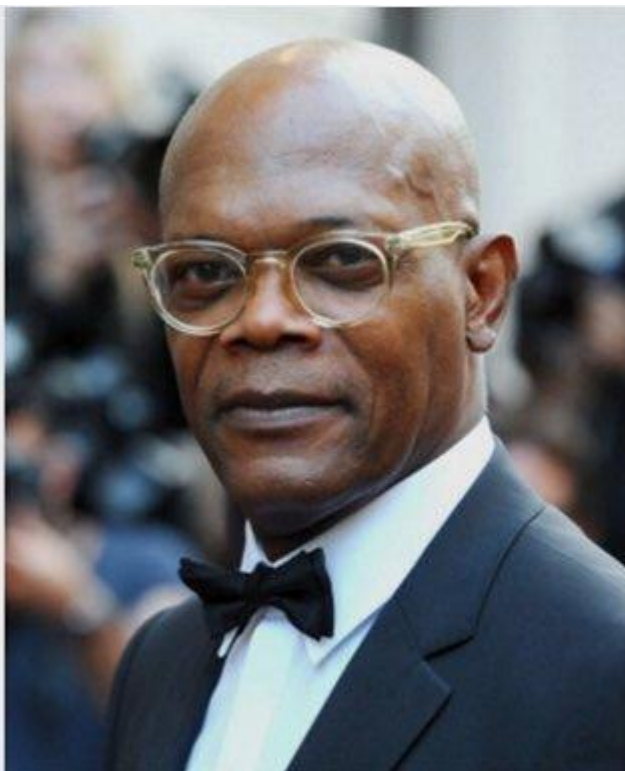
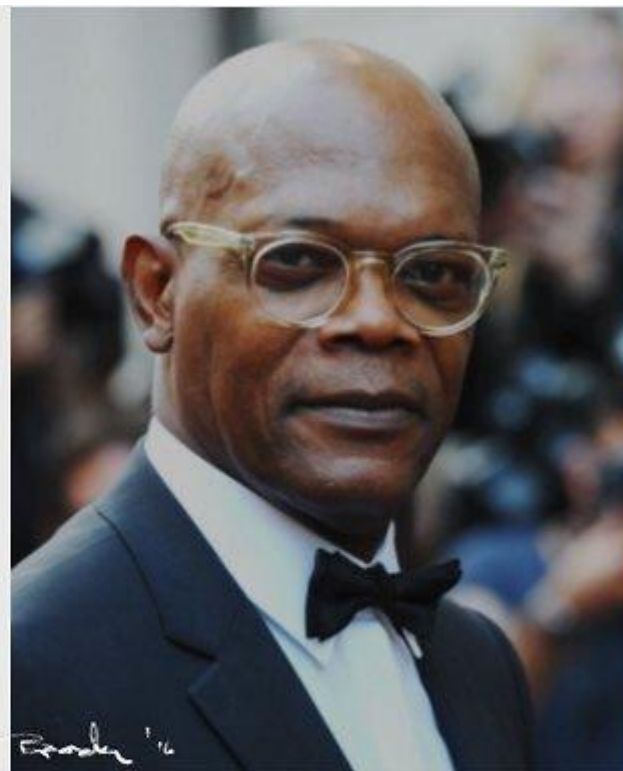


Sztereoizoméria



Samuel-**L**-Jackson



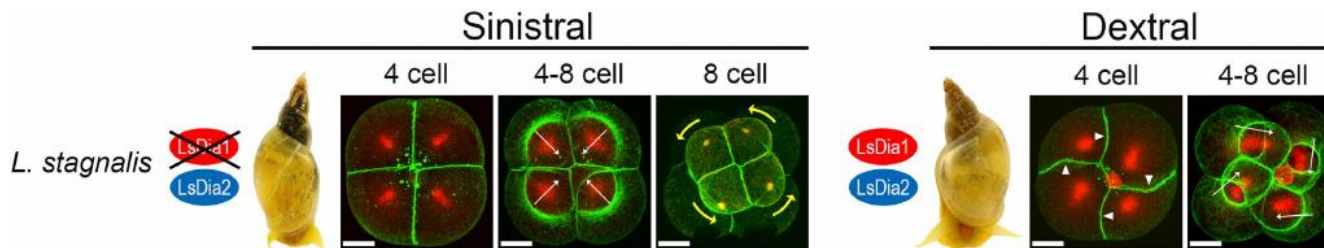
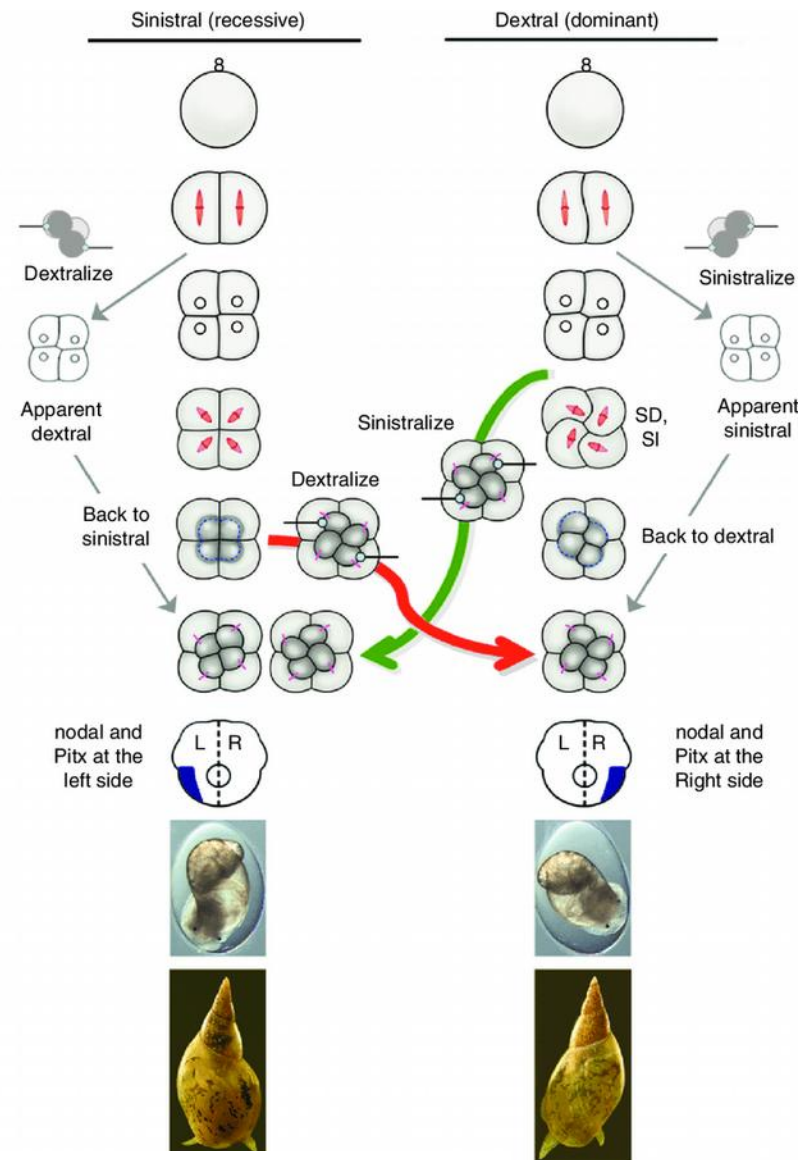
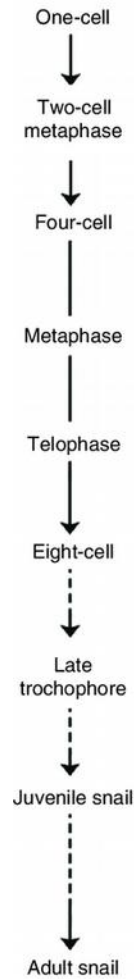
Samuel-**D**-Jackson

Királis csigák

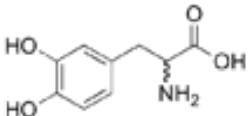
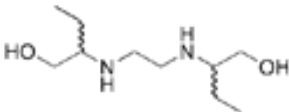
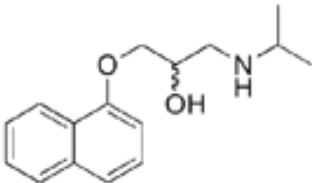
Spirális első osztódások

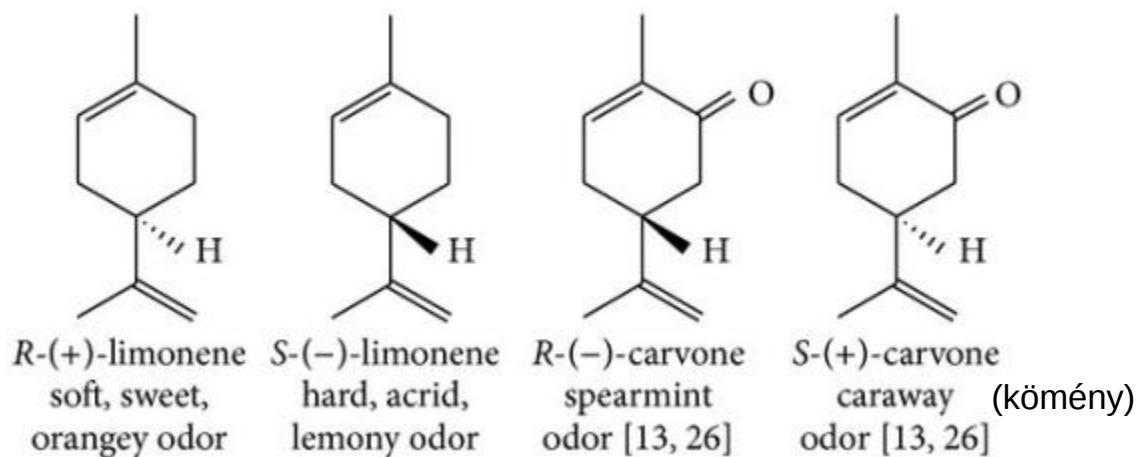
Mikromanipulációval
ellentétes csavarodásúvá
tehetők

De a kiralitás genetikailag
meghatározott



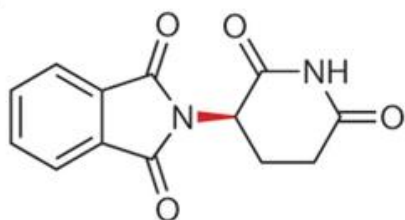
Miért fontos a sztereokémia?

Compound		Abs. Configuration	Biological Activity
dopa		<i>R</i> <i>S</i>	causes granulocytopenia anti-parkinson
ethambutol		<i>R,R</i> <i>S,S</i>	causes blindness tuberculostatic
propranolol		<i>R</i> <i>S</i>	contraceptive (fogamzásgátló) anti-arrhythmic, decrease of blood pressure

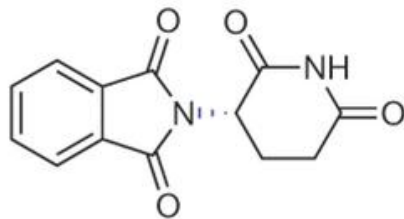


Miért fontos a sztereokémia?

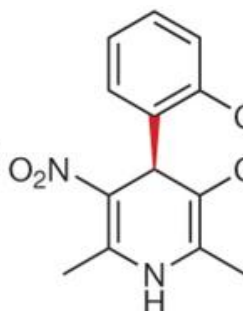
a



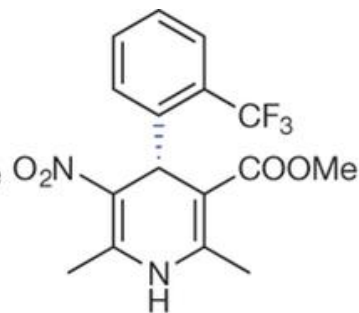
(*R*)-thalidomide
(sleep-inducing)



(*S*)-thalidomide
(teratogenic)

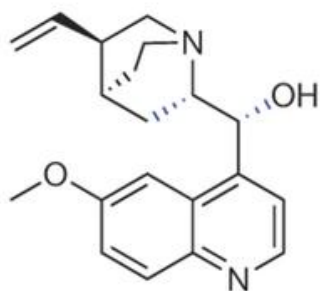


(*S*)-BayK8644
(activator of
Ca²⁺ channel)

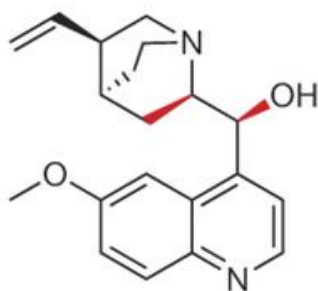


(*R*)-BayK8644
(antagonist of
Ca²⁺ channel)

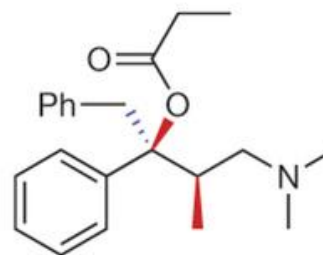
b



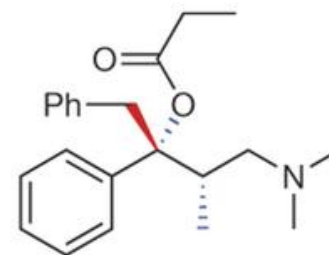
Quinine
(antimalarial)



Quinidine
(antiarrhythmic)

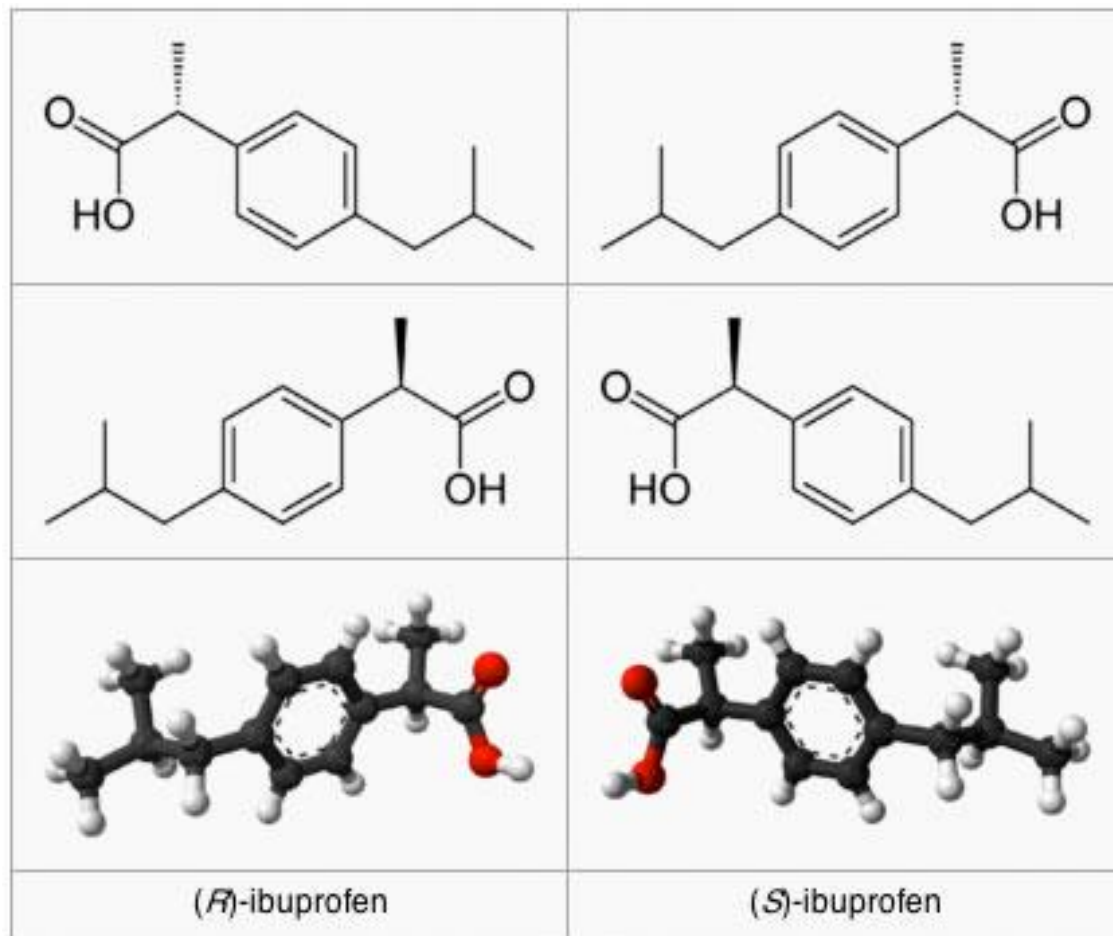


Dextropropoxyphene
(analgesic)



Levopropoxyphene
(antitussive)

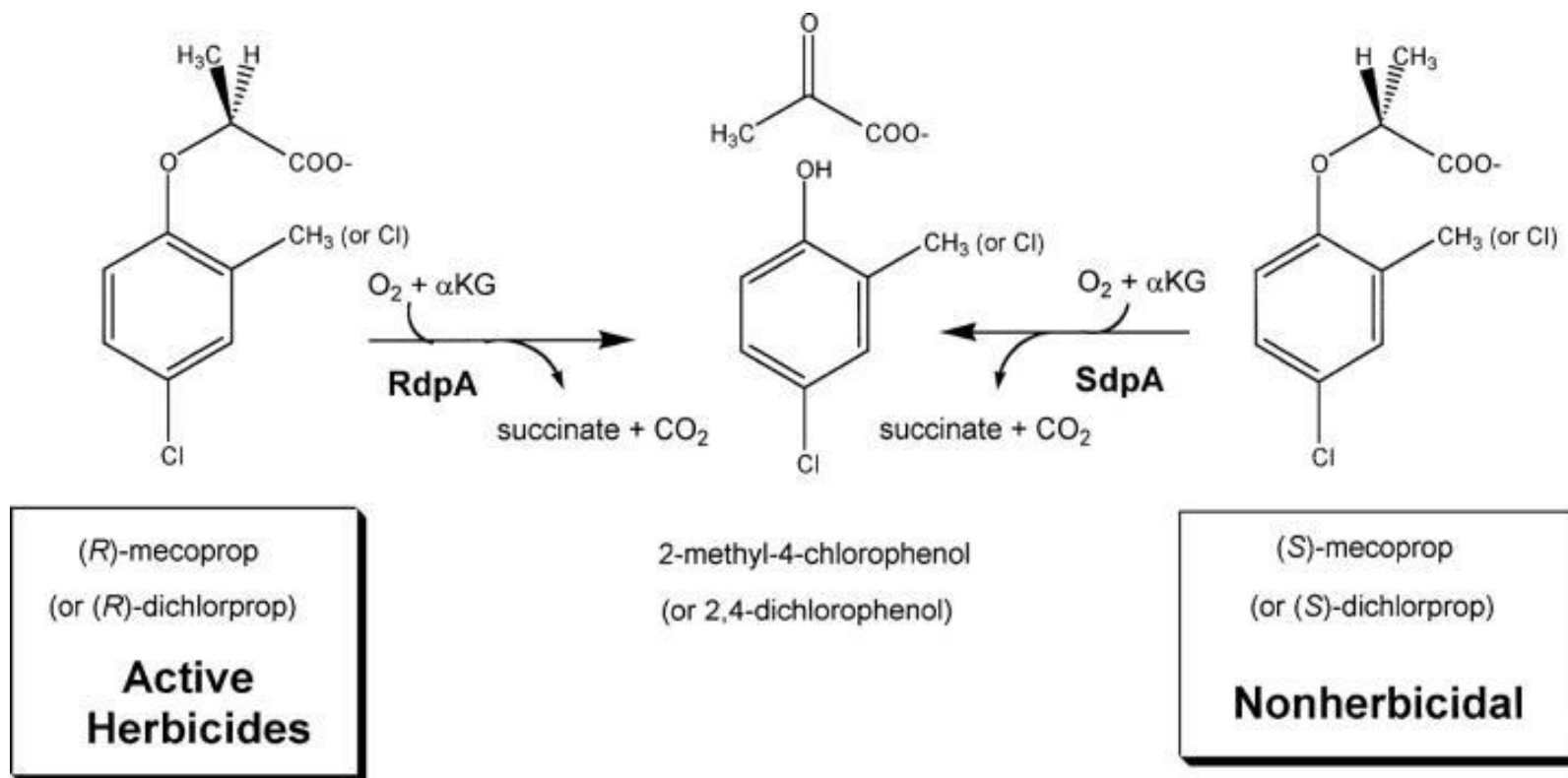
Miért fontos a sztereokémia?



Csak az S sztereoizomer aktív, az R ártalmatlan, ezért – az elválasztás árnövelő hatása miatt – nem optikailag tiszta formában árulják gyógyszerként (láz- és fájdalomcsillapító, gyulladásgátló)

Miért fontos a sztereokémia?

Enzimek: sztereospecifikusan az egyik enantiomert alakítják át

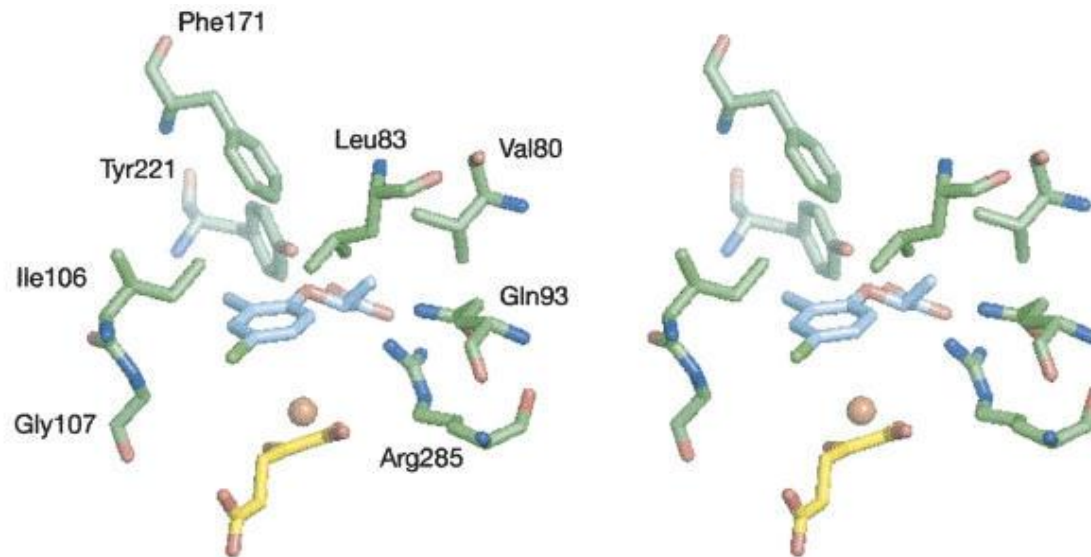


2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid (dichlorprop)

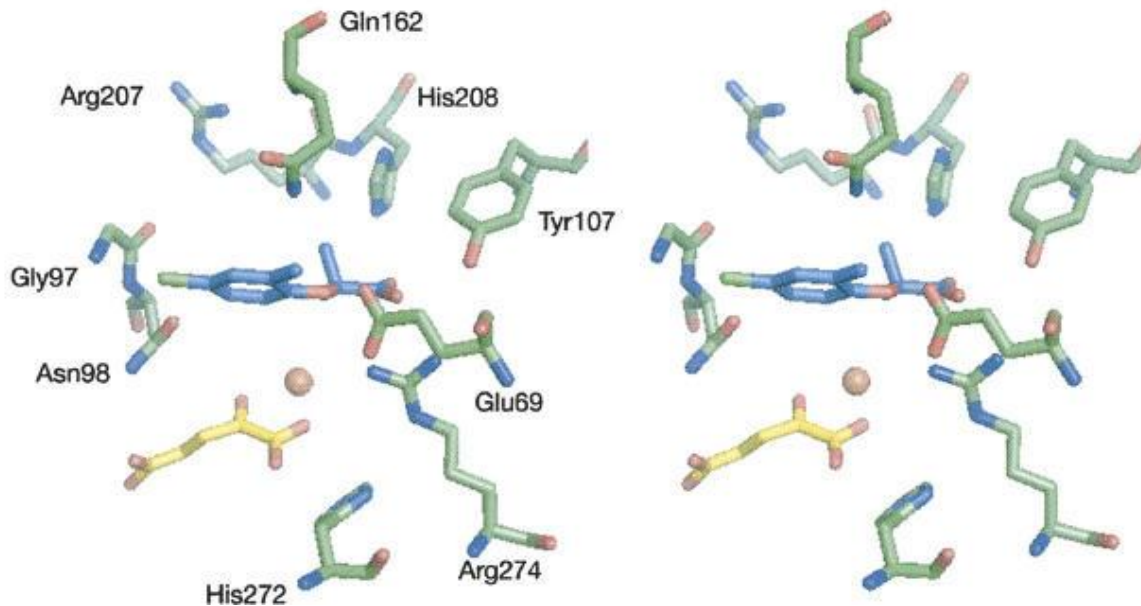
2-(4-chloro-2-methyl-phenoxy)propanoic acid (meco-prop)

Enzimek: sztereospecifikusan az egyik enantiomert alakítják át: a modellezett szerkezetekben lévő kötőhelyek jelentősen különböznek)

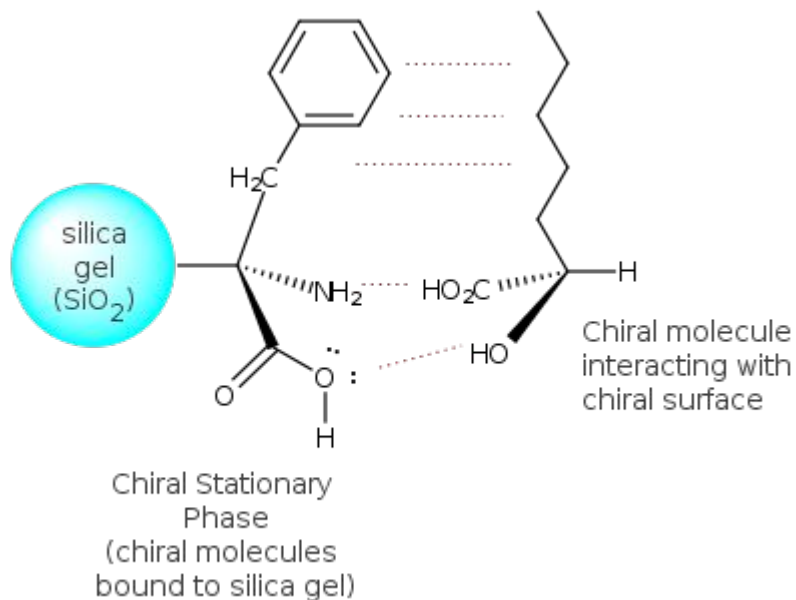
A



B



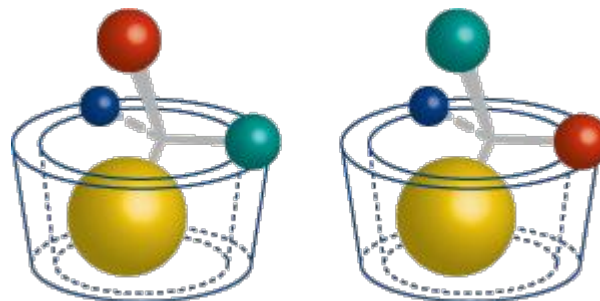
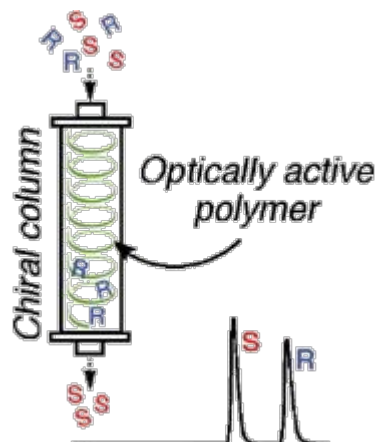
Enantiomerek szétválasztása



Mivel a tükörképi pár molekulák minden alapvető tulajdonsága megegyezik, nem triviális feladat

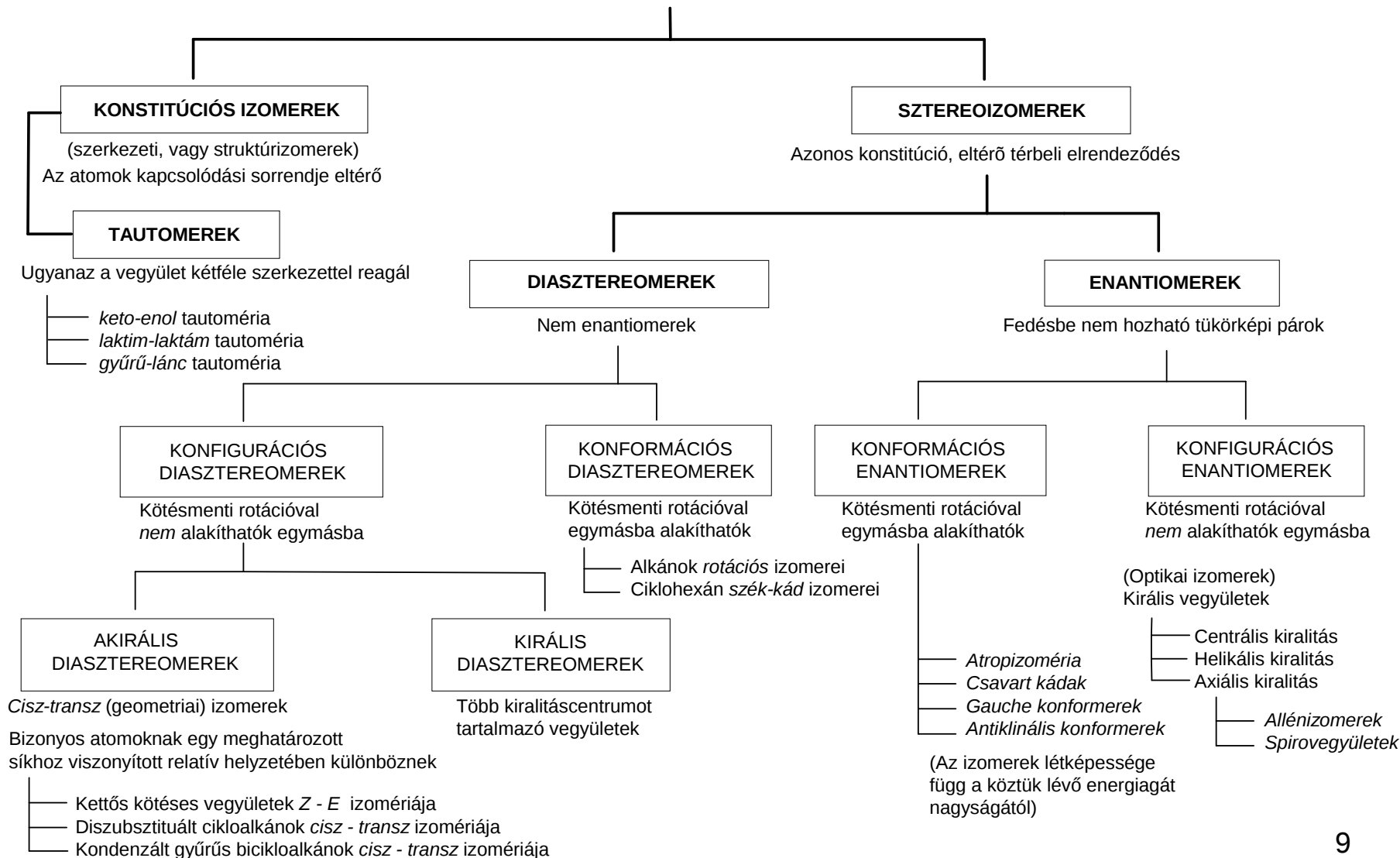
Valamilyen királis molekulával (pontosabban annak egyik enantiomerjével) való fizikai vagy kémiai kapcsolat alapján megoldható

Egy gyakorlatban is alkalmazható általános molekulatípus: a ciklodextrinek



Izoméria

Különböző vegyületek azonos összegképlettel



Legfontosabb fogalmak

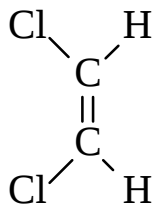
- **Izomerek:** olyan molekulák, amelyek összegképlete azonos, de szerkezetük mégis különböző
- **Sztereoizomerek:** olyan izomerek, ahol az atomok kapcsolódási sorrendje ugyanaz, de azok térbeli elrendeződése különbözik
- **Kiralitás:** tárgyak azon tulajdonsága, hogy a tükörképükkel (síkra tükrözéssel kapott párjukkal) nem azonosak
- **Konfiguráció:** az atomok térbeli elhelyezkedése
- **Enantiomerek:** olyan sztereoizomerek, amelyek egymás tükörképi párjai
- **Diasztereomerek:** olyan sztereoizomerek, amelyek egymásnak nem tükörképi párjai (és egymástól különböznek)
- **Királis centrum:** olyan atom, amelyhez (legalább) 4 különböző ligandum (atom, csoport, stb.) kapcsolódik
- **Mezo alak:** olyan molekula, mely bár rendelkezik kiralitáscentrumokkal (páros számúval), mégis - belső szimmetriája miatt - azonos a tükörképével, így nem királis
- **Abszolút konfiguráció:** a molekula szerkezetéből egyezményes szabályok alapján megadott konfiguráció (Cahn-Ingold-Prelog szabályok, R,S)
- **Relatív konfiguráció:** adott referenciamolekulából a ligandumok (általában kémiaiag is kivitelezhető) cseréjével levezetett konfiguráció (L, D)

Sztereoizoméria

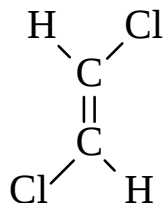
Konfigurációs izoméria

Konfigurációs diasztereomerek

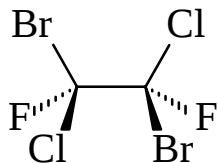
Fizikai és kémiai tulajdonságaik eltérnek.



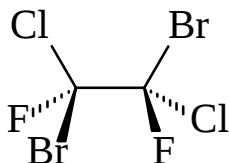
cisz-1,2-diklóretén



transz-1,2-diklóretén



(S) (S)

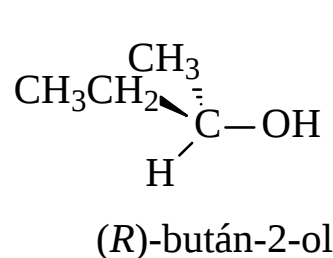


(R) (S)

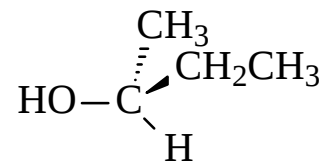
Konfigurációs enantiomerek

Fizikai és kémiai tulajdonságaik azonosak, *kivéve*:

- azonos mértékű, de ellentétes irányú optikai forgatóképesség
- eltérő reaktivitás más királis vegyületekkel való reakcióban

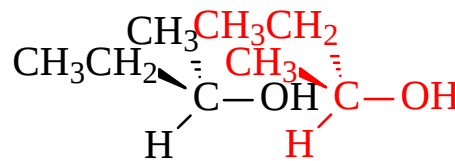


(R)-bután-2-ol

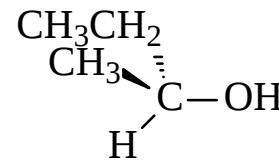


(S)-bután-2-ol

180°-os forgatás



(R)-bután-2-ol



(S)-bután-2-ol

fp 99,5 °C

d_4^{20} 0,808

n_D^{20} 1,397

$[\alpha]_D^{25}$ -13,52°

99,5 °C

0,808

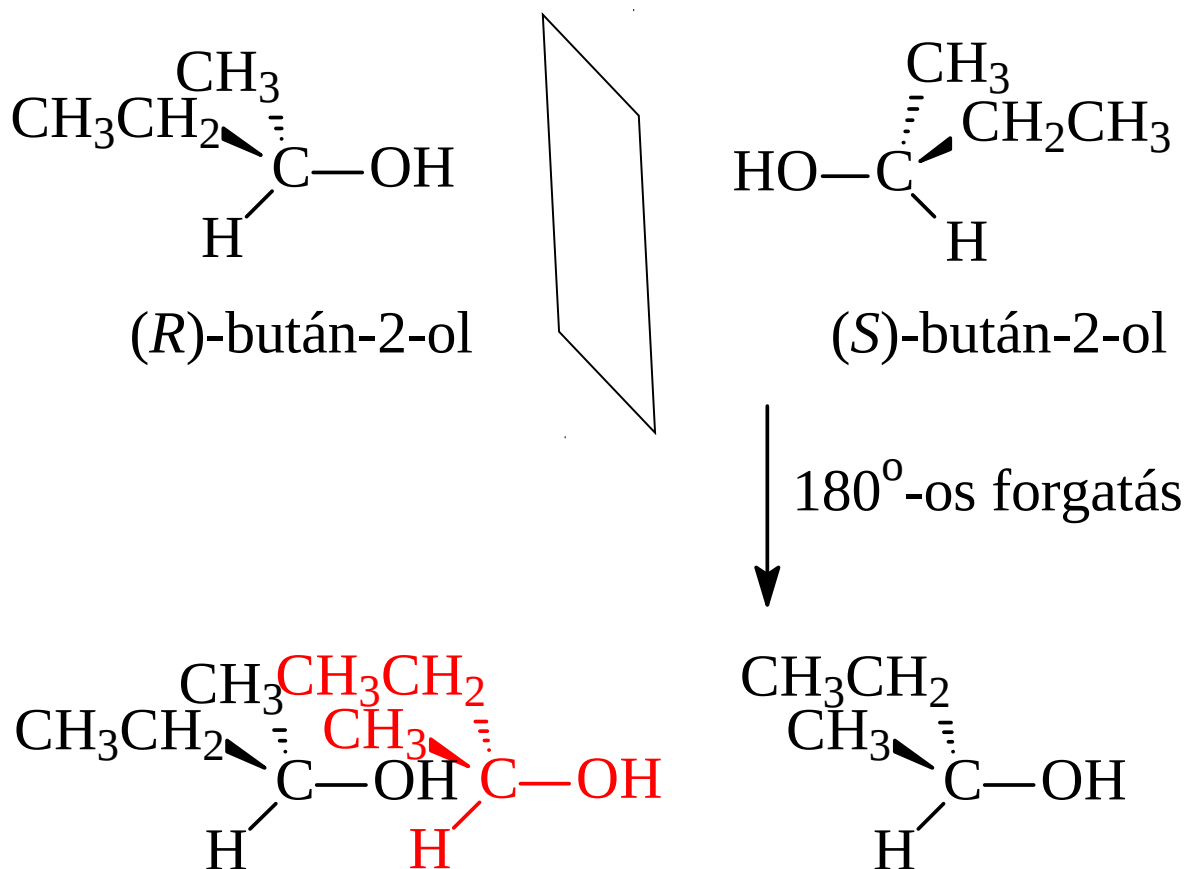
1,397

+13,52°

Centrális kiralitás:

A kiralitás az atomok egy pont - sztereogén centrum – (kiralitáscentrum, aszimmetriacentrum) körüli elrendeződésének következménye.

Sztereogén centrum – Egy sp^3 szénatom (vagy más atom) 4 különböző ligandumot tartalmaz.

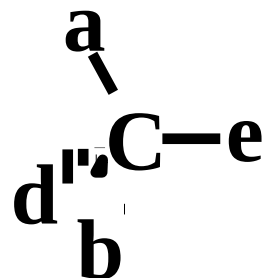
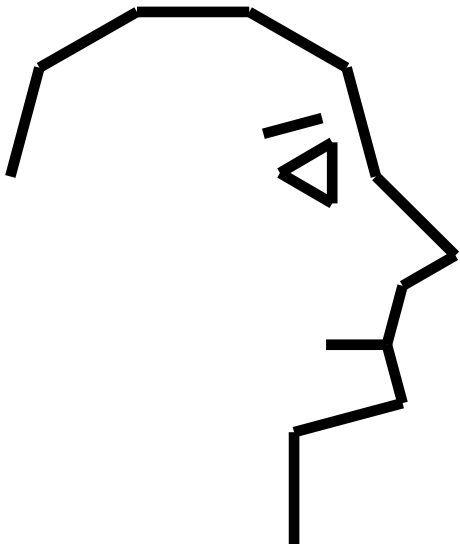


Konfiguráció megadása

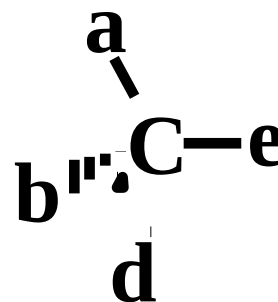
- Abszolút: atomok konkrét térbeli helyzete, szabályok alapján, pl. CIP
- Relatív: referenciavegyülethez viszonyítva
- Optikai forgatás iránya: mérés

Nincs egyértelmű összefüggés a háromféle módon megadott konfiguráció között!

Abszolút konfiguráció



R



S

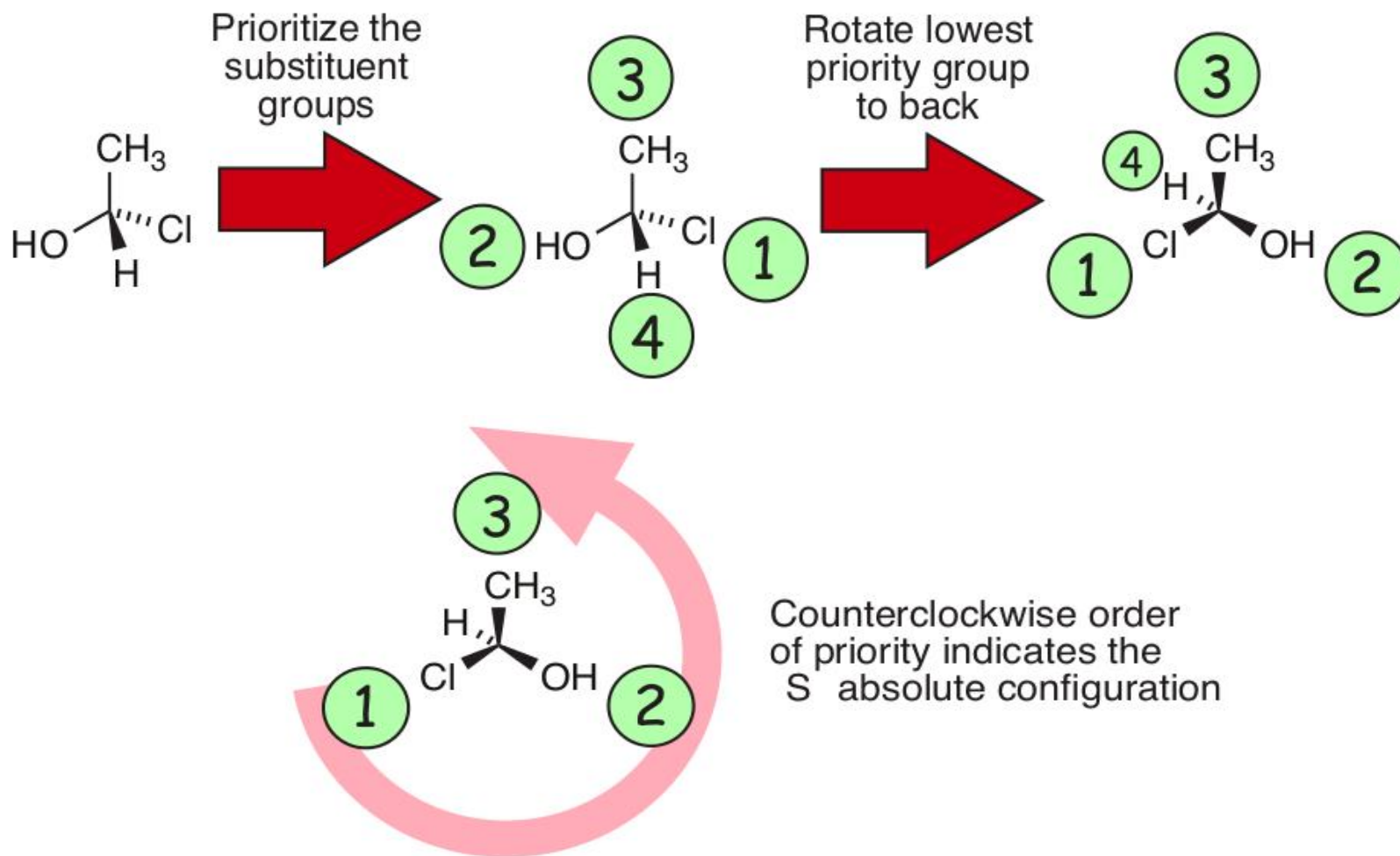
Az aszimmetria centrum szubsztituenseinek rangsora alapján ($a > b > d > e$) meghatározható az *abszolút konfiguráció*

Abszolút konfiguráció

Szükséges feltétel: a csoportokat rangsorolni kell tudni

Cahn-Ingold-Prelog: atomok rendszámán alapul alapvetően

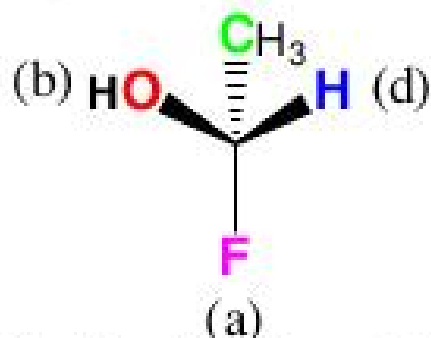
Figure 1. 1-chloro-1-ethanol with priorities assigned and then rotated to that the lowest priority group is placed at the rear



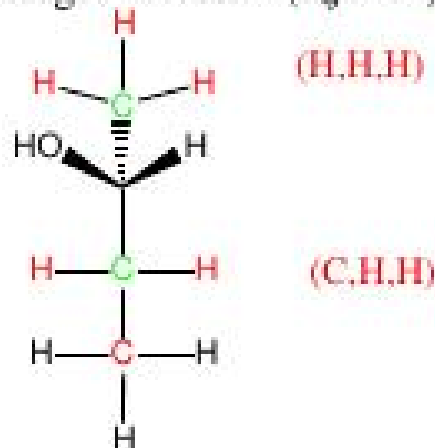
Abszolút konfiguráció

Csoportprioritások alapján

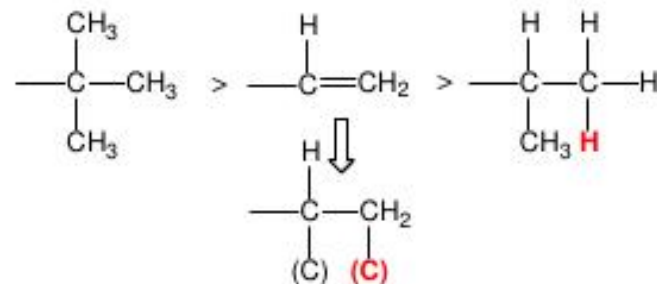
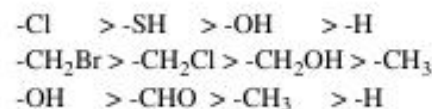
- 1) a sztereocentrumhoz közvetlenül kapcsolódó atomok (szubsztituensek) rangsorának felállítása az atomok rangja az atomszámmal nő
($H < C < N < O < F < Cl < \dots$) (c)



- 2) ha két szubsztituens királis szénhez kapcsolódó atomtípus azonos, akkor a konektivitás mentén az első különbséget keressük (*szférák*)



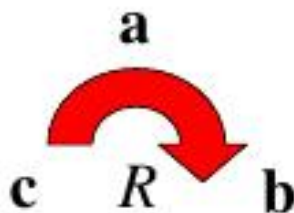
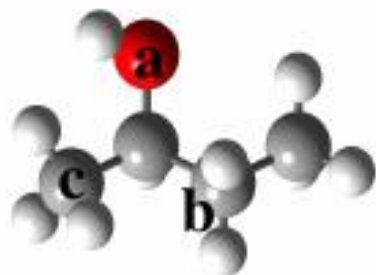
megjegyzés: prioritás sorrendek



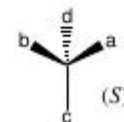
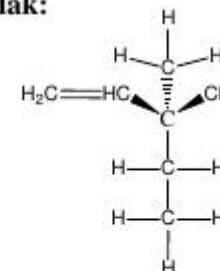
Abszolút konfiguráció

Csoportprioritások alapján

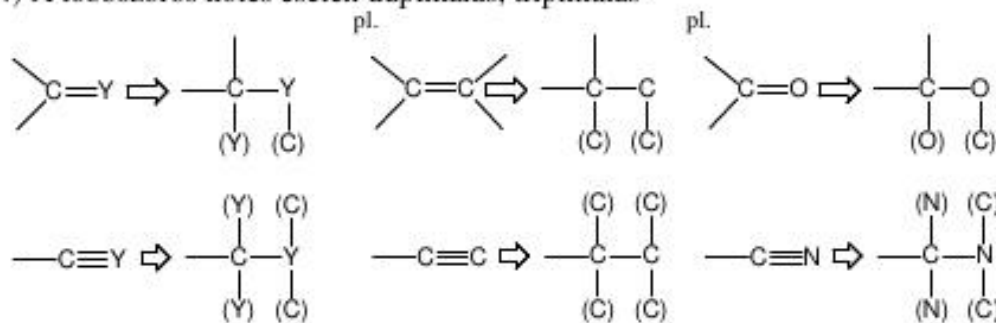
- 3) R vagy S meghatározása: úgy nézzük a királis szénre hogy a legkisebb rangú szubsztituens „ne lássuk”:
ha a rang az óramutató járása szerint növekszik,
akkor R (*Rectus*), amúgy S (*Sinister*)



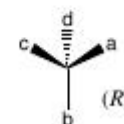
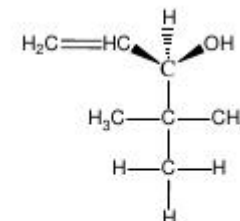
példák:



- 4) A többszörös kötés esetén duplikálás, triplikálás

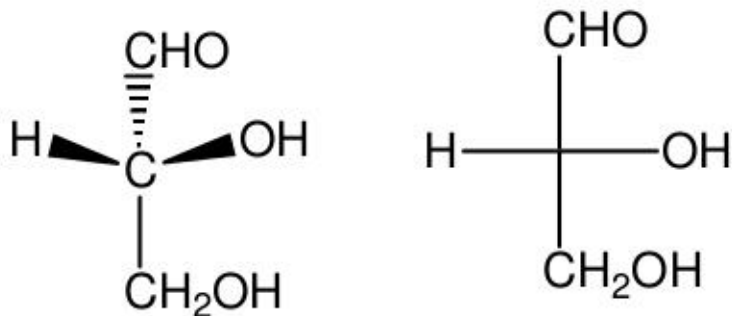


a () atomok "meztelen" atomok, azaz nincs "folytatás"

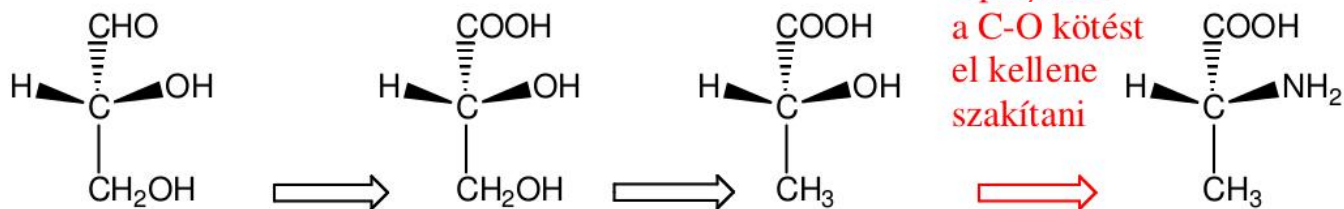
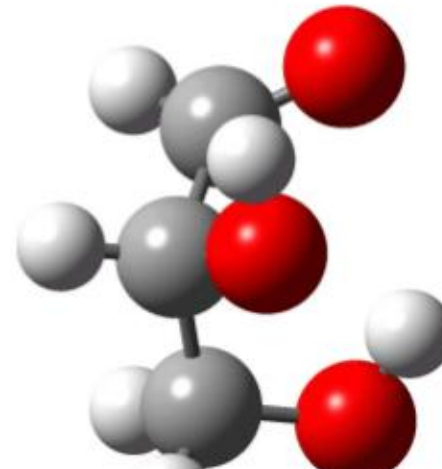


Relatív konfiguráció

Referencia molekula alapján, ami abból levezethető, ugyanazt a jelölést kapja



D-(+)-glicerinaldehid



D-(+)-glicerinaldehid

2,3-dihidroxi-
propionsav

D-(-)-tejsav

D-(-)-alanin

R abszolút
D relatív

R abszolút
D relatív

R abszolút
D relatív

R abszolút
D relatív

kérdés: mitől függ egy anyag forgatása α ? (Bruckner I/1 335)

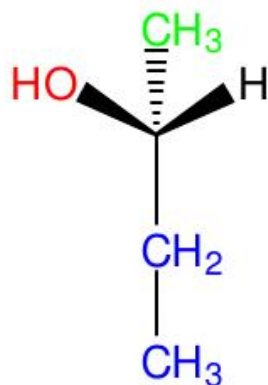
válasz: arányos

- az oldat koncentrációjával (c) {g/mL},
- a rétegvastagsággal (l) {dm}
- és a fajlagos forgatóképességgel $[\alpha]$

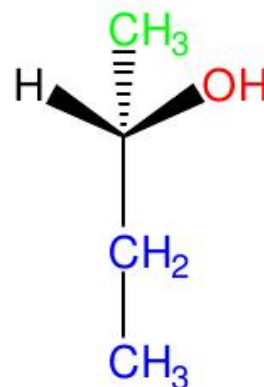
adott T és λ mellett

példa: $[\alpha]_D^{25} = +3.12^\circ$ (az a Na-lámpa D vonalán [$\lambda=589.6$ nm], 25°C -on, egy 1.00 g/mL koncentrációjú oldat egy 10 cm-es küvettában éppen pozitív irányba 3,12 fokot forgat.)

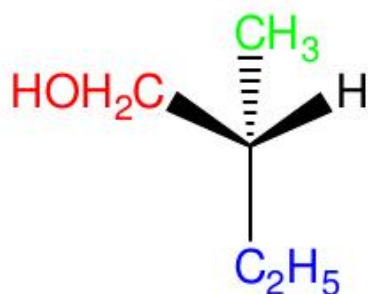
memo: van amikor a névbe beírjuk az empirikus forgatási irányt,
van amikor nem.



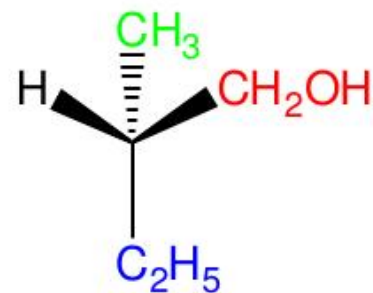
(*R*)-(-)-bután-2-ol
 $[\alpha]_D^{25} = -13,52^\circ$



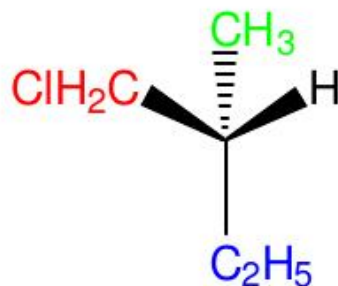
(*S*)-(+)-bután-2-ol
 $[\alpha]_D^{25} = +13,52^\circ$



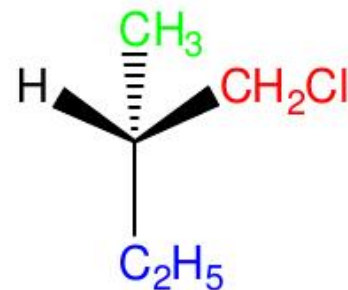
(*R*)-(+)-2-metilbután-1-ol
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5,756^{\circ}$



(*S*)-(-)-2-metilbután-1-ol
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5,756^{\circ}$



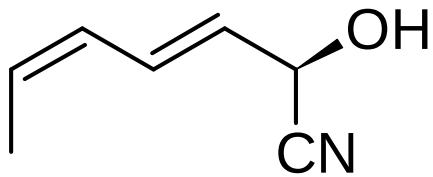
(*R*)-(-)-1-klór-2-metilbután
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1,64^{\circ}$



(*S*)-(+)-1-klór-2-metilbután
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,64^{\circ}$

memo: vegyük észre hogy az (*R*) és (*S*) abszolút konfiguráció és a pozitív vagy negatív forgatás egymástól **teljesen független!!**

Sztereocentrumok megadása: SMILES & InChI



(2*R*,3*E*,5*Z*)-2-hydroxyhepta-3,5-dienenitrile

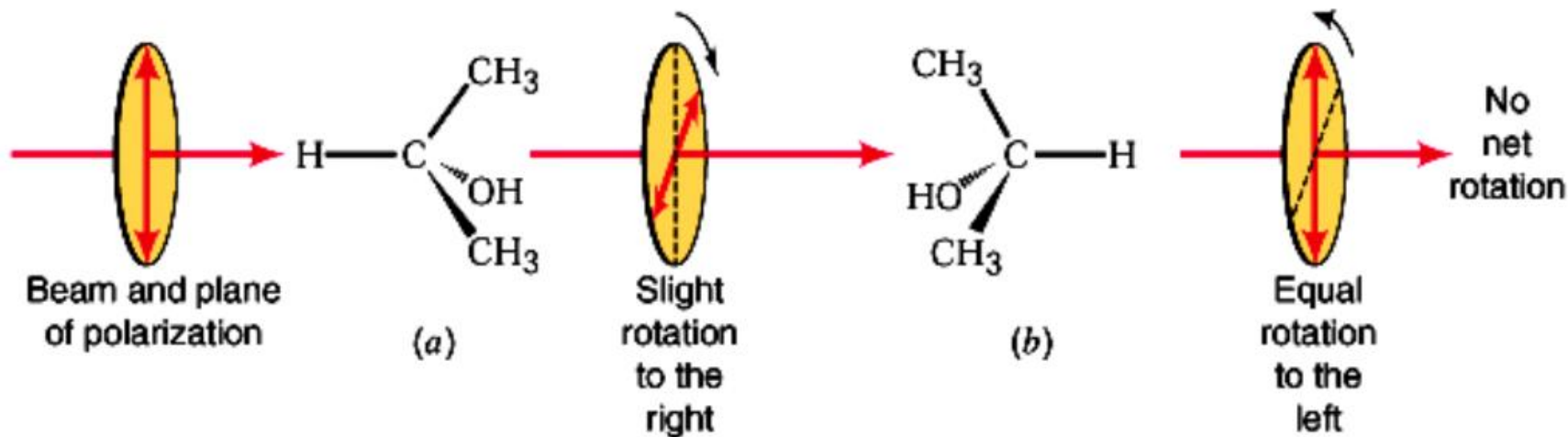
- A sztereogén atom után ‘@’ vagy ‘@@’ jel után az előző kötés felől nézve felsoroljuk a többi 3 ligandumot (= a “rangsor” alapja a mi sorrendünk!)
 - ‘@’ az óramutató járásával ellentétes (pozitív)
 - ‘@@’ azzal megegyező (negatív) irányt jelöl
- Kettős kötés: ‘\’ és ‘/’ jelek, mindig párban a kötések körül:
 - két egyforma: a (nem zárójelezett) ligandumok a kötés azonos oldalán
 - két különböző: a (nem zárójelezett) ligandumok a kötés ellentétes oldalán

InChI=1/C7H9NO/c1-2-3-4-5-7(9)6-8/h2-5,7,9H,1H3/b3-2-,5-4+/t7-/m1/s1

InChI=1/C7H9NO/c1-2-3-4-5-7(9)6-8/h2-5,7,9H,1H3/b3-2-,5-4+/t7-/s2

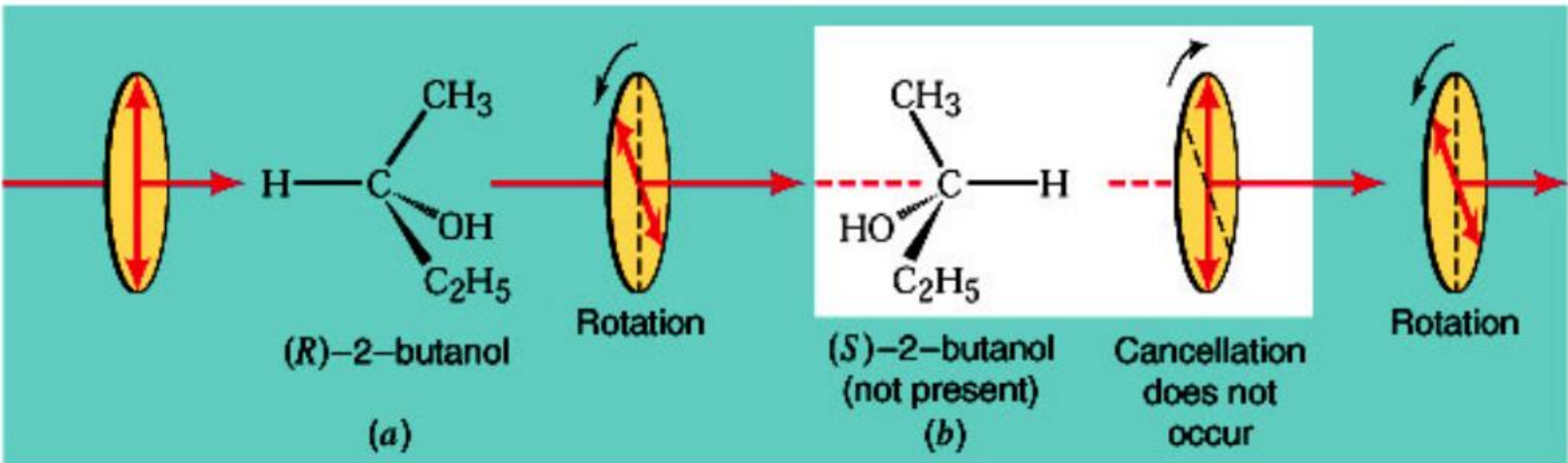
Az optikai forgatás eredete

A) ha a molekula akirális, az egymással egyébként azonos tükörképi **párok kompenzációja** miatt nem lesz makroszkópikus forgatás:



Az optikai forgatás eredete

B) ha a molekula királis (és csak az egyik enantimer van jelen) akkor **nincs belső kompenzáció** és lesz makroszkópikus forgatás:



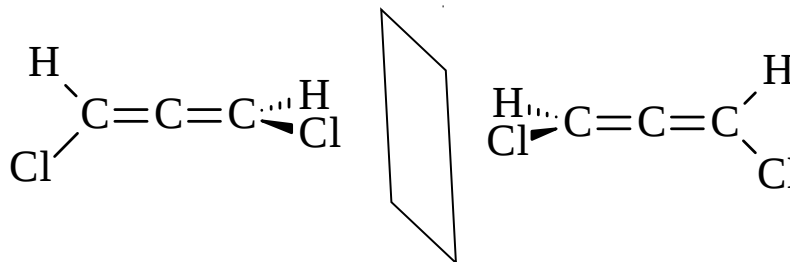
C) ha a molekula királis, s mindkét eleme az enantimerpárnak jelen van (**racemát**), akkor a tükörképi párok kompenzációja miatt nem lesz makroszkópikus forgatás:

Szttereogén centrum jelenléte sem *nem szükséges* sem *nem elégséges* feltétele a molekula kiralitásának!

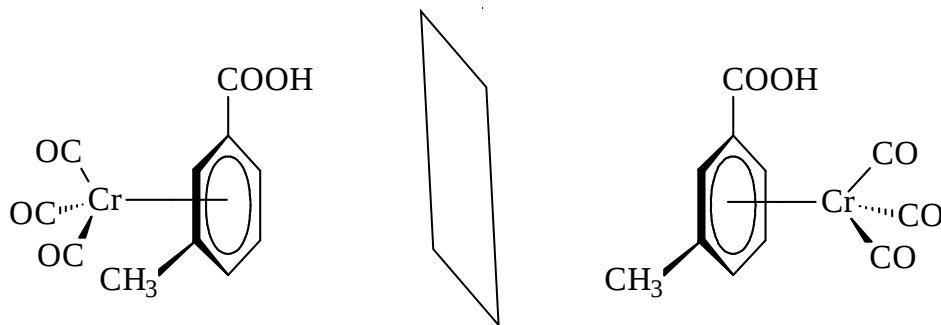
Nem szükséges:

Axiális kiralitás: A kiralitás az atomok egy tengely körüli elrendeződésének következménye.

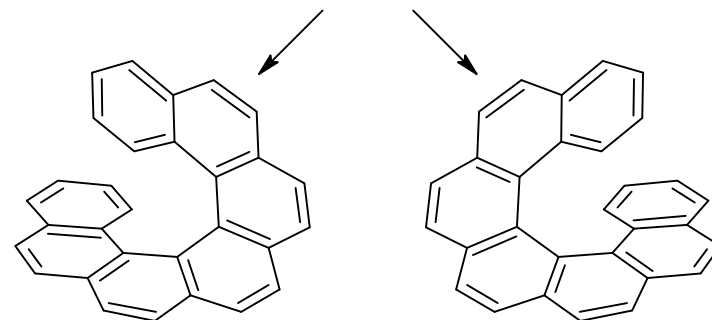
Allének kiralitása:



Planáris kiralitás: A kiralitás az atomok egy sík körüli elhelyezkedésének következménye.



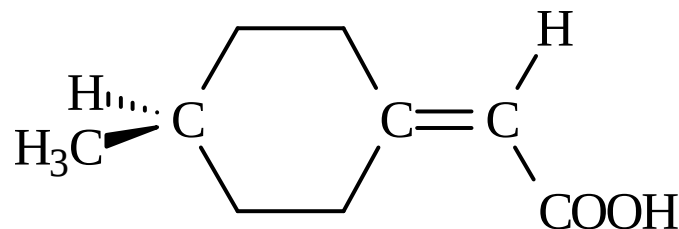
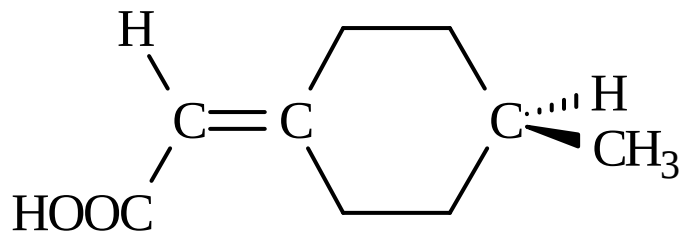
Helikális kiralitás: Csavarvonal (spirális) szerkezetű molekulák.
Pl.: helicének



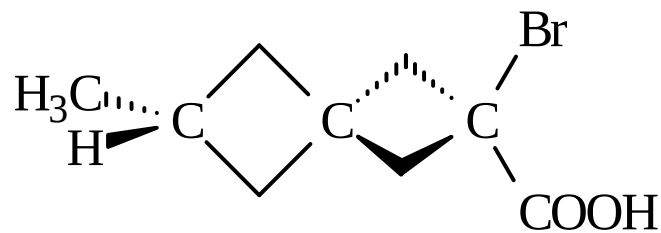
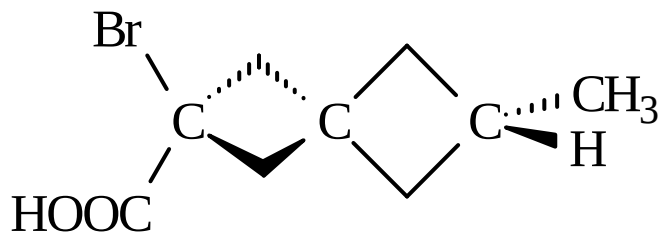
Sztereogén centrum jelenléte sem *nem szükséges* sem *nem elégséges* feltétele a molekula kiralitásának!

További példák kiralitáscentrumot nem tartalmazó, mégis királis molekulákra

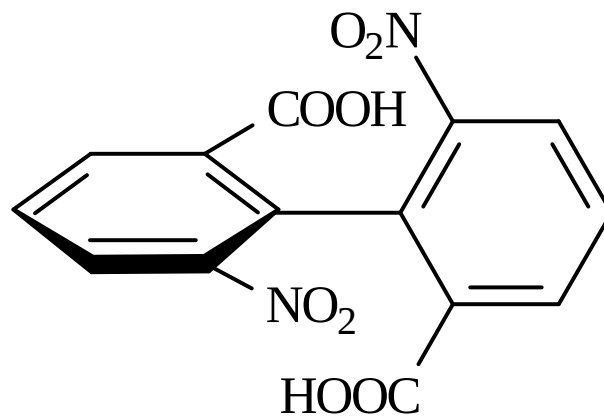
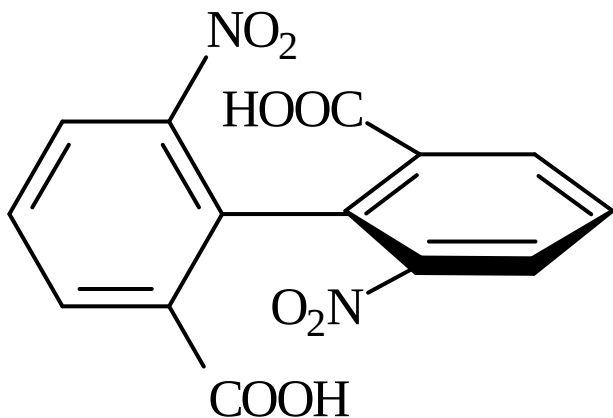
R



R



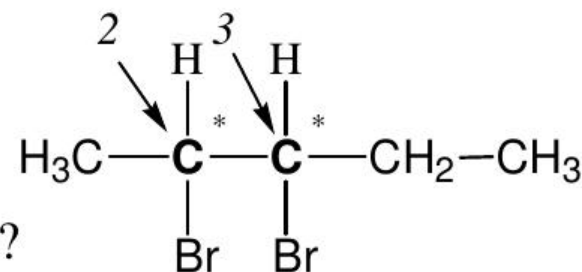
S



kérdés: mi a helyzet, ha a molekula egynél több kiralitáscentrumot tartalmaz?

válasz: elvileg n kiralitáscentrum 2^n sztereoizomert eredményez

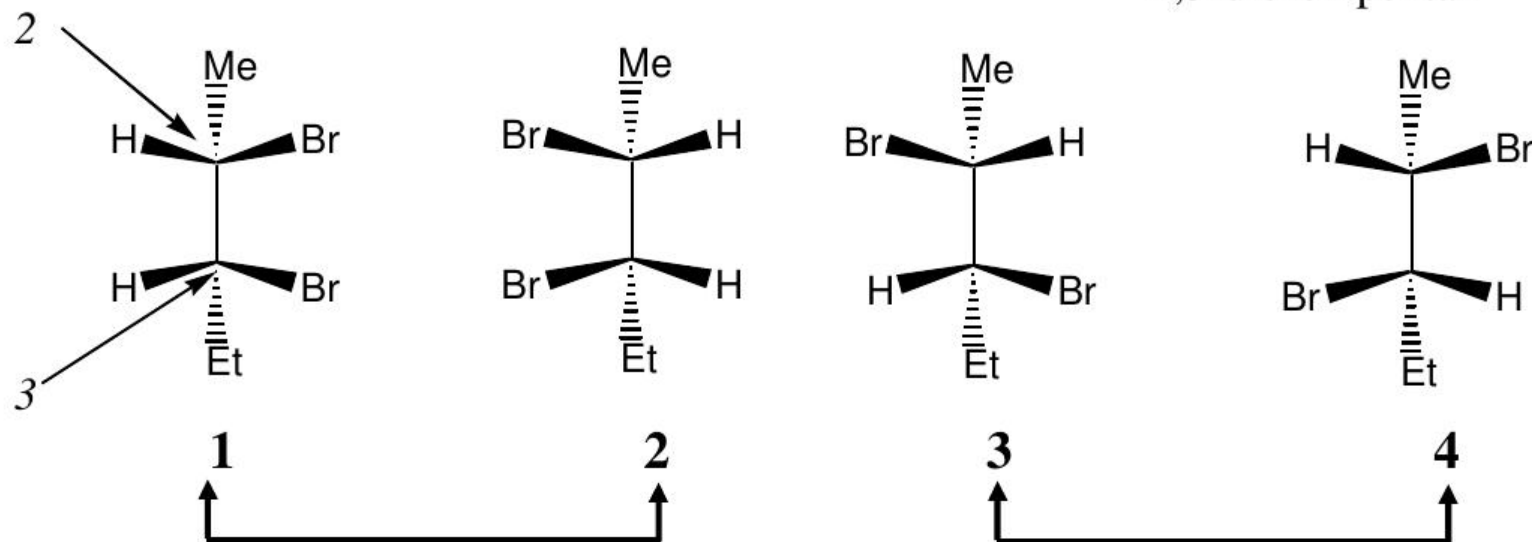
memo: tekintsük az $n=2$ esetet



2,3-dibrómpentán

kérdés: melyik lesz ez a négy (2^2) sztereoizomer?

válasz: az alábbi négy szerkezet, amely közül



enantiomerek

(egymással nem hozhatók fedésbe
egymás tükörképi párjai)

enantiomerek

(egymással nem hozhatók fedésbe
egymás tükörképi párjai)

kérdés: milyen viszonyban vannak ezek a sztereoizomerek egymással?

válasz:

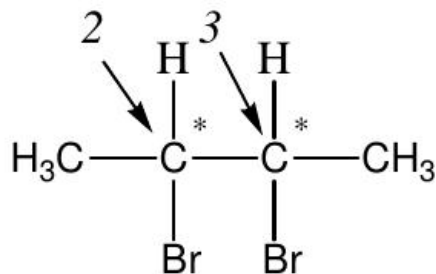
- 1 és 2 egymás tükörképi párja: azaz enantiomerek
- 3 és 4 egymás tükörképi párja: azaz enantiomerek
- 1 és 3 vagy 2 és 4 nem tükörképi párok, de sztereoizomerek: azaz diasztereomerek:

	1	2	3	4
1	azonos	enantiomer	dia (C2 epi)	dia (C3 epi)
2		azonos	dia (C3 epi)	dia (C2 epi)
3			azonos	enantiomer
4				azonos

memo: Az 1-es és 3-as molekulák C3-as szénatomjainak konfigurációja azonos, míg a C2-szénatomot konfigurációja különböző: ezért ez a diasztereomer pár egymás C3-epimere.

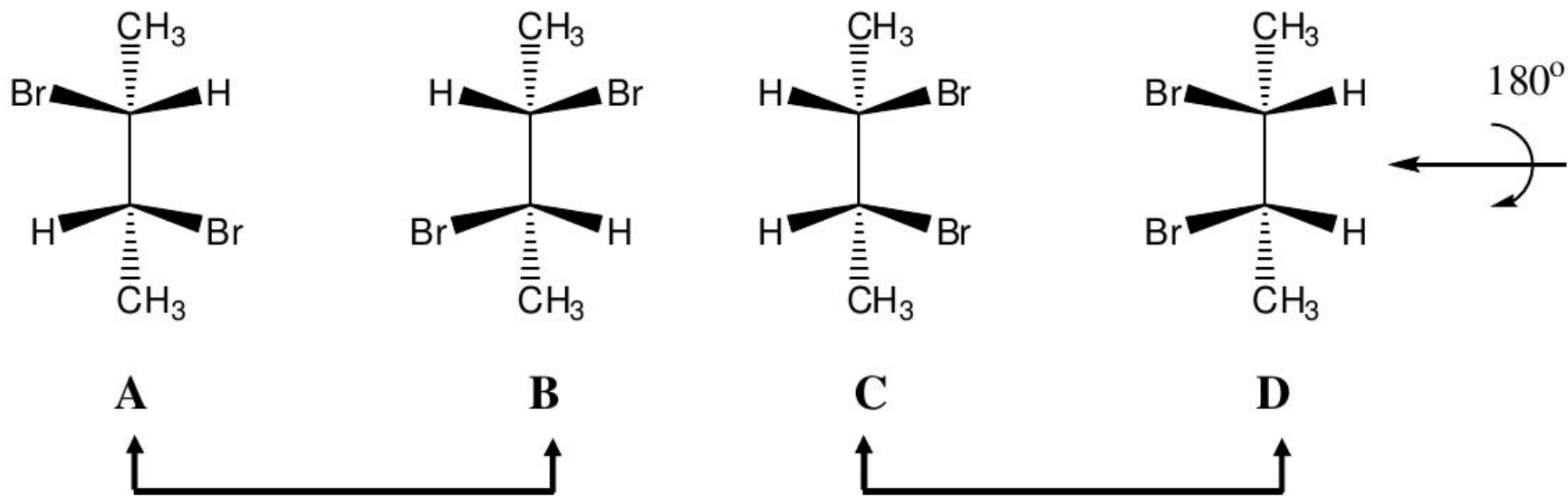
memo: A diasztereomer molekulák olvadás- és forráspontja eltérő, a törésmutatójuk különböző, az oldhatóságuk az IR- és NMR-spektrumuk más és más.
A két molekula **különböző** tulajdonságokkal rendelkezik.

kérdés: mi a helyzet ha van két kiralitáscentrum, de a királis szénatomok szubsztituensei páronként azonosak? Pl: 2,3-dibrómbután?



2,3-dibrómbután

válasz: az alábbi négy szerkezet írható fel, amely közül



enatiomerek

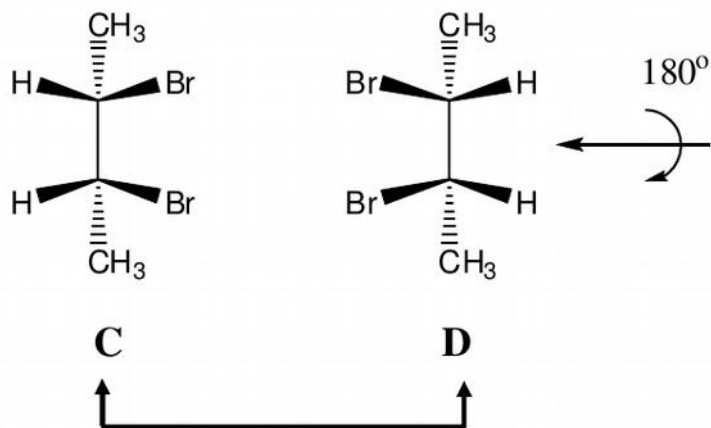
*(egymással nem hozhatók fedésbe
egymás tükörképi párjai)*

mezo-alak

*(egymással fedésbe hozható szerkezetek
nem királis molekula)*

Sztereogén centrum jelenléte sem *nem szükséges* sem *nem elégséges* feltétele a molekula kiralitásának!

Kiralitáscentrummal rendelkező, de a belső szimmetria miatt akirális molekulák: a mezo alak

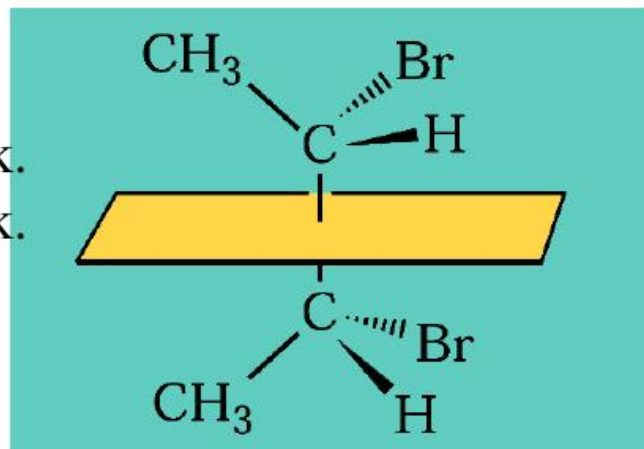


mezo-alak

(egymással fedésbe hozható szerkezetek
nem királis molekula)

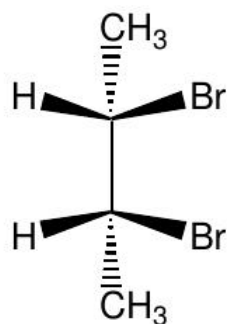
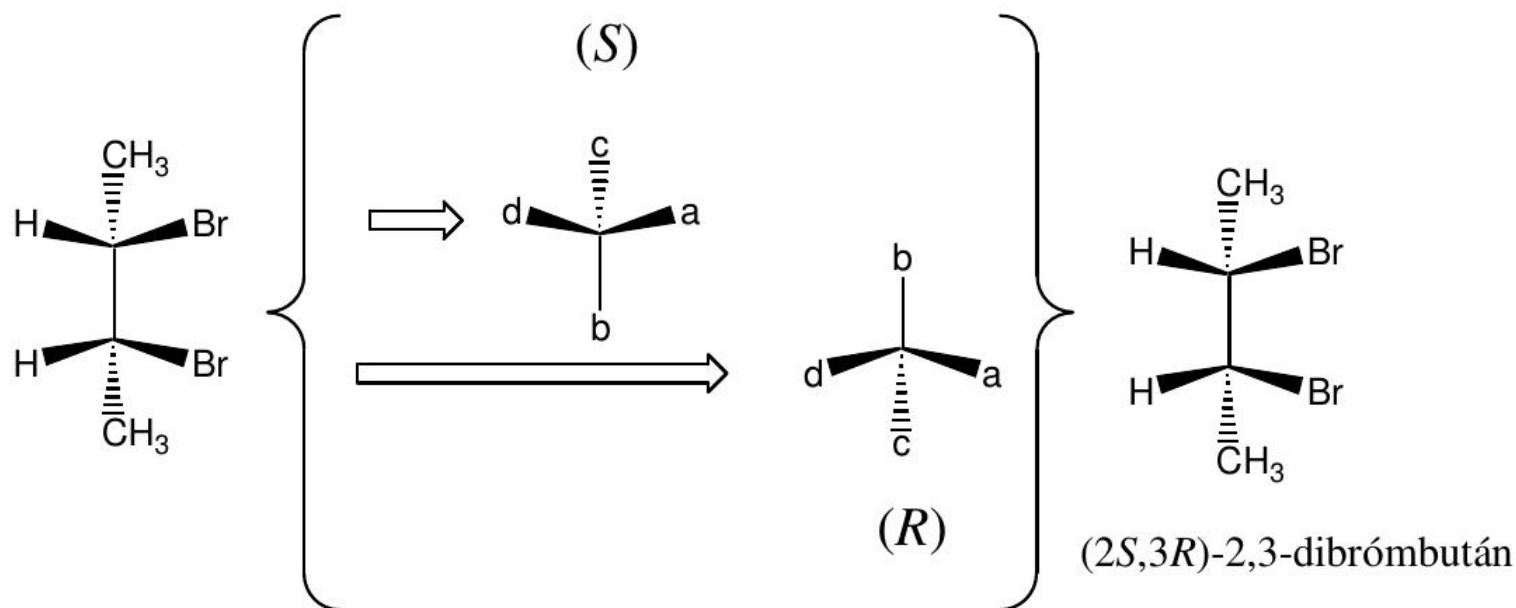
- memo:**
- A és B egymás tükörképi párja
 - C-t 180°-ot helyesen elforgatva D kapjuk.
 - D-t 180°-ot helyesen elforgatva C kapjuk.

memo: a mezo szerkezetű anyag
(C amely azonos D-vel)
optikailag inaktív: intramolekuláris kompenzáció miatt nem forog



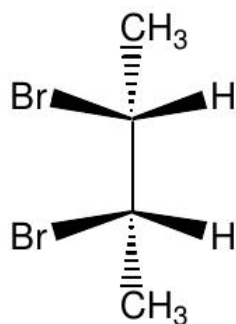
kérdés: hogyan adjuk meg a több sztereocentrummal rendelkező molekulák abszolút konfigurációját?

válasz: úgy mint ha csak egyetlen királis szén volna, mindegyiket egymástól függetlenül külön-külön specifikáljuk:



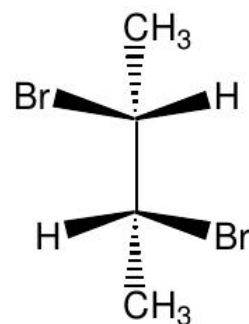
A

(*S*,*R*)



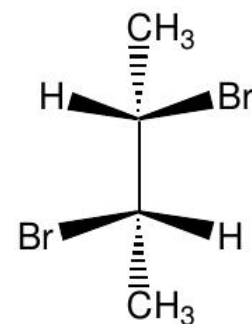
B

(*R*,*S*)



C

(*R*,*R*)



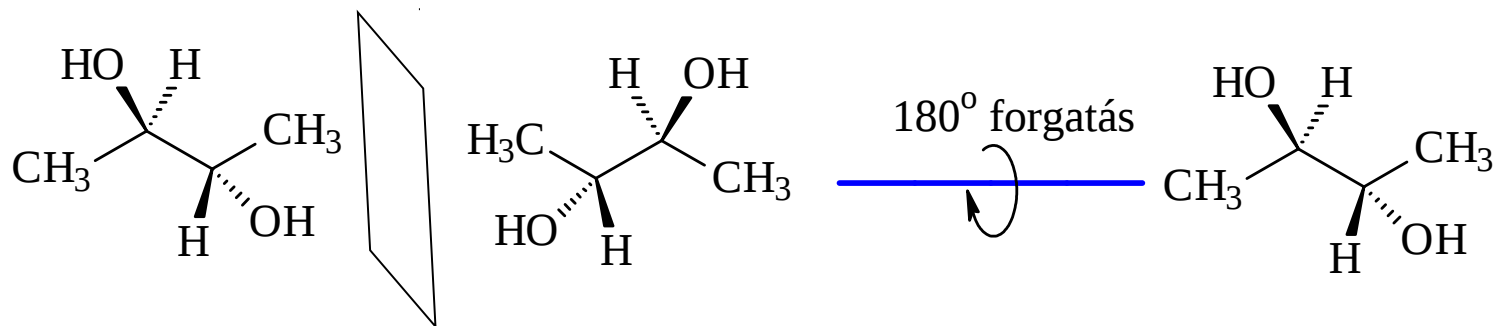
D

(*S*,*S*)

Egyetlen sztereogén centrumot tartalmazó molekula mindig királis, de sztereogén centrum jelenléte *nem szükséges* sem *nem elégséges* feltétele a kiralitásnak!

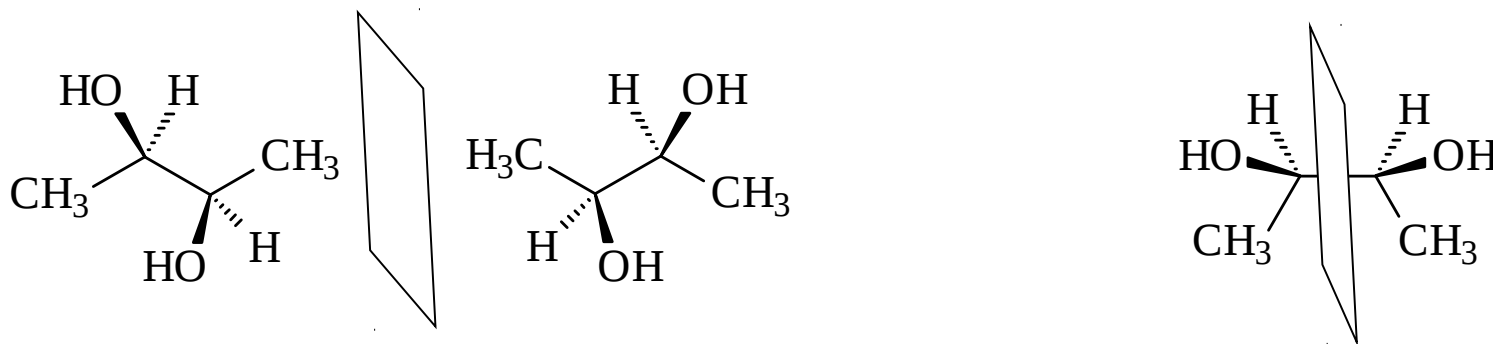
Nem elégséges: több sztereogén centrumot tartalmazó molekula lehet akirális

Példa:



mezo-2,3-butándiol

tükörképi párok fedésbe hozhatók - akirális



(2R,3R)-2,3-butándiol

(2S,3S)-2,3-butándiol

Még néhány fogalom

Sztereospecifikusnak nevezzük az olyan reakciót, melynek során a csak a konfigurációjukban eltérő kiindulási anyagok ugyancsak eltérő sztereoizomereket eredményeznek.

Sztereoszelektív reakció - egy racém, vagy sztereogén elemet nem tartalmazó (akirális) kiindulási vegyületből nyerhető termék lehetséges sztereoizomerjei eltérő mennyiségben keletkeznek. Ha a termékek enantiomerek, enantioszelektív, ha a termékek diasztereomerek, akkor diasztereoszelektív reakcióról beszélünk.

Regioszelektív reakció esetén egy bizonyos kötés létesülése vagy megszűnése kedvezményezett. Például HX típusú molekula addíciója nem szimmetrikusan szubsztituált alkénre (*regioizomerek* képződése).

Enantiomer-felesleg: $ee = 100 \times ([S] - [R]) / ([S] + [R])$

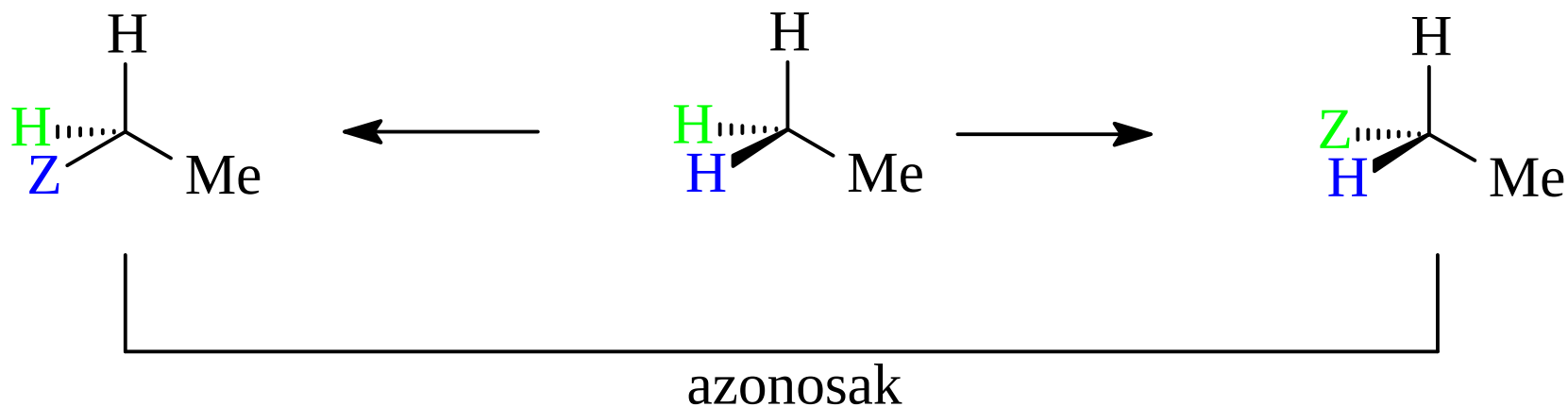
Eutomer – hatásos enantiomer

Disztomer – kevésbé hatásos, vagy/és nem kívánatos mellékhatással rendelkező enantiomer

Homotóp csoportok

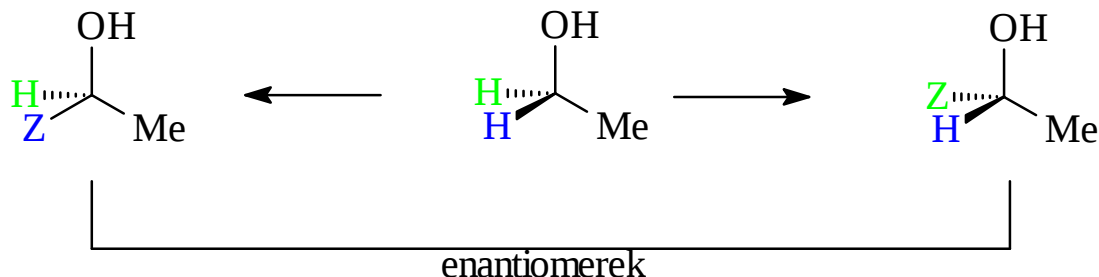
Z csoporttal való csere azonos termékhez vezet.

Homotóp csoportot tartalmazó molekula nem prokirális.



Enantiotóp csoportok

Z akirális csoporttal való csere enantiomer párhoz vezet. Szimmetrikus környezetben azonosan viselkednek, disszimmetrikus környezetben eltérően viselkedhetnek.

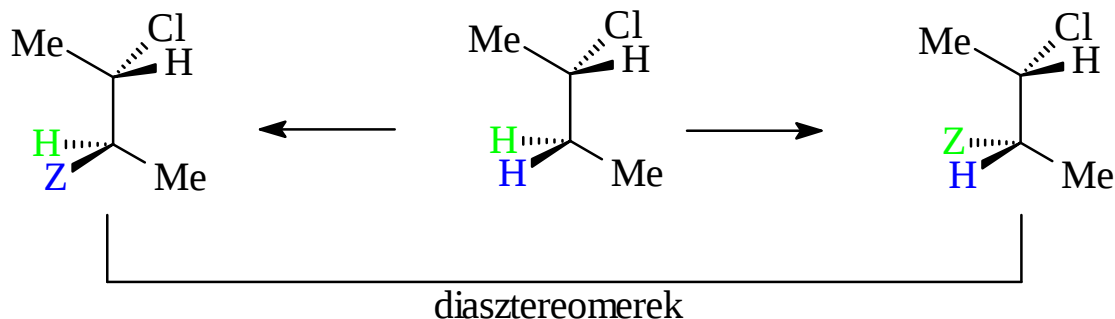


Prokiralitás

Olyan akirális centrum, amelyen egy ligandum lecserélése királis centrumot hoz létre.

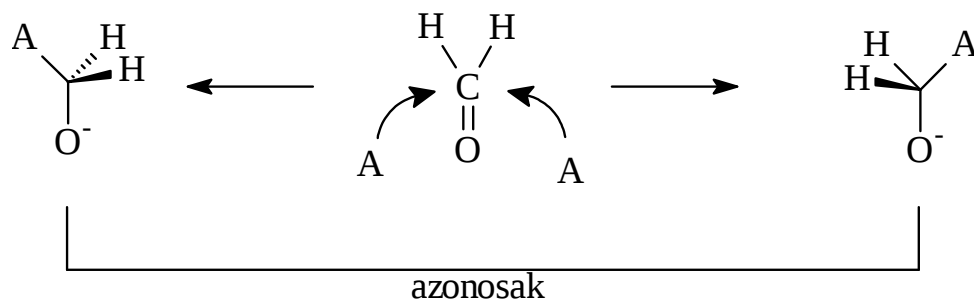
Diaszterotóp csoportok

Z csoporttal való csere diasztereomer párhoz vezet.



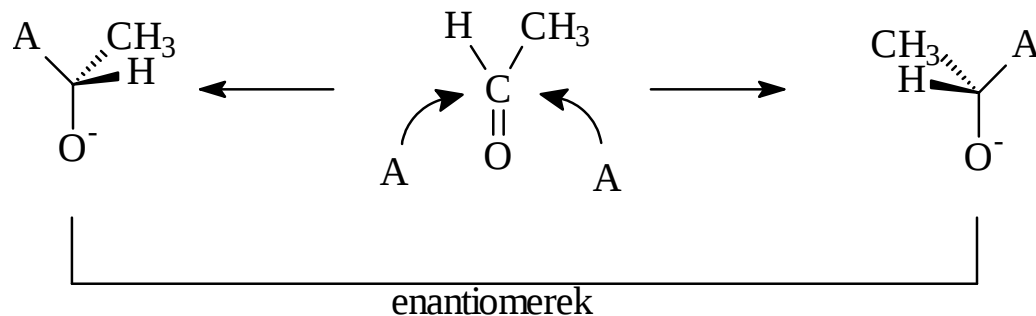
Homotóp oldalak

Bármely oldalról történő támadás azonos termékhez vezet.



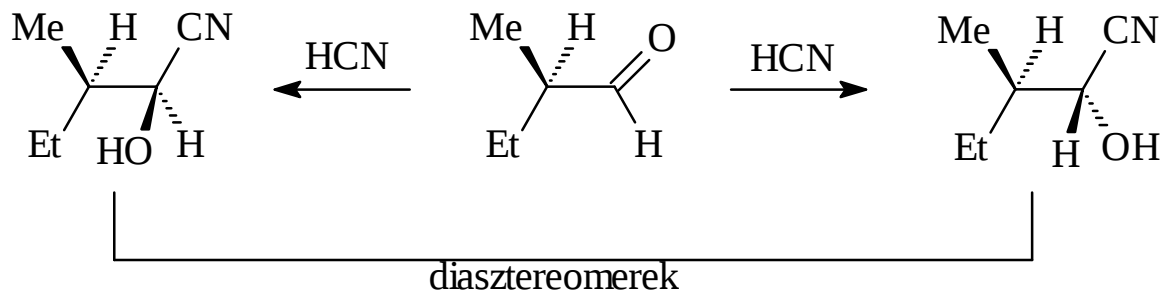
Enantiotóp oldalak

Akirális reagensnek az egyik, illetve a másik oldalról való támadása enantiomerekhez vezet.



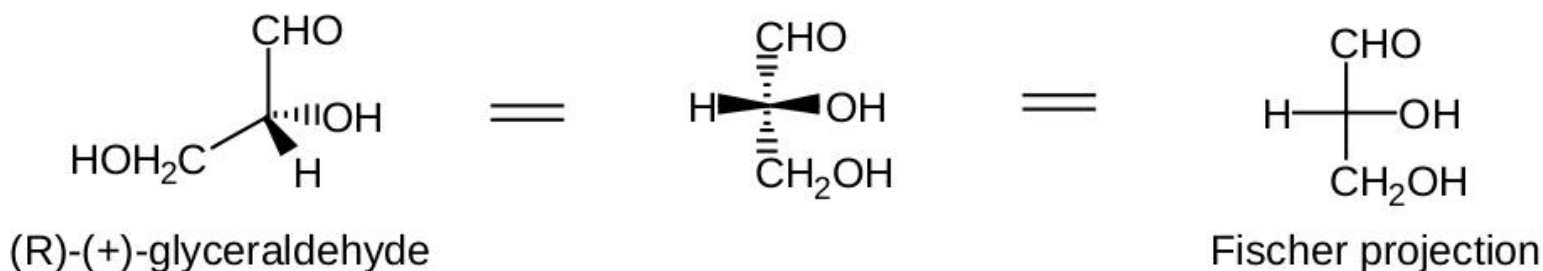
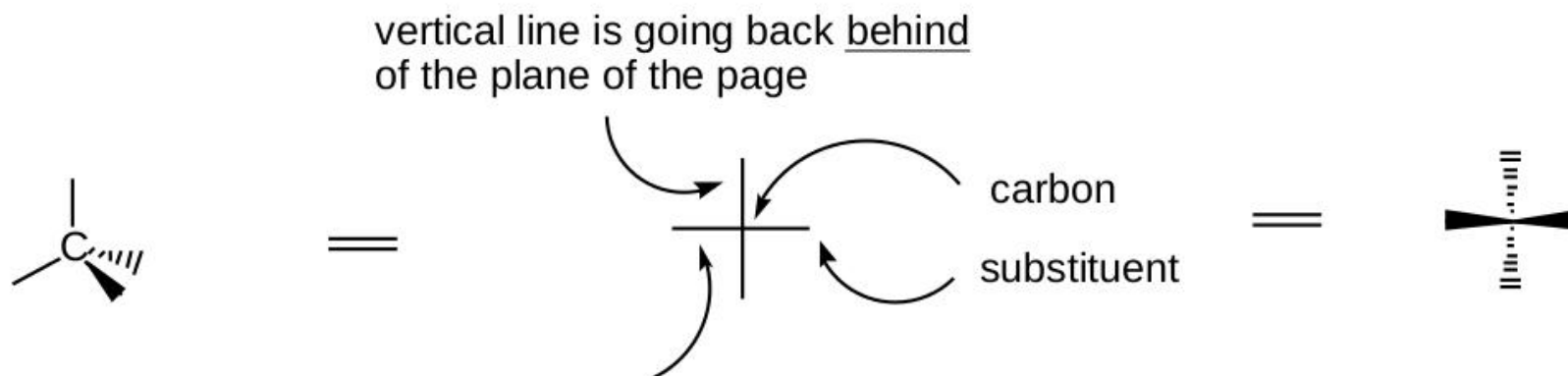
Diaszterotóp oldalak

A két oldalról való támadással diasztereomerekhez jutunk.



Fischer Projection

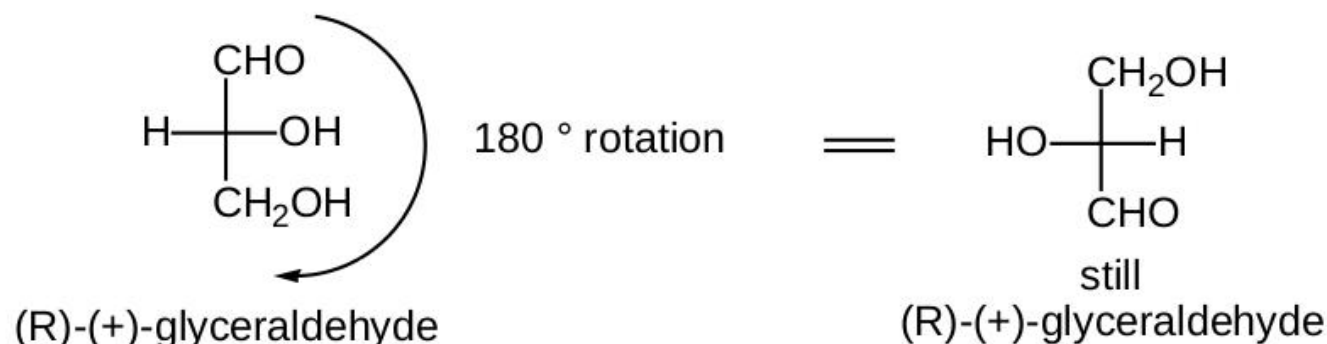
representation of a 3D molecule as a flat structure where a tetrahedral carbon is represented as two crossed lines.



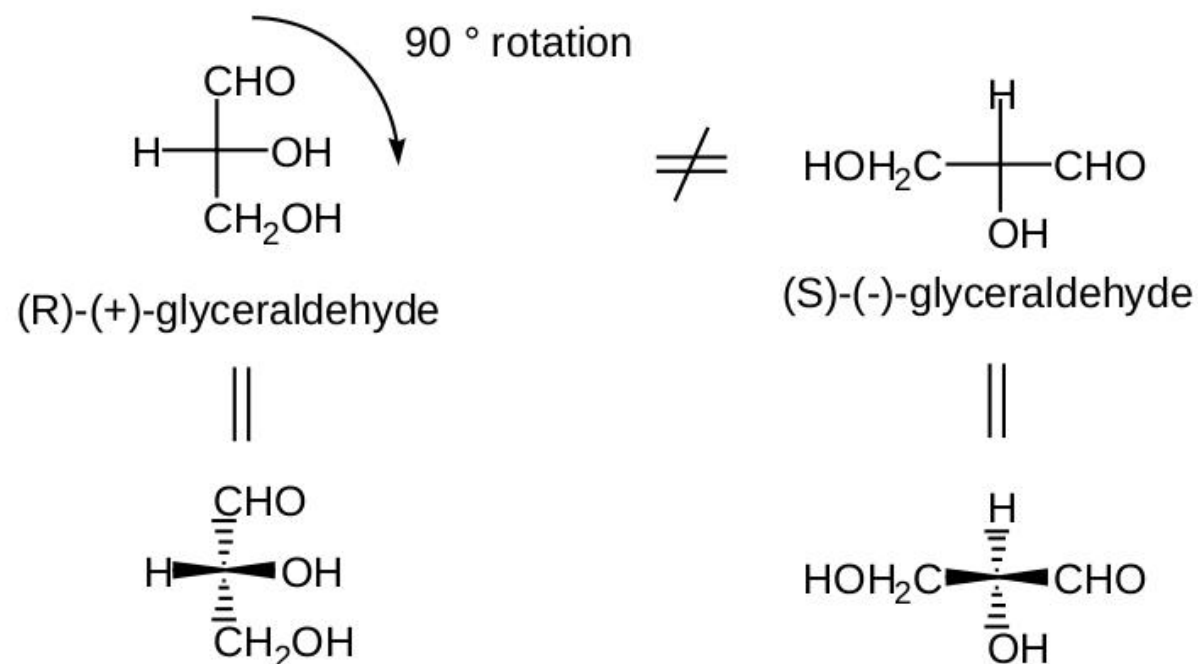
- Leghosszabb szénlánc függőleges
- Legmagasabb prioritású csoport felül
- **Függőleges kötések a sík mögé, a vízszintesek a sík elé mutatnak**
- Minden sztereocentrum értelmezése független a többitől

Manipulation of Fischer Projections:

1. Fischer Projection can be rotated by 180° only!



Rotation by 90° or -90° (270°) invert the stereochemistry



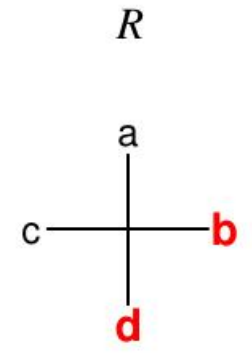
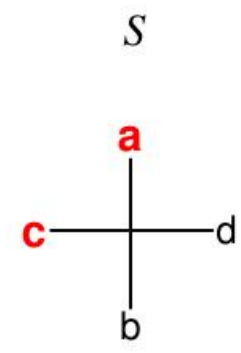
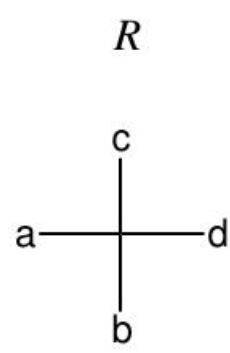
Because of the convention of the Fischer Projection (i.e., the vertical lines are going back and the horizontal lines are coming forward) the 90° rotated Fischer projection is actually the enantiomer of the original

These two compounds are enantiomers

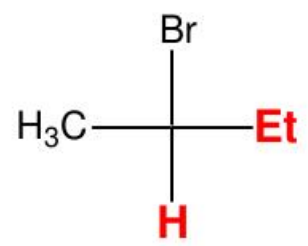
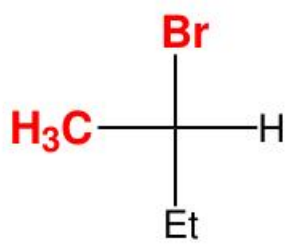
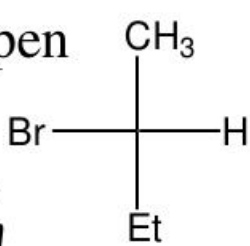
Fischer-projekció manipulálása:

- 180 fokkal való elforgatás vagy páros számú csere ugyanazt a konfigurációt jelenti
- 90 fokkal való elforgatás vagy páratlan számú csere ellentétes konfigurációt jelent!

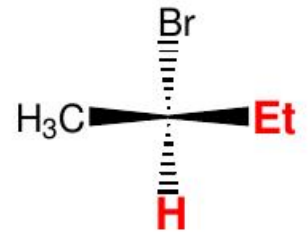
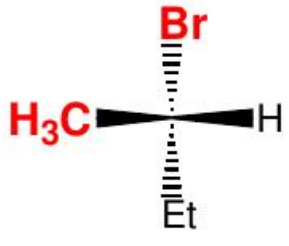
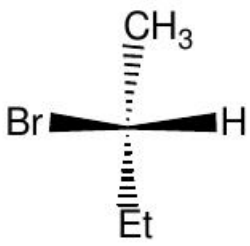
kérdés: szabad-e a szubsztituenseket felcserélni, ha a konfigurációt meg kívánjuk őrizni? (S,S)



válasz: igen, a projekciós képen **páros számú cserét** végre szabad hajtani, páratlan számút nem!



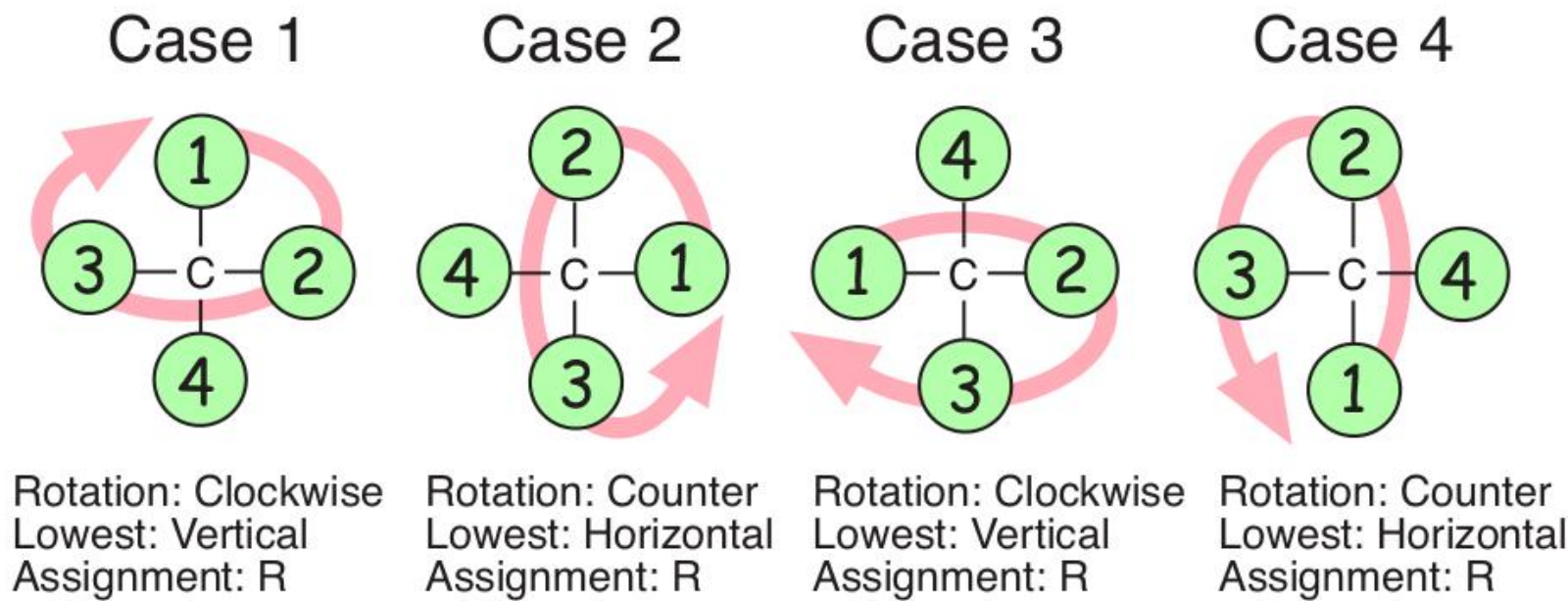
példa:



Abszolút konfiguráció vs. Fischer projekció

Tipp: az elsőt (vagy amelyik a legkedvesebb szívünknek) jegyezzük meg, cserékkel abba próbáljuk meg átvinni a sztereocentrumunkat, páros csere ugyanezt a konfigurációt jelenti, páratlan nyilván az ellentétét

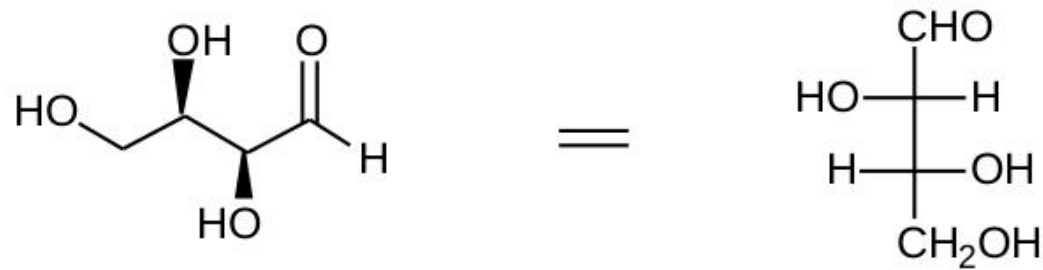
Figure 8. Assigning CIP designations to Fischer projections. All of the below are R.



Több sztereocentrumot tartalmazó molekulák:

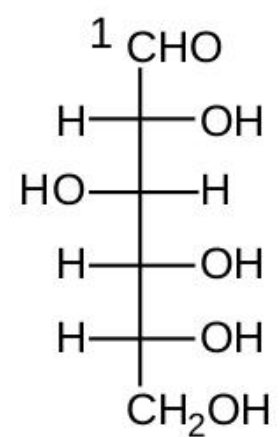
- a sztereocentromokat egymás fölé rajzoljuk
- az egyes sztereocentrumok projekciója egymástól független

For more structures with more than one stereogenic center such as carbohydrates, the tetrahedral carbons are "stacked" on top of one another.

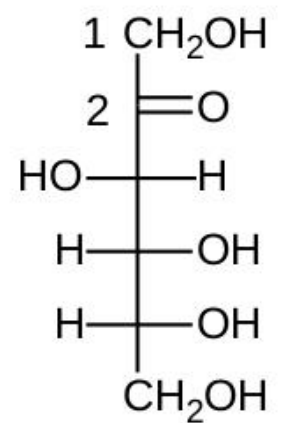


Threose

For carbohydrates, the convention is to put the carbonyl group at the top for aldoses and closest to the top for ketoses. The carbons are numbered from top to bottom.



D-Glucose



D-Fructose

Mit kell tudni?

- Sztereoizoméria alapvető fogalmai (kiralitás, enantiomer, diasztereomer, királis centrum, mezo alak, példák – lásd majd biológiailag fontos vegyületek)
- Kiralításcentrum(ok) jelenléte és a molekula kiralitása közötti összefüggés
- Konfiguráció megadásának módjai
- Prokirális (enantiotóp) oldal, sztereospecifikus és sztereoszelektív reakció fogalma
- Fischer-projekció rajzolása, jelentése, manipulálása (példák: lásd szénhidrátok, aminosavak)