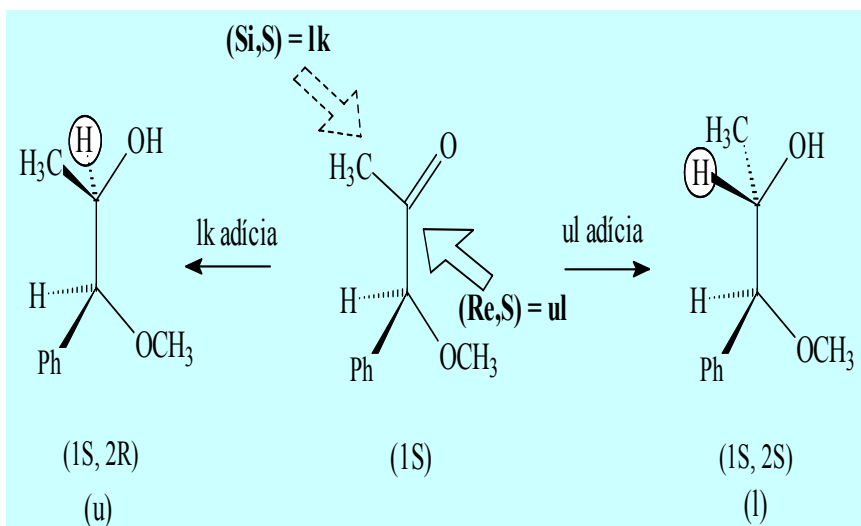


Stereoselektívna syntéza

OBSAH

1 ÚVOD K STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZE	9
2 BIOLOGICKÁ VÝZNAMNOSŤ CHIRALITY	13
2.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA ENANTIOMÉROV	13
2.2 ENANTIOMÉRNA ČISTOTA PRÍRODNÝCH PRODUKTOV	14
2.3 PREČO SYNTETIZOVAŤ ENANTIOMÉRNE ČISTÉ ZLÚČENINY	14
3 STEREOCHÉMIA - DEFINÍCIA ZÁKLADNÝCH POJMOV	16
3.1 PROCHIRALITA: ENANTIO- A DIASTEREOTOPNÉ SKUPINY	16
3.2 STEREOGÉNNÁ JEDNOTKA A TYPY CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN	18
3.2.1 CHIRÁLNE MOLEKULY S JEDNOU STEREOGÉNNOU JEDNOTKOU - ENANTIOMÉRY	18
3.2.1.1 CENTRÁLNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY	20
3.2.1.2 AXIÁLNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY	20
3.2.1.3 PLANÁRNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY	22
3.2.2 CHIR. MOLEKULY S VIACERÝMI STEREOGÉNNÝMI JEDNOTKAMI	22
3.3 STEREOCHEMICKÝ POPIS STEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ	24
3.4 SUMARIZÁCIA ZÁKLADNÝCH POJMOV	25
4 STANOVENIE ČISTOTY ENANTIOMÉROV	26
4.1 POLARIMETRICKY	26
4.2 NUKLEÁRNOU MAGNETICKOU REZONANCIU	30
4.2.1 CHIRÁLNE DERIVATIZAČNÉ ČINIDLÁ (CDAS)	30
4.2.2 CHIRÁLNE SOLVATAČNÉ ČINIDLÁ (CSAS)	31
4.2.3 CHIRÁLNE LANTANIDOVÉ POSUVOVÉ ČINIDLÁ (CLSRS)	31
4.3 PLYNOVOU CHROMATOGRAFIU NA CHIRÁLNEJ FÁZE	32
4.4 KVAPALINOVOU CHROMATOGRAFIU NA CHIRÁLNEJ FÁZE	34
5 METÓDY ZÍSKAVANIA CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN	35
5.1 PRÍRODA AKO ZDROJ CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN	35
5.2 PRÍRODNÉ CHIRÁLNE ZLÚČENINY AKO STAVEBNÝ MATERIÁL	37
5.2.1 SYNTÉZA NEPRÍRODNÝCH AMÍNOKYSELÍN	37
5.3 ENANTIOMÉRNE OBOHATENIE	38
5.4 SEPARÁCIA ENANTIOMÉROV DELENÍM CEZ DIASTEREOIZOMÉRY	41
5.5 ENZYMATICKÉ ROZLIŠENIE	43
5.6 FYZIKÁLNO - CHEMICKÉ SEPARÁCIE	43
6 STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA – TEORETICKÝ ÚVOD	43



Bratislava, 2007

Andrej Boháč

6.1	STEREOSELEKTIVITA SYNTÉZY A AKTIVAČNÉ ENERGIE	45
6.2	DELENIE STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY	50
6.2.1	I. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNY SUBSTRÁT	50
6.2.2	II. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - STEREOGÉNNE POMOCNÉ ČINIDLO - "CHIRAL AUXILIARY"	50
6.2.3	III. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNE ČINIDLO	51
6.2.4	IV. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNY KATALYZÁTOR	52
6.2.5	ŠPECIÁLNE METÓDY STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY	53
6.2.5.1	KINETICKÉ ROZLIŠENIE	53
6.2.5.2	DVOJNÁSOBNÁ A TROJNÁSOBNÁ STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA	54
6.3	MODEL Y STEREOSELEKTÍVNEJ INDUKCIE	55
6.3.1	CRAMOV - ACYKICKÝ MODEL	56
6.3.2	KARABATSOSOV - MODEL	56
6.3.3	FELKIN - AHN OV - MODEL	57
6.3.4	CRAMOV - CYKICKÝ CHELÁTOVÝ MODEL	57
6.3.5	CORN FORTH OV DI POLÁRNY MODEL	58
6.3.6	BÜRGLI-DUNITZ OV PRINCÍP	58
6.3.7	SYNTÉZA KYSELINÝ A TROMLIEČNEJ - PRELOG OV MODEL	59
6.4	FAKTORY OVPLYVNÚJÚCE STEREOSELEKTIVITU REAKCIE	61

7 STEREOSELEKTÍVNE REAKCIE - PRÍKLADY SYNTÉZ **62**

7.1	CYKLOPROPANÁCIA - SIMMON-SMITH	62
7.2	SYNTÉZA ZLÚČENÍN S AXIÁLNOU STEREOG. JEDNOTKOU	64
7.3	ALKYLÁCIE KETÓN OV	65
7.3.1	SYNTÉZA POPLAŠNÉHO FEROMÓNU MRAVCOV - D. ENDERS	65
7.3.2	ALKYLÁCIA KATALYZOVANÁ CINCHONÍNOM	66
7.4	SYNTÉZA DERIVÁTOV α-SUBSTITUOVANÝCH KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN	66
7.4.1	OXAZOLÍNOVA METÓDA - A. I. MAYERS	66
7.4.2	REAKCIE POMOCOU OXAZOLINÓNOV - EVANS	67
7.5	SYNTÉZA DERIVÁTOV β-SUBSTITUOVANÝCH KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN	68
7.5.1	MICHAELOVA ADÍCIA - ENDERS	68
7.5.2	MICHAELOVA ADÍCIA - MAYERSOVE OXAZOLÍNY	69
7.6	SYNTÉZA α-SUBSTITUOVANÝCH D-AMÍNOKYSELÍN - SCHÖLLKOPF	70
7.7	SYNTÉZA SEKUNDÁRNYCH ALKOHOLOV	70
7.7.1	ADÍCIA DIETYLZINKU NA ALDEHYDY - NOYORI	70
7.7.2	REDUKCIA KARBOXYLOVEJ SKUPINY HYDRIDMI	71
7.7.3	HYDROBORÁCIA ALKÉNOV	73
7.7.4	REDUKCIA ALPÍNBORÁNOM	74
7.7.5	KATALYTICKÁ REDUKCIA KETÓNOV BORÁNOM - COREY	76
7.7.6	REDUKCIA KATECHOLBORÁNOM	77
7.8	ALDOLOVE KONDENZÁCIE	77
7.8.1	ZIMMERMANN - TRAXLEROV MODEL	79
7.8.2	STEREOSELEKTÍVNA ALDOLOVÁ KONDENZÁCIA	80
7.8.2.1	REAKCIA ACHIR. ENOLÁTU A CHIR. ALDEHYDU	80
7.8.2.2	REAKCIA CHIR. ENOLÁTU A ACHIR. ALDEHYDU	81
7.8.2.3	REAKCIA CHIR. ENOLÁTU A CHIR. ALDEHYDU - DVOJNÁSOBNÁ STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA	82

7.8.3	INTRAMOLEKULOVÁ ALDOLOVA KONDENZÁCIA - HAJOS / PARRISH	84
7.9	MICHAELOVA REAKCIA	84
7.9.1	MICHAELOVA REAKCIA POMOCOU CHIRÁLNYCH SULFOXIDOV	84
7.9.2	ACYKICKÁ MICHAELOVA ADÍCIA - OPPOLZEROVE SULTÁMY	85
7.9.3	MICHAELOVA ADÍCIA - SEEBACH	86
7.9.4	KATALYZOVANÁ MICHAELOVA ADÍCIA	87
7.10	DIELSOVE - ALDEROVE CYKLOADÍCIE	87
7.10.1	COREYHO - 8-FENYLMENTOLOVA METÓDA	87
7.10.2	EVANSOV - OXAZOLINÓNOVÝ PRÍSTUP	88
7.10.3	GÁFORSULTÁMOVÁ METÓDA - OPPOLZER	89
7.11	KATALYZOVANÁ EPOXIDÁCIA - KATSUKI / SHARPLESS	90
7.12	KATALYTICKÉ HYDROGENÁCIE	93
7.13	IZOMERIZÁCIA NÁSOBNEJ VÁZBY	95
7.14	CHIRÁLNE KYSELINY A BÁZY V ENANTIOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZE	96
7.14.1	ENANTIOSELEKTÍVNA PROTONIZÁCIA - DERACEMIZÁCIA	96
7.14.2	PROTONIZÁCIA KYS. 10-GÁFOR-SULFÓNOVOU	97
7.14.3	ENANTIOSELEKTÍVNA DEPROTONIZÁCIA	97
7.15	PREŠMYKY	99
7.15.1	PREŠMYK ALYL OVÝCH - VINYLÉTEROV - CLAIEN / COPE	99
7.15.2	MODIFIKOVANÝ CLAIEN - COPEHO PREŠMYK	100
7.16	ENZYMATICKE A MIKROBIÁLNE METÓDY	100
7.16.1	ENZYMATICKE REDUKCIE	101

8 DOPORUČENÁ LITERATÚRA **102**

9 REGISTER **103**

PREDSLOV

Stereoselektívna syntéza sa začala prednášať na našej katedre od septembra 1996 a je logickým vyústením potreby skĺbiť vedomosti klasickej organickej syntézy a stereochemie v praxi. Skriptum si nekladie za cieľ oboznámiť študentov s hlbokým faktografickým materiálom, ktorý bol zozbieraný počas niekoľkých desaťročí úsilia organických chemikov o stereoselektívnu syntézu. Za prvoradé poslanie považujem prilákať záujem čitateľov o tento nesporne zaujímavý a rýchlo sa rozvíjajúci odbor, ako aj upozorniť študentov na základné princípy najmä neväzbových interakcií, veľmi dôležitých pre pochopenie, či predikciu štruktúr tranzitných stavov determinujúcich efektívnosť stereoselektívnych reakcií. Výberom niektorých jednoznačnejších príkladov by som rád rozvinul myslenie, ako aj uvedenie si dôležitých princípov stereoselektívnej syntézy u čitateľa do takej miery, že bude schopný samostatne predpovedať výsledok stereoselektívnych reakcií. Tento iste nie skromný cieľ považujem za prioritný.

Bratislava, august 1998

A. Boháč

Univerzita Komenského, Prírodovedecká fakulta
Katedra organickej chémie, Mlynská dolina
842 15 Bratislava (Bohac@fns.uniba.sk)

ODKAZ PROFESORA VLADIMÍRA PRELOGA

Po ukončení doktorátu na Prírodovedeckej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave som sa na istý čas ocitol ako *postdoktorand* na *ETH*¹ v Zürichu vo Švajčiarsku (1993-1996). Pracoval som na výskume v skupine prof. C. Gantera. Ako veľa postdoktorandov, aj ja som býval na priváte. Mal som šťastie, bol som ubytovaný v dome Dr. D. Felix – svojho času pravej ruky prof. A. Eschenmosera na *ETH*. Táto inteligentná a čiperná dáma mi zvykla rozprávať príhody zo života *ETH* a jej prostredníctvom som mal možnosť dozvedieť sa niečo viac o histórii univerzity a ľuďoch ktorí ju tvorili. Jednou zo známych osobností *ETH* bol práve prof. Vladimír Prelog². V dobe kedy som ho mal možnosť stretať na chodbách v bielom plášti rozprávajúc s kolegami pôsobil na mňa dojmom človeka pripraveného vstúpiť kedykoľvek do laboratória a uskutočniť zopár významných pokusov o ktorých práve diskutoval. V tom čase sa jeho vek blížil deväťdesiatke! Z atmosféry, ktorá bola na *ETH*, mi bolo jasné, že prof. V. Prelog bol stimulujúcim symbolom vedca a pedagóga³ s obdivuhodným entuziazmom ako pre študentov, tak aj pre zamestnancov univerzity. Hovorilo sa o ňom s úctou. Nielen ako vedec, ale aj ako osobnosť mal silný vplyv na svoje okolie. Povahou bol skromný a prístupný každému problému. Nerád robil rozhodnutia, ktoré mali negatívny vplyv na iných ľuďoch. Ešte pred ukončením môjho pobytu na *ETH* som dostal z Bratislavy ponuku pripraviť si novú prednášku ktorej zameraním mala byť stereoselektívna syntéza. Okrem odbornej náplne predmetu som rozmýšľal ako urobiť prednášku zaujímavou a upútať pozornosť študentskej duše. Keďže prof. Prelog je známa osobnosť medzi chemikmi a študentmi chémie na celom svete najmä prostredníctvom „*CIP*“ (Cahn-Ingold-Prelogovho) pravidla, domnieval som sa, že jeho prostredníctvom sa mi podarí preniesť aspoň zlomok z vtedajšej atmosféry *ETH* na našich študentov. Napadlo ma pokúsiť sa o stretnutie s ním osobne a opýtať sa na jeho životné krédo a skúsenosti, ktoré ako vedec a pedagóg počas dlhoročného pôsobenia nadobudol. Dr. Felix ma onedlho uviedla k profesorovi Prelogovi. Bol som veľmi prekvapený, keď mi po chvíli rozhovoru v angličtine, potom ako sa dozvedel odkiaľ pochádzam, navrhol: „môžeme hovoriť taky česky“. Jeho čira čeština bola pre mňa

¹ ETH: Spolková vysoká škola technická (Eidgenössische Technische Hochschule, alebo Swiss Federal Institute of Technology)

² V. Prelog (*23.07.1906 Sarajevo - †07.01.1998), študoval na Vysokej škole chemicko-technologického inžinierstva v Prahe, 1929 získal doktorát u prof. E. Votočka, jeho práca a názory boli ovplyvnené prof. R. Lukešom, 1941 emigrácia do Švajčiarska na ETH k prof. L. Ružičkovi, 1975 Nobelova cena za chémiu

³ Profiles, Pathways, and Dreams : Autobiographies of Eminent Chemists Prelog Vladimír • My 132 Semesters of Chemistry Studies, Washington a.o., American Chemical Society Publications [1991], ISBN: 0 8412 1772 6

milým prekvapením pokiaľ som si neuvedomil Prelogove štúdium v Prahe a český pôvod jeho manželky. Počas rozprávania som zahliadol na stene pracovne portrét prof. R. Lukeša, ktorý mal na neho, ako som sa dozvedel, silný vplyv. Keď som ho poprosil o možnosť urobiť kópiu diplomu Nobelovej ceny za chémiu (ktorú získal v 1975) po chvíľke zaváhania mi povedal, že je rád, ale že si nemyslel že je záujem o také málo dôležité veci. Tu som s ním v duchu ticho nesúhlasil. Spomenul som si totiž, ešte zo svojich študentských čias, ako aj malá atrakcia dokázala udržať, či vzbudiť záujem nás - študentov. O tom, že to myslel úprimne ma vzápätí presvedčil tým, že diplom začal hľadať. Asi to teraz bude znieť vymyslene, no svoje ocenenie vytiahol doslova z posledného kúta skrine v jeho pracovni. Keď som mu diplom vrátil, poprosil som ho o zápis jeho odkazu študentom na farebnú xerokópiu diplomu. Svoj odkaz nám zanechal prostredníctvom klasika:

*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

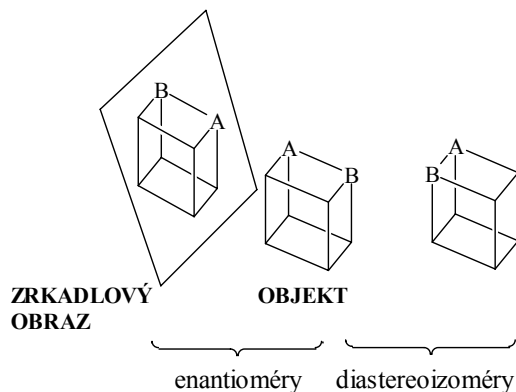
Profesor V. Prelog vo svojej kancelárii na ETH v Zürichu



STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA

1 ÚVOD K STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZE

- **STEREOIZOMÉRY** – priestorové izoméry, sú objekty s rovnakou konštitúciou (napr. väzbami medzi atómami), líšiac sa usporiadaním v priestore
- **CHIRÁLNY OBJEKT** - je nestotožniteľný s vlastným zrkadlovým obrazom



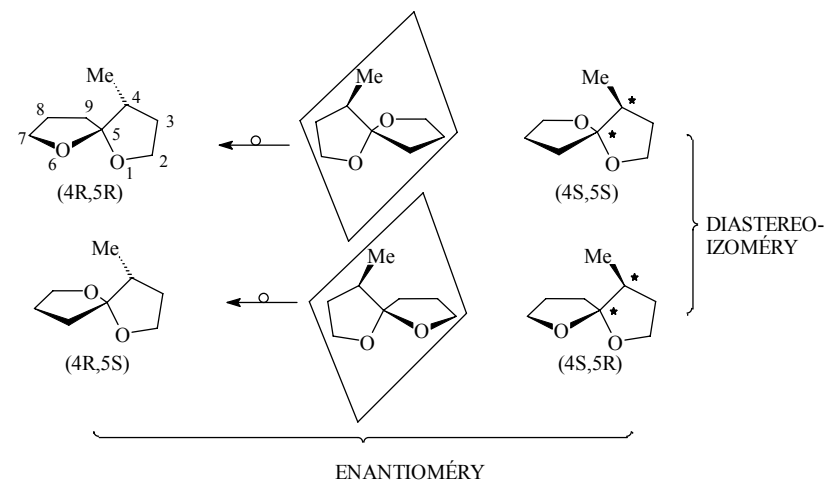
- **ENANTIOMÉRY** - zrkadlové obrazy, konštitučné izoméry, majú rovnaké mená, líšia sa len prefixom smeru rotácie roviny polarizovaného svetla (+, -)



V prípade, že máme stereoizomér s viacerými stereogénnymi jednotkami (napr.: stereogénnymi centrami 1R,2S,5R) a chceme z neho urobiť jeho enantiomér musíme otočiť konfiguráciu na všetkých stereogénnych

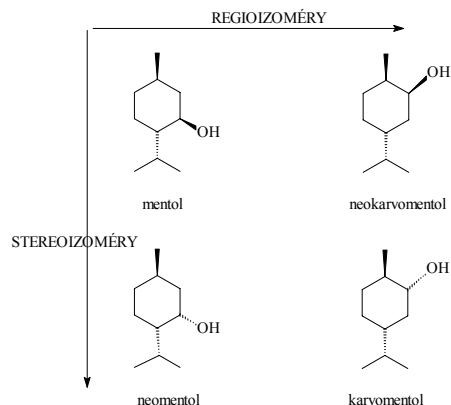
centrách (tj. **1S,2R,5S**). Pokiaľ by sme zmenili konfiguráciu len sčasti, dostávame diastereoizoméry (napr.: 1R,**2R,5S**). Zmenená konfigurácia len jedného stereogénneho centra vedie k špeciálnemu typu diastereoizomérov - epimérom (napr.: **1S,2S,5R**).

- **RACEMÁT** - enantiomérna zmes v pomere 1/1
- **NERACEMICKÁ LÁTKA** (*nonracemic compound, scalemic mixture*) – predstavuje zmes enantiomérov, ktorá nie je rovnako zastúpená (rôzne od pomere 1/1). Používa sa v spojení 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
- **DIASTEREOIZOMÉRY** - izoméry ktoré nie sú zrkadlovými obrazmi. Vlastnosti aj mená majú odlišné (hexózy: napr. (+,-) glukóza, (+,-) galaktóza, (+,-) manóza ...)



- **EPIMÉRY** - špeciálny typ diastereoizomérov. Epiméry sa navzájom líšia len konfiguráciou jednej stereogénnej jednotky

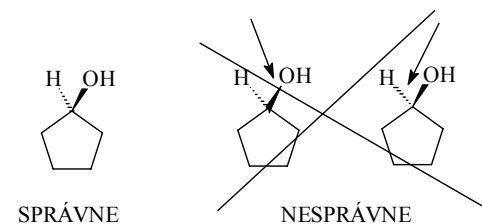
- **DIASTEREOIZOMÉRNÝ POMER** (d.r.) (lepšie ako % d.e., alebo d.s. - diastereoselektivita)
- **DIASTEREOIZOMÉRNE ČISTÁ ZLÚČENINA** - stereoizomérna zmes obsahujúca len jeden z možných diastereoizomérov (tento termín však nič nehovorí o pomere enantiomérov v rámci daného diastereoizoméru)
- **POLOHOVÉ IZOMÉRY (regioizoméry)**- nie sú diastereoizoméry, lebo nemajú rovnakú konštitúciu



- **STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA** - (v staršom poňatí: *asymetrická syntéza*) je syntéza pri ktorej v molekule vzniká, alebo zaniká stereogénna jednotka tak, že vzniknuté dva stereoizoméry (diastereoizoméry, alebo enantioméry) sa líšia v množstvách
- **ENANTIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA⁴** - je syntéza, pri ktorej v achirálny molekule vzniká, alebo zaniká (napr. kys. *meso*-vínna) stereogénna jednotka tak, že vzniknuté dva enantioméry sa líšia v množstvách (tj. vznikajú iné ako racemické zmesi = "*scalemic mixtures*").

⁴ Enantioselektívna syntéza je zúžený pojem stereoselektívnej syntézy pri ktorej reakcie obvyčajne prebiehajú na achirálnych substrátoch a produktmi sú enantioméry (nie diastereoizoméry).

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



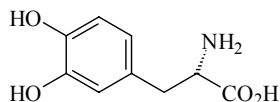
často sa v literatúre stretávame s nesprávne nakreslenou stereoštruktúrnou väzbou vyjadrujúcou vzdľužujúcu sa skupinu (viď. nakreslená posledná nesprávna štruktúra) kde väzba H-C(1) nesprávne hrubne s rastúcou vzdialenosťou od roviny papiera.

2 BIOLOGICKÁ VÝZNAMNOSŤ CHIRALITY

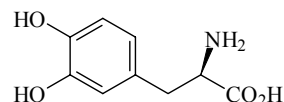
-živá príroda je stavaná z enantioméne čistých komponentov
-enantioméry majú preto rozdielny vplyv na bioreceptory, ktoré sú zodpovedné za biologickú odozvu v organizme

2.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA ENANTIOMÉROV

• BIOLOGICKY AKTÍVNY LEN JEDEN ENANTIOMÉR

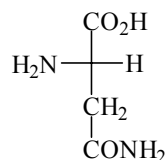


L-(-)-DOPA
antiparkinsonikum

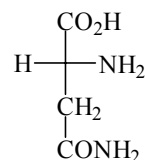


D-(+)-DOPA
neaktívny

* RÔZNY BIOLOGICKÝ ÚČINOK ENANTIOMÉROV

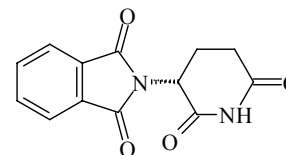


(S)-Asparagin
horký

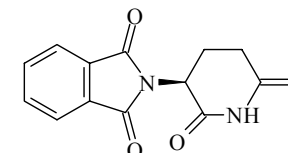


(R)-Asparagin
sladký

• ŠKODLIVÝ VPLYV JEDNÉHO ENANTIOMÉRU



(R)-(+)-CONTERGAN (THALIDOMID)
sedatívum, antiemetikum

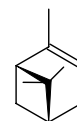


(S)-(-)-CONTERGAN
teratogénny

2.2 ENANTIOMÉRNA ČISTOTA PRÍRODNÝCH PRODUKTOV

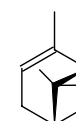
-všeobecne sa v prírode nachádzajú enantioméne čisté zlúčeniny
L-amínokyseliny, D-cukry ...

-výnimky:



(+)

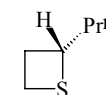
94



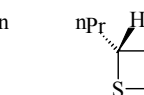
(-)

6

prírodný α -pinén (88 % e.e.)



63.5



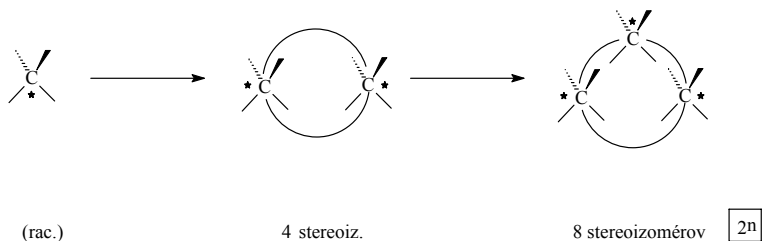
36.5

z análneho sekrétu *Hranostaja* len 27 % e.e.

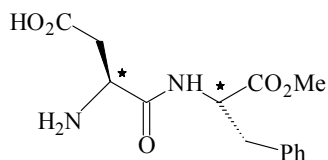
2.3 PREČO SYNTETIZOVAŤ ENANTIOMÉRNE ČISTÉ ZLÚČENINY

lebo použitie racemátov spôsobuje:

- zbytočná záťaž organizmu (niekedy negatívny vplyv druhého enantioméru)
- ekonomicky nevýhodné (plytvanie východiskových surovín a zdrojov)
- problém odpadu
- použitím východiskového racemátu vznikajú syntézou zložité zmesi stereoizomérov (v prípade diastereoizomérov látky s rozličnými fyzikálnymi – chemickými vlastnosťami)



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



ASPARTAM - len tento je sladký, ostatné tri sú jemne horké

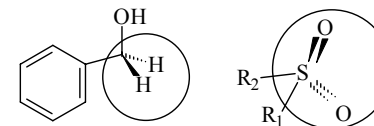
3 STEREOCHÉMIA – DEFINÍCIA POJMOV Z HĽADISKA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY

3.1 PROCHIRALITA: ENANTIO- A DIASTEREOTOPNÉ SKUPINY

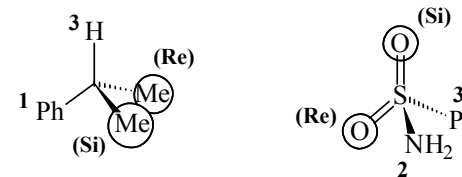
- PROCHIRÁLNA MOLEKULA



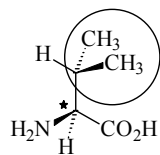
- ENANTIOTOPNÁ SKUPINA



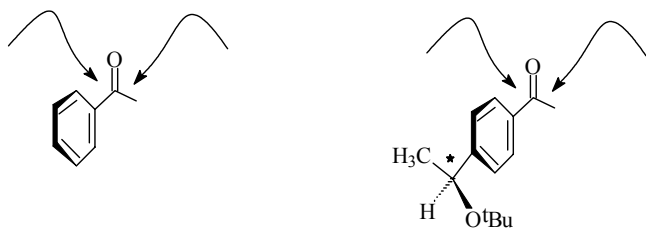
- Re/Si môže byť použitý pri určení **TOPICITY SKUPÍN** (skupina z pohľadu ktorej sa ostatné tri javia s prioritou podľa smeru hodinových ručičiek je Re)



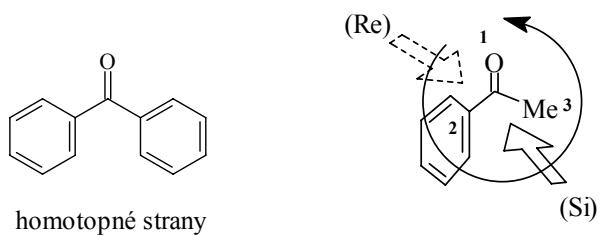
- **DIASSTEREOTOPNÁ SKUPINA** - (rôzne NMR signály)



- **ENANTIOTOPNÉ A DIASSTEREOTOPNÉ STRANY**



- určenie **TOPICITY ENANTIOTOPNÝCH STRÁN**

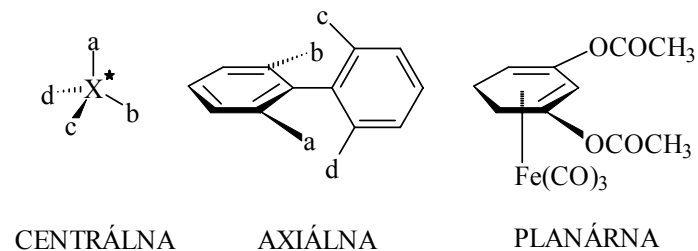


homotopné strany

3.2 STEREOGÉNNÁ JEDNOTKA A TYPY CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN

- **STEREOGÉNNÁ JEDNOTKA** - je tá časť molekuly, ktorá je zodpovedná za existenciu stereoizomérov.

STEREOGÉNNÉ JEDNOTKY



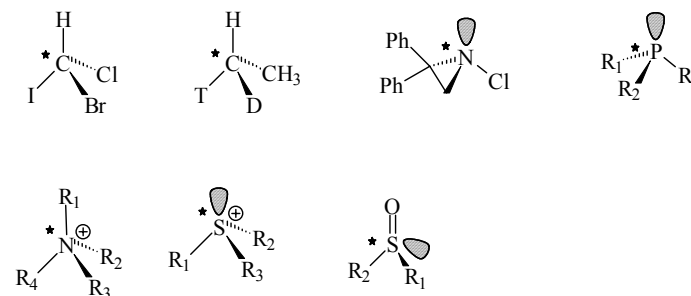
CENTRÁLNA

AXIÁLNA

PLANÁRNA

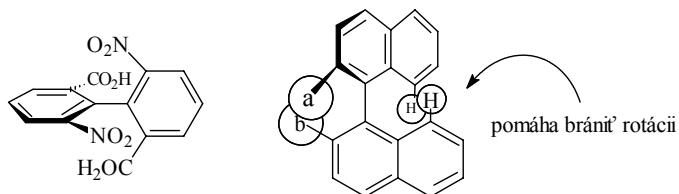
3.2.1 CHIRÁLNE MOLEKULY S JEDNOU STEREOGÉNNOU JEDNOTKOU - ENANTIOMÉRY

Príklady stereoizomérov s centrálnou stereogénnou jednotkou:

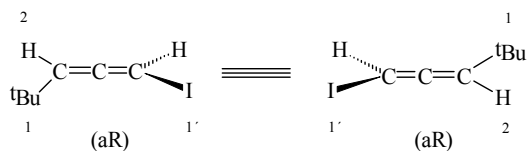


Príklady stereoizomérov s axiálnou stereogénnou jednotkou:

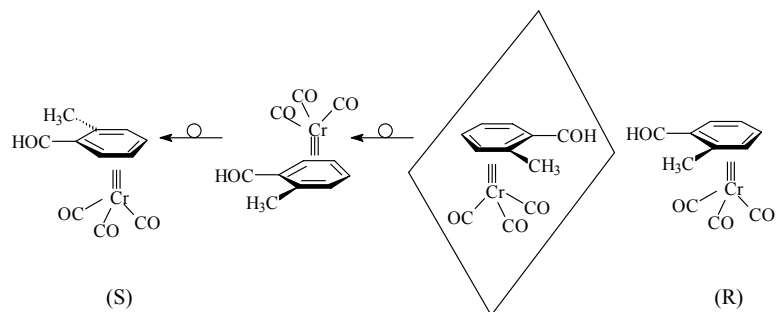
- **ATROPOIZOMÉRY** - (konformačné enantioméry):



- **KUMULÉNY** - s nepárnym počtom uhlíkov sú potenciálne chirálne molekuly. S párnym počtom uhlíkov vykazujú *E,Z* izomériu.



Príklad stereoizoméru s planárnou stereogénnou jednotkou:

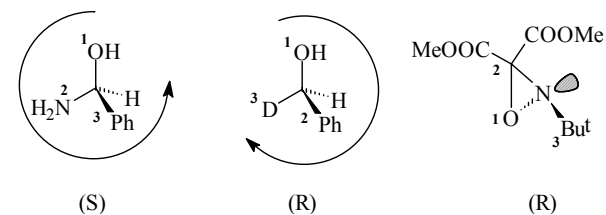


- **POPIS KONFIGURÁCIE ZLÚČENÍN S JEDNOU STEREOGÉNNOU JEDNOTKOU**

3.2.1.1 CENTRÁLNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY

- **CAHN - INGOLD - PRELOG (CIP) SYSTÉM** (1951)

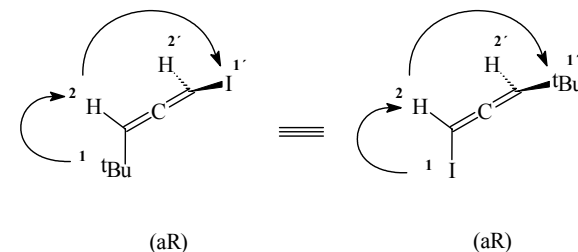
priorita substituujúcich atómov je daná úmerne k ich atómovým číslam

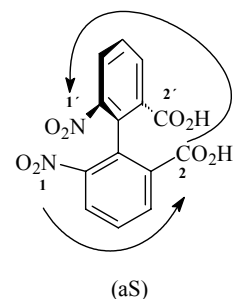
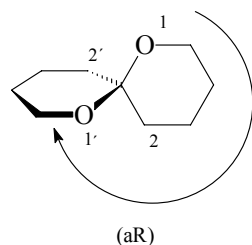


3.2.1.2 AXIÁLNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY

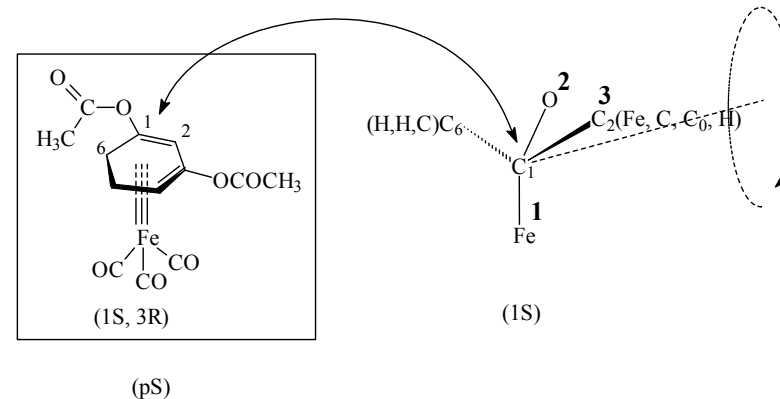
- alény, stéricky bránené biaryly, helikálne štruktúry ...

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)





3.2.1.3 PLANÁRNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY

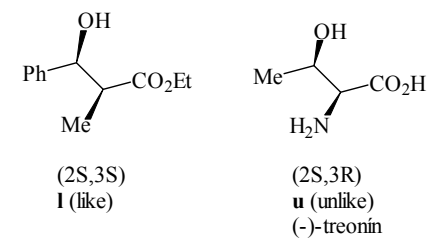


- POPIS RELATÍVNEJ KONFIGURÁCIE ZLÚČENÍN S VIACERÝMI

3.2.2 CHIRÁLNE MOLEKULY S VIACERÝMI STEREOGÉNNYMI JEDNOTKAMI

STEREOGÉNNYMI JEDNOTKAMI

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



- oba (+,-) treoníny sú unlike
- diastereoizoméry s viacerými stereogénnymi centrami napr. (**1R,2S,4S,6R**) zodpovedajú relatívnej konfigurácii (**u,l,u**)
- pravidlo sa dá aplikovať aj na kombináciu *CIP* s označením pre helicitu P, M: (Re, M), alebo (S, P) ...

- b/ metóda používaná v *Chemical Abstracts*

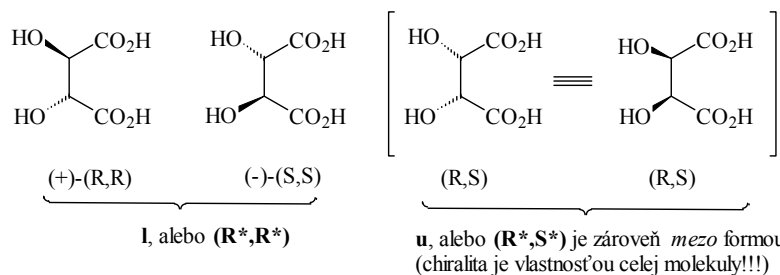
doplniť helikálne štruktúry M, P

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

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

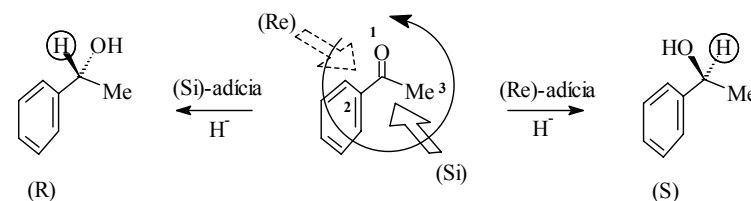
(2S,3S) a (2R,3R).....l.....(**2R*,3R***)

KYSELINA VÍNNA



3.3 STEREOCHEMICKÝ POPIS STEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ⁵

- **TOPICITA REAKCIE** - schopnosť popísať smer v ktorom sa reakcia pozoruje



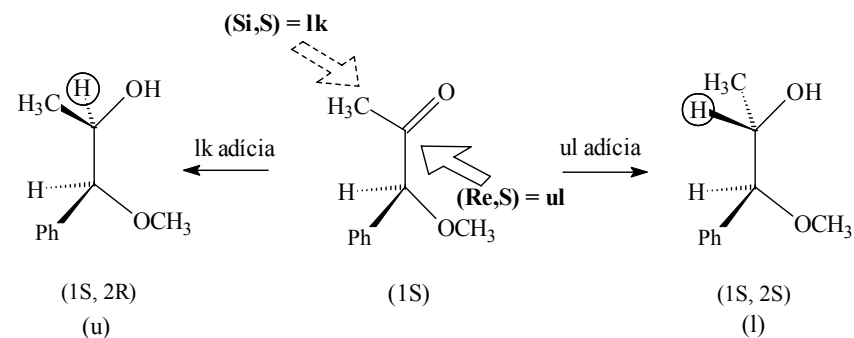
-ako vidno z obrázku, R/S a Re/Si nemajú priame prepojenie

- **RELATÍVNA TOPICITA DIASTEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ**

(relativita je daná následnými kombináciami)

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

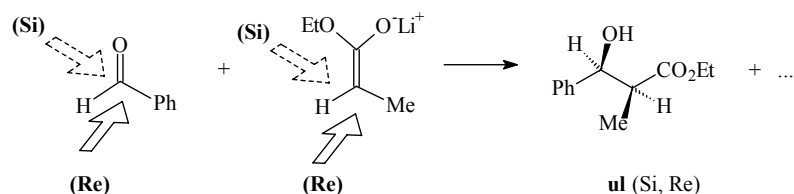
-kombinácie (R,Si), (S,Re), (Re,Si), (Si,Re)ul (**unlike**)



ako vidno z obrázku, relatívne topicity **lk**, **ul** a **l**, **u** nemajú priamy vzťah

-pokiaľ vznikajú v jednom kroku dve stereogénne centrá, ide o kombináciu (Re, Re), (Si, Si) **lk**, alebo (Re, Si), (Si, Re) **ul**

⁵ Seebach D., Prelog V.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21[1982] 654.



3.4 SUMARIZÁCIA ZÁKLADNÝCH POJMOV

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

4 STANOVENIE ČISTOTY ENANTIOMÉROV

4.1 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

α - uhol otočenia roviny polarizovaného svetla

l - dĺžka kvety v decimetroch

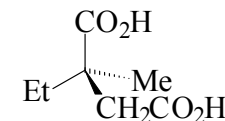
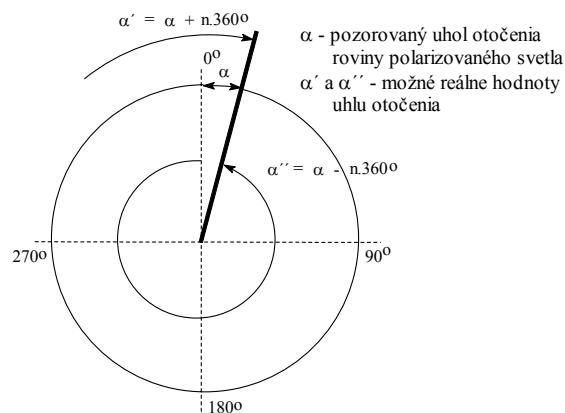
c - koncentrácia látky v g/100ml rozpúšťadla

d - hustota v prípade merania čistej kvapaliny

- **rotácia** α má rozmer stupeň [deg], no **špecifická rotácia** $[\alpha]$ sa obyčajne udáva bez rozmeru nakoľko jej rozmer nie je jednoduchý [deg.m²/kg]
- **koncentrácia** c sa štandardne udáva v [g/100ml], alebo ako c_1 v [g/ml] (v tom prípade v čitateli zlomku špecifickej rotácie nie je číslo 100)⁶
- **na stanovenie presnej hodnoty rotácie** roviny polarizovaného svetla a jej znamienka treba uskutočniť viacero meraní pri rôznych koncentráciách. Príklad: pozorujeme $\alpha = +2^\circ$, no reálna hodnota môže byť taktiež $\alpha' = \alpha + n \cdot 360^\circ = +362^\circ$, alebo $\alpha'' = \alpha - n \cdot 360^\circ = -358^\circ$ (ak $n=1$). Meraním vzorky pri polovičnej koncentrácii získame hodnotu $\alpha = +1^\circ$, alebo $\alpha' = +181$, či $\alpha'' = -179^\circ$, pri štvrtinovej koncentrácii hodnotu $\alpha = +0.5^\circ$, alebo $\alpha' = 90.5$, či $\alpha'' = -89.5^\circ$. Experimentálne

⁶ $C_1 = 1$ [g/ml] = 100g/100ml, $C = 100$ [g/100ml], potom platí, že $C = 100 \times C_1$

- dokážeme potom určiť aká bola pôvodná reálna hodnota a znamienko rotácie vzorky pri východnej koncentrácii za predpokladu lineárnych, od koncentrácie nezávislých vlastností rotácie meranej látky.



$$\alpha > 0 \quad \alpha = 0 \quad \alpha < 0$$

$$c < 6.3 \quad c = 6.3 \text{ [g/100 ml]} \quad c > 6.3$$

-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 až do 4%

λ - sodíková "D" línia: 589nm
ortuťové vlnové dĺžky: 578, 546, 436 a 365nm

OPTICKÁ ČISTOTA

stanovenie optickej čistoty je rýchla metóda

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

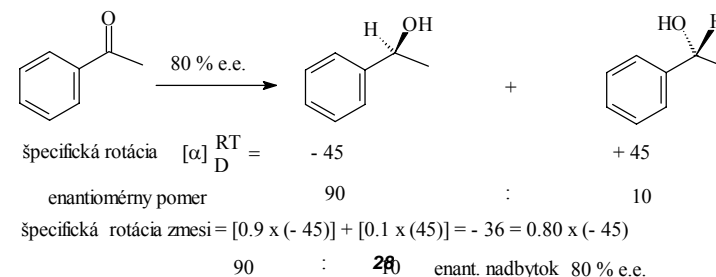
- NEVÝHODY:
- treba poznať hodnotu špecifickej rotácie štandardu (pri nových molekulách nedostupná informácia)
 - vzorka musí byť bez chirálnych nečistôt!
 - izolácia vzorky musí byť bez náhodného enantioméneho obohatenia (nekryštalizovať !!!)
 - ak nízke α , treba veľké množstvo vzorky (pri enantioméroch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

ENANTIOMÉRNÝ NADBYTOK

(%) hlavný ent. - (%) vedľajší ent. = % ee (enantiomeric excess)

100 % ee	100 % A : 0 % B
80 % ee	90 % A : 10 % B
50 % ee	75 % A : 25 % B
0 % ee	50 % A : 50 % B

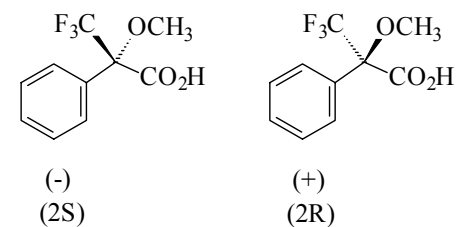
-je kvantitatívnou mierou enantioselektivity
-má historické pozadie, priamo súvisí s optickou čistotou (je aditívnou veličinou)



4.2 NUKLEÁRNOU MAGNETICKOU REZONANCIU

- MOSHERove činidlo⁷ (MPTA) na určenie % ee alkoholov a amínov

4.2.1 CHIRÁLNE DERIVATIZAČNÉ ČINIDLÁ (CDAS)



kyselina α -metoxy- α -trifluormetylfenylactová

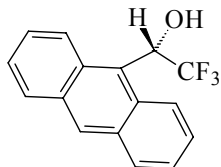
-činidlo je stabilné voči racemizácii (nemá α -vodíky), $^1\text{H-NMR}$ (dosahujú sa $\Delta\delta$ cca 0.15 ppm), dá sa s výhodou využiť $^{19}\text{F-NMR}$ (prehľadné fluórové spektrá), pokiaľ treba získať lepšie rozlíšenie, možno použiť ako aditívum achirálné posuvové činidlá

NEVÝHODY:

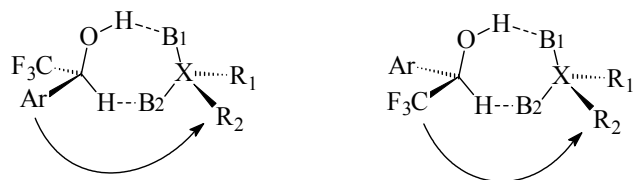
- CDA treba enant. čistý v ekvimolárnom pomere
- ďalšia chemická reakcia
- hrozí kinetické rozlíšenie (enantiomérne obohatenie)
- čistenie derivátu (treba vylúčiť obohatenie, či racemizáciu)
- obmedzená presnosť výsledku

⁷ Dale J.A., Dul D.L., Mosher H.: *J. Org. Chem.* 34 [1969] 2543.

4.2.2 CHIRÁLNE SOLVATAČNÉ ČINIDLÁ (CSAS)



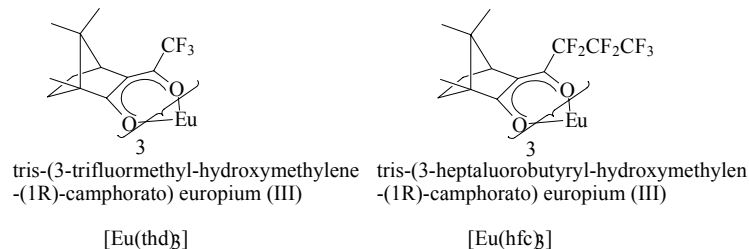
- pridávajú sa v 1-10 mol ekv.
- nie je nutná ich 100 % ee
- vhodné sú nepolárne rozp. (nerušia solvatačný komplex, zlepšuje sa $\Delta\delta$)
- aspoň tri interakcie (2 chelátové 1 stereochemicky závislá)



-uplatniť sa môžu interakcie typu H-väzieb, dipól-dipól a charge-transfer

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

4.2.3 CHIRÁLNE LANTANIDOVÉ POSUVOVÉ ČINIDLÁ (CLS)



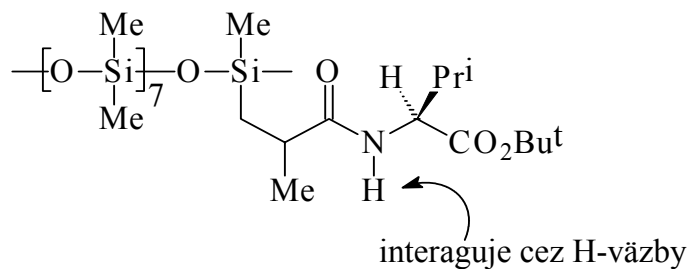
- f-orbitály - koordinácia s N, O, S, C=O
- pridáva sa niekoľko ekvivalentov
- diastereomérmne komplexy citlivé na vlhkosť a polárne rozpúšťadlá (zhoršuje sa selektivita koordinácie)
- menej presné ak ee > 90%, chyba môže dosiahnuť až 10 %

4.3 PLYNOVOU CHROMATOGRAFIU NA CHIRÁLNEJ FÁZE

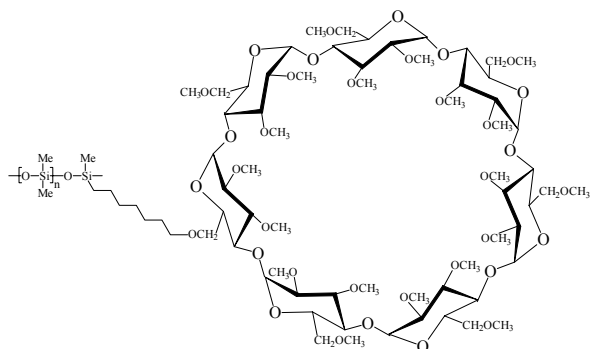
- VZORKA: -musí byť dostatočne prchavá (pri derivatizácii zväžiť nebezpečie racemizácie)
- termicky stála
 - deliteľná na danej chirálnej fáze
 - presnosť detekcie enantiomérov $\pm 0.05\%$
 - užitočné najmä v prípadoch blízkych racemátu, alebo silne obohatenej zmesi $95\% < \% ee < 100\%$

CHIRÁLNA FÁZA:

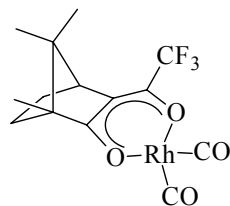
- nemusi byť 100% ee čistá (znižuje sa separovateľnosť enantiomérov)
- CHIRASIL-VAL (derivatizované proteínové AK)



- CHIRASIL-DEX napr. pripravený z β -cyclodextrínu:

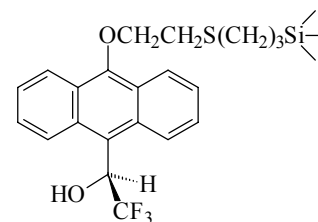


-CHIRASIL-METAL (najmä na enantioméne alkény a epoxidy)

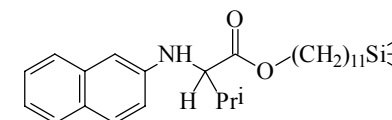


4.4 KVAPALINOVOU CHROMATOGRAFIU NA CHIRÁLNEJ FÁZE

- počas delenia vznikajú krátko žijúce diastereoizoméne 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:



9-antryltrifluoroetanol



N-(2-naftyl)- α -amino kyseliny

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 cca $\pm 0.1\%$ ee)

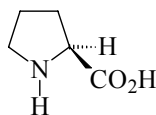
5 METÓDY ZÍSKAVANIA CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN

5.1 PRÍRODA AKO ZDROJ CHIRÁLNYCH ZLÚČENÍN

-základným zdrojom chiralít je príroda a jej produkty

• AMÍNOKYSELINY

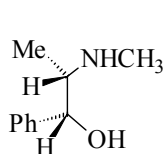
- 20 bežných proteínových α -AK a z nich odvodených aminoalkoholov (-OH skupina dobre chelatujúca ľahko tvorí neväzbové interakcie)
- stereoselektivita reakcií sa často dosahuje stericnými efektmi (najmä pri AK s veľkým bočným reťazcom *Ala*, *Val*, *Leu*, *IsoLeu*, *Phe*)
- užitočným je aj vysoký stupeň rigidity skeletu AK napr.:



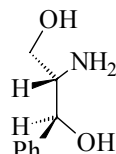
(S)-Prolín

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

• AMÍNOALKOHOLY

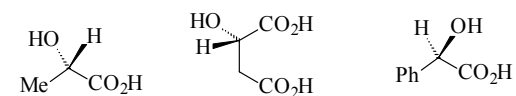


(1R, 2S)-Ephedrine
alkaloid z prírody



(S, S)-amínodiol
vedl. produkt pri mikrobiálnej produkcii antibiotika chloramfenikolu

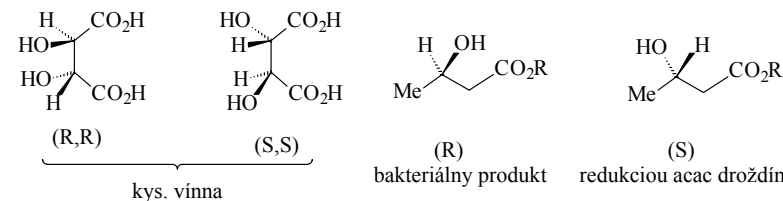
• HYDROXYKYSELINY



kys. (S)-mliečna
prírodná

(S)-jablčná
prírodná

kys. (S)-mandľová
z racemátu



(R,R)

(S,S)

(R)

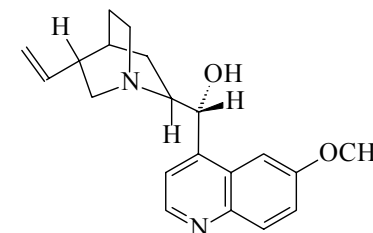
(S)

kys. vínna

bakteriálny produkt

redukciou acac droždím

• ALKALOIDY

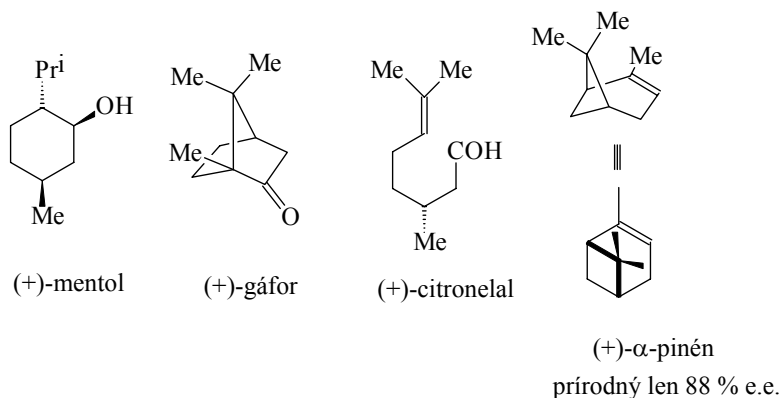


CHINÍN

- toxické
- delia rac. kyseliny cez diastereomérne soli (brucín, strychnín)
- v stereoselektívnej syntéze (rigidne štruktúry - vysoká selektivita)

• TERPÉNY

-najdostupnejší zdroj chirálnych zlúčenín z rastlín



• CUKRY

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

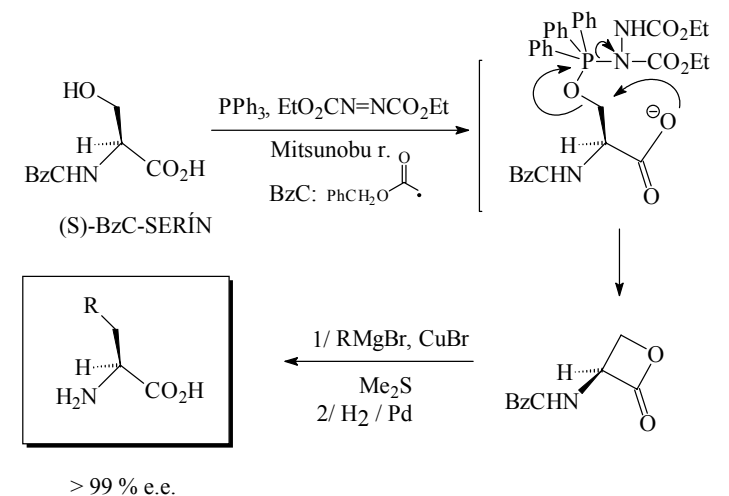
5.2 PRÍRODNÉ CHIRÁLNE ZLÚČENINY AKO STAVEBNÝ MATERIÁL

• CHIRÓNOVÝ PRÍSTUP - využíva enantioméne čisté látky z prírody ako stavebné bloky, má veľký praktický význam

-reakciami sa nevytvára žiadna nová stereog. jednotka
 -chiralita pochádza z prírodného zdroja
 -treba dať pozor na racemizáciu počas reakcií
 -niekedy môže prebhnúť retencia stereog. centra (S_N2)
 -niekedy sa môže odbúrať stereog. jednotka

5.2.1 SYNTÉZA NEPRÍRODNÝCH AMÍNOKYSELÍN

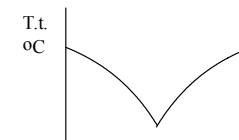
-nie je stereoselektívnou syntézou, lebo nevzniká a ani nezaniká stereogénna jednotka



5.3 ENANTIOMÉRNE OBOHATENIE

• racemát sa v tuhom stave môže nachádzať v troch formách⁸:

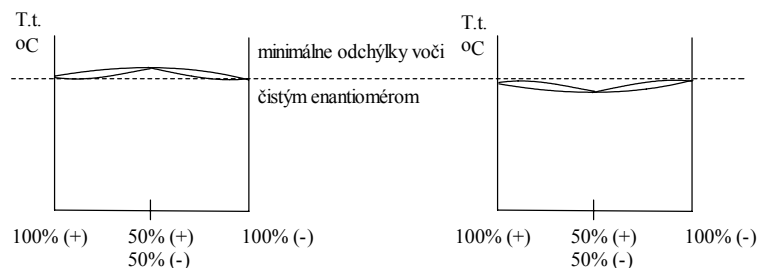
1. **RACEMICKÁ ZMES (konglomerát)** – mechanická zmes 50 / 50 zložená z čistých kryštálov (+) – enantioméru a čistých kryštálov (-) – enantioméru. Každý individuálny kryštál obsahuje len jeden typ enantioméru. Teplota topenia konglomerátu býva nižšia v porovnaní s čistými enantiomérmi a rozpusťnosť vyššia (chovaním ako zmes dvoch odlišných zlúčenín). Pridanie malého množstva čistého enantioméru k zmesi spôsobí vždy rast T.t.



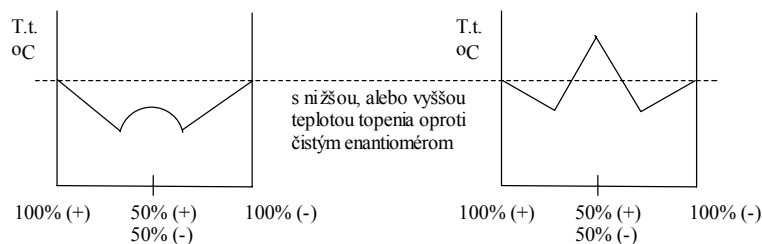
2. **RACEMICKÝ TUHÝ ROZTOK** enantioméry sú v kryštálovej mriežke distribuované nerovnomerne (náhodne) 50% (+) a 50% (-) vyskytuje zriedkavo a to vtedy, keď je malý rozdiel v afinitě medzi

⁸ často finálna kryštalická forma závisí na teplote pri ktorej kryštalizácia prebieha

molekulami tej istej a opačnej konfigurácie pri stavbe kryštálovej mriežky. **Vlastnosti racemického tuhého roztoku sú takmer identické s čistými enantiómami** (T.t., rozpustnosť ...).



3. **RACEMICKÁ ZLÚČENINA** predstavuje rovnomernú distribúciu rovnakých množstiev enantiómov v kryštálovej mriežke. Predstavuje inú zlúčeninu v porovnaní s kryštálom čistého enantiómu. Jej **fyzikálno – chemické vlastnosti v tuhom stave sa líšia od čistých enantiómov** (parametre RTG- štruktúrnej analýzy, T.t., rozpustnosť ...).



- **racemickú zmes od racemickej zlúčeniny** možno odlíšiť prídavkom čistého enantiómu k racemátu a zmeraním T.t.. V prípade, že sa jedná o racemickú zmes, výsledná T.t. bude rásť a naopak.
- Ako vyplýva z uvedených faktov, rozpustnosť čistého enantiómu a racemátu nemusí byť nevyhnutne totožná. **Racemáty** môžu v jednoduchom prípade **kryštalizovať z roztokov** v podobe **racemickej zlúčeniny**, alebo tvoria kryštály pozostávajúce z čistých enantiómov - **racemická zmes**. Látky majúce tendenciu tvoriť v tuhom stave racemickú zmes môžu v zriedkavých prípadoch

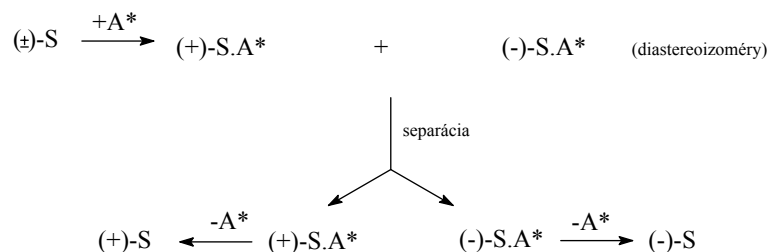
spontánne, či iniciované⁹ vykryštalizovať vo forme **len** jedného, alebo len druhého **čistého enantiómu** (*L. Pasteur* / sódna -amónna soľ kyseliny vínnej).

- Kryštalizácia neracemických (*scalemic mixtures*) sa často používa na dočistenie majoritného enantiómu získaného enantioselektívnou reakciou. Táto metóda je kvôli spomenutej možnosti obohatenia jedným z enantiómov potenciálne nebezpečná a nemala by sa použiť ako čistenie zmesi pred stanovením jej enantioméneho nadbytku.

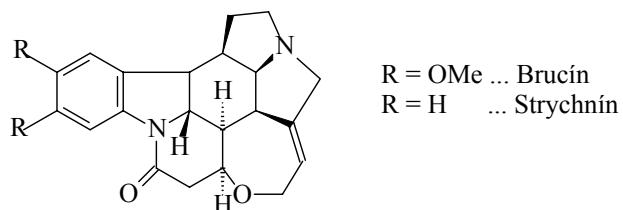
⁹ naočkovaním nasýteného racemického roztoku bol získaný čistý enantióm treonínu a kys. glutámovej

5.4 SEPARÁCIA ENANTIOMÉROV DELENÍM CEZ DIASTEREOIZOMÉRY

-klasická metóda, delenie pomocou diastereoizomérov, obyčajne sa získa menej ako 50% výťažok požadovaného enantioméru



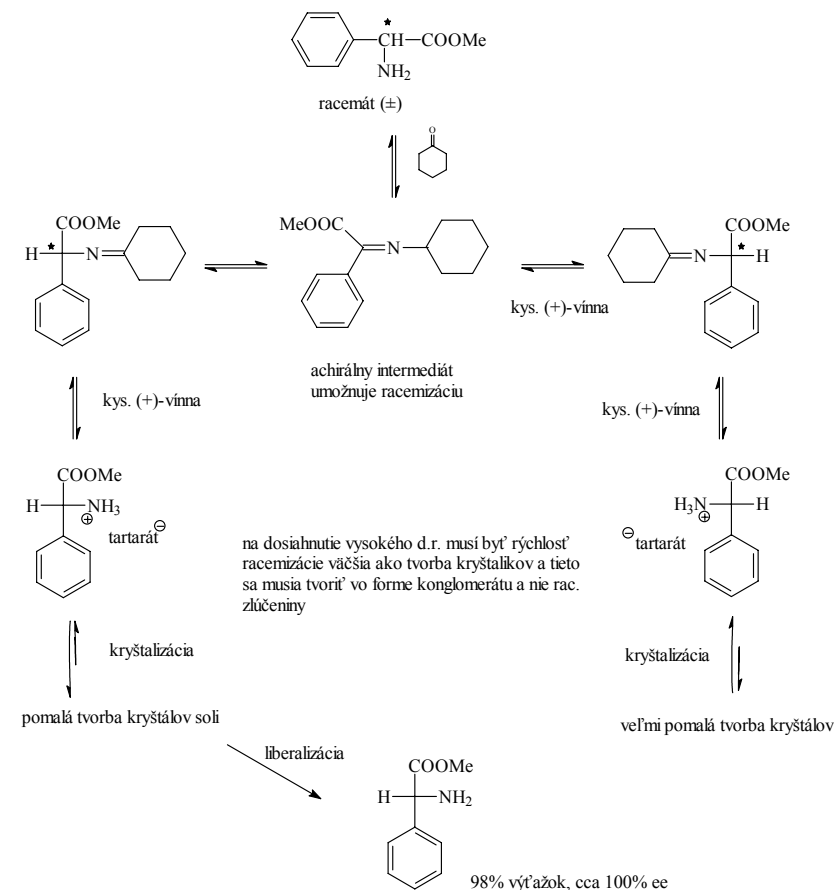
-delenie aminorov (kys. vínou, kys. 10-gáforsulfónovou ...)
 -delenie kyselín (*chinín, chinidín, efedrín, brucín, strychnín* ...)



-alkoholy cez poloestery dikarboxylových kyselín a tieto sa delia už ako kyseliny
 -aldehydy a ketóny pomocou enant. čistých hydrazínov napr. (mentylhydrazinom ...)
 -ketóny vo forme enamínov, ktoré sa môžu deliť ako chirálne bázy cez amóniové soli
 -alkény pomocou chirálnych chelátov obsahujúcich prechodný kov
 -aromatické zlúčeniny cez π -komplexy s enantioméme čistými *Lewisovými* kyselinami
 -monoterpény pomocou mriežkových inklúzylných zlúčenín
 -je známe tiež delenie enantiomérov pomocou klatrátov s cykloextrínom, alebo močovinou (ktorá v kryštalickej forme tvorí špirálovite chirálne kryštályky)

- separácia enantiomérov cez diastereoizoméry je nákladná a pracná metóda
- v prípade že enantioméry môžu racemizovať v priebehu deliaceho procesu, výťažok môže byť teoreticky kvantitatívny¹⁰:

STEREOSELEKTÍVNA TRANSFORMÁCIA



¹⁰ Clarck J.C., Phillips G.H, Steer M.R.:*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* [1976] 476.

5.5 ENZYMATICKÉ ROZLIŠENIE

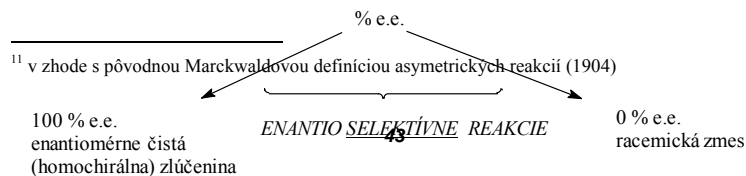
- využíva sa afinita prírodných enzýmov (napr. z pekárenského droždia) prednostne k jednému z enantiomérov. Jeden enantiomér zo zmesi sa chemicky premení, zatiaľ čo druhý zostáva bez štruktúrnej zmeny. Proces sa ukončí separáciou dvoch štruktúrne odlišných látok.

5.6 FYZIKÁLNO - CHEMICKÉ SEPARÁCIE

- delenie chromatografiou na chirálnej stacionárnej fáze (napr. triacetylcelulóza) ktorá vytvára neekvivalentné interakcie s jednotlivými enantiómami. Ten z nich, ktorý sa sorbuje vo väčšej miere je zadržávaný v kolóne dlhšiu dobu ako opačný enantiomér.

6 STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA – TEORETICKÝ ÚVOD

- 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.
- stereoselektívna syntéza je širším pojmom a predstavuje spoločný názov pre enantioselektívnu a diastereoselektívnu syntézu
- ENANTIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA** - je syntéza, pri ktorej v achirálny molekule vzniká, alebo zaniká (napr. z kys. *meso*-vínnej) stereogénna jednotka tak, že sa vzniknuté dva enantioméry líšia v množstvách¹¹ (tj. vznikajú iné ako racemické zmesi “*scalemic mixtures*”)
- ENANTIOŠPECIFICKÁ SYNTÉZA** predstavuje syntézu pri ktorej vzniká selektívne len jeden enantiomér



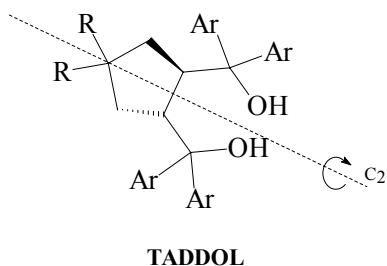
- DIASTEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA** - je syntéza, pri ktorej v molekule vzniká, alebo zaniká stereogénna jednotka tak, že sa produkované diastereoizoméry líšia v množstvách
- POZNÁMKA** – pod pojmom **chirálna látka** možno rozumieť vo všeobecnosti látku majúcu schopnosť otáčať rovinu rovinné polarizovaného svetla, či látku nestotožniteľnú s jej zrkadlovým obrazom. Chiralita je vlastnosťou celej molekuly, preto neobstojí pojem: chirálne centrum, chirálna pomocná skupina, chirálna GC ...

MOŽNO POUŽIT':	VÝZNAMOVO NEVHODNÉ:
chirálna zlúčenina, činidlo, katalyzátor, kryštál ... pomocné chirálne činidlo (PCHČ)	chirálna chémia
zdroj stereogénnej informácie	zdroj chirality
stereoselektívna syntéza, enantioselektívna syntéza, diastereoselektívna syntéza	chirálna syntéza, asymetrická syntéza
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>
stereogénna indukcia	chirálna indukcia, asymetrická indukcia (? a čo vznik <i>mezo</i> produktov?)
kolóna s chirálnou fázou	chirálna kolóna
HPLC s chirálnou stacionárnou fázou	chirálna HPLC ...

Keď sa napíše že stereoselektívna reakcia bola uskutočnená pomocou chirálneho katalyzátora, chýba údaj o enantioménej čistote katalyzátora. **Chirálny katalyzátor** môže byť aj ten, ktorý je len obohatenou zmesou

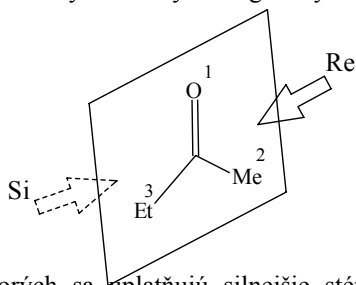
dvoch enantiomérov, lebo ako taký tiež otáča rovinu polarizovaného svetla. Lepším vyjadrením je enantiomérne čistý katalyzátor, resp. homochirálny katalyzátor.

Asymetrická syntéza ako pojem neobstojí vzhľadom na to, že syntéza ako taká nemôže byť asymetrická. 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 (os C_2 napr. v katalyzátore typu “TADDOL”) sú chirálne a pritom svojím spôsobom aj symetrické. Lepším vyjadrením je **stereoselektívna syntéza**.



6.1 STEREOSELEKTIVITA SYNTÉZY A AKTIVAČNÉ ENERGIE

-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.



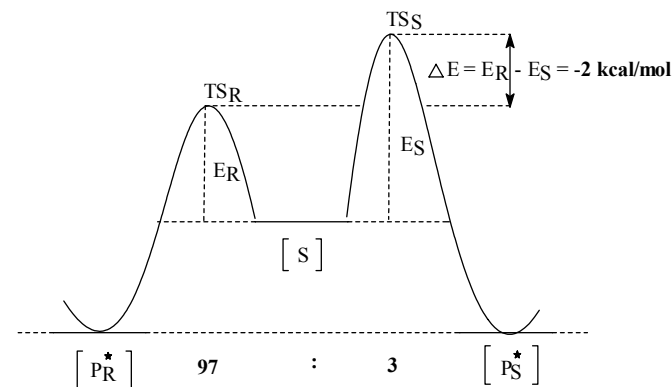
Tranzitné stavy v ktorých sa uplatňujú silnejšie stérické interakcie sú energeticky bohatšie a teda ich výskyt je o to menej pravdepodobný.

stereogénna informácia môže byť umiestnená:

- na substráte**
- v činidle** (preferuje jednu stranu pred druhou)
- v katalyzátore** (zúčastňuje sa na tvorbe chirálneho tranzitného stavu)

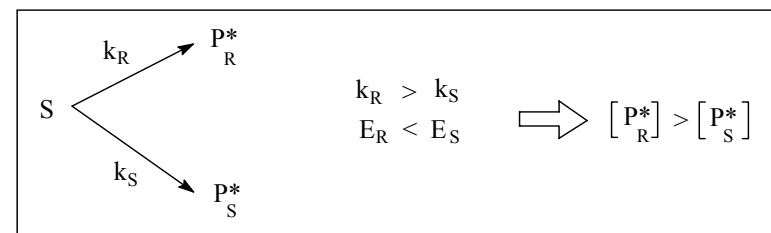
UŽ MALÝ ROZDIEL AKTIVAČNÝCH ENERGIÍ TRANZITNÝCH STAVOV (2 kcal/mol = 8.36 kJ/mol) UMOŽNÍ ZA MIERNEJ TEPLoty (300 K = 27°C) DOSIAHNUŤ VYSOKÚ ENANTIO-, ČI DIASTEREOSELEKTIVITU 97 : 3

enantioselektívna reakcia achirálného substrátu s homochirálnym katalyzátorom



TS_R : tranzitný stav pre R enantiomér

- enantioselektívne reakcie sú založené na **kinetickom princípe** – zvýšenej rýchlosti produkcie jedného z enantiomérov



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

- enantiomérny, alebo diastereomérny pomer je obyčajne daný pomerom rýchlostných konštánt

$$\frac{[P_R^*]}{[P_S^*]} = \frac{k_R}{k_S}$$

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

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

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

$$\Delta E = E_R - E_S = -2 \text{ kcal/mol} = -8.36 \text{ kJ/mol} = -8360 \text{ J/mol}$$

$$T = 300 \text{ K}; R = 8.31 \text{ J/Kmol}$$

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

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

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

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

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

ZÁVER: pokiaľ sa aktivačné energie tranzitných stavov líšia už o 2 kcal/mol pri teplote 27°C, získa sa výsledný pomer stereoisomérov 97/3, čo predstavuje enantio-(% ee), resp. diastereoselektivitu (% de): (96.6% – 3.4%)=93.2%

- vyjadrenie funkcie ktorá predstavuje vzťah medzi energetickým rozdielom tranzitných stavov a % ee výslednej zmesi môžeme riešením nasledujúceho systému rovníc:

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

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

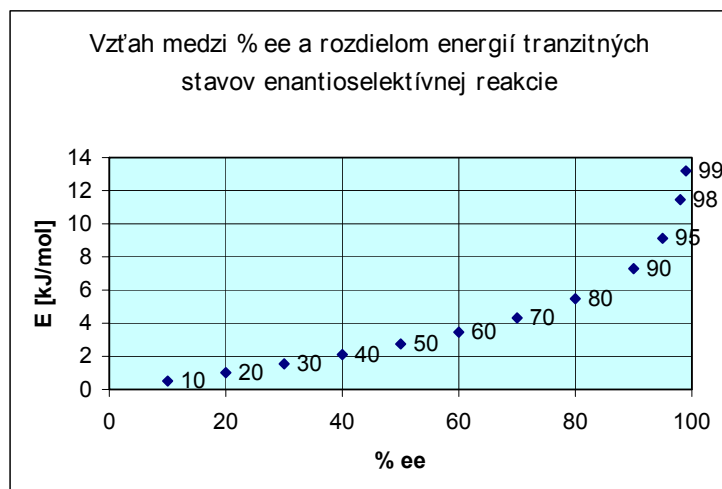
$$[P_R^*] - [P_S^*] = \% ee$$

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

prepočítavací faktor na kJ

numerické riešenie danej rovnice je zobrazené v tabuľke:

dosiahnuté % ee	potrebný rozdiel aktivačných energií [kJ/mol] pri teplote 27°C
10	0.50
20	1.01
30	1.54
40	2.11
50	2.74
60	3.46
70	4.32
80	5.48
90	7.30
95	9.13
98	11.46
99	13.20



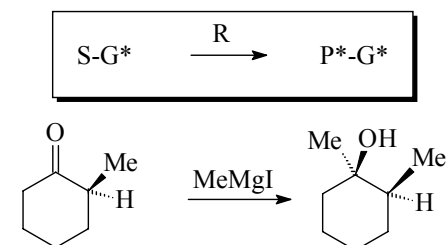
- zo získaných hodnôt vyplýva, že ak sa podarí dosiahnuť rozdiel energií tranzitných stavov **väčší ako 13kJ/mol** možno hovoriť o **stereošpecifickom priebehu reakcie**

6.2 DELENIE STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY

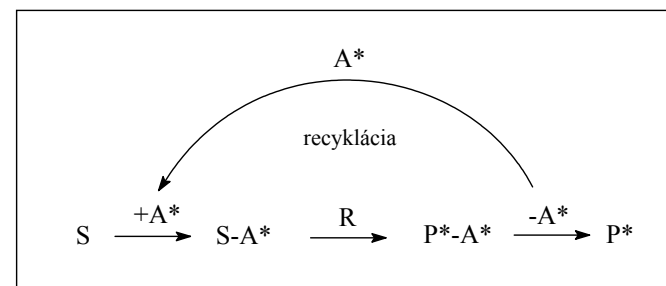
-nová stereogénna jednotka vzniká vplyvom stereogénnej

6.2.1 I. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNY SUBSTRÁT

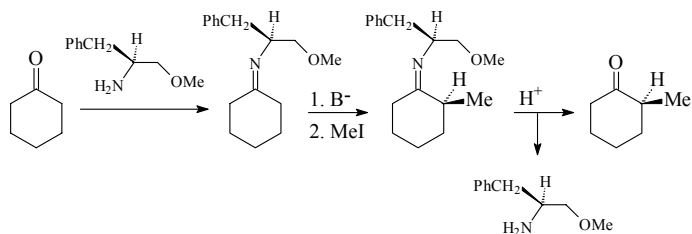
informácie ktorú obsahuje substrát (intramolekulový vplyv)
-najčastejšie ide o reakciu achirálného činidla s diastereotopnou stranou enantioméne čistého substrátu



6.2.2 II. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - STEREOGÉNNE POMOCNÉ ČINIDLO - "CHIRAL AUXILIAR"



STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA



-**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. 20 rokov je založená práve na II. generácii enantioselektívnej syntézy

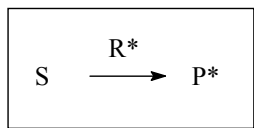
NEVÝHODA:

-treba použiť enantiomérne čisté pomocné chirálne činidlo - PCHČ
 -treba uskutočniť ďalšie dve reakcie na zavedenie a odbúranie pomocnej stereogénnej skupiny

-dochádza k premene achirálného substrátu pomocou chirálneho

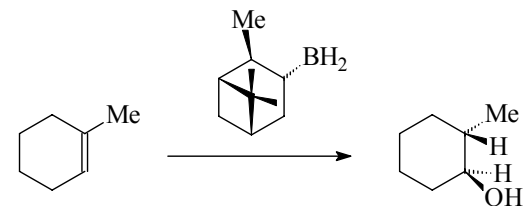
6.2.3 III. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNE ČINIDLO

činidla na chirálny produkt



-intermolekulový vplyv
 -v súčasnosti len málo známych reakcií tejto generácie

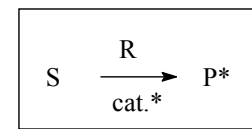
STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA



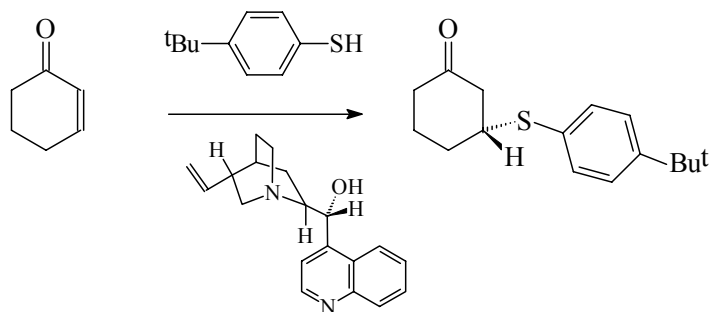
-priama premena achirálného substrátu achirálnym činidlom na

6.2.4 IV. GENERÁCIA STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY - CHIRÁLNY KATALYZÁTOR

chirálny produkt pomocou stereogénnej informácie obsiahnutej v homochirálnom katalyzátore



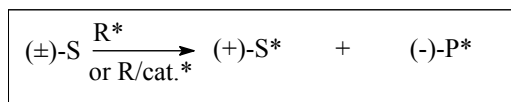
-opäť intermolekulový vplyv
 -zahŕňa aj enzýmovo katalyzované premeny
 -veľmi atraktívne (homochirálny katalyzátor môže byť získaný späť)
 -zaujímavé aj z hľadiska priemyselného využitia -zatiaľ čo sa nekatalyzované reakcie hodia skôr na prípravu stereoizomérov v menšej škále, IV. generácia stereoselektívnej syntézy umožňuje ich komerčnejšiu produkciu
 -široký výber východiskových zlúčenín (lebo sú achirálné)
 -netreba ďalšie syntetické stupne ako boli pri II. generácii stereoselektívnej syntézy na zavedenie a odbúranie stereogénnej pomocnej skupiny



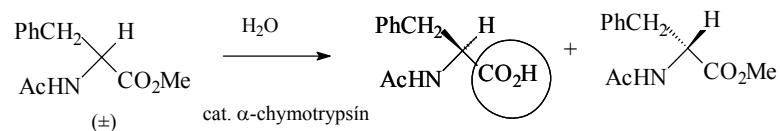
0.01 ekv. CINCHONIDÍN

6.2.5.1 KINETICKÉ ROZLIŠENIE

6.2.5 ŠPECIÁLNE METÓDY STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY

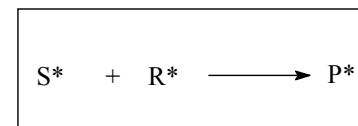


-dva stereoizoméry, alebo stereotopné strany reagujú rôznou rýchlosťou. V ideálnom prípade je napr.: jeden enantiomér, alebo jedna enantiotopná skupina premenená na produkt a druhá zostáva bez zmeny
 -výťažok je max. 50% (jednoduchý prípad), pokiaľ dôjde za podmienok reakcie k izomerizácii substrátu, výťažok môže prerásť túto hranicu pričom % ee produktu zostane konštantné
 -veľa enzymatických reakcií je založených na kinetickom rozlíšení enantiomérov

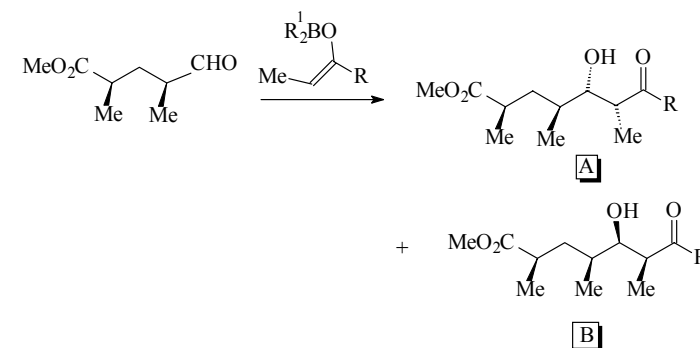


6.2.5.2 DVOJNÁSOBNÁ A TROJNÁSOBNÁ STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA

-kombinácia I. - IV. generácie enantioselectívnej syntézy (napr. chirálny substrát - chir. činidlo; chirálny substrát – chir. katalyzátor ...)



-“**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% ee → 98% ee vid'. obrázok):



R	A	:	B	
	3	:	2	substrátová preferencia (20%e.e.)
	>100	:	1	" matched pair " preferencia substrátu a činidla (98%e.e.)
	1	:	30	" mismatched pair " preferencia substrátu a činidla sú opačné. činidlo má dominantný vplyv (93.5%e.e.)

-kombinácia “*matched*” komponentov umožnila dosiahnuť vysokú

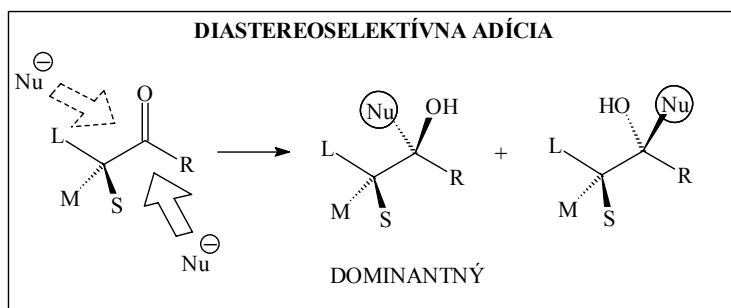
selektivitu (metóda má rastúci význam!) je však náročná na homochirálné komponenty

6.3 MODELY STEREOSELEKTÍVNEJ INDUKCIE

• STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA

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

Bolo pozorované:

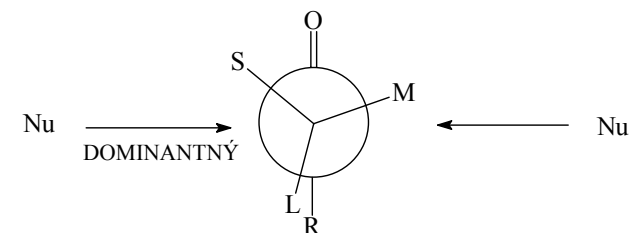


Acyklická molekula sa môže dostať (vďaka nízkej rotačnej bariére okolo väzby C-C) pri nižších teplotách do preferovanej konformácie, ktorá je v konečnom dôsledku zodpovedná za pozorovanú selektivitu reakcie. Konformácia substrátu na obrázku vzhľadom na výsledný dominantný produkt pravdepodobne nie je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

-empiricky odvodené pravidlo sterickej kontroly stereoselektívnej reakcie.

6.3.1 CRAMOV - ACYKlickÝ MODEL

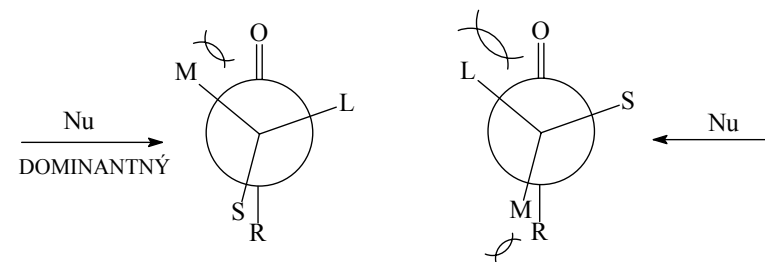
Konformácia substrátu a stericke interakcie s nukleofilom sú zodpovedné za pozorovanú selektivitu reakcie.



-bol odvodený z výsledkov výpočtov voľných entalpií interakcií $M \leftrightarrow O$ a

6.3.2 KARABATSOSOV - MODEL

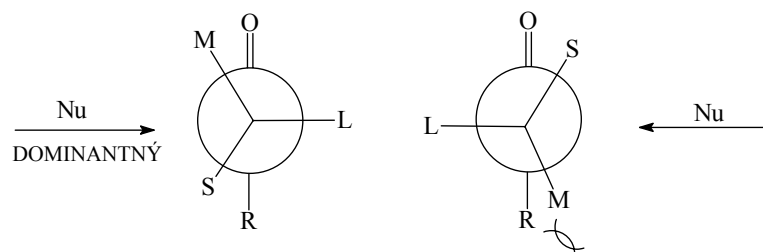
$L \leftrightarrow O$ a dodal tak Cramovmu pravidlu kvantitatívny charakter



-je odvodený z NMR meraní. V základnom stave je karbonyl v *syn-*

6.3.3 FELKIN - AHNOV - MODEL

periplanárnom usporiadaní voči obyčajne stredne veľkému substituentu (M). Interakcia s najväčšou skupinou (L) je v oboch konforméroch minimálna.

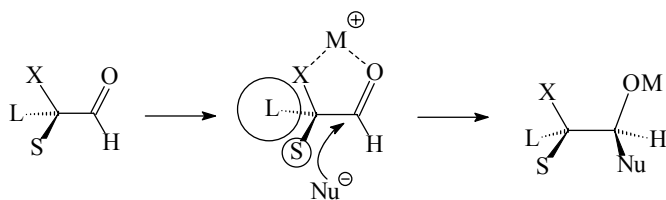


Všetky tri uvedené modely (*Cramov, Karabatsosov aj Felkin-Ahnov*) predstavujú na uvedenom stereoizoméri rovnakú diastereoselektivitu a líšia sa len vysvetlením preferencie populačne najviac zastúpeného konforméru substrátu zodpovedného za selektivitu reakcie.

- **chelátované Cramove pravidlo** - sa uplatní vtedy, ak sa v α , či β

6.3.4 CRAMOV – CYKLICKÝ CHELÁTOVÝ MODEL

polohe vzhľadom na karbonylovú skupinu nachádzajú substituenty schopné s ňou interagovať (napr.: -OH, -OMetal ...) a vytvárajú tak "zabrzdenú" konformačnú štruktúru



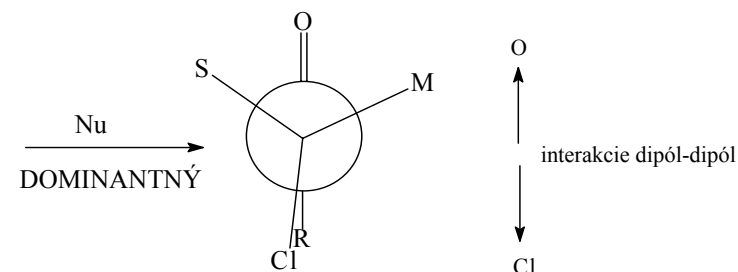
"chelátované" Cramové pravidlo

-nukleofil sa naviaže zo stericky najmenej bránenej strany
 -za normálnych podmienok je 1,2-diastereoselektivita zriedkakedy lepšia ako 5:1 (t.j. 67% de)
 -v prípade, že sa vplyvom intramolekulovej komplexácie kovom tvorí cyklický chelát, selektivita je obyčajne vysoká vďaka rigidite komplexu

-sa uplatňuje v prípade molekúl obsahujúcich v α polohe silne polárnu

6.3.5 CORNFORTHOV DIPOLÁRNY MODEL

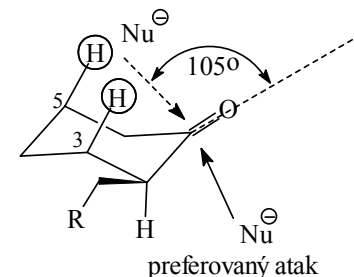
skupinu (interakcie dipól-dipól, ión-dipól, charge-transfer). Táto skupina vplyva na populačné zastúpenie preferovanej konformácie substrátu a orientuje sa *anti-periplanárne* voči karbonylu.



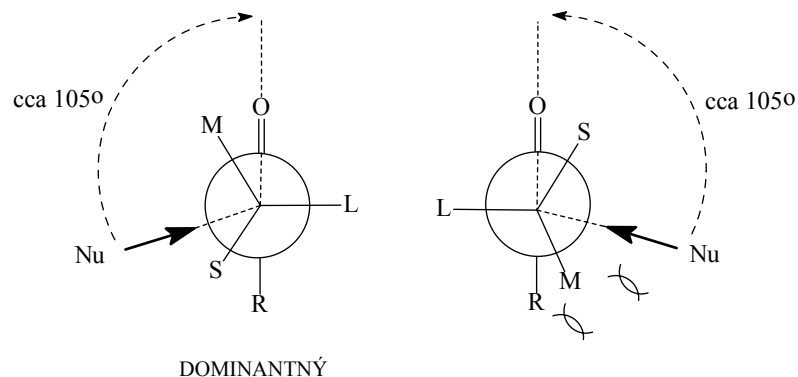
-k ataku nukleofilného činidla na karbonylový uhlík dochádza pod uhlom

6.3.6 BÜRGLI-DUNITZOV PRINCÍP

zhruba 105° .



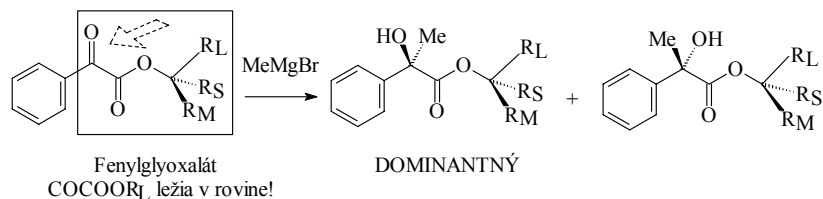
-spojenie *Bürgli-Dunitzovho* princípu a *Felkin-Ahnovho* modelu vysvetľuje diastereoselektivitu adície nukleofilu na karbonylovú skupinu:



Prelog odvodil vzťah medzi absolútnou konfiguráciou esterického

6.3.7 SYNTÉZA KYSELINY ATROMLIEČNEJ - PRELOGOV MI

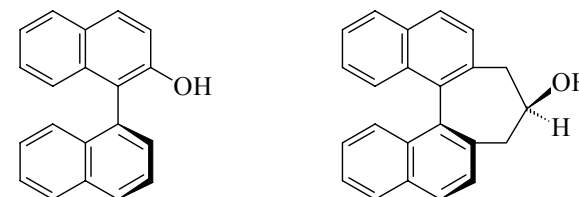
alkoholu fenylglyoxalátu a abs. konfiguráciou nového stereogénneho centra, ktoré vzniklo adíciou nukleofilu na karbonyl



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

Alkohol	Atromliečna kyselina		Optický výťažok %
	Konfigurácia		
	Pozorovaná	Predpovedaná	
	S	S	24
	S	S	11
7-β-Cholestanol	S	S	69

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



Horeau používa na určenie absolútnej konfigurácie homochirálného alkoholu racemický anhydrid kys. 2-fenylbutánovej v prítomnosti pyridínu a *Červinka* racemickú kyselinu 2-fenylpropánovú na nepriame stanovenie absolútnej konfigurácie enantiomérov čistých aminov alebo aminoalkoholov¹².

¹² Červinka O.: *Enantioselective Reactions in Organic Chemistry*, Academia, Praha 1995, str. 56-59.

6.4 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 sú nasledovné:

A/ STÉRICKE 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

7 STEREOSELEKTÍVNE REAKCIE - PRÍKLADY SYNTÉZ

7.1 CYKLOPROPANÁCIA - SIMMONS-SMITH

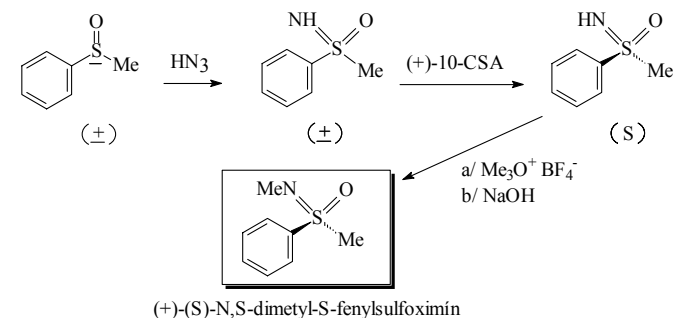
• **SIMMONS-SMITH**ova reakcia predstavuje cyklopropanáciu alylkoholov. Alylkoholy vytvárajú komplex s činidlom a syntéza má preto stereošpecifický priebeh. K cyklopropanácii dochádza výhradne zo strany hydroxylovej skupiny.

Reakcia pozostáva z delenia stereoizomérov enantiomérsne čistým 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).

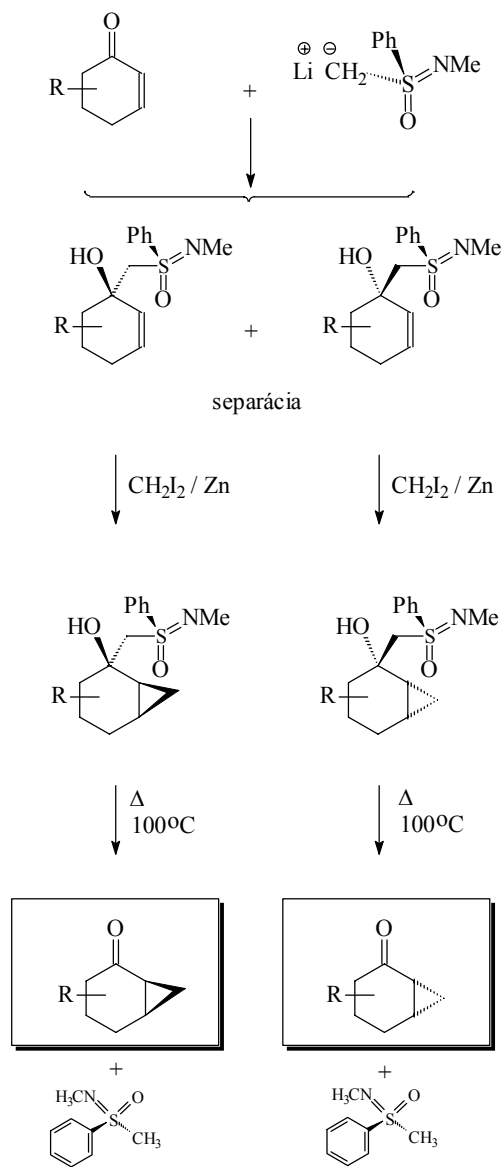
VÝHODA: možnosť dosiahnutia vysokého % ee finálneho produktu napr. kryštalizáciou diastereoizomérov s odlišnými fyzikálno - chemickými vlastnosťami. Diastereoizoméry vznikajú v priebehu syntézy pokiaľ by priebeh reakcie nebol stereoselektívny.

NEVÝHODA: PCHČ (pomocné stereogénne činidlo) ako aj substrát musia byť enantiomérsne čisté. Zavedenie a odbúranie PSS predstavuje dve reakcie navyše

SULFOXIMÍNY - syntéza a delenie

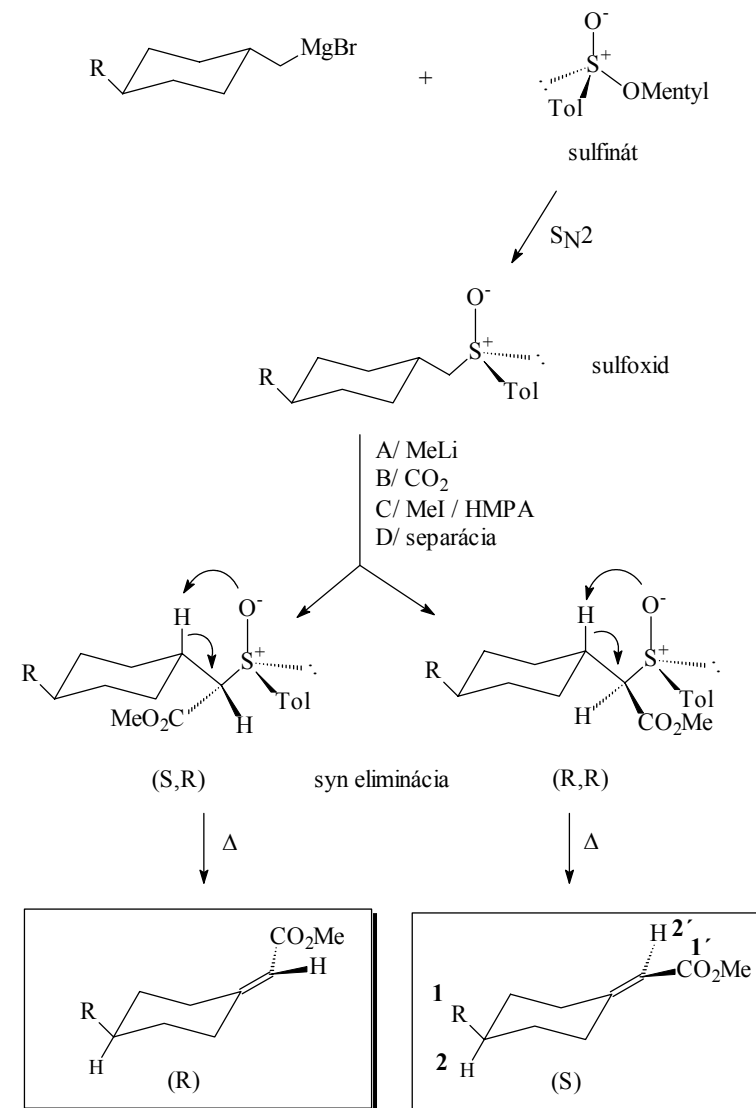


sulfoximín je použitý v kombinovanej funkcii deliaceho pomocného činidla a pomocnej stereoriadiacej (stereogénnej) skupiny PSS



7.2 SYNTÉZA ZLÚČENÍN S AXIÁLNOU STEREOG. JEDNOTKOU

- II. generácia stereoselektívnej syntézy



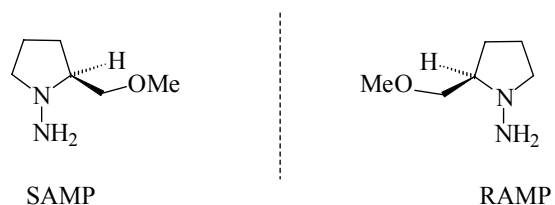
7.3 ALKYLÁCIE KETÓNOV

-reakcia predstavuje II. generáciu enantioselektívnej syntézy

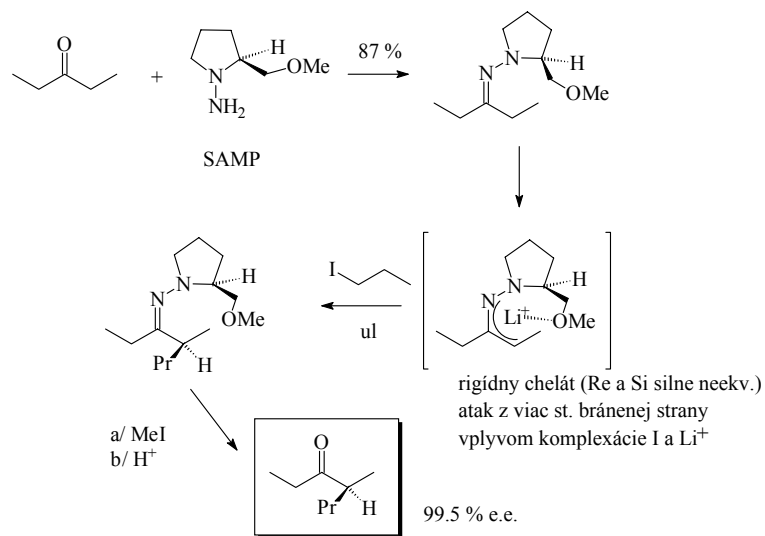
7.3.1 SYNTÉZA POPLAŠNÉHO FEROMÓNU MRAVCOV - D. ENDERS

-pomocné chirálne činidlá boli vyvinuté na enantioselektívne alkylácie aldehydov a ketónov

SAMP / RAMP D. Enders

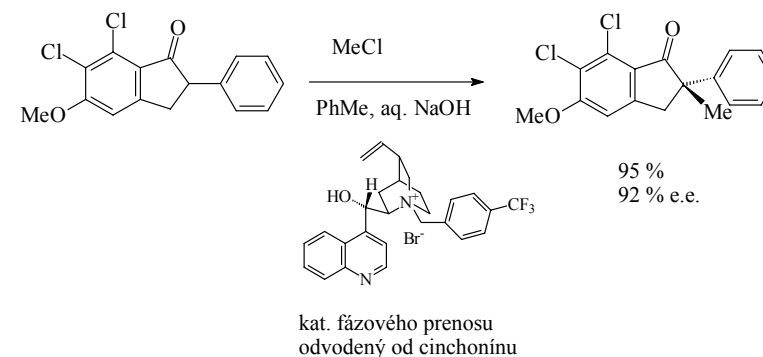


-enantioselektívna syntéza poplašného feromónu mravcov:



-IV. generácia enantioselektívnej syntézy

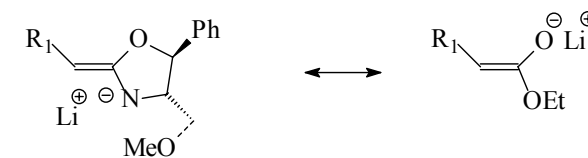
7.3.2 ALKYLÁCIA KATALYZOVANÁ CINCHONÍNOM



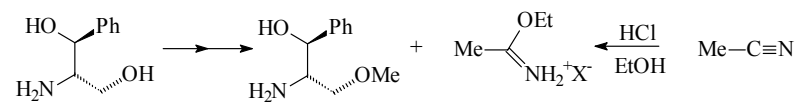
-vysoká selektivita je daná tvorbou tesného iónového páru enolátu a kvartérnej amóniovej soli, čo spôsobuje znerovnocennenie strán enolátu voči ataku elektrofilu

7.4 SYNTÉZA DERIVÁTOV α -SUBSTITUOVANÝCH KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN

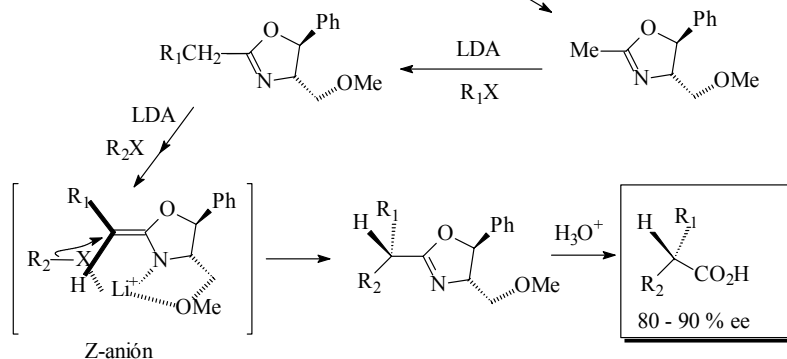
7.4.1 OXAZOLÍNOVÁ METÓDA - A. I. MAYERS



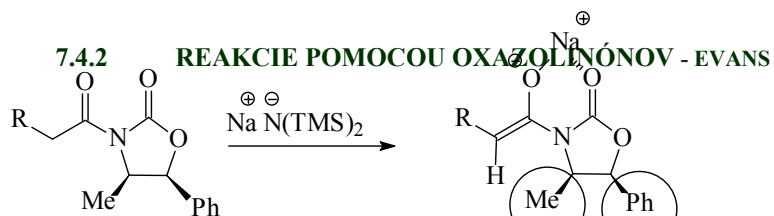
syntón ester enolátov



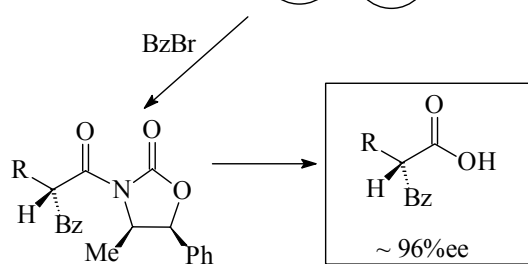
(*S,S*)-aminodiol
produkovány baktériami
(druhotná surovina pri vý-
robe chloramfenikolu)



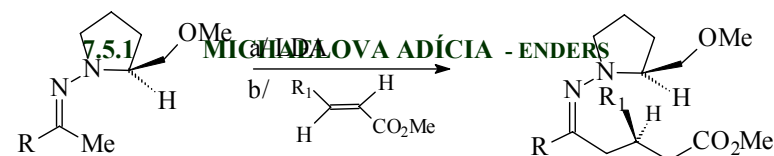
Z-anión



z (+)-norefedrínu

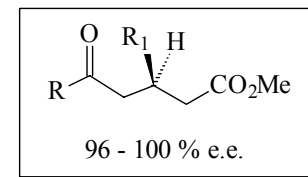


**7.5 SYNTÉZA DERIVÁTŮ β -SUBSTITUOVANÝCH
KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN**



LDA deprotonuje
prednostne Me
skupinu

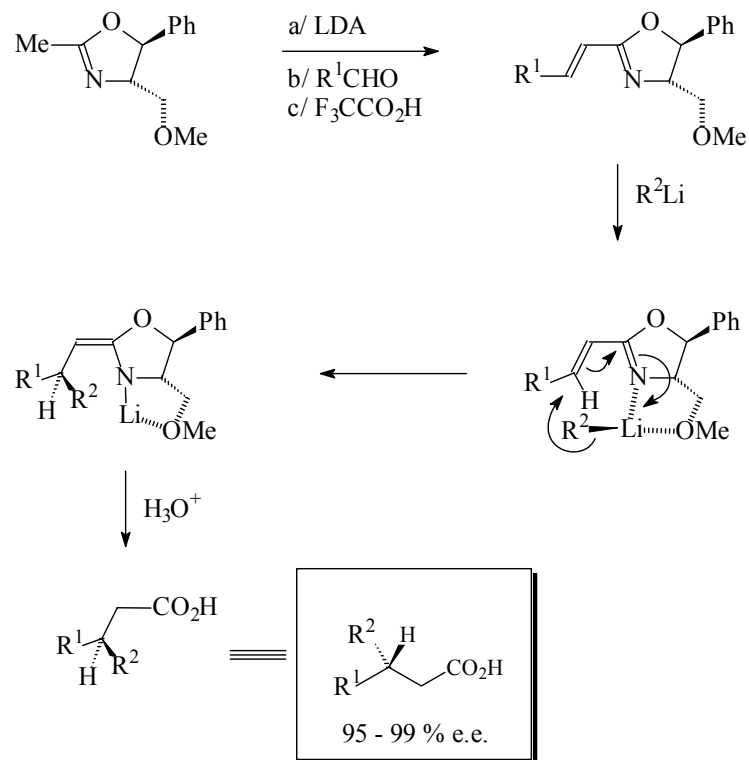
atak prebieha selektívne
zo sčricky menej
bránenej strany



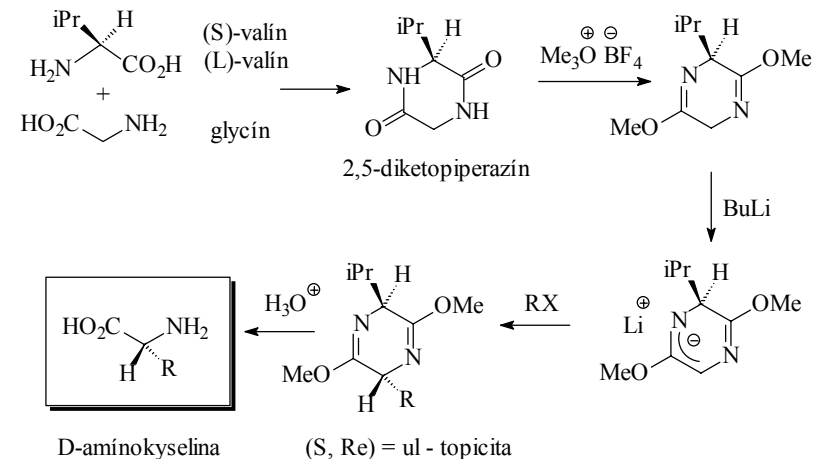
Mayersove oxazolinové pomocné činidlá vykazujú výbornú diastereo-

7.5.2 MICHAELOVA ADÍCIA - MAYERSOVE OXAZOLÍNY

selektivitu pri syntéze chirálnych β -alkylkarboxylových kyselín:



7.6 SYNTÉZA α -SUBSTITUOVANÝCH D-AMÍNO-KYSELÍN - SCHÖLLKOPF

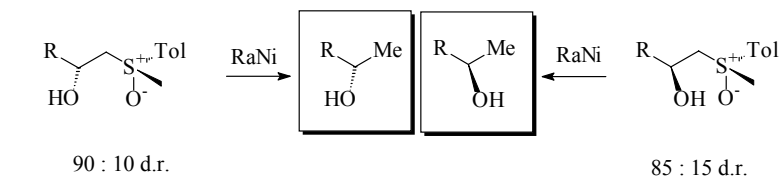
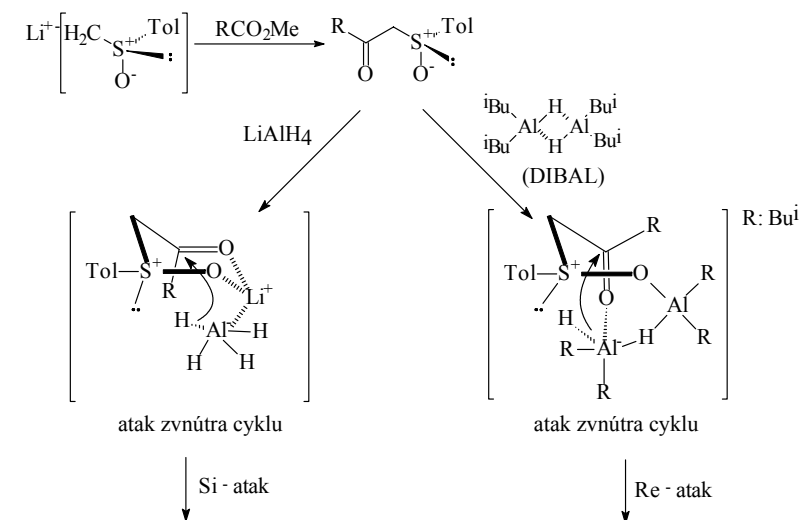
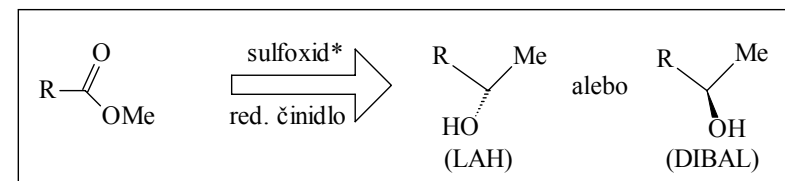
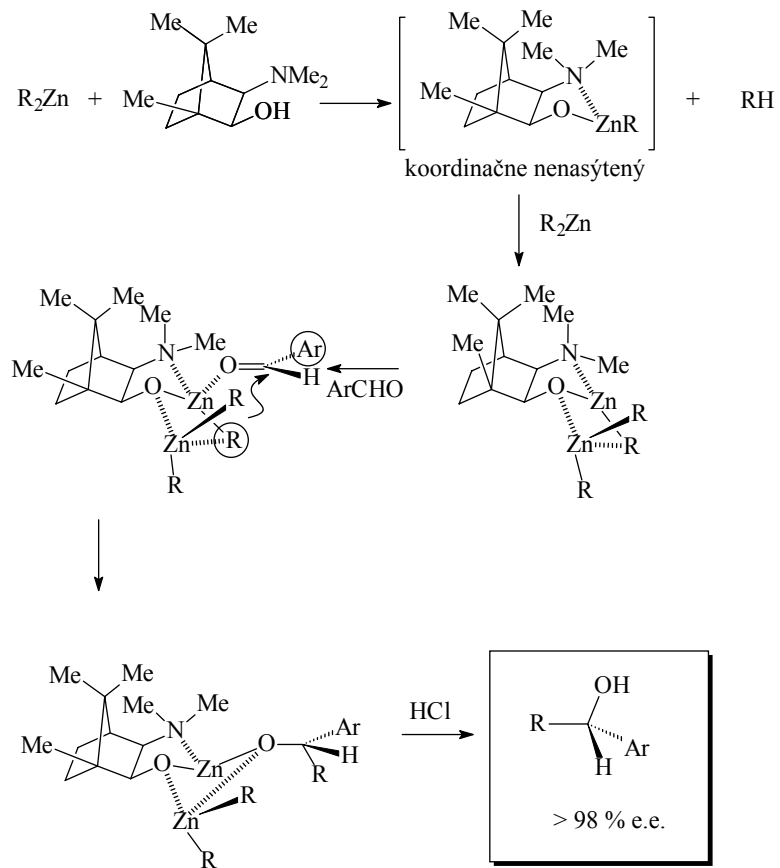


7.7 SYNTÉZA SEKUNDÁRNYCH ALKOHOLOV

- IV. generácia enantioselektívnej syntézy

7.7.1 ADÍCIA DIETYLZINKU NA ALDEHYDY - NOYORI

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



-% ee je výborné a reakcia funguje s množstvom arom. a alif. aldehydov

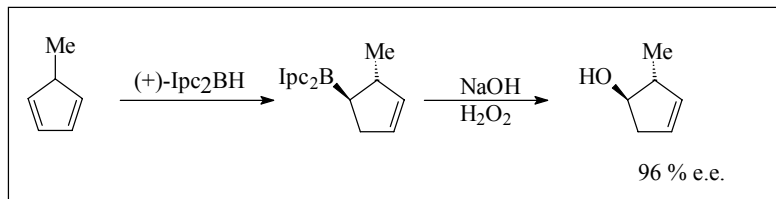
- Sulfoxidová skupina ako PSS v kombinácii s vhodným redukčným

7.7.2 REDUKCIA KARBONYLOVEJ SKUPINY HYDRIDMI

činidlom. Selektivita reakcie je závislá od typu redukčného činidla. LAH a DIBAL redukujú ester cez odlišné tranzitné stavy.

7.7.3 HYDROBORÁCIA ALKÉNOV

7.7.4

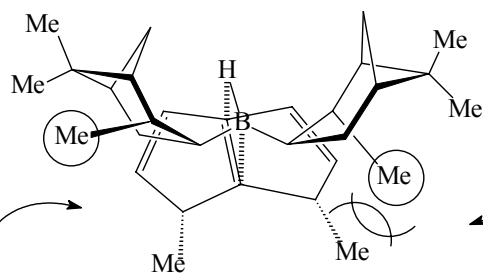
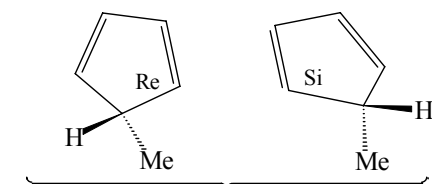


-k ataku dochádza na strane opačnej k pozícii metylu na substráte (*anti* atak) a na mieste násobnej väzby s najväčšou elektrónovou hustotou - regioselektivita

-enantioselektivita reakcie je daná konfiguráciou stereogénnych centier boránových substituentov

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

Stereoselektivita hydrogenácie metylcyclopentadiénu



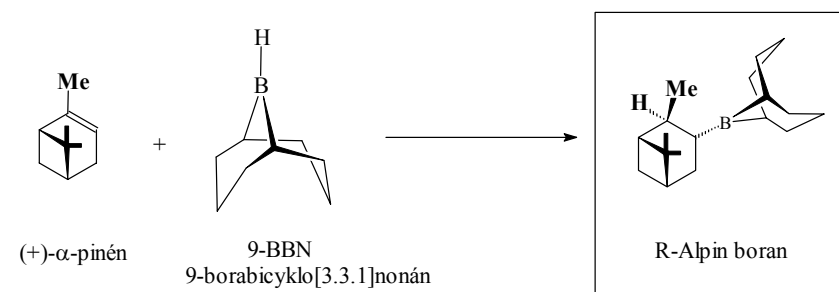
menšie interakcie pri preferovanej konformácii, enantioselektívny atak Re substituenta

73

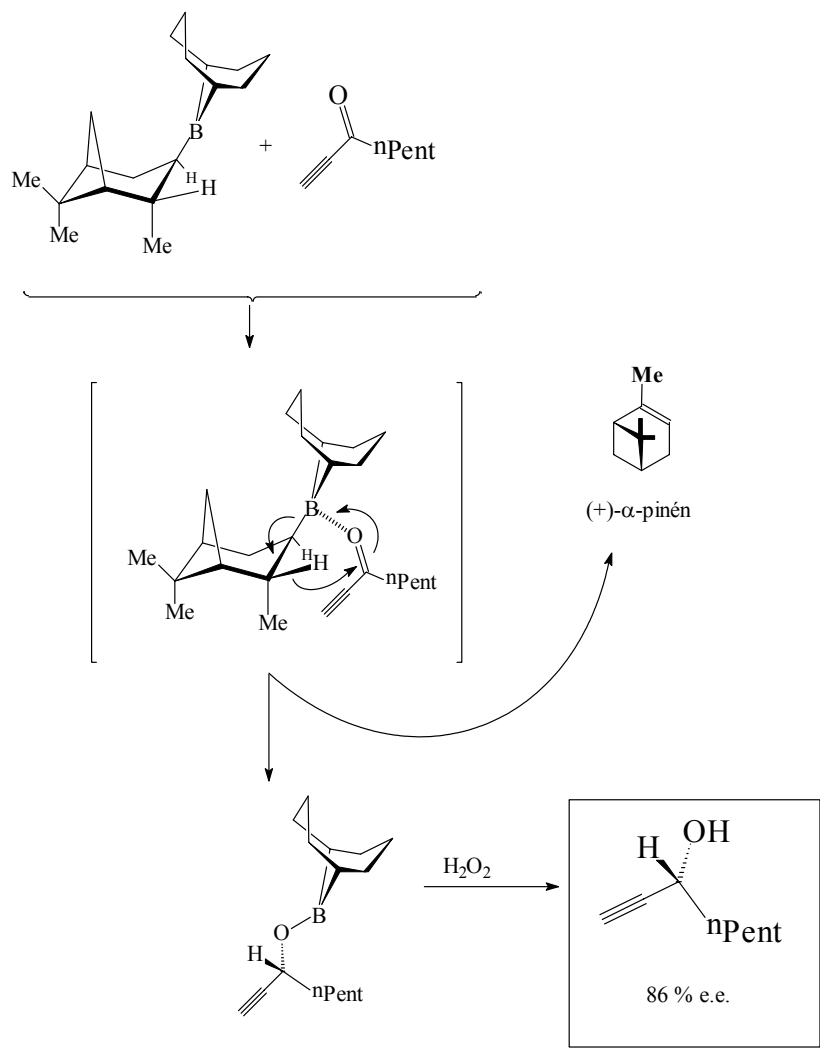
stérické interakcie so zvyškom substrátu, energeticky nevýhodné aj pri preferovanej konfigurácii boránových ligandov

7.7.5 REDUKCIA ALPÍN BORÁNOM

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



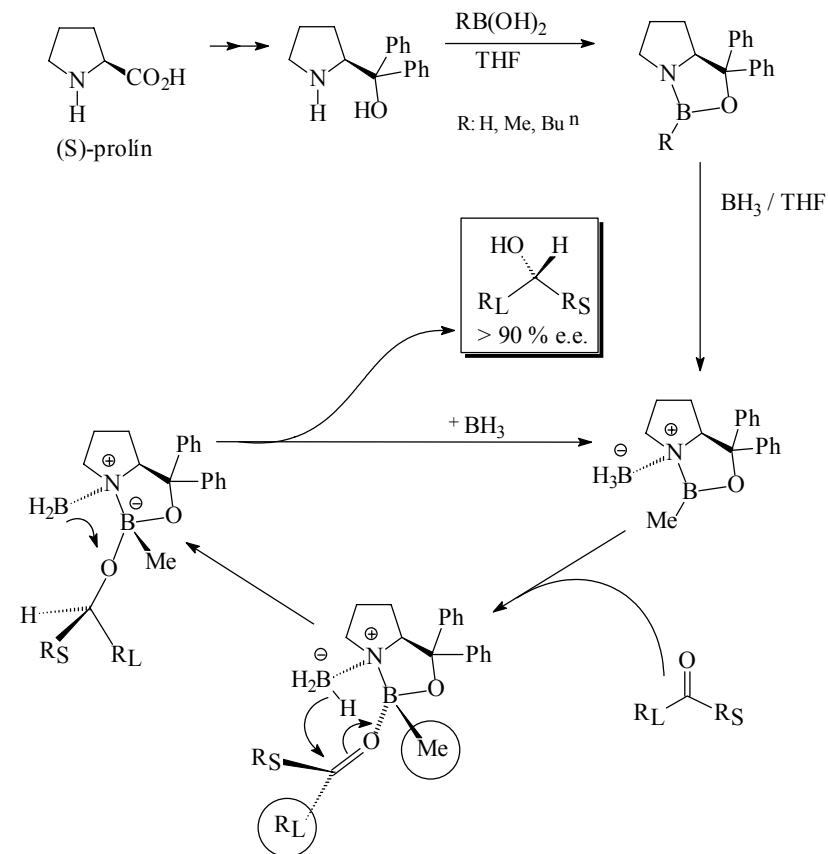
74



- **Corey** - vyvinul velmi všeobecnou metodu enantioselektivnej redukcie

7.7.6 KATALYTICKÁ REDUKCIA KETÓNŮV BORÁNOM-CI

ketónův na báze derivátu prolínu. Selektivita reakcie je 80 - 97% ee a je katalytickým dejom pretože redukcia ketónův samotným diboránom je pomalý proces.



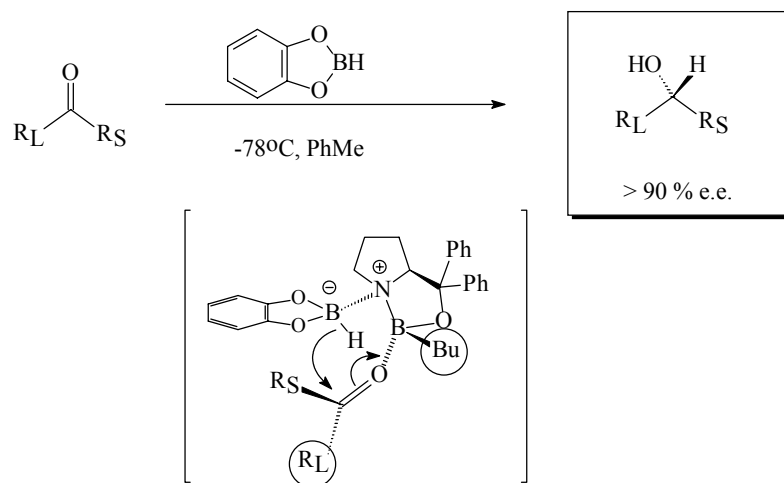
-acetofenón bol zredukovaný s 1mol ekvivalentom BH_3 za prítomnosti 2.5mol%. katalyzátoru v THF, za lab. teploty počas 1 min s 97% výťažkom!

- “CHEMZYZME” - označení pre takéto enzymovému výkonu podobné katalytické stereoselektívne reakcie (*Corey*)

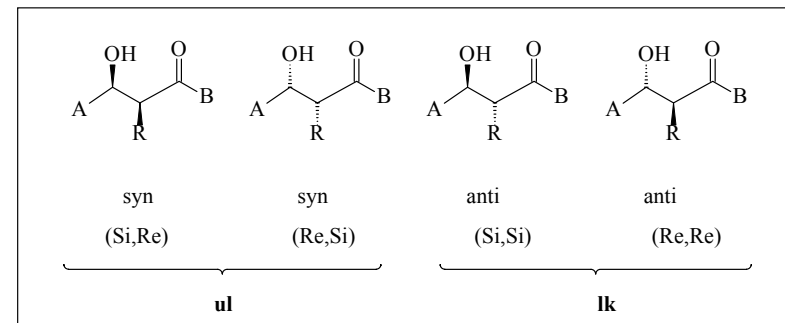
- katecholborán môže byť použitý pre enantioselektívnu (často > 90 %

7.7.7 REDUKCIA KATECHOLBORÁNOM

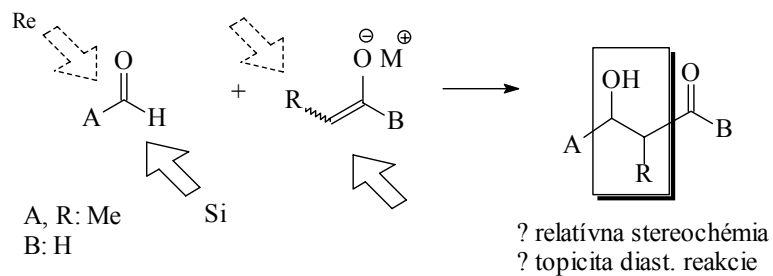
ee) katalytickú redukciu namiesto samotného boránu



-dve stereogénne centrá dávajú maximálne 4 stereoizoméry. V prípade Z-enolátu platí nasledovné:



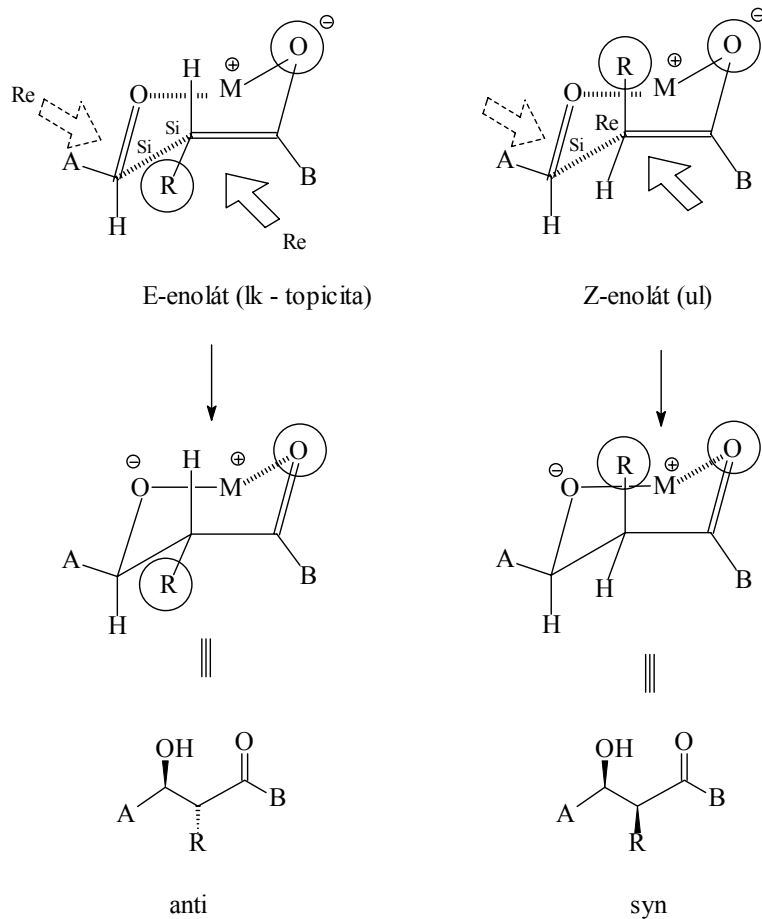
7.8 ALDOLOVE KONDENZÁCIE



7.8.1 ZIMMERMANN - TRAXLEROV MODEL

-popisuje šesťčlenný cyklický prechodový stav aldolových kondenzácií. 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 katiónu 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**)



A/ achir. enolát, chir. aldehyd

7.8.2 STEREOSELEKTÍVNA ALDOLOVÁ KONDENZÁCIA

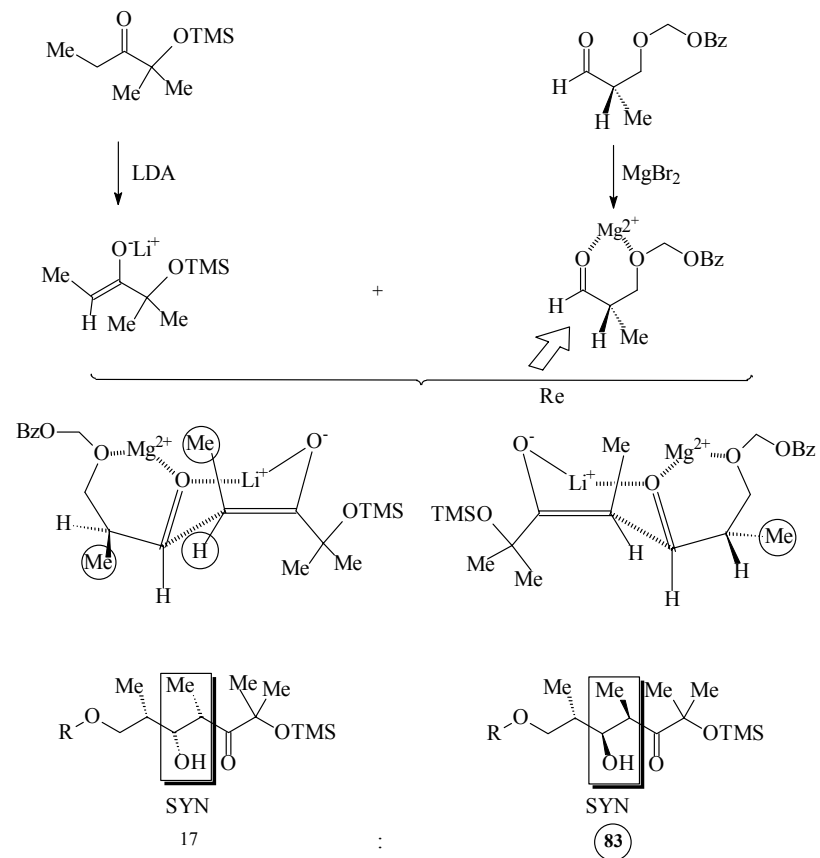
B/ chir. enolát, achir. aldehyd

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

7.8.2.1 REAKCIA ACHIR. ENOLÁTU A CHIR. ALDEHYDU

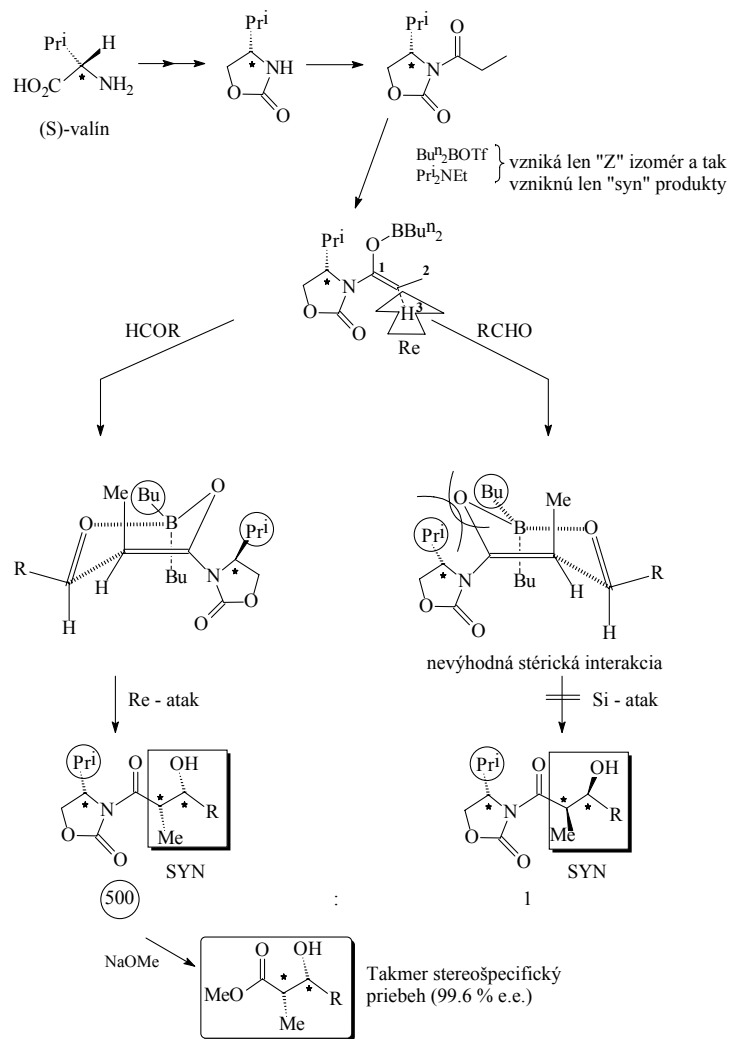
-*syn*- selektivita je podľa *Zimmermann-Traxlerovho modelu* daná *Z*-konfiguráciou enolátu

-diastereoselektivitu ovplyvňuje tiež *chelátové Cramovo pravidlo* (vďaka prítomnosti Mg^{2+} rigidizuje štruktúru substrátu a ovplyvňuje ľahkosti prístupu enolátu)

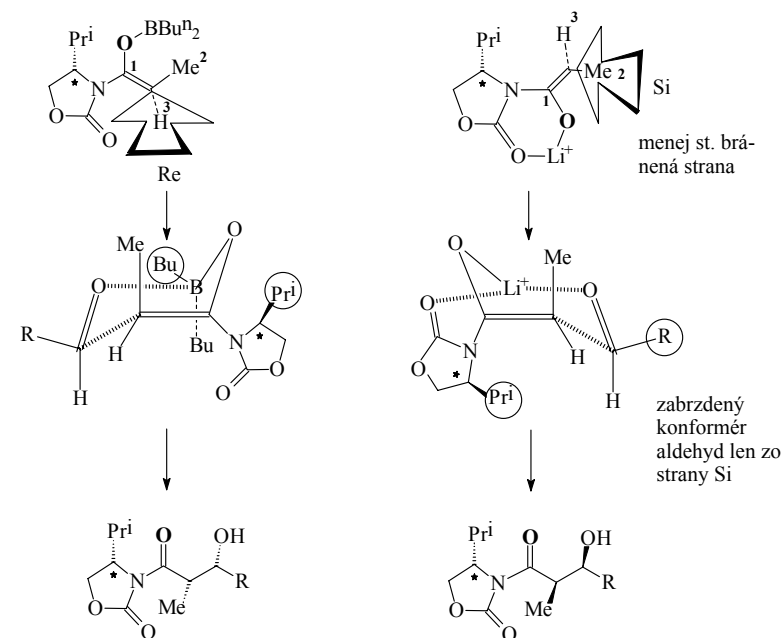


7.8.2.2 REAKCIA CHIR. ENOLÁTU A ACHIR. ALDEHYDU

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

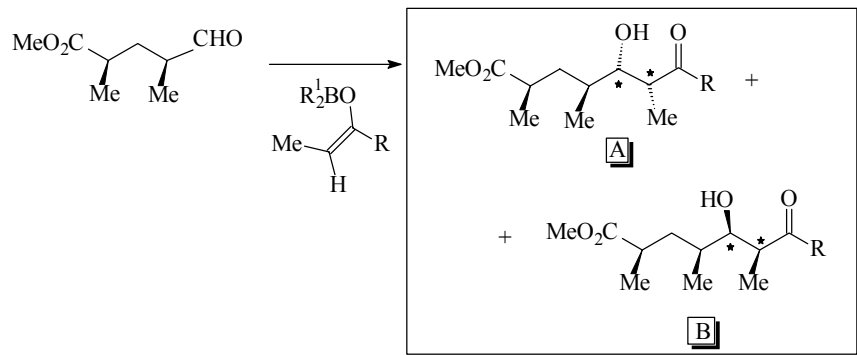


-pokiaľ sa použije na generovanie enolátu namiesto $\text{Bu}^n_2\text{BOTf/LDA}$, alebo iná Li^+ , či Na^+ báza, topicita je opačná kvôli chelátovanej forme enolátu

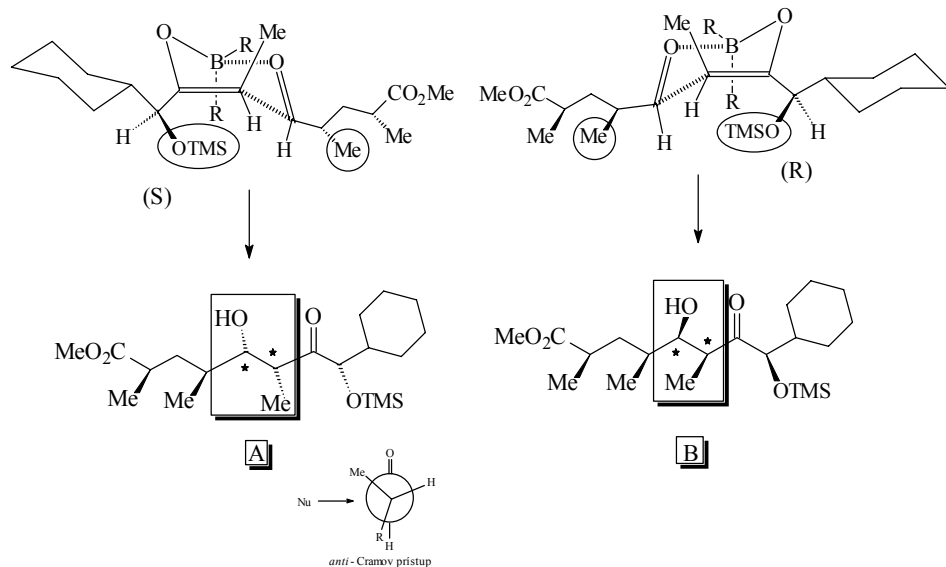


7.8.2.3 REAKCIA CHIR. ENOLÁTU A CHIR. ALDEHYDU - DVOJNÁSOBNÁ STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA

- “MATCHED PAIR“ - zhodne pôsobiaci pár (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



R	A	B
←SPh	3 (20%ee)	2 slabá <i>anti</i> -Cram preferencia
	>100 (98%de)	1 "matched pair" (Masamune)
	3	90 (94%de) "mismatched pair" (Masamune)



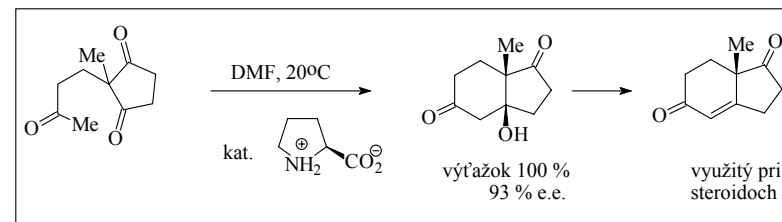
"matched pair" (98% d.e.)

"mismatched pair" (94% d.e.)

-IV. – generácia enantioselektívnej syntézy

7.8.3 INTRAMOLEKULOVÁ ALDOLOVA KONDENZÁCIA - HAJOS – PARRISH

-Hajos-Parrish použili (S)-prolín (3mol %) ako katalyzátor pri intramolekulevej kondenzácii prochirálného triketónu. Po miešaní v DMF pri teplote miestnosti získali kvantitatívnu konverziu a 93% ee.



-vysoká enantioselektivita reakcie je daná schopnosťou chirálneho katalyzátora rozlíšiť enantiotopné strany substrátu

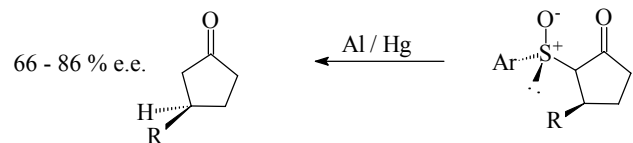
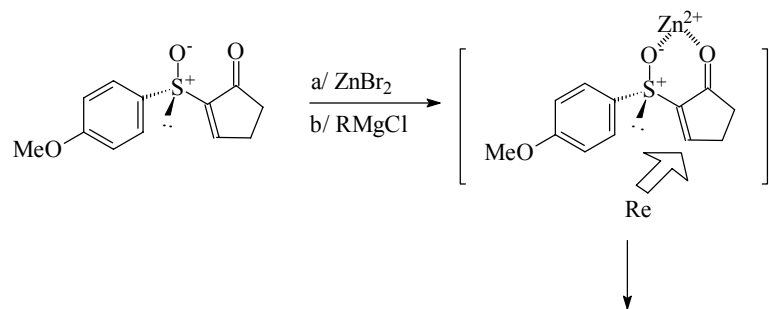
7.9 MICHAELOVA REAKCIA

-sulfoxidická skupina aktivuje násobnú väzbu

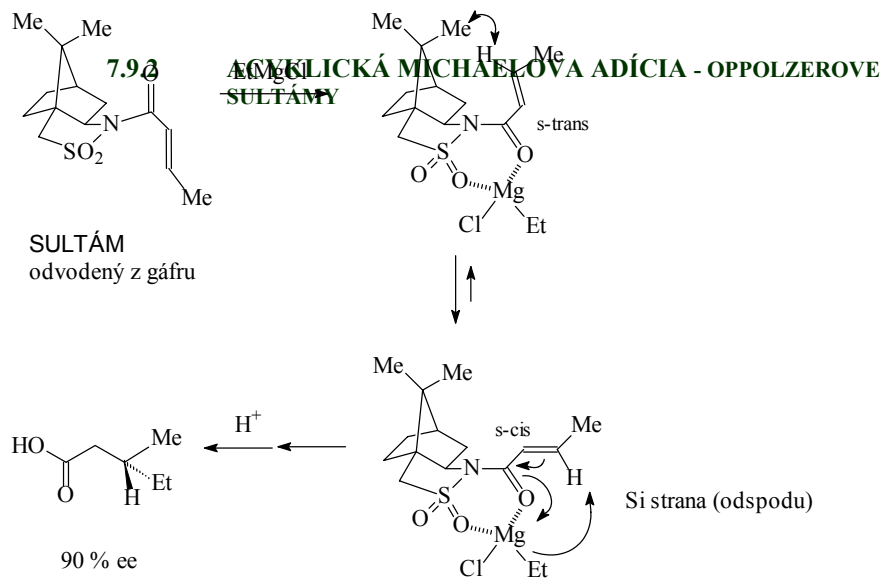
7.9.1 MICHAELOVA REAKCIA POMOCOU CHIRÁLNYCH SULFOXIDOV

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

PRÍKLADY STEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ



66 - 86 % e.e.



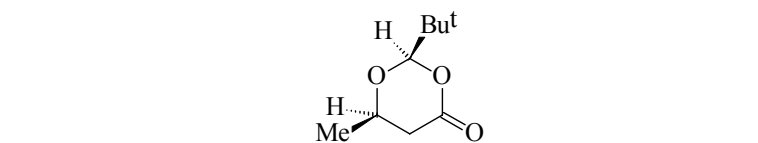
90 % ee

PRÍKLADY STEREOSELEKTÍVNYCH REAKCIÍ



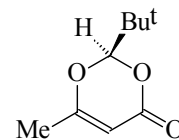
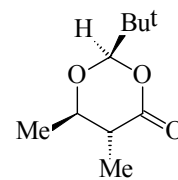
MICHAELOVA ADÍCIA - SEEBACH

ButCHO



a/ LDA
b/ MeI

a/ NBS
b/ dehalogenácia

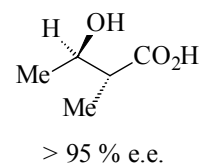


pôvodná stereog. j. zrušená

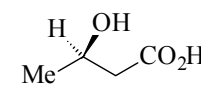
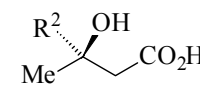
H⁺

R²CuLi
ul (Si, R)

H₂ / Pd



> 95 % e.e.

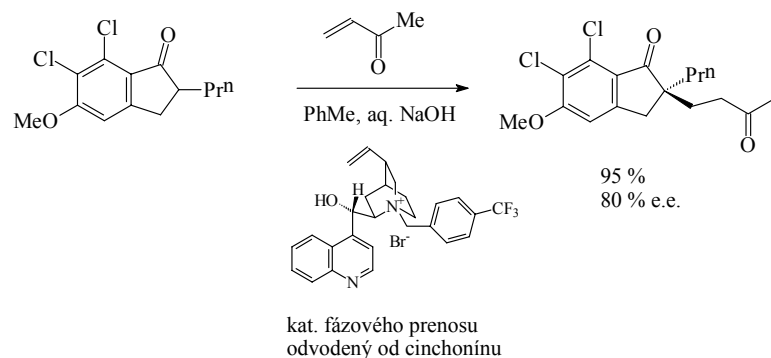


> 95 % e.e.

-cinchonidínové alkaloidy sú účinné pri “phase-transfer” katalyzovanej

7.9.4 KATALYZOVANÁ MICHAELOVA ADÍCIA

Michaelovej adícii



7.10 DIELSOVE - ALDEROVE CYKLOADÍCIE

-stereogénna pomocná skupina stericky blokuje prístup k jednej z

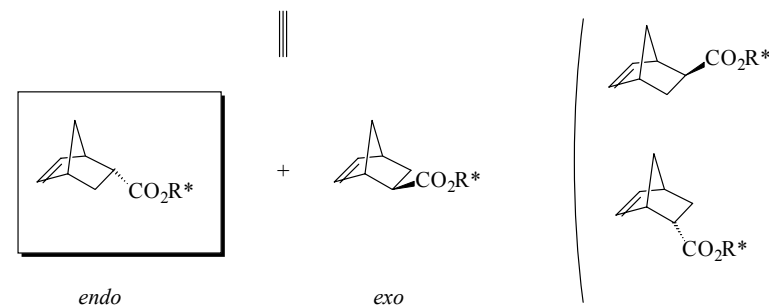
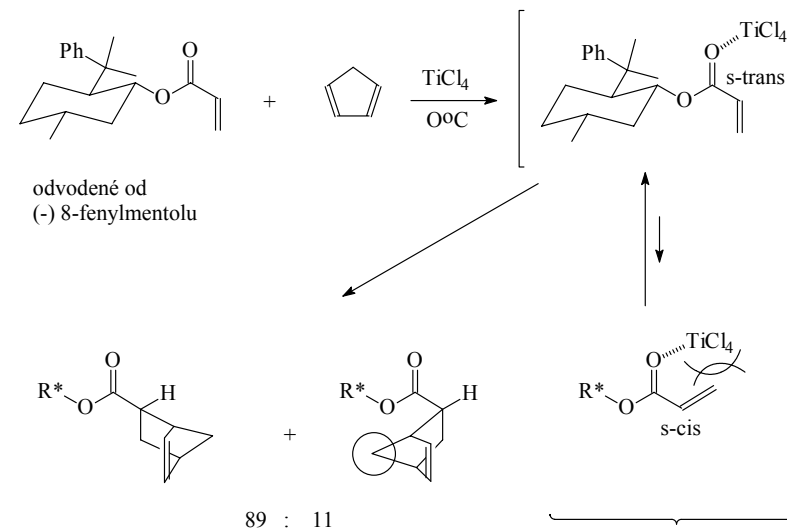
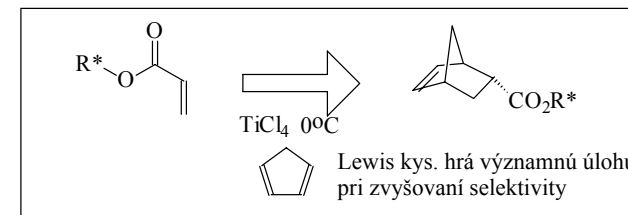
7.10.1 COREYHO - 8-FENYLMENTOLOVA METÓDA

diastereotopných strán

-*s-trans* konformér je dominantný za prítomnosti Lewisovej kyseliny

(cca. 90 % de), pokiaľ prebieha reakcia bez kyseliny (< 65 % de)

-nízka teplota zvyšuje stranovú selektivitu a pre cyklický dién preferenciu *endo* produktu



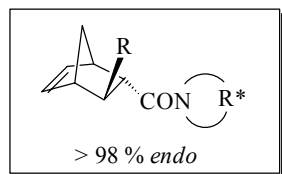
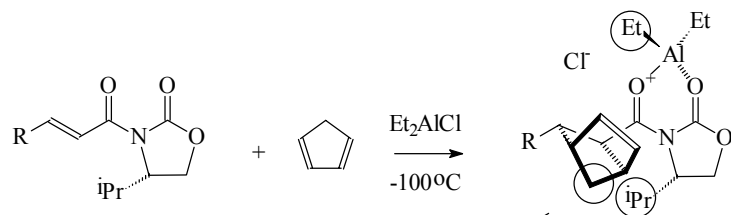
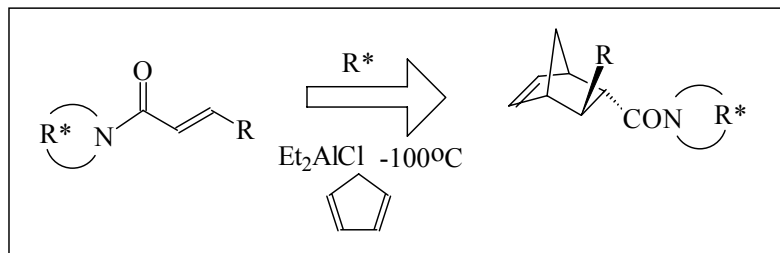
-internou chelatáciou katalyzátorom (Et₂AlCl) zabrzdená

7.10.2 EVANSOV - OXAZOLINÓNOVÝ PRÍSTUP

PŘÍKLADY STEREOSELEKTIVNÝCH REAKCÍ

konformácia substrátu

-stericky preferovaný prístup cyklopentadiénu opačne voči ⁱPr a metylénovej skupiny cyklopentadiénu smerom von z molekuly
-nízka teplota podporuje vznik *endo* izoméru



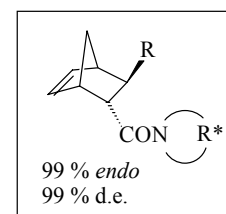
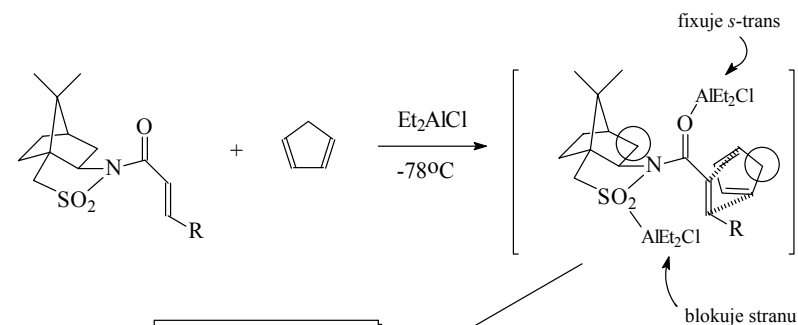
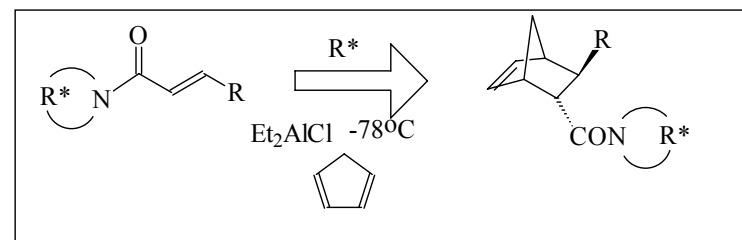
po odbúraní pomocnej stereogénnej skupiny, 86 - 98% ee

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

7.10.3 GÁFORSULTÁMOVÁ METÓDA - OPPOLZER

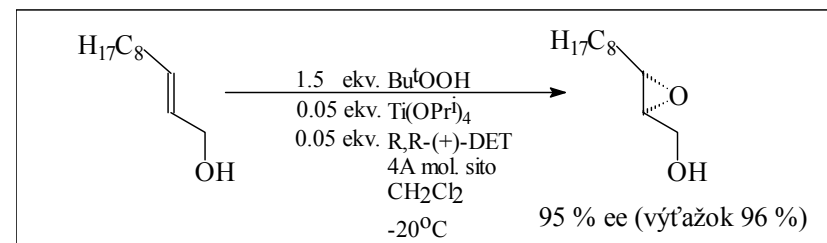
Evansove oxazolinóny

PŘÍKLADY STEREOSELEKTIVNÝCH REAKCÍ

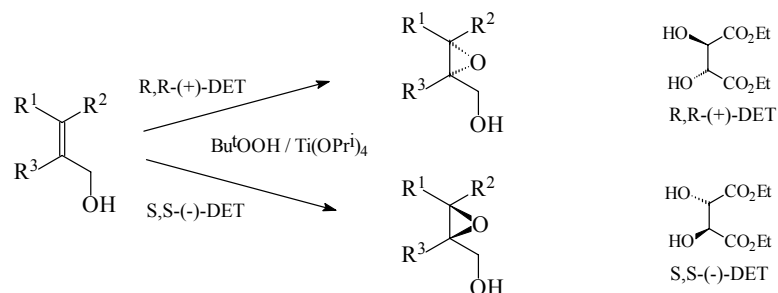


7.11 KATALYZOVANÁ EPOXIDÁCIA - Katsuki - Sharpless

-IV. generácia enantioselektívnej syntézy

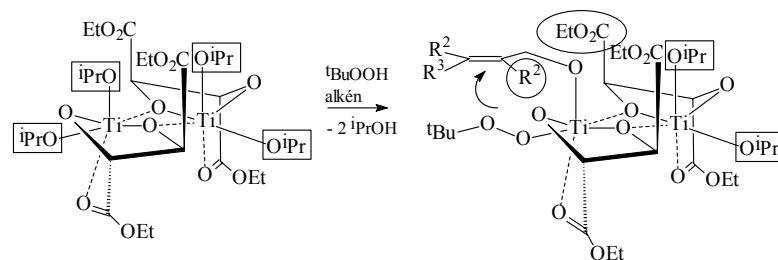


výberom druhého enantioméru esteru kyseliny vínnej možno získať opačný enantiomér produktu

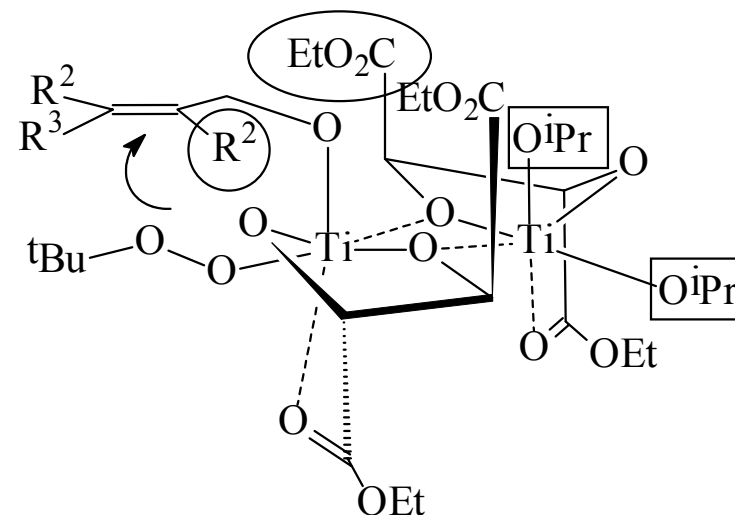


POMÔCKA - pokiaľ sa použije R,R-(+)-DET a HO- skupina je vpravo dole, vzniká epoxid dole

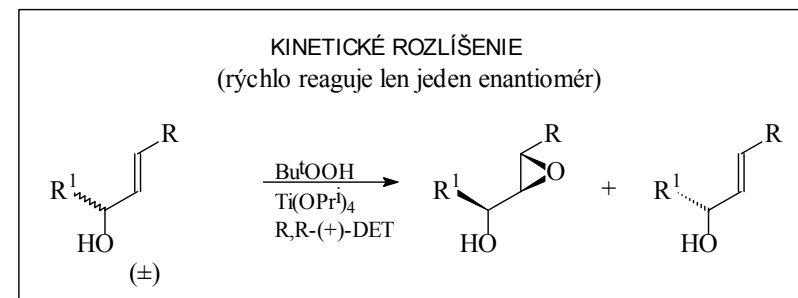
predpokladaná štruktúra chirálneho komplexu pripraveného z (+)-DET, titanátu, peroxidu a substrátu je nasledovná:



-vysoká selektivita reakcie je daná rigiditou dimérneho organotitanového komplexu s objemnými esterickými skupinami, ako aj tBu - skupinou peroxidu. Alkén sa musí usporiadať v molekule katalyzátora takým spôsobom, aby mal čo najmenšie stericke interakcie so svojim okolím. Reakcia bez katalyzátora prebieha len veľmi pomaly.



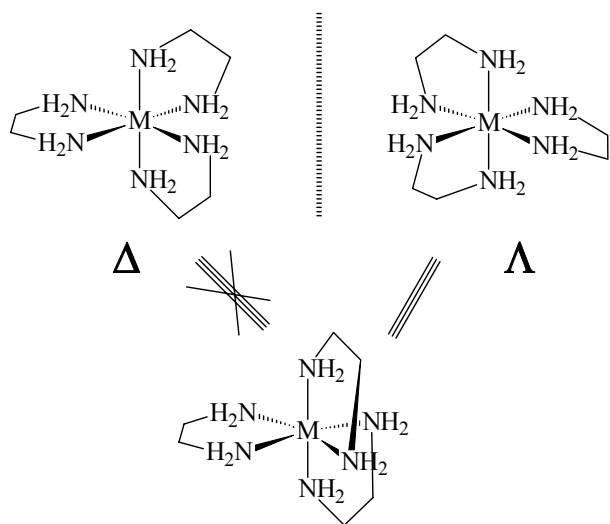
v zhode s navrhnutým modelom intermediátu možno pozorovať tiež kinetické rozlíšenie racemickej zmesi olefinického substrátu epoxidáciou. Rýchlo epoxidácii podlieha len jeden z enantiómerov a to kvôli menšej sterickej interakcii R^1 s esterickou skupinou katalyzátora v porovnaní s druhým enantiómerom.



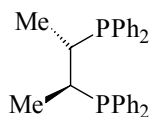
7.12 KATALYTICKÉ HYDROGENÁCIE

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

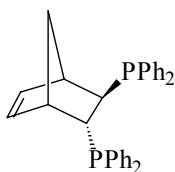
-oktaedrické (rigídne) komplexy prechodných kovov s bidentálnymi ligandami môžu vykazovať chiralitu a poskytovať vysoký stupeň usporiadania tranzitného stavu:



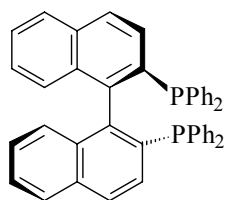
-rozšírené sú **Rh** a **Ru** komplexy veľkého počtu chirálnych ligandov difosfinov:



CHIRAPHOS



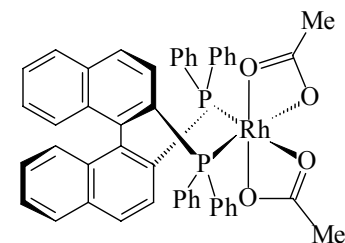
NORPHOS



BINAP

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

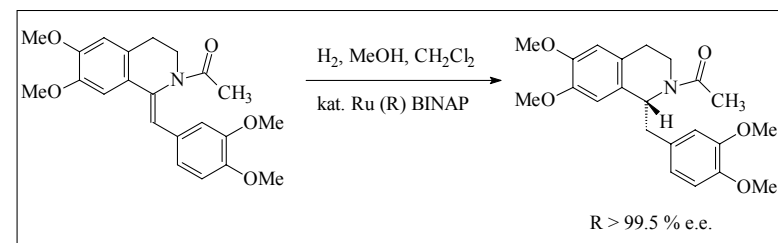
-chirálny katalyzátor sa pripravujú často z Ru(II), alebo Rh(II) acetátov a (R)-, alebo (S)-BINAPu:



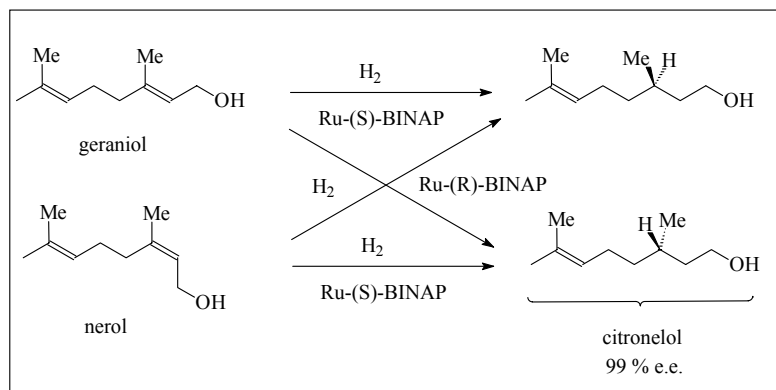
Δ — (R)-BINAP-Rh(OAc)₂

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

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



-prochirálny alylický alkohol sa dá redukovať BINAP-Ru katalyzátorom. Stereochemia produktu závisí od chiralít ligandu v katalyzátore a od geometrie násobnej väzby alylového alkoholu. Regiospecificita redukcie je vysvetlená chelataciou katalyzátora cez hydroxylovú skupinu.



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

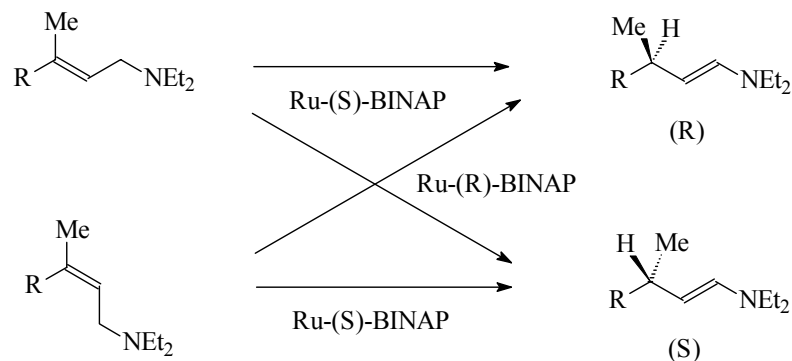
POMÔCKA: Porovnaním *Sharplesovej oxidácie* alyl alkoholov s (R,R)-(+)-diylesterom kyseliny vínnej a enantioselektívnej katalytickej hydrogenácie, či enantioselektívnej izomerizácie s Ru-(S)-BINAP-om môžeme nájsť súvislosť medzi rovnakou stereochemiou produktu vychádzajú z rovnakej geometrie substrátu.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

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

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

7.13 IZOMERIZÁCIA NÁSOBNEJ VÄZBY

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

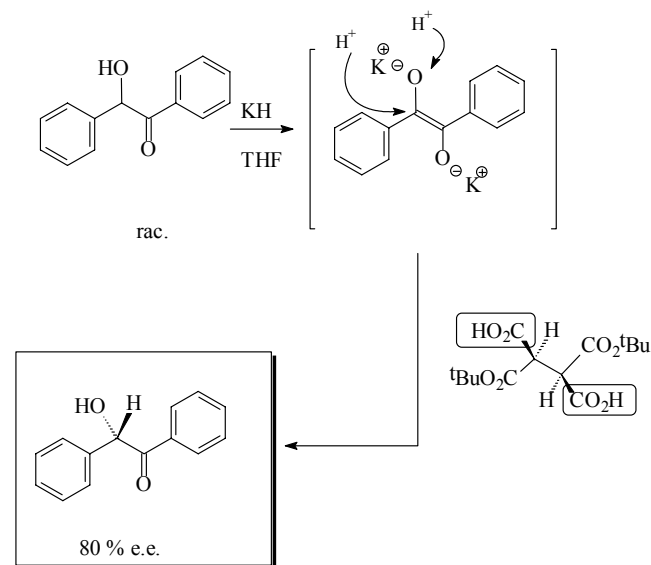


7.14 CHIRÁLNE KYSELINY A BÁZY V ENANTIOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZE

-deracemizáciou sa jeden enantiomér premieňa na druhý a získa sa

7.14.1 ENANTIOSELEKTÍVNA PROTONIZÁCIA - DERACEMIZÁCIA

enantiomérne obohatená zmes

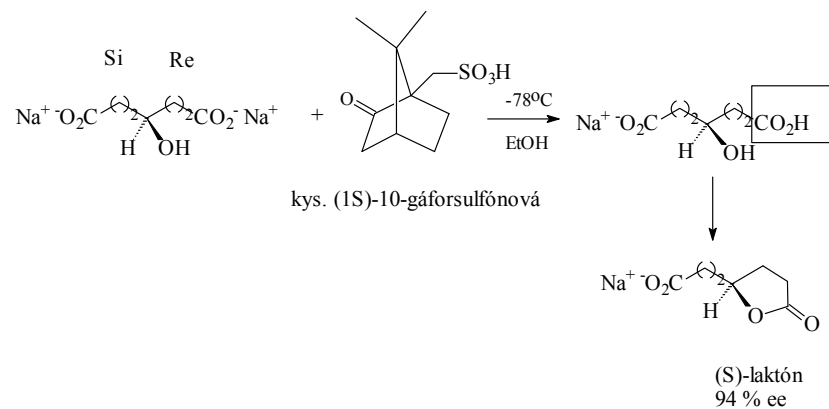


-selektivita je daná preferenciou prístupu kyseliny k dianiónu vďaka sterickým repulzným interakciám -^tBu a -Ph skupiny

-chirálna kyselina reaguje prednostne s jednou z enantiotopných strán

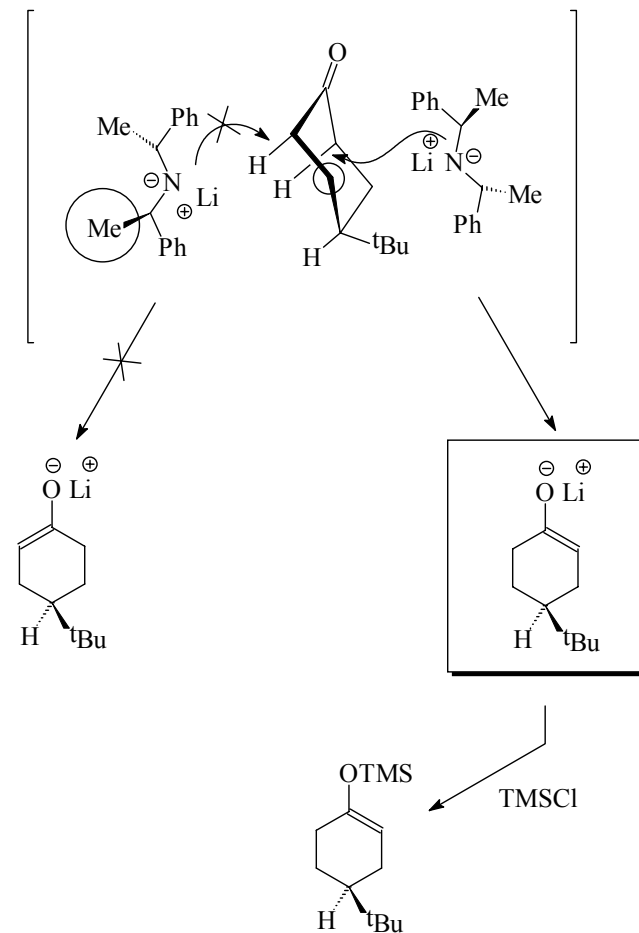
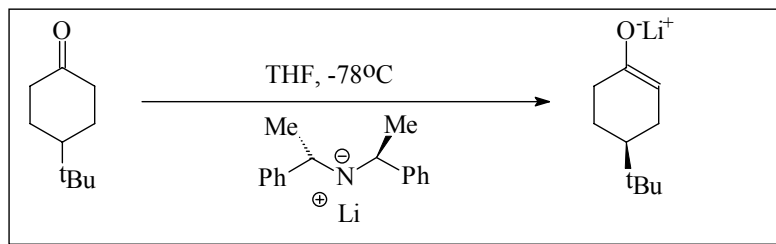
7.14.2 PROTONIZÁCIA KYS. 10-GÁFOR-SULFÓNOVOU

prochirálného substrátu soli prochirálnjej dikarboxylovej kyseliny



-enantioselektivita je daná selektívnym prístupom chirálnej kyseliny k achirálnemu východiskovému dikarboxylátu

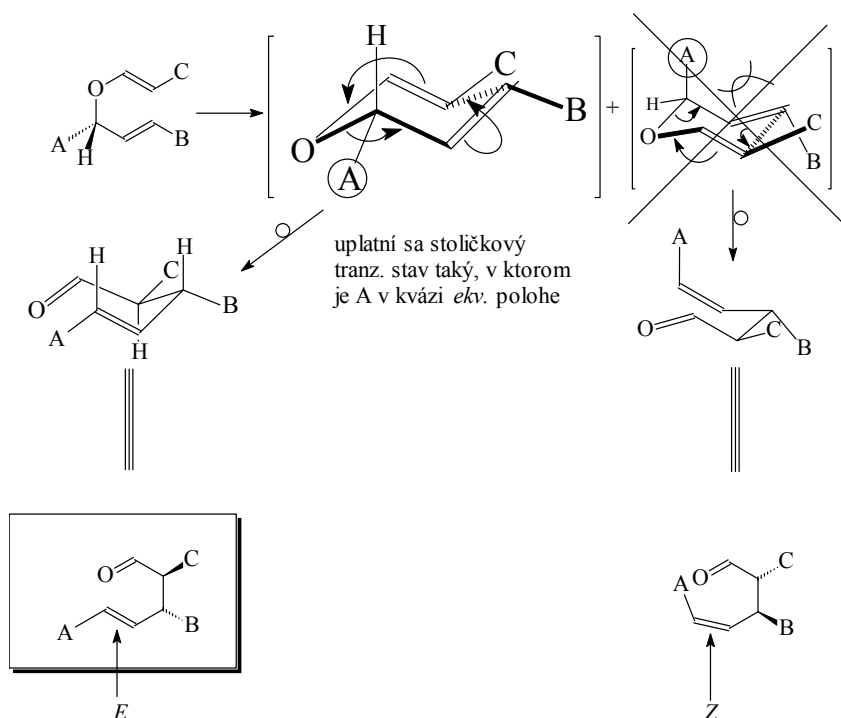
7.14.3 ENANTIOSELEKTÍVNA DEPROTONIZÁCIA



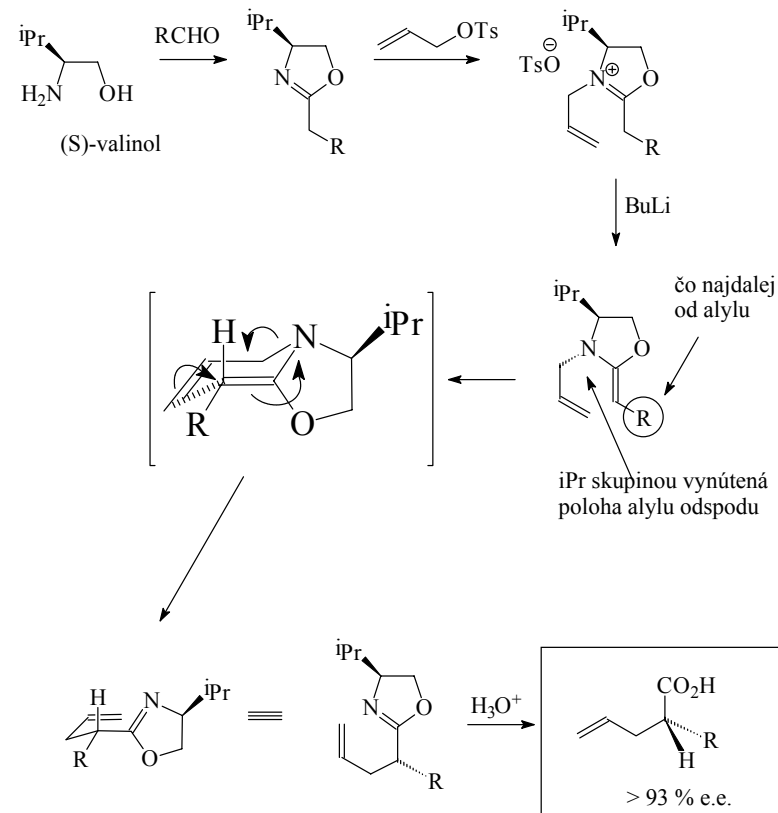
7.15 PŘEŠMYKY

7.15.1 PŘEŠMYK ALYLOVÝCH - VINYLÉTEROV - CLAISEN -

-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



7.15.2 MODIFIKOVANÝ CLAISEN - COPEHO PŘEŠMYK



7.16 ENZYMATICKÉ A MIKROBIÁLNE METÓDY

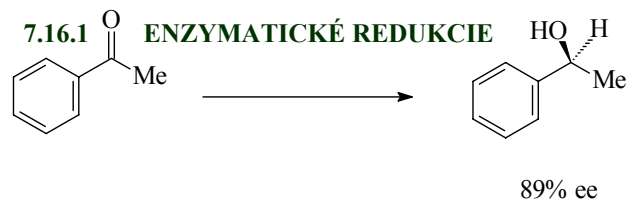
-enzýmy často akceptujú neprirodne organické zlúčeniny. "Promiskuita" enzýmov má veľký praktický význam pri získavaní stereoizomérených čistých produktov, ako aj spätne zo štruktúry substrátu poznávanie aktívnych miest enzýmu (mechanizmu jeho pôsobenia). Toto poznanie v konečnom dôsledku vedie k odhadu 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* (čínidlo), teda látku zodpovednú za samotný chemický dej (redukciu, oxidáciu, hydrolýzu ...), lebo samotný enzým je len katalyzátorom reakcie.

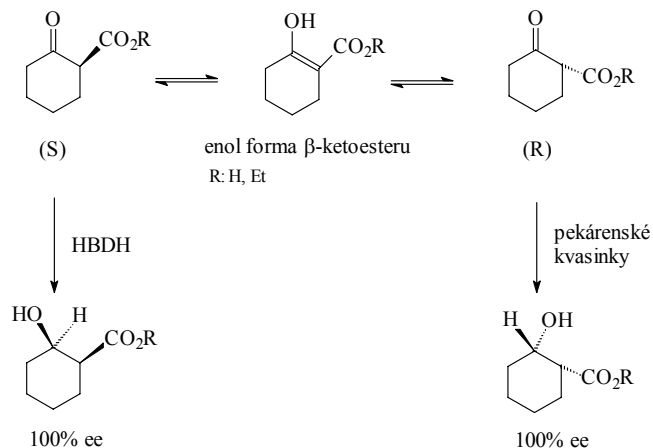
-nevýhoda enzymatických reakcií je, že sa dá jedným enzýmom pripraviť len jeden enantiomér. Ak však treba práve opačný antipód toto môže spôsobiť vážny problém pokiaľ nepoznáme iný enzým dávajúci inverzný produkt.

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

-*Saccharomyces cerevisiae* – pekárenské kvasinky



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



8 DOPORUČENÁ LITERATÚRA

1. Červinka O.: *Enantioselective Reactions in Organic Chemistry*, Academia, Praha 1995.
2. Nógrádi M.: *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, VCH, Weinheim, 1995.
3. Gawley R.E., Aubé J.: *Principles of Asymmetric Synthesis* Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 14, Pergamon, Oxford, 1996.
4. Ojima I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, 1993.
5. Houben Weyl: *Stereoselective synthesis Vol. I – X* 3938
6. Copola: *Asymmetric Synthesis* 3957
7. Tse-Lok Ho: *Enantioselective Synthesis - Natural Products from Chiral Terpenes*, John Wiley, New York 1992.
8. Stephenson G., R.: *Advanced Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic & Professional, London, 1996.

9 REGISTER

A		DIASTEROIZOMÉROV 38	
ABSOLÚTNA KONFIGURÁCIA	23	DELENIE STEREOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY	47
AKTIVAČNÉ ENERGIE	42	DEPROTONIZÁCIA	94
ALDOLOVA INTRAMOLEKULOVÁ KONDENZÁCIA	81	DERACEMIZÁCIA	93
ALDOLOVE KONDENZÁCIE	74, 77	DIASTEROIZOMÉRNE ČISTÁ ZLÚČENINA	10
ALKYLÁCIA KETÓNOV	62	DIASTEROIZOMERNÝ POMER	10
ALPÍNBORÁN	71	DIASTEROIZOMÉRY	10
ARHÉNIOVA ROVNICA	44	DIASTEROSELEKTIVITA	23
ASYMETRICKÁ INDUKCIA	41	DIASTEROSELEKTÍVNA SYNTÉZA	41
ASYMETRICKÁ SYNTÉZA	11,40,41, 42	DIASTEREOTOPNÁ SKUPINA	16
ATROMLIEČNA KYSELINA	56	DIASTEREOTOPNÁ STRANA	16
ATROPOIZOMÉRY	18	DIBAL	68
AXIÁLNA STEREOGÉNNA JEDNOTKA	18	DIELS - ALDEROVA CYKLOADÍCIA	84
AXIÁLNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY	19	DIETYLZINOK	67
		DVOJNÁSOBNÁ ENANTIOSELEKTÍVNA INDUKCIA	51
		DVOJNÁSOBNÁ STEREOSELEKTÍVNA INDUKCIA	77,79
B		E	
BIDENTÁLNY LIGAND	90	ENANTIOMÉRNE ČISTÁ ZLÚČENINA	10
BINAP	91	ENANTIOMÉRNE OBOHATENIE	35
BIOLOGICKÁ AKTIVITA	12	ENANTIOMERNÝ NADBYTOK	10,26
BORÁN	70,73	ENANTIOMÉRY	9,17,23
BRUCÍN	38	ENANTIOSELEKTIVITA	23
BÜRGLI-DUNITZOV PRINCÍP	55	ENANTIOSELEKTÍVNA INDUKCIA	52
		ENANTIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA	11,40
		ENANTIOŠPECIFICKÁ SYNTÉZA	40
		ENANTIOTOPNÁ SKUPINA	15
		ENANTIOTOPNÁ STRANA	16, 23
		ENANTIOTOPNÉ SKUPINY	23
		ENDERS	62, 65
		ENDO	84,85
		ENZÝM	97
		ENZYMATICKÉ ROZLIŠENIE	40
		ENZÝMOVÉ REDUKCIE	98
		EPIMÉR	10
		EPOXIDÁCIE	87
		EVANS	64, 85
C		F	
CAHN - INGOLD - PRELOG (CIP) SYSTÉM	19	FELKIN - AHN OV - MODEL	54
CENTRÁLNA STEREOGÉNNA JEDNOTKA	17, 19	FENYLGLYOXÁT	56
CINCHONIDÍN	84	FENYLMENTOL	84
CINCHONÍN	63	FEROMÓN MRAVCOV	62
CLAISEN - COPEHO PREŠMYK	96, 97		
COREY	73,84		
COREYHO REDUKCIA	73		
CORNFORHTOV DIPOLÁRNY MODEL	55		
CRAMOV - ACYKlickÝ MODEL	53		
CRAMOV - CYKlickÝ MODEL	54		
CRAMOVE CHELATAČNÉ PRAVIDLO	77		
CYKLOPROPANÁCIA	59		
D			
DELENIE POMOCO			

FYZIKÁLNO - CHEMICKÉ SEPARÁCIE40

G	
GÁFORSULTÁM	86
GENERÁCIE ENANTIOSELEKTÍVNEJ SYNTÉZY	47,48,49

H	
HAJOS - PARRISH KONDENZÁCIA	81
HOMOCHIRÁLNA ZLÚČENINA	10
HOMOCHIRÁLNY KATALYZÁTOR	42
HYDROBORÁCIA ALKÉNOV	70
HYDROGENÁCIE	90

CH	
CHELÁTOVANÉ CRAMOVE PRAVIDLO	54
CHEMZYME	74
CHIRAL AUXILIARY	47,48
CHIRÁLNA LÁTKA	41
CHIRÁLNE ČINIDLO	48
CHIRÁLNE DERIVATIZAČNÉ ČINIDLÁ	27
CHIRÁLNE POMOCNÉ ČINIDLO	47
CHIRÁLNE POSUVOVÉ ČINIDLÁ	28
CHIRÁLNE SOLVATAČNÉ ČINIDLÁ	28
CHIRÁLNY KATALYZÁTOR	49
CHIRÁLNY OBJEKT	9
CHIRÁLNY SUBSTRÁT	47
CHIRASIL-DEX	30
CHIRASIL-METAL	30
CHIRASIL-VAL	29
CHIRÓNOVÝ PRÍSTUP	34

I	
INKLÚZNA ZLÚČENINA	38
IZOMERIZÁCIA NÁSOBNEJ VÄZBY	92

K	
KARABATSOSOV - MODEL	53
KATECHOLBORÁN	74
KINETICKÉ ROZLIŠENIE	50, 89
KINETICKÝ PRINCÍP	43
KLATRÁT	38
KONGLOMERÁT	35
KUMULÉNY	18
KVAPALINOVÁ CHROMATOGRÁFIA	30
KYS. 10-GÁFOR-SULFÓN OVÁ	94

L	
L	20,21
LAH	68
LDA	79
LIKE	20,22
LK	22

M	
MATCHED PAIR	51, 79
MAYERS	63, 66
MICHAELOVA ADÍCIA	65, 66, 81, 82, 83
MICHAELOVA KATALYZOVANÁ ADÍCIA	84
MISMATCHED PAIR	51, 79
MODEL Y STEREOSELEKTÍVNEJ INDUKCIE	52
MOSHER	27
MPTA	27

N	
NOYORI	67, 91
NUKLÉARNOU MAGNETICKOU REZONANCIU	27

O	
OPPOLZER	82,86
OPTICKÁ ČISTOTA	25
OPTICKÁ ROTÁCIA	25
OXAZOLÍN	63,66
OXAZOLINÓN	64,85

P	
PHASE-TRANSFER	84
PCHČ	41
PLANÁRNA STEREOGÉNNA JEDNOTKA	18
PLANÁRNE CHIRÁLNE ZLÚČENINY	20
PLYNOVÁ CHROMATOGRÁFIA	29
POLARIMETRIA	24
POMOCNÁ STEREOGÉNNA SKUPINA	41,48
PRECHODOVÝ STAV	76
PRELOG	6,19, 20
PRELOGOV MODEL	56
PROCHIRALITA	15
PROTONIZÁCIA	93, 94
PSS	41,48,59,68

R	
RACEMÁT	35

REGISTER

RACEMICKÁ ZLÚČENINA	36	SULTÁMY	82
RACEMICKÁ ZMES	35	SYN	77
RACEMICKÝ TUHÝ ROZTOK	36	SYNTÉZA SEKUNDÁRNYCH	
RACEMIZÁCIA	39	ALKOHOLOV	67
RAMP	62	SYNTÉZA α -SUBSTITUOVANÝCH	
RE	15,22	KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN	63
REDUKCIA KARBONYLU	68	SYNTÉZA α -SUBSTITUOVANÝCH	
REGIOŠPECIFICITA	91	D-AMÍNOKYSELÍN	67
RELATÍVNA KONFIGURÁCIA	20, 23	SYNTÉZA β -SUBSTITUOVANÝCH	
RELATÍVNA TOPICITA DIASTEREO-		KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN	65
SELEKTÍVNYCH REAKCIÍ	23		
ROTÁCIA	24		

S		ŠPECIFICKÁ ROTÁCIA	24, 25
		ŠPECIFICKEJ ROTÁCIE	25
SAMP	62	T	
SCALEMIC MIXTURES	11,40	TADDOL	42
SEEBACH	20,83	TOPICITA DIASTEREOSELEKTÍVNYCH	
SEPARÁCIA ENANTIOMÉROV	38	REAKCIÍ	23
SEPARÁCIA ENANTIOMÉROV		TOPICITA ENANTIOSELEKTÍVNYCH	
DELENÍM	38	REAKCIÍ	23
SHARPLESOVA OXIDÁCIA	93	TOPICITA ENANTIOTOPNÝCH STRÁN	16
SHARPLESS	87	TOPICITA REAKCIE	22
SCHÖLLKOPF	67	TOPICITY SKUPÍN	15
SI	15,22	TRANZITNÝ STAV	43
SIMMONS-SMITH	59	TRIACETYLCELULOZA	30,40
STEREOGÉNNÁ INDUKCIA	41		
STEREOGÉNNÁ INFORMÁCIA	43	U	
STEREOGÉNNÁ JEDNOTKA	17	U	20,21
STEREOGÉNNÁ POMOCNÁ SKUPINA	48	UL	22
STEREOSELEKTIVITA SYNTÉZY	42	UNLIKE	20,22
STEREOSELEKTÍVNA		Z	
SYNTÉZA	11,40, 42	ZIMMERMANN - TRAXLEROV MODEL	76
STEREOSELEKTÍVNE REAKCIE	59	ZLÚČENINA S AXIÁLNOU STEREOGÉNNOU	
STEREOŠPECIFICKÁ		JEDNOTKOU	61
REAKCIA	46, 59, 78		
STEREOŠPECIFICKÉ VÝSLEDKY	91		
S-TRANS	84		
STRYCHNÍN	38		
SUBSTITUOVANÉ KARBOXYLOVÉ			
KYSYLINY	65		
SULFOXID	81		
SULFOXIDOVÁ SKUPINA	68		
SULFOXIMÍNY	59		

REGISTER

POZNÁMKY:

-V ÚVODE DOPLNIŤ PRESNÚ CITÁCIU PRELOGA: MOJICH 136 SEMESTROV
 -XEROKÓPIA NOBELOVEJ CENY
 -DOPRESNI DEFIN. ENANTIOSEL.. SYNTÉZY (ELIEL)
 -HAJOSH-PERISH KONDEZÁCIU UROB MODEL A VYSVETLIŤ ZE IMÍNY STR.60
 -PROTONIZÁCIA KYS. 10-GÁFORSULFÓNOVOU VYSVETLIŤ NA MODELI, NAKRESLIŤ
 -DOPLNIŤ ODPORUČENÚ LITERATÚRU
 -DOPLNIŤ VLNOVÉ DĹŽKY ORTUŤOVEJ VÝBOJKY
 -ELIEL VIĎ OZNAČENIE R, S PRE AXIÁLNU A PLANÁRNU CHIRALITU, HELICÉN. M,P A
 DOPLŇ PRI LK, UL URČENÍ PRIEBEHU DIASTEREOSELEKTÍVNYCH REAKCII
 KOMBINÁCIE (R, M), (S, P)

