

STEREOKEMIJA I OPTIČKA KIRALNOST

Modul: Odabrana poglavlja zelene kemije

Ak. god. 2007./2008.

Koordinator modula: dr. sc. M. Jukić, doc.

Đana Grčević 5296/N

28. travnja 2008

- **STEREOKEMIJA**-grana kemije koja istražuje trodimenzionalnu strukturu molekule, bitne za određivanje svojstava, a naročito bioloških karakteristika
- **KIRALNOST** (grč.*cheir* = ruka)
- **KIRALNA MOLEKULA** ima asimetrično središte, tj. centar asimetrije kada su na nekom atomu (ugljik, dušik, fosfor, sumpor i drugi) vezana četiri različita supstituenta usmjereni u vrhove tetraedra
- Molekule koje imaju dva, tri ili n kiralnih centara imaju 2^n stereoizomera

- Molekula koja posjeduje više od jednog kiralnog centra je akiralna ako posjeduje ravninu simetrije (čaša, lopta itd)
- Kiralni predmeti iz svakodnevnog života : puževe kućice, vijci, spirale...
- Molekule: **akiralne** (metana, vode, kisika, ugljikovog monoksida i dioksida, dušika itd.)
-kiralne (molekule većine aminokiselina, npr. glicin, molekule šećerâ, nukleinskih kiselina itd.)

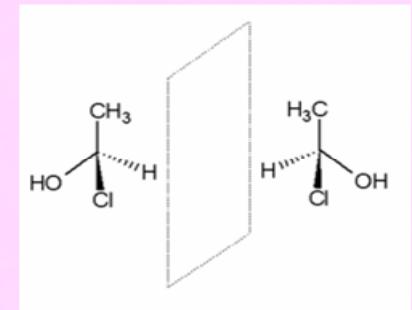
OPTIČKA KIRALNOST

- Nužan i dovoljan uvjet optičke aktivnosti je kiralnost
- Razlika u prostornom rasporedu atoma unutar molekule može uzrokovati razliku u biološkim svojstvima optičkih stereoizomera, odnosno enantiomera i dijastereomera
- Stereoizomeri : **konformacijski**
 - konfiguracijski** : geometrijski (*cis*- i *trans*-izomere)
 - optički (enantiomeri i dijastereomeri)

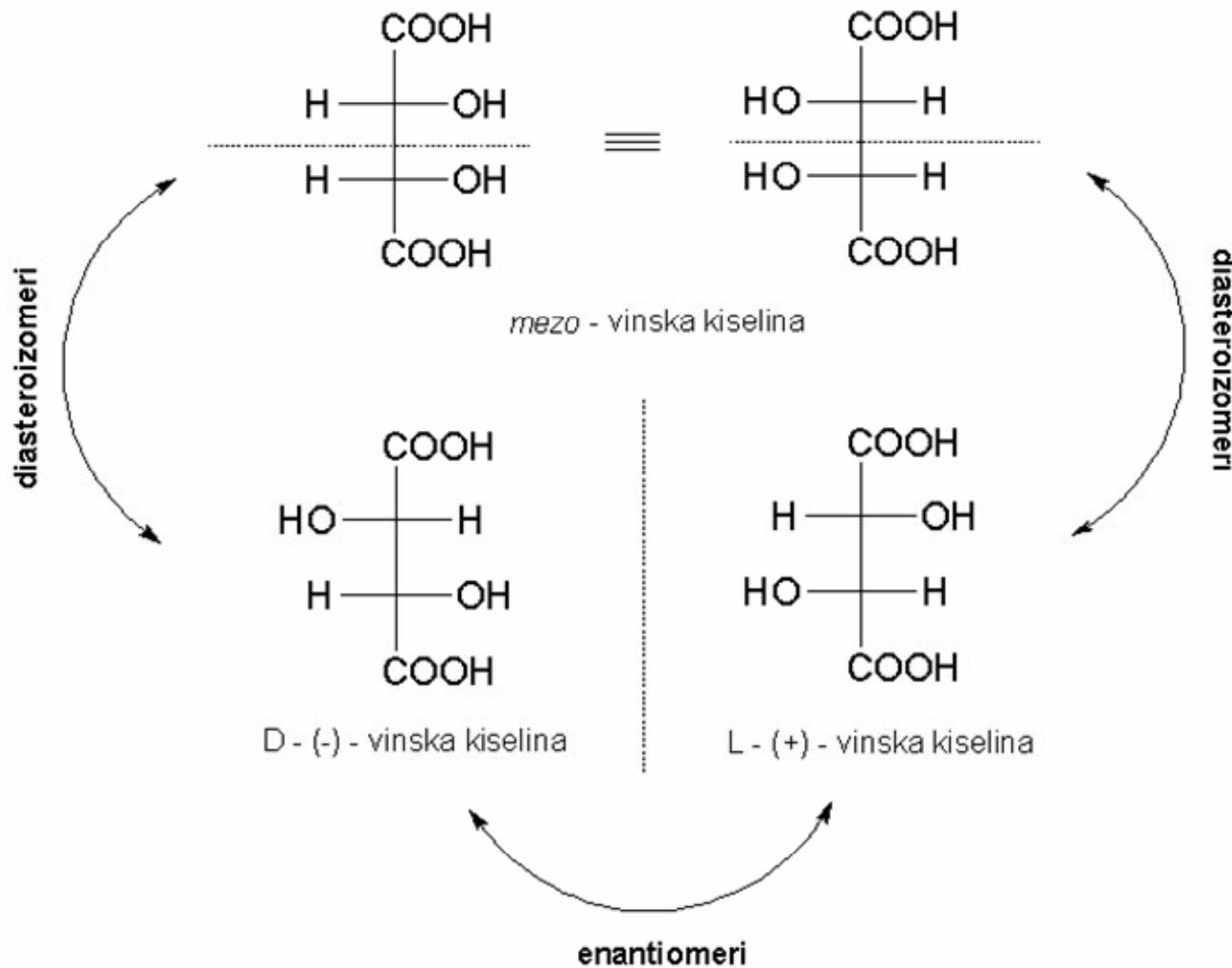
- **ENANTIOMERI** - par kiralnih molekula koje se odnose kao predmet i zrcalna slika, a smjesa dvaju enantiomera u molarnom omjeru 1:1 **racemičnom smjesom**

udaljenosti)

- jednaka konstitucija, suprotna konfiguracija
- zakreću ravninu polariziranog svjetla
- fiz. svojstva : uglavnom jednaka (jednake intramolske udaljenosti)
 - razlikuju se u : biološkom djelovanju
 - mirisu
 - optičkoj aktivnosti



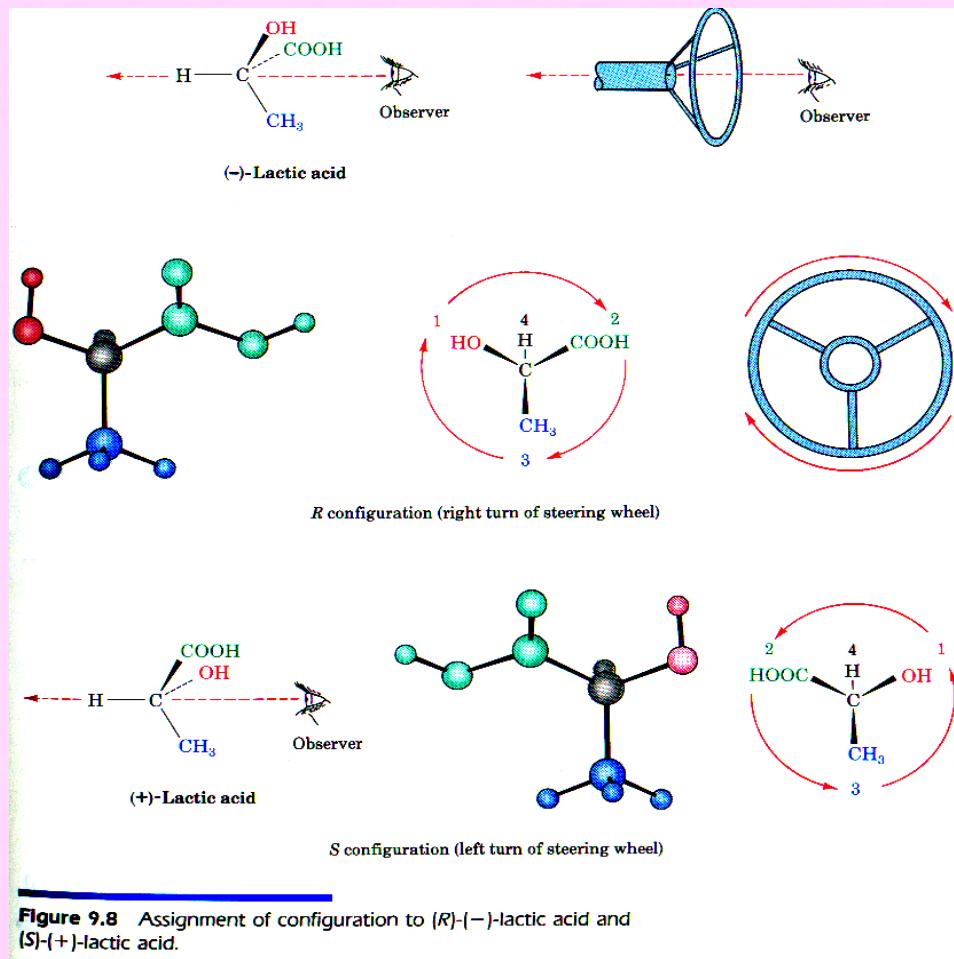
- Razdvajanje enantiomera: **optička rezolucija** - prevodenje u dijastereomere
- **STEREOIZOMERI** - imaju identičnu kemijsku strukturu tj. atomi su u molekuli povezani na isti način, ali je prostorni raspored atoma drugačiji
- **DIJASTEROIZOMERI** - jednaka konstitucija, različita konfiguracija
 - fiz.svojstva : različita



- Racemati ili racemične smjese:
 - ekvimolarne smjese (+) i (-) enantiomera
 - optički inaktivni (enantiomeri zakreću ravninu polariziranog svjetla za isti iznos, rezultat optičkog zakretanja je jednak 0)
 - jednaka količina para izomera

sustavi nomenklature kiralnih spojeva

- **1. sustav** - označava kiralne strukture sa **d**- (desnozakrećući, dextrorotatory) i **l**- (lijevozakrećući, levorotatory), odnosno prema IUPAC obilježavanju sa označavaju sa (+) i (-) s obzirom na stranu zakretanja ravnine polariziranog svjetla kada ono prolazi kroz otopinu enantiomerno čistog spoja
- **2.sustav** (Cahn-Ingold-Prelogova (CIP) nomenklatura)
 - označava absolutne strukture kiralnog centra oznakama konfiguracije **R** (lat. rectus - desno) ili **S** (lat. sinister - lijevo) s obzirom na raspored prioritetnih skupina oko kiralnog, asimetričnog središta
 - supstituenti se rangiraju na kiralnom centru s obzirom na atomski broj atoma vezanog na kiralni atom (redoslijed skupina prema stupnjevima prioriteta je OH > COOH > CH₃ > H)



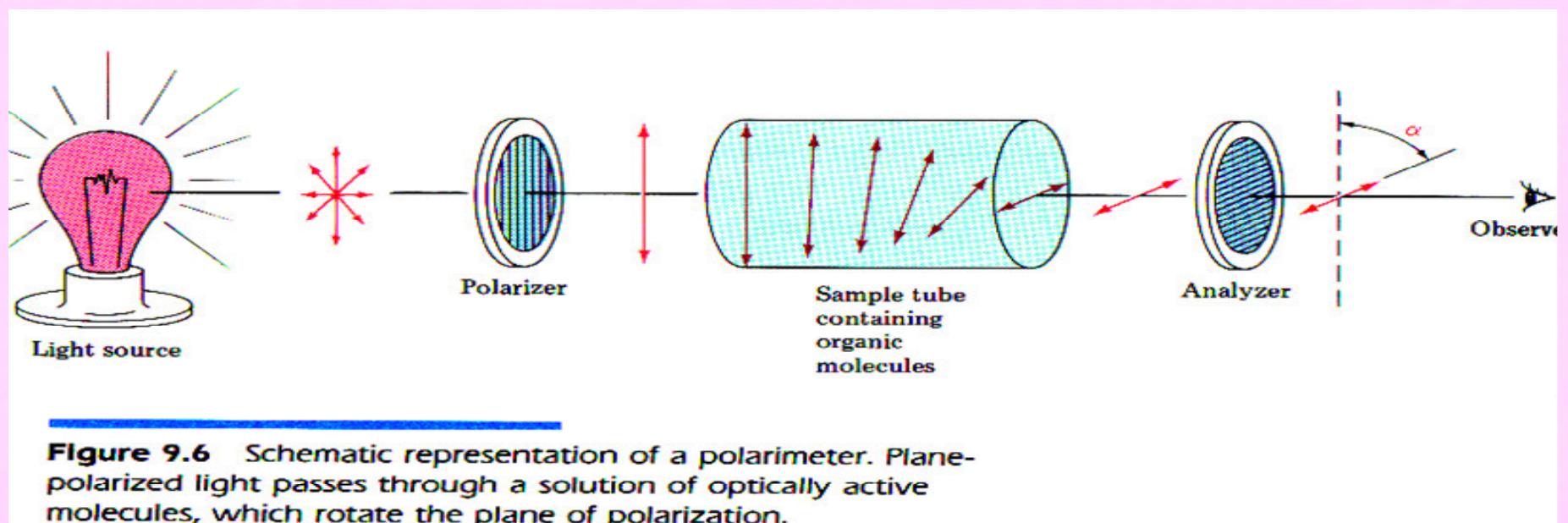


Figure 9.6 Schematic representation of a polarimeter. Plane-polarized light passes through a solution of optically active molecules, which rotate the plane of polarization.

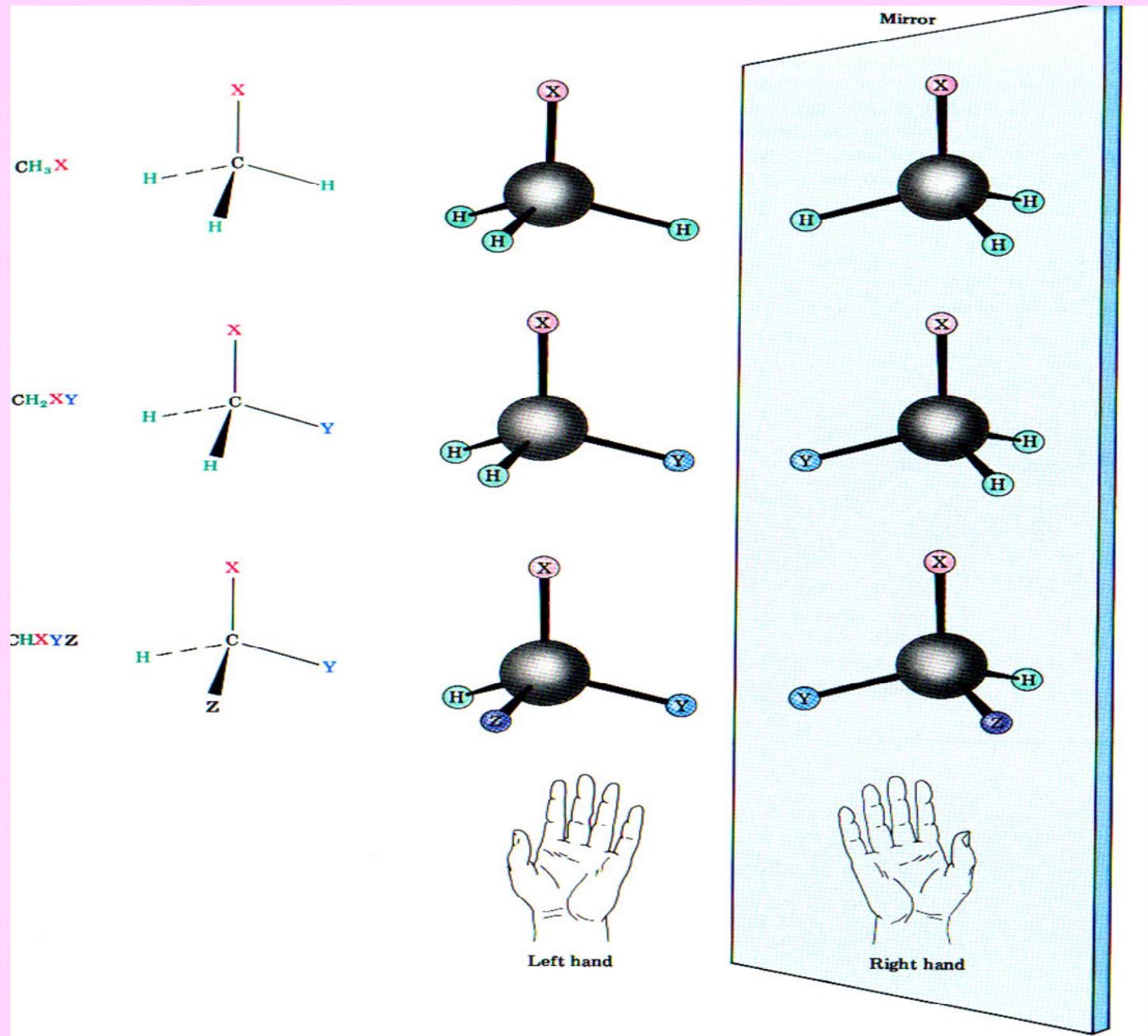
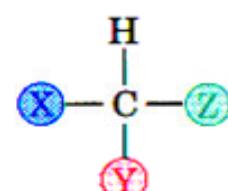
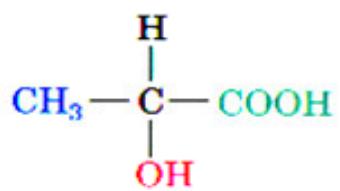
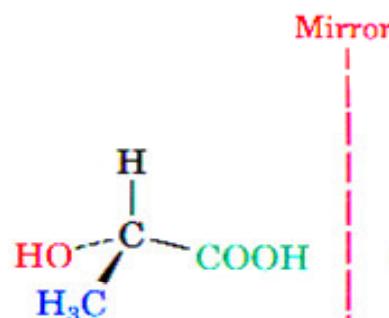


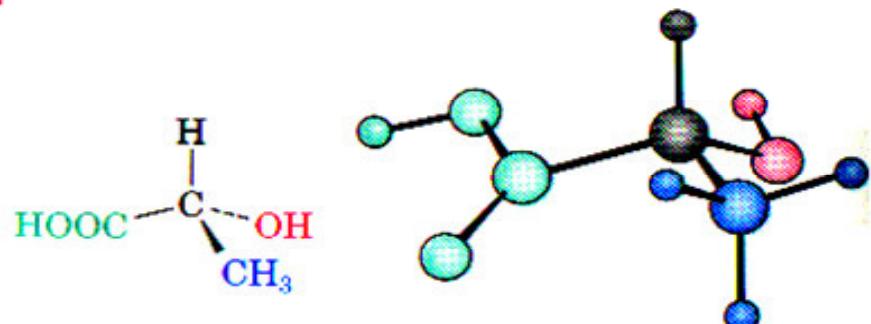
Figure 9.1 Tetrahedral carbon atoms and their mirror images. Molecules of the type CH_3X and CH_2XY are identical with their mirror images, but a molecule of the type CHXYZ is not. A CHXYZ molecule is related to its mirror image in the same way that a right hand is related to a left hand.



Lactic acid: a molecule of general formula CHXYZ



(+)-Lactic acid
 $[\alpha]_D = +3.82^\circ$



(-)-Lactic acid
 $[\alpha]_D = -3.82^\circ$

- **Primjeri biološki aktivnih enantiomera različitih svojstava:**

Asparagin: R-enantiomer - sladak okus (zaslađivač)

-S-enantiomer - gorak okus

- Važna skupina biološki aktivnih tvari - lijekovi
- Približno 50 % lijekova na tržištu – kiralno ; 25 % - u enantiomerno čistom obliku
- Poznavanje farmakoloških svojstava kiralnih lijekova sve je važnije u medicinskoj praksi
- To je znanje nužno kliničarima kako bi donosili valjane odluke s obzirom na upotrebu racemičnih ili jednoenantiomernih formulacija lijekova.



TALIDOMID

- Njemačka farmaceutska kompanija - talidomid (Contergan) - **bezopasan sedativ za ublažavanje jutarnjih mučnina trudnica**
- Talidomid se povezuje s defektom udova
- Četiri godine kasnije teratogenost je potvrđena na eksperimentalnim životinjama (zec)
- **Teratogen** = osobina spoja da izaziva deformacije ploda
- Anomalije koje se nastajale kao rezultat talidomida bile su: poremećeni ili potpuni nedostatak razvoja ekstremiteta, malformacije srca i urinarnog trakta...("talidomidska katastrofa")
- Alarmirana Svjetska Zdravstvena Organizacija ; lijek je ubrzo povučen iz upotrebe

TALIDOMID

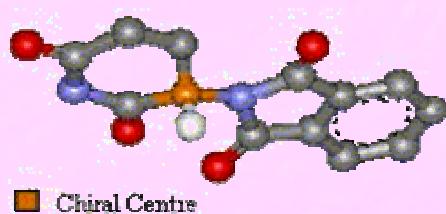
Talidomid je kiralna molekula

1 kiralan centar = postoji kao dva enantiomera

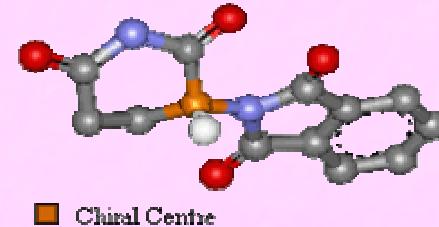
JEDINA RAZLIKA U STRUKTURI JE POZICIJA FUNKCIONALNIH SKUPINA-
utvrdilo se da je to izazvalo puno veće razlike u svojstvima od same optičke aktivnosti
komponenata

Laboratorijski testovi - S-enantiomer talidomida = teratogen, dok je R-enantiomer djelovao kao efikasan sedativ

S-enantiomer



R-enantiomer



- Enantiomeri nekih kiralnih spojeva – različita biološka svojstva: farmakološka učinkovitost
-toksičnost

PRIPRAVA ENANTIOMERNO ČISTIH SPOJEVA

-sve više dobiva na važnosti, posebice u farmaceutskoj industriji,
a temelji se na kiralnim svojstvima enzima i proteina

- **Enantiomerno čisti kiralni spojevi** mogu se prirediti :
 - separacijskim
 - sintetskim metodama

Sve metode razdvajanja enantiomera iz racemične smjese temelje se na činjenici da kiralne molekule u kiralnom okruženju iskazuju različita svojstva

- **Razdvajanje racemične smjese na komponente** može se provesti :
 - kokristalizacijom s enantiomerno čistim reagensima (često prirodnog podrijetla)
 - kromatografskim metodama s kiralnim nepokretnim fazama

- Kako bi se izbjeglo neekonomično razdvajanje racemata na enantiomere, u sintezi enantiomerno čistih spojeva primjenjuju se : **stereoselektivni katalizatori ili -enzimski katalizirane reakcije**
- Sintetski kiralni katalizatori priređuju se za određenu vrstu molekula na kojoj se želi provesti reakcija
- **katalizatori** mogu biti vrlo učinkoviti, ali manje promjene u strukturi reagensa mogu bitno sniziti njihovu djelotvornost
- **enzimi** su se pokazali izuzetno pogodni u procesima sintetske kemije zbog velike raznovrsnosti reakcija koje kataliziraju te prirodnih i neprirodnih supstrata koje prihvaćaju i uvjeta samih reakcija
- sinteze čistih enantiomera enzymski kataliziranim reakcijama visoke stereoselektivnosti: hidrolitičkim
 - oksidacijskim
 - reduksijskim biopretvorbama

ENZIMSKE BIOPRETVORBE

- Enzimske biopretvorbe pokazale su se nadmoćnije u pripravi enantiomerno čistih tvari u odnosu na proteinske kromatografske metode
- **Prednosti enzimskih biopretvorbi** : svojstvo stereoselektivnosti
 - svojstvo regioselektivnosti
 - svojstvo kemoselektivnosti
- Kada u reakciju stupa samo jedna vrsta kemijske funkcionalne skupine – **kemoselektivnost** (npr. u molekuli s esterskom i amidnom skupinom enzim će hidrolizirati samo estersku vezu)
- **Regioselektivna** reakcija - kada produkt čini samo jedan od mogućih izomera(npr. cis ili trans-izomer)
- U **enantioselektivnoj reakciji** nastaje određen prostorni raspored supstituenata na asimetričnom središtu, tj. R ili S-enantiomer
- Mjera **stereoselektivnosti** enzimske reakcije izražava se enantiomernim omjerom (selektivnost enzima prema enantiomerima kiralnog supstrata)

Hidrolitičke biopretvorbe

- Enzimske hidrolitičke reakcije - lako izvedive (enzimi koji ih kataliziraju, proteaze, esteraze i lipaze - lako dostupni i ne zahtijevaju kofaktore)
- Glavnina upotrebe hidrolitičkih biotransformacija - razdvajanje enantiomera
- Primjer : enzymskom reakcijom hidrolize racemičnog estera nastat će optički čisti alkohol, zbog enantioselektivnosti enzimske reakcije, a drugi enantiomer estera iz racemične smjese ostat će nepromijenjen. Odvajanjem produkata i reaktanata dobiva se optički čisti alkohol i optički čisti ester.

Redukcijske biopretvorbe

- Enzimi - skupina oksidoreduktaza (za katalizu oksidoreduksijskih reakcija rabe kofaktore)
- U enzimski kataliziranoj redoks reakciji kofaktor se mora reciklirati-vratiti u početno oksidacijsko stanje kako bi enzim zadržao aktivnost
- Važnost reduksijskih enzimskih reakcija-mogućnost uvođenja kiralnosti u molekulu izvođenjem reakcija na prokiralnim supstratima (aldehidi i ketoni - jer vezanjem liganda na ugljikov atom karbonilne skupine karbonilni ugljik može postati asimetrični centar molekule)

OKSIDACIJSKE BIOPRETVORBE

- Enzimi - skupina oksigenaza - provode oksidaciju ugrađivanjem jednog ili obaju atoma molekularnog kisika u molekulu supstrata ili donorskim procesom prijenosa elektrona s kisika
- Enzimski katalizirane oksidacije u prednosti su pred klasičnim oksidacijama zbog : stereoselektivnosti
 - blagih reakcijskih uvjeta
- Mane "klasične" kemije su primjena toksičnih metala kao reagensa, nedostatak dovoljne selektivnosti uz pojavu neželjenih reakcija i nemogućnost uporabe **kisika kao najjeftinijeg oksidansa**

ZAKLJUČAK

- Enantiomerno čisti lijekovi, kao i drugi biološki aktivni spojevi (pesticidi, dodaci hrani, zaslađivači ...) pokazali su se u svojoj primjeni djelotvorniji u odnosu na racemične smjese te manje štetni za ljudi i okoliš
- Posljedica - uvođenje kiralne zamjene, tj. zamjene racemičnih biološki aktivnih spojeva (posebice lijekova), enantiomerno čistim oblikom
- Sve masovnija upotreba kiralnih spojeva u enantiomerno čistom stanju - razvoj novih i učinkovitijih metoda njihove priprave
- **Sva poznata živa bića, pa tako i ljudi, građena su od kiralnih molekula. Većina lijekova i drugih biološki aktivnih spojeva (otrova, pesticida) su također kiralni spojevi. Zato je proučavanje i razvoj postupaka priprave i analize kiralnih spojeva važno područje kemije**