

PROSTOROVÁ STRUKTURA ORGANICKÝCH SLOUČENIN (ÚVOD DO STEREOCHEMIE)

Patrik PAŘÍK

Katedra organické chemie
Fakulta chemicko-technologická
Univerzita Pardubice
nám. Čs. legií 565
532 10 PARDUBICE
patrik.parik@upce.cz

Tato přednáška byla přednesena na *Semináři učitelů SŠ* pro učitele chemie (chemií) na středních školách, a to dne 23. 6. 2006 v posluchárně Fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice, která semináře pořádá.

Přednáška byla koncipována jako stručný přehled základů stereochemie v organické chemii. Autor ji považuje za vhodný materiál ke studiu stereochemie a organické chemie pro studenty bakalářských i magisterských studijních programů na vysokých školách chemických směrů.

Poděkování za pomoc patří panu prof. Ing. Oldřichu Pytelovi, DrSc.

Patrik Pařík

v Pardubicích 7. 6. 2007

IZOMERY

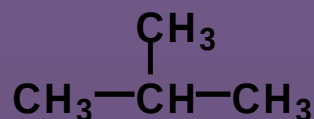
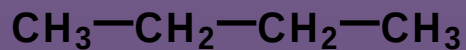
Molekuly mají stejný
sumární vzorec, ale
rozdílnou strukturu.

konstituce

konfigurace

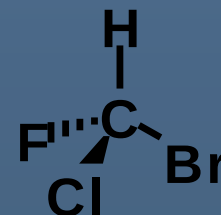
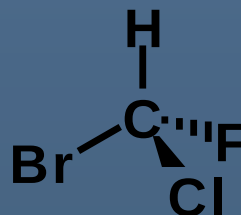
KONSTITUČNÍ IZOMERY

Liší se tím, které atomy se
kterými jsou vázány a jakými
typy vazeb (jednoduchá,
dvojná, trojná).



STEREOIZOMERY

Atomy jsou spojeny stejným
způsobem, ale odlišnost je v
prostorovém uspořádání.



dvourozměrné grafické vyjádření struktury

- *empirický vzorec* (elementární analýza: typ a poměr atomů)

40.01% C, 6.68% H : CH₂O

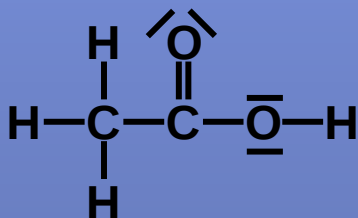
- *sumární vzorec* (hmotnostní spektrometrie: počet atomů)

M⁺ 60: C₂H₄O₂

- *strukturní vzorec* (typy vazeb, nevazebné elektrony, zjednodušení zápisu)

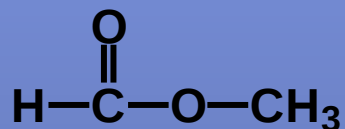
elektronový strukturní

kys. ethanová



racionální

methyl-methanoát



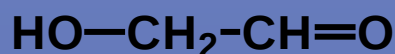
ethen-1,2-diol



1,3-dioxetan



hydroxyethanal



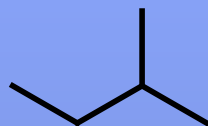
4 STRUKTURA A IZOMERIE

- *konstituční izomery* (různé uspořádání atomů)

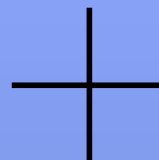
pentan



2-methylbutan

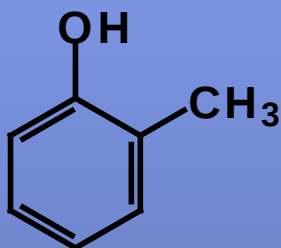


2,2-dimethylpropan

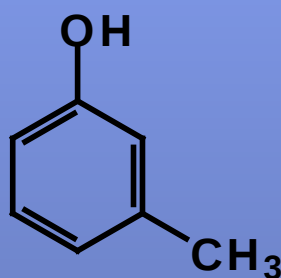


- *polohové izomery*

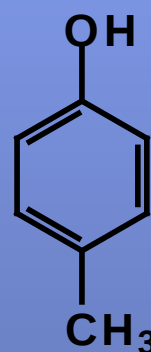
2-methylfenol



3-methylfenol



4-methylfenol

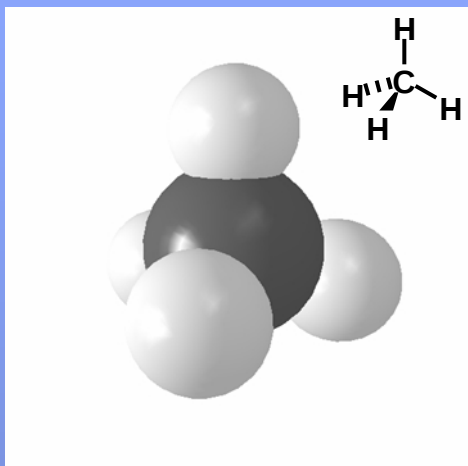


- *tautomerie* (liší se polohou dvojně vazby a atomu vodíku)

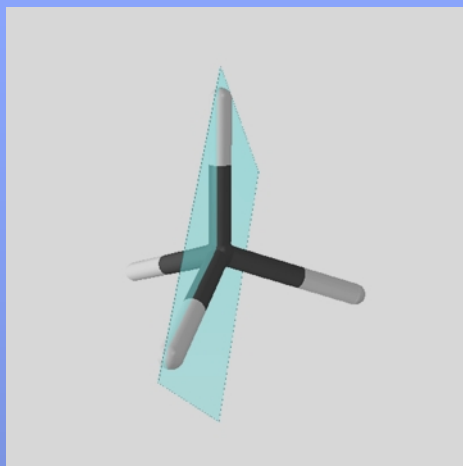


5 PROSTOR OKOLO UHLÍKU

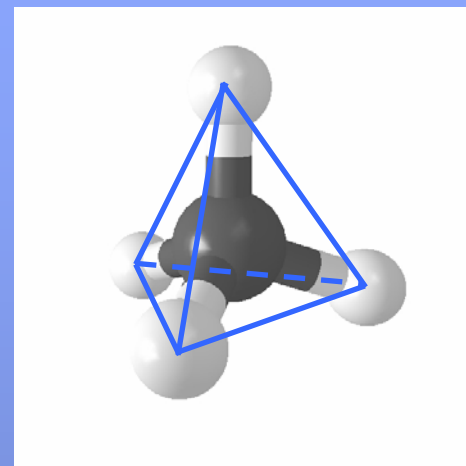
methan



CH₄

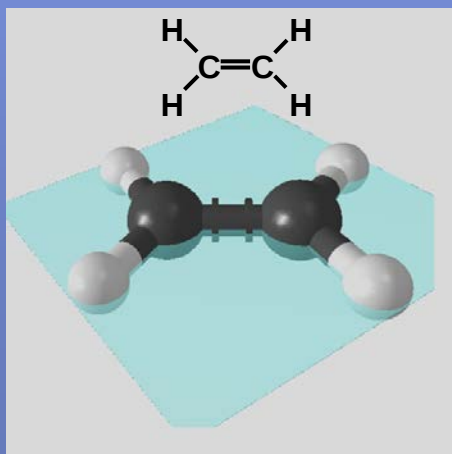


třírozměrná molekula



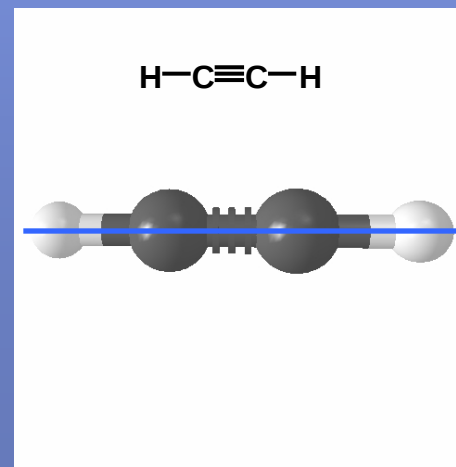
tetraedr, α 109°28'

ethen



CH₂=CH₂, planární molekula

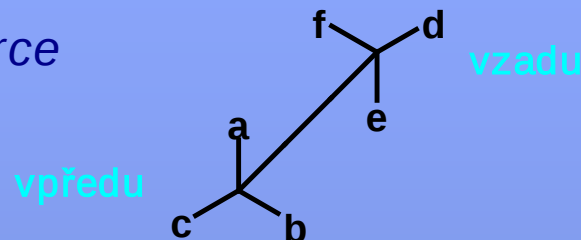
ethyn



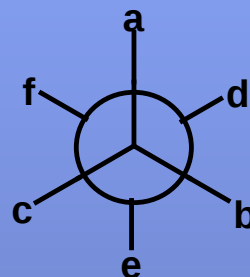
CH≡CH, lineární molekula

Projekční vzorce:

- perspektivní vzorce



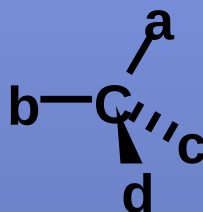
- Newmanovy vzorce



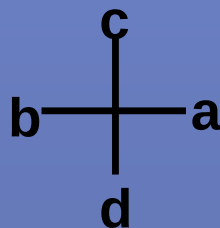
a,b,c – vpředu

d,e,f - vzadu

- klínkové vzorce

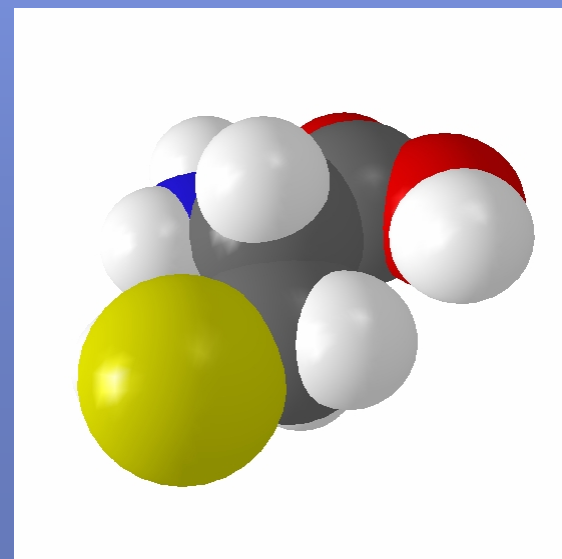
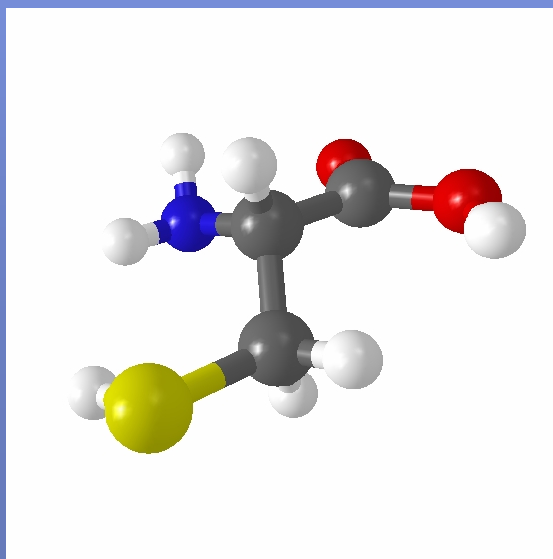
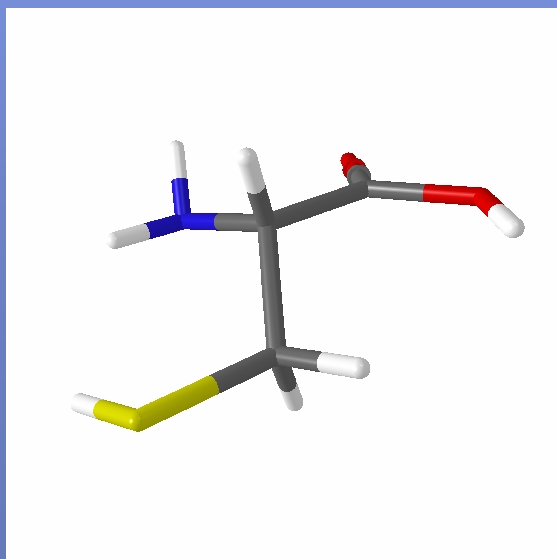
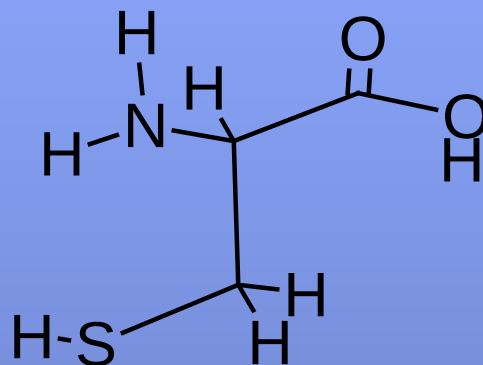
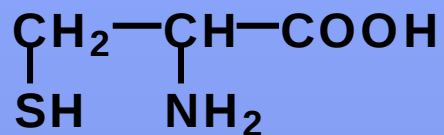


- Fischerovy vzorce = vodorovné vazby směřují dopředu a svislé dozadu



7 TROJROZMĚRNÉ MODELY

cystein, 2-amino-3-sulfanylpropanová kys.



fyzikální třírozměrnost našeho světa $\Rightarrow$ třírozměrnost organických sloučenin $\Rightarrow$ rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti

Jacobus H. van't Hoff & J. A. Le Bel

STEREOCHEMIE

studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich vlastnostmi

typy stereoizomerií:

- *konformace* (prostorové uspořádání kolem jednoduché vazby)
- *stereochemie alicyklických sloučenin*
- *geometrická izomerie* (prostorové uspořádání na dvojně vazbě)
- *optická izomerie* (neztotožnitelné zrcadlové obrazy)

Jacobus H. van't Hoff (1852 – 1911), Univ. Amsterdam, první Nobelova cena za chemii (1901)
J. A. Le Bel (1847 – 1930), Sorbonne, Paříž

fyzikální třírozměrnost našeho světa $\Rightarrow$ třírozměrnost organických sloučenin $\Rightarrow$ rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti

Jacobus H. van't Hoff & J. A. Le Bel

STEREOCHEMIE

studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich vlastnostmi

typy stereoizomerií:

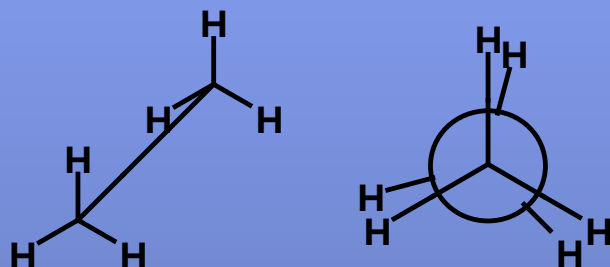
- **konformace** (prostorové uspořádání kolem jednoduché vazby)
- *stereochemie alicyklických sloučenin*
- *geometrická izomerie* (prostorové uspořádání na dvojné vazbě)
- *optická izomerie* (neztotožnitelné zrcadlové obrazy)

Konformace je vzájemné prostorové uspořádání atomů nebo skupin atomů **na dvou atomech spojených jednoduchou vazbou**.

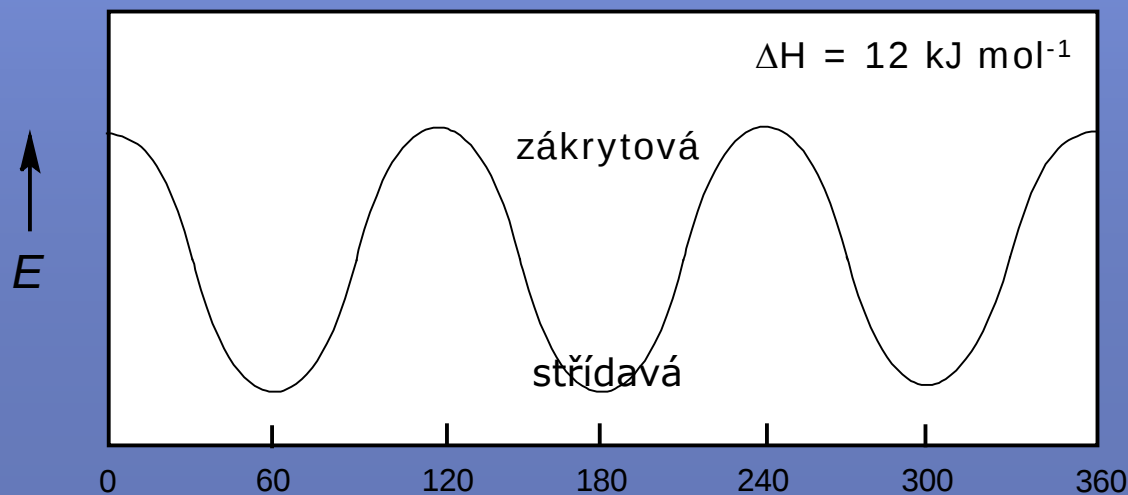
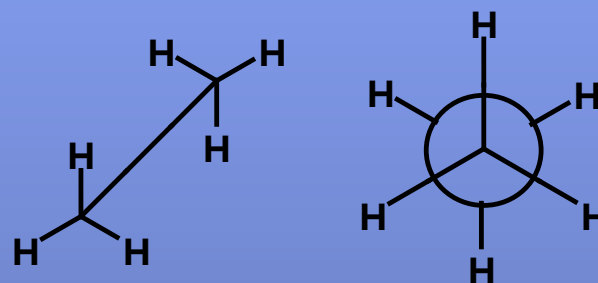
Jednotlivé izomery (**konformery**) vznikají **volnou rotací** kolem této jednoduché vazby.

ethan

zákrytová



střídavá



11 KONFORMACE, BUTAN

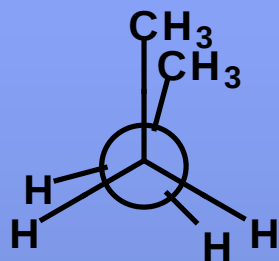
butan

synperiplanární (sp)

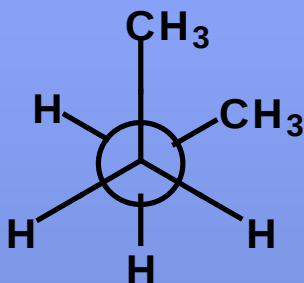
synklinální (sc)

antiklinální (ac)

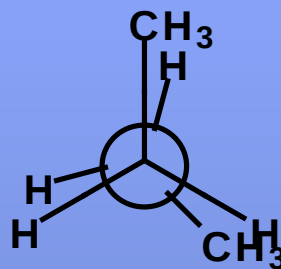
antiperiplanární (ap)



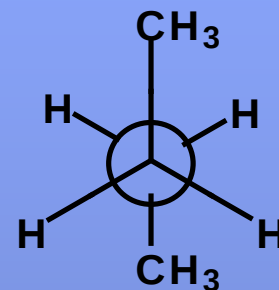
A



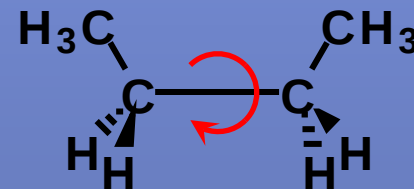
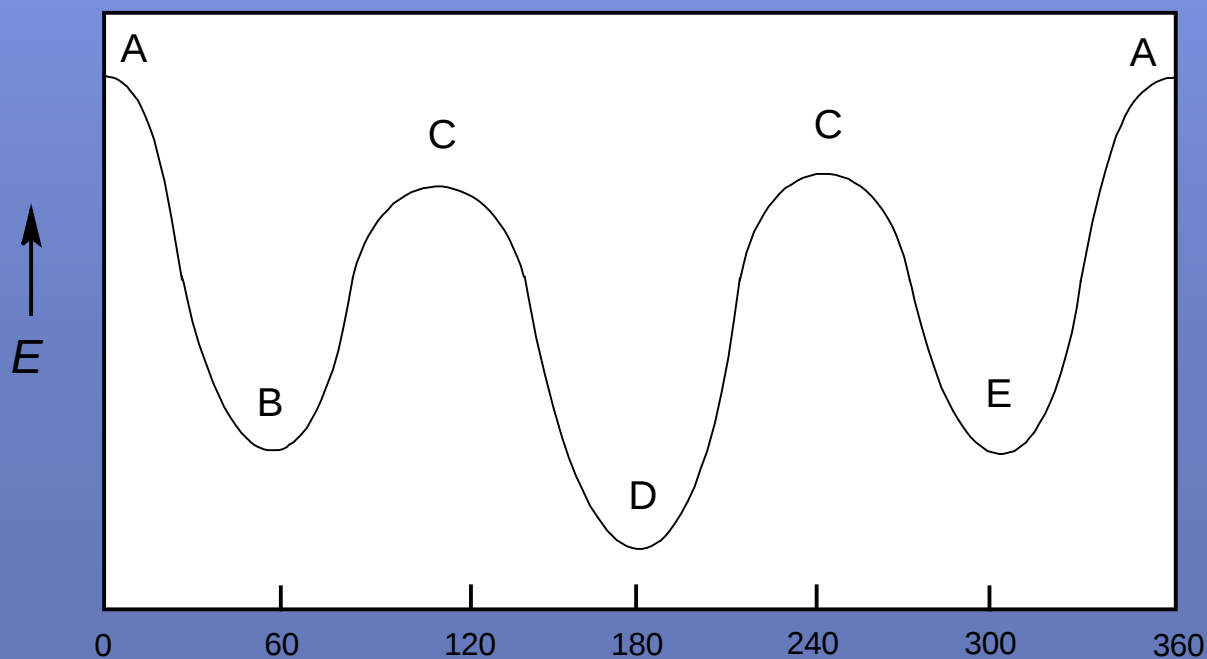
B(E)



C



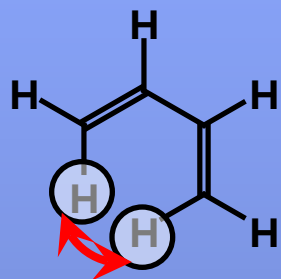
D



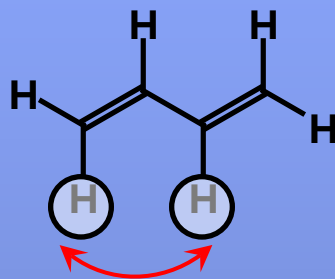
KONFORMACE *s-cis* a *s-trans*

molekuly typu $A=CH-CH=B$, *s-cis* , *s-trans* 

buta-1,3-dien



s-cis

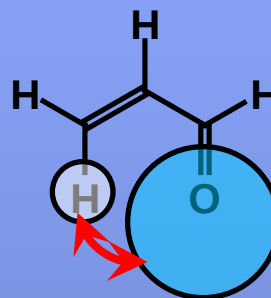


s-trans

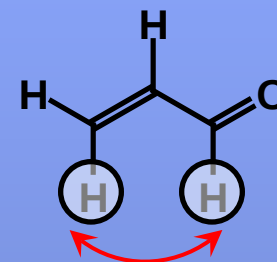
stabilnější

(menší sterické napětí)

propenal (akrylaldehyd)



s-cis

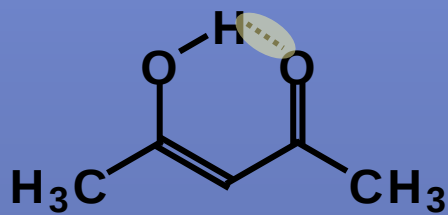


s-trans

stabilnější

(menší sterické napětí)

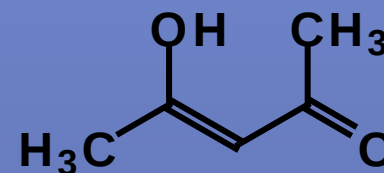
4-hydroxypent-3-en-2-on



s-cis

stabilnější

(intramolekulární vodíková vazba)



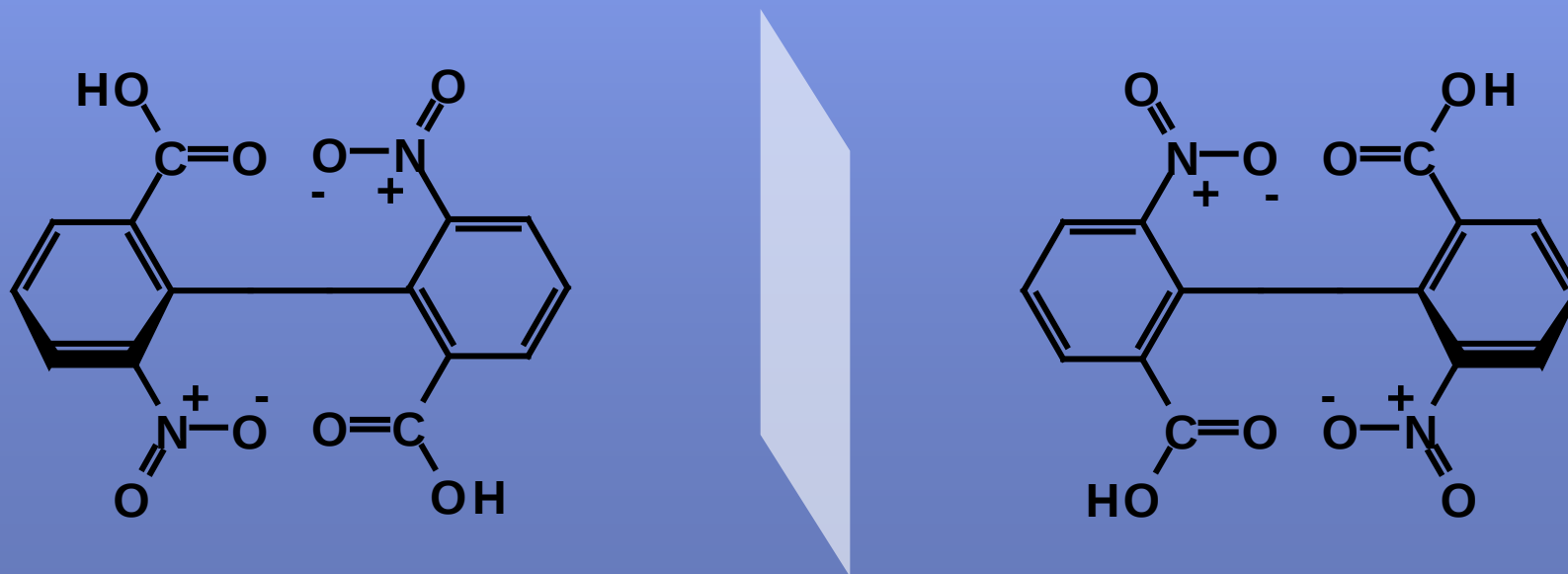
s-trans

Zábrana rotace kolem jednoduché vazby způsobená sterickou náročností (interakcí substituentů ap.).

Za normální teploty molekuly zůstanou „uzamčeny“ ve dvou konformacích (atropoizomerech).

např. 2,2'-disubstituované nebo 2,2',6,6'-tetrasubstituované bifenyly

2,2'-dinitrobifenyl-6,6'-dikarboxylová kys.



zde různé substituenty v polohách 2 a 6, resp. 2' a 6': oba konformery – atropoizomery jsou neztotožnitelné zrcadlové obrazy, tedy enantiomery (osová chiralita)

fyzikální třírozměrnost našeho světa $\Rightarrow$ třírozměrnost organických sloučenin $\Rightarrow$ rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti

Jacobus H. van't Hoff & J. A. Le Bel

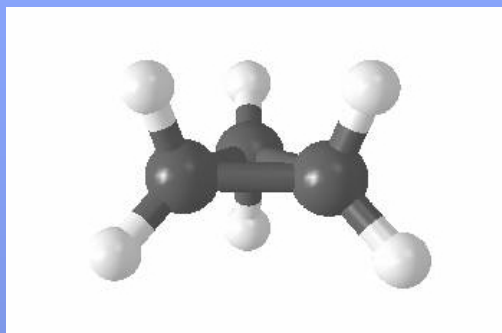
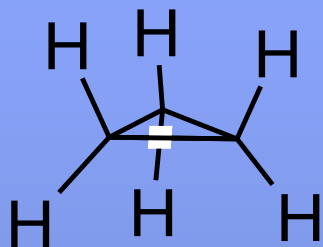
STEREOCHEMIE

studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich vlastnostmi

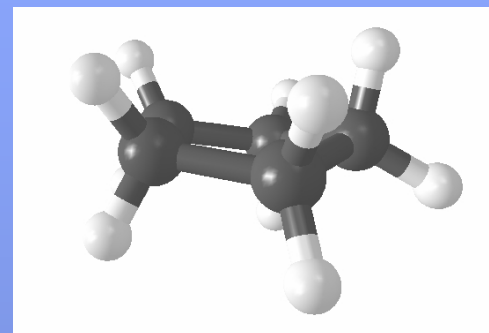
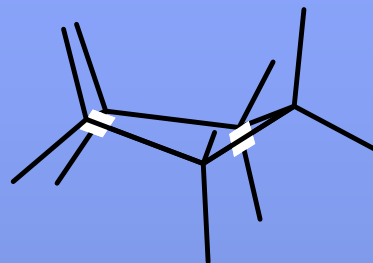
typy stereoizomerií:

- *konformace* (prostorové uspořádání kolem jednoduché vazby)
- ***stereochemie alicyklických sloučenin***
- *geometrická izomerie* (prostorové uspořádání na dvojné vazbě)
- *optická izomerie* (neztotožnitelné zrcadlové obrazy)

cyklopropan

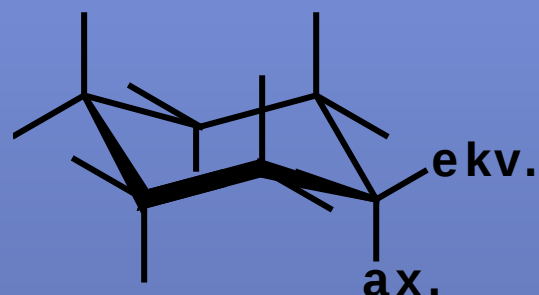


cyklopentan



cyklohexan

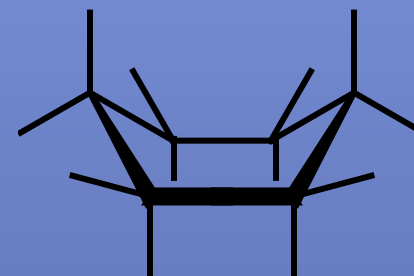
židličková konformace



zkřížená vaničková k.



vaničková k.



ax. – axiální poloha

ekv. – ekvatoriální poloha

fyzikální třírozměrnost našeho světa $\Rightarrow$ třírozměrnost organických sloučenin $\Rightarrow$ rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti

Jacobus H. van't Hoff & J. A. Le Bel

STEREOCHEMIE

studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich vlastnostmi

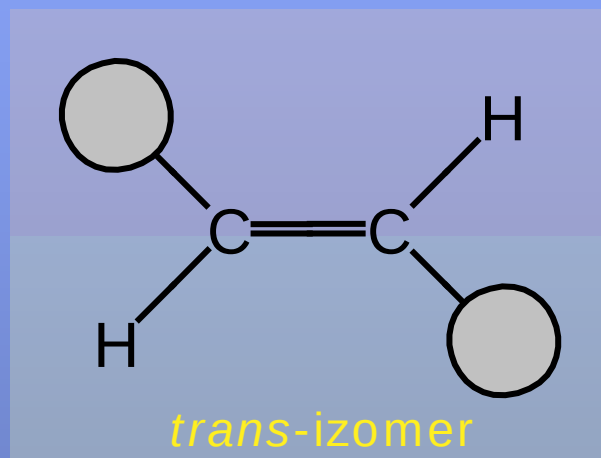
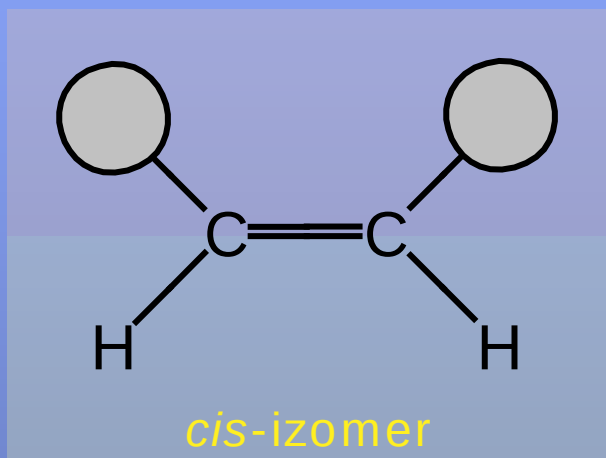
typy stereoizomerií:

- *konformace* (prostorové uspořádání kolem jednoduché vazby)
- *stereochemie alicyklických sloučenin*
- ***geometrická izomerie*** (prostorové uspořádání na dvojné vazbě)
- *optická izomerie* (neztotožnitelné zrcadlové obrazy)

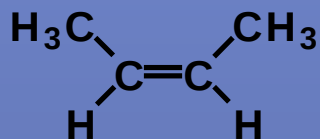
Konfigurace na dvojné vazbě.

Volná otáčivost kolem dvojné vazby není možná (zánik vazby!).

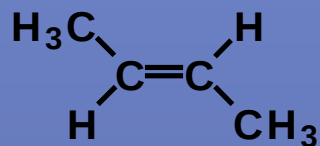
Na každém uhlíku dvojné vazby jeden substituent: dva izomery



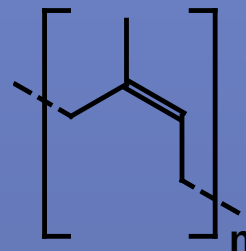
cis-but-2-en



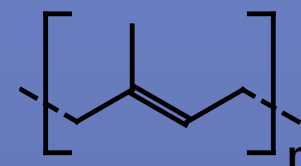
trans-but-2-en



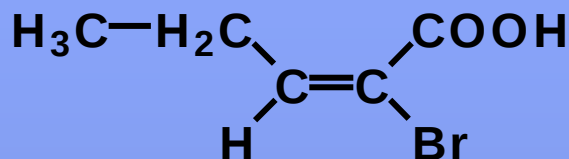
cis-polyisopren
přírodní kaučuk



trans-polyisopren
gutaperča



2-brompent-2-enová kys.

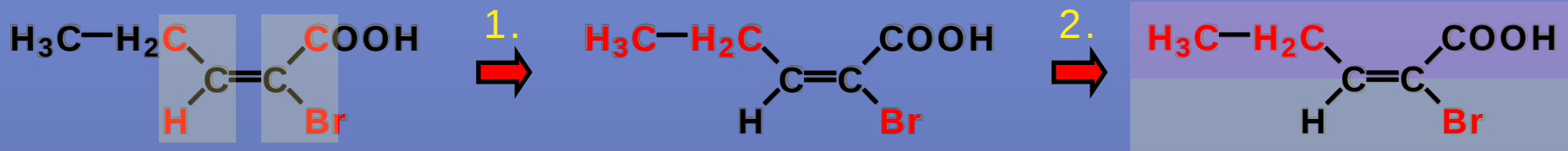


cis nebo trans ?

1. Na každém atomu dvojné vazby vybereme substituent s vyšší prioritou (pravidla notace Cahn-Ingold-Prelog pro určování absolutní konfigurace; nejdříve rozhoduje atomové číslo vázaného atomu).

2. Pokud leží substituenty s vyšší prioritou

- na stejné straně dvojné vazby: *Z*-izomer
- na opačné straně dvojné vazby: *E*-izomer



(*E*)-2-brompent-2-enová kys.

Z, z německého *zusammen* (společně); *E*, z německého *entgegen* (naproti)

fyzikální třírozměrnost našeho světa $\Rightarrow$ třírozměrnost organických sloučenin $\Rightarrow$ rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti

Jacobus H. van't Hoff & J. A. Le Bel

STEREOCHEMIE

studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich vlastnostmi

typy stereoizomerií:

- *konformace* (prostorové uspořádání na jednoduché vazbě)
- *stereochemie alicyklických sloučenin*
- *geometrická izomerie* (prostorové uspořádání na dvojné vazbě)
- ***optická izomerie*** (neztotožnitelné zrcadlové obrazy)

„Tak to jsem já!“



vzor

„To snad nemohu být já?!“



obraz

zrcadlo



ACHIRÁLNÍ OBJEKTY

Vzor a obraz
jsou ztotožnitelné.

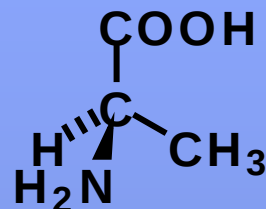
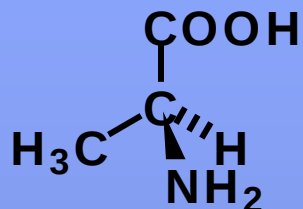
(míč, sklenice, špendlík,
vodík, ethan, fosgen)

CHIRÁLNÍ OBJEKTY

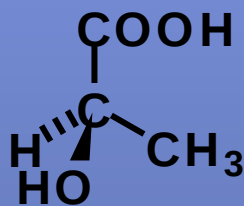
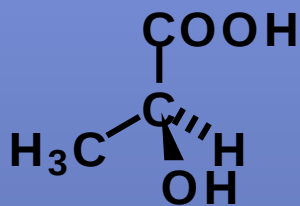
Vzor a obraz
nejsou ztotožnitelné.

(obličej, ruce, boty, alanin,
mléčná kyselina, ibuprofen)

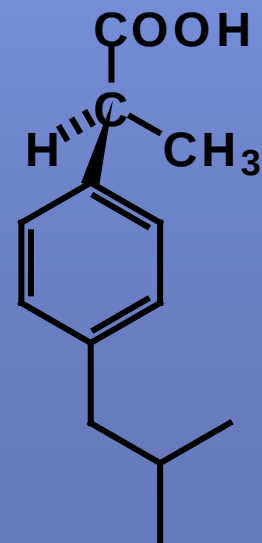
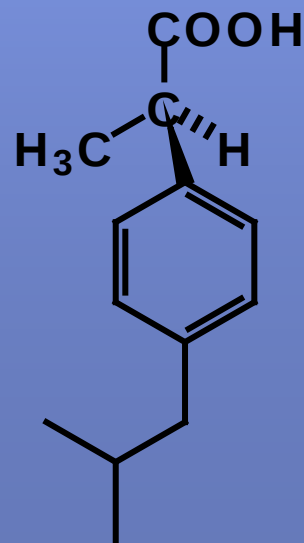
alanin — esenciální aminokyselina



kyselina mléčná — v krvi, svazech,
kyselém mléku



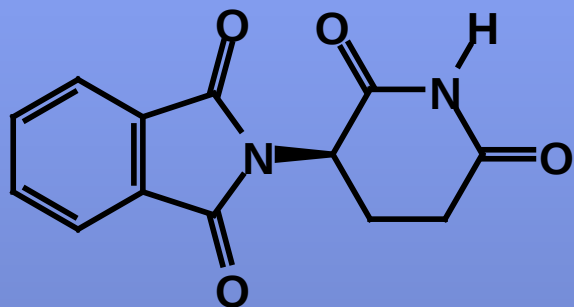
ibuprofen - léčivo



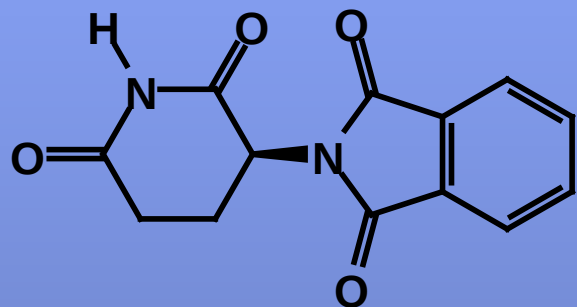
CHIRALITA A VLASTNOSTI (PŘÍKLADY)

fyzikální třírozměrnost našeho světa $\Rightarrow$ třírozměrnost organických sloučenin $\Rightarrow$ rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti

thalidomid – Contergan (směs obou izomerů), léčivo na přelomu 50. a 60. let, léčba ranních nevolností těhotných žen, narozeno 12000 postižených dětí (malformace)

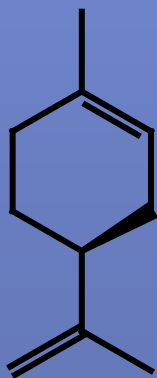


nemá teratogenní účinky

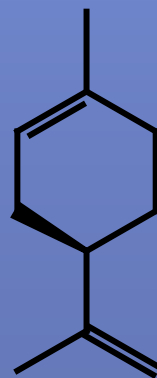


má teratogenní účinky

limonen



jedlové šišky
(terpentýnová vůně)



pomeranče
(pomerančová vůně)

Přítomnost **stereogenního centra** nebo **celková nesymetrie molekuly**.

Typy chirality

přítomnost stereogenního centra (chirálního atomu):

- *centrální (bodová) chiralita*

celková nesymetrie molekuly:

- *osová chiralita*
- *planární chiralita*
- *helikální chiralita*

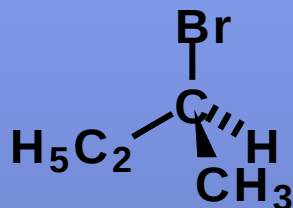
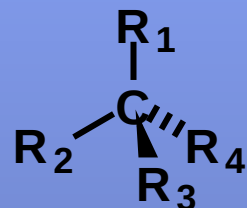
„ZDÁNLIVÁ CHIRALITA“
(jednovaječná dvojčata)



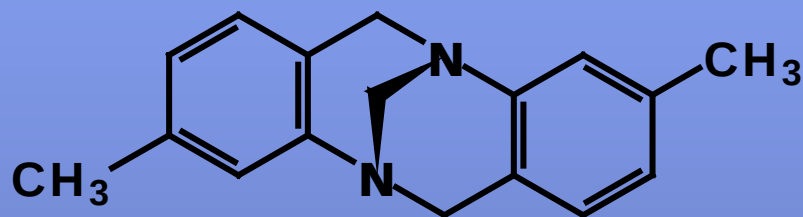
- centrální (bodová) chiralita*

přítomnost asymetrického atomu = stereogenní centrum (záměna dvou substituentů na něm vede ke vzniku stereoizomeru)

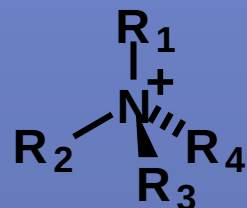
„chirální uhlík“
(nese 4 různé substituenty)



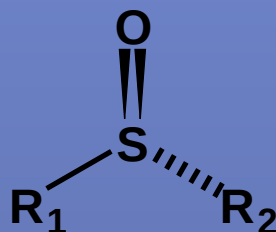
aminy (Trögerovy báze)



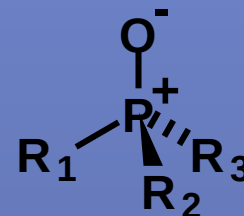
kvarterní amoniové soli



sulfoxidy

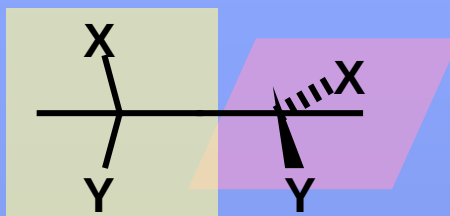


fosfinoxidy

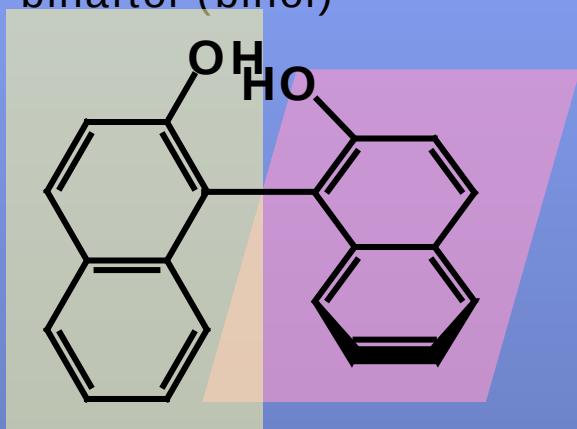


- osová chiralita*

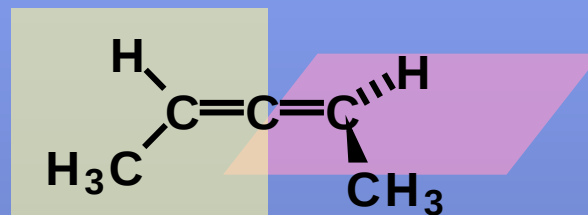
osa chirality



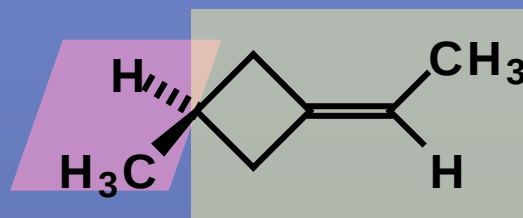
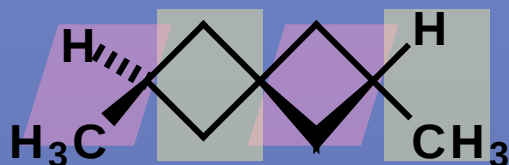
2,2'-binaftol (binol)



alleny

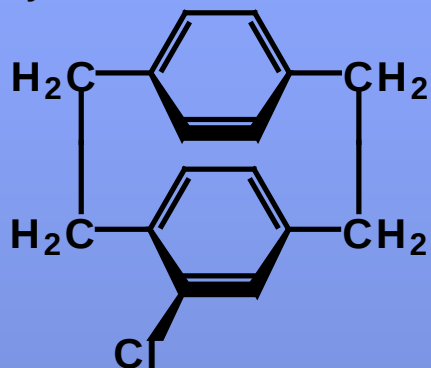


spirany

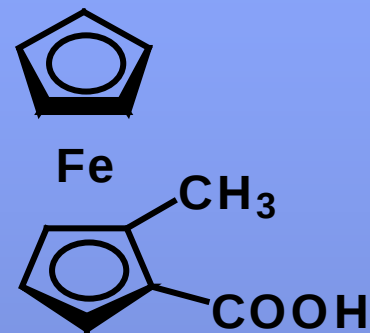


- planární chiralita*

paracyklofany



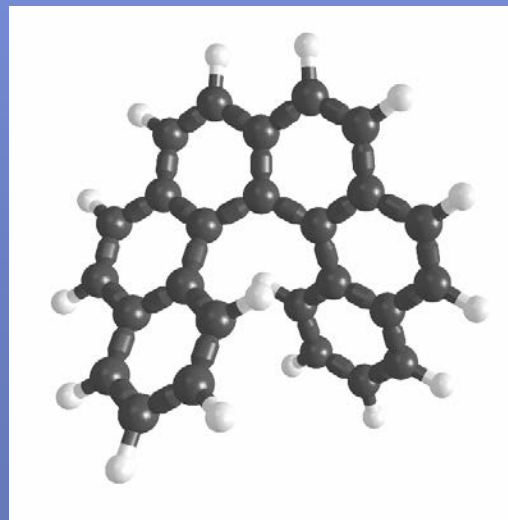
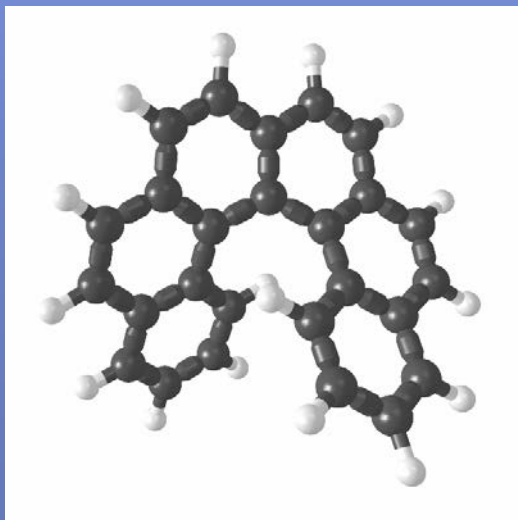
ferroceny



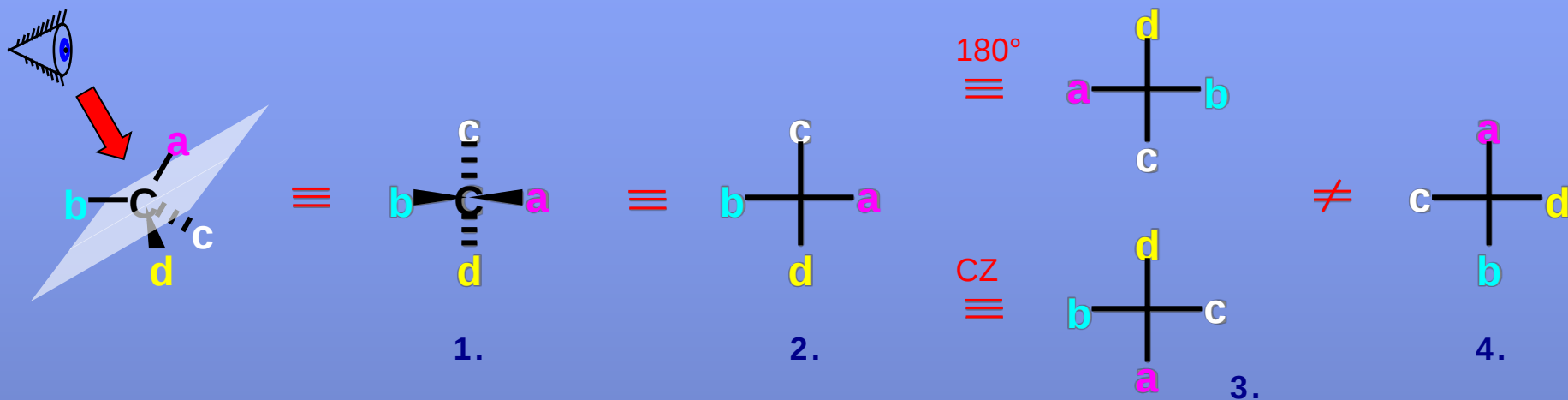
- helikální chiralita*

(*M*)-[6]helicen

(*P*)-[6]helicen



Fischerův vzorec (Fischerův kříž) derivátu methanu **Cabcd** (a,b,c,d jsou rozdílné substituenty) - vodorovné vazby směřují dopředu a svislé dozadu



1. přepis klínkového vzorce do podoby vyhovující Fischerově notaci
2. Fischerův vzorec (Fischerův kříž)
3. dovolené operace s Fischerovým křížem: otočení v rovině nákresny o 180° (180°), cyklická záměna tří substituentů (CZ)
4. zakázané operace s Fischerovým křížem: otočení v rovině nákresny o 90°

Skutečné prostorové uspořádání atomů nebo skupin atomů kolem chirálního centra se nazývá **absolutní konfigurace**.



Popis absolutní konfigurace **vzorcem**: projekční vzorce (např. klínkový vzorec, Fisherův vzorec).

Popis absolutní konfigurace **v názvu**:

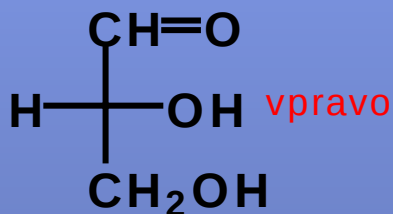
sloučenina **a-b-c-d**-methan – který izomer mám na mysli?

- (+), (–) *nomenklatura*

podle optické otáčivosti, (+) je pravotočivý a (–) je levotočivý izomer

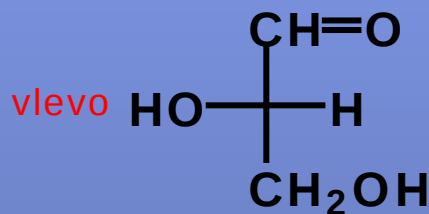
- *D, L nomenklatura* – názvosloví cukrů a aminokyselin

Ve Fisherově projekci musí být skupina s nejvyšším oxidačním stupněm nahoře. Pak je izomer označen D- nebo L- podle toho, zda asymetrický uhlík s nejvyšším pořadovým číslem má **hydroxyskupinu na téže straně** jako D- nebo L-glyceraldehyd. Podobně se aminokyseliny porovnávají se serinem.



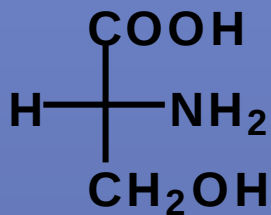
vpravo

D-glyceraldehyd

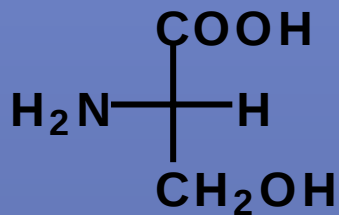


vlevo

L-glyceraldehyd



D-serin

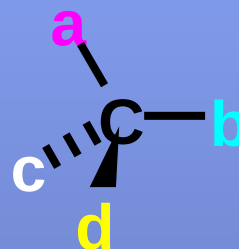
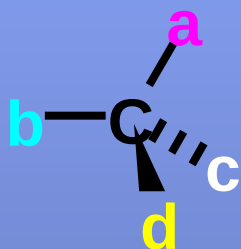


L-serin

- (*R*), (*S*) *nomenklatura* pro jednoznačné pojmenování izomeru podle R. S. Cahn, C. Ingolda a V. Preloga.

1. Seřadíme substituenty na chirálním centru do klesající posloupnosti podle jejich priority. Priorita je dána atomovým číslem atomu vázaného na chirální centrum, atom s vyšším atomovým číslem má vyšší prioritu.

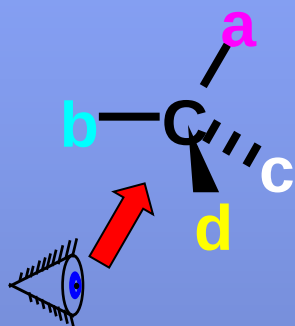
a-b-c-d-methan



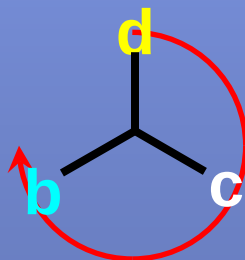
pořadí priority: $d > c > b > a$

Pokud nemůžeme rozhodnout, potom vybereme všechny atomy bezprostředně vázané na atomy, mezi nimiž nemůžeme rozhodnout. V každé takové trojici opět uspořádáme atomy do klesající posloupnosti. Při posouzení priority pak postupujeme od prvního atomu v trojici, dokud nenajdeme na stejné pozici dvojici atomů, z nichž má jeden vyšší atomové číslo. Atom vázaný dvojnou resp. trojnou vazbou zahrneme dvakrát resp. třikrát.

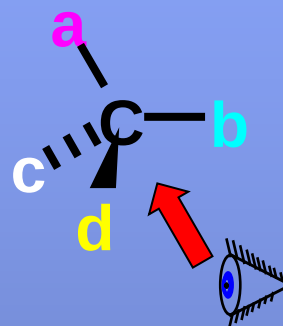
2. Molekulu orientujeme v prostoru tak, aby spojnice chirální centrum – atom s nejnižší prioritou (**a**) byla ve směru našeho pozorování, přičemž substituent s nejnižší prioritou směřuje od nás. Ostatní tři substituenty (**b**, **c**, **d**) směřují k nám (jako volant v autě).



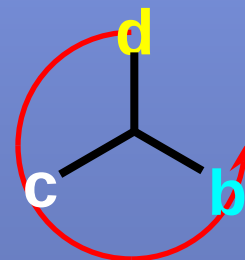
R



posloupnost **d** > **c** > **b** klesá ve směru hodinových ručiček
(doprava): izomer **R**



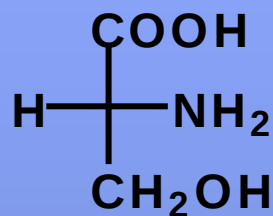
S



posloupnost **d** > **c** > **b** klesá proti směru hodinových ručiček
(doleva): izomer **S**

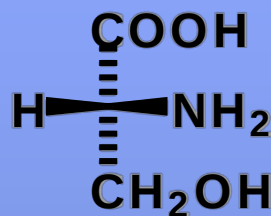
URČENÍ ABSOLUTNÍ KONFIGURACE (PŘÍKLAD)

D-serin



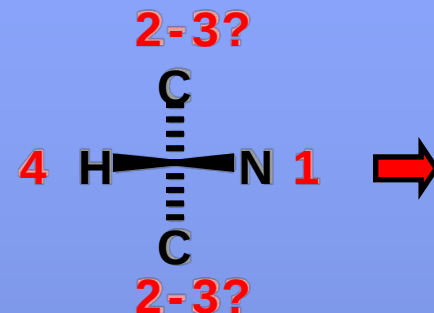
Fisherův vzorec

≡



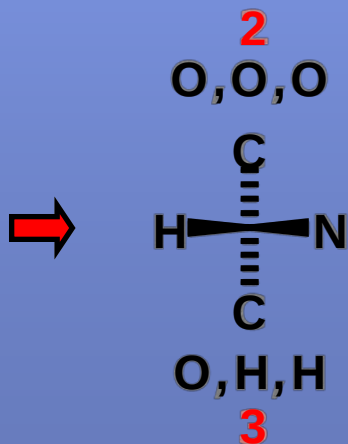
usnadnění prostorové představy s využitím „klínek“

→



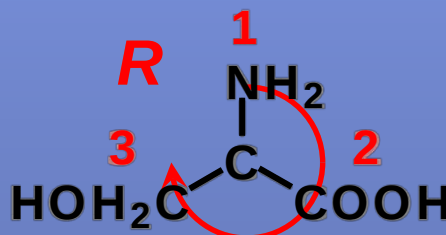
určení priority atomů vázaných k chirálnímu centru

priorita $1 > 2 > 3 > 4$



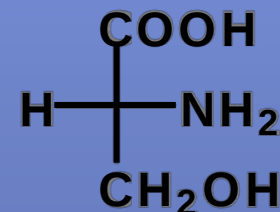
rozhodnutí mezi COOH a CH₂OH

→



„volant“: priorita klesá doprava

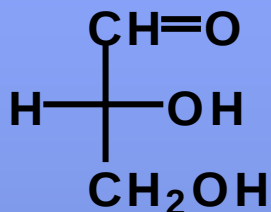
→



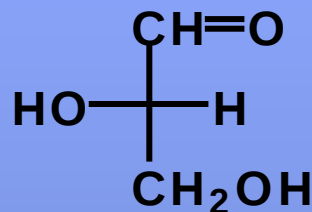
(R)-2-amino-3-hydroxypropanová kyselina

- *Jedno chirální centrum:*

oba stereoizomery (pár **vzor – zrcadlový obraz**) se nazývají **enantiomery**.



(R)-2,3-dihydroxypropanal



(S)-2,3-dihydroxypropanal

- *Více chirálních center:*

pravidlo van't Hoffovo – Le Belovo:

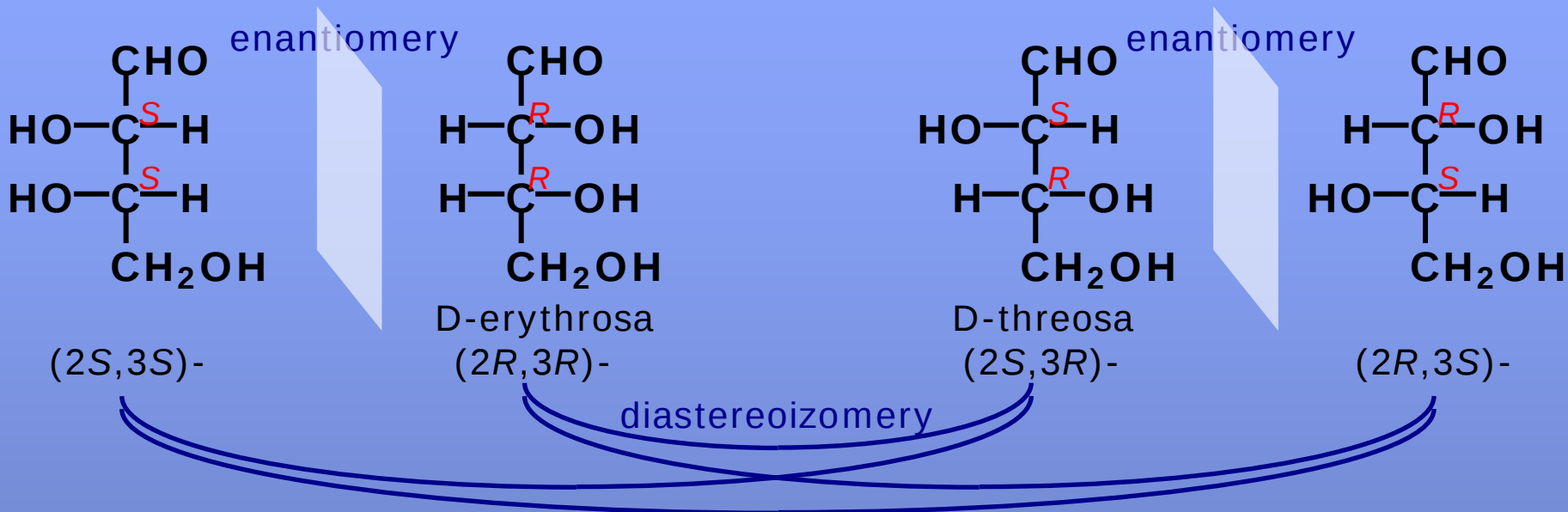
pro počet chirálních center **n** je maximální počet **stereoizomerů** 2^n

diastereoizomery – stereoizomery, které mají alespoň na jednom chirálním centru opačnou konfiguraci a nejsou enantiomery

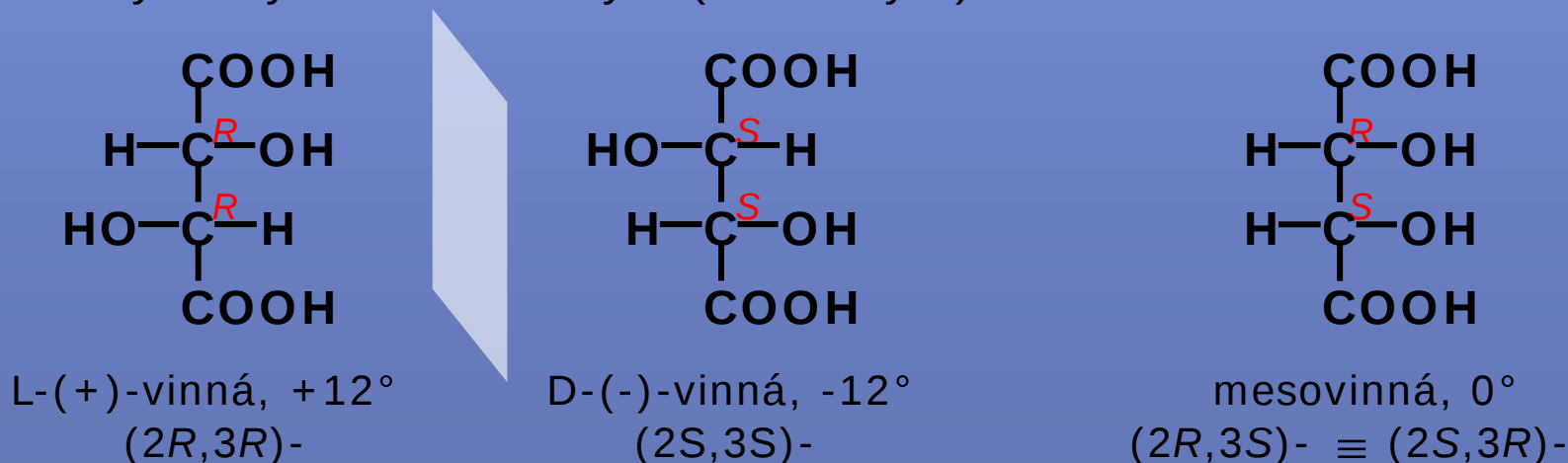
epimery – dva diastereoizomery, které mají opačnou konfiguraci pouze na jednom chirálním centru

mesoforma (vnitřní racemát) – v molekule jsou dvě chirální centra se stejnou substitucí, ale opačnou absolutní konfigurací, pak jsou příslušné enantiomery totožné a jsou achirální.

2,3,4-trihydroxybutanal



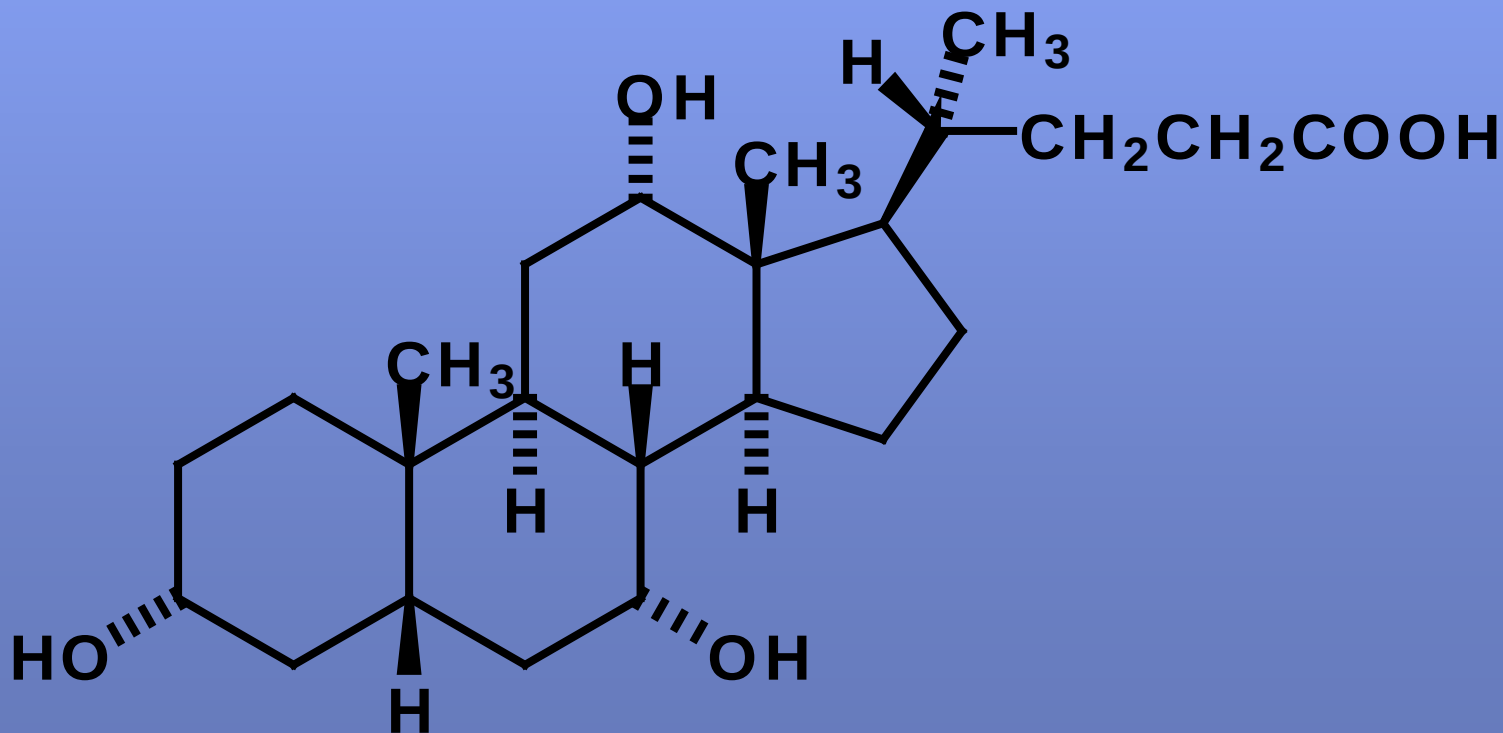
2,3-dihydroxybutandiová kys. (vinná kys.)



cholová kyselina

steroid, žlučová kyselina syntetizovaná v játrech

11 stereogenních center, celkem 2048 stereoizomerů (jedním je cholová kyselina, dalším je její enantiomer a 2046 jejích diastereoizomerů)



enantiomery

mají stejnou konstituci a stejné vzdálenosti mezi atomy → mají **stejné fyzikální a chemické vlastnosti kromě chování v chirálním prostředí** („Pravá ruka si potřese s pravou rukou a levá s levou, ne naopak.“)

diastereoizomery

mají stejnou konstituci, ovšem rozdílné vzdálenosti mezi atomy → mají **rozdílné vlastnosti**

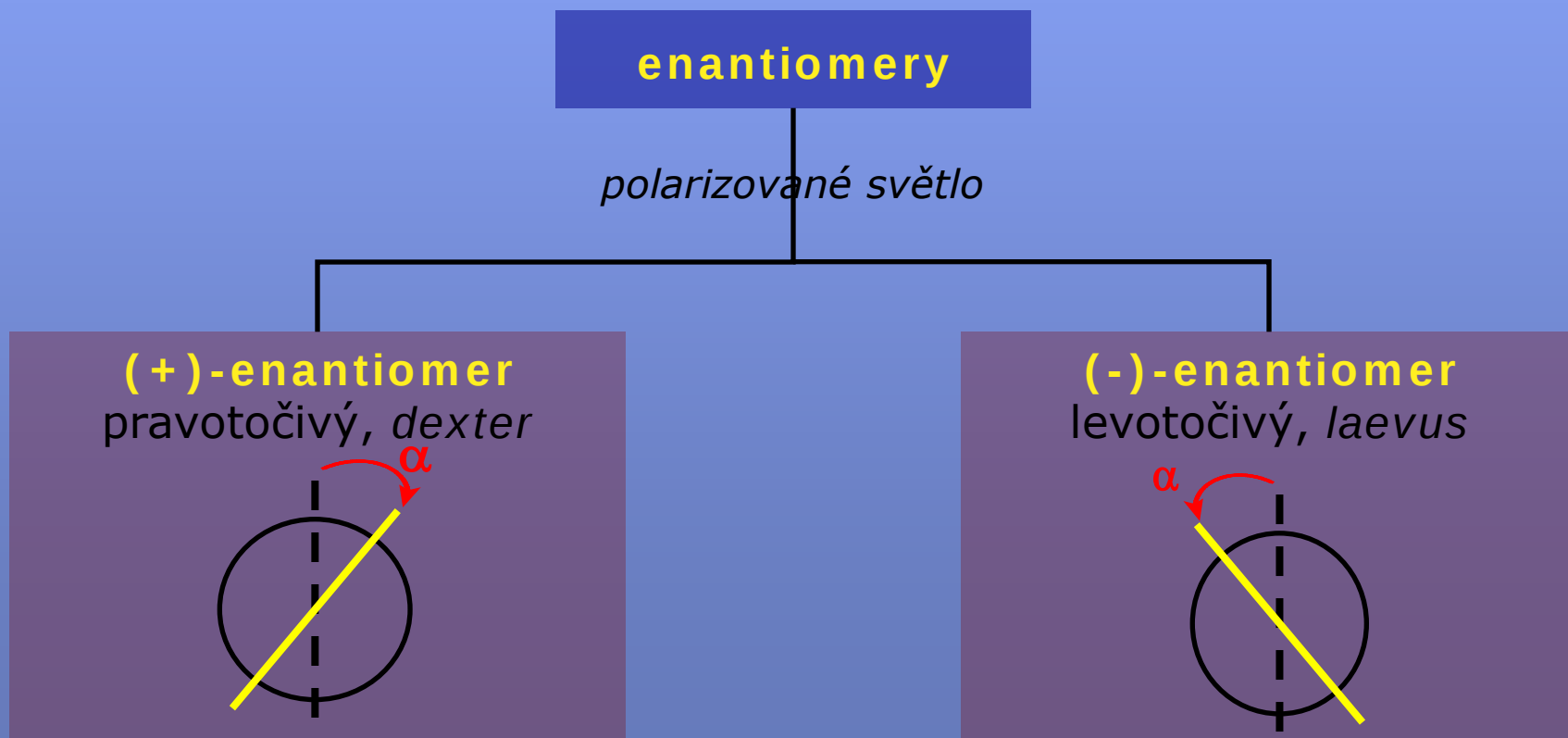
Fyzikální vlastnosti (teplota tání, teplota varu, dipólmoment, rozpustnost v nechirálních rozpouštědlech, spektrální vlastnosti) mají enantiomery stejné kromě optické otáčivosti a diastereoizomery rozdílné.

Chemické vlastnosti enantiomerů jsou při reakcích s nechirálními látkami nebo v nechirálním prostředí stejné, s chirálními látkami (v chirálním prostředí) rozdílné; chem. vlastnosti diastereoizomerů jsou obecně rozdílné.

Biologické vlastnosti chirálních molekul mohou být rozdílné (viz. thalidomid).

Chiralita je vlastnost objektu (např. molekuly) jako celku. Kritérium chiralit je neztotožnitelnost vzoru a jeho zrcadlového obrazu.

Oba stereoizomery, tzn. pár **vzor – zrcadlový obraz**, se nazývají **enantiomery**. Většina fyzikálních vlastností enantiomerů je stejná. Liší se mj. ve způsobu **interakce s polarizovaným světlem**.

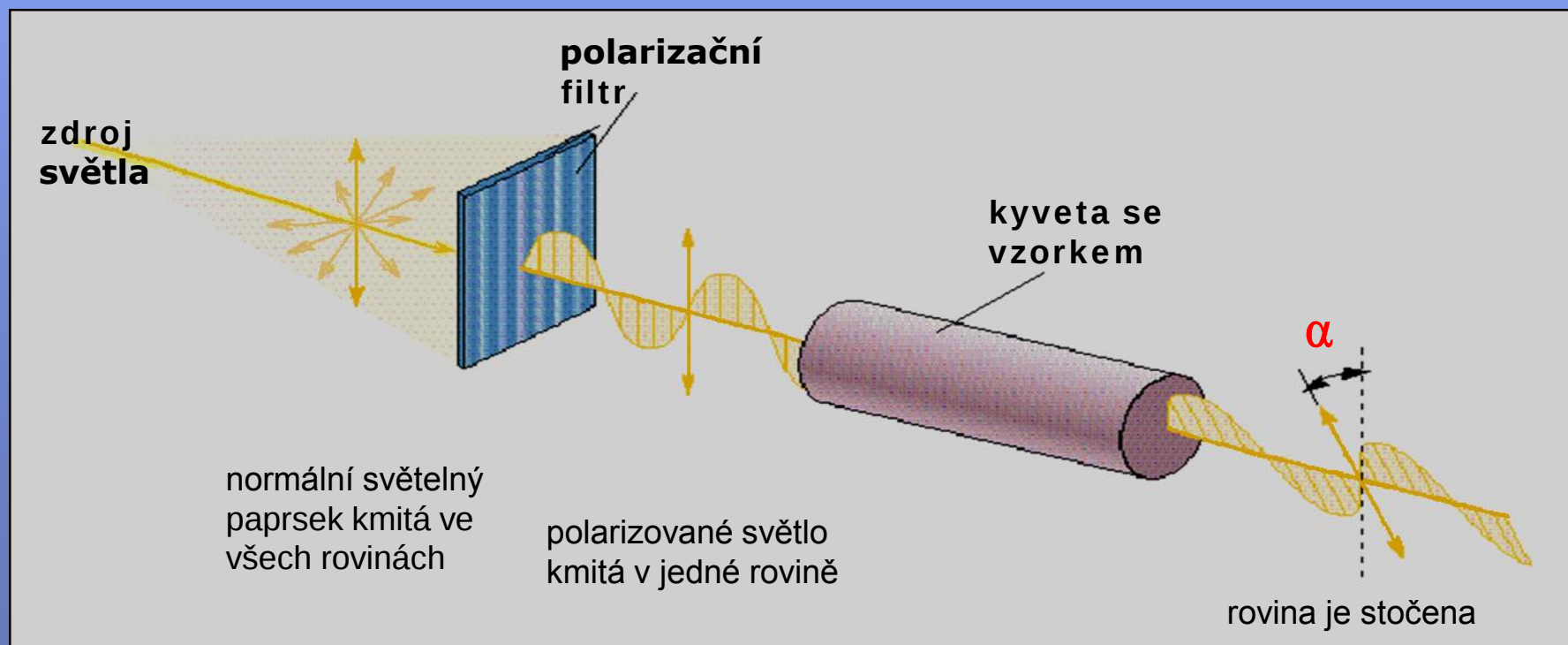


enantiomery, řecky *enantios* (opačný); latinsky *dexter* (pravý) a *laevus* (levý)

Optická aktivita je makroskopickým projevem chiralidy (je vlastností chirálního materiálu jakožto souboru chirálních objektů).

Oba enantiomery se odlišují optickou otáčivostí. Optickou otáčivost měříme polarimetrem.

Jednoduché schéma polarimetru.



Měřenou veličinou je **otáčivost** α .

Otáčivost závisí na

- koncentraci roztoku
- délce kyvety
- teplotě
- rozpouštědle
- použité vlnové délce

Účinek polarizačního filtru ve fotografii: např. odstranění odlesků (tj. polarizované světlo) od nekovových povrchů



Základní snímek bez filtru



BW Polarizační neutrální

převzato z www.paladix.cz

Specifická otáčivost $[\alpha]_{\lambda}^T$ (závislá na rozpouštědle)

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{lc}$$

c konc. v gramech látky na 1 ml roztoku

l délka kyvety v dm

T teplota ve °C

λ vlnová délka použitého záření, 589 nm (sodíková čára, D)

laboratorní *Polarimetr P1000 (Krüss)*

otočný hranol

rozsah 0 – 180° (dělení po 1°, odečítání po 0.05°)

sodíková lampa (589 nm)

dvě polarimetrické trubice (1 a 2 dm)

digitální *Polarimetr 341 (PerkinElmer)*

vědecké a výzkumné aplikace, průmyslové aplikace (monitorování)

sodíková výbojka (Na 589 nm)

rtuťová výbojka (Hg 578, 546, 436 a 365 nm)

detektor: fotonásobič

kyvety skleněné nebo křemenné, délka 100 mm, objemy 6.2 ml, 1 ml, 350 μ l aj.

temperace vzorku (připojení k termostatu)

možnost měřit v UV oblasti elektromagnetického záření

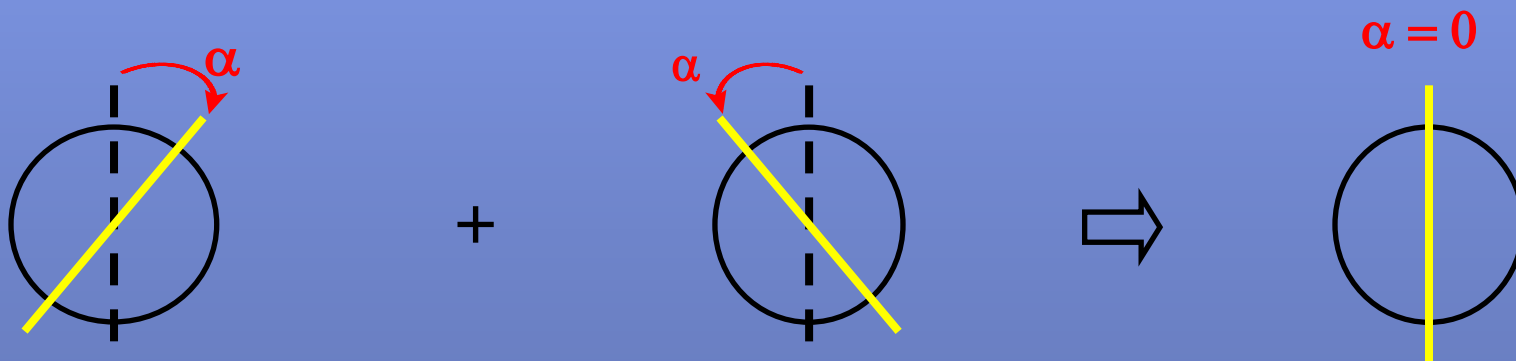
<http://las.perkinelmer.com/Catalog/ProductInfoPage.htm?ProductID=L3000011>



Racemát je směs ekvivalentního množství pravotočivých (+) a levotočivých (-) molekul jedné sloučeniny.

Racemát je opticky neaktivní.

1 mol (+)-enantiomeru + 1 mol (-)-enantiomeru = 2 moly racemátu



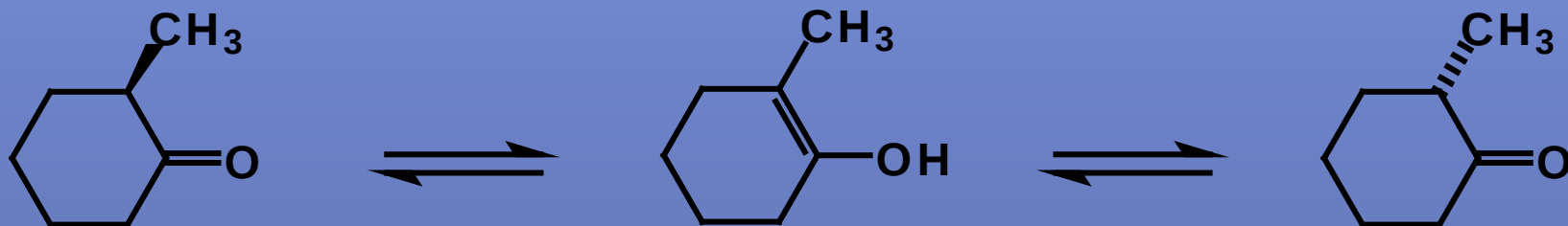
racemát, odvozeno od latinského *racemus* (hrozen vína); racemická kys. = kys. vinná

- smícháním stejného množství pravotočivého (+)-enantiomeru a levotočivého (-)-enantiomeru

butan-2-ol: (+)-butan-2-ol má $[\alpha]_D^{27} +13.5^\circ$, (-)-butan-2-ol má $[\alpha]_D^{27} -13.5^\circ$, ekvivalentní směs obou má $[\alpha]_D^{27} 0^\circ$

- racemizací

tautomerizace 2-methylcyklohexanonu:



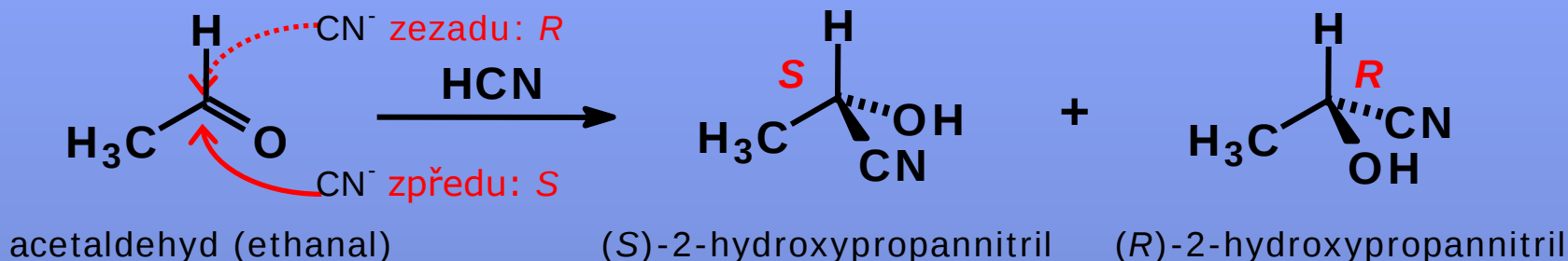
(R)-2-methylcyklohexanon

2-methylcyklohex-2-enol

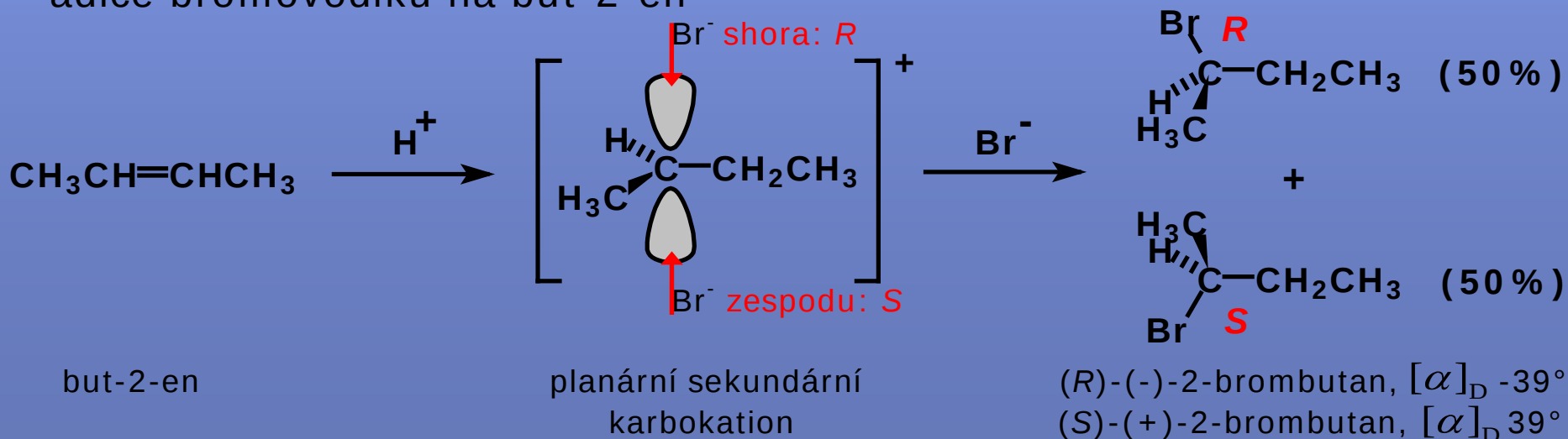
(S)-2-methylcyklohexanon

- syntézou, tj. v průběhu chemické reakce

adice kyanovodíku na acetaldehyd (kvanhydrinová syntéza)



adice bromovodíku na but-2-en



Enantiomery můžeme rozlišit v chirálním prostředí (např. polarizované světlo).

(„Pravá ruka si potřese s pravou rukou a levá s levou, ne naopak.“)

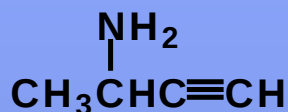
Některé způsoby dělení racemátů:

- vínan amonno-sodný: rozdílný vzhled krystalů obou enantiomerů, Louis Pasteur je dělil **manuálně** s pomocí mikroskopu a pinzety
- **krystalizace** z chirálních rozpouštědel
- dělení **přes diastereoizomery** (rozdílné fyzikální vlastnosti) – diastereoizomerní soli, komplexy a sloučeniny
- **chromatograficky** na enantioselektivních kolonách
- **kineticky**: enzymaticky, neenzymaticky reakcí s chirálními činidly nebo v přítomnosti chirálních katalyzátorů

PŘÍKLAD DĚLENÍ RACEMÁTŮ

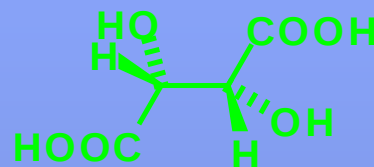
- dělení přes diastereoizomerní soli

dělení racemického (*R,S*)-but-3-yn-2-aminu pomocí (+)-vinné kyseliny



racemický (*R,S*)-but-3-yn-2-amin

+

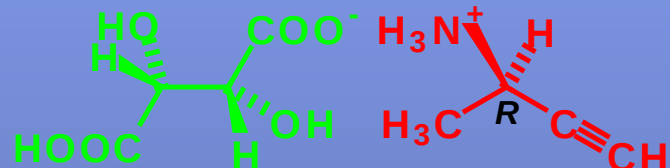


(+)-vinná kys.

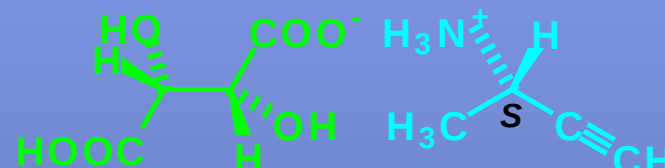


H₂O
několik dnů

+



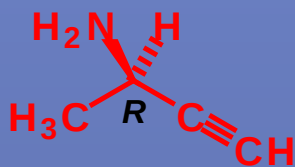
pravotočivá (+)-vinná sůl (*R*)-aminu, +24.4°
krystalizuje z roztoku



levotočivá (+)-vinná sůl (*S*)-aminu, -24.1°
zůstává v roztoku



K₂CO₃
H₂O



(+)-(*R*)-but-3-yn-2-amin, +53.2 (±1)
b.t. 82 - 84 °C



K₂CO₃
H₂O



(-)-(*S*)-but-3-yn-2-amin, -52.7 (±1)
b.t. 82 - 84 °C

- optická čistota %

$$\text{optická čistota (\%)} = 100 \cdot [\alpha]_{\text{exp}} / [\alpha]_{\text{max}}$$

Pro but-3-yn-2-amin naměřeno $[\alpha] +26.6^\circ$, (*R*)-enantiomer má $[\alpha]_{\text{max}} +53.2^\circ$, tzn. optická čistota je 50%. Směs tedy obsahuje 50% opticky čistého (*R*)-izomeru a 50% racemátu, přítomnost 25% opačného (*S*)-izomeru snižuje otáčivost (*R*)-izomeru na polovinu.

Určení optické čistoty: optická otáčivost (znalost $[\alpha]_{\text{max}}$)

- enantiomerní přebytek % ee (enantiomeric excess)

$$\% \text{ ee} = 100 \cdot ([\text{en1}] - [\text{en2}]) / ([\text{en1}] + [\text{en2}])$$

Určení enantiomerní čistoty:

- optická otáčivost (znalost závislosti $[\alpha]$ na složení směsi)
- NMR (s přidavkem chirálního činidla ap.)
- chromatografie (na chirálních stacionárních fázích)

Topologie procesů při vzniku stereogenního centra

- vznik racemátu (enantiomery 50% : 50%)
- enantioselektivní reakce (preferenční vznik jednoho enantiomeru)
- enantiospecifické reakce (výhradní vznik jednoho enantiomeru)

Topologie procesů na stereogenním centru

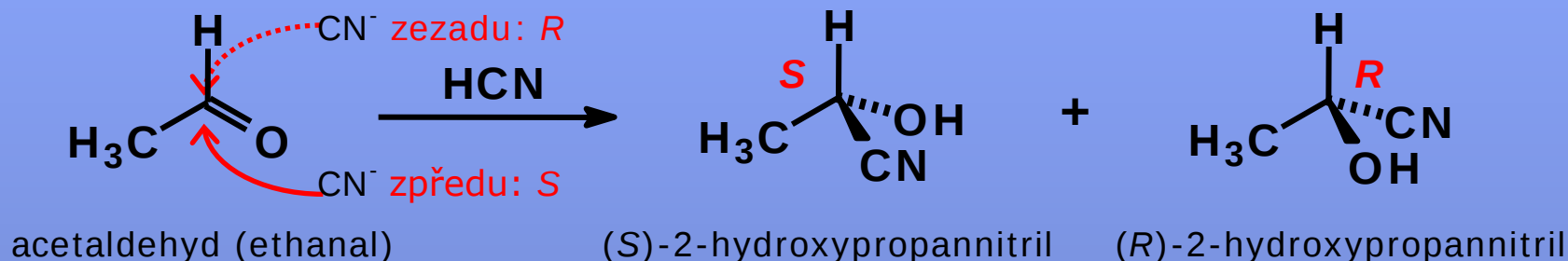
- inverze konfigurace (S_N2 , Waldenův zvrát) – stereospecifická r.
- dvojitá inverze konfigurace (S_Ni) – stereospecifická r.
- úplná nebo částečná racemizace (S_N1) - racemizace nebo stereoselektivní r.

Další

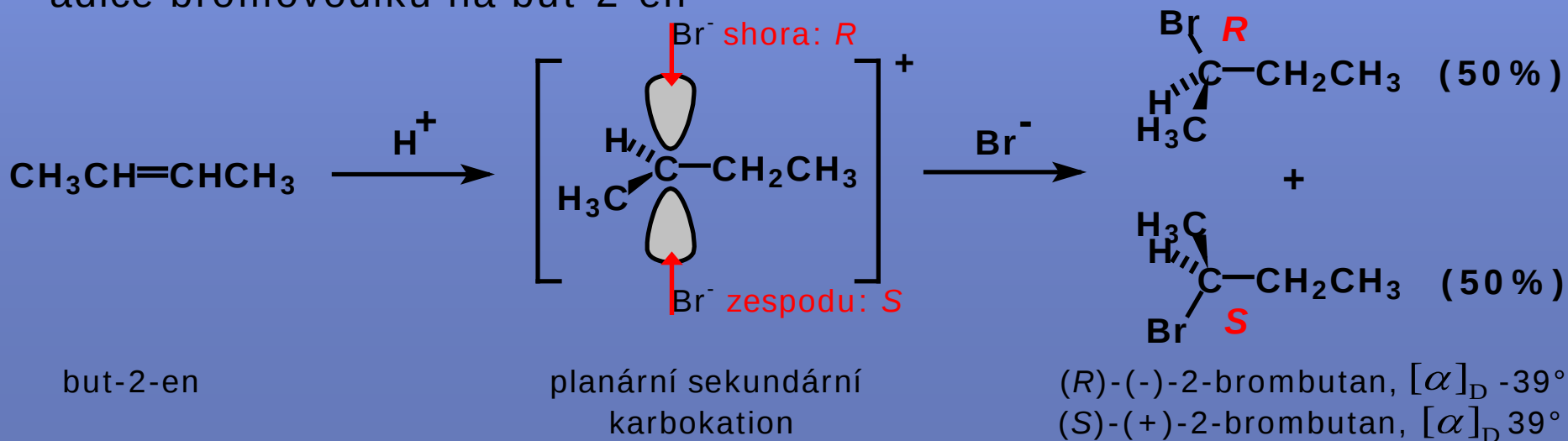
- *cis* nebo *trans* adice
 - *cis* nebo *trans* eliminace
- aj.

viz. str. 43

adice kyanovodíku na acetaldehyd (kvanhydrinová syntéza)

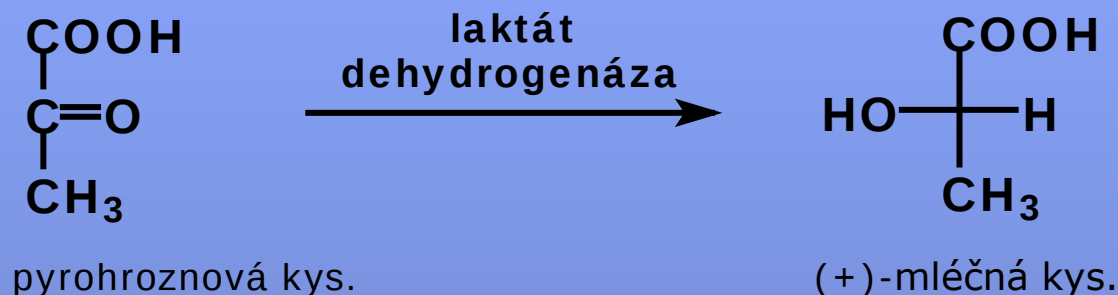


adice bromovodíku na but-2-en



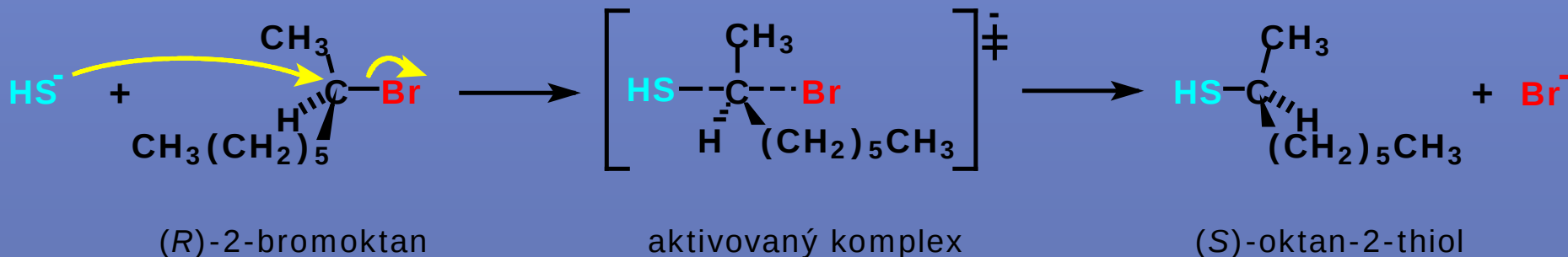
vzniká **výhradně** (pouze) jeden enantiomer

biologická redukce kyseliny pyrohroznové



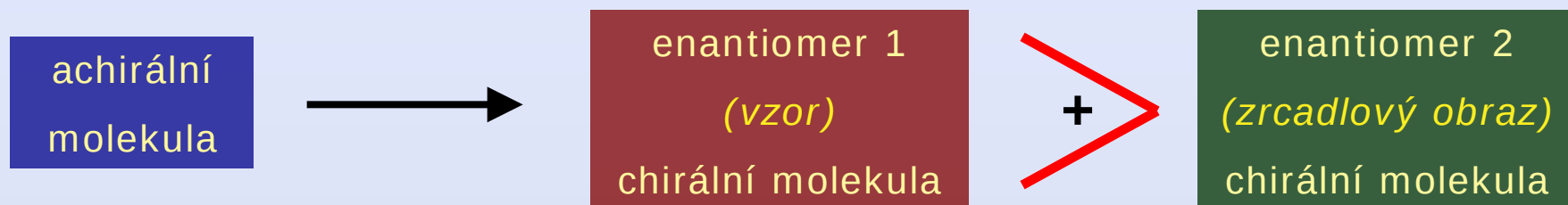
substituce 2-bromoktanu hydrogensulfidem

substituce nukleofilní bimolekulární $\text{S}_{\text{N}}2$, zánik vazby C–Br a vznik vazby C–S probíhá synchronně, Waldenův zvrát (inverze konfigurace)



Organická syntéza chirálních sloučenin = enantioselektivní reakce =
asymetrická syntéza

generuje se stereogenní centrum a vzniká převážně jeden enantiomer



enantioselektivní syntézy

- v chirálním prostředí (rozpouštědlo, polarizované světlo aj.)
- s chirálními reaktanty
- s chirálními katalyzátory (chirální katalýza, heterogenní nebo homogenní)

využití – např. syntéza léčiv a agrochemikálií (syntetizovat a aplikovat jen fyziologicky aktivní enantiomer)

Nobelova cena za chemii 2001

William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless – za jejich práce na chirálně katalyzovaných hydrogenačních reakcích

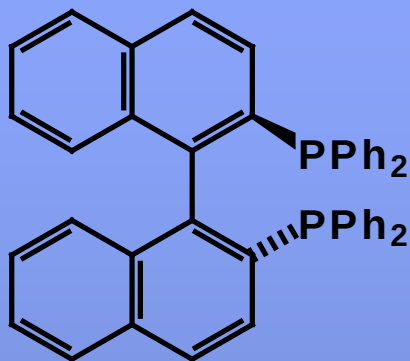
některá úskalí

- převážně syntéza sloučenin s více funkčními skupinami
- převážně vícekrokové syntézy
- vysoké požadavky na čistotu: $>99\%$; obsah těžkých kovů $< 0.001\%$

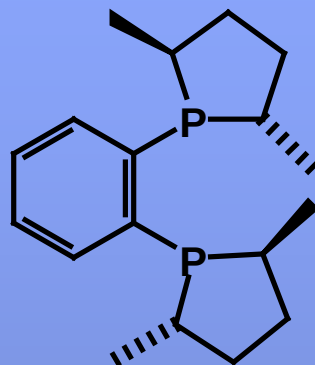
některé požadavky na katalyzátor

- vysoká enantioselektivita ($>99\%$ e.e. pro léčiva, $> 80\%$ e.e. pro agroch.)
- vysoký chemický výtěžek syntézy
- opětovná použitelnost
- snadná separace
- chemická a mechanická stabilita
- dostupnost
- cena

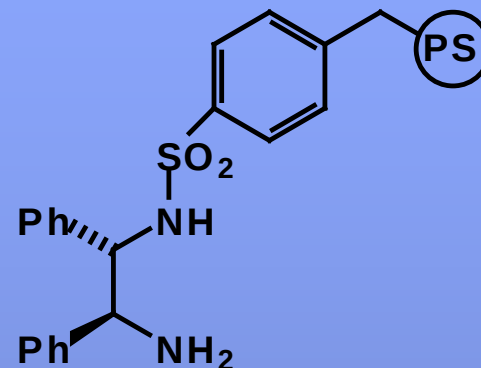
BINAP



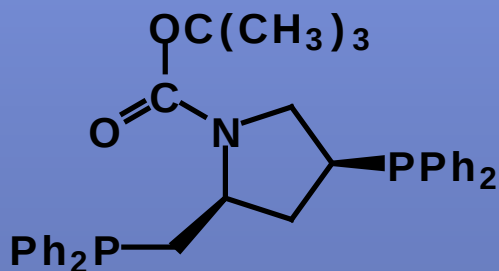
DUPHOS



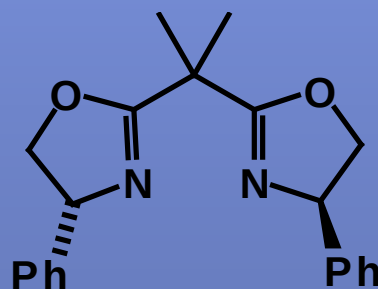
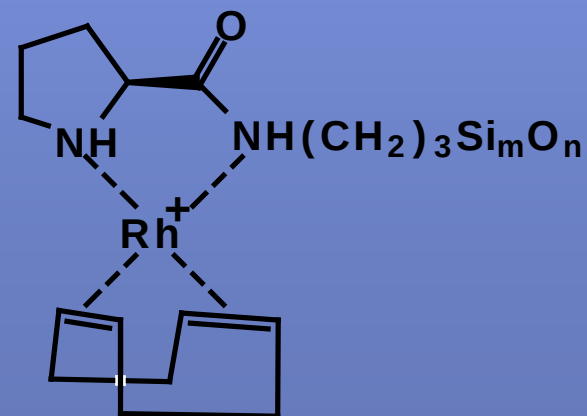
Ts-DPEN vázaný na polystyren



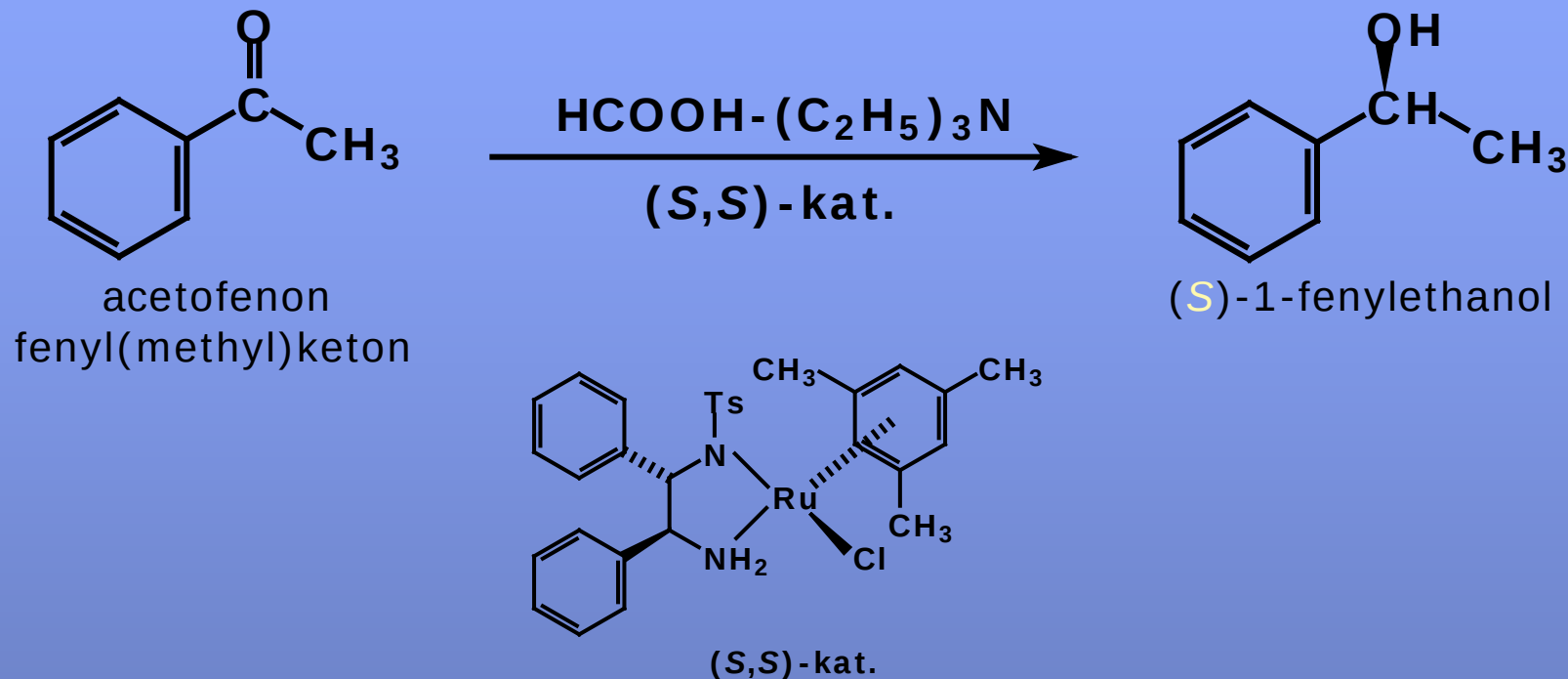
BPPM



bisoxazoliny

Rh-komplex vázaný na zeolit
(pro asymetrické hydrogenace)

Redukce acetofenonu na 1-fenylethanol

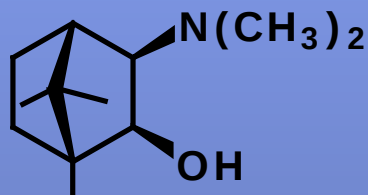
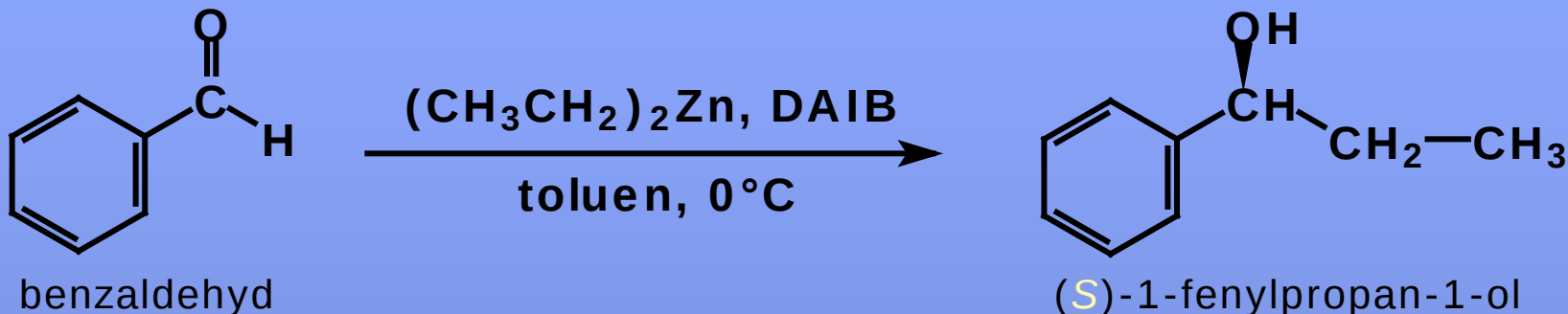


Roztok acetofenonu (2 mol/l) ve směsi mravenčí kyselina–triethylamin (5:2) a obsahující (S,S)-kat. (substrát/kat. = 200:1) poskytuje při 28°C po 20 hodinách (S)-1-fenylethanol s 98% ee a ve výtěžku 99%.

A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori:
J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 2521-2522.

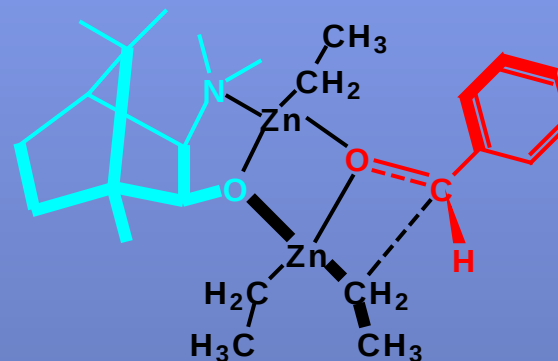
Ts, tosyl 4-CH₃C₆H₄SO₂O–

Alkylace benzaldehydu diethylzinkem na 1-fenylpropan-1-ol



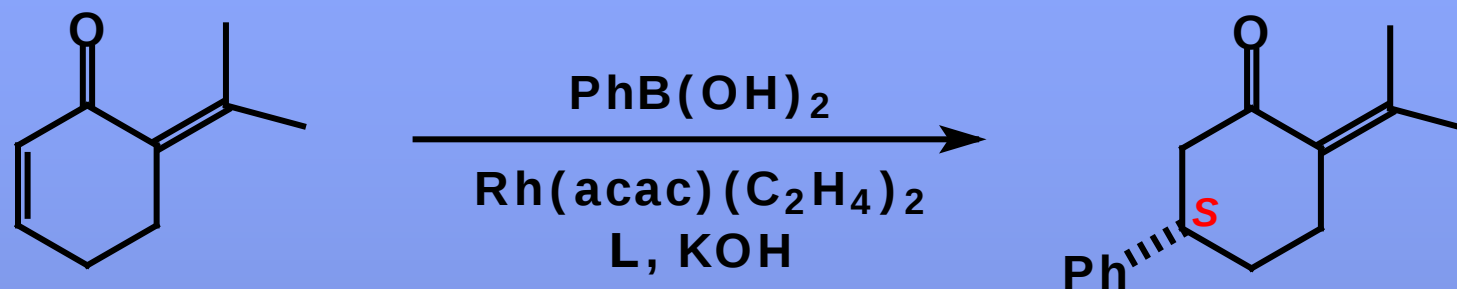
DAIB

(-)-3-exo-(dimethylamino)isoborneol



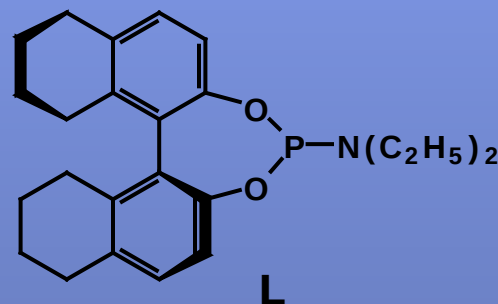
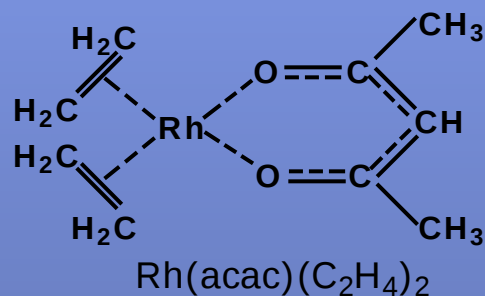
Do roztoku (-)-DAIB v toluenu se po argonem přidá toluenový roztok diethylzinku a následně při -78°C benzaldehyd. Po 6 hodinách při 0°C se směs rozloží přídatkem vodného chloridu amonného za vzniku (S)-1-fenylpropan-1-olu s 98% ee a ve výtěžku 97%. Množství katalyzátoru 2 mol %.

Rhodiem katalyzovaná adice arylboronové kys. na dienon



6-(propan-2-yliden)cyklohex-2-enon

(S)-5-fenyl-2-(propan-2-yliden)cyklohexanon
fenylboronová kys.



Komplex $\text{Rh(acac)(C}_2\text{H}_4)_2$ (3 mol %), fosforamidit **L** (7.5 mol %) a fenylboronová kys. se smísí v dioxanu pod argonem. Přidá se vodný KOH (1 ekv.) a po 1 hod. roztok dienonu v dioxanu. Po 12 hod. zahřívání na 70°C vzniká produkt s **95% ee**, s výtěžkem **93%** a s **vysokou regioselektivitou** (adice na endocyklickou nás. vazbu).

**Děkuji Vám
za pozornost !**