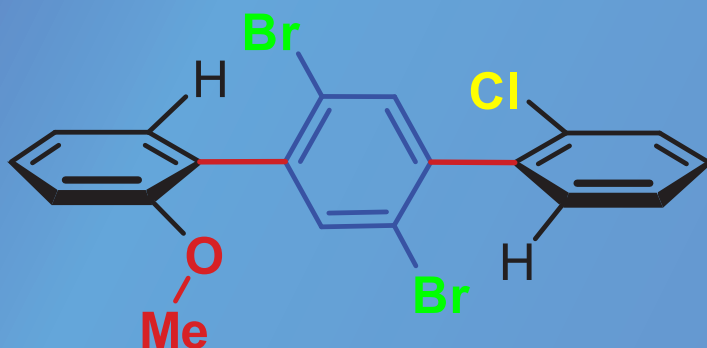
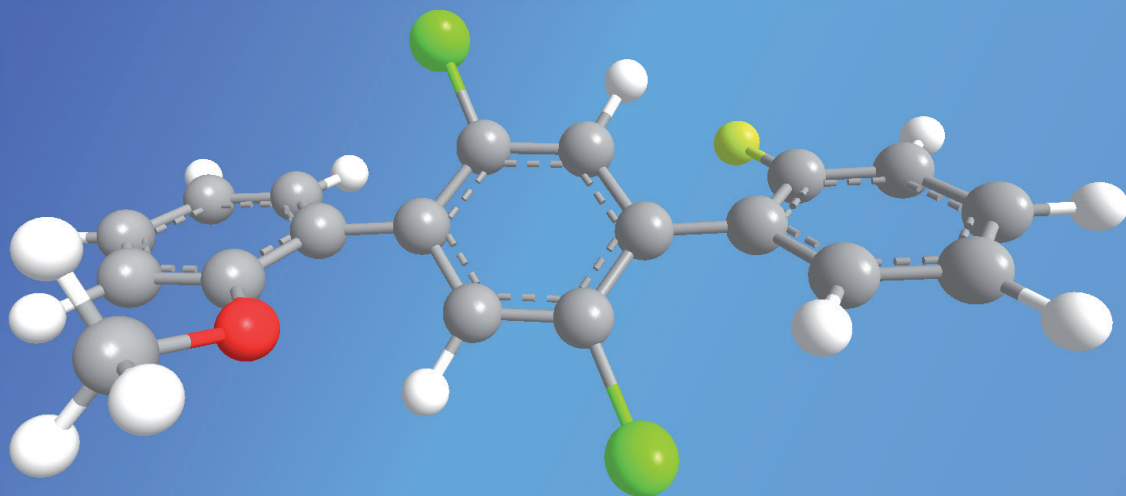


EDÍCIA VYSOKOŠKOLSKÝCH UČEBNÍČ

Stereochémia organických zlúčenín

Štefan Marchalín, Pavol Jakubec, Peter Šafář



STU
FCHPT

SLOVENSKÁ TECHNICKÁ
UNIVERZITA V BRATISLAVE
FAKULTA CHEMICKEJ
A POTRAVINÁRSKEJ TECHNOLOGIE

SPEKTRUM
STU

Stereochemia organických zlúčenín

Stereochemia organických zlúčenín

Štefan Marchalín, Pavol Jakubec, Peter Šafář

Jednou z dôležitých vlastností molekúl v biologickom svete je ich trojrozmerný tvar. Stereochemia je práve tou časťou chémie, ktorá sa zaoberá štúdiom trojrozmerných usporiadaní atómov v molekulách a spôsobom, akým tieto atómy navzájom interagujú. Z tohto dôvodu je známa aj ako 3D chémia, v ktorej predpona „stereo“ znamená „trojrozmernosť“.

Učebnica „Stereochemia organických zlúčenín“ je primárne určená pre študentov inžinierskeho štúdia, ale môže slúžiť aj ako doplnkový materiál pre študentov doktorandského štúdia. Jej poslaním je poskytnúť študentom základné informácie o izomérii, chiralite, enantioméroch a diastereoméroch, konformačnej analýze, stereochemii cykloalkánov, prostereoizomérii a bodových grupách.

Na obálke učebnice je znázornený enantiomér terfenylového atropoizoméru, ktorý obsahuje dve stereogénne osi.

Dielo je vydané pod medzinárodnou licenciou Creative Commons CC BY 4.0, ktorá povoľuje použitie, zdieľanie, prispôsobovanie, šírenie a reprodukovanie na ľubovoľnom médiu alebo v ľubovoľnom formáte, ak je uvedený pôvodný autor, zdroj a odkaz na Creative Commons licenciou, a ak sú vyznačené prípadné zmeny vykonané v diele. Viac informácií o licencií a použití diela na adrese: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



prof. Ing. Štefan Marchalín, DrSc., doc. Ing. Pavol Jakubec, PhD.
doc. Ing. Peter Šafář, PhD.

Obálka a grafická úprava: doc. Ing. Peter Šafář, PhD.

Odborný redaktor: prof. Ing. Ľubomír Švorc, DrSc.

Recenzenti: doc. Dr. Ing. Jana Hodačová, PhD.
doc. RNDr. Ján Imrich, CSc.
doc. Ing. Andrej Kolarovič, PhD.

Schválilo vedenie Fakulty chemickej a potravinárskej technológie STU
v Bratislave.

ISBN 978-80-227-5447-7

Motto :

Svetom molekúl bližšie k poznaniu: nájdite aj vy inšpiráciu v rozmanitom svete organických molekúl

Predhovor

Stereochémia je štúdium statických a dynamických aspektov trojrozmerného tvaru molekúl, ktorá poskytuje základ na pochopenie štruktúry a reaktivity organických zlúčenín. Pre mnohých chemikov je táto oblasť fascinujúca pre estetickú krásu spojenú s chemickými štruktúrami a zaujímavú schopnosť kombinovať oblasti geometrie, topológie a chémie pri štúdiu trojrozmerných tvarov organických molekúl. Navyše, existujú mimoriadne dôležité praktické dôsledky stereochemie. Príroda je inherentne chirálna, pretože stavebné bloky života (α -aminokyseliny, nukleotidy a sacharidy) sú stereogénne a vyskytujú sa v prírode v enantioméne čistých formách.

Zakladateľom stereochemie bol výnimočný francúzsky chemik Louis Pasteur, ktorý zistil v roku 1848, že opticky inaktívna (racemická) sodno-amónna soľ kyseliny vínnej je zmesou dvoch opticky aktívnych stereoizomérov, ktoré nie sú stotožniteľné a ich vzájomný vzťah je *predmet/zrkadlový obraz*. Holandský vedec H. van 't Hoff v septembri roku 1874 navrhol pre atóm uhlíka prelomovú tetraedrickú štruktúru a stal sa potom prvým nositeľom Nobelovej ceny za chémiu (rok 1901). Pre objektivnosť je potrebné uviesť, že identickú predstavu o štruktúre atómu uhlíka v rovnakom roku publikoval aj francúzsky vedec J. A. Le Bel. V roku 1877 Hermann Kolbe (Univerzita Lipsko), jeden z najprominentnejších chemikov z tohto obdobia, kritizoval van 't Hoffovu publikáciu: „The Arrangements of Atoms in Space“, ktorú označil ako detskú fantáziu.

Učebnica „Stereochemia organických zlúčenín“ ponúka komplexný prehľad základov stereochemie pre študentov aj učiteľov univerzít. Vzhľadom na rôznorodosť vysvetľovaných tém kniha poskytne určite cenné informácie aj výskumníkom a odborníkom z ďalších vedných disciplín. Učebnica pozostáva zo 7 kapitol, pričom každá z nich je venovaná klasickej téme, ako je konfigurácia, konformačná analýza, pojmy chiralita a symetria, respektíve chiroptické vlastnosti molekúl. Každá kapitola je ďalej členená na jasne definované sekcie pre jednoduchú navigáciu v témach. V snahe o názorné vysvetlenie študovanej problematiky je kniha popretkávaná vhodnými ilustráciami, diagramami a ďalšími vizuálnymi pomôckami. Slovná zásoba stereochemie je plná odborných výrazov s veľmi starostlivo definovaným významom. Preto sú v texte uvedené a farebne zvýraznené kľúčové pojmy s definíciou, stručným vysvetlením, prípadne príkladmi.

Autorský kolektív želá čitateľom kvalitný študijný zážitok a verí, že po učebnici siahnu nielen študenti a učitelia prírodovedných odborov, ale aj profesionáli z priemyslu.

Ďakujeme Ing. Petre Pažitnej za pozorné prečítanie rukopisu učebnice, za opravu chýb a za vhodné pripomienky k jej obsahu a forme z pohľadu študentov organickej chémie, ktorým je táto kniha hlavne venovaná.

Naša vďaka patrí aj vedeckým recenzentom učebnice doc. Dr. Ing. Jane Hodáčovej, PhD., doc. RNDr. Jánovi Imrichovi, CSc. a doc Ing. Andrejovi Kolarovičovi, PhD. za ich cenné rady, korekcie a náležité komentáre.

Obsah

Predhovor vii

1	Izoméria 1
1.1	Izoméria organických zlúčenín 1
1.1.1	Konštitučné izoméry 1
1.1.1.1	Izoméria reťazca 2
1.1.1.2	Polohové izoméry 3
1.1.1.3	Izoméria kruhového reťazca 4
1.1.1.4	Metamerizmus 5
1.1.1.5	Izoméria funkčných skupín 5
1.1.1.6	Tautoméry 6
1.1.1.6.1	Protónové tautoméry 6
1.1.1.6.2	Valenčné tautoméry benzénu 7
1.1.2	Stereoizoméria vyplývajúca z jedného stereogénneho centra 9
1.1.2.1	Chirálné zlúčeniny s centrálnou chiralitou 9
1.2	D,L-konvencia 12
1.3	R,S-konvencia 16
1.3.1	Sekvenčné pravidlo I 17
1.3.2	Sekvenčné pravidlo II, (R,S)-konvencia 18
1.3.3	Sekvenčné pravidlo III 19
1.4	Zlúčeniny s dvoma alebo viacerými stereogénnymi centrami 21
1.4.1	Konštitučne nesymetrické molekuly 21
1.5	Určovanie absolútnej konfigurácie na stereogénnych centrách 23
1.5.1	Určovanie absolútnej konfigurácie pomocou Fischerovej projekcie 23
1.5.2	Bicyklické mostíkové zlúčeniny 29
1.5.3	Chiralita adamantánov 31
1.5.3.1	Chiralita adamantánov, pri ktorých stereogénnym centrom nie je atóm, ale geometrický stred molekuly 31
1.5.4	Konštitučne symetrické molekuly 32
1.6	Rozšírenie R,S konvencie na označenie relatívnej konfigurácie diastereomérov 36
2	Enantioméry a diastereoméry 40
2.1	Chirálné zlúčeniny bez centrálnnej chirality: stereogénna os, stereogénna rovina, helix 40
2.1.1	Chirálné zlúčeniny obsahujúce stereogénnu os 40

2.1.2	Atropoizoméry 44
2.1.2.1	Enantiomerizácia atropoizomérov bifenylu 47
2.1.2.2	Prírodné atropoizoméry 48
2.2	Chirálné zlúčeniny obsahujúce stereogénnu rovinu 49
2.2.1	Ferocénové deriváty 55
2.3	Chirálné zlúčeniny obsahujúce helix 56
2.3.1	Chirálné helicény 58
2.4	Inherentná chiralita 63
2.4.1	Kalix[4]arény 63
2.4.2	Diastereoméria okolo väzby C=C 65
2.4.3	Relatívna konfigurácia diastereomérov 69
2.4.4	Relatívna konfigurácia diastereomérov cykloalkánov 70

3 Vlastnosti a charakteristiky enantiomérov 73

3.1	Rozdiely medzi enantiomérmi v živých organizmoch 73
3.1.1	Senzorické vlastnosti enantiomérov 73
3.1.2	Enantiomérne liečivá a potravinové doplnky 76
3.2	Výpočet a číselné vyjadrenie enantiomérskej čistoty 79
3.3	Meranie enantiomérskej čistoty 81
3.3.1	Inštrumentálne metódy – HPLC na chirálnej stacionárnej fáze 81
3.3.2	Meranie optickej otáčavosti 83
3.3.3	Nepriame metódy – transformácia na diastereoméry 84
3.4	Rezolúcia enantiomérov 85
3.4.1	Rezolúcia inštrumentálnymi metódami 86
3.4.2	Chemická separácia enantiomérov cez diastereoméry 86
3.4.2.1	Rezolúcia pomocou diastereomérnych solí 87
3.4.2.1.1	Rezolúcia racemických amínov 87
3.4.2.1.2	Rezolúcia racemických Brønstedových kyselín 91
3.4.2.1.3	Rezolúcia ďalších derivátov 93
3.4.2.2	Rezolúcia diastereomérnych komplexov 94
3.4.2.3	Rezolúcia kovalentne viazaných diastereomérov 96
3.4.3	Kinetická rezolúcia 99
3.4.4	Rezolúcia kryštalizáciou 104
3.4.5	Memento na záver k enantiomérom 106

4 Konformačná analýza 107

4.1	Torzná stereoizoméria okolo jednoduchej väzby v nekonjugovaných systémoch 107
4.1.1	Termodynamické aspekty 109
4.1.2	Konformácia alkánov 109

4.1.2.1	Torzná stereoizoméria pri molekule etánu	109
4.1.2.2	<i>n</i> -Bután	110
4.1.2.3	Konformácie substituovaných alkánov	114
4.1.3	Rotácia okolo jednoduchej väzby C _{sp} ³ - heteroatóm	117
4.2	Torzná stereoizoméria okolo jednoduchých väzieb v alifatických aldehydoch	118
4.3	Ketóny, alkény a arylalkány	120
4.4	Konformácie konjugovaných diénov a α,β -nenasýtených karbonylových zlúčenín	121
4.5	Aromatické zlúčeniny	122
4.6	Jednoduché väzby typu C _{sp} ² - heteroatóm	124
4.6.1	Karboxylové kyseliny, estery a amidy karboxylových kyselín	124

5 Cykloalkány 127

5.1	Stereochémia cykloalkánov	127
5.1.1	Malé kruhy	128
5.1.1.1	Cyklopropán	128
5.1.1.2	Cyklobután	129
5.1.2	Normálne kruhy	131
5.1.2.1	Cyklopentán	131
5.1.2.2	Cyklohexán	134
5.1.2.3	Cykloheptán	140
5.1.3	Stredné kruhy	142
5.1.3.1	Cyklooktán	142
5.1.3.2	Cyklononán	144
5.1.3.3	Cyklodekán	144
5.1.4	Funkcionalizované a substituované karbocyklické zlúčeniny	145
5.1.4.1	Cyklohexén	145
5.1.4.2	Cyklohexanón	146
5.1.4.3	Monosubstituované cyklohexány	147
5.1.4.4	Disubstituované karbocykly	149
5.1.4.5	Polysubstituované karbocyklické kruhy	153
5.2	Stereochémia kondenzovaných a mostíkových kruhových systémov	155
5.3	Kondenzované tricyklické kruhové systémy	158
5.4	Cholesterol a steroidné hormóny	160
5.5	Mostíkové kruhové systémy	162
5.5.1	Bredtovo pravidlo	166
5.5.1.1	Prírodné látky s <i>anti</i> -Bredtovým štruktúrnym fragmentom	168
5.5.1.2	Propelány	169
5.6	Stereochémia dusíkatých heterocyklov	169

- 5.6.1 Azetidín a pyrrolidín 169
- 5.6.2 Piperidín 170
- 5.7 Kruhové systémy s dvoma heteroatómami 172

6 Prostereoizoméria 174

- 6.1 Princípy prostereoizomérie 174
- 6.2 Enantiotopicita 177
- 6.2.1 Enantiotopné atómy, skupiny a strany 179
- 6.3 Diastereotopné atómy, skupiny a strany 181

7 Prvky symetrie 186

- 7.1 Operácie a prvky symetrie bodových grúp 186
 - 7.1.1 Úvod k prvkom symetrie a operáciám symetrie 186
 - 7.1.2 Prvky symetrie 188
 - 7.1.2.1 Rotačná os 188
 - 7.1.2.2 Rovina symetrie 189
 - 7.1.2.3 Rotačno-reflexná os symetrie 190
 - 7.1.2.4 Centrum symetrie (operácia inverzie) 191
- 7.2 Bodové grupy 191
 - 7.2.1 Skupiny s nízkou symetriou, bodové grupy C_1 , C_i a C_s 192
 - 7.2.1.1 Bodová grupa C_1 192
 - 7.2.1.2 Bodová grupa C_i 192
 - 7.2.1.3 Bodová grupa C_s 193
 - 7.2.2 Bodové grupy C_n 193
 - 7.2.2.1 Bodová grupa C_2 193
 - 7.2.2.2 Bodová grupa C_3 194
 - 7.2.3 Bodové grupy C_{nv} a C_{nh} 194
 - 7.2.3.1 Bodové grupy C_{2v} a C_{2h} 195
 - 7.2.3.2 Bodové grupy C_{3v} a C_{3h} 195
 - 7.2.4 Bodová grupa D_n 196
 - 7.2.4.1 Bodová grupa D_2 196
 - 7.2.5 Bodové grupy D_{nh} a D_{nd} 197
 - 7.2.5.1 Bodová grupa D_{2h} 197
 - 7.2.5.2 Bodová grupa D_{3h} 198
 - 7.2.5.3 Bodová grupa D_{2d} 198
 - 7.2.5.4 Bodová grupa D_{3d} 199
 - 7.2.6 Bodová grupa S_n 199
 - 7.2.6.1 Operácia otáčania a zrkadlenia (S_n) 199
 - 7.2.6.2 Bodová grupa S_4 200
 - 7.2.7 Skupiny s vysokou symetriou, bodové grupy T , O a I 201
 - 7.2.7.1 Bodová grupa T_d 201

7.2.7.2	Bodová grupa O_h 202
7.2.7.3	Bodová grupa I_h 203

8	Použitá a odporúčaná literatúra 204
----------	--

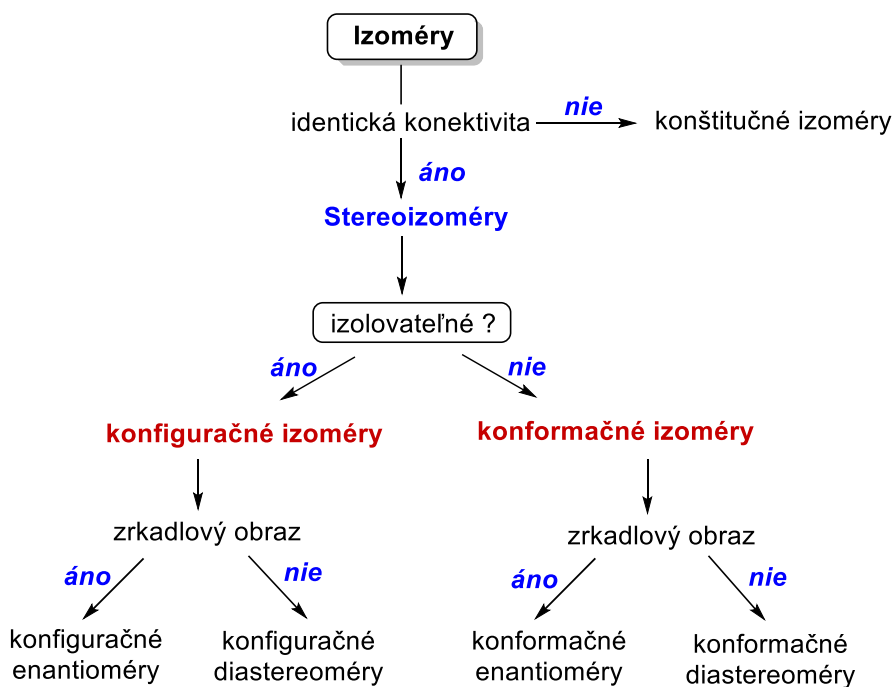
9	Register 206
----------	---------------------

10	Systémové názvy vybraných organických zlúčenín 219
-----------	---

1 Izoméria

1.1 Izoméria organických zlúčenín

Izoméry sú molekuly, ktoré majú rovnaký sumárny vzorec a relatívnu molekulovú hmotnosť, ale líšia sa usporiadaním atómov v molekule. Vo všeobecnosti ich delíme na konštitučné izoméry a stereoizoméry (Obrázok 1.1).

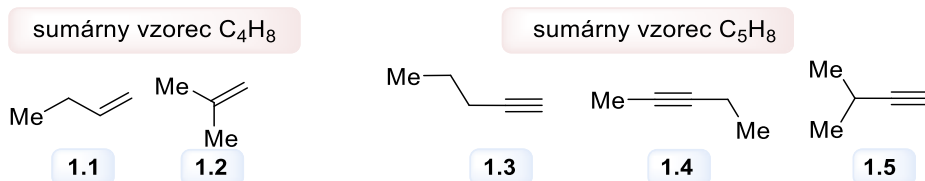


Obrázok 1.1. Typy izomérií zlúčenín

1.1.1 Konštitučné izoméry

Konštitučné alebo *štruktúrne izoméry* sú zlúčeniny s rovnakým molekulovým vzorcom, ale rôznymi štruktúrnymi vzorcami.

Klasickým príkladom konštitučných izomérov môže byť but-1-én (**1.1**) verzus 2-metylprop-1-én (**1.2**) respektíve pent-1-ín (**1.3**) verzus jeho izoméry **1.4**, **1.5** (Obrázok 1.2). V prípade zlúčenín **1.3-1.5** sú jednotlivé izoméry internými alebo terminálnymi alkínmi.



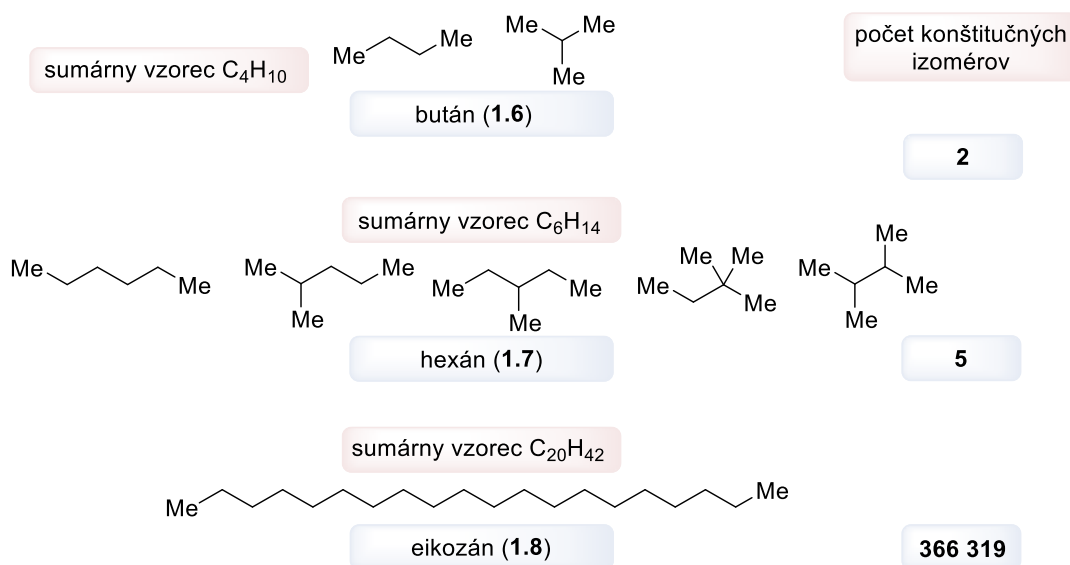
Obrázok 1.2. Reťazové izoméry but-1-énu a pent-1-ínu

1.1.1.1 Izoméria reťazca

Na znázornenie konštitučných izomérov alkánov možno použiť niekoľko rôznych typov vzorcov, ako sú napríklad kondenzované vzorce, výhodnejšie je ale použiť vzorce čiara-väzba, ako môžeme vidieť pri reťazových izoméroch (Obrázok 1.3). Tieto sa líšia rôznym vzájomným pospájaním atómov uhlíka. Pri alkánoch počet konštitučných izomérov výrazne rastie s počtom atómov uhlíka.

Reťazové izoméry majú rovnaký molekulový vzorec, ale spôsob, akým sú ich atómy uhlíka spojené, sa líši od izoméru k izoméru. Molekuly alkánov so štyrmi alebo viacerými atómami uhlíka majú izoméry reťazca. V týchto izoméroch sú atómy uhlíka spojené rôznymi spôsobmi, aby vytvorili reťazec.

Najmenším alkánom, pri ktorom sa pozoruje izoméria, je bután (**1.6**) (dva izoméry). Pre hexán (**1.7**) už môžeme pozorovať päť izomérov a naproti tomu alkán eikozán (**1.8**) (obsahuje 20 atómov uhlíka) má už veľký počet konštitučných izomérov (366 319).

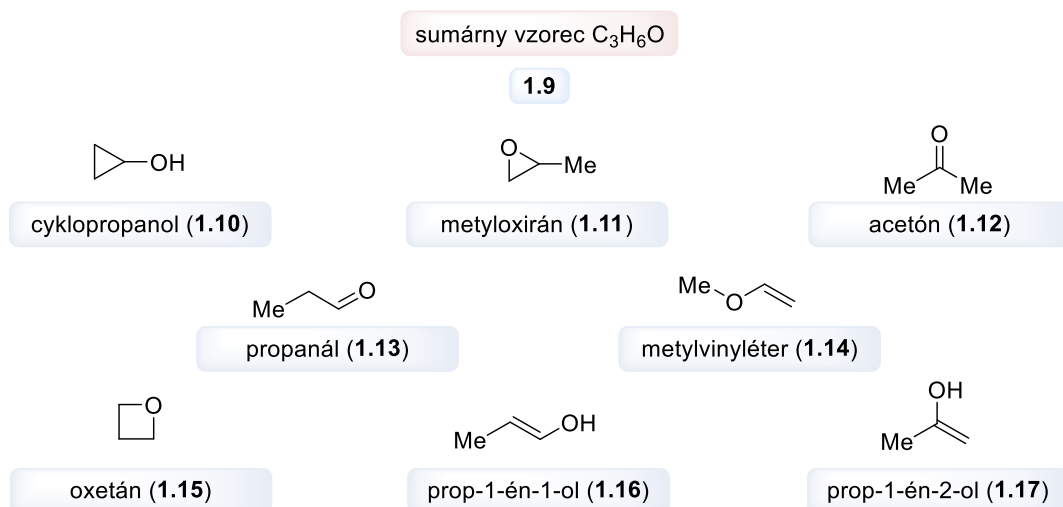


Obrázok 1.3. Konštitučné izoméry alkánov

Ak by sa nám podarilo každý deň nakresliť jeho 50 rôznych konštitučných izomérov, za približne 20 rokov by sme dospeli k ich finálnemu počtu.

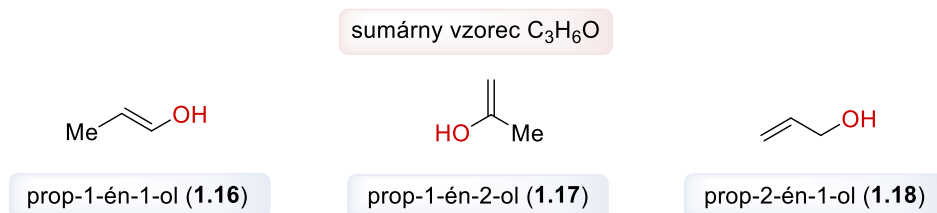
1.1.1.2 Polohové izoméry

Štruktúrne rozmanitejšie konštitučné izoméry môžeme pozorovať aj pri zlúčenine so sumárnym vzorcom C_3H_6O **1.9**, ktorá vykazuje až osem rôznych konštitučných izomérov **1.10 - 1.17** (Obrázok 1.4).



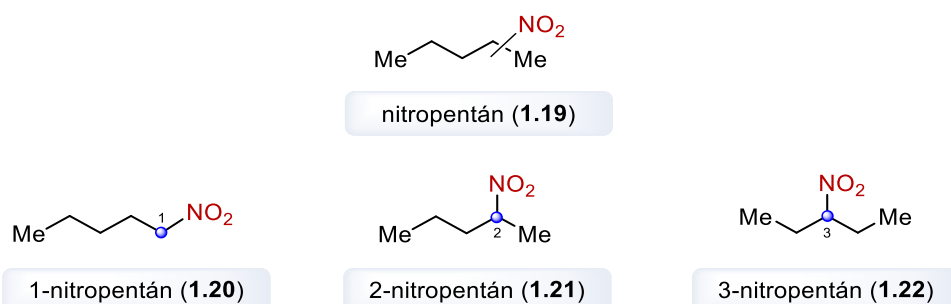
Obrázok 1.4. Konštitučné izoméry zlúčeniny so sumárnym vzorcom C_3H_6O

Pri náhrade atómu vodíka za tú istú funkčnú skupinu v rôznych polohách na uhlíkatom reťazci molekuly sa stretávame s konštitučnými izomermi, ktoré sú *polohovými izomermi*, ako je znázornené na príklade izomérov propénolu (Obrázok 1.5).



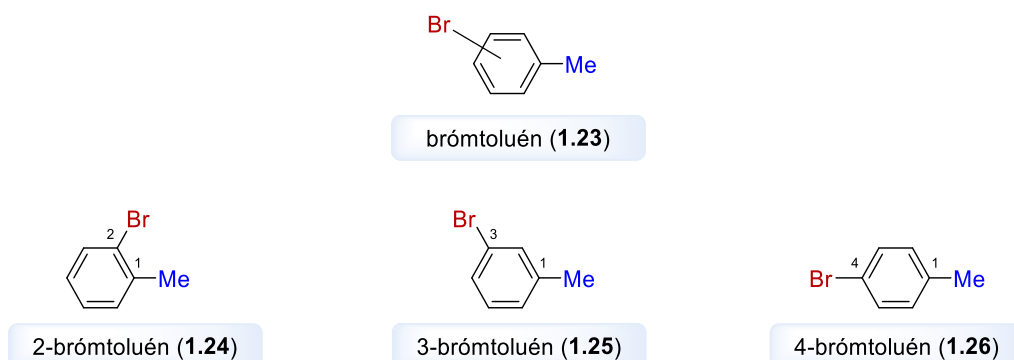
Obrázok 1.5. Polohové izoméry propénolu

Polohové izoméry sú konštitučné izoméry, ktoré majú rovnakú uhlíkovú kostru a rovnaké funkčné skupiny, ale navzájom sa líšia umiestnením funkčných skupín na uhlíkovom reťazci alebo v ňom.



Obrázok 1.6. Polohové izoméry nitropentánu

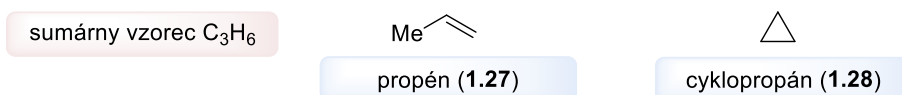
Analogický typ konštitučnej izomérie sa pozoruje aj u nitropentánu (1.19), kde môžeme pozorovať 3 konštitučné izoméry 1.20-1.22 (Obrázok 1.6). Podobná situácia nastáva aj pri disubstituovaných aromatických karbocyklických zlúčeninách, ktorých klasickým príkladom je brómtoluén (1.23), kde rovnako pozorujeme 3 konštitučné izoméry (Obrázok 1.7).



Obrázok 1.7. Polohové izoméry brómtoluénu (1.23)

1.1.1.3 Izoméria kruhového reťazca

Dva štruktúrne izoméry, ktoré majú rovnaký molekulový vzorec, ale jeden má otvorený reťazec a druhý má cyklickú štruktúru, sa nazývajú izoméry kruhového reťazca a tento jav sa nazýva *izoméria kruhového reťazca*.



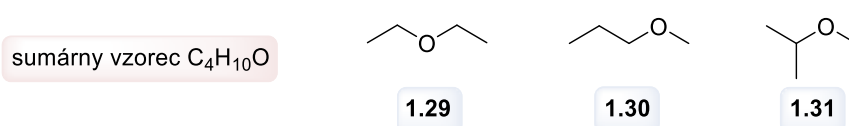
Obrázok 1.8. Izoméria kruhového reťazca zlúčeniny so sumárnym vzorcom C_3H_6

Najmenšou zlúčeninou, pri ktorej sa pozoruje izoméria kruhového reťazca, je zlúčenina so sumárnym vzorcom C_3H_6 , ktorá má dva izoméry, propén (**1.27**) a cyklopropán (**1.28**) (Obrázok 1.8).

1.1.1.4 Metamerizmus

Metamerizmus je typ izomérie, kde dvojitý, trojitý alebo štvoritý atóm je pripojený k dvom rôznym alebo rovnakým alkylovým skupinám, čo vedie k tvorbe dvoch alebo viacerých štruktúrnych izomérov.

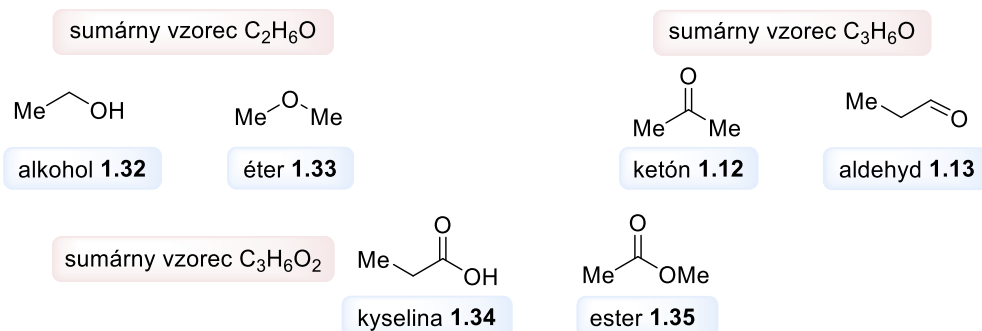
Etoxyetán (**1.29**), 1-metoxypropán (**1.30**) a 2-metoxypropán (**1.31**) predstavujú takzvané **metaméry**, kde rôzne alkylové skupiny sú pripojené k rovnakej funkčnej skupine, v našom prípade dialkyléter (Obrázok 1.9).



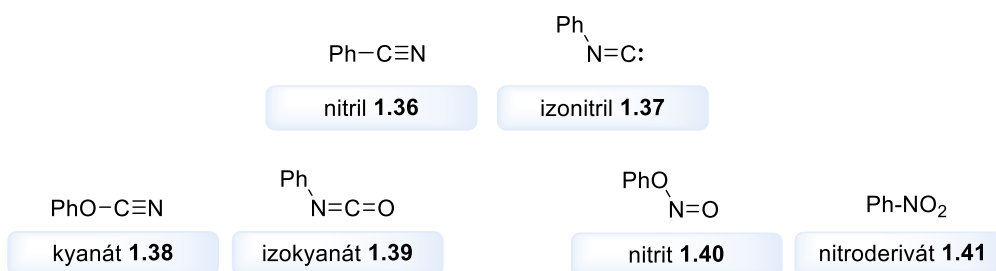
Obrázok 1.9. Príklad na metaméry zlúčeniny so sumárnym vzorcom $C_4H_{10}O$

1.1.1.5 Izoméria funkčných skupín

Izoméria funkčných skupín sa pozoruje u konštitučných izomérov rovnakého sumárneho vzorca s rôznymi funkčnými skupinami, napríklad alkohol-éter (**1.32**, **1.33**), ketón-aldehyd (**1.12**, **1.13**), karboxylová kyselina – ester karboxylovej kyseliny (**1.34**, **1.35**) (Obrázok 1.10). Typickými organickými zlúčeninami s touto charakteristikou sú ďalej páry: nitril – izonitril (**1.36-1.37**), kyanát – izokyanát (**1.38-1.39**) a nitrit – nitroderivát (**1.40-1.41**) (Obrázok 1.11).



Obrázok 1.10. Izoméria funkčných skupín konštitučných izomérov I



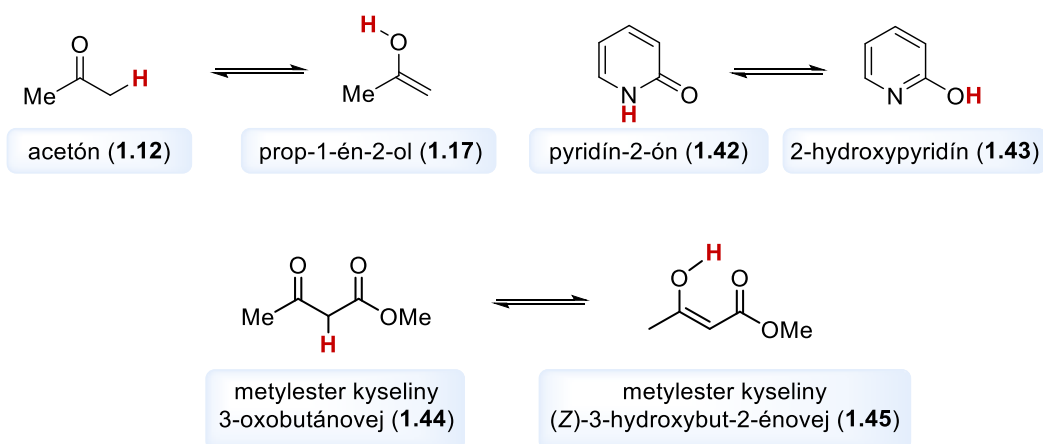
Obrázok 1.11. Izoméria funkčných skupín konštitučných izomérov II

1.1.1.6 Tautoméry

Tautoméry sú konštitučné izoméry, ktoré sú vzájomne premeniteľné cez nízkoenergetické bariéry. Izomerizácia je spojená so zmenou polohy atómu alebo skupiny.

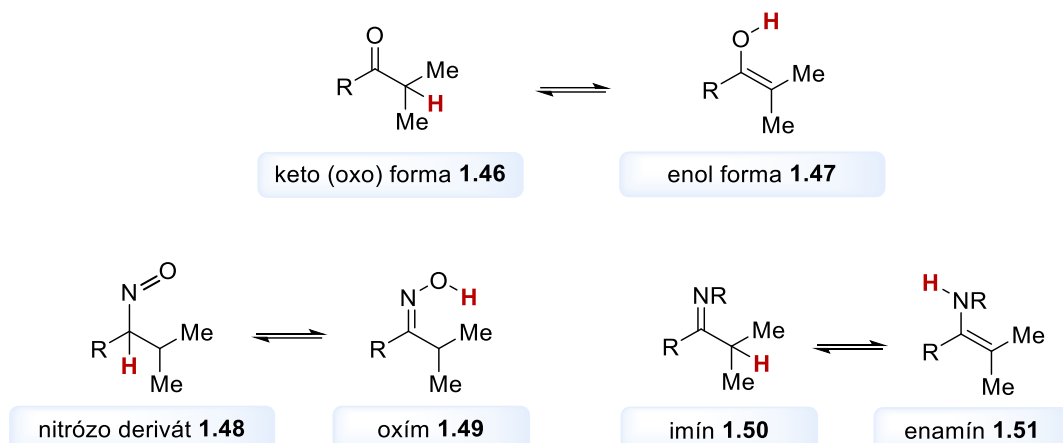
1.1.1.6.1 Protónové tautoméry

Oxo-enolová tautoméria, je typický príklad protónovej tautómie, pri ktorej dochádza k *prototrópii*, t. j. k zmene v polohe protónu. K transferu (*prenosu*) protónu H^+ dochádza v rovnovážnej reakcii tautomérov. Protónové izoméry (tautoméry) sa navzájom odlišujú polohou protónu na atómoch v polohách 1 a 3, pričom jeden z týchto atómov je heteroatóm a druhým atómom je atóm uhlíka. Typické príklady predstavujú dvojice oxo-enolových tautomérov acetónu (**1.12**) verzus prop-1-én-2-ol (**1.17**), pyridín-2-ón (**1.42**) verzus 2-hydroxypyridín (**1.43**) a metylester kyseliny 3-oxobutánovej (**1.44**) verzus metylester kyseliny (*Z*)-3-hydroxybut-2-énovej (**1.45**) (Obrázok 1.12).



Obrázok 1.12. Protónová tautoméria acetónu (**1.12**), pyridín-2-ónu (**1.42**) a metylesteru kyseliny 3-oxobutánovej (**1.44**)

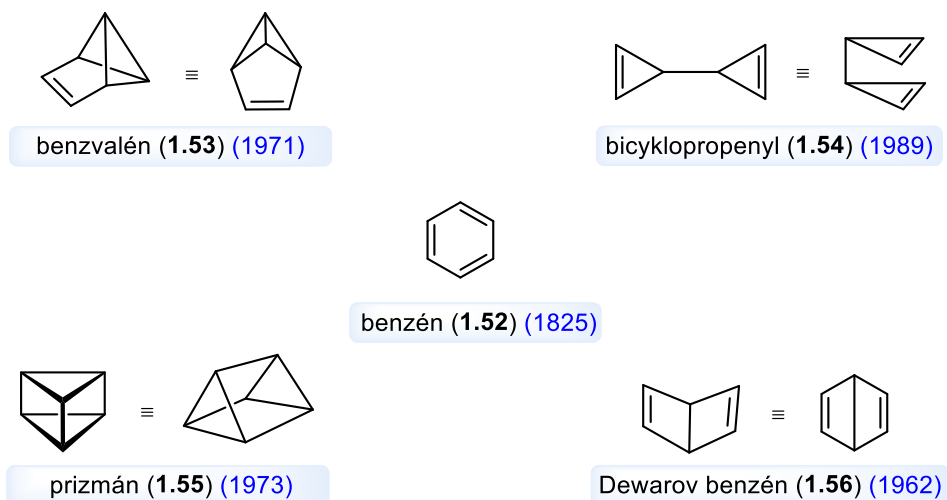
Ďalšie príklady predstavujú nasledujúce tautomérne rovnováhy: oxo-enol (**1.46** a **1.47**), nitrózo-oxím (**1.48** a **1.49**), imín-enamín (**1.50** a **1.51**) (Obrázok 1.13).



Obrázok 1.13. Tautomérne rovnováhy oxo-enol, nitrózo-oxím a imín-enamín

1.1.1.6.2 Valenčné tautoméry benzénu

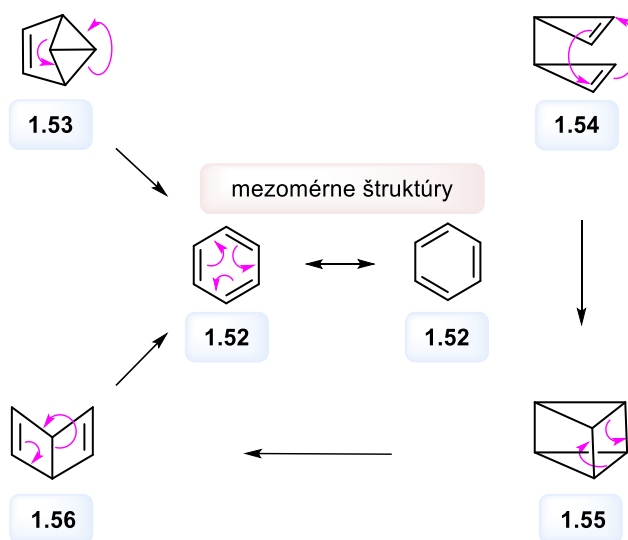
Valenčné tautoméry, na rozdiel od protónových tautomérov, môžu byť separovateľné a izolovateľné. Sú navzájom premeniteľné reorganizáciou niektorých väzbových elektrónov spojenou s pohybom niektorých väzieb. Ilustratívnym príkladom takýchto zlúčenín sú štyri valenčné izoméry benzénu (**1.52**): benzvalén (**1.53**), bicyklopropenyl (**1.54**), prizmán (**1.55**) a Dewarov benzén (**1.56**) (Obrázok 1.14).



Obrázok 1.14. Valenčné izoméry benzénu

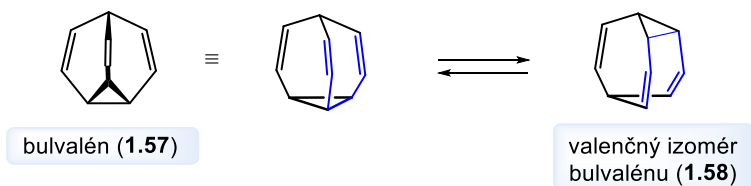
Dve molekuly sú valenčnými izomérmi v prípade, že sú konštitučnými izomérmi, ktoré sa dajú interkonvertovať cez pericyklické reakcie.

Na Obrázku 1.15 môžeme vidieť, ako prebieha vzájomná premena valenčných tautomérov benzénu na aromatický benzén. Nejednoznačnosť Kekulého prezentácie benzénu ako cyklohexatriénu s dvoma rôznymi typmi väzieb sa snažil odstrániť Ladenburg (1869) prizmatickou štruktúrou benzénu. Dewar nahradil trojčlenné kruhy v prizmáne (**1.55**) dvoma dvojíťmi väzbami v Dewarovom benzéne (**1.56**).



Obrázok 1.15. Formálne znázornenie vzájomnej premeny valenčných tautomérov benzénu na aromatický benzén (**1.52**)

Ďalším zaujímavým valenčným izomérom je uhľovodík *bulvalén* (**1.57**), ktorý má štruktúru podobnú kletke, vytvorenú fúziou jedného cyklopropánu a troch cyklohepta-1,4-diénových kruhov (Obrázok 1.16, štruktúra vľavo). Bulvalén ako *fluxionálna molekula* (molekuly, ktoré podliehajú takej dynamike, že niektoré, alebo všetky ich atómy sa zamieňajú medzi polohami ekvivalentných symetrií) je nezvyčajný v dôsledku prítomnosti C–C a C=C väzieb, ktoré sa rýchlo tvoria a zanikajú vďaka rýchlym Copeho prešmykom.



Obrázok 1.16. Dva izoméry bulvalénu

Počet možných valenčných tautomérov bulvalénu s desiatimi rozlíšiteľnými pozíciami by mal byť $10!/3$, čo predstavuje 1 209 600 izomérov s identickými hodnotami energií. Jeden valenčný izomér **1.58** je znázornený na Obrázku 1.16. Prvýraz bol bulvalén (**1.57**) zosyntetizovaný v roku 1963 G. Schröderom.

1.1.2 Stereoizoméria vyplývajúca z jedného stereogénneho centra

Stereogénne centrum je súčasťou takého zoskupenia atómov, ktoré pozostáva z centrálného atómu a rozlíšiteľných ligandov, že zámena akýchkoľvek dvoch substituentov vedie k stereoizoméru.

1.1.2.1 Chirálny zlúčeniny s centrálnou chiralitou

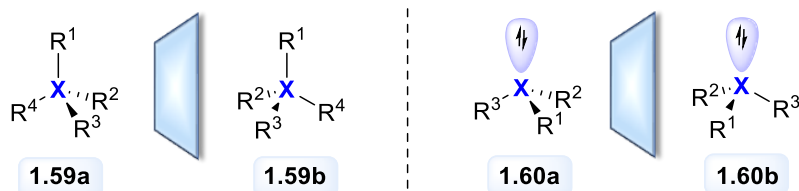
Stereoizoméria (priestorová izoméria) je druh izomérie, pri ktorej majú organické molekuly rovnaký sumárny vzorec, rovnakú konštitúciu, ale líšia sa v trojrozmernom usporiadaní v priestore. Pri chirálnych zlúčeninách nie je možné stotožniť predmet s ich zrkadlovým obrazom. V takomto prípade ide o enantioméry. Slovo chirálny je odvodené z gréckeho slova *cheir* znamenajúceho ruka. Ruky človeka (ľavá a pravá) majú práve túto vlastnosť. V prípade zlúčenín s viacerými stereogénnymi centrami môžu byť dva stereoizoméry buď enantiomérmi, alebo diastereomérmi. Slovo enantiomér pochádza z gréckeho slova „enantios“ znamenajúceho opačný.

Enantiomér je jedna z dvojice molekulárnych entít, ktoré sú vzájomnými zrkadlovými obrazmi a nemožno ich stotožniť. Enantioméry sú stereoizoméry, ktoré sa správajú ako predmet a zrkadlový obraz. Enantioméry vykazujú rovnaké fyzikálno-chemické vlastnosti v achirálnom prostredí, ale odlišné vlastnosti v prostredí chirálnom (polarizované svetlo, chirálne činidlá, živé organizmy).

Diastereoméry sú stereoizoméry, ktoré nie sú zrkadlovými obrazmi. Ak stereoizoméry nie sú enantiomérmi, sú diastereomérmi. Diastereoméry (alebo diastereoméry) sa vyznačujú rozdielmi vo fyzikálnych vlastnostiach a určitými rozdielmi v chemickom správaní voči achirálnym, ako aj chirálnym činidlám.

Toto kontrastuje so štruktúrnymi izomérmi, ktoré majú rovnaký molekulárny vzorec, ale väzbové spojenia alebo ich poradie sa líšia. Podľa definície molekuly, ktoré sú navzájom stereoizomérmi, predstavujú rovnaký štruktúrny izomér. Tetraedrické chemické štruktúry obsahujú centrálny atóm X v geometrickom centre tetraédra, ku ktorému sú pripojené štyri atómy alebo substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nachádzajúce sa vo vrchoch tetraédra. V prípade, že všetky štyri atómy, alebo substituenty sú rôzne ako pri molekulách **1.59a** a **1.59b**, je generická štruktúra chirálna. Takéto tetrakoordinované zoskupenie je asymetrické a vyskytuje sa v dvoch stereoizomérnych formách, ktoré tvoria pár enantiomérov **1.59a** a **1.59b** (Obrázok 1.17). Porovnateľná situácia je aj pri trigonálnom zoskupení (generická

štruktúra **1.60a** a **1.60b**), ktoré má len tri atómy alebo substituenty pripojené k atómu X. Avšak, keď centrálny atóm (napríklad S-atóm, N-atóm) obsahuje voľný elektrónový pár, tento sa správa ako virtuálny ligand a umiestni sa do štvrtého vrcholu tetraédra. S tromi atómami R^1 , R^2 a R^3 a za predpokladu, že chemická štruktúra atómu X umožňuje dostatočnú stabilitu pre takéto usporiadanie, dva enantioméry môžu byť izolované.



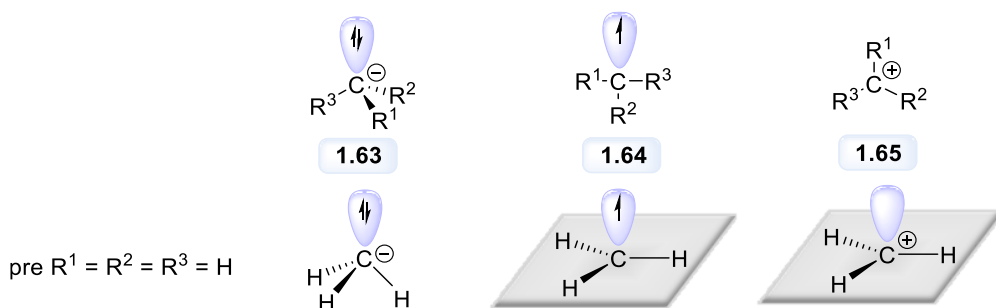
Obrázok 1.17. Tri- a tetrakoordinované stereogénne centrá

Príkladom konfiguračne stabilnej, chirálnej molekuly sú nasledujúce dve zlúčeniny, chlórfluór(2H_1)metán (**1.61**) a [$^2H_1, ^2H_2, ^2H_3$]-neopentán (**1.62**), ktorý je výnimočný svojou štruktúrou. Chemicky inertná zlúčenina **1.62** je hraničným príkladom, výsledkom najmenších možných rozdielov v hmotnostnej distribúcii, ktoré sa už prejavajú v chiralite. Jej syntéza a určenie absolútnej konfigurácie sú dôkazom súčasných vyspelých možností v experimentálnej chémii (Obrázok 1.18).



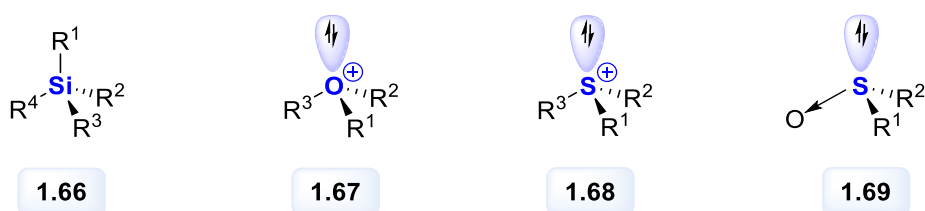
Obrázok. 1.18. Príklady konfiguračne stabilných, chirálnych molekúl **1.61** a **1.62**

Karbanión **1.63** s voľným elektrónovým párom je konfiguračne nestabilný, a preto rýchlo racemizuje. Uhlíkatý radikál **1.64** a karbeniový ión **1.65**, ktorým chýba štvrtý virtuálny ligand sú achirálné (Obrázok 1.19).



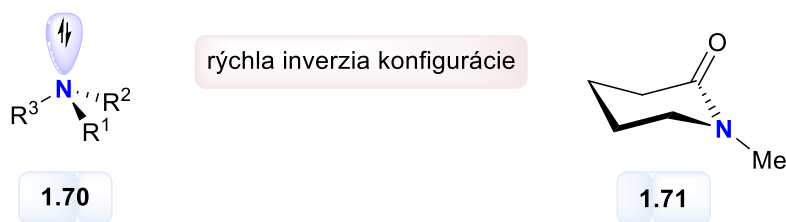
Obrázok 1.19. Príklady konfiguračne nestabilných chirálnych a achirálnych štruktúr obsahujúcich centrálny atóm uhlíka **1.63-1.65**

Tvar radikálu závisí na substituentoch, ktoré sú pripojené k centrálnemu atómu C. Niektoré radikály sú planárne (ako je toto v prípade troch atómov vodíka), niektoré majú tvar sploštenej trigonálnej pyramídy (v prípade rôznych substituentov). V prípade zlúčenín kremíka, sú tetrakoordinované silány **1.66** konfiguračne stabilné, podobne ako je to aj pri zlúčeninách uhlíka. To neplatí pre oxóniové ióny **1.67**, ktoré vykazujú veľmi rýchlu konfiguračnú inverziu. Naproti tomu sulfóniové ióny **1.68** a sulfoxidy **1.69** sú dosť stabilnými trojcentrovými zlúčeninami (Obrázok 1.20).



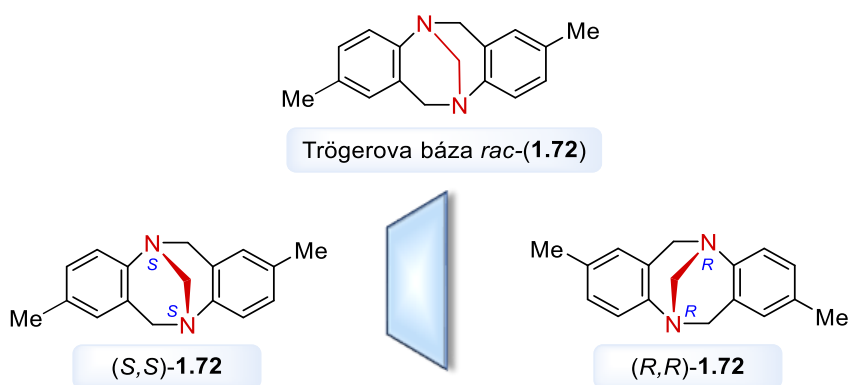
Obrázok 1.20. Konfiguračne stabilné a nestabilné chirálne štruktúry s atómom Si, O a S **1.66-1.67**.

Pri zlúčeninách dusíka sa znovu stretávame s rozdielmi v ich konfiguračnej stabilite (Obrázok 1.21). Rýchla inverzia je charakteristická pre *N*-atóm nielen pri acyklickom deriváte **1.70**, ale aj pri cyklickom 1-metylpiperidín-2-óne (**1.71**). Ako už bolo zmienené, inverzia dusíka zvyčajne vedie k rýchlej rovnováhe medzi enantiomérmi chirálnych amínov, ktorá im bráni vykazovať akúkoľvek optickú aktivitu (pozri kapitolu 3). Inverzia však môže byť zastavená konformačne, dôsledkom ktorého je atóm dusíka schopný tvoriť stereogénne centrum.



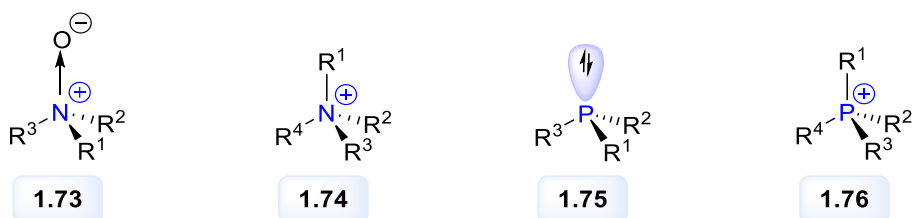
Obrázok 1.21. Príklady konfiguračne nestabilných zlúčenín s atómom dusíka **1.70** a **1.71**

Klasickým príkladom konfiguračne zabrzdeného *N*-atómu včleneného do mostíka bicyklického systému je Trögerova báza **1.72** (Obrázok 1.22). Prvýraz táto skutočnosť bola dokázaná Prelogom a Wielandom (1944), ktorí chromatografickou separáciou s (+)- α -laktózou rozštiepili racemickú Trögerovu bázu (racemát, pozri kapitolu 3) na konfiguračne stabilné enantioméry (*S,S*)-**1.72** a (*R,R*)-**1.72** (C. J. L. Tröger, 1887). Absolútna konfigurácia na stereogénnych centrách enantiomérov je určená na základe *R,S* konvencie (pozri kapitolu 1.3).



Obrázok 1.22. Racemická Trögerova báza **1.72** a jej separované enantioméry

Na rozdiel od terciárnych amínov, ktorých typickým príkladom je zlúčenina s *N*-atómom acyklického derivátu **1.70**, sú napríklad *N*-oxidy **1.73** a kvartérne amóniové soli **1.74** konfiguračne stabilné. To isté platí pre fosfíny **1.75** a fosfóniové soli **1.76** (Obrázok 1.23).



Obrázok 1.23. Príklady konfiguračne stabilných chirálnych štruktúr pre atómy dusíka a fosforu **1.73-1.76**

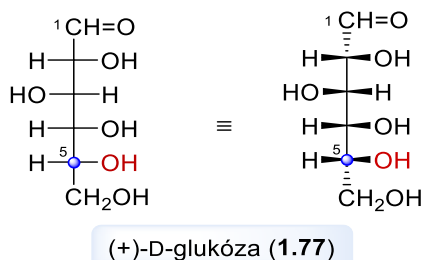
1.2 D,L-konvencia

Potreba konzistencie pri určovaní stereochemického označenia rozličných organických zlúčenín podnietila Emila Fischera, aby použil atóm uhlíka C5 pravotočivého enantioméru glukózy (**1.77**) ako východiskový bod pre svoj návrh stereochemického deskriptora (Obrázok 1.24).

Fischerova projekcia, ktorú navrhol Emil Fischer v roku 1891, je dvojrozmerným zobrazením trojrozsomernej organickej molekuly. Fischerove projekcie boli pôvodne navrhnuté na zobrazenie sacharidov. Je potrebné zdôrazniť, že Fischerova D,L-konvencia bola pôvodne koncipovaná na opis relatívnych konfigurácií.

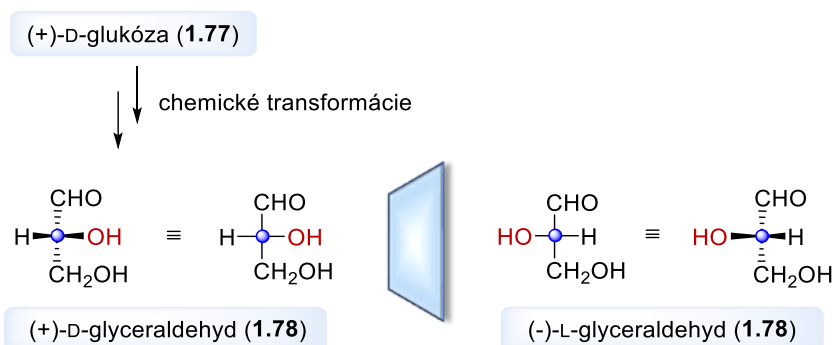
Fischer najskôr nakreslil túto molekulu podľa nasledujúcej konvencie (Obrázok 1.24). Najdlhší uhlíkatý reťazec je zvislý, koniec reťazca s najvyšším oxidačným číslom je na jeho vrchole (atóm uhlíka C1), zvislé väzby smerujú dozadu

a horizontálne väzby smerujú k pozorovateľovi, centrálné tetraedrické atómy môžu byť pre vyššiu prehľadnosť vynechané.



Obrázok 1.24. Fischerova projekcia (+)-D-glukózy

Emil Fischer začal svoju prácu na stereochemii (+)-glukózy v roku 1888, iba 12 rokov po tom, čo van't Hoff a Le Bel predložili návrh týkajúci sa tetraedrickej štruktúry atómu uhlíka. Fischer mal na začiatku k dispozícii len malé množstvo údajov, nakoľko bolo dovtedy známych len niekoľko monosacharidov vrátane (+)-glukózy, (+)-arabínózy a (+)-manózy.

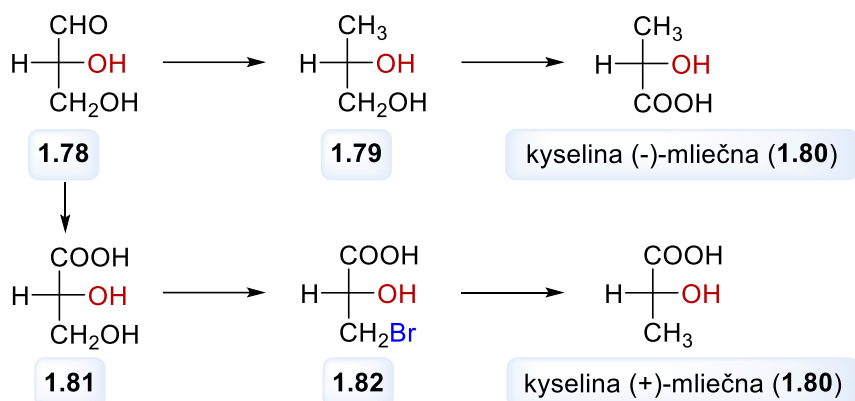


Obrázok 1.25. Určenie stereochemického označenia glyceraldehydu (1.78) podľa Fischera

(+)-D-Glukóza (1.77) bola Fischerom odbúraná na (+)-D-glyceraldehyd (1.78), (nazývaný tiež aldtrióza) len s jedným stereogénnym C2 centrom, t. j. pôvodne centrom C5 v (+)-D-glukóze (1.77) (Obrázok 1.25). Fischer potom náhodne priradil takto nakreslenej molekule (+)-D-glyceraldehydu (1.78) D-konfiguráciu, v dôsledku polohy hydroxylovej skupiny na pravej strane reťazca (*nie pre znamienko optickej otáčavosti, ako je niekedy uvádzané*). V dôsledku toho bola (-)-glyceraldehydu (1.78) priradená L-konfigurácia a bol zaradený do L-radu sacharidov, ktoré majú hydroxylovú skupinu na ľavej strane (Obrázok 1.25).

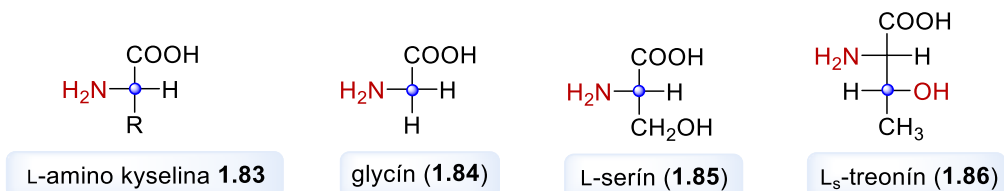
Toto priradenie je založené na chemických transformáciách, pri ktorých nesmie dochádzať k štiepeniu akejkoľvek väzby na stereogénnom centre s najvyšším poradovým číslom.

Zatiaľ čo konvencia D,L sa ukázala byť užitočnou pre sacharidy, problémy ale môžu vznikať pri iných triedach organických zlúčenín. (+)-D-Glyceraldehyd (**1.78**) je chemicky príbuzný ku kyseline (-)-mliečnej (**1.80**), ktorá sa dá pripraviť redukciou aldehydickej skupiny glyceraldehydu (**1.78**) na propán-1,2-diol (**1.79**) a nasledujúcou chemoselektívnou oxidáciou primárneho alkoholu na kyselinu (-)-mliečnu (**1.80**) (Obrázok 1.26). Taktiež je chemicky príbuzný ku kyseline (+)-mliečnej (**1.80**) pripravenej prostredníctvom oxidácie aldehydickej funkčnej skupiny v glyceraldehyde (**1.78**) na kyselinu 2,3-dihydroxypropánovú (**1.81**), nasledovanej substitúciou primárnej hydroxylovej skupiny brómom za vzniku kyseliny 3-bróm-2-hydroxypropánovej (**1.82**) a finálnou redukčnou hydro- debromáciou na kyselinu (+)-mliečnu (**1.80**) (Obrázok 1.26).



Obrázok 1.26. Príprava enantiomérov kyseliny mliečnej z D-glyceraldehydu

Ďalší problém vzniká pri prírodných aminokyselinách, ktorých konfigurácia je L, ako je to ukázané pri generickej štruktúre **1.83**, kde $R \neq H$ [ak $R = H$, máme glycín (**1.84**), ktorý je jediná achirálna prírodná aminokyselina] (Obrázok 1.27). Väčšina prírodných aminokyselín obsahuje jedno stereogénne centrum a ľahko sa dajú označiť podľa pravidiel aplikovaných pri sacharidoch, ako je aj prípad L-serínu (**1.85**) ($R = \text{CH}_2\text{OH}$). Avšak prípad treonínu (**1.86**) je nekonzistentný, pretože stereogénne centrum, t. j. C-atóm s najvyšším číslovaním (označený modro) má D-konfiguráciu. Jeho označenie ako „D-treonín“ by bolo v rozpore s L-serínom (Obrázok 1.27). Táto aminokyselina sa potom označuje ako L_s -treonín (**1.86**), kde dolný index s indikuje serínovú sériu.

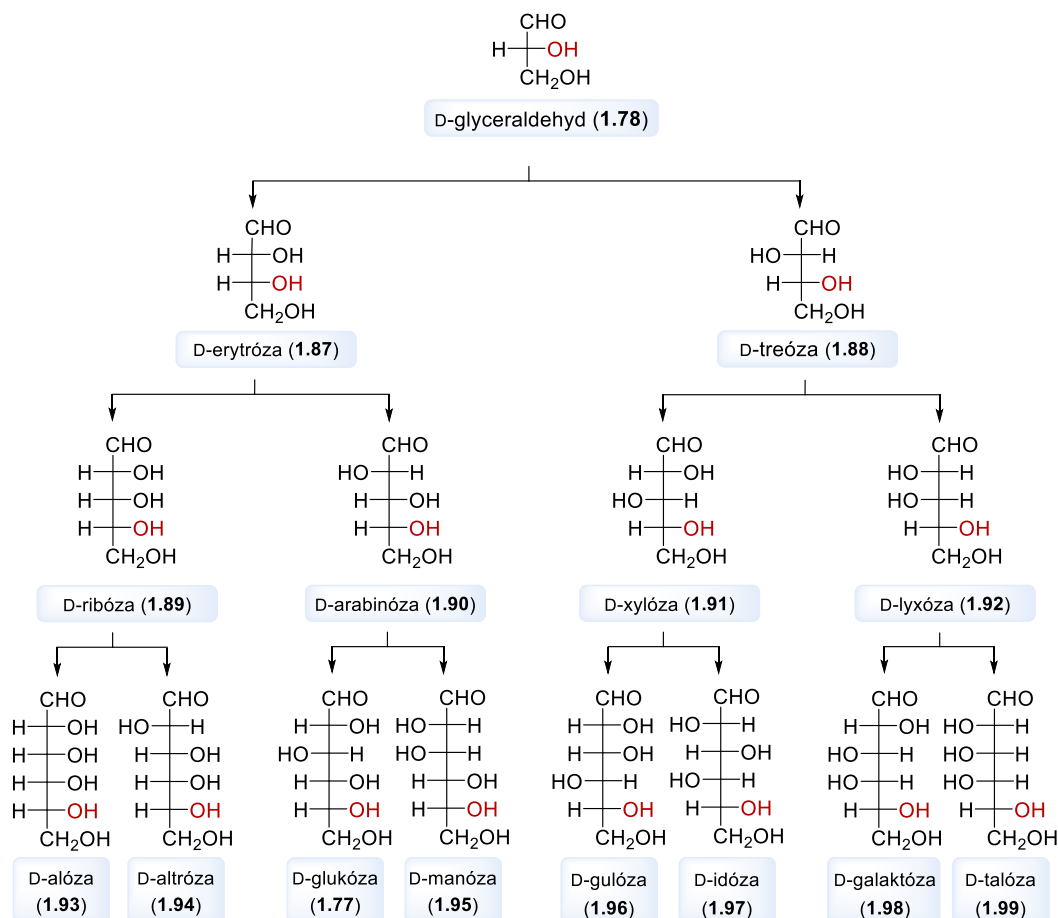


Obrázok 1.27. Ukážka rozporov pri aplikácii Fischerovej konvencie pri aminokyselinách

Je potrebné zdôrazniť, že Fischerova D,L-konvencia bola pôvodne koncipovaná na opis relatívnych konfigurácií. Inými slovami neexistuje žiadny spôsob na určenie (*rozhodnutie*), či všetky stereochemické reprezentácie reflektujú reálne objekty, alebo sú ich zrkadlovými obrazmi. Tento problém sa podarilo vyriešiť až v roku 1951 holandskému chemikovi Bijovetovi.

Až X-ray analýza (röntgenová štruktúrna analýza) sodno-rubídnej soli kyseliny vínnej poskytla experimentálny dôkaz pre absolútnu konfiguráciu a našťastie potvrdila pôvodné Fischerovo riskantné priradenie konfigurácie D-glyceraldehydu.

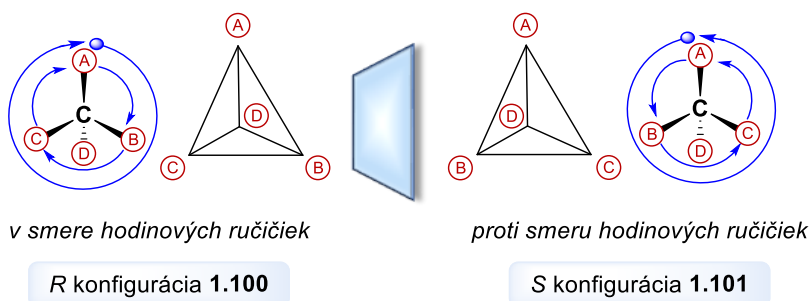
Z D-glyceraldehydu (**1.78**) môžeme odvodiť rôzne aldózy, dve aldotetrózy: D-erytróza (**1.87**) a D-treóza (**1.88**) a z nich štyri aldopentózy: D-ribóza (**1.89**), D-arabínóza (**1.90**), D-xylóza (**1.91**) a D-lyxóza (**1.92**) (Obrázok 1.28). Podobne zo štyroch aldopentóz **1.89-1.92** môžeme odvodiť osem aldohexóz: D-alóza (**1.93**), D-altróza (**1.94**), D-glukóza (**1.77**), D-manóza (**1.95**), D-gulóza (**1.96**), D-idóza (**1.97**), D-galaktóza (**1.98**) a D-talóza (**1.99**) (Obrázok 1.28).



Obrázok 1.28. Konfiguračné vzťahy medzi izomérnymi D-aldózami

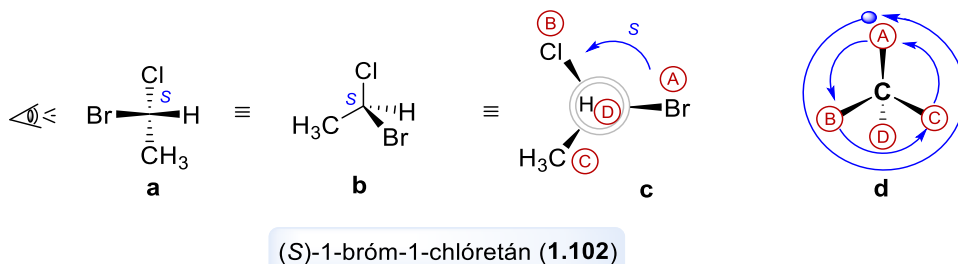
1.3 R,S-konvencia

Nová stereochemická konvencia pre jednoznačné označenie absolútnej konfigurácie organických zlúčenín bola vytvorená Cahnom, Ingoldom a Prelogom a označuje sa ako *CIP systém*. CIP systém pozostáva z dvoch častí. *Sekvenčné pravidlo*, ktoré definuje poradie nadradenosti atómov, alebo substituentov umiestnených vo vrchoch tetraédra ($A > B > C > D$) na základe sady konzistentných podpravidel (I, II, III). *Rotačné pravidlo*, ktoré špecifikuje rotáciu v smere od **A** ku **B** ku **C**, za predpokladu, že sú tieto umiestnené vo vrchoch tetraédra smerom k pozorovateľovi (Obrázok 1.29), zatiaľ čo atóm (substituent) **D** s najnižšou prioritou smeruje dozadu (**1.100** a **1.101**). Ak priorita týchto troch substituentov **A**, **B** a **C** s najvyššími atómovými číslami je zoradená v smere hodinových ručičiek, je príslušný enantiomér označený písmenom **R** (*Rectus*, z latinčiny znamená napravo), ak sú zoradené proti smeru hodinových ručičiek, je príslušný enantiomér označený písmenom **S** (*Sinister*, z latinčiny, znamená naľavo).



Obrázok 1.29. Rotačné pravidlo na určenie absolútnej konfigurácie

Ako príklad na určenie absolútnej konfigurácie možno uviesť konfiguračne stabilnú, chirálnu molekulu (*S*)-1-bróm-1-chlóretán (**1.102**) (Obrázok 1.30). Prvým krokom je prepis Fischerovej projekcie **1.102a** do 3D modelu **1.102b**, pričom platí, že vertikálne väzby (Cl-C-CH₃) smerujú od pozorovateľa (pohľad spredu) a horizontálne väzby (Br-C-H) smerujú k pozorovateľovi.



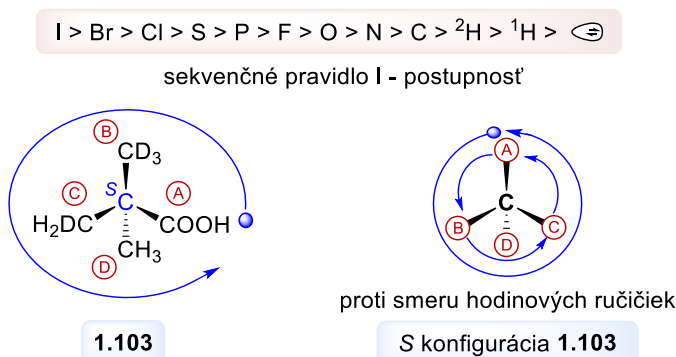
Obrázok 1.30. Uplatnenie pravidla volantu pri určovaní absolútnej konfigurácie

Priorita troch substituentov **A** (atóm brómu), **B** (atóm chlóru) a **C** (atóm uhlíka) podľa ich atómových čísel je zoradená proti smeru hodinových ručičiek, preto príslušný enantiomér má absolútnu konfiguráciu *S*. Je dôležité si uvedomiť, že určovanie absolútnej konfigurácie nezávisí od toho, z ktorej strany sa na Fischerovu projekciu pozeráme.

Systém *R,S* je dôležitým nomenklatúrnym systémom na označenie enantiomérov. *R,S* systém je založený na geometrii molekuly vzhľadom na stereogénne centrum. Je priradený molekule na základe Cahnových-Ingoldových-Prelogových pravidiel priority, v ktorých je skupine alebo atómu s najväčším atómovým číslom priradená najvyššia priorita a skupine alebo atómu s najmenším atómovým číslom je priradená najnižšia priorita.

1.3.1 Sekvenčné pravidlo I

Porovnanie s otáčaním volantu je dobrou pomôckou na vysvetlenie okružnej dráhy od **A** ku **B** ku **C**. **Sekvenčné pravidlo I** začína úvahami o štyroch atómoch naviazaných na stereogénne centrum. Ukážeme si to na príklade kyseliny (2*S*)-2-(deuteriometyl)-2-metyl-3,3,3-trideuteriopropánovej (**1.103**) (Obrázok 1.31).



Obrázok 1.31. Určovanie *R,S* konvencie na základe sekvenčného pravidla I

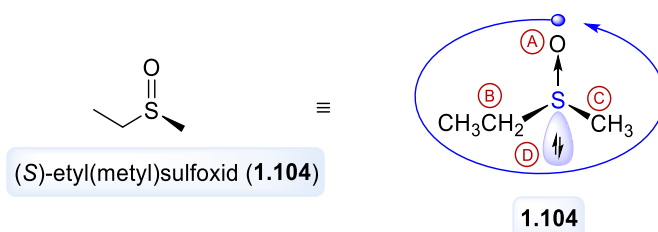
Postupujeme takto:

- substituenty sa zoradia z hľadiska ich preferencie, ktorá klesá s poklesom ich atómového čísla (Obrázok 1.31),
- izotopy sa zoradia podľa poklesu ich hmotnostných čísel,
- podľa toho najvyššiu prioritu má COOH skupina **A**, nasleduje CD₃ skupina **B** a potom CH₂D skupina **C**, najnižšiu prioritu má CH₃ skupina **D**.

V prípade, keď sa v molekule vyskytuje voľný elektrónový pár, tento je považovaný za fantómový atóm s atómovým číslom 0.

1.3.2 Sekvenčné pravidlo II, (R,S)-konvencia

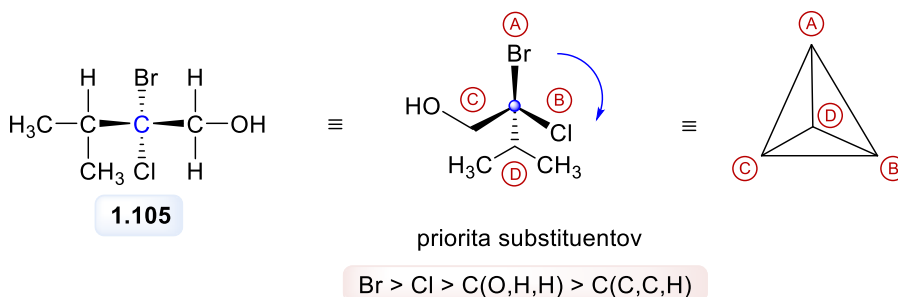
Prípád (S)-etyl(metyl)sulfoxidu (**1.104**) si vyžaduje aplikáciu ďalšieho dodatočného podpravidla na vysvetlenie prečo etyl > metyl (Obrázok 1.32).



(D) fantómový atóm s atómovým číslom 0

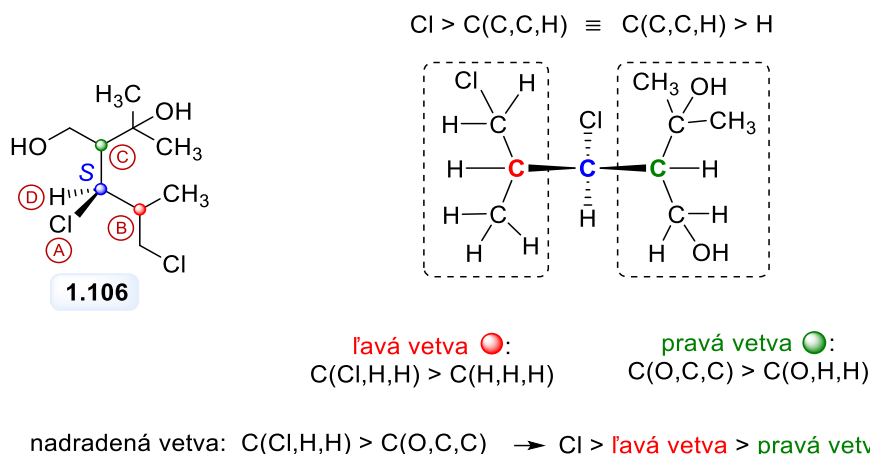
Obrázok 1.32. Uplatnenie sekvenčného pravidla II na atómy vzdialenejšie od stereogénneho centra

Pozrime sa na príklad (*R*)-2-bróm-2-chlór-3-metylbután-1-olu (**1.105**) (Obrázok 1.33). Poradie substituentov s najvyššou prioritou (substituent **A**, atóm brómu) a druhou najvyššou prioritou (substituent **B**, atóm chlóru) je jednoznačné a vyplýva to z atómových čísel ($\text{Br} > \text{Cl}$). Ale ako je to s ostatnými dvoma pripojenými substituentami **C** a **D**? Keďže oba sú C-substituentami, tu musíme vziať do úvahy vzdialenejšie atómy naviazané na atómy uhlíka (Obrázok 1.33). Na ľavej strane molekuly **1.105** nájdeme C-substituent, kde na atóm uhlíka sú naviazané H, C a C. Na pravej strane molekuly **1.105** nájdeme C-substituent, kde na atóm uhlíka sú naviazané H, O a H (Obrázok 1.33). Každá trojica atómov v substituentoch C a D sa potom usporiada podľa klesajúcich atómových čísel a získame poradie so zápisom ($\text{C} = \text{C} > \text{H}$) a ($\text{O} > \text{H} = \text{H}$). Tým stanovíme, že hydroxymetylová skupina je substituent C s tretou najvyššou prioritou a izopropyllová skupina je substituentom D s najnižšou prioritou. Treba zdôrazniť, že dvojnásobná výmena vzájomnej pozície dvoch substituentov vo Fischerovej projekcii (najprv Cl versus hydroxymetyl a potom hydroxymetyl versus izopropyl) zachová pôvodnú konfiguráciu stereogénneho centra.



Obrázok 1.33. Sekvenčné pravidlo II: postupujúc ďalej za atómy bezprostredne naviazané na centrálny atóm

Ďalší príklad 2-(1,3-dichlór-2-metylpropyl)-3-metylbután-1,3-diolu (**1.106**) je komplexnejší, pretože na obidva C-atómy (červený a zelený), ktoré sú pripojené k centrálnemu C-atómu (modrý) sú bezprostredne naviazané rovnaké atómy, t. j. C(C,C,H) a C(C,C,H) (Obrázok 1.34).



S konfigurácia **1.106**

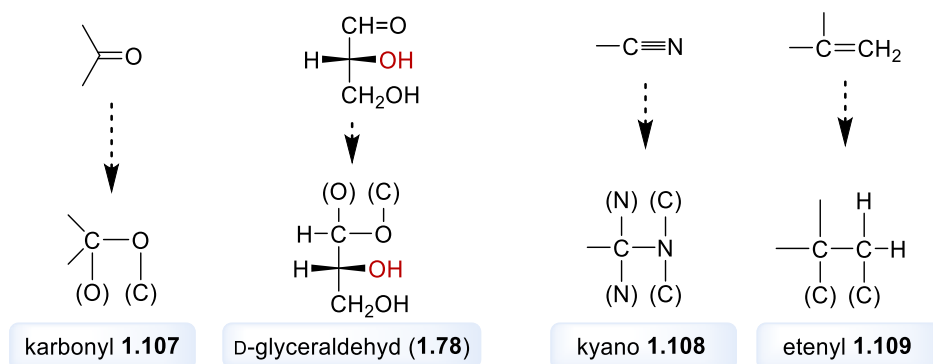
Obrázok 1.34. Uplatnenie sekvenčného pravidla II pri 2-(1,3-dichlór-2-metylpropyl)-3-metyl bután-1,3-diole

Kedže nie je možné jednoznačne určiť prioritu substituentov, musíme uplatniť sekvenčné pravidlo II, t. j. musíme postupovať ďalej za atómy bezprostredne naviazané na centrálny atóm. Na ľavej vetve máme prioritné usporiadanie $\text{C}(\text{Cl}, \text{H}, \text{H}) > \text{C}(\text{H}, \text{H}, \text{H})$, zatiaľ čo na pravej vetve $\text{C}(\text{O}, \text{C}, \text{C}) > \text{C}(\text{O}, \text{H}, \text{H})$. Porovnaním dvojice nadradených (senior) podvetiev potom získame $\text{C}(\text{Cl}, \text{H}, \text{H}) > \text{C}(\text{O}, \text{C}, \text{C})$, pričom podradené (junior) podvetvy nie je potrebné porovnávať a preto štruktúra **1.106** má S konfiguráciu.

1.3.3 Sekvenčné pravidlo III

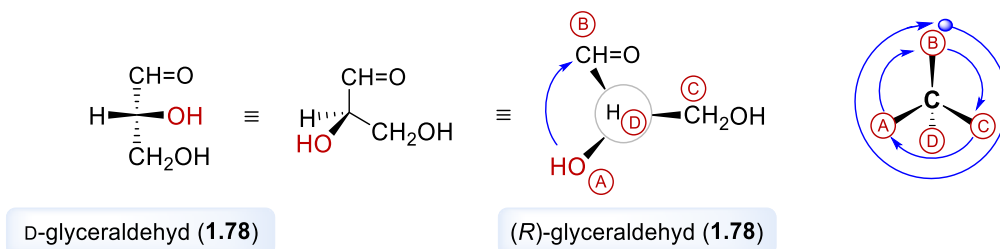
Sekvenčné pravidlo III štiepi dvojité a trojité väzby na dve-, respektíve tri jednoduché väzby.

To sa udeje zdvojením respektíve strojením všetkých dvojitých, respektíve trojitých väzieb, ale nie iných skupín alebo atómov, ktoré sú k nim pripojené (Obrázok 1.35). Zdvojené, respektíve strojené atómy sú potom zobrazené v zátvorkách, pričom majú naviazané takzvané fantómové atómy s atómovými číslami 0. To je ilustrované pre generické skupiny, ako sú karbonylová **1.107**, kyano **1.108** a etenylová skupina **1.109**. D-Glyceraldehyd (**1.78**) je použitý ako špecifický príklad (Obrázok 1.35).



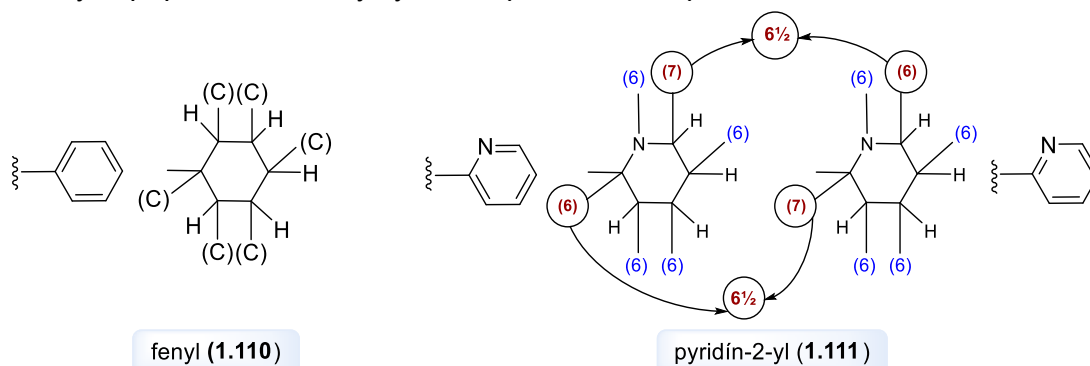
Obrázok 1.35. Sekvenčné pravidlo III, prípad násobných väzieb

Jeho aldehydická skupina sa zapíše ako C(O,(O),H), a preto absolútna konfigurácia D-glyceraldehydu je *R* (Obrázok 1.36).



Obrázok 1.36. Uplatnenie sekvenčného pravidla III v prípade D-glyceraldehydu (**1.78**)

Aromatické kruhy si zasluhujú zvýšenú pozornosť a špeciálne vysvetlenie. Zobrazujú sa ako Kekuleho štruktúry, t. j. s alternujúcimi jednoduchými a dvojíťmi väzbami. Pre aryllovú skupinu, ako je fenyl (**1.110**), nehrá žiadnu úlohu aká jeho rezonančná forma sa použije, pretože štiepenie dvojitej väzby poskytuje vo všetkých prípadoch rovnaký výsledok (Obrázok 1.37).



Obrázok 1.37. Sekvenčné pravidlo III, prípad aromatických kruhov

Pre heteroaromatické zlúčeniny sa použije každá rezonančná forma, ako je to ukázané pre dve formy pyridín-2-ylu (**1.111**). V tomto prípade sa atómové čísla (6 alebo 7) píšú namiesto aktuálnych atómov (C alebo N). Každému zdvojenému atómu je potom pridelené atómové číslo, ktoré charakterizuje aké by mal mať, keby dvojité väzby bola lokalizovaná na každej z možných polôh. Ako môžeme vidieť, v dôsledku uvedenej konvencie je dvom z atómov C pridelený substituent s atómovým číslom 6.5 (Obrázok 1.37). V nasledujúcej Tabuľke 1.1 môžeme vidieť najbežnejšie používané skupiny v organickej chémii, ktoré sú zoradené v poradí zvyšovania sa preferencií sekvenčných pravidiel.

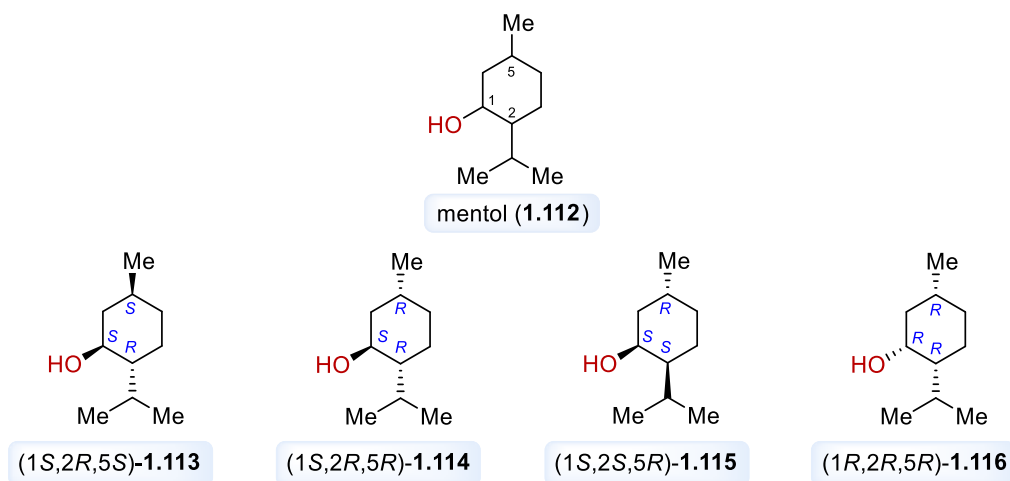
Tabuľka 1.1. Hierarchia vybraných substituentov používaných v sekvenčných pravidlách

Číslo	Názov substituenta	Štruktúra	Číslo	Názov substituenta	Štruktúra
0	elektrónový pár		19	metoxycarbonyl	CH ₃ OCO-
1	vodík	H	20	amino	NH ₂ -
2	deuterium	D	21	metylamino	CH ₃ NH-
3	metyl	CH ₃ -	22	dimetylamino	(CH ₃) ₂ N-
4	etyl	CH ₃ -CH ₂ -	23	nitro	NO ₂ -
5	prop-2-én-1-yl	CH ₂ =CH-CH ₂ -	24	hydroxy	OH-
6	prop-2-ín-1-yl	HC≡C-CH ₂ -	25	metoxy	CH ₃ O-
7	fenylmetyl	PhCH ₂ -	26	fenoxy	PhO-
8	propán-2-yl	(CH ₃) ₂ CH-	27	etanoyloxy	CH ₃ COO-
9	etenyl	CH ₂ =CH-	28	fluór	F-
10	cyklohexyl	Ch-	29	sulfanyl	HS-
11	propén-1-yl	CH ₃ -CH=CH ₂ -	30	metylsulfanyl	CH ₃ S-
12	2-metylpropán-2-yl	(CH ₃) ₃ C-	31	metánsulfinyl	CH ₃ SO-
13	etynyl	CH≡C-	32	metánsulfonyl	CH ₃ SO ₂ -
14	fenyl	Ph-	33	sulfo	HO-SO ₂ -
15	propín-1-yl	CH ₃ -C≡C-	34	chlór	Cl-
16	metanoyl	HCO-	35	bróm	Br-
17	etanoyl	CH ₃ CO-	36	jód	I-
18	carboxy	HOOC-			

1.4 Zlúčeniny s dvoma alebo viacerými stereogénnymi centrami

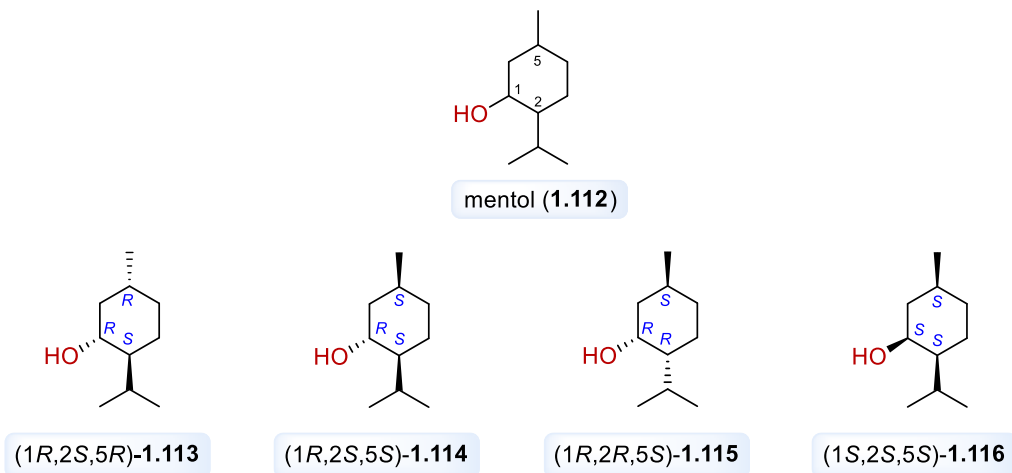
1.4.1 Konštitučne nesymetrické molekuly

Príkladom konštitučne nesymetrickej molekuly s tromi stereogénnymi centrami je mentol (**1.112**, $n = 3$), a má preto $2^n = 2^3 = 8$ stereoizomérov. Tieto existujú ako štyri páry enantiomérov [$2^{(3-1)}$], pričom každý diastereomér má jeden enantiomér (opačná konfigurácia na všetkých stereogénnych centrách (pojmy enantiomér, respektíve diastereomér, sú vysvetlené v podkapitole 1.1.2.1).



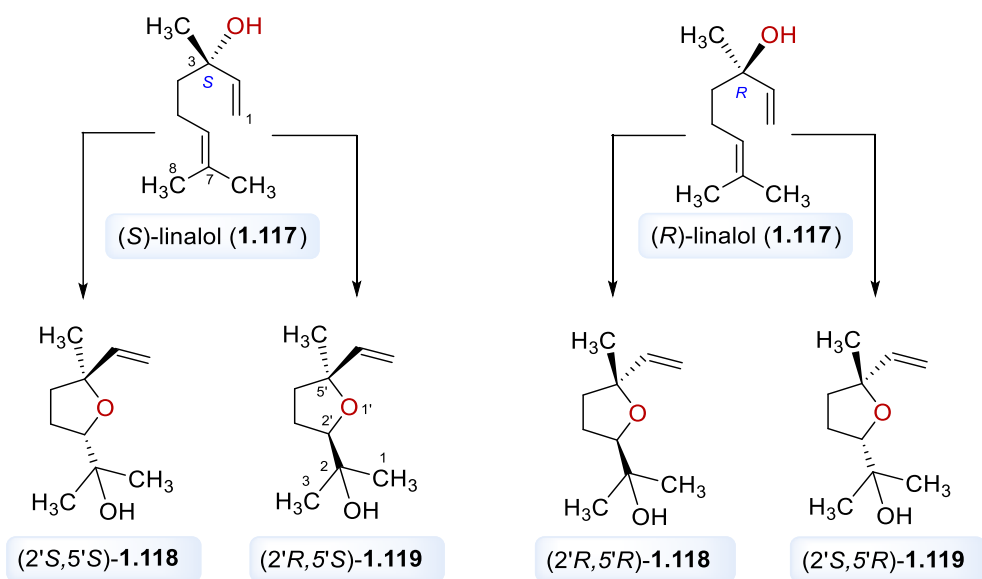
Obrázok 1.38. Mentol (**1.112**) a jeho štyri diastereoméry

Z historických dôvodov každý pár enantiomérov má rozdielny, ale zároveň príbuzný chemický názov, čoho dôkazom je práve mentol (**1.112**) (Obrázok 1.38). Všetky stereoizoméry mentolu, (+)-mentol (**1.113**) a (-)-mentol (**1.113**), (+) a (-)-izomentol (**1.114**), (+) a (-)-neomentol (**1.115**) a (+) a (-)-neoizomentol (**1.116**) s ich absolútnymi konfiguráciami určenými podľa *R,S* konvencie sú uvedené na Obrázkoch 1.38 a 1.39.



Obrázok 1.39. Ďalšie štyri stereoizoméry mentolu (**1.112**)

Ako ďalší príklad na konštitučne nesymetrické molekuly so stereogénnym centrom je linalol (**1.117**), biotransformáciou ktorého sa dajú získať štyri cyklické stereoizoméry **1.118** a **1.119** obsahujúce v molekule tetrahydrofuránové jadro (furanoidný typ, Obrázok 1.40). Medzi nimi možno rozpoznať dva páry enantiomérov a dva páry diastereomérov.



Obrázok 1.40. Linalol ako prekursor pre štyri stereoizoméry terciárneho alkoholu

1.5 Určovanie absolútnej konfigurácie na stereogénnych centrách

1.5.1 Určovanie absolútnej konfigurácie pomocou Fischerovej projekcie

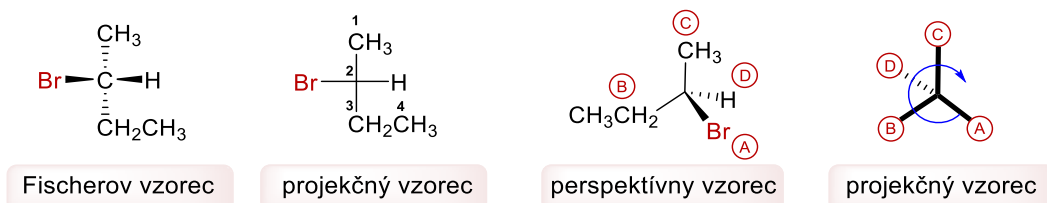
Na nasledujúcich príkladoch si detailnejšie rozoberieme spôsoby prezentácie stereoizomérov s jedným a viacerými stereogénnymi centrami.

Najčastejšie používanými vzorcami, pomocou ktorých možno určiť konfigurácie na stereogénnych centrách chirálnych molekúl, sú vzorce *projekčné* a *perspektívne*. Aplikáciou konvencie CIP potom možno určovať R,S konfigurácie na stereogénnych centrách zlúčenín pri rôznych štruktúrnych vzorcoch a ich priestorových projekciách.

Určovanie konfigurácie na stereogénnych centrách si môžeme názorne ukázať na príklade 2-brómbutánu (**1.120**) (Obrázok 1.41). Pri kreslení Fischerových vzorcov sa orientuje molekula v perspektívnom zobrazení do roviny (nákresňa), v ktorej ležia dve väzby vychádzajúce zo stereogénneho centra, zvisle a kolmo ku zvolenej rovine tak, aby tieto väzby smerovali od pozorovateľa, na hornej vertikálnej väzbe boli atómy s nižším lokantom. Tieto väzby sa potom premietajú do vertikály a na ich hornom a spodnom konci sú pozorované atómy (substituenty, ligandy). Zostávajúce dve väzby ležiace v rovine kolmej k rovine vertikálnych väzieb a smerujúce k pozorovateľovi sa premietajú do horizontály:

- substituent videný vpravo sa zapisuje na pravú horizontálnu väzbu
- substituent videný vľavo sa píše na ľavú horizontálnu väzbu

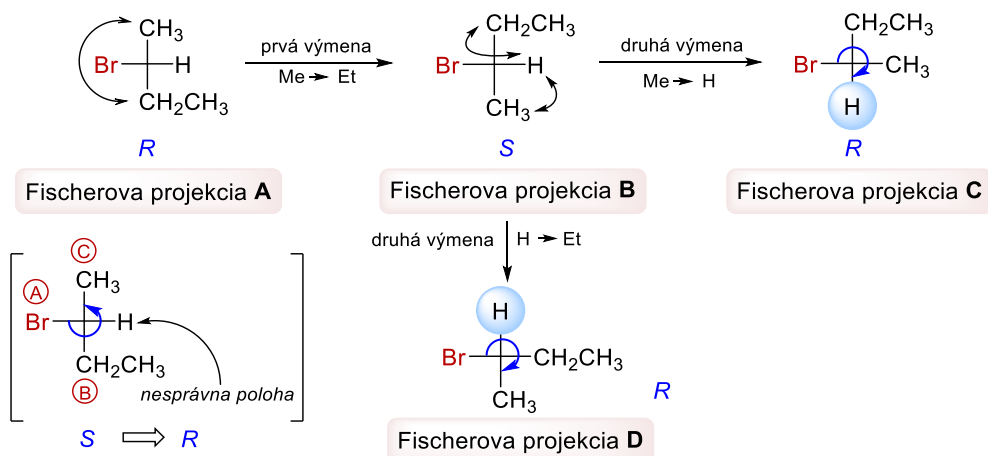
Keď sa stereogénne centrum umiestni do roviny nákresne, potom vertikálne väzby smerujú za nákresňu a horizontálne väzby smerujú dopredu. V ich priesečníku sa nachádza stereogénne centrum (Obrázok 1.41). Táto skutočnosť sa vo Fischerovej projekcii spravidla nevyjadruje. Oba typy vzorcov, *perspektívny* a *projekčný*, majú rovnakú výpovednú hodnotu a znázorňujú smery väzieb, ktoré vychádzajú zo stereogénneho centra do priestoru, t. j. jeho absolútnu konfiguráciu.



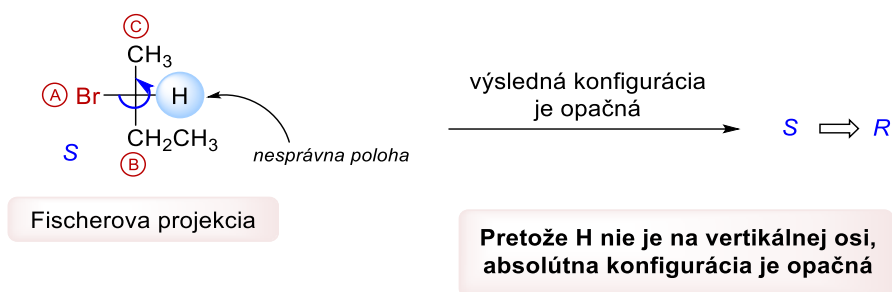
(*R*)-2-brómbután (1.120)

Obrázok 1.41. Prezentácia rôznych spôsobov znázornenia molekuly s jedným stereogénnym centrom

Vo východiskovej Fischerovej projekcii 2-brómbutánu najskôr určíme nadsadenosť substituentov, ktorá klesá v poradí **Br > Et > Me > H**. V prípade, že chceme korektne určovať absolútnu konfiguráciu na stereogénnom atóme uhlíka, musí byť substituent s najnižším lokantom (atóm vodíka) umiestnený na vertikále hore respektíve dole (Fischerova projekcia C a D, Obrázok 1.42). To v našom prípade neplatí (atóm vodíka je vo východiskovej Fischerovej projekcii A vpravo), a preto musíme uskutočniť páry výmen s cieľom umiestniť vodík na vertikálu hore respektíve dole.

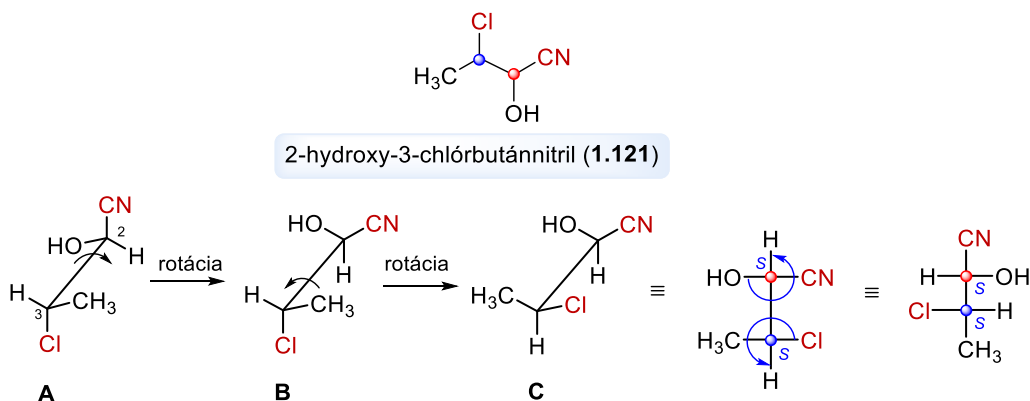


Obrázok 1.42. Určovanie absolútnej konfigurácie pomocou Fischerovej projekcie



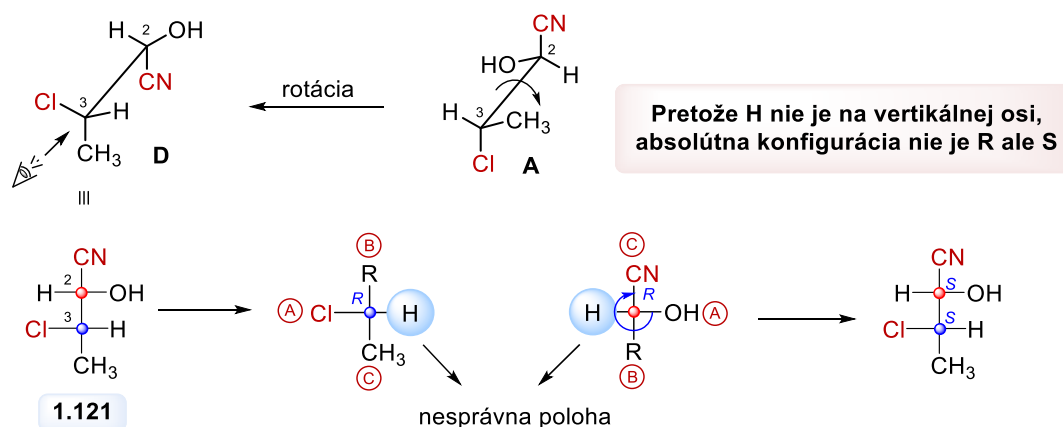
Obrázok 1.43. Určovanie absolútnej konfigurácie 2-brómbutánu priamo z Fischerovej projekcie

Ako môžeme vidieť, len jedna výmena substituentov (napríklad výmena **Et** za **Me** skupinu, Fischerova projekcia A na B) má za následok inverziu konfigurácie (*R* na *S*) na stereogénnom centre, preto je nevyhnutné uskutočniť ešte jednu výmenu (buď výmena Me za H, projekcia B na C, respektíve výmena Et za H, projekcia B na D). Táto párna výmena substituentov už nemá za následok celkovú zmenu konfigurácie (Obrázok 1.42). Absolútne konfigurácie na stereogénnych centrách (atómy uhlíka) môžeme určovať aj priamo z východiskovej Fischerovej projekcie. Nadradenosť substituentov, ktorá má orientáciu proti smeru hodinových ručičiek indikuje absolútnu konfiguráciu *S*. Aby sme získali správnu konfiguráciu, musíme invertovať *S* na *R* (Obrázok 1.43). Určovanie absolútnej konfigurácie organických zlúčenín z Fischerovej projekcie je veľmi výhodné aj v prípade, keď vychádzame z kozieho vzorca organickej zlúčeniny, napríklad 2-hydroxy-3-chlórbutánnitrilu (**1.121**) (Obrázok 1.44). Keď vychádzame z konformačného vzorca **A** (Obrázok 1.44) taktiež možno použiť niekoľko alternatívnych postupov. Pootočením zadnej časti molekuly doprava okolo centrálnej osi o uhol $+60^\circ$ pri fixácii atómu C3 a potom prednej časti doľava o -120° (fixácia C2) získame konformér **C**, ktorý po prepise do Fischerovej projekcie má už správnu polohu H-atómov.



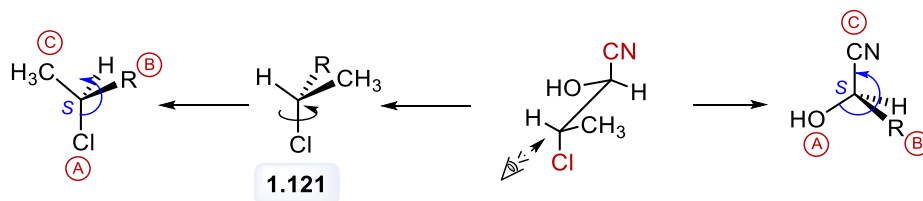
Obrázok 1.44. Určovanie absolútnej konfigurácie z konformačných vzorcov molekuly I

Zoradením substituentov podľa nadsadenosti (pravidlá CIP) sa potom získa 2S,3S konfigurácia. Na uhlíku C2 nadsadenosť ligandov klesá v poradí $O > C(Cl, C, H) > C(N, N, N)$. Na stereogénnom centre C3 je poradie ligandov $Cl > C(O, C, H) > C(H, H, H)$. V oboch prípadoch (Obrázok 1.44) sa získa zhodná absolútna konfigurácia 2S,3S. Rotáciou konformačného vzorca **A** získame konformér **D** (Obrázok 1.45, rotácia zadnej časti molekuly o 180° na C2 a rotácia prednej časti molekuly o 120° na C3), ktorý po prepise do Fischerovej projekcie má atómy vodíka v nesprávnych horizontálnych polohách, ale zároveň ide o správnu Fischerovu projekciu s najdlhším uhlíkatým reťazcom vo vertikále a s atómom s najvyšším oxidačným číslom umiestneným na jej vrchole. Pretože priorita substituentov je identická, ako to bolo pri predchádzajúcej Fischerovej projekcii dostávame absolútnu konfiguráciu 2R,3R, ktorú ale potom musíme konvertovať na správnu konformáciu 2S,3S, ako je to znázornené na obrázku 1.45.



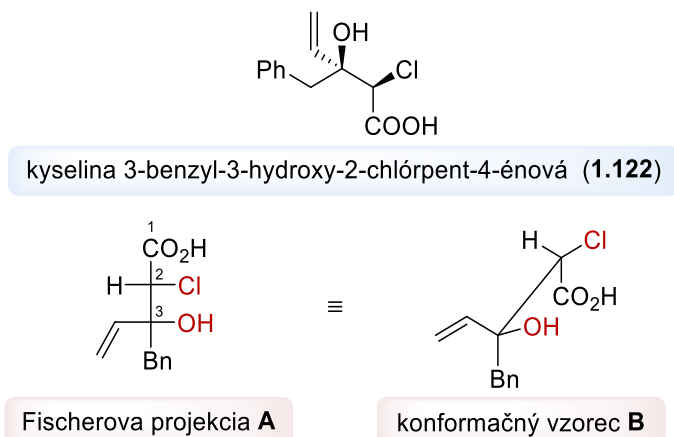
Obrázok 1.45. Určovanie absolútnej konfigurácie z konformačných vzorcov molekuly II

Ďalšia alternatíva využíva projekciu tetraédra, ktorá je pri mnohých zlúčeninách veľmi užitočná a v súhlase so zlatým stereochemickým pravidlom „*tetraéder ťa nikdy nesklame*“. Pri náhľade na predný atóm C3 získame projekciu tetraédra, pootočením ktorého okolo rotačnej osi Cl-C sa H-atóm dostane do polohy smerom od pozorovateľa.



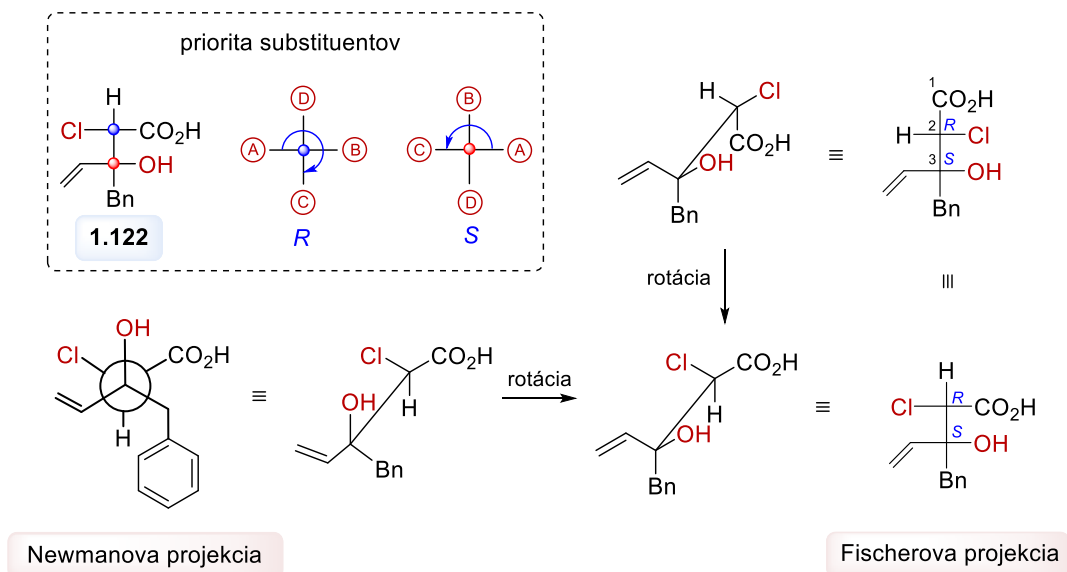
Obrázok 1.46. Určovanie absolútnej konfigurácie pomocou projekcie tetraédra

To umožňuje určenie *S* absolútnej konfigurácie na stereogénnom centre C3. Analogicky postupujeme aj pri C2 atóme (Obrázok 1.45). Pri určovaní absolútnej konfigurácie kyseliny 3-benzyl-3-hydroxy-2-chlórpent-4-énovej (**1.122**) z jej Fischerovej projekcie **A** môžeme postupovať tak, že ju prepíšeme do konformačného vzorca **B** (Obrázok 1.47 a 1.48), z ktorého potom môžeme určiť absolútnu konfiguráciu na stereogénnych centrách C2 a C3.



Obrázok 1.47. Určovanie absolútnej konfigurácie kyseliny 3-benzyl-3-hydroxy-2-chlórpent-4-énovej (**1.122**) z jej konformačného vzorca po prepise z Fischerovej projekcie

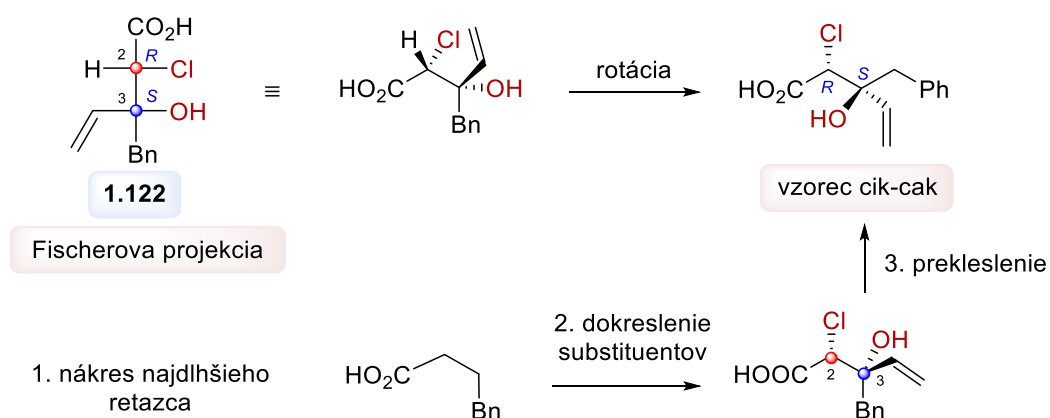
Po určení nadržadenosti substituentov a ich orientácie vzhľadom na smer pohybu hodinových ručičiek sa získa *2R,3S* konfigurácia (Obrázok 1.48).



Obrázok 1.48. Určovanie priority substituentov pri kyseline 3-benzyl-3-hydroxy-2-chlórpent-4-énovej (**1.122**)

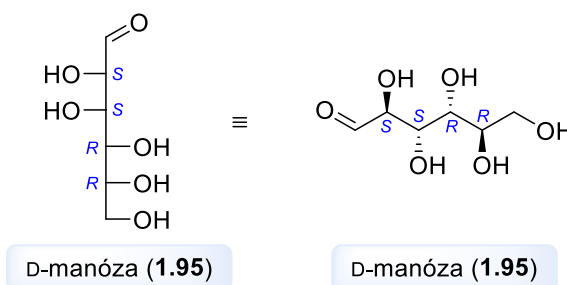
Vhodnou alternatívnou možnosťou je aj prepis Fischerovej projekcie do projekcie cik-cak. Ak vychádzame zo správnej Fischerovej projekcie, potom postupujeme ako je znázornené na Obrázku 1.49. Podobne postupujeme pri kreslení priestorového vzorca vychádzajúc z cik-cak štruktúry, pričom je tiež potrebné dodržiavať nasledujúce pravidlá (Obrázok 1.49):

1. Nakreslíme hlavný cik-cak reťazec
2. Hlavnú funkčnú skupinu (COOH) umiestnime vľavo dolu
3. Priestorová orientácia na C2 v súhlase s FP (substituenty napravo sa nachádzajú pod rovinou cik-cak reťazca)
4. Priestorová orientácia na C3 je opačná ako pri FP
5. Finalizácia štruktúry



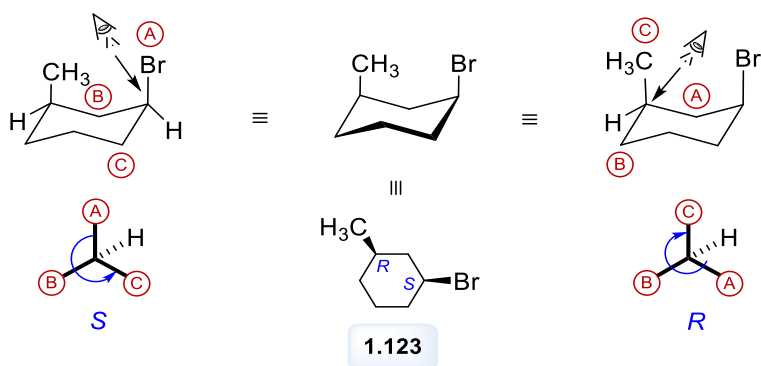
Obrázok 1.49. Prepis kyseliny 3-benzyl-3-hydroxy-2-chlórpent-4-énovej z Fischerovej projekcie do projekcie cik-cak, určovanie absolútnej konfigurácie

Tento postup môžeme úspešne aplikovať pri akejkoľvek Fischerovej projekci vrátane sacharidov (Obrázok 1.50), ako je znázornené na príklade D-manózy (1.95).



Obrázok 1.50. Fischerov vzorec a cik-cak štruktúra D-manózy

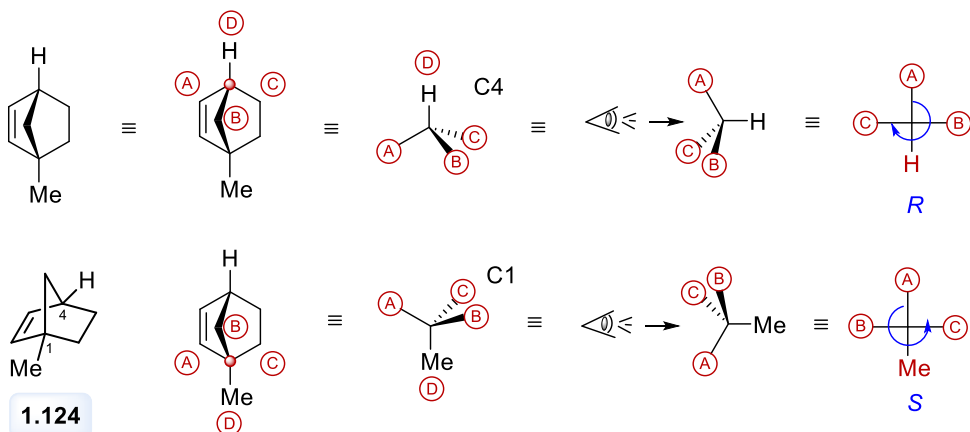
Pri určovaní absolútnej konfigurácie na stereogénnych centrách disubstituovaných cyklohexánov z ich konformačného vzorca si zvolíme taký náhľad na stereogénne centrá, aby substituent s najnižšou prioritou (v našom prípade atóm vodíka) smeroval od pozorovateľa. Získame takto projekcie tetraédrov, z ktorých po určení nadradenosti substituenov (pravidlá CIP) môžeme určiť ich absolútne konfigurácie. V prípade *cis*-1-brom-3-metylcyklohexánu (**1.123**) je to *1S,3R* konfigurácia (Obrázok 1.51). Ďalšou možnosťou je prepis konformačného vzorca na vzorec projekčný, pri ktorom postupujeme na základe už uvedených pravidiel.



Obrázok 1.51. Určovanie absolútnej konfigurácie z konformačného vzorca 1,3-disubstituovaného cyklohexánu

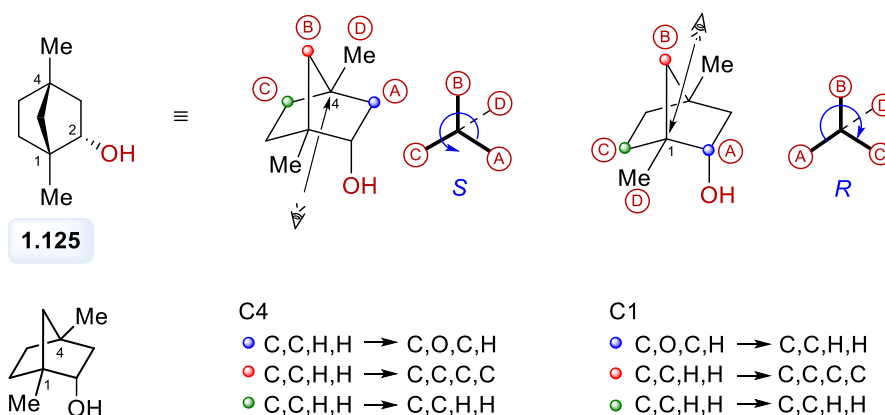
1.5.2 Bicyklické mostíkové zlúčeniny

Na príklade 1-metylbicyklo[2.2.1]hept-2-énu (**1.124**) si ukážeme, ako najefektívnejšie postupovať pri určovaní absolútnej konfigurácie stereogénnych centier pri tom type organických zlúčenín. Táto zlúčenina má dve stereogénne centrá: atómy uhlíka C1 a C4 (Obrázok 1.52).



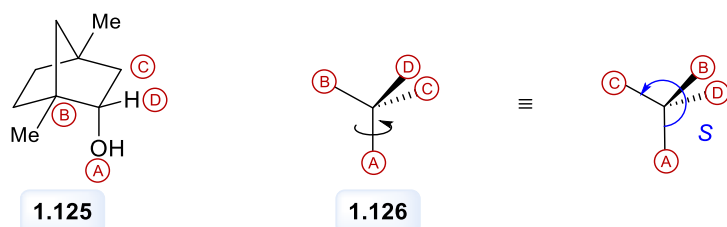
Obrázok 1.52. Určovanie absolútnej konfigurácie pri mostíkových systémoch I

Najskôr zoradíme substituenty, ktoré sú na ne naviazané podľa ich priority, pričom najvyššiu prioritu bude mať bočný reťazec s dvojitou väzbou. Pre stereogénne centrum C4 získame takéto poradie substituentov $C(C,C,H) > C[(C,H,H),C,C,C] > C[(C,H,H),C,H,H]$. Potom prekreslíme perspektívny vzorec **1.124** do zjednodušenej projekcie tetraédra s centrálnym atómom C4, z ktorej jednoznačne vyplýva absolútna konfigurácia *R*. Analogickým spôsobom potom určíme absolútnu konfiguráciu na C1 ako *S*. V prípade konformačného vzorca 1,4-dimetylbicyklo[2.2.1]heptán-2-olu (**1.125**) môžeme na určovanie absolútnych konfigurácií na stereogénnych centrách pri zlúčeninách tohto typu aplikovať projekčné vzorce získané z vhodného náhľadu pozorovateľa. Najskôr sa zameriame na atóm uhlíka C4, pričom na určenie nadradenosti substituentov aplikujeme sekvenčné pravidlo (Obrázok 1.53). Najvyššiu prioritu má bočný reťazec obsahujúci hydroxylovú skupinu > mostík > druhý bočný reťazec > metylová skupina. Pri náhľade od bližšieho mostíkového atómu uhlíka C1 smerom ku C4 sa získa projekčný vzorec so správnou orientáciou metylovej skupiny smerom od pozorovateľa, umožňujúci po zistení smeru pohybu hodinových ručičiek určenie absolútnej konfigurácie, t. j. *4S*. Podobne postupujeme pri stereogénnom centre C1. Pri náhľade od vzdialenejšieho mostíkového atómu uhlíka C4 smerom ku C1 sa znovu získa projekčný vzorec so správnou orientáciou metylovej skupiny smerom od pozorovateľa, umožňujúci po zistení smeru pohybu ručičiek určiť absolútnu konfiguráciu *1R*.



Obrázok 1.53. Pravidlá na určovanie absolútnej konfigurácie pri mostíkových systémoch

Pri určení konfigurácie na stereogénnom centre C2 je výhodnejšie využiť perspektívny vzorec tetraédra (Obrázok 1.54). Do jeho vrcholov dosadíme jednotlivé substituenty a rotáciou okolo osi C1-C4 získame perspektívny vzorec s najnižším ligandom (atóm vodíka) v správnej polohe (projekcia **1.126**) a určíme absolútnu konfiguráciu ako *2S*. Celý názov zlúčeniny je potom (1*R*,2*S*,4*S*)-1,4-dimetylbicyklo[2.2.1]heptán-2-ol (**1.125**).

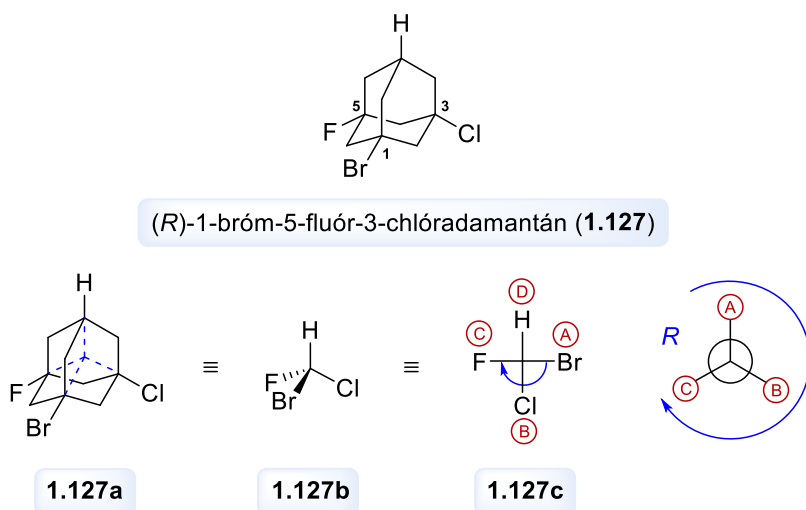


Obrázok 1.54. Určovanie absolútnej konfigurácie pri mostíkových systémoch II

1.5.3 Chiralita adamantánov

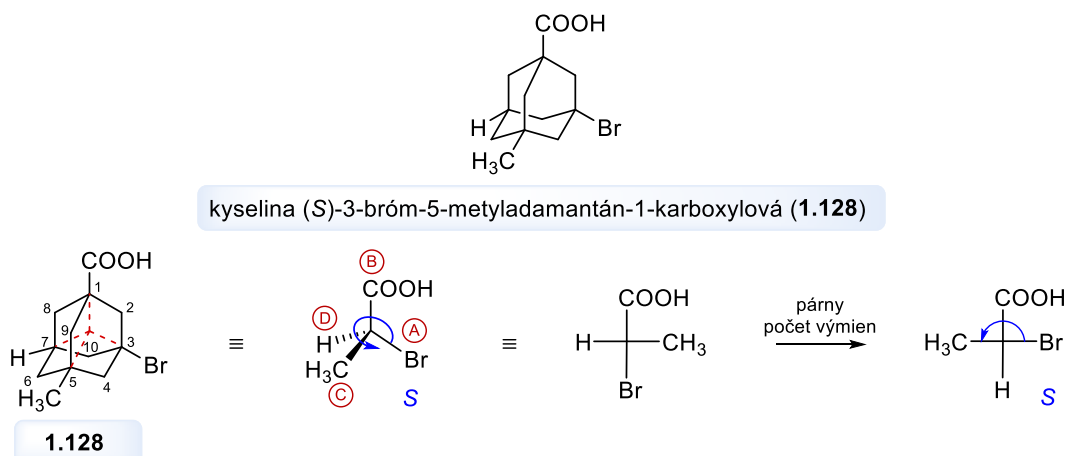
1.5.3.1 Chiralita adamantánov, pri ktorých stereogénnym centrom nie je atóm, ale geometrický stred molekuly

Substituované adamantány predstavujú polycyklické nasýtené uhľovodíky, ktoré majú vlastnosti tetraédra, čo je dobre ilustrované na príklade (*R*)-1-bróm-5-fluór-3-chlóradamantánu (**1.127**). Keď totiž predĺžime väzby C-substituent smerom do vnútra molekuly **1.127a**, tieto väzby C-H, C-F, C-Cl a C-Br sa stretnú v rovnakom bode. Ako môžeme vidieť, prerušované čiary takto vytvárajú perfektný tetraéder s vrcholmi H, F, Cl a Br. V konečnom dôsledku môžeme teda formálne nahradiť skelet adamantánu za tetraéder (**1.127b**), umožňujúci po prepise do Fischerovej projekcie určenie absolútnej konfigurácie trisubstituovaného adamantánu ako *R* stereoizoméru.



Obrázok 1.55. Určenie absolútnej konfigurácie trisubstituovaného adamantánu

Podobne budeme postupovať aj v prípade kyseliny (*S*)-3-bróm-5-metyladamantán-1-karboxylovej (**1.128**).

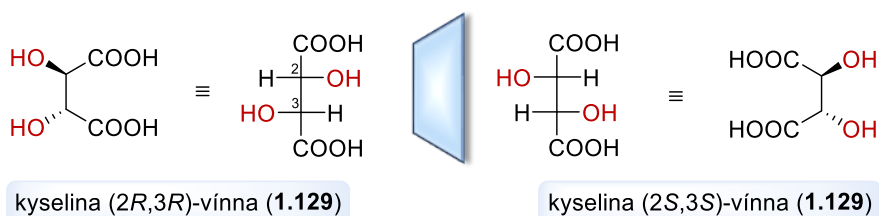


Obrázok 1.56. Určenie absolútnej konfigurácie trisubstituovaného adamantánu

Keď opäť predĺžime väzby C-halogén, C-COOH, C-H a C-CH₃ smerom do vnútra molekuly adamantánu, tieto sa opäť stretnú v rovnakom bode. Nahradenie skeletu adamantánu za tetraéder umožňuje priradiť trisubstituovanému adamantánu absolútnu konfiguráciu ako *S* stereoizomér (Obrázok 1.56). Zlúčenina **1.128** (analogicky aj **1.127**), vzhľadom na špecifiká jej štruktúry, môže mať len dva stereoizoméry, ktoré sú enantiomérmi. Na vyjadrenie ich absolútnej konfigurácie možno použiť oba uvedené spôsoby.

1.5.4 Konštitučne symetrické molekuly

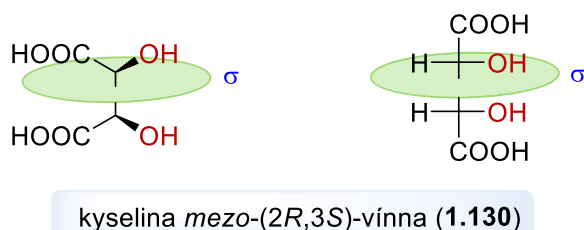
Acyklické molekuly s *n*-stereogénnymi centrami sa nazývajú *konštitučne symetrické* v prípade, že tieto centrá sú rovnako vzdialené od geometrického centra molekuly a sú identicky substituované. V prípade, že *n* je párne číslo, takéto molekuly majú 2^{n-2} párov enantiomérov a $2^{(n-2)/2}$ mezo foriem. V prípade, že *n* je nepárne číslo konštitučne symetrické molekuly majú $2^{n-2} - 2^{(n-3)/2}$ enantiomérnych párov a $2^{(n-1)/2}$ mezo foriem.



Obrázok 1.57. Konštitučne symetrické molekuly (*n* = 2)

Kyselina vínna (**1.129**) je klasický príklad pre zlúčeninu s párnym počtom C-stereogénnych centier (*n* = 2), ktoré sú identicky substituované (Obrázok 1.57).

Pravotočivá kyselina vínna má konfiguráciu $2R,3R$ a ľavotočivá kyselina vínna má opačnú konfiguráciu $2S,3S$. Očakávaný pár enantiomérov konfigurovaných $2R,3S$ a $2S,3R$ neexistuje, pretože molekula má rovinu symetrie (σ), ktorá ju rozpoľuje, a preto je ako celok achirálna (Obrázok 1.58). Tento achirálny (a teda *opticky inaktívny*) stereoizomér sa označuje ako **mezoforma (1.130)** a má diastereométny vzťah s ostatnými dvoma stereoizomérmi. V súhlase s uvedeným pravidlom kyselina vínna má 2+1 stereoizomérov (dva enantioméry a jednu mezoformu). V tejto súvislosti je potrebné ozrejmiť, že zlúčenina nazývaná „*racemická kyselina vínna*“ nie je ako taká stereoizomérom, ale zmesou 50 : 50 dvoch enantiomérov, čo je definícia *racemátu* (pozri kapitolu 3).

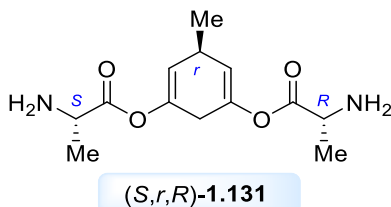


Obrázok 1.58 Konštitučne symetrická molekula ($n = 2$)

Mezozlúčenina je achirálny diastereomér zo sady stereoizomérov danej organickej zlúčeniny, v ktorej sú prítomné aj chirálne diastereoméry. Keďže je achirálna, nemôže sa vyskytovať ako racemát. Takáto zlúčenina obsahuje **prvok symetrie druhého druhu** (pozri kapitolu 6), ktorou je často intramolekulová rovina symetrie, t. j. zrkadlová rovina (pozri kapitolu 7), ktorá zobrazuje dva enantiomorfné fragmenty.

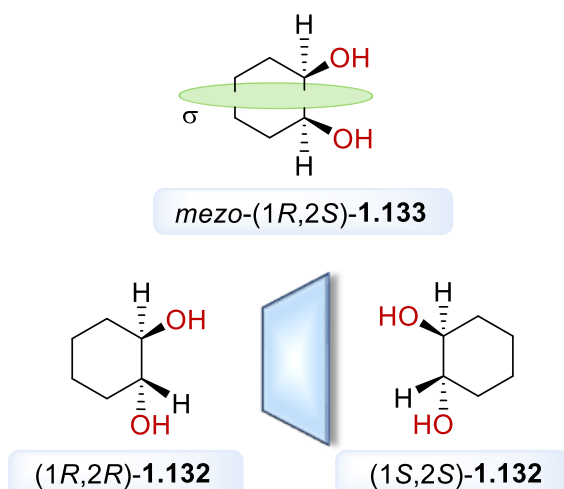
Enantiomorfné fragmenty danej molekuly majú opačnú absolútnu konfiguráciu na stereogénnych centrách.

Popri už uvedenej kyseline vínnej, typickým predstaviteľom takýchto molekúl je mezozlúčenina **1.131**, uvedená na Obrázku 1.59.



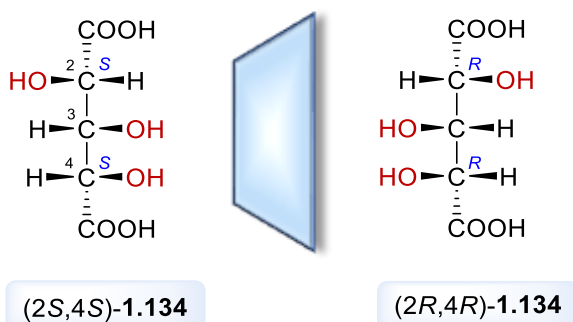
Obrázok 1.59. Príklad mezozlúčeniny

Niektoré cyklické molekuly majú štruktúrne vlastnosti podobné ako acyklické, ako napríklad cyklohexán-1,2-diol (**1.132**) a mezo-cyklohexán-1,2-diol (**1.133**) (Obrázok 1.60).



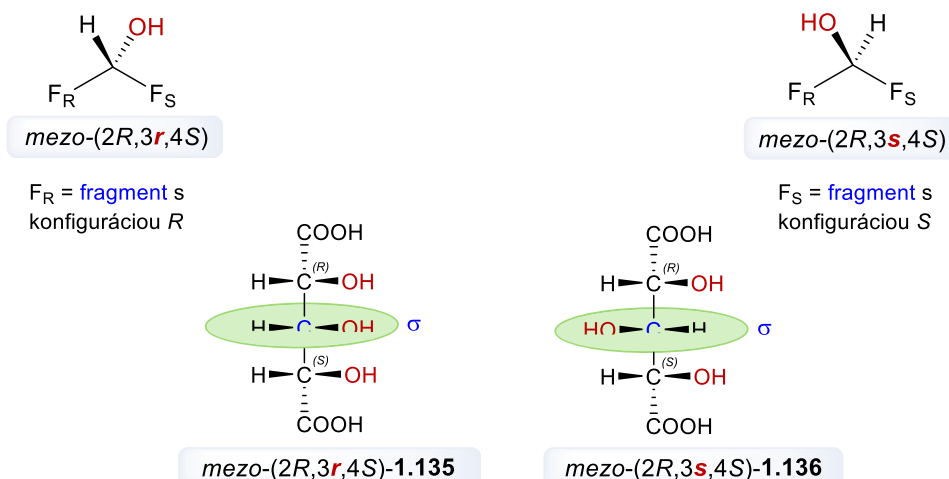
Obrázok 1.60. Konštitučne symetrická molekula ($n = 2$)

Ilustratívnym príkladom konštitučne symetrickej zlúčeniny s nepárnym počtom stereogénnych centier je kyselina 2,3,4-trihydroxypentándiová (**1.134**) ($n = 3$), pre ktorú pravidlo $2^{n-2} \cdot 2^{(n-3)/2}$ predpovedá jeden pár enantiomérov. Dva stereoizoméry (*S,S*)-**1.134** a (*R,R*)-**1.134** sa líšia v ich absolútnej konfigurácii na stereogénnych centrách C2 a C4.



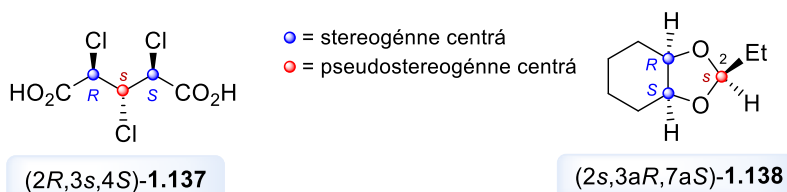
Obrázok 1.61. Konštitučne symetrické molekuly ($n = 3$)

Ich centrálny atóm C3 typu X(A,B,B,C) má dva identické glykolylové substituenty a je *prostereogénny* (Obrázok 1.61). Inými slovami stereoizoméry (*R,R*)-**1.134** a (*S,S*)-**1.134** majú len dve stereogénne centrá s opačnou konfiguráciou, a sú preto enantiomérmi. Špecifický rozpor nastáva pri dvoch stereoizoméroch kyseliny 2,3,4-trihydroxypentándiovej (**1.135**) a (**1.136**), kde každý má opačnú konfiguráciu na C2 a C4. Na C3 sú naviazané štyri rôzne substituenty: H, OH, (*R*)-glykolyl- a (*S*)-glykolyl- (*dva enantiomorfné substituenty*), ale molekula ako celok je *achirálna*, pretože má rovinu symetrie (σ) kolmú na centrálnu os a pretínajúcu atóm C3. V dôsledku jeho dvoch enantiomorfných substituentov na C3 môže mať dve fyzikálne rozdielne, ale opticky inaktívne konfigurácie mezoformy (Obrázok 1.62).



Obrázok 1.62. Mezoformy kyseliny trihydroxyglutárovej

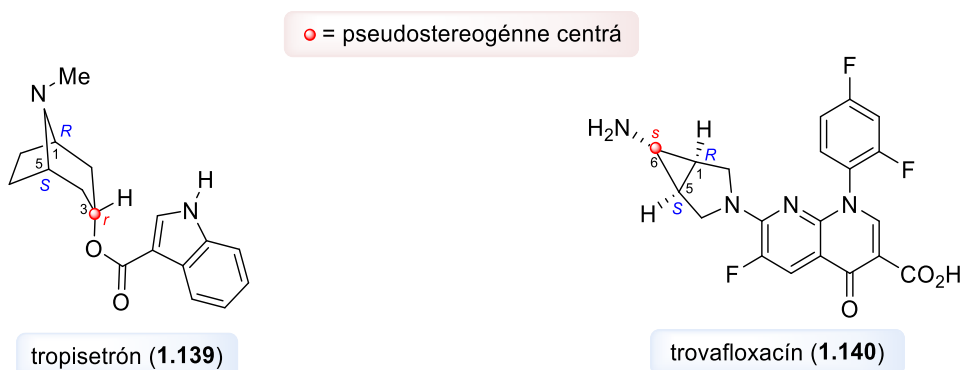
Máme situáciu, keď C-atóm má štyri rozdielne substituenty, z ktorých dva, atóm H a skupina OH, však ležia v rovine symetrie. Takéto C-atómy sa označujú ako *pseudostereogénne centrá*. Podpravidlo v rámci sekvenčných pravidiel určuje, že $R > S$ a umožňuje, aby sa na pseudostereogénne centrá aplikovali rovnaké pravidlá ako na stereogénne centrá. Tie centrá sú označené malými písmenami r a s , pretože sú *pseudostereogénne*, a nie preto, že molekula je achirálna. Kauzalita je opačná – molekula je achirálna, pretože obsahuje pseudostereogénne centrum.



Obrázok 1.63. Príklady molekúl obsahujúcich pseudostereogénne centrá I

Na Obrázku 1.63 sú znázornené ďalšie príklady molekúl obsahujúcich *pseudostereogénne centrá*, ako je kyselina $(2R,3s,4S)$ -2,3,4-trichlórpentándiová (**1.137**) a bicyklická heterocyklická zlúčenina $(2s,3aR,7aS)$ -2-ethylhexahydrobenzo[d][1,3]dioxolán (**1.138**). Pri *tropisetróne* (**1.139**) má alifatický kruh mostíkovej zlúčeniny zrkadlovú konfiguráciu. Takto C3 predstavuje pseudostereogénne centrum pripojené k dvom enantiomorfným zvyškom (Obrázok 1.64). Z týchto dvoch zvyškov má R konfigurovaná vetva vyššiu prioritu ako S konfigurovaná vetva, a preto má atóm C3 r konfiguráciu. *Trovafloracín* (**1.140**) obsahuje dva zrkadlovo symetrické bicyklické systémy, ktoré môžu byť usporiadané tak, že ich zrkadlové obrazy sa navzájom prekryvajú (Obrázok 1.64). Táto zlúčenina je preto

achirálna. Nasýtený kruhový systém obsahuje dve stereogénne a jedno pseudostereogénne centrum. Absolútna konfigurácia na dvoch stereogénnych centrách C1 a C5 bicyckického systému môže byť určená aplikáciou CIP pravidiel – *R* konfigurovaný atóm je C1, ktorý má takto prioritu nad *S* konfigurovaným centrom, ktorým je atóm C5. Pseudostereogénne centrum je prítomné na atóme uhlíka C6, čo má za následok existenciu dvoch achirálnych diastereomérov. Najvyššiu prioritu má aminoskupina, nasledovaná *R* konfigurovanou vetvou a potom *S* konfigurovanou vetvou. Pseudostereogénne centrum má preto *s* konfiguráciu (Obrázok 1.64).

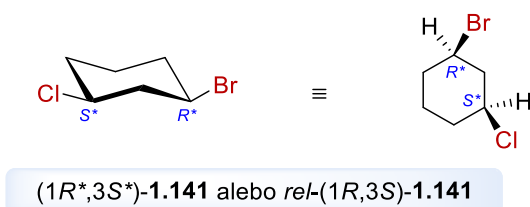


Obrázok 1.64. Príklady molekúl obsahujúcich pseudostereogénne centrá II

1.6 Rozšírenie *R,S* konvencie na označenie relatívnej konfigurácie diastereomérov

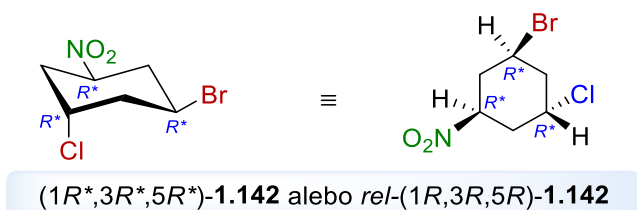
Pri molekulách, ktoré majú viacero stereogénnych centier, sa niekedy môže vyskytnúť problém s označením jedného čistého enantioméru známej relatívnej konfigurácie, ale neznámej absolútnej konfigurácie.

Relatívna konfigurácia danej zlúčeniny je priestorové usporiadanie atómov alebo skupín vo vzťahu k iným skupinám tej istej molekuly. Sekvenčné pravidlo predpisuje nato používať na označenie relatívnych konfigurácií deskriptory *R** a *S**.



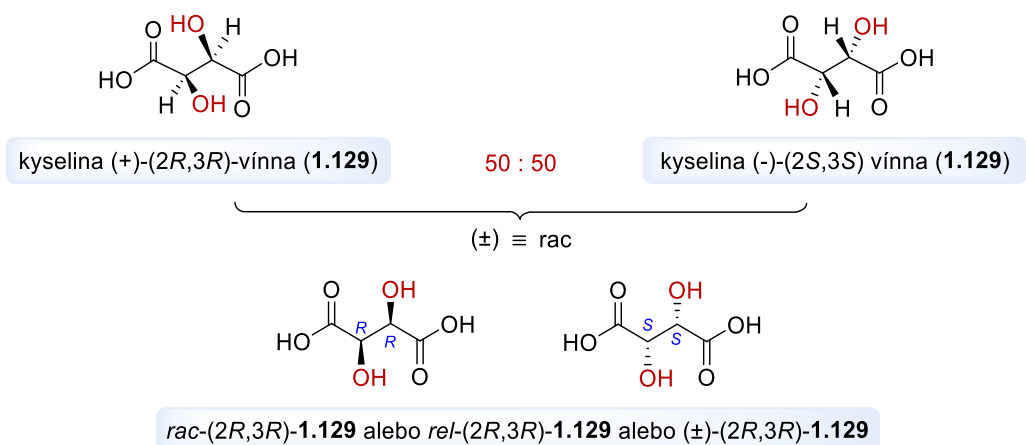
Obrázok 1.65. Znázorňovanie relatívnej konfigurácie *rel*-(1*R*,3*S*)-1-bróm-3-chlórcyklohexánu (1.141)

V prípade molekuly 1-brom-3-chlórcyklohexánu (**1.141**) majú dve stereogénne centrá opačné absolútne konfigurácie, ale nie je hneď zrejmé, ktoré označiť ako R^* , respektíve S^* (Obrázok 1.65). Podpravidlo určuje, že stereogénne centrum s najvyšším lokantom sa ľubovoľne označí ako R^* , zatiaľ čo ostatné centrá sa označia ako R^* a S^* v závislosti od ich relatívnej konfigurácie ku konfigurácii na C1. Komplexnejším príkladom je 1-brom-3-chlór-5-nitrocyclohexán (**1.142**), ktorý má relatívnu konfiguráciu ($1R^*,3R^*,5R^*$) (Obrázok 1.66). Takéto označenie je pri zlúčeninách s veľkým počtom stereogénnych centier dosť ťažkopádne, preto sa tiež akceptuje jednoduchší zápis: *rel*-($1R,3R,5R$)-1-brom-3-chlór-5-nitrocyclohexán.



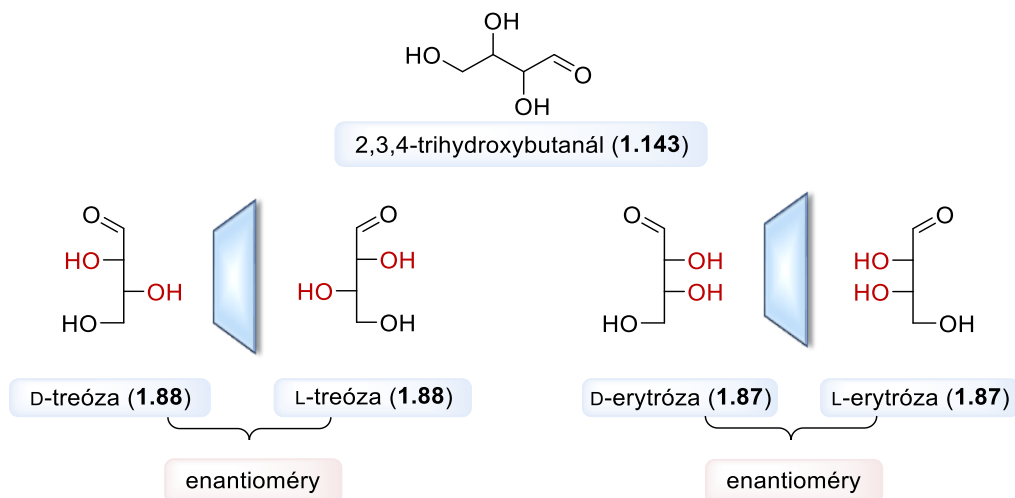
Obrázok 1.66. Zápis relatívnej konfigurácie zlúčeniny **1.142**

Konvencia R^*,S^* sa niekedy používa aj na označenie relatívnej konfigurácie racemátov, ktorej typickým príkladom je kyselina vínna (**1.129**) (Obrázok 1.67). To je ale nesprávne. Okrem odporúčaných stereodeskriptorov R^*,S^* sa na opis relatívnej konfigurácie diastereomérov používajú v literatúre pre acyklické zlúčeniny (ktoré sa jednoznačne dajú znázorniť Fischerovou projekciou) aj stereodeskripty *treo* a *erythro* pochádzajúce z nomenklatúry sacharidov, znázornené na príklade 2,3,4-trihydroxybutanálu (**1.143**) (Obrázok 1.68 a 1.69).



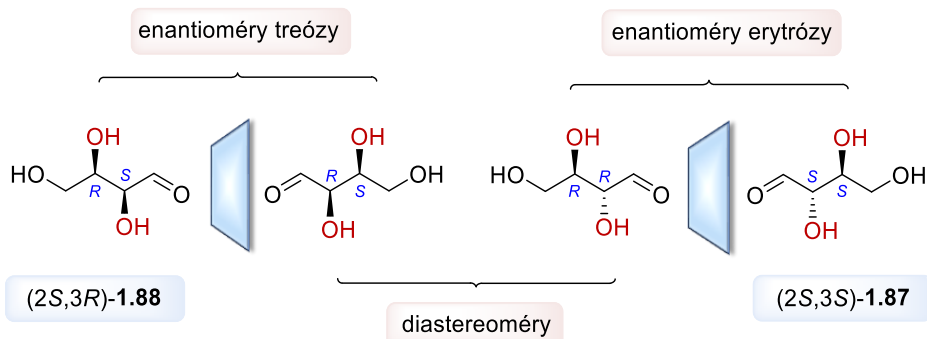
Obrázok 1.67. Konštitučne symetrické molekuly ($n = 2$)

Pravidlá IUPAC-u totiž odporúčajú používať označenie *R,S* pre racemát obsahujúci jedno stereogénne centrum.



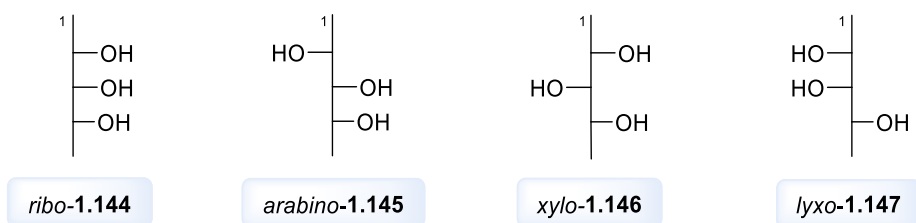
Obrázok 1.68. Enantioméry treózy (1.88) a erytrózy (1.87)

Pri *erytro*-zlúčenine sa obidva substituenty nachádzajú na rovnakej strane hlavného reťazca vo Fischerovej projekcii a pri *treo*-zlúčenine sa obidva substituenty nachádzajú na opačných stranách hlavného reťazca vo Fischerovej projekcii. Ako vidno na Obrázku 1.69, v cik-cak zobrazení sú 2-OH a 3-OH skupiny orientované v treóze na rovnakej strane a v erytróze na opačnej strane hlavného reťazca, teda obrátene ako vo Fischerovej projekcii.



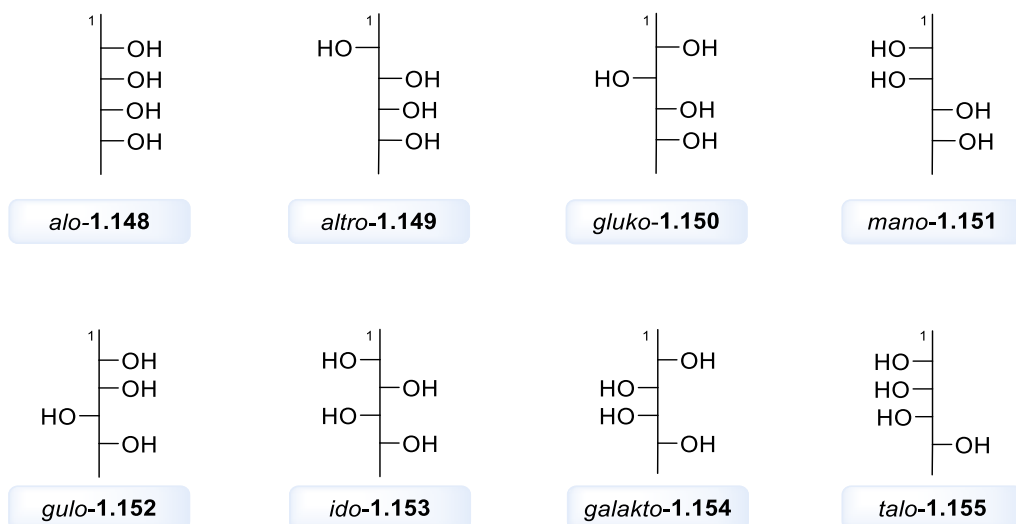
Obrázok 1.69. Stereoizoméry 2,3,4-trihydroxybutanálu

Na opis relatívnej konfigurácie hydroxylových skupín na troch stereogénnych centrách sa pri sacharidoch (pri pentózach) navyše používajú prefixy *ribo*-1.144, *arabino*-1.145, *xylo*-1.146 a *lyxo*-1.147 (Obrázok 1.70).



Obrázok 1.70. Relatívna konfigurácia pentóz

Na opis relatívnej konfigurácie hydroxylových skupín na štyroch stereogénnych centrách sa pri sacharidoch (hexózy) používajú prefixy *alo-1.148*, *altro-1.149*, *gluko-1.150*, *mano-1.151*, *gulo-1.152*, *ido-1.153*, *galakto-1.154* a *talo-1.155* (Obrázok 1.71).



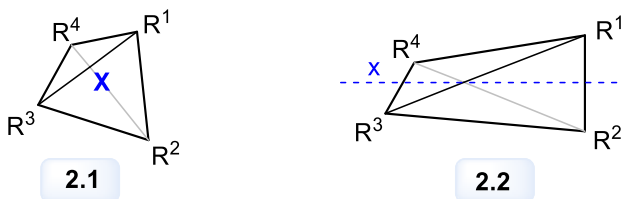
Obrázok 1.71. Relatívna konfigurácia hexóz

2 Enantioméry a diastereoméry

2.1 Chirálné zlúčeniny bez centrálnej chirality: stereogénna os, stereogénna rovina, helix

2.1.1 Chirálné zlúčeniny obsahujúce stereogénnu os

Pravidelný tetraéder **2.1** má centrálny atóm X , ktorý predstavuje stereogénne centrum a štyri substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 umiestnené v jeho vrchoch. Stereogénne centrum vznikne vtedy, keď sú tieto štyri substituenty navzájom odlišné.



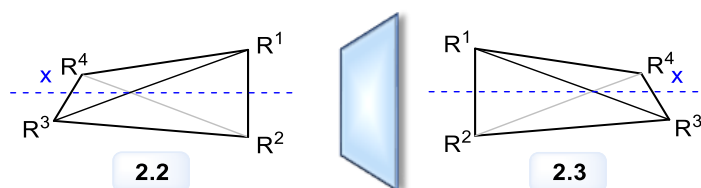
Obrázok 2.1. Princíp axiálnej chirality

Minimálna podmienka pre chiralitu je jednoduchá, $R^1 \neq R^2$. Inými slovami os x bude vtedy stereogénnou osou, keď pár substituentov R^3 a R^4 a pár substituentov R^1 a R^2 pozostáva z dvoch rôznych substituentov (zlúčenina **2.2**). Na opis absolútnej konfigurácie axiálne chirálnych zlúčenín možno použiť buď stereodeskripty R_a, S_a alebo P, M . Komisia IUPAC v súčasnosti preferuje použitie stereodeskriptorov P, M .

Stereoizoméria vyplývajúca z nerovinného usporiadania štyroch skupín v pároch okolo osi chiralitý je axiálnou chiralitou. *Axiálna chiralita* teda predstavuje špeciálny prípad chiralitý, v ktorom molekula obsahuje dva páry chemických skupín v nerovinnom usporiadaní okolo osi chiralitý tak, že molekula nie je stotožniteľná so svojím zrkadlovým obrazom. *Os chirality* (alebo stereogénna os) je zvyčajne určená chemickou väzbou, ktorá je obmedzená proti voľnej rotácii buď stericou prekážkou skupín, ako je to v prípade substituovaných biarylových zlúčenín, alebo torznou pevnosťou väzieb, ako je to v prípade dvojitych väzieb $C=C$ v alénoch.

Keď tetraéder **2.1** predĺžime na objekt **2.2**, stereogénne centrum X sa transformuje na stereogénnu os x (Obrázok 2.1). Pre takéto štruktúry sú podmienky pre chiralitu menej prísne ako pri pravidelnom tetraédri. Ako môžeme vidieť, dva predĺžené tetraédre **2.2** a **2.3** by boli enantiomérmi aj v prípade, že $R^1 = R^3$,

respektíve $R^2 = R^4$, t. j. ak by obsahovali dva opakujúce sa substituenty (Obrázok 2.2). Ako sa v takomto prípade aplikuje Cahnova-Ingoldova-Prelogova (CIP) konvencia je uvedené na Obrázku 2.3.

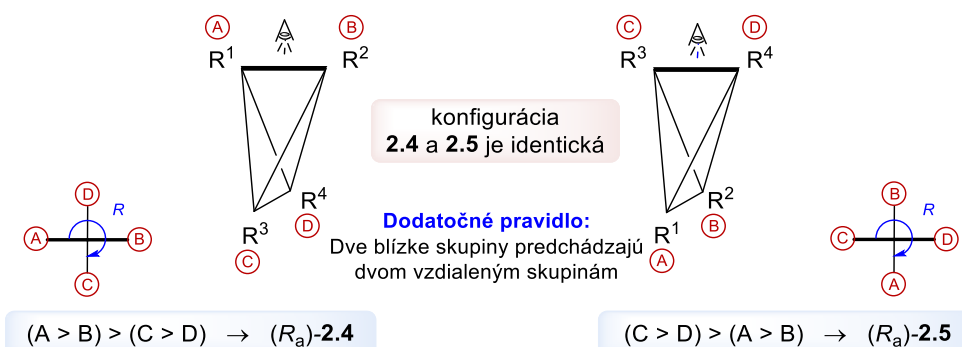


Obrázok 2.2. Princíp axiálnej chirality

Pri použití CIP-konvencie na zlúčeniny s axiálnou chiralitou je potrebné zaviesť nové pravidlo:

V prípade, že dva blízke substituenty majú prioritu nad dvoma vzdialenými skupinami, v dôsledku tohto dodatočného pravidla R a S označenie už potom ďalej nezávisí od toho, z ktorého konca predĺženého tetraédra sa na stereogénnu os x pozeráme.

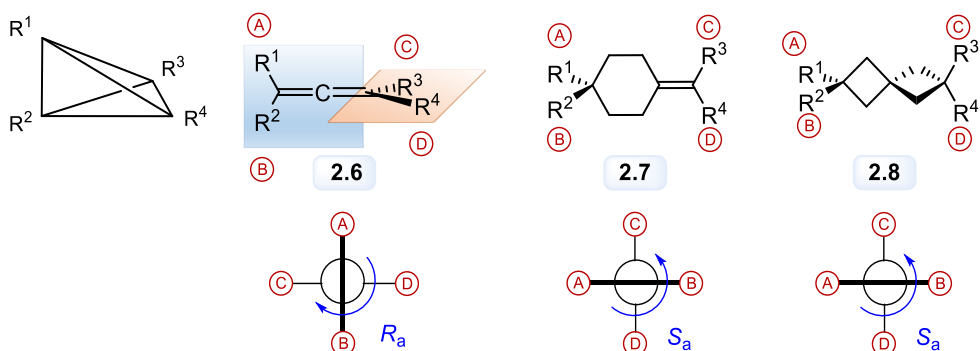
Ako môžeme vidieť na Obrázku 2.3, pozerajúc sa na takýto predĺžený nepravidelný tetraéder (štruktúra **2.4**) z hrany A-B a pri nadradenosti substituentov $A > B$ a $C > D$ potom podľa nového pravidla platí $(A > B) > (C > D)$. Takto sa získa sekvencia vedúca k R konfigurácii. Na upresnenie, že ide o axiálnu chiralitu, sa za deskriptor konfigurácie musí pridať písmeno a R_a . V literatúre sa pomerne často, v rozpore s pravidlami IUPAC, požíva aj označenie aR . V prípade náhľadu od hrany C-D (štruktúra **2.5**) je potom $C > D$ a $A > B$ a podľa nového pravidla platí $(C > D) > (A > B)$ a znovu sa získa R konfigurácia. Ako môžeme vidieť, modely **2.4** a **2.5** majú identickú konfiguráciu bez ohľadu na to, z ktorej strany sa na ne pozeráme.



Obrázok 2.3. R,S konvencia aplikovaná na axiálnu chiralitu

Na obrázku 2.4 je uvedených niekoľko príkladov rigidných chemických štruktúr (**2.6-2.8**) vykazujúcich axiálnu chiralitu. Pri určovaní absolútnej konfigurácie sa

postupuje spôsobom podobným Newmanovej projekcii tak, že sa perspektívne vzorce zodpovedajúcich enantiomérov premietnu do nákrasne v smere ich stereogénnej osi. Pri projekcii nezáleží na smere pozorovania, pretože projekcie získané náhľadom z obidvoch smerov poskytujú rovnaký *stereodeskriptor*.

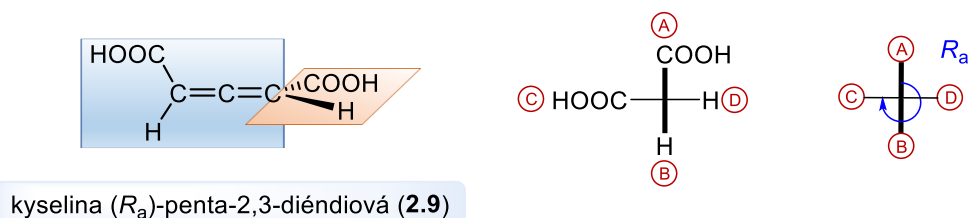


pohľady na molekuly zľava v Newmanovej projekcii

Obrázok 2.4. Rigidné zlúčeniny **2.6-2.8** s axiálnou chiralitou

Stereodeskriptor predstavuje predponu, ktorá sa používa na definovanie konfigurácie (absolútnej alebo relatívnej) alebo konformácie, napríklad *R*, *S*; *r*, *s*; *P*, *M*; *Re*, *Si*; *E*, *Z* a tak ďalej.

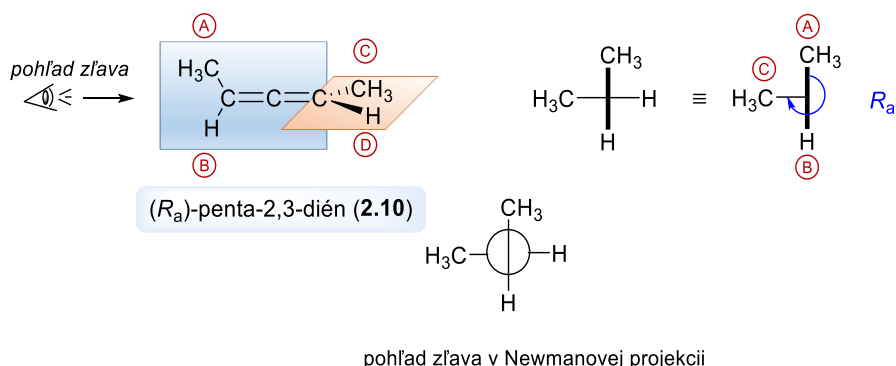
Ak nahradíme v zlúčenine **2.6** substituent A a C za COOH skupinu a substituent B a D za atóm vodíka, získame kyselinu penta-2,3-diéndiovú (**2.9**) (triviálne tiež kyselina glutinová), ktorá predstavuje alén s absolútnou konfiguráciou *R_a* (Obrázok 2.5). Kyselina penta-2,3-diéndiová bola prvýraz syntetizovaná v roku 1887, avšak predpokladalo sa, že obsahuje propínovú skupinu a nie alén. Správna izoména (alénová) štruktúra bola dokázaná až v roku 1954.



Obrázok 2.5. Rigidná zlúčenina **2.9** s axiálnou chiralitou

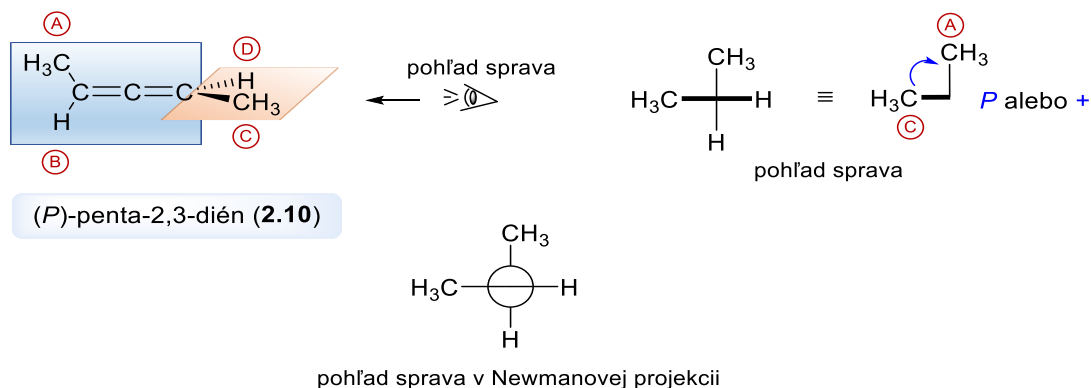
Pri určovaní absolútnej konfigurácie substituovaných alénov postupujeme rovnakým spôsobom, ktorý je znázornený na príklade penta-2,3-diénu (**2.10**). V projekčných konfiguračných vzorcoch sa jednotlivé ligandy (substituenty) pri

pohľade zľava zoradia podľa priority (CIP) systému (Obrázok 2.6), pričom najskôr sa začne so substituentami v prednej časti molekuly (súvislá zvislá plná čiara), ktoré dostanú označenie **A** a **B**. Potom sa pokračuje v zadnej časti molekuly (vodorovná tenšia čiara), kde substituenty dostávajú označenie **C** a **D**. Keď sú substituenty **A** > **B** > **C** > **D** pri pohľade zľava usporiadané v zmysle pohybu hodinových ručičiek, **stereogénna os** má absolútnu konfiguráciu R_a , v opačnom prípade získa konfiguráciu S_a .



Obrázok 2.6. Určenie absolútnej konfigurácie R_a enantioméru penta-2,3-diénu (**2.10**)

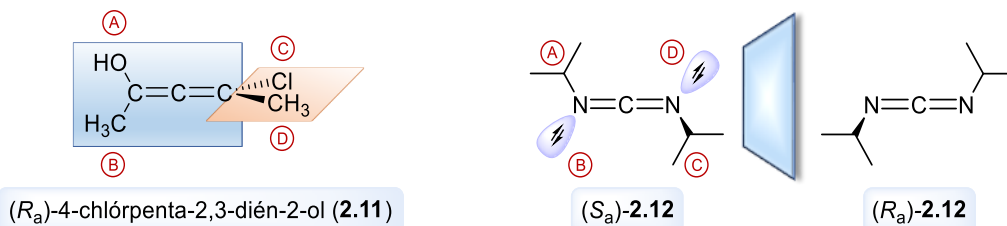
Pri odvodzovaní alternatívnych stereodeskriptorov P (znamená +) alebo M (znamená -) sa zameriame len na substituenty s vyššou prioritou pre danú dvojicu, t. j. **A** a **C**. Keď ich vzájomná orientácia je proti smeru pohybu hodinových ručičiek, potom stereogénna os má absolútnu konfiguráciu M , v opačnom prípade získame absolútnu konfiguráciu P . Príkladom je v (P)-penta-2,3-diéne (**2.10**) (Obrázok 2.7). Pri určovaní konfigurácie nie je rozhodujúce, z ktorej strany sa na molekulu pozeráme. Pri pohľade zľava by sme analogickou analýzou dospeli k rovnakej P konfigurácii.



Obrázok 2.7. Určenie absolútnej konfigurácie v (P)-penta-2,3-diéne (**2.10**)

Pri určovaní absolútnej konfigurácie molekúl s axiálnou chiralitou môžeme použiť aj Newmanovu projekciu (Obrázok 2.7), pričom postupujeme analogicky ako v predchádzajúcom prípade.

Ďalším príkladom zlúčenín s axiálnou chiralitou sú alkohol **2.11** a (S_a)- a (R_a)-diizopropylmetándiimín (**2.12**), zobrazené na obrázku 2.8. V prípade diimínu **2.12** je substituentom **B** voľný elektrónový pár na dusíku.

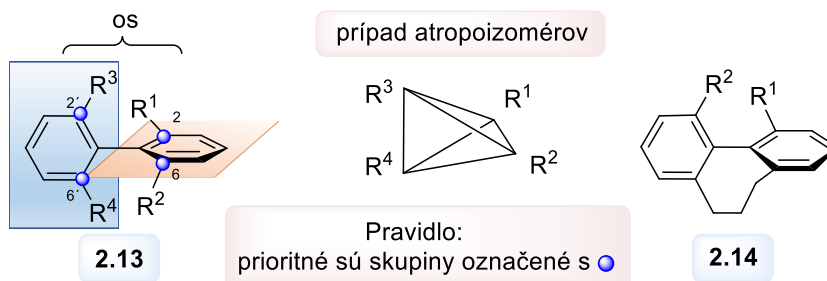


Obrázok 2.8 Príklady zlúčenín s axiálnou chiralitou **2.11** a **2.12**

2.1.2 Atropoizoméry

Atropoizoméria pochádzajúca z gréckeho slova *atropos*, znamenajúceho neotáčanie, poukazuje na obmedzenú rotáciu okolo jednoduché väzby. Podľa definície sú atropoizoméry dostatočne stabilné pri energetickej bariére enantimerizácie $\sim 97,5$ kJ/mol, ktorá je hlavným odlišujúcim prvkom medzi konformérmi a atropoizomérmi.

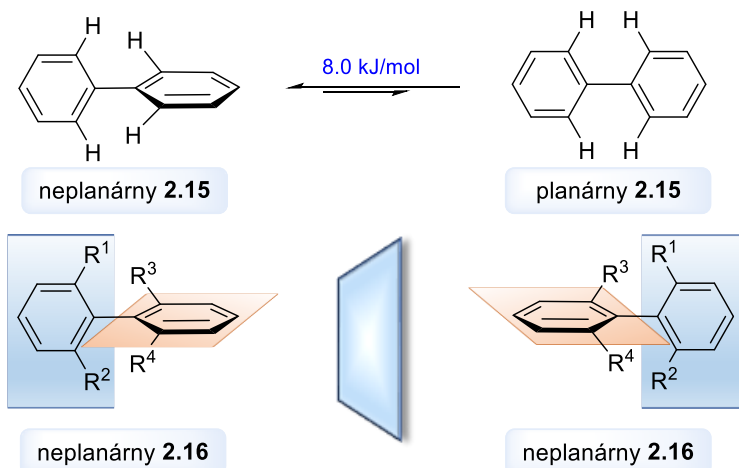
Atropoizoméry sú stereoizoméry charakterizované axiálnou chiralitou pozdĺž jednoduché väzby, ako je to pri biaryle **2.13** a príbuzných štruktúr, napríklad derivátu **2.14**. V prípade týchto štruktúr definovanie vrcholov virtuálneho tetraédra nemusí byť jednoznačné podľa pravidla uplatňujúceho sa pre doteraz diskutované zlúčeniny s axiálnou chiralitou. Pre tieto zlúčeniny sa preto uplatňuje pravidlo, podľa ktorého štyri vrcholy by mali korešpondovať s takzvanými východiskovými skupinami (Obrázok 2.9).



Obrázok 2.9. Príklady dvoch atropoizomérov **2.13** a **2.14**

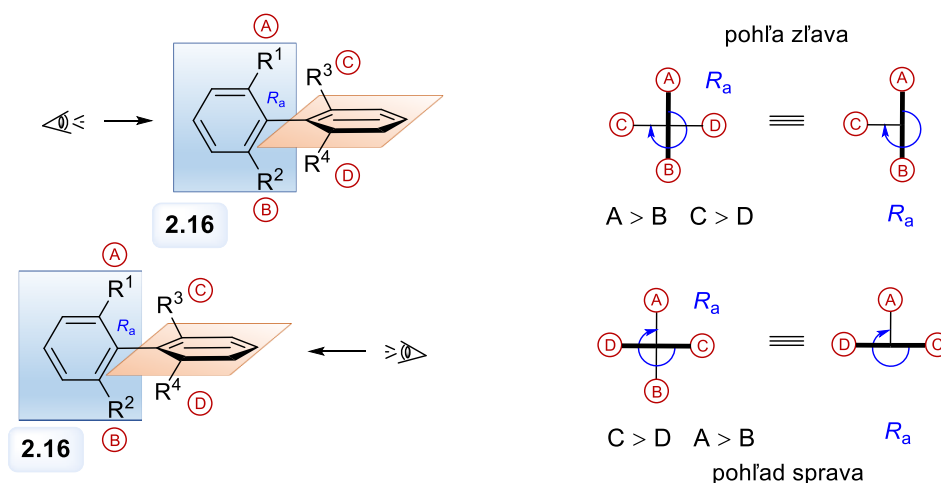
Východiskové skupiny sú dve dvojice substituentov, ktoré sú najbližšie k osi spájajúcej dve kolmé roviny atómov v molekule.

Nie všetky biaryly musia tvoriť atropoizoméry, bifenyľ (**2.15**) je achirálny (Obrázok 2.10). Biaryly, ktoré obsahujú jednu stereogénnu os však môžu existovať v dvoch enantiomérnych formách ako napríklad zlúčenina **2.16** (Obrázok 2.10).



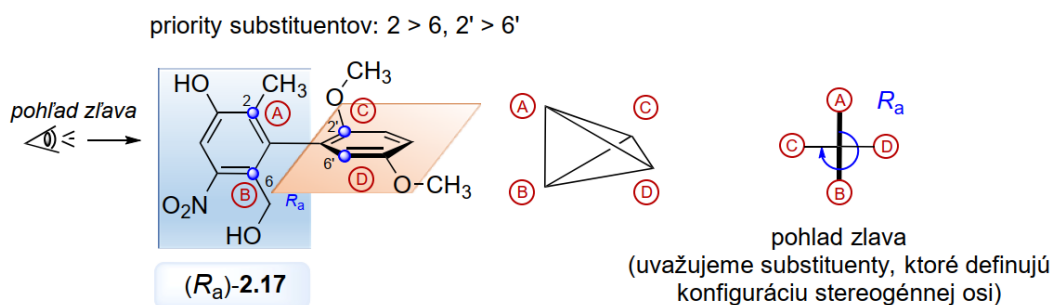
Obrázok 2.10. Gibbsova energia premeny konformérov ($\Delta G^\ddagger$) nesubstituovaného bifenyľu (**2.15**) a enantioméry chirálneho tetrasubstituovaného bifenyľu **2.16**

Pri určovaní absolútnej konfigurácie 2,2',6,6'-tetrasubstituovaných bifenyľov **2.16** postupujeme podľa metódy, ktorá je znázornená na Obrázku 2.11.



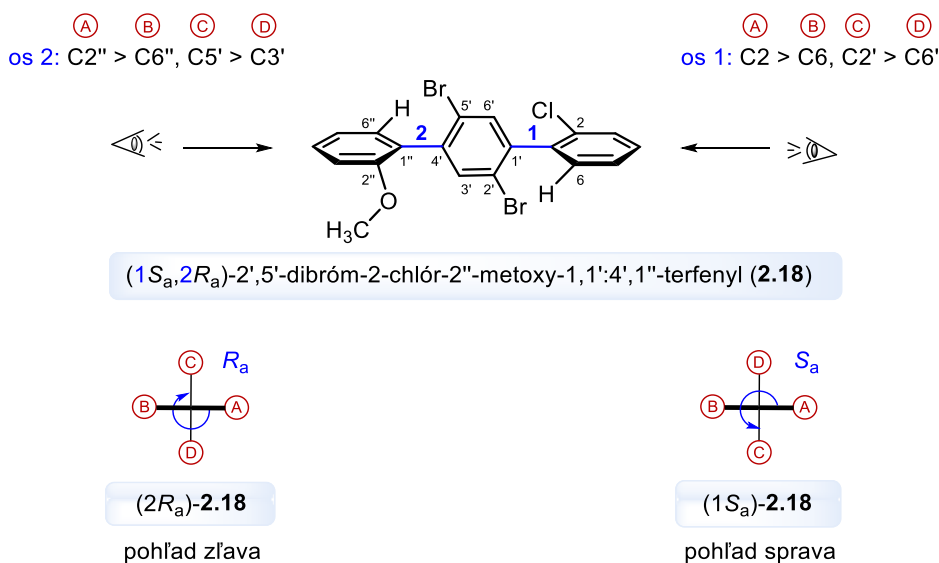
Obrázok 2.11. Určenie absolútnej konfigurácie atropoizomérov 2,2',6,6'-tetrasubstituovaného bifenyľu **2.16**

V prípade biarylu **2.17** východiskovými atómami sú C2 a C6 pre jeden pár a C2' a C6' pre druhý pár (Obrázok 2.12). Akým spôsobom tieto východiskové skupiny obsadzujú virtuálny tetraéder je znázornené na Obrázku 2.12. Určenie priority v rámci každého páru pri týchto východiskových skupinách je založené na jednoduchom posúdení susediacich atómov. Preto u biarylu **2.17** má v dôsledku prítomnosti vicinálnej fenolickej skupiny atóm C2 prioritu nad atómom C6, napriek ich naviazaným skupinám. Priorita C2' nad C6' je ľahšie rozpoznateľná. Zavedenie definície *susediacich východiskových substituentov* je limitované na skupinu atropoizomérov s jednou stereogénnou osou.



Obrázok 2.12. Atropoizomér zlúčeniny **2.17**

Priorita C2 nad C4 je daná tým, že fenolický kyslík je v druhej sfére voči C2 cez aromatickú C2=C3 väzbu, zatiaľ čo hydroxymetylový kyslík je síce tiež v druhej sfére voči C4, ale cez jednoduchú väzbu s nižšou prioritou (Obrázok 2.12).



Obrázok 2.13. Atropoizomér zlúčeniny **2.18** s dvoma stereogénnymi osami

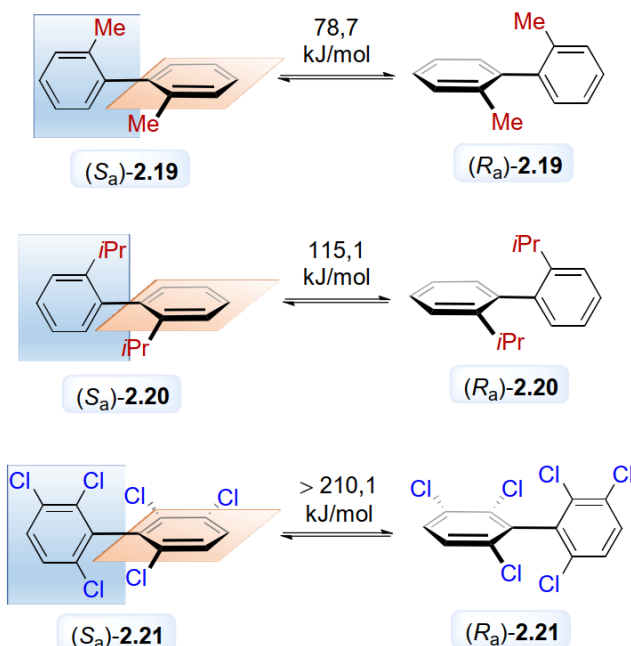
Molekula 2',5'-dibróm-2-chlór-2''-metoxy-1,1':4',1''-terfenylu (**2.18**) už má dve stereogénne osi, v tomto prípade musíme postupovať tak, že najskôr určíme prioritu skupín na fenylových jadrách naviazaných na centrálny benzénový kruh (Obrázok 2.13). Na tento atropoizomér sa môžeme pozerieť napríklad zo strany 2-chlórfenyly (sprava). Takto určíme konfiguráciu prvej stereogénnej osi ako $1S_a$. Pri pohľade zľava (zo strany metoxybenzenu) určíme konfiguráciu druhej stereogénnej osi ako $2R_a$.

2.1.2.1 Enantiomerizácia atropoizomérov bifenyly

Pri niektorých substituovaných bifenyloch je enantiomerizácia tak rýchla, že dva enantioméry sa nedajú izolovať. V prípade iných zlúčenín, hlavne stéricky veľmi bránených, je enantiomerizácia prakticky nemožná.

Konfiguračná labilita enantiomérov môže byť charakterizovaná rôznymi pojmami, z ktorých každý definuje špecifický proces. **Racemizácia** sa týka makroskopického a štatistického procesu ireverzibilnej transformácie jedného z enantiomérov na racemickú zmes. **Enantiomerizácia** sa vzťahuje na mikroskopický a molekulárny proces reverzibilnej konverzie jedného enantioméru na druhý.

Hlavný faktor ovplyvňujúci bariéru racemizácie je prítomnosť a veľkosť substituentov na štyroch východiskových atómoch uhlíka C2, C6, C2' a C6' (Obrázok 2.9). Tri vybrané príklady dokumentujú tieto konštatovania (Obrázok 2.14).



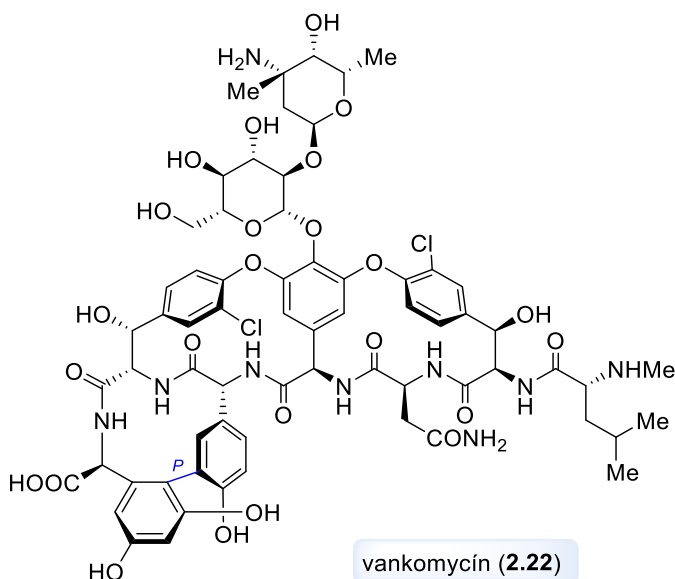
Obrázok 2.14. Rotačná os atropoizomérov a Gibbsova energia enantiomerizácie

V súhlase s očakávaním energetická bariéra rastie s počtom a objemom substituentov na východiskových C-atómoch. Zatiaľ čo 2,2'-dimetyl-1,1'-bifenyl (**2.19**) má bariéru enantiomerizácie 78,7 kJ/mol, 2,2'-diizopropyl-1,1'-bifenyl (**2.20**) má bariéru enantiomerizácie už 115,1 kJ/mol a polčas racemizácie približne 2 h pri 80 °C. Na druhej strane enantiomerizácia 2,2',3,3',6,6'-hexachlór-1,1'-bifenyly (**2.21**) (PCB 136) je taká pomalá, že je prakticky nemerateľná.

Uhol pohľadu neovplyvňuje absolútnu konfiguráciu atropoizoméru.

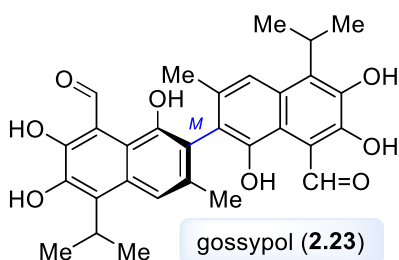
2.1.2.2 Prírodné atropoizoméry

Prírodné látky dlhodobo predstavujú dôležitý zdroj inšpirácie pre medicínalných chemikov pri dizajne a syntéze nových terapeutík. Typickými predstaviteľmi prírodných bioaktívnych atropoizomérov sú *vankomycín* (**2.22**) a *gossypol* (**2.23**). Bioaktívny atropoizomér vankomycínu je výhradne *P*-stereoizomérom, pričom táto prírodná látka, pre jej účinok voči penicilín-rezistentným mikróbov, zohrala po desaťročia kľúčovú úlohu pri vývoji nových antibiotických liečiv (Obrázok 2.15).



Obrázok 2.15. Prírodný bioaktívny atropoizomér vankomycínu (**2.22**)

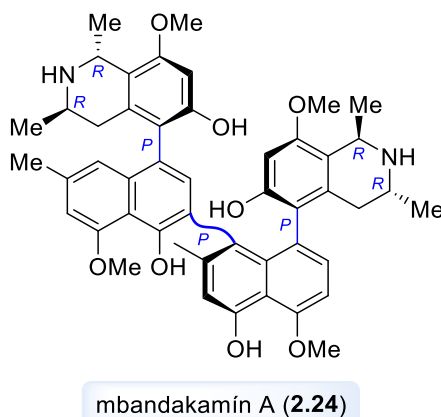
Gossypol (**2.23**) je organická zlúčenina produkovaná druhom bavlny *Gossypium* a *Malvacea*, ktorá má potenciálny antirakovinový účinok prostredníctvom viazania sa na antiapoptický proteín Bcl-X_L. Ide o klasický príklad prírodnej látky vykazujúcej biarylový atropoizomerizmus. Len pomerne nedávno sa zistilo, že aktívnym stereoizomérom gossypolu je jeho *M* enantiomér (Obrázok 2.16).



Rastlina *Thespiea danis* Oliv (Malvaceae)

Obrázok 2.16. Prírodný bioaktívny atropoizomér gossypolu (2.23)

Pretože tento *M* enantiomér je účinnejší, posledné štúdiá sú orientované na identifikáciu rastlín s preferenčnou produkciou *M* atropoizoméru. Doteraz najvyššia produkcia tohto enantioméru bola pozorovaná pri rastline *Thespiea danis* Oliv (Malvaceae) s pomerom *M* : *P* 78 : 22. Naftylizochinolínové alkaloidy predstavujú ďalšiu dôležitú skupinu atropoizomérnych prírodných látok, ktoré patria medzi jedny z najlepšie preštudovaných atropoizomérov, vrátane ich izolácie, identifikácie, biologickej aktivity a biosyntetického pôvodu. Jeden z najnovších príkladov je mbandakamín A (2.24) (Obrázok 2.17).



Obrázok 2.17. Atropoizomér naftylizochinolínového alkaloidu

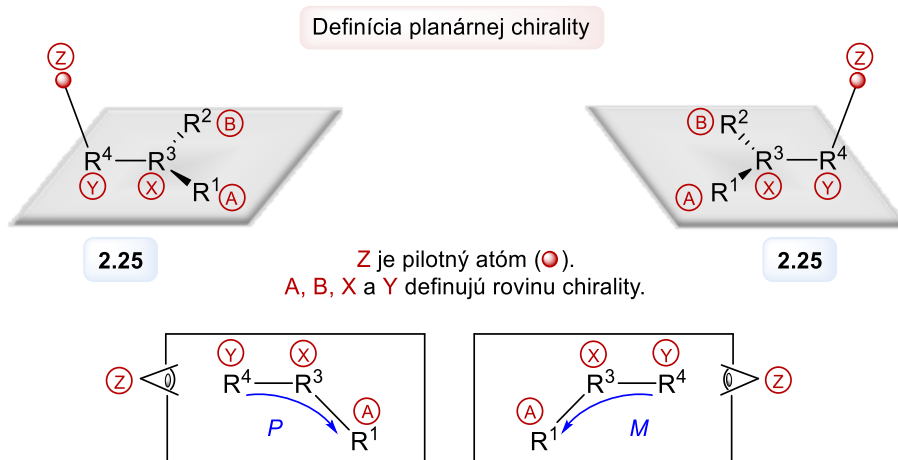
Ide o nesymetrický dimerický alkaloid s centrálnou biarylovou stereogénnou osou, izolovaný z rastlín druhu *Ancistrocladus* zozbieraných v Kongu. Unikátne spojenie dvoch naftalénových jadier má za následok vysoké stericke zábrany rotácie okolo centrálnej osi. Mbandakamín A (2.24) vykazuje celkovo sedem prvkov chiralít, ako i dobrú antimalarickú aktivitu.

2.2 Chirálné zlúčeniny obsahujúce stereogénnu rovinu

Stereogénna rovina je ďalším stereogénnym prvkom. Štyri kopolárne atómy sú zvyčajne označené ako R^1 , R^2 , R^3 , R^4 (zlúčenina 2.25, $R^1 \neq R^2$) plus piate centrum *Z* nad (alebo pod) rovinou $R^1R^2R^3R^4$, ktoré má obmedzenú rotáciu okolo osi R^3-R^4 ,

ako je znázornené na Obrázku 2.18. Päť atómov $R^1R^2R^3R^4Z$ možno charakterizovať expanziou (rozšírením) sekvenčného pravidla zahrnutím prípadov stereoizomérie pre stereogénne roviny. Atóm Z je podľa sekvenčného pravidla definovaný ako **preferenčný atóm** (pilotný atóm), ktorý je pripojený k planárnej rovine.

Pravidlá IUPAC umožňujú používať buď stereodeskripty R_p, S_p alebo P, M pričom súčasné odporúčania preferujú systém P, M .



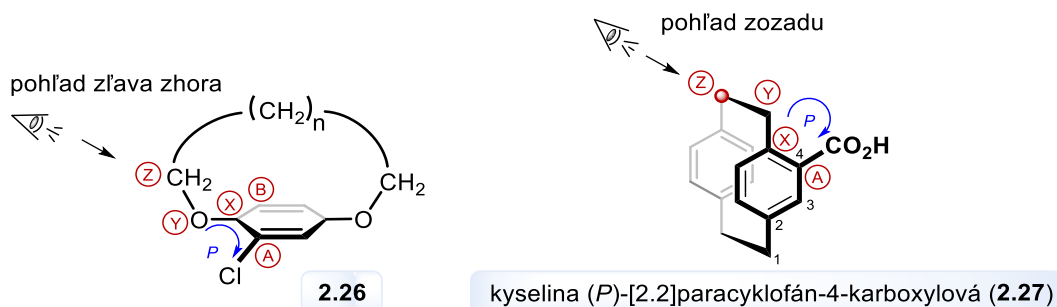
Obrázok 2.18. Stereogénna rovina a určovanie planárnej chirality

Vychádzajúc od pilotného atómu a pozerajúc sa na rovinu, sa klasifikujú tieto atómy na základe ich spojenia pozdĺž väzieb. Pre jednoznačné označenie, že ide o planárnu chiralitu, je potrebné pridať prefix p , t. j. označenie konfigurácie je R_p respektíve P alebo S_p respektíve M .

Keď existujú pochybnosti vo vetvení, je potrebné aplikovať sekvenčné pravidlo. V prípade, že trasa preskúmaná od pilotného atómu $Y-X-A$ je v smere pohybu hodinových ručičiek, stereogénna rovina má absolútnu konfiguráciu R_p . V opačnom prípade je konfigurácia S_p .

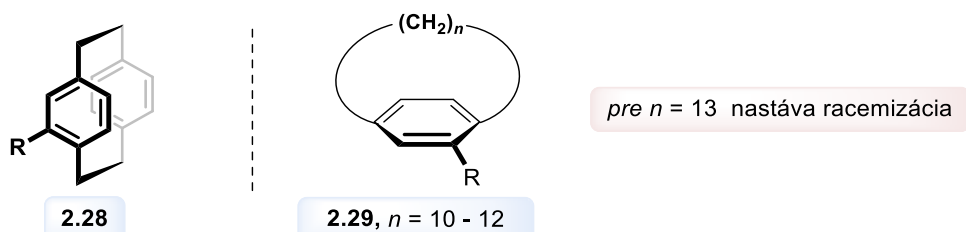
Zlúčeniny ako napr. 1, n -dioxan[n]paracyklofán (**2.26**) nemajú žiadne stereogénne centrum, ani stereogénnu os, ale v prípade, že počet metylénových skupín je malý, tak majú zabrzdenú rotáciu okolo osi O-fenyl-O, čo má za následok výskyt dvoch enantiomérov (Obrázok 2.19). Pri tejto molekule je stereogénna rovina definovaná atómami ABXY a Z je **pilotný atóm** (v našom prípade CH_2 skupina). Preferovaná trasa podľa sekvenčného pravidla je v smere pohybu hodinových ručičiek, t. j. molekula má absolútnu konfiguráciu R_p respektíve P . V prípade kyseliny [2.2]paracyklofán-4-karboxylovej (**2.27**) je podľa sekvenčného pravidla preferovaná stereogénna rovina, ktorá obsahuje skupinu $COOH$ a stereogénna rovina je definovaná atómami ABXY a pilotným atómom Z . Preferovaná trasa bude mať orientáciu v smere pohybu hodinových ručičiek, a preto má kyselina

[2.2]paracyklofán-4-karboxylová (**2.27**) R_p alebo P konfiguráciu (Obrázok 2.19, na molekulu sa treba pozeráť tak, aby pilotný atóm smeroval nad stereogénnu rovinu). Určovanie absolútnej konfigurácie kyseliny **2.27** z rôznych pohľadov je zobrazené aj na Obrázkoch 2.24 a 2.25. Racemická kyselina *rac*-**2.27** bola rozštiepená na opticky stabilné enantioméry a jej (+)-enantiomér má práve S_p -konfiguráciu. Naproti tomu vyšší homológ, kyselinu [4.4]paracyklofán-karboxylovú (štruktúra nie je znázornená), sa nepodarilo rozdeliť na jednotlivé enantioméry.



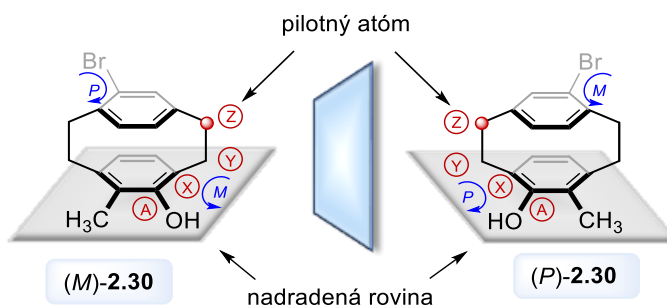
Obrázok 2.19. Stereogénna rovina pre dva rôzne paracyklofány

Samotný [2.2]paracyklofán (**2.28**) ($R = H$, PCP) je štruktúrnym motívom, ktorá je intenzívne využívaná v asymetrickej syntéze, ako i v materiálnej chémii. Chirálné paracyklofány s počtom atómov $n = 8-10$ v spoločnom reťazci medzi dvoma *para*-polohami **2.29** sú konfiguračne stabilné, pri vyššom počte atómov už ľahšie podliehajú enantiomerizácii (Obrázok 2.20).



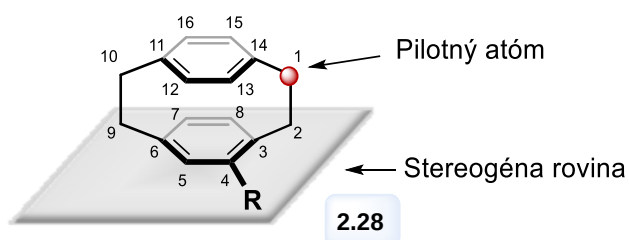
Obrázok 2.20. Príklady chirálnych paracyklofánov

Substituované paracyklofány napriek neprítomnosti stereogénneho centra stále môžu byť chirálnymi molekulami, pretože vykazujú planárnu chiralitu. Táto sa vyskytuje pri dvoch nesymetrických nekoplanárnych kruhoch, ktorých rotácia je obmedzená prítomnosťou dvoch etylénových mostíkov. Preto substituované paracyklofány sa môžu vyskytovať ako dva enantioméry P a M . Postup určovania ich absolútnej konfigurácie si ukážeme na paracyklofáne **2.30** (Obrázok 2.21).



Obrázok 2.21. Určenie absolútnej konfigurácie paracyklofánu **2.30**

Pri tomto paracyklofáne má atóm brómu podľa systému CIP najvyššiu prioritu, avšak sa nenachádza na stereogénnej rovine, pretože táto bola definovaná ako najviac substituovaná rovina. V dôsledku toho má potom hydroxylová skupina vyššiu prioritu a používa sa ako základ na určenie stereochemie daného enantioméru. Postupujeme teda takto. Nadradená rovina, t. j. rovina s vyšším stupňom substitúcie, je považovaná za hlavnú stereogénnu rovinu. Ako poloha 1 (pilotný atóm Z) je označený atóm uhlíka etylénového mostíka, ktorý sa nachádza najbližšie k stereogénnej rovine. Takýmto postupom sa získa najnižšie číslovanie pre substituent s najvyššou prioritou podľa Cahnovej-Ingoldovej-Prelogovej konvencie. Pripojené atómy **X**, **Y** a **A** budú potom vykazovať orientáciu buď v smere, respektíve proti smeru pohybu hodinových ručičiek, ktorá definuje stereochemické priradenie (*P* respektíve *M*). Ešte si ukážeme správne IUPAC číslovanie používané na opis zlúčenín tohto typu pre zlúčeninu **2.28**, ktoré je možné aplikovať na všetky paracyklofány. Číslovanie začína vždy od pilotného atómu smerom k chirálnej rovine (Obrázok 2.22).

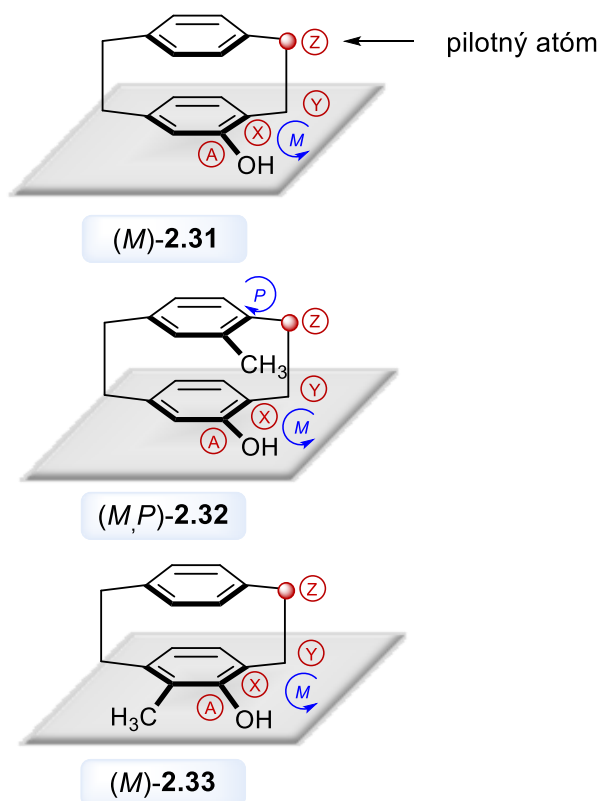


Obrázok 2.22. Určenie stereogénnej roviny a pilotného atómu

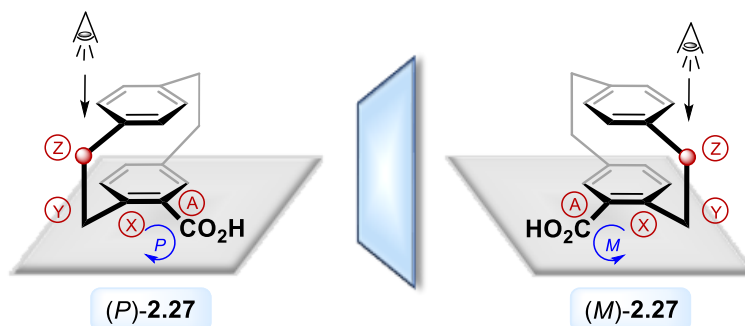
Ak sú substituenty na rovnakom kruhu, priradenie absolútnej konfigurácie je jednoduchšie, na rozdiel od paracyklofánov obsahujúcich substituenty na opačných kruhoch.

Na obrázku 2.23 sú uvedené tri príklady substituovaných [2.2]paracyklofánov (zlúčeniny **2.31-2.33**) so substituentami na rôznych benzénových kruhoch,

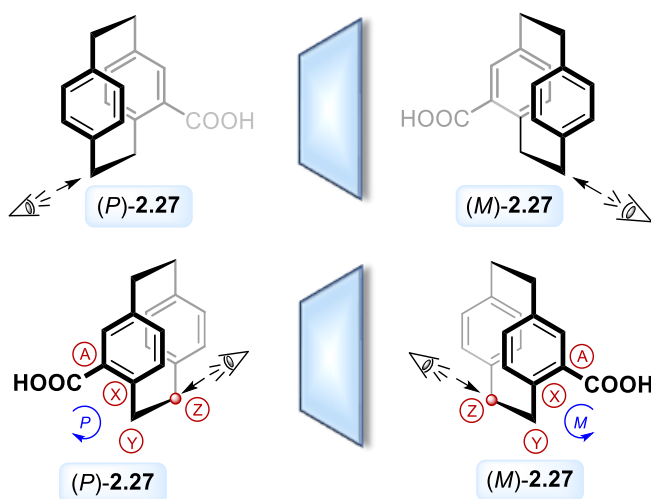
s určením ich absolútnej konfigurácie. Na zobrazenie zlúčenín podobného typu môžeme použiť rôzne projekčné vzorce, s využitím buď predného (Obrázok 2.24), alebo bočného náhľadu (Obrázok 2.25), ako je to ilustrované na príklade kyseliny [2.2]paracyklofán-4-karboxylovej (**2.27**). V zmysle vyššie uvedeného pravidla na určovanie konfigurácie sa musí pozorovateľ pozeráť na molekulu tak, aby pilotný atóm smeroval nad stereogénnu rovinu.



Obrázok 2.23. Určenie absolútnej konfigurácie substituovaných paracyklofánov **2.31-2.33**

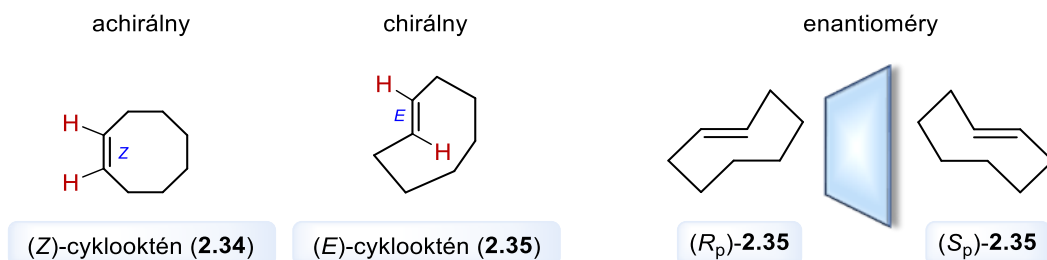


Obrázok 2.24. Určenie absolútnej konfigurácie kyseliny [2.2]paracyklofán-4-karboxylovej



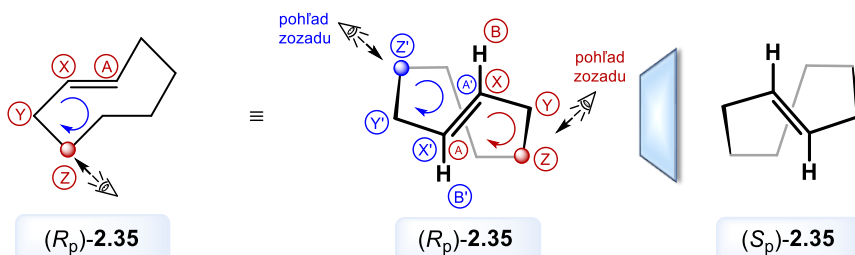
Obrázok 2.25. Určenie absolútnej konfigurácie enantiomérov kyseliny [2.2]paracyklofán-4-karboxylovej

Zaujímavý prípad planárnej chirality predstavuje cyklooktén, ktorý existuje v dvoch formách (Obrázok 2.26), ako achirálny (Z)-cyklooktén (**2.34**) (konfigurácia *cis*) a chirálny (E)-cyklooktén (**2.35**) (konfigurácia *trans*).



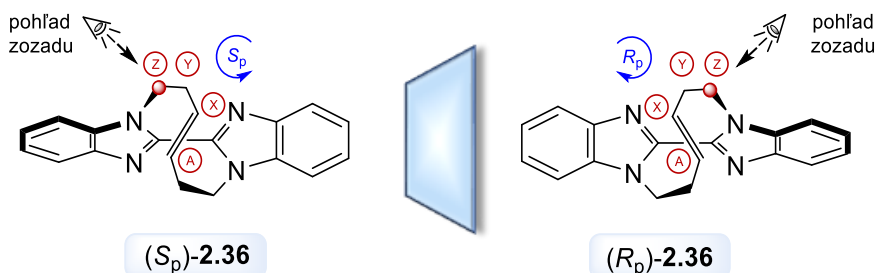
Obrázok 2.26. E- a Z-diastereoméry cyklookténu

Pri (E)-cyklookténe je potrebné navyše rozpoznať dve čiastočne prekrývajúce sa stereogénne roviny definované atómami označenými písmenami ABXY a A'B'X'Y'.



Obrázok 2.27. Planárna chiralita cyklookténu, určovanie absolútnej konfigurácie

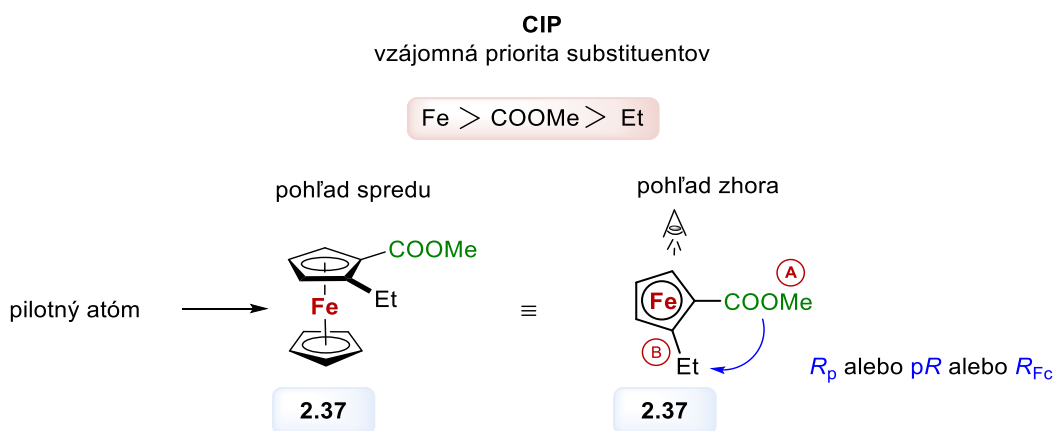
Pilotné atómy pre tieto roviny sú Z a Z', pričom obidve preferované trasy majú rovnaký smer rotácie, čo znamená, že dve stereogénne roviny Y-X-A a Y'-X'-A' sú zo sterických dôvodov prinútené k rovnakej konfigurácii (Obrázok 2.27). Pekným príkladom planárnej chirality je aj makrocyclický bisbenzimidazol **2.36**, pretože obsahuje stereogénnu cyklickú *E*-alkénovú väzbu, ktorá sa v dôsledku sterických zábran pri izbovej teplote nemôže transformovať na svoju enantiomérnu štruktúru (Obrázok 2.28).



Obrázok 2.28. Príklad (*E*)-cykloalkénu s planárnou chiralitou

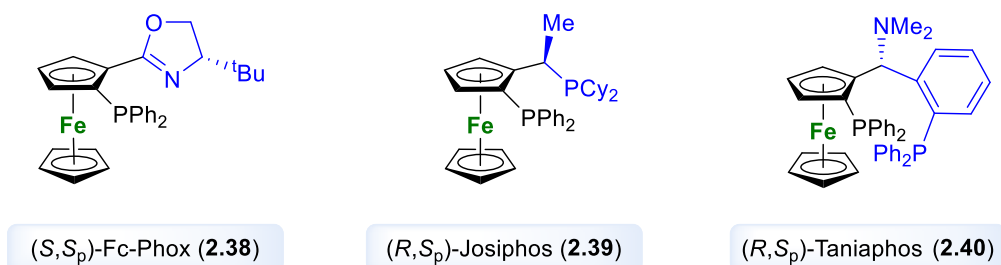
2.2.1 Ferrocénové deriváty

Nomenklatúrne pravidlá na definovanie absolútnej konfigurácie planárne chirálnych ferrocénových zlúčenín boli navrhnuté Schlöglom a zahŕňajú tri kroky. Určovanie absolútnej konfigurácie si vysvetlíme na nasledujúcom príklade zlúčeniny **2.37**. Po prvé, berúc do úvahy chirálnu rovinu, železu je priradený status „pilotný atóm“ (Obrázok 2.29, pohľad spredu), čo je spojený atóm mimo chirálnu rovinu a s najvyššou prioritou na základe Cahnových-Ingoldových-Prelogových (CIP) pravidiel priority.



Obrázok 2.29. Určovanie absolútnej konfigurácie planárne chirálneho ferocénu **2.37**

Po druhé, chirálna rovina sa pozoruje zhora (pohľad zhora), čím sa atóm železa umiestni pod rovinu. Po tretie, dva substituenty na cyklopentadienylovom kruhu sú klasifikované podľa pravidiel priority CIP: ak je relatívna orientácia od prvého substituenta s prvou prioritou k druhému v smere hodinových ručičiek, molekula sa označí ako R_p -stereoizomér (možno označiť aj ako pR alebo R_{Fc}); ak je proti smeru hodinových ručičiek, molekula sa označí ako S_p -stereoizomér (možno označiť aj ako pS alebo S_{Fc}) (Obrázok 2.29). Napriek obdivuhodnému pokroku dosiahnutému v poslednom období v oblasti asymetrickej katalýzy predstavujú ferocénové ligandy jedny z najvšestrannejších ligandov aplikovaných v súčasnej asymetrickej katalýze. K najrozšírenejším chirálnym ferocénovým ligandom patria ligandy Fc-Phox (**2.38**), Josiphos (**2.39**) a Taniaphos (**2.40**) (Obrázok 2.30).



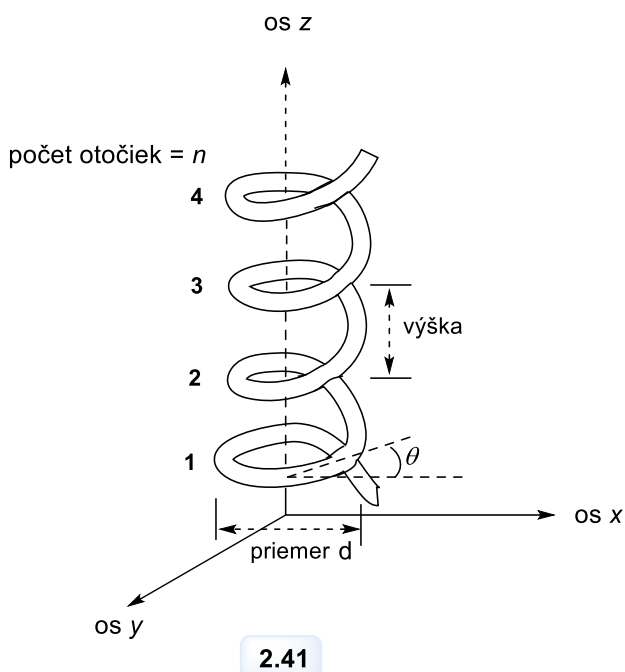
Obrázok 2.30. Bežne využívané stereogénne ferocénové ligandy

2.3 Chirálné zlúčeniny obsahujúce helix

Helix 2.41 je pravidelná trojrozmerná krivka (Obrázok 2.31) charakterizovaná tým, že dotyčnica v jej akomkoľvek bode má konštantný uhol θ s jej osou. Slovo *helix* pochádza z gréckeho slova a znamená doslova skrútené, zakrivené.

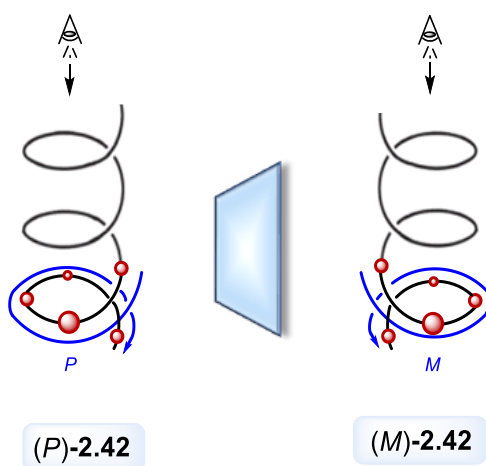
So špirálovitými konformáciami sa stretávame bežne v prírode. Pravotočivú špirálu majú napríklad DNA, závitky skrutiek, respektíve vývrtky, na rozdiel od ventilov propán-butánových fliaš, ktoré majú ľavotočivú špirálu. Popínavé rastliny sa rovnako vinú pozdĺž špirál, buď pravotočivo ako vinič alebo ľavotočivo ako napr. chmeľ. V Brazílii jeden druh netopiera lieta vždy pozdĺž pravotočivých špirál. Špirálová chiralita môže byť vlastnosťou chirálnych systémov, ktoré neobsahujú stereogénne centrá, t. j. asymetrické jednotky, kde štyri neekvivalentné body predstavujú vrcholy štvorstenu. V špirálovej stereogénnej jednotke sú štyri body, ktoré môžu byť identické, umiestnené v trojrozmernom priestore tak, aby systém nebol stotožniteľný so svojím zrkadlovým obrazom. Tento typ chiralít je tiež známy ako axiálna chiralita kvôli prítomnosti stereogénnej osi namiesto stredu. Špirálová chiralita je podtyp axiálnej chiralít. V molekulách, ktoré nie sú vo svojej podstate helikálne chirálne, môže byť indukovaná helicita. V našom kontexte najdôležitejším faktom je to, že helixy sú chirálnymi objektami, ako je to ilustrované na príklade

helixu **2.41** s dvoma enantiomérnymi cirkulárnymi helixami (slovensky „kruhovú špirálu“, Obrázok 2.32).



Obrázok 2.31. Základné charakteristiky helixu

Všeobecne platí, že helix **2.42** je vtedy pravotočivý, keď vykazuje rotáciu v smere pohybu hodinových ručičiek pri pohľade pozdĺž jeho osi smerom od pozorovateľa (Obrázok 2.32). V takomto prípade je jeho konfigurácia označená ako *P* („plus“). Zodpovedajúci enantiomérny helix sa označuje ako ľavotočivý a má konfiguráciu *M* („mínus“).



Obrázok 2.32. Helicita, označenie absolútnej konfigurácie helixov

Existuje veľký počet helixov, a teda aj chirálnych molekúl. Vo všeobecnosti helikálne molekuly vykazujú axiálnu dysymetriu a predstavujú špeciálnu kategóriu štruktúr so stereogénnou osou.

Napriek tomu, že na opis ich chiralít sa používa často označenie R_a a S_a , vhodnejšie a jednoduchšie je aplikovať na popis ich chiralít M , a P konvenciu, ktorá je bližšia k helixom.

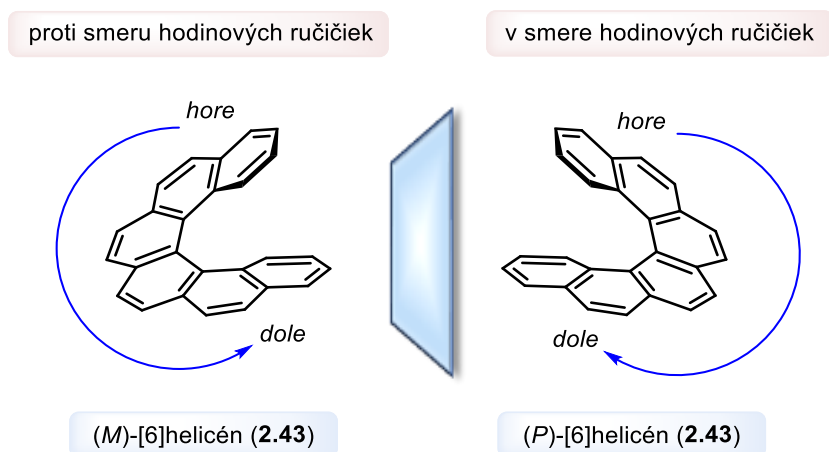
2.3.1 Chirálné helicény

Helicény po desaťročia fascinovali organických chemikov. Tieto polycyklické aromatické systémy pozostávajú z *orto*-kondenzovaných benzénových kruhov, ktoré vytvárajú priestorové útvary (špirály, skrutkovnice) na zabránenie intramolekulových stérických interakcií terminálnych aromatických jadier. Tieto neplanárne štruktúry vykazujú zaujímavé optické vlastnosti a zároveň umožňujú organickým chemikom skúmať hranice aromaticity.

Rozvoj chémie helicénov nastal po priekopníckej práci Newmanna a Lednicera, ktorí ako prví pripravili enantioméne obohatený hexahelicén (**2.43**), pri ktorom môžeme pozorovať silné stérické interakcie medzi dvoma terminálnymi benzénovými jadrami, majúce za následok skrútenie molekuly do helikálnej štruktúry (Obrázok 2.33).

Vo všeobecnosti existuje chirálna helicénová molekula v dvoch enantiomérnych formách.

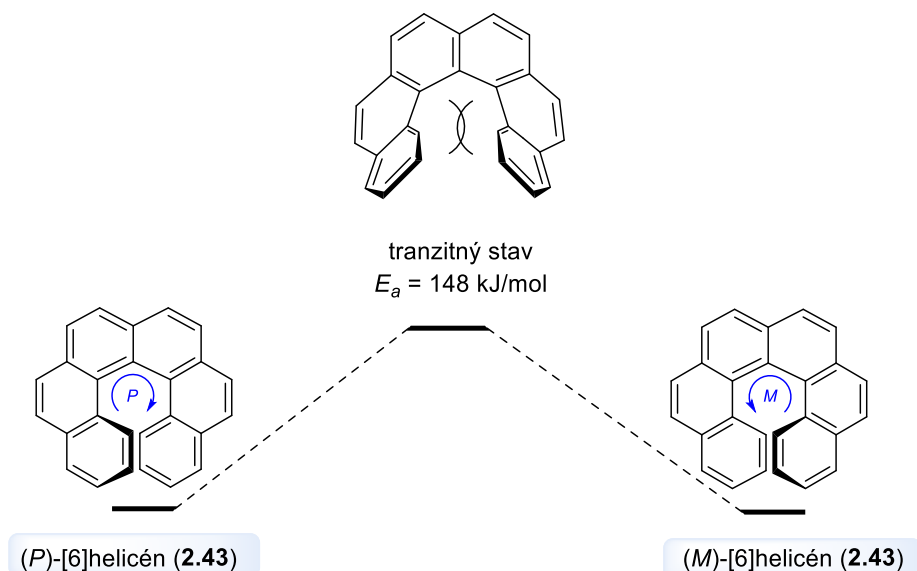
Pravotočivej špirálovej štruktúre (smer šípky od atómov nad rovinou okolo celého kruhu až ku atómom pod rovinou) sa priradí názov ***P*-enantiomér 2.43**, zatiaľ čo ľavotočivej špirálovej štruktúre sa priradí názov ***M*-enantiomér 2.43** podľa Cahnovho–Ingoldovho–Prelogovho pravidla (Obrázok 2.33).



Obrázok 2.33. Určovanie absolútnej konfigurácie [6]helicénu

Na základe rozsiahlych štúdií sa určilo empirické pravidlo: uniformne platí, že pravotočivé helicény majú *P*-helicitu a ľavotočivé *M*-helicitu.

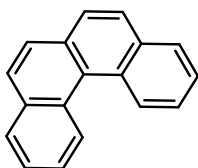
Helikálne molekuly môžu byť buď **rigidné** (konfiguračné helicény, majú os symetrie C_2), alebo **flexibilné** (konformačné helicény). Typický príklad konfiguračného helicénu je už spomínaný [6]helicén (**2.43**). Helicény vykazujú vysoké hodnoty špecifických otáčavostí, ktoré rastú s rastúcim počtom benzénových jadier. Napríklad [6]helicén (**2.43**) má hodnotu $[\alpha]_D^{25} = +3\,460$ (CHCl_3). [13]Helicén (nie je znázornený) má však hodnotu optickej otáčavosti až $[\alpha]_D^{25} = +9\,620$ (CHCl_3).



Obrázok 2.34. Energetický diagram enantiomerizácie od *P*- k *M*-enantioméru

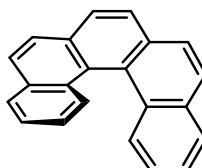
Enantiomerizačná bariéra (E_a) helicénov, v súhlase s očakávaním, rastie s počtom kondenzovaných benzénových jadier. Ako môžeme vidieť na Obrázku 2.34, enantiomerizačná energia [6]helicénu (**2.43**) je približne 148 kJ/mol, pre [7]helicén (**2.46**) je už 172 kJ/mol. Nie je prekvapujúce, že napríklad [5]helicén (**2.45**) (Obrázok 2.35) podlieha veľmi rýchlej racemizácii už pri laboratórnej teplote. Hodnoty energií sa získali výpočtami pomocou metódy DFT (z angličtiny, *density-functional theory*). Je zaujímavé, že podľa IUPAC-konvencie sa za helicény považujú iba tie štruktúry, kde n je najmenej 5. Preto benzo[c]fenantrén (**2.44**) nie je považovaný za helicén. Ako sa počet kruhov postupne zvyšuje (počnúc piatimi), štruktúra sa stáva nerovinnou (Obrázok 2.35). Namiesto toho, aby sa kruhy ukládali postupne za sebou, kruhy sa nakláňajú tak, aby sa zabránilo ich stérickým kolíziám. Výsledná štruktúra potom predstavuje špirálu, ktorá sa stáva chirálnou.

Pre helicény so šiestimi benzénovými jednotkami je dokončená špirála po 360° .



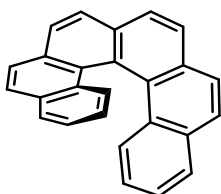
benzo[c]fenantrén (2.44)

$$E_a = 17 \text{ kJ/mol}$$



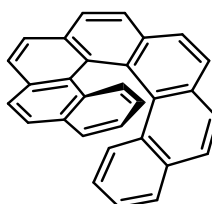
[5]helicén (2.45)

$$E_a = 101 \text{ kJ/mol}$$



[6]helicén (2.43)

$$E_a = 148 \text{ kJ/mol}$$

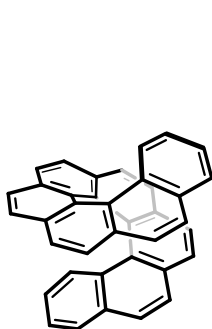


[7]helicén (2.46)

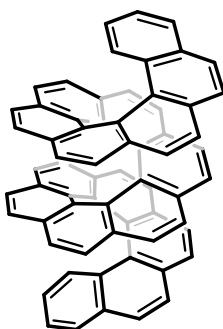
$$E_a = 172 \text{ kJ/mol}$$

Obrázok 2.35. Enantiomerizačná energia (E_a) a štruktúrne vzorce helicénov ($n = 4-7$) v základnom stave

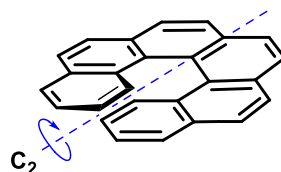
V sérii helicénov sa dihedrálne uhly medzi kruhmi zvyšujú z 26° u [5]helicénu (2.45) na 58° u [6]helicénu (2.43), a potom opäť klesajú, napríklad na 30° v [7]helicéne (2.46). Za zmienku stoja aj vyššie homológy ako [9]helicén (2.47) a „trojvrstvový“ [16]helicén (2.48), ktorý je doteraz najdlhším zosyntetizovaným helicénom, predstavujúci takzvané „*točité schody*“ (Obrázok 2.36).



(P)-[9]helicén (2.47)



(P)-[16]helicén (2.48)

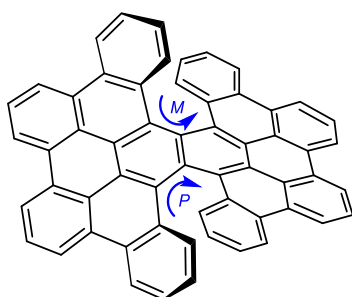


(P)-[6]helicén (2.43)

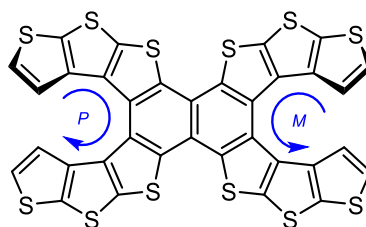
Obrázok 2.36. Štruktúrne vzorce helicénov ($n = 9$, respektíve $n = 16$) v základnom stave a príklad helicénu 2.43 s osou symetrie C_2

Štruktúra [16]helicénu bola jednoznačne potvrdená röntgenovou kryštalografiou a NMR spektroskopiou. Jednoduché karbocyklické helicény s počtom benzénových jadier $n = 4-7$ (Obrázok 2.35) majú os symetrie C_2 ako ich jediný prvok symetrie (pozri kapitolu 7.3.1), ako je to ukázané na Obrázku 2.36 pre [6]helicén (**2.43**).

Pomerne menej zastúpenou skupinou helicénov sú *mezo*-helicény. *Mezo*-helicény sú síce stereogénne, ale je potrebné ich klasifikovať samostatne. Dva fragmenty helicénu v jednej molekule, s prítomnosťou roviny symetrie, produkujú achirálny *mezo*-helicén. Typickými príkladmi *mezo*-helicénov môžu byť karbocyklický helicén **2.49** a heterocyklický helicén **2.50**, ktoré predstavujú takzvané dvojité helicény (Obrázok 2.37). V poslednom období sa predmetom veľkého záujmu organických chemikov stávajú neplanárne polycyklické aromatické uhľovodíky, v ktorých sú do fúzovaného π -systému začlenené koranulénové systémy **2.51** a helicénové systémy **2.43** (Obrázok 2.38). Kombinácia stabilných [5]-alebo [6]helicénov s *P*, alebo *M* chiralitou a koranulénu môžu totiž vytvárať množstvo zaujímavých, stabilných konformácií. Na rozdiel od viacnásobných helicénov sa hybridné π -systémy „koranulén-helicén“ doteraz intenzívne neskúmali.



karbocyklický helicén **2.49**

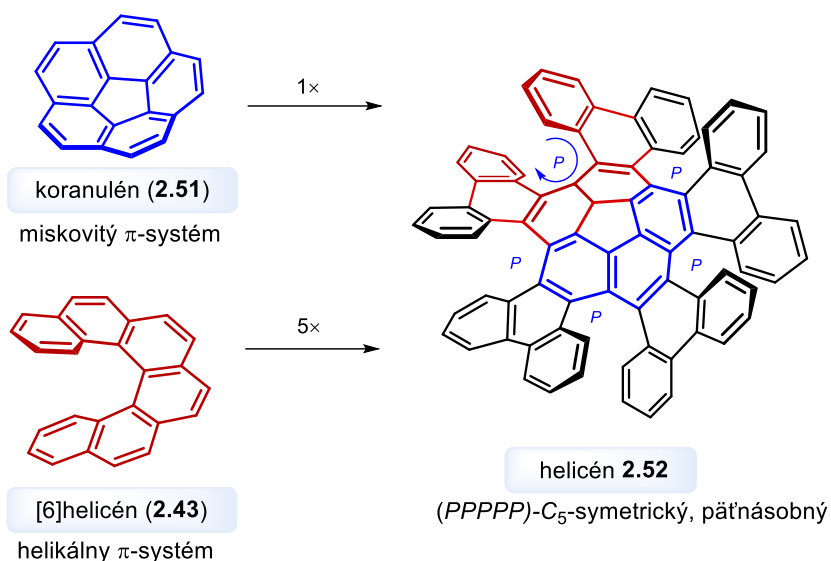


heterocyklický helicén **2.50**

Obrázok 2.37. Príklady na karbocyklický a heterocyklický mezo-helicén

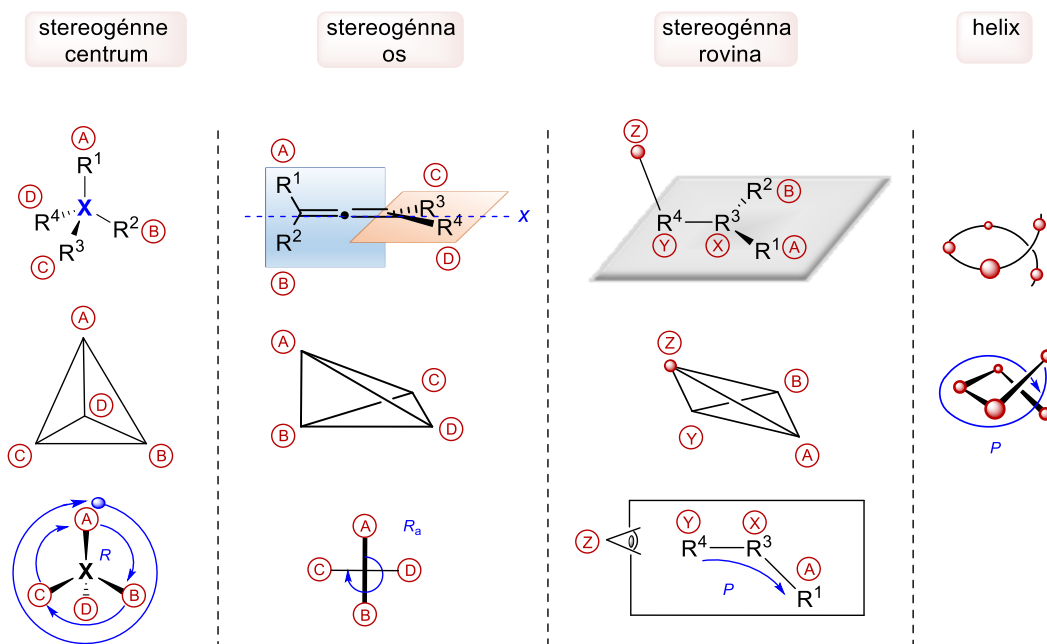
Konformácie a dynamické správanie sa C_5 -symetrického helicénu **2.52** pripomínajúceho tvar vrtule, bolo analyzované výpočtami DFT. Predpokladá sa, že má 8 stereoizomérov, 4 diastereoméry, existujúce vo forme enantiomérnych párov (*PPPPP*), (*PPPPM*), (*PPPMM*) a (*PPMPM*), pričom C_5 -symetrická štruktúra **2.52** sa ukázala ako najstabilnejšia konformácia. Štruktúra jedného izoméru **2.52** je znázornená na Obrázku 2.38.

Koranulén (**2.51**), tiež nazývaný aj [5]cirkulén, je polycyklický aromatický uhľovodík, pozostávajúci z cyklopentánového kruhu, ktorý je fúzovaný s 5 benzénovými kruhmi, možno ho teda považovať za fragment buckminsterfullerénu.



Obrázok 2.38. C_5 -symetrický helicén v tvare vrtule 2.52

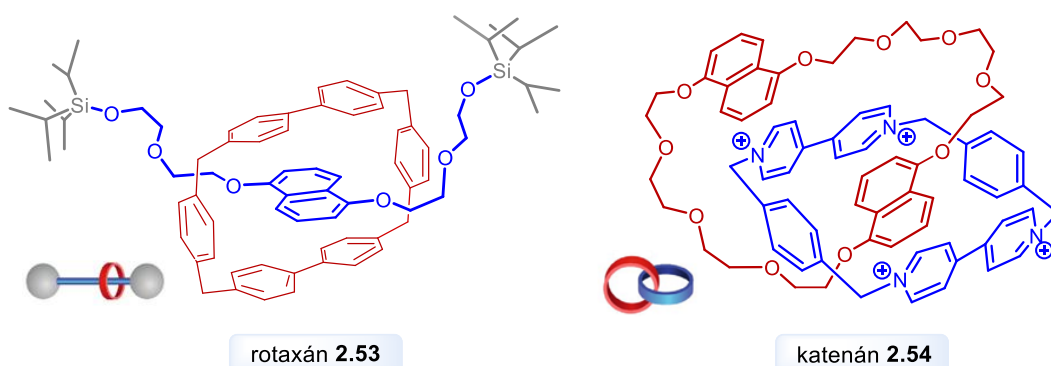
Na nasledujúcom Obrázku 2.39 sú zosumarizované stereogénne prvky, vyskytujúce sa v organických molekulách. Sú to stereogénne centrum, stereogénna os, stereogénna rovina a helix.



Obrázok 2.39. Zhrnutie a porovnanie stereogénnych prvkov

2.4 Inherentná chiralita

Chiralita je vo všeobecnosti geometrická vlastnosť tuhého objektu (alebo priestorového usporiadania bodov alebo atómov), ktoré nemožno stotožniť s jeho zrkadlovým obrazom. Táto IUPAC definícia predstavuje základný princíp pre všetky chirálne molekuly. Rastúci počet nových zložitých molekúl však odhalil zaujímavý fakt, že klasické chápanie molekulovej chirality pre tieto komplikované molekuly nie je dostatočné. Napríklad prvky chirality, ako je stred, os alebo rovina symetrie, nie sú primerané na opis chirality napríklad rotaxánov **2.53**, katenánov **2.54** (Obrázok 2.40) alebo fullerénov (pozri kapitolu 7.8.3). Tieto molekuly sú však chirálne práve v dôsledku ich zakrivenia. V súvislosti s tým sa zaviedol pojem „*inherentná chiralita*“ (pôvodne označovaná aj ako vnútorná chiralita).



Obrázok 2.40. Príklady na rotaxán **2.53** a katenán **2.54** (PF_6^- protiióny pre zlúčeninu **2.54** nie sú pre názornosť znázornené)

2.4.1 Kalix[4]arény

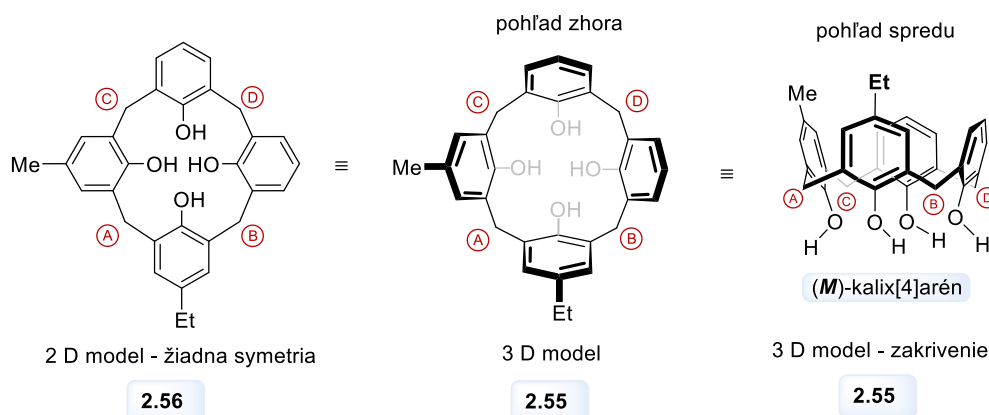
Pojem „inherentná chiralita“ prvýraz použil Volker Böhmer v roku 1994, aby opísal chiralitu kalixarénov **2.55**, vyplývajúcu z ich neplanárnej štruktúry v 3D priestore (Obrázok 2.41). Tento jav bol opísaný ako výsledok „neprítomnosti miesta symetrie alebo inverzného centra v molekule ako celku“.

Kalix[n]arény predstavujú makrocyclické alebo cyklické oligoméry s premenlivým počtom fenolových jednotiek spojených metylénovými mostíkmi v *orto* polohe. Počet jednotiek arómatov môže byť medzi 4 a 20, hoci najbežnejšie sú kalixarény 4, 5, 6, 7 a 8. Vyznačujú sa trojrozmerným tvarom košíka alebo pohára (kalicha) (Obrázok 2.41). Charakterizuje ich široký horný okraj, úzky spodný okraj a stredový prstenec (Obrázok 2.42).

Böhmer ďalej vysvetľoval tento jav aj tým, že ak by sa otvoril inherentne chirálny kalixarénový makrocyclus, vytvorila by sa „achirálna lineárna molekula“. Čo

teda pojem inherentná chiralita znamená? Staršia definícia vysvetľuje pojem *inherentná chiralita* ako vlastnosť asymetrie v molekulách, ktoré nevznikajú zo stereogénneho centra alebo prvku chiralít, ale zo skrúcania molekuly v 3D priestore. Časom sa zaviedla nová definícia pojmu inherentná chiralita:

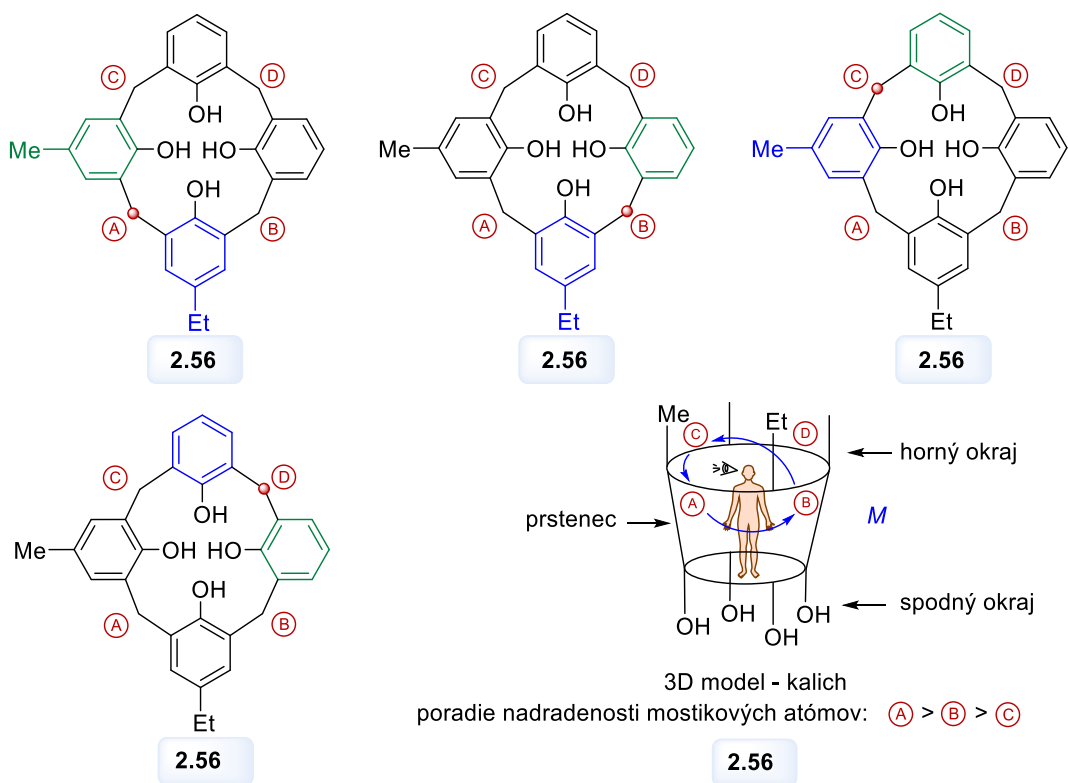
„*Inherentná chiralita*“ vzniká zavedením zakrivenia do ideálnej rovinnej štruktúry, ktorá nemá vo svojom dvojrozmernom zobrazení kolmú rovinu symetrie. Preto výsledné 3D molekuly majú C_n ($n = 1, \dots, \infty$) symetriu (pozri kapitolu 7.3).



Obrázok 2.41. 2D verus 3D reprezentácia inherentne chirálneho kalix[4]arénu

Pochopenie tejto definície je zrejmé z Obrázku 2.41, ktorý demonštruje, že „dvojrzmerná“ (t. j. 2D, respektíve sploštená štruktúra vľavo na Obrázku 2.41) prezentácia inherentne chirálneho kalix[4]arénu **2.55** nevyzerá chirálne, pretože tu neexistujú žiadne zjavné prvky bodovej, axiálnej alebo inej chiralít a neexistujú ani žiadne prvky kolmej symetrie (pozri kapitolu 7.1). Avšak pri pohľade na jeho 3D štruktúru (Obrázok 2.41 vpravo) je jeho chirálna povaha zrejmá, čo je spôsobené zavedením prirodzeného zakrivenia molekuly. Na inherentne chirálne kalixarény boli aplikované rôzne stereodeskripty, avšak najčastejšie sa používajú dva spôsoby zápisu: cR alebo cS kde c znamená zakrivenie (z angličtiny, *curvature*) respektíve zápis P a M . Opis chiralít cR, cS označuje prioritu sekvencie nadradených skupín v smere hodinových ručičiek ako cR a prioritu proti smeru hodinových ručičiek ako cS , kde c znamená zakrivenie. Zápis P, M sa používa častejšie v analógii k axiálnej a planárnej chirálnym zlúčeninám, pre ktoré sa dôrazne odporúča označenie P, M . Správne priradenie stereodeskriptorov P, M si ukážeme na príklade kalix[4]arénu **2.56**. Najdôležitejšie je stanoviť prioritu každého z mostíkových atómov **A**, **B**, **C** a **D**, v podstate na základe CIP nomenklatúry (Obrázok 2.42). Mostíkový atóm **A** (Obrázok 2.42, štruktúra **2.56**) je substituovaný (okrem iného) etylfenylovou (označená modro) a metylfenylovou (označená zeleno) skupinou, preto bude mať najvyššiu prioritu. Mostíkový atóm **B**

(Obrázok 2.42, štruktúra **2.56**) je substituovaný etylfenylovou (označená modro) a fenylovou skupinou, preto bude mať druhú najvyššiu prioritu. Mostíkový atóm **C** (Obrázok 2.42, štruktúra **2.56**) je substituovaný metylfenylovou a fenylovou skupinou, preto bude mať tretiu najvyššiu prioritu. Mostíkový atóm **D** je substituovaný dvoma fenylovými skupinami, preto bude mať najnižšiu prioritu (Obrázok 2.42, štruktúra **2.56**). Pozorovateľ sa potom postaví do kavity kalix[4]arénu (konkávna strana, Obrázok 2.42, štruktúra **2.56**), nechá substituent s najnižšou prioritou **D** za chrbtom a pozerá sa ako sú zoradené mostíkové atómy podľa nadsadenosti od **A** k **C**. Ak priorita sekvencie týchto mostíkových atómov je v smere pohybu hodinových ručičiek, je chiralita kalixarénu definovaná ako *P*, zatiaľ čo priorita proti smeru hodinových ručičiek je definovaná ako *M*. Zlúčenina **2.56** má preto *M* konfiguráciu.



Obrázok 2.42. Stanovenie chirality pre (*M*)-kalix[4]arén **2.56** podľa nadsadenosti mostíkových atómov

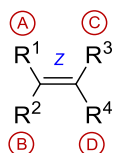
2.4.2 Diastereoméria okolo väzby C=C

Obráťme teraz našu pozornosť na torznú diastereomériu okolo dvojitej C=C väzby. Dva atómy spojené dvojitou väzbou so štyrmi naviazanými atómami sú

koplanárne, čo je demonštrované generickou štruktúrou **2.57**. Podmienka pre stereoizomériu je splnená pre prípad $R^1 \neq R^2$ a $R^3 \neq R^4$ (Obrázok 2.43).

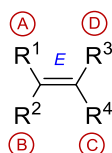
Pôvodný koncept stereoizomérie okolo dvojitej väzby bol založený na *cis* a *trans* terminológii.

Pravidlá na určovanie torznej diastereoizomérie okolo dvojitej väzby



(Z)-2.57

Ak $R^1 > R^2$ a $R^3 > R^4$,
hlavné skupiny sú na rovnakej strane
a **2.57** potom má **Z** konfiguráciu

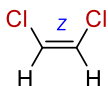


(E)-2.57

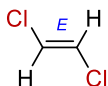
Ak $R^1 > R^2$ a $R^4 > R^3$,
hlavné skupiny sú na opacnej strane
a **2.57** potom má **E** konfiguráciu

Obrázok 2.43. Torzná diastereoizoméria okolo dvojitej väzby, uplatnenie sekvenčného pravidla

Priradenie konfigurácie podľa terminológie *cis* a *trans* je jednoznačné vtedy, keď $R^2 = R^4 = H$, ako je to pri *cis*-1,2-dichlóreténe (**2.58**) (Obrázok 2.44). V prípade, že $R^2 = R^3 = H$, ide o *trans*-1,2-dichlóretén (**2.59**).



cis $\equiv$ (Z)-2.58



trans $\equiv$ (E)-2.59

Obrázok 2.44. Priradenie konfigurácie 1,2-dichlóreténu

Problémy nastávajú, keď táto podmienka nie je splnená, ako je tomu pri kyseline 2-metylbut-2-énovej (Obrázok 2.45, izoméry **2.60** a **2.61**). V takomto prípade bolo obvyklé definovať *cis*- a *trans*-konfiguráciu na základe relatívnej polohy dvoch identických substituentov. Vzhľadom na prítomnosť ďalšieho, odlišného substituenta (COOH skupiny), vyvstáva otázka, ktoré substituenty porovnávať (Obrázok 2.50). Ďalší problém s *cis,trans* terminológiou je jej možná zámena s *cis/trans* izomériou vyskytujúcou sa v nasýtených cyklických systémoch. Riešenie prišlo až so sekvenčným pravidlom I (pozri kapitolu 1.3.1).

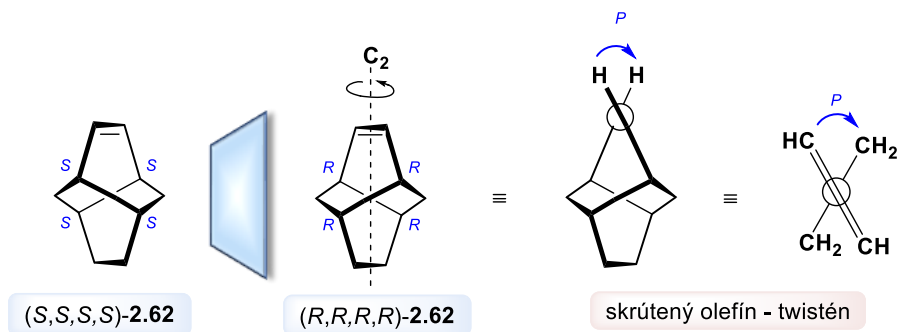
E,Z diastereoizoméria patrí do konfiguračnej izomérie, pretože izoméry sú separované vysokou energetickou bariérou, pričom *E* izomér je zvyčajne termodynamicky stabilnejší.



Obrázok 2.45. Priradenie konfigurácie vybraných zlúčenín podľa terminológie *cis* a *trans*, respektíve *E* a *Z*

Označenie stereodeskriptorov *E* a *Z* pochádza z nemeckých slov *entgegen* (po slovensky oproti) a *zusammen* (po slovensky spolu).

Existuje aj druhá možnosť pre väzby C=C a ich substituenty, aby sa vychýlili z koplanarity, ako je to pri *twisténoch* – napätých pootočených alkénoch, ktorých typickým príkladom je twistén (2.62). Na Obrázku 2.51 je znázornený pohľad na twistén zhora, ostatné časti molekuly sú ignorované a CH₂ skupinu treba hľadať na opačnej (dolnej) strane molekuly. Jeho (+)- enantiomér má konfiguráciu *R* na jeho štyroch terciárnych C-atómoch, a *P* helicitu na jeho pootočenej väzbe C=C pri náhľade pozdĺž osi C=C (Obrázok 2.46) a pozdĺž osi C₂ (os C₂ pozri kapitolu 7.3.1). V prípade takýchto napätých molekúl sa žiadny stereogénny prvok nemôže invertovať nezávisle od druhého. Inými slovami, môžu existovať len dva stereoizoméry, a to enantioméry s opačnou konfiguráciou na všetkých stereogénnych prvkoch.



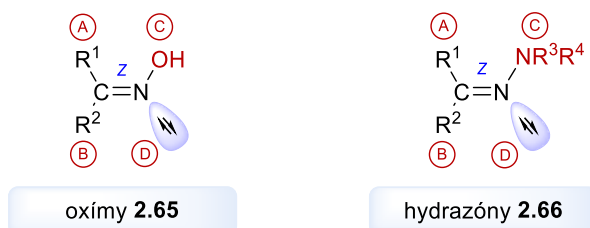
Obrázok 2.46. Torzná diastereoméria okolo dvojitej väzby pri twisténe 2.62

Konfigurácia na stereogénnych skupinách C=N a N=N, hlavne pri imínoch (2.63) a azoderivátov (2.64, diazény), sa predtým označovala prefixami *syn* a *anti*. Táto terminológia, podobne ako terminológia *trans* a *cis*, nebola vždy jednoznačná, a preto bola nahradená *E* a *Z* konvenciou. Podľa nej iminoderiváty majú *Z* konfiguráciu keď $R^1 > R^2$ (Obrázok 2.47). Ak formálne nahradíme atóm uhlíka v imíne 2.63 atómom dusíka, získame azozlúčeninu 2.64 (v literatúre sa používa aj názov diazény). Naznačený derivát 2.64 má *E*-konfiguráciu (Obrázok 2.47).



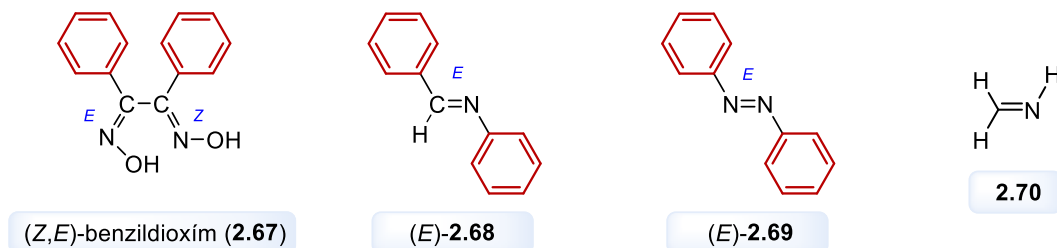
Obrázok 2.47. Torzná diastereoméria okolo dvojitej väzby u zlúčenín **2.63** a **2.64**

Analogicky do tejto skupiny zlúčenín patria aj oxímy **2.65** a hydrazóny **2.66** (Obrázok 2.48).



Obrázok 2.48. Torzná diastereoméria okolo dvojitej väzby pri zlúčeninách **2.65** a **2.66**

Zaujímavým príkladom je (*Z,E*)-benzildioxím (**2.67**), pretože jeho popis pomocou *syn* a *anti* terminológie môže byť sporný. Naproti tomu opis pomocou *E* a *Z* konvencie je jednoznačný, berúc do úvahy pravidlo, ktoré stanovuje, že v zápise pred názvom zlúčeniny má stereochemický deskriptor *Z* prednosť pred *E*. Obvykle *E*-izoméry iminoderivátov **2.68** a *E* izoméry azoderivátov **2.69** sú termodynamicky preferované pred *Z* izomérmi (Obrázok 2.49).



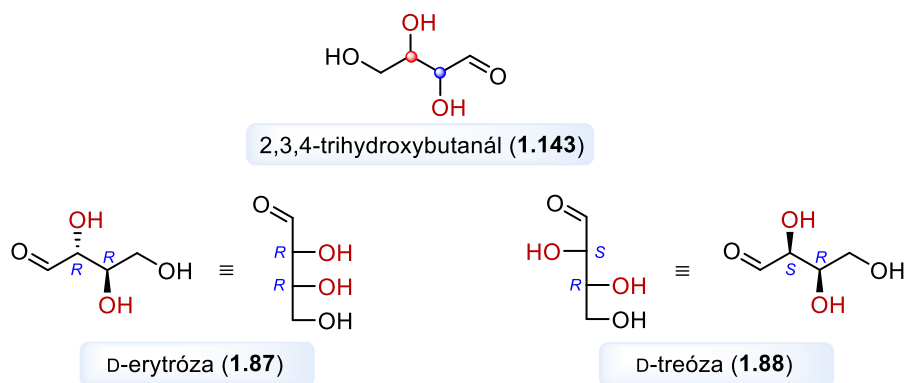
Obrázok 2.49. Torzná diastereoméria okolo dvojitej väzby

Avšak existuje viacero faktorov (napríklad rezonančná stabilizácia, stérická repulzia a neväzbové príťažlivé respektíve odpudzujúce sily), ktoré túto *E* preferenciu môžu ovplyvniť. Imino- a azoderiváty sa odlišujú od alkénov tým, že ich inverzia nevyžaduje štiepenie násobnej väzby. Metylénimín (**2.70**) má rotačnú bariéru približne 250 kJ/mol a inverznú bariéru približne dvakrát nižšiu. Inverzia je takto výrazne preferovaná pred rotáciou. Podľa uznávaného všeobecného pravidla je

rotačná bariéra pri imínoch v rozmedzí 80 až 130 kJ/mol. Azozlúčeniny sú, v porovnaní s imínmi, do určitej miery stabilizované voči izomerizácii (porovnávajú sa bariéry izomerizácie bez ohľadu na jej mechanizmus). Napríklad (*E*)-1,2-difenyldiazén (**2.69**) má bariéru izomerizácie približne 95 kJ/mol, čo je hodnota o približne 20 kJ/mol vyššia v porovnaní s (*E*)-*N*-benzylidénanilínom (**2.68**).

2.4.3 Relatívna konfigurácia diastereomérov

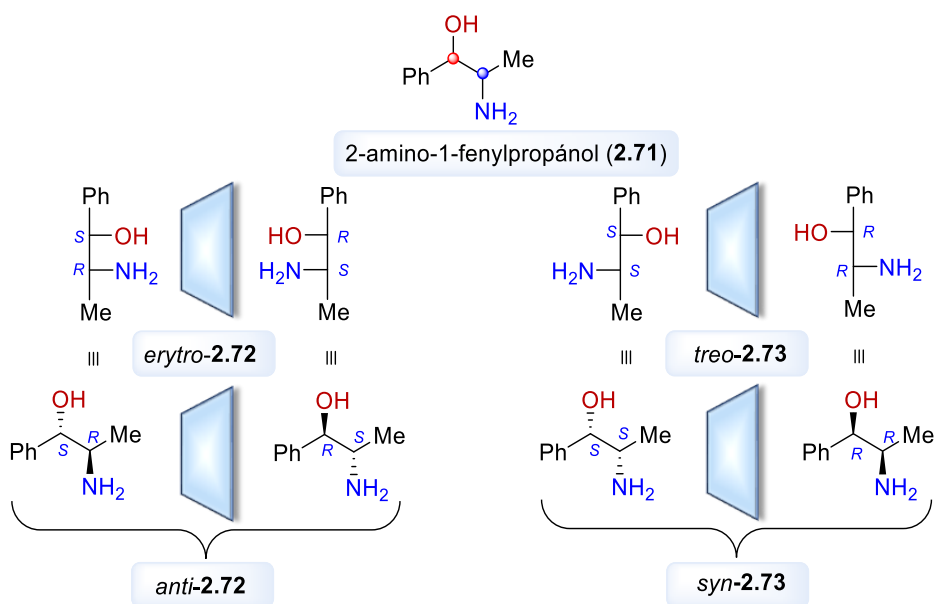
Ako sme už uviedli v kapitole 1.6, okrem nomenklatúry *R* a *S* sa na určovanie relatívnej konfigurácie používajú aj stereodeskriptory *treo* a *erytro*, ktoré pochádzajú z názvoslovía sacharidov (pozri Obrázok 1.70 a 1.71). Príkladom môže byť 2,3,4-trihydroxybutanál (**1.143**), ktorý má dva diastereoméry, a to D-erytrózu (**1.87**) a D-treózu (**1.88**) (Obrázok 2.50).



Obrázok 2.50. Relatívna konfigurácia diastereomérov 2,3,4-trihydroxybutanálu

Podobne ako 2,3,4-trihydroxybutanál, aj racemický 2-amino-1-fenylpropánol (**2.71**) obsahuje 2 stereogénne centrá a nachádza sa preto vo forme štyroch stereoizomérov, jeden pár enantiomérov s konfiguráciou *erytro*-**2.72** a druhý pár enantiomérov s konfiguráciou *treo*-**2.73** (Obrázok 2.51). Na označenie relatívnej konfigurácie acyklických zlúčenín sa u diastereomérov s dvoma susednými stereogénnymi centrami s výhodou taktiež používajú stereodeskriptory *syn* a *anti*. Pri *syn*-zlúčenine sa obidva substituenty nachádzajú na rovnakej strane hlavného cik-cak reťazca a pri *anti*-zlúčenine na jeho opačných stranách, ako to vidno na príklade 2-amino-1-fenylpropán-1-olu **2.71** a jeho diastereomárov *syn*-**2.73** a *anti*-**2.72** na Obrázku 2.51.

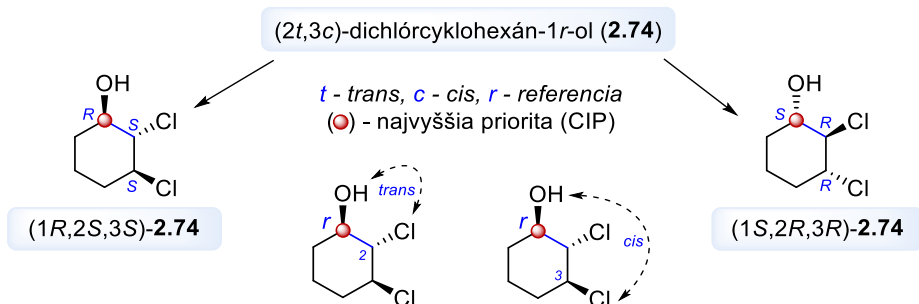
Cik-cak projekcia. Stereochemická projekcia pre acyklickú molekulu (alebo časť molekuly), kde hlavný reťazec je znázornený kľukatou čiarou v rovine a substituenty sú znázornené pred hlavným reťazcom alebo za hlavným reťazcom.



Obrázok 2.51. Relatívna konfigurácia 2-amino-1-fenylpropán-1-olu (2.71)

2.4.4 Relatívna konfigurácia diastereomérov cykloalkánov

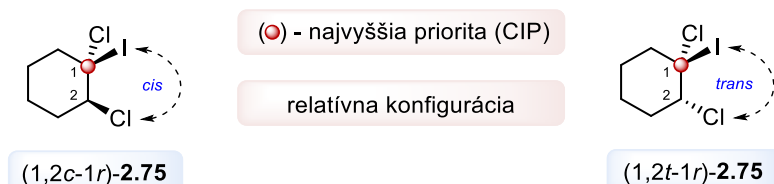
Na danom kruhovom systéme sa na opis relatívnej konfigurácie dvoch substituentov používajú stereodeskripty *cis* a *trans*. *Cis*-stereodeskriptor sa používa keď sa substituenty nachádzajú na rovnakej strane (idealizovanej) roviny kruhu, *trans* keď sa substituenty nachádzajú na opačných stranách vzhľadom na rovinu kruhu. Tieto deskripty sú vhodné aj na opis relatívneho usporiadania dvoch substituentov na opačných koncoch dvojitej väzby. V takomto prípade musíme postupovať tak, že definujeme substituent nachádzajúci sa na stereogénnom centre s najnižším číslovaním ako *referenčný* – ten dostane deskriptor *r* a je príponou v názve organickej zlúčeniny, ako môžeme vidieť na príklade (2*t*,3*c*)-dichlórcyklohexán-1*r*-olu (2.74) (Obrázok 2.52).



Obrázok 2.52. Určovanie relatívnej konfigurácie diastereomérov pri cykloalkánoch

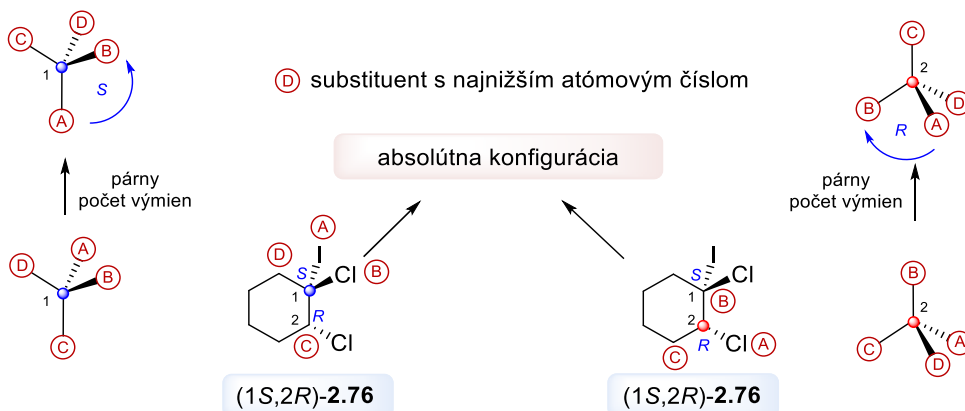
Keď sa na kruhu nachádza viac substituentov ako sú dva, je použitie deskriptorov *cis* a *trans* nejednoznačné.

Často sa môžeme stretnúť aj s prípadom, keď sa priamo na stereogénnom centre nachádza ešte ďalší substituent. Klasickým príkladom toho je 1,2-dichlór-1-jódcyklohexán (**2.75**), kde referenčným substituentom s vyššou prioritou podľa konvencie CIP je v našom prípade atóm jódu. Zostávajúcim substituentom sa potom, na základe ich vzájomného priestorového usporiadania, priradia deskriptory *c* (*cis*) a *t* (*trans*). Na základe vzájomného priestorového usporiadania atómu chlóru na C2 a atómu jódu na C1 sa priradí deskriptor *c* (*cis*). Vzájomná poloha substituentov sa označuje ako **relatívna konfigurácia** (Obrázok 2.53).



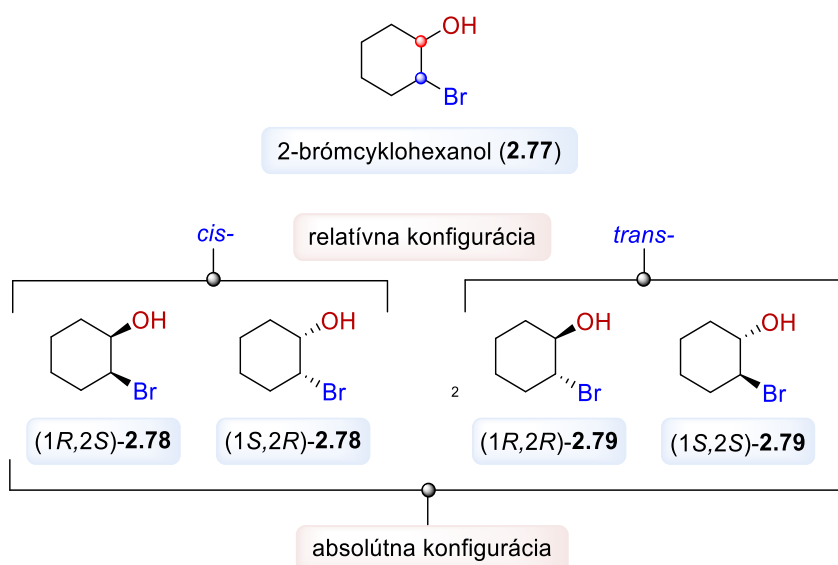
Obrázok 2.53. Stanovenie relatívnej konfigurácie pomocou referenčného substituenta

V prípade, že ide o enantiomérne čisté stereoizoméry (skutočné usporiadanie atómov molekuly v priestore), hovoríme o **absolútnej konfigurácii** *R*, respektíve *S* na stereogénnych centrách a na ich opis sa použije konvencia CIP so zreteľom na to, že $A > B > C > D$, pričom substituent D je atóm s najmenším atómovým číslom (Obrázok 2.54). V prípade určovania absolútnej konfigurácie na atóme C2 u zlúčeniny (1*S*,2*R*)-**2.76** je substituentom s najvyššou prioritou atóm chlóru – substituent A.



Obrázok 2.54. Určenie absolútnej konfigurácie 1,2-dichlór-1-jódcyklohexánu (**2.76**)

Kedže ďalšie substituenty tetraédra (atóm B a C) sú dva atómy uhlíka, vyššiu prioritu má uhlík nesúci atómy jódu a chlóru (B), potom nasleduje uhlík s dvoma atómami vodíka (C). Najnižšiu prioritu má atóm vodíka (nie je znázornený). Ak sa aplikuje konvencia CIP so zreteľom na to, že $A > B > C > D$, pričom substituent D je atóm s najmenším atómovým číslom, vychádza nám absolútna konfigurácia *S*. Pretože však atóm s najmenšou prioritou smeruje dopredu, nie dozadu, výsledná absolútna konfigurácia bude opačná, teda *R*. Aj v prípade 2-brómcyklohexanolu (**2.77**) môžeme rozlišovať dve konfigurácie. *Relatívnu konfiguráciu* (substituenty sú vo vzájomnej *cis*, respektíve *trans* polohe) alebo *absolútnu konfiguráciu* (skutočné usporiadanie atómov molekuly v priestore). 2-Brómcyklohexanol existuje vo forme dvoch diastereomérov: (1*R*,2*S*)-**2.78**, respektíve (1*R*,2*R*)-**2.79**, z ktorých každý má enantiomér, t. j., celkovo ide o 4 stereoizoméry (Obrázok 2.55).



Obrázok 2.55. Relatívna, respektíve absolútna konfigurácia 2-brómcyklohexanolu (**2.77**)

Problematika určovania relatívnych konfigurácií má zmysel hlavne pri racemátoch. V prípade enantiomérne čistých zlúčenín možno využiť nomenklatúru *R,S* bez potreby ďalšieho názvoslovia.

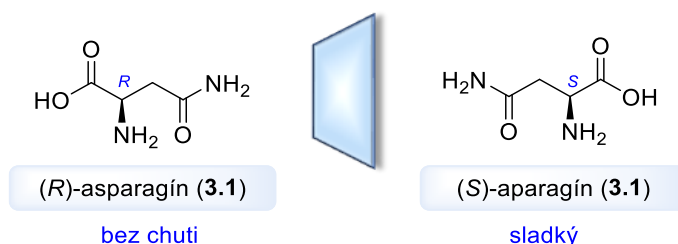
3 Vlastnosti a charakteristiky enantiomérov

3.1 Rozdiely medzi enantiómami v živých organizmoch

Enantiomérne formy tej istej zlúčeniny majú identické fyzikálno-chemické vlastnosti, v achirálnom prostredí sa správajú rovnako a sú nerozlíšiteľné. Situácia sa môže dramaticky zmeniť a možno pozorovať ich individuálne prejavy, ak enantioméry interagujú so živými organizmami. Táto skutočnosť a odlišné vlastnosti enantiomérov nie sú prekvapujúce, ak zohľadníme komplexný chirálny charakter všetkých živých organizmov. Odlišné vlastnosti vybraných chirálnych zlúčenín budeme demonštrovať na príkladoch senzorických vlastností a terapeutických účinkov.

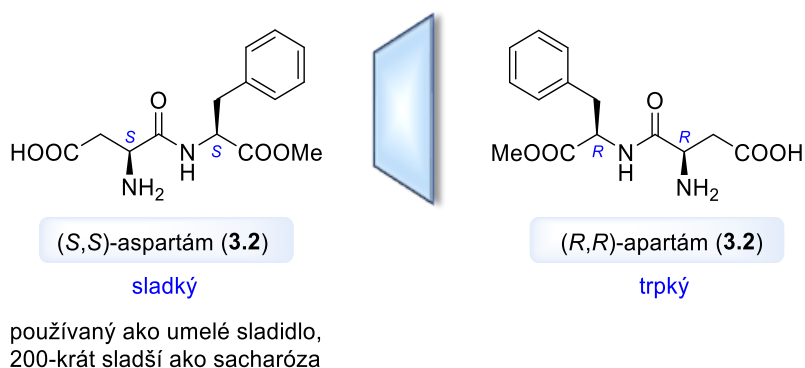
3.1.1 Senzorické vlastnosti enantiomérov

Jedna z prvých organických molekúl, pri ktorej boli pozorované a správne vysvetlené rozdiely v senzorických vlastnostiach jednotlivých *enantiomérov*, je *asparagín*. Už v roku 1886 Pute ukázal, že *S* enantiomér asparagínu (**3.1**) (izolovaný z koreňa sladkého drievka) má sladkú chuť, zatiaľ čo *R* enantiomér **3.1** je bez chuti (Obrázok 3.1).



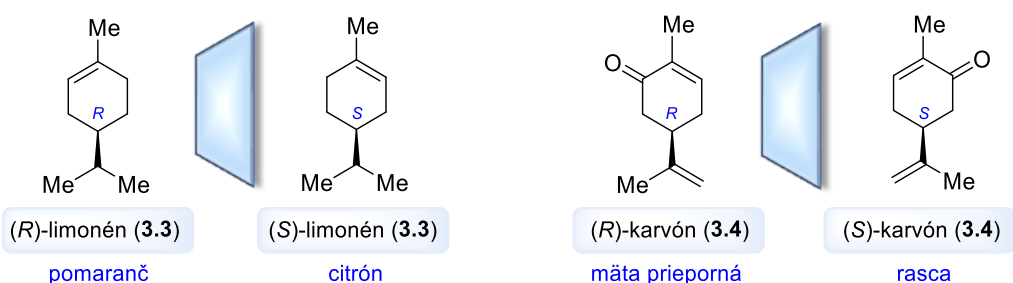
Obrázok 3.1. Rozdiely v senzorických vlastnostiach (*R*)- a (*S*)-asparagínu (**3.1**)

Stereochemické rozdiely medzi enantiómami, ktoré ovplyvňujú ľudské zmysly, sú pomerne bežné, najmä pri aminokyselinách a ich derivátoch. Ďalším klasickým príkladom je *aspartám*, ktorý patrí medzi umelé nesacharidové sladidlá. Toto nízkokalorické sladidlo, ktoré je približne 200-krát sladšie ako sacharóza, sa bežne používa ako náhrada cukru v potravinách a nápojoch. Zatiaľ čo *S,S* enantiomér aspartámu je sladký, *R,R* aspartám (**3.2**) je trpký (Obrázok 3.2). Stereochemické rozdiely medzi enantiómami sa okrem chuti prejavujú aj v ľudskom čuchovom vnímaní organických molekúl. Ich rozdielne vlastnosti sa elegantne využívajú pri vytváraní sofistikovaných vôní v parfumérii.



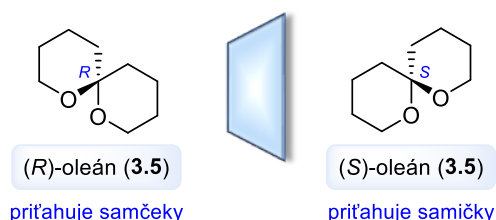
Obrázok 3.2. Rozdiely v senzorických vlastnostiach (R,R)-aspartámu a (S,S)-aspartámu (3.2)

Obzvlášť markantný rozdiel je medzi enantiomérmi *limonénu* a *karvónu*. (R)-Limonén (3.3) má vôňu pomaranča, jeho S enantiomér 3.3 zasa citrónu. (R)-Karvón (3.4) tvorí sviežu vôňu mäty priepornej, (S)-karvón (3.4) vonia ako rasca (Obrázok 3.3).



Obrázok 3.3. Rozdielne senzorické vlastnosti enantiomérov vonných látok

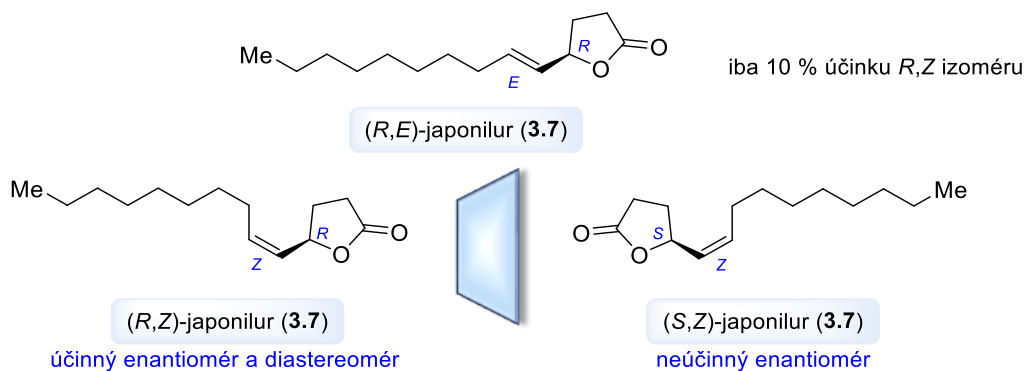
Enantiomérna čistota organických zlúčenín ovplyvňuje zmysly, prípadne komunikáciu aj iných organizmov, pričom pri interakcii hmyzu sú zdokumentované fascinujúce situácie. S enantiomér spiroacetálu *oleánu* (3.5) je samičí sexuálny feromón olivovej ovocnej mušky (*Bactrocera oleae* Gmelin) a pôsobí ako sexuálny atraktant. R enantiomér priťahuje samčeky tohto istého druhu (Obrázok 3.4).



Obrázok 3.4. Enantioméry feromónu oleánu (3.5)

The diagram illustrates the conversion of (7S,8R)-disparlur (3.6) to (7R,8S)-disparlur (3.6). On the left, the (7S,8R)-disparlur (3.6) molecule is shown with its stereochemistry at the epoxide carbons (C7 and C8) indicated by blue 'S' and 'R' labels. A blue chiral plane is shown in the center. On the right, the (7R,8S)-disparlur (3.6) molecule is shown, which is the enantiomer of the starting material, with its stereochemistry at the epoxide carbons indicated by blue 'R' and 'S' labels.

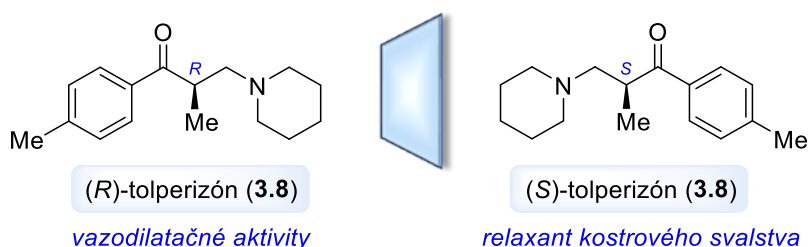
Prepracovanosť čuchového systému hmyzu je elegantne demonštrovaná citlivým vnímaním stereochemického zloženia pohlavného feromónu *japoniluru* (**3.7**) (Obrázok 3.6). Uvedený feromón produkuje japonský chrobák *Popillia japonica*, ktorý je vážnym škodcom mnohých druhov stromov a poľnohospodárskych plodín. *Japonilur* môže zo stereochemického pohľadu tvoriť až štyri rôzne stereoizoméry, pričom *R,Z* izomér je najaktívnejším feromónom. Jeho *R,E* diastereomér vykazuje iba 10 % aktivity. Prítomnosť iba 1 % *S,Z* enantioméru v *R,Z* enantiomére dokonca spôsobí neúčinnosť feromónu. Pre komerčné využitie japoniluru (**3.7**) ako insekticídu je uvedená 98 % enantioména čistota teda nepostačujúca.



75

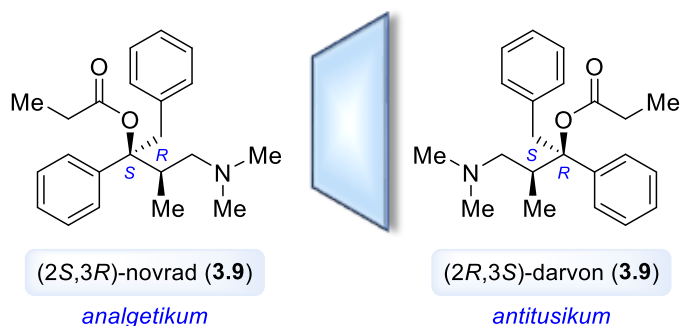
3.1.2 Enantiomérne liečivá a potravinové doplnky

Enantioméerna čistota liečiv môže byť kritickým faktorom samotného požadovaného terapeutického účinku, jeho efektivity, prípadne principiálnym dôvodom neželaného vedľajšieho účinku. V dôsledku intenzívnej a striktnej kontroly enantiomérskej čistoty liečiv bolo identifikovaných mnoho prípadov rozdielnych farmakologických efektov jednotlivých enantiomérov. Chirálné liečivo (*S*)-tolperizón (**3.8**) (Obrázok 3.7) je centrálne pôsobiaci relaxant kostrového svalstva, používaný na liečbu zvýšeného svalového napätia spojeného s neurologickými ochoreniami, ako aj na liečbu spastických symptómov po mozgovej príhode u dospelých. *R*-enantiomér tolperizónu vykazuje slabšie účinky, na druhej strane má vyššie broncho- a periférne vazodilatačné aktivity.



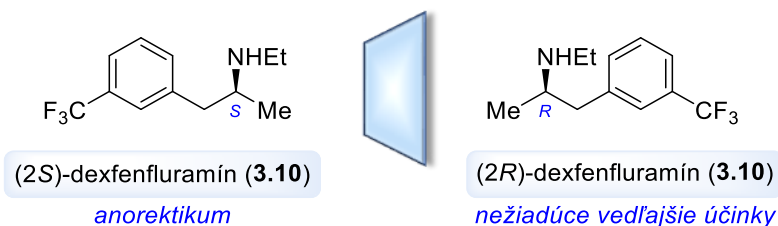
Obrázok 3.7. Dva enantioméry tolperizónu (**3.8**), relaxantu kostrového svalstva

Dramaticky odlišné vlastnosti enantiomérov boli pozorované aj pri ďalších liečivách a potravinových doplnkoch. Aminoester **3.9** vykazuje rôzne liečivé účinky v závislosti od jeho enantiomérskeho zloženia. Zatiaľ čo (*2S,3R*)-**3.9** enantiomér nazývaný *novrad* sa používa na úľavu od bolesti a na dosiahnutie analgézie (t. j. stavu bez bolesti), (*2R,3S*)-**3.9** enantiomér, nazývaný *darvon*, je periférne (neopioidné) liečivo, ktoré tlmí kašeľ (Obrázok 3.8). Vzájomný vzťah predmetu a zrkadlového obrazu oboch molekúl je očividný aj v ich názvoch. Slovo novrad sa od konca slova prečíta ako darvon.



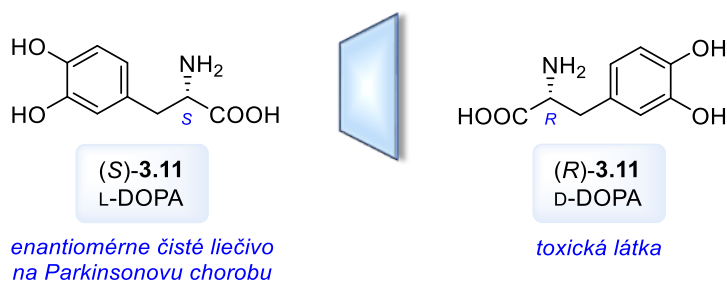
Obrázok 3.8. Odlišné vlastnosti enantiomérsnych liečiv novradu (**3.9**) a darvonu (**3.9**)

Anorektikum *dexfenfluramín*, ktorý znižuje chuť do jedla, musí obsahovať len *S* enantiomér, pretože *R* enantiomér spôsobuje nežiaduce vedľajšie účinky (Obrázok 3.9).



Obrázok 3.9. Rozdielne vlastnosti enantiomérov dexfenfluramínu (3.10)

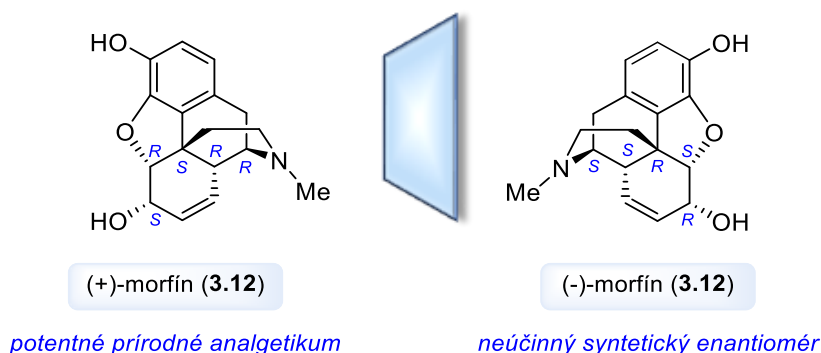
Podobná situácia, keď jeden enantiomér je aktívne liečivo a druhý enantiomér je pre ľudí nebezpečná zlúčenina, je opísaná pre dihydroxyfenylalanín (*DOPA*). Enantiomérne čisté α -aminokyselina s označením L-*DOPA* (3.11) je liečivo účinné na Parkinsonovu chorobu (Obrázok 3.10). Vysoká enantiomérená čistota používaného *S* enantioméru je absolútne esenciálna na liečebné využitie, pretože jej *R* enantiomér, označovaný ako D-*DOPA*, je látka toxická pre ľudský organizmus.



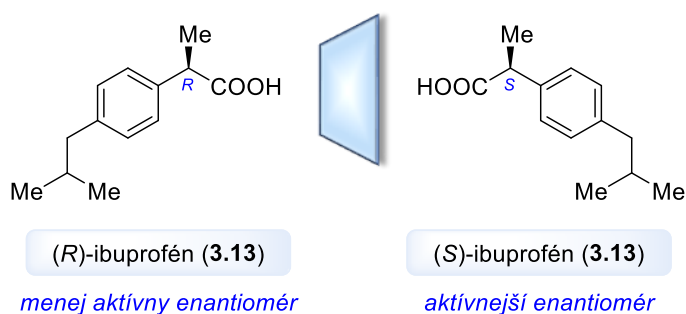
Obrázok 3.10. *S* enantiomér *DOPA* (3.11) ako liečivo na Parkinsonovu chorobu

Menej dramatický rozdiel vo vlastnostiach enantiomérov je zdokumentovaný aj pri prírodnom opíate *morfíne*, ktorý ľudstvo v rôznych formách používa už od čias Mezopotámie ako silné analgetikum. Z prírodných zdrojov, najmä z nezrelých plodov maku, ľudia izolačnými postupmi získavajú (+)-3.12 enantiomér (Obrázok 3.11). Chiralita morfinu však umožňuje existenciu aj druhého (-)-enantioméru 3.12, ktorý sa v prírode nevyskytuje. Neprírodný enantiomér morfinu pripravili syntetickí chemici v laboratóriu a potvrdili, že táto molekula nemá žiadne analgetické účinky. *Ibuprofén* je nesteroidné protizápalové liečivo, ktoré sa používa na liečbu bolesti, horúčky a zápalu. Výrobok predávaný v lekárnach je racemická zmes *S* a *R* enantiomérov. *S* enantiomér 3.13 je oveľa aktívnejší ako analgetikum. Zaujímavosťou tejto kyseliny je to, že menej aktívny *R* enantiomér 3.13 pôsobením enzýmu α -metylacyl-CoA racemázy sa premieňa na aktívnejší (*S*)-(3.13). To znamená, že keď sa ibuprofén podáva ako racemát, menej účinný enantiomér sa

enzymaticky v ľudskom tele *in vivo* premieňa na aktívnejší enantiomér (Obrázok 3.12).

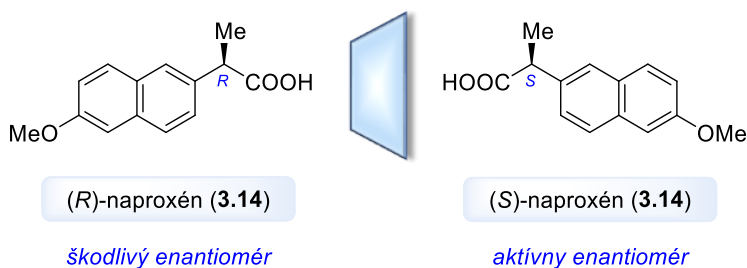


Obrázok 3.11. Účinný enantiomér morfinu (3.12) ako prírodné analgetikum



Obrázok 3.12. Oba enantioméry protizápalového liečiva ibuprofenu (3.13)

Štruktúrne podobným ako ibuprofén, je nesteroidné protizápalové liečivo *naproxén* (3.14). Na rozdiel od ibuprofenu je aromatická časť molekuly naproxénu substituovaná metoxy skupinou. Kým jeho S enantiomér sa používa na zmiernenie bolesti a na liečbu zápalových ochorení, R enantiomér je škodlivý (Obrázok 3.13).



Obrázok 3.13. Oba enantioméry protizápalového liečiva naproxénu (3.14)

3.2 Výpočet a číselné vyjadrenie enantiomérskej čistoty

Z predchádzajúcich príkladov rozdielných interakcií enantiomérov v živých organizmoch jednoznačne vyplýva, že enantiomérska čistota výrazne ovplyvňuje vlastnosti organických molekúl a ich aplikácie v rôznych priemyselných odvetviach. Preto vzniklo mnoho metód na charakterizáciu enantiomérskej čistoty látok a spôsobov, ako túto čistotu určiť alebo namerať.

Na kvantifikáciu enantiomérskej čistoty zlúčeniny sa najčastejšie používajú dve veličiny: pomer enantiomérov (e.r.) a enantiomérny nadbytok (e.e.). *Pomer enantiomérov* sa v skratke zapisuje **e.r.**, pričom skratka pochádza z anglického výrazu *enantiomeric ratio*. *Enantiomérny nadbytok* sa v skratke zapisuje **e.e.**, kde skratka je rovnako prekladom anglického výrazu *enantiomeric excess*. Zo známej hodnoty jednej veličiny sa dá jednoduchým prepočtom vypočítať druhá. Všeobecný vzorec platný na výpočet e.r., respektíve e.e. je na Obrázku 3.14.

enantiomérny nadbytok **e.e.**

$$\begin{aligned} \mathbf{e.e.} &= |R - S| \times 100 \\ \mathbf{e.e.} &= 0 - 100 \% \end{aligned}$$

pomer enantiomérov **e.r.**

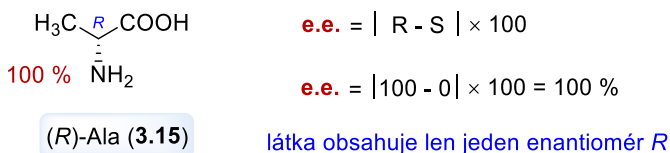
$$\begin{aligned} \mathbf{e.r.} &= R : S \\ \mathbf{e.r.} &= 0 : 100 - 100 : 0 \end{aligned}$$

R a S sú mólové zlomky jednotlivých enantiomérov v ich zmesi

Obrázok 3.14. Vzorec pre výpočet enantiomérskeho nadbytku e.e.

Z definície enantiomérskeho nadbytku vyplýva, že jeho hodnota sa pohybuje v intervale 0 až 100 %. Pri hodnote 0 % je látka zmesou dvoch enantiomérov v pomere 50 : 50 a je racemická. Pozrime sa teraz na konkrétne príklady výpočtu e.e. a e.r. pre modelovú zlúčeninu alanín (**3.15**) podľa všeobecného vzorca (Obrázok 3.14). *Prvým príkladom* je situácia, keď látka obsahuje len jeden enantiomér (*R*)-**3.15**, v tomto prípade bude látka enantiomérske čistá a jej e.r. bude mať hodnotu 100 : 0 a e.e. bude 100 % (Obrázok 3.15). *Druhým príkladom* je situácia, keď látka obsahuje oba enantioméry, avšak v odlišnom pomere. V tomto prípade bude e.r. nižší ako 100 : 0 a aj e.e. bude nižší ako 100 % (Obrázok 3.16). *Tretím príkladom* je situácia, keď sú prítomné oba enantioméry v rovnakom množstve, vtedy je hodnota e.r. 50 : 50 a e.e. je 0 % (Obrázok 3.17).

Zlúčenina je enantiomérne čistá, **e.r.** 100 : 0, **e.e.** 100 %

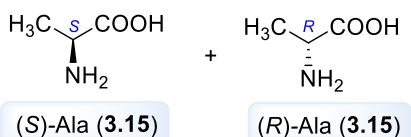


Obrázok 3.15. Výpočet enantiomérneho nadbytku pre enantiomérne čistú zlúčeninu

zlúčenina je enantiomérne obohatená, **e.r.** 90 : 10, **e.e.** 80 %

$$\begin{array}{l} \mathbf{e.e.} = |R - S| \times 100 \\ \mathbf{e.e.} = |90 - 10| \times 100 \quad \mathbf{e.e.} = \frac{|R - S|}{|R + S|} \times 100 \\ \mathbf{e.e.} = 80 \% \end{array}$$

enantiomérne obohatený alanín, 80 % e.e.

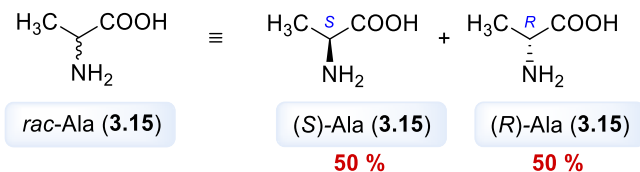


látka obsahuje oba enantioméry v odlišnom pomere

Obrázok 3.16. Výpočet enantiomérneho nadbytku enantiomérne obohatenej zlúčeniny

zlúčenina je racemická, **e.r.** 50 : 50, **e.e.** 0 %

$$\begin{array}{l} \mathbf{e.e.} = |R - S| \times 100 \\ \mathbf{e.e.} = |50 - 50| \times 100 = 0 \% \end{array}$$



látka obsahuje oba enantioméry v rovnakom pomere

Obrázok 3.17. Výpočet enantiomérneho nadbytku pre racemickú zlúčeninu

Z definície na výpočet **e.e.** vyplýva, že hodnota enantiomérneho nadbytku musí byť vždy kladné číslo.

Je dôležité si uvedomiť, že hodnota 100 % e.e. sa používa na špecifikovanie, že vzorka neobsahuje druhý enantiomér. Neznamená to, že vo vzorke nemôže byť prítomné nič iné. Chemická čistota enantiomérskej čistej látky môže byť nižšia, ak je prítomné napríklad zvyškové rozpúšťadlo.

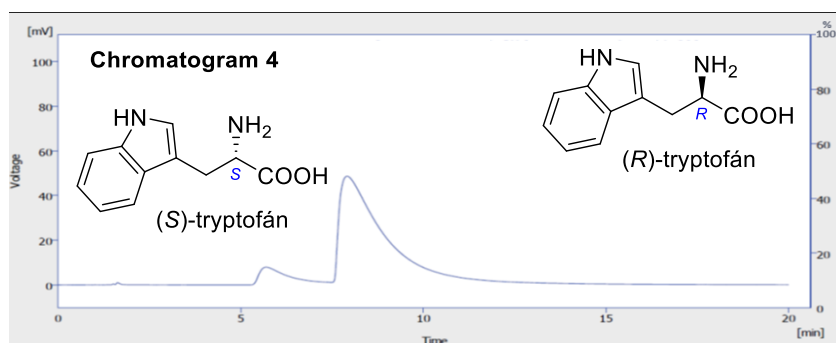
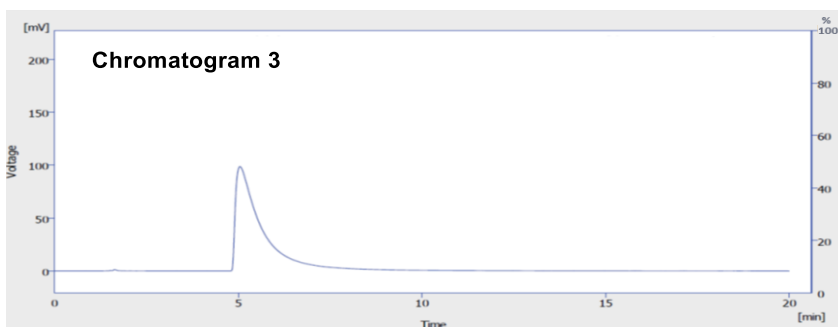
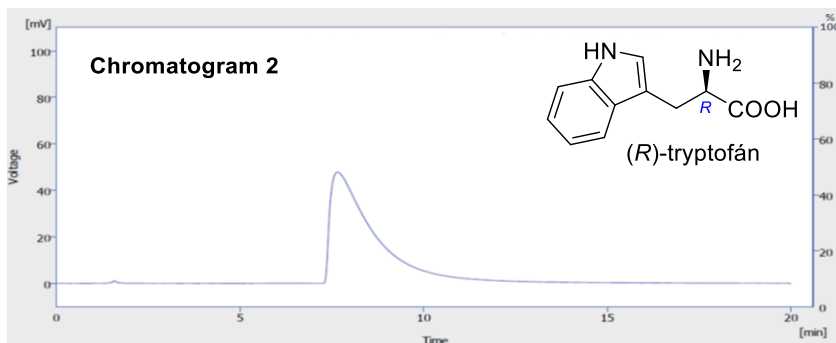
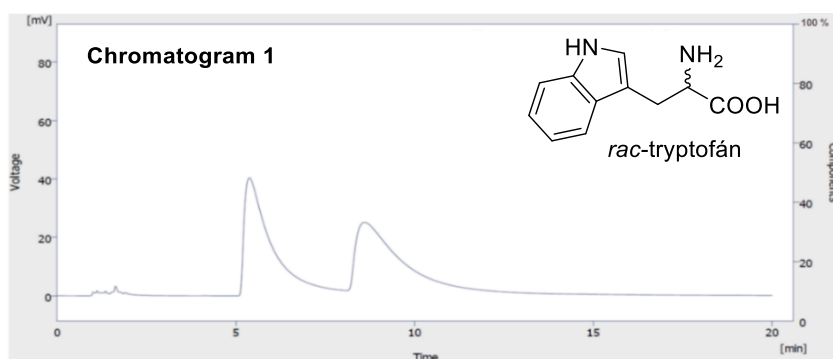
Každá zmes enantiomérov, ktorá nie je racemická, sa označuje ako *skalemická zmes* enantiomérov.

3.3 Meranie enantiomérskej čistoty

Enantiomérska čistota zlúčenín môže byť stanovená, ak poznáme zastúpenie jednotlivých enantiomérov v analyzovanej zmesi. Pomer enantiomérov sa dá zmerať priamo inštrumentálnymi metódami, alebo nepriamo po chemickej premene na diastereoméry. V zmysle správania sa enantiomérov a ich vlastností si priame stanovenie enantiomérskeho pomeru vyžaduje chirálne prostredie. Spomedzi veľkého počtu existujúcich metód sa veľkej obľube tešia predovšetkým inštrumentálne metódy HPLC a GC, pretože vzorka môže byť analyzovaná priamo bez nutnosti derivatizácie.

3.3.1 Inštrumentálne metódy – HPLC na chirálnej stacionárnej fáze

Vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) patrí medzi spoľahlivé, robustné a univerzálne analytické metódy na určenie chemickej čistoty organických zlúčenín. Výhody tejto metódy možno využiť aj pri určovaní enantiomérskej čistoty použitím vhodnej stacionárnej fázy. Ak sa tradičné achirálné materiály v stacionárnej fáze nahradia vhodným chirálnym materiálom, vytvoria sa podmienky aj na separáciu enantiomérov. V komerčne ponúkaných HPLC kolónach sa ako chirálna stacionárna fáza používajú látky na báze ľahko dostupných materiálov, ako napríklad cyklodextrín, chirálne krown-étery, polysacharidy a teikoplanín. Dostupnosť týchto chemicky rôznorodých materiálov a mnohých mobilných fáz s odlišnou polaritou principiálne vytvára podmienky na separáciu takmer všetkých racemátov. V prípade separácie enantiomérov polárnych aminokyselín sa štandardne využívajú polárne mobilné fázy so zastúpením vody a metanolu. Naopak, pre nepolárne racemáty sa využívajú čisto organické zmesi, obľube sa tešia zmesi hexánu a izopropanolu. Vytvorenie chirálneho prostredia v stacionárnej fáze spôsobí odlišnú interakciu jednotlivých enantiomérov analytu so stacionárnou fázou, čo potom zabezpečí rozdielne retenčné časy enantiomérov. Na úspešné určenie pomeru enantiomérov je potrebné v prvom štádiu identifikovať podmienky na separáciu jednotlivých enantiomérov racemátu. Plnohodnotná separácia enantiomérov je esenciálnou podmienkou analýzy. Až po určení hodnoty retenčných časov enantiomérov možno pristúpiť k analýze samotnej vzorky s neznámym pomerom enantiomérov.



Obrázok 3.18. HPLC chromatogramy chirálneho tryptofánu s rôznym pomerom enantiomérov – *rac*-Trp (**3.16**) (chromatogram 1), (*R*)-Trp (chromatogram 2), (*S*)-Trp (chromatogram 3), zmes (*S*)-Trp a (*R*)-Trp v pomere 10:90 (chromatogram 4)

Úspešná analytická separácia enantiomérov racemickej α -aminokyseliny tryptofánu je zobrazená na Obrázku 3.18. Chromatogramy 1-3 zobrazujú postupne: racemický tryptofán, enantiomérne čistý (R)-tryptofán (**3.16**) a (S)-tryptofán (**3.16**) s výrazne odlišnými retenčnými časmi. Chromatogram 4 je výsledkom analýzy zmesi enantiomérov v pomere (R)-Trp:(S)-Trp 90:10. Pridanou hodnotou analýzy na chirálnej stacionárnej fáze je možnosť určiť absolútnu konfiguráciu jednotlivých enantiomérov. V niektorých prípadoch možno určiť absolútnu konfiguráciu z poradia elúcie jednotlivých enantiomérov.

3.3.2 Meranie optickej otáčavosti

Medzi historicky významné metódy na určenie enantiomérskej čistoty patrí meranie optickej otáčavosti. **Optická otáčavosť** je schopnosť chirálnej látky otáčať rovinu rovinné polarizovaného svetla. Na kvantifikáciu tejto vlastnosti sa používa fyzikálna veličina označená ako špecifická otáčavosť, ktorá sa určuje experimentálne pomocou polarimetra. Jedným z prvých, kto pozoroval optickú rotáciu, bol Jean-Baptiste Biot na začiatku 19. storočia.

Pozorovaná otáčavosť opticky aktívnej zlúčeniny, meraná pomocou polarimetra, závisí od experimentálnych podmienok, a preto nie je charakteristickou vlastnosťou zlúčeniny.

Špecifická rotácia (symbol α) opticky aktívnej zlúčeniny je definovaná v rovnici 3.1.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{100 \times \alpha}{l \times c} \quad \text{Rovnica 3.1}$$

Rovnica 3.1. Výpočet špecifickej optickej otáčavosti

kde jednotlivé symboly znamenajú :

- α - nameraná optická otáčavosť [°]
- l - dĺžka kyvety [dm]
- c - koncentrácia vzorky [g na 100 mL roztoku]
- T - teplota [°C]
- λ - vlnová dĺžka [nm]

Pokiaľ nie je stanovené inak, meranie optickej otáčavosti sa vykonáva pomocou sodíkovej výbojky, ktorá vyžaruje svetlo pri pevnej vlnovej dĺžke 589 nm. Toto sa nazýva D čiara sodíka. V polarimetri sa nameria hodnota optickej otáčavosti vzorky pri známych parametroch – dĺžka polarimetrickej kyvety, teplota merania a vlnová dĺžka polarizovaného svetla. **Špecifická otáčavosť** sa potom vypočíta pomocou rovnice 3.1. Podľa znamienka špecifickej otáčavosti môže byť enantiomér označený ako (+) (pravotočivý) alebo (–) (ľavotočivý). V súlade s ich ďalšími vlastnosťami, enantioméry majú rovnakú absolútnu hodnotu špecifickej otáčavosti, ale opačné znamienko. **Treba zdôrazniť, že neexistuje súvislosť medzi absolútnou konfiguráciou enantioméru a znamienkom špecifickej otáčavosti.**

Napriek dobrej dostupnosti polarimetrov a relatívne rýchlemu vykonaniu analýzy, meranie optickej otáčavosti stráca význam i popularitu na určovanie pomeru enantiomérov. Hlavným dôvodom je náročnosť na precízne experimentálne vykonanie analýzy a nevyhnutnosť vysokej chemickej a stereo-chemickej čistoty meranej vzorky. Navyše, optická otáčavosť je citlivá aj na dynamické rovnováhy v roztoku. V prípade látok, o ktorých je známe, že podliehajú racemizácii alebo epimerizácii (napríklad mutarotácia), je potrebné dbať na štandardizáciu času pri príprave vzorky.

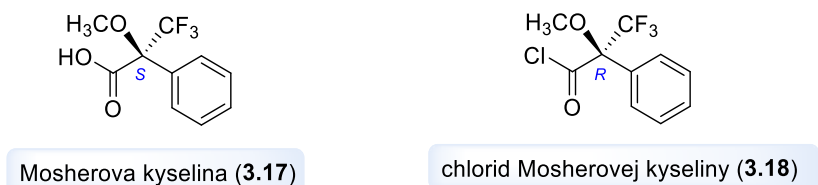
Preto dobrá, komerčná dostupnosť HPLC kolón s chirálnou stacionárnou fázou umožňuje podstatne robustnejšie stanovenie zastúpenia jednotlivých enantiomérov a elimináciu nepresností spôsobených prítomnými nečistotami alebo nižšou stereochemickou čistotou.

3.3.3 Nepriame metódy – transformácia na diastereoméry

Alternatívou na priame inštrumentálne určenie enantiomérmeho pomeru sú viacstupňové nepriame metódy založené na transformácii enantiomérov na diastereoméry. Prvou nevyhnutnou podmienkou je efektívna chemická reakcia oboch enantiomérov s iným, enantiomérmne čistým činidlom. Výsledná sada diastereomérov (d.r. 1:1) už má rozličné fyzikálno-chemické vlastnosti aj v achirálnom prostredí a ich pomer sa určuje bežnými analytickými metódami vhodnými pre organické zlúčeniny (NMR spektroskopia, HPLC a GC analýzy).

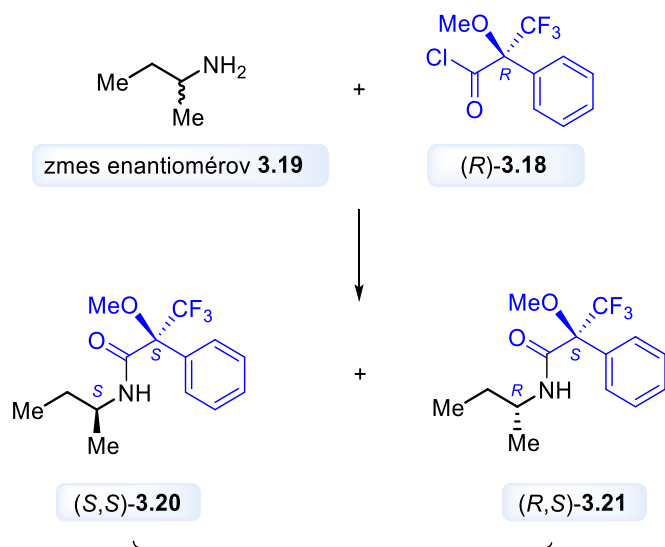
Diastereomérmny pomer d.r. (z anglického výrazu *diastereomeric ratio*) je pomer percentuálneho zastúpenia jedného diastereoméru voči druhému diastereoméru v ich zmesi. **Diastereomérmny nadbytok** d.e. je definovaný ako $d.e. = |D1 - D2| \cdot 100$, kde D1 a D2 sú mólové pomery dvoch diastereomérov v zmesi ($D1 + D2 = 1$). Napríklad, ak je v zmesi pomer diastereomérov d.r. 80 : 20, diastereomérmny nadbytok je 60 %. Z definície vyplýva, že d.e. musí byť kladné číslo. Skratka d.e. pochádza z anglického výrazu *diastereomeric excess* a je veličinou analogickou enantiomérmnemu nadbytku rovnako ako pojem *diastereomeric ratio* je analogicky termínu *enantiomeric ratio*.

Rozhodujúcim faktorom pre úspech metódy je výber vhodného enantiomérmne čistého derivatizačného činidla, ktoré umožní vznik diastereomérov s dostatočne odlišnými vlastnosťami. Nato sú používané, okrem mnohých ďalších činidiel, deriváty enantiomérmne čistej *Mosherovej kyseliny* (**3.17**), konkrétne jej chlorid **3.18** (Obrázok 3.19). V typickom prevedení reaguje reaktívny chlorid Mosherovej kyseliny (**3.18**) s 2-butylnamínom (**3.19**) s neznámou enantiomérmnou čistotou za vzniku príslušných diastereomérmnych amidov **3.20** a **3.21** (schéma 3.1). Diastereomérmne amidy (*S,S*)-**3.20** a (*R,S*)-**3.21** majú odlišné chemické posuny pre jednotlivé štruktúrne fragmenty v 1H a ^{19}F NMR spektrách. Potom sa zmerajú integrály signálov jednotlivých diastereomérov a ich pomer určuje zároveň pomer enantiomérov pred derivatizáciou.



Obrázok 3.19. Príklad na enantiomérne čisté derivatizačné činidlá

Mosherovo chirálne činidlo, ktoré prvýraz použil Harry Stone Mosher, sa dá analogicky využiť aj na stanovenie enantiomérskej čistoty alkoholov a ďalších chirálnych molekúl s dostatočne reaktívnou funkčnou skupinou.



diastereoмеры s odlišnými chemickými posunmi v ^1H a ^{19}F NMR spektrách

Schéma 3.1. Určenie enantiomérskej čistoty amínu pomocou chloridu Mosherovej kyseliny (3.18)

3.4 Rezolúcia enantiomérov

Skutočnosti uvedené v jednotlivých kapitolách jednoznačne dokazujú, že v akomkoľvek priemyselnom alebo akademickom využití chirálnej zlúčeniny musíme mať na zreteli jej enantiomérsnu čistotu. Tú už vieme určiť využitím niektorej z metód uvedenej v kapitole 3.3. Celkom prirodzene však vyvstáva ďalšia otázka.

Ako pripraviť enantiomérsne čistú látku?

Jednou z najjednoduchších metód je, jednoznačne, fyzická separácia jednotlivých zložiek racemátu, kde sa nachádzajú oba enantioméry v pomere 1 : 1. Keďže však enantioméry majú identické fyzikálne a chemické vlastnosti v

achirálnom prostredí, separácia jednotlivých enantiomérov racemickej zmesi nie je, na rozdiel od diastereomérov, štandardne možná využitím tradičných separačných techník ako destilácia, chromatografia a kryštalizácia. Ak však vystavíme racemát pôsobeniu chirálneho prostredia alebo oba enantioméry racemátu premeníme na zmes diastereomérov, separácia bude možná. Na tomto princípe sú založené preparatívne postupy na získavanie enantiomérne čistých zložiek z racemátu, proces označovaný ako **rezolúcia** (ekvivalent „štiepenie“).

3.4.1 Rezolúcia inštrumentálnymi metódami

Analogicky ako pri určovaní enantiomérnej čistoty pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou môžeme uskutočniť aj preparatívnu rezolúciu. Nevyhnutnou podmienkou je však použitie vhodných preparatívnych parametrov, ako sú väčšie rozmery preparatívnej HPLC kolóny a vyšší prietok mobilnej fázy. Pri bežnom analytickom určení enantiomérneho pomeru je pri rozmeroch kolóny 150 × 4 mm prietok pri separácii 1 mL za minútu. Pri rozmeroch preparatívnej kolóny 150 × 20 mm sa stretávame s prietokmi 3 – 5 mL za minútu. Najmä nezanedbateľná cena chirálnych preparatívnych HPLC kolón zvyšuje počiatkové ekonomické náklady na rezolúciu a je dôležité ju zohľadniť pri porovnaní s chemickými rezolučnými metódami.

3.4.2 Chemická separácia enantiomérov cez diastereoméry

Ako už bolo povedané, fyzikálno-chemické vlastnosti jednotlivých diastereomérov sa zvyčajne líšia. To umožňuje ich jednoduchšiu separáciu bežnými separačnými technikami, ako kryštalizácia, destilácia a chromatografia. Túto skutočnosť možno elegantne využiť aj pri separácii enantiomérov. Celý proces chemickej rezolúcie enantiomérov vtedy prebieha v troch krokoch. **V prvom kroku** sa racemická zmes enantiomérov chemickou reakciou premení na zmes diastereomérov v pomere 1 : 1. **V druhom kroku** sa zmes diastereomérov s rozdielnymi fyzikálno-chemickými vlastnosťami rozdelí tradičnými separačnými technikami, ako kolónová chromatografia, destilácia alebo kryštalizácia. **V treťom štádiu** rezolúcie sa oba oddelené diastereoméry chemickou reakciou premenia opäť na pôvodné enantioméry. Grafické znázornenie celého procesu rezolúcie je zobrazené na Schéme 3.2. Takáto tradičná rezolúcia cez diastereoméry má niekoľko nevyhnutných a niekoľko vhodných podmienok. Nevyhnutnosťou je, aby **rezolučné činidlo**, ktoré sa použije na tvorbu diastereomérov, bolo dostupné v enantiomérne čistej forme a aby **vzniknuté diastereoméry** mali dostatočne odlišné vlastnosti a aby boli dostatočne separovateľné. Na úspešné dokončenie musí prebiehať tvorba diastereomérov bez vedľajších reakcií a racemizácie. Pri

zmienených faktoch je z ekonomických dôvodov odporučené, aby bolo rezolučné činidlo ľahko dostupné v dostatočnom množstve, za relatívne nízku cenu. Pri zohľadnení charakteru diastereomérov, ktoré sa počas rezolúcie delia, možno odlíšiť separáciu diastereomérových solí, diastereomérových komplexov a kovalentne viazaných diastereomérov.

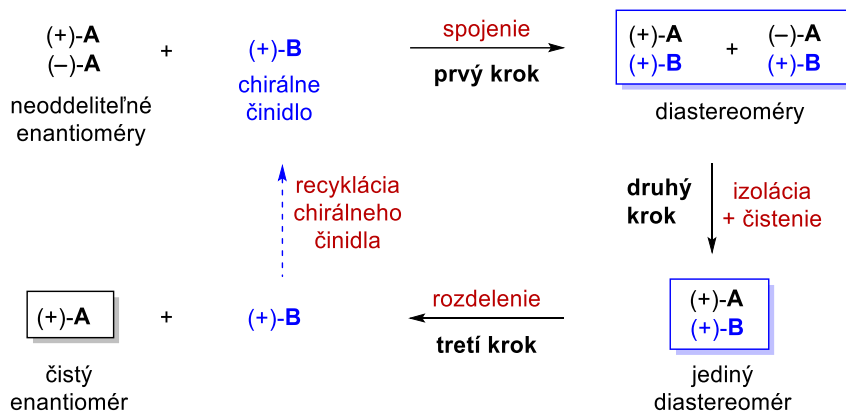


Schéma 3.2. Všeobecná schéma rozdelenia enantiomérov pomocou chirálneho činidla cez príslušné diastereoméry

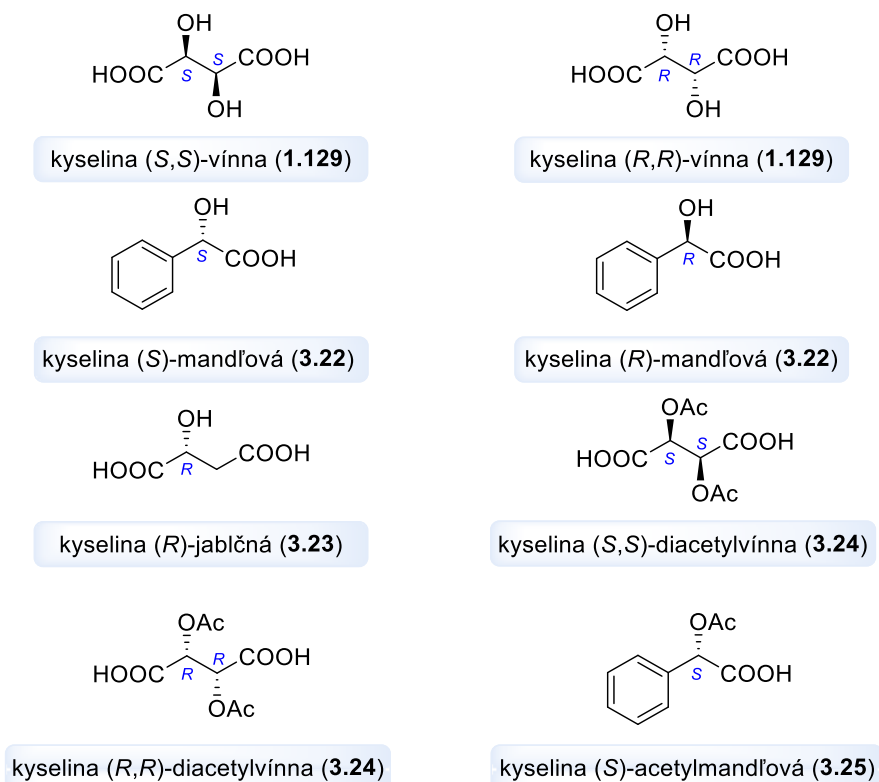
3.4.2.1 Rezolúcia pomocou diastereomérových solí

Najefektívnejší spôsob premeny racemátu na zmes diastereomérov je tvorba soli, kde sa vytvorí iónová väzba medzi delenými enantiomérmi a rezolučným činidlom. To poskytuje viacero výhod voči rezolúcii pomocou kovalentne viazaných diastereomérov. Na druhej strane, diastereomérové soli možno vytvoriť len ak je v molekule prítomná Brønstedova kyselina alebo báza. Preto sa rezolúcia cez diastereomérové soli uskutočňuje najmä pri amínoch a karboxylových kyselinách.

3.4.2.1.1 Rezolúcia racemických amínov

Metóda sa môže na prvý pohľad zdať staromódna, ale vzhľadom na jej spoľahlivosť stále patrí medzi najpoužívannejšie nástroje na prípravu enantiomérových čistých látok. Jej dôležitosť umocňuje fakt, že amíny patria medzi najdôležitejšie stavebné bloky v organickej syntéze. Medzi hojne používané rezolučné činidlá pre racemické amíny patria Brønstedove kyseliny s rôznou štruktúrou a kyslosťou. Typicky ide o fenoly, karboxylové a sulfónové kyseliny. Najčastejšie používanými sú kyselina vínna (**1.129**), mandľová (**3.22**), jablčná (**3.23**) respektíve ich acetylované deriváty **3.24** a **3.25** (Obrázok 3.20). Spomedzi silných Brønstedových kyselín sa stále teší obľube kyselina gáforsulfónová (**3.26**) (vzorec nie je uvedený, schéma 3.3). Ich pretrvávajúca popularita súvisí najmä s ľahkou dostupnosťou v

enantiomérne čistej forme buď z prírodných zdrojov alebo priemyslu a potenciálom tvoriť ľahko kryštalizovateľné soli.



Obrázok 3.20. Rezolučné činidlá pre racemické bázy

Praktické prevedenie rezolúcie racemických amínov si ukážeme na konkrétnom príklade rezolúcie racemického 1-(3-hydroxy-4-metylphenyl)-2-metyl-3-(piperidin-1-yl)propán-1-ónu (**3.27**) s enantiomérne čistou kyselinou (S)-gáforsulfónovou (**3.26**) (Schéma 3.3). V prvom kroku sa acidobázickou reakciou medzi racemickým amínom **3.27** a enantiomérne čistou sulfónovou kyselinou (**3.26**) vytvorí amóniová soľ. Tá je tvorená zmesou diastereomérov (R,S)-**3.28** a (S,S)-**3.29**, z ktorých diastereomér (S,S)-**3.29** je v octane etylovom málo rozpustný. Naopak, druhý vzniknutý diastereomér (R,S)-**3.28** je v použítom reakčnom rozpúšťadle rozpustný. Odlišná rozpustnosť oboch diastereomérov umožňuje ich jednoduchú separáciu filtráciou. Diastereomér (S,S)-**3.29** prítomný vo filtračnom koláči sa premení na enantiomérne čistý aminoketón (S)-**3.27** acidobázickou reakciou s vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Podobne, po spracovaní s bázou, diastereomér (R,S)-**3.28** prítomný vo filtráte poskytne čistý R enantiomér aminoketónu **3.27**.

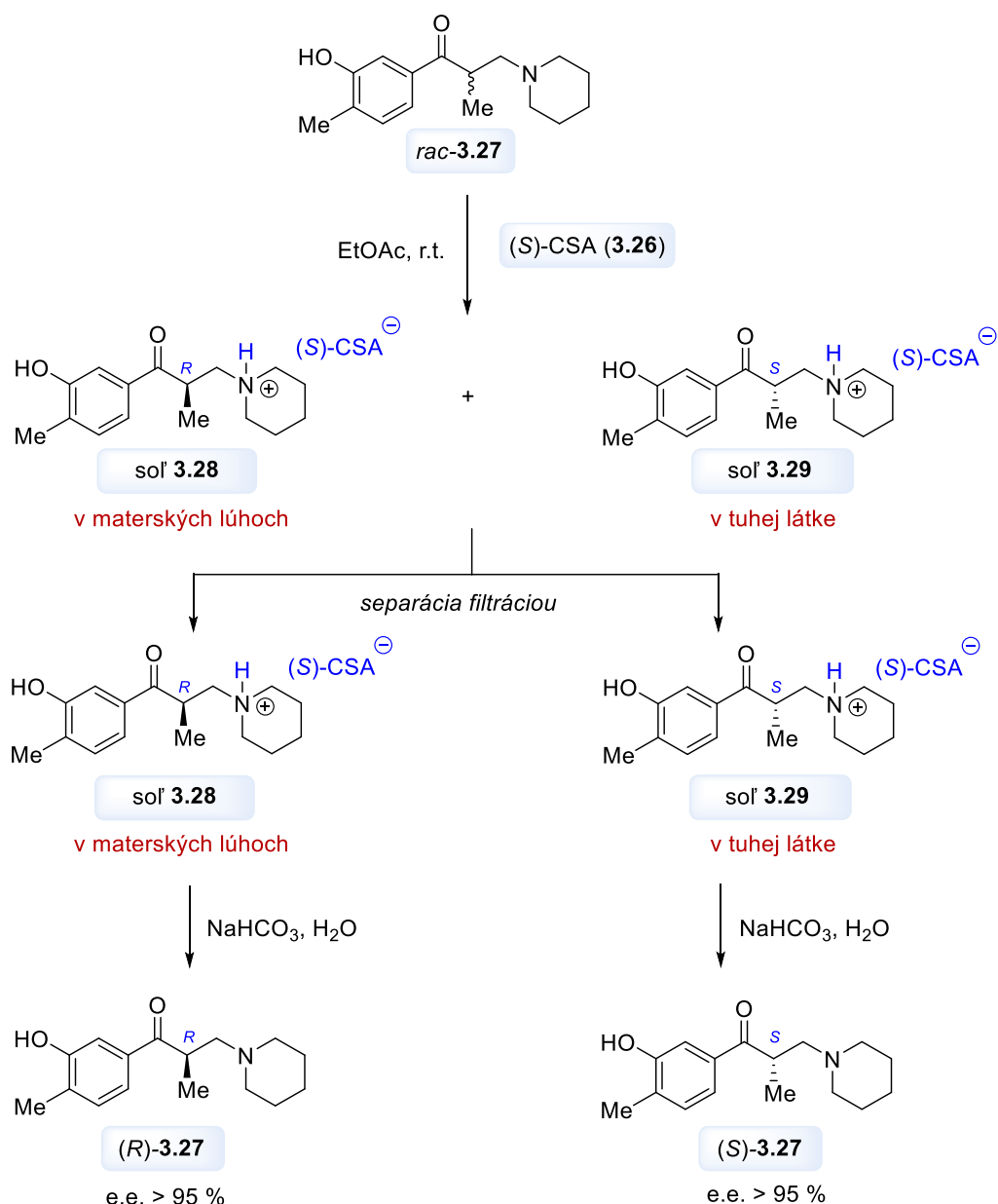


Schéma 3.3. Rezolúcia racemického amínu **3.27** s gáforsulfónovou kyselinou (**3.26**)

Na princípe rozdielnej rozpustnosti diastereomérnych solí je založená aj rezolúcia priemyselne dôležitého 1-fenyletylamínu (**3.30**) kyselinou vínou (**1.129**) (Schéma 3.4). Neutralizácia racemického amínu **3.30** kyselinou (*R,R*)-vínou (**1.129**) poskytne zmes diastereomérnych solí (*S,R,R*)-**3.31** a (*R,R,R*)-**3.32**. Tie sú separovateľné frakčnou kryštalizáciou na diastereoméne čisté soli (*S,R,R*)-**3.31** a (*R,R,R*)-**3.32**. Z nich sa jednotlivé čisté enantioméry 1-fenyletylamínu (*S*)-(**3.30**) a (*R*)-(**3.30**) získajú po acidobázickom spracovaní a extrakcii.

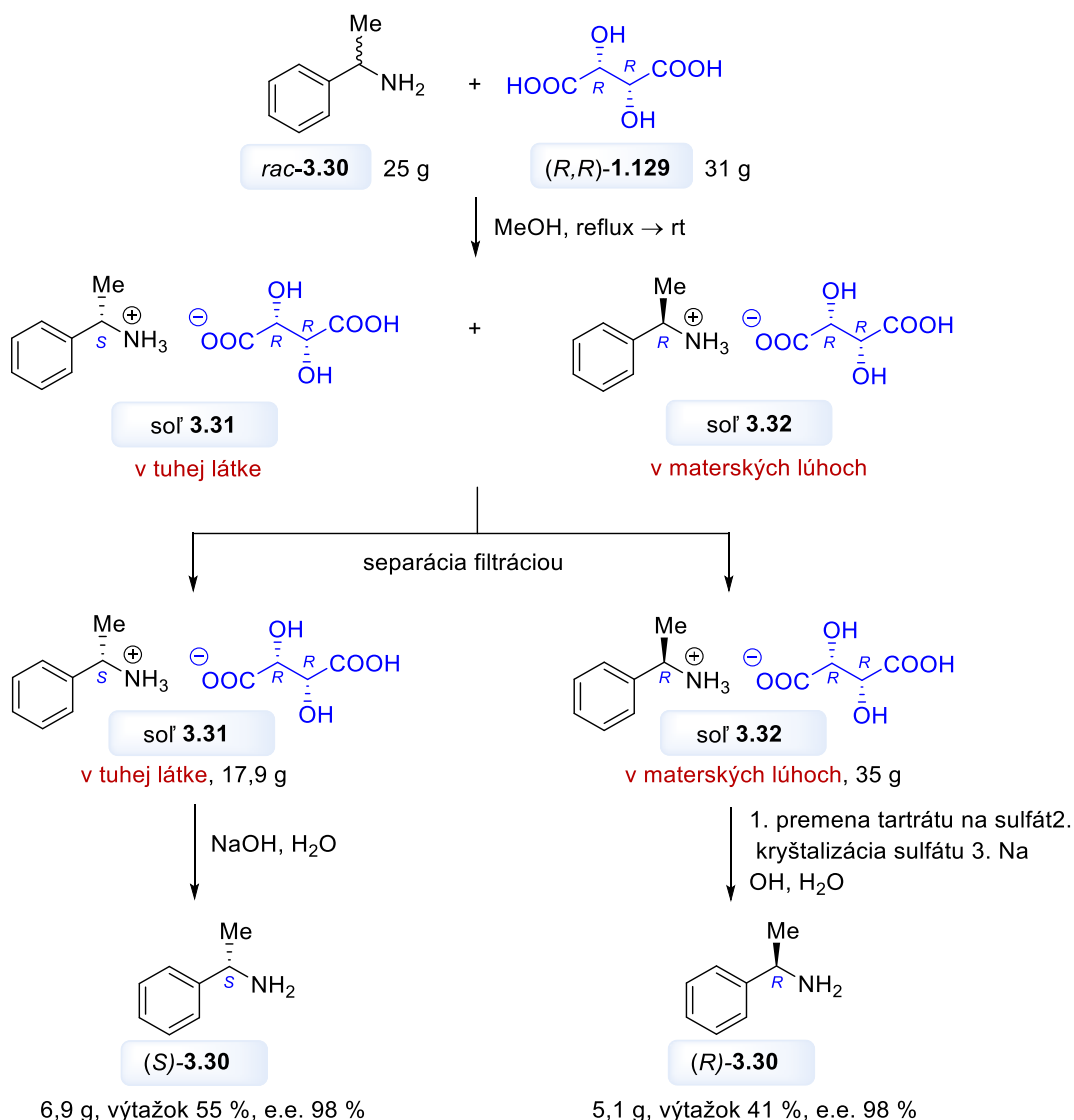


Schéma 3.4. Rezolúcia *rac*- α -metylbenzylamínu (**3.30**) s kyselinou vínou (**1.129**)

V prípade, keď kyseliny bežne používané na rezolúciu neposkytnú požadovaný výsledok, možno siahnuť aj po netradičných rezolučných činidlách. Príkladom je využitie monoesteru kyseliny ftalovej (**3.33**) (Schéma 3.5). Tento monoester kyseliny ftalovej bol použitý na rezolúciu racemického 1-fenylprop-2-én-1-amínu (**3.34**). Rozličná rozpustnosť vytvorených diastereomérnych solí (*S,S*)-**3.35** a (*R,S*)-**3.36** v metanole pri nižšej teplote opäť umožnila jednoduchú separáciu filtráciou. Po ich ďalšom acido-bázickom spracovaní čistých diastereomérov (*S,S*)-**3.35** a (*R,S*)-**3.36** boli pripravené enantioméry (*R*)-**3.34** a (*S*)-**3.34** s vysokou enantiomérnou čistotou (viac ako 99 % e.e.). Izolované výťažky enantioméren čistých aminor boli ovplyvnené stratami pri ich izolácii.

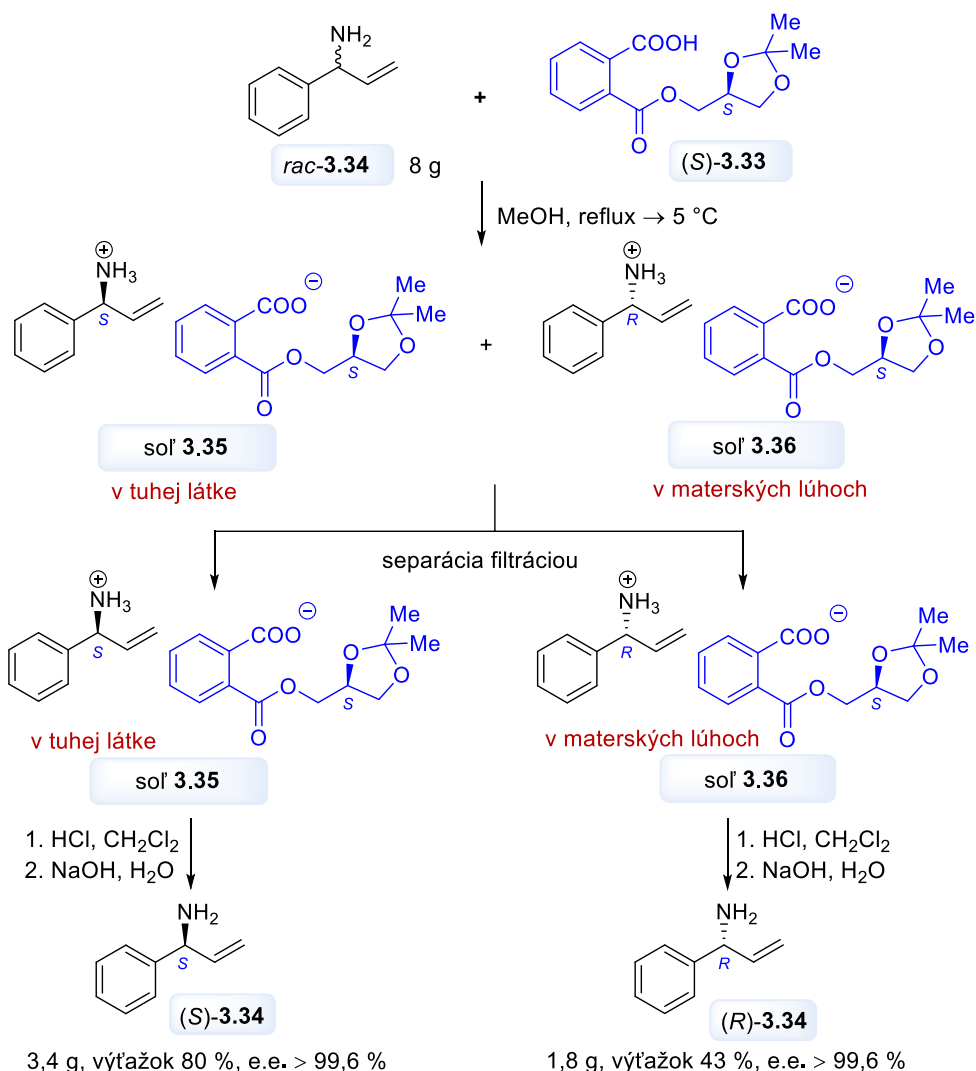
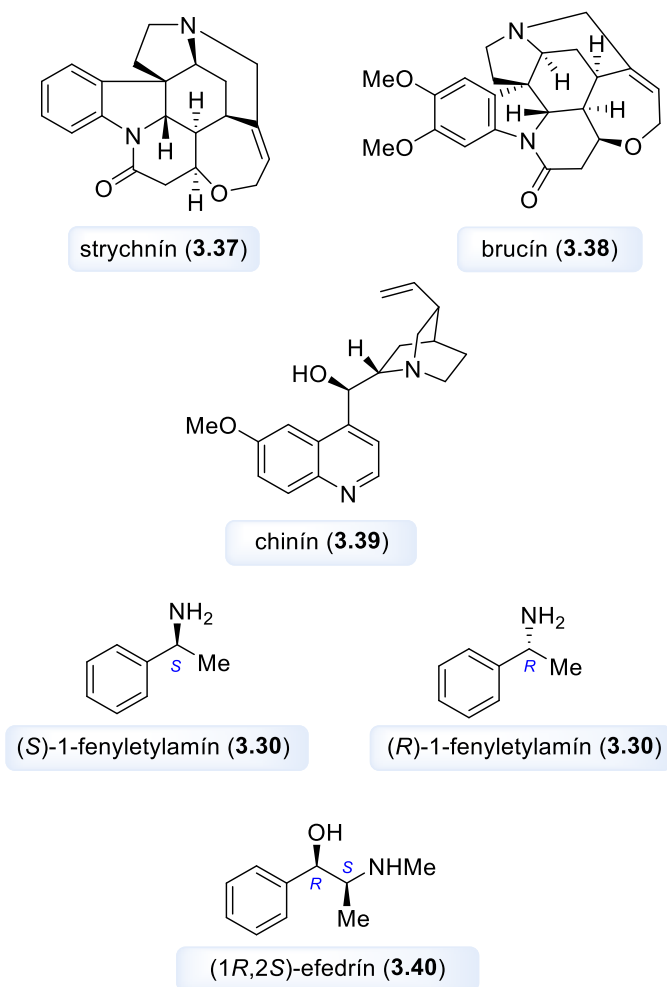


Schéma 3.5. Rezolúcia racemického 1-fenylalylamínu (3.34) s kyselinou (3.33)

3.4.2.1.2 Rezolúcia racemických Brønstedových kyselín

Princíp rezolúcie racemických kyselín cez ich diastereoméne soli s enantioméne čistými zásadami je taktiež možno aplikovať na rezolúciu racemických Brønstedových kyselín. Nato sa využívajú dobre dostupné enantioméne čisté amíny (Obrázok 3.21). Aj tu sú komerčne k dispozícii prírodné látky a priemyselné produkty. V prvých rezolučných postupoch zohrávali významnú úlohu hlavne strychnín (3.37) a brucín (3.38). Ich počiatočná popularita však postupne upadala pre ich vysokú toxicitu a boli nahradené menej nebezpečnými amínmi, ako sú cinchonínové alkaloidy, napríklad chinín (3.39), alebo 1-fenyletylamín (3.30) a efedrín (3.40).



Obrázok 3.21. Bežne používané enantiomérne čisté amíny na rezolúciu racemických Brønstedových kyselín

Rezolúcia racemickej kyseliny **3.41** pomocou efedrínu je uvedená na schéme 3.6. Najskôr sa racemát **3.41** premení acido-bázickou reakciou Brønstedovej kyseliny s enantiomérne čistým efedrínom (1R,2S)-(**3.40**) (Brønstedova báza) na zmes diastereomérnych solí **3.42** a **3.43**. Tie sú, vďaka rozdielnym rozpustnostiam v octane etylovom, separovateľné jednoduchou filtráciou, pričom soľ *R*-enantioméru **3.43** sa nachádza vo filtračnom koláči a soľ *S*-enantioméru **3.42** vo filtráte. Individuálne spracovanie týchto diastereomérne čistých solí kyselinou poruší iónovú väzbu medzi kyselinou a rezolučným činidlom v diastereomérnych soliach a uvoľní z oboch enantiomérne čisté kyseliny (*S*)-**3.41** a (*R*)-**3.41**. Pozitívnu črtou uvedenej rezolúcie je možnosť recyklácie rezolučného činidla. Efedrín možno z jednotlivých reakčných zmesí jednoducho izolovať v čistej forme a opätovne použiť na rezolúciu.

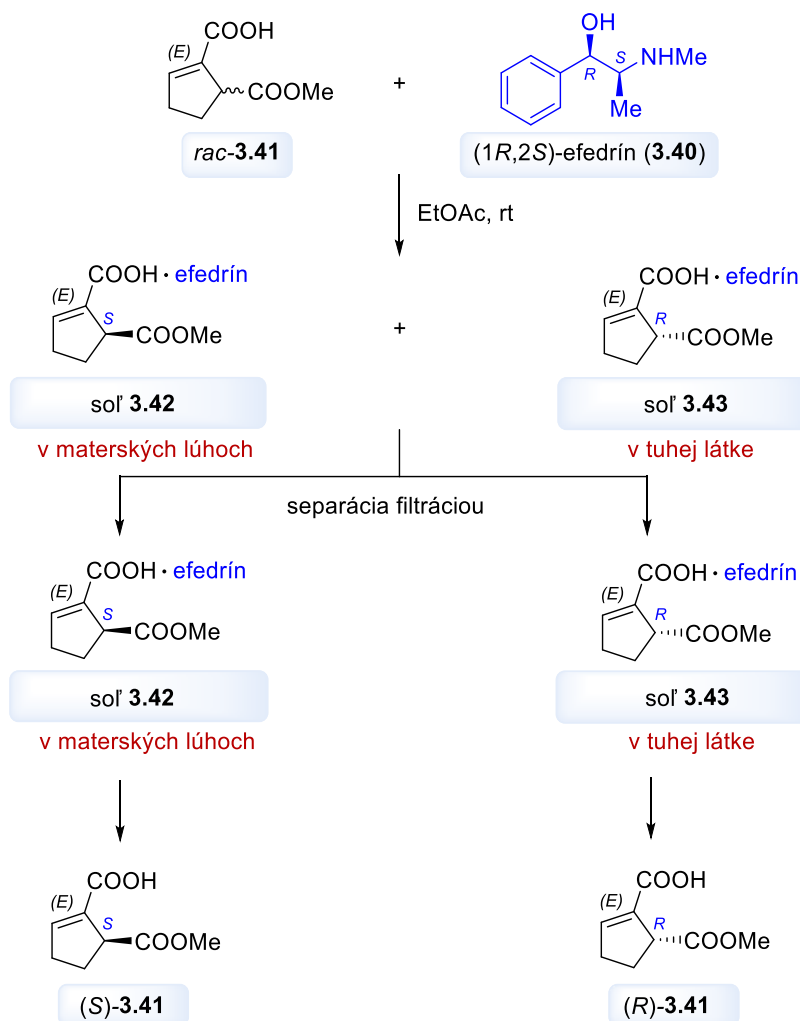


Schéma 3.6. Príklad rezolúcie racemickej kyseliny využitím enantiomérne čistých amínov

3.4.2.1.3 Rezolúcia ďalších derivátov

Jednoduchú rezolúciu diastereomérnych solí možno prakticky využiť aj pri rezolúcii molekúl, ktoré neobsahujú vo svojej štruktúre ani amín ani karboxylovú kyselinu. V úvodnom štádiu rezolúcie je však potrebná derivatizácia, v ktorej vzniká buď amín alebo karboxylová kyselina. Ako príklad posluží rezolúcia racemického bután-2-olu (**3.44**), znázornená na schéme 3.7. Reakciou alkoholu *rac*-**3.44** s anhydridom kyseliny ftalovej (**3.45**) vznikol racemický ester **3.46**, ktorý podstúpil ďalšiu rezolúciu s brucínom (**3.38**). Všetky ostatné použité kroky rezolúcie (tvorba diastereomérnych solí **3.47** a **3.48** s brucínom, ich separácia kryštalizáciou a bázická hydrolýza esteru) sa koncepčne nevymykajú štandardnému algoritmu rezolúcie diastereomérnych solí.

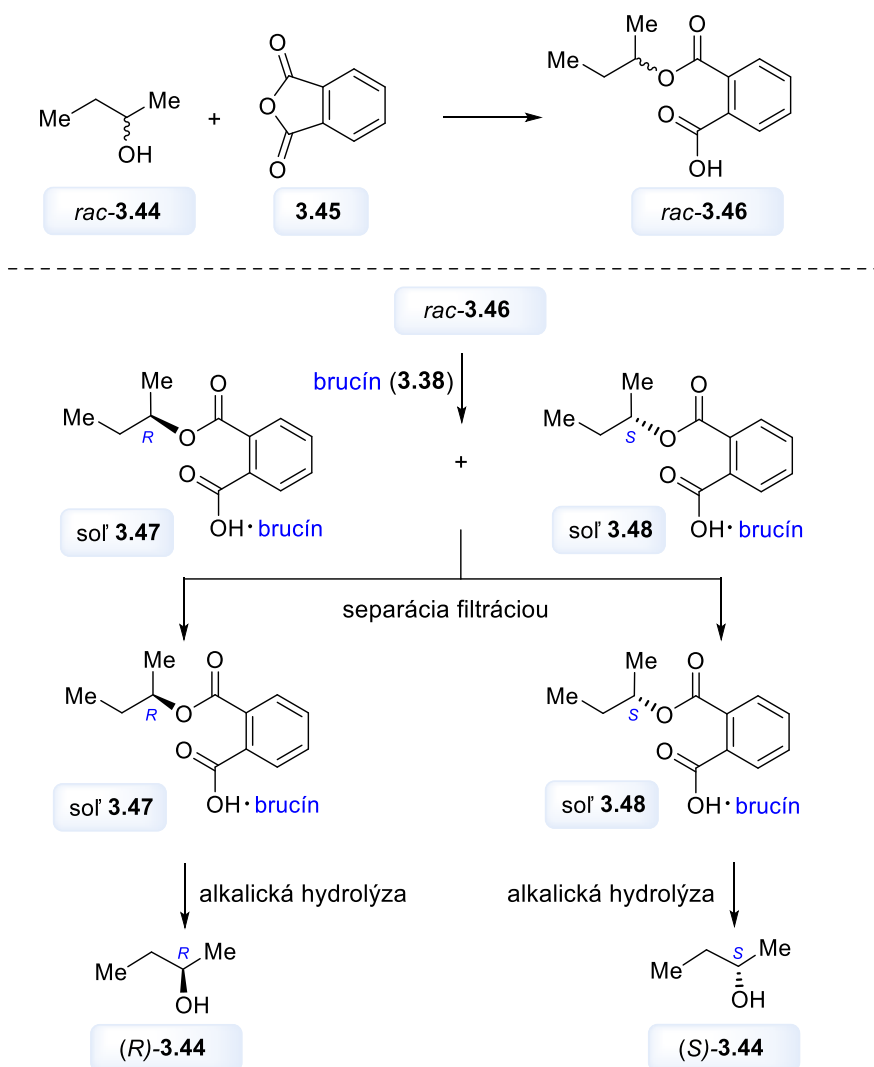


Schéma 3.7. Rezolúcia racemického bután-2-olu (**3.44**) cez ester kyseliny ftalovej **3.46**

3.4.2.2 Rezolúcia diastereomérnych komplexov

Ak sa v delenej racemickej zlúčenine nenachádza vhodná funkčná skupina na tvorbu diastereomérskej soli, k dispozícii máme ďalšie spôsoby tvorby diastereomérov vo forme komplexov. V určitých prípadoch postačí na tvorbu diastereomérskeho komplexu len koordinačná alebo vodíková väzba. Fascinujúcou ukážkou je rezolúcia BINOL-u (**3.49**), ktorý je nenahraditeľnou súčasťou modernej organickej syntézy (Schéma 3.8). *R_a*-enantiomér BINOL-u (**3.49**) tvorí s amóniovou soľou odvodenou od alkaloidu cinchonidínu (**3.50**) stabilný kryštalický komplex **3.51**, ktorý je stabilný vďaka existencii niekoľkých vodíkových väzieb.

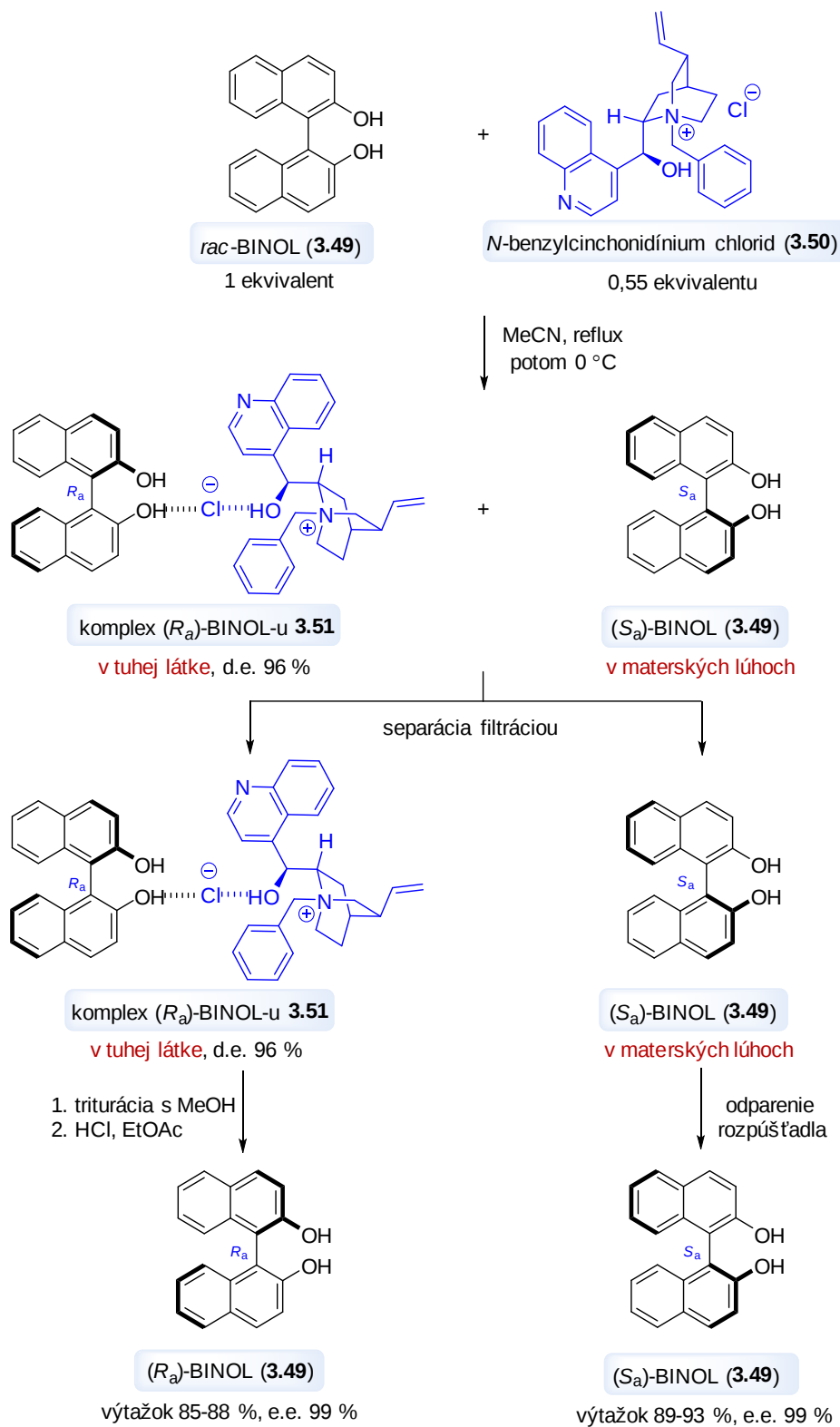


Schéma 3.8. Rezolúcia BINOL-u (3.49) cez diastereomérny komplex pomocou N-benzylcinchonidínium chloridu (3.50)

Stabilitu a kryštalickosť komplexu **3.51** využíva moderný rezolučný proces, v ktorom sa použije iba 0,55 molárneho ekvivalentu rezolučného činidla **3.50**. Pri použitej stechiometrii procesu zreaguje selektívne amóniová soľ iba s *R* enantiomérom BINOL-u a vytvorí komplex **3.51**, ktorý je nerozpustný v použitom acetonitrile a oddelí sa jednoduchou filtráciou. Nezreagovaný *S_a* enantiomér BINOL-u (**3.49**) zostáva rozpustený v izolovanom filtráte. Obdivuhodná je nielen dôkladne premyslená stechiometria a jednoduchosť procesu, ale aj vysoké chemické výťažky a stereochemická čistota oboch enantiomérov. *R_a* enantiomér BINOL-u (**3.49**) bol vo finálnom kroku rezolúcie izolovaný v 85-88 % výťažku s 99 % enantiomérnym nadbytkom. (*S_a*)-BINOL (**3.49**) sa získal jednoduchým odparením acetonitrilu a bol izolovaný v 89-93 % výťažku s rovnakou enantio-mérnou čistotou.

Uvedená rezolúcia je však skôr vzácnym príkladom ako pravidlom. Dôvodom je skutočnosť, že preferenčná vysoko selektívna reaktivita jedného enantioméru na diastereomérený komplex je málo pravdepodobná. Preto je rezolúcia diastereomérených komplexov menej využívaná ako rezolúcie diastereomérených solí a kovalentne viazaných izomérov.

3.4.2.3 Rezolúcia kovalentne viazaných diastereomérov

Najuniverzálnejšia metóda rezolúcie je rezolúcia kovalentne viazaných diastereomérov. Na rozdiel od diastereomérených solí a diastereomérených komplexov je možné principiálne deliť takmer ľubovoľné racemické organické molekuly a použiť väčší počet separačných techník pre intermediátne diastereomérené medziprodukty. V počte a náročnosti chemických transformácií však táto rezolučná metóda všeobecne patrí medzi tie náročnejšie. To vyplýva z nevyhnutnosti najskôr vytvoriť kovalentnú väzbu medzi delenými enantiomérmi a rezolučným činidlom. Po separácii diastereomérov je zase potrebné rozštiepiť tieto kovalentné väzby. V porovnaní s tvorbou a zánikom iónových a vodíkových väzieb to predstavuje podstatne rizikovejší proces.

Viaceré výhody ale aj nevýhody sú zrejmé z rezolúcie racemického laktónu **3.52**, uvedenej na schéme 3.9. Racemický laktón **3.52** vo svojej štruktúre neobsahuje dostatočne kyslú ani bázičku časť, ktoré by umožnili tvorbu diastereomérennej soli. Rovnako experimentálne alebo teoretickými výpočtami (*in silico*) hľadanie vhodného diastereoméreného komplexu je proces bez akceptovateľnej pravdepodobnosti úspechu. Naopak, z laktónu **3.52** pomocou kovalentne naviazaného rezolučného činidla (*S*)-**3.30** možno vytvoriť diastereomérené amidy. Získame tak zmes diastereomérov **3.53** a **3.54**, ktoré je možné deliť principiálne ľubovoľnou separačnou technikou. Opakovaná kryštalizácia zmesi (*R,S*)-**3.53** a (*S,S*)-**3.54** viedla k izolácii diastereomérené čistého amidu (*R,S*)-**3.53** (d.e. 98 %). Rezolučné činidlo bolo z amidu odstránené hydrolýzou za vzniku hydroxykyseliny (*R*)-**3.55**. Na získanie enantiomérené čistého

laktónu (*R*)-**3.52** však bola potrebná ďalšia chemická transformácia – kyslo katalyzovaná esterifikácia, čím sa celý proces predĺžil o ďalší syntetický krok (Schéma 3.9).

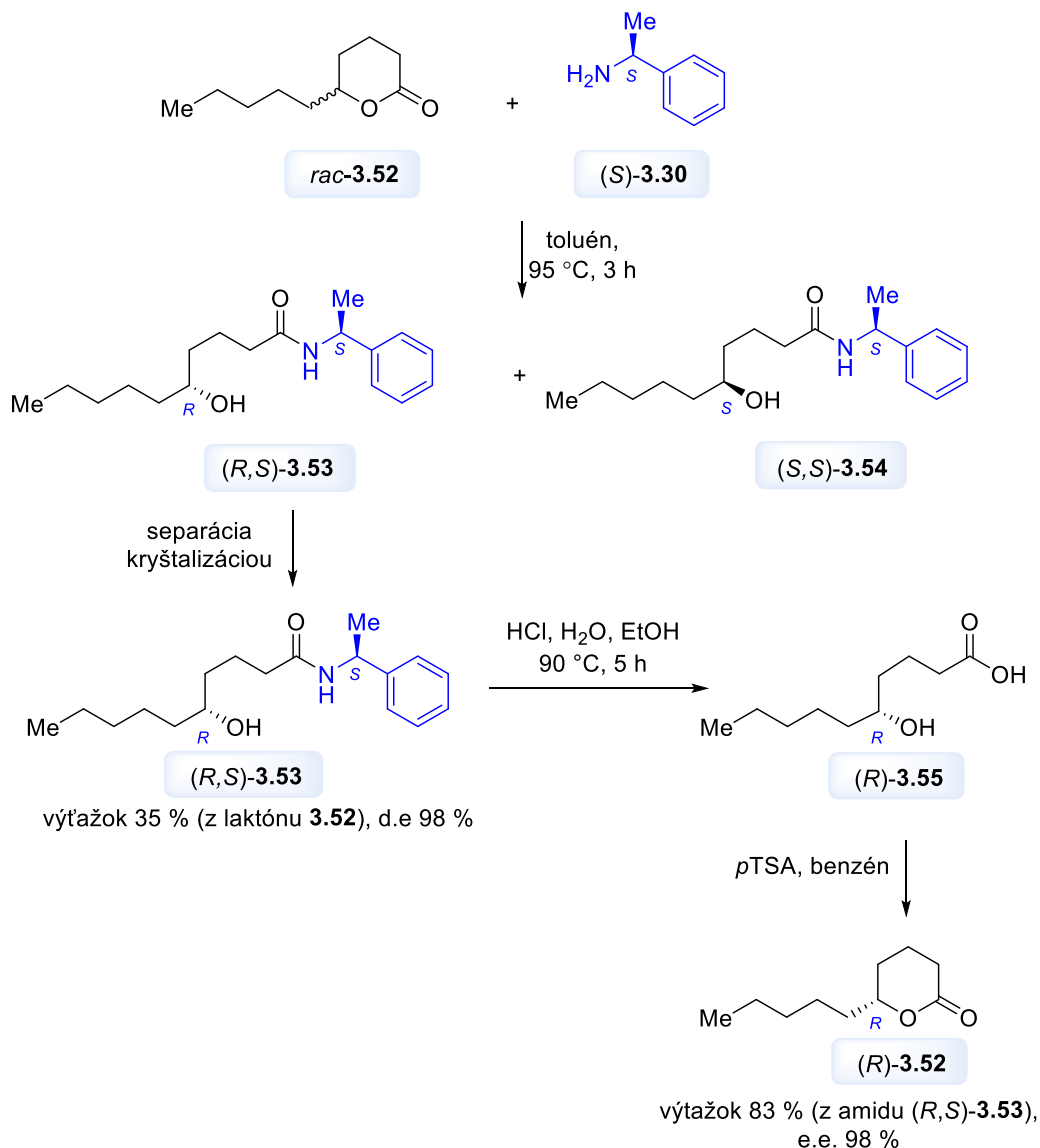


Schéma 3.9. Rezolúcia racemického laktónu **3.52** s enantiomérne čistým 1-metylbenzylamínom (**3.30**)

Ďalším dôvodom obľúbenosti rezolúcie pomocou kovalentne viazaných diastereomérov je možnosť využitia najuniverzálnejšej čistiacej metódy v organickej syntéze – stĺpcovej chromatografie. Táto separačná technika bola využitá pri rezolúcii kyseliny **3.56** (Schéma 3.10). Racemická kyselina **3.56** bola v prvom kroku premenená na zmes diastereomérov (*R,R*)-**3.58** a (*S,R*)-**3.59** vytvorením amidickej

vázby s dobre dostupným aminoalkoholom (*R*)-**3.57**. Pre výrazný rozdiel v retardačných faktoroch oboch diastereomérov ich bolo možno separovať chromatograficky použitím silikagélu ako stacionárnej fázy. Tu treba zdôrazniť, že uvedená separácia diastereomérov predstavuje podstatne jednoduchšiu chromatografickú separáciu ako bolo diskutované v kapitole pri inštrumentálnom delení enantiomérov. Enantiomérne čisté kyseliny (*S*)-**3.56** a (*R*)-**3.56** sa získali po kyslej hydrolýze amidickej skupiny.

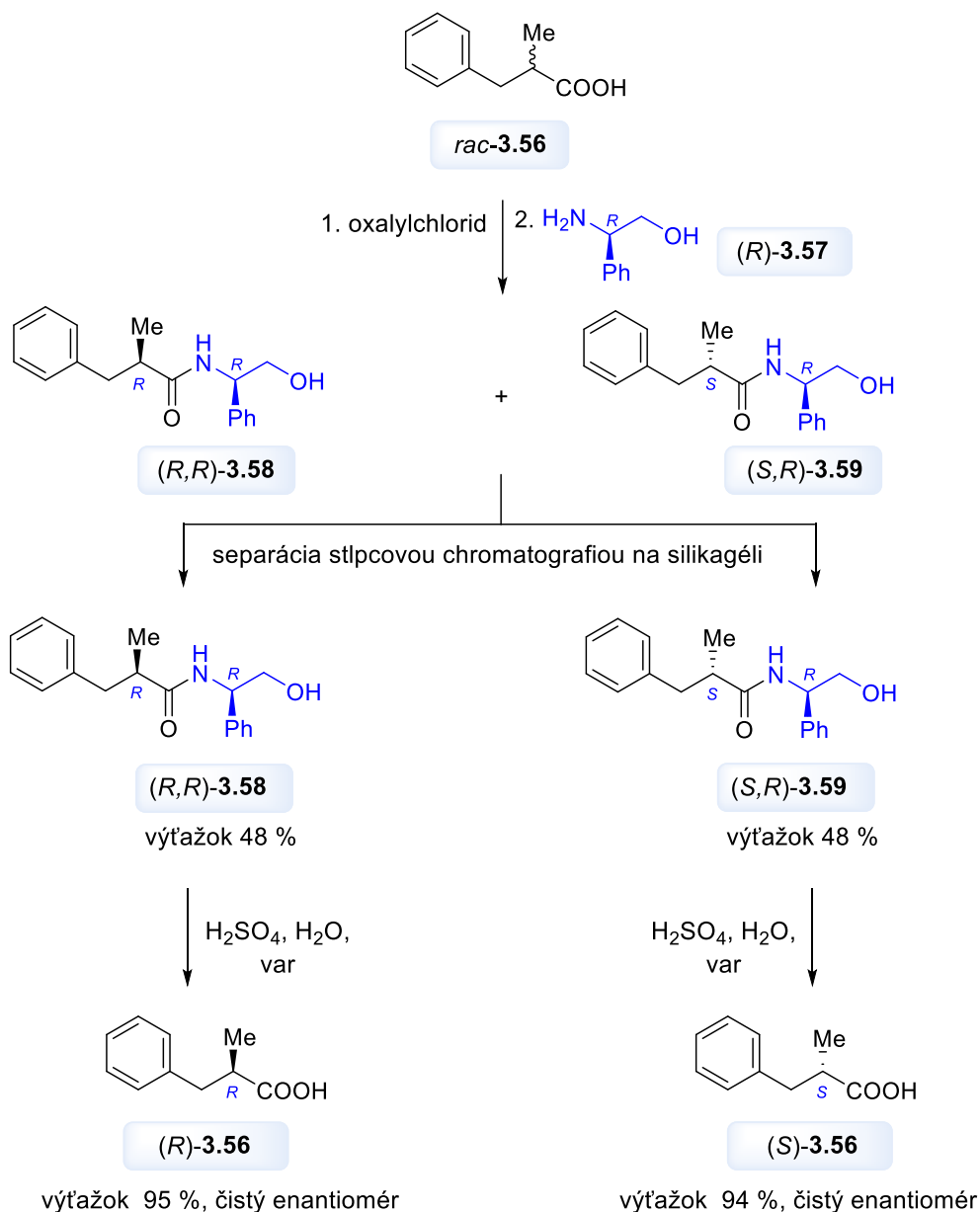
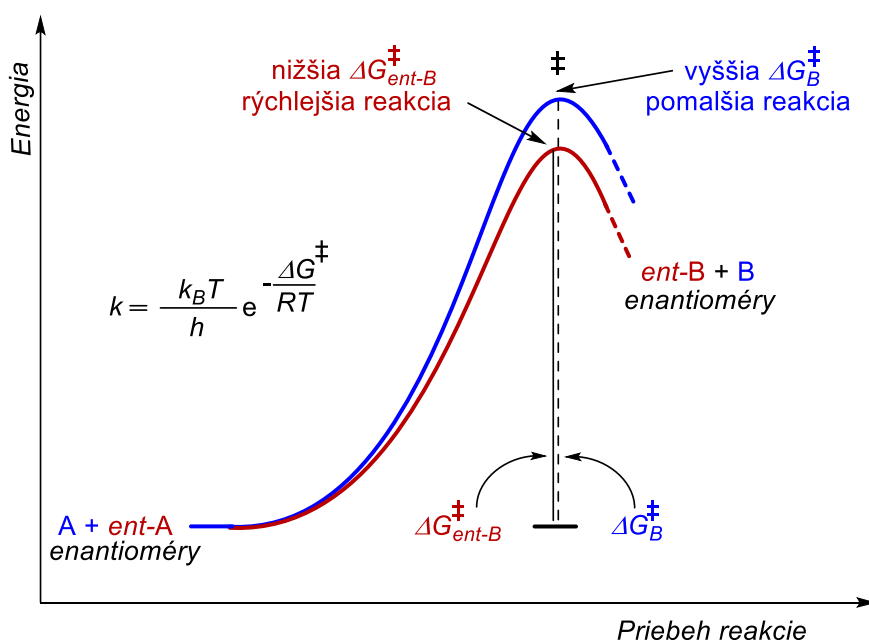
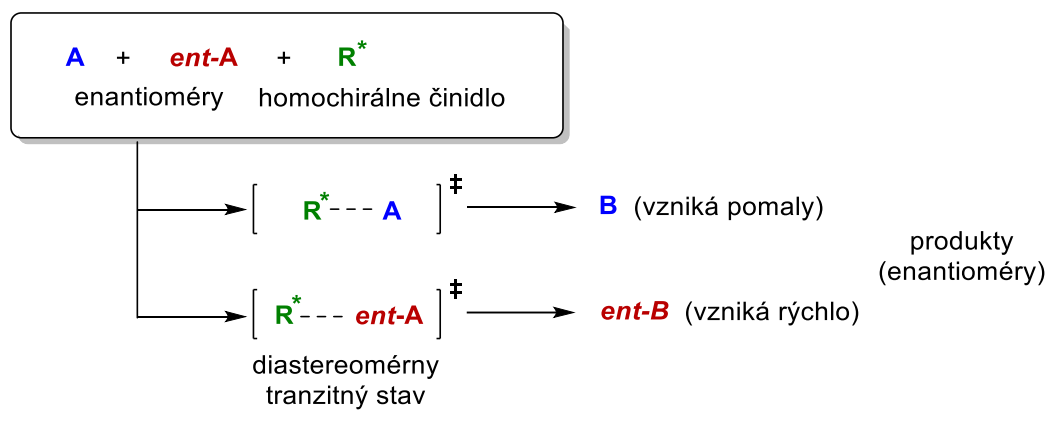


Schéma 3.10. Rezolúcia kyseliny **3.56** s enantiomérne čistým aminoalkoholom **3.57**

3.4.3 Kinetická rezolúcia

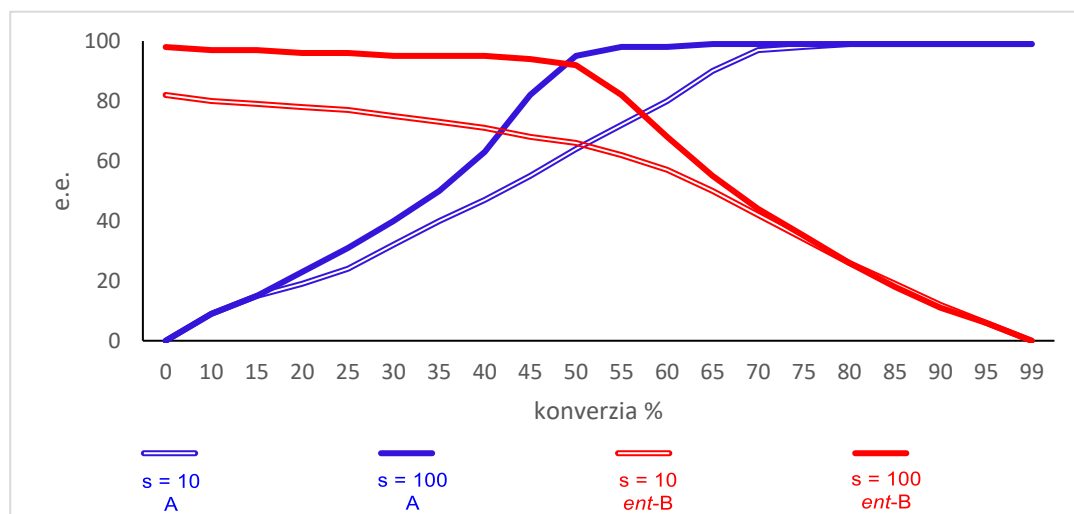
Kinetická rezolúcia je substrátovo selektívny proces, v ktorom jednotlivé zložky racemickej zmesi (enantiomér **A** a enantiomér **ent-A**) reagujú rozličnou rýchlosťou s chirálnym reagentom (**R***, Obrázok 3.22). Výsledkom je izolácia dvoch enantiomérov obohatených zlúčenín **A** a **ent-B**. Prvou je nezreagovaný, menej reaktívny, enantiomér substrátu **A**. Druhou je produkt chemickej reakcie **ent-B**, ktorý vznikol reakciou viac reaktívneho enantioméru substrátu **ent-A**.



Obrázok 3.22. Rozdielne energie tranzitných stavov umožňujúci kinetickú rezolúciu

Rozličná rýchlosť reakcií je umožnená existenciou diastereomérnych tranzitných stavov a odlišných aktivačných Gibbsových energií ($\Delta G^\ddagger$) (Obrázok 3.22). To

spôsobí rozdielnú rýchlosť reakcií jednotlivých enantiomérov. Na úspešné vykonanie kinetickej rezolúcie je nevyhnutné, aby rozdiel v rýchlostiach reakcie jednotlivých enantiomérov bol dostatočne veľký. Na charakterizáciu celého procesu sa využíva *faktor selektivity* s , ktorý je definovaný ako podiel rýchlostných konštánt rýchlejšej a pomalšej reakcie. Ako konverzia reakcie, tak i faktor selektivity sú kľúčové parametre na dosiahnutie vysokej enantiomérskej čistoty produktov. Vzťah medzi týmito tromi veličinami vystihuje graf na obrázku 3.23.



Obrázok 3.23. Závislosť enantiomérskej čistoty reaktantu a produktu od konverzie a faktoru selektivity pri kinetickej rezolúcii

Predpokladajme, že s -faktor má hodnotu 1 a oba enantioméry reagujú v kinetickej rezolúcii rovnakou rýchlosťou. Pri ľubovoľnej konverzii zostáva ako nezreagovaná východisková látka tak i produkt reakcie racemický. V prípade s -faktoru 10 reaguje jeden enantiomér 10-krát rýchlejšie ako druhý, čo spôsobí, že pri 50 % konverzii má východisková látka ~ 65 % e.e. a produkt je tiež enantiomérsne obohatený (~ 65 % e.e.). Ak však s -faktor má hodnotu 100, enantiomérsne obohatenie je už podstatne vyššie (> 95 % e.e. pre nezreagovaný enantiomér a > 90 % e.e. pre produkt). Na dosiahnutie uspokojivej enantiomérskej čistoty produktov (aspoň 90 % e.e.), pri predpokladanej 50 %-nej konverzii, musí mať faktor selektivity hodnotu aspoň 20.

Kinetickú rezolúciu možno vykonať chemicky alebo biochemicky použitím enzýmov, vtedy hovoríme o *enzymatickej rezolúcii*.

Medzi klasické, čisto chemické kinetické rezolúcie patrí napríklad *Sharplessova epoxidácia* alylických alkoholov (schéma 3.11) a *Jacobsenova hydrolýza epoxidov* (schéma 3.12). Sharplessova kinetická rezolúcia racemického alylového alkoholu **3.60** využíva ako enantiomérsne čistú látku vínnan **3.61** a produktami sú nezreagovaný *R* enantiomér alkoholu **3.60** a epoxid **3.62**. Rezolúcia je spôsobená

rozdielnou rýchlosťou epoxidácie jednotlivých enantiomérov s *in situ* vytvoreným Sharplessovým komplexom **3.63**. Po siedmich hodinách bola v reakcii dosiahnutá 50 %-ná konverzia. Vďaka rozdielnym rýchlostiam sa preferenčne epoxidoval *S* enantiomér alkoholu **3.60** za vzniku enantiomérne obohateného epoxidu (*S,S,S*)-**3.62** (e.e. 99 %). Podstatne menej reaktívny alkohol (*R*)-**3.60** bol po rezolúcii izolovaný v 99 % enantiomérskej čistote. Izolované výťažky (42 % epoxidu a 42 % alkoholu) dobre korešpondujú s pozorovanou 50% konverziou. Pozoruhodne vysoké čistoty sú v súlade s určeným dosiahnutým *s*-faktorom, ktorého hodnota bola viac ako 1000.

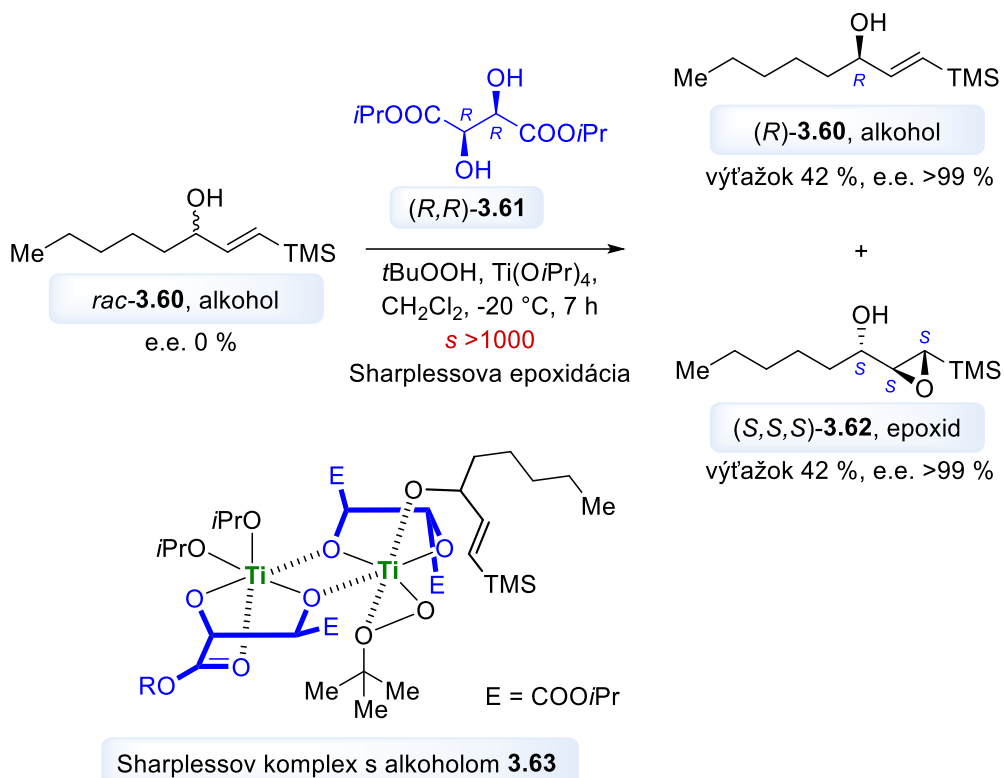


Schéma 3.11. Kinetická rezolúcia racemického allylalkoholu Sharplessovou epoxidáciou

Takmer dokonalú kinetickú rezolúciu dosiahol aj Jacobsen pri hydrolýze racemického epoxidu *rac*-**3.64** na diol **3.65** za prítomnosti *salénového komplexu* (*R,R*)-**3.66** (schéma 3.12). Menej reaktívny epoxid (*R*)-**3.64** bol po skončení reakcie izolovaný v 44 % výťažku a viac ako 99 % enantiomérskej čistote. Diol (*S*)-**3.65**, ktorý vznikol po otvorení *S* enantioméru **3.64** vodou, mal 98 % enantiomérsnu čistotu. Úspešnému prevedeniu rezolúcie napomohla aj jednoduchá separácia produktov. Epoxid (*R*)-**3.64** a diol (*S*)-**3.65** sú nielen odlišné chemické zlúčeniny, ale aj látky s dramaticky rozdielnou polaritou, čo umožňuje ich priamočiare čistenie chromatograficky.

Napriek uvedeným unikátnym príkladom a pozorovaným vysokým faktorom selektivity, chemické kinetické rezolúcie zvyčajne z pohľadu celkovej efektivity zaostávajú za enzymatickými rezolúciami.

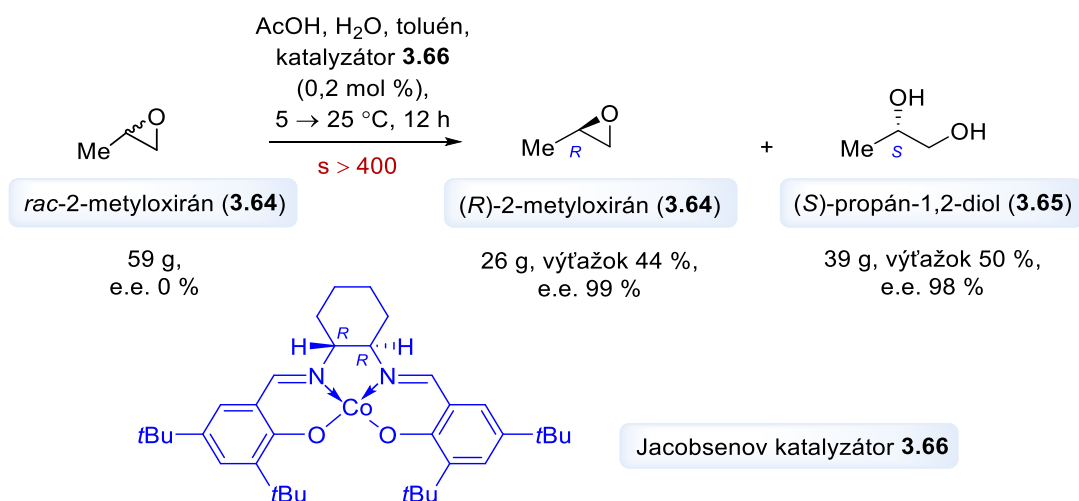


Schéma 3.12. Jacobsenova hydrolytická kinetická rezolúcia racemického epoxidu **3.64**

Výhody enzymatickej kinetickej rezolúcie sú mnohoraké. Rôznorodé enzýmy (hydrolázy a mnohé ďalšie) sú komerčne dostupné za prijateľnú cenu. Výhodou enzýmov je to, že poskytujú typicky veľmi vysokú až kompletnú selektivitu (vysoký s-faktor), sú stabilné v organických rozpúšťadlách a rezolúcie prebiehajú za veľmi miernych reakčných podmienok (laboratórna teplota, vodné prostredie pri neutrálnom pH). Nezanedbateľnou výhodou tejto rezolúcie je jednoduché spracovanie reakčných zmesí a nízka záťaž pre životné prostredie. Na nasledujúcich Schémach 3.13 – 3.15 sú znázornené tri príklady enzymatických rezolúcií. Prvým príkladom je enzymatická kinetická rezolúcia racemického *N*-acetyl- α -amino esteru **3.67** so serínovou proteázou (Schéma 3.13) pri vzniku kyseliny **3.68**.

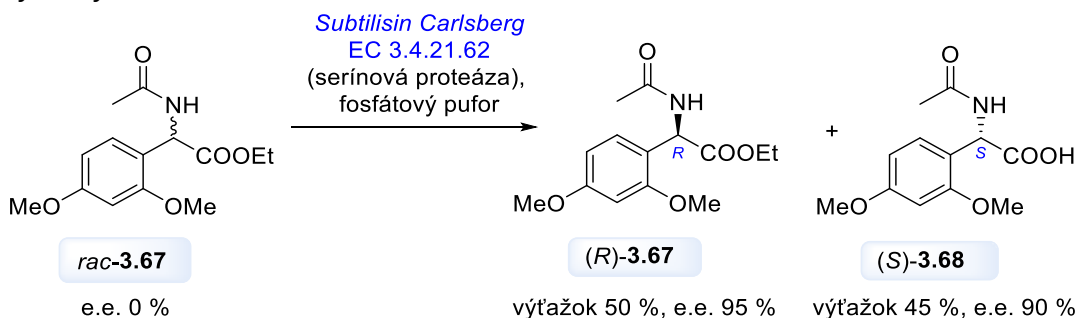


Schéma 3.13. Enzymatická kinetická rezolúcia racemického *N*-acetyl- α -amino esteru **3.67** využívajúca proteázu

Druhým príkladom je enzymatická kinetická rezolúcia racemického β -amino esteru **3.69** s lipázou za vzniku aminokyseliny **3.70** (Schéma 3.14).

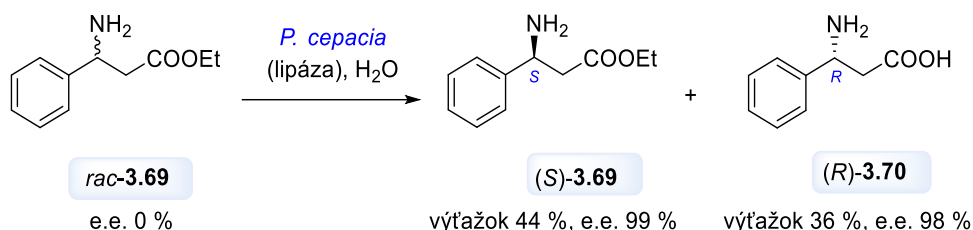


Schéma 3.14. Enzymatická kinetická rezolúcia racemického β -amino esteru **3.69**

Tretím príkladom je enzymatická kinetická rezolúcia racemického *N*-formyl- β -aminoesteru **3.71** (Schéma 3.15).

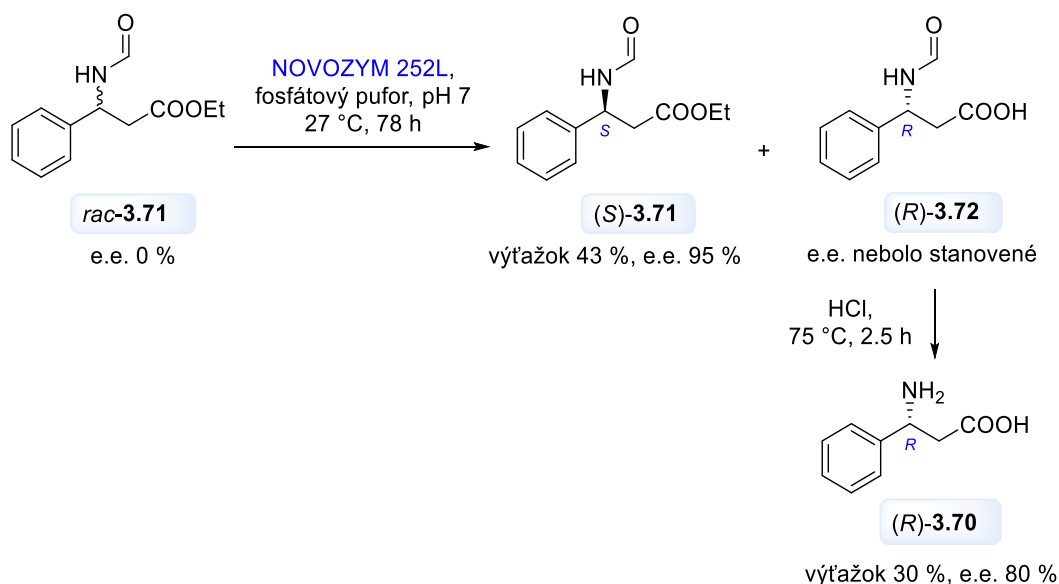


Schéma 3.15. Enzymatická kinetická rezolúcia racemického *N*-formyl- β -amino esteru **3.71**

Vďaka použitiu zobrazených hydroláz sa dajú pri miernych podmienkach vo vodných roztokoch pripraviť enantioméne čisté α - a β -aminokyseliny **3.68**, **3.70** a **3.72** (schémy 3.13-3.15). Podľa očakávania, vysoká enantiomérna čistota bola dosiahnutá aj pri pomalšie reagujúcich enantioméroch aminoesterov **3.67**, **3.69** a **3.71** (schémy 3.13-3.15, e.e. 95 až 99 %). Aminoestery sú vo všeobecnosti veľmi obľúbenými substrátmi na enzymatické rezolúcie, pretože v konečnom dôsledku sa dajú produkty rezolúcie hydrolyzovať na príslušné aminokyseliny ako pri transformácii enantioméne obohateného formamidu **3.72** na aminokyselinu **3.70** (Schéma 3.15).

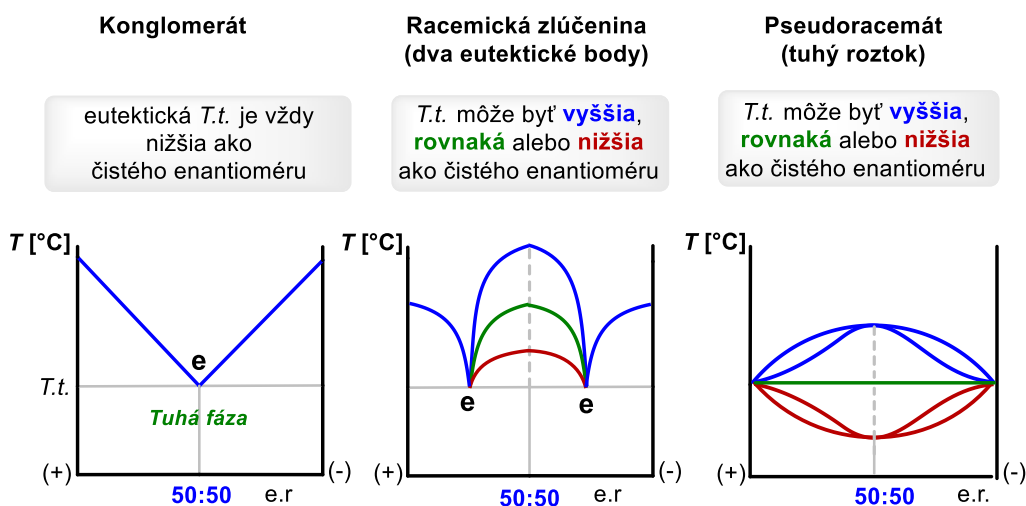
3.4.4 Rezolúcia kryštalizáciou

Jednou z najelegantnejších metód rezolúcie je priama separácia enantiomérov kryštalizáciou. Táto metóda sa môže javiť ako najjednoduchšia cesta k enantiomérne čistým látkam, ale pri podrobnejšej analýze narazíme na mnohé úskalía. Prvou nevyhnutnou podmienkou je, aby látka existovala v tuhom skupenstve.

Principiálne možno kryštalizovať len tuhé látky.

Toto zásadné obmedzenie však ani zďaleka nie je posledným, aj spomedzi tuhých racemátov je na rezolúciu kryštalizáciou vhodná len malá časť zlúčenín, označovaná ako **konglomerát**. Racemáty, ktoré sa vyskytujú v tuhom skupenstve, môžu totiž existovať v troch rôznych modifikáciách – ako konglomerát, racemická zlúčenina a pseudoracemát (Obrázok 3.24). Tieto tri modifikácie racemátu sa líšia spôsobom, ako sú jednotlivé molekuly usporiadané v kryštálovej mriežke tuhej látky.

Binárne fázové diagramy tuhých racemátov



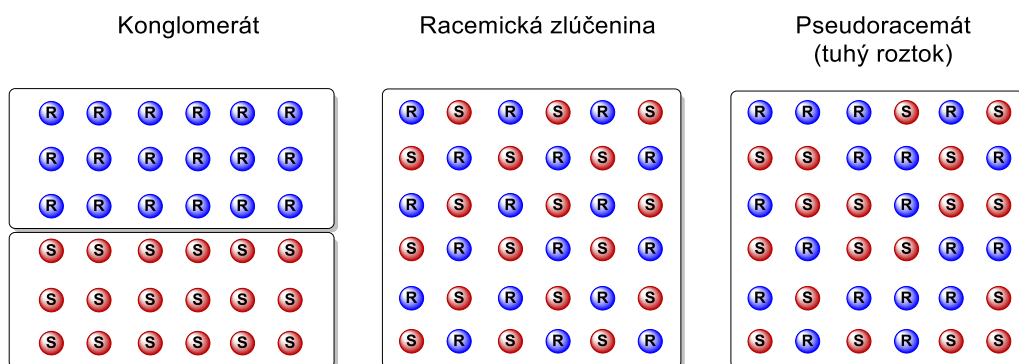
Obrázok 3.24. Fázové diagramy troch možných modifikácií racemátu v tuhom skupenstve

V konglomeráte má každý enantiomér väčšiu afinitu k molekulám svojho druhu, ako k molekulám druhého enantioméru. V dôsledku toho dva enantioméry kryštalizujú v konglomeráte oddelených fáz a teploty topenia zmesi sa znížia na eutektický bod 50 : 50.

Eutektická sústava alebo eutektická zmes je homogénna zmes, ktorá má teplotu topenia nižšiu ako teplota topenia zložiek. Najnižšia možná teplota topenia zo všetkých zmiešavacích pomeroch zložiek sa nazýva **eutektická teplota**. Na fázovom diagrame sa eutektická teplota považuje za eutektický bod, ktorý sa označuje **e** (Obrázok 3.24).

V **racemickej zlúčenine**, najbežnejšom type tuhého racemátu, má každý enantiomér väčšiu afinitu k molekulám opačného typu ako k svojmu vlastnému druhu. Kryštál sa teda skladá z enantiomérnych párov, ktoré sú distribuované v organizovanom poli a predstavujú skutočnú molekulárnu zlúčeninu. Tieto racemáty majú jedinečné fyzikálne vlastnosti, vrátane teplôt topenia, rozpustnosti, a hustoty, ktoré sa líšia od vlastností každého kryštalického enantioméru.

Tretia, zriedkavá modifikácia tuhého racemátu sa vytvorí, keď existuje len malý afinitný rozdiel medzi enantiomérnymi molekulami podobnej alebo opačnej konfigurácie. Tu môžu byť dva enantioméry v kryštáli distribuované náhodne, t. j. táto racemická modifikácia vykazuje črty takmer ideálneho miešania a tvorí tuhý roztok, ktorý sa označuje ako **pseudoracemát** (Obrázok 3.25).



Obrázok 3.25. Grafické znázornenie typov tuhých racemátov

Údaje nazhromaždené pre veľký počet kryštalických racemátov naznačujú, že iba 5 – 20 % z nich tvorí konglomeráty. To ďalej dramaticky znižuje šancu na úspešnú rezolúciu kryštalizáciou. Napriek tomu je takýto „ideálny“ spôsob rezolúcie bez prítomnosti inej chirálnej entity a derivatizácie možný. Ukážkou je multigramová príprava liečiva **metadónu** (3.73). Dôležitým aspektom procesu je nielen nutnosť metadónu tvoriť konglomerát, ale aj technická realizácia rezolúcie (schéma 3.16). Celý proces rezolúcie prebieha takto: racemický **metadón** (3.73) sa rozpustí v petroleteri a do rôznych častí kryštalizačnej nádoby sa umiestnia zárodočné kryštály jednotlivých enantiomérov. Počas niekoľkodňového postupného odparovania rozpúšťadla dôjde v dôsledku nasýtenia roztoku k postupnej kryštalizácii oboch enantiomérov (R)-metadónu (3.73) a (S)-metadónu (3.73) v okolí zárodočných kryštálov. Tie sa izolujú v enantiomérne čistej forme filtráciou.

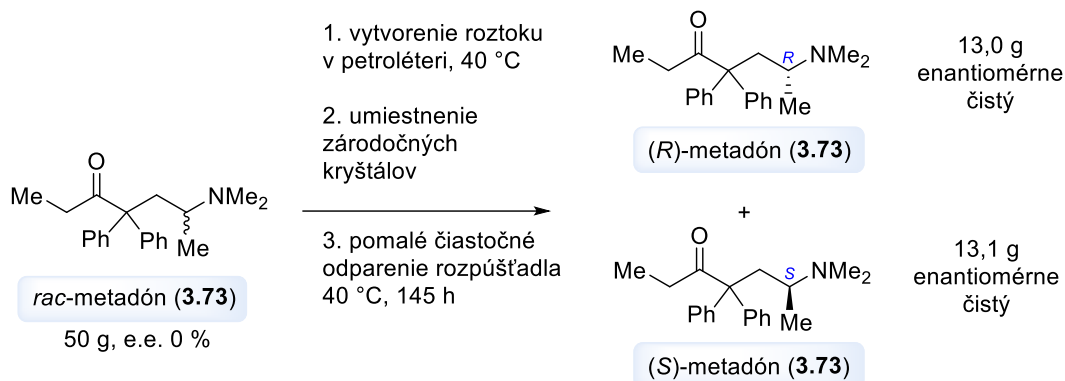
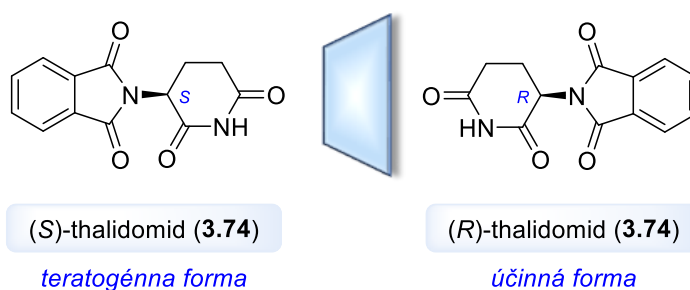


Schéma 3.16. Rezolúcia racemického metadónu (3.73) kryštalizáciou

3.4.5 Memento na záver k enantiomérom

Dramatické biochemické dôsledky chiralít ilustruje použitie lieku *thalidomidu* (3.74), sedatíva a hypnotika, ktoré bolo v 50. rokoch minulého storočia podávané tehotným ženám na zmiernenie rannej nevoľnosti. Ako sa s odstupom času zistilo, *R* forma molekuly bola bezpečným a účinným sedatívom, zatiaľ čo *S* forma bola aktívnym teratogénom a karcinogénom (Obrázok 3.26). Liek, ktorý sa predával ako racemát, nebol dostatočne testovaný a spôsobil početné pôrodné abnormality. Do histórie sa zapísal ako veľmi tragické memento enantiomérskej čistoty liečiv.



Obrázok 3.26. Účinná a teratogénna forma lieku thalidomidu (3.74)

Napriek nenapraviteľnej tragédii, sa vďaka nasledujúcemu hlbšiemu pochopeniu pôsobenia jednotlivých enantiomérov v ľudskom tele stal thalidomid liečivom v oblasti terapie rakoviny pre špecifickú skupinu pacientov.

4 Konformačná analýza

4.1 Torzná stereoizoméria okolo jednoduchej väzby v nekonjugovaných systémoch

Konformačná izoméria je formou stereoizomérie, v ktorej môžu byť izoméry interkonvertované len rotáciami okolo jednoduchých väzieb. Akékoľvek dve usporiadania atómov v molekule, ktoré sa líšia rotáciou okolo jednotlivých väzieb, môžu byť označované ako rôzne konformácie.

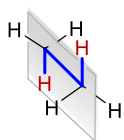
Stereoizoméry, ktoré môžu byť vzájomne premenené (skutočne alebo koncepčne) otáčaním okolo osi väzby sa nazývajú **torzné stereoizoméry**. Toto zahŕňa atropoizoméry aj rotaméry.

Konformácie, ktoré zodpovedajú miestnym minimám na potenciálnom energetickom povrchu, sa špecificky nazývajú **konformačné izoméry (konforméry)**. Rotácie okolo jednoduchých C-C väzieb zahŕňajú prekonanie určitej rotačnej energetickej bariéry potrebnej na premenu jedného konforméru na druhý. Všeobecne platí:

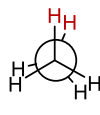
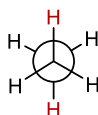
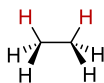
- ak je energetická bariéra nízka, dochádza k voľnej rotácii okolo C-C väzieb a molekula existuje ako rýchlo sa meniaci rovnovážna zmes viacerých konformérov,
- ak je energetická bariéra dostatočne vysoká, potom je rotácia okolo C-C väzby obmedzená, molekula môže existovať relatívne dlhý čas ako stabilný rotačný izomér alebo rotamér.

Štúdium energetických stavov rôznych konformácií sa označuje ako **konformačná analýza**.

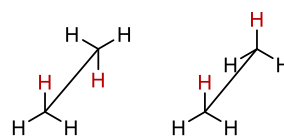
Konfigurácia organických zlúčenín sa obvykle znázorňuje perspektívnymi vzorcami. Na konformačnú analýzu je ale vhodnejšie použiť Newmanovu projekciu (**4.1b**, Obrázok 4.1) respektíve konformačný (kozí) vzorec (**4.1c**, Obrázok 4.1).



4.1a perspektívna projekcia



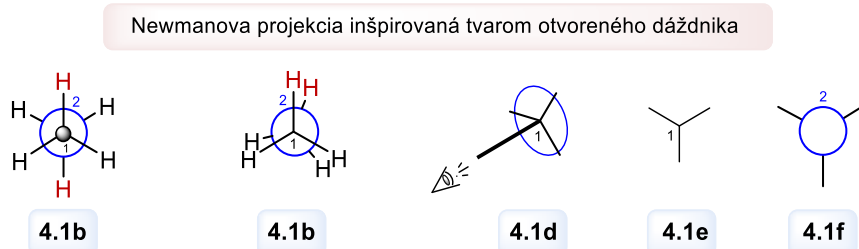
4.1b Newmanova projekcia



4.1c konformačný (kozí) vzorec

Obrázok 4.1. Znázornenie konfigurácie organických molekúl pomocou rôznych projekcií

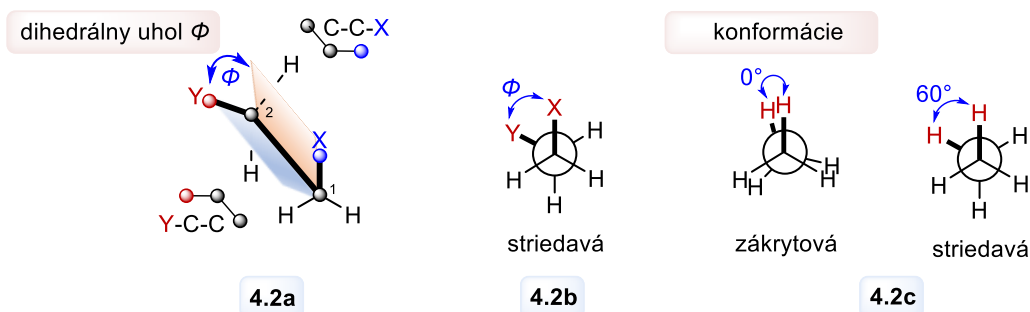
V perspektívnom vzorci striedavého konforméru etánu dva atómy uhlíka s dvoma naviazanými atómami vodíka (modré väzby) ležia v rovine nákresu. Ďalšie dva atómy vodíka (rovnako pripojené ku každému atómu uhlíka) sa nachádzajú nad a pod rovinou nákresu (**4.1a**, Obrázok 4.1). V Newmanovej projekcii sa molekula **4.1** pozoruje pozdĺž väzby C-C, pričom bližší atóm uhlíka sa očísľuje ako **1** a vzdialenejší má číslo **2**. Bližší atóm uhlíka je prezentovaný ako bod (čierna guľčička), pričom tri atómy vodíka sú k atómu uhlíka naviazané pod uhlom 120° . Zadný uhlík je znázornený ako kruh (označený modrou farbou) a jeho substituenty sú znázornené tak, ako sa objavujú nad horizontom tohto atómu. Ak sa substituenty navzájom dostanú do zákrytu a nevidíme ich (napríklad pri rotácii), musíme ich trochu pootočiť, aby sme ich mohli znázorniť všetky (projekcia **4.1b** druhá zľava na obrázku 4.2). Newman sa pri návrhu tejto jeho projekcie inšpiroval tvarom otvoreného dáždnika, na ktorý sa dívame smerom k jeho kupole (**4.1d-f**, Obrázok 4.2).



Obrázok 4.2. Pôvodná Newmanova inšpirácia vedúca k samotnej Newmanovej projekcii

Podobne ako Newmanova projekcia, taktiež aj kozí vzorec **4.1c** (Obrázok 4.1) je užitočný pri prezentácii konfigurácií dvoch susedných atómov uhlíka. Nakreslí sa predĺžená väzba spájajúca tieto dva atómy uhlíka a podobne, ako pri Newmanovej projekcii, sú atómy vodíka k atómom uhlíka naviazané pod uhlom 120° .

Dihedrálny uhol Φ ($0-360^\circ$) je uhol medzi dvoma rovinami, pričom každá rovina je definovaná tromi atómami C-C-X a C-C-Y (**4.2a**) (Obrázok 4.3) .



Obrázok 4.3. Dihedrálny uhol reprezentovaný konformačnou (kozou) projekciou **4.2a**, Newmanovu projekciou **4.2b** pre striedavú a zákrytovú konformáciu etánu **4.2c**

Koncept konformačnej izoméie bol vytvorený výnimočnými chemikmi Bartonom a Hasselom, ktorým bola v roku 1969 udelená Nobelova cena za chémiu za ich príspevok k rozvoju konceptu konformácie a jeho aplikácie v chémii.

4.1.1 Termodynamické aspekty

Izoméry generované rotáciou okolo jednoduchej väzby sú, vo väčšine prípadov, separované energetickými bariérami veľkosťou niekoľko kJ/mol, čo má za následok ich extrémne rýchlu interkonverziu. Rotačným bariéram 20, 40 a 60 kJ/mol (približne 5, 10 a 15 kcal/mol) zodpovedajú rýchlostné konštanty interkonverzie približne 10^9 , 10^5 , 10^2 s⁻¹. Rozdiely v energiách rotamérov (rotačných izomérov) sú relatívne malé, t. j. rádovo niekoľko kJ/mol. Je to práve tento rozdiel, ktorý je rozhodujúci pre zloženie (distribúciu) rotamérov pri flexibilných zlúčeninách pri danej teplote. Takáto distribúcia konformérov môže byť kľúčovým faktorom, ktorý ovplyvňuje reaktivitu danej zlúčeniny.

Rozdiel v *Gibbsových energiách* ΔG° jednotlivých konformérov pre prípad *M* a *N* je v matematickom vzťahu s *konformačnou rovnovážnou konštantou* *K* (respektíve konformačným pomeru) (rovnica 4.1). Táto rovnica vyjadruje *Boltzmannovu distribúciu* (respektíve Gibbsovu distribúciu).

$$\ln K = - \frac{\Delta G^\circ}{RT} \quad \text{Rovnica 4.1.}$$

Rovnica 4.1. Vzťah medzi rovnovážnou konštantou *K* a ΔG° rotamérov

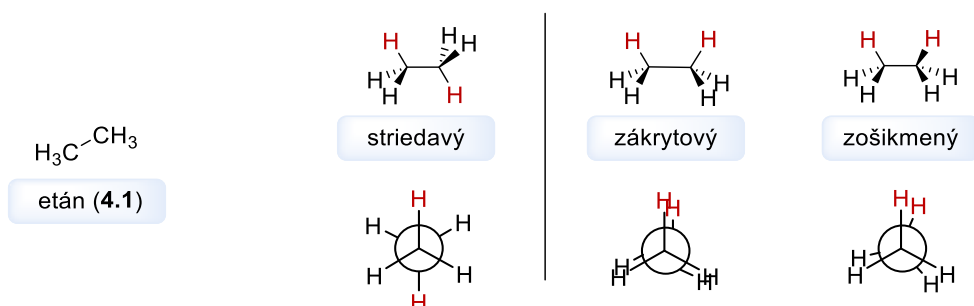
Táto rovnica sa aplikuje na všetky dynamické rovnováhy, nielen na konforméry. V prípade, že poznáme *K*, respektíve ΔG° , môžeme vypočítať percentuálne zastúpenie stabilnejšieho konforméru pri danej teplote. Energetický rozdiel napríklad 10 kJ/mol (približne 2,4 kcal/mol) pri 25 °C zodpovedá zloženiu (pomeru) konformačných izomérov 98,2 : 1,8.

4.1.2 Konformácia alkánov

4.1.2.1 Torzná stereoizoméria pri molekule etánu

Klasický spôsob ako zahájiť diskusiu o konformačnej izomérii a o použitej terminológii je príklad etánu (4.1), ktorý je jednoduchým, ale zároveň veľmi užitočným modelom. Interná rotácia okolo väzby C–C sa najlepšie dá pozorovať pri použití Newmanovej projekcie, ktorá je vhodnejšia ako alternatívna perspektívna projekcia alebo kozí vzorec. Predný atóm uhlíka a jeho 3 atómy vodíka sú zafixované, pričom zadný atóm uhlíka môže voľne rotovať. Geometrickou premennou je v tomto prípade *torzný uhol* τ (*tau*), ktorý je definovaný ako uhol medzi dvoma atómami. Torzný uhol môže nadobúdať akúkoľvek hodnotu

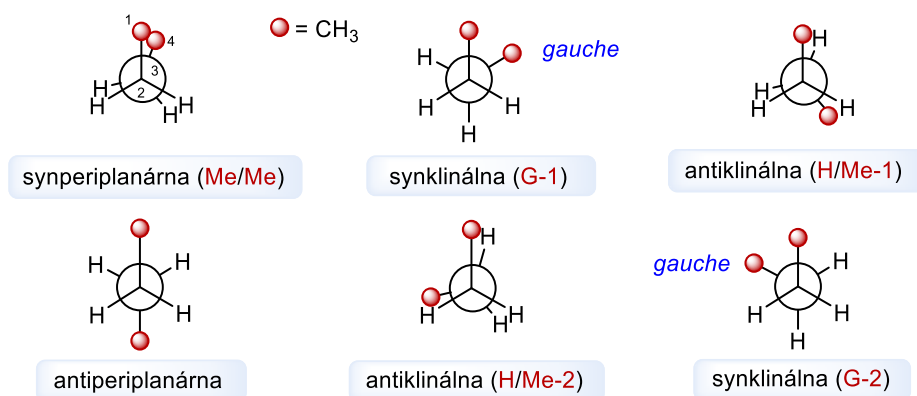
od 0° do 180° (pozri Obrázok 4.8). Je potrebné poznamenať, že v chemickej terminológii sa často používa pojem *dihedrálly uhol* Φ (pozri Obrázok 4.3, štruktúra **4.2a**), ktorý je definovaný ako uhol medzi dvoma rovinami tvorenými atómami C-C-X a C-C-Y. Torzný uhol možno konvertovať na dihedrálly uhol Φ pre rozsah uhlov 0° do 360° v energetických diagramoch a podobných prípadoch. Napríklad hodnota $\tau = -90^\circ$ zodpovedá uhlu $\Phi = +270^\circ$. Pri etáne možno uvažovať o ľubovoľnom počte rotačných izomérov, ale len dva z nich sú zvlášť významné a označujeme ich ako *zákrytový* (zaclonený, $\tau = 0^\circ$) a *striedavý* (zabrzdzený, $\tau = 60^\circ$). Ostatné možné sa označujú ako *zošikmené* (Obrázok 4.4).



Obrázok 4.4. Torzné stereoizoméry etánu (**4.1**)

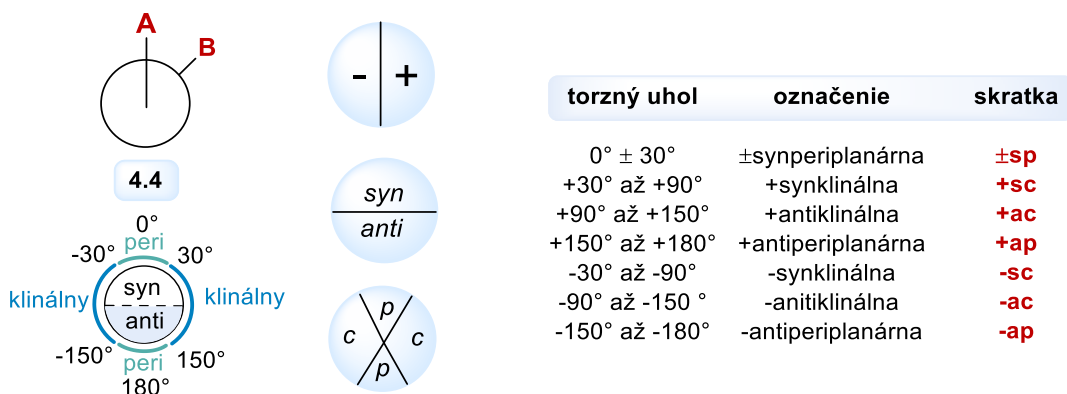
4.1.2.2 *n*-Bután

Molekula *n*-butánu (**4.3**) je podstatne komplexnejším príkladom. U tejto molekuly budeme uvažovať len o centrálnej väzbe C-C (uhlíky C2 a C3). Odhladiac od nekonečného množstva zošikmených konformácií, ktorými sa nebudeme zaoberať, pri tejto molekule pozorujeme výskyt troch zákrytových a troch striedavých konformácií (Obrázok 4.5).



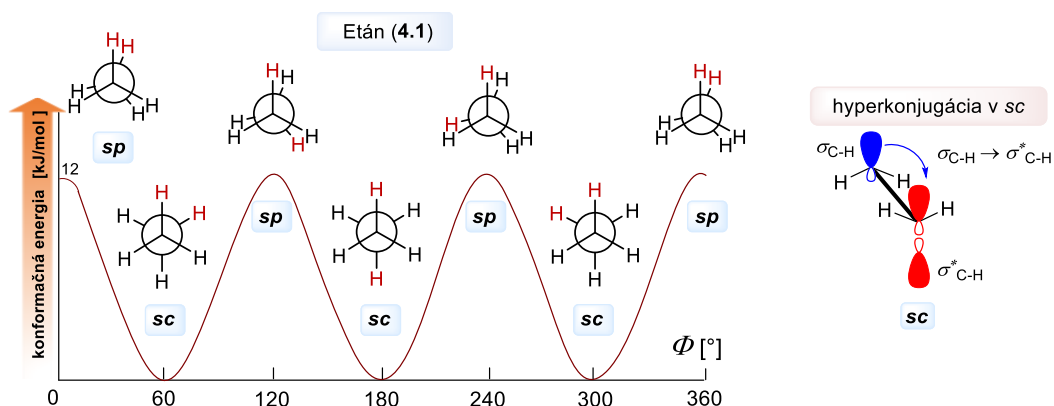
Obrázok 4.5. Možné konformácie *n*-butánu (**4.3**)

Rotačný okruh o 360° v smere pohybu hodinových ručičiek začína Me/Me **zákrytovým rotamérom**. Aj v tomto prípade je predný atóm uhlíka so substituentami $2 \times \text{H}$ a Me zafixovaný. Rotácia zadného atómu uhlíka s geminálnou skupinou Me a atómami vodíka vždy o 60° produkuje nízkoenergetické striedavé konforméry a zákrytové konforméry s vyššou energiou. Podľa konvencie Klyna a Preloga (Obrázok 4.6) sa zákrytové konforméry označujú ako **synperiplanárny** (sp), **+antiklinálny** (+ac) a **-antiklinálny** (-ac). Striedavými konformérmi sú **+synklinálny** (+sc), **antiperiplanárny** (ap) a **-synklinálny** (-sc). Konforméry ako sú **+synklinálny** (+sc) a **-synklinálny** (-sc) sa taktiež označujú ako *gauche konforméry* (G1 a G2).



Obrázok 4.6. Klyanova a Prelogova konvencia v názvosloví konformérov

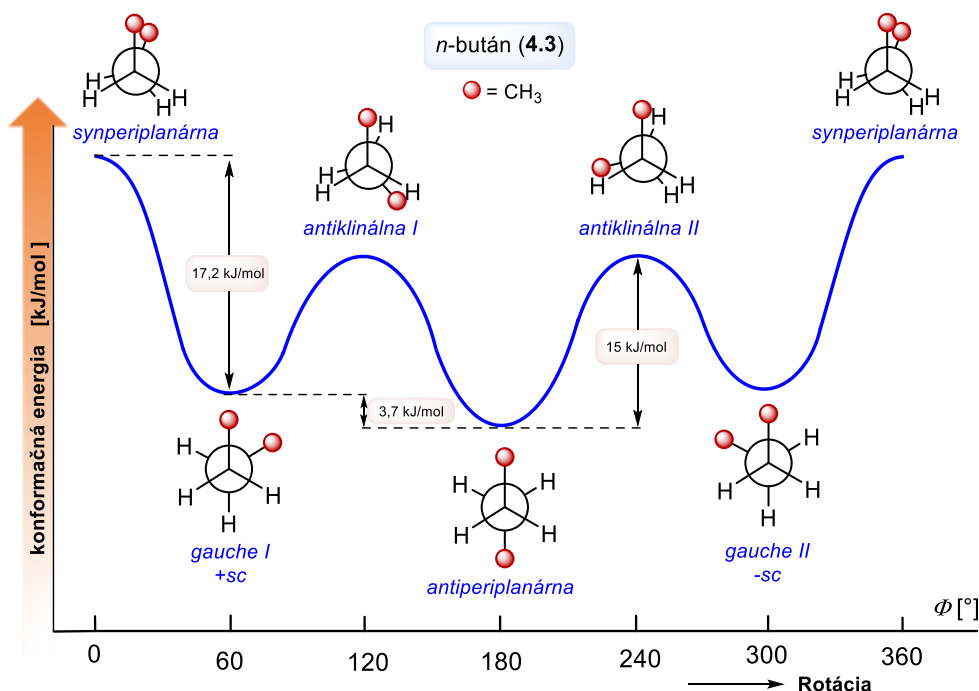
Dynamické správanie flexibilných molekúl najlepšie vystihuje závislosť ich konformačných energií na *dihedrálom uhle*. Pri etáne (**4.1**) sa počas rotácie okolo väzby C-C v rozsahu dihedrálneho uhla 360° vyskytujú tri identické *sc* (*synklinálne*) konformácie (Obrázok 4.7).



Obrázok 4.7. Závislosť konformačnej energia etánu (**4.1**) od dihedrálneho uhla

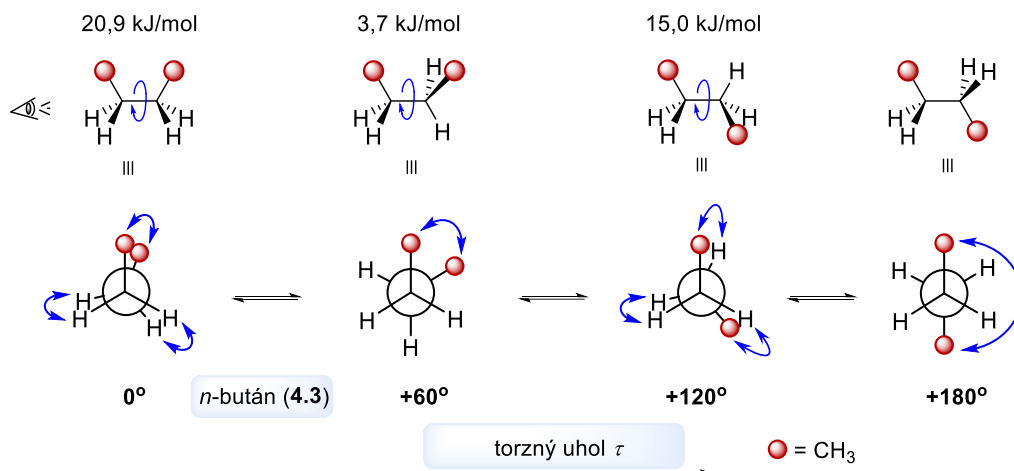
Tieto nízko-energetické striedavé konforméry majú rovnakú energiu a nie je k dispozícii žiadne kritérium na ich rozlíšenie. To je rovnako pravda aj pre tri *synperiplanárne* konformácie. Tieto sú taktiež identické a ich potenciálna energia je blízka hodnote 12 kJ/mol. Predchádzajúci predpoklad, že torzná bariéra má stérické dôvody, sa ukázala byť nepravdivá (interakcia medzi atómami vodíka je málo pravdepodobná). Je dobre známe, že táto bariéra je zapríčinená stabilizujúcou hyperkonjugáciou u striedavého konforméru (Obrázok 4.7 vpravo).

Ako môžeme vidieť na Obrázku 4.8, konformačné správanie sa *n*-butánu je v dôsledku prítomnosti dvoch terminálnych Me skupín komplexnejšie ako pri etáne. Niekoľko dôležitých informácií možno pri *n*-butáne získať zo závislosti E od Φ . Energetické rozdiely medzi minimami určujú (do veľkej miery) relatívne zastúpenie rotamérov v %. Nízkoenergetickými konformérmi sú: jeden *antiperiplanárny* (*ap*) konformér a dva *synklinálne* (*gauche*) konforméry. Z dôvodu neprítomností sterickej Me/Me interakcie vykazuje konformér *ap* globálne minimum. Pri *synklinálnych* (+*sc* a -*sc*) rotaméroch, ktoré sú lokálnymi minimami, dochádza ku slabej sterickej repulzii dvoch Me skupín. Rozdiel v energiách medzi formami *ap* a *sc* závisí do určitej miery od podmienok (rozpúšťadlo, vákuum), ako i metód (experimentálna, výpočtová) a je blízky k hodnote 4 kJ/mol. Rozdiel v energiách medzi konformérom *ap* a antiklinálnymi konformérmi *ac* je blízky k hodnote 15,0 kJ/mol v dôsledku zákrytových interakcií H/Me. Z dôvodu výraznej interakcie Me/Me je rozdiel medzi energiami *synperiplanárneho* (*sp*) a *ap* rotaméru približne 20,9 kJ/mol.



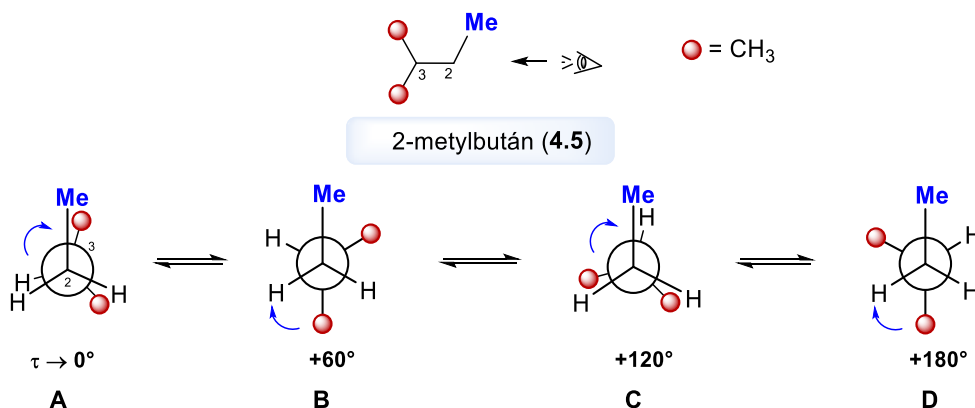
Obrázok 4.8. Závislosť konformačnej energie *n*-butánu (4.3) od dihedrálneho uhla

Hlavným dôvodom záujmu o energetické bariéry je skutočnosť, že možno z nich vypočítať (*Eyringova*, respektíve *Arrheniusova rovnica*) rýchlostné konštanty interkonverzií medzi rotamérmi. Na základe údajov o torzných bariérach etánu a *n*-butánu môžeme potom pri nich identifikovať a kvantifikovať príslušné typy a zdroje napätia (Obrázok 4.9).



Obrázok 4.9. Zdroje napätia pri konforméroch *n*-butánu (4.3) získané z rozdielu energií jednotlivých rotamérov

Aj keď antiperiplanárna konformácia (*ap*) butánu má najnižšiu energiu, pri izbovej teplote bután neexistuje výlučne v antiperiplanárnej konformácii, existuje vo forme dvoch synklinálnych (*gauche*) konformácií a jednej antiperiplanárnej konformácii, takže v konečnom dôsledku sa uprednostňuje zmes konformácií. Z energetických údajov uvedených pre jednotlivé konforméry *n*-butánu potom možno prevažne exaktne posúdiť stabilitu rotamérov pri vyšších alkánoch.

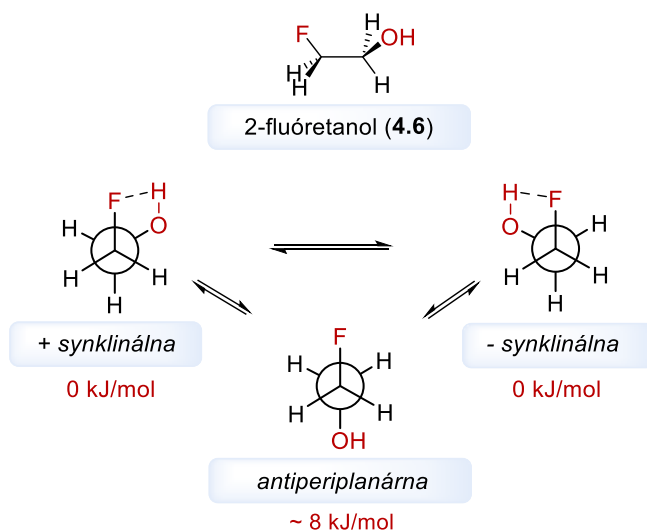


Obrázok 4.10. Konforméry 2-metylbutánu (4.5)

Klasickým príkladom môže byť 2-metylbután (**4.5**). Ako vyplýva z jeho konformačnej analýzy, najstabilnejšími sú rotaméry **B** a **D**, ktoré majú identickú energiu ($\Delta G = 3,7$ kJ/mol) v dôsledku prítomnosti len jednej synklinálnej (*gauche*) interakcie dvoch metylových skupín (Obrázok 4.10). Menej stabilným rotamérom je **C** ($\Delta G = 16,5$ kJ/mol), ktorý vykazuje tri zákrytové interakcie: $3 \times \text{CH}_3/\text{H}$. Najmenej stabilný je *sp*-rotamér **A** ($\Delta G = 22,4$ kJ/mol) pre 3 zákrytové interakcie: $1 \times \text{CH}_3/\text{CH}_3$, $1 \times \text{CH}_3/\text{H}$ a $1 \times \text{H}/\text{H}$.

4.1.2.3 Konformácie substituovaných alkánov

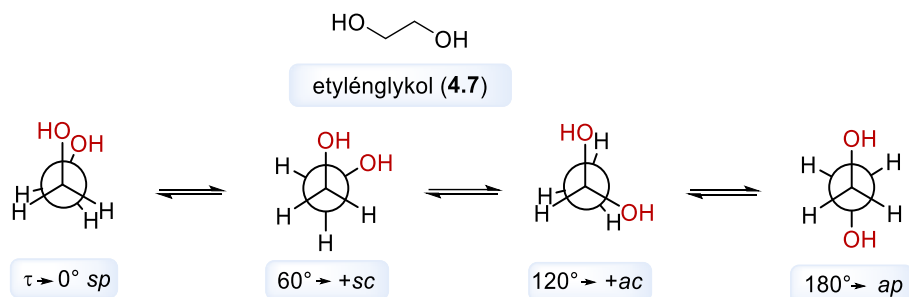
Vznik príťažlivej intramolekulej interakcie môže vysvetliť rozdielnu konformačnú preferenciu, ako tomu bolo pri alkánov uvedených v predchádzajúcich príkladoch. U 2-fluóretanolu (**4.6**) existujú dve enantiomérmie *synklinálne* formy, ktoré sú, na rozdiel od *antiperiplanárneho* konforméru, stabilizované intramolekulovou vodíkovou väzbou (Obrázok 4.11). Energetický rozdiel medzi nimi je relatívne veľký a predstavuje približne 8 kJ/mol. V prípade 2-chlóretanolu (nie je znázornený) je tento rozdiel menší (približne 4 kJ/mol), čo možno vysvetliť menším objemom a vyššou elektronegativitou atómu fluóru v porovnaní s atómom chlóru.



Obrázok 4.11. Stabilizácia synklinálneho konforméru 2-fluóretanolu (**4.6**) intramolekulovou vodíkovou väzbou

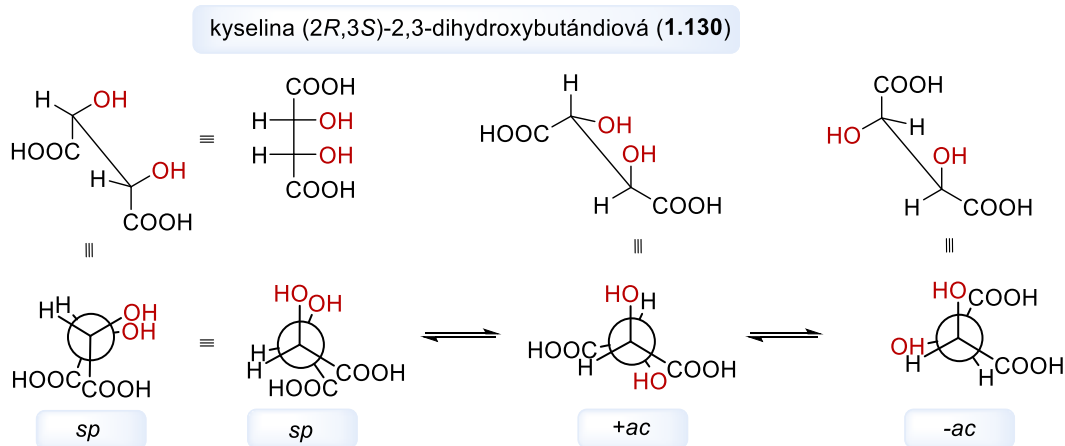
Pri správnom určovaní konformácie pri substituovaných alkánoch je potrebné dodržiavať určité pravidlá, ktoré si ukážeme na nasledujúcich príkladoch. Prvým príkladom je etán-1,2-diol (etylénglykol) (**4.7**). Najskôr určíme nadradenosť substituentov na susedných atóмоch uhlíka podľa pravidiel CIP, a potom zorientujeme molekulu tak, aby nadradený substituent bol na prednom (čelnom)

atóme uhlíka (Obrázok 4.12). Nakoniec na určenie konformácie použijeme Cahnovu-Ingoldovu-Prelogovu konvenciu. Najjednoduchšia situácia nastáva v prípade rovnakých substituentov (napríklad etán-1,2-diol, etylénglykol), predstavujúcich analógiu s *n*-butánom.



Obrázok 4.12. Konforméry etán-1,2-diolu (4.7)

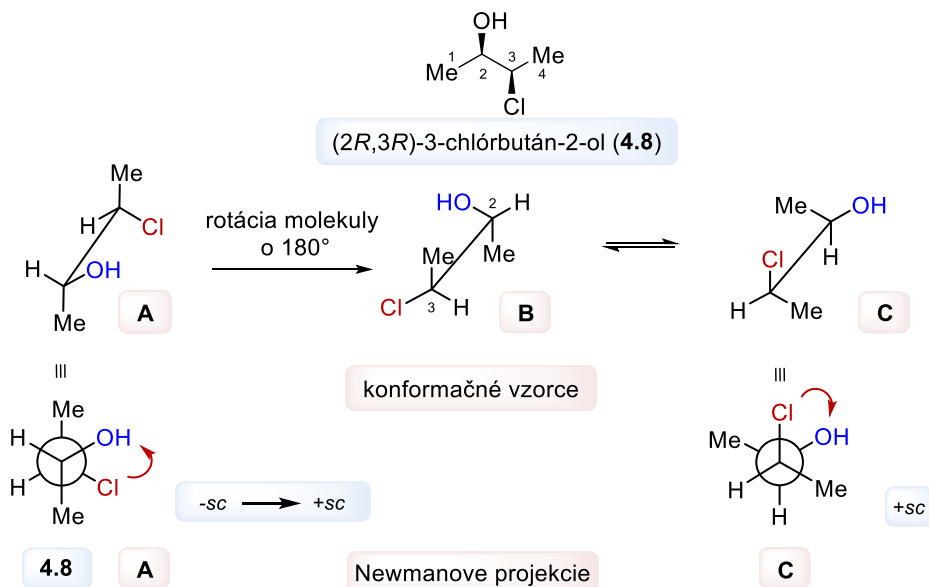
Zložitejší je príklad kyseliny *mezo*-vínnej (1.130), kde podľa pravidiel CIP zistíme, že vyššiu prioritu na susedných atómoch majú hydroxylové skupiny. Ich vzájomná priestorová orientácia potom definuje daný rotamér (Obrázok 4.13).



Obrázok 4.13. Konforméry kyseliny (2*R*,3*S*)-2,3-dihydroxybutándiovej (1.130)

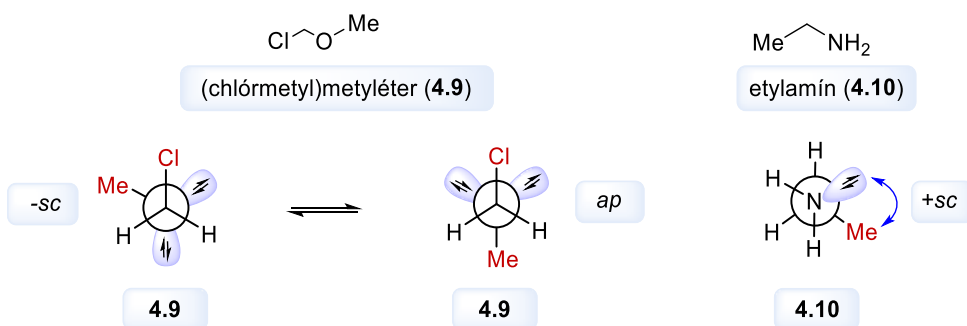
Teraz upriamime našu pozornosť na molekulu (2*R*,3*R*)-3-chlórbután-2-olu (4.8) (Obrázok 4.14). Keď vychádzame z jeho perspektívnej projekcie, najskôr si daný rotamér (zobrazenie A) otočíme o 180° v horizontálnej rovine, aby nadradený atóm chlóru bol orientovaný smerom k pozorovateľovi (zobrazenie B). Potom uskutočníme rotáciu substituentov na C2 a C3 (okolo osi C2-C3) o 120° v smere pohybu hodinových ručičiek (zobrazenie C) a na záver prekreslíme rotamér do Newmanovej projekcie (Obrázok 4.14). Takto identifikujeme, že ide o +*sc* konformér. Ďalšou možnosťou je prekreslenie rotaméru do Newmanovej projekcie,

kde získame konformáciu -sc, ale náhľad na molekulu nie je správny, preto výsledné znamienko (-) zmeníme na (+).



Obrázok 4.14. Konformačné (kozie) vzorce a Newmanove projekcie (2*R*,3*R*)-3-chlórbután-2-olu (**4.8**)

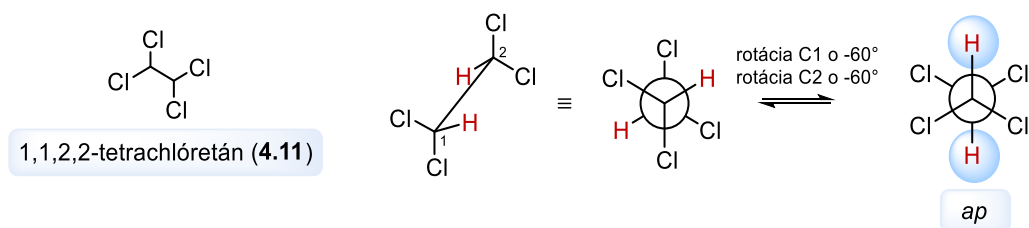
V prípade (chlórmetyl)metyléru (**4.9**) sú vzťažné substituenty Cl (vyššia priorita) a Me, pričom v Newmanovej projekcii sa zakreslia na atóme kyslíka voľné elektrónové páry ako ligandy (Obrázok 4.15). Podobný postup na správne označenie rotaméru sa uplatňuje aj pri etylamíne (**4.10**).



Obrázok 4.15. Newmanova projekcia (chlórmetyl)metyléru (**4.9**) a etylamínu (**4.10**)

Na susedných atónoch N a C (skupiny CH₂) sa nachádzajú 2 rovnaké substituenty (2' atóm H pre atóm N a 2' atóm H pre atóm C). Predným atómom v Newmanovej projekcii je atóm dusíka a za prioritný substituent sa preto zvolí jeho voľný elektrónový pár (táto nomenklatura je vo formálne zdanlivom rozpore s CIP pravidlami, ale je nevyhnutná na jednoznačné rozlíšenie konformácií etylamínu), ktorý sa vzťahuje na Me skupinu na atóme C (Obrázok 4.15).

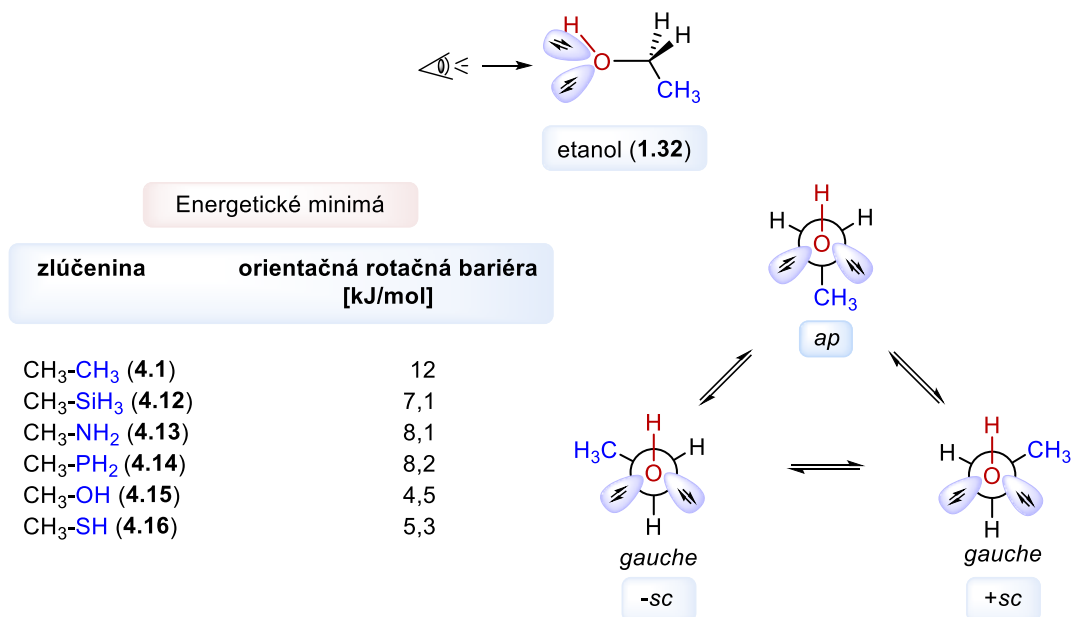
Pri 1,1,2,2-tetrachlóretáne (**4.11**), ktorý má na susedných atómoch uhlíka rovnaké substituenty ($2 \times \text{Cl}$), sú vzťažnými atómami definujúcimi daný konformér atómy H (Obrázok 4.16).



Obrázok 4.16. Newmanova projekcia 1,1,2,2-tetrachlóretánu (**4.11**)

4.1.3 Rotácia okolo jednoduchéj väzby C_{sp^3} -heteroatóm

Po diskusii ohľadom rotácie okolo jednoduchéj väzby $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ sa budeme ďalej zaoberať väzbami C_{sp^3} – heteroatóm. Ich rotačné bariéry sú obvykle nízke. Faktory, ktoré ich ovplyvňujú, zahŕňajú jednak počet interakcií H/H, ako i elektrónové faktory, ktorými sú elektrónová hustota na atómoch vodíka a výmenná interakcia medzi orbitálmi atómov C-H a heteroatóm-H. Ako môžeme vidieť, rotačné bariéry metylsilánu (**4.12**), metánamínu (**4.13**), metylfosfánu (**4.14**), metanolu (**4.15**) a metántiolu (**4.16**) sa nachádzajú v rozmedzí 4-8 kJ/mol, t.j. sú nižšie ako bariéra etánu (Obrázok 4.17).

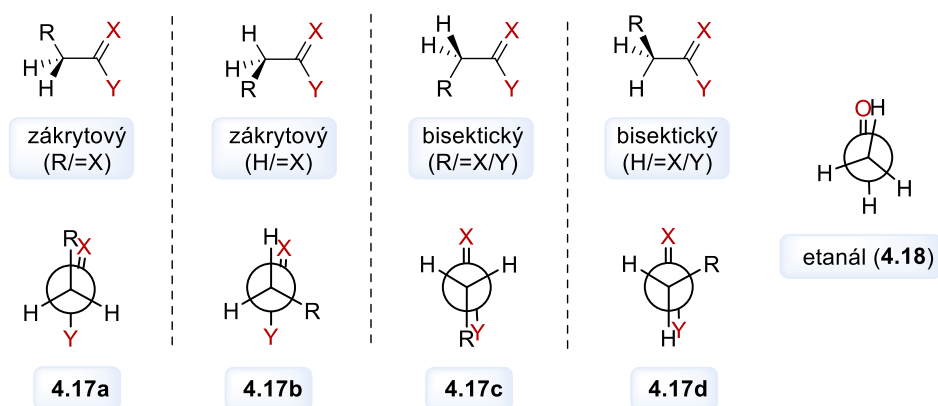


Obrázok 4.17. Rotačné bariéry s väzbami C_{sp^3} -heteroatóm

Rotačná bariéra etanolu (**1.32**) predstavuje komplexnejší príklad ako metanol. Zakreslenie orbitálov dvoch voľných elektrónových párov na atóme kyslíka poskytuje reálny pohľad na intramolekulové interakcie v molekule etanolu (Obrázok 4.17). Etanol vykazuje dva stabilné konforméry. Náhľadom pozdĺž väzby O-C môžeme vidieť tri striedavé konforméry (Obrázok 4.17), t. j. *anti* rotamér (*ap*) a dve *synklinálne* formy (*sc*). Prvý rotamér je globálne minimum, ale rozdiel energií medzi ním a dvoma synklinálnymi formami je len nízky. Etanol má vo všeobecnosti dva konforméry, ktoré majú blízke energie.

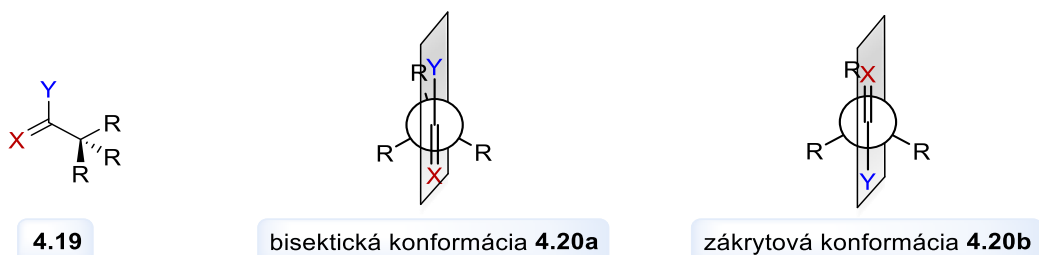
4.2 Torzná stereoizoméria okolo jednoduchých väzieb v alifatických aldehydoch

V dôsledku rezonančných efektov, prítomnosť sp^2 hybridizovaných C-atómov do významnej miery ovplyvňuje rotačné správanie sa molekúl okolo jednoduchých väzieb. Rotačná izoméria okolo väzby $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ bude ilustrovaná pri štyroch generických štruktúrach rotamérov. Tieto štyri rotaméry **4.17a-d** (Obrázok 4.18) môžu byť opísané relatívne vo vzťahu k dvojitej väzbe, ktorá sa môže prekryvať buď s atómom vodíka alebo skupinou R na susednom atóme C_{sp^3} , alebo môže rozpoľovať ktorýkoľvek z ich uhlov. Po špecifikácii daného atómu vodíka sa potom definujú charakteristické rotaméry (Obrázok 4.18). Konkrétnym príkladom zlúčeniny, kde sú tieto konforméry možné je etanál (**4.18**) (Obrázok 4.18).



Obrázok 4.18. Rotačná izoméria okolo väzby $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ ($X = O$, $Y = H$)

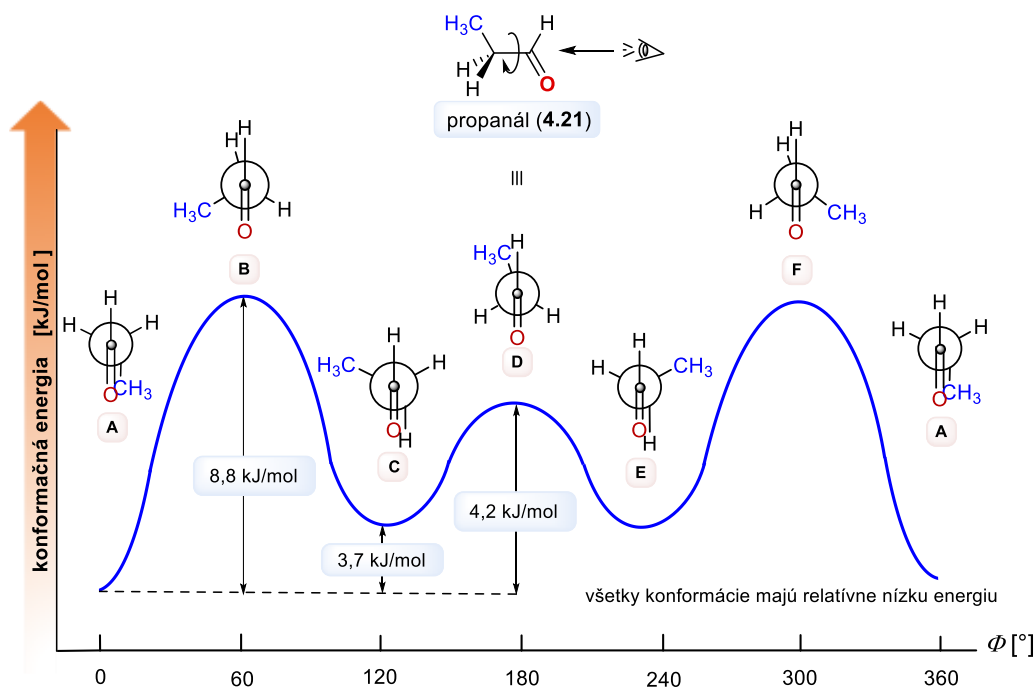
Bisektická konformácia 4.20a je konformácia pre štruktúrne zoskupenie $R_3C-C(Y)=X$ **4.19** (s rovnakými alebo rôznymi skupinami R), v ktorej je torzný uhol taký, že X je antiperiplanárne k jednej zo skupín R, a v Newmanovej projekcii dvojité väzba $C=X$ pretína jeden z uhlov $R-C-R$. V tejto konformácii väzba $C-Y$ je v zákryte s jednou z väzieb $C-R$ (Obrázok 4.19).



Obrázok 4.19. Bisektická a zákrytová konformácia **4.20a** a **4.20b**

Zákrytová konformácia 4.20b predstavuje konformáciu, v ktorej X je synperiplanárne k jednej zo skupín R (Obrázok 4.19).

Dobre preštudovanou triedou molekúl sú alifatické aldehydy **4.17** ($X = O$, $Y = H$, Obrázok 4.18). Etanál (**4.18**) má trojnásobnú rotačnú bariéru (blízku k 5 kJ/mol), pričom preferovanou konformáciou je jedna zo zákrytových foriem s miernym pootočením približne 9° . Vo všeobecnosti aldehydy existujú hlavne ako R/O a H/O zákrytové formy s preferenciou R/O formy. Objemný substituent R má tendenciu k posunu rovnováhy medzi týmito formami. Na Obrázku 4.20 môžeme vidieť konformačné správanie sa propanálu (**4.21**).

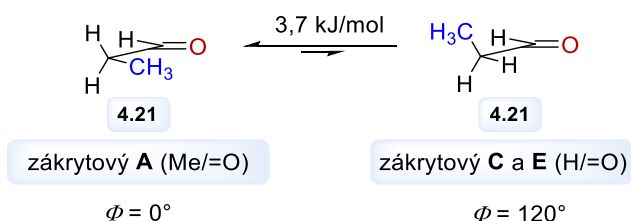


Obrázok 4.20. Rotačný okruh väzby $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ v propanále (**4.21**), dihedrálny uhol verzus konformačná energia propanálu

V podstate ide o systém s jedným rotorom, v ktorom možno získať rôzne konformácie jednoduchou rotáciou okolo osi C1-C2. Kľúčové konformácie propanálu prechádzajú postupne šiestimi energetickými maximami a minimami rotáciou po šesťdesiatich stupňoch. V troch takto vzniknutých rotaméroch je väzba C=O v zákryte buď s väzbou C-Me (zákrytový rotamér **A**), alebo s väzbou C-H (zákrytové rotaméry **C** a **E**). Pri troch ďalších rotaméroch väzba C=O rozpoľuje dve C-H väzby (bisektický rotamér **D**) a pri dvoch väzby C-Me a C-H (bisektické rotaméry **B** a **F**).

Rotamér je jeden zo sady konformérov, vznikajúcich obmedzenou rotáciou okolo jednej jednoduchej väzby.

V propanále konformácia s najnižšou energiou (zákrytový rotamér **A**) má metylovú skupinu blízko atómu kyslíka (Obrázok 4.21).



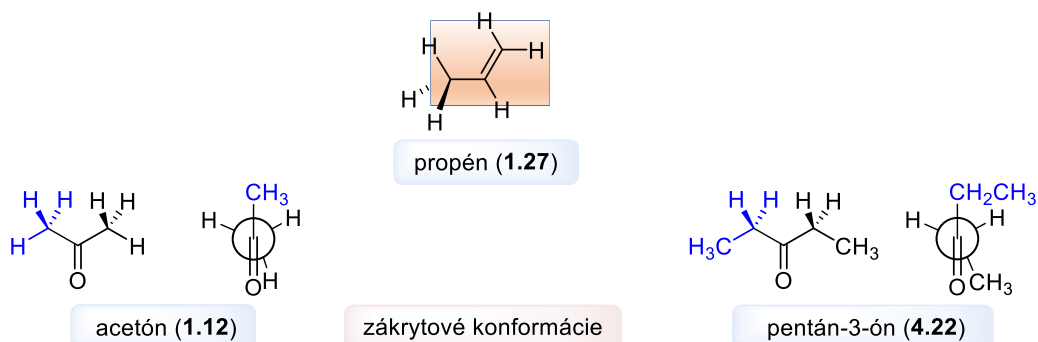
Obrázok 4.21. Zákrytový a *gauche* konformér propanálu

Malý stupeň polarizácie väzieb H-C v metylovej skupine zanecháva na jej vonkajšej strane slabý (parciálny) kladný náboj, ktorý je priťahovaný k čiastočnému (parciálnemu) zápornému náboju na atóme kyslíka, vďaka čomu má táto konformácia o niečo nižšiu energiu ako menej stéricky bránené konformácie **C** a **E**. V konečnom dôsledku, zákrytový konformér **A** (v staršej literatúre tiež označovaný ako *s-cis* konformér, dihedrálny uhol $\Phi(\text{C-C-C=O}) = 0^\circ$) je stabilnejší ako zákrytový konformér **C** (dihedrálny uhol $\Phi(\text{C-C-C=O}) = 120^\circ$) o 3,7 kJ/mol (Obrázok 4.20).

4.3 Ketóny, alkény a arylalkány

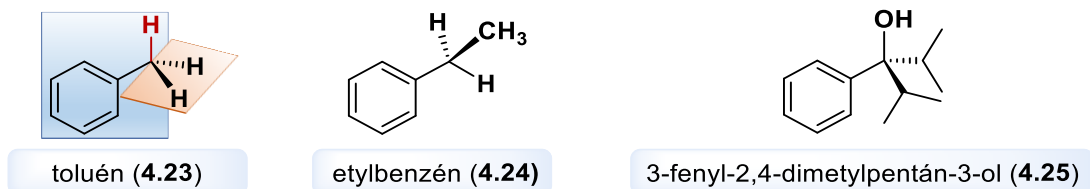
V súhlase s konformačným správaním aldehydov existujú aj alifatické ketóny, ktoré prednostne existujú ako zákrytové rotaméry. Preferovaný konformér acetónu (**1.12**) obsahuje zákrytové usporiadanie väzby C=O s atómom vodíka (H/=O) s rotačnou bariérou približne 3 kJ/mol. Podobne preferovaný konformér pentán-3-ónu (**4.22**) má zákrytové usporiadanie väzby C=O s metylovou skupinou (Me/=O). Preferovaná konformácia propénu (**1.27**) má terminálny H-atóm v zákryte s dvojitou

väzbou C=C, pričom rotácia metylovej skupiny má bariéru približne 8 kJ/mol (Obrázok 4.22).



Obrázok 4.22. Konforméry acetónu (1.12), propénu (1.27) a pentán-3-ónu (4.22)

Benzénové deriváty sú štruktúrne príbuzné k uvedeným zlúčeninám, ako je to znázornené na prípade toluénu (4.23). Jeho preferovaná konformácia má H-atóm v zákryte s π -elektrónovým systémom benzénového jadra (Obrázok 4.23). Rotačná bariéra je v tomto prípade extrémne nízka (len niekoľko kJ/mol). Pri predĺžení bočného reťazca (zámenou atómu H v 4.23 za CH_3 skupinu), získame etylbenzén (4.24), pričom jeho preferovaná konformácia má väzbu C-Me takmer kolmú na aromatické jadro. Ak nahradíme vodíky metylovej skupiny v toluéne za podstatne objemnejšie skupiny, napríklad za dve izopropylvé skupiny a hydroxylovú skupinu získame 3-fenyl-2,4-dimethylpentán-3-ol (4.25). Rotačná bariéra takéhoto alkoholu je relatívne vysoká a je blízka 80 kJ/mol (Obrázok 4.23).

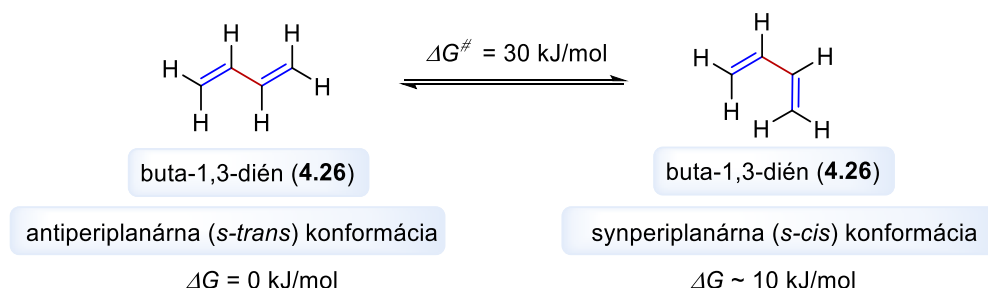


Obrázok 4.23. Konforméry toluénu (4.23), etylbenzénu (4.24) a 3-fenyl-2,4-dimethylpentán-3-olu (4.25)

4.4 Konformácie konjugovaných diénov a α,β -nenасыtých karbonylových zlúčenín

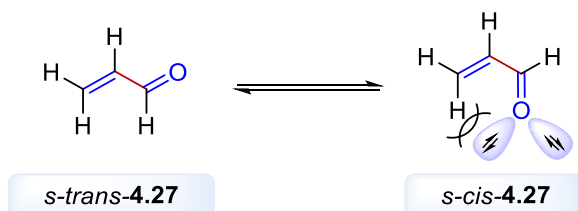
Konformačné správanie sa molekúl okolo väzby $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ v porovnaní s väzbou $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ si získalo náležitú pozornosť. Hlavnými faktormi, ktoré kontrolujú konformácie pri nenasýtených zlúčeninách, sú elektrónové atraktívne interakcie,

zatiaľ čo pri nasýtených zlúčeninách ide o elektrónové repulzívne interakcie. Energia elektrónových atraktívnych interakcií klesá s poklesom elektrónovej hustoty v metylovej skupine. Pri propéne a etanále elektrónová hustota metylových C-H σ väzieb interaguje s π-elektrónovou hustotou, pričom dochádza k *hyperkonjugácii*. Faktory kontrolujúce konformačné správanie sa molekúl okolo väzieb C_{sp}²-C_{sp}² sa líšia od tých, ktoré sa uplatňujú v rotačnej izomérii okolo väzby C_{sp}²-C_{sp}³, avšak v obidvoch prípadoch majú elektrónovú povahu. Je dobre známe, že dve väzby C=C vykazujú konjugáciu (π,π-konjugácia), ktorá je maximálna pri planárnych systémoch. Vo všeobecnosti rotácia okolo jednoduchéj väzby C_{sp}²-C_{sp}² vykazuje výraznú preferenciu pre takúto planárnu konformáciu, ako je *synperiplanárna* (*s-cis*) a *antiperiplanárna* (*s-trans*) pri buta-1,3-diéne (4.26) (Obrázok 4.24).



Obrázok 4.24. Synperiplanárna a antiperiplanárna konformácia pri 1,3-butadiéne (4.26)

Písmeno *s* sa vzťahuje na jednoduchú (z anglického výrazu *single*) väzbu. Pri týchto jednoduchých zlúčeninách je *s-trans*-rotamér zo sterických dôvodov (repulzia orbitálov) stabilnejší ako jeho *s-cis* izomér, ako to môžeme vidieť napríklad pri propenále (4.27) (Obrázok 4.25).

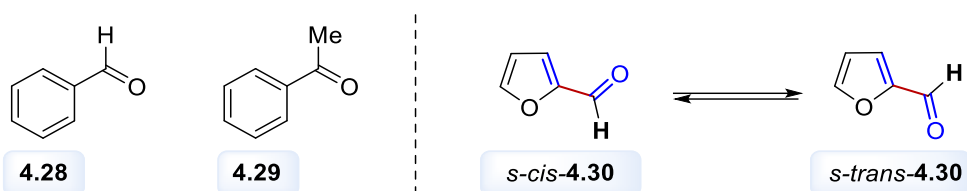


Obrázok 4.25. Synperiplanárna a antiperiplanárna konformácia pri propenále

4.5 Aromatické zlúčeniny

Čiastočný charakter dvojitej väzby pri jednoduchéj väzbe C_{sp}²-C_{sp}² je pri aromatických zlúčeninách relatívne mierny, čoho dôsledkom je pozorovaná nízka rotačná bariéra. Ich preferovaná konformácia je do veľkej miery ovplyvnená interakciami medzi substituentami na aromatickom jadre a karbonylovým bočným

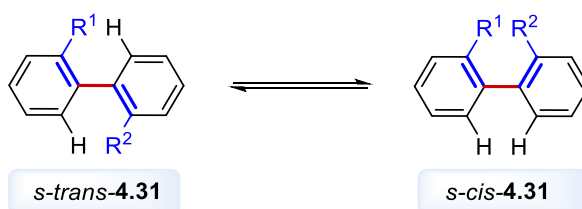
reťazcom. V prípade absencie takýchto interakcií je preferovaný *koplanárny konformér*, ako je to ilustrované pre benzaldehyd (**4.28**) a 1-fenyletán-1-ón (**4.29**). Pre takéto zlúčeniny je možná len jedna koplanárna forma (Obrázok 4.26).



Obrázok 4.26. Preferované konformácie aromatických aldehydov a ketónov

Pri heteroaromatických analógoch, ktorých predstaviteľom je napríklad furán-2-karbaldehyd (**4.30**), sa pozoruje existencia dvoch rôznych planárnych rotamérov *s-cis* a *s-trans* (Obrázok 4.26). V neprítomnosti dominantných solvatačných faktorov je preferovaná forma *s-cis* v dôsledku minimalizácie repulzii voľných elektrónových párov medzi dvoma atómami kyslíka. Len v polárnom prostredí je táto repulzia dostatočne potlačená na stabilnejšiu *s-trans* formu (o približne 4kJ/mol).

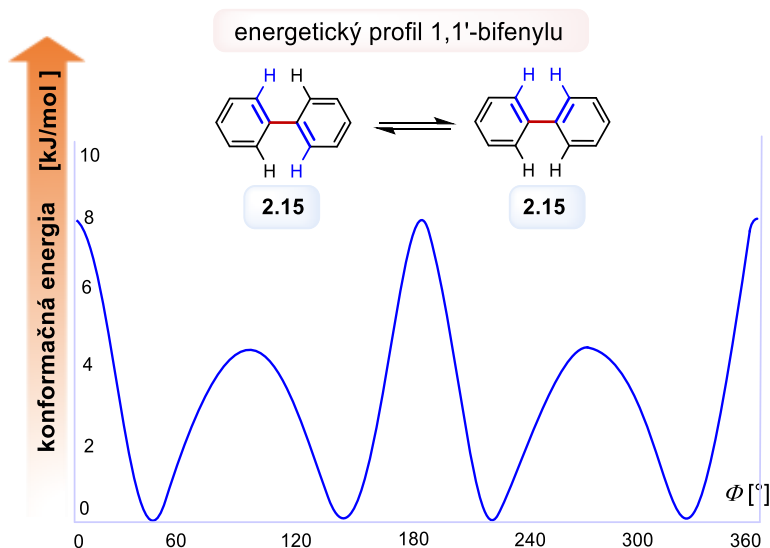
2,2'-Disubstituované 1,1'-bifenyly **4.31** predstavujú dôležité organické zlúčeniny tohto typu (Obrázok 4.27).



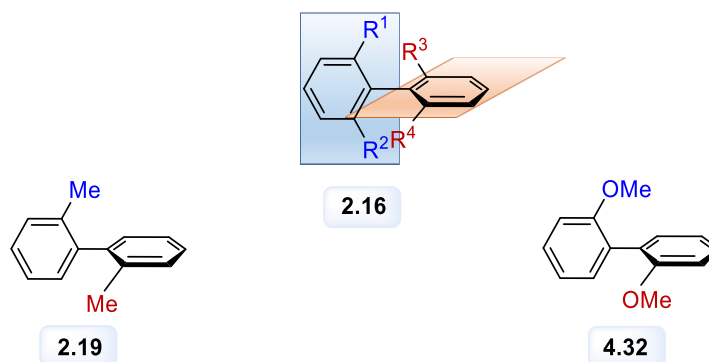
Obrázok 4.27. Dva možné rotaméry, *s-cis* a *s-trans* disubstituovaného bifenyly **4.31**

V nesubstituovanom 1,1'-bifenyly (**2.15**) sú prítomné dva opačné efekty, rezonančná stabilizácia favorizujúca koplanárnu konformáciu a stérické interakcie medzi *orto*-atómami, ktoré favorizujú klinálne konformácie (Obrázok 4.28). Z energetického profilu 1,1'-bifenyly (**2.15**) vyplýva, že energetické minimá sú symetricky lokalizované pri dihedrálnoch uhloch (Φ) s hodnotami 40°, 135°, 225° a 320°, pričom najvyššia energetická bariéra (približne 8 kJ/mol) je pri 0° a 180° a o niečo menšia rotačná bariéra je pri 90° a 270° (Obrázok 4.28). Tieto výsledky sa získali pomocou semiempirických výpočtov molekulových orbitálov a sú porovnateľné s *ab initio* výpočtami. Prítomnosť substituentov, hlavne v polohách *orto*, ovplyvňuje nízkoenergetické konformácie a ešte výraznejšie rotačnú bariéru. Rotácia 2,2'-substituovaných 1,1'-bifenylov **2.16** zahŕňa vznik dvoch planárnych

tranzitných stavov, t. j. *s-trans* a *s-cis* foriem (nie sú znázornené). Ich rotačná bariéra je relatívne vysoká, napríklad pri 2,2'-dimetyl-1,1'-bifenyle (**2.19**) je blízka k 75 kJ/mol a pri 2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenyle (**4.32**) je táto hodnota 60 kJ/mol. Tieto hodnoty sa nachádzajú v kritickej zóne umožňujúcej separáciu konformačných a konfiguračných izomérov (pozri aj Obrázok 2.14, zlúčeniny **2.19-2.21**, strana 47).



Obrázok 4.28. Diagram energetického profilu 1,1'-bifenyly (**2.15**)



Obrázok 4.29. Znázornenie troch atropoizomérnych zlúčenín **2.16**, **2.19** a **4.32**

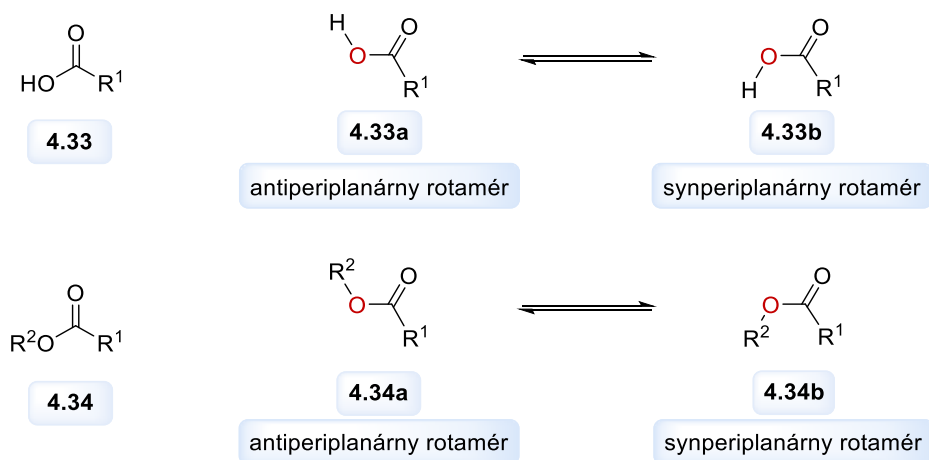
4.6 Jednoduché väzby typu C_{sp^2} -heteroatóm

4.6.1 Karboxylové kyseliny, estery a amidy karboxylových kyselín

Rotácia okolo väzby C_{sp^2} -heteroatóm je obvykle proces s vyššou energiou, ako je to pri rotácii okolo jednoduchých väzieb $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, v dôsledku konjugácie

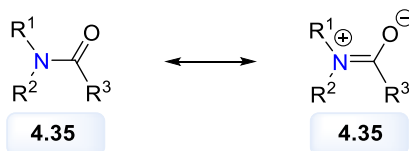
spôsobujúcej čiastočne dvojité charakter ústrednej väzby. Pri väzbách $C_{sp^2}-O$ nachádzame zlúčeniny ako fenol, aromatické étery a estery.

Porovnateľnú tendenciu ku koplanarite vykazujú fenoly a aromatické étery. Karboxylové kyseliny **4.33** a ich estery **4.34** (R^1 = alkyl, aryl) existujú ako dva preferované planárne rotaméry (Obrázok 4.30). Izoméry, u ktorých sú skupiny R^2 a H voči R^1 usporiadané *antiperiplanárne* ($\tau = 180^\circ$) (**4.33a** a **4.34a**) a izoméry, pri ktorých majú skupiny R^2 a H voči R^1 *synperiplanárne* usporiadanie ($\tau = 0^\circ$) (**4.33b** a **4.34b**).



Obrázok 4.30. Planárne rotaméry pri kyselinách **4.33** a esteroch **4.34**

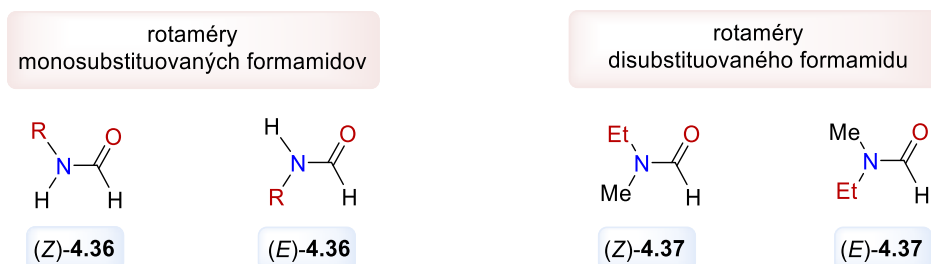
Torzná izoméria okolo jednoduchých väzieb $C_{sp^2}-N$ existuje pri amidoch, imidoch, anilínoch a iných podobných dusíkatých zlúčeninách. V dôsledku čiastočnej delokalizácie väzby $C=O$ nadobúda amidická väzba čiastočný charakter dvojitej väzby, ako je to reprezentované jej rezonančnými štruktúrami **4.35** (Obrázok 4.31).



Obrázok 4.31. Čiastočný charakter dvojitej väzby u amidov karboxylových kyselín **4.35**

To má za následok aj preferenciu k jej planárnej konformácii. V dôsledku delokalizácie voľného elektrónového páru je potom atóm dusíka amidov menej zásaditý. Túto skutočnosť dobre dokumentuje zistená relatívne vysoká hodnota rotačnej bariéry (približne 70-80 kJ/mol). Energia bariéry mierne klesá so vzrastajúcou objemnosťou substituenta R. V prípade monosubstituovaných

formamidov je hlavným rotamér (Z)-**4.36** (stabilnejší o približne 4 kJ/mol) v porovnaní s *E* rotamérom **4.36**. Na *N,N*-disubstituovanom formamide **4.37** obsahujúcom rôzne substituenty, avšak s porovnateľnými stérickými nárokmi, sa výrazná izoména predominancia (prevaha) stráca (Obrázok 4.32).



Obrázok 4.32. *E* a *Z* rotaméry formamidov **4.36** a **4.37**

Pri amidoch **4.38** s dvoma rôznymi substituentami na atóme dusíka ($R^1 \neq R^2$) existujú dva rôzne planárne rotaméry, ktorých označenie nemusí byť jednoznačné. Pri určovaní konfigurácie postupujeme v súlade s CIP nomenklatúrou (Obrázok 4.33).

zoraďené podľa nadsadenosti substituentov
na atóme N (CIP nomenklatúra)



4.38

Obrázok 4.33. Izoméria kvôli čiastočne dvojitej väzbe amidov **4.38**

V prípade *N,N*-disubstituovaných amidov je použitie deskriptorov *s-cis* a *s-trans* zmätočné, preto odporúčaný postup pre terciárne amidy je konvencia *E,Z* založená na sekvenčných pravidlách pri čiastočne dvojitej väzbe amidov.

5 Cykloalkány

5.1 Stereochémia cykloalkánov

Cyklické systémy vykazujú niektoré špecifické charakteristiky vyžadujúce aplikáciu navzájom neoddeliteľných konceptov stereoizomérie. Cyklizácia alkánového reťazca generuje napätie, ktoré možno experimentálne určiť zo spaľovacích entalpií pre cyklické a lineárne analógy, ktoré sú vzťahované na jednu CH₂ skupinu. Hlavnými zdrojmi napätia pri cykloalkánoch sú *Baeyerovo napätie* (uhlové napätie) a *Pitzerovo napätie* (napätie synklinálnych a zákrytových väzieb). V prípade *malých* kruhov (troj- a štvorčlenných) je zvlášť významné Baeyerovo napätie, ktoré je ale zanedbateľné pri *normálnych* kruhoch (5-7 členných), *stredných* kruhov (8-11 členných) a *veľkých* kruhov (12 a viacčlenných). Vo všetkých kruhových systémoch sa uplatňuje Pitzerovo napätie, ktoré býva potlačené odchýlením C-skeletu z planarity. Pri veľkých kruhoch sa uplatňuje aj sterické *transanulárne napätie*. Tabuľka 5.1 sumarizuje zaokrúhlené hodnoty napätia kruhov pre nesubstituované cykloalkány.

Tabuľka 5.1. Hodnoty napätia kruhov pre nesubstituované cykloalkány

Názov (počet CH ₂ skupín v kruhu)	Kruhové napätie na molekulu [kJ/mol]	Kruhové napätie na CH ₂ skupinu [kJ/mol]
Cyklopropán (3)	114	38
Cyklobután (4)	110	27,5
Cyklopentán (5)	26	5,2
Cyklohexán (6)	0	0
Cykloheptán (7)	26	3,7
Cyklooktán (8)	41	5,1
Cyklononán (9)	53	5,9
Cyklodekán (10)	52	5,2
Cyklododekán (12)	17	1,4
Cyklotetradekán (14)	20	1,4

Cyklické molekuly majú zvyčajne tendenciu nadobúdať konformácie, ktoré minimalizujú všetky napäťové príspevky. Pri týchto konformáciách, ktoré sú

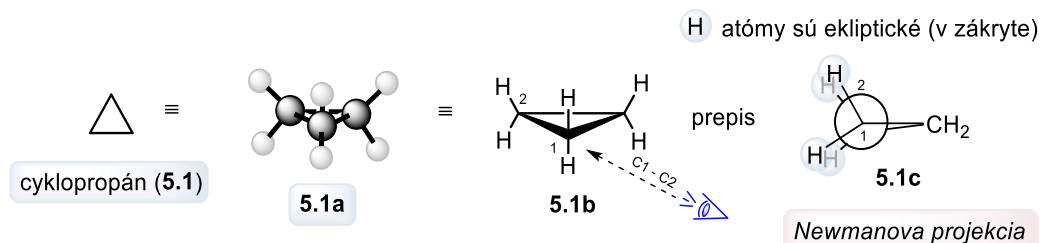
energetickými minimami, je napätie optimálne distribuované medzi rozličné príspevky. Cyklické systémy vykazujú niekoľko možných konformácií, ktorých *interkonverzia* (vzájomná premena) je možná dvoma definovanými rozdielnymi procesmi, t. j. *reverziou* (preklopenie) cyklu a *pseudorotáciou*. *Reverzia* (preklopenie cyklu), niekedy neadekvátne označovaná ako *inverzia kruhu*, zahŕňa vysoko energetický tranzitný stav (niekoľko kJ/mol), pričom dochádza k modifikácii väzbových uhlov a ostatných iných napätí. *Pseudorotácia* je nízkoenergetický proces, ktorý nezahŕňa variácie v dĺžkach väzieb a veľkosti uhlov, ale len Pitzerove napätie a iné neväzbové interakcie.

Konforméry, ktoré sa dajú transformovať *pseudorotáciou*, sa nazývajú flexibilné, a tie, ktoré podliehajú *reverzii*, sa nazývajú rigidné.

5.1.1 Malé kruhy

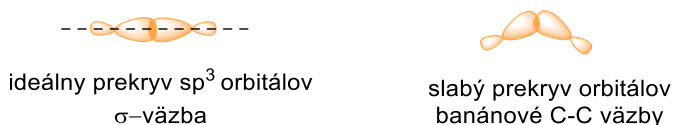
5.1.1.1 Cyklopropán

Najjednoduchší cykloalkán je cyklopropán (**5.1**) (Obrázok 5.1). Molekula cyklopropánu je planárna a má tvar rovnostranného trojuholníka **5.1a**. To je zrejmé, pretože tri body v priestore definujú rovinu. Preto cyklopropán má len jednu konformáciu, pri ktorej všetky atómy vodíka sú zákrytové **5.1b**. Preto takáto molekula má veľké *Pitzerove (torzné) napätie*, napätie synklinálnych a zákrytových väzieb, ktoré je dobre vidieť z Newmanovej projekcie **5.1c**. Uhol v trojuholníku je 60° , čo je výrazná odchýlka od uhla v tetraédri a v dôsledku toho má cyklopropán zároveň aj veľké Bayerove napätie ($60^\circ - 109,5^\circ = -49,5^\circ$).



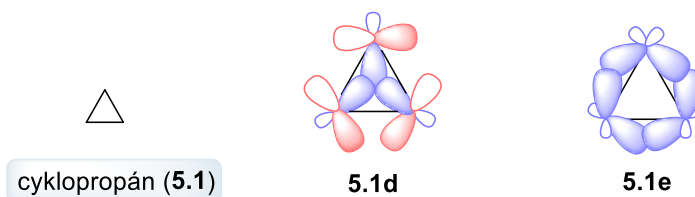
Obrázok 5.1. Konformácie cyklopropánu (**5.1**) s dôrazom na Newmanovu projekciu

Pretože sp^3 hybridizované orbitály atómu uhlíka sa nemôžu prekryvať pozdĺž interjadrových osí C – C, dochádza k ich prekryvu mimo nich. Tým sa síce zníži *Baeyerove napätie*, ale zároveň takáto väzba je slabšia ako pri ich frontálnom prekryve. Elektrónové páry vytvárajú takzvanú ohnutú, respektíve *banánovú väzbu* (Obrázok 5.2), pričom tento pojem bol zavedený Linusom Paulingom (1951) na opis väzbovosti pri alkénoch.



Obrázok 5.2. Sp^3 hybridizované orbitály atómu uhlíka v cyklopropáne (5.1)

Pre opis väzieb v cyklopropáne boli navrhnuté dva rôzne modely. V modeli **5.1d** navrhnutom *Walshom* (Obrázok 5.3) sú atómy uhlíka sp^2 hybridizované, pričom jeden z troch hybridizovaných sp^2 orbitálov smeruje do stredu kruhu. Tieto orbitály tvoria tri molekulové orbitály a sú sústredené vo vnútri kruhu. Každý atóm uhlíka má ešte sp^2 hybridizovaný p-orbitál, ktorý je orientovaný tangenciálne vzhľadom na kruh, tieto p-orbitály tvoria tri molekulové orbitály, z ktorých dva najnižšie sú obsadené. V druhom modeli **5.1e**, ktorý navrhli *Coulson* a *Moffitt*, sú tri ohnuté väzby C-C vytvorené zo šiestich ekvivalentných hybridizovaných orbitálov (Obrázok 5.3).



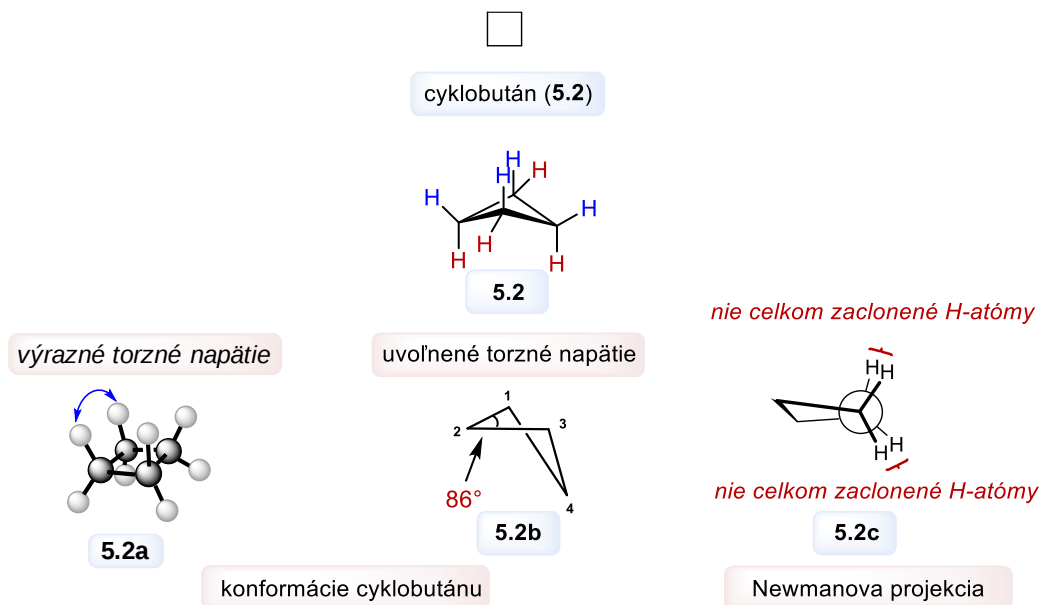
Obrázok 5.3. Walshov a Coulsonov-Moffittov model cyklopropánu (5.1)

Z údajov röntgenoštruktúrnej analýzy cyklopropánu sa zistila dĺžka väzby 1,51 Å namiesto 1,54 Å, čo hovorí v prospech „banánových“ väzieb, avšak takéto skrátenie dĺžky väzby je konzistentné aj s Walshovým modelom (kratšie väzby v dôsledku sp^2 hybridizácie atómov uhlíka). Banánové väzby sú pochopiteľne slabšie ako bežné C-C σ -väzby. Napríklad C-C väzba etánu má energiu približne 350 kJ/mol, pre cyklopropán je to hodnota 272 kJ/mol. To je taká istá hodnota ako pre disociačnú energiu π -väzby. V dôsledku toho je cyklopropán veľmi reaktívny a reaguje väčšinou za otvorenia kruhu, napríklad jeho katalytickou hydrogenáciou vzniká propán, čím sa uvoľní Baeyerovo a Pitzerovo napätie.

5.1.1.2 Cyklobután

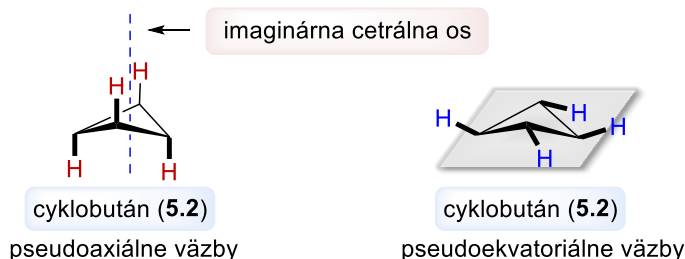
Molekula cyklobutánu (**5.2**) (Obrázok 5.4) vykazuje zalomenú (z anglického slova *puckered*) konformáciu minimalizujúcu Pitzerovo napätie. Ak by bol planárny (**5.2a**), existovalo by osem párov zákrytových interakcií väzieb C-H s vysokým Pitzerovým napätím. Aj pri zalomenej konformácii **5.2b** je Pitzerovo napätie stále prítomné a cyklobután má navyše aj relatívne vysoké Baeyerovo napätie (väzbový uhol 86°), ktoré je ale nižšie ako pri cyklopropáne. Na

Newmanovej projekcii **5.2c** cyklobutánu môžeme vidieť, že pri tejto cyklickej molekule je vysoké uhlové napätie menej destabilizujúce ako Pitzerove napätie.



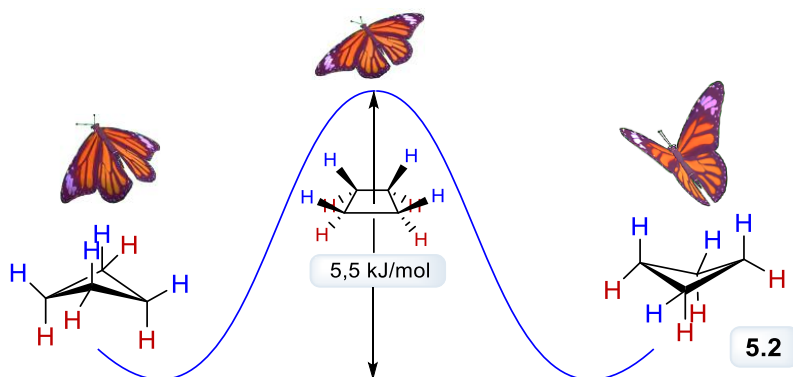
Obrázok 5.4. Planárna a priestorová konformácia cyklobutánu (5.2)

Pri cyklobutáne identifikujeme dva typy väzieb, t. j. *pseudoekvatoriálne* a *pseudoaxiálne*. Pseudoaxiálne väzby sú paralelné k imaginárnej centrálnej osi (kruhovú rotačnú os C2), zatiaľ čo pseudoekvatoriálne ležia približne v rovine kruhu (Obrázok 5.5).



Obrázok 5.5. Znážornenie vybraných C-H väzieb u cyklobutánu (5.2)

Podobne ako pri molekule cyklohexánu (5.4) (strana 139), konformácia cyklobutánu so substituentami v pseudoekvatoriálnych polohách je stabilnejšia. Cyklobutánový kruh podlieha preklopeniu (*reverzii*) cez planárny tranzitný stav. Energetická bariéra tohto procesu, ktorý možno prirovnať k mávaní krídiel motýľa (Obrázok 5.6), je veľmi nízka (5,5 kJ/mol).

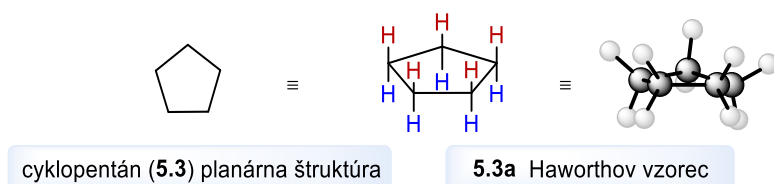


Obrázok 5.6. Konformácia cyklobutánu (5.2)

5.1.2 Normálne kruhy

5.1.2.1 Cyklopentán

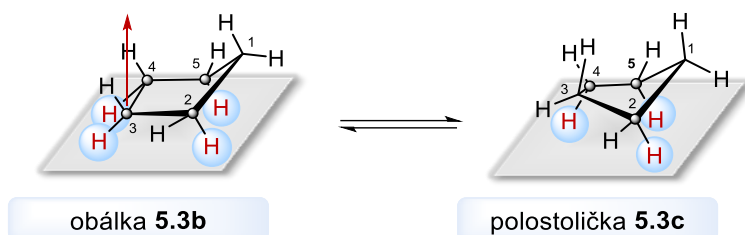
Uhly pri planárnom cyklopentáne (5.3), ktorý je pravidelným päťuholníkom, sú 108° . To je hodnota blízka k ideálnemu uhlu v tetraédri $109,5^\circ$, a preto ak by bol cyklopentán planárny, nevykazoval by v podstate žiadne uhlové napätie. Avšak v planárnom cyklopentáne tiež existuje výrazné Pitzerove (torzné) napätie, pretože všetkých desať C–H väzieb vytvára zákrytové konformácie. To je dobre vidieť z Haworthovho vzorca 5.3a, pri ktorom je päťčlenný kruh planárny a všetky väzby C–H sú kolmé na jeho rovinu (Obrázok 5.7). Podobne ako pri cyklobutáne, aj molekula cyklopentánu je neplanárna.



Obrázok 5.7. Planárna a Haworthova projekcia cyklopentánu (5.7)

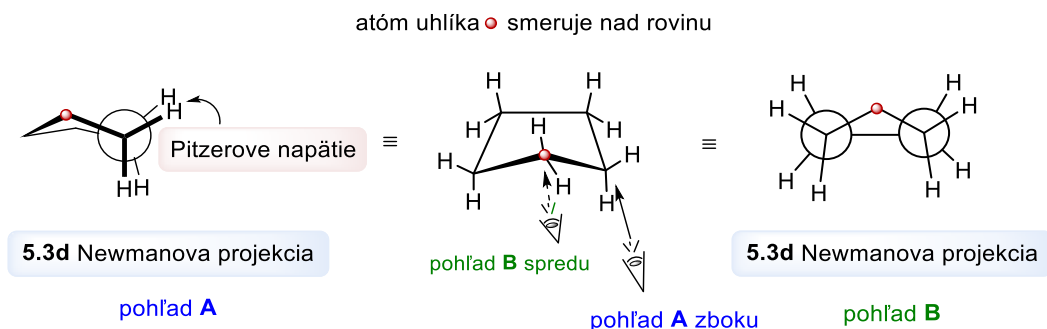
Celkové napätie je potlačené jeho vytočením z roviny, ale uhlové napätie sa tým zväčší, pretože väzbové uhly sú podstatne menšie ako 108° a nadobúdajú hodnotu medzi 102° a 106° . Preferovanými konformáciami cyklopentánu sú obálka a polostolička (nazývaná aj konformácia *twist*). Obáľkový konformér 5.3b má štyri atómy uhlíka (čierne guľičky) v jednej rovine a jeden atóm uhlíka leží nad rovinou alebo pod rovinou, pri polostoličky 5.3c sú tri atómy uhlíka v jednej rovine, zatiaľ čo dva nesusediace atómy uhlíka sú buď nad alebo pod ňou. Keď položíme model konformácie obálky na rovnú plochu, štyri atómy vodíka (zobrazené červeno) budú

spočívať na tejto ploche. Keď však položíme na túto plochu model konformácie polostoličky, budú na nej spočívať len tri atómy vodíka (Obrázok 5.8).



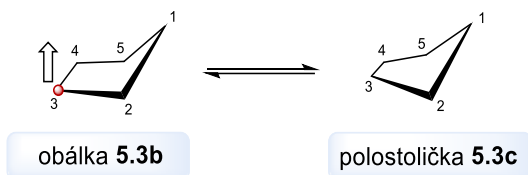
Obrázok 5.8. Premena obálkovej konformácie cyklopentánu na polostoličku

Obidva tieto konforméry **5.3b** a **5.3c** sa však nemôžu vyhnúť zákrytovým interakciám, a preto majú výrazné Pitzerovo napätie (Obrázok 5.9) a veľmi malé uhlové napätie, ako je to názorne vidieť na Newmanovej projekcii **5.3d**.



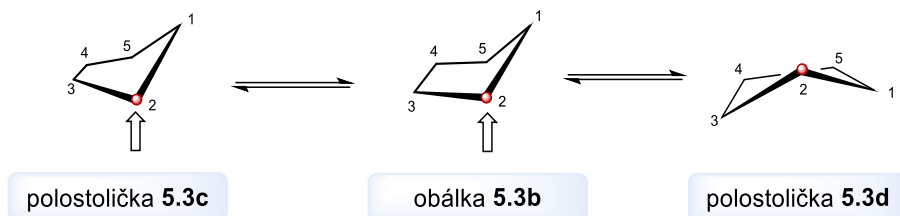
Obrázok 5.9. Newmanova projekcia obálkovej konformácie cyklopentánu (**5.3**)

Premena konforméru obálky na polostoličku a naopak zahŕňa len malý pohyb jediného atómu uhlíka. Predpokladá sa, že pre tento proces neexistuje žiadna energetická bariéra. Vychádzajúc z obálkového konforméru **5.3b**, ktorýkoľvek z atómov uhlíka okrem vrcholového atómu uhlíka sa môže pohybovať nahor alebo nadol. Ak vrcholový atóm označíme ako 1, potom pohyb atómu 3 alebo 4 v smere tohto atómu premení obálkový konformér na polostoličku **5.3c**.



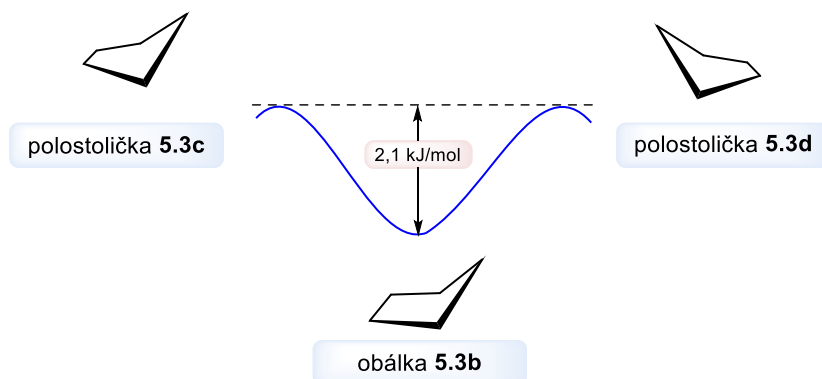
Obrázok 5.10. Konverzia obálkovej konformácie na polostoličku

Samozrejme, pohyb jedného uhlíkového atómu spôsobuje aj mierny pohyb zvyšných atómov uhlíka. Vychádzajúc z polostoličky **5.3c**, polovičný pohyb nahor alebo nadol dáva zodpovedajúcu obálku **5.3b**. Pokračovanie tohto pohybu v tom istom smere dáva opäť konformér polostoličky **5.3d** ako zrkadlový obraz **5.3c** (Obrázok 5.11).



Obrázok 5.11. Vzájomné konverzie konformácií cyklopentánu (5.3)

Rozdiel v energii medzi dvoma konformérmi cyklopentánu je nepatrný, obáľková forma je stabilnejšia asi o 2,1 kJ/mol (Obrázok 5.12). Planárna konformácia **5.3a** má asi o 21 kJ/mol vyššiu energiu.



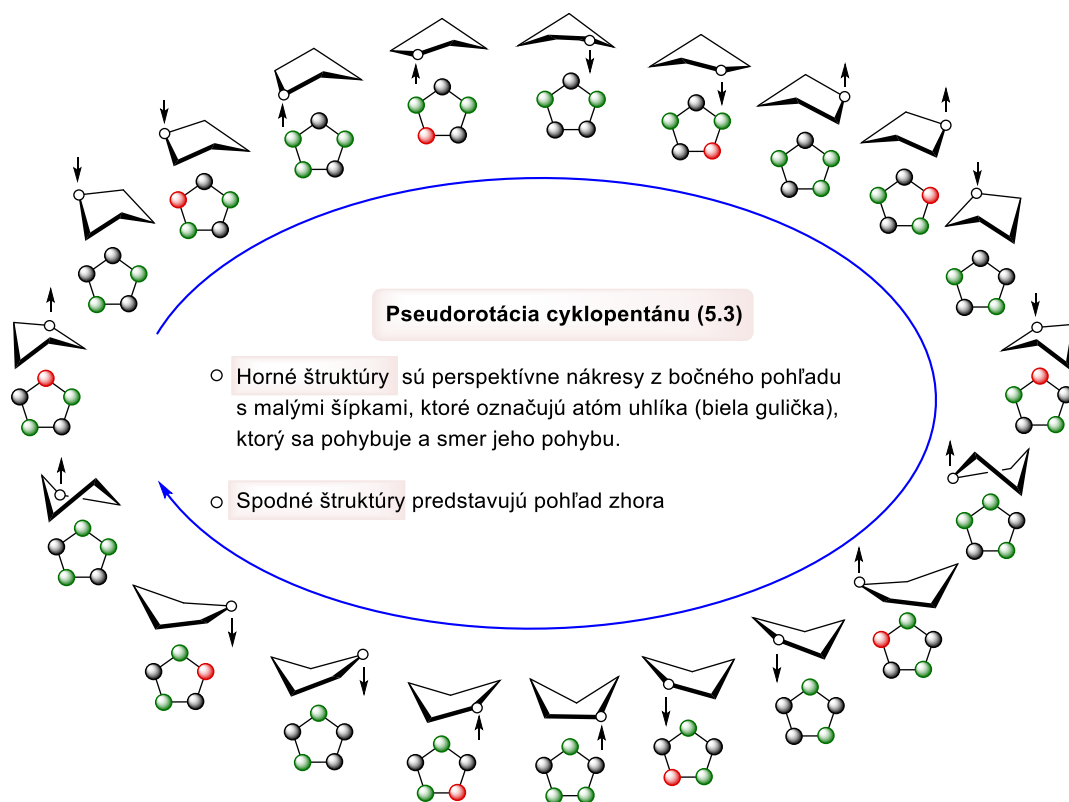
Obrázok 5.12. Vzájomné konverzie konformácií cyklopentánu (5.3)

Desať nerozlíšiteľných obáľkových foriem a desať nerozlíšiteľných polostoličkových foriem cyklopentánu (Obrázok 5.13) podlieha vzájomnej interkonverzii procesom nazývaným *pseudorotácia*, na rozdiel od cyklohexánu (pozri kapitolu 5.1.2.2) respektíve cyklobutánu (Obrázok 5.6), kde vzájomná premena konformácií prebieha cez inverziu.

Pseudorotácia je stereoizomerizácia, výsledkom ktorej je štruktúra, ktorá sa zdá byť vytvorená rotáciou celej počiatočnej molekuly a možno ju superponovať na počiatočnú molekulu, pokiaľ nie sú rôzne polohy rozlíšené substitúciou, vrátane izotopovej substitúcie.

V skutočnosti nedochádza k rotácii molekuly ako takej, ale k mimorovinným deformáciám, ktoré môžeme prirovnávať k vlneniu povrchu vodnej hladiny. Tento

pseudorotačný okruh (Obrázok 5.13) má konštantné napätie, a preto nemá ani energetické maximá, ani energetické minimá. V dôsledku flexibility cyklopentánu poloha exocyklických väzieb nemôže byť považovaná za striktné axiálnu a ekvatoriálnu, ako je to pri cyklobutáne, respektíve cyklohexáne. Preto sa obvykle v cyklopentáne označujú takéto väzby ako **pseudoekvatoriálne** (*e'*) a **pseudoaxiálne** (*a'*). Uvedené zmeny pri pseudorotácii cyklopentánu možno prirovnať k vlneniu vodnej plochy.

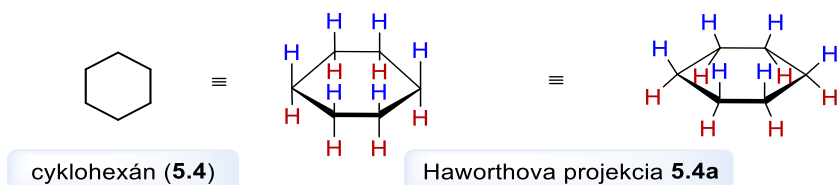


Obrázok 5.13. Pseudorotácia cyklopentánu (5.3). Čierne guľičky sú atómy nad rovinou molekuly, zelené pod rovinou a červené sú v rovine. Biela guľička je atóm, ktorý sa pohybuje

5.1.2.2 Cyklohexán

Cyklohexán (5.4) je najmenším kruhom, ktorý je bez napätia. V 19. storočí von Baeyer prezentoval cyklohexán ako planárnu molekulu **5.4a** (Obrázok 5.14). Von Baeyerov opis cyklohexánu bol evidentne výsledkom úvah vychádzajúcich z neadekvátnych Kekule-von Baeyerových molekulových modelov. Tieto modely mali veľmi dlhé dĺžky väzieb C-C, ktoré potom umožňovali konštrukciu planárnych kruhov. Podľa von Bayerovho modelu by potom cyklohexán mal mať uhlové napätie

($120^\circ - 109,5^\circ = +10,5^\circ$) a zároveň dosť vysoké Pitzerovo napätie, pochádzajúce z 12. párov zákrytových C-H interakcií.



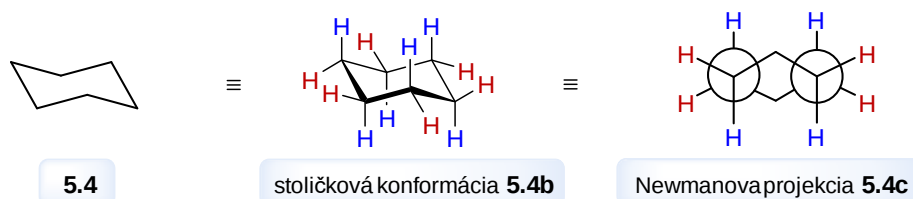
Obrázok 5.14. Haworthova projekcia planárneho cyklohexánu (5.4)

Ideálny tetraédrický väzbový uhol je $109,5^\circ$ iba v prípade, ak atóm uhlíka je naviazaný na štyri rovnaké substituenty (napríklad CH_4 alebo CCl_4). Ak sú substituenty odlišné, väzbový uhol sa zväčšuje, respektíve zmenšuje tak, aby vyhovoval rôznym priestorovým požiadavkám rôznych substituentov. Zoberme si ako príklad molekulu propánu (5.5), kde väzbový uhol C-C-C je $111,7^\circ$ (Obrázok 5.15). Porovnanie cyklohexánu a propánu je tu na mieste, pretože v každej molekule majú atómy uhlíka identické sady štyroch substituentov – dva atómy uhlíka a dva atómy vodíka. V stoličkovej konformácii cyklohexánu je v dôsledku cyklohexánového skrútenia kruhu väzbový uhol $111,5^\circ$, čo je veľmi blízko uhlu propánu, a teda ani cyklohexán nevykazuje uhlové napätie.



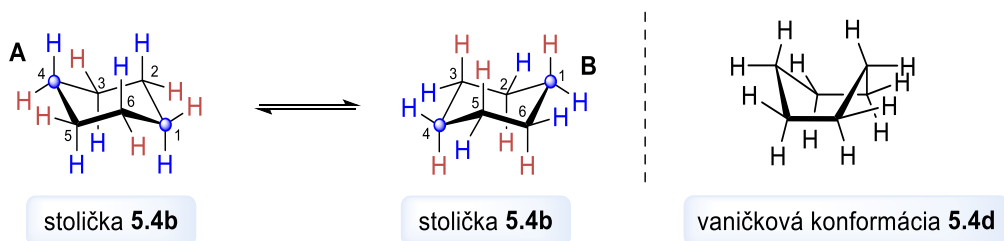
Obrázok 5.15. Väzbové uhly v propáne (5.5) a cyklohexáne (5.4)

Na prehľadné znázorňovanie konformácií cyklohexánu sa najčastejšie používajú stoličková projekcia 5.4b a Newmanova projekcia 5.4c (Obrázok 5.16).



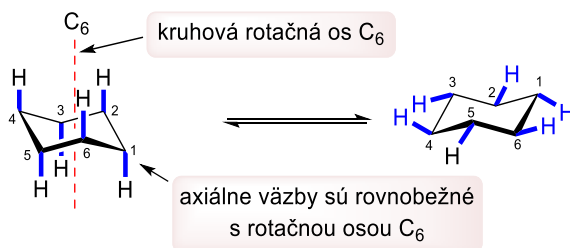
Obrázok 5.16. Stoličková konformácia cyklohexánu (5.4) a jej Newmanova projekcia

Dva extrémne konforméry cyklohexánu sú *stolička* a *vanička*. Stoličkový konformér **5.4b** (Hassel, 1943) je bez napätia, všetky väzbové uhly ($111,5^\circ$) sú blízke tetraedrickým ($109,5^\circ$) a všetky väzby C-H sú v striedavom usporiadaní (Obrázok 5.17). Ako môžeme vidieť, reverziou originálnej stoličkovej konformácie **5.4b** (vzorec A vľavo) sa získa druhá konformácia **5.4b** (vzorec B), pričom pôvodne ekvatoriálne väzby sa stanú axiálnymi a pôvodne axiálne väzby sa stanú ekvatoriálnymi väzbami.



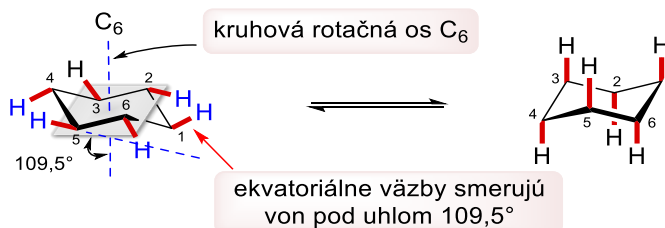
Obrázok 5.17. Stoličková a vaničková konformácia cyklohexánu (5.4)

Pri cyklohexáne môžeme identifikovať dva typy C-H väzieb: *axiálne* a *ekvatoriálne*. *Axiálne väzby* sú rovnobežné s kruhovou rotačnou osou C_6 (pozri kapitolu 7.2.2) a sú striedavo nad a pod rovinou kruhu (Obrázok 5.18).



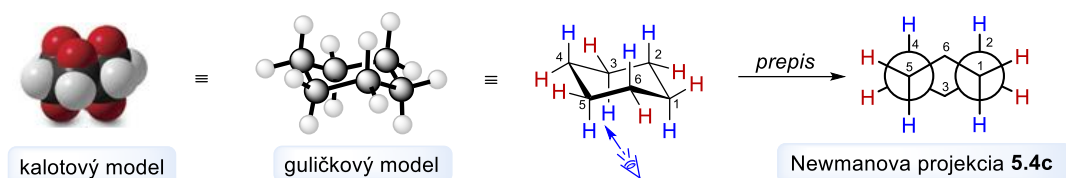
Obrázok 5.18. Axiálne a ekvatoriálne väzby v stoličkovej konformácii cyklohexánu (5.4)

Ekvatoriálne väzby sú distribuované približne v rovine cyklohexánového kruhu (rovinu tvoria atómy uhlíka C2, C3, C5 a C6) a smerujú z nej von pod uhlom $109,5^\circ$, ktorý zvierajú s osou C_6 (Obrázok 5.19).



Obrázok 5.19. Ekvatoriálne a axiálne väzby v stoličkovej konformácii cyklohexánu (5.4)

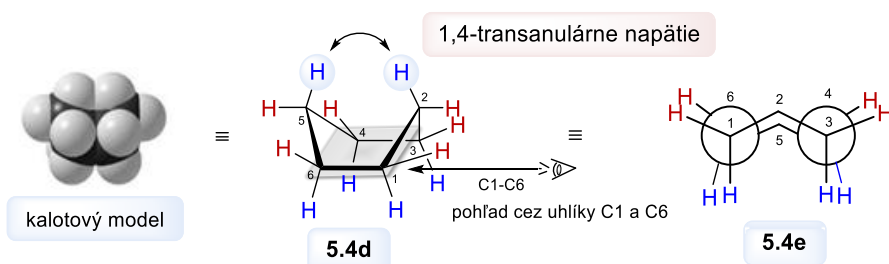
Na Obrázku 5.20 je znázornený *kalotový* a *guličkový 3D model* a jeho prepis do stoličkového konforméru **5.4b** a potom do Newmanovej projekcie **5.4c**. Pri pohľade v smere väzby, ktorú tvoria uhlíky C5 a C4, môžeme dostať nasledujúcu Newmanovu projekciu, v ktorej sú v zákryte aj uhlíky C1 a C2 tvoriace väzbu.



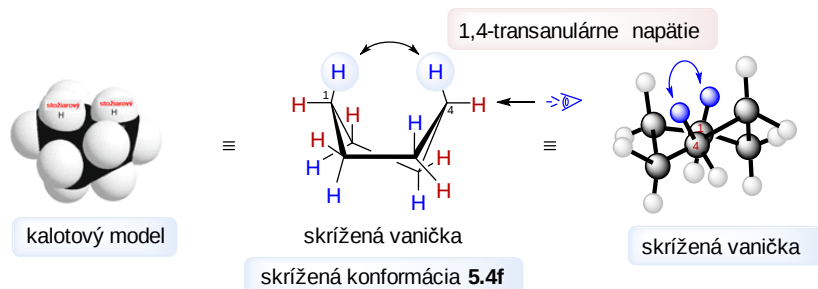
Obrázok 5.20. Prepis stoličkovej konformácie cyklohexánu do Newmanovej projekcie

Kalotový model je jedným z niekoľkých typov 3D modelov molekuly. V tomto modeli sú atómy reprezentované sférickými segmentami, ktoré sú navzájom priamo spojené. Tie majú polomer úmerný polomeru skutočných atómov a vzdialenosti medzi stredmi týchto guľôčok sú tiež priamo úmerné dĺžkam väzieb reálnych atómov.

Ďalším konformérom cyklohexánu je vanička **5.4d**. Vaničkový konformér má spolu štyri páry zákrytových interakcií, a teda tento konformér má vysoké *Pitzerove napätie*. Najlepším náhľadom, na ktorom toto napätie môžeme vidieť, je Newmanova projekcia **5.4e** (Obrázok 5.21). Ďalšie napätie je pri vaničkovej forme zapríčinené *stérickou intraanulárnou interakciou* dvoch atómov vodíka.



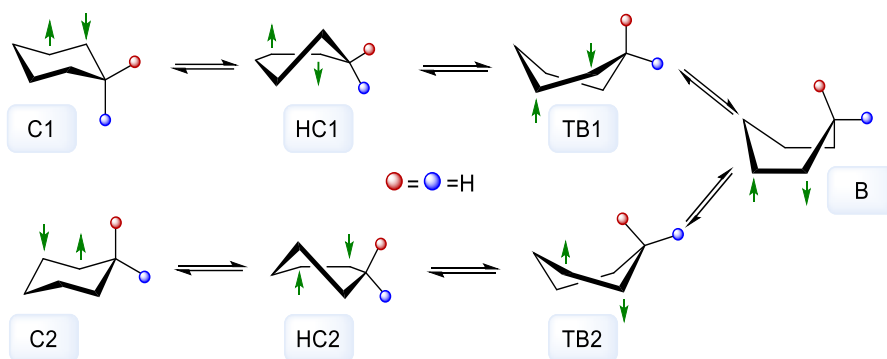
Obrázok 5.21. Prepis vaničkového konforméru cyklohexánu do Newmanovej projekcie



Obrázok 5.22. Transanulárne napätie pri skríženej vaničke cyklohexánu **5.4f**

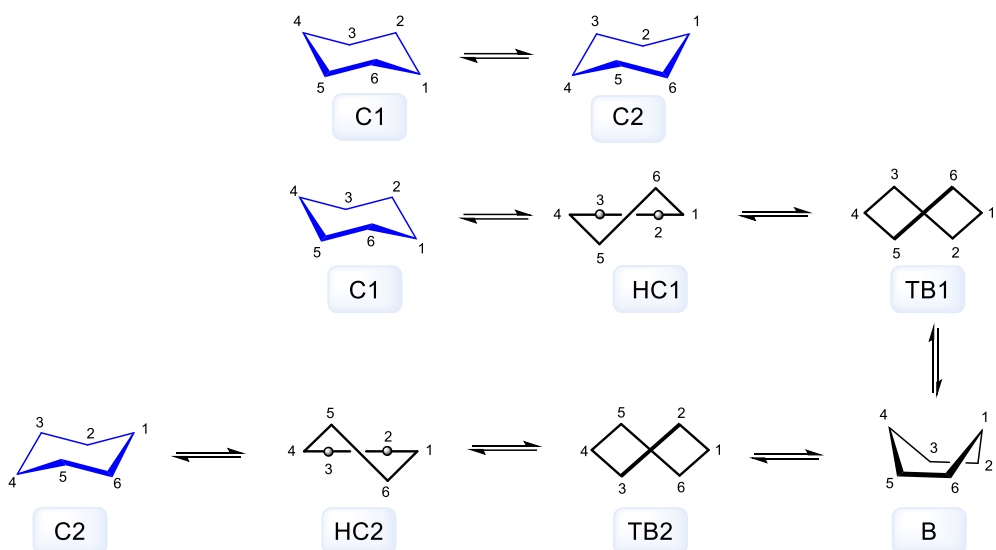
Je to takzvané *transanulárne napätie* (tiež často nazývané aj *stožiarové napätie*) a na Obrázku 5.21 je vyznačené medzi atómami vodíka orientovaných do vnútra kruhu. Avšak pri cyklohexáne je toto napätie veľmi nízke, preto je to vysoké Pitzerove napätie, ktoré spôsobuje, že vaničkový konformér je tak nestabilný, že sa považuje skôr za tranzitný stav ako za konformér. Stabilnejším konformérom než vanička je skrížená vanička **5.4f**, ktorá redukuje nielen transanulárne, ale do značnej miery aj Pitzerove napätie (Obrázok 5.22).

Stoličkové konforméry cyklohexánu sú rigidnými formami cyklohexánu a majú rovnaký obsah energie. Ich vzájomná interkonverzia je komplexný, reverzibilný proces (Obrázok 5.23) prebiehajúci cez flexibilné konforméry cyklohexánu: *polostolička*, *skrížená vanička* a *vanička*. Je to relatívne vysoko-energetický proces s energetickou bariérou 40-50 kJ/mol. Východiskový stoličkový konformér **C1** (z anglického výrazu *chair*) sa najskôr transformuje na polostoličku **HC1** (z anglického výrazu *half-chair*), ktorá má, podľa očakávania, veľmi vysokú energiu.



Obrázok 5.23. Inverzia cyklohexánu (**5.4**) cez vaničkovú konformáciu

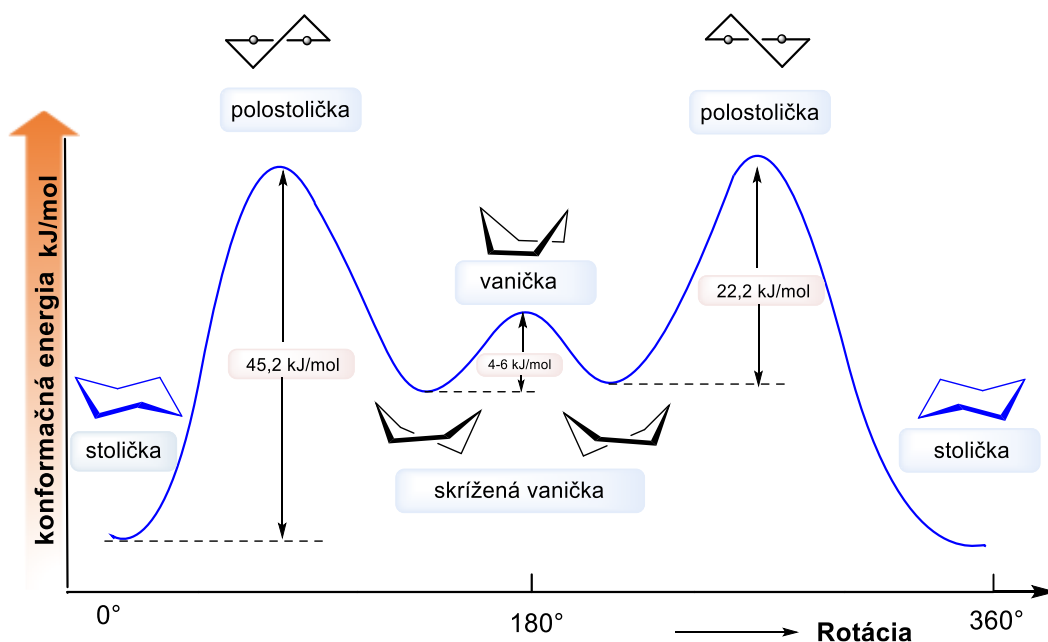
Tento konformér je len tranzitným stavom vedúcim ku vzniku reálneho konforméru, pootočenej vaničky **TB1** (z anglického výrazu *twist boat*). Konformér **TB1** sa cez tranzitný stav, ktorý predstavuje konformér vaničky **B** (z anglického výrazu *boat*), preklopí na alternatívny konformér pootočenej vaničky **TB2**. Potom z tohto konforméru cez tranzitný stav druhej polostoličky **HC2** (z anglického výrazu *half-chair*) sa získa nakoniec druhý konformér stoličky **C2**. Dve stoličky a dve pootočené vaničky sú reálnymi, definovanými konformérmi. Konforméry polostolička **HC1**, **HC2** a vanička sú tranzitnými stavmi. Alternatívne, pre študentov, zjednodušené znázornenie inverzie cyklohexánového kruhu je na Obrázku 5.24. Výpočty ukazujú, že na inverziu stoličky je nevyhnutná konformácia skríženej vaničky, jeden stoličkový konformér sa nestáva okamžite druhým stoličkovým konformérom, aby došlo k inverzii stolička-stolička, cyklohexán musí prechádzať konformáciami s vyššou energiou. Pri laboratórnej teplote je energetická bariéra vytvorená konformáciou polostoličky ľahko prekonaná, čo umožňuje rovnováhu medzi dvoma konformáciami stoličiek rádovo 80 000-krát za sekundu.



Obrázku 5.24. Zjednodušené znázornenie inverzie cyklohexánového kruhu (5.4)

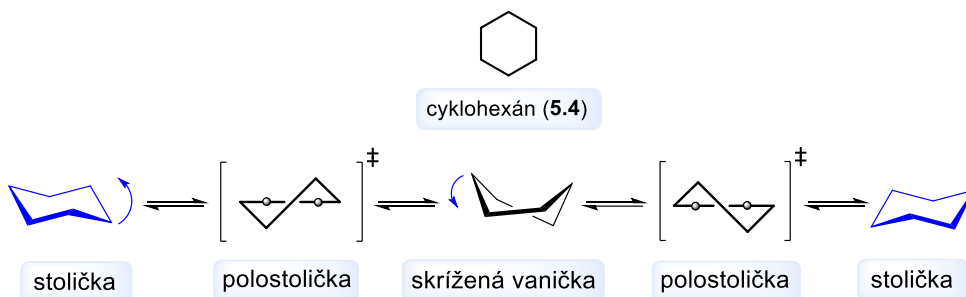
Hoci cyklohexán neustále konvertuje medzi týmito rôznymi konformáciami, stabilita konformácie stoličky spôsobuje, že je prítomná vo viac ako 99,9 % v rovnovážnej zmesi.

Na nasledujúcom Obrázku 5.25 je znázornená konformačná analýza cyklohexánu a relatívne energie konformérov cyklohexánu.



Obrázku 5.25. Konaformačná analýza cyklohexánu (5.4)

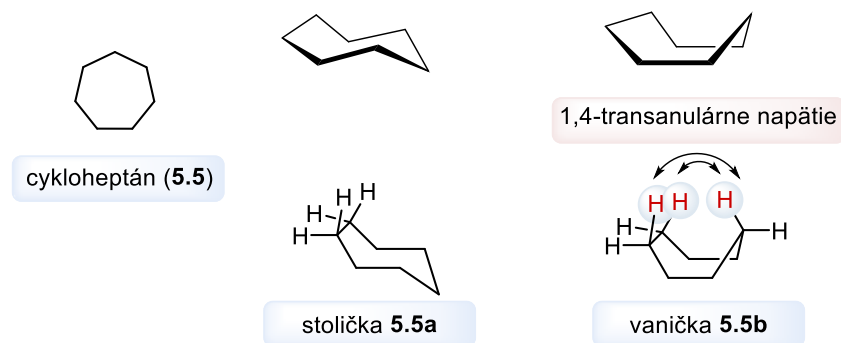
V molekulovom modeli sa inverzia cyklohexánu stolička-stolička uskutočňuje cez skrútený proces a konformácia vaničky pri inverzii stoličky nie je potrebná. Problém s molekulovými modelmi je práve v tom, že nerozlišujú medzi konformáciou a prechodným stavom (Obrázok 5.26) a pomocou nich možno prejsť priamo z jednej konformácie do druhej bez toho, aby sme museli prejsť cez prechodné stavy a prechodné konformácie. Študenti by mali pochopiť, že molekulové modely nerozlišujú medzi konformáciou a prechodným stavom, nie sú to skutočné molekuly.



Obrázok 5.26. Prechodné stavy a prechodné konformácie cyklohexánu (5.4)

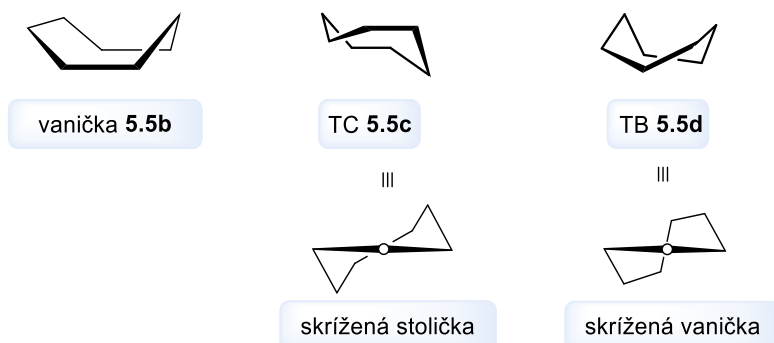
5.1.2.3 Cykloheptán

Cykloheptán (5.5) je najväčší bežný cyklus, a vykazuje preto aj niektoré charakteristiky, ktoré sú typické hlavne pre stredné kruhy, ako napríklad ich obťažnejšia príprava a prítomnosť stérického napätia pri určitých konformáciách (Obrázok 5.27). Ako cykloalkán s nepárny počtom atómov uhlíka nemôže mať konforméry, ktoré by nevykazovali určité kruhové napätia. Rovnako ako v prípade cyklohexánu, existujú dve formy cykloheptánu, takzvané rovinne symetrické: *cykloheptán-stoličkový* 5.5a a *cykloheptán-vaničkový* 5.5b (Obrázok 5.27), ktoré môžu byť medzi sebou vzájomne prevedené avšak iba prostredníctvom veľkých deformácií väzbových uhlov.



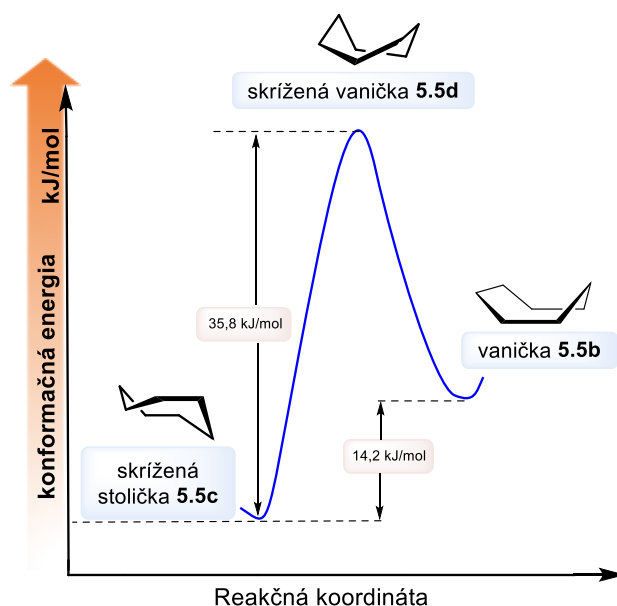
Obrázok 5.27. Stoličková a vaničková konformácia cykloheptánu (5.5)

V cykloheptáne, na rozdiel od cyklohexánu, sú obe formy, stolička i vanička, flexibilné vzhľadom na ich väzbové uhly a môžu podliehať pseudorotácii. Výpočty energií ukazujú, že cykloheptán má aj dva nízkoenergetické konforméry (Obrázok 5.28), ktorými sú skrížená stolička **5.5c** (z anglického výrazu *twist chair*, skratka TC) a skrížená vanička **5.5b** (z anglického výrazu *twist boat*, skratka TB) (Obrázok 5.28). Biela guľička na obrázku definuje C_2 symetriu, anglický pojem *twist* sa používa pre cykloheptán, rovnako ako aj pre cyklohexán.



Obrázok 5.28. Skrížená stoličková a vaničková konformácia cykloheptánu (5.5)

Na rozdiel od cyklohexánu sa stoličkový konformér cykloheptánu zaraďuje medzi flexibilné konforméry. Pri stoličkovom, ako i vaničkovom konforméri existuje Pitzerovo napätie.



Obrázok 5.29. Reakčný súradnicový diagram pre konformačnú vzájomnú konverziu konformérov skríženej stoličky **5.5c** a vaničky **5.5b**

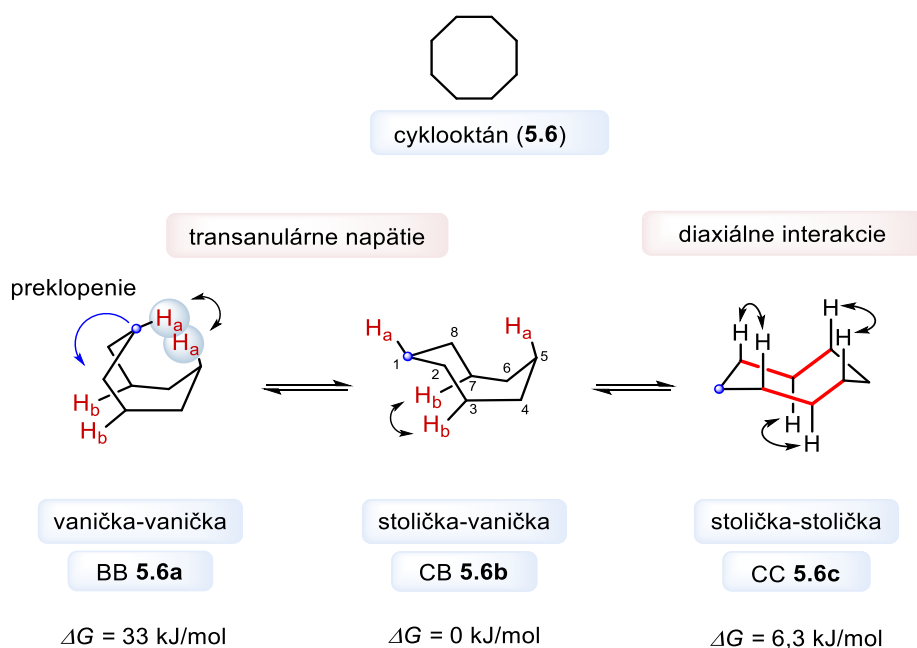
Energeticky najvýhodnejšou konformáciou cykloheptánu nie je stoličkový konformér **5.5a** ako pri cyklohexáne, ale skrížená stolička **TC-5.5c**. Konformácia **TB-5.5d** ma konformačnú energiu vyššiu ako **TC-5.5c** a **5.5b** (Obrázok 5.29). Konformačná analýza cykloheptánu je omnoho zložitejšia ako konformačná analýza stoličkovej formy cyklohexánu. Vysoká symetria stoličkovej formy cyklohexánu umožňuje rozlíšiť iba dva druhy vzájomnej polohy substituentov, a to ekvatoriálnu a axiálnu. Na rozdiel od toho je v skríženej stoličke **5.5c** rozlíšiteľných sedem substitučných pozícií, v stoličkovej forme **5.5a** osem pozícií, v skríženej vaničke **5.5d** sedem a vo vaničkovom konforméri **5.5b** osem pozícií.

5.1.3 Stredné kruhy

Cykly s počtom atómov 8 - 11 sú zaradené medzi stredné kruhy. Pri stredných kruhoch je konformačná analýza zložitá. Tieto kruhy majú aj niektoré špecifické prvky typické pre normálne aj pre veľké kruhy. Možno ich najviac odlišujúcim rysom je ich obtiažna syntéza v dôsledku ich nevýhodnej entalpie, ako i entropie. Kruhy s počtom atómov 8 – 11 sú charakterizované relatívne vysokým napätím. Napätie na jednu CH_2 skupinu je pri cyklooktáne (5,1 kJ/mol), cyklononánu (5,9 kJ/mol) a cyklodekánu (5,2 kJ/mol) dosť vysoké.

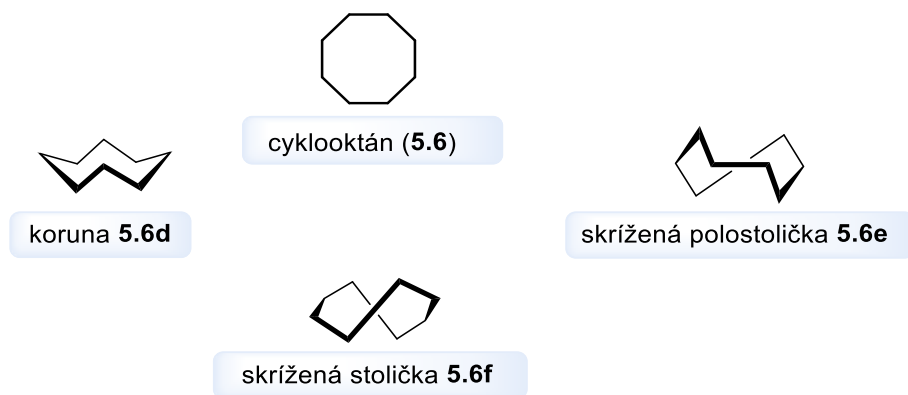
5.1.3.1 Cyklooktán

Cyklooktán (**5.6**) je najmenší zo stredných kruhov, ktorý vykazuje 10 rôznych konformérov, a predstavuje preto najkomplexnejší cykloalkán z hľadiska konformačnej analýzy (Obrázok 5.30). Jeho konformácia bola podrobne študovaná pomocou výpočtových metód. Hendrickson (zaoberal sa výpočtami konformácií a konformačných energií cykloalkánov s počtom uhlíkov 8 až 10 v cykle) poznamenal, že „*cyklooktán je nepochybne konformačne najzložitejším cykloalkánom kvôli existencii mnohých konformácií, ktoré majú porovnateľnú energiu*“. Najstabilnejším konformérom cyklooktánu je hybrid stoličkového a vaničkového konforméru, označovaný ako *stolička-vanička* **CB-5.6b** (skratka CB pochádza z anglického názvu *chair-boat*). Tento konformér nemá transanulárne napätie, ktoré je prítomné pri konforméroch *vanička-vanička* **BB-5.6a** (skratka BB pochádza z anglického názvu *boat-boat*) a *stolička-stolička* (**CC-5.6c**) (skratka CC pochádza z anglického názvu *chair-chair*). Toto napätie spolu s Pitzerovým napätím výrazne destabilizuje (o približne 33 kJ/mol) konformér vanička-vanička (BB) vzhľadom na konformér stolička-vanička (CB, Obrázok 5.30). Cyklooktán má však aj o niečo menej stabilné konforméry (Obrázok 5.31). Typickým príkladom nestabilného konforméru cyklooktánu je koruna **5.6d**. Podobnú nestabilitu ako koruna vykazujú aj skrížená polostolička **5.6e** a skrížená stolička **TCC-5.6f**.



Obrázok 5.30. Hybridné vaničkové a stoličkové konformácie cyklooktánu (5.6): vanička-vanička (BB), stolička-vanička (CB) a stolička-stolička (CC)

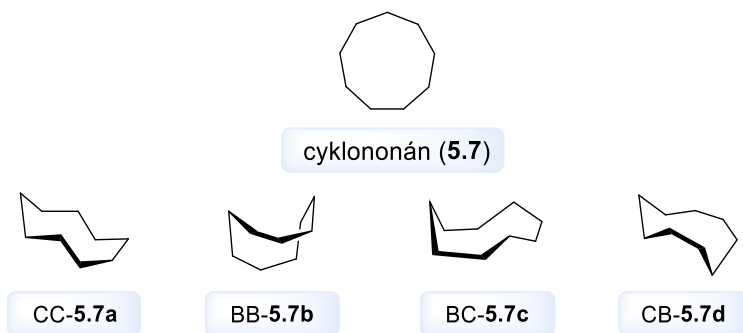
Podobne ako v prípade iných stredných kruhov, aj pri cyklooktáne existuje rovnováha medzi niekoľkými konformáciami, ktoré sú navzájom energeticky blízke a sú oddelené nízkoenergetickými bariérami. Majoritne zastúpeným konformérom cyklooktánu pri izbovej teplote je konformér CB **5.6b** (Obrázok 5.30). Výpočty ukazujú, že aj keď jedna forma cyklooktánu je jednoznačne energeticky uprednostňovaná, ako to je pri cyklohexáne a cykloheptáne, cyklooktán sa podobá skôr cyklopentánu (pozri Obrázok 5.13) v tom, že je veľmi mobilnou konformačnou zmesou a rýchlo podlieha vzájomnej interkonverzii pri bežnej teplote.



Obrázok 5.31 Nevýhodné konformácie cyklooktánu (5.6)

5.1.3.2 Cyklononán

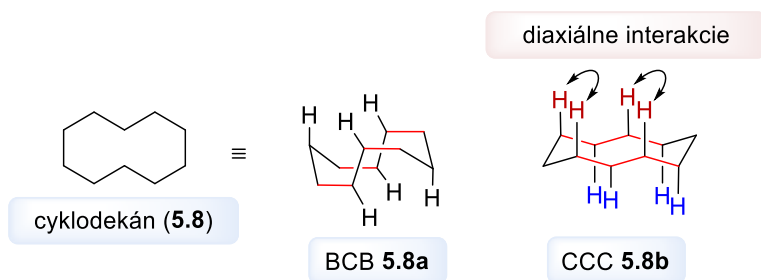
Cyklononán (**5.7**) s nepárnym počtom atómov uhlíka má najvyššie napätie spomedzi všetkých cykloalkánov so strednými kruhmi a označuje sa ako najtypickejší stredný kruh. Celkovo bolo identifikovaných jedenásť konformérov cyklononánu. Niektoré z nich majú relatívne vysoké energie a sú oddelené od konformérov s nižšou energiou extrémne nízkymi energetickými bariérami. Cyklononán je ojedinelý príklad cykloalkánu, ktorý nemá konformér s najnižšou energiou. Pri cyklononáne existujú v podstate štyri rovinne symetrické konforméry: stolička-stolička **CC-5.7a**, vanička-vanička **BB-5.7b**, vanička-stolička **BC-5.7c** a stolička-vanička **CB-5.7d** (Obrázok 5.32).



Obrázok 5.32. Štyri rovinne symetrické konforméry cyklononánu (**5.7**)

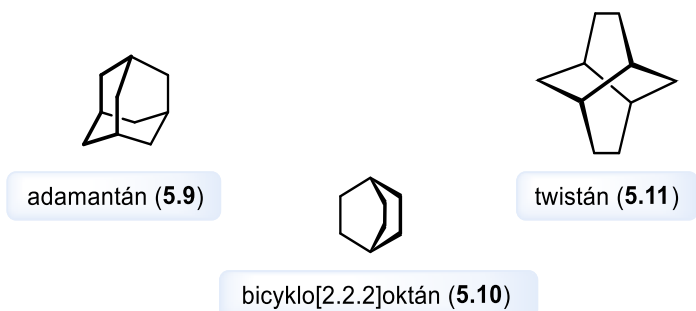
5.1.3.3 Cyklodekán

Celkom existuje 18 rôznych konformérov cyklodekánu. Na základe ^{13}C NMR štúdií pri nízkej teplote sa zistilo, že hlavným konformérom je vanička-stolička-vanička **BCB 5.8a** a menej stabilným je konformér stolička-stolička-stolička **CCC 5.8b** vzhľadom na výrazné diaxiálne interakcie atómov vodíka (Obrázok 5.33).



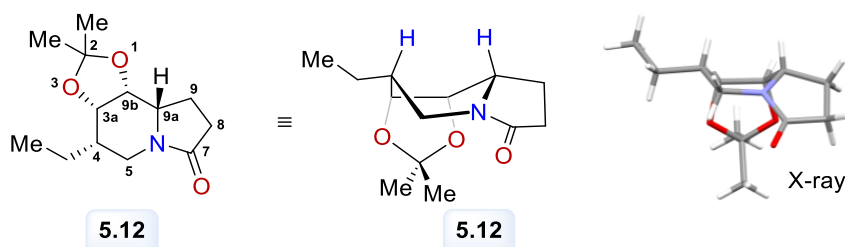
Obrázok 5.33. Znážornenie výrazných transanulárnych axiálnych interakcií štyroch atómov vodíka pri cyklodekáne (**5.8**)

Konforméry stolička, vanička a pootočená vanička sú zafixované v zodpovedajúcich polycyklických zlúčeninách, napríklad pri adamantáne (**5.9**) (stolička), bicyklo[2.2.2]oktánu (**5.10**) (vanička) a pri twistáne (**5.11**) (stolička) (Obrázok 5.34).



Obrázok 5.34. Polycyklické zlúčeniny **5.9-5.11** so zafixovanými konformermi

Zaujímavý príklad predstavuje indolizidín **5.12**, kde sa až pomocou X-ray analýzy podarilo dokázať, že cyklohexánový kruh zaujíma „nevýhodnú“ vaničkovú konformáciu vďaka prítomnosti 1,3-dioxolánového kruhu, ktorý fixuje túto vaničkovú konformáciu a robí celú molekulu rigidnou (Obrázok 5.35).

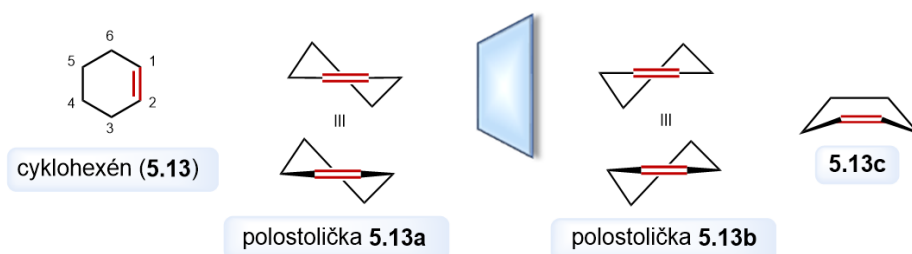


Obrázok 5.35. Vaničková konformácia pozorovaná pri indolizidíne **5.12**

5.1.4 Funkcionalizované a substituované karbocyklické zlúčeniny

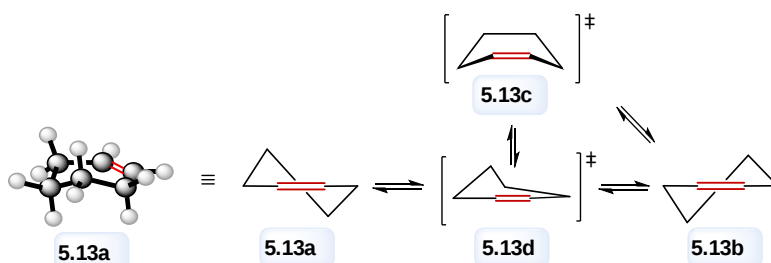
5.1.4.1 Cyklohexén

Zavedenie dvojitej väzby do karbocyklu má za následok čiastočnú planarizáciu jeho molekuly. Pri cyklohexéne (**5.13**) boli atómy C1, C2, C3 a C6 dlhý čas považované za úplne koplanárne, neskôr sa ale zistilo, že dvojitá väzba C=C je mierne pootočená. V prípade koplanarity uvedených atómov sú najstabilnejšími formami dva enantiomérne polostoličkové konforméry **5.13a** a **5.13b** (Obrázok 5.36).



Obrázok 5.36. Tri hlavné konforméry cyklohexénu (5.13)

Konforméry **5.13a** a **5.13b** podliehajú vzájomnej interkonverzii cez tranzitný stav, ktorým je konformér vanička **5.13c** (Obrázok 5.37) o približne 29 kJ/mol vyššej energii ako je globálne minimum pre polostoličku a ktorá je potenciálnym maximom na reakčnej súradnici pre polostoličku pri vzájomnej interkonverzii. Predpokladá sa, že aj semiplanárna konformácia **5.13d** (Obrázok 5.37), ktorá má len o 5,0 kJ/mol vyššiu energiu ako polostolička, by mohla predstavovať tranzitný stav.

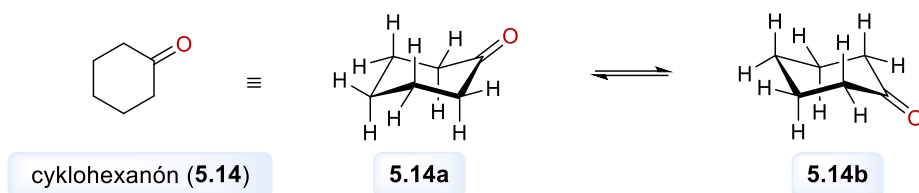


Obrázok 5.37. Reakčná dráha pre konformačnú vzájomnú konverziu cyklohexénu pri predpoklade, že vaničkový konformér **5.13c** predstavuje prechodný stav

Bez ohľadu na to, ktorá štruktúra sa vyskytuje v potenciálnom maxime pozdĺž reakčnej súradnice (s výnimkou úplne planárnej formy), cyklohexén musí v určitom čase najskôr dosiahnuť konfiguráciu štruktúry **5.13d**, potom konfiguráciu štruktúry **5.13c** (jedna z dvoch ekvivalentných vaničkových foriem), a potom prejsť zrkadlovým obrazom konfigurácie **5.13a** tak, aby sa dokončila inverzia polostoličky **5.13a**.

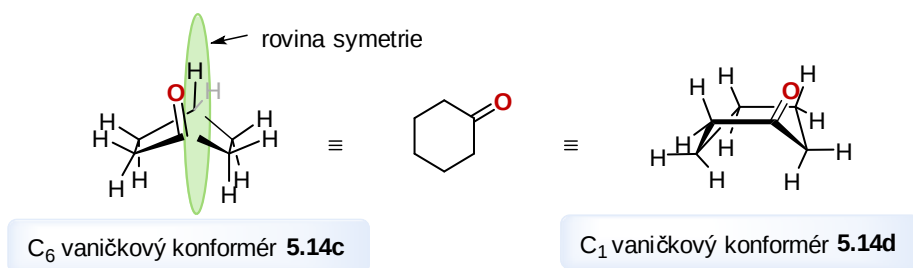
5.1.4.2 Cyklohexanón

Monocyklické karbocykly obsahujúce endocyklický atóm C_{sp^2} si vyžadujú špecifickú diskusiu. Pri cyklohexanóne (**5.14**), podobne ako pri cyklohexáne, sú obidve stoličkové formy nerozlíšiteľné. Pretože rotačné bariéry okolo väzby $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ sú vo svojej podstate nižšie ako okolo väzby $C_{sp^3}-C_{sp^3}$, cyklohexanón vykazuje zvýšenú flexibilitu v časti kruhu obsahujúcej skupinu $C=O$. Bariéra pre interkonverziu stoličkových foriem je preto nižšia ako pri cyklohexáne a dosahuje hodnotu približne 20 až 25 kJ/mol (Obrázok 5.38).



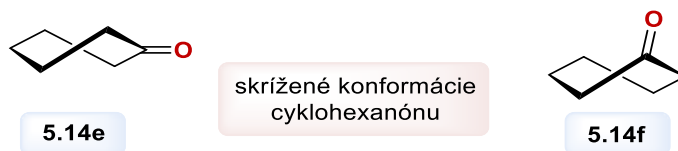
Obrázok 5.38. Stoličkové konformácie cyklohexanónu (5.14)

Cyklohexanón sa taktiež vyskytuje vo forme dvoch odlišných vaničkových foriem, označených podľa bodových grúp (pozri kapitolu 7) ako C_6 konformér **5.14c** (má rovinu symetrie) a C_1 konformér **5.14d** (nemá žiaden prvok symetrie) (Obrázok 5.39).



Obrázok 5.39. Vaničkové konforméry cyklohexanónu (5.14)

Vaničkové formy **5.14c** a **5.14d**, ako i ďalšie dve odlišné skrížené (označované aj ako pootočené) formy **5.14e** a **5.14f** sú energeticky menej výhodné ako stoličkové konforméry (Obrázok 5.40).

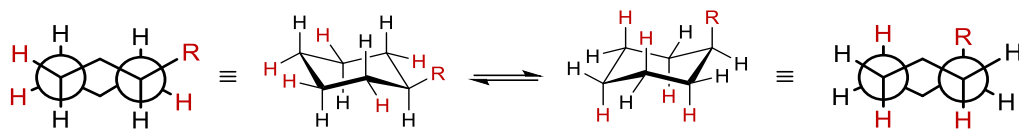


Obrázok 5.40. Dve skrížené konformácie cyklohexanónu (5.14)

5.1.4.3 Monosubstituované cyklohexány

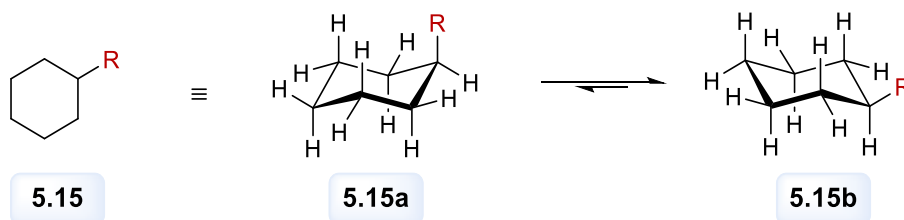
Ako sme už skôr mohli vidieť, monosubstituované cyklohexány **5.15** sa môžu vyskytovať v dvoch izomérnych stoličkových formách, pri ktorých je substituent v axiálnej, respektíve ekvatoriálnej polohe (Tabuľka 5.1). Energetická bariéra medzi nimi je obvykle v rozmedzí približne 40 až 50 kJ/mol a je porovnateľná s bariérou nesubstituovaného cyklohexánu.

Tabuľka 5.2. Energetické rozdiely medzi substituentami v axiálnej respektíve ekvatoriálnej polohe pri monosubstituovaných cyklohexánoch



Substituent R	[kJ/mol]	Substituent R	[kJ/mol]
F	0,63	OH (aprotické rozpúšťadlo)	2,2
Cl	1,8	OH (rozpúšťadlo s donorm H)	3,6
Br	1,6	MeO	2,5
I	1,8	MeOCO	2,5
Me	7,1	NH ₂ (aprotické rozpúšťadlo)	6,0
Et	7,3	NH ₂ (rozpúšťadlo s donorm H)	6,7
Ph	13	NH ₃ ⁺	7,9
COOH	6,6	CN	0,71
COO ⁻	8,0	NO ₂	4,6

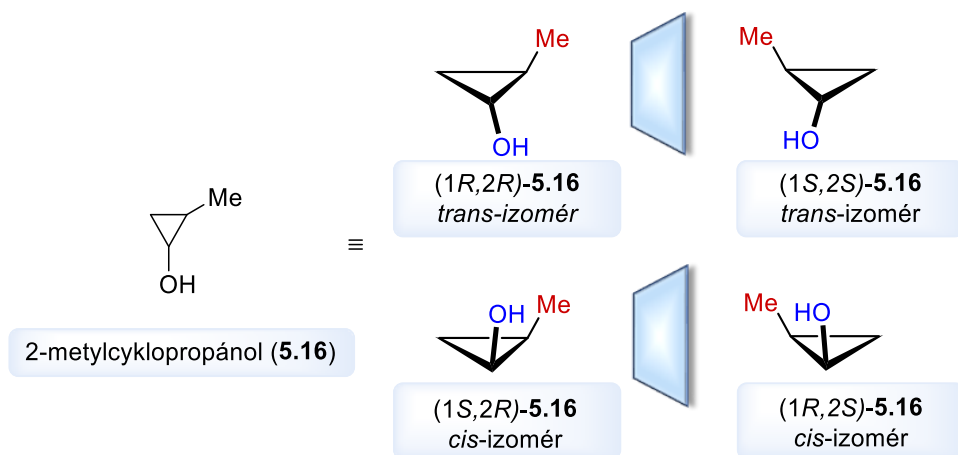
Na vysvetlenie tejto skutočnosti sa prednostne aplikovali stérické faktory, ktoré ale len z určitej časti prispievajú k energii axiálneho substituenta (Tabuľka 5.2). Ďalšiu významnú úlohu zohrávajú elektrónové a solvatačné efekty, hlavne hydratácia polárnych skupín. Napríklad substituenty Cl a Me majú porovnateľný objem, ale líšia sa v ekvatoriálnej preferencii (Tabuľka 5.2). Ionizované substituenty majú o niečo väčší vplyv ako ich neutrálne formy. Rozdiel v energiách medzi stoličkovými formami a vaničkovým konformérom je znovu porovnateľný s hodnotami pri cyklohexáne. Rozdiel je ale v energiách medzi dvoma stoličkovými konformérmi. Monosubstituované cyklohexány majú tendenciu, až na malé výnimky, preferovať stoličkovú formu so substituentom v ekvatoriálnej polohe **5.15b** (Obrázok 5.41).



Obrázok 5.41. Preferovaná ekvatoriálna poloha monosubstituovaného cyklohexánu **5.15**

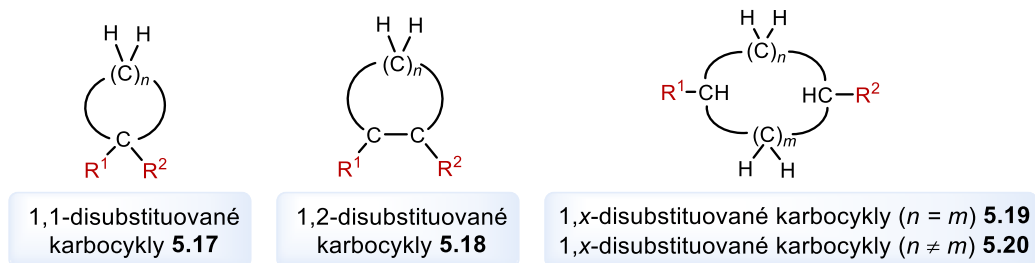
5.1.4.4 Disubstituované karbocykly

Di- a polysubstituované cyklické systémy sa líšia od nesubstituovaných v tom, že dodatočne ku konformačnej izomérii generujú navyše aj *konfiguračnú izomériu*. Uvažujme napríklad o 2-metylcyklopropánole (**5.16**) ako o vybranej zlúčenine bez konformačnej izomérie (Obrázok 5.42).



Obrázok 5.42. Štyri možné stereoizoméry 2-metylcyklopropánolu (**5.16**)

Jeho molekula obsahuje dve stereogénne centrá a existuje ako štyri stereoizoméry v súhlase s pravidlami diskutovanými pri acyklických zlúčeninách. Dva enantiomérne *trans*-izoméry majú obidva substituenty na opačnej strane trojčlenného kruhu, zatiaľ čo dva enantiomérne *cis*-izoméry ich majú na rovnakej strane kruhu. Každý zo štyroch stereoizomérov je enantiomér s jedným a diastereomér s ostatnými dvoma izomérmi (Obrázok 5.42). V prípade, že sa na nasýtenom karbocykle nachádzajú dva geminálne substituenty (napríklad 1,1-disubstituovaný karbocyklus **5.17**), vždy tu existuje rovina symetrie (aj ak $R^1 \neq R^2$), t. j. molekula je achirálna (Obrázok 5.43). Pri 1,2-disubstituovaných karbocykloch **5.18**, ktoré majú dva rôzne substituenty, sú konfiguračné charakteristiky rovnaké ako pri 2-metylcyklopropánole (**5.16**).

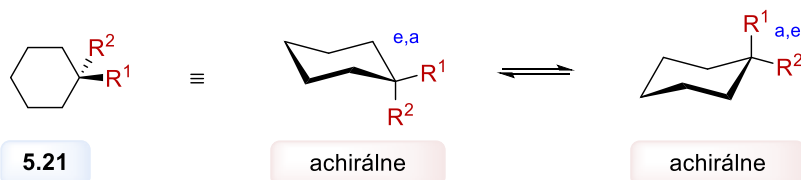


Obrázok 5.43. Vznik stereogénnych centier v disubstituovaných karbocykloch **5.17-5.20**

V prípade disubstituovaných karbocyklov, ktoré majú dva substituenty R^1 a R^2 umiestnené na ľubovoľných atómoch (zlúčeniny **5.19** a **5.20**), sú splnené podmienky pre vznik stereogénnych centier, a teda štyroch stereoizomérov, len v prípade rôznych vetvení v cykle ($m \neq n$, Obrázok 5.43). Keď sú dve vetvy identické ($m = n$), molekula má rovinu symetrie, čo spôsobuje degeneráciu dvoch enantiomérnych párov na dva achirálné diastereoméry: *cis* a *trans*-izomér. V tomto kontexte sa budeme ďalej zaoberať konformačnými a konfiguračnými aspektami prítomnými pri disubstituovaných cyklohexánoch. Každá molekula bude prezentovaná v planárnom zobrazení spolu s dvoma rôznymi stoličkovými konformermi.

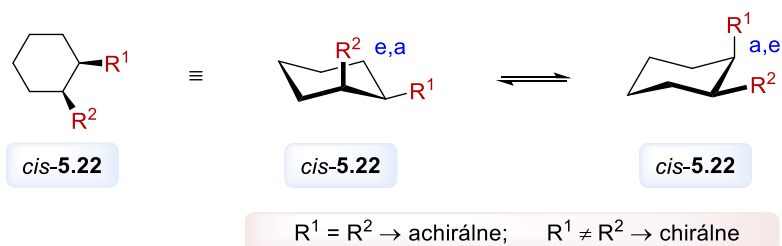
Disubstituované cyklohexány existujú v rovnováhe dvoch konformérov s rozdielnym usporiadaním substituentov v *axiálnej* a *ekvatoriálnej* polohe, pričom ich preferovaná konformácia je determinovaná príspevkami od obidvoch substituentov.

Najskôr sa zameriame na konfiguračné aspekty. Pri konformačnej analýze disubstituovaných cyklohexánových derivátov budeme, pre zjednodušenie, brať do úvahy len stoličkové konforméry. Izoméry s rovnováhou konformérov so substituentmi diaxiálny – diekvatoriálny sú: *trans*-1,2-, *cis*-1,3- a *trans*-1,4-disubstituované cyklohexány. Pri týchto zlúčeninách majú obidva substituenty tendenciu zaujať ekvatoriálne polohy. Rozoberme si nasledujúce príklady. **1,1-Disubstituované** cyklohexány **5.21** predstavujú achirálné zlúčeniny v dôsledku prítomnosti roviny symetrie (Obrázok 5.44).



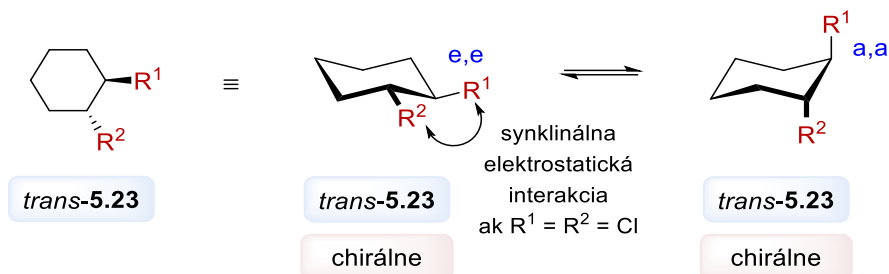
Obrázok 5.44. Príklad achirálnych disubstituovaných cyklohexánov **5.21**

1,2-Disubstituované cyklohexány môžu mať konfiguráciu *cis* alebo *trans* (Obrázok 5.45 a 5.46). *Cis*-izoméry **5.22** s rovnakými substituentmi majú rovinu symetrie a sú teda achirálné; naproti tomu *cis*-izoméry s rôznymi substituentmi sú chirálne.



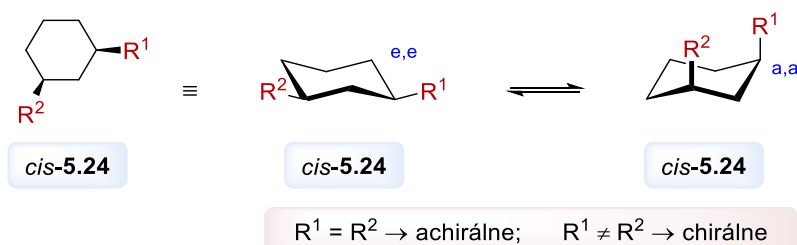
Obrázok 5.45. Príklad achirálnych a chirálnych 1,2-disubstituovaných cyklohexánov **5.22**

Aj keď obidva substituenty majú tendenciu zaujať ekvatoriálne polohy, prítomnosť niektorých substituentov môže zmeniť výhodnejšiu preferenciu diekvatoriálneho usporiadania na diaxiálne usporiadanie. Napríklad pri *trans*-1,2-dichlórcyklohexáne (**5.23**) ($R^1 = R^2 = \text{Cl}$), dochádza k synklinálnej elektrostatickej interakcii medzi atómami Cl/Cl, ktorá destabilizuje diekvatoriálny konformér (Obrázok 5.46).

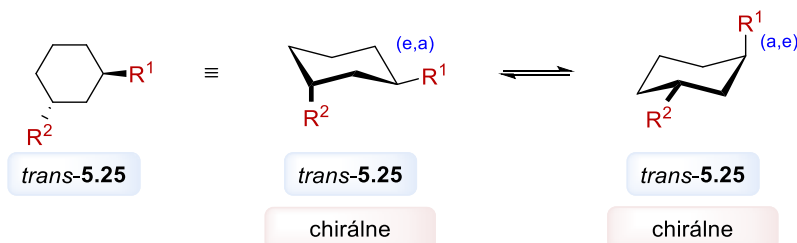


Obrázok 5.46. Destabilizácia diekvatoriálneho konforméru **5.23** prítomnosťou synklinálnej elektrostatickej interakcie medzi dvoma atómami chlóru

1,3-Disubstituované cyklohexány môžu mať rovnako ako 1,2-disubstituované deriváty konfiguráciu *cis* alebo *trans*. *Cis*-izoméry **5.24**, ktoré majú identické substituenty, majú aj rovinu symetrie a sú achirálné (Obrázok 5.47). Naproti tomu, *trans*-izoméry **5.25** sú vždy chirálne, pretože nemajú rovinu symetrie (Obrázok 5.48).

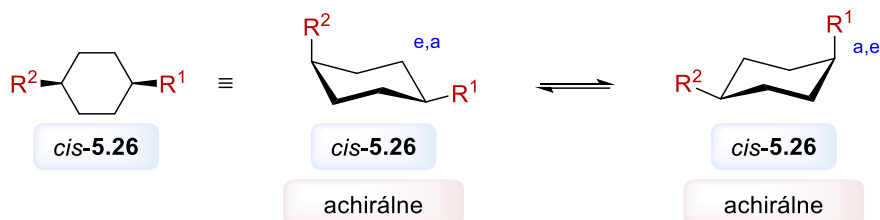


Obrázok 5.47. *Cis*-1,3-disubstituované cyklohexány **5.24**



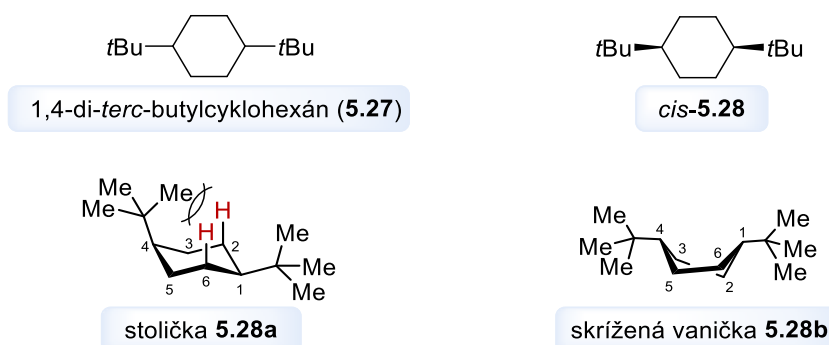
Obrázok 5.48. *Trans*-1,3-disubstituované cyklohexány **5.25**

1,4-Disubstituované cyklohexány s *cis*-konfiguráciou **5.26** a s rovinou symetrie sú vždy achirálné (Obrázok 5.49).



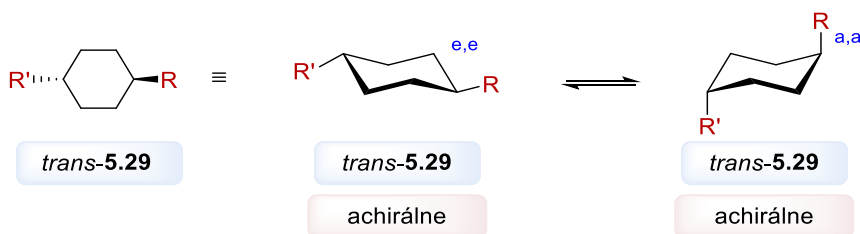
Obrázok 5.49. *Cis*-1,4-disubstituované cyklohexány **5.26**

Na základe detailného štúdia 1,4-di-*tert*-butylcyklohexánu (**5.27**) pomocou dynamickej ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie sa zistilo, že pri *cis* izoméri **5.28** je preferovanou konformáciou skrížená vanička **5.28b** v porovnaní so stoličkovou konformáciou **5.28a** s jednou *tert*-butylovou skupinou v axiálnej polohe (Obrázok 5.50). Naproti tomu v skríženej vaničkovej konformácii sa obidve objemné *tert*-butylové skupiny nachádzajú vo výhodnejších diekvatoriálnych polohách.



Obrázok 5.50. *Cis*-1,4-disubstituované cyklohexány **5.28**

Vzájomná orientácia substituentov pri **1,4-disubstituovaných** cyklohexánoch môže byť aj *trans* (Obrázok 5.51).



Obrázok 5.51. *Trans*-1,4-disubstituované cyklohexány **5.29**

Rovnako ako pri *cis*-izoméroch **5.26**, v prípade dvoch identických substituentov budú mať takéto *trans*-cyklohexány **5.29** rovinu symetrie, a preto budú achirálné (Obrázok. 5.51). Konformačné správanie sa týchto zlúčenín nemôže pozmeniť ich konfiguračné rysy, avšak môže do značnej miery ovplyvniť ich spektrálne vlastnosti a (bio)chemickú reaktivitu.

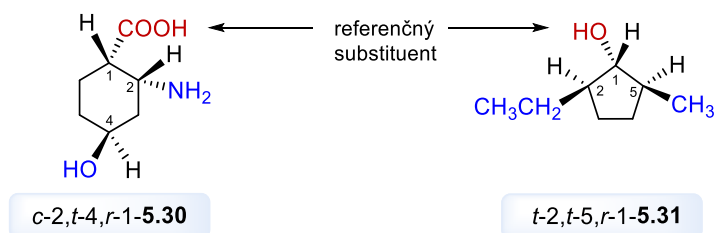
5.1.4.5 Polysubstituované karbocyklické kruhy

Doteraz bola naša pozornosť zameraná na mono- a disubstituované karbocyklické kruhy. Podľa odporúčania IUPAC-u v prípade, že jeden substituent a jeden atóm vodíka sú umiestnené na dvoch atómoch monocyklickej zlúčeniny, ich vzájomný sterický vzťah je vyjadrený prefixom *cis*- alebo *trans*- pred názvom zlúčeniny.

V bežných prípadoch pri viac ako dvoch substituentoch na kruhu použitie prefixov *cis/trans* si vyžaduje definíciu referenčného substituenta, ktorý potom bude mať najnižší lokant a označí sa malým písmenom *r* pridaním pred lokant. Vzťah ostatných substituentov vzhľadom na referenciu je potom vyjadrený pridaním *c*- alebo *t*- (pre *cis* a *trans*) pred ich lokanty (pozri aj kapitolu 2.5.3).

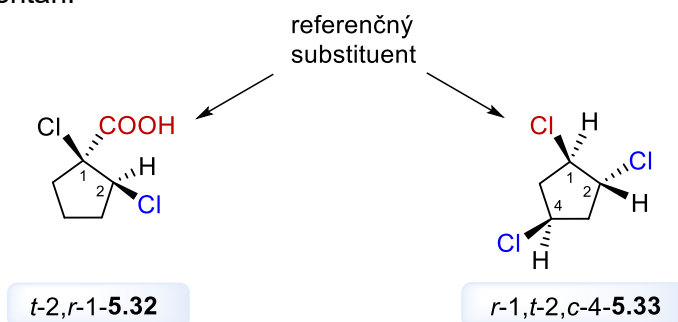
Ak sa na karbocykle nachádzajú tri substituenty, najprv sa musí určiť referenčný substituent. V prípade kyseliny (1*S*,2*R*,4*S*)-2-amino-4-hydroxycyklohexán-1-karboxylovej (**5.30**) je referenčným substituentom COOH skupina (Obrázok 5.52). Potom vidíme, že aminoskupina je voči nej v polohe *cis* a hydroxylová skupina je v polohe *trans*-, t. j. alternatívny názov pre danú zlúčeninu je kyselina *c*-2-amino-*t*-4-hydroxycyklohexán-*r*-1-karboxylová. Uvedenú nomenklatúru možno použiť pri vyjadrení relatívnej konfigurácie bez nutnosti poznať jej absolútnu konfiguráciu.

Podobne je to aj v prípade (1*R*,2*R*,5*S*)-2-etyl-5-metylcyklopentán-1-olu (**5.31**), kde referenčným substituentom je hydroxylová skupina (Obrázok 5.52). Vzájomný vzťah ostatných substituentov vzhľadom na referenciu sa opäť vyjadří ako *c* alebo *t* (*cis* alebo *trans*). Preto alternatívny názov vyjadrujúci relatívnu konfiguráciu pre zlúčeninu **5.31** je *t*-2-etyl-*t*-5-metylcyklopentán-*r*-1-ol.



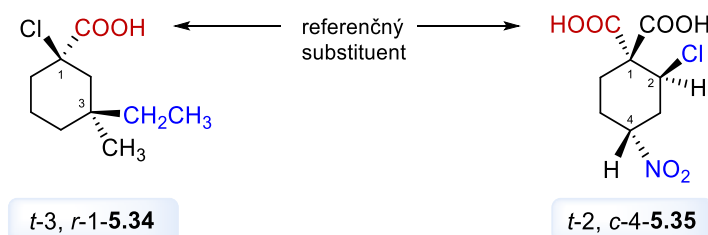
Obrázok 5.52 Určovanie vzájomného vzťahu substituentov pomocou referenčného substituenta pri zlúčeninách **5.30** a **5.31**

V prípade troch substituentov, z ktorých dva substituenty sú pripojené na ten istý atóm uhlíka daného monocyklu, substituent s najnižším lokantom (v našom prípade je to substituent -COOH, ktorý má najvyššiu prioritu v názvosloví) sa stane referenčnou skupinou, napríklad kyselina 1,*t*-2-dichlórcyklopentán-*r*-1-karboxylová (**5.32**) (Obrázok 5.53). Zlúčenina (1*R*,2*R*)-1,2,4-trichlórcyklopentán (**5.33**) predstavuje komplikovanejší príklad pre nejednoznačnosť v číslovaní (Obrázok 5.53). Správne číslovanie podľa pravidiel IUPAC-u poskytuje názov *r*-1,*t*-2,*c*-4-trichlórcyklopentán.



Obrázok 5.53. Určovanie vzájomného vzťahu troch substituentov pomocou referenčného substituenta pre zlúčeniny **5.32** a **5.33**

Toto pravidlo tiež možno použiť aj v prípade štyroch substituenov (hovorí však výlučne o situácii, keď sú 2 zo 4 substituentov pripojené na ten istý atóm uhlíka). Môžu nastať dva prípady. V prvom prípade sú dva geminálne substituenty rozdielne. Príkladom je zlúčenina **5.34** (Obrázok 5.54). Ak COOH skupina je referenčný substituent, názov podľa IUPAC-u je kyselina 1-chlór-*t*-3-etyl-*c*-3-metylcyklohexán-*r*-1-karboxylová. Ak sú dva geminálne substituenty identické, ako je to pri kyseline 2-chlór-4-nitrocyclohexán-1,1-dikarboxylovej **5.35** (Obrázok 5.54), referenčným substituentom sa stáva jeden z nich. V prípade dikyseliny **5.35** je to karboxylová funkčná skupina smerujúca pod rovinu cyklohexánového kruhu. Správny názov podľa IUPAC-u potom bude kyselina *t*-2-chlór-*c*-4-nitro-cyklohexán-*r*-1,1-dikarboxylová (**5.35**).



Obrázok 5.54. Určovanie vzájomného vzťahu štyroch substituentov pomocou referenčného substituenta pre zlúčeniny **5.34** a **5.35**

5.2 Stereochemia kondenzovaných a mostíkových kruhových systémov

Dva kondenzované (anelované) kruhy sa vyznačujú tým, že zdieľajú dva endocyklické atómy, na rozdiel od mostíkových kruhov, ktoré majú spoločné viac ako dva atómy. Konfiguračné a konformačné aspekty hrajú dôležité úlohy v stereochemii kondenzovaných bi- a polycyklov.

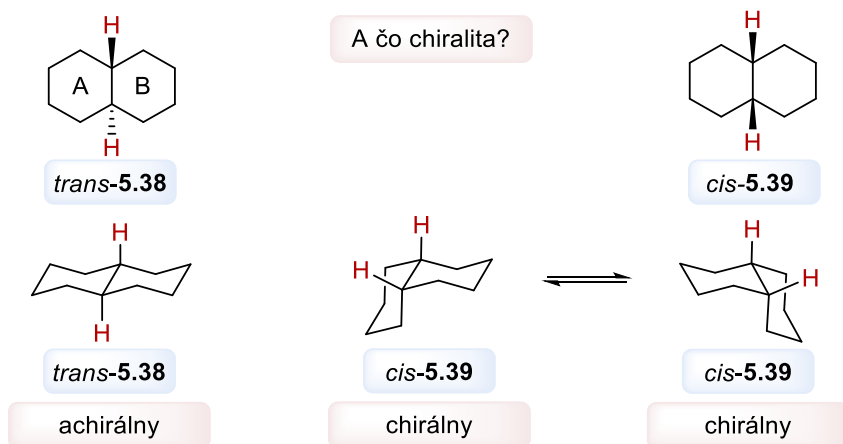
Dôsledkom spojenia dvoch alicyklických kruhov je konfiguračná izoméria vzniknutých štruktúr.

Najskôr uvažujme všeobecný prípad dvoch kruhov neidentifikovateľných rozmerov (Obrázok 5.55), kde môžeme vidieť, že angulárne H-atómy môžu byť vo vzájomnej polohe *trans* alebo *cis* (zlúčeniny **5.36** a **5.37**). Takto vzniknuté stereoizomérmolekuly môžu byť prezentované aj odlišným spôsobom, nahradením hornej väzby s atómom vodíka plným bodom (*bordový bod*). Takýto spôsob nie je odporúčaný podľa pravidiel IUPAC-u, ale môže byť v určitých prípadoch užitočný.



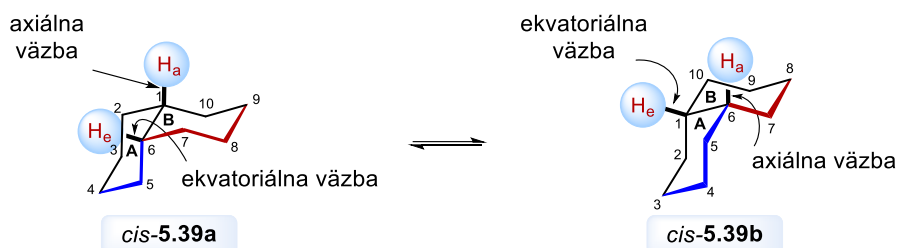
Obrázok 5.55. Konfiguračná izoméria dvoch alicyklických zlúčenín **5.36** a **5.37**

V závislosti od štruktúry zvyšku molekuly môžu, ale nemusia vzniknúť stereogénne centrá. Diastereoméria *cis/trans*, ktorú vykazujú bicyklické kondenzované systémy, je porovnateľná s prípadom diastereomérie pri disubstituovaných karbocykloch a nevyžaduje si žiadne nové stereochemické princípy. Stereochemické aspekty kondenzovaných kruhov nie sú limitované len na konfiguračnú diastereomériu, ale môžu taktiež pokrývať konfiguračnú a dokonca konformačnú enantiomériu. Keď sa pozrieme na oba izoméry dekalínu **5.38** a **5.39** (Obrázok 5.56), postrehneme, že tvoria stoličkové štruktúry, ktoré sú porovnateľné s formou cyklohexánovej stoličky (*trans*-forma nemôže podstúpiť inverziu kruhu, naopak *cis*-forma môže). Kým *trans*-dekalín (**5.38**) je achirálny, *cis*-dekalín (**5.39**) sa vyskytuje vo forme dvoch enantiomérnych konformérov (Obrázok 5.56), oddelených interkonverznou bariérou približne 50 až 60 kJ/mol. Pri bežnej teplote je prechod z jednej konformácie do druhej veľmi ľahký a pozorujeme racemickú zmes dvoch enantiomérov. *Cis*-dekalín **5.39** je menej stabilný ako *trans*-dekalín asi o 11,3 kJ/mol, čo je spôsobené stericou repulziou dvoch axiálnych vodíkov nachádzajúcich sa na uhlíkoch C1 a C6 (Obrázok 5.57).

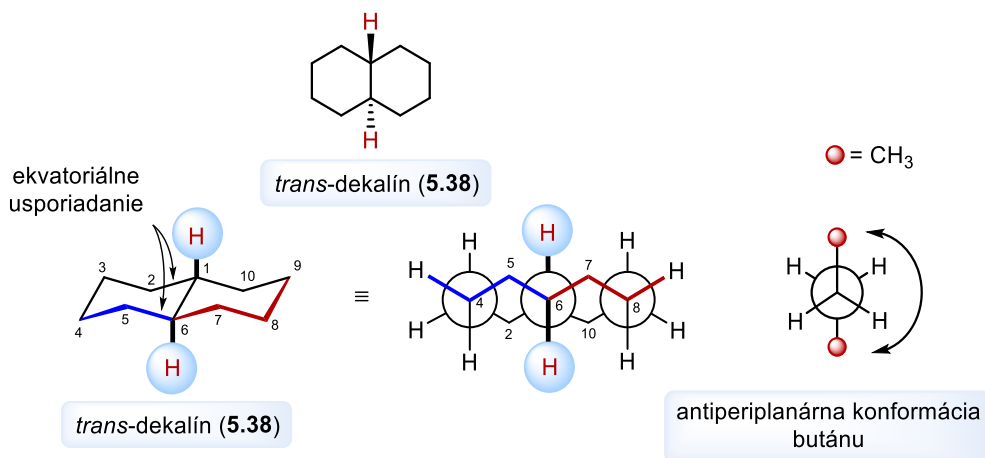


Obrázok 5.56. *Trans*-dekalín (5.38) a dva enantiomérne konforméry *cis*-dekalínu (5.39)

Keď budeme v *trans*-dekalíne 5.38 považovať každý kruh (A a B) za substituent toho druhého, tak potom *trans*-izomér vykazuje diekvatoriálne usporiadanie väzieb C-C (Obrázok 5.58).

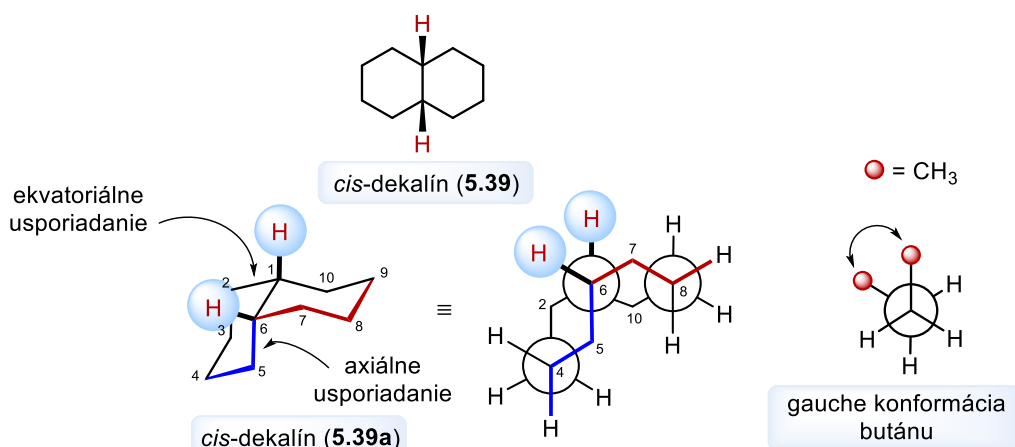


Obrázok 5.57. Rovnováha medzi dvoma konformérmi *cis*-dekalínu (5.39)



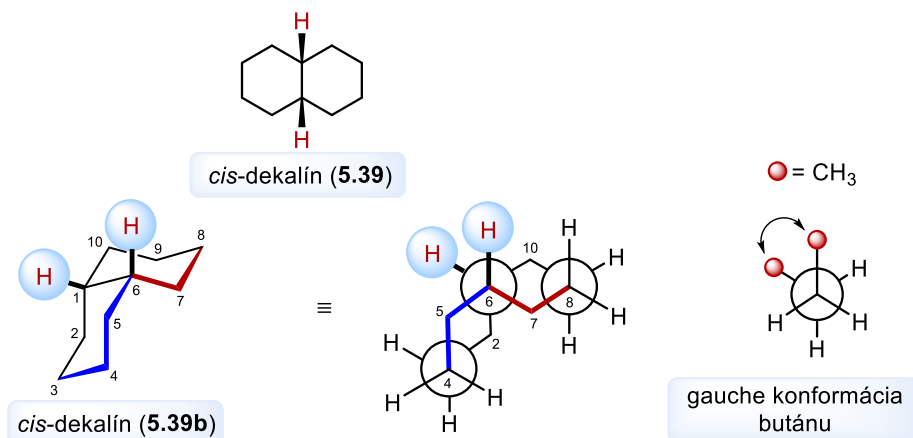
Obrázok 5.58. Diekvatoriálne usporiadanie väzieb C-C v *trans*-dekalíne (5.38)

Opis konformácií *cis*-dekalínu (**5.39**) je komplikovaný skutočnosťou, že dve energeticky ekvivalentné cyklohexánové stoličky sú v rýchlej rovnováhe (Obrázok 5.57). V každej z týchto stoličkových konformácií sú cykly spojené jednou axiálnou a jednou ekvatoriálnou väzbou a celková štruktúra je ohnutá.



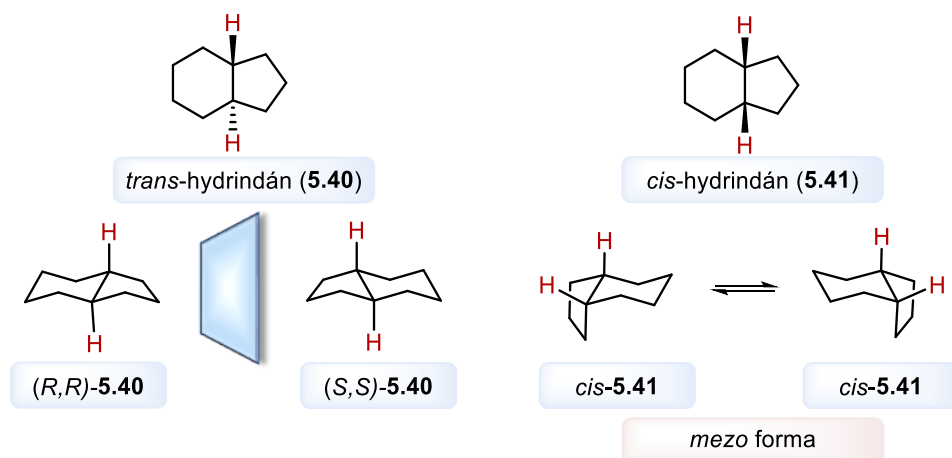
Obrázok 5.59. Ekvatoriálne a axiálne usporiadanie väzieb C-C v *cis*-dekalíne **5.39a**

Na druhej strane, pri *cis*-dekalíne **5.39** môžeme pozorovať dve usporiadania C-C väzby v závislosti od konformácie dekalínu. *Prvou konformáciou* je izomér **5.39a** s usporiadaním C-C väzieb axiálne (C5-C6) a ekvatoriálne (C1-C2) (Obrázok 5.59). *Druhou konformáciou* je konformér **5.39b**, ktorý vzniká preklopením stoličkovej konformácie **5.39a** a má usporiadanie C-C väzieb axiálne (C1-C2) a ekvatoriálne (C5-C6) (Obrázok 5.60). *Cis*-izomér **5.39** ako aj *trans*-izomér **5.38** sa vyznačujú prítomnosťou synklinálnych (*gauche*) *n*-butánových interakcií, ktoré možno skontrolovať pomocou Newmanových projekcií (ekvivalent *gauche* interakcie s butánom).



Obrázok 5.60. Usporiadanie C-C väzieb v *cis*-dekalíne **5.39b**

Ďalšou zaujímavou molekulou je **hydrindán**, pretože je výsledkom anelácie dvoch rôznych kruhov, v dôsledku čoho sú dva spoločné atómy C *stereogénne*. Pretože majú identické ligandy, molekula sa vyskytuje vo forme dvoch stabilných *trans*-enantiomérov **5.40** a jednom *mezo*-stereoizoméri **5.41** (Obrázok 5.61). Podobne ako pri dekalíne, aj v tomto prípade *trans*-hydrindány sú konformačne rigidné, zatiaľ čo *cis*-hydrindán je flexibilný a vyskytuje sa ako pár enantiomérnych konformérov s aktivačnou energiou pre ich interkonverziu približne 25 až 30 kJ/mol.

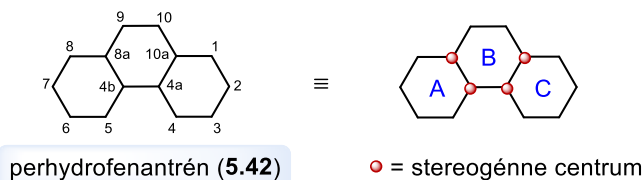


Obrázok 5.61. Izoméry hydrindánu **5.40** a **5.41**

5.3 Kondenzované tricyklické kruhové systémy

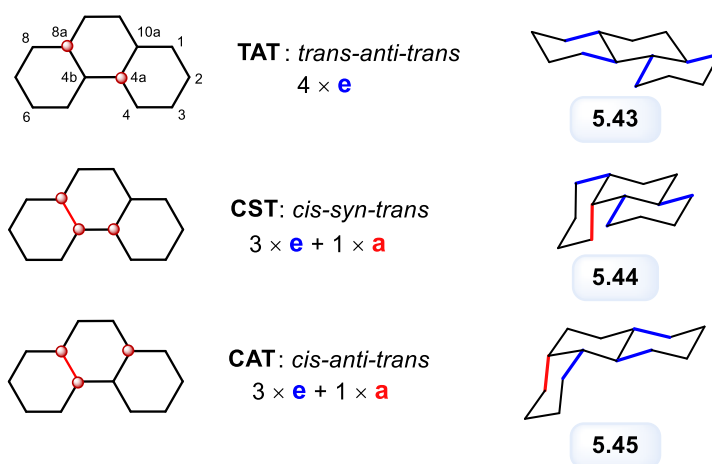
Kondenzované tricyklické systémy musia byť posudzované z dvoch hľadísk. Zo vzťahu medzi dvoma spojenými (kondenzovanými) kruhmi a zo stérického vzťahu medzi dvoma nespojenými (externými) kruhmi.

Perhydrofenantrén (5.42) je zo stereochemického hľadiska veľmi zaujímavou molekulou (Obrázok 5.62). Štyri stereogénne centrá v jeho molekule sú atómy uhlíka zahrnuté do anelácie kruhov (C4a, C4b, C8a, C10a). Vzhľadom na to, že ide o konštitučne symetrickú zlúčeninu s párnym počtom stereogénnych centier, jej celkový počet stereoizomérov je 10, t. j. štyri páry enantiomérov a dve mezoformy, vypočítané podľa nasledujúceho vzorca: počet stereoizomérov: $2^{n-1} + 2^{(n-2)/2} = 2^3 + 2^1 = 8 + 2 = 10$.



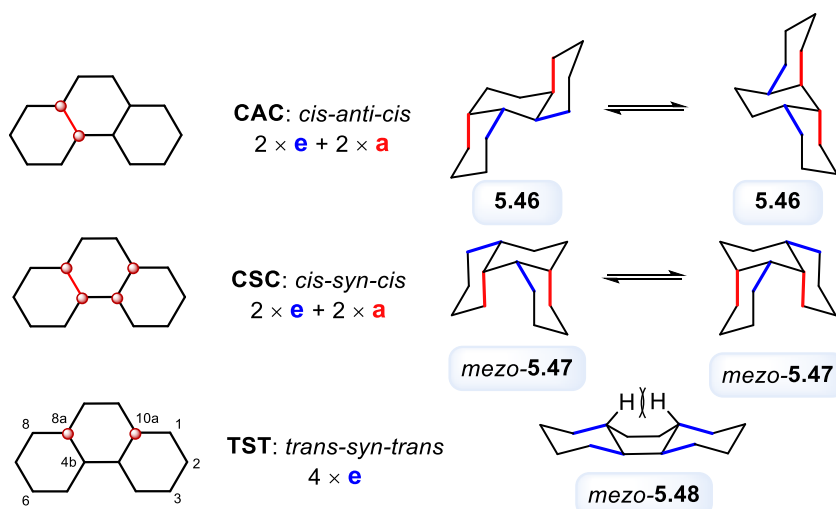
Obrázok 5.62. Stereogénne centrá pri perhydrofenantréne (**5.42**)

Pri perhydrofenantréne si musíme uvedomiť niekoľko dôležitých aspektov. Aneláciu kruhov A a B, respektíve B a C môžeme opísať pomocou konfigurácie *cis* a *trans*. Vzťah medzi kruhmi A a C môžeme popísať pri braní do úvahy relatívnych polôh H-atómov C4a a C4b. Prefixy *syn* a *anti* sa používajú vtedy, keď sú H-atómy na rovnakej, respektíve opačnej strane kruhu. Dve mezoformy sú *cis-syn-cis* a *trans-syn-trans*, ktoré majú rovinu symetrie. Ostatné štyri stereoizoméry sú chirálne, pričom je znázornený len jeden enantiomér (Obrázok 5.63).



Obrázok 5.63. Izoméry perhydrofenantrénu (5.42) I

Pri diskusii o energetickej stabilite jednotlivých stereoizomérov perhydrofenantrénu je najlepšie vychádzať z počtu ekvatoriálnych a axiálnych väzieb na C-atónoch pri preferovanom konforméri zúčastňujúcich sa anelácie kruhov.

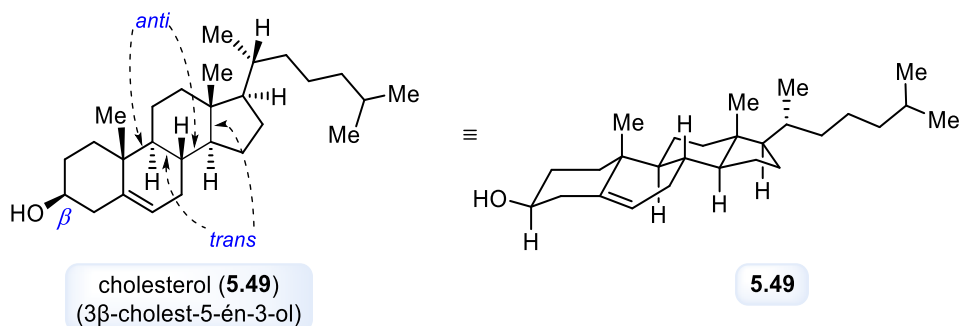


Obrázok 5.64. Izoméry perhydrofenantrénu (5.42) II

Izomér s najnižšou energiou je preto *trans-anti-trans* **5.43**, ktorý má štyri ekvatoriálne väzby. Izoméry s vyššou energiou (približne o 12 kJ/mol) sú *cis-syn-trans* **5.44** a *cis-anti-trans* **5.45**, tri ekvatoriálne a jedna axiálna väzba, Obrázok 5.63 a 5.64). Ďalej nasledujú izoméry s dvoma ekvatoriálnymi a dvoma axiálnymi väzbami, *cis-anti-cis* **5.46** a *cis-syn-cis* **5.47**. Najvyššiu energiu má potom izomér *trans-syn-trans* **5.48** aj napriek tomu, že má štyri ekvatoriálne väzby, avšak centrálny kruh zaujíma vaničkovú konformáciu konformačne rigidnú. Dve *cis*-spojenia robia molekulu flexibilnejšou, v dôsledku čoho je *cis-syn-cis* forma **5.47** zmesou dvoch konformérov a izomér *cis-anti-cis* **5.46** podlieha izomerizácii medzi dvoma diastereomérnymi konformérmi (Obrázok 5.64).

5.4 Cholesterol a steroidné hormóny

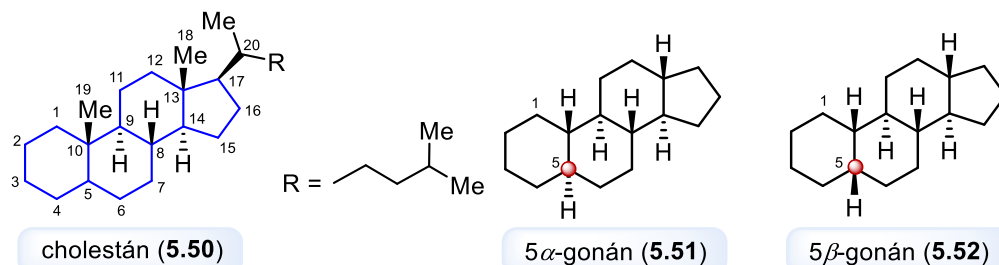
Na nasledujúcich obrázkoch sú uvedené príklady, ilustrujúce dôležité biochemické a farmakologické aplikácie stereochemie kondenzovaných kruhov. Diskutované zlúčeniny sú znázornené ako 2D štruktúry, pri niektorých aj s perspektívnym zobrazením. Väčšina diskutovaných zlúčenín sú steroidné hormóny odvodené z cholesterolu (**5.49**) (Obrázok 5.65). Nasýtené šesťčlenné kruhy v tetracyklických molekulách sú v stoličkovej konformácii, čo znamená, že ich substituenty môžu byť umiestnené v axiálnej alebo ekvatoriálnej polohe (Obrázok 5.65), cyklopentánový kruh sa vyskytuje zvyčajne v polostoličkovej alebo obáčkovej konformácii (Obrázok 5.10). Ak šesťčlenné kruhy obsahujú jednu C=C dvojitú väzbu a jeden alebo viac atómov s C_{sp^2} hybridizáciou, prijímajú viac sploštených konformácií.



Obrázok 5.65. 2D štruktúra a perspektívne zobrazenie cholesterolu (**5.49**)

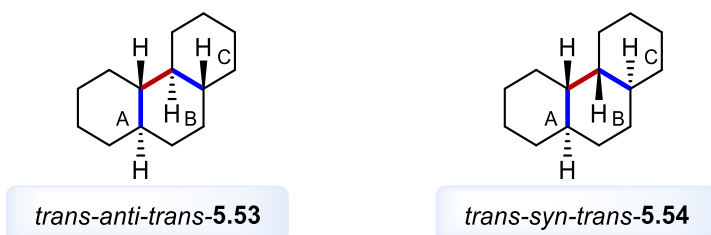
Kostra tejto zlúčeniny je známa ako *choleštán* (**5.50**) a obsahuje 27 atómov uhlíka, menovite tetracyklický *gonánový* skelet **5.51** a **5.52**, dve CH_3 skupiny C18 a C19 a bočný reťazec s ôsmimi atómami uhlíka (Obrázok 5.66). Na opis konfigurácie polycyklických molekúl s niekoľkými stereogénnymi centrami sa používajú relatívne

stereodeskripty α a β . Určenie relatívnej stereochemie pomocou týchto stereodeskriptorov je analogické ako pri sacharidoch.



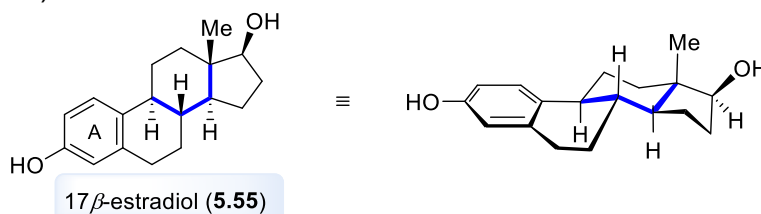
Obrázok 5.66. Cholestán (5.50) a tetracyklický gonánový skelet 5.51 a 5.52

Spojenia kruhov môžeme tiež opísať pomocou *cis-trans* (CT) a *syn-anti* (SA) konvencie, ako je znázornené na Obrázku 5.67. Zatiaľ čo vzťahy medzi kruhmi A a B/B a C v tricyklických zlúčeninách 5.53 a 5.54 sú opísané ako *trans*, vzťah medzi kruhmi A a C v prvom prípade je *anti*, zatiaľ čo v druhom je *syn*. Zlúčeninu 5.53 môžeme teda opísať ako TAT (*trans-anti-trans*), čo predstavuje módy spojenia jednotlivých kruhov a zlúčeninu 5.54 môžeme popísať ako TST (*trans-syn-trans*).



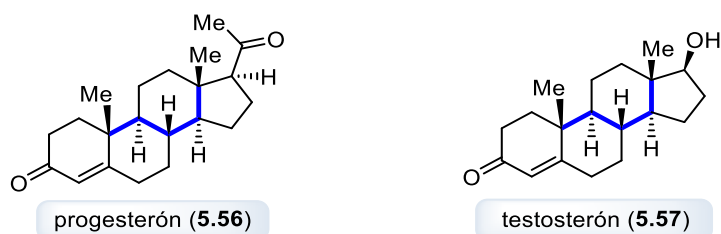
Obrázok 5.67. Vzťahy medzi kruhmi tricyklických zlúčenín 5.53 a 5.54

Pri tetracyklických systémoch rozoznávame tri druhy módov spojenia kruhov. *Tri módy spojenia*, ktoré sa napríklad prejavujú v 17 β -estradiole (5.55). Vzhľadom na to, že kruh A je aromatický, v tejto molekule je potrebné zvážiť iba tri spôsoby spojenia kruhov (Obrázok 5.68), a to *trans-anti-trans* (TAT, vyznačené plnou modrou čiarou).



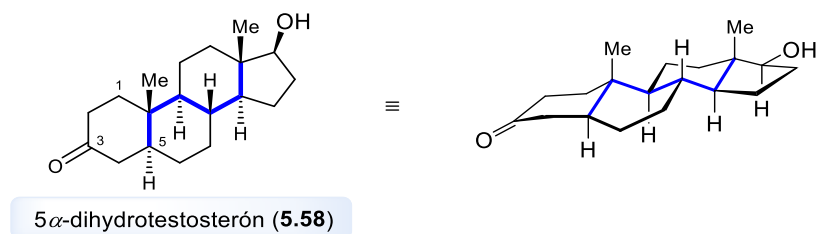
Obrázok 5.68. Tri módy spojenia kruhov TAT pri 17 β -estradiole (5.55)

Štyri módy spojenia môžeme pozorovať pri už spomínanom cholesterole (5.49) (Obrázok 5.65). Cholesterol je zaujímavý aj tým, že má 256 stereoizomérov, ale iba jeden z nich vzniká prirodzene pri jeho produkcii. Rovnaký mód spojenia kruhov (ATAT) ako je pri cholesterole, platí aj pre ženský endogénny steroidný hormón progesterón (5.56) a mužský pohlavný hormón testosterón (5.57) (Obrázok 5.69).



Obrázok 5.69 Štyri módy spojenia kruhov ATAT pri progesteróne (5.56) a testosteróne (5.57)

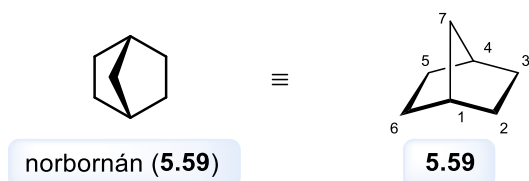
Päť módov spojenia môžeme pozorovať pri vysoko aktívnom testosterónovom metabolite 5 α -dihydrotestosteróne (5.58). Spojenie kruhov možno opísať ako *trans-anti-trans-anti-trans* (TATAT) (Obrázok 5.70).



Obrázok 5.70. Päť módov spojenia kruhov TATAT pri 5 α -dihydrotestosteróne (5.58)

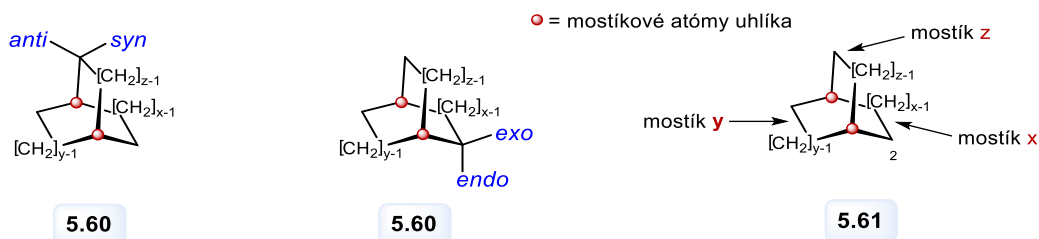
5.5 Mostíkové kruhové systémy

Ako už bolo spomenuté, mostíkové kruhové systémy sú charakteristické tým, že ich kruhy majú spoločných viac ako dva atómy. V medicínskej chémii a iných oblastiach chémie sa pomerne často pripravujú ako rigidné analógy jednoduchých cyklických alebo acyklických molekúl. Zablockovanie viacerých funkčných skupín vo vyselektovaných polohách umožňuje vo viacerých prípadoch racionálny prístup k topológii závislých chemických, biochemických a farmaceutických vlastností. Na úvod si rozoberieme konfiguračné charakteristiky mostíkových zlúčenín s použitím *norbornánu* (5.59) ako modelovej zlúčeniny (Obrázok 5.71). Táto zlúčenina evokuje cyklohexánový kruh donútený k zaujatiu vaničkového konforméru prostredníctvom metylénového ($-\text{CH}_2-$) mostíka.



Obrázok 5.71. Pohľad zhora (vtáčia perspektíva) a z boku na norbornán (5.59)

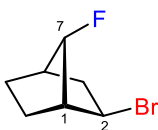
Pri mostíkových kruhových systémoch sa používajú deskriptory *exo/endo* a *syn/anti* na opis relatívnej orientácie skupín pripojených k nemostíkovým atómom v zlúčeninách so všeobecným vzorcom bicyklo[x.y.z]alkán **5.60** ($x \geq y > z > 0$). Ak je skupina orientovaná smerom k atómu na mostíku s najvyšším číslom (mostík z, uhlík C7 v **5.62**), dostane opis *exo*, ak je orientovaná preč od mostíka s najvyšším číslom, dostane opis *endo* (Obrázok 5.72 a 5.73).



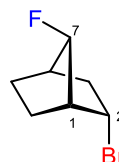
Obrázok 5.72. Deskriptory používané na opis relatívnej orientácie skupín pri bicyklických zlúčeninách **5.60** a **5.61**

Používanie deskriptora *syn/anti*. Ak je substituent naviazaný na mostíkovom atóme uhlíka s najvyšším číslom (mostík z máva v názve zlúčeniny bicyklo[x.y.z]alkán najnižšie číslo, je najkratší a má najvyššie číslovanie) a je orientovaný smerom k mostíku s najnižším číslovaním (x mostík, C2 v **5.61**), dostane opis *syn*.

Ak je skupina orientovaná smerom od mostíka s najvyšším číslovaním (mostík z máva v názve zlúčeniny bicyklo[x.y.z]alkán najnižšie číslo, je najkratší a má najvyššie číslovanie) a je orientovaná smerom od mostíku s najnižším číslovaním (x mostík, C2 v **5.61**), dostane opis *anti* (Obrázok 5.72 a 5.73). Zlúčeniny ako norbornán a analogické systémy vykazujú významné konfiguračné obmedzenia. Monosubstituovaný norbornán na uhlíkoch C1, C4 alebo C7 má rovinu symetrie a nevykazuje preto stereoizomériu. Keď je substituent na C2, potom má norbornán tri stereogénne centrá, ale zo sterických dôvodov je počet stereoizomérov redukovaný, pretože atómy C1 a C4 sa správajú ako jeden stereogénny prvok.



2-exo-bróm-7-syn-fluórbicyklo[2.2.1]heptán
(5.62)



2-endo-bróm-7-anti-fluórbicyklo[2.2.1]heptán
(5.63)

Obrázok 5.73. Deskriptory *exo/endo* a *syn/anti* používané na opis relatívnej orientácie skupín pri bicyklických zlúčeninách 5.62 a 5.63

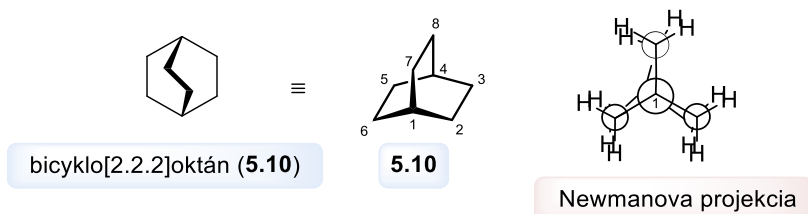
Z týchto dôvodov sa pozoruje vznik štyroch stereoizomérov: (+)- a (-)-*exo* a (+)- a (-)-*endo*. U disubstituovaných alebo polysubstituovaných norbornánov vznikajú ďalšie rôzne možnosti v dôsledku neidentity polôh C7 verzus C1, respektíve C4 verzus C7, resp, C2 verzus C3, respektíve C5 verzus C6. Niektoré konfiguračné aspekty disubstituovaných norbornánov sú v Tabuľke 5.3.

Tabuľka 5.3. Vyselektované konfiguračné aspekty disubstituovaných norbornánov

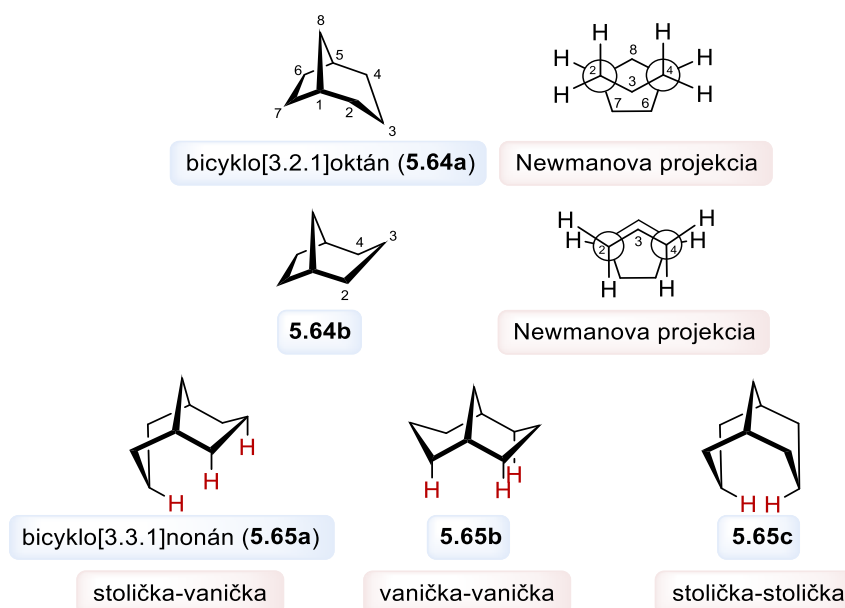
Premostené kruhové systémy

Konformačná rigidita mostíkových systémov je relatívny pojem, pretože len menšie, vysoko napäté homológy sú skutočne rigidné. Pri týchto molekulách sú deformácie kruhu spôsobené len vibráciami väzbových dĺžok a uhlov. Malý rozsah konformačnej voľnosti sa pozoruje aj pri norbornáne. Ešte výraznejší je tento efekt pri niektorých substituovaných norbornánoch, ktoré sa môžu vyskytovať ako

pootočené konforméry. Bicyklo[2.2.2]oktán (**5.10**) je takmer dokonale zákrytový konformér, ale aj pri ňom je do určitej miery možný výskyt pootočenej formy, ktorá je stabilnejšia vzhľadom na zákrytovú formu len o minimálnu hodnotu približne 1 kJ/mol (Obrázok 5.74).

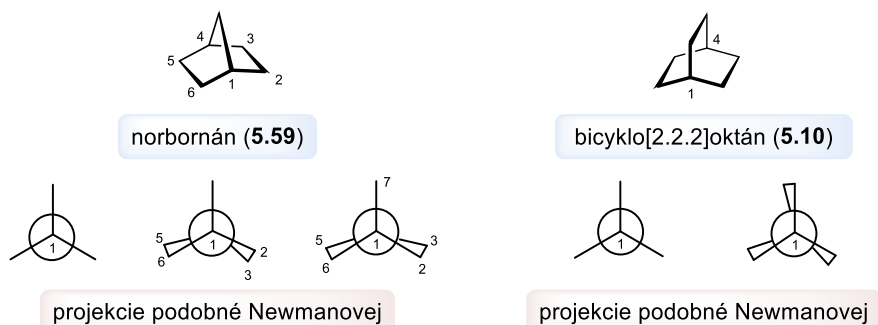


Obrázok 5.74. Newmanova pootočená konformácia bicyklo[2.2.2]oktánu (**5.10**)



Obrázok 5.75. Konformačné vzorce pre bicyklické zlúčeniny **5.64** a **5.65**

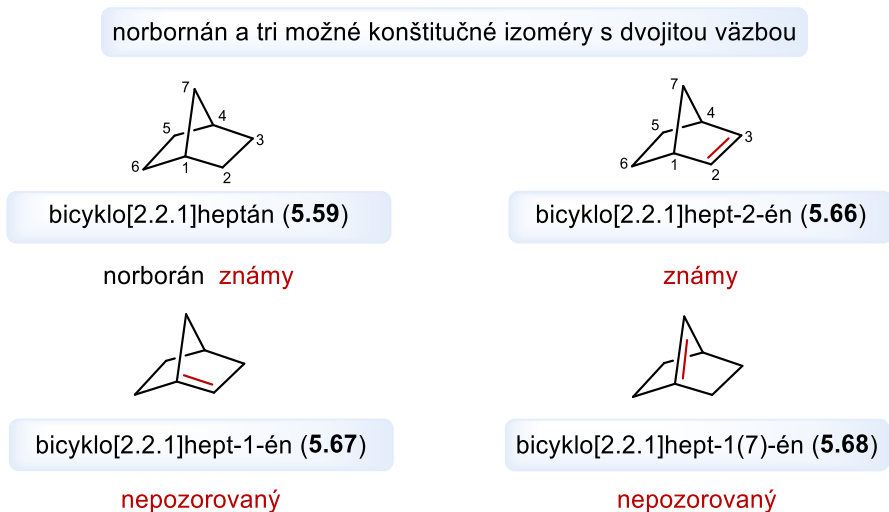
V porovnaní s vyššie spomenutými mostíkovými systémami sa nárast konformačnej voľnosti pozoruje pri bicyklo[3.2.1]oktáne (**5.64a**), bicyklo[3.3.1]-nonáne (**5.65a**) a podobných zlúčeninách (Obrázok 5.75). Napríklad konformér stolička-stolička bicyklo[3.3.1]nonánu (**5.65c**) je preferovaná voči forme vanička-vanička **5.65b** o približne 6 až 10 kJ/mol. Projekcie norbornánu (**5.59**) a bicyklo[2.2.2]oktánu (**5.10**) zobrazené na Obrázku 5.76 sa síce podobajú na Newmanove projekcie, avšak líšia sa od nich tým, že náhľad na ich molekuly nie je pozdĺž väzby C-C, ale umiestnením atómu C4 za predný atóm C1. Takéto nekonvenčné projekcie môžu ale poskytovať užitočné informácie o intramolekulových interakciách.



Obrázok 5.76. Znázorňovanie mostíkových kruhových systémov umiestnením atómu C4 za predný atóm C1

5.5.1 Bredtovo pravidlo

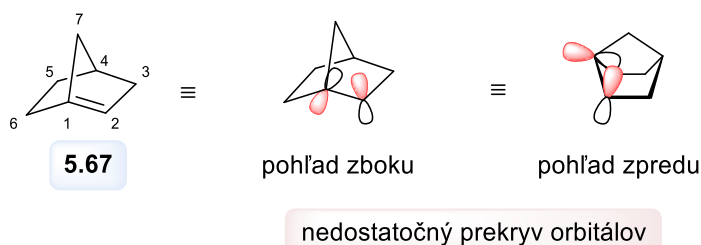
Zaujímavým typom mostíkových kruhových systémov sú zlúčeniny, ktoré v molekule bicyklu obsahujú navyše C=C dvojitú väzbu. Pre umiestnenie dvojitej väzby platí **Bredtovo pravidlo**. Predpoklad pravidla je založený výlučne na celkovom napätí spôsobenom prítomnosťou susedných p-orbitálov, ktoré by mali vytvoriť dvojitú väzbu. Rovinnosť vyžadovaná dvojitou väzbou nie je splnená, keď má dvojitá väzba tendenciu vytvárať sa v polohe premostenia. Je to preto, lebo nedochádza k optimálnemu prekryvaniu nehybridizovaných p-orbitálov v dôsledku nevhodnej geometrie p-orbitálov uhlíkového atómu mostíka.



Obrázok 5.77. Norbornán (5.59) a tri možné konštitučné izoméry obsahujúce dvojitú väzbu 5.66-5.68

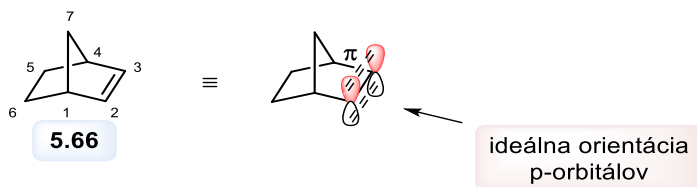
Bredtovo pravidlo vo svojej pôvodnej podobe uvádzalo, že dvojitá väzba nemôže byť umiestnená s jedným koncom na mostíku premosteného kruhového systému, pokiaľ kruhy nie sú dostatočne veľké, aby sa do nich zmestila dvojitá väzba bez nadmerného napätia.

Predstavme si, že máme nakresliť bicyklo[2.2.1]heptán (**5.59**) ktorý bude obsahovať jednu dvojitú väzbu (Obrázok 5.77). Môžu nastať tri prípady, kde sa dvojitá väzba môže nachádzať: bicyklo[2.2.1]hept-2-én (**5.66**), bicyklo[2.2.1]hept-1-én (**5.67**) a bicyklo[2.2.1]hept-1(7)-én (**5.68**) (Obrázok 5.77). Dôležité je poznamenať, že zlúčeniny **5.67** a **5.68** neboli nikdy pripravené a ani sa nepozoroval ich vznik. Je to dôsledok skutočnosti, že väzboví partneri atómov uhlíka tvoriacich dvojitú väzbu v **5.67** (C3, C6, C7 a atóm vodíka) nemôžu ležať v jednej rovine, a preto je zabránené optimálnemu prekryvu dvoch p-orbitálov (Obrázok 5.78).



Obrázok 5.78. Nedostatočný prekryv p-orbitálov, malá pravdepodobnosť vzniku C=C väzby pri bicyclickej zlúčenine **5.67**

V prípade, keď sa p-orbitály nachádzajú mimo mostikového prepojenia, napríklad v polohe 2 a 3 pri bicyklo[2.2.1]hept-2-éne (**5.66**), štyria väzboví partneri atómov uhlíka tvoriacich dvojitú väzbu (C1, C4 a atómy vodíka) ležia v jednej rovine a tak môže dôjsť k ich prekryvu pri súčasnom vytvorení dvojitej väzby (Obrázok 5.79).

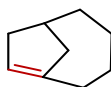


Obrázok 5.79. Ideálny prekryv p-orbitálov pre vznik C=C dvojitej väzby

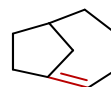
Na Obrázku 5.80 sú znázornené bicyckické alkény, bicyklo[3.3.1]non-1-én (**5.69**), bicyklo[4.2.1]non-1(8)-én (**5.70**) a bicyklo[4.2.1]non-1-én (**5.71**), ktoré v súčasnosti predstavujú spodnú hranicu stabilných premostených olefinov.



[3.3.1]-systém **5.69**



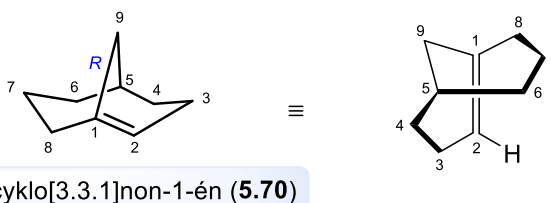
[4.2.1]-systém **5.70**



[4.2.1]-systém **5.71**

Obrázok 5.80. Bicycklické zlúčeniny **5.69-5.71** predstavujúce spodnú hranicu stabilných premostených alkénov

Pojem „*anti-Bredtovský systém*“ sa objavil až neskôr, keď sa prvýraz začali syntetizovať zlúčeniny, ktoré porušovali Bredtovo pravidlo, teda premostené bicycklické systémy, ktoré obsahovali alebo boli navrhnuté s možnosťou dvojitej väzby v polohe premostenia. Klasickým príkladom *anti*-Bredtovského systému je bicycklická zlúčenina (*R*)-bicyklo[3.3.1]non-1-én (**5.69**) (Obrázok 5.81).

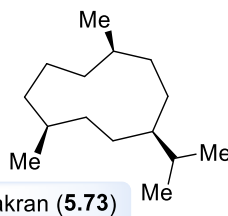
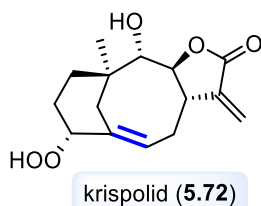


Obrázok 5.81. Klasický príklad *anti*-Bredtovského systému

Väčšina bicycklických systémov, ktoré študoval Bredt, mala šesťčlenný kruh ako najväčší kruh. Obmedzenie Bredtovým pravidlom sa v súčasnosti pripisuje skutočnosti, že malé a spoločné kruhy môžu zaujať iba *cis*-konfiguráciu dvojitej väzby.

5.5.1.1 Prírodné látky s *anti*-Bredtovým štruktúrnym fragmentom

Príkladom je heterotricyklická prírodná zlúčenina *krispolid* (**5.72**), ktorá predstavuje hydroperoxysesquiterpénový laktón s modifikovaným skeletom *germakranu* (**5.73**) (Obrázok 5.82). Jej štruktúra bola jednoznačne potvrdená nielen totálnou syntézou, ale aj X-ray analýzou.

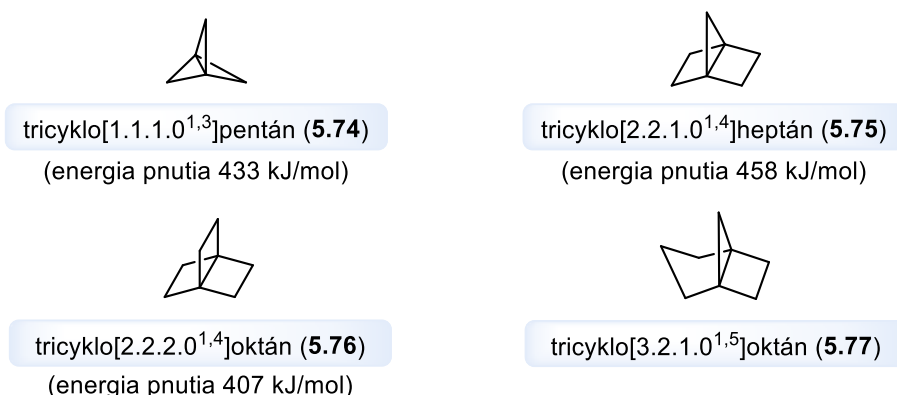


základný skelet - cyklodekán

Obrázok 5.82. Prírodná látka obsahujúca *anti*-Bredtov fragment, krispolid (**5.72**)

5.5.1.2 Propelány

Zaujímavou skupinou tricyklických zlúčenín sú **propelány** (Obrázok 5.83), patriace do triedy polycyklických uhľovodíkov, ktorých uhlíkový skelet pozostáva z troch kruhov tvorených atómami uhlíka a ktoré zdieľajú spoločnú kovalentnú väzbu C-C. Ich typickými predstaviteľmi sú zlúčeniny **5.74-5.77**. Propelány s malými cyklami, ako napríklad propelán **5.75** majú vysokú absolútnu deformačnú energiu, majú vysoké pnutie, sú nestabilné a ľahko podliehajú polymerizácii (konkrétne údaje na Obrázku 5.83). Medzimostíková väzba C-C sa ľahko štiepi (aj spontánne), aby vznikli bicyklické alebo dokonca monocyklické uhľovodíky s nižším pnutím.



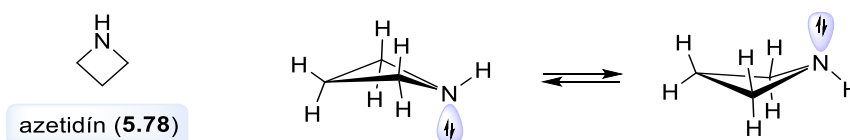
Obrázok 5.83. Tricyklické zlúčeniny – propelány **5.74-5.77**

5.6 Stereochémia dusíkatých heterocyklov

Nahradenie atómu C za atóm dusíka v nasýtenom cykle má vplyv na geometriu molekuly. V súhlase s tým dĺžky väzieb C-C (1,54 Å) vykazujú len malý rozdiel od väzieb C-N (1,47 Å). Taktiež uhly väzieb C-C-C a C-N-C majú uhly približne 112°.

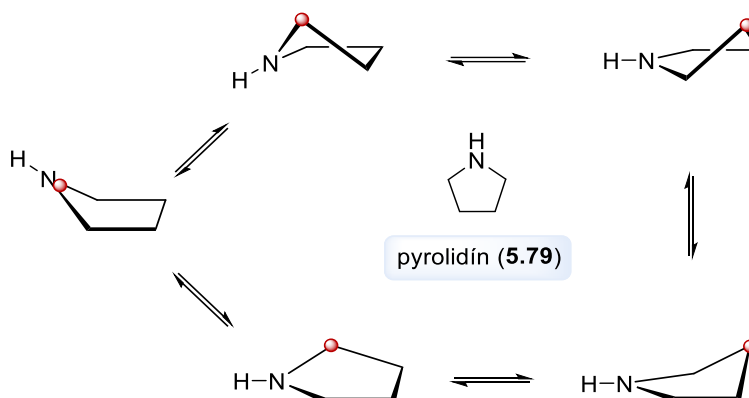
5.6.1 Azetidín a pyrolidín

Štvorčlenný heterocyklus **azetidín** (**5.78**) má bariéru pre interkonverziu kruhu porovnateľnú s bariérou cyklobutánu (približne 5-6 kJ/mol, Obrázok 5.84).



Obrázok 5.84. Konformácie štvorčlenného dusíkatého heterocyklu azetidínu (**5.78**)

Na rozdiel od šesťčlenných heterocyklov, ale podobne ako pri cyklopentáne, aj päťčlenný dusíkatý heterocyklus *pyrolidín* (5.79) vykazuje *pseudorotačný* systém zahŕňajúci kontinuálne množstvo konformérov. Atóm dusíka môže zaujímať rôzne pozície v obáľkovej a polostoličkovej forme, ako je to ukázané na pseudorotačnom cykle na Obrázku 5.85.

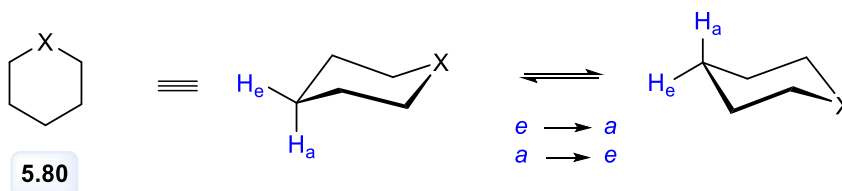


Obrázok 5.85. Konformácie päťčlenného dusíkatého heterocyklu – pyrolidínu (5.79)

Pre zjednodušenie je znázornených len päť možných obáľkových a polostoličkových konformérov, videných z rovnakého uhla pohľadu. Vo všetkých týchto štruktúrach sú štyri atómy kruhu v jednej rovine, zatiaľ čo piaty (označený bordovou farbou) je mimo rovinu.

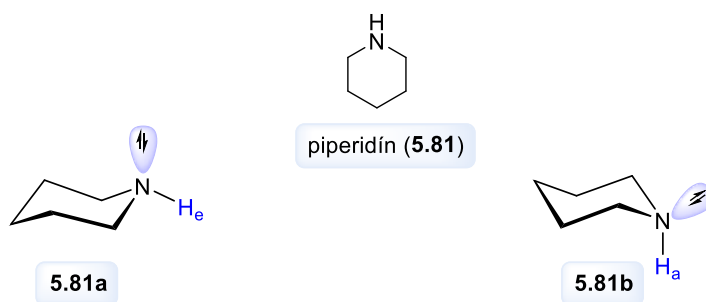
5.6.2 Piperidín

Najlepším príkladom na porovnanie dusíkatých heterocyklov s ich karbocyklickými analógmi sú šesťčlenné kruhy 5.80 (Obrázok 5.86).



Obrázok 5.86. Znázornenie interkonverzie stolička – stolička v generickej štruktúre 5.80, pričom X = O, S, NH

Typickým predstaviteľom dusíkatých heterocyklov je *piperidín* (5.81). Na základe výpočtov má piperidín v základnom stave štyri konforméry. Stoličkový konformér, ktorý má vodík na atóme N v ekvatoriálnej polohe 5.81a a stoličkový konformér 5.81b, ktorý má vodík na atóme N v axiálnej polohe (Obrázok 5.87).



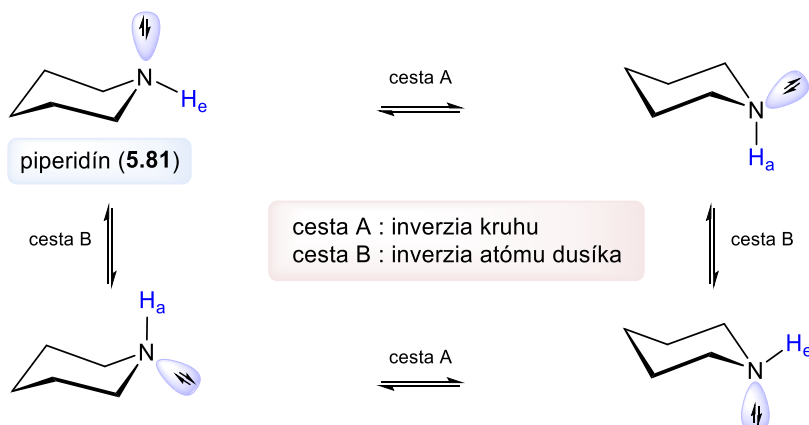
Obrázok 5.87. Dva stoličkové konforméry piperidínu (5.81)

Ďalšími dvoma konformérmi sú skrúžené vaničky **5.81c** a **5.81d** (Obrázok 5.88, kvantovo chemické výpočty sa uskutočnili pomocou teórie DFT a výpočtom *ab initio* na úrovni MP2 pomocou programového balíka Gaussian 16).



Obrázok 5.88 Dva skrúžené vaničkové konforméry piperidínu (5.81)

Interkonverziu stolička-stolička v piperidíne (5.81) vznikajú dva achirálné diastereomérické konforméry, ktoré majú atóm H a voľný elektrónový pár na atóme N v axiálnej a ekvatoriálnej polohe. Dva diastereomérické konforméry môžu tiež interkonvertovať inverziou atómu dusíka, čo je názorne ukázané na Obrázku 5.89.

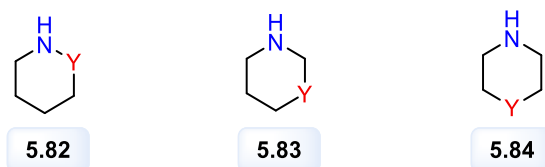


Obrázok 5.89. Inverzia kruhu a inverzia konfigurácie na atóme dusíka v piperidíne (5.81)

Inverzia kruhu a inverzia dusíka sú konkurenčné procesy a je často veľmi náročné ich experimentálne rozlíšiť, čo podporuje predpoklad, že nízkoenergetická inverzia dusíka je skôr konformačný ako konfiguračný proces.

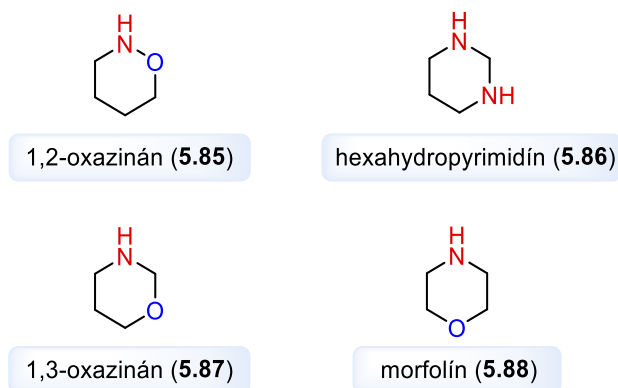
5.7 Kruhovité systémy s dvoma heteroatómami

Konformačná komplexita heterocyklov rastie s počtom heteroatómov. Pomerne dobre preštudovanou skupinou heterocyklov sú šesťčlenné kruhy, ktoré obsahujú dva rôzne heteroatómy **5.82-5.84** (Obrázok 5.90).



Obrázok 5.90. Heterocykly **5.82-5.84** s šesťčlennými kruhmi a s dvoma rôznymi heteroatómami

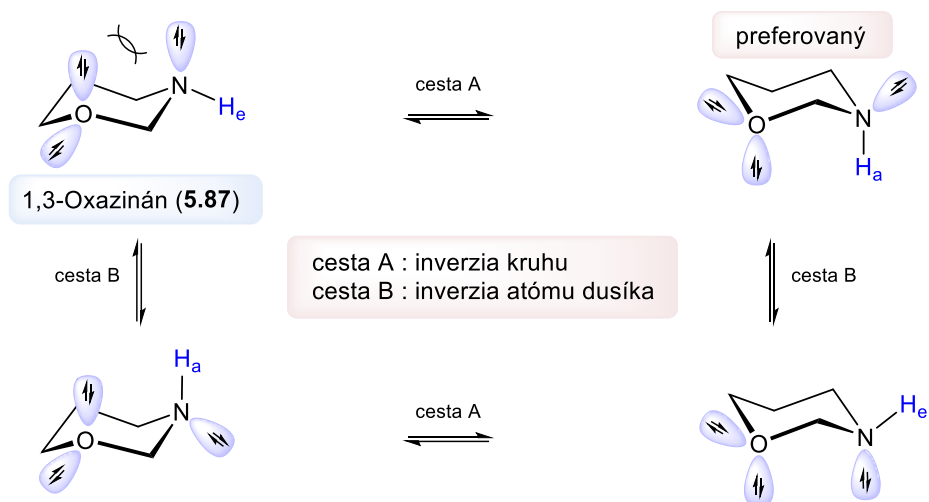
Typickými predstaviteľmi sú hlavne piperidínové analógy s heteroatómom v polohe 2, ako je napríklad *1,2-oxazinán* (**5.85**), *hexahydropyrimidín* (**5.86**) a *1,3-oxazinán* (**5.87**), s heteroatómom v polohe 3 a *morfolín* (**5.88**) s heteroatómom v polohe 4 (Obrázok 5.91). 1,3-Oxazinán (**5.87**) je zaujímavým príkladom konformačných efektov ovplyvnených elektrónovými interakciami medzi dvoma geminálnymi elektrónovo-bohatými heteroatómami (kyslíkom a dusíkom).



Obrázok 5.91. Predstavitelia piperidínových analógov s heteroatómami v kruhu **5.85-5.88**

Bola zistená preferencia pre axiálnu väzbu N-H, na rozdiel od piperidínu, pri ktorom má väzba N-H len miernu tendenciu k ekvatoriálnej polohe (o približne 1 kJ/mol) v apolárnom prostredí. To možno vysvetliť elektrostatickou repulziou medzi

dvoma elektrónovými pármí v prípade, že väzba N-H zaujíma ekvatoriálnu polohu (Obrázok 5.92).

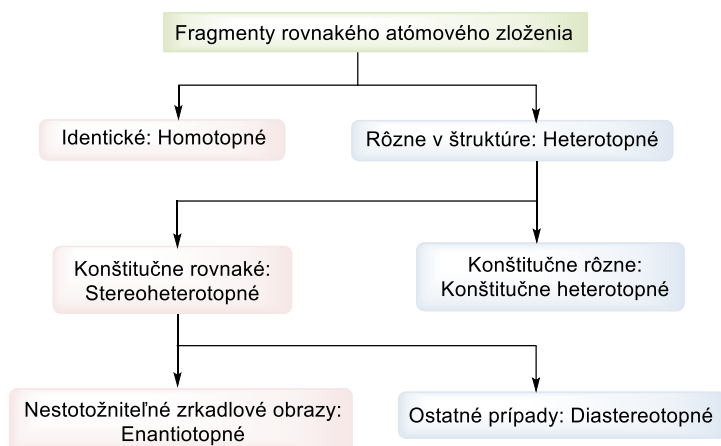


Obrázok 5.92. Preklopenie kruhu a inverzia dusíka v 1,3-oxazináne (5.87)

6 Prostereoizoméria

6.1 Princípy prostereoizomérie

Na Obrázku 6.1 môžeme vidieť dva typy vzájomných vzťahov medzi fragmentami (t. j. skupinami alebo atómami), pričom ide o *topické vzťahy*, ktoré sa zaoberajú fragmentami v intaktných molekulách a vzťahy, v ktorých sa uvažujú fragmenty izolované od zvyšku molekuly.

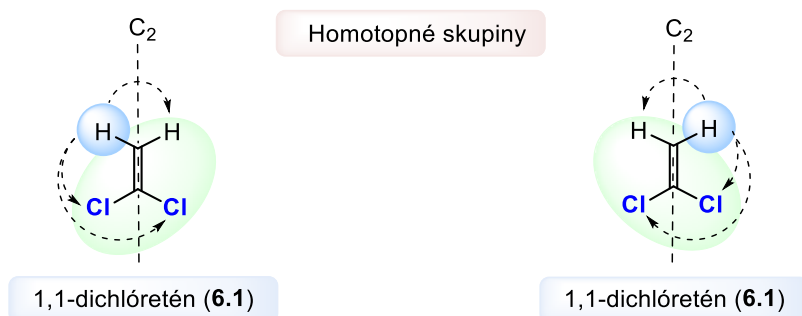


Obrázok 6.1. Klasifikácia molekulových fragmentov v intaktných molekulách

Topické vzájomné vzťahy sú srdcom *prostereoizomérie*. V prípade, že fragmenty toho istého atómového zloženia sú podľa akéhokoľvek kritéria identické, tak potom ide o homotopné fragmenty. Keď v ich štruktúre existujú určité prvky, ktoré ich odlišujú, potom sú *heterotopné*. Naš prioritný záujem medzi *heterotopnými* fragmentami budú predstavovať *stereoheterotopné* fragmenty, ktoré majú identickú konštitúciu, ale ich molekulové prostredie nie je stotožniteľné. Takéto fragmenty sú buď *enantiotopné* alebo *diastereotopné* (Obrázok 6.1).

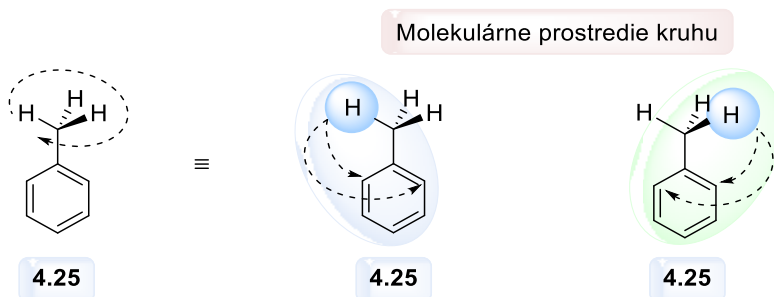
Podme sa teraz pozrieť na jednotlivé prípady. Keď berieme pri 1,1-dichlóreténe (**6.1**) do úvahy dva atómy vodíka, môžeme vidieť, že H-atóm na ľavej strane je z každého hľadiska identický k molekulovému prostrediu H-atómu na pravej strane. Presnejšie špecifikované, tieto dva H-atómy sú homotopné, pretože ich zodpovedajúcim molekulovým prostredím je priestor, v ktorom intramolekulové vzdialenosti (prerušované šípky) od každého z dvoch H-atómov k iným atómom sú identické (Obrázok 6.2). Avšak molekulové prostredie je niekedy ťažkopádne

kritérium pre ekvivalentnosť, výhodnejšie je použiť komplementárne úvahy o symetrii molekúl. Tieto určujú, že fragmenty sú vtedy homotopné, keď môžu byť *interkonvertované* rotáciou okolo osi C_n . U 1,1-dichlóreténu rotácia okolo osi C_2 (pozri kapitolu 7.2.2.1) a zámena dvoch H-atómov má za následok vznik štruktúry, ktorá je identická s originálom. Ľahko môžeme vidieť, že takáto zlúčenina obsahuje dve ďalšie *homotopné* skupiny.



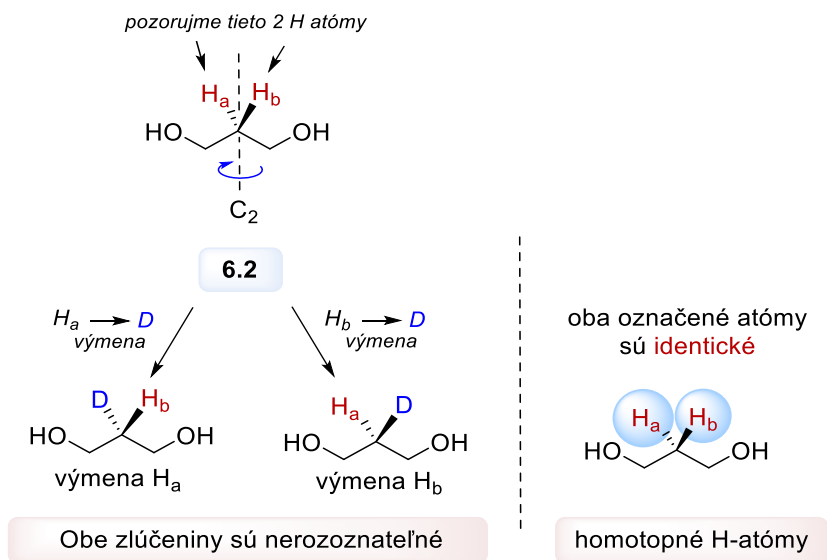
Obrázok 6.2. Homotopné skupiny 1,1-dichlóreténu (6.1)

Pri toluéne (4.25) sa rotáciou CH_3 skupiny o 120° okolo σ -väzby medzi CH_3 skupinou a benzénovým jadrom zmení pozícia troch H-atómov metylovej skupiny. Tieto atómy môžu byť považované za ekvivalentné len vtedy, keď berieme do úvahy voľnú rotáciu metylovej skupiny (Obrázok 6.3). Takáto rotácia je efektívna (tri H-atómy sa zdajú byť ekvivalentné) vtedy, keď rotácia je rýchla vzhľadom k časovej škále pozorovania intramolekulových interakcií. Naproti tomu, v prípade pomalej rotácie v časovej škále pozorovania sa ekvivalencia protónov nepozoruje. Za predpokladu, že toluén je zabrzdený v znázornenej konformácii (zelený ovál), je zrejmé, že H-atóm lokalizovaný v rovine fenylového kruhu vykazuje iné molekulové prostredie ako dva mimorovinné H-atómy. Z tohto aspektu je toluén zaujímavým modelom, pretože poukazuje na význam časového faktora pre koncept ekvivalencie rovnosti skupín. Okrem kritérií symetrie pre molekulové prostredie, taktiež substitučné kritériá môžu byť užitočné na posúdenie ekvivalencie skupín.



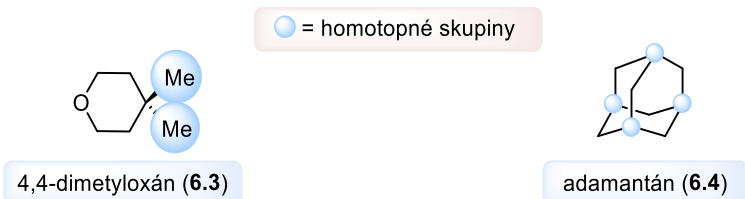
Obrázok 6.3. Homotopné skupiny toluénu (4.25)

Pri tomto postupe sú uvažované skupiny nahradené najčastejšie testovacími skupinami, napríklad protón (^1H) je nahradený atómom deutéria (^2H). Novovzniknuté štruktúry sú potom preskúmané z hľadiska ich identity. Keď sú nerozlíšiteľné (prekrývajúce sa rotáciou alebo transláciou), potom sú skupiny ekvivalentné. Takto nahradením dvoch H-atómov v 1,1-dichlóreténe (Obrázok 6.2) za dva ^2H -atómy (deutérium) sa negenerujú izoméry, ale dvakrát tá istá zlúčenina. Aj v prípade propán-1,3-diolu (**6.2**) získané štruktúry, ktoré vzniknú zámenou protónu za napríklad ^2H , sú nerozoznateľné (identické), pretože aj v tomto prípade atómy H_a a H_b sú **homotopné** (Obrázok 6.4).



Obrázok 6.4. Homotopné atómy vodíka CH_2 -skupiny propán-1,3-diolu (**6.2**)

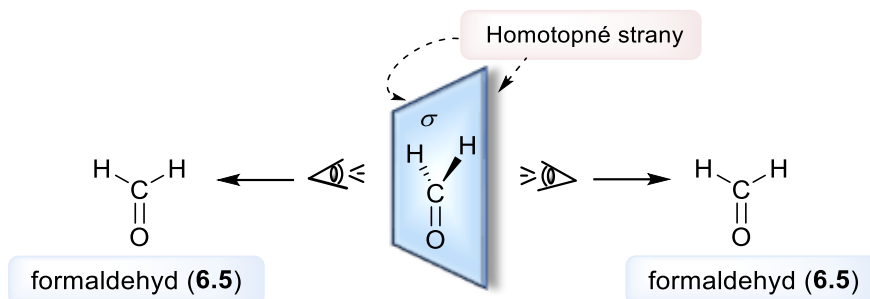
Ďalším ilustratívnym príkladom prítomnosti homotopných atómov sú nasledujúce dve zlúčeniny, 4,4-dimetyloxán (**6.3**) a adamantán (**6.4**) (Obrázok 6.5).



Obrázok 6.5. Príklady na homotopné CH , respektíve CH_3 skupiny

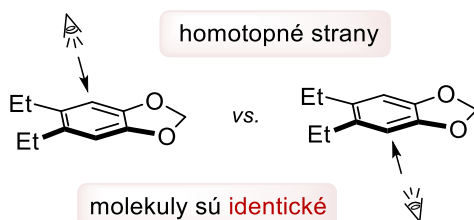
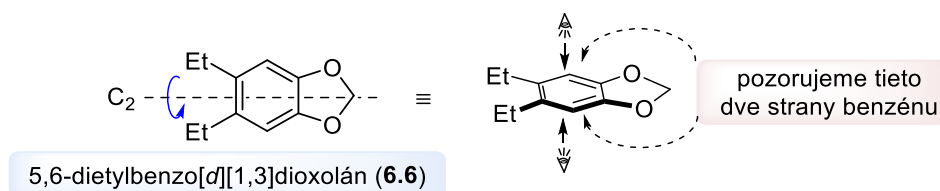
Vzájomné intramolekulové vzťahy môžu byť taktiež definované relatívne ku stranám namiesto fragmentov a skupín. Napríklad formaldehyd (**6.5**) vykazuje dve strany charakteristické pre skupinu $\text{C}=\text{O}$, ako môžeme vidieť na Obrázku 6.6. Tieto strany,

označené z hľadiska náhľadu pozorovateľa buď zľava alebo sprava, sú navzájom nerozlišiteľné, a teda **homotopné**.



Obrázok 6.6. Homotopné strany formaldehydu (6.5)

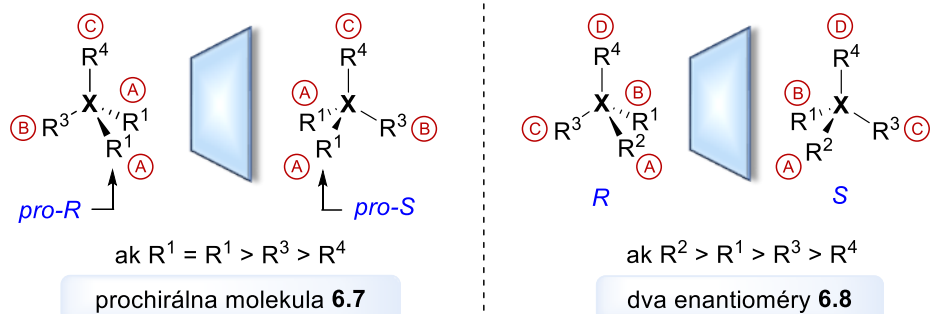
Homotopicita sa často používa aj na opis strán planárnych skupín. Vysvetlíme si to na konkrétnom príklade zlúčeniny **6.6** (Obrázok 6.7). Na benzénové jadro sa opäť môžeme pozerieť z dvoch strán, zhora, respektíve zdola, keďže obe zlúčeniny sú identické, benzénové jadro je homotopné.



Obrázok 6.7. Príklad na homotopné strany benzodioxolánu **6.6**

6.2 Enantiotopicita

Teraz sa budeme zaoberať enantiotopnými fragmentami a skupinami, ktoré tvoria základný kameň *prostereoizomérie*. Generická štruktúra **6.7** má centrálny štvorväzbový atóm X (obvykle je to C-atóm) a štyri substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , pričom tieto skupiny sú považované za achirálné (Obrázok 6.8).

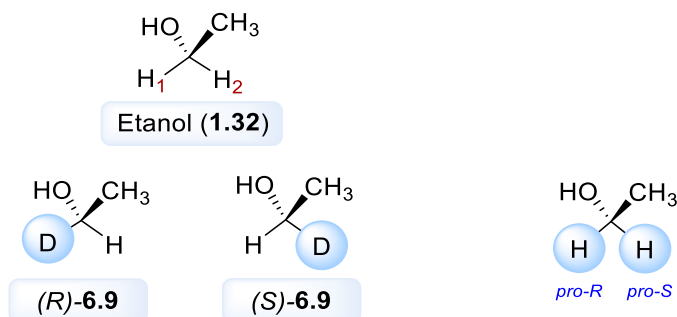


Obrázok 6.8. Príklady na stereoheterotopné a enantiotopné fragmenty

Heterotopné fragmenty a skupiny, ktoré majú rovnakú konštitúciu, sa nazývajú **stereoheterotopné** a môžu byť ďalej klasifikované ako **enantiotopné** a **diastereotopné** fragmenty skupín.

Molekula **6.7** nemá jednoduchú os symetrie a dve skupiny R^1 sú navzájom zameniteľné len operáciou rotácia-reflexia (S_n , pozri kapitolu 7.1.2.3), pričom vznikne štruktúra identická s originálom. Dve rovnaké skupiny R^1 sú symetrizované aj rovinou, ktorá prechádza stredom valenčného uhla R^1-X-R^1 a v ktorej ležia R^3 aj R^4 . Tieto dve skupiny sú preto **stereoheterotopné**. Ak nahradíme jednu z dvoch skupín (v našom prípade R^1) za achirálnu skupinu R^2 ($R^1 \neq R^2$), potom výsledná generická štruktúra **6.8** existuje ako pár enantiomérov (Obrázok 6.8 vpravo). Molekulové prostredia dvoch skupín R^1 v zlúčenine **6.7** sú enantiomérene, pretože každá skupina R^1 "vidí" ostatné skupiny R^1 , R^3 a R^4 v sekvencii v smere pohybu hodinových ručičiek (pre jednu skupinu R^1) a proti smeru pohybu hodinových ručičiek (pre druhú skupinu R^1). V takýchto prípadoch sa stereoheterotopné skupiny špecifikujú ako **enantiotopné**.

Dobre známy príklad predstavujú H-atómy metylénovej skupiny etanolu (**1.32**), náhodne označené H_1 a H_2 (Obrázok 6.9). Správny postup priradenia *pro-R/pro-S*: atómu H_1 priradíme arbitrárne vyššiu prioritu ako atómu H_2 a určíme absolútnu konfiguráciu. Výsledkom je *R* konfigurácia, preto označíme H_1 ako *pro-R*. Rovnako sa postupuje pre atóm H_2 . Prostredie H_1 -atómu je pravotočivé ($OH > Me > H$), zatiaľ čo u H_2 je ľavotočivé, na základe čoho je prvý H_1 -atóm *pro-R* a druhý H_2 -atóm *pro-S*. To môžeme vidieť aj vtedy, keď nahradíme vodík H_1 alebo vodík H_2 za 2H -atóm (deutérium), pričom sa získa (*R*)-**6.9** a (*S*)-**6.9** enantiomér chirálnej zlúčeniny [2H]etanolu. Je potrebné si ale uvedomiť, že výmenou atómu vodíka *pro-R* za deutérium pri **1.32** dostaneme deutérioetanol s absolútnou konfiguráciou *R*. Ak však vodík H_1 (t. j. *pro-R*) vymeníme napríklad za NH_2 , dostávame zlúčeninu s konfiguráciou *S* (nie je uvedená).

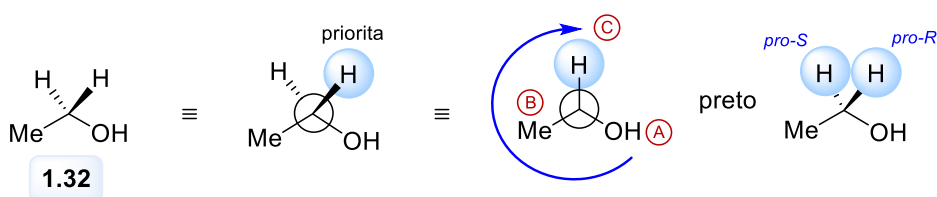


Obrázok 6.9. Enantiotopné atómy vodíkov v etanole (1.32)

Skupina A (molekula 6.7 na Obrázku 6.8), ktorá má prostredie orientované v *smere hodinových ručičiek*, je označená ako *pro-R*. Skupina A, ktorá má prostredie orientované proti smeru hodinových ručičiek, je označená ako *pro-S*.

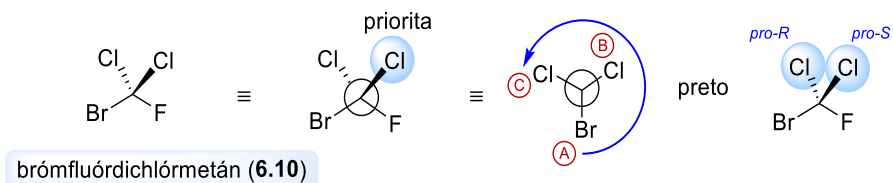
6.2.1 Enantiotopné atómy, skupiny a strany

Na označenie dvoch enantiotopných atómov a skupín sa rovnako odporúča používať označenie (symboly) *pro-R* a *pro-S*. Keď sa opäť vrátíme k etanolu (1.32), pri určovaní *pro-S*, respektíve *pro-R* strany je nutné najprv určiť prioritný atóm z dvoch atómov vodíka. Keď si prekreslíme etanol s prioritným atómom do Newmanovej projekcie, môžeme potom ľahko určiť *pro-R* a *pro-S* stranu (Obrázok 6.10). Na identifikáciu dvoch enantiotopných atómov, respektíve skupín možno taktiež použiť cik-cak vzorec, ako i modifikovanú Newmanovu projekciu.



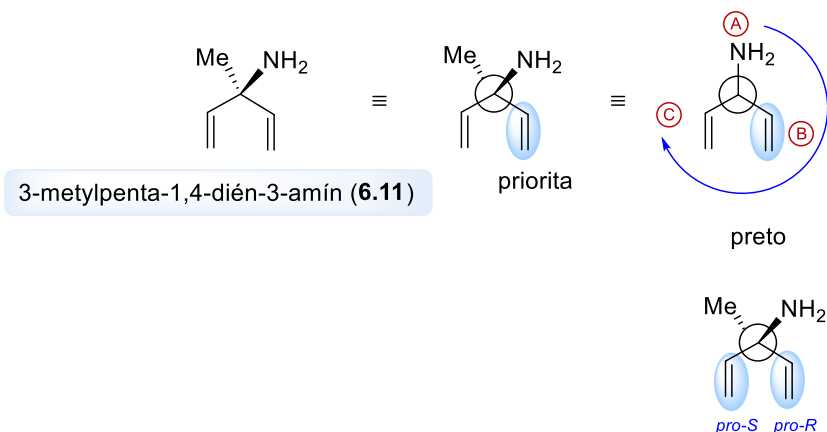
Obrázok 6.10. Enantiotopné *pro-S* a *pro-R* atómy v etanole (1.32)

Enantiotopné atómy môžeme identifikovať aj v nasledujúcom príklade pri zlúčenine brómdichlórfuórmetánu (6.10). V tomto prípade (rovnako ako hore) musíme opäť najprv zadefinovať, ktorý z dvoch atómov chlóru bude mať prioritu (pričom atóm fluóru má v tomto prípade najmenšiu prioritu), a na základe toho určíme *pro-R* a *pro-S* skupiny (Obrázok 6.11).



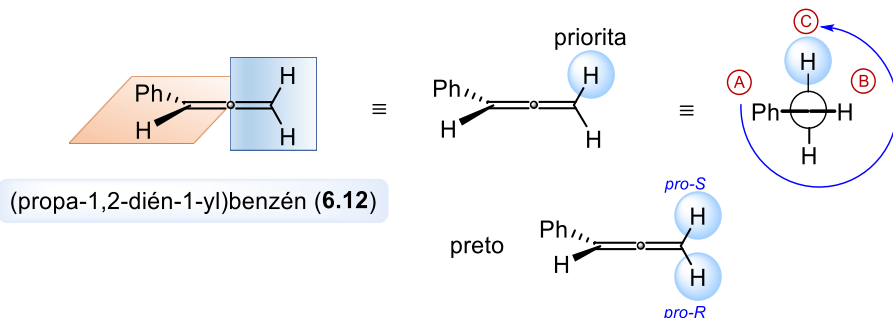
Obrázok 6.11. Enantiotopné skupiny brómfluórdichlórmetánu (6.10)

Prítomnosť enantiotopných skupín môžeme pozorovať pri zlúčenine 3-metylpenta-1,4-dién-3-amínu (6.11). Určenie *pro-R* a *pro-S* skupín je zjavné z modifikovanej Newmanovej projekcie (Obrázok 6.12).



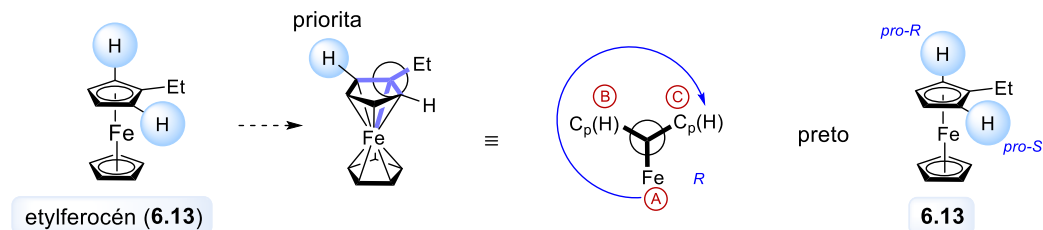
Obrázok 6.12. Enantiotopné skupiny 3-metylpenta-1,4-dién-3-amínu (6.11)

Okrem enantiotopných atómov a skupín (fragmentov) u achirálnych zlúčenín, akými sú substituované alka-1,2-diény (alény), metylencykloalkány, spirány, respektíve atropoizoméry, môžeme pozorovať prochiralitu *pro-R* a *pro-S* determinovanú konfiguráciou na *hypotetickom stereogénnom centre*, ktorá je vzťahovaná na chirálnu os (axiálna chiralita), ako je to znázornené na príklade (propa-1,2-dién-1-yl)benzénu (6.12) (Obrázok 6.13).



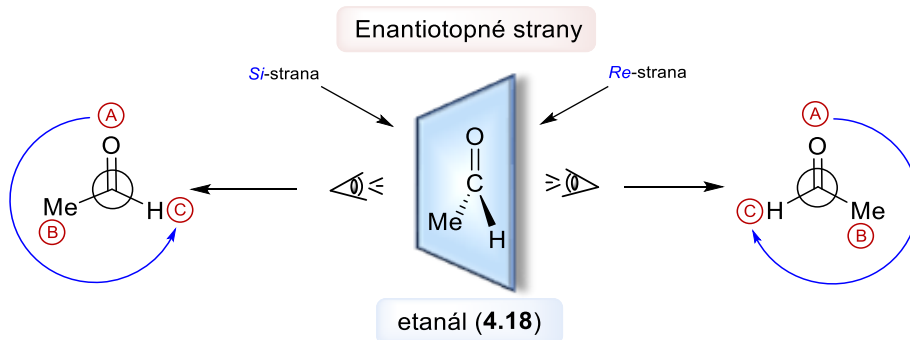
Obrázok 6.13. Enantiotopné skupiny (propa-1,2-dién-1-yl)benzénu (6.12)

V prípade etylferocénu (**6.13**) pri určovaní *pro-S*, respektíve *pro-R* strany je nevyhnutné opäť určiť prioritný atóm z dvoch atómov vodíka, ktoré sú situované v susedstve etylovej skupiny. Keď si potom prekreslíme etylferocén s prioritným atómom do Newmanovej projekcie, môžeme potom ľahko určiť *pro-R* a *pro-S* stranu (Obrázok 6.14).



Obrázok 6.14. Určovanie *pro-R* a *pro-S* strany etylferocénu (**6.13**)

Koncept prochirality sa môže aplikovať aj na trigonálne centrá, t. j. na strany planárnych skupín vo vhodných molekulách. V takýchto prípadoch sa stretávame s enantiotopnými stranami. V etanále (**4.18**) dve strany molekuly nie sú ekvivalentné, ale enantiotopné (Obrázok 6.15). V prípade pohľadu zľava doprava pozorovateľ vidí substituenty na trigonálnom centre ($O > Me > H$) usporiadané proti smeru pohybu hodinových ručičiek, zatiaľ čo pri pohľade sprava doľava ich vidí v smere pohybu hodinových ručičiek, preto sa táto strana označuje ako *Re-face* (latinsky *rectus*, napravo). Opačná strana sa označuje ako *Si-face* (latinsky *sinister*, naľavo).

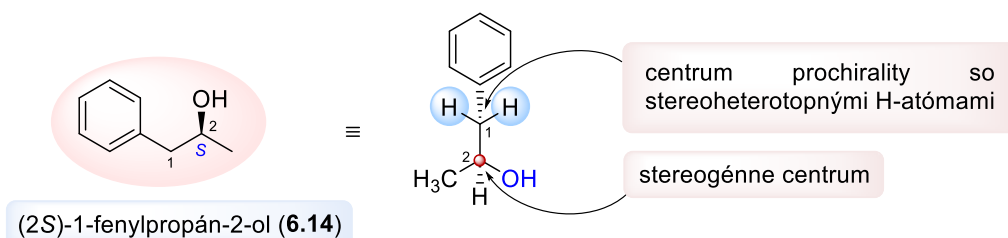


Obrázok 6.15. Enantiotopné strany etanálu (**4.18**)

6.3 Diastereotopné atómy, skupiny a strany

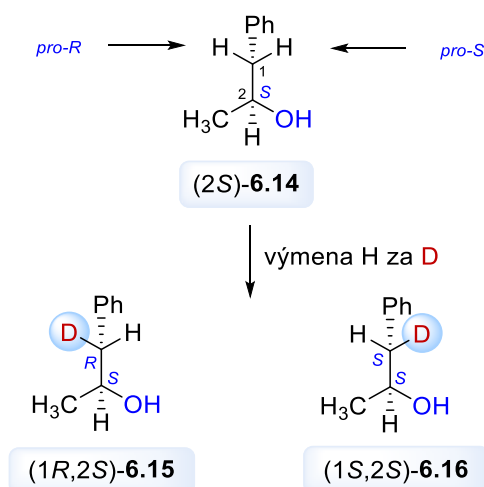
Podobne ako *enantiotopné strany* existujú aj *diastereotopné strany*. Diastereotopné fragmenty a skupiny možno odlíšiť od enantiotopných pri použití vyššie prezentovaných kritérií. *Diastereotopné* fragmenty nachádzajúce sa

v *diastereomérnom* prostredí sa nemôžu zameniť akoukoľvek operáciou symetrie a po ich náhrade chirálnou alebo achirálnou skupinou sa získajú diastereoméne štruktúry. Prítomnosť *enantiotopných* skupín v molekule nevyhnutne zahŕňa prvok (napríklad centrum) prochirality, zatiaľ čo diastereotopné skupiny zahŕňajú v sebe *prostereoizomériu*, buď ako prvok *prochirality*, alebo *proachirality*. Pri (2*S*)-1-fenylpropán-2-ole (**6.14**) je C2 stereogénne centrum, zatiaľ čo C1 je centrum prochirality s dvoma stereoheterotopnými H-atómami (Obrázok 6.16).



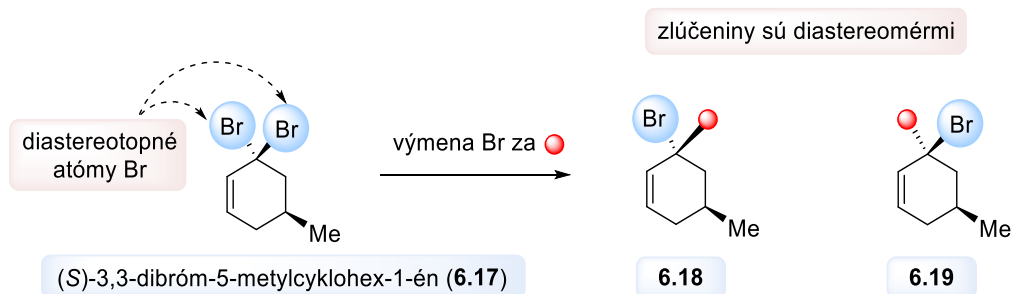
Obrázok 6.16. S enantiomér 1-fenylpropán-2-olu (**6.14**)

Nahradením jedného z atómov vodíkov na atóme uhlíka C1 u zlúčeniny **6.14** za ^2H -atóm (deutérium) dostaneme 1-fenyl[1- ^2H]propán-2-ol (**6.15**) a (**6.16**), kde deutérium transformuje atóm uhlíka C1 na stereogénne centrum (Obrázok 6.17). V dôsledku prítomnosti pôvodného stereogénneho centra na atóme uhlíka C2, zlúčeniny **6.15** a **6.16** existujú ako dva diastereoméry, presnejšie epiméry. Inými slovami, dva H-atómy v zlúčenine **6.14** sú označené ako *pro-R* a *pro-S* a sú diastereotopnými atómami na prostereogénnom centre. Diastereotopicita sa týka aj vzťahu medzi dvoma identickými atómami (skupinami) molekuly s aspoň jedným stereogénnym centrom.



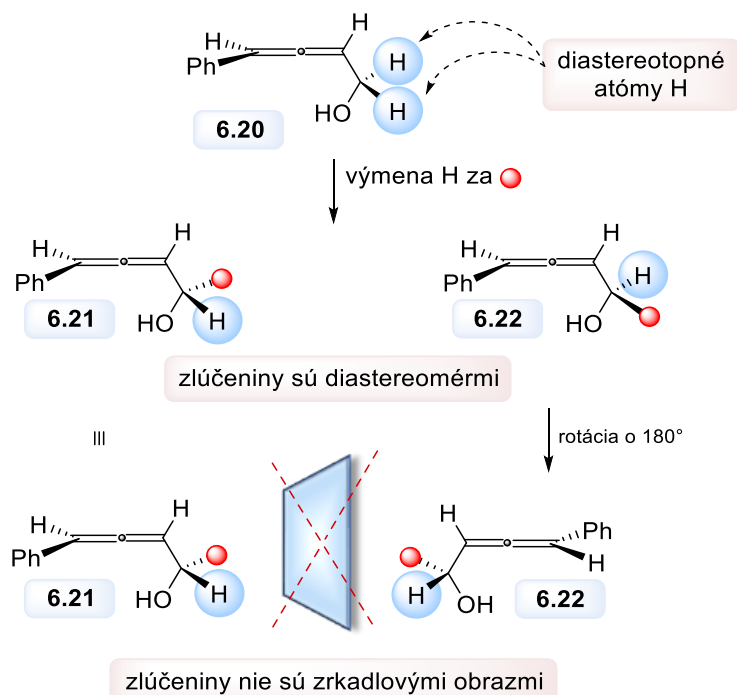
Obrázok 6.17. Znázornenie *pro-R* a *pro-S* konfigurácie na prostereogénnom centre

Klasickým príkladom prítomnosti diastereotopných atómov je (S)-3,3-dibróm-5-metylcyklohex-1-én (**6.17**). V prípade, keď by bol vždy jeden atóm brómu v molekule **6.17** nahradený iným, ale tým istým substituentom (označeným červenou guľičkou), tak by sa generovali dva diastereoméry **6.18** a **6.19** (Obrázok 6.18).



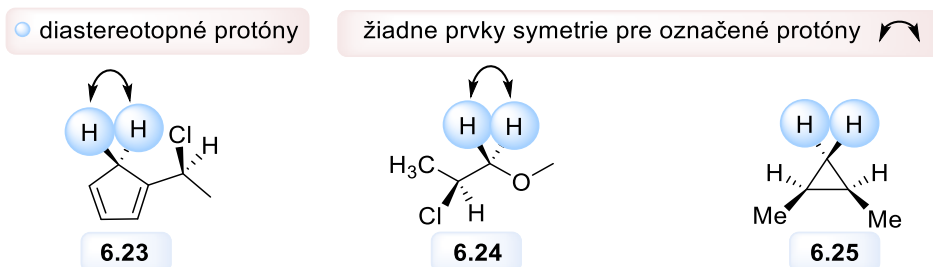
Obrázok 6.18. Príklad na diastereotopné atómy I

Podobne, ak v molekule (S_a)-4-fenylbuta-2,3-dién-1-olu (**6.20**) nahradíme jeden atóm vodíka iným substituentom ako je vodík a druhý atóm vodíka tým istým substituentom (označený červenou guľičkou), tak by sa opäť generovali dva diastereoméry **6.21** a **6.22** (Obrázok 6.19).



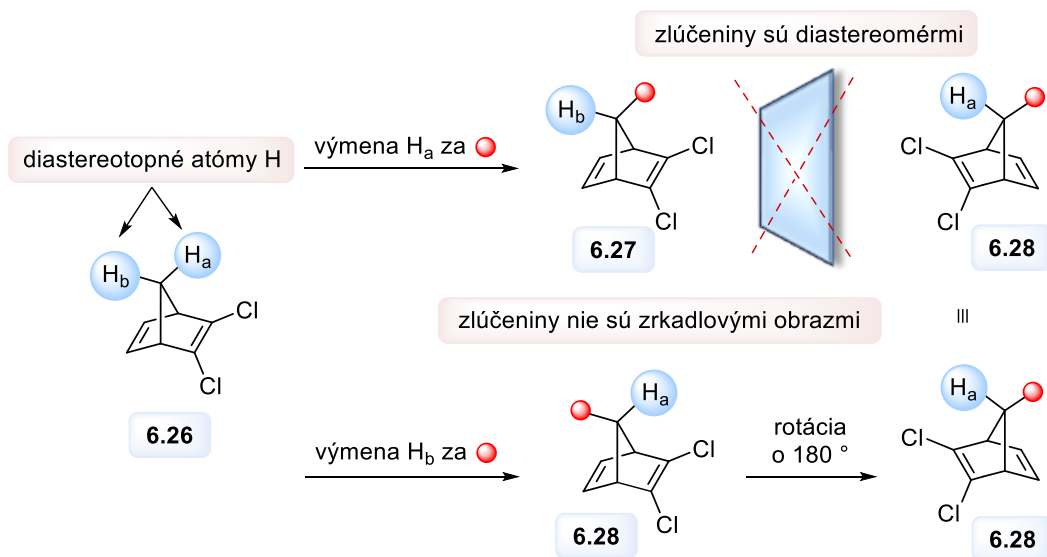
Obrázok 6.19. Príklad na diastereotopné atómy II

Teraz upriamime našu pozornosť na nasledujúce tri zlúčeniny, (S)-1-(1-chlóretyl)cyklopenta-1,3-dién (**6.23**), (2S)-2-chlór-1-metoxypropán (**6.24**) a (1R, 2S)-1,2-dimetylcyklopropán (**6.25**) (Obrázok 6.20). Vo všetkých troch prípadoch (vzhľadom na už vyššie opísané prípady) sú označené atómy vodíka diastereotopné. Posledná molekula **6.25**, na rozdiel od prvých dvoch, však má rovinu symetrie (pozri kapitolu 7.2.1.3).



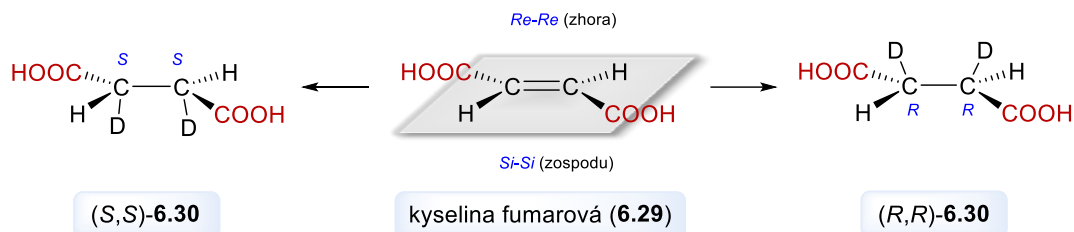
Obrázok 6.20. Príklad na diastereotopné atómy III

Napriek tomu hovoríme, že označené protóny sú diastereotopné, pretože je dôležité si uvedomiť, že prvky symetrie (pozri kapitolu 7), o ktorých hovoríme, sa týkajú daného páru protónov – nie nevyhnutne celej molekuly (Obrázok 6.20). Zamerajme ešte našu pozornosť na zlúčeniny s takzvanými mostíkovými H-atómami, ktorých typickým predstaviteľom je 2,3-dichlór bicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dién (**6.26**). Môžeme vidieť, že v tomto prípade ide o diastereotopné atómy vodíka, pretože ich substitúciou za ľubovoľný, ale rovnaký substituent, sa získajú dva stereoizoméry **6.27** a **6.28**, ktoré sú diastereomérmi (Obrázok 6.21).



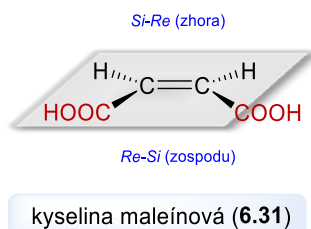
Obrázok 6.21. Diastereotopicita mostíkových atómov vodíkov v zlúčenine **6.26**

V prípade dvojitej väzby C=C konvencia *Re* a *Si* sa používa separátne pre obidva jej konce. Kyselina fumarová s *E*-konfiguráciou (**6.29**) má *Re* a *Re-strany* a *Si* a *Si-strany* (Obrázok 6.22). Pri naviazaní deutéria na ktorúkoľvek stranu dostávame ten istý diastereomér **6.30**, pretože oba atómy deutéria pristupujú naraz z tej istej strany.



Obrázok 6.22. Enantiotopné a diastereotopné strany pri kyseline fumarovej (**6.29**)

Naproti tomu kyselina maleínová (**6.31**) so *Z* konfiguráciou má dve ekvivalentné *Re-Si* strany v dôsledku prítomnosti rotačnej osi C_2 v rovine molekuly (Obrázok 6.23). Treba uviesť, že na poradí deskriptorov *Re-Si*, respektíve *Si-Re* v tomto prípade nezáleží.



Obrázok 6.23. Dve ekvivalentné *Re-Si* strany kyseliny maleínovej (**6.31**)

7 Prvky symetrie

7.1 Operácie a prvky symetrie bodových grúp

7.1.1 Úvod k prvkom symetrie a operáciám symetrie

Správne stanovenie symetrie molekuly je veľmi dôležité pre odhad reaktivity a na stanovenie jej spektroskopických vlastností. Symetrický je každý priestorový objekt, ktorý sa dá transformovať pomocou niektorých operácií, takže jeho nový stav je nerozoznateľný od východiskového stavu.

Tabuľka 7.1. Bodové operácie symetrie

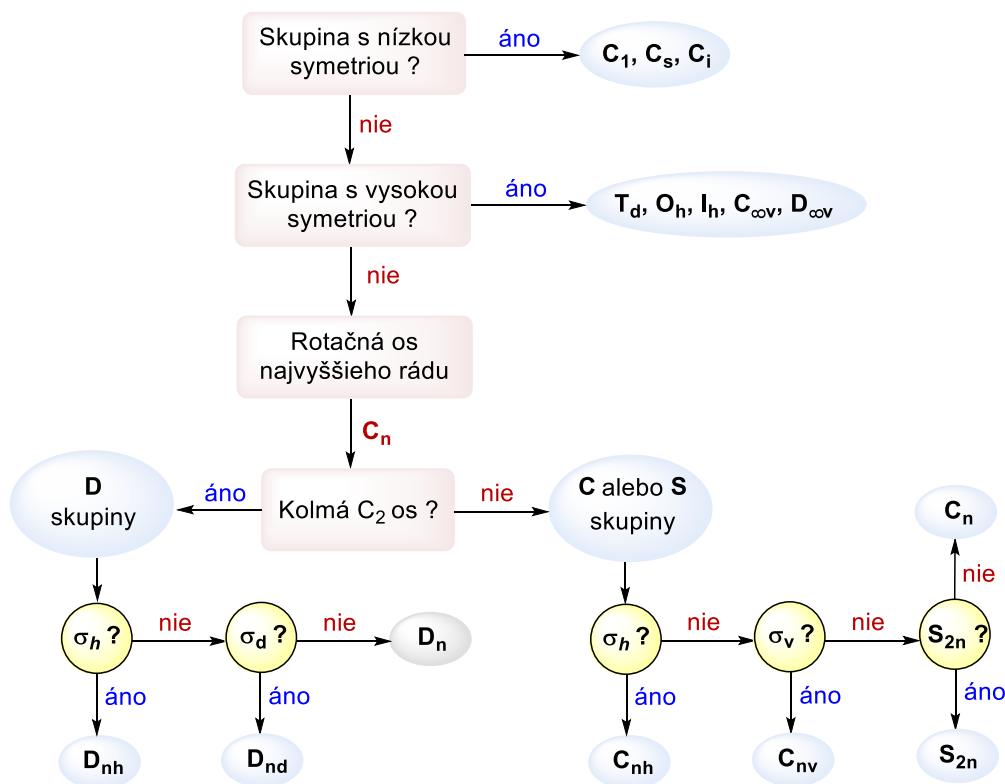
Prvok symetrie	Operácia symetrie
E identita	E operácia identita
C_n rotačná os	C_n rotácia okolo osi o uhol $360^\circ/n$
σ rovina symetrie	σ zrkadlenie v rovine
i stred symetrie	i inverzia voči stredu symetrie
S_n rotačno-reflexná (nevlastná rotačná) os	S_n nevlastná rotácia okolo osi

Symetriu molekúl možno najlepšie prezentovať v týchto základných pojmoch: [prvky symetrie](#), [operácie symetrie](#) a [bodové grupy](#). Symetria (z gréckeho výrazu *summetria* čo znamená merítkom) zodpovedá idei „rovnováhy a harmónie“. Vo vede tento koncept poskytuje spôsob na opísanie geometrických vlastností makroskopických, ako i mikroskopických objektov, v našom prípade molekúl. Na špecifikáciu symetrických vlastností sa aplikujú bodové grupy. Bodová grupa určitej molekuly je súborom všetkých operácií symetrie, ktoré transformujú molekulu M na molekulu M', ktorá je identická s východiskovou. Takéto operácie symetrie závisia od prvkov symetrie, pričom obidva tieto pojmy sú nevyhnutné na definíciu symetrických vlastností molekuly. Objekty strednej symetrie môžu byť priradené k príslušným skupinám bodov podľa schémy uvedenej na obrázku 7.1.

V chémii je [operácia symetrie](#) definovaná ako transformácia, ktorá po vykonaní určitých operácií necháva molekulu nerozlíšiteľnú od pôvodného stavu (originálu). Takéto operácie symetrie sa vykonávajú vzhľadom na prvky symetrie (napríklad bod, čiara alebo rovina).

Najčastejšie používanými operáciami symetrie sú posúvanie ([translácia](#)), otáčanie ([rotácia](#)), zrkadlenie ([reflexia](#)), obrátenie ([inverzia](#)) a nevlastná rotácia. Nevlastná rotácia je súčtom rotácie, po ktorej nasleduje reflexia. Počas

všetkých týchto operácií nie je dovolená žiadna molekulová flexibilita. Na pochopenie operácií symetrie je dôležité definovať prvky symetrie.



Obrázok 7.1. Objekty strednej symetrie priradené k príslušným skupinám bodov

Otáčanie (rotácia). Rotácia sa vykonáva otáčaním objektu (molekuly) okolo osi, v konečnom dôsledku nedochádza k zmene veľkosti alebo tvaru objektu.

Operácia identity. Operácia identity konvertuje akýkoľvek objekt na východiskový objekt. Pretože každá molekula je od seba nerozoznateľná, ak sa s ňou nič neurobí, každý objekt má aspoň operáciu identity. Operácia identity sa označuje písmenom E. Pri operácii identity nie je možné pozorovať žiadnu zmenu molekuly. Dokonca aj tá najasymetrickejšia molekula má operáciu identity.

Operácia identity je prítomná v akomkoľvek objekte.

Zrkadlenie. Reflexia sa vykonáva vzhľadom na prvky symetrie známe ako roviny symetrie alebo zrkadlové roviny. Každá takáto rovina sa označuje ako σ (sigma). Jej orientácia vzhľadom na hlavnú os molekuly je označená dolným indexom. Rovina musí prechádzať molekulou a nemôže byť úplne mimo nej. Ak rovina symetrie obsahuje hlavnú os molekuly (t. j. molekulárnu os z), označuje sa

ako vertikálna zrkadlová rovina, σ_v . Ak je rovina symetrie kolmá na hlavnú os, označí sa ako horizontálna zrkadlová rovina, σ_h . Ak rovina symetrie pretína uhol medzi dvoma 2-násobnými osami kolmými na hlavnú os, označuje sa ako diagonálna zrkadlová rovina σ_d . Prostredníctvom reflexie v každej zrkadlovej rovine musí byť molekula schopná vytvoriť vlastný identický obraz.

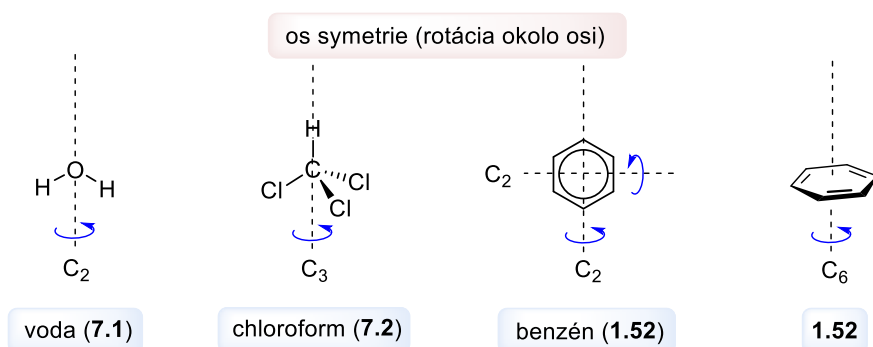
Operácia inverzie je definovaná vzhľadom na centrálny bod v molekule, cez ktorý musia prechádzať všetky prvky symetrie. Označuje sa písmenom *i*. Stručne povedané, inverzná operácia premieta každý atóm cez stred inverzie von do rovnakej vzdialenosti na opačnej strane (treba si uvedomiť, že pôvodný bod aj jeho obraz ležia so stredom symetrie na jednej priamke). Inverzné centrum teda predstavuje bod v priestore, ktorý sa nachádza v geometrickom strede molekuly.

Osi symetrie, zrkadlové roviny a centrá inverzie sú prvky symetrie, nie operácie symetrie.

7.1.2 Prvky symetrie

7.1.2.1 Rotačná os

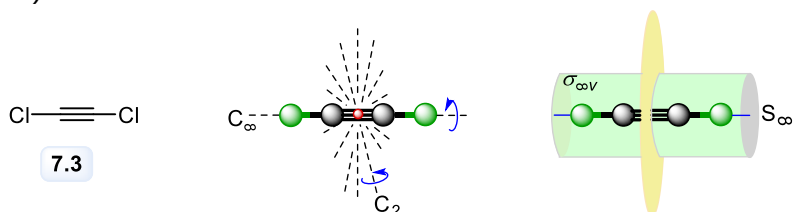
Na Obrázku 7.2 sú znázornené jednoduché príklady molekúl, ktoré majú osi symetrie, a ich asociovanú **operáciu rotácie** (vlastná rotačná os). Molekula vody (**7.1**) má dvojnásobnú os symetrie (rotácia $2 \times 180^\circ$), molekula chloroformu (**7.2**) má trojnásobnú os (rotácia $3 \times 120^\circ$). Benzén (**1.52**) predstavuje komplexnejší príklad, pretože má jednu trojnásobnú os symetrie C_3 (nie je vyznačená), šesť dvojnásobných osí symetrie ($6 \times C_2$) a šesťnásobnú os C_6 kolmú na rovinu benzénu a prechádzajúcu jej centrom. Os symetrie C_6 je hlavnou osou pri molekule benzénu, prechádza jej centrom, a preto podľa príslušnej konvencie je hlavnou osou symetrie. Okrem toho obsahuje 1 σ_h , 3 σ_d a 3 σ_v roviny.



Obrázok 7.2. Možné osi symetrie pri molekule vody (**7.1**), chloroformu (**7.2**) a benzénu (**1.52**)

Molekula má vtedy **rotačnú os** (C_n , $n \geq 2$) poriadku n , keď jej pootočenie o uhol $360^\circ/n$ poskytuje usporiadanie úplne identické s východiskovým usporiadaním.

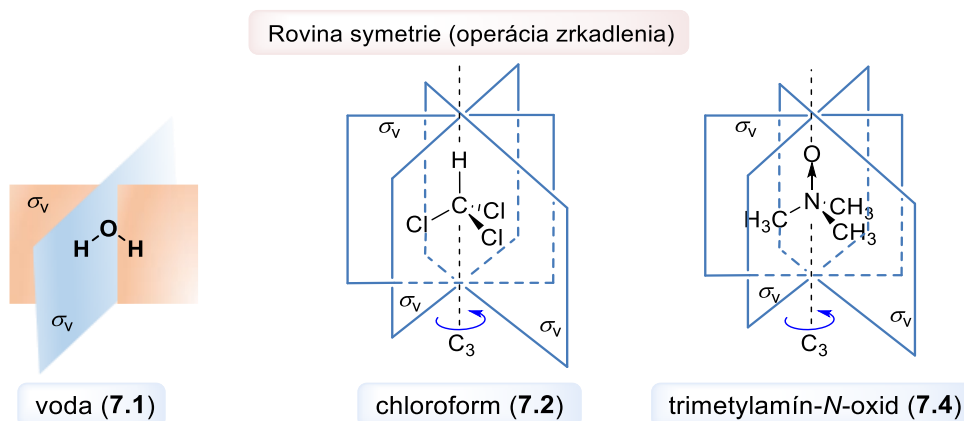
Symetrické lineárne molekuly majú os symetrie C_∞ , pretože aj nekonečne malá rotácia ($360^\circ/\infty$) poskytuje usporiadanie identické s pôvodným. Navyše takéto molekuly s trojitou väzbou majú $C_{2\infty}$ osi symetrie prechádzajúce cez centrum molekuly (čierna guľička), ako môžeme vidieť na príklade 1,2-dichlóretínu (7.3) (Obrázok 7.3).



Obrázok 7.3. Os symetrie C_∞ a nekonečný počet osí $C_{2\infty}$ pri 1,2-dichlóretíne (7.3)

7.1.2.2 Rovina symetrie

Ďalším prvkom symetrie je rovina symetrie. Typickým príkladom je už spomínaná molekula vody (7.1), ktorá má dve roviny symetrie (Obrázok 7.4). Podobne chloroform (7.2) (Obrázok 7.4) má tri roviny symetrie pretínajúce sa pozdĺž osi symetrie C_3 , z ktorých každá obsahuje zoskupenie atómov H-C-Cl. Rovnaké operácie symetrie môžeme nájsť aj pri trimetylamín-*N*-oxide (7.4) (Obrázok 7.4).

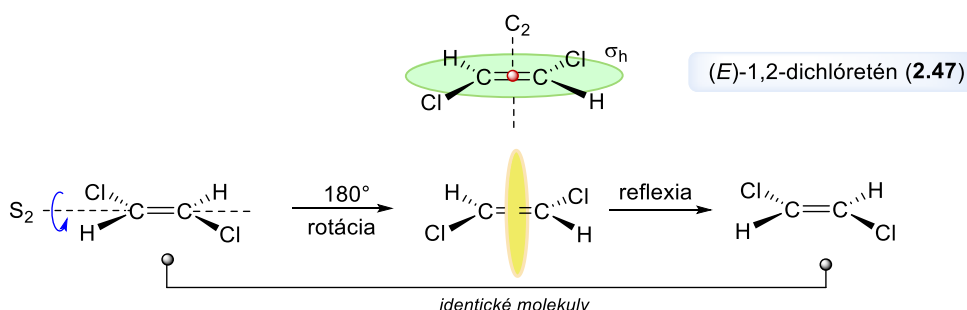


Obrázok 7.4. Roviny symetrie v molekulách vody (7.1), chloroformu (7.2) a *N*-oxidu 7.4

Všetky planárne molekuly majú najmenej jednu rovinu symetrie, ktorá je identická s rovinou molekuly. Lineárne molekuly majú nekonečný počet rovín σ pretínajúcich sa pozdĺž osi C_∞ (7.3) (Obrázok 7.3). Preto sú všetky roviny pri vode a chloroforme σ_v . Naproti tomu molekulová rovina benzénu je rovina σ_h .

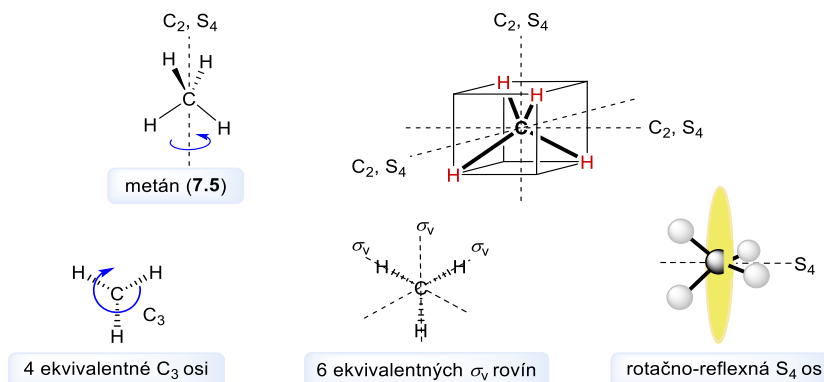
7.1.2.3 Rotačno-reflexná os symetrie

Ďalším prvkom symetrie je rotačno-reflexná os S_n , známa tiež ako *nevlastná rotačná os* (označenie S pochádza z nemeckého výrazu *Spiegel*, čo znamená zrkadlo). Okolo n -násobnej, rotačno-reflexnej osi symetrie S_n sa uskutočňuje operácia symetrie nevlastná rotácia alebo *rotoflexia*, ktorá pozostáva z dvoch nasledujúcich manipulácií separátne považovaných ako C_n a σ , ale tieto operácie musia byť uskutočnené v tandeme, aby sa zaistila rotoflexná symetria. Tieto dve operácie sú rotácia (o uhol $360^\circ/n$) okolo nevlastnej rotačnej osi S_n nasledovaná reflexiou (zrkadlením) cez rovinu kolmú na S_n , ktorá prechádza cez centrum molekuly, alebo je umiestnená mimo molekulu. Prvým príkladom je (*E*)-1,2-dichlóretén (**2.59**), ktorý má nevlastnú rotačnú os S_2 a rovina reflexie prechádza cez všetky atómy molekuly (Obrázok 7.5).



Obrázok 7.5. Nevlastná rotačná os S_2 a rovina reflexie u (*E*)-1,2-dichlóreténu (**2.59**)

Molekula metánu (**7.5**) predstavuje zložitejší príklad, pretože obsahuje tri ortogonálne nevlastné osi S_4 dodatočne ku trom ortogonálnym osiam C_2 , zatiaľ čo tri zodpovedajúce reflexné osi sú umiestnené mimo molekulu (Obrázok 7.6).

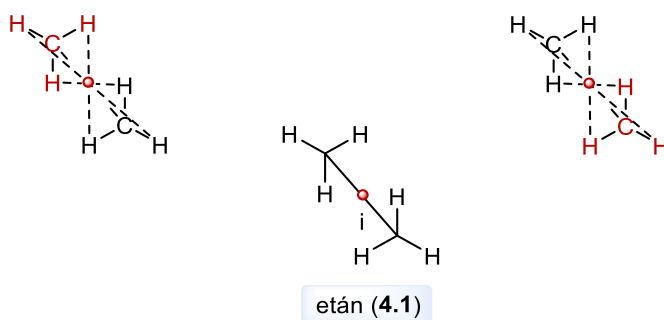


Obrázok 7.6 Prvky symetrie metánu (**7.5**)

Na obrázku 7.6 je zobrazený len jeden z každého prvku symetrie metánu. Keď to zhrnieme, tak metán (7.5) obsahuje štyri ekvivalentné osi C_3 a 3 ekvivalentné osi C_2 . Osi C_2 obsahujú 3 ekvivalentné osi S_4 . Navyše tu existuje šesť ekvivalentných σ_v rovín (Obrázok 7.6).

7.1.2.4 Centrum symetrie (operácia inverzie)

Operácia inverzie taktiež zahŕňa druh reflexie, ale v tomto prípade cez jediný bod, nazývaný *centrum symetrie* (alebo aj *stred symetrie*). V molekulách s centrom symetrie (majúcich centrálnu symetriu) každý atóm má symetrickú a identickú opačnú pozíciu relatívne k tomuto centru. Inými slovami povedané, inverzia všetkých atómov rezultuje v 3D usporiadaní nerozlíšiteľnom od originálu. To je znázornené na príklade molekuly etánu (4.1). Stred inverzie je v strede pozdĺž väzby C-C (označený guľičkou). Atómy vodíka súvisiace s inverziou sú spojené bodkovanými čiarami, ktoré sa pretínajú v strede inverzie. Dva atómy uhlíka sú tiež spojené inverziou.



Obrázok 7.7. Stred symetrie (bordová guľička) pri striedavej konformácii etánu (4.1)

7.2 Bodové grupy

Grupa symetrie je súborom všetkých operácií symetrie, ktorými je možné konvertovať daný objekt na objekt, ktorý je nerozlíšiteľný od originálu. Tento súbor sa nazýva *bodová grupa* a opisuje symetriu objektov určitej dimenzie.

Bodové grupy sú klasifikované na tie, ktoré nemajú reflexnú symetriu (žiadna σ rovina) a na tie, ktoré ju majú (Tabuľka 7.2). Štruktúry bez roviny symetrie sú chirálne. *Chiralita* je vlastnosťou akéhokoľvek objektu, ktorý sa nedá stotožniť so svojím zrkadlovým obrazom.

Inými slovami, chirálne štruktúry nemôžu mať rovinu σ .

Tabuľka 7.2. Bodové grupy

Bodová grupa			
Stereogénne grupy		Achirálné grupy	
Typ grupy	Iba prvky symetrie	Typ grupy	Iba prvky symetrie
C_1	Žiadna	C_s	σ
C_n	$C_n (n \geq 2)$ (nesymetrická)	C_i	I
D_n	$C_n, n C_2$ (nesymetrická)	S_n	$S_n (n \text{ párne})$
		C_{nv}	$C_n, n \sigma_v$
		C_{nh}	C_n, σ_h
		D_{nd}	$C_n, n C_2, n \sigma_v$
		D_{nh}	$C_n, n C_2, n \sigma_v, \sigma_h$
		T_d	4 C_3 , 3 C_2 , 6 σ
		O_h	3 C_4 , 4 C_3 , 6 C_2 , 9 σ
		K_h	všetky prvky

7.2.1 Skupiny s nízkou symetriou, bodové grupy C_1 , C_i a C_s

7.2.1.1 Bodová grupa C_1

Keď molekula nemá žiaden prvok symetrie, samozrejme okrem identity E , takáto štruktúra sa označuje ako asymetrická, pričom prefix a znamená „bez“, a patrí do bodovej grupy C_1 (otočením o uhol $360^\circ/1$ dostaneme tú istú molekulu). Asymetricky substituovaný tetraedrický C-atóm ilustrujúci túto bodovú grupu je napríklad v molekule brómchlórjódmetánu (7.6) (Obrázok 7.8), ktorá sa nachádza vo forme dvoch enantiomérov, ktoré nie je možné navzájom stotožniť akoukoľvek operáciou symetrie.

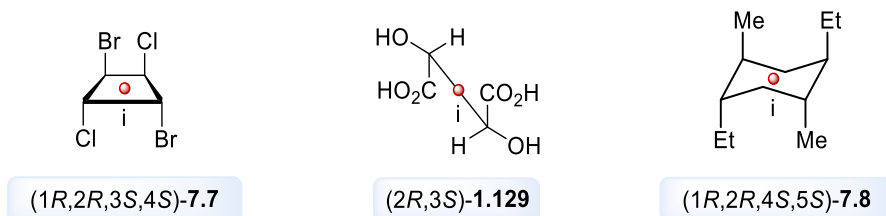


Obrázok 7.8. Dva enantioméry brómchlórjódmetánu (7.6) s bodovou grupou C_1

7.2.1.2 Bodová grupa C_i

Bodová grupa C_i obsahuje dva prvky symetrie, identitu E a stred symetrie i . Typickými príkladmi bodovej grupy C_i sú 1,3-dibróm-2,4-dichlórcyklobután (7.7),

kyselina 2,3-dihydroxybutándiová (**1.129**) a (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-1,4-dietyl-2,5-dimetylcyklohexán (**7.8**) (Obrázok 7.9).



Obrázok 7.9. Príklady na bodovú grupu C_i

7.2.1.3 Bodová grupa C_s

Keď bodová grupa obsahuje dva prvky symetrie, identitu E a rovinu zrkadlenia σ , tak potom takéto štruktúry patria do bodovej grupy C_s (Tabuľka 7.2). To je ilustrované na príklade dvoch molekúl, (*Z*)-1-bróm-2-chlóreténu (**7.9**) a (1*R*,2*S*)-1,2-dimetylcyklopropánu (**7.10**) (Obrázok 7.10). Bodové grupy C_1 , C_s a C_i patria medzi grupy s nízkou symetriou.



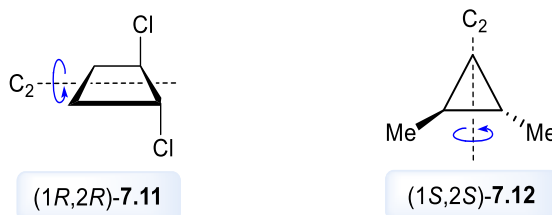
Obrázok 7.10. Dva príklady molekúl patriacich do bodovej grupy C_s

7.2.2 Bodové grupy C_n

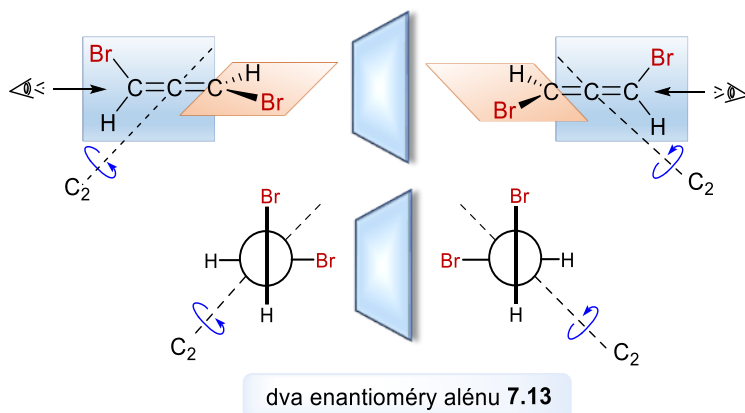
Molekuly patriace do tejto bodovej grupy majú ako prvok symetrie jedinú n -násobnú os rotácie C_n .

7.2.2.1 Bodová grupa C_2

V prípade, že molekula má jednu C_2 alebo viac C_2 dvojnásobných rotačných osí, ide o disymetrickú štruktúru, ktorá nie je asymetrická a patrí do bodovej grupy C_2 . Typickými predstaviteľmi tejto grupy sú *trans*-1,2-dichlór-cyklobután (**7.11**) a (1*S*,2*S*)-1,2-dimetylcyklopropán (**7.12**) (Obrázok 7.11). Takúto bodovú grupu vykazuje aj napríklad 1,3-dibrompropadién (**7.13**), chirálna molekula vyskytujúca sa vo forme dvoch enantiomérov, ktorého C_2 symetriu je najlepšie vidieť pri použití Newmanovej projekcie (Obrázok 7.12 dole).



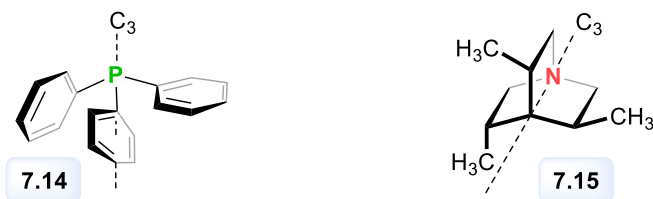
Obrázok 7.11. Príklady na bodovú grupu C_2



Obrázok 7.12. Bodová grupa C_2 pri 1,3-dibromopropadiéne (7.13)

7.2.2.2 Bodová grupa C_3

Bodová grupa C_3 je generovaná jediným prvkom symetrie, osou C_3 . Do tejto bodovej grupy patria napríklad trifenylylfosfín (7.14) a 3,5,8-trimetyl-1-aza-bicyklo[2.2.2]oktán (7.15) (Obrázok 7.13).



Obrázok 7.13. Bodová grupa C_3 pri zlúčeninách 7.14 a 7.15

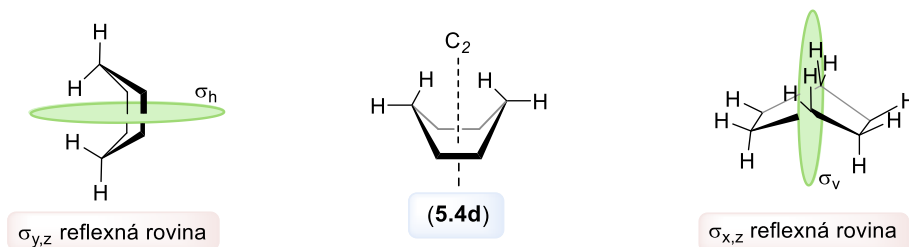
7.2.3 Bodové grupy C_{nv} a C_{nh}

V mnohých prípadoch majú achirálné molekuly roviny symetrie σ a zároveň osi symetrie C_n . V prípade výskytu jednej osi C_n a n vertikálnych σ_v rovín (σ je zrkadlová rovina rovnobežná s hlavnou osou symetrie), ktoré pretínajú (zároveň obsahujú) os C_n , má molekula bodovú grupu C_{nv} . Molekuly s jednou centrálnou osou

C_n a jednou horizontálnou rovinou σ_h (σ_h je zrkadlová rovina kolmá na hlavnú os symetrie) pričom neobsahuje žiadnu rovinu σ_v , patria do bodovej grupy C_{nh} .

7.2.3.1 Bodové grupy C_{2v} a C_{2h}

Molekula s bodovou grupou C_{2v} má okrem identity E a n -násobnej osi symetrie (C_n) aj n vertikálnych rovín symetrie. Typickým predstaviteľom bodovej grupy C_{2v} je vaničková konformácia cyklohexánu (**5.4d**), ktorá obsahuje jednu os C_2 a dve reflexné roviny (Obrázok 7.14).



Obrázok 7.14. Príklad na bodovú grupu C_{2v} vaničkovej konformácie cyklohexánu (**5.4d**)

Naproti tomu molekuly s bodovou grupou C_{2h} majú okrem identity E a n -násobnej osi symetrie (C_n) aj n horizontálnych rovín symetrie, čo môžeme vidieť na príklade (*E*)-1,2-difluóreténu (**7.16**), ktorý obsahuje jednu os C_2 , inverzný bod (označený bordovou guľičkou) a jednu σ_h reflexnú rovinu (Obrázok 7.15).

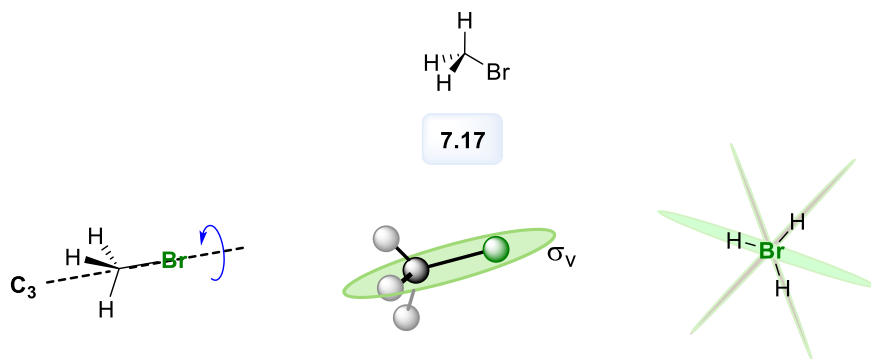


Obrázok 7.15. Bodová grupa C_{2h} (*E*)-1,2-difluóreténu (**7.16**)

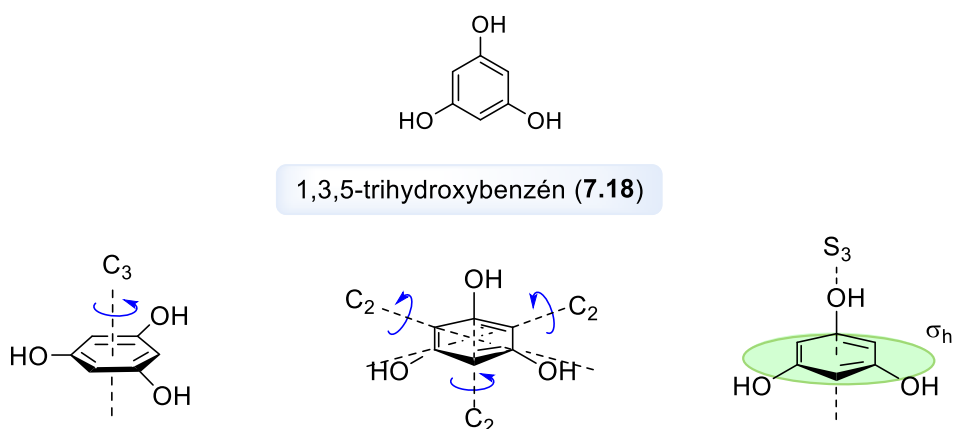
7.2.3.2 Bodové grupy C_{3v} a C_{3h}

Charakteristickými znakmi pre bodovú grupu C_{3v} je prítomnosť identity E , ďalej prítomnosť jednej C_3 rotačnej osi a troch vertikálnych rovín symetrie σ_v (Obrázok 7.16 vpravo). Do tejto bodovej grupy patrí napríklad brómometán (**7.17**). Druhý typ bodovej grupy je C_{3h} grupa (často nazývaná aj bodová grupa S_3 , pretože obsahuje os S_3 ako prvok symetrie). Je charakterizovaná prítomnosťou n -násobnej osi rotácie C_n ako aj prítomnosťou horizontálnej zrkadlovej roviny σ_h . Predstaviteľom tejto bodovej grupy je napríklad 1,3,5-trihydroxybenzén (**7.18**), ktorý

obsahuje tri C_2 rotačné osi a jednu C_3 rotačnú os. Ďalej obsahuje horizontálnu σ_h reflexnú rovinu a jednu rotačno-reflexnú os S_3 (Obrázok 7.17).



Obrázok 7.16. Príklad na bodovú grupu C_{3v} brómometánu (7.17)



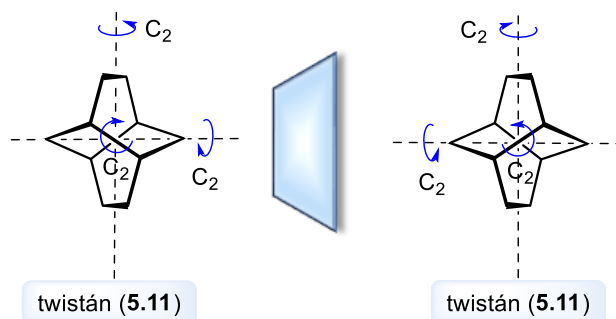
Obrázok 7.17. Príklad na bodovú grupu C_{3h} 1,3,5-trihydroxybenzénu (7.18)

7.2.4 Bodová grupa D_n

Bohatšia na symetriu je disymetrická bodová grupa D_n . Tieto grupy obsahujú molekuly, ktoré majú hlavnú os symetrie C_n a dve osi C_2 na ňu kolmé. Molekuly s reflexnou symetriou sa nazývajú ako „*nie disymetrické*“, čo je exaktnejšie pomenovanie ako nejednoznačný pojem „*symetrické*“.

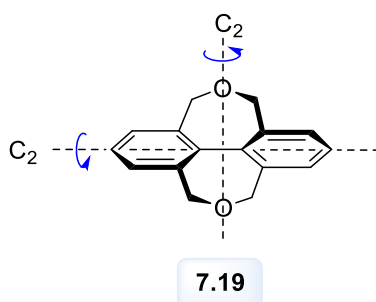
7.2.4.1 Bodová grupa D_2

Typickým predstaviteľom tejto grupy je twistán (5.11). Jedinou operáciou symetrie v twistáne je rotácia, ktorá zahŕňa tri 2-násobné osi C_2 , ako je znázornené na Obrázku 7.18. Hoci twistán má štyri stereogénne centrá, existuje iba vo forme dvoch enantiomérov, pretože je symetrický pozdĺž svojich vlastných osi C_2 .



Obrázok 7.18. Bodová grupa D_2 twistánu (5.11)

Druhým príkladom bodovej grupy D_2 je spirocyklická zlúčenina **7.19**, ktorá má dve 2-násobné C_2 osi (Obrázok 7.19).



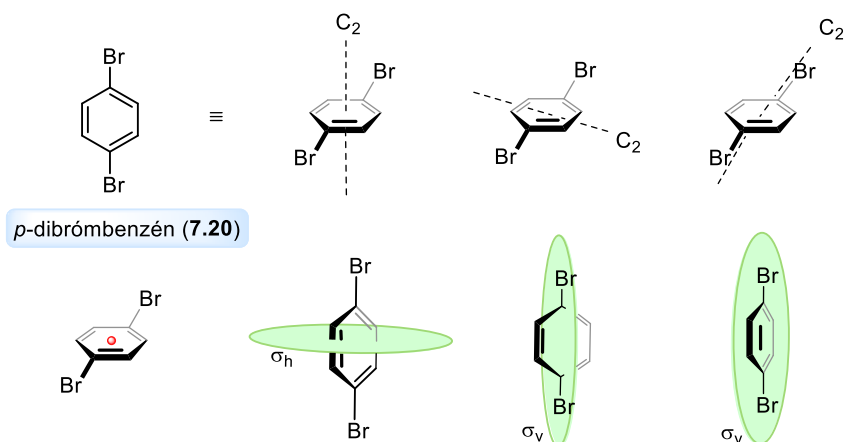
Obrázok 7.19. Bodová grupa D_2 zlúčeniny **7.19**

7.2.5 Bodové grupy D_{nh} a D_{nd}

Molekuly, ktoré majú jednu hlavnú os symetrie C_n , n osí C_2 (*dihedrálnej symetrie*) a n rovín σ_v (žiadna rovina σ_h), patria do bodovej grupy D_{nd} (*d-diagonálnej*). V prípade prítomnosti aj roviny σ_h ide o bodovú grupu D_{nh} , pričom bodová grupa D_{nh} zahŕňa skupiny s vyššou symetriou ako tie prechádzajúce.

7.2.5.1 Bodová grupa D_{2h}

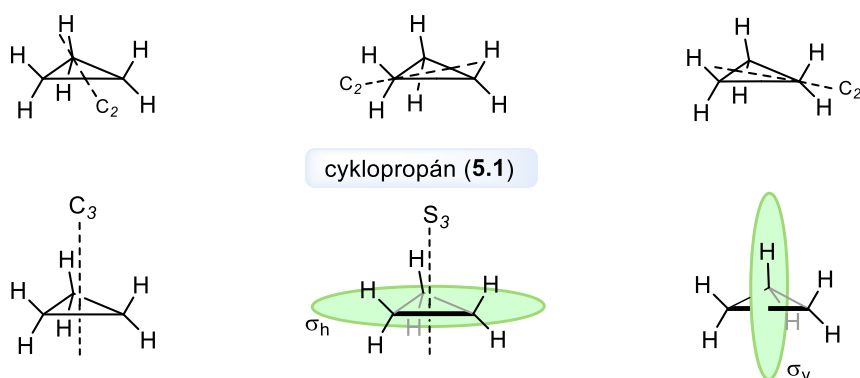
Do tejto bodovej grupy patrí napríklad 1,4-dibrómbenzén (**7.20**), ktorý obsahuje nasledujúce operácie symetrie: identitu E , jednu hlavnú os symetrie C_2 , dve osi symetrie C_2 kolmé na hlavnú os, i inverziu (zelená guľička), jednu σ_h horizontálnu zrkadlovú rovinu pretínajúcu hlavnú os symetrie a dve $2\sigma_v$ vertikálne zrkadlové roviny (Obrázok 7.20). Do tejto bodovej grupy patrí napríklad aj [2.2]paracyklofán (**2.28**) (Obrázok 2.20, $R = H$).



Obrázok 7.20. Príklad na bodovú grupu D_{2h} 1,4-dibrómbenzénu (7.20)

7.2.5.2 Bodová grupa D_{3h}

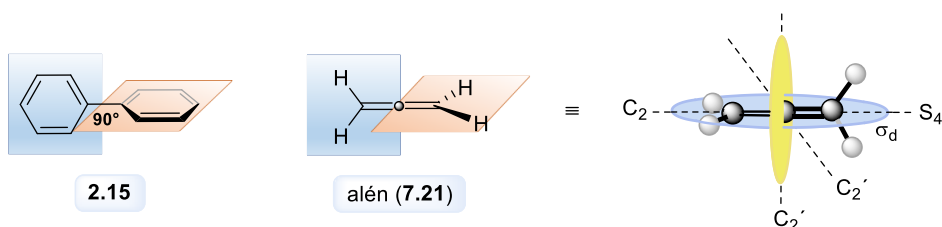
Pozrime sa teraz na príklad bodovej grupy D_{3h} , ktorú prezentuje cyklopropán (5.1) (Obrázok 7.21). Cyklopropán obsahuje jednu C_3 rotačnú os (prvok symetrie), tri C_2 rotačné osi, horizontálnu σ_h rovinu, rotačno-reflexnú os S_3 a vertikálne σ_v roviny (Obrázok 7.21).



Obrázok 7.21. Príklad na bodovú grupu D_{3h} cyklopropánu (5.1)

7.2.5.3 Bodová grupa D_{2d}

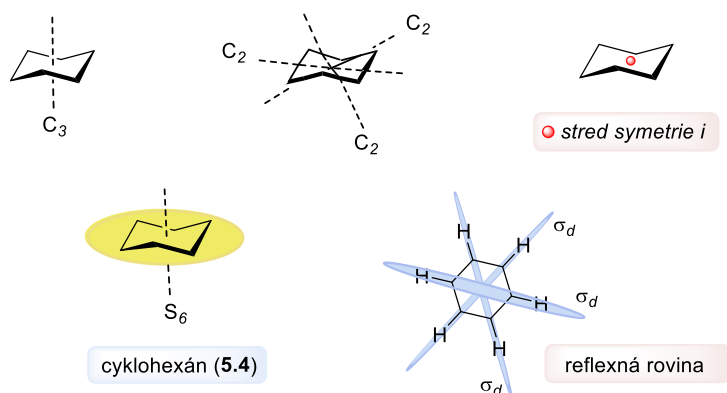
Bodová grupa D_{2d} je charakterizovaná nasledujúcimi operáciami: E , S_4 , C_2 , $2C_2'$ (C_2' je otočenie o 180° pozdĺž osi kolmej na os C_2) a $2\sigma_d$. Do tejto grupy patria napríklad bifenyl (2.15) a propa-1,2-dién (7.21) (Obrázok 7.22).



Obrázok 7.22. Príklad na bodovú grupu D_{2d} pri bifenyle a propa-1,2-diéne (7.21)

7.2.5.4 Bodová grupa D_{3d}

Na rozdiel od spomínanej vaničkovej konformácie cyklohexánu **5.4d**, ktorá patrí do bodovej grupy C_{2v} , stoličková konformácia cyklohexánu **5.4b** už predstavuje bodovú grupu D_{3d} . Táto grupa je charakterizovaná prítomnosťou C_3 rotačnej osi, tromi C_2 rotačnými osami, stredom inverzie i (označený bordovou guľičkou), rotačno-reflexnej S_6 osy a tromi vertikálnymi σ_d rovinami (Obrázok 7.23).



Obrázok 7.23. Bodová grupa D_{3d} stoličkovej konformácie cyklohexánu **5.4b**

7.2.6 Bodová grupa S_n

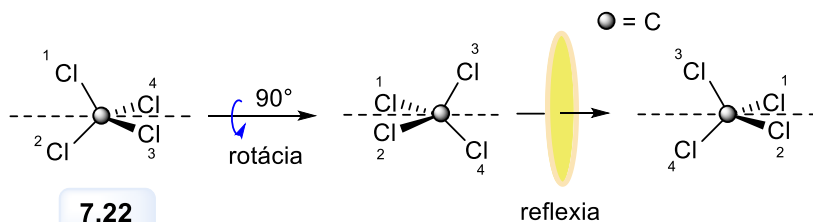
7.2.6.1 Operácia otáčania a zrkadlenia (S_n)

Operácia otáčania a zrkadlenia S_n (bodová grupa S_n , kde n je párne číslo), je najzložitejšia operácia symetrie. Vykona sa v dvoch krokoch. Najprv sa vykoná rotácia okolo rotačno-reflexnej osi. Uhol je určený rádovo n rotačno-reflexnej osi a je $360^\circ/n$. Táto os sa nazýva rotačno-reflexná os, pretože objekt sa nemusí po rotácii prekryvať s pôvodným objektom. Dosiahnutie superpozície vyžaduje druhý krok, ktorým je odraz v zrkadlovej rovine, ktorá stojí kolmo na rotačno-reflexnú os. Až po druhom kroku je operácia dokončená.

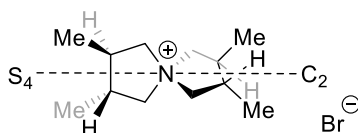
Operácia otáčania a odrazu (označovaná aj ako nesprávna rotácia) S_n , zahŕňa rotáciu o $360^\circ/n$, po ktorej nasleduje odraz cez rovinu, ktorá je kolmá na os rotácie. Rotačno-reflexná os sa označuje aj ako nesprávna os.

7.2.6.2 Bodová grupa S_4

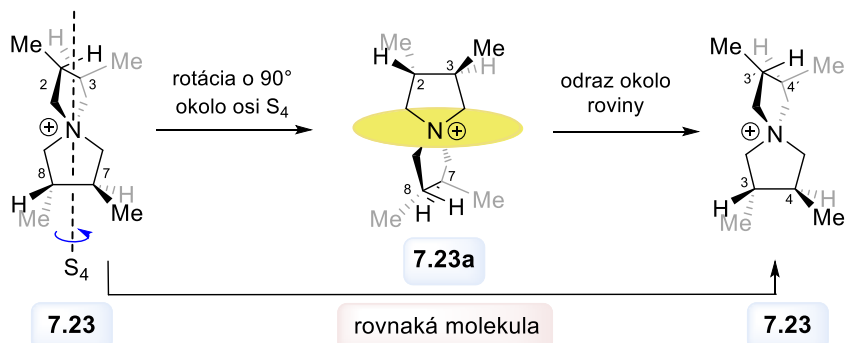
Príkladom molekuly s rotačno-reflexnou osou je molekula tetrachlórmetánu (7.22) na Obrázku 7.24. Písmeno S znamená rotačno-reflexná os. Os pretína uhol štvorstennej väzby Cl-C-Cl. Početnosť osi je štyri, čo vyžaduje, aby sme molekulu otáčali okolo rotačno-reflexnej osi o 90° . Môžeme vidieť, že po vykonaní rotácie o 90° ($360^\circ/4 = 90^\circ$) molekula nie je totožná s pôvodnou molekulou. Až potom, keď uskutočníme reflexiu (odraz) cez zrkadlovú rovinu stojacej kolmo na rotačno-reflexnú os, molekula je totožná s pôvodnou molekulou. Ďalším príkladom molekuly, ktorá má os S_4 a nemá rovinu σ , ale prítomnosť rotačno-reflexnej osi zahŕňa v sebe rotačnú reflexiu (*rotoreflexiu*), je spirocyklus 7.23 (Obrázok 7.25).



Obrázok 7.24. Rotačno-reflexná os S_4 tetrachlórmetánu



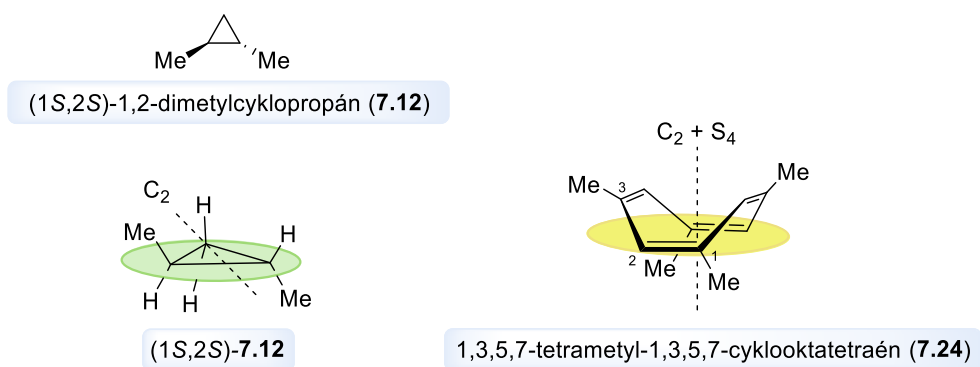
(2R,3R,7S,8S)-2,3,7,8-tetrametyl-5-azaspiro[4.4]nonán-5-ium bromid (7.23)



Obrázok 7.25. Disymetrická bodová grupa S_4 zlúčeniny 7.23

Ako môžeme vidieť, spiro-zlúčenina **7.23** má os S_4 zhodnú s osou C_2 (Obrázok 7.25). Otočenie o 90° okolo osi S_4 premení východiskovú zlúčeninu **7.23** na štruktúru **7.23a**, ktorá pri odraze cez zobrazenú horizontálnu reflexnú rovinu (táto je kolmá na rotačno-reflexnú os S_4) poskytne štruktúru, ktorá je na nerozoznanie od originálnej štruktúry **7.23**.

Aj ďalšie dve zlúčeniny, *trans*-1,2-dimetylcyklopropán (**7.12**) a 1,3,5,7-tetrametyl-1,3,5,7-cyklooktatetraén (**7.24**) (Obrázok 7.26) majú os C_2 . Kým prvý je chirálny, druhý je achirálny, pretože má S_4 rotačno-reflexnú os otáčania (niekedy nazývaná aj *striedavá os*).



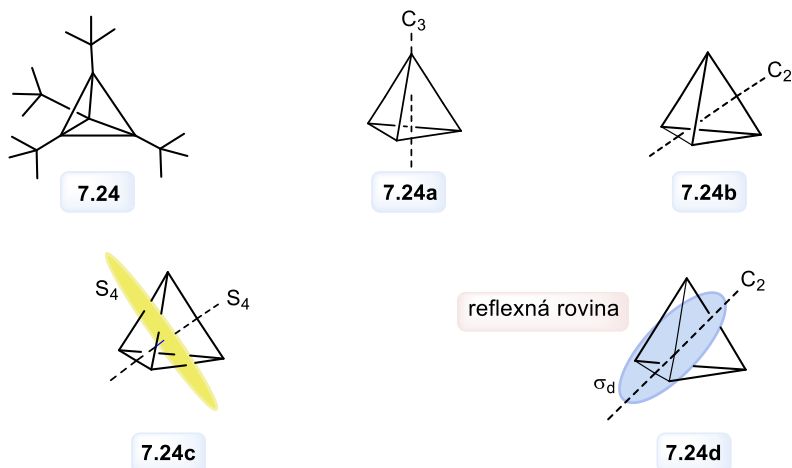
Obrázok 7.26. Príklad na bodovú grupu S_4 (striedavá os) zlúčeniny **7.24**

7.2.7 Skupiny s vysokou symetriou, bodové grupy T , O a I

Bodové grupy T , O a I sú charakterizované prítomnosťou viacerých, pretínajúcich sa rotačných osí vysokého poriadku. Existuje sedem skupín tohto typu, z ktorých sa najčastejšie vyskytujú tri: T_d , O_h a I_h .

7.2.7.1 Bodová grupa T_d

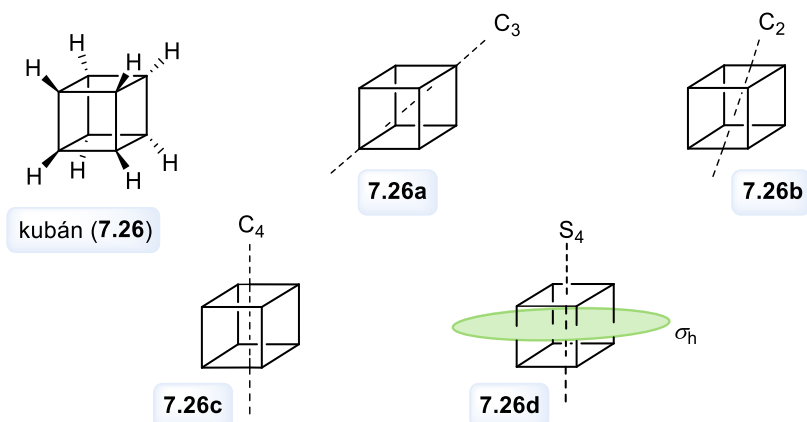
Typickým predstaviteľom grupy T_d je 1,2,3,4-tetra-*terc*-butyltricyklo[1.1.0.0^{2,4}]bután (**7.25**) (Obrázok 7.27), ktorý je charakterizovaný celkovo dvadsiatimi štyrmi prvkami symetrie. Okrem operácie identity (E), tricyklobután má ďalej štyri hlavné C_3 osi (**7.25a**, zobrazená je len jedna zo štyroch C_3 osí). Okrem C_3 osi má aj tri C_2 osi (**7.25b**, zobrazená je len jedna z C_2 osí, ktorá prechádza dvoma protiľahlými hranami štvorstenu). Navyše má tri S_4 rotačno-reflexné osi (**7.25c**), ktoré prechádzajú rovnako ako C_2 osi stredom dvoch protiľahlých hrán, to znamená, že sa prekrývajú s C_2 osami. Nakoniec má aj šesť zrkadlových rovín σ_d (**7.25d**), ktoré pretínajú jednu zo šiestich hrán štvorstenu. Ďalším predstaviteľom grupy T_d je molekula metánu.



Obrázok 7.27. C_3 , C_2 a S_4 osi a rovina σ_d v tetraédri 7.25

7.2.7.2 Bodová grupa O_h

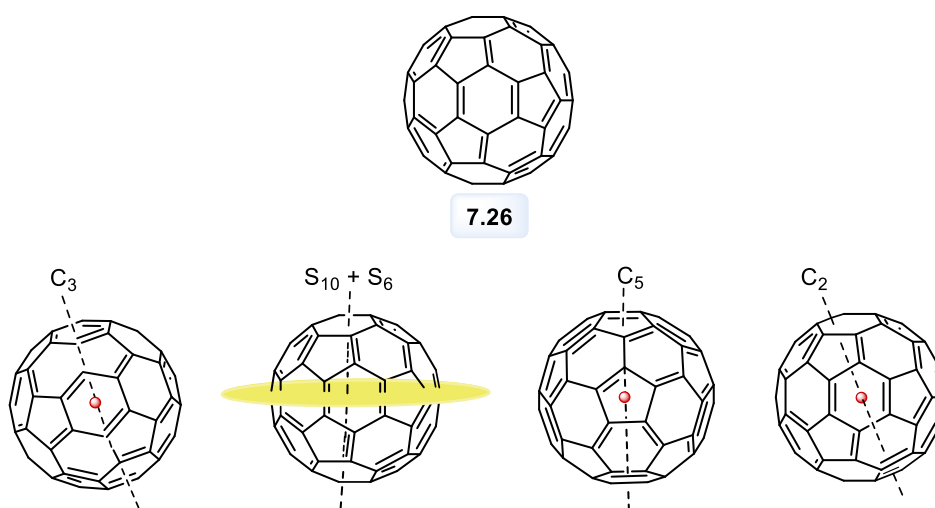
Druhou, vysoko symetrickou bodovou grupou je grupa O_h , ktorej typickým predstaviteľom je kubán (7.26) („kocka“). Na Obrázku 7.28 je znázornených len niekoľko prvkov symetrie z celkového počtu 48. Pri kubáne vychádza štvornásobná C_4 os zo stredu každého páru protifaľných plôch (7.26c, znázornená je len jedna os), zatiaľ čo z každého páru protifaľných rohov vychádza trojnásobná os C_3 (7.26a, znázornená je len jedna os).



Obrázok 7.28. C_3 , C_2 , C_4 a S_4 osi a rovina σ_h v kubáne (7.26)

7.2.7.3 Bodová grupa I_h

Molekuly patriace do tejto skupiny sú extrémne zriedkavé. Okrem skupín bodov $C_{\infty v}$ a $D_{\infty h}$, ktoré majú rádovo $h = \infty$, bodová grupa I_h predstavuje najvyššiu symetriu, s ktorou sa možno stretnúť v štruktúrnej chémii. Buckminsterfullerén C_{60} (7.27), hlavný predstaviteľ tejto grupy, má šesť hlavných osí C_5 (medzi 10 osami C_3 a 15 osami C_2). Z prednej strany každého päťčlenného prstenca vychádza päťnásobná os a z prednej strany každého šesťčlenného prstenca trojnásobná os (Obrázok 7.29). Celkovo je charakterizovaný nasledujúcimi prvkami symetrií: E , C_5 , C_3 , C_2 , i (červená guľička), S_{10} , S_6 , σ . Na Obrázku 7.29 je znázornených len niekoľko prvkov symetrie.



Obrázok 7.29. Príklad na bodovú grupu I_h , buckminsterfullerén C_{60} (7.27)

8 Použitá a odporúčaná literatúra

1. K.-H. Hellwich, C. D. Siebert, *Stereochemistry Workbook, 191 Problems and Solutions*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006. ISBN 978-3-540-32911-4.
2. B. Testa, G. Vistoli, A. Pedretti, Organic Stereochemistry Part 1, Symmetry Elements and Operations, Classification of Stereoisomers, Review, *Helv. Chim. Acta*, 96, 4-30, 2013. doi: [10.1002/hlca.201200469](https://doi.org/10.1002/hlca.201200469).
3. B. Testa, Organic Stereochemistry Part 2, Stereoisomerism Resulting from One or Several Stereogenic Centers, Review, *Helv. Chim. Acta*, 96, 159-181, 2013. doi: [10.1002/hlca.201200470](https://doi.org/10.1002/hlca.201200470).
4. B. Testa, Organic Stereochemistry Part 3, Other Stereogenic Elements: Axes of Chirality, Planes of Chirality, Helicity and (E,Z)-Diastereoisomerism, Review, *Helv. Chim. Acta*, 96, 351-374, 2013. doi: [10.1002/hlca.201200471](https://doi.org/10.1002/hlca.201200471).
5. B. Testa, G. Vistoli, A. Pedretti, Organic Stereochemistry Part 4, Isomerisms about Single Bonds and in Cyclic Systems, Review, *Helv. Chim. Acta*, 96, 564-623, 2013. doi: [10.1002/HLCA.201200472](https://doi.org/10.1002/HLCA.201200472).
6. G. Vistolia, B. Testa, A. Pedrettia, Organic Stereochemistry Part 6, The Conformation Factor in Molecular Pharmacology, Review, *Helvetica Chimica Acta*, 96, 1005-1031, 2013. doi: [10.1002/HLCA.201200474](https://doi.org/10.1002/HLCA.201200474).
7. B. Testa, Organic Stereochemistry Part 8, Other Stereogenic Elements: Prostereoisomerism and the Concept of Product Stereoselectivity in Biochemistry and Xenobiotic Metabolism, Review, *Helv. Chim. Acta*, 96, 1409-1451, 2013. doi: [10.1002/hlca.201200476](https://doi.org/10.1002/hlca.201200476).
8. F. Freeman, J. H. Hwang, E. H. Junge, P. D. Parmar, Z. Renz, J. Trinh, Conformational Analysis of Cycloheptane, Oxacycloheptane, 1,2-Dioxacycloheptane, 1,3-Dioxacycloheptane, and 1,4-Dioxacycloheptane, *Int. J. Quant. Chem.*, 108, 339-350, 2008. doi: [10.1002/qua.21486](https://doi.org/10.1002/qua.21486).
9. F. A. L. Anet, J. Kranethe, Conformations of Cyclononane Dynamic Nuclear Magnetic Resonance and Force-Field Calculations, *Israel J. Chem.* 20, 72-83, 1980. doi: [10.1002/ijch.198000055](https://doi.org/10.1002/ijch.198000055).
10. V. Dragojlovic, Conformational analysis of cycloalkanes, *ChemTexts*, 1, 14, 1-30, 2015. doi: [10.1007/s40828-015-0014-0](https://doi.org/10.1007/s40828-015-0014-0).
11. J. Y. W. Mak, R. H. Pouwer, C. M. Williams, Natural Products with Anti-Bredt and Bridgehead Double Bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 2-27, 2014. doi: [10.1002/anie.201400932](https://doi.org/10.1002/anie.201400932).
12. K. J. Shea, Recent development in the synthesis, structure and chemistry of bridgehead alkanes, *Tetrahedron*, 36, 12, 1683-1715, 1980. doi: [10.1016/0040-4020\(80\)80067-6](https://doi.org/10.1016/0040-4020(80)80067-6).

13. J. E. Smyth, N. M. Butler, P. A. Keller, A twist of nature-the significance of atropisomers in biological systems, Review: *Nat Prod Rep.*, 32, 1562-83, 2015. doi: [1039/c4np00121d](https://doi.org/10.1039/c4np00121d).
14. K. Kato, Y. Segawa, L. T. Scott, K. Itami, A Quintuple [6]Helicene with a Corannulene Core as a C5-symmetric Propeller-shaped π -System, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 1337-1341, 2018. PMID: 29280250. doi: [10.1002/anie.201711985](https://doi.org/10.1002/anie.201711985).
15. Y. Zhu, Z. Xia, Z. Cai, Z. Yuan, N. Jiang, T. Li, Y. Wang, X. Guo, Z. Li, S. Ma, D. Zhong, Y. Li, J. Wang, Synthesis and Characterization of Hexapole [7]Helicene, A Circularly Twisted Chiral Nanographene, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 4222–4226, 2018. doi: [10.1021/jacs.8b01447](https://doi.org/10.1021/jacs.8b01447).
16. K. Mori, T. Murase, M. Fujita, One-Step Synthesis of [16]Helicene, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 1-6, 2015. doi: [10.1002/anie.201502436](https://doi.org/10.1002/anie.201502436).
17. J. Budka, M. Tkadlecová, P. Lhoták, I. Stibor, Synthesis of Novel Calixsugars: Calix[4]arene–Monosaccharide Conjugates Based on Amide Bonds, *Tetrahedron* 56, 1883–1887, 2000. doi: [10.1016/S0040-4020\(00\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00086-7).
18. Y. Hu, X-Y. Wang, P-X. Peng, X-C. Wang, X-Y. Cao, X. Feng, K. Müllen, A. Narita, Benzo-Fused Double [7]Carbohelicene: Synthesis, Structures, and Physicochemical Properties, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 1-6, 2016. doi: [10.1002/anie.201610434](https://doi.org/10.1002/anie.201610434).
19. M. Hasan, V. Borovkov, Helicene-Based Chiral Auxiliaries and Chirogenesis, *Symmetry* 10, 10, 2018. doi: [10.3390/sym10010010](https://doi.org/10.3390/sym10010010).
20. Y. Shen, C-F. Chen, Helicenes: Synthesis and Applications: *Chem. Rev.*, 112, 1463–1535, 2012. doi: [10.1021/cr200087r](https://doi.org/10.1021/cr200087r).
21. G. Tasi, L. Gyevi-Nagy, R. Tobias, T.S. Tasi, *Symmetry@Otterbein - Gallery* (symotter.org). Dept. of App. and Env. Chemistry University of Szeged, Hungary. <https://symotter.org/gallery>.

9 Register

1

- 1-(1-chlóroetyl)cyklopenta-1,3-dién · 184
- 1-bróm-1-chlóretán · 16
- 1-bróm-2-chlóretén · 193
- 1-bróm-5-fluór-3-chlóradamantánu · 31
- 1-bróm-3-chlór-5-nitrocyklohexán · 37
- 1-bróm-3-chlórcyklohexán · 36, 37
- 1-bróm-3-metylcyklohexán · 29
- 1-fenylpropán-2-ol · 182
- 1-fenyl[1-²H]propán-2-ol · 182
- 1-fenylprop-2-én-1-amín · 90, 91
- 1-fenyletylamín · 89, 91
- 1-metoxypropán · 5
- 1-metylbicyklo[2.2.1]hept-2-én · 29
- 1-metylpiperidín-2-ón · 11
- 1,1-dichlóretén · 174, 175, 176
- 1,1-disubstituované cyklohexány · 150
- 1,1-disubstituovaný karbocyklus · 149
- 1,1'-bifenyl · 45, 123, 124, 199
- 1,1,2,2-tetrachlóretán · 117
- 1,2-dichlórcyklobután · 193, 194
- 1,2-dichlóretén · 66, 190
- 1,2-dichlóretín · 189
- 1,2-difenyldiazén · 69
- 1,2-difluóretén · 195
- 1,2-disubstituované cyklohexány · 150
- 1,2-disubstituované ferocény · 55, 56
- 1,2-dimetylcyklopropán · 184, 193, 201
- 1,2-oxazinán · 172
- 1,2,3,4-tetra-*terc*-butyltricyklo[1.1.0.0^{2,4}]bután · 201, 202
- 1,2,4-trichlórcyklopentán · 154
- 1,3-dibróm-2,4-dichlórcyklobután · 192, 193
- 1,3-dibrómpropadién · 193, 194
- 1,3-disubstituované cyklohexány · 29, 151
- 1-(3-hydroxy-4-metylfenyl)-2-metyl-3-(piperidin-1-yl)propán-1-ón · 88
- 1,3-oxazinán · 172, 173
- 1,3,5-trihydroxybenzén · 195, 196
- 1,3,5,7-tetrametyl-1,3,5,7-cyklooktatetraén · 201
- 1,4-dibrómbenzén · 197, 198
- 1,4-dietyl-2,5-dimetylcyklohexán · 193
- 1,4-dimetylbicyklo[2.2.1]heptán-2-ol · 30
- 1,4-disubstituované cyklohexány · 150, 152
- 1,4-di-*terc*-butylcyklohexán · 152

1,4-transanulárne napätie · 137

2

2-amino-1-fenylpropán-1-ol · 69, 70
2-brómbután · 23, 24, 25
2-bróm-2-chlór-3-metylbután-1-ol · 18
2-bróm-1-cyklohexanol · 72
2-bróm-7-fluórbicyklo[2.2.1]heptán · 164
2-butylamín · 84
2-chlóretanol · 114
2-chlór-1-metoxypropán · 184
2-(1,3-dichlór-2-metylpropyl)-3-metylbután-1,3-diol · 19
2-etylhexahydrobenzo[d][1,3]dioxolán · 35
2-etyl-t-5-metylcyklopentán-r-1-ol · 153
2-fluóretanol · 114
[²H]etanol · 178, 179
2-hydroxy-3-chlórbutánnitril · 25
2-hydroxypyridín · 6
2-metoxypropán · 5
2-metylbután · 113, 114
2-metylcyklopropán-1-ol · 149
2,2'-diizopropyl-1,1'-bifenyl · 47, 48
2,2'-dimetyl-1,1'-bifenyl · 48, 124
[2.2]paracyklofán · 51, 197
2,2',3,3',6,6'-hexachlór-1,1'-bifenyl · 47, 48
2,2',6,6'-tetrasubstituovaný bifenyl · 45
2,3-dichlórcyklohexán-1-ol · 70
2,3-dichlórbicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dién · 184
2,3,4-trihydroxybutanál · 37, 38, 69
2,3,7,8-tetrametyl-5-azaspiro[4.4]nonán-5-ium bromid · 200
2',5'-dibróm-2-chlór-2''-metoxy-1,1':4',1''-terfenyl · 46

3

3-chlórbután-2-ol · 115, 116
3-fenyl-2,4-dimetylpentán-3-ol · 121
3-metylpenta-1,4-dién-3-amín · 180
3,3-dibróm-5-metylcyklohex-1-én · 183
3,5,8-trimetyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktán · 194

4

4-etyl-2,2-dimetylhexahydro[1,3]dioxolo-[4,5-g]indolizín-7(3aH)-ón · 145
4-fenylbuta-2,3-dién-1-ol · 183
4-hydroxy-5-metyl-16-bróm[2.2]paracyklofán · 52
4,4-dimetyloxán · 176

5

(*r*)-5-((*D*-alanyl)oxy)-3-metylcyklohexa-1,4-dién-1-yl-L-alaninát · 33

5 α -dihydrotestosterón · 162

5,6-dietylbenzo[d][1,3]dioxolán · 177

5,11-dioxadibenzo[ef,kl]heptalén · 197

[5]helicén · 59, 60

6

[6]helicén · 58, 59, 60, 61, 219

6-(hydroxymetyl)-2',5'-dimetoxi-2-metyl-5-nitro-[1,1'-bifenyl]-3-ol · 46

7

[7]helicén · 59, 60, 219

9

[9]helicén · 60, 219

16

[16]helicén · 60, 61, 219

A

absolútna konfigurácia · 11, 20, 26, 30, 36, 72

acetón · 3, 5, 6, 120, 121

adamantán · 145, 176, 219

achirálny diastereomér · 33, 36

alanín · 79

alény · 180

alo- · 39

altro- · 39

anhydrid kyseliny ftalovej · 93, 94

anti-Bredtovský systém · 168

antiklinálny · 111, 112

antiperiplanárny · 111, 112

arabino- · 39

aromatické zlúčeniny · 122

Arrheniusova rovnica · 113

atropoizoméria · 44

achirálné · 10, 81, 150, 151, 152, 153, 164, 171, 177, 192, 194

asparagín · 73, 219

aspartám · 73, 74, 219

atropoizoméry · 44, 107, 190

axiálna chiralita · 40, 56, 180

axiálne väzby · 136

azetidín · 169

B

banánová väzba · 128, 129
benzén · 7, 8, 188, 189
benzildioxím · 68
benzo[c]fenantrén · 59
benzvalén · 7
bicyklické mostíkové zlúčeniny · 29
bicyklo[2.2.1]heptán · 166
bicyklo[2.2.1]hept-1-én · 166
bicyklo[2.2.1]hept-1(7)-én · 166
bicyklo[2.2.1]hept-2-én · 166
bicyklo[2.2.2]oktán · 145, 165
bicyklo[3.2.1]oktán · 165
bicyklo[3.3.1]nonán · 165
bicyklo[3.3.1]non-1-én · 167, 168
bicyklo[4.2.1]non-1-én · 167, 168
bicyklo[4.2.1]non-1(8)-én · 167, 168
bicyklopropenyl · 7
BINOL · 94, 95, 96, 219
bisektická konformácia · 118
bodová grupa · 186, 191, 192
bodová grupa C_1 · 192
bodová grupa C_i · 192
bodová grupa C_s · 193
bodová grupa C_2 · 193
bodová grupa C_3 · 194
bodová grupa C_{2v} · 195
bodová grupa C_{2h} · 195
bodová grupa C_{3v} · 195
bodová grupa C_{3h} · 195
bodová grupa D_2 · 196
bodová grupa D_{2h} · 197
bodová grupa D_{3h} · 198
bodová grupa D_{2d} · 198
bodová grupa D_{3d} · 199
bodová grupa S_4 · 200
bodová grupa T_d · 201
bodová grupa O_h · 202
bodová grupa I_h · 203
Boltzmannova distribúcia · 109
Bredtovo pravidlo · 166, 167, 168
brómchlórjódmetán · 192
brómmetán · 195, 196
brómtoluén · 4
brucín · 91, 93
buckminsterfullerén C₆₀ · 203
bulvalén · 8, 9, 219

bután · 2, 110, 112, 113, 115, 157
buta-1,3-dién · 122

C

Cahn-Ingold-Prelog (CIP) · 16, 23, 26, 29, 36, 41, 43, 52, 55, 56, 64, 71, 72, 114, 115, 116, 126
centrum symetrie (operácia inverzie) · 191
cik-cak projekcia · 22, 28, 38, 69, 179
cykloalkány · 127
cyklobután · 127, 129, 130, 131, 133, 134, 169
cyklodekán · 127, 142, 144
cykloheptán · 127, 140, 141, 142, 143
cyklohexán-1,2-diol · 33, 34
cyklohexanón · 146, 147
cyklohexén · 145, 146
cyklononán · 127, 142, 144
cyklooktán · 127, 142, 143
cyklooktén · 54
cyklopentán · 61, 127, 131, 132, 133, 134, 143, 170
cyklopropán · 5, 8, 127, 128, 129, 198

D

D-alóza · 15
D-altróza · 15
D-arabinóza · 15
darvon · 76, 219
D-DOPA · 77
dekalín · 155, 156, 157, 158
D-erytróza · 15
deskriptor *syn,anti* · 163
Dewarov benzén · 7, 8
deutérium · 21, 176, 178, 182
dexfenfluramín · 77, 219
D-galaktóza · 15
D-glyceraldehyd · 13, 14, 15, 19, 20
D-glukóza · 13, 15
D-gulóza · 15
diastereotopicita · 182, 184
diastereotopné · 174, 178, 181, 182, 183, 184, 185
dihedrálna symetria · 197
D-idóza · 15
dihedrálny uhol · 108, 110, 119, 120
diizopropylmetándiimín · 44
D,L-konvencia · 12, 15
disparlur · 75, 219
D-lyxóza · 15
D-manóza · 16, 28, 219

D-ribóza · 15
D-talóza · 15
D-treonín · 14
D-treóza · 15
D-xylóza · 15

E

efedrín · 91, 92, 93
eikozán · 2
E,Z diastereoméria · 65, 66
ekvatoriálne väzby · 136, 160
enantiomerizačná bariéra (E_a) helicénov · 59
enantioméne liečivá · 76
enantioméry · 9, 10, 11, 12, 33, 38, 40, 45, 47, 51, 52, 67, 73, 74, 76, 78, 79, 83, 85, 86, 89, 90, 100, 104, 105, 158, 192
enantiotopicita · 177
enantiotopné · 174, 178, 179, 180, 181, 185
endo · 163, 164
enantiomerizačná energia · 59, 60
enzymatická kinetická rezolúcia · 102, 103
epoxid · 75, 100, 101, 102
estradiol · 161, 219
etán-1,2-diol · 114, 115
etanál · 118, 119, 122, 181
etenylová skupina · 19
etoxyetán · 5
etylamin · 116
etylbenzén · 121
etylferocén · 181
etyl(metyl)sulfoxid · 18
eutektický bod · 104, 105
eutektická zmes · 105
eutektická teplota · 105
exo · 163, 164
Eyringova rovnica · 113

F

faktor selektivity s · 100, 102
fantómový atóm · 17
Fc-Phox · 56
ferocénové deriváty · 55
Fischerova projekcia · 12, 13, 24, 25
fluxionálna molekula · 8
formaldehyd · 176, 177
funkcionalizované a substituované karbocyklické zlúčeniny · 145
furán-2-karbaldehyd (2-furaldehyd) · 123

G

galakto- · 39
gauche · 111, 112, 113, 114, 120, 157
germakran · 168
Gibbsova energia · 45, 47
gluko- · 39
glycín · 14
gonán · 160, 161, 219
gonánový skelet · 160, 161
gossypol · 48, 49
gulo- · 39

H

[²H₁,²H₂,²H₃]-neopentán · 10
helix · 40, 56, 57, 58, 62
heterocyklický helicén · 61
heterotopné · 174, 178
hexahydropyrimidín · 172
homotopné · 174, 175, 176, 177
homotopné fragmenty · 174
homotopné skupiny · 175
homotopné strany · 177
hydrindán · 158, 219
hyperkonjugácia · 111, 122

CH

chinín · 91
chirálné helicény · 58
chlorid Mosherovej kyseliny · 84, 85
chiralita adamantánov · 31
(chlórmetyl)metyléter · 116
chloroform · 188, 189
cholestán · 160, 161, 219
cholesterol · 160, 162, 219

I

ibuprofén · 77, 78, 219
ido- · 39
imín-enamín 7
inštrumentálne metódy – HPLC · 81
interkonverzia · 128, 138
intraanulárna interakcia · 137
inverzia · 11, 128, 138, 140, 146, 171, 172, 173, 186, 191
izokyanát · 5
izonitril · 5
izoméria funkčných skupín · 5, 6
izoméria kruhového reťazca · 4, 5

izoméria reťazca · 2

J

Jacobsenova hydrolýza · 100

Jacobsenov katalyzátor · 102

japonilur · 75, 219

jednoduché väzby typu C_{sp^2} -heteroatóm · 124

Josiphos · 56

K

kalixarén · 63, 64, 65

Kalotový 3D model · 137

karbocyklický helicén · 61

karvón · 74, 219

katénán · 63

kinetická rezolúcia · 99, 100, 101, 102, 103

kondenzované tricyklické kruhové systémy · 158

konfiguračná izoméria · 155

konformácia alkánov · 109

konformačná analýza · 107, 139, 142

konformačný (kozí) vzorec · 107

konformácie konjugovaných diénov · 121

konformácie substituovaných alkánov · 114

konformér · 25, 26, 45, 107, 109, 111, 112, 113, 117, 118, 120, 121, 128, 132, 133, 137, 138, 110, 141, 142, 144, 146, 148, 150, 156, 158, 160, 163, 165, 170, 174

konštitučne nesymetrické molekuly · 21, 22

konštitučne symetrické molekuly · 32, 34, 37

konštitučné izoméry · 1, 2, 3, 4, 6, 166

koplanárny konformér · 123

koranulén · 61, 62, 220

krispolid · 168, 220

kruhové systémy s dvoma heteroatómami · 172

kyanát · 5

kyano · 19, 20

kyselina 1-chlór-t-3-etyl-c-3-metylcyklohexán-r-1-karboxylová · 154

kyselina 1-t-2-dichlórcyklopentán-r-1-karboxylová · 154

kyselina acetylmandľová · 88

kyselina t-2-chlór-c-4-nitrocyklohexán-1,1-dikarboxylová · 154

kyselina 3-bróm-2-hydroxypropánová · 14

kyselina D-diacetylvínna · 88

kyselina D-vínna · 88

kyseliny [2,2]paracyklofán-4-karboxylová · 51

kyselina 2,3-dihydroxypropánová · 14

kyselina (2S)-2-(deuteriometyl)-2-(trideuteriometyl)propánová · 17

kyselina 2,3-dihydroxybutándiová (vínna) · 115, 193

kyselina fumarová · 185

kyselina gáforsulfónová · 87, 88, 89

kyselina jablčná · 87, 88
kyselina maleínová · 185
kyselina mandľová · 87, 88
kyselina 2,3,4-trihydroxypentándiová (trihydroxyglutárová) · 34, 220
kyselina 3-bróm-5-metyladamantán-1-karboxylová · 31, 32
kyselina mezo-vínna · 33, 115
kyselina penta-2,3-diéndiová · 42
kyselina (*R*)-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)propánová · 78
kyselina vínna · 32, 33, 37, 87, 115, 193
kubán · 202, 220

L

laktón · 96, 97, 168
L-DOPA · 77
limonén · 74, 220
linalol · 22, 23
L-serín · 14
L_s-treonín · 14
lyxo · 38, 39

M

mano- · 39
mbandakamín A · 49
mentol · 21, 22
meranie enantiomérskej čistoty · 81
meranie optickej otáčavosti · 83, 84
metadón · 105, 106, 220
metamerizmus · 5
metaméry · 5
metán · 190, 191, 201
metánamín · 177
metanol · 117, 118
metántiol · 117
metylénimín · 68
metylester kyseliny 3-oxobutánovej · 6
metylfosfín · 117
metylsilán · 117
mezoforma · 33, 35, 158, 159
mezohelicén · 61
monosubstituované cyklohexány · 147, 148
morfolín · 172
Mosherova kyselina · 85, 220
mostíkové kruhové systémy · 162

N

naproxén · 78, 200
N-benzylcinchonidínium chlorid · 95

N-benzylidénanilín · 69
nekoplanárny kruh · 51
nevlastná rotačná os · 186, 190
Newmanova projekcia · 108, 116, 117, 128, 130, 132, 165, 137
nitrit · 5
nitroderivát · 5
nitropentán · 4
nitrózo-oxím · 7
N,N-disubstituovaný formamid · 126
norbornán · 162, 163, 164, 165, 166, 220
normálne kruhy · 131
novrad · 76, 220

O

oleán · 74, 220
operácia symetrie · 186, 190, 199
optická otáčavosť · 83, 84
oxo-enol · 6, 7

P

paracyklofány · 51, 52
penta-2,3-dién · 42, 43
pentán-3-ón · 120, 121
perhydrofenantrén · 158, 159
perspektívna projekcia · 109
pilotný atóm · 50, 51, 52, 53, 55
piperidín · 170, 171, 172
Pitzerove (torzné) napätie · 128, 131
polohové izoméry · 3, 4
polysubstituované karbocyklické kruhy · 153
prizmán · 7, 8, 220
propán-1,3-diol · 176
propanál · 119, 120
(propa-1,2-dién-1-yl)benzén · 180
propelány · 169
propén · 5, 120, 121, 122
propenál · 122
prop-1-én-1-ol · 3
prop-1-én-2-ol · 3
prop-2-én-1-ol · 3
prírodné atropoizoméry · 48
pro-*R* a pro-*S* · 178, 179, 180, 181, 182
progesterón · 162, 220
projekčné vzorce · 23, 30, 53,
propa-1,2-dién · 198, 199
prostereoizoméria · 174
prvky symetrie · 184, 186, 187, 188, 190, 192, 193

prvok symetrie druhého druhu · 33
pyridín-2-yl · 20, 21
pyrolidín · 169, 170
pseudoaxiálny · 130, 134
pseudoekvatoriálny · 130, 134
pseudoracemát · 104, 105
pseudorotácia · 133
pseudorotácia cyklopentánu · 134
pseudorotačný okruh · 134
pseudostereogénne centrum · 35, 36
pyridín-2-ón · 6

R

racemát · 11, 33, 37, 72, 78, 81, 85, 86, 87, 92, 104, 105, 106
Re-face · 181
Re a *Si*-strany · 185
reflexia · 186, 187
relatívna konfigurácia · 36, 39, 69, 70, 71
reťazové izoméry · 2
reverzia · 128
rezolúcia diastereomérnych komplexov · 94, 96
rezolúcia enantiomérov · 85
rezolúcia kovalentne viazaných diastereomérov · 96
rezolúcia kryštalizáciou · 104
rezolúcia racemických amínov · 87
rezolúcia racemických Brønstedových kyselín · 91, 92
ribo · 39
rigidné · 42, 59, 128, 158, 162, 164
rotamér · 107, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 120, 122, 123, 125, 126
rotačné pravidlo · 16
rotačno-reflexná os · 190, 199, 200
rotaxán · 63
rotoreflexia · 190
R,S konvencia · 16, 18, 41

S

salénový komplex · 101
sekvenčné pravidlo · 16, 30, 36, 50
sekvenčné pravidlo I · 17
sekvenčné pravidlo II · 18, 19
sekvenčné pravidlo III · 19, 20
senzorické vlastnosti enantiomérov · 73, 74
Si-face · 181
Si-strany · 185
Sharplessova epoxidácia · 100
Sharplessov komplex · 101
skrížená stolička · 141, 142
skrížená vanička · 137, 138, 141, 152, 171

stereodeskriptor · 42, 43, 64
 stereodeskriptory R^* , S^* · 36
 stereodeskriptory R_a , S_a · 40
 stereodeskriptory P , M · 40, 42, 50, 64
 stereodeskriptory R_p , S_p · 50
 stereodeskriptory E , Z · 67
 stereodeskriptory *treo*, *erytro* · 37, 38, 69
 stereodeskriptory *syn*, *anti* · 69
 stereodeskriptory *cis*, *trans* · 70
 stereodeskriptory α , β · 161
 stereogénna os · 40, 43, 62
 stereogénne roviny · 50, 52, 54, 55
 stereoheterotopné fragmenty · 174
 stereochemia dusíkatých heterocyklov · 169
 stereochemia kondenzovaných a mostíkových kruhových systémov · 155
 stolička · 136, 141, 145
 stolička-stolička · 138, 140, 142, 143, 144, 165, 171
 stolička-stolička-stolička · 144
 stolička-vanička · 142, 143, 144
 stožiarové napätie · 138
 stredné kruhy · 140, 142
 strychnín · 91, 92
syn a *anti* · 67, 68, 69, 159, 161, 163, 164
 synklinálny · 111, 112, 113, 118, 127, 128, 157
 synperiplanárny · 111
 systém R,S · 17

Š

špecifická otáčavosť · 83

T

talo · 39
 Taniaphos · 56
 tautoméry · 6
 tautoméry benzénu · 7
 testosterón · 162, 220
 tetrachlórmetán · 200
 thalidomid · 106, 220
 tolperizón · 76, 220
 topické vzťahy · 174
 torzná stereoizoméria · 107, 109, 118
trans-1,2-dichlórcyklohexán · 151
 transformácia na diastereoméry · 84
 translácia · 186
 tricyklo[1.1.1.0^{1,3}]pentán · 169, 220
 tricyklo[2.2.1.0^{1,4}]heptán · 169, 220
 tricyklo[2.2.2.0^{1,4}]oktán · 169, 220

tricyklo[3.2.1.0^{1,5}]oktán · 169, 220
trifenylfosfín · 194
trimetylamín *N*-oxid · 189
Trögerova báza · 11, 12, 220
tryptofán · 82, 83, 220
tuhý racemát · 104, 105
twistán · 145, 196, 197, 220
twistén · 67, 221

U

určovanie absolútnej konfigurácie · 17, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 51, 54, 55, 58, 71

V

valenčné tautoméry benzénu · 7
vanička · 136, 137, 138, 141, 145, 146
vanička-stolička · 144
vanička-stolička-vanička · 144
vankomycín · 48
výpočet enantiomérneho nadbytku · 79, 80

Z

zákrytová konformácia · 119
zákrytový rotamér · 111, 120

X

xylo · 38, 39

10 Systémové názvy vybraných organických zlúčenín

- [6]helicén: fenantro[3,4-c]fenantrén (**2.43**), strana 58
- [7]helicén: benzo[1,2-c:4,3-c']difenantrén (**2.46**), strana 60
- [9]helicén: difenantro[3,4-c:4'3'-g]fenantrén (**2.47**), strana 60
- [16]helicén: hexadekacyklo[32.32.0.0^{2,31}.0^{3,28}.0^{4,25}.0^{5,22}.0^{6,19}.0^{7,16}.0^{8,13}.0^{37,66}.0^{40,65}.0^{43,64}.0^{46,63}.0^{49,62}.0^{52,61}.0^{55,60}]hexahexakonta-1(34),2(31),3(28),4(25),5(22),6(19),7(16),8,10,12,14,17,20,23,26,29,32,35,37(66),38,40(65),41,43(64),44,46(63),47,49(62),50,52(61),53,55,57,59-tritriakontaén (**2.48**), strana 60
- adamantán: tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekán (**5.9**), strana 145
- asparagín: kyselina 2-amino-3-karbamoylpropánová (**3.1**), strana 73
- aspartám: kyselina (S)-3-amino-4-[(S)-1-metoxy-1-oxo-3-fenylpropán-2-yl]amino-4-oxobutánová (**3.2**), strana 74
- bulvalén: tricyklo[3.3.2.0^{2,8}]deka-3,6,9-trién (**1.57**), strana 8
- BINOL: [1,1'-binaftalén]-2,2'-diol (**3.49**), strana 95
- darvon: 4-(dimethylamino)-3-metyl-1,2-difenylbután-2-yl]ester kyseliny propánovej (**3.9**), strana 76
- dexfenfluramín: N-etyl-1-[3-(trifluórmetyl)fenyl]propán-2-amín (**3.10**), strana 77
- DOPA: dihydroxyfenylalanín, kyselina 2-amino-3-(3,4-dihydroxyfenyl)propánová (**3.11**), strana 77
- disparlur: 2-decyl-2,3-dimetyl-3-(5-metylhexyl)oxirán (**3.6**), strana 75
- D-manóza: (2S,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanál (**1.95**), strana 15
- estradiol: (1S,3aS,3bR,9bS,11aS)-11a-metyl-2,3,3a,3b,4,5,9b,10,11,11a-dekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantrén-1,7-diol (**5.55**), strana 161
- gonán: (8S,9R,10S,13S,14R)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-hexadekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantrén (**5.51**), strana 161
- hydrindán: oktahydro-1H-indén (**5.40**), strana 158
- cholestán: (1R,3aS,3bR,9aS,9bS,11aR)-10,13-dimetyl-17-[(2R)-6-metylheptan-2-yl]hexadekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantrén (**5.50**), strana 161
- cholesterol: (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimetyl-17-[(2R)-6-metyl heptan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantrén-3-ol (**5.49**), strana 160
- ibuprofén: kyselina 2-[4-(2-metylpropán-1-yl)fenyl]propánová (**3.13**), strana 78
- japonilur: (R,Z)-5-(dec-1-én-1-yl)dihydrofurán-2(3H)-ón (**3.7**), strana 75
- kalix[4]arén: 5-metyl-11-etylpentacyklo[19.3.1.13.7.19.13.115.19]oktakosa-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15,17,19(26),21,23-dodekaén-25,26,27,28-tetraol (**2.55**), strana 64
- karvón: 2-metyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyklohex-2-én-1-ón (**3.4**), strana 74

koranulén: hexacyklo[11.5.2.0^{4,17}.0^{7,16}.0^{10,15}.0^{14,18}]jikosa-1(18),2,4(17),5,7(16),8,10(15),11,13,19-dekaén (**2.51**), strana 62

krispolid: (1*R*,2*S*,3*S*,7*S*,9*E*,11*R*)-11-hydroperoxy-2-hydroxy-1-metyl-6-metylidene-4-oxatricyklo[8.3.1.0^{3,7}]tetradec-9-én-5-ón (**5.72**), strana 168

kubán: pentacyklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktán (**7.26**), strana 202

kyselina glutinová: kyselina penta-2,3-diendiová (**2.9**), strana 42

limonén: 4-(propán-2-yl)-1-metylcyklohex-1-én (**3.3**), strana 74

metadón: 6-(dimethylamino)-4,4-difenyloheptán-3-ón (**3.73**), strana 106

morfín: 3-metyl-2,3,4,4a,7,7a-hexahydro-1*H*-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]izochinolín-7,9-diol (**3.12**), strana 78

Mosherova kyselina: kyselina α -metoxy- α -trifluórmetylfenyletánová (MTPA) (**3.17**), strana 85

naproxén: kyselina (*R*)-2-(6-metoxynaftalén-2-yl)propánová (**3.14**), strana 78

norbornán: bicyklo[2.2.1]heptán (**5.59**), strana 163

novrad: 4-(dimethylamino)-3-metyl-1,2-difenylobután-2-yl]ester kyseliny propánovej (**3.9**), strana 76

oleán: 1,7-dioxaspiro[5.5]undecén (**3.5**), strana 74

prizmán: tetracyklo[2.2.0.0^{2,6}.0^{3,5}]hexán (**1.55**), strana 7

progesterón: (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-acetyl-10,13-dimetyl-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodekahydrocyklopenta[*a*]fenantren-3-ón (**5.56**), strana 162

propelán[1.1.1.0]: tricyklo[1.1.1.0^{1,3}]pentán (**5.74**), strana 169

propelán[2.2.1.0]: tricyklo[2.2.1.0^{1,4}]heptán (**5.75**), strana 169

propelán[2.2.2.0]: tricyklo[2.2.2.0^{1,4}]oktán (**5.76**), strana 169

propelán[2.2.2.0]: tricyklo[2.2.2.0^{1,4}]oktán (**5.77**), strana 169

testosterón: (1*S*,3*aS*,3*bR*,9*aR*,9*bS*,11*aS*)-1-hydroxy-9*a*,11*a*-dimetyl-1,2,3,3*a*,3*b*,4,5,8,9,9*a*,9*b*,10,11,11*a*-tetradekahydro-7*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-7-one (**5.57**), strana 162

thalidomid: 3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)piperidín-2,6-dión (**3.74**), strana 106

tolperizón: 2-metyl-3-(piperidín-1-yl)-1-(4-metylfenyl)propán-1-ón (**3.8**), strana 76

trihydroxyglutárová kyselina: kyselina 2,3,4-trihydroxypentándiová (**1.134**), strana 34

Trögerova báza: 2,8-dimetyl-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocín (**1.72**), strana 12

tropisetron: (1*R*,3*S*,5*S*)-bicyklo[3.2.1]oktán-3-yl)-ester kyseliny 1*H*-indol-3-karboxylovej (**1.139**), strana 36

trovafloxacin: kyselina 7-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hexán-3-yl)-1-(2,4-difluórfenyl)-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naftyridín-3-karboxylová (**1.140**) (strana 36)

tryptofán: kyselina (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propánová (**3.16**), strana 82

twistán: tricyklo[4.4.0.0.^{3,8}]dekán (**5.11**), strana 145

twisté: tricyklo[4.4.0.0.^{3,8}]dec-4-én (**2.62**), strana 67

prof. Ing. Štefan Marchalín, DrSc., Doc. Ing. Pavol Jakubec, PhD.
doc. Ing. Peter Šafář, PhD.

STEREOCHÉMIA ORGANICKÝCH ZLÚČENÍN

Vydala Slovenská technická univerzita v Bratislave vo Vydavateľstve SPEKTRUM
STU, Bratislava, Vazovova 5, v roku 2024.

Edícia vysokoškolských učebníc

Rozsah 235 strán, 331 obrázkov, 6 tabuliek, 16,613 AH, 16,904 VH, 1. vydanie,
edičné číslo 6203, tlač Slovenská chemická knižnica FCHPT STU, Radlinského 9,
812 37 Bratislava

85 – 221 – 2024

ISBN 978-80-227-5447-7
DOI: 10.61544/KZFA9213