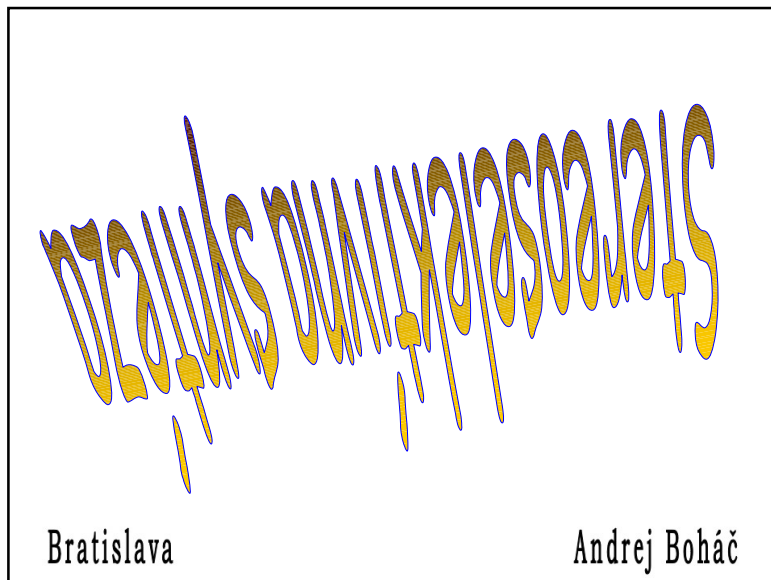
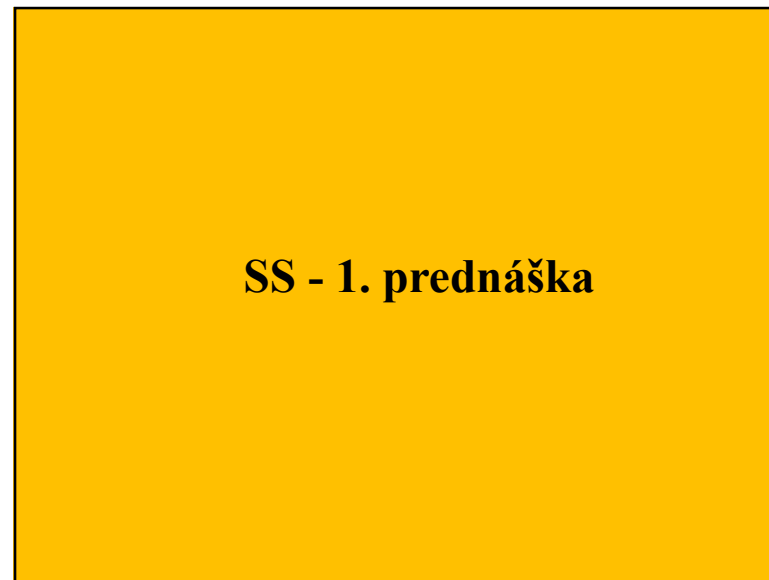




1



2

CIEĽ

rozvoj priestorovej obrazotvornosti, obracanie predmetov v mysli a aplikácia stereochemie do syntézy

- upozorniť na **základné princípy najmä neväzbových (slabých) interakcií**, dôležitých pre pochopenie, alebo **predikciu štruktúr priestorových tranzitných stavov** podmieňujúcich efektívnosť stereoselektívnych reakcií
- **rozvinúť chemické myslenie** do takej miery, že budete vedieť **samostatne predpovedať stereochemický výsledok stereoselektívnych reakcií**

3

A little learning is a dangerous thing:/ Drink deep, or taste not the Pierian spring:/ There shallow draughts intoxicate the brain,/ And drinking largely sobers us again.

Alexander Pope 1688-1744

4

Pierian Spring of Macedonia

z gréckej mytológie je pirejský prameň (žriedlo) je metaforou zdroja poznatkov o umení a vede. Verí sa, že žriedlo je prameňom poznania, ktoré inšpiruje každého, kto sa z neho napije.

A little learning is a dangerous thing:/ Drink deep, or taste not the Pierian spring:/ There shallow draughts intoxicate the brain,/ And drinking largely sobers us again.

Alexander Pope 1688-1744

ak sa len trochu naučíte, môže vás to „intoxikovať“ takým spôsobom, že budete mať pocit, akoby ste toho veľa vedeli. Keď vás však poriadne pitie vytriezvie, uvedomíte si, ako málo toho skutočne viete. (podobné: čím viac viem, tým viac viem, že nič neviem Sokrates 469 - 399 pr .n l.)



5

PIREJSKÉ ŽRIEDLO

Pieria (Πιερία) je región Grécka (v historickej provincii juhu **centrálneho Macedónska**). V Pirei je veľa archeologických pamiatok a známych lokalít, ako napr. **Pirejský prameň** aj **horstvo Olymp**.



6

Olymp, najvyššie horstvo Grécka (52 štítov).



Mount Olympus, Stefani (2905 m) or the throne of Zeus

Mount Olympus, Mytikas the highest (2917 m)

7

Zeus je najmocnejší spomedzi všetkých bohov, **vládca Olympu**, boh počasia (**boh hromu a blesku**). Poseidón boh **oceánov** a morí. Hádes boh **podsvetia**. Aténa je bohyňa **múdrosti, umení**, vnútornej krásy, vzdelania a stratégie. Ares je boh **vojny**. Eros je boh **lásky**. Artemis je bohyňa **lovu, zvierat**, plodnosti a cudnosti. Hefajstos je bohom **ohňa, zručnosti**, remeselníkov. Apolón je bohom svetla, tanca, hudby, medicíny, lukostreľby a básníctva. Hermes je bohom cestovateľov, pastierov, **zlodějov** a tiež je poslom bohov. Afrodita je bohyňa **lásky**, vonkajšej **krásy** a príťažlivosti. Héra je manželkou Dia, bohyňa manželstva, rodinného krbu a **vernosti**. Demeter je bohyňou zeme a roľníctva. Dionýzos je najmladší z bohov olympu a je bohom divadla, **vína**, **opitosti**. Hélios je bohom **slnka**. Persefona je bohyňou podsvetia, flóry a poľnohospodárstva. (dcéra Demeter, manželkou Háda) Hēba je bohyňou **mladosti**. Íris je bohyňa dúhy a tiež označovaná ako posol bohov. Thaumás je bohom všetkých prírodných morských a nebeských úkazov vychádzajúcich z mora. Nike je bohyňou **víťazstva**. Hekaté je bohyňa kúzel, križovatiek a ciest.



Zeus

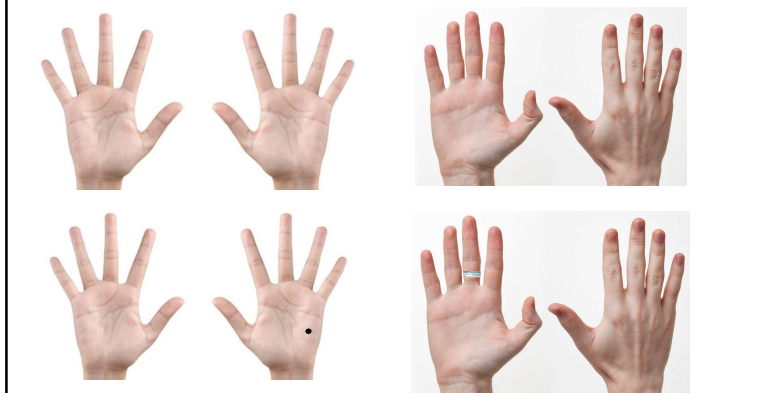
Stefani peak 2909m (throne of Zeus)



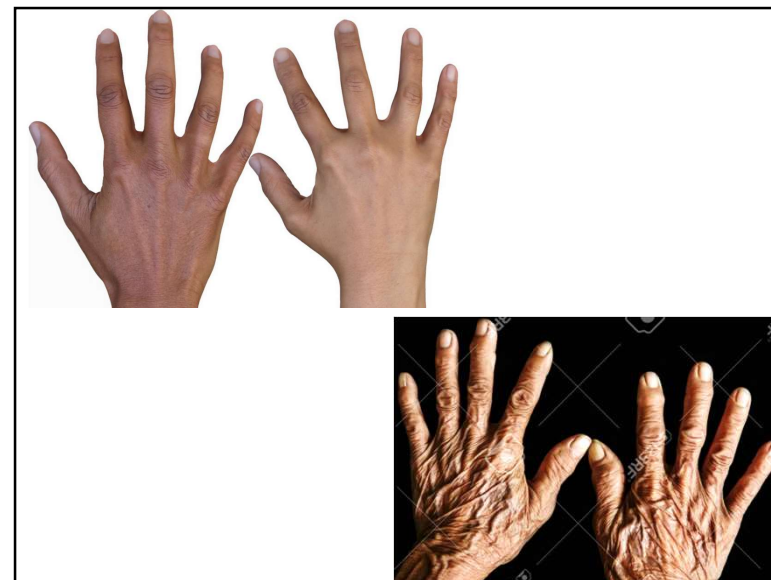
8

CHIRALITA Greek $\chi\epsilon\iota\rho$ (kheir) „ruka“

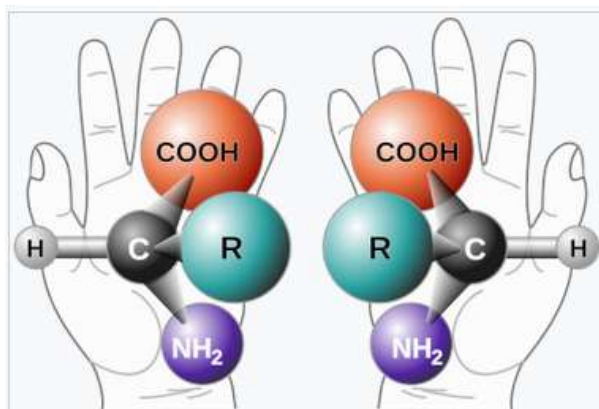
- chiralita je termín pre označenie asymetrie priestorového rozloženia objektov



9



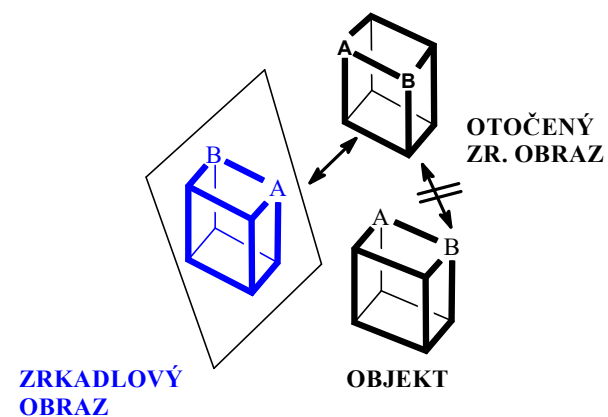
10



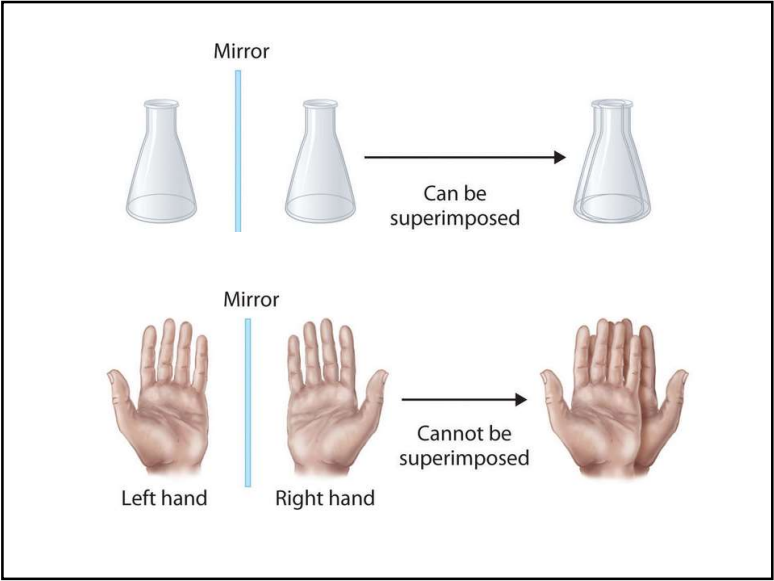
Dva enantioméry všeobecnej aminokyseliny, ktoré sú chirálne

11

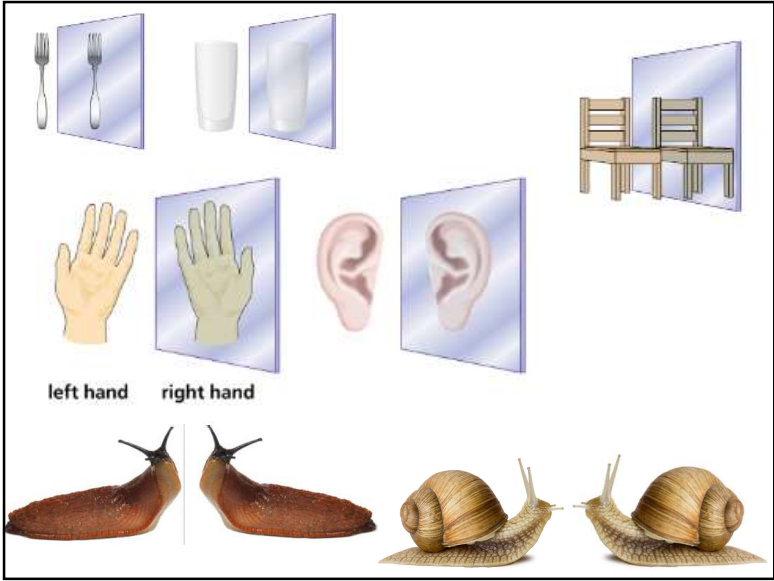
- CHIRÁLNY OBJEKT** - je nestotožiteľný s vlastným **zrkadlovým obrazom**



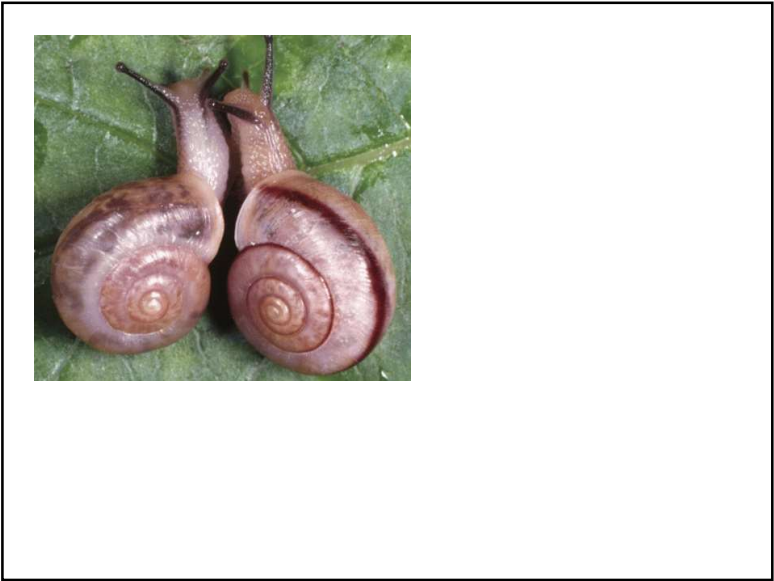
12



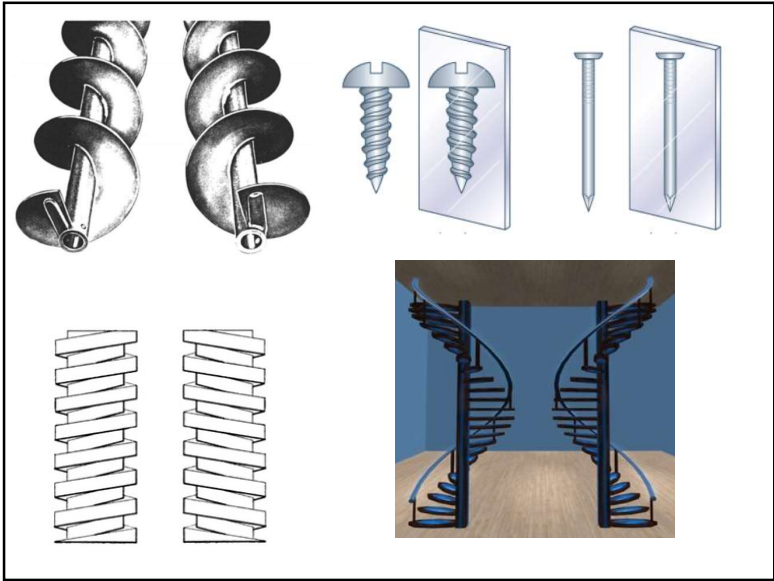
13



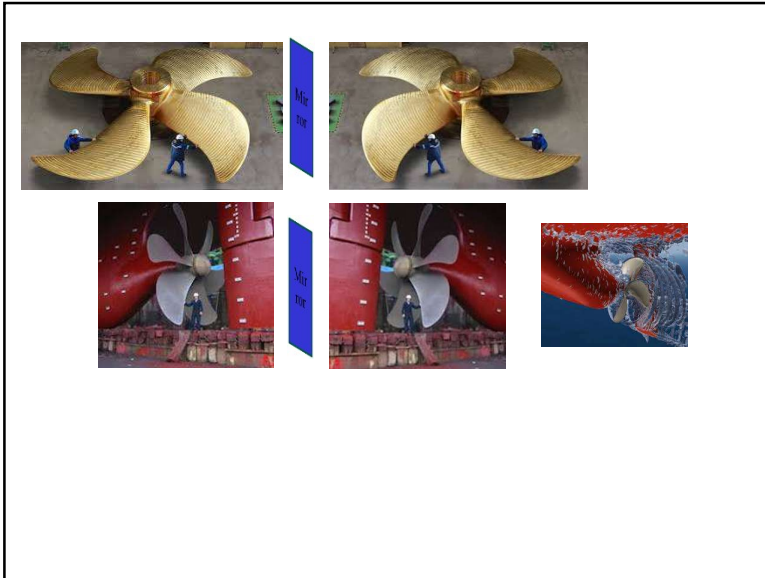
14



15



16



17

- Prečítajte **nahlas v dobrom tempe a nájdite chyby** v texte:

Bryndzové halušky v našej rodine všetci milujeme a máme ich na stole minimálne raz za mesiac. Samozrejme najľepšie bryndzové halušky sú z decembrovej bryndze, ale keď nás prepadne chuť, urobím ich z tej, ktorá je práve na trhu. Pri príprave Do cesta nedávame vajce ani kyselinu. Halušky po uvarení nikdy nepremývame vodou. Bryndzu netreba riediť smotanou, ale halušky doladíme vodou v ktorej sa varili - "haluškovcou". Slaninka je najlepšia domáca údená.

18

Je 2D špirála chirálnym objektom? Nakreslite jej zrkadlový obraz a rozhodnite.



Čo rozumiete pod pojmom chiralita? Je Mliečna dráha chirálny objekt?



19

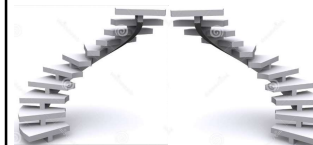
- Je priestorová špirála chirálnym objektom?



zrkadlenie



otočenie



RIGHT HAND

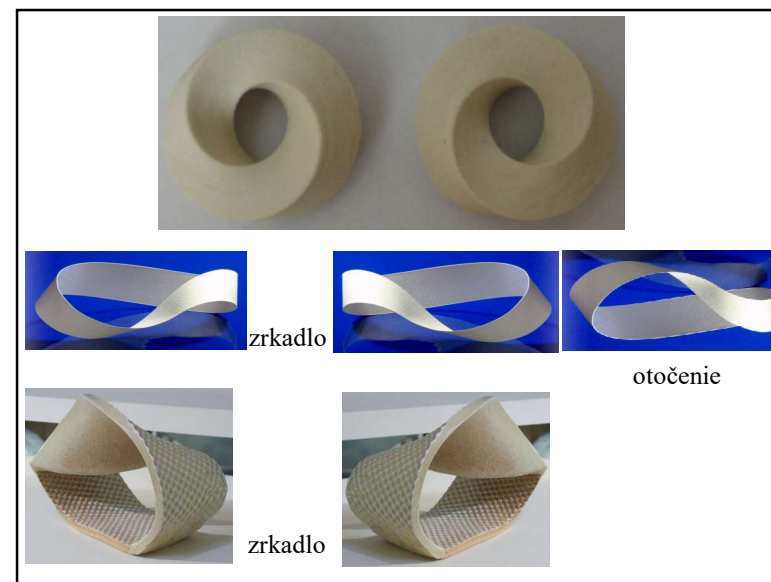


LEFT HAND

20



21



22

• Ktoré z nasledujúcich objektov sú chirálne?
 ruka, ľudská tvár, nožnice, ceruzka bez potlače, modrá kávová šálka, dvere v učebni, kovová stolička v učebni, lavica v učebni, šrób v dreve, kohútik na teplú vodu, schodisko k študijnému oddeleniu, kovový rebrík, plastová zubná kefka s potlacou DENT, neotvorená orig. fľaša Coca Coly (a vypitá?), otvárací na pivo, na víno, jednovaječné dvojčiky (jedna píše LR druhá PR), ...



COCA COLA AJOJ ACOJ

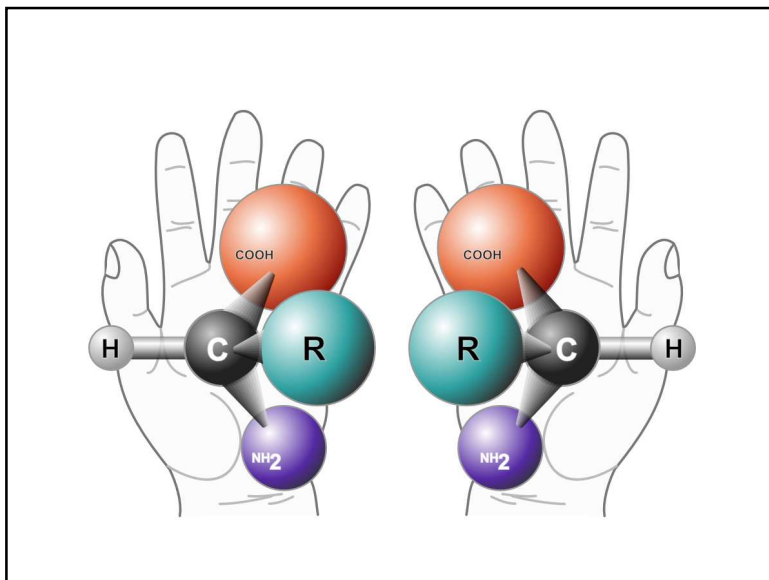


1. Ako by ste jednoduchým úkonom premienili ľudskú symetrickú tvár na chirálny objekt?
 2. Ktorý predmet nemá zrkadlový obraz?

23

- **Izoméry** (veľmi všeobecné, rovnaký sum. vzorec, iné vlastnosti)
- **Geometrické izoméry** (cis/trans, E/Z)
- **Stereoizomery** (enantio-, diastereo-méry)
- **Konforméry** (nestabilné stereoizoméry)

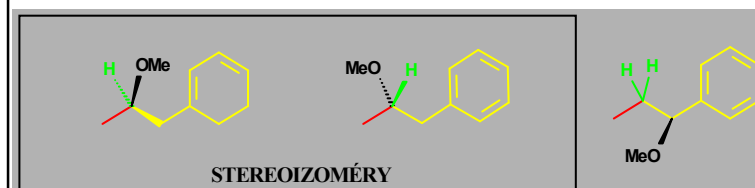
24



25

Úvod

• **STEREOIZOMÉRY** sú priestorové izoméry s rovnakou konštitúciou (väzbou medzi atómami) líšiac sa len ich usporiadaním v priestore.

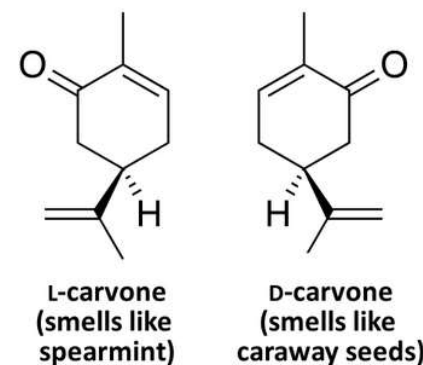


26

• **ENANTIOMÉRY** sú nestotožiteľné zrkadlové obrazy, **sú to izoméry s rovnakou konštitúciou**. Majú **rovnaké mená**, líšia sa znamienkom smeru rotácie rovinne polarizovaného svetla (+, -), odlišné prefixy



27



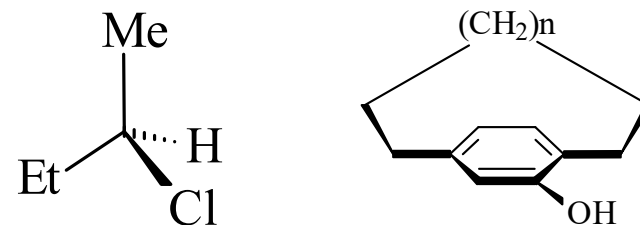
28

Robíte redukciu acetofenónu s LAH v THF pri 0 °C.

- Koľko škvŕn budete očakávať po analýze r. zmesi na TLC platničke (SiO_2)? Akej látke(am) škvŕna(y) zodpovedá(jú)?
- Ako by ste museli modifikovať TLC analýzu, aby ste mohli detegovať každý z enantiomérov ako jednu škvŕnu?

29

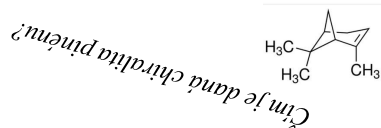
- **Sú uvedené látky chirálne? Ako to môžete dokázať? Akým spôsobom dostanete opačný enantiomér od nakreslenej štruktúry?**



- Aký stereochemický vzťah k pôvodnému cyklofánu budú mať molekuly vytvorené postupnou zmenou polohy $-\text{OH}$ skupiny?
- Existuje chirálny metylalkohol?
- Koľko stereoizomérov buténu poznáte?

30

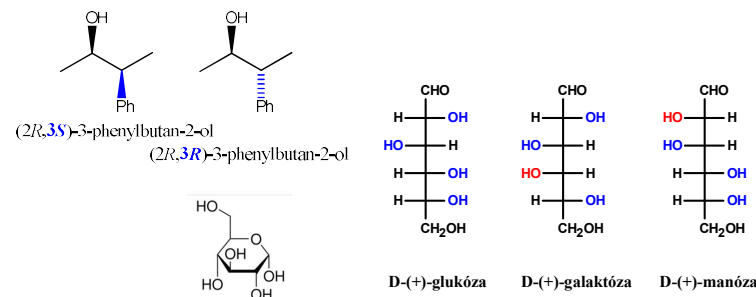
- **RACEMÁT** - zmes enantiomérov v pomere 1 / 1
- **NERACEMICKÁ LÁTKA** (*nonracemic compound, scalemic mixture*) – predstavuje zmes enantiomérov, ktorá nie je rovnako zastúpená (rôzne od pomeru 1 / 1). Používa sa **v spojení so zmesou s nie úplne čistým enantiomérom** napríklad: 82 % e.e. (+)-pinén z prírodného zdroja



- **ENANTIOMÉRNÝ NADBYTOK** - % ee je mierou čistoty daného enantioméru
- **ENANTIOMÉRNE ČISTÁ LÁTKA** - *homochirálna látka* obsahuje len jeden stereoizomér

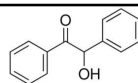
31

- **DIASTEREOIZOMÉRY** sú priestorové izoméry s **rovnakou konštitúciou**, ktoré však nie sú zrkadlovými obrazmi. **Vlastnosti aj mená majú odlišné** (napr. z hexóz: (+,-): glukóza, (+,-) galaktóza, (+,-) manóza ...)



32

Robíte redukciu racemického benzoínu
s LiAlH₄ v THF pri 0 °C.



Ako pripravíte benzoín z benzaldehýdu?

- Koľko škvŕn budete očakávať po analýze r. zmesi na TLC platničke (SiO₂)? Aké látky to môžu byť?
- Čo viete povedať o pomere jednotlivých pripravených stereoizomérov?
- Ako bude vyzerat' surové ¹H-NMR spektrum po úplnej konverzii VL v zmesi? Nakreslite ho.
- Ako by ste museli modifikovať TLC analýzu, aby ste mohli detegovať každý stereoizomér ako jednu škvŕnu?

33

• **EPIMÉRY** - špeciálny typ diastereoizomérov. Epiméry sa navzájom **líšia len konfiguráciou na jednej stereogénnej jednotke.**

• **DIASTEREOIZOMÉRNÝ POMER** (d.r.) (lepšie ako % d.e., alebo d.s. - diastereoselektivita)

• **DIASTEREOIZOMÉRNE ČISTÁ LÁTKA** - stereoizomérna zmes obsahujúca len jeden z možných diastereoizomérov (tento termín však **nič nehovorí o pomere enantiomérov** v rámci zmesi pozostávajúcej z jedného diastereoizoméru)

34

1. **Čo všetko** zo stereochemického hľadiska viete povedať o oxidačnom pôsobení KMnO₄ na cyklohexén? Ako pripravíte *anti* produkt?
2. **Čo presne znamená**, keď sa povie, že máme diastereométny čistý cyklohexándiol?

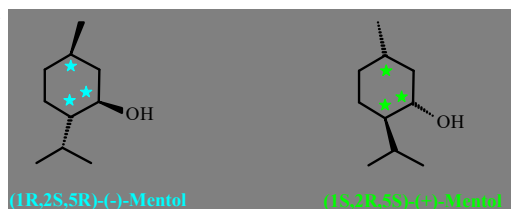
35

SS - 2. prednáška

36

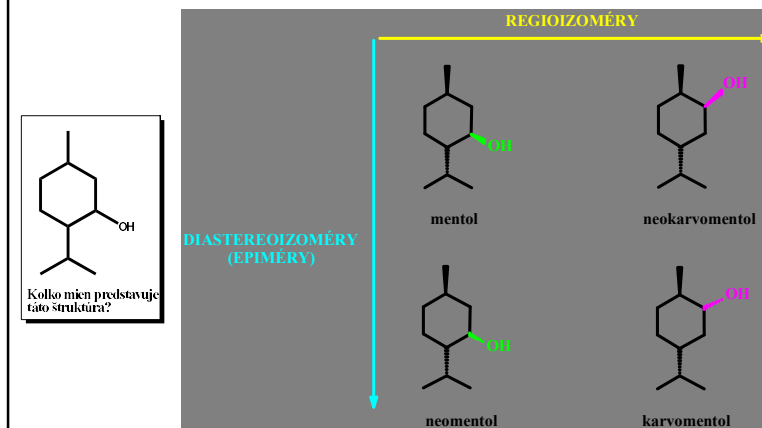
Ak chceme premeniť stereoizomér s viacerými stereogénnymi jednotkami (napr.: stereogénnymi centrami **1R, 2S, 5R**) na jeho enantiomér musíme otočiť konfiguráciu na všetkých stereogénnych centrách (t.j. **1S, 2R, 5S**).

Pokiaľ by sme zmenili konfiguráciu len čiastočne, dostávame diastereoizoméry (napr.: **1R, 2R, 5S**). Zmenená konfigurácia len jedného stereogénneho centra vedie k špeciálnemu typu diastereoizomérov - epimérom (napr.: **1S, 2S, 5R**).



37

• **POLOHOVÉ IZOMÉRY (regioizoméry)**- nie sú diastereoizoméry, lebo nemajú rovnakú konštitúciu



38

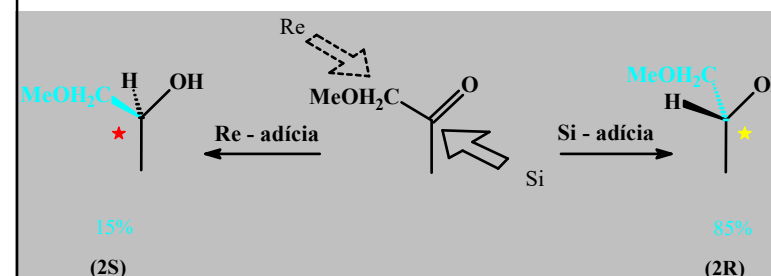
• **STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA** - (v staršom poňatí: *asymetrická syntéza*) je syntéza pri ktorej v molekule vzniká, alebo zaniká stereogénna jednotka tak, že vzniknuté stereoizoméry (diastereoizoméry, alebo enantioméry) sa líšia v množstvách.

• **ENANTIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA*** - je syntéza, pri ktorej v achirálnnej molekule vzniká, alebo zaniká (napr. kys. mezo-vínna) stereogénna jednotka tak, že vzniknuté dva enantioméry sa líšia v množstvách (tj. vznikajú iné, ako racemické zmesi => "scalemic mixtures").

*Enantioselektívna syntéza je zúžený pojem stereoselektívnej syntézy pri ktorej reakcie obvyčajne prebiehajú na achirálnych substrátoch a produktami sú enantioméry (nie diastereoizoméry).

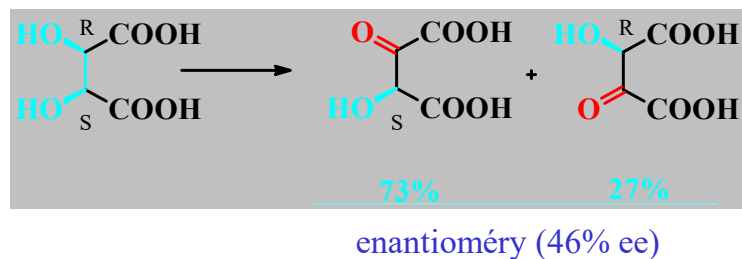
39

Enantioselektívna syntéza v prípade vzniku stereogénej jednotky



40

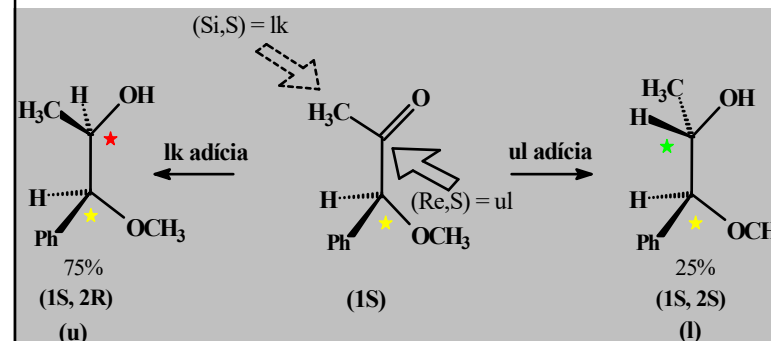
Enantioselektívna syntéza v prípade **zániku** stereogénnej jednotky



Napr.: enzým oxidujúci selektívne R hydroxyl

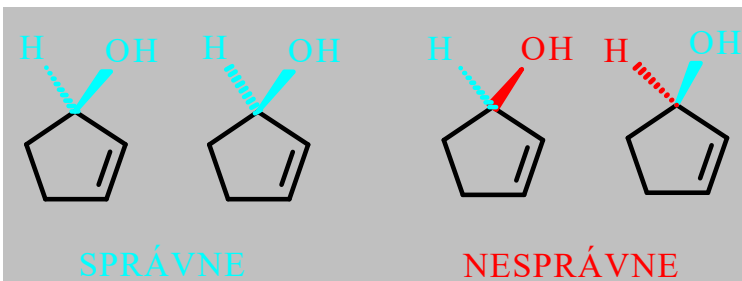
41

Diastereoselektívna syntéza



42

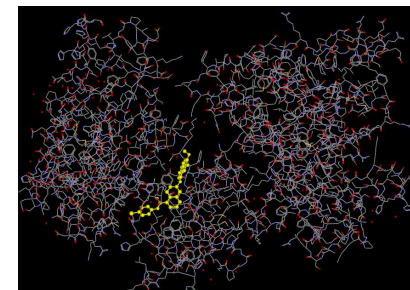
- **STEREOŠTRUKTÚRNE VÄZBY** platí zásada, čo sa má v obrázku **približovať** k pozorovateľovi (*vystupovať nad rovinu papiera*) **hrubne**, čo sa vzdďaľuje, stráca hrúbku:



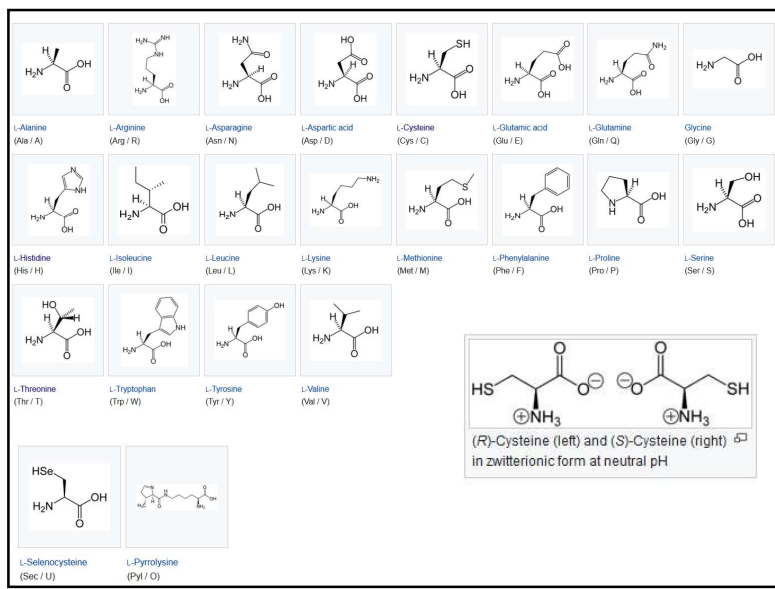
43

2. BIOLOGICKÁ VÝZNAMNOSŤ CHIRALITY

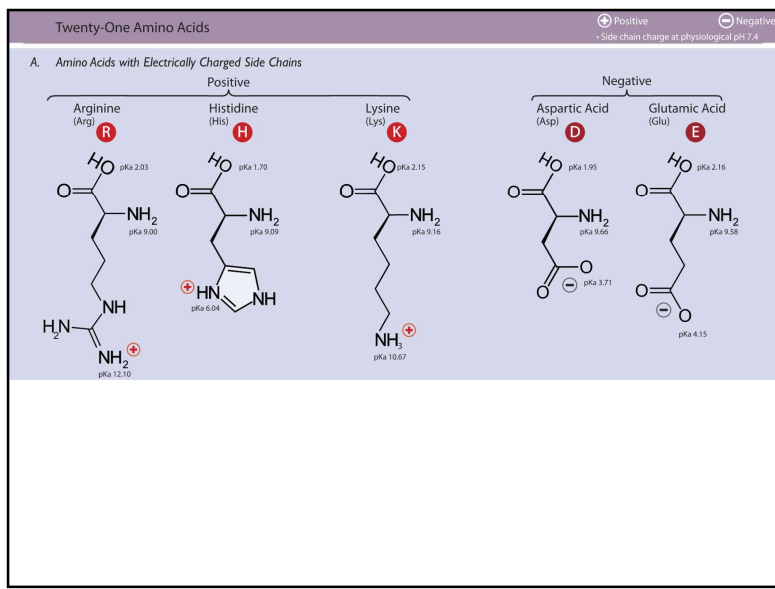
- živá príroda je stavaná z enantioméne čistých komponentov (L-AK, D-cukry: prot., DNA, RNA)
- enantioméry majú preto **rozdielny vplyv na bioreceptory**, ktoré sú zodpovedné za biologickú odozvu v organizme



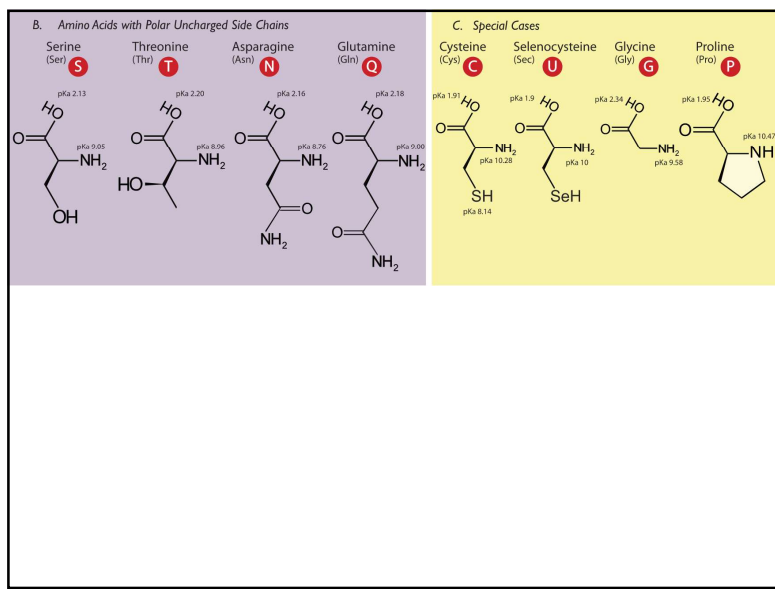
44



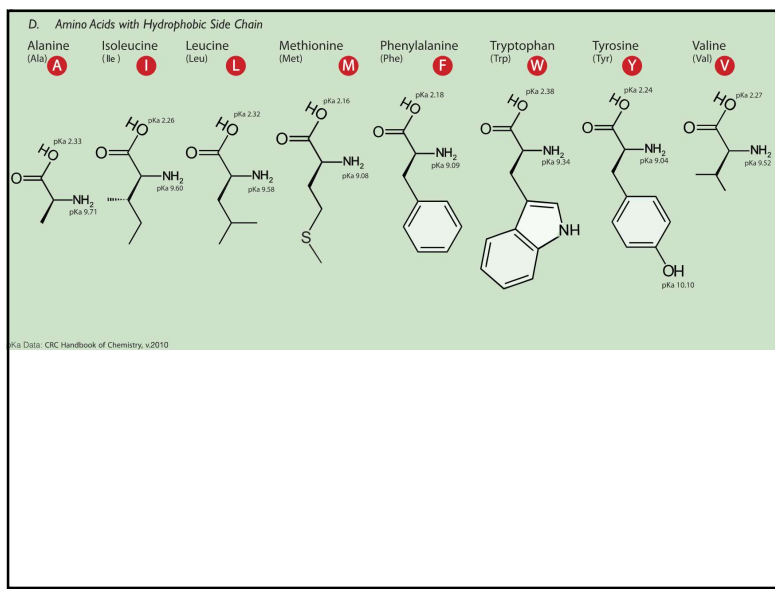
45



46



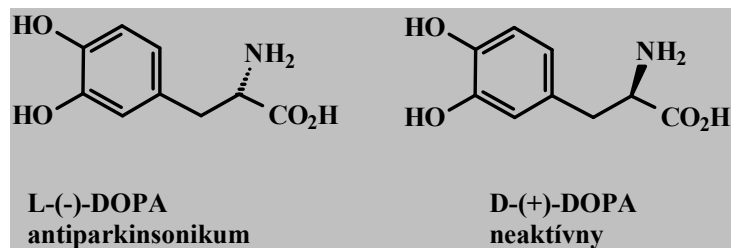
47



48

BIOLOGICKÁ AKTIVITA ENANTIOMÉROV

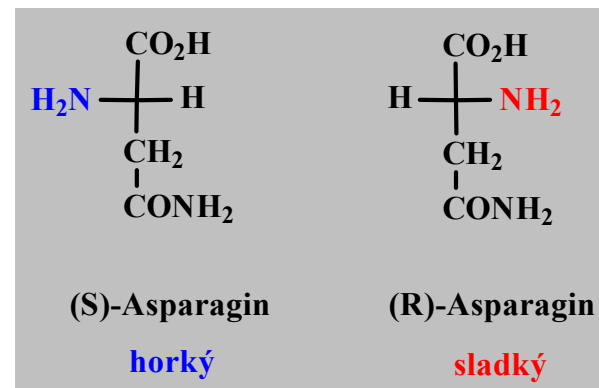
- BIOLOGICKY AKTÍVNY LEN JEDEN ENANTIOMÉR



• Je L-DOPA R, alebo S aminokyselina?

49

- RÔZNY BIOLOGICKÝ ÚČINOK ENANTIOMÉROV



• Je R-asparagin L, alebo D forma?

50

- ŠKODLIVÝ VPLYV JEDNÉHO ENANTIOMÉRU

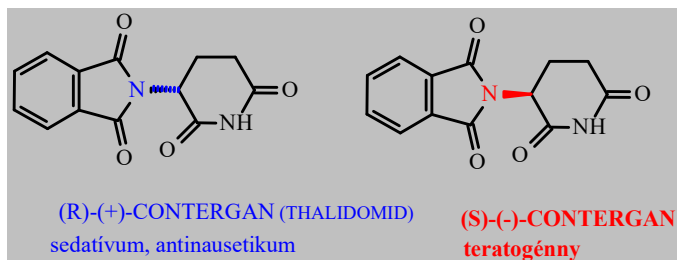


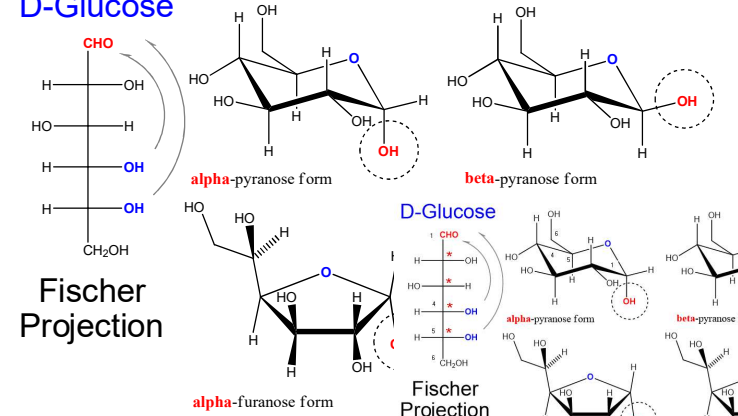
FIGURE 9-6
Thalidomide-induced deformity of the arms.

51

ENANTIOMÉRNA ČISTOTA PRÍRODNÝCH PRODUKTOV

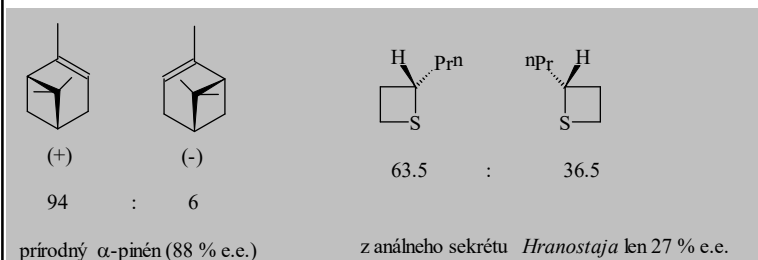
-všeobecne sa v prírode nachádzajú enantiomérne čisté zlúčeniny L-aminokyseliny, D-cukry ...

D-Glucose



52

výnimky v prírode:



53

PREČO SYNTETIZOVAŤ ENANTIOMÉRNE ČISTÉ ZLÚČENINY

použitie racemátov spôsobuje:

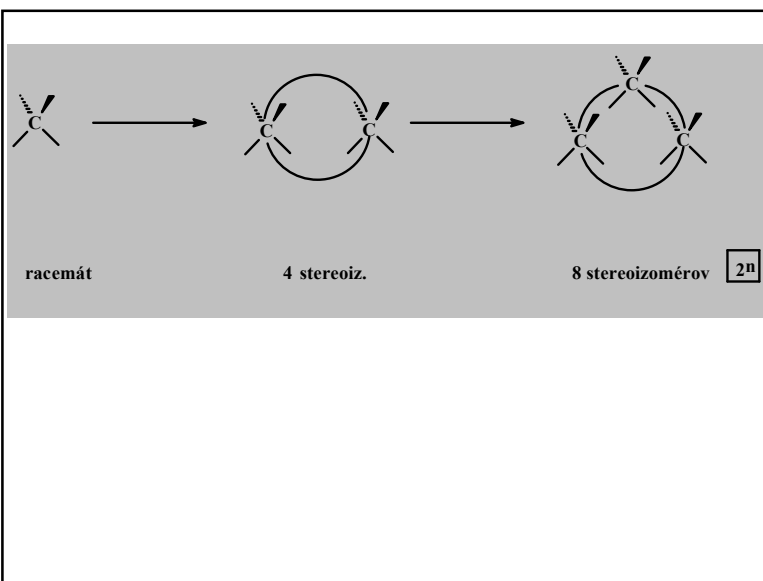
-zbytočná **záťaž organizmu** (niekedy toxicitu - negatívny vplyv druhého enantioméru)

-**ekonomicky nevýhodné** (plytvanie východiskových surovín a zdrojov)

-problém **odpadu**

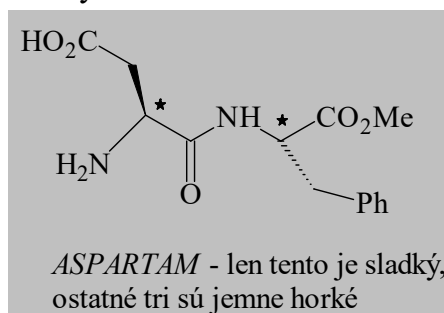
-použitím východiskového racemátu vznikajú syntézou **zložité zmesi stereoizomérov s rôznou biologickou aktivitou** (v prípade diastereoizomérov látky aj s rozličnými fyzikálno-chemickými vlastnosťami)

54



55

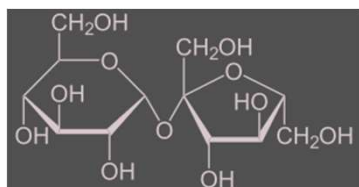
-efektívna syntéza zložitejších molekúl s viacerými stereogénnymi centrami je možná stereoselektívnou syntézou



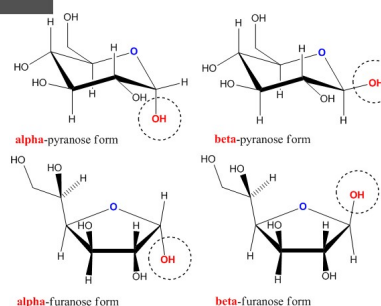
200 times sweeter than sugar

Je ASPARTAM zložený z derivátov prírodných AK-in?

56

Sachróza (repný cukor): **α -D-Glucopyranosyl β -D-fructofuranoside**

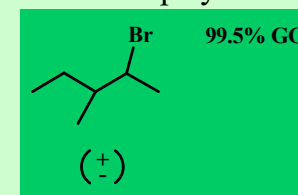
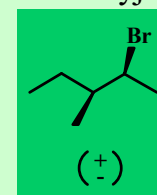
D(+)-Saccharose
 α -D-Glc-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-Fru



57

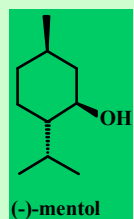
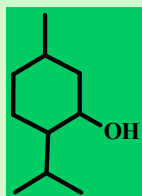
SEMINÁR

- **Nakreslite** stereoštruktúru prírodného (-)-mentolu: (1R,2S,5R)-2-(1-metyletyl)-5-metylcyklohexán-1-olu.
- **Nakreslite** štruktúru opačného enantioméru k (-)-(1R,2S,5R)-2-(1-metyletyl)-5-metylcyklohexán-1-olu a pomenujte ho.
- **Vysvetlite** čo vyjadrujú nasledovné zápisy.



58

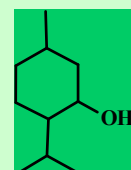
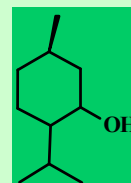
- **Definujte čo rozumiete** pod pojmom diastereo-izomér a epimér a na každý z nich uveďte príklad na uvedenom skelete.



- **Nakreslite** polohový izomér od zobrazeného skeletu mentolu. Vysvetlite rozdiel medzi polohovými izomérmi a stereoizomérmi.

59

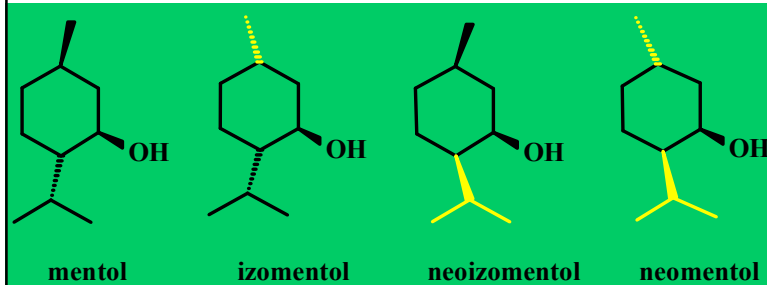
- **Koľko a akých stereoizomérov** má nakreslená štruktúra? Koľko epimérov sa nachádza medzi danými stereoizomérmi?



- **Koľko triviálnych názvov** môže mať nakreslená štruktúra?

60

Riešenie:

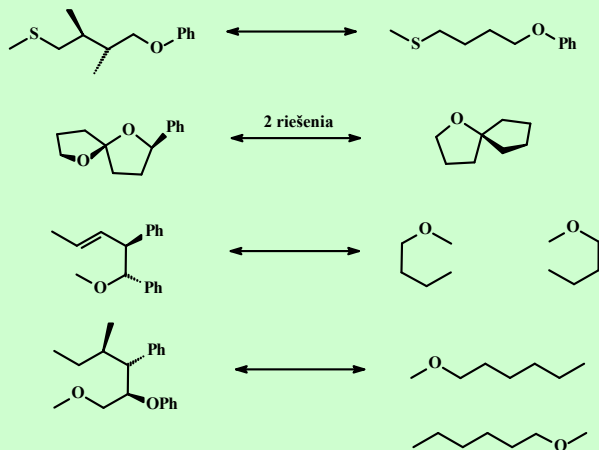


61

• V akom vzájomnom vzťahu budú oproti sebe sediace, píšúce identické jednovajecné dvojčky z ktorých jedna je praváčka a druhá ľaváčka. Ako by tomu bolo, keby obe písali pravou rukou?

62

• **Doplňte chýbajúce väzby** do predkreslených štruktúr tak, aby **ste dostali ten istý stereoizomér.**



63

Cochrane molecular models / Sigma-Aldrich

Cochranes molecular models

14 Product Results | Match Criteria: Product Name, Property

Properties

Z119660 orbit, basic organic (Aldrich)

MSDS close

SKU-Pack Size Availability Price (EUR) Quantity

Z119660-1KT Estimated Delivery 10.10.2013 - FROM

14.50 0

Bulk orders?

ADD TO CART

Z119636 orbit, large set (Aldrich)

MSDS close

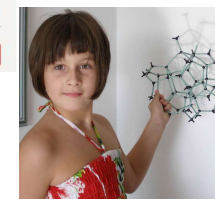
SKU-Pack Size Availability Price (EUR) Quantity

Z119636-1KT Estimated Delivery 10.10.2013 - FROM

277.70 0

Bulk orders?

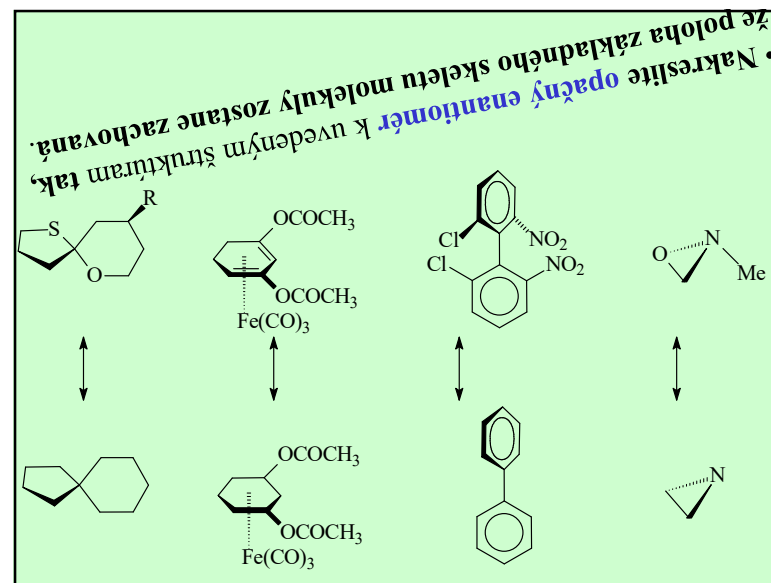
ADD TO CART



64

SS - 3. prednáška

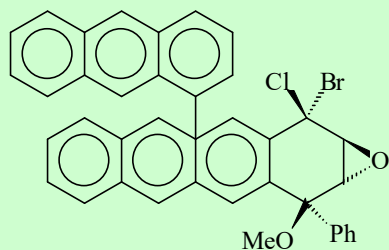
65



66

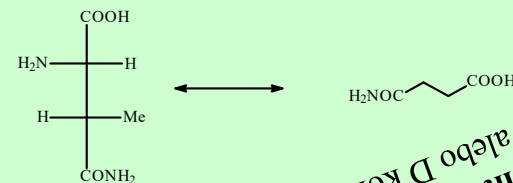
• Definujte **enantioselektívnu syntézu**. Vysvetlite, kedy vznikajú enantioméry v prípade keď zaniká stereogénna jednotka.

• **Nájdite** všetky nepresnosti na uvedenej štruktúre.

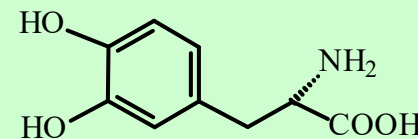


67

• **Prekreslite** 3-metylasparagín z *Fischerovej* projekcie do predkresleného zig-zag skeletu.



• **Prekreslite DOPA** do *Fischerovej* projekcie a určte, či má L, alebo D konfiguráciu.



68

STEREOCHÉMIA – DEFINÍCIA POJMOV

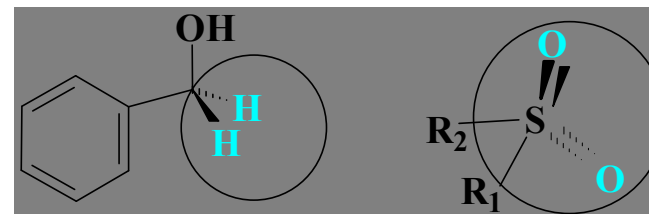
z hľadiska stereoselektívnej syntézy

• PROCHIRÁLNA MOLEKULA?

CH_3OH , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$, $^i\text{BuOH}$, H_2O ,
 Me_2NH , Ph_2CH_2 , EtOPh , $\text{Me}_2\text{S=O}$

69

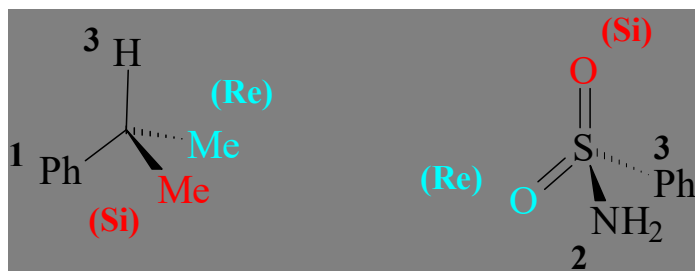
ENANTIOTOPNÁ SKUPINA



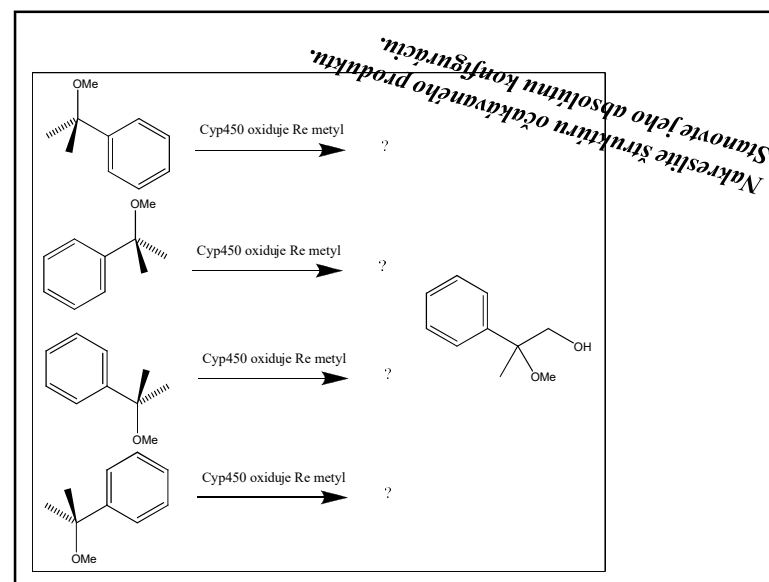
70

Re / Si TOPICITA

- Re/Si môže byť použitý pri **definovaní skupín** (skupina z pohľadu ktorej sa ostatné tri javia s prioritou podľa smeru hodinových ručičiek je Re)



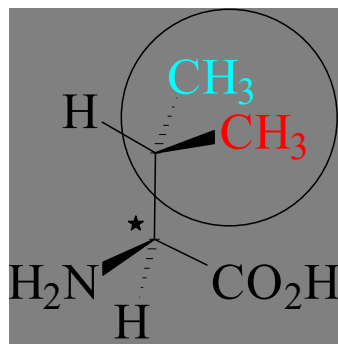
71



72

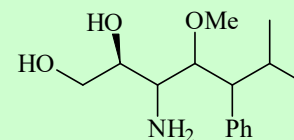
DIASTEREOTOPNÁ SKUPINA - (rôzne

NMR signály)

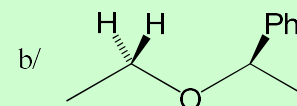
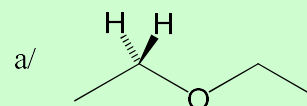


73

• Koľko stereoisomérov zahŕňa zápis uvedenej štruktúry? Nájdite v molekule enantiotopné, alebo diastereotopné skupiny.

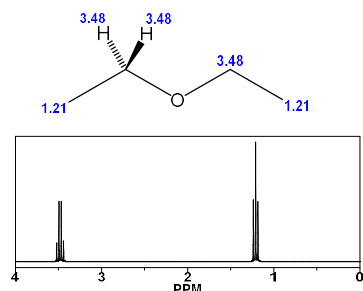


• Vysvetlite rozdiel medzi enantiotopnými a diastereotopnými metylénovými vodíkmi v uvedených molekulách. Nakreslite ich Newmannove projekcie a uveďte ako budú vyzerat' ^1H -NMR odozvy jednotlivých vodíkov (chemický posun a hlavne multiplicita signálov).

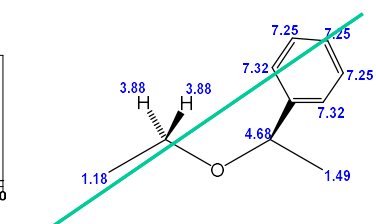
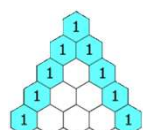


74

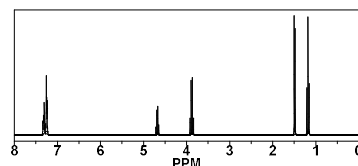
Riešenie spektier a multiplicit



Pascal's triangle



ChemBioDraw14 - nevie zakomponovat chiralitu

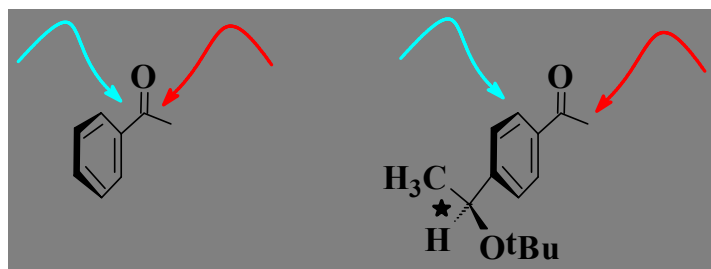


75

SS - 4. prednáška

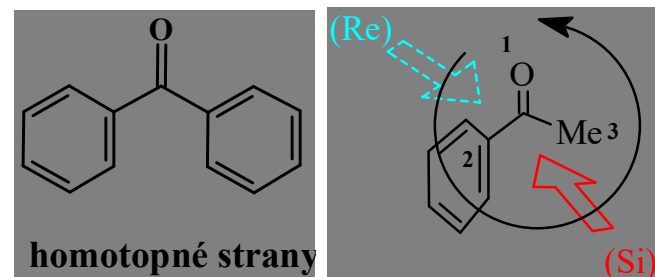
76

ENANTIOTOPNÉ A DIASEREOTOPNÉ STRANY

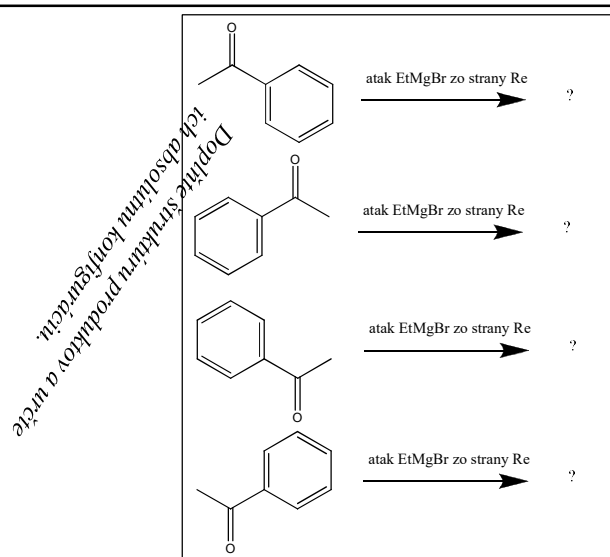


77

Topicita enantiotopných strán



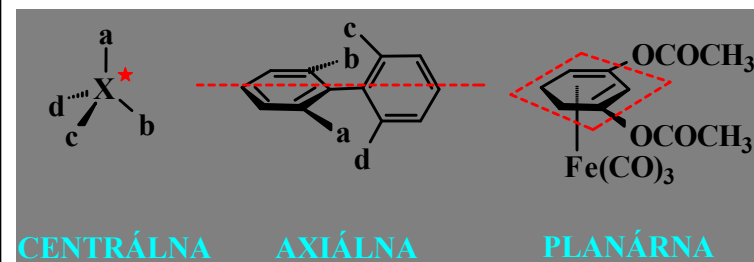
78



79

• **Stereogénna jednotka** - je tá časť molekuly, ktorá je zodpovedná za možnú existenciu stereoizomérov. (je to nutná, ale nepostačujúca podmienka)

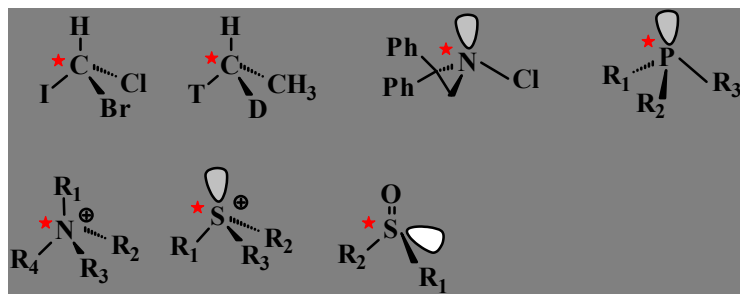
• **CHIRALITA JE VLASTNOSŤOU CELEJ MOLEKULY!** (lebo existujú aj achirálné molekuly, ktoré majú stereogénne jednotky: napr. kys. mezo vínna, syn cyklohexándiol...)



80

CHIRÁLNE MOLEKULY S JEDNOU STEREOGÉNNOU JEDNOTKOU (ENANTIOMÉRY)

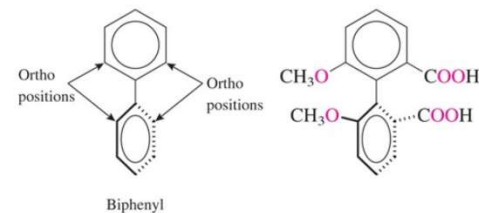
• Centrálna stereogénna jednotka:



81

“Frozen” Conformational Isomers

biphenyls

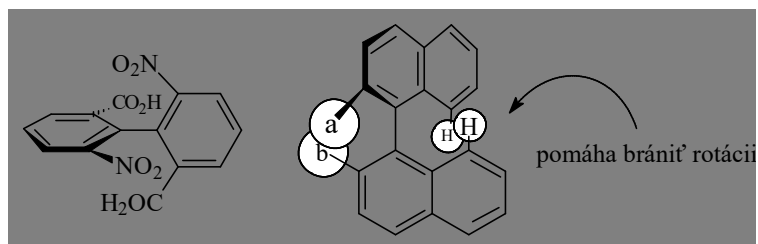


has been resolved
half-life for racemization
is 78 min at 118°C

82

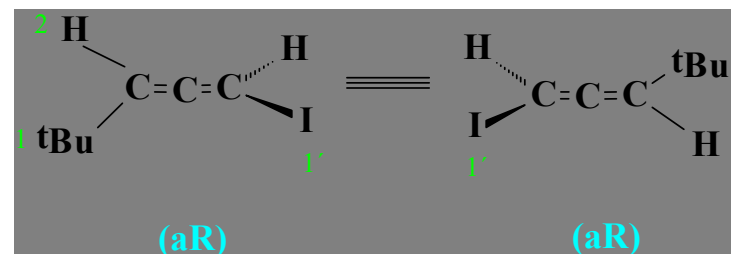
• Axiálna stereogénna jednotka:

a/ ATROPOIZOMÉRY - (konformačné enantioméry):



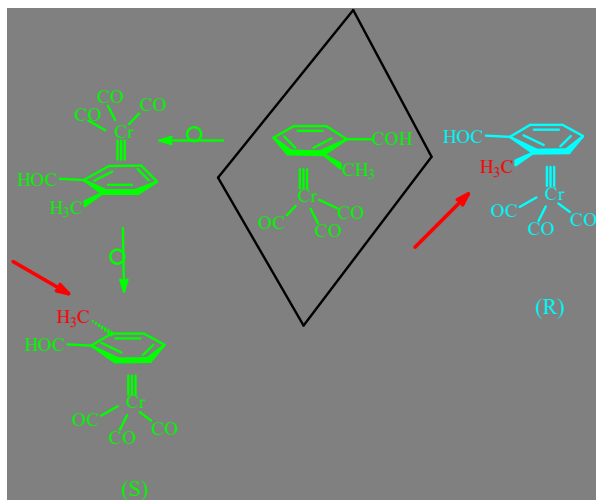
83

b/ KUMULÉNY - s párnym počtom kumulévných násobných väzieb sú potenciálne chirálne molekuly. S nepárnym počtom kumulovaných násobných väzieb vykazujú *E/Z* izomériu.



84

• Planárna stereogénna jednotka:

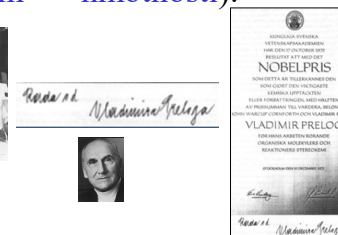


85

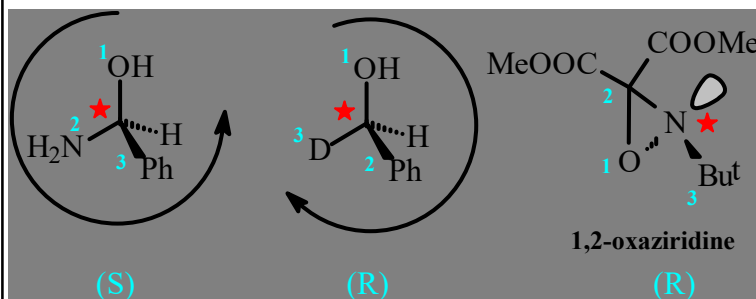
Absolútna konfigurácia zlúčenín s jednou stereogénnou jednotkou

• Centrálne chirálne zlúčeniny:

- **CAHN + INGOLD + PRELOG (CIP) SYSTÉM** (1951) (priorita substitujúcich atómov je daná úmerne k ich atómovým číslam => hmotnosti).



86

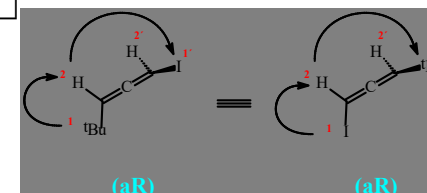
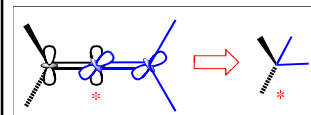


87

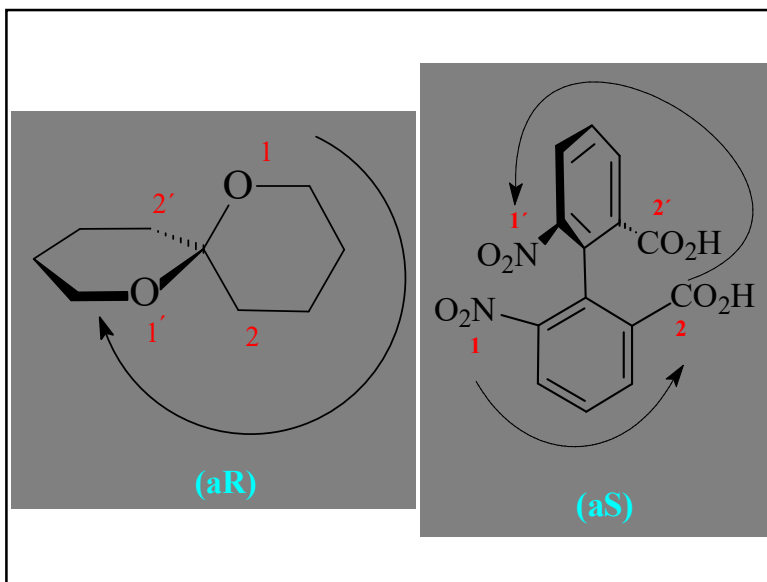
Axiálne chirálne zlúčeniny:

- **alény, spiro** zlúčeniny, **stéricky bránené biaryly, helikálne** štruktúry

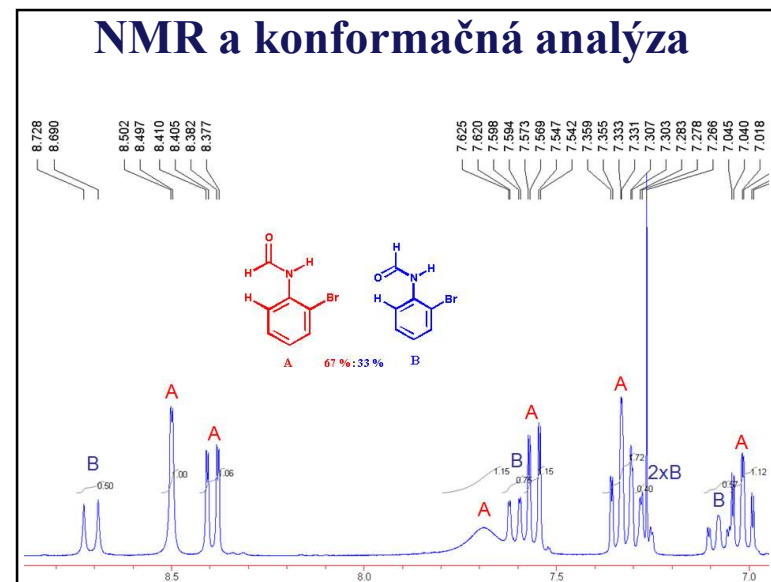
- pri priradení konfigurácie sa pozeráme na molekulu tak, aby bola **menej preferovaná skupina vzadu** (podobne ako pri stereogénnom centre, pričom je jedno, ktorá z dvoch podradených skupín je vzadu (v príklade nižšie sú to vodíky))



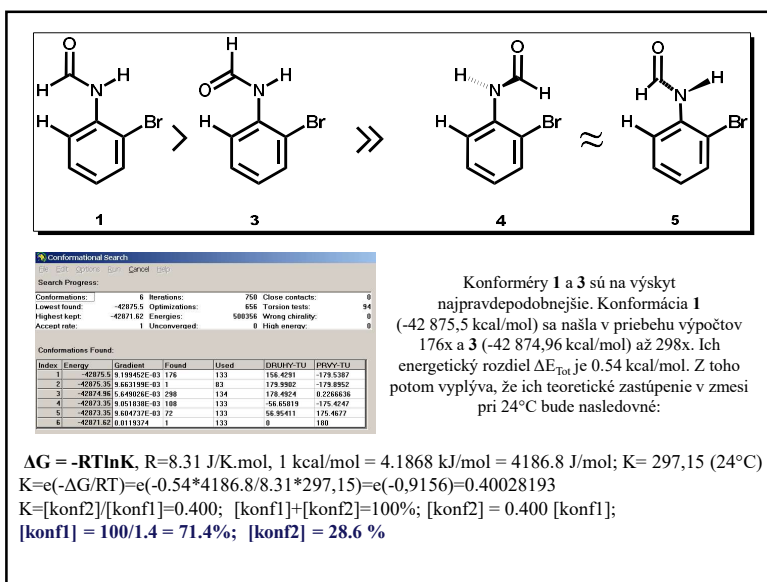
88



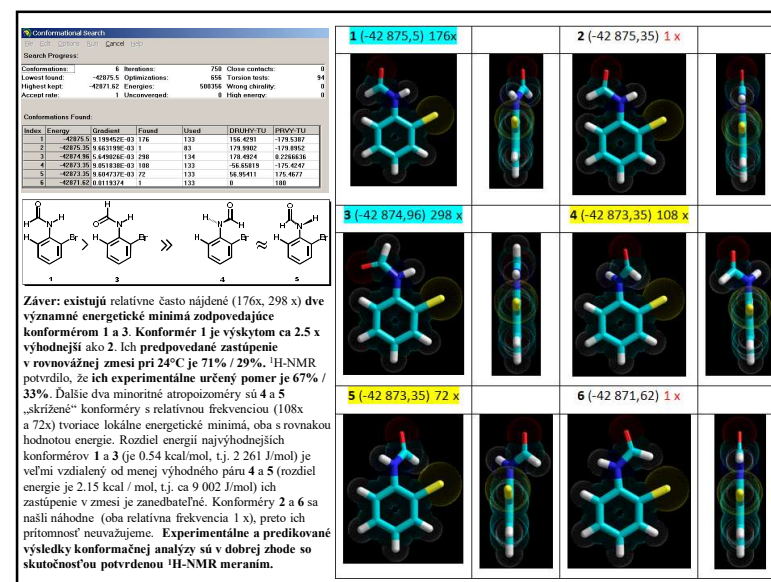
89



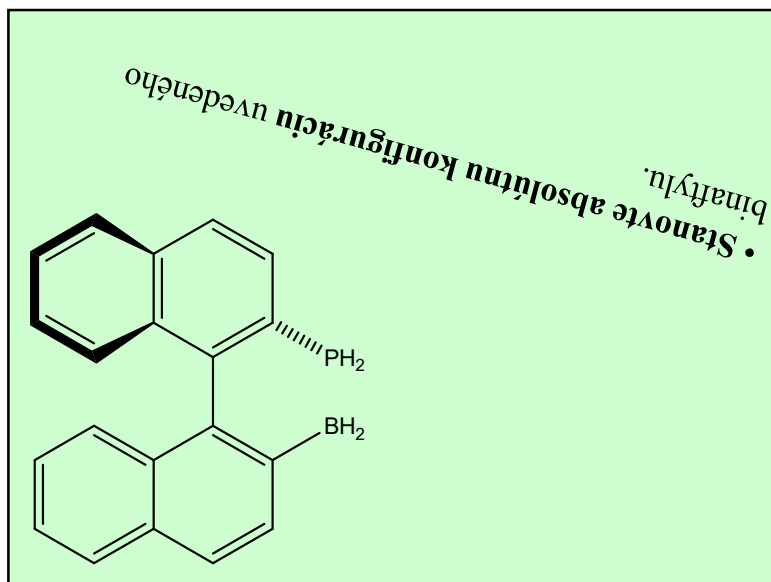
90



91

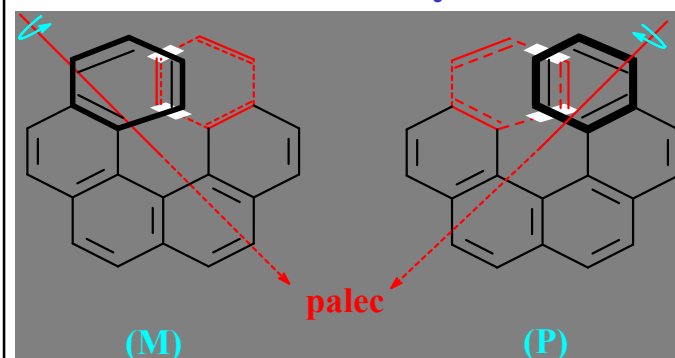


92



93

Helikálne štruktúry:

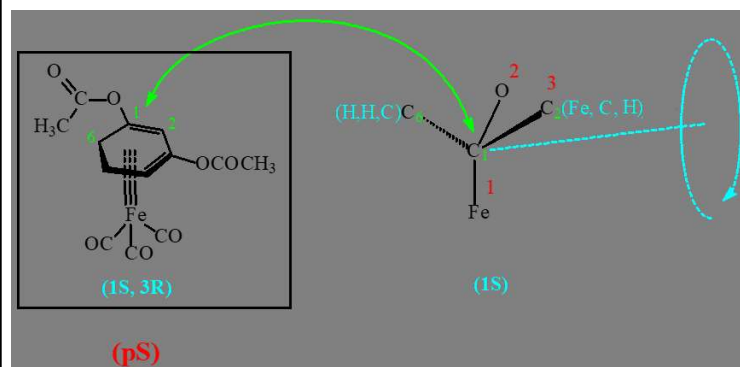


Rozhodnite aká je helicitá?:

- a/ kohútika na teplú vodu
- b/ schodiska do bufetu
- c/ ľavotočivého šróbu
- d/ odtekajúcej vody točiacej sa v umývadle proti smeru hodinových ručičiek

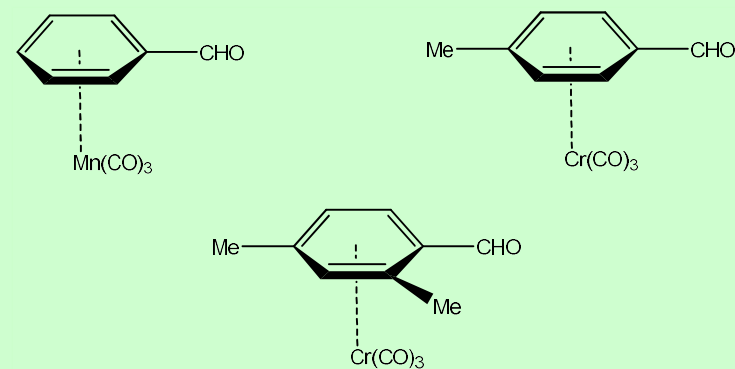
94

Planárne chirálne zlúčeniny:



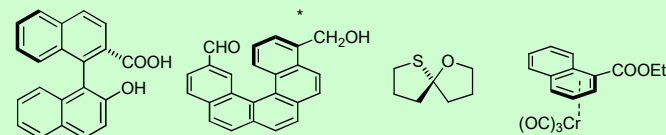
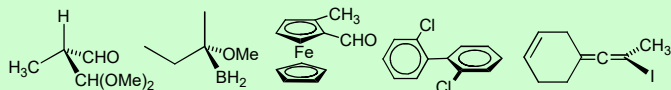
95

• Aká je absolútna konfigurácia uvedeného stereoizoméru?

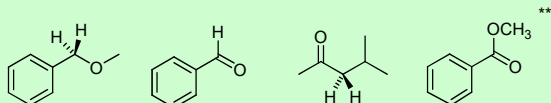


96

Určte absolútnu konfiguráciu.



Určte topicity skupín, alebo strán.



* Nakreslite aj jeho opačný stereoizomér.

** Nakreslite produkt Si adície 2-metylphenylMgBr. Akú absolútnu konfiguráciu produktu dostanete? Aká bude po oxyslení reakčnej zmesi s NH4Cl?

97

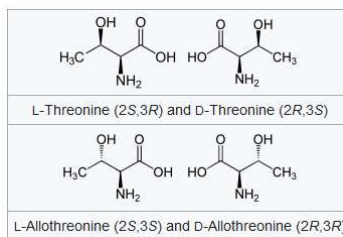
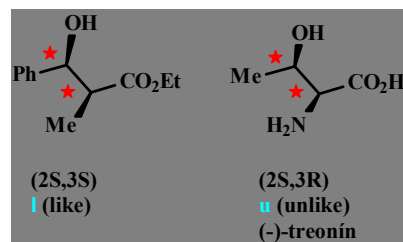
SS - 5. prednáška

98

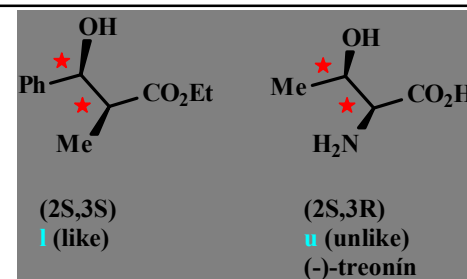
CHIRÁLNE MOLEKULY S VIACERÝMI STEREOGÉNNYMI JEDNOTKAMI

- Popis relatívnej konfigurácie zlúčenín s viacerými stereogénnymi jednotkami

a/ Seebach & Prelog 1982 (R,R) a (S,S).....**l** (like)
(R,S) a (S,R).....**u** (unlike)



99



-**u** a **l** predstavujú typy diastereoizomérov

-oba enantioméry (+,-) treonínu **sú unlike** (diastereoizomér)

-diastereoizoméry s viacerými stereogénnymi centrami napr. (**1R,2S,4S,6R**) zodpovedajú relatívnej konfigurácii (**u,l,u**)

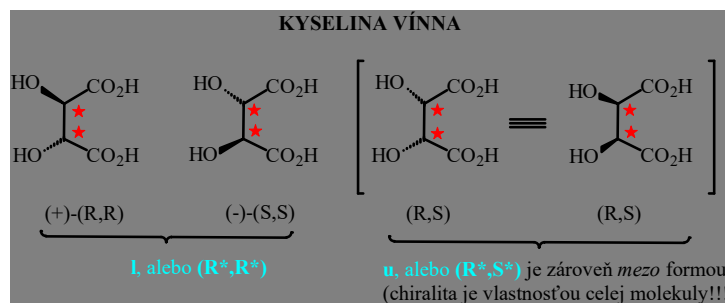
100

b/ metóda používaná v *Chemical Abstracts*

-vybrať R ako prvý (má prioritu) a priradiť mu hviezdičku (relatívna konfigurácia)

(2S, 3R) a (2R, 3S)**u**.....**(2R*, 3S*)**

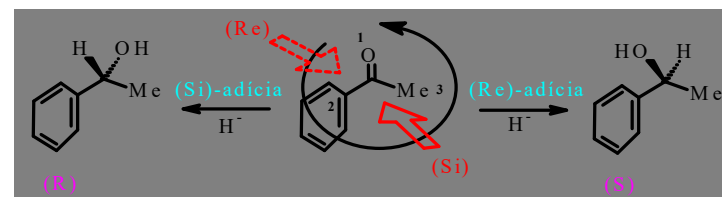
(2S, 3S) a (2R, 3R).....**l**.....**(2R*, 3R*)**



101

Stereochemický opis stereoselektívnych reakcií

TOPICITA REAKCIE - opis smeru v ktorom reakcia prebieha



- **Re/Si a R/S nemajú priame prepojenie**

102

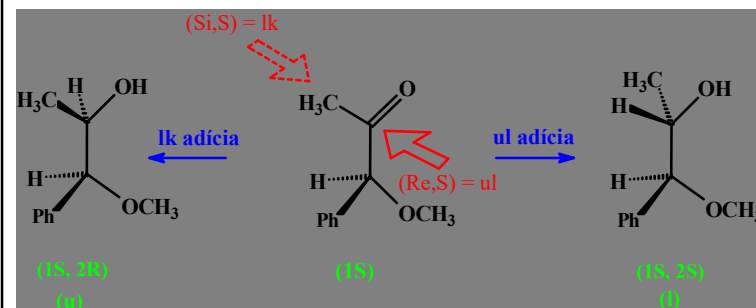
- **Nakreslite produkt Si adície** PhMgBr na metylizobutylketón (Michlerov ketón).
- **S akou topicitou** prebieha adícia hydridového aniónu na acetofenón v prípade, že produktom je (1R)-fenetol.

103

RELATÍVNA TOPICITA DIASTEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ (relativita je daná následnými kombináciami)

-kombinácie (R,Re), (S,Si), (Re,Re), (Si,Si)**lk** (like)

-kombinácie (R,Si), (S,Re), (Re,Si), (Si,Re).....**ul** (unlike)



lk, ul a l, u nemajú priamy vzťah

104

- Aký typ stereoizoméru (l, alebo u) vznikne ak redukcia 3-metoxybután-2-ónu prebieha selektívne ako *lk* adícia. Nakreslite všetky možnosti vychádzajúc z oboch východiskových enantiomérov, výsledky porovnajte.

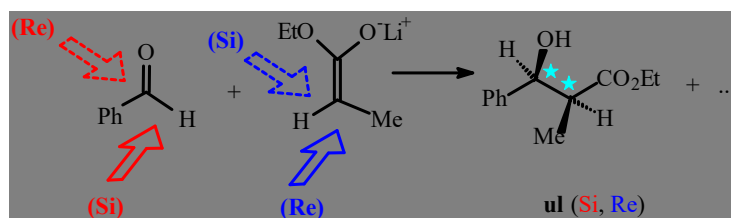
105

- Aké produkty možno očakávať po *lk* adícii kyanidového aniónu v prítomnosti HCN na 4-hydroxypentán-2-ón.

- Aká je topicita diastereoselektívnej reakcie ak adíciou fenyllítia na 2-metylcyklohexán-1-ón vznikajú *l* produkty.

106

Ak v jednom kroku vzniknú dve stereogénne centrá:
kombinácie: (Re, Re), (Si, Si) *lk*, alebo (Re, Si), (Si, Re) *ul*



- Nakreslite produkty *lk* adície lítium *E*-enolátu od bután-2-ónu s acetaldehydom. Určte relatívnu konfiguráciu produktov.

107

- Akú štruktúru má *Z*-lítiny a *Z*-draselný enolát od etyl propionátu? Nakreslite ich a určite u oboch topicity strán.

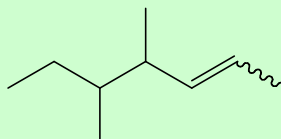
- Nakreslite propiofenón *Z*-lítium enolát. Ktorý z uhlíkov sa uplatní v reakcii s acetaldehydom? Určite topicity jeho strany. Nakreslite produkt reakcie Si strany tohto enolátu s Re stranou acetaldehydu.

- Nakreslite štruktúru produktov ktoré vznikajú *ul* kondenzáciou benzaldehydu so *Z*-enolátom od propiofenónu.

108

• **Nakreslite všetky kombinácie** reakcie acetaldehydu a *E* lítneho enolátu odvodeného od etylfenylacetátu. Popíšte akou relatívnou topicitou diastereoselektívnej reakcie vznikli a určite aký je medzi produktmi stereochemický vzťah.

• **Koľko stereoizomérov a akých** predstavuje nasledovný nákres. Aký majú vzájomný vzťah.



109

• **Aké produkty vznikajú *ul* kondenzáciou** benzaldehydu so *Z* enolátom od propiofenónu? Sú to *l* diastereoizoméry?

• **Nakreslite produkt adície Si strany** acetofenónu a Si strany *Z* enolátu benzylfenylketónu. Určite relatívnu topicitu diastereoselektívnej reakcie.

110

OPIS	OZNAČENIE	NEŽIADÚCE OZNAČENIE
* ENANTIOMÉRY	(+)-, (-)-	d/l
* ENANTIOSELEKTIVITA	% ee	
* DIASTEREOSELEKTIVITA	dr	% de
* ABSOLÚTNA KONFIGURÁCIA	R/S	D/L
* RELATÍVNA KONFIGURÁCIA	l/u, R*, R*/R*	erythro/treo
* TOPICITA ENANTIOTOPNÝCH SKUPÍN A STRÁN	Re/Si	proR/proS
* TOPICITA ENANTIOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ	Re(adícia)/Si(adícia)	
* RELATÍVNA TOPICITA DIASTEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ	lk/ul	
* ENANTIOMÉRNE ČISTÝ	unichirálny	homochirálny

111

SS - 6. prednáška

112

TEST 01 (160b)

1/ Vysvetlite čo je to diastereoizoméne čistá zlúčenina. (10b)

2/ Čo rozumiete pod pojмами: a/ stereoselektívna syntéza, b/ diastereoselektívna syntéza. (15b)

3/ Nakreslite štruktúru dimetylsulfoxidu a prirad'te názvy enantiotopným skupinám. (15b)

4/ Prirad'te topicitu strán acetofenónu. Vysvetlite. (15b)

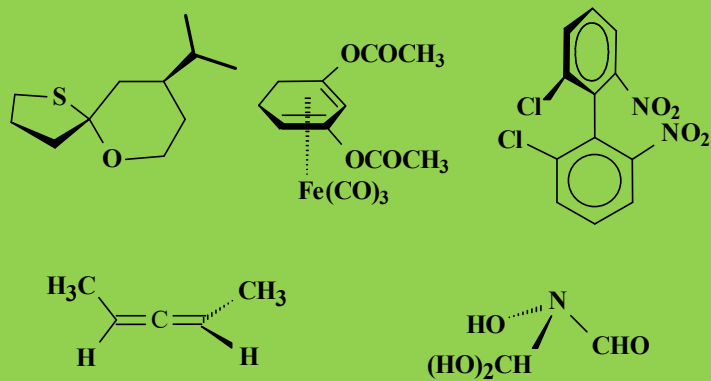
113

5/ Nakreslite všetky teoreticky možné stereoizoméry 1,2- a 1,3-cyklobutándiolu a rozhodnite aký je medzi izomérmi vzťah. (25b)

6/ Koľko stereoizomérov môžete očakávať pri 3,4-dimetylhexáne (a/ nakreslite ich, b/ stanovte ich absolútnu konfiguráciu, c/ pomenujte jednotlivé stereoizoméry, d/ určite medzi nimi vzájomný vzťah. (5+10+10+5=30b)

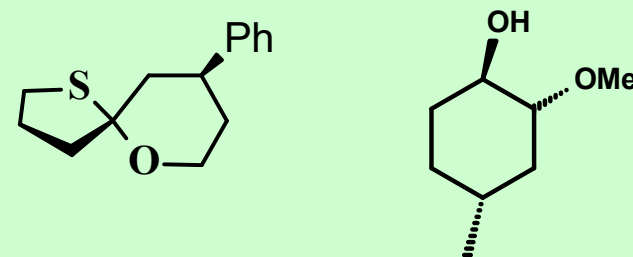
114

7/ Prirad'te štruktúram absolútnu konfiguráciu a určite typ stereogénnej jednotky. (5 x 10b)



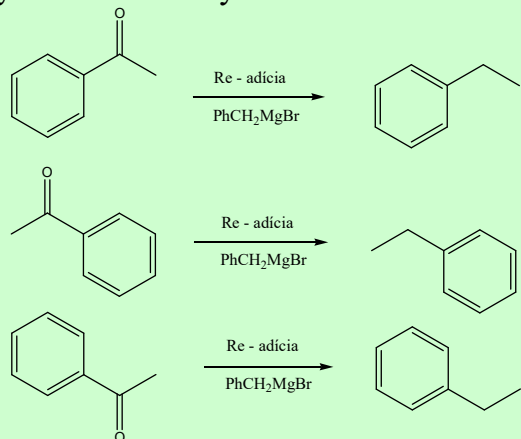
115

SEMINÁR: určite absolútnu a relatívnu konfiguráciu: (oba spôsoby Seebach-Prelog aj CAS)



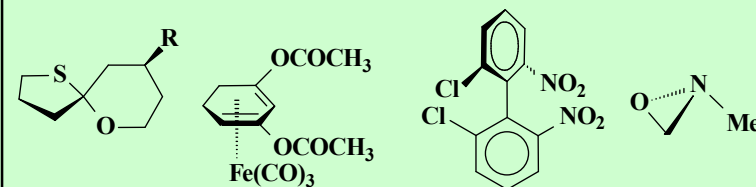
116

• **Nakreslite produkty uvedených reakcií a do predkreslených štruktúr určite aký je medzi nimi vzájomný stereochemický vzťah.**



117

• **Nakreslite opačný enantiómér k uvedeným štruktúram tak, že poloha základného skeletu molekuly zostane zachovaná (neotočená).**



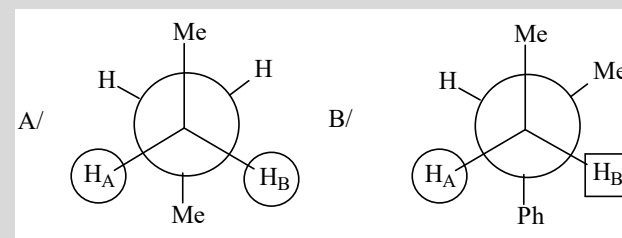
118

• **Vysvetlite rozdiel medzi enantiotopnými a diastereotopnými metylénovými vodíkmi v uvedených molekulách. K názornému vysvetleniu nakreslite *Newmannove* projekcie a uveďte ako budú vyzerat' ^1H -NMR odozvy týchto vodíkov (chemický posun, multiplicita signálov).**



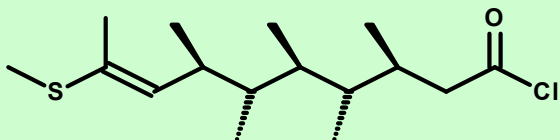
119

Riešenie:



120

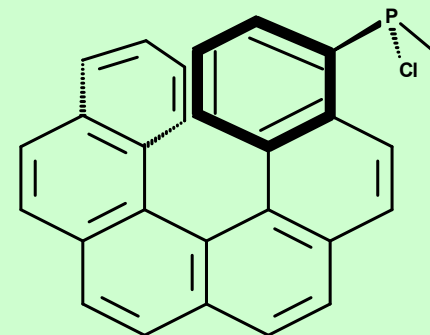
- Určite absolútnu aj relatívnu konfiguráciu. Nazvite správne nakreslený stereoizomér.



- Koľko izomérov s rovnakou konštitúciou existuje? Koľko je z toho diastereoizomérov?

121

- Určite absolútnu aj relatívnu konfiguráciu.

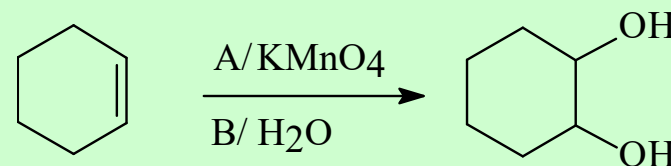


122

- Nakreslite do *Zig-Zag* formy stereochemicky správne produkty, ktoré vzniknú adíciou E – draselného enolátu etylesteru kyseliny fenylactovej a acetaldehydu ak viete že táto adícia beží dominantne ako Re, Re adícia.

123

- Koľko stereoizomérov dostanete po reakcii? Popíšte ich vzťah. určite absolútnu a relatívnu konfiguráciu produktu.



- Navrhnite metódu prípravy *anti* stereoizoméru. Určte vzájomný vzťah stereoizomérov.

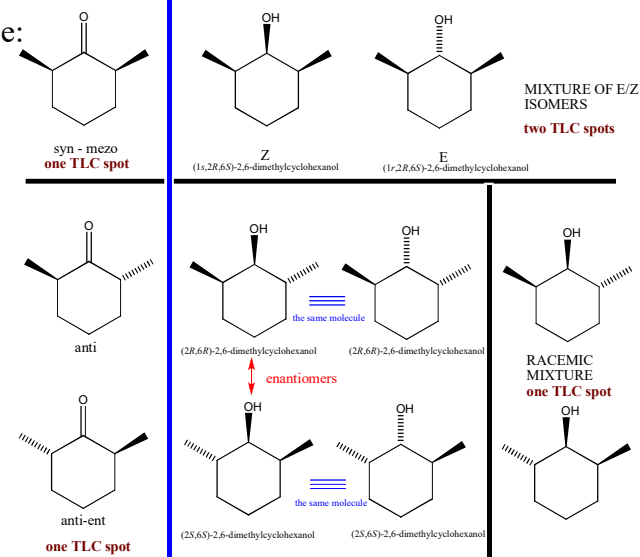
124

- **Nakreslite všetky** existujúce stereoizoméry od 2,6-dimetylcyklohexán-1-ónu. Ako by ste dokázali štruktúru jednotlivých diastereoizomérov napr. pomocou redukcie ketónov na alkoholy?



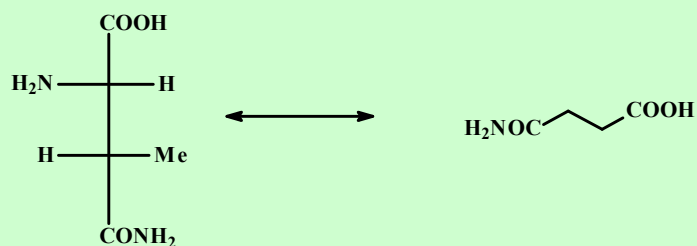
125

Riešenie:



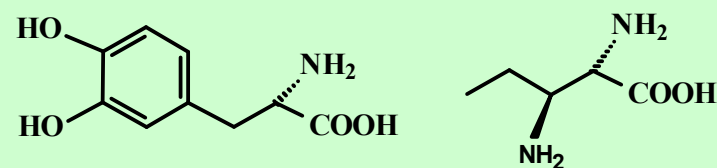
126

- **Akej absolútnej** konfigurácie je nakreslený asparagín? Prekreslite ho z Fischerovej projekcie do predkresleného zig-zag skeletu.



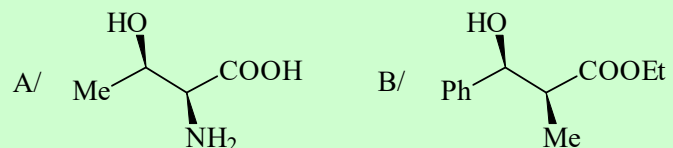
127

- **Prekreslite štruktúry do Fischerovej projekcie** a určte, či majú L, alebo D konfiguráciu.



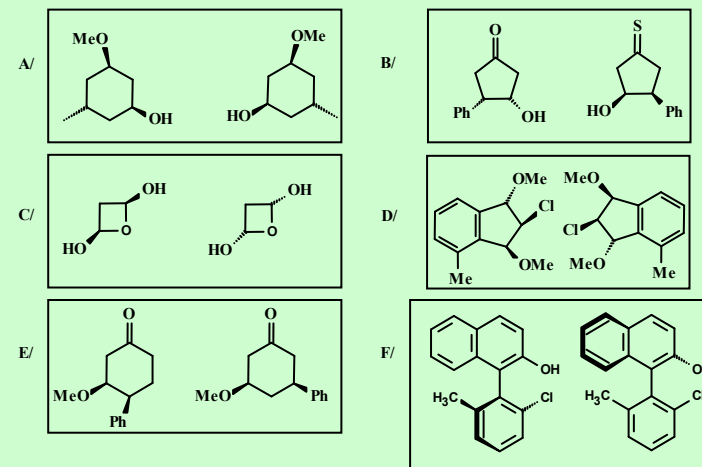
128

• Stanovte absolútnu a relatívnu konfiguráciu.



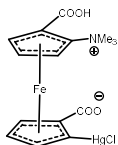
129

• Aký je vzájomný vzťah medzi štruktúrami?

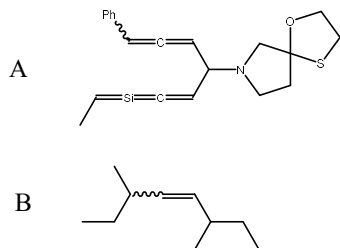


130

Určte absolútnu aj relatívnu konfiguráciu, nakreslite opačný stereoizomér.

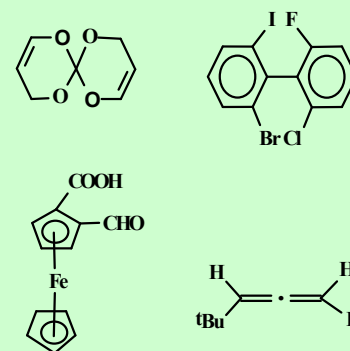


Koľko st. jednotiek a koľko stereoizomérov predstavuje nasledovná štruktúra? Vysvetlite.



131

• Nakreslite štruktúry obidvoch enantiomérov do opticky rovnako vyzerajúceho základného skeletu. Určte typ stereogénnej jednotky.

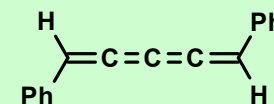
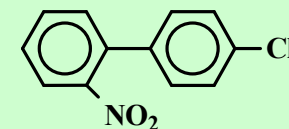
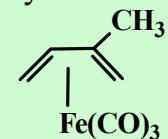


132

- Čo znamená, keď sa povie že objekt má zrkadlový obraz? Aký objekt ho nemá?

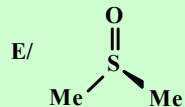
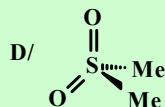
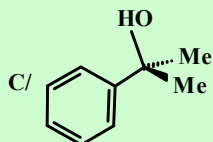
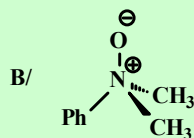
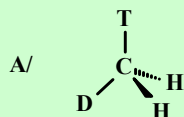
133

- Určite či uvedené molekuly existujú v podobe stereoizomérov. Ak áno, nakreslite obidva stereoizoméry a priradte typ stereogénnej jednotky.



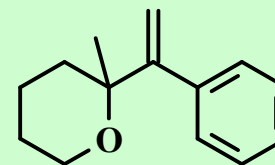
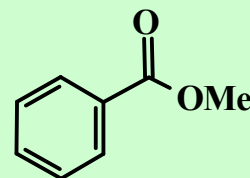
134

- Určite topicitu enantiotopných skupín.

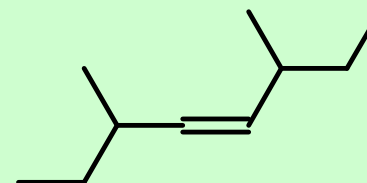


135

- Určite topicitu enantiotopných strán.



- Určite koľko a akých stereoizomérov predstavuje nekreslená štruktúra.



136

- **Určite topicitu** adície EtMgBr na p-metoxymetofenón a nakreslite produkty, ktoré jej zodpovedajú. Stanovte ich absolútnu konfiguráciu.

137

- **Aké produkty** možno očakávať po *lk* adícii kyanidového aniónu na 4-hydroxypentán-2-ón?

- **Aká je topicita** diastereoselektívnej reakcie ak adíciou fenyllítia na 2-metylcyklohexán-1-ón vznikajú *l* produkty?

138

- **Tramal** – účinné neopiátové sedatívum sa pripravuje *ul* adíciou PhMgBr na 2-(N,N-dimetylamínometyl)cyklohexán-1-ón. Vysvetlite reakciu nakreslením reakčnej schémy. Aký typ stereoizoméru je účinnou zložkou tohto liečiva?

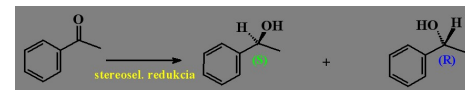
139

140

Stanovenie pomeru stereoizomérov

141

ENANTIOMÉRNÝ NADBYTOK



$$(\%) \text{ hlavný ent.} - (\%) \text{ vedľajší ent.} = \% \text{ ee} \quad (\text{enantiomeric excess})$$

100 % ee unichirálna látka	100 % A : 0 % B
80 % ee neracemická zmes	90 % A : 10 % B
50 % ee	75 % A : 25 % B
0 % ee racemát	50 % A : 50 % B

- % ee je kvantitatívnou mierou enantioselektivity
- má historické pozadie, priamo súvisí s optickou čistotou (je aditívnou veličinou)

142

STANOVENIE ČISTOTY ENANTIOMÉROV

POLARIMETRICKY:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} = \frac{\alpha}{l \cdot d}$$

T - teplota v °C

λ - vlnová dĺžka polarizovaného svetla (sodíková "D" línia: 589nm
ortuťové vlnové dĺžky: 578, 546, 436 a 365nm)

α - uhol otočenia roviny polarizovaného svetla

c - koncentrácia látky v g/100ml roztoku

l - dĺžka kvety v decimetroch

d - hustota v prípade merania čistej kvapaliny

143

346721 ALDRICH
(1R,2R)-(-)-1,2-Diaminocyclohexane
98%, optical purity ee: 99% (GLC)

Download SDS (PDF)
Synonyms: (1R,2R)-trans-1,2-Cyclohexanediamine

Cas Number 20439-47-8 Linear Formula C₆H₁₀(NH₂)₂ Molecular Weight 114.19
Beilstein Registry Number 2801643 MDL number MFCD00062985 PubChem Substance ID 24861433

POPULAR DOCUMENTS: FTNMR (PDF)

Purchase Safety & Documentation Protocols & Papers 23

Properties

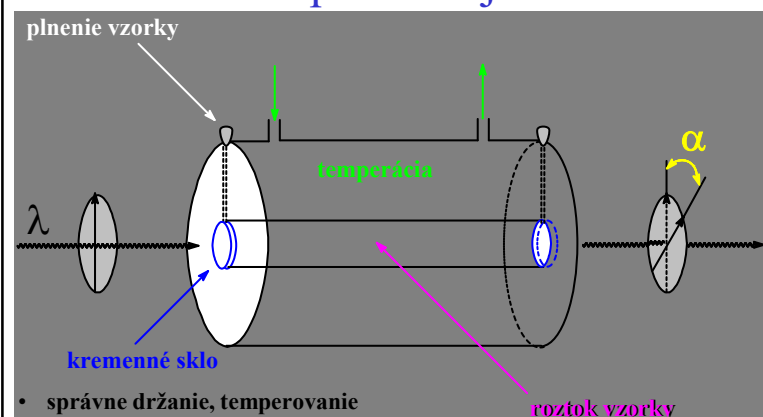
Related Categories	Asymmetric Synthesis, Chemical Synthesis, Chiral Building Blocks, Organic Building Blocks, Polyamines More...
assay	98%
optical activity	[α] _D ²⁰ -25°, c = 5 in 1 M HCl
optical purity	ee: 99% (GLC)

Price and Availability

SKU/Pack Size	Availability	Price (EUR)	Quantity
346721-1G	Estimated Delivery 14.11.2013 - FROM	49.70	0
346721-5G	Estimated Delivery 14.11.2013 - FROM	283.50	0

144

Meranie špecifickej rotácie



- správne držanie, temperovanie
- praktický postup otvorenia dverka, voľba vlnovej dĺžky, zahrievanie
- príprava roztoku podľa lit. údajov, 2ml kvety, prepočet

145

rotácia α má rozmer stupeň [deg]

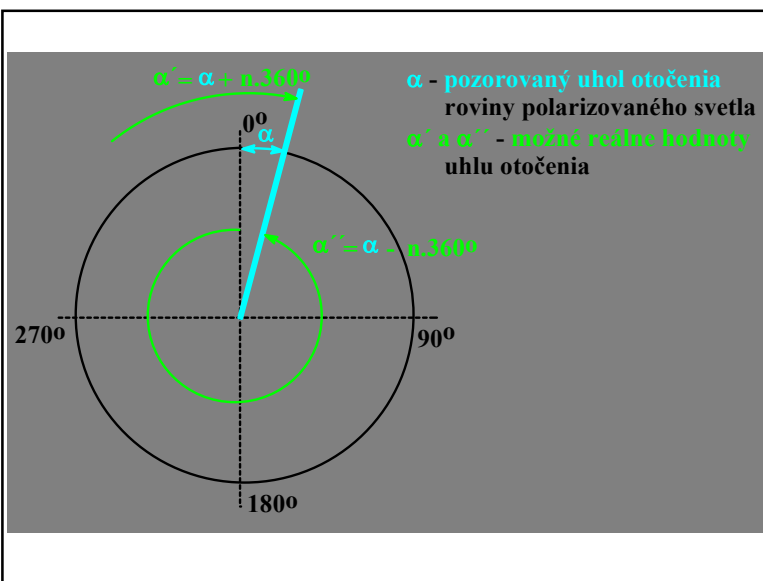
špecifická rotácia $[\alpha]$ sa udáva bez rozmeru nakoľko jej rozmer nie je jednoduchý [deg.m²/kg]

koncentrácia c sa štandardne udáva v [g/100ml] (v čitateli je číslo 100)!!!

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} = \frac{\alpha}{l \cdot c_1}$$

c - koncentrácia látky v g/100ml roztoku
 c_1 - koncentrácia látky v g/ml roztoku

146



147

na stanovenie presnej hodnoty rotácie roviny polarizovaného svetla a jej znamienka: **treba viacero meraní pri rôznych koncentráciách**

napr. pozorujeme $\alpha = +2^\circ$, (reálna hodnota môže byť: $\alpha' = \alpha + n.360^\circ = +362^\circ$, alebo $\alpha'' = \alpha - n.360^\circ = -358^\circ$ (ak $n=1...$))

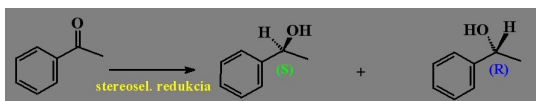
pri polovičnej koncentrácii $\alpha = +1^\circ$, alebo $\alpha' = +181^\circ$, či $\alpha'' = -179^\circ$

pri štvrtinovej koncentrácii $\alpha = +0.5^\circ$, alebo $\alpha' = 90.5^\circ$, či $\alpha'' = -89.5^\circ...$

Experimentálne dokážeme **určiť absolútnu hodnotu aj znamienko rotácie.**

148

OPTICKÁ ČISTOTA - rýchla metóda



$$P = \frac{[\alpha]_{\lambda}^T(\text{meranej zmesi enantiomérov})}{[\alpha]_{\lambda}^T(\text{čistého enantioméru})}$$

Např. tabuľková hodnota

pokiaľ sa **P** násobí číslom 100 dostaneme hodnotu enantiomérneho nadbytku v % ee

špecifická rotácia je aditívnou veličinou (skladá sa z príspevkov jednotlivých enantiomérov)

149

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{RT} = -45$ (tabuľky) + 45 (tabuľky)

Enantiomérny pomer: 90 : 10

enant. nadbytok 80 % e.e.

Špecifická rotácia zmesi = $[0.9 \times (-45)] + [0.1 \times (45)] = -36 = 0.80 \times (-45)$

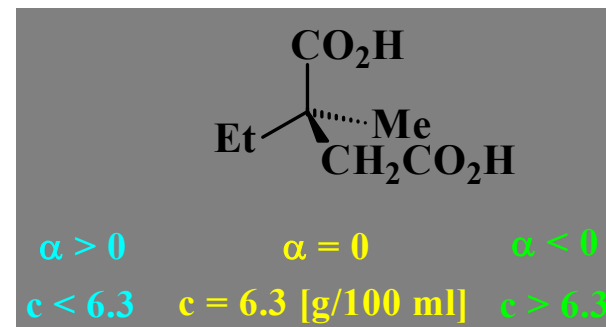
= -36

150

NEVÝHODY:

- treba **poznať hodnotu špecifickej rotácie štandardu** (pri nových molekulách nedostupná informácia)
- vzorka musí byť **bez chirálnych nečistôt!**
- izolácia vzorky musí byť **bez náhodného enantiomérneho obohatenia** (nekryštalizovať !!!)
- ak **nízke α** , treba veľké množstvo vzorky (pri enantioméroch líšiacich sa minimálne např. izotopom H, D)
- T** mení objem vzorky, má tiež vplyv na stereochemický dôležitú populáciu konformérov
- $[\alpha]$ nie je vždy lineárne závislá od **koncentrácie** (interakcie, dimerizácia ...)

151



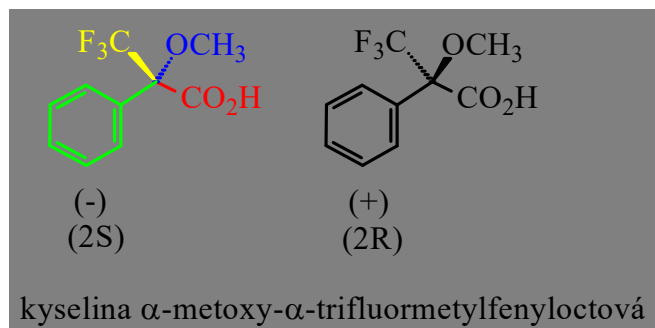
- treba **najmenej dve merania pri rôznych konc.** na stanovenie presnej hodnoty a znamienka rotácie
- optická rotácia je citlivá na T, c, v nepriaznivých prípadoch **chyba do 4 %**

152

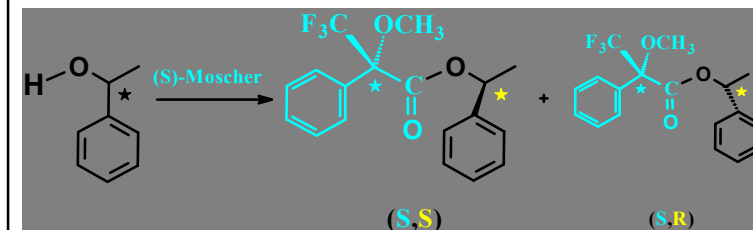
NUKLEÁRNOU MAGNETICKOU REZONANCIU

CHIRÁLNE DERIVATIZAČNÉ ČINIDLÁ (CDAs)

MOSHERove činidlo (MPTA) na určenie % ee alkoholov a amínov



153



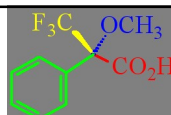
154

VÝHODY:

- stabilné voči racemizácii
- ^1H -NMR ($\Delta\delta$ cca 0.15 ppm t.j. 45 Hz pri 300-NMR)
- pokrýva rôzne časti ^1H -spektra a aj ^{19}F -NMR
- možno použiť ako aditívum achirálnu posuvové činidlo

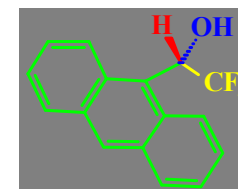
NEVÝHODY:

- CDA treba enant. čistý v ekvimolárnom pomere
- ďalšia chemická reakcia
- hrozí kinetické rozlíšenie (enantiomérmne obohatenie)
- čistenie derivátu (vylúčiť obohatenie, či racemizáciu)
- obmedzená presnosť výsledku



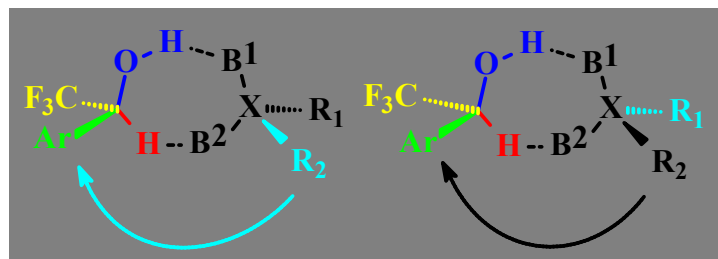
155

CHIRÁLNE SOLVATAČNÉ ČINIDLÁ (CSAs)



- aspoň tri interakcie (napr. aromatická, chelátová, stereochem. závislá HB)
- pridávajú sa v 1-10 mol ekv.
- nie je nutná ich 100 % ee
- treba nepolárne rozp. (nerušia solvatačný komplex, zlepšuje sa $\Delta\delta$)

156

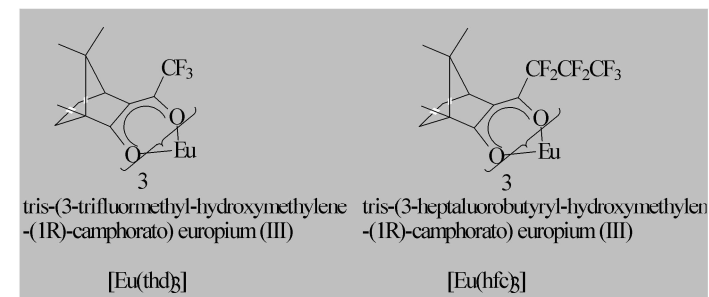


interakcie typu H-väzieb, dipól-dipól a charge – transfer, stacked interakcie...

použitie CSAs je rýchle, jednoduché, ale dáva nižšie $\Delta\delta$ ako pri CDAs

157

Chirálné lantanidové posuvové činidlá (CLSRs)



- Eu / f-orbitály - koordinácia s N, O, S, C=O látky zo vzorky/
- diastereomérne komplexy sú citlivé na vlhkosť a polárne rozpúšťadlá (zhoršuje sa selektivita koordinácie)
- menej presné ak ee > 90%, chyba môže dosiahnuť až 10 %

158

GC NA CHIRÁLNEJ STACIONÁRNEJ FÁZE

VZORKA:

- musí byť dostatočne **prehavá** (pri derivatizácii – napr. alkohol na TFA ester, zvážiť nebezpečie racemizácie)
- **termicky stála**
- **deliteľná** na danej chirálnej fáze
- **presnosť** detekcie enantiomérov $\pm 0.05\%$ užitočné najmä v prípadoch blízkych racemátu, alebo silne obohatenej zmesi $95\% < \% ee < 100\%$

159

- Čo znamená termín chirálna kolóna?

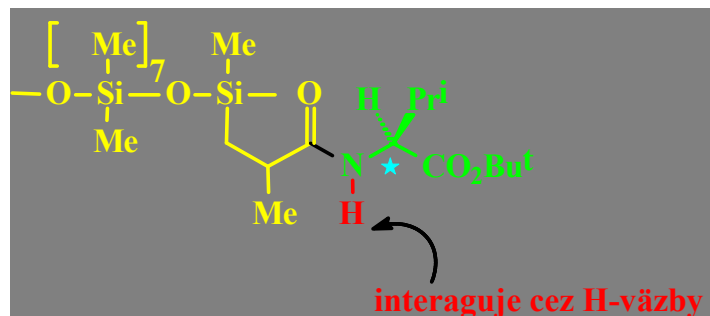
- Aký je správny názov GC separácie umožňujúcej delenie enantiomérov?

160

CHIRÁLNA FÁZA:

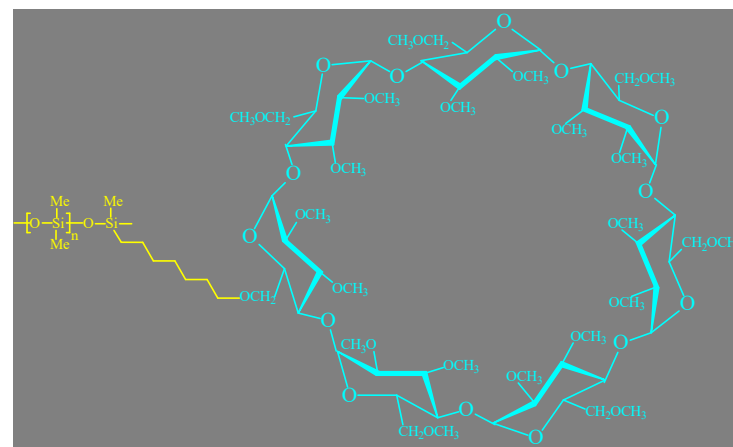
-nemusi byť 100% ee čistá (znižuje separovateľnosť enantiomérov)

-**CHIRASIL-VAL** (derivatizované proteínové AK)



161

CHIRASIL-DEX napr. pripravený z β -cyklodextrínu:



162

WHAT IS CYCLODEXTRIN?

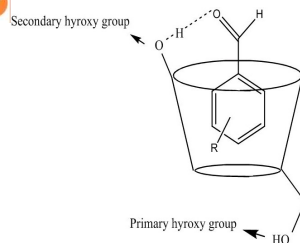
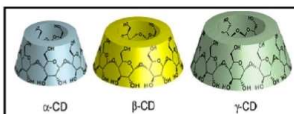
A bacterial digest that he had isolated from starch.

Cyclic oligosaccharide of glucose enzyme Cyclodextrine Glucanotransferase..

Outer polar and non polar inside cavity

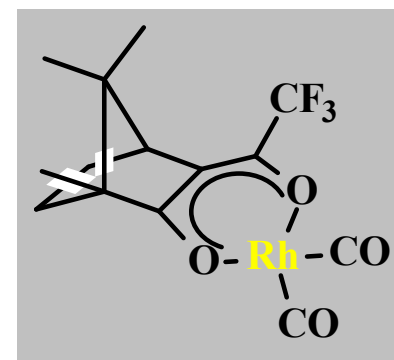
Types of Cyclodextrines:

- 1) α -Cyclodextrin
- 2) β -cyclodextrin
- 3) γ -Cyclodextrin



163

CHIRASIL-METAL (najmä na enantiomérne alkeny a epoxidy)

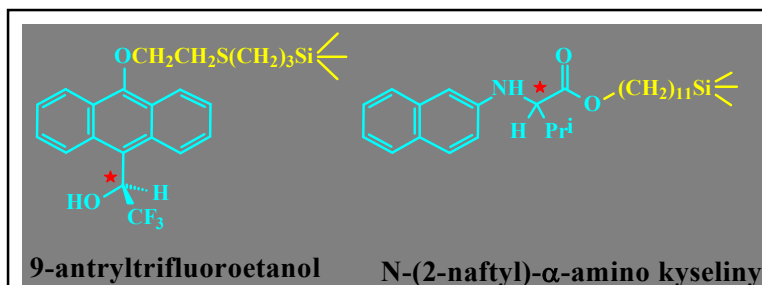


164

KVAPALINOVOU CHROMATOGRAFIU NA CHIRÁLNEJ FÁZE

- počas delenia vznikajú **krátko žijúce diastereo-izoméne interakcie** (komplexy) enantiomérov s chirálnou stacionárnou fázou
- stac. fázy nemusia byť 100 % ee čisté
- derivatizácie na zlepšenie detekovateľnosti (O, N, S acylácia 3,5-dinitrobenzoylchloridom)
- staršie stacionárne fázy prírodného charakteru (*triacetylcelulóza*)
- novšie syntetické fázy:

165



ZÁVERY:

- % ee treba stanoviť aspoň **dvomi** nezávislými **metódami**
- prírodou produkované a komerčne dostupné chirálne látky nemusia mať 100% ee
- GC a HPLC na chirálnej stacionárnej fáze sú **najcitlivejšie metódy** (presnosť ca ± 0.1% ee)

166

Zdroje chirálnych zlúčenín

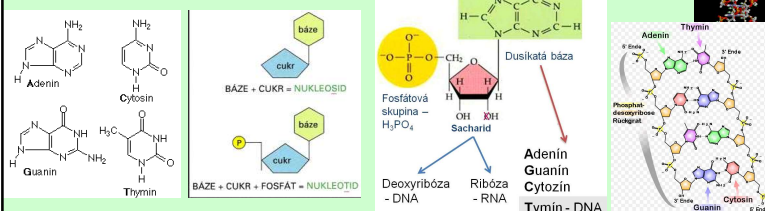
167

METÓDY ZÍSKAVANIA CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN

- základným zdrojom chiralit je príroda a jej produkty (*Natural Pool*)

168

- **Vysvetlite** chiralitu DNA. V ktorom type jej štruktúry je chiralita skrytá.

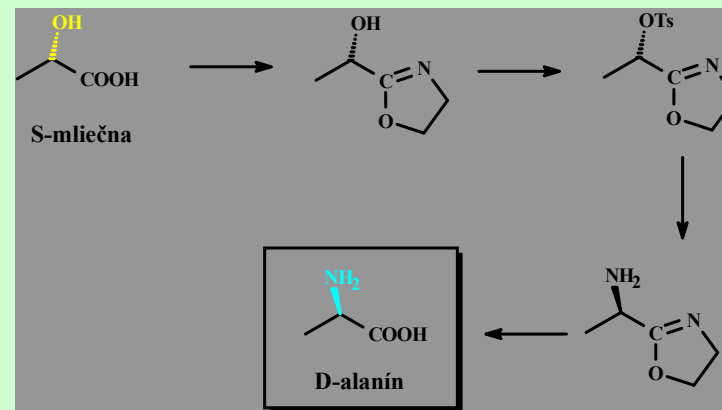


- **Prečo** je cena D-amínokyselín obyčajne väčšia ako ich L-izomérov? (Aldrich 2009)

L-Alanín	1 kg	402 Euro
D-Alanín	1 kg	3 732 Euro (9.3x)
L,D-Alanín	1 kg	146 Euro

169

- **Ako** môžete pripraviť neprirodný D-alanín?



- **Je táto reakcia** stereoselektívnou syntézou?
- **Vedeli by ste** pripraviť z k. S-mliečnej aj L-alanín?

170

- **STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA** - (v staršom poňaní: *asymetrická syntéza*) je syntéza pri ktorej v molekule **vzniká, alebo zaniká stereogénna jednotka** tak, že **vzniknuté stereoizoméry** (diastereoizoméry, alebo enantioméry) **sa líšia v množstvách**.

- **ENANTIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA*** - je syntéza, pri ktorej **v achirálnnej molekule vzniká, alebo zaniká** (napr. kys. mezo-vínna) **stereogénna jednotka** tak, že **vzniknuté dva enantioméry sa líšia v množstvách** (tj. vznikajú iné, ako racemické zmesi = "scalemic mixtures").

*Enantioselektívna syntéza je zúžený pojem stereoselektívnej syntézy pri ktorej reakcie obyčajne prebiehajú na achirálnych substrátoch a produktmi sú enantioméry (nie diastereoizoméry).

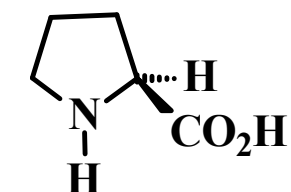
171

AMÍNOKYSELINY

- **20 prírodných** proteínových α -AK a z nich odvodených **amínoalkoholov** (**-OH skupina dobre chelatuje** ľahko tvorí neväzbové interakcie)
- stereoselektivita reakcií sa často dosahuje **stérickými efektmi** (najmä pri AK **s veľkým bočným reťazcom** Ala, Val, Leu, IsoLeu, Phe) ...

172

- užitočným je aj **vysoký stupeň rigidity** skeletu AK
napr.:

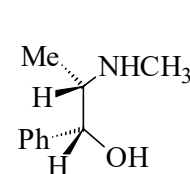
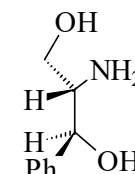


(S)-prolín

-funkcionalizované AK
(HO- Ser, Thr; HS- Cyst, H₂N- Lys ...)

173

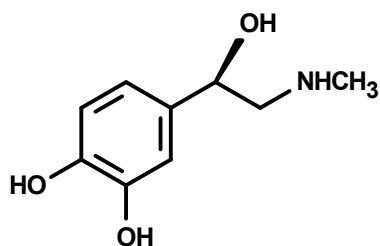
AMÍNOALKOHOLY (odvodené napr. z amínokyselín)

(1R, 2S)-Ephedrine
alkaloid z prírody(S, S)-amínodiol
vedl. produkt pri mikrobiálnej pro-
dukcii antibiotika chloramfenikolu

- Na čo slúžia amínoalkoholy?
- Ako pripravíte z L-alanínu jeho amínoalkohol? Je táto reakcia stereoselektívna?

174

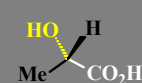
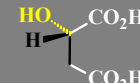
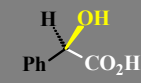
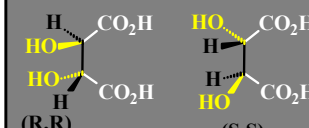
AMÍNOALKOHOLY



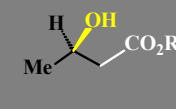
(R)-adrenalin

175

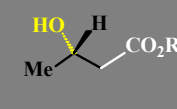
HYDROXYKYSELINY

kys. (S)-mliečna
prírodná(S)-jablčná
prírodnákys. (S)-mandľová
z racemátu

kys. vínna



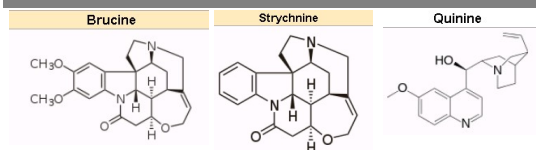
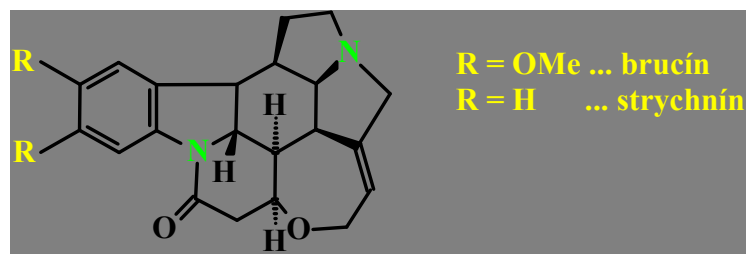
bakteriálny produkt



redukciou acac droždím

176

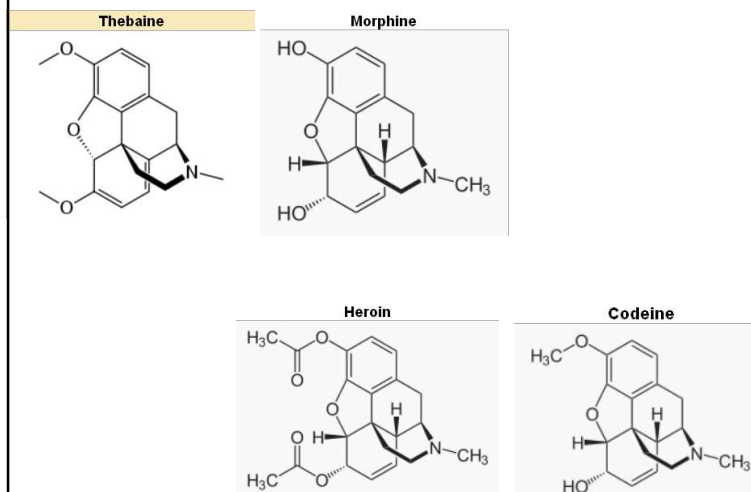
ALKALOIDY



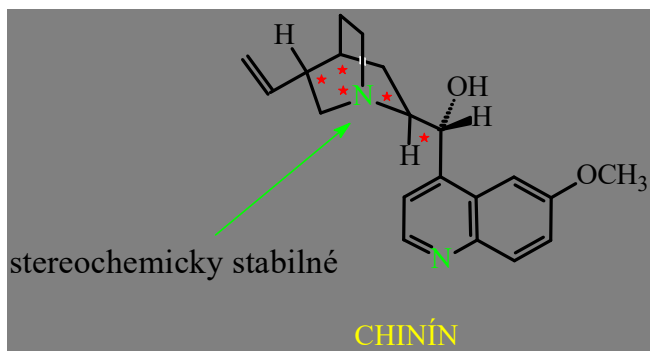
- tebaín, morfín, heroín, kodeín =>

177

- tebaín, morfín, heroín, kodeín =>



178

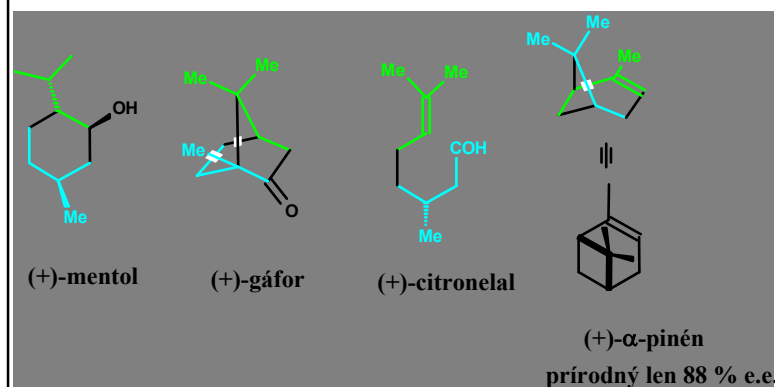


- toxické
- delia racemické kyseliny cez diastereomérne soli (brucín, strychnín)
- v stereoselektívnej syntéze (rigídne štruktúry – vysoká selektivita)

179

TERPÉNY

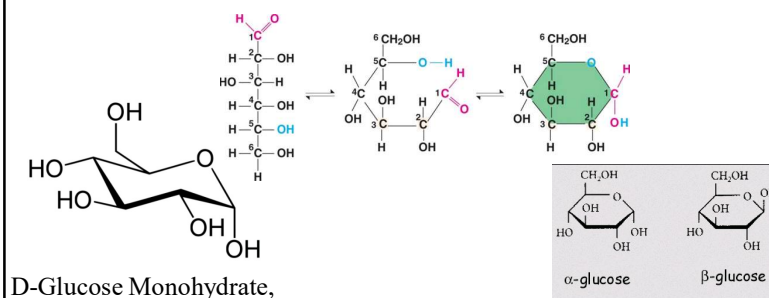
- najdostupnejší zdroj chirálnych zlúčenín z rastlín (silice), monoterpenoidy 2 isoprénové jednotky



180

CUKRY

- majú **veľa stereogénnych centier**
- problémom je len **malý rozdiel v reaktivite** príbuzných HO- skupín, **chrániace skupiny**
- sú zdrojom chirálnych blokov priamo zabudovateľných do cieľovej molekuly



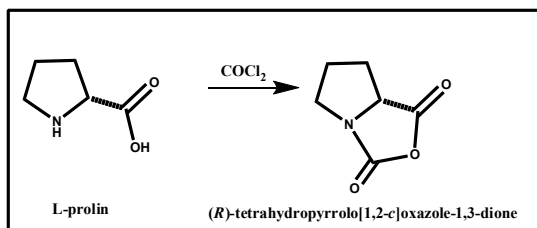
181

Chirónový prístup

182

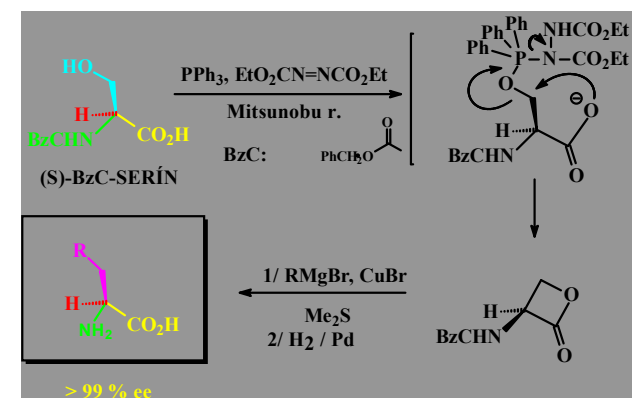
PRÍRODNÉ CHIRÁLNE ZLÚČENINY AKO STAVEBNÝ MATERIÁL

CHIRÓNOVÝ PRÍSTUP - využíva enantiomérne čisté látky ako stavebné bloky, **nepatrí** priamo do stereoselektívnej syntézy, lebo reakciami nevzniká, ani nezaniká žiadna stereogénna jednotka tak, aby sa vzniknuté stereoizoméry líšili v množstvách



183

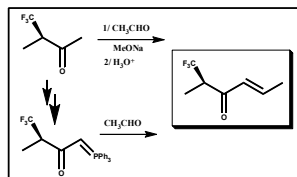
SYNTÉZA NEPRÍRODNÝCH AMÍNOKYSELÍN



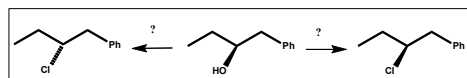
- CBz: $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})-$
- Je táto reakcia stereoselektívnou syntézou?

184

- treba dať pozor na racemizáciu počas reakcií



- niekedy môže prebehnúť inverzia, či retencia stereogénneho centra



185

Vlastnosti enantiomérnych zmesí

186

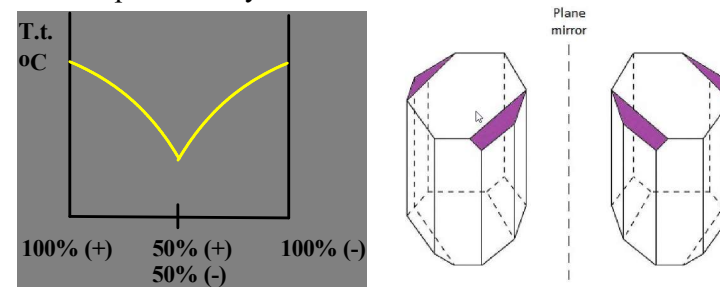
racemát sa v tuhom stave môže nachádzať v troch kryštalických formách:

- racemická zmes (konglomerát)
- racemický tuhý roztok
- racemická zlúčenina

často finálna kryštalická forma závisí na teplote pri ktorej kryštalizácia prebieha počas kryštalizácie môže dôjsť k enantiomérnemu obohateniu

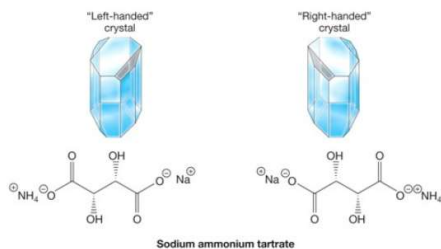
187

- **racemická zmes (konglomerát)** – mechanická zmes 50 / 50 zložená z čistých kryštálov (+) – enantioméru a čistých kryštálov (-) – enantioméru. **Teplota topenia konglomerátu** býva **nižšia** v porovnaní s čistými enantiomérmi a **rozpustnosť vyššia** (chovaním ako zmes dvoch odlišných zlúčenín). Pridanie malého množstva čistého enantioméru k zmesi spôsobí vždy rast T.t.



188

Louis Pasteur

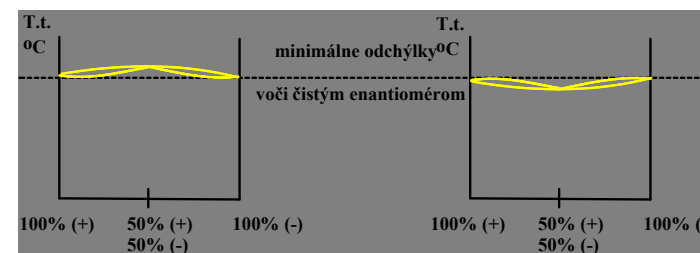


- Louis Pasteur was the first to isolate a pair of enantiomers from each other.
- Pasteur noted that the crystals appeared to grow in one of two varieties—left-handed crystals and right-handed crystals—that are mirror images of each other
- Pasteur physically separated the two types of crystals using tweezers.

1/ Kolko existuje stereoizomerov kys. vínnej v prípade jej amonno – sodnej soli?
 2/ Čo sa stane ak v zrkadlovom obraze vymeníme ióny Na a NH₄ navzájom? Dostaneme iný stereoizomér?
 3/ Kolko existuje stereoizomerov kys. mezoínnej v prípade jej amonno – sodnej soli?

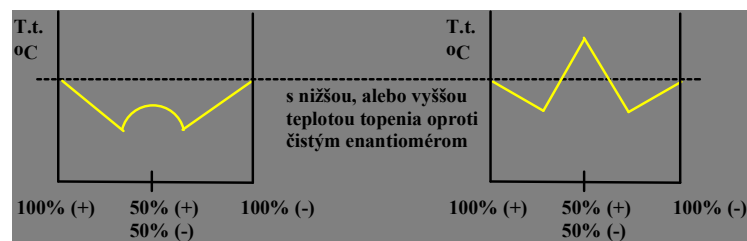
189

• **racemický tuhý roztok** enantioméry sú v kryštálovej mriežke distribuované nerovnomerne (náhodne). Toto usporiadanie sa vyskytuje zriedkavo a to vtedy, keď je malý rozdiel v afinitě medzi molekulami tej istej a opačnej konfigurácie pri stavbe kryštálovej mriežky. **Vlastnosti racemického tuhého roztoku sú takmer identické s čistými enantiomérmi** (T.t., rozpustnosť ...).



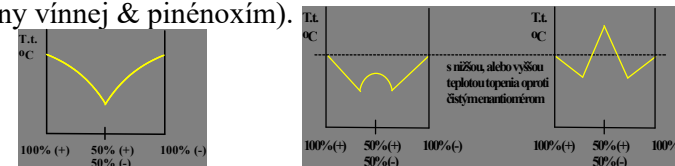
190

• **racemická zlúčenina** predstavuje rovnomernú distribúciu rovnakých množstiev enantiomérov v kryštálovej mriežke. Predstavuje inú zlúčeninu v porovnaní s kryštálom čistého enantioméru. Jej fyzikálne – chemické vlastnosti v tuhom stave sa líšia od čistých enantiomérov (parametre RTG-štruktúrnej analýzy, T.t., rozpustnosť)

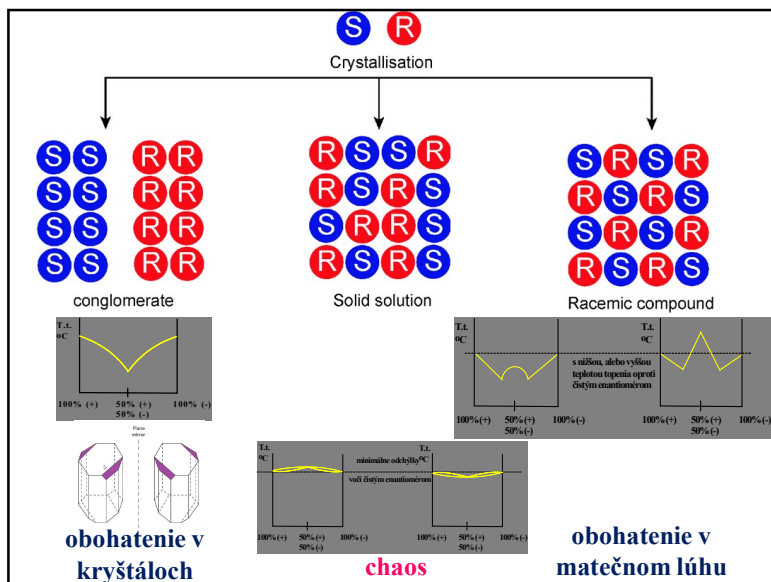


191

• **racemickú zmes od racemickej zlúčeniny** možno odlíšiť prídavkom čistého enantioméru k racemátu a zmeraním T.t.. V prípade, že sa jedná o racemickú zmes, výsledná T.t. bude rásť a naopak. Rozpustnosť čistého enantioméru a racemátu nemusí byť totožná. **Racemáty môžu kryštalizovať z roztokov** v podobe **racemickej zlúčeniny**, alebo tvoria kryštály pozostávajúce z čistých enantiomérov - **racemická zmes**. Látky majúce tendenciu tvoriť v tuhom stave racemickú zmes môžu v zriedkavých prípadoch spontánne, či iniciované vykryštalizovať vo forme **len** jedného, alebo len druhého **čistého enantioméru** (L. Pasteur / sódo-amónna soľ kyseliny vínnej & pinénnoxim).



192



193

• **Kryštalizácia** neracemických zmesí (*scalemic mixtures*) sa používa na **dočistenie** majoritného enantioméru zmesi po enantioselektívnej reakcii v prípade, že táto zmes má vlastnosti racemickej zmesi (konglomerátu - dávajúceho kryštálky čistých enantiomérov). **Kryštalizácia môže zmeniť zloženie zmesi enantiomérov a nemala by sa použiť na čistenie zmesi pred stanovením enantioméreného nadbytku.**

194

PÍ SOMNÝ TEST (165b, 30min)

- Nakreslite vzorce pre určenie špecifickej rotácie. Definujte všetky parametre rovníc (aj ich rozmery). Vysvetlite od čoho absolútna hodnota špecifickej rotácie závisí. (30b)
- Vymyslite správny zápis špecifickej rotácie pre 2-hydroxypropánovú kyselinu. (15b)
- Definujte optickú čistotu. Na čo slúži? (15b)
- Aký pomer enantiomérov predstavuje 14% ee. (10b)
- Nakreslite štruktúru Moscheroveho činidla. Na čo sa používa? (15b)

195

- Vymenujte metódy vhodné na určenie čistoty enantiomérov. Ktoré z nich sú najpresnejšie? (20b)
- Na čo slúži chirálne posuvové činidlo. Ako vyzerá jeho štruktúra? (15b)
- Navrhните postupy pre syntézu L-alanínu z kyseliny S-mliečnej. Je táto reakcia stereoselektívna? Vysvetlite. (15b)
- Ako by ste z kyseliny S-mliečnej pripravili D-alanín? (15b)
- Nakreslite štruktúru gáfru, mentolu, efedrínu. (15b)

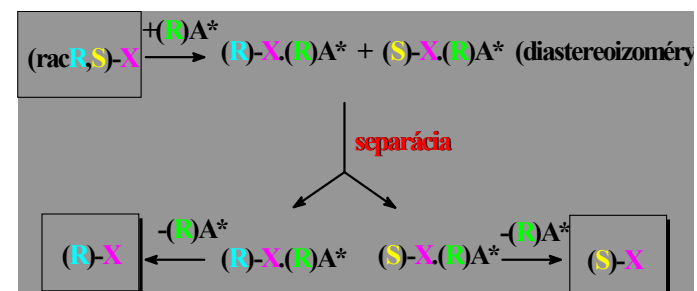
196

Metódy separácie enantiomérov

197

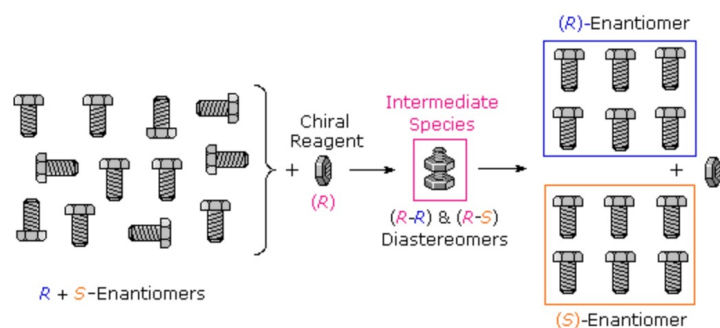
SEPARÁCIA ENANTIOMÉROV DELENÍM CEZ DIASTEREOIZOMÉRY

- klasická metóda, **delenie pomocou diastereoizomérov**, z racemátu sa obvyčajne získa menej ako 50 % výtťažok požadovaného enantioméru. Je to nákladná a pracná metóda.



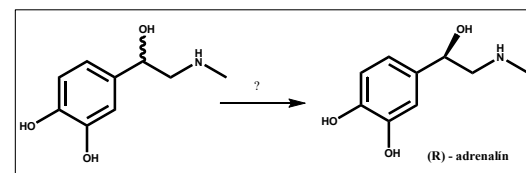
198

SEPARÁCIA ENANTIOMÉROV DELENÍM CEZ DIASTEREOIZOMÉRY

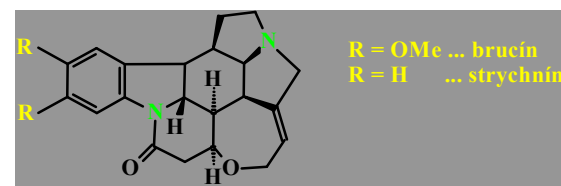


199

- delenie **amínov** (kys. vínnoú, kys. 10-gáforsulfónovou ...)



- delenie **kyselín** (*chinín, chinidín, efedrín, brucín, strychnín...*)



200

DEFINÍCIA

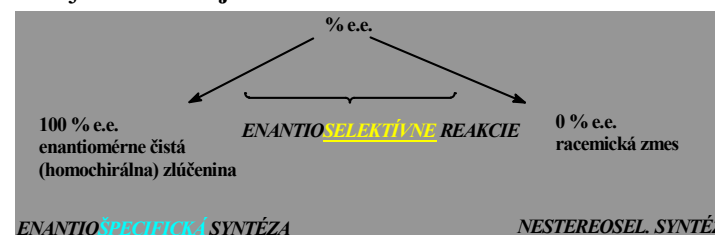
- **STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA** - (jej starší názov: *asymetrická syntéza*) je syntéza pri ktorej v molekule vzniká, alebo zaniká stereogénna jednotka tak, že sa vzniknuté dva stereoizoméry (**diastereoizoméry**, alebo **enantioméry**) líšia v množstvách.

je širším pojmom pre obe **enantioselektívnu** aj **diastereoselektívnu syntézu**

205

ENANTIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA - je syntéza, pri ktorej v achirálnnej molekule vzniká, alebo zaniká (napr. z kys. *meso*-vínnej) stereogénna jednotka tak, že sa vzniknuté dva enantioméry líšia v množstvách ($\Rightarrow$ neracemické zmesi “*scalemic mixtures*”)

ENANTIOŠPECIFICKÁ SYNTÉZA predstavuje syntézu pri ktorej vzniká len jeden enantiomér



206

DIASTEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA - je syntéza, pri ktorej v molekule vzniká, alebo zaniká stereogénna jednotka tak, že sa vzniknuté diastereoizoméry líšia v množstvách

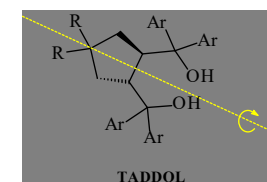
Chirálna látka je látka so schopnosťou otáčať rovinu polarizovaného svetla (jej štruktúra je nestotožniteľná so zrkadlovým obrazom).

Chiralita je vlastnosťou molekuly ako celku, preto neobstojí pojem: chirálny uhlík, chirálne centrum, chirálna pomocná skupina, chirálna GC ...

207

• **Asymetrická syntéza (AS)** ako pojem nie je najvhodnejší. Asymetrickým môže byť konkrétny objekt a nie abstraktný pojem. Pokiaľ by sme ju chceli chápať širšie ako syntézu pri ktorej vznikajú asymetrické objekty – molekuly, toto tiež nie je správne, keďže aj molekuly obsahujúce n-násobnú os symetrie (napr. C_2 os, zlúčenina typu “*TADDOL*”) sú chirálne a pritom svojím spôsobom aj symetrické.

Lepším vyjadrením je **stereoselektívna syntéza (SS)**.



208

• Keď sa napíše že stereoselektívna reakcia bola uskutočnená pomocou chirálneho katalyzátora, chýba údaj o enantiomérskej čistote katalyzátora. **Chirálny katalyzátor** môže byť aj ten, ktorý je len obohatenou zmesou dvoch enantiomérov, lebo ako taký tiež otáča rovinu polarizovaného svetla. Lepším vyjadrením je **enantiomérsne čistý katalyzátor**, resp. homochirálny katalyzátor, **alebo exaktne 92% ee katalyzátor**.

209

možno použiť:	významovo nevhodné:
chirálna zlúčenina, činidlo, katalyzátor, kryštál ... pomocné chirálne činidlo	chirálna chémia
zdroj stereogénnej informácie	zdroj chiralít je uhlík č. 2
stereoselektívna syntéza, enantioselektívna syntéza, diastereoselektívna syntéza	chirálna syntéza, asymetrická syntéza

210

stereoselektívna katalýza	asymetrická katalýza
stereogénne centrum stereogénna os stereogénna rovina	chirálné centrum chirálna os chirálna rovina
pomocná stereogénna skupina (PSS)	chirálna pomocná skupina <i>chiral auxiliary</i>

211

stereogénna indukcia	chirálna indukcia, asymetrická indukcia
kolóna s chirálnou fázou	chirálna kolóna (iný význam)
GC, HPLC s chirálnou stacionárnou fázou (CSPH-GC)	chirálna GC, HPLC ...

212

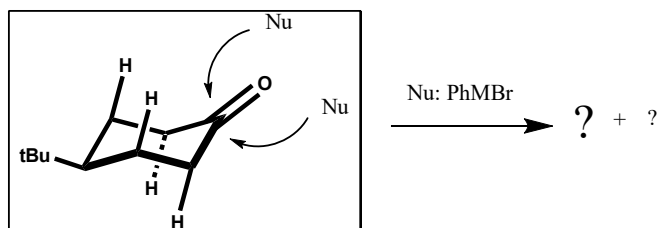
Stereoselektívne reakcie a aktivačné energie

213

• ak má **stereoselektívna reakcia** viesť k odlišnému pomeru produkovaných stereoizomérov, musí prebiehať cez **energeticky odlišné tranzitné stavy** pre každý z nich. **Tranzitné stavy musia byť energeticky neekvivalentné a teda diastereoizomérne.**

Etylmetylketón + pravá ruka ako nukleofil = princíp enantioselektivity

214



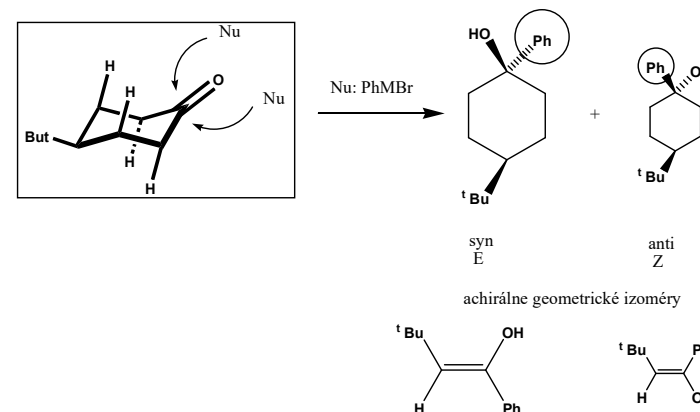
• tranzitné stavy v ktorých sa uplatňujú silnejšie **stérické interakcie** sú energeticky bohatšie a teda ich výskyt je o to menej pravdepodobný

• pri **E/Z selektívnych, alebo diastereoselektívnych reakciách** pomer izomérov závisí od aktivačnej energie ale aj od stability produktov

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K$$

$$K = e^{(-\Delta G/RT)}$$

215



Ktorý je ktorý (E/Z)? Ktorý z nich má menšiu vnútornú energiu?

216

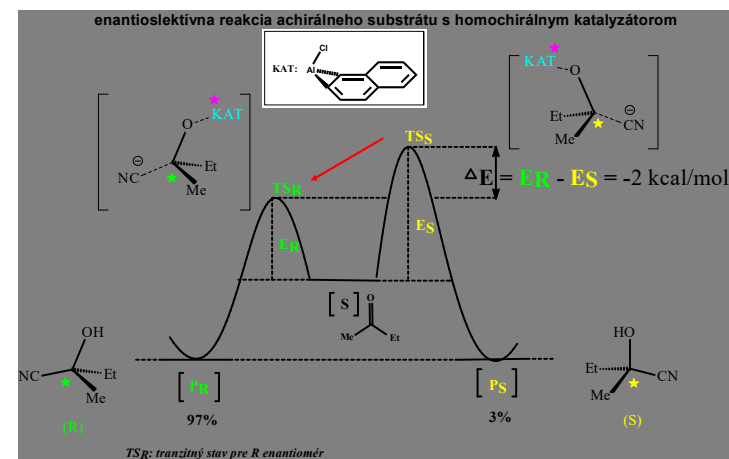
Stereoselektívne reakcie

stereogénna informácia môže byť umiestnená:

- a/ na substráte (selektívne preferuje prístup činidla)
- b/ činidle (selektívne preferuje prístup k substrátu)
- c/ katalyzátore (selektívne ovplyvňuje prístup substrátu a činidla tvorbou chirálneho tranzitného stavu)
- d/ rozpúšťadle (selektívna solvácia TS)

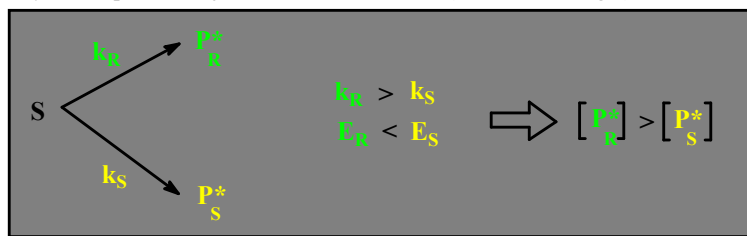
217

MALÝ ROZDIEL AKTIVAČNÝCH ENERGIÍ TRANZITNÝCH STAVOV (2 kcal/mol = 8.36 kJ/mol) UMOŽNÍ DOSIAHNÚŤ VYSOKÚ ENANTIOSELEKTIVITU 97 : 3



218

- enantioselektívne reakcie sú založené na kinetickom princípe – zvýšenej rýchlosti produkcie jedného z enantiomérov (nižšia akt. energia)



S- substrát, P-produkt, k – rýchlostná konštanta reakcie, E – aktivačná energia tranzitného stavu

- pomer vzniknutých enantiomérov je daný pomerom rýchlostných konštánt

$$\frac{[P^*_R]}{[P^*_S]} = \frac{k_R}{k_S}$$

219

- Arhéniova rovnica:** $k = f(\text{aktiv. energie})$

$$k_R = A e^{-E_R/RT} \quad k_S = A e^{-E_S/RT}$$

$$\frac{[P^*_R]}{[P^*_S]} = \frac{A e^{-E_R/RT}}{A e^{-E_S/RT}} = e^{-(E_R - E_S)/RT} = e^{-\Delta E / RT}$$

Pomer enantiomérov závisí od rozdielu aktivačných energií

220

$$\Delta E = E_R - E_S = -2 \text{ kcal/mol} = -8.36 \text{ kJ/mol}$$

$$= -8360 \text{ J/mol}, T = 300 \text{ K}; R = 8.31 \text{ J/K mol}, e = 2.718$$

$$\frac{[P_R^*]}{[P_S^*]} = e^{-\Delta E / RT} = e^{\frac{8360 \text{ J/mol}}{8.31 \text{ J/Kmol} \cdot 300 \text{ K}}} = e^{3.353} = 28.59$$

$$[P_R^*] + [P_S^*] = 100 \%$$

$$[P_R^*] = 28.59 [P_S^*]$$

$$[P_S^*] = 100 / (1 + 28.59) = 3.4 \%$$

$$[P_R^*] = 28.59 [P_S^*] = 96.6 \%$$

221

• **ZÁVER:** pokiaľ sa aktivačné energie tranzitných stavov líšia už o **2 kcal/mol** pri teplote 27 °C (300 K), získa sa **výsledný pomer enantiomérov 97/3**, čo predstavuje selektivitu (96.6% – 3.4%) = **93.2% ee**

222

• funkciu vzťahu medzi energetickým rozdielom tranzitných stavov a % ee získame riešením nasledujúceho systému rovníc:

$$\frac{[P_R^*]}{[P_S^*]} = e^{-\Delta E / RT}$$

$$[P_R^*] + [P_S^*] = 100 \%$$

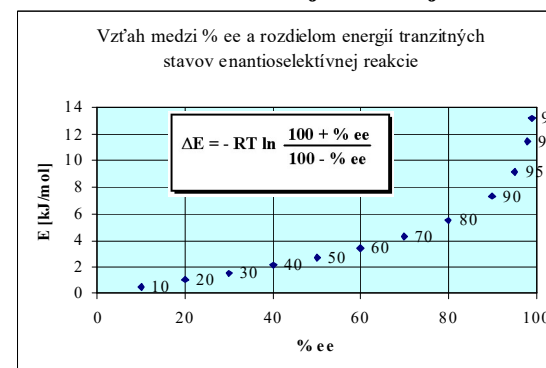
$$[P_R^*] - [P_S^*] = \% ee$$

$$\Delta E = -RT \ln \frac{100 + \% ee}{100 - \% ee} = \frac{-8.31 \text{ J/Kmol} \cdot 300 \text{ K}}{1000 \text{ J/kJ}} \ln \frac{100 + \% ee}{100 - \% ee}$$

prepočítavací faktor na kJ

223

• **numerické riešenie danej rovnice je zobrazené v grafe:**



• zo získaných hodnôt vyplýva, že ak sa podarí dosiahnuť **rozdiel energií tranzitných stavov väčší ako 14 kJ/mol (3.3 kcal/mol)** možno hovoriť o **stereošpecifickom priebehu reakcie**

224

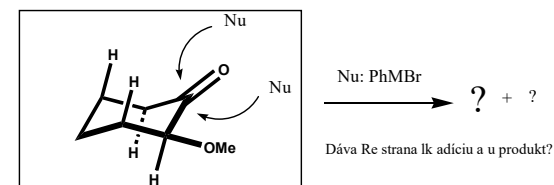
Klasifikácia stereoselektívnej syntézy

225

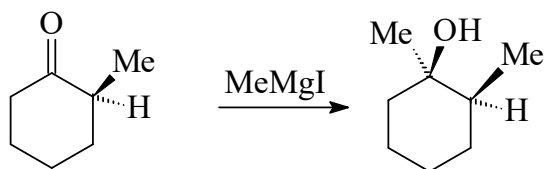
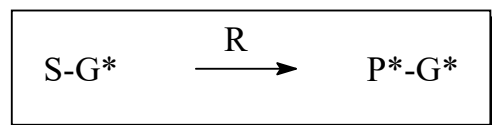
DELENIE STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY

I. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNY SUBSTRÁT

- nová stereogénna jednotka vzniká vplyvom stereogénnej informácie ktorú obsahuje substrát (intramolekulový vplyv)
- najčastejšie ide o reakciu achirálného činidla s diastereotopnou stranou enantiomérne čistého substrátu



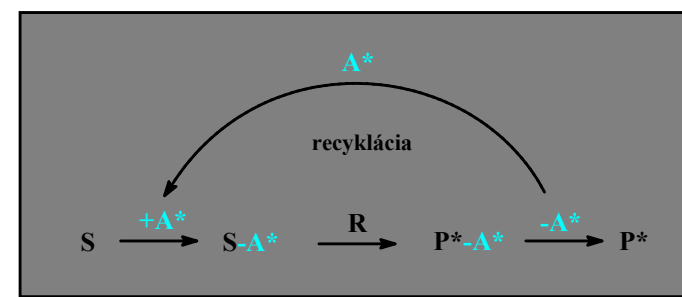
226



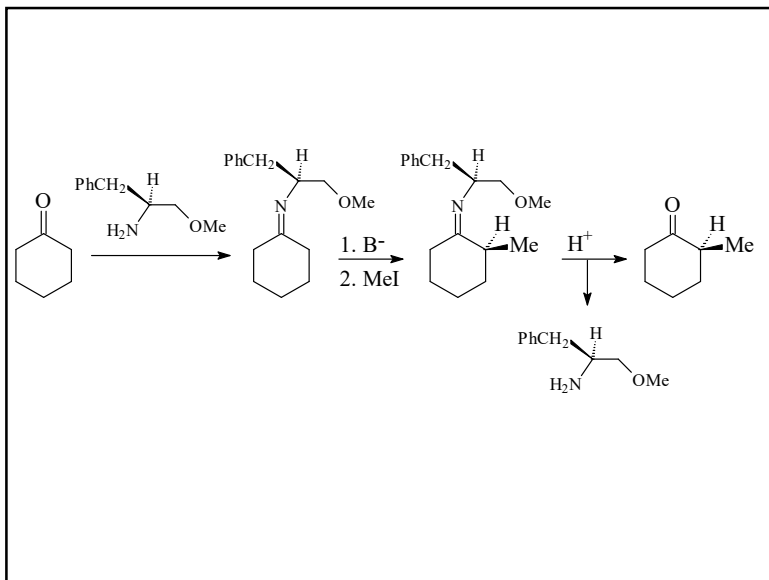
Aký typ relatívnej topicity diastereoselektívnej reakcie zobrazuje reakčná schéma?

227

II. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY – STEREOGÉNNE POMOCNÉ ČINIDLO – “Chiral Auxiliary”



228



229

pomocná stereogénna skupina - PSS - “Chiral Auxiliary” je enantiomérne čistá a mala by byť ľahko recyklovateľná - jej pomocou premeníme achirálny substrát na **homochirálny medziprodukt S-A***, ktorý je schopný intramolekulovo ovplyvniť stereoselektívne reakciu s achirálnym činidlom - pokiaľ je diastereoselektivita len priemerná, nežiadúci vedľajší produkt sa dá odstrániť kryštalizáciou zmesi diastereoizomérov. Po uvoľnení P* tento ako enantiomér bude s vysokým % ee.

- väčšina nových enantioselektívnych metód posl. 30 rokov je založená na II. generácii enantioselektívnej syntézy

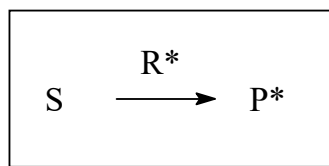
NEVÝHODY:

- použiť enantiomérne čisté PSS
- uskutočniť dve reakcie na zavedenie a odbúranie PSS

230

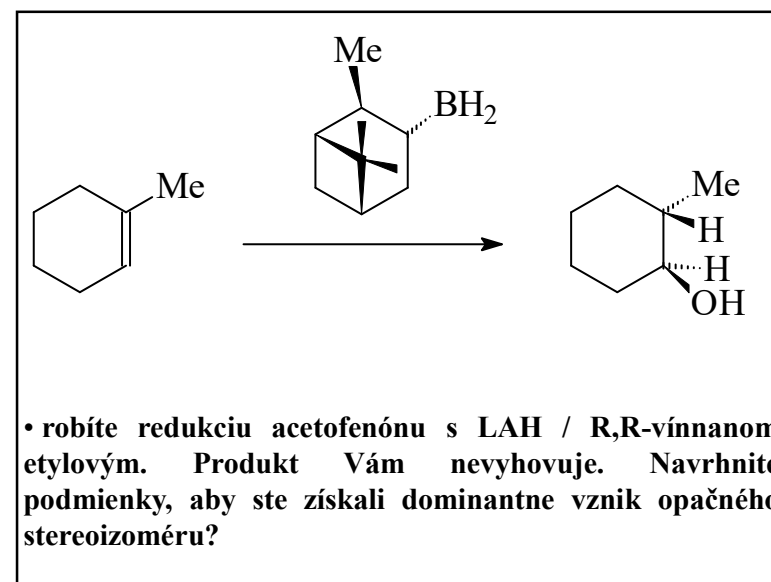
III. GENERÁCIA STEREOSLEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNE ČINIDLO

- dochádza k premene achirálného substrátu pomocou chirálneho činidla na chirálny produkt



- intermolekulový vplyv v súčasnosti len málo známych reakcií tejto generácie

231

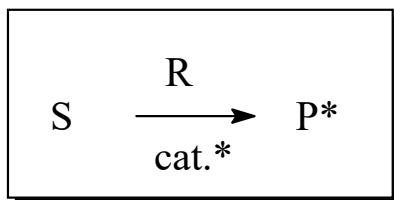


- robíte redukciu acetofenónu s LAH / R,R-vínnanom etylovým. Produkt Vám nevyhovuje. Navrhnite podmienky, aby ste získali dominantne vznik opačného stereoizoméru?

232

IV. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY – CHIRÁLNY KATALYZÁTOR

- priama premena achirálného substrátu achirálnym činidlom na chirálny produkt pomocou stereogénnej informácie obsiahnutej v homochirálnom katalyzátore



233

intermolekulový vplyv

-veľmi atraktívne (homochirálny katalyzátor môže byť získaný späť, používa sa menej ako mol ekvivalent napr. 0.1 mol ekv)

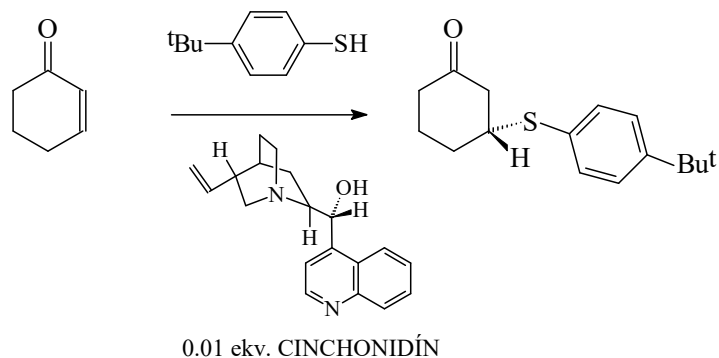
-zahŕňa aj enzýmovo katalyzované premeny

-zaujímavé aj z hľadiska priemyselného využitia, zatiaľ čo sa nekatalyzované reakcie hodia skôr na prípravu stereoizomérov v menšej škále

-široký výber východiskových zlúčenín (lebo sú achirálné)

-netreba ďalšie syntetické stupne ako boli pri II. generácii stereosel. syntézy na zavedenie a odbúranie stereogénnej pomocnej skupiny

234

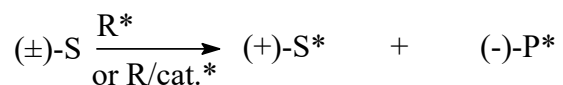


235

ŠPECIÁLNE METÓDY STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY

236

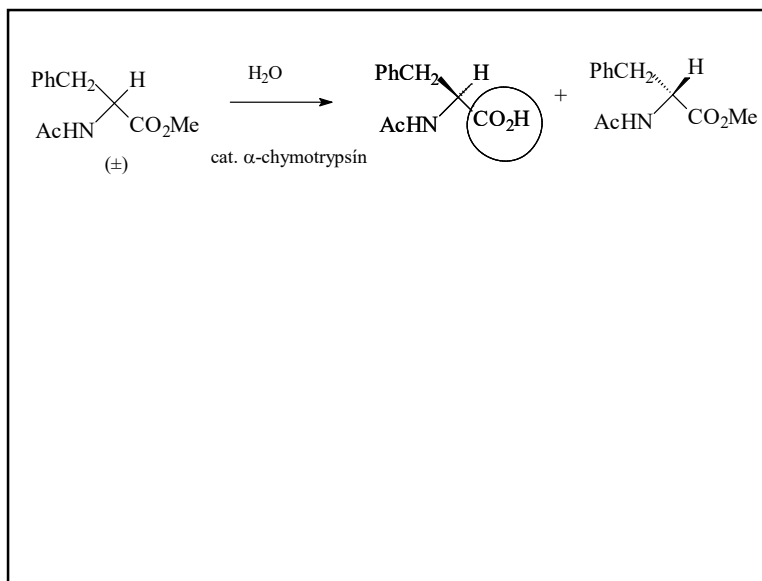
KINETICKÉ ROZLIŠENIE



Dva stereoizoméry, alebo stereotopné strany reagujú rôznou rýchlosťou.

V ideálnom prípade je napr.: **jeden enantiomér**, (jedna enantiotopná skupina) **premenený na produkt a druhý zostáva bez zmeny**. Výťažok je max. **50%** (jednoduchý prípad), pokiaľ dôjde za podmienok reakcie k izomerizácii substrátu, výťažok môže prerásť túto hranicu pričom % ee produktu zostane konštantné. **Veľa enzymatických reakcií je založených na kinetickom rozlíšení enantiomérov.**

237



238

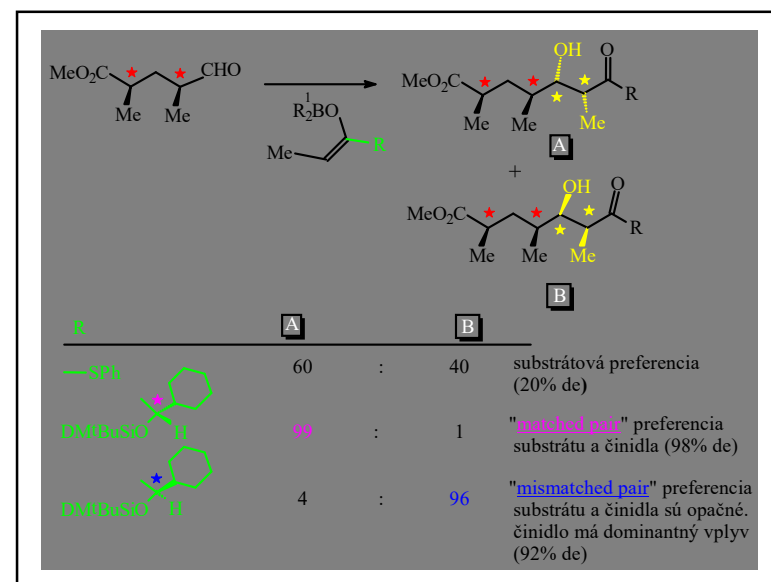
DVOJNÁSOBNÁ A TROJNÁSOBNÁ STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA



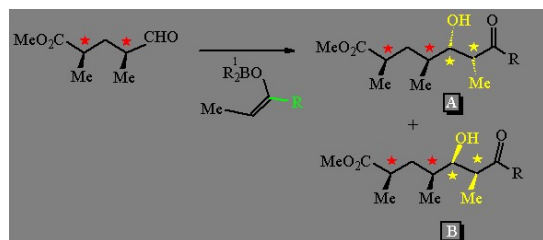
-“**MATCHED** and **MISMATCHED PAIRS**” predstavujú **súhlasné a nesúhlasné kombinácie homochirálnych komponentov stereoselektívnej syntézy**. Kombináciou súhlasne preferujúcich zložiek napr.: homochirálného substrátu a homochirálného činidla sa môže výrazne zvýšiť stereoselektivita reakcie (20% de → 98% de):

-kombinácia “**matched**” komponentov umožnila dosiahnuť **vysokú selektivitu** (metóda má rastúci význam!) je však náročná na homochirálné komponenty

239



240



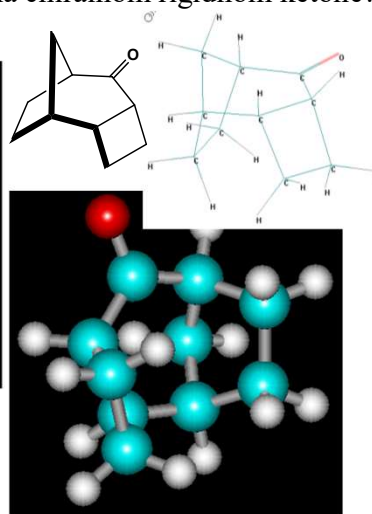
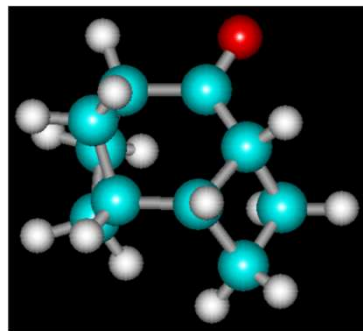
- Je uvedená reakcia enantioselektívna, alebo diastereoselektívna?
- Do akého typu stereoselektívnej syntézy táto reakcia patrí?
- Sú produkty epiméry?
- Navrhnite aj ďalšie možnosti viacnásobnej stereoselektívnej indukcie.

241

Predikcie stereoselektivity reakcii

242

- Kam pôjde redukcia s LAH na chirálnom rigidnom ketóne?



- Aký typ stereoselektivity reakcia predstavuje?

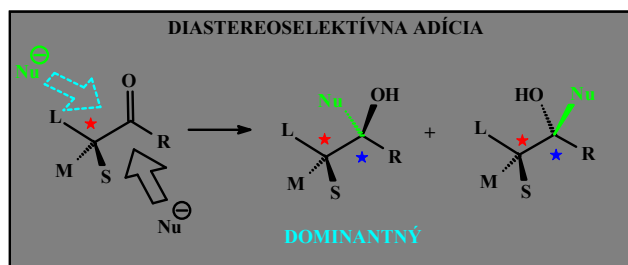
243

MODELÝ STEREOSELEKTÍVNEJ INDUKCIE

- **Stereoselektívna indukcia**

V prípade, že do reakcie vstupuje **homochirálny substrát**, jeho **stereogénna informácia** môže vplyvať na **preferenciu vzniku novej stereogénnej jednotky** počas diastereoselektívnej reakcie. **Intenzita vplyvu v acyklických molekulách klesá so vzdialenosťou** stereogénnej informácie od reakčného centra.

244

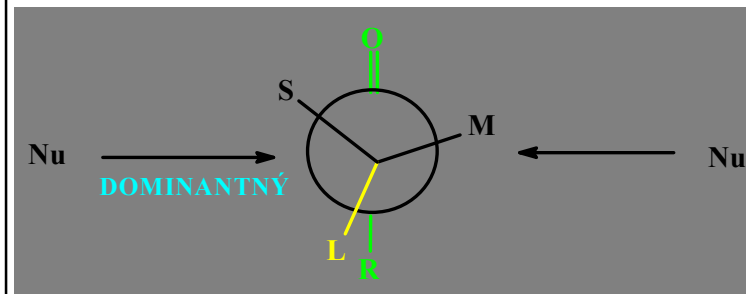
Bolo pozorované:

Acyklická molekula sa môže dostať (vďaka nízkej rotačnej bariére okolo väzby C-C) pri nižších teplotách **do preferovanej konformácie**, ktorá je v konečnom dôsledku **zodpovedná za pozorovanú selektivitu reakcie**. Konformácia substrátu na obrázku vzhľadom na výsledný dominantný produkt je.... **Preferenciu konformácie substrátu možno odhadnúť na základe nasledujúcich modelov:**

245

Cramov - acyklický model

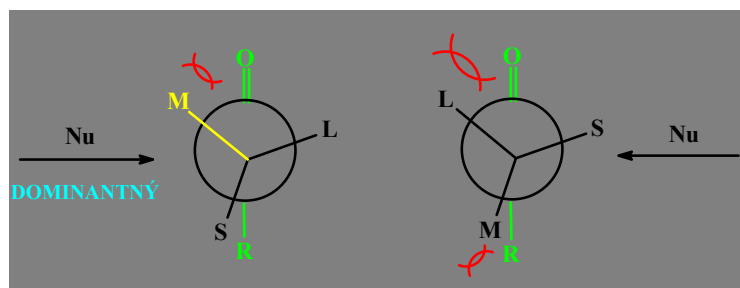
-**empiricky odvodené pravidlo** sterickej kontroly stereoselektívnej reakcie. Konformácia substrátu a stericke interakcie s nukleofilom sú zodpovedné za pozorovanú selektivitu reakcie.



246

Karabatsosov - model

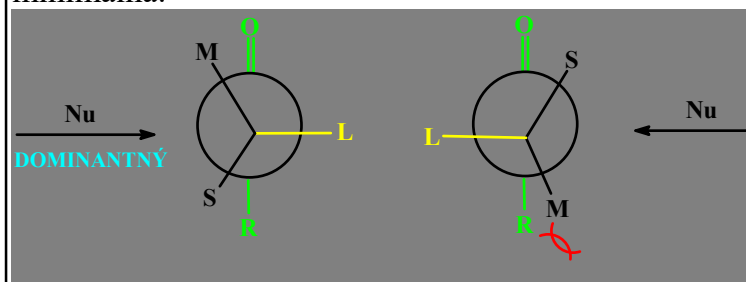
-bol odvodený **z výsledkov výpočtov voľných entalpií interakcií** $M \leftrightarrow O$ a $L \leftrightarrow O$ a dodal tak Cramovmu pravidlu kvantitatívny charakter



247

FELKIN - AHNOV model

-je odvodený z NMR meraní. V základnom stave je karbonyl v *syn-periplanárnom* usporiadaní voči obyčajne stredne veľkému substituentu (M). Interakcia s najväčšou skupinou (L) je v oboch konforméroch minimálna.



248

Všetky tri uvedené **modely** (*Cramov*, *Karabatsosov* aj *Felkin-Ahnov*) predstavujú na uvedenom stereoizoméri **rovnakú diastereoselektivitu** a líšia sa len vysvetlením preferencie populačne najviac zastúpeného konforméru substrátu zodpovedného za selektivitu reakcie.

249

-nukleofil sa naviaže zo **stéricky** najmenej bránenej strany

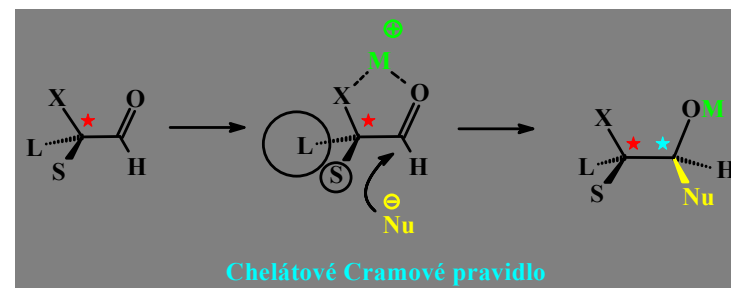
-za normálnych podmienok je **1,2-diastereoselektivita zriedkakedy lepšia ako 5:1** (t.j. 83 / 17 dr)

-v prípade, že sa vplyvom intramolekulovej komplexácie kovom utvorí **cyklický chelát**, selektivita je obvyčajne vysoká vďaka **rigidite** komplexu

251

CRAMOV cyklický CHELÁTOVÝ model

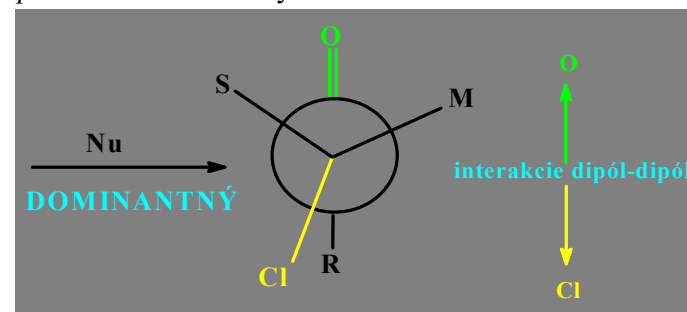
chelátované Cramovo pravidlo - sa uplatní vtedy, ak sa v α , či β polohe vzhľadom na karbonylovú skupinu nachádzajú substituenty schopné s ňou interagovať (napr.: -OH, -OMetal ...) a vytvárať tak "zabrzdenú" konformačnú štruktúru



250

Cornforthov dipolárny model

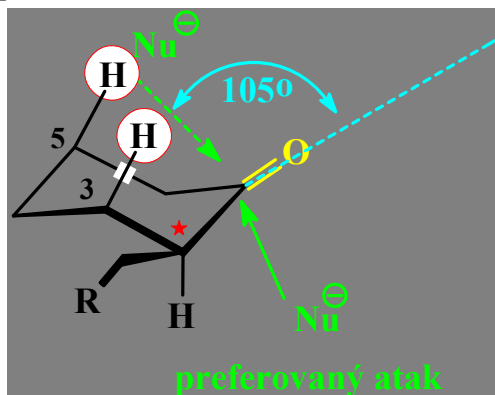
sa uplatňuje v prípade molekúl obsahujúcich v α polohe **silne polárnu skupinu** (interakcie dipól-dipól, ión-dipól, charge-transfer). Táto skupina vplýva na populačné zastúpenie preferovanej konformácie substrátu a orientuje sa *anti-periplanárne* voči karbonylu.



252

Bürgli-Dunitzov princíp

k ataku nukleofilného činidla na karbonylový uhlík dochádza pod uhlom zhruba 105°



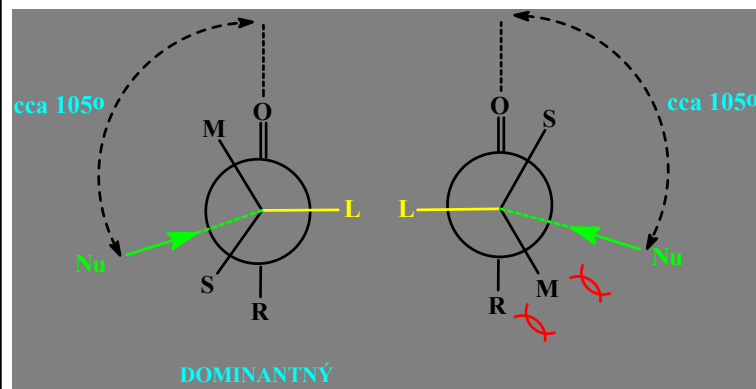
253

- Rozhodnite aká bude preferovaná selektivita redukcie S-2-metylcyklohexanónu

Uvažujte aj vhodné konforméry daného stereoizoméru.

254

spojenie *Bürgli-Dunitzovho* princípu a *Felkin-Ahnovho* modelu vysvetľuje diastereoselektivitu adície nukleofilu na karbonylovú skupinu:



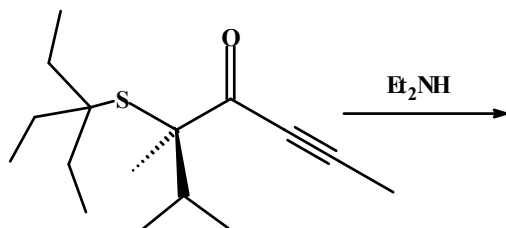
255

TEST

- Stručne, nematematicky popíšte vzťah medzi %ee a energiou tranzitného stavu? (10b)
- Akým spôsobom možno zväčšiť rozdiel energií tranzitných stavov? (20b)
- Popíšte čo je to II. generácia SS (10b)

256

4. Nakreslite dominantný produkt reakcie a vysvetlite ju pomocou Cramovho modelu. (30b)

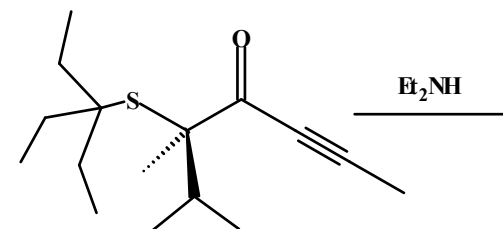


5. Navrhните spôsob, akým by ste zabezpečili preferenciu opačného stereoizoméru. (15b)

257

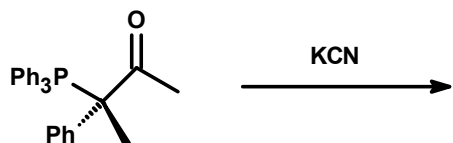
Seminár

- Rozhodnite, ktorý stereoizomér bude dominantným produktom reakcie. Výber zdôvodnite.



258

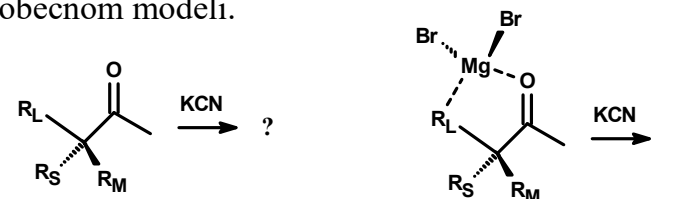
- Rozhodnite, ktorý stereoizomér bude dominantným produktom reakcie. Výber zdôvodnite.



- Navrhните spôsob akým môžete obrátiť selektivitu uvedenej reakcie.

259

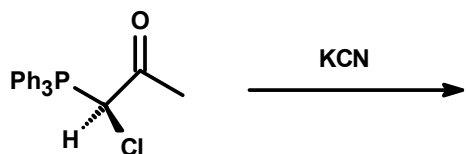
- Zistite, kedy sú Cramov a Chelatovaný Cramov model v súlade a kedy v protiklade (chelataciou postupne L, M aj S). Situácie posúďte analýzou na všeobecnom modeli.



- Navrhните dve konkrétne štruktúry vyjadrujúce tak súhlasnú ako aj protichodnú selektivitu reakcie.

260

- Rozhodnite, ktorý stereoizomér bude dominantným produktom reakcie. Výber zdôvodnite.

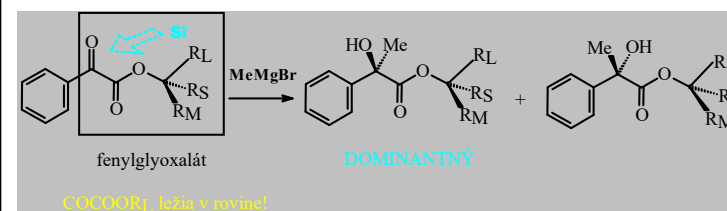


- Navrhnete spôsob akým by ste mohli zvýšiť stereoselektivitu reakcie.

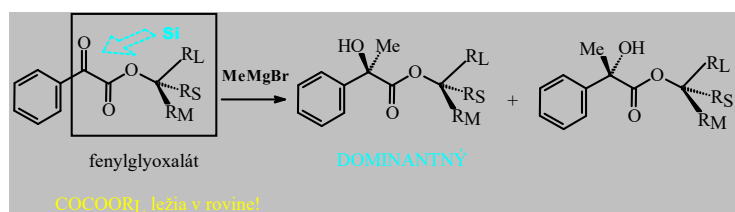
261

Prelogov model kyseliny atromliecnej – určenie absolútnej konfigurácie

Prelog odvodil vzťah medzi absolútnou konfiguráciou esteru fenylglyoxálovej kys. a absolútnou konfiguráciou vznikajúceho nového stereogénneho centra po adícii MeMgBr na karbonyl.



262

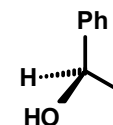


Adíciou MeMgBr na fenylglyoxalát vzniká po hydrolýze kys. atromliecna, ktorej abs. konfigurácia oboch enantiomérov je známa. Podľa znamienka optickej rotácie uvolnenej atromliecnej kyseliny z jej esteru o neznámej konfigurácii môžeme usúdiť na abs. konfiguráciu alkoholu, ktorý bol viazaný na fenylglyoxát vo forme esteru a spôsobil stereogénnou indukciou diastereoselektivitu adície nukleofilu na ketón. Podmienkou je dostatočne veľký rozdiel v sterických nárokoch substituentov $L > M > S$.

263

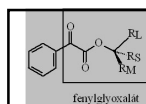
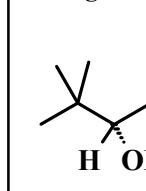
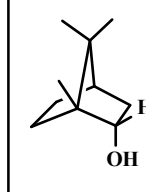
Seminár

- Ako by ste potvrdili absolútnu konfiguráciu uvedeného alkoholu Prelogovou metódou?

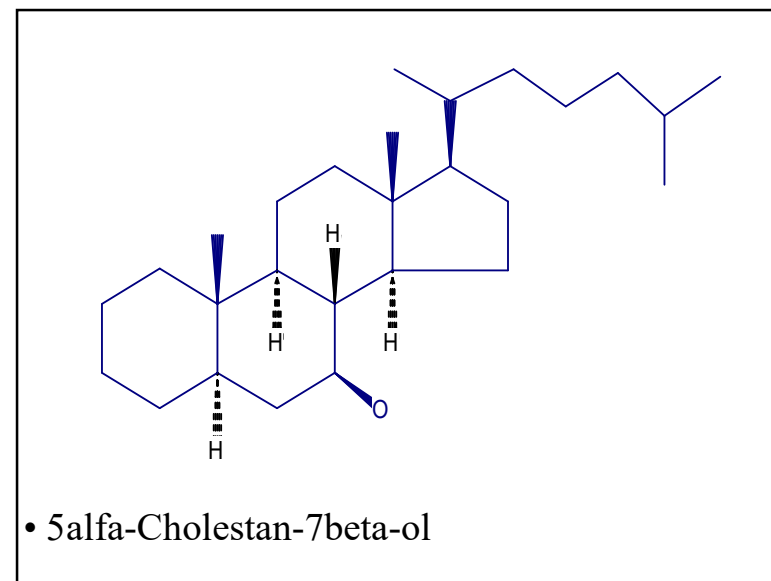


- Navrhnete spôsob, akým by ste dokázali s akou stereoselektivitou prebieha enzymatická redukcia acetofenónu droždím?

264

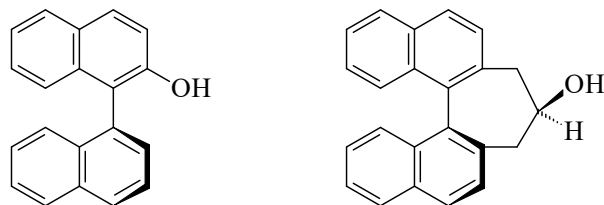
	Alkohol	Atromliecna kyselina
fenylglyoxal	Konfigurácia: Pozorovaná	Predpovedaná Optický výťažok %ee
	S	S 24
	S	S 11
7-β-Cholestanol	S	S 69

265



266

Prelogova reakcia prebieha zretetne enantioselektívne aj so zlúčeninami s axiálnou stereog. jednotkou (umožňuje tak vzájomnú koreláciu zlúčenín s centrálnou a axiálnou stereogénou jednotkou):



267

Seminár

- Akým spôsobom dokážete absolútnu konfiguráciu uvedených štruktúr pomocou Prelogovho modelu?



268

Stereoselektívna syntéza

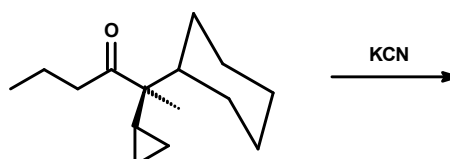
Bratislava, 2002

RNDr. Andrej Boháč, CSc.

269

Seminár

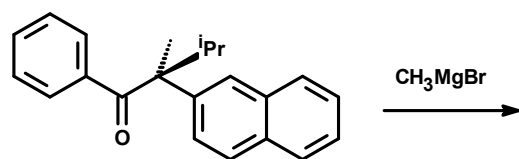
- Rozhodnite, ktorý z produktov bude pri danej reakcii preferovaný. Tvrdenie zdôvodnite pomocou Newmanovej projekcie. O aký typ stereoselektívnej reakcie sa jedná?



- Určite o aký typ relatívnej topicity diastereoselektívnej reakcie sa jedná. Dokážte, že aj opačný enantiomér daného substrátu dá produkt s tou istou relatívnou topicitou diastereoselektívnej reakcie.

270

- Rozhodnite, ktorý produkt bude preferovaný. Vysvetlite pomocou Felkin-Ahnovho modelu bez toho, aby ste molekulu otáčali.



- Na čo slúži Burgli-Dunitzov princíp a ako súvisí so selektivitou reakcie v tomto prípade?

271

FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE STEREOSELEKTIVITU REAKCIE

TRANZITNÉ STAVY SÚ V PRÍPADE STEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ DIASTEREOIZOMÉRNE A TEDA ENERGETICKY NEEKVIVALENTNÉ (v snahe zvýšiť selektivitu treba maximalizovať tento rozdiel)

Faktory ovplyvňujúce stereoselektivitu:

- A/ STÉRIKÉ VPLYVY
- B/ CHELATÁCIA
- C/ VODÍKOVÉ VÄZBY
- D/ ELEKTROSTATICKÉ INTERAKCIE

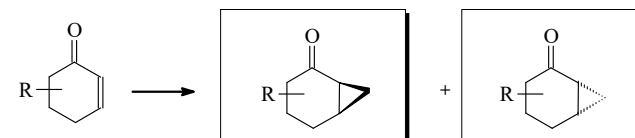
všeobecne platí: na dosiahnutie dobrej diastereomérskej selektivity treba rigidný tranzitný stav s množstvom kontaktov medzi partnermi

272

STEREOSELEKTÍVNE REAKCIE - PRÍKLADY SYNTÉZ

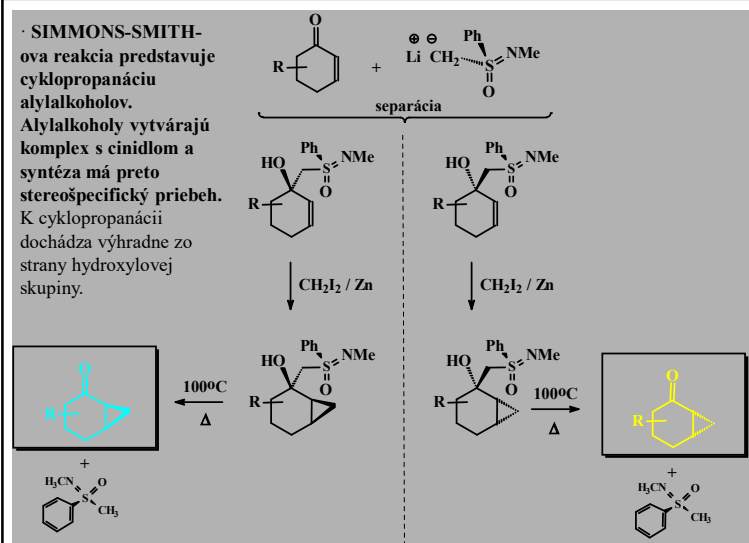
273

CYKLOPROPANÁCIA (SIMMON-SMITH)



274

· SIMMONS-SMITH-ova reakcia predstavuje cyklopropanáciu alylkoholov. Alylkoholy vytvárajú komplex s cinidlom a syntéza má preto stereospecifický priebeh. K cyklopropanácii dochádza výhradne zo strany hydroxylovej skupiny.



275

Reakcia pozostáva z delenia stereoizomérov enantioméne existujúcim sulfoximínom, I. generácie stereoselektívnej syntézy (cyklopropanácia na homochirálnom substráte) a II. generácie stereoselektívnej syntézy (sulfoximínová skupina je vo funkcii PSS - pomocnej stereogénnej skupiny a na konci reakcie sa odbúrava).

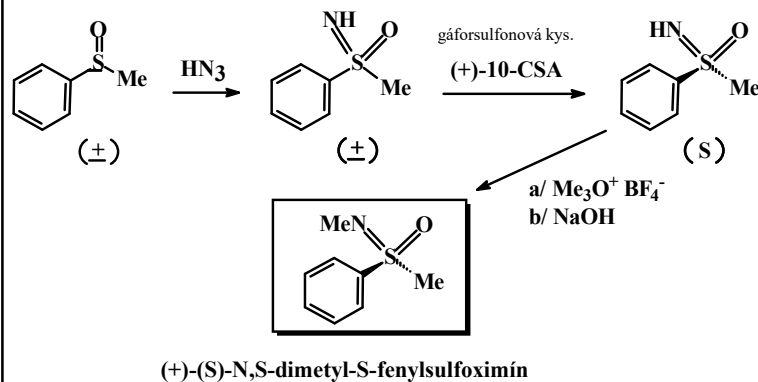
VÝHODA: možnosť dosiahnutia vysokého % ee finálneho produktu napr. kryštalizáciou diastereoizomérov s odlišnými fyzikálno - chemickými vlastnosťami. Diastereoizoméry vznikajú v priebehu syntézy pokiaľ by priebeh reakcie nebol stereoselektívny.

NEVÝHODA: Pomocné stereogénne cinidlo ako aj substrát musia byť enantioméne čisté. Zavedenie a odbúranie PSS predstavuje dve reakcie navyše

276

SULFOXIMÍNY - syntéza a delenie

sulfoximín je **použitý** v kombinovanej funkcii deliaceho pomocného činidla a pomocnej stereogénnej skupiny PSS (chiral auxiliary)



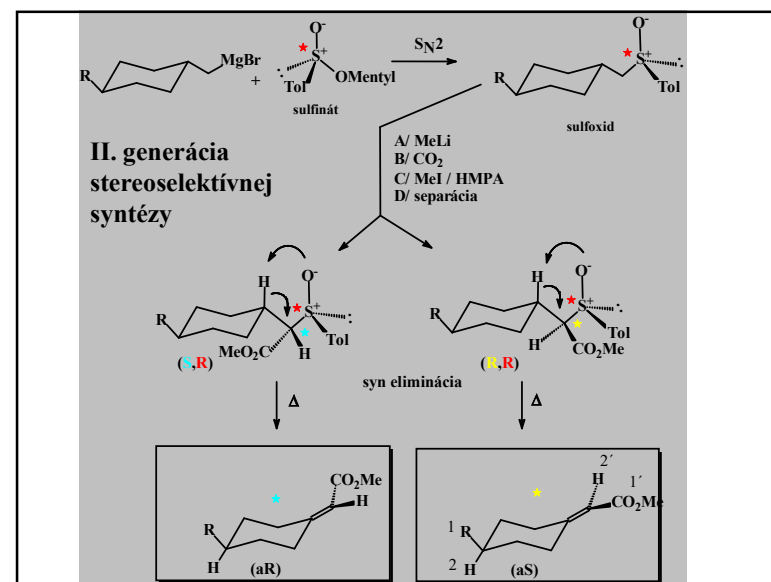
277

Daj príklad Simon Smith

278

SYNTÉZA ZLÚČENÍN S AXIÁLNOU STEREOGÉNNOU JEDNOTKOU

279



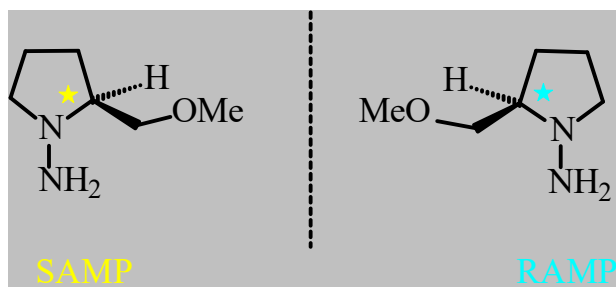
280

ALKYLÁCIE KETÓNOV

Syntéza poplašného feromónu mravcov - D. ENDERS

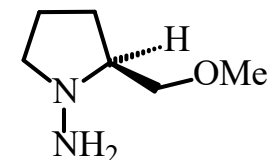
-reakcia predstavuje II. generáciu enantioselektívnej syntézy
-pomocné chirálne cinidlá boli vyvinuté na enantioselektívne alkylácie aldehydov a ketónov

SAMP / RAMP D. Enders



281

Akým spôsobom by ste jednoducho mohli pripraviť SAMP? Čo použijete ako VL?



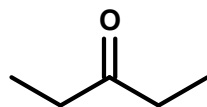
SAMP

- Ktorý derivát SAMP, alebo RAMP pochádza z prírodného zdroja? Dokážte nakreslením Fischerovej projekcie.

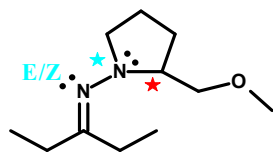
282

Seminár

- Koľko je v molekule prochirálnych skupín? Niektoré pomenujte. Ako by to bolo v prípade dietylsulfoxidu?

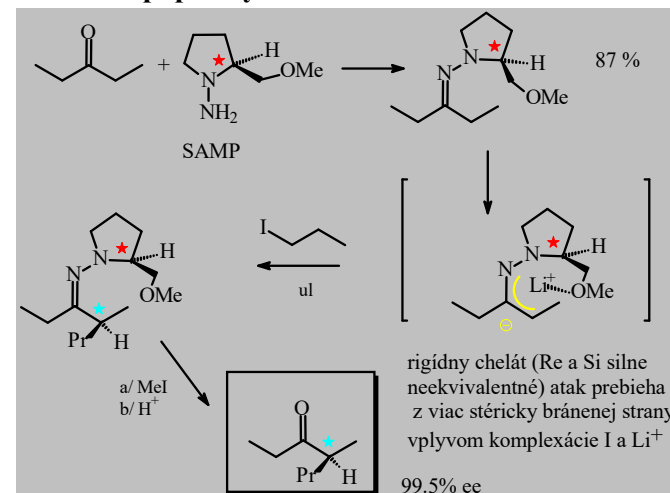


- Koľko teoreticky možných stereoizomérov je vyjadrených nasledovným zápisom? Zostrojte model.

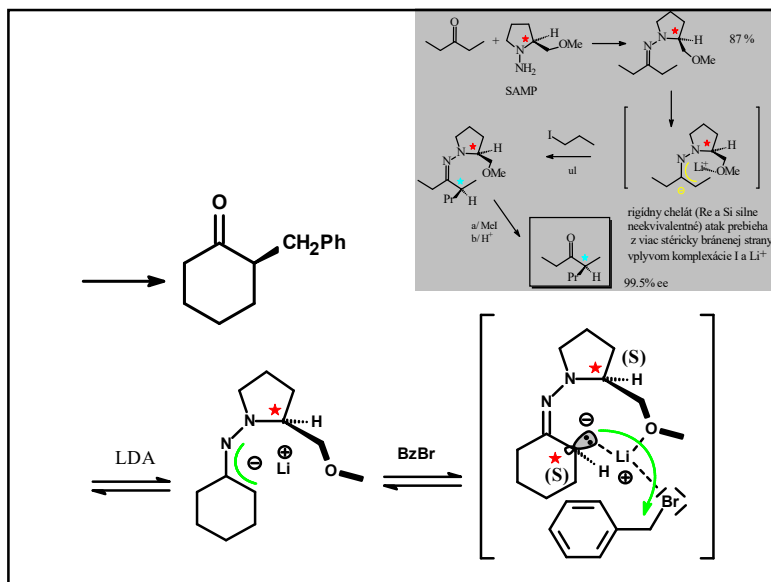


283

ENDERS: ENANTIOSELEKTÍVNA ALKYLÁCIA KETÓNOV - poplašný feromón mravcov



284



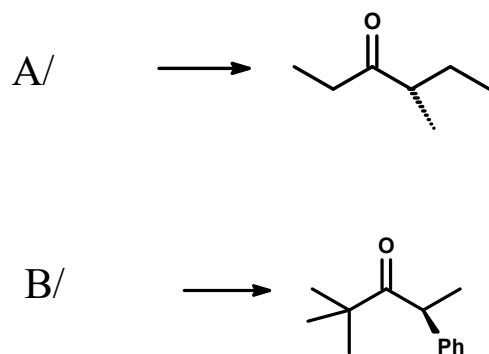
285

Seminár

- Na modeli vysvetlite štruktúru tranzitného stavu alkylácie dietylketón SAMP hydrazónu pomocou LDA a MeI s ohľadom na nestabilné stereogénne a geometrické izoméry dusíku SAMPU.
- Teoreticky uvažujte všetky možnosti konfigurácii aj stereochemicky nestálych.
- Akú výhodu do molekuly prináša stereochemická nestabilita niektorých centier?

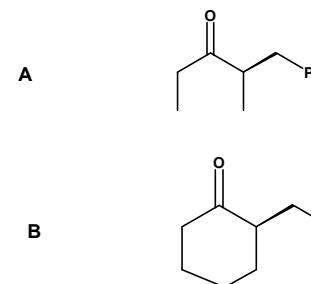
286

- Navrhните najvhodnejší spôsob prípravy uvedeného stereoizoméru. Svoj výber zdôvodnite.

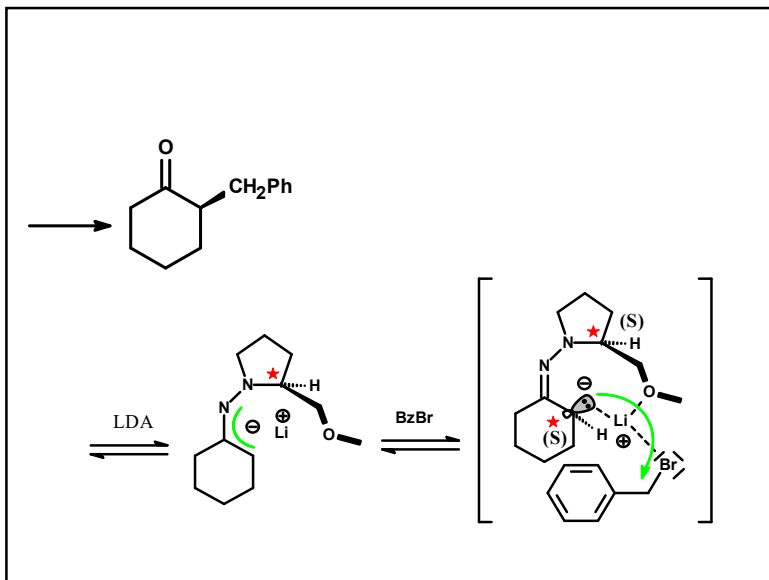


287

- Navrhните vhodné podmienky na uskutočnenie nasledujúcej reakcie. Nakreslite štruktúru predpokladaného tranzitného stavu.



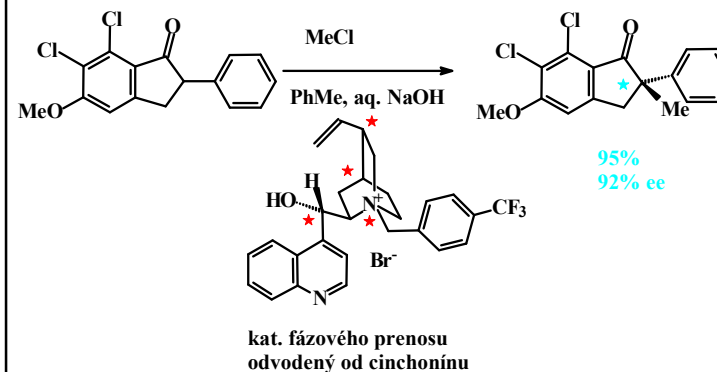
288



289

SS-alkylácia ketónov katalyzovaná cinchonínom

-IV. generácia enantioselektívnej syntézy



-vysoká selektivita je daná tvorbou tesného iónového páru enolátu a kvartérnej amóniovej soli, čo spôsobuje znerovnocennenie strán enolátu voči ataku elektrofilu

290

Stereoselektívna syntéza

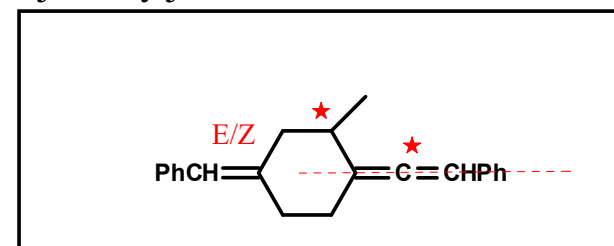
Bratislava, 2013

RNDr. Andrej Boháč, CSc.

291

Problém testu – Mišo Juríček

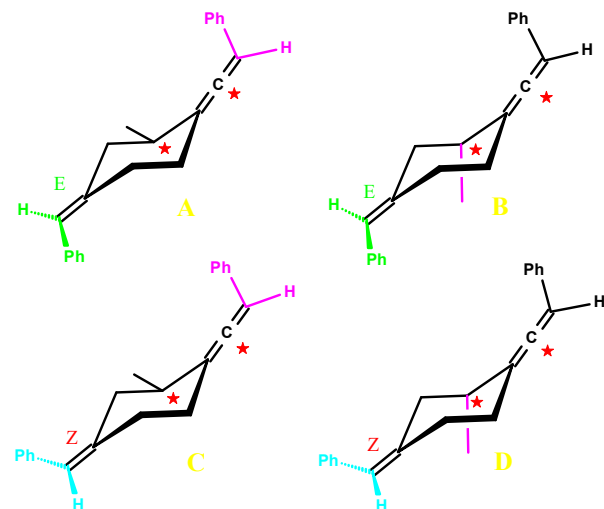
•Koľko stereoizomérov štruktúry daného zápisu existuje? Aký je medzi nimi vzťah?



Existujú aj E/Z izoméry (nesymetrický kruh v strede). Ak by bol symetrický, potom by neexistovali. Boli by len axiálne a centrálné stereoizoméry teda 2 typy diastereoizomérov.

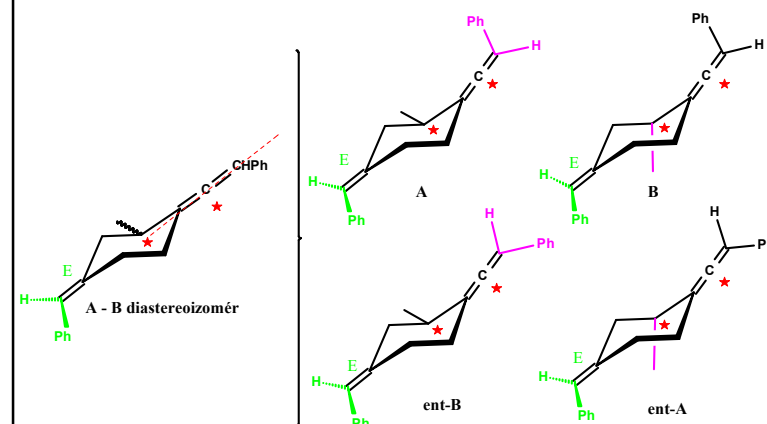
292

Existujúce diastereoizoméry



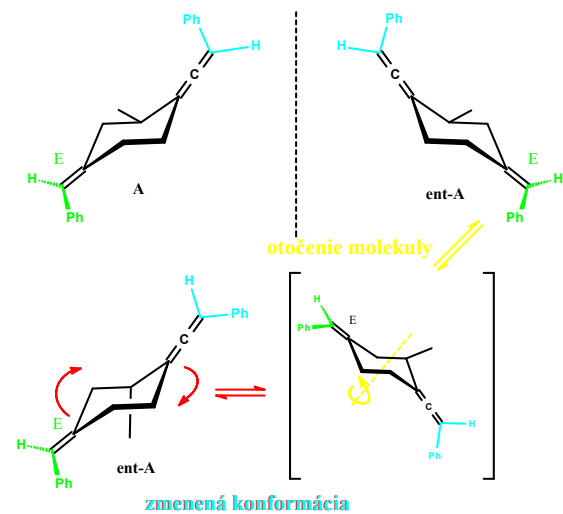
293

E – izoméry



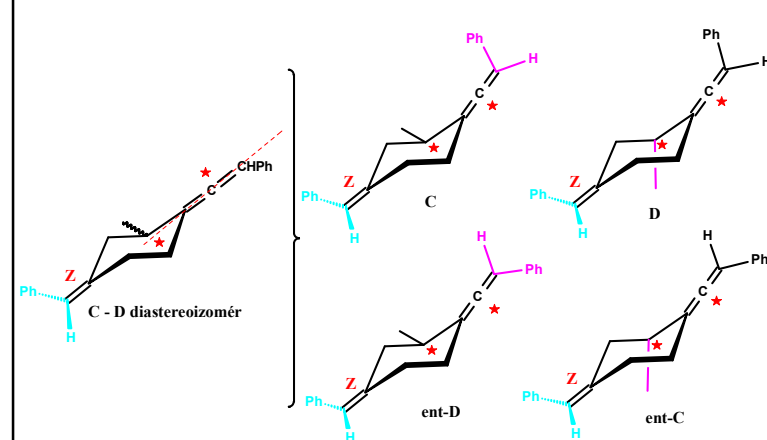
294

Vysvetlenie vzťahu izoméru A a ent-A



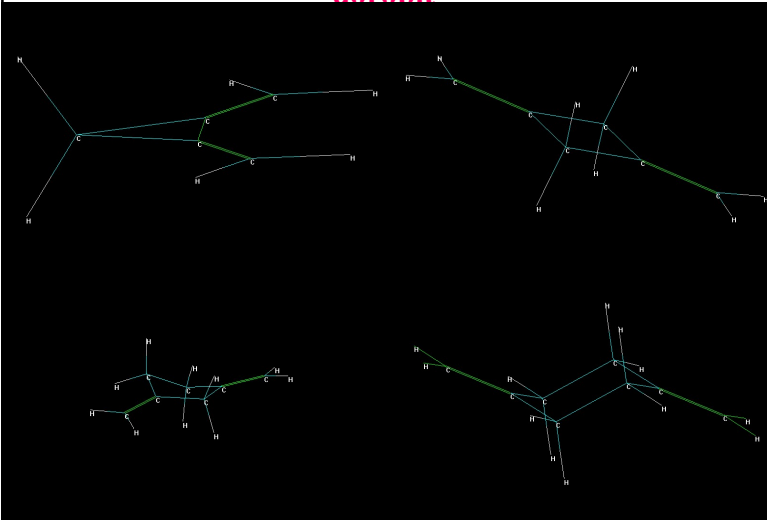
295

Z – izoméry



296

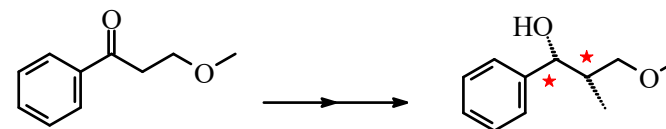
Cyklické exodiény E/Z izomery **dopočítat'** **dorobiť**



297

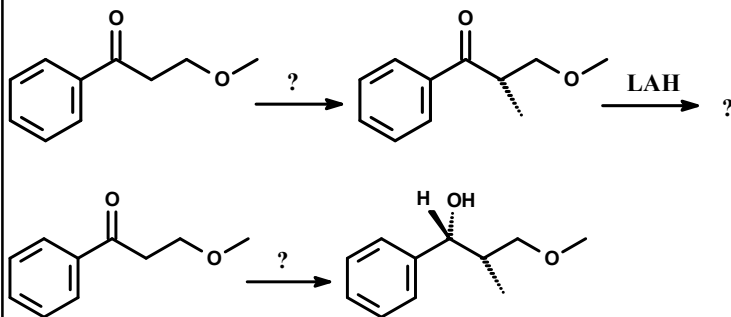
Seminár

- Navrhните podmienky na SS syntézu uvedeného produktu.



298

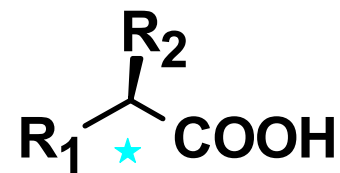
- Doplňte r. podmienky. Ako experim. dokážete abs. konfiguráciu vzniknutého alkoholu? Ako pripravíte opačnú konfiguráciu na sterg. centre pri fenyle?



299

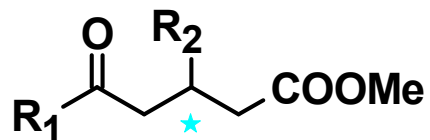
SS derivátov karboxylových kyselín - pomôcka

- **MAYERS – oxazolíny**, R_1X , R_2X , LDA
- **EVANS – oxazolinóny**, R_1CH_2COCl , R_2X , $NaN(TMS)_2$

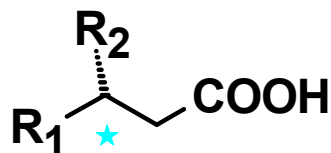


300

- **ENDERS – MICHAEL SAMP, RAMP**, $R_1\text{COCH}_3$,
(*E*) $R_2\text{CH=CHCOOMe}$

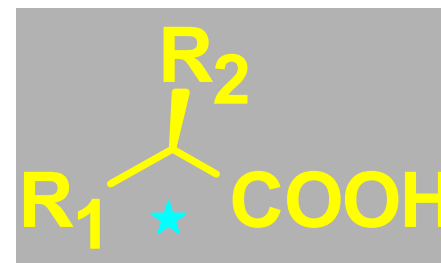


- **MAYERS – MICHAEL** oxazolíny, LDA, $R_1\text{CHO}$, $R_2\text{Li}$



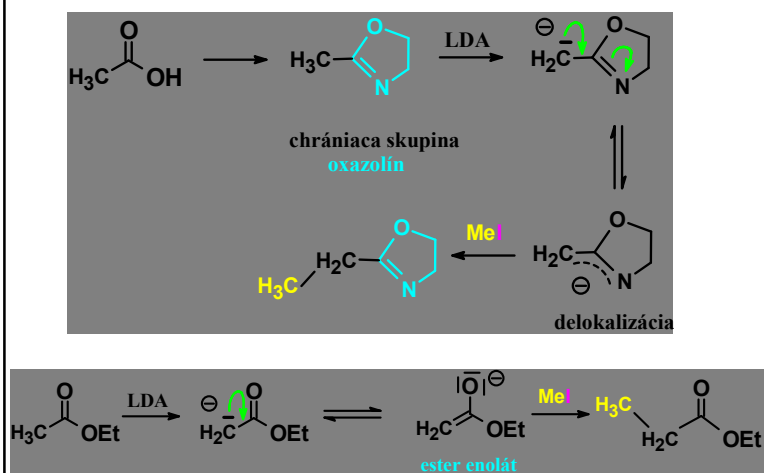
301

- **Mayers** – stereosel. syntéza alfa-alkylkarboxylových kyselín



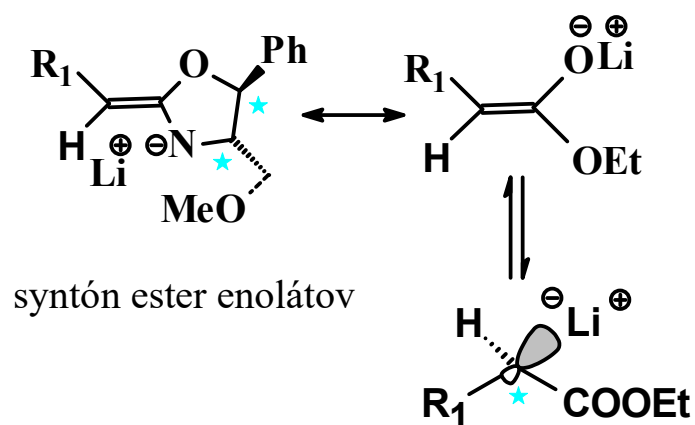
302

- **OXAZOLÍN / ESTER ENOLÁT**



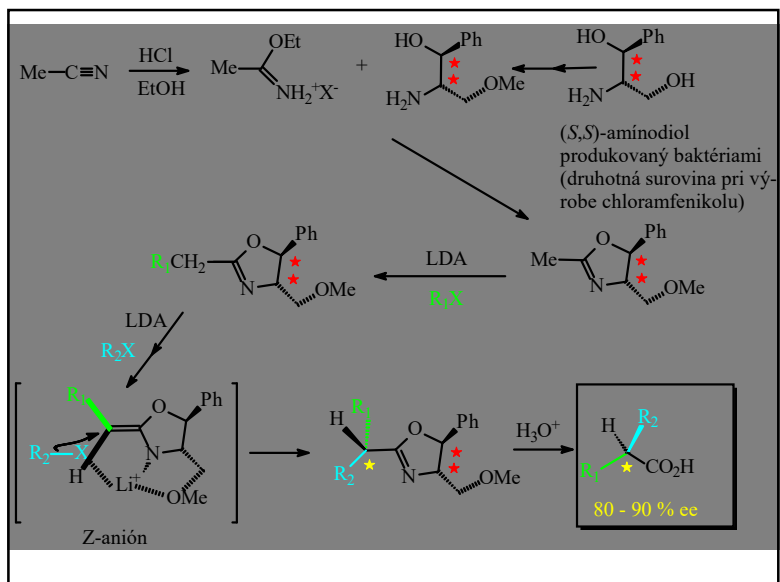
303

- **OXAZOLÍNOVA METÓDA - A. I. Mayers**



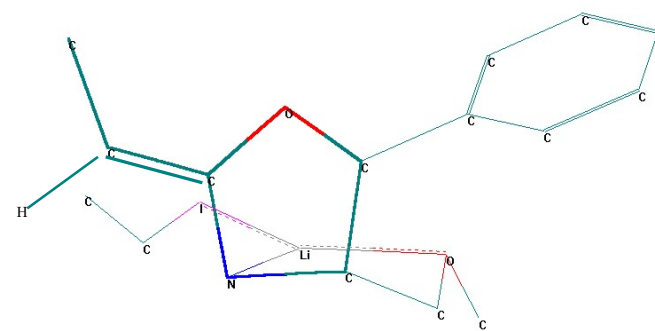
- určte absolútnu konfiguráciu ak R1 je metyl /a s Li, b/ bez Li, keď uvažujete len voľný elektrónový pár bez kontra iónu

304



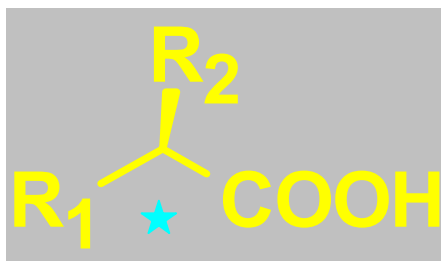
305

•TS - MAYERS

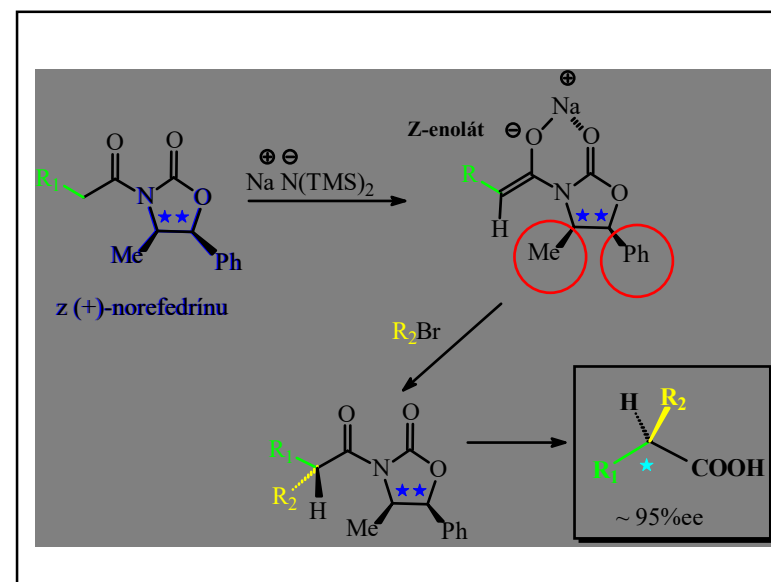


306

• EVANS – syntéza alfa-alkylkarboxylových kyselín



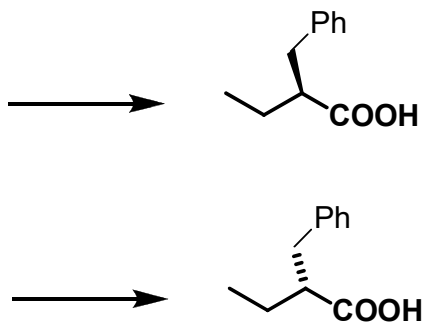
307



308

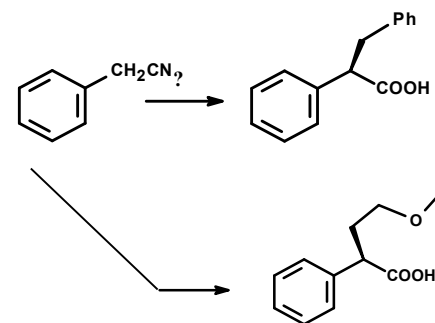
Seminár

- Navrhňte podmienky na prípravu nakreslených stereoizomérov Mayersovou aj Evansovou metódou



309

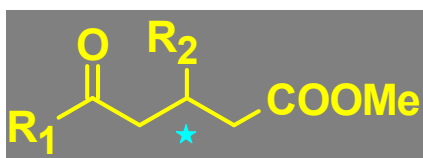
- Doplňte r. podmienky.



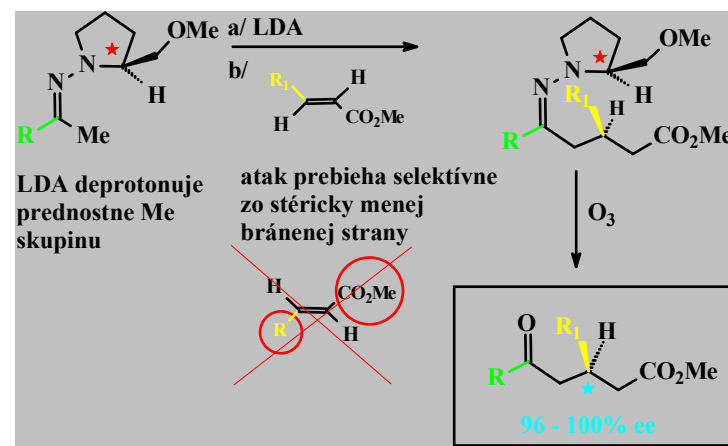
310

- SYNTÉZA β -SUBSTITUOVANÝCH KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN

ENDERS - Michaelova adícia

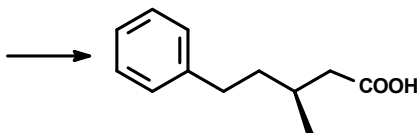


311

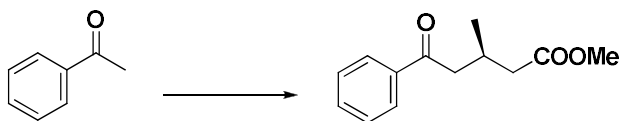


312

- Navrhните prípravu pomocou Enders – Michaela.



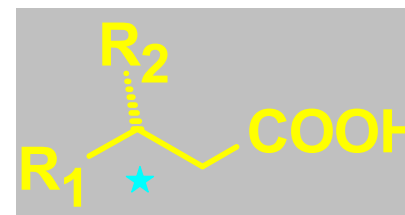
- Doplňte. Ako pripravíte opačný stereoizomér?



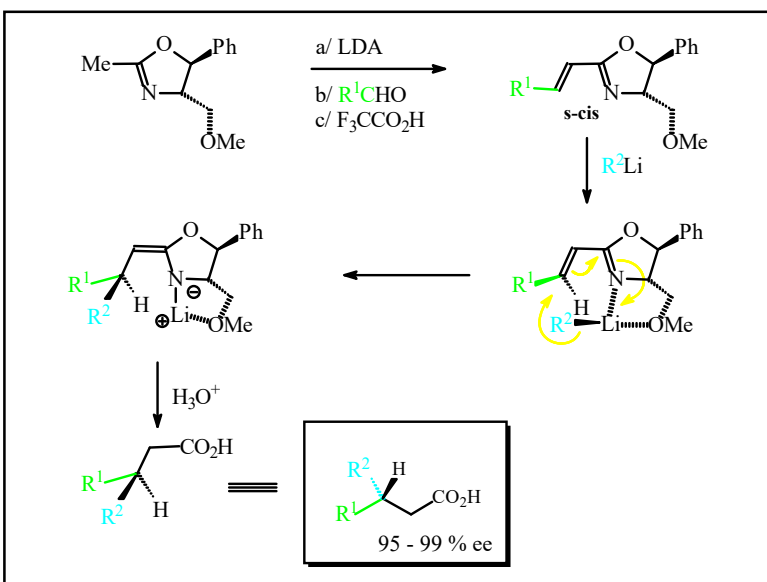
313

MAYERS – MICHAELOVA ADÍCIA

Mayersove **oxazolínové** pomocné činidlá vykazujú výbornú diastereoselektivitu pri syntéze chirálnych β -alkylkarboxylových kyselín.

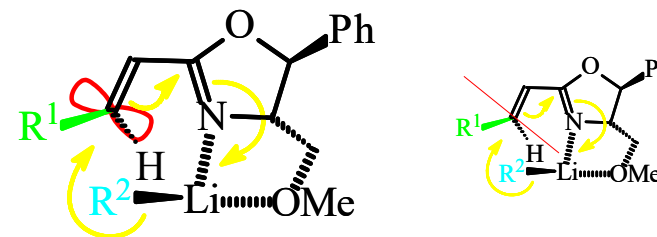


314



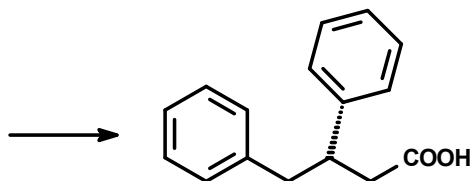
315

- Vysvetlite stereoselektivitu Mayers – Michaelovej reakcie na modeli tak, že vložíte (dlhú väzbu) znázorňujúcu pí orbital do stredu koncového Csp2 uhlíka tak, aby bolo vidieť, ktorá možnosť prekryvu orbitálov činidla a substrátu je reálna. MeOMe skupina je stéricky náročnejšia a preto R2 musí sa naorientovať dopredu, tým je daná selektivita reakcie.



316

•Doplňte.



317

•Urobiť Hyperchem model s paličkou na Mayers Michaela a vysvetliť s-cis a s-trans reaktivitu a selektivitu

•Vysvetliť E a Z selektivitu pri elimináciách vid' March

318

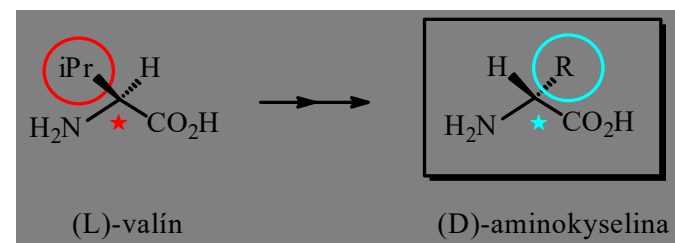
Stereoselektívna syntéza

Bratislava, 2002

RNDr. Andrej Boháč, CSc.

319

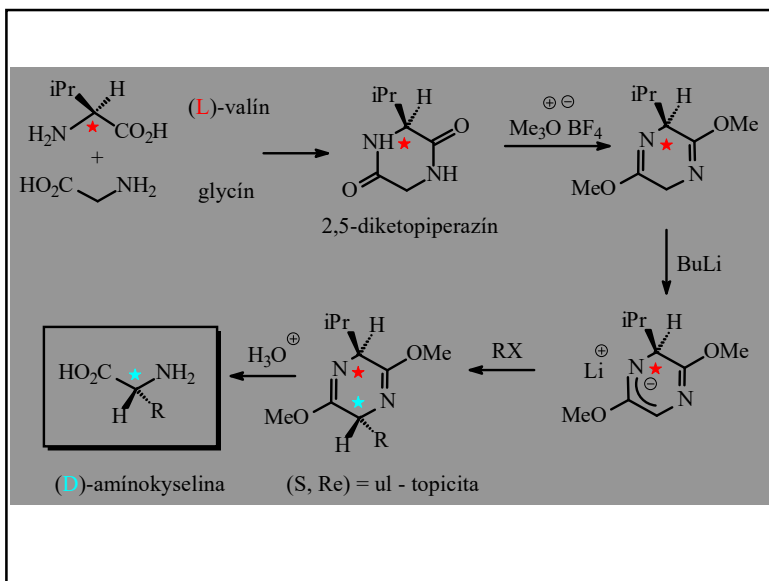
SCHÖLLKOPF – SYNTÉZA α -SUBSTITUOVANÝCH AMINOKYSELÍN



pomocná stereogénna skupina

II generácia SS

320



321

Seminár

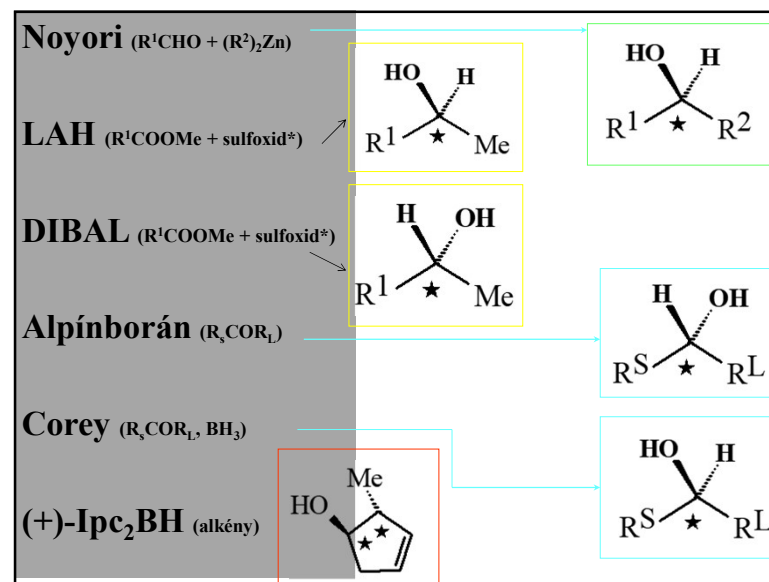
- Vysvetlite prípravu D-fenylalanínu Schöllkopfovou metódou
- Navrhnete podmienky pre stereoselektívnu syntézu D-valínu
- Akým spôsobom stereoselektívne pripravíte L-fenylalanín?
- Môžete túto metódu využiť na delenie rac Phe tak, aby ste získali čistý L-Phe? Ako?

322

Mnemotechnická pomôcka

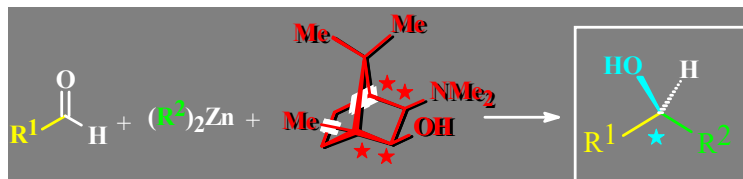
STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA SEKUNDÁRNYCH ALKOHOLOV

323



324

NOYORI – S. SYNTÉZA SEKUNDÁRNYCH ALKOHOLOV



325

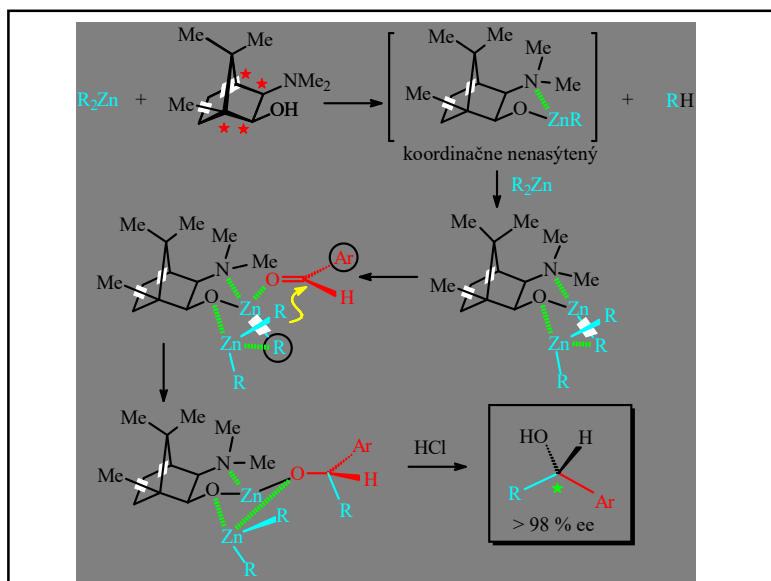
NOYORI - adícia dietylzinku na aldehydy

IV. generácia enantioselektívnej syntézy

Et_2Zn sa pridá k aldehydu za prítomnosti katalytického množstva (**1 mol %**) homochirálného **aminoalkoholu odvođeného od gáfru**. Vzniknutý chelát dialkylzinku a aminoalkoholu tvorí s aldehydom komplex

% ee je výborné a reakcia funguje s množstvom aromatických a alifatických aldehydov

326



327

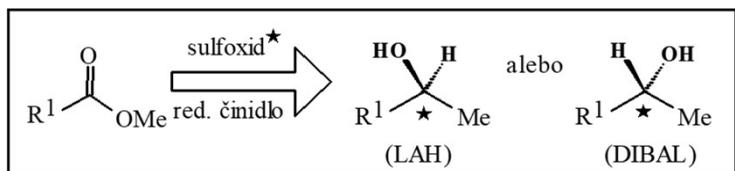
Seminár

- Navrhnete syntézu (1S)-1-fenyletanolu Noyoriho metódou. Je táto reakcia diastereo-, alebo enantioselektívna?
- Ako pripravíte touto metódou (1R)-1-fenyletanol?

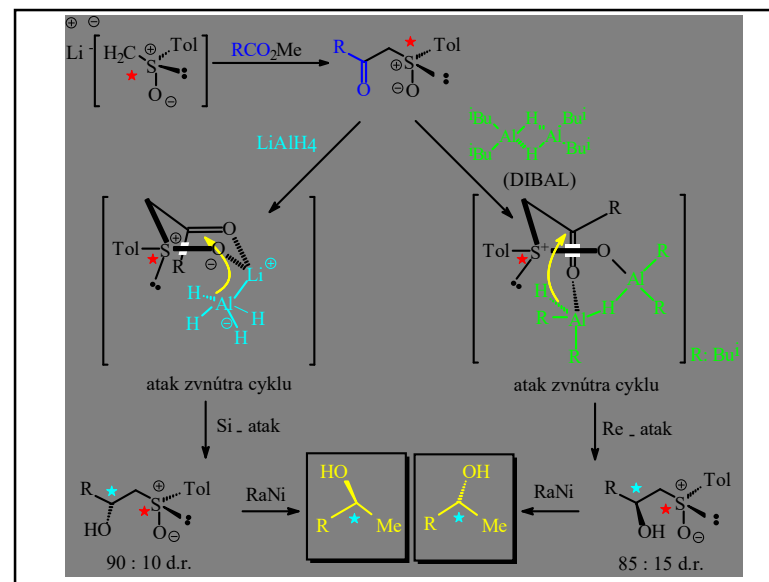
328

Redukcia komplexnými hydridmi

Sulfoxidová skupina ako PSS v kombinácii s vhodným redukčným činidlom. Selektivita reakcie je závislá od typu redukčného činidla. *LAH* a *DIBAL* redukujú ester cez odlišné tranzitné stavy.



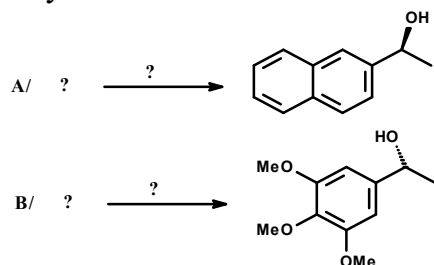
329



330

Seminár

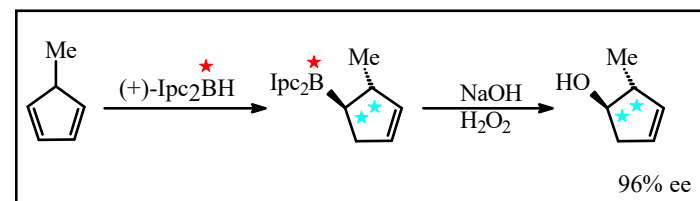
- Navrhните spôsob stereoselektívnej syntézy nakreslených stereoizomérov.



- Viete pripraviť produkt prvej reakcie Noyoriho metódou? Aké východiskové látky by ste použili? Dávala by Noyoriho metóda dobrú selektivitu v prípade produktu druhej reakcie? (S.B.)

331

Hydroborácia alkénov



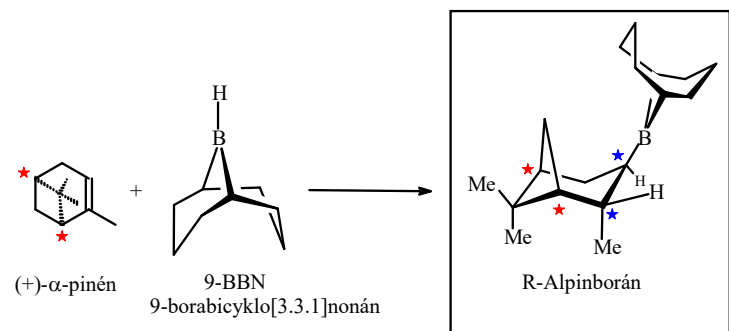
-k ataku dochádza na strane opacnej k pozícii metylu na substráte (*anti* atak) a na mieste násobnej väzby s najväčšou elektrónovou hustotou - **regioselektivita**

-enantioselektivita reakcie je daná konfiguráciou stereogénnych centier boránových Ipc substituentov ((+)-Ipc2B)

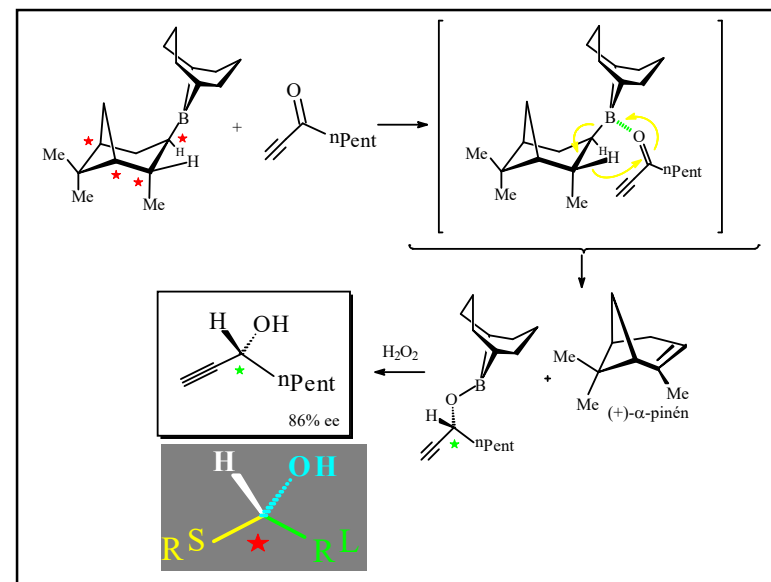
-enantioselektivita reakcie je zobrazená na obrázku interakcie modelového substrátu s chirálnym činidlom, ktoré si vyberá preferencne enantiotopnú násobnú väzbu (Re) v pôvodnom metylcyclopentadiéne:

332

Alpín borán - redukuje enantioselektívne množstvo ketónov priamo na sekundárne alkoholy najmä **pokiaľ je jeden zo substituentov výrazne väčší** ako druhý (napr. ketóny s acetylénovou skupinou)



337



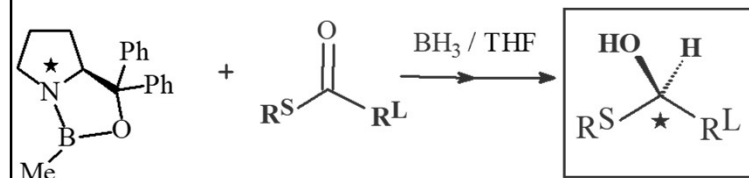
338

Seminár

- Aký stereoizomér vznikne redukciou *tert*-butylmetylketónu Alpínboránom? Vysvetlite.

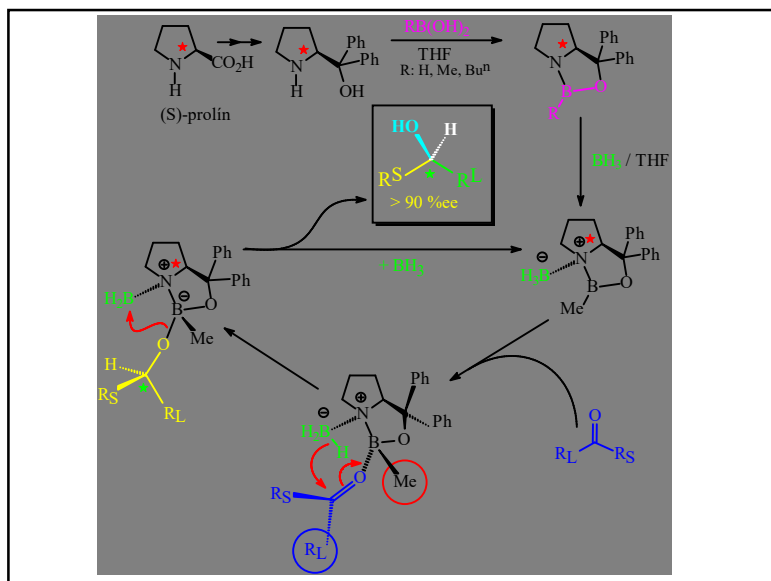
339

Coreyho - katalytická redukcia ketónov boránom



- Selektivita reakcie je 80 – 97 % ee a je **katalytickým dejom** pretože redukcia ketónov samotným diboránom je pomalý proces.

340



341

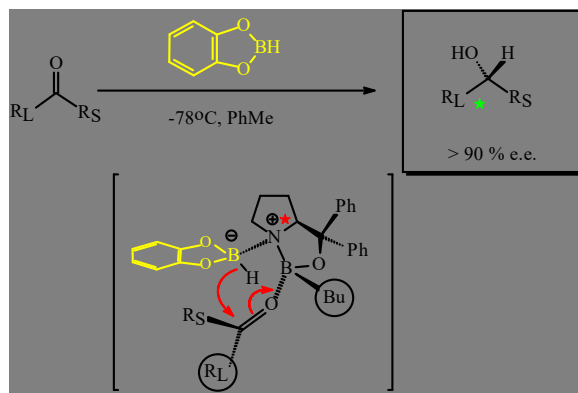
-acetofenón bol zredukovaný s 1 mol ekvivalentom BH₃ za prítomnosti **2.5 mol % katalyzátoru** v THF, za laboratórnej teploty počas 1 min s 97 % výťažkom!

“CHEMZYME” - označenie pre takéto enzýmovému výkonu podobné katalytické stereoselektívne reakcie (*Corey*)

342

Redukcia katecholboránom

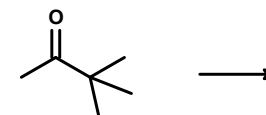
katecholborán môže byť použitý pre enantioselektívnu (casto > 90 % ee) katalytickú redukciiu namiesto samotného boránu



343

Seminár

- Aký stereoizomér vznikne redukciiou Coreyho metódou? Nakreslite TS.

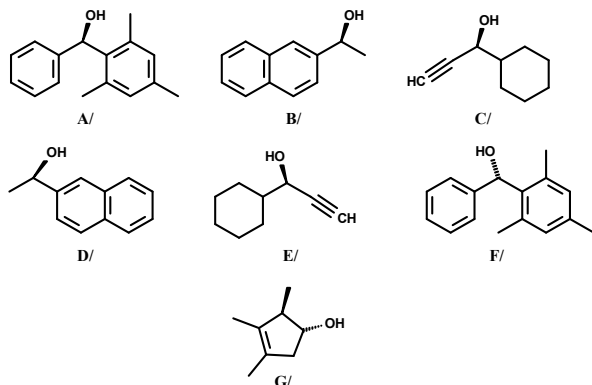


- Ako pripravíte opačný stereoizomér? Stereoselektivitu vysvetlite.

344

Seminár

- Navrhните podmienky pre syntézu nakreslených stereoizomérov.



345

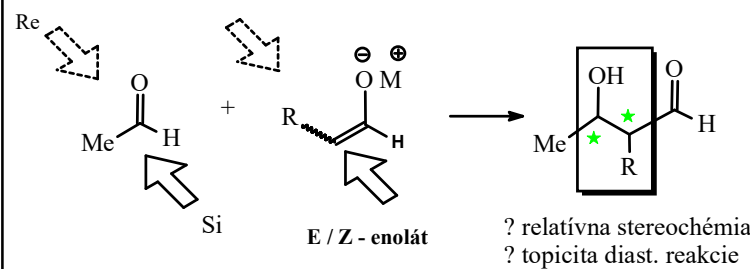
Stereoselektívna syntéza

Bratislava, 2002

RNDr. Andrej Boháč, CSc.

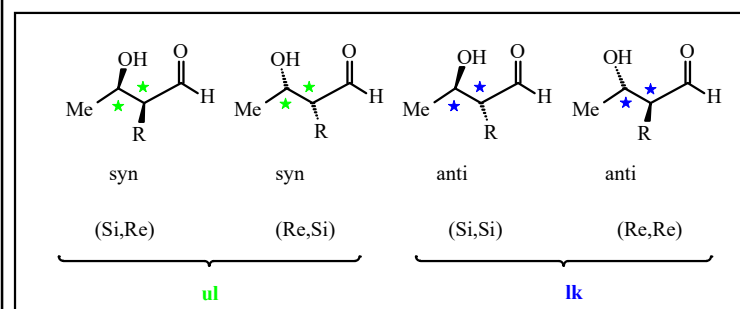
346

ALDOLOVE KONDENZÁCIE



347

Dve stereogénne centrá dávajú **maximálne 4 stereoizoméry** (dva enantiomérne diastereoizoméry).



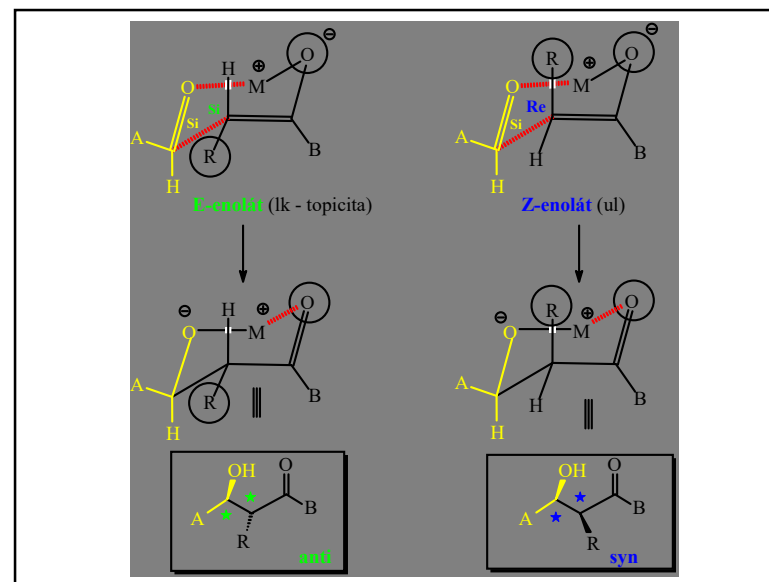
348

ZIMMERMANN - TRAXLERov model

- popisuje šesťčlenný cyklický prechodový stav pre aldolove kondenzácie. **A je veľká skupina (v ekvatoriálnej pozícii napr. cyklohexyl) a enolát má E, alebo Z konfiguráciu.** Najlepšia *syn*, *anti* selektivita sa dosahuje, keď je vo funkcii kationu Li^+ , Mg^{2+} , alebo R_2B^+ .

- vzhľadom na stoličkový tranzitný stav, diastereoselektivita je podmienená len geometriou enolátu. (**E enolát dáva anti a Z enolát poskytuje výlučne syn diastereoizomér**)

349



350

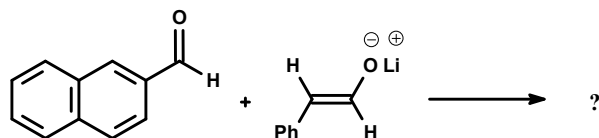
Seminár

- Aké produkty dostanete po reakcii benzaldehydu a Z-lítneho enolátu propionaldehydu.

- Vysvetlite stereoselektivitu nakreslením preferovaného tranzitného stavu.

- Je táto reakcia enantio-, alebo diastereoselektívna? Vysvetlite.

- Nakreslite produkty uvedenej reakcie. Vysvetlite stereoselektivitu.



351

STEREOSELEKTÍVNA ALDOLOVÁ KONDENZÁCIA

A/ achir. enolát, chir. aldehyd

B/ chir. enolát, achir. aldehyd

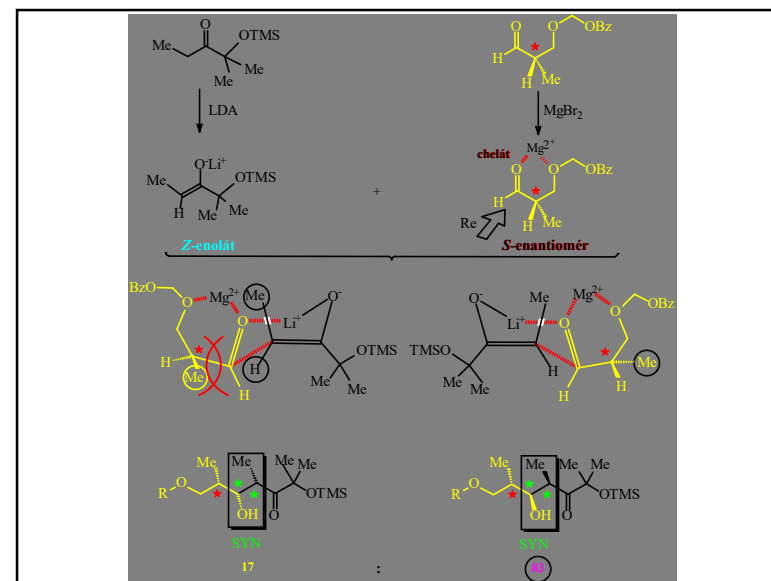
C/ chir. enolát a chir. aldehyd (dvojnásobná stereoselektívna indukcia)

352

REAKCIA ENOLÁTU A CHIRÁLNEHO ALDEHYDU

- *syn*- **diastereoselektivita** je podľa **Zimmermann-Traxlerovho modelu** daná *Z*- konfiguráciou enolátu a opačne (*E* => *anti*)
- **stereoselektivitu** ovplyvňuje **Cramove chelátové pravidlo** (vďaka prítomnosti Mg^{2+} rigidizuje štruktúru substrátu a ovplyvňuje ľahkosti prístupu enolátu

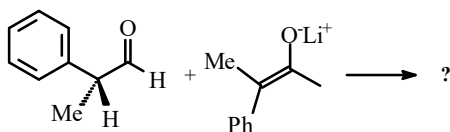
353



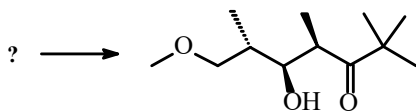
354

Seminár

- Aký stereoizomér bude dominantným v nasledujúcej reakcii? Zdôvodnite. Je daná reakcia enantio-, alebo diastereoselektívna?



- Navrhnete podmienky prípravu nakresleného stereoizoméru aldolovou kondenzáciou.

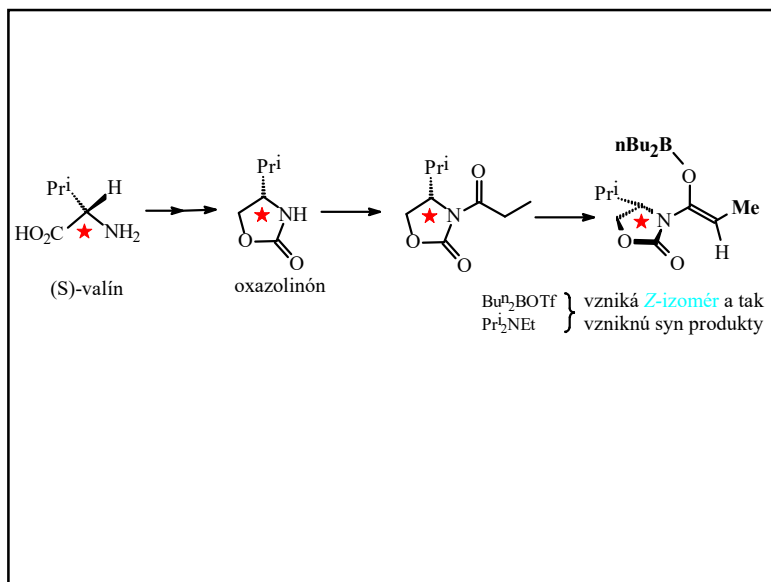


355

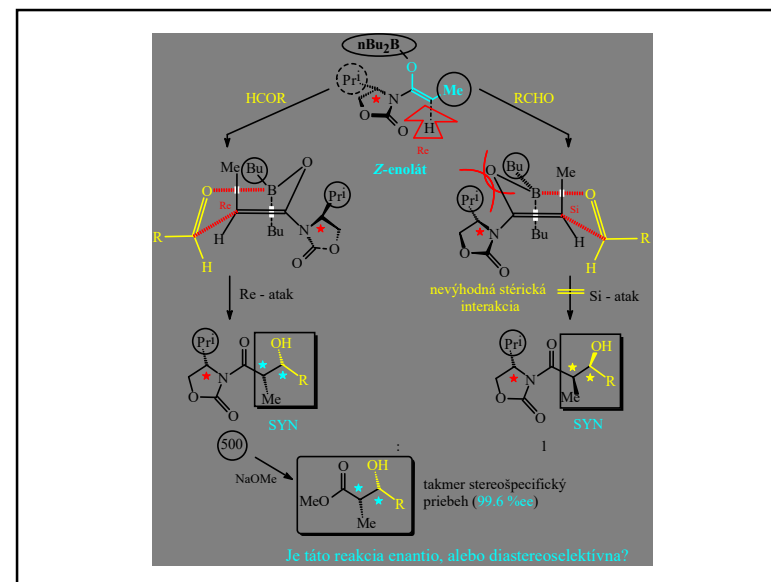
REAKCIA CHIRÁLNEHO ENOLÁTU A ALDEHYDU

- “stereošpecifická” je v tomto prípade daná: stereoselektívnou **indukciou stereogénnej pomocnej skupiny viazanej na enolát**
- ako aj *Z*- konfiguráciou enolátu podľa **Zimmermann – Traxlerovho modelu**

356



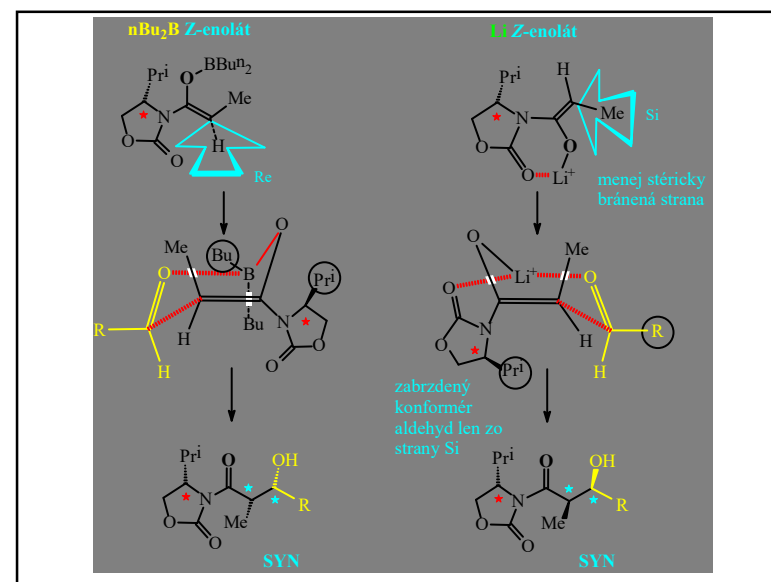
357



358

- pokiaľ sa použije na generovanie enolátu namiesto Bu^n_2BOTf LDA, alebo iná Li^+ , či Na^+ báza, **topicita je opačná kvôli chelátovanej forme enolátu**

359

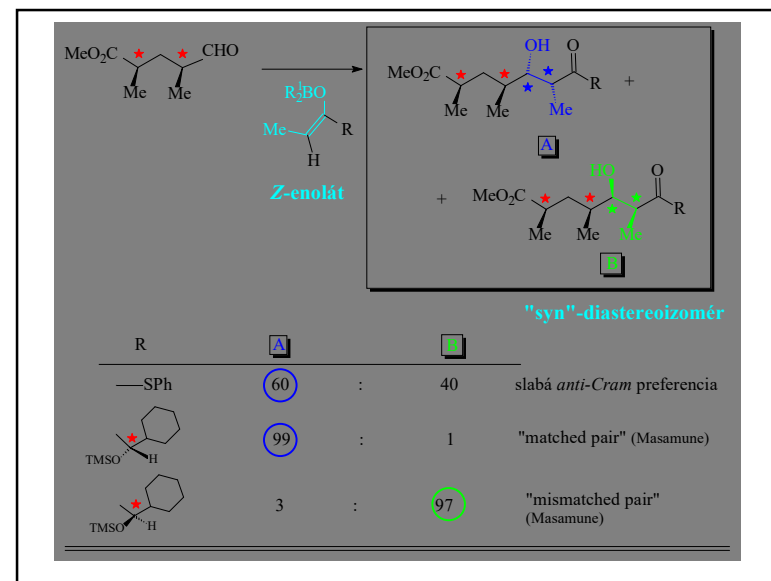


360

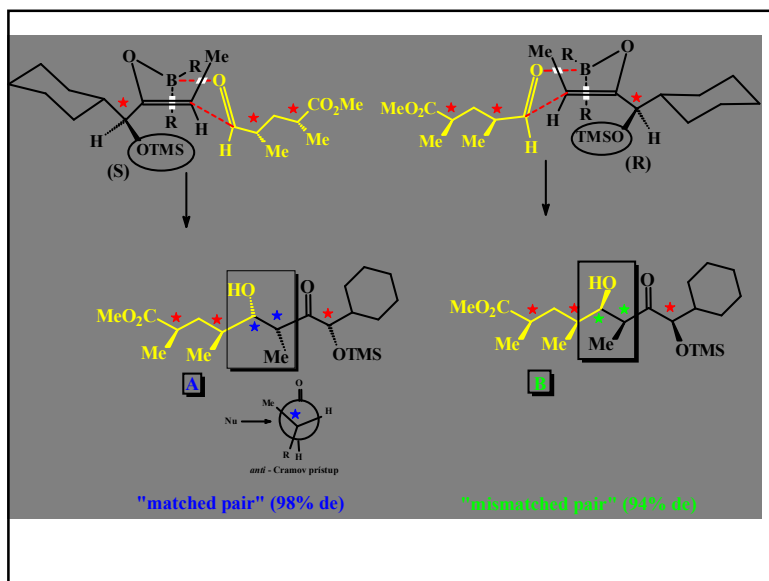
REAKCIA CHIRÁLNEHO ENOLÁTU A CHIRÁLNEHO ALDEHYDU

- dvojnásobná stereoselektívna indukcia
- **"MATCHED PAIR"** - zhodne pôsobiaci pár, obidva (chir. aldehyd aj chir. enolát) preferujú ten istý výsledný stereoizomér, d.r. sa zlepšuje
- **"MISMATCHED PAIR"** - protichodne pôsobiaci pár (chir. aldehyd a chir. enolát) preferujú navzájom opačný stereoizomér, d.r. sa znižuje

361

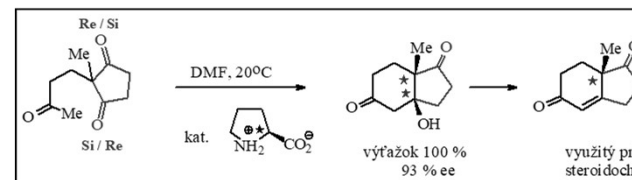


362



363

Hajos – Parrish - intramolekulová aldolova kondenzácia

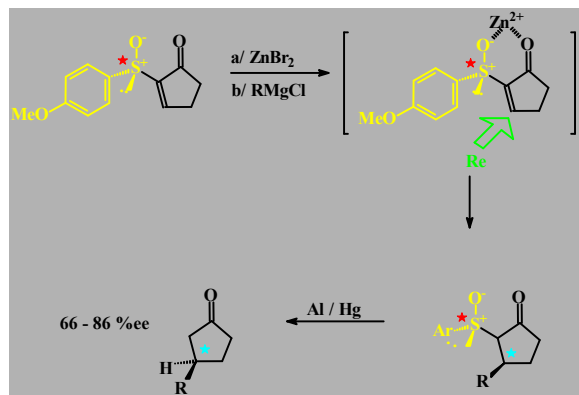


• IV. – generácia enantioselektívnej syntézy

• Hajos-Parrish použili (S)-prolín (3 mol%) ako katalyzátor pri intramolekulovej kondenzácii prochirálného triketónu. Po miešaní v DMF pri teplote miestnosti získali kvantitatívnu konverziu a 93 % ee. Vysoká enantio-selektivita reakcie je daná schopnosťou chirálneho katalyzátoru rozlíšiť enantiotopné strany substrátu

364

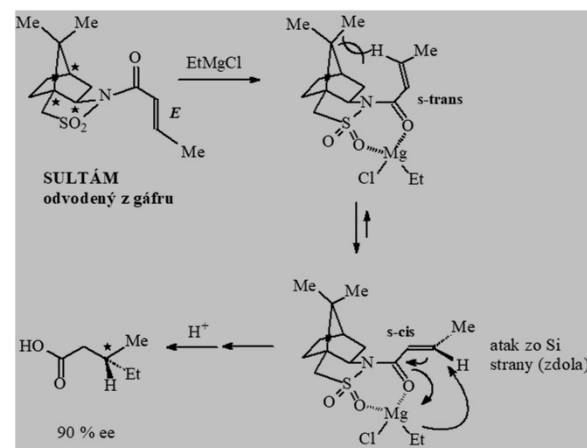
Michaelova reakcia – chirálne sulfoxidy



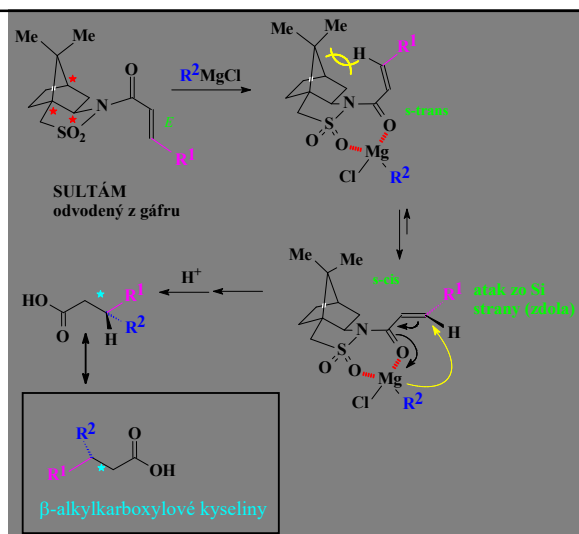
- sulfoxidická skupina aktivuje násobnú väzbu
- podmieňuje vstup Nu zo strany opačnej k arylovej skupine
- selektivitu reakcie podporuje chelácia zinkom, ktorá rigidizuje tranzitný stav reakcie

365

Oppolzerove sultámy - acyklická Michaelova adícia



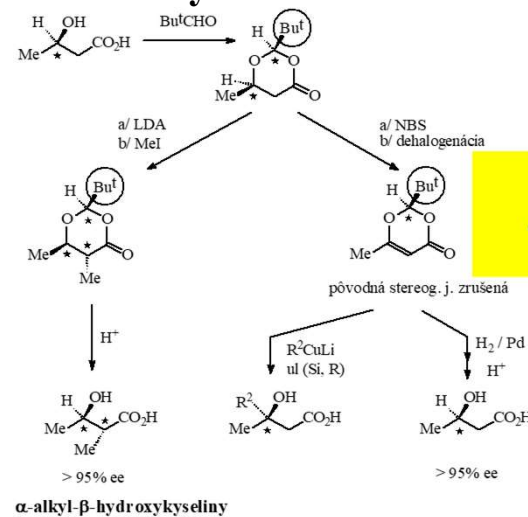
366



Ako pripravíte opačný stereoizomér?

367

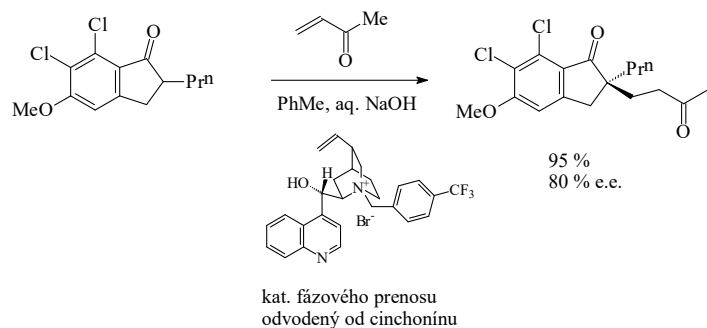
Seebach – alkylácia a Michaelova adícia



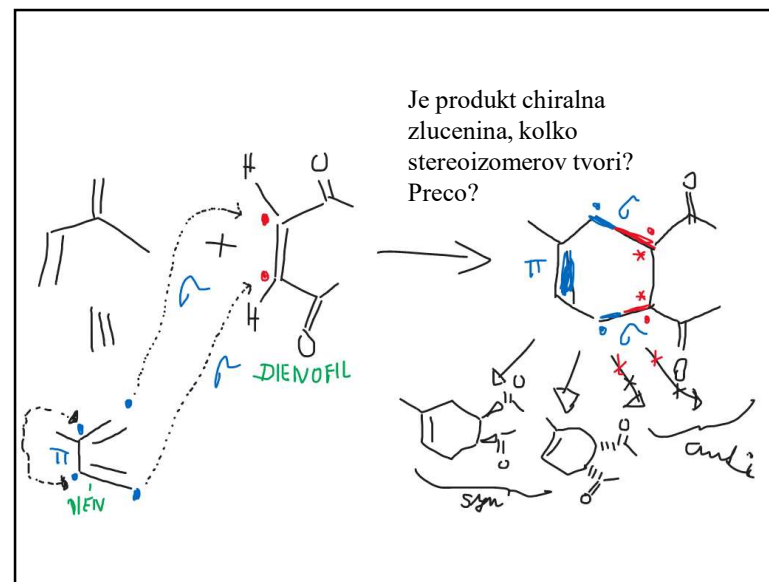
368

Katalyzovaná Michaelova adícia

-cinchonidínové alkaloidy sú účinné pri "phase-transfer" katalyzovanej Michaelovej adícii



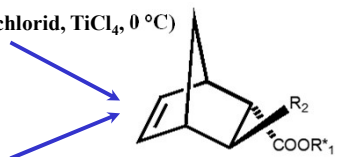
369



370

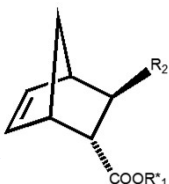
Dielsove - Alderove cykloadície

Corey (8-fenylmentol, *trans* krotylechlorid, TiCl_4 , 0 °C)



Evans (oxazolinón, *trans* krotylechlorid, Et_2AlCl , -100 °C)

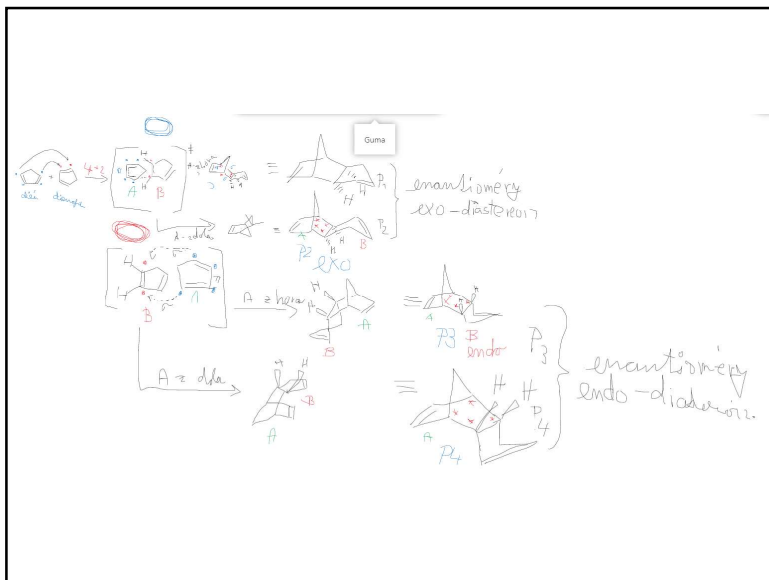
Oppolzer (gáforsultám, *trans* krotylechlorid,
 Et_2AlCl , -78 °C)



371

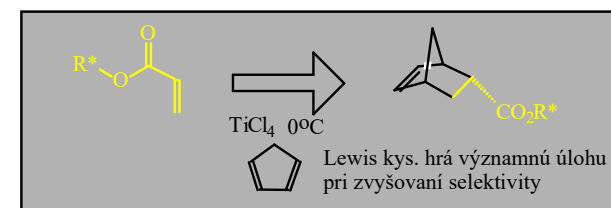
- Nakreslite všetky kombinácie vzájomného prístupu 5,5-dimetylcyklopentadiénov k sebe tak, ako to vyžaduje D.-A. Reakcia. Im zodpovedajúcu štruktúru produktov nakreslite. Aký je medzi nimi stereochemický vzťah?

372



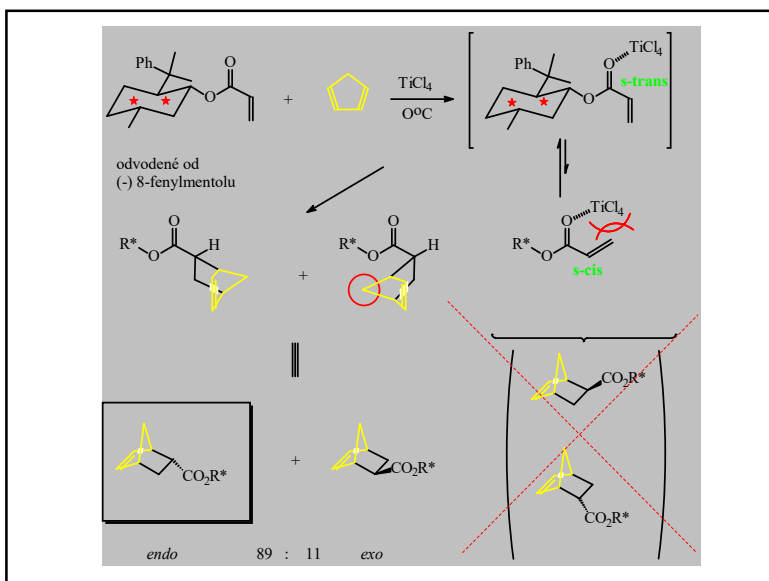
373

Corey - 8-fenylmentolova metóda



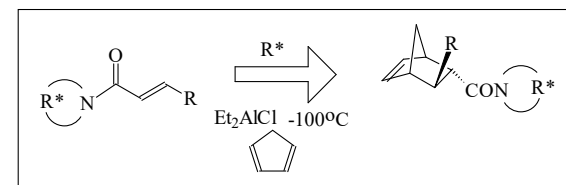
- stereogénna pomocná skupina stéricky blokuje prístup k jednej z diastereotopných strán
- s-trans* konformér je dominantný za prítomnosti Lewisovej kyseliny (ca 90 % de), pokiaľ prebieha reakcia bez kyseliny (< 65 % de)
- nízka teplota zvyšuje stranovú selektivitu a pre cyklický dién **preferenciu *endo* produktu**

374



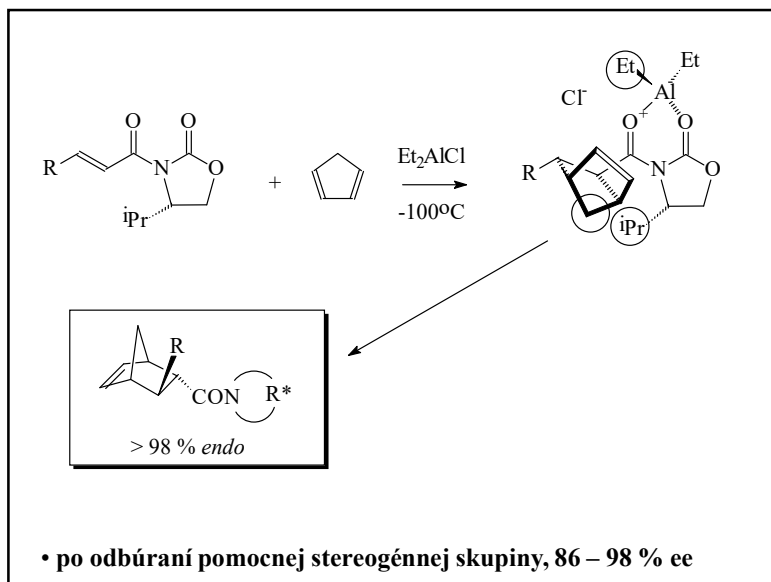
375

Evans - oxazolinónový prístup



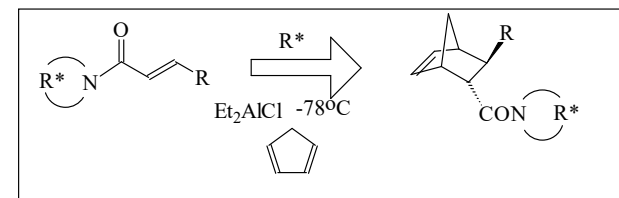
- internou chelatáciou katalyzátorom (Et_2AlCl) zabrzdená konformácia substrátu
- stéricky preferovaný prístup cyklopentadiénu opačne voči Pr a metylénovej skupine cyklopentadiénu smerom von z molekuly
- nízka teplota podporuje vznik *endo* izoméru 3

376



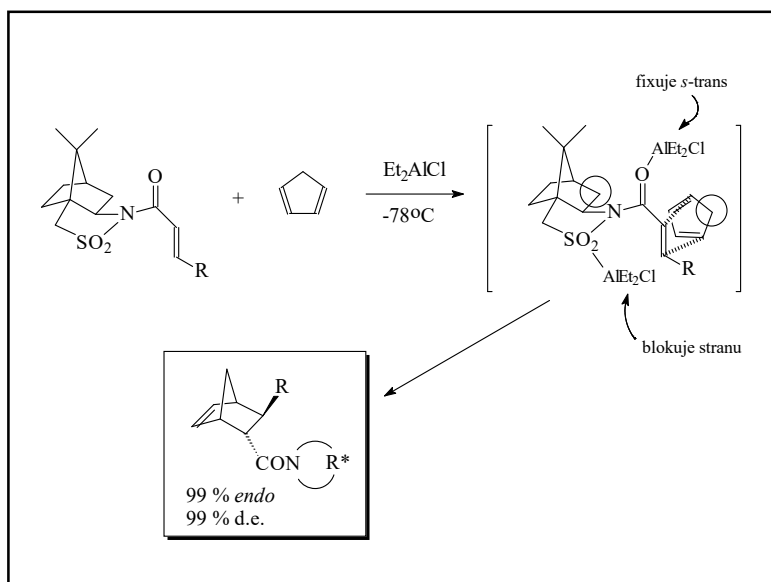
377

•Oppolzer - gáforsultámová metóda



- dáva opačný stereoizomér ako cez Coreyho (-)-8-fenylmentol, alebo Evansove oxazolinóny

378

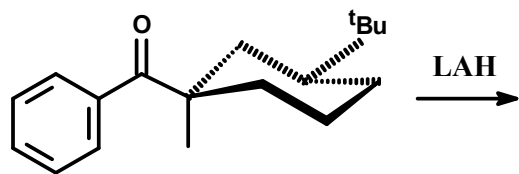


379

380

TEST

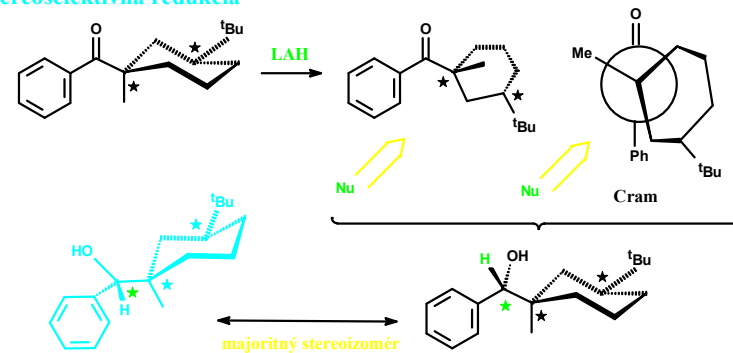
1/ Roznoddnite ktorý stereoizomér bude v reakčnej zmesi dominantný. (10b) Zdôvodnite. (10b) Vysvetlite ako experimentálne dokážete absolútnu konfiguráciu majoritného stereoizoméru. (20b)



381

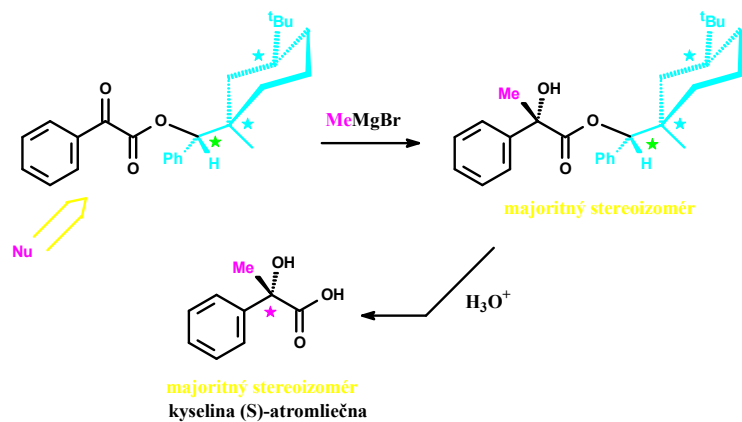
Riešenie testu

Stereoselektívna redukcia



382

Dôkaz štruktúry majoritného stereoizoméru Prelogovou metódou



383

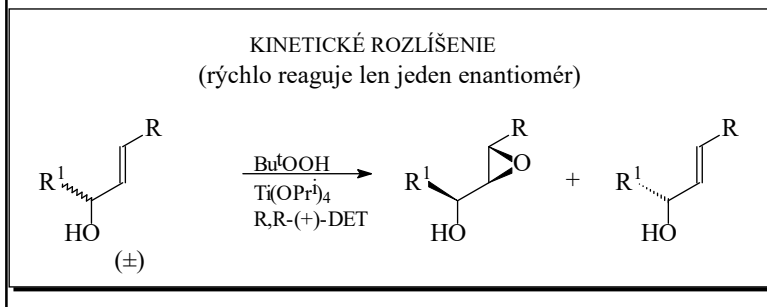
Stereoselektívna syntéza

Bratislava, 2002

RNDr. Andrej Boháč, CSc.

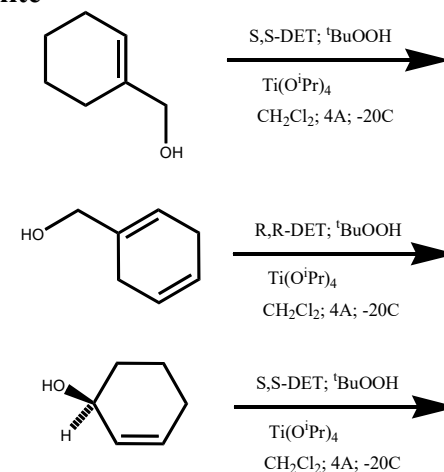
384

v zhode s navrhnutým modelom intermediátu možno pozorovať tiež kinetické rozlíšenie racemickej zmesi olefinického substrátu epoxidáciou. Rýchlo epoxidácii podlieha len jeden z enantiomérov a to kvôli menšej sterickéj interakcii R^1 s esterickou skupinou katalyzátora v porovnaní s druhým enantiomérom.

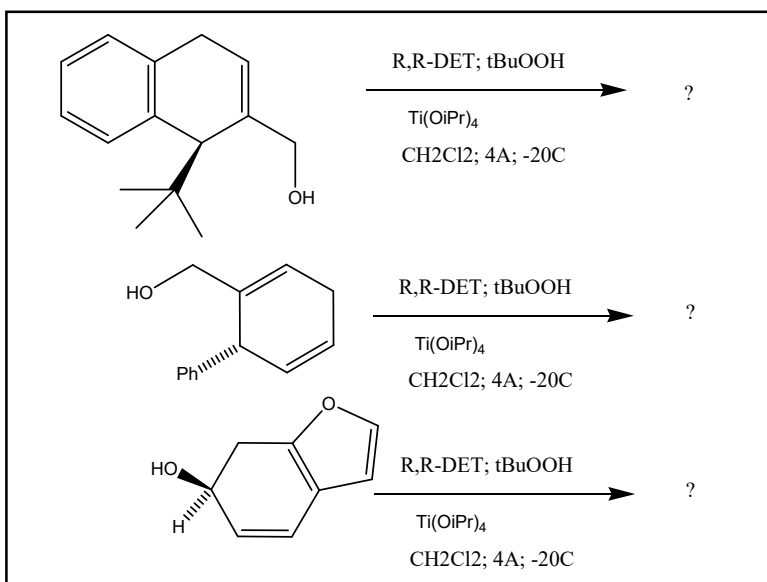


389

•Nakreslite produkt Sharplessovej oxidácie. Selektivitu zdôvodnite

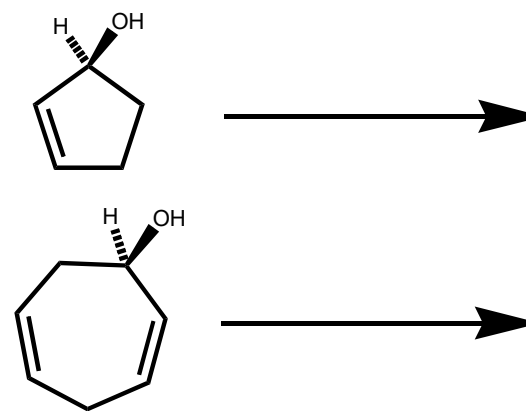


390



391

•Navrhnite presné reakčné podmienky, ktoré umožnia Sharplesovu oxidáciu daného substrátu. Nakreslite produkt tejto stereoselektívnej epoxidácie.



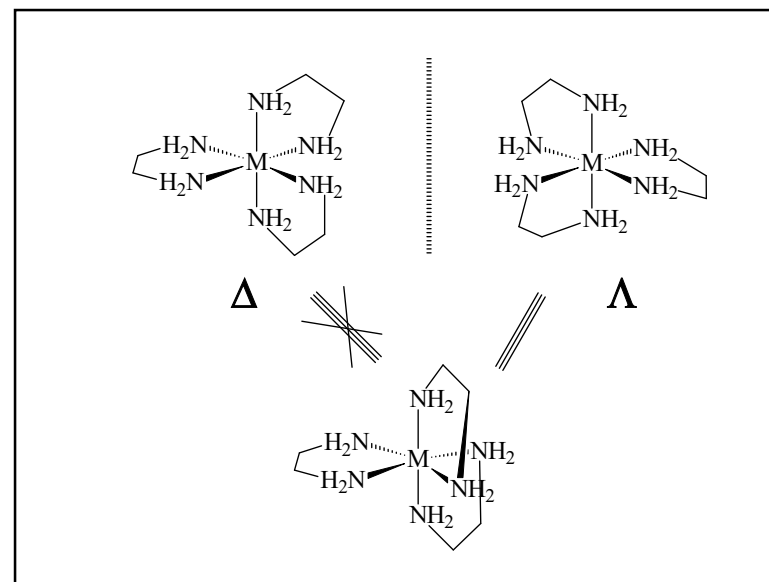
392

Katalytické hydrogenácie

-predstavujú IV. generáciu enantioselektívnej syntézy
-majú veľké priemyselné využitie

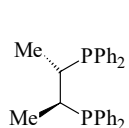
-oktaedrické (rigídne) komplexy prechodných kovov s bidentálnymi ligandami môžu vykazovať chiralitu a poskytovať vysoký stupeň usporiadania tranzitného stavu:

393

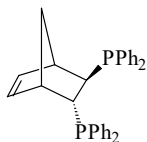


394

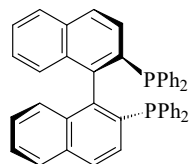
-rozšírené sú Rh a Ru komplexy veľkého počtu chirálnych ligandov difosfínov:



CHIRAPHOS



NORPHOS

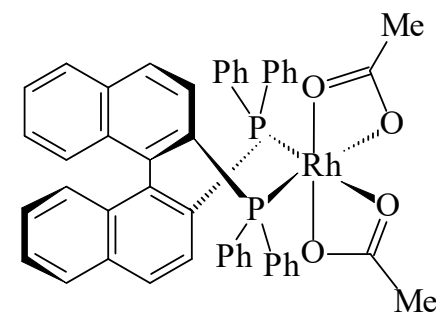


BINAP

-Noyori-ho BINAP je jeden z najefektívnejších ligandov dávajúci často až stereospecifické výsledky

-chirálny katalyzátor sa pripravujú často z Ru(II), alebo Rh(II) acetátov a (R)-, alebo (S)-BINAPu:

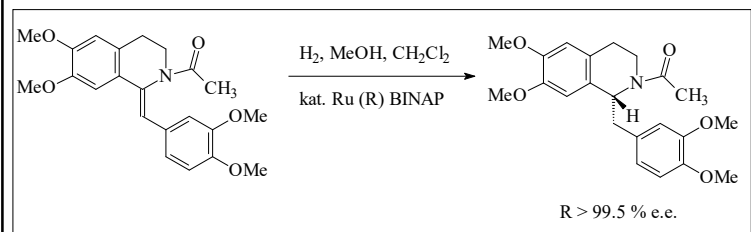
395


 Δ — (R)-BINAP-Rh(OAc)₂

-(R)-Binap tvorí v tomto prípade výhradne (R)- Δ diastereoizomér a naopak

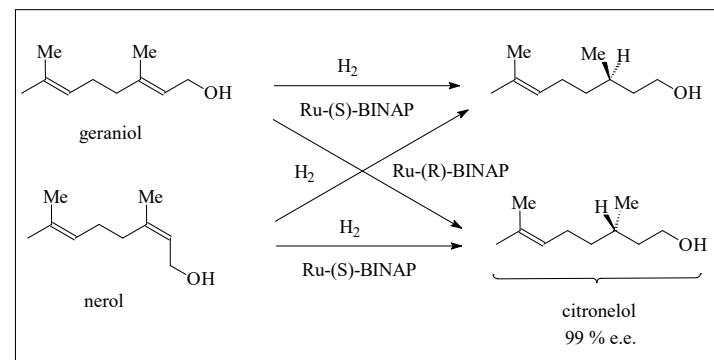
396

-katalytické množstvo (< 1 mol %) dáva enantioselektívnu hydrogenáciu množstva **alkénov majúcich v susedstve polárne skupiny** také ako **amidy, alkoholy, estery** ...**nevyhnutné kvôli chelatácii** s katalyzátorom



397

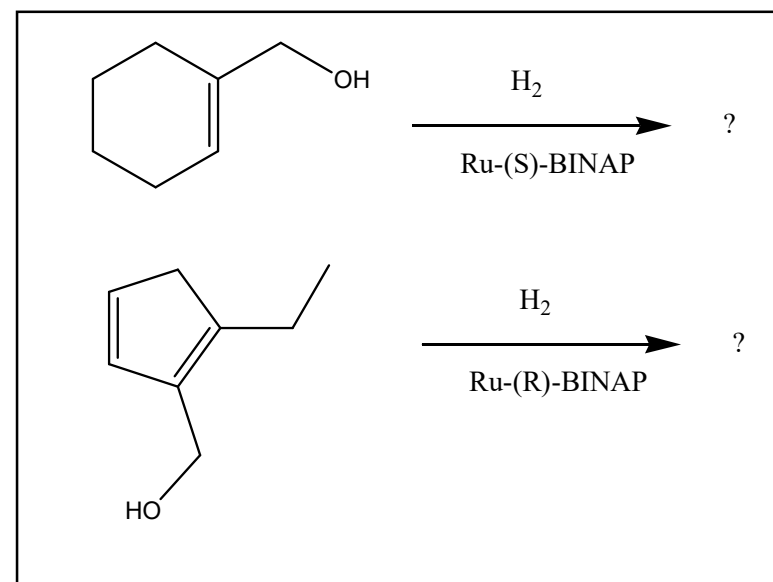
prochirálné **alylické alkoholy** sa dajú redukovať BINAP-Ru katalyzátorom. **Stereochémia produktu závisí od chiralít ligandu v katalyzátore** a od geometrie násobnej väzby alylového alkoholu. **Regiošpecificita** redukcie je vysvetlená **chelataciou katalyzátora cez hydroxylovú skupinu**.



398

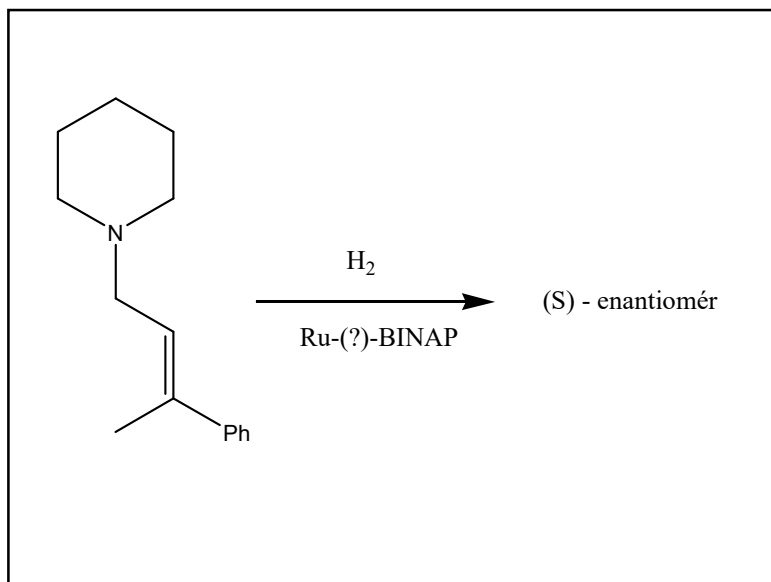
-druhá násobná väzba sa neredukuje vzhľadom na neprítomnosť susednej polárnej skupiny (regiošpecificita)

-výhoda oproti enzymatickým redukciám, takýmto spôsobom sa dajú pripraviť oba enantioméry s vysokou selektivitou



399

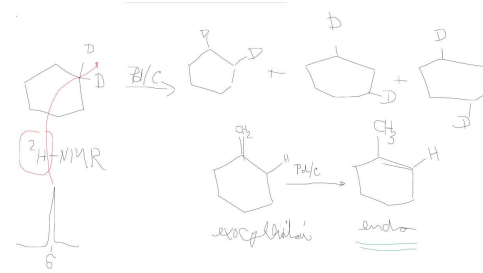
400



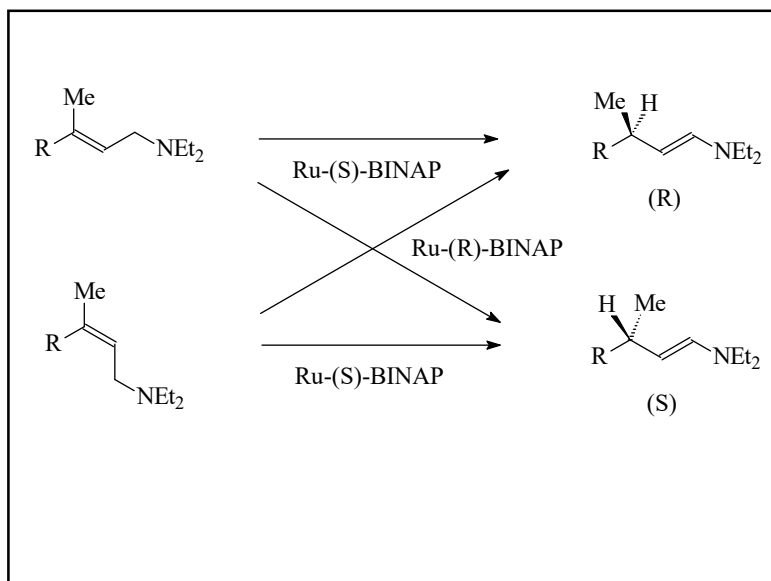
401

Izomerizácia násobnej väzby

-alylové amíny sa dajú izomerizovať pomocou katalyzátorov prechodných kovov na enamíny. Pokiaľ sa použije homochirálny komplex, možno uskutočniť izomerizáciu enantioselektívne.



402

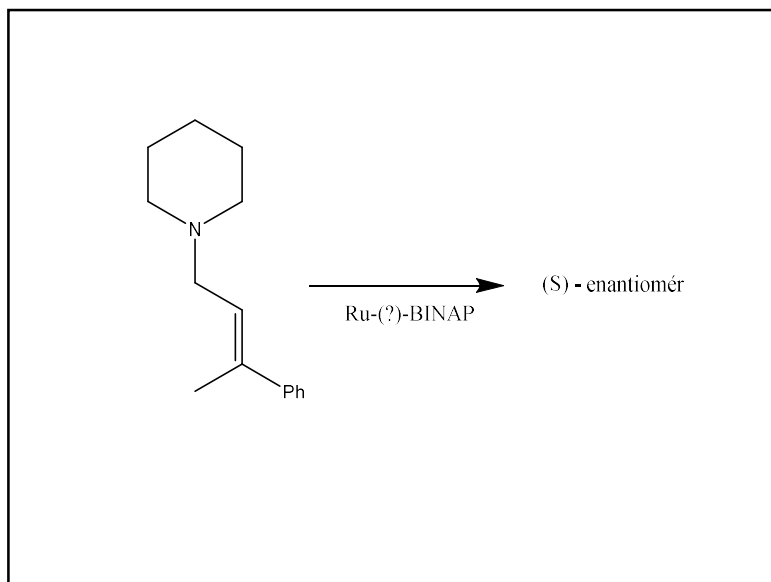


403

-enantioselektivita opäť závisí od geometrie substrátu, ako aj od konfigurácie katalyzátora

POMÔCKA: Porovnaním Sharplesovej oxidácie alyl alkoholov s **(R,R)-(+)-dietylésterom kyseliny vínnej** a enantioselektívnej katalytickej hydrogenácie, či enantioselektívnej izomerizácie s **Ru-(S)-BINAP-om** môžeme nájsť súvislosť medzi rovnakou stereochemiou produktu vychádzajúc z rovnakej geometrie substrátu. Takýmto spôsobom môžeme ľahko predpovedať správnu stereoselektivitu spomenutých reakcií.

404

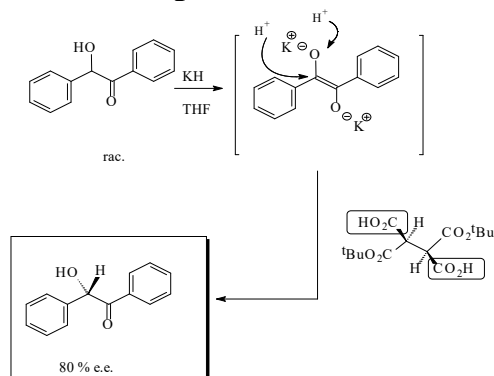


405

CHIRÁLNE KYSELINY A BÁZY V ENANTIOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZE

406

Enantioselektívna protonizácia - deracemizácia



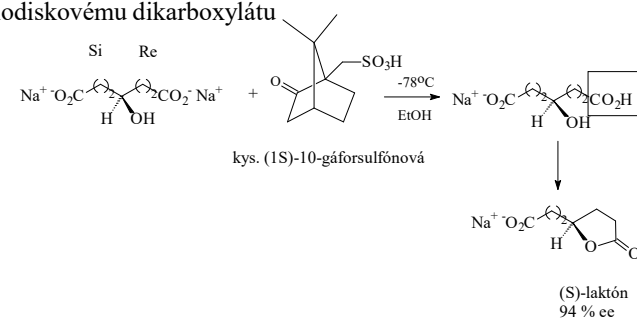
-deracemizáciou sa jeden enantiomér premieňa na druhý a získa sa enantiomérne obohatená zmes

-selektivita je daná preferenciou prístupu kyseliny k dianiónu vďaka sterickej repulznej interakcii ^tBu a $-\text{Ph}$ skupiny

407

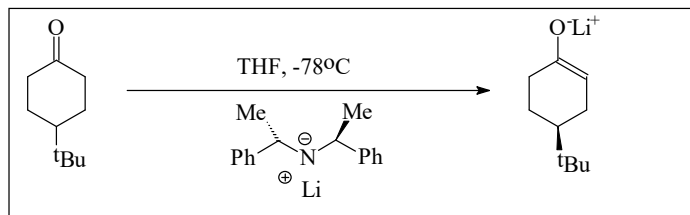
PROTONIZÁCIA KYS. 10-GÁFOR-SULFÓNOVOU

-chirálna kyselina reaguje prednostne s jednou z enantiotopných strán prochirálného substrátu soli dikarboxylovej kyseliny. Enantioselektivita je daná selektívnym prístupom chirálnej kyseliny k achirálnemu východiskovému dikarboxylátu

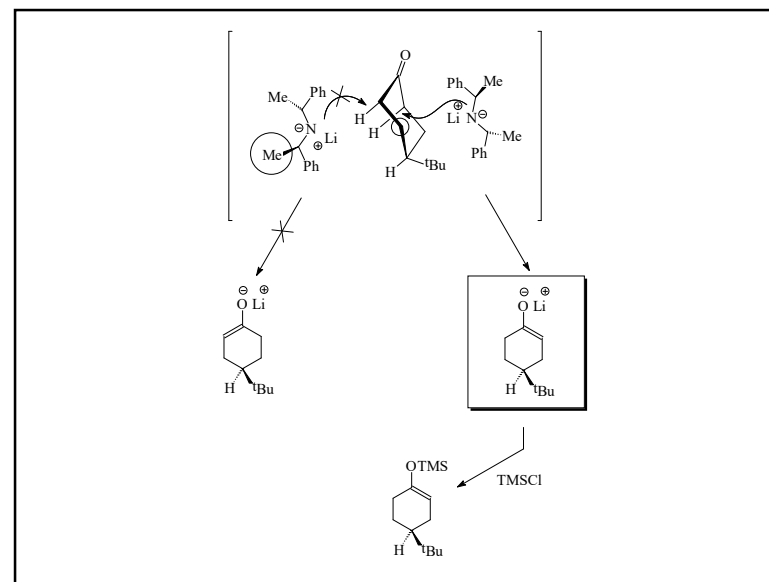


408

Enantioselektívna deprotonizácia

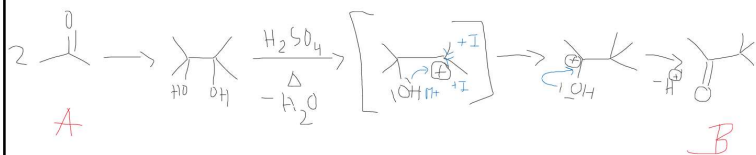


409



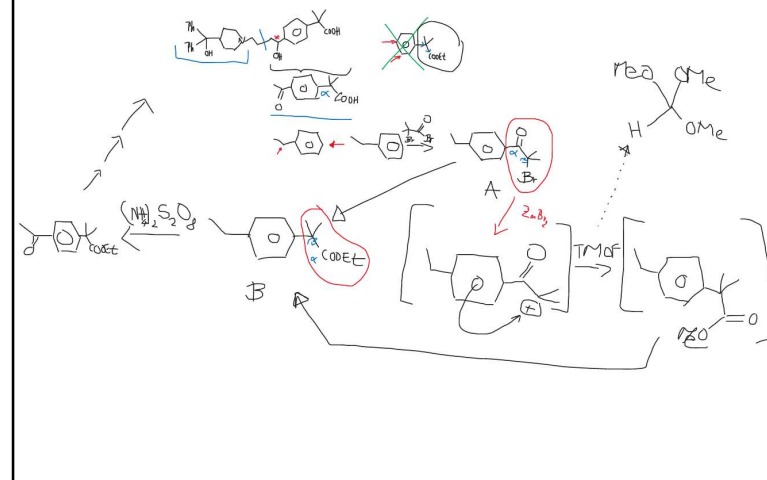
410

Prešmyky



411

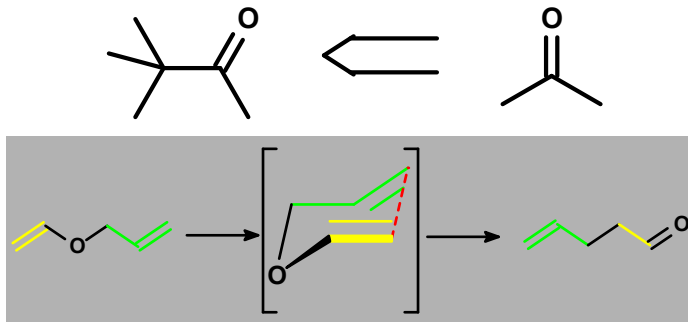
Allegra



412

Prešmyky

- Výhoda vznikajú štruktúry, z ktorých na prvý pohľad nevidno skrytú štruktúru východiskového materiálu.



413

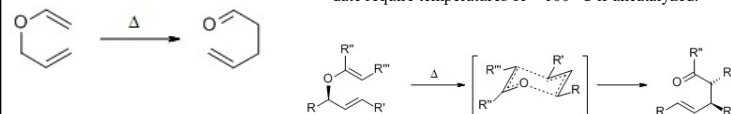
Claisen - Copeho – prešmyk

prešmyk alylových – vinyléterov

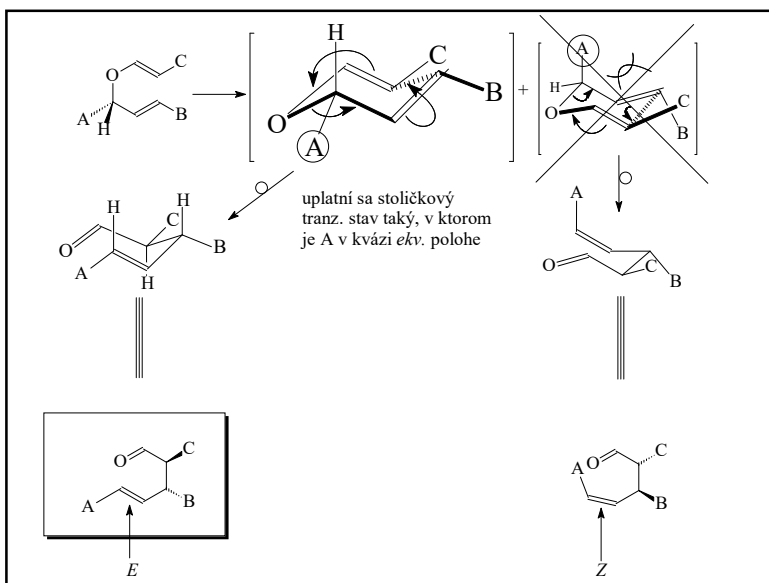
- selektivita sa dá dobre odhadnúť vzhľadom k výhradne **stoličkovému** usporiadaniu **tranzitného stavu** a **ekvatoriálnemu usporiadaniu** **objemnej skupiny** **stereogénneho centra**
- pôvodné stereogénne centrum sa ruší, dve nové sa vytvoria

Claisen Rearrangement

All Claisen Rearrangement reactions described to date require temperatures of $> 100^\circ\text{C}$ if uncatalyzed.



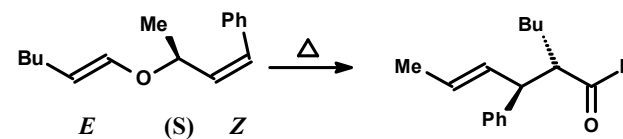
414



415

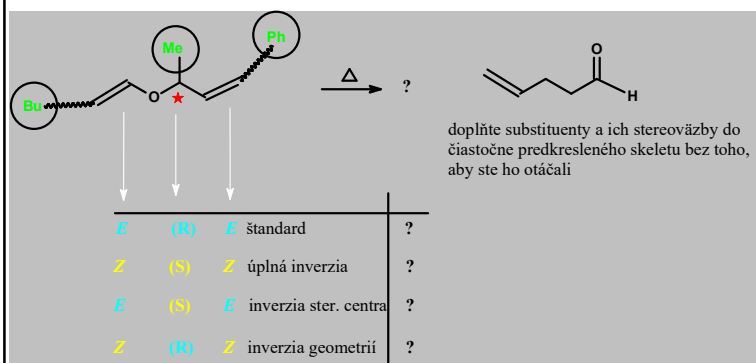
Seminár

- Rozhodnite ktorý stereoizomér bude výsledkom prešmyku.



416

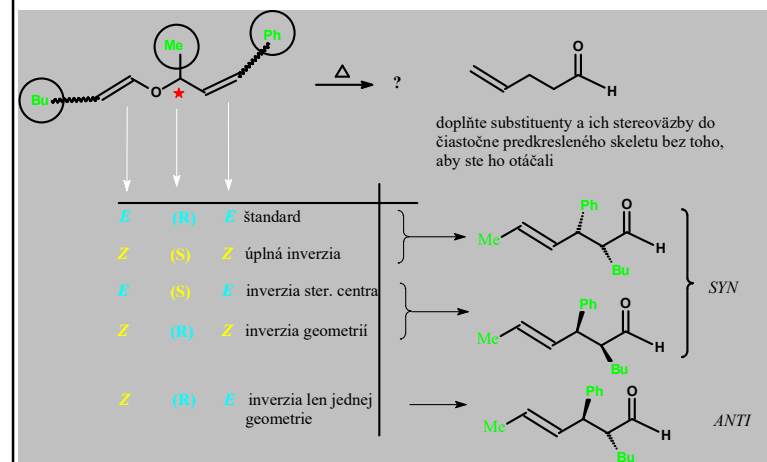
• Vyriešte zadanie a zovšeobecnite výsledky.



Príloha farieb sú vyznačení zmeny oproti **pôvodnému stereoizoméru**. Poradie je dané štruktúrou.

417

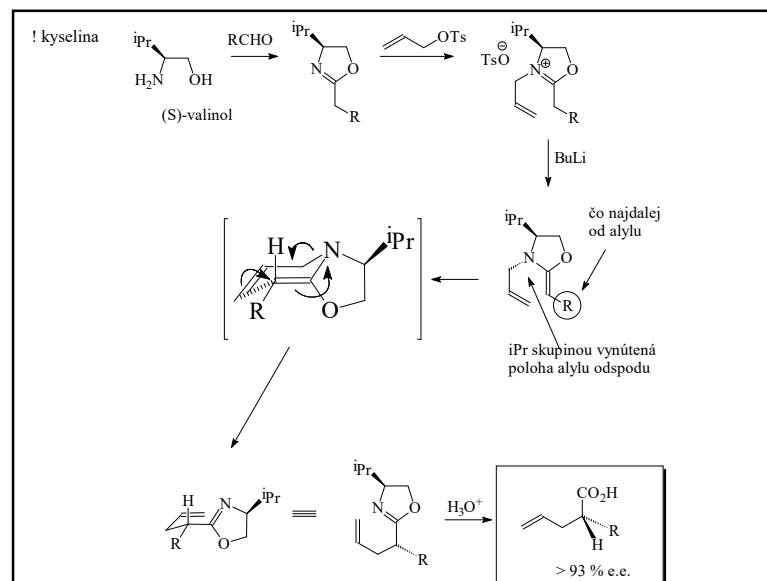
Riešenie



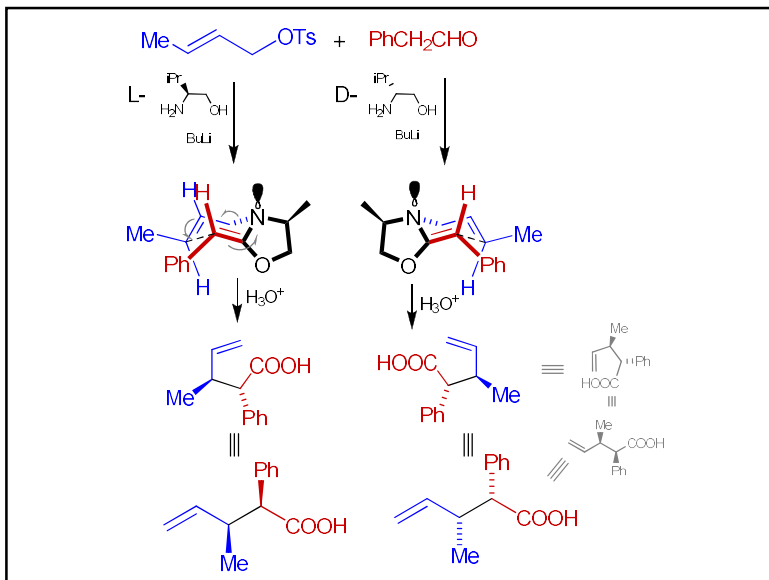
418

Modifikovaný Claisen - Copeho prešmyk

419

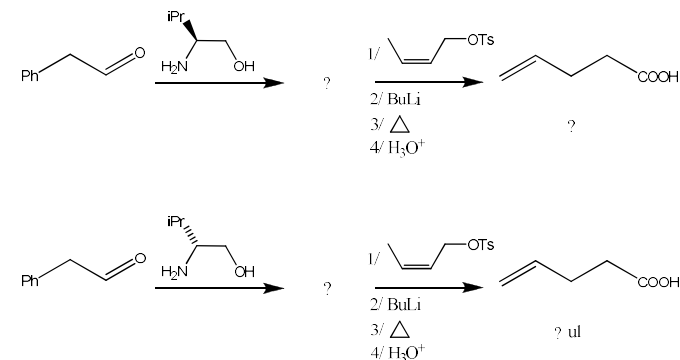


420



421

Doplňte chýbajúce štruktúry, alebo ich časti. Selektivitu vysvetlite nakreslením TS.



422

Enzymatické a mikrobiálne metódy

•-enzýmy často akceptujú neprírodné organické zlúčeniny. “Promiskuita” enzýmov má veľký praktický význam pri získavaní stereoizomérov čistých produktov, ako aj spätne zo štruktúry substrátu poznávanie aktívnych miest enzýmu (mechanizmu jeho pôsobenia). Toto poznanie v konečnom dôsledku vedie k odhadu ďalších substrátov na ktoré enzým môžeme použiť.

•-často enzým netreba izolovať a aj tak reakcia prebieha s vysokou stereoselektivitou. Pokiaľ robíme s izolovaným enzýmom, treba pridať do reakčnej zmesi *kofaktor* (èinidlo), teda látku zodpovednú za samotný chemický dej (redukciu, oxidáciu, hydrolýzu ...), lebo samotný enzým je len katalyzátorom reakcie.

423

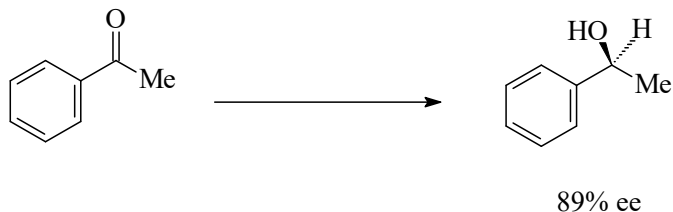
•-nevýhoda enzymatických reakcií je, že sa dá jedným enzýmom pripraviť len jeden enantióm. Ak však treba práve opačný antipód toto môže spôsobiť vážny problém pokiaľ nepoznáme iný enzým dávajúci inverzný produkt.

•-všeobecne najlepšia selektivita sa dosahuje pri pomalom pridávaní substrátu, teda pri vysokej konc. katalyzátoru

424

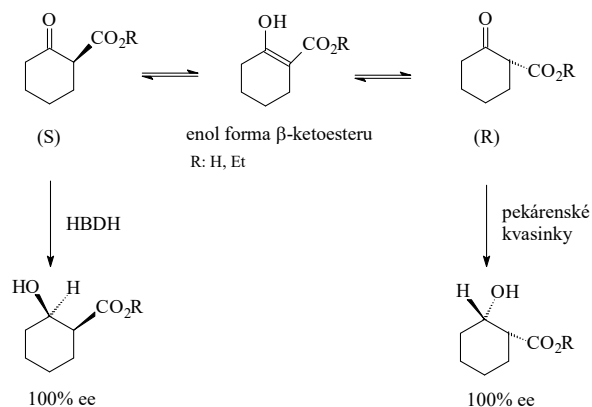
Enzymatické redukcie

-*Saccharomyces cerevisiae* – pekárenské kvasinky

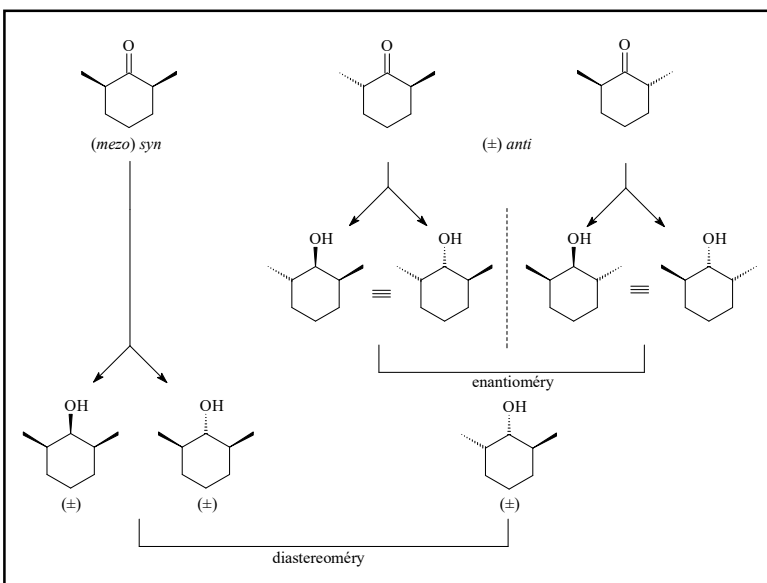


425

-HBDH - *D*-3-hydroxybutyrát dehydrogenáza dáva v určitých prípadoch opačnú selektivitu v porovnaní s pekárenskými kvasinkami



426

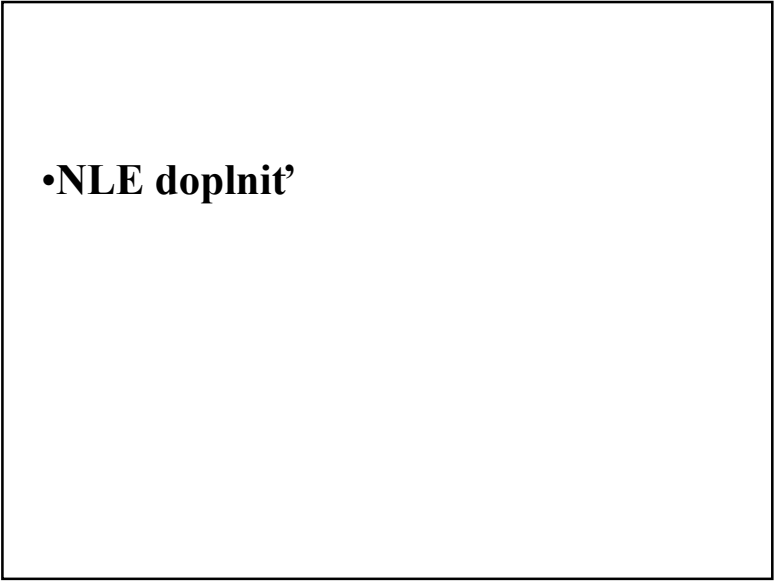


427

POZNÁMKY:

- v Úvode doplni presnú citáciu Preloga: mojich 136 semestrov
- xerokópia Nobelovej ceny
- dopresni defin. enantioselekt. syntézy (Eliel)
- Hajosh-Perish kondenzáciu urob model a vysvetli ze imíny str.60
- protonizácia kys. 10-gáforsulfónovou vysvetli na modeli, nakresli
- doplni odporúčenú literatúru
- doplniť vlnové dĺžky ortuovej výbojky
- Eliel vii označenie R, S pre axiálnu a planárnu chiralitu, helicén. M,P a doplò pri lk, ul určení priebehu diastereoselektívnych reakcií kombinácie (R, M), (S, P)

428



429