

# Antwoordmodel

## Schriftelijk tentamen

# Introduction to Organic Chemistry

**5111ITOC5Y (UvA), XBU\_0024 (VU)**

Woensdag 22 december 2021

**08:30 – 11:15** (11:45 extra tijd)

**Emergohal – Blok 06**

Dit tentamen bestaat uit **3** open vragen. Je kunt hiervoor **72** punten behalen + **8** bonuspunten.  
Deelcijfer tentamen = [score + 8]/8.

Je mag bij dit tentamen gebruik maken van de volgende hulpmiddelen:

- Kladblaadje
- Lineaal/geodriehoek
- Molecuulbouwdoos

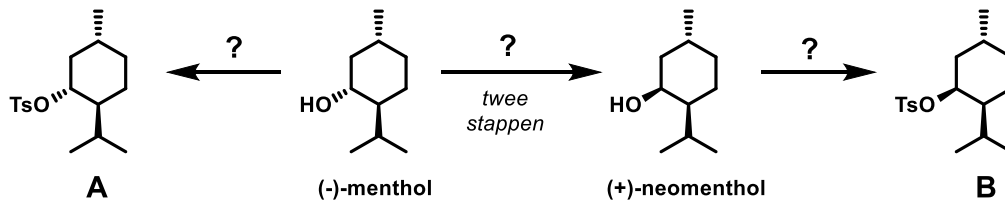
In **Bijlage 2** vind je typische  $^1\text{H}$  NMR shift ranges van protonen in verschillende chemische omgevingen.  
Andere hulpmiddelen zijn niet nodig en derhalve **niet toegestaan**.

*N.B.: In de Emergohal vinden gelijktijdig ook tentamens plaats van andere vakken. Houd rekening met de andere studenten.*

1. **Minty freshness!**

(36 punten)

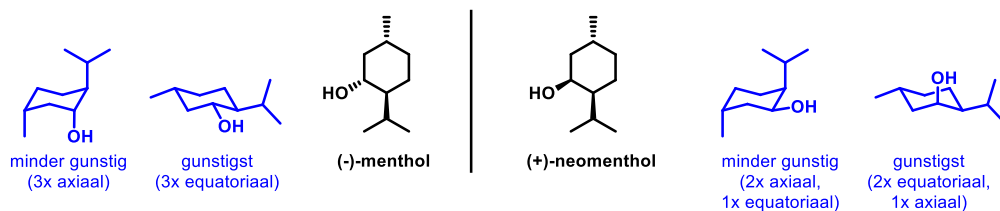
(-)-Menthol kan geïsoleerd worden uit pepermunt en is verantwoordelijk voor de frisse geur en smaak. (+)-Neomenthol is een stereoisomeer van (-)-menthol.



1a. Geef aan welk type isomeren (+)-neomenthol en (-)-menthol van elkaar zijn (wees zo precies mogelijk). [1]

Diastereomeren (nog beter: epimeren)

1b. Teken van zowel (+)-neomenthol als (-)-menthol beide **stoelvormen** en geef aan welke vorm het gunstigst is. [8]



De makkelijkste manier om (+)-neomenthol te maken is vanuit (-)-menthol. Dit is mogelijk in twee reactiestappen.

1c. Stel reagentia voor voor de omzetting van (-)-menthol in (+)-neomenthol in twee stappen. [4]

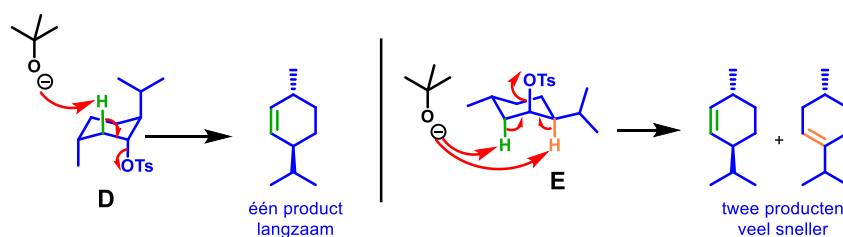
1. DEAD, PPh<sub>3</sub>, RCOOH
2. NaOH, H<sub>2</sub>O

(-)-Menthol en (+)-neomenthol worden omgezet in de overeenkomstige tosylaten, resp. **A** en **B**. Beiden worden vervolgens onderworpen aan een reactie met KO<sup>t</sup>Bu.

1d. Geef reagentia voor de omzetting van (-)-menthol in **A**. [2]

TsCl, pyridine (evt. Et<sub>3</sub>N of andere base)

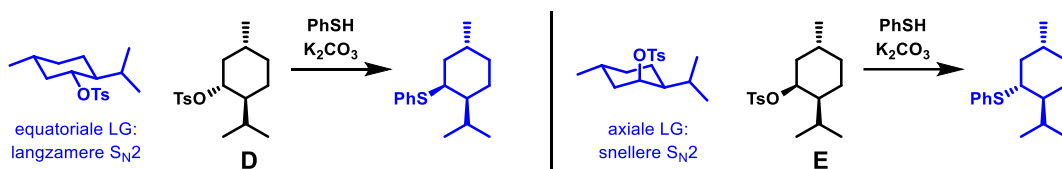
1e. Geef het mechanisme en de **producten** van de reactie van zowel **A** als **B** met KO<sup>t</sup>Bu. Leg uit waarom deze twee reacties niet dezelfde uitkomst hebben. [6]



Deze secundaire tosylaten zullen met KOtBu een **E2** eliminatie ondergaan. Hiervoor is een **anti-periplanaire** conformatie nodig. In een cyclohexaanderivaat in stoelconformatie is hiervoor een 1,2-diaxiale relatie nodig tussen de vertrekkende groep en het H-atoom waarop de base aanvalt. In geval van **D** is dit alleen mogelijk in de zeer ongunstige stoelconformatie met alle substituenten axiaal. Omdat de verbinding zich slechts voor een zeer klein deel in deze conformatie bevindt zal deze E2 eliminatie zeer langzaam verlopen en slechts één product opleveren, omdat alleen de groene H axiaal staat. Voor **E** geldt een heel andere situatie: hier staat de tosylaat juist axiaal georiënteerd in de gunstigere stoelconformatie, waardoor de reactie veel sneller is. Daarnaast staan er op de naburige C-atomen 2 H-atomen axiaal (groen en oranje). E2 eliminatie met aanval van de base op deze protonen levert twee verschillende producten op.

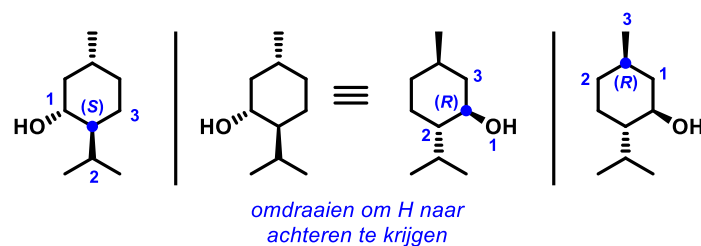
Tot slot laten we **D** en **E** beide reageren met PhSH in aanwezigheid van K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

- 1f. Leg uit welk **type reactie** hier plaatsvindt en waarom. Geef beide **producten** en leg uit waarom een van beide reacties veel **sneller** gaat dan de andere. [6]



Uit PhSH en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wordt PhS<sup>-</sup> gevormd, dat een S<sub>N</sub>2 substitutie zal doen op de tosylaten **D** en **E**. Deze verloopt in beide gevallen met **inversie** van configuratie. In **D** staat de vertrekkende groep in de voorkeursconformatie equatoriaal, waardoor de substitutie relatief langzaam is (pad is gehinderd). In **E** staat deze echter axiaal in de voorkeursconformatie, waardoor de substitutie hier sneller verloopt.

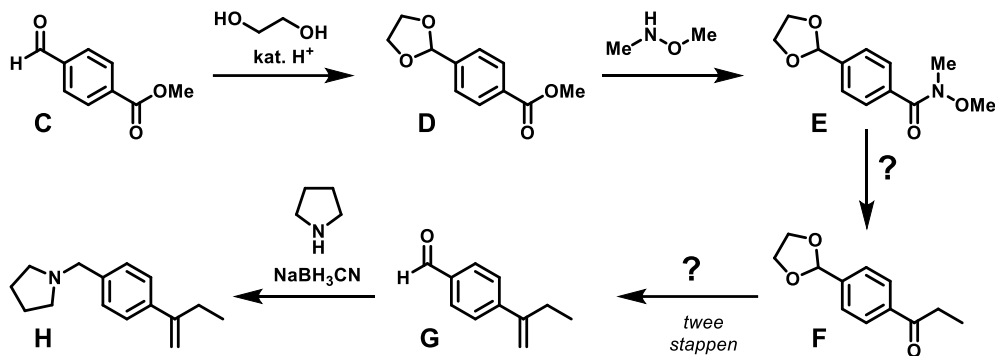
- 1g. Geef de **absolute configuratie** van alle stereocentra in (-)-menthol. [9]



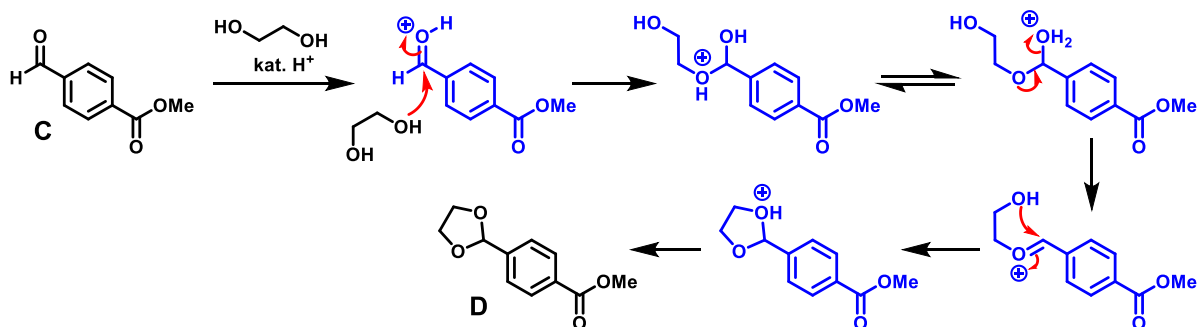
## 2. Random synthesis

(25 punten + 8 BONUS)

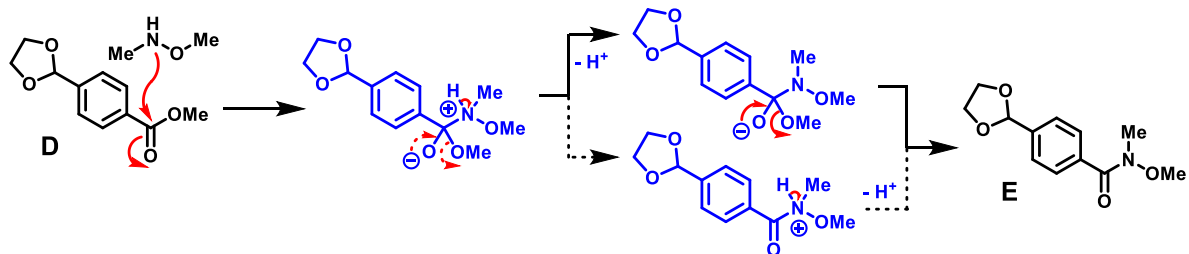
Hieronder zie een fictief syntheseschema waarin we over meerdere stappen verbinding **H** maken uit **C**.



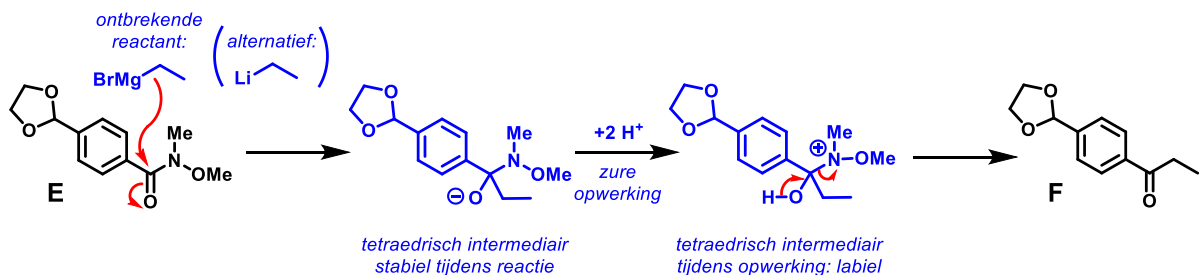
2a. Geef het mechanisme van de omzetting van **C** naar **D**. [5]



2b. Geef het mechanisme van de omzetting van **D** naar **E**. [4]



2c. Geef de ontbrekende reactant en het mechanisme van de omzetting van **E** naar **F**. [4]



2d. Leg uit waarom je **F** niet direct uit **D** kunt maken met een geschikt koolstofnucleofiel. [3]

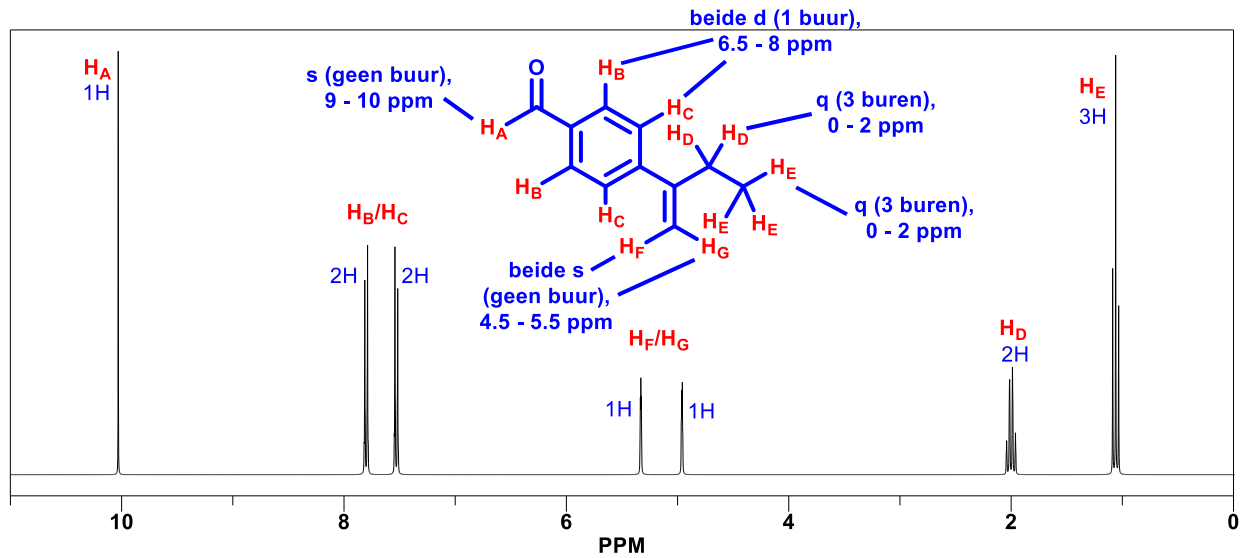
De reactie van **D** met een koolstofnucleofiel (d.w.z. een organometaalverbinding) leidt in eerste instantie weliswaar tot de substitutie van de alkoxy-groep, maar het resulterende keton reageert sneller dan de ester met de organometaalverbinding (want keton is elektrofieler omdat er geen delocalisatie is) en geeft direct een additie, leidend tot een tertiaire alcohol. Bij een Weinreb amide (**2c**) gebeurt dit niet omdat het tetraedrische intermediair pas uiteenvalt bij de zure waterige opwerking.

2e. Stel reagentia voor voor de omzetting van F in G in twee stappen. Denk goed na over de juiste volgorde van de stappen. [4]

1.  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3$ , sterke base (bijv.  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{NaH}$ )
2. kat.  $\text{H}^+$  (bijv.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ),  $\text{H}_2\text{O}$

2f. Geef het mechanisme van de omzetting van G naar H. [5]

Onderstaand  $^1\text{H}$  NMR spectrum is van een van de verbindingen uit het bovenstaande schema (C t/m H).



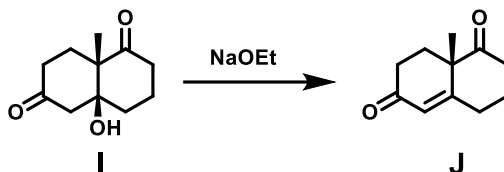
2g. **BONUS!** Leid af van welk van de verbindingen C t/m H het spectrum is. Ken alle signalen toe en verklaar de multiplicititeit. [8]

Zie hierboven.

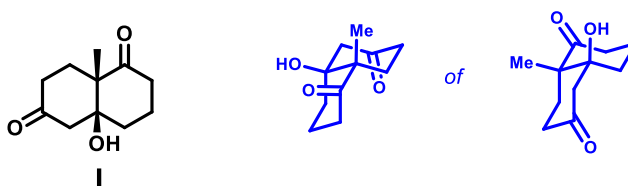
3. Eilandraad? (iets met Robinson en eliminatie...)

[11 punten]

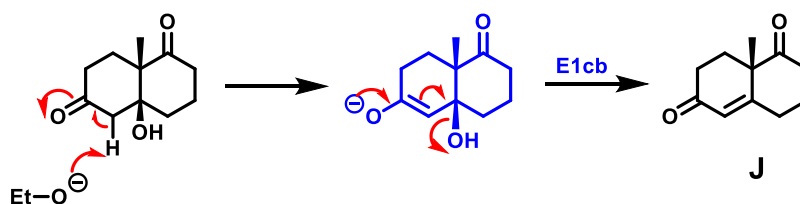
Een efficiënte manier om (een deel van) het koolstofskelet van steroïden op te bouwen is de zogenaamde **Robinson annulering**. Deze klassieke organische transformatie omvat meerdere elementaire reacties, waarvan jullie de eerste (die leiden tot verbinding I) pas volgend jaar leren kennen in het vak **Organische Chemie**. Verbinding I kan een eliminatie ondergaan tot J, en daarover hebben jullie al wel geleerd.



3a. Teken een **stoelconformatie** van I. Je mag er van uitgaan dat de  $sp^2$  C-atomen van de carbonylgroep de stoel niet verstoren. [4]



3b. Geef het **mechanisme** van de omzetting van I in J. [4]



3c. Leg uit waarom  $OH^-$  in veel reacties (zoals  $S_N2$  en E2) een **slechte vertrekkende groep** is, en waarom dat hier niet relevant is. [3]

De vertrekkende groep capaciteit bij  $S_N2$  en E2 hangt samen met de  $pK_{AH}$ : hoe lager, des te beter. Deze is voor  $OH^-$  14, dus erg hoog, en daarmee is  $OH^-$  een slechte vertrekkende groep in deze reacties. Daarnaast reageren sterke nucleofielen/basen eerder met de H van de OH in een zuur-base reactie. In de E1cb eliminatie spelen deze overwegingen geen rol omdat we van een oxyanion (het enolaat) naar een oxyanion (hydroxide) gaan en de eliminatie nagenoeg irreversibel is.