

# Organická chemie

Stručný úvod do stereochemie

Ing. Libuše Arnoštová, CSc.

ÚLB, 1.LF UK

# Jednotlivé kapitoly chemické strukturní teorie :

## 1. Nauka o konstituci

Elementární složení – C,H,O,N,S

– V menší míře kovy (Fe, Co, Zn...)

- Strukturní vzorce
- **Konstituční izomerie a polohová izomerie**
- **Tautomerie**
  - Molekulové přesmyky
  - Racionální názvosloví

# 2. Stereochemie

- Vysvětluje uspořádání sloučenin(y) v prostoru a vztahy mezi jednotlivými látkami v prostoru
- **Konfigurace**
  - Geometrická izomerie
  - Optická izomerie a chiralita
- **Konformace**
  - Rotační izomerie
  - Nevazebné a transanulární interakce

# 3. Elektronová teorie

- Kovalence, oktetové pravidlo – střední škola
- Elektronové efekty, mezomerie
- Klasifikace činidel, teorie kyselin a zásad
- Klasifikace a mechanismus reakcí

# 4. Kvantová teorie

- Nedílnou součástí organické chemie
- Není pro studium medicíny nezbytná

# Konstituce : způsob a druh řetězení v rovině

planární konstituční n. strukturní vzorce

- Vyjadřují způsob jakým jsou atomy v molekule navzájem uspořádány v rovině
- Konstituce, substituční a funkční skupiny
- Skupiny organických sloučenin
- Uhlovodíky – základ pro názvosloví a zdroj pro syntézu derivátů
  - Nasycené, nenasycené, cyklické, acyklické
  - Aromatické
- Sumární vzorec, strukturní vzorec – střední škola
- Homologická řada – střední škola

# Deriváty uhlovodíků (1)

## zkrácené opakování

- Halogenderiváty – fluorderiváty - haloethan
- Hydroxyderiváty
  - Alkoholy, fenoly
- Ethers
- Sírné sloučeniny – např. thioalkoholy, sulfoxidy
  - dimethylsulfoxid
- Dusíkaté sloučeniny – např. nitro a nitrososloučeniny, aminy

# Deriváty uhlovodíků (2)

vybrány nejpodstatnější pro biochemii

- Aldehydy, ketony
  - Acetaly, chinony
- Karboxylové kyseliny a jejich deriváty
  - Anhydridy, estery, amidy
- Substituční deriváty kyselin
  - Hydroxykyseliny, laktony, aminokyseliny
- Heterocyklické sloučeniny
  - Řady : furanová, pyrolová, indolová, pyrazolová, imidazolová, pyridinová, chinolinová, pyrimidinová, purinová



# Speciální skupiny důležité v biologicky aktivních sloučeninách

- Příklady
- Cukry - sacharidy
- Bílkoviny
- Terpeny
- Steroidy
- Alkaloidy
  
- Často triviální názvosloví

# Názvosloví v organické chemii

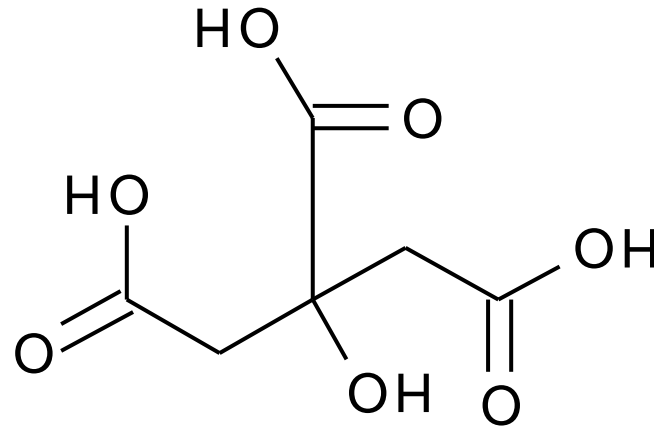
- Zdroje :
  - Pravidla pro názvosloví určuje IUPAC, v české kotlině jsou pak vydávány závazné pokyny k tvorbě názvoslovných termínů v českém jazyce
    - např. Průvodce názvoslovím organické chemie, Academia 1993
- Pro studium
  - Systematické : středoškolská látka-učebnice SŠ, materiály na internetu (např. PŘF UK)
- Triviální : dtto nebo samostudium

# Konstituční izomerie

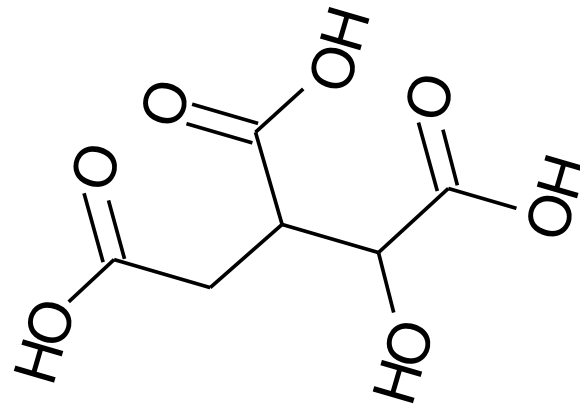
- Vyjadřuje různé varianty umístění vazeb ve sloučeninách se stejným sumárním vzorcem
  - Řetězové např. butan a methylpropan
  - Polohové např. propan-1-ol a propan-2-ol
  - Skupinové – ethanol-dimethylether
  - Tautomerie – viz dále

# Polohové izomery

- Kyselina citronová



- Kyselina isocitronová

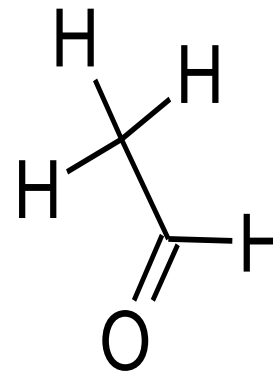
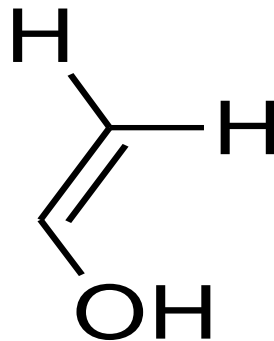


# Tautomerie

– Např.  $C_2H_4O$  vede k :  
acetaldehydu

**Tzv. oxo – enol tautomerie,  
Typicky aldehydy a ketony  
Mezomerní efekt stabilizuje**

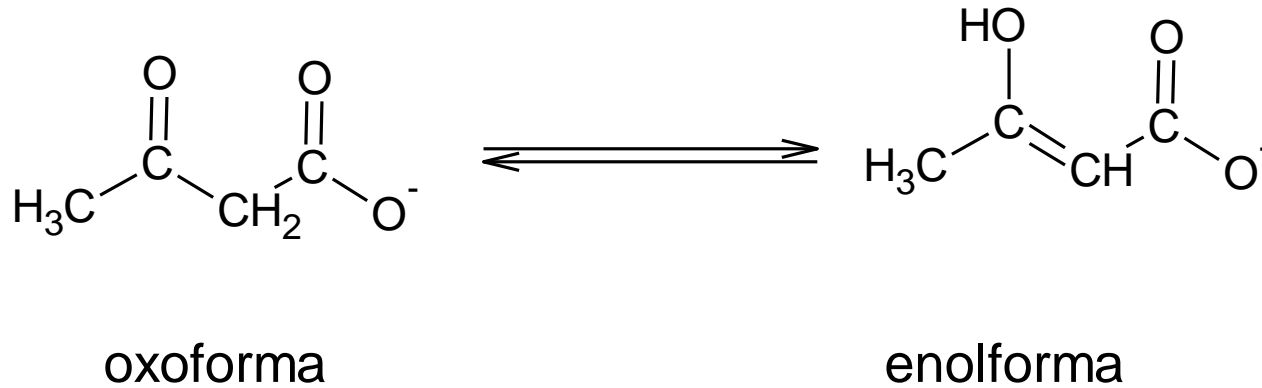
Nebo k vinylalkoholu :



stabilnější

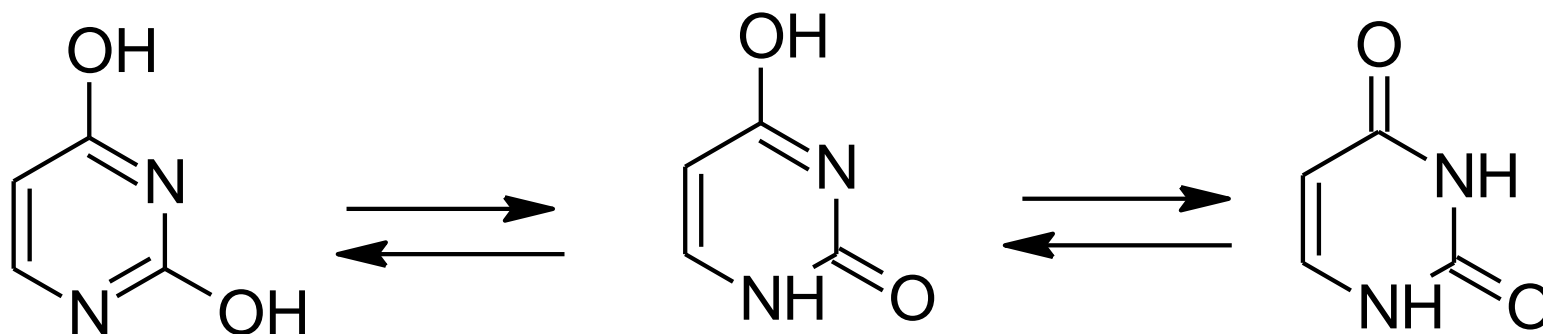
méně stabilní

# Tautomerie u acetoctanu-acetátu



# Tautomerie u nukleových bází

## Uracil : Tautomerní formy



# Pryč z dvourozměrného prostoru !

- **Stereochemie**

- Vyjádření prostorového uspořádání, často i ve více úrovních – např. AA-proteiny- složené bílkoviny

- Se změnou prostorového uspořádání je zpravidla spojená větší nebo menší změna vlastností a funkcí dané látky (hlavně u biopolymerů)

- Stereochemie se zabývá popisem prostorového uspořádání molekul a z toho vyplývajících chemických/fyzikálních vlastností



# Stereochemie - pojmy

- **Konfigurace** – způsob řazení vazeb mezi jednotlivými atomy v prostoru
  - Vyjadřuje jednoznačně stavbu molekuly
  - Konfiguraci nelze měnit bez přerušení vazby
- **Konformace** – vyjádření prostorového uspořádání určitého sledu atomů
  - vychází z představy volné otáčivosti atomů kolem jednoduché vazby
  - ! Volná otáčivost není úplně volná ! (*vše je relativní*)
- Někdy např. u polycyklických sloučenin oba pojmy splývají

# Modely a jejich projekce

- Molekulové modely slouží k zobrazení prostorového uspořádání molekuly nebo i více molekul navzájem v prostoru
- Mechanické – stavebnice
  - Drátové
  - Kalotové modely
- Počítačové modelování

# Překreslování konformačních modelů do projekcí

- Perspektivní překreslení modelu – perspektivní vzorce
- Newmanova projekce

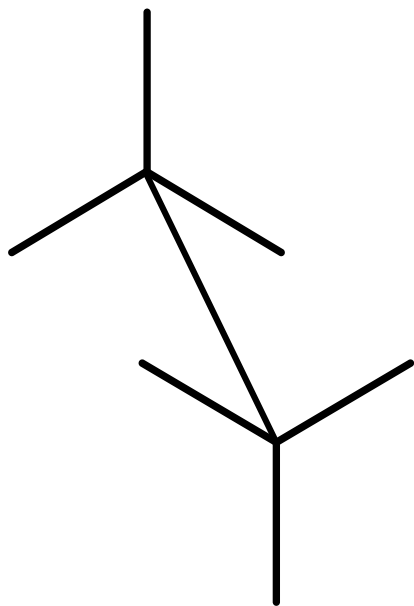
# Konformace

- Žádný konformační vzorec není jediným obrazem uspořádání molekuly
  - Pouze jedním ze stavů, který je zaujímán větším nebo menším počtem molekul dané látky
  - Všechny tyto stavy mohou přecházet jeden ve druhý bez přerušení kterékoli z vazeb a vždy představují stále stejnou látku

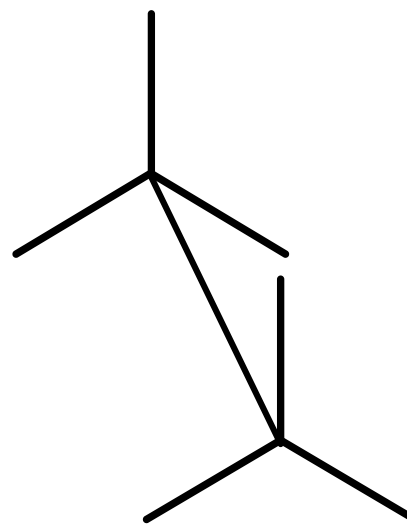
# Konformace alifatických sloučenin

- Jedna sloučenina **může** poskytnout nekonečně mnoho prostorových variant
- Jednotlivé **konformery** od sebe **nelze** chemicky ani fyzikálně **rozdělit**
- Liší se pouze hodnotou své **vnitřní energie**

# Konformace ethanu znázorněná prostorovými vzorci

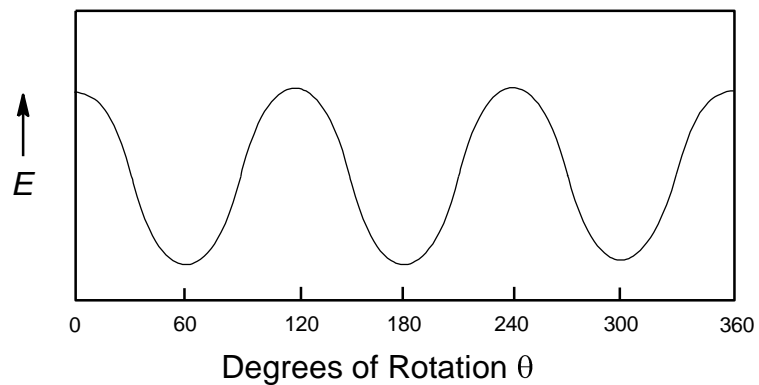
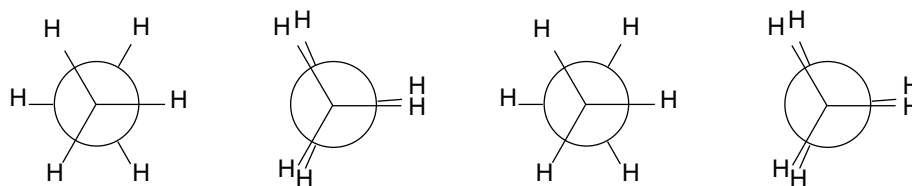


Anti-periplanární konformace



Syn-periplanární konformace

# Konformace ethanu znázorněná v Newmanově projekci



# Čím se od sebe liší konformery?

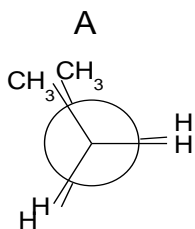
- Obsahem vnitřní energie. Čím je tento obsah ovlivněn?
- Přibližování a oddalování atomů nebo skupin způsobené volnou otáčivostí vyvolává jejich vzájemné ovlivňování v prostoru
- Nevazebné interakce mohou být přitažlivé nebo odpudivé
  - Interakce dipólů na polárních vazbách, elektromagnetická pole atomů (van der Waalsovy síly)



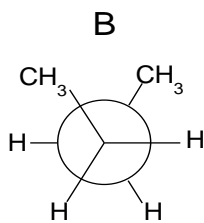
# Butan – celkem 4 konformery

- Nejméně energeticky náročná antiperiplanární konformace

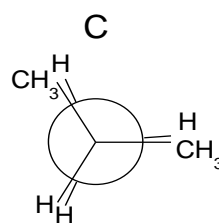
- Energeticky nejnáročnější synklinální konformace



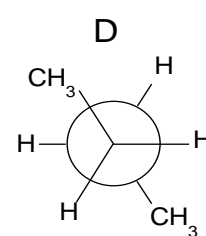
syn-periplanární



anti-klinální

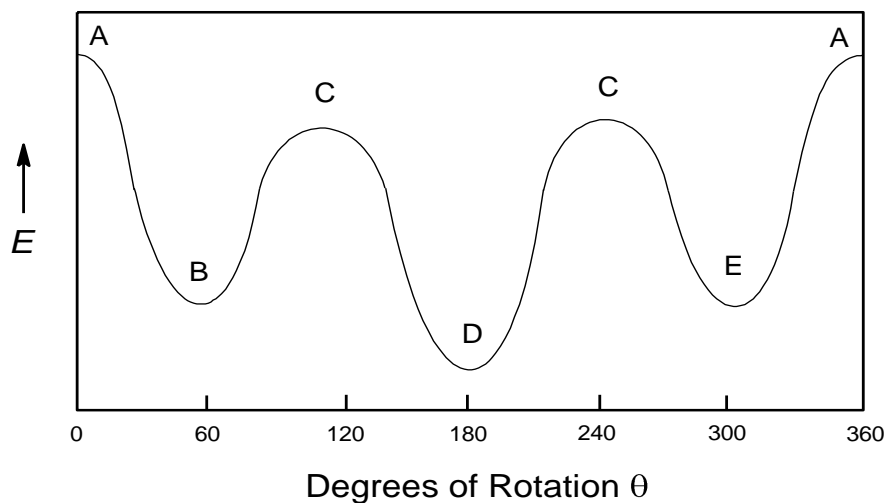


syn-klinální



anti-periplanární

E



# Konformace cyklických sloučenin

- Cyklopropan – planární, vazebný úhel deformován

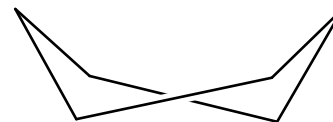
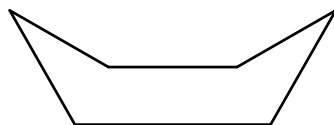
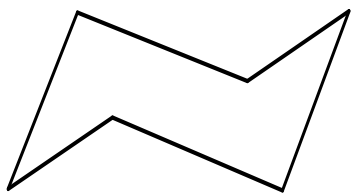


- Od cyklohexanu většinou bez deformace valenčního úhlu, prostorové útvary

# Konformace cyklohexanu

- Cyklohexanový kruh planární není.
- Proč? Vazebné úhly by byly příliš deformované - 120  
- vyplývá z geometrie šestičlenného kruhu
- Energetickou náročnost org. sloučenin lze zjistit ze  
spalného tepla (změna entalpie)
- Porovnáním se spalnými tepley ostatních cyklických  
sloučenin je jasné, že žádná deformace vazebného  
úhlu ani napětí v šestičlenném kruhu není

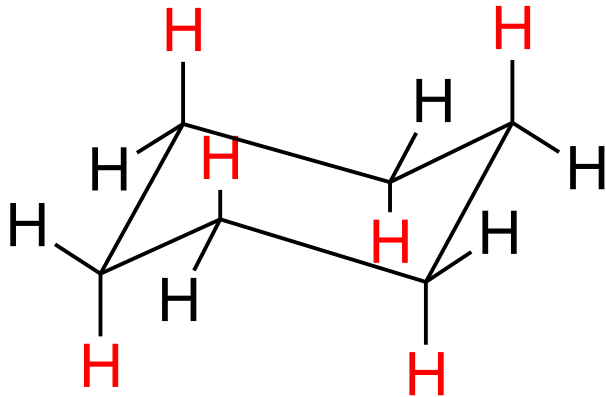
# Židlička, vanička, twist forma



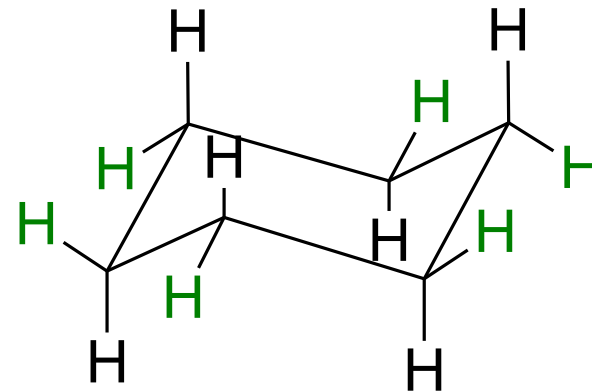
Roste energetická náročnost konformeru

# Model cyklohexanu, židličková forma, energeticky nejvýhodnější

- Axiální vazby jsou kolmé k rovinám tvořeným uhlíky



- Ekvatoriální vazby jsou ca 20% nad/pod rovinou tvořenou uhlíky



Všechny vazby navzájem v antiperiplanární poloze

# Energetická výhodnost a vliv na reaktivitu

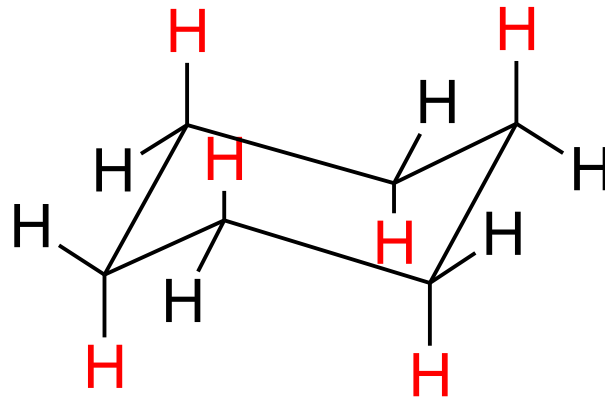
- Axiální vazby jsou energeticky bohatší než ekvatoriální (větší interakce mezi atomy)
- Ekvatoriální poloha reaktivnější, jak z důvodu energetického, tak z důvodu sterického – snazší přístup k reakčnímu centru
- Proto jsou termodynamicky nejstabilnější sloučeniny substituované na ekvatoriálních vazbách

# Geometrická izomerie v cyklických sloučeninách

- Kdy je nutno uvažovat o geometrické izomerii?
- Vždy, když molekulou mohu proložit referenční rovinu

# Cis a trans izomery

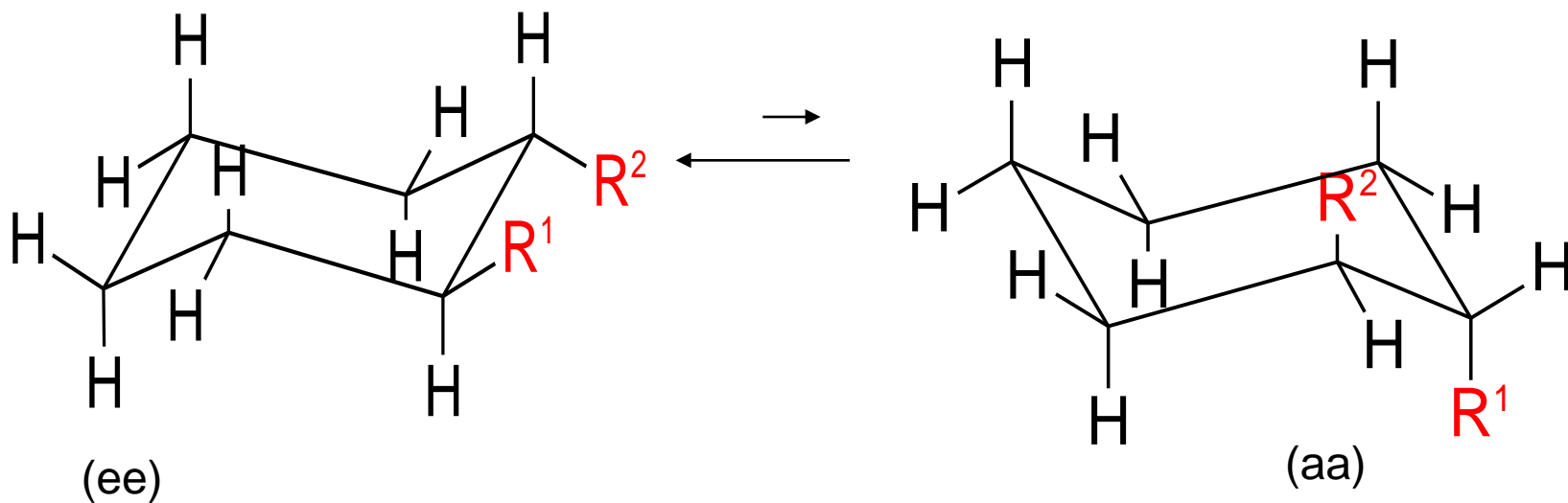
- Cis ...oba na stejné straně roviny
- Trans....na různých stranách roviny





# Závisí to jen na vztahu k rovině

- Tudíž : dva sousední axiální nebo dva sousední ekvatoriální musí být vždy trans !



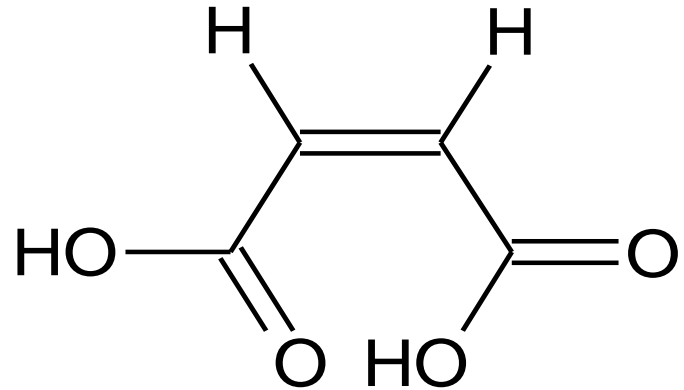
1,2 – trans - izomer

# Cis a trans izomerie

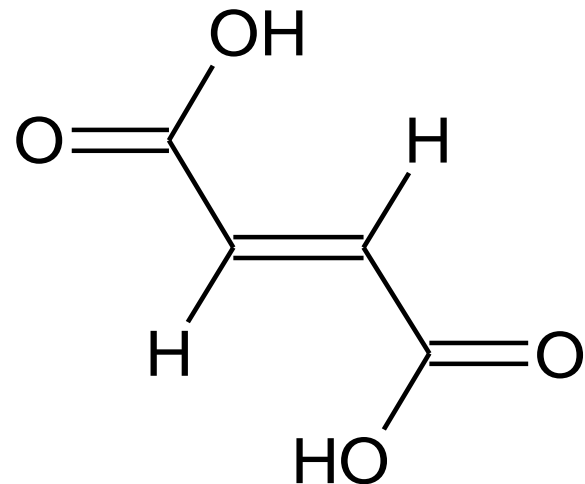
- není omezena na cykly, platí i pro násobné vazby nebo napojení cyklů mezi sebou
  - např. dekalin
- dvojně vazby : dělítkem je rovina  $\pi$  vazby
  - Substituenty na stejné straně roviny...cis, Z
  - Na různých stranách..... trans, E
- Relativní označení konfigurace, tj. vztahuje se na určitý dohodnutý referenční znak (rovina vazby atd.)

# Příklad

- Kyselina maleinová  
– Cis, Z isomer



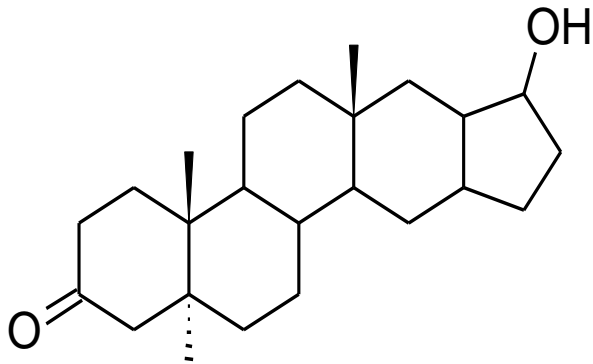
- Kyselina fumarová  
– Trans, E isomer



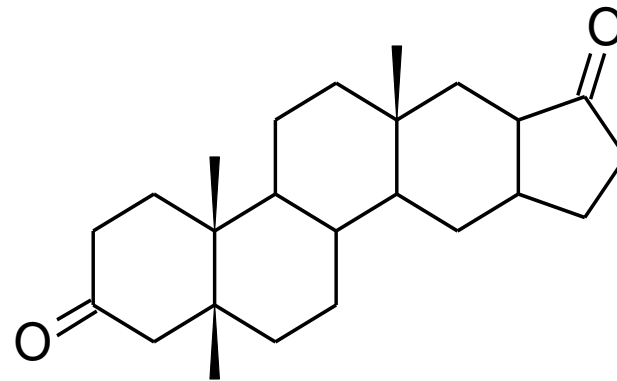
# Je to k něčemu ?

Tj. ovlivňuje cis-trans izomerie chování látek v organismu?

- Steroidy : na cis nebo trans vzájemné konfiguraci kruhů závisí biologická aktivita



5 $\alpha$  – Androstan-17-ol-3-on  
Stanolon, Stanazol  
Jeden z neúčinnějších  
anabolických derivátů  
Konfigurace trans mezi kruhy A a B



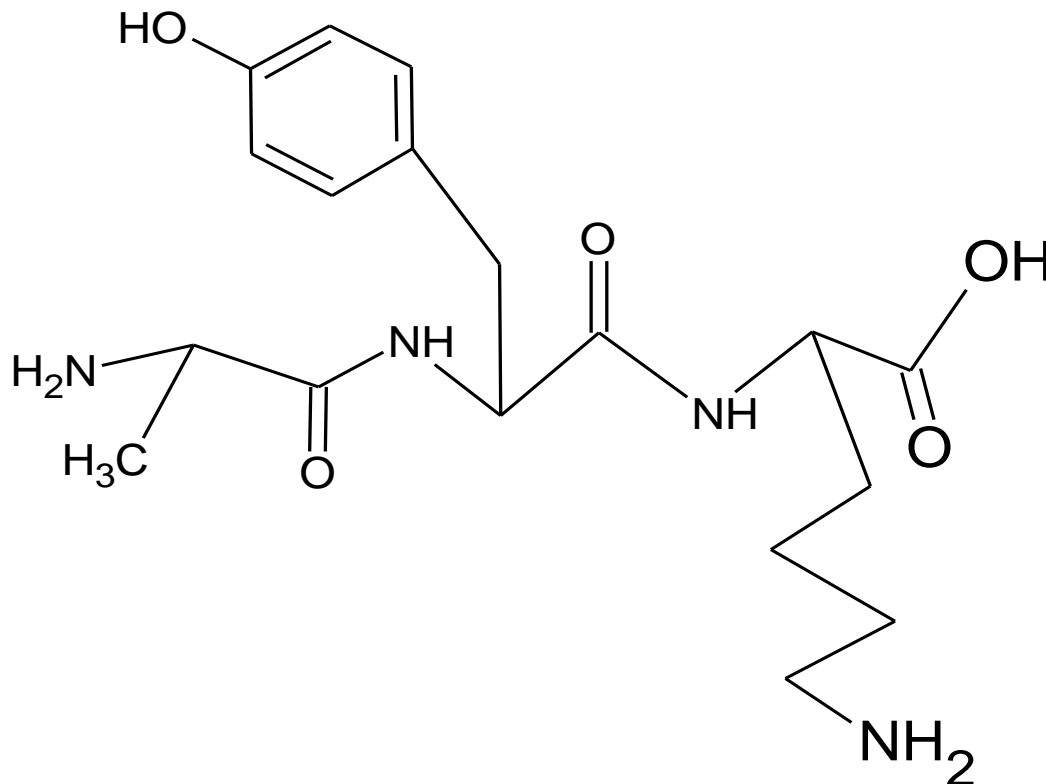
5 $\beta$ -androstan-3,17-dion  
Vylučuje se močí  
Metabolit bez androgenní aktivity  
Mezi kruhy konfigurace cis

# Peptidy

- Amidy s konfigurací trans postranního řetězce vůči planární peptidové vazbě
- Vždy z L-aminokyselin (většina S)
- Primární struktura, tj. pořadí aminokyselin vždy určuje sekundární, terciární i kvartérní strukturu

# Peptidy

- Proč trans ?
  - Sterické efekty
    - Pokud není postranní řetězec objemný, může být konfigurace i cis



Ala-Tyr-Lys

# Konfigurace – relativní a absolutní

- Konstituční vzorec zachycuje látku v jejím planárním uspořádání
- K vyjádření prostorového uspořádání slouží vzorce prostorové, konfigurace popisuje rozložení atomů molekuly určené konstitučním vzorcem v prostoru
- **Relativní konfigurace**
  - Vztah k dohodnuté základní sloučenině na základě přiřazení – analogické struktury
- **Absolutní konfigurace**
  - Skutečné rozložení skupin, použití především na jednoznačné vyjádření konfigurace kolem centra chiralidy

# Chiralita

## optická izomerie

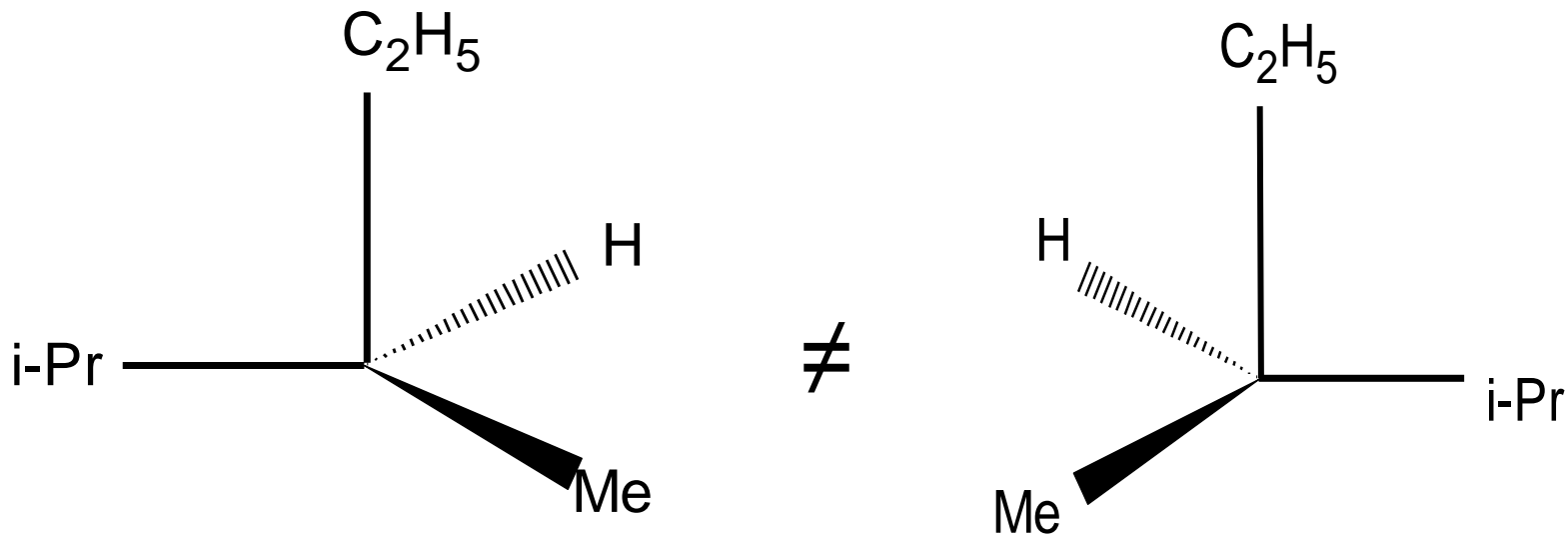
- Sloučeniny, které nejsou symetrické se vyskytují ve dvou **enantiomerech** (antipodech)
  - Enantiomery se k sobě musí mít jako předmět a jeho obraz v zrcadle, nedají se žádnou operací v rovině spolu ztotožnit
  - Mají stejné chemické a fyzikální vlastnosti (bod varu n. tání, rozpustnost, hustotu atd.)
  - Liší se optickou otáčivostí
    - Optická otáčivost je schopnost otáčet rovinu polarizovaného světla
    - Směr otáčení označujeme + (pravotočivý) a (-) levotočivý



# Chiralita, asymetrie a optická aktivita

- Chiralita – pokud se má jeden izomer k druhému jako levá ruka k pravé
  - To je nutná podmínka chirality a s ní související optické aktivity
    - Nejčastěji je chirálním centrem asymetrický uhlík
  - Asymetrický uhlík - uhlíku substituovaný čtyřmi rozdílnými atomy či skupinami
  - Univerzální odhalení chirality : nepřítomnost prvků symetrie (střed n. rovina symetrie, rotační nebo rotačně reflexní osa)

# Asymetrický uhlík - příklad



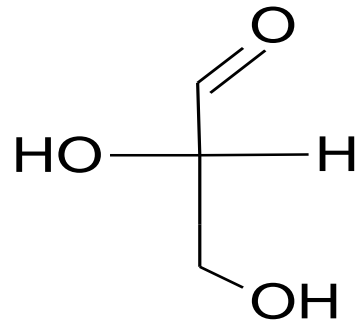
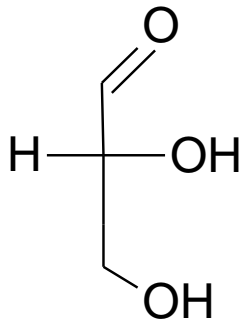
Směs obou enantiomerů se nazývá racemát  
a je opticky neaktivní

# Relativní konfigurace – Fischerovy projekční vzorce

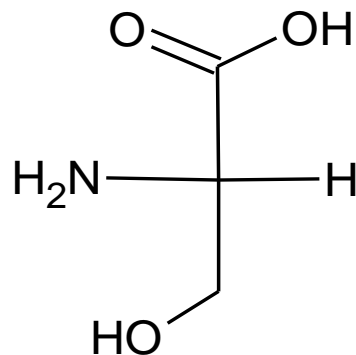
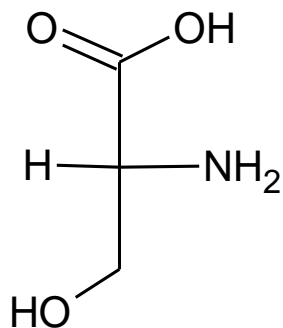
- Vývojově starší způsob vyjádření
- Přežily dvě základní látky, na které se korelují ostatní sloučeniny
- D(+) - glyceraldehyd
  - E. Fischer, hl. pro odvozování konfigurace cukrů
- L(+) – serin
  - Pro přirozené  $\alpha$ -aminokyseliny

# Glyceraldehyd a serin

- D(+)      L(-)      glyceraldehyd



- D (+)      L (-)      serin



# Relativní konfigurace platí i absolutně

- Pomocí rtg difrakce bylo zjištěno, že látky, které jsou konfiguračně vztažené na oba uvedené modely jsou platné i absolutně, tj. tyto vzorce vyjadřují skutečné uspořádání atomů a jejich skupin kolem centra chiralidy

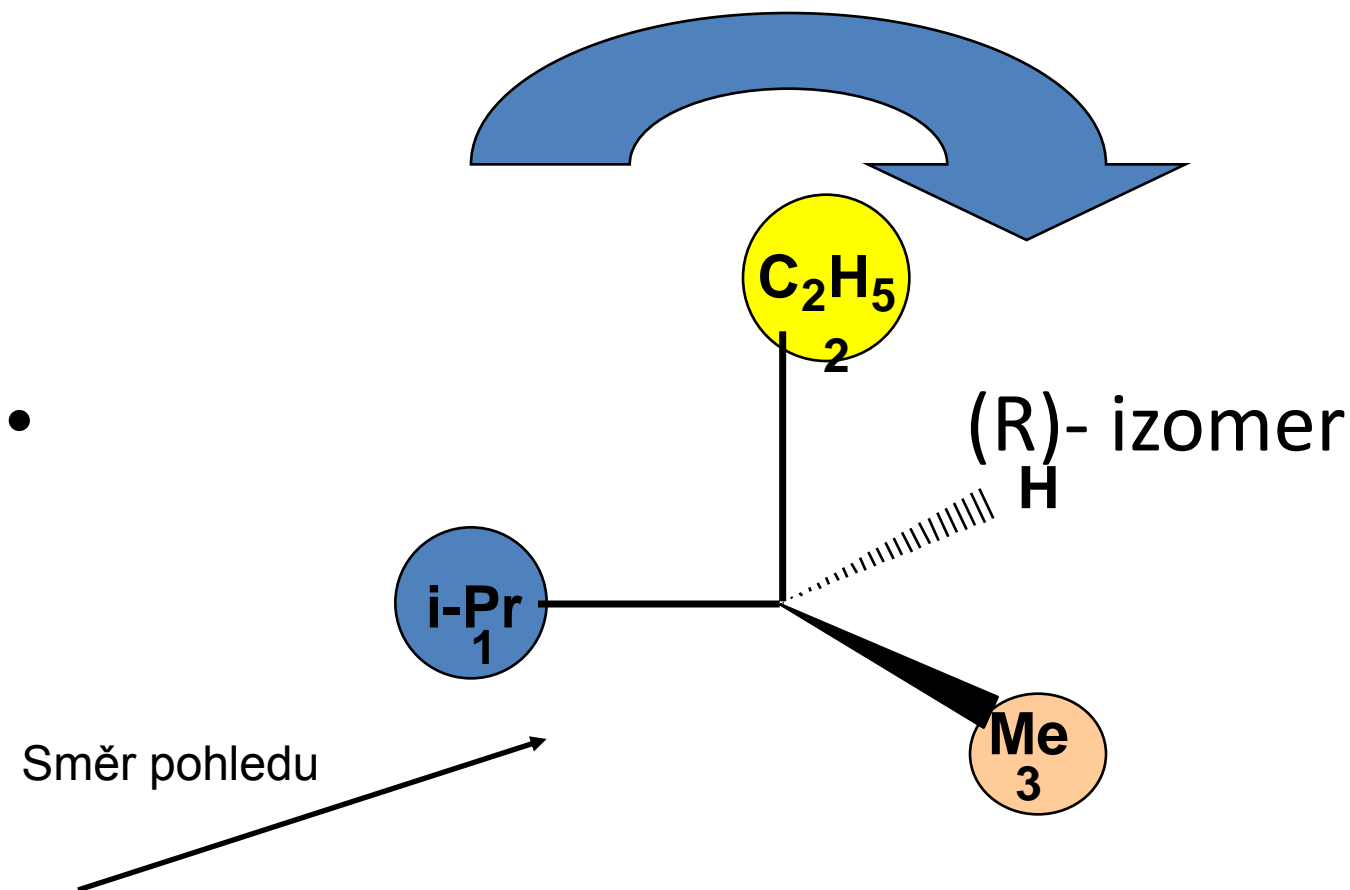
# Absolutní konfigurace

- Skutečné uspořádání kolem chirálního centra vyjádřené v prostoru modelem dané látky
- Lze zjistit chemickými nebo fyzikálními postupy
- Stereochemické názvosloví podle Cahn, Ingolda a Preloga pomocí (S) a (R) prefixů

# Absolutní konfigurace stručná pravidla

- 1. určíme počet chirálních center
- 2. stanovíme posloupnosti substituentů kolem chirál. centra (sestupně podle atomového čísla vázaných atomů)
- 3. natočíme vazbu směřující na chirální centrum s nejnižším číslem od sebe
- 4. vyhodnotíme posloupnost dalších substituentů, pokud roste po směru hod. ručiček – R, proti směru S

# Příklad stanovení absolutní konfigurace 3-methylhexanu





# Jaká je situace u více asymetrických center ?

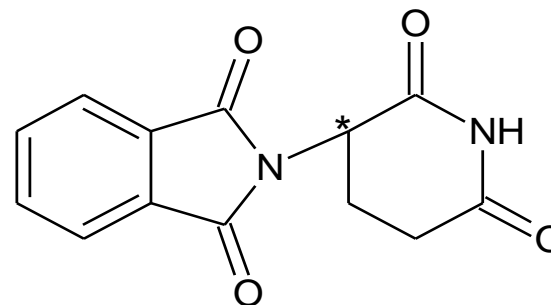
- Většina syntetizovaných chemických látek vznikne jako racemát
  - Racemát (racemická směs) je ekvimolární směsí obou enantiomerů (antipodů)
  - Racemické směsi je např. při syntéze nového léku nutno rozdělit, neboť každý z enantiomerů mívá odlišnou aktivitu

# Více center asymetrie

- Pokud molekula obsahuje více asymetrických center, obsahuje i více stereoizomerů
  - ( $2^n$ ,  $n$ =počet asym. atomů)
- např. u dvou asym. uhlíků budeme mít
  - 4 stereoizomery
    - antipody-racemát
    - diastereoizomery-na jednom z asym. uhlíků je shodná konfigurace a na druhém opačná
- mezoforma...opticky inaktivní izomery, mají rovinu symetrie (např. 1,2-disubstituované cykloalkany se substituenty cis jsou mezoformou, trans jsou opticky aktivní)

# Příklad různé biologické aktivity enantiomerů

- Contergan – thalidomid



- Asymetrický uhlík označen hvězdičkou
- R enantiomer ...sedativní a antiemetické účinky
- S enantiomer... inhibitor angiogeneze
- V letech 1959-61 lékem Contergan, což byla racemická směs, léčeny těhotenské obtíže u žen z celkem 28 zemí
- Tyto ženy porodily ca 12 000 dětí s těžkými malformacemi (chybění končetin)
  - S enantiomer se dnes používá v léčbě mnohočetného myelomu

# Shrnutí nejdůležitějších pojmů

- Konstituce – konformace – konfigurace
- Izomerie, tautomerie
- Optická aktivita – enantiomer – antipod-  
chiralita, asymetrické centrum, asymetrický  
uhlík, racemická směs, diastereoizomer
- D- řada, L-řada, relativní a absolutní  
konfigurace

# Zdroje pro prezentaci přednášky

- Organická chemie-Červinka, Dědek, Ferles, 2. vydání, SNTL 1980
- Biochemistry Berg, Tymoczko, Stryer, VI. vydání, Freeman and co., 2007
- Grafický program ACD/Chem Sketch, freeware
- Ostatní zdroje uvedeny ve formě citace na příslušném místě