

PROBLÉMY VE STEREOCHEMII UHLÍKATÝCH SLOUČENIN

RNDR. JIŘÍ KROUTIL, PH.D.

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE, KATEDRA ORGANICKÉ A JADERNÉ CHEMIE

[KROUTIL@NATUR.CUNI.CZ](mailto:kroutil@natur.cuni.cz)

Tato přednáška má sloužit k seznámení se se základními představami a definicemi v oblasti prostorové isomerie uhlíkatých sloučenin z pohledu stereochemických doporučení komise IUPAC z roku 1996.¹ Základním vodítkem budiž anglická Elielova monografie,² zatímco běžně dostupné české překlady starších monografií^{3,4} již trpí značnou zastaralostí. O aplikacích v syntéze stereoisomerů organických sloučenin (tzv. asymetrické syntéze) pojednává literatura.⁵

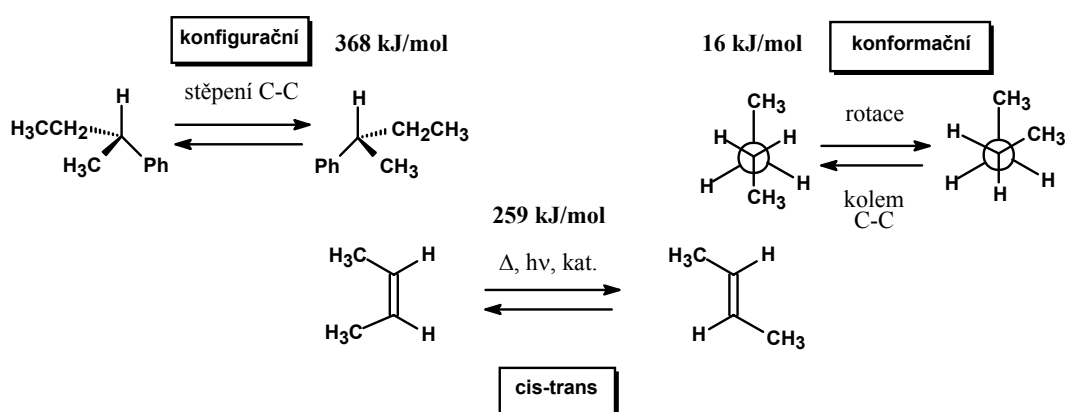
Každý z vás je jistě seznámen s existencí pojmů *opticky aktivní*, *chirální* nebo *asymetrický* stereoisomer. Používají se pro označení vlastností (jednoho) prostorového uspořádání atomů v molekulách a velice často se nesprávně vzájemně zaměňují.

1. Stereoisomerie

Existence jevu stereoisomerie vyžaduje, aby v molekule organické sloučeniny byly přítomny určité strukturní motivy, tzv. stereogenní prvky (definice viz literatura¹). Pokud odhlédneme od elektronového uspořádání (např. existence delokalizovaných vazeb či spinových konfigurací), lze při popisu struktury molekul organických sloučenin postupovat od elementárního složení přes konstituci (znalost počtu a typu vazeb, počtu a typu atomů a jejich

konektivity, která vede k 2D struktuře) až po konkrétní rozmístění atomů v prostoru (3D struktura). Stereoisomerie potom znamená, že pro jednu konstituci existuje více než jedna možnost, jak atomy v prostoru rozmístit. Změna prostorového uspořádání atomů (tj. přeměna jednoho stereoisomeru na jiný) je principiálně dvojího druhu:

A) isomerizace zahrnující štěpení vazeb nebo B) isomerizace realizovaná pouze rotací kolem jednoduchých vazeb. První typ stereoisomerů označujeme jako *konfigurační*, druhý jako *konformační*. O snadnosti isomerizace (a tím také o stálosti a případné separovatelnosti stereoisomerů) rozhoduje energie, kterou musíme na přeměnu jednoho isomeru na druhý vynaložit (tzv. isomerizační bariéra, aktivační Gibbsova energie isomerizace). Pro konfigurační isomery (např. uhlovodíků) můžeme isomerizační bariéru přirovnat k disociační energii jednoduchých C-H, C-C vazeb, zatímco přeměna konformačních isomerů (tzv. volná nebo bráněná rotace) je energeticky mnohem méně náročný proces. Na pomezí obou skupin isomerů stojí cis-trans isomery na dvojně vazbě (dříve geometrické isomery), u kterých při isomerizaci musí dojít k rozštěpení π -vazby a následně k rotaci na C-C vazbě.



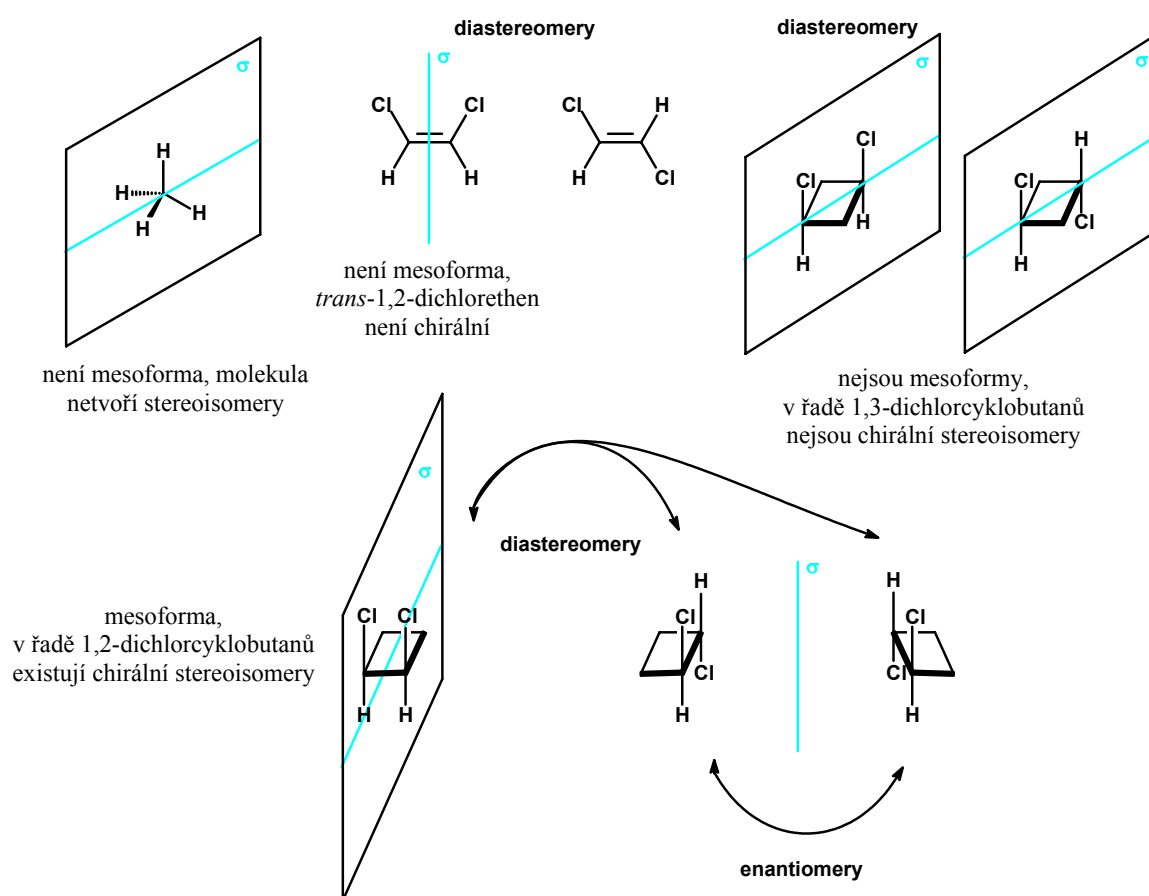
2. Chiralita

Chiralita je fundamentální vlastnost 3D světa organických sloučenin. Chirální isomery – enantiomery – se při interakci s chirálním objektem (jiná molekula – činidlo, rozpouštědlo nebo chirální fyzikální prvek – kruhově polarizované záření) liší ve svých vlastnostech, zatímco v achirálním prostředí se jeví jako totožné. Většina biologicky aktivních látek je tvořena chirálními molekulami.

Z hlediska definice je chirálním objektem každý objekt, který není ztotožnitelný (prostřednictvím prosté rotace a/nebo translace objektu v prostoru jako celku, tedy bez rozštěpení vazeb nebo změny dihedrálních úhlů) se svým zrcadlovým obrazem. Achirální objekt potom ztotožnitelný je. Jako chirální se dá klasifikovat jak mikroobjekt (jediná

molekula), tak i makroobjekt (krystal). Definice chirality přímo nesouvisí se strukturou objektu (např. chirální krystal může být vytvořen jak z achirálních částí – křemen, tak z částí chirálních – krystal (+)-vinné kyseliny). Chiralita je vlastnost objektu jako celku.

Dva chirální objekty, které jsou ve vzájemném vztahu **vzor a jeho zrcadlový obraz** nazýváme *enantiomery* (enantiomerní molekuly, enantiomorfní krystaly). Stereoisomery jiné než enantiomery se nazývají *diastereoisomery* (diastereomery). Pokud nejsou chirální, označují se jako *mesoforma*. Pojem mesoformy ovšem nelze použít pro označení struktury ve skupině stereoisomerů, ve které nejsou žádné chirální stereoisomery. Achiralita mesoformy je způsobena existencí rotačně-reflexní osy symetrie (obvykle rovina nebo střed symetrie).

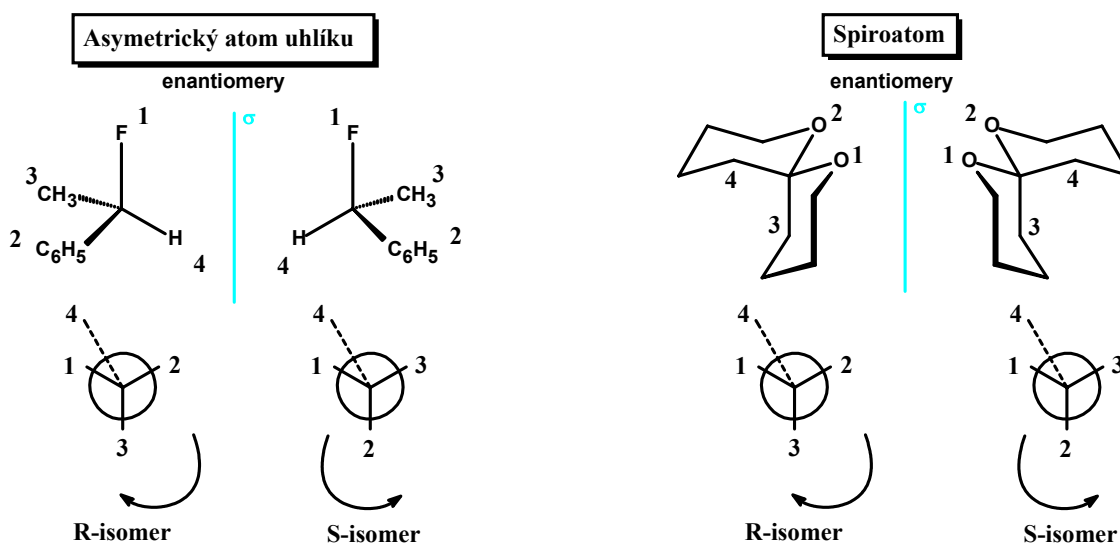


Chiralita molekuly může být vyvolána přítomností určitých strukturních částí v molekule organické sloučeniny, tzv. prvků chirality. V organické chemii se setkáváme se třemi prvky chiralit: 1. *chirální centrum* (centrální chiralita), 2. *chirální osa* (axiální chiralita) a 3. *chirální rovina* (planární chiralita). Existence jednoho z prvků v molekule automaticky vede k chiralitě molekuly jako celku, zatímco existence dvou a více prvků může vést i k jejich vzájemnému vyrušení (mesoforma); molekula potom není chirální. Prostorové uspořádání na

každém z prvků chiraloty popisujeme pomocí tzv. absolutní konfigurace. Jde o přiřazení symbolů R/S (Ra/Sa , Rp/Sp) nebo P/M každému z prvků pomocí definované sady pravidel za předpokladu, že známe (popř. můžeme *a priori* určit) prostorové rozmístění atomů v molekule. V případě existence více prvků chiraloty v molekule můžeme rovněž určovat tzv. relativní konfiguraci (stereodeskriptory *cis/trans*, *erythro/threo*, *l/u*, R^*/S^*).

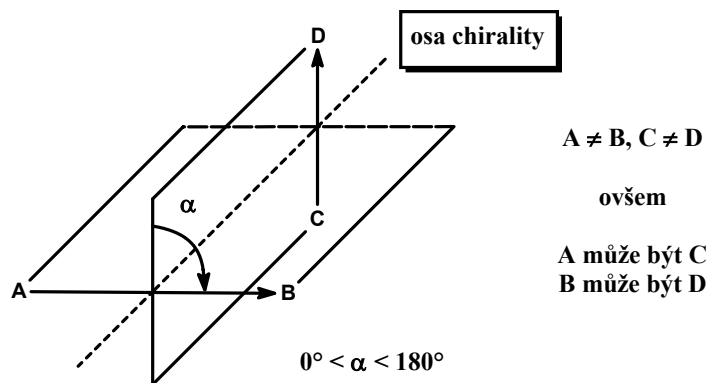
Centrální chiralita

Asymetrický atom uhlíku představuje nejvýznamnější způsob realizace chirálního centra v molekulách organických sloučenin. Asymetrický atom uhlíku nese (z definice) čtyři různé substituenty. Substituenty jsou různé buď z hlediska své konstituce, nebo své konfigurace. Pomocí definované sady pravidel, tzv. Cahnova-Ingoldova-Prelogova (CIP) systému, seřadíme tyto 4 substituenty na základě atomového čísla od nejvyšší (1.) po nejnižší (4.) prioritu a stanovíme absolutní konfiguraci přiřazením stereodeskriptoru R nebo S . Některé spirosloučeniny rovněž tvoří chirální molekuly. „Chirální spiroatom“ je situace, kdy jsou dva kruhy v molekule spojené přes společný atom uhlíku a liší substitucí ve větvích kruhu vycházejících ze spiroatomu. Dříve byly tyto sloučeniny klasifikovány jako axiálně chirální, absolutní konfigurace podle pravidel pro axiální chiralitu je přesně opačná!



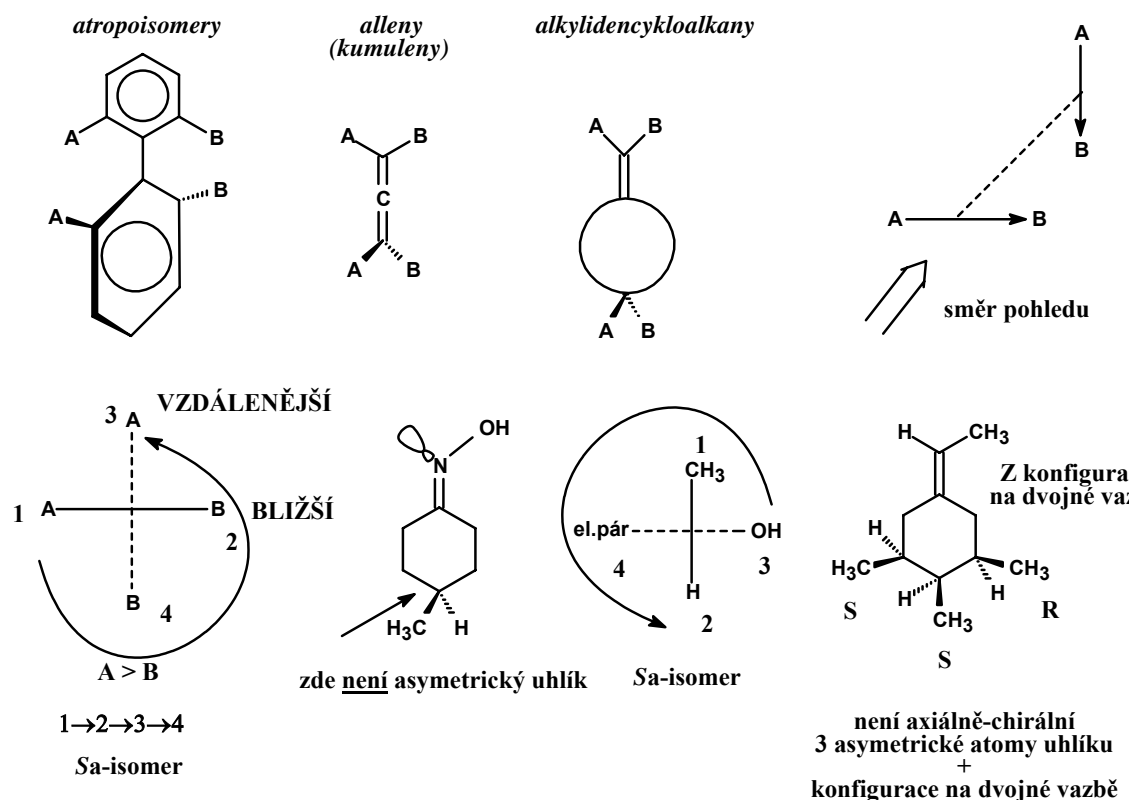
Axiální chiralita

Axiální chiralita je vyvolána existencí čtyřech substituentů neležících v jedné rovině; osa chiraloty potom leží na spojnicích dvojic substituentů.

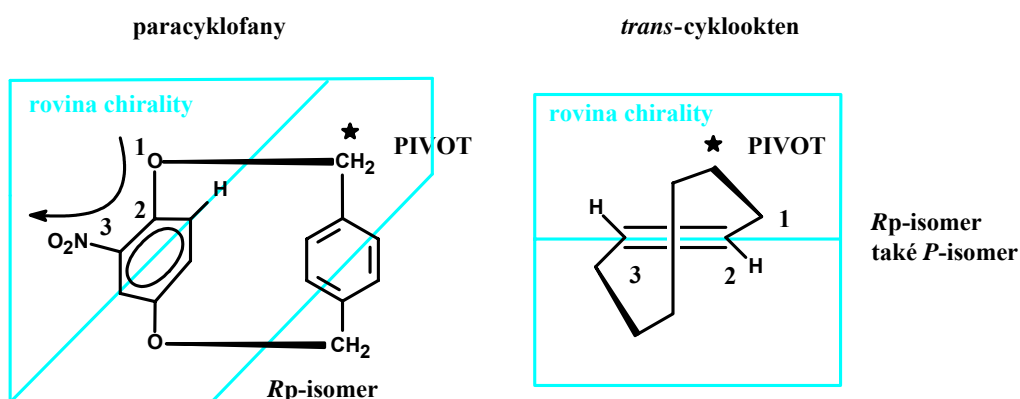


Strukturní reprezentaci v molekulách organických sloučenin představují atropoisomery (molekuly s bráněnou rotací kolem C-C vazby, např. *o,o'*-disubstituované bifenoly nebo binaftyly), alleny (kumuleny) nebo alkylidencykloalkany s exocyklickou dvojnou vazbou. Absolutní konfigurace se stanovuje přiřazením stereodeskriptorů *Ra/Sa* (a jako axial) s využitím priority substituentů A, B, C, D podle CIP systému. Bližší dvojici substituentů se definičně přiřazuje prioritě 1 a 2. Konfigurace nezávisí od směru pohledu na chirální osu! Bližší dvojici substituentů znázorňujeme při určování konfigurace plnou čarou, vzdálenější čarou přerušovanou.

Planární chiralita

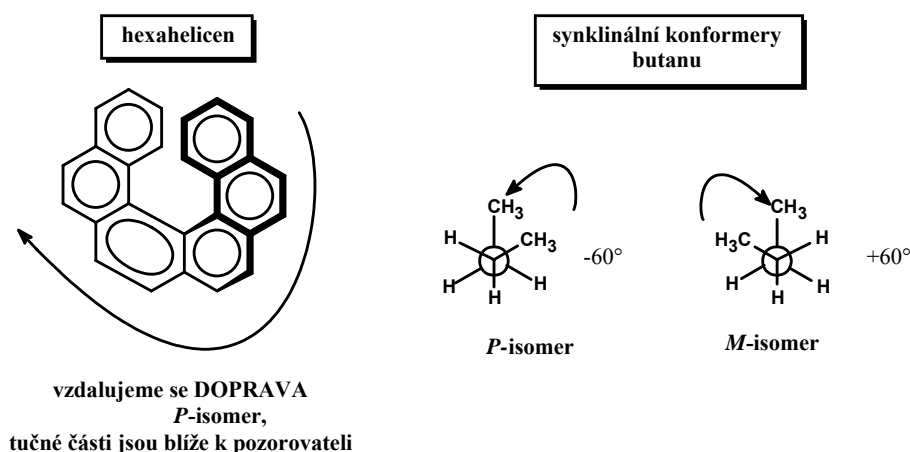


Planární chiralita je vyvolána existencí dvojice různých substituentů ležících ve společné rovině (rovině chiraloty) a minimálně jednoho substituentu (tzv. pivota) ležícího mimo tuto rovinu a spojeného s touto rovinou chemickou vazbou. Orientace tohoto substituentu vůči rovině pak může být dvojitá (nahoru nebo dolů vůči rovině orientované po směru substituentů A→B). Absolutní konfigurace se stanovuje přiřazením stereodeskriptorů *R_p/S_p* (nebo volitelně *P/M*, definičně *R_p = P*) s využitím priority substituentů podle CIP systému. Strukturní reprezentace je například v molekulách *trans*-cykloalkenů (rovina chiraloty = dvojná vazba) nebo paracyklofanů (rovina chiraloty = substituované benzenové jádro).



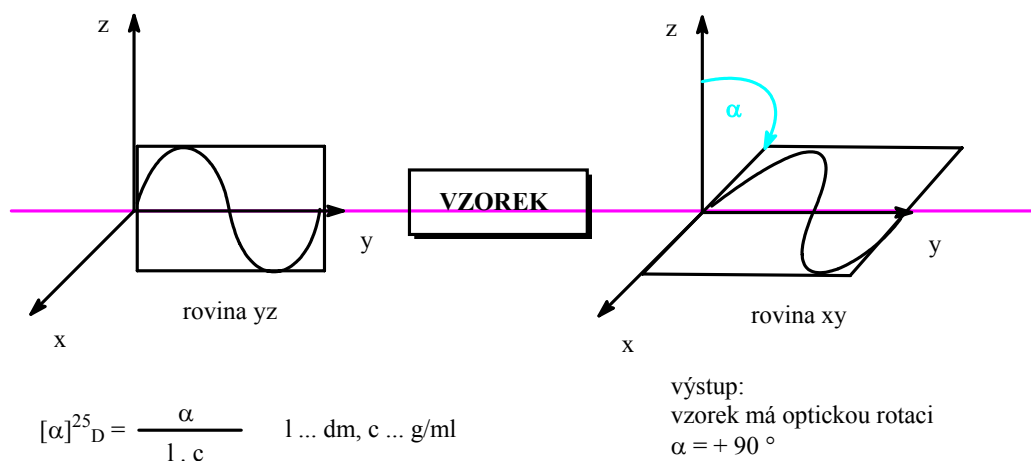
Helikální chiralita (od bližších ke vzdálenějším částem se v molekule dostaneme pohybem po šroubovici, směr pohybu po šroubovici je nezávislý na směru pohledu)

Patří mezi tzv. *inherentní* chiralitu (chiralita **bez** prvků chiraloty, chiralita molekuly je vyvolaná chirální výstavbou z achirálních částí). Nejznámějšími představiteli jsou tzv. *helicy*. Absolutní konfigurace se stanovuje přiřazením stereodeskriptorů *P/M* podle směru jakým se po šroubovici **vzdalujeme** od bližších ke vzdálenějším částem v molekule. Používá se i pro popis absolutní konfigurace konformerů.



3. Optická aktivita

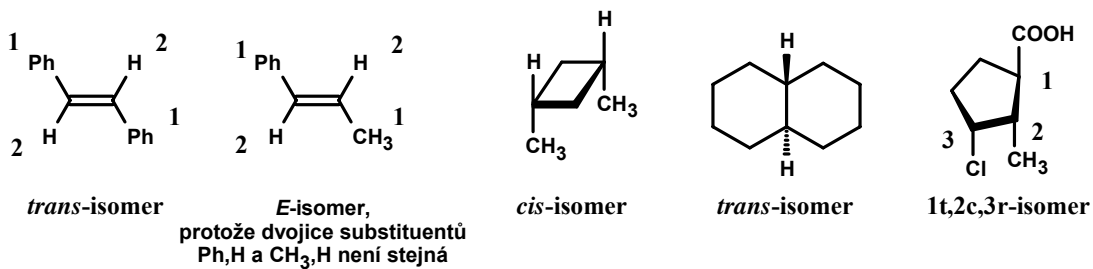
Optická aktivita je popis situace, kdy makroskopický vzorek (tedy **ne** jediná molekula) stáčí rovinu polarizovaného světla (používá se záření sodíkové výbojky – vlnová délka 589 nm pro D-čáru) o určitý experimentální úhel α . Tabelujeme tzv. *specifickou optickou rotaci* $[\alpha]_D$ jako jeden z parametrů identifikujících chirální sloučeniny (a především jejich čistotu).



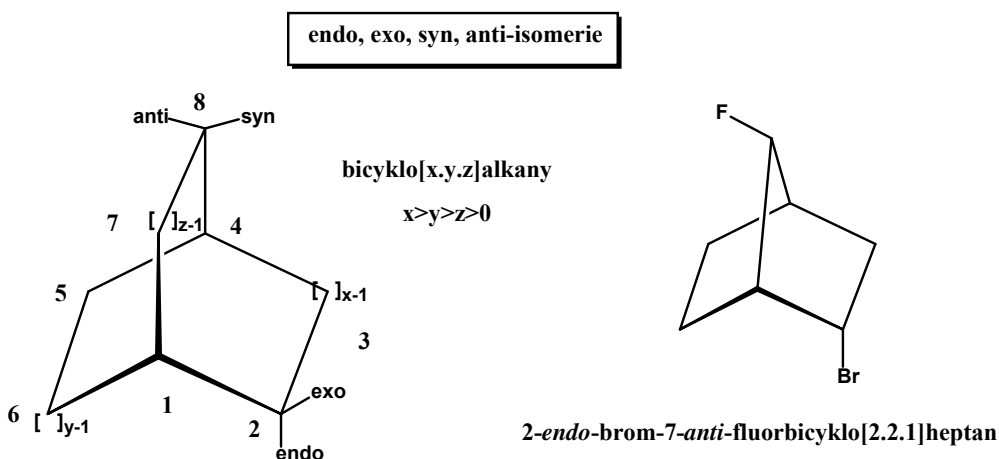
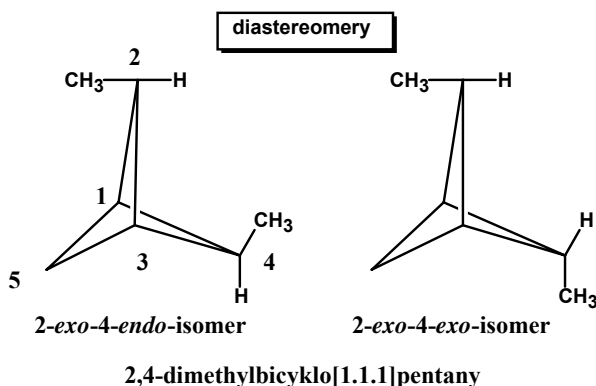
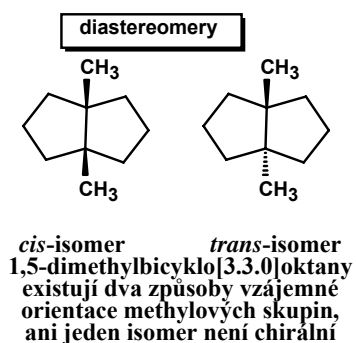
Všechny chirální látky by měly být opticky aktivní. Optická aktivita je ovšem veličina stanovovaná na **souboru** (např. 1 mol = řádově 10^{25} částic pro nejjednodušší chirální uhlovodík) chirálních objektů, zatímco chiralita je vlastnost pouze tohoto objektu. Ne pro všechny soubory chirálních molekul se nám musí podařit stanovit jejich optickou aktivitu!

4. Cis-trans isomerie

Cis-trans isomerie je hlediska definice rozdílné **relativní** uspořádání substituentů na dvojně vazbě nebo na **planarizovaném** kruhu. V případě cyklických sloučenin se nebere do úvahy reálná konformace kruhu. Pro dvojnou vazbu se symbolů *cis/trans* užívá pouze, jde-li o relativní konfiguraci stejné dvojice (vzhledem ke koncům dvojně vazby) substituentů, jinak se používá obecnějších stereodeskriptorů *E/Z*. *E/Z* naproti tomu **nelze** použít pro popis relativní konfigurace na kruzích. U cyklických molekul v případě více než dvou substituentů zavádíme pojem tzv. *referenčního* substituentu (má, dle CIP pravidel, nejvyšší prioritu).

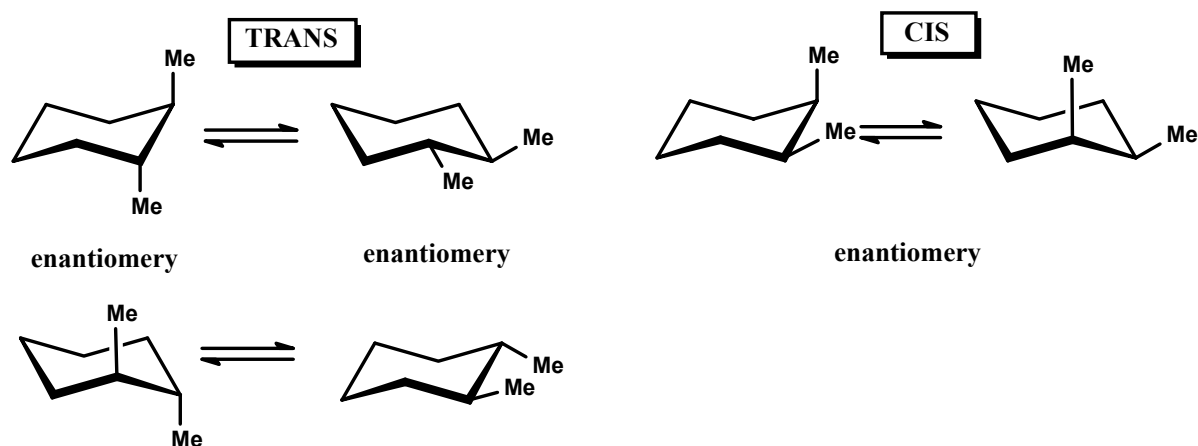


V případě můstkových kruhových systémů se často setkáváme s existencí stereo-
isomerie „bez asymetrických uhlíků“. Je to stav, kdy existuje více než jedna možnost
uspořádání substituentů vůči pomyslné rovině kruhu, která však nezpůsobuje existenci
asymetrických atomů uhlíku. Tyto molekuly většinou nebývají chirální, nicméně musí
existovat způsob popisu jejich (relativní) konfigurace. U jednodušších molekul si vystačíme
s popisem pomocí stereodeskriptorů *cis/trans*, u komplikovanějších (polycyklické můstkové
sloučeniny) využíváme stereodeskriptorů *endo/exo/syn/anti*.



Chiralita cyklických molekul je často určována na základě jejich rovinného modelu.
V této aproximaci je *cis*-1,2-dimethylcyklohexan mesoformou, zatímco *trans*-1,2-dimethyl-
cyklohexan tvoří dvojici enantiomerů. Pokud budeme uvažovat reálnou konformaci

(židličkovou) šestičlenného kruhu, tak oba diastereomerní 1,2-dimethylcyklohexany tvoří dvojici enantiomerů. Ve skutečnosti ale *cis*-diastereomer rovněž tvoří enantiomery, které na sebe přecházející energeticky málo náročným procesem rotace kolem C-C vazeb. Za vyšších teplot je proto reálný stav nerozlišitelný od rovinné aproximace. Při nízkých teplotách ovšem oba diastereomery tvoří rozdílné enantiomerní páry.



V případě *cis*-1,3-dimethylcyklohexanu se závěry získané z planárního a konformačního modelu neliší (pravá mesoforma).

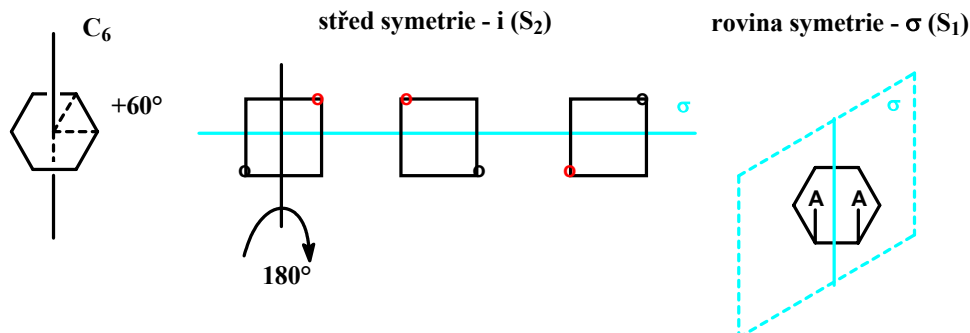
5. Symetrie

Molekula je *symetrická*, pokud má alespoň jeden *prvek* symetrie. Prakticky třídíme molekuly do skupin, které vždy obsahují **stejný typ a počet** prvků symetrie (tzv. *bodové grupy symetrie*). Pokud molekula nemá žádný prvek symetrie, označuje se jako *asymetrická*.

Jako prvky symetrie uvažujeme:

C_n → n -četná rotační osa symetrie (operace: rotace o úhel $360^\circ/n$)

S_n → n -četná rotačně-reflexní osa symetrie (operace: rotace o úhel $360^\circ/n$ a zrcadlení v rovině kolmé na tuto osu)



Molekula je *chirální*, jestliže bodová grupa, do které patří **neobsahuje** S_n osy (C_n a D_n grupy).

6. Shrnutí

Molekula může být chirální i symetrická, ovšem každá asymetrická (čili **nemající** žádný prvek symetrie) molekula je chirální. Označení opticky aktivní molekula postrádá praktický smysl, neboť optická aktivita (měřitelná hodnota optické rotace) je vlastnost souboru chirálních molekul (s jiným než ekvimolárním zastoupením enantiomerů).

Literatura

1. G. P. Moss (Ed.): *Basic Terminology of Stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996)*, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/stereo> nebo *Pure Appl. Chem.* **68**, 2193-2222 (1996).
2. E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander: *Stereochemistry of Organic Compounds*, J. Wiley&Sons, 1994.
3. E. L. Eliel: *Stereochemie uhlikatých sloučenin*, překlad M. Tichý, J. Křepinský, J. Hora, J. Závada, Academia Praha 1970.
4. V. M. Potapov: *Stereochemie*, překlad M. Tichý, J. Hochmannová, SNTL Praha 1986
5. G-Q. Lin, Y-M. Li, A. S. C. Chan: *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, 2001.