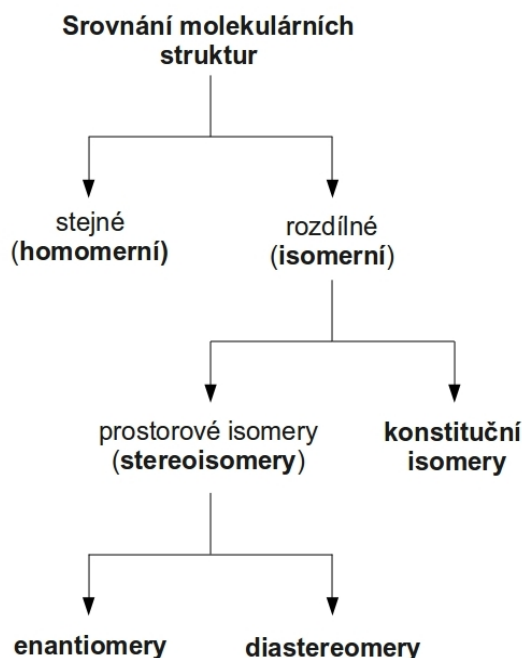


Prostorové uspořádání molekul organických sloučenin

Jaromír Literák

Isomery jsou látky, které mají stejné složení, liší se však svými vlastnostmi. Následující obrázek ukazuje dělení typů isomerie molekulárních struktur.



Základní dělení stereoisomerů je na enantiomery a diastereomery. **Enantiomery** nazýváme struktury, které jsou vůči sobě ve vztahu objektu a jeho zrcadlového obrazu a jsou zároveň vzájemně neztotožnitelné. **Diastereomery** jsou všechny ostatní stereoisomery, které nejsou ve vztahu enantiomerů.

Látka, která se vyskytuje ve dvou enantiomerních formách, se nazývá chirální (odvozeno z řeckého χεῖρ – ruka). Jako jsou molekuly jen jedním z mnoha druhů objektů, stejně tak chiralita není omezena jen na chemii, je to obecně se vyskytující fenomén, se kterým s můžeme setkat také v matematice, fyzice nebo biologii. Pojem chiralita zavedl v roce 1884 Lord Kelvin, který jej definoval jako „atribut jakéhokoliv geometrického útvaru nebo množiny bodů, jehož obraz v ideálním zrcadle s ním nelze ztotožnit“. Existence enantiomerů (nebo enantiomorfů, pokud hovoříme o objektech jiných, než jsou molekuly) je důsledek nepřítomnosti určitých prvků symetrie u objektu, v případě prostorových objektů to je nepřítomnost rotačně-reflexní osy S_n , například S_1 , která je totožná s rovinou symetrie.

Fenomén, jemuž dnes říkáme chiralita, byl znám dlouhou dobu a vzbuzoval zájem zvědavějších duchů, diskutoval jej již například německý filosof Immanuel Kant. První krok k popsání enantiomerie molekul učinil Louis Pasteur, který se zabýval optickou aktivitou (stáčením roviny polarizovaného světla) různých isomerních forem kyseliny vinné. Pasteurovi se podařilo v roce 1848 oddělit enantiomery kyseliny vinné a prokázat, že jednotlivé enantiomery stáčí rovinu polarizovaného světla stejnou měrou, jen opačným směrem. Při dělení enantiomerů využil skutečnosti, že enantiomery vinnanu sodno-amonného krystalují ze směsi odděleně a krystaly čistých enantiomerů jsou navíc enantiomorfní a lze je tedy jednoduše rozpoznat okem a mechanicky oddělit pod mikroskopem. Pasteur jako první ukázal na souvislost mezi optickou aktivitou a prostorovým uspořádáním samotných molekul a jasně předpověděl, že optická aktivita je důsledkem molekulární dissymetrie, tedy nedostatku symetrie molekuly. Bohužel teorie struktury chemických látek, v této době ještě málo rozvinutá, zabránila Pasteurovi v přesnější aplikaci svých myšlenek. Rok 1874 je považován za okamžik zrodu moderní stereochemie. V rozmezí několika měsíců

nezávisle na sobě publikují dva mladí chemici hypotézy vysvětlující existenci optických isomerů (dnešními slovy enantiomerů) organických sloučenin. Jacobus Henricus van't Hoff vycházel z konstituce sloučeniny, identifikoval tetraedrický atom uhlíku nesoucí čtyři různé skupiny jako základ optické isomerie. Joseph Achille Le Bel dospěl k podobným závěrům, svůj přístup však založil na argumentech symetrie. Přístup van't Hoffův založený na konstitučních rysech byl bližší uvažování chemiků, proto se rychleji rozšířil a dlouhou dobu převažoval. Až s rozvojem chemie ve 20. století se ukázaly přednosti obecnějšího přístupu založeného na symetrii molekul.

Slovo chiralita je odvozeno řeckého χερ, ruka, protože ruka je člověku nejbližším a nejnámějším objektem, na kterém lze jev demonstrovat. Je dobré si uvědomit, že chirální mohou být objekty, které jsou této analogii značně vzdálené. Analogii s rukou lze velice dobře uplatnit na makroskopické objekty stejně jako na molekulární úrovni. Společným znakem těchto objektů je, že jejich enantiomorfy můžeme rozdělit do dvou skupin, kdy všechny enantiomorfy ve skupině mají stejný smysl chiraloty, jsou **homochirální**. Například existuje mnoho druhů končetin živočichů, které se mohou značně lišit tvarem, ale u každé můžeme říci, zda se jedná o levou nebo pravou končetinu. Podobně existuje mnoho objektů, které mají šroubovicové uspořádání, vždy se však jedná o levotočivou nebo pravotočivou šroubovici. Vhodným příkladem na molekulární úrovni jsou α -aminokyseliny, které tvoří dvě řady, přičemž všechny aminokyseliny v jedné řadě mají stejné prostorové uspořádání na α -atomu uhlíku, liší se jen povahou jednoho substituentu na tomto atomu uhlíku. U mnoha objektů je však nesmyslné definovat a určovat smysl chiraloty. Snaha rozdělení například brambor, které jsou díky svému prostorovému uspořádání v drtivé většině chirální, na dvě skupiny o stejném smyslu chiraloty by byla činností, kterou lze chápat jako značně pošetilou.

Diastereomery se obecně liší svým chováním ve fyzikálních polích, proto vykazují odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti a odlišují se také svou chemickou reaktivitou. Díky tomu, že síly, které jsou v makroskopickém světě relevantní, jsou v trojrozměrném prostoru invariantní vůči operaci inverze, kterou lze složit ze zrcadlení a rotace o úhel π podél osy kolmé k rovině zrcadlení, nelze také rozlišit enantiomery pomocí interakce s těmito silami. Enantiomery proto vykazují stejné fyzikálně-chemické vlastnosti a stejnou reaktivitu. Pokud chceme enantiomery rozlišit, musíme do systému vnést chirální vliv, buď chemický, například realizovaný interakcí s jedním enantiomerem jiné látky, nebo fyzikální spočívající v chirální kombinaci fyzikálních polí, jak bude diskutováno níže a dále.

Poznámka:

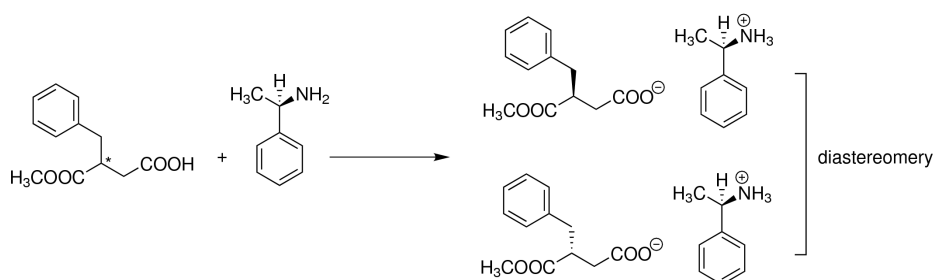
Jak jsme již zmínili minule, ze čtyř sil, které existují ve vesmíru (elektromagnetická, gravitační, silná a slabá jaderná síla) není slabá jaderná interakce symetrická vzhledem k operaci prostorové inverze (parity), což se svým důsledkem znamená, že například již samotné atomy, v jejichž jádrech se slabá jaderná interakce uplatňuje, jsou chirální. V nedávné době byla v plynné fázi zaznamenána optická aktivita atomů některých těžkých prvků (Bi, Tl, Cs, Pb). Přísně vzato jsou enantiomery složené z atomů, které jsou nám dostupné a které jsou ve své podstatě chirální, ve skutečnosti diastereomery, protože nejsou energeticky rovnocenné. Opět se zde uplatňuje praktické hledisko, protože energetické rozdíly mezi enantiomery se pohybují v řádech 10^{-12} J/mol, můžeme tyto rozdíly zanedbat jako prakticky neměřitelné a enantiomery považovat za energeticky degenerované.

Asymetrická syntéza

Selektivní separace jednoho enantiomeru ze směsi je obtížná díky stejným vlastnostem molekul v achirálním prostředí. Podobně příprava chirální látky z achirálních reagentů v achirálním prostředí poskytne racemickou směs produktů, ve které budou oba enantiomery zastoupeny stejnou měrou. Za těchto podmínek totiž oba enantiomery vznikají stejnou rychlostí a pokud se ustaví v reakční směsi rovnováha, ani jeden není v rovnováze preferován, protože enantiomery mají stejnou energii. Rovnoměrné zastoupení obou enantiomerů je spojeno s entropickým faktorem, protože tak poskytuje maximální vzrůst entropie. Pravděpodobnost vzniku směsi s naprosto identickým zastoupením obou enantiomerů je nicméně malá, stačí jen uvážit příklad, kdy máme k dispozici

lichý počet molekul. Odchytky od ekvimolárního zastoupení enantiomerů jsou však velmi malé a nezjistitelné současnými metodami. Proto jsou tyto směsi považovány za racemické. Relativní významnost fluktuací však roste se zmenšujícím se počtem molekul ve vzorku.

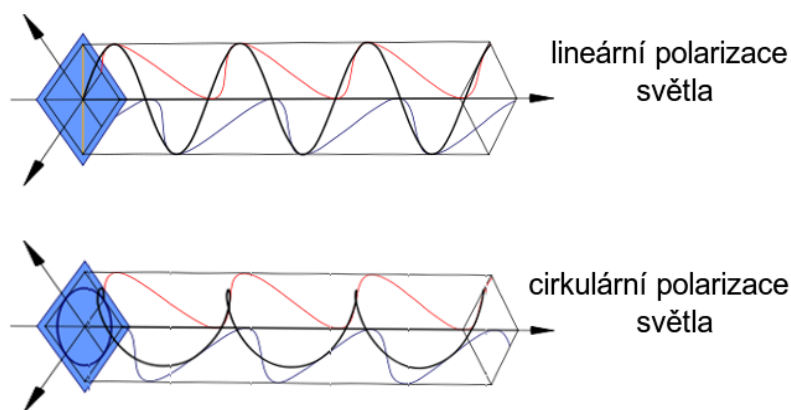
Pokud chceme provést reakci tak, aby poskytovala jeden enantiomer v přebytku, musíme zajistit přítomnost chirálního vlivu. Jako příklad může sloužit chemické dělení racemické směsi karboxylové kyseliny pomocí jednoho enantiomeru α -methylbenzylaminu, který po vnesení do roztoku vytvoří s karboxylovou kyselinou dvě amoniové soli, které jsou vzájemně ve vztahu diastereomerů a liší se tak například svou rozpustností, díky čemuž jedna ze solí z roztoku dříve vykrystaluje.



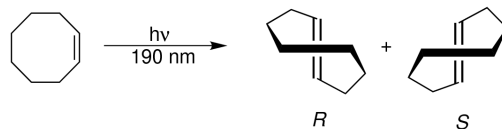
Achirální výchozí látku reakce můžeme také napřed modifikovat vazbou s pomocnou skupinou, která je chirální, čímž dosáhneme toho, že produkty reakce i tranzitní stavy reakcí k nim vedoucích budou ve vztahu diastereomerů, reakce se tudíž budou lišit jak rovnovážným zastoupením diastereomerních produktů, tak rychlostmi vzniku jednotlivých diastereomerů. Enantiomery požadované látky pak získáme odštěpením pomocné skupiny po oddělení diastereomerů. Častým přístupem je použití chirálního katalyzátoru. Ze své podstaty může tento katalyzátor pouze urychlit vznik jednoho z enantiomerů, pokud se však ve směsi ustaví rovnováha, vznikne opět racemická směs bez ohledu na přítomnost chirálního katalyzátoru.

Absolutní asymetrická syntéza je označení chemické reakce, která poskytuje z achirálních (nebo racemických) výchozích látek přednostně jeden enantiomer produktu pouze jako důsledek přítomnosti chirálního fyzikálního pole. Jako příklad můžeme uvést fotochemické reakce vyvolané cirkulárně polarizovaným světlem.

Následující obrázek ukazuje kmitání vektoru elektrické složky elektromagnetického záření \mathbf{E} u lineárně a cirkulárně polarizovaného záření. Kdybychom sledovali průmět vektoru \mathbf{E} do plochy kolmé ke směru šíření záření, u lineárně polarizovaného světla by vektor kmital v jedné přímce mezi maximy danými \mathbf{E} a $-\mathbf{E}$, v případě cirkulárně polarizovaného světla by průmět měl stále stejnou velikost, ale pohyboval by se kružnicí. To znamená, že v prostoru vytváří časový vývoj vektoru spirálu, která je chirální, může být levotočivá nebo pravotočivá.



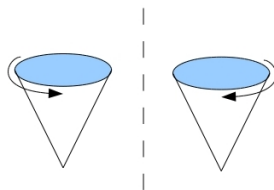
Pokud použijeme k vyvolání fotochemické reakce záření cirkulárně polarizované v jednom smyslu, může nastat fotochemickou reakcí absolutní asymetrická syntéza. Jako příklad si můžeme uvést zvratnou *cis-trans* fotochemickou isomeraci cykloooktenu, kdy *trans*-cykloookten existuje ve formě dvou enantiomerů. Ozáření *cis*-cykloooktenu levotočivě polarizovaným zářením o $\lambda = 190$ nm poskytuje v přebytku *Ra* enantiomer:



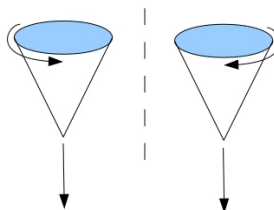
Také stáčení roviny lineárně polarizovaného světla je založeno na rozdílné interakci cirkulárně polarizovaného světla s enantiomery. Lineárně polarizované záření si můžeme představit jako superpozici dvou cirkulárně polarizovaných záření, které se pohybují stejným směrem, mají stejnou fázi, stejnou amplitudu, ale opačný smysl polarizace. V případě tohoto jevu však nejde o absorpci světla látkou, ale o rozdílné rychlosti šíření levotočivé a pravotočivé složky světla, které vyústí v rotaci roviny polarizace.

V 80. letech 20. století zavedl L. D. Barron pojmy **pravá** a **falešná chiralita**. Tyto pojmy jsou k nepotřebě, pokud se zabýváme statickými chirálními objekty, ale nabývají na mimořádném významu, pokud do našich úvah přibude faktor času, například se zabýváme interakcí molekul s vnějším fyzikálním vlivem. Využijeme toho například při rozhodování, zda zkoumaný systém, který zahrnuje určitou kombinaci fyzikálních polí, interaguje rozdílně s jedním nebo druhým enantiomerem, zaniká v něm energetická degenerace enantiomerů a v systému může tedy proběhnout absolutní asymetrická syntéza. Definice praví, že *pravou chiralitu vykazují systémy, které existují ve dvou enantiomerních stavech, které jsou převoditelné prostorovou inverzí, ale ne kombinací časové inverze a otočení*. Inverze času má nejčastěji význam obrácení směru pohybu.

Kužel jako statický objekt je achirální. Pokud jej však roztočíme podél jeho osy, jeho zrcadlením (nebo prostorovou inverzí a otočením o úhel π) získáme neztotožnitelný zrcadlový obraz. Pokud však provedeme s rotujícím kuželem časovou inverzi (obrátime směr rotace), získáme opět stejný neztotožnitelný zrcadlový obraz, oba stavy jsou tudíž převoditelné jak prostorovou inverzí, tak časovou inverzí, systém proto vykazuje falešnou chiralitu.



Pokud však k rotačnímu pohybu kolem osy přidáme translační pohyb podél osy rotace, zrcadlením opět získáme neztotožnitelný zrcadlový obraz. Provedení časové inverze ale poskytne výsledek, který nebude ztotožnitelný s produktem zrcadlení. V tomto případě se jedná o systém vykazující pravou chiralitu.



O kombinacích fyzikálních polí, které vykazují pravou a falešnou chiralitu se zmíníme v poslední části tohoto semináře, když budeme diskutovat původ homochiralitu stavebních kamenů života.

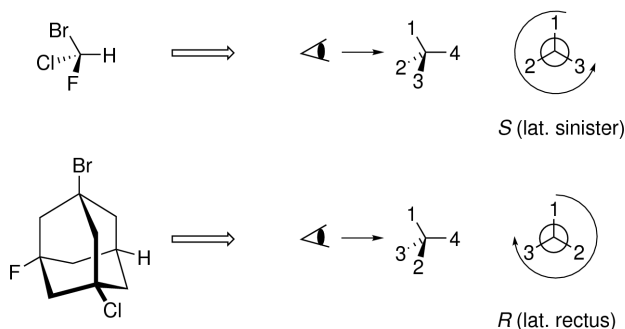
Značení absolutní konfigurace

Přestože jsme datovali počátky moderní stereochemie do roku 1874, poprvé se podařilo určit skutečné prostorové rozložení atomů v chirální molekule (absolutní konfiguraci) až v roce 1951 nizozemskému chemikovi J. M. Bijvoetovi. Do této doby byla známa jen relativní konfigurace atomů vzhledem k určité standardní látce. Například Emil Fischer ve své práci vykonané na přelomu 19. a 20. století objasnil prostorové uspořádání molekul řady sacharidů, konfigurace byla vztažena na molekulu glycerinaldehydu, jejíž absolutní konfiguraci Fischer jednoduše s 50% nadějí na úspěch odhadl. Správně, jak se později ukázalo. Avšak díky předcházející znalosti vztahů mezi prostorovým uspořádáním různých chirálních molekul stačilo znát konfiguraci jediné z nich, abychom určili absolutní konfiguraci zbývajících.

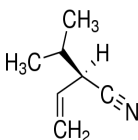
V 50. letech 20. století vznikla potřeba popsat prostorové uspořádání molekul. Byly zavedeny jednoduché deskriptory konfigurace, pomocí kterých lze tohoto dosáhnout. Přiřazení určitého deskriptoru je jednoznačným výsledkem pevně dané posloupnosti operací. Se znalostí postupu lze zpětně z deskriptoru odvodit konfiguraci molekuly.

Chiralita je často spojena s přítomností některého z prvků chiralit v molekule. Rozeznáváme několik druhů chiralit:

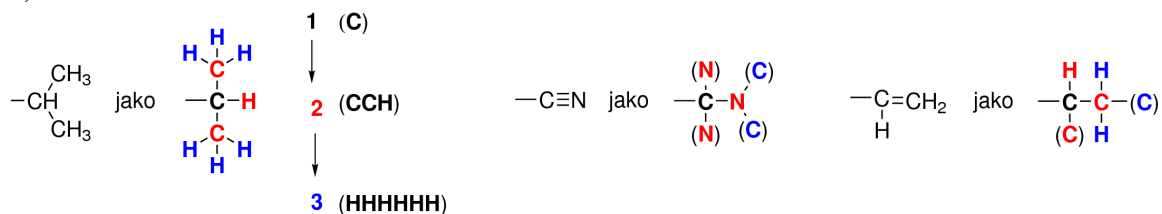
Centrální chiralita – centrem chiralit je nejčastěji čtyřmi různými skupinami substituovaný atom uhlíku. Centrum chiralit ale nemusí být obecně totožné s atomem, např. u derivátů adamantanu leží v prostoru uprostřed molekuly. Pro označení absolutní konfigurace se používají deskriptory *R* a *S*. Při určování absolutní konfigurace nejdříve identifikujeme střed chiralit a čtyři skupiny, které z něj vycházejí, podle **Cahnových-Ingoldových-Prelogových (CIP) pravidel** sestavíme pořadí substituentů podle jejich priority a následně se na střed chiralit podíváme v ose tvořené středem chiralit a substituentem s nejnižší prioritou tak, aby tento substituent byl v zákrytu za středem chiralit. Pokud se pohyb mezi třemi viditelnými substituenty od toho s nejvyšší prioritou k tomu s nižší a nakonec k tomu s nejnižší děje ve směru pohybu hodinových ručiček, označíme toto uspořádání deskriptorem *R*, pokud naopak, užijeme deskriptor *S*.



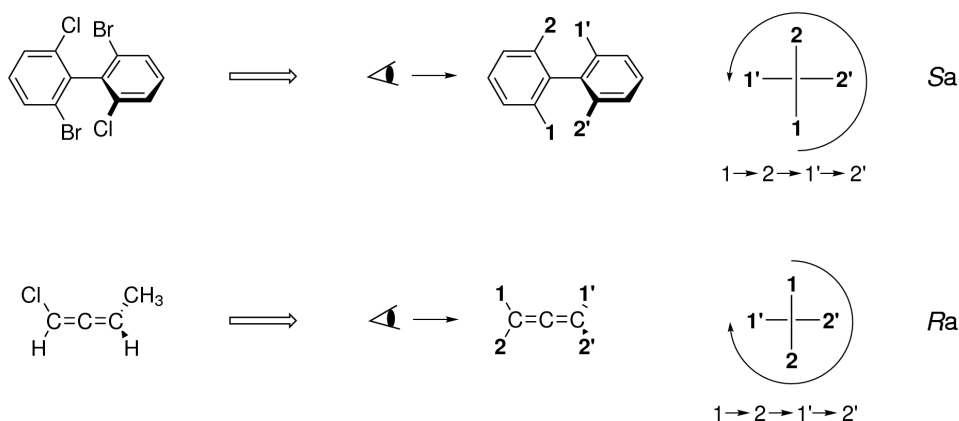
CIP pravidla spočívají v postupném posuzování skupin atomů v jednotlivých skupinách vzdálených od stereogenního centra vždy určitý počet vazeb, postupujeme vždy od nejbližších k těm vzdálenějším tak dlouho, až mezi skupinami rozhodneme. Platí, že priorita roste s rostoucí hmotností atomů, nejnižší prioritu má volný elektronový pár. Pro atomy stejného prvku priorita klesá s hmotností nuklidů. V případě molekul zobrazených na předcházejícím obrázku rozhodneme o pořadí snadno: $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$. V následující chirální molekule však musíme rozhodnout mezi třemi substituenty, které obsahují atomy uhlíku, atom vodíku je substituentem s nejnižší prioritou.



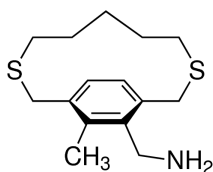
Pro potřeby stanovení priorit podle CIP pravidel nahradíme všechny násobné vazby v substituentech virtuálními atomy na obou koncích zaniklé násobné vazby (na následující obrázku jsou tyto atomy v závorkách). Na obrázku jsou také skupiny atomů, které budou mezi sebou srovnávány, označeny stejnou barvou. Pokud bychom rozhodovali mezi uvedenými třemi substituenty, v prvním kroku (černé atomy) bychom mezi třemi atomy uhlíku nerozhodli, v druhém kroku, kdy budeme posuzovat červené atomy, určíme za skupinu s nejvyšší prioritou CN, protože atom dusíku má větší hmotnost než atom uhlíku. Mezi isopropylem a vinylem však opět v tomto kroku nerozhodneme. Ve třetím kroku (modré atomy) převáží vinyl (CHH) nad isopropylem (HHH).



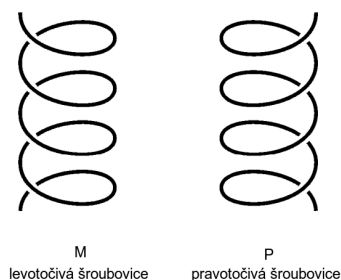
Dalším druhem chiralita je **axiální chiralita**, která je spojena se čtyřmi substituenty, které neleží v jedné rovině. Prvkem chiralita je osa, která prochází středem spojnic dvojic substituentů. Pro popsání absolutní konfigurace používáme deskriptory *R_a* a *S_a*, odvodíme je opět seřazením substituentů podle priority ve dvojicích, při pohledu v ose, která je prvkem chiralita, sledujeme nejkratší cestu od substituentů v popředí k substituentu s vyšší prioritou v pozadí. Přiřazení deskriptoru nezávisí na směru pohledu.



Třetím druhem chiralita je **planární chiralita**, která je charakterizována dvěma různými substituenty, které leží ve stejné rovině, a dalším substituentem mimo tuto rovinu. Příkladem může být následující molekula, kde v rovině chiralita leží benzenové jádro.



Některým chirálním látkám chybí jakýkoliv prvek chiralita, jejich chiralita je způsobena chirální stavbou z achirálních částí. Nejznámějším příkladem jsou molekuly se šroubovicovým uspořádáním. Smysl otáčení šroubovice popíšeme pomocí deskriptoru *P*, pokud se při pohybu po šroubovici k jejímu vzdálenějšímu konci pohybujeme ve směru otáčení hodinových ručiček (pravotočivá šroubovice). Pokud je smysl otáčení opačný, označíme šroubovici deskriptorem *M* (levotočivá šroubovice).

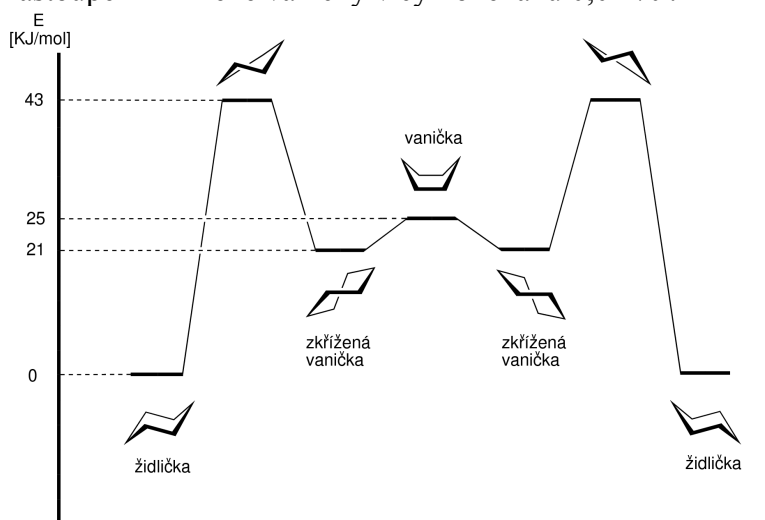


Konformace cyklohexanu

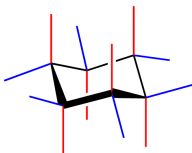
Šestičlenný nasycený cyklus cyklohexanu je součástí mnoha důležitých molekul, proto je vhodné znát jeho konformační chování. Cyklohexan existuje ve formě dvou konformerů: židličky a zkřížené vaničky. Ve starších učebnicích uváděná vanička je jen přechodovým stavem, energetickým maximem, při přechodu mezi dvěma zkříženými vaničkami.



Energetický rozdíl mezi vaničkou a zkříženou židličkou je asi 21 kJ/mol, což znamená, že za pokojové teploty je zastoupení zkřížené vaničky v cyklohexanu 0,02 % .



V důsledku konformační volnosti se může jedna židlička překlopit v druhou židličku. Proces je velice rychlý díky poměrně nízké energetické bariéře procesu (43 kJ/mol). V židličkové konformaci existují dva druhy atomů vodíků, axiální (na obrázku červené) a ekvatoriální (modré), překlopením židličky v druhou židličku se však tyto pozice vymění.



U monosubstituovaných cyklohexanů dochází k preferenci židličkových konformerů, které nesou substituent R v ekvatoriální pozici. Důvodem je nevýhodná 1,3-diaxiální interakce substituentu R v axiální pozici s axiálními C–H vazbami cyklohexanového skeletu.

