TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

SZETEROSZELEKTÍV SZINTÉZISEK

PhD kurzus

GYTK, Gyógyszertudományok Doktori Iskola
TTIK, Kémia Doktori Iskola

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638

MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Bevezetés

A sztereokémia története, izomériaviszonyok rendszerezése.
Jelölések, fogalmak: konstitúció, konformáció, konfiguráció, enantioméria, diasztereoméria.
Sztereoizomerek ábrázolása.
Szimmetriaelemek, aszimmetria/diszimmetria, pontcsoportok.
Sztereokémiai jelölések. Pszeudoaszimmetriás szénatom.
Prosztereoizoméria: topicitás, prokiralitás.
Relatív és abszolút konfiguráció és meghatározásuk módszerei.
Sztereoizomerek megkülönböztetése. Racemátok, rezolválás, racemizáció.
Telített vegyületek konformációviszonyai.
Telítetlen vegyületek konformációviszonyai
Alacsony rotációs energiagáttal rendelkező és nem planáris alkének.
Izomer alkének konfigurációjának meghatározása. Alkének interkonverziója.
Autokatalízis

Sztereoszelektív reakciók

Általános bevezetés
Sztereoszelektív hidrogénezések/redukciók
i. Katalitikus redukciók. ii. Nem katalitikus hidrogénezések
Sztereoszelektív oxidációk: bisz-hidrozilezés, epoxidálások
C–C kötések sztereoszelektív kiépítése
i. Fémorganikus reagensek karbonil csoportra történő nukleofil addíciója
Aldol addíció Allil addíció
ii. Sztereoszelektív aldol reakciók
iii. Enolátok sztereoszelektív alkilezése

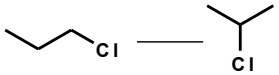
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

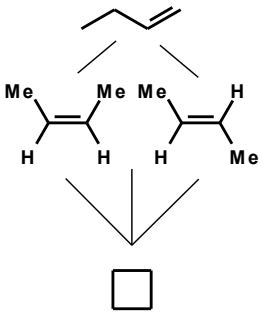
TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

A sztereokémia története, izomériaviszonyok rendszerezése

IZOMÉRIÁK

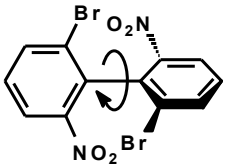
- **KONSTITÚCIÓS**
  - **szerkezeti/strukturális**
    - helyzeti/régio



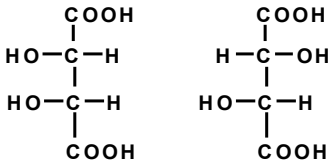


- kötési

- **SZETERO**
  - **konformációs** *(diéderes szög)*
  - **konfigurációs** *(vegyértékszög)*
    - **geometriai** *(gátolt rotáció)*
      - alkén
      - cikloalkán
    - **optikai**
      - **enantioméria**
      - **diasztereoméria**



konformációs enantioméria



konfigurációs diasztereoméria

SZETERO

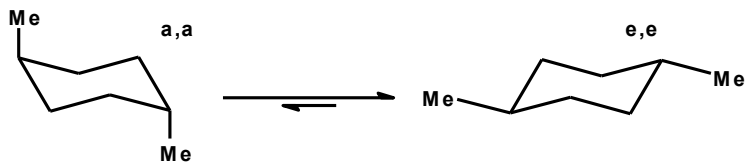
- **enantioméria**
  - konformációs enantioméria
  - konfigurációs enantioméria
- **diasztereoméria**
  - konformációs diasztereoméria
  - konfigurációs diasztereoméria

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638

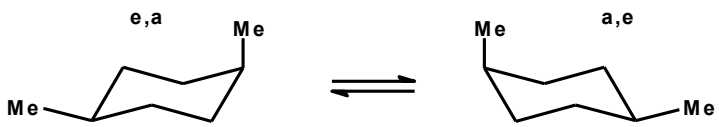
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

***transz*-1,4-dimetilciklohexánok**

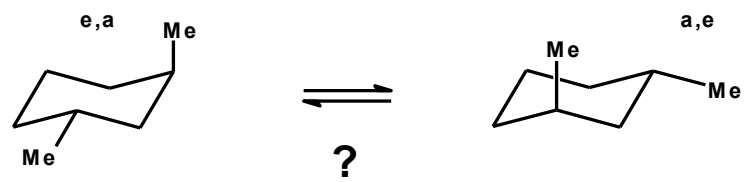


***cisz*-1,4-dimetilciklohexánok**

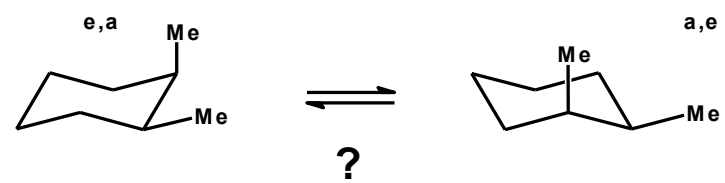


a,a/e,e = konformációs diasztereoizomerek
e,a/a,e = ?
a,a/e,a
a,a/a,e
e,e/e,a
e,e/a,e
} konfigurációs diasztereoizomerek

***transz*-1,3-dimetilciklohexánok**



***cisz*-1,2-dimetilciklohexánok**



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Történeti visszatekintés

1809 síkban poláros fény felfedezése

1812 *Biot* megfelelő szögben metszett kvarclap elforgatja a poláros fény síkját
minél vastagabb, annál jobban

1815 *Biot* terpentine, kámfor, borkősav oldat – hasonlóan
felismerte: kvarc esetén ez a kristály tulajdonsága

1848 *Pasteur*

szőlősav (racém borkősav) Na-, ammónium sójából kristályosodott egyedi kristályok ➔ **enantiomorfok**

szétválogatás, újraoldás egyik jobbra, a másik balra forgat ➔ az első rezolválás

1860 az optikai aktivitás oka mindkét esetben *disszimmetria*
azaz a kristály/molekula nem azonos tükörképével
a (+)-borkősav és a (–)-borkősav „molekuláris szinten” enantiomorfok
mai értelmezés: enantiomerek

van’t Hoff és Le Bell
Cabcd molekulák enantiomériája – tetraéderes szerkezet eredményeként
létezik két, fedésbe nem hozható molekula

1875 *van’t Hoff*
alkéneknél ezért léphet fel sztereoizoméria
allének királisak lehetnek (1935!!!)

Kiroptikai módszerek
polarimetria
optikai rotációs diszperzió (ORD)
cirkuláris dichroizmus (CD)

K I R A L I T Á S

királis anyag

- **királis, racém**
- **királis, nem racém**
  - **enantiotiszta**
  - **egyik enantiomer feleslegben**

minden fizikai és kémiai tulajdonságuk azonos
megkülönböztetésük csak egy ***másik királis rendszer****rel szemben lehetséges*

Szimmetriaelemek és szimmetriaműveletek
tengely–C_n *forgatás* szimmetria sík–σ *tükrözés*
szimmetriacentrum–*i* *középpontos tükrözés/inverzió*
forgási-tükrözési tengely (alternáló tengely)–S_n *forgatás+tükrözés*

Schönfliess-féle pontcsoportok

Molekulák csoportosítása szimmetriaelemek száma és minősége alapján

Aszimmetrikus (királis) molekulák

- ⇨ C_1 egyfogású szimmetriatengely X_{abcd}
- ⇨ C_n *n*-fogású szimmetriatengely
- ⇨ D_n *diéderes pontcsoport*
  egy fő C_n szimmetriatengely,
  és erre merőlegesen n db. C_2 tengely

Akirális molekulák

- ⇨ C_s egyetlen szimmetriasík
- ⇨ S_n alternáló tengely
- ⇨ D_{nd} egy fő C_n szimmetriatengely,
  erre merőlegesen n db. C_2 tengely,
  és n db. diagonális sík

Kiralitástípusok

Centrális kiralitás C, N, P, S, Si

relatív Fischer D/L

abszolút Cahn-Ingold-Prelog (CIP) konvenció R/S

más aszimmetriacentrum 2^n

molekulák két aszimmetriacentrummal – **borkősav izomerek**

eritro–treo, szün–anti l(ike)–u(nlike)

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

<u>további, sztereokémiával kapcsolatos jelölésmódok</u>
sztereogén centrum
alkén izoméria
cisz/transz vagy ***Z/E, s-cisz/s-transz***
cikloalkánok izomériája
cisz/transz ha csak két sztereogén centrum van
a/b **szénhidrátok** glikozidos hidroxil térállása
szteránvázas vegyületek
axiális/ekvatoriális pszeudoaxiális/ pszeudoekvatoriális
alkán konformáció fedő–nyitott/gauche,
szinperiplanáris, szinklinális, antiklinális, antiperiplanáris

Molekuláris aszimmetria

AXIÁLIS KIRALITÁS
allének, atropizoméria – 1,1'-binaftil-származékok
PLANÁRIS KIRALITÁS
ciklofánok
***transz*-cikloalkének**
helikális: csavarok, molekuláris túlzsúfoltság, propellerek

Pszeudoaszimmetria

2,3,4-trihidroxiglutársav
2,3,4-trihidroxipentán-1,5-disav

$2^3 = 8$???

szeterogén/kirotóp **pszeudoaszimmetriás szénatom**

Topicitás és prosztereoizoméria

Heterotóp/homotóp (ekvivalens) ligandumok/oldalak

➔ **enantiotóp** ligandumok/oldalak

a csere vagy addíció eredményeként enantiomereket kapunk

prokirális csoport/oldal

- kölcsönös helycsere σ, i vagy S_n segítségéve
  de nem lehet csere C_n-nel!!!

➔ **diasztereotóp** ligandumok/oldalak

a csere vagy addíció eredményeként diasztereomereket kapunk

- a ligandum/oldalak nem hozhatók kapcsolatba szimmetriaelemekk

Jelölések pro-*R*/pro-*S*, *Re*/*Si* vagy *re*/*si*, pro-*Z*/pro-*E*, pro-*cisz*/pro-*transz*,

Következmények

1. Enantiotóp ligandumok/oldalak csak
   királis környezetben mutatnak eltérő reaktivitást
2. Diasztereotóp ligandumok/oldalak (csaknem mindig)
   eltérő fizikai és kémiai tulajdonságúak (NMR!)
3. Homotóp ligandumok/oldalak akár királis,
   akár akirális környezetben megkülönböztethetetle nek

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

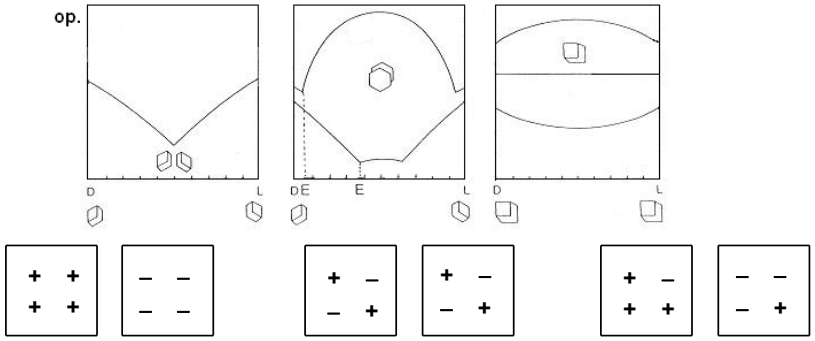
Az abszolút és relatív konfiguráció meghatározásának módszerei

Abszolút konfiguráció Bijvoet módszer (1951) anomális röntgenszóródás

Relatív konfiguráció

1. Fizikai módszerek — Röntgen-diffrakció
2. Kémiai módszerek — a sztereogén centrumot nem érinti; ismert módon érinti; sztereoszelektív szintézis
3. Optikai rotáció összehasonlítása
4. Kiroptikai módszerek — ORD, CD

Racemátok, racemizáció, rezolválás



konglomerátum
racém vegyület
szilárd oldat (racém elegykristály)

➔ enantiomertisztaság és meghatározása

optikai tisztaság
enantiomer felesleg (ee)

$$O_t = \frac{[\alpha]_{mért}}{[\alpha]_{abszolút}} \cdot 100 = \frac{x_R - x_S}{x_R + x_S} \cdot 100 = (2x - 1)\,100$$

polarimetria

NMR királis oldószerek, származékképzés királis reagensekkel, királis shift reagensek

kromatográfia származékképzés, királis állófázisok, ciklodextrinek

➔ racemizáció, epimerizáció

enantiomer $\underset{\text{rezolválás}}{\overset{\text{racemizáció}}{\rightleftharpoons}}$ **racém elegy**

konfigurációváltozás karbokation, karbanion, gyök részvételével
aminok konfigurációs inverziója
konformációs enantioméria

bifenilizoméria, *cisz*-1,2-dimetilciklohexán, *transz*-cikloalkének

Rezolválás és aszimmetrikus transzformációk

Kristályosítási módszerek

1. Mechanikai szétválogatás
2. Indukált kristályosítás
3. Teljes spontán rezolválás
4. Kristályosítással indukált aszimmetrikus transzformáció

Kémiai módszerek

1. Diasztereomerképzés
2. Kromatográfia
3. Kinetikus rezolválás

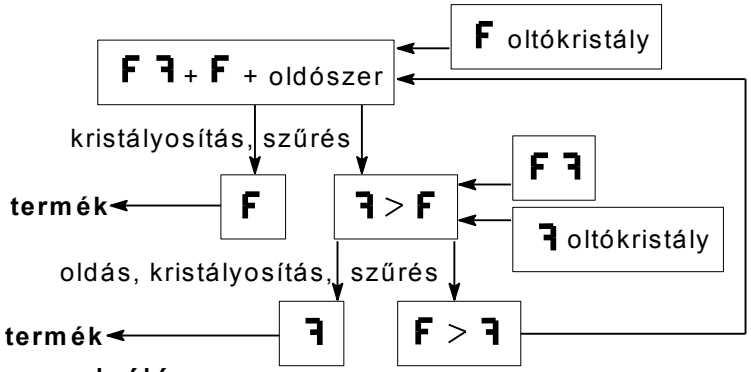
Enzimatikus rezolválás

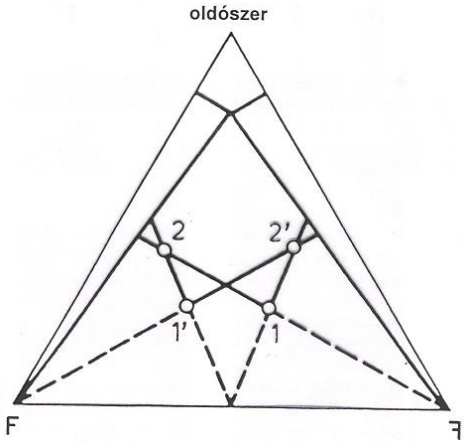
Kristályosítási módszerek

1. Mechanikai szétválogatás

- Pasteur módszere
- konglomerátum–racemát megkülönböztetése – Kofler-módszer

2. Indukált kristályosítás





3. Teljes spontán rezolválás

4. Kristályosítással indukált aszimmetrikus transzformáció

elsőrendű/másodrendű

Kémiai módszerek

Diasztereomerképzés (só, komplex, vegyület)
királisan tiszta reagenssel

a jó rezolváló ágens

olcsó, ill. könnyen visszanyerhető
könnyen hozzáférhető (természetes forrás)
mindkét enantiomer hozzáférhető
stabilis (tárolás, alkalmazás)
alacsony Mr

Pasteur – első rezolválás (+)-cinlotoxin/(+)-kinotoxin felhasználásával

vegyületképzés és aszimmetrikus transzformáció kombinációja

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Kinetikus rezolválás

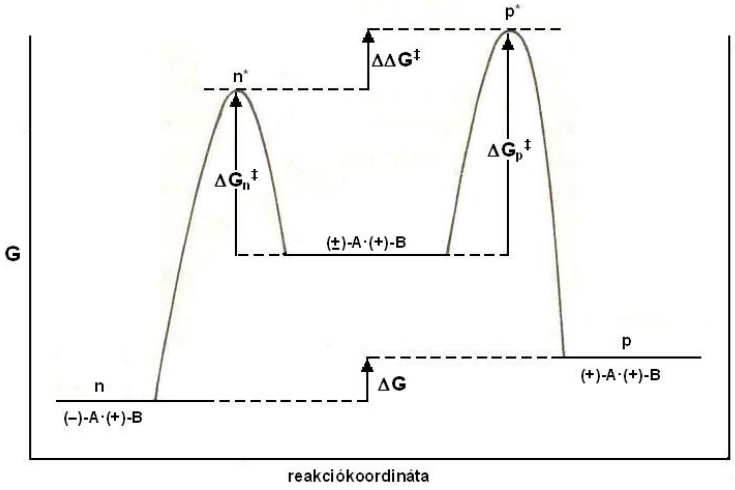
részleges vagy teljes rezolválás érhető el azon az alapon,
hogy enantiomerek királis/nem racém ágenssel (reagens, katalizátor, enzim)
szemben nem egyenlő sebességgel reagálnak;
feltételek: a reakció irreverzibilis,
nem engedjük teljes konverzióig lejátszódni:
(rövidebb reakcióidő, ekvivalensnél kevesebb reagens használata)

ha a cél

mindkét enantiomer nagy tisztaságban (>95 % ee) és
magas hozammal (>45 %) történő előállítása, akkor ehhez
E > 100 kell

a visszamaradó enantiomer tisztasága viszonylag nagy lehet
kis szelektivitások esetén is, a **hozam rovására**

A reakció két diasztereomer átmeneti állapoton keresztül megy végbe:
p* a p-diasztereomerhez [(+)-A·(+)-B] vezet,
míg n* az n-diasztereomert [(–)-A·(+)-B] adja
Ha a reakció a p- és n-diasztereomerek egyensúlyához vezet, akkor a reakció *termodinamikailag kontrollált* és a termékarányt DG szabja meg.
Ha a reakció irreverzibilis, akkor a reakció *kinetikailag kontrollált* és a termékarányt DDG‡ szabja meg.
A példában $\Delta G_n^{\ddagger} < \Delta G_p^{\ddagger}$, vagyis (–)-A gyorsabban reagál.
Ha a reakciót teljes konverzió előtt leállítjuk vagy (+)-B-t nem sztöchiometrikus mennyiségben használjuk, akkor az el nem reagált szubsztrátum dúsul (+)-A-ban.



Enzimatikus kinetikus rezolválás

oxidoreduktázok: redox-reakciók
transzferázok: két szubsztrát közötti kicserélődési reakciók
hidrolázok: hidrolízisek
liázok: addíciós–eliminációs folyamatok
izomerázok: izomerizációk
ligázok (szintetázok): szintetikus reakciók bioenergia felhasználásával

biokatalízis *előnyök*

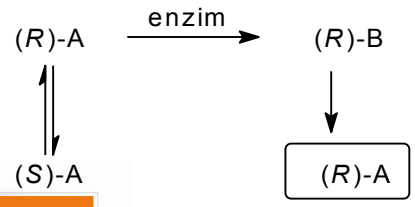
- enyhe reakciókörülmények (szobahőm., semleges pH), vizes-alkoholos oldat
- nagy szelektivitás
- sokfajta kémiai folyamat
- nagy hatékonyság (reakciósebességben ↑ 10^{12}

hátrányok

- érzékenyek (hőmérséklet, pH, oldószer, szennyező anyagok–enzimgátlás)
- kis koncentráció (alacsony volumetrikus hozam)
- drágák

Pasteaur – Penicillium glaucum

dinamikus kinetikus rezolválás



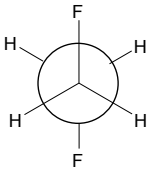
100 % HOZAM!!

Telített, nyílt láncú vegyületek konformációviszonyai

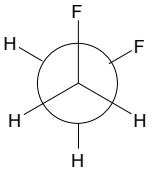
- etán, bután
- alkán + poláris funkciós csoport

1,2-dihaloetánok

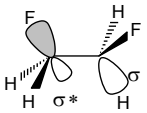
dipólmomentum ≠ 0, azaz nem csak antiperiplanáris konformáció létezik!



anti

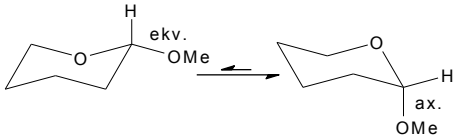


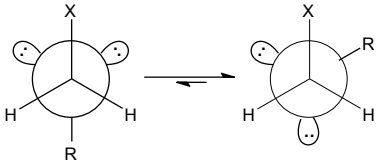
gauche



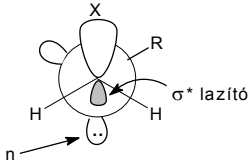
a H σ és a F σ* pályái közötti kedvező kölcsönhatás eredményeként létrejövő stabilizálódás

anomer hatás





ezzel ellentétben <u>anomer hatás</u>



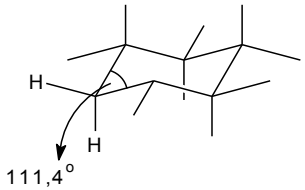
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

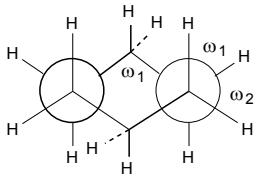
Gyűrűs vegyületek

➔ ciklohexán

Baeyer-féle feszülési elmélet

alapváz





C–C–C vegyértékszög = 111,4°
(propán = 112,5°)

torziós szögek (H–C–C–H)
ω_1 = 54,9°
ω_2 = 65,1° (diekv. H)
174,9° (diax. H)

ring inverzió energiája = 44,8–48,1 kJ/mol

monoszubsztituált ciklohexánok

igen gyors interkonverzió (közel azonos a ciklohexánnal)
ténylegesen létező két konformációs izomer

brómciklohexán **IR** 685 cm^{-1} ekvatoriális
658 cm^{-1} axiális

NMR kb. –50 °C alatt szétváló csúcsok

$-\Delta G^0$/kJ/mol

tetraéderes

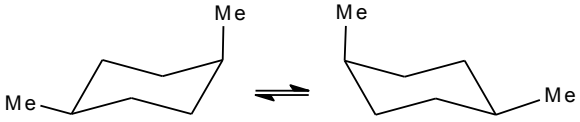
Me	Et	iPr	*terc*Bu	CH_2Br	CH_2OH	CH_2CN
7,28	7,49	9,25	19,75(20,5)	7,49	7,36	7,41

diszubsztituált ciklohexánok azonos szubsztituensekkel

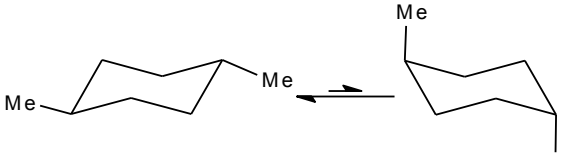
cisz-1,2- és *cisz*-1,3-származékok: mezo-vegyületek
transz-1,2- és *transz*-1,3-származékok: királisak
cisz- és *transz*-1,4-származékok: akirálisak

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

1,4-dimetilciklohexánok



e,a a,e

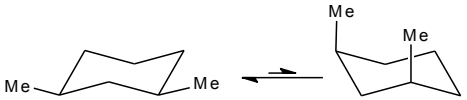


e,e a,a

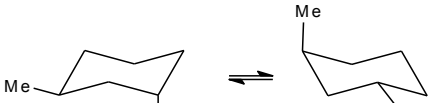
cisz
megkülönböztethetetlen konformerek elegye
az a Me szérikus energiája = 7,28 kJ/mol

transz
két, jelentősen eltérő energiájú konformer
a,a: 2 x 7,28 = 14,56 kJ/mol
Boltzman megoszlás (25 °C): 99,7 % : 0,3 %

1,3-dimetilciklohexánok
egyszerűbb kép: mindkét izomer egyetlen stabil konformációban létez



e,e a,a

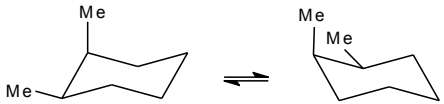


e,a a,e

cisz
csak az e,e létezik (anankomer)

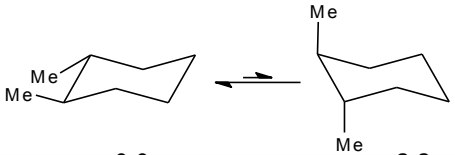
transz
két azonos energiájú enantiomer

1,2-dimetilciklohexánok
komplex kép



e,a a,e

cisz
enantiomerek, vagyis elegyük racemát;
az egyes vegyületek $\mathbf{C}_1$ szimmetriájúak,
elegyük $\mathbf{C}_{2v}$ (magasabb)
a síkképlet helyesen reprezentálja a gyorsan ekvilibráló 2 szék konformer átlagos szimmetriáját!
feltéve, hogy a,e Me csoportok gauche kölcsönhatása ugyanakkora, mint e,e esetben, akkor
a szérikus energia: 7,28+3,10 = 10,4 kJ/mol



e,e a,a

transz
a,a szérikus energiája: 14,56 kJ/mol
e,e: nem nulla! hanem kb. megegyezik a bután-gauche kölcsönhatás energiájával
(2 Me bután-gauche ~3,1 kJ/mol), így
az energiakülönbség 14,56-3,1 = 11,06 kJ/mol
ebből a Boltzman megoszlás (25 °C) 99 % : 1 %

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Telítetlen vegyületek konformációviszonyai

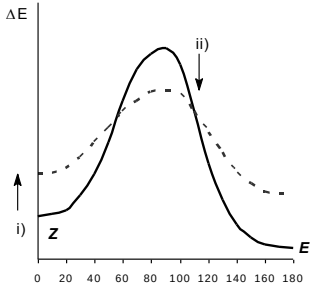
➔ alacsony energiagáttal rendelkezõ, nem planáris alkének

stabilitás: ***E*** > ***Z***

interkonverzió: π-kötés hasítás majd rotáció

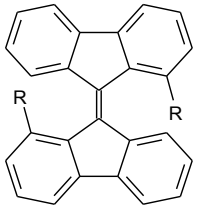
2-buténeknél: 259 kJ/mol
(aktivációs energiagát)

csökkenthető, ha
i) növeljük az alapállapot energiáját
ii) csökkentjük az átmeneti állapot energiáját



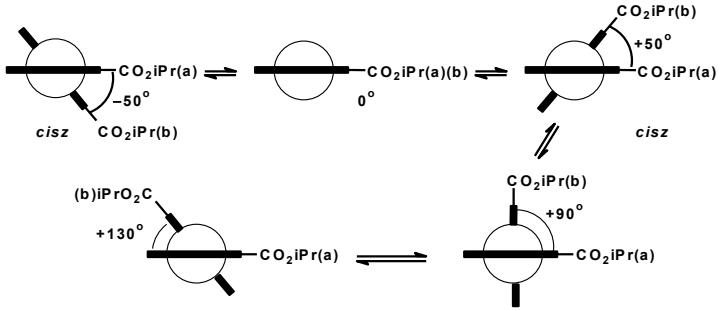
egyes esetekben a sztérikus feszülés olyan nagy mértékű lehet, hogy a *planáris szerkezet* nem az energiaminimum, hanem éppen ez képvisel *energiagátat*

bifluorenilidének



R = COOiPr

izopropil-1,1'-dikarboxilát



E2 eliminációk sztereokémiája
antiperiplanáris konformáció

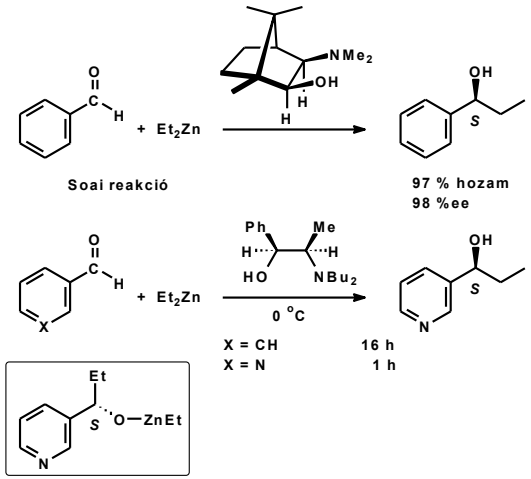
$$P_A \xleftarrow{k_A} A \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} B \xrightarrow{k_B} P_B$$

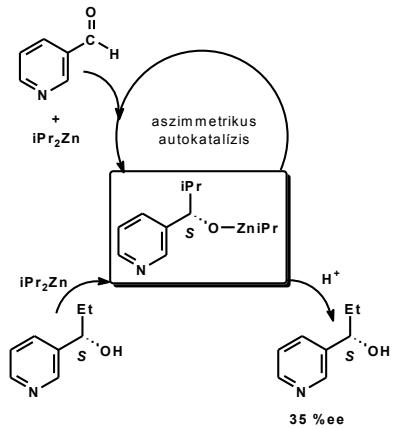
mi szabja meg a termékarányt?

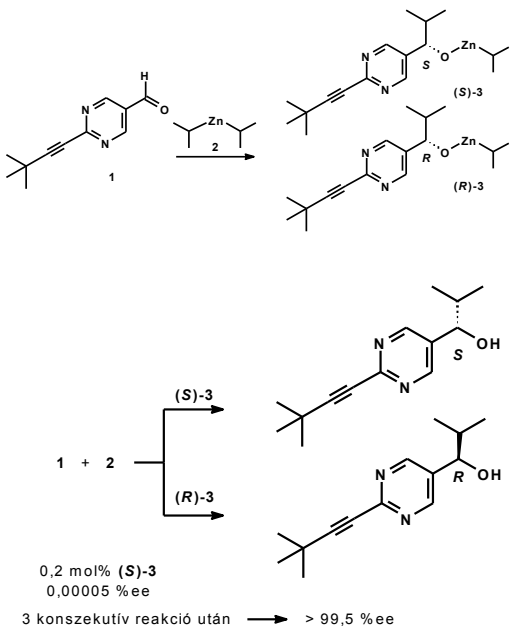
- ✓ a kiindulási anyag konformációinak relatív stabilitása
- ✓ a termékek relatív stabilitása
- ✓ az átmeneti állapotok relatív szabadentalpia tartalma

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Aszimmetrikus autokatalízis







előnyök

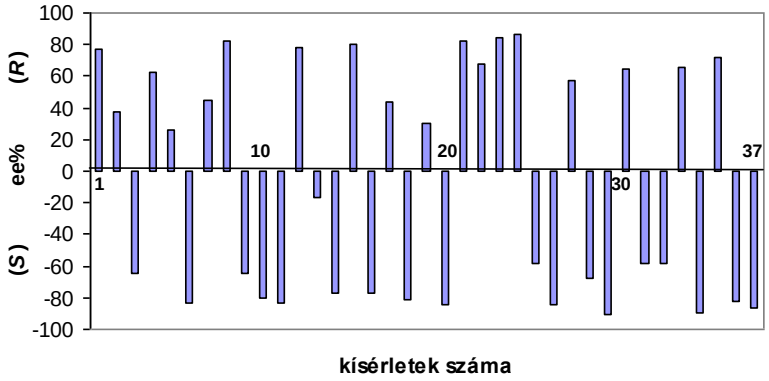
- a királis katalizátor és termék szerkezete azonos
- a királis termék exponenciálisan autosokszorozódik
- az autokatalizátor nem bomlik el
- nem szükséges a királis terméket elválasztani a királis katalizátortól

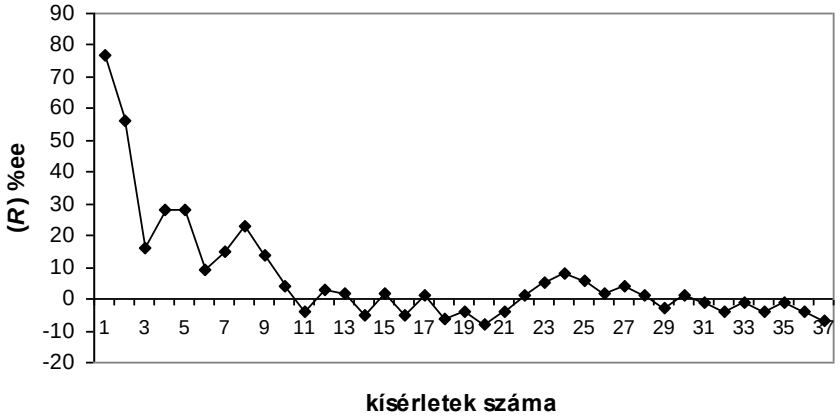
vizsgálatok királis katalizátor nélkül

ismételt reakciókban (*S*) vagy (*R*) felesleg képződése **random (sztochasztikus)** módon,
de racém elegy **sohasem képződik!**
37 kísérletből 19-ben ***S***, 18-ban ***R*** a többségi komponens
az enantiomerek aránya (R:S) 4,5:95,5–93:7

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

a 37 kísérlet eredményét összegezve közel racém elegy összetételt kapunk
matematikai modellezés
a reakció kezdeti szakaszában (~ 1 × 10^{-15} s) nagy különbség lehet
a két fajta enantiomer molekulák számában; pl. 100 000 molekula: olyan elegy képződik nagy valószínűséggel, amelyben egyik enantiomerből 212-vel van több (50 106:49 894 = 0,21 %ee)
figyelembe véve, hogy a cink komplex már 0,00005 %ee estén
is kifejti hatását, a kialakuló enantiomerfelesleg elegendő az autokatalízishez



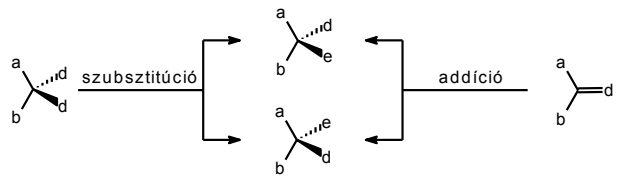


TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

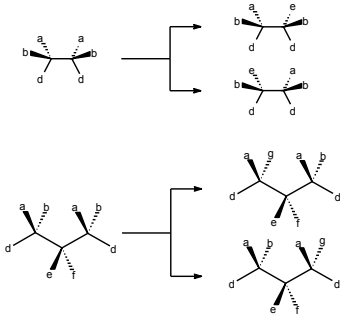
SZETEROSZELEKTÍV REAKCIÓK

Általános bevezetés

Új sztereogén centrum kiépítésének lehetősége

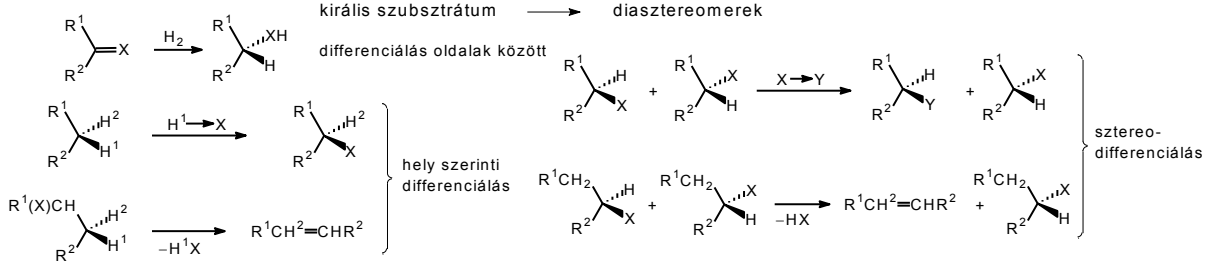


szubsztitúció *mezo*-vegyületekben



akirális szubsztrátum → enantiomerek
királis szubsztrátum → diasztereomerek

differenciálás oldalak között



diasztereoszelektív szintézis

akirális diasztereomerek sztereokémialiag kontrollált szintézise
királis szubsztrátumokban új sztereogén centrum kialakítása
az új centrumok konfigurációját a már létező centrumok relatív kapcsolata határozza meg
két prosztereogén centrummal rendelkező molekula kapcsolása, amely két új sztereocentrum kialakulását eredményezi

enantioszelektív (aszimmetrikus) szintézis

akirális szubsztrátumk átalakulása
királis reagensek, adalékanyagok, katalizátorok stb. felhasználásával

kettős sztereodifferenciáló reakciók

két királis reakciópartner reakciója

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Sztereoszelektív

egy reakció során több sztereoiozmer termék képződhet,
és arányuk eltér a statisztikus megoszlástól (termékszelektivitá

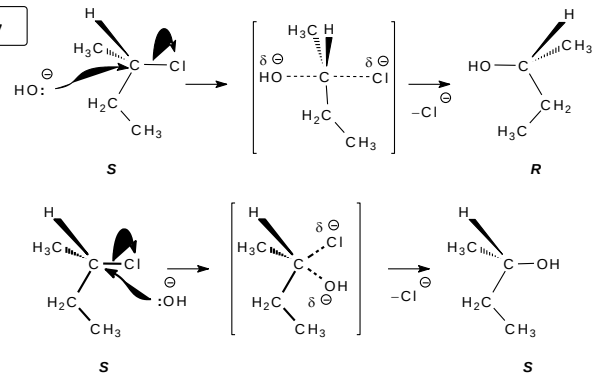
Sztereospecifikus

$A \longrightarrow X + Y + Z + \ldots \quad [X] \neq [Y] \neq [Z] \ldots$

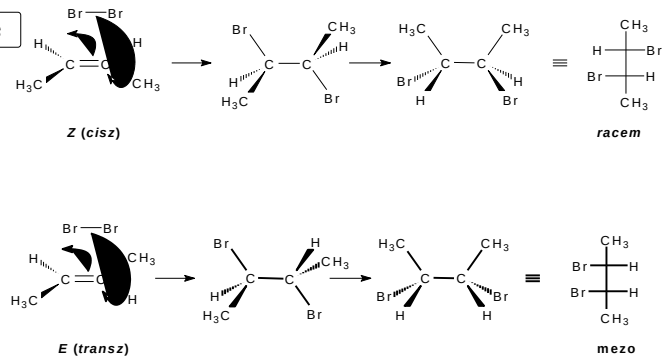
egy reagens (azonos reakciókörülmények között)
sztereoiozmer kiindulási anyagokból eltérő sebességgel a
sztereoizomer termékeket (szubsztrátszelektivitás)

$$A \xrightarrow[k_{AX}]{\text{reagens}} X \qquad B \xrightarrow[k_{BY}]{\text{reagens}} Y \qquad k_{AX} \neq k_{BY}$$

sztereoszelektív



sztereospecifikus



királis oldószer – nincs jelenleg gyakorlati jelentőségű eljárás

királis reagens

kitűnő – sem a szubsztrátum, sem a termék nem kíván szintetikus manipulációt,

azonban

a jelenleg rendelkezésre álló reagensek nem általánosak

az elérhető sztereoszelektivitások nem mindig elég magasak,

és ilyenkor a termék tisztítása nehéz (enantiomerek!)

szöchiometrikus mennyiség szükséges

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

királis szolvatálószer

hasonló előnyök és hátrányok, mint a királis reagensnél

királis segédanyag

jelentős előnyök az előzőekkel szemben

a reakció eredménye gyakran előre megjósolható,

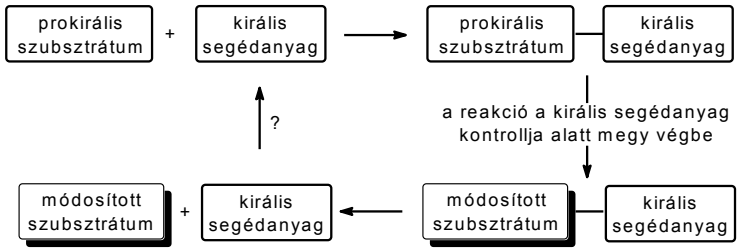
megbízható reakciók,

további tisztítás révén (diasztereomerek!) nagyon magas enantioszelektivitások érhetők el

visszanyerhetők (?)

azonban

a szubsztrátumon és a terméken szintetikus manipulációt kell végezni



királis katalizátor

általános és ideális megoldás

a királis anyagból katalitikus mennyiség elegendő

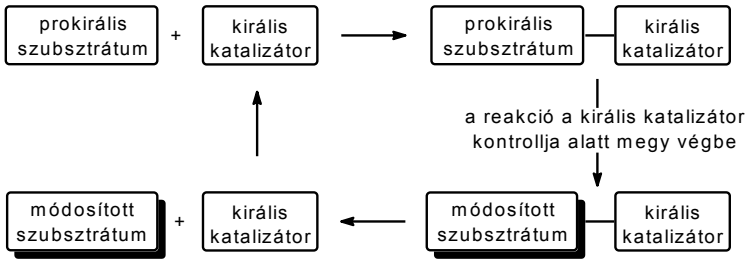
azonban

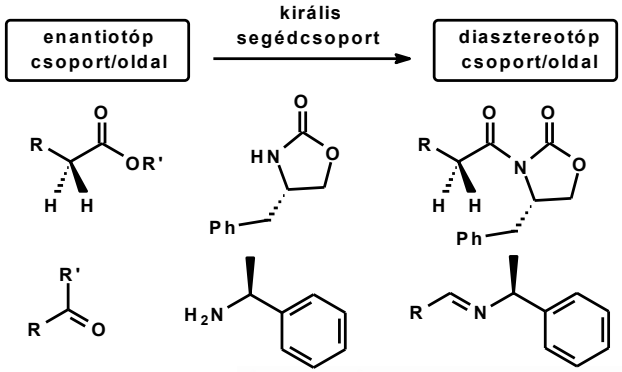
viszonylag kevés az olyan katalizátor,

amely magas ee-t biztosít,

és egyúttal a szubsztrátumok széles körére alkalmazható

a termék tisztítása nehéz (enantiomerek!)





királis segédcsoport alkalmazása

abban az esetben ha

akirális szubsztrátot akarunk királissá alakítani

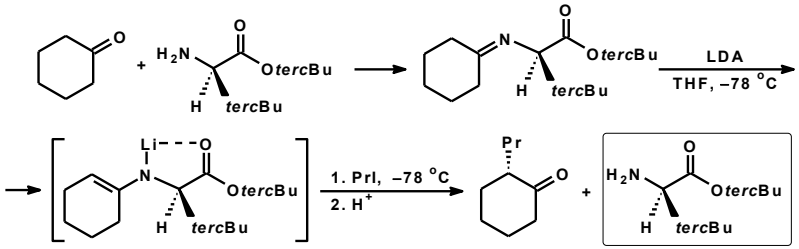
királis reagens vagy királis katalizátor nélkü

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638

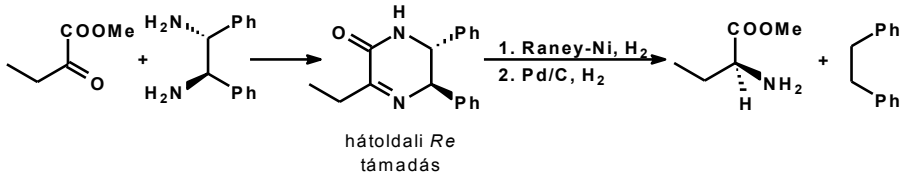
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

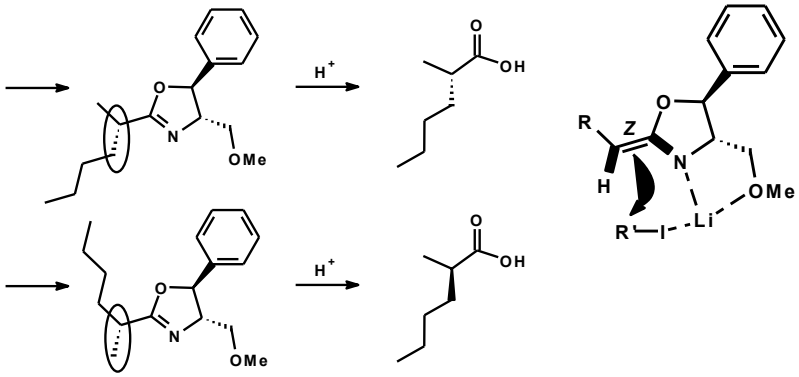
a királis segédcsoport visszanyerhető

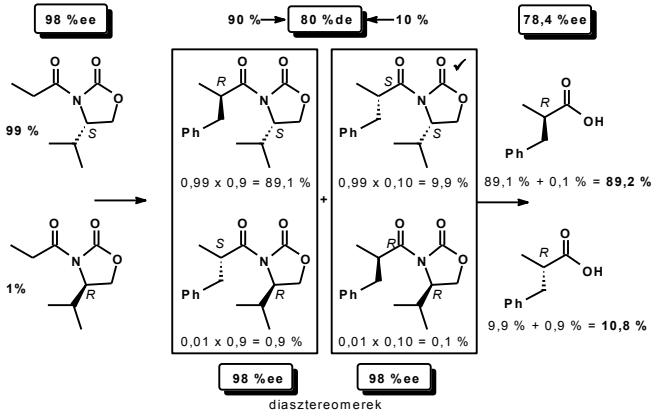


a királis segédcsoport nem nyerhető vissza



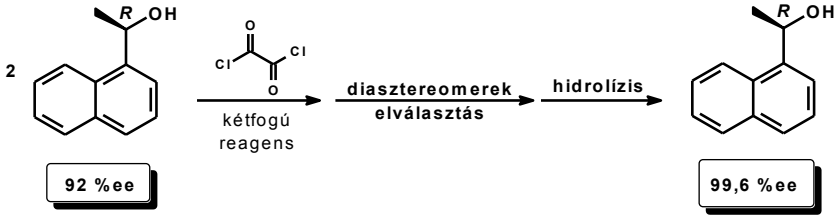
diasztereomerek elválasztásának jelentősége





ha a reakció végén a királis segédcsoportot a diasztereomerek elválasztása nélkül távolítjuk el, akkor a termékbe nem a királis segédcsoport eredeti enantiomerfelesleg kerül be (98 %ee), hanem annak csak a **diasztereoszelektivitással csökkentett mértéke** (0,98 x 0,80 = **78,4 %ee**)

ha a királis segédcsoport eltávolítása előtt a diasztereomereket elválasztjuk, és a rossz entamierben dúsabb diasztereomert (✓) nem használjuk fel, akkor a termékbe átvihető a királis segédcsoport enantiotisztasága (98 %ee)

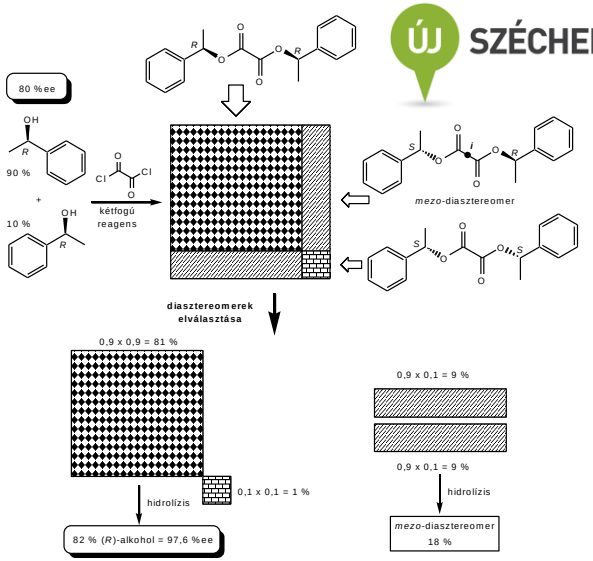


A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

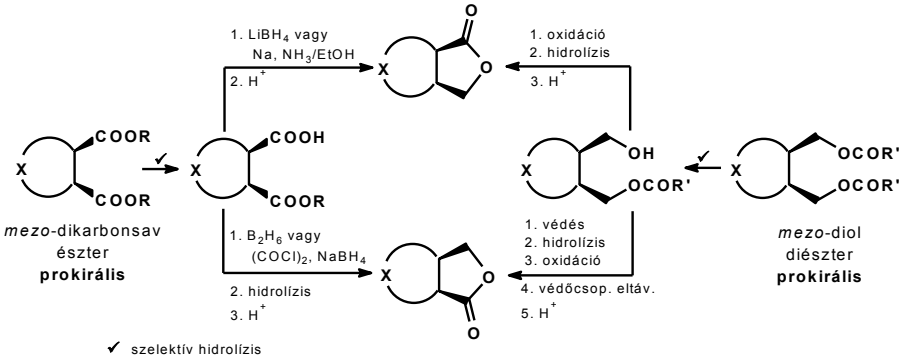
ÚJ SZÉCHENYI TERV

enantiomerek tisztítása akirális kétfogú reagens felhasználásával

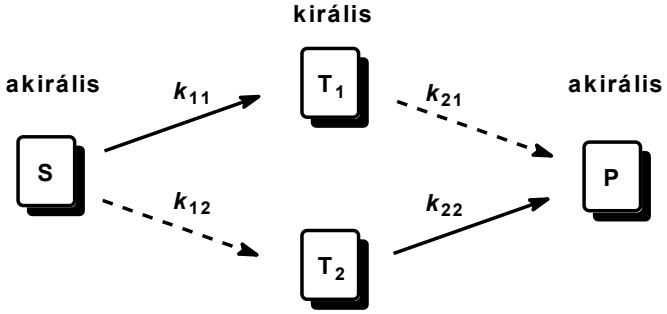


enantiodivergens stratégia

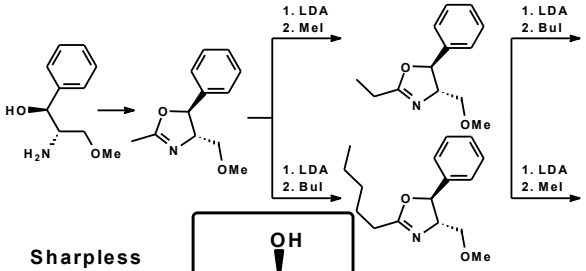
kemoszelektív reakciók során, a reakciók sorrendjének megváltoztatásával,
a szelektív folyamatban nyert termék egyik enantiomerjéből
egy további termék mindkét enantiomerjét elő tudjuk állítani

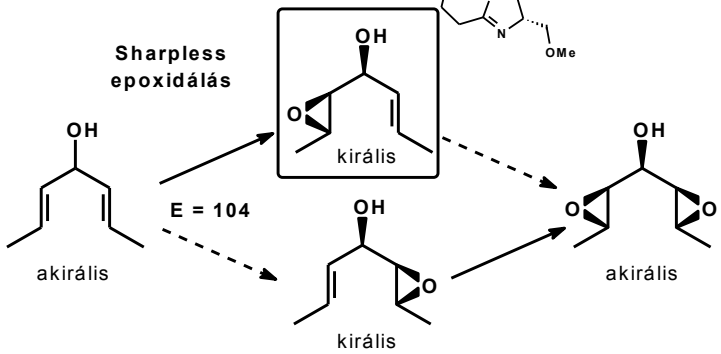


kinetikus amplifikáció



ha $k_{11} >> k_{12}$ akkor $k_{22} > k_{21}$





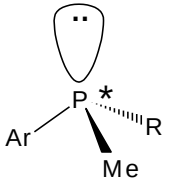
50 % konverzió	48 %, 99,4 %ee	2 %
99 % konverzió	93 %, 99,96 %ee	6 %

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

SZTEREOSZELEKTÍV HIDROGÉNEZÉSEK/REDUKCIÓK

Katalitikus – homogén fémkomplexek

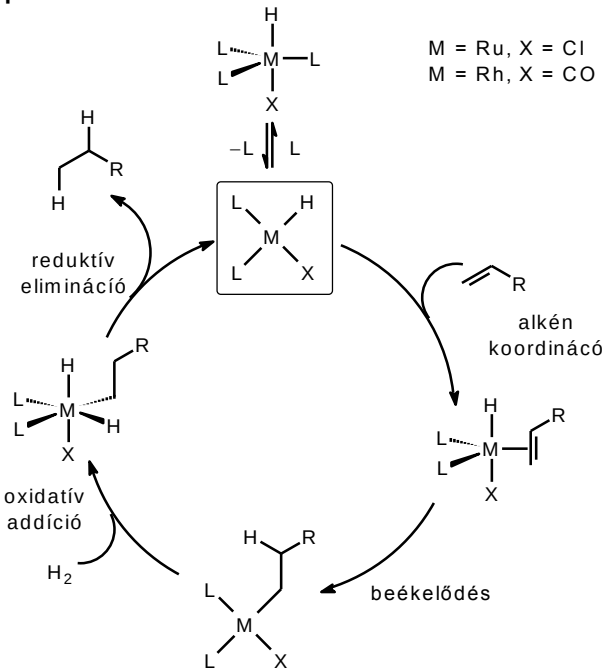


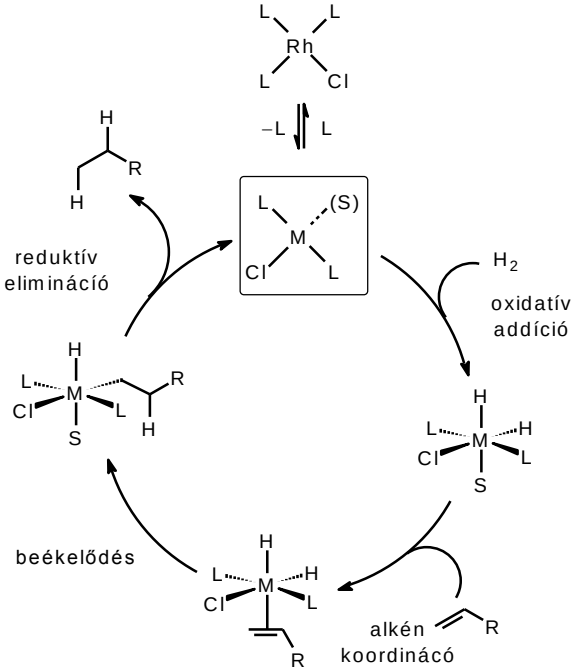
Ar	R	
Ph	Pr	
2-MeOC$_6$H$_4$	Ph	PAMP
2-MeOC$_6$H$_4$	cHex	CAMP

<u>általános mechanizmusok</u>

monohidrido komplex

dihidro komplex





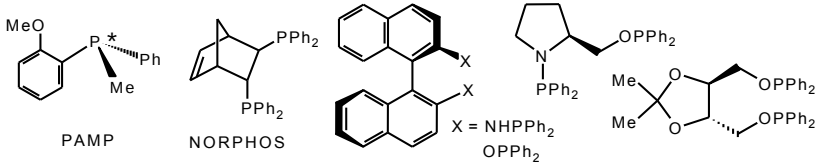
<u>Wilkinson</u> (1966) $ClRh(PPh_3)_3$

<u>Knowles</u> (Monsanto) 2011 évi kémiai Nobel-díj

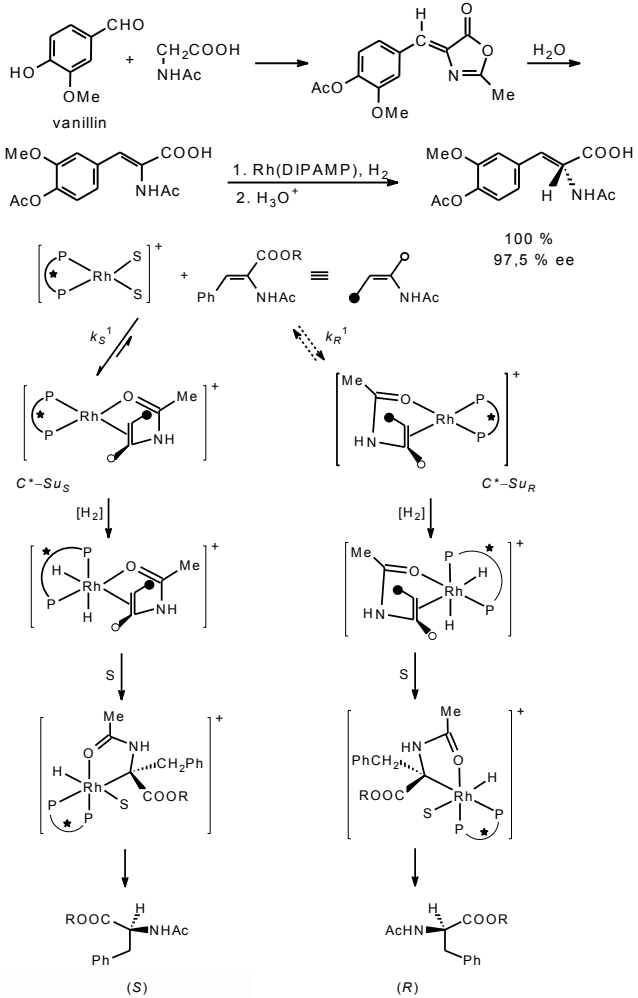
<u>Horner</u> (Mainz)

P-királis foszfán ligandumok telítetlen karbonsavak hidrogénezésére

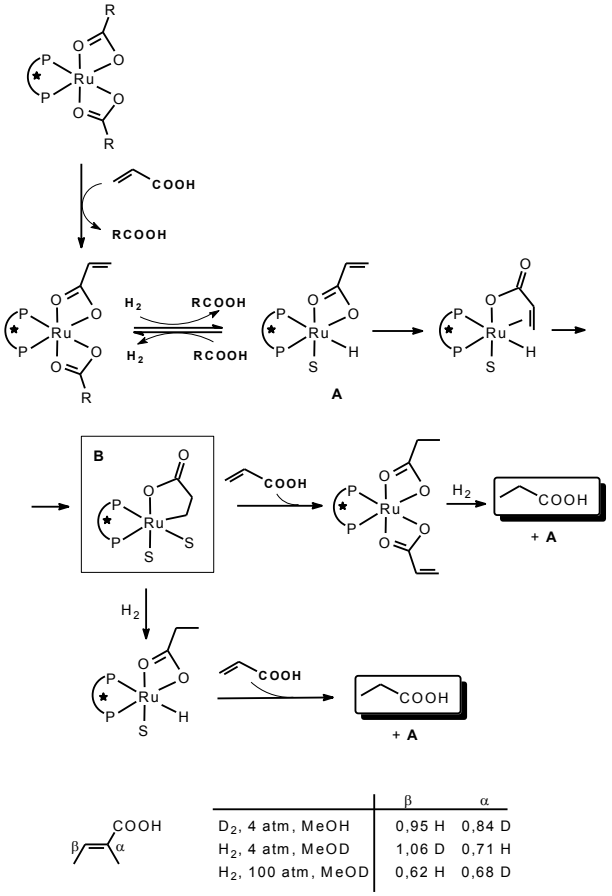
Morrison (1971) **P-akirális C-királis ligandumok**
legjobb eredmények
difoszfánok, α-acilaminofahéjsavak



L-DOPA szintézis



Mechanizmusvizsgálatok

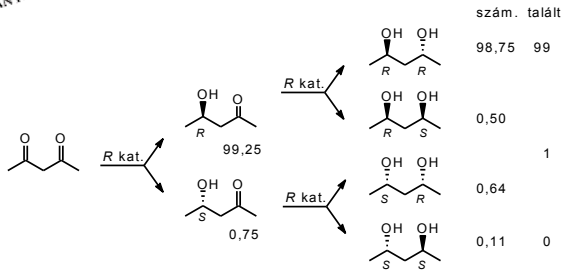


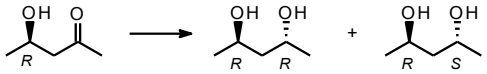
	β	α
D_2, 4 atm, MeOH	0,95 H	0,84 D
H_2, 4 atm, MeOD	1,06 D	0,71 H
H_2, 100 atm, MeOD	0,62 H	0,68 D

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

kettős sztereodifferenciálás – [BINAP-Ru(II)]





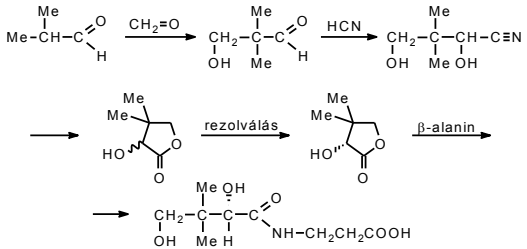
(*R*)-BINAP-Ru	99,5	0,5
(*S*)-BINAP-Ru	15	85

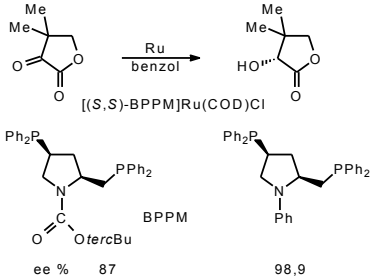
katalizátorkontroll $k_R : k_S$ > 33 : 1

szubsztrátkontroll $k_{dl} : k_{mezo}$ ~ 6 : 1

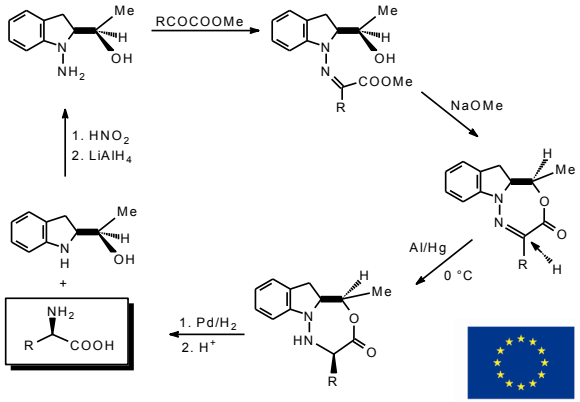
Pantoténsav (B5 vitamin) szintézise

hagyományos eljárás rezolválással (*R*)-pantolakton enantioszelektív szintézise





diasztereoszelektív szintézis
a királis segédanyag visszanyerésével



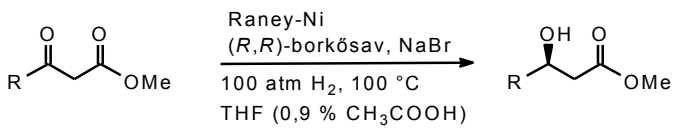
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

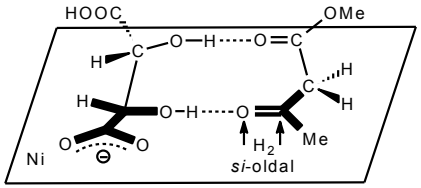
Heterogén fémkatalizátorok

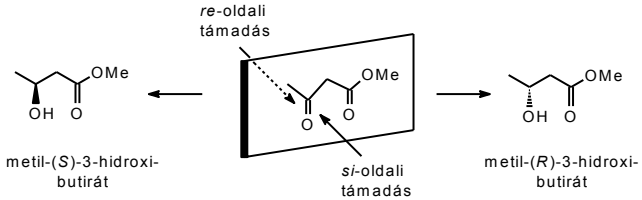
Borkősavval módosított Raney-Ni

elsősorban β-ketoészterek hidrogénezésére



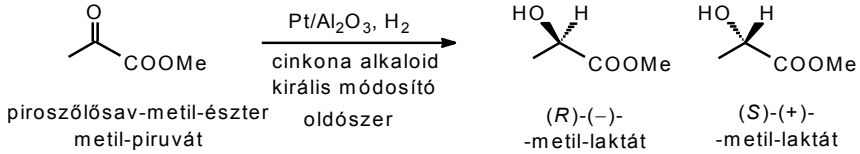
2P modell

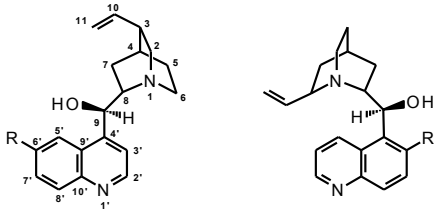




Platina-cinkona alkaloid rendszer

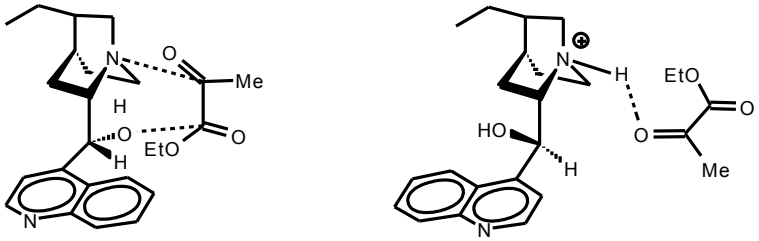
elsősorban α-ketoészterek hidrogénezésére





R	C8	C9		R	C8	C9	
H	(*R*)	(*S*)	Cinkonidin (CD)	H	(*S*)	(*R*)	Cinkonin (CN)
OMe	(*R*)	(*S*)	Kinin (Q)	OMe	(*S*)	(*R*)	Kinindin (QD)

Felületi komplexek



Három fontos szerkezeti egység

A kinolingyűrű

aszimmetrikus környezet

a kinuklidingyűrű N-atomja (1N)

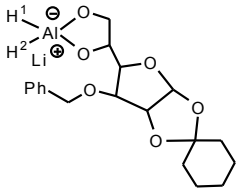
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

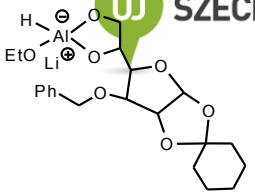
TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

Nem katalitikus hidrogénezések

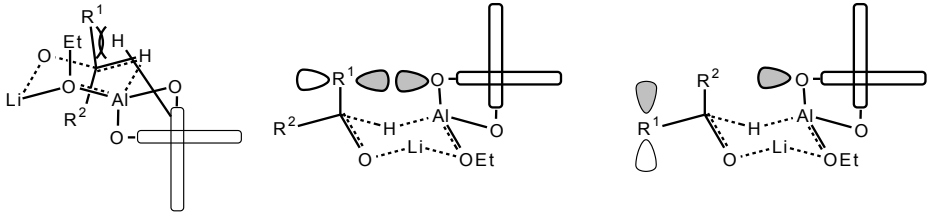
Enantioszelektív reakciók királis fémhidridekkel



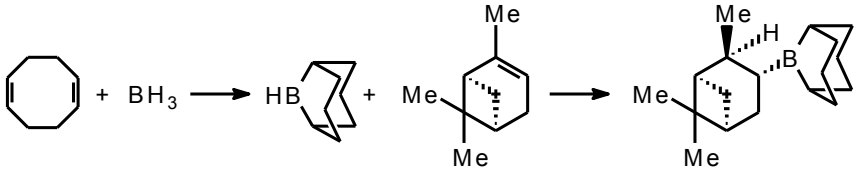
3-*O*-benzil-1,2-ciklohexilidén-
-α-D-glükofuranóz



átmeneti komplexek

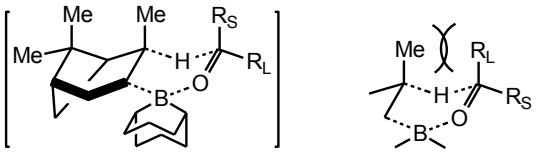


bórhidid reagensek



9-BBN α-pinén Midland Alpine borán reagens

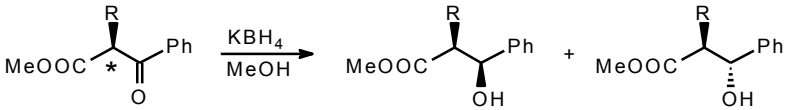
átmeneti komplexek



Diasztereoszelektív redukciók

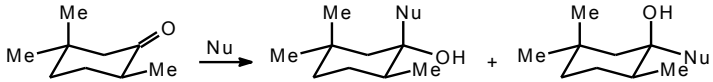
<u>1,2-indukció</u>

térgátolt ketonok



R	Me	izoPr	*terc*Bu
szin %	27	66	95

szin *anti*



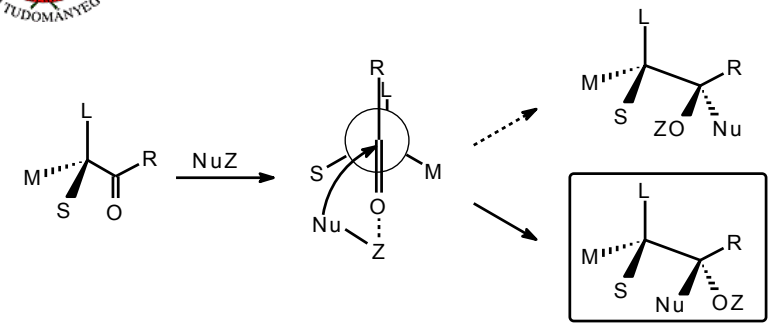
transz *cisz*

	$NaBH_4$	$LiAlH_4$	$LiAl(OMe)_3H$	$LiAl(OtBu)_3H$	MeLi	MeMgBr
% *transz*	43	20	8	12	0	0

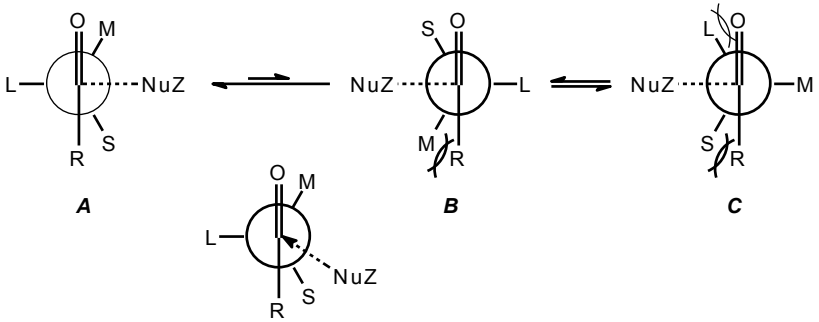
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

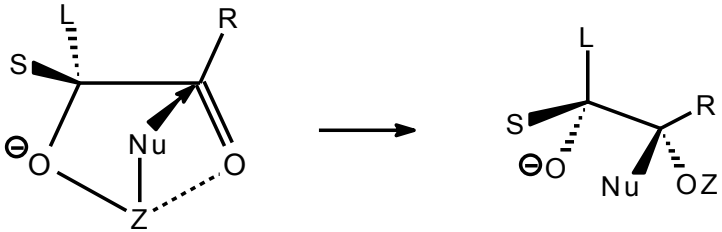
Cram modell



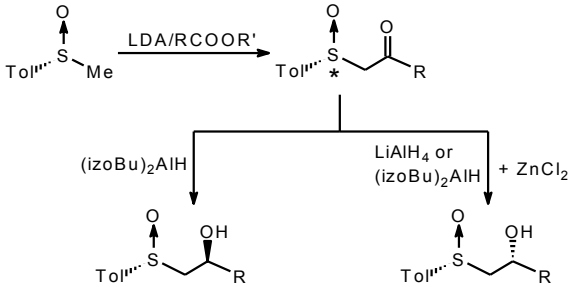
Felkin–Anh modell

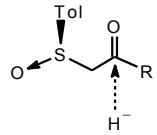


gyűrűs (kelát) modell

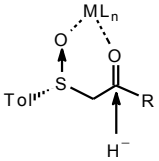


1,3-indukció





hátoldali támadás

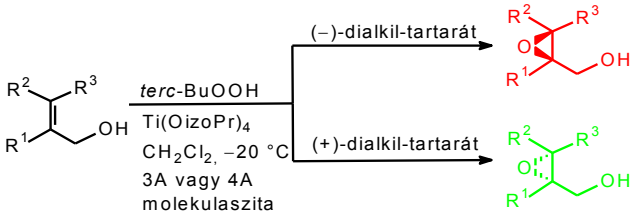


frontoldali támadás

SZTEREOSZELEKTÍV OXIDÁCIÓK

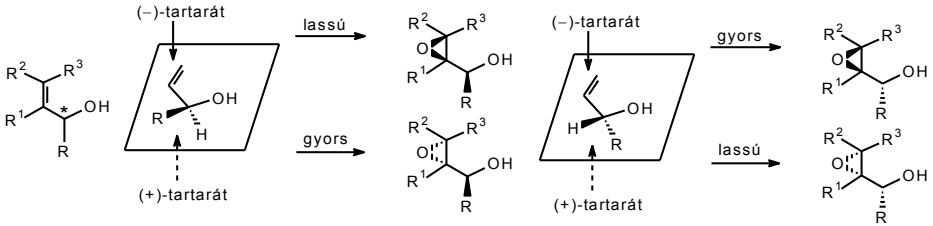
epoxidálás

Sharpless epoxidálás

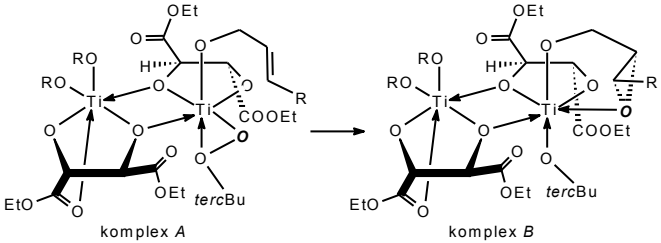


5–10 % tartarát (dietil vagy diizorpropil) és katalizátor 1,1–1,2 arányban

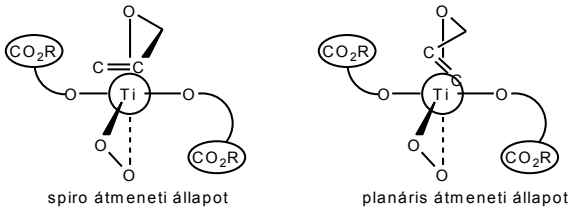
hozam = 70–90 %
>90 % ee



Corey (dimer Ti) mechanizmus

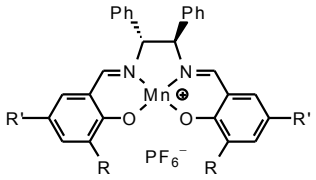


Sharpless (momer Ti) mechanizmus



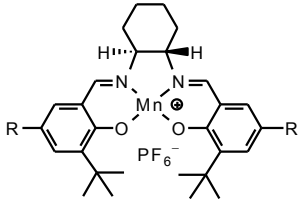
Epoxidálás szalen fémkomplexekkel

Jacobsen 1990



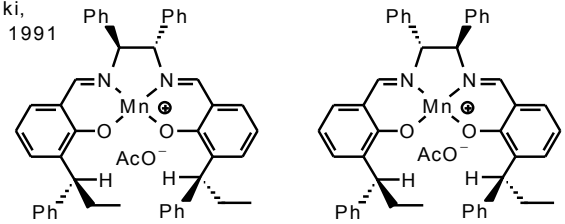
R = *terc*Bu, R' = H
R = *terc*Bu, R' = Me
R = R'= H

Jacobsen 1991



1a R = *terc*Bu *
1b R = Me

Katsuki, 1990, 1991



2 ***3***

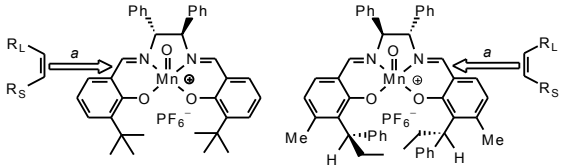
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

cisz-alkénekre a C1” és C2” sztereogén centrumok a meghatározók
transz-alkénekre a C8 és C8’ sztereogén centrumok
mechanizmus értelmezések

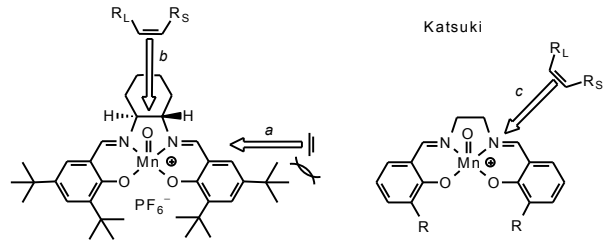
a side-on közelítés

a, b domináló sztérikus kölcsönhatások
c elektronos tényezők

Katsuki, Jacobsen – C1" és C2" = Ph

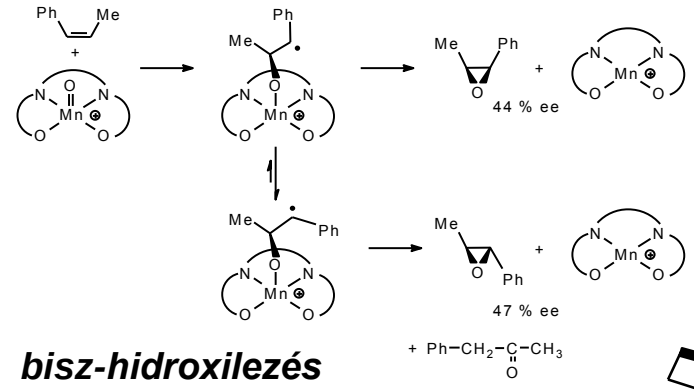


Jacobsen – C1"-C2" = ciklohexán váz



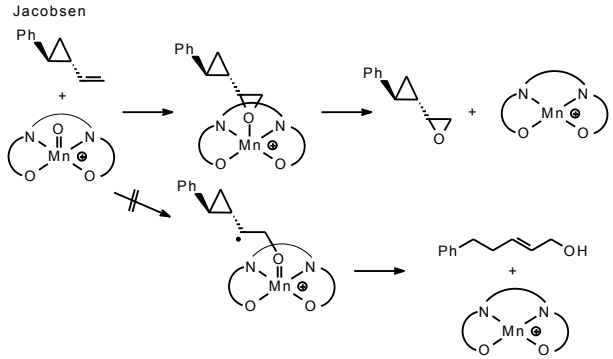
gyökös mechanizmus

Kochi–Katsuki

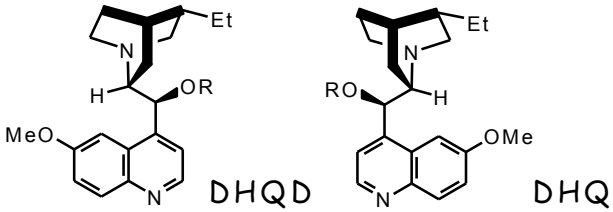


nem gyökös mechanizmus

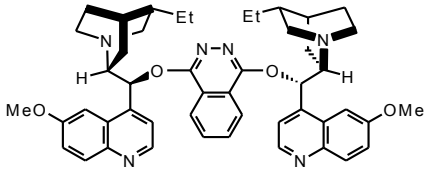
Jacobsen



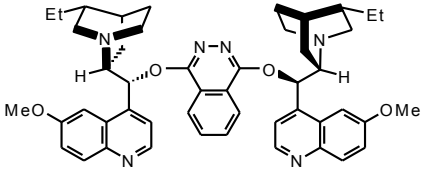
bisz-hidroxilezés



R = H dihidrokinidin dihidrokinin



DHQD-PHAL



DHQ-PHAL

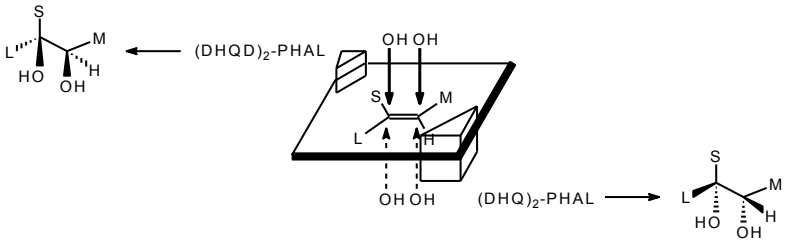
Ad-mix-a

$K_2Os_2(OH)_4$
$K_3Fe(CN)_6$
K_2CO_3
DHQ-PHAL

Ad-mix-b

$K_2Os_2(OH)_4$
$K_3Fe(CN)_6$
K_2CO_3
DHQD-PHAL

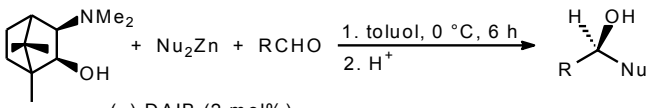
modell



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

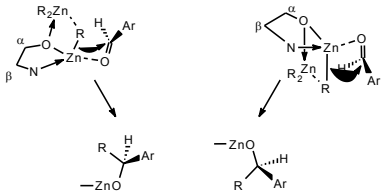
C–C KÖTÉSEK SZTEREOSZELEKTÍV KIÉPÍTÉSE

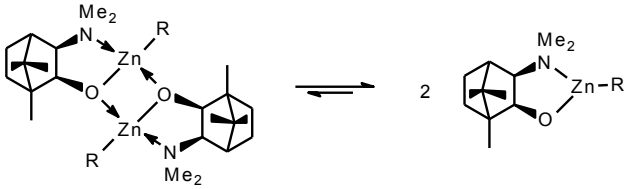
Fémorganikus reagensek karbonil csoportra történő nukleofil addíciója – Alkil addíció



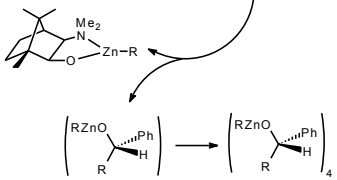
(–)-DAIB (2 mol%)
(–)-3-exo-(*d*imetil*a*mino)*i*zo*b*orneol

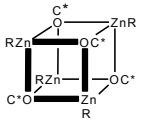
R	Nu	% ee
Ph	Me	91
Ph	Et	99
Ph	Bu	98
p-MeOC$_6$H$_4$	Et	93
(*E*)-C$_6$H$_5$CH=CH$_2$	Et	96
PhCH$_2$CH$_2$	Et	90

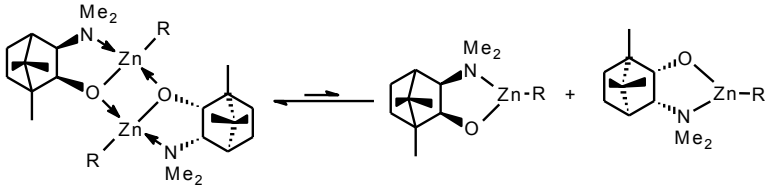




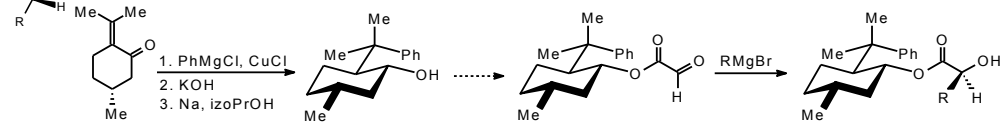
(–)-DAIB/(–)-DAIB





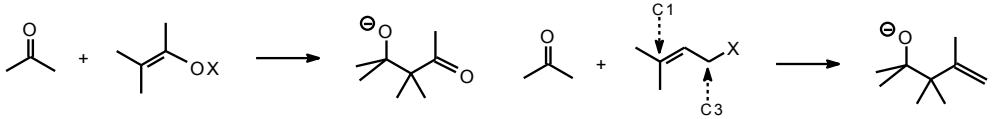


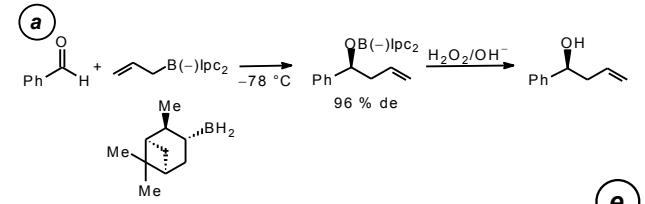
(–)-DAIB/(+)-DAIB

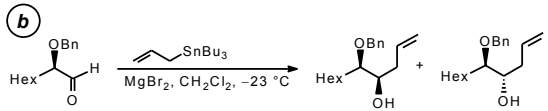


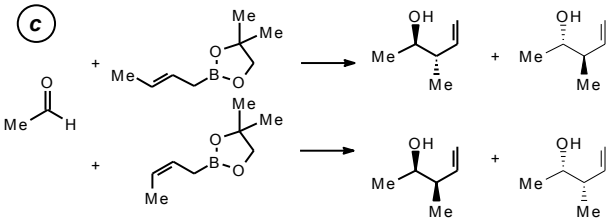
R = Me, Hex, Ph, ciklohexil > 99 % de

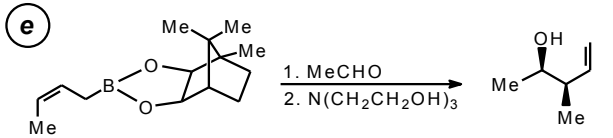
Allil addíció

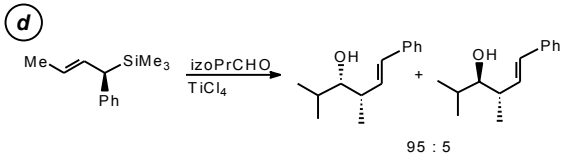


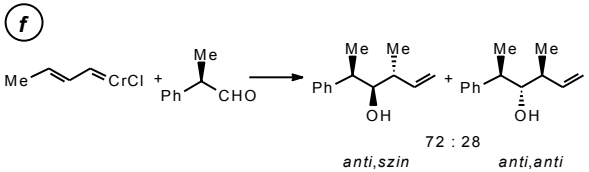




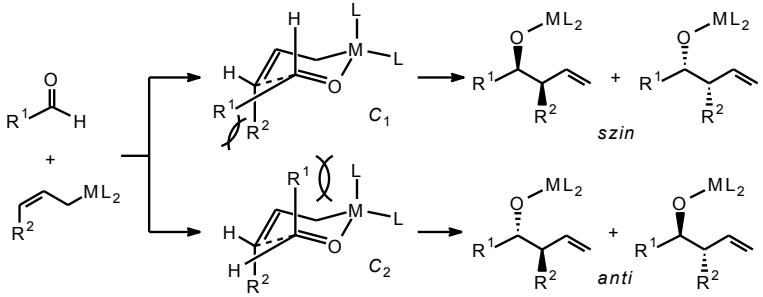


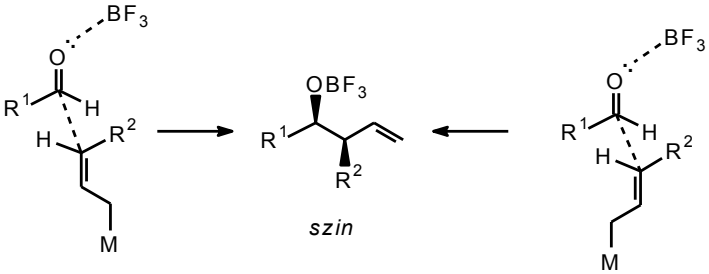






mechanizmusok

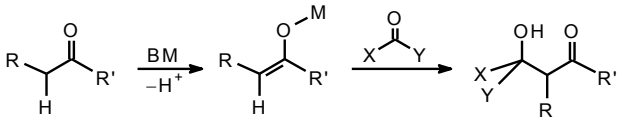


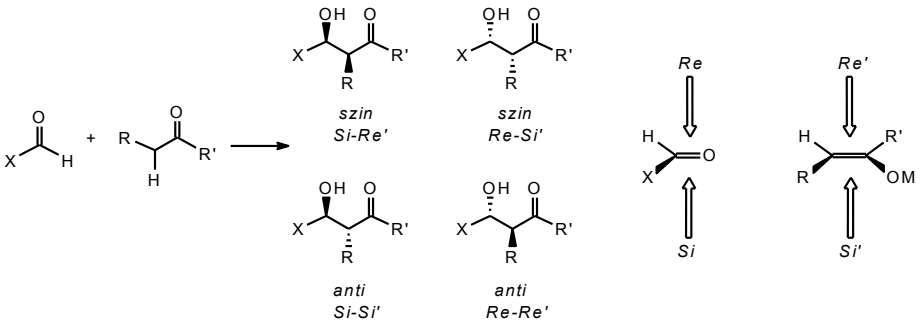


Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

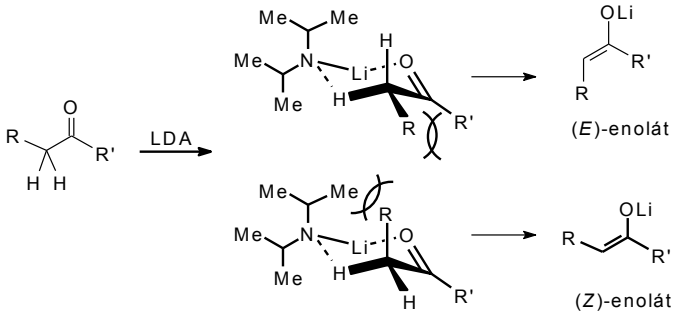
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

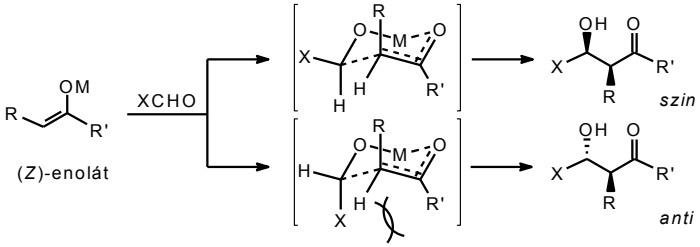
Sztereoszelektív aldol reakciók

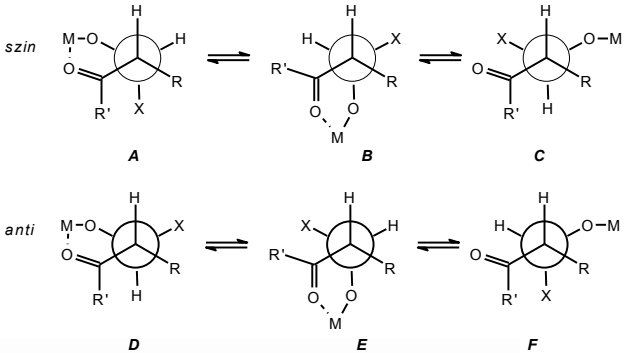


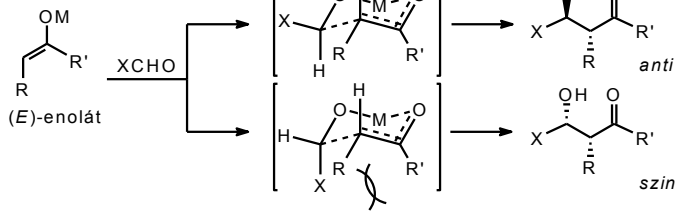


mindkét reaktáns akirális



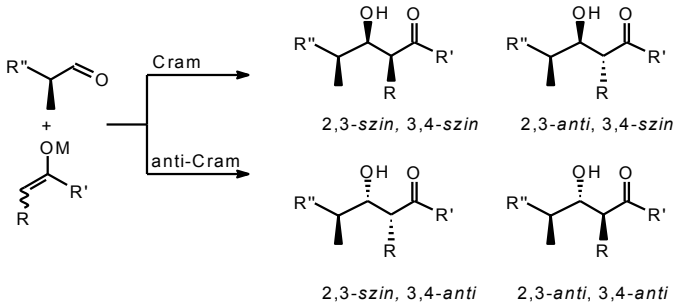




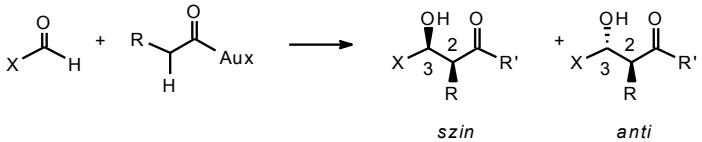


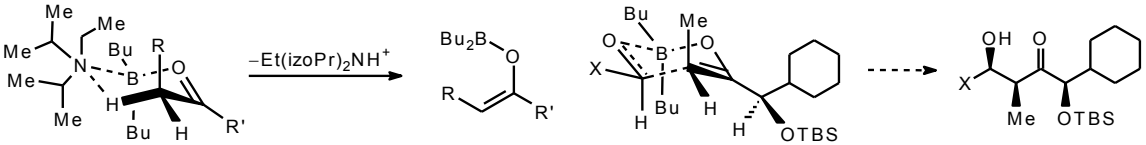
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

<u>királis</u> aldehid, <u>akirális</u> enol

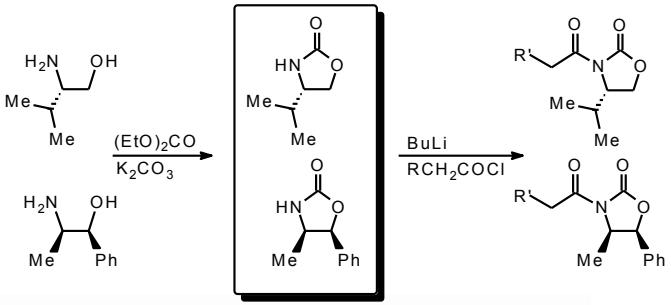


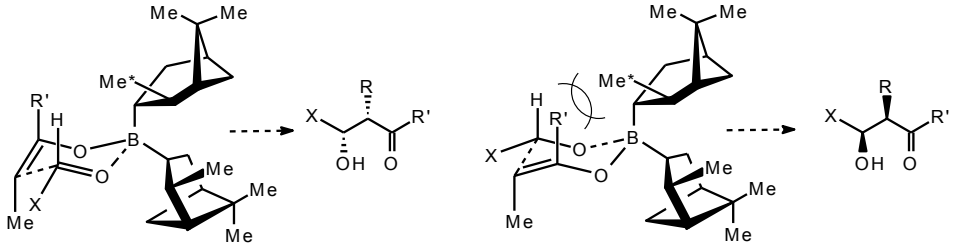
<u>királis</u> enol, <u>akirális</u> aldehid





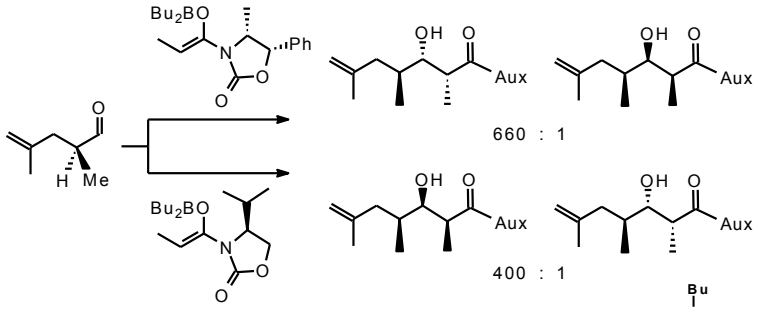
oxazolidinon metodológia



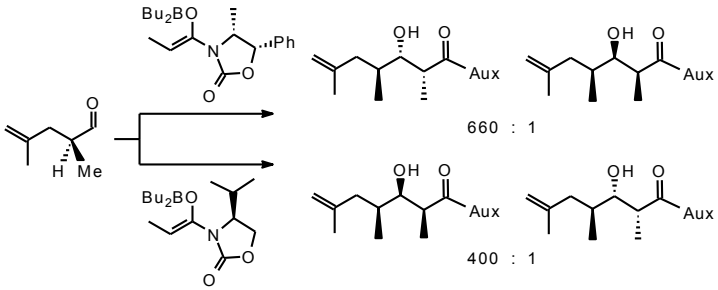


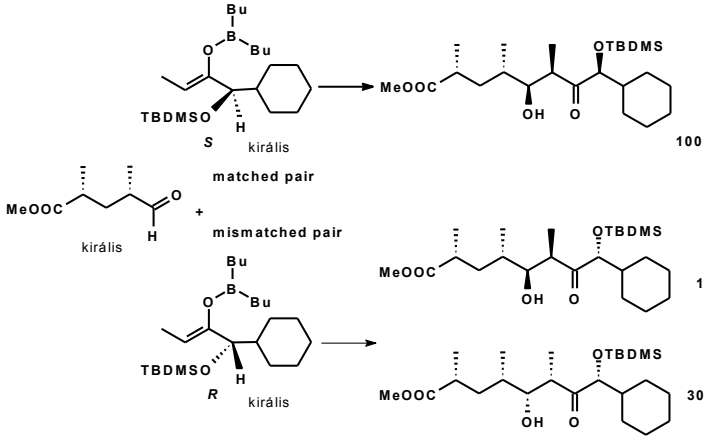
Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



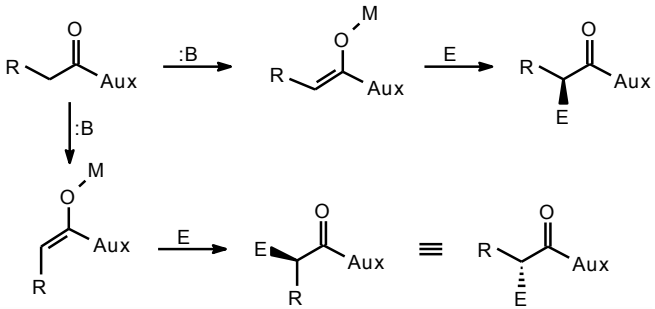
mindkét reakciópartner <u>királis</u>

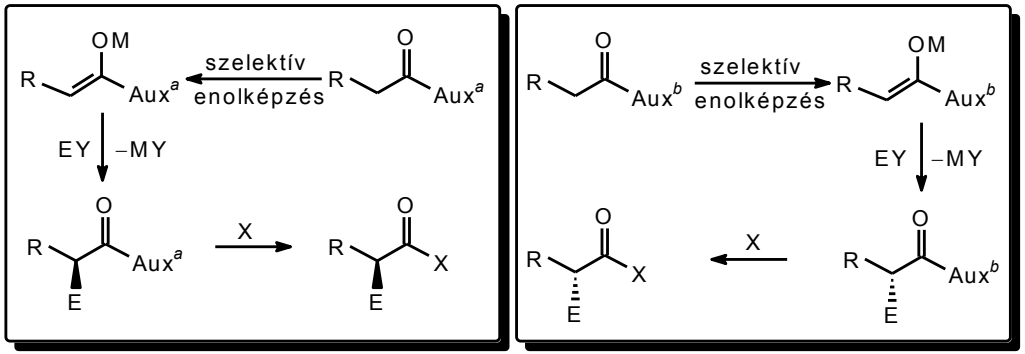




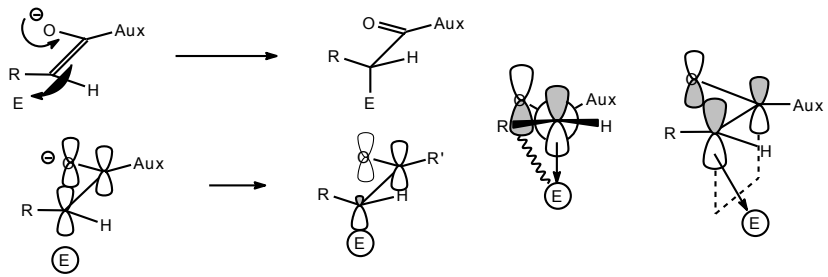
Enolátok sztereoszelektív alkilezése

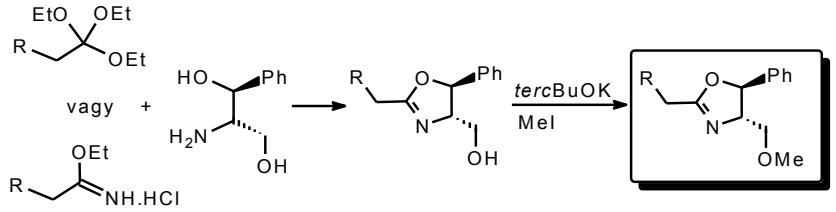
Királis enolátok a-helyzetű szubsztitúciója

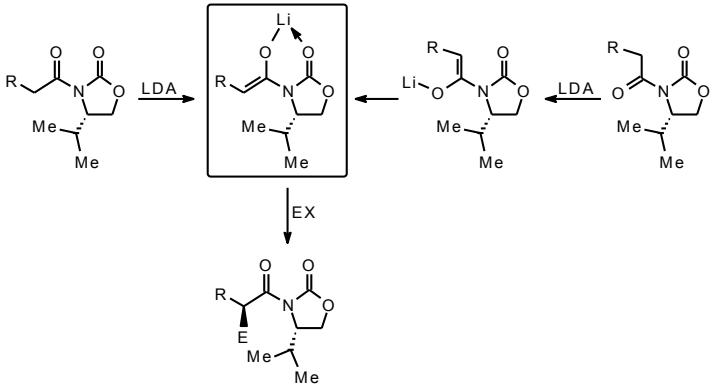


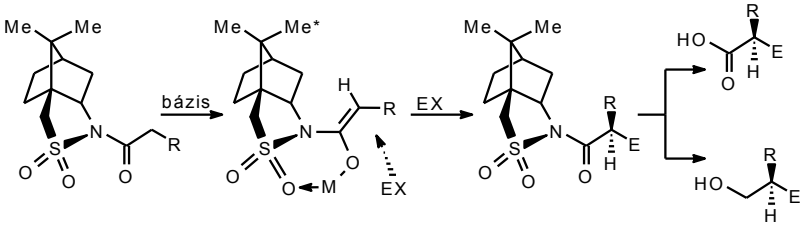


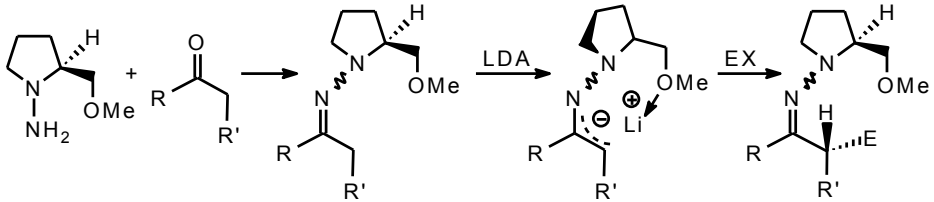
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

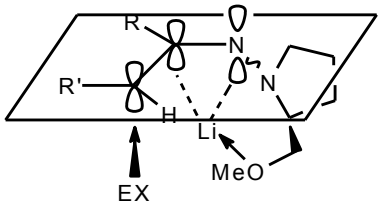












Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638
MAGYARORSZÁG MEGÚJUL
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.