

Стереохимия Хиральность



Що е стереохимия ?

- Наука, изучаваща пространствения строеж на молекулите и влиянието му върху техните физични, химични и биологични свойства (от гр. “*stereo*” - пространство)
- Стереохимия – това е “химия в пространството”
- Тя има своя собствена теория, своя собствена специфична терминология и специфични подходи
- Обект на нейните изследвания са съединения с най-разнообразна химична природа – органични и неорганични – едно доказателство за единната структурна и функционална организация на живата и неживата материя

Основоположници на “Стереохимичната теория” 1874 г.



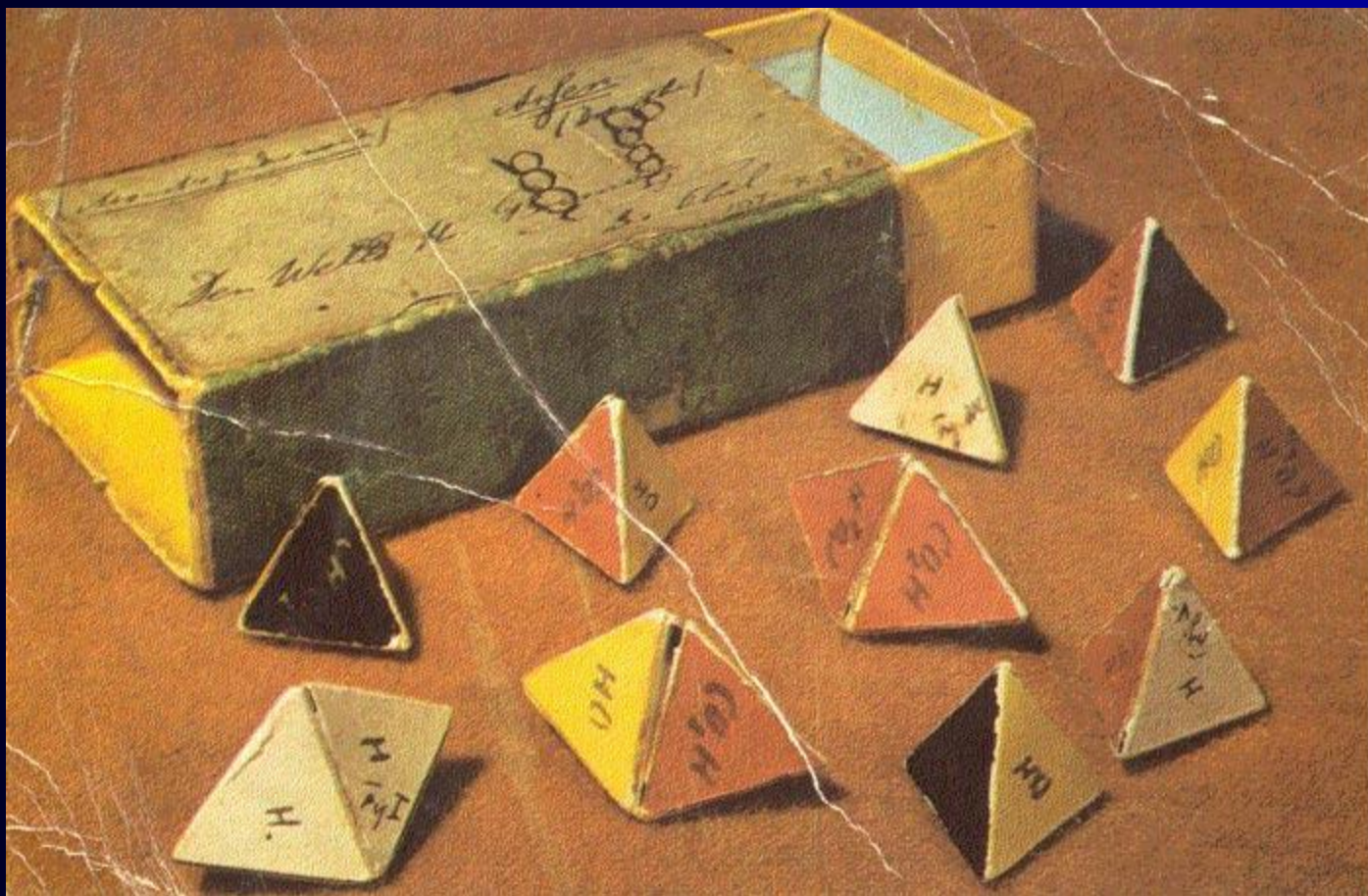
Jacobus H. van't Hoff (1852-1930)

Носител на първата Нобелова
награда за химия през 1901 г.



Joseph A. LeBel (1847-1930)

Четири валенции на въглеродния атом в органичните съединения са насочени
към върховете на правилен тетраедър и сключват ъгъл $109^{\circ} 28'$



Тетраедрични модели на Вант'Хоф

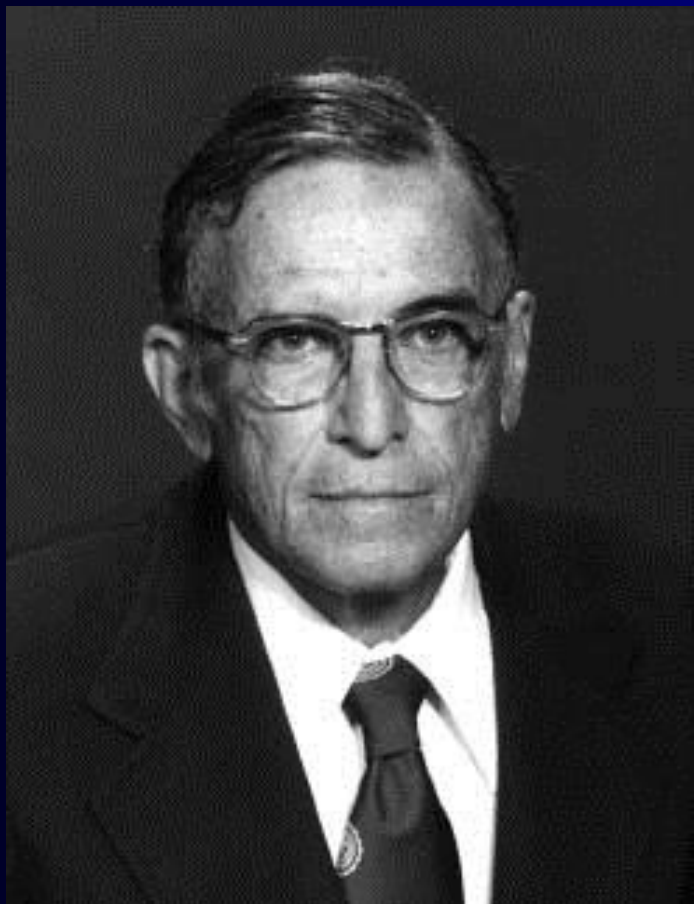


Основни понятия в стереохимията

- **Конформация** – всяко различно разположение на заместителите при даден въглероден атом спрямо заместителите при съседен въглероден атом в резултат на въртене около единична (проста) връзка. Около една проста връзка са възможни безброй конформации.
- **Конфигурация** – разположение на атомите(атомните групи) в пространството без да се отчита ротацията около простите връзки.
 - Абсолютна – действителната конфигурация на молекулата в природата.
 - Относителна – конфигурацията на молекулата, отнесена например към тази на *глицералдехида*, приет за еталон.
- **Оптична активност** – свойство на някои вещества или техни разтвори да въртят равнината на плоскополяризованата светлина.
- **Хиралност** – свойство на някои молекули да се различават по конфигурация от своите огледални образи. Тези молекули се наричат *хирални* (от гр. *χειρ* - ръка) – въведено през 1970 г. Понятието *хирален обект* е въведено в края на XIX в. от лорд Келвин.
- *** Асиметричен въглероден атом** – въглероден атом, чиито валенции са свързани с 4 различни заместители. Отъждествява се с хирален център на молекулите на оптично активните вещества.

Що е стереоизомерия ?

- Стереоизомери са вещества, притежаващи еднакъв качествен и количествен химичен състав, дори еднакъв химичен строеж, но различна конфигурация или конформация, поради което и някои различни свойства. Явлението, при което се наблюдават стереоизомери, се нарича стереоизомерия.



Въвежда проекционни формули за изразяване конформациите на молекулите, носещи името *“Нюмънови проекционни формули”*

Melvin S. Newman (1908-1993)

САЩ

Ohio State University

Охайо, САЩ

Нобелова награда за 1969 г.
за развитие на конформационния анализ



Dereck H. R. Barton (1918-1998)
Великобритания
Imperial College
Лондон, Великобритания



Odd Hassel (1897-1981)
Норвегия
University of Oslo
Осло, Норвегия

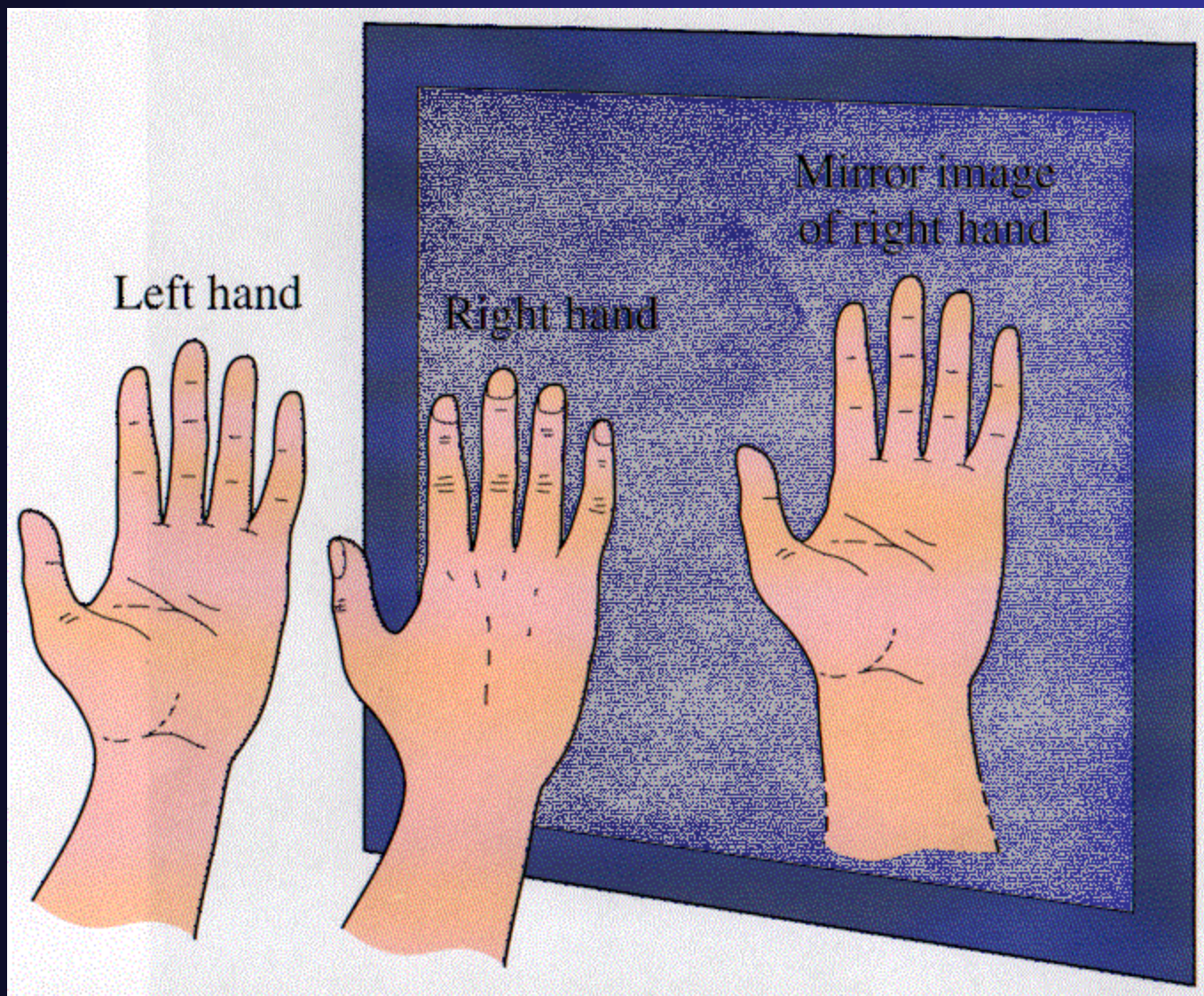
Видове стереоизомери

Сtereoизомери, различаващи се по конфигурацията на молекулите (конфигурационни изомери):

- Оптични изомери (**енантиомери**)^{*} – въртят равнината на плоскополяризованата светлина в противоположни посоки, молекулите им са хирални.
- **Диастереомери** – много стабилни изомери, които могат да се изолират като самостоятелни вещества.
 - σ – диастереомери – конфигурационни изомери, които не са енантиомери.
 - π – диастереомери (геометрични, *цис-транс*, *E,Z*-изомери) – различават се по пространственото разположение на заместителите при въглеродните атоми, свързани с двойна връзка.

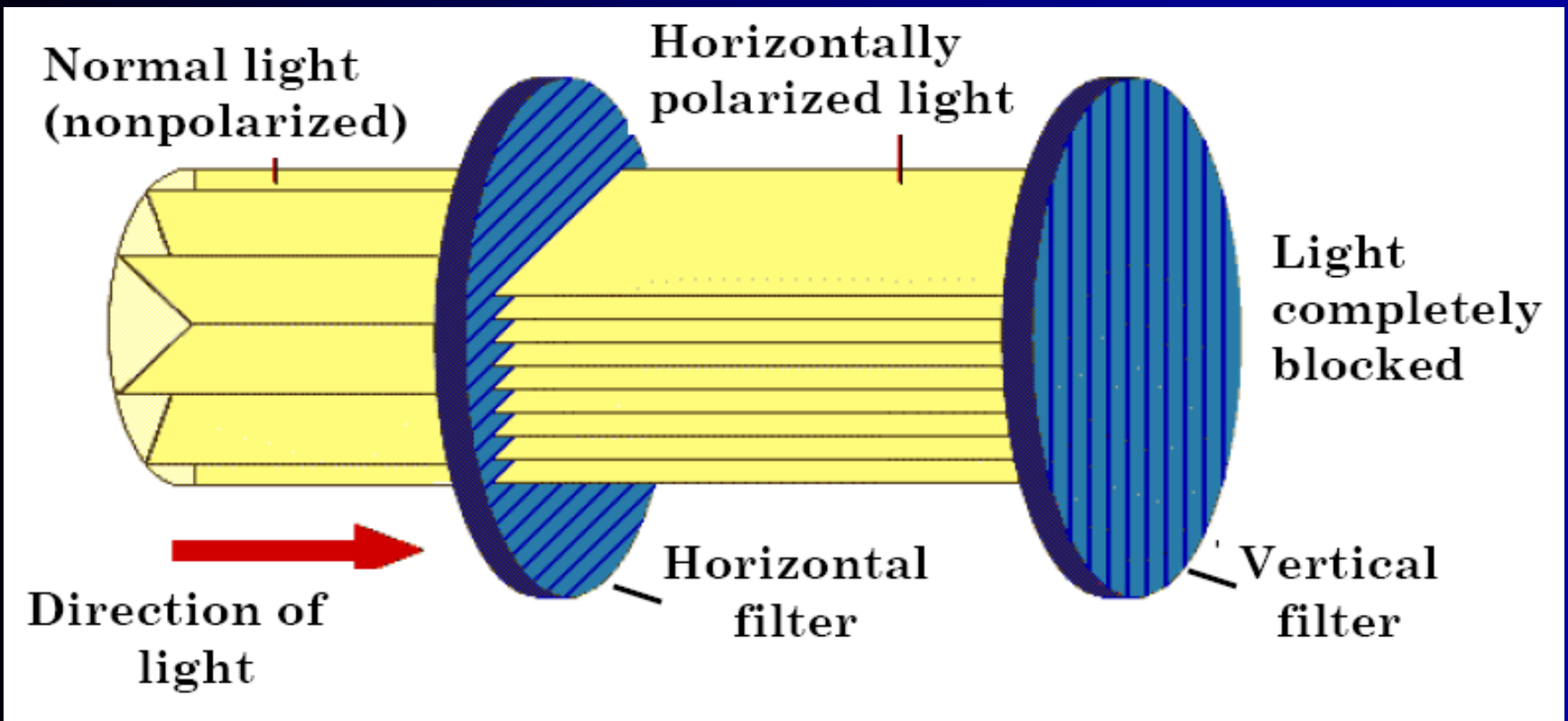
^{*} смес от еквимоларни количества от двата енантиомера се нарича **рацемична смес** или **рацемат**.

Енантиомерия

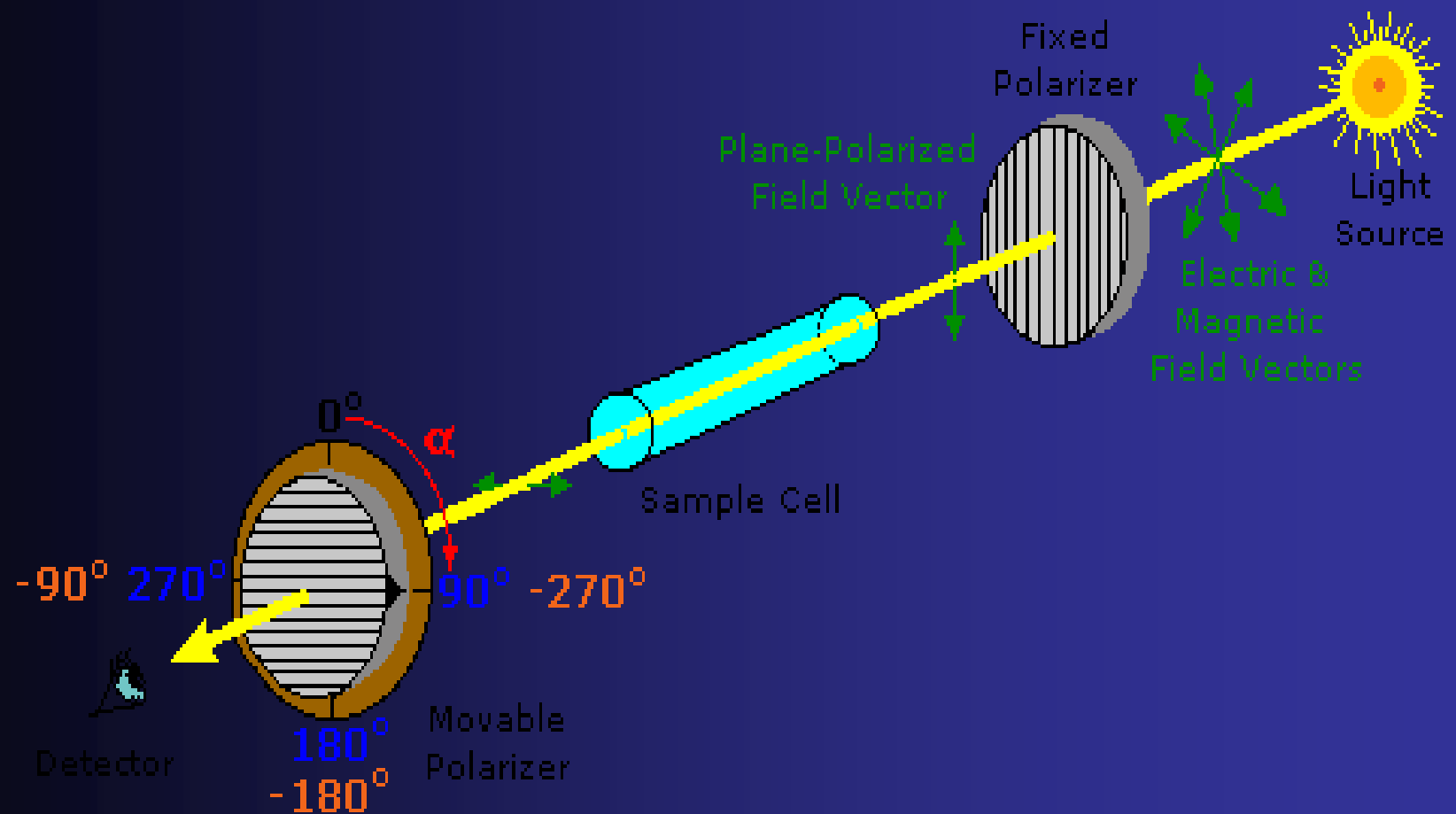




Christiaan Huygens (1629-1695)
Датски астроном математик и физик,
откривател на плоско поляризованата
светлина

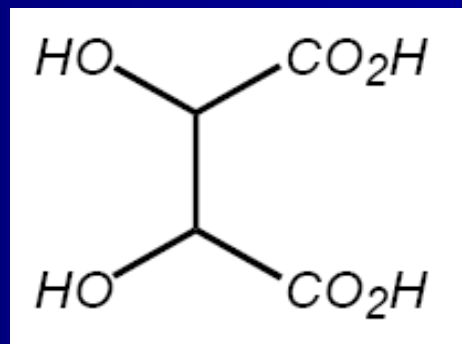


Поляриметър





Carl Wilhelm Scheele
(1742-1786)



През 1769 г. получава винената киселина от *тартар* (калиевата сол на винената киселина), чрез ферментация на гроздов сок



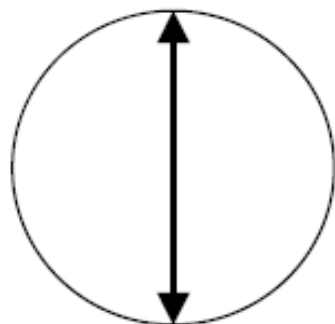
Jean Baptiste Biot (1774-1862)

През 1815 година открива, че някои разтвори завъртат равнината на плоскополяризованата светлина.

Въвежда понятията *ляво*- и *дясно*-въртяща молекула

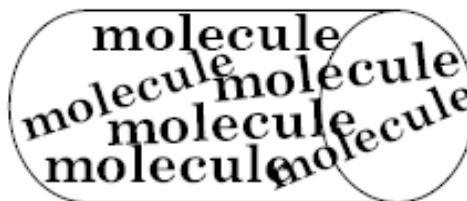
$$[\alpha]_D = \frac{\alpha}{l * c}$$

Закон на Био



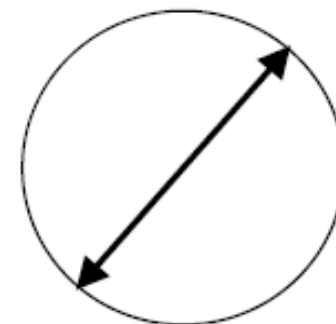
plane
polarized
light

IN →



tube containing
a liquid organic
compound or
solution

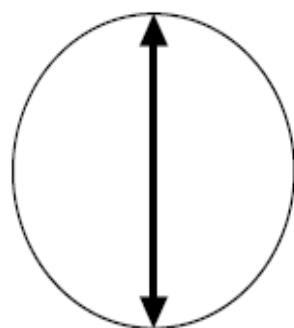
→ OUT



plane
polarized
light

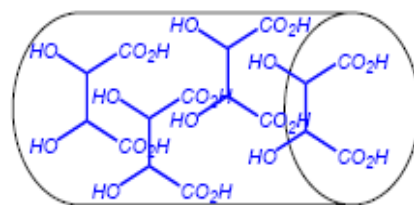
- През 1819 година открива рацемичната винена киселина

clockwise direction:



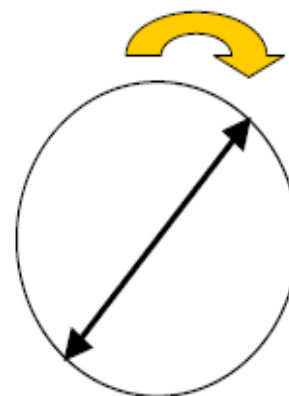
plane
polarized
light

IN
→



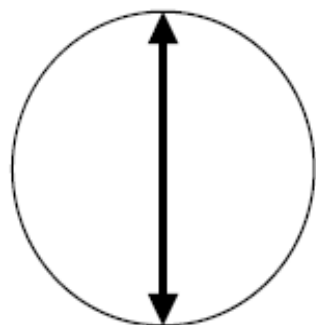
tube containing
solution of
Tartaric Acid
(TA)

OUT
→



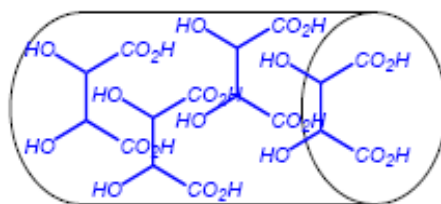
plane polarized light,
rotated clockwise
TA is dextrorotatory

- През 1832 година показва, че винената киселина, получена при ферментацията на гроздов сок, върти равнината на плоскополяризованата светлина надясно.



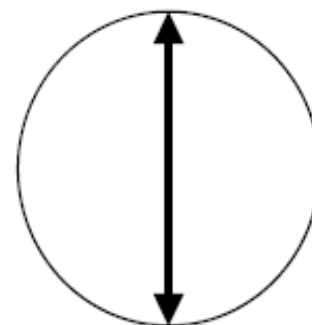
plane
polarized
light

IN
→



tube containing
solution of
Racemic Acid
(RA)

OUT
→



plane polarized light,
unchanged

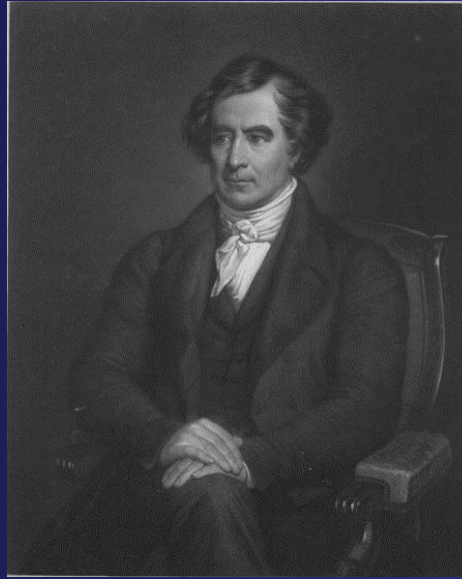


RA is not optically
active

- През 1838 година показва, че рацемичната винена киселина е оптически неактивна



Louis Pasteur (1822-1895)



**Dominique-Francois-Jean
Arago (1786-1853)**



Jean Baptiste Biot (1774-1862)



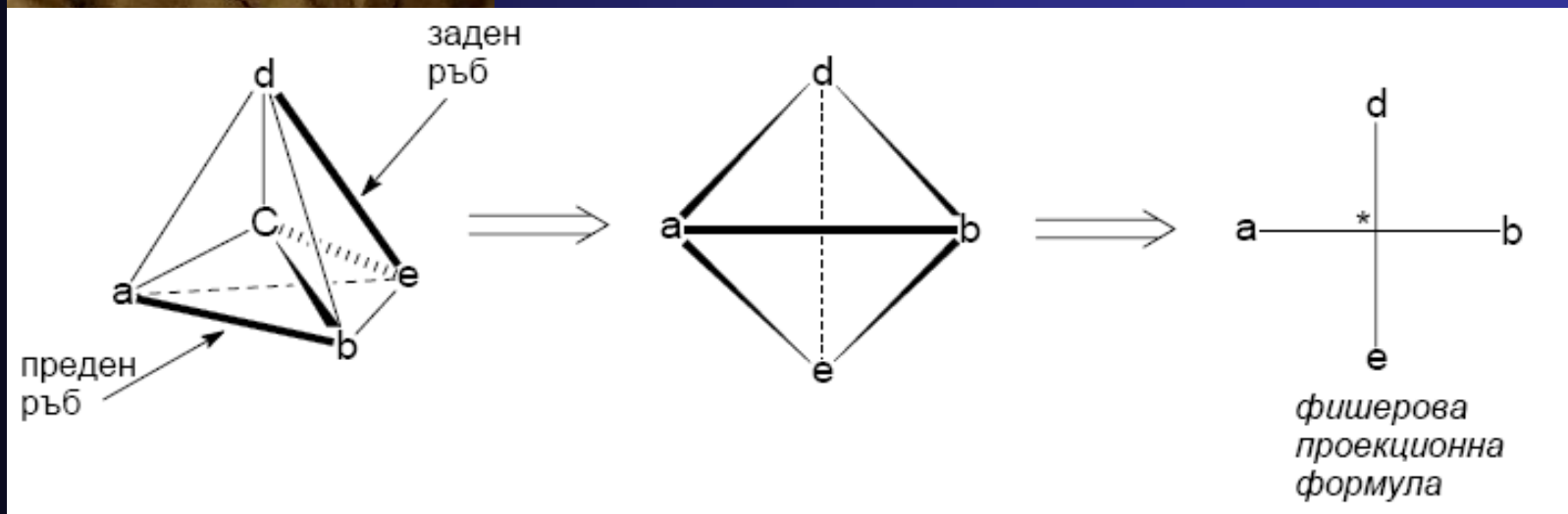
A. J. Frensel

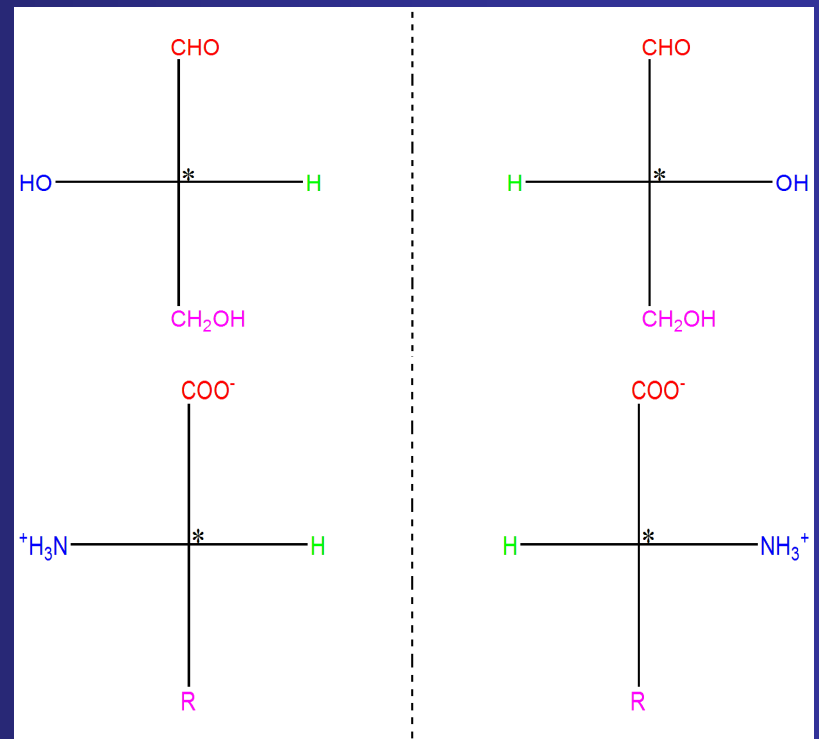
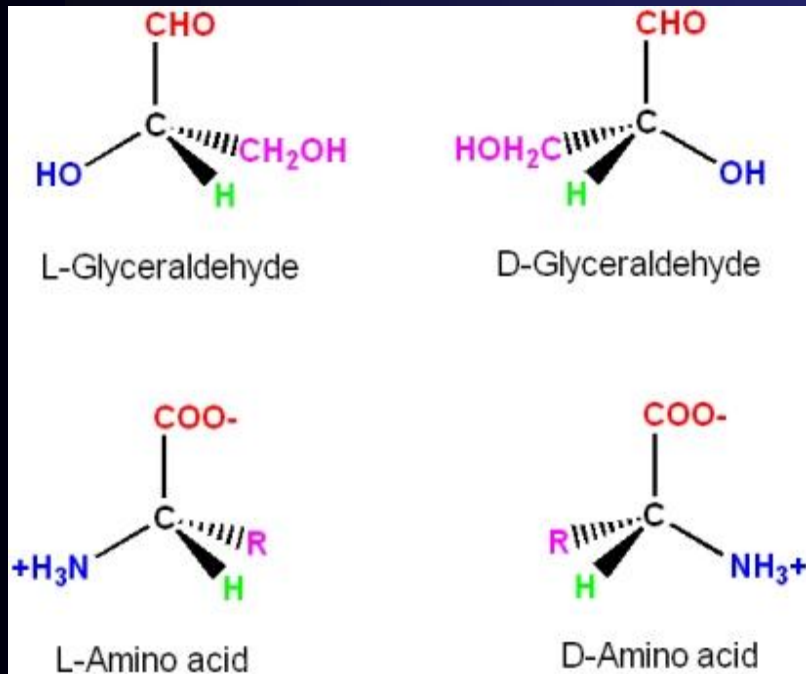
Фишерови проекционни формули



Emil Herman Fischer (1852-1919)

Немски професор, носител на втората Нобелова награда за химия през 1902 г.

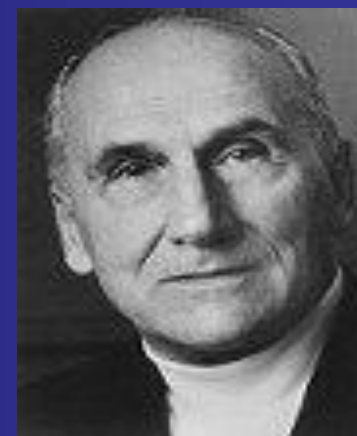




R,S-номенклатура



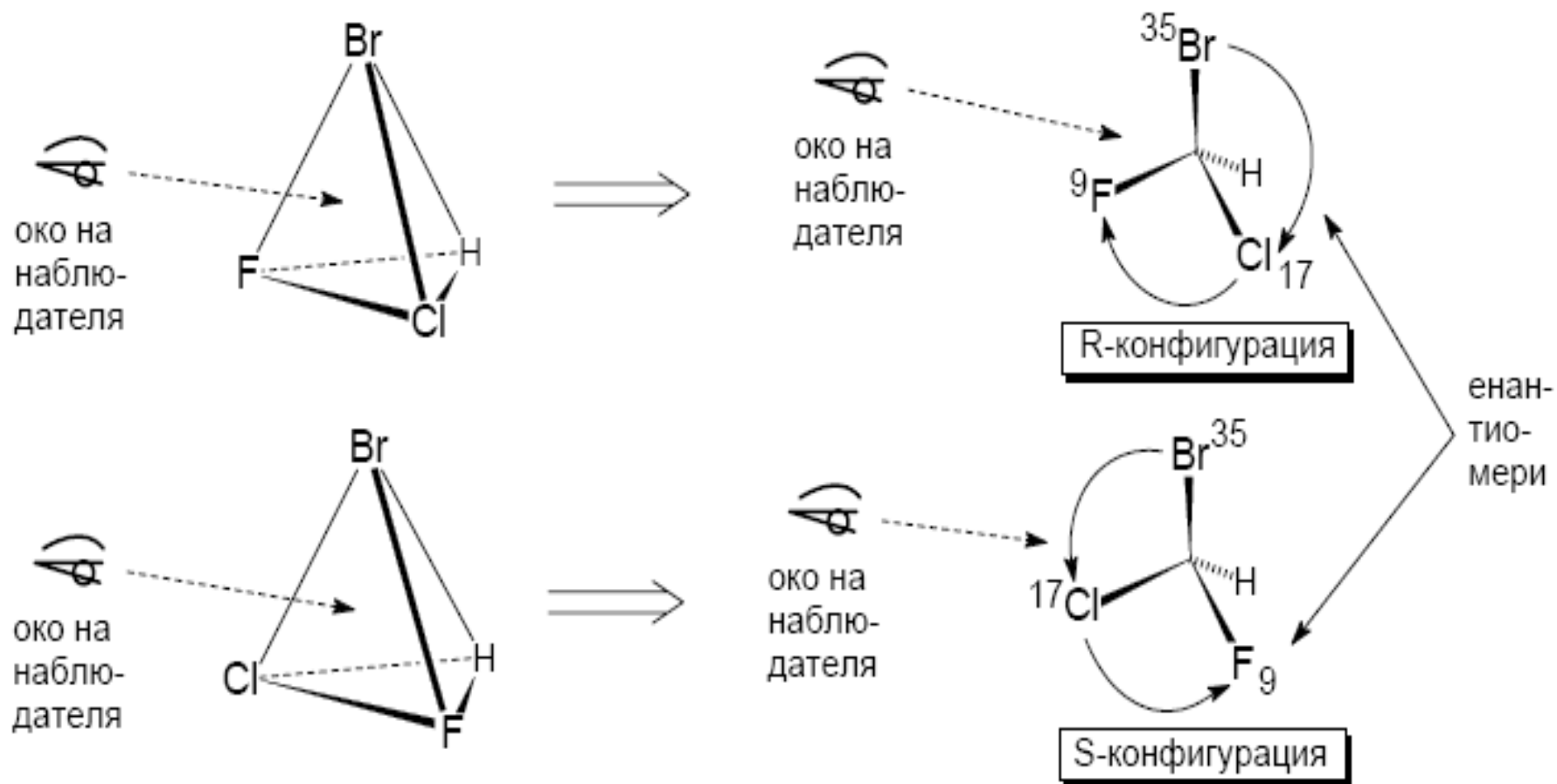
Christofer Kelk Ingold
(1893-1970)
Английски химик



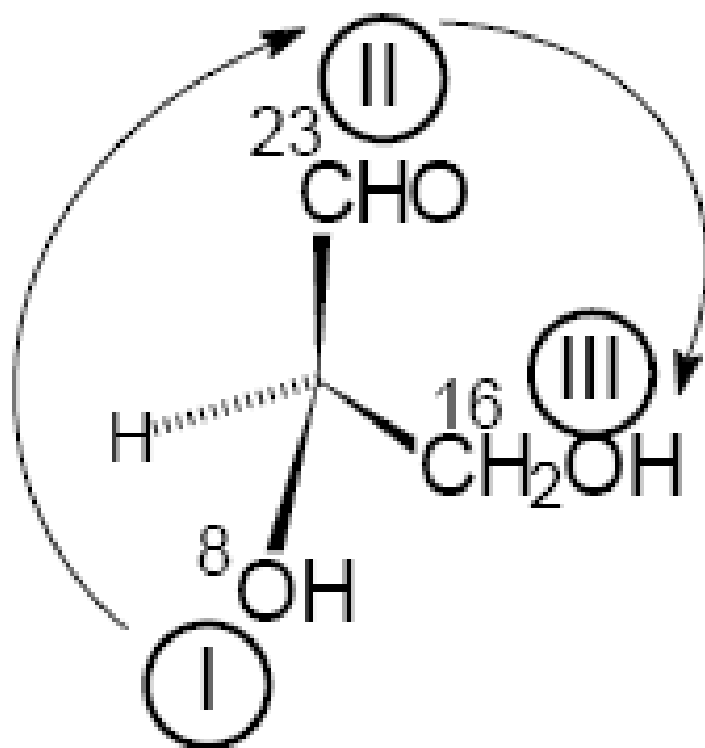
Vladimir Prelog
(1906-1998)
Швейцарски химик,
роден в Сараево,
носител на Нобелова
награда за химия през
1975 г.



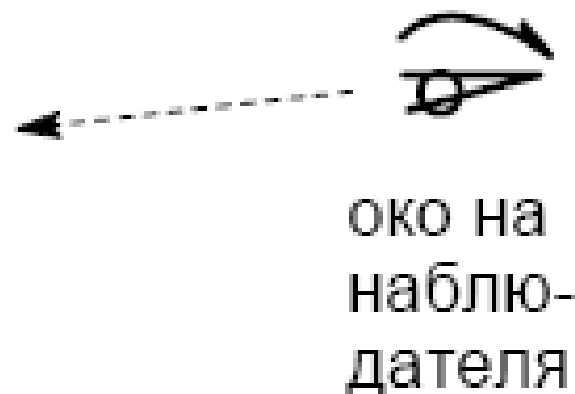
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



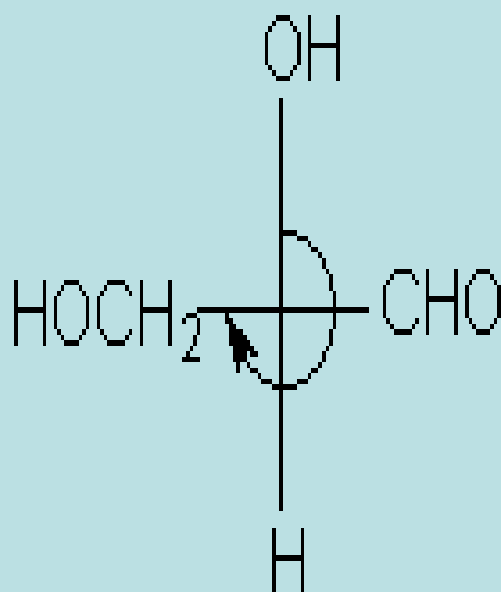
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



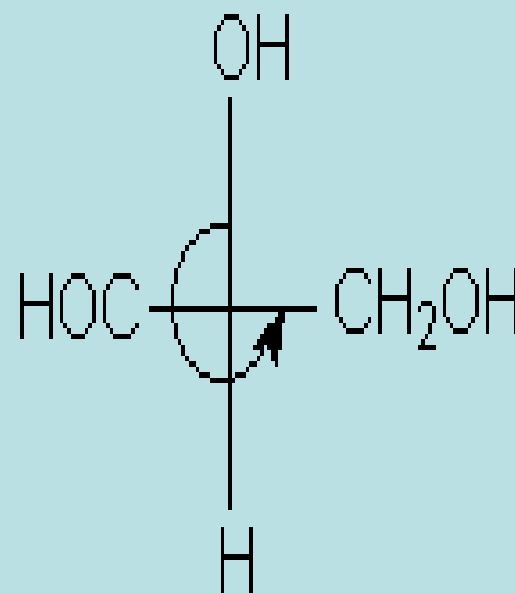
R-глицералдегид



Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)

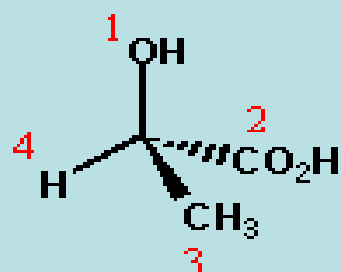


(R)-Глицериновый альдегид

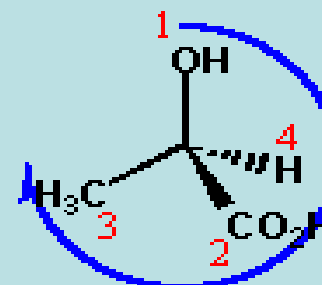


(S)-Глицериновый альдегид

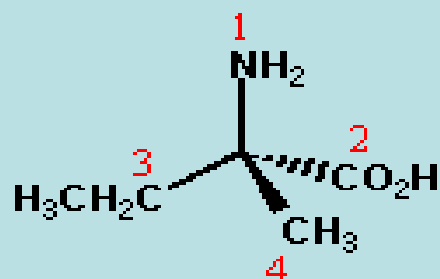
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



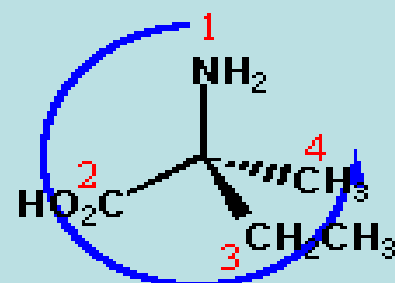
rotate so that lowest priority group is at the back



Stereochemistry is *R*

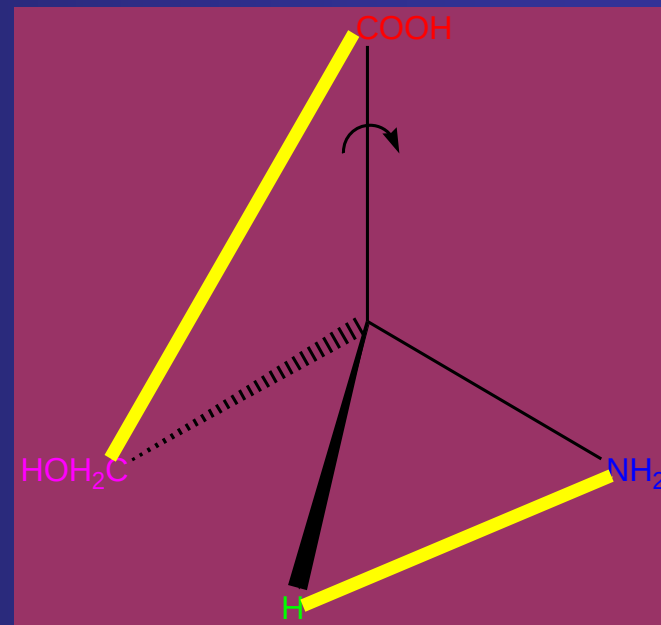
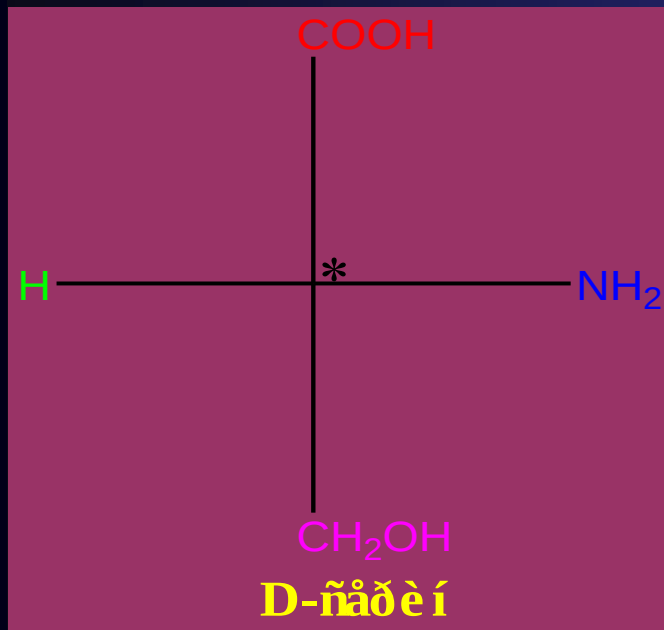


rotate so that lowest priority group is at the back

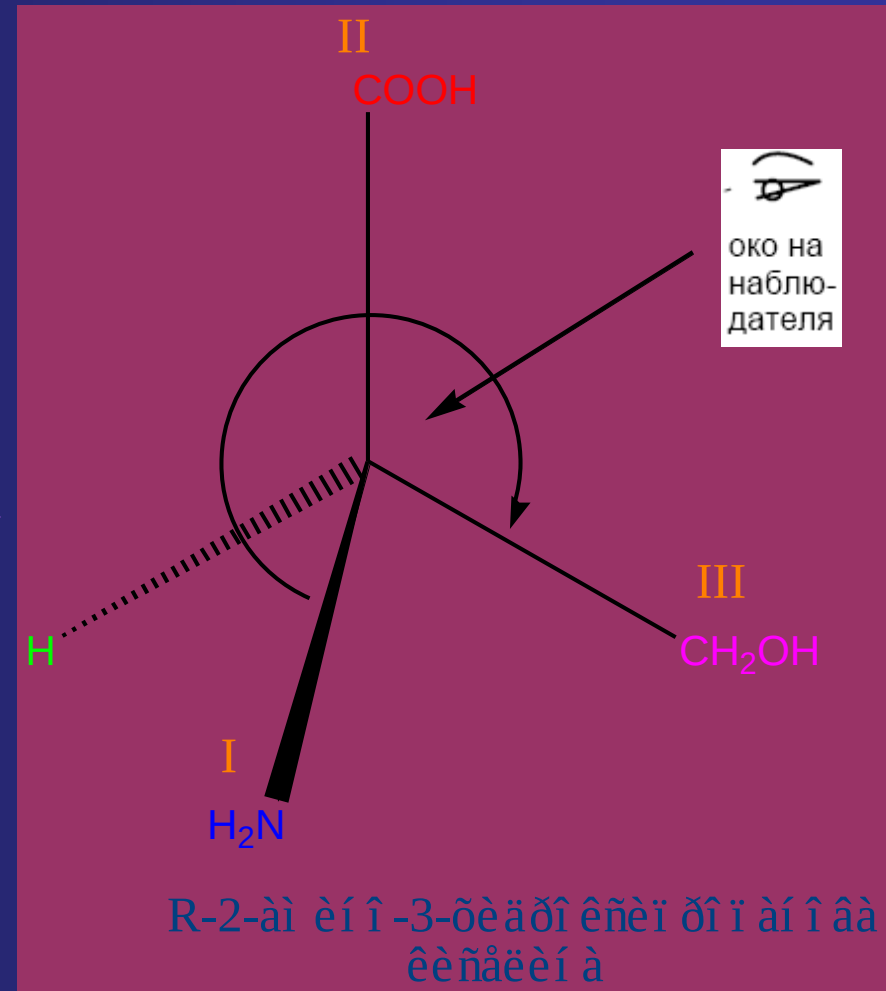
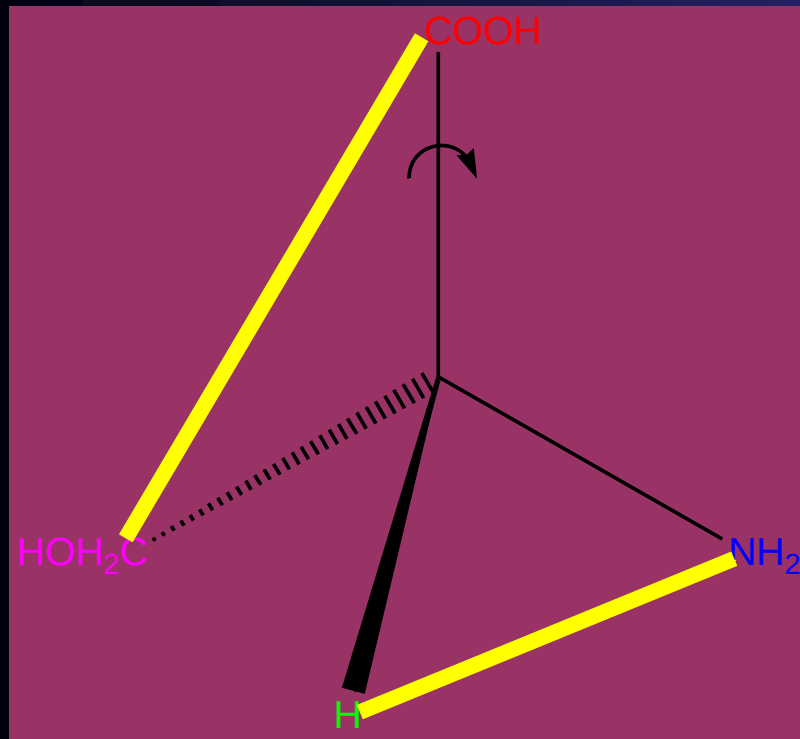


Stereochemistry is *S*

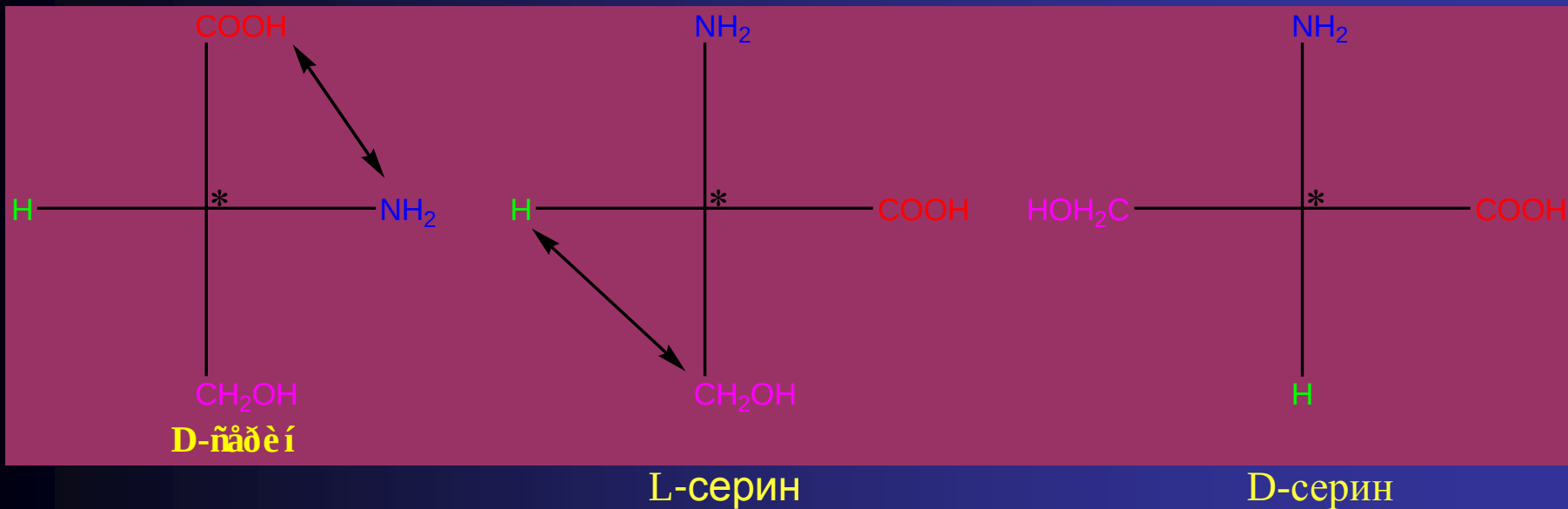
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



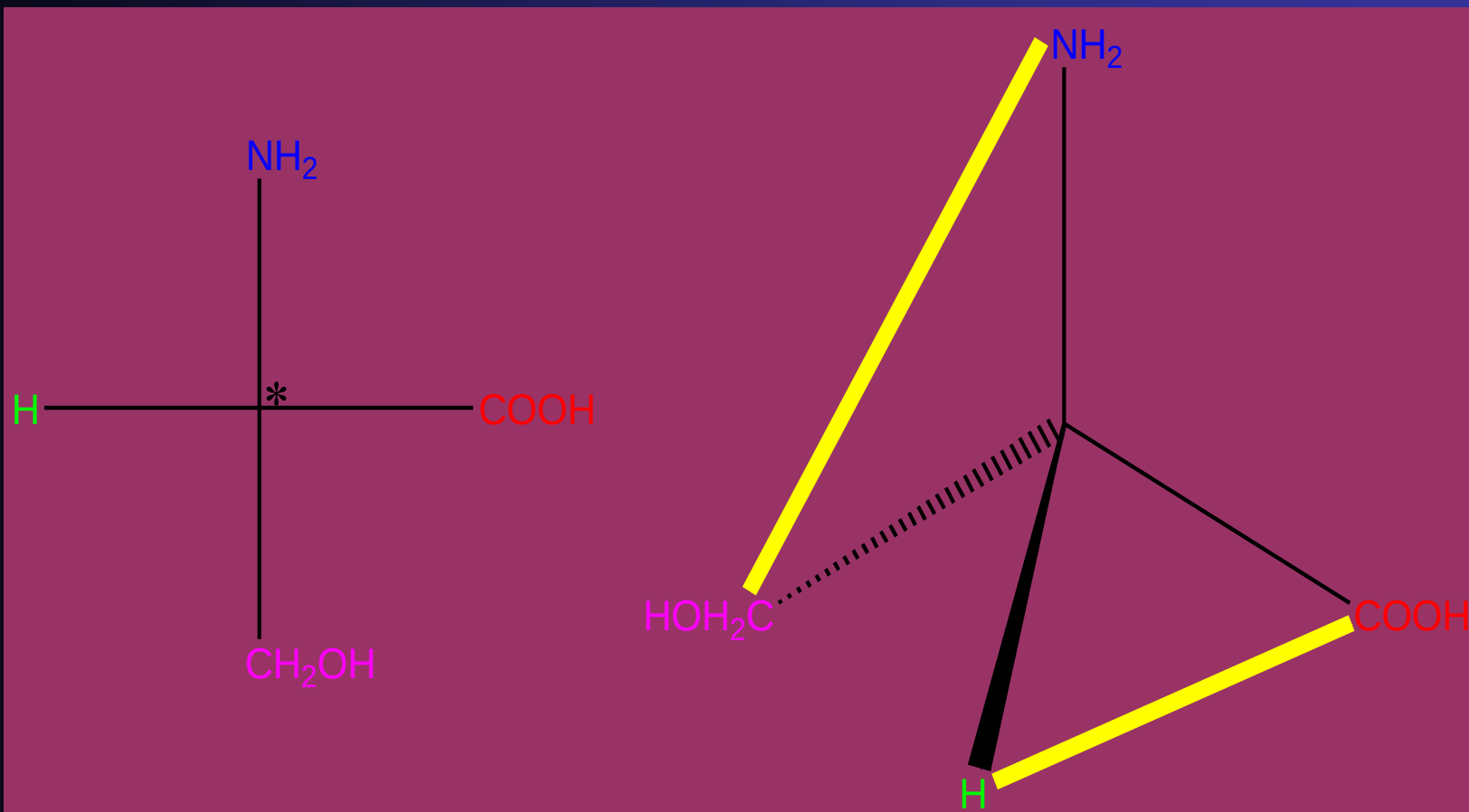
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



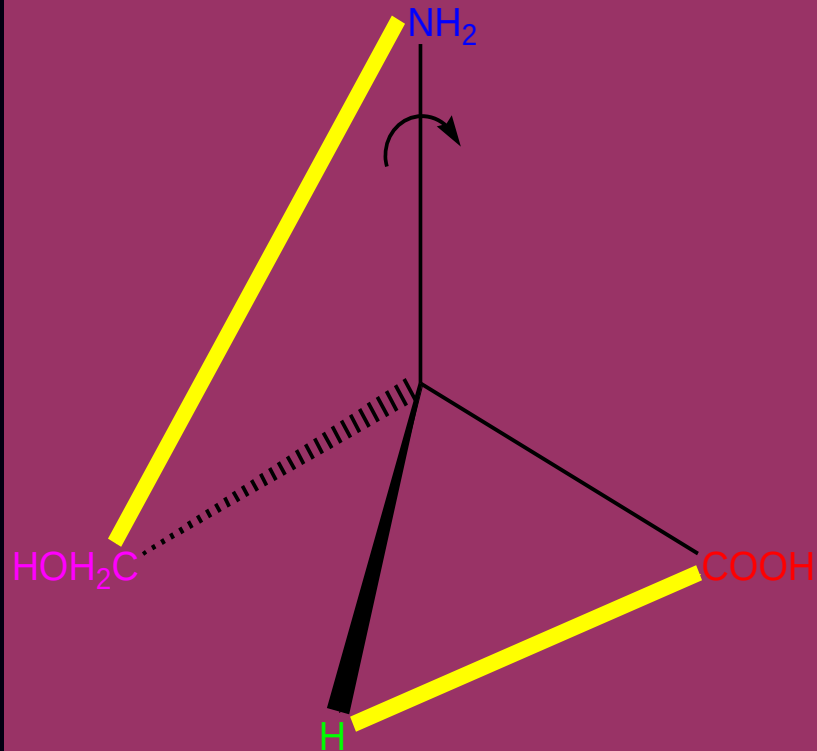
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



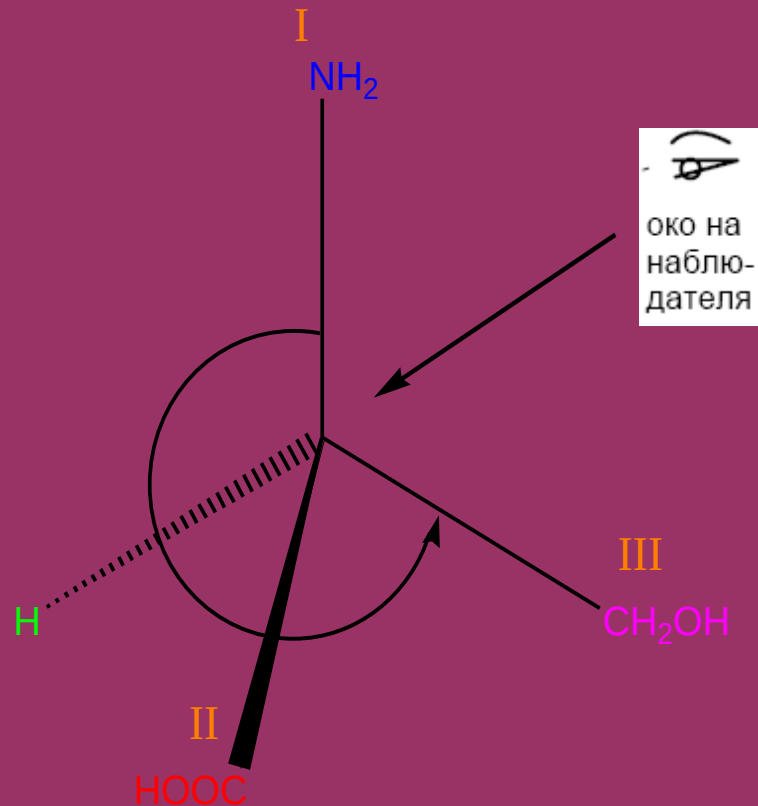
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)

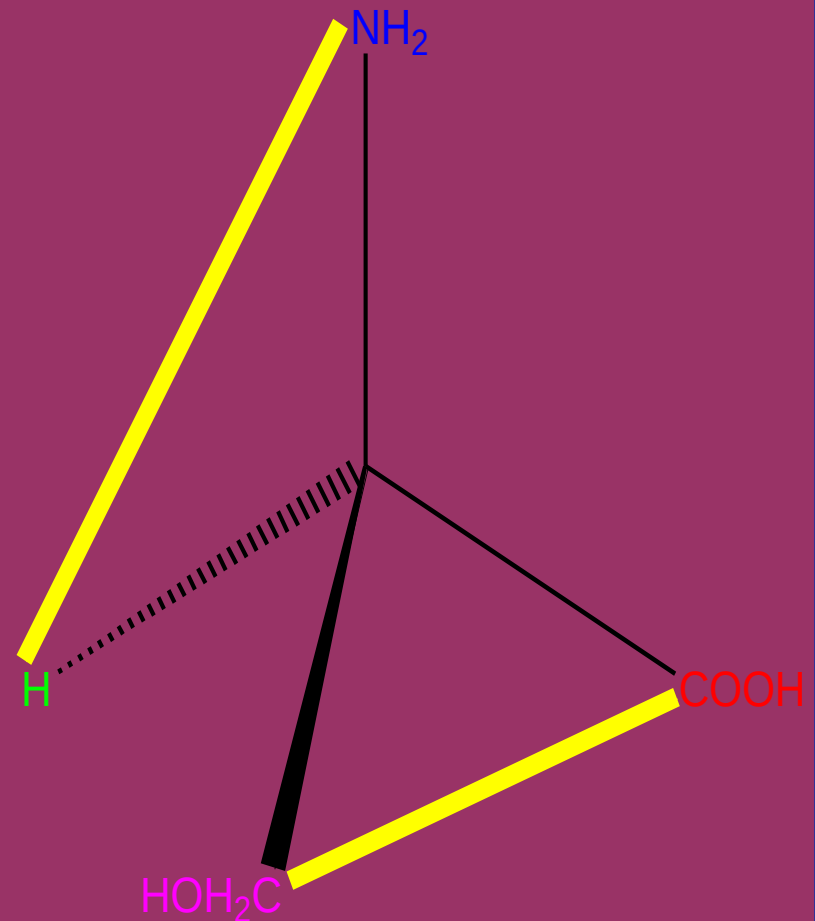
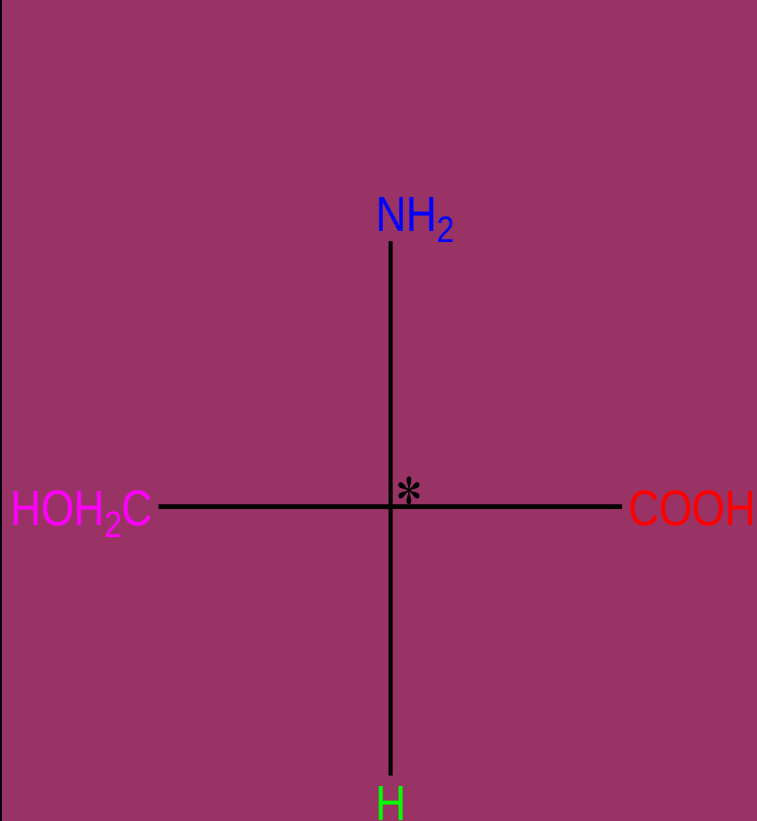


L-серин

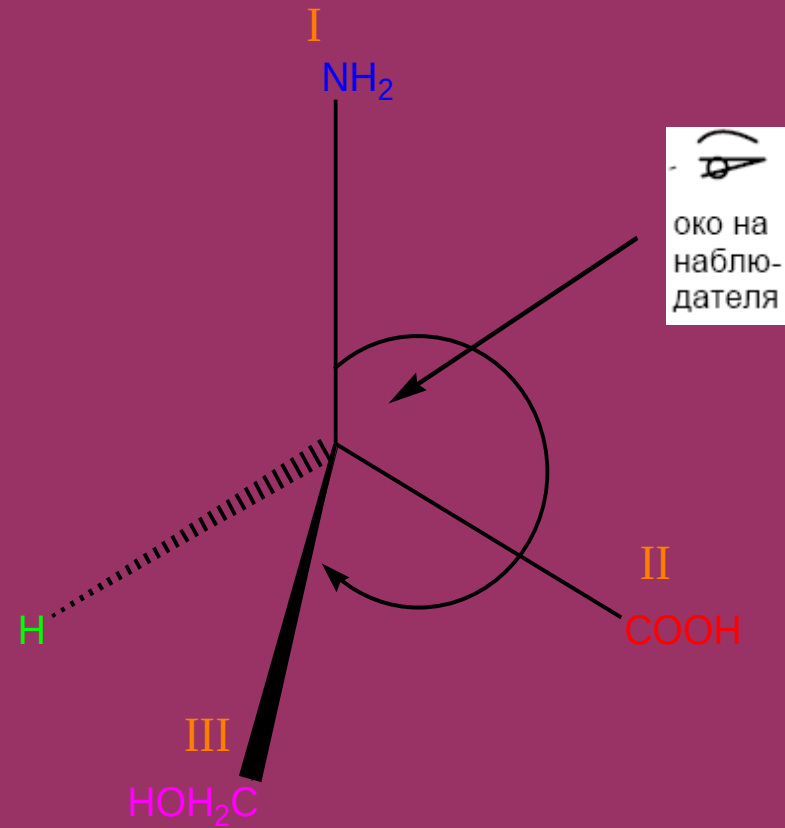
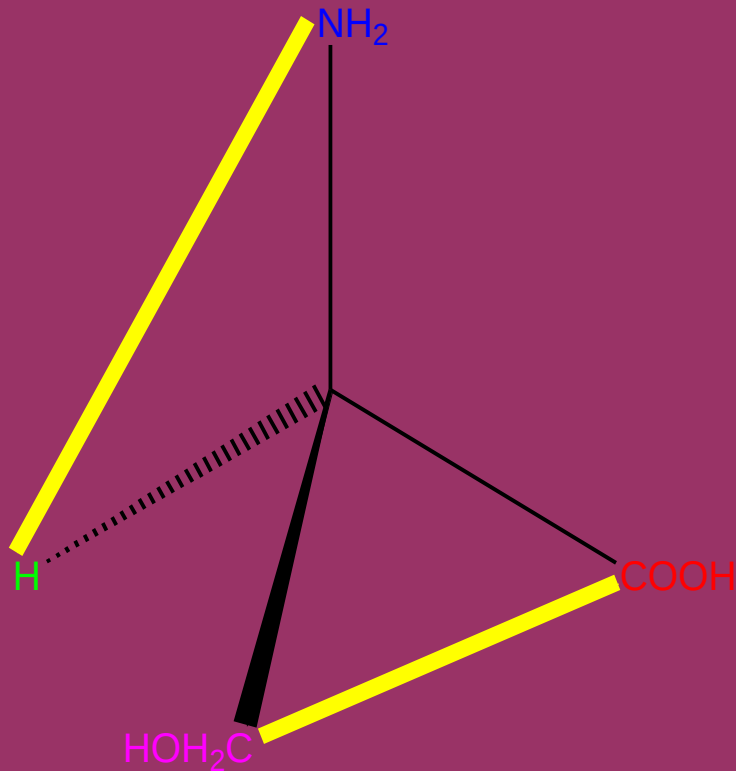


S-2-бутанол

Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



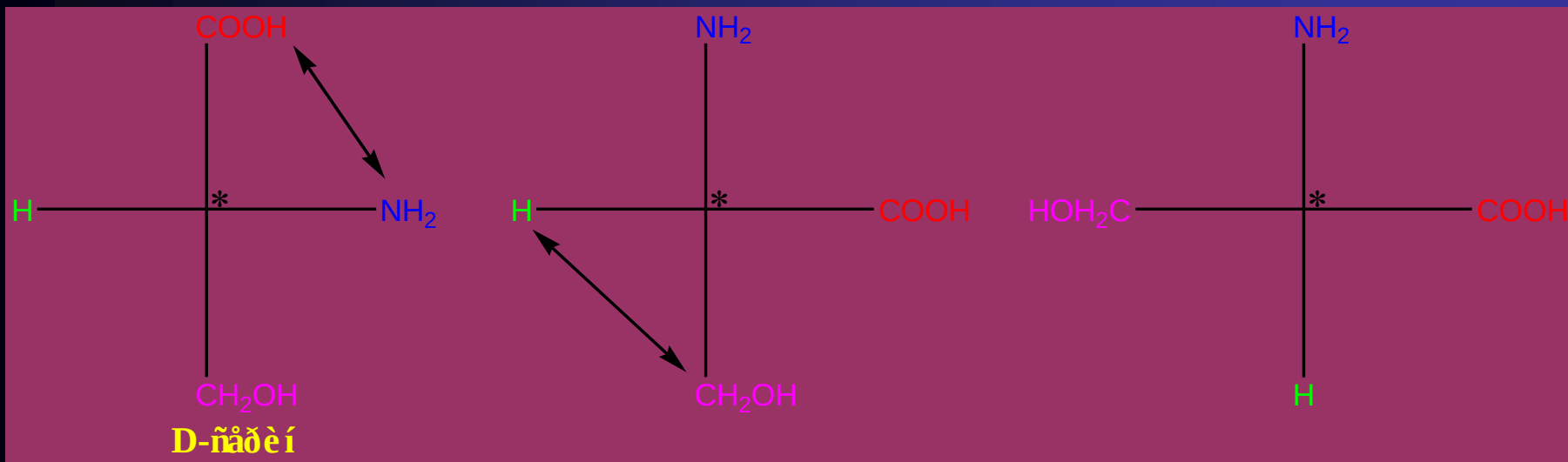
Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)



R-2-àì èí î -3-õèäõî êñèì õî î áí î âà
êèññæèí à

Правило на Кан-Инголд-Прелог (КИП)

Извод



R-2-амино-3-хидрокси-
пропанова киселина

S-2-амино-3-хидрокси-
пропанова киселина

R-2-амино-3-хидрокси-
пропанова киселина

- При четен брой размени местата на заместителите при асиметричния въглероден атом се получава изомер, идентичен по конфигурация с изходния!
- При нечетен брой размени местата на заместителите при асиметричния въглероден атом се получава изомер, противоположен по конфигурация на изходния!

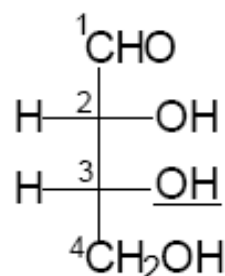
$$\epsilon \rangle \langle \Sigma \rangle \sigma^{\text{TM}}(\diamond) \int \Sigma \square \Sigma \cup \cup \cup \cup \Sigma \square \square$$
[illegible]

4. $\langle \cdot | \cdot \rangle$ ከ $L^2(\mathbb{R})$ ላይ ያለውን የ Σ ስኬት በ Σ^∞ ላይ እንደሚፈጸም አስታውቅ፡

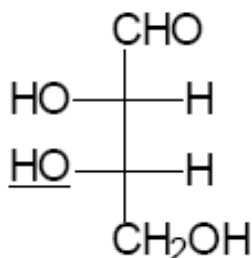
където n е броя на хиралните центрове. Броят енантиомерни двойки се определя по формулата:

а енантиомерите от различните енантиомерни двойки се явяват помежду си σ -диастереоизомери.

5. За разлика от енантиомерите, които се различават единствено по отнасянето си към плоскополяризованата светлина и нямат елементи на симетрия, σ -диастереоизомерите имат поне един елемент на симетрия и се различават по физични и химични

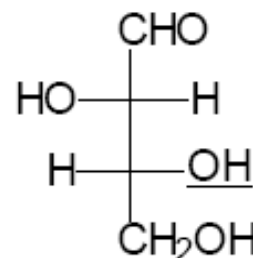


D-еритроза

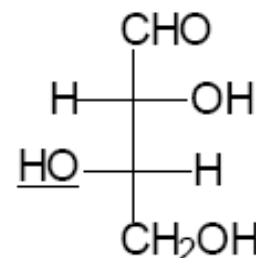


L-еритроза

енантиомери

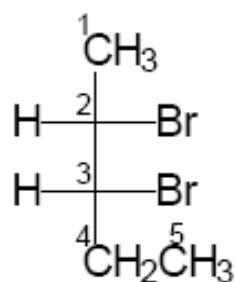


D-треоза

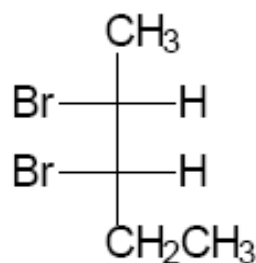


L-треоза

енантиомери



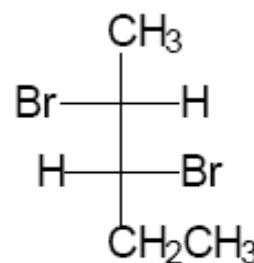
еритро-2,3-дибромопентан



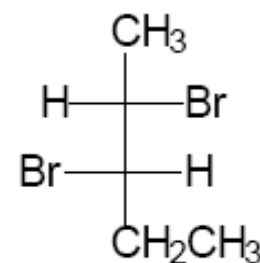
(2*R*,3*S*)-

(2*S*,3*R*)-

2,3-дибромопентан



трео-2,3-дибромопентан

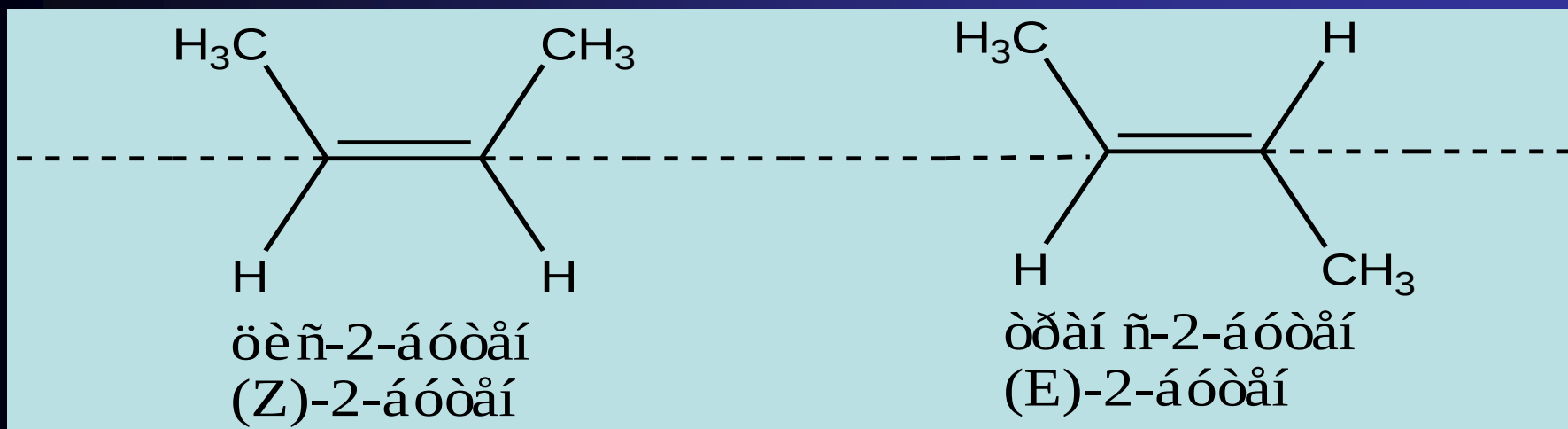
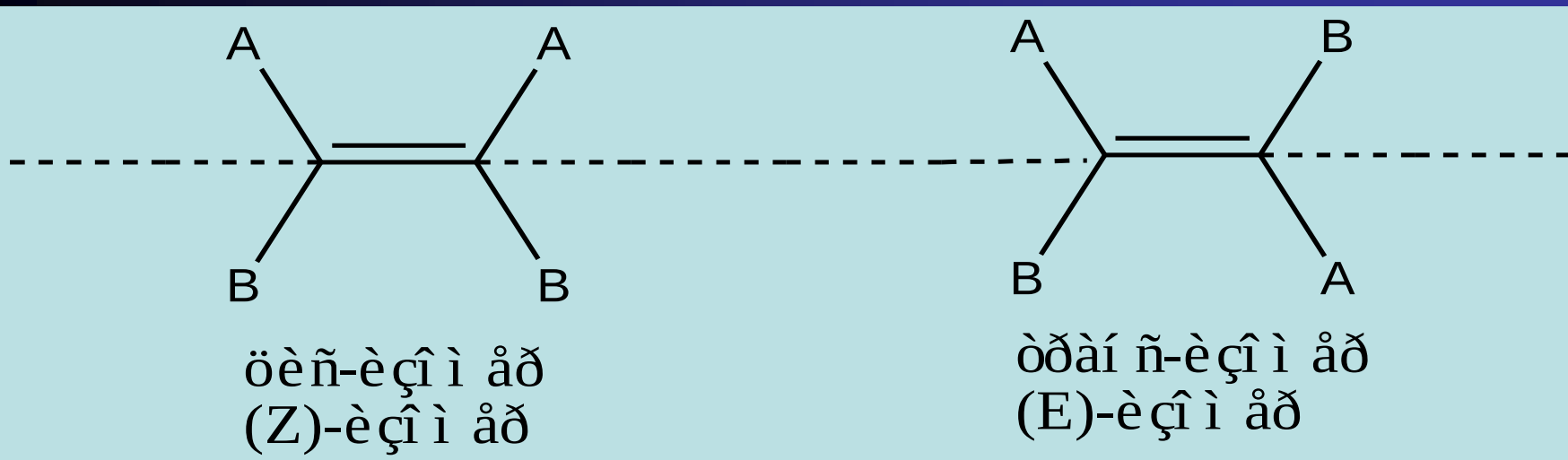


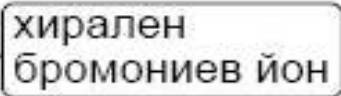
(2S,3S)-

(2*R*,3*R*)-

2,3-дибромопентан

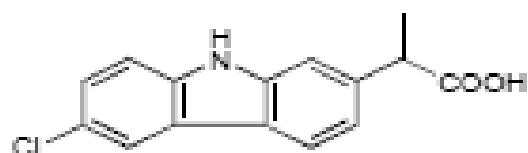


$$\pi_{-TM}(\diamond) \int \Sigma \square \Sigma \backslash \backslash \mid \mid \neg \Sigma \square \backslash \square$$


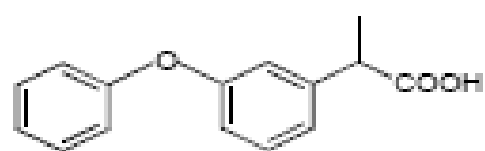


Хирални лекарства

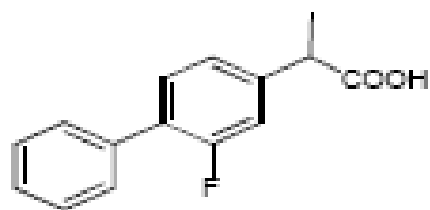




carprofen



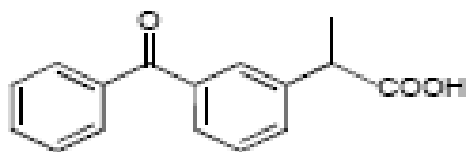
fenopropfen



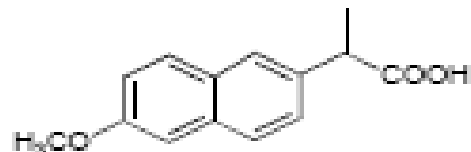
flurbiprofen



ibuprofen



ketoprofen



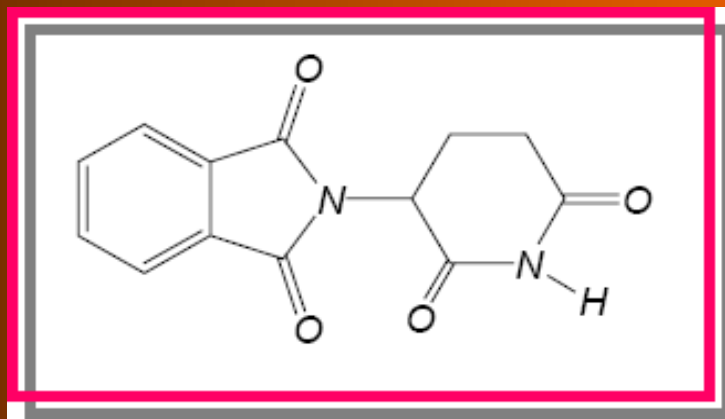
naproxen

⊆ ∫ ∑ □ ℓ ™ (противовъзпалителни, □ ℓ ℓ ® ™ (} ◇ 2-
 ∫ ∑ ℓ ℓ ◇ □ ℓ ℓ □ ℓ ℓ ◇ ℓ ® ℓ - } ◇

A background image showing two monarch-like butterflies with black wings featuring white spots and orange markings, perched on bright yellow flowers. The scene is softly blurred, focusing attention on the central text.

Влияние на стереохимията върху действието на лекарствата

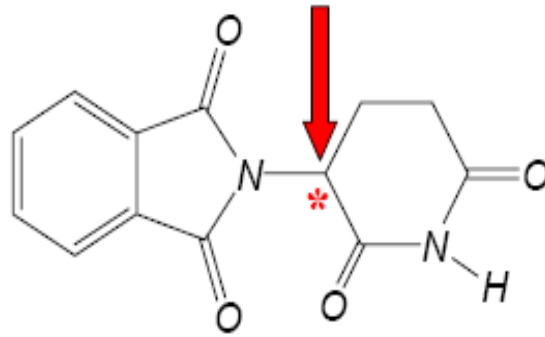
© 1999 by the American Chemical Society
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the American Chemical Society.



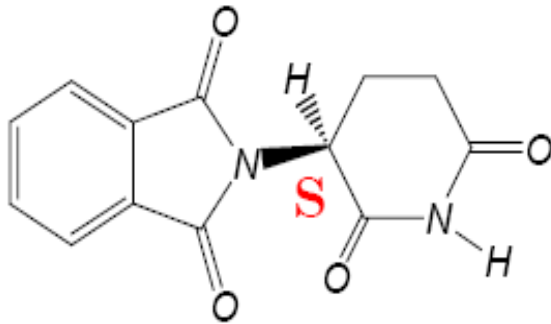
Thalidomide

© 1999 by the American Chemical Society
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the American Chemical Society.

Thalidomide was developed by Chemie Grünenthal. From 1 October 1957 it was marketed as a sedative, and by 1960 it was being marketed in over 46 countries (excluding the USA). It was marketed as a "wonder drug". It was marketed as a sedative and was considered a good drug in the fight against morning sickness in pregnant women. Clinical tests showed a negative effect on the development of the *fetus*. While it was too late...



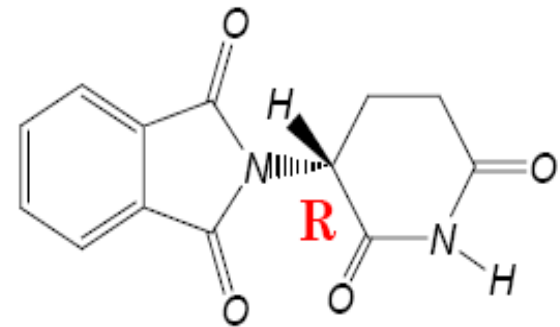
1 stereocenter = 2 stereoisomers



S-thalidomide

Sedative

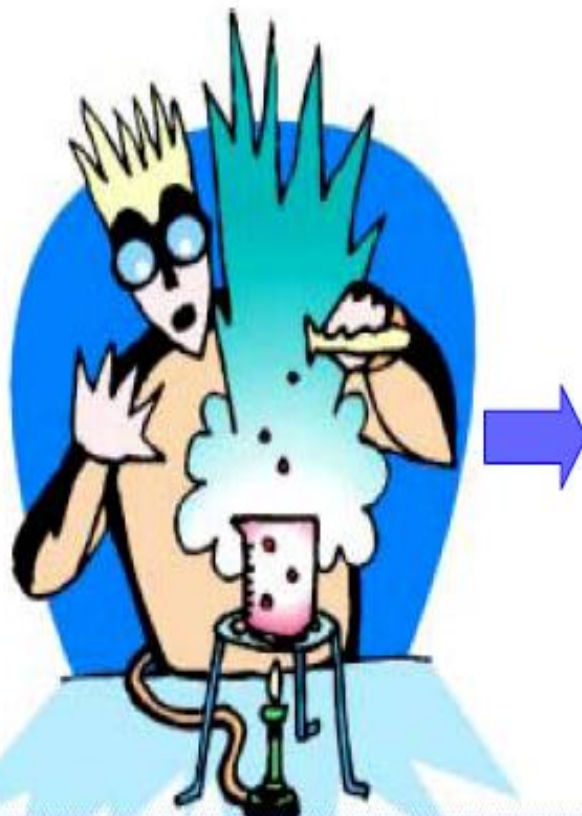
(to calm nervousness)



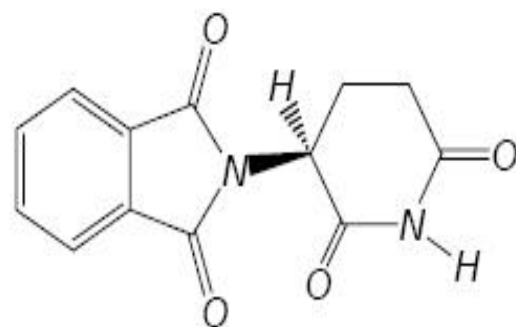
R-thalidomide

Teratogen

(to cause birth defects)

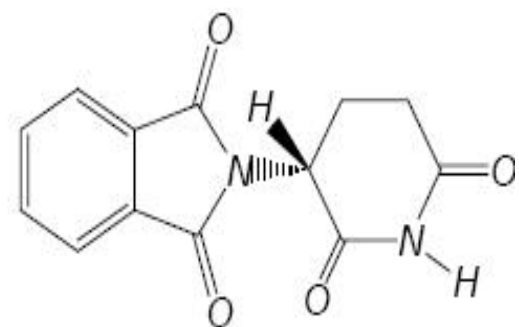


Chemical synthesis
of Thalidomide
from achiral
starting materials



S

+



R

1 : 1

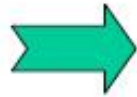
(racemic mixture)



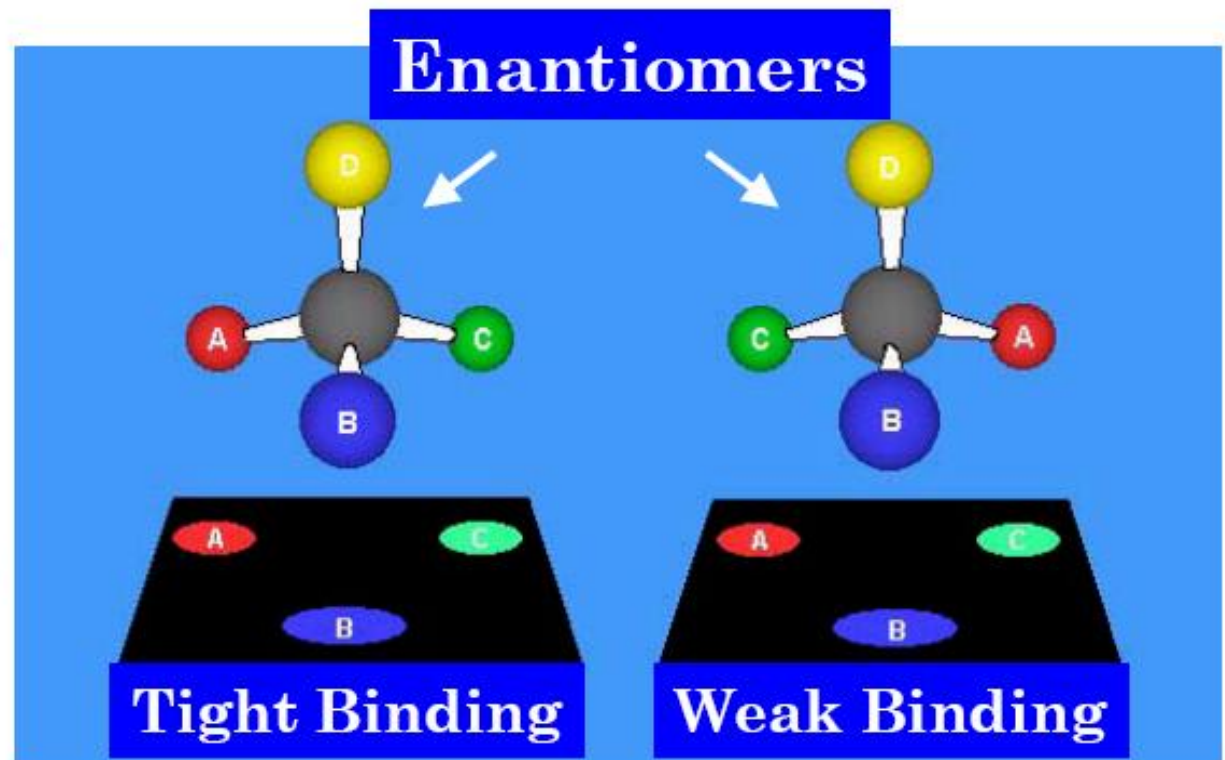
Separate enantiomers
(Resolution)

€ □ \ | \ { \ | ◇ □ ◇ | L \ | R ◇ ∫ ◇ < \ \ \ | @ | R ◇
◇ | ∫ \ ® \ } ∫ { ◇ } ∫ Σ □ Σ \ \ \ \ ∫ Σ □ \ ∫ Σ

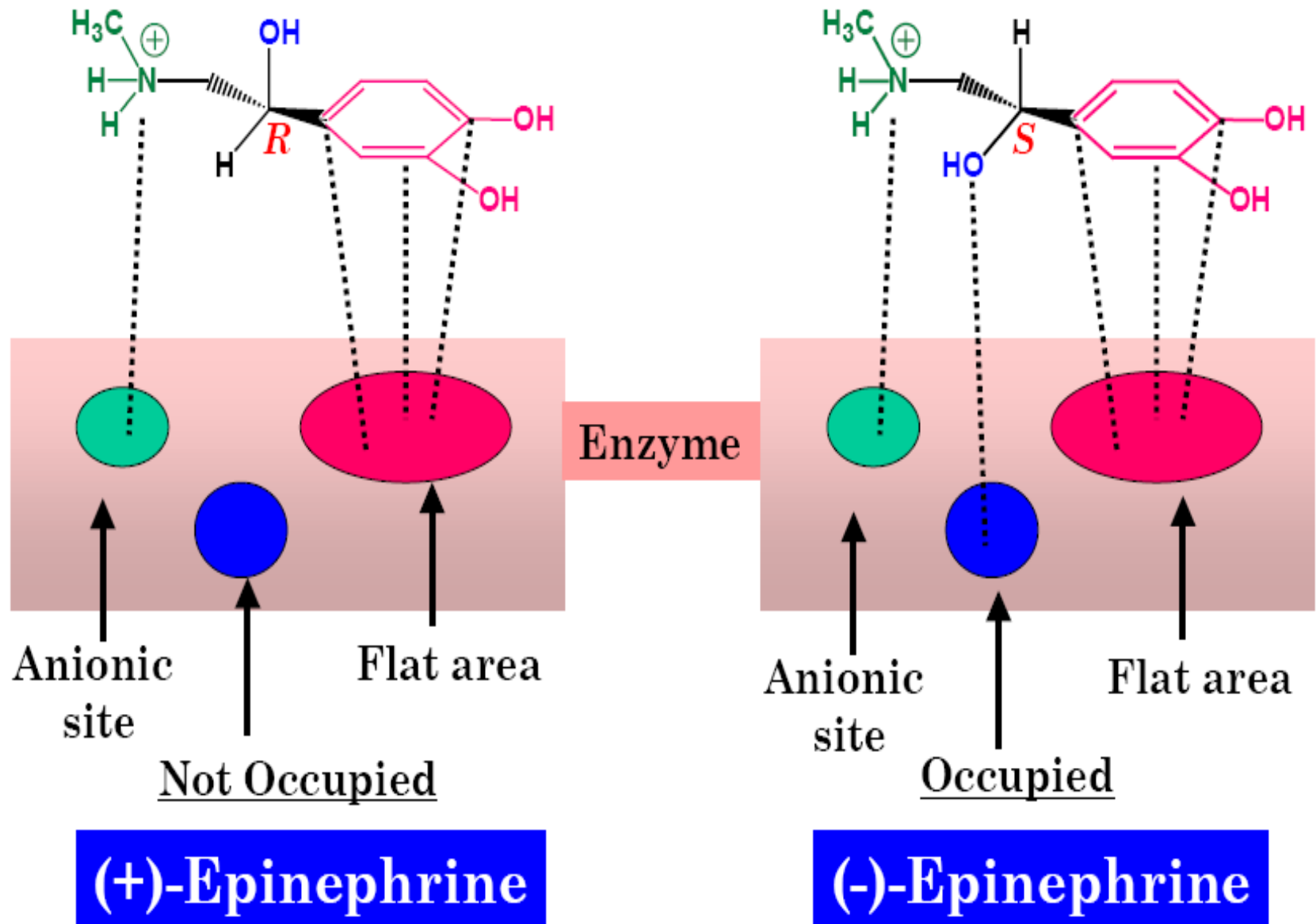
Drug



Enzyme

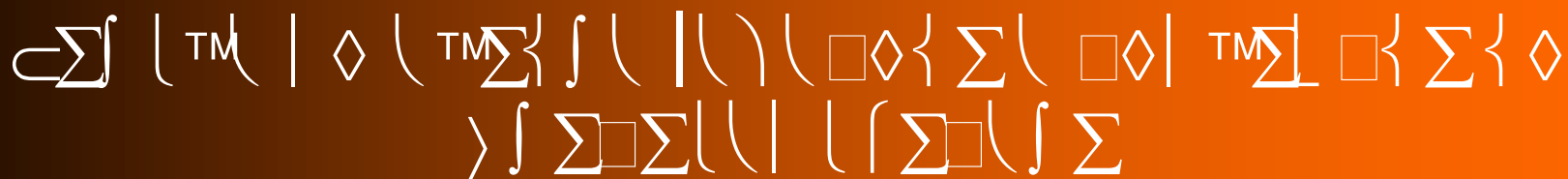


Enantiomers of Epinephrine



Poorer Fit ➡ Less Active

Better Fit ➡ More Active



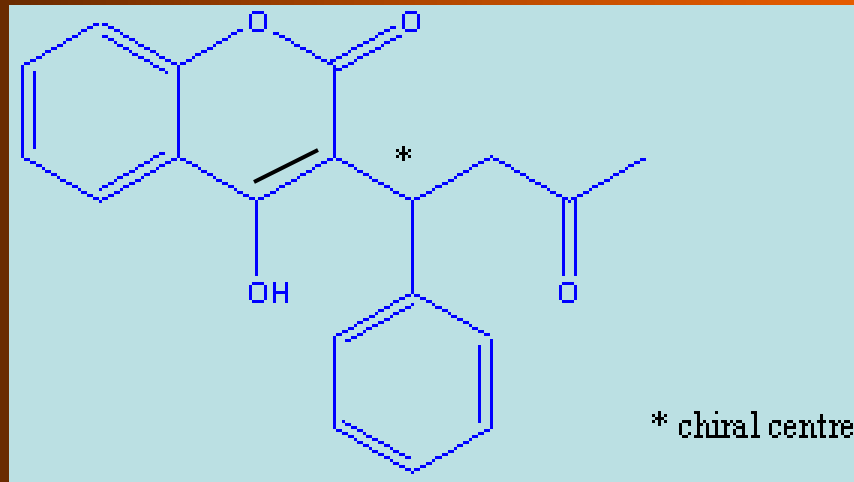
Рентгеноструктурен анализ

NMR-спектроскопия

HPLC

Стереоселективен синтез

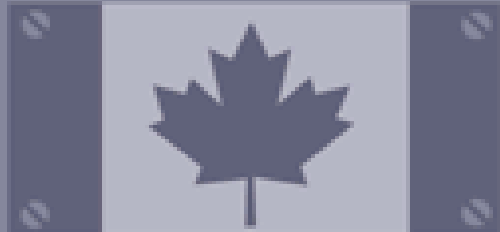
Warfarin



4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenyl-butyl)-chromen-2-one
3-(2-acetyl-1-phenylethyl)-4-hydroxycoumarin



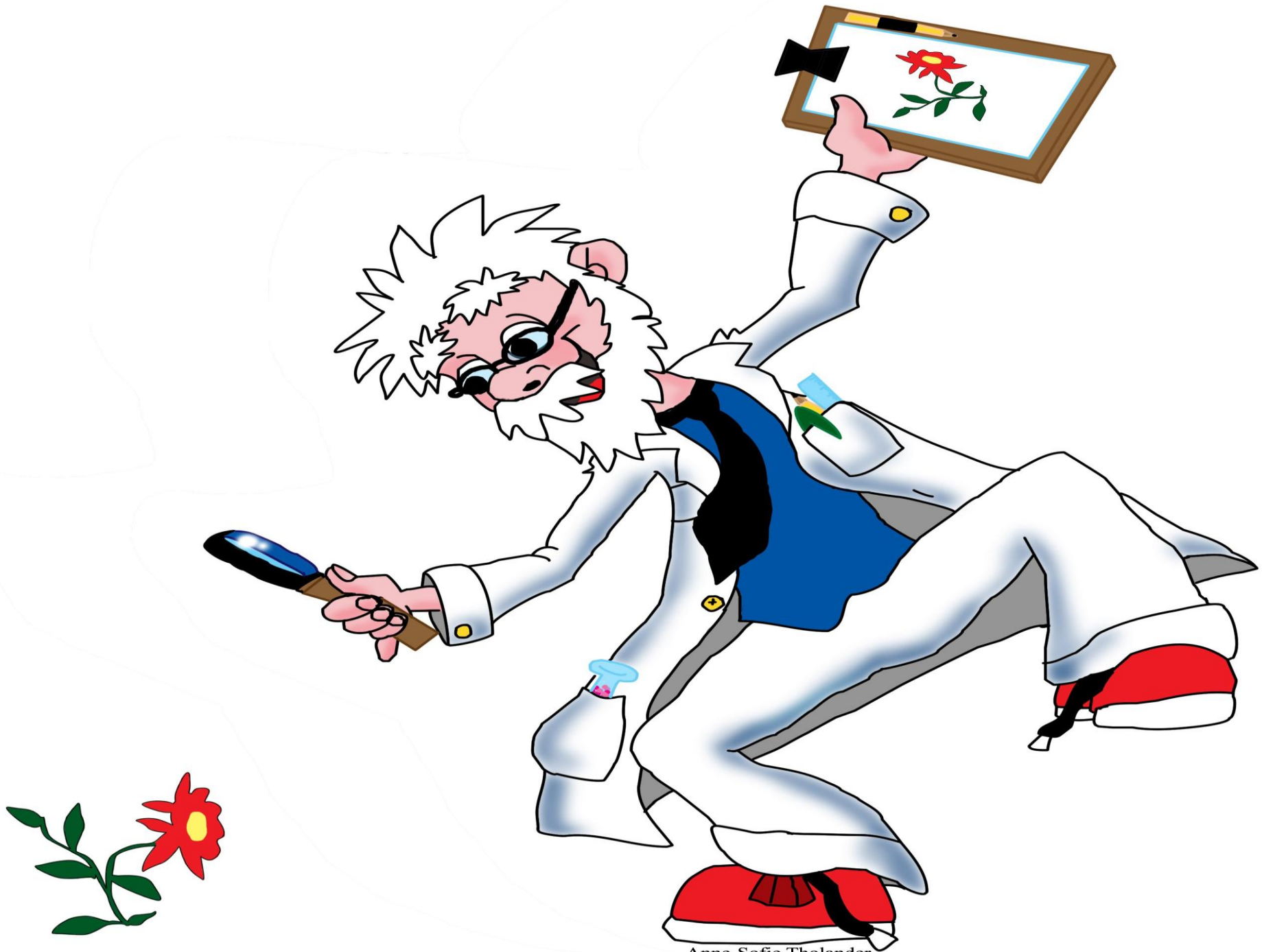
Wow, business sure has picked up since all those Americans started buying our cheap drugs.



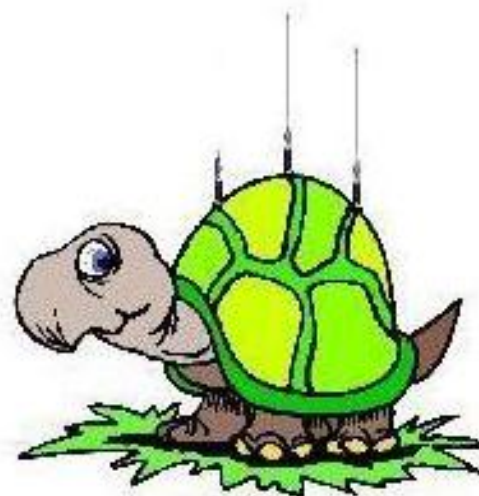
Good thing they don't know how our foreign procedures result in dangerously sub-standard products!



Today's cartoon brought to you by the American Pharmaceutical Industry







“Най-после стигнах до заветната цел....”



“Господи, колко забавно четиво!!!...”



Благодаря за вниманието