecuul kan het daarvan een waterstofatoom abstraheren. Bij dit proces wordt waterstofchloride en een reactief methylradicaal gevormd (stap 2). Dit radicaal kan bij botsing met een chloormolecuul daarvan een chloorradicaal abstraheren onder vorming van methylchloride en een nieuw chloorradicaal (stap 3). Deze reactiestappen kunnen doorgaan tot één van de twee reagentia is opgebruikt. De reacties 2 en 3 vormen de deelreacties van een kettingreactie. Eén chloorradicaal kan op deze wijze een kettingreactie van aanzienlijke lengte op gang brengen waarbij per chloorradicaal dat in stap 1 gevormd is tot $10^4$ moleculen methylchloride gevormd kunnen worden als de reactieomstandigheden gunstig gekozen worden.

Omdat tijdens de reactie de hoeveelheid methylchloride toeneemt, kan ook dit molecuul bij een kettingreactie worden betrokken en in een nieuwe kettingreactiestap wordt dan methyleenchloride gevormd:

$$Cl^{\bullet} + CH_3Cl \longrightarrow HCl + {}^{\bullet}CH_2Cl$$

$$^{\bullet}CH_2Cl + Cl_2 \longrightarrow CH_2Cl_2 + {}^{\bullet}Cl$$

De vorming van chloroform en tetrachloorkoolstof kan op dezelfde wijze verklaard worden. Zodra de hoeveelheden chloor en methaan verminderen, wordt de kans groter dat twee radicalen met elkaar botsen. De kettingreacties kunnen dan afgebroken worden door combinatie van twee radicalen (stappen 4, 5 en 6). Alle aanwezige radicalen kunnen bij deze terminatiereacties betrokken zijn en daarom worden ook kleine hoeveelheden andere produkten gevormd bijvoorbeeld:

$$^{\bullet}CH_3 + {}^{\bullet}CH_2Cl \longrightarrow CH_3-CH_2Cl$$

Een opmerking moet nog gemaakt worden over reactiestap 6. Hoewel de combinatie van een methylradicaal met een chloorradicaal direct het methylchloride geeft, zal het overgrote deel van dit produkt gevormd worden door reactie van het methylradicaal met een chloormolecuul (stap 3). De bijzonder reactieve radicalen zijn gedurende het gehele reactieproces maar in zeer lage concentratie aanwezig en de kans dat twee radicalen elkaar ontmoeten is dus aanzienlijk kleiner dan de kans op een ontmoeting tussen een radicaal en een van de uitgangsstoffen. Pas tegen het eind van de reactie, als de uitgangsstoffen grotendeels opgebruikt zijn, wordt de kans groter dat twee radicalen elkaar ontmoeten.

Het energieverloop* van de reactie is weergegeven in figuur 2.1. In een energiediagram wordt langs de verticale as de energie van de reactie weergegeven en langs de horizontale as wordt het reactieverloop uitgezet (de zgn. reactiecoördinaat). Een energiediagram geeft een snel overzicht van de plaats en relatieve energie van de verschillende deeltjes op de reactiecoördinaat. Bij de chlorering van methaan wordt speciaal gekeken naar het energieverloop van de kettingreactie, want de reactiewarmte van de reacties die daarin voorkomen leveren de energie voor de voortgang van het proces. De lage activeringsenergie en de aanzienlijke reactiewarmte maken de chlorering van methaan tot een vlot verlopend proces. De bij de reactie betrokken radicalen zijn zeer reactief maar hebben niettemin een meetbare levensduur. Kort bestaande reactieve deeltjes die bij een reactie een rol spelen worden *intermediairen* genoemd. Een intermediair moet duidelijk onderscheiden worden van de overgangstoestand van een reactie. Een *overgangstoestand* heeft geen meetbare levensduur maar beschrijft de toestand met de maximale energie tijdens de omzetting van uitgangsstof naar produkt.

* De algemene term energie wordt hier gebruikt om de beperkingen te vermijden die een meer nauwkeurige term met zich mee zou brengen. De meeste reacties geven vergelijkbare curves bij het uitzetten van de enthalpie of vrije energie.

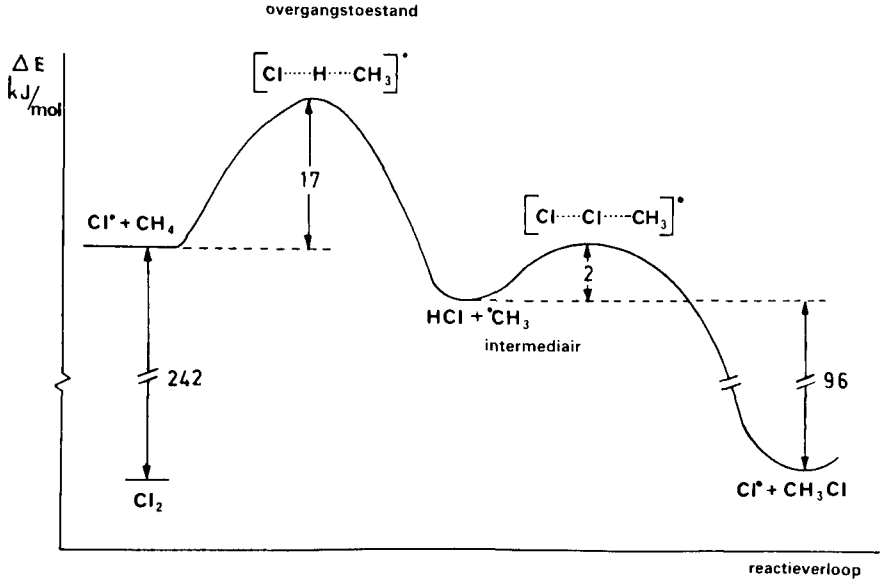



Fig. 2.1. Energiediagram van de chlorering van methaan.

### 2.4.2 *De chlorering van hogere alkanen*

De chlorering van ethaan verloopt op dezelfde wijze als die van methaan (stap 1 en 2). Er wordt bij deze reactie echter een kleine hoeveelheid etheen als nevenprodukt gevormd. Dit ontstaat als gevolg van een disproportionering van het intermediaire ethylradicaal (stap 3). Disproportioneringsreacties zijn zeer typerend voor radicaalprocessen en een aanvullend bewijs voor het optreden van radicalen als intermediairen tijdens de halogenering van alkanen.

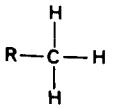
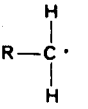
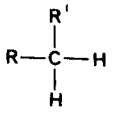
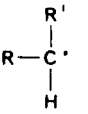
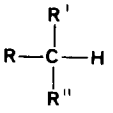
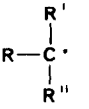
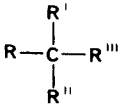
$$Cl^{\bullet} + CH_3{-}CH_3 \longrightarrow HCl + CH_3{-}\dot{C}H_2 \qquad (1)$$

$$CH_3{-}\dot{C}H_2 + Cl_2 \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}Cl + Cl^{\bullet} \qquad (2)$$

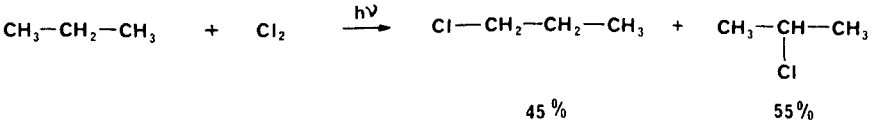
$$CH_3{-}\dot{C}H_2 + H{-}CH_2{-}\dot{C}H_2 \longrightarrow CH_3{-}CH_3 + CH_2{=}CH_2 \qquad (3)$$

Bij de halogenering van propaan kan het chlooratoom terecht komen op twee verschillende posities: op het primaire koolstofatoom of op het secundaire koolstofatoom. Primaire, secundaire en tertiaire koolstofatomen vertonen een verschil in reactiviteit. Op louter statistische gronden mag bij de chlorering van propaan een produktverhouding verwacht worden van primair chloride: secundair chloride = 6 : 2. Dit is ook min of meer het geval als de chlorering bij hoge temperatuur (> 450 °C) wordt uitgevoerd. Bij die temperatuur zijn de uiterst reactieve chloorradicalen niet meer selectief en de produktverhouding weerspiegelt in dit geval het aantal beschikbare reactieplaatsen. Als de chlore-

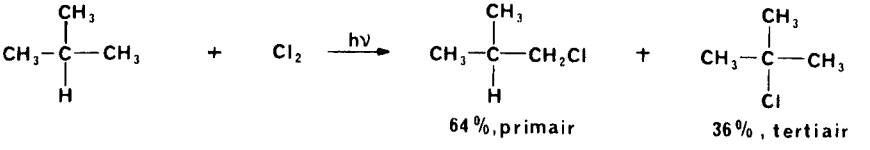
Tabel 2.2. Classificatie van koolstofatomen, waterstofatomen en koolstofradicalen.

| Algemene structuur | Kenmerk | Classificatie | Radicaal |
|---|---|---|---|
|  | C-atoom gebonden aan drie H-atomen en één ander C-atoom (R-groep) | C: primair<br>H: primair |  primair |
|  | C-atoom gebonden aan twee H-atomen en twee andere C-atomen (R en R′ groep) | C: secundair<br>H: secundair |  secundair |
|  | C-atoom gebonden aan één H-atoom en drie andere C-atomen (R, R′ en R″ groep) | C: tertiair<br>H: tertiair |  tertiair |
|  | C-atoom gebonden aan vier andere C-atomen (R, R′, R′ en R‴ groep) | C: quaternair | |

ring echter bij lage temperatuur wordt uitgevoerd, dan wordt 45% 1-chloorpropaan (primair) en 55% 2-chloorpropaan (secundair) gevonden.




Dit komt omdat bij lage temperatuur het chloorradicaal niet meer met elk waterstofatoom reageert waarmee een botsing optreedt. Secundaire waterstofatomen worden dan gemakkelijker geabstraheerd dan primaire. Eenzelfde situatie doet zich voor bij de reactie van isobutaan met chloor. Ook hier wordt bij lage temperatuur een produktverhouding gevonden die duidelijk afwijkt van de verhouding van de beschikbare reactieplaatsen.



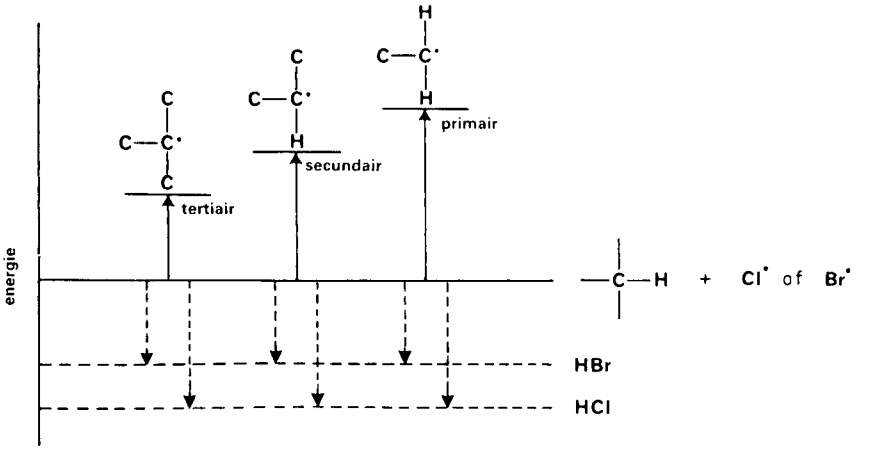
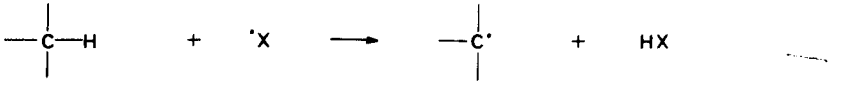



Fig. 2.2. Relatieve stabiliteiten van koolstofradicalen.

Op basis van een aantal gegevens kan berekend worden dat voor de chlorering van alkanen bij kamertemperatuur de verhouding in reactiviteit van primaire, secundaire en tertiaire waterstofatomen gelijk is aan 1 : 4 : 5.

Broomradicalen zijn minder reactief en dus selectiever dan chloorradicalen. Dit weerspiegelt zich in de verhouding in reactiviteit van primaire, secundaire en tertiaire waterstofatomen in de *bromering* van alkanen. Deze verhouding is 1 : 100 : 2000.

De eerste stap in de halogenering van een alkaan bestaat uit het verbreken van een koolstof-waterstof-binding en de vorming van een waterstof-halogeen-binding.

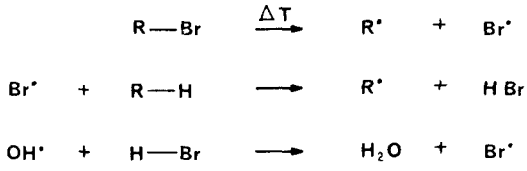



De vorming van de waterstof-halogeen-binding levert in alle gevallen dezelfde hoeveelheid energie op, zodat het verschil in reactiviteit in het verbreken van de C—H-binding moet zitten. Het moet dus gemakkelijker zijn om een tertiaire C—H-binding te verbreken dan een secundaire, respectievelijk primaire C—H-binding. Dit betekent dat een tertiair radicaal een minder hoge energie heeft (relatief stabieler is) dan een secundair en primair radicaal. Anders gezegd: de relatieve stabiliteit van alkylradicalen neemt in het algemeen toe in de volgorde: methyl < primair < secundair < tertiair.

## 2.5 Oxidatie van alkanen

Alkanen worden bij hoge temperatuur in aanwezigheid van zuurstof verbrand tot kooldioxide en water. De oxidatie van alkanen is een proces met een

hoge activeringsenergie. Mengsels van lucht en alkaandamp kunnen explosief reageren als het alkaangehalte van de damp tussen de 5% en 80% ligt, maar het mengsel moet vanwege de hoge activeringsenergie wel aangestoken worden. Verbranding is evenals de halogenering een radicaal-kettingreactie. In de kettingreacties die in de vlam optreden spelen o.a. •O—O—H en •OH-radicalen een rol. Als brandvertragende middelen of als blusmiddel kunnen onder andere halogeenalkanen worden toegepast omdat ze in staat zijn de kettingreacties in de vlam te onderbreken. Bij hoge temperatuur geven broomalkanen bijvoorbeeld langzaam broomradicalen af. Deze zorgen ervoor dat het aantal reactieve zuurstofradicaaldeeltjes in het verbrandingsproces sterk vermindert en werken daardoor brandvertragend.




Een bekend blusmiddel dat volgens dit principe werkt is broomtrifluormethaan, $CF_3Br$. Broomtrifluormethaan is niet giftig en voorwerpen die in lucht geplaatst zijn die 5-7% van dit gas bevat zijn niet brandbaar. Computerruimtes, operatiekamers, vliegtuigcabines en meer van dit soort ruimtes kunnen beveiligd worden tegen brand met systemen die automatisch $CF_3Br$ afgeven wanneer ergens een onaanvaardbare temperatuursverhoging waargenomen wordt.

## 2.6 Biologische eigenschappen van alkanen

Alkanen worden ook wel paraffinen genoemd, een verouderde naam die aangeeft dat deze verbindingen weinig affiniteit vertonen. Hoewel een klein aantal schimmels en bacteriën in staat zijn alkanen te verteren, is het voor de meeste organismen onmogelijk deze koolwaterstoffen op te nemen en te verbranden. Hiervan wordt gebruik gemaakt bij de toepassing van hoogkokende, gezuiverde alkanen als laxeermiddel (mineraalolie). In het spijsverteringskanaal worden deze alkanen niet afgebroken, maar werken als smeermiddel en zorgen er zodoende voor dat de overige stoffen gemakkelijker kunnen doorlopen. Veelvuldig gebruik van mineraalolie kan echter gevaarlijk zijn, omdat de vet-oplosbare vitamines in de olie oplossen en daardoor niet opgenomen worden in het lichaam.

Een belangrijk gevolg van de lage reactiviteit van alkanen is ook dat olie die in het milieu terecht komt niet snel wordt afgebroken. Daardoor kan een olieverontreiniging maandenlang aanwezig blijven en schadelijk zijn voor vissen (verstopping van de kieuwen) en vogels (samenkleven van de veren). Het onvermogen van de meeste organismen om alkanen om te zetten is een voorbeeld van het algemene principe dat de biologische eigenschappen van een verbinding ten nauwste samenhangen met zijn normale chemische eigenschappen.

## 2.7 Petroleum, kolen en biomassa

Organische koolstofverbindingen worden uiteindelijk alle opgebouwd uit kooldioxide en water door middel van de fotosynthese. De fotosynthese wordt gekatalyseerd door het groene pigment chlorofyl en door een aantal enzymen. De benodigde energie voor het hele proces wordt geleverd door het zonlicht.

$$n\ CO_2 + n\ H_2O \longrightarrow (CH_2O)_n + n\ O_2$$

In de loop der tijd heeft een deel van het organische materiaal dat in de natuur gevormd werd zich opgehoopt in geologische formaties en na inwerking van anaërobe bacteriën zijn hieruit koolwaterstoffen in de vorm van aardgas of aardolie ontstaan. Aardgas bestaat grotendeels uit methaan en kleine hoeveelheden ethaan, propaan en butaan. Aardolie bestaat uit een complex mengsel van lineaire en vertakte alkanen, cycloalkanen en aromaten, in verhoudingen die sterk afhankelijk zijn van de vindplaats. Gefractioneerde destillatie van ruwe aardolie geeft een aantal fracties die globaal ingedeeld worden naar kookpunt.

| Fractie | Samenstelling | Kookpunt (°C) |
|---|---|---|
| gas | $C_1$-$C_4$ | < 20 |
| petroleum-ether | $C_5$-$C_6$ | 20-60 |
| petroleum-ether | $C_6$-$C_7$ | 60-100 |
| benzine | $C_6$-$C_{12}$ | 50-200 |
| kerosine | $C_{12}$-$C_{18}$ | 175-275 |
| stookolie | $C_{15}$-$C_{18}$ | > 275 |
| smeerolie | $C_{20}$-$C_{30}$ | > 400 |
| paraffine | > $C_{30}$ | vast |
| asfalt | residu | |

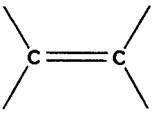
Een van de belangrijkste aardoliefracties is benzine. Vanwege het economische belang van benzine zijn talrijke processen ontwikkeld om andere aardoliefracties in benzine om te zetten. Een aantal van de andere oliefracties leveren grondstoffen voor de produktie van synthetische vezels, plastics, detergentia, verf en geneesmiddelen.

Opgehoopt organisch materiaal kan ook onder hoge druk in geologische formaties worden omgezet in steenkool. Steenkool varieert, evenals aardolie, sterk in samenstelling, afhankelijk van de vindplaats. Verhitting van steenkool onder uitsluiting van lucht geeft cokes (zuiver koolstof) en koolteer. Destillatie van de koolteer levert vele soorten organische verbindingen, vooral aromaten. Vooral uit olie, maar ook uit steenkool, kunnen vele waardevolle verbindingen geïsoleerd of gesynthetiseerd worden. Daarom is het eigenlijk jammer dat het grootste deel van onze olievoorraden zonder meer verbrand wordt ten behoeve van de produktie van energie. Om energie en grondstoffen te winnen is het

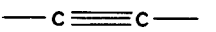
niet altijd noodzakelijk miljoenen jaren te wachten op de 'natuurlijke' vorming van olie of steenkool uit organisch materiaal. Ook organisch materiaal afkomstig van plantaardig of dierlijk afval kan omgezet worden in bijvoorbeeld methaan of andere nuttige organische verbindingen. Het onderzoek naar bruikbare processen die biomassa kunnen omzetten in energie is in volle gang, maar voorlopig mag echter nog geen al te grote bijdrage tot de energieproduktie vanuit deze hoek verwacht worden.

# 3 Alkenen en alkynen

Alkenen zijn koolwaterstoffen die één of meer koolstof-koolstof dubbele bindingen bevatten. Alkynen bevatten drievoudige koolstof-koolstof-bindingen. Omdat koolwaterstoffen met een dubbele of drievoudige binding onder invloed van een katalysator nog extra waterstof kunnen opnemen, worden alkenen en alkynen *onverzadigde* koolwaterstoffen genoemd.




alkeen



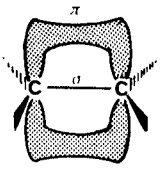

alkyn

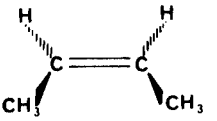
Alkenen vormen een belangrijke klasse van bindingen. Een grote verscheidenheid aan verbindingen in het planten- en dierenrijk bevatten de koolstof-koolstof dubbele binding. Zo is het eenvoudigste alkeen, etheen, bijvoorbeeld als plantehormoon betrokken bij de bloesemvorming, de rijping van fruit en de veroudering van de plant. De dubbele binding tussen twee koolstofatomen speelt ook een grote rol in de biosynthese van terpenen, een belangrijke klasse van natuurprodukten. Dubbele bindingen in vetten en oliën hebben een belangrijke invloed op het smeltpunt en de viscositeit en beïnvloeden mede daardoor de functie van deze stoffen in de natuur. Vervanging in het voedsel van verzadigde dierlijke vetten door plantaardige meervoudig onverzadigde vetten kan een gunstige invloed hebben op hart- en vaatziekten en dit verschijnsel is momenteel onderwerp van uitgebreide studie.

In de industrie worden eenvoudige alkeenverbindingen gebruikt als grondstoffen voor de synthese van polymeren zoals polyetheen, polypropeen, polyvinylchloride (pvc), teflon, polyacryl en nog vele andere kunststoffen die uit ons dagelijks leven niet meer weg te denken zijn.

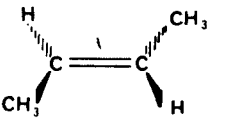
## 3.1 Bouw van alkenen – Geometrische isomerie

Zoals we in § 1.4 gezien hebben is een dubbele binding opgebouwd uit een combinatie van een $\sigma$-binding en een $\pi$-binding.



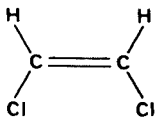




*cis*-2-buteen

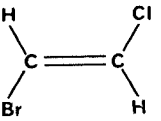



*trans*-2-buteen

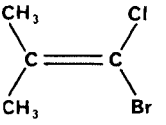
Rotatie rond de centrale $\sigma$-binding is niet mogelijk zonder de $\pi$-binding te verbreken. De energie die daarvoor opgebracht moet worden is aanzienlijk en komt ongeveer overeen met de sterkte van de $\pi$-binding ($\approx$ 275 kJ/mol). Doordat de $\pi$-binding vrije rotatie rond de dubbele binding verhindert, wordt een nieuw type isomerie mogelijk: de *geometrische isomerie*. Substituenten aan de beide $sp^2$-gehybridiseerde koolstofatomen kunnen aan dezelfde kant van de dubbele binding zitten (*cis* ten opzichte van elkaar) of aan tegenovergestelde kanten (*trans* ten opzichte van elkaar). Elk alkeen met twee verschillende groepen aan beide $sp^2$-gehybridiseerde koolstofatomen heeft een *cis*-isomeer en een *trans*-isomeer.




*cis*-1,2-dichloor-etheen



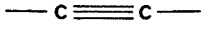

*trans*-1-broom-2-chlooretheen

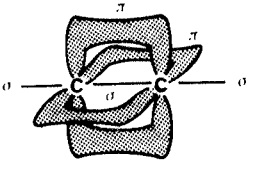



geen *cis-trans*-isomerie mogelijk

De ruimtelijke vorm van geometrische isomeren kan aanzienlijk verschillen, vooral als de dubbele binding in het midden van een keten zit. Dit kan belangrijke gevolgen hebben voor zowel de fysische als de biologische eigenschappen van deze moleculen. Een belangwekkend voorbeeld van de wijze waarop de natuur gebruik maakt van *cis-trans*-isomerie komen we tegen bij de chemie van het zien (§ 3.2).

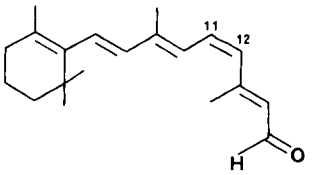
In alkynen is de keten lineair rond de drievoudige binding. De beide koolstofatomen die deel uitmaken van de drievoudige binding zijn sp-gehybridiseerd. De sp-orbitalen verzorgen de $\sigma$-bindingen en maken een hoek van 180° met elkaar. *Cis-trans*-isomerie is hier dus niet mogelijk.



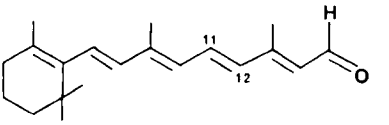




## 3.2 De chemie van het zien

De *cis*- en *trans*-isomeren van alkenen zijn onder normale omstandigheden verbindingen die niet zonder meer in elkaar overgaan. Hiervoor moet voldoende energie toegevoegd worden om de $\pi$-binding te verbreken. Dit kan onder andere gebeuren door bestraling met licht of door het toevoeren van warmte. De omzetting van geometrische isomeren van alkenen door bestraling met licht is van bijzondere biologische betekenis omdat de chemie van het zien daarop gebaseerd is. Het netvlies van het oog bevat als lichtgevoelige verbinding het 11-*cis*-retinal.

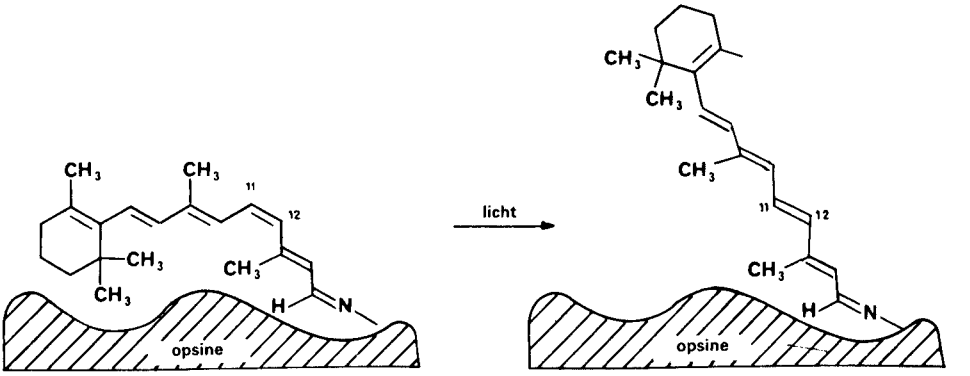



11-*cis*-retinal




all-*trans*-retinal

Deze verbinding is in de receptorcellen van het oog gebonden aan het eiwit opsine tot een lichtgevoelige complex dat *rhodopsine* genoemd wordt. Wanneer rhodopsine licht absorbeert wordt 11-*cis*-retinal door isomerisatie rond de 11-12 dubbele binding omgezet in *all-trans*-retinal. Hoewel de *cis*- en *trans*-isomeer van retinal chemisch gezien weinig van elkaar verschillen, hebben ze wel sterk verschillende ruimtelijke structuren. Het 11-*cis*-retinal heeft precies de goede ruimtelijke structuur om in de acceptor-holte van het eiwit te passen maar wanneer door absorptie van een lichtkwant deze verbinding overgaat in *all-trans*-retinal verandert de vorm van het molecuul dusdanig dat het niet meer in de acceptor-holte van het opsine past.



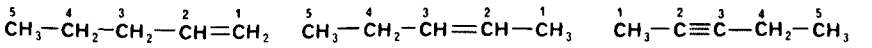

rhodopsine

Door een serie volgreacties worden *trans*-retinal en opsine volledig van elkaar losgemaakt. Hierbij verandert het opsine van vorm en stuurt een signaal naar de hersenen dat er licht is ontvangen. Het vrije *trans*-retinal wordt met behulp van licht weer omgezet in 11-*cis*-retinal, waarna het opnieuw koppelt met opsine tot rhodopsine. Hierna kan weer een lichtkwant geregistreerd worden.

Retinal wordt in het lichaam gevormd door oxidatie van vitamine A (*all-trans*-retin*ol*). Omdat het menselijk lichaam niet in staat is zelf vitamine A te synthetiseren, moet dit volledig door middel van het voedsel worden opgenomen. Een ernstig en langdurig vitamine A tekort kan aanzienlijke schade toebrengen aan het gezichtsvermogen. Wanneer het tekort minder ernstig is kan het voor het eerst merkbaar worden door het optreden van nachtblindheid. Voor een goede lichtgevoeligheid in het donker is namelijk meer retinal nodig dan bij daglicht.

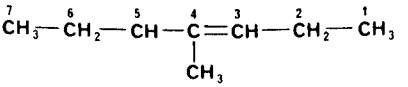
## 3.3 Nomenclatuur

De IUPAC-nomenclatuur voor alkenen en alkynen is afgeleid van de nomenclatuur voor de alkanen. Hierbij wordt de uitgang *-aan* vervangen door de uitgang *-een* in het geval van de alkenen en door de uitgang *-yn* in het geval van de alkynen. De naam van $H_2C = CH_2$ is dus etheen, van $H_2C = CH—CH_3$ propeen, en van $H—C{\equiv}C—CH_3$ propyn. Daar in buteen en in de hogere alkenen en alkynen de plaats van de onverzadigde binding in het molecuul kan variëren, wordt de positie van de onverzadigde binding in het koolstofskelet met een nummer voor de naam aangegeven. Hierbij worden de koolstofatomen in de langste koolstofketen altijd zodanig genummerd dat de koolstofatomen die deel uitmaken van de dubbele of drievoudige binding een zo laag mogelijk nummer krijgen.



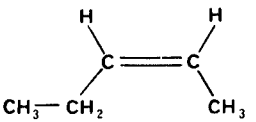
1-penteen 2-penteen 2-pentyn

Zijgroepen en substituenten worden daarna op dezelfde wijze genummerd en benoemd als bij de alkanen.

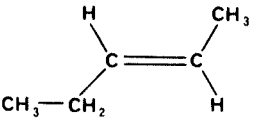


4-methyl-3-hepteen

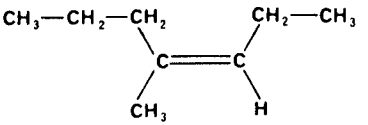
Aangezien een dubbele binding niet vrij draaibaar is, kunnen de groepen aan de dubbele binding op twee verschillende wijzen gerangschikt zijn. Wanneer de twee segmenten van de langste koolstofketen aan dezelfde kant van de dubbele binding zitten, spreken we van de *cis*-isomeer; zitten ze aan tegengestelde kant dan is het de *trans*-isomeer. Van het 2-penteen en het 4-methyl-3-hepteen zijn dus twee isomeren mogelijk:



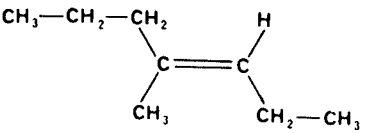
*cis*-2-penteen



*trans*-2-penteen



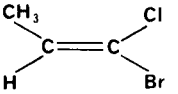
*cis*-4-methyl-3-hepteen



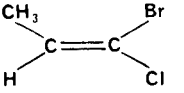
*trans*-4-methyl-3-hepteen

Wanneer de substituenten aan de dubbele binding te complex worden is de *cis-trans*-aanduiding niet meer bruikbaar omdat dan niet duidelijk is welke

groepen met elkaar vergeleken moeten worden. Het is bij onderstaande structuren bijvoorbeeld niet mogelijk om eenduidig aan te geven aan welke structuur de *cis*-configuratie toegekend zou moeten worden.



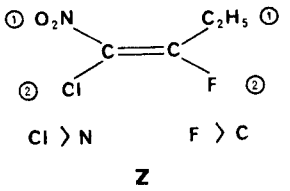

(*E*)-1-broom-1-chloorpropeen



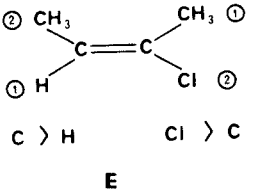

(*Z*)-1-broom-1-chloorpropeen

Daarom wordt de *cis-trans*-nomenclatuur bij de alkenen tegenwoordig steeds vaker vervangen door de meer systematische *E,Z*-nomenclatuur. De regels die gelden voor de benoeming van de *E,Z*-configuraties zijn sterk verwant aan de regels in het Cahn-Ingold-Prelog-systeem voor de benoeming van de configuratie van asymmetrische koolstofatomen (zie § 5.3). De benoeming van de configuratie van een alkeen volgens de *E,Z*-nomenclatuur verloopt als volgt:

1. Bij elk koolstofatoom aan weerszijden van de dubbele binding wordt vastgesteld welke van de beide substituenten aan dit koolstofatoom het laagste atoomnummer heeft en welke het hoogste. Deze substituenten krijgen dan resp. de aanduidingen '1' en '2'.
2. Als de twee substituenten die nu het hoogst genummerd zijn ('2') aan dezelfde kant van de dubbele binding zitten, dan wordt de configuratie aangegeven met *Z* (Duits: zusammen = bij elkaar). Zitten de substituenten die het hoogst genummerd zijn aan verschillende kanten van de dubbele binding, dan wordt de configuratie aangegeven met *E* (Duits: entgegen = tegenover elkaar).




(Z)-1-chloor-1-nitro-2-fluorbuteen



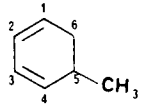

(*E*)-2-chloor-2-buteen

Wij zullen de *cis-trans*-nomenclatuur gebruiken voor eenvoudig herkenbare geometrische isomeren. Bij meer ingewikkelde substituenten rond de dubbel binding wordt de *E,Z*-nomenclatuur gebruikt.

Wanneer er meerdere dubbele bindingen in een molecuul aanwezig zijn wordt het aantal aangegeven door *di-*, *tri-*, *tetra-* enz. te voegen tussen de stamnaam en de uitgang. De plaats van de dubbele bindingen wordt met nummers weergegeven.

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_3$

1,3 pentadieen



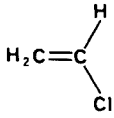

5-methyl-1,3-cyclohexadieën

Speciaal de lagere alkenen en alkynen worden vaak aangeduid met *triviale namen*. De uitgang *-een* wordt dan vervangen door de uitgang *-yleen* bijvoorbeeld:

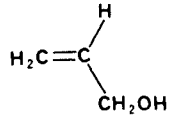
$H_2C{=}CH_2$ — ethyleen

$H_2C{=}CH{-}CH_3$ — propyleen

Veel gebruikt worden ook de triviale namen voor de groepen die als substituent in een verbinding voorkomen en afgeleid zijn van ethyleen en propyleen, namelijk: $H_2C = CH{-}$ de vinylgroep en $H_2C = CH{-}CH_2{-}$ de allylgroep. Deze namen worden ook gebruikt voor verbindingen die deze groepen als structuurelement bevatten, zoals




vinylchloride




allylalcohol

## 3.4 Fysische eigenschappen van alkenen en alkynen

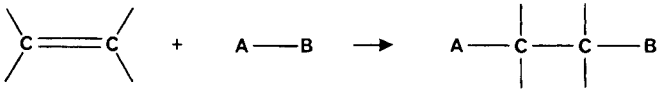
De fysische eigenschappen van alkenen en alkynen komen in grote lijnen overeen met die van de overeenkomstige alkanen. Ze hebben een relatief laag smelt- en kookpunt en ze zijn onoplosbaar in water. Penteen en de hogere homologen zijn kleurloze vloeistoffen met een geringere soortelijke massa dan water. De kookpunten en dichtheden van geometrische isomeren verschillen doorgaans niet veel van elkaar, hoewel ze nooit exact hetzelfde zijn. De smeltpunten van twee geometrische isomeren kunnen daarentegen heel verschillend zijn. Dit wordt in tabel 3.1 geïllustreerd voor *cis*- en *trans*-2-buteen, waar het verschil in smeltpunt 33 °C is.

Tabel 3.1. Fysische eigenschappen van enkele alkenen en alkynen.

| Naam | Formule | Smelt-punt (°C) | Kook-punt (°C) |
|---|---|---|---|
| etheen | $CH_2 = CH_2$ | − 169 | − 102 |
| propeen | $CH_3{-}CH = CH_2$ | − 185 | − 48 |
| 1-buteen | $CH_3{-}CH_2{-}CH = CH_2$ | − 185 | − 6 |
| *cis*-2-buteen | $(CH_3)(H)C = C(CH_3)(H)$ | − 139 | + 4 |
| *trans*-2-buteen | $(CH_3)(H)C = C(H)(CH_3)$ | − 106 | + 1 |
| 1-butyn | $CH_3{-}CH_2{-}C \equiv CH$ | − 126 | + 8 |
| 2-butyn | $CH_3{-}C \equiv C{-}CH_3$ | − 32 | + 27 |

## *Reacties van alkenen*

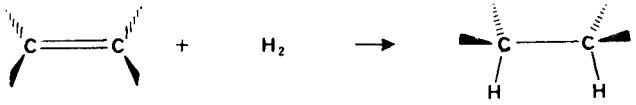
De reactiviteit van alkenen wordt bepaald door de dubbele binding. Omdat een $\pi$-binding zwakker is dan een $\sigma$-binding zal de $\pi$-binding eerder reageren dan een $\sigma$-binding. Een kenmerkende reactie voor alkenen is de *additiereactie*:



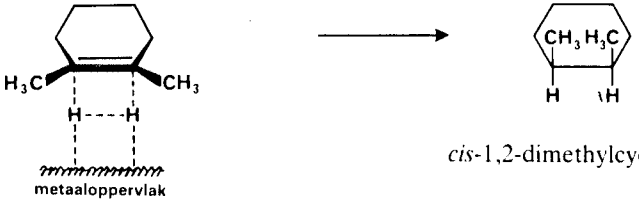

De drijvende kracht voor dit type reactie is de energie die vrijkomt bij vervanging van een $\pi$-binding en een $\sigma$-binding (A-B) door twee nieuwe $\sigma$-bindingen.

### 3.5 Additie van waterstof – Hydrogenering van alkenen

Bij de additie van waterstof aan de koolstof-koolstof dubbele binding wordt een alkeen omgezet in een alkaan. De 'verzadiging' van de dubbele binding in alkenen is een belangrijke reactie die zowel in industriële als in natuurlijke processen veelvuldig voorkomt.



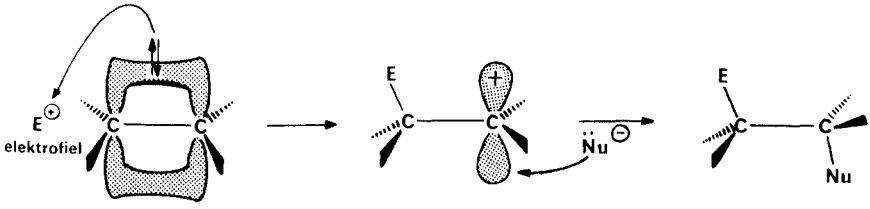

In het laboratorium verloopt deze reactie meestal met waterstofgas onder invloed van een katalysator. Hoewel de additie van waterstof aan een alkeen een sterk exotherme reactie is, verloopt deze normaal niet vanwege de hoge activeringsenergie, vandaar dat een katalysator noodzakelijk is. Meestal is dit een fijn verdeeld edelmetaal op een inert dragermateriaal, zoals platina of palladium op koolstofpoeder. Het grote metaaloppervlak is in staat aanzienlijke hoeveelheden waterstofgas te adsorberen. Het geadsorbeerde waterstof wordt elektronenarm van karakter en de waterstof-waterstof-binding wordt daarbij aanzienlijk verzwakt. Daardoor wordt gemakkelijk een reactie met de elektronenrijke $\pi$-binding mogelijk. Door de oriëntatie aan het metaaloppervlak worden beide waterstofatomen aan dezelfde kant van de dubbele binding geaddeerd. Bij cyclische alkenen komen de waterstofatomen dus aan dezelfde kant van de ring te zitten en leidt dit dus tot *cis*-additieprodukten.




*cis*-1,2-dimethylcyclohexaan

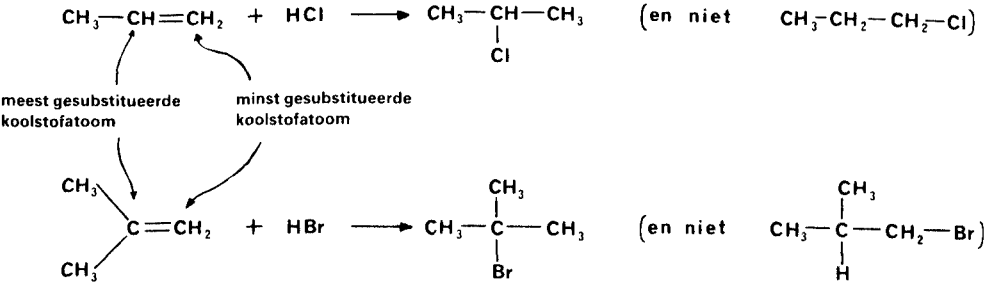
## 3.6 Elektrofiele additie aan alkenen – Additie van zuren

Het is niet verrassend dat de elektronenrijke en goed polariseerbare $\pi$-binding gemakkelijk reageert met deeltjes die een elektronentekort hebben ($E^+$, elektronendeficiënt deeltje of elektrofiel). Een additiereactie die begint met de aanval van een elektrofiel wordt een *elektrofiele additie* genoemd. Protonen en carbokationen zijn voorbeelden van elektrofielen. In hun streven naar de edelgasconfiguratie zijn zij in staat het elektronenpaar van een $\pi$-binding op te nemen en daarbij ontstaat dan een nieuwe $\sigma$-binding en een (nieuw) carbokation. Dit carbokation kan op zijn beurt als elektrofiel verder reageren met een deeltje dat een elektronenpaar kan leveren ($\ddot{N}u^-$, nucleofiel).

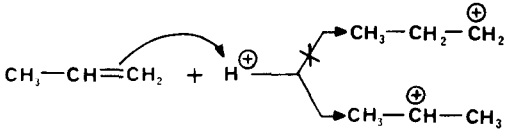



Een van de eenvoudigste en meest voorkomende elektrofiele additiereacties is de additie van een zuur aan een alkeen.

Het zuur (HA) kan bijvoorbeeld zijn: HCl, HBr, HI of $H_2SO_4$. Als het alkeen niet symmetrisch is, wordt het proton gebonden aan het *minst* gesubstitueerde koolstofatoom (dit is het koolstofatoom van de dubbele binding dat reeds de meeste waterstofatomen bevat). Het anion addeert daarna aan het meest gesubstitueerde koolstofatoom. Dit additiepatroon staat bekend als de regel van Markovnikov.

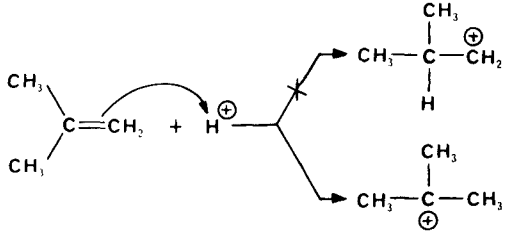


Een verklaring voor de regel van Markovnikov is te vinden in het *reactiemechanisme* van de elektrofiele additie. De reactie begint met een aanval van een proton ($H^+$ = elektrofiel) op de dubbele binding. Bij asymmetrische alkenen kunnen hierbij in principe twee verschillende carbokationen gevormd worden, afhankelijk van de plaats van additie van het proton. Daarbij zal de vorming van het energetisch meest gunstige carbokation de voorkeur hebben, met andere woorden: het relatief stabielste carbokation zal het gemakkelijkst gevormd worden. Hierbij blijkt nu dat er steeds een eenduidige voorkeur bestaat voor de vorming van het meest gesubstitueerde carbokation.




*primair* carbokation (minst stabiel; wordt niet gevormd)

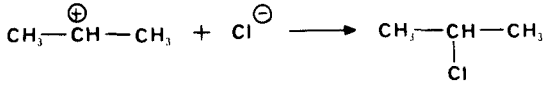
*secundair* carbokation (meer stabiel; wordt gevormd)



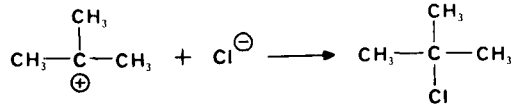

*primair* carbokation (minst stabiel; wordt niet gevormd)

*tertiair* carbokation (meest stabiel; wordt gevormd)

Het gevormde carbokation is een reactief deeltje dat snel verder met het aanwezige nucleofiel (b.v. $Cl^-$ als HCl als zuur gebruikt wordt) tot het uiteindelijke reactieprodukt.




een secundair alkylchloride




een tertiair alkylchloride

Het energiediagram voor de additie van HCl aan 2-methylpropeen is weergegeven in figuur 3.1. De additie verloopt via de route met de laagste activeringsenergie, waardoor uitsluitend het tertiaire carbokation als intermediair gevormd wordt en uitsluitend *tert*-butylchloride als produkt wordt verkregen.

Een tertiair carbokation (omringd door drie alkylgroepen) is stabieler dan een secundair carbokation (omringd door twee alkylgroepen en één waterstofatoom) en dat is op zijn beurt weer stabieler dan een primair carbokation (omringd door één alkylgroep en twee waterstofatomen). Het ongesubstitueerde methylcarbokation is het minst stabiel.

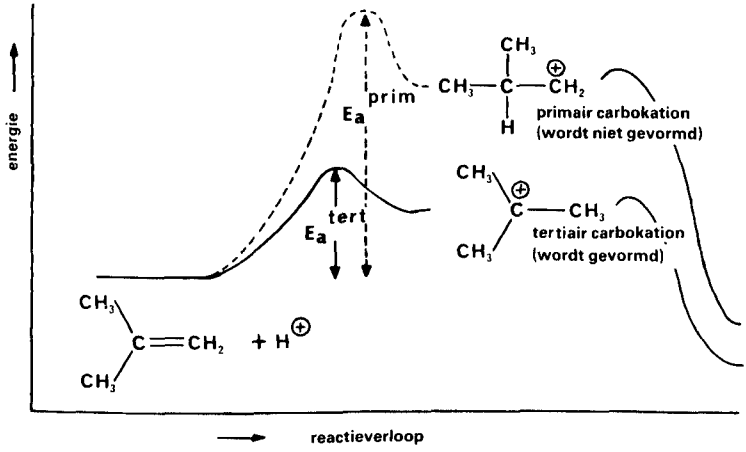
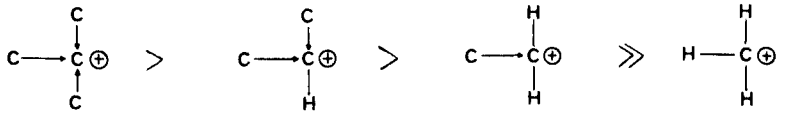
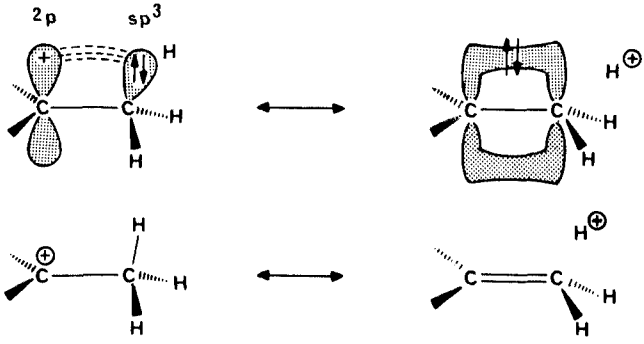



Fig. 3.1. Energieverloop bij de vorming van een primair en een tertiair carbokation.



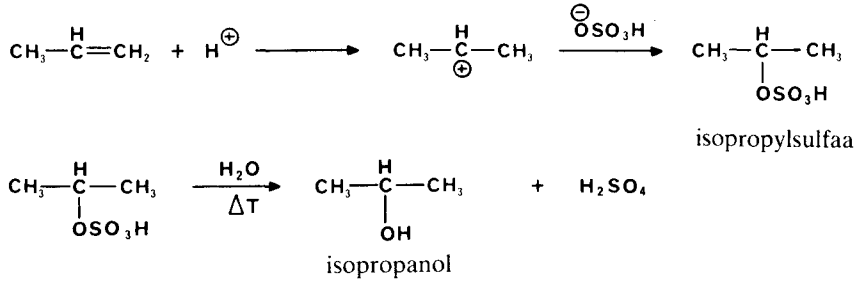
tertiair > secundair > primair >> methyl

Deze volgorde in relatieve stabiliteit wordt bepaald door naburige alkylgroepen, die de positieve lading van een carbokation enigszins kunnen stabiliseren door een geringe elektronenstuwing via de $\sigma$-binding. De alkylgroepen worden hierdoor iets positief geladen waardoor er in geringe mate een gunstige spreiding van lading optreedt. Dit effect is groter naarmate er meer alkylgroepen rond het carbokation zitten. Ook wordt een carbokation enigermate gestabiliseerd door het optreden van gunstige interacties tussen de elektronendeficiënte 2p-orbitaal van het carbokation en de elektronenparen in de naburige $sp^3$-orbitalen. Bij deze interactie krijgt de betrokken $sp^3$-orbitaal een gering p-karakter, waardoor de interactie enigszins het karakter krijgt van een $\pi$-binding. Dit verschijnsel wordt hyperconjugatie genoemd.

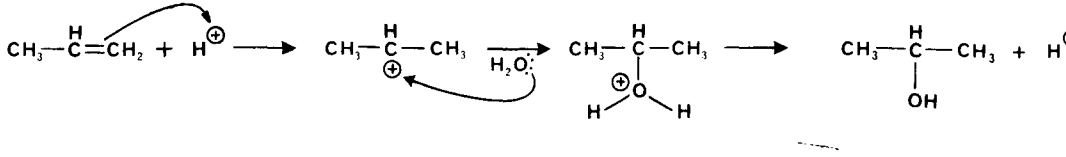


Additie van HCl, HBr of HI aan een alkeen geeft respectievelijk een chloor-alkaan, broomalkaan of joodalkaan via het meest stabiele carbokation. Ook zwavelzuur kan reageren met een dubbele binding. Protonering van de dubbele binding geeft ook hier het meest stabiele carbokation. De volgreactie die daarna optreedt is echter afhankelijk van de omstandigheden waaronder het zwavelzuur gebruikt wordt.

Wanneer *geconcentreerd zwavelzuur* wordt gebruikt is alleen het bisulfaat-ion ($HSO_4^-$) als nucleofiel aanwezig. Dit anion reageert vanwege zijn door mesomerie sterk gestabiliseerde negatieve lading relatief langzaam met het carbokation tot een alkylsulfaat. Alkylsulfaten kunnen met warm water gemakkelijk worden omgezet in de overeenkomstige alcoholen.

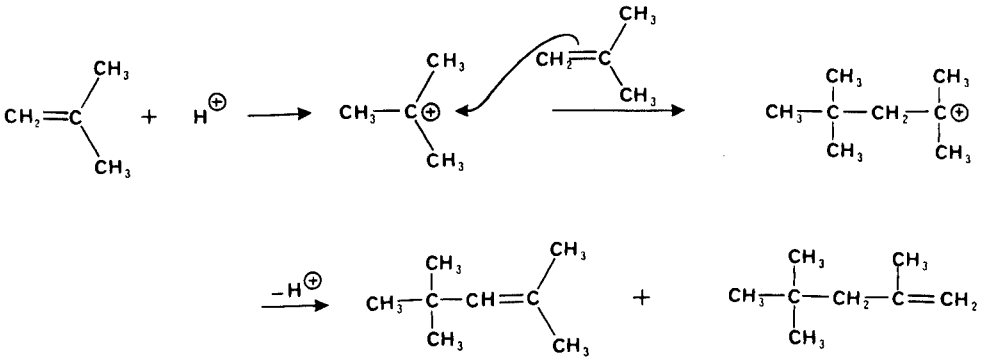



Wanneer een alkeen reageert met *verdund zwavelzuur*, dan is water als nucleofiel in grote overmaat aanwezig. Water zal dan snel aanvallen op het intermediaire carbokation wat resulteert in de vorming van een alcohol.

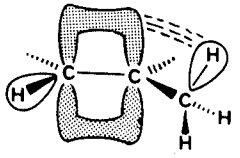


Het eindresultaat is dan dat één mol $H_2O$ is geaddeerd aan de dubbele binding. Deze reactie is een voorbeeld van zuurgekatalyseerde additie van water aan een alkeen.

Carbokationen hebben een elektronentekort en zijn dus sterk elektrofiel. Wanneer de reactieomstandigheden zodanig gekozen worden dat geen nucleofiel aanwezig is om het elektronentekort aan te vullen, dan kunnen carbokationen na hun vorming uit een alkeen verder reageren met een tweede molecuul alkeen. De $\pi$-elektronen van een dubbele binding treden dan op als het nucleofiel reagens dat aanvalt op het carbokation.




Na afsplitsen van een proton uit het nieuw gevormde carbokation ontstaat er een mengsel van twee nieuwe alkenen. Hierbij wordt het alkeen met de meeste substituenten rond de dubbele binding het meest gevormd. Onder substituenten rond een C = C-groep verstaat men dan atomen of groepen anders dan waterstofatomen. Naarmate een C = C-groep meer substituenten bevat zijn er meer mogelijkheden voor orbitaalinteracties van de $\pi$-orbitalen met naburige ($sp^3$-)orbitalen en deze interacties stabiliseren de dubbele binding.

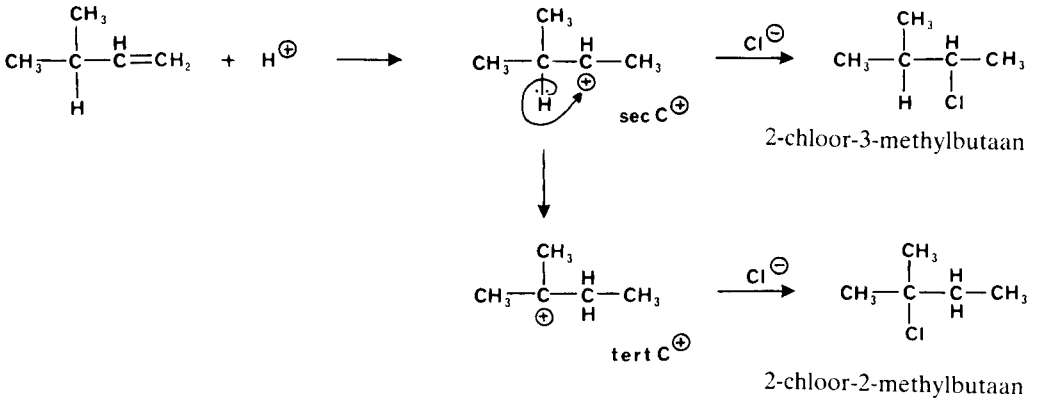


De dimerisatie van alkenen wordt in de petrochemische industrie veel toegepast voor de bereiding van sterk vertakte koolwaterstoffen met een hoog octaangetal. Veel polymerisatiereacties van alkenen verlopen eveneens via carbokationen door een kettingadditie van alkeenmonomeren.

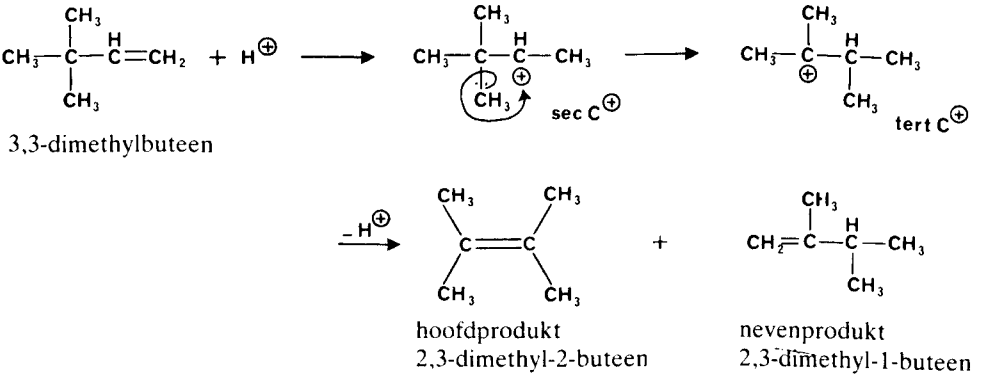
Ook in de biosynthese van terpenen treden de $\pi$-elektronen van een dubbele binding op als nucleofiel in reacties met carbokationen (zie § 4.5).

## 3.7 Omleggingsreacties van carbokationen

Het streven van een carbokation naar de meest stabiele vorm kan tot gevolg hebben dat er tijdens een reactie waarbij carbokationen betrokken zijn omleggingen in het koolstofskelet optreden. De additie van HCl aan 3-methyl-1-buteen geeft bijvoorbeeld naast het verwachte 2-chloor-3-methylbutaan tevens 2-chloor-2-methylbutaan als reactieprodukt. De vorming van dit laatste produkt kan verklaard worden door bij het intermediaire carbokation een hydrideverhuizing van C-3 naar C-2 aan te nemen. De drijvende kracht achter dit proces is de vorming van een relatief stabieler tertiair carbokation uit een relatief minder stabiel secundair carbokation.



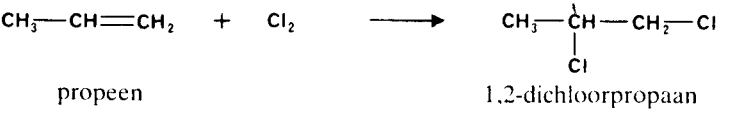

Ook een methylgroep kan met zijn bindingselektronen verhuizen als daarbij een stabieler carbokation gevormd kan worden. Een typisch voorbeeld van een methylgroepverhuizing zien we bij de isomerisatie van 3,3-dimethylbuteen onder invloed van een katalytische hoeveelheid zuur. Ook zien we bij deze reactie dat bij protonafsplitsing het meest gesubstitueerde alkeen als hoofdprodukt gevormd wordt.




Omleggingsreacties zijn belangrijke nevenverschijnselen bij reacties die verlopen via carbokationen. De vorming van omgelegde produkten bij additiereacties van zuren aan sommige alkenen kan gelden als een aanvullend bewijs voor het optreden van carbokationen als intermediairen tijdens deze reacties.

## 3.8 Additie van halogenen

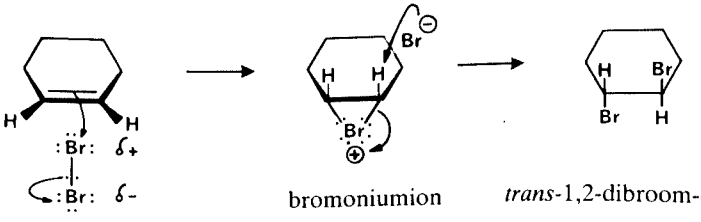
Broom en chloor reageren gemakkelijk met een alkeenbinding onder vorming van additieprodukten.



Jodium is niet reactief genoeg om met een dubbele binding te reageren terwijl fluor zo heftig reageert dat vaak complexe mengsels van produkten gevormd worden. Een verdunde oplossing van broom in tetra wordt veel toegepast als testreagens op de aanwezigheid van een koolstof-koolstof dubbele binding in een molecuul. Het verdwijnen van de roodbruine kleur van broom is dan een aanwijzing voor de aanwezigheid van een koolstof-koolstof dubbele binding.

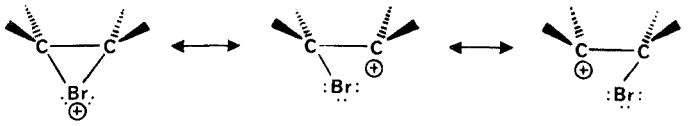
cyclohexeen kleurloos — roodbruin — *trans*-1,2-dibroom-cyclohexaan kleurloos

Het mechanisme voor de additie van chloor of broom aan een dubbele binding verloopt geheel anders dan de additie van waterstof. Zoals in het laatste voorbeeld te zien is, geeft reactie van broom met cyclohexeen uitsluitend *trans*-1,2-dibroomcyclohexaan en geen *cis*-produkt. Dit komt omdat tijdens de bromering van cyclohexeen beide C—Br-bindingen niet tegelijk worden gevormd, maar stapsgewijs via een *bromoniumion* als intermediair.

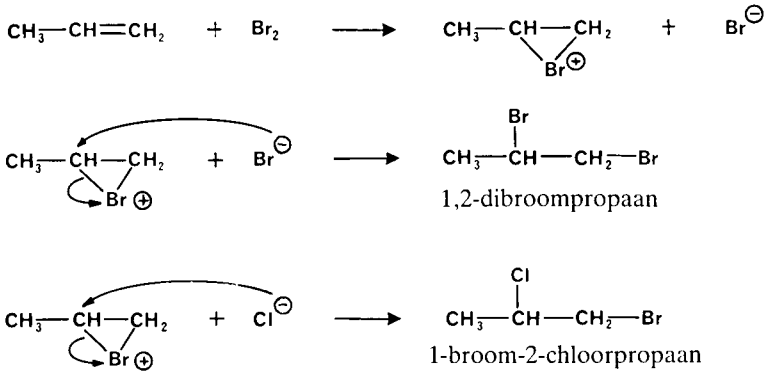



bromoniumion — *trans*-1,2-dibroom-cyclohexaan

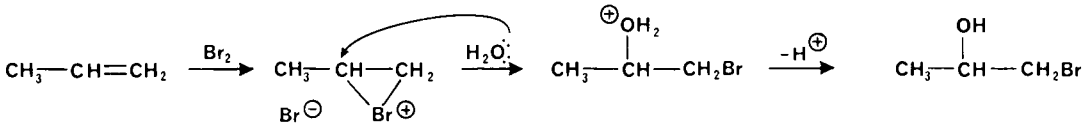
De reactie begint doordat het broommolecuul door de elektronenrijke $\pi$-binding gepolariseerd wordt waarna aanval van de $\pi$-elektronen op het positief gepolariseerde gedeelte van het broommolecuul volgt. Dit resulteert in de vorming van een cyclisch bromoniumion en een bromide-ion. Het bromide-ion valt daarna van de tegenoverliggende, minst gehinderde kant aan op één van de positief gepolariseerde koolstofatomen. Daardoor komen de broomatomen aan verschillende kanten van de ring te zitten en wordt uitsluitend het *trans*-additieprodukt gevormd. De laatste stap van de reactie is enigszins te vergelijken met de aanval van $Br^-$ op een carbokation. In het bromoniumion wordt de positieve lading namelijk verdeeld over het broomatoom en de beide koolstofatomen, zoals is weergegeven in onderstaande grensstructuren.



De koolstofatomen hebben dus een zeker carbokationkarakter, waardoor het bromide-ion op een van deze koolstofatomen aanvalt. Als tijdens de broomadditiereactie nog andere nucleofielen in het reactiemilieu aanwezig zijn, kunnen deze concurreren met $Br^-$ in de aanval op het bromoniumion. Wanneer $Cl^-$ aanwezig is tijdens de reactie van 2-propeen met broom zal naast 1,2-dibroompropaan ook 1-broom-2-chloorpropaan gevormd worden.



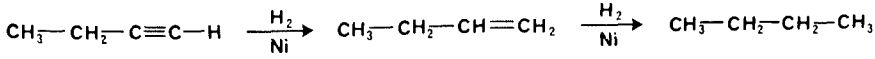

Wanneer additie van broom wordt uitgevoerd in waterig milieu kan water als nucleofiel in concurrentie treden met het bromide-ion. Omdat water als oplosmiddel in veel grotere concentratie aanwezig is, wint het deze concurrentiestrijd meestal. Het hoofdprodukt dat na de reactie geïsoleerd wordt is een verbinding met één broomatoom en één hydroxylgroep aan een naburig koolstofatoom, een broomhydrine genaamd. De aanval van een nucleofiel op het bromoniumion vindt bij voorkeur plaats op het secundaire koolstofatoom omdat dit koolstofatoom meer carbokationkarakter heeft dan het primair koolstofatoom.



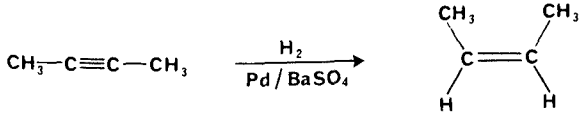
## 3.9 Reacties van alkynen

De belangrijkste vertegenwoordiger van de alkynen is ethyn, meestal acetyleen genoemd. Deze verbinding wordt als grondstof gebruikt bij een aantal industrieel belangrijke processen. Alkynen hebben evenals alkenen een onverzadigd karakter en de reacties die alkynen kunnen ondergaan zijn dan ook vergelijkbaar met die van de alkenen.

Katalystische hydrogenering van een alkyn verloopt in twee stappen: het alkeen dat na opname van 1 mol waterstof gevormd wordt reageert onder normale omstandigheden verder tot het alkaan. Wanneer een speciale, gedeeltelijk gedesactiveerde, katalysator wordt gebruikt dan kan wel gedeeltelijke reductie tot het alkeen optreden. Hierbij wordt dan uitsluitend het *cis*-alkeen gevormd.



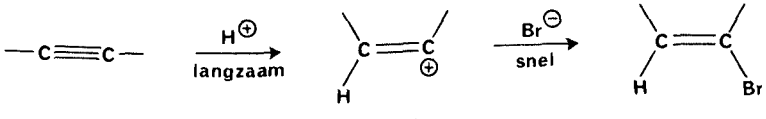

1-butyn 1-buteen butaan




2-butyn *cis*-2-buteen

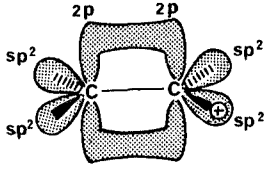
In het bovenstaande voorbeeld is het actieve paladiumoppervlak van de katalysator 'verontreinigd' met bariumsulfaat. Deze verontreiniging heeft tot gevolg dat een liniaire alkyngroep nog wel aan het palladiumoppervlak kan adsorberen maar een *cis*-alkeen door zijn gebogen koolstofskelet niet meer, waardoor de katalytische hydrogenering niet verder verloopt.

Elektrofiele additiereacties aan alkynen verlopen langzamer dan aan alkenen, omdat tijdens de additiereactie een vinylkation als intermediair moet ontstaan. Vinylkationen zijn bijzonder hoog energetische intermediairen die zeer moeilijk te vormen zijn.

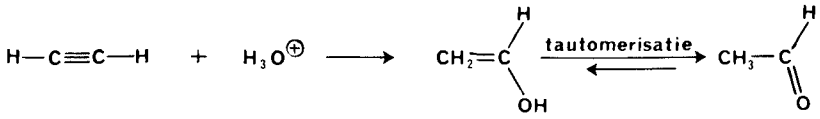



vinylkation
geen mesomerie

Bij een vinylkation is de positieve lading gelokaliseerd in een $sp^2$-orbitaal die loodrecht staat op de 2p-orbitaal die deel uitmaakt van de $\pi$-binding. Algemeen geldt dat orbitalen die loodrecht op elkaar staan geen interactie met elkaar hebben en daardoor is er dus geen mesomere stabilisatie van de positieve lading door de $\pi$-binding mogelijk. Een $sp^2$-orbitaal ligt vanwege zijn gedeeltelijke s-karakter dichter bij de kern dan een 2p-orbitaal en een positieve lading in zo'n orbitaal relatief dicht bij de kern is dus ongunstig.

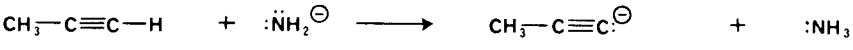



Bij de zuurgekatalyseerde additie van water aan een alkyn ontstaat in eerste instantie een enol dat echter tautomeriseert naar de stabielere keto-verbinding (zie ook § 9.11).




enol keto

Een bijzondere eigenschap van eindstandige alkynen is het betrekkelijk zure karakter van het waterstofatoom aan het eindstandige sp-gehybriseerde koolstofatoom. Met behulp van een sterke base zoals $Na^+NH_2^-$ is dit waterstofatoom als proton te verwijderen waarbij een sp-gehybridiseerd carbanion achterblijft. In dit geval zit de negatieve lading dus in een sp-orbitaal. Vanwege het belangrijke s-karakter van deze orbitaal bevindt de negatieve lading zich relatief dicht bij de positieve kern en zal daardoor enigszins gestabiliseerd worden.

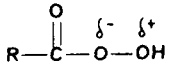
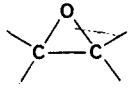
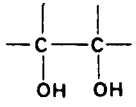
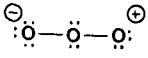
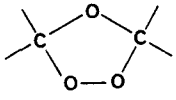



($pK_a \approx 25$) ($pK_a \approx 34$)

## 3.10 Oxidatie van alkenen

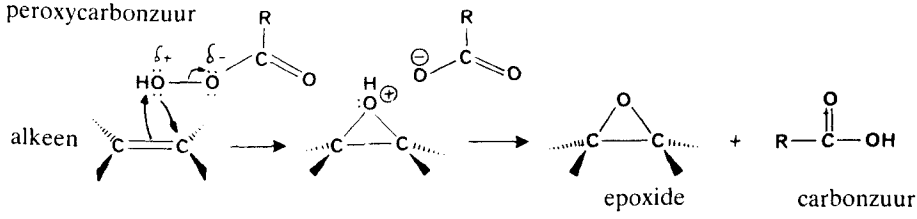
De $\pi$-elektronen van een dubbele binding worden gemakkelijk aangevallen door oxiderende reagentia. Oxiderende reagentia kunnen goed elektronen opnemen en zijn dus te beschouwen als elektrofiele deeltjes. De reacties die in deze paragraaf nader bekeken zullen worden zijn samengevat in tabel 3.2.

Tabel 3.2. Oxidatiereacties van alkenen.

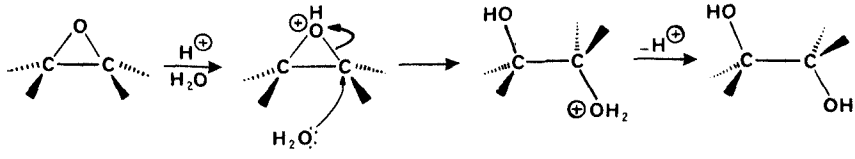
| Reagens | Naam | Reactiviteit | Produkten |
|---|---|---|---|
| $RCO_3H$  | peroxycarbonzuur | elektronentekort op OH-groep |  epoxiden |
| $KMnO_4$ | kaliumpermanganaat | elektronentekort op Mn |  vicinale diolen |
| $OsO_4$ | osmiumtetroxide | elektronentekort op Os | |
| $O_3$  | ozon | elektronentekort op O |  ozonide |

### 3.10.1 *Epoxidatie*

De vorming van een epoxide uit een alkeen kan in het laboratorium het best uitgevoerd worden met behulp van een peroxycarbonzuur. De -O—O-binding in een peroxycarbonzuur is relatief zwak en vergelijkbaar met de Br—Br-binding in broom. Door de polariserende invloed van de $\pi$-binding breekt de -O—O-binding en wordt een epoxide en een carbonzuur gevormd.

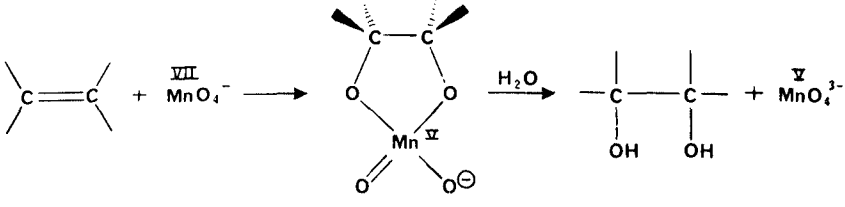


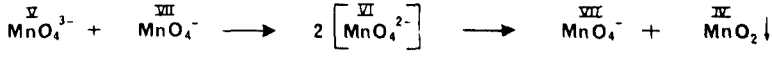

Epoxiden spelen onder meer een rol in de biosynthese van steroïden en kunnen voorkomen als intermediair in de biologische afbraak van aromatische verbindingen. De gespannen driering kan gemakkelijk ringopeningsreacties ondergaan. De zuurgekatalyseerde additie van water is een voorbeeld van dit type reactie.

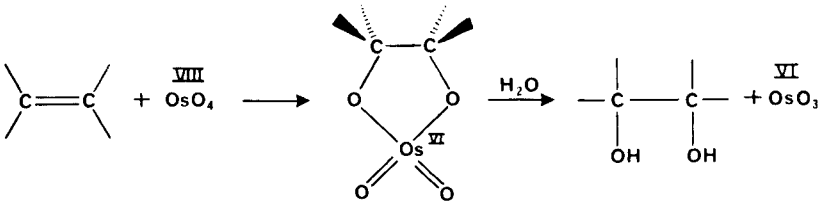


### 3.10.2 *Vorming van vicinale alcoholen*

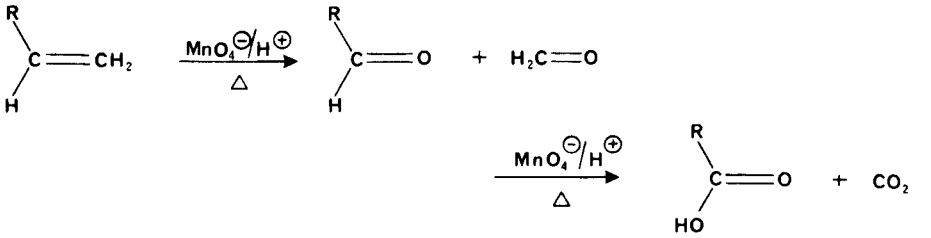
Vicinale alcoholen zijn alcoholen met hydroxylgroepen aan naburige koolstofatomen. Ze kunnen onder meer gevormd worden door ringopening van epoxiden, zoals in het voorgaande voorbeeld al geïllustreerd is. Een andere bereidingsmethode bestaat uit de reactie van een alkeen met basisch permanganaat of met osmiumtetroxide.





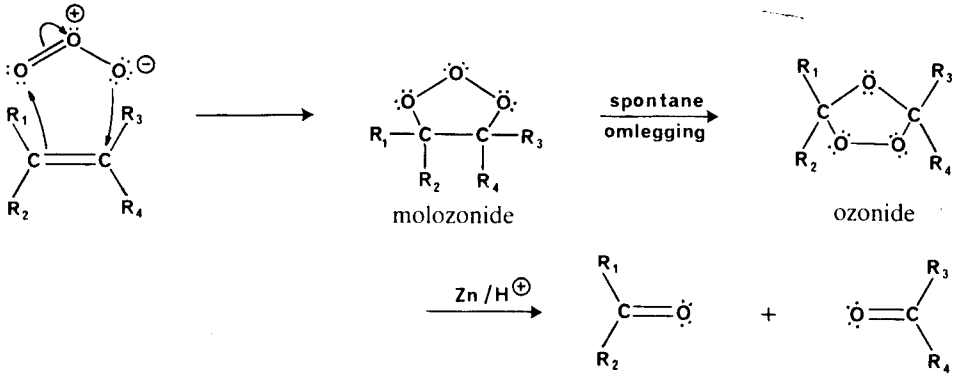



De permanganaatreactie wordt ook toegepast om alkenen aan te tonen. Het paarse permanganaat wordt bij reactie met een alkeen ontkleurd en daarbij ontstaat tevens een bruin neerslag van $MnO_2$. Wordt in plaats van een koude basische permanganaatoplossing een warme zure permanganaatoplossing gebruikt, dan treedt verdergaande oxidatie van de dubbele binding op.




### *3.10.3 Ozonolyse*

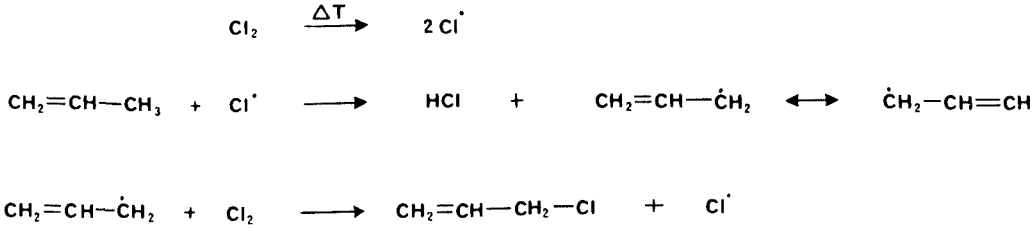
Ozon is een zeer reactief elektrofiel dat snel reageert met de elektronenrijke $\pi$-binding van een alkeen. Omlegging van het aanvankelijk gevormde molozonide geeft een ozonide. Met zink in zuur milieu kan een ozonide gereduceerd worden tot een aldehyde en/of een keton, afhankelijk van de structuur van het alkeen.



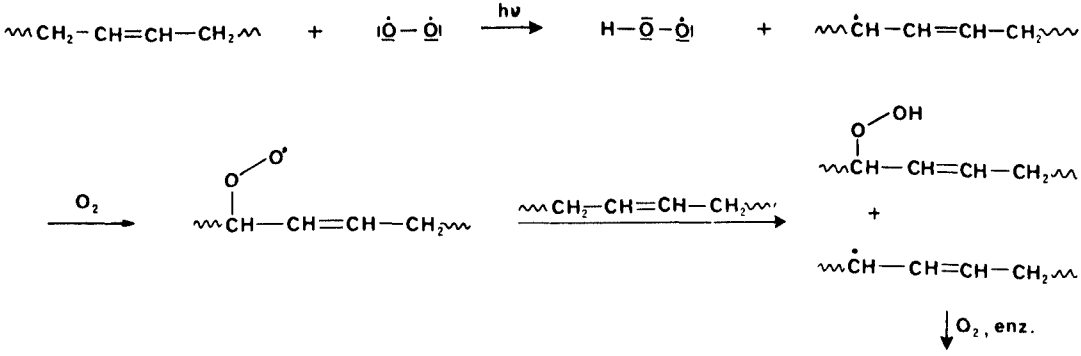

De plaats van de dubbele binding in alkenen kan met behulp van ozonolyse bepaald worden. Splitsing van het alkeen geeft twee carbonylverbindingen waaruit na opheldering van hun structuur meteen de structuur van het oorspronkelijke alkeen gereconstrueerd kan worden.

## 3.11 Reacties aan het koolstofatoom naast de dubbele binding

Zoals uit de voorgaande paragrafen duidelijk is geworden bepaalt de reactiviteit van de dubbele binding voor het grootste deel het reactiepatroon van alkenen. De dubbele binding beïnvloedt echter ook de reactiviteit van de plaats direct naast deze binding. Deze plaats wordt aangeduid als de allylplaats en de extra reactiviteit is een gevolg van de mogelijkheid dat de intermediairen die optreden bij reacties op deze plaats kunnen worden gestabiliseerd door mesomerie met de 2p-orbitalen van de dubbele binding. Een voorbeeld hiervan is de chlorering van propeen bij hoge temperatuur. Onder deze omstandigheden worden chloorradicalen gevormd die een waterstofatoom van het allylkoolstofatoom abstraheren. Hierbij ontstaat waterstofchloride en een intermediair allylradicaal dat door mesomerie gestabiliseerd wordt. Reactie van dit radicaal met een chloormolecuul geeft daarna allylchloride en een nieuw chloorradicaal dat in een kettingreactie verder reageert.




Ook de oxidatie van alkenen met zuurstof uit de lucht berust op de relatief gemakkelijke vorming van allylradicalen. Zuurstof is een diradicaal en kan onder invloed van licht een waterstofatoom van de allylplaats abstraheren. Het daarbij gevormde allylradicaal reageert dan verder met zuurstof in een kettingreactie tot een hydroperoxide. Deze hydroperoxiden kunnen daarna zelf als oxidatiemiddel optreden of verder geoxideerd worden.

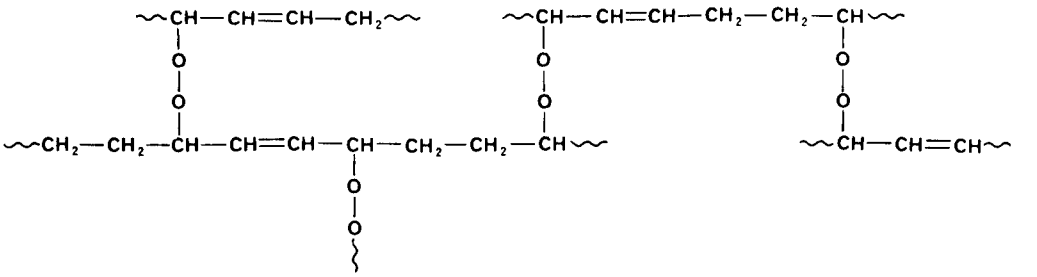



Het totale proces wordt auto-oxidatie genoemd en het is onder andere verantwoordelijk voor het verweren en vergaan van organisch materiaal dat blootgesteld is aan lucht en zonlicht.

Oliën en vetten die veel onverzadigde bindingen bevatten zijn gevoelig voor

oxidatie door lucht. In eetbare vetten leidt dit tot afbraak van de koolstofketen van de vetzuren waarbij uiteindelijk carbonzuren met kortere koolstofketens gevormd worden die een ranzige smaak aan de vetten geven. Boter moet daarom afgesloten van lucht en licht bewaard worden (zie § 14.6).

Meervoudig onverzadigde oliën die in een dunne laag op een oppervlak worden aangebracht, vormen door oxidatie een taai buigzaam vlies. Dit komt omdat tijdens de oxidatie, vooral door reacties van allylplaatsen met zuurstof, een netwerk van ketens gevormd wordt (zie § 14.5).

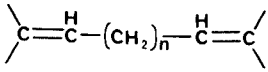


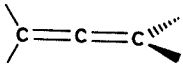
Lijnolie dat meervoudig onverzadigd is, wordt om deze reden toegepast als basis voor verf en vernis. Ook het vulcaniseren van rubber berust op de reactiviteit van de allylplaats in onverzadigde koolstofketens (zie § 4.7).

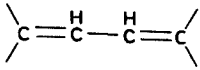
# 4 Diënen, terpenen en polymeren

## 4.1 Diënen

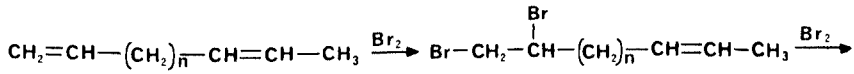
Wanneer alkenen meer dan één koolstof-koolstof dubbele binding bevatten kunnen deze op verschillende manieren ten opzichte van elkaar geplaatst zijn. Onderscheiden worden geïsoleerde, gecumuleerde en geconjugeerde dubbele bindingen.

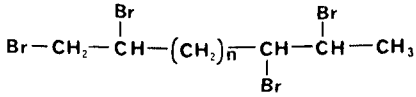

geïsoleerd ($n$ = 1, 2, 3, 4...)


gecumuleerd

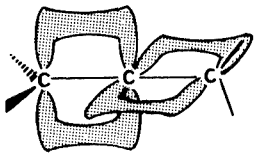

geconjugeerd

De eigenschappen van diënen of polyenen met geïsoleerde dubbele bindingen behoeven geen verdere toelichting. De afzonderlijke $\pi$-bindingen reageren in het algemeen onafhankelijk van elkaar op dezelfde wijze als in alkenen.




($n$ = 1, 2, 3, 4...)

Verbindingen met gecumuleerde dubbele bindingen worden allenen genoemd. De hybridisatie van het centrale koolstofatoom komt overeen met die in $CO_2$; het koolstofatoom is sp-gehybridiseerd en de beide $\pi$-bindingen staan loodrecht op elkaar. Allenen komen niet veel voor in natuurprodukten en daarom zal de chemie van allenen in het kader van dit boek niet verder worden behandeld.

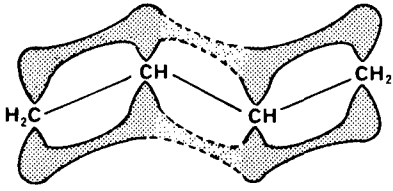


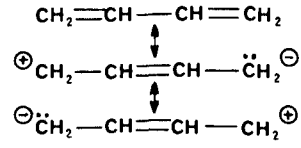
Tabel 4.1. Enige bindingslengtes in diënen en alkenen.

| 1,3-butadieen | propeen | 2-buteen | *n*-butaan |
|---|---|---|---|
| $C_1 = C_2 - C_3 = C_4$ | $C_1 = C_2 - C_3$ | $C_1 - C_2 = C_3 - C_4$ | $C_1 - C_2 - C_3 - C_4$ |
| $C_1 - C_2$ 0,133 nm | $C_1 - C_2$ 0,134 nm | $C_2 - C_3$ 0,139 nm | |
| $C_2 - C_3$ 0,148 nm | $C_2 - C_3$ 0,150 nm | $C_1 - C_2$ 0,154 nm | $C_1 - C_2$ 0,151 nm |

Belangrijk zijn verbindingen waarbij de dubbele bindingen van elkaar gescheiden zijn door slechts één enkele binding; we spreken in dat geval van een *geconjugeerd* dieen of polyeen. Dubbele bindingen die op een dergelijke wijze bij elkaar zitten beïnvloeden elkaar aanzienlijk en dit komt tot uiting in de fysische eigenschappen en het chemische gedrag van deze verbindingen. Uit metingen van de bindingslengten in butadieen blijkt dat de enkele binding in butadieen korter is dan een gewone enkele C—C-binding (zie tabel 4.1).

Een verklaring hiervoor is dat er een interactie bestaat tussen de twee $\pi$-orbitalen aan weerszijden van de enkele binding; deze extra interactie geeft de $C_2$—$C_3$-binding een gering dubbele-bindingskarakter, zoals weergegeven is in de onderstaande orbitaaltekening en in de mesomere structuren.




De extra stabiliteit van butadieen en andere geconjugeerde diënen tengevolge van deze mesomere interactie blijkt onder andere uit de hydrogeneringswarmte van deze verbindingen. Deze hydrogeneringswarmte is 14-17 kJ/mol lager dan die welke uit berekeningen en uit vergelijking met niet geconjugeerde diënen verwacht mag worden (zie tabel 4.2).

De extra overlap tussen de 2p-orbitalen van de twee $\pi$-bindingen in geconjugeerde diënen is de oorzaak van een iets gehinderde rotatie rond de enkelvoudige binding. Voor butadieen wordt de energiebarrière voor deze rotatie ge-

Tabel 4.2. Hydrogeneringswarmte van enkele diënen.

| Naam | Structuurformule | $\Delta H$ (kJ/mol) |
|---|---|---|
| propeen | $H_3C - CH = CH_2$ | 126 |
| 1-penteen | $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH = CH_2$ | 127 |
| 1,4-pentadieen | $H_2C = CH - CH_2 - CH = CH_2$ | 253 |
| 1,3-pentadieen | $H_2C = CH - CH = CH - CH_3$ | 226 |
| butadieen | $H_2C = CH - CH = CH_2$ | 238 (berekend $2 \times 126 = 252$) |

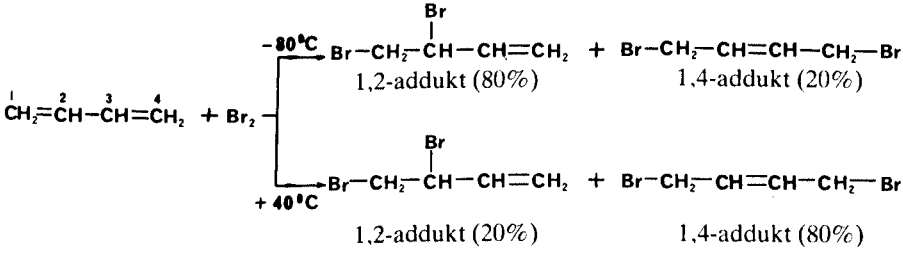
schat op *ca.* 20 kJ/mol. Dit is dermate laag dat bij kamertemperatuur nog steeds rotatie kan optreden. Op grond van experimenten en theoretische berekeningen wordt het dubbele-bindingskarakter van de enkelvoudige binding in geconjugeerde diënen geschat op ongeveer 12%.

*s-trans* *s-cis*

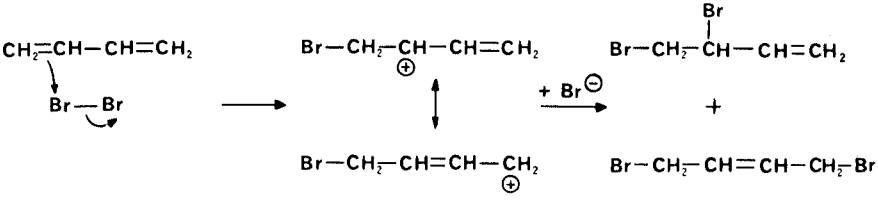
De twee conformaties van butadieen kunnen worden aangegeven met de aanduidingen *s-trans* en *s-cis*. De letter *s*, afgeleid van het Engelse woord *single* (= enkel), geeft aan dat er sprake is van *cis-trans*-isomerie rond een enkelvoudige binding.

## 4.2 Additiereacties aan butadieen

In veel reacties van geconjugeerde diënen is de wederzijdse beïnvloeding van de dubbele bindingen duidelijk merkbaar. Als butadieen reageert met één mol broom, dan worden twee produkten gevormd in een verhouding die sterk afhankelijk is van de temperatuur waarbij de reactie wordt uitgevoerd.




De vorming van 1,4-addukt naast 1,2-addukt kan verklaard worden met het volgende reactiemechanisme. De eerste stap van de bromeringsreactie is, net als bij de geïsoleerde alkeenbinding, een aanval van de $\pi$-binding op de positief gepolariseerde kant van het broommolecuul. Er wordt nu echter geen bromoniumion gevormd maar een mesomeer gestabiliseerd allylcarbokation. Reactie van dit intermediaire allylcarbokation met het bromide-ion kan daarna leiden tot zowel het 1,2- als het 1,4-additieprodukt.



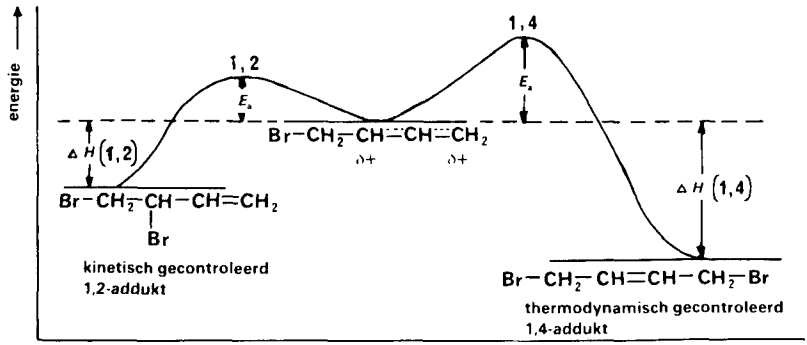
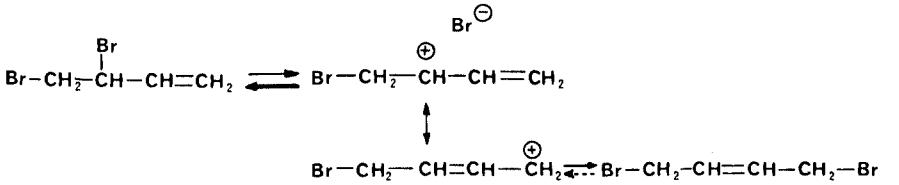



Fig. 4.1. Energiediagram van de reactie van broom aan 1,4-butadieen.

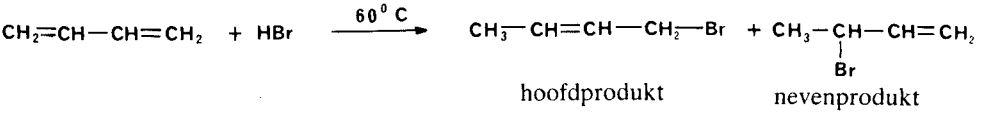
Vanwege de mesomere stabilisatie van het intermediaire carbokation addeert $Br^+$ in de eerste stap ook uitsluitend aan C1 en niet aan C2; in het laatste geval zou immers een primair carbokation gevormd worden dat niet door mesomerie gestabiliseerd wordt.

De temperatuurafhankelijkheid van de produktverhouding is een opmerkelijk effect dat verklaard kan worden uit het feit dat bij −80 °C de beweeglijkheid van de reagerende deeltjes minder groot is dan bij +40 °C. Het bromide-ion dat in de eerste reactiestap tegelijk met het carbokation gevormd wordt, zal bij −80 °C in de buurt van het carbokation blijven en daar voor het grootste deel direct reageren tot het 1,2-addukt. Dit produkt wordt bij deze temperatuur het snelst gevormd en we noemen dit het *kinetisch gecontroleerde produkt*. Het 1,4-addukt dat daarnaast gevormd wordt is echter energetisch stabieler omdat de dubbele binding in het 1,4-addukt hoger gesubstitueerd is dan het 1,2-addukt. Bij +40 °C zijn de gevormde ionen beweeglijker en er bewegen zich dus meer bromide-ionen verder langs de keten, zodat meer van het stabielere 1,4-addukt gevormd wordt. Het 1,4-addukt wordt vanwege zijn grotere stabiliteit het *thermodynamisch gecontroleerde produkt* genoemd; er is echter een hogere temperatuur (meer energie) voor nodig om dit produkt te vormen. Dit wordt geïllustreerd in het energiediagram in figuur 4.1.

De activeringsenergie $E_a$ is voor de 1,2-adduktvorming kleiner dan voor de 1,4-adduktvorming (kinetisch gecontroleerde produktvorming). De energiewinst is voor de 1,4-adduktvorming echter groter (thermodynamisch gecontroleerde produktvorming). Wanneer het systeem voldoende energie bevat (en bij 40 °C is dit het geval) dan kan het kinetisch gevormde 1,2-addukt opnieuw ioniseren tot het mesomeer gestabiliseerde carbokation en het bromide-ion. Recombinatie kan dan opnieuw zowel op $C_2$ als op $C_4$ optreden. Om het 1,4-addukt opnieuw te ioniseren is meer energie nodig en dit proces zal dus langzamer verlopen, zodat bij 40 °C de produktieverhouding ten gunste van het 1,4-addukt verschuift.

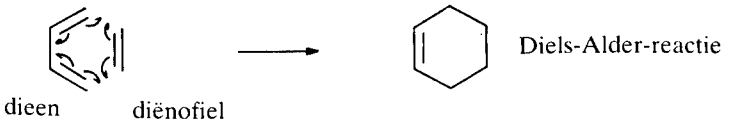


Ook andere addities aan geconjugeerde diënen geven 1,2- en 1,4-additieprodukten, waarbij in het algemeen geldt dat hogere temperaturen de 1,4-additie bevorderen. Bijvoorbeeld, de additie van HBr aan butadieen bij 60 °C geeft als hoofdprodukt 1-broom-2-buteen.



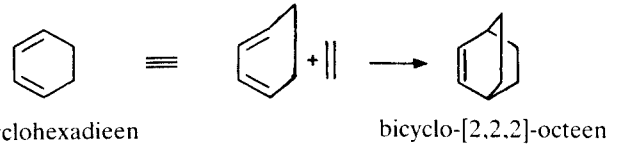

## 4.3 Cycloaddities en de Diels-Alder-reactie

Geconjugeerde diënen kunnen een speciaal type 1,4-additie ondergaan, waarbij de dubbele binding van een alkeen reageert met de 1,4-posities van een dieen.



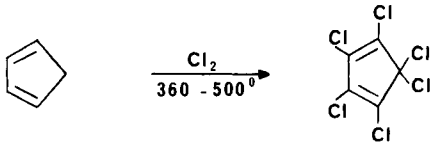

Dit type reactie staat bekend als de Diels-Alder-reactie, genoemd naar de ontdekkers. Zowel het dieen als het alkeen (ook wel diënofiel genoemd) kan aanzienlijk in structuur variëren. Een algemene aanduiding voor dit reactietype is een *cycloadditie*, omdat bij deze reactie een cyclisch systeem ontstaat.

Om een cycloadditie te kunnen geven moet het dieen in de *s-cis*-conformatie zitten. Cyclische diënen reageren daarom doorgaans gemakkelijker omdat de *s-cis*-conformatie daar al vast ligt. Bij reactie van een cyclisch dieen ontstaat een gebrugd ringsysteem.



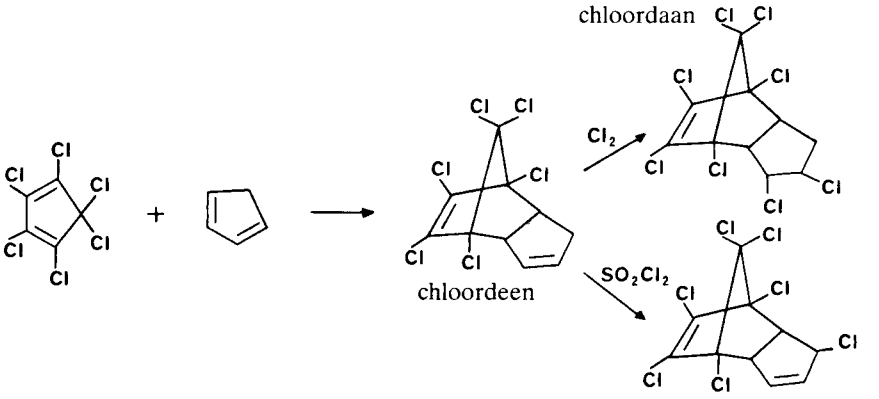

De synthese van een aantal bekende insekticiden berust op de Diels-Alder-reactie. Als uitgangsstof in deze syntheses wordt hexachloorcyclopentadieen

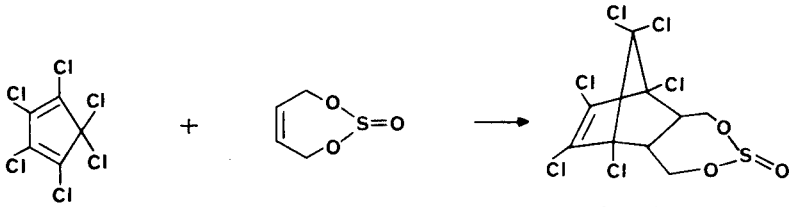
gebruikt, dat verkregen wordt door chlorering van cyclopentadieen bij hoge temperatuur.




hexachloorcyclopentadiëen

De insekticiden worden bereid door Diels-Alder-reacties van dit dieen met verschillende alkenen.





De sterk gechloreerde verbindingen zijn vaak niet alleen giftig voor insekten, maar ook voor hogere organismen. De insekticidewerking berust niet zozeer op hun chemische reactiviteit maar meer op hun speciale vorm en grootte, waardoor ze vermoedelijk in staat zijn zenuwcelmembranen zodanig te verstoren dat impulsen niet meer doorgegeven kunnen worden. Kleine veranderingen in de structuur van de gechloreerde cyclopentadieenderivaten kunnen grote effecten hebben op de insekticideactiviteit. Chloordeen is bijvoorbeeld slechts zwak actief, maar introduktie van één extra chlooratoom tot heptachloor verhoogt de toxiciteit ca. 300 × voor bepaalde insektenstammen. Chlooradditie tot chloordaan heeft een vergelijkbaar effect. De activiteiten van aldrin en dieldrin zijn ongeveer gelijk aan die van chloordaan en heptachloor. De driedimensionale structuur van de cyclopentadieenderivaten laat zien dat verscheidene chlooratomen dezelfde ruimtelijke rangschikking innemen. Dit is een aanwijzing dat de activiteit van deze verbindingen berust op een gemeenschappelijk werkingsmechanisme.

De schadelijke effecten die de organochloorinsekticiden op het milieu uitoefenen hebben er toe geleid dat de toepassing van deze verbindingen drastisch beperkt is en aan strenge voorschriften is onderworpen. De hoog-gechloreerde verbindingen zijn chemisch weinig reactief en daardoor slecht in het milieu afbreekbaar. Omdat ze vrij apolair zijn lossen ze goed op in het vetweefsel van organismen en deze verbindingen worden daardoor gemakkelijk opgenomen in de voedselketen. Dieren aan het eind van de voedselketen kunnen daardoor relatief hoge concentraties aan gechloreerde verbindingen binnen krijgen en opslaan in het vetweefsel (bioaccumulatie). Opeenhoping van gechloreerde verbindingen in het vetweefsel kan diverse schadelijke effecten hebben. Bij vogels is aangetoond dat dit aanleiding kan geven tot een verlate paring en tot het produceren van een te dunne eierschaal. Daardoor worden de kansen op voortplanting van de soort duidelijk verminderd.

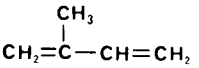
Bij zeehondvrouwtjes die duidelijk aantoonbare concentraties gechloreerde koolwaterstoffen in het vetweefsel opgeslagen hadden werd een sterk verminderde vruchtbaarheid geconstateerd.

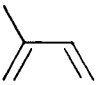
## 4.4 Terpenen

De prettige geur van rozen, dennenaalden, eucalyptus, ceder, pepermuntblad, geraniums en talrijke andere planten wordt voornamelijk veroorzaakt door vluchtige *terpenen* die in deze planten voorkomen. Terpenen hebben reeds lang een belangrijke rol gespeeld in het veraangenamen van het leven van de mens, vooral in hun hoedanigheid als geurstoffen. Daarnaast zijn terpenen van belang omdat vooral de laatste jaren steeds meer terpenen ontdekt zijn die een belangrijke rol spelen in de regulatie van metabolismen bij plant en dier.

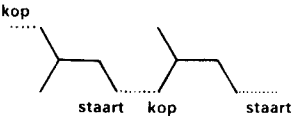
De naam terpeen werd oorspronkelijk gegeven aan een mengsel van vluchtige oliën (ook wel etherische oliën genoemd), dat verkregen werd uit hout (terpentijn) of uit allerlei kruiden en bloemen. Het onverzadigde karakter van deze verbindingen werd al snel herkend en de naamgeving kwam dan ook tot

stand door samentrekking van de namen *terp*entijn en alk*een*. Reeds vroeg werd onderkend dat het koolstofskelet van veel terpenen kan worden opgedeeld in een aantal vertakte eenheden van vijf koolstofatomen: de isopreeneenheid.

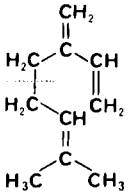


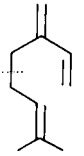



isopreen




In de meeste terpenen zijn de isopreeneenheden op een regelmatige wijze aan elkaar gekoppeld via een zogenaamde kop-staart binding. Een voorbeeld van een kop-staart-binding van twee isopreeneenheden vinden we in myrceen, een stof die aangetroffen wordt in de olie van laurier, hop, verbena en andere planten.



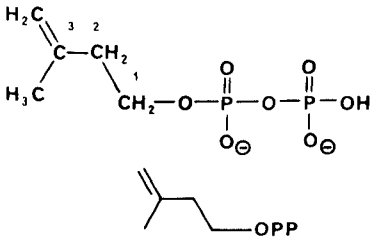
myrceen

Meestal wordt bij de weergave van de structuur van terpenen de verkorte schrijfwijze gehanteerd zoals deze rechts voor myrceen is weergegeven. De waterstofatomen worden daarbij niet getekend en elk hoekpunt en elk eindpunt van een lijn stelt een koolstofatoom voor waaraan verder alleen nog waterstofatomen gebonden zijn.

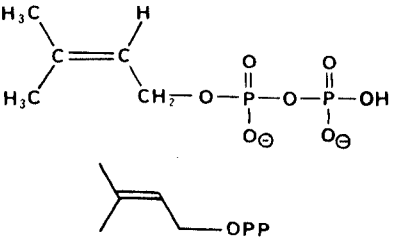
Terpenen kunnen worden ingedeeld op basis van het aantal isopreeneenheden waaruit het molecuul is opgebouwd. Monoterpenen zijn opgebouwd uit twee isopreeneenheden en bevatten dus 10 koolstofatomen. Sesquiterpenen zijn opgebouwd uit drie isopreeneenheden (15 C-atomen) en diterpenen uit vier isopreeneenheden (20 C-atomen). De biosynthese van de monoterpenen zal gedeeltelijk in dit hoofdstuk aan de orde komen; een verdere indeling van de terpenen en hun biosynthese wordt in hoofdstuk 20 besproken.

## 4.5 De biosynthese van monoterpenen

Terpenen worden in de natuur opgebouwd uit isopreeneenheden die in het organisme aanwezig zijn als isopentenylpyrofosfaten. Het $\Delta^3$-isopentenylpyrofosfaat en het dimethyl-allylpyrofosfaat zijn met elkaar in evenwicht. (De aanduiding $\Delta^3$ geeft aan dat de dubbele binding bij koolstofatoom 3 begint.)

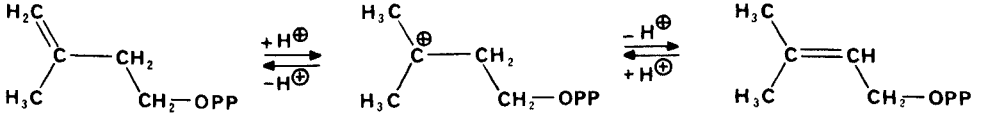



$\Delta^3$-isopentenylpyrofosfaat

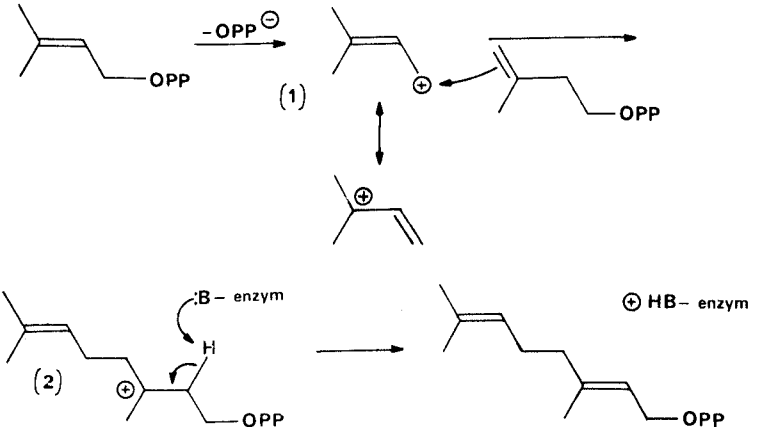



($\Delta^2$-isopentenylpyrofosfaat)
dimethylallylpyrofosfaat

Dit evenwicht wordt door een enzym gekatalyseerd en de reactie verloopt, waarschijnlijk via een carbokation als intermediair.



De opbouw van grotere moleculen uit de beide isopentenylpyrofosfaten verloopt waarschijnlijk eveneens via carbokationen als intermediairen. Afsplitsing van het pyrofosfaatanion uit het dimethylallylpyrofosfaat geeft het door mesomerie gestabiliseerde allylcarbokation *1*.



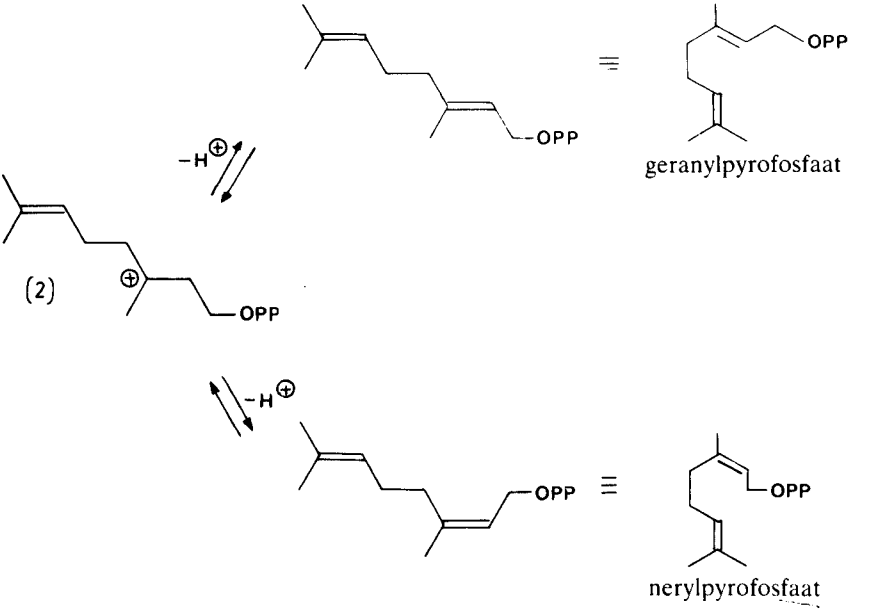

geranylpyrofosfaat

Aanval van de dubbele binding van het $\Delta^3$-isopentenylpyrofosfaat op dit carbokation geeft het tertiaire carbokation *2* waaruit door protonafsplitsing het geranylpyrofosfaat ontstaat.

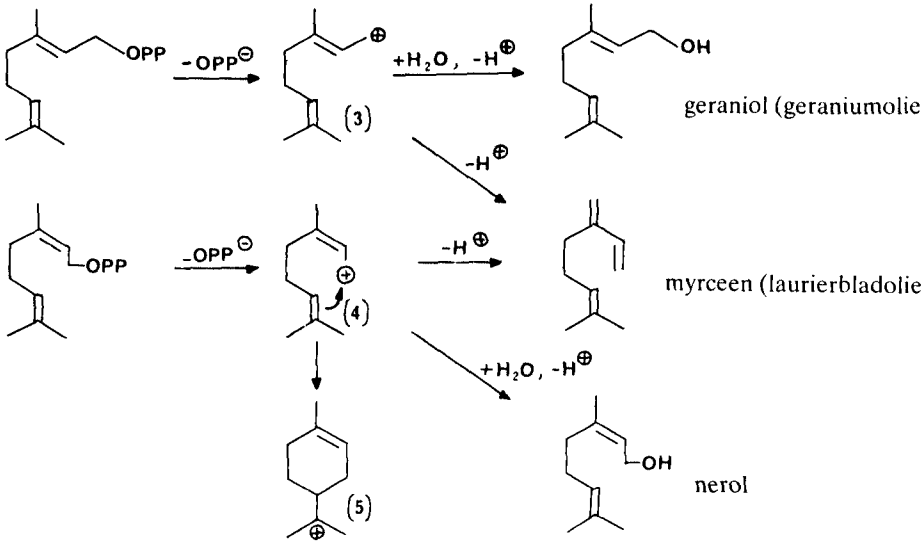
De biosynthese van terpenen kan goed begrepen worden met behulp van de chemie van carbokationen. De reacties vinden echter plaats onder invloed van

enzymen, en het is meestal niet zeker of de intermediairen als vrije carbokationen beschouwd mogen worden of dat deze gebonden zitten aan negatieve groepen van het enzym. In de verdere tekst zullen we deze verfijning echter negeren en de biosynthese van een aantal veel voorkomende monoterpenen toelichten met behulp van een carbokationmechanisme.

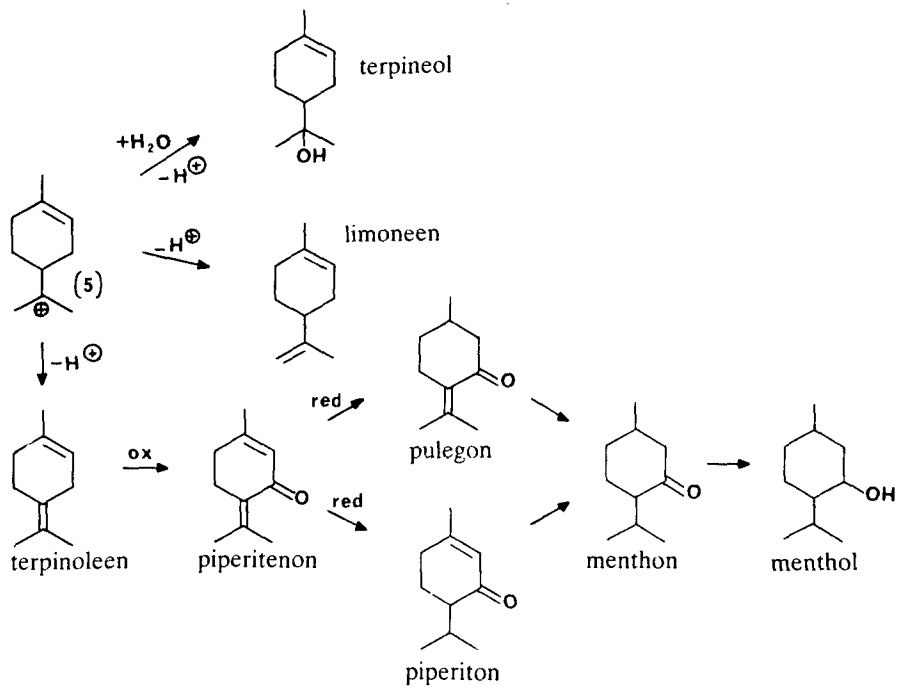
De biosynthese van de monoterpenen verloopt via het geranylpyrofosfaat en zijn *cis*-isomeer, het nerylpyrofosfaat. Beide verbindingen kunnen door afsplitsing van een verschillend proton gevormd worden uit hetzelfde carbokation *2*. Eveneens kan via dit carbokation een isomerisatie van het geranyl- in het nerylpyrofosfaat plaatsvinden.



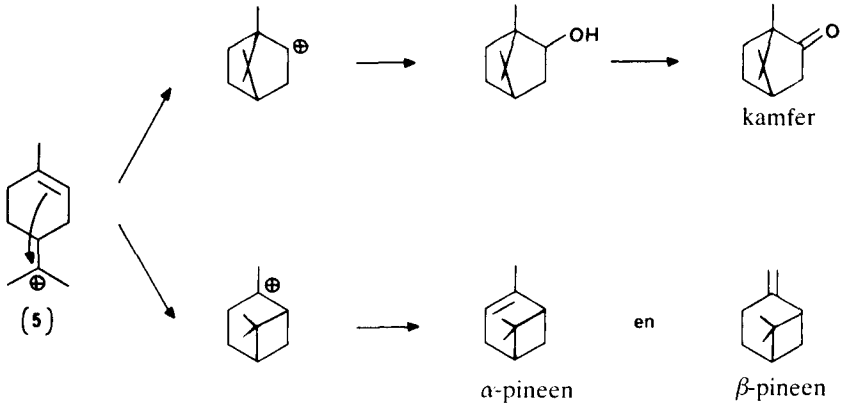

Hydrolyse van geranylpyrofosfaat via carbokation *3* geeft geraniol, een monoterpeen dat men kan ruiken als geraniumbladeren gekneusd worden. Directe protonafsplitsing uit carbokation *3* geeft myrceen; dit terpeen kan ook via nerylpyrofosfaat gevormd worden door protonafsplitsing uit carbokation *4*. Aanval van water op carbokation *4* geeft nerol.



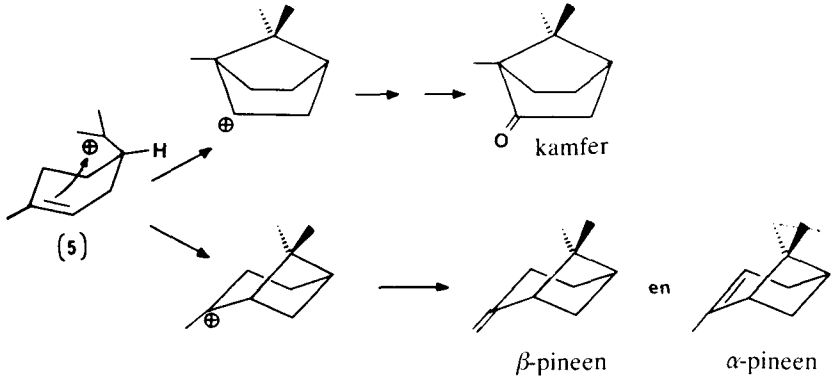

Het intermediaire carbokation *4* kan ook intramoleculair reageren met de in het molecuul aanwezige $\pi$-binding waarbij een tertiair carbokation *5* ontstaat met een cyclische structuur. Uit dit carbokation kan door reactie met water terpineol ontstaan. Protonafsplitsing uit het carbokation geeft limoneen of terpinoleen. Door oxidatie- en reductiereacties kunnen uit deze verbindingen vele andere gefunctionaliseerde monoterpenen gevormd worden.



Intramoleculaire reactie van carbokation *5* met de nog in het molecuul aanwezige $\pi$-binding is eveneens goed mogelijk en de biosynthese van een aantal gecompliceerde (bicyclische) monoterpenen kan door deze reactie verklaard worden.




Met behulp van ruimtelijke tekeningen is in te zien dat deze intramoleculaire reactie op zich goed mogelijk is omdat het carbokation en de $\pi$-binding dicht bij elkaar kunnen komen en de reactie niet al te zeer gespannen moleculen als eindresultaat geeft.



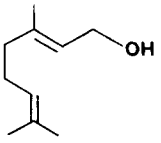

## 4.6 Geurstoffen

De fabrikage van geurstoffen afkomstig uit planten en bloemen bestaat reeds zeer lang. In Europa wordt al in de 15e en 16e eeuw melding gemaakt van deze 'industrie' en het beroemde Eau de Cologne bestaat al sinds 1725.

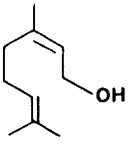
Na de ontwikkeling van de moderne analytische methoden heeft de chemie van de geur en smaakstoffen een revolutionaire ontwikkeling doorgemaakt. Vooral de gaschromatografie, eventueel gecombineerd met massaspectrometrie, heeft er toe bijgedragen dat de samenstelling van veel geuren opgehelderd kon worden. De meeste geuren bestaan uit zeer gecompliceerde mengsels

van vaak meer dan 50 verbindingen, waarvan ook die welke in zeer geringe hoeveelheden aanwezig zijn vaak een essentiële bijdrage aan de geur of smaak van de bloem of vrucht leveren.

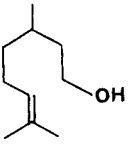
Het mengsel van vluchtige verbindingen dat uit het plantaardig materiaal geisoleerd kan worden, is de zogenaamde essentiële olie en deze bevat naast monoterpenen zoals limoneen, α-pineen, citral, geraniol, carvon en borneol ook sesquiterpenen zoals cedrol, vetiverol en α-santalol. Sommige oliën bestaan voor een belangrijk deel uit één bepaald terpeen en deze oliën worden dan ook vooral gewonnen als grondstof voor de isolatie van dat terpeen. Zo bevat eucalyptusolie 75% cineol, lemoengrasolie 75-80% citral en olie geperst uit de schil van citrusvruchten bevat voor 90% limoneen.



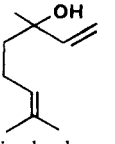
geraniol



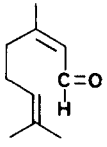
nerol



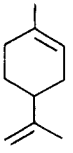
citronellol

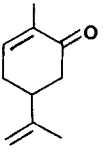


linalool

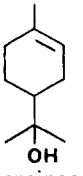


citral

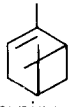

limoneen

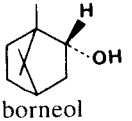


carvon

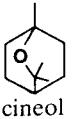


terpineol

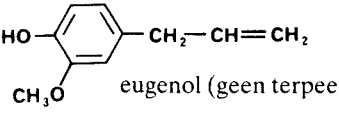

α-pineen



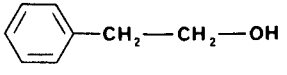
borneol



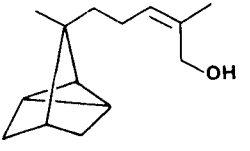
cineol



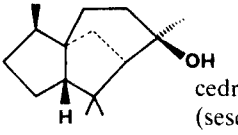
eugenol (geen terpeen)



fenethylalcohol
(geen terpeen)



α-santalol
(sesquiterpeen)



cedrol
(sesquiterpeen)

Rozenolie wordt op een aantal manieren geproduceerd en als grondstof voor de parfumindustrie geleverd. Extractie van pas geoogste bloemen met behulp van laagkokende alkanen geeft een oplossing die na indampen een wasachtige donkere stof achterlaat, de zgn. 'rose concrete'. Bij extractie van de 'rose concrete' met ethanol lossen de geurstoffen op en blijven veel onoplosbare stoffen achter. Indampen van de alcoholoplossing levert een gele olie op die bekend staat als 'rose absolute'. Deze olie wordt veel toegepast als grondstof in de parfumindustrie en is rijk aan fenethylalcohol, citronellol, geraniol en nerol.

Stoomdestillatie van de bloemen van *Rosa damascena* Mill. geeft een gele

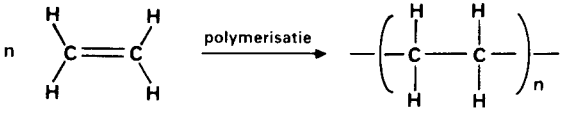
olie met een kruidige geur die bekend staat onder de naam 'rose otto'. Het bevat vooral citronellol en geraniol en in kleine hoeveelheden linalol, fenethylalcohol, citral, eugenol, carvon en een mengsel van sesquiterpenen.

Sandelhoutolie, verkregen door stoomdestillatie van houtpulp van sandelhout, bevat vooral het sesquiterpeen $\alpha$-santalol. Geraniumolie (van het eiland Réunion) heeft een sterke rozengeur en het wordt veel gebruikt in zeep en andere cosmetica. Het bevat vooral citronellol (40-50%) geraniol (20-25%) en kleinere hoeveelheden linalol, $\alpha$-terpineol, fenethylalcohol, eugenol, isomenthon, hex-3-een-1-ol en een aantal sesquiterpenen. Meerdere citronella-oliën kunnen uit grassen gewonnen worden (Sri Lanka, Java). Ze bestaan vooral uit geraniol en citronellol en omdat ze goedkoop zijn worden ze veel toegepast in schoonmaakmiddelen, wasmiddelen en andere huishoudelijke produkten. Ze worden ook gebruikt als grondstof voor de winning van de zuivere componenten citronellol en geraniol.

## 4.7 Polymeren

De belangrijkste reactie van alkenen is voor de chemische industrie ongetwijfeld de polymerisatiereactie. Bij deze reactie worden een groot aantal kleine eenheden (monomeren) aan elkaar gekoppeld tot ketens van zeer grote lengte, polymeren genaamd. Polymeren zijn dus macromoleculen, bestaande uit zeer veel repeterende monomeereenheden. Ook in de natuur komen veel polymeren voor. Rubber, cellulose, zetmeel, chitine, eiwitten en nucleïnezuren zijn voorbeelden van natuurlijke polymeren.

Een van de bekendste synthetische polymeren is het polymeer van etheen, het polyetheen.




De letter n in de structuurformule geeft het aantal monomeereenheden aan waaruit de keten is opgebouwd. Wanneer twee monomeereenheden worden gekoppeld ontstaat een dimeer; drie monomeereenheden vormen een trimeer en veel monomeereenheden vormen een polymeer (poly = veel, meros = deeltje). Er is geen scherpe grens die bepaalt wanneer een keten voldoende lang is om een polymeer genoemd te worden. Voor polyetheen kan n variëren van 1000 tot meer dan 50 000.

Polymeren kunnen gemaakt worden volgens twee belangrijke processen, de additiepolymerisatie en de condensatiepolymerisatie. Wij zullen ons in dit hoofdstuk voornamelijk beperken tot de additiepolymerisatie. Tijdens dit proces worden monomeren met elkaar verbonden via een additiereactie, dus zonder dat er tijdens de reactie atomen of groepen uit het monomeer worden afgescheiden. Tijdens de condensatiepolymerisatie die in § 13.8 besproken zal worden, reageren bij elke polymerisatiestap twee functionele groepen met elkaar, onder afsplitsen van een klein molecuul, zoals water.

De additiepolymerisatie van etheen of van een gesubstitueerd etheen kan op gang gebracht worden door additie van een reactief deeltje aan het monomeer. Afhankelijk van de gebruikte initiator ontstaat dan een kationische-, anionische-, of radicaalpolymerisatie. Als voorbeeld zullen we hier de radicaalpolymerisatie van etheen nader bekijken. Als initiator voor een radicaalpolymerisatie is een radicaal nodig. Organische peroxiden zijn goede verbindingen om radicalen te vormen omdat de zwakke zuurstof-zuurstof-binding gemakkelijk verbroken wordt bij temperatuurverhoging.

$$R-\ddot{\underset{..}{O}}-\ddot{\underset{..}{O}}-R \xrightarrow{\Delta T} 2\ R-\ddot{\underset{..}{O}}\cdot \qquad \text{initiatie}$$

De alkoxyradicalen die bij het verbreken van de zuurstof-zuurstof-binding ontstaan starten in aanwezigheid van etheen een kettingreactie, waarbij een zeer snelle ketengroei optreedt. Afhankelijk van de reactieomstandigheden kunnen wel duizend addities per seconde optreden.

$$R-O^{\bullet} + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow R-O-CH_2-CH_2^{\bullet}$$

$$R-O-CH_2-CH_2^{\bullet} + n\ CH_2{=}CH_2 \longrightarrow R-O-(CH_2-CH_2)_n CH_2-CH_2^{\bullet} \qquad \text{propagatie}$$

In principe kan een polymeerketen doorgroeien tot dat alle monomeermoleculen opgebruikt zijn. In de praktijk worden de ketens echter niet langer dan $10^4$-$10^5$ monomeereenheden. De ketenlengte wordt beperkt door de terminatiestappen die tijdens het proces optreden. Eén van deze terminatiestappen is de recombinatiereactie, waarbij de radicaaluiteinden van twee ketens met elkaar koppelen.

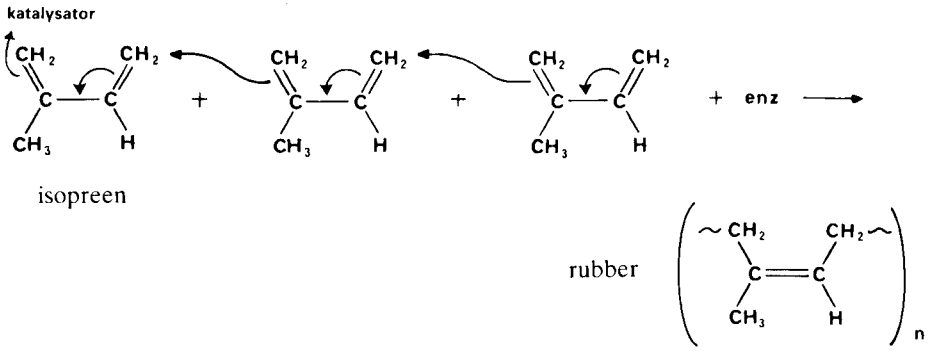
$$\sim\sim CH_2^{\bullet} + {}^{\bullet}CH_2\sim\sim \longrightarrow \sim\sim CH_2-CH_2\sim\sim \qquad \text{recombinatie}$$

Een tweede belangrijke terminatiestap is de disproportioneringsreactie. Bij deze reactie abstraheert een radicaal een waterstofatoom van een andere keten waarbij een verzadigde en een onverzadigde keten ontstaat.

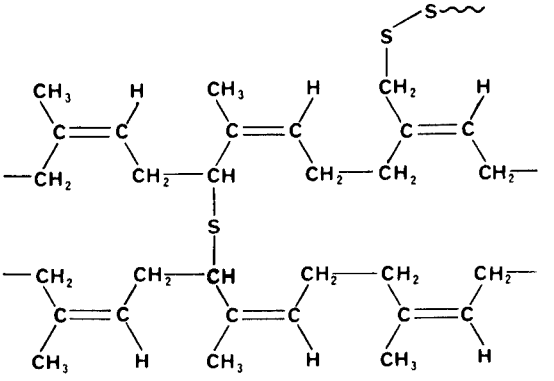
$$\sim\sim CH_2^{\bullet} + {}^{\bullet}CH_2-\overset{H}{\underset{H}{C}}\sim\sim \longrightarrow \sim\sim CH_3 + CH_2{=}\overset{H}{C}\sim\sim$$

disproportionering

Wanneer geconjugeerde diënen polymeriseren, dan kunnen de monomeermoleculen zowel via een 1,2- als via een 1,4-additie combineren. De dubbele bindingen in het gevormde polymeer kunnen zowel de *cis*- als de *trans*-configuratie hebben. Ongecontroleerde polymerisatie van diënen geeft een willekeurige volgorde van al deze mogelijkheden, zodat zeer onregelmatige structuren verkregen worden. Met behulp van bepaalde katalysatoren kan de polymerisatie echter zodanig gestuurd worden dat er alleen 1,4-additie optreedt en dat daarbij alleen *cis*-dubbele bindingen gevormd worden. Polymerisatie van 2-methylbutadiëen (isopreen) geeft op deze wijze een polymeer dat identiek is aan natuurlijk rubber.



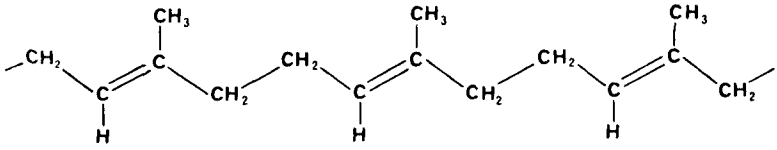

In de natuur wordt rubber door de rubberboom *(Hevea brasiliensis)* gesynthetiseerd in een proces dat sterk afwijkt van de hierboven beschreven polymerisatiereactie. Rubber is een polyterpeen en de biosynthese verloopt door koppeling van een groot aantal isopentenylpyrofosfaat-eenheden op een wijze zoals beschreven is in § 4.5. Natuurlijk rubber wordt gewonnen door de bast van de rubberboom te beschadigen, waardoor de boom latex produceert. Latex is een suspensie van rubber in water. Het rubber wordt hieruit geïsoleerd als een kleverige massa met beperkte elastische eigenschappen. Om een beter verwerkbaar materiaal met goede elastische eigenschappen te verkrijgen wordt rubber gevulcaniseerd. In dit proces, reeds in 1839 ontdekt door Goodyear, wordt rubber verwarmd met maximaal 8% zwavel. Hierdoor worden de allylplaatsen van verschillende polymeerketens met elkaar verbonden via een brug van een of twee zwavelatomen (verknoping of cross-linking).



gevulcaniseerd rubber

Het aantal zwavelbruggen tussen de ketens moet nauwkeurig gedoseerd worden, aangezien bij een te groot aantal de elasticiteit sterk afneemt. De taaiheid en slijtvastheid van rubber kan aanzienlijk verbeterd worden door het toevoegen van koolstofpoeder. Dit wordt sterk geadsorbeerd aan de polymeerketen.

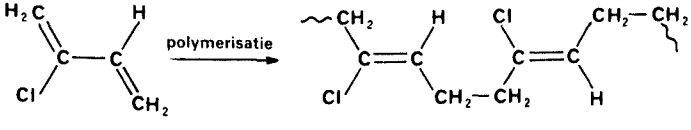
Het 1,4-polymeer van isopreen waarbij alle dubbele bindingen *trans* staan komt ook voor in de natuur. Het staat bekend als gutta percha.



gutta percha

In tegenstelling tot rubber is gutta percha hard en niet elastisch. Vroeger noemde men het harde rubber en werd het gebruikt voor de fabricage van bijvoorbeeld kammen en speelgoedartikelen. Tegenwoordig is het materiaal grotendeels vervangen door plastics.

Veel van de interesse die men aanvankelijk voor de synthese van polymeren aan de dag legde kwam voort uit de wens synthetische rubber te maken om zodoende aan de groeiende vraag te kunnen voldoen en de afhankelijkheid van natuurlijke rubber te verminderen. Dit resulteerde in het midden van de dertiger jaren in het op de markt brengen van de eerste synthetische rubber, het neopreen.




neopreen

In tegenstelling tot natuurlijk rubber staan in neopreen alle dubbele bindingen trans. Niettemin is het zeer elastisch, hoewel niet helemaal zo elastisch als rubber. Het is echter beter dan natuurlijk rubber bestand tegen chemicaliën, oxidatie door lucht en verbranding. De warmtegeleiding van neopreen is echter minder waardoor het materiaal niet geschikt is voor de fabricage van autobanden.

Sinds de ontdekking van neopreen heeft de polymeerchemie zich stormachtig ontwikkeld. In onze hedendaagse maatschappij nemen de synthetische polymeren in talrijke vormen een belangrijke plaats in. Als voornaamste oorzaken voor deze explosieve ontwikkeling kunnen we noemen.

— De grondstoffen voor de polymeren worden voornamelijk uit aardolie gewonnen. Door de ontwikkeling van efficiënte kraakprocessen werden deze grondstoffen relatief goedkoop en goed verkrijgbaar.

— Veel voorwerpen zijn door de goedkope grondstof en de goede verwerkbaarheid van deze grondstof goedkoper als ze van kunststof zijn gemaakt dan uit een andere grondstof.

— Door de toegenomen kennis van de chemie is men tot op zekere hoogte in staat polymeren te ontwikkelen die voldoen aan vooraf gestelde eisen.

Zo heeft de kunststoftechnologie bijvoorbeeld de latex verven op waterbasis ontwikkeld, hetgeen een doorbraak in de coating-industrie betekende. Evenzo hebben plasticfilms en schuimen het beeld van de verpakkingsindustrie sterk

Tabel 4.3. Polymeren afgeleid van gesubstitueerde etheen monomeren.

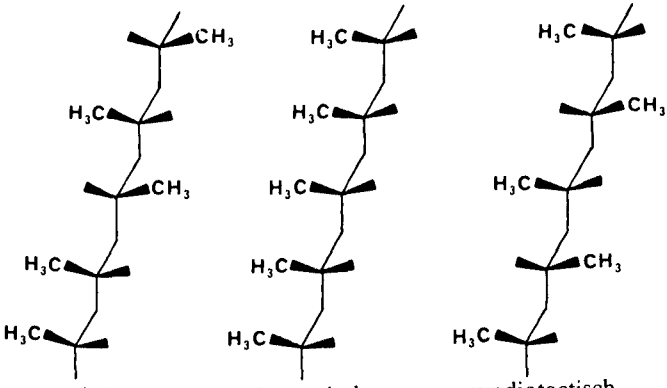
| Monomeer | Monomeer-naam | Polymeernaam | Toepassing |
|---|---|---|---|
| $CH_2 = CH_2$ | etheen | polyetheen | onbreekbaar verpakkingsmateriaal, plastic tassen, speelgoed |
| $CH_2 = CH - CH_3$ | propeen | polypropeen | vezel voor kleding, vloerbedekking, kratten |
| $CH_2 = CH - Cl$ | vinylchloride | polyvinylchloride PVC | elektrisch isolatiemateriaal, aan- en afvoerpijpen, vloerbedekking, regenjassen, speelgoed, grammofoonplaten, magneetbanden, film |
| $CH_2 = CH - CN$ | acrylonitril | polyacrylonitril | dekens, tapijten, kleding |
| $CH_2 = CH - C_6H_5$ | styreen | polystyreen | isolatiemateriaal (piepschuim) |
| $CH_2 = CH - CO_2CH_3$ | methylacrylaat | poly(methylacrylaat) | bestanddeel van latex verven |
| $CH_2 = C(CH_3) - CO_2CH_3$ | methylmethacrylaat | poly(methylmethacrylaat) | plexiglas, vervangingsmiddel voor glas |
| $CH_2 = CH - O - CO - CH_3$ | vinylacetaat | polyvinylacetaat | water-oplosbare lijmen, bestanddeel van latex verven |

veranderd. Tabel 4.3 geeft een indruk van de toepassingsmogelijkheden van een aantal additiepolymeren.

## 4.8 Structuur en eigenschappen van polymeren

Wanneer propeen wordt gepolymeriseerd zonder speciale katalysator, dan ontstaan polypropeenketens waaraan de methylgroepen op een onregelmatige wijze langs de keten georiënteerd zijn, het atactisch polypropeen. Het is ook mogelijk met gebruik van speciale katalysatoren het polymerisatieproces zodanig te sturen dat de methylgroepen wel regelmatig langs de ketens georiënteerd zijn en dit is het geval bij isotactisch en syndiotactisch polypropeen. In

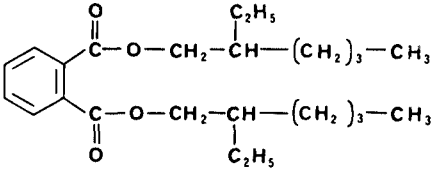
isotactisch polypropeen liggen de methylgroepen aan één kant van de keten en in syndiotactisch polypropeen zijn de methylgroepen om en om langs de keten gerangschikt.




atactisch isotactisch syndiotactisch

Het verschil in fysische eigenschappen tussen de verschillende configuraties kan aanzienlijk zijn. Om de gunstige intermoleculaire interacties zoveel mogelijk te bevorderen gaan polymeerketens met een regelmatige structuur in vaste toestand bij voorkeur op geordende wijze langs elkaar liggen, waarbij kristallijne gebieden kunnen ontstaan. Deze geordende oriëntatie van de ketens ten opzichte van elkaar is een belangrijke voorwaarde om goede sterke vezels te verkrijgen. Regelmatig opgebouwde polymeren hebben doorgaans hogere smeltpunten en zijn slechter oplosbaar in de meeste oplosmiddelen dan de ongeordende, amorfe polymeren. Wanneer een polymeerketen ongeordend is en grote zijgroepen bevat, dan kunnen de ketens moeilijk een kristalrooster vormen en ontstaat in vaste toestand een glasachtige structuur. Een voorbeeld van een dergelijk polymeer is poly(methylmethacrylaat) dat bekend staat als Plexiglas.

Polyvinylchloride is een atactisch polymeer dat van zichzelf een relatief broze, glasachtige structuur heeft. De eigenschappen van dit materiaal kunnen echter aanmerkelijk verbeterd worden door toevoeging van *weekmakers*. Deze maken het polymeer zachter en elastischer, waardoor het beter verwerkbaar wordt. Weekmakers zijn relatief laag moleculaire stoffen, zoals esters van ftaalzuur.

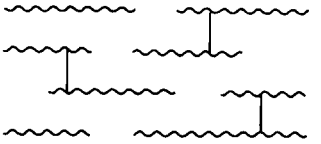



DOP, een veel toegepaste weekmaker voor PVC

Op basis van hun fysische eigenschappen kunnen polymeren onderscheiden worden in drie typen: (1) de *elastomeren* met rubberachtige, elastische eigenschappen; (2) de *thermoplasten* die bij verwarmen zacht worden en daar-

door gemakkelijk in een geschikte vorm gegoten kunnen worden en (3) de *thermoharders* die bij verwarmen irreversibel verharden.

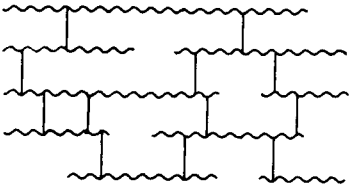
Elastomeren en thermoplasten hebben weinig of geen verknopingen tussen de polymeerketens.



polymeerketens in elastomeren en thermoplasten

Het aantal verknopingen bepaalt voor een belangrijk gedeelte de fysische eigenschappen van een polymeer, doordat hiermee de gemiddelde ketenlengte en de bewegingsmogelijkheden van de ketens ten opzichte van elkaar wordt vastgelegd. Wanneer een materiaal veel verknopingen bevat, dan is het vaak hard en niet oplosbaar in de meeste oplosmiddelen.

Thermoharders vormen tijdens het hardingsproces bij temperatuursverhoging irreversibel verknopingen tussen de polymeerketens.

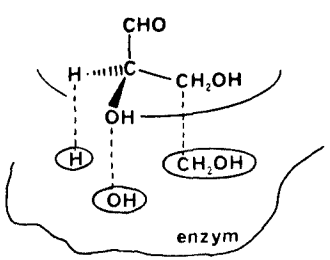


polymeerketens in thermoharders

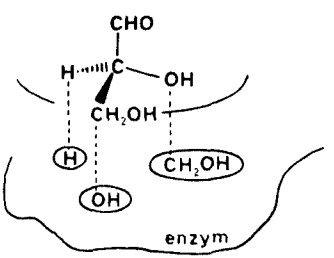
Dubbele bindingen zijn niet absoluut noodzakelijk om een polymeer elastomere eigenschappen te geven. In principe kan elk amorf polymeer omgezet worden in een elastomeer door beperkte verknoping. Een van de nieuwere synthetische rubbers is een copolymeer (= polymeer gemaakt uit meer dan één soort monomeer) van etheen en propeen waaraan een klein beetje dieen is toegevoegd. Het dieen wordt toegevoegd om actieve allylplaatsen in de keten aan te brengen zodat verknoping kan optreden. Het voordeel van een polymeer dat op een dergelijke wijze is verkregen is dat het minder dubbele bindingen bevat dan natuurlijk rubber, waardoor het beter bestand is tegen oxidatie en de daarmee gepaard gaande veroudering.

# 5 Stereochemie I

Natuurprodukten zoals suikers, eiwitten, vetten en nucleïnezuren zijn asymmetrische moleculen, d.w.z. de ruimtelijke oriëntatie van de verschillende groepen in deze moleculen is zodanig dat deze moleculen niet met hun spiegelbeeld tot dekking te brengen zijn. De asymmetrie is in veel gevallen van bepalende invloed op de reacties waarbij deze moleculen in hun biologische omgeving betrokken zijn. Voor bijna alle activiteiten van een organisme zijn chemische omzettingen nodig die gekatalyseerd worden door enzymen. Enzymen zijn eiwitten die vaak een verbluffende selectiviteit vertonen voor de verbindingen waarvan ze een omzetting katalyseren. Voor een groot deel berust deze selectiviteit op de ruimtelijke structuur van zowel de om te zetten stof als van het enzym. Deze ruimtelijke structuren zijn zodanig dat alleen de juiste moleculen samen een goed passend complex kunnen vormen waarbij de chemische omzetting efficiënt kan verlopen. In veel gevallen gaat de selectiviteit zo ver, dat een goed complex met het enzym alleen met één vorm van het asymmetrische molecuul gevormd kan worden, maar niet met het spiegelbeeld van dit molecuul. Deze situatie is vergelijkbaar met het aantrekken van een handschoen. De asymmetrische linkerhandschoen past alleen aan de asymmetrische linkerhand en niet aan de spiegelbeeldige rechterhand. De gevoeligheid van natuurlijke processen voor de ruimtelijke bouw van moleculen maakt het noodzakelijk ruime aandacht aan de stereochemie te schenken.




*R*-glyceraldehyde
gunstig




*S*-glyceraldehyde
ongunstig

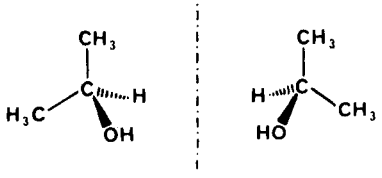
## 5.1 Stereo-isomerie

Twee verbindingen die niet aan elkaar gelijk zijn maar wel dezelfde brutoformule hebben worden *isomeren* genoemd. Deze isomeren kunnen in twee groepen worden ingedeeld. Isomeren waarbij de atomen op verschillende wijze aan elkaar gebonden zijn worden *structuurisomeren* genoemd. Zo zijn bijvoorbeeld 2-methylpropaan en *n*-butaan structuurisomeren van elkaar. Ver-

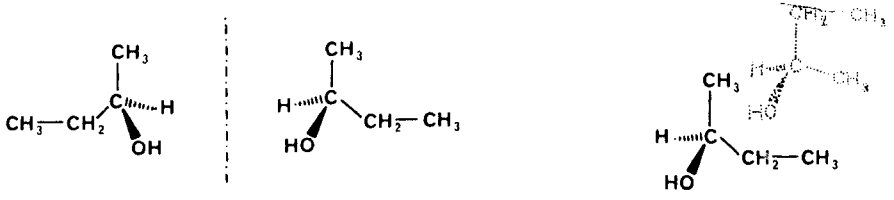
bindingen die wel hetzelfde koolstofskelet hebben maar waarbij de rangschikking van de atomen in de ruimte verschillend is, worden *stereo-isomeren* genoemd. Om een eenduidige beschrijving van de chemie van stereo-isomeren te kunnen geven zijn een aantal definities en conventies noodzakelijk. In dit hoofdstuk wordt volstaan met de introductie van de begrippen chirale verbinding, enantiomeren, optische rotatie, racemaat en *R*,*S*-nomenclatuur. De stereochemie van moleculen met meerdere asymmetrische koolstofatomen en de stereochemie van reacties met chirale moleculen zullen in hoofdstuk 10 aan de orde komen.

## 5.2 Symmetrie en enantiomeren

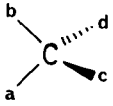
Een tetraëdrisch koolstofatoom met twee of meer gelijke substituenten heeft een vlak van symmetrie. Een dergelijk molecuul is dus symmetrisch en het spiegelbeeld is gelijk aan het originele molecuul. Een voorbeeld van zo'n molecuul is 2-propanol. De twee moleculen in de tekening zijn elkaars spiegelbeeld maar het linker molecuul is zo te draaien dat alle groepen ervan samenvallen met die van het rechter molecuul. Deze moleculen zijn dus identiek.




Een dergelijke bewerking is niet meer uit te voeren als het koolstofatoom gesubstitueerd is met vier verschillende substituenten zoals het geval is in 2-butanol. Dit molecuul heeft geen vlak van symmetrie en het kan niet tot dekking gebracht worden met zijn spiegelbeeld.

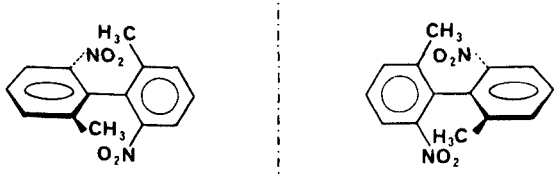



Als het linker molecuul 180° gedraaid wordt rond een as loodrecht op het vlak van het papier, waarbij de methyl- en de ethylgroep zich in het vlak van het papier bewegen, dan vallen het waterstofatoom en de hydroxylgroep wel samen met dezelfde groepen van het rechtermolecuul maar de methyl- en ethylgroepen niet. Het molecuul 2-butanol is dus asymmetrisch en wordt een *chiraal* molecuul genoemd. Van een chiraal molecuul bestaan twee stereo-isomeren, die **enantiomeren** (of spiegelbeeldisomeren) van elkaar zijn. De meeste chirale moleculen (maar niet alle) kunnen gemakkelijk herkend worden omdat ze meestal één of meer **asymmetrische koolstofatomen** bezitten; dit zijn koolstofatomen waaraan vier verschillende substituenten gebonden zijn.

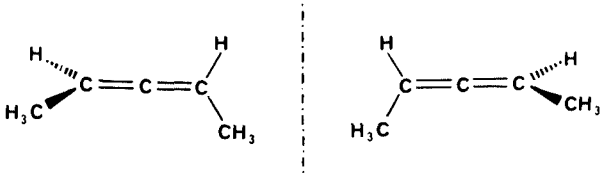



asymmetrisch koolstofatoom

Een molecuul kan ook chiraal zijn zonder dat er een asymmetrische koolstofatoom in voorkomt. Karakteristieke voorbeelden van dit soort moleculen zijn bifenylen met grote groepen op de *ortho*-plaatsen. De grote groepen verhinderen vrije rotatie rond de centrale enkelvoudige binding waardoor deze moleculen niet meer met hun spiegelbeeld tot dekking te brengen zijn.




chiraliteit in een bifenyl




chiraliteit in een alleen

Ook allenen kunnen chiraal zijn als het alleenskelet aan weerskanten twee verschillende substituenten bevat.

In *enantiomeren* zijn de atomen of groepen op dezelfde wijze aan elkaar gebonden, het enige verschil is de spiegelbeeldige oriëntatie van de groepen in de ruimte. De meeste eigenschappen van enantiomeren zijn dan ook gelijk. Ze hebben hetzelfde kookpunt, hetzelfde smeltpunt en dezelfde oplosbaarheid in diverse oplosmiddelen. Ook in reacties met symmetrische reagentia treedt geen onderscheid op. Enantiomeren onderscheiden zich echter wel in interacties met andere chirale verbindingen, zoals enzymen. Ook de interactie van enantiomeren met gepolariseerd licht is verschillend en hiervan kan gebruik gemaakt worden om enantiomeren van elkaar te onderscheiden.

Gepolariseerd licht wordt verkregen door normaal licht door een polarisator (een nicolprisma) te sturen (fig. 5.1). Normaal licht is op te vatten als een elektromagnetische golf die trilt in alle richtingen loodrecht op de voortplantingsrichting. Bij gepolariseerd licht trillen de lichtgolven slechts in één vlak, loodrecht op de voortplantingsrichting. Wanneer nu gepolariseerd licht door een oplossing wordt gestuurd waarin zich één van de enantiomeren van een chirale verbinding bevindt, dan wordt de polarisatierichting over een zekere hoek $\alpha$ gedraaid (geroteerd). De mate waarin het vlak van het gepolariseerde licht wordt gedraaid is evenredig met het aantal moleculen dat het licht op zijn weg tegenkomt. De concentratie van de verbinding en de lengte van de testbuis zijn dus van invloed op de gemeten rotatie $\alpha$. De optische rotatie van

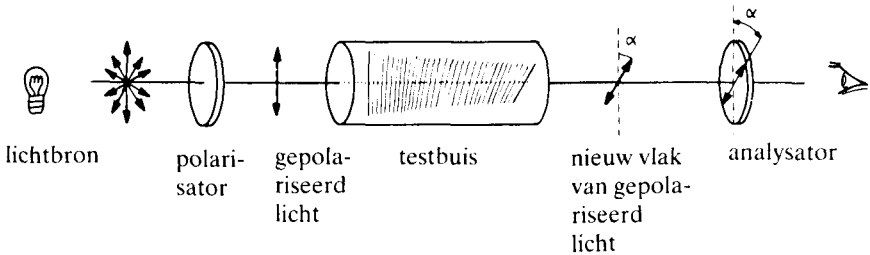



Fig. 5.1. Schematische weergave van een polarimeter.

een enantiomeer is bovendien nog afhankelijk van de golflengte van het gebruikte licht. De *specifieke rotatie* $[\alpha]_D^{20}$ wordt gevonden door de rotatie te meten bij 20 °C met behulp van licht van de D-lijn van natrium en uit de verkregen waarde de concentratie en de lengte van de meetcel te elimineren met behulp van de volgende vergelijking:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\text{waargenomen rotatie in graden}}{(\text{concentratie in g/ml}) \times (\text{lengte van de meetcel in dm})}$$

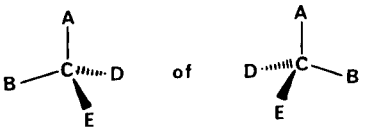
De specifieke rotatie $[\alpha]_D^{20}$ is karakteristiek voor een bepaalde chirale verbinding. Enantiomeren hebben eenzelfde specifieke rotatie maar een tegengestelde draairichting. Wordt het vlak van gepolariseerd licht naar rechts (met de klok mee) gedraaid wanneer we kijken in de richting waar het licht vandaan komt, dan wordt de verbinding die dit veroorzaakt **rechtsdraaiend** genoemd. Dit wordt aangegeven met een (+) voor de naam van de verbinding. Wordt het vlak van gepolariseerd licht vanuit de waarnemer gezien naar links (tegen de klok in) gedraaid, dan wordt de verbinding die dit veroorzaakt **linksdraaiend** genoemd. Dit wordt aangegeven met een (−) voor de naam van de verbinding. Dus chirale verbindingen die in staat zijn het vlak van gepolariseerd licht over een zekere hoek te draaien vertonen optische activiteit en worden daarom optisch actieve verbindingen genoemd. Tengevolge van hun verschil in optisch gedrag worden enantiomeren ook wel aangeduid met de term optische **isomeren**. Een mengsel van gelijke hoeveelheden van twee enantiomeren wordt een *racemisch mengsel* of een *racemaat* genoemd. De optische activiteit van een racemaat is nul omdat de rotaties van de beide enantiomeren elkaar opheffen.

## 5.3 Configuratie van enantiomeren

De wijze waarop atomen of atoomgroepen rond een asymmetrisch koolstofatoom zijn gerangschikt wordt aangeduid met de term **configuratie**. Enantiomeren hebben dus configuraties die elkaars spiegelbeeld zijn. In de vorige paragraaf hebben we gezien dat het teken van de optische rotatie bij twee enantiomeren tegengesteld is, maar er bestaat geen directe relatie tussen het teken van de optische rotatie en de absolute configuratie van een enantiomeer. Daardoor is het niet mogelijk om te zeggen welke configuratie er bijvoorbeeld

hoort bij het rechtsdraaiende enantiomeer van een bepaalde verbinding X: configuratie I dan wel configuratie II.

verbinding X
rotatie +




?

I II

Wel is het zo dat als op de één of andere wijze is vastgesteld dat de rechtsdraaiende enantiomeer van X bijvoorbeeld configuratie II heeft, hieruit automatisch volgt dat de linksdraaiende enantiomeer configuratie I heeft.

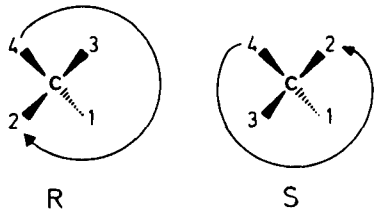
Voor het weergeven van de configuratie van verschillende chirale verbindingen is het noodzakelijk om configuraties op een standaardmanier te benoemen. Tegenwoordig wordt hiervoor de algemeen toepasbare *R*,*S*-nomenclatuur, opgesteld door Cahn, Ingold en Prelog (C.I.P.-regels), gebruikt. Bij natuurprodukten zoals suikers en aminozuren wordt echter ook nog vaak de eerder door Fischer ontwikkelde, D,L-nomenclatuur gebruikt. In dit boek zullen de C.I.P.-regels gehanteerd worden, maar bij de suikers en aminozuren zullen ter plaatse kort de conventies van de D,L-nomenclatuur uitgelegd worden (zie § 11.1.1).

De C.I.P.-regels voor de benoeming van de configuratie van asymmetrische koolstofatomen worden hierna kort samengevat.

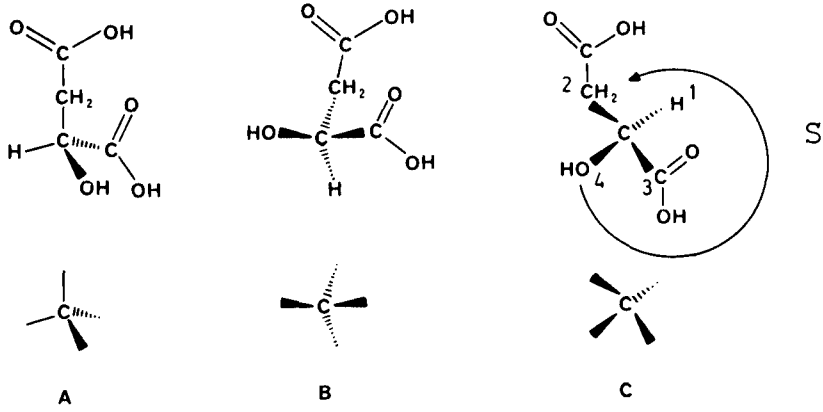
1. De vier atomen die direct aan het asymmetrische koolstofatoom zijn gebonden, moeten worden gerangschikt naar afnemend atoomnummer. Het atoom met het hoogste atoomnummer krijgt daarbij rangnummer 4. Het atoom met het daarop volgende lagere atoomnummer krijgt rangnummer 3, enz. Als twee atomen die direct aan het asymmetrische koolstofatoom gebonden zijn gelijk zijn, dan wordt gekeken naar het volgende atoom in de beide ketens; zijn deze ook gelijk dan wordt gekeken naar de daaropvolgende atomen, enz. Dubbele bindingen tellen als twee enkele bindingen: een $-CH=CH_2$-groep heeft daarom een hoger rangnummer dan een $-CH_2CH_3$-groep omdat de eerste groep gelezen moet worden als een $-\underset{\underset{C}{|}}{CH}-\underset{\underset{C}{|}}{CH_2}$-groep.

2. Als de rangnummers van de vier groepen aan het asymmetrische koolstofatoom zijn vastgesteld, dan wordt het asymmetrische koolstofatoom zo gedraaid dat de groep met het laagste rangnummer (dus met rangnummer 1) naar achteren wijst. De drie andere atomen wijzen dan naar de kijker toe. Deze situatie wordt vaak vergeleken met een stuurwiel; de stuurkolom heeft rangnr. 1, de drie spaken hebben de rangnrs. 2, 3 en 4.

3. Neemt in bovengenoemde situatie de volgorde van de rangnummers af van $4 \rightarrow 3 \rightarrow 2$ met de wijzers van de klok mee dan wordt de configuratie aangeduid met de letter *R* (rectus = rechts). Neemt de volgorde van de rangnummers af tegen de wijzers van de klok in, dan wordt de configuratie aangeduid met de letter *S* (sinister = links).



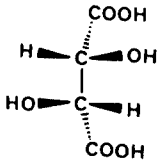

Structuren waaraan een configuratie *R* of *S* toegekend moet worden, staan niet altijd in de goede oriëntatie getekend om de configuratie direkt te kunnen toekennen. Er zijn namelijk een aantal verschillende manieren om driedimensionale structuurformules te tekenen. De figuren A, B en C zijn daar voorbeelden van voor het molecuul appelzuur. De bepaling van de rangnummers van de groepen in appelzuur is op zich niet lastig. Het is duidelijk dat zuurstof het hoogste rangnummer (4) en waterstof het laagste rangnummer (1) krijgt.




De beide koolstofatomen zijn gelijk, maar kijken we naar de atomen die een plaats verderop in de ketens aan deze koolstofatomen zijn gebonden dan zijn dat voor de – $CH_2COOH$-groep 1× koolstof en 2× waterstof en voor de – COOH-groep 3× zuurstof. Zuurstof heeft een hoger atoomnummer dan koolstof dus de – COOH-groep krijgt een hoger rangnummer dan de – $CH_2$-COOH-groep. Om nu de *R*- of *S*-configuratie te kunnen benoemen, moeten de structuren A en B eerst nog gedraaid worden tot structuur C, de structuur waar de groep met het laagste rangnummer (het waterstofatoom) naar achteren wijst. Bij deze bewerking moet er goed op gelet worden dat niet per ongeluk groepen van plaats verwisselen. Uit de rangnummervolgorde van de substituenten in structuur C volgt dat de getekende enantiomeer van appelzuur de *S*-configuratie heeft.

Het teken van de optische rotatie van een bepaald enantiomeer kan eenvoudig met behulp van een polarimeter worden vastgesteld. Geheel onduidelijk is dan echter of de verbinding met bijvoorbeeld de (+)-rotatie een *R*- dan wel een *S*-configuratie heeft. Het is niet gemakkelijk de absolute configuratie (*R* of *S*) van een verbinding vast te stellen. Pas in 1951 is dit voor de eerste keer ge-

lukt met behulp van röntgendiffractie door Bijvoet en medewerkers voor het natrium-rubidium-zout van (+)-wijnsteenzuur. Deze verbinding kon daarna eenduidig in verschillende andere chirale verbindingen worden omgezet zodat daarmee ook voor deze verbindingen de absolute configuratie vastgesteld kon worden.




2*R*,3*R*-wijnsteenzuur

Röntgendiffractie is naast enkele andere spectroscopische technieken nog steeds het belangrijkste hulpmiddel om de absolute configuratie van een chirale verbinding vast te stellen.

## 5.4 Conformatie

In hoofdstuk 2 werd reeds vermeld dat de waterstofatomen in ethaan verschillende standen ten opzichte van elkaar kunnen innemen. Deze standen worden aangeduid met de term *conformaties*.

Conformaties van een verbinding kunnen door rotatie rond enkelvoudige bindingen in elkaar overgaan. Van het in principe oneindige aantal conformaties van ethaan zijn alleen de **staggered** en **eclipsed** conformatie nader gedefinieerd. In de staggered conformatie van ethaan staan alle C—H-bindingen op de grootste afstand van elkaar en deze conformatie heeft daarom de laagste energie. Rotatie rond de koolstof-koolstof-binding verhoogt de energie van ethaan tot het maximum van de eclipsed conformatie. In deze conformatie is de afstoting van de koolstof-waterstof-bindingselektronen het grootst omdat de bindingen in deze conformatie het dichtst bij elkaar liggen. Het energieprofiel

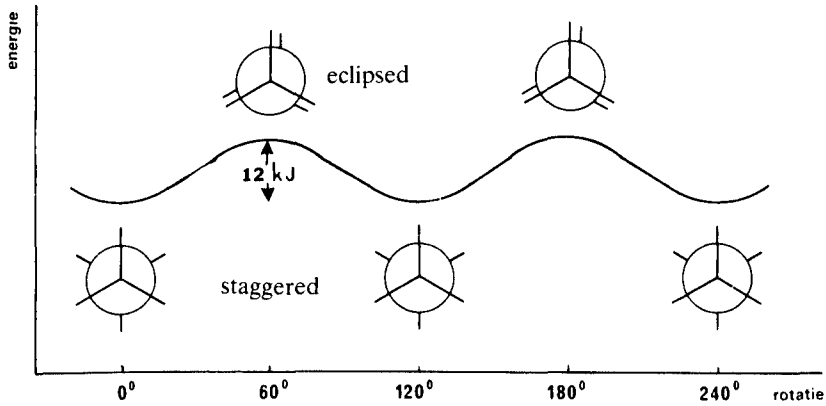
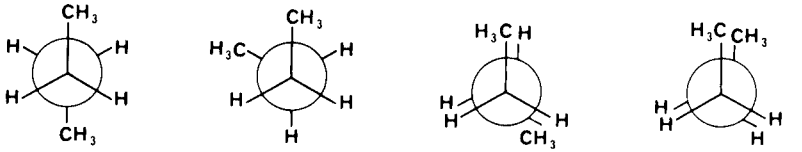



Fig. 5.2. Energiediagram van de rotatie rond de C—C-binding in ethaan.

van de rotatie rond de koolstof-koolstof-binding in ethaan is weergegeven in figuur 5.2.

Er bestaat in ethaan een geringe rotatiebarrière van 12 kJ/mol. Bij kamertemperatuur wordt een dergelijke lage energiebarrière gemakkelijk overwonnen en daarom is er bij kamertemperatuur sprake van een vrije rotatie rond de koolstof-koolstof-binding.

In propaan bestaat eenzelfde type rotatiebarriere met een iets hogere energie (13 kJ/mol); dit duidt er op dat de H,$CH_3$ eclipsed interactie iets groter is dan de H,H eclipsed interactie. In butaan is de situatie wat ingewikkelder. Bij rotatie rond de $C_2-C_3$-binding in butaan zijn niet alle staggered en eclipsed situaties gelijk, zoals dat in ethaan en propaan het geval is. In de staggered conformaties kunnen de methylgroepen onder een hoek van 60° (gauche) of 180° (anti) ten opzichte van elkaar staan en in de eclipsed conformaties kunnen $CH_3$,$CH_3$ en H,$CH_3$, eclipsed situaties onderscheiden worden.



staggered anti — staggered gauche — eclipsed H,$CH_3$ — eclipsed $CH_3$,$CH_3$

Uit het energiediagram in figuur 5.3 blijkt dat de grootste afstoting optreedt als de twee methylgroepen in een eclipsed conformatie samenvallen. Er is dan sprake van een aanzienlijk sterische hindering. Ook het energieverschil tussen

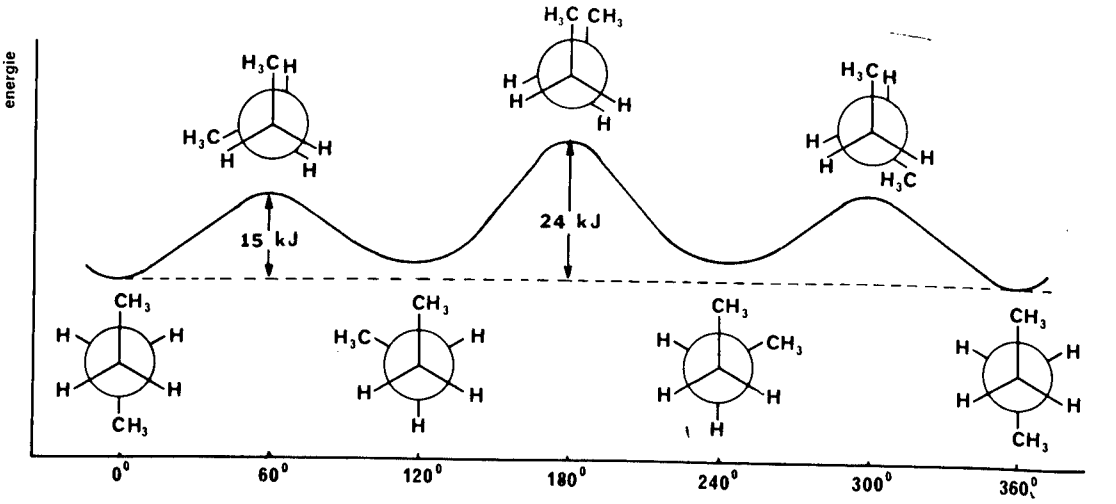
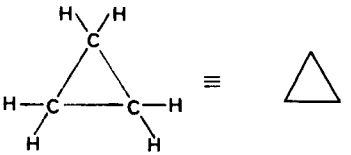



Fig. 5.3. Energiediagram van de rotatie rond de centrale C—C-binding in butaan.

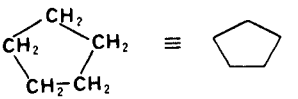
de anti en de gauche conformatie geeft aan dat de sterische hindering toeneemt als de methylgroepen dichter bij elkaar staan.

## 5.5 Cycloalkanen

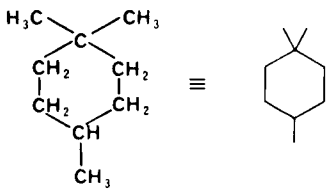
Een cycloalkaan is een koolwaterstof waarbij de $sp^3$-gehybridiseerde koolstofatomen in een ringstructuur zitten. Een cycloalkaan wordt benoemd door het voorvoegsel *cyclo-* voor de naam van het alkaan te plaatsen. Bevatten de ringen substituenten dan wordt de plaats daarvan aangegeven door middel van een nummering die begint bij het meest gesubstitueerde koolstofatoom.



cyclopropaan

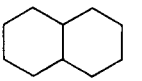


cyclopentaan



1,1,4-trimethylcyclohexaan

spiro[4,4]nonaan



decaline

bicyclo[2,2,1]heptaan

bicyclo[3,1,1]heptaan

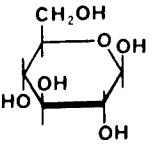
De structuurformules van cycloalkanen worden, ter bevordering van de overzichtelijkheid, meestal weergegeven door de middel van veelhoeken. Als in een dergelijke figuur geen verdere aanduiding voorkomt, dan stelt elk snijpunt van lijnen of het eindpunt van een lijn een verzadigd koolstofatoom voor.

Wanneer een cycloalkaan meerdere ringen bevat, dan kunnen deze ringen een, twee of meer koolstofatomen gemeenschappelijk hebben. Twee ringen die één koolstofatoom gemeenschappelijk hebben worden *spiro*-verbindingen genoemd. Bij de naamgeving wordt het aantal koolstofatomen van de afzonderlijke ringen tussen haken aangegeven; het spiro-koolstofatoom wordt daarbij niet meegeteld. Als twee ringen twee koolstofatomen gemeenschappelijk hebben spreekt men van een *gecondenseerd* ringsysteem. Een voorbeeld daarvan is decaline. Wanneer twee ringen meer dan twee koolstofatomen gemeenschappelijk hebben dan ontstaat een *gebrugd* ringsysteem. Het aantal koolstofatomen van de ketens tussen de bruggehoofdkoolstofatomen wordt bij de naamgeving tussen haken aangegeven.

Als een of meer koolstofatomen in een cycloalkaan worden vervangen door andere atomen ontstaat een heterocyclisch ringsysteem. Heterocyclische ringsystemen zoals die van tetrahydropyraan en tetrahydrofuraan komen voor in suikers en bepalen daar mede de eigenschappen van deze verbindingen.

tetrahydropyraan

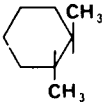
tetrahydrofuraan

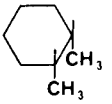



de tetrahydropyraanstructuur van glucose

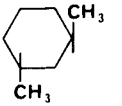
## 5.6 Geometrische isomerie in cycloalkanen

Twee substituenten kunnen aan een cycloalkaanring aan dezelfde kant of aan tegenovergestelde kanten van de ring zitten. Men spreekt dan respectievelijk van een *cis*- of *trans*-gesubstitueerd cycloalkaan.



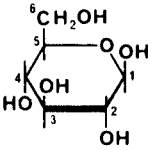




*trans*- en *cis*-1,2,-dimethylcyclohexaan

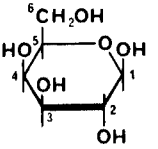



*trans*-1,3-dimethylcyclohexaan

In een ringstructuur is geen volledige vrije draaibaarheid rond de enkelvoudige bindingen mogelijk zonder de ring te breken. Dit betekent dat de *cis*- en *trans*-verbindingen niet zonder meer in elkaar over kunnen gaan en dit zijn dus twee verschillende verbindingen. Deze twee verbindingen zijn *geometrische isomeren* van elkaar.




glucose

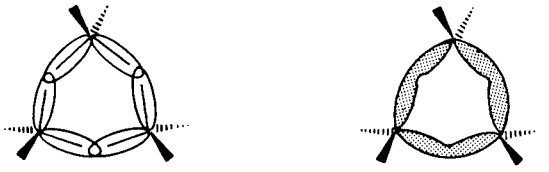



galactose

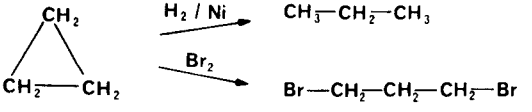
In de cyclische structuur van glucose zijn alle naburige groepen steeds *trans* ten opzichte van elkaar geplaatst. Galactose heeft een andere configuratie op koolstofatoom 4. Dit heeft tot gevolg dat de groepen aan de koolstofatomen 3, 4 en 5 nu *cis* ten opzichte van elkaar staan. We hebben hier dus te maken met een andere verbinding met andere chemische en fysische eigenschappen dan die van glucose. Dit uit zich bijvoorbeeld in de smaak van glucose die zoeter is dan die van galactose.

## 5.7 De vorm en eigenschappen van cycloalkanen

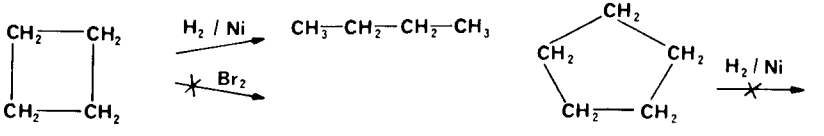
Het kleinst mogelijke cycloalkaan is cyclopropaan. De koolstofatomen vormen een driering en liggen daardoor uiteraard in één vlak. De waterstofatomen aan de koolstofatomen van de driering zitten noodgedwongen in een eclipsed conformatie ten opzichte van elkaar. De bindingshoeken in de driering (60°) wijken aanzienlijk af van de normale bindingshoeken in een $sp^3$-gehybridiseerd koolstofatoom (109,5°). Dat betekent dat er in de driering geen normale lineaire orbitaaloverlap voor de koolstof-koolstof-bindingen mogelijk is. In plaats daarvan worden gebogen bindingen of 'banaan-bindingen' gevormd zoals in de volgende figuur is aangegeven.



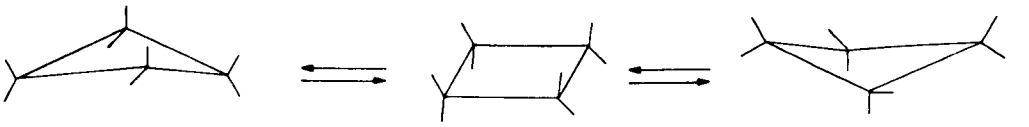
De verminderde mogelijkheid tot orbitaaloverlap heeft in cyclopropaan een zwakkere binding tussen de koolstofatomen tot gevolg. Het verlies in bindingsenergie dat hierdoor optreedt wordt meestal aangeduid met de term *hoekspanning*. De hoekspanning is er verantwoordelijk voor dat cyclopropaan nogal gemakkelijk reacties geeft waarbij de ring wordt opengebroken. Katalytische hydrogenering geeft bijvoorbeeld propaan en reactie met broom leidt onder milde omstandigheden tot 1,3-dibroompropaan.




In cyclobutaan is reeds minder te merken van de hoekspanning. Katalytische hydrogenering tot *n*-butaan is bij hogere temperatuur nog wel mogelijk maar behandeling met broom geeft geen ringopening meer. Wanneer de ring nog groter wordt, zoals in cyclopentaan, dan is ook katalytische hydrogenering niet meer mogelijk.

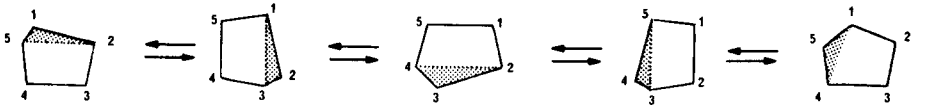



De ringstructuur van cyclobutaan is niet geheel vlak maar iets gevouwen. Dit komt omdat het molecuul eclipsed interacties tussen de waterstofatomen aan de ring zoveel mogelijk wil vermijden. De energiebarrière tussen de beide gevouwen conformaties is niet erg hoog zodat deze bij kamertemperatuur snel in elkaar overgaan.



gevouwen vlak gevouwen

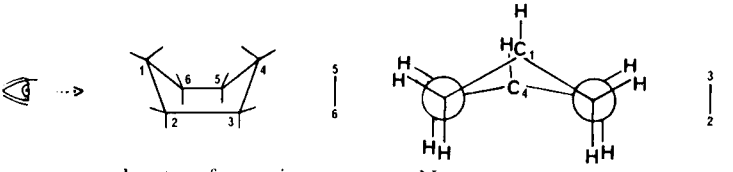
Ook de ringstructuur van cyclopentaan heeft een gevouwen conformatie. Om hier het aantal eclipsed interacties zo klein mogelijk te maken ligt één van de koolstofatomen uit het vlak van de andere vier. Dit koolstofatoom is niet steeds hetzelfde; naburige koolstofatomen nemen deze positie steeds over zodat de verbuiging van het molecuul op deze wijze de gehele ring rond loopt. Dit verschijnsel wordt *pseudorotatie* genoemd.



Cyclohexaan en de hogere cycloalkanen hebben eveneens een niet-vlakke conformatie. In een vlakke conformatie zou cyclohexaan naast ongunstige eclipsed interacties ook nog een ongunstige hoek van 120° moeten vormen tussen de koolstof-koolstof-bindingen. Er zijn voor cyclohexaan twee conformaties mogelijk waarin geen hoekspanning optreedt. In beide conformaties is het molecuul zo gevouwen dat de bindingshoeken ongeveer 109° zijn. Deze conformaties worden de *stoel*- en *boot*-conformatie genoemd.

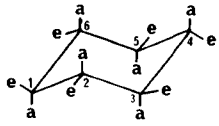
stoelconformatie bootconformatie

De bootconformatie heeft een hogere energie (29 kJ/mol) dan de stoelconformatie, omdat aan de $C_2-C_3$-binding en aan de $C_5-C_6$-binding de waterstofatomen eclipsed ten opzichte van elkaar staan. Ook de binnenste waterstofatomen aan de koolstofatomen 1 en 4 ondervinden sterische hinder van elkaar. De eclipsed interacties kunnen met een Newman-projectie van de bootconformatie duidelijk worden aangegeven.

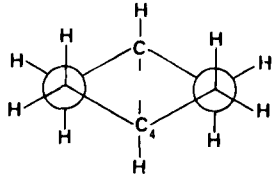


bootconformatie Newman-projectie

De stoelconformatie van cyclohexaan is het meest stabiel. Sterische hindering treedt hier niet op, want alle koolstof-waterstof-bindingen zitten in een gunstige staggered situatie. Dit is in de Newman-projectie van de stoelconformatie duidelijk te zien.

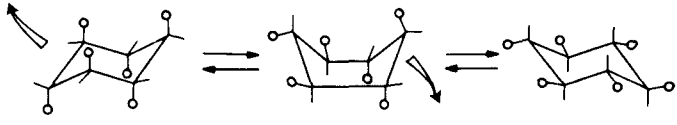


stoelconformatie



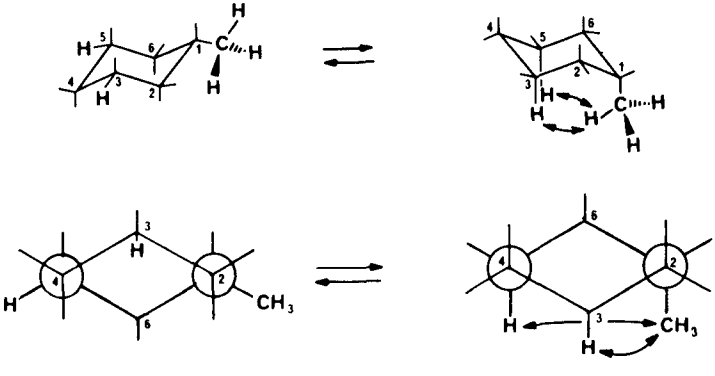
Newman-projectie

Van de twaalf koolstof-waterstof-bindingen in de stoelconformatie van cyclohexaan staan er zes loodrecht op de ring; deze bindingen worden de *axiale* bindingen genoemd. Drie axiale bindingen wijzen naar boven en drie naar beneden. De andere zes koolstof-waterstof-bindingen liggen min of meer in het vlak van de ring en deze bindingen worden de *equatoriale* bindingen genoemd. Axiale en equatoriale bindingen kunnen in elkaar overgaan doordat de ene stoelconformatie in de andere kan overgaan. Deze conformatieverandering vindt plaats via de bootconformatie. Bij kamertemperatuur gaan deze conformatieveranderingen snel waardoor de waterstofatomen aan een cyclohexaanring bij deze temperatuur niet van elkaar te onderscheiden zijn.



stoel I boot stoel II

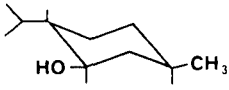
In methylcyclohexaan komt de methylgroep bij conformatieverandering in een sterisch andere situatie terecht. De equatoriale methylgroep in de linkerconformatie ondervindt slechts weinig sterische hinder van de naburige koolstof-waterstof-bindingen. Daarentegen ondervindt de axiale methylgroep in de rechter conformatie wel aanzienlijke sterische hinder van de naburige axiale waterstofatomen aan de koolstofatomen 3 en 5. Deze axiale waterstofatomen zijn op een afstand van drie koolstofatomen in de ring van de axiale substituent verwijderd. Deze interactie wordt daarom *1,3-diaxiale interactie* genoemd.



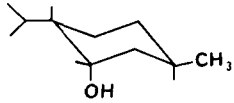
equatoriale methylgroep axiale methylgroep

De sterisch minder gunstige positie van een axiale methylgroep aan een cyclohexaanring wordt duidelijk geïllustreerd met behulp van Newman-projecties van de twee conformaties. De twee 1,3-diaxiale interacties die de axiale methylgroep heeft met de beide axiale waterstofatomen geven deze conformatie een hogere energie dan de conformatie met de equatoriale methylgroep. Daardoor ligt bij kamertemperatuur het evenwicht tussen deze twee conformaties duidelijk aan de kant van de conformatie met de equatoriale methylgroep. In het algemeen kan gesteld worden dat een gesubstitueerde cyclohexaanring een voorkeur heeft voor die conformatie waarin de substituent in de equatoriale positie zit. Deze voorkeur neemt toe naarmate de substituent groter wordt.

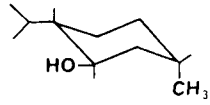
Van de vier in de natuur voorkomende stereo-isomeren van het monoterpeen menthol overheerst steeds die conformatie waarin de grote isopropylgroep in de equatoriale positie zit. Ook in neo-isomenthol is de conformatie met de grote isopropylgroep in een equatoriale positie en de beide kleinere groepen in de axiale posities het gunstigst.



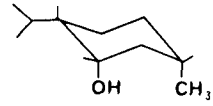

menthol




isomenthol

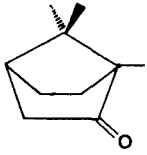



neomenthol

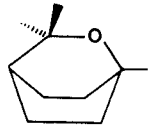



neo-isomenthol

De bootconformatie is zoals vermeld minder gunstig dan de stoelconformatie. Toch kan de bootconformatie voorkomen wanneer een zesring in deze conformatie gefixeerd wordt zoals in sommige gebrugde cycloalkanen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de natuurprodukten kamfer en cineol.

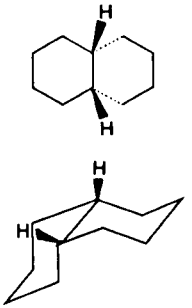



kamfer

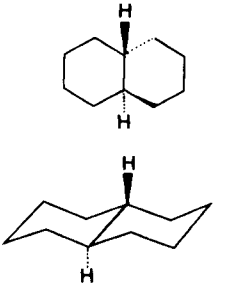



cineol

In gecondenseerde cyclohexaanringen kunnen de ringen op twee manieren aan elkaar gekoppeld zijn, namelijk *cis* of *trans*. De wijze van koppelen is bepalend voor de driedimensionale structuren van het molecuul. Dit komt duidelijk naar voren als we kijken naar de structuur van *cis*- en *trans*-decaline. In *cis*-decaline maken de cyclohexaanringen een hoek van ongeveer 90° met elkaar terwijl in *trans*-decaline de twee ringen min of meer in één vlak liggen.

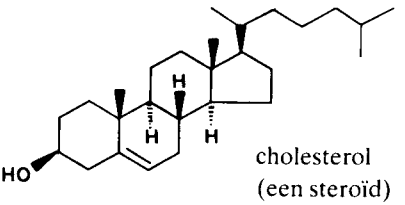



*cis*-decaline

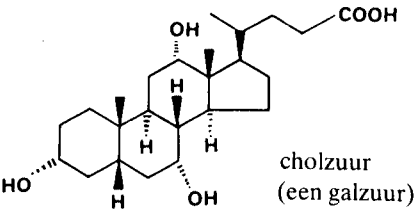



*trans*-decaline

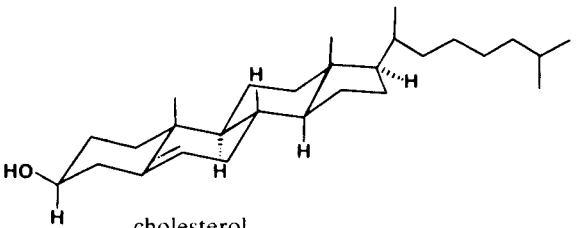
In *cis*-decaline is de linker cyclohexaanring aan de rechter ring gekoppeld door middel van twee bindingen die *cis* ten opzichte van elkaar staan (equatoriaal-axiaal-koppeling). In *trans*-decaline is de linker cyclohexaanring aan de rechter ring gekoppeld door middel van twee bindingen die *trans* ten opzichte van elkaar staan (equatoriaal-equatoriaal-koppeling). Beide typen ringverknoping kunnen we in natuurprodukten aantreffen. Dit zien we bijvoorbeeld in de fysiologisch belangrijke steroïden en galzuren waar meerdere van deze gecondenseerde ringen aan elkaar zijn gekoppeld.



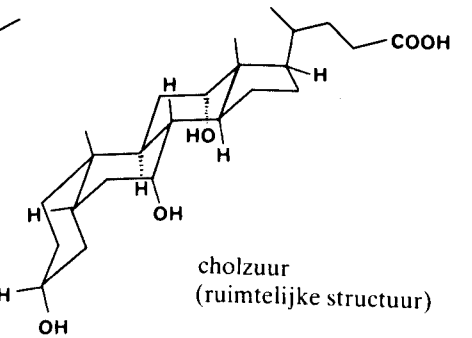

cholesterol
(een steroïd)




cholzuur
(een galzuur)




cholesterol
(ruimtelijke structuur)




cholzuur
(ruimtelijke structuur)

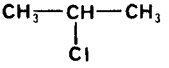
# 6 Halogeenalkanen – Nucleofiele substitutie en eliminatie

Halogeenalkanen worden niet veel aangetroffen in de natuur. In het laboratorium en in de industrie worden ze echter veel toegepast, voornamelijk als tussenprodukten bij de synthese van een grote verscheidenheid aan verbindingen. Daarnaast vindt een aantal halogeenalkanen toepassing als bestrijdingsmiddel en sommige worden gebruikt als brandvertragend middel.

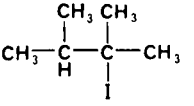
De belangrijkste reacties die halogeenalkanen kunnen ondergaan zijn de **nucleofiele substitutie** en de **eliminatiereactie**. In dit hoofdstuk zal ruime aandacht aan het mechanisme van deze veel voorkomende reacties besteed worden. Een goed inzicht in de principes waarop deze reactiemechanismen gebaseerd zijn zorgt ervoor dat er de nodige samenhang in de veelheid van organisch chemische reacties van dit type onderkend wordt. Daarbij komt dat substitutie- en eliminatiereacties zich niet alleen beperken tot de halogeenalkanen; ze komen ook voor bij talrijke andere verbindingen die een groep bevatten die gemakkelijk uit het molecuul kan vertrekken. Ook in een grote variëteit aan biologische processen zijn substitutie- en eliminatiereacties veel voorkomende reactietypen.

## 6.1 Nomenclatuur

In de IUPAC-nomenclatuur wordt de naam van een halogeenalkaan gevonden door het halogeenatoom te beschouwen als een substituent aan de alkaanketen. De plaats van het halogeenatoom wordt dan door een nummer aangegeven.




2-chloorpropaan




2-jood-2,3-dimethylbutaan

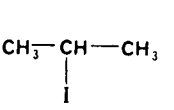
Eenvoudige halogeenalkanen worden vaak aangeduid als alkylderivaten van de halogeniden, bijvoorbeeld:



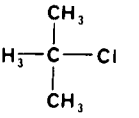

methylfluoride




ethylchloride




isopropyljodide

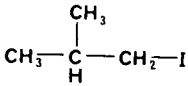



*tert*-butylchloride

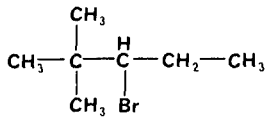
Andere veel voorkomende halogeenalkanen met triviale namen zijn:

| $CH_2Cl_2$ | $CHCl_3$ | $CHI_3$ | $CCl_4$ | $CF_2Cl_2$ | $\sim CF_2-CF_2-CF_2\sim$ |
|---|---|---|---|---|---|
| dichloormethaan (methyleenchloride) | chloroform | jodoform | tetra | freon | teflon |

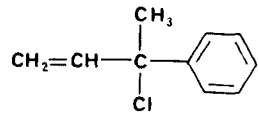
Bij de halogeenalkanen wordt vaak het begrip primair, secundair en tertiair halogeenalkaan gehanteerd. In een primair halogeenalkaan heeft het koolstofatoom dat het halogeen bevat twee waterstofatomen, in een secundair halogeenalkaan één waterstofatoom en in een tertiair halogeenalkaan heeft het halogeenbevattende koolstofatoom geen enkel waterstofatoom meer.



primair halogeenalkaan



secundair halogeenalkaan



tertiair halogeenalkaan

## 6.2 Fysische eigenschappen van halogeenalkanen

Halogeenalkanen hebben een hoger kookpunt dan de overeenkomstige alkanen vanwege hun hoger molecuulgewicht en hun grotere polariteit. Binnen een serie halogeenalkanen die dezelfde alkylrest bevatten neemt het kookpunt toe met toenemende grootte van het halogeenatoom; de fluorverbinding heeft dus het laagste kookpunt en de joodverbinding het hoogste.

Halogeenalkanen zijn niet oplosbaar in water omdat de halogeenatomen geen waterstofbruggen kunnen vormen met water. In een twee-fasensysteem bestaande uit een vloeibaar halogeenalkaan en water zal de onderste laag uit het halogeenalkaan bestaan, want de dichtheid van vloeibare halogeenalkanen is groter dan die van water; dit in tegenstelling tot de meeste andere organische vloeistoffen die lichter zijn dan water. Vanwege het betrekkelijk apolaire karakter van veel halogeenalkanen zijn het geschikte oplosmiddelen voor vetten en andere stoffen die slecht in water oplosbaar zijn. Trichloorethyleen ('tri', $ClCH = CCl_2$) en tetrachloorethyleen ($Cl_2C = CCl_2$) worden daarom veel toegepast als oplosmiddel bij de chemische reiniging (dry cleaning). Een voordeel daarbij is dat halogeenalkanen weinig brandbaar zijn omdat bij verhitting chloorradicalen ontstaan die als remmer in een eventueel verbrandingsproces optreden (een verbrandingsproces is een radicaalkettingreactie).

Tabel 6.1 geeft de namen, kookpunten en dichtheden van een aantal eenvoudige halogeenalkanen. In het algemeen zijn halogeenalkanen giftig en deze stoffen moeten dan ook met de nodige voorzichtigheid behandeld worden. De oplosmiddelen tetra en chloroform, bijvoorbeeld, veroorzaken leverbeschadigingen wanneer er gedurende lange tijd veel van ingeademd wordt. Daardoor verdween het gebruik van chloroform als narcosemiddel, als slijmoplossend middel in hoestdrankjes en als toevoegsel met een verfrissend effect in tand-

Tabel 6.1. Fysische eigenschappen van enkele halogeenalkanen.

| Naam | Formule | Kookpunt (°C) | Dichtheid (bij 20 °C, in g/ml) |
|---|---|---|---|
| methylchloride | $CH_3Cl$ | −24 | gas |
| methyleenchloride | $CH_2Cl_2$ | 40 | 1,34 |
| chloroform | $CHCl_3$ | 61 | 1,49 |
| tetra | $CCl_4$ | 77 | 1,60 |
| methylbromide | $CH_3Br$ | 5 | gas |
| methyljodide | $CH_3I$ | 43 | 2,28 |

pasta. In de landbouw zijn halogeenbevattende verbindingen veel toegepast als insekticide. Ook hier is het gebruik echter sterk teruggedrongen vanwege de nadelige effecten die deze verbindingen hebben op het milieu.

## *Reacties van halogeenalkanen*

### 6.3 De nucleofiele substitutie

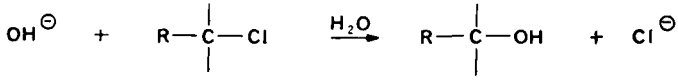
De nucleofiele substitutie is ongetwijfeld een van de belangrijkste reacties in de organische chemie. In een nucleofiele substitutiereactie wordt een vertrekkende groep $X^-$ in een molecuul vervangen door een nucleofiele groep $Nu^-$. De reactie kan als volgt worden weergegeven:

Een nucleofiel is een elektronenrijk deeltje dat in staat is een elektronenpaar te leveren om een nieuwe binding te vormen. De anionen $Cl^-$, $Br^-$, $I^-$, $CH_3S^-$ en $OH^-$ hebben vrije elektronenparen en kunnen dus optreden als nucleofielen. Ook niet geladen deeltjes zoals $H_2O$ en $NH_3$ kunnen als nucleofiel optreden, omdat ze in het bezit zijn van een vrij elektronenpaar.

De vertrekkende groep bij een nucleofiele substitutiereactie is altijd een deeltje dat gemakkelijk een bindingselektronenpaar kan opnemen en dan relatief stabiel is. Bij de halogeenalkanen kunnen de anionen $Cl^-$, $Br^-$ of $I^-$ als vertrekkende groep optreden. $F^-$ is veel minder stabiel omdat de negatieve lading veel minder goed over dit kleine atoom verdeeld kan worden en dat is de reden waarom dit anion niet gemakkelijk als vertrekkende groep optreedt.

Bij nucleofiele substitutiereacties kunnen in het algemeen *twee uiterste vormen* voor het reactiemechanisme worden onderscheiden: het **$S_N1$-mechanisme** en het **$S_N2$-mechanisme**. Welk type mechanisme in een bepaalde substitutiereactie de voorkeur heeft is afhankelijk van de *structuur* van het halogeenal-

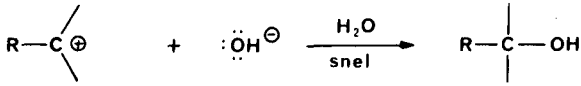
kaan, het *nucleofiel* dat gebruikt wordt en het *oplosmiddel* waarin de reactie wordt uitgevoerd. Het onderscheid tussen het $S_N1$-mechanisme en het $S_N2$-mechanisme kan het beste worden toegelicht aan de hand van de reactie van een alkylchloride met $OH^-$ als nucleofiel en water als oplosmiddel.




### 6.3.1 *Het $S_N1$-mechanisme*

Een nucleofiele substitutiereactie volgens een $S_N1$-mechanisme verloopt in twee stappen. In de eerste stap vindt een langzame dissociatie van het alkylchloride plaats, waarbij een carbokation en een chloride-ion gevormd worden:

In de tweede stap reageert het reactieve carbokation snel verder met een vrij elektronenpaar van het nucleofiel $OH^-$ (of eventueel van het oplosmiddel $H_2O$) waarbij een alcohol gevormd wordt:




De snelheid waarmee het halogeenalkaan in de alcohol wordt omgezet wordt volledig bepaald door de snelheid waarmee de langzaamste stap van het proces verloopt. In dit geval is dat de snelheid waarmee de koolstof-chloorbinding wordt verbroken en het carbokation gevormd wordt. De snelheid van deze reactiestap is alleen afhankelijk van de concentratie van het halogeenalkaan en niet van de concentratie van $OH^-$; immers $OH^-$ wordt pas gebruikt in de tweede, snelle stap van de reactie. De reactiesnelheid $S_1$, van een $S_N1$-reactie kan daarom als volgt uitgedrukt worden:

$S_1 = k_1\,[RCl]$ een reactie van de eerste orde; monomoleculair

Het energieverloop van een dergelijke reactie is weergegeven in figuur 6.1. De activeringsenergie $E_a^1$ voor de eerste stap is veel groter dan de activeringsenergie $E_a^2$ voor de tweede stap. Wanneer $E_a^1$ eenmaal is overwonnen kan de reactie snel verder gaan naar de alcohol.
De overgangstoestand ligt wat hoger in energie dan het intermediaire carbokation omdat in de overgangstoestand de reeds gedeeltelijk gevormde ladingen nog niet goed door interactie met oplosmiddelmoleculen gestabiliseerd worden (zie fig. 6.2).

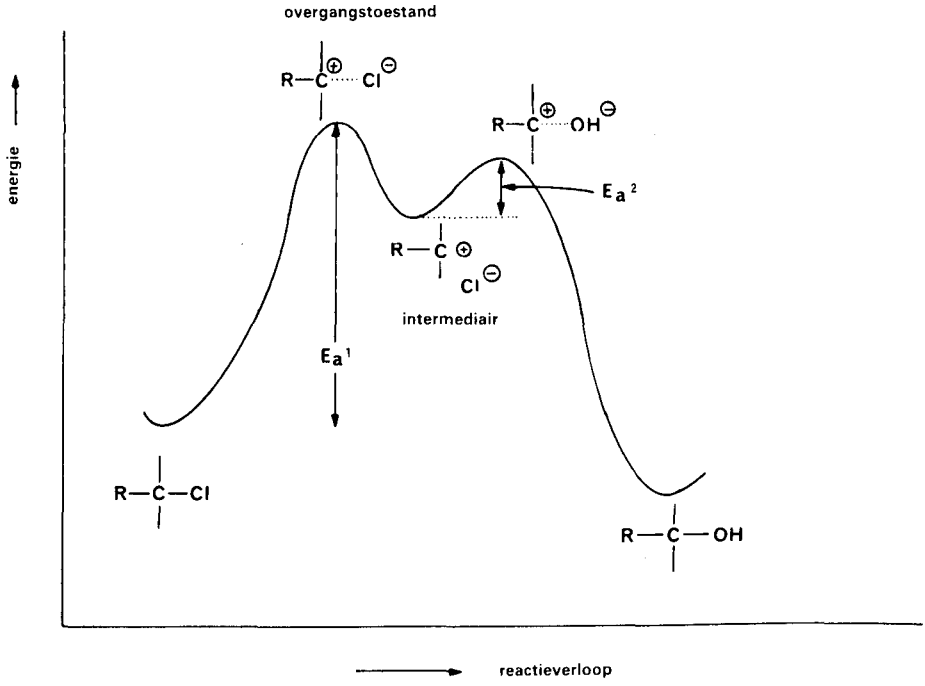



Fig. 6.1. Het energieverloop van de $S_N1$-reactie.

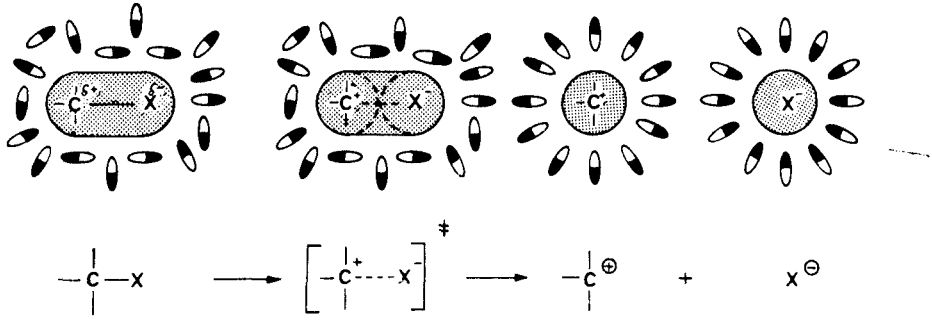
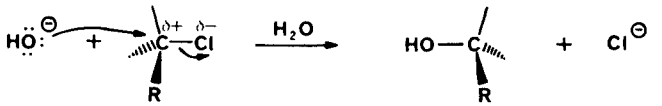



Fig. 6.2. Oplosmiddeloriëntatie tijdens de dissociatie van een halogeenalkaan.

Om een binding van een nucleofiel deeltje met het carbokation mogelijk te maken moeten de oplosmiddelmoleculen tussen het nucleofiel en het carbokation verdwijnen. Dit veroorzaakt de kleine stijging van energie die in het energieverloop van de tweede stap te zien is. We zien in het energiediagram dat bij de overgangstoestand van de eerste, snelheidsbepalende stap maar één deeltje is betrokken. Een dergelijke reactie heet een *monomoleculaire* reactie. In dit geval is er sprake van een **mono**moleculaire **n**ucleofiele **s**ubstitutie, afgekort als $S_N1$.

### 6.3.2 *Het $S_N2$-mechanisme*

Wanneer een nucleofiele substitutie verloopt volgens een $S_N2$-mechanisme, dan vindt de omzetting van halogeenalkaan naar produkt in één stap plaats. Aanval van een hydroxide-ion gaat gepaard met het gelijktijdig afsplitsen van het chloride-ion, d.w.z. een nieuwe binding wordt gevormd op hetzelfde moment als de bestaande binding verbroken wordt.




Bij een reactie die verloopt volgens een $S_N2$-mechanisme is de reactiesnelheid zowel afhankelijk van de concentratie van het alkylchloride als van het hydroxide-ion, in de snelheidsbepalende stap moet een hydroxide-ion botsen met een alkylchloride. De reactiesnelheid $S_2$ van de $S_N2$-reactie kan daarom als volgt uitgedrukt worden:

$S_2 = k_2 [RCl] . [OH^-]$ een reactie van de tweede orde; bimoleculair

Het energieverloop van de $S_N2$-reactie wordt weergegeven in figuur 6.3. Tijdens de $S_N2$-reactie wordt er dus geen intermediair gevormd, maar de reactie verloopt in één stap via een overgangstoestand waarin de komende en vertrek-

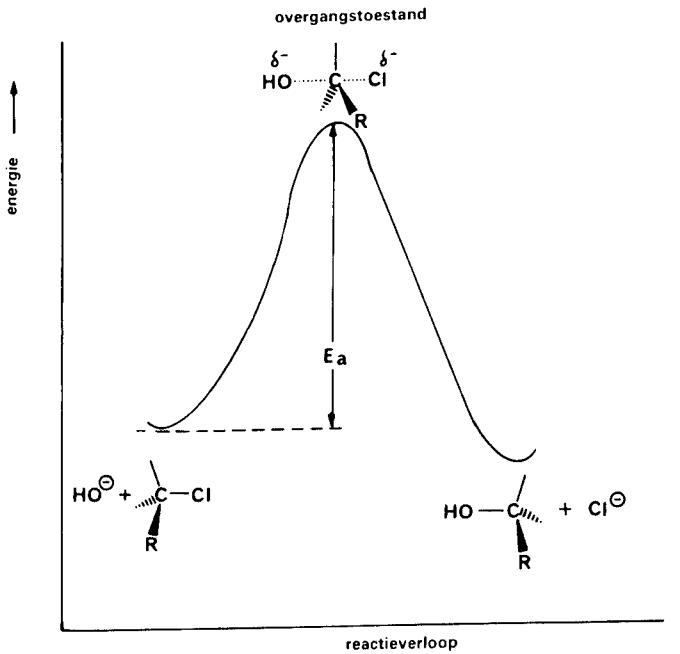
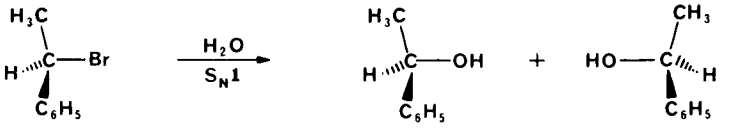



Fig. 6.3. Het energieverloop van de $S_N2$-reactie.

kende groep beide gedeeltelijk zijn gebonden. Bij de overgangstoestand zijn dus twee deeltjes betrokken en men spreekt daarom van een bimoleculaire nucleofiele substitutie, afgekort als $S_N2$.

## 6.4 De stereochemie van de nucleofiele substitutie

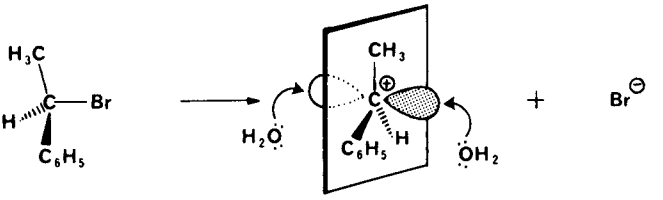
Wanneer een nucleofiele substitutiereactie wordt uitgevoerd met een optisch actieve verbinding dan maakt het verschil uit of de reactie via een $S_N1$- dan wel via een $S_N2$-mechanisme verloopt. Deze mechanismen geven namelijk stereochemisch verschillende eindprodukten. Bij de $S_N1$-substitutie van (*R*)-1-broom-1-fenylethaan in water bijvoorbeeld, ontstaat een mengsel van 50% (*R*)- en 50% (*S*)-1-hydroxy-1-fenylethaan (een racemisch mengsel).




50% 50%

(*R*)-1-broom-1-fenylethaan (*R*)-1-hydroxy-1-fenylethaan (*S*)-1-hydroxy-1-fenylethaan

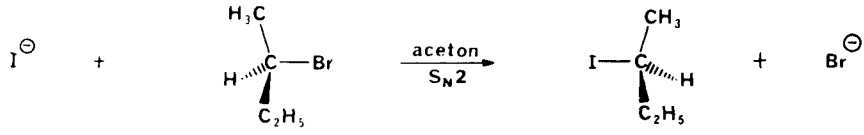
Het carbokation, dat als intermediair optreedt bij een reactie die verloopt volgens een $S_N1$-mechanisme, is $sp^2$-gehybridiseerd en heeft dus een vlak van symmetrie. De drie $sp^2$-orbitalen die de $\sigma$-bindingen vormen liggen in één vlak; de overblijvende 2p-orbitaal bevat geen elektronen en staat loodrecht op het vlak van de drie $sp^2$-orbitalen.




Water, dat als oplosmiddel en als nucleofiel aanwezig is, kan aan beide kanten op de lege 2p-orbitaal aanvallen. Daardoor onstaat er een racemisch mengsel van beide alcoholen. Wanneer dus een reactie uitvoerd wordt met één enantiomeer van een optisch actieve verbinding (*R* of *S*) dan zal een nucleofiele substitutie volgens een $S_N1$-mechanisme *racemisatie* geven. Soms zal deze racemisatie niet volledig verlopen, met name niet wanneer de vertrekkende groep als tegenion in de buurt van het carbokation blijft en daardoor één kant van het carbokation gedeeltelijk afschermt. In dat geval zal een nucleofiel liever van de andere kant aanvallen waardoor er meer van het geïnverteerde produkt gevormd wordt. Naarmate een carbokation (relatief) stabieler is, zal het meer en langer als vrij ion voorkomen en zal de kans op volledige racemisatie toenemen.

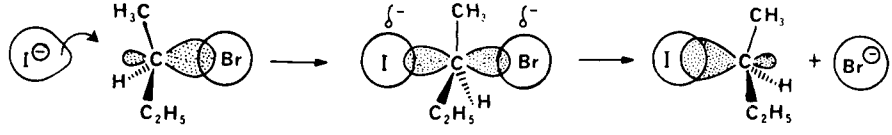
De $S_N2$-substitutie van (*R*)-2-broombutaan met het jodide-ion als nucleofiel

en aceton als oplosmiddel geeft stereochemisch een heel ander beeld te zien als de voorgaande reactie. Als reactieprodukt wordt hier uitsluitend het (*S*)-2-joodbutaan gevormd.




(*R*)-2-broombutaan (*S*)-2-joodbutaan

De reden hiervan is dat er bij deze reactie geen carbokation als intermediair ontstaat maar het nucleofiel ($I^-$) valt direct aan op de achterkant van het koolstofatoom waaraan de vertrekkende groep gebonden is.



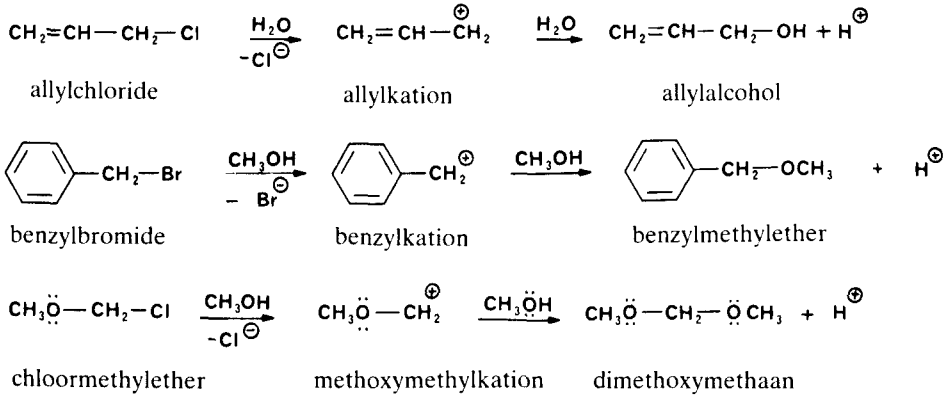

Dit koolstofatoom is $sp^3$-gehybridiseerd en door de binding met het elektronegatieve halogeenatoom is het positief gepolariseerd. Tijdens de aanval van $I^-$ verandert de hybridisatie van dit koolstofatoom. De overgangstoestand heeft een $sp^2$-karakter waarbij de 2p-orbitaal de gedeeltelijke bindingen verzorgt naar zowel het nucleofiel als naar de vertrekkende groep. Naarmate de orbitaaloverlap met $I^-$ beter wordt zal die met $Br^-$ verder afnemen. Tenslotte wordt $I^-$ helemaal gebonden via een nieuwe $sp^3$-orbitaal en is de binding met $Br^-$ verbroken. De nieuwe binding met het joodatoom zit nu aan de andere kant van de molecuul, vergeleken met de oorspronkelijke koolstof-broom-binding. De oriëntatie van de groepen rond het asymmetrische koolstofatoom is als het ware omgeklapt, waardoor de stereochemie van het reactieprodukt veranderd is van *R* naar *S*. Bij een $S_N2$-reactie treedt bij de omzetting van uitgangsstof naar reactieprodukt dus *inversie* op van de configuratie van het koolstofatoom dat de substitutie ondergaat.

## 6.5 Factoren die het reactiemechanisme van een nucleofiele substitutie bepalen

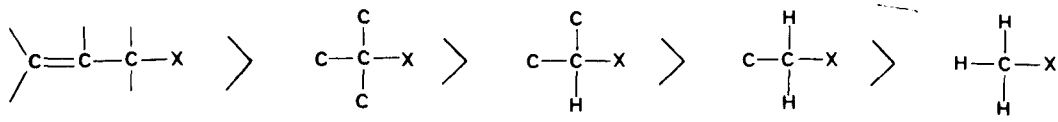
Of een nucleofiele substitutie verloopt via een $S_N1$- dan wel via een $S_N2$-mechanisme (of mogelijk zelfs gedeeltelijk via beide mechanismen) hangt af van de relatieve snelheden van de reactie volgens de beide reactiemechanismen. Willen we iets over de snelheid van een reactie kunnen zeggen dan moeten we kijken naar de hoogte van de activeringsenergie (eigenlijk: vrije energie van activering, $\Delta G^{\ddagger}$) van de snelheidsbepalende stap van de reactie. De activeringsenergie is het verschil in energie van de begintoestand (grondtoestand) en de overgangstoestand. Naarmate de overgangstoestand beter gestabiliseerd wordt zal de activeringsenergie kleiner zijn en zal de reactie sneller verlopen.

In een $S_N1$-reactie lijkt de overgangstoestand al sterk op een carbokation (fig. 6.1) en daarom kunnen we stellen dat factoren die een carbokation zullen

stabiliseren ook de overgangstoestand van een $S_N1$-reactie zullen stabiliseren. Hieruit kunnen we de conclusie trekken dat *naarmate het te vormen carbokation beter gestabiliseerd wordt een $S_N1$-reactie sneller verloopt.* Carbokationen die door mesomerie gestabiliseerd worden, zijn relatief het meest stabiel. Halogeenalkanen die een dergelijk carbokation kunnen vormen, ondergaan dus gemakkelijk een nucleofiele substitutie via een $S_N1$-mechanisme wanneer de reactieomstandigheden juist gekozen worden.



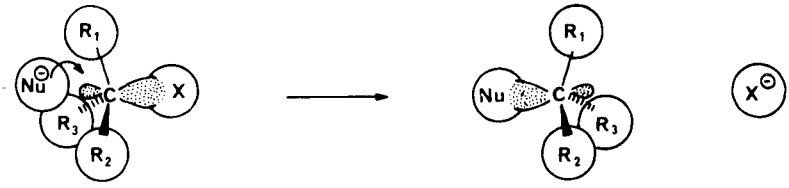

Tertiaire halogeenalkanen reageren gemakkelijker via een $S_N1$-mechanisme dan secundaire halogeenalkanen, want een tertiair carbokation wordt beter gestabiliseerd dan een secundair carbokation. Primaire halogeenalkanen reageren niet via een $S_N1$-mechanisme omdat een primair carbokation erg onstabiel is. Als algemene regel kan dus gesteld worden, dat de snelheid waarmee halogeenalkanen via een $S_N1$-mechanisme reageren parallel loopt aan de stabiliteit van de intermediaire carbokationen en afneemt in de reeks:



Behalve de structuur van het halogeenalkaan is ook de aard van het oplosmiddel van grote invloed op het snelheidsverloop van een $S_N1$-mechanisme. Een polair oplosmiddel dat bovendien goed waterstofbruggen kan vormen zal de ladingen in overgangstoestand stabiliseren en daardoor de vorming van een carbokation bevorderen. Oplosmiddelen zoals water, methanol en ethanol bevorderen daarom reacties die verlopen volgens een $S_N1$-mechanisme. Nadat het carbokation gevormd is kunnen deze oplosmiddelen tevens als nucleofiel optreden en op het carbokation aanvallen, waarbij dan in dit geval respectievelijk alcoholen en ethers gevormd worden.

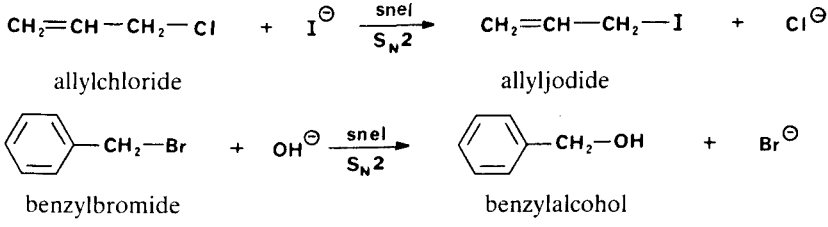
In een $S_N2$-reactie moet een nucleofiel het koolstofatoom waaraan substitutie plaatsvindt van de achterkant naderen. Dit kan het gemakkelijkst als de groepen rond dit koolstofatoom niet te groot zijn. *Halogeenalkanen met weinig*

*sterische hindering rond het aan te vallen koolstofatoom kunnen het gemakkelijkst via een $S_N2$-mechanisme reageren.*

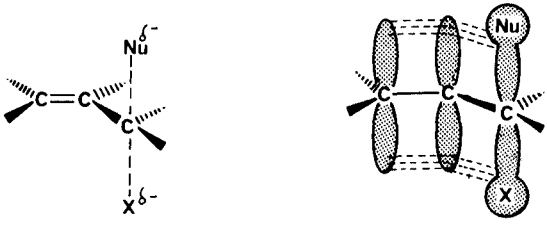



Waterstofatomen geven de minste sterische hindering en een nucleofiele aanval verloopt daarom het gemakkelijkst bij de methylhalogeniden, daarna bij de primaire halogeenalkanen, vervolgens bij de secundaire halogeenalkanen en het moeilijkst bij de tertiaire halogeenalkanen. De reactiviteitsvolgorde van de halogeenalkanen in de $S_N2$-substitutie is dus precies omgekeerd aan die voor de $S_N1$-substitutie.

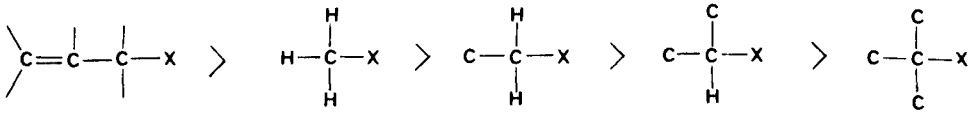
Verbindingen met een halogeenatoom in de allyl- of benzylpositie reageren niet alleen vlot volgens een $S_N1$-mechanisme (vorming van een door mesomerie gestabiliseerd carbokation), maar er kan ook een snelle reactie optreden volgens een $S_N2$-mechanisme.




Dit komt omdat in een $S_N2$-reactie de $\pi$-orbitalen van de naburige dubbele binding een stabiliserende invloed uitoefenen op de overgangstoestand. Dit is het gevolg van een gunstige interactie tussen de naburige $\pi$-orbitaal en de 2p-orbitaal die in de overgangstoestand het nucleofiel en de vertrekkende groep gedeeltelijk bindt.

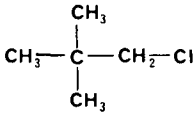



De gevoeligheid voor een substitutie via een $S_N2$-mechanisme neemt dus af in de reeks:

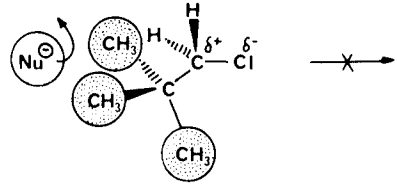


Of een nucleofiele substitutiereactie bij een allyl- of benzylhalogenide verloopt via een $S_N1$- dan wel via een $S_N2$-mechanisme, is afhankelijk van de reactieomstandigheden. De aanwezigheid van een goed nucleofiel in het reactiemilieu bevordert substitutie via een $S_N2$-mechanisme; is er alleen maar een matig of slecht nucleofiel aanwezig maar is het oplosmiddel voldoende polair dan kan substitutie via het $S_N1$-mechanisme optreden.

Een reactie die verloopt volgens een $S_N2$-mechanisme is gevoelig voor sterische hindering en daarom zal een tertiair halogeenalkaan nauwelijks via een $S_N2$-mechanisme reageren. Ook vertakkingen aan het $\beta$-koolstofatoom van een halogeenalkaan kunnen dusdanig grote sterische hindering veroorzaken dat een $S_N2$-substitutie bijna niet mogelijk is. Dit komt tot uitdrukking in de zeer geringe reactiviteit van de neopentylhalogeniden. De grote *tert*-butylgroep hindert zeer sterk de aanval van het nucleofiel op het koolstofatoom dat het halogeenatoom bindt.




neopentylchloride

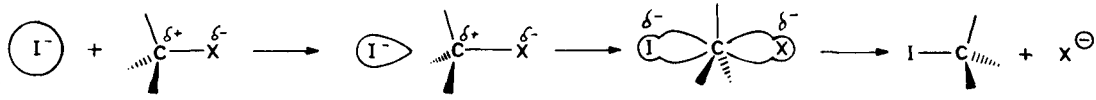



Neopentylhalogeniden reageren ook niet via een $S_N1$-mechanisme omdat dan een primair carbokation gevormd zou moeten worden en dit is energetisch zeer ongunstig.

De aard van het nucleofiel bepaalt in alle gevallen sterk de snelheid van een $S_N2$-substitutie. Een goed nucleofiel reageert veel sneller dan een matig of slecht nucleofiel. Laat men bijvoorbeeld $CH_3Br$ reageren met $H_2O$ als nucleofiel, dan verloopt de reactie 5000× langzamer dan met $OH^-$ als nucleofiel. Hieruit valt te concluderen dat $OH^-$ betere nucleofiele eigenschappen heeft dan $H_2O$; het elektronenpaar van $OH^-$ is blijkbaar beter beschikbaar voor nucleofiele aanval. Dit verschijnsel is algemeen: negatief geladen deeltjes zijn sterker nucleofiel dan ongeladen deeltjes van dezelfde soort, dus $HS^-$ is een beter nucleofiel dan $H_2S$, $NH_2^-$ beter dan $NH_3$, enzovoort.

In overeenstemming hiermee zou verondersteld kunnen worden dat de nucleofielsterkte van een deeltje parallel zal lopen met zijn basesterkte, dat wil zeggen dat het vermogen om een elektronenpaar te doneren aan een elektronenarm centrum (zoals een positief gepolariseerd koolstofatoom) ongeveer even groot zal zijn als het vermogen om dit elektronenpaar te delen met $H^+$. Dit gaat echter niet altijd op, $OH^-$ en $NH_2^-$ zijn sterke basen en tevens goede nucleofielen maar $CH_3S^-$ en $I^-$ zijn ondanks hun geringe basesterkte zelfs betere nucleofielen dan $OH^-$ en $NH_2^-$. Dit komt omdat de mate van *polariseerbaarheid* van een deeltje ook een belangrijke rol speelt voor de nucleofielsterkte. Een groot atoom is beter polariseerbaar dan een klein atoom. De valentie-elektronen in de buitenste schil van een groot atoom worden namelijk minder door de kern aangetrokken waardoor ze beweeglijker zijn. Dit houdt in dat deze elektronen in een goed polariseerbaar deeltje beter kunnen nade-

ren tot een positief centrum, waardoor de nucleofiele aanval gemakkelijker verloopt.



polarisatie van de elektronenwolk van $I^-$ — overgangstoestand

De polariseerbaarheid van een atoom neemt in het periodiek systeem toe van boven naar beneden. De anionen $I^-$, $HS^-$, $RS^-$ en $Br^-$ zijn goede nucleofielen vanwege hun grote polariseerbaarheid.

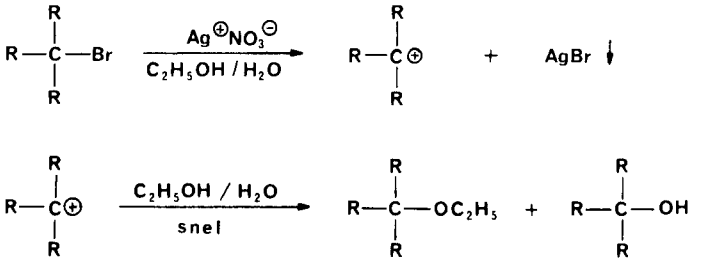
De nucleofielsterkte van een deeltje wordt ook beïnvloed door de aanwezigheid van grote groepen. Grote groepen kunnen door sterische hindering de nadering tot het aan te vallen positieve centrum moeilijker maken. Het methoxide-ion, $CH_3O^-$, is een sterke base en een goed nucleofiel. Het verwante *tert*-butoxide-ion, $(CH_3)_3C\text{-}O^-$, heeft ongeveer dezelfde basesterkte, maar is een veel slechter nucleofiel vanwege de sterische hindering die de grote *tert*-butylgroep veroorzaakt.

Van het verschil in reactiviteit dat halogeenalkanen vertonen ten aanzien van een nucleofiele substitutie volgens een $S_N1$- en een $S_N2$-mechanisme kan gebruik gemaakt worden bij een kwalitatieve test op de structuur van een halogeenalkaan. Wanneer een onbekend halogeenalkaan wordt behandeld met een reagens dat bij uitstek geschikt is om substitutie via een $S_N2$-mechanisme te geven, dan wijst een vlotte reactie op een allyl-, benzyl- of primair halogeenalkaan. Verloopt de reactie wat langzamer, dan hebben we waarschijnlijk te maken met een secundair halogeenalkaan en reageert het onbekende halogeenalkaan helemaal niet, dan is het halogeenalkaan waarschijnlijk tertiair. Het reagens dat bij een dergelijke kwalitatieve test veel gebruikt wordt is een oplossing van *natriumjodide in aceton*. Het jodide-ion is een goed nucleofiel terwijl aceton net niet voldoende polair is om spontane carbokationvorming en dus een reactie via het $S_N1$-mechanisme mogelijk te maken. Natriumjodide is nog juist oplosbaar in aceton maar natriumbromide en natriumchloride zijn dit niet meer. Wanneer we nu een onbekend broom- of chlooralkaan in dit reagens oplossen, dan geeft de snelheid waarmee een neerslag van natriumbromide of natriumchloride gevormd wordt de snelheid van de $S_N2$-reactie weer.

$$R\text{—}CH_2\text{—}Cl + Na^{\oplus}I^{\ominus} \xrightarrow[\text{aceton}]{S_N2} R\text{—}CH_2\text{—}I + NaCl\downarrow$$

Een kwalitatieve test op de $S_N1$-reactiviteit van een halogeenalkaan kan worden uitgevoerd door het onbekende halogeenalkaan op te lossen in een oplossing van zilvernitraat in een mengsel van alcohol en water. Omdat het nitraation een zeer slecht nucleofiel is en ook alcohol en water slechts matige nucleofielen zijn, zal een substitutie volgens het $S_N2$-mechanisme niet zo snel optreden. Het oplosmiddel is evenwel voldoende polair om een eventuele vorming van een carbokation in een $S_N1$-reactie te stabiliseren. Als er een

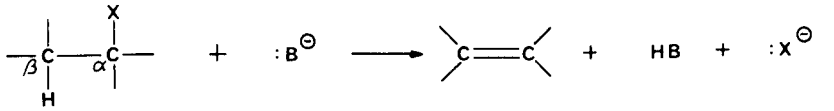
carbokation gevormd wordt dan wordt tegelijkertijd een halogenide-ion afgesplitst dat met het $Ag^+$ onmiddellijk een neerslag van zilverhalogenide geeft.




Allyl-, benzyl- en tertiaire halogeenalkanen reageren snel in dit testreagens; duurt de neerslagvorming langer dan is er waarschijnlijk een secundair halogeenalkaan aanwezig en treedt er in het geheel geen neerslagvorming op dan is het onbekende halogeenalkaan waarschijnlijk een primair halogeenalkaan.

## 6.6 De eliminatiereactie

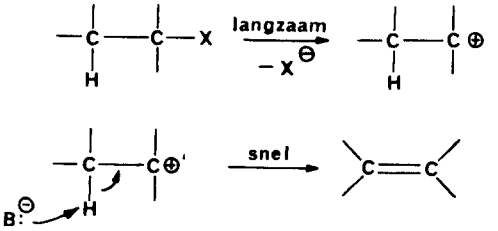
Behalve nucleofiele substitutiereacties kunnen halogeenalkanen ook eliminatiereacties ondergaan. Wanneer een halogeenalkaan R-X wordt behandeld met een base, dan kan HX geëlimineerd worden, waarbij een alkeen ontstaat.




De functie van de base is het onttrekken van een proton van de $\beta$-plaats ten opzichte van het halogeenatoom. De reactie wordt daarom een $\beta$-eliminatie genoemd. Ook deeltjes met nucleofiele eigenschappen kunnen in principe als basen optreden. $OH^-$ is wat dit betreft een typisch voorbeeld van een deeltje dat zowel de eigenschappen van een base als die van een nucleofiel heeft. Het gedrag van zo'n deeltje is dan afhankelijk van de structuur van het halogeenalkaan en van de reactieomstandigheden. Het is heel goed mogelijk dat bij sommige reacties nucleofiele sustitutie en eliminatie naast elkaar optreden. Evenals dat voor de nucleofiele substitutie het geval is, geldt ook voor de eliminatiereactie dat de structuur van het halogeenalkaan, de sterkte van de base en de aard van het oplosmiddel bepalend zijn voor het mechanisme waarmee de reactie verloopt. Ook bij de eliminatiereactie onderscheiden we een *monomoleculair* (**E1**) en een *bimoleculair* (**E2**) proces.

### *6.6.1 Het E1-mechanisme*

Het E1-mechanisme is sterk verwant aan het $S_N1$-mechanisme. In beide gevallen wordt een carbokation gevormd in de eerste, langzame stap van de reactie. In een eliminatiereactie volgens het E1-mechanisme vindt in de daaropvolgende snelle stap onder invloed van een base of het oplosmiddel de afsplitsing van een $\beta$-proton plaats en wordt daardoor een dubbele binding gevormd.



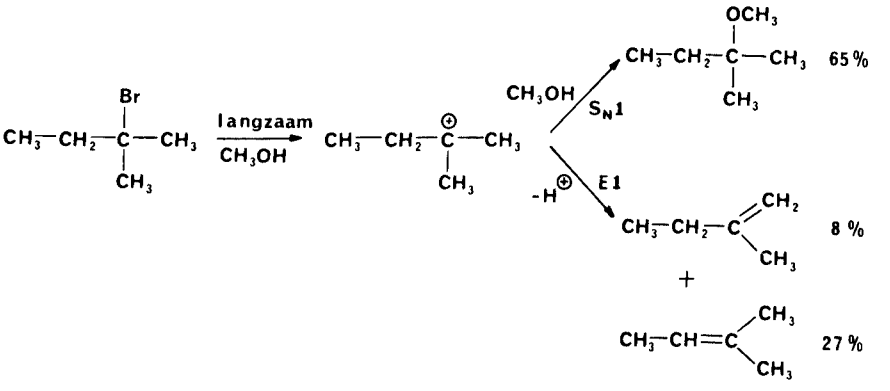

Ook in een E1-mechanisme is de langzame vorming van het intermediaire carbokation snelheidsbepalend voor de reactie. Daardoor is de snelheid ook hier alleen afhankelijk van de concentratie van het halogeenalkaan.

$S_1 = k_1 \cdot [RX]$ E1, een reactie van de eerste orde, monomoleculair

De $S_N1$-substitutie en de E1-eliminatie hebben dus een gemeenschappelijke snelheidsbepalende stap, namelijk de vorming van het carbokation. De volgorde in reactiviteit van halogeenalkanen in een E1-reactie is daarom ook dezelfde als voor de $S_N1$-reactie:

tertiair > secundair > primair

Een polair oplosmiddel werkt ook bevorderend op een E1-reactie. Tertiaire halogeenalkanen in een polair oplosmiddel geven daarom vaak E1-eliminatie- en $S_N1$-substitutieprodukten naast elkaar.



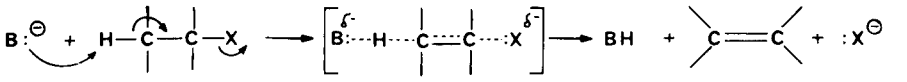

De eliminatieprodukten krijgen de overhand boven de substitutieprodukten als

er een sterke base in het reactiemilieu aanwezig is. In het bovenstaande voorbeeld is $CH_3OH$ echter slechts een zwakke base waardoor er een ondermaat aan eliminatieprodukten gevormd wordt.

Het intermediaire carbokation dat in een E1-reactie wordt gevormd kan op twee manieren een proton afsplitsen. Afsplitsing van een proton van een van de naburige $CH_3$-groepen levert een eindstandig alkeen op. Dit wordt voor 8% gevormd. Afsplitsing van een proton van de naburige $CH_2$-groep geeft voor 27% een alkeen met de dubbele binding midden in de keten. We zien dus dat de vorming van dit laatste produkt de voorkeur heeft. Dit beeld is vrij algemeen voor een eliminatiereactie: wanneer er meer dan één alkeen gevormd kan worden, dan heeft het alkeen met de minste H-atomen rond de dubbele binding de voorkeur. Anders gezegd: het meest gesubstitueerde alkeen wordt het meest gevormd (zie ook pag. 57; Regel van Saytzev).

### 6.6.2 *Het E2-mechanisme*

Een eliminatiereactie die verloopt volgens een E2-mechanisme is een bimoleculair proces. Zowel het halogeenalkaan als de base spelen een rol in de overgangstoestand. Het E2-eliminatieproces verloopt in één stap. Abstractie van een $\beta$-proton door een base en afsplitsing van het halogenide-ion vinden gelijktijdig plaats. De snelheid van een E2-reactie is dus zowel afhankelijk van de concentratie base als van de concentratie halogeenalkaan.




E 2 -overgangstoestand

$S_2 = k_2 . [RX] [B:^-]$ E2, een reactie van de tweede orde, bimoleculair

Tijdens de E2-reactie vindt er tussen de reagerende deeltjes een ladingsverschuiving plaats; naarmate de reactie verder verloopt wordt de base steeds minder negatief en de vertrekkende groep steeds negatiever. Tegelijk krijgt de binding tussen de beide koolstofatomen steeds meer een dubbel bindingskarakter.

De sterische factoren die van belang zijn voor een E2-reactie zijn niet dezelfde als die voor een $S_N2$-reactie. In een E2-reactie moet een $\beta$-waterstofatoom geabstraheerd worden en deze zijn meestal goed bereikbaar voor een base. Daarom kunnen ook tertiaire en secundaire halogeenalkanen goed via een E2-mechanisme reageren. Het is zelfs zo dat secundaire en tertiaire halogeenalkanen in een E2-eliminatie doorgaans reactiever zijn dan primaire halogeenalkanen omdat in deze gevallen een meer gesubstitueerd — en daardoor stabieler — alkeen gevormd kan worden. Dit verschil in stabiliteit van de eindprodukten is reeds voor een deel in de energie van de overgangstoestand van hun vormingsreactie terug te vinden (zie fig. 6.4).

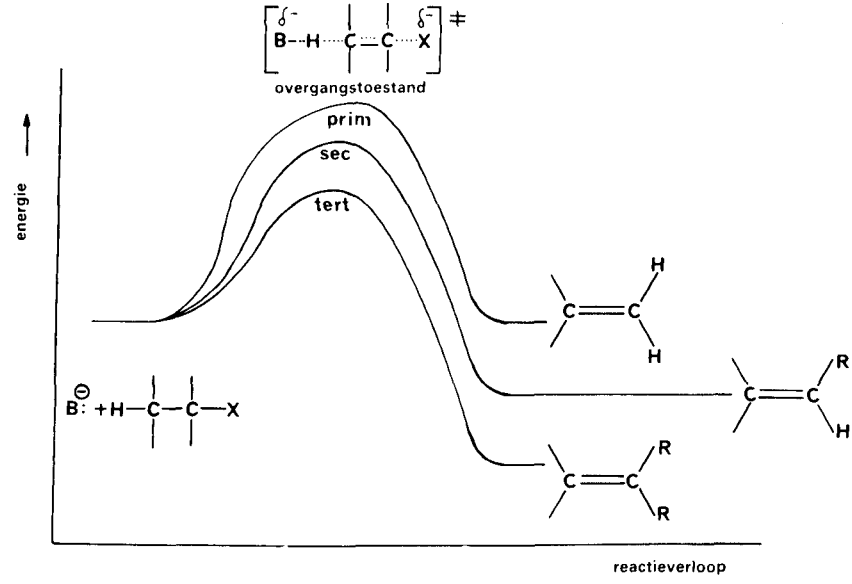
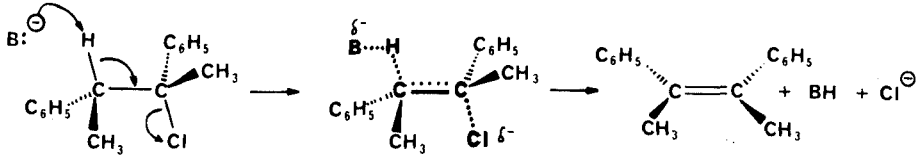



Fig. 6.4. Energiediagram voor de E2-eliminatie bij een primair, secundair en tertiair halogeenalkaan. Het meest gesubstitueerde alkeen wordt het gemakkelijkst gevormd.

Een E2-eliminatie verloopt *stereospecifiek*. De bij de reactie betrokken atomen, te weten de base, het proton, de twee koolstofatomen en de vertrekkende groep moeten alle in één vlak liggen. Bij een E2-eliminatie bestaat er een zeer sterke voorkeur voor een overgangstoestand waarbij het proton en de vertrekkende groep *antiparallel* (eigenlijk: antiperiplanair) ten opzichte van elkaar staan, dit omdat dan de orbitalen van de betrokken koolstofatomen het meest gunstig georiënteerd staan om de nieuwe $\pi$-binding te vormen.



2(R), 3(R)-2-chloor-1,2-difenylbutaan — antiparalelle oriëntatie van H en Cl — *cis*-1,2-difenyl-2-buteen

Door deze oriëntatie geeft E2-eliminatie van HCl uit 2(*R*),3(*R*)-2-chloor-1,2-difenylbutaan uitsluitend *cis*-1,2-difenyl-2-buteen als produkt.

# 7 Alcoholen, thiolen, ethers en sulfiden

Alcoholen en ethers zijn verbindingen die afgeleid zijn te denken van water, waarbij één, respectievelijk beide waterstofatomen zijn vervangen door alkylgroepen. De zwavelanaloga van deze verbindingen zijn de thiolen en de sulfiden en deze zijn op dezelfde wijze afgeleid te denken van $H_2S$.

| R—O—H | R—O—R | R—S—H | R—S—R |
|---|---|---|---|
| alcohol | ether | thiol (mercaptan) | sulfide |

Alle alcoholen bevatten de hydroxylgroep (OH-groep) en deze groep bepaalt sterk de eigenschappen van deze klasse van verbindingen. Uiteraard kan ook de structuur van de alkylgroep R van invloed zijn op de reactiviteit van een alcohol. Verbindingen waarbij de hydroxylgroep direct aan de aromatische ring zit worden fenolen genoemd. Fenolen hebben sterk afwijkende eigenschappen en worden daarom niet tot de alcoholen gerekend. Ze vormen een aparte klasse van verbindingen die in § 17.12 wordt behandeld.

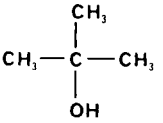
Ethers bevatten geen hydroxylgroep en zijn daardoor veel minder reactief dan alcoholen. Door hun geringe reactiviteit en omdat veel organische verbindingen goed in ethers oplossen worden laagkokende ethers gebruikt als oplosmiddel bij organische reacties.

Thiolen en sulfiden vertonen in reactiegedrag veel overeenkomst met respectievelijk de alcoholen en de ethers. Door de betere polariseerbaarheid van het zwavelatoom zijn de thiolen en sulfiden meestal wat reactiever dan hun zuurstofanaloga.

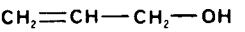
## 7.1 Nomenclatuur

Het IUPAC-nomenclatuursysteem voor alcoholen volgt dezelfde regels als voor de alkanen. De uitgang *-aan* van het corresponderende alkaan wordt bij de alcoholen vervangen door de uitgang *-anol*. Zo nodig wordt de plaats van de hydroxylgroep aangegeven met een nummer voor de naam van de alcohol. In een ander veel toegepast nomenclatuursysteem wordt de naam van de alkylrest gevolgd door het woord *-alcohol*. Dus:

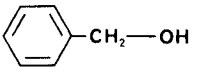
| $CH_3—OH$ | $CH_3—CH_2—OH$ | $CH_3—CH_2—CH_2—OH$ | $CH_3—CH(OH)—CH_3$ |
|---|---|---|---|
| methanol<br>methylalcohol | ethanol<br>ethylalcohol | 1-propanol<br>propylalcohol<br>(*n*-propanol) | 2-propanol<br>isopropylalcohol<br>(isopropanol) |



2-methyl-2-propanol
*tert*-butylalcohol
(*tert*-butanol)

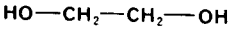


2-propeen-1-ol
allylalcohol

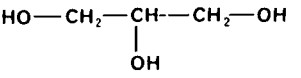


(fenylmethanol)
benzylalcohol

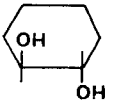
Verbindingen met twee OH-groepen worden diolen genoemd en verbindingen met drie OH-groepen triolen. Bij ingewikkelde moleculen kan de OH-groep ook als een substituent aangeduid worden en wordt dan aangegeven met het voorvoegsel *hydroxy-*, zoals in 3-hydroxybutaanzuur.



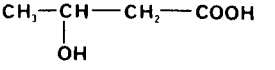
1,2-ethaandiol
ethyleenglycol
glycol



1,2,3-propaantriol
glycerol
glycerine



*trans*-1,2-cyclohexaandiol

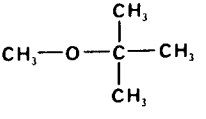


3-hydroxybutaanzuur

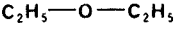
Ethers worden over het algemeen benoemd door de namen van de alkylgroepen die aan weerszijden van het zuurstofatoom zitten te plaatsen voor de stamnaam *-ether*.



dimethylether

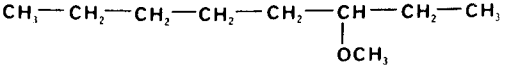


methyl-*tert*-butylether

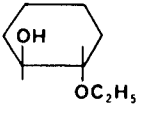


diëthylether
(ether)

In ethers met een meer complexe structuur wordt de meest eenvoudige kant van de ether vaak als een substituent aan de rest van de keten beschouwd. Een dergelijke $-OR$-groep wordt een *alkoxy*groep genoemd. Dus methoxy voor $-OCH_3$, ethoxy voor $-OC_2H_5$, enz.

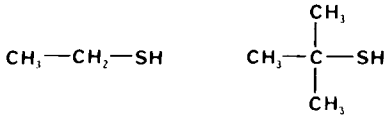


3-methoxyoctaan



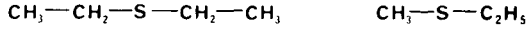
*trans*-2-ethoxycyclohexanol

De zwavelanaloga van de alcoholen zijn de thiolen, die ook mercaptanen genoemd worden. Bij thiolen wordt achter de uitgang *-aan* van het corresponderende alkaan de uitgang *-thiol* geplaatst. Ook wordt soms de naam van de alkylgroep geplaatst voor de algemene naam mercaptaan.



ethaanthiol — 2-methyl-2-propaanthiol
ethylmercaptaan — *tert*-butylmercaptaan

De zwavelanaloga van de ethers zijn de sulfiden. In de nomenclatuur wordt de naam ether vervangen door de naam *sulfide*.



diëthylsulfide — methylethylsulfide

## 7.2 Fysische eigenschappen van alcoholen en ethers

Tabel 7.1 geeft de fysische eigenschappen van een aantal veel voorkomende alkoholen. Methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropanol, *tert*-butylalcohol en veel meervoudige alcoholen zijn volledig mengbaar met water. De oplosbaarheid van de andere alkoholen in water is redelijk tot slecht, afhankelijk van het aantal koolstofatomen dat per hydroxylgroep in het molecuul aanwezig is. Een vuistregel hierbij is dat één hydroxylgroep doorgaans vier koolstofatomen in oplossing kan houden. De kookpunten van de alcoholen zijn veel hoger dan die van koolwaterstoffen en de meeste andere verbindingen van vergelijkbaar molecuulgewicht. Het hoge kookpunt en de goede oplosbaarheid in water wordt voornamelijk veroorzaakt door de mogelijkheid om waterstofbruggen te vormen (§ 1.8).

Ethermoleculen worden onderling bij elkaar gehouden door dipoolinteracties en Van der Waals-krachten. Door het ontbreken van een waterstofbrugdonor kunnen zij onderling geen waterstofbruggen vormen. Het kookpunt van

Tabel 7.1. Fysische eigenschappen van enige alcoholen.

| Naam | Formule | Smeltpunt (°C) | Kookpunt (°C) | Oplosbaarheid in water (g/100 ml) |
|---|---|---|---|---|
| methanol | $CH_3OH$ | − 97 | 64,7 | ∞ |
| ethanol | $CH_3CH_2OH$ | −114 | 78,3 | ∞ |
| 1-propanol | $CH_3CH_2CH_2OH$ | −126 | 97,2 | ∞ |
| 2-propanol | $CH_3CHOHCH_3$ | − 88 | 82,3 | ∞ |
| 1-butanol | $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ | − 90 | 117,7 | 7,9 |
| 2-butanol | $CH_3CHOHCH_2CH_3$ | −114 | 99,5 | 12,5 |
| isobutanol | $(CH_3)_2CHCH_2OH$ | −108 | 107,9 | 10,0 |
| *tert*-butanol | $(CH_3)_3COH$ | 25 | 82,5 | ∞ |
| 1-pentanol | $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ | − 78,5 | 138 | 2,3 |
| glycol | $HOCH_2CH_2OH$ | − 12 | 198 | ∞ |
| glycerol | $HOCH_2CHOHCH_2OH$ | 18 | 290 | ∞ |

ethers ligt daarom veel lager dan dat van alcoholen met een vergelijkbaar molecuulgewicht. Ook de oplosbaarheid van ethers in water is veel slechter, maar ze lossen toch aanmerkelijk beter op in water dan de apolaire alkanen.

## 7.3 Methanol en ethanol

Methanol werd vroeger ook wel 'houtgeest' genoemd omdat het gewonnen werd door droge destillatie van hout. Tegenwoordig wordt het ondermeer gesynthetiseerd door hydrogenering van koolmonoxide bij hoge temperatuur en druk, onder invloed van een katalysator.

$$CO + 2H_2 \xrightarrow[20\ MPa]{CuCrO_2\ 400^0C} CH_3OH$$

Methanol is een van de goedkoopste chemicaliën in de organische chemie en wordt daarom dan ook gebruikt als grondstof voor tal van produkten. Het is een kleurloze, brandbare vloeistof die in alle verhoudingen mengbaar is met water. Methanol is giftig; het werkt ondermeer op de oogzenuwen, waardoor blindheid kan ontstaan. Ernstige vergiftiging veroorzaakt de dood. Methanol wordt vaak toegevoegd aan ethanol die niet voor consumptie bestemd is (gedenatureerde alcohol, bijvoorbeeld spiritus).

Ethanol is een van de weinige lagere alcoholen die in een behoorlijke hoeveelheid als natuurprodukt voorkomt. De eigenschappen van ethanol als consumptieartikel zijn reeds bekend sinds mensen in de oudheid vruchten verzamelden en lieten gisten. Tijdens de gisting wordt ethanol gevormd doordat onder invloed van enzymen koolhydraten worden afgebroken. Het alcoholpercentage bij de natuurlijke gisting van druiven loopt op tot maximaal 12%. Wijn moet afgesloten bewaard worden want aan de lucht treedt verzuring op door enzymatische oxidatie van ethanol tot azijnzuur met behulp van zuurstof uit de lucht.

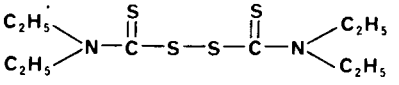
$$\underset{\text{glucose}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow{\text{enzymen}} \underset{\text{ethanol}}{2\ C_2H_5OH} + 2CO_2$$

$$\underset{\text{ethanol}}{C_2H_5OH} + O_2 \xrightarrow{\text{enzymen}} \underset{\text{azijnzuur}}{CH_3COOH} + H_2O$$

Dranken die een hoger alcoholpercentage bevatten worden bereid door destillatie. In gedistilleerde dranken is het alcoholpercentage zo hoog dat de enzymen die in wijn de ethanol in azijnzuur omzetten niet meer werkzaam zijn. Verzuring van gedestilleerde dranken komt daarom niet voor.

In het lichaam wordt ethanol door de lever omgezet in kooldioxide en water. De menselijke lever kan ongeveer 8 gram ethanol per uur oxideren. Wanneer grotere hoeveelheden geconsumeerd worden hoopt de alcohol zich op in het bloed. Daarbij geven concentraties lager dan 0,05% bij de meeste mensen nog geen duidelijke tekenen van dronkenschap. Hogere concentraties geven ver-

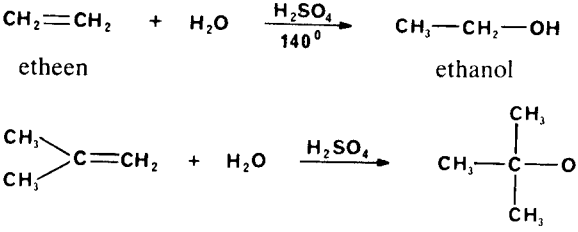
mindering van het beoordelingsvermogen, afname van de spiercoördinatie en een toename van de reactietijd. Bijna iedereen vertoont deze effecten wanneer het alcoholgehalte in het bloed hoger is dan 0,2%. Concentraties van 1% of hoger maken het intreden van de dood tengevolge van storingen in de ademhaling en de bloedsomloop waarschijnlijk; het is echter zeker niet uitgesloten dat zoiets ook bij veel lagere concentraties kan optreden. In geval van een alcoholverslaving kan als ontwenningsmiddel onder andere N,N,N′,N′-tetraëthylthiuramdisulfide worden toegepast door een pil onderhuids te plaatsen die deze stof langzaam vrijgeeft.




N,N,N′,N′-tetraëthylthiuramdisulfide

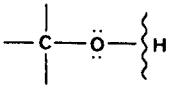
Dit middel verhindert dat de aceetaldehyde die in de eerste stap van het oxidatieproces van ethanol wordt gevormd verder omgezet wordt. Daardoor neemt de concentratie van aceetaldehyde in het lichaam sterk toe hetgeen leidt tot misselijkheid en braken. Dit weerhoudt de alcoholpatiënt ervan alcohol te gebruiken.

Voor gebruik in het laboratorium en in de industrie wordt ethanol en verschillende andere laagmoleculaire alcoholen gesynthetiseerd uit alkenen. De zuurgekatalyseerde additie van water aan etheen, propeen, 1- of 2-buteen en isobuteen geeft respectievelijk ethanol, isopropanol, *sec*-butylalcohol en *tert*-butylalcohol.

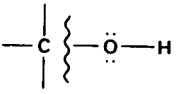



## *Reacties van alcoholen*

De meeste reacties van alcoholen kunnen ruwweg in twee categorieën worden ingedeeld. De eerste categorie omvat de reacties waarbij de binding tussen zuurstof en waterstof wordt verbroken. Reacties waarin een alcohol optreedt als zuur (§ 7.4) of als nucleofiel (§ 7.5) vallen onder deze categorie.




verbreking O—H-binding

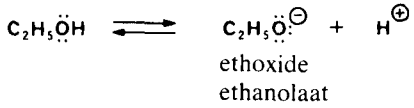



verbreking C—O-binding

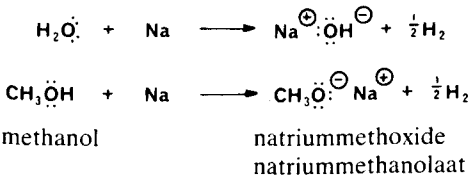
De tweede categorie omvat reacties waarbij de binding tussen koolstof en zuurstof wordt verbroken. Reacties van dit type vertonen sterke overeenkomst met de substitutie- en eliminatiereacties, die bij de halogeenalkanen zijn behandeld. In tegenstelling tot een halogeenatoom kan een OH-groep zelf echter slecht als vertrekkende groep optreden en daarom is het meestal nodig deze eerst om te zetten in een betere vertrekkende groep. Dit kan op verschillende manieren gebeuren zoals in § 7.9 zal worden besproken.

## 7.4 Zure en basische eigenschappen van alcoholen, thiolen en ethers

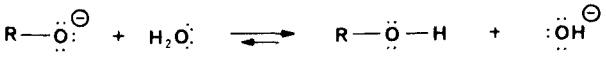
Alcoholen hebben evenals water amfotere eigenschappen, dat wil zeggen dat ze afhankelijk van de reactieomstandigheden als zuur of als base kunnen reageren. Bij reactie als zuur staat een alcohol een proton af en vormt een anion. Dit anion wordt een alkoxide of een alcoholaat genoemd (vergelijk: hydroxide, $OH^-$).




Alkoxide-ionen worden het gemakkelijkst gemaakt door een reactie van natrium met de desbetreffende alcohol. Deze reactie is te vergelijken met de reactie van natrium met water, alleen reageert een alcohol minder fel.

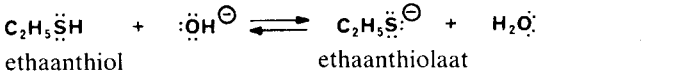



De meeste alcoholen zijn zwakker zuur dan water. Dit komt omdat de negatieve lading op het zuurstofatoom van een alkoxide minder gunstig zit dan op $OH^-$. Een alkylgroep stuwt namelijk lading waardoor het anion extra wordt gedestabiliseerd. Daarbij komt nog dat de alkylgroep door zijn apolaire karakter een goede solvatatie van de lading op het zuurstofatoom hindert. Daarom zal een alkoxide in water snel een proton opnemen waarbij dan het hydroxide en de neutrale alcohol gevormd worden. Dit evenwicht ligt dus in belangrijke mate rechts.



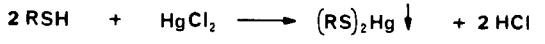

*Thiolen* zijn zuurder dan alcoholen omdat de S—H-binding zwakker is dan de O—H-binding. Het thiolaatanion wordt gemakkelijker gevormd dan het alkoxide omdat de negatieve lading in het thiolaatanion beter verdeeld kan worden over het grote zwavelatoom (vergelijk de zuursterkte van $H_2S$ met die van $H_2O$). Ethaanthiol ($C_2H_5SH$) heeft een $pK_a$ van 10,5 en is dus veel zuurder dan

ethanol met een $pK_a$ van 18. Een thiol kan dus in een thiolaatanion worden omgezet door een geconcentreerde oplossing van NaOH in water.



ethaanthiol ethaanthiolaat

Thiolen vormen onoplosbare zouten met lood, kwik en andere zware metaalionen.

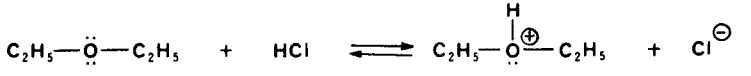


Deze reactie is van belang omdat veel enzymen thiolgroepen bevatten. Deze enzymen kunnen geïnactiveerd of neergeslagen worden door het toevoegen van kwikzouten.

Evenals water kunnen alcoholen ook als base reageren en een proton opnemen. Bij reactie met een sterk zuur wordt een alkoxoniumion gevormd (vergelijk: hydroxoniumion, $H_3O^+$).

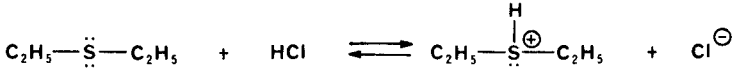
methanol methoxoniumion

Ook *ethers* kunnen in aanwezigheid van een sterk zuur een proton opnemen en oxoniumionen vormen.



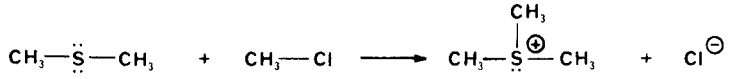
diëthylether diëthyloxoniumion

De zwavelanaloga van de ethers zijn de sulfiden. Doordat zwavel minder elektronegatief is dan zuurstof kunnen sulfiden gemakkelijker geprotoneerd worden dan ethers.

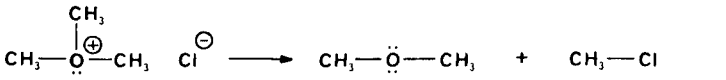


diëthylsulfide diëthylsulfonium-ion

Dat een zwavelatoom gemakkelijker een positieve lading kan dragen dan een zuurstofatoom blijkt ook uit het feit dat trimethylsulfoniumchloride een stabiel zout is dat gemaakt kan worden door alkylering van dimethylsulfide met methylchloride. Het overeenkomstige trimethyloxoniumchloride is niet stabiel en kan niet geïsoleerd worden.



dimethylsulfide methylchloride trimethylsulfoniumchloride



trimethyloxoniumchloride dimethylether methylchloride

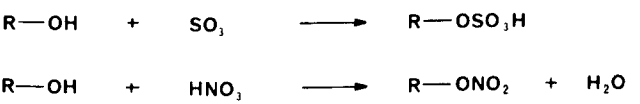
## 7.5 Nucleofiele eigenschappen van alcoholen en thiolen

Alcoholen en thiolen kunnen ook reageren als nucleofielen. Bij een reactie als nucleofiel valt een vrij elektronenpaar van het zuurstofatoom resp. het zwavelatoom aan op een elektronenarm centrum. Hierbij reageert een alcohol of thiol steeds op dezelfde wijze: een vrij elektronenpaar van de –OH- of –SH-groep vormt een $\sigma$-binding naar het elektronenarme centrum en bij deze reactie wordt een proton afgestaan. Het onderstaande schema geeft enige belangrijke nucleofiele reacties van alcoholen op elektrofiele atomen. Thiolen geven hetzelfde type reacties.

1. Reacties met halogeenalkanen (§ 7.6)

2. Ringopening van epoxiden (§ 7.7)

3. Vorming van anorganische esters (§ 7.8)



4. Additie aan carbonylgroepen (§ 9.5)

5. Substitutie in carbonzuurderivaten (§ 13.2)

## 7.6 Reacties met halogeenalkanen

Alcoholen zijn betrekkelijk zwakke nucleofielen; ze zijn bijvoorbeeld nauwelijks in staat om via een $S_N2$-mechanisme met halogeenalkanen te reageren. De nucleofielsterkte kan echter aanmerkelijk verhoogd worden door de alcohol om te zetten in een alkoxide.

$$C_2H_5OH + CH_3{-}I \xrightarrow[S_N2]{\text{langzaam}} C_2H_5OCH_3 + HI$$

$$C_2H_5O^{\ominus} + CH_3{-}I \xrightarrow[S_N2]{\text{snel}} C_2H_5OCH_3 + I^{\ominus}.$$

De reactie van alkoxiden met halogeenalkanen is een belangrijke methode voor de bereiding van ethers en staat bekend als de Williamson-synthese.

Thiolen en thiolaatanionen zijn betere nucleofielen dan hun zuurstof-analoga vanwege de grotere polariseerbaarheid van het zwavelatoom; vandaar dat reacties van thiolen met halogeenalkanen vlotter verlopen. Een $S_N2$-reactie van een halogeenalkaan met een thiol in aanwezigheid van een base geeft een sulfide.

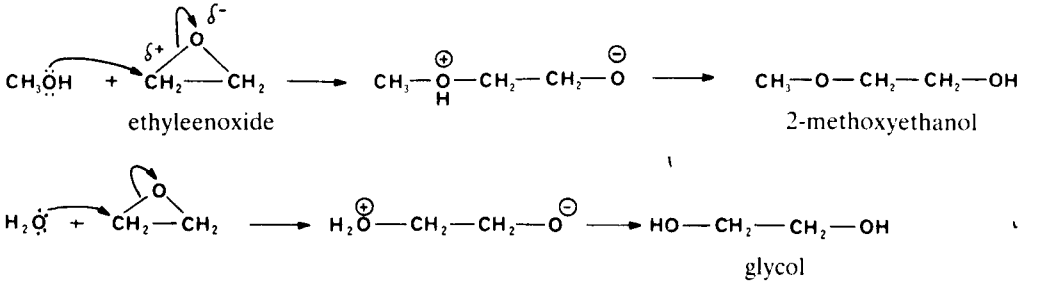
$$C_2H_5SH + \text{base} \rightleftharpoons C_2H_5S^{\ominus} + \text{base H}^{\oplus}$$

$$C_2H_5S^{\ominus} + CH_3{-}I \xrightarrow[S_N2]{} C_2H_5SCH_3 + I^{\ominus}$$

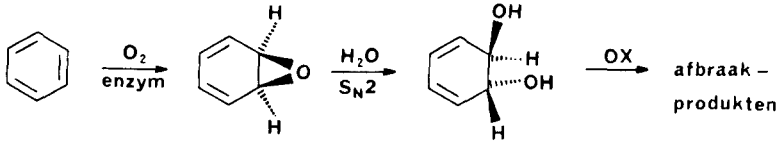
ethylmethylsulfide

## 7.7 Ringopening van epoxiden

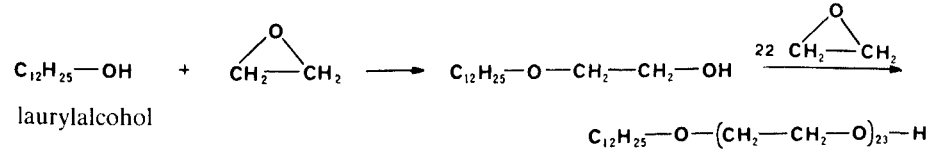
Een epoxide is een cyclische ether met een zeer gespannen driering waarin de normale bindingshoeken van 109° zijn verbogen tot hoeken van ongeveer 60°. Door de ringspanning is een epoxide zeer gevoelig voor nucleofiele aanval, dit in tegenstelling tot normale ethers. Bij aanval van een nucleofiel op een epoxide gaat de gespannen driering open. Een typerend voorbeeld is de reactie van ethyleenoxide met methanol, waarbij 2-methoxyethanol gevormd wordt. Wanneer water als nucleofiel reagens wordt gebruikt dan wordt uit ethyleenoxide glycol gevormd.



In de natuur spelen epoxiden een belangrijke rol als intermediair bij de biologische afbraak van aromatische verbindingen. Enzymatische oxidatie van een aromaat kan in eerste instantie leiden tot een reactief epoxide, dat daarna op een aantal manieren verder kan reageren. Een van de reactiemogelijkheden is additie van water tot een diol dat daarna gemakkelijk verdere oxidatie kan ondergaan (zie ook § 17.11).




Epoxiden zijn voor de industrie belangrijke verbindingen omdat ze gemakkelijk kunnen polymeriseren. Daarbij kunnen ketens, bestaande uit ($CH_2CH_2O-$)-eenheden, van elke gewenste lengte worden verkregen. Een bekend voorbeeld is de synthese van oppervlakte actieve verbindingen zoals polyoxyethyleenethers.



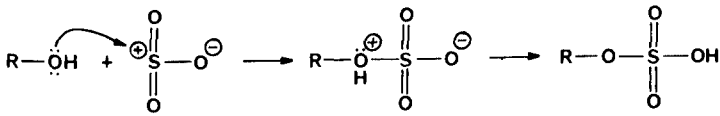

laurylalcohol

polyoxyethyleen[23]-laurylether

Door het grote aantal zuurstofatomen in de keten lost dit soort verbindingen op in water. Door de lange apolaire alkylgroep hebben ze zeepachtige eigenschappen; ze worden dan ook als detergentia toegepast.

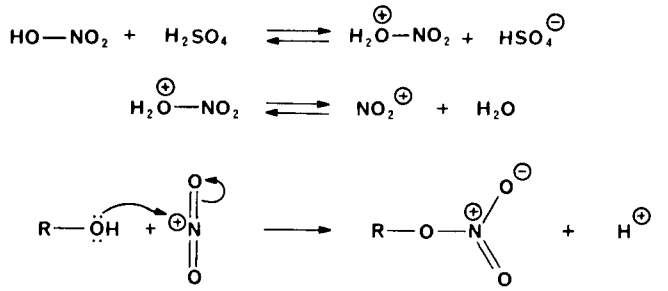
## 7.8 Vorming van anorganische esters

Aanval van nucleofielen behoeft niet uitsluitend plaats te vinden op een elektronenarm koolstofatoom. Ook andere atomen zoals stikstof, fosfor en zwavel kunnen als elektrofiel centrum met nucleofielen reageren. Dit is het geval bij de reactie van alcoholen met anorganische zuren, waarbij anorganische esters ontstaan. Een alcohol vormt in rokend zwavelzuur een sulfaatester. Rokend zwavelzuur bevat als elektrofiel reagens vrij $SO_3$ waarop het zwak nucleofiele alcohol kan aanvallen.



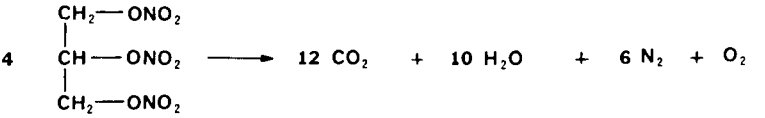

alkylsulfaat

Op vergelijkbare wijze kunnen in nitreerzuur nitraatesters worden gevormd. Nitreerzuur is een mengsel van $HNO_3$ en $H_2SO_4$ en bevat $NO_2^+$ als elektrofiel deeltje.

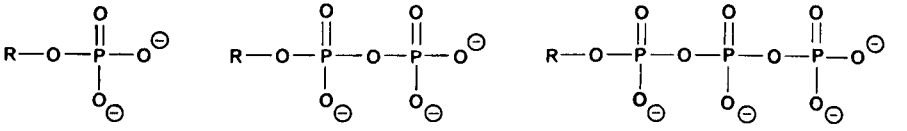


alkylnitraat

De nitraatesters van glycerol (nitroglycerine) en andere polyhydroxy-verbindingen zijn zeer explosief. Dit komt omdat deze verbindingen veel zuurstof gebonden hebben dat gemakkelijk vrij gegeven kan worden bij een ontploffing. Daarbij treedt dan intramoleculair een zeer snelle, sterk exotherme verbranding op waarbij uit een kleine hoeveelheid vaste stof of olie een grote hoeveelheid gasvormige produkten gevormd worden. Door de grote reactiewarmte zijn deze gassen bovendien nog sterk uitgezet, waardoor in korte tijd een enorme volumevergroting plaatsvindt. Bij nitroglycerine kan de ontleding al door een schok op gang gebracht worden en daarom is deze stof in gewone vorm niet geschikt om als explosiemiddel te gebruiken. Door adsorptie aan zaagsel of klei vermindert de explosiegevoeligheid en wordt nitroglycerine in de praktijk toepasbaar. Deze vorm is door de Zweed Alfred Nobel ontdekt en staat algemeen bekend als dynamiet.



De esters van fosforzuur zijn belangrijke verbindingen die in biologische processen een centrale rol spelen. De verbindingen die daar aangetroffen kunnen worden zijn esters van ortho-, pyro- en trifosforzuur. Onder fysiologische omstandigheden (pH 7-8) komen deze esters voornamelijk voor als anionen (zie § 13.10).

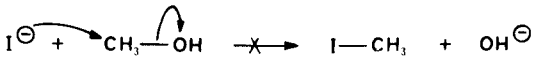


alkylfosfaat alkylpyrofosfaat alkyltrifosfaat

De omzetting van een hydroxylgroep in een (pyro-)fosfaatgroep zet deze groep om in een goede vertrekkende groep, waardoor nucleofiele substitutie onder betrekkelijk milde omstandigheden kan optreden. Een voorbeeld hebben we al gezien bij de biosynthese van terpenen waar hydroxylgroepen omgezet worden in pyrofosfaat(OPP)groepen (§ 4.5).

## 7.9 Substitutiereacties in alcoholen – De omzetting van de hydroxylgroep in een betere vertrekkende groep

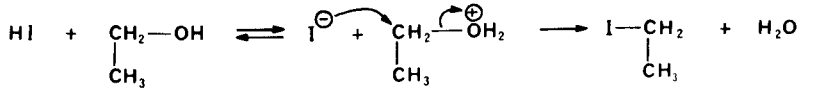
De tweede categorie reacties die alcoholen kunnen ondergaan bestaat uit reacties waarbij de binding tussen koolstof en zuurstof wordt verbroken. In dit type reacties wordt de hydroxylgroep vervangen door een andere groep. Dit gebeurt echter niet rechtstreeks door afsplitsing van een $OH^-$-groep want de $OH^-$-groep zelf kan niet goed als vertrekkende groep optreden, omdat de negatieve lading op $OH^-$ te weinig gestabiliseerd wordt ($OH^-$ is een te sterke base). Zelfs sterke nucleofielen zoals $I^-$ of $CN^-$ zijn niet in staat de $OH^-$-groep uit het molecuul te verdrijven.

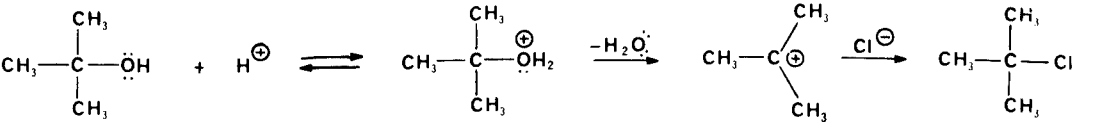


Dit betekent niet dat de OH-groep niet te vervangen is door een andere groep. Hiervoor zijn verschillende mogelijkheden die alle inhouden dat de OH-groep eerst wordt omgezet in een betere vertrekkende groep.

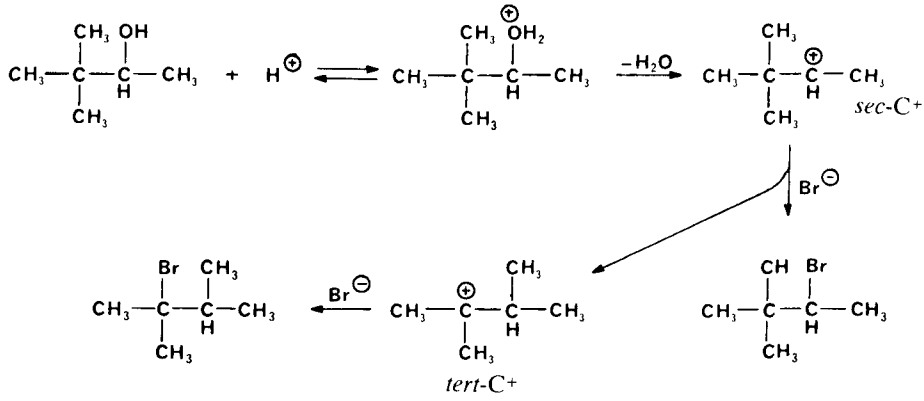
De meest eenvoudige manier om een OH-groep in een beter vertrekkende groep om te zetten is *protonering* van de OH-groep. Daarna kan het neutrale watermolecuul als goede vertrekkende groep optreden. Bij reactie van een alcohol met geconcentreerd HCl, HBr of HI ontstaat op deze wijze een halogeenalkaan. Het sterke zuur protoneert de OH-groep en het halogenideion treedt op als nucleofiel.

Primaire alcoholen reageren met een geconcentreerd halogeen-waterstofzuur via een $S_N2$-mechanisme.

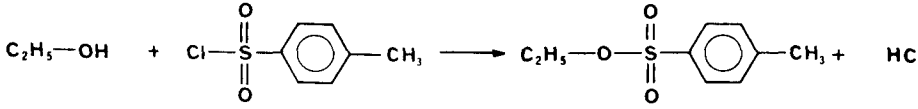




Secundaire en tertaire alcoholen reageren via een $S_N1$-mechanisme. Omdat bij dit laatste type reactie een carbokation als intermediair optreedt, moet vooral bij secundaire alcoholen rekening gehouden worden met het optreden van omleggingen, vooral wanneer daarbij een stabieler carbokation gevormd kan worden.

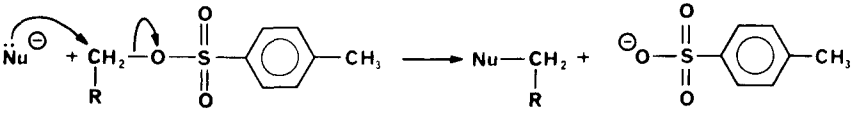



Een tweede mogelijkheid om de OH-groep om te zetten in een goede vertrekken groep is de omzetting in een ester van een anorganisch zuur, bijvoorbeeld in een fosfaat- of een sulfaatgroep. Een voorbeeld hiervan hebben we reeds gezien bij de biosynthese van terpenen waar de OH-groep wordt omgezet in de goed vertrekkende pyrofosfaatgroep. Een zeer bruikbare laboratoriummethode om de OH-groep om te zetten in een goede vertrekkende groep is de reactie met *p*-tolueensulfonylchloride. Hierbij wordt de OH-groep omgezet in een sulfonaatgroep.



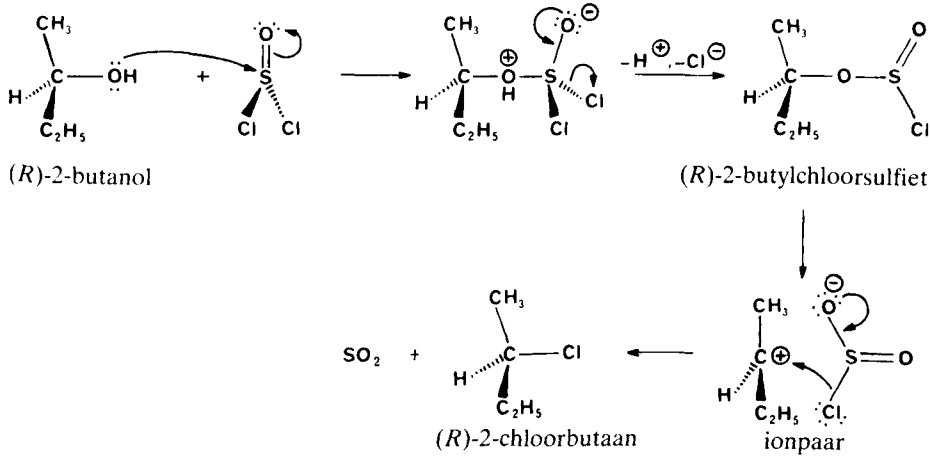
ethanol — *p*-tolueensulfonylchloride (tosylchloride) — ethyl-*p*-tolueensulfonaat (ethyltosylaat)

De sulfonaatgroep is een zeer goede vertrekkende groep omdat bij vertrek de negatieve lading uitgebreide stabilisatie door mesomerie ondervindt. Een sulfonaatester kan dan ook zeer gemakkelijk een nucleofiele substitutie ondergaan.



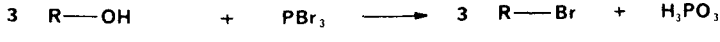
Het omzetten van de OH-groep in een betere vertrekkende groep kan ook door de OH-groep als geheel te vervangen door een halogeenatoom. Een geschikt reagens hiervoor is thionylchloride, $SOCl_2$. De reactie met thionylchloride verloopt doorgaans zonder nevenreacties en heeft als bijkomend voordeel dat de bijprodukten, HCl en $SO_2$, als gassen ontwijken uit het reactiemengsel. Daardoor loopt de reactie volledig af en is isolatie van het gevormde halogeenalkaan uit het reactiemilieu eenvoudig. Een bijzonder aspect van deze reactie is dat de omzetting van een alcohol naar een halogeenalkaan onder bepaalde omstandigheden met *retentie* (= behoud) van configuratie verloopt. Dit kan

van belang zijn bij reacties met chirale alcoholen waarbij de configuratie rond het koolstofatoom dat de OH-groep bevat niet mag veranderen.

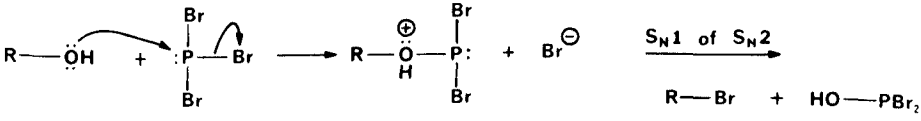



De reactie verloopt via een interne nucleofiele substitutie ($S_Ni$), waardoor de configuratie rond het asymmetrische koolstofatoom behouden blijft. Het in eerste instantie gevormde chloorsulfiet geeft een ionpaar dat snel $SO_2$ afsplitst en een alkylchloride vormt zonder dat inversie van configuratie kan optreden.

$SOBr_2$ is niet erg stabiel en daarom niet zo goed bruikbaar om alkylbromiden te synthetiseren. Alkylbromiden worden meestal gemaakt met behulp van fosfortribromide als reagens.

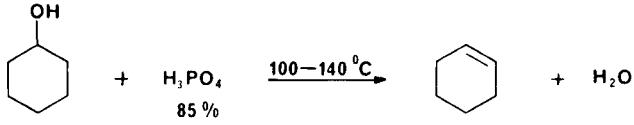


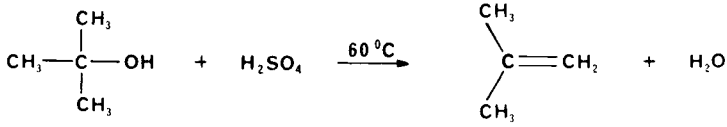

De reactie verloopt via een nucleofiele aanval van de alcohol op het positief gepolariseerde fosforatoom. Het vrijgekomen bromide-ion valt daarna aan op het gevormde fosforderivaat. Primaire alcoholen ondergaan daarbij een $S_N2$-reactie, tertiaire alcoholen reageren via een $S_N1$-reactie en bij secundaire alcoholen is het mechanisme afhankelijk van de reactieomstandigheden.



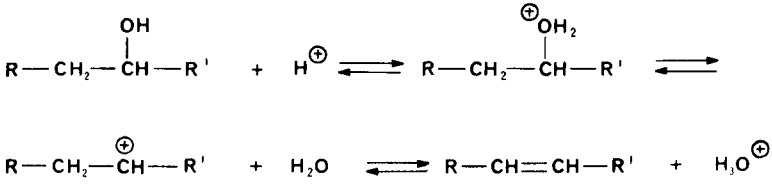

## 7.10 Eliminatie van water uit alcoholen

Alcoholen kunnen naast substitutiereacties ook gemakkelijk elmininatiereacties ondergaan nadat de OH-groep in een goede vertrekkende groep is omgezet. De meest voorkomende reactie is wel de eliminatie van water onder invloed van zuur (dehydratatie).

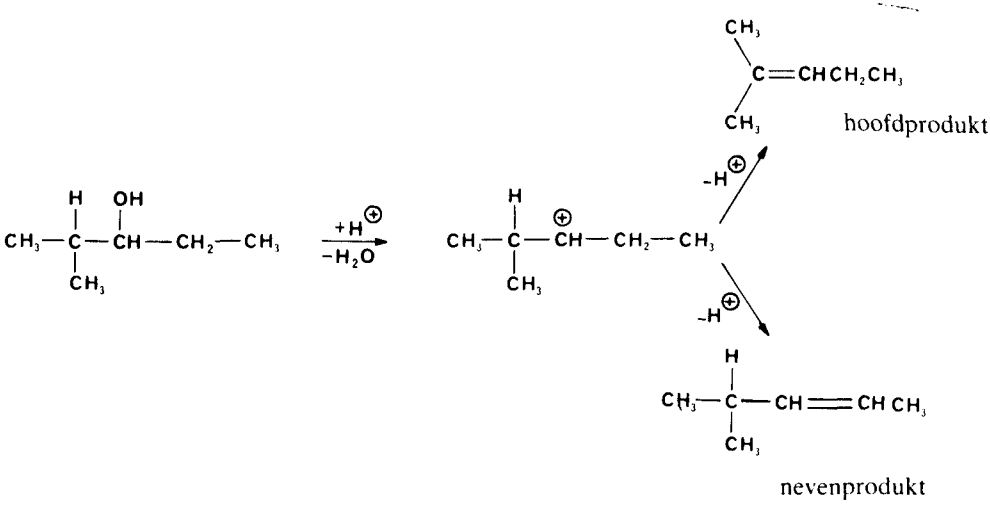


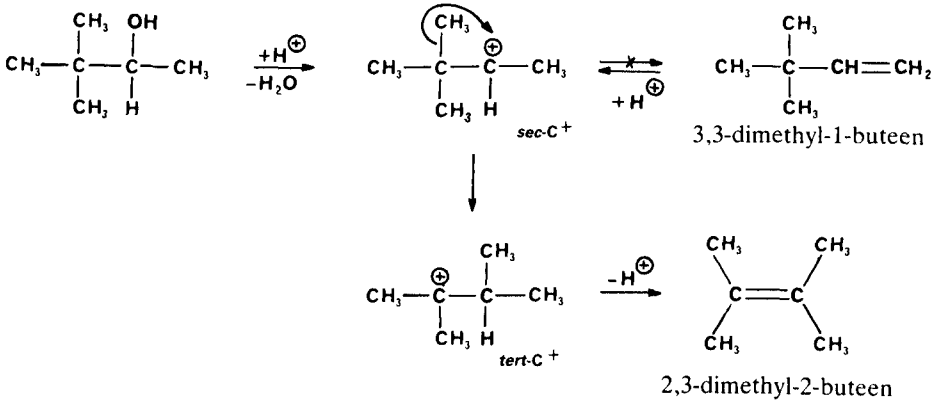

Tertiaire alcoholen ondergaan gemakkelijker dehydratatie dan secundaire en deze weer gemakkelijker dan primaire. Deze volgorde in reactiviteit wijst op een reactiemechanisme dat verloopt via carbokationen als intermediairen.



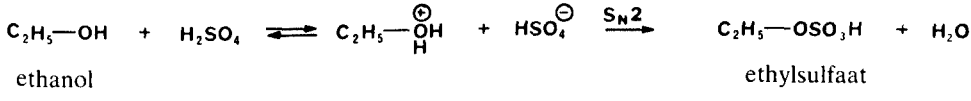

Het mechanisme voor de zuurgekatalyseerde dehydratatie van alcoholen verloopt in feite identiek aan dat voor de zuurgekatalyseerde additie van water aan alkenen, maar dan in omgekeerde richting. Het zal duidelijk zijn dat het voor de dehydratatie van alcoholen voordelig is water aan het reactiemilieu te onttrekken, terwijl additie van water aan alkenen juist beter zal verlopen in aanwezigheid van een overmaat water. Dehydratatiereacties die meer dan één alkeen kunnen opleveren geven het meest gesubstitueerde alkeen als hoofdprodukt.



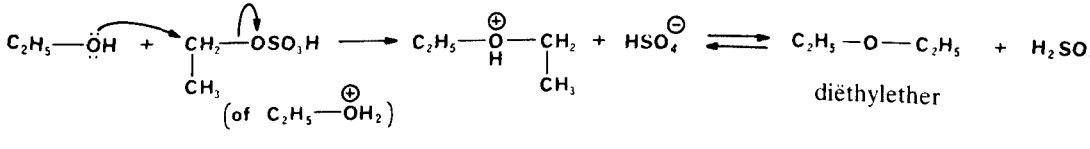
Tijdens deze evenwichtsreacties kunnen omleggingen van intermediaire secundaire carbokationen naar de stabielere tertiaire carbokation optreden. Een illustratief voorbeeld vinden we bij de dehydratatiereactie van 3,3-dimethyl-2-butanol. Hierbij ontstaat vrijwel uitsluitend het omgelegde 2,3-dimethyl-2-buteen als produkt.



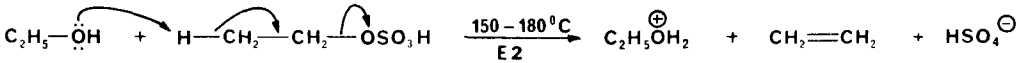

Als gevolg van concurrentie tussen verschillende reactiemogelijkheden geven veel reacties niet uitsluitend één reactieprodukt maar een meer of minder complex mengsel van verbindingen. Vaak is het echter mogelijk de opbrengst van het gewenste produkt te verbeteren door de reactieomstandigheden aan te passen. Een voorbeeld van de manier waarop de reactieomstandigheden in hoge mate de produktvorming bepalen zien we in de reactie van ethanol met zwavelzuur. In koud, geconcentreerd zwavelzuur lost ethanol goed op en vormt langzaam de zwavelzure ester.



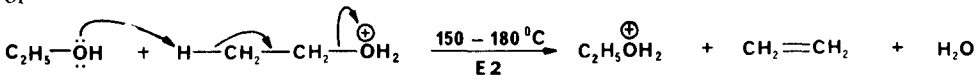

Het gevormde ethylsulfaat is bij lage temperatuur stabiel en ondergaat dan verder geen nucleofiele substitutie- of eliminatiereactie. Wanneer echter het ethanol-zwavelzuur-mengsel wordt verhit tot 130 °C treedt wel een substitutiereactie op waarbij ethanol als nucleofiel optreedt en diethylether als reactie produkt ontwijkt.



Bij verwarming van het ethanol-zwavelzuur-mengsel boven 150 °C wint de eliminatiereactie het van de substitutiereactie en wordt etheen gevormd.

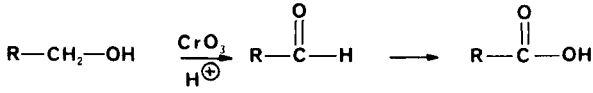



of

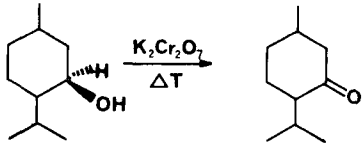



## 7.11 Oxidatie van alcoholen

Oxidatie van primaire alcoholen geeft aldehyden, die eventueel verder geoxideerd kunnen worden tot carbonzuren. Secundaire alcoholen geven bij oxidatie ketonen en tertiaire alcoholen reageren niet met de gebruikelijke oxidatiemiddelen.

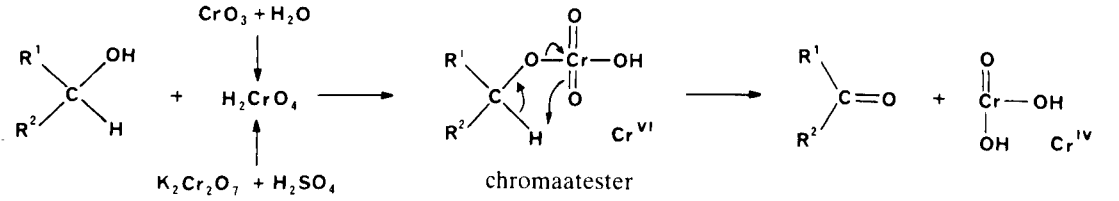


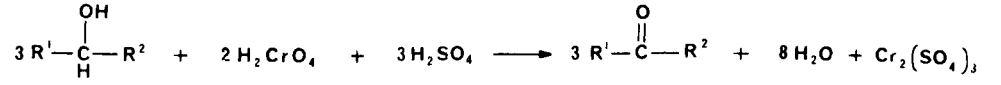

primair alcohol aldehyde carbonzuur




secundair alcohol keton

De meest gangbare oxidatiemiddelen voor de oxidatie van alcoholen zijn $K_2Cr_2O_7$ en $CrO_3$ (bevatten ieder $Cr^{6+}$) en $KMnO_4$ (bevat $Mn^{7+}$). Een primaire alcohol wordt in zuur milieu met deze oxidatiemiddelen in eerste instantie geoxideerd tot een aldehyde. In het algemeen oxideren aldehyden gemakkelijker dan alcoholen en daarom zal het gevormde aldehyde meestal verder oxideren tot een carbonzuur. Wanneer de reactieomstandigheden echter goed gekozen worden is het mogelijk het aldehyde uit het reactiemengsel te destilleren voor het verder kan reageren tot een carbonzuur. Dit komt omdat de aldehyden een lager kookpunt hebben dan de alcoholen waaruit ze gevormd worden. De oxidatie van primaire en secundaire alcholen met $K_2Cr_2O_7$ en $CrO_3$ verloopt via de chroomaatester als intermediair. Het $Cr^{IV}$ dat ontstaat is niet stabiel en reageert verder tot $Cr^{III}$ zodat de volgende totaalvergelijking opgesteld kan worden:

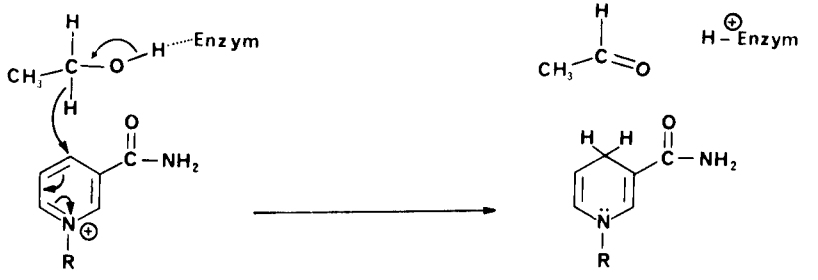


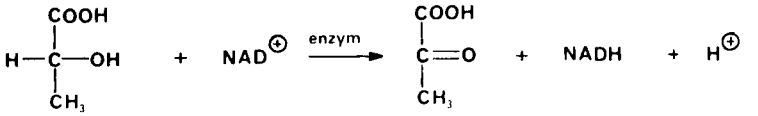

oranje groen

De kleurverandering die de chroomverbinding tijdens deze reactie ondergaat kan gebruikt worden als detectiemiddel voor de aanwezigheid van alcoholen. De blaaspijpjes die gebruikt worden bij alcoholcontroles berusten op dit principe.

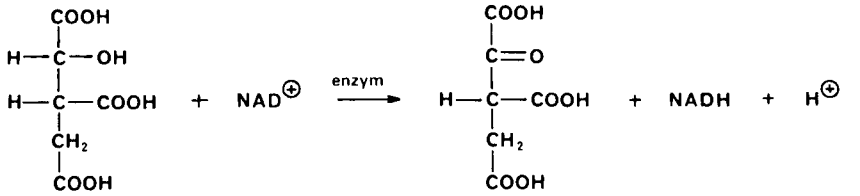
In biologische processen is een van de belangrijkste oxidatiemiddelen nicotinamide-adenine-dinucleotide, afgekort als $NAD^+$. Het reactieve gedeelte in $NAD^+$ is de nicotinamidegroep die door opname van twee elektronen en $H^+$ (ofwel één hydride-equivalent, $H^-$) over kan gaan in de gereduceerde vorm, de dihydronicotinamidegroep, waarbij dan NADH ontstaat.



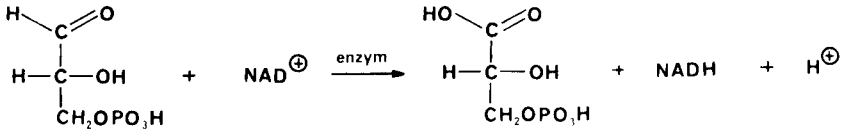

$NAD^+$ is betrokken bij een groot aantal enzymatische oxidatiereacties. Het NADH dat bij deze reacties gevormd wordt treedt op zijn beurt weer op als reductiemiddel in enzymatische reductiereacties, waarbij $NAD^+$ weer teruggevormd wordt. Op deze wijze speelt het $NAD^+$/NADH-koppel op tal van plaatsen een belangrijke rol in biologische oxidatie- en reductieprocessen. Voor veel enzymen is het een noodzakelijk hulpreagens om een oxidatie- of reductiereactie te kunnen uitvoeren. Een dergelijk reagens dat samen met een enzym een omzetting tot stand brengt, wordt een coënzym genoemd. Enige biologische oxidatiereacties van $NAD^+$ staan in de onderstaand schema weergegeven.



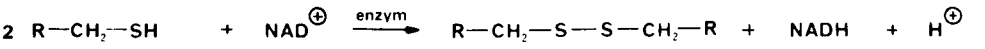

melkzuur pyrodruivenzuur




isocitroenzuur oxalobarnsteenzuur



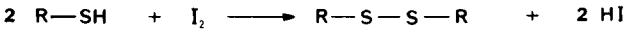

3-fosfoglyceraldehyde 3-fosfoglycerinezuur




thiol disulfide

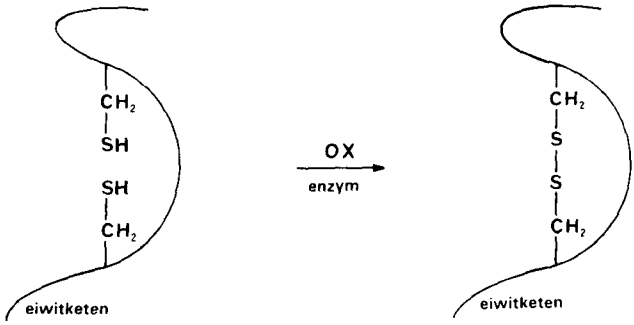
## 7.12 Oxidatie van thiolen

De oxidatie van thiolen verloopt volkomen anders dan de oxidatie van alcoholen. Bij oxidatie van alcoholen neemt de oxidatiestaat van het naburige koolstofatoom toe, maar bij thiolen wordt het *zwavelatoom* geoxideerd. Met milde oxidatiemiddelen worden thiolen omgezet in disulfiden.

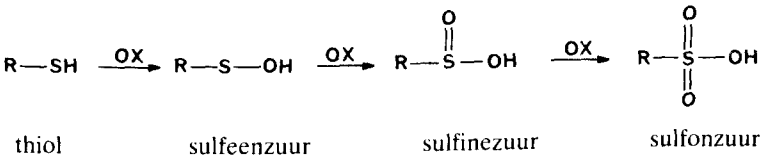



thiol disulfide

De disulfidebinding wordt nogal eens aangetroffen in eiwitten, waar zij een belangrijke functie heeft bij het vastleggen van de ruimtelijke structuur van het eiwit. De vorming van een disulfidebinding tussen twee thiolgroepen die elk afkomstig zijn van de zijketen van het aminozuur cysteïne 'verankert' als het ware de conformatie van de eiwitketen.




Krachtige oxidatiemiddelen zetten een thiol om in een sulfonzuur via een sulfeenzuur en een sulfinezuur als tussenprodukt.




## 7.13 Ether

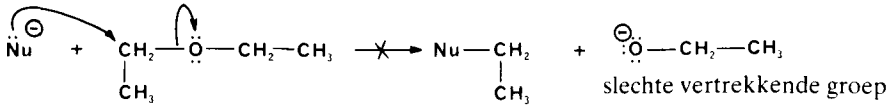
Diëthylether is een veel gebruikt oplosmiddel voor organische verbindingen. Doordat het een gemiddelde polariteit heeft, lossen veel organische verbindingen er goed in op en door het lage kookpunt (35 °C) is het oplosmiddel gemakkelijk af te dampen. Een nadeel van het gebruik van ether als oplosmiddel is echter dat het zeer brandbaar is. Etherdamp is zwaarder dan lucht en bij het werken met ether moet men er op bedacht zijn dat de etherdamp zich via de tafel of via de grond verspreidt en op die manier met een eventuele vuurbron in aanraking kan komen. Bij lang staan vormt ether met zuurstof uit de lucht niet-vluchtige peroxiden, die als explosie-gevaarlijke verbindingen achterblijven wanneer ether wordt afgedestilleerd. Om de vorming van deze peroxiden te voorkomen bevat commerciële ether meestal een weinig ethanol en sporen water.

Ether is een van de meest bekende narcosemiddelen. Tot aan het midden van de 19e eeuw werd een operatie alleen in uiterste noodzaak uitgevoerd omdat men toen nog niet de beschikking had over goede narcosemiddelen. Patiënten die een operatie moesten ondergaan, werden gehypnotiseerd, verdoofd met bepaalde alkaloïden of eenvoudigweg stevig vastgebonden. Diëthylether werd voor het eerst toegepast als narcosemiddel in 1842 door de Amerikaan W. Clarke bij een tandextractie. Het succes werd snel bekend en ether werd daarna op grote schaal toegepast, vooral omdat het eenvoudig toe te dienen is en een goede spierontspanning veroorzaakt. Bloeddruk, ademhaling en hartslag worden gewoonlijk maar weinig verstoord. De werking van ether berust niet op een directe chemische reactie maar de ether lost op in de lipoïde (vet-

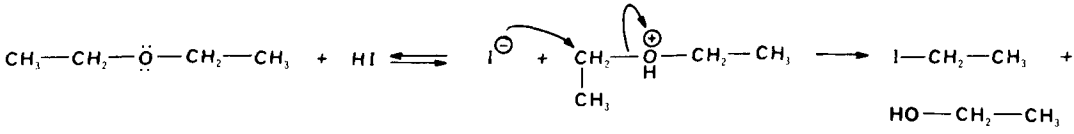
achtige) omgeving van het zenuwweefsel, waardoor de fysische eigenschappen hiervan veranderen en zenuwprikkels niet meer worden doorgegeven.

## 7.14 Reacties van ethers

In de inleiding van dit hoofdstuk is reeds opgemerkt dat ethers niet erg reactief zijn. Ethers, zoals diëthylether, ondergaan geen nucleofiele substitutie in basisch milieu omdat het ethoxide-ion een zeer slechte vertrekkende groep is (het is een zeer sterke base).



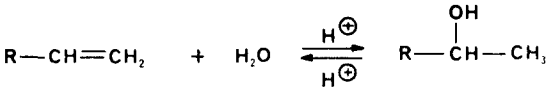

Ethersplitsing kan alleen optreden in zuur milieu in aanwezigheid van een goed nucleofiel. Het etherzuurstofatoom wordt dan geprotoneerd waardoor bij aanval van het nucleofiel een neutraal alcoholmolecuul als vertrekkende groep op kan treden. Meestal wordt voor een ethersplitsing geconcentreerd waterstofjodide gebruikt, omdat dan het sterk nucleofiele $I^-$ beschikbaar is voor de aanval op de geprotoneerde ether.



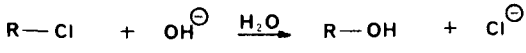
## 7.15 Synthese van alcoholen

Alcoholen kunnen op veel verschillende manieren gesynthetiseerd worden. Enkele belangrijke methoden zijn in onderstaand schema samengevat.

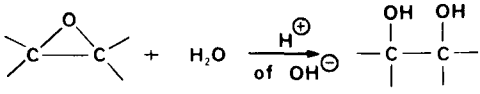
1. Zuur gekatalyseerde additie van water aan alkenen (§ 3.6)



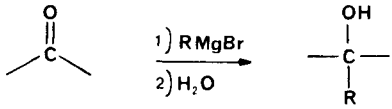
2. Nucleofiele substitutie van halogeenalkanen met $OH^-$ (§ 6.3)

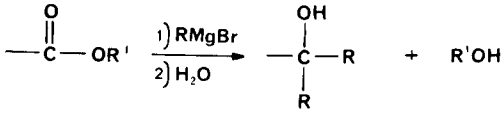


3. Hydrolyse van epoxiden (§ 7.7)

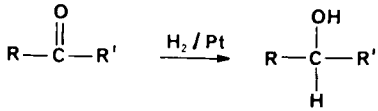


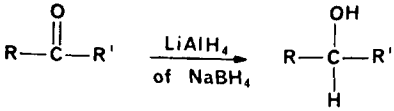
4. Additie van Grignard-reagentia aan carbonylverbindingen (§ 9.7)

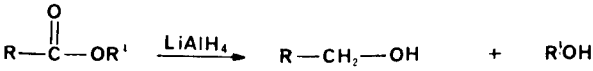


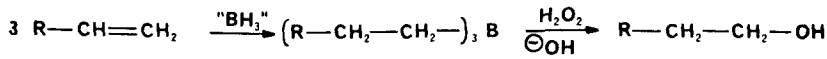

5. Reductie van carbonylverbindingen (§ 9.8)



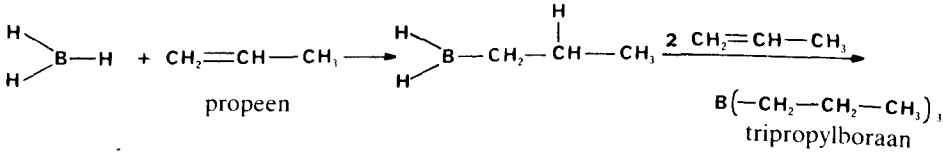




6. Hydroborering van alkenen, gevolgd door peroxide-oxidatie van het gevormde trialkylboraan.

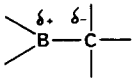



De hydroborering is vooral van belang omdat op deze wijze de hydroxylgroep terecht komt aan het *minst* gesubstitueerde koolstofatoom. Deze wijze van additie is dus precies omgekeerd aan de wijze waarop dit gebeurt bij een zuurgekatalyseerde additie van water aan een alkeen, waar de hydroxylgroep aan het *meest* gesubstitueerde koolstofatoom terecht komt. De hydroborering van alkenen vormt dus een goede aanvulling op deze methode. De voorkeur voor produktvorming via het hydroboreringsmechanisme is dus:
*primair alcohol > secundair alcohol > tertiair alcohol.*

Boraan ($BH_3$), bestaat niet onder normale omstandigheden. Het eigenlijke reagens is diboraan, $B_2H_6$, dat tijdens de reactie als $BH_3$ reageert. In de eerste stap van de reactie addeert $BH_3$ aan de dubbele binding; alle drie waterstofatomen van $BH_3$ kunnen achtereenvolgens worden vervangen, waardoor een trialkylboraan ontstaat.



De vorming van de binding van borium naar het primaire koolstofatoom van de propylketen is te begrijpen als we de polarisatie van de borium-koolstofbinding in beschouwing nemen. Koolstof is elektronegatiever dan borium en dat betekent dat de polarisatie van de binding zodanig zal zijn dat het boriumatoom enigszins positief geladen is en het koolstofatoom enigszins negatief.




Primaire koolstofatomen bevatten minder ladingsstuwende alkylgroepen dan secundaire en tertiaire koolstofatomen en daarom kunnen de eerste het gemakkelijkst een binding met borium vormen. Een trialkylboraan kan voor veel synthesedoeleinden gebruikt worden. Het bekendst is de reactie van deze verbindingen met waterstofperoxide en NaOH, waarbij een alcohol en natriumboraat ontstaat.

$$B(-CH_2-CH_2-CH_3)_3 + 3\,H_2O_2 + 3\,OH^{\ominus} \longrightarrow 3\,CH_3-CH_2-CH_2-OH + BO_3^{3-} + 3\,H_2O$$

tripropylboraan 1-propanol

# 8 Aminen

Aminen zijn afgeleid te denken van ammoniak door een of meer waterstofatomen te vervangen door een alkyl- of arylgroep. De aminen kunnen op basis van hun structuur worden ingedeeld in primaire aminen R-$NH_2$, secundaire aminen $R_2NH$ en tertiaire aminen $R_3N$. De termen primair, secundair en tertiair slaan hier op het aantal alkylgroepen aan het *stikstof*atoom. Dit in tegenstelling tot het gebruik van deze termen bij de halogeenalkanen en de alkoholen, waar gekeken wordt naar het aantal substituenten aan het *koolstof*atoom met de functionele groep. Een stikstofatoom kan ook verbonden zijn met vier alkylgroepen en is dan positief geladen. Verbindingen met deze structuur kunnen we afgeleid denken van het ammoniumion ($NH_4^+$) en worden tetra-alkylammoniumverbindingen of quaternaire ammoniumzouten genoemd.

## 8.1 Nomenclatuur

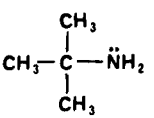
De eenvoudige aminen worden benoemd door de naam van de alkylgroep te plaatsen voor de uitgang *amine*.



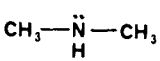
methylamine
(primair)



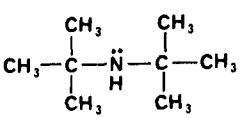
propylamine
(primair)



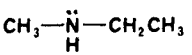
*tert*-butylamine
(primair)



dimethylamine
(secundair)



di-*tert*-butylamine
(secundair)



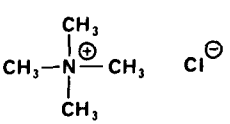
ethylmethylamine
(secundair)



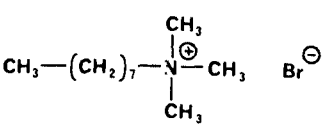
trimethylamine
(tertiair)



triëthylamine
(tertiair)

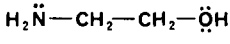


tetramethylammoniumchloride
(quaternair)

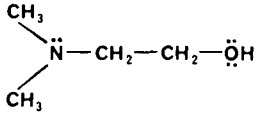


*n*-octyltrimethylammoniumbromide
(quaternair)

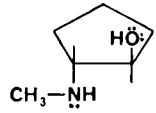
Bij meer ingewikkelde moleculen wordt de $NH_2$-groep beschouwd als een substituent en een *amino*groep genoemd (of alkylaminogroep voor -NHR of dialkylaminogroep voor -$NR_2$).



2-amino-ethanol

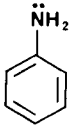


2-dimethylamino-ethanol

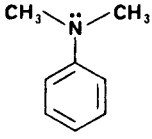


*trans*-2-methylamino cyclopentanol

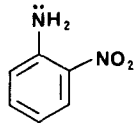
Arylaminen worden beschouwd als derivaten van aniline.



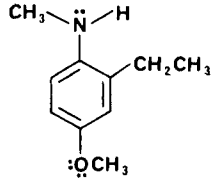
aniline



*N,N*-dimethyl-aniline

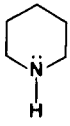


2-nitroaniline
*o*-nitroaniline



2-ethyl-4-methoxy-*N*-methylaniline

Wanneer het amine-stikstofatoom in een ring is opgenomen wordt de verbinding een cyclisch amine genoemd. Piperidine en pyrrolidine zijn voorbeelden van cyclische secundaire aminen.



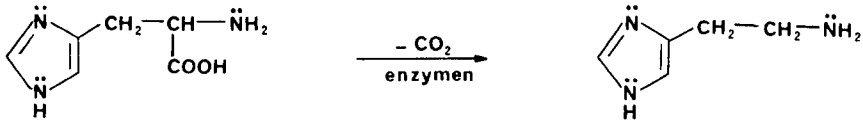
piperidine

pyrrolidine

## 8.2 Voorkomen van aminen

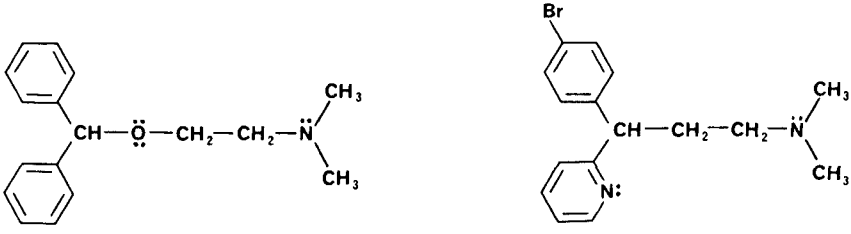
Aminen zijn onplezierig ruikende verbindingen. De geur van rotte vis en bedorven vlees wordt in belangrijke mate veroorzaakt door vrijkomende aminen. De aminogroep speelt een belangrijke rol in biologische reacties. Het meest bekend zijn wel de aminozuren, $NH_2$-CHR-COOH, die als één van de functionele groepen een aminogroep bevatten. Deze klasse van verbindingen zal in hoofdstuk 15 uitgebreid behandeld worden. Het aminozuur lysine bevat ook in de zijketen R een aminogroep (R = $(CH_2)_4$ $NH_2$) en is daardoor een van de aminozuren die zorgt voor de aanwezigheid van basische groepen in een eiwit.

Histamine is een amine dat gevormd wordt door decarboxylatie van het aminozuur histidine.




histidine histamine

Het is een stof die voorkomt in alle weefsels van het lichaam en wordt beschouwd als een van de weefselhormonen. In het weefsel is het gebonden aan eiwitten en daardoor in een inactieve vorm aanwezig. Bij overgevoelige, allergische reacties wordt histamine vrijgemaakt en veroorzaakt het de bekende symptomen zoals het rood worden en zwellen van de huid, jeuk, hooikoorts en astma. Ook bijegif en gif van stekende mieren bevat actief histamine. Om de werking van vrij histamine te onderdrukken worden antihistaminica toegepast. Voorbeelden hiervan zijn de tertiaire aminen difenylhydramine en dexbroomfeniramine.

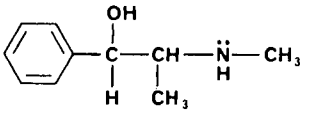



difenylhydramine dexbroomfeniramine

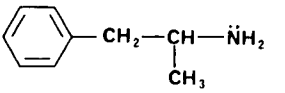
De hormonen adrenaline en noradrenaline zijn derivaten van 2-fenylethylamine en worden geproduceerd in het merg van de bijnieren. Adrenaline wordt in het bloed gebracht als er bijzondere eisen aan het lichaam worden gesteld en het op verhoogde activiteit moet worden voorbereid. De stereochemie van fysiologisch actieve moleculen is vaak erg belangrijk. Dit komt ook tot uitdrukking in de activiteit van adrenaline.

adrenaline noradrenaline

De natuurlijke, linksdraaiende enantiomeer is meer dan 20 maal actiever dan de synthetische rechtsdraaiende isomeer. Veel andere 2-arylethylaminederivaten, zowel synthetische als natuurlijk voorkomende, hebben eveneens sterke fysiologische eigenschappen. Efedrine is een verbinding die in farmacologische werking nauw verwant is aan adrenaline. Het werkt zwakker dan adrenaline maar ook langduriger.



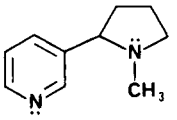
efedrine



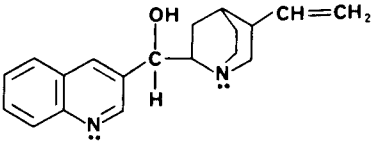
amfetamine

Efedrine wordt onder andere toegepast bij de behandeling van astma en hooikoorts. Het is tevens een bestanddeel in bepaalde middelen tegen neusverkoudheid omdat het gezwollen neusslijmvliezen doet slinken. Ditzelfde geldt voor amfetamine (benzedrine, dexedrine). Amfetamine is echter meer bekend als *wekamine* (opwekkend amine). Een dosis amfetamine geeft een tijdelijk verhoogde alertheid, een verminderd vermoeidheidsgevoel en een verhoogde lichamelijke activiteit. Meestal wordt dit gevolgd door een toenemende geïrriteerdheid, neerslachtigheid en uitputting. Amfetaminen worden gebruikt als dopingsmiddel in de sport en als pepmiddel ('speed', 'pep'). Van doping beschuldigde sportlieden willen nog wel eens als excuus aanvoeren dat ze wegens verkoudheid neusdruppels hebben gebruikt.

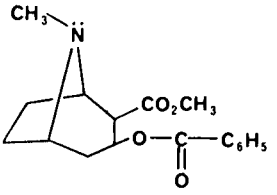
In talrijke hogere plantesoorten kunnen aminoverbindingen van zeer uitlopende structuur worden aangetroffen. Deze verbindingen, die als gemeenschappelijk kenmerk een basisch stikstofatoom bevatten, worden aangeduid met de naam *alkaloïden*. Er zijn een paar duizend verschillende alkaloïden geïsoleerd uit een grote verscheidenheid aan planten. In hoofdstuk 20 zal uitgebreid op de biosynthese van een aantal alkaloïden worden ingegaan. We beperken ons hier tot het noemen van enkele bekende alkaloïden met opmerkelijke fysiologische eigenschappen. Een van de bekendste alkaloïden is nicotine, dat voorkomt in tabak. In zeer lage concentraties werkt het als een opwekkend middel maar iets hogere concentraties veroorzaken neerslachtigheid, misselijkheid en braken. Een nog grotere dosis nicotine werkt als zwaar vergif. Nicotine wordt in verdunde oplossing toegepast als insekticide.



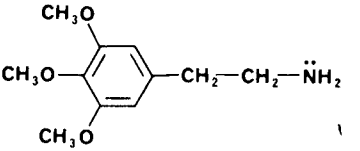
nicotine



kinine



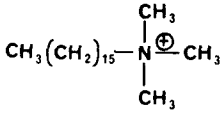
cocaïne



mescaline

Een ander bekend alkaloïde is kinine, dat wordt geïsoleerd uit de schors van de kinineboom en dat onder meer wordt gebruikt als medicijn tegen malaria. Cocaïne is een alkaloïde dat wordt geïsoleerd uit de bladeren van de cocaplant. Indianen in de Andes kauwen de bladeren van deze plant vanwege het stimulerende effect. Cocaïne en mescaline behoren tot de psychofarmaca en kunnen hallucinaties en andere verschijnselen van psychose veroorzaken. Mescaline is genoemd naar de Mescalo-Apachen die in het zuidwesten van Noord-Amerika deze stof gebruikten bij religieuze ceremonies.

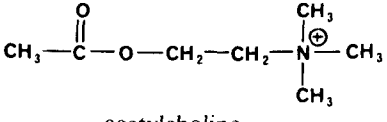
Quaternaire ammoniumzouten zijn stabiele zouten. Wanneer ze een langere alkylketen bevatten hebben ze zeepachtige eigenschappen en bovendien vaak een antibacteriële werking. Deze verbindingen worden daarom in kleine hoeveelheden toegevoegd aan ontsmettingszepen en schoonmaakmiddelen. Een bekende verbinding uit deze categorie is CTAB, cetyltrimethylammoniumbromide.



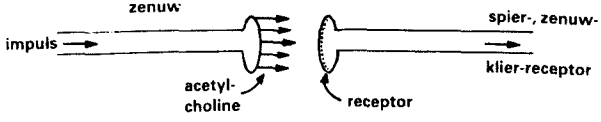

CTAB, cetyltrimethylammoniumbromide

Een fysiologisch belangrijke verbinding met een quaternaire ammoniumgroep is acetylcholine. Acetylcholine speelt een belangrijke rol bij de overdracht van zenuwimpulsen tussen de zenuwcellen onderling en tussen zenuwcellen en de cellen van bijvoorbeeld de gladde spieren, de hartspier en de klieren.

Zenuwcellen, of neurons, bevatten draadachtige einden, axons genaamd, die meer dan een meter lang kunnen zijn. De zenuwprikkels (potentiaalverschillen) gaan vanuit het centraal zenuwstelsel (hersenen, ruggemerg) via een verzameling van neurons (de zogenaamde ganglia) naar de verschillende organen en spieren. Wanneer een axon eindigt dan moet de elektrische boodschap overgebracht worden, bijvoorbeeld naar het axon van een andere zenuwcel of naar een spiercel. De ruimte die daarbij overbrugd moet worden (ongeveer 20 nm) wordt de synaps genoemd en prikkeloverdracht binnen de synaps gebeurt door middel van chemische stoffen. Bij bepaalde functies in het zenuwstelsel verzorgen adrenaline en noradrenaline deze overdracht maar voor een groot gedeelte treedt acetylcholine op als neurotransmitter.

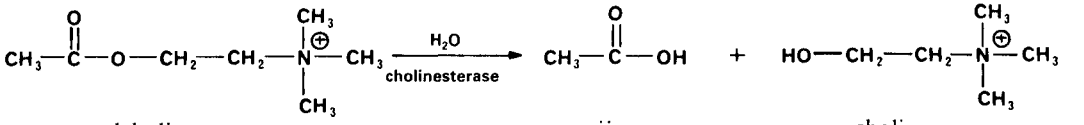



acetylcholine




Wanneer een prikkel het eind van een axon heeft bereikt wordt een kleine hoeveelheid acetylcholine vrijgemaakt dat in zeer kleine blaasjes aan het uiteinde van de zenuwvezel opgeslagen ligt. Het vrijgekomen acetylcholine diffundeert daarop naar de receptorplaatsen van bijvoorbeeld een naburig spiervezelmembraan. Deze receptorplaatsen zijn gevoelig voor de verandering van

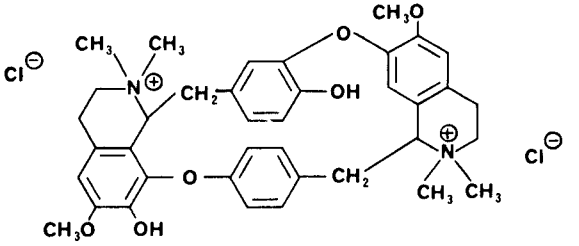
de elektrische lading ten gevolge van de positieve quaternaire ammoniumgroepen en daardoor ontstaat een prikkeling die de spier samentrekt. Nadat zodoende de impuls is overgedragen worden de receptorplaatsen weer vrijgemaakt doordat onder invloed van het enzym cholinesterase de esterbinding in het acetylcholine wordt gehydrolyseerd. Daarbij ontstaan azijnzuur en choline die niet meer aan de receptorplaatsen binden.



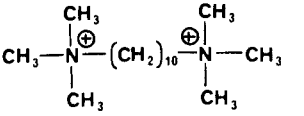

acetylcholine azijnzuur choline

Wanneer de werking van het enzym cholinesterase wordt verstoord, dan ontstaat er een overdosis aan acetylcholine in de synaps. Daardoor ontstaat een overprikkeling van de receptorplaatsen en kunnen ongecontroleerde spiercontracties en spierverlammingen optreden, ook van de ademhalingsspieren waardoor kans op verstikking ontstaat. Cholinesterase-remmende verbindingen zijn daarom erg giftig.

Tot de natuurlijke verbindingen met een cholinesterase-remmende werking behoort o.a. curare, een plantenextract dat door indianen in het amazonegebied op een pijlpunt werd gedaan met het doel hun slachtoffer te verlammen of te doden. Het actieve bestanddeel van curare is tubocurarine en dit is net als acetylcholine een quaternair ammoniumzout.



tubocurarine



hexamethyldecamethyleendiammoniumion, decamethonium

In lage dosis kan curare spierontspanning veroorzaken zonder dat dit verlamming of de dood ten gevolge heeft. Het wordt daarom in combinatie met andere middelen wel toegepast bij narcose. Decamethonium, een synthetische verbinding die veel minder giftig is dan curare, wordt eveneens toegepast als spierontspannend middel.

De insekticidewerking van een aantal carbamaten en fosfaten berust eveneens op de cholinesterase-remmende activiteit; deze verbindingen worden in § 13.9 behandeld.

## 8.3 Eigenschappen van aminen

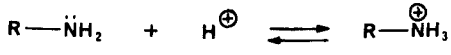
Aminen zijn polaire verbindingen die goed in water oplosbaar zijn mits de alkylrest niet al te groot is. Deze oplosbaarheid wordt veroorzaakt doordat het

Tabel 8.1. Fysische eigenschappen van enige aminen.

| Naam | Formule | Kookpunt (°C) | $K_b$ | $pK_b$ |
|---|---|---|---|---|
| (ammoniak) | $NH_3$ | -33 | $1{,}8 \times 10^{-5}$ | 4,75 |
| methylamine | $CH_3NH_2$ | -7,5 | $4{,}5 \times 10^{-4}$ | 3,35 |
| dimethylamine | $(CH_3)_2NH$ | 7,5 | $5{,}4 \times 10^{-4}$ | 3,27 |
| trimethylamine | $(CH_3)_3N$ | 3 | $0{,}6 \times 10^{-4}$ | 4,22 |
| ethylamine | $C_2H_5NH_2$ | 17 | $5{,}1 \times 10^{-4}$ | 3,29 |
| diëthylamine | $(C_2H_5)_2NH$ | 55 | $10{,}0 \times 10^{-4}$ | 3,00 |
| triëthylamine | $(C_2H_5)_3N$ | 89 | $5{,}6 \times 10^{-4}$ | 3,25 |
| *n*-propylamine | $n\text{-}C_3H_7NH_2$ | 49 | $4{,}1 \times 10^{-4}$ | 3,39 |
| *n*-butylamine | $n\text{-}C_4H_9NH_2$ | 78 | $4{,}8 \times 10^{-4}$ | 3,32 |
| *t*-butylamine | $(CH_3)_3CNH_2$ | 46 | $5{,}0 \times 10^{-4}$ | 3,30 |
| aniline | $C_6H_5NH_2$ | 184 | $4{,}2 \times 10^{-10}$ | 9,38 |

vrije elektronenpaar op het stikstofatoom goed een waterstofbrug kan accepteren. De sterkte van deze waterstofbrug neemt toe met een toenemende alkyleringsgraad van het stikstofatoom vanwege het elektronenstuwend effect van de alkylgroep. Primaire en secundaire aminen kunnen bovendien een waterstofbrug doneren door de aanwezigheid van de polaire N—H-binding. De relatief hoge kookpunten van primaire en secundaire aminen worden dan ook veroorzaakt door de onderlinge waterstofbrugvorming tussen de moleculen.

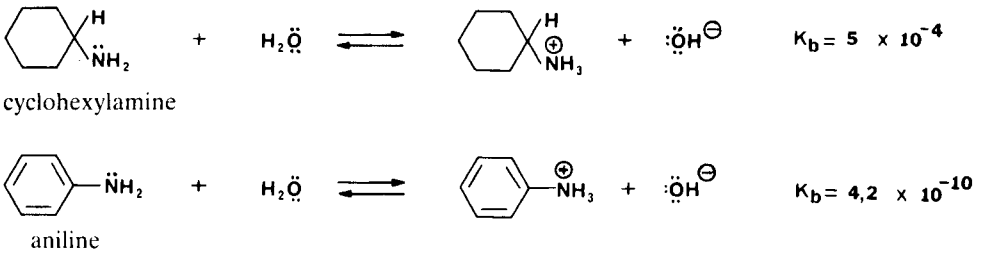
Aminen spelen een belangrijke rol als organische basen. Evenals bij ammoniak kan het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom van een amine gemakkelijk een proton opnemen, waarbij een ammoniumion gevormd wordt.



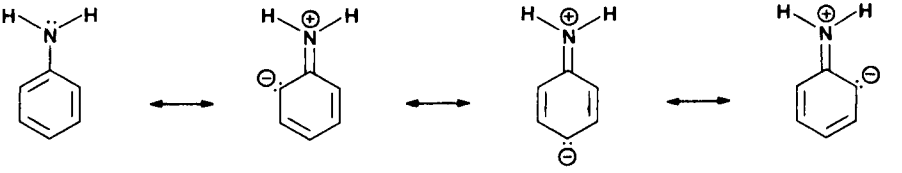
alkylamine alkylammoniumion

Ammoniak heeft bij 25 °C een $pK_b$ van 4,75. Door het elektronendonerend karakter van de alkylgroep neemt de basesterkte toe wanneer een waterstofatoom in ammoniak wordt vervangen door een alkylgroep. Dit zien we in tabel 8.1 aan de toename in basesterkte bij methylamine en dimethylamine. Wanneer echter alle drie de waterstofatomen in ammoniak zijn vervangen door alkylgroepen neemt de basiciteit weer af. Dit komt omdat de apolaire alkylgroepen in steeds toenemende mate de hydratatie van het geprotoneerde amine belemmeren en bij een tertiair amine overschaduwt dit ongunstige effect het gunstige elektronenstuwende effect van de alkylgroepen.

Aromatische aminen zoals aniline zijn aanmerkelijk minder basisch dan alifatische aminen. De $K_b$ van cyclohexylamine is bijvoorbeeld $10^6$ maal groter dan die van aniline.




Dit grote verschil in basesterkte kan verklaard worden met behulp van mesomerie. In het niet-geprotoneerde aniline is het stikstofatoom $sp^2$-gehybridiseerd en zit het vrije elektronenpaar dus in een 2p-orbitaal die mesomere interactie heeft met de 2p-orbitalen van de fenylring.



Hoewel de bijdrage van de mesomere structuren waarin scheiding van lading is opgetreden niet erg groot is, zullen deze toch een zekere extra stabilisatie opleveren. In de geprotoneerde vorm van aniline wordt het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom gebruikt om een $\sigma$-binding te vormen met waterstof. Het stikstofatoom moet dan vier $\sigma$-bindingen verzorgen en is daarom $sp^3$-gehybridiseerd. Er is dus geen 2p-orbitaal meer beschikbaar voor interactie met het $\pi$-systeem van de fenylring. De protonering van aniline gaat dus gepaard met het verlies van een zekere hoeveelheid mesomere energie en is dus minder gunstig dan de protonering van een alifatisch amine waar een dergelijk verlies niet optreedt (zie fig. 8.1).

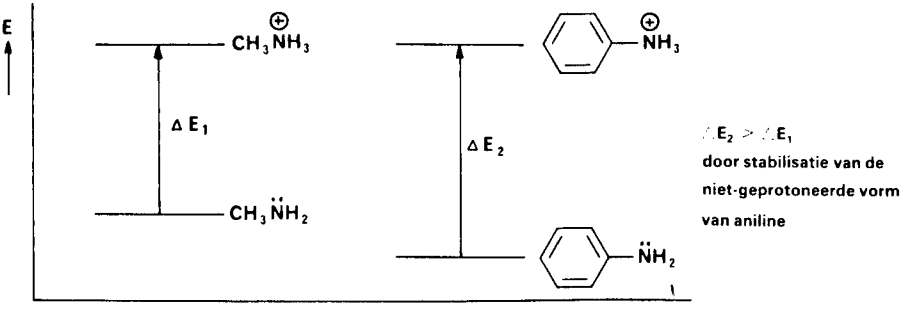
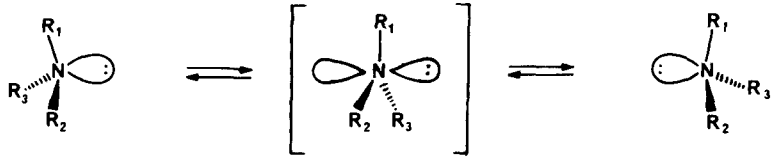
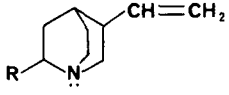



Fig. 8.1. Energiediagram van de protonering van methylamine en aniline

Alifatische aminen hebben een tetraëdrische configuratie rond een $sp^3$-gehybridiseerd stikstofatoom. Het vrije elektronenpaar zit in één van de vier $sp^3$-orbitalen van het stikstofatoom. Een amine dat drie verschillende substituenten en een vrij elektronenpaar rond stikstof heeft is dus asymmetrisch. Toch is een dergelijke amine niet optisch actief. Aminen ondergaan bij kamertemperatuur namelijk gemakkelijk inversie van configuratie rond het stikstofatoom via een $sp^2$-gehybridiseerde overgangstoestand.




Wanneer de groepen $R_1$, $R_2$ en $R_3$ aan het stikstofatoom onderling verbonden zijn is inversie niet meer mogelijk en kan er wel optische activiteit optreden. Dit is bijvoorbeeld het geval in het alkaloïd kinine waar het asymmetrische stikstofatoom bijdraagt aan de optische activiteit van deze verbinding.

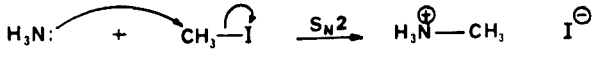



gedeeltelijke structuur van kinine

Ook tetra-alkylammoniumverbindingen kunnen optisch actief zijn als de vier substituenten rond stikstof verschillend zijn. Bij deze moleculen is geen inversie van configuratie mogelijk.

## 8.4 Synthese van aminen

Bij een nucleofiele substitutie van een halogeenalkaan met ammoniak als nucleofiel reagens ontstaat een amine als reactieprodukt. De reactie van ammoniak met methyljodide is hier een karakteristiek voorbeeld van.




ammoniak methyljodide methylammoniumjodide

Het gevormde methylammoniumjodide zal in het reactiemilieu een proton afstaan aan ammoniak in een evenwichtsreactie. Als er nu overmaat methyljodide aanwezig is dan kan het ongeprotoneerde methylamine als nucleofiel optreden en verder reageren onder vorming van dimethylamine. Ook dit kan een proton afstaan en op deze wijze kunnen ook trimethylamine en tetramethylammoniumjodide gevormd worden. Daardoor worden bij reactie van halogeenalkanen met ammoniak meestal mengsels van aminen gevormd.

$$CH_3\overset{\oplus}{N}H_3\ I^{\ominus} + \ddot{N}H_3 \rightleftharpoons CH_3{-}\ddot{N}H_2 + \overset{\oplus}{N}H_4\ I^{\ominus}$$

$$CH_3\ddot{N}H_2 \xrightarrow[-HI]{CH_3I} (CH_3)_2\ddot{N}H \xrightarrow[-HI]{CH_3I} (CH_3)_3\ddot{N} \xrightarrow{CH_3I} (CH_3)_4N^{\oplus}\ I^{\ominus}$$

Primaire aminoverbindingen kunnen vaak het beste gesynthetiseerd worden door reductie van nitrillen. De benodigde nitrillen kunnen op hun beurt goed gemaakt worden door middel van een nucleofiele substitutiereactie van een halogeenalkaan met $CN^-$ als nucleofiel.

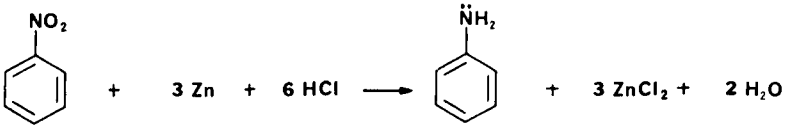
$$R{-}Cl + :\overset{\ominus}{C}{\equiv}N: \longrightarrow R{-}C{\equiv}N: + Cl^{\ominus}$$

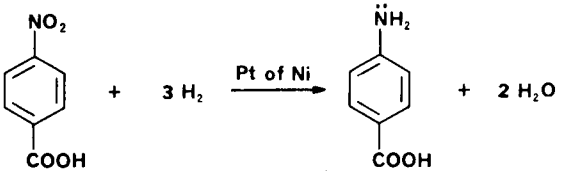
$$R{-}C{\equiv}N: \xrightarrow[Ni]{H_2} R{-}\underset{H}{C}{=}\ddot{N}H \xrightarrow[Ni]{H_2} R{-}CH_2{-}\ddot{N}H_2$$

nitril imine primair amine

De synthese van aminen uit halogeenalkanen via reductie van het nitril verloopt met verlenging van de koolstofketen met één koolstofatoom. Deze reductie verloopt waarschijnlijk via een imine. Iminen die op een andere wijze gesynthetiseerd zijn kunnen onder dezelfde omstandigheden eveneens gereduceerd worden tot aminen.

Aromatische primaire aminen worden meestal gesynthetiseerd door reductie van aromatische nitroverbindingen. Veel gebruikte reductiemiddelen zijn zink met zoutzuur, of waterstof met als katalisator platina, palladium of nikkel.



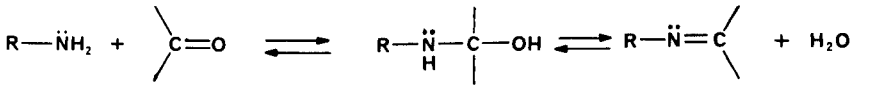




Nitrogroepen zijn gemakkelijk door middel van een elektrofiele aromatische substitutie in een aromatische ring aan te brengen (§ 17.3.2). Daarom is nitrering gevolgd door reductie een van de meest geschikte methoden om een aromatisch amine te synthetiseren.

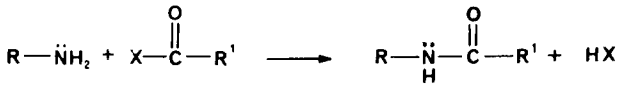
## 8.5 Reacties van aminen

Naast de basische eigenschappen zijn vooral de nucleofiele eigenschappen van een amine van belang. De nucleofiele substitutie van een halogeenalkaan met een amine als nucleofiel hebben we reeds gezien bij de reactie met methyljodide in de vorige paragraaf. Naast deze reactie zijn vooral de nucleofiele reacties van aminen met carbonylverbindingen en met carbonzuurderivaten van belang. Deze reacties zullen in de hoofdstukken 9 en 13 behandeld worden.

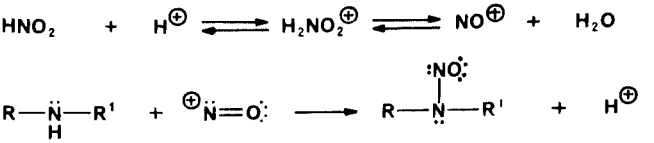
Reacties met carbonylgroepen (§ 9.10).



Reacties met carbonzuurderivaten; aminolyse (§ 13.4.5).

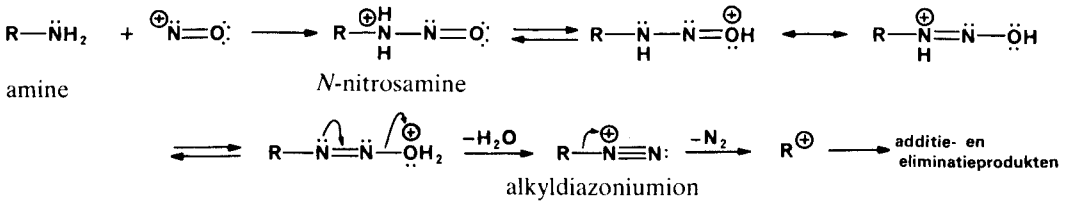


De nucleofiele en basische eigenschappen van de $NH_2$-groep hebben een belangrijke functie in biologische reacties. Uiteraard is hierbij de beschikbaarheid van het vrije elektronenpaar op stikstof van essentieel belang. Daarom kunnen verbindingen die het vrije elektronenpaar op stikstof blokkeren het metabolisme ingrijpend verstoren. Alkyleringsmiddelen die gemakkelijk met het vrije electronenpaar van stikstof reageren zijn daarom zeer giftige verbindingen. Voorbeelden van dit soort verbindingen zijn methyljodide, methylbromide, benzylbromide en dimethylsulfaat. Berucht zijn in dit verband ook de nitroseringsmiddelen. Deze reagentia, zoals natriumnitriet in zuur milieu, leveren het elektrofiele deeltje $NO^+$ dat reageert met het vrije elektronenpaar op stikstof waarbij *N*-nitrosaminen gevormd worden.

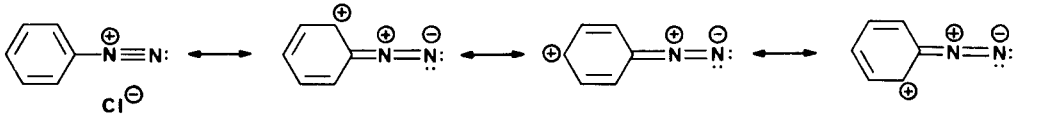


*N*-nitrosamine

De nitrosaminen van de primaire aminen ($R^1$ = H) reageren verder tot instabiele diazoniumverbindingen. Deze verbindingen verliezen onmiddellijk stikstof, waarna het gevormde carbokation verschillende additie- en eliminatiereacties kan ondergaan.

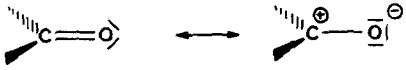


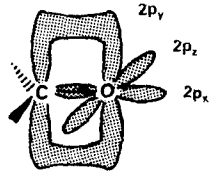

Aromatische primaire aminen vormen diazoniumionen die isoleerbaar zijn omdat de binding tussen koolstof en stikstof extra gestabiliseerd wordt door mesomerie. Aryldiazoniumverbindingen zijn geschikt als intermediair bij de synthese van talrijke verbindingen uit aromatische aminen.



# 9 Aldehyden en ketonen

Aldehyden en ketonen bevatten als kenmerkende groep de carbonylgroep. Ze maken deel uit van een grote groep verbindingen die aangeduid worden met de algemene term *carbonylverbindingen*.

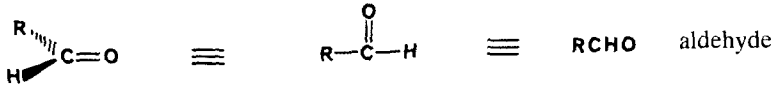


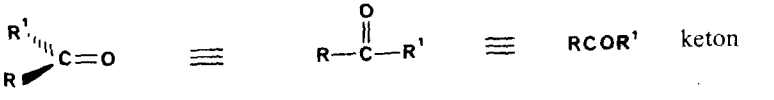



De carbonylgroep is een stabiele groep. Het carbonylkoolstofatoom is $sp^2$-gehybridiseerd en de drie $sp^2$-orbitalen van koolstof liggen dus in één vlak en maken hoeken van 120° met elkaar. De 2p-orbitaal van koolstof verzorgt samen met een 2p-orbitaal van zuurstof de $\pi$-binding.

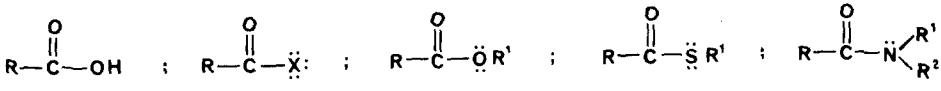
Door het elektronegatieve karakter van zuurstof is de carbonylgroep sterk gepolariseerd. De beweeglijke $\pi$-elektronen worden naar de kant van het elektronegatieve zuurstofatoom getrokken en daardoor wordt het koolstofatoom enigszins positief geladen en het zuurstofatoom enigszins negatief geladen.

De carbonylverbindingen worden onderverdeeld in de aldehyden en ketonen enerzijds en de carbonzuren en carbonzuurderivaten anderzijds. De aldehyden en ketonen bevatten aan de carbonylgroep alleen waterstof, alkyl- of arylgroepen. Is er aan het koolstofatoom van de carbonylgroep een stikstof-, zuurstof-, zwavel- of halogeenatoom gebonden dan is er sprake van een carbonzuur of een derivaat van een carbonzuur.




carbonzuren en carbonzuurderivaten

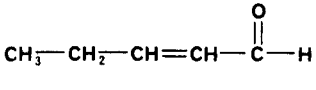


carbonzuur zuurhalogenide ester thioëster amide

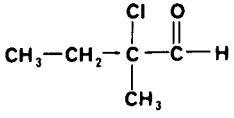
De aanwezigheid van de carbonylgroep heeft tot gevolg dat er duidelijke overeenkomsten in fysische en chemische eigenschappen bestaan tussen de aldehyden, ketonen, carbonzuren en carbonzuurderivaten. Wanneer er aan de carbonylgroep een elektronegatieve groep met een vrij elektronenpaar gebonden is, zoals dat het geval is bij de carbonzuren en de carbonzuurderivaten, dan is dit echter van direkte invloed op het reactiepatroon van deze verbindingen en daarom zullen de carbonzuren en de carbonzuurderivaten in de hoofdstukken 12 en 13 apart behandeld worden.

## 9.1 Nomenclatuur

Aldehyden bevatten een carbonylgroep waaraan tenminste één waterstofatoom gebonden is. Bij ketonen zijn aan de carbonylgroep twee alkyl- of arylgroepen gebonden. De IUPAC-nomenclatuur voor aldehyden komt tot stand door achter de stamnaam van de langste keten met de —CHO-groep, de uitgang *-al* te plaatsen. De plaats van eventuele substituenten aan de keten wordt aangegeven met een cijfer. De koolstofketen wordt zo genummerd dat het aldehydekoolstofatoom het cijfer 1 krijgt.

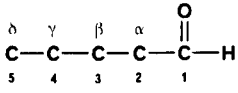


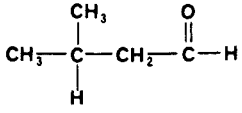
2-pentenal



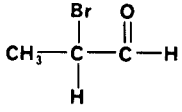
2-chloor-2-methyl-butanal

Bij eenvoudige aldehyden wordt vaak de triviale naam gebruikt en een aantal daarvan worden genoemd in tabel 9.1. Bij gebruik van triviale namen wordt de plaats van een substituent aangegeven met een Griekse letter, te tellen vanaf het eerste koolstofatoom *naast* de carbonylgroep.



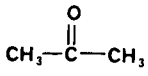


*β*-methylbutyraldehyde
3-methylbutanal

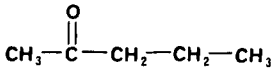


*α*-broompropionaldehyde
2-broompropanal

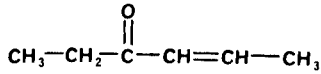
De IUPAC-nomenclatuur van ketonen komt tot stand door achter de naam van de langste keten met daarin de carbonylgroep, de uitgang *-on* te plaatsen. De plaats van de carbonylgroep in de keten wordt met een cijfer voor de naam aangegeven. De nummering van de koolstofketen is zodanig dat de carbonylgroep het laagste nummer krijgt. Ketonen kunnen ook benoemd worden door de namen van de twee alkyl- of arylgroepen die aan de carbonylgroep gebonden zijn te plaatsen voor het woord *keton*. Het eenvoudigste keton, propanon, wordt bijna altijd aangeduid met de triviale naam aceton.



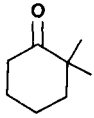
aceton
propanon



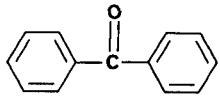
methylpropylketon
2-pentanon



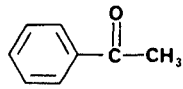
4-hexeen-3-on



2,2-dimethylcyclohexanon

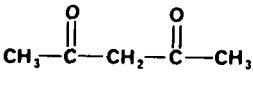


difenylketon
benzofenon

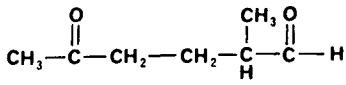


methylfenylketon
acetofenon

Als er twee of drie carbonylgroepen in een molecuul aanwezig zijn, dan spreekt men van een *dion* of *trion*. Bij ingewikkelde moleculen wordt het voorvoegsel *oxo-* gebruikt om aan te geven dat een carbonylgroep in het molecuul aanwezig is.



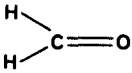
2,4-pentaandion



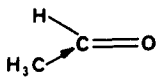
2-methyl-5-oxohexanal

## 9.2 Fysische eigenschappen van aldehyden en ketonen

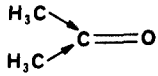
Aldehyden en ketonen zijn polaire moleculen tengevolge van de aanwezigheid van de sterk gepolariseerde carbonylgroep.



2,34 D



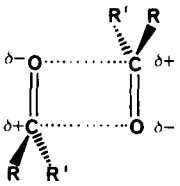
2,70 D



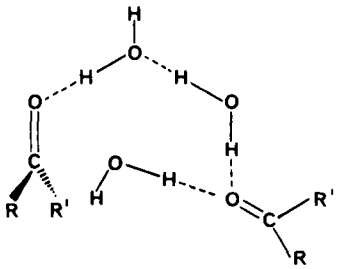
2,88 D

dipoolmoment

De dipool-dipool-interacties tussen de moleculen onderling zorgen ervoor dat de kookpunten van aldehyden en ketonen hoger zijn dan die van alkanen, alkenen of ethers met een vergelijkbaar molecuulgewicht. Aldehyden en ketonen met een laag molecuulgewicht lossen goed op in water dank zij de vorming van waterstofbruggen tussen de carbonylgroep en de watermoleculen. Wanneer de alkylresten aan de carbonylgroep groter worden neemt de oplosbaarheid in water snel af. De oplosbaarheid van 3-pentanon in water is bijvoorbeeld 40 g/l.



dipool-dipool-interactie



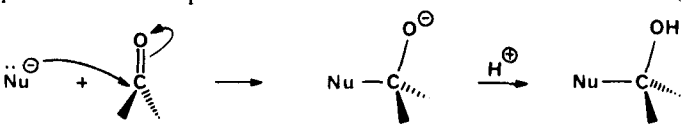
waterstofbruggen

Tabel 9.1. Fysische constanten van enige aldehyden en ketonen.

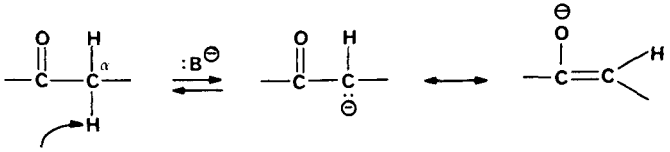
| Triviale naam | IUPAC-naam | Formule | Smelt-punt (°C) | Kook-punt (°C) |
|---|---|---|---|---|
| formaldehyde | methanal | $CH_2O$ | −92 | −21 |
| aceetaldehyde | ethanal | $CH_3CHO$ | −123 | 21 |
| propionaldehyde | propanal | $C_2H_5CHO$ | −81 | 49 |
| *n*-butyraldehyde | butanal | $C_3H_7CHO$ | −97 | 75 |
| isobutyraldehyde | 2-methylpropanal | $CH_3CH(CH_3)CHO$ | −66 | 61 |
| *n*-valeeraldehyde | pentanal | $C_4H_9CHO$ | −91 | 103 |
| capronaldehyde | hexanal | $C_5H_{11}CHO$ | −56 | 129 |
| acroleïne | propenal | $CH_2 = CHCHO$ | −88 | 53 |
| crotonaldehyde | 2-butenal | $CH_3CH = CHCHO$ | −77 | 104 |
| aceton | propanon | $CH_3COCH_3$ | −95 | 56 |
| methylethylketon | butanon | $CH_3COC_2H_5$ | −86 | 80 |
| diëthylketon | 3-pentanon | $C_2H_5COC_2H_5$ | −41 | 101 |
| methylvinylketon | 3-buteen-2-on | $CH_3COCH = CH_2$ | | 80 |
| cyclohexanon | cyclohexanon | $C_6H_{10}O$ | −32 | 156 |
| methylfenylketon | acetofenon | $CH_3COC_6H_5$ | 21 | 202 |
| difenylketon | benzofenon | $C_6H_5COC_6H_5$ | 48 | 305 |

## *Reacties van aldehyden en ketonen*

De polarisatie van de carbonylgroep is van directe invloed op het reactiegedrag van aldehyden en ketonen. Nucleofielen kunnen gemakkelijk aanvallen op het positief gepolariseerde koolstofatoom en de meest typerende reactie die de carbonylgroep kan ondergaan is dan ook de *nucleofiele additie*. Hierbij addeert er een nucleofiel deeltje ($Nu^-$) aan het koolatofatoom en komt er een proton terecht op het zuurstofatoom.



Een tweede, geheel ander type reactie van aldehyden en ketonen houdt verband met de zuurgraad van de waterstofatomen aan het α-koolstofatoom naast de carbonylgroep (α-waterstofatomen). De elektronenzuigende werking van de carbonylgroep zorgt ervoor dat er gemakkelijk een α-waterstofatoom geabstraheerd kan worden door een base. Het resulterende carbanion wordt dan door mesomerie met de carbonylgroep gestabiliseerd.

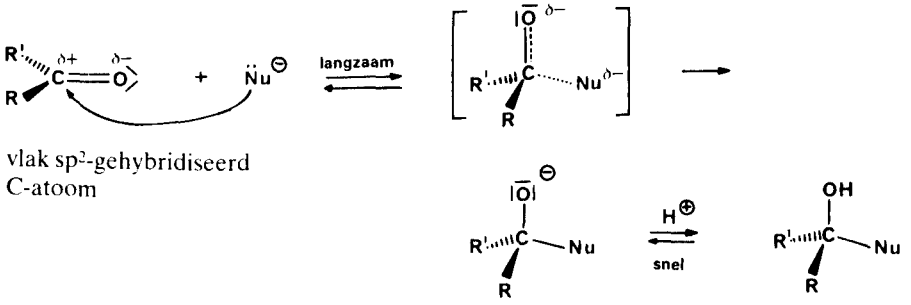



Het is deze stabilisatie door mesomerie die verantwoordelijk is voor de extra zuursterkte van de α-waterstofatomen. De reacties die de gevormde enolaatanionen kunnen ondergaan zullen besproken worden in § 9.12.

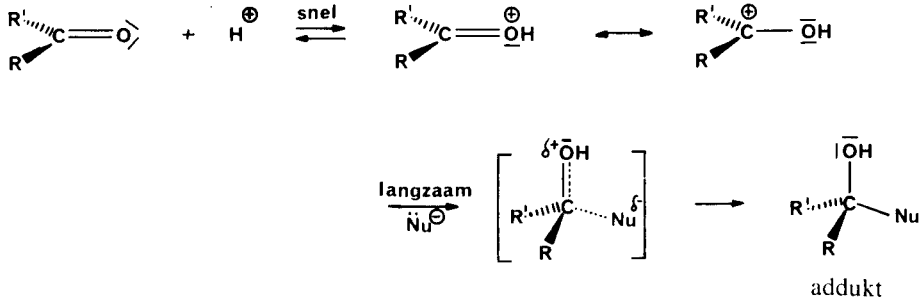
## 9.3 Nucleofiele additie

Alvorens in te gaan op een aantal specifieke voorbeelden van nucleofiele additiereacties zullen eerst enige algemene aspecten van deze reactie bekeken worden. Het reactiemechanisme van een nucleofiele additie is namelijk afhankelijk van de omstandigheden waaronder de reactie plaatsvindt.

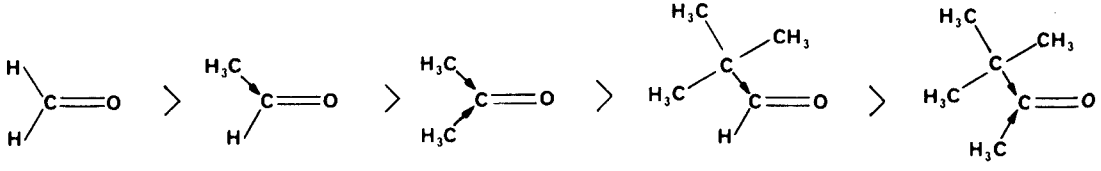
Additie onder neutrale of basische omstandigheden begint met een aanval van het nucleofiel op het positief gepolariseerde koolstofatoom van de carbonylgroep. Dit koolstofatoom gaat hierbij over van de vlakke $sp^2$-hybridisatie naar de tetraëdrische $sp^3$-hybridisatie. Het alkoxide-ion dat daarbij onstaat is sterk basisch en abstraheert een proton van het oplosmiddel ($H_2O$) of wordt, bij afwezigheid van een protondonor in het reactiemilieu, geprotoneerd door het toevoegen van zuur aan het eind van de reactie.



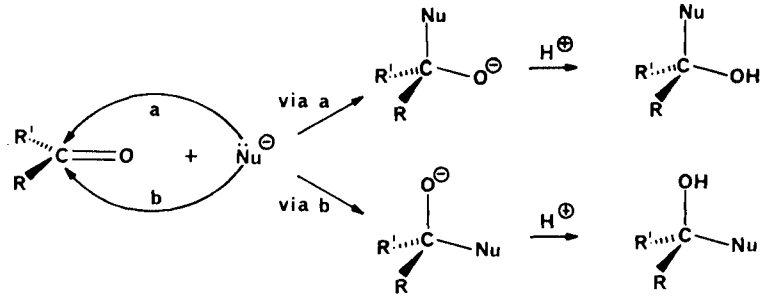
Additie onder zure omstandigheden begint met een reversibele protonering op het zuurstofatoom van de carbonylgroep. Een geprotoneerd zuurstofatoom is nog sterker elektronegatief dan een niet-geprotoneerd zuurstofatoom en trekt nog harder aan de elektronen van de $\pi$-binding. Daardoor wordt het koolstofatoom van de carbonylgroep nog sterker positief gepolariseerd en kan de aanval van een nucleofiel aanzienlijk gemakkelijker verlopen. Hierdoor kunnen onder invloed van zuur ook betrekkelijk zwakke nucleofielen nog reageren.




Uit het reactiemechanisme van beide typen reacties valt af te leiden dat sterische en elektronische factoren grote invloed zullen hebben op de reactiviteit van aldehyden en ketonen. Als de substituenten aan de carbonylgroep klein zijn dan kan een nucleofiel het koolstofatoom van de carbonylgroep zonder problemen naderen en zal er in de tetraëdrische overgangstoestand weinig sterische hindering optreden. Aldehyden, die altijd een waterstofatoom als substituent aan de carbonylgroep hebben, zijn daarom reactiever dan ketonen. Grote substituenten aan de carbonylgroep geven beide typen verbindingen een lagere reactiviteit. Alkylgroepen zijn bovendien zwak ladingsstuwend en dit effect zorgt er voor dat deze groepen de positieve polarisatie van het koolstofatoom van de carbonylgroep verminderen. Een nucleofiel zal in die gevallen minder neiging hebben op zo'n carbonylkoolstofatoom aan te vallen. Beide effecten tezamen zorgen ervoor dat de reactiviteit van aldehyden en ketonen in nucleofiele addities voor onderstaande verbindingen als volgt afneemt:

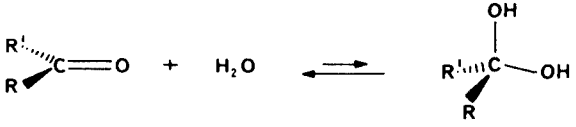


Bij additie van een nucleofiel aan de carbonylgroep van een niet-chirale verbinding kan een asymmetrisch koolstofatoom gevormd worden als R en R′ verschillend zijn. Omdat aanval van een nucleofiel op de vlakke carbonylgroep van boven en van onderen een even grote waarschijnlijkheid heeft worden er in dit geval equimolaire hoeveelheden van beide configuraties gevormd.

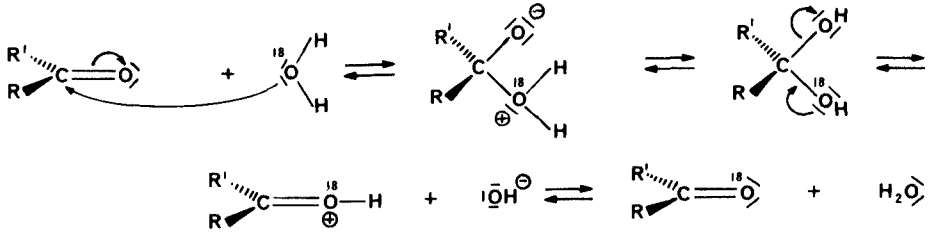



## 9.4 Additie van water

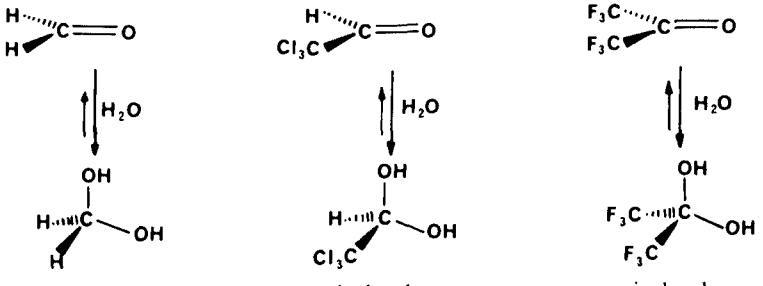
De additie van water aan aldehyden en ketonen is reversibel. Dit evenwicht ligt in de meeste gevallen duidelijk aan de kant van de carbonylverbinding.




Het bestaan van dit evenwicht kan aangetoond worden door een aldehyde of keton op te lossen in water dat verrijkt is met $H_2{}^{18}O$. Na verloop van tijd wordt dan ook $^{18}O$ aangetroffen in de carbonylverbinding, hetgeen verklaard kan worden met onderstaand mechanisme.




Alleen bij aldehyden en ketonen die een sterk positief gepolariseerd carbonylkoolstofatoom hebben, zoals formaldehyde, trichloorethanal of hexafluoraceton, ligt het evenwicht aan de kant van het additieprodukt (ook wel *hydraat* genoemd).

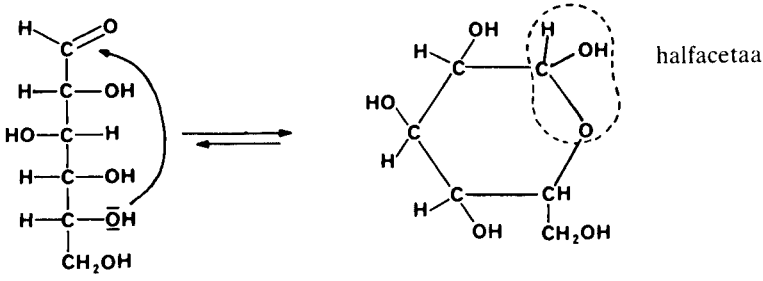



niet isoleerbaar isoleerbaar isoleerbaar

## 9.5 Additie van alcoholen – De vorming van halfacetalen

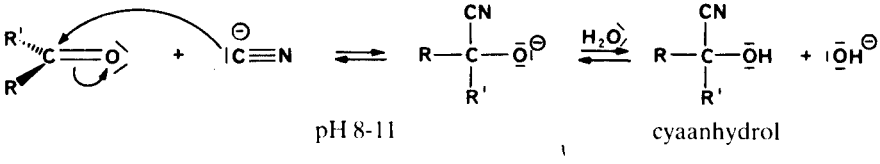
De reactie van aldehyden en ketonen met alcoholen lijkt veel op de reactie van deze verbindingen met water. In een oplossing van een aldehyde of keton in een alcohol stelt zich een evenwicht in tussen het vrije aldehyde of keton en het additieprodukt. Dit evenwicht ligt ook hier meestal ver aan de kant van de vrije carbonylverbinding. Het additieprodukt wordt een *halfacetaal* genoemd.

Wanneer er binnen één molecuul zowel een carbonylgroep als een hydroxylgroep aanwezig is dan kan er door intramoleculaire reactie een halfacetaal gevormd worden. Hierbij ontstaat dan een cyclische verbinding; het evenwicht ligt in deze gevallen meestal duidelijk aan de kant van het halfacetaal. Een bekend voorbeeld van de vorming van cyclische halfacetalen zien we bij de suikers (zie § 11.2).




## 9.6 Additie van waterstofcyanide

Waterstofcyanide vormt additieprodukten met bijna alle aldehyden en met niet te zeer sterisch gehinderde ketonen. De additieprodukten staan bekend als *cyaanhydrolen*.



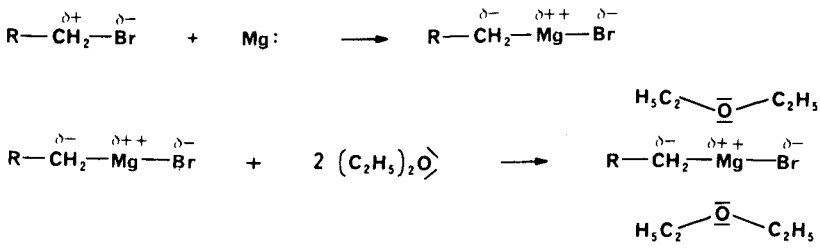

De additie begint met de aanval van het nucleofiele cyanide-ion op het koolstofatoom van de carbonylgroep. Het gevormde alkoxide-ion wordt daarna geprotoneerd door water, waardoor het hydroxide-ion gevormd wordt. De pH van het reactiemilieu is van groot belang voor een goed verloop van deze reac-

tie. In zuur milieu is het zwak zure HCN niet voldoende geïoniseerd, zodat er dan onvoldoende cyanide-ionen beschikbaar zijn voor nucleofiele aanval. In sterk basisch milieu verschuift door de hoge hydroxide-ion-concentratie het evenwicht van het cyaanhydrol te ver naar de carbonylverbinding.

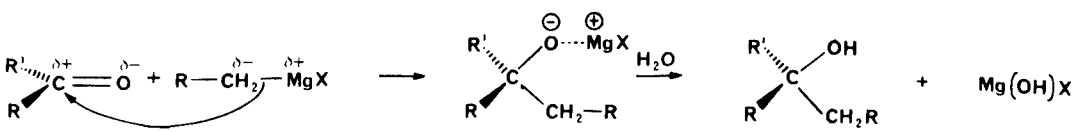
De cyaangroep in een cyaanhydrol kan gehydrolyseerd worden tot een carboxylgroep waardoor een hydroxycarbonzuur ontstaat. Deze reactie is van belang voor de synthese van suikers en aminozuren.

## 9.7 Additie van organometaalverbindingen

Een alkyl- of arylhalogeenverbinding kan met een alkali- of aardalkalimetaal reageren onder vorming van een organometaalverbinding. Als magnesium als metaal wordt gebruikt, dan heet de gevormde organometaalverbinding een Grignard-verbinding, naar de Fransman Victor Grignard die deze reactie ontdekt heeft. De vorming van Grignard-verbindingen verloopt goed in droge ether als oplosmiddel. De ether vormt een complex met de organometaalverbinding waarbij het positief geladen metaalion wordt gestabiliseerd.



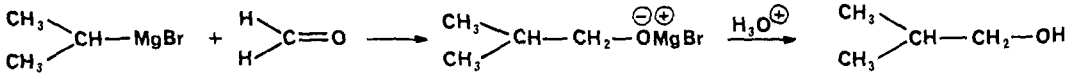
Bij de vorming van een organometaalverbinding worden elektronen overgedragen van het metaal naar de koolstof-halogeen-binding. Het metaal wordt daarbij geoxideerd en het halogeenalkaan wordt gereduceerd. De binding tussen het metaal en het halogeen is overwegend ionogeen van karakter. De binding die tussen het koolstofatoom en het metaal gevormd wordt is een covalente, doch sterk gepolariseerde binding. Opmerkelijk is dat bij de vorming van de organometaalverbinding uit de halogeenverbinding de polarisatie van het koolstofatoom verandert van positief naar negatief. Het sterk negatief gepolariseerde koolstofatoom gedraagt zich als een sterk nucleofiel carbanion en kan goed aanvallen op het positief gepolariseerde koolstofatoom van een carbonylgroep. Bij deze aanval neemt het elektronegatieve zuurstofatoom het elektronenpaar van de $\pi$-binding op onder vorming van een alkoxide-ion. Na afloop van de reactie geeft het toevoegen van water aan dit alcoholaat de overeenkomstige alcohol en het metaalhydroxide.



alcoholaatanion

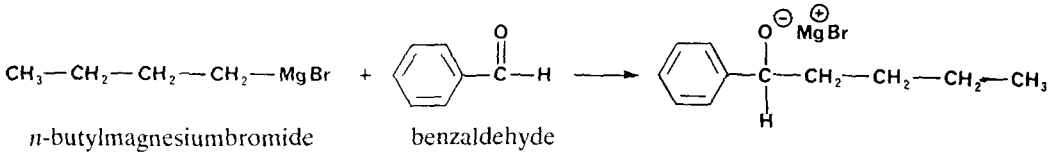
Afhankelijk van het type carbonylverbinding waarvan uitgegaan wordt, ontstaat na additie van een Grignard-verbinding een primaire, secundiare of tertiaire alcohol. Voorbeelden van Grignard-reacties zijn:

1. Vorming van een primaire alcohol door additie aan formaldehyde

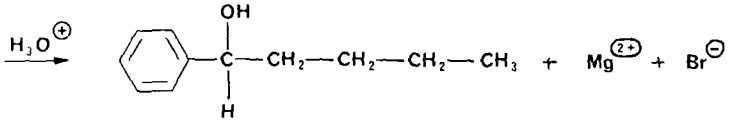


isopropylmagnesiumbromide

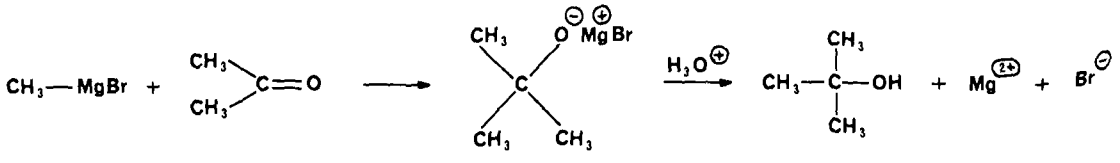
2. Vorming van een secundaire alcohol door additie aan een aldehyde



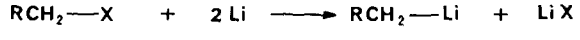
*n*-butylmagnesiumbromide benzaldehyde



3. Vorming van een tertiaire alcohol door additie aan een keton



Naast organomagnesiumverbindingen (Grignard-verbindingen) worden ook organolithiumverbindingen veel gebruikt. Deze verbindingen kunnen gevormd worden door reactie van een halogeenalkaan met metallisch lithium in droge ether of in een droog alkaan als oplosmiddel.



Een organometaalverbinding is niet alleen een sterk nucleofiel maar ook een bijzonder sterke base. Daarom mogen er bij reacties met organometaalverbindingen geen verbindingen in het reactiemilieu aanwezig zijn die gemakkelijk een proton kunnen afstaan. In aanwezigheid van water of een alcohol zal er dan namelijk onmiddellijk protonuitwisseling optreden, waarbij de organometaalverbinding wordt omgezet in een alkaan.

$$CH_3-\overset{\delta-}{C}H_2-\overset{\delta+}{Mg}Br + H_2O \longrightarrow CH_3-CH_3 + Mg(OH)Br$$

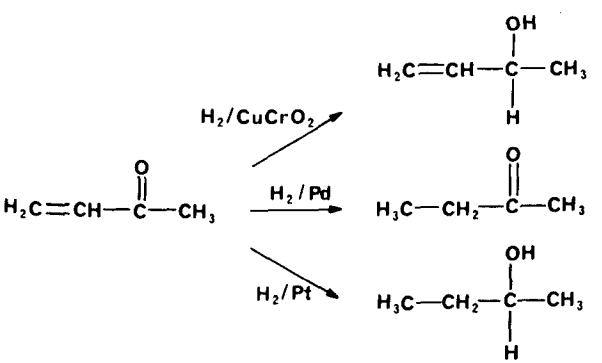
$$CH_3-\overset{\delta-}{C}H_2-\overset{\delta+}{Li} + CH_3OH \longrightarrow CH_3-CH_3 + CH_3O^{\ominus}Li^{\oplus}$$

## 9.8 Reductie van de carbonylgroep

Aldehyden en ketonen kunnen gemakkelijk gereduceerd worden tot de overeenkomstige alcoholen. Deze reductie kan plaatsvinden door additie van waterstof ($H_2$) met behulp van een katalysator of door middel van een nucleofiele additie van een hydride-ion ($H^-$).

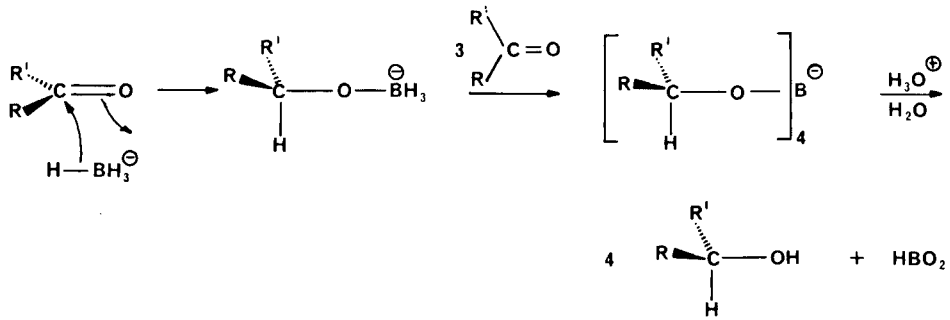
### *9.8.1 Additie van waterstof*

De katalytische additie van waterstof aan de dubbele binding van de carbonylgroep van een aldehyde of keton is vergelijkbaar met de katalytische reductie van de dubbele binding van een alkeen. Platina, nikkel en zouten van koper worden veel als katalysator toegepast. Door een geschikte keuze van de katalysator is het mogelijk om bij verbindingen die zowel een alkeen- als een carbonylgroep bevatten één van deze dubbele bindingen selectief te reduceren.




### *9.8.2 Reductie met $NaBH_4$ of $LiAlH_4$*

Carbonylgroepen in aldehyden en ketonen kunnen selectief gereduceerd worden tot hydroxylgroepen met behulp van hydridedonoren zoals natriumboorhydride ($NaBH_4$) of lithiumaluminiumhydride ($LiAlH_4$). Alle vier waterstofatomen in deze verbindingen kunnen als hydride-ion ($H^-$) op een carbonylgroep worden overgedragen. De zuurstofatomen van de carbonylgroep nemen de negatieve lading op en vormen daarbij een boraat- resp. een aluminaatbinding. Aan het eind van de reactie kunnen deze boraten of aluminaten gehydrolyseerd worden met verdund zuur, waarbij dan de overeenkomstige alcoholen gevormd worden.

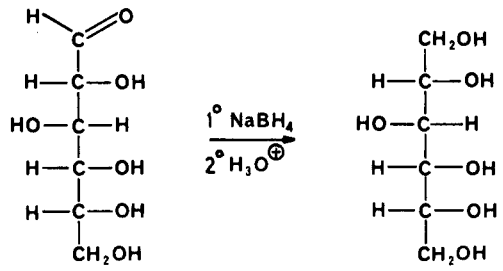


De dubbele binding in alkenen is elektronenrijk en niet gepolariseerd en daarom niet gevoelig voor nucleofiele aanval. Alkenen reageren daarom niet met $NaBH_4$ of $LiAlH_4$.

Reducties met $LiAlH_4$ moeten uitgevoerd worden in droge, aprotische oplosmiddelen. $LiAlH_4$ is namelijk niet alleen een zeer krachtig reductiemiddel, maar ook een sterke base die snel reageert met verbindingen die gemakkelijk een proton kunnen afstaan zoals water en de alcoholen.

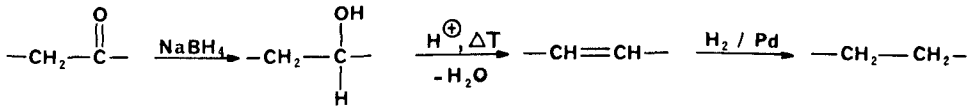
$$LiAlH_4 + RCH_2OH \longrightarrow LiAl(OCH_2R)_4 + 4\,H_2\uparrow$$

$NaBH_4$ is een minder krachtig reductiemiddel en ook een veel minder sterke base dan $LiAlH_4$. $NaBH_4$ kan daarom ook toegepast worden in protische oplosmiddelen zoals methanol en ethanol. Omdat het maar langzaam reageert met hydroxylgroepen is het een geschikt reductiemiddel om carbonylgroepen in suikers te reduceren.

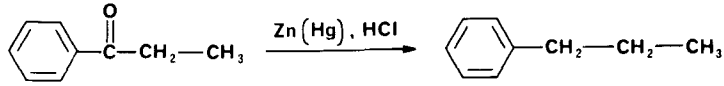


### 9.8.3 *Reductie van de carbonylgroep tot een methyleengroep*

De reductie van een carbonylgroep tot een methyleengroep (—$CH_2$—) is een omzetting die op meerdere manieren tot stand gebracht kan worden. Een meerstaps proces waarbij de carbonylgroep eerst tot een hydroxylgroep gereduceerd wordt, gevolgd door een dehydratatie en hydrogenering van het daaruit ontstane alkeen is één van de mogelijkheden. Deze methode is echter nogal bewerkelijk.



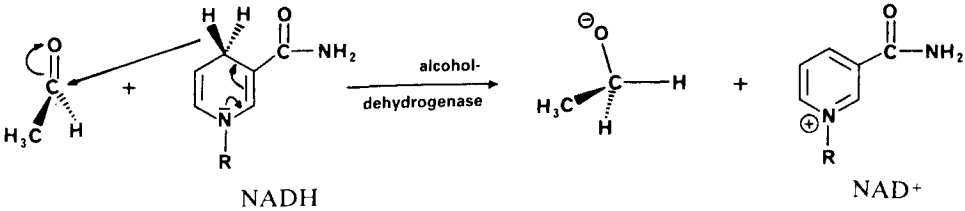

Een meer directe methode is de Clemmensen-reductie, waarbij de carbonylverbinding verhit wordt met zinkamalgaam en zoutzuur.



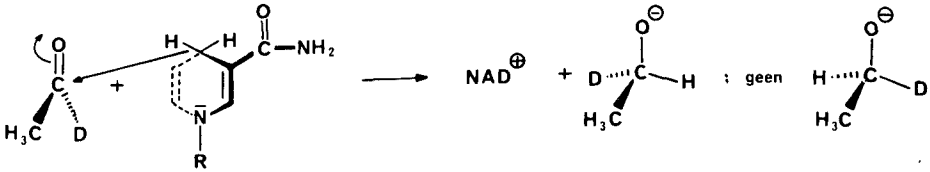

Deze methode is niet geschikt voor zuurgevoelige verbindingen; in die gevallen kan vaak een Wolff-Kishner-reductie toegepast worden (zie § 9.10).

### *9.8.4 Reductie in biologische systemen*

Een veel voorkomende reductie in biologische systemen vertoont grote overeenkomst met de in § 9.8.2 beschreven hydridereductie. In samenwerking met een enzym kan het coënzym NADH een hydride-ion overdragen naar de carbonylgroep van een aldehyde of een keton.




Enzymatische reducties met NADH verlopen zeer stereospecifiek. Bij de reductie van aceetaldehyde tot ethanol is de stereospecificiteit niet te zien aan het reductieprodukt. Wanneer de enzymatische reductie echter met gedeutereerd aceetaldehyde uitgevoerd wordt dan wordt slechts één van de twee enantiomere deuteroalcoholen gevormd.

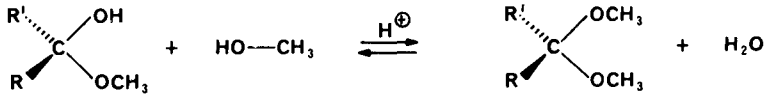



De reductie van een carbonylgroep naar een methyleengroep verloopt in biologische systemen in een aantal stappen. Eerst wordt de carbonylgroep gereduceerd tot een hydroxylgroep, gevolgd door dehydratatie tot een alkeen. Dit alkeen wordt daarna gereduceerd tot een alkaan. Dit reductieproces dat

onder meer onderdeel uitmaakt van de biosynthese van vetzuren wordt nader beschreven in § 14.9. Een directe reductie van een carbonylgroep tot een methyleengroep is in biologische processen niet waargenomen.

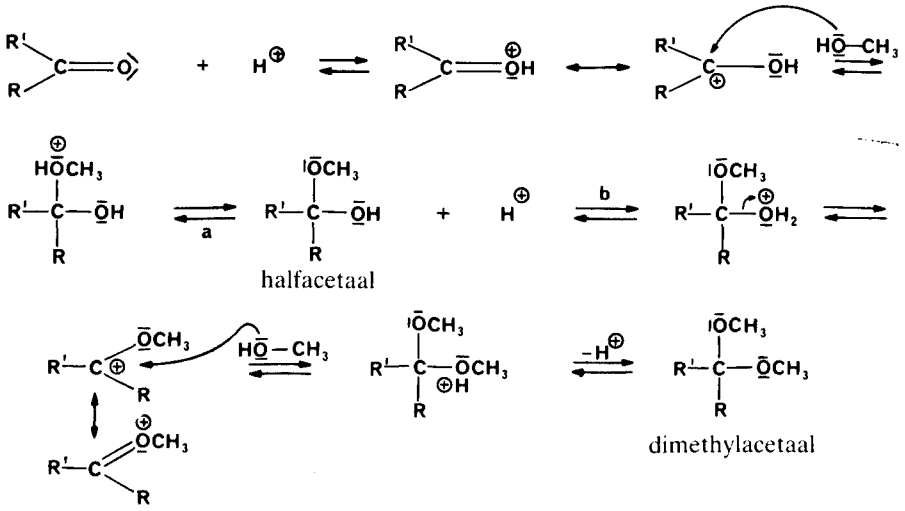
## 9.9 Vorming van acetalen

De additie van een alcohol aan een carbonylverbinding geeft een halfacetaal, zoals we in § 9.5 reeds gezien hebben. Onder invloed van een zuur kan een halfacetaal echter verder reageren met een tweede molecuul alcohol onder vorming van een acetaal.




halfacetaal acetaal

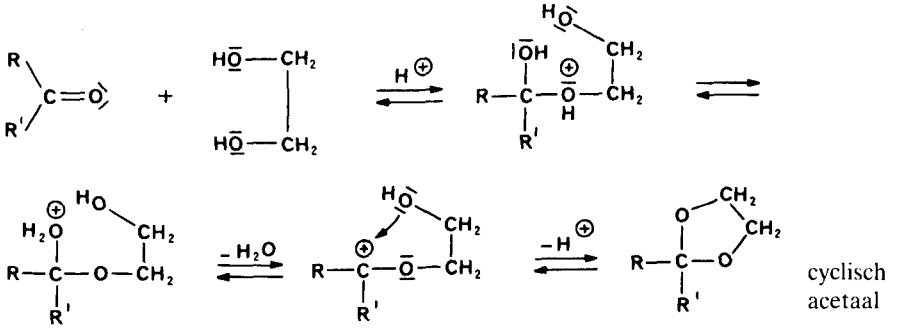
De aanwezigheid van zuur is noodzakelijk voor de acetaalvorming maar werkt ook katalytisch op de vorming van het halfacetaal. Door protonering van het carbonylzuurstofatoom wordt het carbonylkoolstofatoom namelijk sterker positief gepolariseerd waardoor het zwak nucleofiele alcohol gemakkelijker kan aanvallen. Deprotonering van het gevormde oxoniumion geeft daarna het halfacetaal. Dit halfacetaal kan vervolgens onder invloed van zuur verder reageren met de alcohol.




In principe kan het zuur beide zuurstofatomen van het halfacetaal protoneren. De protonering van het etherzuurstofatoom (route a) leidt tot de terugvorming van de carbonylverbinding. De protonering van het alcoholzuurstofatoom (route b) zet deze groep om in een betere vertrekkende groep ($H_2O$) en afsplitsing van water kan nu gemakkelijk optreden omdat hierbij een carboka-

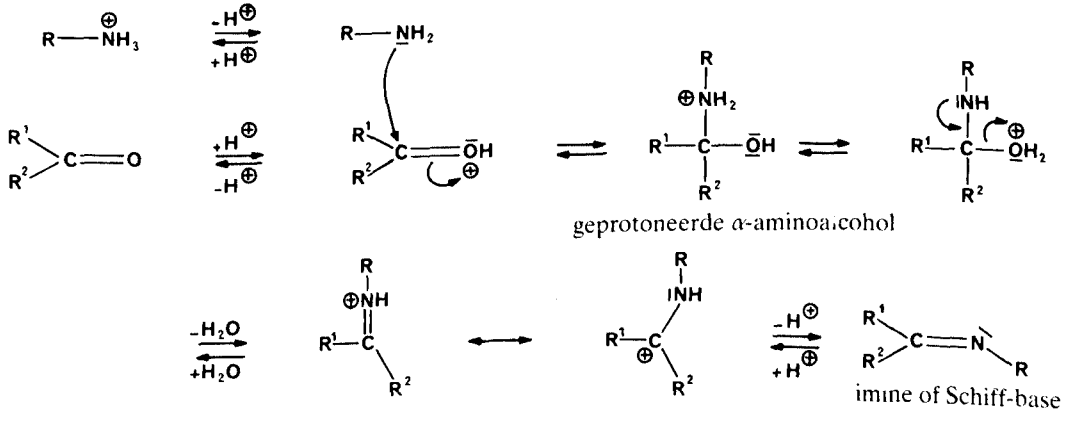
tion ontstaat dat sterk door mesomerie gestabiliseerd wordt. Een nucleofiele aanval van een tweede molecuul alcohol op dit carbokation geeft opnieuw een oxoniumion dat na protonafsplitsing overgaat in het acetaal. Elke reactiestap tijdens de vorming van het halfacetaal en het acetaal verloopt reversibel. Met overmaat alcohol en onder afvoer van water wordt het acetaal gevormd. In aanwezigheid van verdund zuur (overmaat water) wordt het acetaal gehydrolyseerd tot de carbonylverbinding en de alcohol.

Cyclische acetalen kunnen gevormd worden als voor de acetaalvorming een tweewaardige alcohol zoals glycol gebruikt wordt.



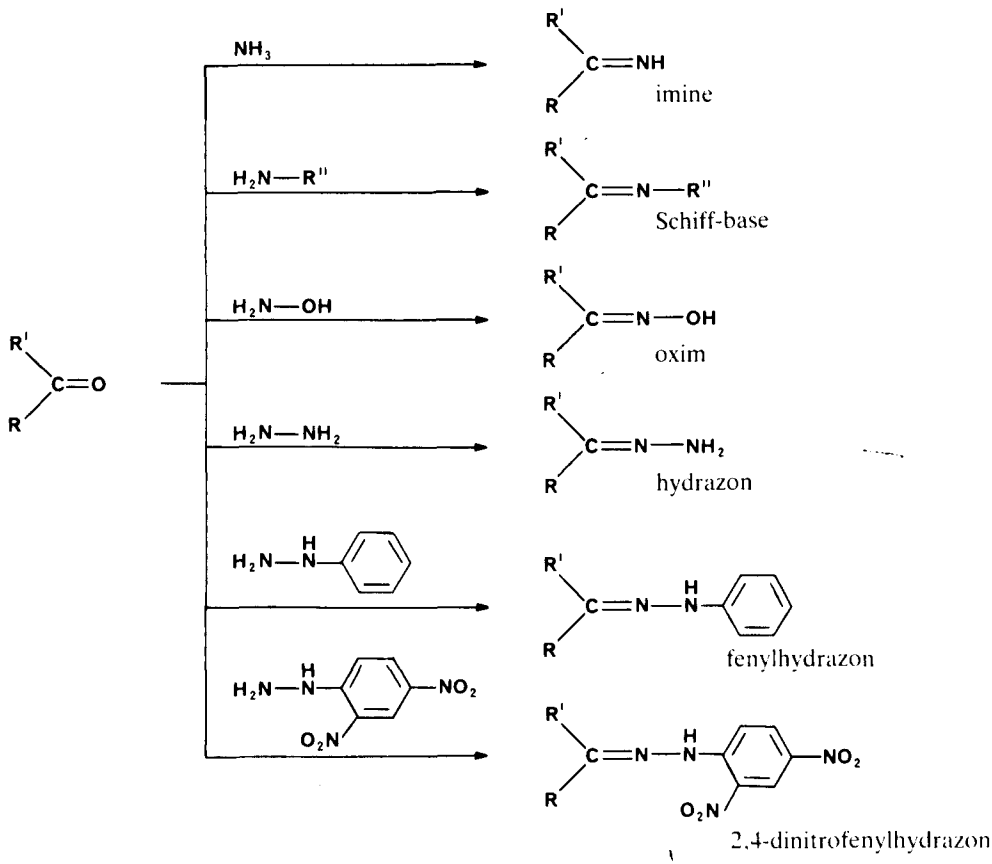

## 9.10 Additie van ammoniak en derivaten van ammoniak

Ammoniak ($\ddot{N}H_3$) en derivaten van ammoniak ($H_2\ddot{N}$—R) zijn nucleofielen die kunnen aanvallen op het positief gepolariseerde koolstofatoom van de carbonylgroep. Hierbij wordt in eerste instantie een instabiel $\alpha$-aminoalcohol gevormd dat water afsplitst onder vorming van een dubbele binding tussen koolstof en stikstof. Het eindresultaat van deze reactie is dus dat het dubbelgebonden zuurstofatoom van de carbonylgroep vervangen wordt door een dubbelgebonden stikstofatoom. De reactie wordt gekatalyseerd door zuur. De zuurgraad van het reactiemilieu mag echter niet te groot zijn omdat dan teveel van de nucleofiele aminemoleculen geprotoneerd worden tot ammoniumionen, die niet meer nucleofiel zijn.



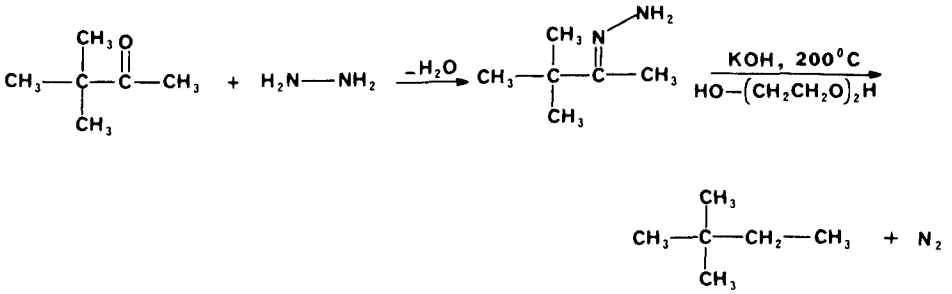
Bij pH 4-5 zijn de optimale concentraties vrij amine en geprotoneerde carbonylverbinding aanwezig. Aanval van het amine op de geprotoneerde carbonylgroep geeft na afsplitsing van een watermolecuul een door mesomerie gestabiliseerd carbokation. (Vergelijk dit ion met het intermediaire carbokation dat optreedt bij de vorming van acetalen.) Na afsplitsing van een proton ontstaat een stabiel additieprodukt.

De structuur van de restgroep R in het additieprodukt kan sterk variëren. Als R een waterstofatoom is dan is de verbinding een imine. Is R een alkyl- of arylgroep, dan wordt het produkt een *Schiff-base* genoemd. De vorming en de hydrolyse van Schiff-basen zijn belangrijke stappen in de biologisch belangrijke transamineringsreactie (zie § 9.16). Andere derivaten zoals de oximen en de hydrazonen worden onder andere gemaakt met het doel vloeibare carbonylverbindingen om te zetten in kristallijne stikstofderivaten. Deze hebben meestal een scherp smeltpunt en zijn daardoor gemakkelijker te identificeren dan de oorspronkelijke carbonylverbindingen.

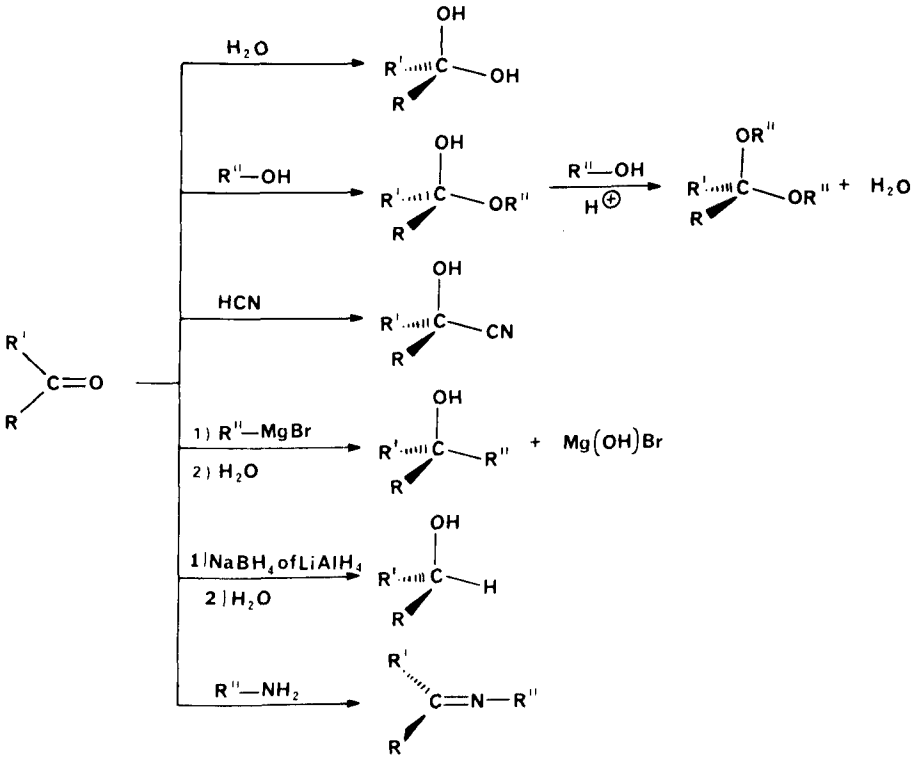



Hydrazonen treden op als intermediairen in de zogenaamde Wolff-Kishner-reductie van aldehyden en ketonen tot de overeenkomstige methyleenverbindingen. Hiertoe worden deze hydrazonen in diethyleenglycol als oplosmiddel bij

een temperatuur van ongeveer 200 °C ontleed met behulp van kaliumhydroxide.

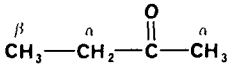



In het onderstaande schema zijn de in de vorige paragrafen besproken nucleofiele additiereacties nog eens samengevat.

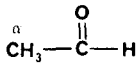



## 9.11 Enolisatie van aldehyden en ketonen

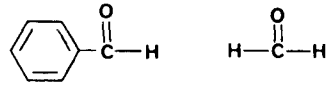
De sterk gepolariseerde carbonylgroep oefent invloed uit op de direct naastgelegen koolstofatomen ($\alpha$-koolstofatomen). Dit heeft tot gevolg dat de $\alpha$-waterstofatomen aan deze koolstofatomen aanzienlijk zuurder zijn dan normaal en door een base geabstraheerd kunnen worden.



vijf α-waterstofatomen

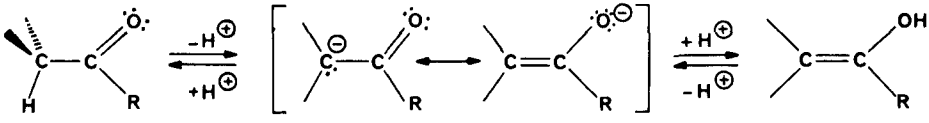


drie α-waterstofatomen



geen α-waterstofatomen

De verhoogde zuurgraad van de α-waterstofatomen wordt veroorzaakt door het elektronenzuigende effect van de carbonylgroep en vooral door de mesomere stabilisatie van het carbanion dat ontstaat bij protonafsplitsing.

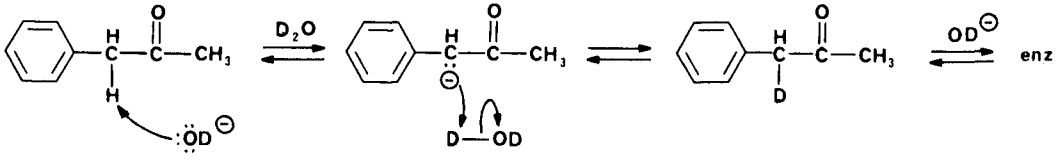


keto enolaatanion enol

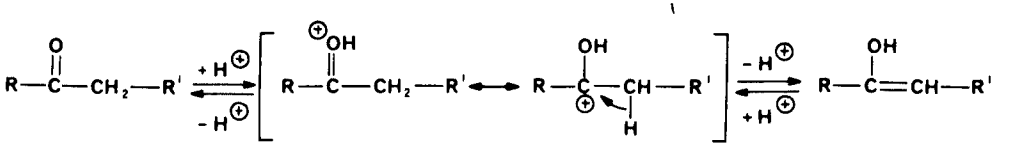
De negatieve lading van het carbanion is verdeeld over het koolstof- en het zuurstofatoom, met de grootste ladingsdichtheid op het sterker elektronegatieve zuurstofatoom. Bij herprotonering kan het proton zowel op het koolstofatoom als op het zuurstofatoom gaan zitten en daarbij wordt dan respectievelijk de oorspronkelijke carbonylverbinding (= ketovorm) of de overeenkomstige enolverbinding gevormd.

Het carbanion, in dit type verbindingen meestal een enolaatanion genoemd, is in evenwicht met de beide geprotoneerde vormen. Dit verschijnsel staat bekend onder de naam keto-enol-tautomerie. De ketovorm en enolvorm worden tautomeren van elkaar genoemd. In de eenvoudige aldehyden en ketonen is de enolvorm minder stabiel dan de ketovorm, zodat de ketovorm het meeste zal voorkomen. Het vormen van de enolvorm uit de ketovorm noemt men enolisatie.

Het bestaan van een enolisatie-evenwicht bij aldehyden en ketonen kan gemakkelijk aangetoond worden. Dit gebeurt door de carbonylverbinding op te lossen in een basische oplossing van $D_2O$. Na verloop van tijd zijn dan één of meerdere α-waterstofatomen uitgewisseld tegen deuteriumatomen.



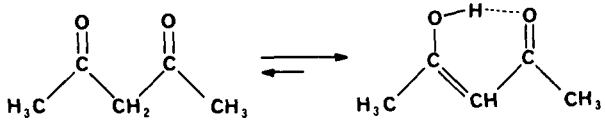
Enolisatie kan niet alleen door base maar ook door zuur gekatalyseerd worden:



De vorming van een enolaatanion verloopt sneller als het anion gestabiliseerd wordt door mesomerie met twee carbonylgroepen.

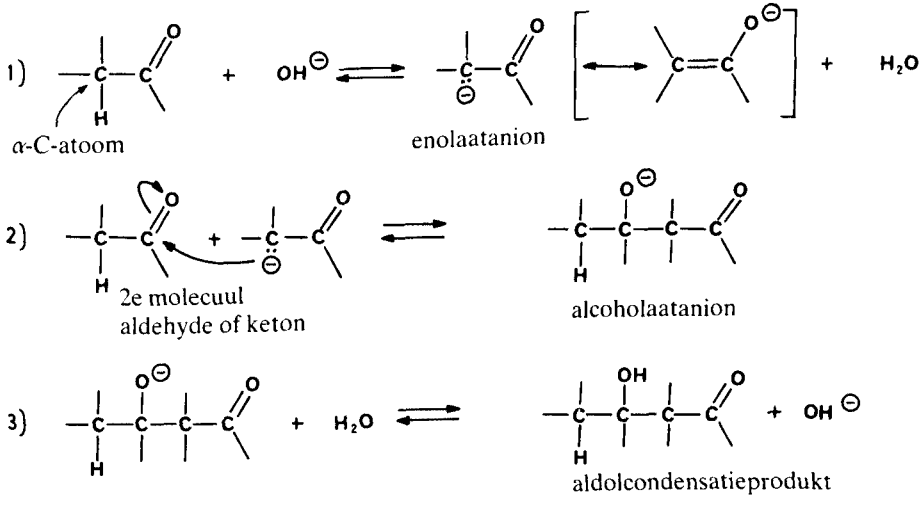
| | relatieve snelheid | % enolvorm |
|---|---|---|
| $CH_3-C(=O)-CH_3$ | 1 | 0,00025 |
| $CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-CH_3$ | $3{,}6 \times 10^7$ | 80 |

De extra carbonylgroep in het molecuul heeft bovendien grote invloed op het percentage van de verbinding dat in de enolvorm voorkomt. In 2,4-pentaandion wordt de enolvorm gestabiliseerd door een sterke intramoleculaire waterstofbrug en extra mesomerie ten gevolge van de directe interactie tussen de carbonylgroep en de dubbele binding.



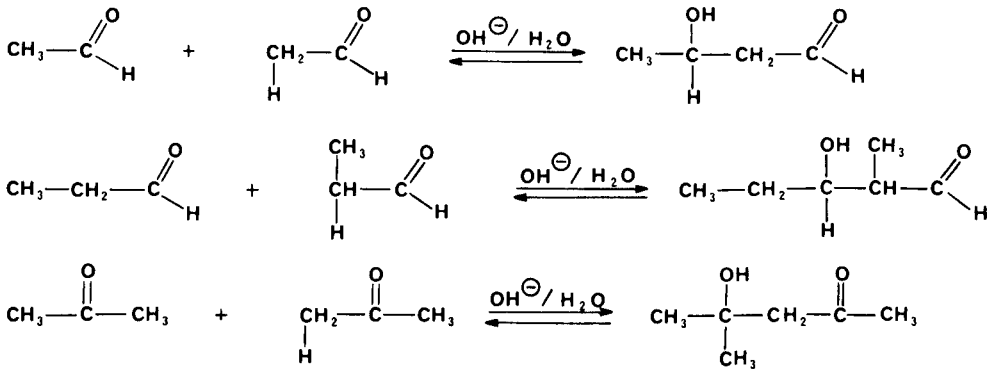
## 9.12 Aldolcondensatie van aldehyden en ketonen

In de vorige paragraaf hebben we gezien dat de waterstofatomen aan het koolstofatoom naast de carbonylgroep tamelijk zuur zijn en door een base geabstraheerd kunnen worden. Het enolaatanion dat daarbij gevormd wordt heeft een vrij elektronenpaar beschikbaar waardoor het als nucleofiel kan aanvallen op de carbonylgroep van een niet-gedeprotoneerd aldehyde of keton. Bij deze reactie worden twee moleculen gekoppeld (gecondenseerd) en wordt

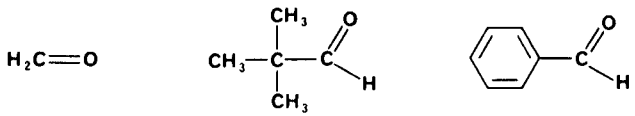


een alcoholaatanion gevormd dat door water geprotoneerd wordt. Het reactieprodukt is een $\beta$-hydroxyaldehyde of een $\beta$-hydroxyketon. De reactie staat bekend als de *aldolcondensatie*; de naam aldol is een samentrekking van de woorden *ald*ehyde en alcoh*ol*.

Enkele voorbeelden van aldolcondensaties zijn:

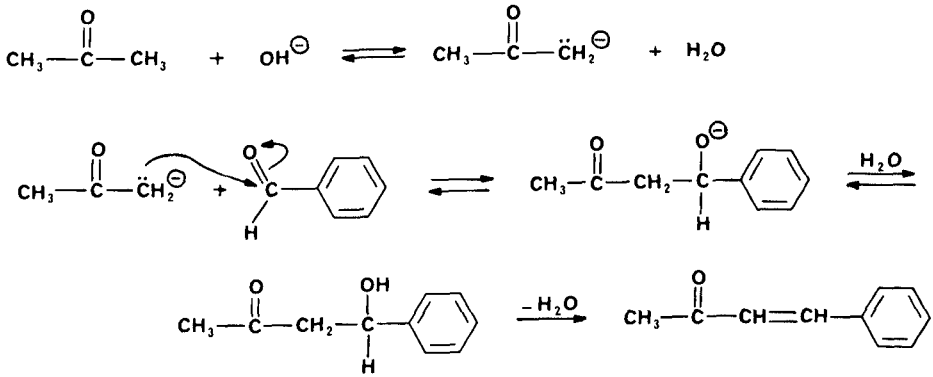



De aldolcondensatie is een evenwichtsreactie. Bij de aldehyden ligt het evenwicht meestal naar de kant van het aldolprodukt, maar bij de ketonen ligt het evenwicht vaak meer naar de kant van de vrije ketonen. Aldolcondensaties kunnen in principe ook tussen twee verschillende aldehyden optreden, maar deze reacties zijn vanuit synthetisch oogpunt meestal niet erg zinvol omdat mengels van produkten gevormd worden. Goede resultaten worden alleen verkregen wanneer een keton in reactie gebracht worden met een aldehyde dat zelf geen $\alpha$-waterstofatomen bevat zoals formaldehyde, 2,2-dimethylpropanal (pivaldehyde) of benzaldehyde.



formaldehyde — 2,2-dimethylpropanal (pivaldehyde) — benzaldehyde

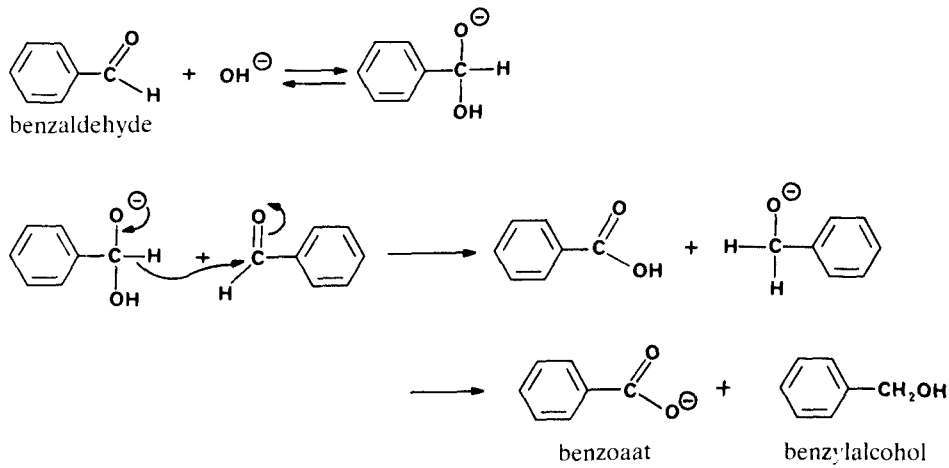
Deze aldehyden kunnen zelf geen enolaatanionen vormen en zullen dus in basisch milieu geen aldolcondensatie geven. Wanneer echter aan een basische oplossing van een van deze verbindingen een keton toegevoegd wordt dan zal dit keton een enolaatanion vormen dat op de carbonylgroep van het aldehyde aanvalt en aldus een condensatieprodukt geven. Daar de carbonylgroep van een keton zelf minder gevoelig is voor nucleofiele aanval dan die van een aldehyde zal zelfcondensatie van het keton geen storende nevenreactie zijn. Bij de condensatie van benzaldehyde met een keton ondergaat het gevormde aldolcondensatieprodukt in het basische reactiemilieu een dehydratatiereactie. Hierdoor wordt een stabiel geconjugeerd systeem gevormd, waardoor het evenwicht naar rechts afloopt.




aldolprodukt

De aldolcondensatie en de teruggaande reactie, de retro-aldol of aldolsplitsing, vormen samen het centrale reactiepatroon in de glycolyse. In § 9.15 zal nader worden ingegaan op deze voor de stofwisseling belangrijke serie reacties.

Aldehyden die geen α-waterstofatomen bevatten kunnen geen enolaatanionen vormen en dus ook geen aldolcondensatie *met zichzelf* geven. In sterk basisch milieu treedt echter wel een andere reactie op waarbij twee moleculen van het aldehyde omgezet worden (disproportioneren) in één molecuul van de overeenkomstige alcohol en één molecuul van het overeenkomstige carboxylaatanion. Deze disproportioneringsreactie wordt de Cannizzaro-reactie genoemd. De eerste stap in deze reactie is een reversibele nucleofiele additie van het hydroxide-ion aan de carbonylgroep van het aldehyde.



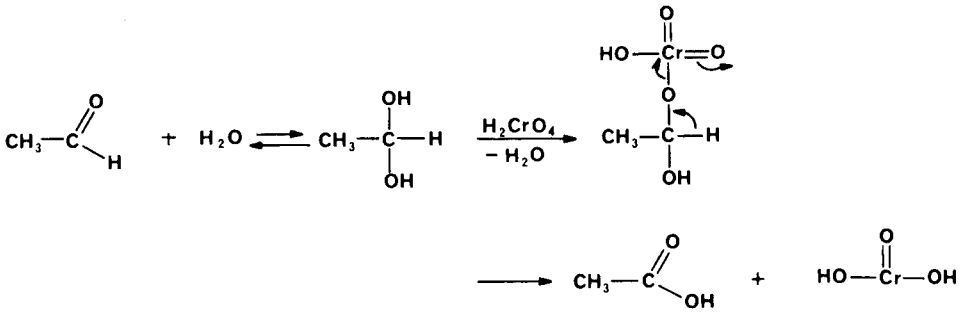
benzaldehyde

benzoaat benzylalcohol

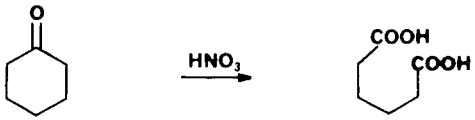
In de daaropvolgende langzame stap van de reactie wordt vanuit het gevormde addukt een hydride-ion overgedragen op de carbonylgroep van een tweede aldehydemolecuul, waarna het carbonzuur en het alcoholaat door een snelle protonuitwisseling worden omgezet in het carboxylaatanion en de alcohol.

## 9.13 Oxidatie van aldehyden en ketonen

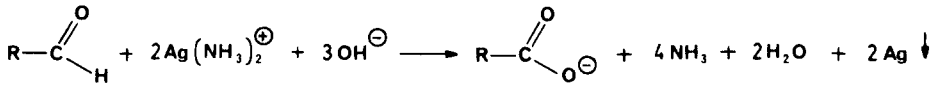
Aldehyden kunnen gemakkelijk geoxideerd worden tot carbonzuren. De oxidatie van aldehyden met bichromaat verloopt waarschijnlijk via de chromaatester van het hydraat, analoog aan de oxidatie van alcoholen.



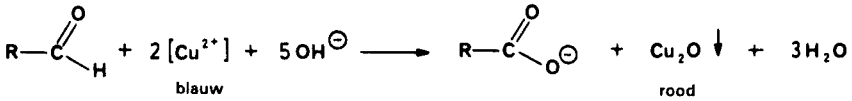

Ketonen kunnen alleen met sterke oxidatiemiddelen en niet zonder verbreking van een koolstof-koolstof-binding verder geoxideerd worden.




De gemakkelijke oxideerbaarheid van aldehyden wordt toegepast om aldehyden aan te tonen. Een basische oplossing van zilverionen is in staat aldehyden te oxideren tot carbonzuren. De zilverionen worden in het basische milieu als een complex met ammonia in oplossing gehouden (Tollens-reagens).




Wanneer in een reageerbuis enkele druppels van een aldehyde gevoegd worden bij een milliliter Tollens reagens dan onstaat door de oxidatie van het aldehyde metallisch zilver dat als een zilverspiegel op de wand van de reageerbuis neerslaat. Ook een basische oplossing van cupri-ionen is in staat om aldehyden te oxideren tot carbonzuren. De cupri-ionen worden als een blauw complex met wijnsteenzuur in de basische oplossing gehouden (Fehlings-reagens). Bij de oxidatie van het aldehyde verschijnt het gevormde cupro-oxide als een rood neerslag.



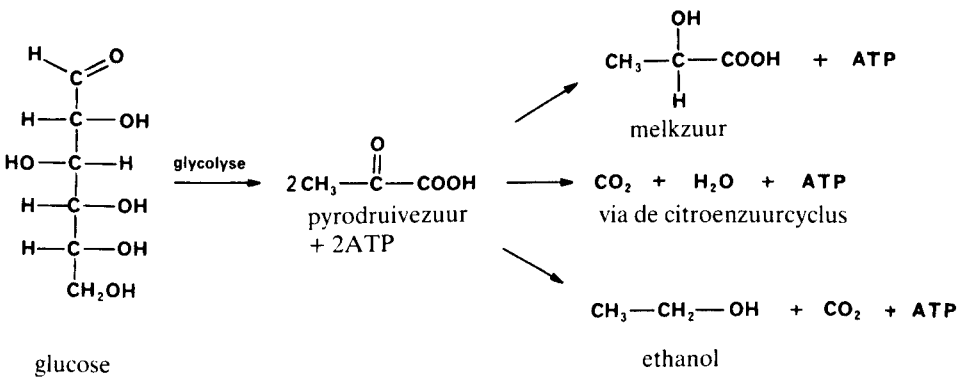
## 9.14 Aldehyden en ketonen in biochemische reacties

In de organische chemie in het algemeen en evenzo in talrijke biochemische processen spelen carbonylverbindingen een centrale rol. Aldehyden en ketonen zijn bijvoorbeeld tussenstadia in bijna alle biologisch belangrijke oxidatie- en reductieprocessen. Voorbeelden hiervan zijn in de § 7.11 en § 9.8.4 reeds genoemd. Verschillende typen condensatiereacties van carbonylverbindingen spelen een hoofdrol in het metabolisme van suikers, vetten en aminozuren.

Het reactiemechanisme van een aantal carbonylgroepreacties die in de natuur voorkomen zoals enolisatie, tautomerie, vorming en hydrolyse van Schiffbasen, aldolcondensatie en aldolsplitsing zijn reeds in de voorgaande paragrafen van dit hoofdstuk behandeld. In de volgende twee paragrafen zullen deze reacties in de glycolyse en de transaminering opnieuw aan de orde komen. Bij de behandeling van deze processen zullen de enzymgekatalyseerde reactiestappen steeds afzonderlijk bekeken worden. Daarbij ligt de nadruk duidelijk op het belichten van de overeenkomst tussen de „gewone" organisch chemische reactie en het enzymatisch verlopende proces, met de bedoeling duidelijk te maken dat dezelfde chemische principes voor beide soorten reacties opgaan. De consequentie van het afzonderlijk bespreken van de diverse enzymgekatalyseerde reacties van een proces is dat het overzicht over het metabolisme als geheel naar de achtergrond verdwijnt. Dit overzicht is echter te vinden in de meeste biochemische leerboeken en is buiten het bestek van dit boek gelaten.

## 9.15 De glycolyse

De glycolyse bestaat uit een serie reacties waarin glucose uiteindelijk wordt omgezet in pyrodruivezuur. Hierbij wordt chemische energie geproduceerd die opgeslagen wordt in de vorm van ATP. Afhankelijk van het organisme wordt pyrodruivezuur verder omgezet in melkzuur, kooldioxyde of ethanol.



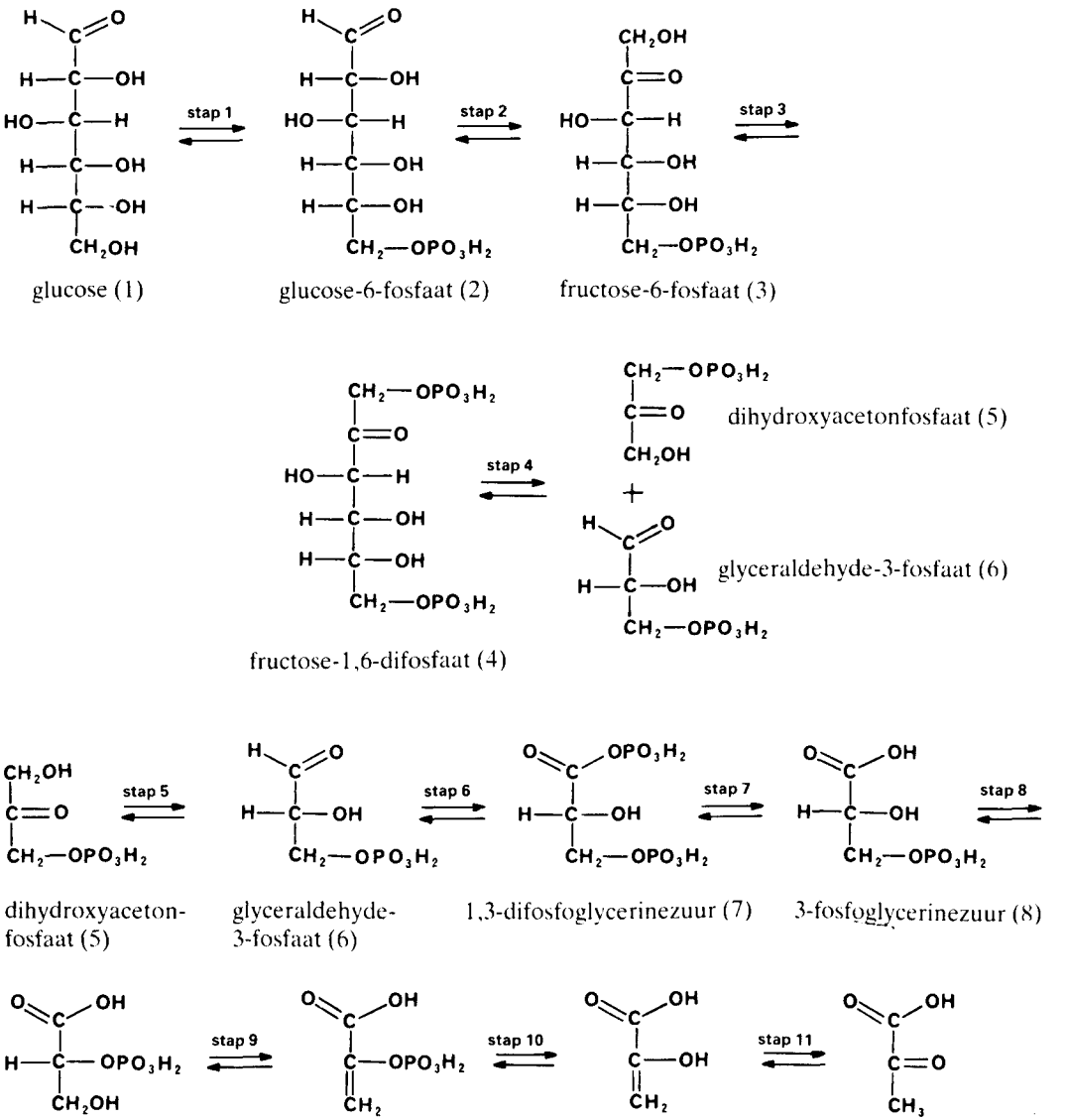
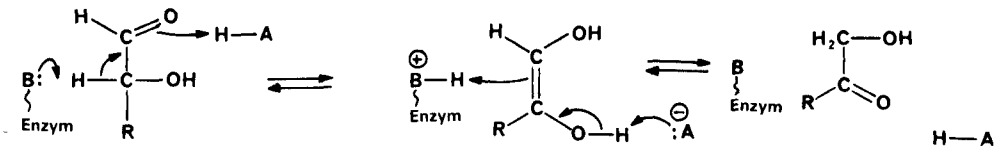
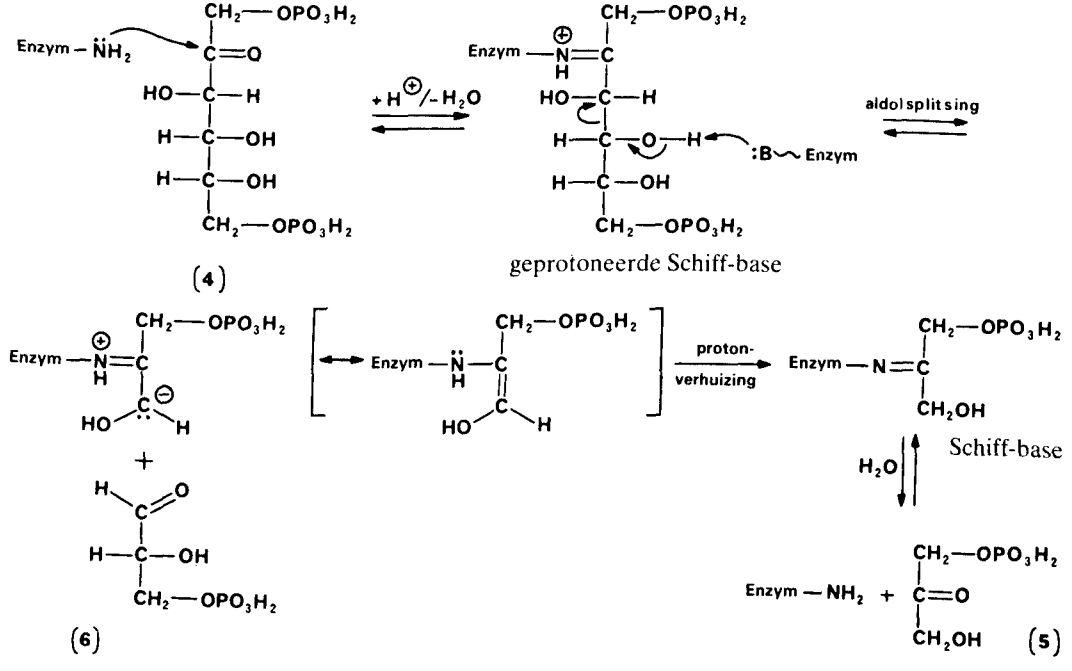



Fig. 9.1. De glycolyse.

In de glycolyse spelen reacties als enolisatie, tautomerie en aldolsplitsing een belangrijke rol. Als de in figuur 9.1 weergegeven reacties stap voor stap worden gevolgd dan zien we dat glucose eerst wordt omgezet in glucose-6-fosfaat (*stap 1*). Daarna volgt een omzetting in fructose-6-fosfaat via een enolisatiereactie (*stap 2*). Een meer gedetailleerde weergave van de manier waarop het enzym glucose-6-fosfaat-isomerase deze omzetting tot stand brengt laat zien dat een basische groep van dit enzym de reactie katalyseert.

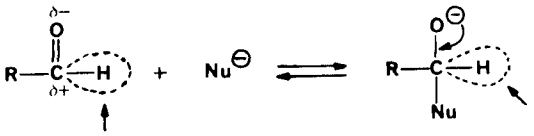



Na een tweede fosforylering van het gevormde fructose-6-fosfaat (*stap 3*) treedt er een splitsing op van het fructose-1,6-difosfaat in de twee $C_3$-fragmenten, namelijk in glyceraldehyde-3-fosfaat en in dihydroxyacetonfosfaat (*stap 4*). Deze reactie is een aldolsplitsing die door een aldolase-enzym wordt gekatalyseerd. Dit enzym werkt met een geprotoneerde Schiff-base als intermediair.

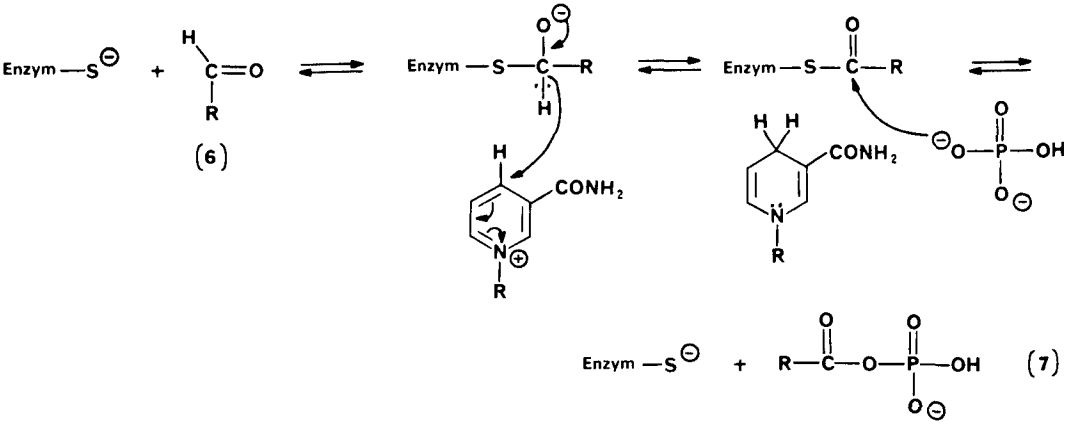



Het anion dat na de splitsing wordt gevormd, wordt sterk gestabiliseerd door mesomerie. Opgemerkt moet worden dat de splitsing van glucose-6-fosfaat in twee $C_3$-fragmenten alleen kan verlopen *na* isomerisatie tot fructose-6-fosfaat, want alleen dan onstaat na splitsing een gestabiliseerd anion.

Het bij de splitsing gevormde dihydroxyacetonfosfaat wordt opnieuw via een enolisatiereactie omgezet in glyceraldehyde-3-fosfaat (*stap 5*). De aldehydegroep in deze verbinding wordt daarna geoxideerd waardoor de verbinding wordt omgezet in 1,3-difosfoglycerinezuur (*stap 6*). Deze oxidatie van glyceraldehyde-3-fosfaat tot 1,3-difosfoglycerinezuur vereist de verwijdering van een hydride-ion ($H^-$) van het aldehyde.

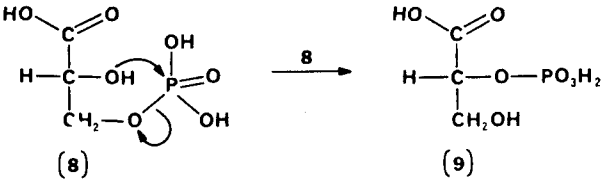



Een dergelijke abstractie is moeilijk direct uit te voeren omdat het koolstofatoom van de carbonylgroep al een elektronentekort heeft. De situatie kan aanmerkelijk verbeterd worden door eerst een elektronenrijk nucleofiel aan de carbonylgroep te adderen en pas daarna een hydride-ion te abstraheren. In het enzym glyceraldehyde-3-fosfaatdehydrogenase, dat deze oxidatiereactie katalyseert, treedt een $RS^-$-groep (thiolaatanion) op als nucleofiel.




De hydrideabstractie vindt daarna plaats vanuit het gevormde additieprodukt met behulp van $NAD^+$ als coënzym (vergelijk dit met de oxidatiereactie in § 7.11 en de Cannizzaroreactie in § 9.12).

Het gemengde anhydride 1,3-difosfoglycerinezuur wordt gehydrolyseerd (*stap 7*) en de fosfaatgroep wordt omgeësterd van de hydroxylgroep aan C-3 naar de hydroxylgroep op *C-2* (*stap 8*).



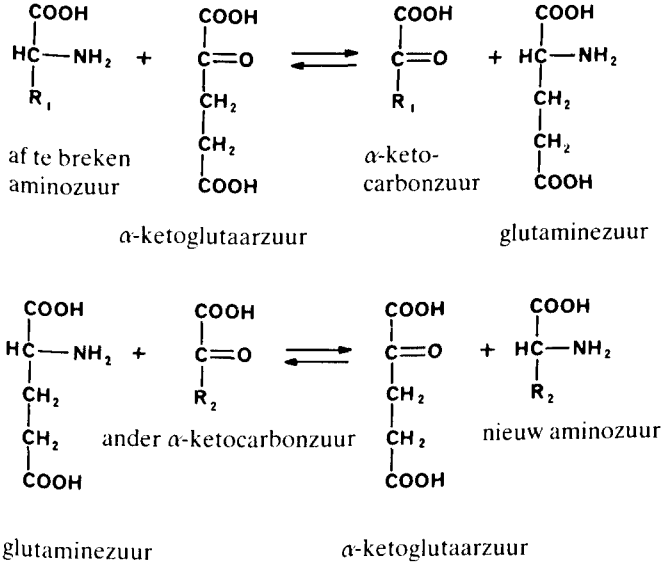

Na dehydratatie (*stap 9*) ontstaat fosfoënolpyrodruivezuur. De hydrolyse van deze fosfaatester (*stap 10*) gevolgd door enol-ketotautomerisatie (*stap 11*) geeft daarna pyrodruivezuur.

Opgemerkt moet worden dat in figuur 9.1 en verder alle zure en basische

groepen in niet-geïoniseerde vorm zijn weergegeven. De werkelijke ionisatiegraad zal afhangen van de pH ter plaatse.

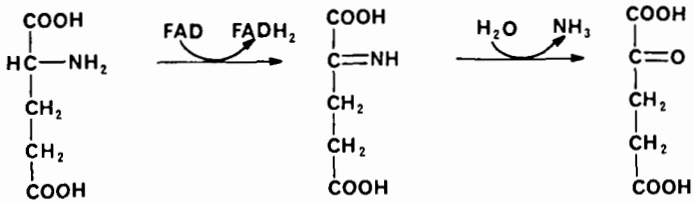
## 9.16 De transaminering

Aminozuren zijn de bouwstenen voor de synthese van eiwitten. Een belangrijk deel van de benodigde aminozuren komt beschikbaar via afbraak van eiwitten die via het voedsel zijn opgenomen of door afbraak van oude eiwitten in het lichaam. Niet alle aminozuren die bij de afbraak van eiwitten uit het voedsel vrijkomen zijn echter direct te gebruiken voor de synthese van nieuw eiwit. Het overschot dat van bepaalde aminozuren ontstaat moet verder worden afgebroken en andere aminozuren waaraan op dat moment een tekort is moeten worden opgebouwd. Een belangrijk onderdeel in het complexe proces waarbij het ene aminozuur in het andere wordt omgezet is de *transaminering*. Bij deze serie reacties is het coënzym pyridoxaalfosfaat en een aantal α-ketocarbonzuren, met name α-ketoglutaarzuur, betrokken.



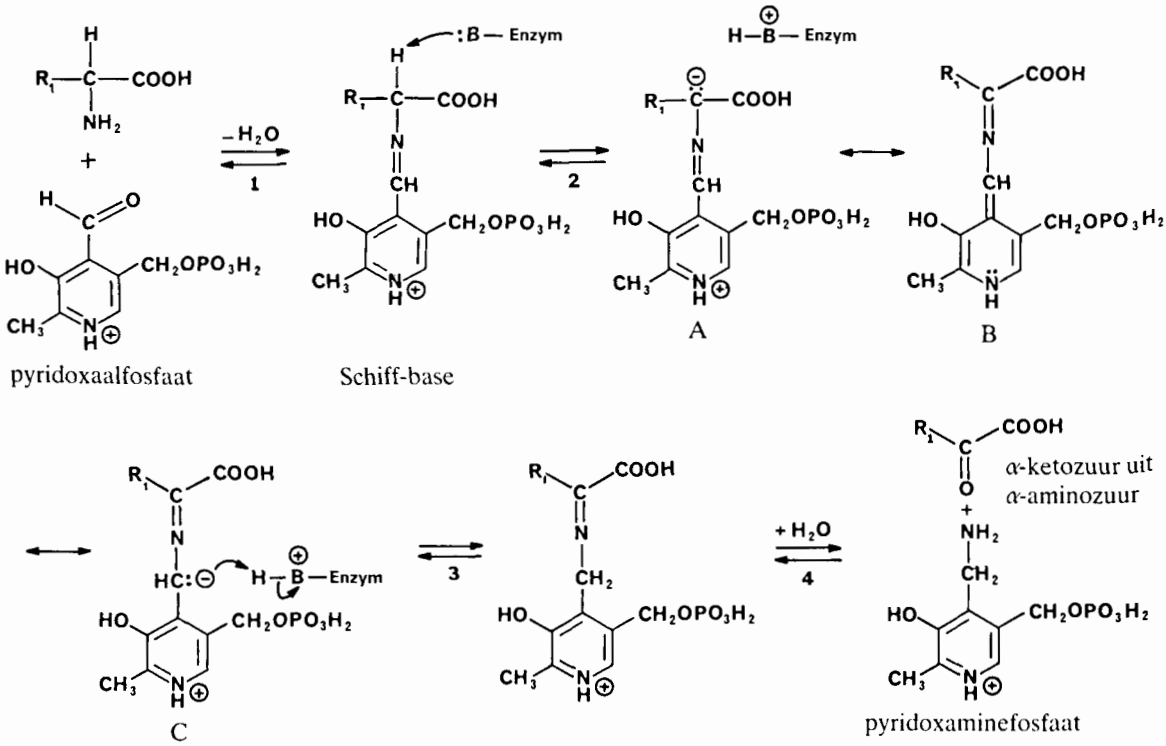

Als er nieuwe aminozuren gevormd moeten worden, dan wordt de aminogroep van het oude aminozuur via glutaminezuur overgedragen op de carbonylgroep van het α-ketocarbonzuur waaruit het nieuwe aminozuur moet ontstaan.

Als er alleen maar aminozuren afgebroken moeten worden, dan wordt de aminogroep van het gevormde glutaminezuur geoxideerd tot een imine. De hydrolyse van dit imine tot het oorspronkelijke α-ketoglutaarzuur verloopt daarna gemakkelijk en kan ook zonder katalyse door enzymen plaatsvinden.

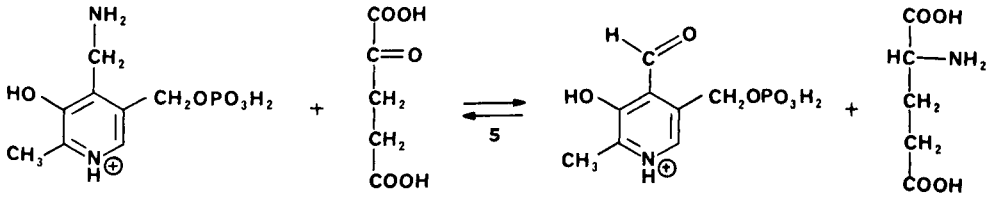



glutaminezuur — α-iminoglutaarzuur (een imine) — α-ketoglutaarzuur

De overdracht van de aminogroep van een aminozuur naar α-ketoglutaarzuur gebeurt onder invloed van het enzym glutamaat-transaminase. Dit enzym gebruikt daarbij pyridoxaalfosfaat als coënzym. Het coënzym vormt eerst een Schiff-base met de aminogroep van het aminozuur dat gedeamineerd moet worden (*stap 1*). Met behulp van een basische groep van het enzym wordt een proton geabstraheerd en ontstaat er een door mesomerie gestabiliseerd anion (*stap 2*). Van de drie grensstructuren A, B en C levert vooral de neutrale structuur B een grote bijdrage tot de stabiliteit van dit anion. Herprotonering op het oorspronkelijke aldehydekoolstofatoom (grensstructuur C) geeft de tautomere Schiff-base (*stap 3*). Hydrolyse van deze Schiff-base geeft dan een α-ketocarbonzuur dat afgeleid is van het aminozuur dat afgebroken wordt, en pyridoxaminefosfaat (*stap 4*).



Het pyridoxaminefosfaat moet weer omgezet worden in pyridoxaalfosfaat en dat gebeurt opnieuw via een transamineringsreactie. De aminogroep wordt daarbij via een analoog mechanisme uitgewisseld met de ketogroep van α-ketoglutaarzuur onder vorming van pyridoxaalfosfaat en glutaminezuur (*stap 5*).



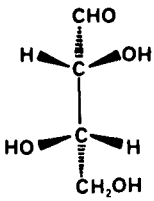

pyridoxaminefosfaat α-ketoglutaarzuur pyridoxaalfosfaat glutaminezuur

# 10 Stereochemie II

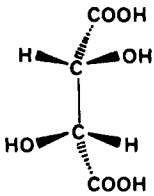
## 10.1 Diastereomeren en mesoverbindingen

In hoofdstuk 5 zijn een aantal eenvoudige kenmerken van chirale moleculen beschreven. We hebben ons daar beperkt tot moleculen met één asymmetrisch koolstofatoom. In veel natuurprodukten zoals in de koolhydraten komen echter meerdere asymmetrische koolstofatomen voor, waardoor het aantal mogelijke stereo-isomeren sterk toeneemt.

De moleculen die twee asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen in twee categorieën worden ingedeeld:
- de beide asymmetrische koolstofatomen hebben verschillende substituenten (zoals threose),
- de beide asymmetrische koolstofatomen hebben dezelfde substituenten (zoals wijnsteenzuur).

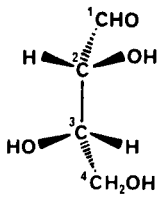


threose

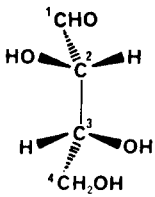


wijnsteenzuur

Het aantal mogelijke stereo-isomeren is in deze gevallen verschillend. Van een molecuul zoals threose zijn *vier* stereo-isomeren te onderscheiden. Voor threose zijn dit in de eerste plaats het getekende molecuul, (2*R*,3*S*)-threose, en het spiegelbeeld (enantiomeer) daarvan, (2*S*,3*R*)-threose. Deze twee moleculen zijn niet met elkaar tot dekking te brengen ondanks de vrije draaibaarheid rond de enkelvoudige bindingen.



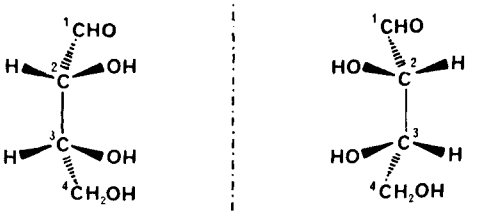
(2*R*,3*S*)-threose



(2*S*,3*R*)-threose

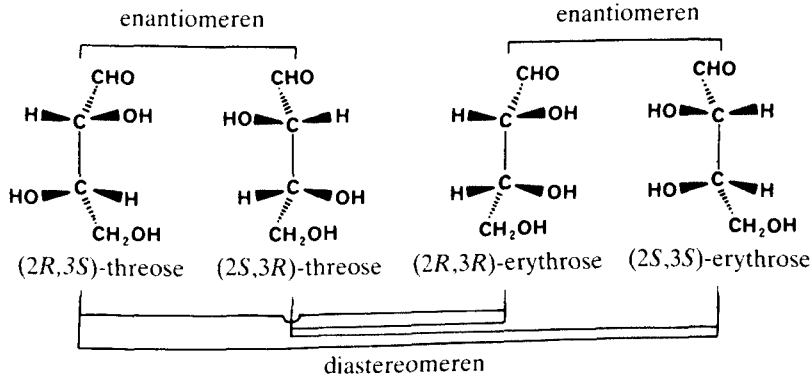
Naast deze twee enantiomeren bestaan er nog twee stereo-isomeren van threose, namelijk het (2*R*,3*R*)-erythrose en het (2*S*,3*S*)-erythrose. Ook deze

twee stereo-isomeren zijn elkaars spiegelbeeld en dus enantiomeren van elkaar.




(2*R*,3*R*)-erythrose (2*S*,3*S*)-erythrose

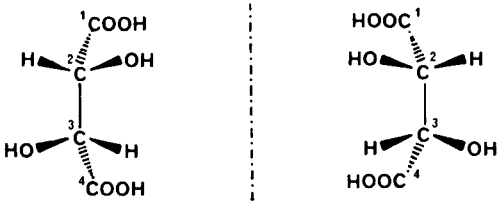
Vergelijking van deze laatste twee moleculen met de beide threose-moleculen laat zien dat geen van beide erythrose-moleculen tot dekking te brengen is met (2*R*,3*S*)-threose of (2*S*,3*R*)-threose en dat de erythrose- en threose-moleculen ook geen spiegelbeeldisomeren van elkaar zijn. De threose- en de erythrosemoleculen worden *diastereomeren* genoemd. Stereo-isomeren die geen enantiomeren van elkaar zijn worden diastereomeren genoemd.




(2*R*,3*S*)-threose (2*S*,3*R*)-threose (2*R*,3*R*)-erythrose (2*S*,3*S*)-erythrose

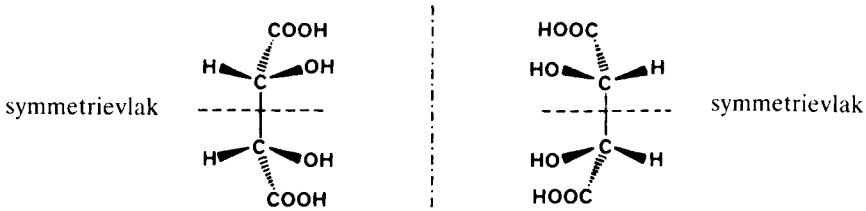
Enantiomeren hebben dezelfde fysische en chemische eigenschappen, alleen hun interactie met andere chirale moleculen is verschillend. Diastereomeren hebben verschillende fysische eigenschappen. Het kookpunt, het smeltpunt, de dichtheid, de oplosbaarheid en de adsorptie-eigenschappen van diastereomeren zijn niet gelijk en ook de specifieke rotatie is uiteraard verschillend. Diastereomeren kunnen meestal op grond van hun verschil in fysische eigenschappen van elkaar gescheiden worden, bijvoorbeeld door middel van gefractioneerde destillatie, kristallisatie of chromatografie. De chemische eigenschappen van diastereomeren zijn in veel opzichten gelijk omdat diastereomeren dezelfde functionele groepen bevatten. Er kunnen echter wel duidelijke verschillen optreden in de snelheid waarmee diastereomeren bepaalde reacties ondergaan.

Als aan de twee asymmetrische koolstofatomen dezelfde substituenten zitten zoals in wijnsteenzuur het geval is, dan kunnen van zo'n molecuul slechts *drie* stereo-isomeren onderscheiden worden.



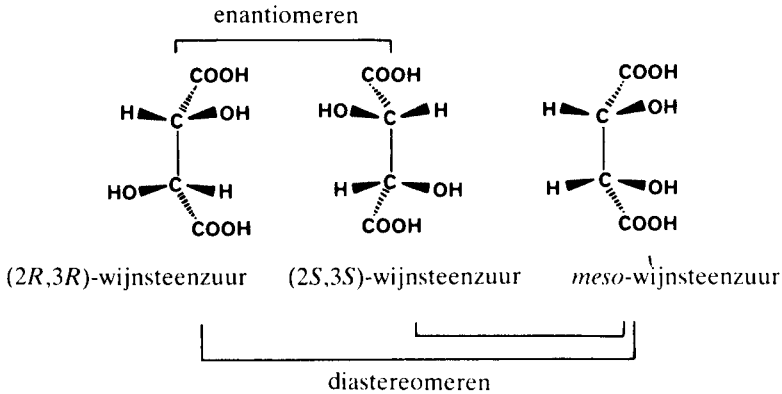

(2*R*,3*R*)-wijnsteenzuur (2*S*,3*S*)-wijnsteenzuur

De twee spiegelbeeldige moleculen (2*R*,3*R*)- en (2*S*,3*S*)-wijnsteenzuur zijn niet met elkaar tot dekking te brengen; dit zijn dus enantiomeren van elkaar. Naast deze twee enantiomeren is er nog een derde stereo-isomeer te onderscheiden, namelijk het (2*R*,3*S*)-wijnsteenzuur.




(2*R*,3*S*)-wijnsteenzuur (2*S*,3*R*)-wijnsteenzuur

Het is duidelijk dat dit molecuul niet tot dekking te brengen is met het 2*R*,3*R*- of het 2*S*,3*S*-isomeer en dat het evenmin een spiegelbeeld is van één van deze moleculen. (2*R*,3*S*)-wijnsteenzuur is dus een *diastereomeer* van zowel (2*R*,3*R*)- als van (2*S*,3*S*)-wijnsteenzuur. Als (2*R*,3*S*)-wijnsteenzuur gespiegeld wordt ontstaat (2*S*,3*R*)-wijnsteenzuur. Dit spiegelbeeld is echter *wel* tot dekking te brengen met het originele molecuul, omdat *C-2* en *C-3* aan elkaar gelijk zijn. Een dergelijke verbinding, die wel asymmetrische koolstofatomen heeft, maar waarvan het originele molecuul gelijk is aan zijn spiegelbeeld, wordt een *meso*-verbinding genoemd.




(2*R*,3*R*)-wijnsteenzuur (2*S*,3*S*)-wijnsteenzuur *meso*-wijnsteenzuur

Tabel 10.1. Fysische constanten van de wijnsteenzuren.

| | Smeltpunt (°C) | Oplosbaarheid (g/100 ml) | $[\alpha]_D^{20}$ |
|---|---|---|---|
| (2*R*,3*R*)-wijnsteenzuur | 170 | 147 | +11,98 |
| (2*S*,3*S*)-wijnsteenzuur | 170 | 147 | −11,98 |
| *meso*-wijnsteenzuur | 140 | 120 | 0 |

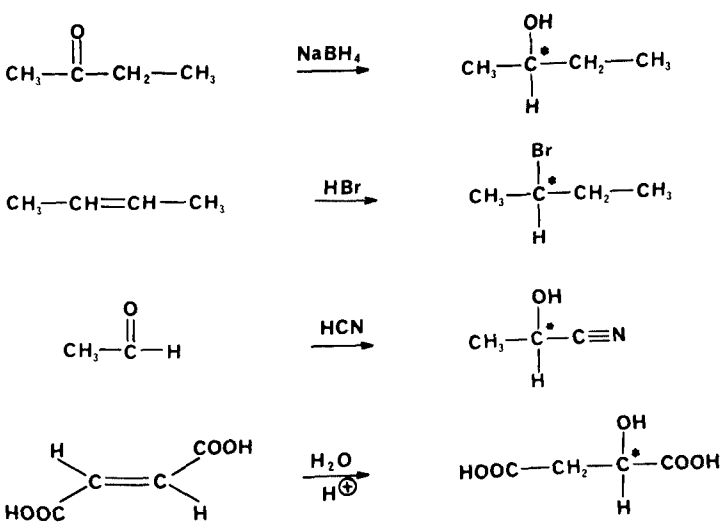
Een *meso*-verbinding is te herkennen aan het vlak van symmetrie dat in het molecuul aanwezig is. Een *meso*-verbinding is symmetrisch (achiraal) en is dus optisch inactief. De optische rotatie die teweeg gebracht wordt door de asymmetrie rond koolstofatoom 2 wordt teniet gedaan door de evengrote, maar tegengestelde rotatie van het spiegelbeeldig gesubstitueerde koolstofatoom 3.

Het verschil in fysische eigenschappen van de diastereomere wijnsteenzuren wordt geïllustreerd in tabel 10.1.

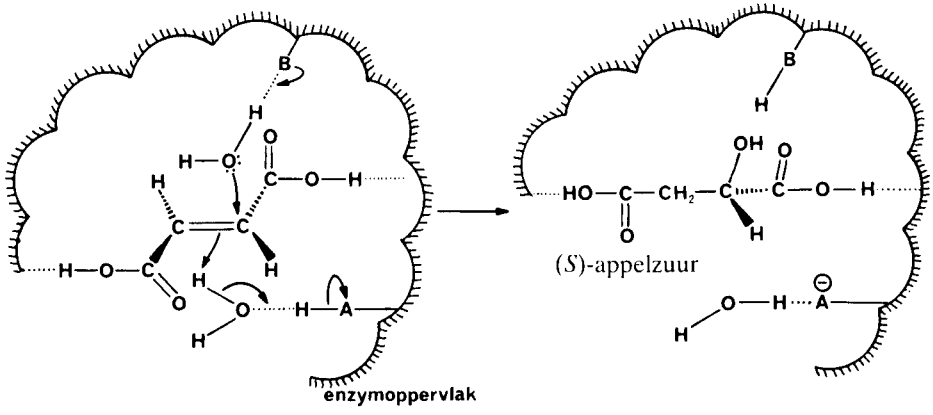
In het algemeen kunnen verbindingen met $n$ asymmetrische koolstofatomen maximaal $2^n$ stereo-isomeren geven. In koolhydraten zoals ribose en glucose zijn respectievelijk 3 en 4 asymmetrische koolstofatomen aanwezig. Van ribose en glucose bestaan dus resp. $2^3 = 8$ en $2^4 = 16$ stereo-isomeren. De structuurformules van een aantal van deze stereo-isomeren zijn gegeven in figuur 11.1.

## 10.2 Reacties van chirale verbindingen

Het komt nogal eens voor dat een symmetrische verbinding bij een chemische reactie omgezet wordt in een produkt met een asymmetrisch koolstofatoom. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij de reductie van butanon tot butanol, de additie van HBr aan 2-buteen, de additie van HCN aan ethanal, en de additie van water aan fumaarzuur.



Bij al deze reacties wordt een racemisch mengsel van beide enantiomeren gevormd, omdat de nadering van een reagens tot een symmetrische substraat of intermediair aan beide kanten dezelfde waarschijnlijkheid heeft. Wanneer dit soort reacties echter verloopt onder invloed van een enzym, dan wordt bijna altijd slechts één van de beide enantiomeren gevormd. Dit komt omdat een enzym zelf in hoge mate asymmetrisch is, waardoor het wel verschil uitmaakt van welke kant een reagens in een enzymsubstraat-complex nadert. Een voorbeeld van een reactie die onder invloed van een enzym zeer stereospecifiek verloopt is de vorming van appelzuur uit fumaarzuur (één van de reacties in de citroenzuurcyclus). Het symmetrische fumaarzuur wordt door het enzym in één bepaalde positie gebonden, onder andere door de vorming van waterstofbruggen. De katalytische groepen aan het enzym en het te adderen watermolecuul nemen een asymmetrische positie rond de dubbele binding in. Het molecuul water zal daardoor maar aan één kant van de dubbele binding adderen, waarbij uitsluitend (*S*)-appelzuur gevormd wordt.




Wanneer een **chirale verbinding** een chemische reactie ondergaat, dan kan dit verschillende gevolgen hebben voor de stereochemie van het molecuul. Het stereochemisch verloop van een reactie is afhankelijk van de plaats in het molecuul waar de reactie plaatsvindt en van het reactiemechanisme. Er kunnen zich hierbij een aantal gevallen voordoen:

1. De reactie vindt *niet* plaats aan het asymmetrische koolstofatoom en er wordt:

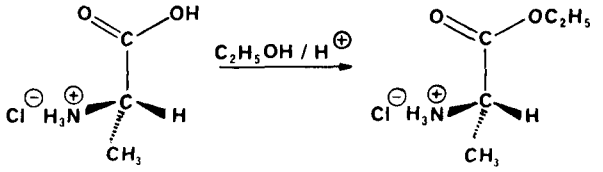
1a. *geen* nieuw asymmetrisch koolstofatoom gevormd,

1b. *wel* een nieuw asymmetrisch koolstofatoom gevormd.

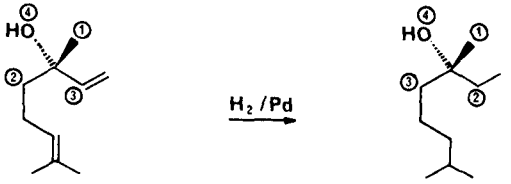
2. De reactie vindt *wel* plaats aan het asymmetrische koolstofatoom. Afhankelijk van het reactiemechanisme treedt aan het betrokken koolstofatoom dan racemisatie, inversie of retentie van configuratie op.

Ad 1a. De reactie vindt niet plaats aan het asymmetrische koolstofatoom en er wordt geen nieuw asymmetrisch koolstofatoom gevormd.

Voorbeelden van dit soort reacties zijn de verestering van de carbonzuurgroep van een aminozuur met methanol en de reductie van de dubbele bindingen in linalool.




(*S*)-alanine. HCl $[\alpha]_D^{20} = +3{,}1°$ (*S*)-alanine-ethylester. HCl $[\alpha]_D^{20} = -11°$



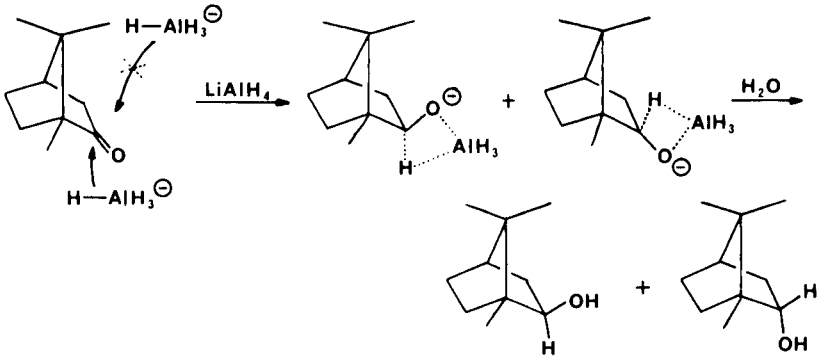

(*S*)-linalool (*R*)-3-hydroxy-3,7-dimethyloctaan

Er verandert bij deze reacties niets aan de configuratie van het asymmetrisch koolstofatoom omdat geen van de bindingen aan dat atoom verbroken wordt. Deze reacties verlopen dus met retentie van configuratie. Wel verandert de optische rotatie tijdens de reactie want er ontstaan nieuwe verbindingen die een andere specifieke rotatie hebben. Hoewel de reductie van de dubbele bindingen in linalool op zichzelf niets verandert aan de configuratie van het asymmetrische koolstofatoom, wordt de *benoeming* van de configuratie toevallig wel anders omdat de prioriteitsvolgorde van de groepen rond het asymmetrische koolstofatoom in dit geval een wijziging ondergaat. Dit heeft echter niets met de stereochemie van de reactie als zodanig te maken.

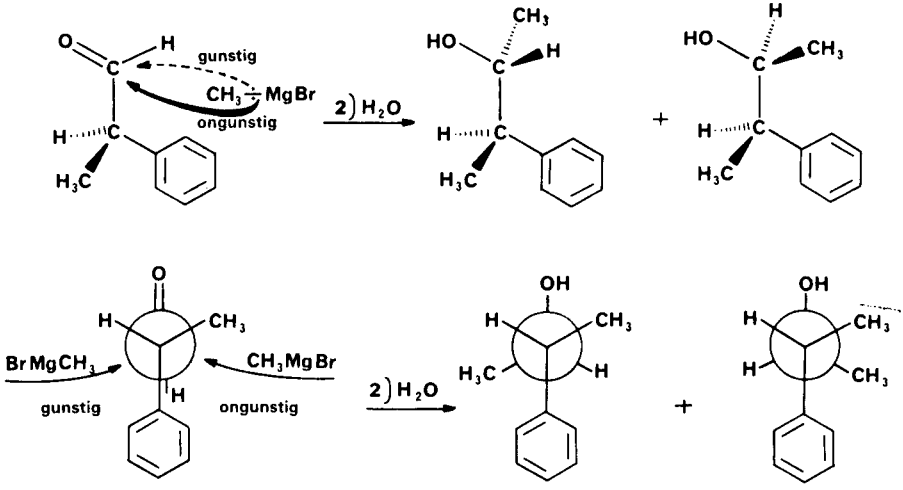
Ad 1b. De reactie vindt *niet* plaats aan het asymmetrische koolstofatoom en er wordt *wel* een nieuw asymmetrisch koolstofatoom gevormd (asymmetrische inductie).

Als er een asymmetrisch koolstofatoom onstaat in een molecuul waarin reeds een of meer asymmetrische koolstofatomen aanwezig zijn, dan worden de diastereomere reactieprodukten doorgaans *niet* in dezelfde hoeveelheden gevormd. De reeds in het molecuul aanwezige chiraliteit heeft tot gevolg dat de nadering van een reagens tot het reactiecentrum niet meer aan beide kanten dezelfde waarschijnlijkheid heeft. Daardoor wordt het nieuwe asymmetrisch koolstofatoom in verschillende hoeveelheden *R* en *S* gevormd. Dit verschijnsel staat bekend onder de naam *asymmetrische inductie*. De mate waarin asymmetrische inductie optreedt is sterk afhankelijk van de bouw van het molecuul. Doorgaans is het zo dat de invloed van een bestaand asymmetrisch centrum groter is naarmate het nieuw te vormen asymmetrische koolstofatoom er dichter bij in de buurt zit.

Bij de reductie van kamfer met $LiAlH_4$ is de nadering van het reductiemiddel van de onderkant van het molecuul sterisch aanmerkelijk gunstiger dan de nadering van de bovenkant, zodat vooral de alcohol met het waterstofatoom aan de onderkant gevormd wordt. De beide alcoholen die gevormd worden zijn diastereomeren van elkaar.




De stereoselectiviteit is meestal minder uitgesproken in lineaire verbindingen, maar ook daar is een zekere selectiviteit toch vaak duidelijk aanwezig. Het asymmetrische (*R*)-2-fenylpropanal reageert bijvoorbeeld met methylmagnesiumbromide tot een mengsel van twee diastereomere addukten, waarbij het (*R*,*R*)-addukt en het (*R*,*S*)-addukt in een verhouding van 2 : 1 gevormd worden.




(*R*)-aldehyde (*R*,*R*)-addukt (*S*,*R*)-addukt

Reeds in het begin van de vijftiger jaren zijn er regels voor dit soort additiereacties opgesteld waarmee voorspeld kan worden welke van de twee addukten in overmaat gevormd zal worden (regels van Cram). De aldehydegroep wordt daartoe eerst in de conformatie gedraaid die het meest gunstig is voor additie. Dit is de conformatie waarin de carbonylgroep het verst verwijderd zit van de grootste groep aan het naburige asymmetrische koolstofatoom. De organometaalverbinding kan in deze conformatie het gemakkelijkst naderen vanaf de minst gehinderde kant en dat is de kant waar aan het naburige koolstofatoom het waterstofatoom zit. Het addukt dat resulteert uit een aanval

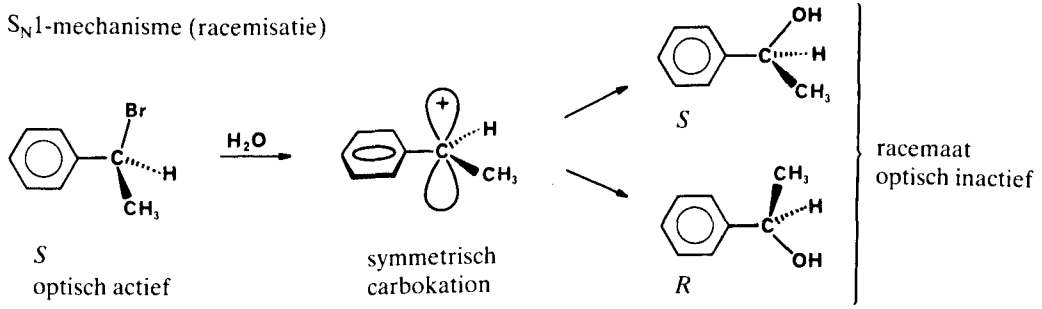
vanaf die kant wordt als hoofdprodukt gevormd.

In enzymatische reacties van chirale verbindingen treedt meestal volledige stereoselectiviteit op. De situatie wijkt daarbij in principe niet af van enzymatische reacties met achirale substraten. De opbouw van hexose uit D-glycerolaldehyde en dihydroxyaceton bijvoorbeeld geeft uitsluitend D-fructose als produkt; geen van de andere D-ketohexosen wordt gevormd.

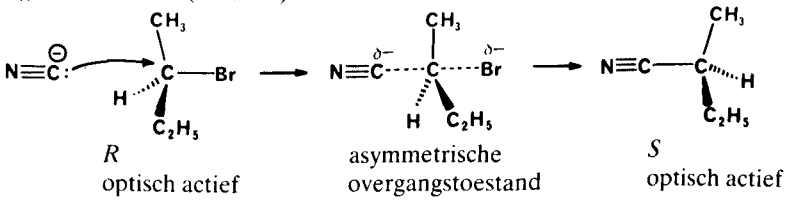
Ad 2. De reactie vindt plaats aan het asymmetrische koolstofatoom.

Bij reacties aan het asymmetrische koolstofatoom worden er bindingen aan dit koolstofatoom verbroken en gevormd. De manier waarop dit gebeurt is bepalend voor de stereochemie van het reactieprodukt. Als er tijdens de reactie een intermediair gevormd wordt dat symmetrisch is (zoals een carbokation in een $S_N1$-reactie), dan wordt een racemisch mengsel verkregen. Is het intermediair of de overgangstoestand van een reactie asymmetrisch (zoals in een $S_Ni$- of in een $S_N2$-reactie), dan treedt er respectievelijk retentie of inversie van configuratie op. Voorbeelden van deze reacties zijn:

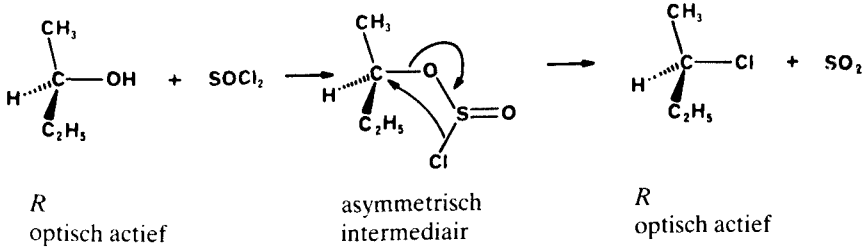
$S_N1$-mechanisme (racemisatie)




$S_N2$-mechanisme (inversie)




$S_Ni$-mechanisme (retentie)



## 10.3 Racemaatsplitsing

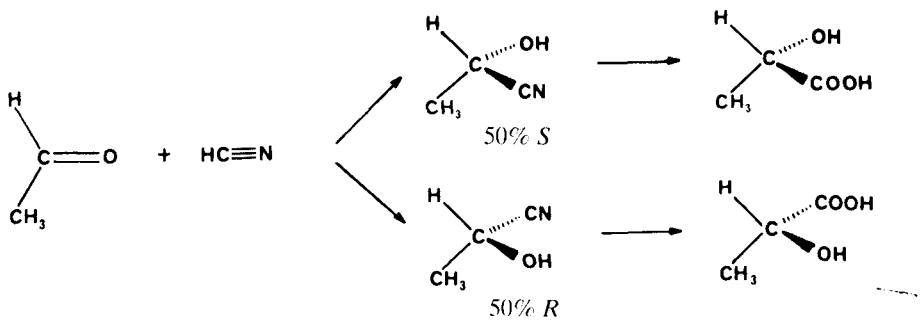
Als een mengsel van twee enantiomeren ($R$,$S$) reageert met het zuivere enantiomeer van een andere chirale verbinding (bijvoorbeeld $R$) zonder dat de asymmetrische koolstofatomen bij de reactie betrokken zijn, dan ontstaat er een mengsel van twee produkten met elk twee asymmetrische koolstofatomen ($R$,$R$ en $S$,$R$).

$$\begin{matrix} 50\%\ R_1 \\ 50\%\ S_1 \end{matrix} + R_2 \rightarrow \begin{matrix} 50\%\ R_1,R_2 \\ 50\%\ S_1,R_2 \end{matrix}$$

enantiomeren diastereomeren

Deze produkten zijn diastereomeren van elkaar, want de configuratie aan slechts één van de koolstofatomen is verschillend en ze hebben dus verschillende fysische eigenschappen. Van dit verschijnsel kan gebruik worden gemaakt bij de scheiding van enantiomeren in een racemisch mengsel door dit mengsel door reactie met één zuiver enantiomeer van een andere verbinding tijdelijk om te zetten in een mengsel van diastereomeren (racemaatsplitsing).

Een voorbeeld zien we in de volgende serie reacties.




De additie van HCN aan aceetaldehyde geeft een racemisch mengsel van ($R$)- en ($S$)-cyaanhydrol. Verzeping van de cyaangroep geeft daarna eveneens een racemisch mengsel van ($R$)- en ($S$)-melkzuur. De beide enantiomeren in dit mengsel kunnen van elkaar gescheiden worden door het mengsel te laten reageren met een chirale stikstofbase zoals bijvoorbeeld ($R$)-strychnine. Daarbij wordt dan een diastereomeer mengsel van ($R$,$R$)- en ($S$,$R$)-zouten gevormd.

Dit mengsel is nu te scheiden omdat de oplosbaarheid in water van de diastereomere zouten verschillend is, waardoor gefractioneerde kristallisatie mogelijk wordt. Na de scheiding kan het melkzuur weer vrijgemaakt worden door aanzuren met een sterk zuur (fig. 10.1).

Omdat enzymen doorgaans reacties van slechts één van de enantiomere vormen van een substraat katalyseren, is het soms mogelijk een zuivere enantiomeer uit een racemisch mengsel in handen te krijgen door enzymatische omzetting van de andere enantiomeer. Pasteur heeft dit als eerste ontdekt toen bleek dat de schimmel *Penicillium glaucum* op een voedingsbodem van race-

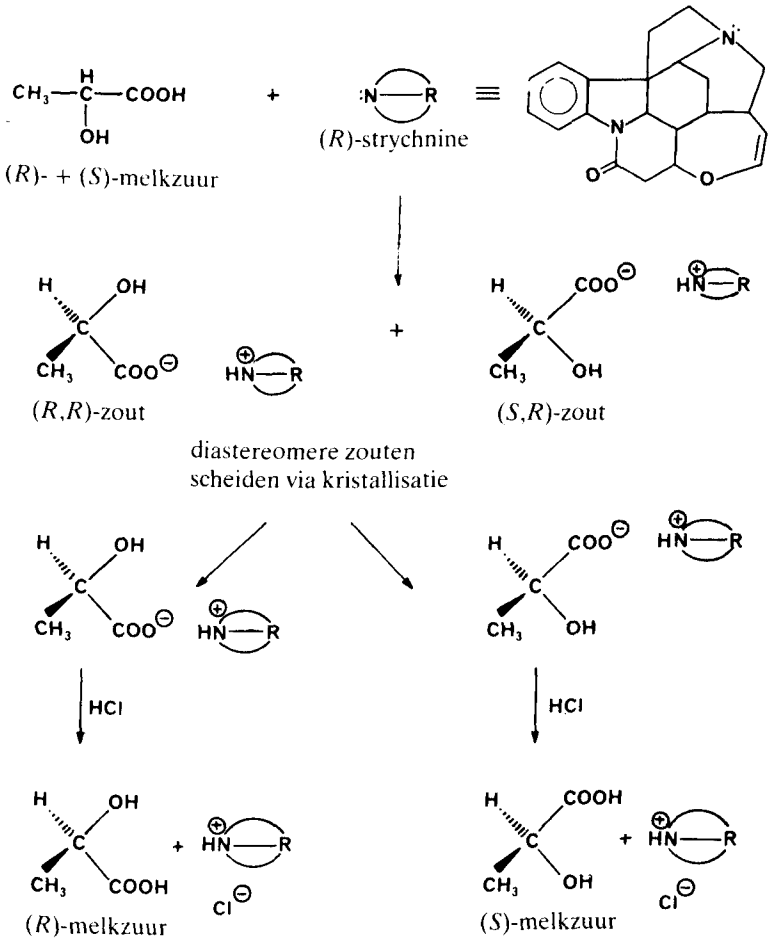



Fig. 10.1. Racemaatsplitsing van (*R*)- + (*S*)-melkzuur.

misch wijnsteenzuur alleen het (+)-isomeer opgebruikte waardoor na verloop van tijd alleen het (−)-isomeer achterbleef.

$$(\pm)\text{-wijnsteenzuur} \xrightarrow{\textit{Penicillium glaucum}} (-)\text{-wijnsteenzuur}$$

Zo zijn er talrijke enzymen of micro-organismen die bij voorkeur slechts één enantiomeer omzetten en de andere isomeer intact laten of met een veel lagere snelheid omzetten. De complexen tussen het sterk asymmetrische enzym en de betreffende enantiomeren zijn in feite diastereomeer aan elkaar en zullen dus met verschillende snelheid reageren. In de praktijk is de enzymatische of microbiologische racemaatsplitsing slechts van beperkte waarde omdat meestal de verkeerde (niet-natuurlijke of niet fysiologisch actieve) isomeer achterblijft.

# 11 Koolhydraten

Koolhydraten, vaak ook saccharide of eenvoudigweg suikers genoemd, zijn veel voorkomende verbindingen in de natuur. Zij vormen een belangrijk bestanddeel van ons dagelijks voedsel en komen als zodanig voor in aardappelen, groenten, fruit, brood en andere meelspijzen, melk, biet- en rietsuiker. Zowel voor planten als voor dieren vormen de koolhydraten de belangrijkste bron van energie. Bovendien hebben sommige koolhydraten in planten en insekten een belangrijke functie als bouwmateriaal.

Koolhydraten worden via de fotosynthese gesynthetiseerd in planten. Chlorofyl, een zonlicht absorberend pigment, speelt een belangrijke rol in de fotosynthese, waarbij kooldioxyde en water uiteindelijk worden omgezet in glucose.

$$n\,H_2O + n\,CO_2 \xrightarrow[\text{chlorofyl}]{\text{licht}} \underset{\text{suiker}}{(CH_2O)_n} + n\,O_2$$

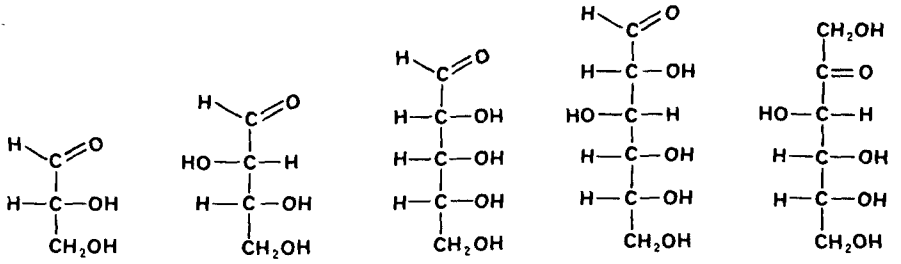
Glucose is de centrale verbinding in de chemie van de suikers. Het is de meest voorkomende suiker in de natuur en het speelt een hoofdrol in het metabolisme van alle levende organismen. Glucose staat ook bekend onder de naam druivesuiker. Het komt voor in het menselijk bloed (ongeveer 1 g per liter bloedplasma) en is het enige voedingsmiddel dat rechtstreeks in de bloedbaan gebracht kan worden.

## 11.1 Indeling en nomenclatuur

De koolhydraten kunnen worden onderverdeeld in monosacchariden, oligosacchariden en polysacchariden, afhankelijk van het aantal enkelvoudige suikers waaruit het koolhydraat is opgebouwd. *Monosacchariden* of enkelvoudige suikers zijn de kleinste eenheden die nog de karakteristieke eigenschappen van een suiker hebben. Ribose, glucose en fructose zijn voorbeelden van monosacchariden. *Oligosacchariden* zijn opgebouwd uit een beperkt aantal monosaccharide-eenheden. Di- en trisacchariden komen daarbij het meest voor. Een bekend voorbeeld van een disaccharide is sucrose ofwel de gewone tafelsuiker. *Polysacchariden* zijn opgebouwd uit veel monosaccharide-eenheden. Cellulose, zetmeel en chitine zijn voorbeelden van veel voorkomende polysacchariden.

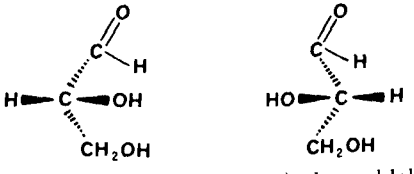
Monosacchariden zijn polyfunctionele verbindingen die naast een aantal hydroxylgroepen ook nog een aldehyde- of een ketogroep bezitten. De groepsnaam voor een monosaccharide ontstaat door de uitgang *-ose* te plaatsen achter het telwoord dat het aantal koolstofatomen in het molecuul aangeeft. Het

voorvoegsel aldo- of keto- geeft aan of er een aldehyde- dan wel een ketogroep aanwezig is. Zo ontstaan de algemene namen aldotriose, ketopentose, aldohexose enz. Enige voorbeelden zijn:



aldotriose glyceraldehyde | aldotetrose threose | aldopentose ribose | aldohexose glucose | ketohexose fructose

Dit algemene nomenclatuursysteem geeft de lengte van de koolstofketen en de aard van de carbonylgroep aan. Aangezien de verschillende suikers reeds lang bekend zijn heeft elk monosaccharide ook een eigen, triviale naam. Het eenvoudigste monosaccharide is *glyceraldehyde*. Dit aldotriose bevat één asymmetrisch koolstofatoom en er bestaan van glyceraldehyde dus twee enantiomeren. Het is lange tijd onbekend geweest welke van de twee mogelijke configuraties hoorde bij het rechtsdraaiende enantiomeer en welke bij het linksdraaiende. Emil Fischer, een bekend Duits suikerchemicus, kende aan het begin van deze eeuw op goed geluk aan het (+)- en (−)-draaiende enantiomeer van glyceraldehyde de in de tekening aangegeven configuraties toe. Hij noemde de configuratie waarin de hydroxylgroep in de projectieformule rechts staat D (dextro = rechts) en de configuratie waarin de hydroxylgroep links staat L (leavo = links).



D-(+)-glyceraldehyde L-(−)-glyceraldehyde

Pas rond 1960 kon worden vastgesteld dat (+)- en (−)-glyceraldehyde inderdaad de door Fischer aangenomen ruimtelijke configuraties hebben.

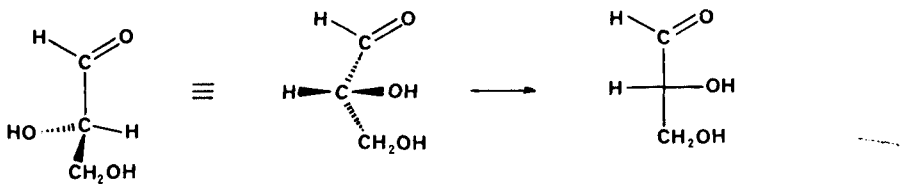
De aanduiding D of L wordt nog zeer veel toegepast om de configuratie van een suiker aan te geven. De hoofdletter D of L wordt daarbij geplaatst voor de naam van de suiker. Hierbij bepaalt de stand van de hydroxylgroep aan het hoogstgenummerde asymmetrische koolstofatoom in de projectieformule of de configuratie van de suiker D dan wel L wordt genoemd.

### *11.1.1* D,L-*nomenclatuur*

Het D,L-nomenclatuursysteem voor het aangeven van de configuratie van een asymmetrisch koolstofatoom werd reeds aan het eind van de vorige eeuw ontwikkeld door Emil Fischer. Dit systeem is in de organische chemie grotendeels vervangen door het *R*,*S*-systeem, maar bij de suikers en de aminozuren wordt het D,L-systeem nog vaak gebruikt. Vooral ook in de biochemische en biologische literatuur wordt de D,L-nomenclatuur nog veel aangetroffen en daarom is het zinvol met dit systeem vertrouwd te zijn. Voor betrekkelijk eenvoudige structuren is het ook een bruikbaar nomenclatuursysteem gebleken dat nog steeds goede diensten bewijst.

De benoeming van een configuratie volgens het D,L-systeem is gebaseerd op de projectieformule van de chirale verbinding. Deze projectieformule wordt op een voorgeschreven manier afgeleid van de ruimtelijke structuur en daarvoor worden de volgende afspraken gehanteerd:

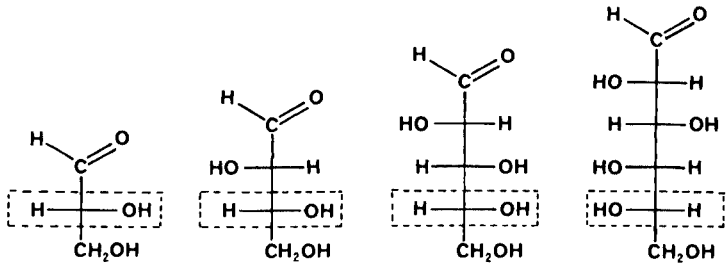
1. De ruimtelijke structuur wordt met de hoofdketen verticaal geplaatst en daarbij wordt het koolstofatoom dat volgens de gangbare nomenclatuurregels het laagst genummerd is bovenaan geplaatst.
2. De verticale bindingen in de ruimtelijke structuur worden naar achteren en de horizontale bindingen worden naar voren georiënteerd.
3. De aldus verkregen structuur wordt in een plat vlak geprojecteerd waardoor de projectieformule ontstaat. Het asymmetrische koolstofatoom wordt hierbij op het snijpunt van de verticale en horizontale bindingen gedacht.




glyceraldehyde — juiste oriëntatie — projectieformule D-configuratie

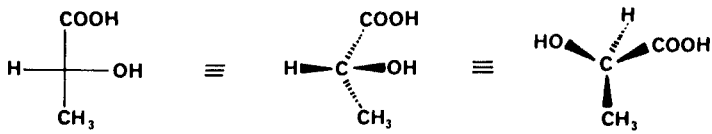
4. Om de configuratie van de projectieformule te benoemen wordt gekeken naar de positie van de functionele groepen aan de *horizontale* bindingen van het asymmetrische koolstofatoom: zit de functionele groep (in suikers de hydroxylgroep en in aminozuren de aminogroep) in de projectieformule aan de rechterkant dan wordt de configuratie aangegeven met de letter D; zit deze functionele groep aan de linkerkant dan wordt de configuratie aangegeven met de letter L.

In suikers, uitgezonderd glyceraldehyde, zijn meerdere asymmetrische koolstofatomen aanwezig. De aanduiding D of L voor een suiker wordt bepaald door te kijken naar de configuratie van het *hoogstgenummerde* asymmetrische koolstofatoom.

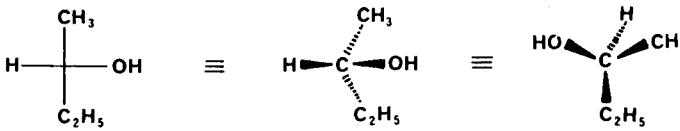


D-glyceraldehyde D-threose D-arabinose L-glucose

De benoeming van de configuratie volgens het D,L-systeem volgt andere conventies dan die volgens het *R*,*S*-systeem. Er is dan ook geen verband tussen de aanduidingen D en L enerzijds en *R* en *S* anderzijds, zoals ook uit onderstaande voorbeelden blijkt.



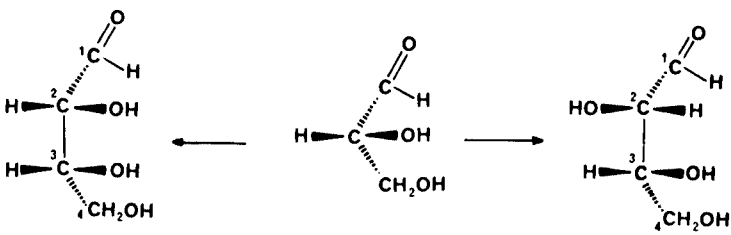
D-melkzuur (*R*)-melkzuur



D-2-butanol (*S*)-2-butanol

### *11.1.2 De groep van de D-aldosen en D-2-ketosen*

Een familie van D-suikers kan opgebouwd worden door uitgaande van D-glyceraldehyde steeds één H—C—OH-eenheid aan de keten toe te voegen. Op deze wijze worden twee D-aldotetrosen verkregen die beide aan *C-3* dezelfde configuratie hebben als D-glyceraldehyde maar die aan *C-2* onderling in configuratie verschillen.



D-erythrose D-glyceraldehyde D-threose

Toevoeging van een H—C—OH-eenheid aan de twee D-aldotetrosen geeft uit beide moleculen opnieuw twee diastereomeren zodat er in totaal vier D-aldopentosen ontstaan. Het toevoegen van een H—C—OH-eenheid aan elk van deze D-aldopentosen geeft in totaal acht D-aldohexosen. In figuur 11.1 is de hele groep van D-suikers tot en met de D-aldohexosen weergegeven.

Eenzelfde groep van L-suikers is op te zetten uitgaande van L-glyceraldehyde. Elke D-suiker heeft een L-enantiomeer en dit L-enantiomeer is het spiegel-

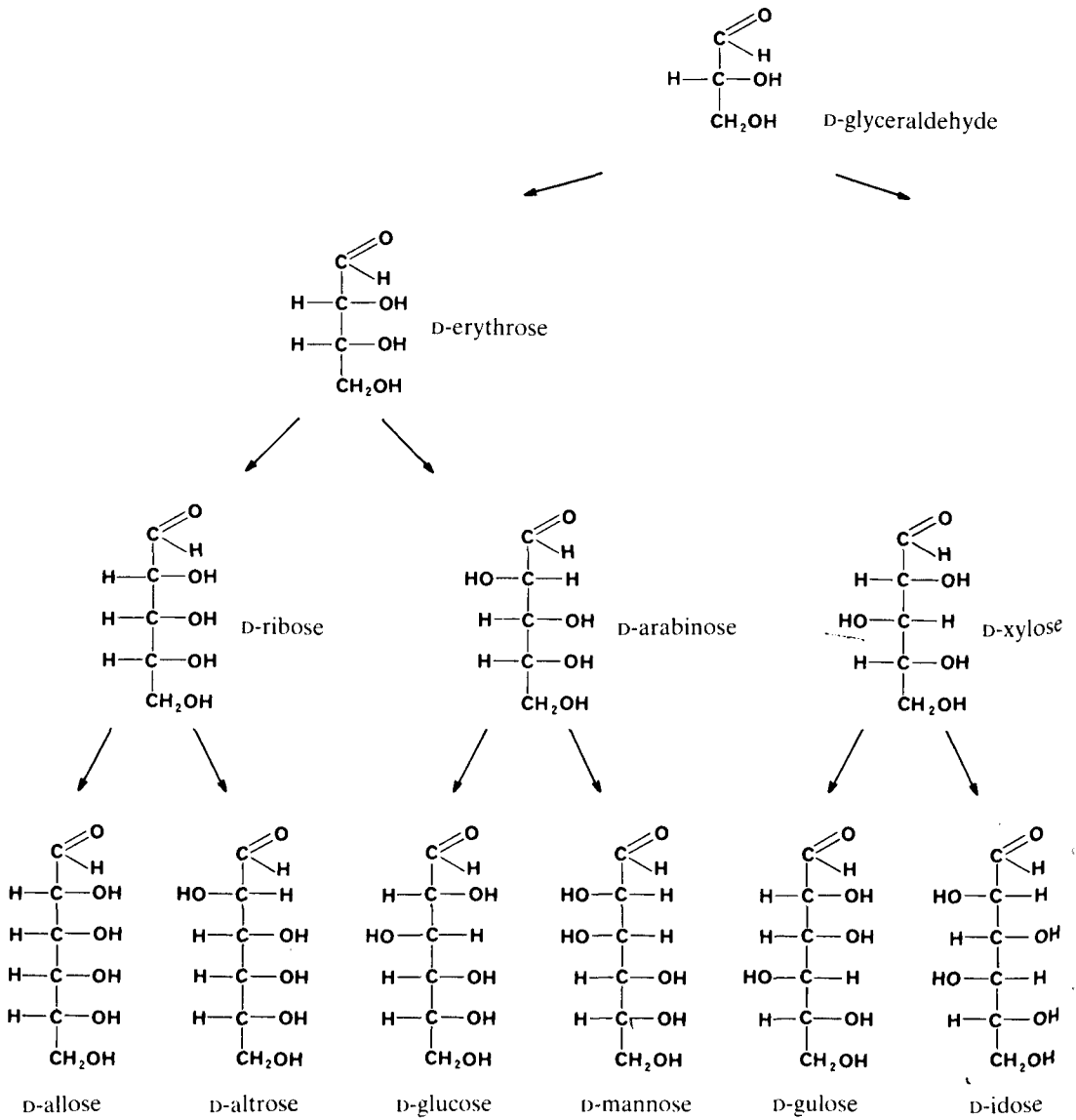



Fig. 11.1. De groep van de D-aldosen.

beeld van het gehele D-molecuul; dus niet alleen het hoogstgenummerde asymmetrische koolstofatoom is gespiegeld. De twee D-tetrosen zijn diastereomeren van elkaar en de vier D-pentosen en de acht D-hexosen zijn dat onderling eveneens. D-Glucose en D-mannose verschillen alleen van elkaar in configuratie aan koolstofatoom 2 en worden daarom *C-2-epimeren* genoemd. D-Glucose en D-galactose zijn *C-4-epimeren* van elkaar omdat alleen de configuratie aan *C-4* verschillend is.

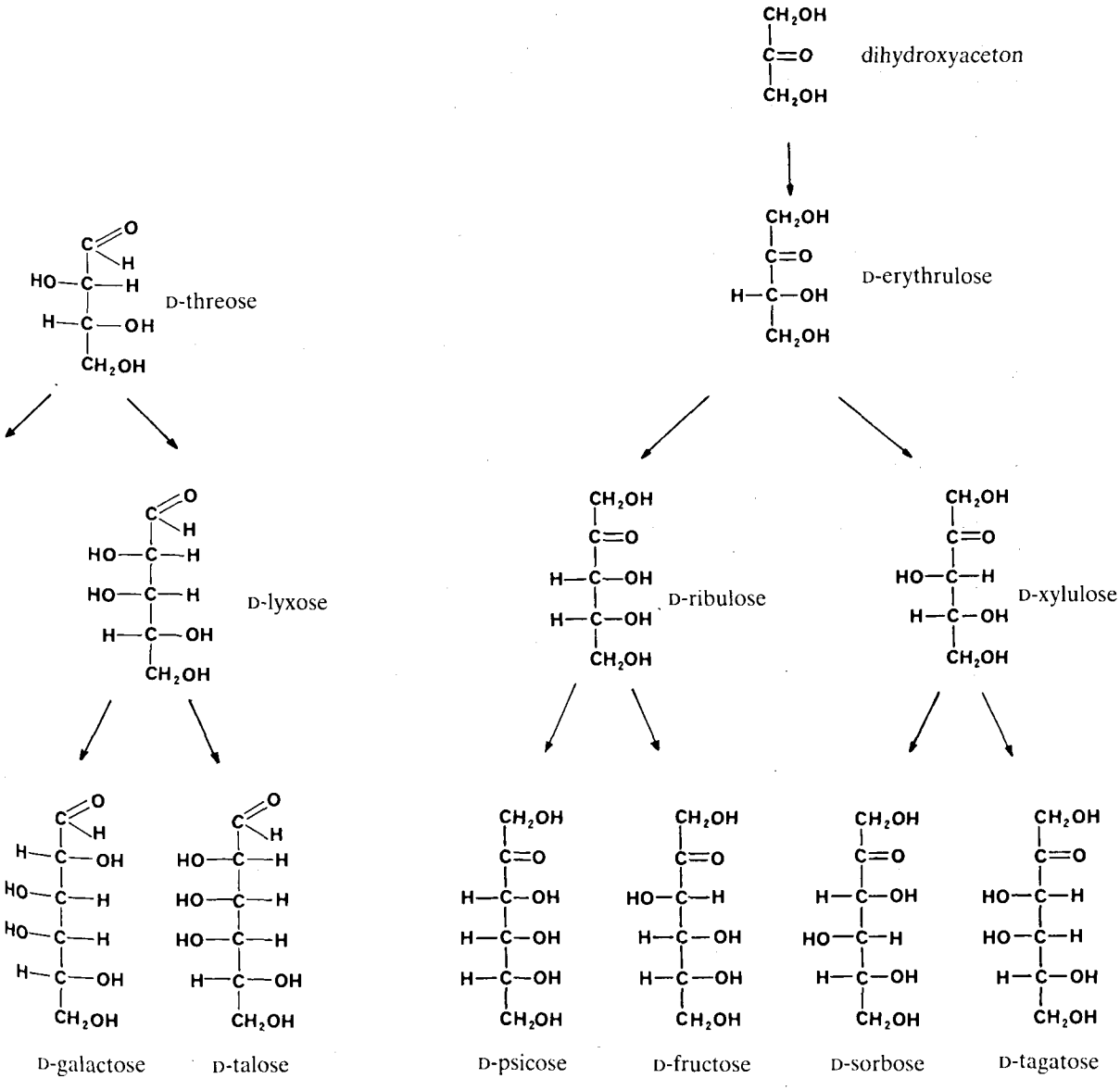


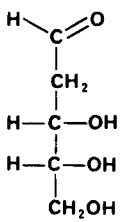

Fig. 11.2. De groep van de D-2-ketosen.

Op dezelfde wijze als dit voor de aldosen gebeurd is kan ook een familie van ketosuikers opgezet worden vanuit dihydroxyaceton. Dit laatste molecuul bevat geen asymmetrisch koolstofatoom maar door het toevoegen van steeds een H—C—OH-eenheid kan ook hier een D- en een L-serie van ketosuikers geconstrueerd worden. De D-ketosuikers tot en met de D-ketohexosen zijn weergegeven in figuur 11.2. De ketogroep kan in principe op verschillende plaatsen in de keten zitten, maar in de natuur komen vooral de *C-2*-ketosuikers voor. Omdat ketosuikers één asymmetrisch koolstofatoom minder hebben dan aldosuikers, is het aantal stereo-isomeren de helft kleiner.

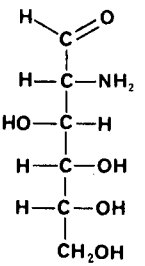
De meeste van de in figuur 11.1 en 11.2 weergegeven D-suikers komen in de natuur voor; daarnaast worden ook enkele L-suikers zoals L-arabinose en L-galactose in de natuur aangetroffen. In dit hoofdstuk zal de aandacht vooral gericht worden op de suikers die het meest in de natuur voorkomen en dit zijn de aldohexosen D-glucose, D-mannose en D-galactose, de ketohexose D-fructose en de aldopentose D-ribose.

### *11.1.3 Desoxy- en aminosuikers*

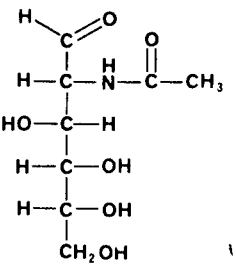
De meeste suikers zijn polyhydroxyaldehyden of -ketonen. In de natuur komen echter ook suikers voor waarbij aan een van de koolstofatomen de hydroxylgroep is vervangen door een waterstofatoom (desoxysuikers), of door een aminogroep of een gesubstitueerde aminogroep (aminosuikers). De meest voorkomende desoxysuiker is 2-desoxy-D-ribose; deze suiker is een belangrijke bouwsteen in DNA (zie hoofdstuk 19). Aminosuikers komen vooral voor in bindweefsel. Zij maken daar deel uit van de proteoglycans; dit zijn biopolymeren die voor ongeveer 5% (w/w) uit eiwitten en voor ongeveer 95% uit polysacchariden bestaan. Het polysaccharidedeel is opgebouwd uit de aminosuikers glucosamine of galactosamine of uit derivaten van deze aminosuikers (zie § 11.13.7). Van de geacyleerde aminosuikers is 2-aceetamido-2-desoxyglucose een van de belangrijkste. Chitine, het belangrijkste bestanddeel van het exoskelet van insekten, is een polymeer van deze geacyleerde aminosuiker (zie § 11.13.5).



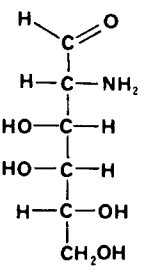
2-desoxy-D-ribose



D-glucosamine (2-desoxy-2-amino-D-glucose)



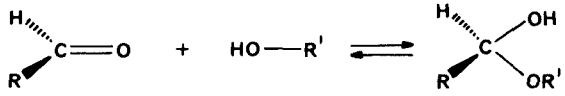
2-aceetamido-2-desoxy-D-glucose



D-galactosamine (2-desoxy-2-amino-D-galactose)

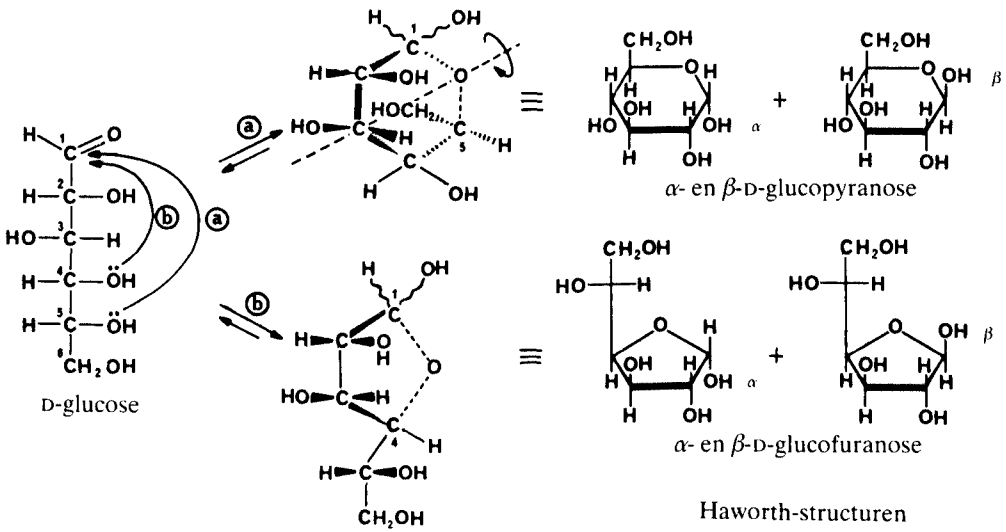
## 11.2 De cyclische structuur van monosacchariden

Wanneer een aldehyde of keton wordt opgelost in een alcohol dan stelt zich een evenwicht in tussen de vrije carbonylverbinding en het halfacetaal. Doorgaans ligt dit evenwicht ver naar de kant van de vrije carbonylverbinding (zie § 9.5).



carbonylverbinding alcohol halfacetaal

Als de hydroxylgroep en de carbonylgroep aanwezig zijn in hetzelfde molecuul, zoals in de suikers het geval is, dan kan er door intramoleculaire reactie een cyclisch halfacetaal gevormd worden. Het evenwicht ligt dan aan de kant van het cyclische halfacetaal. Wanneer meerdere hydroxylgroepen beschikbaar zijn voor deze reactie dan wordt bij voorkeur het halfacetaal met de zesring gevormd. Het halfacetaal met de vijfring is meestal in geringe hoeveelheid in het evenwicht aanwezig. In glucose zijn de hydroxylgroepen aan *C-5* en aan *C-4* bij de ringvorming betrokken, waarbij dan respectievelijk zes- en vijfringen gevormd worden.



pyraan

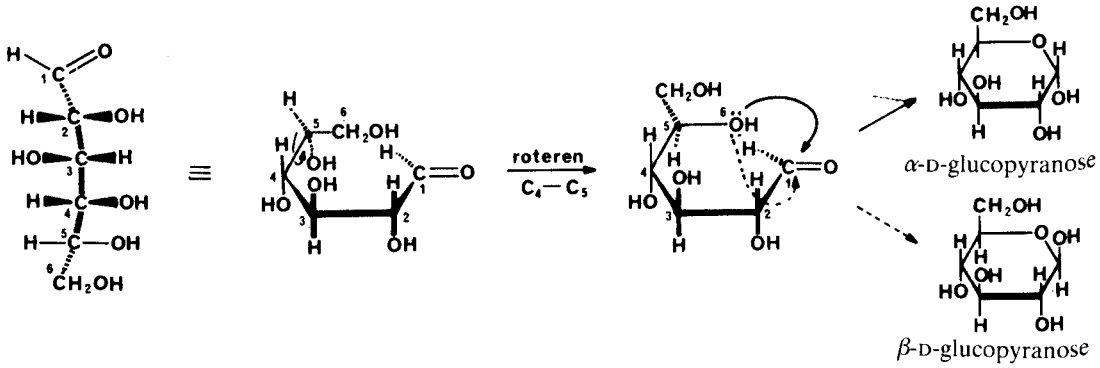
furaan

Een zesring in een suiker wordt aangegeven met de naam *pyranose* vanwege de formele gelijkenis met pyraan. Een vijfring in een suiker wordt aangegeven met de naam *furanose* vanwege de formele gelijkenis met furaan. Bij de vorming van een cyclisch halfacetaal ontstaat een nieuw asymmetrisch koolstofatoom op *C-1*. Dit koolstofatoom neemt een bijzondere plaats in bij de suikers en wordt aangeduid als het *anomere* koolstofatoom. De twee cyclische halfacetalen die bij de ringsluiting van eenzelfde suiker ontstaan en die dus alleen maar van elkaar verschillen in de configuratie aan *C-1*, worden *anomeren* genoemd. De positie van de hydroxylgroep aan het anomere koolstofatoom wordt aangegeven met de letters $\alpha$ en $\beta$. Het $\alpha$-anomeer heeft de *S*-configuratie en het $\beta$-anomeer heeft de *R*-configuratie.

Ook in de furanose-halfacetalen wordt de positie van de hydroxylgroep aan het anomere koolstofatoom aangegeven met de letter $\alpha$ (*S*-configuratie) of $\beta$ (*R*-configuratie).

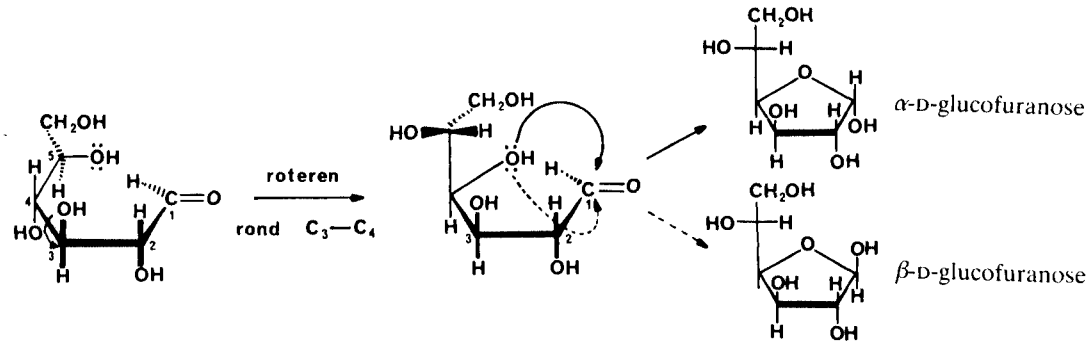
De ietwat bewerkelijke structuurformules van de cyclische halfacetalen worden meestal vereenvoudigd weergeven door de zogenaamde *Haworth-structuren*. In deze structuren wordt het zuurstofatoom van de ring rechtsboven getekend; de hydroxylgroep aan *C-1* wijst in de $\alpha$-vorm naar beneden en in de $\beta$-vorm naar boven.

De omzetting van een lineaire structuurformule naar een Haworth-structuur wordt in de volgende serie bewerkingen geïllustreerd voor D-glucose. De lineaire structuurformule wordt naar rechts gekanteld en daarna wordt de keten naar achteren gebogen, zodat een open zesring ontstaat. Door rotatie rond de *C-4*—*C-5*-binding wordt de hydroxylgroep aan *C-5* in de juiste positie voor cyclisatie gebracht.

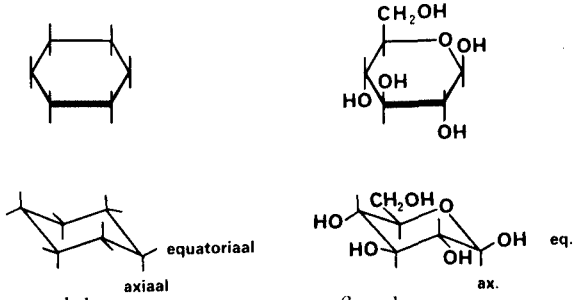



Aanval van deze hydroxylgroep op de aldehydegroep kan zowel van boven als van onderen plaatsvinden hetgeen resulteert in vorming van $\alpha$- en $\beta$-D-glucopyranose.

De omzetting van een lineaire structuurformule naar de Haworth-formule verloopt voor de furanose-halfacetalen op analoge wijze. Hier wordt de hydroxylgroep aan *C-4* door rotatie rond de *C-3*—*C-4*-binding in de juiste positie voor de cyclisatie gebracht.




Een Haworth-structuurformule geeft een vereenvoudigde weergave van de ruimtelijke bouw van een cyclische suiker. De werkelijke conformatie van het suikermolecuul wordt in deze voorstelling buiten beschouwing gelaten. De *werkelijke conformatie* van een pyranosering kan het beste weergegeven worden door een stoelvorm zoals bij cyclohexaan, waarbij dan het koolstofatoom rechtsboven in de ring vervangen is door een zuurstofatoom. De conformatie van de pyranosering lijkt erg veel op die van de cyclohexaanring omdat bindingslengtes en bindingshoeken van het zuurstofatoom in de ring niet veel afwijken van die van koolstof.



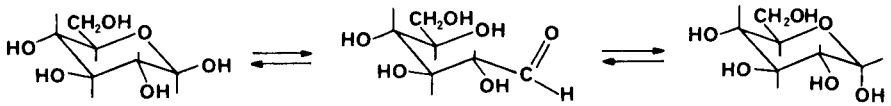

cyclohexaan β-D-glucopyranose

Net als in een cyclohexaanring zitten de substituenten in de pyranosering energetisch het voordeligst in de equatoriale positie. In de structuurformule van β-D-glucopyranose is te zien dat in de weergegeven conformatie alle substituenten (de OH- en $CH_2OH$-groepen) in een gunstige equatoriale positie zitten.

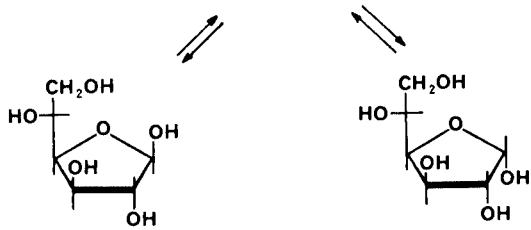
## 11.3 Suikers in oplossing – Mutarotatie

α- en β-D-Glucopyranose verschillen in configuratie alleen aan het anomere koolstofatoom (*C-1*) en zijn dus diastereomeren van elkaar. Ze zijn onder andere te scheiden op grond van hun verschil in oplosbaarheid in water want α-D-glucopyranose kristalliseert bij kamertemperatuur eerder uit dan het β-isomeer. Wanneer zuiver α-D-glucopyranose wordt opgelost in water, dan wordt in het begin een specifieke rotatie gemeten van +113°. Deze

waarde loopt echter geleidelijk terug tot +52,7°, waarna deze waarde verder constant blijft. Evenzo ziet men bij een verse oplossing van β-D-glucopyranose de aanvankelijke rotatie van +19° geleidelijk oplopen naar +52,7°. Dit verschijnsel wordt mutarotatie genoemd en wordt veroorzaakt doordat zich in oplossing een evenwicht instelt tussen het α- en het β-anomeer van de suiker via de open-ketenvorm.

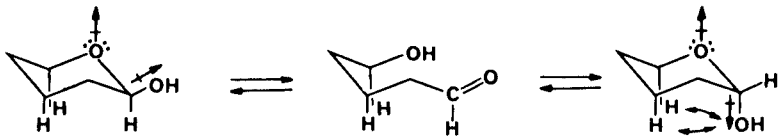


β-D-glucopyranose 64% aldehydevorm < 0,03% α-D-glucopyranose 36%



β-D-glucofuranose < 0,5% α-D-glucofuranose < 0,5%

Na instelling van het evenwicht blijkt α-D-glucopyranose voor 36% en β-D-glucopyranose voor 64% in het mengsel voor te komen. Daarnaast zijn slechts geringe hoeveelheden van de open-ketenvorm en van de furanosevormen aanwezig. Men zou zich kunnen afvragen waarom de β-D-glucopyranosevorm met de hydroxylgroep aan *C-1* in de gunstige equatoriale positie niet in een nog hoger percentage voorkomt. De reden hiervan is dat de hydroxylgroep in de β-positie een minder gunstige dipool-dipool-interactie heeft met de vrije elektronenparen van het ringzuurstofatoom. In de α-vorm is de dipool-dipool-interactie gunstiger, doordat zij daar tegengesteld gericht is. Het verschil in dipool-dipool-interactie tussen de α- en β-hydroxylgroep aan het anomere koolstofatoom wordt het *anomeer effect* genoemd.



β-vorm
ongunstig anomeereffect

α-vorm
ongunstige 1,3-diaxiale interacties

In de α-vorm is de dipool-dipool-interactie weliswaar gunstiger maar er treden grotere 1,3-diaxiale interacties op door de axiale stand van de hydroxylgroep. Het ongunstige effect ten gevolge van deze 1,3-diaxiale interacties is groter dan het gunstige anomeereffect, hetgeen het hogere percentage van de β-vorm van glucose in water verklaart.

Mutarotatie kan optreden bij alle suikers met een halfacetaalgroep. De axia-

le of equatoriale positie van alle hydroxylgroepen aan de ring heeft invloed op de ligging van het evenwicht tussen de $\alpha$- en de $\beta$-vorm van een suiker. Vooral de situatie in de buurt van het anomere koolstofatoom is van belang. In D-galactose is de situatie rond het anomere koolstofatoom vergelijkbaar met die in D-glucose. De $\alpha$- en $\beta$-D-galactopyranoses komen in een evenwichtsmengsel in water dan ook voor in respectievelijk 27% en 73% en dit zijn percentages die in de buurt liggen van die van glucose. Bij D-mannose is de stand van de hydroxylgroep direct naast het anomere koolstofatoom gewijzigd. De hydroxylgroep aan *C-2* staat hier axiaal en als gevolg van de gewijzigde dipool-dipool interactie van de OH-groepen aan *C-1* en *C-2* komen de $\alpha$- en $\beta$-vorm van D-mannopyranose in een evenwichtsmengsel voor in respectievelijk 67% en 33%, dus in een duidelijk andere verhouding dan bij glucose.

De furanosevormen komen in waterige oplossingen van glucose, mannose en galactose slechts in geringe percentages voor (< 1%). De oorzaak is dat in deze vijfringen ongunstige eclipsed interacties optreden die in de zesringen vermeden worden. In fructose en ribose is deze situatie gunstiger en deze suikers komen in waterige oplossingen dan ook in aanzienlijke percentages (tot 30%) als vijfring voor.

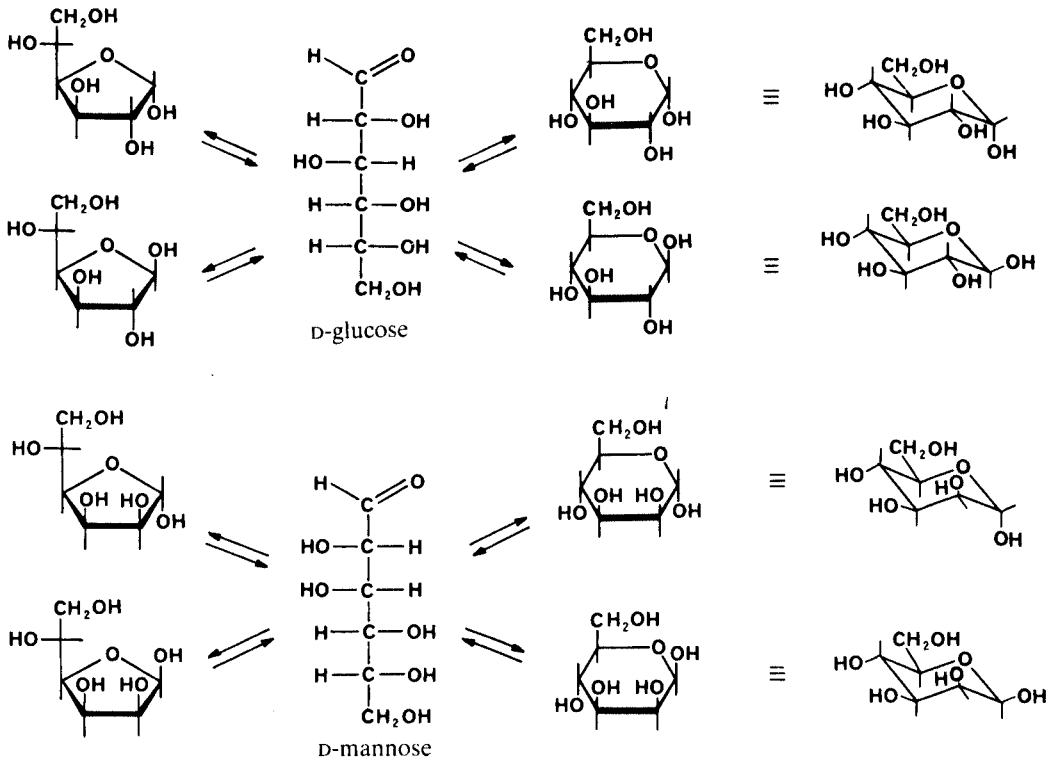



Fig. 11.3. Evenwichten van D-glucose en D-mannose in oplossing.

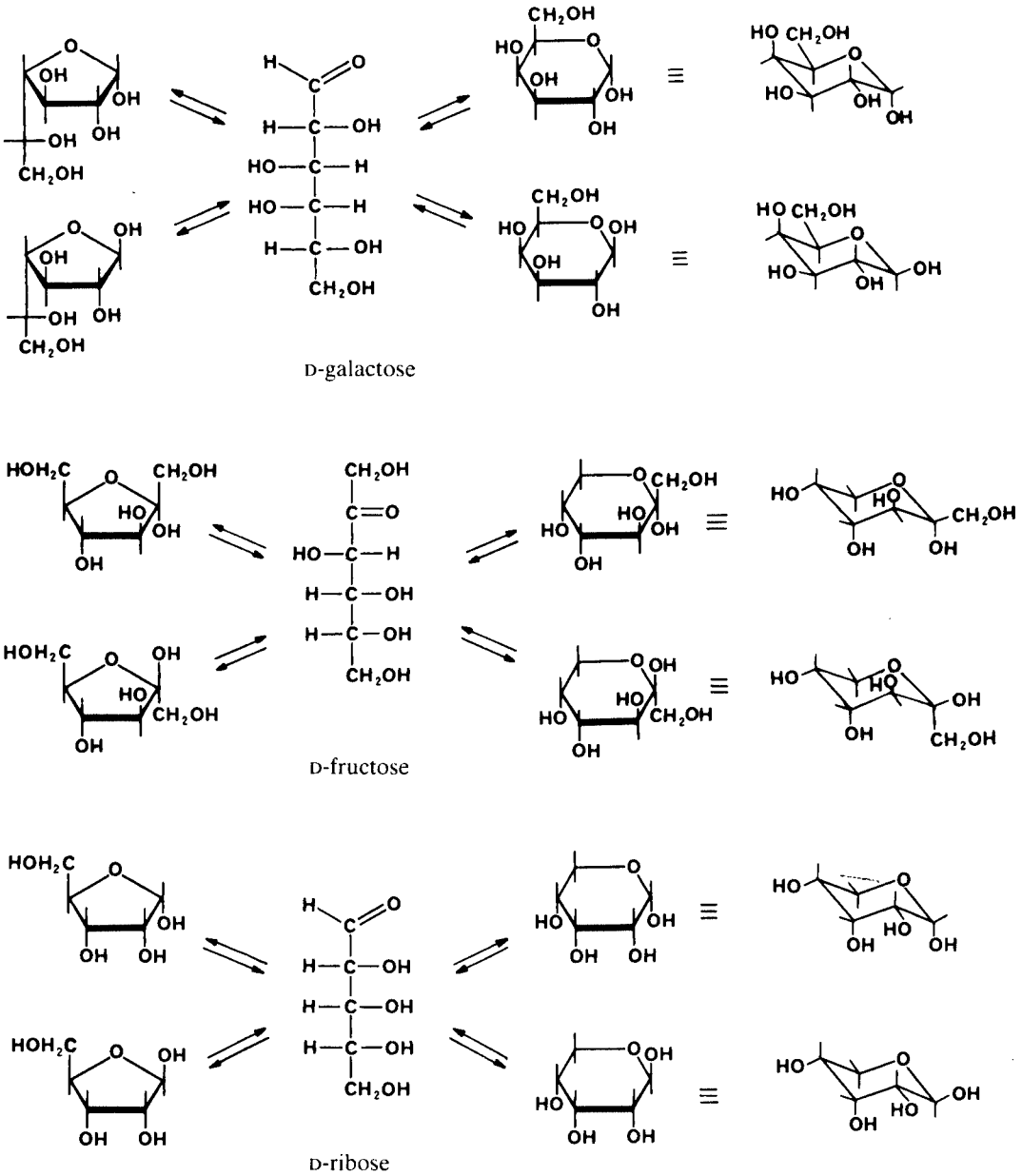



Fig. 11.4. Evenwichten van D-galactose, D-fructose en D-ribose in oplossing.

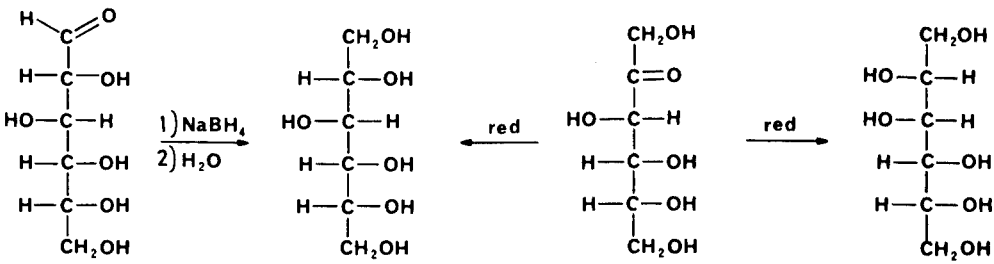
In de natuur komen fructose (in sucrose), ribose (in RNA) en desoxyribose (in DNA) *in gebonden toestand* in de furanosevorm voor. In deze suikers zitten de hydroxylgroepen in de vijfringen, vergeleken met andere suikers, in een relatief gunstige positie ten opzichte van elkaar.

## *Reacties van suikers*

De meeste monosacchariden zitten voor meer dan 99% in de cyclische halfacetaalvorm; er zijn slechts kleine concentraties van de open-ketenvorm aanwezig. Het evenwicht tussen de halfacetalen en de open-ketenvorm is echter snel en daarom kunnen monosacchariden zowel de karakteristieke reacties van de halfacetaalvorm als die van de aldehyde- of ketovorm geven. In de volgende paragrafen zal bij de beschrijving van de reacties van de monosacchariden steeds de meest geëigende vorm van het monosaccharide gebruikt worden.

### 11.4 Reductie van suikers

De carbonylgroep in suikers kan met waterstof en een katalysator of met $NaBH_4$ gereduceerd worden tot een hydroxylgroep. In de nomenclatuur van gereduceerde suikers wordt de uitgang *-ose* vervangen door de uitgang *-itol*. Uit mannose wordt na reductie dus mannitol gevormd, ribose geeft ribitol. Het reductieprodukt van D-glucose heeft echter de triviale naam sorbitol. Reductie van een ketohexose geeft twee diastereoisomere hexitolen. Uit D-fructose ontstaan door reductie sorbitol en mannitol.



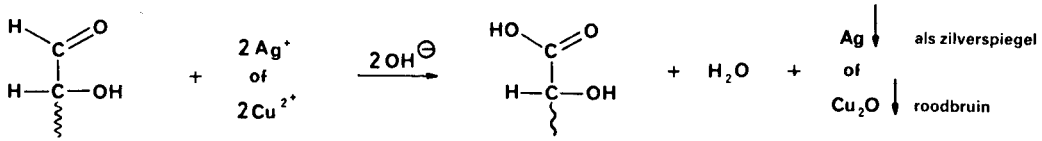

D-glucose sorbitol D-fructose mannitol

Hexitolen worden veel aangetroffen in planten. Sorbitol komt voor in appels, peren en perziken en mannitol in gras, vruchten, paddestoelen en boomsap. Sorbitol wordt als zoetmiddel gebruikt, het is veel zoeter dan sucrose (de gewone tafelsuiker) en omdat het niet door bacteriën in de mond wordt omgezet is het minder schadelijk voor het gebit.

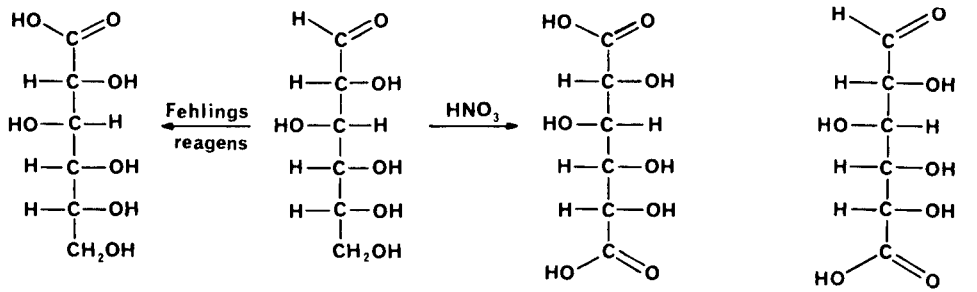
### 11.5 Oxidatie van suikers

Suikers die een aldehydegroep bevatten zijn gemakkelijk te oxideren met milde oxidatiemiddelen zoals Tollens-reagens of Fehlings-reagens. Tollens-reagens, een basische oplossing van complex gebonden zilverionen ($Ag(NH_3)_2^+$), en Fehlings-reagens, een basische oplossing van complex-gebonden cupri-ionen ($Cu^{2+}$-wijnsteenzuur-complex), bevatten metaalionen die gemakkelijk gereduceerd worden en daarbij een kenmerkend neerslag vormen

(zie § 9.13). Suikers die deze reactie geven worden *reducerende suikers* genoemd. Behalve suikers die in de open-ketenvorm een aldehydegroep bevatten geeft ook fructose een positieve reactie. Dit komt omdat fructose in het basische reactiemilieu eerst wordt omgezet in glucose en mannose, waarna het deze aldehydesuikers zijn die geoxideerd worden (zie § 11.6).




Deze oxidatieprodukten, waarin de aldehydegroep dus geoxideerd is tot een carbonzuurgroep, worden benoemd door de uitgang *-ose* te vervangen door de uitgang *-onzuur*. Uit glucose ontstaat na oxidatie van de aldehydegroep dus gluconzuur.




D-gluconzuur D-glucose D-glucaarzuur D-glucuronzuur

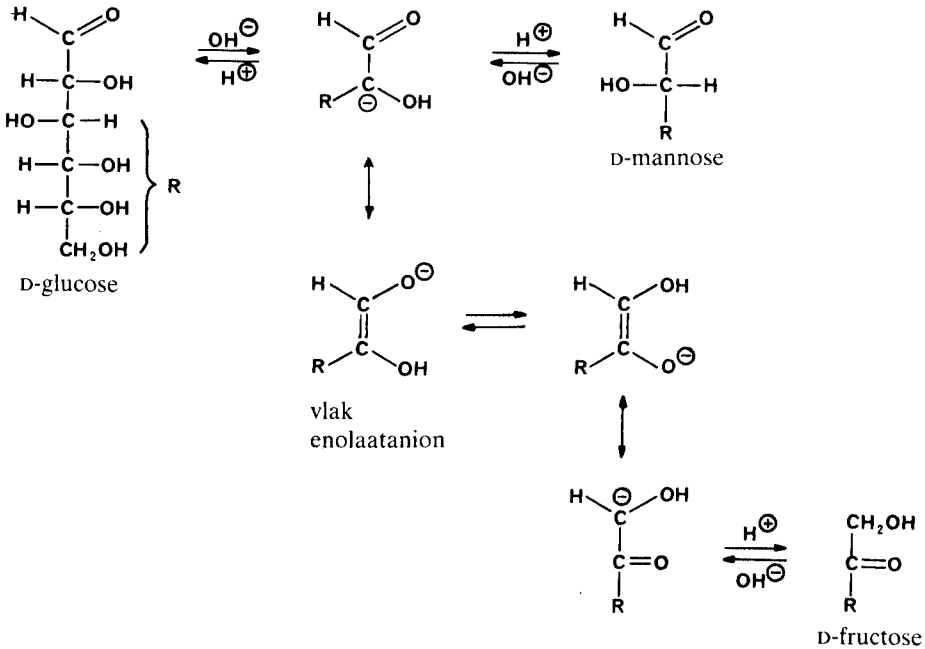
Het gebruik van een sterker oxidatiemiddel zoals salpeterzuur geeft naast oxidatie van de aldehydegroep ook oxidatie van de primaire hydroxylgroep. Deze produkten worden benoemd door de uitgang *-ose* te vervangen door de uitgang *-aarzuur*.

In natuurprodukten worden ook dikwijls geoxideerde suikers aangetroffen waarbij alleen de primaire hydroxylgroep geoxideerd is. Deze zuren worden benoemd door de uitgang *-ose* te vervangen door de uitgang *-uronzuur*. Het menselijk en dierlijk metabolisme oxideert glucose tot glucuronzuur. Dit zuur kan door een enzymatische reactie gebonden worden aan verschillende giftige stoffen, zoals fenolen en alcoholen. Deze stoffen worden daarmee polair gemaakt en kunnen dan gemakkelijker door het lichaam worden uitgescheiden. Een ander bekend zuur van dit type is galacturonzuur dat voorkomt in pectine, een belangrijk bestanddeel van de celwand van vruchten (zie § 11.13.9).

## 11.6 Isomerisatie onder invloed van base

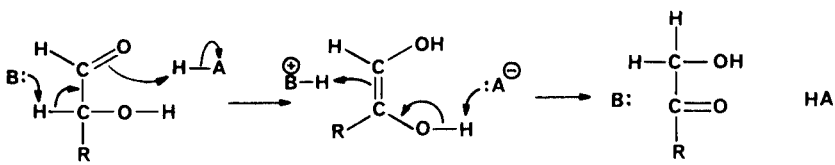
Suikers kunnen door de aanwezigheid van de carbonylgroep in de open-ketenvorm onder invloed van een base worden omgezet in een isomere suiker. Een base is namelijk in staat het proton van het koolstofatoom naast de carbonylgroep (het $\alpha$-waterstofatoom) te abstraheren, omdat daarbij een anion ge-

vormd wordt dat door mesomerie gestabiliseerd is. Dit anion is vlak en kan op twee manieren weer een proton opnemen, waardoor naast de uitgangsstof ook het epimeer gevormd wordt.



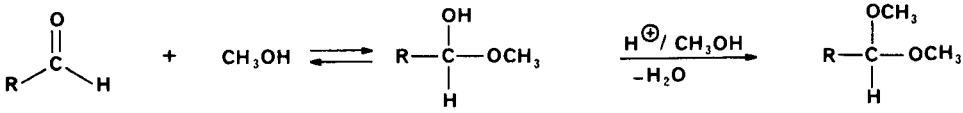

Een andere reactiemogelijkheid van het anion is een protonverhuizing van de hydroxylgroep aan *C-2* naar het negatief geladen zuurstofatoom aan *C-1*. Herprotonering van het aldus gevormde enolaatanion op *C-1* geeft dan een suiker waarin de carbonylgroep van *C-1* is verhuisd naar *C-2*. Als D-glucose wordt opgelost in basisch milieu dan wordt dus na enige tijd naast D-glucose ook D-mannose en D-fructose in de oplossing aangetroffen. Hetzelfde evenwicht stelt zich ook in wanneer uitgegaan wordt van D-mannose of van D-fructose. Dit evenwicht is ook verantwoordelijk voor de gemakkelijke oxidatie van fructose in het basische reactiemilieu van Fehlings- en Tollens-reagens.

De enzymatische isomerisatie van D-glucose-6-fosfaat naar D-fructose-6-fosfaat (de eerste stap in de glycolyse) verloopt analoog aan de basische isomerisatie van D-glucose naar D-fructose. Aangenomen wordt dat deze enzymatische isomerisatie gekatalyseerd wordt door een basische (B:) en een zure groep (HA) in het enzym zoals is weergegeven in onderstaand schema (zie ook § 9.15).



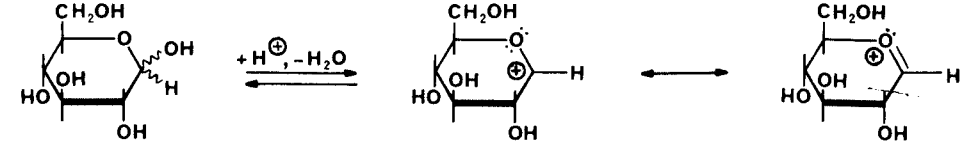
## 11.7 Glycosiden

Glycosiden zijn suikers waarvan de halfacetaalgroep is omgezet in een acetaalgroep. Reeds in § 9.9 is de acetaalvorming van aldehyden en ketonen met alcoholen besproken. We hebben daar gezien dat een halfacetaal gevormd wordt in een spontane evenwichtsreactie tussen een carbonylverbinding en een alcohol. Met behulp van een katalytische hoeveelheid zuur kan een halfacetaal eventueel omgezet worden in een acetaal.

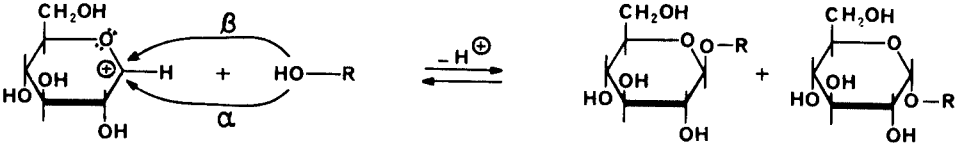



halfacetaal acetaal

Eenzelfde type reactie kan ook optreden bij de suikers, zoals voor glucose in onderstaand voorbeeld wordt geïllustreerd. Glucose is in een alcoholische oplossing reeds voor meer dan 99% in de cyclische halfacetaalvorm aanwezig. Toevoegen van zuur zal onder meer de hydroxylgroep aan *C-1* protoneren. Juist op deze positie leidt protonering van een hydroxylgroep tot verdere reactie omdat er alleen op deze plaats bij afsplitsing van water een carbokation ontstaat dat door mesomerie gestabiliseerd is. Aanval van een alcohol op dit vlakke carbokation kan zowel van de onderkant als van de bovenkant plaatsvinden en resulteert na protonafsplitsing in een mengsel van respectievelijk het $\alpha$- en het $\beta$-glucoside. Doordat het halfacetaal waarvan uitgegaan wordt in evenwicht is met de furanoseringen, worden ook kleine hoeveelheden vijfringacetalen gevormd.




$\alpha$- en $\beta$-D-glucose

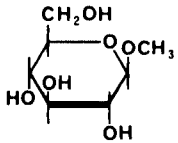



$\beta$-D-glucoside $\alpha$-D-glucoside

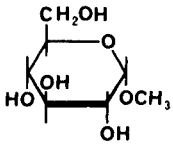
De algemene naam voor een suikeracetaal luidt *glycoside* en de binding naar de alcoholrest wordt een *glycosidebinding* genoemd. Deze namen worden vaak vervangen door meer specifieke aanduidingen waarin de naam van de suiker opgenomen is. Zo spreekt men in het geval van een acetaal van glucose of mannose van een *glucoside* resp. *mannoside* en evenzo van een glucoside- of mannosidebinding. De alcoholrest waarmee de glycosidebinding gevormd wordt, heeft de algemene naam *aglycon* (= zonder suiker). Een aglycon kan in

structuur variëren van een eenvoudige methoxy- of ethoxygroep tot een zeer ingewikkeld steroïd- of kleurstofmolecuul.

De $\alpha$-vorm en de $\beta$-vorm van een glycoside zijn diastereomeren van elkaar en kunnen aanmerkelijk in fysische eigenschappen verschillen.




$\beta$-D-methylglucoside
smeltpunt 107 °C; $[\alpha]_D^{20} = -33°$

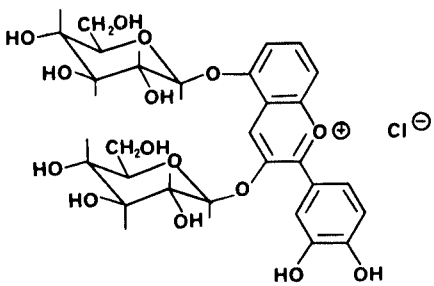



$\alpha$-D-methylglucoside
smeltpunt 165 °C; $[\alpha]_D^{20} = +158°$

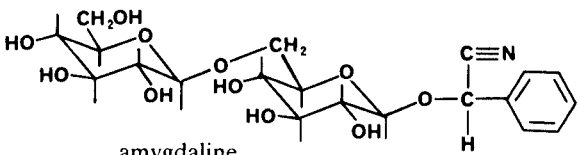
Glycosiden zijn chemisch gezien acetalen en ze zijn derhalve in een oplossing niet spontaan in evenwicht met de open-ketenvorm. Glycosiden vertonen dus geen mutarotatie. Ook zijn ze stabiel ten opzichte van oxidatiemiddelen zoals Fehlings- en Tollens-reagens en dus *niet* reducerend. Glycosiden zijn, evenals acetalen, stabiel ten opzichte van base, maar in verdund zuur kunnen ze gemakkelijk gehydrolyseerd worden. Het mechanisme van de zuur-gekatalyseerde hydrolyse verloopt geheel analoog aan de zuurgekatalyseerde hydrolyse van acetalen en het reactiepad is omgekeerd aan de vorming van acetalen en glycosiden.

Glycosiden kunnen ook enzymatisch gehydrolyseerd worden. De enzymatische hydrolyse is vaak zeer specifiek. Het enzym $\alpha$-glucosidase, dat gewonnen kan worden uit gist, splitst alleen $\alpha$-*glucoside*bindingen (dus alleen $\alpha$-glycosidebindingen van glucose) en het enzym emulsinase splitst alleen $\beta$-*glucoside*bindingen (dus alleen $\beta$-glycosidebindingen van glucose).

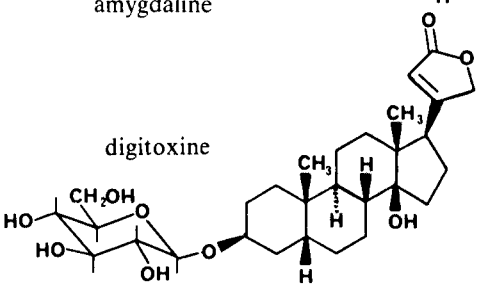
Glycosiden komen wijd verspreid in de natuur voor; vele steroïden, terpenen en kleurstoffen worden aangetroffen als aglycon in een glycoside. In veel gevallen dient de aangehechte suikerrest om het betreffende aglycon beter oplosbaar te maken in het natuurlijke (waterige) milieu. Een aantal bekende voorbeelden van glycosiden zijn peoninechloride, digitoxine en amygdaline.




peoninechloride




amygdaline

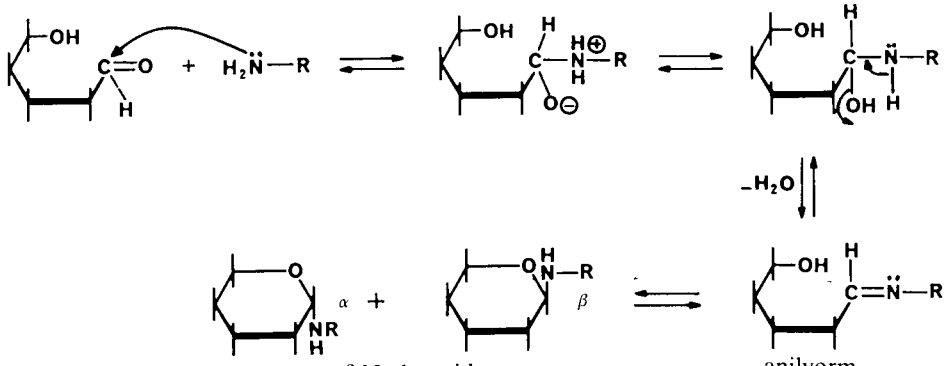



digitoxine

Peoninechloride is een anthocyaninekleurstof waaraan twee β-D-glucoseresten glycosidisch gebonden zijn. De violette kleurstof komt voor in pioenrozen. Digitoxine komt voor in vingerhoedskruid (*Digitalis purpurea*); het is een steroïdachtig molecuul dat glycosidisch is gekoppeld aan glucose. De verbinding heeft een sterk stimulerende werking op de hartfunctie. Amygdaline is een glucoside dat voorkomt in bittere amandelen en in pitten van abrikozen en kersen.

## 11.8 Glycosylaminen – N-Glycosiden

Aldosen reageren vlot met ammoniak en aminen onder afsplitsing van water tot N-glycosiden, ook wel glycosylaminen genoemd. Katalyse door zuur is meestal niet nodig.

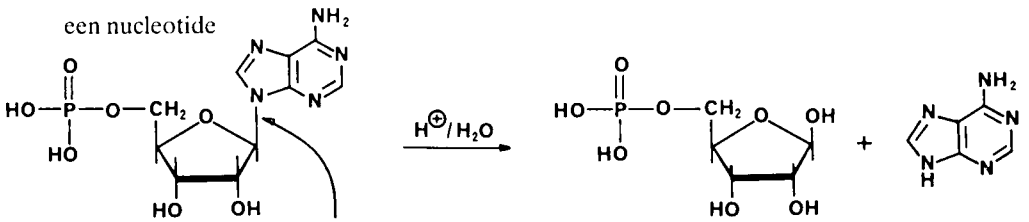



α- en β-N-glycosiden

anilvorm

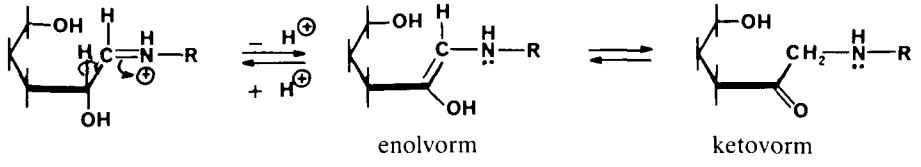
In het geval van ammoniak of een primair amine kan naast de α- en β-vorm van het N-glycoside ook nog de open-ketenvorm, de anilvorm, voorkomen. Het evenwicht tussen de α- en β-vorm verloopt via deze anilvorm.

Veruit de belangrijkste N-glycosiden in de natuur zijn de nucleotiden. De monomeren waaruit DNA en RNA zijn opgebouwd zijn bijvoorbeeld nucleotiden. Deze verbindingen worden uitvoerig besproken in hoofdstuk 19. De verwantschap tussen gewone glycosiden (O-glycosiden) en N-glycosiden volgt onder meer uit de hydrolyse in zuur milieu; het N-glycoside splitst volgens een analoog mechanisme in de stikstofverbinding en de vrije suiker.




N-glycosidebinding

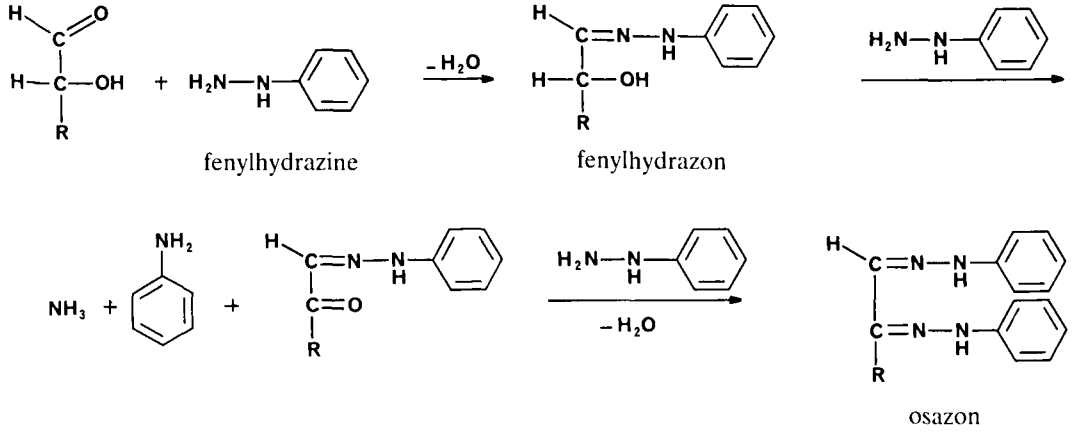
Onder invloed van zuur kunnen glycosylaminen isomeriseren tot 1-amino-1-desoxyketosen. Deze omlegging staat bekend onder de naam Amadori-omlegging en lijkt zeer veel op de isomerisatie van glucose naar fructose onder invloed van base.




Men neemt aan dat er bij het verwarmen van diverse voedingsmiddelen onder wateronttrekkende omstandigheden (roosteren, bakken, braden, e.d.) vorming van N-glycosiden plaatsvindt door reactie van aldosen met vrije aminogroepen in eiwitten. Deze reacties kunnen nog gevolgd worden door de Amadori-omlegging en verdergaande condensatie- en oxidatiereacties. De bruinkleuring die optreedt bij het roosteren van brood, het braden van vlees en het branden van koffie is een gevolg van het optreden van bovengenoemde processen en het geheel staat bekend als de Maillard-reactie.

## 11.9 Osazonvorming

Als een suiker reageert met een equivalente hoeveelheid fenylhydrazine dan wordt een fenylhydrazon gevormd. Wordt echter een overmaat fenylhydrazine toegevoegd dan ontstaat een osazon. Het in eerste instantie gevormde fenylhydrazon wordt namelijk door een tweede equivalent fenylhydrazine geoxideerd, waarna de gevormde carbonylgroep verder reageert met een derde equivalent fenylhydrazine onder vorming van een osazon.

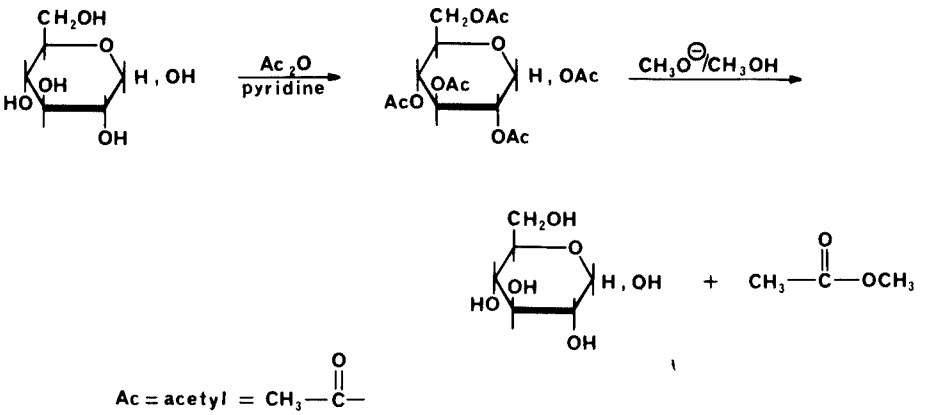


De osazonen van de diverse suikers hebben een goed gedefinieerd smeltpunt en een kenmerkende kristalvorm. Daarom worden onbekende suikers wel in osazonen omgezet ter karakterisering van deze suikers. Suikers die alleen van elkaar verschillen in structuur aan *C-1* en *C-2* zoals D-glucose, D-mannose en D-fructose (R is gelijk in deze drie suikers) geven hetzelfde osazon; in dit geval wordt dit osazon het glucosazon genoemd.

## 11.10 Vorming van esters en ethers

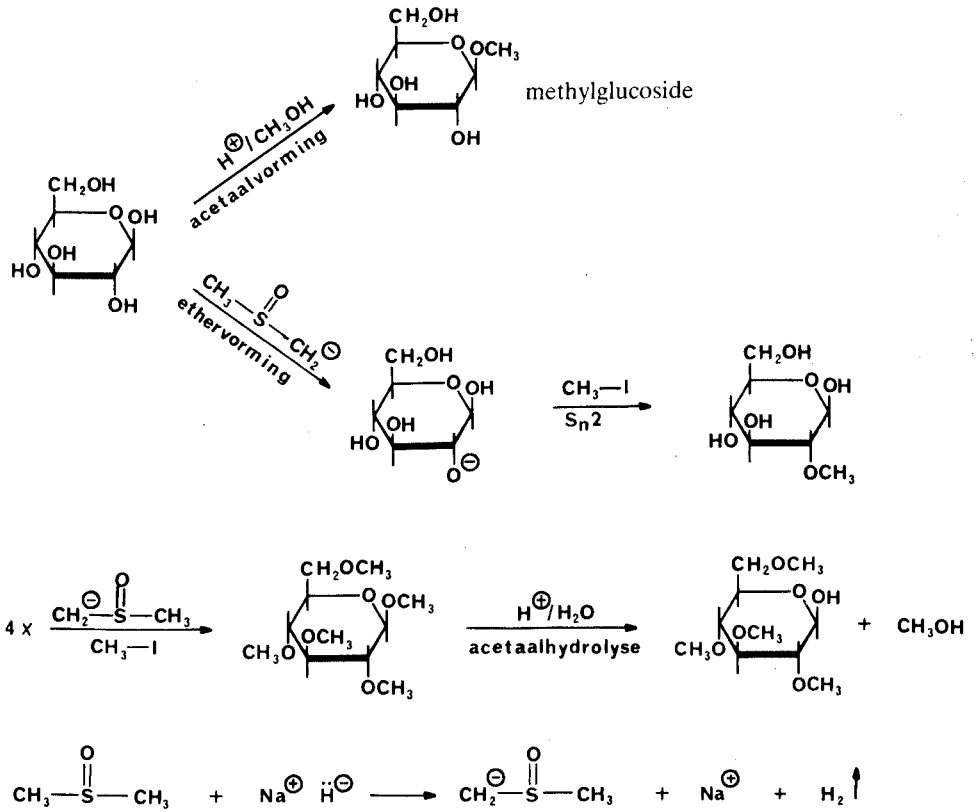
Suikers zijn zeer polaire, niet-vluchtige verbindingen die vaak lastig te karakteriseren zijn. Suikers kristalliseren moeilijk; doordat de vele hydroxylgroepen gemakkelijk waterstofbruggen kunnen vormen binden suikers gemakkelijk water en vormen vaak stropen. Suikers moesten daarom vroeger vaak eerst in goed kristalliseerbare derivaten (osazonen) omgezet worden, alvorens met karakteriseringsonderzoek kon worden begonnen. Tegenwoordig worden suikers voornamelijk geanalyseerd met behulp van gaschromatografische en massaspectrometrische technieken. Daarvoor is het noodzakelijk om de niet-vluchtige suikers eerst om te zetten in vluchtige derivaten. Een geschikte manier om de vluchtigheid van suikers te verhogen is de omzetting van de hydroxylgroepen van de suiker in acetaatgroepen of in methyl- of silylethergroepen. Door het verdwijnen van de hydroxylgroepen kan de suiker dan geen waterstofbruggen meer vormen en neemt de vluchtigheid sterk toe.

Acylering van de hydroxylgroepen in suikers vindt meestal plaats met behulp van azijnzuuranhydride en pyridine als katalysator. Bij deze reactie worden alle hydroxylgroepen veresterd tot acetaatgroepen, ook de hydroxylgroep van een eventueel aanwezig halfacetaal. Bij reactie van D-glucose wordt dus na afloop van de reactie een mengsel van $\alpha$- en $\beta$-pentaacetyl-D-glucose verkregen.



De pentaacetaten kunnen later eventueel weer gehydrolyseerd worden met base. Vaak ook worden de acetylgroepen verwijderd door omestering met methanol onder invloed van methanolaat. Het bij deze reactie gevormde bijprodukt, methylacetaat, is vluchtig en kan gemakkelijk van de suiker gescheiden worden.

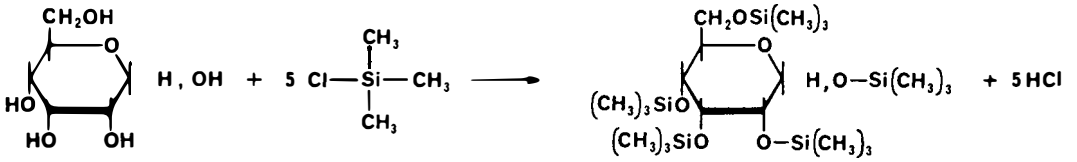
Een andere mogelijkheid om de vluchtigheid van een suiker te verhogen is het omzetten van de hydroxylgroepen in ethergroepen. Met een alcohol onder invloed van zuur wordt alleen de hydroxylgroep van het halfacetaal omgezet en wordt er dus een glycoside gevormd. Deze reactie is meestal niet voldoende om de vluchtigheid voldoende te verhogen. Met methyljodide onder basische omstandigheden worden echter alle hydroxylgroepen via een $S_N2$-reactie omgezet in methoxygroepen. Als sterke base wordt bij deze reactie vaak het anion van dimethylsulfoxide gebruikt.




Dit anion deprotoneert de hydroxylgroepen waarna de gevormde alcoholaten reageren met methyljodide, zoals in het reactieschema is aangegeven voor de hydroxylgroep op *C-2*. De gevormde ethers zijn zeer stabiele derivaten; hydrolyse met verdund zuur treedt alleen op bij de glycosidebinding aan *C-1* onder vorming van het halfacetaal. De volledige methylering van een onbekende suiker met methyljodide in aanwezigheid van een base, gevolgd door hydrolyse

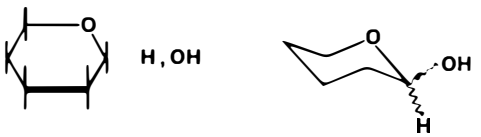
van de glycosidebindingen met verdund zuur is een vaak toegepaste bewerking bij de structuuropheldering van oligo- en polysacchariden (zie § 11.12).

Een andere ethervorming treedt op bij de silylering van suikers. Silylering kan onder andere plaatsvinden met behulp van trimethylsilylchloride. Dit reagens reageert snel met de hydroxylgroepen van een suiker onder vorming van silylethers. Silylethers zijn vrij vluchtig en worden daarom veel toegepast bij de gaschromatografische analyse van suikers.




D-allose

N.B. De notatie H, OH in de Haworth-structuur geeft aan dat er sprake is van een mengsel van de $\alpha$- en de $\beta$-vorm. Gegolfde bindingen in een ruimtelijke structuur hebben dezelfde betekenis.

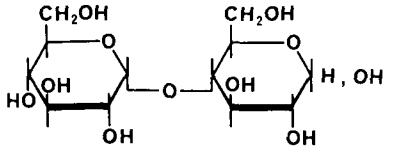


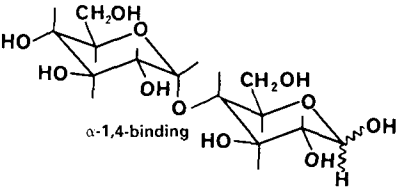

## 11.11 Disacchariden

Een disaccharide is opgebouwd uit twee monosaccharide-eenheden die met elkaar verbonden zijn via een glycosidebinding. Disacchariden komen onder andere voor in enkele belangrijke voedingsmiddelen zoals melk en biet- en rietsuiker, en ze spelen bovendien een belangrijke rol bij de opbouw en afbraak van polysacchariden. Een viertal disacchariden zijn van bijzonder belang:

1. *maltose*, de bouwsteen van de belangrijke polysacchariden zetmeel en glycogeen,
2. *cellobiose*, de bouwsteen van cellulose,
3. *lactose*, het disaccharide dat voorkomt in melk,
4. *sucrose*, ook wel saccharose genoemd, de gewone tafelsuiker die uit suikerbiet of uit suikerriet wordt verkregen.

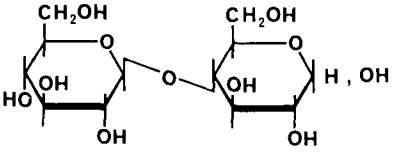
**Maltose** is opgebouwd uit twee D-glucose-eenheden die via een $\alpha$-1,4-binding aan elkaar gekoppeld zijn. De koppeling tussen de twee glucose-eenheden bestaat uit een glucosidebinding vanuit de $\alpha$-vorm van *C-1* van de linker glucose-eenheid met de hydroxylgroep aan *C-4* van de rechter glucose-eenheid. De glycosidebinding is dus $\alpha$-1,4 zoals in de systematische naam van maltose is aangegeven. De rechter glucose-eenheid komt voor in een cyclisch halfacetaalvorm die in evenwicht is met de open-ketenvorm.

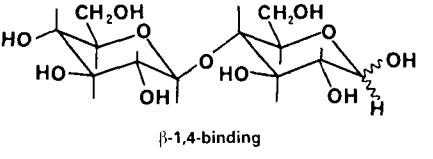



maltose
O-α-D-glucopyranosyl-(1,4)-D-glucopyranose

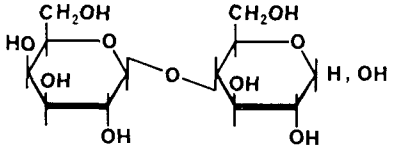
**Cellobiose** is eveneens opgebouwd uit twee D-glucose-eenheden die hier echter door middel van een β-1,4-binding aan elkaar gekoppeld zijn.

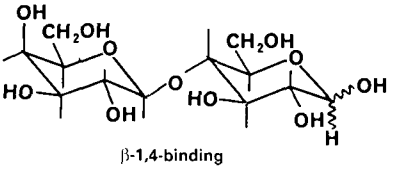



cellobiose
O-β-D-glucopyranosyl-(1,4)-D-glucopyranose

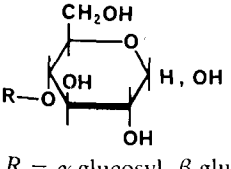
**Lactose** is opgebouwd uit een D-galactose-eenheid die door middel van een β-1,4-binding is gekoppeld aan een D-glucose-eenheid.

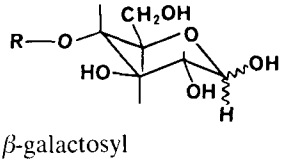



lactose
O-β-D-galactopyranosyl-(1,4)-D-glucopyranose

De disacchariden maltose, cellobiose en lactose kunnen beschouwd worden als D-glucosemoleculen met een bijzondere substituent op *C-4* namelijk de tweede monosaccharide-eenheid.



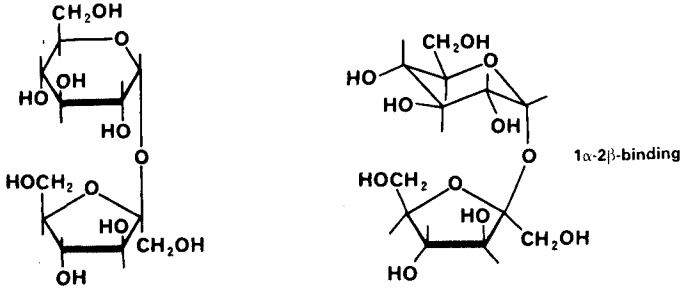

$R$ = α-glucosyl, β-glucosyl of β-galactosyl

De halfacetaalvorm in de rechter glucose-eenheid maakt dat deze disacchariden veelal hetzelfde type reacties vertonen als glucose zelf. Dat betekent dus dat ook hier de volgende reacties kunnen optreden:

- mutarotatie
- reductie en oxidatie
- isomerisatie onder invloed van base
- vorming van osazonen
- vorming van glycosiden

Het spreekt vanzelf dat ook in disacchariden volledige acylering of methylring van de hydroxylgroepen mogelijk is. De glycosidebinding tussen de twee monosaccharide-eenheden kan zoals elke glycosidebinding met verdund zuur gehydrolyseerd worden. Daarnaast zijn er enzymen die zeer specifiek een glycosidebinding van één bepaald disaccharide kunnen hydrolyseren. De $\alpha$-1,4-glucosidebinding in maltose wordt specifiek gehydrolyseerd door maltase; de $\beta$-1,4-glucosidebinding in cellobiose wordt specifiek gehydrolyseerd door het enzym emulsinase en de $\beta$-1,4-galactosidebinding in lactose wordt specifiek gehydrolyseerd door lactase.

**Sucrose** neemt een wat bijzondere plaats in bij de disacchariden, want het bevat in tegenstelling tot de drie voorafgaande disacchariden geen halfacetaalgroep. Sucrose is opgebouwd uit een D-glucose- en een D-fructose-eenheid die via een 1$\alpha$-2$\beta$-binding aan elkaar gekoppeld zijn.



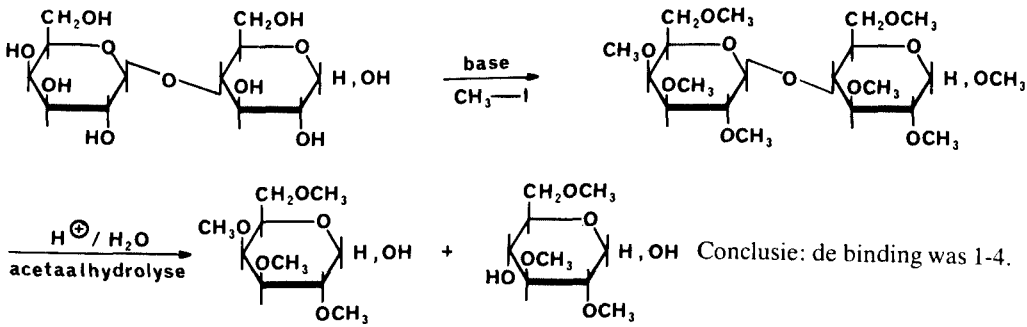

sucrose
O-$\alpha$-D-glucopyranosyl-(1,2)-$\beta$-D-fructofuranoside

In deze binding is de halfacetaalgroep van beide monosacchariden aan elkaar gekoppeld, waardoor de beide halfacetaalgroepen samen in één acetaal zijn omgezet. Daardoor zijn in sucrose de ringen niet in evenwicht met de open keten en sucrose vertoont daarom geen mutarotatie; het kan niet gereduceerd of geoxideerd worden met de gebruikelijke milde reagentia; het vormt geen osazon of glycoside en het isomeriseert niet in basisch milieu. Verestering en verethering van de hydroxylgroepen blijft uiteraard wel mogelijk.

Sucrose kan met verdund zuur of met behulp van het enzym invertase (sucrase) gehydrolyseerd worden. Het enzym invertase heeft zijn naam te danken aan het feit dat de optische rotatie van een sucroseoplossing bij enzymatische hydrolyse verandert van positief naar negatief omdat sucrose ($[\alpha]_D^{20} = +66{,}5°$) wordt omgezet in een mengsel van $\alpha$- en $\beta$-glucose ($[\alpha]_D^{20} = +52{,}7°$) en $\alpha$- en $\beta$-fructose ($[\alpha]_D^{20} = -92{,}4°$). Hierdoor verandert de optische rotatie tijdens de reactie van +66,5° naar −39,7°.

## 11.12 Structuuronderzoek van disaccharide

Er zijn een aantal reacties gangbaar die behulpzaam zijn bij het onderzoek naar de structuur van een onbekend disaccharide. Het al of niet reducerende karakter van een disaccharide kan worden vastgesteld met behulp van Fehlings-reagens ($Cu^{2+}$) of Tollens-reagens ($Ag^{+}$). Welke hydroxylgroepen er betrokken zijn bij de koppeling van de twee monosaccharide-eenheden kan worden vastgesteld door een volledige methylering van het disaccharide uit te voeren, gevolgd door hydrolyse met verdund zuur. Bij deze hydrolyse worden de zuurstofatomen die betrokken zijn bij de glycosidebindingen omgezet in vrije hydroxylgroepen maar alle ethergroepen blijven intact. Vervolgens kan de plaats van de vrije hydroxylgroepen in de gemethyleerde monosacchariden op verschillende manieren vastgesteld worden. Als deze plaatsen eenmaal bekend zijn dan kan hieruit gemakkelijk afgeleid worden waar in het oorspronkelijke disaccharide de glycosidebindingen aanwezig zijn geweest.




2,3,4,6-tetramethyl-D-galactopyranose

2,3,6-trimethyl-D-glucopyranose

De aard van de glycosidebinding ($\alpha$ of $\beta$) kan worden vastgesteld door een hydrolyse uit te voeren met een enzym dat specifiek $\alpha$- of $\beta$-glycosidebindingen hydrolyseert (een $\alpha$- of $\beta$-glycosidase).

## 11.13 Polysacchariden

Polysacchariden worden in de cellen van alle organismen aangetroffen. Zij dienen vooral als constructiemateriaal en als reservevoedsel. Een polysaccharide kan opgebouwd zijn uit tien tot duizenden monosaccharide-eenheden en de keten kan zowel lineair als vertakt zijn. Wanneer een polysaccharide slechts uit één soort monosaccharide-eenheden bestaat dan wordt het een homopolysaccharide of glycan genoemd. De naam van het glycan komt tot stand door de uitgang *-ose* in de naam van het betreffende monomeer te vervangen door de uitgang *-an*. Cellulose en zetmeel bevatten alleen glucose-eenheden en zijn dus glucans. Een polysaccharideketen kan ook opgebouwd zijn uit verschillende monosaccharide-eenheden, maar meer dan vier verschillende soorten in één keten komt zelden voor.

In de diverse natuurlijke polysacchariden treffen we een grote verscheidenheid aan monosacchariden aan. D-Glucose, D- en L-galactose, D-mannose, D-xylose en L-arabinose en derivaten van deze monosacchariden komen voor als monomeereenheid in een polysaccharide. In de meer complexe polysacchariden worden ook desoxysuikers, -uronzuren, aminosuikers en acetaat- en sulfaatesters aangetroffen. De meeste monosaccharide-eenheden komen in een polysaccharide voor in de pyranosevorm. Arabinose, fructose en galactose worden echter ook in de furanosevorm aangetroffen.

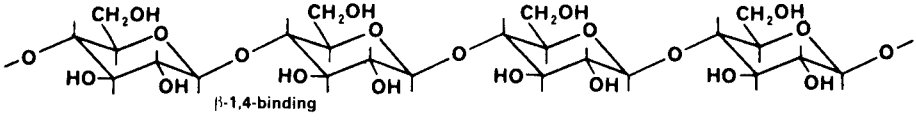
Polysacchariden geven normaal de chemische reacties van de functionele groepen die in het molecuul aanwezig zijn. De glycosidebindingen kunnen dus met verdund zuur of met een specifiek enzym gehydrolyseerd worden. Alleen de monosaccharide-eenheid aan het reducerende uiteinde (het halfacetaal-uiteinde) van het molecuul kan geoxideerd worden. Meestal merkt men echter weinig van deze reactie, gezien het relatief geringe aantal eindgroepen in het polymeer. De hydroxylgroepen van een polysaccharide kunnen veresterd of veretherd worden; volledige verestering of verethering is echter moeilijk te bewerkstelligen doordat verscheidene hydroxylgroepen door de conformatie van het polysaccharide moeilijk bereikbaar zullen zijn.

De structuurbepaling van polysacchariden verloopt op dezelfde wijze als is beschreven voor de mono- en disacchariden. Vaak is het nodig de polysacchariden gedeeltelijk te hydrolyseren waarna de verschillende fragmenten na scheiding afzonderlijk geanalyseerd kunnen worden.

De structuurbepaling van lineaire polysacchariden is betrekkelijk eenvoudig omdat in dit soort moleculen een kleine structuureenheid (meestal een disaccharide-eenheid) zich regelmatig in het polymeer herhaalt. Als er echter meerdere vertakkingspunten in het polysaccharide voorkomen dan wordt de structuuropheldering al snel gecompliceerd.

### *11.13.1 Cellulose*

Cellulose is een glucan. Het is opgebouwd uit D-glucose-eenheden die via $\beta$-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld zijn. Het is een lineair polymeer met een molecuulgewicht dat afhankelijk van de oorsprong kan variëren van 100 000 tot 1 000 000.



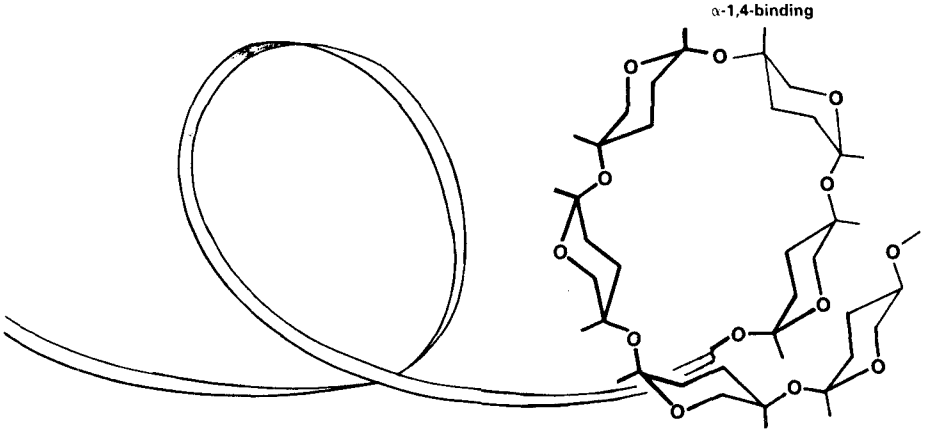

Hout is een belangrijke bron van cellulose, maar daarnaast wordt het verkregen uit vlas, hennep, suikerriet, bamboe, stro, palmbladvezels (raffia), kokosvezels en zaadpluizen (katoen en kapok). Katoenvezels bestaan voor meer dan 90% uit cellulose.

Cellulose is voor de mens niet te verteren en kan daarom niet dienen als voedselbron. Wij missen een enzym dat de $\beta$-1,4-binding in cellulose kan hydrolyseren. Herkauwers hebben dit enzym evenmin, maar leven in symbiose

met bacteriën die dit enzym wel hebben. Ook sommige insekten zoals termieten bezitten een enzym dat in staat is cellulose af te breken.

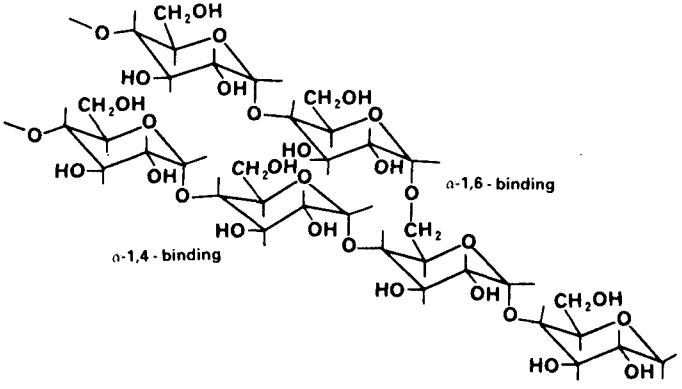
### *11.13.2 Zetmeel*

Zetmeel is eveneens een glucan. Het is samengesteld uit twee verschillende polysacchariden; het lineaire amylose (circa 20%) en het vertakte amylopectine (circa 80%). Amylose is oplosbaar in water, amylopectine niet. De glucose-eenheden in amylose zijn door middel van $\alpha$-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld. De lineaire keten windt zich op tot een spiraal en in de daarbij gevormde holte kunnen andere moleculen ingesloten worden. Bekend is het insluit-complex met jodium dat vanwege zijn intens blauwe kleur als indicator gebruikt wordt.




amylose

In amylopectine zijn de glucose-eenheden eveneens door middel van $\alpha$-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld. Amylopectine is echter een vertakt polymeer waarbij de vertakkingen tot stand komen via $\alpha$-1,6-bindingen. Ongeveer om de 30 tot 35 glucose-eenheden treedt er een vertakkingspunt op.




amylopectine

Zetmeel dient als voedselvoorraad voor planten. In tegenstelling tot cellulose is zetmeel wel verteerbaar door de mens, omdat wij wel enzymen bezitten die α-glucoside-bindingen kunnen hydrolyseren. Meer dan de helft van onze dagelijkse opname aan suikers bestaat uit zetmeel. Zowel amylose als amylopectine worden in eerste instantie gedeeltelijk gehydrolyseerd door het enzym α-amylase, dat wordt uitgescheiden door de speekselklieren en de alvleesklier. Dit enzym is niet in staat een glucose-eenheid aan het eind van de polysaccharideketen af te splitsen, maar hydrolyseert alleen α-1,4-glycosidebindingen die één of twee plaatsen verderop in de polysaccharideketen zitten. Daardoor worden bij hydrolyse maltose, maltotriose en α-dextrine gevormd. Maltotriose is een trisaccharide dat bestaat uit drie glucose-eenheden die via α-1,4-bindingen gekoppeld zijn; α-dextrine is gedeeltelijk afgebroken amylopectine dat zowel α-1,4- als α-1,6-gebonden glucose-eenheden bevat. Maltose, maltotriose en α-dextrine kunnen door specifieke enzymen verder gehydrolyseerd worden tot glucose.

### *11.13.3 Glycogeen*

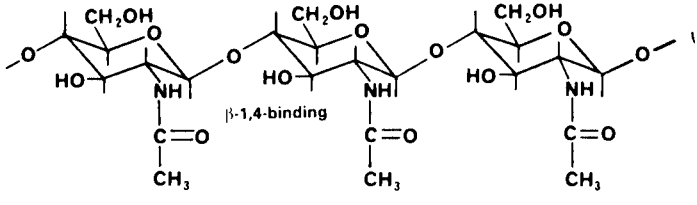
Glycogeen is een vertakt glucan en heeft een structuur die gelijkenis vertoont met die van amylopectine. De glucose-eenheden zijn ook hier via α-1,4- en α-1,6-bindingen aan elkaar gekoppeld. De vertakkingspunten in glycogeen liggen echter slechts 10 tot 12 glucose-eenheden uit elkaar, waardoor er een sterker vertakt polymeer ontstaat. Glycogeen wordt vooral in de spieren en in de lever opgeslagen en dient als reservevoedsel voor het lichaam. De hoge graad van vertakking heeft tot gevolg dat er veel eindstandige glucose-eenheden aanwezig zijn. Als er plotseling veel energie nodig is of als er zware spierarbeid verlangd wordt dan kan er snel veel glucose beschikbaar komen door enzymatische hydrolyse van de vele zijketens van glycogeen.

### *11.13.4 Dextran*

Dextran is een glucan waarin de glucose-eenheden vooral via α-1,6-bindingen aan elkaar gekoppeld zijn. Dextran dient als voedselreserve voor gisten en bacteriën.

### *11.13.5 Chitine*

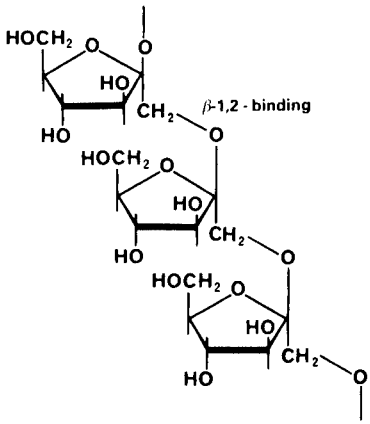
Chitine is een polysaccharide dat qua structuur veel lijkt op cellulose. Het is opgebouwd uit eenheden van 2-aceetamido-2-desoxy-D-glucose die via β-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld zijn.



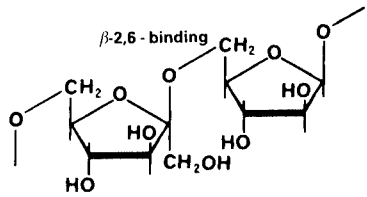
Het exoskelet van insekten is opgebouwd uit o.a. chitine. Chitine is na cellulose het meest gesynthetiseerde polysaccharide op aarde.

### *11.13.6 Inuline en levan*

Inuline en levan zijn polysacchariden die opgebouwd zijn uit D-fructofuranose-eenheden. Deze eenheden zijn in inuline via β-1,2-bindingen en in levan via β-2,6-bindingen aan elkaar gekoppeld. Inuline en levan worden in planten (o.a. in dahliaknollen en in aardperen) en in grassen als voedselreserve aangetroffen in plaats van zetmeel.



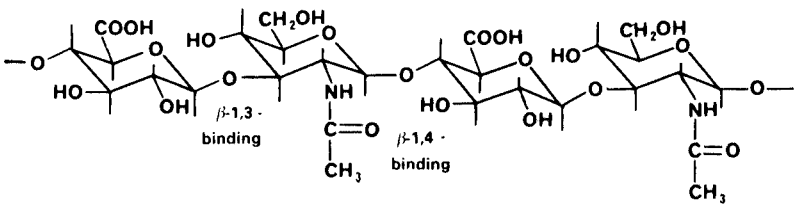

inuline




levan

### *11.13.7 Hyaluronzuur*

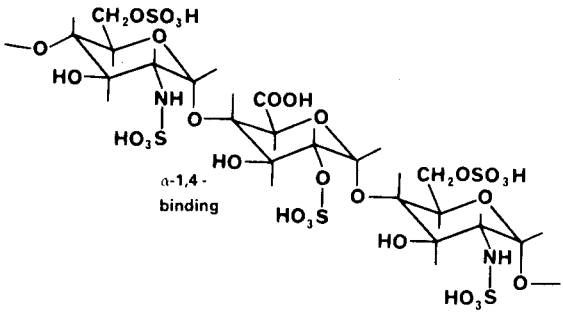
Hyaluronzuur is een polysaccharide dat is samengesteld uit eenheden van D-glucuronzuur en 2-aceetamido-2-desoxy-D-glucose, die respectievelijk via β-1,3- en β-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld zijn.




Hyaluronzuur komt zeer verspreid in de natuur voor. Het wordt vooral aangetroffen in bindweefsel en is daar meestal geassocieerd met of gebonden aan eiwitten (proteoglycans). Deze proteoglycans hebben een belangrijke functie in de bepaling van de viscoëlastische eigenschappen van gewrichten en andere structuren die onderhevig zijn aan mechanische deformatie.

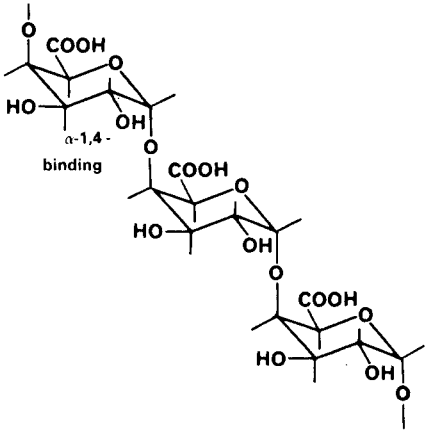
### *11.13.8 Heparine*

Heparine is een polysaccharide dat is opgebouwd uit de sulfaatesters van twee verschillende glucosederivaten. De glycose-eenheden zijn via α-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld. Heparine wordt door hogere organismen geproduceerd en komt voor in lever-, long- en hartweefsel.



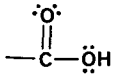

### *11.13.9 Pectinezuur*

Pectinezuur is opgebouwd uit eenheden van galacturonzuur die via α-1,4-bindingen aan elkaar gekoppeld zijn. Pectinezuur is het voornaamste bestanddeel van pectine, een mengsel van polygalacturonzuurderivaten dat voorkomt in de celwand van vruchten. De carboxylgroepen van de galacturonzuren zijn in pectine voor een belangrijk deel aanwezig als methylesters. Een warme oplossing van pectine geeft bij afkoeling een stevige gel. Dit vindt vooral toepassing bij de bereiding van jam en bij de binding van vruchtesappen.



# 12 Carbonzuren

Carbonzuren hebben als kenmerkende groep de *carboxylgroep*. Deze groep is formeel een combinatie van een carbonylgroep en een hydroxylgroep, maar door de mesomerie tussen de $\pi$-binding van de carbonylgroep en de vrije elektronenparen van de hydroxylgroep heeft de combinatie een geheel eigen karakter. De carboxylgroep wordt daarom als een aparte functionele groep beschouwd.


carboxylgroep

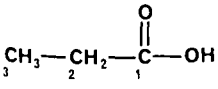
Verbindingen die een carboxylgroep bevatten kunnen gemakkelijk een proton afstaan en dus als zuur reageren. Dit heeft de naam *carbonzuren* aan deze groep verbindingen gegeven. De anionen van de carbonzuren worden *carboxylaatanionen* genoemd.

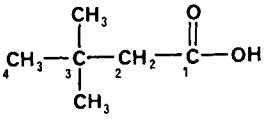
carbonzuur carboxylaatanion

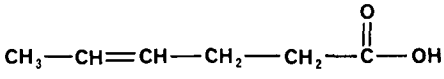
Carbonzuren komen veel in de natuur voor en spelen daarin een belangrijke rol. De citroenzuurcyclus en het vetzuurmetabolisme verlopen via reacties van carbonzuren en van carbonzuurderivaten. De aminozuren, die als één van de functionele groepen de carboxylgroep bevatten, zijn de bouwstenen voor de eiwitten. In de volgende paragrafen zullen de chemische eigenschappen van carbonzuren behandeld worden. Tevens zal de rol van carbonzuren in een aantal biologisch belangrijke processen nader worden bekeken.

## 12.1 Nomenclatuur van carbonzuren

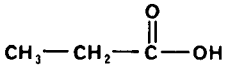
De IUPAC-nomenclatuur voor carbonzuren komt tot stand door achter de naam van het corresponderende alkaan de uitgang *-zuur* te plaatsen. Het koolstofatoom van de carboxylgroep wordt altijd nr. 1 genummerd.


propaanzuur

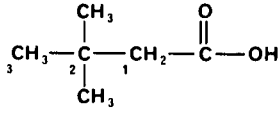

3,3-dimethylbutaanzuur


4-hexeenzuur

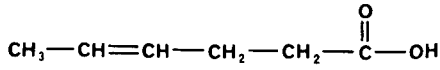
Ook kan men in de literatuur een benamingssysteem aantreffen waarbij de COOH-groep niet meegeteld wordt in de koolstofketen. De COOH-groep wordt dan als een substituent aan het alkaan beschouwd. De naam van het alkaan wordt dan gevolgd door het woord *-carbonzuur*:



ethaancarbonzuur

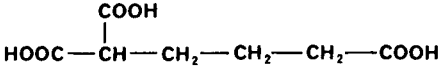


2,2-dimethylpropaancarbonzuur

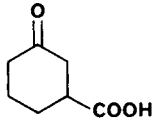


3-penteencarbonzuur

Een variant op deze nomenclatuur is om de COOH-groep als substituent apart te noemen. De benaming voor de COOH-groep als substituent is de *carboxy*-groep.

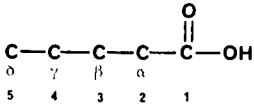


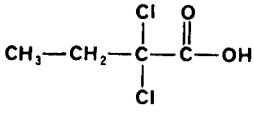
2-carboxyhexaandizuur



3-carboxycyclohexanon

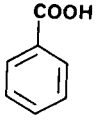
Omdat veel carbonzuren al in de tijd van de alchemie bekend waren treft men voor veel van deze zuren triviale namen aan. Deze namen zijn meestal afgeleid van de natuurlijke bron waaruit deze carbonzuren geïsoleerd werden. De triviale namen voor de carbonzuren en de dicarbonzuren worden nog steeds het meest gebruikt (zie tabel 12.1). In deze gevallen wordt de positie van substituenten in de keten aangegeven door de Griekse letters $\alpha$, $\beta$, $\gamma$, $\delta$ enz. Het $\alpha$-C-atoom is dan het eerste C-atoom naast de carboxylgroep.



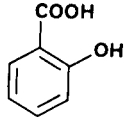


$\alpha,\alpha$-dichloorboterzuur

Aromatische carbonzuren worden ook vaak aangeduid met hun triviale namen of worden beschouwd als produkten afgeleid van benzoëzuur.



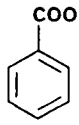
benzoëzuur



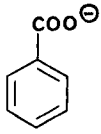
2-hydroxybenzoëzuur
salicylzuur

Zouten van carbonzuren worden op dezelfde wijze benoemd als de anorganische zouten; eerst wordt de naam van het kation genoemd en daarna de naam van het carboxylaatanion. De naam van het carboxylaatanion wordt gevormd door bij de naam van het betreffende carbonzuur de uitgang *-zuur* te vervangen door de uitgang *-aat* of *-oaat*, bijvoorbeeld:

| | | | |
|---|---|---|---|
| $CH_3CH_2COOH$ | $CH_3CH_2COO^-$ | $CH_3(CH_2)_4COOH$ | $CH_3(CH_2)_4COO^-$ |
| propaanzuur | propanoaat | hexaanzuur | hexanoaat |




benzoëzuur




benzoaat

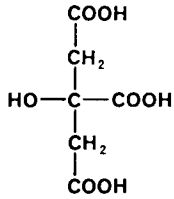
Ook hier treft men vaak de triviale naamgeving aan; deze is dan afgeleid van de Engelse triviale naam.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $HCOO^-$ | formiaat | $^-OOC\text{-}COO^-$ | oxalaat |
| $CH_3COO^-$ | acetaat | $^-OOC\text{-}CH_2COO^-$ | malonaat |
| $CH_3CH_2COO^-$ | propionaat | $^-OOC\text{-}CH_2CH_2COO^-$ | succinaat |
| $CH_3CH_2CH_2COO^-$ | butyraat | $^-OOC\text{-}CH_2CH_2CH_2COO^-$ | glutaraat |

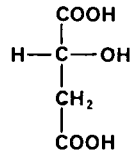
## 12.2 Voorkomen en fysische eigenschappen van carbonzuren

Carbonzuren hebben een scherpe, onaangename geur. Ze worden op diverse plaatsen in natuurlijke produkten gevonden. Het meest eenvoudige carbonzuur is methaanzuur of *mierezuur*, dat zo genoemd wordt omdat het wordt geproduceerd door bepaalde mieren. Het komt ook voor in brandnetels en het zuur is voor een deel verantwoordelijk voor het irriterende effect dat deze planten veroorzaken wanneer ze in contact komen met de huid. Ethaanzuur of *azijnzuur* is het zure bestanddeel van azijn. De in wijn aanwezige ethanol kan door enzymen met behulp van zuurstof uit de lucht gemakkelijk geoxideerd worden tot azijnzuur waardoor de wijn verzuurt. Zuiver azijnzuur smelt bij 16,6 °C en wordt dus vast bij lage temperatuur; om deze reden wordt zuiver azijnzuur ook wel aangeduid met de naam ijsazijn. Veel carbonzuren komen voor als esters in plantaardige of dierlijke produkten. Butaanzuur (of boterzuur) komt als ester van glycerol voor in boter. Dit zuur is verantwoordelijk voor de karakteristieke geur van ranzige boter. Hexaanzuur en octaanzuur (respectievelijk capronzuur en caprylzuur) komen als glycerolesters voor in het vet van geitemelk (*caper* betekent geit in het Latijn). Hogere carbonzuren komen voor als de belangrijkste bestanddelen in plantaardige en dierlijke oliën en vetten (zie hoofdstuk 14) en worden daarom meestal vetzuren genoemd. In

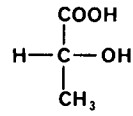
de natuur komen ook vele gesubstitueerde carbonzuren voor, onder meer in vruchten en voedingsmiddelen. Enkele voorbeelden zijn:



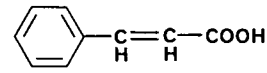
citroenzuur



appelzuur

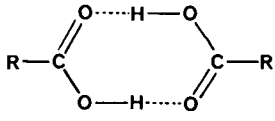


melkzuur

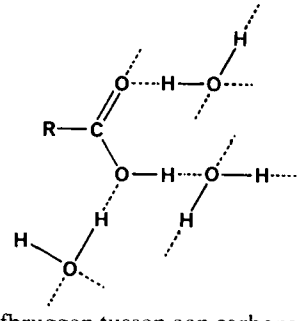


kaneelzuur

Carbonzuren hebben een hoger kookpunt dan alcoholen, aldehyden en ketonen van vergelijkbaar molecuulgewicht. Dit is niet verrassend, gezien de goede mogelijkheden die de carboxylgroep heeft om waterstofbruggen te vormen. Molecuulgewichtsbepalingen tonen aan dat laagmoleculaire carbonzuren zowel in de vloeibare fase als in de gasfase voorkomen als dimeren.



waterstofbruggen in een dimeer



waterstofbruggen tussen een carbonzuur en water

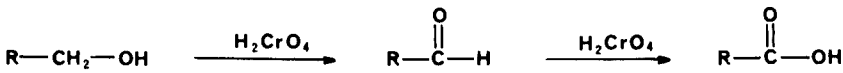
Tabel 12.1. Officiële en triviale namen en eigenschappen van carbonzuren en dicarbonzuren.

| Structuurformule | IUPAC-naam | Triviale Nederlandse naam | Triviale Engelse naam | Smeltpunt (°C) | Kookpunt (°C) | Oplosbaarheid (g/100 g $H_2O$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| H-COOH | methaanzuur | mierezuur | formic acid | 8 | 100,5 | ∞ |
| $H_3C$-COOH | ethaanzuur | azijnzuur | acetic acid | 17 | 118 | ∞ |
| $H_3C$-$CH_2$-COOH | propaanzuur | propionzuur | propionic acid | − 22 | 141 | ∞ |
| $H_3C$-$(CH_2)_2$COOH | butaanzuur | boterzuur | butyric acid | − 4,7 | 162,5 | ∞ |
| $H_3C$-$(CH_2)_3$COOH | pentaanzuur | valeriaanzuur | valeric acid | − 34,5 | 187 | 3,9 |
| $H_3C$-$(CH_2)_4$COOH | hexaanzuur | capronzuur | caproic acid | − 1,5 | 205 | 1,2 |
| $H_3C$-$(CH_2)_6$COOH | octaanzuur | caprylzuur | caprylic acid | 17 | 240 | 0,07 |
| $H_3C$-$(CH_2)_8$COOH | decaanzuur | caprinezuur | capric acid | 31 | 270 | 0,02 |
| $H_3C$-$(CH_2)_{10}$COOH | dodecaanzuur | laurinezuur | lauric acid | 44 | . | 0,0 |
| $H_3C$-$(CH_2)_{16}$COOH | octadecaanzuur | stearinezuur | stearic acid | 70 | . | 0,0 |
| $C_6H_5$-COOH | benzoëzuur | benzoëzuur | benzoic acid | 122 | 250 | 0,35 |
| HOOC-COOH | ethaandizuur | oxaalzuur | oxalic acid | 187 | . | 10,2 |
| HOOC-$CH_2$-COOH | propaandizuur | malonzuur | malonic acid | 135 | . | 138 |
| HOOC-$(CH_2)_2$COOH | butaandizuur | barnsteenzuur | succinic acid | 185 | . | 6,8 |
| HOOC-$(CH_2)_3$COOH | pentaandizuur | glutaarzuur | glutaric acid | 98 | . | 64 |
| HOOC-$(CH_2)_4$COOH | hexaandizuur | adipinezuur | adipic acid | 135 | . | |

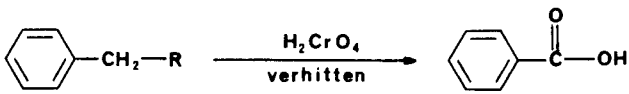
In het dimeer treedt de hydroxylgroep op als waterstofbrugdonor en de carbonylgroep als waterstofbrugacceptor. De goede mogelijkheid tot vorming van waterstofbruggen is eveneens de oorzaak van de goede oplosbaarheid van de lagere carbonzuren in water.

## 12.3 Synthese van carbonzuren

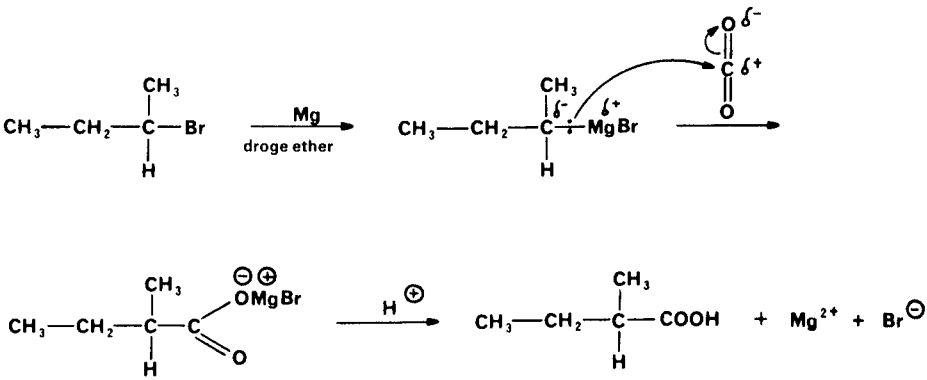
Een aantal methoden voor de synthese van carbonzuren zijn al in eerdere hoofdstukken gegeven. Het oxidatieniveau van koolstof in de carboxylgroep is een trap hoger dan in de aldehyden. Carbonzuren kunnen dus verkregen worden door oxidatie van aldehyden. In de praktijk worden primaire alcoholen meestal direct geoxideerd tot carbonzuren zonder eerst de intermediaire aldehyden te isoleren (zie § 7.11).



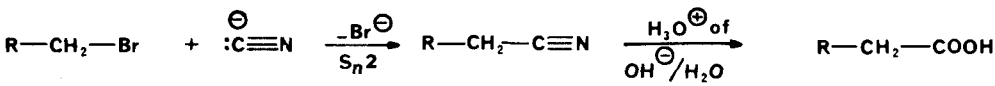

Krachtige oxidatie van alkylbenzenen geeft benzoëzuur als reactieprodukt. Grotere zijketens worden volledig weg geoxideerd, alleen het koolstofatoom dat direct aan de aromatische ring gebonden is blijft zitten en wordt geoxideerd tot een carboxylgroep.



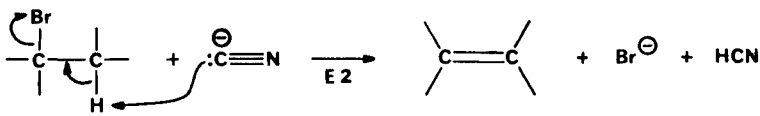

In § 9.7 hebben we gezien dat organometaalverbindingen zeer goede nucleofielen zijn die gemakkelijk kunnen adderen aan carbonylgroepen. Gebruik van kooldioxide als carbonylverbinding is een goede algemene methode voor de synthese van carbonzuren.



Een organometaalverbinding kan bijvoorbeeld worden gemaakt door reactie van een halogeenalkaan met magnesium in droge ether. Dit reactiemengsel wordt daarna uitgegoten op een overmaat vast kooldioxyde. Na verdampen van de overmaat kooldioxide wordt het reactiemengsel aangezuurd met een sterk mineraal zuur, waarbij het zwak zure carbonzuur vrijkomt. Opgemerkt moet worden dat het gevormde carbonzuur één koolstofatoom meer heeft dan het halogeenalkaan waarvan werd uitgegaan. Dit is ook het geval als een halogeenalkaan wordt omgezet in een carbonzuur via een nitril. Het nitril kan gemakkelijk verkregen worden door een $S_N2$-reactie van een halogeenalkaan met natriumcyanide.




Het gevormde nitril kan daarna gehydrolyseerd worden door koken met zuur of base (zie § 13.7). Secundaire en tertiaire halogeenalkanen kunnen niet via nitrillen worden omgezet in carbonzuren omdat bij deze verbindingen de E2-eliminatie van halogeenwaterstofzuur onder invloed van het basische cyanide-ion een sterk storende nevenreactie is.




## 12.4 De zuurgraad van carbonzuren

Carbonzuren zijn zwakke zuren in vergelijking met sterke minerale zuren als zoutzuur en zwavelzuur, maar binnen de organische chemie behoren ze tot de verbindingen die relatief gemakkelijk een proton kunnen afstaan. In het algemeen wordt de zuursterkte van een verbinding bepaald door de mate waarin deze gedissocieerd is en deze dissociatiegraad wordt weergegeven door de zuurdissociatieconstante $K_a$.




$$K_a = \frac{[H_3O^{\oplus}][Z^{\ominus}]}{[HZ]}$$

Omdat de concentratie van water constant blijft als water tevens dienst doet als oplosmiddel, wordt de constante term $[H_2O]$ nooit meegenomen in de verlijking voor $K_a$. Uit de vergelijking blijkt dat $K_a$ groter wordt naarmate het zuur meer gedissocieerd is. Sterke zuren hebben dus een hoge $K_a$-waarde, zwakke zuren een lage $K_a$. De zuursterkte van een zuur is sterk afhankelijk van de stabiliteit van het anion dat na protonafsplitsing ontstaat; naarmate dit anion stabieler is kan het beter als zodanig bestaan en zal het evenwicht verder

naar rechts liggen. Zoals de $H^+$-concentratie meestal wordt weergegeven in pH, zo wordt de zuursterkte van een zuur uitgedrukt in een $pK_a$.

$$pH = -\log [H^{\oplus}] \qquad pK_a = -\log \; K_a$$

Bij het gebruik van $pK_a$-waarden van zuren moet vanwege de negatieve logaritme die daarin verwerkt zit, er goed op gelet worden dat geldt: (1) hoe groter de $pK_a$-waarde, hoe zwakker het zuur; (2) vanwege het exponentiële karakter stelt elke $pK_a$-eenheid een factor tien in zuursterkte voor, dus een zuur met $pK_a = 3$ is tien maal meer gedissocieerd dan een zuur met $pK_a = 4$. Eenvoudige carbonzuren zoals azijnzuur hebben $K_a$-waarden tussen $10^{-4}$ en $10^{-5}$, dus $pK_a$-waarden tussen 4 en 5. Daarmee zijn het veel sterkere zuren dan bijvoorbeeld de alcoholen; deze hebben een veel lagere dissociatiegraad met $pK_a$-waarden tussen 15 en 19 (dus $K_a$ tussen $10^{-15}$ en $10^{-19}$).

$$R{-}OH + H_2O \rightleftharpoons R{-}O^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \qquad K_a = \frac{[R{-}O^{\ominus}][H_3O^{\oplus}]}{[R{-}OH]} \approx 10^{-15}\text{–}10^{-19}$$

$$R{-}COOH + H_2O \rightleftharpoons R{-}COO^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \qquad K_a = \frac{[R{-}COO^{\ominus}][H_3O^{\oplus}]}{[R{-}COOH]} \approx 10^{-4}\text{–}10^{-5}$$

De grotere zuursterkte van carbonzuren ten opzichte van alcoholen komt doordat bij afsplitsing van een proton van een carbonzuur een carboxylaatanion ontstaat dat wordt gestabiliseerd door mesomerie, terwijl het alcoholaatanion geen mesomere stabilisatie ondervindt (fig. 12.1).

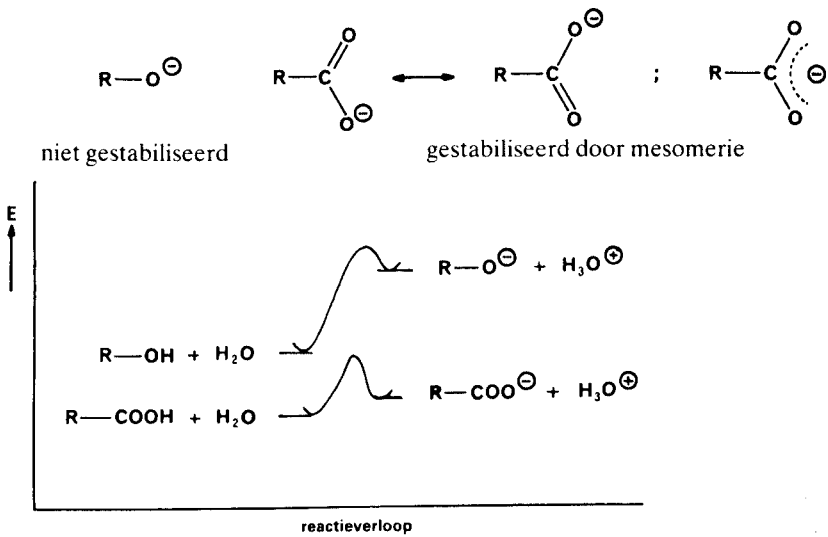
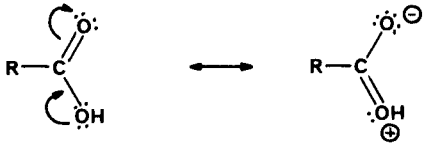


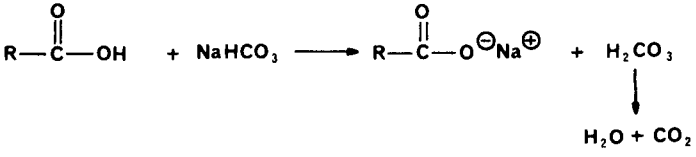

Fig. 12.1. Energieverschillen bij protonafsplitsing van een alcohol en een carbonzuur.

De negatieve lading in het carboxylaatanion is gelijk verdeeld over beide zuurstofatomen. De beide koolstof-zuurstofbindingen zijn equivalent, hetgeen wordt bevestigd door de gelijke bindingslengtes die in het carboxylaatanion gemeten worden.

In het niet-gedissocieerde carbonzuur zijn de koolstof-zuurstofbindingen niet equivalent. Toch is ook in het niet gedissocieerde carbonzuur een zekere stabilisatie door mesomerie aanwezig, maar deze is duidelijk van minder belang dan die in het anion. De bijdrage van de rechter grensstructuur is klein omdat hier een scheiding van lading optreedt.



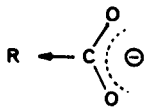
Carbonzuren zijn sterkere zuren dan koolzuur ($H_2CO_3$); een carbonzuur wordt dan ook bijna volledig omgezet in het natriumzout na toevoegen van natriumcarbonaat of natriumwaterstofcarbonaat.



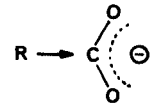
De natriumzouten van de carbonzuren zijn goed oplosbaar in water. Via deze wateroplosbare zouten zijn carbonzuren vaak goed te scheiden van andere (niet zure) organische verbindingen. Dit gebeurt door een carbonzuur bevattend mengsel van organische verbindingen op te lossen in ether en daarna te extraheren met een natriumwaterstofcarbonaatoplossing. De carbonzuren lossen als natriumzouten op in de waterlaag en kunnen als zodanig afgescheiden worden van de etherlaag. Aanzuren van de zoutoplossing geeft daarna de vrije carbonzuren.

De zuursterkte van een carbonzuur wordt bepaald door de stabiliteit van het overeenkomstige carboxylaatanion. Het is duidelijk dat deze stabiliteit beïnvloed wordt door de aanwezigheid van elektronenstuwende of elektronenzuigende groepen aan de carboxylaatgroep. Een elektronenstuwende groep destabiliseert het carboxylaatanion en vermindert dus de zuursterkte van het carbonzuur. Een elektronenzuigende groep stabiliseert juist het carboxylaatanion

en verhoogt daardoor de zuursterkte.

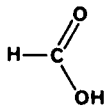


R is elektronenzuigend
extra stabilisatie van
het anion → sterker zuur

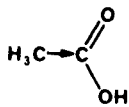


R is elektronenstuwend
extra destabilisatie van
het anion → zwakker zuur

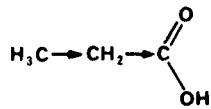
Wanneer de zuursterkte van mierezuur, azijnzuur en een aantal andere alkaancarbonzuren met elkaar vergeleken wordt, dan zien we deze afnemen met het toenemend elektronenstuwend vermogen van de alkylrest.



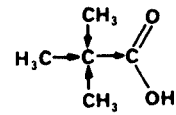
$K_a$ 1,8 × $10^{-4}$



1,8 × $10^{-5}$



1,35 × $10^{-5}$



9,4 × $10^{-6}$

Tabel 12.2 geeft een indicatie van de mate waarin de aard van de substituent, het aantal substituenten en de plaats van de substituent aan de alkylketen van invloed is op de zuursterkte van carbonzuren.

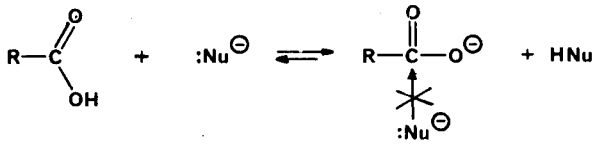
Tabel 12.2. Invloed van de aard, het aantal en de plaats van halogeenatomen in de keten op de zuurdissociatieconstanten ($K_a$) van een aantal carbonzuren.

| Aard | $K_a$ | Aantal | $K_a$ |
|---|---|---|---|
| F←$CH_2$←COOH | 2,6 × $10^{-3}$ | $H_3C$→COOH | 1,8 × $10^{-5}$ |
| Cl←$CH_2$←COOH | 1,4 × $10^{-3}$ | Cl←$CH_2$←COOH | 1,4 × $10^{-3}$ |
| Br←$CH_2$←COOH | 1,3 × $10^{-3}$ | $Cl_2CH$←COOH | 3,3 × $10^{-2}$ |
| I←$CH_2$←COOH | 6,7 × $10^{-4}$ | $Cl_3C$←COOH | 2,0 × $10^{-1}$ |

| Plaats | $K_a$ |
|---|---|
| $H_3C$—$CH_2$—$CH_2$—COOH | 1,5 × $10^{-5}$ |
| $H_3C$—$CH_2$—CH(↓Cl)—COOH | 1,4 × $10^{-3}$ |
| $H_3C$—CH(↓Cl)—$CH_2$—COOH | 9,0 × $10^{-5}$ |
| Cl←$CH_2$—$CH_2$—$CH_2$—COOH | 2,8 × $10^{-5}$ |

## 12.5 Vorming van carbonzuurderivaten

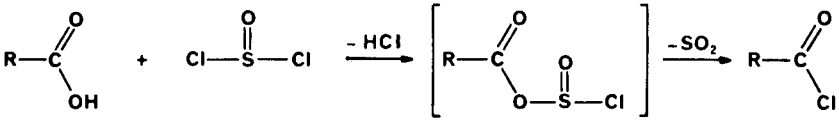
Evenals bij de alcoholen is de hydroxylgroep in de carbonzuren niet rechtstreeks te substitueren door een nucleofiel. Dit komt omdat een nucleofiel dat in staat zou moeten zijn een $OH^-$-groep te vervangen ook altijd basische eigenschappen heeft. Deprotonering van de carboxylgroep treedt dan eerder op dan nucleofiele substitutie. Reactie van een nucleofiel met het gevormde carboxylaatanion is daarna zeer moeilijk, omdat het nucleofiel moeilijk op een negatief geladen deeltje kan aanvallen. Bovendien bevat het carboxylaatanion geen vertrekkende groep.



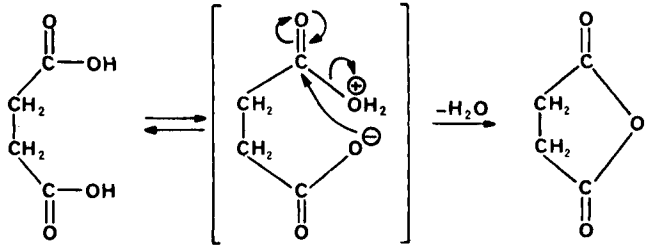

Carbonzuren kunnen echter omgezet worden in carbonzuurderivaten wanneer de hydroxylgroep eerst wordt getransformeerd tot een betere vertrekkende groep. Dit kan gebeuren door de vorming van een reactief intermediair of door protonering van de hydroxylgroep zodat water als vertrekkende groep op kan treden. De analogie met substitutiereacties van de hydroxylgroep in alcoholen is hier duidelijk aanwezig. De reactieprodukten die gevormd worden zijn derivaten van carbonzuren zoals zuurchloriden, zuuranhydriden, esters en amiden.

### *12.5.1 Vorming van zuurchloriden en anhydriden*

Een carbonzuur kan omgezet worden in een zuurchloride met behulp van thionylchloride of met fosfortrichloride. Dit zijn dezelfde reagentia waarmee ook in alcoholen de hydroxylgroep kan worden vervangen door een chlooratoom. De hydroxylgroep wordt bij deze reacties eerst omgezet in een betere vertrekkende groep, waarna substitutie kan optreden.



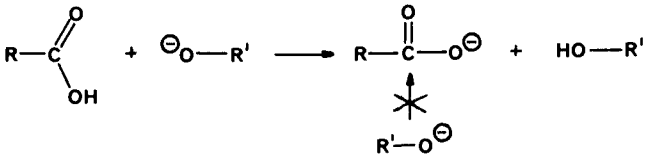

Een anhydride ontstaat door het ontrekken van water aan twee moleculen carbonzuur. Dicarbonzuren met vier of vijf koolstofatomen vormen gemakkelijk cyclische anhydriden bij verhitting boven het smeltpunt.



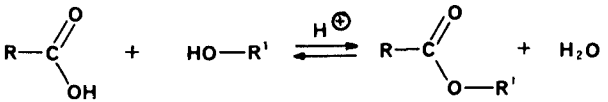

barnsteenzuur barnsteenzuuranhydride

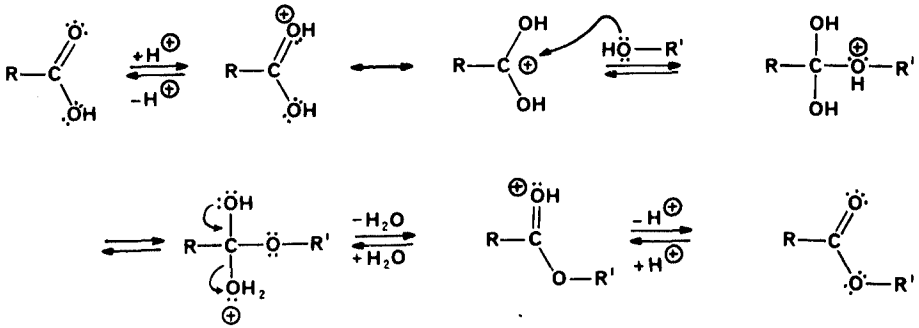
### 12.5.2 *Vorming van esters*

Carbonzuren kunnen met alcoholen omgezet worden in esters. Dit kan niet door middel van een directe nucleofiele substitutie van de hydroxylgroep door een alcoholaatanion, omdat bij het samenvoegen van een carbonzuur en een alcoholaat onmiddellijk een zuur-base-reactie zal optreden.



Het eenvoudigweg samenvoegen van een carbonzuur en een alcohol zonder de aanwezigheid van een katalysator geeft een zeer trage estervorming, onder andere omdat een alcohol maar een zwak nucleofiel is. Voor een redelijk snelle reactie is het nodig de reactie te katalyseren met behulp van zuur.



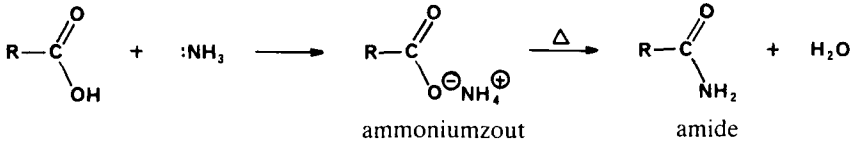


De functie van het zuur is hier tweeledig:
- Het zuur protoneert de carbonylgroep van het carbonzuur, waardoor deze gevoeliger wordt voor aanval van de zwak nucleofiele alcohol.
- Protonering zet één van de hydroxylgroepen van het intermediair om in de betere vertrekkende groep $H_2O$.

Wanneer het bij de reactie gevormde water afgevoerd wordt, verschuift het evenwicht naar rechts en kan vorming van de ester volledig verlopen.

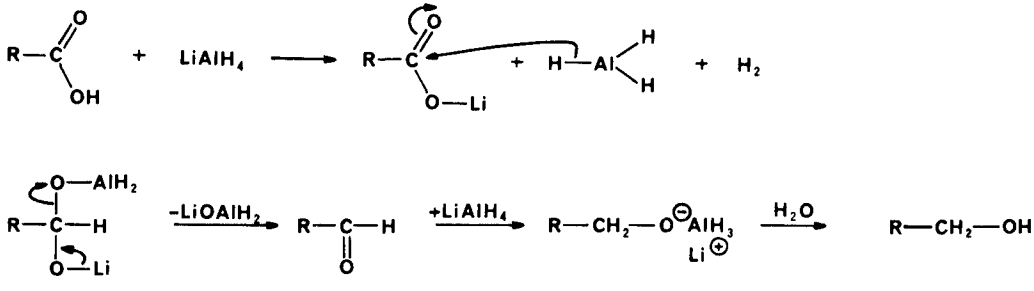
### *12.5.3 Vorming van amiden*

Carbonzuren kunnen omgezet worden in amiden door verhitting van het ammoniumzout. Bij hoge temperatuur splitst water af en wordt, vaak in een slechte opbrengst, het amide gevormd. Een betere synthese voor amiden vormt de reactie van carbonzuurchloriden met ammoniak of met aminen. Deze reactie wordt in § 13.3 behandeld.




## 12.6 Reductie van carbonzuren

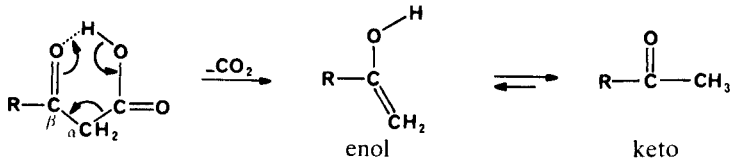
Carbonzuren kunnen gereduceerd worden met het sterke reductiemiddel $LiAlH_4$. In eerste instantie wordt in deze reactie een lithiumzout gevormd waarin de lithium-zuurstofbinding een tamelijk covalent karakter heeft. Daardoor kan een aanval van het sterk nucleofiele hydride ($H^-$), afkomstig van het aluminiumhydride, op deze verbinding optreden.

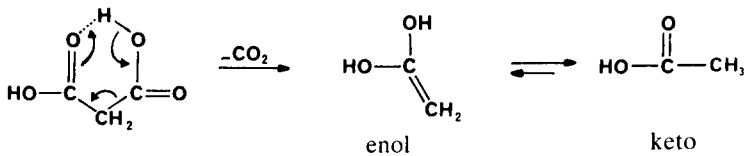



Het aldehyde dat als tussenprodukt gevormd wordt tijdens deze reactie kan niet geïsoleerd worden omdat het snel verder gereduceerd wordt tot de alcohol.

## 12.7 Decarboxylering van carbonzuren

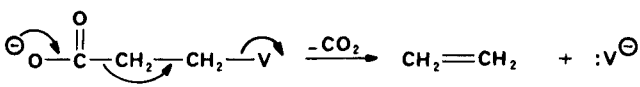
Een biologisch belangrijke reactie van carbonzuren is de decarboxyleringsreactie. De carboxylgroep verlaat daarbij het molecuul in de vorm van kooldioxide. De decarboxylering van gewone alkaancarbonzuren verloopt zeer moeilijk. Sommige gesubstitueerde carbonzuren daarentegen decarboxyleren zeer gemakkelijk. Zo verloopt de decarboxylering van $\beta$-ketozuren en $\beta$-dicarbonzuren spontaan wanneer deze verbindingen verwarmd worden.



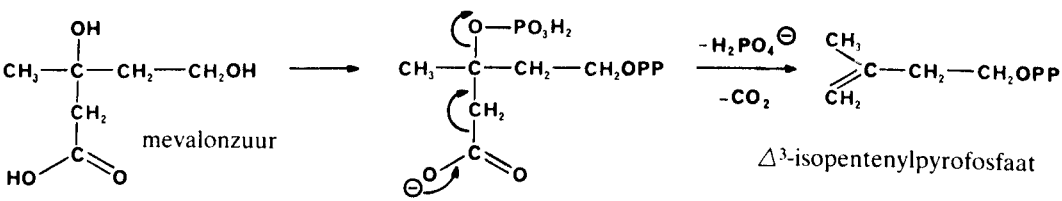




Deze reacties verlopen zo gemakkelijk omdat er in deze gevallen geen hoog energetische intermediairen optreden. De carbonylgroep op de $\beta$-plaats is hierbij van essentieel belang. Via een cyclische conformatie kan er een verschuiving van elektronen optreden waarbij kooldioxide en een enol ontstaan. Tautomerisatie van de enolverbinding geeft de meer stabiele ketovorm.

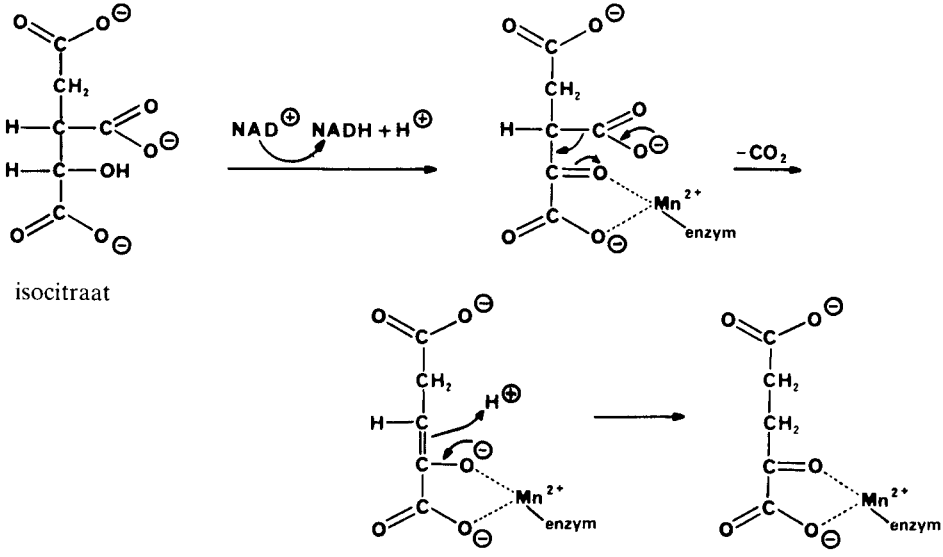
Bij *carboxylaatanionen* kan een gemakkelijke decarboxylering optreden als aan het $\beta$-koolstofatoom een goede vertrekkende groep zit. Deze wordt dan gelijktijdig met de afsplitsing van $CO_2$ uit het molecuul geëlimineerd. We spreken dan van een *decarboxylatieve eliminatie*. Het isopentenylpyrofosfaat, een belangrijke bouwstof in de biosynthese van terpenen wordt via een decarboxylatieve eliminatie gevormd uit gefosforyleerd mevalonaat.




decarboxylatieve eliminatie

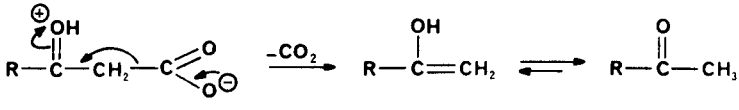


In het algemeen kan gesteld worden dat de decarboxylering van een carboxylaatanion goed verloopt als de elektronen van het anion een goed toevluchtsoord kunnen vinden. Een $\beta$-carbonylgroep kan als zodanig dienst doen, vooral als het anion door coördinatie met metaalionen gestabiliseerd wordt. Isocitraatdehydrogenase is een enzym dat in de citroenzuurcyclus de oxidatieve decarboxylatie van isocitraat naar $\alpha$-ketoglutaraat katalyseert. Dit enzym bevat mangaanionen in het actieve centrum en aangenomen wordt dat deze ionen nodig zijn om de ketocarbonylgroep te polariseren en het zich ontwikkelende enolaatanion te stabiliseren.




isocitraat

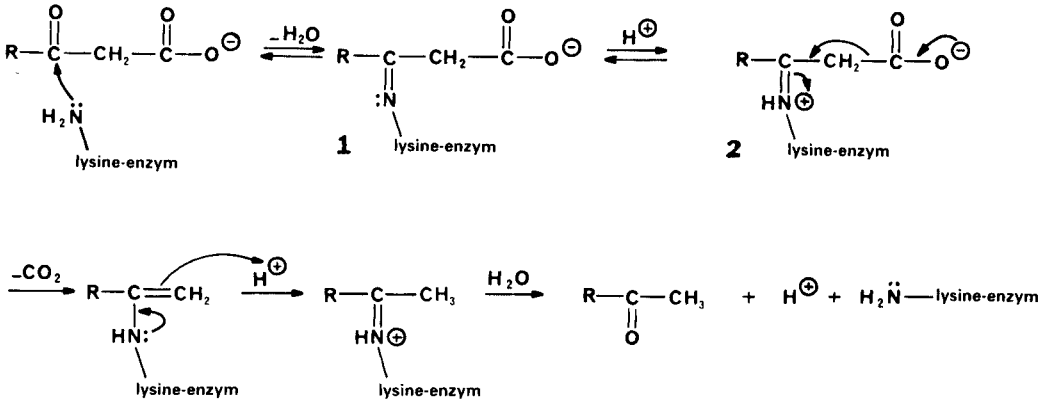
Wanneer bij $\beta$-ketocarbonzuren op de plaats van de $\beta$-carbonylgroep een positief geladen functie gecreëerd wordt die gemakkelijk een elektronenpaar kan opnemen, dan mag verwacht worden dat de decarboxylering beter verloopt. Dit zou bijvoorbeeld al het geval zijn wanneer de carbonylgroep geprotoneerd zou worden.



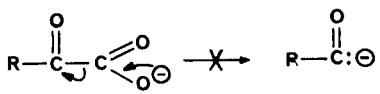

Een carbonylgroep is echter niet erg basisch en in $\beta$-ketocarboxylaatanionen zullen geprotoneerde carbonylgroepen niet veel voorkomen, omdat het carboxylaatanion eerder een proton zal opnemen dan de carbonylgroep.

Dit probleem kan omzeild worden door de ketofunctie om te zetten in een Schiff-base *1*. Een Schiff-base is, zoals de naam al zegt, basisch van karakter en kan geprotoneerd worden tot een iminiumfunctie *2*. Deze positief geladen groep kan bij decarboxylering het elektronenpaar van het carboxylaatanion opnemen. Men veronderstelt dat een aantal enzymgekatalyseerde decarboxy-

leringsreacties volgens het onderstaande reactiepatroon verloopt.



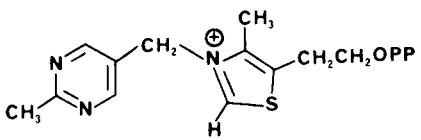

Op een aantal plaatsen in het metabolisme moet uit een verbinding een carboxylaatgroep verwijderd worden die op een *α-plaats* ten opzichte van een carbonylfunctie zit. Deze situatie wordt onder meer aangetroffen in pyrodruivezuur, dat omgezet moet worden in azijnzuur (nauwkeuriger gezegd in acetylcoënzym A) en in de citroenzuurcyclus waar α-ketoglutaraat omgezet moet worden in succinaat. De decarboxylering van een α-ketocarboxylaat kan niet zonder kunstgrepen tot stand gebracht worden. Directe decarboxylering is niet mogelijk omdat het gevormde anion niet door mesomerie gestabiliseerd wordt en dus een veel te hoge energie zou hebben.



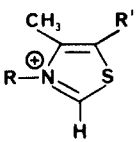
α-ketocarboxylaatanion niet gestabiliseerd anion

In het metabolisme wordt dit probleem opgelost door met een hulpreagens (een coënzym) in het molecuul tijdelijk een situatie te scheppen waarbij het vrije elektronenpaar van het carboxylaatanion bij decarboxylering wel goed opgevangen wordt. Dit gebeurt ook hier door in het molecuul een iminiumfunctie te creëren op de β-plaats ten opzichte van de carboxylgroep. Het coënzym dat hiervoor gebruikt wordt is thiaminepyrofosfaat; de thiazoliumring in dit coënzym is hier het werkzame structuurelement.

iminiumfunctie

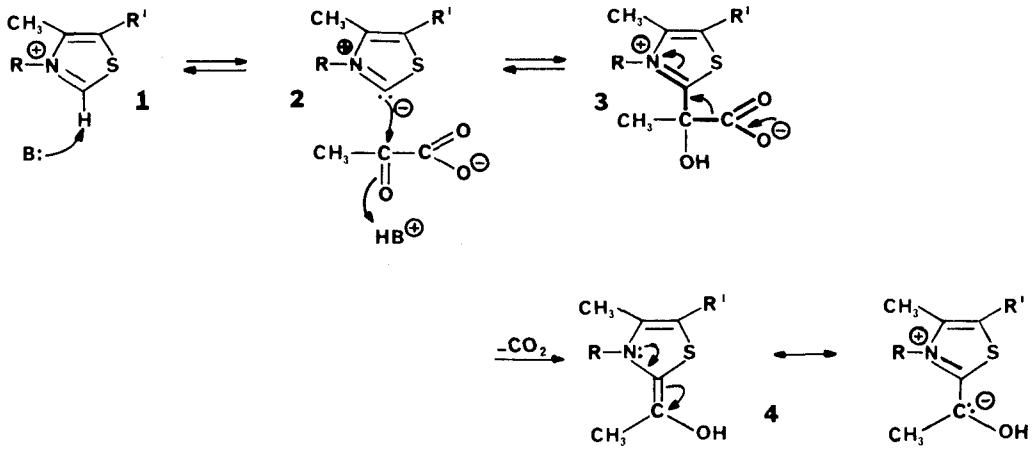


thiaminepyrofosfaat



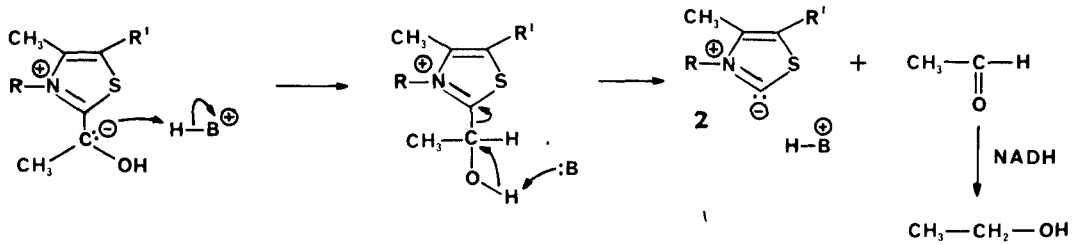
thiazoliumring

De positief geladen thiazoliumring *1* kan worden gedeprotoneerd op koolstofatoom *2* tot een carbanion dat wordt gestabiliseerd door elektrostatische interactie met het positieve stikstofatoom.



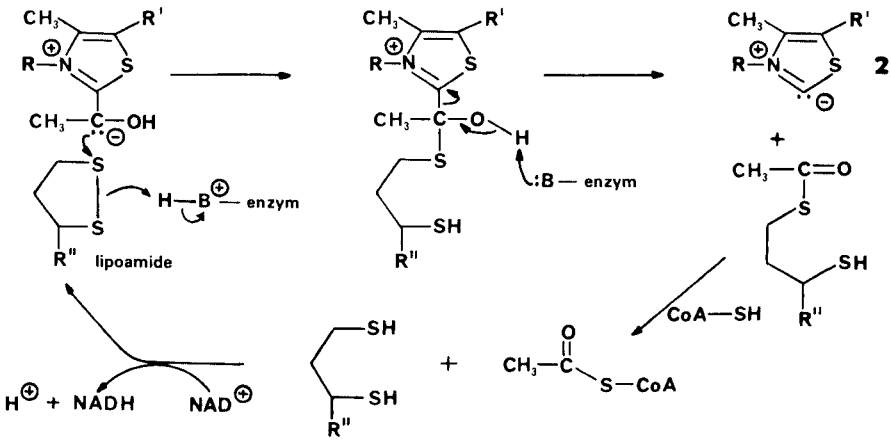

Dit carbanion *2* voert een nucleofiele additie uit op de carbonylgroep van een $\alpha$-ketocarboxylaat; in dit voorbeeld is dit de ketogroep van pyrodruivezuur. Na protonering wordt verbinding *3* gevormd en in deze verbinding zit een iminiumfunctie op de $\beta$-$\gamma$-plaats ten opzichte van het carboxylaatanion. Op de $\gamma$-plaats zit nu een positief geladen stikstofatoom waar de elektronen van het carboxylaatanion bij decarboxylering een goed heenkomen kunnen vinden (vergelijk formule *2* op pag. 237 bovenaan en formule *3* op pag. 238 bovenaan). Na de decarboxylering ontstaat de neutrale verbinding *4*. Deze verbinding kan – afhankelijk van de omstandigheden – op een oxidatieve of op een niet-oxidatieve manier verder reageren.

Onder *anaërobe* omstandigheden treedt geen oxidatie op, maar wordt na herprotonering en eliminatie van het thiazoliumanion *2* het aceetaldehyde gevormd. Anaërobe organismen zoals gist zetten op deze wijze pyrodruivezuur om in aceetaldehyde dat daarna verder gereduceerd wordt tot ethanol.




Onder *aërobe* omstandigheden wordt pyrodruivezuur *oxidatief* gedecarboxyleerd tot acetylcoënzym A, dat daarna in de citroenzuurcyclus verder geoxideerd wordt tot $CO_2$. De oxidatieve decarboxylering van pyrodruivezuur ver-

loopt in eerste instantie op de eerder beschreven wijze tot verbinding *4* (pag. 238). Deze verbinding wordt daarna echter niet geprotoneerd maar voert een nucleofiele aanval uit op het cyclische disulfide van het coënzym lipoamide. De eliminatie van het thiazoliumanion *2* geeft nu een thioëster van lipoamide.



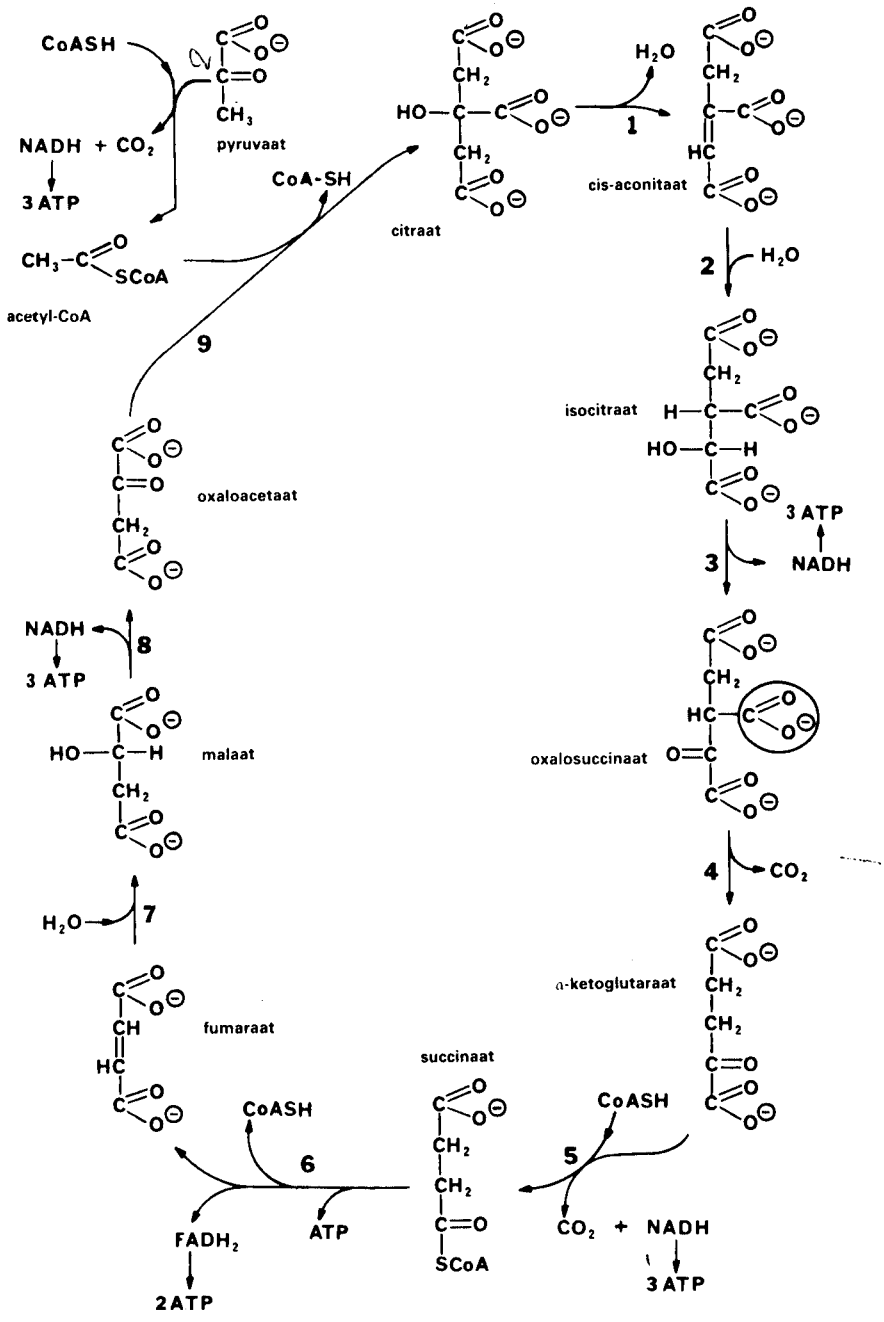

Omestering van deze thioëster met de thiolgroep van coënzym A geeft dan acetylcoënzym A. Oxidatie van het hierbij gevormde dithiol met $NAD^+$ geeft het oorspronkelijk lipoamide terug, samen met een mol NADH.

In een van de reactiestappen van de citroenzuurcyclus wordt eveneens een $\alpha$-ketocarboxylaat, het $\alpha$-ketoglutaraat, oxidatief gedecarboxyleerd tot de monothioëster van succinaat (zie stap 5, § 12.8). Dit proces verloopt op dezelfde wijze als hiervoor is beschreven voor de oxidatieve decarboxylering van pyrodruivezuur.

## 12.8 De citroenzuurcyclus

In § 9.15 werd beschreven op welke wijze glucose in de glycolyse wordt omgezet in pyrodruivezuur. In de vorige paragraaf werd de omzetting van pyruvaat in acetylcoënzym A beschreven via de oxidatieve decarboxylering. Dit acetyl-CoA wordt tenslotte in de citroenzuurcyclus volledig omgezet in kooldioxyde en energie. De citroenzuurcyclus is een oxidatiecyclus waarin brandstofmoleculen afkomstig uit vetten (acetyl-CoA), suikers (acetyl-CoA) en aminozuren (acetyl-CoA, $\alpha$-ketoglutaarzuur, barnsteenzuur en ketobarnsteenzuur) geoxideerd worden tot kooldioxyde. Veruit de meeste brandstof wordt aangeleverd in de vorm van acetyl-CoA.

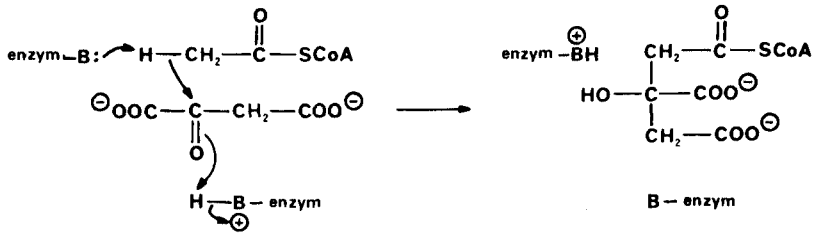
De citroenzuurcyclus



Als het verloop van de chemische reacties in de citroenzuurcyclus gevolgd wordt dan zien we dat eerst citraat wordt omgezet in isocitraat via achtereenvolgens een dehydratatie (*stap 1*) en een hydratatie (*stap 2*). Deze omzetting van een tertiaire alcohol in een secundaire alcohol is nodig om de hydroxylgroep te kunnen oxideren tot een carbonylgroep (*stap 3*).

De nu gemakkelijke decarboxylering van de omcirkelde carboxylaatgroep $\beta$ ten opzichte van de ketogroep (*stap 4*) is in § 12.7 uitvoerig besproken, evenals de daarop volgende oxidatieve decarboxylering van $\beta$-ketoglutaraat (*stap 5*). Het gevormde succinaat wordt gedehydrogeneerd (ook een oxidatiereactie) tot fumaraat (*stap 6*). Additie van water aan dit fumaraat geeft malaat (*stap 7*), waarbij opnieuw een oxideerbare hydroxylgroep in het molecuul ontstaat. De additie van water aan fumaraat is in § 10.2 reeds besproken.

De hydroxylgroep in malaat wordt geoxideerd tot een carbonylgroep (*stap 8*) en nucleofiele additie van acetyl-CoA aan deze carbonylgroep geeft daarna opnieuw het citraat (*stap 9*), waarmee de cyclus gesloten is.



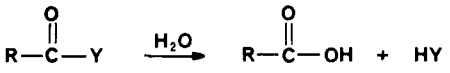

Voor nucleofiele additie van acetyl-CoA aan de carbonylgroep wordt eerst een gestabiliseerd carbanion gevormd op het $\alpha$-koolstofatoom van acetyl-CoA, dat daarna aanvalt op het positief gepolariseerde koolstofatoom van de carbonylgroep van het oxaloacetaat. Deze reactie vertoont enige analogie met de aldolcondensatie; het anion wordt hier echter door een thioëster in plaats van door een aldehyde geleverd.

De energie die de verbranding van één acetylgroep in de citroenzuurcyclus levert wordt opgeslagen in de vorm van ATP. In één cyclus worden tijdens de oxidatiestappen 3 mol NADH en 1 mol FADH gevormd. De hydrolyse van de succinaat-thioëster levert 1 mol ATP. In de elektrontransportketen worden NADH en $FADH_2$ weer geoxideerd tot $NAD^+$ en FAD, waarbij in totaal 11 mol ATP gevormd worden. Uiteindelijk wordt dus in de citroenzuurcyclus door de oxidatie van één acetylgroep tot twee moleculen kooldioxide 12 mol ATP gevormd die in totaal $12 \times 30{,}5 = 366$ kJ energie leveren bij hydrolyse tot ADP en fosfaat.

N.B. Bij de weergave van biochemische processen kan men op verschillende plaatsen in de literatuur carboxylgroepen en fosfaatgroepen zowel in de gedissocieerde vorm als in de niet-gedissocieerde vorm aantreffen. De wijze van weergave is vaak afhankelijk van het verband waarin ze beschreven worden. Men dient zich evenwel te realiseren dat onder fysiologische omstandigheden de carboxylgroepen en de fosfaatgroepen in het algemeen als anionen aanwezig zijn.

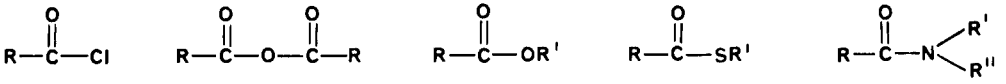
# 13 Derivaten van carbonzuren

Verbindingen worden derivaten van carbonzuren genoemd als de hydroxylgroep van het carbonzuur is vervangen door een andere elektronegatieve substituent Y. Een gemeenschappelijk kenmerk van derivaten van carbonzuren is dat zij door hydrolyse weer in carbonzuren zijn om te zetten.




carbonzuurderivaat carbonzuur

In dit hoofdstuk zullen we aandacht besteden aan de volgende carbonzuurderivaten:




zuurchloriden (carbonzuur)anhydriden esters thioësters amiden

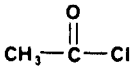
Derivaten van carbonzuren komen in de natuur veel voor. Thioësters zijn bijvoorbeeld intermediairen in de citroenzuurcyclus en in het metabolisme van vetten. Vetten zijn esters van vetzuren en glycerol; eiwitten zijn in feite polyamiden. Zo kan kennis van eigenschappen en reacties van eenvoudige esters en amiden direct vertaald worden in kennis van eigenschappen en reacties van vetten en eiwitten.

## 13.1 Nomenclatuur

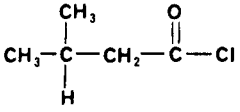
De nomenclatuur van carbonzuurderivaten loopt parallel met de nomenclatuur van de carbonzuren waarvan de derivaten afgeleid zijn.

### *13.1.1 Zuurchloriden*

De naam van een zuurchloride wordt verkregen door de uitgang *-zuur* van het overeenkomstige carbonzuur te vervangen door de uitgang *-zuurchloride*.



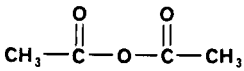

acetylchloride
ethaanzuurchloride



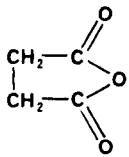

3-methylbutaanzuurchloride

### *13.1.2 Anhydriden*

De naam van een anhydride wordt verkregen door *toevoeging* van het woord *anhydride* achter de naam van het carbonzuur waarvan het anhydride is afgeleid.



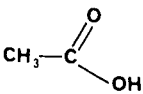
azijnzuuranhydride
ethaanzuuranhydride



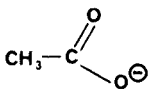
barnsteenzuuranhydride
butaandizuuranhydride

### *13.1.3 Esters en thioësters*

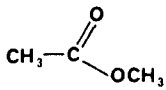
De naamgeving van esters heeft grote overeenkomst met de naamgeving van de zouten van carbonzuren. In de nomenclatuur wordt ervan uitgegaan dat het zure waterstofatoom van de hydroxylgroep vervangen is door een alkylgroep. De naam van de alkylgroep wordt het eerst genoemd, gevolgd door de naam van het carboxylaatanion.



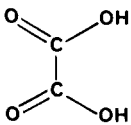
azijnzuur
ethaanzuur



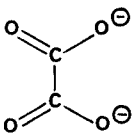
acetaat
ethanoaat



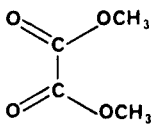
methylacetaat
methylethanoaat



oxaalzuur

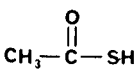


oxalaat

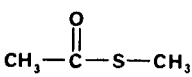


dimethyloxalaat

De naam van een thioëster wordt verkregen door de uitgang *-oaat* in de naam van een gewone ester te vervangen door de uitgang *-thioaat*. Bij triviale namen wordt het voorvoegsel *thio-* voor de naam van het carbonzuur geplaatst om aan te geven dat een zuurstofatoom in het molecuul vervangen is door een zwavelatoom.



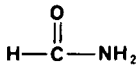
thioazijnzuur



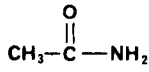
methylethaanthioaat
thioazijnzure methylester

### *13.1.4 Amiden*

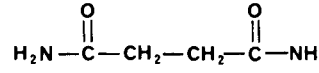
De naam van een amide wordt verkregen door de uitgang *-zuur* van het overeenkomstige carbonzuur te vervangen door de uitgang *-amide*. Is het amide op het stikstofatoom gesubstitueerd, dan worden voor de naam van de stof de alkylgroepen (substituenten) genoemd met daarbij de letters *N* of *N, N* om aan te geven dat er één, respectievelijk twee alkylgroepen (substituenten) aan het amidestikstofatoom gebonden zijn.



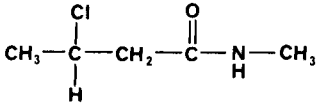
formamide
methaanamide



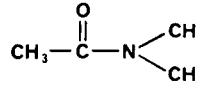
aceetamide
ethaanamide



barnsteenzuuramide (E: succinamide)
butaandiamide



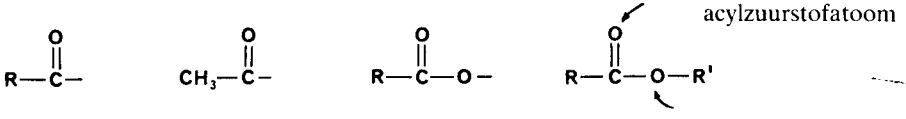
*N*-methyl-3-chloorbutaanamide



*N,N*-dimethylaceetamide

### *13.1.5 Namen van de structuurfragmenten*

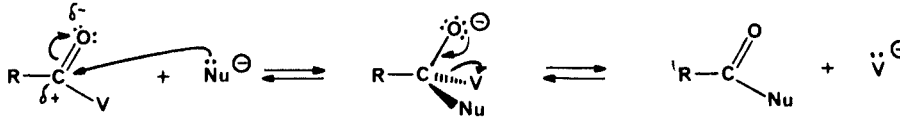
Bij de behandeling van de eigenschappen van carbonzuurderivaten worden af en toe namen van structuurfragmenten gebruikt. Zo zit in alle carbonzuurderivaten de acylgroep als gemeenschappelijk structuurelement. Verder zijn de volgende termen van belang.




acylgroep — acetylgroep — acyloxygroep — alkylzuurstofatoom

## 13.2 De nucleofiele acylsubstitutie

Alvorens nader in te gaan op de chemische eigenschappen van de carbonzuurderivaten afzonderlijk, is het zinvol aandacht te schenken aan één reactiepatroon dat al deze derivaten gemeenschappelijk hebben, namelijk de *nucleofiele acylsubstitutie*.



zuurderivaat — onstabiel tetraëdrisch intermediair — zuur of zuurderivaat

V kan zijn: Cl ; $-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'$ ; $-O-R'$ ; $-S-R'$ ; $-N\begin{matrix}R'\\R''\end{matrix}$

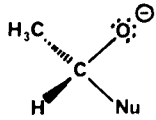
zuurchloride anhydride (thio)ester amide

Nu kan zijn: $^{\ominus}\ddot{\underset{..}{O}}-\overset{\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}-R'$ ; $^{\ominus}\ddot{\underset{..}{O}}H$ ; $^{\ominus}\ddot{\underset{..}{O}}-R'$ ; $H_2\ddot{O}$ ; $R'-\ddot{O}H$ ; $R'-\ddot{N}H_2$ ; etc.

Als naar het begin- en het eindprodukt van de reactie gekeken wordt, dan is het duidelijk dat we hier te maken hebben met een substitutiereactie (V wordt vervangen door Nu). Een gedetailleerde beschouwing van het mechanisme van deze reactie toont echter dat eerst een *additie* van het nucleofiel $Nu^-$ aan de carbonylgroep optreedt, gevolgd door een *eliminatie* van de vertrekkende groep $V^-$. Een dergelijk mechanisme wordt een *additie-eliminatie*-mechanisme genoemd.

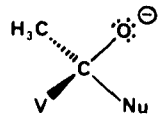
De eerste stap van dit mechanisme lijkt zeer veel op de nucleofiele additie aan aldehyden of ketonen.

addukt van aceetaldehyde




$H_3C^-$ en $H^-$ zijn slechte vertrekkende groepen

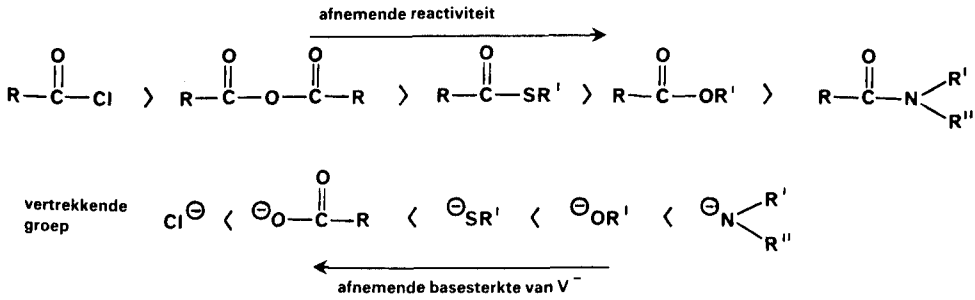
addukt van een azijnzuurderivaat




$V^-$ is een goede of redelijke vertrekkende groep

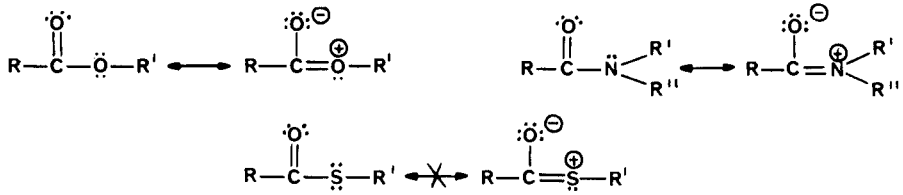
Het tetraëdrische intermediair dat bij de carbonyladditie gevormd wordt bevat echter *geen* goede vertrekkende groep (behalve $Nu^-$, maar dan wordt de uitgangsstof teruggevormd); $H_3C^-$ of $H^-$ zijn zeer sterke basen en kunnen niet als vertrekkende groep optreden. Het tetraëdrische intermediair dat gevormd wordt bij een additie aan een carbonzuurderivaat bevat, naast $Nu^-$, *wel* een vertrekkende groep, namelijk $V^-$. Wanneer $V^-$ het tetraëdrische intermediair verlaat ontstaat er een nieuwe verbinding waarin $V^-$ is vervangen door $Nu^-$.

De relatieve reactiviteit van carbonzuurderivaten verandert met de aard van de elektronegatieve substituent V aan de carbonylgroep.



Belangrijk voor de reactiviteit van een carbonzuurderiviaat is het gemak waarmee de vertrekkende groep $V^-$ het intermediair kan verlaten. Dit hangt nauw samen met de basesterkte van deze vertrekkende groep. Een zwakkere base (stabieler anion) is een betere vertrekkende groep. Zuurchloriden en anhydriden, waarin respectievelijk de zwakke basen $Cl^-$ en $R—COO^-$ als vertrekkende groep optreden, zijn zeer reactieve carbonzuurderivaten.

Esters en amiden zijn veel minder reactief, niet alleen omdat $R—O^-$ en $R_2N^-$ sterke basen zijn en daardoor slechte vertrekkende groepen, maar ook omdat de carbonylgroep in esters en amiden beter gestabiliseerd wordt door mesomerie. Daardoor zal ook de aanval van een nucleofiel op de carbonylgroep minder goed verlopen.

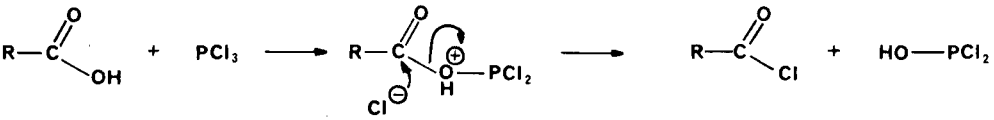


Thioësters zijn reactiever dan gewone esters omdat de normale ester-mesomerie in thioësters nauwelijks optreedt. De vrije elektronenparen in de 3p-orbitalen van het zwavelatoom kunnen namelijk geen goede interactie aangaan met de $\pi$-elektronen in de 2p-orbitalen van de carbonylgroep. De carbonylgroep in thioësters is daarom gevoeliger voor nucleofiele aanval. Een thiolaatanion is bovendien stabieler dan een alcoholaatanion en het thiolaatanion is daarom ook een betere vertrekkende groep.

Figuur 13.1 geeft een overzicht van de mogelijkheden het ene carbonzuurderivaat in het andere om te zetten en illustreert daarmee tevens de volgorde in reactiviteit van deze derivaten.

## 13.3 Zuurchloriden en anhydriden

Alhoewel ook andere zuurhalogeniden bekend zijn, worden de zuur*chloriden* het meest toegepast. Zuurchloriden kunnen gesynthetiseerd worden uit carbonzuren met behulp van thionylchloride (zie § 12.5) of een fosforchloride.



Zuurchloriden zijn zeer reactieve verbindingen die vooral gebruikt worden als intermediairen in de organische synthese (zie fig. 13.1). Zuurchloriden moeten goed afgesloten bewaard worden, want met vocht uit de lucht ontleden de meeste zuurchloriden reeds in het carbonzuur en zoutzuur. Men vermoedt dat zuurchloriden reageren volgens het additie-elimininatie-mechanisme, maar het tetraëdrische intermediair dat hierbij gevormd wordt bestaat slechts zeer kort en is moeilijk te detecteren. Dit komt omdat $Cl^-$ als goede vertrekkende

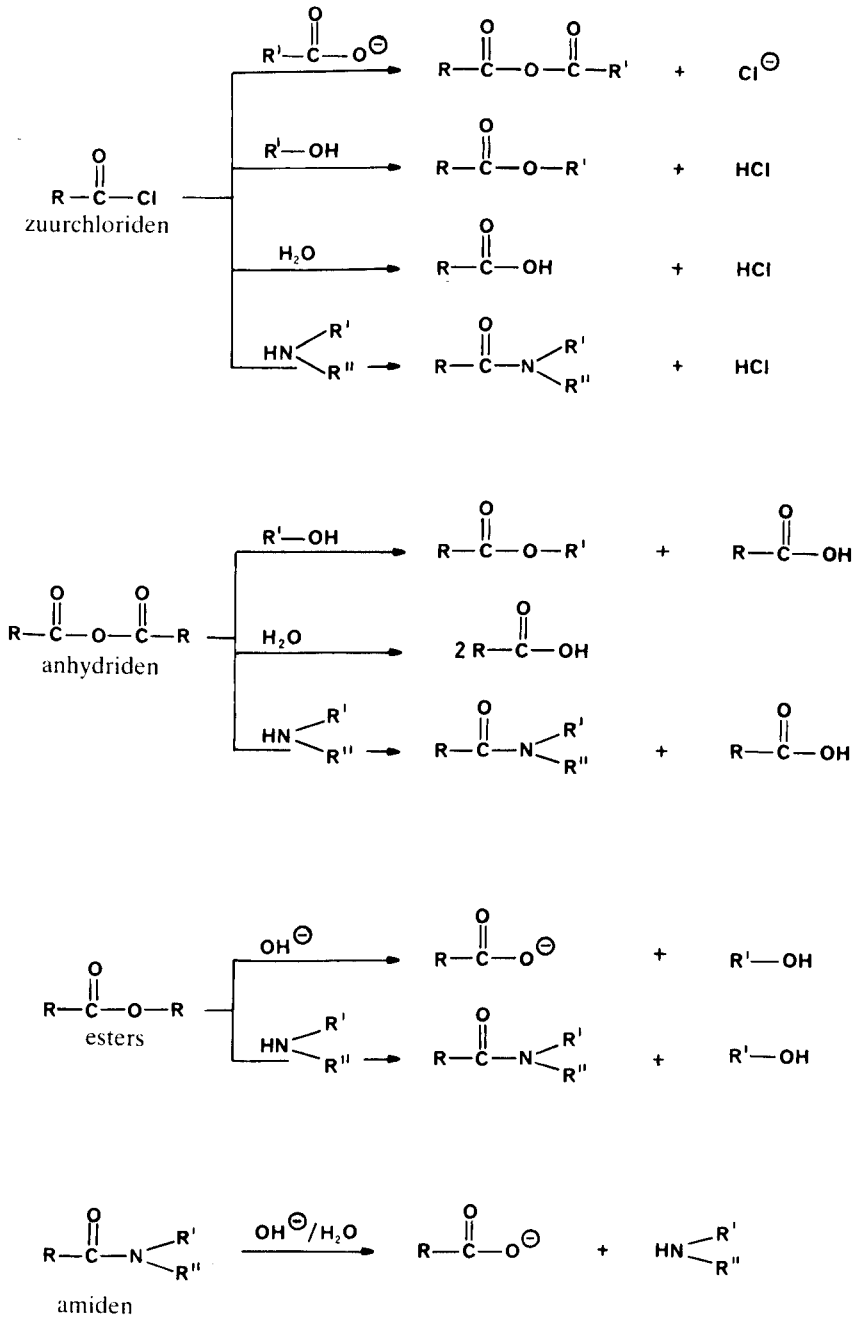
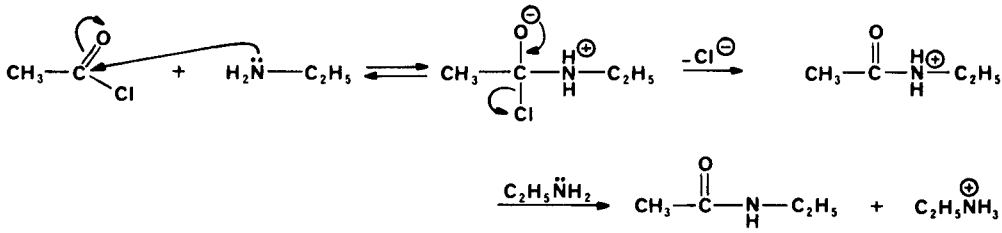
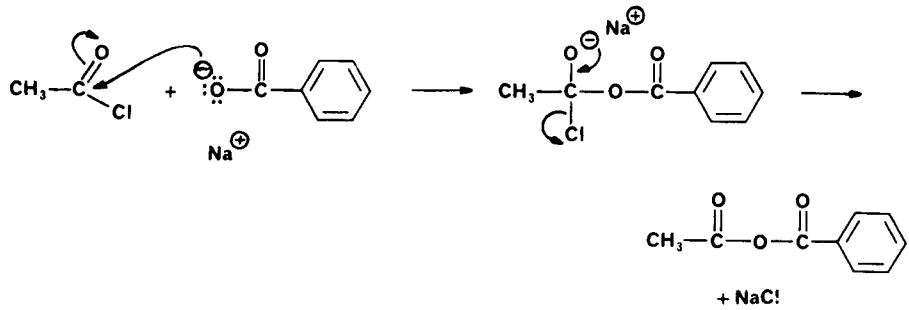



Fig. 13.1. Omzettingsmogelijkheden van carbonzuurderivaten.

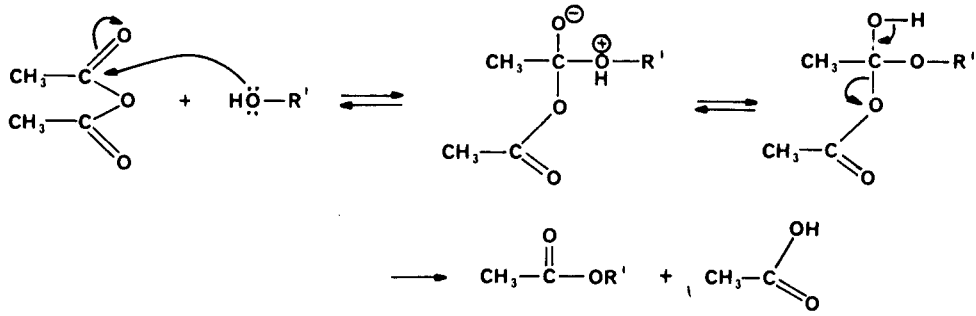
groep zeer gemakkelijk uit dit intermediair vertrekt. Het additie-eliminatie-mechanisme wordt hier gegeven voor de reactie van acetylchloride met ethylamine tot *N*-ethylaceetamide.

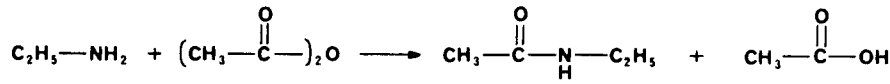


Anhydriden kunnen rechtstreeks gevormd worden uit carbonzuren door het onttrekken van water door verhitting (zie § 12.5). Een andere synthese van anhydriden kan plaatsvinden door reactie van een zuurchloride met een carboxylaatanion. Met deze methode kunnen ook gemengde anhydriden gesynthetiseerd worden.



De reactie van een anhydride met een alcohol of met een alcoholaatanion is een goede methode voor de bereiding van esters (acylering van alcoholen). Ook aminen kunnen met anhydriden gemakkelijk geacyleerd worden.





## 13.4 Esters

Esters zijn belangrijke carbonzuurderivaten. In de natuur worden veel esters aangetroffen, vooral als geur- en smaakstoffen en in de vorm van wassen en vetten. Naast de chemische eigenschappen van esters zal in deze paragraaf aandacht geschonken worden aan het voorkomen van esters in natuurlijke aroma's. Wassen en vetten zullen in hoofdstuk 14 apart worden behandeld.

### *13.4.1 Esters in geur- en smaakstoffen*

Een aspect van esters dat bijna dagelijks een rol speelt in ons leven is hun functie als geur- en smaakstof. Het toevoegen van specerijen of andere smaakmakers aan voedsel is al van oudsher bekend. Geur en smaak zijn niet los van elkaar te denken. De smaakpapillen op de tong kunnen zoet, zuur, zout en bitter onderscheiden, maar de meer genuanceerde facetten van de smaakgewaarwording worden geregistreerd door de neus en worden veroorzaakt door de geur van de vluchtige componenten in het voedsel. De samenstelling van deze aroma's blijkt vaak zeer ingewikkeld. Natuurlijke geuren bestaan meestal uit mengsels van vluchtige esters, aldehyden, ketonen, alcoholen en koolwaterstoffen.

Esters zijn onder andere belangrijke componenten in fruitaroma's; ze hebben meest een zoete, prettige geur. Het natuurlijke aroma van ananas bevat o.a. de in tabel 13.1 opgesomde verbindingen. Vaak zijn in het complexe mengsel dat verantwoordelijk is voor een bepaalde geur wel overheersende componenten aan te geven, maar ook de verbindingen die in zeer geringe concentraties aanwezig zijn dragen vaak belangrijk bij aan de beleving van de uiteindelijke geur en smaak. Omdat het hier altijd gaat om *vluchtige* componen-

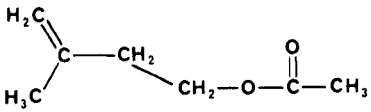
Tabel 13.1. Componenten uit het natuurlijke aroma van ananas.

| Esters | Overige verbindingen |
|---|---|
| methyl en ethylacetaat | azijnzuur |
| methyl en ethyl-*n*-butyraat | |
| methyl en ethylisovaleraat | methanol |
| methyl en ethyl-*n*-caproaat | ethanol |
| methyl en ethyl-*n*-caprylaat | *n*-propanol |
| ethylacrylaat | isobutanol |
| methyl-n-valeraat | *n*-pentanol |
| ethyllactaat | |
| methyl isocaproaat | aceton |
| *n*-amyl-*n*-caproaat | formaldehyde |
| methyl-$\beta$-methylthiopropionaat | aceetaldehyde |
| ethyl-$\beta$-methylthiopropionaat | diacetyl |
| | 2-pentanon |
| | furfural |
| | 5-hyroxy-2-methyl-furfural |

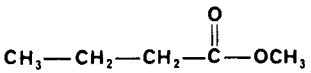
ten, is het duidelijk dat deze componenten bij bewaren of verwerken van voedsel gemakkelijk verloren kunnen gaan. Langdurig koken van voedsel is meestal niet bevorderlijk voor de smaak ervan. De geurstoffen die men ruikt in de keuken tijdens het koken zitten niet meer in het voedsel maar een troost is dat in een goede keuken deze geuren een genoegen op zich zijn.

Bij de industriële voedselbereiding voorkomt het vriesdrogen of invriezen van voedsel zoveel mogelijk het voortijdig verlies van geurstoffen. De meeste groenten moeten voordien echter toch gedurende korte tijd gekookt worden om de enzymen te inactiveren die anders, ook bij lage temperatuur, een langzaam bederven van het voedsel zouden veroorzaken. Daarom is een gering verlies van geurstoffen niet altijd te vermijden.

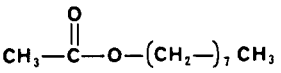
De produktie van geur- en smaakstoffen is tegenwoordig een belangrijke industriële bezigheid. De geur- en smaakstoffenindustrie probeert vaak met synthetische geur- en smaakstofcomposities de natuurlijke geur en smaak van een bloem of vrucht zo dicht mogelijk te benaderen. Sommige esters hebben karakteristieke geuren die sterk aan bepaalde vruchten doen denken. Zo ruikt isopentenylacetaat naar banaan, methyl-*n*-butyraat naar appel en *n*-octylacetaat naar sinaasappel. Het lukt echter meestal niet met behulp van slechts één verbinding het natuurlijke aroma volledig na te bootsen. Daarom is het verzamelen van kennis omtrent de samenstelling van aroma's en de analyse van geur- en smaakstofcomposities van voedingsmiddelen, fruit en bloemen (voor parfums) een belangrijke activiteit in de geur- en smaakstofindustrie.



banaan



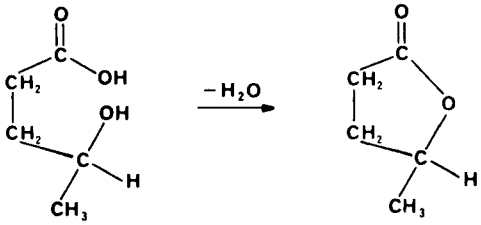
appel



sinaasappel

### *13.4.2 Synthese van esters*

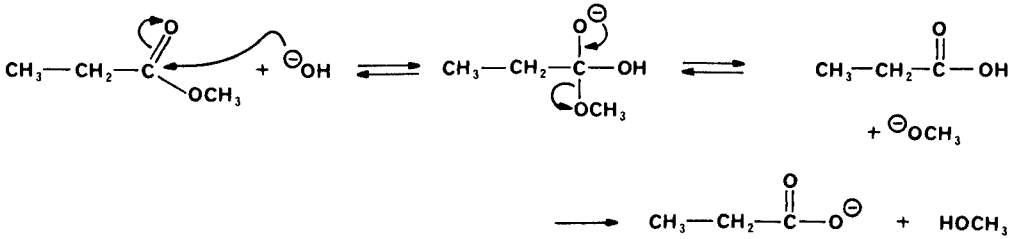
Esters kunnen gesynthetiseerd worden door reactie van een zuurchloride of een anhydride met een alcohol. Ook de directe zuurgekatalyseerde reactie van een carbonzuur met een alcohol tot een ester is een gangbare methode (zie § 12.5.2). Als een hydroxylgroep en een carboxylgroep op een geschikte afstand van elkaar in hetzelfde molecuul voorkomen dan kan een cyclische ester gevormd worden. Een cyclische ester wordt een *lacton* genoemd. Vooral 5- en 6-ringlactonen worden gemakkelijk gevormd en komen ook veel voor in natuurprodukten.



4-hydroxyvaleriaanzuur valerolacton

### *13.4.3 Hydrolyse van esters*

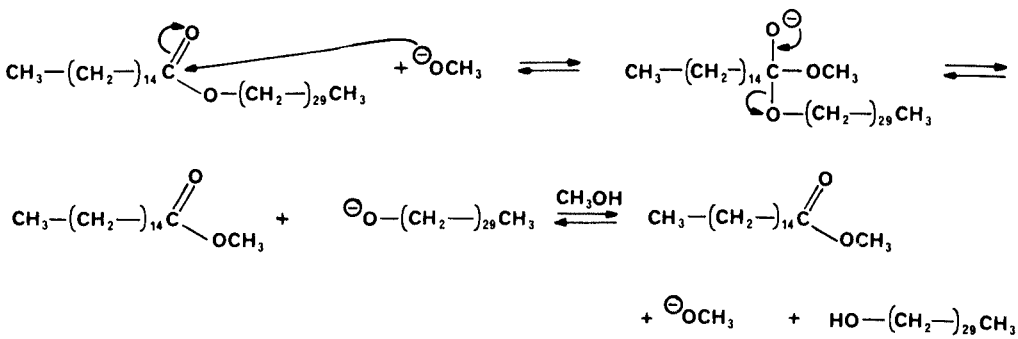
Esters reageren vlot met sterke nucleofielen. Een bekend voorbeeld van zo'n reactie is de basische hydrolyse (verzeping) van een ester tot een carboxylaatanion en een alcohol. Ook deze reactie verloopt volgens het additie-eliminatie-mechanisme.



De hydrolyse van een ester kan ook uitgevoerd worden met behulp van verdund zuur en verloopt dan volgens hetzelfde mechanisme als de zuurgekatalyseerde vorming van esters, maar dan in omgekeerde richting (zie § 12.5.2). Doorgaans is het echter gemakkelijker de hydrolyse uit te voeren met base omdat de laatste stap van deze reactie niet reversibel is, waardoor de reactie afloopt naar het stabiele carboxylaatanion.

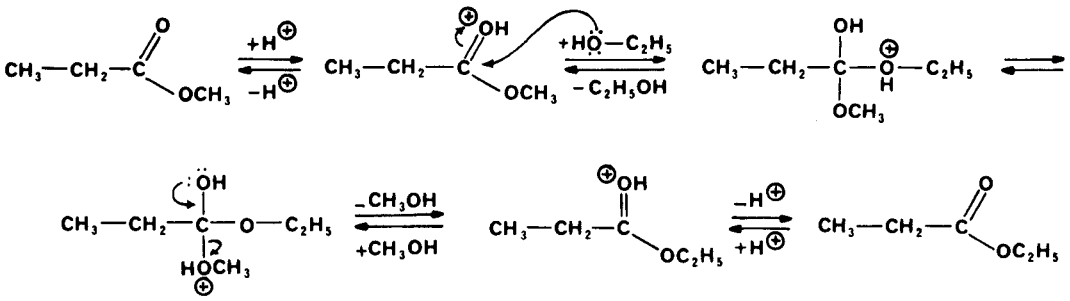
### *13.4.4 Omestering*

Een ester kan onder invloed van zuur of base reageren met een alcohol. Als deze alcohol een andere is dan die waaruit de ester gevormd is dan wordt er een andere ester gevormd. Dit proces wordt omesteren genoemd. Omestering wordt onder andere toegepast bij de analyse van vetten (zie § 14.7); ook in natuurlijke processen komt omestering van b.v. thioësters veel voor. Een basegekatalyseerde omestering wordt uitgevoerd met het alcoholaatanion van de nieuw in te voeren alcoholrest als katalysator en met een grote overmaat van de nieuwe alcohol. De reactie verloopt via het additie-eliminatie-mechanisme.



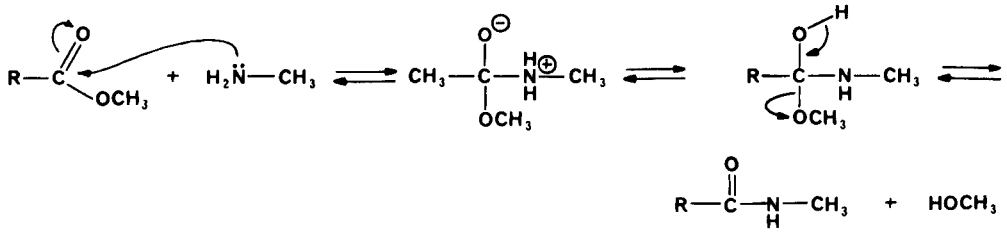
Een zuurgekatalyseerde omestering verloopt door aanval van de nieuw in te voeren alcohol op de geprotoneerde carbonylgroep, gevolgd door een proton-

uitwisseling en het vertrekken van het oude alcohol.



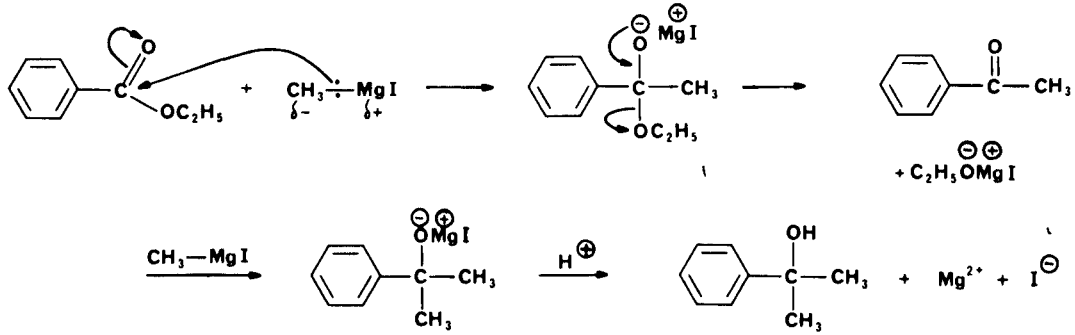
### 13.4.5 *Aminolyse van esters*

Esters kunnen met ammoniak of met aminen omgezet worden in amiden. Ook deze reactie verloopt via het additie-eliminatie-mechanisme. De reactie van een amine met een ester speelt een belangrijke rol in de eiwitsynthese (zie § 19.7).



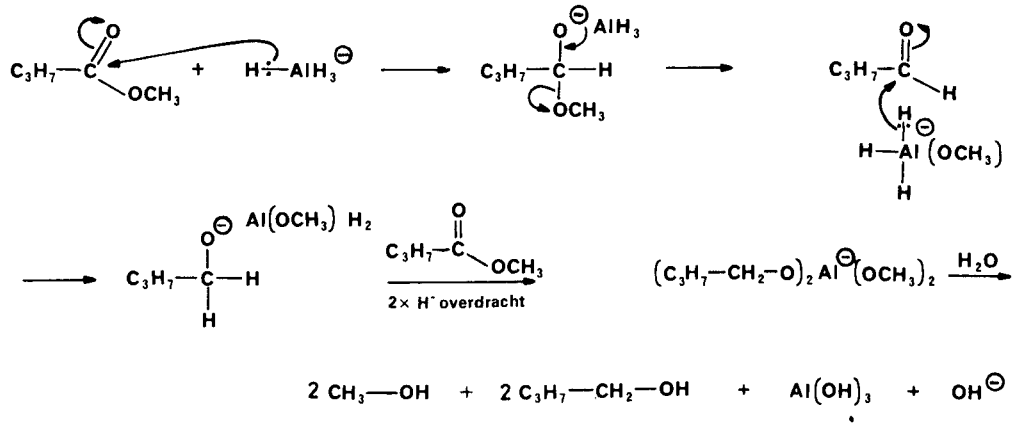
### 13.4.6 *Reactie van esters met organometaalverbindingen*

Ook de sterk nucleofiele organometaalverbindingen reageren snel met esters volgens het additie-eliminatie-mechanisme. In eerste instantie wordt daarbij een keton als reactieprodukt gevormd maar dit keton is zelden te isoleren. Ketonen zijn namelijk reactiever dan esters in nucleofiele additiereacties en het keton zal daarom onder de reactie-omstandigheden snel doorreageren met een tweede molecuul van de organometaalverbinding tot een tertiaire alcohol.



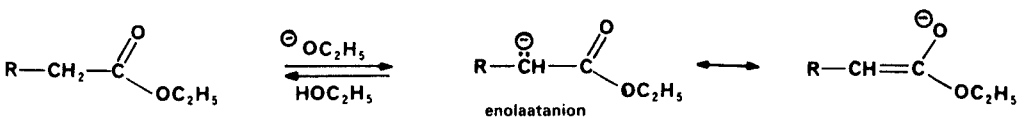
### *13.4.7 Reductie van esters*

Esters kunnen vlot gereduceerd worden tot primaire alcoholen met behulp van hydride-reductiemiddelen zoals $LiAlH_4$ en $LiBH_4$ ($NaBH_4$, dat bij de reductie van aldehyden en de ketonen vaak wordt toegepast, is voor veel esters een te zwak reductiemiddel en geeft een zeer trage reactie). Als tussenprodukt bij de reductie wordt in eerste instantie een aldehyde gevormd dat snel verder gereduceerd wordt tot een primaire alcohol. Het reactiemechanisme van deze reductie volgt ook hier het additie-eliminatie-patroon.



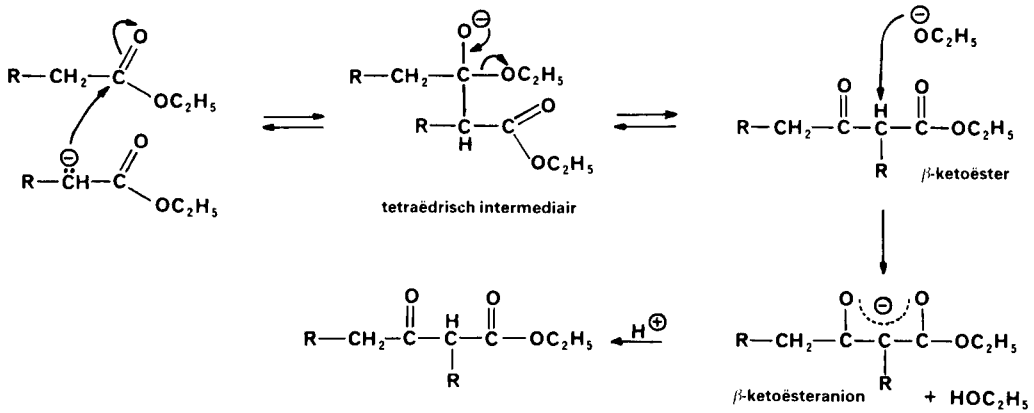

### *13.4.8 Estercondensatie – De Claisen-condensatie*

De meeste esters hebben waterstofatomen aan het $\alpha$-koolstofatoom direct naast de carbonylgroep. Ook in esters zijn deze $\alpha$-waterstofatomen tamelijk zuur omdat, evenals in aldehyden en ketonen, de anionen die gevormd worden bij protonafsplitsing gestabiliseerd worden door mesomerie met de carbonylgroep. Met behulp van een sterke base kan daarom een $\alpha$-waterstofatoom geabstraheerd worden onder vorming van een enolaatanion. Dit anion kan als




nucleofiel optreden en aanvallen op een tweede estermolecuul volgens het patroon dat gebruikelijk is voor een nucleofiele additie-eliminatie-reactie van een carbonzuurderivaat. De afsplitsing van een alcoholaatanion uit het tetraëdrische intermediair geeft een $\beta$-ketoëster. Deze $\beta$-ketoëster wordt in het reactiemilieu snel door het alcoholaatanion gedeprotoneerd tot het anion van die $\beta$-ketoëster. De waterstofatomen aan het koolstofatoom tussen de twee carbonylgroepen zijn namelijk extra zuur, want het anion dat hier bij protonafsplitsing ontstaat wordt gestabiliseerd door mesomerie met twee carbonylgroepen.

De opeenvolgende stappen in de condensatiereactie zelf zijn reversibel en dit evenwicht ligt aan de kant van de uitgangsstof. Als echter minimaal één equivalent base wordt gebruikt, dan loopt het evenwicht geheel naar rechts af door de vorming van het stabiel anion van de β-ketoëster. Na afloop van de reactie kan dan door aanzuren de β-ketoëster zelf worden geïsoleerd. Deze condensatiereactie staat bekend als de Claisen-condensatie.

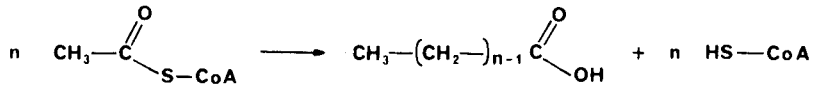



Het is nodig om als sterke base voor deze condensatie hetzelfde alcoholaatanion te nemen als de alcoholgroep in de ester. Als dat niet gebeurt zal door gedeeltelijke omestering een lastig te scheiden mengsel van β-ketoësters ontstaan. Ook NaOH kan niet als base gebruikt worden omdat dan verzeping van de ester op zal treden.

### *13.4.9 Thioësters*

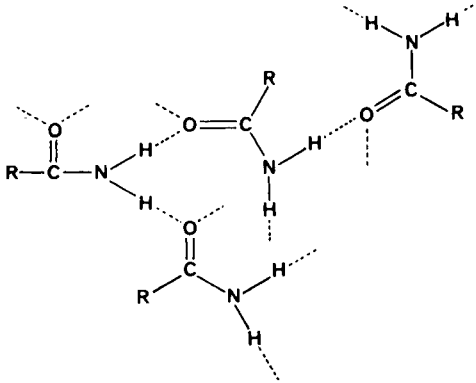
Thioësters geven in principe dezelfde reacties als gewone esters, alleen de reactiviteit van thioësters is wat groter. Hydrolyse, reactie met organometaalverbindingen en reductie geven vergelijkbare produkten als bij gewone esters.

De Claisen-condensatie van thioësters is een sleutelreactie in de vetzuursynthese. Uit de thioëster van azijnzuur met coënzym A (acetylcoënzym A) wordt onder andere door middel van een serie condensatiereacties een vetzuur opgebouwd (zie § 14.9).

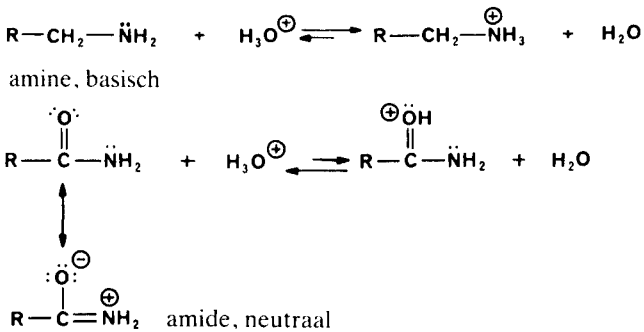


## 13.5 Amiden

Amiden zijn zeer polaire verbindingen met een hoog smelt- en kookpunt. Dit is het gevolg van de sterke waterstofbrugvorming tussen de moleculen.



Amiden zijn veel zwakkere basen dan aminen. Dit komt omdat het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom in een amine volledig beschikbaar is voor de opname van een proton, terwijl in amiden dit elektronenpaar niet beschikbaar is omdat het deelneemt aan de mesomerie met de carbonylgroep. Het gedeeltelijk positief geladen stikstofatoom in een amide heeft geen neiging tot het binden van een proton. Protonering in amiden vindt dan ook bij voorkeur plaats op het zuurstofatoom van de carbonylgroep. Overigens gedraagt een amide zich als een neutrale verbinding; de basesterkte van een amide is vergelijkbaar met die van water of een alcohol.



amine, basisch

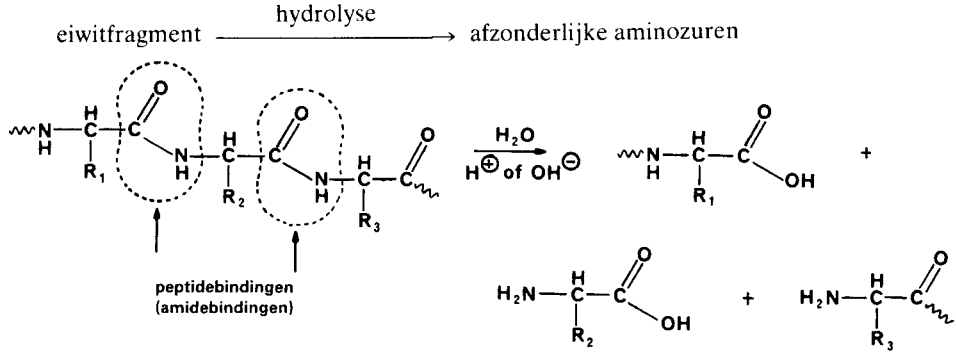
amide, neutraal

Een tweede gevolg van de sterke mesomerie in amiden is de vlakke structuur van de amidegroep. De binding tussen stikstof en koolstof heeft gedeeltelijk het karakter van een dubbele binding waardoor de rotatie rond deze binding enigszins gehinderd is. De aan koolstof en stikstof gebonden atomen (O, $R_1$, $R_2$ en $R_3$) liggen in één vlak. Zowel de goede mogelijkheid van waterstofbrugvorming als de vlakke structuur van de amidegroep heeft belangrijke consequenties voor de conformatie van eiwitten.

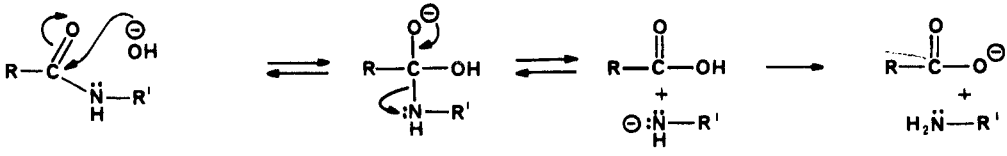
Amiden kunnen gesynthetiseerd worden door reactie van een amine met een zuurchloride of met een anhydride (zie § 13.3). Ook esters kunnen door middel van aminolyse omgezet worden in amiden (zie § 13.4.5).

### *13.5.1 Hydrolyse van amiden*

De belangrijkste reactie van amiden is ongetwijfeld de hydrolysereactie. Het belang van deze reactie houdt rechtstreeks verband met het voorkomen van de amidebinding in eiwitten, waar de amidebinding een *peptidebinding* wordt genoemd.

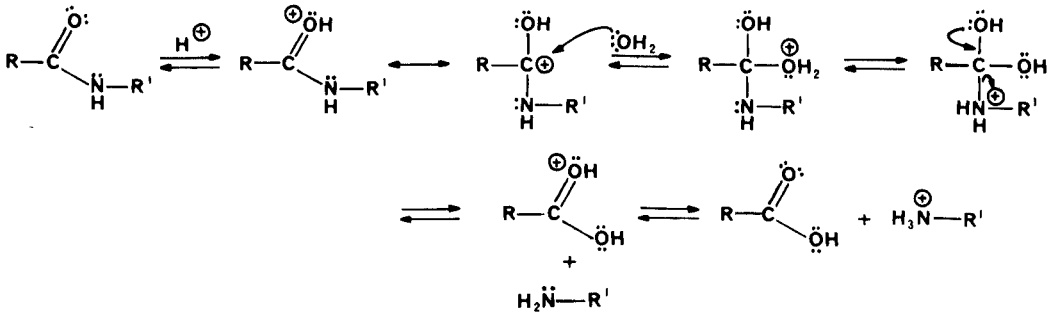



Hydrolyse van eiwitten betekent hydrolyse van amidebindingen. Deze hydrolyse kan met base of met zuur als katalysator uitgevoerd worden en beide methoden worden toegepast. De hydrolyse van een amide met base verloopt volgens het additie-eliminatie-mechanisme. Het amideanion (R—NH⁻) is een zeer slechte vertrekkende groep en uit het tetraëdrische intermediair zal dan ook bij voorkeur het zwakker basische hydroxide-ion weer vertrekken.



Onder gunstige solvatatie-omstandigheden zal echter ook soms het R—NH⁻-anion als vertrekkende groep optreden. Dit vertrek is irreversibel omdat het onmiddellijk geprotoneerd wordt onder vorming van een amine en een carboxylaatanion. Daardoor loopt de reactie uiteindelijk toch volledig naar rechts af.

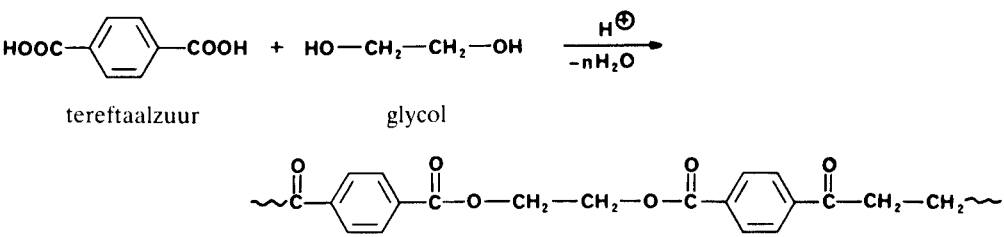
De hydrolyse van een amide onder invloed van zuur verloopt via een geprotoneerd amide, waarop het betrekkelijk zwak nucleofiele watermolecuul kan aanvallen.



Protonverhuizing in het tetraëdische intermediair maakt van de aminogroep een betere vertrekkende groep. Het afgesplitste amine wordt in het zure milieu onmiddellijk geprotoneerd tot een niet-nucleofiel ammoniumion en aldus aan het evenwicht onttrokken, waardoor de hydrolysereactie ook hier afloopt.

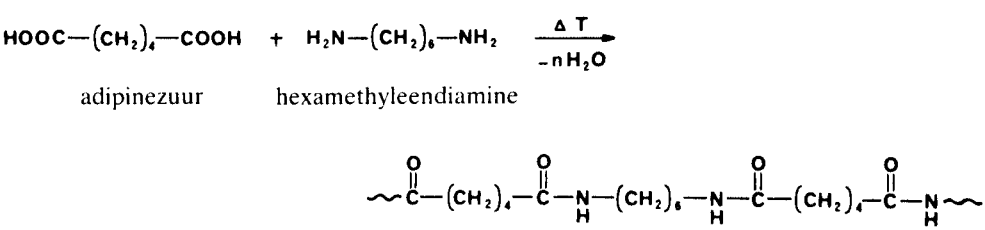
## 13.6 Polyesters en polyamiden

Carbonzuren kunnen met alcoholen reageren tot esters en met aminen tot amiden. Wanneer een carbonzuur dat meer dan één COOH-groep bevat, reageert met een alcohol die meer dan één OH-groep bevat, dan worden *polyesters* verkregen. Een bekend polyester is Dacron, dat gemaakt wordt door polycondensatie van tereftaalzuur en glycol. Met aminen die meer dan één $NH_2$-groep bevatten ontstaan *polyamiden*, zoals nylon. Polyesters en polyamiden ontstaan door een *condensatiereactie*, omdat moleculen met elkaar reageren onder afsplitsing van een klein molecuul zoals $H_2O$, $CH_3OH$ of HCl.



tereftaalzuur glycol

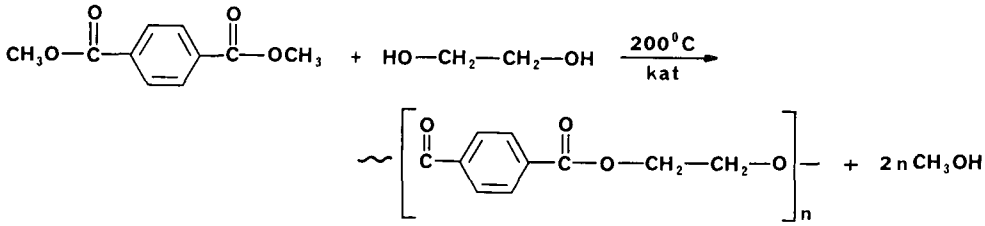
Dacron, een polyester



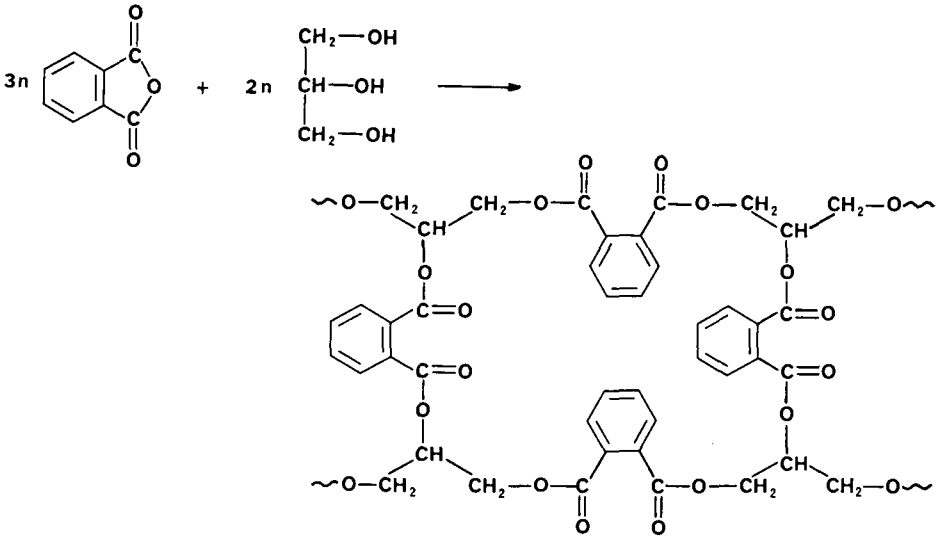
adipinezuur hexamethyleendiamine

Nylon 66, een polyamide

Bij de synthese van polyesters wordt in de praktijk vaak gebruik gemaakt van omestering. Bij gebruik van methylesters kan het vluchtige methanol gemakkelijk uit het reactiemedium verwijderd worden.

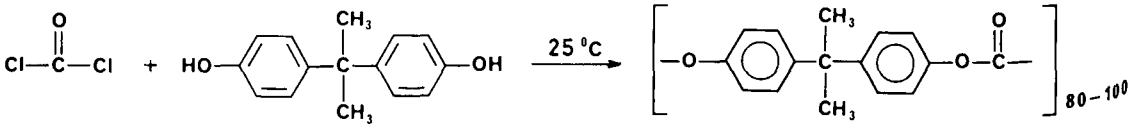



Polyesters met een sterk vertakt netwerk kunnen verkregen worden door als monomeer polyhydroxyverbindingen of polycarboxylverbindingen te gebruiken. Bijvoorbeeld, een verhouding van 2 mol glycerol op 3 mol ftaalzuuranhydride geeft een sterk vernet polymeer, Glyptal genaamd, dat toegepast wordt in lakken.



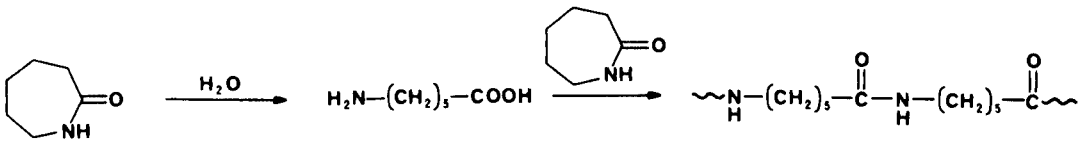
Glyptal

Ook fosgeen, het uiterst giftige dizuurchloride van koolzuur, kan vanwege zijn bifunctionele karakter goed gebruikt worden in polymerisatiereacties. Een voorbeeld hiervan is de synthese van Lexaan, een polycarbonaat dat buitengewoon hard is en doorzichtig als glas. Het wordt ondermeer gebruikt voor inbraakvrije ramen en als kogelvrij glas.




fosgeen Lexaan

Polyamiden worden veel toegepast als kunstvezel. Een bekend polyamide is nylon 66 dat ontstaat door polycondensatie van adipinezuur met hexamethyleendiamine. In het polyamide Nylon 66 geeft de aanduiding 66 aan dat het polymeer gevormd is door condensatie van een dicarbonzuur met *zes* koolstofatomen en een diamine met *zes* koolstofatomen. Een ander bekend polyamide is Nylon 6, dat gemaakt wordt door polymerisatie van ε-caprolactam.

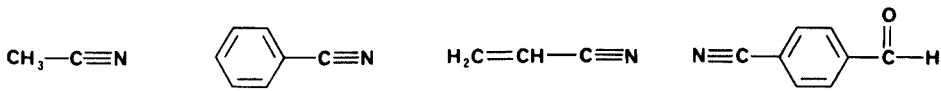



ε-caprolactam Nylon 6

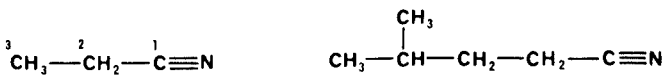
Polyamiden worden doorgaans direct vanuit de smelt tot garen versponnen. Doordat de polyamideketens door intermoleculaire waterstofbrugvorming een sterke onderlinge interactie hebben zijn de vezels erg sterk. Als nadeel kan gelden de gemakkelijke elektrostatische oplading en de relatief grote rekbaarheid.

## 13.7 Nitrillen

Nitrillen kunnen beschouwd worden als derivaten van carbonzuren omdat door hydrolyse van een nitril een carbonzuur ontstaat. De naam van een nitril wordt verkregen door de toevoeging *-nitril* achter de naam van de koolwaterstofketen. Het koolstofatoom van de —C≡N-groep wordt daarbij ook meegeteld.




acetonitril benzonitril acrylonitril 4-cyaan-benzaldehyde



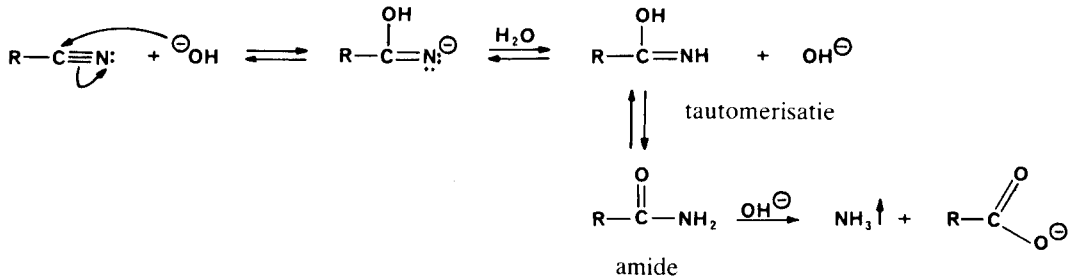

propaannitril 4-methylpentaannitril

Bij eenvoudige nitrillen treft men ook dikwijls triviale namen aan die zijn afgeleid van de Engelse triviale naam van het carbonzuur waarbij de uitgang *-ic acid* vervangen is door de uitgang *-onitril*.

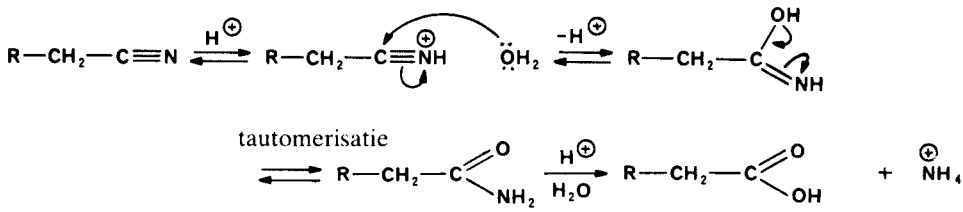
In meer ingewikkelde verbindingen wordt de —C≡N-groep ook vaak als een substituent beschouwd en dan wordt het voorvoegsel *cyaan-* voor de naam van het alkaan geplaatst.

Hydrolyse van een nitril geeft in eerste instantie een amide, wat verder gehydrolyseerd kan worden tot een carbonzuur. De drievoudige koolstof-stik-

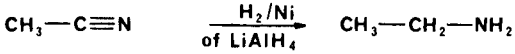
stofbinding is door zijn polarisatie gevoelig voor aanval van nucleofielen en vertoont in dat opzicht overeenkomsten met de carbonylgroep. Hydrolyse met base tot het amide verloopt volgens een additiemechanisme. Dit amide kan eventueel geïsoleerd worden, of reageert verder op de wijze zoals § 13.5 is beschreven.




De zuurgekatalyseerde hydrolyse van een nitril verloopt eveneens via het amide als tussenprodukt.

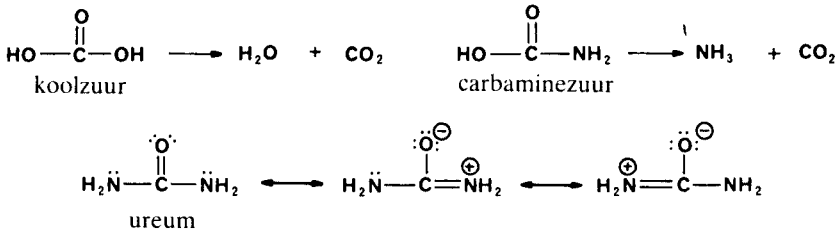



De drievoudige binding in nitrillen kan zowel met $LiAlH_4$ als met waterstof en een katalysator gereduceerd worden tot een amine.



## 13.8 Derivaten van koolzuur

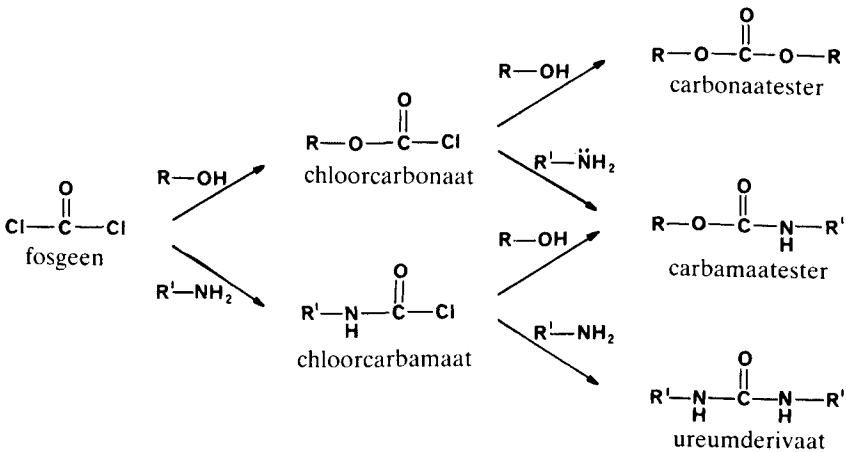
Koolzuur en derivaten van koolzuur zijn verbindingen met een koolstofatoom in de hoogste oxidatiestaat. Koolzuur zelf is niet stabiel en ontleedt in kooldioxide en water. Het monoamide van koolzuur, het carbaminezuur, is evenmin stabiel en ontleedt in kooldioxide en ammoniak.



Ureum, het diamide van koolzuur, is echter een bijzonder stabiele verbinding met sterk polaire eigenschappen. Door de aanwezigheid van goede donor- en acceptorplaatsen kan ureum sterke waterstofbruggen vormen. De oplosbaarheid van ureum in water is dan ook zeer groot (1000 g/l).

Derivaten van koolzuur en carbaminezuur die nog een vrije hydroxylgroep bevatten zijn, net als de zuren zelf, niet stabiel en splitsen gemakkelijk kooldioxide af.

De carbonaatesters en de carbamaatesters zijn echter stabiele verbindingen. Deze verbindingen kunnen onder meer worden gesynthetiseerd uit fosgeen. Fosgeen kan beschouwd worden als het dizuurchloride van koolzuur. Deze zeer reactieve verbinding kan – net als een zuurchloride van een carbonzuur – snel reageren met alcoholen en aminen.

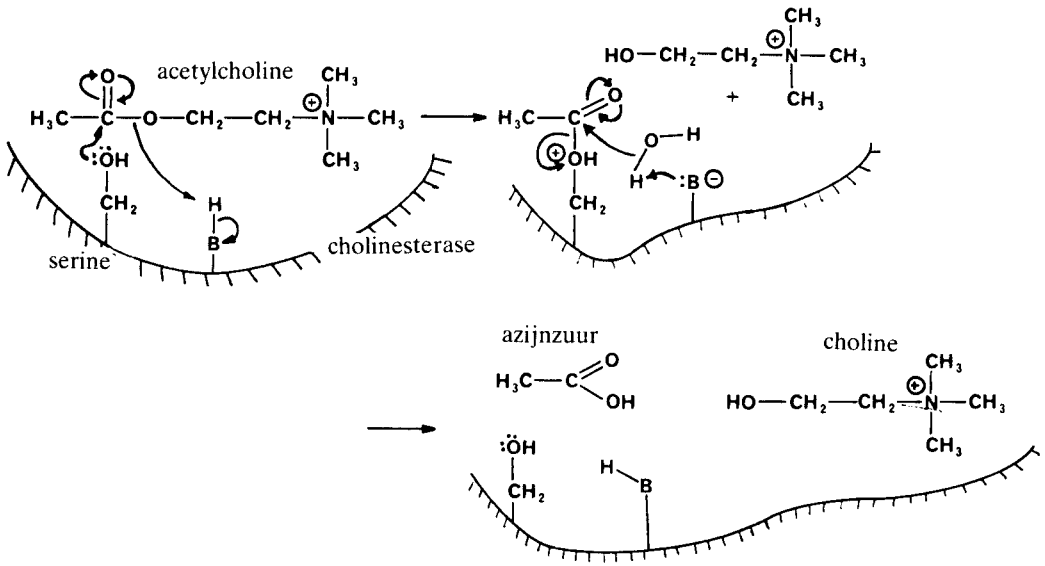



Reactie van fosgeen met een alcohol geeft een alkylchloorcarbonaat; reactie met een amine geeft een alkylchloorcarbamaat. Beide typen verbindingen bevatten nog steeds een zuurchloridefunctie en kunnen met een tweede molecuul alcohol of amine reageren tot respectievelijk een carbonaatester, een carbamaatester of een ureumderivaat. De carbamaatesters, ook wel kortweg carbamaten genoemd, vormen een belangrijke groep insekticiden die in de volgende paragraaf verder besproken zullen worden.

## 13.9 Carbamaat- en fosfaat-insekticiden

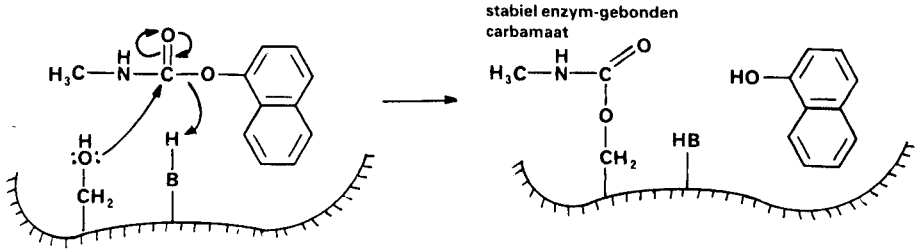
Reeds in § 8.2 werd de belangrijke rol beschreven die het quaternaire ammoniumzout acetylcholine speelt bij het transport van zenuwimpulsen. Als een prikkel het eind van een axon bereikt wordt daar een kleine hoeveelheid ace-

tylcholine afgegeven, die diffundeert naar de receptorplaatsen van een volgend axon of een naburig spiervezelmembraan. Deze receptorplaatsen zijn gevoelig voor de positieve lading van de quaternaire ammoniumgroep waardoor een prikkeling ontstaat in de zenuwcel. Het enzym cholinesterase zorgt ervoor dat de receptorplaatsen weer vrijgemaakt worden voor de eventuele ontvangst van nieuw acetylcholine voor een volgende prikkel. Cholinesterase katalyseert de hydrolyse van acetylcholine tot azijnzuur en choline en deze moleculen hebben niet voldoende affiniteit meer tot de receptorplaats en diffunderen daar vandaan. Cholinesterase maakt bij de hydrolyse van acetylcholine gebruik van een nucleofiele hydroxylgroep van het aminozuur serine dat op de juiste plaats in de actieve holte van het enzym is ingebouwd. Het mechanisme van deze esterhydrolyse kan op de volgende manier schematisch worden weergegeven. Vergelijk dit mechanisme met dat van de omestering onder invloed van base (§ 13.4.4) en met dat van de verzeping van een ester onder invloed van base (§ 13.4.3).

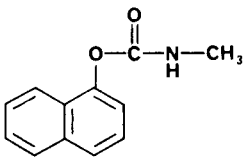



Carbamaat-insekticiden blokkeren de werking van het cholinesterase. Hierdoor hoopt acetylcholine zich op in de synaps van de zenuwcellen, waardoor een voortdurende prikkeling van de receptorplaatsen optreedt hetgeen stuiptrekkingen, hartkloppingen, ademhalingsproblemen en uiteindelijk de dood van het insekt tengevolge heeft.

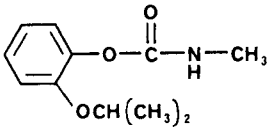
De blokkering van de actieve plaats van het cholinesterase is een gevolg van reactie van de hydroxylgroep van de serinerest met de carbamaatgroep van het insekticide, waarbij een tamelijk stabiel enzymgebonden carbamaat gevormd wordt. De hydroxylgroep van de serinerest is daardoor niet meer beschikbaar voor reactie met acetylcholine, waardoor het enzym onwerkzaam is geworden.



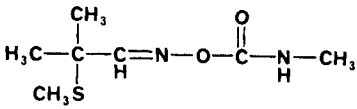

Het weergegeven carbamaat-insekticide wordt in de handel gebracht onder de naam carbaryl; andere veel toegepaste carbamaat-insekticiden zijn propoxur en aldicarb.



carbaryl

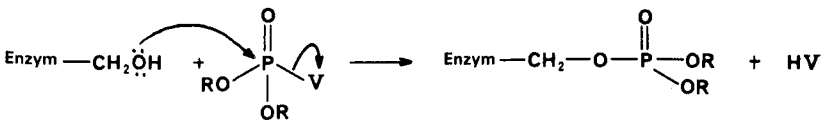


propoxur



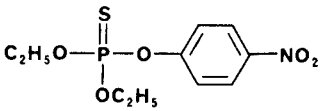
aldicarb

Een eveneens belangrijke groep van insekticiden waarvan de werking berust op de remming van het enzym cholinesterase, wordt gevormd door de fosfaatesters (zie voor de chemie van fosfaatesters § 13.10). Ook bij deze verbindingen berust de werking op een blokkade van de hydroxylgroep van de serinerest; nu door de vorming van een stabiele fosfaatester.

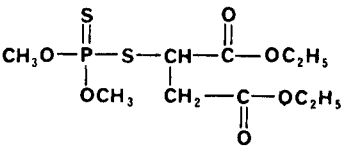


fosfaatinsekticide enzymfosfaatester

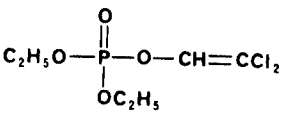
Voor een goede reactie met de hydroxylgroep van de serinerest moet het fosfaatinsekticide een groep V bevatten die goed kan optreden als vertrekkende groep. Voorbeelden van dit type verbindingen zijn:



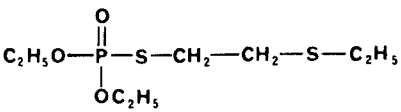
parathion



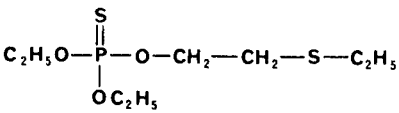
malathion



dichloorvos

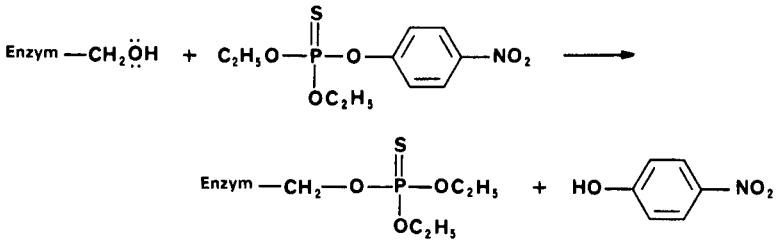


demeton-O



demeton-S

Zoals uit deze structuren blijkt bestaan deze fosfaatinsekticiden uit esters van fosforzuur of van de zwavelanaloga van fosforzuur waarin een groep aanwezig is die goed als vertrekkende groep kan optreden. De blokkerende werking van het bekende insekticide parathion kan weergegeven worden met de volgende reactievergelijking:

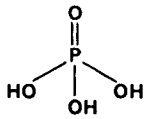



stabiele enzymgebonden fosfaatester

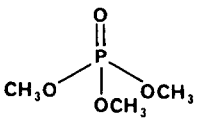
## 13.10 Fosfaatesters

### *13.10.1 Inleiding*

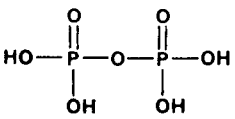
Fosfor is aanwezig in alle levende weefsels en het komt daarin voor in de vorm van orthofosfaat, pyrofosfaat, trifosfaat, of als esters van deze fosforzuren.



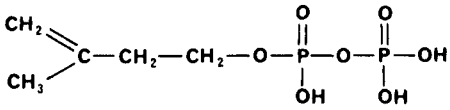

fosforzuur



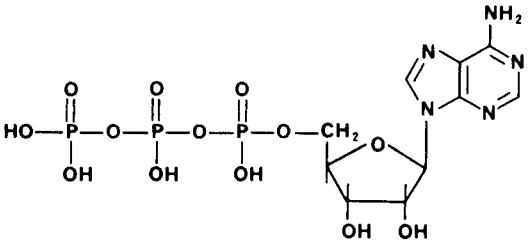

trimethylfosfaat




pyrofosforzuur




isopentenylpyrofosfaat

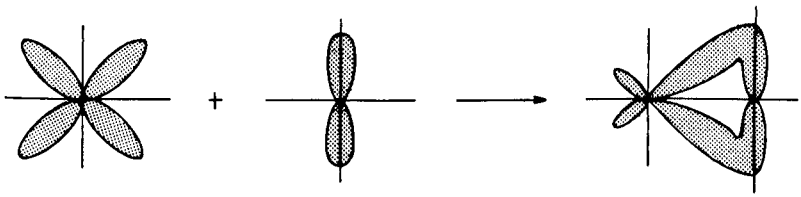



adenosinetrifosfaat (ATP)

Fosforverbindingen zijn in biologische systemen onder meer verantwoordelijk voor het energietransport naar de biosyntheseprocessen in de cel; ze spelen een belangrijke rol in het activeren van verbindingen voor omzettingen in het metabolisme en als energiebron voor zenuwtransport en spiercontractie. Fosfaatesters worden aangetroffen als derivaten van suikers, vetten, eiwitten en nucleïnezuren. In deze paragraaf zal daarom aandacht geschonken worden aan enige fundamentele eigenschappen van fosfor, fosforzuren en fosfaatesters.

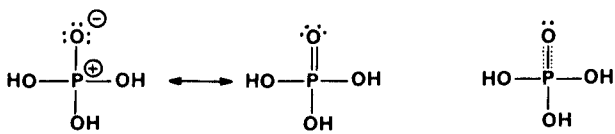
### *13.10.2 De binding in fosfaten*

Fosfor heeft meer mogelijkheden tot het vormen van bindingen dan stikstof, het element dat een rij hoger in het periodiek systeem staat. Dit komt omdat bij fosfor niet alleen de 3s- en 3p-orbitalen bindingen met naburige atomen verzorgen, maar dat ook de 3d-orbitalen een rol kunnen spelen. Dit betekent dat er vanuit fosfor meer dan vier covalente bindingen gevormd kunnen worden. Daarbij komen dan elektronen in de 3d-orbitalen terecht, waardoor een bindingselektronenschil met 10 of 12 elektronen ontstaat. Deelname van 3d-orbitalen aan een binding resulteert in de vorming van een ander type $\pi$-binding dan de normale $\pi$-binding die ontstaat door zijdelingse overlap van twee 2p-orbitalen. Als fosfor in een fosfaat een $\pi$-binding vormt met zuurstof, dan komt deze tot stand door overlap van twee 2p-orbitalen van zuurstof met twee 3d-orbitalen van fosfor, waarbij twee zogenaamde 3d-2p-$\pi$-bindingen ontstaan.



3d-orbitaal 2p-orbitaal één 3d-2p-$\pi$-binding

In mesomere structuren wordt de fosfor-zuurstofbinding beschreven met twee grensstructuren I en II, waarvan de rechterstructuur II de meest gangbare is.

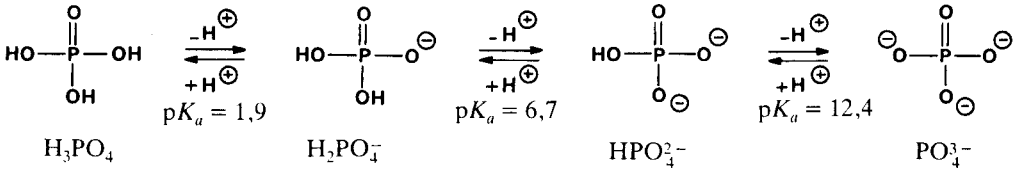


I II III

Het sterk polaire karakter van een fosfor-zuurstof dubbele binding wordt benadrukt in de linker grensstructuur (I). Het sterk elektronenzuigend effect van het elektronegatieve zuurstofatoom wordt enigszins gecompenseerd door het ten dele teruggeven van twee elektronenparen van zuurstof bij de overlap van de 2p-orbitalen van zuurstof met de 3d-orbitalen van fosfor. Dit verschijnsel wordt omschreven met de term 'back donation'; een fosfor-zuurstof dubbele binding kan dus eigenlijk beschouwd worden als een soort drievoudige binding, opgebouwd uit één $\sigma$-binding en twee zwakkere 3d-2p-$\pi$-bindingen (structuur III). De fosfor-zuurstof dubbele binding is dus anders opgebouwd dan de koolstof-zuurstof dubbele binding en dit heeft tot gevolg dat er, ondanks ogenschijnlijke overeenkomsten, verschillen zijn in de reactiemechanismen van bijvoorbeeld fosfaatesters en carbonzure esters.

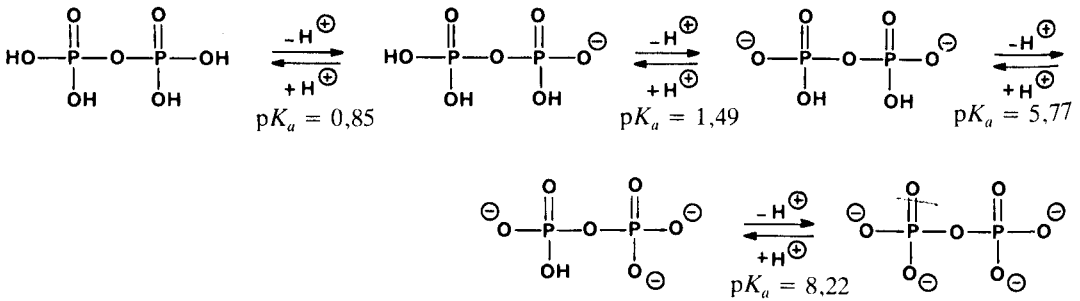
### *13.10.3 Orthofosfaten, pyrofosfaten en trifosfaten*

Orthofosforzuur (fosforzuur) is een redelijk sterk zuur dat in water voor een groot deel gedissocieerd is.



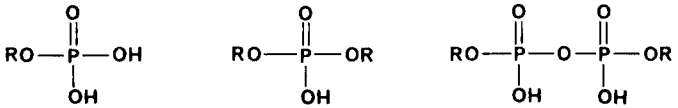

Bij pH-waarden groter dan 4 is ongedissocieerd fosforzuur niet meer aanwezig. Bij fysiologische pH (7,0-7,4) zijn vooral het mono- en het dianion aanwezig in hoeveelheden die met de pH variëren van 2 : 1 tot 5 : 1; de hoeveelheid trianion is bij deze pH verwaarloosbaar. De afkorting $P_i$ wordt vaak gebruikt om aan te geven dat een mengsel van orthofosfaatanionen in de oplossing aanwezig is; er wordt dan geen uitspraak gedaan over de mate van dissociatie van deze ionen.

Pyrofosforzuur kan beschouwd worden als het anhydride van twee moleculen fosforzuur. De structuren en de p$K_a$-waarden van de verschillende dissociatiestappen van pyrofosforzuur laten zien dat de dissociatie van de eerste twee protonen gemakkelijk verloopt.

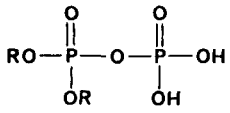


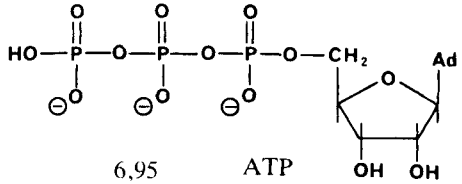

De negatieve ladingen in het dianion zitten ver van elkaar verwijderd, zodat de elektrostatische afstoting betrekkelijk gering is. Verdere deprotonering verloopt wat moeilijker, maar kan toch nog redelijk goed optreden. Bij fysiologische pH bestaat het pyrofosfaatanion voornamelijk als een evenwichtsmengsel van het tri- en het tetra-anion.

De p$K_a$-waarden van een aantal fosfaat-, pyrofosfaat- en trifosfaatesters zijn hierna weergegeven. De p$K_a$-waarde van ATP laat zien dat bij fysiologische pH dit molecuul bestaat als een mengsel van het tri-anion en het tetra-anion.



| | | | |
|---|---|---|---|
| p$K_a$ | 1,5 en 6,7 | 1,5 | 1,0 en 2,0 |

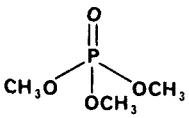




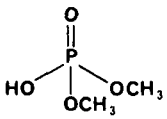
$pK_a$ 1,0 en 6,0 6,95 ATP

### *13.10.4 Hydrolyse van fosfaatesters*

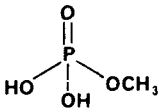
De hydrolyse van (ortho)fosfaatesters is een veel voorkomend biologisch proces. Het reactiepatroon is nogal complex omdat verschillende hydrolysemechanismen een rol kunnen spelen, afhankelijk van de pH en de graad van verestering van het fosfaat. Van fosforzuur kunnen tri-, di- en monoalkylfosfaten afgeleid worden en de hydrolysemechanismen van deze esters in basisch en in zuur milieu zullen besproken worden.



trimethylfosfaat

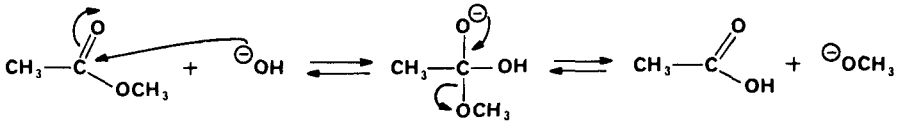


dimethylfosfaat

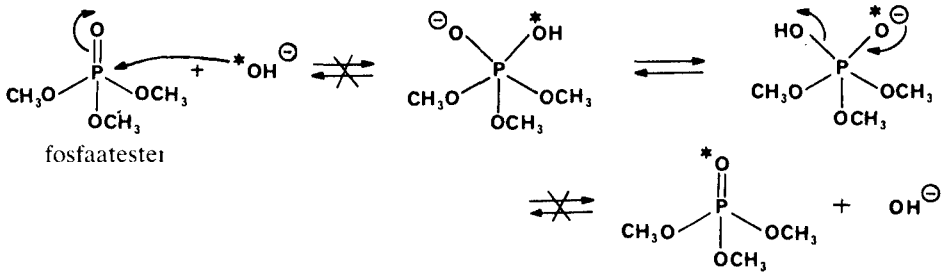


monomethylfosfaat

De hydrolyse van fosfaatesters verloopt via een ander mechanisme dan de hydrolyse van carbonzure esters. In dit laatste geval treedt een tetraëdrisch intermediair als tussenprodukt op. Bij de hydrolyse van fosfaatesters wordt een vergelijkbaar intermediair niet waargenomen, maar vindt een directe substitutie van de alcoholrest plaats.



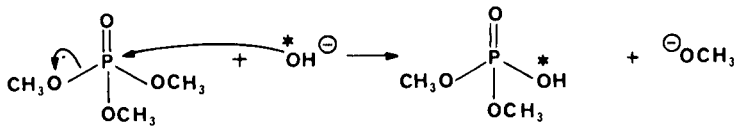
carbonzure ester



fosfaatester

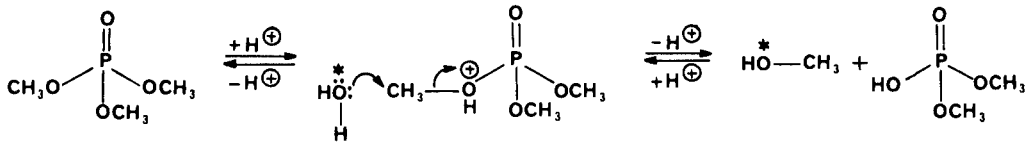
niet waargenomen

Met behulp van isotoopgemerkt $^*OH^-$ werd aangetoond dat de hydrolyse via een direct substitutiemechanisme verloopt. De zuurstofisotoop wordt bij halverwege onderbreken van de reactie alleen aangetroffen in het gehydrolyseer-

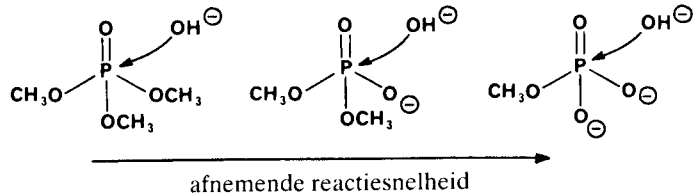


de dialkylfosfaat en niet in de uitgangsstof, zodat het onwaarschijnlijk is dat er een pentagecoördineerd intermediair tijdens de reactie optreedt. Deze directe substitutie treedt op bij hydrolyse van lineaire alkylfosfaten; cyclische fosfaatesters hydrolyseren volgens een ander mechanisme waarbij pentagecoördineerde intermediairen wel een rol spelen.

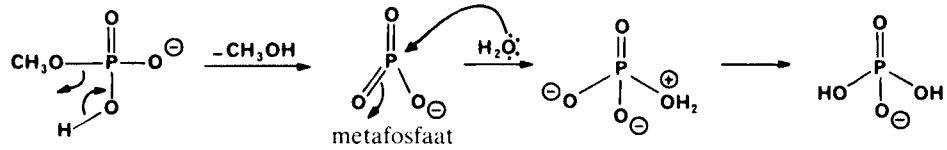
De hydrolyse van trialkylfosfaten in zuur milieu verloopt via een splitsing van een koolstof-zuurstofbinding in de geprotoneerde ester. Een reactie met isotoop-gemerkt water geeft hier een produkt waarbij het label uitsluitend in de alcohol zit, hetgeen een bewijs is voor de aanval van water op het koolstofatoom.



Hydrolyse van di- en monoalkylfosfaten verloopt in sterk basisch en in sterk zuur milieu in het algemeen analoog aan de hydrolyse van de trialkylfosfaten. De base-gekatalyseerde hydrolysesnelheid neemt echter gaande van tri- naar di- naar monoalkylfosfaten aanzienlijk af. Dit is verklaarbaar, omdat de toenemende negatieve lading de nadering van het nucleofiel steeds moeilijker zal maken.

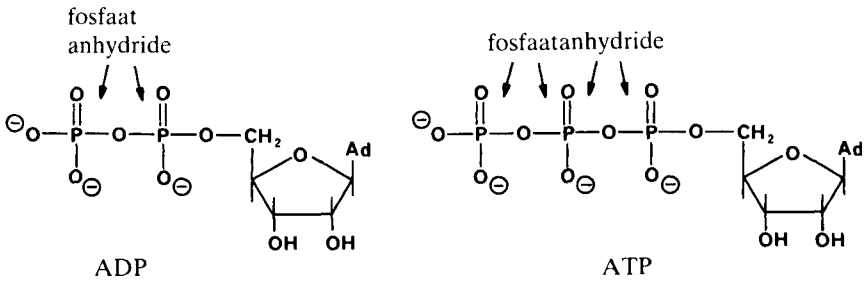



Monoalkylfosfaten kunnen, behalve via bovengenoemde mechanismen, ook nog op een andere wijze hydrolyseren. Dit blijkt uit het feit dat de hydrolysesnelheid van monoalkylfosfaten sterk afhankelijk is van de pH. De snelste hydrolyse vindt plaats bij pH = 4, de pH waar de concentratie van het monoanion het hoogst is. Aangenomen wordt dat de hydrolyse bij deze pH verloopt via een monomoleculair proces waarbij in eerste instantie het reactieve metafosfaatanion wordt gevormd. Dit anion is een krachtig fosforyleringsreagens en reageert snel verder met water of eventueel met andere aanwezige nucleofielen.

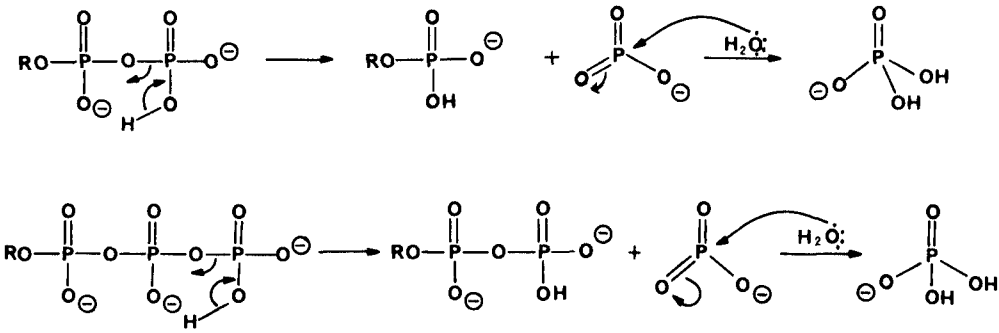


### *13.10.5 Hydrolyse van pyrofosfaten en trifosfaten*

Pyrofosfaten en trifosfaten bevatten een fosfaatanhydridebinding en verschillen daardoor zeer duidelijk van de orthofosfaatesters. Van de carbonzuuranhydriden is bekend dat ze veel reactiever zijn dan de carbonzure esters (zie § 13.2). Evenzo en om vergelijkbare redenen zijn de fosfaatanhydriden, dus de pyro- en trifosfaten, reactiever dan de orthofosfaatesters.

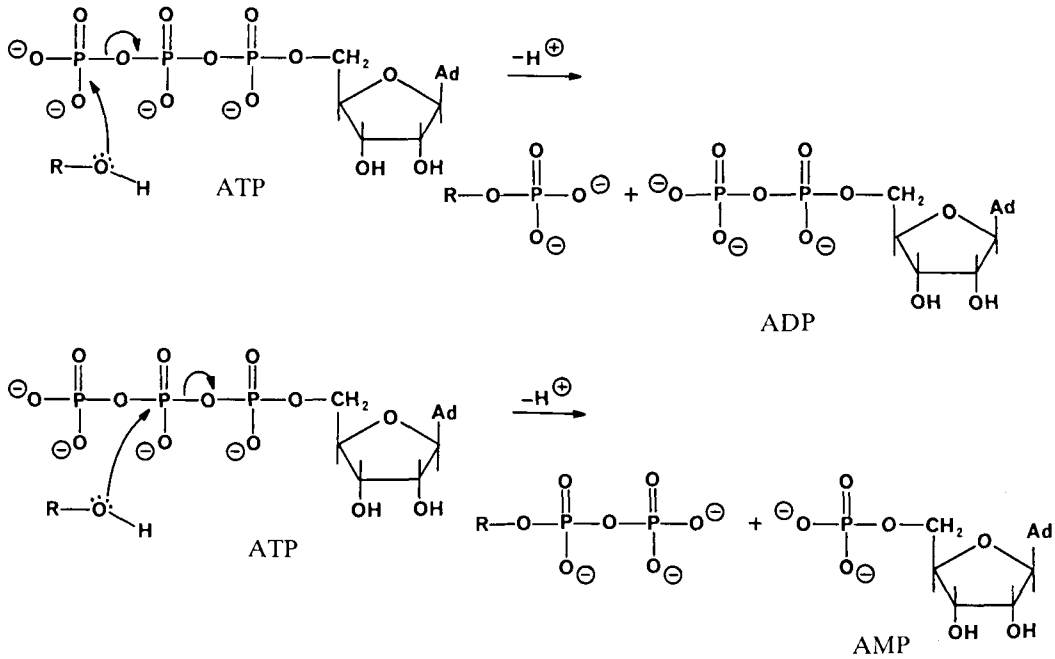



De anhydridebinding in een pyrofosfaat kan gehydrolyseerd worden door de verbinding korte tijd (7 minuten) bij 100 °C te verhitten in 1 mol/l zuur. Fosfaatesters zijn meestal stabiel onder deze omstandigheden. Trifosfaten zoals ATP zijn reactiever dan pyrofosfaten zoals ADP, maar het verschil in reactiesnelheid is niet groter dan een factor 10. Zoals te verwachten is de hydrolysesnelheid van pyrofosfaten en trifosfaten eveneens sterk afhankelijk van de pH. Ook hier treedt de snelste hydrolyse op bij die pH waarbij tenminste één hydroxylgroep niet gedissocieerd is. Aangenomen wordt daarom dat ook hier bij deze pH het metafosfaatanion als reactief intermediair optreedt tijdens de hydrolyse.

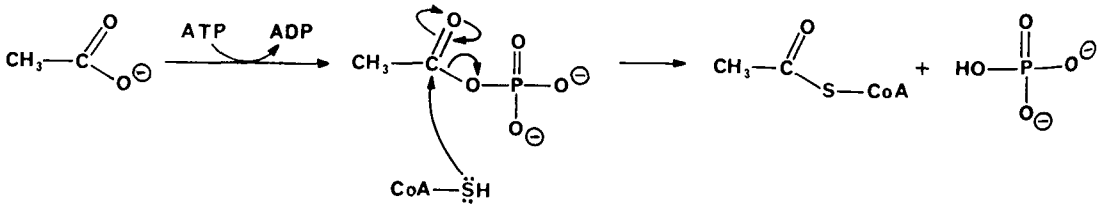


Behalve in hydrolysereacties (dit zijn dus reacties met het hydroxide-ion of met water als nucleofiel) reageren fosfaatesters in biochemische processen ook veelvuldig met andere nucleofielen. Nucleofielen zoals hydroxylgroepen en carboxylaatanionen kunnen reageren met bijvoorbeeld ATP of andere fosforylerende reagentia, en worden op deze wijze omgezet in reactieve verbindingen die verdere omzettingen in het metabolisme kunnen ondergaan. Een hydroxylgroep kan bijvoorbeeld worden omgezet in een fosfaatgroep en wordt daar-

door een veel betere vertrekkende groep, zodat substitutie of eliminatie mogelijk wordt (zie § 7.8). Evenzo kan een carboxylaatanion worden omgezet in een veel reactiever acylfosfaat (een gemengd anhydride van een carbonzuur en fosforzuur). De fosforylering van deze verbindingen verloopt via de aanval van het nucleofiel op de eindstandige fosfaatrest van ATP onder afsplitsing van ADP. In het geval van pyrofosforylering vindt de aanval van het nucleofiel plaats op de centrale fosfaatrest onder afsplitsing van AMP.



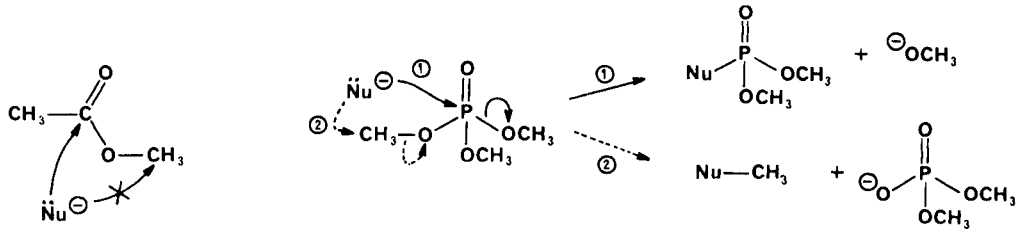

De activering van een onreactief acetaatanion met ATP geeft een reactief acetylfosfaat, een gemengd anhydride dat in de cel onder meer wordt omgezet in acetylcoënzym A.



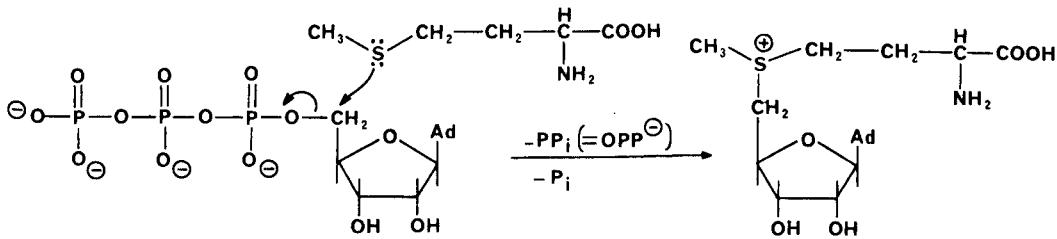

### *13.10.6 Nucleofiele substitutie van fosfaten*

De aanval van een nucleofiel op een carbonzure ester vindt doorgaans alleen plaats op het carbonyl-koolstofatoom en slechts zelden op het koolstofatoom van de alcoholrest. Bij de fosfaatesters kan nucleofiele aanval zowel op het fosforatoom als op het koolstofatoom van de alcoholrest plaatsvinden. Het

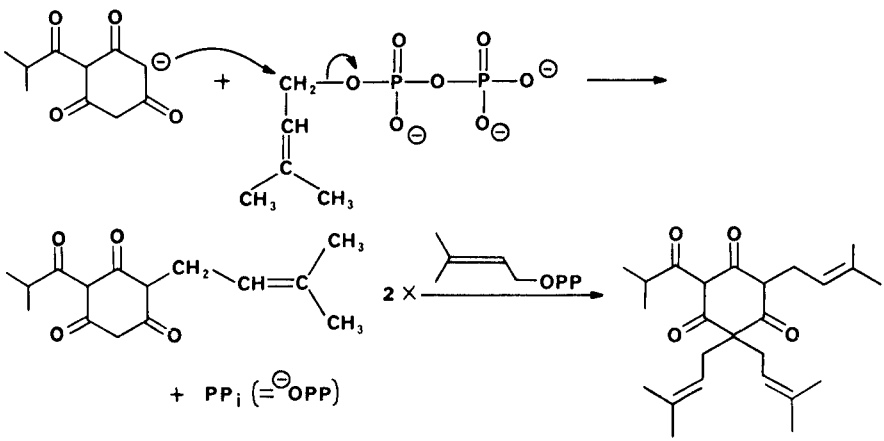
reactieverloop is afhankelijk van de aard van het nucleofiel; het weinig polariseerbare $OH^-$ valt bij voorkeur aan op het fosforatoom, maar goed polariseerbare nucleofielen zoals sulfiden of enolaatanionen vallen bij voorkeur aan op het koolstofatoom.



Het is de grotere stabiliteit en daarmee de betere vertrekkende eigenschappen van het fosfaatanion die maakt dat de nucleofiele aanval op het koolstofatoom in fosfaatesters met succes kan verlopen. Een voorbeeld van een substitutiereactie op het koolstofatoom van een fosfaatester is de reactie van methionine met ATP onder vorming van adenosylmethionine, een biologisch belangrijk methyleringsreagens.



Ook bij vele reacties waarbij een isopentenylgroep in een natuurprodukt wordt ingevoerd, treedt een substitutie op waarbij het pyrofosfaat als een vertrekkende groep optreedt. Het is bij vele van deze isopentenyleringsreacties echter niet geheel duidelijk of de pyrofosfaatgroep vertrekt in $S_N2$- dan wel in een $S_N1$-mechanisme.

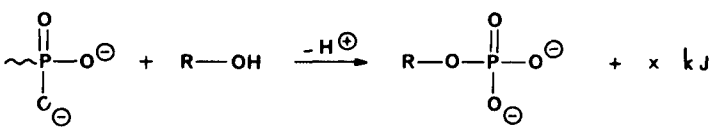


colupulon

Tijdens de biosynthese van colupulon, een smaakstof uit hop die een bijdrage levert aan de smaak van bier, moet driemaal een substitutiereactie optreden die steeds verloopt via een mesomeer gestabiliseerd carbanion als nucleofiel (zie ook § 20.4.1).

### *13.10.7 Fosforylering en fosforyleringspotentiaal*

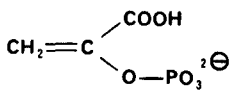
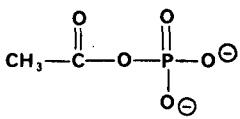
Reeds herhaaldelijk is naar voren gekomen dat bepaalde verbindingen een fosfaatgroep moeten bevatten om een biochemische reactie in de gewenste richting te laten verlopen. Naast o.a. het omzetten van de hydroxylgroep in een betere vertrekkende groep door fosforylering, vervult de fosfaatbinding met name een belangrijke rol bij de energiehuishouding van biochemische processen. Verbindingen die het vermogen hebben een fosforylgroep over te dragen op een substraat zijn daarom van groot belang en worden vanwege de energie die vrijkomt bij deze overdracht energierijke verbindingen genoemd.




fosforylgroep gefosforyleerd substraat

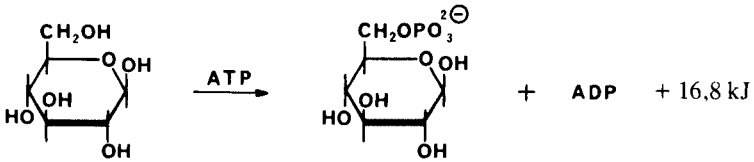
Het vermogen om als fosforylerend reagens op te treden kan weergegeven worden met de fosforyleringspotentiaal. Dit is de standaard vrije energie voor de hydrolyse van de verbinding onder standaard omstandigheden, $\Delta G^{\circ\prime}$; voor biologische systemen bij 25 °C, pH 7,0 en in aanwezigheid van 0,01 mol/l $Mg^{2+}$. Hoe negatiever $\Delta G^{\circ\prime}$ is, hoe beter een fosforylgroep op water – en ook op andere nucleofielen – kan worden overgedragen. Tabel 13.2 geeft de fosforyleringspotentiaal van een aantal veel voorkomende fosfaatverbindingen. Fosfoënolpyruvaat heeft de hoogste fosforyleringspotentiaal; een belang-

Tabel 13.2. Fosforyleringspotentiaal van enige fosfaatverbindingen.

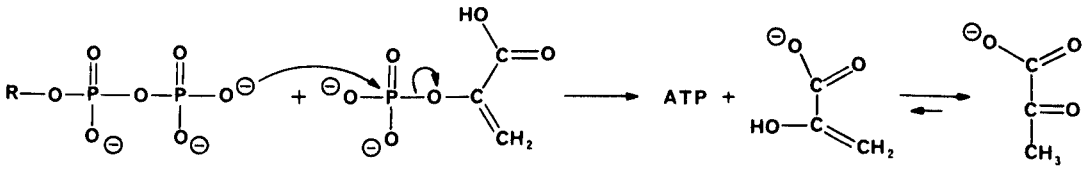
| Fosfaatverbinding | | $\Delta G^{\circ\prime}$ (kJ/mol) | |
|---|---|---|---|
| fosfoënolpyruvaat |  | −62,0 | energierijke verbindingen |
| acetylfosfaat |  | −42,3 | |
| ATP | | −30,6 | |
| glucose-1-fosfaat | | −20,9 | |
| glucose-6-fosfaat | | −13,8 | |

rijk deel van de vrije energiewinst bij de fosforylering van deze verbinding wordt veroorzaakt door de tautomerisatie van het gevormde enolpyruvaat naar de ketovorm, pyruvaat. Arbitrair heeft men de grens voor een energierijke fosfaatbinding gelegd bij een $\Delta G^{o\prime} \leqslant -20$ kJ/mol. Glucose-6-fosfaat wordt dus niet meer beschouwd als een energierijke fosfaatverbinding, glucose-1-fosfaat met de fosfaatgroep op de acetaalpositie daarentegen wel. Een verbinding met een hoge fosforyleringspotentiaal kan in principe een fosforylgroep overdragen op een verbinding met een lagere fosforyleringspotentiaal.

De meeste fosforyl-overdrachtsreacties naar organische substraten worden door ATP uitgevoerd. Zo kan glucose met behulp van ATP worden omgezet in glucose-6-fosfaat. Het daarbij gevormde ADP kan met behulp van fosfoënolpyruvaat, elders in het metabolisme, weer geregenereerd worden tot ATP.




glucose glucose-6-fosfaat




ADP fosfoënolpyruvaat +31,4 kJ

De standaard vrije energie voor deze reacties kan worden afgeleid uit de fosforyleringspotentiaal door elke fosforyleringsreactie te beschouwen als de som van de hydrolysereacties van de betrokken verbindingen.

| | | | |
|---|---|---|---|
| ATP + $H_2O$ | → | ADP + fosfaat | + 30,6 kJ/mol |
| glucose + fosfaat | → | glucose-6-fosfaat + $H_2O$ | − 13,8 kJ/mol |
| ATP + glucose | → | ADP + glucose-6-fosfaat | + 16,8 kJ/mol |
| fosfoënolpyruvaat + $H_2O$ | → | pyruvaat + fosfaat | + 62,0 kJ/mol |
| ADP + fosfaat | → | ATP + $H_2O$ | −30,6 kJ/mol |
| fosfoënolpyruvaat + ADP | → | pyruvaat + ATP | + 31,4 kJ/mol |

# 14 Lipiden

Wassen, vetten, zepen, detergentia en fosfolipiden behoren tot de lipide (= vetachtige) verbindingen en hebben met elkaar gemeen dat ze alle één of meer lange apolaire alkylketens bevatten. Dit aspect bepaalt in sterke mate hun eigenschappen en een aantal van deze eigenschappen, die min of meer verband houden met het voorkomen en de functie van deze verbindingen in de natuur, zal in dit hoofdstuk worden behandeld.

## 14.1 Wassen

Natuurlijke wassen bestaan voor het overgrote deel uit esters van hogere vetzuren met hogere alcoholen. Vaak zijn het mengsels van deze esters, hoewel er meestal wel een duidelijke hoofdcomponent aanwezig is.

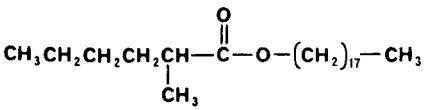
| | Voornaamste bestanddeel van |
|---|---|
| $CH_3-(CH_2)_{24}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-(CH_2)_{29}-CH_3$ | carnaubawas |
| $CH_3-(CH_2)_{14}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-(CH_2)_{15}-CH_3$ | spermacetiwas (walschot) |
| $CH_3-(CH_2)_{14}-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-(CH_2)_{29}-CH_3$ | bijenwas |

Wassen zijn apolaire, zachte vaste stoffen. Het smeltpunt en de hardheid neemt toe met de ketenlengte van de alkaanketens en is min of meer onafhankelijk van de plaats van de esterfunctie in de keten. Wassen hebben in planten en dieren verschillende functies, onder meer als inerte waterafwerende beschermingslaag. Bij planten zorgen ze bovendien voor een geringere verdamping en voorkomen zodoende snelle uitdroging.

Het blad van de *Copernica cerifera*, een waaierpalm uit Brazilië, levert de carnaubawas, een hoge kwaliteit vloer- en meubelwas. Sommige diersoorten gebruiken wassen in plaats van vetten als voedselreserve. Het lichaamsvet van de potvis bestaat vooral uit wasachtige esters. Spermaceti, afkomstig uit de schedel van potvissen, is een vloeibare was die na de dood van de potvis stolt. Deze was wordt gebruikt voor de fabricage van bepaalde dure, doorzichtige kaarsen en bij de bereiding van een aantal cosmetica-artikelen. Het gebruik van was als bouwstof komen we tegen in het raat van de honingbij. Lanoline is een was die geëxtraheerd wordt uit wol. Naast gewone esters bevat het ook

esters van steroïdalcoholen. Lanoline wordt gebruikt in zalven en in cosmetische preparaten.

Een bijzonder type was is aanwezig in de veren van vogels en met name bij watervogels vervult deze was een belangrijke rol als waterafstotende stof. Deze was, die uitgescheiden wordt door de preenklier onder de staart, is een visceuze vloeistof die bestaat uit een complex mengsel van esters van vertakte carbonzuren met vertakte en lineaire alcoholen. De exacte samenstelling van het wasmengsel is afhankelijk van het soort vogel. De ingewikkelde samenstelling vormt een speciaal probleem bij de hulpverlening aan watervogels die terecht zijn gekomen in door olie vervuild water. Bij verwijdering van de olie wordt ongewild ook de beschermende waslaag verwijderd en deze moet vervangen worden door een stof die zoveel mogelijk op de natuurlijke was lijkt. Enig succes is hierbij geboekt met octadecyl-2-methylhexaanzuur.




octadecyl-2-methylhexaanzuur

## 14.2 Oliën en vetten

Oliën en vetten zijn plantaardige of dierlijke produkten die al van oudsher een belangrijke rol spelen in het leven van de mens. De eenvoudige manier van isolering heeft hier in grote mate toe bijgedragen en bijvoorbeeld olijfolie was daarom al in de oudheid bekend. Deze olie kan op grote schaal uit olijven worden verkregen door uitpersen (het zgn. kneuzen) en wordt voor allerlei doeleinden gebruikt, zoals voor voeding, als brandstof voor lampen, voor lotions en als basis voor parfums. In de Romeinse tijd werd reeds melding gemaakt van het bereiden van roomboter, terwijl het gebruik van lijnolie als basis voor verven in de middeleeuwen zijn intrede deed.

Ook nu nog wordt het uitpersen als isoleringsmethode toegepast. Daarnaast worden ook nieuwere methoden gebruikt zoals inleiden van stoom en extractie. Bij het inleiden van stoom in olie- of vethoudende materialen wordt de olie of het vet daaruit vrijgemaakt door de hoge temperatuur. Na verwijderen van het vaste residu worden de oliën en vetten van de waterlaag afgescheiden. Bij extractie wordt het olie- of vetbevattende produkt geëxtraheerd met een organisch oplosmiddel zoals chloroform, tetra of hexaan. Na afdampen van de extractievloeistof wordt de olie verkregen.

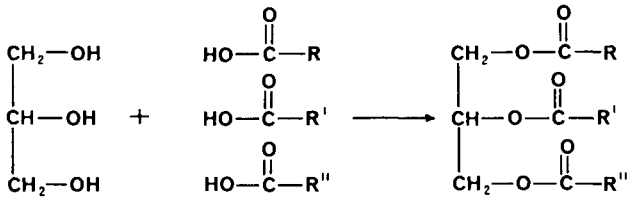
Oorspronkelijk betekende de naam 'vet' eenvoudig alles wat met een apolair organisch oplosmiddel geëxtraheerd kon worden uit biologisch materiaal. Hiertoe behoorden naast de triglyceriden, de wassen en de fosfolipiden ook de terpenen, de steroïden en bepaalde vitaminen. Tegenwoordig bestaat er een veel beter inzicht in de structuur en de biologische oorsprong van al deze verbindingen en dit heeft geresulteerd in een betere indeling op grond van structuurformule en biosynthese.

Oliën en vetten worden tegenwoordig gedefinieerd als *esters van glycerol en vetzuren*. Ze worden in alle levende organismen gevonden en vervullen daarin

een functie als brandstof, als opslagplaats van energie of als component in membranen. Aan al deze functies zal aandacht besteed worden.

## 14.3 Structuur en nomenclatuur van glyceriden

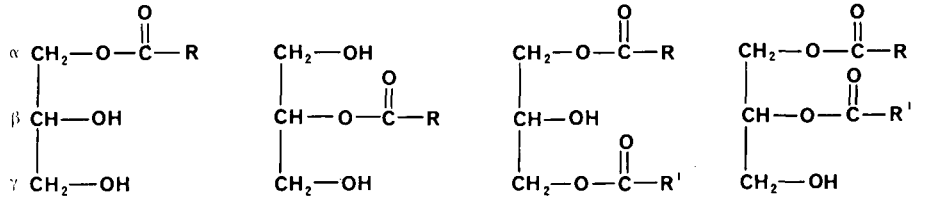
Oliën en vetten zijn esters van vetzuren en glycerol; deze verbindingen worden daarom ook aangegeven met de algemene naam *glyceriden*.



glycerol vetzuren olie of vet (triglyceride)

Het verschil tussen een vet en een olie is gelegen in de aggregatietoestand bij kamertemperatuur en, in mindere mate, in de herkomst. Vetten zijn vast en meestal van dierlijke herkomst; oliën zijn vloeibaar en meestal van plantaardige origine.

In de meeste oliën en vetten zijn alle drie hydroxylgroepen van glycerol veresterd met vetzuren; kleine hoeveelheden mono- en diglyceriden komen echter voor in de natuur.



α-monoglyceride β-monoglyceride α,γ-diglyceride α,β-diglyceride

Een grotere variatie in de structuur van oliën en vetten komt voor in het vetzuurgedeelte van deze moleculen. Daarbij zijn een aantal algemene kenmerken te noemen waaraan bijna alle vetzuren voldoen.

— De vetzuren bestaan uit lange onvertakte ketens met een even aantal koolstofatomen. Ketenlengten van 12, 14, 16 en 18 koolstofatomen komen het meeste voor.

— In een koolstofketen van een vetzuur kunnen nul tot drie dubbele bindingen voorkomen.

— De configuratie van een dubbele binding in een vetzuurketen is *cis* en wanneer er meerdere dubbele bindingen in een keten zitten, zijn deze zo ver van elkaar verwijderd dat ze niet geconjugeerd zijn.

Tabel 14.1. De voornaamste in de natuur voorkomende vetzuren.

| Aantal koolstof-atomen | Aantal dubbele bin-dingen | Systematische naam | Triviale naam | Structuur-formule |
|---|---|---|---|---|
| 4 | 0 | butaanzuur | boterzuur | $H_3C\text{-}(CH_2\text{-})_2COOH$ |
| 6 | 0 | hexaanzuur | capronzuur | $H_3C(CH_2\text{-})_4COOH$ |
| 8 | 0 | octaanzuur | caprinezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_6COOH$ |
| 12 | 0 | dodecaanzuur | laurinezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_{10}COOH$ |
| 14 | 0 | tetradecaanzuur | myristinezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_{12}COOH$ |
| 16 | 0 | hexadecaanzuur | palmitinezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_{14}COOH$ |
| 18 | 0 | octadecaanzuur | stearinezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_{16}COOH$ |
| 20 | 0 | eicosaanzuur | arachidinezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_{18}COOH$ |
| 16 | 1 | *cis*- $\Delta^9$-hexadeceenzuur | palmiteenzuur | $H_3C(CH_2\text{-})_5CH = CH\text{-}(CH_2\text{-})_7COOH$ |
| 18 | 1 | *cis*- $\Delta^9$-octadeceenzuur | oliezuur | $H_3C(CH_2\text{-})_7CH = CH\text{-}(CH_2\text{-})_7COOH$ |
| 18 | 1 | 12-hydroxy-*cis*-$\Delta^9$-octadeceenzuur | ricinolzuur | $H_3C(CH_2\text{-})_5\text{-}CHOHCH_2\text{-}CH = CH\text{-}(CH_2\text{-})_7COOH$ |
| 18 | 2 | *cis, cis*- $\Delta^9,\Delta^{12}$,— octadecadieenzuur | linolzuur | $H_3C(CH_2\text{-})_4(CH = CHCH_2)_2\text{-}(CH_2\text{-})_6COOH$ |
| 18 | 3 | *all cis*- $\Delta^9,\Delta^{12},\Delta^{15}$,- octadecatrieenzuur | linoleenzuur | $H_3CCH_2\text{-}(CH = CHCH_2\text{-})_3\text{-}(CH_2\text{-})_6COOH$ |

Tabel 14.2. Vetzuursamenstelling (gew. %) van een aantal veelvoorkomende oliën en vetten.

| Vet of olie | Laurine-zuur | Myristine-zuur | Palmitine-zuur | Stearine-zuur | Olie-zuur | Linoleen-zuur | Andere vetzuren* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Dierlijk vet* | | | | | | | |
| boter van koemelk | 3-5 | 7-11 | 23-26 | 10-13 | 30-40 | 4-6 | 3-4 boterzuur<br>1-2 capronzuur<br>2-3 caprinezuur |
| moedermelk vet | 5-7 | 8-14 | 22-25 | 8-10 | 30-35 | 4-8 | 1-3 caprinezuur<br>3-4 palmiteenzuur |
| reuzel (varkensvet) | | 1-2 | 28-30 | 15-22 | 41-52 | 6-8 | 1-3 palmiteenzuur |
| rundervet, talk | | 2-3 | 24-32 | 14-32 | 35-48 | 2-7 | 1-3 palmiteenzuur |
| *Plantaardig vet* | | | | | | | |
| palmvet | | 1-3 | 35-40 | 3-6 | 38-40 | 5-11 | 5-10 caprylzuur |
| cocosvet | 45-51 | 17-20 | 4-10 | 1-5 | 5-8 | 0-2 | 5-11 caprinezuur |
| *Plantaardige olie* | | | | | | | |
| olijfolie | | 0-1 | 6-15 | 1-4 | 69-85 | 4-12 | |
| pindaolie | | | 6-9 | 2-6 | 50-70 | 13-26 | |
| ricinusolie | | | 0-1 | | 0-9 | 3-7 | 80-92 ricinolzuur |
| katoenzaadolie | | 1-3 | 19-24 | 1-2 | 23-31 | 40-50 | |
| soyaolie | | 0-1 | 7-10 | 2-4 | 21-31 | 50-62 | 4-8 linoleenzuur |
| lijnzaadolie | | | 4-6 | 3-5 | 9-30 | 3-40 | 25-55 linoleenzuur |

* De opsomming van de andere vetzuren is niet volledig.

De nomenclatuur van de vetzuren volgt die van de carbonzuren. Een carbonzuur met 16 koolstofatomen wordt hexadecaanzuur genoemd. Als in deze koolstofketen één (16 : 1), twee (16 : 2) of drie (16 : 3) dubbele bindingen voorkomen, dan spreekt men respectievelijk van een hexadeceenzuur, een hexadecadiëenzuur en een hexadecatriëenzuur. De positie van een dubbele binding wordt aangegeven met het teken $\Delta$, met als index het nummer van het koolstofatoom waarvan de dubbele binding uitgaat. De aanduiding *cis*-$\Delta^9$ betekent dus dat er een *cis*-dubbele binding aanwezig is tussen de koolstofatomen 9 en 10. Triviale namen, afgeleid van de natuurlijke oorsprong van het vet, worden veel gebruikt voor de vetzuren. In tabel 14.1 zijn een aantal veel voorkomende vetzuren opgenomen en in tabel 14.2 is de vetzuursamenstelling van een aantal veel voorkomende oliën en vetten weergegeven.

## 14.4 De onverzadigdheid van oliën en vetten

Triglyceriden met een hoog gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren hebben een lager smeltpunt dan triglyceriden die uitsluitend bestaan uit verzadigde vetzuren. Dit komt omdat de aanwezigheid van een dubbele binding in de alkylketen door zijn *cis*-geometrie een compacte rangschikking van de alkylketens belemmert, waardoor de Van der Waals-interactie tussen de alkylketens kleiner is (fig. 14.1).

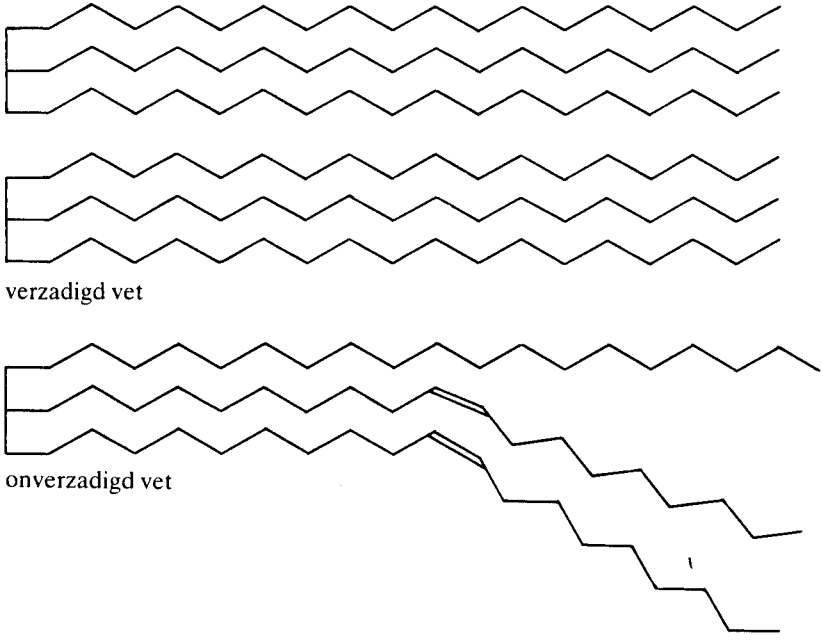



Fig. 14.1. Rangschikking van de alkylketens in een verzadigd vet en in een onverzadigd vet.

Oliën hebben een hoog gehalte aan onverzadigde vetzuren (zie tabel 14.2). Vissen in de Poolzeeën bevatten in verhouding tot veel andere vissen een hoog gehalte aan onverzadigde vetzuren. Daarmee wordt voorkomen dat bij lage temperatuur het lichaamsvet te hard wordt.

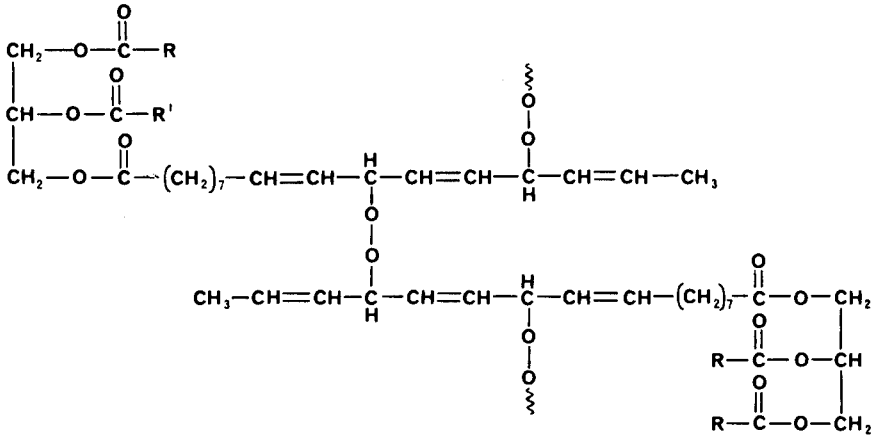
In de afgelopen jaren is er veel gepubliceerd over vet eten, meervoudig onverzadigde vetzuren in het dieet en het belang van bepaalde zgn. 'essentiële' vetzuren in het voedsel. Ondanks veel research zijn alle facetten van de werking van vetzuren in biologische systemen nog niet doorgrond. Vet is van belang voor mens en dier om energie te kunnen leveren voor te verrichten arbeid. Een volkomen vetvrij dieet is dan ook niet gezond. Bij ratten die absoluut vetvrij voedsel kregen, werd de huid schilferig, vervolgens viel het haar uit en daarna trad de dood in. Wanneer linolzuur of andere meervoudig onverzadigde vetzuren aan het voedsel werden toegevoegd ontstond dit ziektebeeld niet. Deze vetzuren zijn 'essentiële' vetzuren die onmisbaar zijn voor zoogdieren. Zoogdieren zijn namelijk niet, zoals planten, in staat om verzadigde vetzuren om te zetten in de (meervoudig) onverzadigde vetzuren. Daarom is aanvulling door consumptie van plantaardige oliën noodzakelijk.

Hydrogenering van plantaardige oliën vermindert de graad van onverzadiging van de vetzuren en daardoor stijgt het smeltpunt van de betreffende olie. De hydrogenering kan zo geregeld worden dat de olie omgezet wordt in een vet dat over een vrij groot temperatuurgebied een half vaste (smeerbare) aggregatietoestand heeft. Dit proces noemt men het harden van oliën en vetten. De geharde oliën en vetten worden als margarine gebruikt voor bakken en braden, en als vervanging van roomboter. Omdat roomboter vitamine A en D bevat, dienen deze vitamines volgens de warenwet ook aan margarine te worden toegevoegd. Ook het watergehalte in roomboter en margarine is aan normen gebonden en mag in beide produkten hoogstens 10% (w/w) bedragen. Halvarine, een margarine die door een speciaal emulgatieproces meer water bevat, moet minstens een watergehalte van 50% (w/w) bezitten.

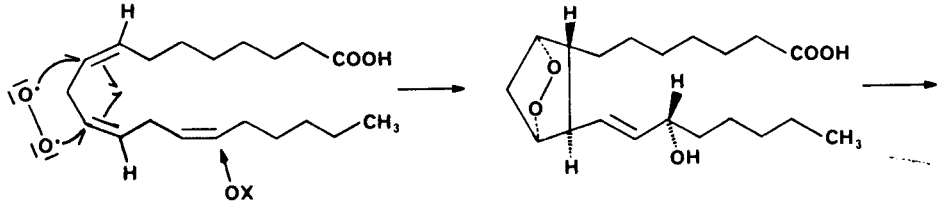
## 14.5 Oxidatie van oliën en vetten

Meervoudig onverzadigde triglyceriden worden toegepast in verven en vernissen omdat ze onder invloed van zuurstof uit de lucht verharden tot een beschermende laag. Lijnzaadolie (lijnolie) is in deze middelen een veel gebruikte component omdat het goedkoop en zeer effectief is. Dit laatste is een gevolg van het hoge gehalte aan linoleenzuur dat door de aanwezigheid van drie onverzadigde bindingen een groot aantal reactieve allylplaatsen heeft. Op deze allylplaatsen kan met zuurstof een radicaalreactie optreden, waardoor verknoping van de vetzuurketens ontstaat (zie voor het mechanisme van deze radicaalreactie § 3.11).

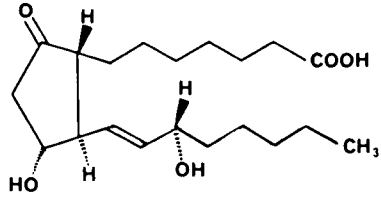
De ketens R en R′ bevatten meestal ook één of meer dubbele bindingen, zodat ook daar allylplaatsen aanwezig zijn die kunnen reageren. Door de vele peroxidebindingen ontstaat op deze wijze een stevig polymeernetwerk dat dienst kan doen als een beschermende laag op gevoelige oppervlakken.



Een speciale groep verbindingen die afgeleid zijn van vetzuren vormen de prostaglandines. De biosynthese van deze verbindingen verloopt via een bijzonder type oxidatiereactie van meervoudig onverzadigde vetzuren, waarbij de vetzuurketen cycliseert. De volledige functie van de prostaglandines is nog niet duidelijk, maar bekend is al wel dat vertegenwoordigers van deze groep een rol spelen bij een aantal belangrijke fysiologische processen, zoals de regulatie van de bloeddruk, de contractie van de zachte spieren, de bloedstolling en de regeling van de vruchtbaarheid.



homo-γ-linoleenzuur



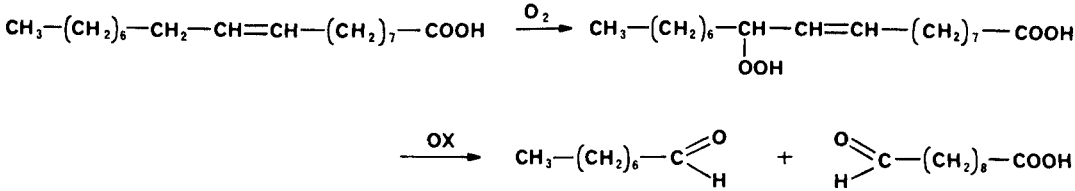
prostaglandine $E_1$ ($PGE_1$)

## 14.6 Hydrolyse van oliën en vetten – Ranzigheid

Hydrolyse van oliën en vetten is van grote betekenis in verband met de houdbaarheid van voedsel dat olie of vet bevat. De hydrolyse wordt gekatalyseerd door enzymen (lipases) of door bacteriën die bijvoorbeeld tijdens industriële bewerkingen in het voedsel terecht komen. Naast deze enzymen is natuurlijk ook water nodig voor de hydrolyse, maar dat is in het voedsel zelf

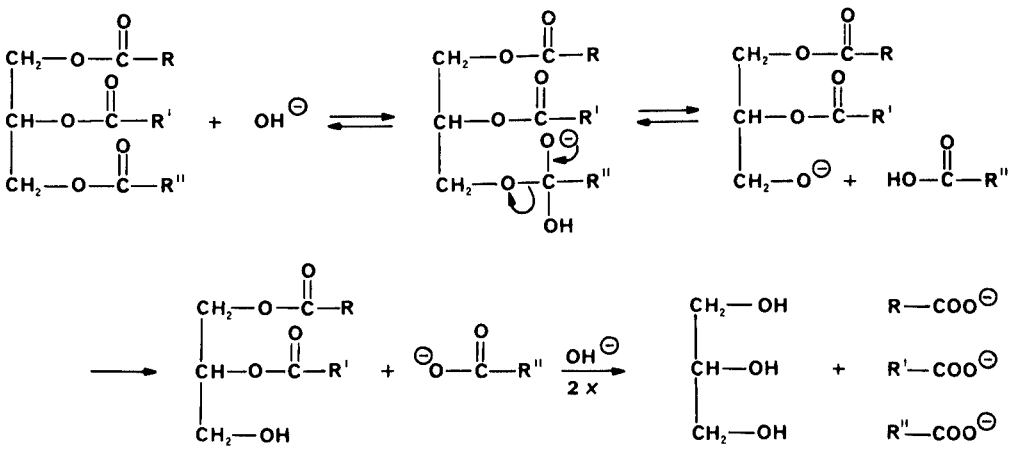
meestal wel aanwezig. Bij de hydrolyse van oliën of vetten komen de vetzuren vrij. Dit is vooral hinderlijk bij vetten die vetzuren bevatten met korte ketens zoals boter- en cocosvet. Deze lagere vetzuren (carbonzuren met 4, 6 of 8 koolstofatomen) zijn tamelijk vluchtig en hebben een onaangename, ranzige geur, waardoor bij hydrolyse de kwaliteit van het voedsel sterk achteruit gaat.

Naast hydrolyse kan ook *oxidatieve afbraak* van met name onverzadigde vetzuren de oorzaak zijn van het ranzig worden van boter of vet. Door luchtoxidatie worden op de allylplaatsen hydroperoxiden gevormd die verder reageren waarbij de alkylketen gesplitst wordt in kleinere fragmenten.



Daarbij worden mengsels van aldehyden, ketonen, carbonzuren en ketocarbonzuren gevormd die een zeer onaangename geur verspreiden. In natuurlijke produkten worden deze oxidatiereacties vertraagd door de aanwezigheid van natuurlijke anti-oxidantia, zoals vitamine E en vitamine C. Deze kunnen eventueel ook aan voedingsmiddelen worden toegevoegd. Verder kan oxidatie bestreden worden door voedingsmiddelen die onverzadigde vetten bevatten, luchtdicht en in het donker te bewaren.

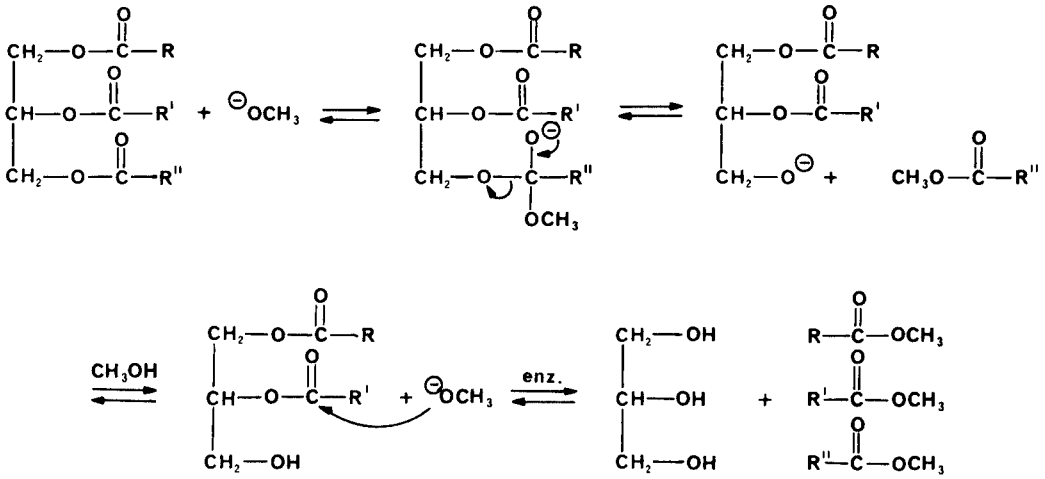
Glyceriden kunnen verzeept worden met natrium- of kaliumhydroxide tot glycerol en vetzure zouten (zepen, zie § 14.11). Deze basegekatalyseerde hydrolysereactie is reeds beschreven voor eenvoudige esters in § 13.4.3. In onderstaand reactieschema is het mechanisme voor één van de estergroepen van een triglyceride opnieuw uitgeschreven.



Ook onder invloed van zuur kan een vet gehydrolyseerd worden. Hierbij ontstaan glycerol en de vrije vetzuren (zie voor het mechanisme § 12.5).

## 14.7 Omestering van oliën en vetten

Glyceriden kunnen onder invloed van zuur of base met methanol of ethanol omgeësterd worden, waarbij naast glycerol de methyl- of ethylesters van de vetzuren ontstaan. Dit proces verloopt volgens het algemene mechanisme voor een zuur- of base-gekatalyseerde omestering (zie § 13.4.4). Het base-gekatalyseerde reactiemechanisme is hier voor één estergroep opnieuw uitgeschreven.




De gevormde methylesters van de afzonderlijke vetzuren zijn veel vluchtiger dan het triglyceride zelf. Door deze grotere vluchtigheid zijn deze esters toegankelijk voor gaschromatografische analyse, zodat met behulp van deze methode de vetzuursamenstelling van een olie of vet bepaald kan worden (zie § 14.8).

## 14.8 Analyse van oliën en vetten

Bij analyse van oliën en vetten wordt gebruik gemaakt van de aanwezigheid van de dubbele bindingen en de estergroepen in het molecuul.

De mate van onverzadigheid van een olie of een vet wordt uitgedrukt in het joodgetal. Dit is het aantal grammen jodium dat geaddeerd kan worden aan 100 gram olie of vet.

Voor 100 gram vet is nodig:

$$\frac{100}{M} \times n \text{ mol } I_2$$

$M$ = molecuulmassa van het vet,
$n$ = aantal dubbele bindingen.

Het aantal grammen $I_2$ nodig voor 100 gram vet is dan:

$$JG = \frac{253{,}8 \times n \times 100}{M} = 25380 \times \frac{n}{M} \quad \text{(Molecuulmassa } I_2 = 253{,}8)$$

Daarnaast wordt ook veel gebruik gemaakt van het 'verzepingsgetal'. Dit is het getal dat aangeeft hoeveel mg KOH nodig is om 1 gram vet te verzepen. Het verzepingsgetal is een maat voor de molecuulmassa van het vet en daarmee voor de gemiddelde lengte van de vetzuurketens in het vet. Hoe groter de molecuulmassa is, des te minder mol bevat 1 gram vet en des te kleiner is het verzepingsgetal.

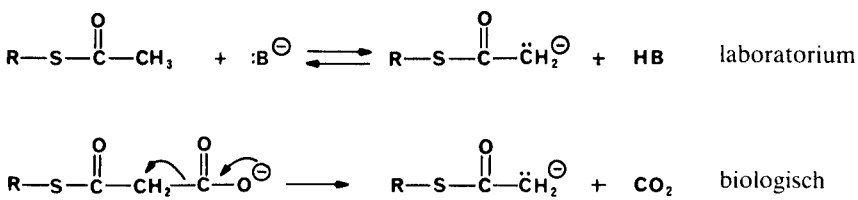
Verschillende charges olie of vet kunnen met behulp van het joodgetal en het verzepingsgetal worden vergeleken. Deze getallen geven echter geen informatie over de exacte chemische samenstelling van de oliën of vetten. Voor de kwantitatieve analyse maakt men gebruik van gas-vloeistofchromatografie (GLC). Om het vet voor deze methode geschikt te maken wordt eerst het triglyceride, waaruit de olie of het vet bestaat, omgezet in glycerol en de methylester van de vetzuren. De methylesters zijn vluchtiger dan de triglyceriden waardoor GLC-analyse mogelijk wordt. Een gaschromatogram laat de pieken van de verschillende vetzure methylesters zien. Door nauwkeurige bepaling van de plaats van de pieken in het chromatogram en berekening van de oppervlakten van deze pieken kan de vetzuursamenstelling worden berekend.

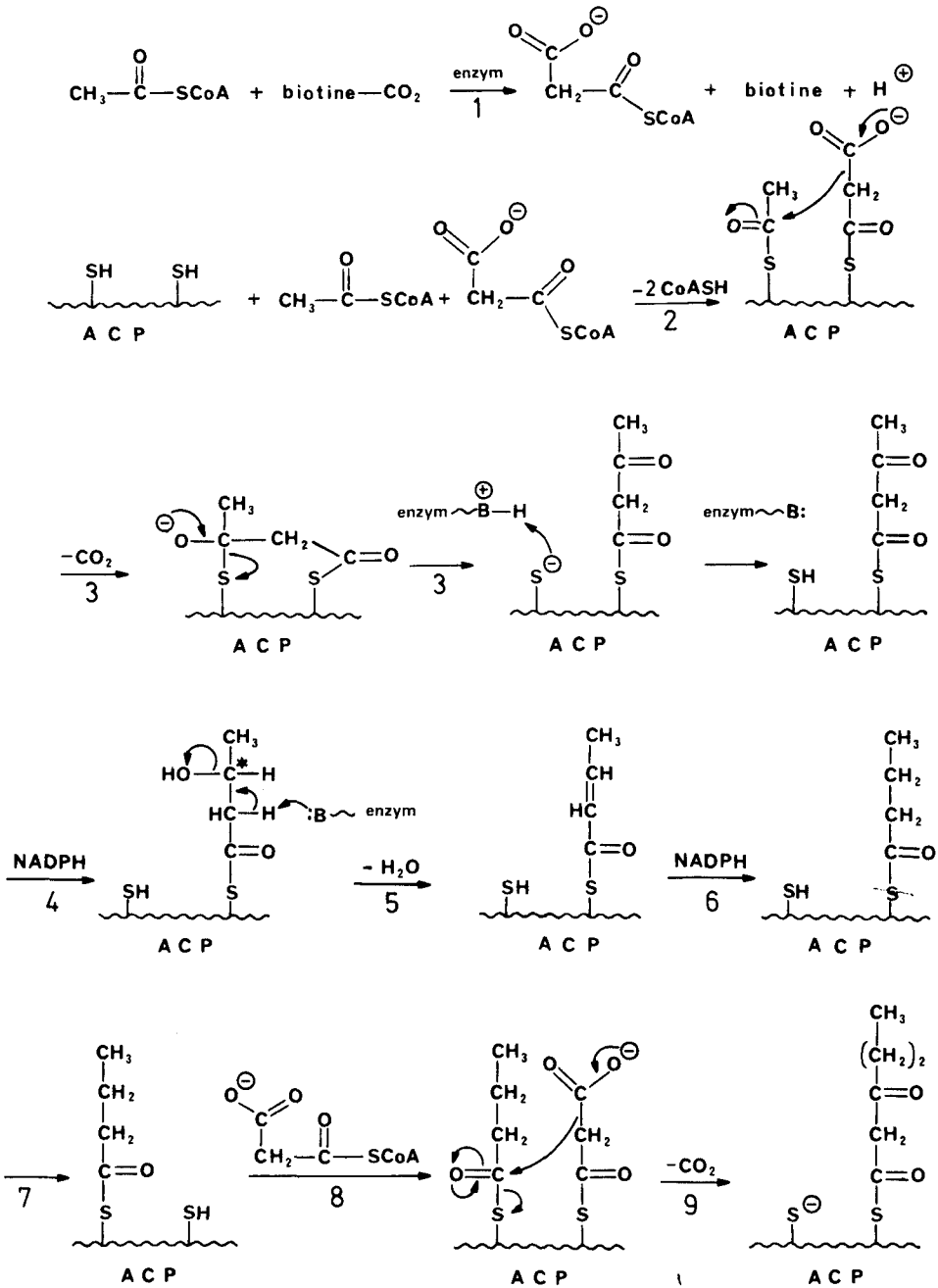
## 14.9 Biosynthese van vetzuren

De biosynthese van vetzuren is een middel voor een organisme om energie op te slaan en dient tevens om de bouwstenen voor de celmembranen te produceren.

De biosynthese van vetzuren vindt plaats op cytoplasma-membranen in het endoplasmatisch reticulum. Vetzuren worden opgebouwd uit acetyleenheden, die tijdens de biosynthese als thioëster overgedragen worden op een syntheseëiwit (ACP, Acyl Carrier Proteïn). Tijdens elke cyclus van de biosynthese wordt één acetylgroep aan een vetzuurketen gekoppeld door middel van een reactie die sterk verwant is aan de Claisencondensatie (zie § 13.4.8).

Voordat een azijnzure thioëster een Claisen-typecondensatie kan geven, moet deze eerst omgezet worden in een enolaatanion. De methode die hiervoor in het laboratorium toegepast wordt is de abstractie van een proton in een sterk basisch milieu. De biosynthese van vetzuren verloopt echter in neutraal milieu en daarom kan de abstractie van een proton door een sterke base hier niet optreden. Dit wordt door de natuur opgelost door het benodigde enolaatanion in situ te genereren door decarboxylatie van het malonaatanion. De negatieve lading zit dus vóór de condensatiereactie geparkeerd op een veel minder basisch carboxylaatanion.






De biosynthese van een vetzuurketen.

Als eerste stap in de biosynthese van vetzuren wordt daarom in het acetylcoënzym A een carboxylgroep aangebracht door een carboxylase-enzym dat daarvoor gebruik maakt van het coënzym biotine (*stap 1*). Het gevormde malonylcoënzym A en een tweede molecuul acetylcoënzym A worden daarna via een omestering overgedragen op twee thiolgroepen van het syntheseëiwit ACP (*stap 2*).

De acetylgroep waarop de nucleofiele aanval moet plaatsvinden en de malonylgroep waaruit het nucleofiele enolaatanion gevormd moet worden, zitten nu zodanig in elkaars nabijheid, dat er goed een condensatiereactie kan plaatsvinden onder afsplitsing van kooldioxide (*stap 3*). In een volgende stap wordt de $\beta$-ketoacylgroep gereduceerd tot een $\beta$-hydroxyacylgroep, waarbij het gevormde asymmetrische koolstofatoom de *R*-configuratie krijgt (*stap 4*).

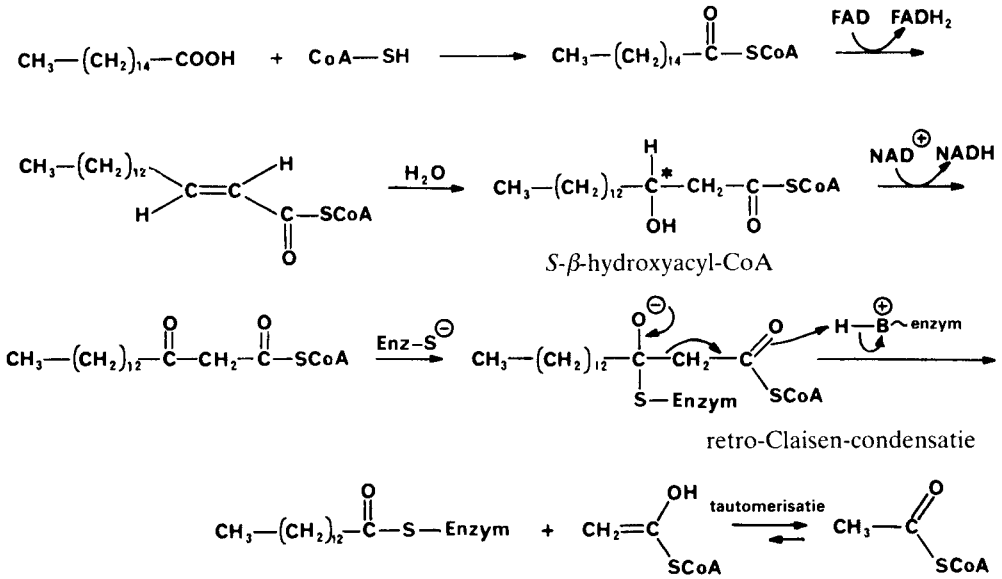
Dehydratering geeft vervolgens een *trans*-dubbele binding (*stap 5*), die door NADPH verder gereduceerd wordt tot een verzadigde keten (*stap 6*). Al deze reactiestappen verlopen enzym-gekatalyseerd. Daarna kan in een volgende cyclus een nieuwe acetyleenheid in de keten worden ingebouwd. Hiervoor moet eerst de butyrylgroep die na de stappen 4, 5 en 6 is gevormd, omgeësterd worden op de andere thiolgroep (*stap 7*), waarna op de vrijgekomen thiolgroep opnieuw een malonylgroep kan worden overgedragen (*stap 8*), en een volgende Claisen-typecondensatie kan plaatsvinden (*stap 9*).

Na reductie van de ketogroep, dehydratatie en reductie van de dubbele binding is een carbonzuurrest met zes koolstofatomen gevormd. Deze wordt weer omgeësterd op de andere thiolgroep waarna het proces opnieuw kan beginnen.

Bij elke reactiecyclus worden op deze wijze dus steeds twee koolstofatomen aan het vetzuur toegevoegd. Dit kan gemiddeld acht of negen cycli doorgaan waarna resp. het palmitaat of stearaat van het syntheseëiwit verwijderd wordt. Na de synthese kan verestering met glycerol plaatsvinden of kan het vetzuur omgezet worden in andere produkten.

## 14.10 Afbraak van vetzuren

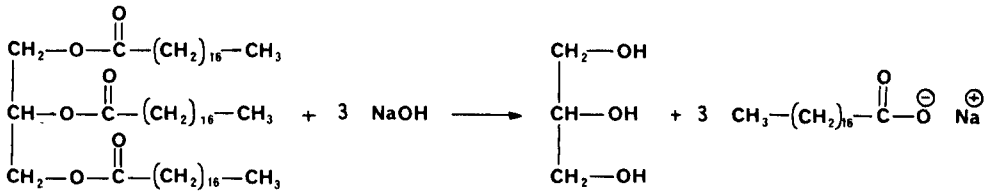
De in vetzuren opgeslagen energie kan weer gemobiliseerd worden door afbraak van het vetzuur tot acetyl-CoA, dat in de citroenzuurcyclus verder verbrand kan worden tot kooldioxide. De afbraak van vetzuren verloopt in grote lijnen volgens een proces dat omgekeerd is aan de synthese van vetzuren. Biochemisch gezien zijn er echter een aantal kenmerkende verschillen. De afbraak vindt plaats in de mitochondriën en de vetzuren die afgebroken worden zijn veresterd met coënzym A en niet met ACP. Voor de afbraakreacties worden andere coënzymen gebruikt en het intermediaire $\beta$-hydroxyacylderivaat heeft hier de *S*-configuratie. De laatste stap van een cyclus in de afbraakreactie is een retro-Claisen-condensatie, waarbij een acetyl-CoA-fragment afsplitst. De met twee koolstofatomen verkorte thioëster wordt weer omgeësterd met coënzym A en via eenzelfde serie reacties wordt daarna een volgende acetyl-CoA-molecuul afgesplitst.




Het is interessant eens na te gaan hoeveel energie de afbraak (verbranding) van één mol palmitinezuur ($C_{16}$) tot $CO_2$ en $H_2O$ kan opleveren. De vorming van de coënzym-A-thioëster uit palmitaat kost één mol ATP. Bij de afbraak van deze palmitinezure thioëster wordt per mol geproduceerd acetyl-CoA steeds één mol NADH en één mol $FADH_2$ gevormd. Via de oxidatieve fosforylering worden daaruit 5 mol ATP gevormd. In totaal wordt dus bij de afbraak van één mol palmitaat 8 mol acetyl-CoA en $8 \times 5 - 1 = 39$ mol ATP gevormd. De oxidatie van elk mol acetyl-CoA in de citroenzuurcyclus levert 12 mol ATP op, zodat volledige verbranding van één mol palmitaat tot $CO_2$ en $H_2O$ in totaal $39 + 8 \times 12 = 135$ mol ATP oplevert. Bij hydrolyse van 1 mol ATP komt 30,5 kJ vrij, dus in totaal wordt bij verbranding van één mol (258 g) palmitaat $135 \times 30{,}5 = 4117$ kJ energie geproduceerd. Dit is bijvoorbeeld voldoende om een lamp van 100 W meer dan 10 uur te laten branden.

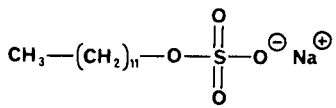
## 14.11 Eigenschappen van zepen en detergentia

**Zepen** zijn natrium-, kalium- of ammoniumzouten van vetzuren. Ze worden bereid door basische hydrolyse van plantaardige of dierlijke oliën en vetten (verzeping, zie § 14.6). De meeste vetzure zouten zijn natriumzouten, die verwerkt worden tot harde zeep. Kaliumzouten houden meer water vast waardoor ze zachter blijven en zachte zepen vormen. De kaliumzouten van de vetzuren zijn beter in water oplosbaar dan de natriumzouten en worden toegepast in sommige vloeibare zepen en in shampoos.

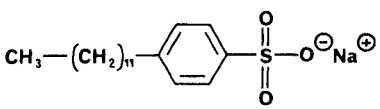



glyceryltristearaat glycerol natriumstearaat

**Detergentia** zijn petrochemische produkten die qua structuur veel overeenkomst vertonen met de zepen: beide bevatten een lange apolaire alkylketen en een polaire, meestal geladen eindgroep. Vaak zijn detergentia zouten van organische zwavelzuurderivaten.




natriumdodecylsulfaat
natriumlaurylsulfaat




natriumdodecylbenzeensulfonaat

Zepen en detergentia vertonen een bijzonder gedrag in water. Wanneer ze in water worden opgelost dan blijven deze verbindingen boven een bepaalde concentratie niet langer als afzonderlijke moleculen in oplossing maar vormen aggregaten van 25-100 moleculen, *micellen* genaamd (fig. 14.2). De oorzaak

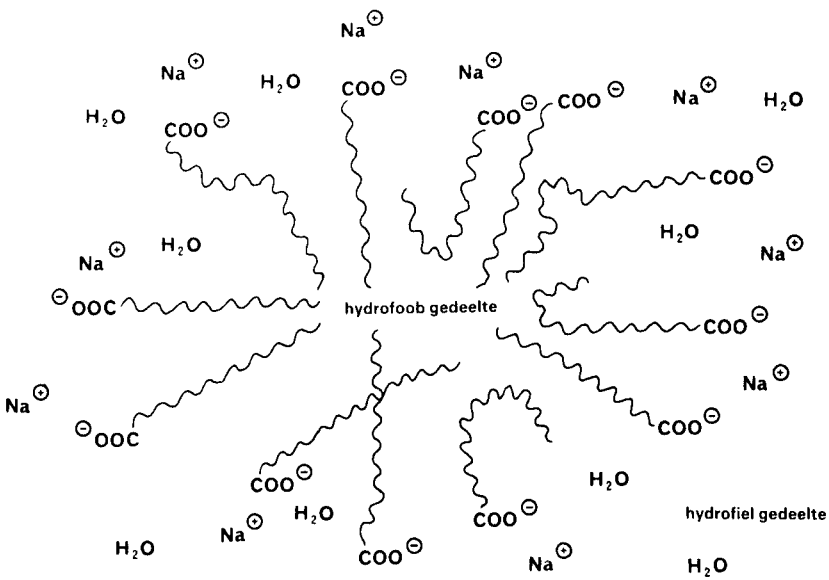



Fig. 14.2. Schematische weergave van een micel.

van de micelvorming is dat de hydrofobe (= watervrezende) alkylketens dicht tegen elkaar gaan liggen om zodoende het contact met het omringende water zo gering mogelijk te maken. De micellen vormen zich zodanig dat de buitenlaag bestaat uit de hydrofiele (= waterminnende), meestal geladen kopgroepen van de ketens en dat de apolaire ketens in het binnenste gedeelte van het micel zitten. De hydrofiele buitenkant zorgt ervoor dat het micel goed oplosbaar blijft in water. De drijvende kracht achter de vorming van micellen in water is de *hydrofobe interactie* tussen de alkylketens. Hydrofobe interactie is een entropisch gunstig proces dat veroorzaakt wordt door het *afnemen* van de *hydrofobe hydratatie* om de alkylketens en zorgt samen met de Van der Waals-aantrekking tussen de ketens voor een afname van de vrije energie.

Hydrofobe hydratatie van alkylketens wordt veroorzaakt door de bijzondere eigenschappen van water. Wanneer een apolair molecuul in water wordt gebracht, dan zullen de omringende watermoleculen een meer geordende structuur aannemen door sterkere waterstofbrugvorming met naburige watermoleculen. (De structuur rond het apolaire deeltje wordt 'ijsachtig', zie fig. 14.3). Door de sterkere ordening van de watermoleculen rond het apolaire deeltje zullen de watermoleculen daar een geringere bewegingsvrijheid hebben en daardoor zal de entropie van het systeem afnemen. Wanneer nu twee apolaire ketens tegen elkaar gaan liggen, dan zal een deel van de hydrofobe hydratatiemantel rond deze ketens verdwijnen en een gedeelte van de watermoleculen zal hiermee dus zijn grotere bewegingsvrijheid terugkrijgen. Dit heeft tot gevolg dat de entropie in de oplossing zal toenemen. Deze toename in entropie is voordelig en is naast de gunstige Van der Waals-interactie tussen de alkylketens de drijvende kracht achter het associëren van apolaire ketens in waterig milieu.

De reinigende werking van zepen en detergentia berust op de aanwezigheid van zowel een hydrofoob als een hydrofiel gedeelte in deze moleculen. Wanneer een olieachtig of vet deeltje in aanraking komt met een zeepoplossing, dan lost dit deeltje op in het apolaire gedeelte van het micel. Daarna kan het micel met het vuile deeltje weggewassen worden. Zepen en detergentia zijn oppervlakte actief, dat wil zeggen dat hun concentratie relatief groot is aan het grensvlak van een waterige oplossing. De veel gebruikte Engelse term *surfac-*

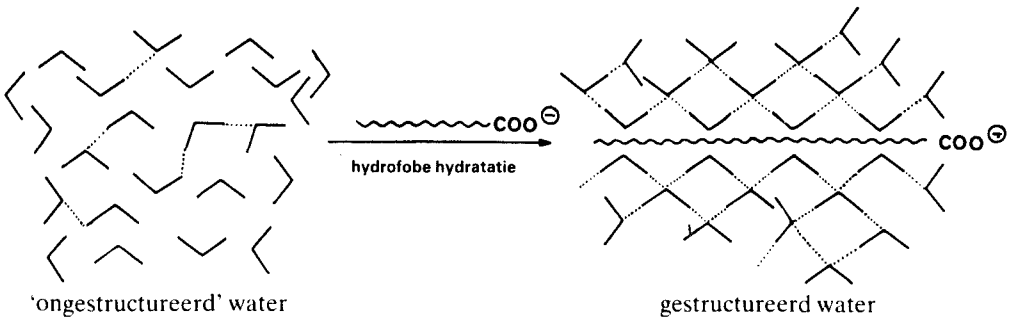
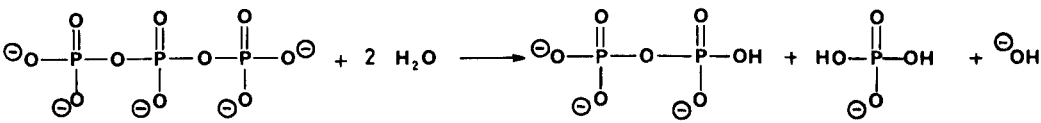



Fig. 14.3. Hydrofobe hydratatie rond een apolaire alkylketen.

*tant* voor dit soort verbindingen is een samentrekking van de woorden *surface active agent*. Door de aanwezigheid van apolaire ketens aan het grensvlak wordt de oppervlaktespanning van het water verlaagd en daardoor kan het water gemakkelijker binnendringen in de kleine tussenruimten van het te reinigen vezelmateriaal (zoals textiel). De polaire vuildeeltjes worden door het binnendringende water gemakkelijk weggewassen en de apolaire vuildeeltjes die meestal aan de textielvezel geadsorbeerd zitten, worden verdrongen door de concurrerende interactie van de apolaire alkylketens van het zeep- of detergentmolecuul. Deze zullen de vuildeeltjes naar de waterfase verdringen, waar ze door een micel worden opgenomen. De polaire kopgroepen aan de buitenkant van de micellen zorgen er voor dat de opgenomen vuildeeltjes in oplossing blijven en met het water weggespoeld kunnen worden.

Het grootste nadeel bij het gebruik van zepen als reinigingsmiddel is de vorming van onoplosbare neerslagen met calcium- en magnesiumionen. Het vlokkig grijze neerslag slaat neer op de textielvezel en dit is niet alleen minder wenselijk vanuit esthetisch oogpunt maar ook zijn daardoor grotere hoeveelheden zeep nodig. Als gevolg hiervan is de reinigende functie van zepen tegenwoordig voor een belangrijk gedeelte overgenomen door detergentia. Het voornaamste voordeel van detergentia is dat ze niet neerslaan in hard water. Toch daalt ook hun reinigende werking aanzienlijk bij aanwezigheid van calcium- en magnesiumionen in het water, zodat het toch nog nodig is om zgn. 'builders' (gewoonlijk polyfosfaten) toe te voegen. Wanneer een wasmiddel met deze polyfosfaten opgelost wordt, dan hydrolyseren de polyfosfaten in water.



tripolyfosfaat, een 'builder'

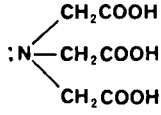
De pyro- of orthofosfaten die hierbij ontstaan vormen chelaten (complexen) met de metaalionen in oplossing en voorkomen zo dat deze ionen neerslaan, en er bijvoorbeeld kalkvlekken achterblijven op bestek en serviesgoed na het af-

Tabel 14.3. Voorbeeld van de samenstelling van een synthetische waspoeder (in gewichtsprocenten).

| | |
|---|---|
| Natrium alkylbenzeensulfonaat, $R\text{-}C_6H_4\text{-}SO_3^-Na^+$ (detergens) | 18 |
| Natriumtripolyfosfaat (builder) | 50 |
| Anticorrosiestoffen | 6 |
| Schuimstimulator | 3 |
| Component om stuiven tegen te gaan | 3 |
| Optische witmaker | 0,3 |
| Water en anorganische vulmiddelen | 19,7 |
| | 100,0 |

wassen. Bovendien wordt bij hydrolyse van de polyfosfaten de oplossing basischer, waardoor er een betere emulsievorming van vetten optreedt. Vaak zijn in een synthetisch wasmiddel aanzienlijke hoeveelheden polyfosfaten nodig. De samenstelling van een doorsnee synthetisch waspoeder is gegeven in tabel 14.3.

Het grote nadeel van het gebruik van dergelijke grote hoeveelheden fosfaten in wasmiddelen is dat deze fosfaten rechtstreeks in het milieu terecht komen en een sterke toename van de algengroei in het oppervlaktewater veroorzaken (eutrofiëring). Daardoor wordt teveel zuurstof uit het water gebruikt en kunnen vele andere levensvormen in het zuurstofarme water niet meer gedijen. Dit heeft tot gevolg dat anaërobe processen sterk worden bevorderd, wat op den duur leidt tot algehele sterfte. Door de nadelen die het vele gebruik van polyfosfaten in wasmiddelen met zich meebrengt is er tegenwoordig veel belangstelling voor verbindingen die de polyfosfaten kunnen vervangen. Een verbinding die goede complexerende eigenschappen heeft en een commercieel haalbaar alternatief biedt is NTA (nitrilotriazijnzuur), in Nederland in produktie genomen door DSM.



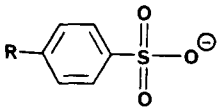

nitrilotriazijnzuur

## 14.12 Bereiding van zepen

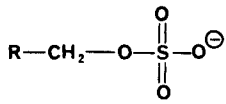
Een van de oudste bereidingswijzen van zeep is het koken van reuzel met soda. In de industrie wordt zeep gemaakt door gesmolten vet (zoals glycerytristearaat) te verhitten met een geringe overmaat natriumhydroxide. Nadat de verzeping volledig is wordt de oplossing afgekoeld en wordt er een anorganisch zout zoals natriumchloride toegevoegd, waardoor de zeep als een dikke brij neerslaat. De waterlaag wordt afgegoten en hieruit wordt het glycerol gewonnen door vacuümdestillatie. De ruwe zeep, welke nog zout, loog en resten glycerol bevat, wordt daarna gekookt met water en opnieuw neergeslagen. Na verschillende zuiveringen kan de zeep gebruikt worden als industriezeep (kernzeep). Voor toepassing als huishoudzeep, vloeibare zeep, toiletzeep, medicinale zeep e.d. zijn nog verdere bewerkingen nodig. In meer moderne bereidingsmethoden wordt vet bij verhoogde temperatuur en druk katalytisch gehydrolyseerd tot glycerol en vetzuren. De vetzuren worden daarna met loog, natrium- of kaliumcarbonaat omgezet in zeep. Het zout van stearinezuur, is het voornaamste zout dat vrijkomt bij de verzeping van dierlijk vet. Hydrolyse van olijfolie geeft als voornaamste produkt een zout van oliezuur en hydrolyse van palmolie geeft ongeveer evenveel zouten van oliezuur als van palmitinezuur (zie tabel 14.2). Omdat vetzuren in de natuur voorkomen kan ook door natuurlijke oorzaak bij watervallen en stroomversnellingen enige schuimvorming optreden.

## 14.13 Synthese van detergentia

Het is mogelijk een groot aantal detergentia te synthetiseren door variatie in zowel het polaire als het apolaire gedeelte van het molecuul. Het polaire gedeelte van een detergens kan anionisch, kationisch of neutraal zijn. Is het detergens anionisch dan bestaat het polaire gedeelte vaak uit een benzeensulfonaatgroep; soms worden ook alkylsulfaten gebruikt.

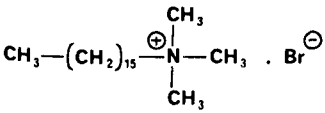


alkylbenzeensulfonaat



alkylsulfaat

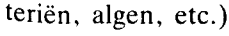
Kationische detergentia hebben meestal een hydrofiele quaternaire ammoniumgroep, bijvoorbeeld cetyltrimethylammoniumbromide (CTAB).



CTAB

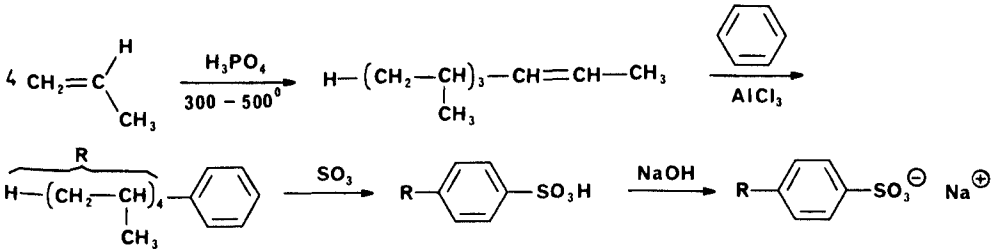
Kationische detergentia hebben doorgaans geen al te beste reinigende eigenschappen, maar het zijn vaak goede germiciden (kiemdoders, tegen bacteriën, algen, etc.). Daarom worden ze o.a. in desinfecterende zepen toegepast.

Neutrale, ongeladen detergentia hebben meerdere hydroxyl- of ethergroepen als hydrofiel gedeelte, bijvoorbeeld:



polyoxyethyleen (6) dodecanol $R = C_{12}H_{25}$, $n = 6$.

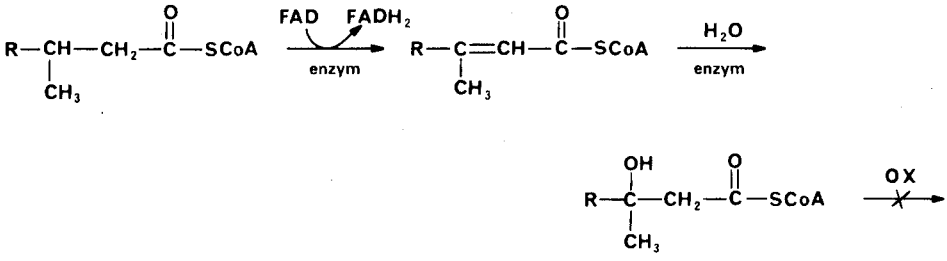
In de jaren vijftig werden de alkylbenzeensulfonaten (ABS) op grote schaal als detergentia toegepast. De verbindingen waren eenvoudig te maken uit propeen en benzeen en goedkoop in gebruik.



(vaak ook isomeren) alkylbenzeensulfonaat (ABS)

Door het grootschalige gebruik van ABS-detergentia kwam al spoedig een belangrijk nadeel van deze verbindingen aan het licht. Vanwege de hoge vertakkingsgraad van de alkylketen konden deze verbindingen niet goed door microorganismen in het milieu worden afgebroken. De afbraak van alkylketens ver-

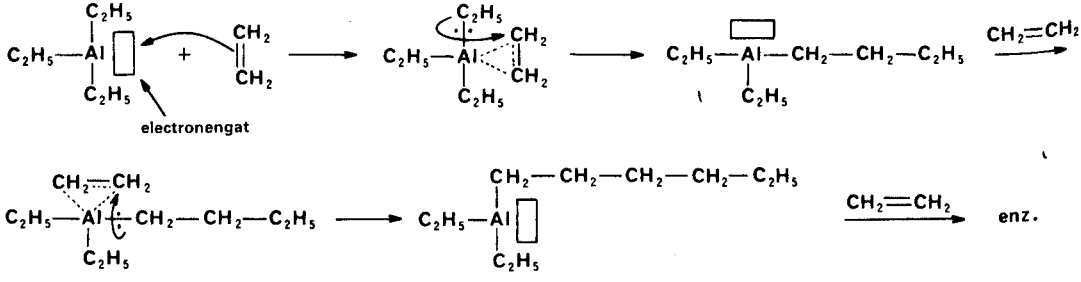
loopt namelijk via het $\beta$-ketodecarboxylatiemechanisme dat reeds behandeld is voor de afbraak van vetzuren (zie § 14.10). Tijdens de afbraak van de vertakte ketens wordt bij de wateradditie aan de dubbele binding een tertiaire alcohol gevormd en deze is in de volgende stap niet door $NAD^+$ te oxideren.



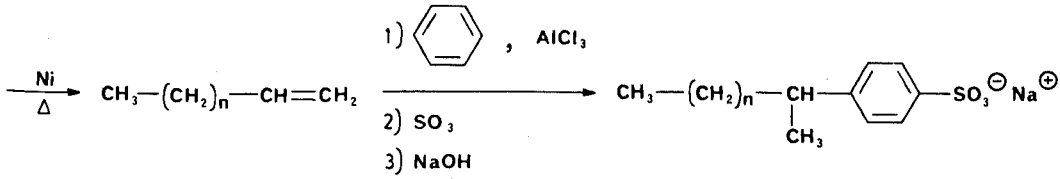

Doordat deze verbindingen niet goed door micro-organismen werden afgebroken, ontstonden aanzienlijke concentraties ABS-detergentia in het grond- en oppervlaktewater. Vanwege het sterke schuimen werd de waterzuivering bijzonder bemoeilijkt. De ABS-detergentia zijn daarom tegenwoordig grotendeels vervangen door de lineaire alkylbenzeen-sulfonaten (LAS), die wel goed biologisch afbreekbaar zijn. De synthese van lineaire alkylketens is echter aanzienlijk lastiger dan de synthese van vertakte ketens. Het is namelijk niet mogelijk om lineaire ketens te synthetiseren volgens de methode die hiervoor beschreven is voor de ABS-detergentia. Bij gebruik van etheen als grondstof zou deze synthese immers via hoogenergetische primaire carbokationen moeten lopen.

Lineaire koolstofketens moeten daarom op een andere wijze verkregen worden. Dit is bijvoorbeeld mogelijk door lineaire koolwaterstofketens te isoleren uit aardoliefracties door middel van speciale filtratietechnieken. Daarbij kan men gebruik maken van zeolieten (silicaten die werken als een moleculaire zeef) of men maakt gebruik van de unieke wijze waarop ureum kristalliseert. Deze stof vormt namelijk pijpvormige kristallen (helix) met binnen in de helix een ruimte waarin een lineaire koolwaterstofketen opgenomen kan worden.

Het is ook mogelijk lineaire koolwaterstofketens te synthetiseren. Daarvoor is het nodig gebruik te maken van speciale katalysatoren zoals $(C_2H_5)_3Al$ of $TiCl_4$. Deze katalysatoren hebben een 'elektronengat' waardoor via een insertiemechanisme hoog energetische primaire carbokationen als intermediair vermeden kunnen worden.



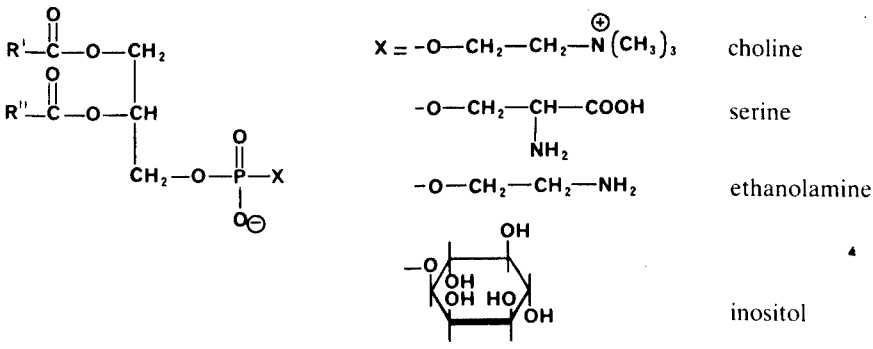
Na afloop van de polymerisatie van etheen kan de keten door verwarmen met nikkel vrijgemaakt worden en kan het lineaire alkeen gebruikt worden voor de synthese van een detergens. De vertakking van slechts één methylgroep dicht bij de benzeenring hindert de biologische afbraak niet.

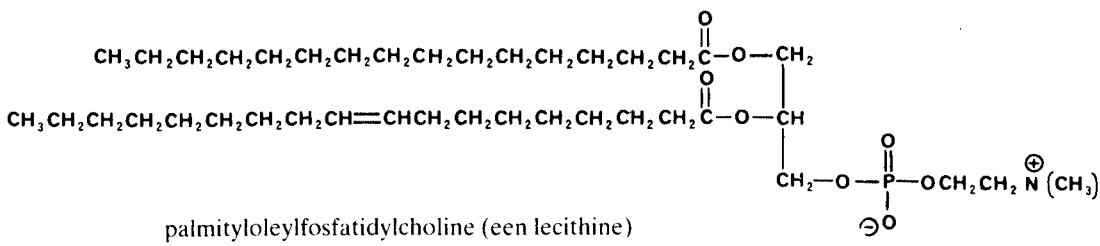



lineair alkylbenzeensulfonaat (LAS)

## 14.14 Fosfolipiden

Fosfolipiden zijn moleculen die een lang apolair vetzuurgedeelte bevatten en een hydrofiel gedeelte dat via een fosfaatester hieraan gebonden is. De bekendste vertegenwoordigers zijn de fosfoglyceriden. Dit zijn lange, bijna staafvormige moleculen, opgebouwd uit twee apolaire vetzuurketens die vrijwel parallel aan elkaar liggen en een polair gedeelte bestaande uit de glycerylfosfaatester waaraan choline, serine, ethanolamine of inositol gebonden is.




palmityloleylfosfatidylcholine (een lecithine)

De cholinederivaten worden lecithines genoemd en zijn betrokken bij de emulsievorming en het transport van vetten. Plantaardige lecithines kunnen gemakkelijk geïsoleerd worden en vinden veel toepassing als emulgatoren in de levensmiddelenindustrie.

**Membranen** van plantaardige en dierlijke cellen bestaan meestal voor 40-50% (w/w) uit fosfoglyceriden en voor 50-60% (w/w) uit eiwitten. Membranen vervullen een belangrijke functie in de cel. In de eerste plaats scheidt een celmembraan de inhoud van de cel van de omgeving daarbuiten. Daarnaast dient het celmembraan als een matrix voor eiwitten die het transport van ionen en polaire moleculen door de celwand regelen. Sommige eiwitten in het membraan werken als pompen die bepaalde moleculen door het membraan transporteren en andere moleculen juist buiten sluiten. Andere membraaneiwitten werken als receptoren die ervoor zorgen dat boodschappen van buiten de cel naar binnen doorgegeven worden. Het polypeptidehormoon insuline regelt bijvoorbeeld de opname van glucose door de cel zonder zelf door het celmembraan te gaan. Het is dus duidelijk dat een celmembraan meer is dan alleen maar een fysische barrière om het binnenste van de cel van de buitenwereld af te sluiten. Een celmembraan is een zeer geordende structuur met een veelheid aan taken die met grote nauwkeurigheid uitgevoerd moeten worden. Hoewel er uitgebreid onderzoek op het gebied van celmembranen gaande is zijn er nog steeds veel aspecten van de membraanstructuur niet volledig opgehelderd.

Zoals vermeld bestaan celmembranen voor een belangrijk gedeelte uit fosfolipiden. Wanneer een fosfolipide in een waterige omgeving komt, dan zullen de apolaire ketens vanwege hun hydrofobe karakter de neiging hebben om te gaan associëren. We hebben dit verschijnsel al gezien bij zeep- en detergensmoleculen, waarbij dan micelvorming optreedt. Ook fosfolipiden kunnen micellen vormen, maar meestal maken ze gebruik van een andere manier om het watercontact van de apolaire ketens zoveel mogelijk te vermijden. Fosfolipiden vormen bij voorkeur een zogenaamde lipidedubbellaag. Een schematische weergave van een lipide dubbellaag is gegeven in figuur 14.4.

Evenals bij de vorming van micellen is de hydrofobe interactie de drijvende kracht achter de vorming van fosfolipidedubbellagen. De Van der Waals-krachten tussen de koolwaterstofketens zorgen voor een dichte pakking van de ketens. In tegenstelling tot de micellen, die een beperkte grootte hebben, kunnen dubbellagen aangroeien tot bijna onbeperkte oppervlakken. Behalve de hydrofobe interactie en de Van der Waals-krachten bestaan er in een lipidedubbellaag ook gunstige elektrostatische interacties en waterstofbruggen tussen de polaire kopgroepen en de omringende watermoleculen. De lipidedubbellaag wordt dus gestabiliseerd door verschillende niet-covalente interacties.

De sterke neiging om de apolaire ketens zoveel mogelijk af te schermen van de waterfase leidt ertoe dat lipidedubbellagen geen gaten vertonen, omdat een gat in de dubbellaag energetisch onvoordelig is. Bovendien zullen lipidedub-

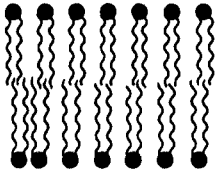


Fig. 14.4. Dubbellaag gevormd door fosfolipiden.

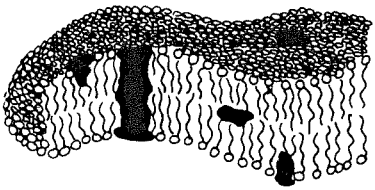


Fig. 14.5. Model van een celmembraan met membraaneiwitten.

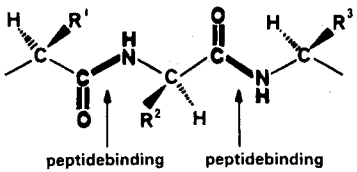
bellagen de neiging hebben een afgesloten systeem te vormen, zodat geen uiteinden blootgesteld worden aan de waterfase. Dit resulteert in de vorming van celruimten. Het meest gangbare model voor de rangschikking van fosfolipiden en eiwitten in celmembranen is weergegeven in figuur 14.5.

In dit model zijn de membraaneiwitten ingebed in de lipidedubbellaag. Sommige eiwitten staan in contact met de buitenste waterfase, andere liggen over de hele dikte van het membraan en weer andere liggen midden in de fosfolipidedubbellaag. De eiwitten verzorgen de processen die via de celmembraanwand uitgevoerd moeten worden, zoals transport, communicatie en energieoverdracht. Afhankelijk van de functie van de cel verschilt het eiwitgehalte van het celmembraan. Myeline, een membraan dat voornamelijk dienst doet als isolatiemateriaal rond bepaalde zenuwvezels, bevat maar weinig eiwit (18% w/w). De membranen van de meeste plasmacellen bevatten daarentegen wel 50% (w/w) eiwit omdat daar veel functies vervuld moeten worden.

# 15 Aminozuren en eiwitten

Eiwitten zijn biopolymeren die essentieel zijn voor elke levende cel. Ze worden ook wel proteïnen genoemd, afgeleid van het Griekse woord proteios, dat eerste betekent. Eiwitten kunnen in tal van verschillende functies voorkomen. In de vorm van huid, haar, kraakbeen, spieren en pezen geven eiwitten bescherming en structuur aan het lichaam. Ook de chemische processen in het lichaam worden voor een belangrijk deel gecontroleerd door eiwitten en wel door middel van enzymen, hormonen en antilichamen. De eiwitten hemoglobine, myoglobine en verschillende lipoproteïnen zorgen voor het transport van zuurstof en andere stoffen in het lichaam.

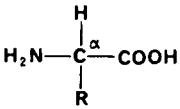
Eiwitten zijn opgebouwd uit *α-aminozuren* die onderling verbonden zijn door amidebindingen. De amidebinding in een eiwit wordt een *peptidebinding* genoemd.




In de volgende paragrafen bespreken we eerst uitvoerig de α-aminozuren die in eiwitten voorkomen, daarna zullen we nader ingaan op de bouw van eiwitten.

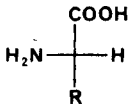
## 15.1 α-Aminozuren

De aminozuren die voorkomen in eiwitten zijn α-aminozuren. α-Aminozuren bevatten een aminogroep en een carboxylgroep aan hetzelfde koolstofatoom. De algemene formule voor een α-aminozuur is hieronder weergegeven.



De groep R kan sterk variëren en bepaalt de specifieke eigenschappen van elk aminozuur. Behalve voor glycine (R = H) bevatten alle natuurlijke aminozuren een asymmetrisch α-koolstofatoom. Op een enkele uitzondering na worden in de natuur alleen de enantiomeren met de L-configuratie aangetrof-

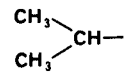
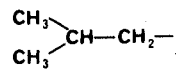
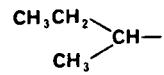
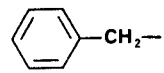
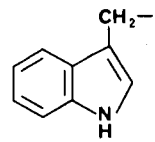
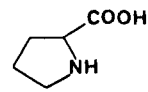
fen, dat wil zeggen, in de projectieformule van het aminozuur, staat de $NH_2$-groep links en het α-H-atoom rechts.



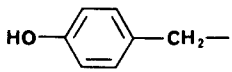
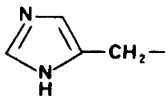

Evenals bij de koolhydraten wordt ook bij de aminozuren de D,L-nomenclatuur nog algemeen toegepast en daarom zal deze ook hier gebruikt worden. Volgens de *R*,*S*-nomenclatuur hebben de natuurlijke α-aminozuren de *S*-configuratie, alleen cysteïne heeft, ten gevolge van een andere prioriteitsvolgorde van de restgroep en de carbonzuurgroep de *R*-configuratie.

Er zijn in totaal 20 verschillende aminozuren die wijd verbreid in eiwitten voorkomen. Deze aminozuren staan vermeld in tabel 15.1. De aminozuursamenstelling en -volgorde van elk eiwit is verschillend en wordt bepaald door de functie die het eiwit heeft.

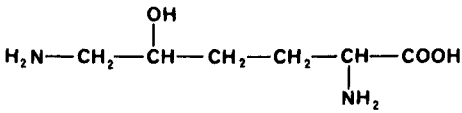
Tabel 15.1. De twintig α-aminozuren ($H_2NCHRCOOH$) die voorkomen in eiwitten.

| Naam | Afkorting | R | Isoëlektrisch punt (pI) |
|---|---|---|---|
| *Apolaire zijketen* | | | |
| Glycine | Gly | H— | 5,97 |
| Alanine | Ala | $CH_3$— | 6,00 |
| Valine | Val |  | 5,96 |
| Leucine | Leu |  | 5,98 |
| Isoleucine | Ile |  | 6,02 |
| Fenylalanine | Phe |  | 5,48 |
| Tryptofaan | Trp |  | 5,89 |
| Proline | Pro |  (gehele structuur) | 6,30 |

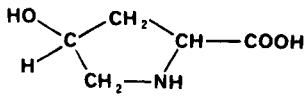
Tabel 15.1. vervolg.

| Naam | Afkorting | R | Isoëlektrisch punt (pI) |
|---|---|---|---|
| *Zijketen met een hydroxylgroep* | | | |
| Serine | Ser | $HO—CH_2—$ | 5,68 |
| Threonine | Thr | $HO—\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{C}H—$ | 5,64 |
| Tyrosine | Tyr |  | 5,66 |
| *Zijketen met een carboxylgroep* | | | |
| Asparaginezuur | Asp | $HOOC—CH_2—$ | 2,77 |
| Glutaminezuur | Glu | $HOOC—(CH_2)_2—$ | 3,22 |
| *Zijketen met een amidegroep* | | | |
| Asparagine | Asn | $H_2N—\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}—CH_2—$ | 5,41 |
| Glutamine | Gln | $H_2N—\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}—(CH_2)_2—$ | 5,65 |
| *Zijketen met een basische groep* | | | |
| Lysine | Lys | $H_2N—(CH_2)_4—$ | 9,74 |
| Histidine | His |  | 7,59 |
| Arginine | Arg | $H_2N\diagdown C(=HN)—\underset{H}{N}—(CH_2)_3—$ | 10,76 |
| *Zijketen met een zwavelbevattende groep* | | | |
| Cysteïne | Cys | $HS—CH_2—$ | 5,07 |
| Methionine | Met | $CH_3—S—(CH_2)_2—$ | 5,74 |

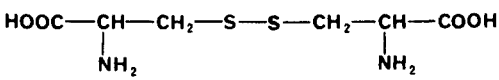
Naast de twintig aminozuren die in tabel 15.1 zijn opgenomen, zijn er nog een aantal die veel beperkter voorkomen. Hydroxylysine en hydroxyproline zijn bijvoorbeeld belangrijke aminozuren in het vezeleiwit collageen, maar worden praktisch nergens anders aangetroffen. Deze aminozuren worden ook niet rechtstreeks in de eiwitketen ingebouwd maar worden gevormd uit proline en lysine nadat de eiwitketen reeds gesynthetiseerd is.

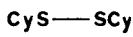



5-hydroxylysine




hydroxyproline

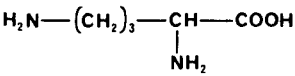


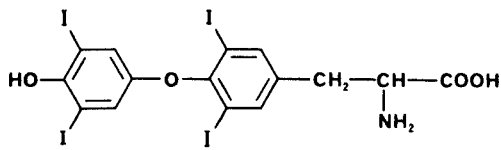

cystine

Een verbinding die nogal vaak wordt aangetroffen in hydrolysemengels van eiwitten is cystine. Cystine is een dimeer van cysteïne, waarbij de thiolgroepen zijn geoxideerd tot een disulfide. Thiolgroepen die in een eiwitketen ruimtelijk dicht bij elkaar liggen kunnen gekoppeld worden tot disulfidebruggen. De vorming van disulfidebruggen is een van de hulpmiddelen waarmee in een eiwit de driedimensionale structuur van de keten wordt vastgelegd.

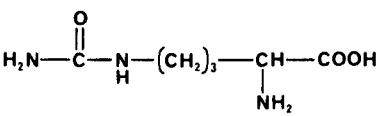
Er zijn ook enkele belangrijke aminozuren die niet in eiwitten worden aangetroffen. Ornithine en citruline komen in het metabolisme voor en dienen om de overmaat $NH_4^+$ om te zetten in ureum. Thyroxine en trijoodthyronine, afgeleid van het aminozuur tyrosine, zijn hormonen die voorkomen in de schildklier. Hoewel de exacte werking van deze jodiumhoudende hormonen niet bekend is weten we dat ze een belangrijke rol spelen in de regeling van de celstofwisseling.



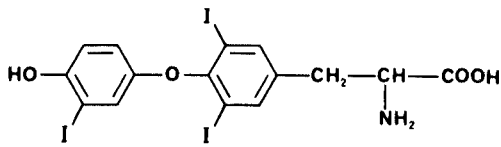

ornithine




thyroxine
(tetrajoodthyronine)




citruline




tri-joodthyronine

## 15.2 Essentiële aminozuren

Alle levende wezens zijn in staat aminozuren te synthetiseren. De meeste kunnen echter niet alle aminozuren maken die ze nodig hebben. Van de 20 aminozuren die de mens nodig heeft voor de opbouw van eiwitten kunnen we er ongeveer 10 zelf in voldoende hoeveelheid maken uit koolhydraten, vetten en een stikstofbron. De aminozuren die we zelf niet kunnen maken, moeten via het voedsel opgenomen worden en worden daarom *essentiële aminozuren* genoemd. Voor volwassenen zijn acht aminozuren essentieel in het voedsel. Tabel 15.2 geeft de minimale hoeveelheden van deze aminozuren die dagelijks moeten worden opgenomen. Ook arginine en histidine zijn aminozuren die essentieel kunnen zijn, met name in perioden van snelle groei.

Sommige afwijkingen in het metabolisme kunnen ook andere aminozuren essentieel maken. Tyrosine bijvoorbeeld wordt in het metabolisme gemaakt uit fenylalanine. Lijders aan fenylketonurie (PKU, imbecillitas pyruvica) kunnen dit echter niet en voor hen is de aanwezigheid van voldoende tyrosine in het dieet een essentiële voorwaarde. Een tekort aan tyrosine kan zwakzinnigheid veroorzaken; bij vroegtijdige ontdekking van PKU kan voldoende tyrosine in het dieet zwakzinnigheid voorkomen ('hielprik' bij babies).

Iedereen die per dag 40-60 g eiwitten eet in de vorm van vlees, vis, melk, kaas of eieren krijgt voldoende essentiële aminozuren binnen. De voedseleiwitten worden in het lichaam eerst volledig gehydrolyseerd tot de vrije aminozuren, waarna deze gebruikt worden voor de synthese van eigen eiwitten. Bij zo'n eiwitsynthese moeten alle vereiste aminozuren gelijktijdig aanwezig zijn. Ontbreekt er één aminozuur, dan kan het eiwit niet gesynthetiseerd worden. Als een essentieel aminozuur meer dan enkele uren afwezig is begint het lichaam eigen eiwitten af te breken om de ontbrekende essentiële aminozuren aan te vullen.

Eiwitten afkomstig uit planten variëren sterk in aminozuursamenstelling. In de meeste plantaardige eiwitten ontbreken wel een of meer essentiële aminozuren. Deze incomplete eiwitten hebben daardoor slechts een beperkte voedingswaarde. Gelukkig ontbreken niet steeds dezelfde essentiële aminozuren

Tabel 15.2 Minimale hoeveelheid van de essentiële aminozuren die dagelijks via het voedsel opgenomen moet worden.

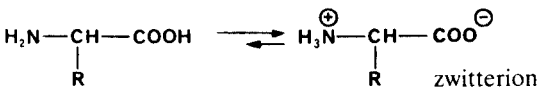
| Essentiële aminozuren | Man (g) | Vrouw (g) | Kind (mg/kg) |
|---|---|---|---|
| Fenylalanine | 1,40 | 1,12 | 90 |
| Leucine | 1,10 | 0,62 | 150 |
| Methionine | 1,01 | 0,55 | 45 |
| Valine | 0,80 | 0,65 | 105 |
| Lysine | 0,80 | 0,50 | 103 |
| Isoleucine | 0,70 | 0,45 | 126 |
| Threonine | 0,50 | 0,30 | 87 |
| Tryptofaan | 0,25 | 0,16 | 22 |

in de diverse planteëiwitten, zodat een goede dieetsamenstelling de noodzakelijke aminozuren kan leveren. Het meest voorkomend is een tekort aan lysine; o.a. de meeste granen, aardappelen en maïs bevatten te weinig lysine. Het merendeel van de groenten daarentegen bevat voldoende lysine maar vaak is daar weer een tekort aan andere aminozuren. Zo hebben bonen een hoog lysinegehalte maar bevatten weinig van de zwavelhoudende aminozuren cysteïne en methionine, bij tarwe is dit juist omgekeerd. Door gelijkertijd bonen en tarwe te eten is het mogelijk de eiwitopname in het lichaam met 33% op te voeren ten opzichte van de afzonderlijke consumptie van deze voedingsmiddelen.

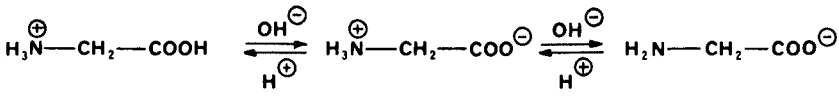
Omdat een belangrijk gedeelte van de wereldbevolking, met name in Azië, Afrika en Latijns Amerika, te arm is om voldoende vlees te eten, is de voorziening van vegetarische diëten met een complete aminozuursamenstelling (complete eiwitten) een eerste vereiste om tot een oplossing van het wereldvoedselprobleem te komen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren door de ontbrekende aminozuren of voedingsmiddelen met een complete eiwitsamenstelling (zoals vismeel) aan het voedsel toe te voegen. Het ontwikkelen van nieuwe planterassen die kunnen voorzien in de noodzakelijke aminozuren (zoals maïs en graansoorten die rijk zijn aan lysine) kan ook een belangrijke bijdrage leveren aan de oplossing van het voedselprobleem.

## 15.3 Zure en basische eigenschappen van $\alpha$-aminozuren

Hoewel een aminozuur meestal wordt weergegeven met de formule die in onderstaand evenwicht links is getekend, is dit in feite geen goede weergave van de werkelijke situatie. Omdat een aminozuur zowel een zure (-COOH) als een basische (-$NH_2$) groep bevat, vindt er binnen het molecuul een zuur-basereactie plaats, waarbij de COOH-groep een proton overdraagt aan de $NH_2$-groep.




Hierdoor ontstaat een deeltje dat zowel een positieve als een negatieve lading bevat: een **zwitterion** (rechts). Een zwitterion draagt netto geen lading en is dus elektrisch neutraal. Doordat de aminozuren ook in de kristalvorm als zwitterion voorkomen hebben aminozuren zoutachtige eigenschappen. Het smeltpunt van de aminozuren is erg hoog, boven de 200 °C, wat wijst op een sterke elektrostatische aantrekking binnen het kristalrooster. Ook in oplossing, bij de fysiologische pH, komen de aminozuren voornamelijk voor als zwitterionen. Bij het toevoegen van zuur aan een aminozuuroplossing worden de -$COO^-$-groepen geprotoneerd en het aminozuur als geheel krijgt dan een positieve lading; het toevoegen van base deprotoneert de -$NH_3^+$-groep en het aminozuur heeft dan netto een negatieve lading. Voor glycine gelden bijvoorbeeld de volgende evenwichten:




| kation | zwitterion | anion |
|---|---|---|
| pH < 2,5 | 2,5 < pH < 9 | pH > 9 |

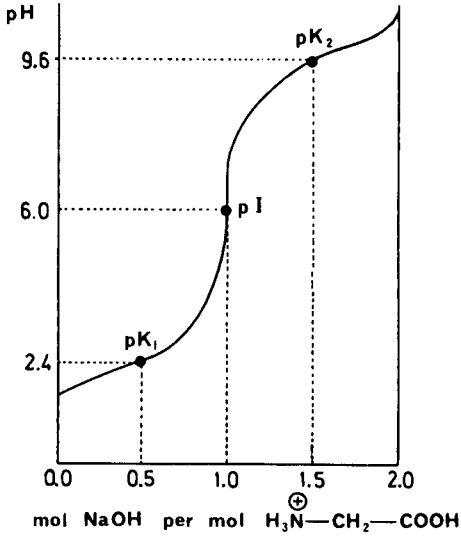



Fig. 15.1. Titratiecurve van glycine met NaOH.

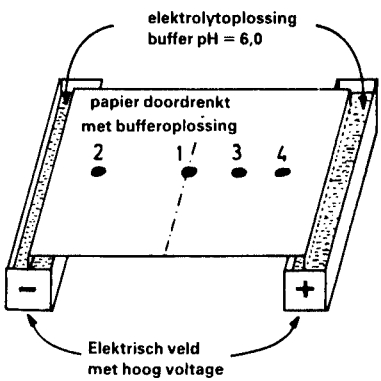
De titratiecurve van glycine heeft de vorm zoals in figuur 15.1 is weergegeven. Wanneer er uitgegaan wordt van één mol volledig geprotoneerd glycine, $H_3N^+$-$CH_2$-COOH, dan is na het toevoegen van een half mol NaOH de helft van de COOH-groepen omgezet in $COO^-$-groepen. De pH waarbij [RCOOH] = [$RCOO^-$] komt overeen met de $pK_1$ van glycine. Bij toevoegen van meer NaOH wordt ook de rest van de COOH-groepen omgezet in $COO^-$-groepen en na toevoeging van 1 mol NaOH is deze omzetting volledig. Toevoegen van nog meer NaOH deprotoneert de $NH_3^+$-groepen. Bij pH = 9,6 is de helft van de $NH_3^+$-groepen gedeprotoneerd en deze pH-waarde komt overeen met de $pK_2$ van glycine. De $pK_a$-waarden van glycine liggen dus bij 2,4 en 9,6. Het deeltje $H_3N^+$-$CH_2$-COOH is een sterker zuur dan azijnzuur ($pK_a \approx 4{,}8$), wat veroorzaakt wordt door het inductief zuigende effect van de positieve $H_3N^+$-groepen.

Speciale aandacht verdient het midden van de titratiecurve. Bij pH = 6,0 is precies één mol NaOH toegevoegd en de nettolading van glycine in oplossing is daar nul, dat wil zeggen dat veruit de meeste moleculen voorkomen in de vorm van het neutrale $H_3N^+$-$CH_2$-$COO^-$, naast zeer weinig $H_3N^+$-$CH_2$-COOH dat in lading precies gecompenseerd wordt door een even grote concentratie $H_2N$-$CH_2$-$COO^-$. De pH waarbij het aminozuur geen nettolading heeft heet

het **isoëlektrisch punt** (i.e.p.). De pI geeft de pH-waarde aan waar dit isoëlektrisch punt bereikt wordt. Voor neutrale aminozuren (de restgroep R bevat geen extra zure of basische groepen) ligt het i.e.p. meestal tussen pH = 5,5-6,5. Bij basische aminozuren ligt het i.e.p. hoger (bijvoorbeeld 9,74 voor lysine) en bij zure aminozuren ligt het lager (bijvoorbeeld 3,22 voor glutaminezuur).

Het isoëlektrisch punt speelt een belangrijke rol bij de oplosbaarheid van aminozuren. Vanwege het zwitterion-karakter lossen aminozuren doorgaans goed op in water, vooral wanneer de restgroep R klein of hydrofiel is. Als R een grote hydrofobe groep is, dan is de oplosbaarheid minder. De oplosbaarheid van aminozuren is het kleinst bij het isoëlektrisch punt omdat dan het gemakkelijkst kristalvorming plaatsvindt. Om een bepaald aminozuur uit te laten kristalliseren brengt men de pH van een oplossing op de pI van de desbetreffende verbinding. De uitgekristalliseerde stof wordt daarna afgefiltreerd en eventueel nog enkele keren opgelost en weer neergeslagen om deze verder te zuiveren. Een dergelijke bewerking noemt men isoëlektrische precipitatie.

Het isoëlektrisch punt kan ook behulpzaam zijn bij de scheiding van mengsels van aminozuren. Door middel van elektroforese is het mogelijk verbindingen te scheiden op grond van verschil in lading. Figuur 15.2 geeft het principe van de papierelektroforese. Een papierstrip verzadigd met een bufferoplossing dient als brug tussen twee elektroden. Een oplossing van een aminozuurmengsel wordt als een vlek in het midden van het papier opgebracht. Daarna wordt een sterk elektrisch veld aangelegd, waarbij de geladen aminozuren gaan bewegen naar de tegengesteld geladen pool. De moleculen met de grootste ladingsdichtheid zullen daarbij het snelst bewegen. In dit voorbeeld beweegt verbinding *1* niet in het elektrische veld en heeft dus een pI die gelijk is aan de pH van de gebruikte bufferoplossing (pI = 6,0). Verbinding *2* heeft een positieve nettolading (i.e.p. > 6) en verbindingen *3* en *4* hebben een negatieve nettolading (i.e.p. < 6), waarbij *4* een lager i.e.p. heeft dan *3*. Nadat de scheiding volledig is wordt de papierstrip gedroogd en worden de componenten zichtbaar gemaakt met behulp van een kleurreactie. Bij aminozuren wordt het papier meestal bespoten met een verdunde oplossing van ninhydrine, waardoor de

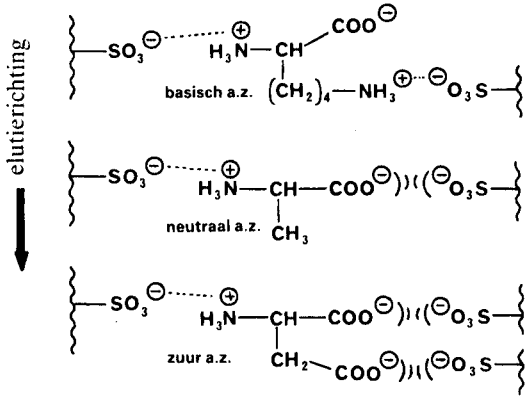



1: pI = 6,0
2: pI > 6,0
3: pI < 6,0
4: pI < 6,0

Fig. 15.2. Papierelektroforese van een mengsel van aminozuren.

aminozuren zichtbaar worden als paarse vlekken (zie § 15.5). Vooral bij het bepalen van de aminozuren die in een eiwit voorkomen kan deze techniek bijzonder behulpzaam zijn. Daartoe wordt het eiwit eerst volledig gehydrolyseerd met behulp van zuur of base en het resulterende aminozuurmengsel wordt vervolgens onderzocht met behulp van elektroforese.

Een tweede methode om een mengsel van aminozuren te onderzoeken is door middel van ionenuitwisselingschromatografie. Het aminozuurmengsel wordt dan gescheiden over een kolom van polymeermateriaal dat geladen zijgroepen in de polymeerketens bevat. Veel gebruikt wordt polystyreen waarvan een zeker percentage van de fenylgroepen gesulfoneerd is. De sulfonzuurgroep is een sterk zure groep die volledig geïoniseerd is en in het polymere materiaal als anion voorkomt. Wanneer een mengsel van aminozuren op het kolommateriaal gebracht wordt, dan zullen de positieve tegenionen van de $-SO_3^-$-groepen (bijvoorbeeld $Na^+$ of $H^+$) voor een groot gedeelte vervangen worden door de positieve $H_3N^+$-groepen van het aminozuur (ionenuitwisseling). Bij lage pH zullen de meest positief geladen aminozuren (de geprotoneerde basische aminozuren) door elektrostatische aantrekking het sterkst worden vastgehouden op het kolommateriaal. Door te elueren met buffers van toenemende pH worden eerst de zure, daarna de neutrale en als laatste de basische aminozuren van de kolom verdrongen.




interacties op een ionenuitwisselingskolom

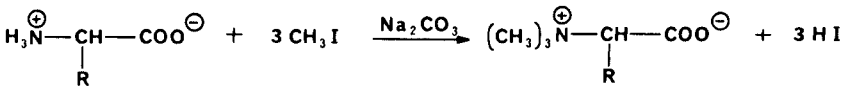
Met behulp van ijkmengsels kunnen de aminozuren geïdentificeerd worden aan de hand van de volgorde waarin ze van de kolom komen. De concentratie van elk aminozuur kan daarna bepaald worden door via een kleurreactie met ninhydrine de kleurintensiteit van de oplossing te meten. Deze methode kan tegenwoordig volledig geautomatiseerd verlopen met behulp van een zogenaamde aminozuuranalysator.

## 15.4 Reacties van α-aminozuren

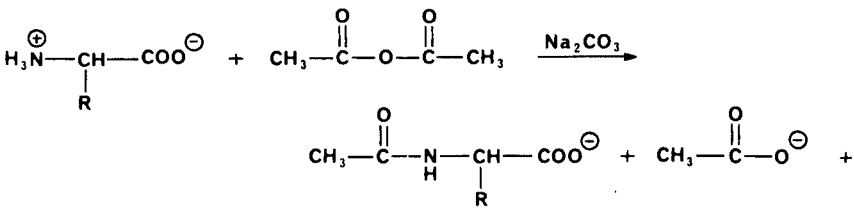
Alle aminozuren hebben een aminogroep en een carbonzuurgroep en vertonen dus de chemische reacties van deze groepen. Daarnaast kunnen de func-

tionele groepen aan de zijketen van de aminozuren karakteristieke reacties vertonen. Vooral de specifieke kleurreacties van enkele van deze groepen zijn nuttig voor een semi-kwantitatieve bepaling van het betreffende aminozuur.

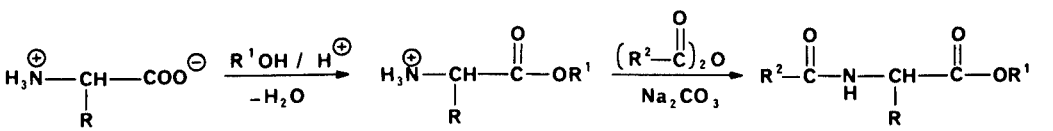
De aminogroep van aminozuren kan als nucleofiel optreden in een nucleofiele substitutiereactie. In dit opzicht onderscheidt de aminogroep zich van de amidefunctie die niet nucleofiel is, omdat in een amide het vrije elektronenpaar niet beschikbaar is vanwege de mesomerie met de carbonylgroep (zie § 13.5). Door het nucleofiele karakter van de aminogroep kan met halogeenalkanen alkylering optreden. Met overmaat alkylhalogenide worden trialkylderivaten (betaïnen) gevormd. Bij deze reacties moet natriumcarbonaat toegevoegd worden om de ammoniumgroep te deprotoneren en daardoor geschikt te maken als nucleofiel.




(betaïne)




Acylering van de aminogroep kan gemakkelijk optreden met een anhydride en natriumcarbonaat. De acylering van de aminogroep wordt in combinatie met de verestering van de carbonzuurgroep gebruikt om de niet-vluchtige zwitterionen om te zetten in vluchtige aminozuurderivaten, die daarna geschikt zijn voor gaschromatografische analyse. Daartoe worden de aminozuren eerst veresterd tot methyl-, *n*-propyl, *n*-butyl- of *n*-pentylesters en daarna geacyleerd met behulp van azijnzuuranhydride of trifluorazijnzuuranhydride.



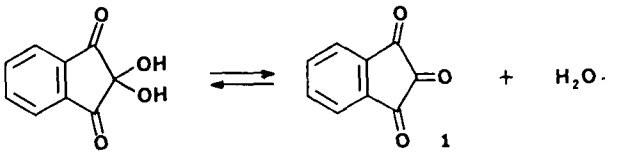

$R^1$ = $CH_3$ n-$C_3H_7$, n-$C_4H_9$ of n-$C_5H_{11}$

$R^2$ = $CH_3$ of $CF_3$

De fluor-bevattende acylgroep wordt vaak ingevoerd omdat dan bij de gaschromatografische analyse de zeer gevoelige elektron-capture-detectoren gebruikt kunnen worden. Met deze detectoren is het mogelijk *halogeen*-bevattende verbindingen tot in zeer lage concentraties kwantitatief te bepalen. De trifluoracylderivaten zijn relatief nogal vluchtig, vandaar dat het gebruikelijk is om met name de laagmoleculaire aminozuren te veresteren met wat hogere alcoholen, zoals pentanol, waardoor na acylering derivaten met de juiste vluchtigheid verkregen worden.

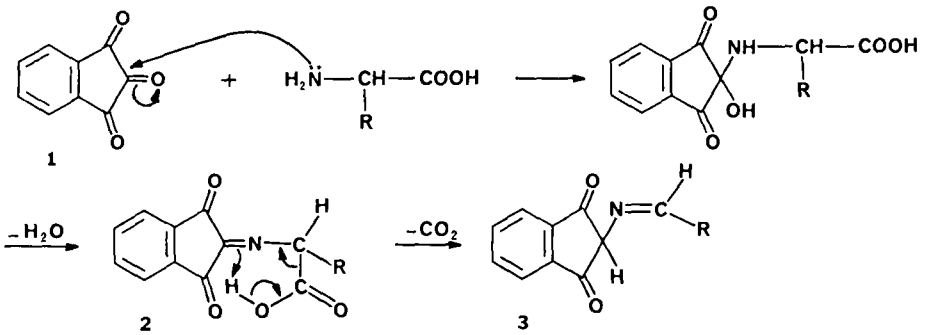
## 15.5 De ninhydrinereactie

De ninhydrinereactie is een belangrijke kleurreactie die dient om de van zichzelf kleurloze aminozuren zichtbaar te maken. De reactie is zeer gevoelig en vrij specifiek voor aminozuren. Zeer kleine hoeveelheden ($10^{-6}$ g) aminozuur kunnen met behulp van deze reactie nog aangetoond worden.

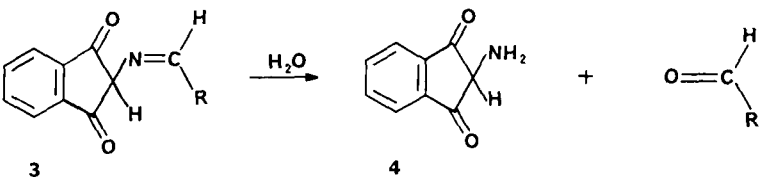



ninhydrine 1,2,3-indaantrion

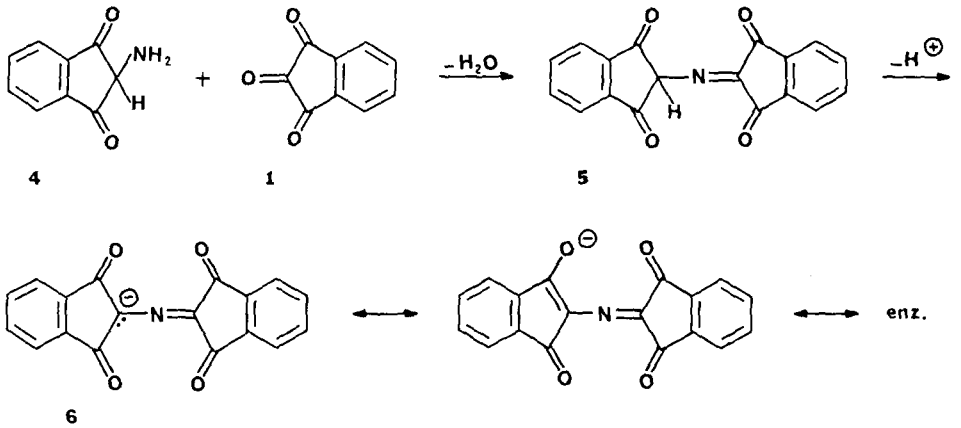
Ninhydrine is in oplossing in evenwicht met het triketon *1* waarin een zeer reactieve centrale carbonylgroep aanwezig is. Hierop valt de $NH_2$-groep van het aminozuur aan, gevolgd door afsplitsing van water.



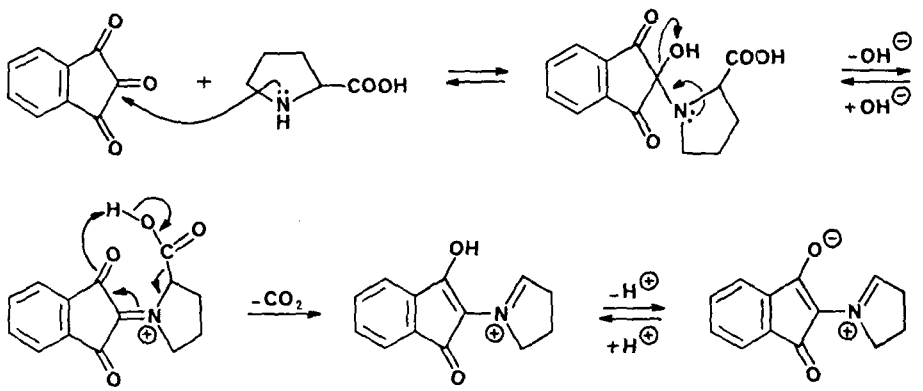

De gevormde verbinding *2* splitst via een cyclisch mechanisme gemakkelijk $CO_2$ af, analoog aan de decarboxylatie van een $\beta$-ketocarbonzuur. Verbinding *3*, een Schiff-base, wordt daarna gemakkelijk gehydrolyseerd tot een amine *4* en een aldehyde.




Het amine *4* reageert opnieuw met het triketon *1* tot verbinding *5*, die gemakkelijk een proton afsplitst tot de geconjugeerde base *6*.



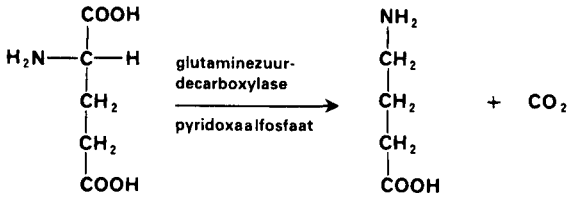

Het anion *6* is sterk blauwpaars gekleurd en ontstaat gemakkelijk omdat het door mesomerie gestabiliseerd is. Proline en hydroxyproline geven na reactie met ninhydrine een andere verbinding die geelbruin van kleur is.



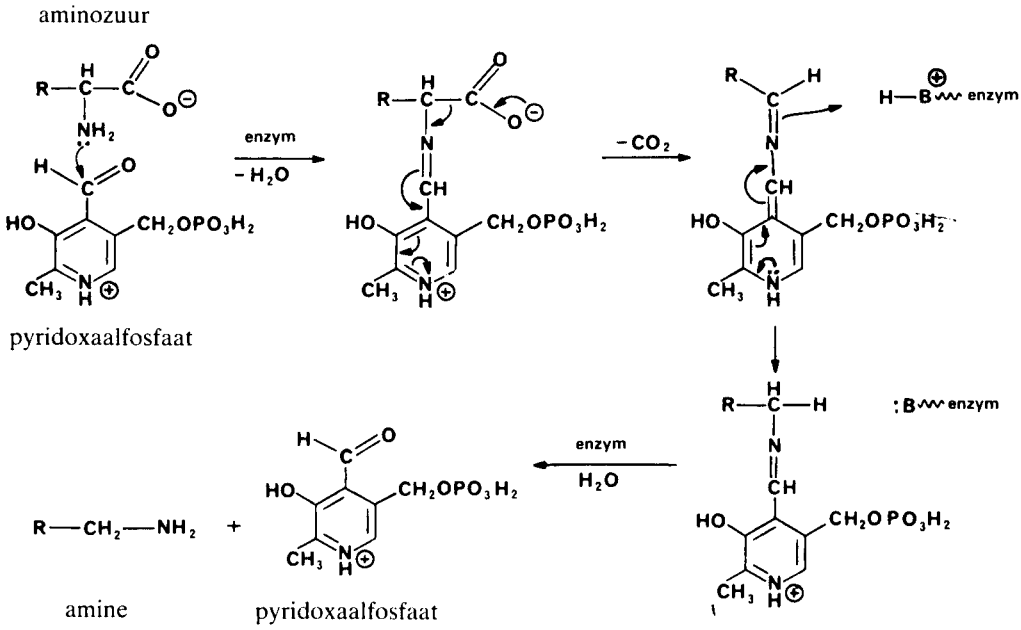

## 15.6 Reacties van aminozuren in biosystemen

Wanneer in het lichaam een overmaat aan vrije aminozuren ontstaat, dan worden deze niet opgeslagen maar meestal direct gebruikt in chemische reacties die energie opleveren. Een drietal reacties zijn daarbij van belang: de decarboxylering, de deaminering en de transaminering; al deze reacties worden door enzymen gecontroleerd.

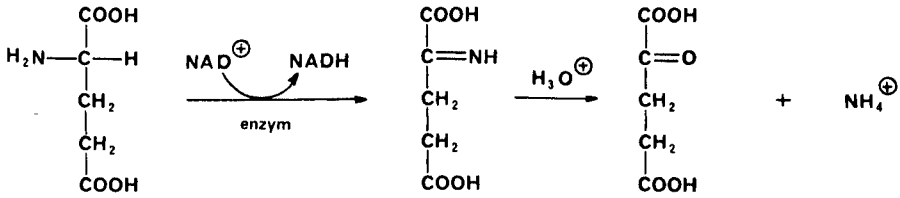
De *decarboxylering* van aminozuren verloopt onder invloed van decarboxylase-enzymen. Een belangrijk voorbeeld is de decarboxylering van glutaminezuur tot $\gamma$-aminoboterzuur (GABA), een verbinding die ondermeer in de hersenen voorkomt en ingrijpt in de overdracht van zenuwimpulsen. Het kan beschouwd worden als een natuurlijke kalmerende stof.




Het enzym glutaminezuur-decarboxylase heeft het coënzym pyridoxaalfosfaat nodig om zijn werking te kunnen uitoefenen. In § 12.9 zijn een aantal voorbeelden gegeven van decarboxyleringsreacties van carbonzuren en carboxylaatanionen. Daar hebben we kunnen zien dat een decarboxylering goed kan optreden als de elektronen van het carboxylaatanion een goed heenkomen kunnen vinden. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de decarboxylering van α-ketocarbonzuren, waar het coënzym thiaminepyrofosfaat ervoor zorgt dat de elektronen van het carboxylaatanion door kunnen schuiven naar het positief geladen stikstofatoom van de thiazoliumring. Bij de decarboxylering van α-aminozuren zorgt het coënzym pyradoxaalfosfaat op een soorgelijke wijze voor de elektronenopvang. Daarnaast vertoont de rol van pyridoxaalfosfaat veel gelijkenis met de rol van dit coënzym bij de transaminiseringsreacties (zie § 9.16).

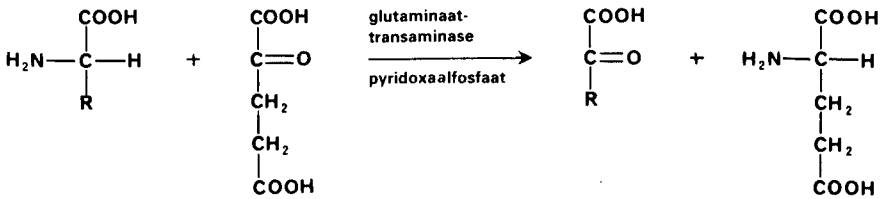



De meest voorkomende *deaminering* is de oxidatieve deaminering. In een eerste stap wordt de aminogroep geoxideerd tot een iminogroep. Het coënzym $NAD^+$ fungeert hierbij als waterstofacceptor. Het imine wordt vervolgens gehydrolyseerd tot een carbonylgroep en $NH_4^+$.



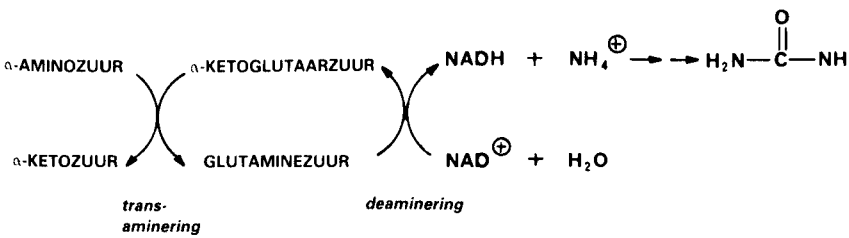

glutaminezuur α-ketoglutaarzuur

De *transaminering* is direct gekoppeld aan de deaminering. In de transaminering wordt er tussen twee verbindingen een aminogroep uitgewisseld tegen een carbonylgroep. Behalve voor de afbraak van overtollige aminozuren dient deze reactie ook voor de synthese van nieuwe aminozuren. Glutaminezuurtransaminase is in dit verband een van de belangrijkste enzymen, dit enzym katalyseert de overdracht van een aminogroep naar α-ketoglutaarzuur.




α-ketoglutaarzuur glutaminezuur

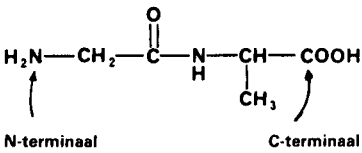
Het glutaminezuur dat bij deze reactie gevormd wordt kan de aminogroep weer overdragen op een ander α-ketocarbonzuur, waarbij dan α-ketoglutaarzuur teruggevormd wordt en er een nieuw aminozuur wordt gevormd. Het mechanisme van de transaminering is reeds uitvoerig beschreven in § 9.16. Gekoppeld aan de deamineringsreactie is de cyclus transaminering met α-ketoglutaarzuur, gevolgd door deaminering van het gevormde glutaminezuur, dus de weg waarlangs overtollig stikstof uit het lichaam afgevoerd kan worden. Het gevormde ammoniumion wordt omgezet in ureum en kan daarna worden uitgescheiden.



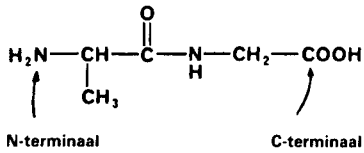
## 15.7 Peptiden

De aminogroep van een aminozuur kan reageren met de carboxylgroep van een ander aminozuur, waarbij onder afsplitsing van water een amidebinding gevormd wordt. Op deze wijze kunnen aminozuren met elkaar reageren tot ketens van polyamiden. Afhankelijk van de ketenlengte worden polyamiden afgeleid van $\alpha$-aminozuren *peptiden* of *polypeptiden* genoemd.

Volgens afspraak worden de ketens van peptiden en polypeptiden zodanig opgeschreven dat de keten aan de linkerkant begint met de vrije $NH_2$-groep Dit begin wordt het **N-terminale** of **basische eind** van de keten genoemd. De keten eindigt met de vrije COOH-groep aan de rechterkant. Dit uiteinde wordt het **C-terminale** of **zure eind** van de keten genoemd. Het dipeptide glycylalanine (gly-ala) wordt dus met de volgende stuctuurformule weergegeven.




glycylalanine (gly-ala)




alanylglycine (ala-gly)

In het isomere alanylglycine (ala-gly) zijn de aminozuren in omgekeerde volgorde met elkaar verbonden en dit is dus een ander dipeptide.

In een tripeptide kunnen drie verschillende aminozuren in zes combinaties voorkomen; bijvoorbeeld uit serine, fenylalanine en valine kunnen we de volgende zes tripeptiden samenstellen:

| | | |
|---|---|---|
| ser—phe—val | phe—ser—val | val—ser—phe |
| ser—val—phe | phe—val—ser | val—phe—ser |

Bij vier verschillende aminozuren groeit het aantal mogelijke tetrapeptiden al tot $1 \times 2 \times 3 \times 4 = 24$. Een keten met 20 verschillende aminozuren heeft 20! isomeren, ofwel circa $2 \times 10^{18}$. Door dit onvoorstelbaar grote aantal combinatiemogelijkheden heeft de natuur de mogelijkheid door middel van de aminozuursamenstelling en -volgorde een chemische taal te spreken die vergelijkbaar is met de mogelijkheden die het gebruik van de letters van het alfabet biedt!

Er is geen scherpe grens getrokken tussen de ketenlengte van peptiden en polypeptiden. Gewoonlijk worden ketens langer dan tien aminozuureenheden polypeptiden genoemd. Bij kortere ketens geeft het voorvoegsel di-, tri-, tetra-, enz. aan uit hoeveel aminozuureenheden de peptideketen bestaat. Ook het onderscheid tussen een polypeptide en een eiwit ligt niet zo nauwkeurig vast. Meestal bedoelt men met een eiwit één of meer polypeptideketens met een minimum molecuulgewicht van circa 5000. Eiwitten kunnen ook gedeelten bevatten die niet uit aminozuren zijn opgebouwd. Myoglobine (fig. 15.9) bevat

bijvoorbeeld een porfirinering die onmisbaar is voor de biochemische werking van dit eiwit.

**Peptiden** zijn dus relatief korte ketens bestaande uit een betrekkelijk gering aantal aminozuureenheden. Vandaar ook dat ze uitvoerig onderzocht zijn. Enkele bekende peptiden zijn oxytocine en vasopressine, hormonen die worden afgescheiden door de hypofyse.

```
┌──S—S──────┐
│           │
Cy–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cy–Pro–Leu–Gly(NH2)      oxytocine

┌──S—S──────┐
│           │
Cy–Tyr–Phe–Gln–Asn–Cy–Pro–Arg–Gly(NH2)      vasopressine
```

Oxytocine stimuleert tijdens de geboorte de spieren van de uterus en wordt vaak toegediend om de geboorte op gang te brengen. Ook speelt oxytocine een rol bij de melkafgifte. Vasopressine reguleert de vloeistofbalans in het lichaam; het is betrokken bij de vochtregeling door de nieren en het stimuleert de vernauwing van de bloedvaten waardoor het de bloeddruk regelt. De structuren van oxytocine en vasopressine lijken erg veel op elkaar; ze verschillen alleen in aminozuursamenstelling op de plaatsen 3 en 8. Hun fysiologische werking vertoont dan ook duidelijke raakvlakken, wat ondermeer blijkt uit het feit dat het toedienen van vasopressine voor de geboorte dezelfde effecten heeft als het toedienen van oxytocine, maar dan in geringere mate. Zowel oxytocine als vasopressine bevatten een disulfidebrug (-S—S-), waardoor de peptideketen cyclisch is. Wanneer de disulfidebrug gereduceerd wordt tot twee afzonderlijke SH-groepen dan is de resulterende open verbinding niet meer actief.

Een ander belangrijk peptidehormoon is insuline, dat geproduceerd wordt in de alvleesklier door de eilandjes van Langerhans. De taak van insuline is de regulatie van de glucosestofwisseling. Insuline bestaat uit twee peptideketens die via twee disulfidebruggen met elkaar verbonden zijn.

```
                                S—S—Cy–Ser–Leu–Tyr–Gln–Leu–Glu–Asn–Tyr–Cy–Asn
                                |   |                                   |
keten A   Gly–Ile–Val–Glu–Glu–Cy    Val                                 |
                                |   |                                   S
                                Cy–Ala–Ser                             \
                                |                                       \
                                S                                       S
keten B                         S                                       |
                                |                                       |
     Phe–Val–Asn–Gln–His–Leu–Cy–Gly–Ser–His–Leu–Val–Glu–Ala–Leu–Tyr–Leu–Val–Cy–Gly
                                                                                |
                                                                               Glu
                                                                                |
                                                          Ala–Lys–Pro–Thr–Tyr–Phe–Gly–Arg
```

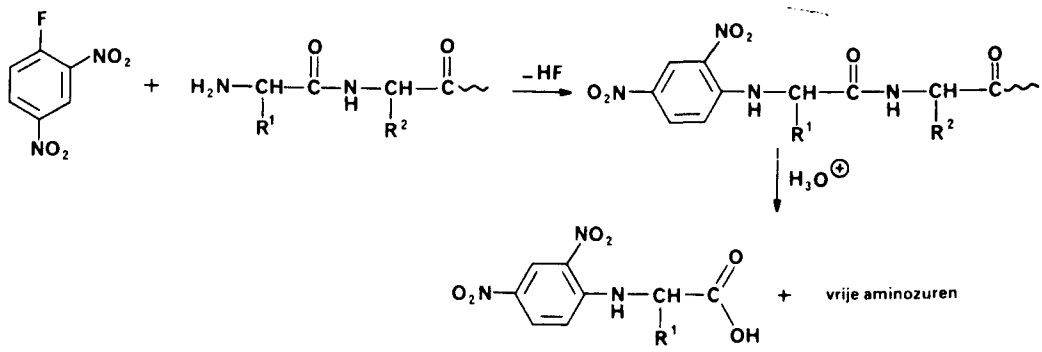
runderinsuline

## 15.8 Analyse van peptiden

Het is zonder meer duidelijk dat inzicht in de eigenschappen van (poly)peptiden en eiwitten van bijzonder belang is voor het begrijpen van hun functie in biologische processen. Gedetailleerde kennis van zowel de **samenstelling** als de **volgorde** van de aminozuren in een peptideketen is daarbij essentieel. Nu is het beslist geen eenvoudige zaak om de samenstelling, en meer nog de volgorde, van de aminozuren in een peptideketen vast te stellen, alhoewel er de laatste jaren indrukwekkende resultaten op dit gebied behaald zijn. Op dit onderzoeksterrein zijn een aantal methoden gangbaar, die vaak naast elkaar toegepast worden.

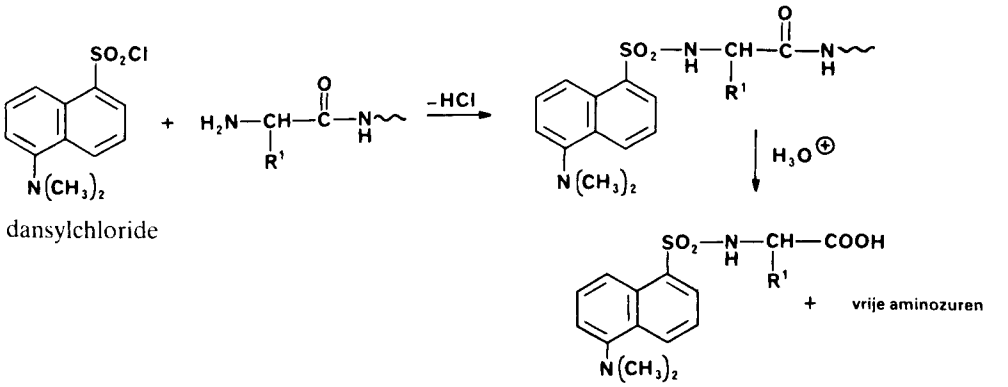
De **aminozuursamenstelling** kan onderzocht worden door de peptideketen volledig te hydrolyseren met behulp van zuur of base als katalysator. De aard en de hoeveelheid van de afzonderlijke aminozuren in het hydrolysemengsel kan daarna vastgesteld worden met behulp van een automatische aminozuuranalysator. In een aminozuuranalysator worden de aminozuren eerst gescheiden door middel van ionenuitwisselingschromatografie. Hierbij zijn de eigenschappen van de zijketen van ieder aminozuur bepalend voor de volgorde waarin deze van de chromatografiekolom komen. De relatieve hoeveelheid van elk aminozuur kan daarna gemeten worden met behulp van de ninhydrinereactie zoals beschreven staat in § 15.5. Op deze wijze kan dus vastgesteld worden welke aminozuren in de peptideketen voorkomen en in welke verhouding zij voorkomen. Geen informatie wordt echter verkregen over de plaats van de afzonderlijke aminozuren in de keten.

De bepaling van de **aminozuurvolgorde** in de keten begint meestal met de identificatie van het N-terminale aminozuur. Dit aminozuur kan bepaald worden door het peptide te laten reageren met 2,4-dinitrofluorbenzeen (Sangerreagens). Het N-terminale aminozuur bevat een nucleofiele aminogroep die reageert met 2,4-dinitrofluorbenzeen, waarbij een binding gevormd wordt die bij volledige hydrolyse van het peptide niet kapot gaat.




Er ontstaat daardoor bij hydrolyse naast de vrije aminozuren het 2,4-dinitrofenylderivaat van het eindstandige aminozuur. Dit geelgekleurde derivaat kan met behulp van ijkstoffen gemakkelijk geïdentificeerd worden door middel van dunnelaagchromatografie.

Een andere verbinding die veel wordt toegepast bij de bepaling van het eindstandige aminozuur is dansylchloride. Dansylchloride reageert met de eindstandige aminogroep tot een sulfonamide en deze verbindingen zijn ongevoelig voor hydrolyse onder de omstandigheden waaronder de peptidebindingen wel gehydrolyseerd worden. Derivaten van dansylchloride zijn sterk fluorescerend en kunnen daardoor in zeer lage concentraties nog aangetoond en geïdentificeerd worden.

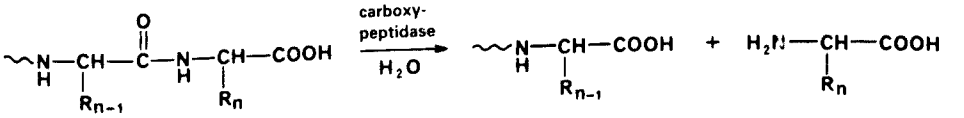



dansylchloride

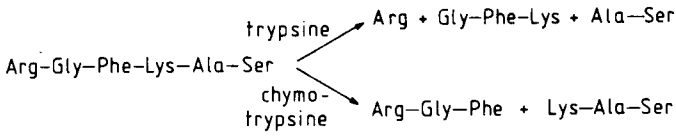
sterk fluorescerend

Naast bepaling van het eindstandig aminozuur kan gedeeltelijke hydrolyse van een peptideketen verdere informatie verschaffen omtrent de aminozuurvolgorde. Scheiding van een aantal hydrolysefragmenten en bepaling van de aminozuursamenstelling hiervan kan leiden tot de opheldering van de aminozuurvolgorde in de totale peptideketen. Bijvoorbeeld, bij een onbekend hexapeptide blijkt na reactie met 2,4-dinitrofluorbenzeen en volledige hydrolyse dat het N-terminaal aminozuur alanine is en dat het verder bestaat uit de aminozuren gly, phe, val, ser en leu. Bij gedeeltelijke hydrolyse van het hexapeptide ontstaat een mengsel van korte peptidefragmenten en na verder onderzoek blijken daarin onder andere de volgende fragmenten aantoonbaar te zijn: ala-leu; leu-ser; gly-val en val-phe. Door deze gegevens als een legpuzzel in elkaar te schuiven kan voor het hexapeptide de aminozuurvolgorde ala-leu-ser-gly-val-phe vastgesteld worden. Uiteraard is dit maar een eenvoudig voorbeeld. Naarmate de peptideketen langer is en er meerdere aminozuren meermaals in de keten voorkomen, wordt de puzzel steeds ingewikkelder.

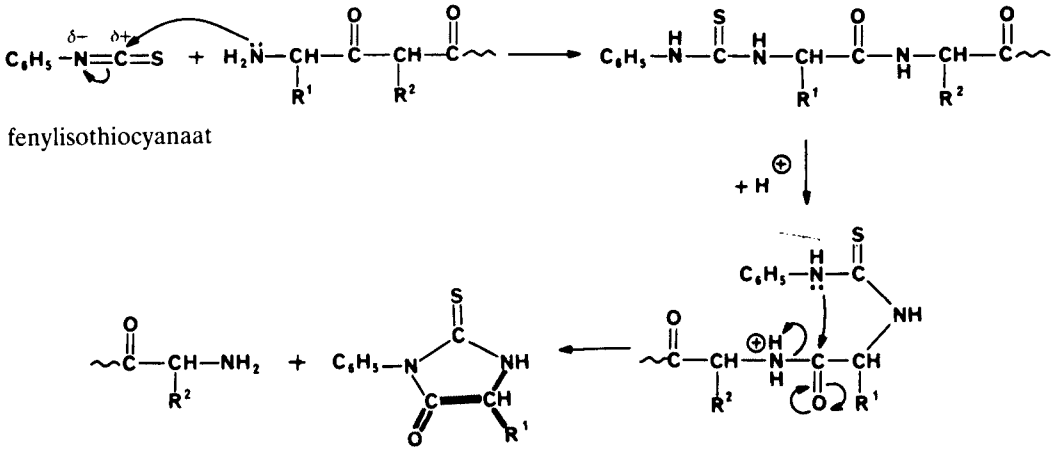
Bijzonder behulpzaam bij dit type structuuropheldering is ook de gedeeltelijke enzymatische hydrolyse. Sommige enzymen hydrolyseren specifiek de peptidebindingen tussen bepaalde aminozuren. Het enzym carboxypeptidase bijvoorbeeld, hydrolyseert alleen peptidebindingen naast een vrije carboxylgroep. Op deze wijze kan het C-terminale aminozuur dus achterhaald worden.



Trypsine katalyseert de hydrolyse van peptidebindingen waarvan het carboxylgedeelte afkomstig is van een van de basische aminozuren arginine of lysine en chymotrypsine katalyseert de hydrolyse van peptidebindingen waarvan het carboxylgedeelte afkomstig is van een aminozuur dat een aromatische restgroep bevat, dus fenylalanine, tyrosine of tryptofaan.




Een belangrijke vooruitgang bij de chemische analyse van polypeptiden werd geboekt door de Zweed Edman in 1950. Hij ontdekte dat het *N-terminale aminozuur* van een peptideketen *selectief verwijderd* kan worden met behulp van het reagens fenylisothiocyanaat. Na reactie blijft dan een verder intacte peptideketen over waarvan alleen het N-terminale aminozuur is afgesplitst. Deze keten kan daarna opnieuw aan een behandeling met fenylisothiocyanaat worden onderworpen waarbij het tweede aminozuur van de keten afsplitst. De gehele bewerking kan zo een groot aantal malen herhaald worden en staat bekend als de **Edman-degradatie** van peptideketens. De methode is dus niet destructief voor het restpeptide, dit in tegenstelling tot de reacties met 2,4-dinitrofluorbenzeen of met dansylchloride waar bij de vaststelling van het eindstandig aminozuur het restpeptide door hydrolyse verloren gaat.



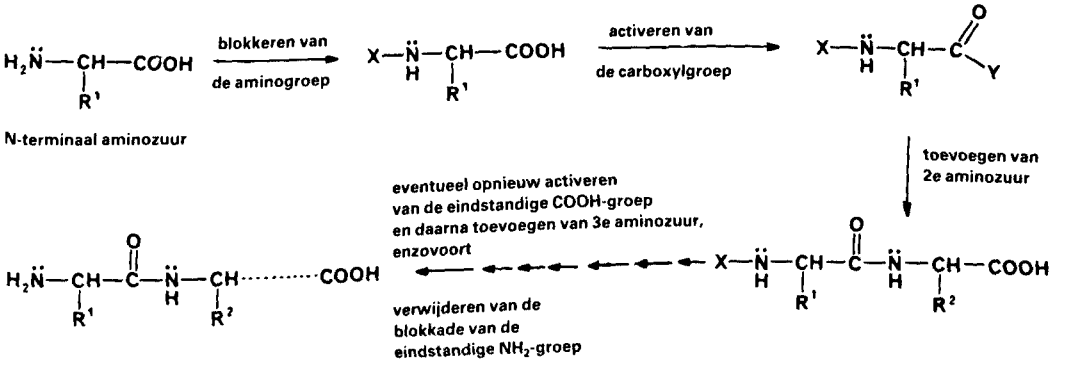

Fenylisothiocyanaat reageert met de eindstandige aminogroep waarbij eerst een thio-ureumderivaat gevormd wordt. Toevoegen van zuur geeft daarna cyclisatie, waarbij de peptideketen, met één aminozuur minder afgesplitst wordt en een stabiel thiohydantoïne ontstaat. Dit proces is in bovenstaand schema op vereenvoudigde wijze weergegeven. Door het gevormde thiohydantoïne te vergelijken met referentiestoffen kan het aminozuur geïdentificeerd worden. De gehele bewerking kan daarna herhaald worden met de ingekorte peptide-

keten. Door het zure uiteinde van een peptideketen te koppelen aan een onoplosbaar polymeer kan de reactie met fenylisothiocyanaat, de splitsing met zuur en de extractie en analyse van het vrijgekomen thiohydantoïne geautomatiseerd worden. Momenteel zijn er apparaten die meer dan 30 achtereenvolgende bewerkingen kunnen uitvoeren. Wanneer een langere keten onderzocht moet worden dan wordt het polypeptide eerst gesplitst in kortere ketens, die daarna op de hiervoor beschreven wijze geanalyseerd worden.

## 15.9 Synthese van peptiden

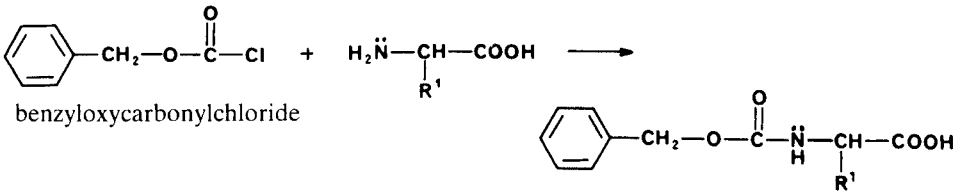
De synthese van een peptideketen lijkt op het eerste gezicht misschien eenvoudigweg een kwestie van het vormen van een aantal amidebindingen tussen een aantal aminozuren. Door het bifunctionele karakter van aminozuren is deze bewerking echter niet op een simpele wijze uit te voeren. Wanneer we bijvoorbeeld het dipeptide glycylalanine willen synthetiseren, dan lukt dit niet door gewoon glycine en alanine samen te verhitten. Allereerst zal de directe reactie tussen een carbonzuurgroep en een aminogroep slechts moeilijk verlopen en als dit al lukt dan zal er een weinig gecontroleerde amidevorming plaatsvinden, waarbij naast het beoogde dipeptide gly-ala ook gly-gly, ala-gly, ala-ala en hogere peptiden gevormd worden.

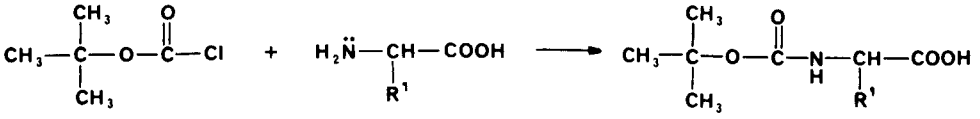
Voor een beheersbare synthese van gly-ala is het nodig dat de carbonzuurgroep van glycine zodanig reactief gemaakt wordt dat deze gemakkelijk met de aminogroep van alanine kan reageren. Voordat dit gebeurt is het echter noodzakelijk om de reactiviteit van de aminogroep van glycine zelf te blokkeren, omdat anders de carboxyl-geactiveerde glycinemoleculen onderling gaan reageren tot polyglycine. Een syntheseschema voor de synthese van een peptide komt er daarom als volgt uit te zien:



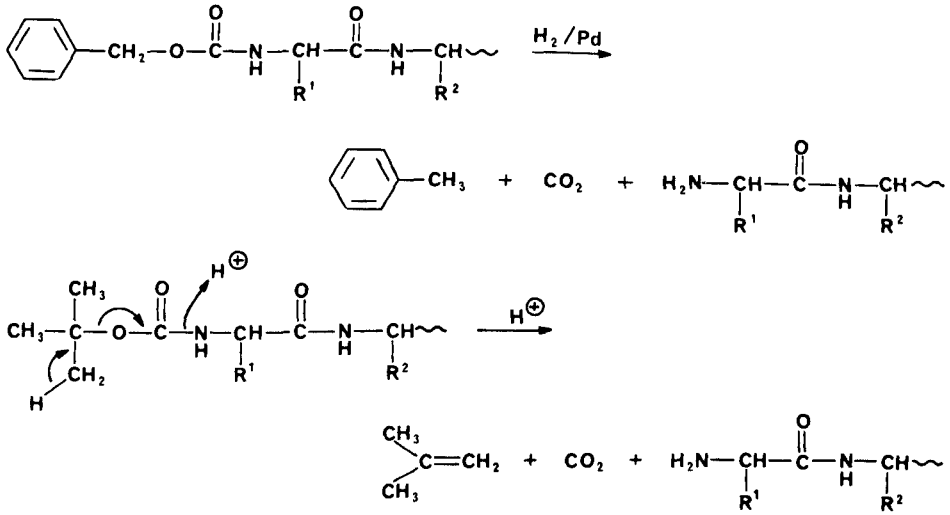

De *blokkerende groep* voor *het N-terminale aminozuur* moet aan een aantal eisen voldoen. Uiteraard moet de blokkerende groep verhinderen dat de N-terminale aminogroep tijdens de peptidesynthese als nucleofiel optreedt. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren door de eindstandige *amino*groep om te zetten in een *amide*groep. Het vrije elektronenpaar op stikstof in een amide is namelijk niet meer nucleofiel, want het is bij de mesomerie van de amidegroep betrok-

ken (§ 13.5). Verdere voorwaarden zijn dat de blokkerende groep gedurende de gehele peptidesynthese stabiel is en na afloop van de synthese weer gemakkelijk en *selectief* is te verwijderen. Door deze laatste eis zijn gewone zuurchloriden, zoals acetylchloride ($CH_3COCl$), niet geschikt om als blokkerend reagens gebruikt te worden, want daarmee wordt de eindstandige aminogroep omgezet in een gewone amidegroep die zich in chemisch opzicht in niets onderscheidt van een peptidebinding. Dit houdt in dat bij verwijdering van de eindstandige acetylgroep door hydrolyse onvermijdelijk ook de moeizaam gesynthetiseerde peptidebindingen zouden hydrolyseren. Er moet dus een slimmere oplossing gevonden worden die een selectieve afsplitsing van de blokkerende groep mogelijk maakt. Een veel gekozen benadering is de omzetting van de eindstandige aminogroep in een benzyl- of *tert*-butyl*carbamaatgroep*. Deze groep is aan het eind van de synthese te verwijderen door een selectieve reactie, zonder gevaar voor hydrolyse van de peptidebindingen. De meest gebruikte reagentia om een blokkerende carbamaatgroep aan te brengen zijn benzyloxycarbonylchloride en tert-butyloxycarbonylchloride (BOC).

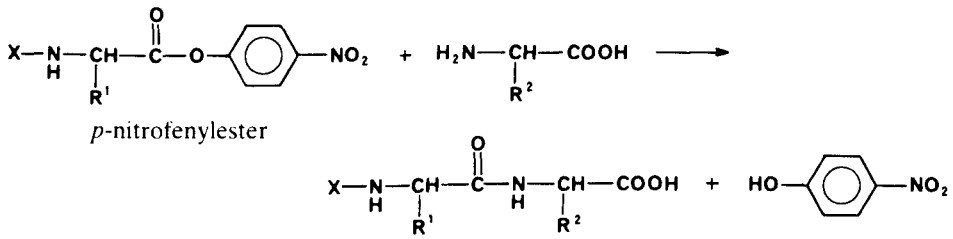


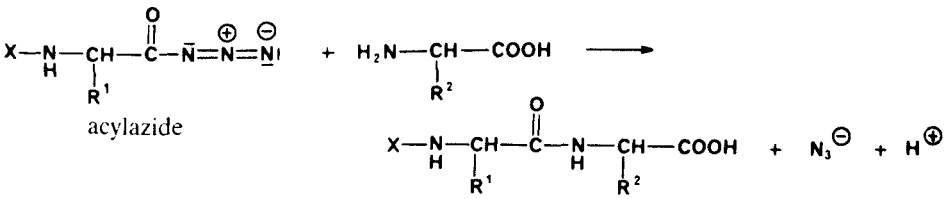

Door de aanwezigheid van de reactieve zuurchloridegroep in het molecuul reageren ze snel en vrijwel kwantitatief met de aminogroep die geblokkeerd moet worden. Door mesomerie met de carbonylgroep is het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom in het beschermde aminozuur niet meer nucleofiel. Na de peptidesynthese kan de blokkerende groep door katalytische hydrogenering, respectievelijk watervrije HCl, verwijderd worden. De bijprodukten die daarbij ontstaan zijn laagkokende verbindingen die gemakkelijk uit het reactiemedium verwijderd kunnen worden.




Voor de *activering* van de carboxylgroep zijn verschillende benaderingswijzen mogelijk. Het is mogelijk de carboxylgroep om te zetten in een zuurchloride, maar het is gebleken dat bij reactie met een zuurchloride de kans bestaat dat bepaalde aminozuren racemiseren. Daarom wordt de voorkeur gegeven aan een mildere vorm van activering, die inhoudt dat de carboxylgroep wordt omgezet in een *p*-nitrofenylester of in een acylazide. In deze carboxylgeactiveerde aminozuurderivaten kan het *p*-nitrofenolaatanion, respectievelijk het azide-anion als goede vertrekkende groep optreden.



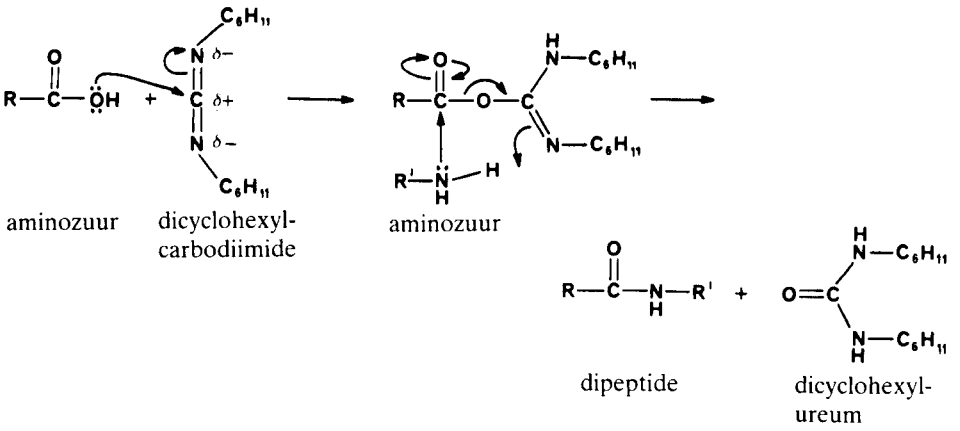
*p*-nitrofenylester



acylazide

Bijzonder waardevol voor de koppeling van twee aminozuren is ook het gebruik van dicyclohexylcarbodiimide. Dit zeer reactieve reagens is afgeleid te denken van $CO_2$ door hierin de beide zuurstofatomen te vervangen door een

=N-$C_6H_{11}$-groep. Dit reagens activeert de carbonzuurgroep en bindt tegelijkertijd het vrijkomende water bij de vorming van een peptidebinding. Het stabiele dicyclohexylureum treedt hierbij op als een goede vertrekkende groep.




Een bijzonder elegante methode om peptiden te synthetiseren is de door Merrifield ontwikkelde *vaste-fasepeptidesynthese* (fig. 15.3). Deze methode heeft als groot voordeel dat de vaak zeer bewerkelijke isolatie en zuivering van produkten na elke reactiestap sterk vereenvoudigd kan worden. In de vaste-fasepeptidesynthese wordt de COOH-groep van het C-terminale aminozuur gebonden aan een fijnkorrelig onoplosbaar polymeer. Daarmee wordt een kolom gevuld zoals dat gebruikelijk is bij kolomchromatografie. Door deze kolom laat men een aminozuur lopen waarvan de aminogroep geblokkeerd is en waarvan de carbonzuurgroep geactiveerd is met dicyclohexylcarbondiimide. De geactiveerde carboxylgroep reageert nu met de aminogroep van het aan het polymeer gebonden aminozuur. Na selectief verwijderen van de beschermende groep (eventuele beschermende groepen in de zijketens van de aminozuren moeten intact gelaten worden) kunnen de bijprodukten van de kolom gespoeld worden; daarna kan een nieuw beschermd en geactiveerd aminozuur op de kolom gebracht worden en wordt de gehele procedure herhaald. Na afloop van de synthese wordt de peptideketen met waterstofbromide in trifluorazijnzuur van het polymere materiaal verwijderd. De gehele serie bewerkingen kan tegenwoordig volledig geautomatiseerd verlopen, waardoor het mogelijk is geworden peptiden met meer dan 100 aminozuureenheden in betrekkelijk korte tijd te synthetiseren.

## 15.10 De structuur van eiwitten

Naast een grote variatie in biologische functies kunnen eiwitten ook sterke verschillen in fysische eigenschappen vertonen. Op basis van hun relatieve stabiliteit en oplosbaarheidseigenschappen kunnen eiwitten ruwweg in twee categorieën ingedeeld worden: de *fibrillaire eiwitten* en de *globulaire eiwitten*.

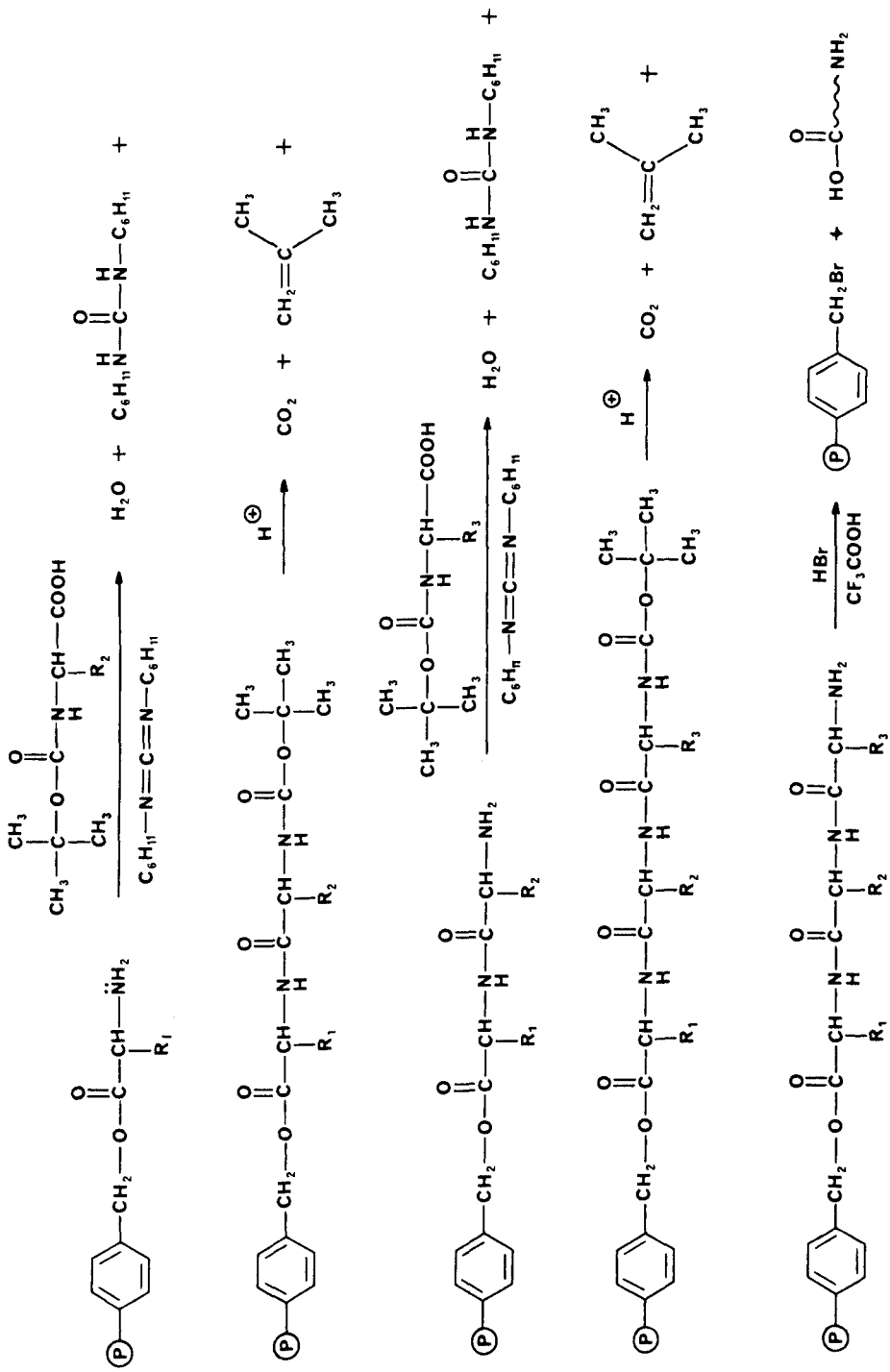



Fig. 15.3. Vaste-fase-peptidesynthese.

*Fibrillaire eiwitten* hebben een vezelachtige structuur; ze zijn het belangrijkste bouwmateriaal voor dierlijk weefsel. Collageen en elastine (in bindweefsel, gewrichtsbanden en pezen), keratine (in huid, haar, veren, horens en hoeven), myosine (in spieren) en fibrinogeen (het eiwit dat de bloedstolling veroorzaakt) zijn fibrillaire eiwitten. Vanwege hun functie zijn fibrillaire eiwitten onoplosbaar in water en betrekkelijk stabiel bij verandering van temperatuur en pH.

*Globulaire eiwitten* zijn oplosbaar in water of vormen kolloïdale suspensies. Deze eiwitten hebben een regulerende functie (enzymen, hormonen, antilichamen) en zijn veel gevoeliger voor veranderingen in temperatuur en pH. De verschillen tussen de twee categorieën hangen nauw samen met verschillen in de ruimtelijke bouw van de eiwitketens.

Tot nu toe hebben we een (poly)peptideketen alleen nog maar behandeld als een lineaire keten van aminozuureenheden. De volgorde waarin deze aminozuren in de keten voorkomen wordt de **primaire structuur** van een (poly)peptide of eiwit genoemd. Naast de aminozuurvolgorde in de keten is ook de ruimtelijke oriëntatie van de keten van groot belang. Slechts zelden is een polypeptideketen willekeurig in de ruimte georiënteerd, integendeel, doordat de peptidebindingen en de zijketens van de aminozuren in de keten elkaar sterk beïnvloeden neemt iedere polypeptideketen een eigen, karakteristieke conformatie aan. Deze sterk geordende conformatie van de polypeptideketen wordt ingedeeld in een aantal niveaus van ordening, die aangegeven worden met de termen secundaire, tertiaire en quaternaire structuur. Onder de **secundaire structuur** verstaat men de wijze waarop de peptideketen in eerste aanleg zich oriënteert in de ruimte. Een secundaire structuur die bijvoorbeeld verschillende polypeptiden aannemen is de *spiraalvormige helixstructuur*. Net zoals lange metalen veren bij het vouwen in de ruimte knikken kunnen vertonen, zo zijn ook de helixstructuren in polypeptiden geknikt en gevouwen, en de wijze waarop dat gebeurt wordt aangeduid als de **tertiaire structuur** van een polypeptide of eiwit. Tenslotte kunnen eiwitmoleculen voorkomen in een complex met andere eiwitmoleculen, soms ook samen met een niet-eiwit. De ordening in dit geheel is bepalend voor de biologische activiteit en wordt de **quaternaire structuur** van een eiwit genoemd.

### *15.10.1 De secundaire structuur van eiwitten*

De sterk geordende secundaire structuur van een eiwitketen wordt veroorzaakt door twee belangrijke factoren:
- de vlakke structuur van de peptidegroep
- de sterke waterstofbruggen tussen peptidegroepen in een eiwitketen.

Een amidegroep (peptidegroep) is vlak omdat er een aanzienlijke mesomere stabilisatie verkregen kan worden door interactie van de $\pi$-elektronen van de carbonylgroep met het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom. Hiervoor is het nodig dat de 2p-orbitalen van de zuurstof-koolstofbinding en die van het stikstofatoom ($sp^2$-gehybridiseerd) parallel aan elkaar staan, zoals is getekend in figuur 15.4.

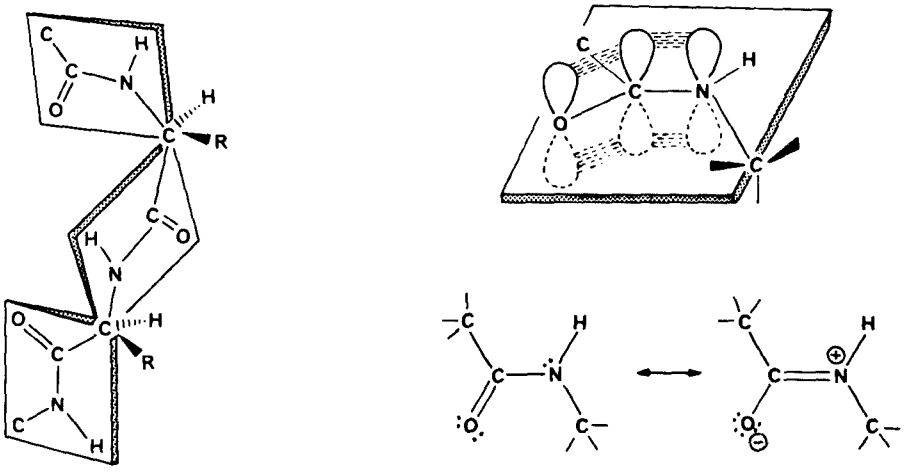
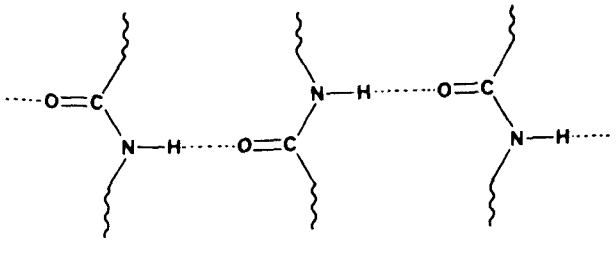


Fig. 15.4. *Trans*-oriëntatie van de keten rond de peptidebinding.

Röntgenanalyses van eiwitstructuren hebben aangetoond dat de peptidegroepen in een eiwitketen inderdaad vlak zijn en bijna volledig voorkomen in conformaties waarin de ketendelen aan weerskanten van de peptidegroep '*trans*' ten opzichte van elkaar georiënteerd zijn. Op deze wijze treedt er de minste sterische hindering op tussen de ketens.

De flexibiliteit van een peptideketen wordt veroorzaakt doordat de enkele bindingen rond het $\alpha$-koolstofatoom van elk aminozuur vrij draaibaar zijn, waardoor de peptideketen toch verschillende oriëntaties in de ruimte kan aannemen. Deze oriëntaties worden in de eerste plaats bepaald door de waterstofbruggen die tussen peptidegroepen gevormd worden. Een peptidegroep zal gemakkelijk waterstofbruggen vormen want deze groep kan door zijn sterke polarisatie zowel goed waterstofbruggen accepteren (op het gedeeltelijk negatief geladen carbonylzuurstofatoom) als een waterstofbrug doneren (vanuit de gedeeltelijk positief geladen N-H-groep). Peptideketens zullen daarom bij voorkeur conformaties aannemen waarin elke peptidegroep twee waterstofbruggen kan vormen met twee naburige peptidegroepen.



Een conformatie waarbij zowel de vlakke structuur van de peptidegroep als de waterstofbruggen goed aanwezig kunnen zijn is de α-helix. In een α-helix is de peptideketen gewonden in een rechtsdraaiende schroef waarin 3,6-aminozuureenheden per winding voorkomen. De zijketens van de aminozuureenheden steken naar buiten, waar zij de minste sterische hindering ondervinden. De structuur van een α-helix is weergegeven in figuur 15.5. De α-helixstructuur komt geheel of gedeeltelijk voor in veel polypeptiden zoals in α-keratinen en globulinen. Een duidelijk voorbeeld is aan te treffen in hemoglobine, dat voor ongeveer 75% uit α-helices bestaat. Polypeptiden waarin de α-helixstructuur veel voorkomt, zoals in wol, vertonen als gevolg van deze structuur rekbare eigenschappen.

Een andere secundaire structuur waarin waterstofbrugvorming tussen de peptidegroepen goed kan optreden is de β-plaatstructuur (fig. 15.6). In een β-plaatstructuur vindt waterstofbrugvorming plaats tussen peptidegroepen van naburige ketens. Deze ketens liggen antiparallel tegen elkaar waardoor een maximaal aantal waterstofbruggen gevormd kan worden. Om sterische hindering tussen de zijketens van de aminozuureenheden zoveel mogelijk te vermijden liggen de ketens niet in één plat vlak maar nemen ze een golfplaat-

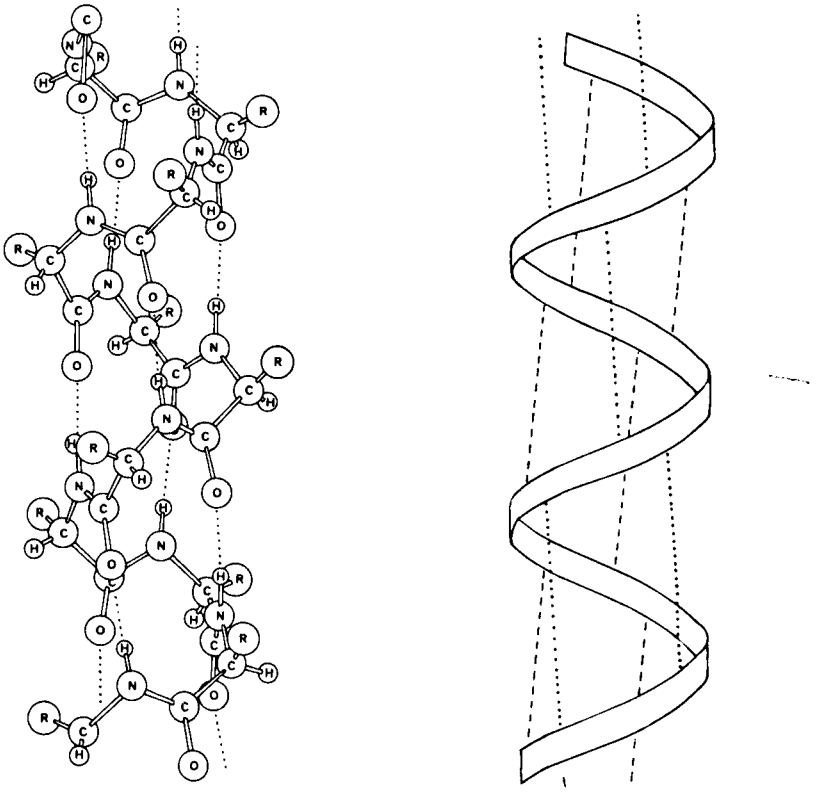


Fig. 15.5. De α-helixstructuur van een peptideketen. De gestippelde lijnen stellen de waterstofbruggen voor.

achtige structuur aan waarbij de amidegroepen steeds in het vlakke gedeelte van elk segment zitten. De antiparallelle β-plaatstructuur (fig. 15.7) kunnen we aantreffen bij polypeptideketens die opgebouwd zijn uit aminozuren die geen al te grote restgroepen bevatten, zoals in zijde, haar en veren. Zijde bestaat voor meer dan 80% uit glycine en alanine, waardoor de polypeptide ketens zonder veel sterische hindering in de β-plaatstructuur kunnen voorkomen. In tegenstelling tot wol met de α-helixstructuur is zijde niet erg rekbaar maar de β-plaatstructuur zorgt er wel voor dat zijde goed plooibaar is.

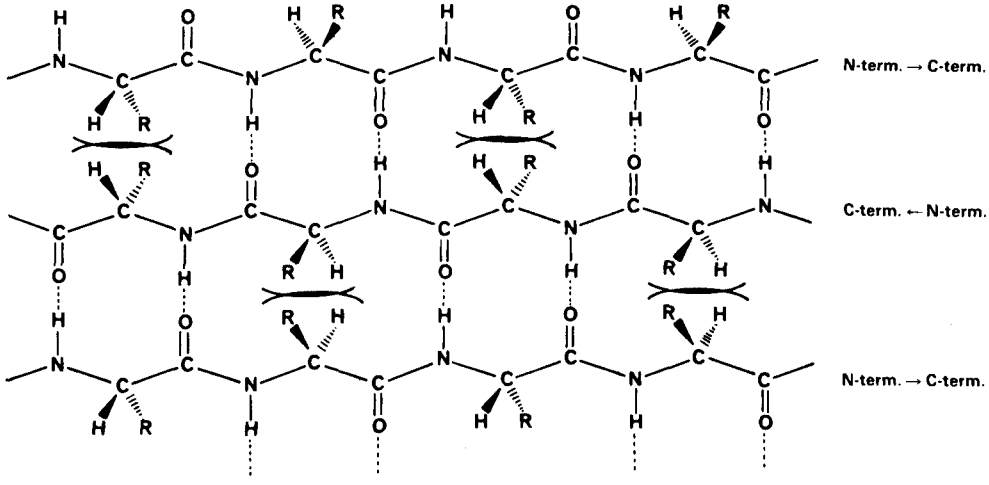



Fig. 15.6 De β-plaatstructuur. De peptideketens liggen antiparallel naast elkaar.

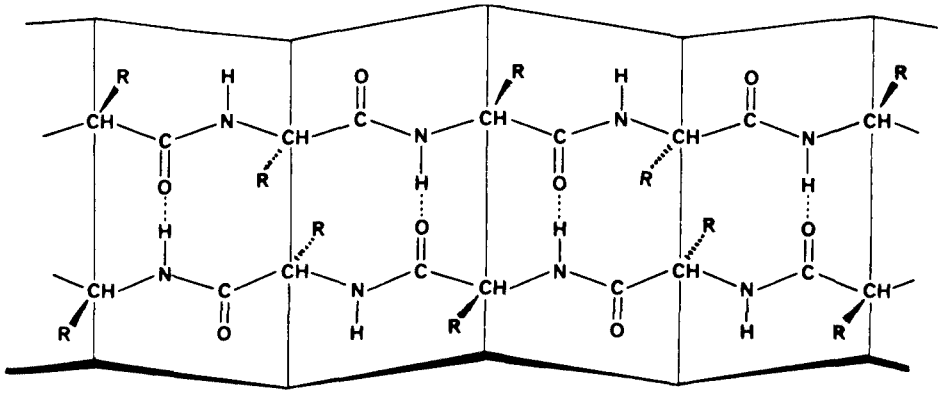
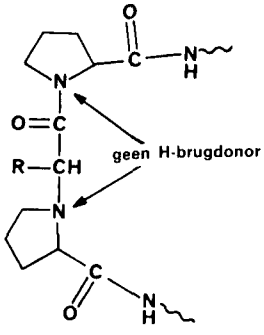


Fig. 15.7 De geplooide conformatie van de peptideketens in de antiparallelle β-plaatstructuur.

### *15.10.2 De tertiaire structuur van eiwitten*

Uit het voorgaande is duidelijk gebleken dat waterstofbruggen tussen peptidegroepen verantwoordelijk zijn voor de secundaire structuur van eiwitten. De secundaire structuur, bijvoorbeeld een α-helix, zal op zijn beurt weer op een bepaalde wijze in de ruimte gevouwen moeten zijn. Onregelmatigheden in de opbouw van de secundaire structuur bepalen voor een deel de tertiaire structuur van een eiwit. Dit komt bijvoorbeeld voor op plaatsen waar proline in de keten zit. Proline is een aminozuur dat vanwege zijn cyclische structuur slecht past in een α-helix. Bovendien zal op plaatsen waar proline in de eiwitketen voorkomt de α-helix verzwakt zijn omdat proline niet als waterstofbrugdonor kan optreden. Daardoor kan op deze plaatsen gemakkelijk een knik in de helix optreden.




De tertiaire structuur van een eiwitketen wordt voornamelijk bijeengehouden door interacties tussen de zijketens van de aminozuureenheden. Waterstofbruginteracties, elektrostatische interacties (ion-interacties), dipoolkrachten, disulfidebindingen, Van der Waals-krachten en hydrofobe-interacties spelen hierbij een grote rol (fig. 15.8).

Een tertiaire structuur die volledig is opgehelderd met behulp van Röntgendiffractie is die van myoglobine (fig. 15.9). Myoglobine dient als opslagplaats voor zuurstof in dierlijk weefsel. In de tertiaire structuur is een eiwithelix-keten gevouwen om een molecuul heem.

Een bijzondere tertiaire structuur vinden we in collageen. Collageen is het belangrijkste eiwit in gewervelde dieren; bijna 50% van het droge gewicht van kraakbeen en ongeveer 30% van de vaste stof in bot bestaat uit collageen. Ook pezen bestaan voor een belangrijk gedeelte uit collageen. Collageen is voornamelijk opgebouwd uit glycine, proline en hydroxyproline. Door de aanwezigheid van de cyclische aminozuren is een regelmatige α-helix of β-plaatstructuur niet goed mogelijk. Collageen bestaat uit drie linksom schroevende helices, die samengedraaid zijn tot een rechtsdraaiende schroef, waardoor een drievoudige superhelix ontstaat (fig. 15.10). Doordat een behoorlijke deel van de peptideketens uit glycine bestaat (33%) is het mogelijk dat de drie ketens dicht tegen elkaar liggen en bij elkaar gehouden worden door waterstofbruggen. Daardoor ontstaat een zeer taaie, sterke ketenstructuur. Behandeling van collageen in kokend water verbreekt de drievoudige superhelix tot drie afzon-

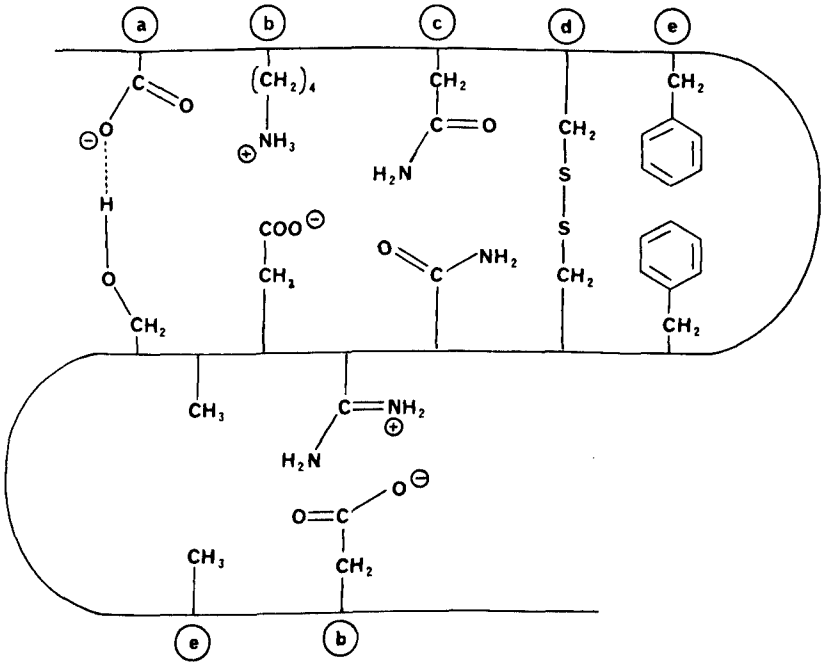



Fig. 15.8 Interacties die de tertiaire structuur van een eiwitketen stabiliseren. a: waterstofbruggen; b: elektrostatische interacties (ion-interacties); c: dipoolinteracties; d: disulfidebruggen; e: Van der Waals-interacties, hydrofobe interacties.

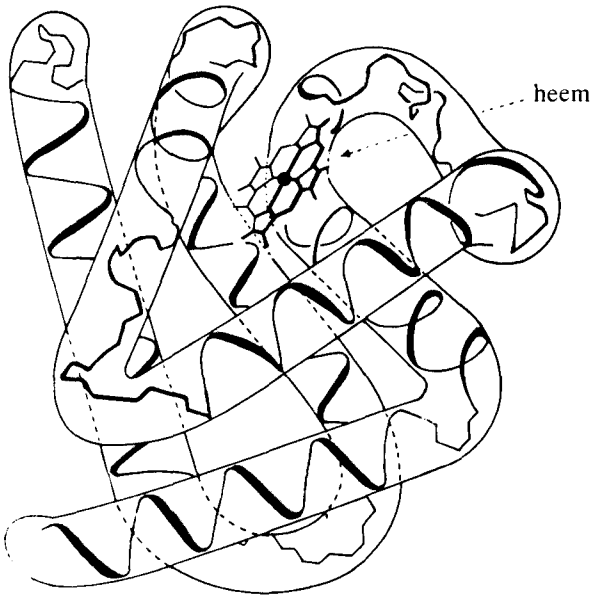



Fig. 15.9. De structuur van myoglobine. In de rechte stukken van de tertiaire structuur komt de keten als α-helix voor.

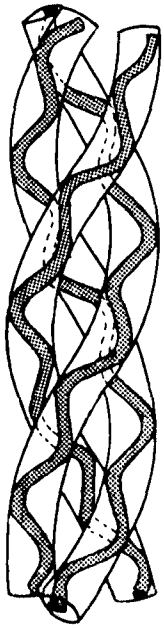


Fig. 15.10 De collageenhelix.

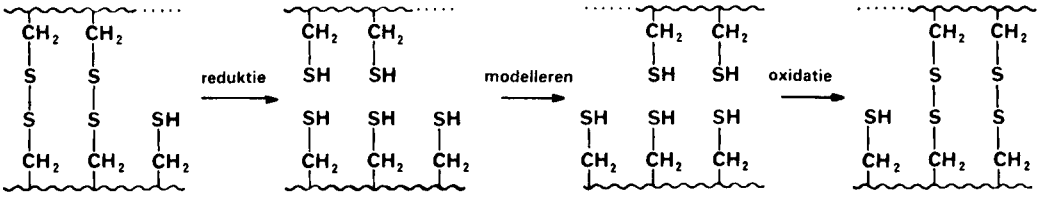



Fig. 15.11 Bewerkingen bij het permanenten van haar.

derlijke ketens, waardoor het wateroplosbare gelatine onstaat. Omdat gelatine beter verteerd kan worden dan collageen is dit proces belangrijk bij het koken, bakken en braden van vlees.

In keratinen is de tertiaire structuur nog complexer. De $\alpha$-helices worden parallel aan elkaar gehouden door disulfidebruggen. Zachte keratinen, zoals huid en haar, hebben een relatief laag zwavelgehalte en zijn daardoor flexibeler dan de meer zwavelbevattende harde keratinen, zoals nagels, hoeven en horens.

Haar en wol zijn in natte vorm zeer verwerkbaar. De meeste interacties in de polypeptideketens, zoals waterstofbruggen, elektrostatische aantrekking en dipoolkrachten worden door het water verstoord. Daardoor kan nat haar wel tot tweemaal zijn normale lengte uitgerekt worden; de waterstofbruggen in de $\alpha$-helix worden dan volledig verbroken. Volledig uitgerekt haar neemt uiteindelijk een $\beta$-plaatstructuur aan met alle peptideketens parallel aan elkaar. De disulfidebruggen zorgen ervoor dat het haar als het opdroogt zijn oorspronkelijke vorm weer aanneemt. Bij het aanbrengen van permanent (fig. 15.11) worden de disulfidebruggen in het haar eerst verbroken met een reductiemiddel (thioglycolaat). Daarna wordt het gewenste model aangebracht en worden door milde oxidatie nieuwe disulfidebruggen gemaakt, waardoor het model voor langere tijd behouden blijft.

### *15.10.3 De quaternaire structuur van eiwitten*

Bij de biologische activiteit van sommige eiwitten zijn meerdere polypeptideketens betrokken die dan als zogenaamde subeenheden tezamen een groter

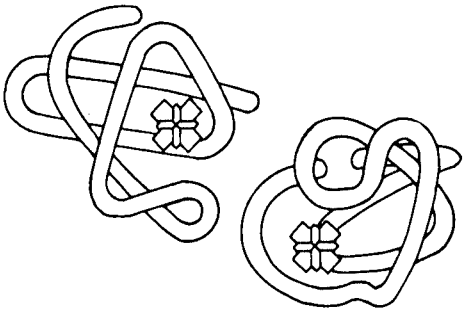


Fig. 15.12 Twee subeenheden van de structuur van hemoglobine.

complex vormen. De structuur van een dergelijk complex, waarin vaak ook nog een niet-eiwitgedeelte aanwezig is, wordt de quaternaire structuur van een eiwit genoemd. Een voorbeeld is hemoglobine, dat vier subeenheden heeft. Deze subeenheden hebben een tertiaire structuur die vergelijkbaar is met die van myoglobine. Elke subeenheid bevat een molecuul heem dat zorg draagt voor het zuurstoftransport. In fig. 15.12 zijn twee subeenheden van hemoglobine gegeven. De overige twee subeenheden zijn zodanig gerangschikt dat ze te zamen de hoekpunten van een tetraëder vormen.

## 15.11 Denatureren van eiwitten

Bij het denatureren van eiwitten wordt de secundaire, tertiaire en quaternaire structuur verbroken omdat de balans tussen alle aantrekkende en afstotende krachten in een eiwitketen verstoord wordt. Sommige eiwitten zijn uit de aard van hun functie vrij goed bestand tegen denaturering: bijvoorbeeld huid, haar en nagels worden niet gemakkelijk gedenatureerd omdat ze veel disulfidebruggen bevatten. Veel enzymen daarentegen worden snel gedenatureerd wanneer hun omgeving te veel gaat afwijken van de natuurlijke omstandigheden. Door denaturering gaat de activiteit van het enzym verloren.

Denatureren kan op verschillende manieren gebeuren, bijvoorbeeld door temperatuurverhoging of pH-verandering. Meestal coagaleren eiwitten bij het denaturen (stremmen, uitvlokken). Als melk zuur wordt doordat bacteriën in de melk lactose omzetten in melkzuur dan slaan de melkeiwitten neer ten gevolge van de pH-verandering. Een bekend voorbeeld van denatureren door temperatuurverhoging is het hard worden van het eiwit (albumine) van een ei tijdens het koken. Ionen van zware metalen kunnen een eiwit denatureren omdat ze binden aan thiol-groepen waardoor het eiwit neerslaat. Ook kunnen ze complexen vormen met de carbonylgroepen in een eitwit waardoor waterstofbruggen in het eiwit verbroken worden. Ook bestraling, ultrasone vibratie, oxidatie, reductie (verbreken S—S-bruggen) en het toevoegen van detergentia of organische oplosmiddelen kan denaturering veroorzaken. De desinfecterende werking van een 70% ethanoloplossing berust op de snelle denaturering van bacterie-eiwitten, waardoor de bacteriën gedood worden.

# 16 Enzymen

Het unieke van een levende cel is, dat deze in staat is een grote verscheidenheid aan reacties met grote efficiëntie en specificiteit te laten verlopen. De belangrijkste stoffen die zorg dragen voor de processen in de cel zijn de **enzymen** en de verbindingen die door de enzymen worden omgezet noemt men **substraten**.

Enzymen zijn eiwitten die ieder op een eigen, specifieke wijze zeer efficiënt de omzetting van een substraat katalyseren. De evenwichtsinstelling tussen kooldioxyde en water tot koolzuur bijvoorbeeld, verloopt normaal vrij langzaam; het kan meer dan een uur duren voor dit evenwicht zich volledig heeft ingesteld. Wanneer echter het enzym koolzuuranhydrase wordt toegevoegd, verloopt de evenwichtsinstelling maar liefst 10 miljoen maal sneller.

$$CO_2 + H_2O \underset{}{\overset{\text{koolzuuranhydrase}}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3$$

Bij aanwezigheid van voldoende $CO_2$ kan elk enzym per seconde 60 000 moleculen $CO_2$ omzetten in koolzuur. Rode bloedlichaampjes bevatten veel koolzuuranhydrase en hun aanwezigheid zorgt voor een snelle, reversibele omzetting van kooldioxyde in bicarbonaat via het niet-gedissocieerde koolzuur.

Een ander enzym waarvan een zeer snelle werking wordt vereist, is cholinesterase. Dit enzym speelt een belangrijke rol bij het doorgeven van zenuwprikkels tussen de zenuwcellen onderling en tussen zenuwcellen en spiercellen. Eén enzymmolecuul is in staat 25 000 moleculen acetylcholine per seconde te hydrolyseren. De meeste enzymen katalyseren processen echter met een snelheid van 1 tot 10 000 omzettingen per seconde per enzymmolecuul.

## 16.1 Enzymstructuur

Alle enzymen die bekend zijn, zijn eiwitten. Het molecuulgewicht en de structuur van enzymen kan zeer variëren. Ribonuclease, een enzym dat nucleïnezuren hydrolyseert die een ribosering bevatten, is bijvoorbeeld een relatief klein eiwit met een molecuulgewicht van 13 700. Het bestaat uit één enkele polypeptideketen van 124 aminozuureenheden en door deze voor een enzym betrekkelijk eenvoudige samenstelling is de volgorde van deze aminozuren in de keten volledig opgehelderd. In tegenstelling hiermee staat de ingewikkelde structuur van het enzym aldolase dat betrokken is bij het glucosemetabolisme. Dit enzym heeft een totaal molecuulgewicht van 156 000 en bestaat uit vier subeenheden met elk een molecuulgewicht van ongeveer 40 000. De polypep-

tideketens van leveraldolase hebben daarbij dan ook nog een andere primaire structuur dan de polypeptiden van dit enzym in de spieren. Het macromoleculaire complex van pyruvaatdehydrogenase is zelfs nog groter. Dit enzymcomplex katalyseert de belangrijke omzetting van pyruvaat naar acetylcoënzym A. Pyruvaatdehydrogenase is een multi-enzymcomplex waarbinnen de verschillende componenten zo sterk aan elkaar gebonden zijn dat het systeem als geheel geïsoleerd kan worden uit verschillende weefsels. Het complex dat uit varkenshart geïsoleerd wordt heeft een molecuulgewicht van ongeveer 10 miljoen en bevat minstens 42 verschillende polypeptiden en cofactoren, die alle nodig zijn voor de biologische activiteit.

## 16.2 Enzymcofactoren

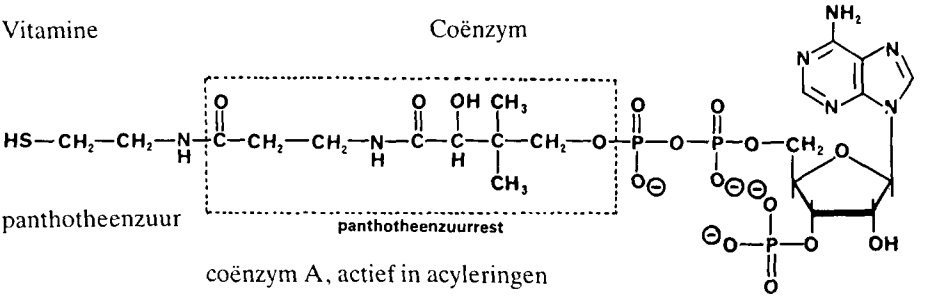
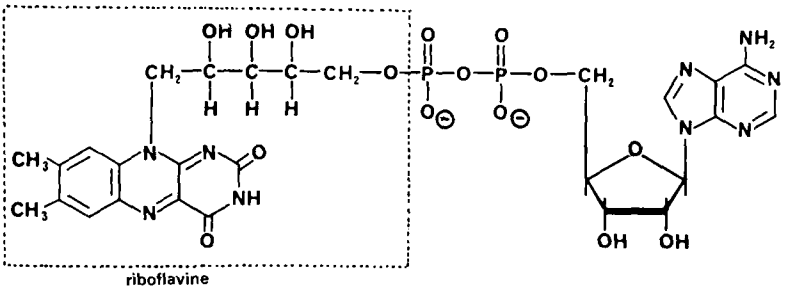
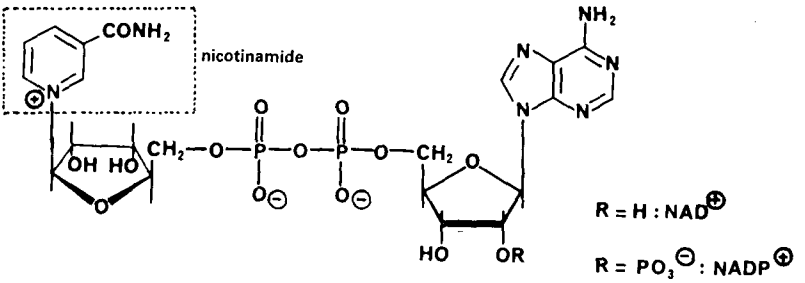
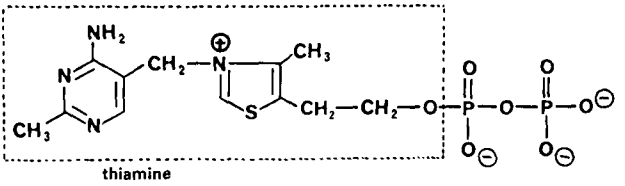
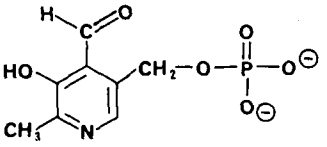
Naast het polypeptidegedeelte hebben veel enzymen nog een niet-peptidecomponent nodig om hun werking te kunnen uitoefenen. Deze component wordt een **cofactor** genoemd. Sommige cofactoren zijn metaalionen die als complex aan het enzym gebonden zijn, in andere gevallen zijn het organische verbindingen met een relatief laag molecuulgewicht. Koolzuuranhydrase bijvoorbeeld hoort tot de klasse van de metalloënzymen want de aanwezigheid van $Zn^{2+}$ in dit enzym is een absolute voorwaarde voor zijn activiteit. Verwijdering van het $Zn^{2+}$ uit het enzym door middel van een sterk metaalion-complexerend reagens inactiveert het koolzuuranhydrase volledig.

Als een cofactor stevig aan het enzym gebonden zit door middel van covalente of coördinatiebindingen, dan wordt de cofactor een prosthetische groep genoemd. De heemgroep is een bekend voorbeeld van een prosthetische groep en is onder meer gebonden aan de cytochromen en aan hemoglobine.

Veel enzymen hebben een organisch reagens nodig om de omzetting van substraat naar produkt tot stand te brengen. Dit kan een verbinding zijn die bijvoorbeeld een hydride-ion, een methylgroep, of een acetylgroep overdraagt naar het substraat. Dergelijke organische verbindingen die in vergelijking met het enzym relatief klein zijn worden **coënzymen** genoemd. Sommige coënzymen zitten stevig gebonden aan het enzym als prosthetische groep, andere komen vrij voor en kunnen door verschillende enzymen gebruikt worden. Er zijn coënzymen voor oxidatie, reductie, alkylering, acylering, isomerisatie, decarboxylering, enz. Een coënzym zelf is niet specifiek voor een bepaald substraat of reactietype; het is de combinatie van enzym + coënzym die de specificiteit bepaalt.

Zoals alle biologische verbindingen hebben enzymen en coënzymen slechts een beperkte levensduur en moeten op tijd vervangen worden. Daarom moeten er in een dieet voldoende essentiële aminozuren, vitaminen en metaalionen aanwezig zijn om afgebroken enzymen en coënzymen tijdig te kunnen vervangen. **Vitaminen** zijn organische moleculen die onmisbaar zijn voor de opbouw van enzymen en coënzymen die niet door het organisme zelf gemaakt kunnen worden. Daarom is het noodzakelijk dat ze via het voedsel worden opgenomen. De mens heeft eveneens slechts een beperkte mogelijkheid om essentiële metaalionen op te slaan, en de biologische labiliteit van de meeste metallo-en-

Tabel 16.1. Enkele veel voorkomende coënzymen.

| Vitamine | Coënzym |
|---|---|
| panthotheenzuur |   coënzym A, actief in acyleringen |
| riboflavine ($B_2$) |   flavineadeninedinucleotide (FAD), actief in dehydrogeneringen |
| niacine |   nicotinamideadeninedinucleotide(fosfaat), NAD(P)+, actief in dehydrogeneringen |
| thiamine ($B_1$) |   thiaminepyrofosfaat, actief in (oxidatieve) decarboxylering van α-ketozuren |
| pyridoxine ($B_6$) |  pyridoxaalfosfaat, actief in transamineringen, deamineringen, decarboxyleringen en racemisaties |

zymen vereist dat ook deze ionen dagelijks via ons voedsel worden opgenomen.

Enkele bekende coënzymen, hun functie en het vitamine dat een essentieel structuurelement van het coënzym levert zijn vermeld in tabel 16.1.

## 16.3 Nomenclatuur en indeling van enzymen

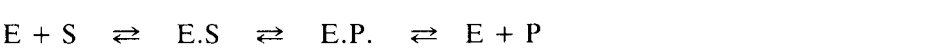
Enzymen worden meestal benoemd naar het proces dat zij katalyseren, gevolgd door de uitgang *-ase*. Men kan de enzymen op grond van hun werking indelen in zes hoofdgroepen:

1. *Oxidoreductasen:* deze enzymen katalyseren redoxprocessen. Tot deze groep behoren de hydrogenasen, oxidasen, reductasen, transhydrogenasen en hydroxylasen. Coënzymen die bij deze groep enzymen veel voorkomen zijn $NAD^+$ en FAD.
2. *Transferasen:* deze enzymen katalyseren groepsoverdrachtsreacties zoals methyl-, carboxyl-, acyl-, glycosyl-, amino- of fosfaatgroepoverdracht. Tot deze groep behoren onder meer de transfosfatasen (kinasen) en de transaminasen. Een coënzym dat bij de laatst genoemde enzymen een rol speelt is pyridoxaalfosfaat.
3. *Hydrolasen:* deze enzymen katalyseren hydrolysereacties. Tot deze groep behoren de peptidasen, de esterasen, de glycosidasen en de fosfatasen. Coënzymen zijn niet nodig want water is uiteraard het reagens.
4. *Lyasen:* deze enzymen katalyseren de splitsing van C—C-, C—O- en C—N-bindingen door middel van eliminatiereacties. Tot deze groep behoren de decarboxylasen en de dehydratasen. Coënzymen die behulpzaam zijn bij deze categorie enzymen zijn onder meer coënzym A en thiaminepyrofosfaat.
5. *Isomerasen:* deze enzymen katalyseren isomerisatiereacties. Tot deze groep behoren de racemasen en de epimerasen. Fosfohexose-isomerase dat in de glycolyse de omzetting van glucose-6-fosfaat in fructose-6-fosfaat katalyseert, is een voorbeeld uit deze groep.
6. *Ligasen:* deze enzymen katalyseren de koppeling van twee substraten waarbij een binding van een koolstofatoom met een zuurstof-, stikstof-, zwavel- of een ander atoom gevormd wordt. De energie die voor de bindingsvorming nodig is wordt meestal geleverd door hydrolyse van ATP. Tot deze groep behoren de synthetasen en carboxylasen. Coënzymen die bij deze categorie enzymen voorkomen zijn coënzym A en biotine.

Binnen deze hoofdgroepen vindt er naar het soort substraat of reactietype nog een verdere onderverdeling plaats in subgroepen en sub-subgroepen, waarbinnen de afzonderlijke enzymen genummerd worden. Elke groep heeft zijn eigen codecijfer waardoor men de enzymen kan indelen door middel van een vierdelig codenummer (het enzym-classificatienummer, *EC-nummer*). Elk volgend cijfer van het nummer geeft dus een meer gedetailleerde onderverdeling en op deze wijze is naast de triviale naam en de systematische naam nog een derde aanduiding voor een enzym mogelijk. De systematische naam van bijvoorbeeld het enzym lactaatdehydrogenase (triviale naam) is L-lactaat-NAD-oxidoreductase en het codenummer is EC 1.1.1.27.

## 16.4 Werking van enzymen

In principe katalyseren enzymen hun reacties op dezelfde wijze als normale anorganische en organische laboratoriumkatalysatoren. Elke katalysator, van welk soort ook, combineert met een reactant en activeert het. In het geval van enzymkatalyse combineert het enzym (E) met het substraat tot een enzym-substraat-complex (ES) waarna de eigenlijke chemische omzetting van substraat naar produkt plaatsvindt (EP). Het produkt (P) en het enzym (E) dissociëren vervolgens uit elkaar, waarna het vrije enzym een nieuw substraatmolecuul kan opnemen.



$$E + S \rightleftarrows E.S \rightleftarrows E.P. \rightleftarrows E + P$$

De katalytische activiteit van een enzym is gelokaliseerd in een zeer beperkt gebied van het enzymmolecuul, bekend als de actieve plaats. De katalytische groepen hoeven in de primaire structuur van de eiwitketen niet dicht bij elkaar te zitten, maar door de ruimtelijke structuur van het eiwit komen ze op de actieve plaats van het enzym bij elkaar. Het enzym chymotrypsine is hiervan een duidelijk voorbeeld. Dit enzym is betrokken bij de spijsvertering en katalyseert de hydrolyse van eiwitten en van eenvoudige ester- en amidegroepen. De katalytische groepen bij het hydrolyseproces zijn een imidazoolring van histidine, een carboxylgroep van asparaginezuur en een hydroxylgroep van serine. Deze aminozuurresten nemen in de primaire structuur van het enzym de plaatsen 57, 102 en 195 in, maar in de biologisch actieve conformatie van het enzym komen ze op de actieve plaats in precies de juiste oriëntatie ten opzichte van elkaar bijeen. Deze groepen kunnen tijdens de hydrolyse van een substraat zodanig samenwerken dat de vorming van energetisch ongunstige intermediairen tijdens de reactie vermeden wordt. Fig. 16.1 geeft de hydrolyse van een amide weer onder invloed van chymotrypsine.

## 16.5 Specificiteit van enzymen

Er zijn enzymen die zeer specifiek zijn voor een bepaald substraat (substraat-specificiteit), maar er zijn ook enzymen die een groot aantal verschillende substraten aan één bepaald type reactie, bijvoorbeeld hydrolyse, kunnen onderwerpen (reactiespecificiteit).

Een voorbeeld van een enzym met een absolute substraatspecificiteit is urease; dit enzym hydrolyseert alleen de amidebindingen van ureum maar niet die van andere amiden. Chymotrypsine is een voorbeeld van een enzym met reactiespecificiteit; dit enzym katalyseert de hydrolyse van eiwitten maar ook van eenvoudige esters en amiden.

De specificiteit van een enzym voor een bepaald substraat kan verklaard worden door er van uit te gaan dat de vorm en de grootte van het substraat en de oriëntatie van bepaalde functionele groepen aan het substraat complementair moet zijn met tenminste een deel van de actieve plaats van het enzym. In dat geval kunnen er interacties optreden die het substraat aan de actieve plaats

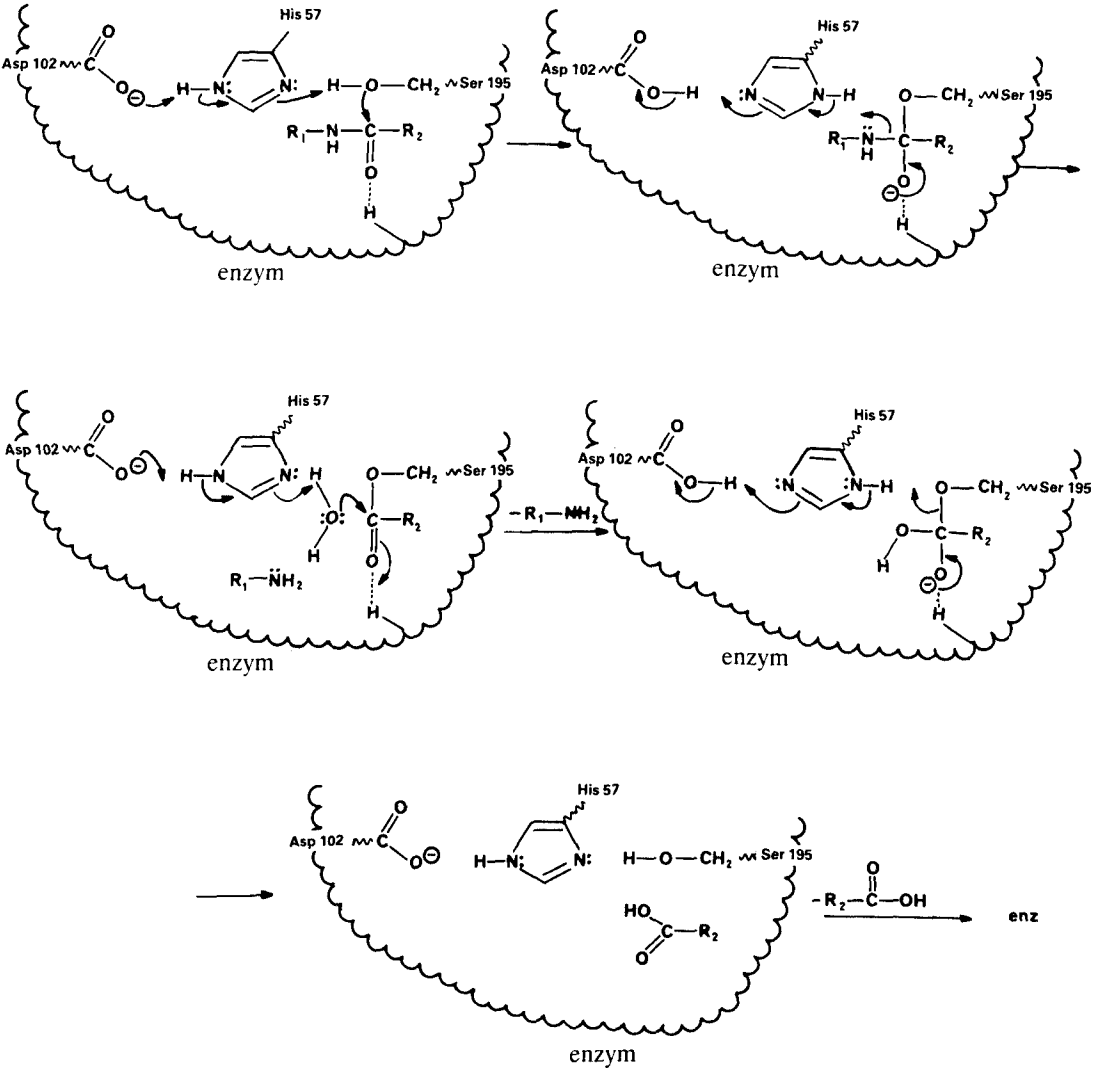
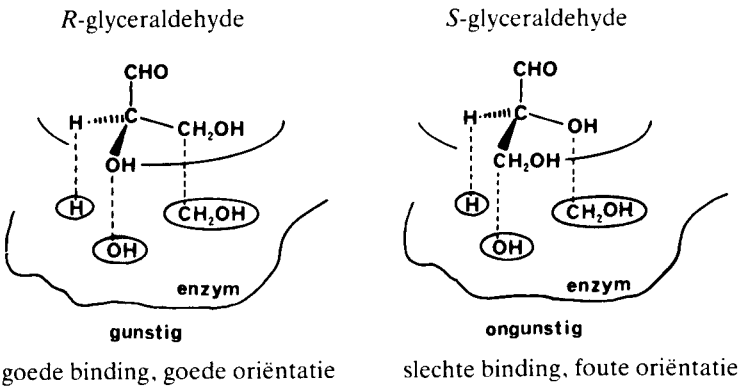



Fig. 16.1. Mechanisme voor de hydrolyse van een amide door chymotrypsine.

van het enzym binden. Gunstige interacties tussen substraat en enzym kunnen ontstaan door aantrekking van tegengesteld geladen groepen, dipool-dipool-interacties en waterstofbrugvorming.

Het feit dat elk enzym voor zijn werking een pH-optimum heeft hangt nauw samen met de verandering in de interacties tussen substraat en enzym die ontstaan bij verandering van de pH. Het pH-optimum voor het enzym pepsine is 1,5 en dit komt overeen met de zuurgraad van de maag, waar dit enzym zijn werking uitoefent. Trypsine, een ander hydrolytisch enzym, is het meest actief bij pH = 7,7 en dit komt overeen met de licht basische omstandigheden van het eerste gedeelte van het darmkanaal waar dit enzym voorkomt.




goede binding, goede oriëntatie slechte binding, foute oriëntatie

Fig. 16.2. Schematische weergave van de stereospecificiteit van een enzym.

Doordat in het enzym de groepen die het substraat binden (bindingsplaatsen) en de groepen die de omzetting van het substraat katalyseren (katalytische groepen) in één bepaalde ruimtelijke oriëntatie ten opzichte van elkaar staan, werken enzymen vaak zeer stereospecifiek. Door het stereospecifieke karakter van enzymatische reacties komen vrijwel alle chirale verbindingen in de natuur slechts in één enantiomere vorm voor. De asymmetrie van de bindingsplaatsen aan het enzym zorgt er namelijk voor dat slechts één van de twee mogelijke enantiomeren van een substraat goed door een enzym opgenomen kan worden (sleutel-slot-theorie). Een voorbeeld hiervan is gegeven in figuur 16.2. Alleen het biologisch actieve R-glyceraldehyde heeft een goede binding met het enzym en wordt enzymatisch omgezet.

Voor enzymen met een brede substraatspecificiteit wordt vaak uitgegaan van de zgn. 'induced-fit'-theorie. De bindingsplaatsen aan het enzym zijn niet zo sterk vastgelegd en verschillende substraten kunnen interactie met één of meer bindingsplaatsen geven. Door het vormen van zwakke bindingen tussen substraat en enzym ontstaan conformatieveranderingen in het enzym waardoor de pasvorm beter wordt en de katalytische groepen zodanig georiënteerd worden dat ze de omzetting van het substraat kunnen katalyseren.

Symmetrische verbindingen kunnen door een enzym specifiek worden omgezet in chirale produkten. Ook dit wordt veroorzaakt door een zeer specifieke oriëntatie van de bindingsgroepen en de katalytische groepen aan het enzym. Een voorbeeld van stereospecifieke synthese vinden we bij de additie van water aan het symmetrische fumaarzuur onder invloed van het enzym fumarase. Bij deze reactie wordt uitsluitend het *S*-appelzuur gevormd.

De actieve plaats van het enzym bevat vier groepen die van bijzonder belang zijn voor het stereospecifieke verloop van de wateradditie. Het fumaarzuur wordt gebonden doordat twee positief geladen plaatsen aan het enzym fungeren als tegenion voor de carboxylaatanionen. Daardoor wordt het fumaraat in een vaste positie gehouden en door de specifieke positie van de katalytische groepen kan het watermolecuul maar op één plaats op de dubbele binding aan-

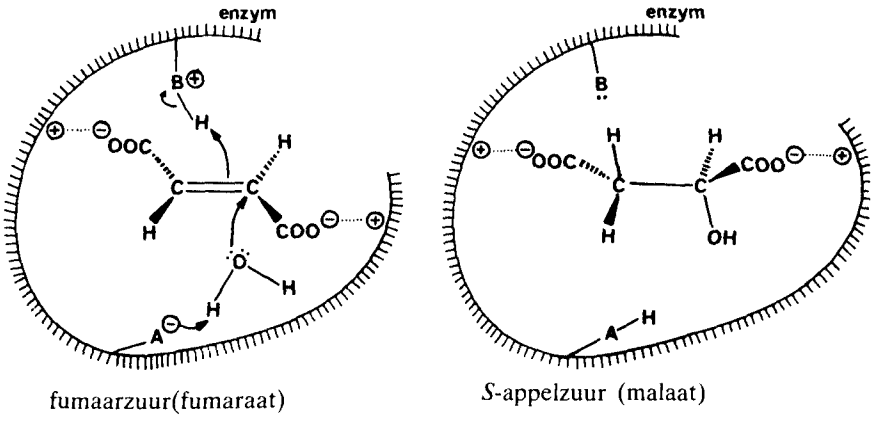



Fig. 16.3. De stereospecifieke additie van water aan fumaarzuur tot *S*-appelzuur.

vallen. De basische groep $A^-$ is een carboxylaatanion, $-COO^-$, dat tijdens de aanval van water een proton opneemt. Tegelijkertijd staat een zure groep $BH^+$ (een geprotoneerde aminegroep $R\text{-}NH_3^+$) een proton af aan de andere kant van de dubbele binding waardoor uitsluitend het *trans*-additiepodukt wordt verkregen en dus alleen *S*-appelzuur gevormd wordt (zie fig. 16.3).

## 16.6 Kinetiek van de enzymkatalyse

Bij de katalyse van een reactie wordt door de katalysator de activeringsenergie in de snelheidsbepalende stap van de reactie verlaagd. Dit kan gebeuren door (a) een stabilisatie van de overgangstoestand, (b) een destabilisatie van de uitgangstoestand, (c) beide. Deze drie situaties zijn schematisch weergegeven in figuur 16.4.

In enzymatische reacties kan gebruik gemaakt worden van deze drie mogelijkheden. Tussen enzym en substraat wordt eerst een enzym-substraat-complex gevormd waarna de chemische omzetting van het substraat plaatsvindt. Voor de eerder genoemde omzetting van fumaarzuur in appelzuur kunnen we

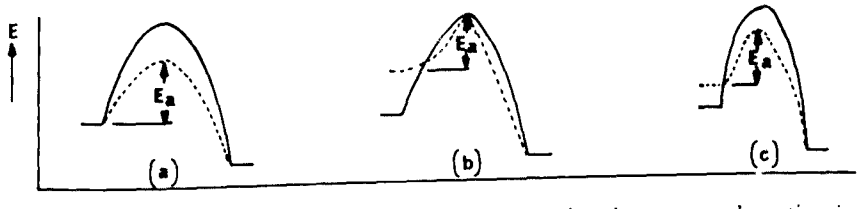



Fig. 16.4. Energieprofielen van de invloed van een katalysator op de activeringsenergie. — niet gekatalyseerd, ---- wel gekatalyseerd

de volgende vergelijking opstellen:

$$\underset{E + S}{\text{fumarase + fumaarzuur}} \rightleftarrows \underset{E.S}{\text{fumarase-fumaarzuur-complex}} \rightleftarrows$$

$$\underset{E.P}{\text{fumarase-}S\text{-appelzuur-complex}} \rightleftarrows \underset{E + P}{\text{fumarase + }S\text{-appelzuur}}$$

Het substraat fumaarzuur vormt met het enzym fumarase een fumarase-fumaarzuur-complex, dat in een snelheidsbepalende stap wordt omgezet in een fumarase-appelzuur-complex en vervolgens in enzym en produkt uiteenvalt. Het energieprofiel van dit proces is weergegeven in fig. 16.5.

De kinetiek van enzym-gekatalyseerde reacties is uitvoerig onderzocht. Bestudering van de effecten die van invloed zijn op het snelheidsverloop van een enzymatische reactie kan veel informatie verschaffen over de aard van het katalyseproces. De reactiesnelheid ($v$) van de meeste enzymgekatalyseerde reacties is recht evenredig met de enzymconcentratie; als dus de concentratie van het enzym verdubbeld wordt neemt de omzettingssnelheid van het substraat ook met een factor twee toe. Voor substraatconcentraties die *veel lager* zijn dan de enzymconcentratie geldt:

$v = k\,[E]\,[S]$ waarbij:

[E] = enzymconcentratie
[S] = substraatconcentratie
k = reactieconstante.

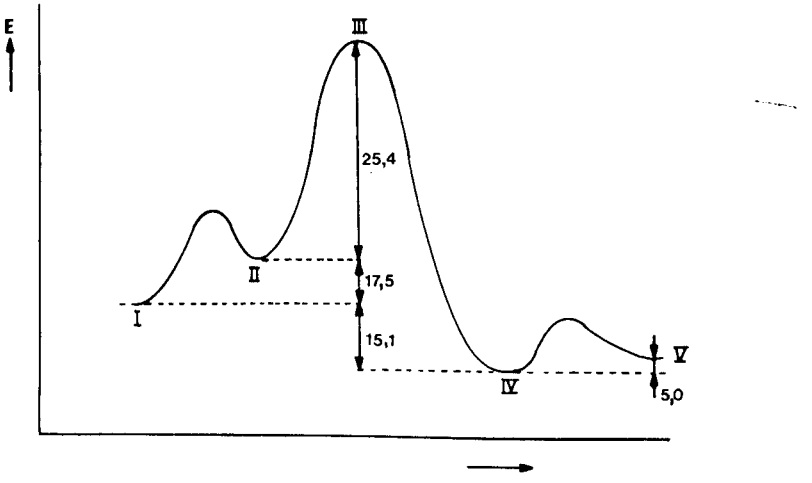



Fig. 16.5. Energiediagram van de hydratatie van fumaarzuur tot appelzuur onder invloed van fumarase ($E$ in kJ mol$^{-1}$). I = fumaarzuur (S), II = fumarase-fumaarzuur-complex (ES), III = geactiveerd complex, IV = fumarase-appelzuur-complex (EP), V = appelzuur (P).

Wanneer de substraatconcentratie echter geleidelijk verhoogd wordt zonder dat de enzymconcentratie toeneemt, dan zien we dat de lineaire toename van de reactiesnelheid verdwijnt; de toename in reactiesnelheid blijft achter bij de toename in substraatconcentratie en bij zekere substraatconcentratie zal verdere verhoging zelfs geen enkele toename in reactiesnelheid meer geven. Bij deze substraatconcentratie zijn alle actieve plaatsen aan het enzym bezet door substraat en is de maximale omzettingssnelheid van het substraat bereikt.

De kinetiek van enzymatische reacties is uitvoerig door Michaelis en Menten onderzocht. In hun kinetisch model gaan ze uit van de reversibele vorming van een enzym-substraat-complex dat in de snelheidsbepalende stap wordt omgezet in produkt en vrij enzym.

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} E.S \xrightarrow{k_2} E + P$$

Belangrijk in deze kinetische benadering is de invoering van een constante die de stabiliteit van het enzym-substraat-complex aangeeft. Deze constante, meestal aangeduid als de *Michaelis-Menten-constante*, $K_m$, is de som van de reactieconstanten die het complex afbreken ($k_{-1}$ en $k_2$) gedeeld door de vormingsconstante van het complex ($k_1$), dus:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

De Michaelis-Menten-constante $K_m$ geeft dus de mate van stabiliteit van het enzym-substraat-complex aan; hoe kleiner $K_m$ hoe groter de affiniteit van het enzym voor het substraat.

Tussen de omzettingssnelheid van het substraat ($v$) en de concentratie van het substraat, [S], bestaat de volgende relatie:

$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

$V_{max}$ is de maximale snelheid waarmee het substraat omgezet kan worden bij een bepaalde concentratie enzym. De reactiesnelheid $v$ neemt aanvankelijk toe met toenemende substraatconcentratie, maar wordt bij hogere substraatconcentratie constant omdat dan alle katalytische plaatsen aan de enzymmoleculen bezet zijn. $K_m$ is te bepalen door eerst $V_{max}$ te bepalen en daarna te bepalen bij welke concentratie substraat $v = \frac{1}{2} V_{max}$. Immers, bij deze concentratie geldt:

$$v = \tfrac{1}{2} V_{max} = V_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]} \rightarrow K_m = [S]$$

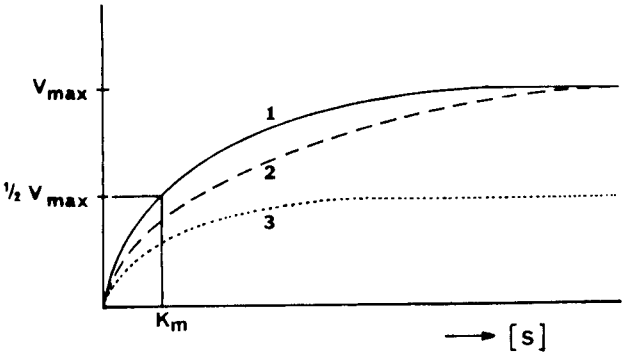



Fig. 16.6. De afhankelijkheid van de reactiesnelheid $v$ van de substraatconcentratie S bij een enzymatische reactie. 1 = normaal verloop, 2 = competitieve remming, 3 = niet-competitieve remming.

Het bestuderen van de reactiesnelheid als functie van de substraatconcentratie biedt de mogelijkheid om de invloed te onderzoeken van verbindingen die een enzymatische reactie remmen. In het geval van een competitieve remming concurreert de enzymremmer (inhibitor) met het substraat om de actieve plaats aan het enzym. De maximale omzetting wordt pas bij grotere substraatconcentratie bereikt en $K_m$ is groter geworden. Bij een niet-competitieve remming blokkeert de inhibitor het enzym irreversibel; de maximale omzetting is geringer dan zonder remstof, maar $K_m$ blijft onveranderd. De werking van verschillende medicijnen en vergiften berust op enzymremmingen.

## 16.7 Controlemechanismen voor enzymactiviteit

De enzymen die in een cel aanwezig zijn kunnen niet allemaal tegelijk actief zijn want dan zou zich binnen de cel als het ware een chemische explosie voordoen. De reacties die zich binnen de cel moeten afspelen variëren met de tijd. Als er bijvoorbeeld vanuit de hersenen een signaal komt dat er ergens een spier moet samentrekken, dan moeten zeer snel een stel enzymen in actie komen. Wanneer de spier moet ontspannen dan moeten deze enzymen hun activiteiten staken en moeten andere enzymen actief worden. De enzymactiviteiten moeten dus streng gereguleerd worden. Soms is activering nodig, soms remming. De controlemechanismen die daarbij een rol spelen zijn de volgende:

*(1) Allosterische effecten.* Bij sommige enzymen verloopt de toename in reactiesnelheid minder snel dan normaal wanneer bij een aanvankelijk lage substraatconcentratie de substraatconcentratie wordt verhoogd. De grafiek van de reactiesnelheid tegen de substraatconcentratie heeft bij deze enzymen de vorm van een uitgerekte S (zie fig. 16.7).

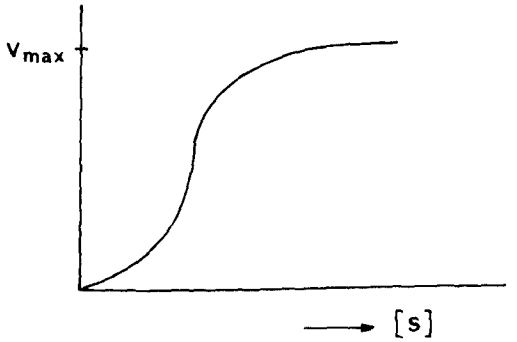
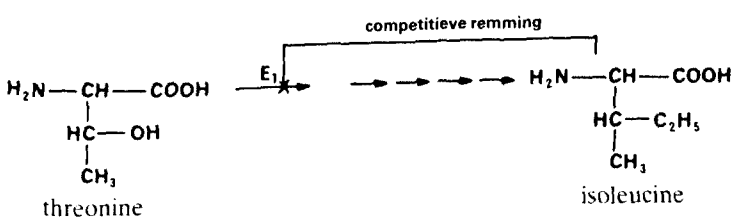



Fig. 16.7 Invloed van de substraatconcentratie op de reactiesnelheid bij aanwezigheid van allosterische effecten.

Enzymen met dit snelheidsprofiel hebben twee of meer actieve plaatsen. Wanneer geen of nog slechts één van de actieve plaatsen van het enzym bezet is door een substraat, dan past het substraat nog niet goed in de actieve holte, maar zodra beide plaatsen bezet zijn wordt het enzym in de goede conformatie gedwongen en vindt er een goede katalyse plaats. Dit verschijnsel wordt allosterische activering genoemd (allo = ander; sterisch = ruimte). Dit houdt dus in dat een actieve plaats van het enzym wordt geactiveerd door een conformatieverandering en deze wordt veroorzaakt door een interactie van een verbinding met het enzym op een andere plaats. Allosterische activering kan worden veroorzaakt door een substraatmolecuul maar ook door een geheel andere verbinding, bijvoorbeeld een hormoon. Een verbinding die een enzym kan activeren wordt een effector genoemd en door de concentratie aan effector te reguleren kan een cel de enzymactiviteit van dit type enzymen regelen.

*(2) Enzymremming.* In de vorige paragraaf hebben we reeds de invloed van enzymremmers op de omzettingssnelheid van het substraat bekeken. Daarbij is onderscheid gemaakt tussen competitieve remming en niet-competitieve remming. Soms kan als competitieve remmer een produkt optreden dat door het enzym zelf gemaakt is of dat gevormd is door een aansluitende enzymatische reactie. Deze vorm van competitieve remming heet feedback-remming en daardoor is de cel in staat de concentraties van bepaalde stoffen te regelen. Een voorbeeld vinden we in de enzymatische omzetting van het aminozuur threonine in het aminozuur isoleucine. Deze omzetting verloopt in een serie stappen die allemaal gekatalyseerd worden door hun eigen enzym. Het uiteindelijke reactieprodukt isoleucine treedt op als competitieve remmer bij de omzetting van threonine.



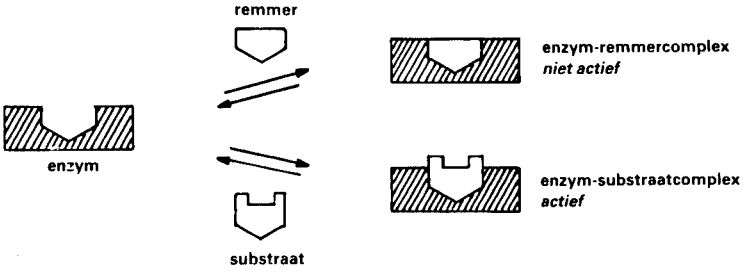



Fig. 16.8. Invloed van een competitieve remmer op de vorming van een enzym-substraat-complex.

Als de concentratie isoleucine toeneemt, neemt de effectieve concentratie van enzym $E_1$ af en de snelheid waarmee threonine in isoleucine wordt omgezet daalt. Wanneer de isoleucine door het systeem opgebruikt wordt neemt de competitieve remming af en daardoor zal het enzym $E_1$ een grotere activiteit krijgen en meer threonine omzetten. Op deze wijze kan het systeem zijn behoefte aan bepaalde produkten reguleren.

Een competitieve remmer hoeft niet altijd een produkt van het enzymsysteem zelf te zijn; het kan ook een geheel andere verbinding zijn die door de cel gemaakt wordt of een medicijn dat toegediend wordt. Een competitieve remmer lijkt in bindingseigenschappen aan het enzym vaak sterk op het substraat. Dit is ook te verwachten, want het moet met het substraat om de bindingsplaatsen aan het enzym concurreren. Figuur 16.8 geeft schematisch de werking van een competitieve remmer weer.

Bij niet-competitieve remming is de binding tussen remmer en enzym niet reversibel. Dit kan gebeuren door het vormen van stevige covalente bindingen. Organofosforinsecticiden maken het enzym cholinesterase onwerkzaam door de irreversibele vorming van een binding van een serine-hydroxylgroep op de actieve plaats van het enzym met een fosfaatestergroep.

Een andere vorm van niet-competitieve remming is de allosterische remming. De remmer bindt niet op de actieve plaats aan het enzym maar ergens anders. Door deze binding wordt de conformatie van het enzym echter veranderd, waardoor of het substraat niet meer goed aan het enzym bindt of de katalytische groepen niet meer juist georiënteerd zitten.

*(3) Omzetting van een proënzym in een enzym.* Sommige enzymen worden door het lichaam eerst in een inactieve vorm gemaakt door een polypeptideketen te synthetiseren die langer is dan het werkelijke enzym. De conformatie van dit te lange polypeptide is zodanig dat de actieve plaats van het enzym wordt afgeschermd. Deze verbindingen worden **proënzymen** of zymogenen genoemd. Verschillende spijsverteringsenzymen worden eerst als proënzymen gemaakt en veranderen pas in actieve enzymen als er voedsel verteerd moet worden. Dit is ook nodig omdat deze enzymen de hydrolyse van eiwitten katalyseren en voorkomen moet worden dat deze enzymen, elkaar of andere lichaamseiwitten voortijdig afbreken. De omzetting van een proënzym in een enzym gebeurt door de hydrolyse van één of twee specifieke peptidebindingen

waardoor het overbodige gedeelte van de polypeptideketen afsplitst en de actieve plaats van het enzym beschikbaar komt.

*(4) Regulatie van coënzymen of actieve metaalionen.* Door controle van de concentratie coënzymen en de noodzakelijke metaalionen kan de activiteit van enzymen die van deze cofactoren afhankelijk zijn geregeld worden.

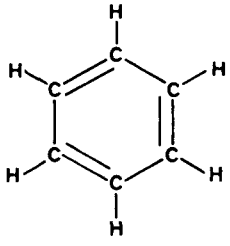
*(5) Regulatie door synthese van enzymen.* Enzymen worden gesynthetiseerd onder regie van de genen dus alle factoren die de enzymsynthese-activiteit beïnvloeden, beïnvloeden daarmee ook de processen die gecontroleerd worden door dit enzym.

# 17 Aromaten

## 17.1 Benzeen en aromaticiteit

Benzeen is de bekendste en eenvoudigste vertegenwoordiger van de aromatische verbindingen. Het is een vloeistof met een kookpunt van 80 °C en de brutoformule $C_6H_6$ geeft al aan dat de verbinding onverzadigd is. Benzeen werd in 1825 voor het eerst geïsoleerd door Faraday. De term aromatische verbinding werd in de 19e eeuw ingevoerd toen bleek dat een groot aantal verbindingen met de benzeenring als gemeenschappelijk structuurelement een aangename geur hadden. In de organische chemie heeft de term *aromatisch* in de loop van de tijd echter een geheel andere betekenis gekregen.

In 1865 werd door Kekulé voor benzeen de cyclische 1,3,5-cyclohexatriëenformule voorgesteld.

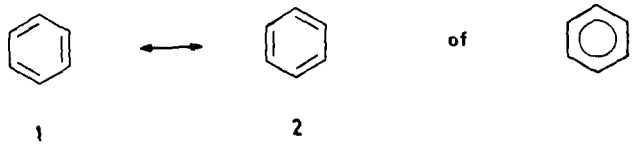



Kekulé-formule voor benzeen

In die tijd kon men maar moeilijk begrijpen waarom een sterk onverzadigde verbinding met een structuur zoals weergegeven door de Kekulé-formule niet reactief was ten opzichte van broom en waterstofbromide, reagentia die normaal snel reageren met onverzadigde verbindingen. Ook kon men niet verklaren waarom men maar één 1,2-dibroombenzeen kon aantonen terwijl de Kekulé-structuur het bestaan van twee isomeren voorspelt.

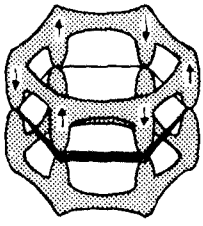
twee Kekulé-structuren van 1,2-dibroombenzeen

Pas later is de theorie ontwikkeld dat benzeen bestaat uit een hybride van twee Kekulé-structuren. De werkelijke structuur van benzeen ligt tussen die van de grensstructuren *1* en *2* in.



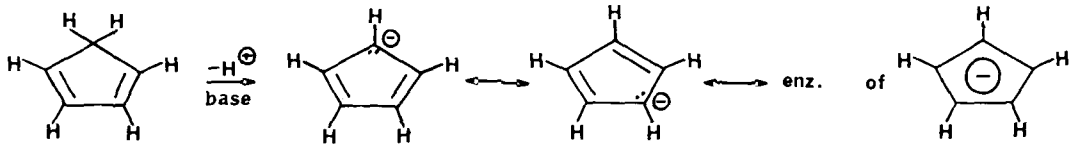

De $\pi$-elektronen van de dubbele bindingen zijn dus niet gelokaliseerd tussen de koolstofatomen zoals in de grensstructuren *1* en *2* is aangegeven, maar zijn verdeeld over alle bindingen. De delokalisatie van $\pi$-elektronen wordt ook vaak aangegeven door een cirkeltje in de zesring, maar deze schrijfwijze is minder praktisch wanneer bij een reactiemechanisme de betrokkenheid van de $\pi$-elektronen beschreven moet worden. In dat geval wordt de benzeenring meestal weergegeven met één van de twee grensstructuren.

Röntgenanalyses hebben aangetoond dat alle C—C-bindingen in benzeen een gelijke bindingslengte van 0,139 nm hebben. Dit is een waarde die in ligt tussen de lengte van een normale enkele C—C-binding (0,154 nm) en een normale dubbele C—C-binding (0,133 nm). Experimenteel blijkt dus dat benzeen de bindingslengte van de hybride bezit en niet die van de klassieke Kekulé-structuur. Röntgenanalyses geven ook aan dat alle koolstof- en waterstofatomen van benzeen in hetzelfde vlak liggen. Dit is mogelijk in een zesringstructuur waarin alle koolstofatomen $sp^2$-gehybridiseerd zijn. De drie $sp^2$-orbitalen van elk koolstofatoom verzorgen de twee bindingen naar de naburige koolstofatomen en de binding naar waterstof. Elk koolstofatoom bevat dan nog een 2p-orbitaal loodrecht op het vlak van de zesring. Deze zes 2p-orbitalen kunnen tezamen door zijdelingse overlap een cyclisch systeem van $\pi$-orbitalen vormen en in de aldus gevormde molecuulorbitaal kunnen de zes $\pi$-elektronen geplaatst worden. Een $\pi$-elektronenpaar is niet gebonden aan een vaste combinatie van twee overlappende 2p-orbitalen maar is gedelokaliseerd in de $\pi$-molecuulorbitaal boven en onder de ring.



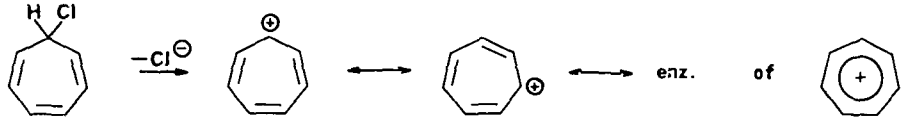
Theoretische berekeningen wijzen uit dat een molecuul extra stabilisatie ondervindt als er een gesloten cyclisch $\pi$-systeem met daarin $(4n + 2)$ $\pi$-elektronen aanwezig is ($n$ is een geheel getal, dus 0, 1, 2, 3, etc.). Verbindingen die aan deze voorwaarde voldoen noemen we *aromatisch*.

Een aromatische verbinding heeft geheel andere eigenschappen dan een onverzadigde niet-aromatische verbinding. Een extra bewijs voor de bijzondere stabiliteit van een gesloten cyclisch $\pi$-orbitalensysteem met $(4n + 2)$ $\pi$-elektronen werd gevonden toen bleek dat cyclopentadieen gemakkelijk een proton kan afstaan, waarbij een relatief stabiel aromatisch anion ontstaat met zes $\pi$-elektronen.




cyclopentadiëen — cyclopentadiënylanion, 6 $\pi$-elektronen, aromatisch ($n = 1$), alle vijf koolstofatomen zijn $sp^2$-gehybridiseerd

Eveneens bleek dat chloorcycloheptatriëen gemakkelijk een chloride-ion kan afstaan. Hierbij gaat het verzadigde, $sp^3$-gehybridiseerde koolstofatoom over in een $sp^2$-gehybridiseerd carbokation, waardoor ook hier een aaneengesloten cyclisch systeem van 2p-orbitalen ontstaat met in totaal zes $\pi$-elektronen. Daardoor is het systeem dat ontstaat aromatisch en extra gestabiliseerd. Het gevolg hiervan is dat het gemakkelijk gevormd wordt.




chloorcycloheptatriëen — cycloheptatriëenkation, 6 $\pi$-elektronen, aromatisch ($n = 1$), alle zeven koolstofatomen zijn $sp^2$-gehybridiseerd

Een hybride van een aantal grensstructuren heeft een lagere energie dan de (theoretisch berekende) energie van elk van de grensstructuren afzonderlijk. Dit energieverschil is de energiewinst die wordt verkregen door de mesomerie en wordt aangeduid met de term mesomere energie of resonantie-energie. Een maat voor de extra stabilisatie die benzeen tengevolge van mesomerie ondervindt kan worden verkregen door de experimenteel gevonden hydrogeneringswarmte van benzeen te vergelijken met de berekende hydrogeneringswarmte

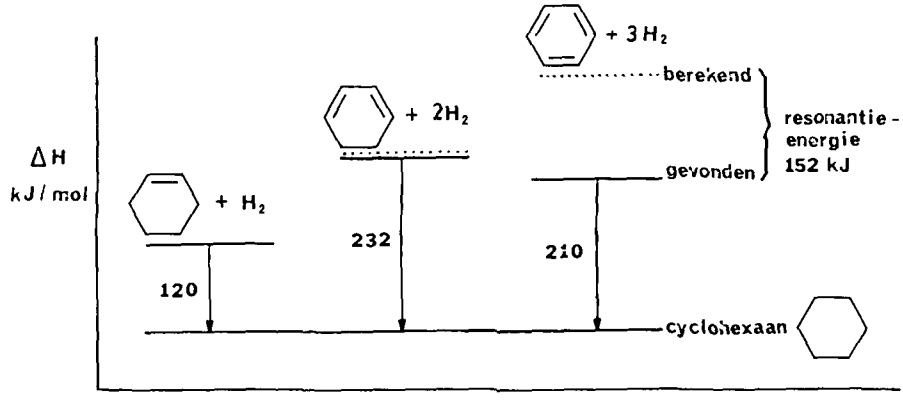


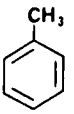

Fig. 17.1. Hydrogeneringswarmten voor cyclohexeen, cyclohexadiëen en benzeen. Het verschil tussen de berekende en gevonden waarde wordt veroorzaakt door de stabilisatie ten gevolge van mesomerie.

van het hypothetische 1,3,5-cyclohexatriëen, een niet-bestaande verbinding waarin alle drie $\pi$-bindingen gelokaliseerd zijn en dus onderling geen interactie hebben (fig. 17.1). Hydrogenering van een mol cyclohexeen levert 120 kJ warmte op. Voor cyclohexadiëen, dat twee dubbele bindingen bevat, verwachten we een ongeveer tweemaal zo grote waarde. Experimenteel vinden we een reactiewarmte die iets lager ligt, namelijk 232 kJ en dit geringe verschil is het gevolg van mesomere stabilisatie in het diëen-systeem. Voor benzeen zouden we op grond van deze waarden verwachten dat de hydrogeneringswarmte iets lager dan 360 kJ per mol zou zijn. Gevonden wordt echter een hydrogeneringswarmte van slechts 210 kJ per mol, dus ongeveer 150 kJ minder. Dat betekent dus dat de energie-inhoud van benzeen 150 kJ lager is dan is berekend voor het hypothetische 1,3,5-cyclohexatriëen. Deze extra stabilisatie van benzeen is een gevolg van de aromaticiteit in het cyclische $\pi$-elektronensysteem.

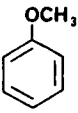
## 17.2 Nomenclatuur

In de nomenclatuur van benzeenverbindingen kan men tal van triviale namen aantreffen die veelvuldig gebruikt worden. Daarnaast kunnen veel verbindingen benoemd worden door eenvoudig de naam van de substituent voor de uitgang *benzeen* te plaatsen.

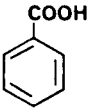
benzeen



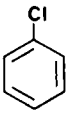
tolueen
(methylbenzeen)



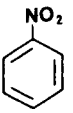
anisool
(methoxybenzeen)



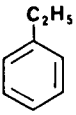
benzoëzuur



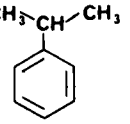
chloorbenzeen



nitrobenzeen

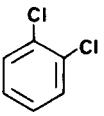


ethylbenzeen

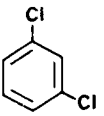


isopropylbenzeen

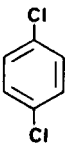
Wanneer twee substituenten aan de benzeenring zitten dan zijn er drie verschillende isomeren mogelijk. De plaats van de substituenten ten opzichte van elkaar wordt aangegeven met de voorvoegsels *ortho*, *meta* of *para*. Wanneer er



*ortho*-dichloorbenzeen
(1,2 = *ortho*)

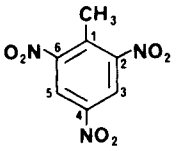


*meta*-dichloorbenzeen
(1,3 = *meta*)

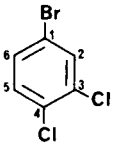


*para*-dichloorbenzeen
(1,4 = *para*)

meer dan twee substituenten aan de benzeenring zitten wordt een nummering toegepast.



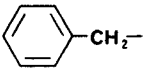

2,4,6-trinitrotolueen (TNT)



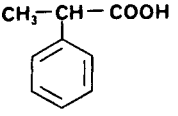

3,4-dichloorbroombenzeen

Ook de benzeenring zelf kan als een substituent beschouwd worden en deze groep wordt dan een *fenylgroep* genoemd. Vaak wordt deze groep verkort weergegeven met een $\phi$ of met de letters *Ph*, afgeleid van het Engelse woord phenyl. De fenylgroep moet niet verward worden met de *benzylgroep*, die een $CH_2$-groep extra bevat.

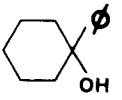
fenylgroep



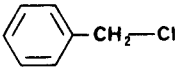

benzylgroep




2-fenylpropaanzuur

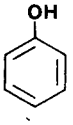



1-fenylcyclohexanol

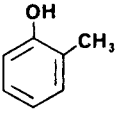



benzylchloride

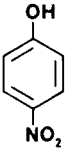
Verbindingen die een -OH-groep of een $-NH_2$-groep direct aan de benzeenring gebonden hebben, vormen ieder een aparte klasse van verbindingen die respectievelijk de *fenolen* en de *anilines* genoemd worden.



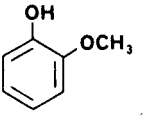

fenol



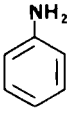

*o*-methylfenol (*o*-cresol)



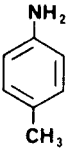

*p*-nitrofenol



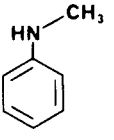

*o*-methoxyfenol



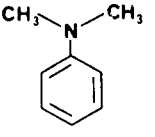

aniline




*p*-methylaniline (*p*-toluidine)



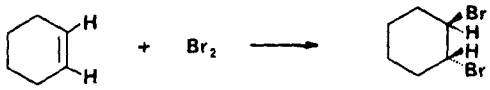

*N*-methylaniline



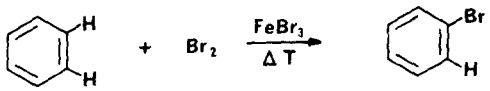

*N,N*-dimethylaniline

## 17.3 De elektrofiele aromatische substitutie

Het reactiepatroon van aromatische verbindingen zoals benzeen is fundamenteel anders dan dat van de alkenen. Alkenen ondergaan met elektrofiele reagentia voornamelijk *additiereacties*; de $\pi$-binding wordt daarbij vervangen door twee nieuwe $\sigma$-bindingen. Aromatische verbindingen geven veel moeilijker hun $\pi$-elektronen prijs. Ze reageren veel slechter met elektrofielen en geven dan een *substitutiereactie* waarbij na afloop van de reactie het aromatische systeem behouden is gebleven.

Alkenen: 

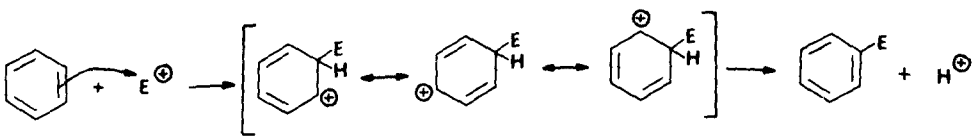
additie

Aromaten: 

substitutie

De $\pi$-elektronen in een benzeenring vormen een systeem met een hoge elektronendichtheid boven en onder de ring. Elektronenarme deeltjes (elektrofielen) worden hierdoor aangetrokken en wanneer een elektrofiel voldoende sterk is kan het tijdelijk een $\pi$-elektronenpaar aan de benzeenring onttrekken. Het aromatische systeem wordt daarbij verstoord maar het gevormde intermediaire carbokation wordt sterk gestabiliseerd door mesomerie. Het aromatische systeem wordt daarna hersteld door afsplitsing van een proton. Het uiteindelijke resultaat is dat een waterstofatoom aan de benzeenring vervangen is door een elektrofiele groep: *de elektrofiele aromatische substitutie*. Er zijn verschillende reagentia die een elektrofiele aromatische substitutie met benzeen kunnen geven en bij elk van deze reacties is het reactiepatroon steeds hetzelfde:

1. Vorming van een sterk elektrofiel $E^+$.
2. Aanval van $E^+$ op het $\pi$-elektronensysteem van benzeen, waarbij tijdelijk een $\pi$-elektronenpaar aan het aromatisch systeem wordt onttrokken en de aromaticiteit wordt verstoord, maar waarbij de positieve lading sterk wordt gestabiliseerd door mesomerie.
3. Afsplitsing van een ringproton om de aromaticiteit te herstellen.




Het energieschema voor de reactie is gegeven in figuur 17.2. De belangrijkste elektrofiele aromatische substituties zijn weergegeven in figuur 17.3.

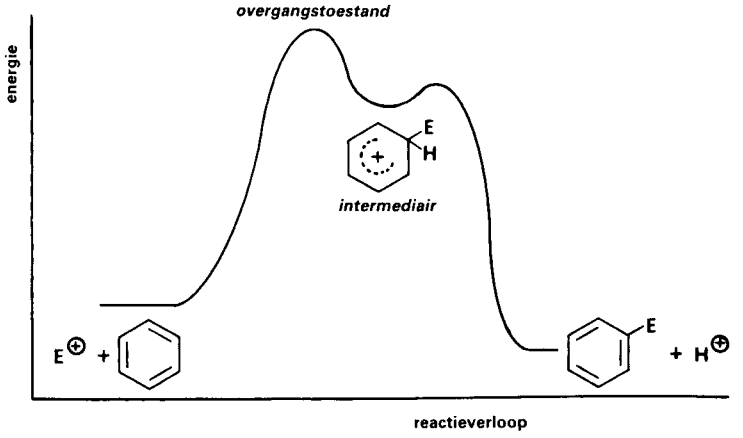



Fig. 17.2 Energieverloop bij de elektrofiele aromatische substitutie van benzeen.

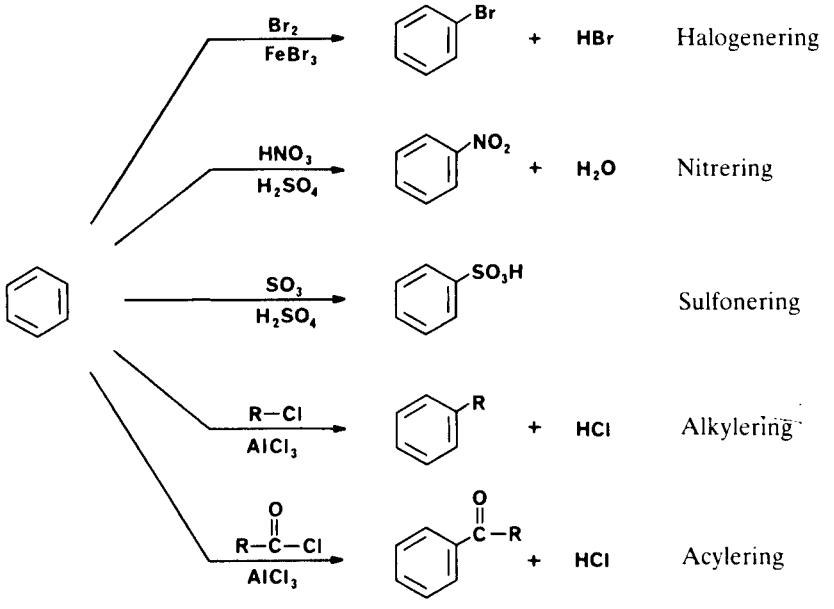
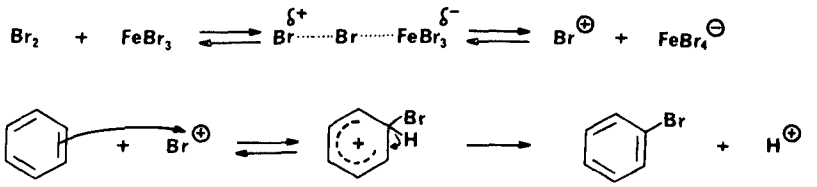



Fig. 17.3. Enkele elektrofiele aromatische substitutiereacties van benzeen.

### *17.3.1 Halogenering*

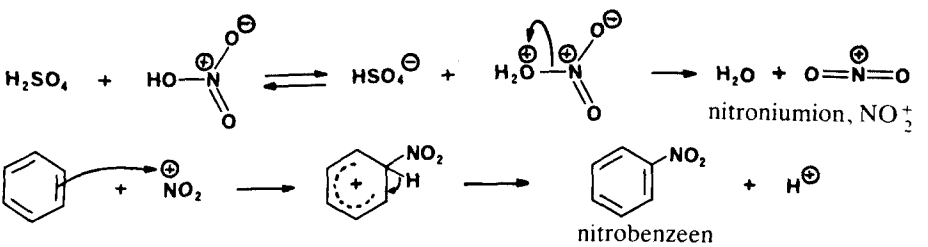
Chloor en broom reageren gemakkelijk met alkenen, maar onder dezelfde reactieomstandigheden treedt geen reactie met benzeen op. Het is nodig de reactie van benzeen met chloor of broom te katalyseren met behulp van een

Lewiszuur zoals $AlX_3$ of $FeX_3$ (X = Cl of Br). Het Lewiszuur genereert een sterk elektrofiel deeltje $X^+$ dat reageert met de benzeenring volgens het algemene mechanisme van de elektrofiele aromatische substitutiereactie. Fluor reageert heftig met benzeen zonder katalysator en jodium is weinig reactief onder de omstandigheden waar chloor en broom vlot reageren in aanwezigheid van een katalysator.

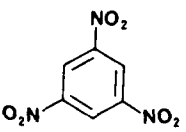



### *17.3.2 Nitrering*

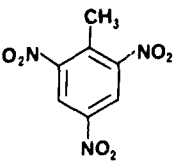
In de nitreringsreactie is $NO_2^+$ het elektrofiele reagens. Dit deeltje komt voor in een mengsel van geconcentreerd salpeterzuur en geconcentreerd zwavelzuur (nitreermengsel). Salpeterzuur wordt geprotoneerd door zwavelzuur, waarna het een molecuul water kan afstaan en het elektrofiele nitroniumion gevormd wordt:




Nitrobenzeen is een gele olieachtige vloeistof met een zoete geur. Door het grote dipoolmoment van de nitrogroep is het een polaire verbinding. Nitrobenzeen is niet erg reactief en wordt daarom als oplosmiddel toegepast in de industrie. Onder zeer krachtige reactieomstandigheden kan de benzeenring verder genitreerd worden, waarbij di- en trinitrobenzeen ontstaat. Zowel trinitrobenzeen als trinitrotolueen (TNT) zijn krachtige explosiemiddelen. Wanneer ze ontstoken worden exploderen ze doordat deze stoffen vanuit de vaste toestand in een snelle exotherme reactie worden omgezet in gassen zoals $CO_2$, CO, $H_2O$ en $N_2$, waardoor in zeer korte tijd een enorme volumevergroting optreedt.



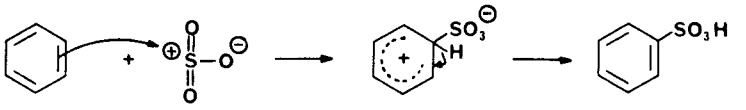
trinitrobenzeen



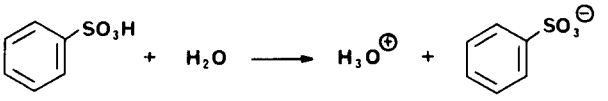
trinitrotolueen (TNT)

### *17.3.3 Sulfonering*

De sulfonering is een van de belangrijkste elektrofiele aromatische substitutiereacties in de industrie. De reactieprodukten, de aromatische sulfonzuren, worden onder meer op grote schaal toegepast in de wasmiddelenindustrie. Het reagens dat voor de sulfonering gebruikt wordt is rokend zwavelzuur. Dit is 100% zwavelzuur waarin vrij $SO_3$ voorkomt. Hoewel $SO_3$ niet positief geladen is, reageert het toch als een sterk elektrofiel vanwege de sterke polarisatie van de zwavel-zuurstofbindingen.



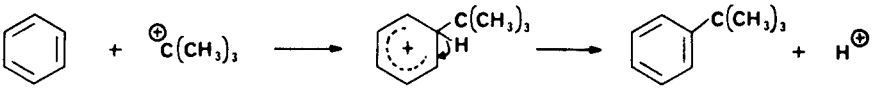
benzeensulfonzuur



Aromatische sulfonzuren zijn sterke zuren, vergelijkbaar met sterke anorganische zuren zoals zwavelzuur. De aanwezigheid van een $-SO_3H$-groep of van het zout van deze groep, $-SO_3^-Na^+$, verhoogt de oplosbaarheid van een aromatische verbinding in water aanzienlijk. Vandaar dat de $-SO_3H$-groep vaak wordt aangebracht om een aromaat wateroplosbaar te maken. Dit vindt belangrijke toepassing bij de synthese van kleurstoffen en detergentia (zie § 14.13).

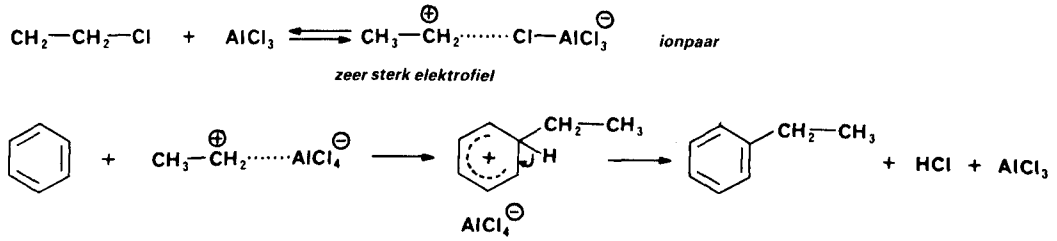
### *17.3.4 Alkylering*

In de alkyleringsreactie wordt een waterstofatoom aan de benzeenring vervangen door een alkylgroep. Het elektrofiel is een alkylcarbokation. Alkylcarbokationen kunnen op verschillende manieren gegenereerd worden, onder andere door protonering van een alkeen of door waterafsplitsing uit een geprotoneerde alcohol.

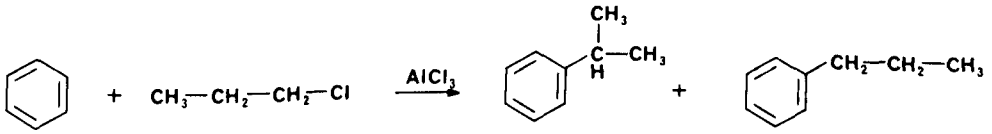


Een bekende manier om aromaten te alkyleren is de Friedel-Crafts-alkylering. In deze reactie wordt het carbokation gevormd uit een alkylchloride met behulp van watervrij aluminiumchloride als katalysator.

$AlCl_3$ vormt met bijvoorbeeld ethylchloride een ionpaar met een sterk carbokationkarakter. Het elektrofiele ethylkation reageert met benzeen volgens het normale mechanisme van de electrofiele aromatische substitutiereactie.

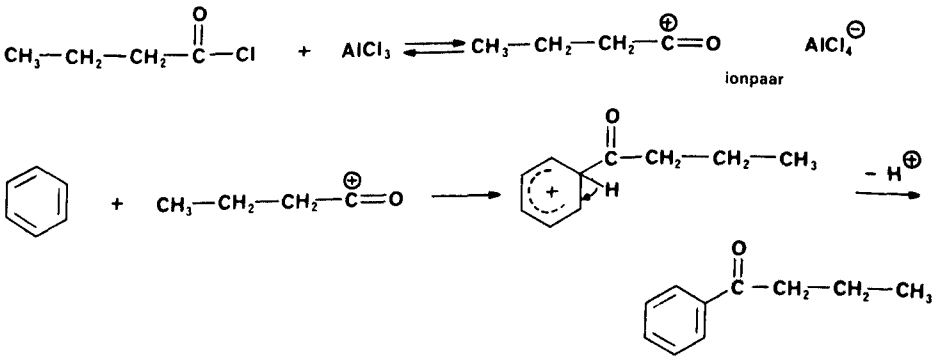



Alkylering van aromatische verbindingen is doorgaans beperkt tot de invoering van methyl-, ethyl-, isopropyl- en *tert*-butylgroepen. Bij alkylering met hogere halogeenalkanen vinden er namelijk omleggingen plaats, waardoor mengsels van gealkyleerde benzenen worden verkregen. Primaire en secundaire halogeenalkanen geven met aluminiumchloride in eerste instantie primaire, resp. secundaire carbokationen die vaak kunnen omleggen tot stabielere secundaire of tertiaire carbokationen. In deze gevallen wordt er een omgelegd carbokation aan de benzeenring gebonden. De reactie van 1-chloorpropaan met benzeen en $AlCl_3$ als katalysator geeft bijvoorbeeld hoofdzakelijk het isopropylbenzeen.

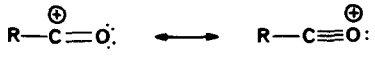



### *17.3.5 Acylering*

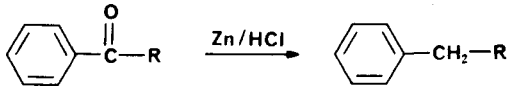
In de Friedel-Crafts-acyleringsreactie wordt een acylgroep (een R-CO-groep) ingevoerd door reactie van de aromaat met een zuurchloride onder invloed van $AlCl_3$ als katalysator. Als eerste wordt een elektrofiel acylkation gevormd dat reageert met de aromatische ring. Proton-afsplitsing geeft daarna een aromatisch keton en HCl. De reactie van butaanzuurchloride met benzeen onder invloed van $AlCl_3$ geeft op deze wijze fenylpropylketon.



De acylering lijkt sterk op de alkylering maar heeft als voordeel dat het intermediaire acylkation geen neiging vertoont tot omleggen. De positieve lading op het carbonylkoolstofatoom wordt namelijk enigermate gestabiliseerd door mesomerie met de vrije elektronenparen van het zuurstofatoom.

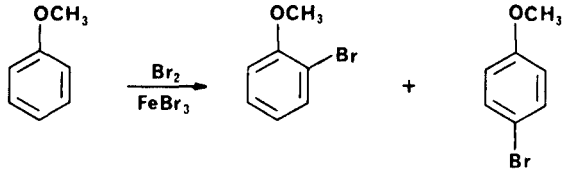


Wanneer een lange lineaire koolwaterstofketen aan een aromatische ring gekoppeld moet worden, kan gebruik gemaakt worden van de acyleringsreactie. Om een volledig verzadigde alkylrest aan de benzeenring te krijgen moet de carbonylgroep na de acyleringsreactie nog gereduceerd worden tot een methyleengroep. Hiervoor zijn meerdere methoden beschikbaar maar een van de eenvoudigste is de reductie met zink en zoutzuur (Clemmensen-reductie).

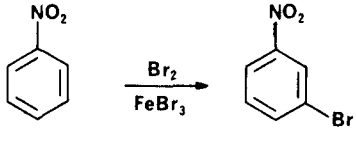



## 17.4 De invloed van substituenten aan de benzeenring op de elektrofiele aromatische substitutie

Tot nu toe hebben we bij de elektrofiele aromatische substitutiereacties alleen benzeen zelf als substraat gebruikt. Wanneer er echter in de uitgangstof een substituent aan de benzeenring aanwezig is, dan zal deze substituent invloed uitoefenen op het verloop van de reactie. Dit komt zeer duidelijk naar voren wanneer we de bromering van anisool en nitrobenzeen met elkaar vergelijken. Anisool reageert vlot met broom in aanwezigheid van ijzertribromide en er wordt daarbij een mengsel van *ortho*- en *para*-broomanisool gevormd. Nitrobenzeen reageert veel langzamer onder dezelfde reactieomstandigheden en het *meta*-broomnitrobenzeen wordt als vrijwel enige product gevormd.




anisool *o*-broomanisool *p*-broomanisool



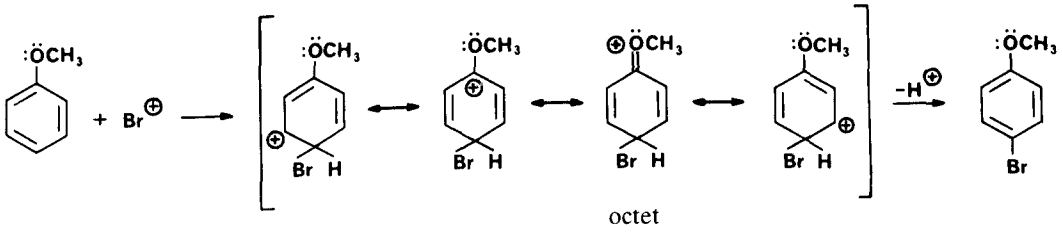

nitrobenzeen *m*-broomnitrobenzeen

Uit deze experimenten blijkt duidelijk dat de methoxygroep een andere invloed op de reactie heeft dan de nitrogroep. Dit komt omdat de methoxygroep een *elektronenstuwend* effect en de nitrogroep een *elektronenzuigend* effect op de benzeenring heeft.

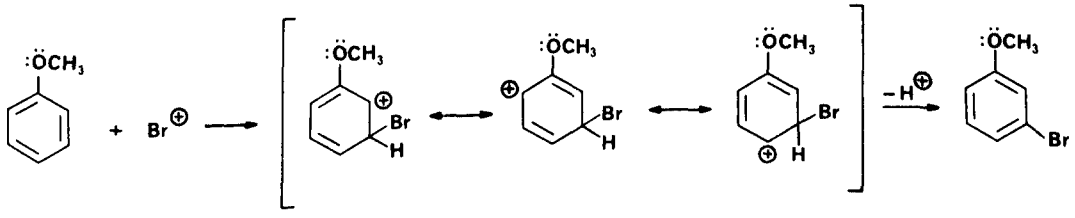
Het effect dat een substituent heeft op de elektrofiele aromatische substitutie kunnen we het gemakkelijkst inzien door te kijken naar de structuur van het intermediair dat ontstaat na de aanval van het elektrofiel op de aromatische ring. De structuur van dit intermediair lijkt veel op de structuur van de overgangstoestand van de reactie en we mogen daarom aannemen dat factoren die het intermediair stabiliseren ook de energie van de overgangstoestand zullen verlagen. Hoe beter het intermediair dus gestabiliseerd wordt des te sneller zal de reactie verlopen.

Een groep met een *elektronenstuwend* effect *activeert* de benzeenring voor elektrofiele aromatische substitutie. Immers, bij additie van het elektrofiel aan de benzeenring ontstaat een positief geladen intermediair dat door de elektronenstuwende groep extra gestabiliseerd wordt. De reactie zal in zo'n geval sneller verlopen dan bij benzeen zelf.

De methoxygroep is een goed voorbeeld van een elektronenstuwende groep. Bij aanval van een elektrofiel op de ortho- of paraplaats van de ring kunnen de vrije elektronenparen op het zuurstofatoom van de methoxygroep de positieve lading in het intermediair extra stabiliseren door mesomerie.




In de grensstructuur met de positieve lading op zuurstof hebben alle atomen een elektronenoctet en juist deze grensstructuur draagt in het bijzonder bij aan de stabilisatie van het intermediair. Voor het intermediair dat gevormd wordt bij aanval op de orthoplaats kunnen we een vergelijkbare serie grensstructuren opschrijven. Bij aanval van het elektrofiel op de metaplaats kan de methoxygroep echter geen mesomere bijdrage leveren omdat de positieve lading in het intermediair niet op het koolstofatoom gelokaliseerd kan worden waaraan de methoxygroep zit.



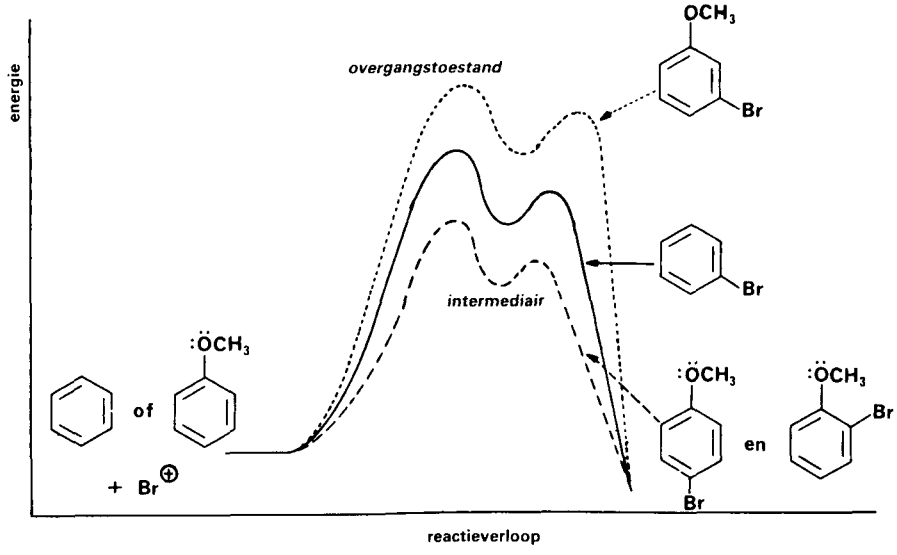



Fig. 17.4. Energiediagram van de elektrofiele aromatische substitutie op de ortho/paraplaats en op de metaplaats van anisool, vergeleken met de substitutie in benzeen.

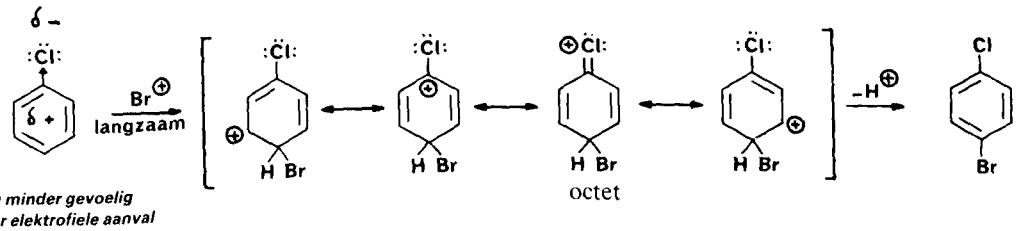
Vanwege de stabiliserende bijdrage van de methoxygroep bij aanval op de ortho- of paraplaats is de activeringsenergie voor de vorming van deze intermediairen lager en substitutie zal dus bij voorkeur op deze plaats optreden. Bovendien zal door dit stabiliserende effect op deze plaatsen de substitie sneller verlopen dan bij het ongesubstitueerde benzeen (zie fig. 17.4).

Ook andere substituenten met een vrij elektronenpaar op het atoom direct aan de ring kunnen op dezelfde manier het intermediaire kation door mesomerie stabiliseren en zijn dus activerende ortho-pararichters. *Activerende ortho-pararichtende* substituenten zijn onder andere:

$-\ddot{\underset{..}{O}}H$ , $-\ddot{\underset{..}{O}}CH_3$ , $-\ddot{N}H_2$ , $-\ddot{\underset{H}{N}}R$ , $-CH_3$ , $-C_2H_5$

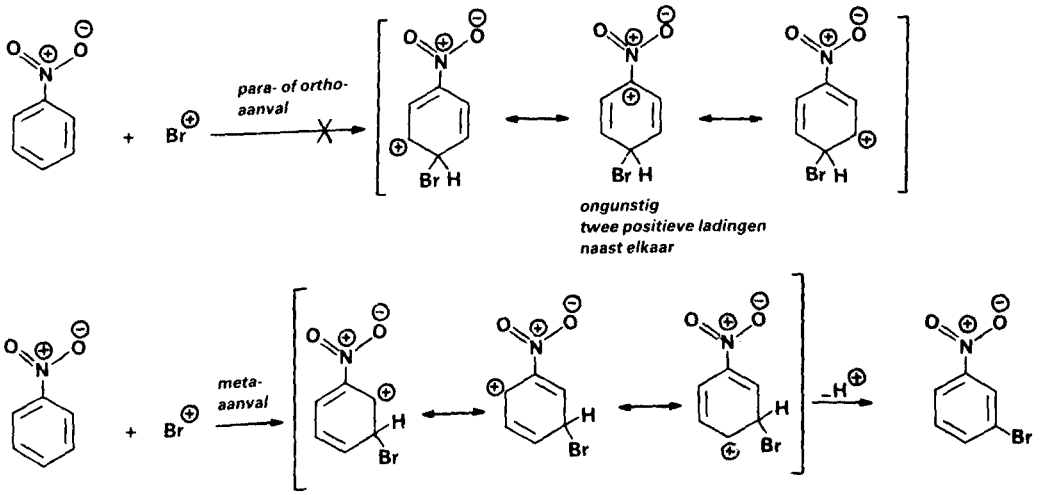
Ook alkylgroepen zijn zwak activerende ortho-pararichters omdat een alkylgroep *inductief* lading stuwt (d.w.z. via de $\sigma$-binding). De andere groepen stuwen *mesomeer* lading door middel van het vrije elektronenpaar. Door het elektronegatieve karakter van de atomen waarop dit vrije elektronenpaar zit zijn deze groepen echter inductief ladingszuigers. Bij substitutie op de ortho- en paraplaatsen wint het mesomere effect het echter duidelijk van het inductieve effect waardoor de reactie op die plaatsen sneller verloopt dan bij benzeen.

Ook in halogeenaromaten zitten vrije elektronenparen op het atoom dat direct aan de benzeenring gebonden is. Een halogeenatoom heeft echter door zijn sterk elektronegatieve karakter veel minder neiging een vrij elektronenpaar mesomeer ter beschikking te stellen. In dit geval wint het inductief zuigende effect het van het mesomeer stuwend effect. Dit heeft tot gevolg dat de aromatische ring enigszins gedesactiveerd wordt voor elektrofiele aromatische substitutie.




Wanneer een elektrofiele aanval onder krachtige reactieomstandigheden toch optreedt dan kan dit altijd nog het beste op de ortho- of paraplaatsen van de ring, omdat op die plaatsen het halogeenatoom toch een geringe mesomere bijdrage kan leveren. Hierdoor zal het intermediaire carbokation een kleine extra stabilisatie ondervinden die niet op kan treden bij een aanval op de metapositie. Halogeenatomen zijn daarom *desactiverende ortho-pararichters*.

Het valt gemakkelijk in te zien dat elektronenzuigende substituenten een aromatische ring minder gevoelig maken voor elektrofiele aanval. De elektronenzuigende groep destabiliseert de positieve lading in het intermediair nog eens extra, waardoor een elektrofiele additie aan de ring energetisch minder gunstig wordt. De reactie zal in deze gevallen dus langzamer verlopen dan bij benzeen zelf. Wanneer onder krachtige reactieomstandigheden elektrofiele substitutie toch optreedt, dan zal dit bij voorkeur op de metapositie plaatsvinden. Op deze plaats wordt de positieve lading in het intermediair nog het minst gedestabiliseerd door de elektronenzuigende groep aan de ring. Een voorbeeld zien we bij de bromering van nitrobenzeen. De nitrogroep is een sterk elektronenzuigende groep met een formele positieve lading op stikstof. Bij aanval van een elektrofiel op de ortho- of paraplaats van de ring zou het koolstofatoom waaraan de nitrogroep vast zit gedeeltelijk positief worden en dit is energetisch bijzonder ongunstig.

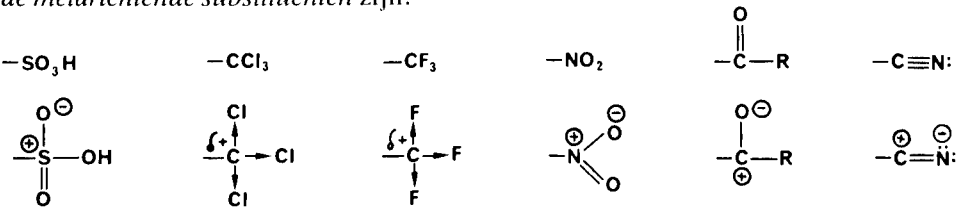



Groepen waarbij in de structuurformule of in een van de grensstructuren een (gedeeltelijk) positieve lading is gelokaliseerd op het atoom dat direct aan de

Tabel 17.1. Richteffecten bij de elektrofiele aromatische substitutie.

| | | |
|---|---|---|
| Activerende ortho-pararichters | | |
| +M > −I | : | -OH, -$NH_2$, -OR, -NHR |
| +I | : | -$CH_3$, $C_2H_5$, e.d. |
| Desactiverende ortho-pararichters | | |
| −I > +M | : | -F, -Cl, -Br, -I |
| Desactiverende metarichters | | |
| −I, −M | : | -$NO_2$, -COR, -CN, -$SO_3H$ |
| −I | : | -$CCl_3$, -$CF_3$ |

ring vastzit, zijn desactiverende metarichters. Ook alkylgroepen met sterk elektronegatieve atomen aan het koolstofatoom direct aan de ring zijn om deze reden desactiverende metarichters. Enkele veel voorkomende *desactiverende metarichtende substituenten* zijn:

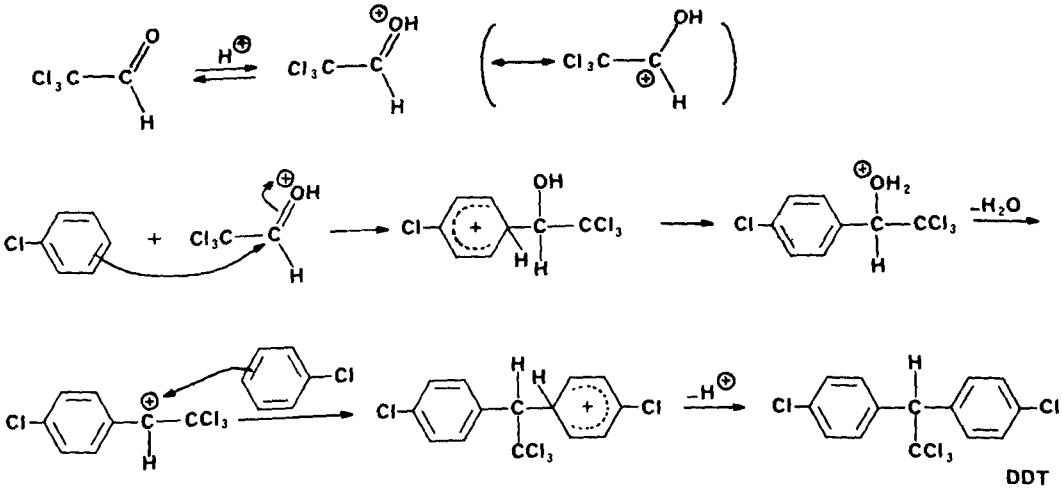



Tabel 17.1 vat de invloed die de verschillende substituenten op de elektrofiele aromatische substitutie hebben nog eens samen. In deze tabel wordt de invloed van het mesomere effect en van het inductieve effect afzonderlijk aangegeven. Het mesomere effect treedt op door interactie van de $\pi$-elektronen of de vrije elektronenparen van een substituent met het $\pi$-systeem van de aromatische ring. Wanneer een substituent mesomeer een elektronenpaar aan de ring kan doneren, wordt het effect weergegeven met +M, wanneer een substituent mesomeer een elektronenpaar kan opnemen dan wordt dit weergegeven met −M. Grensstructuren laten zien dat het mesomere effect alleen van directe invloed is op de ortho- en paraplaatsen van de ring. Het inductieve effect van een substituent treedt op via polarisatie van de $\sigma$-binding waarmee de substituent aan de ring vastzit. Is de substituent inductief elektronenzuigend (bijvoorbeeld een elektronegatief atoom) dan wordt het effect aangegeven met −I; het effect van een inductief elektronenstuwende substituent wordt aangegeven met +I. Het inductieve effect heeft invloed op alle plaatsen van de ring maar is het grootst op de ortho- en paraplaatsen.

## 17.5 DDT

Een verbinding die in het verleden op zeer grote schaal werd gemaakt door middel van een elektrofiele aromatische substitutiereactie is DDT. 1,1,1-Trichloor-2,2-bis(*p*-chloorfenyl)ethaan, ook wel incorrect dichloordif-

enyltrichloorethaan genoemd, is ongetwijfeld het meest toegepaste bestrijdingsmiddel van deze eeuw. Sinds het begin van de jaren veertig is er meer dan 1,8 miljoen ton DDT gebruikt, waarvan 80% in de landbouw. DDT is een buitengewoon goedkoop bestrijdingsmiddel omdat de synthese eenvoudig is en de grondstoffen, chloraal en chloorbenzeen, gemakkelijk verkrijgbaar zijn. Bij de synthese van DDT wordt chloraal eerst geprotoneerd, waardoor de carbonylgroep sterker elektrofiel wordt en de $\pi$-elektronen van chloorbenzeen hierop kunnen aanvallen.




Het mechanisme van de reactie verloopt volgens het normale mechanisme voor de elektrofiele aromatische substitutie. Het *p,p'*-isomeer is niet het enige reactieprodukt dat gevormd wordt; er worden ook aanzienlijke hoeveelheden *o,p'* en *o,o'*-DDT gevormd.

Als geen ander middel heeft DDT zijn invloed uitgeoefend op de menselijke gezondheid, de landbouw en het milieu. DDT leek in het begin van zijn ontdekking een universeel insektenbestrijdingsmiddel dat het antwoord was op bijna alle insektenproblemen met inbegrip van de bestrijding van ziekteoverbrengende insekten. De verdienste van DDT bij de bestrijding van malaria, gele koorts en tyfus is in dit opzicht zeer groot geweest. In de eerste 8 jaar van het gebruik heeft DDT volgens gegevens van de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) 100 miljoen ziektegevallen en 5 miljoen doden voorkomen. In India liep het aantal malariagevallen terug van ongeveer 75 miljoen in 1952 tot 100 000 in 1964. In Sri Lanka kwam in het begin van de zestiger jaren praktisch geen malaria meer voor; nadat het gebruik van DDT gestopt werd liep dit aantal weer op tot 1 miljoen op een bevolking van 8 miljoen. Vanwege de vele mensenlevens die door de toepassing van DDT gespaard zijn werd in 1948 aan de ontdekker van de werking van DDT, de Zwitserse entomoloog P. Müller, de Nobelprijs voor geneeskunde toegekend.

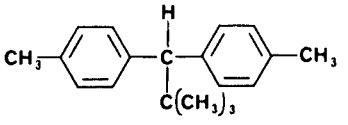
DDT bleek echter na enige tijd toch niet zo'n ideaal middel te zijn als men aanvankelijk dacht. Insekten bleken een resistentie voor DDT te ontwikkelen, maar veel erger was dat DDT op langere termijn duidelijk schadelijke effecten

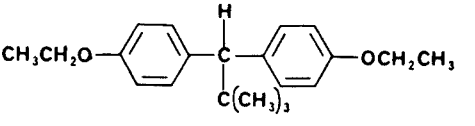
had op het milieu omdat het zo slecht werd afgebroken. DDT en zijn in eerste instantie gevormde omzettingsprodukt DDE zijn zeer *persistent*, d.w.z. door hun chemische stabiliteit worden deze verbindingen niet gemakkelijk afgebroken door micro-organismen, enzymen, warmte of zonlicht waardoor ze lang aanwezig blijven in bodem, water, dierlijk en plantaardig weefsel.

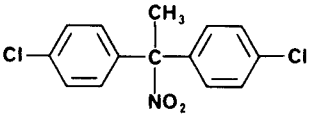
DDT is een bijzonder apolaire verbinding; het lost zeer slecht op in water, nl. slechts $6 \times 10^{-6}$ g/l, zodat het misschien wel de slechtst in water oplosbare verbinding is die ooit is gesynthetiseerd. Het is echter zeer goed oplosbaar in vetweefsel en wordt daardoor gemakkelijk opgeslagen in het vetweefsel van elk dier dat DDT direct of indirect via het voedsel binnen krijgt. Omdat het daar niet wordt omgezet heeft het sterke neiging te accumuleren (bioaccumulatie). Heden ten dage is het niet ongewoon dat een mens 10-20 mg/kg DDT in zijn lichaamsvet heeft. De zorg omtrent deze bioaccumulatie en het feit dat verschillende organismen een resistentie tegen DDT ontwikkelden heeft het gebruik van DDT tegenwoordig sterk aan banden gelegd.

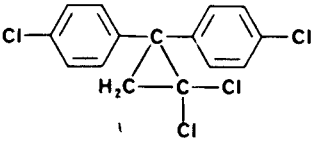
### *17.5.1 Werkingsmechanisme van DDT en DDT analoga*

Insekten die behandeld zijn met DDT vertonen hyperactiviteit en stuiptrekkingen die duiden op een interactie van DDT met het zenuwstelsel. Er zijn verschillende theorieën over de toxische werking van DDT, maar het exacte werkingsmechanisme is niet bekend. Omdat DDT niet reageert met enig speciaal enzym neemt men aan dat de fysische eigenschappen van DDT verantwoordelijk zijn voor de werking. Men denkt dat DDT-moleculen de juiste vorm en grootte hebben om in de poorten van de zenuwcelmembranen te gaan zitten (zie fig. 17.5). Dit vervormt de membranen en daardoor lekken natriumionen door het membraan en depolariseren de zenuwcel, waardoor deze niet langer in staat is impulsen door te geven. Volgens deze theorie wordt toxiciteit van DDT dus niet veroorzaakt door zijn chemische reactiviteit maar door zijn vorm en grootte. Deze theorie wordt ondersteund door de waarneming dat een groot aantal chemisch verschillende verbindingen met dezelfde ruimtelijke bouw als DDT ook een soortgelijke activiteit vertonen zoals:



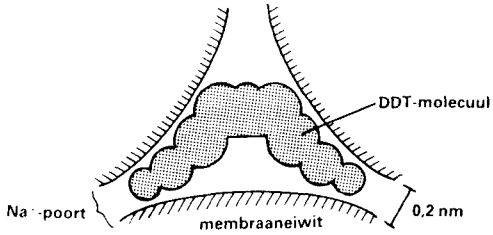
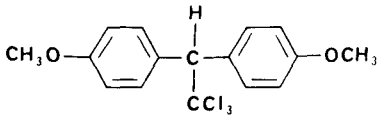
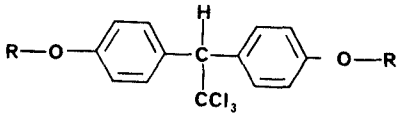



Fig. 17.5. Plaats van DDT in een poort van een zenuwcelmembraan.

De 'special fit'-hypothese wordt ook ondersteund door de waarneming dat de biologische activiteit van methoxychloor-analoga snel afneemt als R in onderstaande formule vijf of meer koolstofatomen bevat. Waarschijnlijk passen deze verbindingen dan niet meer zo goed in de membraanpoorten.




Methoxychloor



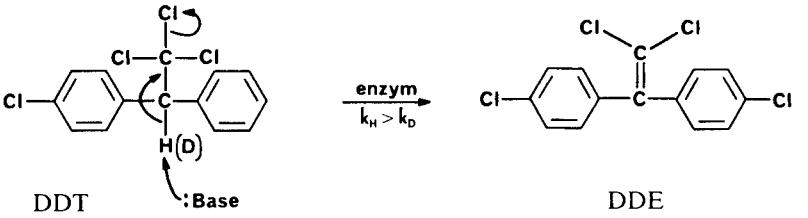

Speciaal insekten zijn gevoelig voor DDT omdat het gemakkelijk door de insektenhuid kan dringen. DDT wordt niet opgenomen door de huid van zoogdieren. Wanneer de polariteit van DDT-analoga verhoogd wordt door het plaatsen van een $NO_2$-, $COOCH_3$-, COOH- of OH-groep aan de aromatische ring dan gaat de toxiciteit verloren. Dit komt enerzijds door een verminderde doordringbaarheid door de insektenhuid en anderzijds doordat de meer polaire verbinding minder goed absorbeert aan het apolaire membraan.

### *17.5.2 Resistentie van insekten t.o.v. DDT*

Toen na de Tweede Wereldoorlog DDT op zeer grote schaal werd toegepast bleek na verloop van tijd dat bepaalde insektenstammen steeds minder gevoelig voor DDT werden en dat er steeds grotere hoeveelheden DDT nodig waren om dezelfde resultaten als voorheen te bereiken. Dit kwam bijvoorbeeld duidelijk naar voren bij de bestrijding van de katoensnuitkever, een insekt dat zeer schadelijk is voor de katoenoogst. In een streek die vijf jaar lang met DDT behandeld was bleken de katoensnuitkevers 30 000 × minder gevoelig te zijn voor DDT dan hun soortgenoten in een streek waar dit middel niet eerder gebruikt was. De insekten bleken na verloop van tijd dus een resistentie tegen DDT opgebouwd te hebben. Bij onderzoek van DDT-resistente vliegen is een enzym aangetoond dat niet aanwezig is in vliegen die wel gevoelig zijn voor DDT. Dit enzym (DDT-dehydrochlorinase) katalyseert de omzettig van DDT in DDE dat geen insekticidewerking meer heeft.

Een interessant resultaat dat overeenkomt met de veronderstelde werking van DDT-dehydrochlorinase is het verschijnsel dat het deuteriumgesub-

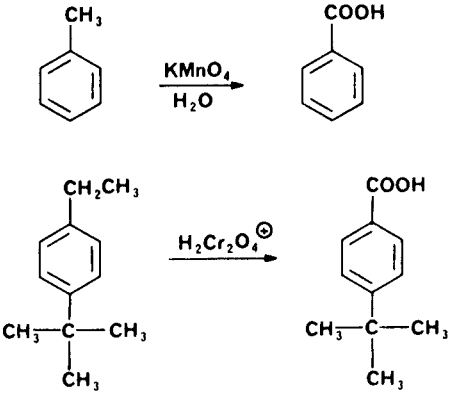
stitueerde DDT-derivaat een grotere effectiviteit vertoont tegen DDT-resistente vliegen dan DDT zelf, terwijl er geen enkel verschil tussen beide verbindingen waarneembaar is bij gewone DDT-gevoelige vliegen. Dit is een aanwijzing dat de enzymatische dehydrochlorering van DDT waarschijnlijk verloopt via een E2-mechanisme met het verbreken van een C—H-(of C-D-)binding in de snelheidsbepalende stap:




Aangezien de C—D-binding ongeveer 5 kJ/mol sterker is dan de C—H-binding zal de abstractie van een deuteriumion langzamer verlopen dan de abstractie van een proton. Doordat gedeutereerd DDT dus langzamer wordt omgezet in DDE kan het zijn toxische werking langer uitoefenen.

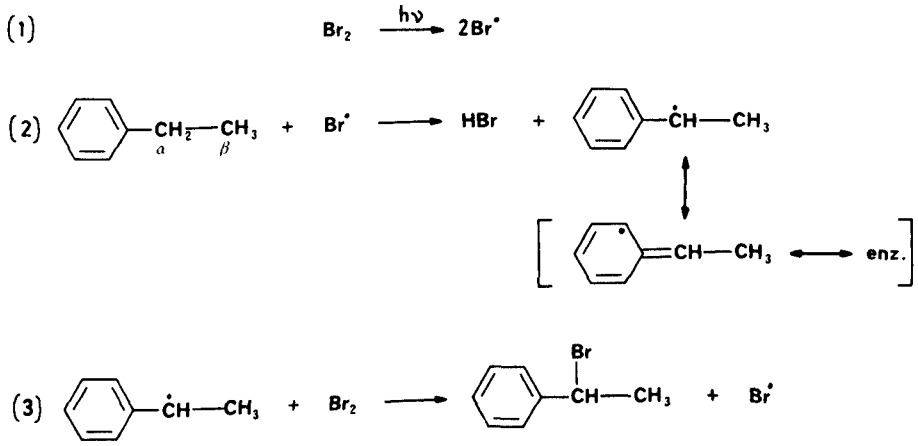
## 17.6 Reacties aan de zijketen van een aromatische verbinding

De $\pi$-elektronenwolk van de benzeenring heeft invloed op de reactiviteit van het koolstofatoom dat in een zijketen direct aan de ring gebonden is. Doorgaans zijn alkylgroepen weinig reactief, maar in aanwezigheid van een benzeenring neemt de gevoeligheid voor met name oxidatiereacties en andere radicaalreacties aanmerkelijk toe. Deze toegenomen reactiviteit wordt veroorzaakt doordat de benzeenring de optredende intermediairen kan stabiliseren door mesomerie. Onder krachtige oxidatieve omstandigheden worden alkylgroepen aan de aromatische ring geheel weggeoxideerd tot er alleen een carbonzuurgroep aan de benzeenring overblijft. De benzeenring zelf is in de regel goed bestand tegen oxidatiemiddelen.



Voorwaarde voor de oxidatie van een alkylgroep is wel de aanwezigheid van een waterstofatoom aan het koolstofatoom dat direct aan de aromatische ring vastzit. Een *tert*-butylgroep wordt daarom niet geoxideerd.

Ook andere radicaalreacties kunnen gemakkelijk aan het koolstofatoom direct naast de ring plaatsvinden omdat de radicalen die daarbij als intermediair optreden worden gestabiliseerd door mesomerie met de benzeenring. Bijvoorbeeld ethylbenzeen wordt door broom onder invloed van licht gemakkelijk gebromeerd tot 1-broom-1-fenylethaan.

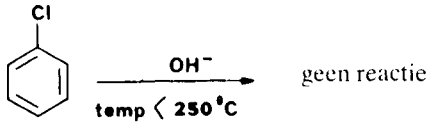


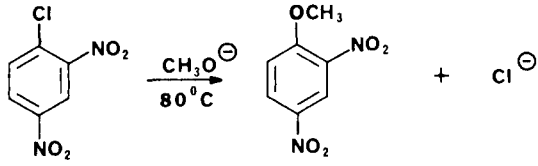

Onder invloed van licht kan een broommolecuul splitsen in twee broomradicalen (1). Een broomradicaal kan daarna een α-waterstofatoom abstraheren waarbij er naast waterstofbromide een nieuw radicaal ontstaat dat door mesomerie gestabiliseerd is (2). Dit radicaal reageert met een broommolecuul tot de broomverbinding en een nieuw broomradicaal (3). Het broomradicaal kan daarna opnieuw een α-waterstofatoom abstraheren van ethylbenzeen, waardoor een kettingreactie optreedt. De kettingreactie kan eindigen door combinatie van twee radicalen.

## 17.7 De nucleofiele aromatische substitutie

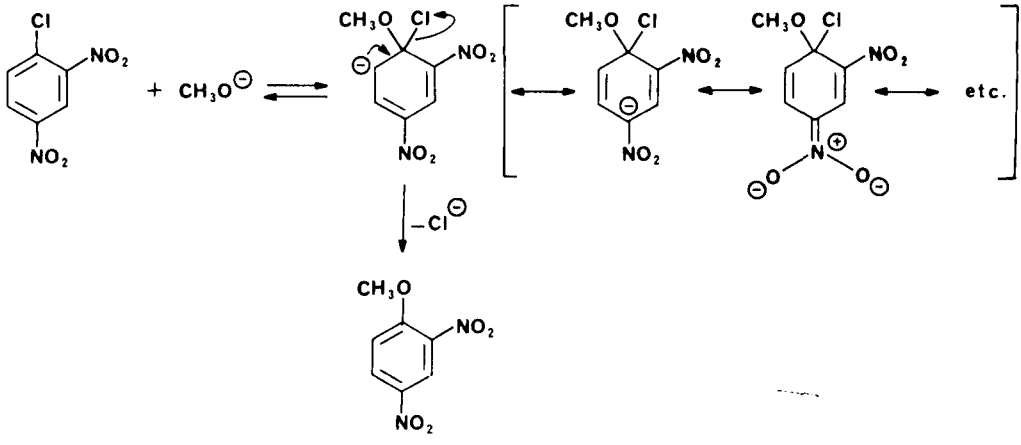
Een nucleofiel is een elektronenrijk deeltje dat graag wil aanvallen op een elektronenarm centrum. Van een dergelijk type reactie zijn reeds verschillende voorbeelden besproken bij de nucleofiele substitutie van halogeenalkanen (§ 6.3), de nucleofiele additie aan carbonylverbindingen (§ 9.3) en de nucleofiele acylsubstitutie (§ 13.2).

Het valt te verwachten dat onder normale omstandigheden een nucleofiel weinig neiging zal hebben aan te vallen op een elektronenrijke aromatische ring. Substitutie van een halogeenatoom aan een aromatische ring zal daarom ook zeer moeilijk verlopen. Wanneer echter de aromatische ring een aantal elektronenzuigende groepen bevat, dan wordt de ring relatief elektronenarm en is nucleofiele aanval hierop mogelijk.



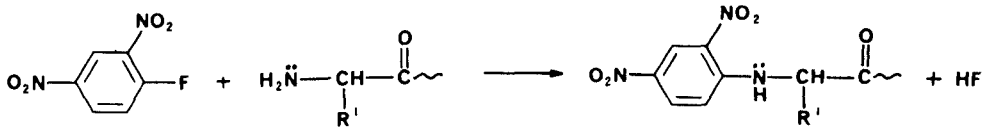

Alleen wanneer het nucleofiel aanvalt op een koolstofatoom waaraan een goede vertrekkende groep zit, kan substitutie optreden. Bij aanval van het nucleofiel op de ring wordt in eerste instantie een intermediair gevormd waarin de negatieve lading door de elektronenzuigende groepen aan de ring gestabiliseerd wordt.




De aanwezigheid van de nitrogroepen op de *ortho*- en *para*-plaatsen zorgen voor een extra stabilisatie van de negatieve lading in het intermediair. Deze extra stabilisatie wordt zowel door het *inductief* als door het *mesomeer* effect veroorzaakt (−I, −M). Evenals bij de elektrofiele aromatische substitutie zal de aromaticiteit van het systeem zich willen herstellen en dit kan in dit geval gebeuren door afsplitsing van het chloride-ion. Het resultaat is dat een chlooratoom aan de ring vervangen is door een methoxygroep. Er is hier dus sprake van een substitutie die begint met een aanval van een nucleofiel op een aromatische ring: *de nucleofiele aromatische substitutie*.

Een ander voorbeeld van een nucleofiele aromatische substitutie treffen we aan bij de analyse van de aminozuurvolgorde in een peptideketen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de reactie van 2,4-dinitrofluorbenzeen met de eindstandige aminogroep van de peptideketen. De 2,4-dinitrobenzeengroep

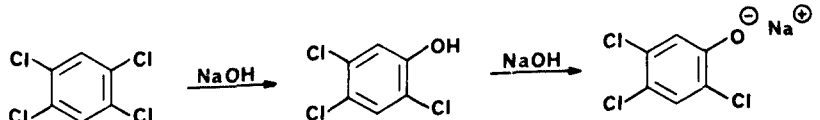
wordt gekoppeld aan de eindstandige aminogroep en deze binding blijft intact tijdens de hydrolyse van de peptideketen.




In het algemeen zal een nucleofiele aromatische substitutie redelijk goed verlopen als er ten opzichte van de vertrekkende groep sterk elektronenzuigende substituenten op de ortho- en paraplaatsen van de ring aanwezig zijn. Wanneer er minder sterk elektronenzuigende groepen aan de ring zitten zijn meestal zeer krachtige reactieomstandigheden noodzakelijk.

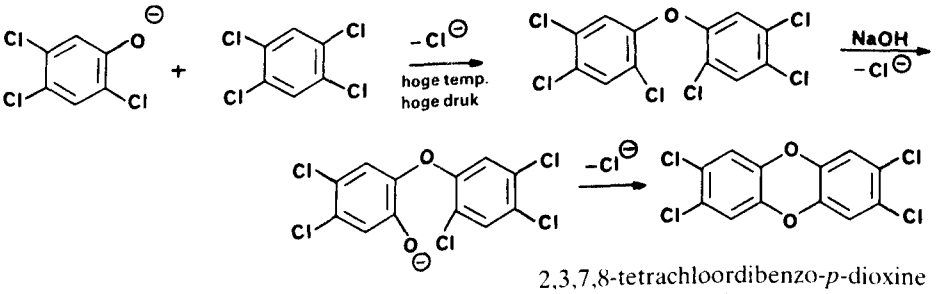
### *17.7.1 Dioxine*

De industrieel belangrijke bereiding van fenol uit chloorbenzeen verloopt alleen door reactie met NaOH onder hoge temperatuur en druk. De hieraan verwante bereidingsmethode van 2,4,5-trichloorfenol uit 1,2,4,5-tetrachloorbenzeen staat tegenwoordig in een bijzonder kwaad daglicht omdat bij dit proces als verontreiniging het uiterst giftige 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine (TCDD, 'dioxine') kan ontstaan. **Dioxines** ontstaan als de krachtige reactieomstandigheden die nodig zijn om chlooraromaten om te zetten in de fenolen niet nauwkeurig onder controle gehouden worden.



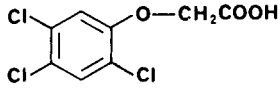

2,4,5-trichloorfenol (Na-zout)

Wanneer de temparatuur te hoog oploopt wordt ook het ontstane 2,4,5-trichloorfenolaatanion reactief genoeg om als nucleofiel te reageren en treedt een koppeling op met de uitgangsstof. Na reactie van dit koppelingsprodukt met $OH^-$ geeft het daarbij gevormde fenolaatanion een ringsluitingsreactie tot het dioxine.

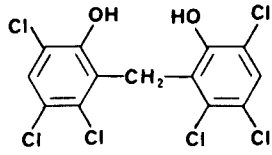



2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine (TCDD, 'dioxine')

TCDD is de meest giftige synthetische verbinding die tot nu toe bekend is. Het werkt onder meer teratogeen (vruchtbeschadigend) en acnegeen (ontstaan van puisten) en kan stoornissen in lever-, nier- en maagdarmfuncties alsmede neurologische afwijkingen veroorzaken. TCDD wordt slecht afgebroken in het milieu en kan daar op verschillende manieren in terechtkomen. Er kunnen sporen aanwezig zijn in 2,4,5-trichloorfenol, dat als fungicide (middel ter bestrijding van schimmels) wordt toegepast. Ook produkten die uit 2,4,5-trichloorfenol bereid worden, zoals het onkruidbestrijdingsmiddel 2,4,5-trichloorfenoxyazijnzuur (2,4,5-T), de esters van deze verbinding (2,4,5-T-ester) en het bactericide hexachlorofeen kunnen sporen TCDD bevatten. In dit verband zijn vooral de schadelijke effecten bekend geworden die veroorzaakt zijn door het gebruik op grote schaal van 2,4,5-T (-ester) dat tijdens de oorlog in Vietnam werd toegepast als ontbladeringsmiddel onder de codenaam Agent Orange.




2,4,5-T




hexachlorofeen

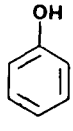
Andere mogelijkheden waardoor dioxines in het milieu terecht kunnen komen zijn industriële lozingen en ongelukken, met name bij de trichloorfenolbereiding, het verbranden van chloorbenzeen en polychloorbifenylen (PCB's) en via vliegas en schoorsteenrookgassen van vuilverbrandingsinstallaties.

## 17.8 Fenolen

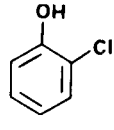
### *17.8.1 Nomenclatuur en voorkomen*

Een hydroxylgroep die direct verbonden is met een aromatische ring heeft nogal wat eigenschappen die afwijken van een hydroxylgroep in alcoholen. Daarom worden aromatische hydroxyverbindingen, **fenolen** genaamd, als een aparte klasse van verbindingen beschouwd.

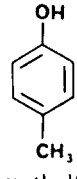
Bij de naamgeving van gesubstitueerde fenolen wordt het koolstofatoom waaraan de OH-groep is gebonden het nummer 1 gegeven. De overige substituenten worden voorzien van een zo laag mogelijk nummer en in alfabetische volgorde voor de naam fenol geplaatst. Methylfenolen worden meestal kresolen genoemd.



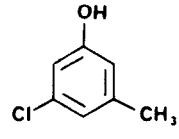

fenol




2-chloorfenol
*o*-chloorfenol

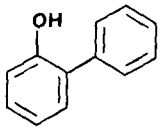



4-methyltenol
(*p*-kresol)

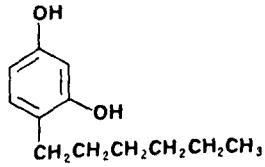



3-chloor-5-methylfenol

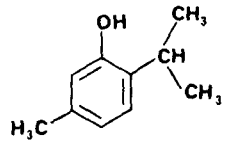
Fenolen zijn laagsmeltende stoffen of olies met een scherpe geur. Fenol zelf is slechts weinig oplosbaar in water. In verdunde oplossing heeft het antisceptische eigenschappen, maar in geconcentreerdere vorm is het schadelijk voor alle weefselmateriaal. De medische toepassing is heden ten dage beperkt omdat fenol niet alleen de groei van bacteriën verhindert maar ook ernstige beschadigingen kan toebrengen aan de epiderme laag van de huid. Fenol is daarom als antiscepticum vervangen door middelen die niet alleen krachtiger zijn maar ook minder ongewenste neveneffecten hebben. De effectiviteit van deze middelen tegen *Staphylococcus aureus* wordt echter routinematig nog altijd vergeleken met die van een 5% (w/v) oplossing van fenol. De antisceptische activiteit van een verbinding wordt dan weergegeven met een fenolcoëfficient. Bekende verbindingen met antibacteriële eigenschappen zijn *o*-fenylfenol (een belangrijk bestanddeel van Lysol), *n*-hexylresorcinol en thymol. Thymol wordt gewonnen uit thymolie en is een effectief desinfecterend middel dat onder meer in tandpasta en mondwater wordt toegepast.




*o*-fenylfenol



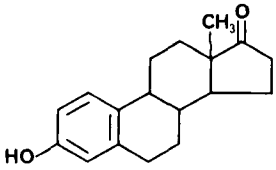

*n*-hexylresorcinol



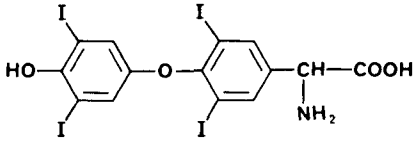

thymol

De antibacteriële werking van de verschillende fenolen hangt voor een deel af van hun polariteit, d.w.z. van de relatieve oplosbaarheid in vet en in water. De aanwezigheid van alkylgroepen verhoogt doorgaans de antibacteriële werking. Hexylresorcinol, een verbinding met twee hydroxylgroepen en een hexylketen is een van de meest actieve fenolische antisceptica. Een antisceptische verbinding die nogal veel is toegepast in reinigingsmiddelen voor de huid is hexachlorofeen. Deze verbinding is actief tegen bacteriën die puistjes veroorzaken. Hexachlorofeen kan echter vergiftigingsverschijnselen geven wanneer het door het lichaam wordt opgenomen. Omdat 2,4,5-trichloorfenol als grondstof wordt gebruikt bij de synthese van hexachlorofeen kan de stof bovendien verontreinigd worden met sporen van het uitermate giftige dioxine (zie § 17.7).

Ondanks de giftigheid van veel laagmoleculaire fenolen komen verschillende meer complexe fenolen wijdverbreid in de natuur voor. De polyketiden vormen bijvoorbeeld een groep natuurprodukten die voor een groot deel bestaat uit fenolen; deze groep zal apart behandeld worden in hoofdstuk 20. Fenolgroepen komen ook voor in moleculen die verschillende lichaamsprocessen regelen, zoals in het vrouwelijke sexhormoon estron en in het schildklierhormoon thyroxine.

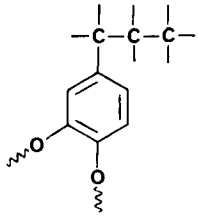



estron
(oestron)



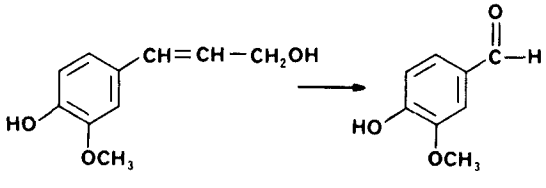

thyroxine

Fenolen komen in grote hoeveelheden vrij als bijprodukten in de papierindustrie. Hout is voornamelijk samengesteld uit cellulose en een polymeer, lignine genaamd. Een monomeereenheid van lignine wordt lignan genoemd en deze heeft meestal als basisskelet een 1-fenylpropaaneenheid met hydroxyl- en methoxygroepen op de 3- en 4-positie (zie ook § 20.5.5).




lignaneenheid

Bij de isolatie van cellulose uit hout worden houtvezels gekookt met een oplossing van natriumbisulfiet. De zwarte vloeistof die overblijft na het verwijderen van de cellulose is zeer schadelijk voor het milieu wanneer deze zo maar geloosd wordt. De vloeistof bevat namelijk veel fenolische hydrolyseprodukten afkomstig van lignine. Een typisch lignan is coniferylalcohol. Een van de nuttige produkten die hieruit verkregen kan worden is vanilline. Veel van de vanillegeur in tegenwoordige produkten komt uit dennehout in plaats van uit de vanilleplant, alhoewel de echte geur van het vanille-extract niet wordt veroorzaakt door vanilline alleen.




coniferylalcohol vanilline

## *17.8.2 Zuursterkte van fenolen*

Fenolen zijn aanzienlijk zuurder dan alcoholen. Dit komt omdat het fenolaatanion dat ontstaat bij protonafsplitsing wordt gestabiliseerd door mesomerie. Fenol is daardoor ongeveer een miljoen keer zuurder dan ethanol ($pK_a$ fenol = 10; $pK_a$ ethanol = 16; zie fig. 17.6).

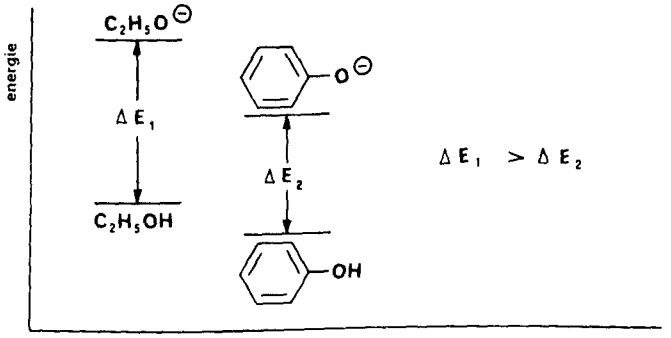
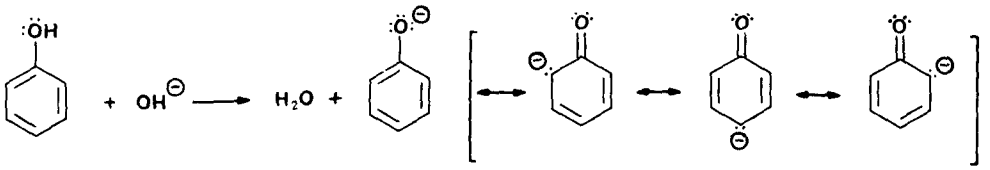
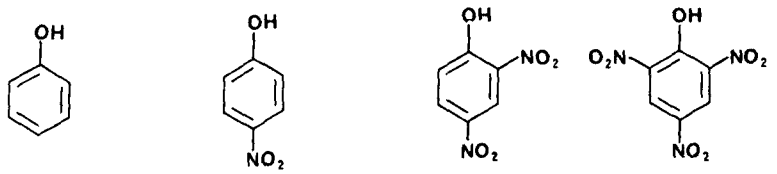



Fig. 17.6. Dissociatie-energieën van ethanol en fenol. De grotere dissociatiegraad van fenol wordt voornamelijk veroorzaakt door een betere stabilisatie van het fenolaatanion.




Elektronenzuigende substituenten aan de aromatische ring verhogen de zuursterkte van fenolen, speciaal wanneer deze substituenten door middel van mesomerie de negatieve lading op het fenoxy-zuurstofatoom kunnen stabiliseren. Nitrogroepen op de ortho- en paraplaatsen hebben daarom grote invloed op de zuursterkte. Met twee nitrogroepen op de ortho-paraplaatsen heeft een fenol een zuursterkte die ongeveer gelijk is aan die van een carbonzuur. Picrinezuur, een fenol met op alle ortho-para-plaatsen een nitrogroep, gedraagt zich in water als een sterk zuur.



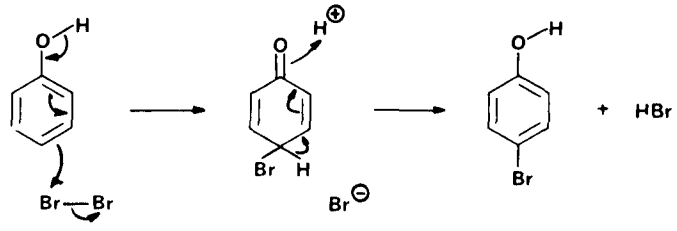

picrinezuur

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 10 | 7,2 | 4,1 | 0,25 |

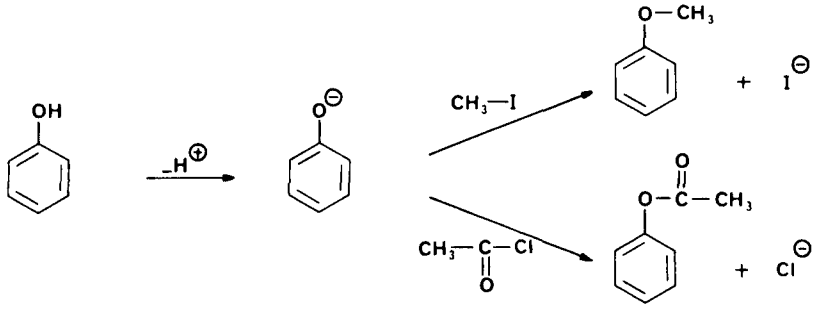
### *17.8.3 Reacties van fenolen*

Fenolen kunnen dezelfde elektrofiele substitutiereacties ondergaan als benzeen. Deze reacties verlopen bij fenolen echter veel gemakkelijker omdat de vrije elektronenparen op het zuurstofatoom van de hydroxylgroep tijdens de elektrofiele substitutie de overgangstoestand en het intermediaire kation stabi-

liseren. Dit heeft tot gevolg dat fenol bijvoorbeeld vlot reageert met broom, zelfs zonder de aanwezigheid van een katalysator. Bij gebruik van een overmaat broom worden alle ortho- en paraplaatsen gebromeerd.

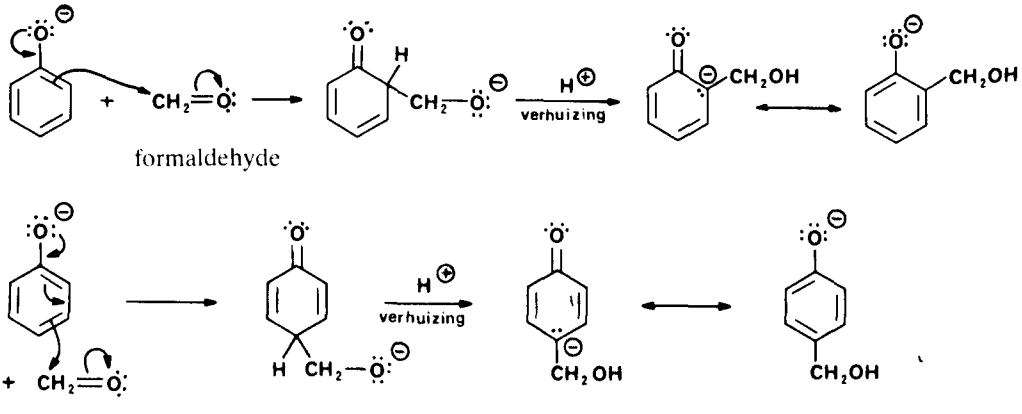



Onder basische omstandigheden wordt fenol omgezet in het fenolaatanion. Dit anion kan verschillende reacties ondergaan, bijvoorbeeld een $S_N2$-reactie met methyljodide of een nucleofiele acylsubstitutie met acetylchloride.

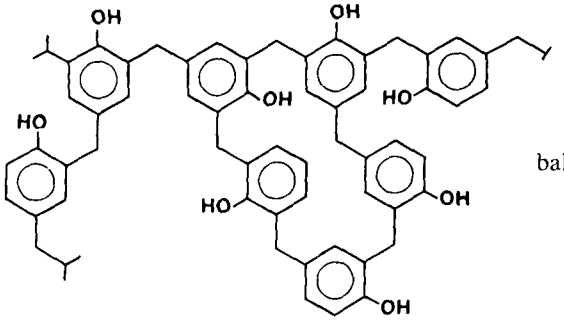



In deze reacties treedt het negatief geladen zuurstofatoom op als nucleofiel en volgt het fenolaatanion het normale gedrag zoals we dat van nucleofielen kennen.

Omdat de negatieve lading door mesomerie ook gedeeltelijk op de ortho- en paraplaatsen in de ring aanwezig is, kan een fenolaatanion ook als *carbanion* reageren. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij de reactie van het fenolaatanion met formaldehyde. Deze reactie geeft in eerste instantie een mengsel van *ortho*- en *para*-benzylalcoholen.



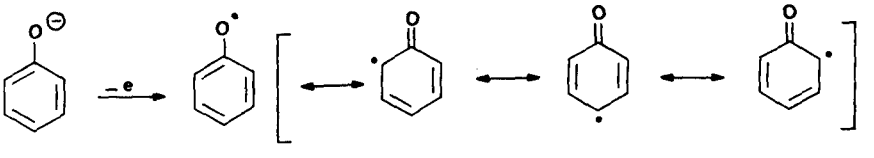
Onder de juiste omstandigheden kan dit reactiemengsel verder reageren tot een sterk verknoopt polymeer, bakeliet genaamd. Bakeliet, een hard broos materiaal, is een van de eerste polymeren die langs synthetische weg bereid is.



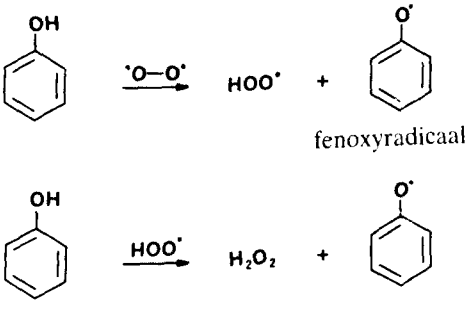

bakeliet

*17.8.4 Oxidatie van fenolen*

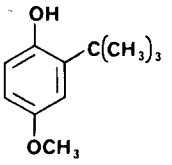
De anionen van fenolen kunnen geoxideerd worden door het afstaan van één elektron. Daarbij worden dan fenoxyradicalen gevormd die relatief stabiel zijn omdat ze door mesomerie gestabiliseerd worden.



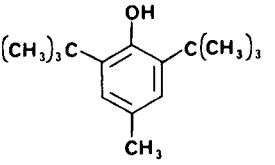

Verbindingen die één elektron kunnen opnemen zijn bijvoorbeeld moleculaire zuurstof en peroxiden. Ook fenol zelf kan op deze wijze geoxideerd worden. Fenol staat in deze reacties formeel een waterstofradicaal af, maar dit is ook op te vatten als de overdracht van achtereenvolgens een proton en één elektron. De fenoxyradicalen die ontstaan kunnen eventueel verder reageren tot chinonen (zie § 17.9) of onderling koppelen.



Het gemak waarmee fenolen reageren met oxiderende radicalen maakt ze geschikt als anti-oxidantia. De oxidatie van onverzadigde vetzuurketens door zuurstof uit de lucht is bijvoorbeeld een proces dat verloopt via een radicaalkettingreactie (zie § 3.11). De aanwezigheid van een fenol zal dit proces onderbreken door met de intermediaire radicalen te reageren. BHA en BHT zijn fenolen die daarom in zeer lage concentraties toegevoegd mogen worden aan voedingsmiddelen die onverzadigde vetzuren bevatten.

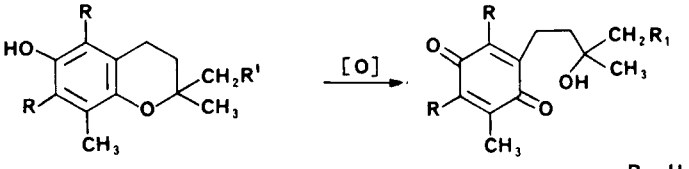


BHA



BHT

Ook de natuur maakt gebruik van fenolen om planten en dieren te beschermen tegen ongewenste oxidatie. De tocoferolen (vitamine-E-complex) zijn natuurlijke anti-oxidantia die onder andere veel voorkomen in plantaardige oliën. Tocoferolen zijn derivaten van hydrochinon en bevatten een lange alkylrest om deze verbindingen goed in vet oplosbaar te maken. Ze worden gemakkelijk geoxideerd tot de chinonvorm waardoor het weefsel zelf beschermd wordt tegen oxidatie of vernieling door radicaalreacties, reacties die nauw betrokken zijn bij verouderingsprocessen.



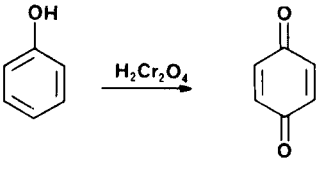
tocoferol

R = H of $CH_3$

R' = $(CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2)_3-H$

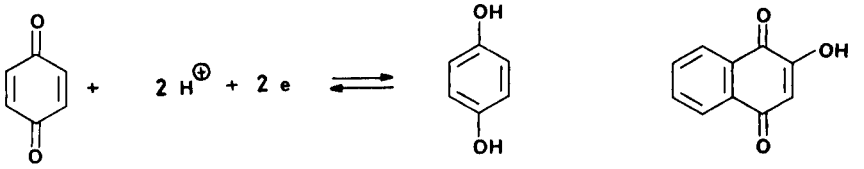
## 17.9 Chinonen

Doordat fenolen een relatief grote elektronendichtheid bezitten, kan ook het koolstofskelet betrekkelijk gemakkelijk geoxideerd worden. De oxidatie van fenol met chroomzuur geeft benzochinon.



benzochinon

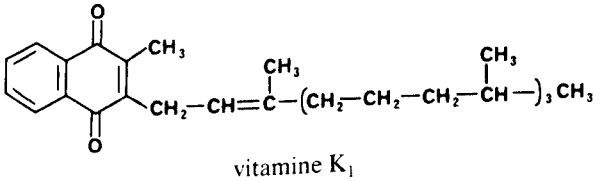
Chinonen nemen gemakkelijk twee elektronen op en vormen daarbij de overeenkomstige dihydroxybenzenen (hydrochinonen). Deze omzetting is vaak een reversibele redoxreactie.



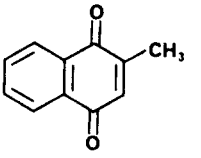

(di)hydrochinon Lawson (2-hydroxy-1,4-naftochinon)

Hydrochinon wordt bij het ontwikkelen in de fotografie gebruikt om belichte zilverionen te reduceren tot metallisch zilver. Gesubstitueerde chinonen worden vaak aangetroffen in planten en zijn meestal sterk gekleurd. Lawson, bijvoorbeeld, is een gele kleurstof die verkregen wordt uit de hennastruik *Lawsonia inermis*. Een pasta van gedroogde hennabladeren wordt gebruikt om het haar een rode tint te geven.

Een belangrijke chinonverbinding is vitamine $K_1$; bij deficiëntie wordt er o.a. onvoldoende van de bloedstollingsfactor protrombine gevormd. Vitamine $K_1$ komt voor in verschillende planten en wordt normaal in voldoende mate geconsumeerd. De verbinding heeft een 1,4-naftochinonstructuur en deze is essentieel voor de werking bij de bloedstolling. De lange alkylketen is voor deze werking niet nodig want ook zonder deze alkylketen is de stof bijna even actief (het synthetische menadion).

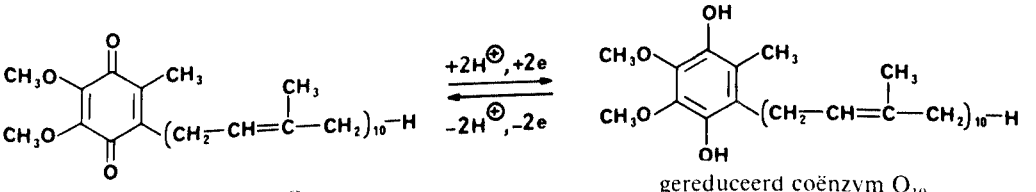



vitamine $K_1$




menadion

De meeste organismen maken gebruik van de gemakkelijke en reversibele omzetting van de chinonstructuur in de dihydrochinonstructuur door gebruik te maken van coënzym Q als mild oxidatie-reductiemiddel. Dit coënzym komt in een aantal verschillende vormen voor, die onderling verschillen in de lengte van de zijketen. In zoogdieren komt coënzym $Q_{10}$ het meest voor; het getal 10 geeft het aantal repeterende isopreeneenheden in de zijketen aan.

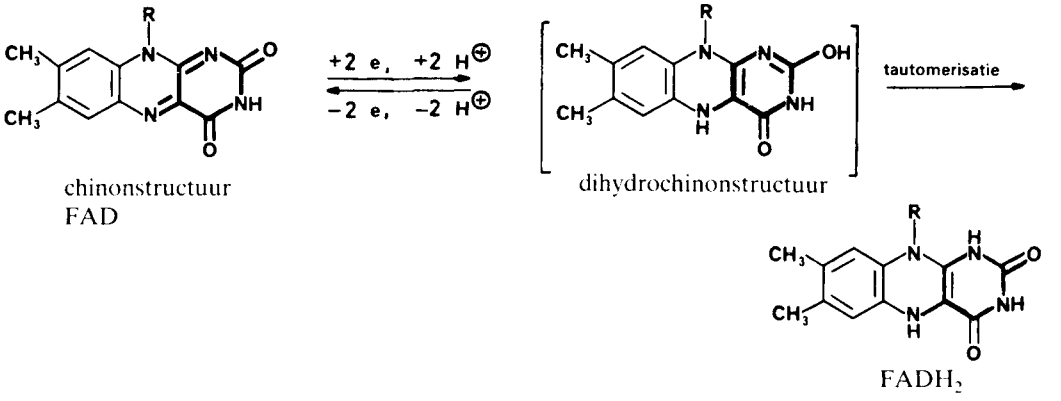



geoxideerd coënzym $Q_{10}$ (ubichinon)

gereduceerd coënzym $Q_{10}$ (ubichinol)

De coënzymen Q zijn zeer wijd verspreid in de natuur aanwezig. De Engelse naam ubiquinone voor dit coënzym geeft dit ook aan, de naam is een samentrekking van de woorden ubiquitous (= alomtegenwoordig) en quinone (= chinon).

Een zeer belangrijke functie vervult coënzym Q in de mitochondriën van de cel, waar het als schakel in de elektronentransportketen twee elektronen opneemt van de flavoproteïnen en weer doorgeeft aan de cytochromen. Het actieve gedeelte in de flavoproteïnen is de isoalloxazinering en deze heeft in de geoxideerde vorm eveneens een chinonachtige structuur. In de gereduceerde vorm tautomeriseert de hydroxylgroep van de dihydrochinonvorm in de pyrimidinering tot een ketogroep (zie § 18.6).




## 17.10 De elektronentransportketen

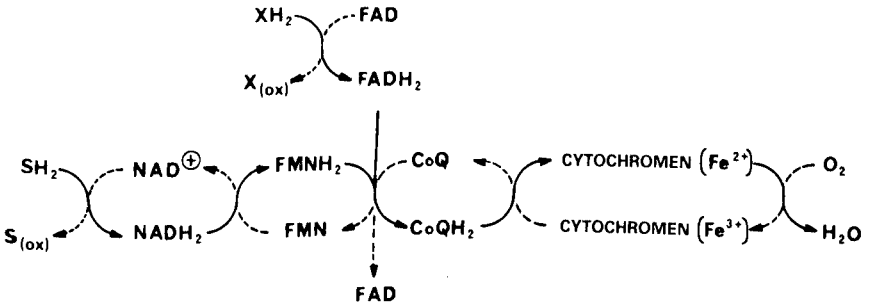
Bij de ademhaling wordt zuurstof opgenomen dat via de longen en de bloedbaan getransporteerd wordt naar de mitochondriën in de cel. De functie van zuurstof is om de verschillende brandstofmoleculen te oxideren, waarbij energie vrijkomt die voor tal van processen benut kan worden. Bij deze oxidatiereacties worden uiteindelijk elektronen van een substraat overgedragen op zuurstof. In biologische oxidaties vindt deze elektronenoverdracht echter niet rechtstreeks plaats, maar verloopt via een vaste serie reacties die bekend staat als de elektronentransportketen of ook wel de ademhalingsketen. Aan de elektronentransportketen nemen een aantal verbindingen deel die ieder voor zich goed een reversibele redoxreactie kunnen ondergaan. Iedere schakel in de keten reduceert een volgende schakel en wordt daarbij zelf geoxideerd. Tabel 17.2 geeft de reductiepotentialen van de verbindingen die betrokken zijn bij de elektronentransportketen. Het $NAD^+$/NADH-redoxkoppel heeft de meest negatieve reductiepotentiaal en kan dus het gemakkelijkst elektronen doorgeven aan andere systemen.

Het elektronenverloop in de elektronentransportketen volgt de thermodynamisch strikt logische route van NADH (twee elektronoverdracht) via de flavinen FMN of FAD naar coënzym Q. Dit coënzym draagt vervolgens de elektro-

Tabel 17.2. Standaard-reductiepotentialen van verbindingen die betrokken zijn bij het elektronentransport in de elektronentransportketen.

| Reactie | $E'_0$ (pH 7) |
|---|---|
| $NAD^+ + H^+ + 2e \rightleftarrows NADH$ | −0,32 V |
| riboflavine + $2H^+ + 2e \rightleftarrows$ dihydroriboflavine | −0,20 V |
| coënzym $Q_{10} + 2H^+ + 2e \rightleftarrows$ dihydrocoënzym $Q_{10}$ | +0,10 V |
| cytochroom c ($Fe^{3+}$) + e $\rightleftarrows$ cytochroom c ($Fe^{2+}$) | +0,30 V |
| cytochroom $a_3$ ($Fe^{3+}$) + e $\rightleftarrows$ cytochroom $a_3$ ($Fe^{2+}$) | +0,55 V |
| $O_2 + 4H^+ + 4e \rightleftarrows 2H_2O$ | +0,81 V |

nen via vijf cytochromen (b, $c_1$, c, a en $a_3$; één elektronprocessen) over op zuurstof (vier elektronproces).

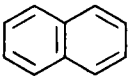



Coënzym Q is een knooppunt in de elektronentransportketen want het sluist de elektronen van twee verschillende redoxpaden door naar zuurstof via het cytochromensysteem. Coënzym Q is de enige verbinding in de elektronentransportketen die niet sterk gebonden zit aan een eiwit. De isopreenketen aan coënzym Q maakt de verbinding zeer apolair waardoor deze zich gemakkelijk in de apolaire omgeving van de mitochondriën kan bewegen en zodoende een mobiele schakel vormt tussen de flavoproteïnen en de cytochromen.

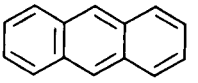
Bij het elektronentransport vindt een geleidelijke verlaging van energie plaats. Een deel van de energie wordt opgeslagen in de vorm van ATP doordat het elektonentransport in de mitochondriën gekoppeld is aan de produktie van ATP uit ADP en fosfaat. Dit proces wordt de *oxidatieve fosforylering* genoemd.

## 17.11 Polycyclische aromaten

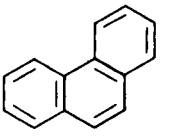
In verschillende aromatische moleculen zijn twee of meer aromatische ringen zodanig met elkaar verknoopt dat de aanliggende ringen twee koolstofatomen gemeenschappelijk hebben. Deze moleculen noemt men *gecondenseerde aromaten* of *polycyclische aromaten*. Enkele van de meest voorkomende polycyclische aromaten zijn naftaleen, anthraceen en fenantreen.



naftaleen

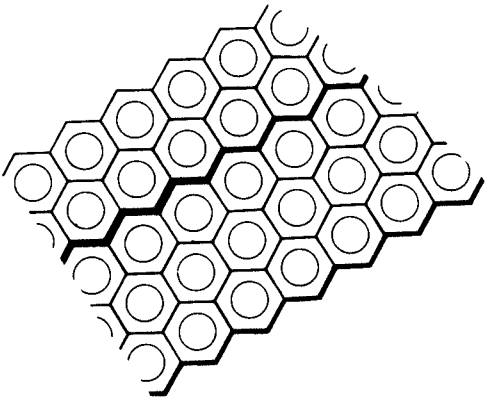


anthraceen

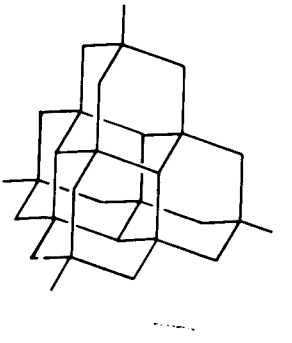


fenantreen

Hoewel in gecondenseerde aromatische systemen steeds een aantal $\pi$-elektronen worden gedeeld door meerdere ringen, heeft iedere ring apart geteld toch steeds zes $\pi$-elektronen. De eigenschappen van deze verbindingen zijn daarom in grote lijnen dan ook dezelfde als die van benzeen. Naarmate het aantal ringen in een gecondenseerd aromatisch systeem toeneemt wordt het smeltpunt hoger en de kleur donkerder. Uiteindelijk komen we terecht bij grafiet, dat bestaat uit platen met in principe een oneindig aantal gecondenseerde aromatische ringen. Omdat deze platen gemakkelijk over elkaar kunnen schuiven is grafiet een goed smeermiddel. Ook is grafiet een geleider van elektrische stroom omdat de beweeglijke $\pi$-elektronen een elektronenstroom van de ene pool naar de andere kunnen doorgeven.



structuur van grafiet



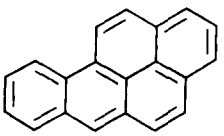
structuur van diamant

Grafiet is bij normale temperatuur en druk stabieler dan diamant. Dit is opmerkelijk omdat diamant geheel uit $\sigma$-bindingen bestaat, die op zichzelf stabieler zijn dan $\pi$-bindingen. De bijzondere stabiliteit van aromatische $\pi$-systemen zal voor een belangrijk deel de oorzaak zijn van de grotere stabiliteit van grafiet.

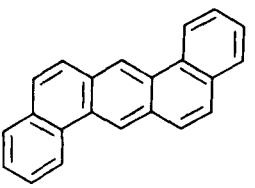
## 17.12 Polycyclische aromaten en kanker

Al in 1775 maakte de Engelse arts Percival Potts melding van een ongewoon hoog percentage kankergevallen aan het scrotum onder Londense schoorsteenvegers. Hij vermoedde dat het veelvuldig contact met schoorsteenroet wel eens de oorzaak van deze kwaal zou kunnen zijn. Meer dan 150 jaar later

werd aangetoond dat verschillende aromaten die in roet voorkomen en in het bijzonder dibenz[a,h]anthraceen en benzo[a]pyreen actieve carcinogenen (kankerinducerende stoffen) waren. Waarschijnlijk waren deze polycyclische aromaten de voornaamste oorzaak van de schoorsteenvegersziekte en ook van het optreden van huidkanker bij arbeiders in de kolenindustrie.



benzo[a]pyreen



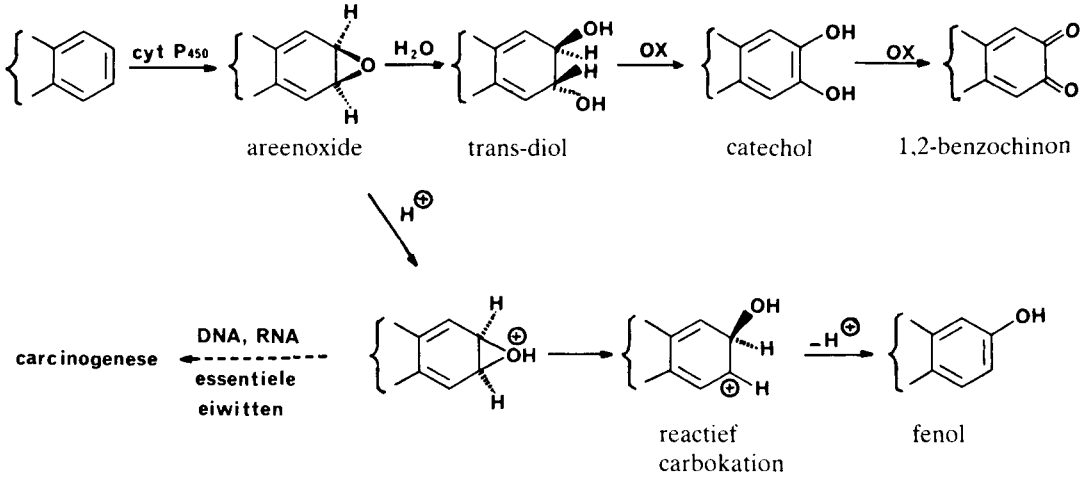
dibenz[a,h]anthraceen

Polycyclische aromaten worden gevormd bij onvolledige verbranding van olie, kolen, hout, papier, houtskool, kortom bijna elke brandstof bestaande uit organische moleculen. Daardoor kunnen ze bijna overal worden aangetroffen, maar hun concentratie is het hoogst in industriegebieden waar veel gestookt wordt. Ook voedingsmiddelen kunnen polycyclische aromaten bevatten, met name gerookte en op houtskool bereide gerechten bevatten deze verbindingen. Omdat polycyclische aromaten in relatief hoge concentraties voorkomen in tabaksrook wordt aangenomen dat deze verbindingen de belangrijkste oorzaak zijn van longkanker onder rokers.

De chemische achtergrond van de carcinogene eigenschappen van polycyclische aromaten is nog steeds onderwerp van veel studie. De polycyclische aromaten met carcinogene eigenschappen hebben geen opvallend hoge reactiviteit. Aangenomen wordt dat het niet de aromaten zelf zijn die kanker veroorzaken, maar dat deze verbindingen in het levende organisme worden omgezet in veel reactievere verbindingen. Doordat deze reactiviteit pas laat ontstaat kunnen sommige van deze verbindingen als weinig reactieve verbindingen in de cel belanden en daar geactiveerd worden en met DNA reageren. Daarbij kan het DNA zodanig veranderen dat de genetische eigenschappen van de cel veranderen.

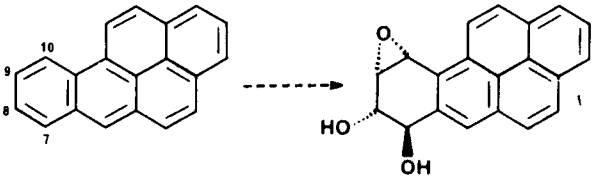
Aromatische ringen kunnen omgezet worden in reactieve intermediairen als ze in levende organismen onder invloed van het oxidase-enzym cytochroom P450 worden afgebroken. Deze afbraak kan op verschillende manieren verlopen en het gehele patroon is nog niet volledig opgehelderd. Gevonden is wel dat in bepaalde gevallen een epoxidatie optreedt waarbij areenoxide-intermediairen gevormd worden.

Deze areenoxiden zijn bijzonder reactieve verbindingen, die op verschillende manieren in het metabolisme verder kunnen reageren. Gelukkig wordt in het overgrote deel van de gevallen dit intermediair direct onschadelijk gemaakt. Dit kan gebeuren door verdere oxidatie of door koppeling aan glucuronzuur, waardoor een polaire verbinding gevormd wordt die vervolgens door het lichaam kan worden uitgescheiden. Een van de reacties in het metabolisme is bijvoorbeeld de nucleofiele aanval van water op het areenoxide tot een trans-




diol dat daarna verder geoxideerd kan worden, eventueel via een catechol, tot een 1,2-benzochinonstructuur. Een andere reactiemogelijkheid is een protonering van het areenoxide en een ringopening waarbij een carbokation ontstaat. Dit carbokation zal in de meeste gevallen door protonafsplitsing weer aromatiseren tot een fenol. Het merendeel van deze verbindingen verlaat via allerlei volgreacties weer het lichaam of wordt indirect gebruikt als bouwstof. Het gevaar schuilt in het feit dat naast de normale metabolische reacties het areenoxide of het carbokation in bepaalde gevallen kan reageren met nucleofiele groepen in DNA, RNA of essentiële eiwitten. Het vormt hiermee dan een covalente binding die zeer moeilijk te verbreken is. Dit reactiepad kan zeer schadelijk zijn voor het organisme en een initiatiestap betekenen in de chemische carcinogenese.

Benzo[a]pyreen is een verbinding die in dit opzicht veel onderzocht is. Gevonden is dat deze stof op verschillende manieren in het lichaam gemetaboliseerd kan worden. Epoxidatie kan bijvoorbeeld optreden op 7,8- of op de 9,10-positie. Het eerste epoxide wordt meestal gemakkelijk gehydrolyseerd tot het 7,8-dihydrodiol dat daarna gebonden wordt aan glucuronzuur en dan uitgescheiden. Een alternatieve mogelijkheid voor het 7,8-dihydrodiol is een verdere oxidatie op de 9,10-positie waarbij het 7,8-dihydrol-9,10-epoxide van benzo[a]pyreen ontstaat. Juist op deze plaats wordt dit epoxide niet zo snel gedetoxificeerd vanwege de sterische hindering van de rest van het molecuul ten opzichte van deze positie. Het epoxide is daardoor langer in het organisme aanwezig en krijgt daardoor de kans covalent te binden aan o.a. DNA, en het kan aldus carcinogenese initiëren.

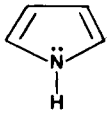



benzo[a]pyreen 7,8-diol-9,10-epoxide

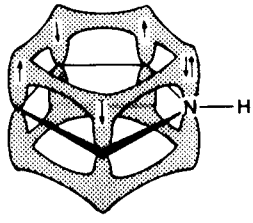
Benzeen zelf heeft geen sterk carcinogene eigenschappen. Het wordt in het lichaam echter onder meer omgezet in fenol en deze verbinding is bijzonder giftig. Langdurige blootstelling aan benzeendampen kan daarom leverbeschadiging, ademhalingsmoeilijkheden, stoornissen in de beenmerggroei en soms leukemie veroorzaken. Benzeen werd in het verleden veel toegepast als organisch oplosmiddel. Omdat het met de tegenwoordige kennis beschouwd moet worden als een gevaarlijke chemische stof die met de nodige voorzichtigheid moet worden behandeld, is benzeen als oplosmiddel in de meeste gevallen vervangen door het veel minder giftige tolueen.

# 18 Heteroaromaten

Heteroaromatische verbindingen bevatten naast koolstof nog andere (= hetero) atomen in de aromatische ring. Een heteroatoom kan op twee verschillende manieren een bijdrage leveren aan de aromaticiteit van de ring. Deze manier is afhankelijk van de wijze waarop het heteroatoom in de ring is ingebouwd en van de functie die het vrije elektronenpaar op het heteroatoom heeft.

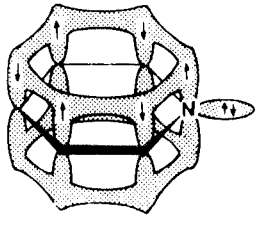



pyrrool




In een molecuul als pyrrool dragen de beide dubbele bindingen vier $\pi$-elektronen bij aan het aromatische $\pi$-elektronensysteem. Het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom completeert het aromatische sextet van $\pi$-elektronen. Het stikstofatoom is $sp^2$-gehybridiseerd en het vrije elektronenpaar zit dus in de 2p-orbitaal van stikstof. Deze 2p-orbitaal staat loodrecht op het vlak van de vijfring en staat parallel aan de 2p-orbitalen van de dubbele bindingen. Daardoor ontstaat een gesloten cyclisch $\pi$-elektronensysteem dat zes elektronen bevat en dus aromatisch is.

pyridine

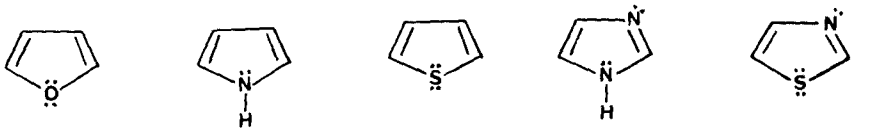



In pyridine doet het vrije elektronenpaar op stikstof niet mee met het aromatische systeem. Het stikstofatoom is in pyridine eveneens $sp^2$-gehybridiseerd. In de 2p-orbitaal van stikstof zit nu slechts één valentie-elektron en dit elektron vormt samen met de vijf elektronen in de vijf 2p-orbitalen van de koolstofatomen het aromatische $\pi$-elektronensextet. Het vrije elektronenpaar van stikstof bevindt zich in pyridine in een $sp^2$-orbitaal die ligt *in* het vlak van de zesring. Dit elektronenpaar maakt dus geen deel uit van het aromatische $\pi$-systeem en het heeft daarmee ook geen interactie omdat de $sp^2$-orbitaal waarin dit elektronenpaar zich bevindt loodrecht staat op de 2p-orbitalen van het $\pi$-

systeem. Dit elektronenpaar is dus een werkelijk **vrij** elektronenpaar dat kan optreden als nucleofiel en als base.

## *Heteroaromatische vijfringen*

De belangrijkste heteroaromatische vijfringen met één heteroatoom zijn furaan, pyrrool en thiofeen. Van de aromatische vijfringen met meerdere heteroatomen is imidazool de belangrijkste. Daarnaast is thiazool van belang omdat het deel uitmaakt van het coënzym thiamine pyrofosfaat (zie § 16.2).

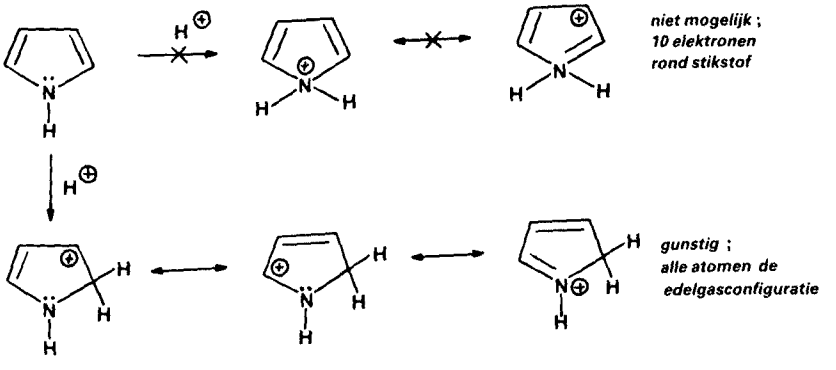


furaan pyrrool thiofeen imidazool thiazool

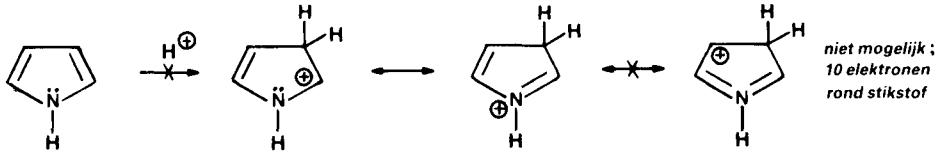
Al deze verbindingen bevatten zes $\pi$-elektronen in een aaneengesloten cyclisch $\pi$-systeem. Vier elektronen van het $\pi$-systeem zijn afkomstig van de twee dubbele bindingen en één elektronenpaar is afkomstig van het heteroatoom. Net als benzeen kunnen deze aromatische verbindingen elektrofiele aromatische substitutiereacties ondergaan, zoals halogenering, nitrering en sulfonering. Ze zijn in de regel reactiever dan benzeen en hebben dus niet zulke krachtige reactieomstandigheden nodig.

## 18.1 Pyrrool

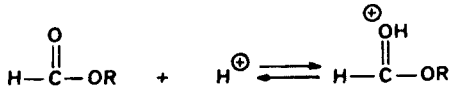
In biologische systemen is pyrrool de meest voorkomende heteroaromatische vijfring. Doordat het vrije elektronenpaar op stikstof deel uitmaakt van het aromatische $\pi$-systeem is het stikstofatoom van pyrrool *niet* basisch. Wanneer pyrrool behandeld wordt met een sterk zuur, dan zal protonering zelfs niet op het stikstofatoom plaatsvinden maar op de $\alpha$-plaats aan de ring.



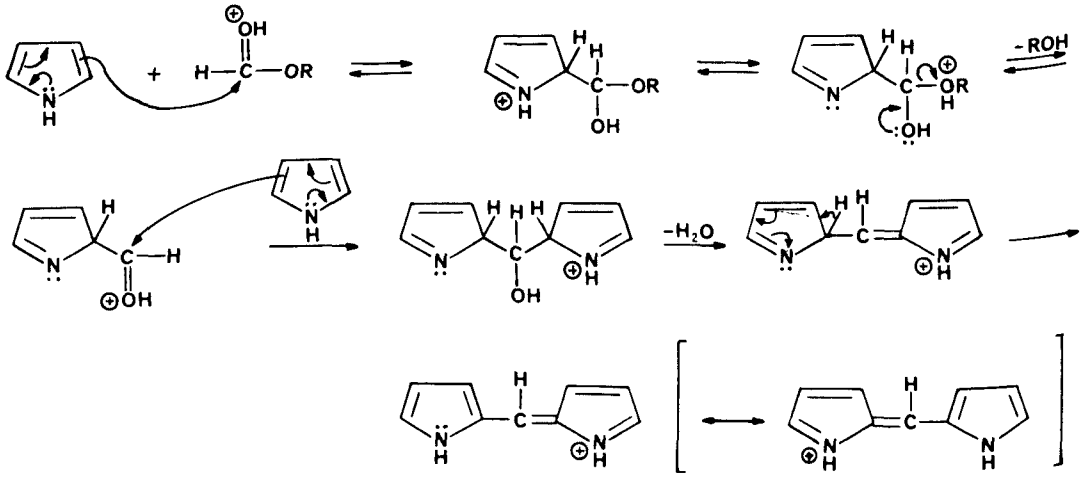
Protonering op de α-plaats geeft een intermediair waarin de positieve lading het beste door mesomerie gestabiliseerd wordt Bij protonering op de β-plaats is de mesomere stabilisatie van het kation kleiner omdat een gedeelte van de ring niet bij de mesomerie betrokken kan worden.




De α-plaats van pyrrool is dus het meest gevoelig voor aanval van elektrofiele deeltjes, waaronder $H^+$. Met mierezure ester vindt onder invloed van zuur een reactie plaats die eveneens begint met een elektrofiele aanval op de α-positie van de ring. Het reactieprodukt dat in eerste instantie gevormd wordt reageert verder met een tweede molecuul pyrrool tot een eindprodukt dat sterk door mesomerie gestabiliseerd is.

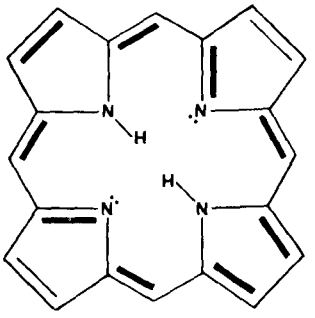


mierezure ester




Dit type reactie vindt op vergelijkbare wijze plaats tijdens de biosynthese van de pigmenten heem en chlorofyl, stoffen die een belangrijke rol spelen in respectievelijk de ademhaling en de fotosynthese. Het ringsysteem van deze pigmenten is opgebouwd uit vier pyrroolringen en wordt een *porfirine* genoemd.

Het porfirinesysteem is buitengewoon stabiel; de eigenschappen zijn vergelijkbaar met die van aromatische moleculen. Het is vlak en heeft een buitengewoon hoge mesomere energie. Het kan worden verhit tot vrij hoge tempera-

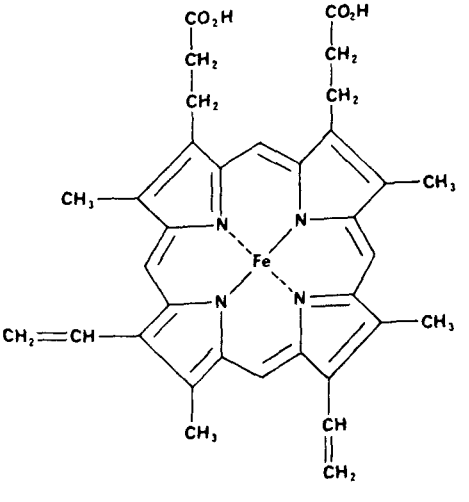



porfirine ringsysteem 18 $\pi$-elektronen

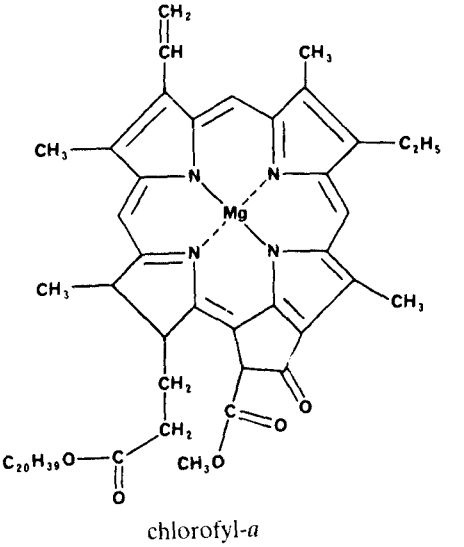
tuur zonder dat er noemenswaardige ontleding optreedt. Een nadere beschouwing van de porfirinering laat zien dat het molecuul een gesloten 2p-orbitaal systeem bevat met in totaal 18 $\pi$-elektronen. Dit $\pi$-systeem voldoet aan het criterium voor aromaticiteit (in de ring $[4n + 2]$ $\pi$-elektronen, $n = 4$).

In de tekening zijn de dubbele bindingen die deel uitmaken van dit aromatische $\pi$-systeem iets dikker weergegeven. Twee van de dubbele bindingen in porfirine doen niet mee met het aromatische systeem en kunnen verdwijnen zonder dat de aromaticiteit van het 18 $\pi$-elektronensysteem wordt aangetast. Deze twee dubbele bindingen zijn daardoor in verhouding reactieve plaatsen in het porfirinesysteem en het is daarom niet verrassend dat in een verbinding als chlorofyl-*a* juist een van deze bindingen gereduceerd is.

De vier stikstofatomen in het vlakke porfirinesysteem zitten precies goed om een metaalion te binden. In heem bindt het protoporfirine een ijzerion en in chlorofyl bindt porfirine een magnesiumion. IJzer- en magnesiumionen kunnen door middel van valentie- en coördinatiebindingen in totaal zes groepen met een elektronenpaar binden en daarom kunnen de ijzer- en magnesiumionen in de profirinering naast twee normale valentiebindingen naar stikstof nog eens vier coördinatiebindingen aangaan.

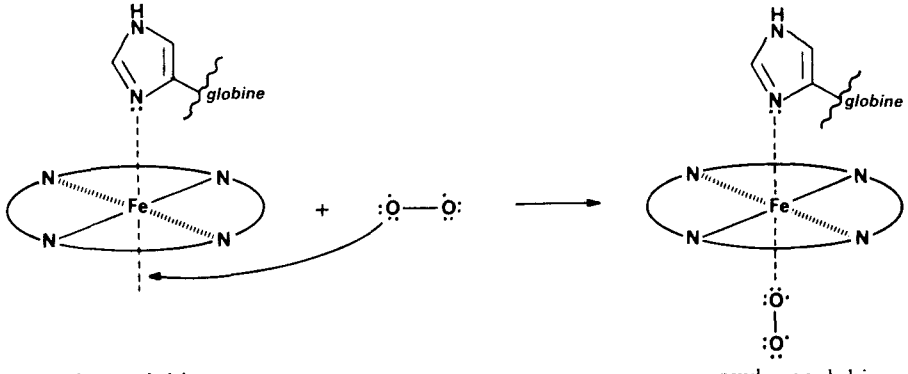



heem




chlorofyl-*a*

Twee van deze coördinatieplaatsen worden bezet door interactie van twee lege orbitalen van het metaalion met de twee overige stikstofatomen van de porfirinering. Het $Fe^{2+}$-ion in heem heeft dan nog twee coördinatieplaatsen over in de vorm van twee lege orbitalen boven en onder het vlak van de ring. Eén van deze plaatsen wordt gebruikt om heem te binden aan het eiwit globine. Bij deze binding is een elektronenpaar van de imidazoolring afkomstig van een histidinerest in het eiwit betrokken. De laatste coördinatieplaats kan worden ingenomen door een elektronenpaar van moleculaire zuurstof.



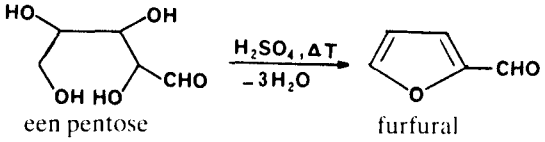

hemoglobine oxyhemoglobine

Omdat zuurstof slechts een matige elektronenpaardonor is kan het gemakkelijk worden overgedragen naar myoglobine, een soortgelijk molecuul als hemoglobine, dat aanwezig is in het spierweefsel. Daar wordt zuurstof door opname van vier elektronen uit de elektronentransportketen omgezet in $H_2O$.

Sterke elektronenpaardonoren zoals koolmonoxide en cyanide-ionen vormen bindingen met hemoglobine die niet door zuurstof te verdringen zijn. In zo'n geval kan er geen zuurstof meer naar het weefsel getransporteerd worden met als gevolg dat er een vergiftiging optreedt door gebrek aan zuurstof in het weefsel.

## 18.2 Furaan

De furaanring wordt aangetroffen in tal van natuurlijke verbindingen. Een bekend furaanderivaat is furfural, dat gewonnen wordt uit plantaardig afvalmateriaal zoals zemelen. Zure hydrolyse van de polysacchariden in dit materiaal geeft veel pentosen die omgezet kunnen worden in furfural.




een pentose furfural

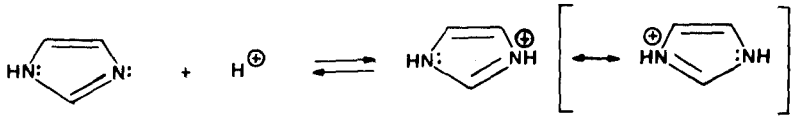
Furfural is een kleurloze vloeistof die als grondstof wordt gebruikt bij de fabricage van bestrijdingsmiddelen, kleurstoffen en polymeren.

## 18.3 Thiofeen

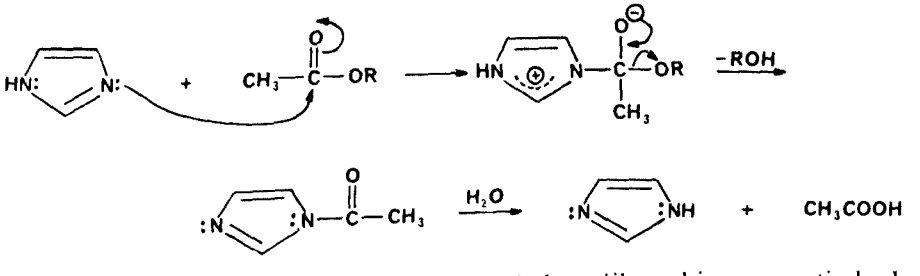
Thiofeen komt onder meer voor als zwavelbevattende verontreiniging in aardolie. Bij de ontzwaveling van aardoliefracties is thiofeen een van de lastigst te verwijderen verbindingen. Bij destillatie van steenkoolteer komt thiofeen (kookpunt 84 °C) samen met de benzeenfractie (kookpunt 80 °C) over. Omdat thiofeen gemakkelijker gesulfoneerd wordt dan benzeen kan het met een weinig geconcentreerd zwavelzuur uit benzeen verwijderd worden.

## 18.4 Imidazool

Imidazool is belangrijk omdat het als zijketen in het aminozuur histidine voorkomt. In imidazool komen twee stikstofatomen voor. Het elektronenpaar op één van de stikstofatomen maakt deel uit van het aromatische $\pi$-systeem, terwijl het elektronenpaar op het andere stikstofatoom als vrij elektronenpaar aanwezig is. De situatie op de beide stikstofatomen kan dus vergeleken worden met die in respectievelijk pyrrool en pyridine. In imidazool kan het stikstofatoom met het vrije elektronenpaar dus als base optreden. Wanneer dit stikstofatoom geprotoneerd is zijn de beide stikstofatomen gelijkwaardig en de positieve lading is dan over beide stikstofatomen verdeeld.



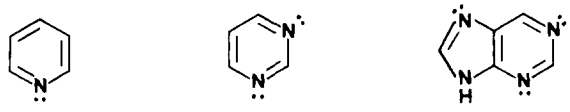

Imidazool is effectief als katalysator bij de hydrolyse van esters in neutraal milieu. In deze reacties treedt imidazool op als nucleofiel en als vertrekkende groep.




De imidazoolring van histidine vervult een belangrijke rol in enzymatische hydrolysereacties, waar het een protonenpendel kan verzorgen. Een voorbeeld hiervan is gegeven in § 16.4 bij de hydrolyse van een amide, gekatalyseerd door het enzym chymotrypsine.

## *Heteroaromatische zesringen*

De belangrijkste vertegenwoordigers van de heteroaromatische zesringen zijn pyridine en pyrimidine.



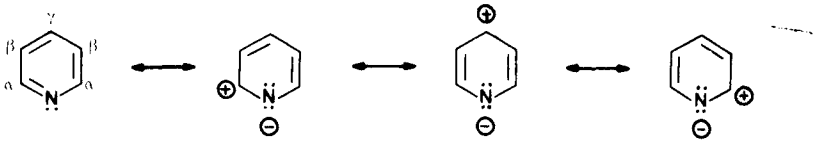
pyridine pyrimidine purine

In deze verbindingen maakt het elektronenpaar op stikstof geen deel uit van het aromatische $\pi$-elektronensysteem en is dus vrij beschikbaar als nucleofiel en als base. De pyrimidinering is een belangrijke bouwsteen in de nucleïnezuren DNA en RNA. Daarin komt het als stikstofbase voor samen met het purineringsysteem. In purine is een pyrimidinering gecondenseerd met een imidazoolring.

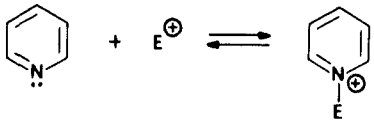
De aanwezigheid van een of meer elektronegatieve stikstofatomen in de ring maakt de overige plaatsen in de ring elektronenarmer door de elektronenzuigende werking die een stikstofatoom uitoefent. De gevolgen die dit heeft voor de chemische eigenschappen van deze verbindingen kunnen we het gemakkelijkst laten zien met pyridine als voorbeeld.

### 18.5 Pyridine en pyridiniumverbindingen

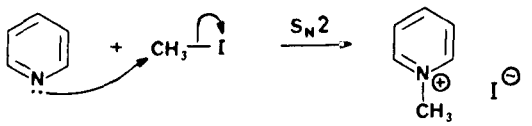
In pyridine zuigt het elektronegatieve stikstofatoom de $\pi$-elektronen van de ring naar zich toe en daardoor worden met name de $\alpha$- en $\gamma$-plaatsen in de ring positief gepolariseerd.



Daarnaast zuigt het stikstofatoom ook inductief lading, d.w.z. via de $\sigma$-bindingen van de ring. Deze beide effecten te zamen zorgen ervoor dat de elektronendichtheid rond het stikstofatoom relatief groot is en dat de overige plaatsen in de ring relatief elektronenarmer zijn dan in een benzeenring. Dit heeft tot gevolg dat de pyridinering niet gevoelig is voor elektrofiele aromatische substitutie. Elektrofielen reageren bij voorkeur met het vrije elektronenpaar van het stikstofatoom in de ring en daarbij ontstaat er een positief geladen deeltje dat niet gevoelig is voor verdere aanval van elektrofielen.

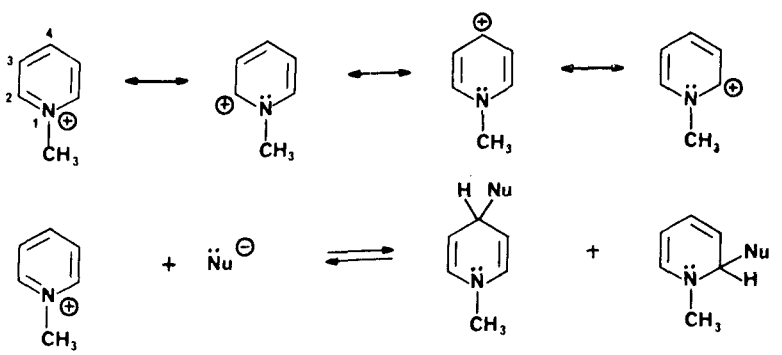


Het elektronegatieve stikstofatoom reageert in deze reactie dus in feite als een nucleofiel. Door de beschikbaarheid van het vrije elektronenpaar op het stikstofatoom kan pyridine inderdaad in verschillende reacties als nucleofiel optreden. Zo reageren alkylhalogeniden met pyridine tot pyridiniumzouten. Deze pyridiniumzouten zijn net als de alkylammoniumzouten stabiele verbindingen die goed isoleerbaar zijn.

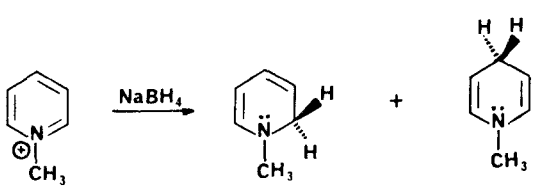



nucleofiel *N*-methylpyridiniumjodide

In de pyridiniumionen zijn de 2- en 4-posities van de ring nog sterker positief gepolariseerd dan in pyridine zelf ten gevolge van de mesomerie in de ring. Daarom kan op deze plaatsen gemakkelijk een reactie optreden met nucleofielen, waarbij het positief geladen ringstikstofatoom uiteindelijk het elektronenpaar opneemt.




Natriumboorhydride reageert met pyridiniumionen tot produkten waarbij een hydride-ion ($H^-$) is overgedragen op de 2- of de 4-plaats van de ring.



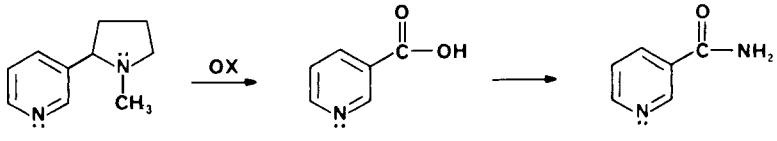

De gereduceerde reactieprodukten zijn moeilijk te isoleren. Ze zijn niet meer gestabiliseerd door aromaticiteit want het cyclisch $\pi$-orbitalensysteem is onderbroken door een $sp^3$-gehybridiseerd koolstofatoom. Omdat deze verbindingen bijzonder elektronenrijk zijn door de aanwezigheid van de twee $\pi$-bindingen en het vrije elektronenpaar op stikstof, worden ze aan de lucht weer gemakkelijk geoxideerd tot het aromatische pyridiniumzout.

Met een elektronenzuigende carbonamidegroep op de 3-positie van de ring is de gereduceerde vorm wel redelijk stabiel. Het elektronenzuigende effect

van de carbonamidegroep zorgt ervoor dat luchtzuurstof niet meer spontaan reageert met de ring. Met milde oxidatiemiddelen kan de gereduceerde ring echter weer in de pyridiniumvorm worden omgezet.

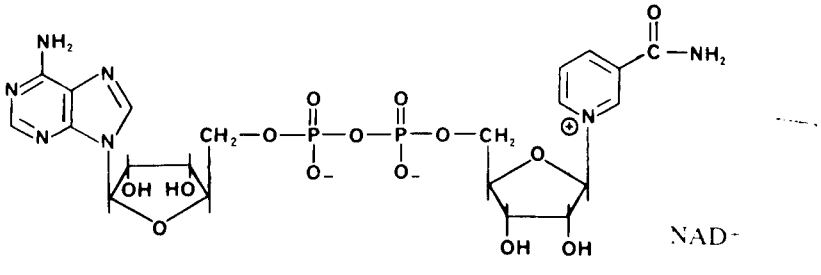
*N*-methylnicotinamidiumion

Nicotinamide is het amide van nicotinezuur. Dit zuur heeft deze naam gekregen omdat het in het laboratorium door oxidatie van nicotine kan worden verkregen.

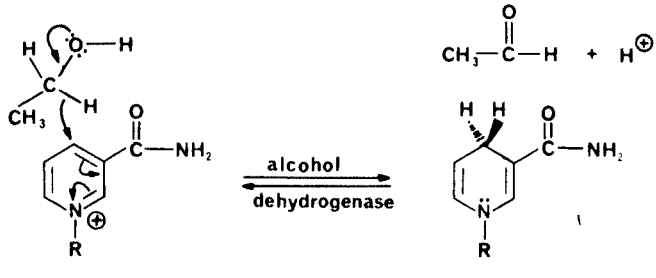



nicotine nicotinezuur nicotinamide

De nicotinamidegroep speelt een belangrijke rol in biologische oxidatie- en reductieprocessen. Het coënzym $NAD^+$ maakt namelijk gebruik van de mogelijkheid tot reversibele reductie en oxidatie van de nicotinamidegroep. Hiervan hebben we verschillende voorbeelden gezien in § 7.11, § 9.8.3, § 9.15, § 12.9 en § 12.10.

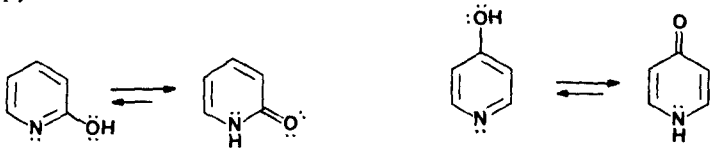


$NAD^+$



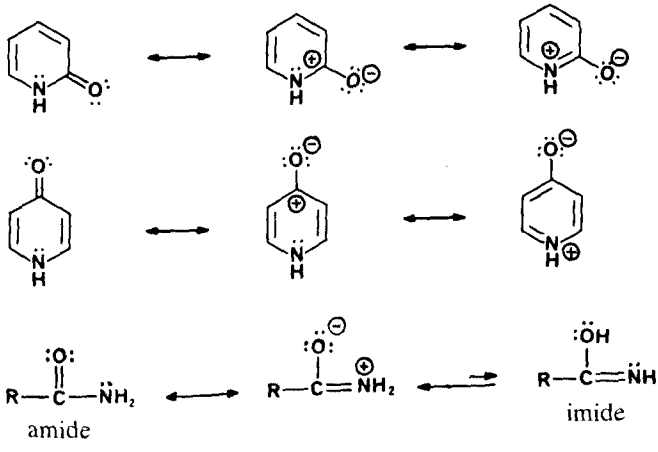
## 18.6 Hydroxypyridines, pyridonen, pyrimidines en purines

2-Hydroxypyridine en 4-hydroxypyridine komen voornamelijk voor in hun tautomere carbonylvorm. Deze tautomeren staan bekend als 2-pyridon en 4-pyridon.



2-pyridon 4-pyridon

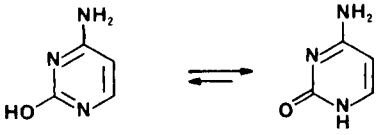
De pyridonen zijn stabieler dan hun hydroxypyridine tautomeren. Op het eerste gezicht is dit misschien wat verrassend, omdat het lijkt alsof de aromaticiteit verloren gaat bij de tautomerisatie. Dit is echter niet het geval. Beide ringsystemen bevatten een aaneengesloten keten van $sp^2$-gehybridiseerde atomen en bevatten 6 $\pi$-elektronen. Dit wordt duidelijk wanneer we kijken naar de dipolaire grensstructuur van de pyridonen.



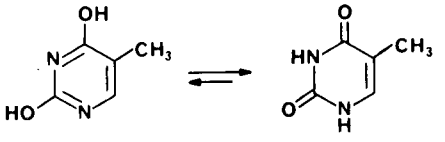
amide imide

De pyridonen hebben eigenschappen die sterk aan een amide doen denken. In feite is 2-pyridon ook te beschouwen als een cyclisch amide en ook 4-pyridon lijkt daar wat eigenschappen betreft veel op. De amidegroep is hier als het ware verlengd met een $\pi$-binding die de mesomere interactie tussen het vrije elektronenpaar op stikstof en de carbonylgroep doorgeeft. De voorkeur van 2- en 4-hydroxypyridines voor de pyridonvorm is dan ook vergelijkbaar met de situatie bij de amiden, want ook de amiden zijn stabieler dan hun tautomeren, de imiden.

Ook pyrimidinen met een hydroxylgroep op de 2- of 4-plaats aan de ring bestaan vrijwel geheel in de pyrimidonvorm. Pyrimidonen zijn belangrijke moleculen vanwege hun voorkomen in de nucleïnezuren DNA en RNA.



cytosine

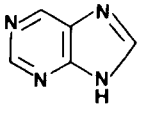


thymine

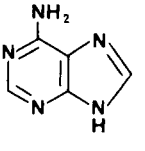
uracil

Cytosine en thymine zijn de pyrimidinebasen die voorkomen in DNA. In RNA is thymine vervangen door uracil. Deze verbindingen vormen in de nucleïnezuren sterke waterstofbruggen met de purinebasen adenine een guanine.

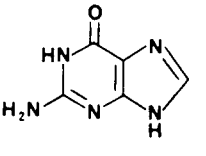
Zoals de aanduiding purinebase al aangeeft is het basiskelet van adenine en guanine een purinering. Purine kunnen we opvatten als een gecondenseerd ringsysteem bestaande uit een pyrimidinering en een imidazoolring. Adenine bevat een $NH_2$-groep aan de purinering en guanine en $NH_2$-groep en een getautomeriseerde OH-groep. De functie van de gesubstitueerde pyrimidines en purines in DNA en RNA zal in hoofdstuk 19 uitvoerig beschreven worden.



purine



adenine



guanine

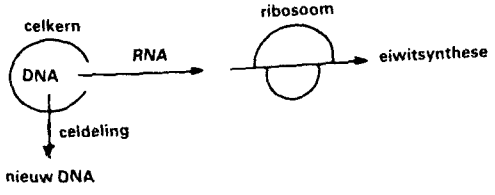
# 19 Nucleotiden en nucleïnezuren

## 19.1 Inleiding

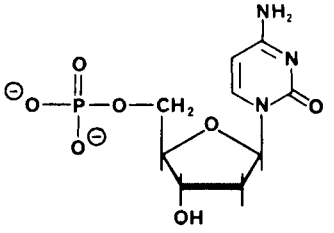
De drie biopolymeren die essentieel zijn voor het leven op aarde zijn de polysacchariden, de eiwitten en de nucleïnezuren. Door middel van de polysacchariden wordt energie van de zon opgeslagen en weer gebruikt voor het instandhouden van het leven. De eiwitten zijn de bouwstenen van het lichaam en bepaalde eiwitten (enzymen) zorgen er voor dat de reacties die voor de instandhouding van het leven nodig zijn, effectief gekatalyseerd worden. In het derde type biopolymeer, de **nucleïnezuren**, ligt alle informatie opgeslagen die nodig is voor de synthese van eiwitten. De nucleïnezuren zorgen er ook voor dat deze informatie doorgegeven wordt aan de volgende generatie en zijn dus de *dragers van de erfelijke eigenschappen*.

Nucleïnezuren zijn biopolymeren waarvan de monomeren bestaan uit **nucleotiden**. Hoewel er in de nucleïnezuren maar een viertal verschillende nucleotiden voorkomen, kan een enorme hoeveelheid informatie worden opgeslagen door deze nucleotiden in een bepaalde volgorde te plaatsen. Deze nucleotidevolgorde, de genetische code, zorgt ervoor dat bij de eiwitsynthese de aminozuren in de juiste volgorde in het eiwit of enzym terechtkomen.

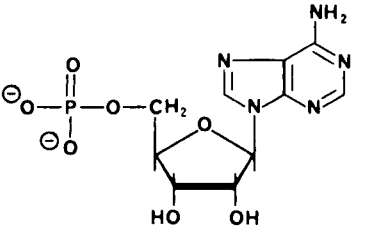
Er zijn twee typen nucleïnezuren die bij het ingewikkelde proces van de eiwitsynthese een rol spelen, namelijk het **DNA** (**D**eoxyribo**n**ucleic **A**cid) en het **RNA** (**R**ibo**n**ucleic **A**cid). DNA komt voor in de chromosomen van de celkern en het is de matrijs waarop alle genetische informatie is vastgelegd. Bij deling van de cel wordt de code van het bestaande DNA doorgegeven aan het DNA van de nieuwe celkern. Voor de eiwitsynthese wordt de code van DNA overgezet op RNA en daarna getransporteerd naar de ribosomen. Daar wordt de nucleotidevolgorde vertaald in de aminozuurvolgorde van het te synthetiseren eiwit.




Nucleotiden zijn samengestelde moleculen die opgebouwd zijn uit een *fosfaatgroep*, een *monosaccharide* en een *stikstofbase*; in DNA en RNA zijn dit pyrimidinebasen en purinebasen.



fosfaat-suiker-pyrimidine



fosfaat-suiker-purine

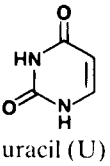
Nucleotiden komen niet alleen voor als monomeereenheden in DNA en RNA. Een aantal mono- en dinucleotiden komen voor als cofactor bij enzymatische reacties in bijna alle cellen en spelen als zodanig een belangrijke rol in het metabolisme en in de energiehuishouding van de cel.

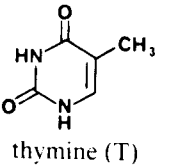
In dit hoofdstuk zullen eerst de pyrimidine- en purinebasen behandeld worden. Daarna worden de bouw, de eigenschappen en de functie van een aantal nucleotiden beschreven. Tenslotte komen dan de bouw en de functie van DNA en RNA aan de orde.

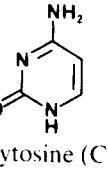
## 19.2 Pyrimidine- en purinebasen

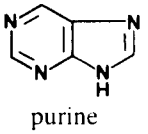
De vijf stikstofbasen die in DNA en RNA voorkomen zijn de pyrimidinederivaten uracil (U), thymine (T) en cytosine (C) en de purinederivaten adenine (A) en guanine (G). Bij fysiologische pH komen de hydroxylgroepen van deze pyrimidine- en purinebasen in de ketovorm voor.

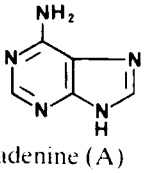
pyrimidine

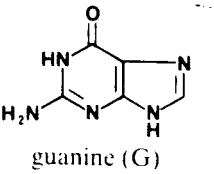

uracil (U)

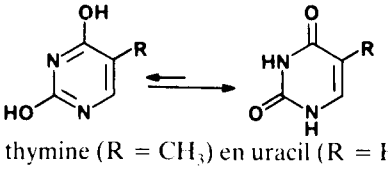

thymine (T)

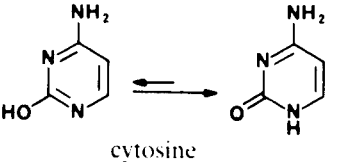

cytosine (C)

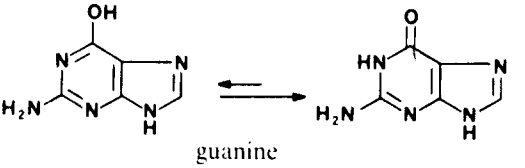

purine


adenine (A)

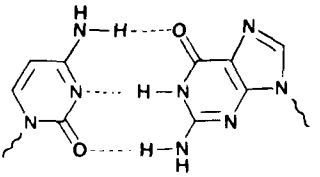

guanine (G)


thymine (R = $CH_3$) en uracil (R = H)

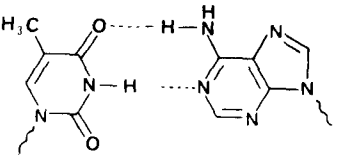

cytosine


guanine

Tussen de stikstofbasen kunnen sterke waterstofbruggen gevormd worden wat leidt tot de vorming van baseparen. De mogelijkheden voor vorming van waterstofbruggen worden optimaal benut als cytosine een paar vormt met guanine en als thymine of uracil een paar vormt met adenine. Elke andere combinatie resulteert in baseparen met in totaal een kleiner aantal waterstofbruggen.



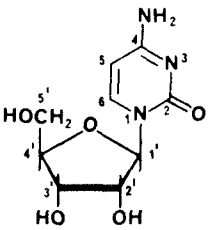
cytosine-guanine (C-G)



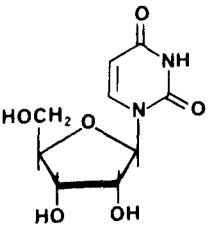
thymine-adenine (T-A)

## 19.3 Nucleosiden en nucleotiden

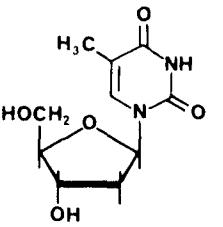
Een nucleoside onderscheidt zich van een nucleotide doordat het geen fosfaatgroep bevat. Nucleosiden zijn dus opgebouwd uit een suikerring met daaraan een pyrimidine- of purinebase gebonden. In RNA is deze suiker D-ribose en in DNA is dit 2-desoxy-D-ribose. De binding tussen de base en de suiker is $\beta$ en wordt gevormd tussen koolstofatoom 1′ van het (2-desoxy)-D-ribose en stikstofatoom 1 van een pyrimidinebase of stikstofatoom 9 van een purinebase. De nummering van de koolstofatomen in het (desoxy)ribose wordt met accenten aangegeven. De ribonucleosiden in RNA zijn cytidine, uridine, adenosine en guanosine. De 2-desoxyribonucleosiden in DNA zijn desoxycytidine, desoxythymidine, desoxyadenosine en desoxyguanosine.



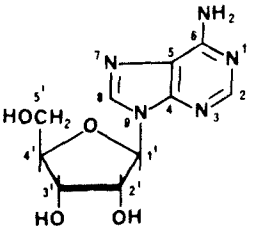
cytidine



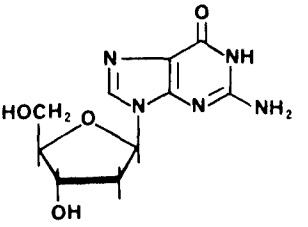
uridine



desoxythymidine



adenosine



desoxyguanosine

Tabel 19.1. Nucleosiden afkomstig uit nucleïnezuren.

| Stikstofbase | Ribonucleoside | Desoxyribonucleoside |
|---|---|---|
| adenine (A) | adenosine | desoxyadenosine |
| guanine (G) | guanosine | desoxyguanosine |
| cytosine (C) | cytidine | desoxycytidine |
| thymine (T) | | desoxythymidine |
| uracil (U) | uridine | |

Tabel 19.2. Verschillende namen van nucleotiden, afgeleid van nucleïnezuren.

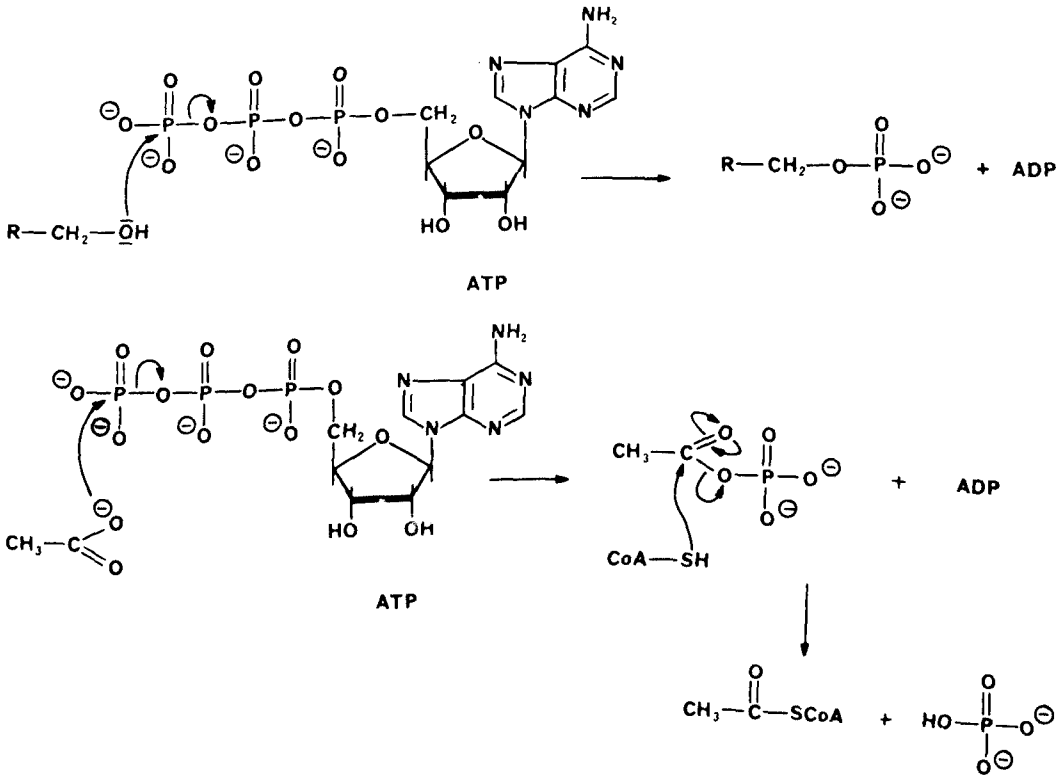
| Fosfaat | Gedissocieerd fosfaat | Afkorting |
|---|---|---|
| *Ribonucleotiden* | | |
| adenosine-2′-monofosfaat | 2′-adenylaat | 2′-AMP |
| adenosine-3′-monofosfaat | 3′-adenylaat | 3′-AMP |
| adenosine-5′-monofosfaat | adenylaat | AMP |
| guanosine-5′-monofosfaat | guanylaat | GMP |
| cytidine-5′-monofosfaat | cytidylaat | CMP |
| uridine-5′-monofosfaat | uridylaat | UMP |
| adenosine-5′-difosfaat | | ADP |
| adenosine-5′-trifosfaat | | ATP |
| *Desoxyribonucleotiden* | | |
| desoxyadenosine-5′-monofosfaat | desoxyadenylaat | dAMP |
| desoxyguanosine-5′-monofosfaat | desoxyguanylaat | dGMP |
| desoxycytidine-5′-monofosfaat | desoxycytidylaat | dCMP |
| desoxythymidine-5′-monofosfaat | desoxythymidylaat | dTMP |
| desoxyadenosine-5′-difosfaat | | dADP |
| desoxyadenosine-5′-trifosfaat | | dATP |

In een *nucleotide* is één van de hydroxylgroepen van de suikerrest omgezet in een *fosfaatester*. Meestal is de fosfaatgroep gebonden aan de 5′-hydroxylgroep van de suiker. Deze verbindingen worden aangegeven met de algemene term 5′-nucleotide of nucleoside-5′-fosfaat. Als er geen cijfer voor de naam van het nucleotide staat dan wordt eveneens het 5′-nucleotide bedoeld. Het 5′-nucleotide dat als stikstofbase adenine bevat wordt aangegeven als adenosine-5′-monofosfaat of als adenylaat. Deze laatste naam geeft aan dat de fosfaatgroep bij fysiologische pH geïoniseerd is. De standaardafkorting voor adenylaat is AMP (Engels: Adenosine-5′-monophosphate). De namen en afkortingen van een aantal nucleosiden en nucleotiden zijn weergegeven in de tabellen 19.1 en 19.2. Nucleosiden kunnen ook veresterd zijn met difosfaat of trifosfaatgroepen. De aanduiding *mono-* in de naam wordt dan respectievelijk vervangen door *di-* of *tri-* en in de afkortingen wordt de M vervangen door een D of een T; voorbeelden zijn guanosine-5′-difosfaat (GDP) en adenosine-5′-trifosfaat (ATP).

## 19.4 Adenine-nucleotiden

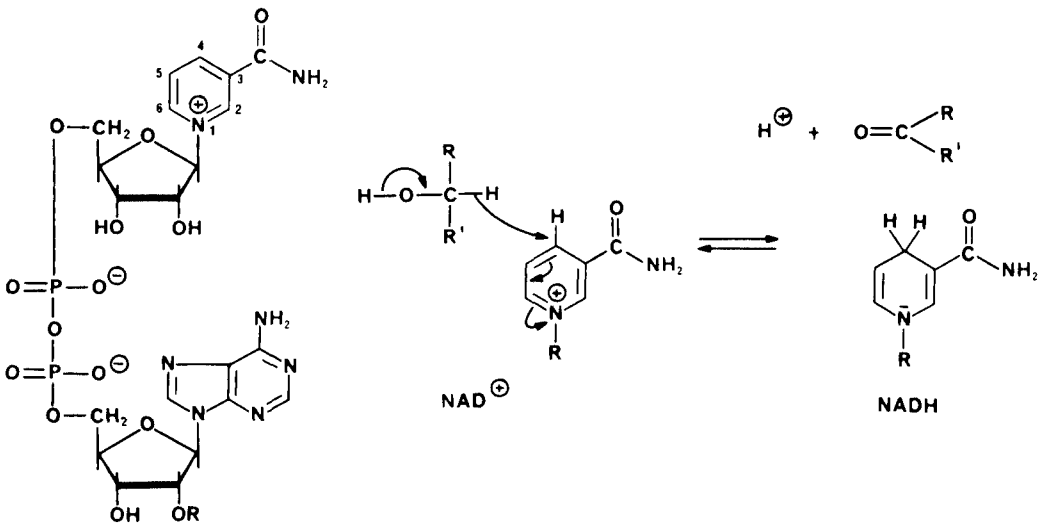
### *19.4.1 Adenosine-5'-trifosfaat (ATP)*

Adenosine-5'-trifosfaat (ATP) wordt beschouwd als een zgn. *energierijke verbinding* omdat bij hydrolyse van de trifosfaatgroep energie vrijkomt die voor andere doeleinden in het metabolisme gebruikt kan worden. Daardoor is deze verbinding geschikt om energie te leveren bij spiercontractie, actief transport, signaalversterking en biosynthese. De hydrolyse van de fosfaatanhydridefunctie in ATP is een thermodynamisch gunstige reactie; de energie die hierbij vrijkomt maakt het mogelijk dat in het metabolisme een thermodynamisch ongunstige reactie toch kan plaatsvinden door deze te koppelen aan de hydrolyse van een voldoende aantal moleculen ATP. In de biosynthese worden daartoe niet-reactieve verbindingen met ATP eerst omgezet in reactieve tussenprodukten die daarna vlot de vereiste reactie kunnen geven. Veel voorkomend is de omzetting door ATP van een hydroxylgroep van een alcohol of een carbonzuur in een fosfaatgroep, waarbij dan respectievelijk een fosfaatester of een reactief acylfosfaat (dit is een gemengd anhydride van fosforzuur en een carbonzuur) ontstaat. De hydroxylgroep met zijn slechte vertrekkende eigenschappen wordt in beide gevallen omgezet in een goede vertrekkende groep, namelijk in het fosfaatanion (zie voor voorbeelden van dit type reactie § 4.5, § 9.15, en § 12.9).



### *19.4.2 Nicotinamide-adenine-dinucleotide ($NAD^+$)*

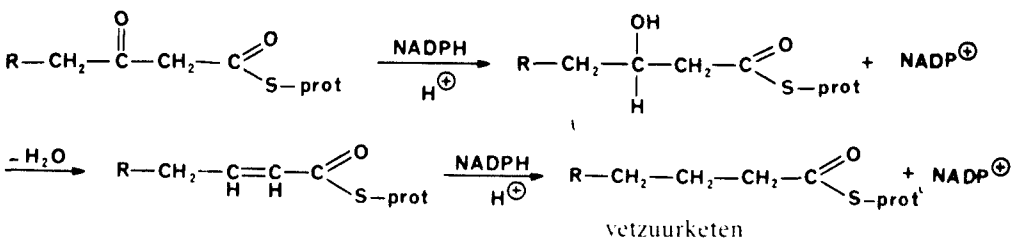
Nicotinamide-adenine-dinucleotide, afgekort als $NAD^+$, is de belangrijkste elektronenacceptor bij de *oxidatie* van brandstofmoleculen. Het belangrijkste deel van dit coënzym is de pyridiniumring, die reversibel gereduceerd kan worden tot een dihydropyridinering door opname van een hydride-ion. In principe zijn de 2-, 4- en 6-plaats in een pyridiniumring geschikt voor aanval van een nucleofiel; in biologische reacties treedt echter uitsluitend reductie op de 4-plaats op. Een veel voorkomend proces waarbij $NAD^+$ een rol speelt is de oxidatie van een hydroxylgroep tot een carbonylgroep.




$NAD^{\oplus}$ R = H

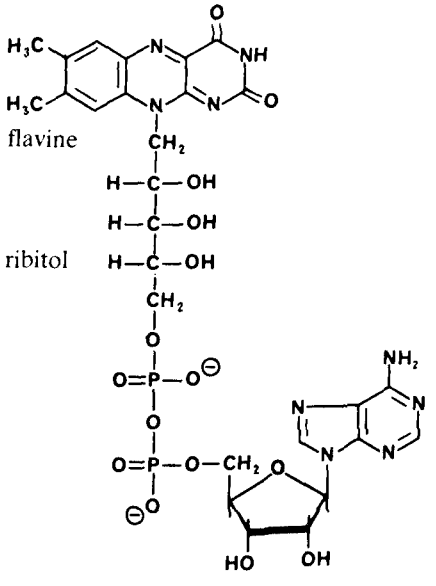
$NADP^{\oplus}$ R = $PO_3^{2-}$

De gereduceerde vorm van $NAD^+$ is NADH. Dit NADH wordt via de elektronentransportketen weer geoxideerd waarbij het energierijke ATP opgebouwd wordt. Wanneer het coënzym is betrokken bij de opbouw van stoffen tijdens de biosynthese (anabole processen) bevat het een extra fosfaatgroep op de 2′-plaats van ribose ($NADP^+$ en NADPH). Bij de biosynthese van de vetzuren bijvoorbeeld, worden de vier elektronen die nodig zijn voor de reductie van een carbonylgroep tot een methyleengroep geleverd door twee moleculen NADPH.

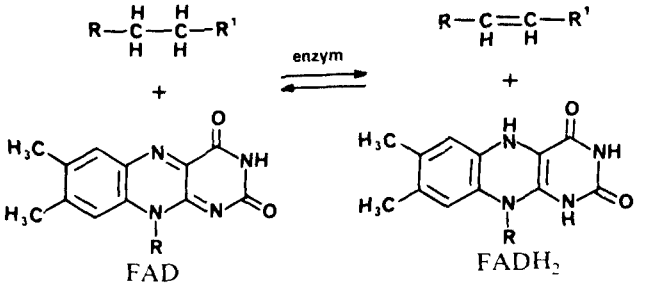


### *19.4.3 Flavine-adenine-dinucleotide (FAD)*

Een tweede belangrijke elektronenacceptor bij de oxidatie van brandstofmoleculen is het flavine-adenine-dinucleotide (FAD).

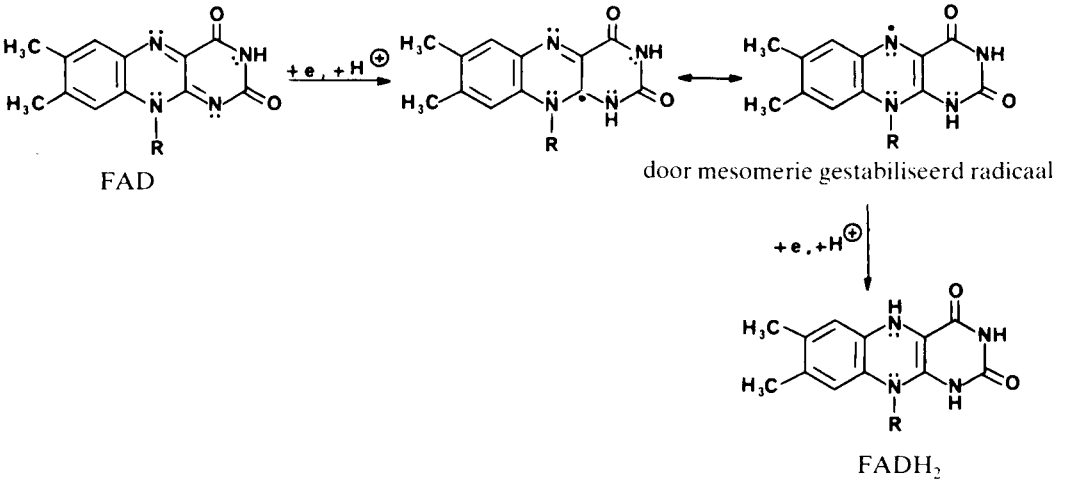



Het flavine-ribitolgedeelte van dit molecuul is strikt genomen geen nucleotide omdat de binding tussen het ringstikstofatoom en het koolstofatoom van de suiker geen glycosidebinding is. De foutieve aanduiding dinucleotide wordt echter toch algemeen gebruikt. Het reactieve gedeelte in dit dinucleotide is de isoalloxazinering. Evenals bij $NAD^+$ worden in totaal twee elektronen door dit ringsysteem opgenomen.



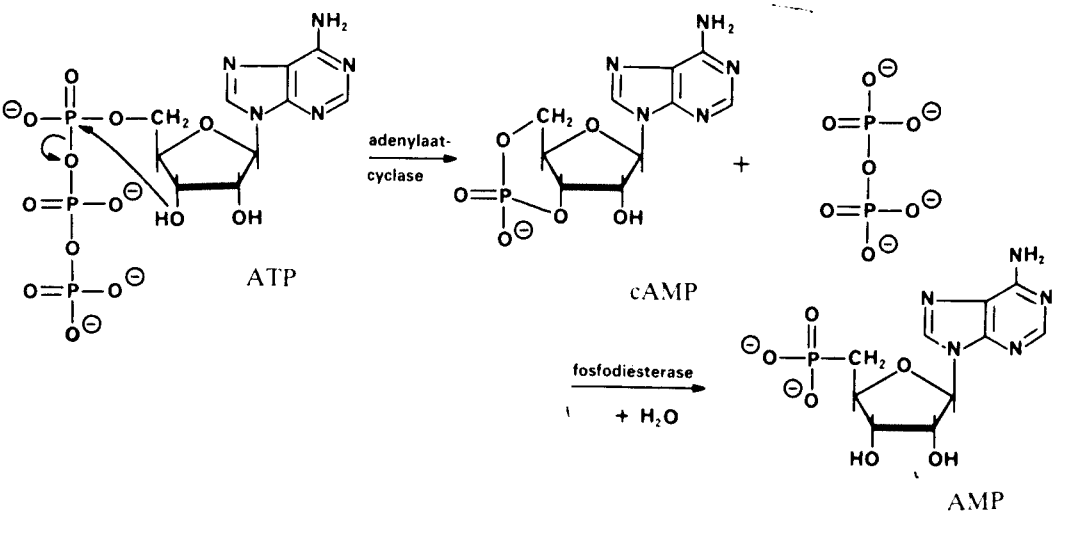

FAD is een sterker oxidatiemiddel dan $NAD^+$. De isoalloxazinering kan beschouwd worden als een equivalent van een chinon (zie § 17.16). Reductie hiervan kan zowel via een hydrideoverdracht als via een stapsgewijze elektronoverdracht verlopen omdat er eventueel een gestabiliseerd radicaal als intermediair gevormd kan worden.

FAD treedt onder andere op als elektronenacceptor in oxidaties van alkanen naar alkenen waarbij FAD gereduceerd wordt tot $FADH_2$.




### *19.4.4 Cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP)*

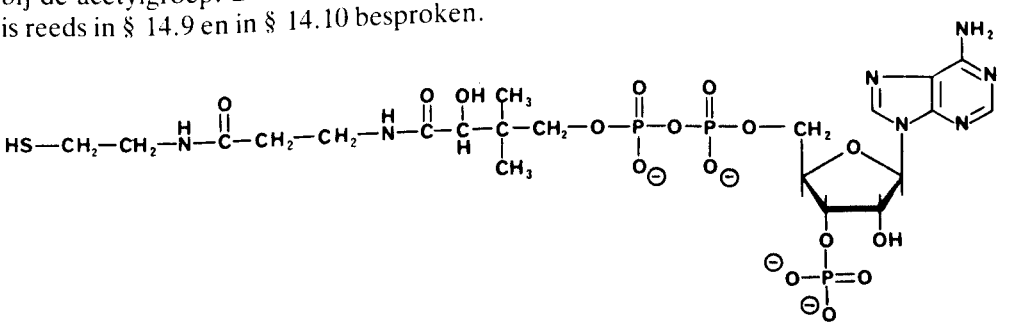
In cyclisch adenosinemonofosfaat is één fosfaatgroep cyclisch gebonden aan zowel de 5′- als de 3′-hydroxylgroep van ribose. cAMP heeft een belangrijke functie in de regulatie van het metabolisme in de cel. Cellen bevatten aan en in het plasmamembraan eiwitten die dienen als receptoren voor hormonen, waardoor boodschappen van buiten de cel doorgegeven kunnen worden naar het binnenste van de cel. Als een hormoon dat aanwezig is in het bloed gebonden wordt aan zijn specifieke receptor, dan wordt binnen in de cel het enzym adenylaatcyclase geactiveerd. Dit enzym is daar aan het plasmamembraan gebonden en cycliseert ATP in de cel tot cAMP onder afsplitsing van pyrofosfaat.



Daardoor wordt dus in de cel de concentratie van cAMP verhoogd. cAMP beïnvloedt op zijn beurt weer enzymen in de cel die de gewenste verandering in het metabolisme teweegbrengen. Het enzym fosfodiësterase is in de cel aanwezig om cAMP te inactiveren door hydrolyse tot AMP. Zodra de hormoonconcentratie in het bloed lager wordt zal adenylaatcyclase minder geactiveerd worden en verloopt de aanmaak van cAMP langzamer. Fosfodiësterase zorgt er dan voor dat de concentratie van cAMP in de cel lager wordt en daarmee vermindert de beïnvloeding van de enzymen in de cel. Het cAMP doet dus dienst als een doorgever van chemische signalen van de hormonen in het bloed naar de enzymen in de cel. Het stimulerend effect van caffeïne uit thee, koffie en cola berust waarschijnlijk op een remming van het enzym fosfodiësterase. Hierdoor blijft de concentratie van cAMP in de cel hoog, ook al is ondertussen de concentratie van het hormoon in het bloed afgenomen.

### *19.4.5 Coënzym A*

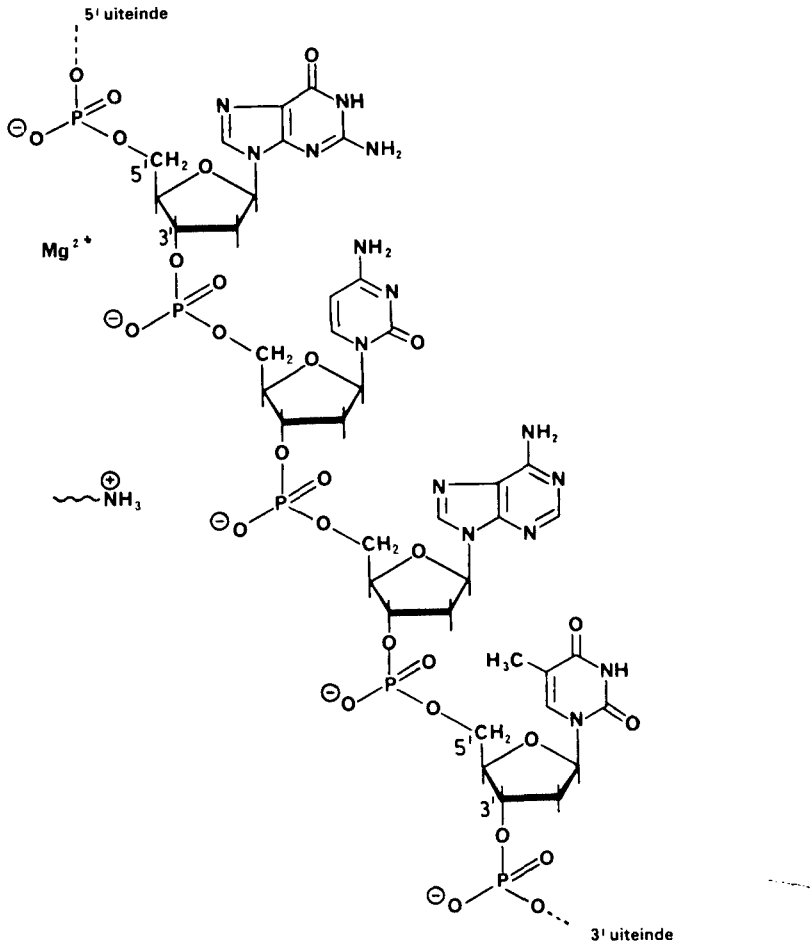
Coënzym A is een centraal molecuul in het metabolisme. Het is nodig als cofactor in vele enzym-gekatalyseerde acyleringen. De reactieve plaats in dit nucleotidederivaat is de eindstandige thiolgroep. Acylgroepen worden aan deze thiolgroep gebonden als thioëster. Veruit de belangrijkste acylgroep is hierbij de acetylgroep. De rol van acetylcoënzym A in het metabolisme van vetten is reeds in § 14.9 en in § 14.10 besproken.



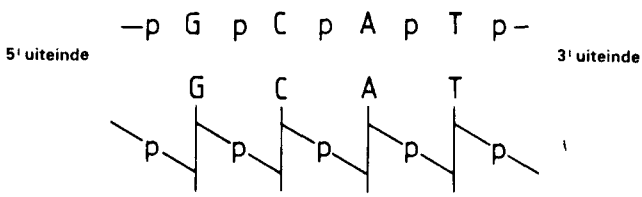
## 19.5 De structuur en replicatie van DNA

DNA is een polymeer waarvan het molecuulgewicht zeer groot kan zijn. Het chromosoom van de bacterie *Escherichia coli* bestaat bijvoorbeeld uit één DNA-molecuul met een molecuulgewicht van $2{,}3 \times 10^9$. De diameter van dit molecuul is slechts $2 \times 10^{-6}$ mm, maar de lengte is 1,2 mm. Evenals bij andere grote moleculen kan bij nucleïnezuren een *primaire* en een *secundaire* structuur onderscheiden worden. De primaire structuur van DNA wordt gevormd door een keten van fosfaat- en desoxyribosefragmenten waarbij de purine- en pyrimidinebasen als zijketens gebonden zijn aan de desoxyriboseringen. De fosfaatgroepen in de polymeerketen zijn op twee van de drie mogelijke plaatsen veresterd met respectievelijk de 3'- en de 5'-hydroxylgroep van twee desoxyribosemoleculen. De derde fosfaathydroxylgroep is vrij en gedraagt zich als een sterk zuur; bij pH 7 is deze groep volledig geïoniseerd. Metaalkationen en

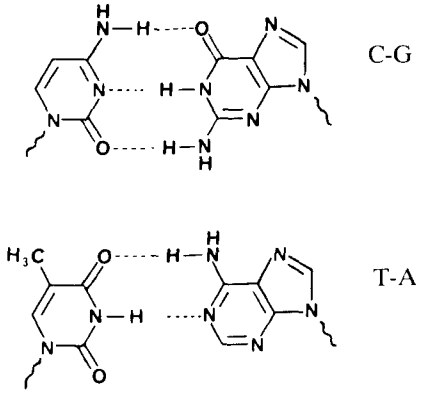
geprotoneerde aminogroepen van eiwitten dienen als tegenionen voor de geïoniseerde fosfaatgroepen.




De beide uiteinden van de polymeerketen in DNA zijn verschillend; ze worden aangegeven als het 5′- en het 3′-uiteinde van de keten. Een nucleïnezuur wordt vaak met een verkorte schrijfwijze weergegeven. Het 5′-uiteinde wordt daarbij links geplaatst en het 3′-uiteinde wordt rechts geplaatst.



De secundaire structuur van DNA is opgehelderd door Watson en Crick met behulp van röntgendiffractie. Het totale molecuul blijkt te bestaan uit twee om elkaar gewonden spiralen (een dubbele helix). De beide strengen worden bijeengehouden door waterstofbruggen tussen de baseparen A-T en C-G. De suikerfosfaatketens waaruit de beide spiralen zijn opgebouwd lopen in tegengestelde richting evenwijdig aan de as van het molecuul en de baseparen staan loodrecht op deze as.



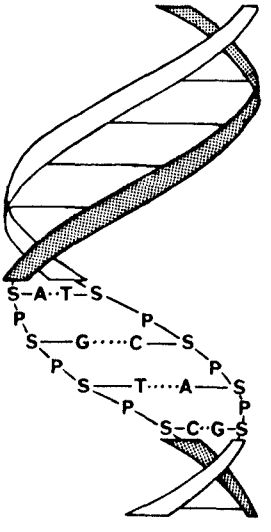
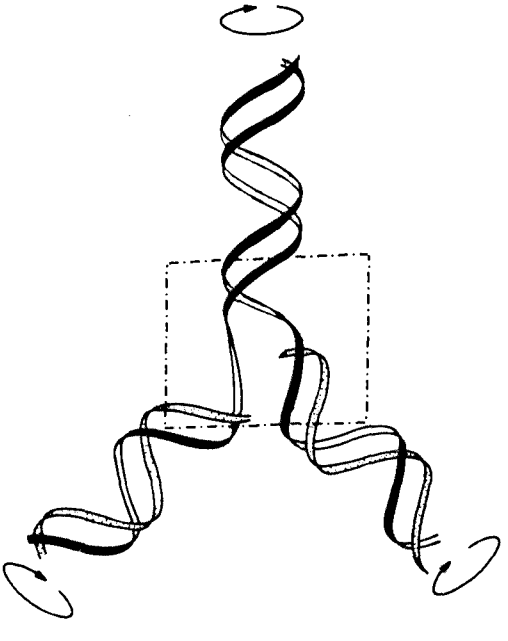



Fig. 19.1. Dubbele-helixstructuur van DNA en de baseparen die beide ketens van de dubbele helix bij elkaar houden d.m.v. waterstofbruggen.



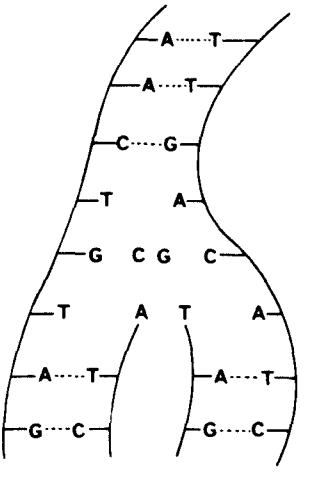


Fig. 19.2. Replicatie van DNA.

Het geheel vormt een dubbele helix met tien nucleotiden per winding. De twee afzonderlijke spiralen zijn met betrekking tot de stikstofbasen complementair aan elkaar. Als in de ene spiraal de basevolgorde A-G-T-C wordt aangetroffen dan worden in de andere spiraal daar tegenover de basen T-C-A-G gevonden.

Bij de deling van een cel moet de informatie die opgeslagen is in de basevolgorde van het DNA-molecuul doorgegeven worden; het DNA moet daartoe *gerepliceerd* worden. Dit proces begint met het uiteengaan van de dubbele spiraal van een bestaand DNA-molecuul. Met behulp van het enzym DNA-polymerase wordt daarna een complementaire keten gesynthetiseerd tegenover elk van de beide strengen van het oorspronkelijke DNA. Het eindresultaat is twee identieke dubbele spiralen die elk één van de strengen van het oorspronkelijke DNA-molecuul bevatten. Het replicatieproces is in figuur 19.2 schematisch weergegeven.

## 19.6 De structuur van RNA

De polymeerketen in RNA is op dezelfde manier opgebouwd als in DNA, met dit verschil dat als suiker desoxyribose is vervangen door ribose. Ook in RNA zijn de nucleotiden gekoppeld via 3′- en 5′-fosfaatesterbindingen en zijn de stikstofbasen N-glycosidisch gebonden aan het ribose. In RNA neemt echter uracil de plaats in van thymine.

RNA is een veel kleiner polymeer dan DNA en het heeft geen dubbele helixstructuur zoals DNA. De RNA-keten is dus enkelvoudig maar op bepaalde plaatsen kan door baseparing in de keten zelf een dubbele helix van beperkte lengte ontstaan. RNA is betrokken bij de eiwitsynthese; het zorgt ervoor dat de aminozuren op de juiste plaats in het eiwit terechtkomen.

Het grootste deel van het RNA is gelokaliseerd in de ribosomen, het zogenaamd **ribosomaal RNA**. De ribosomen zijn de plaatsen in de cel waar de eiwitsynthese plaatsvindt; ze bestaan voor ongeveer 70% uit RNA en voor ongeveer 30% uit eiwit. Naast ribosomaal RNA spelen nog twee andere typen RNA een rol bij de vertaling van de basevolgorde in DNA in de aminozuurvolgorde van een eiwit. Dit zijn het **boodschapper-RNA** (Engels: messenger RNA, **mRNA**) en een groep van sterk op elkaar gelijkende **transport-RNA's** (Engels: transfer RNA, **tRNA**). Het boodschapper-RNA kopieert de basevolgorde van DNA in de celkern en brengt deze code naar de ribosomen in de cel. De transport-RNA's zorgen voor de aanvoer van de benodigde aminozuren tijdens de eiwitsynthese.

Er zijn ongeveer 80 transport-RNA's geïsoleerd en dat betekent dus dat er meerdere transport-RNA's beschikbaar zijn voor een en hetzelfde aminozuur. Transport-RNA's zijn in verhouding vrij kleine moleculen, bestaande uit zo'n 70-90 nucleotide-eenheden. Ook andere dan de vier gebruikelijke stikstofbasen A, G, U en C worden in transport-RNA's aangetroffen. De secundaire structuren van transport RNA's zijn zeer karakteristiek. In beperkte delen van de keten kan door basepaarvorming een dubbele helix optreden. De tussen de helixstructuren liggende delen van de RNA-keten vormen daardoor lussen. In

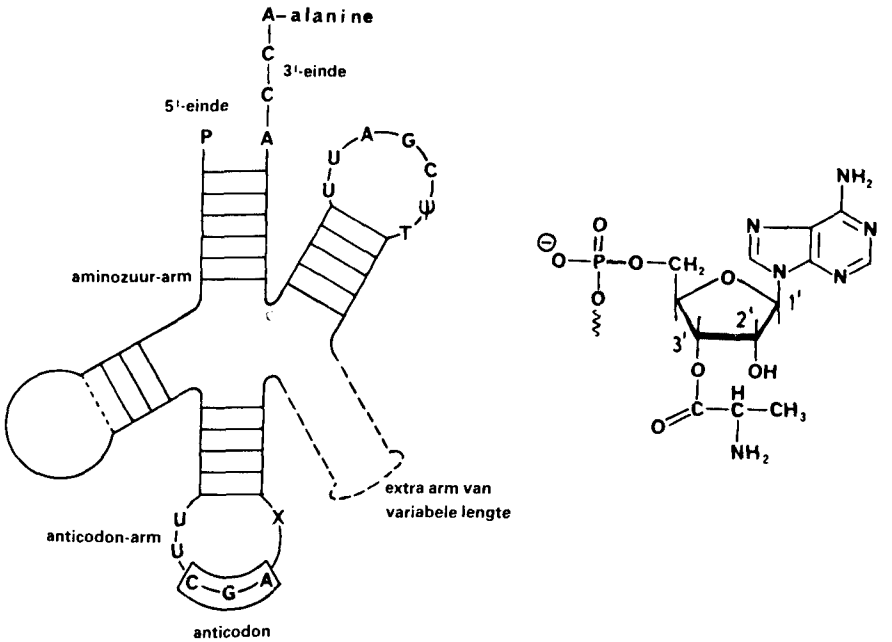


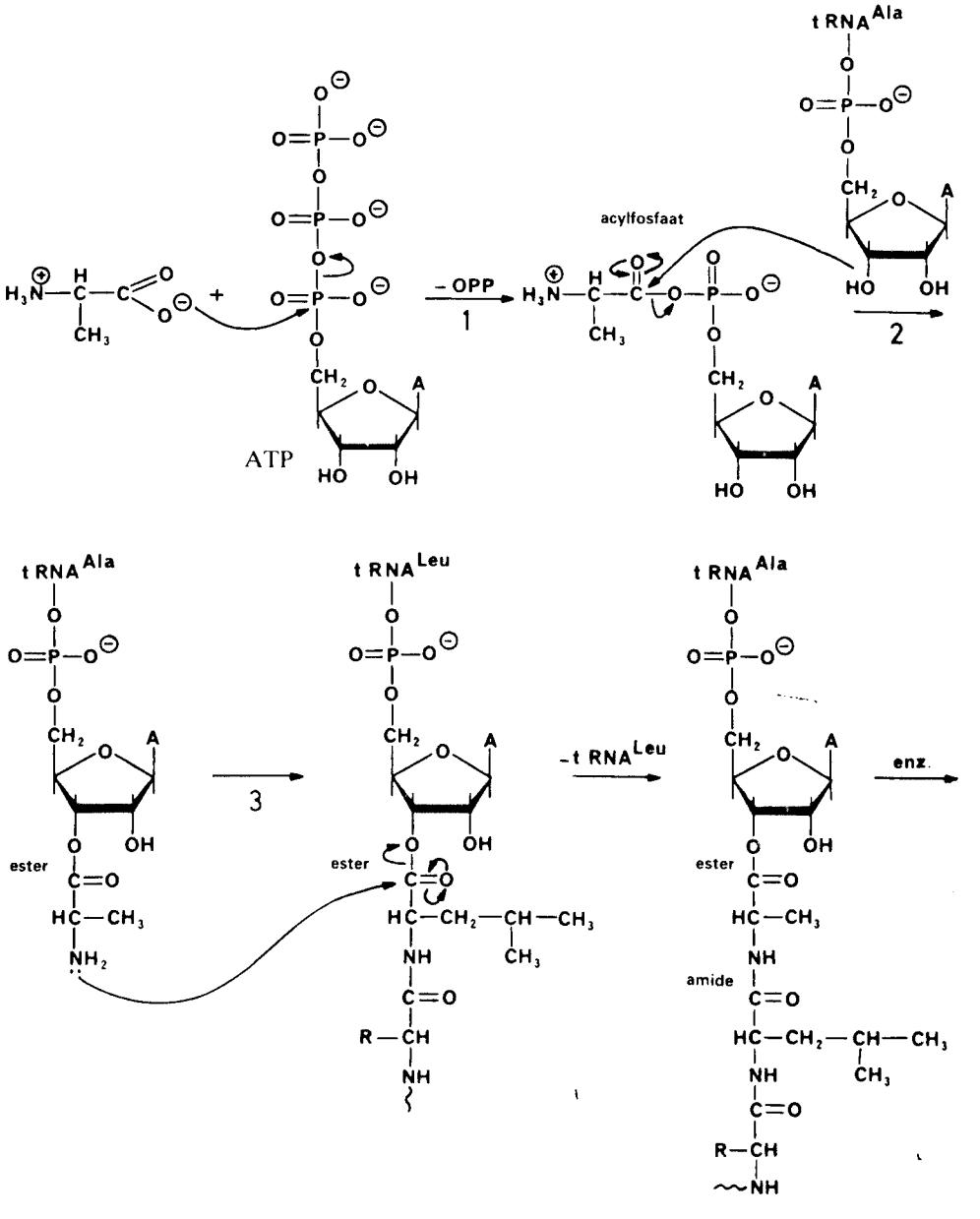

Fig. 19.3. Secundaire structuur van een tRNA-molecuul.

figuur 19.3 is een transport-RNA voor het aminozuur alanine weergegeven. De delen waarin de basen gepaard zijn en de lussen waarin geen basepaarvorming optreedt zijn duidelijk te herkennen. Een zeer belangrijk onderdeel van de tRNA-structuur is de zogenaamde *anticodon-lus*. In deze lus wordt door middel van de volgorde van drie nucleotiden aangegeven welk aminozuur het betreffende transport-RNA vervoert. De anticodonlus wordt tijdens de aminozuursynthese afgelezen door het boodschapper-RNA doordat de drie nucleotiden van de anticodonlus associëren met complementaire nucleotiden in het boodschapper-RNA. Het aminozuur dat door het transport-RNA wordt vervoerd is gebonden aan het 3'-uiteinde van de keten. Dit uiteinde heeft bij alle transport-RNA's de nucleotidevolgorde C-C-A. Het betreffende aminozuur is als ester aan de 3'-hydroxylgroep van het eindstandige adenylaat gebonden.

## 19.7 De rol van transport-RNA in de koppeling van aminozuren

De biosynthese van een eiwit is een fraaie illustratie van een serie reacties waarin reactieve carbonzuurderivaten (anhydriden) omgezet worden in steeds minder reactieve carbonzuurderivaten zoals esters en tenslotte amiden. Als eerste stap in de eiwitsynthese wordt de carboxylgroep van een aminozuur, bijvoorbeeld alanine, omgezet in een reactief acylfosfaat door reactie met een molecuul ATP (stap 1). Dit acylfosfaat reageert met de 3'-hydroxylgroep van het eindstandige adenylaat van het transport-RNA van alanine waardoor het

alanine als ester aan zijn tRNA wordt gebonden (stap 2). In de eiwitsynthese vindt daarna een reactie plaats tussen de aminogroep van alanine en het reeds gesynthetiseerde deel van de eiwitketen dat eveneens als ester aan het voorafgaande transport-RNA gebonden is, in dit voorbeeld tRNA-Leu (stap 3). In deze stap wordt de esterfunctie omgezet in de meer stabiele amidefunctie (peptidebinding). De met alanine verlengde eiwitketen is nu als ester gebonden aan tRNA-Ala en het volgende aminozuur kan op dezelfde wijze gekoppeld worden (zie ook de tekening in § 19.9).



## 19.8 De genetische code

De volgorde waarin de purine- en pyrimidinebasen voorkomen in DNA wordt afgelezen door een boodschapper-RNA en dit organiseert de volgorde waarin de aminozuren die gebonden zijn aan de transport-RNA's uiteindelijk worden ingebouwd in het te synthetiseren eiwit. Een transport-RNA moet dus op een of andere manier te weten zien te komen waar zijn aminozuur in de eiwitketen ingebouwd moet worden. Daartoe moet het in staat zijn een bepaalde code te lezen die in het boodschapper-RNA is vastgelegd. In deze code is door een bepaalde volgorde van de vier basen A, U, C en G de aminozuurvolgorde vastgelegd. Elk van de twintig aminozuren die in een eiwit kunnen voorkomen moet een eigen, karakteristieke code hebben. Dit kan alleen door de code voor elk aminozuur te laten bestaan uit een *combinatie* van deze vier basen. Een combinatie van twee basen is daarbij niet voldoende, want er zijn slechts 16 verschillende manieren waarop de vier basen in combinaties van twee gegroepeerd kunnen worden.

Een **code** voor een aminozuur moet dus tenminste bestaan uit **één bepaalde volgorde van drie basen**. Hierdoor komen $4^3 = 64$ codes beschikbaar en dat is meer dan voldoende voor 20 aminozuren.

Omdat er nu zelfs veel meer codes beschikbaar zijn dan aminozuren is het mogelijk dat een aminozuur meer dan één codering heeft. Daarnaast worden drie codes gebruikt om aan te geven dat de synthese van een eiwit voltooid is (stopcodons). Tabel 19.3 geeft de code voor elk van de aminozuren zoals die is vastgelegd op boodschapper-RNA. Uit de tabel blijkt dat de eerste twee basen

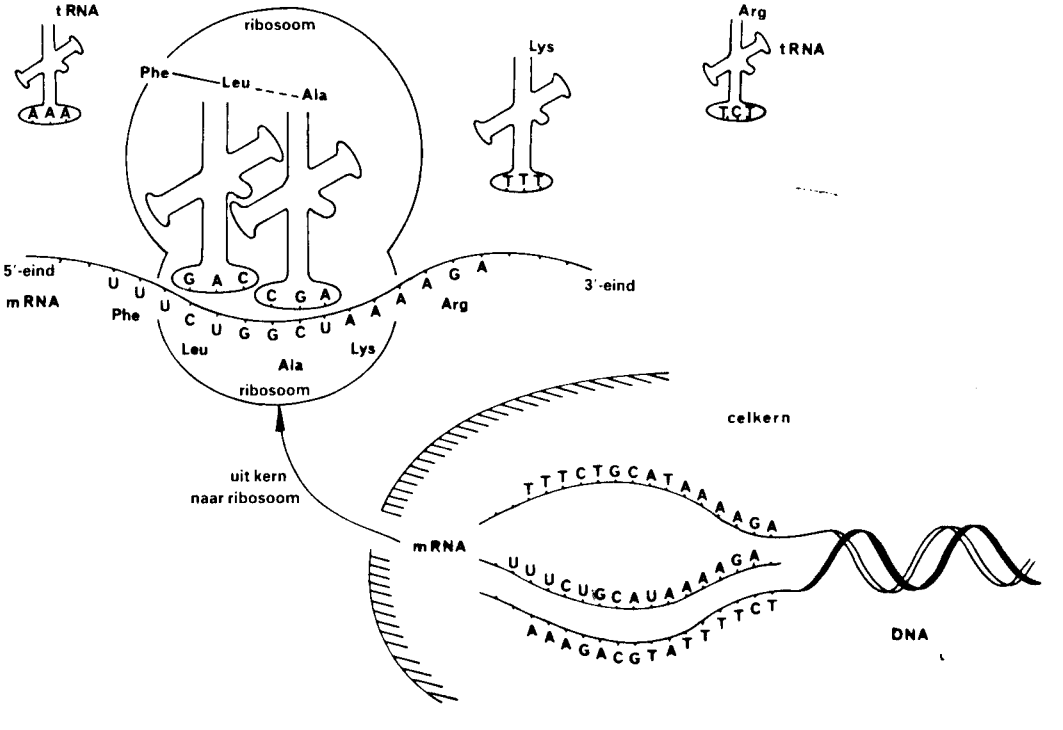
Tabel 19.3. De genetische code.

| | U | | C | | A | | G | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| U | UUU | Phe | UCU | Ser | UAU | Tyr | UGU | Cys |
| | UUC | Phe | UCC | Ser | UAC | Tyr | UGC | Cys |
| | UUA | Leu | UCA | Ser | UAA | Stop | UGA | Stop |
| | UUG | Leu | UCG | Ser | UAG | Stop | UGG | Try |
| C | CUU | Leu | CCU | Pro | CAU | His | CGU | Arg |
| | CUC | Leu | CCC | Pro | CAC | His | CGC | Arg |
| | CUA | Leu | CCA | Pro | CCA | Gln | CGA | Arg |
| | CUG | Leu | CCG | Pro | CAG | Gln | CGG | Arg |
| A | AUU | Ile | ACU | Thr | AAU | Asn | AGU | Ser |
| | AUC | Ile | ACC | Thr | AAC | Asn | AGC | Ser |
| | AUA | Ile | ACA | Thr | AAA | Lys | AGA | Arg |
| | AUG | Met | ACG | Thr | AAG | Lys | AGG | Arg |
| G | GUU | Val | GCU | Ala | GAU | Asp | GGU | Gly |
| | GUC | Val | GCC | Ala | GAC | Asp | GGC | Gly |
| | GUA | Val | GCA | Ala | GAA | Glu | GGA | Gly |
| | GUG | Val | GCG | Ala | GAG | Glu | GGG | Gly |

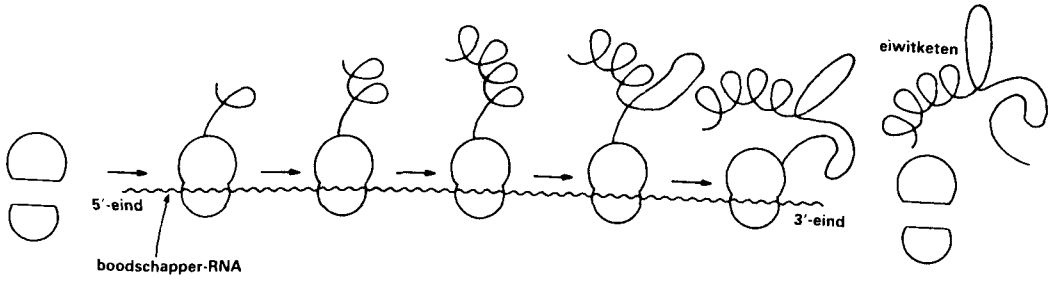
belangrijker zijn in deze code dan de derde base. Voor valine, proline, threonine en alanine zijn alleen de eerste twee basen van belang. Voor fenylalanine, cysteïne, asparaginezuur en asparagine is het alleen van belang dat de derde base een pyrimidinebase is en voor glutaminezuur, glutamine en lysine moet de derde base een purinebase zijn.

## 19.9 Eiwitsynthese

De chromosomen bevatten alle informatie die nodig is voor de synthese van eiwitten in de cel doordat DNA-moleculen deze informatie hebben opgeslagen in hun basevolgorde. De basevolgorde wordt van een DNA-molecuul afgelezen door het boodschapper-RNA op een wijze die veel lijkt op de DNA-replicatie. De dubbele helix ontwindt zich gedeeltelijk en met behulp van RNA-polymerase wordt tegenover één van de strengen een boodschapper-RNA gesynthetiseerd. Dit boodschapper-RNA verplaatst zich vanuit de celkern naar de ribosomen waar het in samenwerking met het ribosomale RNA de eiwitketen helpt samenstellen. De taak van het boodschapper-RNA in de eiwitsynthese is van organiserende aard. De basevolgorde in het boodschapper-RNA zorgt er voor dat de transport-RNA's met hun anticodon op de juiste plaats associëren met het boodschapper-RNA; daarmee wordt dan tegelijk de goede aminozuurvolgorde in het te synthetiseren eiwit tot stand gebracht. De daadwerkelijke koppeling van de aminozuren tot een eiwitketen wordt verzorgd door een peptidyltransferase dat deel uitmaakt van het ribosoom (zie § 19.7). Na de koppe-



ling verlaat het transport-RNA het boodschapper-RNA en het geheel is gereed voor associatie met het volgende transport-RNA en koppeling van het daaraan gebonden aminozuur. Dit proces gaat door tot het stopcodon op het boodschapper-RNA wordt bereikt. Er kunnen tegelijkertijd meerdere ribosomen bezig zijn met het aflezen van één boodschapper-RNA. Deze ribosomen schuiven achter elkaar langs de RNA-keten, ze werken onafhankelijk van elkaar en elk ribosoom synthetiseert een volledig eiwitmolecuul.




Aan het 5'-uiteinde van het boodschapper-RNA komen de twee delen van het ribosoom en het transport-RNA bij elkaar. Als het stopcodon aan het 3'-uiteinde van het boodschapper-RNA bereikt is dan dissociëren de beide delen van het ribosoom weer en de gesynthetiseerde eiwitketen komt vrij. De eiwitketen wordt reeds tijdens het syntheseproces in zijn natuurlijke conformatie gevouwen. Deze conformatie wordt bepaald door de volgorde van de aminozuren in de eiwitketen en komt tot stand tengevolge van interacties in de keten zoals waterstofbrugvorming, zoutbruggen, dipoolinteracties en apolaire interacties. De eiwitketens kunnen na de synthese nog verder gemodificeerd worden door vorming van disulfidebruggen, hydroxylering van zijketens of splitsing in kortere ketens.

## 19.10 Mutaties in DNA

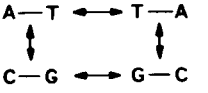
De DNA-replicatie en de aflezing van de nucleotidevolgorde door RNA, gevolgd door de eiwitsynthese, vormen samen het reproductiemechanisme van een organisme. Er kan in deze reproduktie iets fout gaan als aan de matrijs, het DNA, iets verandert. Vooral als deze verandering, een **mutatie** genoemd, een blijvend karakter heeft dan kan dit tot gevolg hebben dat een bepaald eiwit of enzym niet meer op de juiste wijze gesynthetiseerd wordt, hetgeen ernstige gevolgen voor het organisme kan hebben.

Er kunnen verschillende soorten mutaties in een DNA-helix optreden:
— een basepaar kan door een ander basepaar vervangen worden,
— een of meer baseparen kunnen wegvallen,
— een of meer baseparen kunnen tussengevoegd worden.

Mutaties waarbij een basepaar door een ander basepaar wordt vervangen komen het meeste voor. Hierbij kunnen dan nog twee verschillende situaties

onderscheiden worden. In het ene geval kan een purinebase door de andere purinebase of een pyrimidinebase door de andere pyrimidinebase vervangen worden. Een dergelijke verandering wordt een *transitie* genoemd. In het andere geval wordt een purinebase door een pyrimidinebase vervangen of omgekeerd en dit wordt een *translatie* genoemd.

transitie



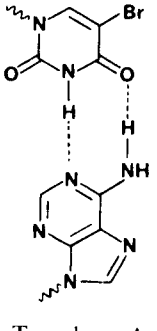
translatie

Mutaties kunnen door verschillende oorzaken optreden. Allereerst kan een mutatie min of meer spontaan ontstaan. De frequentie waarmee dit gebeurt verschilt van organisme tot organisme. Spontane mutaties hebben een belangrijke functie in de evolutie. Een mogelijke verklaring voor hun optreden kan liggen in het incidenteel voorkomen van een stikstofbase in zijn tautomere vorm, waardoor in zeldzame gevallen C-A- en T-G-baseparen kunnen ontstaan. Ook door een niet goed functionerend DNA-polymerase kunnen fouten in de replicatie ontstaan die een mutatie tot gevolg hebben.

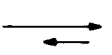
Daarnaast kan een mutatie ontstaan door invloeden van buitenaf. Mutaties kunnen bijvoorbeeld teweeggebracht worden door opname van analoga van de stikstofbasen die dan in DNA ingebouwd worden of ze kunnen ontstaan door een chemische omzetting van een van de stikstofbasen in DNA zelf. Sommige analoga van de in DNA voorkomende stikstofbasen worden door DNA-polymerase in DNA ingebouwd omdat ze zeer veel op de echte basen lijken. De kleine verschillen die er tussen het base-analoog en de echte base zijn kunnen echter het optreden van mutaties veroorzaken. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de base-analoga 5-broomuracil, een thymine-analoog en 2-aminopurine, een adenine-analoog.

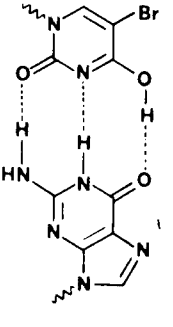
Het keto-enol-evenwicht ligt in 5-broomuracil iets meer naar de enol-kant dan in thymine en juist dit hogere enol-gehalte kan op bepaalde plaatsen in de keten een transitie tot gevolg hebben. Hierbij vormt het enol-tautomeer een basepaar met guanine in plaats van met adenine, waardoor bij replicatie op de plaats waar een T-A-basepaar hoort te zitten een C-G-basepaar ontstaat in de nieuwe DNA-keten.

keto



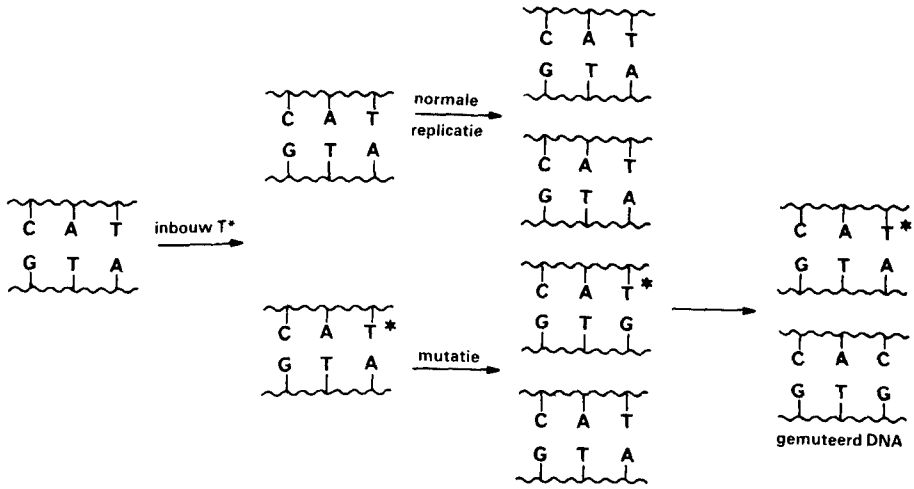
T-analoog-A





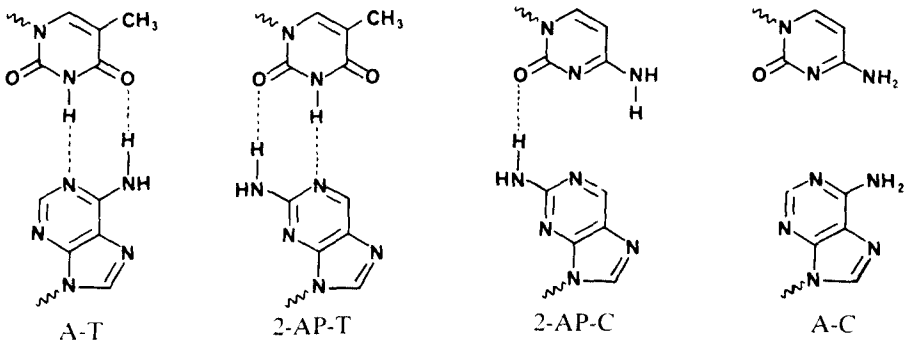
T-analoog-G

enol




T* = 5 broomuracil (thymine-analoog)

Een vergelijkbare situatie doet zich voor wanneer het adenine-analoog 2-aminopurine ingebouwd wordt in de DNA-keten. 2-Aminopurine kan namelijk niet alleen een 'normaal' basepaar vormen met thymine maar het kan ook een basepaar vormen met cytosine; dit in tegenstelling tot adenine dat alleen een basepaar vormt met thymine. In het basepaar van 2-aminopurine en cytosine is slechts vorming van één waterstofbrug mogelijk.

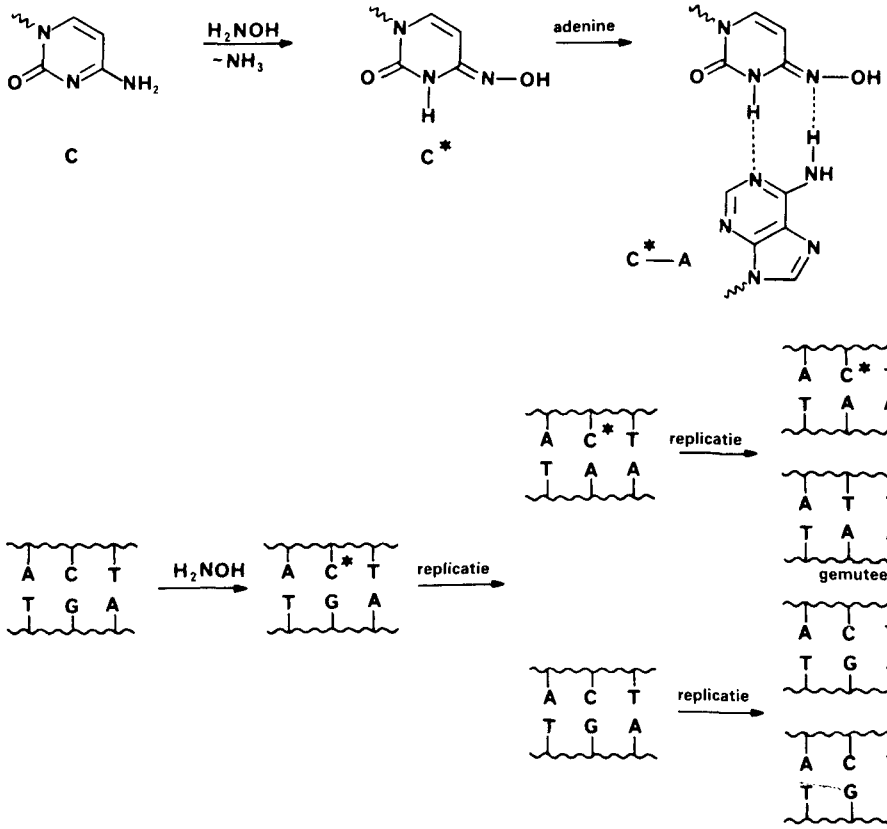



2-AP = 2-aminopurine

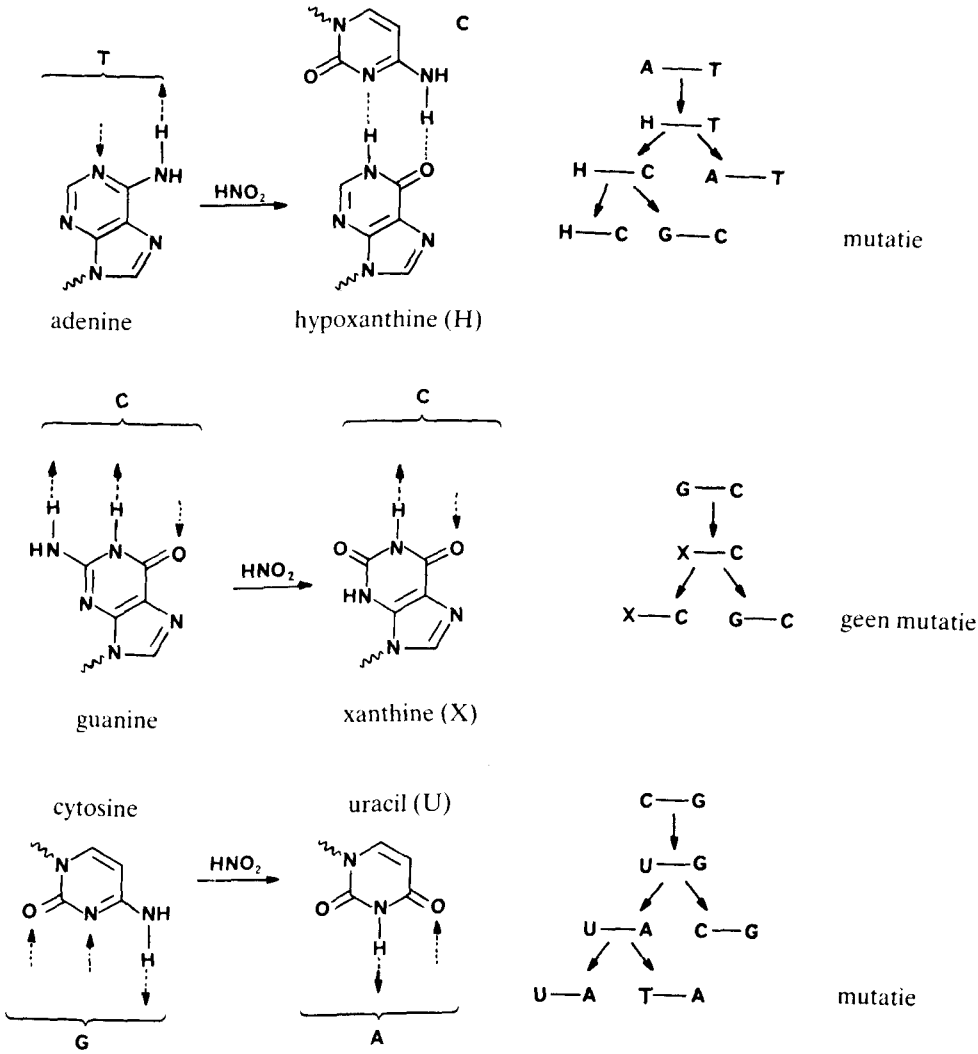
Bedacht moet worden dat in de dubbele helix van een DNA-molecuul de oriëntatie van de basen ten opzichte van elkaar zodanig is dat alleen de hierboven gepresenteerde waterstofbrugvorming mogelijk is. Wanneer 2-aminopurine af en toe een basepaar met cytosine vormt, dan vindt er dus bij replicatie een transitie van een A-T naar een G-C paar plaats.

Mutaties kunnen ook veroorzaakt worden door chemische modificatie van de reeds in DNA aanwezige stikstofbasen met zogenaamde mutagene stoffen.

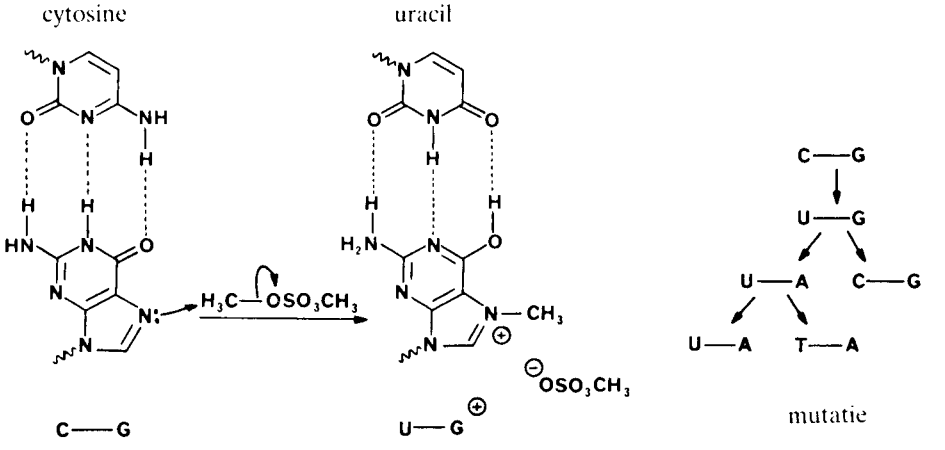
Een zeer specifiek mutageen reagens is bijvoorbeeld hydroxylamine ($H_2NOH$). Hydroxylamine reageert met cytosine tot een derivaat dat bij replicatie een basepaar vormt met adenine in plaats van met guanine. Bij het replicatieproces wordt dus de verkeerde base ingebouwd waardoor gemuteerd DNA ontstaat; er treedt daarbij een transitie van C-G naar T-A op.



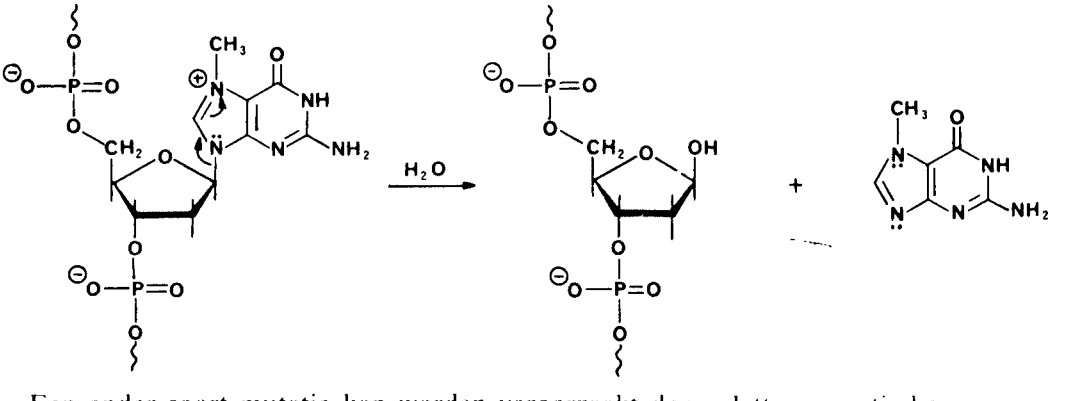

Salpeterigzuur is eveneens een bekend mutageen reagens. De aminogroepen in adenine, guanine en cytosine worden door salpeterigzuur gedeamineerd en omgezet in carbonylgroepen waarbij respectievelijk hypoxanthine, xanthine en uracil gevormd worden. De omzetting van adenine in hypoxanthine heeft bij replicatie een overgang van A-T naar een G-C tot gevolg. De omzetting van guanine naar xanthine heeft geen mutatie tot gevolg omdat beide verbindingen een basepaar vormen met cytosine. De omzetting van cytosine in uracil heeft een mutatie van G-C naar A-T tot gevolg.



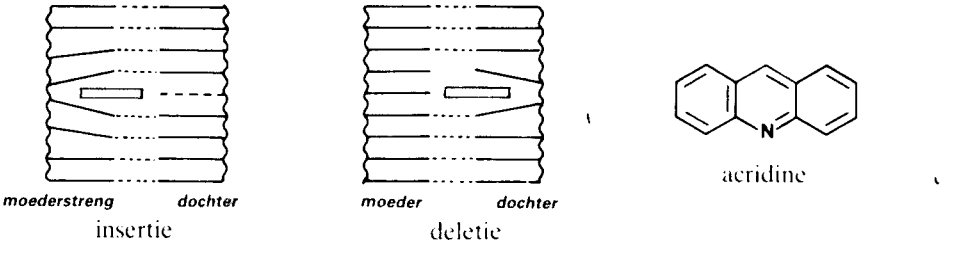

Alkylerende reagentia zoals dimethylsulfaat, diazomethaan, methyljodide en andere reactieve halogeenalkanen zijn gevaarlijke stoffen, onder andere omdat ze mutaties kunnen veroorzaken die een gevolg zijn van alkylering, vooral van guanidine. Gealkyleerd guanidine komt in een hoger percentage in de enolvorm voor als guanidine zelf en de enolvorm vormt een basepaar met thymine waardoor bij replicatie een overgang van G-C naar een A-T optreedt.




Een tweede verandering in chemisch gedrag van gealkyleerde stikstofbasen is het gemak waarmee hydrolyse plaatsvindt. Een gealkyleerde, positief geladen guanidiniumrest is een goede vertrekkende groep die als neutraal molecuul van de suiker afgesplitst kan worden. Op plaatsen waar op deze wijze een stikstofbase verwijderd is uit de DNA-keten is de keten kwetsbaar en gevoelig voor splitsing. Bovendien kan bij replicatie een betrekkelijk willekeurige base tegenover de lege plaats ingevoerd worden.



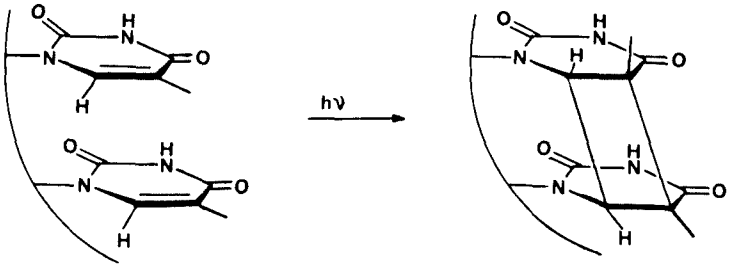
Een ander soort mutatie kan worden veroorzaakt door platte aromatische moleculen zoals acridine. Deze moleculen schuiven tussen de stikstofbasen in de DNA-helix waardoor bij de replicatie fouten in het aflezen kunnen optreden.



Als het inschuiven van acridine in de moederstreng plaatsvindt dan krijgt de dochterstreng een base extra (insertie). Als het inschuiven van acridine in de te synthetiseren dochterstreng plaatsvindt dan worden een of meer basen van de moederstreng niet gekopieerd (deletie).

Ook de inwerking van ioniserende straling ($\alpha$, $\beta$, $\gamma$, neutronen- en röntgenstraling) kan mutaties tot gevolg hebben. De gevolgen van bestraling van hele cellen is zeer gecompliceerd omdat vele componenten in de cel aangegrepen kunnen worden. Het is bekend dat DNA-ketens onder invloed van dit type straling kunnen breken.

De inwerking van ultraviolette straling op nucleïnezuren is tamelijk uitvoerig onderzocht. In eerste instantie treedt er een dimerisatie op van twee naburige thyminebasen. Daarnaast kunnen er ook dimerisaties van andere pyrimidinebasen en onderlinge reacties optreden.




Dit kan de replicatie van DNA bemoeilijken of aanleiding geven tot mutaties. Er zijn gelukkig ook enzymen die deze beschadigingen van DNA weer kunnen repareren.

# 20 Natuurprodukten

## 20.1 Inleiding

De aanduiding natuurprodukt wordt gebruikt voor organische verbindingen die geïsoleerd worden uit materiaal dat van levende organismen afkomstig is. Aanvankelijk hielden chemici zich bijna uitsluitend bezig met de isolatie en structuuropheldering van natuurprodukten. De structuuropheldering van een groot molecuul werd in die tijd vooral aangepakt door eerst met behulp van afbraakreacties het grote molecuul om te zetten in kleinere brokstukken en dan door identificatie van de kleine brokstukken de oorspronkelijke structuur te reconstrueren. Een definitief 'bewijs' van de juiste structuur van een natuurprodukt kon eventueel nog geleverd worden door een totaalsynthese van de verbinding.

Tegenwoordig wordt de structuur van een natuurprodukt vastgesteld met behulp van spectroscopische methoden. Bij meer ingewikkelde verbindingen is vooral de röntgendiffractie bijzonder geschikt. Synthese van een verbinding is tegenwoordig dan ook geen noodzakelijke voorwaarde meer voor een volledig structuurbewijs. Toch blijft synthese van een natuurprodukt van bijzonder belang wanneer voor onderzoek van fysiologisch actieve verbindingen aanzienlijk grotere hoeveelheden nodig zijn dan de hoeveelheden die in het natuurlijke materiaal zelf voorkomen. Ook is synthese nodig voor het verkrijgen van gemodificeerde natuurprodukten om daarmee relaties tussen de structuur en de werking van fysiologische actieve verbindingen te kunnen onderzoeken. Het doel van dit soort onderzoek is om te komen tot verbindingen die mogelijk een grotere of een enigszins gewijzigde activiteit hebben (minder bijwerkingen bijvoorbeeld) dan het oorspronkelijke natuurprodukt.

De laatste jaren heeft men uitgebreid onderzoek verricht naar de manier waarop een natuurprodukt in een bepaald organisme gevormd wordt. Dit heeft er toe geleid dat de belangrijkste biosyntheseroutes nu redelijk gedetailleerd bekend zijn. Een indeling van de natuurprodukten op grond van hun biosynthese is daardoor mogelijk geworden en heeft tegenwoordig de plaats ingenomen van oudere, minder systematische indelingen.

## 20.2 Overzicht van de biosyntheses van natuurprodukten

Kooldioxyde en water worden door planten via de fotosynthese omgezet in suikers. De suikers hebben een functie als bouwmateriaal en als voedselreservoir. Wanneer een suiker door een organisme verbruikt wordt, dan vindt er een oxidatieve afbraak plaats waarbij het suikermolecuul eerst wordt omgezet

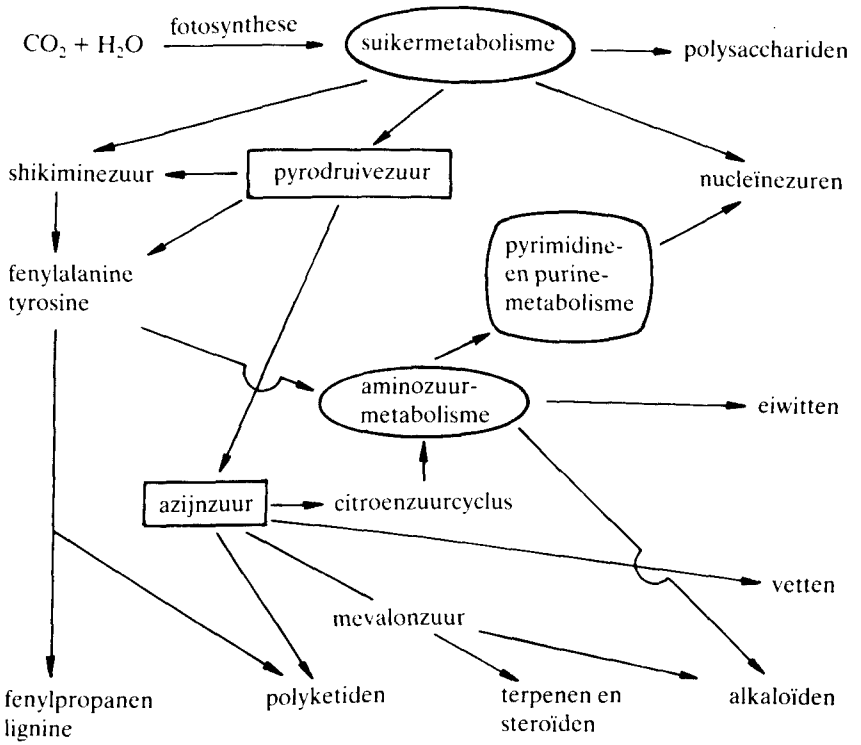



Fig. 20.1. Schematische weergave van de biosynthese van een aantal primaire en secundaire natuurprodukten.

in pyrodruivezuur ($CH_3COCOOH$) en vervolgens in azijnzuur ($CH_3COOH$). Deze laatste twee verbindingen zijn in de biosynthese bouwstenen waarmee vaak zeer complexe natuurprodukten opgebouwd worden (zie figuur 20.1).

Pyrodruivezuur kan in het metabolisme worden omgezet in de aminozuren glycine en alanine. Condensatie van pyrodruivezuur met de suiker erythrose geeft shikiminezuur en deze verbinding levert na reactie met een tweede molecuul pyrodruivezuur de aromatische aminozuren fenylalanine en tyrosine.

Azijnzuur is de bouwsteen voor de vetten en via de citroenzuurcyclus fungeert azijnzuur indirect als bouwsteen voor een aantal aminozuren. De aminozuren worden gebruikt voor de biosynthese van de eiwitten en voor de bouw van de pyrimidine- en purinebasen in de nucleïnezuren.

De suikers, de vetten, de eiwitten en de nucleïnezuren worden gerekend tot de natuurprodukten afkomstig van het primaire metabolisme. Ze komen voor in elk levend organisme en zijn daarvoor van vitaal belang. Naast deze categorie van natuurprodukten worden er door allerlei organismen nog een grote variëteit aan secundaire metabolieten gevormd. Deze secundaire metabolieten zijn voor elk organisme weer anders, hoewel er tussen metabolieten van verwante organismen duidelijke overeenkomsten aan te treffen zijn. De sterk toegenomen kennis van de biosynthese van de secundaire metabolieten heeft er toe geleid dat deze aanvankelijk onoverzichtelijke groep verbindingen thans ingedeeld kan worden in een aantal goed gedefinieerde klassen, gebaseerd op

gemeenschappelijke uitgangsstoffen in de biosynthese. Op grond hiervan komen we tot de volgende indeling:
— **Terpenen en steroïden:** natuurprodukten die opgebouwd worden uit mevalonzuur.
— **Polyketiden:** natuurprodukten die opgebouwd worden uit polyacetylketens van variërende lengte.
— **Shikimaten en fenylpropanen:** natuurprodukten die opgebouwd worden uit shikiminezuur en pyrodruivezuur.
— **Alkaloïden:** natuurprodukten die opgebouwd worden uit een beperkt aantal aminozuren en die als gemeenschappelijk kenmerk een basisch stikstofatoom bevatten.

Doordat ook het inzicht in de reactiemechanismen van de enzymatische processen die in de biosynthese een rol spelen sterk is toegenomen, is de behandeling van natuurprodukten van inventariserend en beschrijvend veranderd in een benadering die gebaseerd is op het mechanistisch inzicht in de verschillende biosyntheseroutes.

Van verscheidene secundaire metabolieten is aangetoond dat ze een belangrijke functie hebben in een organisme, bijvoorbeeld als hormoon of vitamine of als chemisch communicatiemiddel functioneren tussen insekten onderling of tussen een insekt en zijn voedselbron. Dit kan bijvoorbeeld zijn in de vorm van een feromoon (lokstof), repellant (afweerstof) of vraatremmende verbinding. De biologische functie van een groot aantal andere secundaire metabolieten is tot op heden echter nog niet duidelijk, alhoewel steeds meer wordt ingezien dat veel van deze verbindingen meer zijn dan alleen maar bijprodukten van de stofwisseling met het doel om overtollig materiaal op te slaan. Veel van deze natuurprodukten kunnen mogelijk een rol spelen die van belang is voor het overleven van het betreffende organisme in zijn natuurlijke omgeving. Er zal echter nog veel onderzoek in samenwerking met biologen noodzakelijk zijn om hierover meer inzicht te verkrijgen.

Verscheidene secundaire natuurprodukten komen we in het dagelijks leven tegen als geneesmiddel (vele alkaloïden, terpenen, steroïden en polyketiden), kleurstoffen (polyketiden, fenylpropanen en carotenen), geurstoffen (vooral de lagere terpenen) en smaakstoffen (fenylpropanen en terpenen).

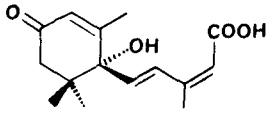
## 20.3 Terpenen en steroïden

Terpenen en steroïden komen in een grote variëteit voor in de natuur, vooral in planten. In hoofdstuk 4 werd reeds beschreven dat terpenen opgebouwd zijn uit isopreeneenheden. Terpenen kunnen daarom het meest overzichtelijk worden ingedeeld op basis van het aantal isopreeneenheden waaruit het molecuul is opgebouwd. Op deze wijze ontstaat de volgende indeling:

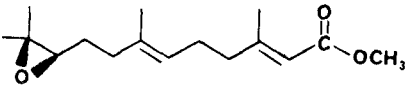
| | | |
|---|---|---|
| — monoterpenen | C-10-verbindingen | 2 isopreeneenheden |
| — sesquiterpenen | C-15-verbindingen | 3 isopreeneenheden |
| — diterpenen | C-20-verbindingen | 4 isopreeneenheden |
| — triterpenen | C-30-verbindingen | 6 isopreeneenheden |
| — carotenen | C-40-verbindingen | 8-isopreeneenheden |
| — rubber | $n \times$ C-5-verbindingen | $n$ isopreeneenheden |

In de mono-, sesqui- en diterpenen zijn de isopreeneenheden steeds kop-staart met elkaar verbonden (zie bijvoorbeeld het juvenielhormoon III). De triterpenen en de carotenen zijn opgebouwd uit respectievelijk twee moleculen farnesylpyrofosfaat en twee moleculen geranylgeranylpyrofosfaat die in het midden staart-staart aan elkaar gekoppeld zijn (zie bijvoorbeeld β-caroteen, p. 416). Daarnaast zijn er veel terpenen die niet strikt aan de isopreenregel voldoen. Meestal is dit een gevolg van omleggingen die tijdens de biosynthese optreden of van gedeeltelijke afbraak van het molecuul.

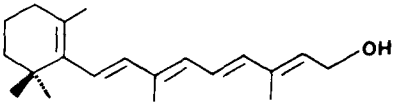
Een aantal terpenen en steroïden speelt een belangrijke rol als vitamine of hormoon in het primaire metabolisme. Verschillende monoterpenen en een aantal sesquiterpenen komen we tegen als geurstof in planten en vruchten. Aan dit aspect is in § 4.6 reeds uitvoerig aandacht besteed. Twee belangrijke sesquiterpenen zijn abscissinezuur, een plantehormoon en het juveniel hormoon, een insektehormoon. Belangrijke diterpenen zijn onder andere de gibberellinezuren (plantehormonen) en retinol (vitamine A) dat o.a. een rol speelt bij de chemie van het zien.



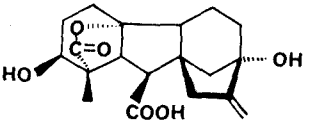

abscissinezuur




juveniel hormoon III

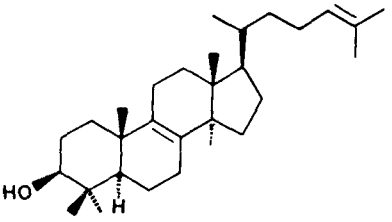



vitamine A

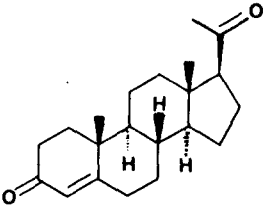



gibberellinezuur

Lanosterol is een der belangrijkste triterpenen. Het is een intermediair in de biosynthese van cholesterol en van de steroïdhormonen waartoe o.a. het zwangerschapshormoon progesteron behoort.



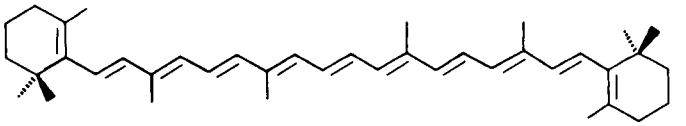

lanosterol



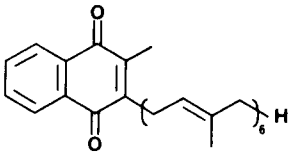

progesteron

Carotenen zijn gekleurde, sterk onverzadigde verbindingen die een katalytische rol spelen bij het binden van kooldioxyde in de fotosynthese. Vitamine A wordt in het lichaam gevormd door oxidatie van β-caroteen. Voorbeelden van verbindingen met een gedeeltelijke terpeenstructuur zijn de vitamines $K_2$ en Q

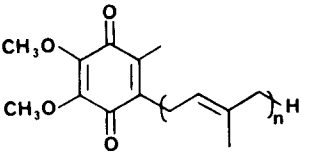
(coënzym Q) die isopreenstaarten bevatten die belangrijk zijn voor het functioneren van deze vitamines in celmembranen.



β-caroteen



vitamine $K_2$



vitamine Q

### *20.3.1 De biosynthese van terpenen en steroïden*

Terpenen en steroïden worden opgebouwd uit **mevalonzuur**. Met behulp van isotoop-gemerkte moleculen werd aangetoond dat mevalonzuur gevormd wordt uit drie moleculen azijnzuur. Fosforylering gevolgd door decarboxylering van mevalonzuur geeft isopentenylpyrofosfaat, waarna grotere moleculen gevormd worden door koppeling van meerdere van deze isopentenylpyrofosfaten.

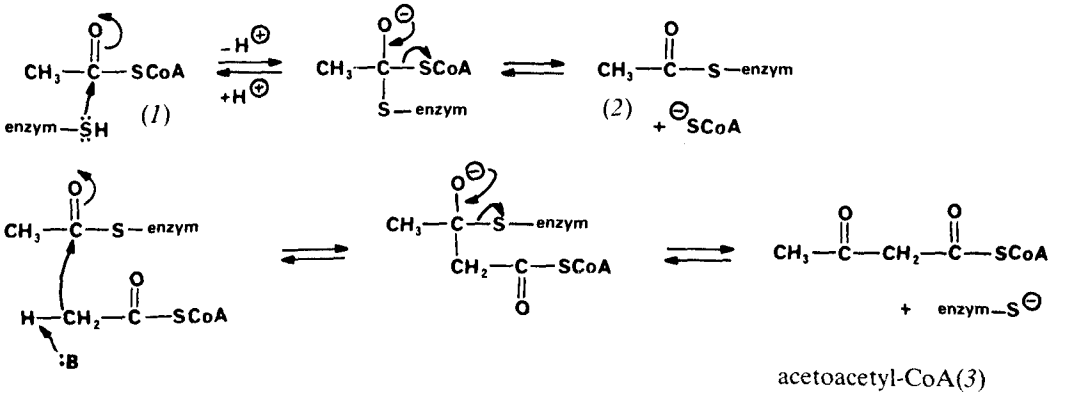
mevalonzuur isopentenylpyrofosfaat

Cyclisatiereacties leiden uiteindelijk tot de polycyclische skeletten van onder andere de triterpenen en de steroïden. De biosynthese van het steroïde cholesterol kan bijvoorbeeld schematisch als volgt weergegeven worden.

$$3 \times \text{azijnzuur } (C_2) \rightarrow \text{mevalonzuur } (C_6) \xrightarrow[-CO_2]{+OPP} \text{isopentenylpyrofosfaat } (C_5) \xrightarrow{3\times}$$

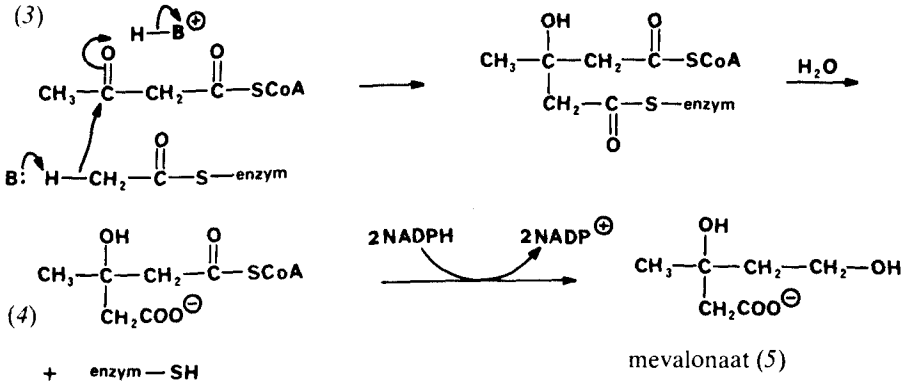
$$\text{farnesylpyrofosfaat } (C_{15}) \xrightarrow{2\times} \text{squaleen } (C_{30}) \rightarrow \text{lanosterol } (C_{30}) \xrightarrow{-3CO_2} \text{cholesterol } (C_{27})$$

Azijnzuur wordt in de biosynthese als bouwsteen gebruikt in de vorm van acetylcoënzym A (*1*). De eerste stap in de biosynthese van mevalonzuur is een omestering van de acetylgroep van acetylcoënzym A op een thiolgroep van een synthese-enzym (*2*). Daarna reageert deze thioëster met een tweede molecuul acetylcoënzym A in een Claisen-condensatie tot acetoacetylcoënzym A (*3*).



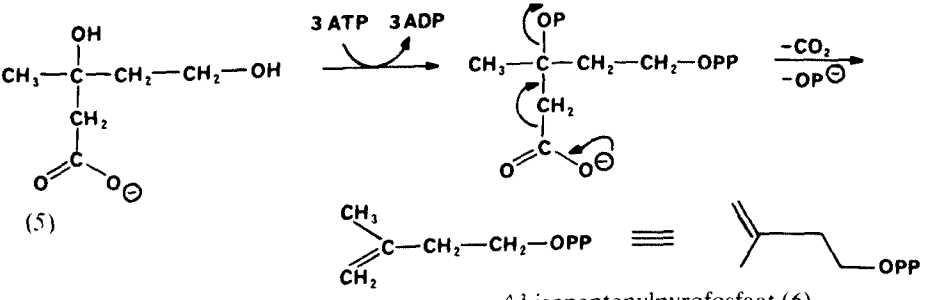

acetoacetyl-CoA(*3*)

Deze verbinding reageert vervolgens met een derde molecuul enzymgebonden azijnzuur, waarna gedeeltelijke hydrolyse het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coënzym A (*4*) geeft. De thioësterfunctie van deze verbinding wordt tenslotte gereduceerd onder vorming van mevalonaat (*5*).

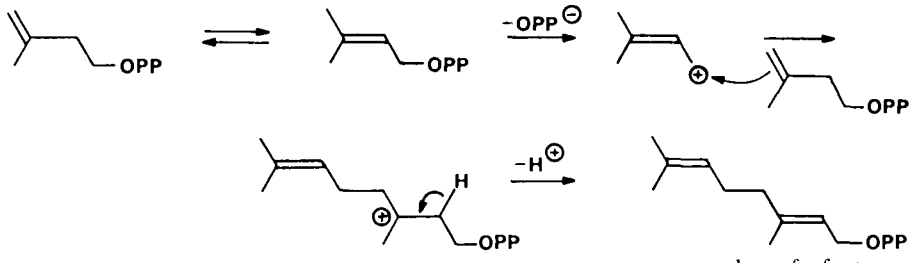



mevalonaat (*5*)

De twee hydroxylgroepen in het mevalonaat (*5*) worden met behulp van drie moleculen ATP omgezet in een fosfaat- en een pyrofosfaatgroep. Hierdoor wordt onder andere de tertiaire hydroxylgroep omgezet in een betere vertrekkende groep waardoor een gelijktijdige eliminatie van kooldioxyde en de tertiaire fosfaatgroep mogelijk wordt. Het produkt dat na deze eliminatie ontstaat is $\Delta^3$-isopentenylpyrofosfaat (*6*).




$\Delta^3$-isopentenylpyrofosfaat (*6*)

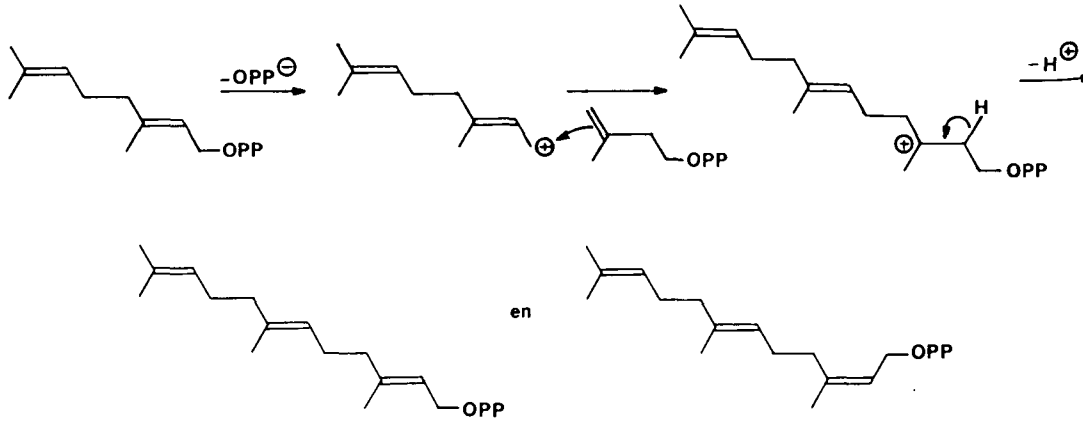



geranylpyrofosfaat

De isomerisatie en de koppeling van isopentenylpyrofosfaat-moleculen tot geranylpyrosfaat is reeds in § 4.5 beschreven en is in het schema kort weergegeven. Ook voor een behandeling van de biosynthese van een aantal veel voorkomende monoterpenen kan naar § 4.5 verwezen worden.

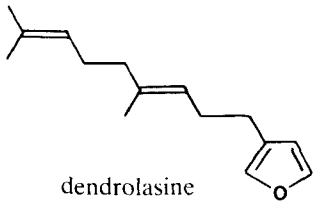
### *20.3.2 Sesquiterpenen*

Het molecuul waaruit alle sesquiterpenen gevormd worden is farnesylpyrofosfaat. Dit wordt gevormd door koppeling van een derde isopentenylpyrofosfaat aan geranylpyrofosfaat. De pyrofosfaatgroep in geranylpyrofosfaat zit ook in dit molecuul in een allylpositie, zodat afsplitsing van het pyrofosfaatanion ook hier een door mesomerie gestabiliseerd carbokation geeft. Aanval van de dubbele binding van isopentenylpyrofosfaat op dit carbokation geeft na afsplitsing van een proton zowel het *trans-trans*- als het *cis-trans*-farnesylpyrofosfaat.

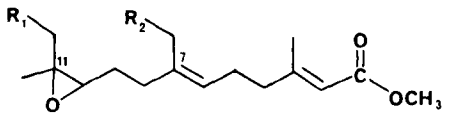



*trans-trans*-farnesylpyrofosfaat *cis-trans*-farnesylpyrofosfaat

Een aantal belangwekkende sesquiterpenen zoals dendrolasine en het juveniel hormoon zijn afgeleid van het lineaire farnesylpyrofosfaat. Dendrolasine is een afweerstof (repellant) die afgescheiden wordt door mieren om hun natuurlijke vijanden op een afstand te houden.



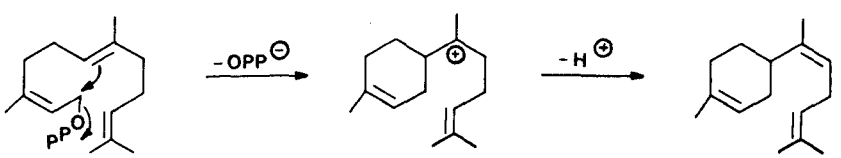
dendrolasine



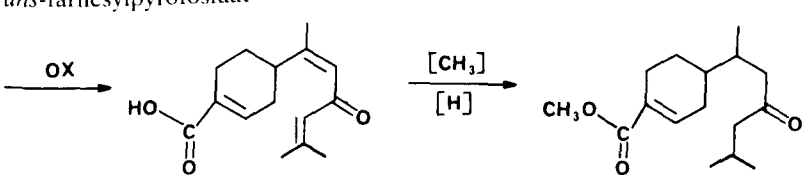
juveniel hormoon I: $R_1 = R_2 = CH_3$
II: $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
III: $R_1 = R_2 = H$

Het juveniel hormoon speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van insekten. Zolang dit hormoon in voldoende hoge concentratie in een insektenlarve aanwezig is houdt het de verpopping tegen en gaat de larve over naar een volgend larvestadium. Pas na het vijfde larvestadium daalt de concentratie van het juveniel hormoon en treedt mede onder invloed van het hormoon ecdyson (zie § 20.3.6) verpopping op. Er zijn drie verschillende juveniele hormonen geïsoleerd uit insekten; de structuren hiervan verschillen in de lengte van de alkylketen op C-7 en C-11.

Een grote variëteit aan sesquiterpenen kan gevormd worden door cyclisatie van farnesylpyrofosfaat. Eén van de cyclisatieprodukten van *cis-trans*-farnesylpyrofosfaat is het monocyclische juvabion, een sesquiterpeen dat wordt aangetroffen in dennehout. De juveniel-hormoonactiviteit van deze verbinding werd bij toeval ontdekt toen bleek dat insektelarven die zich voedden met krantenpapier niet gingen verpoppen. Een mogelijk verloop van de biosynthese van juvabion is in onderstaand schema aangegeven.

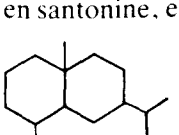



*cis-trans*-farnesylpyrofosfaat

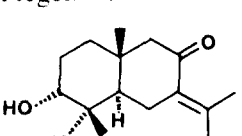



juvabion

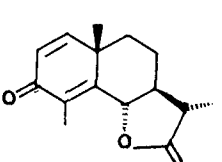
Eén van de manieren waarop *trans-trans*-farnesylpyrofosfaat kan cycliseren leidt tot bicylische sesquiterpenen met een eudesmaanskelet. Tot deze groep verbindingen behoren o.a. cuauthemon, een plantegroeiremmende verbinding en santonine, een middel tegen wormen.



eudesmaanskelet

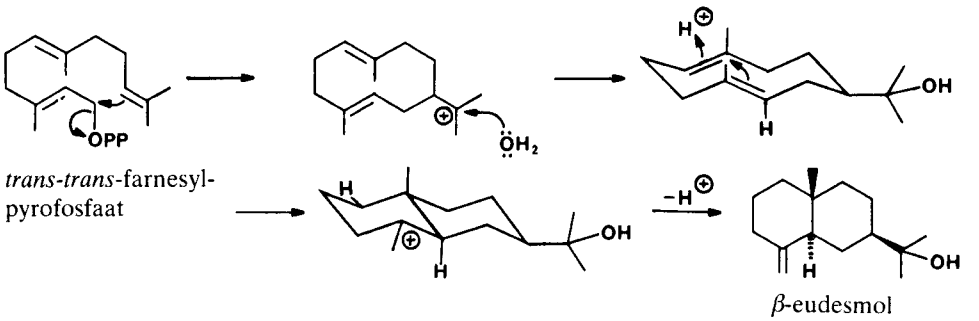



cuauthemon



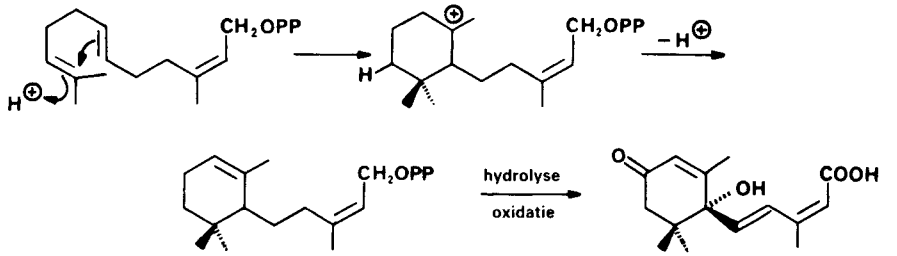
santonine

Het skelet van de eudesmanen wordt gevormd door een aanval van de eindstandige dubbele binding op het koolstofatoom waaraan de pyrofosfaatgroep zit, gevolgd door een proton-geïnduceerde cyclisatie van de onverzadigde tienring.




*trans-trans*-farnesylpyrofosfaat

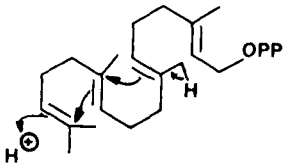
Een andere type cyclisatie van farnesylpyrofosfaat kan geïnduceerd worden door protonering van de eindstandige dubbele binding. Dit is onder meer het geval bij de biosynthese van het plantehormoon abscissinezuur; dit hormoon regelt de rustperiode van de plant.



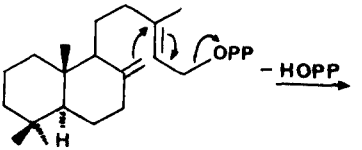

abscissinezuur

### *20.3.3 Diterpenen*

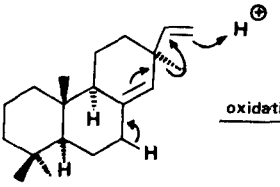
De diterpenen vormen een grote groep C-20-verbindingen die gevormd worden uit geranylgeranylpyrofosfaat. Dit molecuul wordt gevormd door koppeling van het farnesylkation aan een vierde molecuul $\Delta^3$-isopentenylpyrofosfaat. Cyclisatie van geranylgeranylpyrofosfaat wordt doorgaans geïnitieerd door protonering van de eindstandige dubbele binding en kan, afhankelijk van het organisme, aanleiding geven tot vorming van eenvoudige tot zeer complexe polycyclische verbindingen. Wanneer de biosynthese van het koolstofskelet heeft plaatsgevonden kunnen door biologische oxidatiereacties de eventuele functionele groepen in de afzonderlijke moleculen aangebracht worden. Ajugarin I is een voorbeeld van een diterpeen met een zogenaamd clerodaanskelet dat in sterke mate geoxideerd is. Deze verbinding heeft een sterk vraatremmende werking op insektelarven en rupsen. Minder sterk geoxideerd is het abiëtaanzuur, een carbonzuur dat veel voorkomt in dennehars. Stoomdestilla-



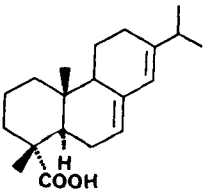

geranylgeranylpyrofosfaat



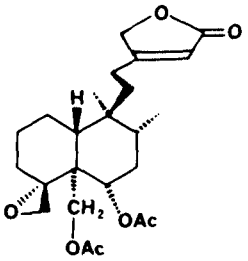

labdaanskelet



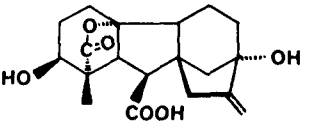

pimaradieen




abiëtaanzuur




ajugarin I



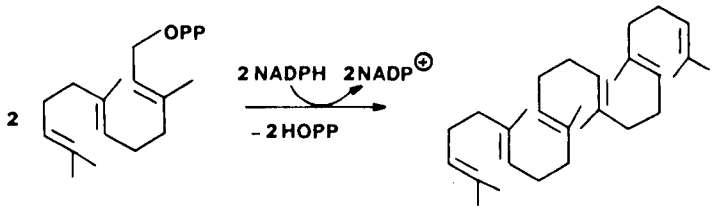

gibberellinezuur

tie van dennehars of dennespaanders levert naast de stoomvluchtige monoterpenen die bekend staan onder de naam terpentijn (terpineol, $\alpha$- en $\beta$-pineen, thujeen, enz.) een residu dat bestaat uit een mengsel van harszuren waarvan abiëtaanzuur de belangrijkste is. Dit zuur is een van de goedkoopste organische zuren en wordt onder andere verwerkt in zepen en in lakken.

Een belangrijke groep diterpenen vormen de gibberellinezuren. Deze zuren hebben een belangrijke functie als plantehormoon; zij stimuleren de celstrekking. De lengtegroei van een aantal klimplanten wordt onder meer door de biosynthese van gibberellinen gereguleerd. Sla-planten die behandeld worden met gibberellinen kunnen een hoogte van enkele meters bereiken. Bij planten die een koudeperiode nodig hebben om te gaan bloeien kan het toedienen van gibberellinen deze koudeperiode onnodig maken.

### *20.3.4 Triterpenen*

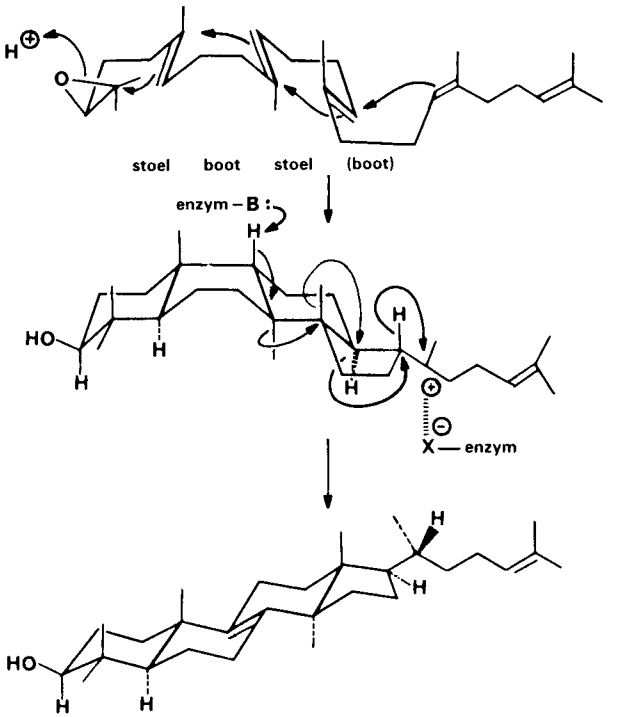
De basisbouwsteen voor de triterpenen is *squaleen*. Dit molecuul wordt gevormd door een staart-staart-koppeling van twee moleculen farnesylpyrofosfaat. Deze koppeling gaat gepaard met een reductie waarbij in het midden van het molecuul een enkelvoudige koolstof-koolstofbinding ontstaat. Hierdoor krijgt het gevormde squaleen een flexibele en gemakkelijk te vouwen structuur en dit is van belang voor de volgreacties in de biosynthese.




farnesylpyrofosfaat squaleen

Squaleen zelf komt in grote hoeveelheden voor in de lever van haaien en wordt in de farmaceutische industrie gebruikt als grondstof voor zalven. Het kan in de biosynthese op verschillende manieren gecycliseerd worden tot polycyclische triterpenen. Eén van deze cyclisaties geeft lanosterol dat verder omgezet kan worden in cholesterol dat op zijn beurt kan worden omgezet in de steroïdhormonen (zie § 20.3.6).

Voorafgaand aan de cyclisatie van squaleen tot lanosterol wordt één van de eindstandige dubbele bindingen geoxideerd tot een epoxide. In de cyclisatie van squaleenepoxide tot lanosterol wordt het koolstofskelet voorgevouwen in de stoel-boot-stoel-(boot)conformatie (*1*).




(*1*)

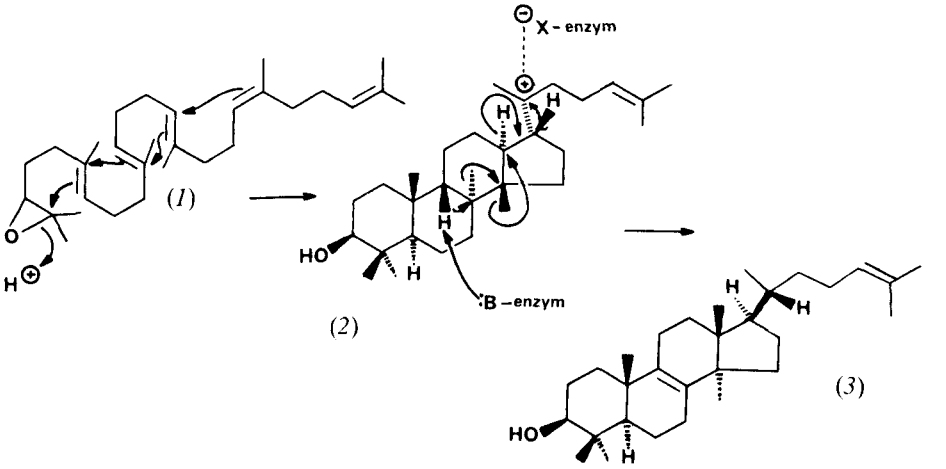
(*2*)

(*3*)

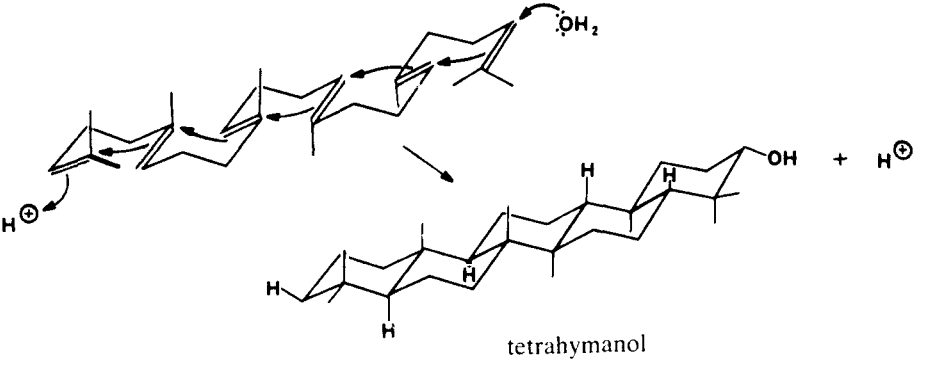
lanosterol

Ringopening van het epoxide onder invloed van een proton geeft daarna een carbokation dat meteen aangevallen wordt door de dichtsbijzijnde dubbele binding, waarna volgens een synchroon proces verdere cyclisatie volgt tot het

door het enzym gestabiliseerde carbokation (2). Dit intermediaire carbokation ondergaat een aantal verhuizingen van hydride-ionen en methylgroepen waarbij uiteindelijk een proton van C-9 geabstraheerd wordt onder vorming van lanosterol. Zowel de cyclisatie als de verhuizingen verlopen waarschijnlijk in één doorlopend proces. In onderstaand schema is dit nog eens weergegeven met vlakke structuurformules.



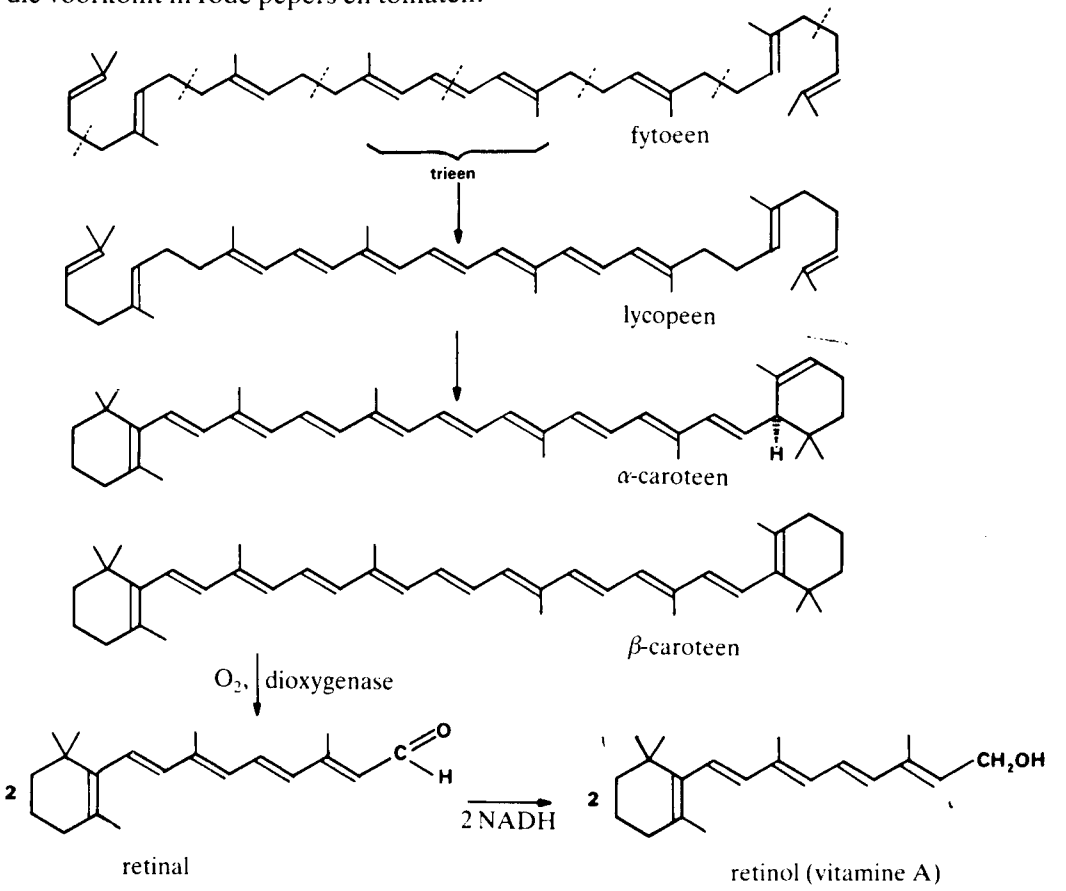

In de biosynthese van een aantal andere triterpenen wordt de cyclisatie van squaleen geïnitieerd door directe protonering van een eindstandige dubbele binding. Voorafgaand aan de cyclisatie wordt squaleen eerst door het betreffende enzym in een karakteristieke conformatie voorgevouwen. Na de cyclisatie kan het gevormde carbokation een aantal hydride- en methylgroepverhuizingen ondergaan zoals in de biosynthese van lanosterol, maar er kan ook een directe protonafsplitsing of reactie met water optreden, al naar gelang het organisme waarin de desbetreffende biosynthese plaatsvindt. In een protozo wordt bijvoorbeeld de alcohol tetrahymanol aangetroffen. De vorming van dit triterpeen kan verklaard worden door het voorvouwen van alle potentiële ringen in squaleen in de stoelvorm. Na cyclisatie reageert het gevormde carbokation met water tot de alcohol.



### *20.3.5 Carotenen*

Carotenen hebben niet de ingewikkelde polycyclische structuren van de dien triterpenen. Het zijn lineaire moleculen met een uitgebreid $\pi$-elektronensysteem. Het geconjugeerde polyeensysteem is temperatuur- en lichtgevoelig en is verantwoordelijk voor de sterke kleur van de carotenen. Carotenen worden onder andere aangetroffen in de fotosyntheseorganellen, waar zij een rol spelen bij de exitatie van chlorofyl door het zonlicht. Het geëxciteerde (aangeslagen) chlorofyl levert op zijn beurt de energie die nodig is voor de reactie van kooldioxide met ribulose, de eerste stap in de fotosynthese.

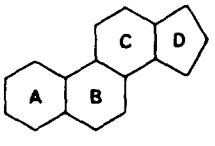
Carotenen worden opgebouwd uit twee moleculen geranylgeranylpyrofosfaat via een staart-staart-koppeling. Deze koppeling gaat *niet* gepaard met een reductie zoals in de biosynthese van squaleen, waardoor er in het gevormde fytoeen ook in het midden van het molecuul een dubbele binding ontstaat. Deze binding maakt hier nu deel uit van een tamelijk star trieensysteem in het midden van het molecuul waardoor vouwen gevolgd door cyclisatie zoals bij squaleen niet optreedt. In plaats daarvan wordt door enzymatische oxidatie het centrale trieensysteem in fytoeen omgezet in een uitgebreider geconjugeerd systeem. Op deze wijze wordt lycopeen verkregen, een rode kleurstof die voorkomt in rode pepers en tomaten.



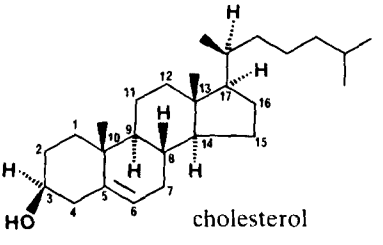
Aan de uiteinden van lycopeen kan cyclisatie optreden tot zesringen zoals deze in α- en β-caroteen aanwezig zijn; α- en β-caroteen worden aangetroffen in (oranje) wortels en in de groene bladeren van talrijke planten. Oxidatie van β-caroteen geeft twee moleculen retinal, de lichtgevoelige verbinding die voorkomt in het netvlies van de ogen (zie § 3.2). Reductie van retinal geeft retinol (vitamine A).

### *20.3.6 Steroïden*

De meest uitvoerige studies op het gebied van natuurprodukten zijn ongetwijfeld gedaan aan de steroïden. Reeds in het begin van de 19e eeuw werd cholesterol in redelijk zuivere toestand verkregen uit galstenen, maar de structuur van deze verbinding werd pas in 1932 opgehelderd. Toen eenmaal het voor steroïden zo karakteristieke basisskelet was vastgesteld kon de structuur van veel steroïden tamelijk snel opgehelderd worden.




basisskelet van een steroïde




cholesterol

Sterke impulsen verkreeg het steroïdeonderzoek door de ontdekking van de sexhormonen (1929) en door de isolatie en identificatie van cortison (1949). De laatste jaren is de aandacht vooral gericht op onderzoek naar de biosynthese en het metabolisme van deze fysiologisch zo belangrijke klasse verbindingen. Bij de mens komt cholesterol het meest voor in de hersenen en in het zenuwweefsel. Cholesterol is het sleutel-intermediair in de biosynthese van de galzuren en van steroïdhormonen zoals de adrenocorticosteroïden, de androgenen en de estrogenen.

Zoals reeds eerder is beschreven verloopt de biosynthese van steroïden via squaleen en lanosterol. Bij de omzetting van lanosterol naar cholesterol moeten de methylgroepen op C-4 en C-14 verwijderd worden; dit gebeurt door enzymatische oxydatie van deze groepen tot kooldioxide. Verhuizing van de dubbele binding van de 8-9 naar de 5-6-plaats in ring B en reductie van de dubbele binding in de zijketen geeft daarna cholesterol.

Cholesterol dient als uitgangsstof in de biosynthese van talrijke fysiologisch belangrijke steroïden. Oxidatieve splitsing van de zijketen geeft pregnenolon wat na oxidatie van de hydroxylgroep op C-3 en verschuiving van de dubbele binding overgaat in progesteron. Oxidatie van progesteron op C-11, C-18 en C-21 geeft aldosteron; oxidatie op C-17 geeft het 17-α-hydroxyprogesteron. Verdere oxidatie van dit 17-α-hydroxyprogesteron op C-21 en C-11 geeft de corticosteroïden cortisol en cortison. Een oxidatieve afsplitsing van de zijketen geeft androst-4-een-3,17-dion waaruit na reductie van de C-17 ketofunctie test-

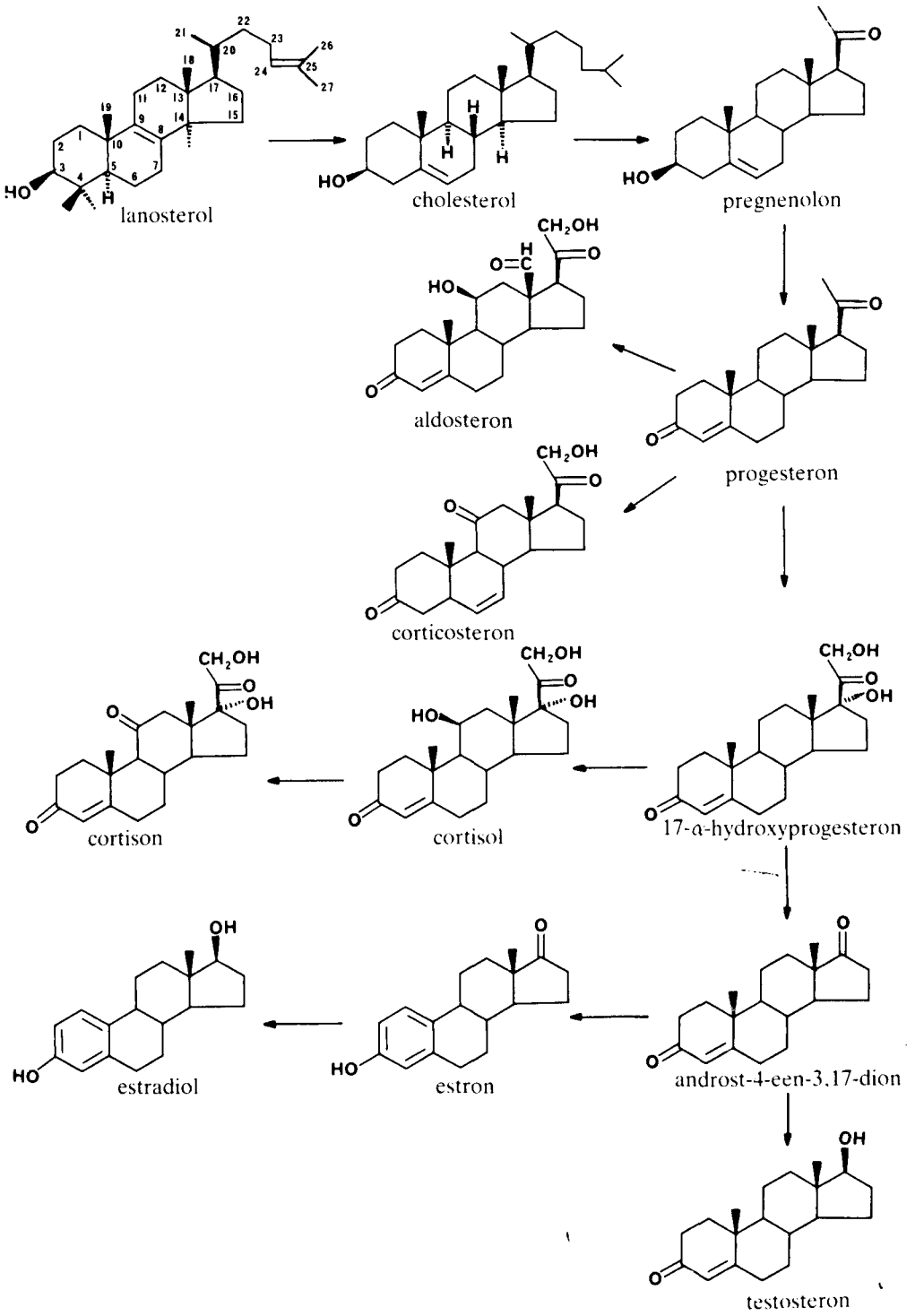
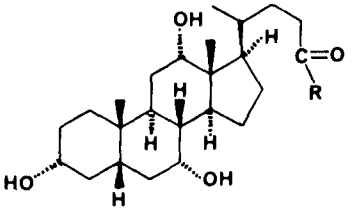



Fig. 20.2. Biosyntheseroutes voor de steroïdhormonen.

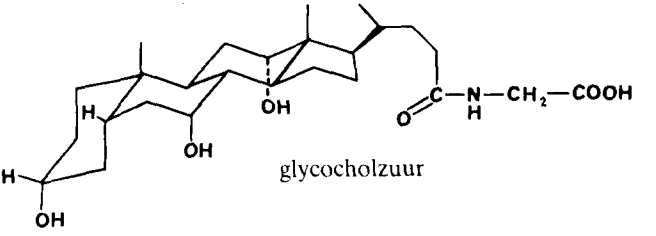
osteron ontstaat. Aromatisering van ring A (waarvoor de C-19 methylgroep verwijderd moet worden) geeft estron en na reductie estradiol (zie fig. 20.2).

Een opsomming van alle fysiologische activiteiten van de genoemde steroiden zou te ver voeren maar in het kort kunnen wel enkele belangrijke eigenschappen genoemd worden. Steroïden hebben een zeer belangrijke functie als hormonen; ze worden afgescheiden door de endocrine klieren. Door de bijnierschors worden o.a. aldosteron, cortisol en corticosteron afgescheiden. Deze steroïden controleren of beïnvloeden een groot aantal metabolische processen o.a. van suikers, vetten en proteïnen. Het hormoon progesteron heeft een belangrijke regulerende functie bij de zwangerschap. De estrogenen, zoals estron en estradiol, worden gevormd in de ovaria en zijn verantwoordelijk voor de secundaire geslachtskenmerken van de vrouw. De androgenen waaronder testosteron worden gesynthetiseerd in de testis en zijn verantwoordelijk voor de secundaire geslachtskenmerken van de man.

Een bijzondere functie hebben de galzuren, waarvan cholzuur de bekendste is. Deze zuren komen niet vrij voor maar zijn als amide gebonden aan glycine of taurine.




| | |
|---|---|
| R = —OH | cholzuur |
| R = —N(H)—$CH_2$—COOH | glycocholzuur |
| R = —N(H)—$CH_2$—$CH_2$—$SO_3H$ | taurocholzuur |

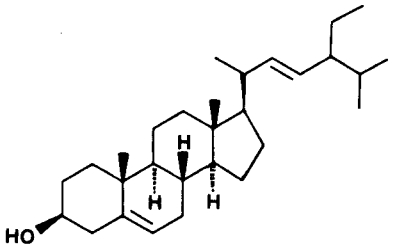



glycocholzuur

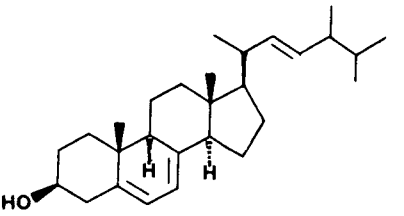
Glycocholzuur en taurocholzuur hebben speciale emulgerende eigenschappen. Oppervlakte-actieve verbindingen zoals de vetzuren hebben naast een hydrofoob gedeelte een hydrofiele eindgroep. De galzuren hebben eveneens een hydrofiele carboxylaat- of sulfaatgroep maar bevatten daarnaast nog een aantal hydroxylgroepen aan het koolstofskelet. Deze hydroxylgroepen zitten alle aan dezelfde kant van het molecuul en deze kant vormt de polaire zijde van het koolstofskelet. De andere kant van het koolstofskelet, met daaraan de methylgroepen, vormt de apolaire hydrofobe zijde. Galzuren vormen micellen door interactie van deze apolaire zijder met andere vetachtige moleculen waarbij de polaire zijde van het molecuul beschikbaar blijft voor interactie met het omringende waterige milieu.

Het meest voorkomende plantesteroïde is stigmasterol. Het kan gemakkelijk geïsoleerd worden uit de olie van soyabonen en is daarom een bruikbaar uitgangsmateriaal voor de commerciële synthese van een aantal steroïdhormonen. Daarnaast is nog een groot aantal andere steroïden uit planten geïsoleerd

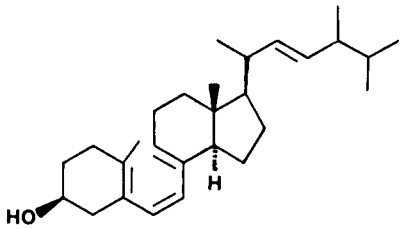
en vele van deze steroïden vertonen in structuur overeenkomst met stigmasterol. Kenmerkende structuurelementen zijn bijvoorbeeld een dubbele binding en een methyl- of ethylgroep in de zijketen en een of meer dubbele bindingen in de tweede ring. Een voorbeeld is ergosterol, dat geïsoleerd kan worden uit wortels. Onder invloed van licht wordt ergosterol in de huid omgezet in vitamine D.



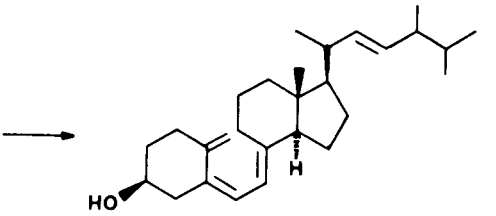

stigmasterol




ergosterol

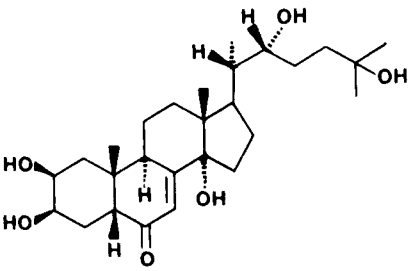



precalciferol

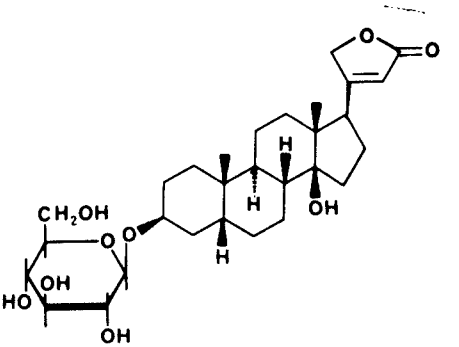



vitamine $D_2$

Een belangrijk steroïde is ook ecdyson, dat gevonden wordt in insekten. Dit hormoon stimuleert het verpoppen van insektelarven en het werkt dus tegengesteld aan het juveniel hormoon. Ecdyson wordt in alle insekten aangetroffen; het wordt gesynthetiseerd uit cholesterol dat met het voedsel binnenkomt.




ecdyson




digitoxigenine

Digitoxigenine is een plantesteroïde dat geïsoleerd kan worden uit digitalisplanten (vingerhoedskruid). Het glucoside van dit steroïde heeft een stimulerende werking op de hartfunctie en het wordt reeds lang met dit doel toegepast.

## 20.4 Polyketiden

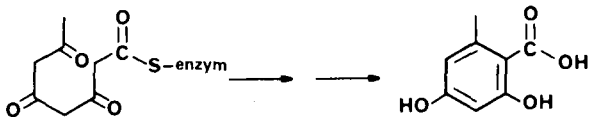
Acetylcoënzym A speelt een centrale rol in het primaire metabolisme. Het voert de brandstof aan in de citroenzuurcyclus en het levert de bouwstenen voor de biosynthese van vetzuren. Daarnaast heeft deze verbinding een belangrijke functie als leverancier van acetyleenheden voor de biosynthese van een groot aantal secundaire metabolieten. In § 20.3 is al besproken hoe uit acetylcoënzym A via mevalonzuur de terpenen en de steroïden worden opgebouwd en in deze paragraaf zal de betrokkenheid van acetylcoënzym A bij de opbouw van de polyketiden behandeld worden.

De polyketiden vormen een groep van natuurprodukten die zijn opgebouwd uit *polyacetylketens*. Deze ketens worden gevormd door condensatie van vier tot tien acetyleenheden die geleverd worden door acetylcoënzym A. Vanwege de grote variëteit aan verbindingen die bij verdere omzetting van een polyacetylketen kan ontstaan, worden de polyketiden onderverdeeld in een aantal kleinere groepen. Deze indeling vindt plaats op grond van het aantal acetyleenheden waaruit het basisskelet is opgebouwd. Eventueel kan deze indeling verder onderverdeeld worden op grond van bepaalde gemeenschappelijke structuurelementen die door kenmerkende cyclisatiereacties van de polyacetylketen ontstaan zijn. De structuurformules van een aantal polyketiden in figuur 20.3 geven een indruk van de veelheid aan verbindingen die op deze wijze gevormd worden. Gemeenschappelijke structuurelementen in deze verbindingen hebben geleid tot een onderverdeling van de polyketiden in o.a.: chromonen, naftochinonen, xanthonen, griseofenonen, anthrachinonen, macroliden, aflatoxines en tetracyclines. Deze verbindingen worden in de natuur zeer verspreid aangetroffen en komen onder andere veel voor als natuurlijke kleurstoffen. Vele herfsttinten, de kleuren van een groot aantal bloemen, de donkere tinten van tropische houtsoorten en de veelkleurigheid van korstmossen, paddestoelen en schimmels worden veroorzaakt door polyketiden. Sommige polyketiden hebben antibiotische eigenschappen zoals een aantal tetracyclines; andere werken als fungicide (griseofulvine) of zijn zeer giftig zoals de aflatoxines.

### *20.4.1 De biosynthese van polyketiden*

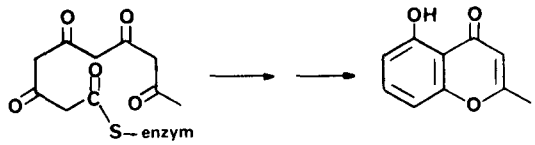
De biosynthese van polyketiden begint met de opbouw van een lineaire polyacetylketen uit een aantal moleculen acetylcoënzym A. De opbouw van de polyacetylketen vertoont grote overeenkomst met het begin van de vetzuursynthese. Een acetylgroep en een malonylgroep worden door omestering als thioëster gekoppeld aan een synthese-enzym en daarna reageren ze met elkaar in een Claisen-type condensatiereactie onder afsplitsing van kooldioxyde. De koppeling van steeds een acetylfragment aan de keten wordt herhaald tot de voor het betreffende enzym karakteristieke lengte van de polyacetylketen is bereikt.

4× acetyl-CoA



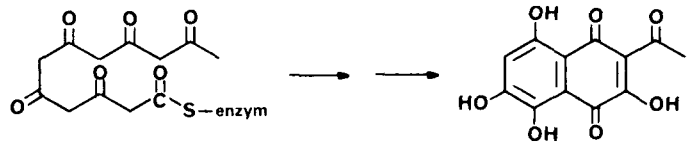

orsellinezuur

5× acetyl-CoA



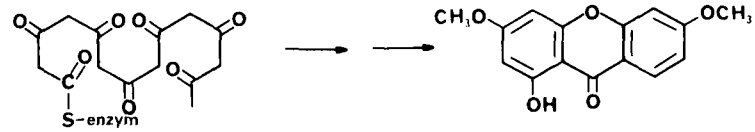

5 hydroxy-2-methylchromon
een chromon

6× acetyl-CoA



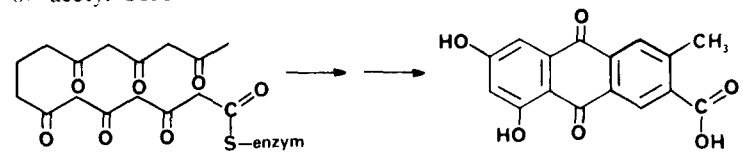

spinochroom A
een naftochinon

7× acetyl-CoA



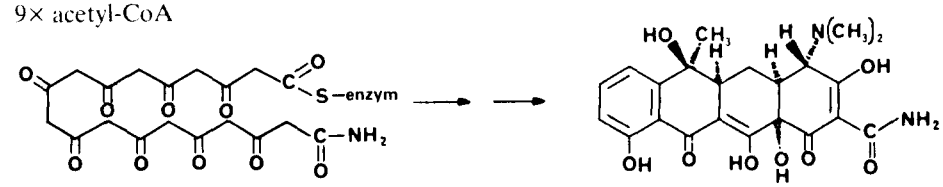

lichexanthon
een xanthon

8× acetyl-CoA



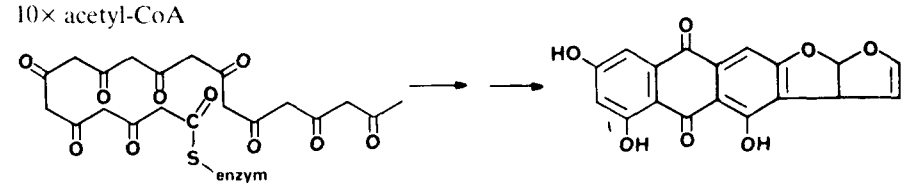

endocrocine
een anthrachinon

9× acetyl-CoA



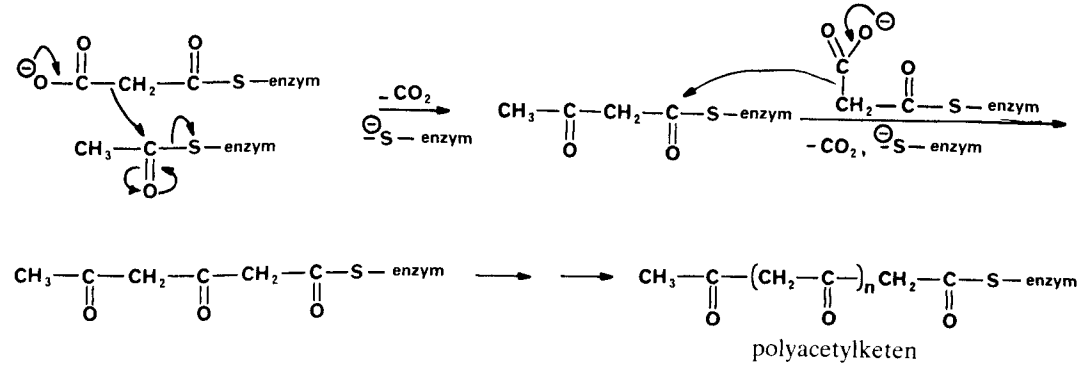

tetracycline

10× acetyl-CoA



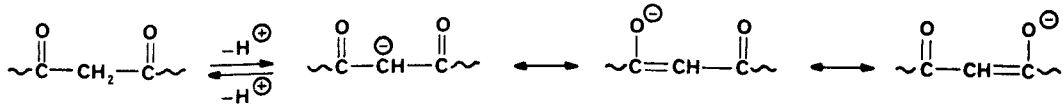

versicolirine A
een aflatoxine

Fig. 20.3. De bouw van een aantal polyketiden.



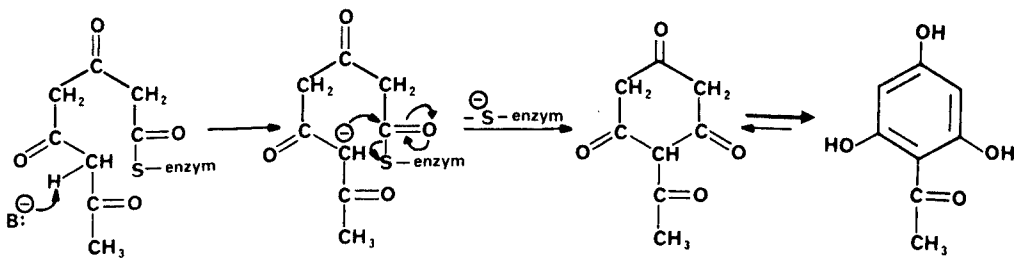

De structuurformules van de polyketiden in figuur 20.3 laten zien dat het patroon van elkaar afwisselende methyleen- en carbonylgroepen in bijna alle eindprodukten terug te vinden is.

De polyacetylketen heeft een aantal mogelijkheden om een **intramoleculaire cyclisatiereactie** te ondergaan waarbij dan een aromaat of een verbinding met een zuurstofatoom in de ring gevormd wordt. De cyclisatie van polyacetylketens is één van de biosyntheseroutes voor aromatische verbindingen; een tweede route verloopt via shikiminezuur en wordt in § 20.5 besproken. Een cyclisatie van een polyacetylketen begint met de deprotonering van een methyleengroep; dit gaat gemakkelijk omdat het gevormde anion gestabiliseerd wordt door mesomerie met twee carbonylgroepen.

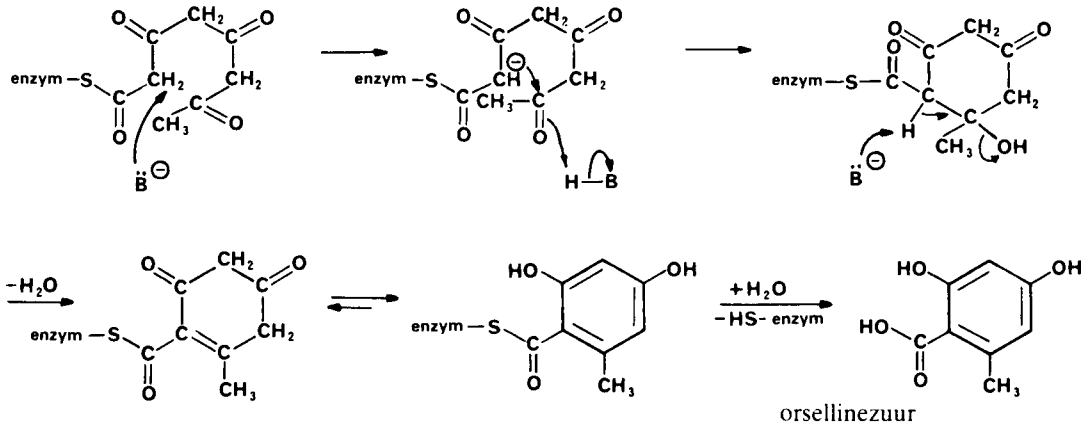



De negatieve lading van het anion zit gedeeltelijk op het koolstofatoom en gedeeltelijk op de beide zuurstofatomen. Zowel het koolstofatoom als de zuurstofatomen kunnen als nucleofiel aanvallen op een geschikt geplaatste carbonylgroep, waarbij in beide gevallen meestal zesringen gevormd worden.

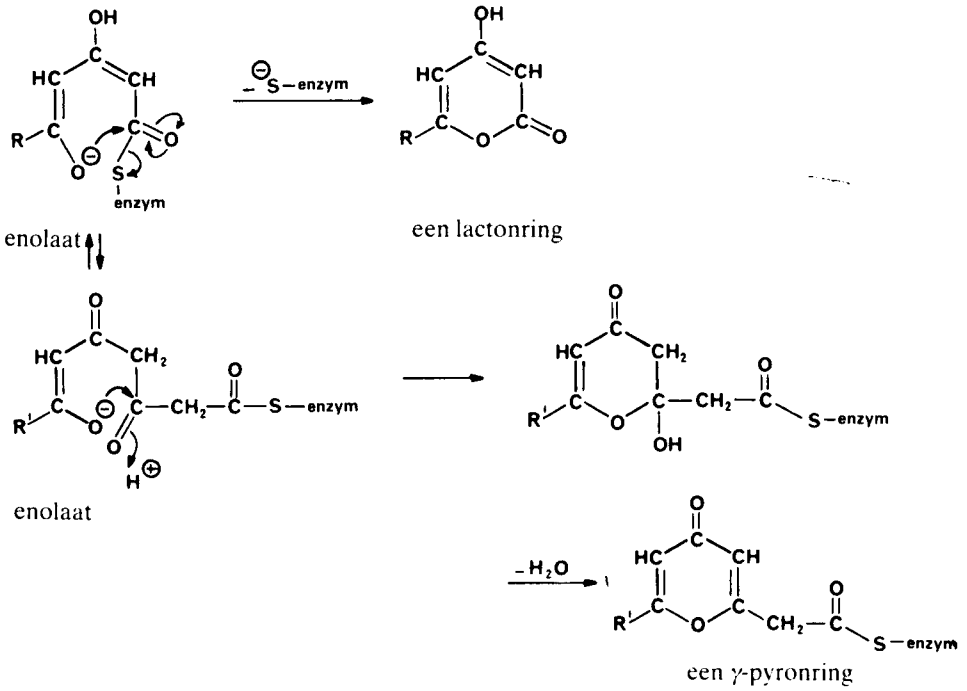
Bij een aanval van het koolstofatoom als nucleofiel worden uiteindelijk fenolen gevormd. Condensatie van het carbanion met de eindstandige thioëster geeft na tautomerisatie een driewaardig fenol van het type floroacetofenon.



Valt het carbanion aan op een carbonylgroep in de keten, dan treedt daarna dehydratatie op en na tautomerisatie van de beide carbonylgroepen ontstaat vervolgens een tweewaardig fenol van het type orsellinezuur.

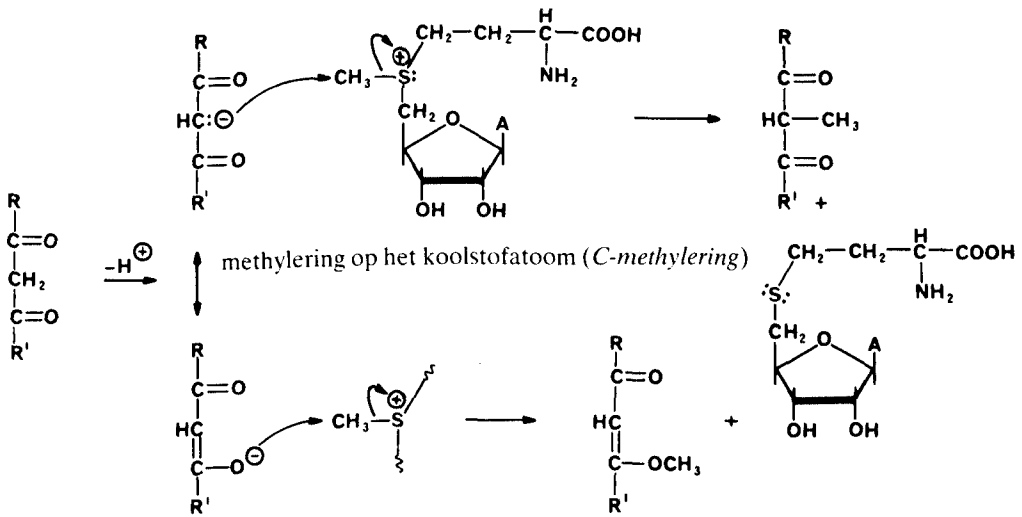



De cyclisatie van de polyacetylketen tot een verbinding met een zuurstofatoom in de ring kan eveneens op twee manieren verlopen. In beide gevallen treedt het zuurstofatoom van het enolaatanion op als nucleofiel. Wanneer de nucleofiele aanval plaatsvindt op de eindstandige thioëster, dan wordt een onverzadigde lactonring gevormd. Valt het enolaatanion aan op een carbonylgroep van de polyacetylketen, dan wordt na dehydratatie een γ-pyronring gevormd.

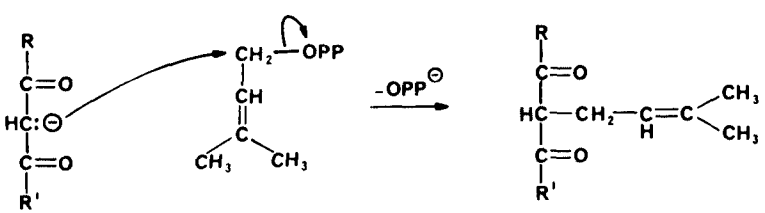


In de biosynthese van de diverse polyketiden kunnen de gevormde polyacetylketens of de hieruit gevormde cyclische verbindingen nog een aantal volgreacties ondergaan. De meest voorkomende reacties die optreden zijn: alkylering, reductie, oxidatie en oxidatieve koppeling van fenolen.

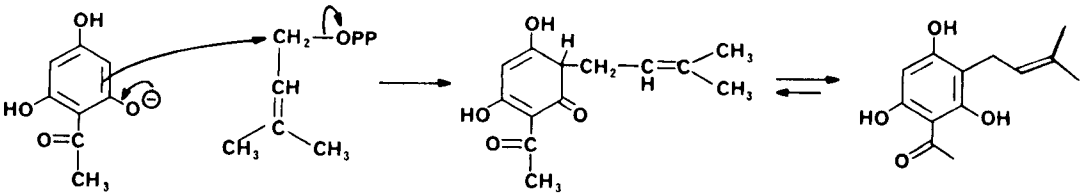
**Alkylering** van een polyacetylketen vindt plaats door middel van een nucleofiele-substitutiereactie. Het nucleofiel wordt gevormd door deprotonering van een methyleengroep waarbij een enolaatanion gevormd wordt waarvan zowel het koolstofatoom als het zuurstofatoom als nucleofiel op kan treden en dus gealkyleerd kan worden. In de biosynthese treedt adenosylmethionine op als leverancier van de methylgroep. Het nucleofiele anion valt aan op de positief gepolariseerde methylgroep van adenosylmethionine en daarbij treedt het neutrale sulfide op als een goede vertrekkende groep.



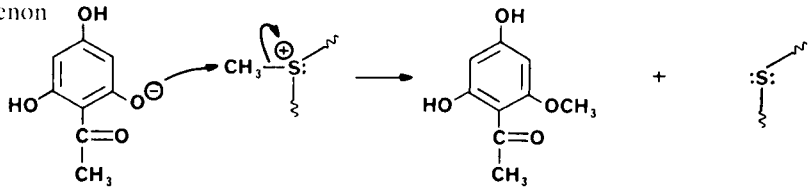

Een tweede alkyleringsmiddel in de biosynthese is het reeds eerder beschreven $\Delta^2$-isopentenylpyrofosfaat. Nucleofiele aanval op het allyl-koolstofatoom van deze verbinding verloopt gemakkelijk, waarbij het pyrofosfaatanion als goede vertrekkende groep optreedt.



Ook de fenolen die na cyclisatie van de polyacetylketen gevormd worden kunnen gealkyleerd worden op de koolstof- of op de zuurstofatomen.

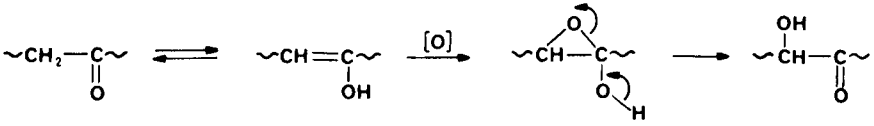


floroacetofenon

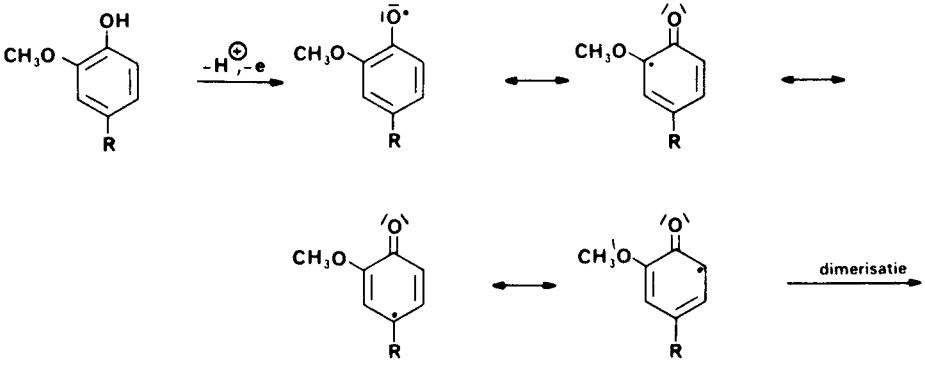


**Reductie** van de carbonylgroepen in de polyacetylketen of daarvan afgeleide verbindingen vindt meestal plaats met behulp van NADH als hydridedonor.

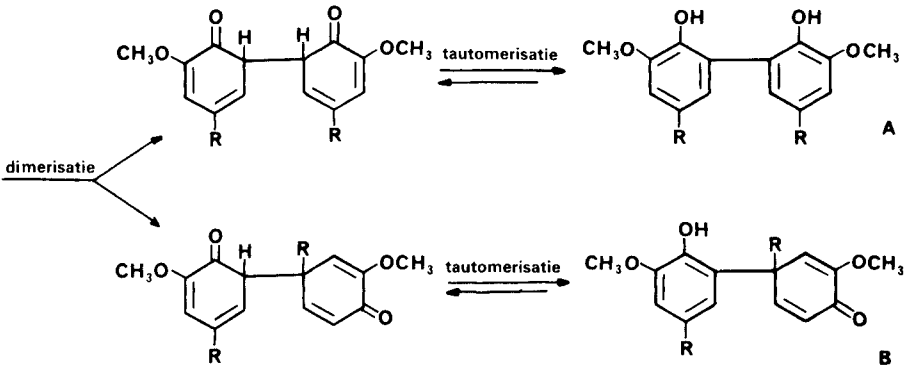
**Oxidatie** van een methyleengroep naast een carbonylgroep verloopt in de meeste gevallen via een epoxidatie van de overeenkomstige enolvorm. Oxidatie van de aromatische verbindingen verloopt eveneens via een epoxide.



**Oxidatieve koppeling van fenolen** leidt tot dimeren. Oxidatie van een fenolaatanion door het afstaan van één elektron geeft door mesomerie gestabiliseerd fenoxyradicaal. Koppeling met een tweede fenoxyradicaal kan in principe op alle plaatsen optreden die radicaalkarakter hebben. Dit zijn het zuurstofatoom en de plaatsen ortho en para ten opzichte van dit zuurstofatoom.



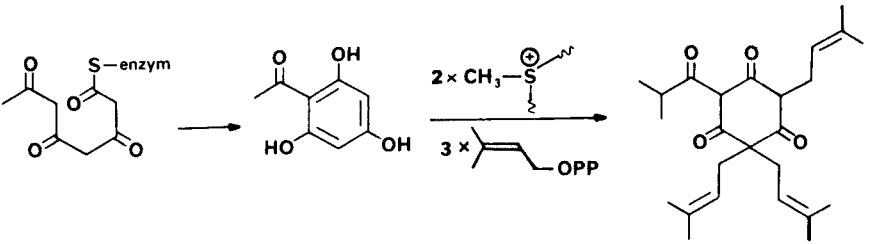
Na de koppeling treedt herstel van de aromaticiteit op door tautomerisatie (produkt A); wanneer echter de koppeling op een gesubstitueerd koolstofatoom heeft plaatsgevonden is herstel van de aromaticiteit niet meer mogelijk (produkt B).




Het is meestal niet precies bekend in welke volgorde de reacties tijdens de biosynthese plaatsvinden. Oxidatie, reductie, alkylering en eventuele andere reacties kunnen direct in de polyacetylketen optreden, maar ook naderhand in de reeds gecycliseerde produkten. Duidelijk is dat met de genoemde reactiemogelijkheden een zeer grote variëteit aan verbindingen gevormd kan worden. In een biosynthese worden al deze reacties door enzymen gekatalyseerd en in een bepaalde richting gestuurd. Deze enzymen zijn niet altijd even specifiek waardoor soms een aantal nauw verwante natuurprodukten in een bepaalde plant, schimmel, gist of paddestoel kunnen worden aangetroffen.

Om een indruk te geven van de wijze waarop de verschillende reacties in een biosynthese tot een eindprodukt kunnen leiden zal de biosyntheseroute van enkele meer bekende polyketiden kort behandeld worden. Daarbij dient men zich te realiseren dat de reactievolgorde en sommige details in het reactiemechanisme niet altijd nauwkeurig bekend zijn en in de werkelijke biosynthese kunnen afwijken van de hier gepresenteerde weergave.

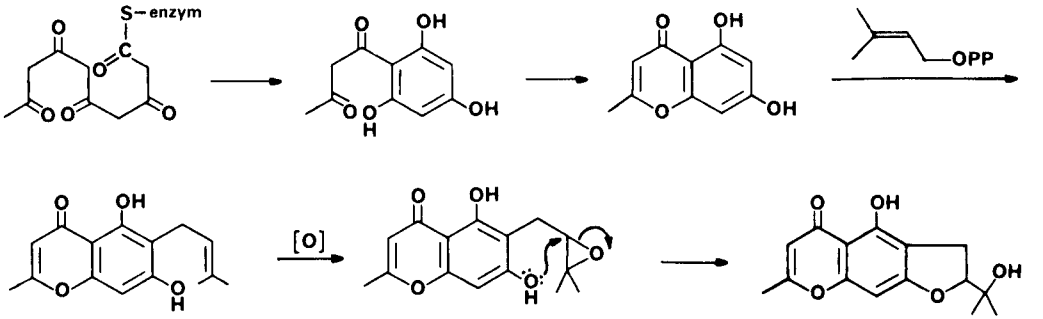
*Colupulon* is een van de smaakstoffen die voorkomen in hop. De biosynthese verloopt waarschijnlijk via alkylering van floroacetofenon.




colupulon

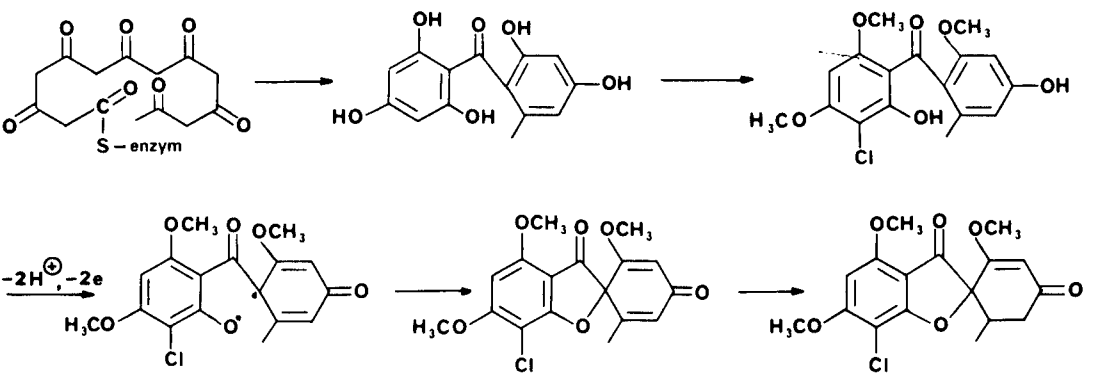
Doordat een van de ringkoolstofatomen dubbel gealkyleerd is, kan in het eindprodukt geen tautomerisatie tot een fenol optreden.

*Visnaminol* is een gistmetaboliet. In de zuurstofbevattende vijfring met de isopropylsubstituent is het koolstofskelet van een isopentenylgroep te herkennen. Het is aannemelijk dat cyclisatie van deze ring verloopt via een epoxide als intermediair.




visnaminol

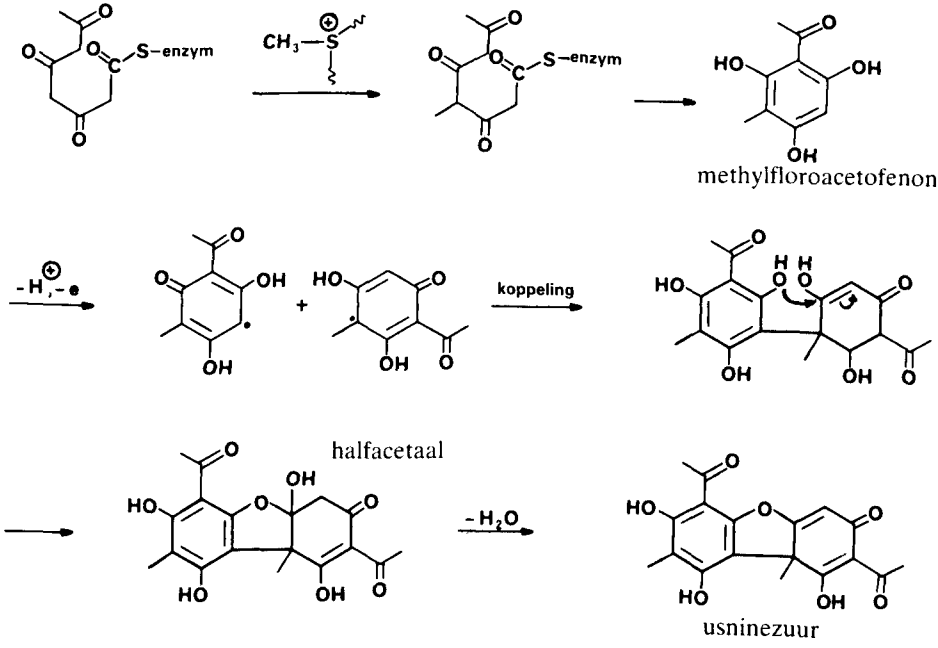
*Griseofulvine* wordt geproduceerd door de schimmel *Penicillium griseovulvum*. Deze verbinding heeft antibiotische en fungitoxische eigenschappen. De verbinding kan oraal toegediend worden bij mensen en dieren en wordt daarnaast goed opgenomen door plantewortels. Griseofulvine wordt in de industrie door fermentatie in grotere hoeveelheden aangemaakt en wordt in de landbouw toegepast om aantasting door schimmels te bestrijden. In de biosynthese van griseofulvine cycliseert de polyacetylketen tot twee polyhydroxyfenolen die daarna gedeeltelijk gemethyleerd worden. Na invoering van een chlooratoom treedt er een *intra*moleculaire oxidatieve koppeling van de fenolringen op. Tautomerisatie in de rechterring is daarna niet meer mogelijk. Reductie van één van de dubbele bindingen in deze ring geeft tenslotte het griseofulvine.




griseofulvine

*Usninezuur* is één van de gele kleurstoffen uit korstmossen. De polyacetylketen wordt in dit geval eerst gemethyleerd en daarna gecycliseerd tot methylfloroacetofenon. Twee van deze moleculen ondergaan nu een *inter*moleculaire oxidatieve koppeling; het grote molecuul wordt hier dus niet uit één langere

polyacetylketen opgebouwd maar ontstaat door koppeling van twee reeds gecycliseerde kleinere moleculen. In de linkerring van het gekoppelde produkt kan tautomerisatie optreden waardoor de aromaticiteit hersteld wordt, maar in de rechterring is het *para*-koolstofatoom dubbel gesubstitueerd zodat daar het aromatische systeem niet hersteld kan worden. Vorming van een cyclisch halfacetaal, gevolgd door dehydratatie geeft daarna het usninezuur.

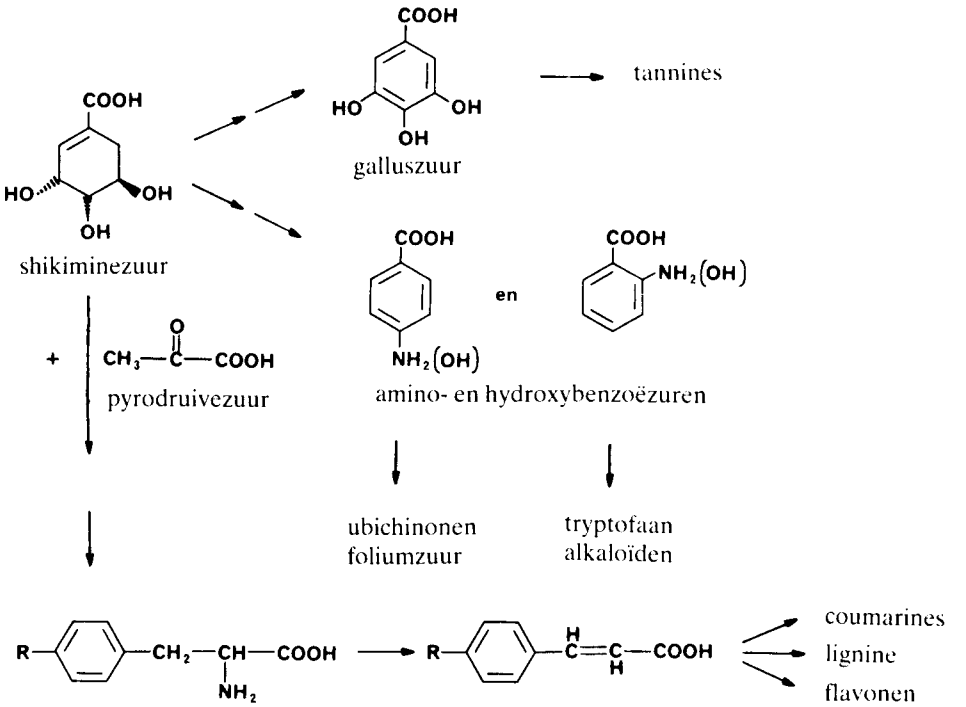



## 20.5 Shikimaten en fenylpropanen

In de vorige paragraaf hebben we gezien dat een belangrijke biosyntheseroute voor aromatische verbindingen verloopt via de cyclisatie van polyacetylketens. Daarnaast bestaat er een tweede route voor de biosynthese van aromaten, die bekend staat als de shikimaatroute. Shikiminezuur speelt in deze biosynthese een centrale rol, vergelijkbaar met die van bijvoorbeeld mevalonzuur in de biosynthese van de terpenen en de steroïden.

Shikiminezuur wordt in een aantal belangrijke verbindingen omgezet die samengevat worden onder de naam **shikimaten**. Een eerste groep van shikimaten omvat de *poly*hydroxybenzoëzuren, waarvan galluszuur, een bestanddeel van de tannines, een voorbeeld is.

Een tweede type aromaten waarvan de biosynthese via shikiminezuur verloopt zijn de *mono*amino- en de *mono*hydroxybenzoëzuren. Uit deze benzoëzuren kunnen door verdere omzettingen o.a. de ubichinonen, foliumzuur, tryptofaan en verschillende alkaloïden gevormd worden.



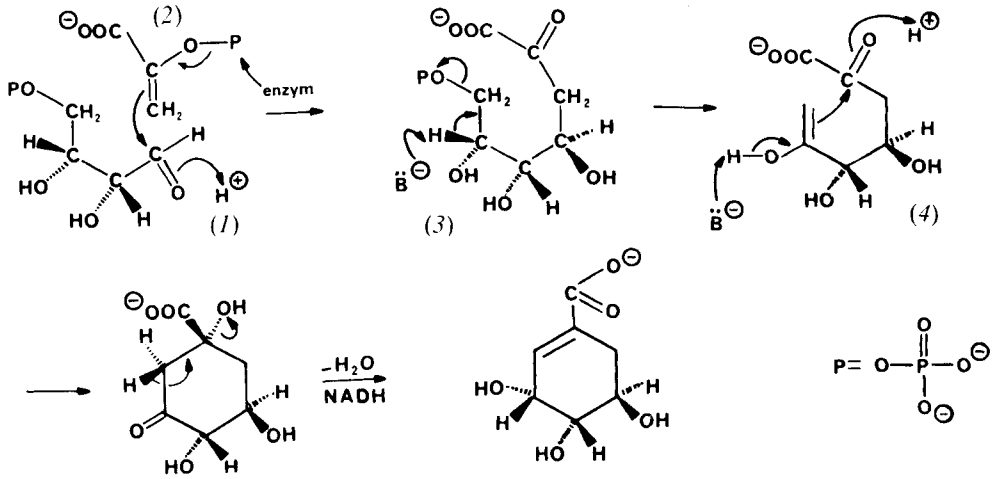

Shikiminezuur is ook intermediair in de biosynthese van de aromatische aminozuren fenylalanine en tyrosine. Deze twee aminozuren zijn op hun beurt uitgangsstoffen voor de groep natuurprodukten die bekend staan onder de naam **fenylpropanen**. Fenylpropanen zijn opgebouwd uit een (gesubstitueerde) benzeenring met daaraan een zijketen bestaande uit drie koolstofatomen. Kaneelzuur is één van de kenmerkende tussenprodukten in de biosynthese van fenylpropanen. Deze verbindingen worden wijd verbreid aangetroffen, o.a. in groenten en fruit. Verdere omzetting van kaneelzuur leidt onder meer tot de vorming van coumarines (plantehormonen), lignine (komt voor in hout) en plantekleurstoffen zoals flavonen en anthocyanen.

### *20.5.1 De biosynthese van shikimaat, chorismaat en fenylpyruvaat*

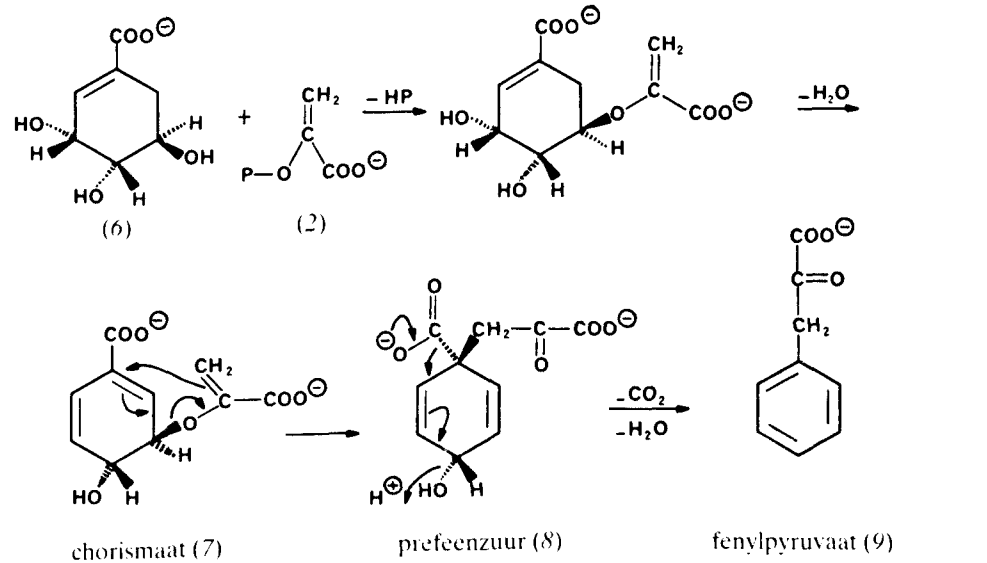
Shikiminezuur, chorisminezuur en fenylpyrodruivezuur komen tijdens de biosynthese voornamelijk voor als de gedissocieerde zuren shikimaat (*6*), chorismaat (*7*) en fenylpyruvaat (*9*). Deze verbindingen zijn de belangrijkste tussenprodukten in de biosynthese van aromaten via de shikimaatroute.

De uitgangsstoffen in deze biosyntheseroute zijn D-erythrosefosfaat (*1*) en

fosfo-enolpyruvaat (*2*), verbindingen die in het primaire metabolisme uit glucose worden gevormd.



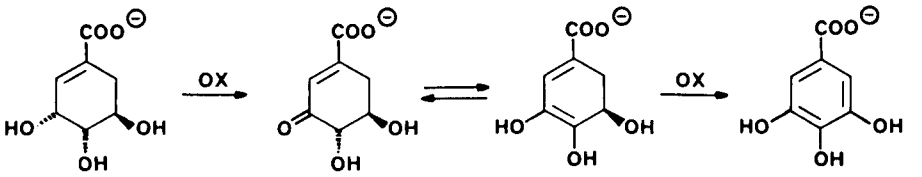

Onder invloed van een enzym treedt een aldol-type condensatie van (*1*) en (*2*) op tot 3-desoxy-D-arabinoheptulose-7-fosfaat (*3*). Eliminatie van de fosfaatgroep uit dit molecuul geeft opnieuw een enol (*4*) dat nu een intramoleculaire aldolcondensatie ondergaat tot 5-dehydrochinaat (*5*). Dehydratatie van deze verbinding, gevolgd door reductie van de carbonylgroep geeft daarna het shikimaat (*6*).



Voor de omzetting van shikimaat in fenylpropanen moet dit molecuul voorzien worden van een zijketen van drie koolstofatomen en tevens moet de koolstofring aromatisch worden. Hiertoe wordt shikimaat eerst omgezet in chorismaat (*7*) door koppeling aan een molecuul fosfoënolpyruvaat (*2*), gevolgd door dehydratie. In chorismaat treedt een omlegging op waarbij het prefeenzuur (*8*) gevormd wordt. Via een decarboxylatieve eliminatie wordt prefeenzuur omgezet in fenylpyruvaat (*9*).

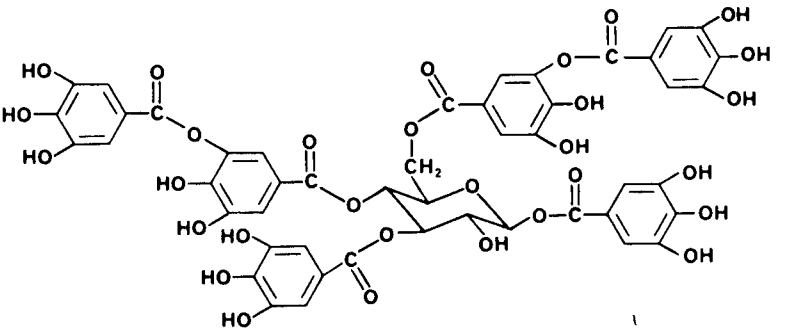
### *20.5.2 Natuurprodukten uit shikimaat*

Galluszuur is één van de veel voorkomende polyhydroxybenzoëzuren die uit shikimaat gevormd worden. De kortste biosyntheseroute verloopt via directe oxidatie van shikimaat.




shikimaat galluszuur (anion)

Galluszuur is een belangrijk bestanddeel van de tannines of looistoffen. Tannines zijn bijzonder complexe verbindingen, die onderverdeeld kunnen worden in hydrolyseerbare en niet-hydrolyseerbare tannines. De hydrolyseerbare tannines worden door zuur of door enzymen afgebroken tot relatief eenvoudige verbindingen, terwijl de niet-hydrolyseerbare tannines bij eenzelfde behandeling verder condenseren tot complexe onoplosbare polymeren. Eén van de hydrolyseerbare tannines is Turkse tannine, een glucosederivaat waarvan de hydroxylgroepen op de koolstofatomen 1, 3, 4 en 6 veresterd zijn met galluszuur of met oligomeren daarvan.



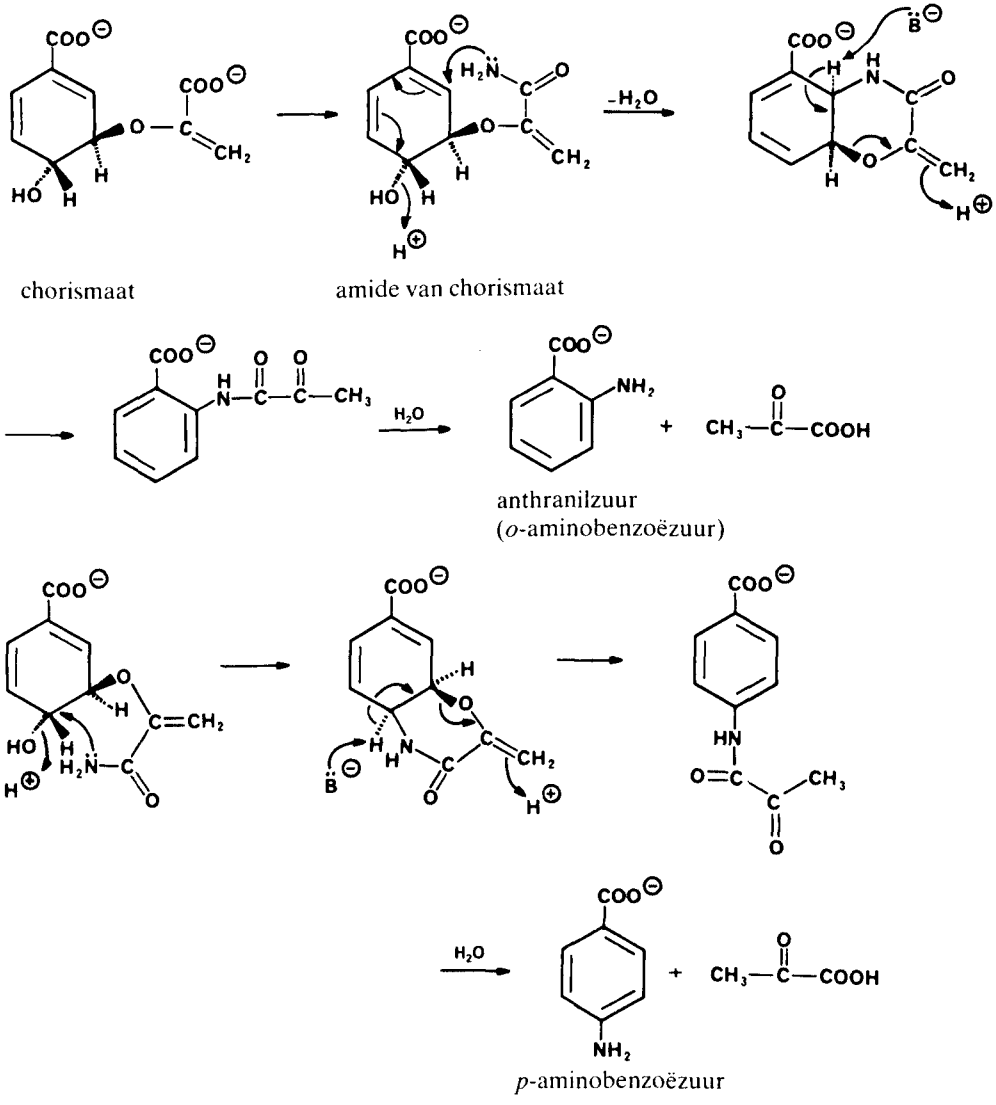

Turkse tannine

Tannines komen voor in diverse delen van planten. Ze kunnen geëxtraheerd worden uit fruit, bladeren, hout of uit plantegalbulten die ontstaan zijn door

aanval van insekten. In de praktijk worden tannines voornamelijk gewonnen uit sumakbladeren. Ze vinden toepassing in de leerlooierij, als beitsmiddel, in de inktfabricage en als stopmiddel in de farmacie.

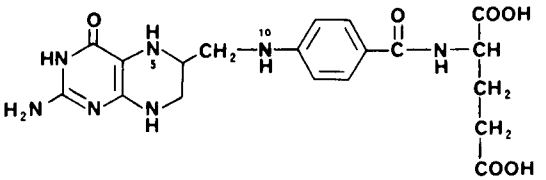
### *20.5.3 Natuurprodukten uit chorismaat*

De biosynthese van *ortho*- en *para*-hydroxybenzoëzuren en *ortho*- en *para*-aminobenzoëzuren verloopt via chorismaat, respectievelijk het amide van chorismaat. Het reactiepatroon is in onderstaand reactieschema weergegeven voor de vorming van de aminobenzoëzuren en verloopt via een intramoleculaire substitutie van de zijketen op een hydroxylgroep aan de ring.



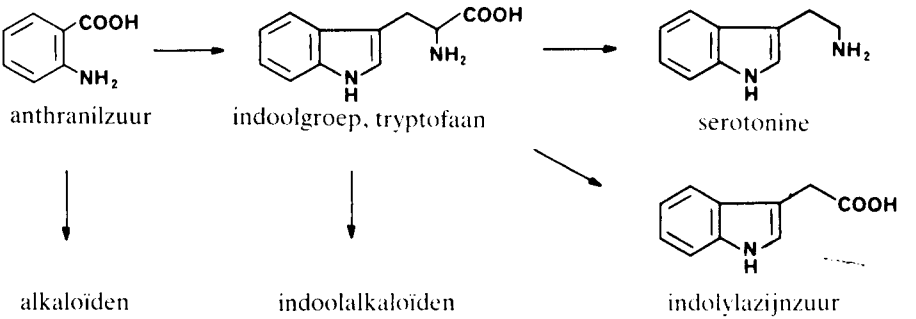
Wanneer chorismaat zelf deze reacties ondergaat dan worden op analoge wijze de *ortho*- en *para*-hydroxybenzoëzuren gevormd.

*para*-Aminobenzoëzuur maakt deel uit van het coënzym tetrahydrofoliumzuur. Dit coënzym functioneert in biosynthese processen als overdrager van een groep bestaande uit één koolstofatoom in de vorm van een methylgroep ($-CH_3$), een hydroxymethylgroep ($-CH_2OH$) of een formylgroep ($-CHO$) naar een nucleofiel centrum. De over te dragen groep is in tetrahydrofoliumzuur gebonden aan het N-5 of N-10 stikstofatoom of aan beide.




tetrahydrofoliumzuur

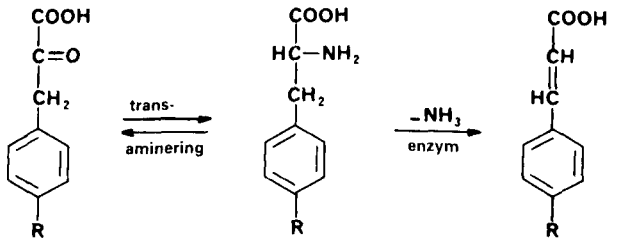
*ortho*-Aminobenzoëzuur (anthranilzuur) is een sleutelverbinding in de biosynthese van het aminozuur tryptofaan. Dit laatste aminozuur, en ook anthranilzuur zelf, fungeert als uitgangsstof voor de biosynthese van veel alkaloïden. Ook andere belangrijke biologische aminen zoals serotonine en het plantehormoon indolylazijnzuur worden gevormd uit tryptofaan.




### 20.5.4 *Natuurprodukten uit (4-hydroxy)-fenylpyruvaat – De fenylpropanen*

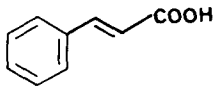
Fenylpyruvaat en 4-hydroxylfenylpyruvaat worden door transaminering omgezet in de aminozuren fenylalanine en tyrosine. Deze aromatische aminozuren komen wijd verbreid voor in de natuur en kunnen worden omgezet in vele andere verbindingen die eveneens het fenylpropaanskelet bevatten, zoals kaneelzuur en derivaten daarvan, cumarines en lignine. Daarnaast worden ook nog andere natuurprodukten zoals de plantekleurstoffen met een flavon- of anthocyaanskelet en vele alkaloïden uit deze aminozuren gevormd.

De eliminatie van ammoniak uit fenylalanine geeft kaneelzuur.

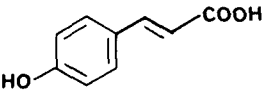



fenylpyrodruivezuur (R = H) — fenylalanine (R = H) — kaneelzuur (R = H)

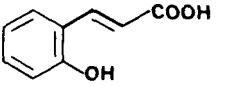
Het enzym dat deze eliminatie katalyseert is van bijzondere betekenis in hogere planten. Het speelt waarschijnlijk een rol in de verdeling van fenylalanine over de eiwitsynthese in het primaire metabolisme en de produktie van andere natuurstoffen via het secundaire metabolisme. Kaneelzuur wordt door enzymatische hydroxylering, soms gevolgd door methylering, omgezet in een aantal andere fenylpropaancarbonzuren die, vaak als glycoside, voorkomen in groenten en fruit.



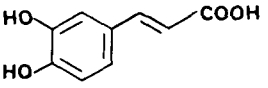

kaneelzuur



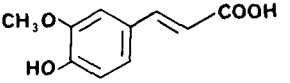

*para*-coumarinezuur



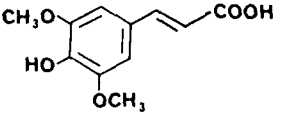

coumarinezuur




ferulinezuur

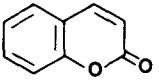



koffiezuur

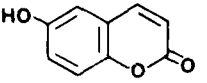



sinapinezuur

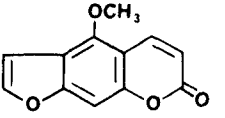
Typische metabolieten van kaneelzuur in hogere planten zijn de coumarines. Coumarine (cumarien), umbelliferon en bergapteen zijn voorbeelden van deze verbindingen.




coumarine (cumarien)




umbelliferon




bergapteen

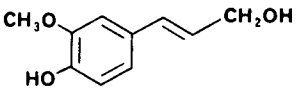
Coumarine komt als glucoside voor in verscheidene grassoorten. Tijdens het drogen van gras wordt door hydrolyse van het glucoside het vrije coumarine gevormd dat verantwoordelijk is voor de typerende geur van vers hooi.

Zoals de naam al aangeeft komt umbelliferon veel voor in de plantenfamilie van de schermbloemigen (Umbelliferae). De verbinding wordt onder meer

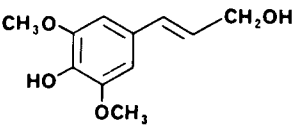
toegepast in middelen tegen zonnebrand. Bergapteen komt voor als ongewenste, voor sommigen allergisch werkende, verontreiniging in bergamotolie, een essentiële olie die gebruikt wordt in de geur- en smaakstoffenindustrie.

### *20.5.5 Lignine*

Lignine is een complex polymeer dat in grote hoeveelheden voorkomt in planten als bouwmateriaal. Samen met de cellulosevezels geeft het ligninepolymeer stevigheid aan planten en bomen. Lignine is opgebouwd uit monomeren met een fenylpropaankoolstofskelet. Deze monomeren bestaan vooral uit alcoholen die afgeleid zijn van de reeds eerder genoemde kaneelzuurderivaten. Enkele van de meest voorkomende zijn coniferol en sinapylalcohol.

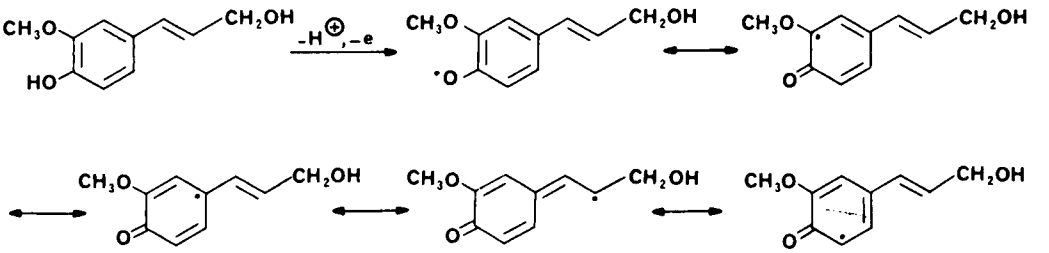



coniferol

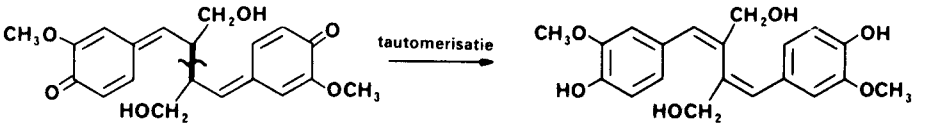



sinapylalcohol

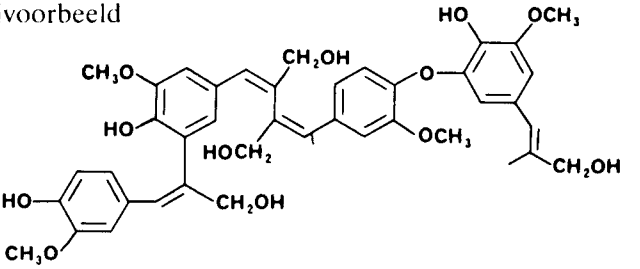
Oxidatieve radicaalkoppeling van deze fenolen geeft een sterk vertakt polymeer waarbij koppelingen kunnen voorkomen op alle plaatsen die in de mesomere structuren een radicaal karakter hebben.




dimerisatie geeft o.a.




verdere koppeling geeft bijvoorbeeld

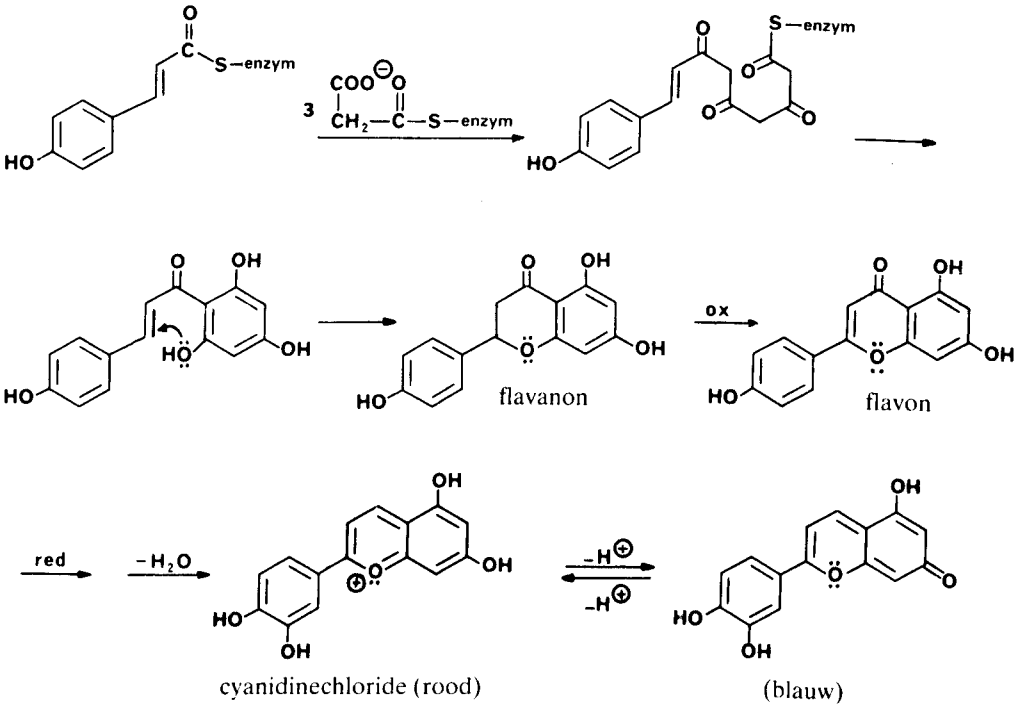


### *20.5.6 Flavonen*

Er zijn een aanzienlijk aantal natuurprodukten waarvan de biosynthese elementen bevat die een indeling in één van de grote klassen doorkruist. Voorbeelden hiervan zijn polyketiden waarbij een isopentenylgroep als terpenoïde structuurelement is ingevoerd. Ook bij verschillende alkaloïden zijn delen van het koolstofskelet van terpenoïde oorsprong (zie § 20.6.5).

Flavonen zijn verbindingen waarvan de biosynthese voor een deel verloopt via de fenylpropaanroute en voor een deel via omzettingen die karakteristiek zijn voor de biosynthese van polyketiden. Flavonen kunnen daarom ook opgevat worden als polyketiden waarvan de biosynthese is begonnen met kaneelzuur in plaats van met azijnzuur.

Condensatie van kaneelzuur of *para*-coumarinezuur, beide waarschijnlijk in de vorm van een thioëster, met drie malonyleenheden geeft een polyacetylfragment dat gemakkelijk kan cycliseren tot een fenol. De additie van de hydroxylgroep aan de geactiveerde dubbele binding, gevolgd door oxidatie geeft het karakteristieke flavonskelet.




Flavonen vormen een belangrijke groep natuurlijke, meestal gele, kleurstoffen, die voorkomen in varens en de hogere planten. Uit flavonen worden flaviliumzouten of anthocyanidinen gevormd door reductie van de carbonylgroep, gevolgd door dehydratatie. Een voorbeeld is cyanidinechloride, dat een donkerrode kleur heeft en voorkomt in rozen. In basisch milieu heeft de verbinding een blauwe kleur en komt als zodanig voor in korenbloemen. Meestal zijn

anthocyanidinen als aglycon gebonden aan een suikermolecuul; deze glycosiden worden anthocyanen genoemd. Anthocyanen zijn verantwoordelijk voor de rode, purper of blauwe kleur van vele bessen en de mooie herfsttinten van vele bladeren.

## 20.6 Alkaloïden

De alkaloïden vormen binnen de secundaire metabolieten de groep met de grootste verscheidenheid in structuur en fysiologische eigenschappen. De belangrijkste natuurlijke bronnen van de alkaloïden zijn de hogere planten maar ze worden ook in insekten, micro-organismen en lagere planten aangetroffen.

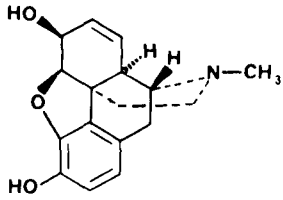
Er is geen eenduidige definitie te geven voor een alkaloïde. Vroeger rekende men die verbindingen tot de alkaloïden die met zuur extraheerbaar waren en een basisch stikstofatoom bevatten. Eenvoudige aminen werden daarbij echter niet tot de alkaloïden gerekend. Een tegenwoordig veel gebruikt classificatiesysteem deelt de alkaloïden in drie soorten in, namelijk de echte alkaloïden, de protoalkaloïden en de pseudoalkaloïden.

De *echte alkaloïden* bevatten een stikstofatoom in een heterocyclische ring. De biosynthese gaat uit van een aminozuur. De verbindingen zijn vaak giftig, hetgeen blijkt uit bekende voorbeelden uit deze categorie natuurprodukten als morfine, nicotine en cocaïne. Andere voorbeelden van echte alkaloïden zijn reserpine, een middel tegen hoge bloeddruk, en kinine dat wordt toegepast tegen malaria. Binnen deze klasse wordt meestal een nadere typeaanduiding gebruikt die gebaseerd is op het soort heterocyclische ring dat in de structuur voorkomt. Op deze wijze ontstaat een onderverdeling in pyrrool-, pyrrolidine-, imidazool-, pyridine-, piperidine-, chinoline-, isochinoline- en indoolalkaloïden.

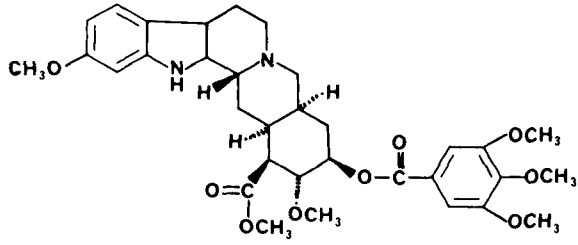
De *protoalkaloïden* zijn relatief eenvoudige aminoverbindingen waarbij het stikstofatoom niet in een heterocyclische ring zit. De biosynthese gaat ook hier uit van een aminozuur. Deze groep verbindingen wordt soms ook aangeduid met de term 'biologische aminen'. Voorbeelden van dit type aminen zijn mescaline, adrenaline en tryptamine.

Bij de *pseudoalkaloïden* gaat de biosynthese niet uit van een aminozuur. Twee belangrijke groepen pseudoalkaloïden zijn de steroïdalkaloïden waartoe solanidine behoort en de purinealkaloïden waarvan caffeïne deel uitmaakt.

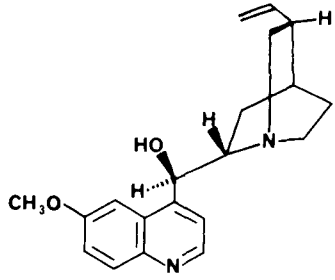
Soms komt een bepaald type alkaloïde uitsluitend voor in één plantenfamilie en dit gegeven kan van belang zijn voor de plantentaxonomie. Meestal komt een alkaloïde niet in de gehele plant voor maar is in zeer bepaalde delen van de plant gelokaliseerd. Voorbeelden hiervan zijn morfine, dat alleen voorkomt in de melk van de *Papaver somniferum*, kinine, dat alleen in de bast van de *Cinchona ledgeriana* aanwezig is en reserpine, dat alleen voorkomt in de wortels van de *Rauvolfia serpentina*. De vindplaats van een alkaloïde en het deel van de plant waar de biosynthese zich afspeelt behoeft echter niet dezelfde te zijn. De biosynthese van nicotine vindt bijvoorbeeld plaats in de wortels van de tabaksplant, waarna transport naar de bladeren optreedt.



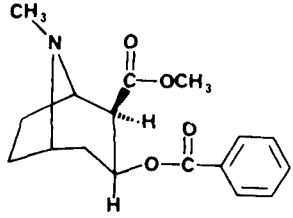
morfine



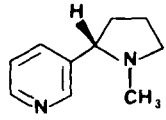
reserpine



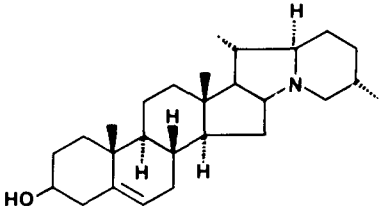
kinine



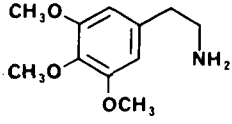
cocaïne



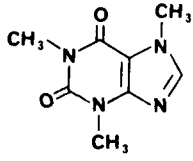
nicotine



solanidine



mescaline

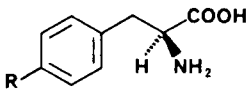


caffeïne

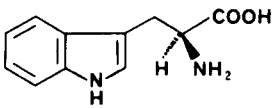
Bij de isolatie van alkaloïden uit plantaardig materiaal wordt dankbaar gebruik gemaakt van het basische karakter van deze verbindingen. Het plantenmateriaal wordt meestal eerst geëxtraheerd met petroleum-ether met het doel apolaire natuurprodukten zoals vetten, wassen en apolaire terpenen te verwijderen. Daarna volgt een extractie met methanol of met 96% (v/v) ethanol waarin de meeste alkaloïden en de meer polaire andere natuurprodukten oplossen. Indampen van deze alcoholische oplossing geeft een alkaloïdbevattende stroop die geschud wordt met een niet mengbaar mengsel van ethylacetaat en verdund zuur. De zure en polaire natuurprodukten (polyfenolen, polaire terpenen en fenylpropanen) lossen op in de ethylacetaat. De alkaloïden worden door het zuur geprotoneerd en lossen daardoor als zouten op in de waterfase. Nadat de waterfase is afgescheiden wordt deze basisch gemaakt waardoor de alkaloïden weer vrijgemaakt worden uit hun zouten. Uitschudden van de basische oplossing met ethylacetaat geeft dan na afdampen van de ethylacetaat de vrije alkaloïden, die met behulp van chromatografische methoden verder gescheiden kunnen worden.

### *20.6.1 De biosynthese van alkaloïden*

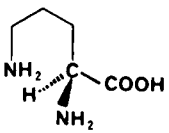
De alkaloïden met hun zeer uiteenlopende structuren worden in de natuur gesynthetiseerd vanuit een verrassend beperkt aantal uitgangsstoffen. Slechts een zevental aminozuren, aangevuld met enkele koolstoffragmenten van terpenoïde of polyketide oorsprong, zijn de voornaamste bouwstenen voor de biosynthese. Het merendeel van de alkaloïden wordt gevormd vanuit de aminozuren fenylalanine, tyrosine en tryptofaan. Daarnaast worden ornithine, lysine, histidine en anthranilzuur in geringe mate aangetroffen als uitgangsstof voor de biosynthese.



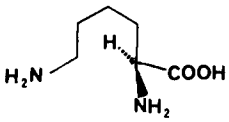

R = H : fenylalanine
R = OH : tyrosine



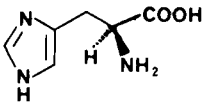

tryptofaan



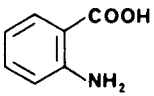

ornithine




lysine

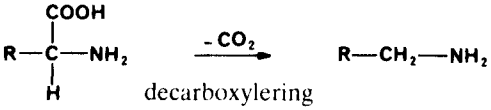


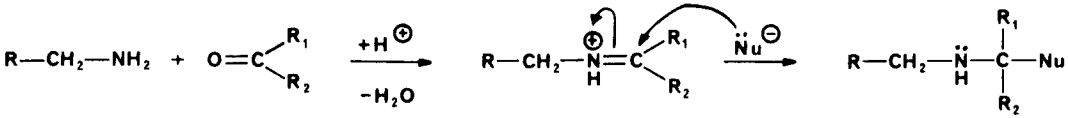

histidine




anthranilzuur

Zeer karakteristieke omzettingen tijdens de biosynthese van alkaloïden zijn de *decarboxylering van een aminozuur* tot een amine en een *Mannichtype-reactie* van een amine met een carbonylverbinding en een nucleofiel.



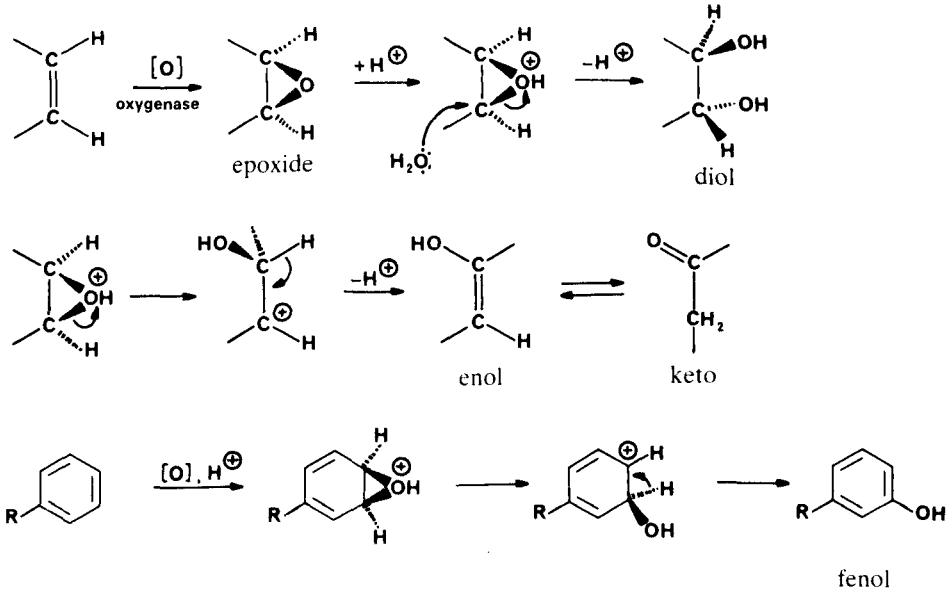

Mannichtype-condensatie

De decarboxylering van $\alpha$-aminozuren met behulp van het coënzym pyridoxaalfosfaat is reeds in § 15.6 behandeld. Een voorbeeld van een Mannich-typereactie wordt behandeld bij de biosynthese van de alkaloïden die gevormd worden uit fenylalanine (§ 20.6.2). Samen met reeds eerder genoemde omzettingen zoals oxidatieve koppeling van fenolen, methylering, additie, eliminatie, oxidatie en reductie, kunnen uiteindelijk zeer gevarieerde en ingewikkelde structuren van alkaloïden worden gevormd.

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de alkylering, de oxidatie en

de oxidatieve koppeling van fenolen kan verwezen worden naar de behandeling van deze onderwerpen bij de polyketiden in § 20.4.1.

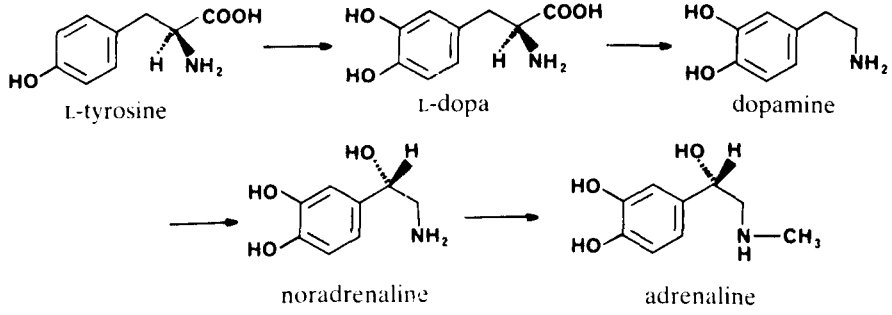
Veel structuurvariaties in alkaloïden ontstaan door oxidatie van geïsoleerde of geconjugeerde dubbele bindingen met behulp van een oxigenase-enzym. Hierbij worden in eerste instantie epoxiden gevormd die kunnen omleggen naar een enol (fenol) of kunnen hydrolyseren tot een diol.




## 20.6.2 *Alkaloïden uit fenylalanine en tyrosine*

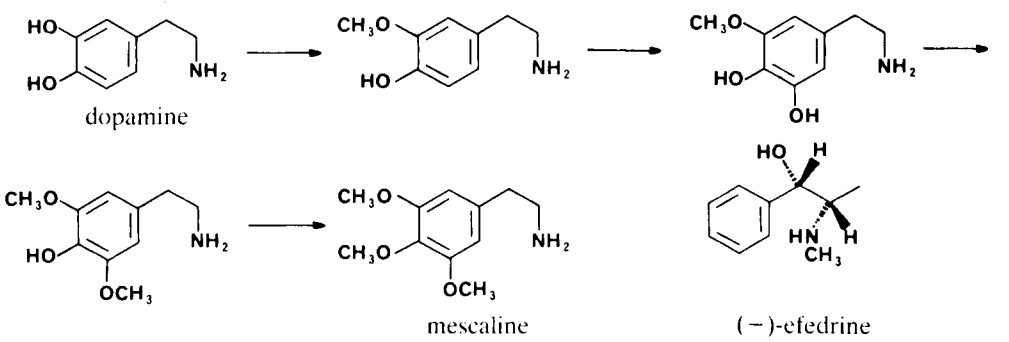
De alkaloïden afgeleid van fenylalanine of tyrosine kunnen onderling grote verschillen in structuur vertonen. Dit blijkt onder meer uit het feit dat eenvoudige protoalkaloïden, zoals dopamine, noradrenaline, adrenaline, mescaline en efedrine, tot deze groep behoren, maar ook de meer ingewikkelde benzylisochinolines en de daarvan afgeleide alkaloïden zoals morfine.

De biosynthese van dopamine, noradrenaline en adrenaline in zoogdieren verloopt via hydroxylering en decarboxylering van tyrosine.



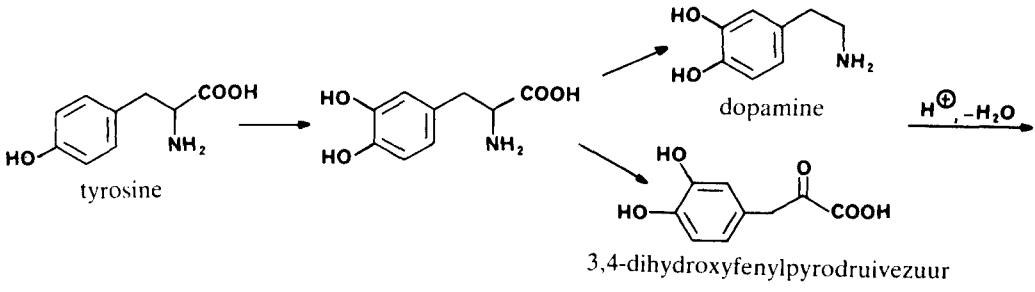
Noradrenaline en adrenaline zijn belangrijke hormonen die geproduceerd worden door het bijniermerg. Deze hormonen spelen een rol in de integratie van het suiker- en vetmetabolisme. Ze reageren op een lage glucoseconcentratie in het bloed en stimuleren de mobilisatie van glycogeen en triglyceriden (vetten). De adrenalineconcentratie in het bloed wordt verhoogd zodra er bijzondere eisen aan het lichaam worden gesteld zoals bij dreigend gevaar of bij een grote lichamelijke inspanning. De voornaamste effecten van een verhoogde adrenalineconcentratie zijn versnelling van de hartslag, stijging van de bloeddruk, verwijding van de luchtpijp en de bronchi en afgifte van glycogeen als brandstof voor de spieren.

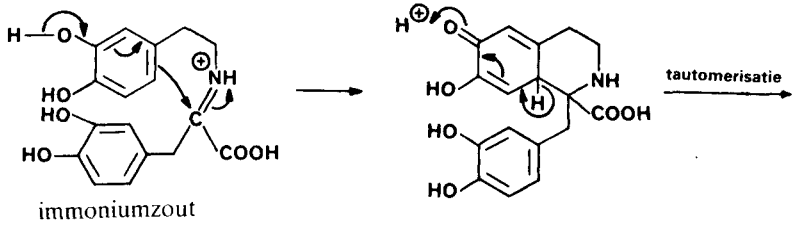
Een van de oudste halucinogene middelen uit Mexico en het zuiden van de Verenigde Staten is peyote. Het wordt gewonnen uit een aldaar voorkomende cactussoort door gedroogde schijven van de plant te extraheren met warm water of door op de schijven van de plant te kauwen. De verbinding die de halucinogene activiteit van peyote veroorzaakt is mescaline. In de biosynthese van mescaline is dopamine als intermediair aangetoond en tevens is aangetoond dat de volgorde van de methylering- en hydroxyleringsreacties verloopt zoals is aangegeven in het onderstaande schema.

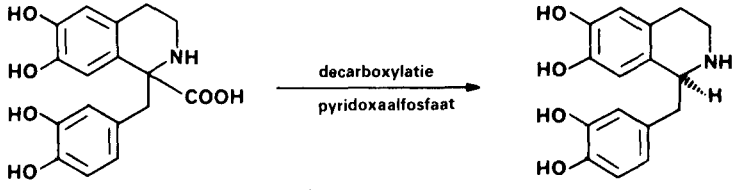



Een eveneens al zeer lang bekend alkaloïde is efedrine, dat reeds 5000 jaar geleden in China gebruikt werd. Efedrine heeft een activiteit die veel overeenkomst vertoont met die van adrenaline. De stof wordt onder andere toegepast bij de behandeling van astma en hooikoorts en is een bestanddeel van een aantal middelen tegen verkoudheid.

De *benzylisochinolines* vormen een uitgebreide groep alkaloïden die gevormd worden uit twee moleculen fenylalanine of tyrosine. Een sleutelverbinding in de biosynthese is reticuline. Met behulp van isotoopgemerkte verbindingen is vastgesteld dat dopamine en 3,4-dihydroxyfenylpyrodruivezuur tussenprodukten zijn in de biosynthese van reticuline. Deze twee verbindingen reageren met elkaar in een Mannich-type reactie. Door een zuur gekatalyseerde condensatiereactie van de aminogroep met de ketogroep wordt een molecuul water afgesplitst en ontstaat een reactief immonium zout als intermediair. Het koolstofatoom van dit zout is zeer gevoelig voor aanval van nucleofielen. In het onderhavige geval wordt een nucleofiel koolstofatoom gegenereerd door deprotonering van de fenolische hydroxylgroep op de parapositie ten op-

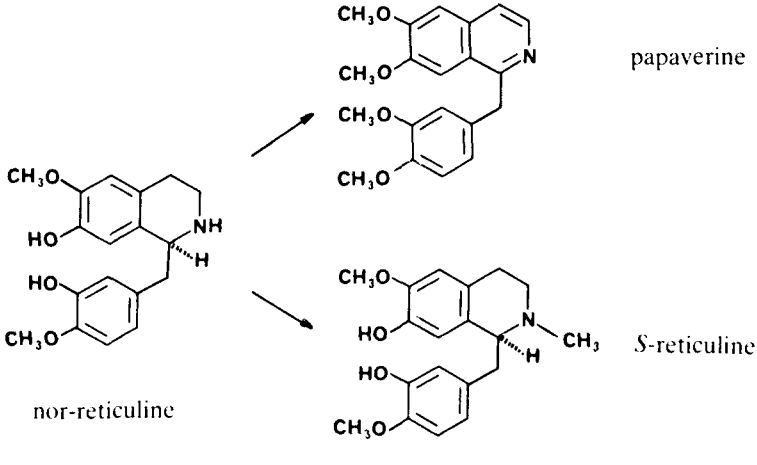


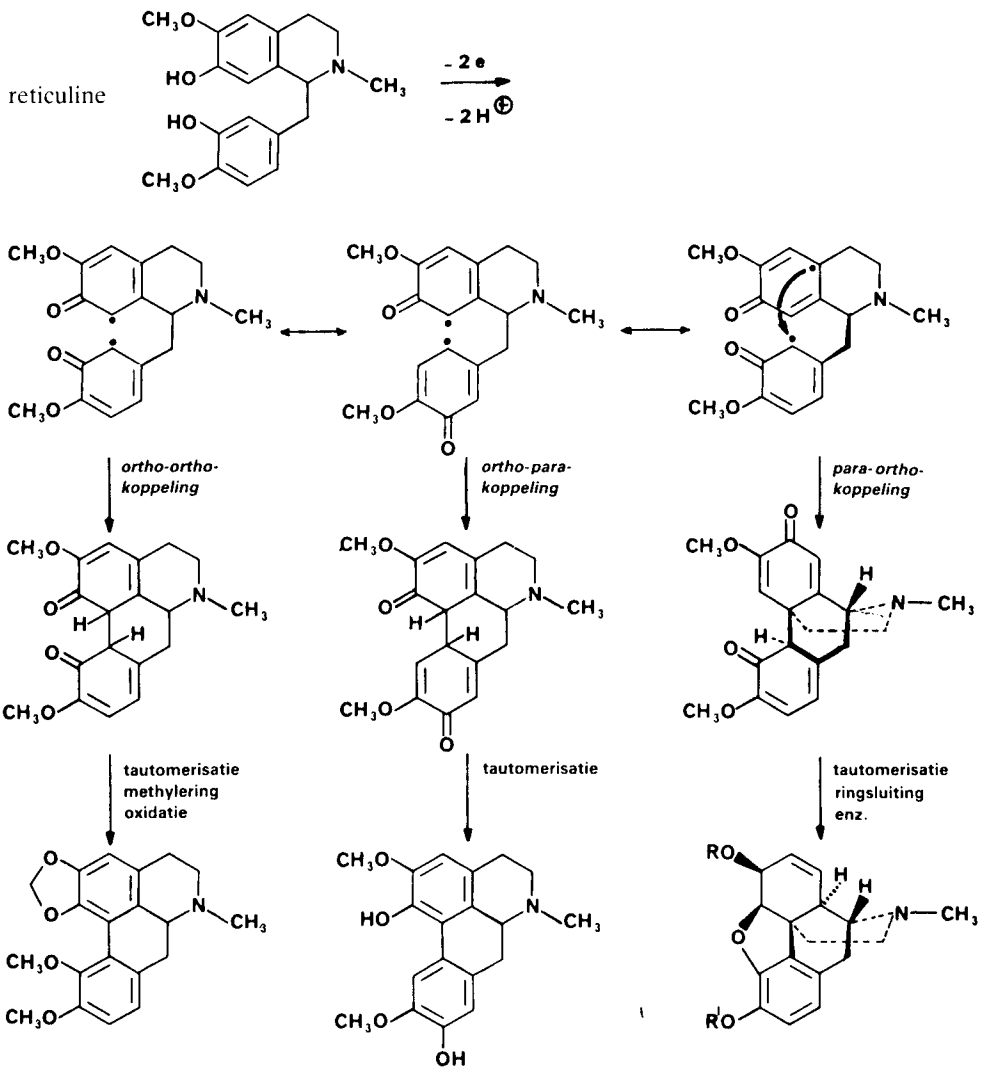

norlaudanosine,
een tetrahydrobenzylisochinoline

zichte van dit koolstofatoom. Na de ringsluiting wordt de aromaticiteit in de ring hersteld door tautomerisatie. Het produkt wordt daarna enzymatisch gedecarboxyleerd met behulp van pyridoxaalfosfaat als coënzym. Het daarbij gevormde nor-laudanosine wordt eerst gedeeltelijk gemethyleerd tot nor-reticuline en daarna tot reticuline.



Aromatisering van de stikstofbevattende ring in nor-reticuline gevolgd door volledige methylering van de hydroxylgroepen geeft papaverine. Dit alkaloïde wordt toegepast als spierontspannend middel; het werkt met name op de gladde spierwand van het maag-darmkanaal, de galwegen en de bloedvaten. Het werkt bovendien pijnverlichtend bij angina pectoris.

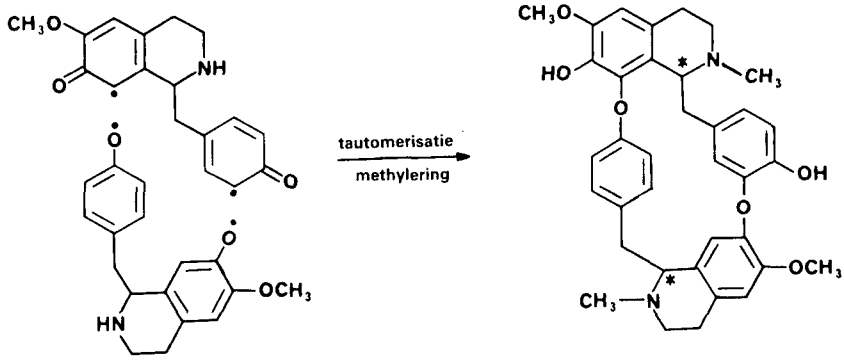
Oxidatieve koppeling van fenolen is een reactie die in de biosynthese van de benzylisochinoline-alkaloïden veelvuldig optreedt. Door oxidatie van de fenolische hydroxylgroep kan op de *ortho*- en *para*-plaatsen in de ring radicaalkarakter ontstaan, waardoor *ortho-ortho*-, *ortho-para*- of *para-ortho*-koppelingen kunnen optreden. Voor reticuline geeft dit onder andere de in het volgende schema weergegeven produkten.



Het karakteristieke substitutiepatroon van de aromatische ringen in bulbocarpine en isoboldine kan verklaard worden door respectievelijk een *ortho-ortho*- en een *ortho-para*-koppeling van geoxideerd reticuline aan te nemen. Met behulp van isotoop-gemerkte reticuline werd aangetoond dat dit molecuul inderdaad een intermediair is in de biosynthese van deze aporfine-alkaloïden. Eveneens werd op deze manier aangetoond dat er ook nog andere routes gevolgd kunnen worden bij de biosynthese van aporfine-alkaloïden.

De *para-ortho*-koppeling van geoxideerd reticuline geeft het morfinaanskelet. De bovenste ring in dit skelet kan niet meer aromatiseren tengevolge van de dubbel gesubstitueerde *para*-plaats. Reductie van de carbonylgroep in deze ring, gevolgd door ringsluiting en een aantal verdere omzettingen geeft uiteindelijk morfine en codeïne. Het van morfine afgeleide heroïne is geen natuurprodukt maar kan door chemische acylering van morfine verkregen worden.

Oxidatieve koppeling van fenolen kan ook *inter*-moleculair plaatsvinden waarbij een dimerisatie optreedt onder vorming van bis-benzylisochinolines. Voorbeelden van deze verbindingen worden o.a. aangetroffen in curare. De meest actieve verbinding in dit door de Amazone-indianen gebruikte pijlgif is tubocurarine.



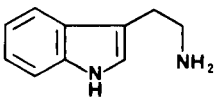

chondodendrine (*S*,*S*-configuratie)
curine (*R*,*R*-configuratie)
*N*,*N'*-dimethylammonium zout = tubocurarine (*R*,*S*-configuratie)

### *20.6.3 Alkaloïden uit tryptofaan – Indoolalkaloïden*

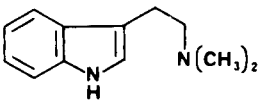
De alkaloïden waarvan de biosynthese uitgaat van tryptofaan worden *indoolalkaloïden* genoemd, naar het heterocyclische ringsysteem dat in deze verbindingen voorkomt. Evenals bij de alkaloïden die afgeleid zijn van fenylalanine en tyrosine wordt ook binnen deze groep alkaloïden een grote verscheidenheid aan structuren aangetroffen. Naast de van tryptofaan afkomstige indoolring bevatten de meer gecompliceerde indoolalkaloïden vaak structuurelementen die afkomstig zijn van terpenen.

Van de eenvoudige aminoverbindingen die afgeleid zijn van tryptofaan noe-

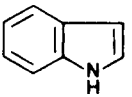
men we hier tryptamine, indool, gramine, psilocine en bufotenine. Deze verbindingen komen wijd verspreid voor in hogere planten; sommige hebben een hallucinogene activiteit die vergelijkbaar is met die van mescaline. Bufotenine is het actieve bestanddeel in een oud Haïtiaans hallucinerend middel en komt voor in sommige paddestoelen en in de huidafscheiding van de pad.



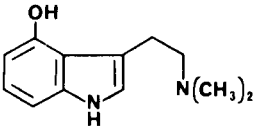
tryptamine



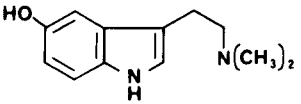
gramine



indool

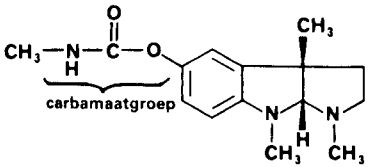


psilocine

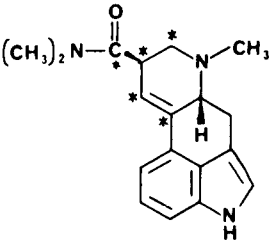


bufotenine

Fysostigmine is een indoolalkaloïde met een cholinesterase-remmende activiteit. De ontdekking van deze eigenschap heeft geleid tot de ontwikkeling van de carbamaat-insekticiden (zie § 13.9).



fysostigmine

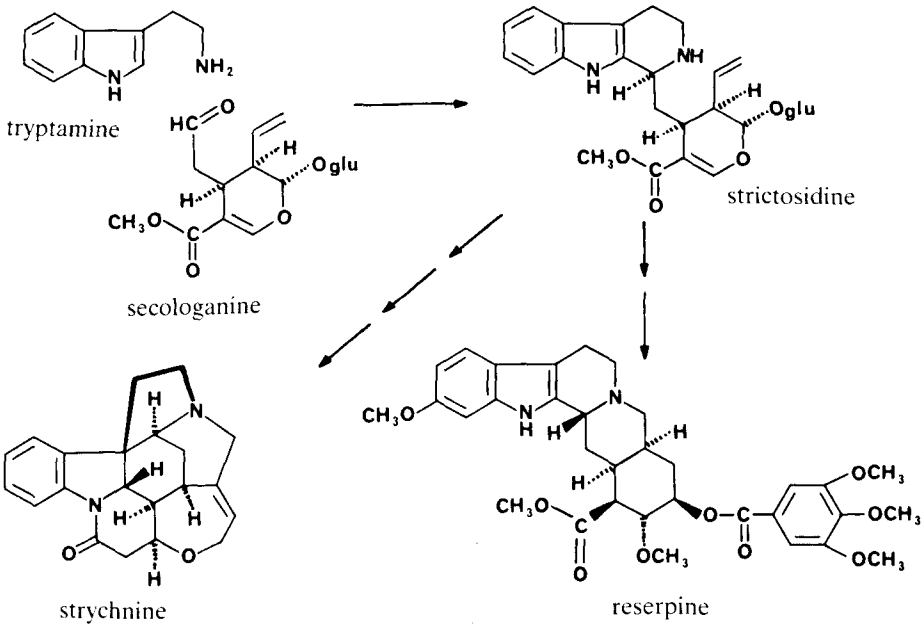


LSD
lyserginezuurdimethylamide

Verschillende indoolalkaloïden hebben uitgesproken fysiologische eigenschappen. Een oud voorbeeld vormt de groep van de ergotalkaloïden. Deze verbindingen worden o.a. geproduceerd door een op graan levende schimmel en gedurende de middeleeuwen hebben de ergotalkaloïden vele slachtoffers veroorzaakt tengevolge van consumptie van brood dat gebakken was van besmet graan. Ergotalkaloïden hebben een sterk vaatvernauwende werking waardoor soms zelfs hele ledematen afstierven. Daarnaast hebben de ergotalkaloïden een sterk hallucinerende werking.

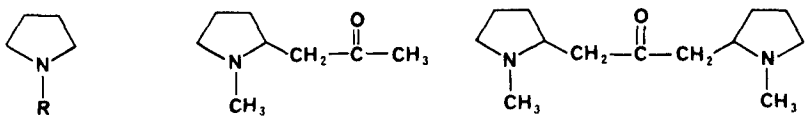
Een van de bekendste alkaloïden die tot deze familie behoort is LSD, een sterk hallucinogeen middel dat een tijdlang als illegale drug werd verhandeld. LSD, het dimethylamide van lyserginezuur, komt niet in de natuur voor. Andere amiden van lyserginezuur komen ruim verspreid in de natuur voor en ze zijn vaak van groot belang voor de farmaceutische industrie. In de ergotalkaloïden is een deel van het koolstofskelet afkomstig van isopentenylpyrofosfaat (zie de gemerkte C*-atomen in de formule van LSD).

In de meer gecompliceerde indoolalkaloïden is een groter deel van het koolstofskelet afkomstig van terpenen. Onderzoek met isotoopgemerkte verbindingen heeft aangetoond dat het monoterpeen secologanine in deze alkaloïden wordt ingebouwd. Voorbeelden van dit type indoolalkaloïden zijn het reeds eerder genoemde reserpine en het zeer giftige strychnine.




### 20.6.4 *Alkaloïden uit ornithine en lysine*

De alkaloïden die afgeleid zijn van ornithine staan bekend als de pyrrolidine-alkaloïden. Pyrrolidine zelf is de eenvoudigste vertegenwoordiger van deze groep; samen met het *N*-methylderivaat komt het o.a. voor in tabak. Andere eenvoudige vertegenwoordigers van deze groep zijn hygrine en cuscohygrine

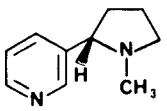


R = H: pyrrolidine
R = $CH_3$: *N*-methylpyrrolidine

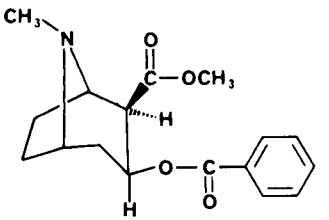
hygrine

cuscohygrine

die beide voorkomen in de cocaplant. Bekende en beruchte pyrrolidine-alkaloïden zijn nicotine en de tropaanalkaloïden zoals cocaïne.

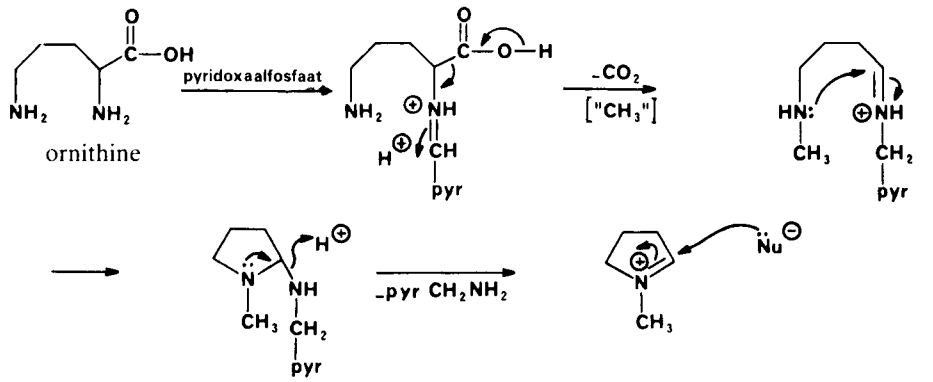



nicotine




cocaïne

De biosynthese van pyrrolidinealkaloïden is uitvoerig bestudeerd en het volgende reactieverloop wordt momenteel als het meest waarschijnlijke aangenomen.

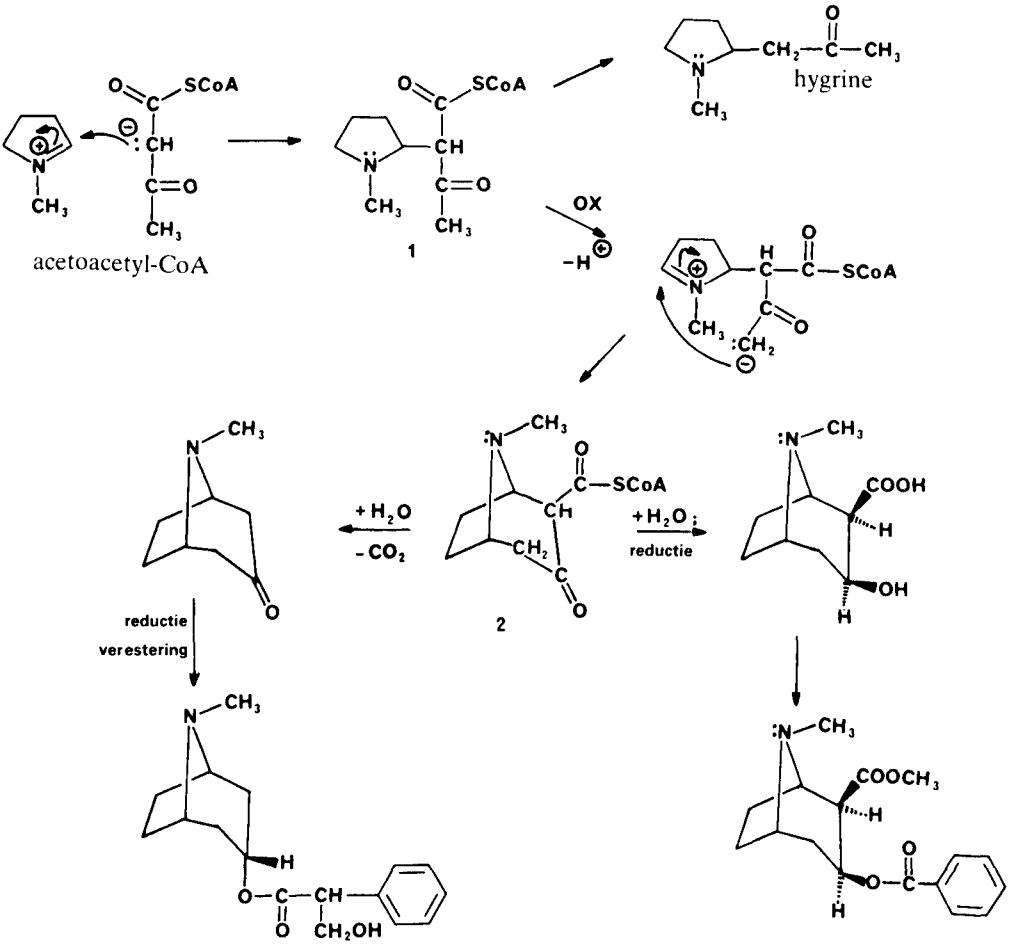



*N*-methylpyrrolidiniumion

Ornithine wordt gedecarboxyleerd door een enzym dat pyridoxaalfosfaat (pyr) als coënzym gebruikt (zie § 15.6). De eindstandige aminogroep wordt daarna gemethyleerd en ringsluiting treedt op door aanval van het vrije elektronenpaar van de secundaire aminogroep op de Schiff-base. Afsplitsing van het pyridoxaalamine geeft daarna een N-methylpyrrolidiniumion als intermediair waarop gemakkelijk een nucleofiel kan aanvallen.

In de biosynthese van hygrine en de tropaan-alkaloïden treedt het anion van acetoacetylcoënzym A op als nucleofiel. Hydrolyse van de thioëster, gevolgd door decarboxylering van het $\beta$-ketocarbonzuur geeft dan hygrine. Oxidatie van het gekoppelde produkt *1* tot een nieuw immoniumzout, gevolgd door een intramoleculaire nucleofiele aanval van het enolaatanion geeft een verbinding *2* met het tropaanskelet. Verdere modificatie van de thioëster en de carbonylfunctie geeft ondermeer de tropaanalkaloïden cocaïne en atropine.

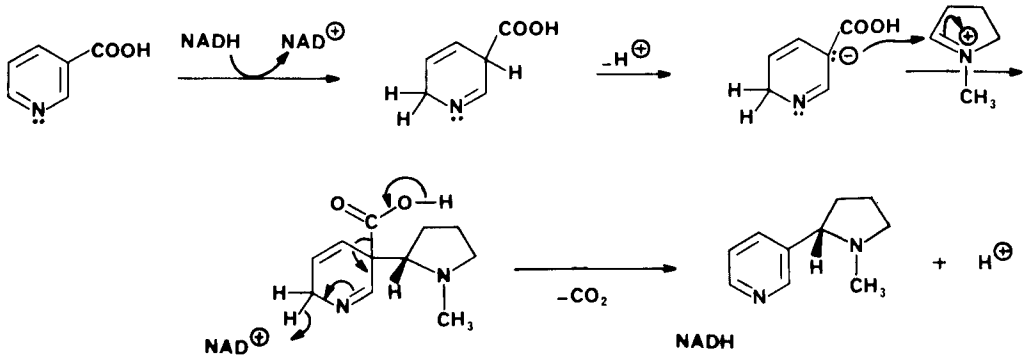
Atropine wordt onder andere gebruikt in de oogheelkunde; het heeft een pupil-verwijdende werking hetgeen oogonderzoek gemakkelijker maakt. Een plantenextract van de *Atropa belladonna* (bella donna = mooie vrouw) werd eveneens gebruikt voor de pupilverwijding. Atropine beïnvloedt ook het hart-




ritme en het vermindert de afscheiding van de slijmvliezen in de ademhalingsorganen. Cocaïne is een bekende drug. Het is een krachtige stimulator van het centrale zenuwstelsel en het heeft een werking die vergelijkbaar is met die van efedrine.

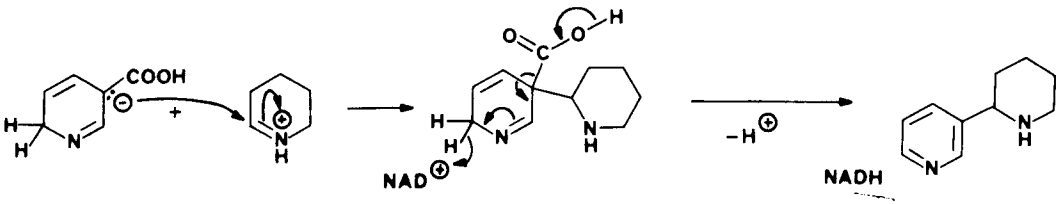
Een berucht en giftig alkaloïde is nicotine. Een dosis van 50-60 mg is waarschijnlijk dodelijk voor de mens. Eén doorsnee sigaret bevat 10-15 mg nicotine maar hiervan wordt bij het roken gelukkig voor de roker maar een fractie opgenomen. Nicotine heeft een sterk vaatvernauwend effect op het bloedvatenstelsel rond het hart en het relatief hoge percentage sterfgevallen tengevolge van een hartkwaal onder rokers schijnt hiermee duidelijk in verband te staan. Een carcinogeen effect van nicotine is niet duidelijk aangetoond. Andere produkten lijken in dit opzicht meer schade aan te richten. Het vermoeden bestaat dat o.a. het sterk carcinogene *N*-nitroso*nor*nicotine dat uit nicotine gevormd kan worden een veel groter gevaar vormt.

De biosynthese van nicotine verloopt via een koppeling van nicotinezuur met het *N*-methylpyrrolidiniumkation. Het nicotinezuur wordt hiertoe eerst gereduceerd tot 3,6-dihydronicotinezuur. Dit maakt namelijk de vorming van een door mesomerie gestabiliseerd anion op de 3-plaats mogelijk. Dit anion kan in een volgende stap als nucleofiel optreden. Tevens worden op deze manier de goede omstandigheden geschapen voor een oxidatieve decarboxylering nadat de koppeling tot stand is gekomen.




nicotine

Eenzelfde reactieverloop, maar dan met het uit lysine afkomstige piperidiniumion, geeft het eveneens in tabak voorkomende alkaloïd anabasine.



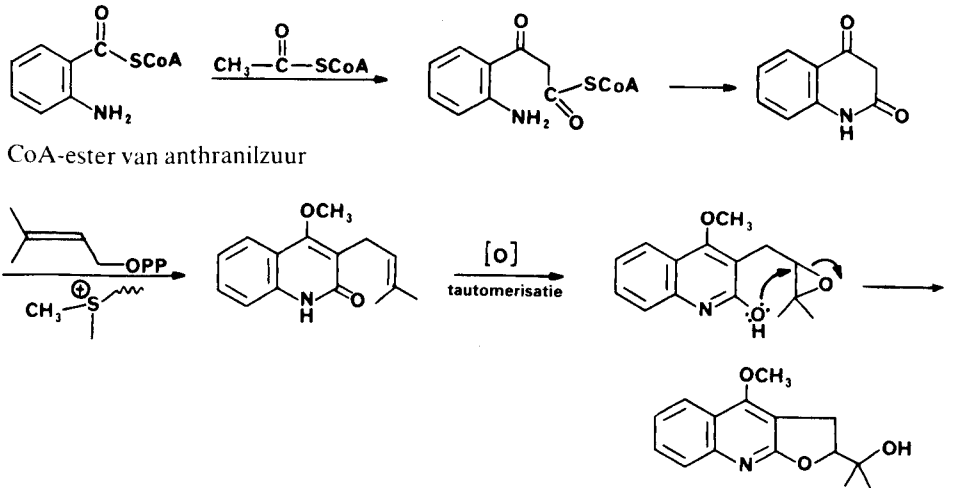

anabasine

*20.6.5 Alkaloïden van gemengde oorsprong*

Reeds eerder is aangegeven dat aminozuren niet de enige koolstofbron hoeven te zijn voor de biosynthese van alkaloïden. Het is ook mogelijk dat delen van het molecuul afkomstig zijn van polyketiden, van shikiminezuur of van terpenen.

Dit is bijvoorbeeld het geval bij alkaloïden waarvan de biosynthese verloopt via anthranilzuur. Deze alkaloïden hebben als uitgangsstof geen α-aminozuur zoals dat voorkomt in eiwitten. De biosynthese van anthranilzuur zelf verloopt via shikiminezuur (zie § 20.5.3) en ook het verdere verloop van de biosynthese van deze groep alkaloïden kent verschillende reacties die karakteristiek zijn voor de biosynthese van shikimaten en polyketiden. Een goed voorbeeld is de biosynthese van platydesmine.

Anthranilzuur wordt waarschijnlijk eerst omgezet in een thioëster waarna deze groep condenseert met een molecuul acetylcoënzym A op eenzelfde wijze

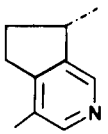



CoA-ester van anthranilzuur

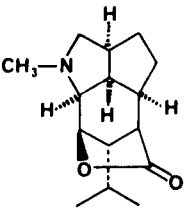
platydesmine

als in de biosynthese van polyketiden. De stikstofbevattende ring wordt daarna gevormd door een aanval van de nucleofiele aminogroep op de thioësterfunctie. Methylering en isopentenylering, gevolgd door epoxidatie en cyclisatie tot de zuurstofbevattende ring, geeft daarna het platydesmine.

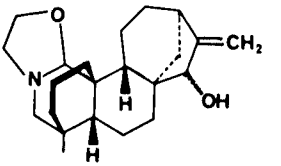
Er zijn een vrij groot aantal alkaloïden bekend waarvan het koolstofskelet bijna geheel van terpenoïde oorsprong is. Door de inbouw van een stikstofatoom tijdens de biosynthese krijgt de verbinding een basisch karakter en wordt daardoor toch tot de groep van de alkaloïden gerekend. Inbouw van een stikstofatoom komt voor bij verschillende monoterpenen, sesquiterpenen, diterpenen en steroïden. Actinidine, dendrobine, veatchine en tomatidine zijn voorbeelden van dit type alkaloïden.



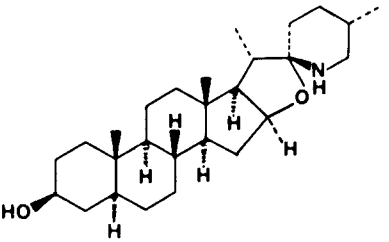
actinidine,
een monoterpeen-alkaloïde



dendrobine,
een sesquiterpeen-alkaloïde



veatchine,
een diterpeen-alkaloïde



tomatidine, een steroïd-alkaloïde

# Register


abiëtaanzuur 421
abscissinezuur 415
  biosynthese 420
absolute configuratie 93
acetalen 166
acetoacetyl-CoA 417
acetylcholine 145, 262
acetyl-CoA 240, 429
acetyleen
  binding in 14
acetylfosfaat 272
*cis*-aconitaat 240
acridine 410
actinidine 459
activeringsenergie 70
acylazide 317
acylering van
  alcoholen 248
  aminen 248
  aminozuren 305
  benzeen 351
  fenol 368
  suikers 212
additie-eliminatie-mechanisme 245
additiepolymeren 80
  toepassingen 84
adenine 390
adenosine 391
adenosinetrifosfaat
  zie ATP
adenosylmethionine
  biosynthese 271
  methylering met 433
adrenaline 143
  biosynthese 449
aflatoxine 430
aglycon 208
ajugarin I 421
alanine 297
alcoholen 118-140
  acylering 248
  additie aan aldehyden en ketonen 160
  basische eigenschappen 124
  biologische oxidatie 135
  dehydratatie 131, 132
  fysische eigenschappen 120
  nomenclatuur 118
  nucleofiele eigenschappen 125
  omlegging in 130, 133
  oxidatie 134
  reactie met halogeenalkanen 126
  reactie met epoxiden 126
  reactie met thionylchloride 131
  reactie met $PBr_3$ 131
  substitutie van de OH-groep 129
  synthese 122, 138, 139, 162
  zure eigenschappen 123
aldehyden 153-181
  zie ook carbonylverbindingen
  acetaalvorming 166
  additie van alcoholen 160
  additie van aminen 167
  additie van ammoniak 167
  additie van HCN 160
  additie van organometaalverbindingen 162
  additie van water 159
  aldolcondensatie 172
  in biologische reacties 175
  Cannizzaro-reactie 173
  disproportionering 173
  enolisatie 169
  fysische eigenschappen 155
  nomenclatuur 154
  oxidatie 174
aldohexose 193
aldolase 177, 328
aldolcondensatie 171
aldolsplitsing 177
D-aldosen 196
aldosteron 426
aldotriose 193
Aldrin 72
allenen 67
  chiraliteit in 89
allosterische effecten 338
allylkation 29, 69

mesomerie 29
allylplaats 65
allylradicaal 65
mesomerie 29
alkaloïden 144, 438, 446-459
biosynthese 448
isolatie 447
alkanen 32-45
biologische eigenschappen 43
bouw 34
bromering 42
chlorering 38
fysische eigenschappen 36
nomenclatuur 32
oxidatie 42
Van der Waals-krachten 36
alkenen 46-66
additie van halogenen 58
additie van water 56
additie van zuren 53
additie van zwavelzuur 56
dimerisatie 57
elektrofiele additie 53
epoxidatie 63
fysische eigenschappen 51
geometrische isomerie 46
hydroborering 139
hydrogenering 52
nomenclatuur 49
oxidatie 62, 63
ozonolyse 64
stabiliteit van 57
*trans*-additie van halogenen 59
alkylering van
alcoholen 126
aminen 149
aminozuren 305
benzeen 350
DNA 409
fenol 368
suikers 213
alkylfosfaten 128
alkylnitraten 128
alkylsulfaten 127
alkoxide-ionen 123
alkynen 46, 60
elektrofiele additie 61
fysische eigenschappen 51
hydrogenering 60
zuursterkte 62
Amadori-omlegging 211
amfetamine 144
amiden 254
hydrolyse 256
mesomerie in 255
nomenclatuur 244
synthese 234, 254
waterstofbruggen in 254
aminen 141-152
acylering 248
alkylering 149
basische eigenschappen 147
configuratie 149
fysische eigenschapen 147
geur 142
nitrosering 151
nomenclatuur 141
synthese 149
voorkomen 142
α-aminoalcoholen 167
*p*-aminobenzoëzuur
biosynthese 441
aminolyse
van esters 252
2-aminopurine 406
aminosuikers 198
aminozuren 296-327
acylering 305
alkylering 305
basische eigenschappen 301
configuratie 296
C-terminaal 310
deaminering 308
decarboxylering 307, 448
in eiwitten 297
elektroforese 303
essentiële 300
estervorming 304
ionenwisselingschromatografie 305
N-terminaal 310
oplosbaarheid 303
transaminering 308
zure eigenschappen 301
aminozuuranalysator 304
cAMP 396
amylopectine 219
amylose 219
amygdaline 209
anabasine
biosynthese 458
anhydriden 247
nomenclatuur 243

synthese 232, 243
zie ook acylering
anil 210
aniline
basesterkte 148
diazotering 152
nomenclatuur 346
anisool
elektrofiele substitutie 353
energieverloop van elektrofiele substitutie 354
anomeren 200
anomeer effect 202
anthocyanidinen 445
anthraceen 374
anthranilzuur 448, 458
biosynthese 441
anticodonlus 401
anti-oxidantia 370
antiperiplanaire conformatie 117
aporfine-alkaloïden 453
appelzuur 226, 335
configuratie 92
areenoxiden 375
arginine 298
aroma 78, 249, 250
aromaten 342-377
elektrofiele substitutie 347
nomenclatuur 345
oxidatie 360, 375
polycyclische 373
zijketen, bromering 361
aromaticiteit 343
aromatische substitutie
elektrofiel 347
nucleofiel 361
richteffecten 354
asparagine 298
asparaginezuur 298
asymmetrische inductie 187
asymmetrisch koolstofatoom 88
atactisch polymeer 85
atoombouw 3
ATP 264, 272, 393
fosforylering met 270
hydrolyse 269
p$K_a$-waarden 267
pyrofosforylering met 270
atropine
biosynthese 457
aufbauprincipe 7
auto-oxidatie 65
axiale bindingen 99
azijnzuur 225

Bakeliet 369
barnsteenzuuranhydride 233
basen, defenities van 23
base-analoog in DNA 406
baseparen in DNA 391, 399
benzeen 28, 342
acylering 351
alkylering 350
bouw 28, 343
carcinogeniteit 377
elektrofiele substitutie 347
halogenering 348
hybridisatie 28, 343
hydrogeneringswarmte 344
Kekulé-structuren 28, 342
nitrering 349
sulfonering 350
benzeenderivaten
nomenclatuur 345
benzochinon 370
benzo[a]pyreen 375
benzylisochinolines 450
benzyloxycarbonylchloride 316
bergapteen 443
betaïne 305
bicycloverbindingen 95
bifenyl
chiraliteit in 89
bimoleculaire reactie 107
bindingselektronen 5
bindingsenergie 5
bindingshoeken 18
bioaccumulatie 73
biomassa 44
biosynthese
zie de afzonderlijke verbindingen
boodschapper-RNA 400
bootconformatie van cyclohexaan 98
borneol 79
boterzuur 225
butaan
conformatie 94
rotatie-energie 94
butadieen 68
1,2- en 1,4-additie 69
broomadditie 70
hybridisatie 29, 68

mesomerie 29
bufotenine 454
bulbocarpine 452
*tert*-butyloxycarbonylchloride 316
bromering van
alkanen 42
alkenen 59
anisool 353
aromaatzijketens 361
butadieen 69
benzeen 348
chloorbenzeen 355
fenol 368
nitrobenzeen 355
bromoniumion 59
Brønsted-Lowry 23
broomhydrine 60
5-broomuracil 406
bijegif 143
bijewas 274

caffeïne 447
Cannizzaro-reactie 173
ε-caprolactam 259
carbamaatesters 260
carbamaat-insekticiden 261
werking 263
carbaminezuur 260
carbanionen
hybridisatie 25
carbokationen
hybridisatie 25
mesomere stabilisatie 30
omleggingen 57
relatieve stabiliteit 55
carbonaatesters 261
carbonaation
mesomerie 27
carbonylgroep
bouw 153
polarisatie 153
carbonylverbindingen
zie ook aldehyden en ketonen
reductie 163, 164
reductie in biologische systemen 165
α-waterstofatomen 157
waterstofbruggen 155
carbonzuren 223-241
decarboxylering 235
fysische eigenschappen 225
mesomerie 230
nomenclatuur 223-226
reductie 234
relatieve zuursterkte 231
synthese 227
voorkomen 225
waterstofbruggen 226
zuursterkte 229
carbonzuurderivaten 232-234, 242-263
reacties van 247
carboxylaatanion 223
decarboxylering 235
mesomerie 229
carboxypeptidase 313
carnaubawas 274
carotenen 415, 424
carvon 79
cedrol 79
cellobiose 215
cellulose 218
cetyltrimethylammoniumbromide 145
chemische binding 3
chinonen 370
reductie 371
chirale verbindingen
reacties van 185
chiraliteit 88
chitine 220
chloorbenzeen
elektrofiele substitutie 355
chloordaan 72
chloordeen 72
chlorering van
benzeen 349
ethaan 40
isobutaan 41
methaan 38, 40
propaan 41
chlorofyl-*a* 381
cholesterol 425, 426
ruimtelijke structuur 101
biosynthese 416, 426
choline 146, 262
cholinesterase 146
werking 262
cholzuur 427
ruimtelijke structuur 101
chondodendrine 453
chorismaat 441
chorisminezuur
biosynthese 439
chromaatesters 135, 174

chromonen 430
chymotrypsine 332
C.I.P.-regels 91
cineol 79, 100
*cis*-additie
  aan alkenen 52
*cis*-decaline 101
*cis*-geometrie
  in alkenen 47
  cycloalkanen 96
citraat 240
  biosynthese 241
citral 79
citroenzuur 226
citroenzuurcyclus 240
  energierendement 241
citronella-oliën 80
citronellol 79
citruline 299
Claisen-condensatie 253
  in biosynthese van vetzuren 283
Clemmensen-reductie 165
cocaïne 144
  biosynthese 457
codeïne
  biosynthese 452
coënzym 329
coënzym A
  structuur 397
coënzym Q 371, 373
cofactor 329
collageen 324
colupulon 271
  biosynthese 435
competitieve remming 340
configuratie 90
conformatie 93-101
conformatie-evenwichten 100
conformatie van
  butaan 94
  cyclobutaan 98
  cyclohexaan 99
  cyclopentaan 98
  ethaan 36, 93
  suikers 201
coniferol 366, 444
corticosteron 426
cortison 426
cortisol 426
coumarines 438, 443
covalente binding 4
  bindingsenergie 17
  bindingslengte 17
  bindingssterkte 17
  polariteit van 18
C-terminaal aminozuur 310
cuauthemon 419
curine 453
curare 453
cuscohygrine 455
cyaanhydrol 160, 190
cyanidinechloride 445
cyclische acetalen 167
cyclisch adenosinemonofosfaat 396
cyclisch halfacetaal 160
cycloadditie 71
cycloalkanen 95
  geometrische isomerie 96
cyclobutaan
  conformatie 98
  ringopening 97
cyclohexaan
  conformatie 98
cycloheptatriënylkation 344
cyclopentaan
  conformatie 98
cyclopentadiënylanion 344
cyclopropaan 95
  binding in 97
  ringopening 97
cysteïne 298
cystine 299
cytidine 391
cytochromen 373
cytosine 390

Dacron 257
dansylchloride 313
DDE 360
DDT 356
  resistentie 359
  synthese 357
  werkingsmechanisme 358
deaminering 308
Debeije 19
decaline 100, 101
decarboxylatieve eliminatie 235
decarboxylering
  enzymatische 236
  pyridoxaalfosfaat in 307
  thiaminepyrofosfaat in 238
decarboxylering van

aminozuren 307
carboxylaatanionen 235
carbonzuren 235
α-ketocarbonzuren 237
dehydratatie
van alcoholen 132
deletie in DNA-synthese 410
delokalisatie
van elektronenparen 28
denatureren van eiwitten 327
dendrobine 459
dendrolasine 419
desoxyguanidine 391
desoxysuikers 198
desoxythymidine 391
detergentia 287
afbraak 292
anionische 291
kationische 291
neutrale 291
reinigende werking 288
synthese 291
dexbroomfeniramine 143
dextran 220
diamant 374
diastereomeren 183
fysische eigenschappen 183
1,3-diaxiale interactie 99, 202
diazonium verbindingen 152
dibenz[a,h]anthraceen 375
dicyclohexylcarbodiimide 318
Dieldrin 72
Diels-Alder-reactie 71
diënen 67-73
1,2- en 1,4-additie 69
bindingslengten 68
conformatie 69
geconjugeerd 67
gecumuleerd 67
geïsoleerd 67
hydrogeneringswarmte 68
mesomerie 29, 30, 68
polymerisatie 81
difenylhydramine 143
digitoxine 209, 428
dimethylallylpyrofosfaat 75
dimethylsulfoxide 213
2,4-dinitrofenylhydrazonen 168
2,4-dinitrofluorbenzeen 312, 362
di-octylftalaat 85
dioxine 363
dipoolinteracties 20
dipoolmoment 19
carbonylverbindingen 155
disacchariden 214
structuuronderzoek 217
disproportionering 81, 173
disulfiden 136
in eiwitten 137
diterpenen 420
D,L-nomenclatuur 194
DNA 397
baseparen 399
mutaties 405
replicatie 399
structuur 397
L-Dopa 449
dopamine 449, 451
dynamiet 128

ecdyson 428
eclipsed 35, 93
edelgasconfiguratie 3
Edman-reagens 314
efedrine 144, 450
eiwitsynthese 402, 404
eiwitten 318-327
denaturatie 327
fibrilair 320
globulair 320
α-helixstructuur 322
β-plaatstructuur 323
primaire structuur 320
quaternaire structuur 326
secundaire structuur 320
tertiaire structuur 324
elastomeren 85
elektrofiel 25
elektrofiele additie 53
energieverloop 55
elektrofiele additie aan
alkenen 53
alkynen 61
elektrofiele substitutie 347
van benzeen 348
energieverloop 348
van pyrrool 380
richteffecten 354
substituent-invloed 352
elektroforese 303
elektronegativiteit 19
elektronenconfiguratie 3, 7

elektronenspin 7
elektronentransportketen 372
*eliminatie* 114
eliminatie in
  alcoholen 131
  halogeenalkanen 114
enantiomeren 88
endocrocine 430
endosulfan 72
enolaatanion 170
enolisatie 169
  in glycolyse 177
enolvorm 171
enzymen 328-341
  classificatienummer 331
  nomenclatuur 331
  specificiteit 332
  stereospecificiteit 186, 334
  structuur 328
  substraatspecificiteit 334
  werking 332
enzymcofactoren 329
enzymkatalyse 335
enzymkinetiek 336
enzymremming 338
  competitief 340
  niet-competitief 340
enzymsynthese
  regulatie 341
epoxidatie in
  biosynthese 422, 434, 449
epoxidatie van
  alkenen 63
  aromaten 127
  enolen 434
  fenolen 434, 449
  polycyclische aromaten 376
epoxiden
  ringopening 126, 436
equatoriale bindingen 99
E1-reactie 115
  relatieve reactiviteit 115
E2-reactie 116
  energieverloop 117
  stereospecificiteit 117
  sterische factoren 116
erythrose 183
D-erythrosefosfaat 438
ergosterol 428
ergotalkaloïden 454
essentiële olie 79
esters 249
  *aminolyse* 252
  van aminozuren 305
  uit carbonzuren 233
  Claisen-condensatie 253
  geur- en smaakstoffen 249
  hydrolyse 251
  nomenclatuur 243
  omestering 251
  reactie met organometaalverbindingen 252
  reductie 253
  synthese 250, 233
  verzeping 251
estradiol 426
estron 426
ethaan 35
  chlorering 40
  rotatie in 94
  rotatiebarrière 93
  $\sigma$-bindingen in 11
ethanol 121
  in dranken 121
  reactie met zwavelzuur 133
etheen
  binding in 13
ether 137
etherische oliën 73
ethers
  basische eigenschappen 124
  fysische eigenschappen 120
  nomenclatuur 119
  reacties van 138
ethersplitsing 138
ethylsulfaat 133
*eucalyptusolie* 79
$\beta$-eudesmol 420
eudesmanen
  biosynthese 420
eugenol 79
*E,Z*-nomenclatuur 50

FAD 395
  elektronenoverdracht 395
  chinonstructuur 372
  in elektronentransportketen 373
farnesylpyrofosfaat 422
  biosynthese 418
Fehlings-reagens 174, 205
fenantreen 374

fenethylalcohol 79
fenolaatanion
als nucleofiel 368
reactie met formaldehyde 368
als carbanion 368
fenolen 364
antisceptische eigenschappen 365
bromering 368
nomenclatuur 346, 364
oxidatie 369
oxidatieve
koppeling 434, 436, 437, 444, 452
voorkomen 364
fenoxyradicaal 369
fenylalanine 297, 438, 443
*o*-fenylfenol 365
fenylhydrazonen 168, 211
fenylisothiocyanaat 314
fenylpropanen 442-446
fenylpyruvaat 442
biosynthese 439
ferulinezuur 443
flavanon 445
flavine-adenine-dinucleotide
zie FAD
flavonen 438, 445
floroacetofenon
biosynthese 431
foliumzuur 438
formamide
mesomerie 29
fosfaat-insekticiden 263
fosfaatesters 264-273
p$K_a$-waarden 266
hydrolyse 267
fosfaten
binding in 265
nucleofiele substitutie van 271
in wasmiddelen 289
fosfodiësterase 397
fosfoënolpyruvaat
in fosforylering 272, 273
fosfolipiden 293
fosforylering 270, 272
fosforyleringspotentiaal 272
fotosynthese 192, 424
Friedel-Crafts-acylering 351
Friedel-Crafts-alkylering 350
D-fructose
evenwichten in oplossing 204
fumaraat 240, 335, 336
furaan 199, 382
furfural 382
fysostigmine 454
fytoëen 424

D-galactose
evenwichten in oplossing 204
D-galactosamine 198
D-galacturonzuur 206
galluszuur 438
biosynthese 440
galzuren 427
gecondenseerde ringen 95
geconjugeerd 67
geleren 222
genetische code 403
geometrische isomerie 46
in alkenen 46
in cycloalkanen 96
gepolariseerd licht 89
geraniol 77, 79
geraniumolie 80
geranylgeranylpyrofosfaat 420, 424
geranylpyrofosfaat
isomerisatie 76
biosynthese 75, 418
geurstoffen 78
gibberellinezuur 415, 421
D-glucaarzuur 206
glycocholzuur 427
glucofuranoses 199, 201
D-gluconzuur 206
glucopyranoses 199, 200
D-glucosamine 198
glucosazon 211
D-glucose
evenwichten in oplossing 203
glucose-1-fosfaat 272
glucose-6-fosfaat 272, 273
D-glucuronzuur 206
glucosiden 208
glutamaat-transaminase 180
glutamine 298
glutaminezuur 179, 298
glyceraldehyde
biologische oxidatie 178
configuratie 193
in glycolyse 176
projectieformule 194
glyceriden
nomenclatuur 276

structuur 276
verzeping 281
glycine 297
p$K_a$-waarden 302
titratiecurve 302
glycogeen 220
glycol 126
in acetaalvorming 167
glycolyse 175
glycosiden 208
hydrolyse 209
glycosidebinding 208
glycosylaminen 210
Glyptal 258
golffuncties 6
grafiet 374
gramine 454
grensstructuren 27
regels voor 30
Grignard-verbindingen 161
griseofulvine
biosynthese 436
guanine 390
Gutta-percha 83

halfacetalen 160
halogeenalkanen 102-117
eliminatie in 114
fysische eigenschappen 103
nomenclatuur 102
nucleofiele substitutie 104
reactie met alcoholen 126
reactie met thiolen 126
halogenering van
alkanen 38
alkenen 58
benzeen 348
Haworth-structuren 199
heem 381
α-helix in peptiden 322
hemoglobine 326, 382
heparine 222
heptachloor 72
heroïne 452
heteroaromaten 378-388
hexachloorcyclopentadieen 72
hexachlorofeen 364, 365
hexitolen 205
*n*-hexylresorcinol 365
histamine 142
histidine 143, 298, 448
hoekspanning 97
homologe reeks 32
homolytisch proces 37
houtgeest 121
hyaluronzuur 221
hybride 27
hybridisatie 8
hybridisatie in
acetyleen 14
alkenen 13
alleen 67
allylverbindingen 29
ammoniak 15
benzeen 28, 343
butadieen 29, 68
carbanionen 25
carbokationen 25
carbonaation 27
carbonylgroep 16, 153
ethaan 11
HCN 16
imines 16
methaan 11
pyridine 378
pyrrool 378
radicalen 26
water 15
hydraten 159
hydrazonen 168
hydrideoverdracht 163
in glycolyse 178
hydridereductie 163
hydroborering 139
hydrofobe hydratatie 288
hydrofobe interactie 288
hydrogenering van
alkenen 52
alkynen 60
carbonylverbindingen 163
oliën en vetten 279
hydrogeneringswarmte van
benzeen 344
diënen 68
hydrolasen 331
hydrolyse van
ATP 269
amiden 256
eiwitten 312, 313
esters 251
fosfaatesters 267
glycosiden 209

iminen 308
nitrillen 228, 260
nucleotiden 210
oliën en vetten 280
pyrofosfaat 268
zetmeel 220
hydroperoxiden 65
*o*- en *p*-hydroxybenzoëzuur
biosynthese 442
hydroxylamine
in DNA-mutatie 408
hydroxylgroep
zie ook alcoholen
omzetting in sulfonaten 130
protonering 129
hydroxylysine 299
hydroxyproline 299
ninhydrinereactie 307
hydroxypyridines 387
hygrine 455
biosynthese 456
hyperconjugatie 55
hypoxanthine 409

imidazool 383
in chymotrypsine 332
nucleofiele katalyse 383
iminen 167
hybridisatie 16
hydrolyse 308
iminiumfunctie 237
indolylazijnzuur 442
indool 454
indoolalkaloïden 453
inductief effect 356
initiatie in radicaalreacties 38, 81
insekticiden 72, 261, 357
insertie in DNA-synthese 410
insuline 311
intermediairen 39
inuline 221
inversie van configuratie 189
ionbinding 4
isoboldine 452
isobutaan
chlorering 41
isocitraat 240
isoleucine 297
isoëlektrisch punt 303
isomerasen 331
isomerisatie
enzymatisch 207
van suikers 206
isopentenylpyrofosfaat 75, 416
alkylering met 433
biosynthese 417
isopreen 73
isopreenrubber 81
isotactisch polymeer 85
IUPAC 32

joodgetal 282
juvabion 419
juveniel hormoon 415, 419

kamfer 100
biosynthese 78
kaneelzuur 226, 438, 442, 445
keto-enol-tautomerie 170
α-ketoglutaraat 236, 240
α-ketoglutaarzuur 179
ketohexose 193
ketonen 153-181
zie ook carbonylverbindingen
acetaalvorming 166
ketonen, additie van
alcoholen 160
aminen 167
ammoniak 167
HCN 160
organometaalverbindingen 162
water 159
ketonen
aldolcondensatie 172
in biologische reacties 175
enolisatie 169
fysische eigenschappen 155
nomenclatuur
oxidatie 174
ketopentose 193
D-ketosen 197
kinetisch gecontroleerd produkt 70
kinine 144
koffiezuur 443
koolhydraten 192-222
zie ook suikers
kookpunt 22
koolzuur 260
koolzuuranhydrase 328

labdaanditerpenen 421
lactonen 250

biosynthese 432
lactose 215
lanosterol 415, 426
biosynthese 422
latex 82
Lawson 371
laxeermiddel 43
lemoengrasolie 79
leucine 297
levan 221
Lewis-base 24
Lewis-zuur 24
Lexaan 257
$LiAlH_4$ 163
lichexanthon 430
ligasen 331
lignine 366, 438, 444
limoneen 77, 79
linalool 79
reductie 187
lipiden 274-295
lipidedubbellaag 294
lipoamide 239
lithiumverbindingen 162
looistoffen 440
LSD 454
lyasen 331
lycopeen 424
lijnolie 65
lyserginezuur 454
lyserginezuurdimethylamine 454
lysine 298, 448
Lysol 365

Maillard-reactie 211
malaat 240
maltose 214
Mannich-reactie 448, 450
mannitol 205
D-mannose
evenwichten in oplossing 203
Markovnikov 53
melkzuur 175, 226
membranen 294, 295
membraaneiwitten 295
menadion 371
mengbaarheid 23
menthol 77
conformatie 100
menthon 77
mescaline 144
biosynthese 450
mesomeer effect 356
mesomerie 26
mesoverbinding 184, 185
metafosfaat 268, 269
meta-richters 356
methaan 34
chlorering 38
σ-binding in 11
methanol 121
methionine 298
methylering
met adenosylmethionine 433
van suikers 213
mevalonzuur 416
biosynthese 417
micellen 287
Michaelis-Menten-constante 337
mierezuur 225
molecuulorbitaal 8
monosacchariden
nomenclatuur 192
zie ook suikers
monoterpenen
biosynthese 73
morfine
biosynthese 452
mutarotatie 201
mutatie in DNA 405
base-analoog in 406
door alkylering 410
door hydroxylamine 408
door salpeterig zuur 408
door straling 411
myoglobine 325, 382
myrceen 73, 77

$NaBH_4$ 163
$NAD^+$ 135, 386, 394
in elektronentransportketen 373
NADH
reductie van carbonylverbindingen 165
naftaleen 374
narcose 137
natuurprodukten 412-459
neopentylchloride 112
Neopreen 83
nerol 77, 79
nerylpyrofosfaat 76
neurotransmitter 145
Newman-projectie 35, 98

N-glycosiden 210
niacine 330
nicotinamide 386
nicotinamide-adenine-dinucleotide
zie $NAD^+$, NADH
nicotine 144, 386
biosynthese 458
nicotinezuur 386
ninhydrinereactie 306
nitrering
van benzeen 349
nitrillen
hydrolyse 228, 260
nomenclatuur 259
reductie 150, 260
nitrilotriazijnzuur 290
nitrobenzeen
elektrofiele substitutie 355
nitrofenolen 367
*p*-nitrofenylester 317
nitrosering 151
nitroverbindingen
reductie 150
N-nitrosaminen 151
N, N, N′,N′-
tetraëthylthiuramdisulfide 122
N-methylpyrrolidiniumion 456
noradrenaline 143, 449
norlaudanosine 451
N-terminaal aminozuur 310
nucleïnezuren 390-411
nucleofiel 25
nucleofiele acylsubstitutie 244
relatieve reactiviteit 245
nucleofiele additie 157
neutraal of basisch 157
overzicht van 169
relatieve reactiviteit 158
stereochemisch verloop 158
zuur-gekatalyseerd 158
nucleofiele substitutie in
alcoholen 129
aromaten 361
biosynthese 433
halogeenalkanen 104
nucleofiliciteit 112
nucleosiden 391
nomenclatuur 392
nucleotiden 390-411
hydrolyse 210
nomenclatuur 392
Nylon 6 259
Nylon 66 257

oligosacchariden 192
oliën en vetten 275-283
analyse van 282
hydrogenering 279
hydrolyse 280
isolering 275
omestering 282
onverzadigde 278
oxidatie 279
vetzuursamenstelling 277
omlegging in
alcoholen 130, 133
alkenen 58
elektrofiele aromatische substitutie 351
omestering in
esters 251
oliën en vetten 282
onverzadigde koolwaterstoffen 46
onverzadigde vetzuren
oxidatieve afbraak 281
oplosbaarheid 23
opsine 48
optische activiteit 90
optische isomeren 90
optische rotatie 89
orbitalen 6
energieniveau van 6, 7
organometaalverbindingen 161
basesterkte 162
reactie met esters 252
in synthese van carbonzuren 227
additie aan aldehyden en ketonen 162
ornithine 299, 448, 455
orsellinezuur 430
biosynthese 431
orthofosforzuur
$pK_a$-waarden 266
ortho-pararichters 354
osazonen 211
osmiumtetroxide 63
overgangstoestand 39
oxaloacetaat 240
oxidatie in de glycolyse 178
oxidatie van
alcoholen 134
aldehyden 174
alkanen 42
alkenen 62

aromaten 360
fenolen 369
ketonen 174
oliën en vetten 279
suikers 206
thiolen 136
oxidatieve decarboxylering 236, 238
oxidatieve fosforylering 373
oxidatieve koppeling van fenolen 434, 444, 452
oxidoreductasen 331
oximen 168
oxoniumionen 124
oxyhemoglobine 382
oxytocine 311
ozonolyse van alkenen 64

panthotheenzuur 330
papaverine 451
paraffinen 43
Pauli-principe 7
pectinezuur 222
*Penicillium glaucum* 191
peoninechloride 209
peptidebinding 296
*trans*-oriëntatie 321
waterstofbruggen 321
peptiden 310
analyse 312
synthese 315
aminozuursamenstelling 312
aminozuurvolgorde 312
peptidesynthese
blokkering in 316
activering in 317
vaste fase 318
permanenten 326
petroleum 44
peyote 450
$\pi$-binding 11, 13
$\pi$-binding 3d-2p 265
picrinezuur 367
pimaradieen 421
$\alpha$-pineen 79
biosynthese 78
$\beta$-pineen
biosynthese 78
piperiton 77
piperitenon 77
p$K_a$ 229
$\beta$-plaatstructuur
in peptiden 323
platydesmine
biosynthese 459
polarimeter 90
polarisatie 22
polariseerbaarheid 22, 112
polyacrylonitril 84
polyacetylketens 429
biosynthese 431
cyclisatie 431
polyamiden 257
polycyclische aromaten 373
carcinogeniteit 375
epoxidatie 376
polyetheen 84
polyesters 257
polyhydroxybenzoëzuren 437
polyketiden 429-437
bouw 430
biosynthese 429
polymeren 80-86, 257-258
structuur 84
poly(methylacrylaat) 84
polypropeen 84
polysacchariden 192, 217
polystyreen 304
polyvinylacetaat 84
polyvinylchloride 84
porfirine 381
precalciferol 428
prefeenzuur 439
pregnenolon 426
primair 41, 141
primair metabolisme 413
proënzym 340
progesteron 415, 426
projectieformule 194
proline 297
in $\alpha$-helix 324
ninhydrinereactie 307
propaan
chlorering 41
propagatie 38
proteoglycan 221
protoalkaloïden 446
prostaglandines 280
prosthetische groep 329
pseudoalkaloïden 446
pseudorotatie 98
psilocine 454
pulegon 77

purine 388
*pvc* 84
pyraan 199
pyridine
  bouw 378
  basische eigenschappen 384
  mesomerie 384
  nucleofiele eigenschappen 385
pyridiniumzouten 385
  reductie 385
pyridonen 387
pyridoxine ($B_6$) 330
pyridoxaalfosfaat 330
  in transaminering 180
  in decarboxylering 308
pyridoxaminefosfaat 180
pyrimidine 387
  dimerisatie 411
pyrodruivezuur 175
pyrofosforylering 270
pyrofosfaat
  anhydridebinding 269
  hydrolyse van 269
pyrofosforzuur 264
  p$K_a$-waarden 266
γ-pyron
  biosynthese 432
pyrrolidine 455
pyrrool
  bouw 378
  elektrofiele substitutie 380
  protonering 379
pyruvaat 240

quantumgetal 6
quaternair 41, 141

racemaatsplitsing 190
racemisatie 189
racemisch mengsel 90
radicaalpolymerisatie 81
radicaalreactie
  energieverloop 39
radicalen
  relatieve stabiliteit 42
  hybridisatie van 26
ranzigheid 280
reducerende suikers 206
reductiepotentialen 373
reductie van
  aldehyden 163
  carbonzuren 234
  esters 253
  chinonen 371
  ketonen 163
  nitroverbindingen 150
  nitrillen 150, 260
  pyridiniumzouten 385
  suikers 164, 205
regel van Cram 188
regel van Hund 7
regel van Markovnikov 53
regel van Saytzev 116
reserpine 455
resonantie 27
retentie van configuratie 130, 189
reticuline 450, 452
  biosynthese 451
retinal 47, 424, 425
retinol 415, 425
rhodopsine 48
riboflavine (B2) 330
D-ribose
  evenwichten in oplossing 204
ribosoom 405
RNA
  structuur 400
rozenolie 79
*R,S*-nomenclatuur 91
rubber 82

saccharide
  zie suikers
salpeterigzuur
  in DNA-mutatie 408
sandelhoutolie 80
Sanger-reagens 312
α-santalol 79
santonine 419
Schiff-basen 167
Schiff-basen in
  decarboxylering 236
  glycolyse 177
  transaminering 180
secologanine 455
secundair 41, 141
secundaire metabolieten 413
  functie 414
  indeling 414
serine 298
serotonine 442
sesquiterpenen 418

shikimaten 437-442
shikiminezuur 438
biosynthese 438
σ-binding 8
silicium 17
silylering
van suikers 214
sinapinezuur 443
sinapylalcohol 444
$S_N1$-mechanisme 105, 131
in alcoholen 129
in allylverbindingen 110
in benzylverbindingen 110
energieverloop 106
oplosmiddel effect 110
oplosmiddel oriëntatie 106
racemisatie 108
relatieve reactiviteit 110
stereochemie 108
test op reactiviteit 113
$S_N2$-mechanisme 107
in alcoholen 129
in allylverbindingen 111
in benzylverbindingen 111
energieverloop 107
inversie 109
relatieve reactiviteit 111
stereochemie 109
structuurinvloeden 112
test op reactiviteit 113
solanidine 447
sorbitol 205
specifieke rotatie 90
spermacetiwas 274
spiroverbindingen 95
sp-hybridisatie
energieverloop 14
$sp^2$-hybridisatie
energieverloop 12
$sp^3$-hybridisatie
energieverloop 10
spinochroom A 430
sp-orbitaal
vorm van 13
$sp^2$-orbitaal
vorm van 12
$sp^3$-orbitaal
vorm van 8
squaleen 421
cyclisatie 422
staggered conformatie 35, 93
steenkool 44
steenkoolteer 44
stereo-isomerie 87-93, 182-191
stereoselectiviteit 187
in addities 188
in reducties 188
stereospecificiteit
in elektrofiele additie 59
van enzymatische reacties 186
steroïden 425-428
biosynthese 426
steroïdhormonen 425
fysiologische activiteit 427
stigmasterol 427
stoelconformatie in cyclohexaan 98
strictosidine 455
strychnine 455
in racemaatsplitsing 191
succinaat 240
sucrose 216
suikers 192-222
acylering 212
alkylering 213
anomeer effect 202
anomeren 200
conformaties 201
1,3-diaxiale interactie 202
enzymatische isomerisatie 207
esters van 212
glycosidebinding 208
glycosylaminen 210
halfacetaalvorm 199
isomerisatie 206
methylering 213
mutarotatie 201
in oplossing 201
oxidatie 206
reductie 164, 205
silylering 214
sulfeenzuur 137
sulfiden 120, 136, 137
sulfinezuur 137
sulfonering 350
sulfoniumionen 124
sulfonzuur 137
surfactants 288
syndiotactisch polymeer 85
synthese van
alcoholen 138, 162
amiden 234, 254
aminen 149

anhydriden 232
carbonzuren 227
DDT 357
esters 233, 250
zuurchloriden 232

2,4,5-T 364
tannine 440
taurocholzuur 427
tautomerie 170
tautomerie in
glycolyse 177
guanidines 389
hydroxypyrimidines 388
hydroxypyridines 387
terminatie 38
terpeenalkaloïden 459
terpenen 73-80, 414-425
biosynthese 416
functie 415
indeling 414
terpentijn 73, 421
terpineol 77, 79
terpinoleen 77
tertiair 41, 141
testosteron 426
tetracycline 430
tetrahydrofoliumzuur 442
tetrahydrofuraan 96
tetrahydropyraan 96
tetrahymanol 423
thermodynamisch gecontroleerd
produkt 70
thermoharders 85
thermoplasten 85
thiamine ($B_1$) 330
thiaminepyrofosfaat 237
thiazool 379
thioësters
nomenclatuur 243
reacties van 254
relatieve reactiviteit 246
in de biosynthese van vetzuren 283
thiofeen 383
thiohydantoïne 314
thiolen
nomenclatuur 120
oxidatie 136
reactie met halogeenalkanen 126
zure eigenschappen 123
thionylchloride 130
threonine 298
threose 182
thymine 390
thymol 365
thyroxine 299
TNT 349
tocoferol 370
Tollens-reagens 174, 205
tolueensulfonaten 130
tomatidine 459
*trans*-additie
aan alkenen 59
transaminering 179, 308
transferasen 331
*trans*-geometrie in
alkenen 47
cycloalkanen 96
transitie in DNA-replicatie 406
translatie in DNA-replicatie 406
transport-RNA 400
in eiwitsynthese 402
secundaire structuur 401
trialkylboraan 139
2,4,5-trichloorfenol 363
trifosfaat
hydrolyse 269
trijoodthyroxine 299
trimethylfosfaat 264
trinitrobenzeen 349
trinitrotolueen (TNT) 349
triterpenen 421
trypsine 333
tryptamine 454
tryptofaan 297, 438, 442, 448, 453
tubocurarine 146, 453
tyrosine 298, 438, 449

ubichinon 371, 438
umbelliferon 443
unimoleculaire reactie 106
uracil 390
ureum 260
ureumderivaat 261
uridine 391
usninezuur
biosynthese 437

valine 297
Van der Waals-interacties 20
vanilline 366
vasopressine 311

veatchine 459
vertrekkende groep 109, 111, 129, 232, 234, 245
verzeping van
  esters 251
  oliën en vetten 281
verzepingsgetal 283
vetten
  zie oliën en vetten
vetzuren
  biologische afbraak 285
  biosynthese 283
  voorkomen 277
vicinale diolen 63
vinylkation 61
visnaminol
  biosynthese 436
vitaminen 329
vitamine A 48, 415
  biosynthese 424
vitamine $D_2$ 428
vitamine $K_1$ 371
vitamine $K_2$ 415, 416
vitamine Q 415, 416

wasmiddelen
  samenstelling 289
wassen 274
α-waterstofatomen 170
waterstofbruggen 21
  in baseparen 391, 399
  in carbonylverbindingen 156
  in carbonzuren 226
  in eiwitten 322
  in nucleïnezuren 397, 400
wekamine 144
Williamson-synthese 126
weekmakers 85
wijnsteenzuur 184
Wolff-Kishner-reductie 169

xanthine 409

zepen 286
  bereiding 290
  reinigende werking 288
zetmeel 219
  hydrolyse 220
zien, chemie van het 47
zuur, definities 23
zuurchloriden 246
  nomenclatuur 242
  synthese 232
zuurdissociatieconstante 228
zuursterkte van
  alcoholen 123, 229
  carbonzuren 228
  fenolen 366
  thiolen 123
zwitterion 301

Pudoc Wageningen

ISBN 90 220 0881 9