



Sztereokémia és reakciómechanizmusok

TKBE0304

Sztereokémiai előadások ábraanyaga

Patonay Tamás

www.vysoketatry.com



1. előadás

Sztereokémiai alapfogalmak, konfiguráció és konformáció. Konfigurációs izomerek: enantiomerek és diasztereomerek és jellemzésük. Kiralítás fogalma. Konformációanalízis alapjai, nyítláncú és gyűrűs vegyületek konformációja. Bután, cikloalkánok konformációi. Monoszubsztituált ciklohexánok konformációs viszonyai. Diszubsztituált ciklohexánok konformációs és konfigurációs viszonyai. Sztereoizoméria és biológiai hatások kapcsolata.

www.vysoketatry.com

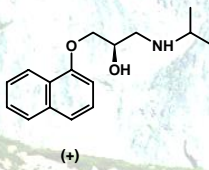
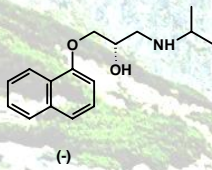
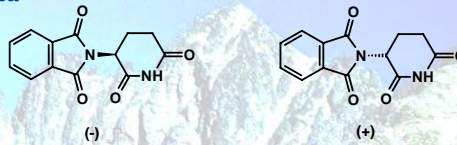
Sztereokémia „térkémia”, 3D kémia, molekulák téralkata, a reakciókkal járó téralkatváltozás és a téralkat hatása a reakciók lefutására

- „Statikus” – molekulák sztereokémiája
- „Dinamikus” – reakciók sztereokémiája

Enantiomerek eltérő biológiai hatása

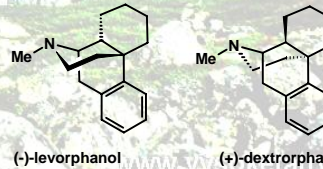
Thalidomide (Contergan®)

Mindkettő szedatív, a (-) teratogén.
Biol. rendszerben (-) ↔ (+)



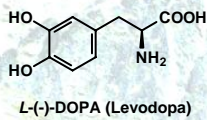
Propranolol
(-): β -blokkoló (antihipertóniás, antiaritmiás szer)
(+): gyenge fogamzásgátló hatás

(-)-Levorphanol és (+)-dextrorphan
(-)-Levorphanol: narkotikus fájdalomcsillapító (5-6x morfin!),
(+)-Dextrorphan: nincsen fájdalomcsillapító hatás, viszont köhögéscsillapító!

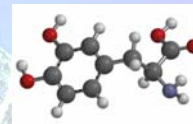


Tiszta enantiomerek alkalmazásának előnyei

1. Gazdasági (inert, hatástalan izomerek előállításának felesleges költsége jelent + gyógyszertervezési előírások)
2. Egészségügyi (indokolatlan kémiai terhelés/nemkívánt mellékreakciók)



Dopamin (többek között Parkinson-kór ellen) prodrug – a dopamin nem jut át a vér-agy gáton
Dopamin decarboxylase: csak a (-)-DOPA szubsztrát \Rightarrow (+) felhalmozódik



3. Környezetvédelmi (indokolatlan kémiai terhelés/kellően gyors és biztonságos biodegradáció hiányában akkumulálódás, mellékhatások)

„Chiral switch” – tiszta hatóanyagok forgalmazása

Aventis Pharma (2000)

Top 10 termékből 4 enantiomertiszta

2.534 Md EUR/5.983 Md EUR (!)

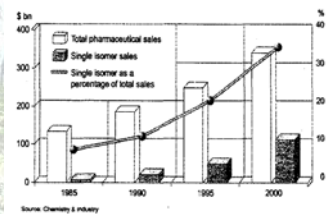


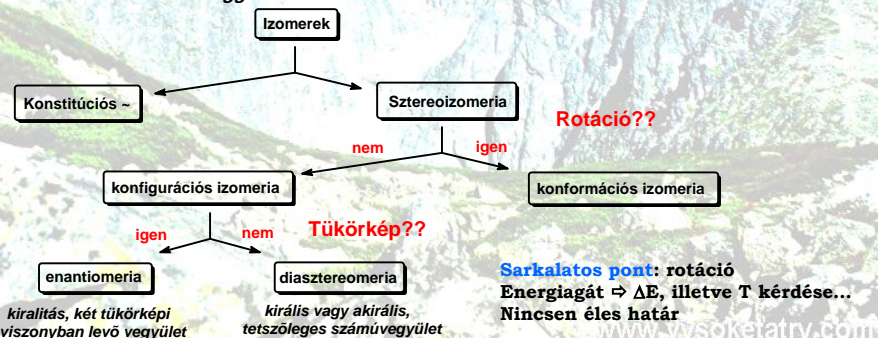
Figure 2 Total and single isomer pharmaceutical sales.

Alapfogalmak

Konstitúció: az atomok kapcsolódási sorrendje \Rightarrow *konstitúciós izomerek: azonos összegképlet mellett eltérő konnektivitás*

Konformáció: a molekulát alkotó atomok, atomcsoportok azon térbeli elrendeződései, melyek kötések mentén történő szabad rotációval egymásba átvihetők \Rightarrow *konformációs izomerek: rotációval egymásba átvihetők, azonos konstitúciójú szerkezetek (konformerek, rotamerek)*

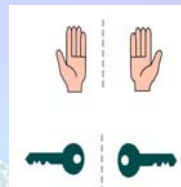
Konfiguráció: a molekulát alkotó atomok, atomcsoportok lehetséges térbeli elrendeződései, a rotációval létrejövő téralkatokat azonosnak (egy és ugyanazon állapotnak) tekintve \Rightarrow *konfigurációs izomerek: eltérő téralkattal rendelkező, azonos konstitúciójú szerkezetek. Kötéshasadás nélkül (általában) nem vihetők át egymásba!*



Kiralitás

Kiralís objektumok: egymással fedésbe nem hozható, tükröképi viszonyban álló képződmények \leftrightarrow akiralís objektumok

"I call any geometrical figure, or any group of points, CHIRAL, and say it has CHIRALITY, if its image in a plane mirror, ideally realized, can not be brought to coincide itself."
(Lord Kelvin, 1893)



A kiralitás egy molekula egészére értelmezett fogalom!

Enantiomerek és diasztereomerek

Enantiomerek: egymással fedésbe nem hozható, egymással tükröképi viszonyban álló sztereoizomerek. \Rightarrow enantiomer PÁROK

Jellemző sajátosságuk az izometrikus jelleg (azonos kötéstávolságok, kötésszögek). **MINDIG kiralísak!!!** (abszolút kapcsolat a kiralitással) \Rightarrow kiralitás, mint szükséges és elégséges feltétel

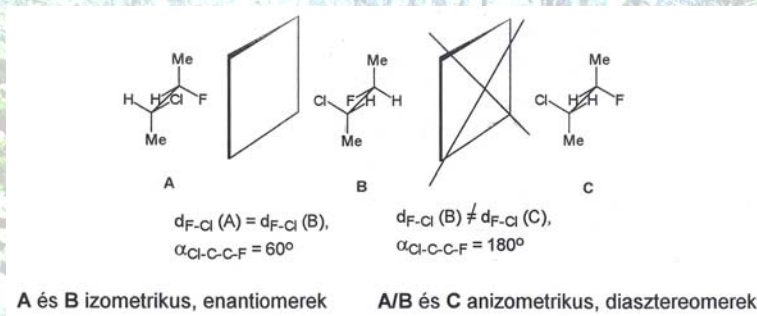
Izometrikus jellegükből fakadóan azonos fizikai és kémiai sajátságok (AKIRÁLIS környezetben!) \Rightarrow megkülönböztetés, elválasztás CSAK kiralís környezetben



Diasztereomerek: egymással fedésbe nem hozható, egymással tükörképi viszonyban nem álló sztereoisomerek. $\Rightarrow \geq 2$ vegyület állhat diasztereomer viszonyban
 Jellemző sajátosságuk az anizotrikus jelleg (eltérő kötéstávolságok, kötésszögek).
LEHETNEK királisak, de ez nem szükségszerű – egy királis és egy akirális vegyület is lehet diasztereomer

Minden konfigurációs izomer, ami nem enantiomer, az diasztereomer!

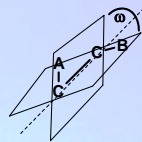
Anizotrikus jellegükből fakadóan eltérő fizikai és kémiai sajátságok (már **AKIRÁLIS** környezetben is) \Rightarrow megkülönböztethetőség, elválaszthatóság



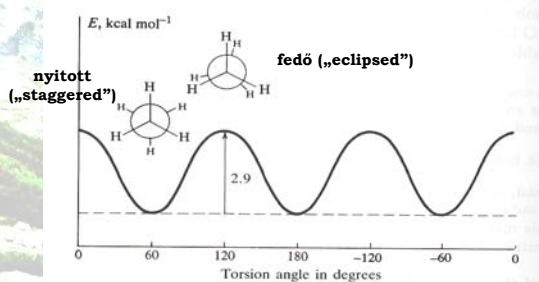
www.vysoketatry.com

Alkánok konformációs viszonyai

Rotáció jellemzése – diéderes szög (ω) az ACC és CCB síkok által bezárt szög
 Rotációs izomerek száma – csak a energetikailag kitüntetett állapotokat tekintjük



Etán konformációi



Rotációs energiáját ~ 12 kJ/mól

Eredete: nem elektrosztatikus, $<10\%$ sztérikus (v.ö. van der Waals térfogatok)

$\Delta E_{\text{propán}} \sim 13.4-14.2$ kJ/mól

\Rightarrow kötő orbitálok kedvezőtlen átfedése („non-bonded interaction”, „bond-opposition strain”)

\Rightarrow Pitzer-feszültség (~ 4.2 kJ/mól/fedőállású kötés)

Növekvő térigényű csoportok esetén a van der Waals tasztítás energiája ráépül

pl. CH_3CHMe_2 16.3 kJ/mól $\text{Cl}_3\text{C-CCl}_3$ 45.2 kJ/mól

Rotáció energiaigényét a termikus energia fedezi, de eltérő populációk.

www.vysoketatry.com

Bután konformációi

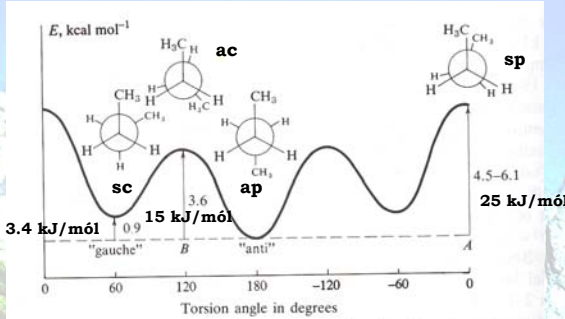
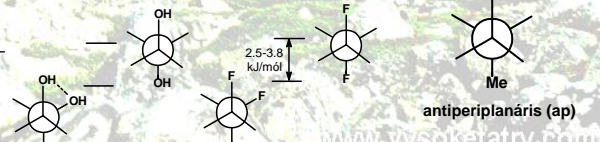


Figure 10.3. Potential energy of butane as a function of torsion angle.

gauche-kölcsönhatás – destabilizáló jellegű, nem sztérikus eredetű. Fázisfüggő; gázfázis: 3.7-4.1 kJ/mól
 folyadékfázis: 2.3-2.4 kJ/mól
 $\Delta E = E_{sc} - E_{ap}$ függ a szubsztituensek nagyságától
 eltérő populációk

R	ap (%)	sc (%)
Me	70	30
Cl	70	30
Br	89	11

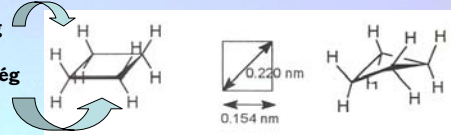


www.vysoketaty.com

Cikloalkánok konformációs viszonyai részlegesen gátolt rotáció (pseudorotáció)

Ciklobután Bayer- és Pitzer-feszültség

van der Waals-feszültség (C-1 és C-3 között!)
 $\Rightarrow r_{C-C} = 0.157 \text{ nm}$

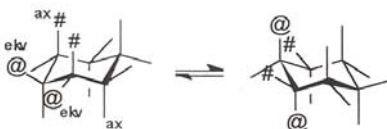


Ciklopentán

Pitzer-feszültség



Ciklohexán Sachse (1890)



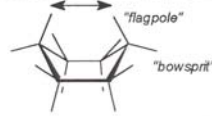
Szék konformáció (sem Bayer, sem Pitzer, de 6 db gauche-kölcsönhatás) axiális és ekvatoriális hidrogének, két ekvivalens konformáció, átregzés

gauche

Ciklohexán konformációs viszonyai 2.

Kád konformáció (Bayer-feszültség nincs, Pitzer-feszültség van, sp-hidrogének!)

1,4-hidrogének közötti távolság kisebb, mint a hidrogének van der Waals-rádiuszának kétszerese



1,4-koölcsönhatás
(“flagpole”-“flagpole”-koölcsönhatás)

További konformációk



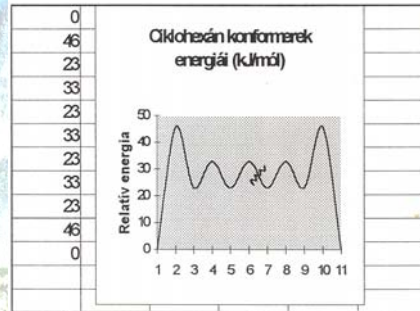
csavart kád
("twist-boat")

enyhülő Bayer- és Pitzer-feszültség



félszék
("half-chair")

erős Bayer- és Pitzer-feszültség



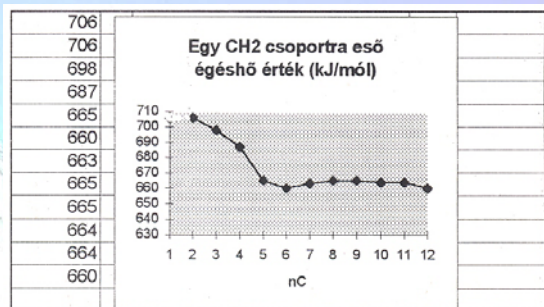
Szék: 1,11; kád: 4,6,8; csavart kád: 3,5,7,9; félszék: 2,10

Megjegyzések:

- A szék viszonylag merev, a kád ↔ csavart kád rendszer flexibilis
- A kád relatív maximum az energiagörbén
- A legkevésbé stabil rendszer a félszék, de szék(1) ↔ kád ↔ szék(2) átmenet csak ezen át!

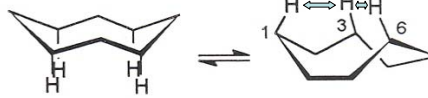
Nagyobb tagszámú cikloalkánok

Stabil, flexibilis rendszerek, n_c növekedésével → alkánok



Alkánokra mért átlagérték: 659.5 kJ/mól

$n_c = 7-10$: Prelog-feszültség (növekvő energiatartalom), ok: transzannuláris kölcsönhatás

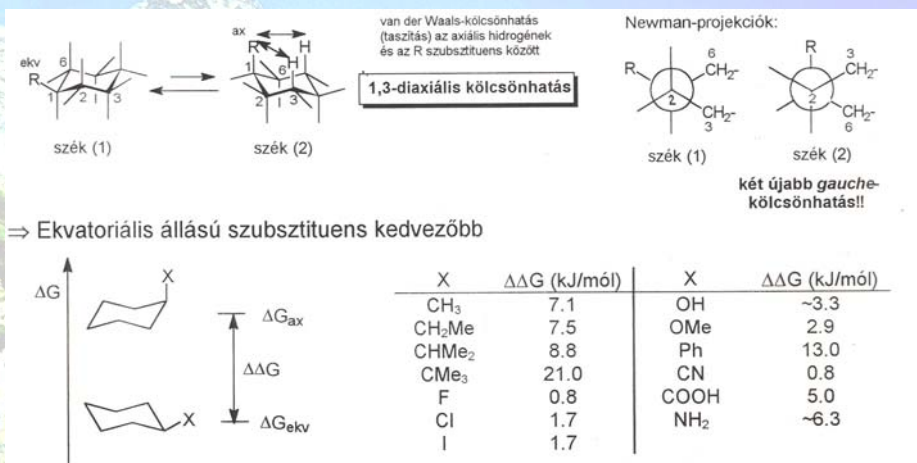


juxtapozíció

www.vysoketatry.com

Monoszubsztituált ciklohexánok konformációs viszonyai

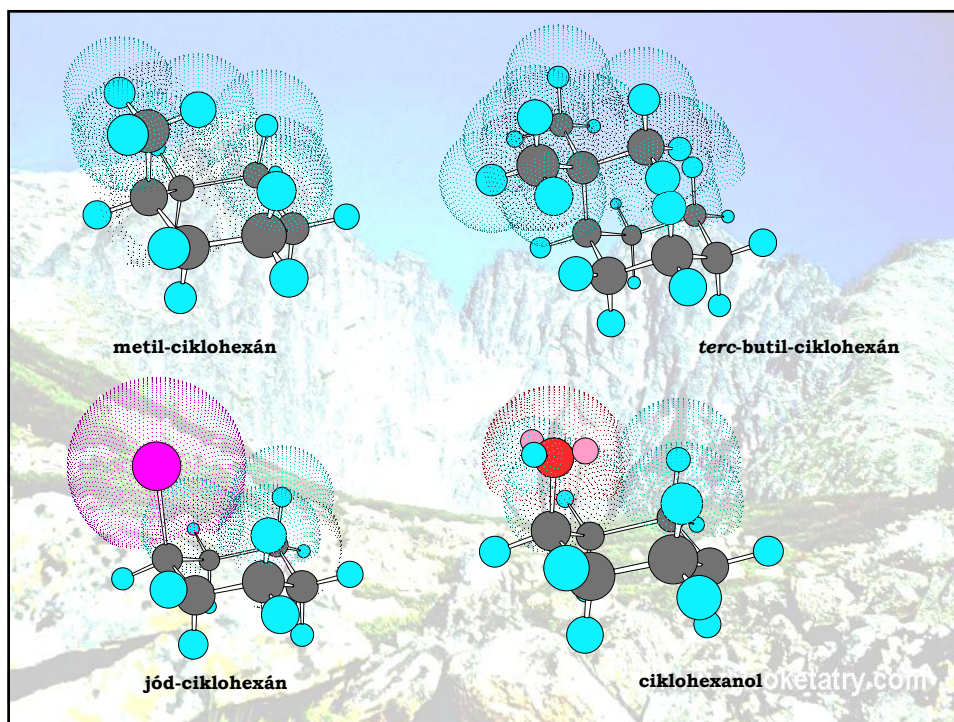
A két székek konformer ekvivalenciája megszűnik – ekvatoriális állású szubsztituens a preferált



Elsődleges tényező: szterikus kölcsönhatások, a dipól-dipól kölcsönhatás, polarizálhatóság befolyásol

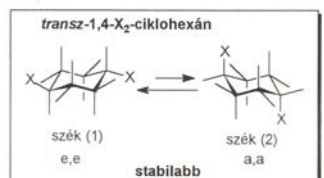
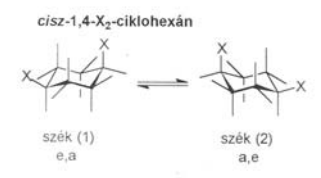
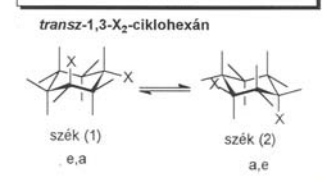
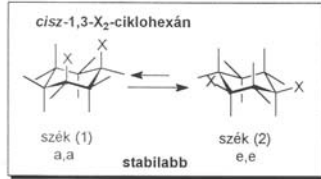
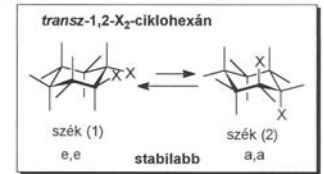
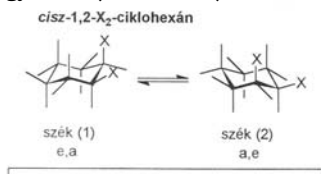
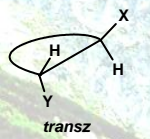
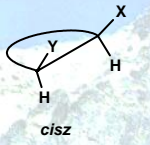
C-X kötéshossz – hosszabb kötésnél csökkenő feszültség

www.vysoketaty.com



Diszubsztituált ciklohexánok konformációs viszonyai – azonos szubsztituensek

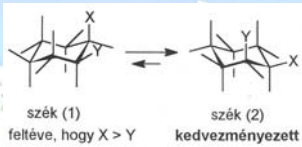
Diasztereomer vegyületek (cisz/transz)



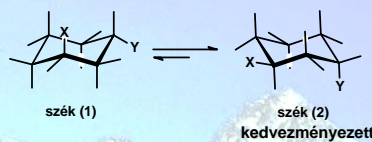
cisz/transz diasztereomerek eltérő stabilitásúak. kedvezőtlenebb izomerben 1,3-diaxiális kölcsönhatások + 3 új gauche kölcsönhatás

Diszubsztituált ciklohexánok konformációs viszonyai – különböző szubsztituensek

cisz-1-X-2-Y-ciklohexán



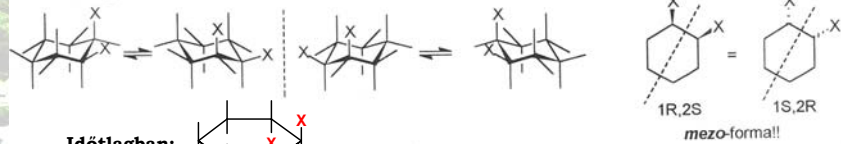
transz-1-X-3-Y-ciklohexán



a,e és e,a szerkezetetek egyenértékűsége megszűnik!

Diszubsztituált ciklohexánok konfigurációs viszonyai – kiralitás lehetősége

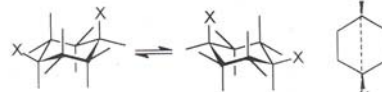
cisz-1,2-X₂-ciklohexán



cisz-1,3-X₂-ciklohexán

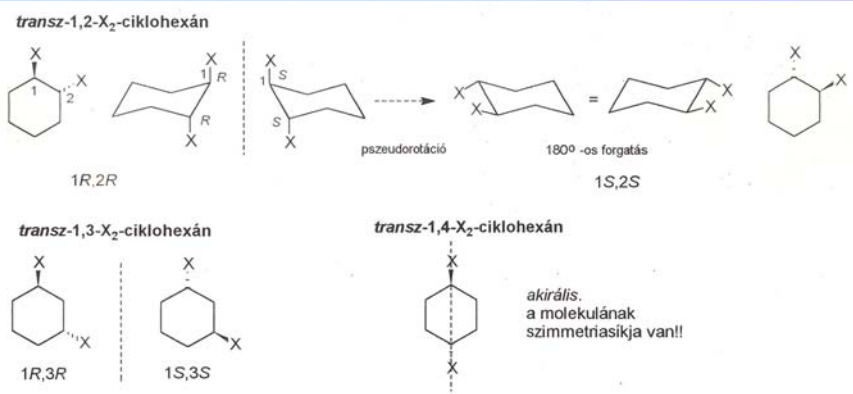


cisz-1,4-X₂-ciklohexán



1,2-, 1,3- és 1,4-X₂-ciklohexánok: a cisz diasztereomerek mindig akirálisak

Diszubsztituált ciklohexánok konfigurációs viszonyai 2.



1,2-, 1,3- és 1,4- X_2 -ciklohexánok: a *transz*-1,2- és *transz*-1,3- diasztereomerek királisak, a *transz*-1,4- akirális

Kitüntetett konformáció: minél több/nagyobb térkitöltésű szubsztituens ekvatoriális helyzetben, *gauche* kölcsönhatások számának minimális volta

Általános rendezőelv: sztérikus és „non-bonding” kölcsönhatások, feszültségek eredőjének (a molekula senergiaszintjének) minimalizálása

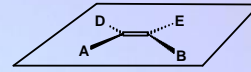
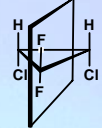
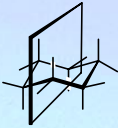
2. előadás

Kiralitás szimmetriafeltételei. Centrális, axiális és planáris kiralitás (példákkal). Több aszimmetriacentrumot tartalmazó vegyületek jellemzése. A-B, A-A, A-B-C és A-B-A rendszerek, mezo-vegyületek.

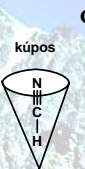
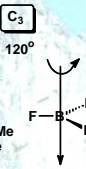
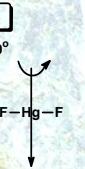
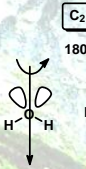
Szimmetriaelemek

Egyszerű szimetriaelemek:

1. szimmetriasík (σ)
identitás tükrözéssel



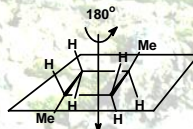
2. szimmetriatengely (C_n)
identitás $360^\circ/n$ szöggel való forgatással



Összetett szimmetriaelem – tükrözési szimmetriatengely, alternáló szimmetriatengely (S_n)
identitás forgatással a tengely mentén $360^\circ/n$ szöggel, majd tükrözéssel a tengelyre merőlegesen felvett síkra

$S_1 = \sigma$
(360° forgatás és tükrözés)
MINDEN tükörsíkkal
rendelkező molekula!!

$S_2 = C_i$ (szimmetriacentrum)



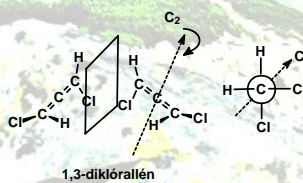
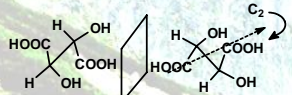
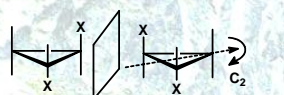
Kiralitás feltétele: S_n ($n \geq 1$) hiánya \Rightarrow szimmetriasík jelenléte a molekulában kizáró feltétel, de szimmetriatengelyt (forgástengelyt) tetszőleges számban tartalmazhat!!

Királis molekulák legfontosabb pontcsoportjai – C_n

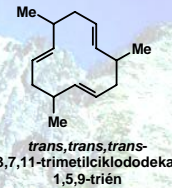
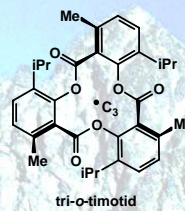
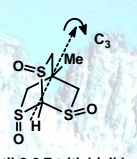
C_1 : semmilyen szimmetriaelem sincs,
aszimmetrikus molekulák



C_2 pontcsoport



C_3 pontcsoport



C_6 pontcsoport

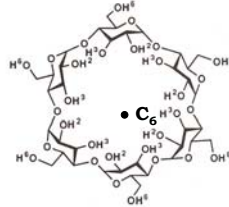


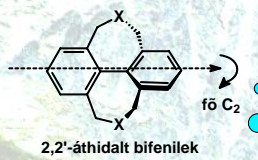
Figure 4.9. Cyclohexaamylose (α -cyclodextrin).

„high-symmetry chiral molecules”

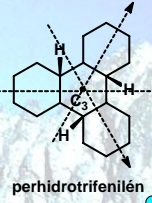
Királis molekulák legfontosabb pontcsoportjai - D_n

Jellemző: C_n (fő szimmetriatengely) + $n C_2$ (merőlegesen)

D_2 pontcsoport
(ilyenkor a legtöbb atomon áthaladó C_2 a fő szimmetriatengely)



D_3 pontcsoport



n-lapátú propellerek!

Akirális molekulák pontcsoportjai:

C_s (C_{1h}): csak σ , S

C_{nv} : C_n + $n \sigma_v$ (σ_h nincs)

D_{nd} : C_n + $n C_2$ (\perp) + $n \sigma_v$ (σ_h nincs)

„Platon”-i testek: tetraéder, oktaéder, ikozaéder

S_n : n alternáló szimmetriatengely

C_{nh} : C_n + $n \sigma_h$ (σ_v nincs)

D_{nh} : C_n + $n C_2$ (\perp) + $n \sigma_h$ (σ_v nincs)

Kiralitás molekuláris szintű megvalósulási lehetőségei

Sztereogén egység: a sztereoisomeria forrása. A sztereogén egységgel rendelkező molekulákban két, az egységhez kapcsolódó atom(csoport) felcserélése egy másik sztereoisomerhez vezet.

Szűkebb értelemben: enantiomeria forrása (királis egység)

1. Sztereogén centrum (királis centrum) – centrális kiralitás

tetraéderez elrendezésű, aszimmetriás központi atommal (ponttal) rendelkező képződmény – 4 különböző ligandum kapcsolódik

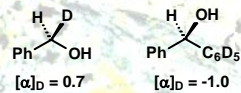
tetraéderez központi atom, négy ligandummal



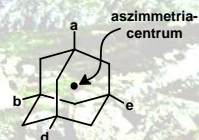
tetraéderez központi atom, három ligandummal + fantomatommal (nemkötő pár) – trigonális piramis



Megjegyzés: az izotópok különböző ligandumnak számítanak



Csak az aszimmetriás, tetraéderez jelleg kötelező



Bármely két ligandum felcserélése másik sztereoisomerhez vezet

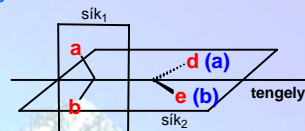
- Sztereogén egységet **nem** tartalmazó ligandum \Rightarrow enantiomer
- Sztereogén egységet **tartalmazó** ligandum \Rightarrow diasztereomer

Kiralitás molekuláris szintű megvalósulási lehetőségei 2.

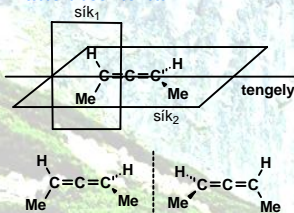
2. Sztereogén tengely (királis tengely) – axiális kiralitás

egy tengelyhez rögzítve négy, nemplanáris elrendeződésű csoportot tartalmazó képződmény

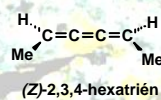
szöget bezáró (merőleges) síkok, gátolt rotáció!
alapkövetelmény: azonos síkban fekvő csoportok különbözzenek



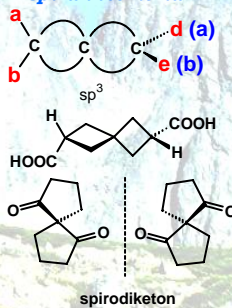
allén-izoméria



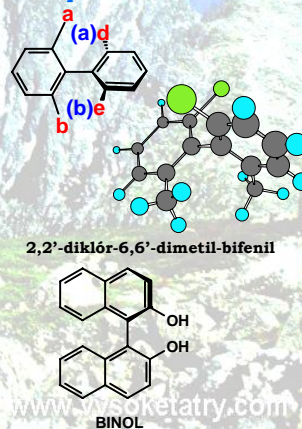
általánosan:
2n kumulált kettős kötés!
(2n + 1 esetben E/Z izomerek)



spirán-izoméria

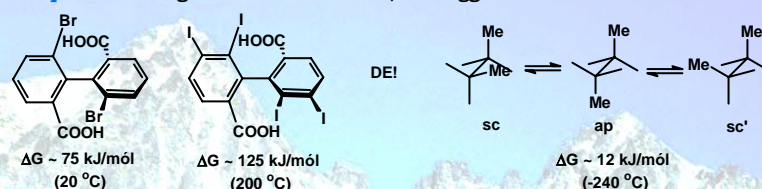


atrop-izoméria



Kiralitás molekuláris szintű megvalósulási lehetőségei 3.

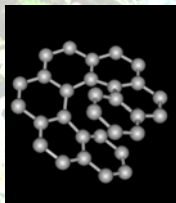
atrop-izoméria – gátolt rotáció eredetű, ΔG^\ddagger függő!



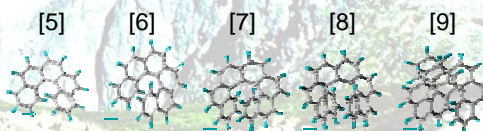
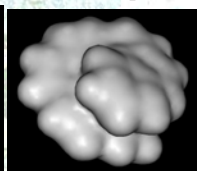
Konfiguráció és konformáció közötti határ viszonylagos

Önkényes elhatárolás: $t_{1/2} = 1000 \text{ sec}$ (16.7 min) – M. Oki et al. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 266
Az izoláláshoz szükséges ΔG^\ddagger határérték = 93 kJ/mol (300 K)

Helicének (axiális kiralitás speciális esete, „helikális kiralitás”)



heptahelicén



Experimental results (kJ/mol)

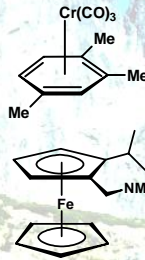
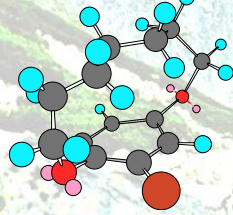
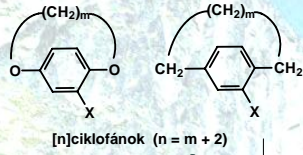
ΔG_{rac}	100.5	151.0	173.9	176.8	181.4
------------------	-------	-------	-------	-------	-------

www.cmbi.ru.nl/~borkent/motm/deca.html

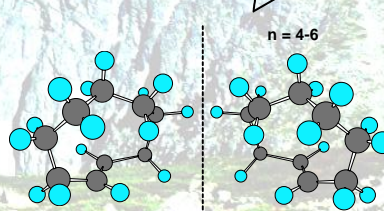
Kiralitás molekuláris szintű megvalósulási lehetőségei 4.

3. Sztereogén sík (királis sík) – planáris kiralitás

egy síkalkatú, de a szimmetriasíkon kívül eső atomokkal/atomcsoportokkal deszimmetrizált képződmény



transz-cikloalkének



transz-ciklooktén

A rotáció gátoltsága (megelőzendő az átregést, szimmetrizálódást) itt is követelmény!

Konfigurációs izomerek egymásba alakulása csak kötéshasadás és új kötés képződése útján lehetséges

www.vysoketaty.com

Több sztereogén egységet tartalmazó molekulák jellemzése

Kiinduló pont:
enantiomerek megkülönböztethetősége

(azonos fizikai-kémiai sajátságok akirális közegben,
de eltérő viselkedés királis környezetben – **királis-királis kölcsönhatás**)

DIASZTEREOMER VISZONY!!

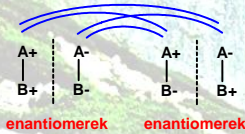
Alapeset:
több sztereogén centrum egy molekulán belül

Általános szabály:
 n sztereogén egység $\Rightarrow \leq 2^n$ konfigurációs izomer



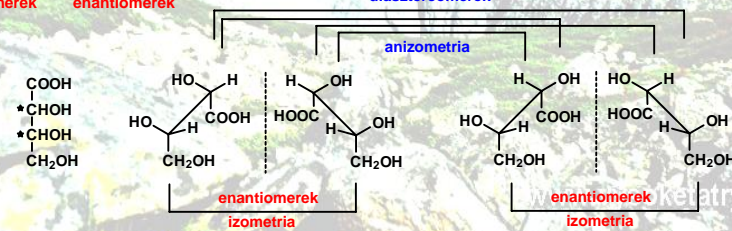
1. Két sztereogén centrum – A-B rendszer ($2^2 = 4$ sztereoizomer)

diasztereomerek



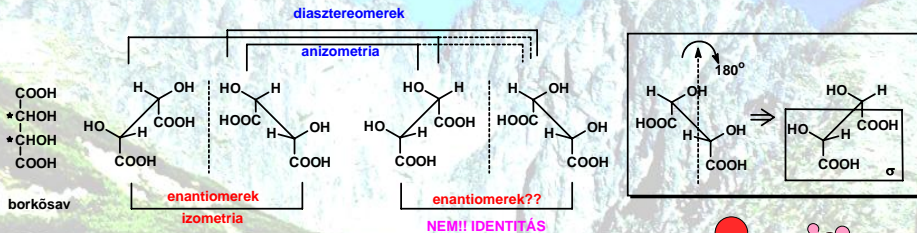
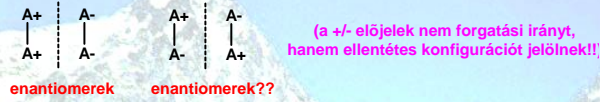
(a +/- előjelek nem forgatási irányt,
hanem ellentétes konfigurációt jelölnek!!)

\Rightarrow 2 enantiomer pár, az
összes többi párosítás:
diasztereomerek



Több sztereogén egységet tartalmazó molekulák jellemzése 2.

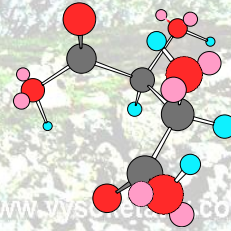
2. Két sztereogén centrum – A-A rendszer (két azonos ligandumot tartalmazó rendszer)



Formálisan két aszimmetriás szénatom, ennek ellenére akirális a szimmetriasík megléte miatt!!

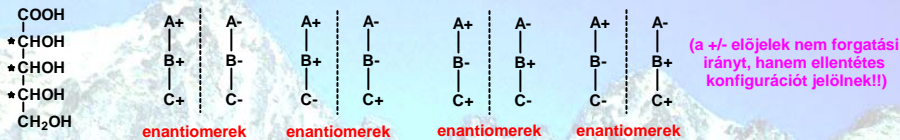
mezo (ms)-vegyület: sztereogén (királis) egységgel rendelkező, de szimmetriasík megléte miatt akirális vegyület

A-A rendszer \Rightarrow 1 enantiomer pár + 1 ms-vegyület: összesen 3 konfigurációs izomer



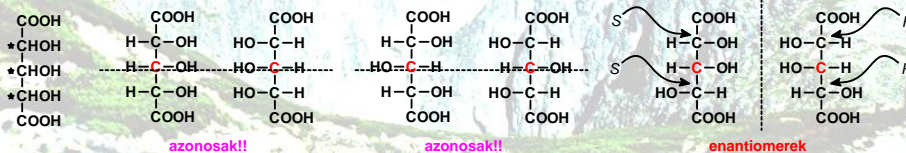
Több sztereogén egységet tartalmazó molekulák jellemzése 3.

3. Három sztereogén centrum – A-B-C rendszer ($2^3 = 8$ sztereoisomer)



4 enantiomer pár. Bármely sztereoisomernek egy enantiomere van, a többivel diaztereomer viszonyban áll.

4. Három sztereogén centrum – A-B-A rendszer (látszólag 3 aszimmetriás szénatom...)



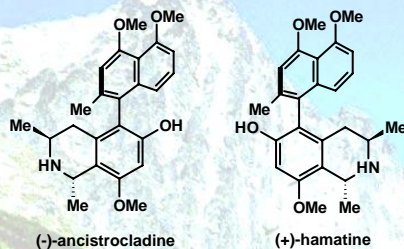
A C-3 atom aszimmetriás (azonos konstitúciójú, de eltérő konfigurációjú csoportok kapcsolódnak), DE tükörsík miatt akirális a molekula \Rightarrow **pseudoaszimmetriás atom (pseudokirális centrum):** két enantiomer csoportot tartalmazó aszimmetria centrum

A C-3 atom **NEM** aszimmetriás (azonos konstitúciójú és konfigurációjú csoportok kapcsolódnak). \Rightarrow egyszerű A-A rendszer

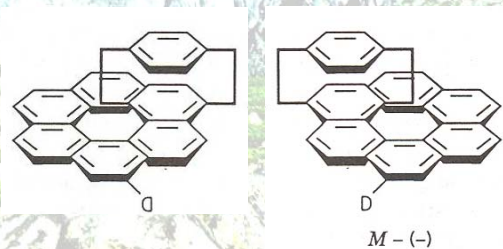
$\Sigma = 4$ konfigurációs izomer: 2 mezo vegyület + 1 enantiomer pár

Több sztereogén egységet tartalmazó molekulák jellemzése 4.

Példa centrális és axiális kiralitás együttes fellépésére – diasztereomer alkaloidok



Példa axiális és planáris kiralitás együttes fellépésére – ciklofán egységet tartalmazó helicén



3. előadás

Abszolút és relatív konfiguráció fogalma, projektív képletek, Fischer-projekció. Abszolút és relatív konfiguráció meghatározási lehetőségei. Bijvoet – kísérletek. Abszolút és relatív konfiguráció megadására szolgáló konvenciók. *D/L* konfiguráció és alkalmazhatósági köre. *R/S* konfiguráció sztereogén centrumokon, kiterjesztés axiális és planáris kiralitású rendszerekre. Relatív konfiguráció meghatározása belső és külső összehasonlítással, kémiai korreláció.

Abszolút és relatív konfiguráció

Abszolút konfiguráció: valamely királis képződményt alkotó elemek, ligandumok térábrában megjeleníthető tényleges térbeli elrendeződése

Alapprobléma: enantiomerek, mint konfigurációs izomerek azonos sajátságúak csak királis környezetben különböztethetők meg \Rightarrow probléma továbbvitele, összehasonlítás

Korlátozott számú módszerünk van az összehasonlítás nélküli konfiguráció meghatározására (anomális röntgendiffrakció, forgatóképesség elméleti számítása, ld. később)

Összehasonlítás történhet

- molekulán kívül – visszavezetés egy más, ismert konfigurációjú szerkezetre (**külső összehasonlítás**)
- molekulán belül – adott sztereogén egységet alkotó elemek térbeli elrendeződése egy másik sztereogén egység elemeihez képest (**belső összehasonlítás**)

\Rightarrow relatív konfiguráció kettős jelentése

Relatív konfiguráció (1):

két különböző királis molekula konfigurációjának megfeleltetése egymásnak fizikai vagy kémiai módszerekkel, ismert abszolút konfigurációjú (vagy önkényesen rögzített konfigurációjú) referenciavegyületre való visszavezetés (**külső összehasonlítás**)



Abszolút és relatív konfiguráció 2.

Relatív konfiguráció (2):

két különböző sztereogén egység/királis egység konfigurációjának egymáshoz való viszonya egy molekulán belül. Ez a viszony az abszolút konfigurációtól **eltérően** invariáns a tükrözésre (**belső összehasonlítás**)

Példa:



A két sztereogén centrumot alkotó csoportok egymáshoz viszonyított helyzete a tükrözés során (a két enantiomerben) azonos

Projektív képletek

Alapprobléma: királis (3D) molekulák síkban való ábrázolása \Rightarrow merőleges vetítés (projekció)

Legegyszerűbb eset: királis centrum (tetraéderes sp^3 szénatom)

DE!

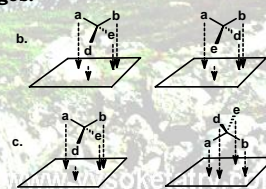
Megfelelő kiválasztási szabályok híján sokféle vetítés lehetséges:

- egy tetraédernek 6 éle van \Rightarrow 6 választási lehetőség
- valamennyi él kétféleképpen orientálható
- valamennyi él lehet akár alul, akár felül

Vagyis: $6 \times 2 \times 2 = 24$ lehetséges projektív képlet

Tovább rontja a helyzetet – az enantiomerek ugyanez a 24 projektív képlete létezik

\Rightarrow **VETÍTÉSI SZABÁLYOK** szükségessége



Fischer-projekció

VETÍTÉSI SZABÁLYOK – szénlánc, szénlánc két végének megkülönböztetése, egyéb szubsztituensek

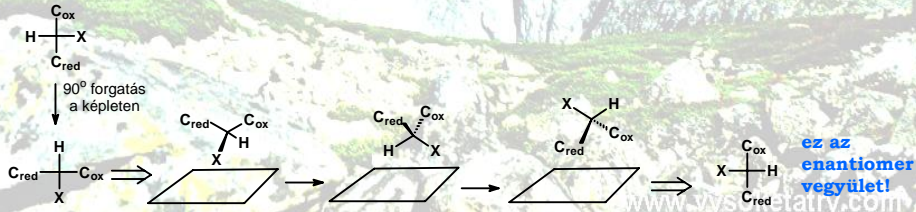
1. $C_{ox} - C^* - C_{red}$ tájolása „Észak-Dél” \Rightarrow 24 lehetséges képletből 4 marad
2. A C_{ox} legyen felül („Észak” felé) \Rightarrow 4 lehetséges képletből 2 marad
3. A $C_{ox} - C^* - C_{red}$ („Észak-Dél” tengely) legyen közelebb a vetítési síkhoz \Rightarrow 2 lehetséges képletből 1 marad

(Másik megközelítés: 4 ligandum 4 lehetséges helyen $\Rightarrow 4! = 24$ lehetőség)



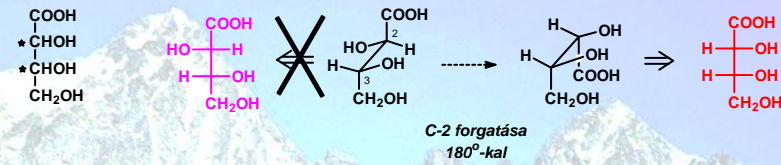
Tiltott műveletek projektív képleteken

- páratlan számú szubsztituensecsere \Rightarrow **INVERZÍÓ!!!**
- projektív képlet $(2n+1) \times 90^\circ$ -kal történő elforgatása



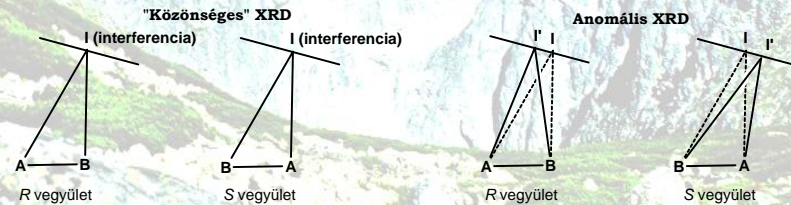
Fischer-projekció 2.

Vetítés több aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületek esetén – **FEDŐ állásból!!**



Abszolút konfiguráció meghatározása – anomális röntgendiffrakció nehézatom jelenlétében

Alapjelenség: akirális γ -részecske \Rightarrow az enantiomerek nem különböztethetők meg, azonos szóródási kép



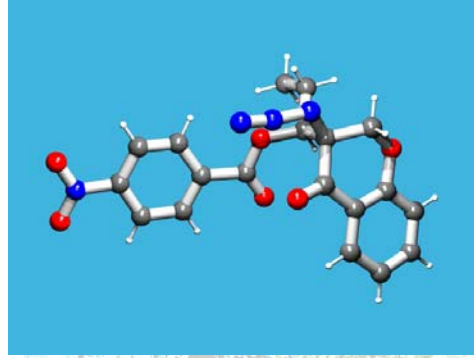
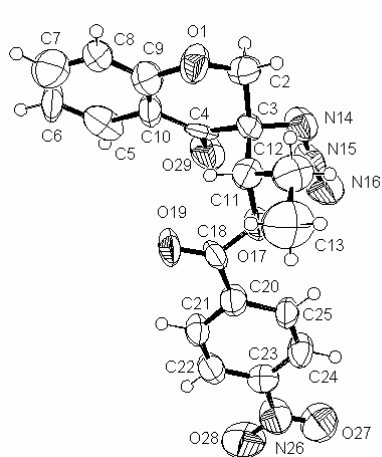
$|AI_R - BI_R| = |AI_S - BI_S| \Rightarrow$ nincs különbség a diffrakcióban, centroszimetrikus diffrakciós kép

Csak diasztereomerek különböztethetők meg!

$|AI_R - BI_R| + p \neq |AI_S - BI_S| - p \Rightarrow$ fáziskülönbség, különbség a diffrakcióban, többé már nem centroszimetrikus diffrakciós kép

Feltétel: $\lambda \sim$ egy (nehéz) atom „adszorpciós” éle
Enantiomerek is megkülönböztethetők!

Röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározás

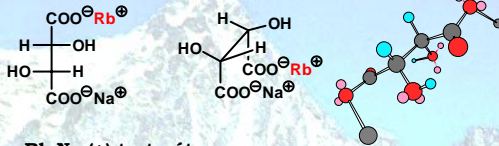


www.vysoketaty.com

Abszolút konfiguráció meghatározása 2. – Bijvoet kísérletek

Bijvoet, Peerdeman, van Bommel *Nature* **1951**, 168, 271

Trommel, Bijvoet *Acta Cryst.* **1954**, 7, 703

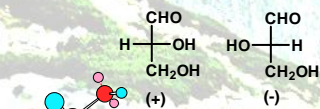


Rb,Na-(+)-tartarát
– D konfigurációjú a Freudenberg-Wohl-konvenció miatt!!
A Rb esetén a Zr K α vonalát használták

(-)-izoleucin • HBr

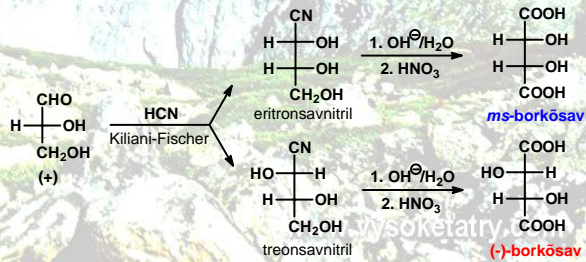
Ezzel lehetségessé vált a korábbi referenciavegyület[(+)-glicerinaldehid] önkényesen felvett konfigurációjának meghatározása

E. Fischer (1891) javaslata:



Ez ott és akkor csak javaslat volt, lehetett volna fordítva is (vö. enantiomerek megkülönböztethetősége)

(+)-Borkősav és (+)-glicerinaldehid konfigurációjának összekapcsolása



Abszolút konfiguráció megadása

Meghatározás és megadás különbözősége –

Megadás: adott abszolút konfiguráció egyértelmű leírása egy prefixummal

XIX-XX. szd. fordulója: két nagy királis vegyületcsoport – szénhidrátok, aminosavak

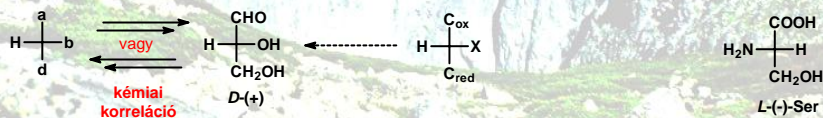
1891: E. Fischer - (+)-glicerinaldehid önkénye konfiguráció hozzárendelése

1906: Rosanoff – szénhidrátok két csoportba való besorolása a C=O-tól legtávolabbi királis centrum konfigurációja alapján

1928: Freudenberg és Wohl – *d*, *l* prefixumok a konfiguráció, (+), (-) prefixumok a forgatás előjelének megadására

1948: Hudson – *D*, *L* prefixumok a konfiguráció megadására

Valamennyi, a *D*(+)-glicerinaldehidre (kémiai korrelációval, csoportmegfeleltetéssel) visszavezethető vegyület abszolút konfigurációja **D**



Másik referenciavegyület: *L*(-)-szerin – genetikus kapcsolat az *L*(-)-glicerinaldehiddel

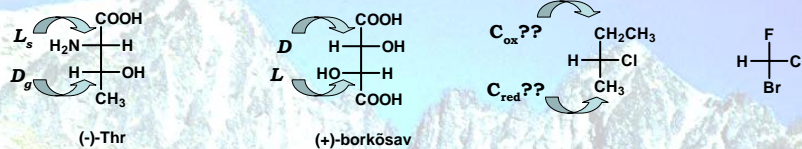
A *D,L* jelölés az abszolút konfiguráció megadására ma már CSAK a szénhidrátok és aminosavak esetén javasolt (megengedett).

Abszolút konfiguráció megadása 2. – a Fischer-konvenció problémái

Szénhidrátoknál a Rosanoff-konvenció kijelöli a vonatkoztatási centrumot

DE!! Melyiket válasszuk??

Mit minek feleltessünk meg??



Freudenberg-Wohl-konvenció: *D*

Cahn-Ingold-Prelog-konvenció (CIP-konvenció)

□ Cahn, Ingold, Prelog *J. Chem. Soc.* 1951, 612; *Experientia* 1956, 12, 81

Alapelv: ligandumok csökkenő prioritás szerinti sorbaállítás, körüljárási irány keresése

Prioritási sorrend felállításának szabályai (szekvenszabályok)

1. Rendszám szerinti besorolás

1a. Azonos rendszám esetén tömegszám szerint besorolás (nemkötő pár: legkisebb prioritású atom (atomméreg = 0))

1b. Azonos konstitúciójú, de eltérő relatív konfigurációjú csoportoknál *Z* > *E*

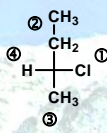
1c. Azonos konstitúciójú, de eltérő abszolút konfigurációjú csoportoknál *R* > *S*

2. Szférák szerinti besorolás – azonosság esetén továbblépés a következő kötésre

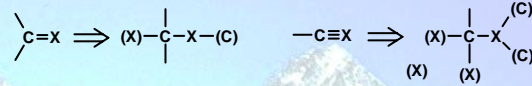
3. Többszörös kötések feloldása fantomatatomokkal (duplikált, de alacsonyabb rendű, további szubsztituenst már nem viselő atomokkal)

Abszolút konfiguráció megadása 3. – CIP konvenció

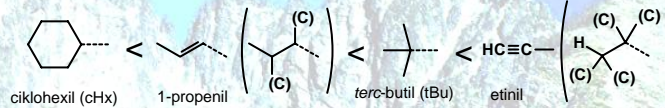
Szférák



Többszörös kötések feloldása (konverziószabály) – Eliel-féle reprezentáció



Példa a következményekre:



Az abszolút konfiguráció megadása CIP-konvenció segítségével centrális kiralitás esetén



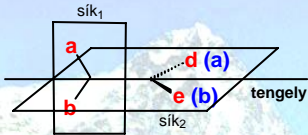
Óramutató járásával egyező körüljárási irány:
R (rectus)

Ellentétes körüljárási irány:
S (sinister)

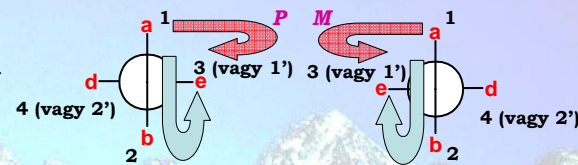
Projektív képleteken a megfelelő ligandum elrendeződés kialakítása a megengedett műveletekkel történhet (ld. korábban)

www.vysoketaty.com

Abszolút konfiguráció megadása 4. – CIP-konvenció axiális kiralitású rendszereken



Ha a prioritási sorrendek:
 $a > b; e > d$

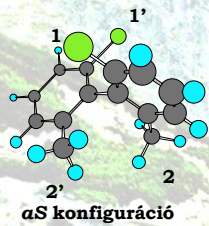


αS konfiguráció

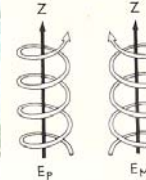
αR konfiguráció

Csavart rendszerek helicitása:

jobbcsavar: P-helicitás (plus, P); balcsavar: M-helicitás (minus, M)

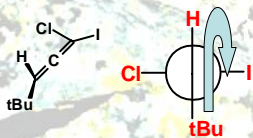


αS konfiguráció

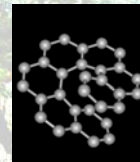
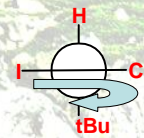
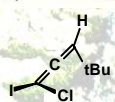


Axiális kiralitású rendszereknél CSAK az 1/1' (vagy 1/3) ligandumok viszonyát tekintjük a helicitás megadásánál.

Általában: $\alpha S = P, \alpha R = M$



tBu

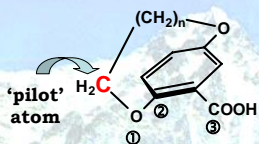


M-helicitás

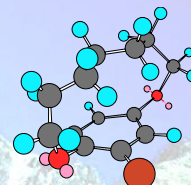
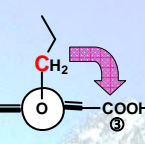
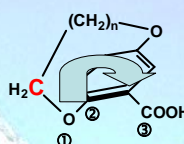
αR konfiguráció – függetlenül az eredeti képlet orientálásától

www.vysoketaty.com

Abszolút konfiguráció megadása 5. – CIP-konvenció planáris kiralitású rendszereken



1,2,3: a 'pilot' atom utáni három soron következő csoport



A planáris kiralitásnál általában: $pS = M$, $pR = S$ (\leftrightarrow axiális kiralitás!)

'Pilot' atom: a síkhoz legközelebbi (vagy azonosság esetén legnagyobb prioritású) síkon kívüli atom, atomcsoport

Relatív konfiguráció meghatározása

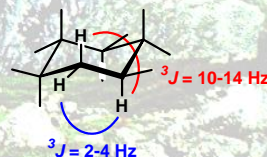
1. Fizikai módszerekkel

- Kiroptikai spektroszkópia
- NMR spektroszkópia (csatolási állandók, 2D módszerek)
- Röntgen-diffrakció (hagyományos, nem anomális)

2. Kémiai módszerekkel

Relatív konfiguráció kettős definíciója miatt mindig összehasonlítás

- belső összehasonlítás
- külső összehasonlítás



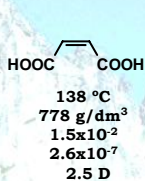
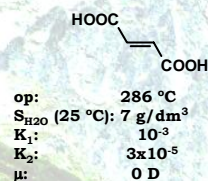
Ld. még Karplus-egyenlet

www.vysoketatry.com

Relatív konfiguráció meghatározása belső összehasonlítással

A molekulát alkotó elemek (atomok, funkciós csoportok) egymáshoz viszonyított helyzetének meghatározása, más királis objektummal való kapcsolatba hozás nélkül
 \Rightarrow elsődlegesen **diasztereomerek megkülönböztetése** egymástól

1. Megkülönböztetés fizikai sajátságok alapján

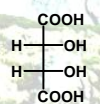
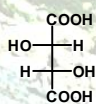
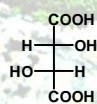


Eltérő inter- és intramolekuláris kölcsönhatások

- inter- vs. intramolekuláris H-hidak (kristályszerkezetben, oldatban)
- eltérő solvatáció
- monoanion eltérő stabilizációja H-híd révén
- dianion eltérő stabilitása a Coulomb-taszítás miatt
- elemi dipólumentumok vektoriális összegződése

2. Megkülönböztetés szimmetriaérvek alapján

Példa: borkósavak megkülönböztetése forgatóképesség alapján

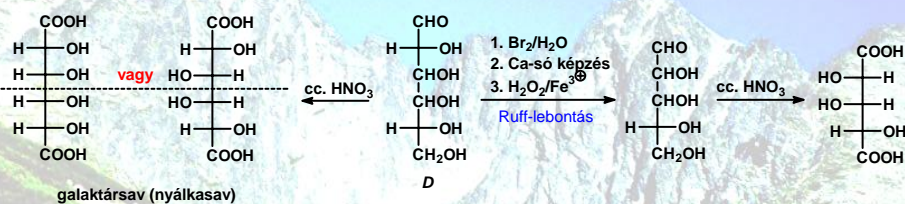


www.vysoketatry.com

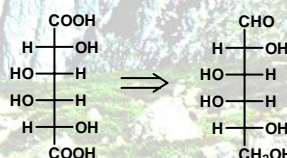
Relatív konfiguráció meghatározása belső összehasonlítással 2.

Szimmetriasajátságok megváltoztatása kémiai reakciókkal
• szimmetrianövelés

Kísérleti tapasztalat: *D*-galaktóz oxidációja aldársavvá inaktív terméket (*mezo* vegyület) ad. Lánchrövidítés és oxidáció után optikailag aktív aldársavat kapunk.



A C_5 aldársav optikai aktivitásából a galaktársav és a *D*-galaktóz relatív konfigurációs viszonyai levezethetővé válnak



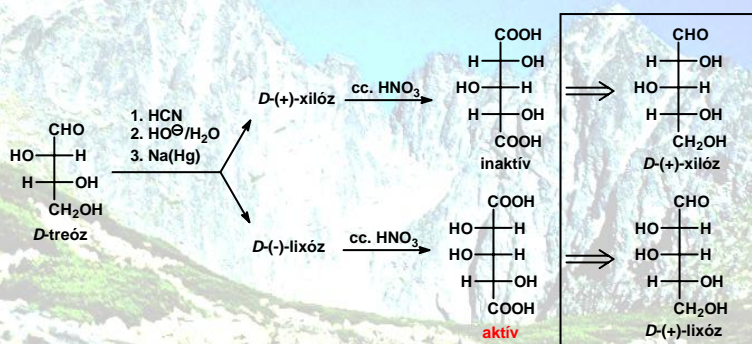
Ugyanez az elv cukoralkohollá történő redukció esetén is alkalmazható – a galaktit (dulcít) optikailag inaktív.

www.vysoketatry.com

Relatív konfiguráció meghatározása belső összehasonlítással 3.

Szimmetrianövelésen alapuló belső összehasonlítás – további példa

Tapasztalat: a *D*-treóz lánchosszabbítása két konfigurációs izomer aldopentózt ad. Ezek aldársavvá alakítás után forgatóképesség alapján megkülönböztethetők.



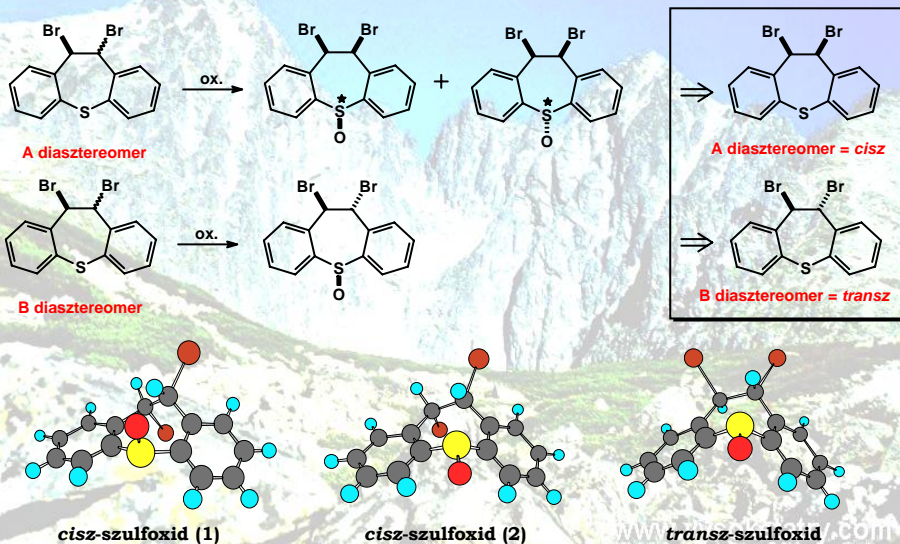
Ezen információ alapján a xilóz és lixóz relatív konfigurációs viszonyai megadhatóak.

www.vysoketatry.com

Relatív konfiguráció meghatározása belső összehasonlítással 4.

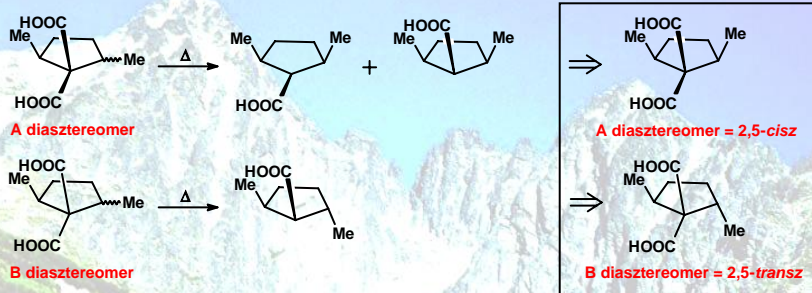
Szimmetriasajátságok megváltoztatása kémiai reakciókkal

- szimmetriacsökkentés – új szimmetriaelem beépítése (deszimmetrizálás)



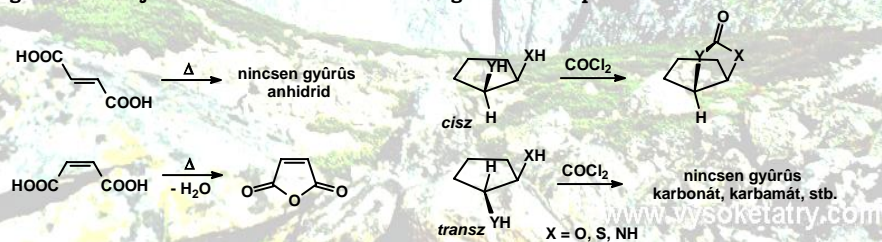
Relatív konfiguráció meghatározása belső összehasonlítással 5.

Szimmetriacsökkentésen alapuló belső összehasonlítás – további példa



3. Megkülönböztetés hídképzéssel

gátolt rotációjú rendszereknél térbeli közelségben levő csoportok azonosítása



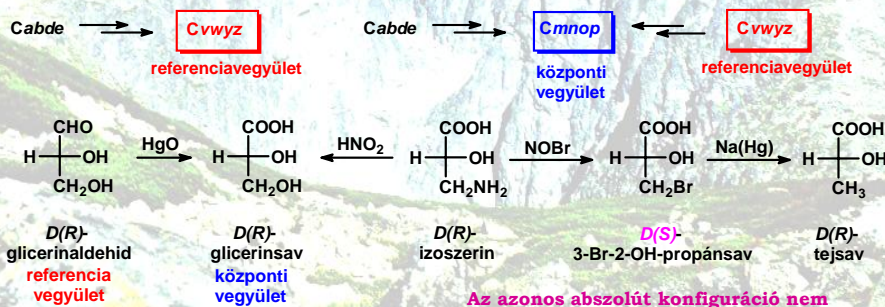
Relatív konfiguráció meghatározása külső összehasonlítással

Sztereokémiaailag egyértelmű kimenetellel rendelkező reakciókkal a kiválasztott, ismert konfigurációjú referenciavegyülettől (vagy azzal már kapcsolatba hozott vegyülettől) alakításon vagy abból történő előállításán alapuló összehasonlítási módszer – **kémiai korreláció**

Ismert abszolút konfigurációjú referenciavegyület esetén alkalmas a vizsgált vegyület **abszolút konfigurációjának** meghatározására

Kémiai korreláció királis centrumok esetén

1. Sztereogén centrum érintetlenül hagyásával (klasszikus kémiai korreláció)

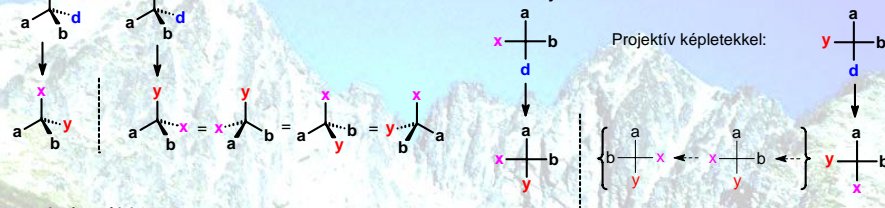


Az azonos abszolút konfiguráció nem jelent szükségszerűen azonos deszkriptort a Cahn-Ingold-Prelog konvencióban – ok: változó prioritási sorrend!!

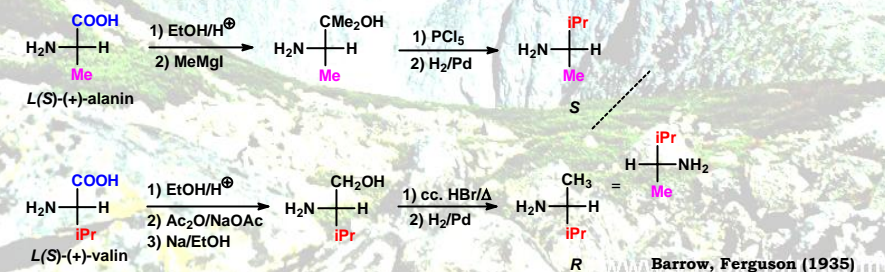
Kémiai korreláció királis centrumok esetén 2.

Egy „trükkösebb” korreláció

Ha van olyan **d** szubsztituens, amelyre igaz, hogy $x \leftarrow d \rightarrow y$ akkor a cseréket azonos konfigurációjú vegyületeken végrehajtva enantiomerekhez jutunk

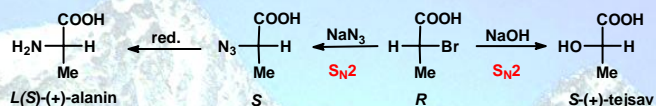


Konkrét példa



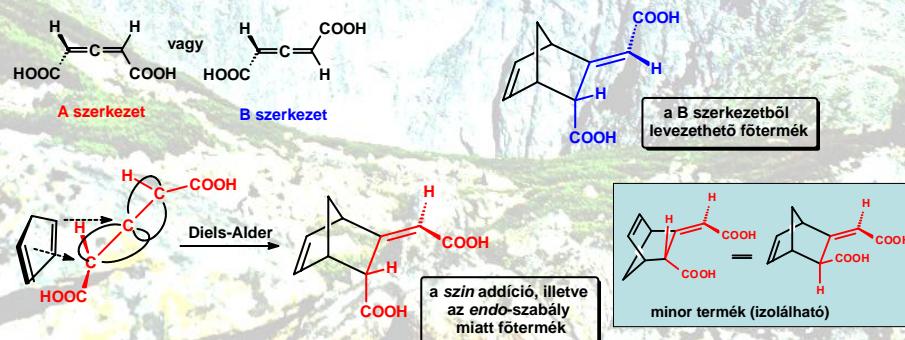
Kémiai korreláció királis centrumok esetén 3.

2. Sztereogén centrumot érintő, sztereokémiaailag kontrollált reakciókkal
pl. kétszeres inverzió = retenció (Walden inverzió az S_N2 reakcióknál)



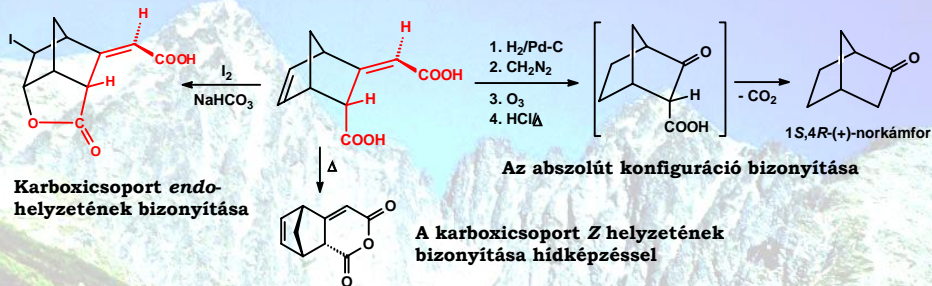
Kémiai korreláció axiális kiralitású rendszerek esetén általában visszavezetés centrális kiralitású vegyületekre

Példa: (-)-pentadiénsav [(-)-glutinsav] relatív és abszolút konfigurációjának meghatározása

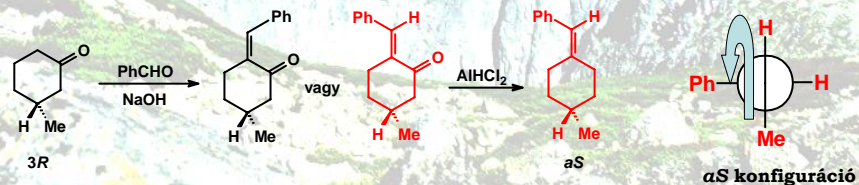


Kémiai korreláció axiális kiralitású rendszerek esetén 2.

(-)-Glutinsav relatív és abszolút konfigurációjának meghatározása



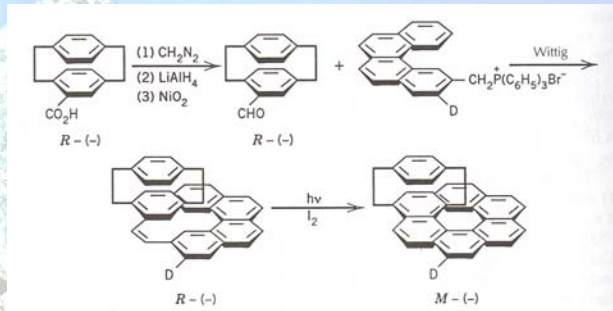
További példa:



Szükséges segédinformáció (enon rendszer *E* vagy *Z* relatív konfigurációjának eldöntése): UV spektrofotometria

www.vysoketaty.com

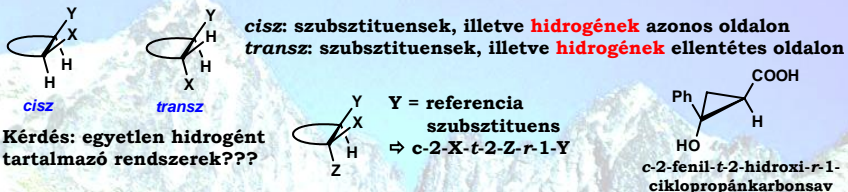
Kémiai korreláció planáris kiralitású rendszerek esetén



www.vysoketatry.com

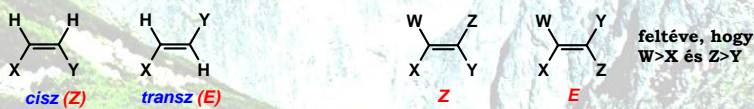
Relatív konfiguráció megadása

Diasztereomerek relatív konfigurációjának megadása gátolt rotációjú gyűrűs rendszerekben



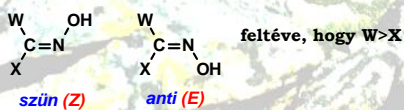
Diasztereomerek relatív konfigurációjának megadása C=X kötésű rendszerekben

Két szubsztituens esete > két szubsztituens: szénatomonkénti sorbaállítás CIP szerint



Az *E/Z* nomenklatura általános használata javasolt. A „geometriai izomerek” nevet lehetőleg ne használjuk.

Oximok (és egyéb aldehid/keton származékok)

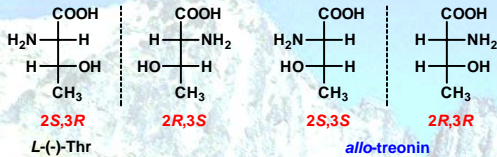


Az *E/Z* minden esetre használható nomenklatura!

www.vysoketatry.com

Relatív konfiguráció megadása 2. – Két és több aszimmetriacentrumot tartalmazó vegyületek

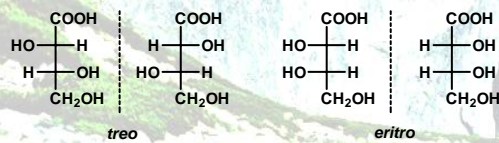
Teljesen egyértelmű megoldás: abszolút konfigurációk megadása CIP-konvenció alapján



DE!

1. Az abszolút konfiguráció nem mindig ismert
2. Az enantiomer pároknál a relatív konfiguráció azonos
3. Racém elegyek
⇒ relatív konfigurációnál elegendő a diasztereomer megkülönböztetés

Egy klasszikus konfigurációmegadás: *treo/eritro* – szénhidrát eredetű

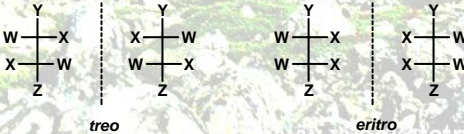


DE!

A Fischer-projekció szabályai miatt fedő állások a szénláncon belül!

Mérsékelt kiterjeszhetőség:

A királis centrumokon azonos szubsztituensek szükségesek



www.vysoketatry.com

Relatív konfiguráció megadása 3. – Két és több aszimmetriacentrumot tartalmazó vegyületek

Egy javasolt bővítés: *szűn/anti* (*syn/anti*)



Figyelem!

nyitott (ap) állások –"cikk-cakkos" fölác

Jelentős előnyt nem kínál. Problémák: keveredés az oximok és analógok relatív konfigurációjával, az eltérő szénlánckonformáció félreértésekre ad alkalmat.

Seebach-Prelog-módszer (1982)

Láncban egymást követő sztereogén centrumok (abszolút) konfigurációja alapján – azonoság esetén *l* (*like*), különbözőség esetén *u* (*unlike*)

SR | RS = *u* SS | RR = *l*

Az abszolút konfiguráció szerepe látszólagos, mindkét enantiomer ugyanazt a prefixumot viseli, míg a másikat a diasztereomer pár! Azonos eredményt ad akár enantiomertiszta anyagokra, akár racém elegyekre vonatkozóan.

Több centrum esetén a számozás szerint haladunk: 2S,3S,5R,6R ⇒ *l,u,l*

„Chemical Abstracts”-módszer (1982)

A számozás szerint haladva az első királis szénatomot **önkéntesen** *R* konfigurációjának tekintjük (⇒ *R*), a többi ehhez hasonlítjuk

2S, 3R **ÉS!** 2R, 3S egyaránt 2R*, 3S*; 2S, 3S **ÉS!** 2R, 3R egyaránt 2R*, 3R*

Tetszőleges számú centrumra kiterjeszhető rendszer

www.vysoketatry.com

4. előadás

Királis-királis kölcsönhatások. Optikai aktivitás, a fajlagos forgatóképességet befolyásoló tényezők. Enantiomer összetétel jellemzése, optikai tisztaság, enantiomer arány, enantiomer felesleg. Rezolválási módszerek és technikák. Kromatográfiai technikák. Enantiomer felesleg meghatározásának legfontosabb kísérleti módszerei, GC és HPLC királis tölteten. GC és HPLC akirális tölteten, származékképzést követően. NMR technikák.

www.vysoketaty.com

Királis-királis kölcsönhatások

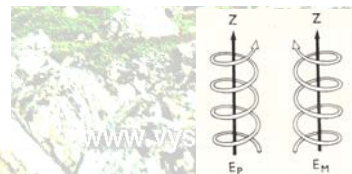
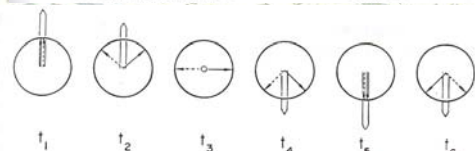
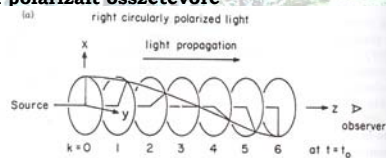
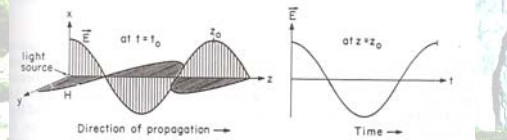
Kiindulási pont: enantiomer képződmények megkülönböztethetlensége – **akirális környezetben!** Királis környezet, partner esetében diasztereomer viszony alakul ki!

1. Enantiomerek kölcsönhatása királis fényvel – optikai aktivitás (forgatóképesség)

„Közönséges” (izotróp, nem-polarizált) monokromatikus fény (EM hullám)

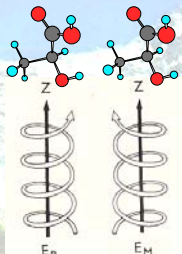


Síkban polarizált fény és felbontása két körülárisan polarizált összetevőre

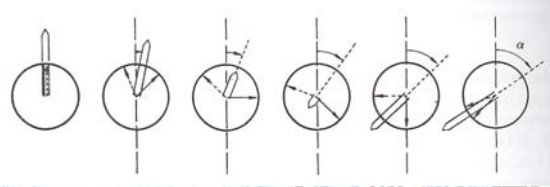


Enantiomerek kölcsönhatása királis fényvel 2. – optikai aktivitás (forgatóképesség)

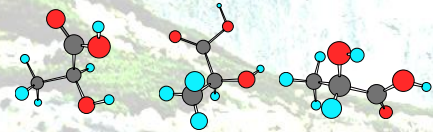
Egy tiszta enantiomer kölcsönhatása az „enantiomer pár” fényvel



Elektronok és fénycsillag kölcsönhatása – abszorpció és újraemittálás ⇒ diasztereomer kölcsönhatás eredményeként a polarizációs sík elfordul



Különböző orientációk lehetségesek – molekuláris szinten eltérő mértékű kölcsönhatás



(Nagyszámú molekulát tartalmazó) halmazra értelmezhető, kiátlagolt eredmény ⇒ a forgatóképesség a halmazsajátságoktól függ!

Akirális molekulák kölcsönhatása a királis fényvel



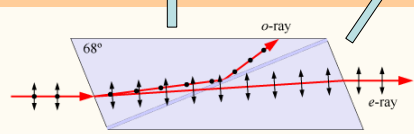
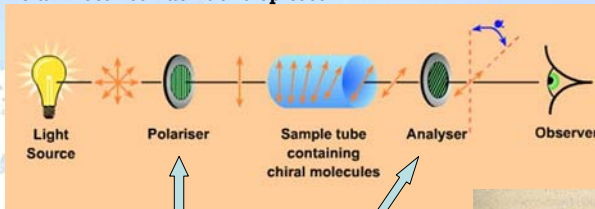
nincs elfordulás (molekuláris szinten)

polarizációs sík elfordul molekuláris szinten, de halmazszinten nulla eredmény!

www.vysoketatry.com

Enantiomerek kölcsönhatása királis fényvel 3. – forgatóképesség mérése

Polariméter sematikus felépítése



Nicol-prizma („izlandi pát”- kalcit)

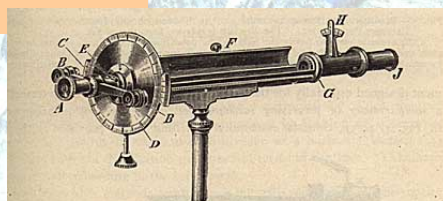


FIG. 4.—ONE FORM OF LAURENT POLARISCOPE.
B, Microscope for reading the scale; C, a vernier; E, position of the analyzing Nicol prism;
H, polarizing Nicol prism in the tube below this point.

www.vysoketatry.com

Enantiomerek kölcsönhatása királis fényvel 4. – forgatóképesség jellemzése

Definícióegyenlet: $\alpha = [\alpha] \cdot c \cdot l$

$[\alpha]$: fajlagos forgatóképesség
 c : koncentráció (g/cm^3), l : optikai úthossz (dm)
 $\Rightarrow [\alpha]$ dimenziója: $10^{-1} \cdot \text{fok} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$!!! (nem jelöljük)

Biot-egyenlet

Definícióegyenlet tiszta, higítatlan folyadékokra: $\alpha = [\alpha] \cdot d \cdot l$

$[\alpha]$: fajlagos forgatóképesség
 d : sűrűség (g/cm^3), l : optikai úthossz (dm)

Homológok forgatóképességének összehasonlítására

$$[\Phi] = [\alpha] \cdot M / 100$$

$[\Phi]$: moláris forgatóképesség, dimenziója: $10 \cdot \text{fok} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$,
 M : molekulatömeg

Fajlagos forgatóképességet befolyásoló tényezők

1. Hullámhossz – általában $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Na D-vonala)

$[\alpha]_{\lambda}^t$ (koncentráció, oldószer)

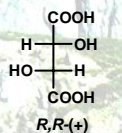
2. Hőmérséklet

	$[\alpha]_D$ (H_2O)	t ($^{\circ}\text{C}$)
<chem>OC(=O)C(N)C(=O)O</chem>	+4.36	20
<chem>OC(=O)C(N)C(=O)O</chem>	0	75
L-Asp	-1.86	90

$[\Phi]_{578}$ ($c = 10$, dioxán)	t ($^{\circ}\text{C}$)
-12.9	24
-0.9	57
+10.8	94

3. Oldószer

	$[\alpha]_D$	
<chem>OC(O)C1=CC=CC=C1</chem>	-8.5	CHCl_3
(S)-1,2-difeniletanol	+55.9	EtOH

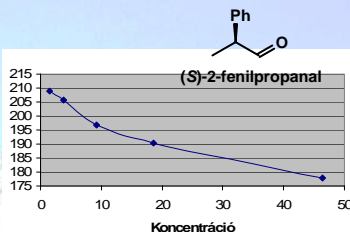


$[\Phi]_{578}$ ($c = 10$)	Oldószer	t ($^{\circ}\text{C}$)
-12.9	dioxán	24
+21.3	H_2O	24.3
+6.6	EtOH	24
+0.3	DMF	25.3
-14	Et_2O	25.2

Enantiomerek kölcsönhatása királis fényvel 5. – forgatóképesség jellemzése

4. Koncentráció

	$[\alpha]_D$	c
<chem>CC(C)C(=O)O</chem>	+18.9	2.2
<chem>CC(C)C(=O)O</chem>	+1.7	8.5
<chem>CC(C)C(=O)O</chem>	-0.7	10.6
(-)	-5.0	16.5



$[\alpha]_D$ (PhH)	c ($\text{g}/100 \text{ cm}^3$)
209.1	1.49
205.8	3.72
196.6	9.29
190.5	18.57
177.9	46.43
161.8	tiszta ag.

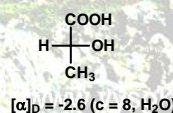
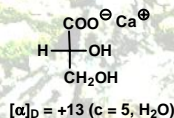
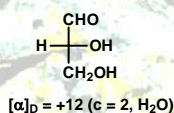
Nem-lineáris koncentrációfüggés!

$$\alpha(c) \neq a \cdot c + b$$

A tapasztalt jelenségek oka az halmazszerkezetben keresendő, a szolvatációs hatások, inter- és intramolekuláris H-hidak, hőmérséklet stb. befolyásolja az uralkodó konformációkat \Rightarrow eltérő kromofór-fény kölcsönhatás, eltérő polarizáció

Megjegyzések:

- forgatóképesség adatok alapján csak az abszolút konfigurációra és ne az enantiomer tisztaságra következtessünk! Feltétel: irodalomban található oldószer és koncentráció használata
- a forgatóképesség hiánya nem jelenti a kiralitás hiányát vagy racém elegy jelenlétét
- A forgatóképesség előjele és az abszolút konfiguráció között nincsen összefüggés!



Enantiomer összetétel jellemzése

Racém elegy: a két enantiomer 1:1 arányú keveréke

Enantiomertiszta anyag („enantiopure”, enantiomerically pure“): kizárólag az egyik enantiomert tartalmazó rendszer

Enantiomerben dúsult keverék („enantiomerically enriched“): valamelyik enantiomert nagyobb mennyiségben tartalmazó rendszer

Enantiomer arány: $A\%/A^{*}\%$ – ritkán használatos

Enantiomer felesleg (e.e., „enantiomeric excess“): $e.e. = \frac{|A - A^*|}{A + A^*} \times 100\%$

ahol A, A^* az enantiomerek móltörtjei

Mivel $A + A^* = 1 \Rightarrow A^* = 1 - A$, ezért

$$e.e. = (2A - 1) \times 100\%$$

Más módon felírva: $e.e. = A\% - A^{*}\%$

Tiszta enantiomer: $e.e. = 100\%$

Racém elegy: $e.e. = 0\%$

Enantiomer tisztaság – nem egyértelműen definiált fogalom, ne használjuk.

Optikai tisztaság (o.p., „optical purity“): $o.p. = \frac{[\alpha]_D(\text{mért})}{[\alpha]_D(\text{max})} \times 100\%$

Elvben: $[\alpha]_D(\text{mért}) = e.e. \times [\alpha]_D(\text{max})$,

DE! a forgatóképesség körülményfüggése miatt problémás lehet. A nem-polarimetriás e.e. meghatározások fokozódó elterjedése miatt szerepe csökken, lehetőleg ne használjuk!

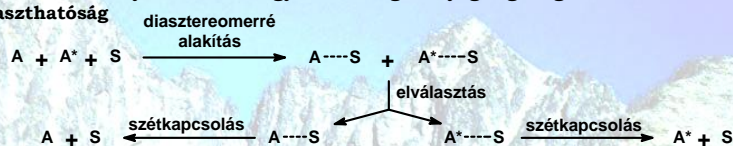
www.vysoketatry.com

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás

Rezolválás: racém elegy szétválasztása az alkotó enantiomerekre

- teljes rezolválás: elkülönítés enantiomertiszta anyagként
- részleges rezolválás: elkülönítés enantiomerben dúsult anyagként ($0\% < e.e. < 100\%$)

Alapelv: diasztereomer viszony kialakítása egy királis segédanyag segítségével \Rightarrow szétválaszthatóság



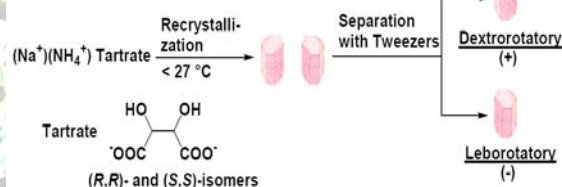
1. Fizikai módszerek – kristályosítás és mechanikus elválasztás

feltétel: konglomerátum (egy kristály csak az egyik enantiomert tartalmazza)

\Rightarrow kristályok tesztelése oldatuk forgatóképessége alapján

\Rightarrow hemiéderez (enantiomorf) kristályok

The First Example



Seignette-só ($\text{K,Na-tartarát} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$):
konglomerátum $< -6^\circ \text{C}$

További példa:
heptahelicén

www.vysoketatry.com

L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 28, 477 (1849).

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 2.

2. Kémiai módszerek

- diasztereomer sóképzés
- diasztereomer vegyületpár-képzés (kovalens kötéssel)
- diasztereomer komplexek (töltésátviteli komplexek) képzése
- zárványvegyület képzés

Elválasztásra felhasznált módszerek:

- oldékonysági/kristályosodási különbségen alapuló eljárások
- kromatográfias eljárások

Rezolváló ágensekkel (S) szembeni követelmények (Wilen)

- könnyű és állandó hozzáférhetőség
- stabilitás, jó tárolhatóság
- alacsony ár vagy könnyű előállíthatóság
- könnyű visszanyerhetőség, újrafelhasználhatóság
- kis molekulatömeg
- mindkét enantiomer hozzáférhetősége, nagy enantiomer feleslegben
- kis toxicitás
- elfogadható oldékonyság

Enantiomertiszta vegyületek forrása – a természet!

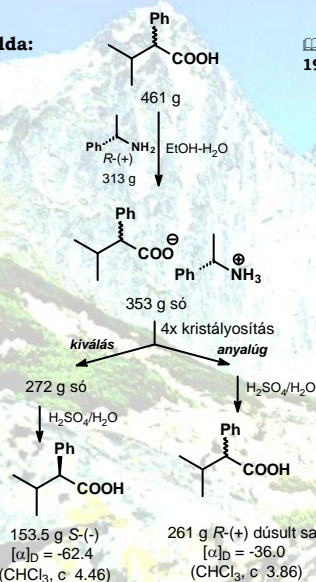
- szénhidrátok
- aminosavak
- természetes forrásból nyerhető hidroxisavak
- alkaloidok
- terpének, izoprénvázas vegyületek
- ...
- + ezek felszintetikus, módosított származékai

www.vysoketetry.com

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 2.

2a. Sóképzés – előny: jó kristályosodási képesség, könnyű visszaalakíthatóság

Példa:



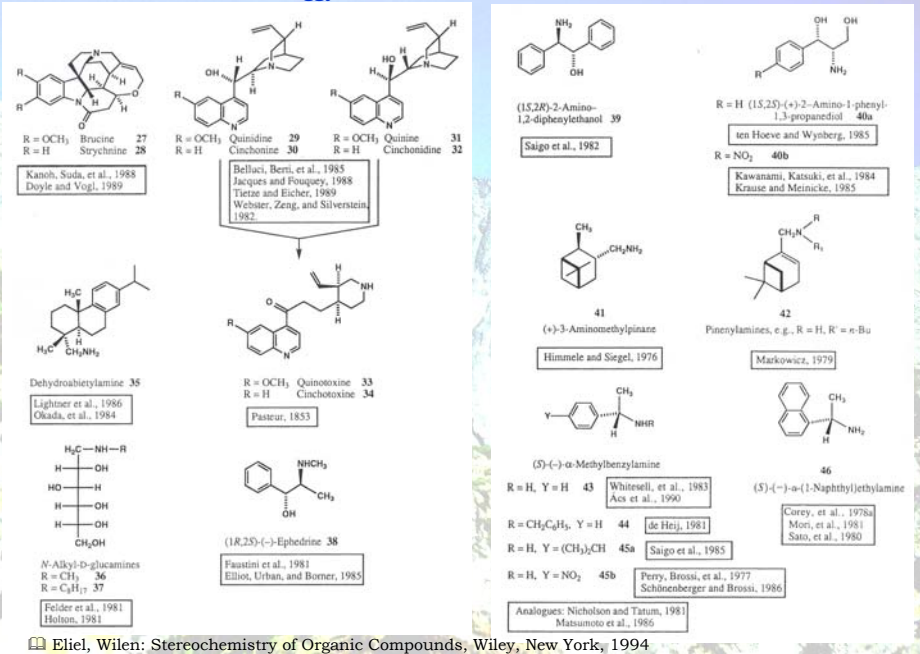
Aaron, Dull, Schmiegel, Jaeger, Ohashi, Mosher *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2797

Jellemző eset:

A jobban kristályosodó enantiomer (közel) sztereoegységes, az anyalúgban maradó csak dúsul. Ismételt (frakcionált) kristályosítással 100% e.e. elérhető.

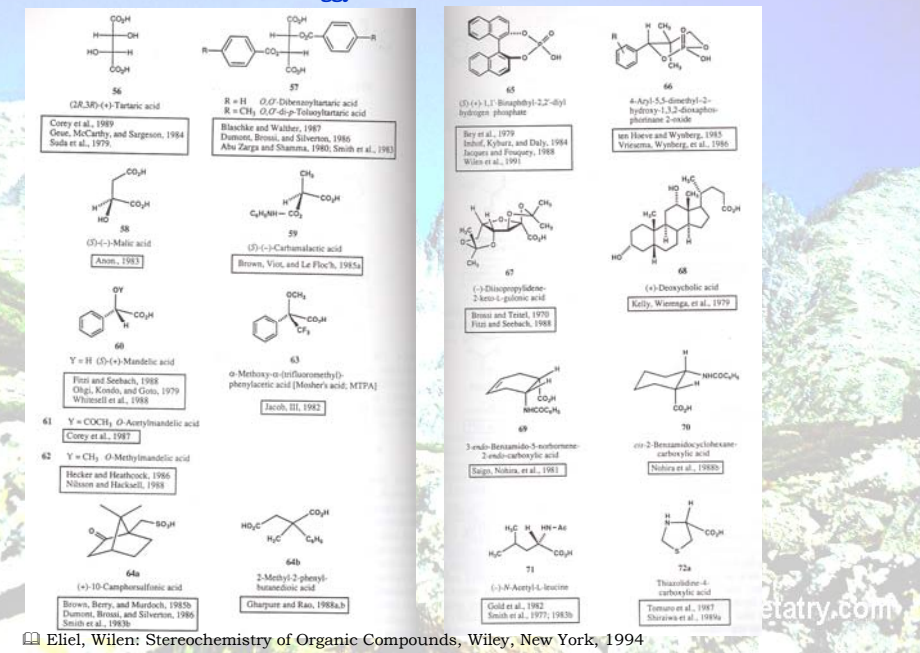
www.vysoketetry.com

Racém savak rezolválására leggyakrabban használt enantiomertizsza aminok



Elie, Wilen: Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley, New York, 1994

Racém bázisok rezolválására leggyakrabban használt enantiomertizsza savak



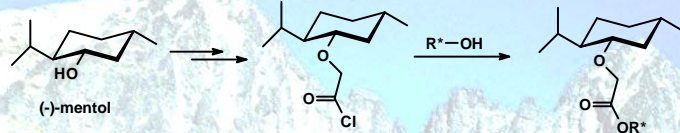
Elie, Wilen: Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley, New York, 1994

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 5.

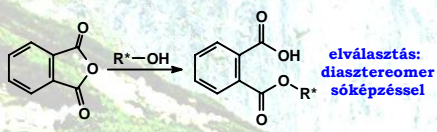
2b. Rezolválás vegyületképzéssel – diasztereomerek képzése kovalens kötés kiépítésével

Néhány példa:

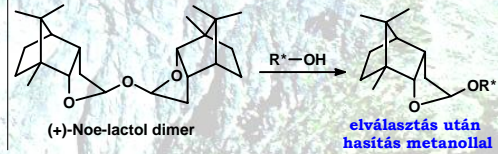
* Alkoholok rezolválása diasztereomer észtereken keresztül



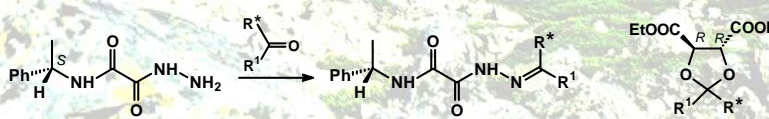
* Alkoholok rezolválása „ftalát” módszerrel



* Alkoholok rezolválása átacetálozással



* Ketonok rezolválása hidrazon vagy acetáloképzéssel

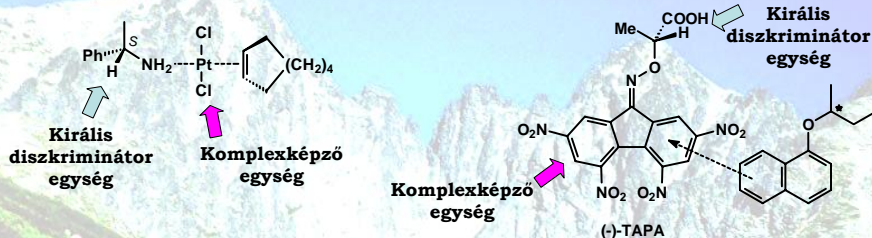


www.vysoketatry.com

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 6.

2c. Rezolválás komplex- vagy töltésátviteli (CT) komplexképzéssel

Semleges vagy könnyen funkcionalizálható csoportokat nem tartalmazó molekulák esetén (pl. alkének, éterek foszfinok, szulfoxidok)

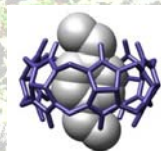


(-)-TAPA...(-)-hexahelicén kristályosodik ↔ (-)-TAPA...(+) -hexahelicén oldatban marad

2d. Rezolválás zárányvegyület-képzéssel

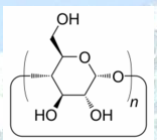
Alappjelenség: megfelelő méretű és másodlagos kötések kialakítására alkalmas molekula beépülése egy fogadó molekula üreges részébe („host-guest” kölcsönhatás)

- kavitandók („cavitand”) – királis üreg
- klatrátok („clathrate”) – két vagy több „host” molekulából összeálló csatorna

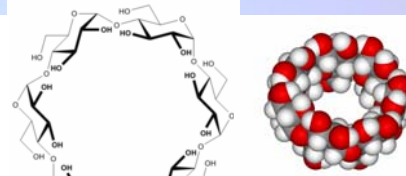
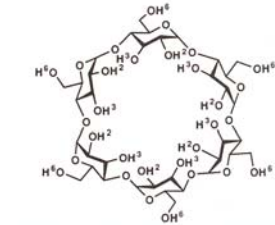
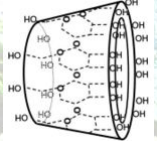


Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 7.

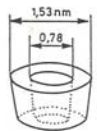
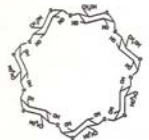
Rezolválás ciklodextrinekkel (kavitand)



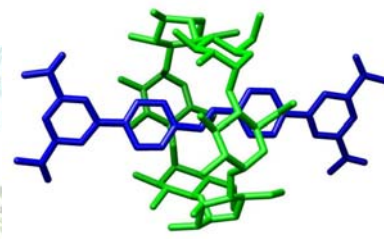
$n = 6-8$ (α, β, γ)



β -CD



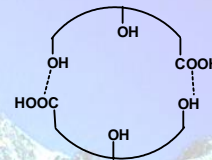
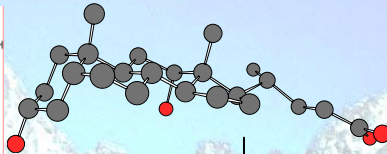
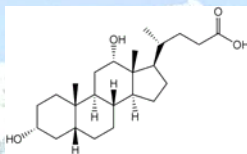
β -CD: nagyszámú alkohol, karbonsav, észter részleges rezolválása (60-75% e.e.)



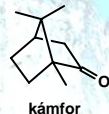
www.vysoketatry.com

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 8.

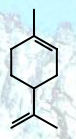
Klatrátképződés dezoxikólsavval



Rezolvált molekulák:

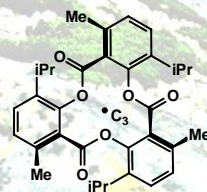


kámfor



limonén

Klatrátképződés tri-O-timotiddal



tri-o-timotid

Invertálódás $\Delta G^\ddagger = 88$ kJ/mól \Rightarrow oldatban gyors racemizáció, DE!
„guest” molekula jelenlétében konglomerátumként kristályosodik (2-Hlg-alkánok rezolválása)

Hasonló diasztereomer klatrát képződés jelentkezik a karbamid esetében (kristályosítás metanolból elágazást nem tartalmazó királis szénhidrogének, savak és észterek jelenlétében – a preferált diasztereomer leválása indukálható, pl. beoltással)

www.vysoketatry.com

Királis-királis kölcsönhatások – rezolválás 9.

Kromatográfiai módszerek alkalmazása

A királis környezet (királis-királis kölcsönhatás) biztosításának lehetőségei:

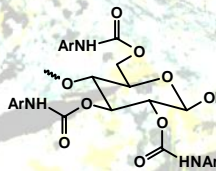
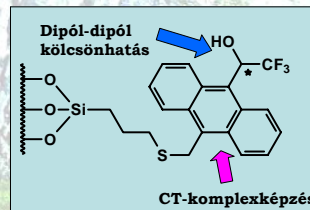
- enantiomer keverék kromatográfiája királis, nem-racém töltetű oszlopon
- előzetes diasztereomer származékok képzése és kromatográfia akirális töltetű oszlopon – **származékképzés kovalens kötés kialakításával**
- enantiomer keverék kromatográfiája akirális töltetű oszlopon, királis, nem-racém mobilfázissal (csak folyadékkromatográfiai módszerek esetén!)

Általános megállapítás: folyadékkromatográfiai elválasztások esetén a szolvátburok jelenléte miatt a rezolválás/elválasztás határfoka gyengébb.

Tipikus enantiomertiszta állófázisok

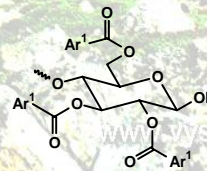
(CSP, „chiral stationary phase):

- laktóz
- keményítő
- módosított szilikagélek (impregnálás vagy kovalensen kötött enantiomer)
kinin, ciklodextrin, TAPA, N-(1-naftil)-leucin, stb.
- módosított cellulóz vagy amidok
triacetát, trobenzoát, karbamátok, stb.



Chiralcel-töltetek

Ar = Ph (OC), 3,5-Me₂-C₆H₃ (OD),
4-Cl-C₆H₄ (OD)

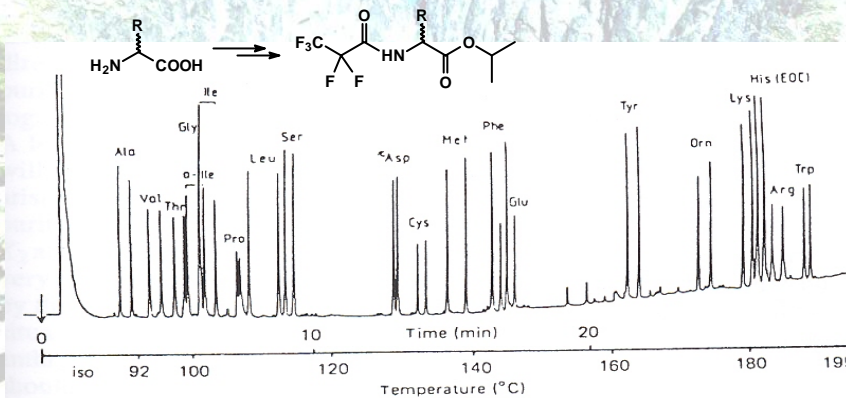


Ar¹ = Ph (OB),
4-Me-C₆H₄ (OJ)

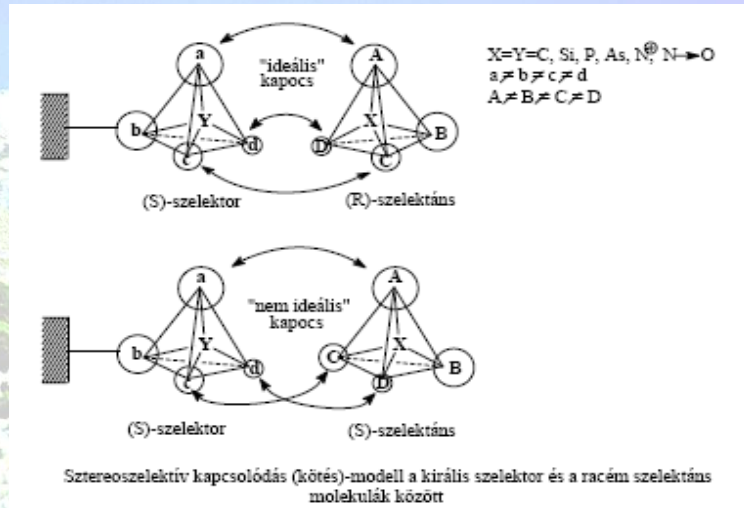
Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása

1. Forgatóképességmérés – nagy bizonytalanság (ld. korábban), egyre ritkábban alkalmazott módszer
2. Kromatográfiai módszerek
2a. **GC technika** – előnyök: gyors, pontos ($\pm 0.05\%$, 0.1% e.e. már detektálható), könnyen elvégezhető, szolvátburok hiánya miatt jó felbontóképesség
korlát: megfelelő ilékonyosság és termostabilitás szükséges – jellemző: előzetes származékképzés (észteresítés, szililezés, stb.)

Példa: racém aminosavak elválasztása



Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 2.



Nagyfokú hasonlóság a folyadékkromatográfiai rezolválásokkal (ld. korábban), töltetek és módszerek hasonlósága

www.vysoketaty.com

Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 3.

2b. HPLC technikák – előnyök: nincsenek illékonyági, termostabilitási problémák, széles oldósz(er)egy) választék, direkt és reverz állófázisok \Rightarrow nagyobb teljesítőképesség

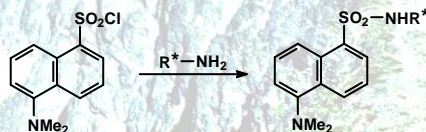
Itt is:

- kromatográfia királis tölteten
- kromatográfia akirális tölteten származékképzést követően

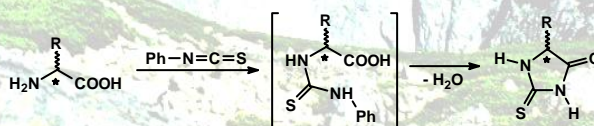
Előzetes származékképzés fontos lehet királis tölteten való kromatográfia esetén is (jobb detektálhatóság vagy egyszerűbb körülmények közötti kromatográfiai elválasztás biztosítása)

Példák:

- Danzilezés (könnyű UV detektálhatóság)



- PTH-aminosav képzés



www.vysoketaty.com

Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 4.

Kromatográfia akirális tölteten származékképzést követően

Példa: racém aminosavak elválasztása RP-8 szférikus szilika tölteten, karbamátképzés után

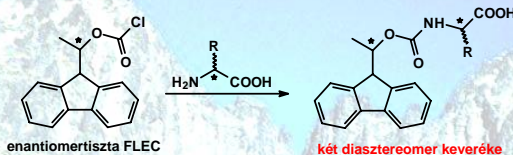
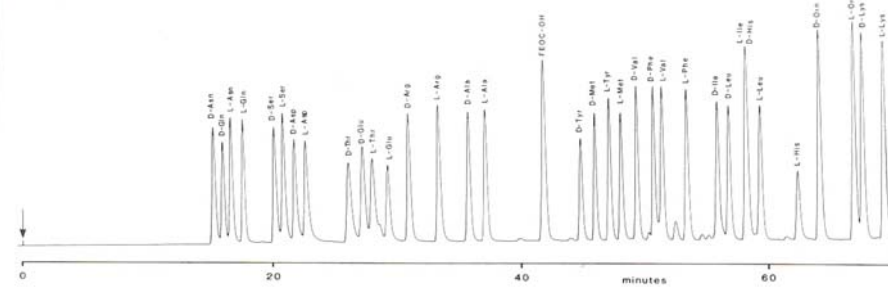


Fig. 3: Separation of amino acids

Column: 150 x 4.6 mm packed with 3 μ m C₈ spherical silica. Elution buffer: acetic acid (1.8 mL/L, pH 4.35).

Gradient: 0-8 min., 8% acetonitrile, 17% THF, 75% buffer, (8/17/75); 8-22 min., 8/17/75-0/30/70; 22-70 min. 0/30/70-0/50/50

Flow rate: 0.8 mL/min.



Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 5.

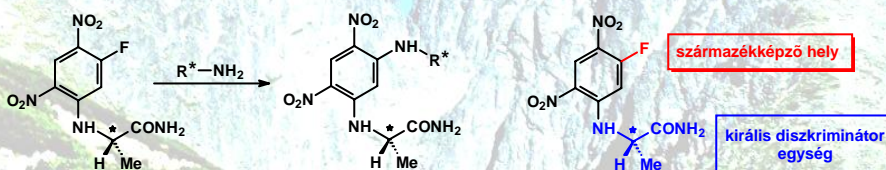
A származékképző reagensok köre igen széles – néhány további példa

Mosher-sav (klorid) – alkoholok enantiomertisztaságának meghatározása észterképzéssel



Előny: nincsen α -hidrogén, enantiomerizáció nem lehetséges

Marfey-reagens (FDAA) – aminosavak derivatizálása



Enantiomerek megkülönböztetése NMR módszerekkel

alapeset: enantiomerek azonos NMR spektrumot adnak \Rightarrow

királis oldószer vagy additív – eltérő solvatáció („chiral solvating agent” = CSA)
diasztereomer viszony kialakítása

- előzetes származékképzés enantiomertiszta reagenssel
- komplexképzés („opti-shift” reagenssel)

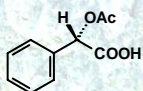
www.vysoketaty.com

Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 6.

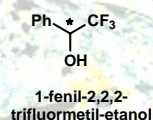
NMR mérés „chiral solvating agent” reagenssel

enantiomerkeverék: 1-fenil-etilamin

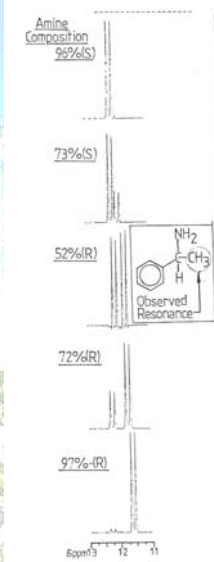
CSA: S-O-acetil-mandulasav



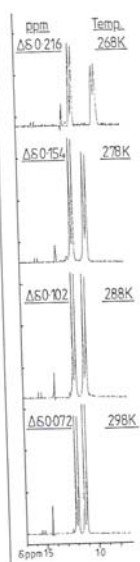
Egy használatos enantiomertiszta NMR oldószer:



enantiomerarány függés

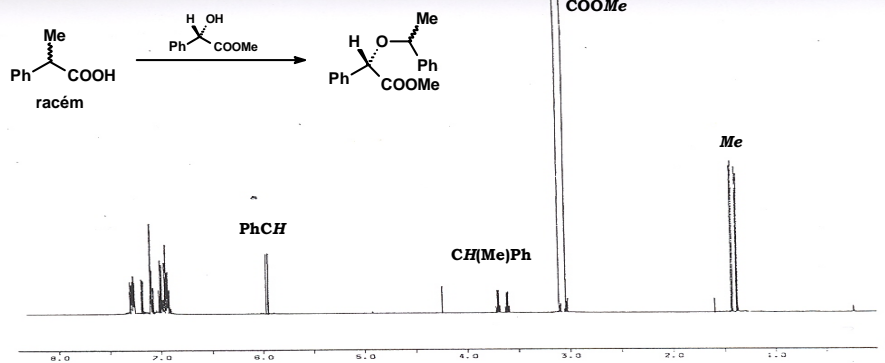


hőmérsékletfüggés



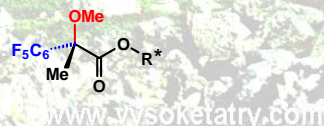
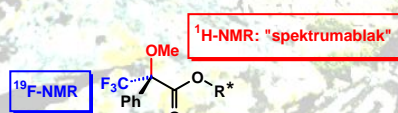
Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 7.

NMR – származékképzés enantiomertiszta reagenssel



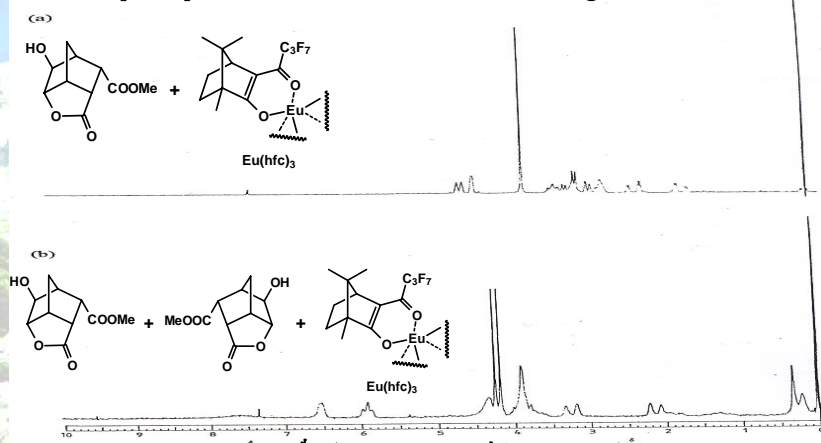
Mosher-észterek enantiomertisztaságának meghatározása NMR módszerrel

Egy hasonló észterképző reagens

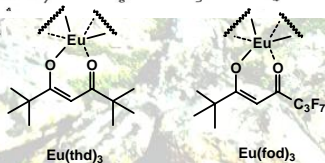


Királis-királis kölcsönhatások – enantiomer összetétel meghatározása 8.

NMR – komplexképzés enantiomertiszta lantanida shift-reagenssel



Néhány egyéb lantanida „opti-shift” reagens



és ezek Pr vagy Yb analógjai

5. előadás

Enantiomerizáció és racemizáció. Racem elegyek jellemzése, a racemizáció termodinamikai aspektusai. Legfontosabb racemizációs mechanizmusok, kation, gyök, anion, valamint semleges molekula intermediereken keresztül lejátszódó racemizációk. Epimerizáció. Konfigurációs inverzió trikoordinált centrumokon, piramidális inverzió. Gátolt rotációjú rendszerek racemizációja.


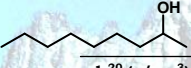

www.vysoketatry.com

Racém elegyek jellemzése

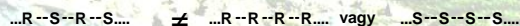
Racém elegy (keverék): a két enantiomer 1:1 elegye

Fizikai jellemzésük: gázfázisban vagy híg oldatban megegyezik a tiszta enantiomerek sajátságaiával (kivéve a forgatóképesség)

DE! eltérő sajátságok tömény oldatokban vagy tiszta anyagi rendszerekben

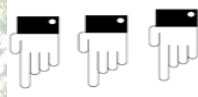
	R	S	±		R	S	±
d_4^{20} (g/cm ³)	1.012	1.012	1.011	d_4^{20} (g/cm ³)	0.822	0.822	0.819
n_D^{20}	1.528	1.528	1.527	n_D^{20}	1.425	1.425	1.426
				fp (°C)	175	175	178.5
		R	S	±			
almasav	op (°C)	102-103	102-103	131-133			

Ok: a molekulák eltérő illeszkedése, eltérő intermolekuláris kölcsönhatások



heterokirális
kölcsönhatás

homokirális kölcsönhatás



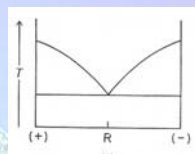
www.vysoketatry.com

Racém elegyek jellemzése 2.

Racém elegyek kristályosodási lehetőségei – Roozeboom (1899)

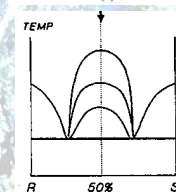
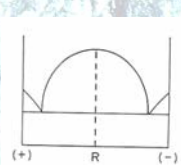
1. Konglomerátum – egy-egy kristályban kizárólag R vagy kizárólag S enantiomer van (az elemi celláig), homokirális rendszerek ideális esetben elválaszthatók (enantiomorf kristályok), sokszor azonban csak csak op. jelzi.

Példák: Phe, 1,2-Ph₂-etándiol, hexahelicén (vegyületek kb. 10%-a)



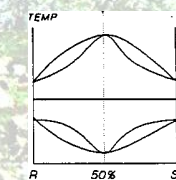
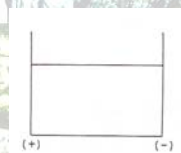
2. Racém vegyület (időnként: racemát) – valamennyi kristály R és S enantiomerek 1:1 arányú keverékét tartalmazza (le az elemi celláig), heterokirális rendszerek

Példák: mandulasav, borkósav dimetilészter, 2-(1-naftil)propionsav (vegyületek kb. 90%-a)



gyakoribb

3. Pszeudoracemát – valamennyi kristály R és S enantiomerek 1:1 arányú keverékét tartalmazza, de teljesen véletlenszerű, rendezetlen eloszlásban („szilárd oldat”) igen ritka



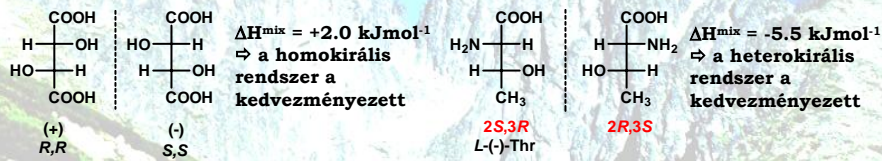
www.vysoketatry.com

Racém elegyek jellemzése 3.

Racém elegyek nagyobb stabilitásának oka
- racemizáció termodinamikai hajtóereje

Keverési entrópia: $\Delta S^{\text{mix}} = - \sum R x_i \ln x_i$
racém elegyre: $x_1 = x_2 = 1/2 \Rightarrow \Delta S^{\text{mix}} = - R \ln 1/2 = R \ln 2 = 5.77 \text{ Jmol}^{-1}\text{fok}^{-1}$
Ebből a keverési szabadentalpia (20 °C-on): $\Delta G^{\text{mix}} = - T \Delta S^{\text{mix}} = -1.76 \text{ kJmol}^{-1}$

Feltéve, hogy $\Delta H^{\text{mix}} = 0$ (ideális eset)



A racém elegyek nagyobb stabilitása okozza, hogy királis vegyületekhez vezető szintézisek során a két enantiomer azonos arányban képződik \leftrightarrow aszimmetriás szintézisek

Racemizáció: racém elegy irreverzibilis képződése királis, nem-racém kiindulási anyagból - egyensúlyi elegyhez vezető makroszkopikus és statisztikus folyamat

Enantiomerizáció: egyik enantiomer másikba történő alakítása - mikroszkopikus, molekuláris szintű folyamat

A racemizáció termodinamikailag támogatott folyamat!

www.vysoketaty.com

Racemizációs mechanizmusok

Alapvető jellemző:

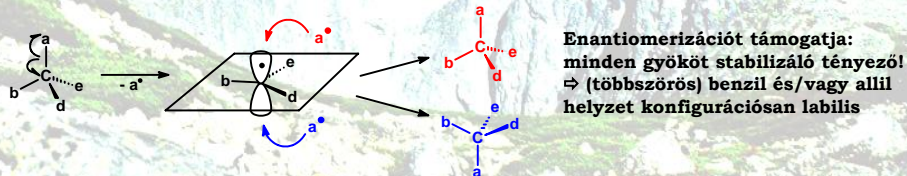
- **négyligandumos, centrális kiralitású rendszereknél** enantiomerizáció csak kötésahadással és új kötés képződésével - leggyakrabban síktrigonális intermedieren keresztül
- **háromligandumos, centrális kiralitású rendszereknél** kötésahadás nélkül átregzéssel (konfigurációs inverzió, piramidális inverzió)
- **axiális/planáris kiralitás** - nagyon sok esetben gátolt rotáció eredet $\Rightarrow \Delta G^\ddagger$, illetve T jelentősége

Követése: forgatóképesség (de!! buktatók), HPLC, CD, NMR, stb.

1. Négyligandumos rendszerek enantiomerizációja

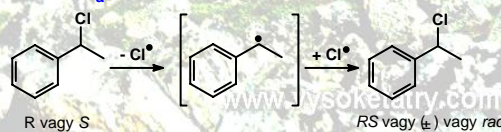
1a. Enantiomerizáció gyök intermedieren keresztül

Kiindulási alap: gyök szerkezete, szénatom sp^2 hibridállapot \Rightarrow planáris, síktrigonális szerkezet - egyenlő valószínűségű támadás mindkét oldalról (enantiotóp felület)



„spontán” racemizáció

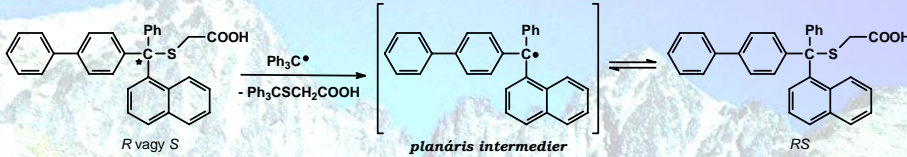
(hő vagy fény hatására) - viszonylag kevés bizonyított példa



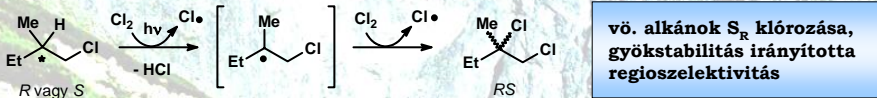
Racemizációs mechanizmusok 2.

Négyligandumos, centrális kiralitású rendszerek racemizációja gyök intermedieren keresztül

• gyökkatalizált racemizáció

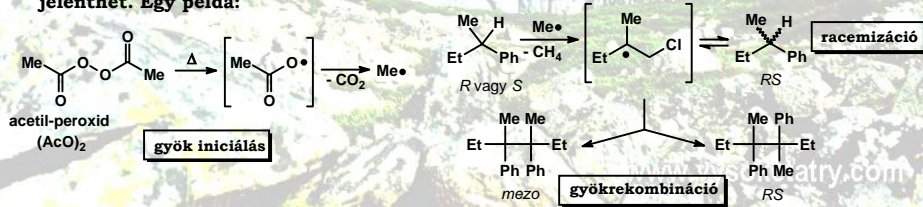


• speciális eset: racém termék képződése enantiomertiszta kiindulási anyagból gyök intermedieren keresztül



vö. alkánok S_R klórozása, gyökstabilitás irányította regioszelektivitás

racemizáció követése polarimetriával – a forgatóképesség hiánya nemcsak racemizációt jelenthet. Egy példa:

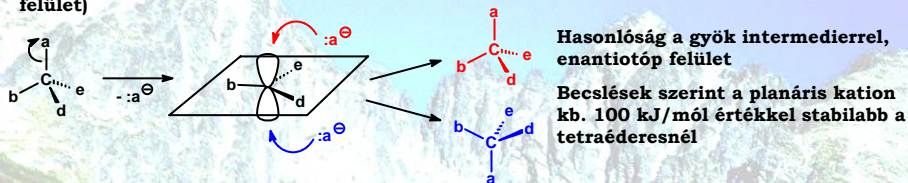


Racemizációs mechanizmusok 3.

1. Négyligandumos rendszerek enantiomerizációja

1b. Enantiomerizáció karbokation intermedieren keresztül

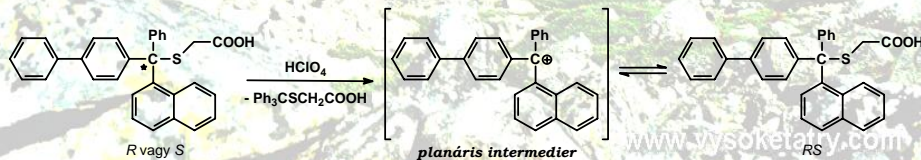
Kiindulási alap: karbéniumion szerkezete, szénatom sp^2 hibridállapot \Rightarrow planáris, síktrigonális elrendeződés – egyenlő valószínűségű támadás mindkét oldalról (enantiotóp felület)



Enantiomerizációt támogatja: minden kationt stabilizáló tényező!

- Elektronküldő, mezomériastabilizációra képes szubsztituensek \Rightarrow (többszörös) benzil és/vagy allil helyzet konfigurációsan labilis
- Sztérikus tényezők (rehibridizáció révén növekvő kötésszögek – nagy térigényű szubsztituenseknél enyhülő sztérikus feszültség)

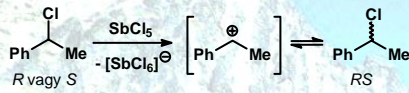
Brönsted-sav katalizált enantiomerizáció



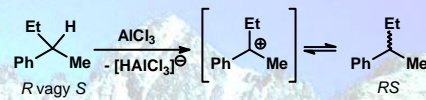
Racemizációs mechanizmusok 4.

Négyligandumos, centrális kiralitású rendszerek racemizációja karbéniumion intermedieren keresztül

Lewis-sav katalizált enantiomerizáció
halogén, mint távozó csoport



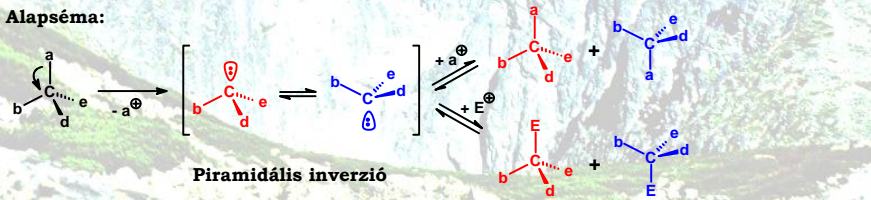
hidrogén, mint távozó csoport



1. Négyligandumos rendszerek enantiomerizációja

1c. Enantiomerizáció karbanion intermedieren keresztül

Alapséma:



Piramidális inverzió

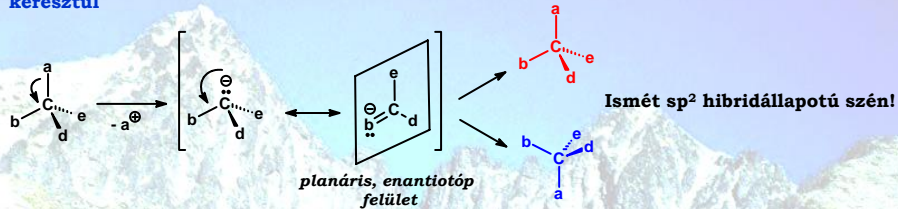
Eltérés a korábbiakhoz képest – nem síkalkatú intermedier, de átvezetés

DE!! A C-a kötés hasadás EN különbség alapján nem jellemző, ilyen heterolízis csak EWG és mezómériastabilizációra képes szubsztituens eseténtörténik meg viszonylag könnyen!!

www.vysoketatry.com

Racemizációs mechanizmusok 5.

Négyligandumos, centrális kiralitású rendszerek racemizációja karbanion intermedieren keresztül



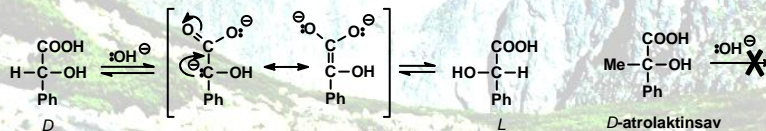
Ismét sp^2 hibridállapotú szén!

planáris, enantiotóp felület

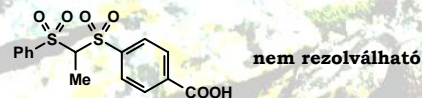
Klasszikus példa: D(-)-mandulasav báziskatalizált enantiomerizációja

Savas α -hidrogén – enantiomerizáció deprotonálódást követően enoláton keresztül.

Bizonyíték: atrolaktinsav esetében nincsen racemizáció



\Rightarrow α -hidrogént tartalmazó ketonok, karbonsavak és származékai, szulfonok konfigurációsán labilisak!!



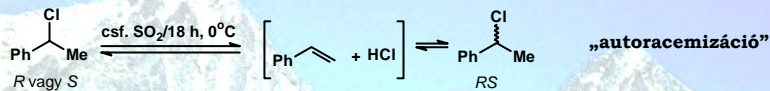
nem rezolválható

www.vysoketatry.com

Racemizációs mechanizmusok 6.

Négyligandumos, centrális kiralitású rendszerek racemizációja stabil, akirális intermedieren keresztül

Példák:

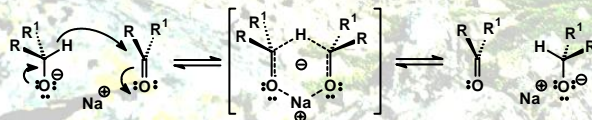


Hasonló, sztirol intermedieren keresztül lejátszódó enantiomerizáció SiO_2 vagy savas Al_2O_3 tölteten történő oszlopkromatográfia során (a sztirol ki is mutatható).

Enantiomertiszta szekunder alkoholok enantiomerizációja alkoholátok jelenlétében



Az enantiomerizáció mechanizmusa - kulcsmomentum: katalitikus mennyiségű keton (állás során nyomokban megjelenő oxidációs termék) jelenléte



www.vysoketatry.com

Diasztereomerizáció, epimerizáció

Diasztereomerizáció:

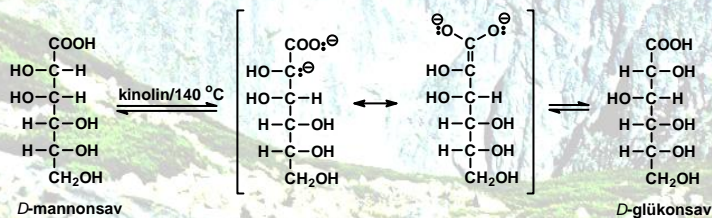
több sztereogén egységet tartalmazó sztereoizomerek (diasztereomerek) egymásba alakulása - diasztereomerek termodinamikailag kontrollált aszimmetriás tarnszformációja

Egyszerű esete az epimerizáció - diasztereomerek egymásba alakulása egyetlen sztereogén egység szelektív inverziójával

Epimerok: egyetlen sztereogén egység konfigurációjában különböző diasztereomerek

Különbőség az enantiomerizációhoz képest - nem 1:1 arányú elegy (ok: diasztereomerek eltérő energiátartalma)

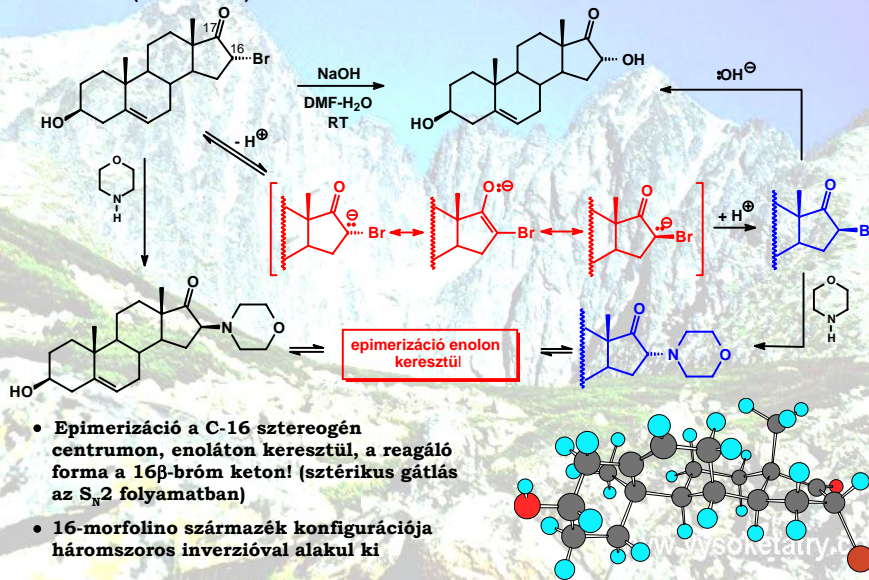
Példa: aldonsavak báziskatalizált epimerizációja - E. Fischer (1890)



www.vysoketatry.com

Diasztereomerizáció, epimerizáció 2.

Sztereokémiai viszonyok a 16 α -Br-3 β -OH-5-androsztén-17-on nukleofil szubsztitúciójánál
Numazawa (1982-1984)



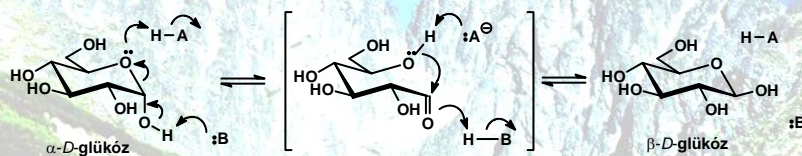
Diasztereomerizáció, epimerizáció 3. – szénhidrátok mutarotációja

Mutarotáció: enantiomertiszta szénhidrát anomerek forgatóképességének egyensúlyi értékig történő változása oldatban

Anomerek: olyan szénhidrát epimerek, melyek a glikozidos csoport konfigurációjában különböznek

Példa: α -D-glükóz $[\alpha]_D = +111$ β -D-glükóz $[\alpha]_D = +19.2$
 egyensúlyi elegy (víz, pH = 7) $[\alpha]_D = +52.5$ \Rightarrow 38% α + 52% β

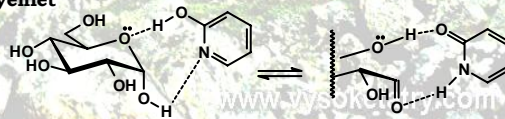
Gyűrűfelfnyílás és záródás – nukleofil addíció általános sav-bázis katalízis mellett



Bizonyíték: tetra-O-metilglükóz mutarotációja benzolos közegben fenol (H-A) és piridin (B) jelenlétében
 $r = k[\text{Me}_4\text{Gl}][\text{PhOH}][\text{py}]$ kinetikusán harmadrendű, egyes részrendek külön-külön mindkettő alig katalizál

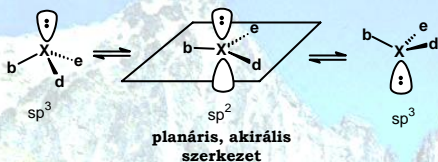
DE!! 2-piridont alkalmazva a reakció 7000-szeresére gyorsul, a kinetikai egyenlet másodrendűre egyszerűsödik
 $r = k[\text{Me}_4\text{Gl}][2\text{-piridon}]$

Swain (1952-1954)



Piramidális inverzió

Három ligandummal és egy nemkötő párral rendelkező centrális kiralitású rendszerek enantiomerizációja



Konfiguráció inverziója hibridállapotváltással („átrezgés”)

Függ: • ligandumok térigénye
• X heteroatom minősége

Meghatározó: ΔG^\ddagger

Trivalens nitrogénvegyületek piramidális inverziója nagyon gyors, a többi analóg konfigurációs stabilitása jóval nagyobb

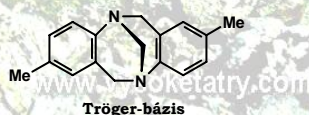
	ΔG^\ddagger (kJ/mól)	XH ₃	NH ₃	PH ₃	AsH ₃
NH ₃	~ 25	$t_{1/2}$ (s)	2.5×10^{-11}	2.3×10^{-6}	4.5×10^7
NMe ₃	~32				

Néhány vegyületcsoport jellemző ΔG^\ddagger értéktartománya

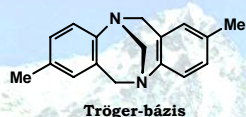
- királis foszfinok: 105-135 kJ/mól
- királis arzénvegyületek: 90-115 kJ/mól
- királis szulfóniumsók: 110-130 kJ/mól
- királis szulfoxidok: 145-180 kJ/mól (itt kötésasadással járó enantiomerizáció is felléphet!)

Lehetőség konfigurációsan stabil triszubsztituált aminok előállítására – hidfő helyzetű nitrogén

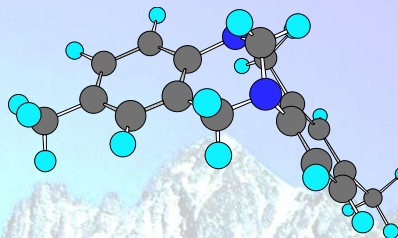
(nincs lehetőség $sp^3 \rightarrow sp^2$ hibridállapotváltásra)



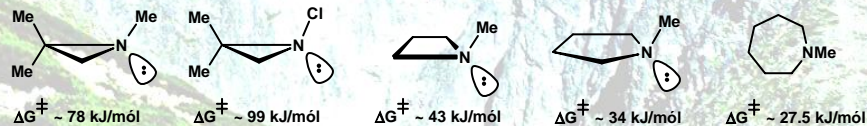
Piramidális inverzió 2.



C₂ szimmetria, rezolválható és stabil konfigurációjú királis vegyület



Gyűrűs aminok piramidális inverziója sebességének függése a gyűrűtagszámtól



Elfogadható mértékű stabilitás

~ NH₃ vagy NMe₃

Konfigurációs és konformációs izomerek önkényes elhatárolása:

$t_{1/2} = 1000$ sec (16.7 min) Az ennek megfelelő ΔG^\ddagger érték = 93 kJ/mól (300 K)

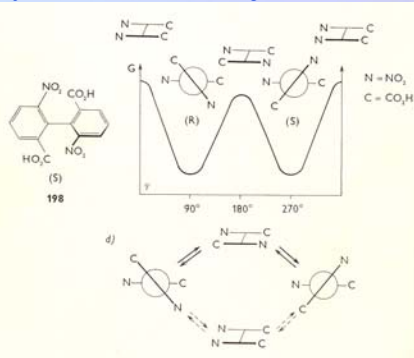
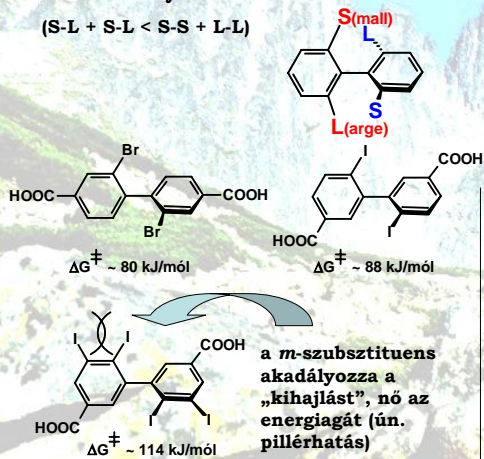
www.vysoketatry.com

Gátolt rotáció eredetű királis képződmények enantiomerizációja

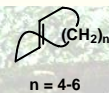
Atrop izomeriájú rendszerek átfordulása – szubsztituensek méretétől függő energiáját

$I > Br > Me > Cl > NO_2 > COOH > OMe > F$
(Westheimer, 1946)

Eltérő szubsztituensek esetén az egyik rotációs irány kitüntetett
(S-L + S-L < S-S + L-L)



transz-cikloalkének



n	$t_{1/2}$ (25 °C)	ΔG^\ddagger	Megj.
4	10^5 év	149	61 °C/ 7 nap: nincs enantiomerizáció
5	10 sec 5 min (0 °C)	-	
6	10^{-4} sec	-	Rezolválható, megbontva azonnal racemizál