

Gyógyszerészi Sztereoekémiai Ismeretek

HUBER IMRE

PTE, ÁOK Gyógyszerészi Kémiai Intézet

Gyógyszerészi Sztereokémiai Ismeretek

Egyetemi tananyag és feladatgyűjtemény



Szerkesztette:

Huber Imre

Azonosítószám: TÁMOP -4.1.2.A/1-11/1-2011-0016

Pécsi Tudományegyetem – Pécs, 2013.

© Huber Imre

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

Kézirat lezárva: 2013-09-26.

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



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

A kiadásért felel: Pécsi Tudományegyetem, ÁOK

Felelős szerkesztő: Dr Huber Imre, PhD, tudományos főmunkatárs, PTE ÁOK
Gyógyszerészi Kémiai Intézet

Műszaki szerkesztők: Bencze Zsolt és Erdősné Moravec Zsuzsanna

Lektorálta: Dr Lázár László, PhD, egyetemi docens, SZTE GYTK
Gyógyszerkémiai Intézet

ISBN 978-963-642-618-7

Terjedelem: 327. old

Tartalom

I. BEVEZETÉS.....	5
II. A KIRALITÁS, MINT TERMÉSZETI JELENSÉG (AZ ŐSCSIGÁKTÓL A BIOMOLEKULÁKIG).....	8
III. MIÉRT LEHET FONTOS GYÓGYSZERÉSZEK SZÁMÁRA A KIRALITÁS?	15
III.1 A HOMOKIRALITÁS KÉRDÉSE	16
III.2 HOMOKIRALITÁS AZ ALAPJA A SZTEREOIZOMER DISZKRIMINÁCIÓNAK. VAGY FORDÍTVA?.....	20
IV. A KÉMIAI ASZIMMETRIA FOGALMA, ASZIMMETRIA JELENSÉGEK (A SZIMMETRIÁTÓL AZ ASZIMMETRIÁIG)	27
V. AZ ASZIMMETRIA ÁBRÁZOLÁSA, NEVEZÉKTANA	54
V.1 A PROJEKTÍV ÁBRÁZOLÁSMÓD (ÖSSZHANGBAN A CIP KONVENCIÓVAL) ÉS A FIATALABB TÉRBELI ÁBRÁZOLÁSMÓDOK	55
V.2 A CAHN-INGOLD-PRELOG (CIP) KONVENCIÓS ÁBRÁZOLÁSMÓD	64
VI. FOGALMAK ÉS DEFINÍCIÓK.....	69
VII. ASZIMMETRIKUS GYÓGYSZEREK. VÁLOGATÁS	133
VII.1 VÁLOGATOTT PÉLDÁK, IRODALOMJEGYZÉK	134
VII.2 KIRÁLIS VÁLTÁSOK, IRODALOMJEGYZÉK.....	148
VIII. FARMAKOLÓGIAI SZEMPONTBÓL FONTOS VEGYÜLETEK SZTEREOKÉMIAJA. VÁLOGATOTT PÉLDÁK, ASZIMMETRIKUS SZINTÉZISEK, REZOLVÁLÁS, SZELEKTIVITÁS ÉS SPECIFICITÁS, PFEIFFER-SZABÁLY, HIBRID VEGYÜLETEK	161
VIII.1 VÁLOGATOTT PÉLDÁK, IRODALOMJEGYZÉK	162
VIII.2 IZOLÁLT ENZIMEK, EGÉSZ SEJTEK, KATALITIKUS ANTITESTEK (BIOKATALÍZIS) ALKALMAZÁSA ASZIMMETRIKUS SZINTÉZISEKBEN, IRODALOMJEGYZÉK	173
VIII.3 KARDIOVASZKULÁRIS RENDSZERRE HATÓ SZEREK NÉHÁNY SZTEREOKÉMIAI ÉS FARMAKOLÓGIAI VONATKOZÁSA, IRODALOMJEGYZÉK	195
VIII.3.1 Pfeiffer-szabály, eudizmikus (eutomer-disztomer) arány, kiralitás-állandó.....	195
VIII.3.2 Hibrid, vagy iker gyógyszerek? Természetes, szintetikus és pszeudohibrid vegyületek.....	198
VIII.3.3 Kardiovaszkuláris rendszerre ható vegyületek aszimmetrikus szintézise	201
VIII.3.3.1 Nátriumcsatorna blokkolók: Kinidin	201
VIII.3.3.2 Adrenerg neuron blokkoló aminoalkoholok	203
VIII.3.3.3 Ca ²⁺ -csatorna blokkolók.....	219
IX. HALLGATÓK ÖNELLENŐRZŐ FELADAT- ÉS KÉRDÉSSORA	237

**X. FELHASZNÁLT IRODALOM, KÖNYVJEGYZÉK, FOTÓK
FORRÁSAI 327**

I. BEVEZETÉS

Jelen tananyag általános ismereteket tartalmaz a sztereokémiáról gyógyszerészhallgatók és más, gyógyszerkémiát tanulmányozó érdeklődő hallgatók számára. Ezen klasszikus és általános ismeretek szemléltetésére, alkalmazására egyúttal a modernkori gyógyszerkémiail eredmények közül is igyekszik válogatott példákat bemutatni. A gyógyszerkémiail válogatás már engedélyezett molekulákat és még nem engedélyezett (a gyógyszerkutatás valamelyik stádiumában levő), sztereokémiail szempontokból érdekes vegyületeket is ismertet, elemez.

Jellemzően tehát az alkalmazott sztereokémia területét bemutató tananyagot tanulmányozhat az olvasó.

A tanulmányok sikerének elősegítése érdekében a hallgatóság számára javasolt a molekulamodellek valamelyikének, illetve a viszonylag könnyen hozzáférhető számítógépes sztereo-animációs programok egyikének alkalmazása. Jelen tananyag elkészítésére a *ChemAxon MarvinSketch* programja szolgált. Az itt szereplő animációk is ennek segítségével, a *MarvinView* programrész alkalmazásával vizsgálhatók, alakíthatók és elemezhetők. Ez a program szabadon hozzáférhető a ChemAxon honlapon (www.chemaxon.com). Mérete mintegy 333 MB.

A tananyag aktualitását és fontosságát a sztereoegységes, diasztereomer- és/vagy enantiomertiszta gyógyszerek és diagnosztikumok, azok szintézisének és analitikájának néhány évtizede megfigyelhető térhódítása adja. Így azután nem csak statikus, de dinamikus sztereokémiail vonatkozásai is vannak.

A tantermi előadások, gyakorlatok és szemináriumok során a szó elszáll akkor is, ha néhányan megértették momentán a magyarázatot és akkor is, ha nem. A jelen olvasmány, didaktikai szempontokat is figyelembe vevő, részletes (és néhány rövidebb, de fontos részben ismétlő) leírás azoknak a hallgatóknak is szól, akik esetleg nem értették meg az adott problémát, de szívesen elgondolkoznak rajta (*egyedül, önállóan használva a tananyagot!*). Valamint azoknak is, akik ugyan megértették, de később megkérdezik maguktól: „*Hogyan is beszéltük ezt a múltkor az órán? Már nem tudom, majd megkérdezem!*”. Aztán elfelejti az egészet.

A sztereokémia egyik legfontosabb határtudománya a farmakológia: számos esetben nem érthető egyik a másik nélkül. A következőekben olvasható tananyag (nem kizárólag, mint a sztereokémia bemutatója és tanítója, de mint felhasználója, alkalmazója is) emiatt is tér ki több ponton farmakológiai jellegű megfontolásokra (mint eutomer-disztomer arány vagy „twin drugs” vagy akár ezek kritikája).

Az anyag *nem* a sztereokémiail jelenségek minden egyes fajtájának minél teljesebb felsorolására, kimerítő ismertetésére, hanem a legfontosabbak, a gyógyszerészi gyakorlatban legtöbbször előforduló problémák, összefüggések megértésének megkönnyítésére, mintegy közös végiggondolására törekszik. Másképpen fogalmazva nem lexikon vagy zsebkönyv (információs halmaz), hanem az alkalmazott sztereokémia részeként támasz (iránytű) kíván lenni a történeti, időbeli és térbeli tájékozódáshoz, gondolkodáshoz. Az ismertetésre kiválasztott példák didaktikai szempontokat követnek.

Az ábrákra és vegyületekre vonatkozó számozások és egyéb jelölések csak fejezeten belüli érvénnyel bírnak, a következő vagy előző fejezetre nem terjednek át! Leszögezendő továbbá, hogy jelen munka a szénhidrátok sztereokémiájával részleteiben nem foglalkozik.

Mint általában a válogatások, ez a tananyag sem teljes, ami a válogatott példák számát illeti. Az összegyűjtött és ismertetésre került példák azonban természetesen a szerző érdeklődési körét tükrözik. Remélhetőleg sikerült olyan és annyi példát hozni, melyeken keresztül a jelen tananyagot használó hallgatók indíttatást és képességet éreznek majd más gyógyszerkémiai szempontokból érdekes és hasznos molekulák sztereokémiai elemzésére, vizsgálatára is (a szerző szándékai szerint megpillantást követően azonnal, automatikusan). A kiválasztott sztereokémiai példák között megtalálhatók frissek és természetesen időt állók is. Nem volt, és nem is lehet cél a naprakész gyógyszerészi kémia átvétele ebbe a tananyagba.

Köszönetnyilvánítás

A szerkesztő köszönetét fejezi ki Perjési Pál intézetvezető egyetemi tanár úrnak a lehetőségért és a támogatásért, mellyel lehetővé vált a tananyag elkészítése a PTE ÁOK Gyógyszerészi Kémiai Intézetében.

Ugyancsak köszönet illeti a szaklektort, Lázár László egyetemi docens urat, akinek munkája emeli jelen tananyag szakmai és szaknyelvi színvonalát. Hála érte!

Pécs, 2013. november 4.

Dr Huber Imre, PhD
tudományos főmunkatárs
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Gyógyszerésztudományi Szak, Gyógyszerészi Kémiai Intézet.

MOTTO 1

„A Tér lakosainak általában
és H. I.-nek különösen,
ajánlja ezt a művét
Síkföldnek egy alázatos szülőtte,
annak reményében,
hogy amiképpen őt bevezették
a három dimenzió titkaiba,
minthogy előzőleg csak kettőben
volt járatos,
olyképpen annak a mennyei régióinak polgárai
is egyre feljebb és feljebb emelkedhetnek
a négy, öt vagy akár hat dimenzió titkaiig,
ily módon elősegítve
a képzelet tágulását és az
alázatosság felettébb ritka és kiváló adományának
lehetséges fejlődését
a téridom emberiség
felsőbbrendű fajainak körében.”

William Garnett: Bevezető dr Edwin Abbott *Flatland* című művéhez (1884). Fordította:
Gálvölgyi Judit, 1982.

MOTTO 2

„Vagy harminc évvel ezelőtt dr. Edwin Abbott írt egy *Síkföld* című kis szellemi játékot. Megjelenésekor nem váltott ki olyan figyelmet, mint amelyet megérdemelt volna. Dr Abbott olyan értelmes lényeket ábrázol, akiknek teljes léte egy síkhoz vagy más, kétdimenziós térhez kötődik, akiknek nincsenek olyan képességeik, amivel érzékelhetnének bármit ezen a téren kívül, és nem tudnak lejönni arról a felszínről, ahol élnek. Azután megkéri az olvasót, aki tudatában van a harmadik dimenzióknak, hogy képzelje el a gömb leszállását Síkföld síkjára és áthaladását rajta. Minek fogják tekinteni a lakosok ezt a jelenséget?”

Nature, 104 (1920) 627-630; Fordította: Gálvölgyi Judit (E. Abbott: *Síkföld*, Kozmosz Kiadó, Budapest, 1982.)

II. A kiralitás, mint természeti jelenség (az őscsigától a biomolekuláig)

A kiralitás már az első emberek számára is ismert jelenség lehetett, ha nem is fogalmazódott meg számukra úgy, mint különösen fontos, mindennapi jelenség. Sokuk láthatta saját tükörképét víztükörben például. Maga a kiralitás jelensége manapság sem teljesen nyilvánvaló az ember számára annyira, mint mondjuk a jobb- és balkezesség ténye. A tény maga könnyen belátható, ám definíciót adni a bal- és jobbkezességre, vagy akár csak a jobb- és baloldalra, esetleg pontosan definiálni, hogy mit jelent a jobb és bal, mint fogalom, már nehezebb dolog. Különösen akkor, ha meg is próbáljuk (hiszen ami nekem jobb, az másnak talán bal)! Nem véletlen a kéz említése, hiszen maga a fogalom, kiralitás, belőle ered. Az ó-görögök a kéz és kezesség jelölésére a $\chi\epsilon\iota\rho$ (magyarosan ejtve [keir], angolosan ejtve [cheir]) szót használták. Könnyen belátható módon a kéz a legegyszerűbb, legközelebbi, „legkézenfekvőbb tárgy” a kiralitás szemmel történő vizsgálatára. Azok a gondolkodók, akik először írtak a királításról, mint jelenségről ezért alkalmazták ezt a szót. Innen terjedt el aztán a latin közvetítésével a tudományos nyelvekben is, mint *kiralitás*, „chirality” „Chiralität”, stb. A kiralitás ténye egyetemes (univerzális), amennyiben (a kezek példáján szemléltetve) kijelentjük, hogy azok az objektumok királisak, amelyek a tükörképükkel nem hozhatók fedésbe, pontosabban *nem illeszthetők egymásba*, nem tudnak egymásba „bújni”, mint ahogy nem képes a jobb kéz a bal kesztyűbe. A királis tárgynak tehát mindenképpen van egy tőle különböző párja, mely esetben a különbség maga a kiralitás, mint fogalom.

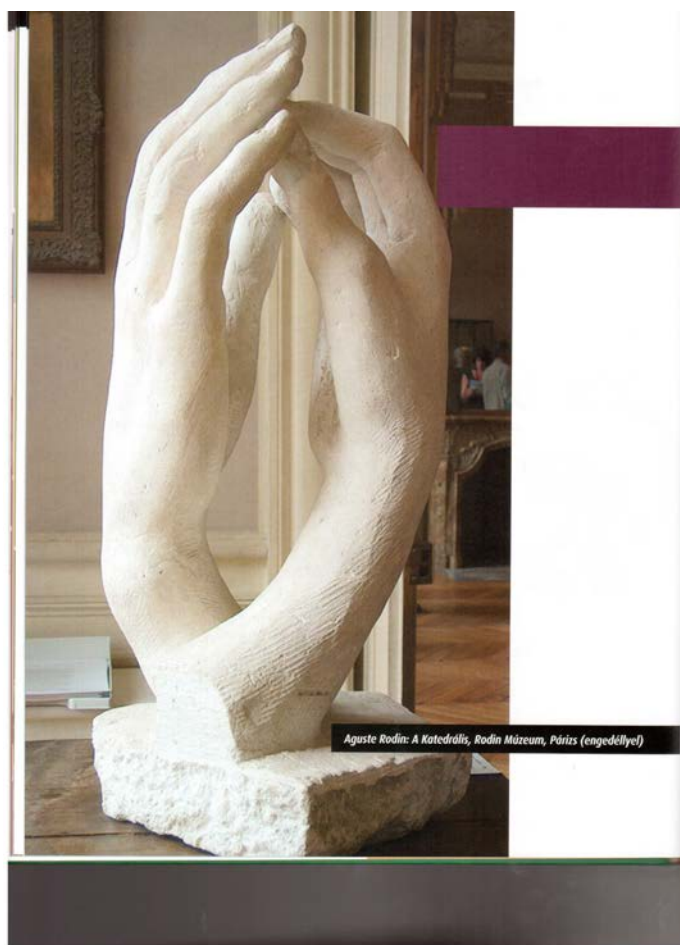


1. kép.

A legkézenfekvőbb királis tárgy mindig kéznél van.

[H. J. Roth: *Deutsche Apotheker Zeitung*, 136 (1996) 1361.]

Más megközelítésben azok a tárgyak, melyek megegyeznek tükörképükkel, (tehát a tükörsíkban a két entitás maradéktalanul egymásba illeszthető, „bújtatható”, mint háromszög vagy tetrahedron a tükörképébe, vagy mint térben az üveggömb a tükörképébe, vagy mint jobb kéz a jobb kesztyűbe) nem királisak. Természetes tehát, hogy bármely objektum rendelkezik tükörképpel, mely tükörképi pároknak azonban nem mindegyike királis. Alliterálva a „minden bogár rovar, de nem minden rovar bogár” megállapításra azt is mondhatjuk, hogy *minden királis entitásnak van tükörképi párja, de nem minden tükörképi pár királis*. A természetben a kiralitás sokkal elterjedtebb jelenség, mint azt gondolnánk. Az élettelen, és különösen az élő anyag nagy hányada makroszkóposan is, de molekuláris szinten szembeötlően királis (nagyon közelről nézve). Nézzünk néhány makroszkópos példát: kéznél van például a kéz, mint enantiomer pár. Számos képzőművészeti alkotás témája.



2. kép.

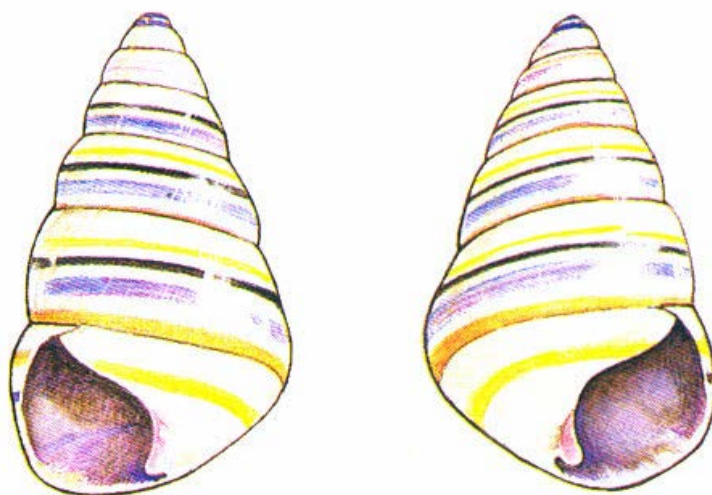
Auguste Rodin: A Katedrális (*Hargittai és Hargittai*)

Érdekl-e a művészt, hogy enantiomereket vagy diasztereomereket farag?

A fentiekben taglalt tükörképi párokat a kémiában enantiomer pároknak vagy optikai izomereknek is nevezzük. A kiralitás azonban nem kizárólag kémiai jelenség. A csigák is jó példát mutatnak. Nógrádi Mihály professzor „Bevezetés a sztereokémiába” című könyvében így ír:

„Az enantioméria az ember számára nehezen érthető fogalom. Ez talán azért van így, mert az ember külső megjelenése szerint akirális. Az aszimmetrikus felépítésű csigák számára a kiralitás fogalma természetesebb lehet.”

Vajon valóban így van ez? A külsőre akirális ember meg tudja válaszolni azt a kérdést, hogy az alábbi csigák azonosak vagy enantiomerek-e? A válasz: az alábbi két csiga egymással nem hozható fedésbe, tehát enantiomer párt alkotnak. Egymásnak egymásba nem illeszthető tükörképei.



3. kép.

A csigák számára nem furcsa, ha szembe jön velük a tükörképük.

Ugyanezt a kérdést a következő csigapárról is könnyen el lehet dönteni, mint ahogyan azt is, hogy vajon a balmenetes csavart bele tudjuk-e könnyedén hajtani a jobbmenetes anyába? Természetesen nem lehetséges könnyedén behajtani! Ez persze csak annak számára evidencia, aki már sokszor használt (vagy próbált használni) ilyen, vagy hasonló csavarokat. Aki ilyennel még nem találkozott, annak számára ajánlatos ezt kipróbálni a könnyebb megértés érdekében. Mint ahogy a következő két csiga sem tükörképe egymásnak, tehát nem enantiomer párok. Egyforma királis entitás, a „jobbmenetes” (helikális) csigák példányai, tehát virtuálisan könnyen egymásba lehet őket hozni, fel lehet fedezni hasonlóságukat. Megállapítható tehát, hogy nem tükörképei egymásnak. A balmenetes csavar és a jobbmenetes csavaranya menetei azonban egymás tükörképei, ez az oka annak, hogy nem illenek egymásba. Egymással fedésbe nem hozható, enantiomer párok. *A csigavonal (helix) a névadója az úgynevezett helikális kiralitásnak.* A biológiai makromolekulák, a peptidok és nukleinsavak is ilyenek például.



4. kép.

Az sem furcsa számukra, ha nem a tükörképük jön szembe.

Jókai Mór az „A csigák könyve” című művében így ír: „Ki a legrégebb úr a földön? A csiga. Ő élt, mikor még senki sem élt a földön. Rettenetes nagy joga van ehhez a földhöz.” Így aztán arra is utalhatunk, hogy a több millió éves kőületek is bizonyítják a szemmel is érzékelhető kiralitás ősi jelenlétét a Földön.



5. kép.

Melyik kiralitás ősi? Talán a helikális?

A szembeötlő kiralitás más természeti példái is érdekesek. Ilyen például a racka juhok és más fajták szarvának a csigákéhoz hasonló csavarmenete. Ezekről is viszonylag könnyen eldönthető, hogy racém elegyéről beszélhetünk-e, vagy sem? A racém elegy a tükörképi párok 50,0-50,0% arányú keveréke. Nem tiszta enantiomer, hanem azok 1:1 arányban egyidőben és ugyanazon helyen jelen lévő elegye. Csakúgy, mint a következő képen látható két szarv együttese, a trófea.



6. kép.

A racka fejdíszre racém „elegy”, azaz racemát.

Az emberi tevékenységek közül az építészeti tartópillérek, csigalépcsők és templombelső, oltárok díszítésére használatos csavartmintás elemek, ornamentikák például szintén királis elemeket hordozhatnak. Csak értő szem kell hozzá, ami látja a különbséget, fel tudja fedezni a kiralitást a dolgokban. A legtöbbször egyébként ezek az elemek készítőjük által nem tudatosan készülnek királisnak. Ugyanígy nem tudatosan használunk két dimenzióban királis elemeket (*a kiralitás nem csak három dimenzióban működik*), amikor írunk. Az „A” betű például akirális, mert a kép és tükörképe a papír síkjában egymásba tolható, forgatható. Az „F” betű ellenben királis, hiszen a papír síkjában tükörképe nem forgatható az eredetivel fedésbe. Az „E” betű (ha az F-et kiegészítjük) már nem királis! Példák királis betűkre: „S”, „P”, „R”, „Q”, „Z” vagy „N”, stb. Az írott betűk között még több példát találhatunk. Amennyiben ezeket a betűket kiemeljük kétdimenziós valójukból, és képzeletben három dimenzióban forgatjuk őket, akkor (de csakis így) a kép és tükörképe egymásba forgatható, fedésbe hozható egymással. Ekkor az „F” kétdimenziós kiralitása azonnal megszűnik.

Az eddigiekben taglalt példák makroszkóposan jól látható formái a kiralitásnak. A kiralitás azonban nem csak két és három dimenzióban, hanem különböző szinteken is jelen van. A makroszkópos mellett a kémiai és biológiai

kiralitás mikroszkópos vagy annál kisebb láthatatlan (eltekintve az „AFM=atomic force microscopy” technikától), molekuláris méretekben is működik. A legkisebb méretek szintjén zajló kémiai, biokémiai reakciók szintje számunkra, jelen tananyag használói számára, a legfontosabb, legérdekesebb. A kiralitás gyógyszerési aspektusa ugyanis ezen a szinten figyelhető meg: atomok és molekulák, gyógyszerek és metabolitok, enzimek és más fehérjék, stb. szintjén. A sztereokémia tulajdonképpen célja ennek a szintnek, a *molekuláris kiralitásnak* a tanulmányozása, leírása. Ennek a máig tartó, hosszú és logaritmusos ütemben fejlődő tudományos folyamatnak a kezdete 1848-ra tehető, amikor Louis Pasteur, az egyik első sztereokémikus közleményében leszögezte: „*l’univers est dissymétrique*” (*Ann. Chim. Physique*, 24 (1848) 442-459).

III. Miért lehet fontos gyógyszerészek számára a kiralitás?

Miért fontos a gyógyszerész számára a kiralitás? Hiszen ez a jelenség csak egy érdekes kuriózum, amit csak specialisták speciális eszközeikkel, speciális molekulákon különleges reakciók végrehajtásával vizsgálják! Vagy nem?

A válasz igen egyszerű: ma már nem. Az élő világ királis, benne minden egyes egyeddel, melyekben a folyamatok biokémiája királis vegyületeken, azok részvételével zajlik. Ráadásul az élő világ biokémiája nem elég, hogy királis, de homokirális is! Ez azt jelenti, hogy az élő anyag a lehetséges királis párok enantiomerei közül csak az egyiket használja folyamataiban. Az α -aminosavak esetében a lehetséges D és L enantiomerek közül például csak az L módosulatokat (esszenciális aminosavak), a cukrok közül pedig csak a D sor tagjait. Hosszan lehetne sorolni a példákat az ezek felhasználásával készülő homokirális biomolekulák közül. Azt is mondhatjuk, hogy az élő szervezetek néhány érdekes példától eltekintve a lehetséges kettő közül csak az egyik enantiomert használják építőanyagul. Mivel pedig az építő elemek homokirális makromolekulákat (fehérjéket, örökítő anyagot, lipideket és szacharidokat, stb.) alkotnak, így aztán a gyógyszeres beavatkozás is akkor hatékonyabb, ha királis közegben (az élő szervezetekben) királis molekulákkal, nem pedig racém vegyületekkel próbáljuk befolyásolni a folyamatokat az egészség irányába. Az a gyógyszerész, aki ezeket a folyamatokat mélységükben szeretné felfogni és értelmezni, ma már nem kerülheti meg és el a farmakológiával kézen fogva járó sztereokémiát.

A racém elegyek (racemátok) helyett enantiomerek gyógyszerként történő alkalmazása két okból nyert teret, vagy van feljövőben. Az egyik ok, különösen az úgynevezett *Contergan-botrány* óta az, hogy ugyanazon pár enantiomerei külön-külön ugyanarra a szervezetre homlokegyenest ellenkező, esetleg toxikus hatással lehetnek. A másik ok pedig az egyébként nem hatékony enantiomer csak ballasztként való jelenléte nemkívánatos egyéb terhelést okozva szervezetben és környezetben egyaránt. Ugyanez igaz egyébként a növényvédelemben, növényorvoslásban használatos anyagokra is!

A természetben a kiralitás egyáltalán nem megy kuriózum számba, hanem egészen hétköznapi jelenség, amit csak az utóbbi évtizedekben kezd a tudomány a gyakorlati mindennapok részévé tenni. Ezért találkozhatunk egyre gyakrabban úgynevezett biológiai terápiával, biológiai választ módosító szerekkel a gyógyítás egyre szélesebb szegmenseiben. Ezek a szerek olyan biomolekulák (gyógyszerek), melyeket a legmodernebb biotechnológiai módszerekkel állítanak elő. Egyes becslések szerint a globális piacon értékben vezető helyet elfoglaló, az eladási összérték 50%-t elérő gyógyszereknek közel fele egyetlen enantiomert tartalmaz hatóanyagként.

Gyógyszerészként fontos tudni, hogy az a gyógyszer, melyben teljesen feleslegesen van jelen egy vagy több (esetleg nem tudni milyen individuális hatású, talán allergén?) sztereoizomer, biztosan nem élvezhet szakmai ajánlásban, betegtájékoztatóban előnyt, ha van forgalomban legalább egy izomeregységes (sztereoegységes) alternatívája.

III.1 A homokiralitás kérdése

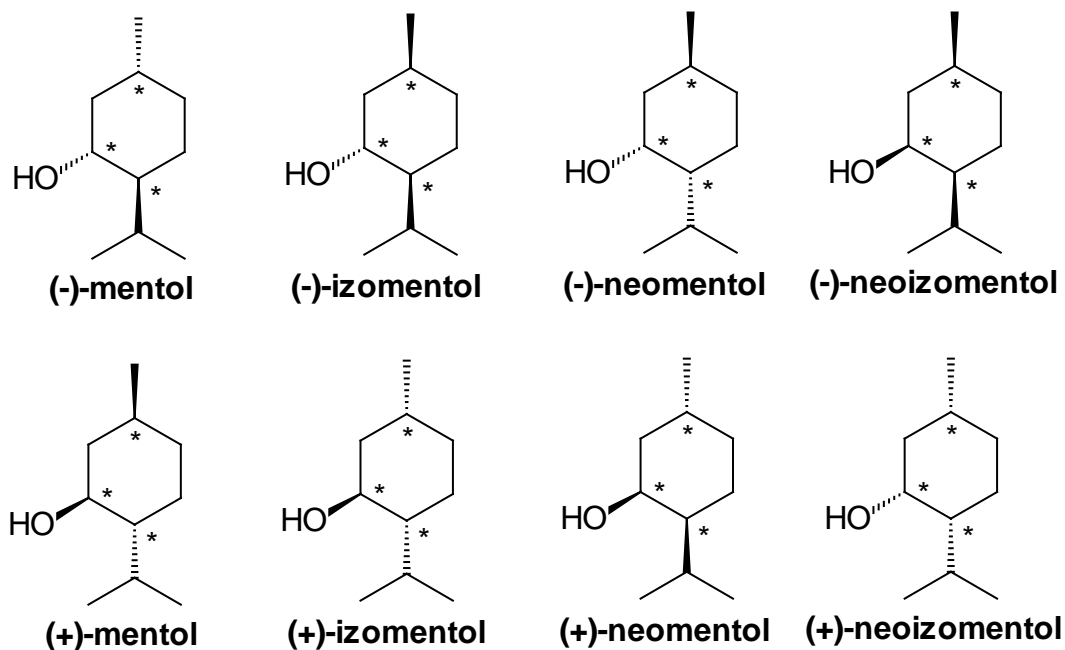
Azonnal és joggal merülhet fel a kérdés: *honnan ered a homokiralitás? Miért és hogyan alakulhatott ki? Milyen hatásra kezdte el a természet diszkriminálni a sztereoizomer párok tagjait? Milyen alapon választott az enantiomerek közül? Egyáltalán, hogyan képződhettek királis molekulák az akirális „ősmasszában”?*

A válasz nem olyan egyszerű, mint az előző kérdések esetében. Röviden annyi jelenthető ki, hogy nincsen bizonyíték arra, hogy milyen módon, milyen hatás eredményeként jött létre a homokiralitás! Elképzelés és magyarázat több is létezik, de egy sem ad megnyugtató választ a fenti kérdésekre, egyik sem bír bizonyító erővel. Ami biztos az az, hogy ezek a kérdések szoros kapcsolatban állnak az élet kialakulásával, annak keletkezésével a kezdetek kezdetén. Ezen keresztül természetesen az itt felvetett kérdések nem állnak távol a filozófiai, vallási és hitbéli irányzatoktól sem, nem is beszélve a vonatkozó művészeti alkotásokról, amiket szintén az ilyen alapon felmerülő kételyek és hiedelmek hoztak és hoznak felszínre.

Az egyik lehetséges interpretáció szerint a földtörténet kémiai evolúciójának (*a biológiaiit ugyanis megelőzte egy kémiai felépülés*) kezdetén a szerves vegyületekből képződött racém aminosavak D és L enantiomereiből egyenlő eséllyel képződhettek volna peptidek (*mivel kevert építkezés nem vezethet stabil fehérjékhez*). Mégis, az elmélet szerzői szerint, csupán egyszerű véletlen eredményeként az L módosulatokból készültek peptidek. Ennek az elméletnek az is következménye, hogy minden élő anyag attól az egy szintézishelytől (sejt vagy sejtkezdemény) származik, amelyik ezt a szelekciót elkezdte. Egy másik alapelképzelés szerint minden racém elegyek formájában keletkezett a kémiai evolúció első időszakában, majd valamilyen kezdeti enantiomer feldúsulás indult el, például természetes cirkulárisan poláros (királis) napfény hatására. Ezt követően az enantiomer diszkrimináció már haladt a saját útján és teljességében. Van olyan elképzelés is, mely szerint a homokiralitás földön kívüli mintázat alapján jött létre. Találtak is meteoritot, amelyik aminosavakat tartalmaz (*Murchison*).

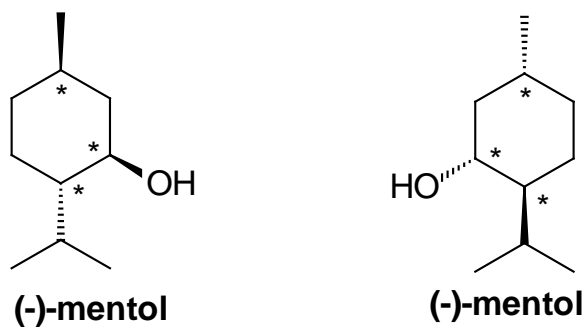
Egy szó, mint száz, e téma lezárásaként szögezzük le, hogy az élet királis, sőt homokirális, mely jelenségről a tudomány mai állása szerint nem tudjuk bizonyítani, hogy honnan ered. Ami viszont biztos, az az a tény, hogy igen magasan fejlett diasztereomer és enantiomer diszkrimináció tapasztalható a természetben. E megállapítás alátámasztására elég csupán néhány tényre emlékeztetni. A mentolnak például nyolc ($2^3 = 8$) lehetséges térizomere van.

III. Miért lehet fontos gyógyszerészek számára a kiralitás?



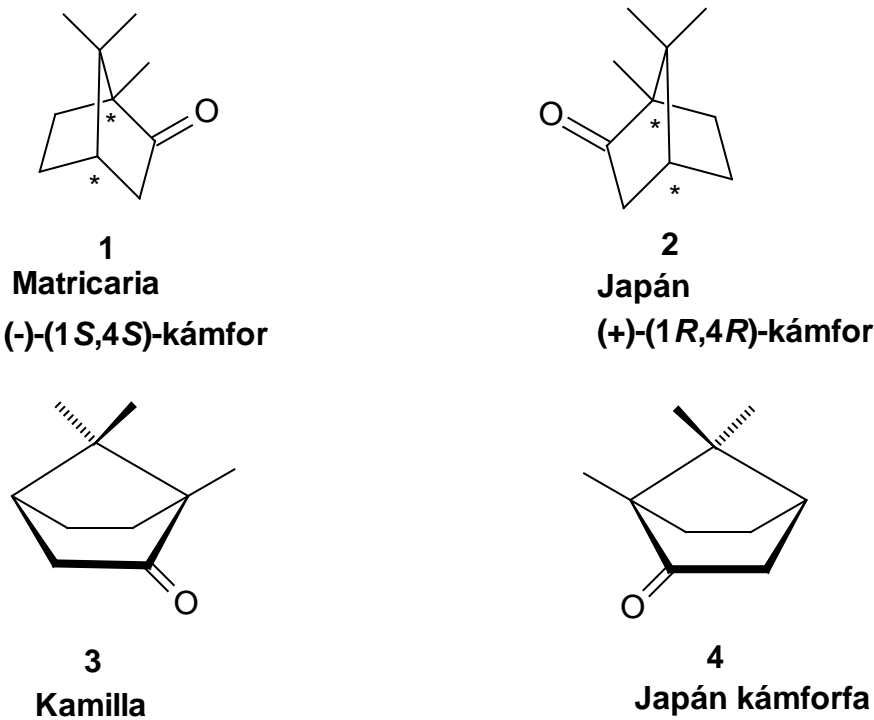
1. ábra.
A mentol enantiomerei

Ezek közül azonban a természetes *(-)-mentol* (borsmenta, *Mentha piperita*) tisztán az egyik enantiomert tartalmazza, melyet két formában ábrázolhatunk (a kettő ugyanaz az enantiomer: $1R,2S,5R$). Ennek az enantiomernek és párjának szerkezetében az izopropilcsoport a hidroxilhoz és a metilhez képest *transz* térállású. A mentolillatért ez az enantiomer a felelős a nyolcból.



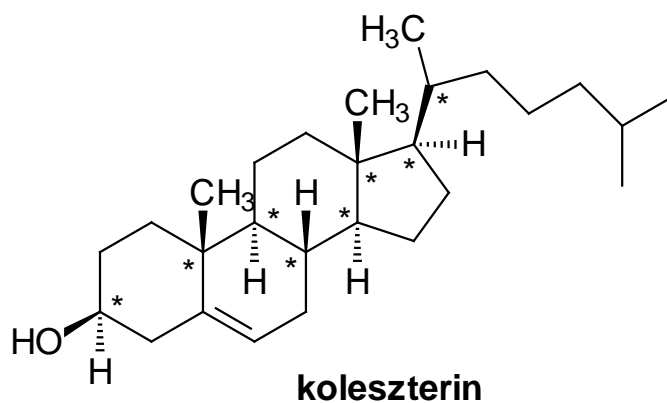
2. ábra.
A természetes mentol enantiomer

A kámforfa (*Cinnamomum camphora*) természetes anyaga az (1*S*,4*S*)-(-)-kámfor, a kamilláé (*Matricaria recutita*) pedig az (1*R*,4*R*)-(+)-kámfor enantiomer.



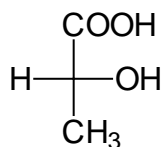
3. ábra.
A kámfor enantiomerei

Az általunk *koleszterinnek* nevezett egyetlen térizomert a szerkezetéből adódóan lehetséges több mint 250 térizomer közül választotta ki a természet.

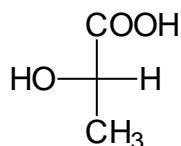


4. ábra.
A koleszterin is egyetlen enantiomert jelent.

Érdekes a tejsav esetében az enantiomerek előfordulása. Az izmokban képződő tejsav a jobbra forgató (+)-tejsav enantiomer, a tejben található pedig a (-)-tejsav. A gyógyszerkönyvünkben hivatalos *Acidum lacticum* pedig a harmadik anyag, a racemát, vagyis a (±)-tejsav.



D-(-)-tejsav



L-(+)-tejsav

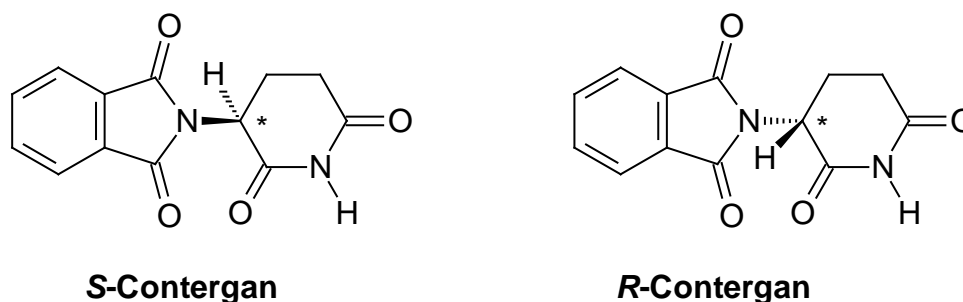
5. ábra.
A tejsav enantiomerei

Sztereoizomer diszkriminációra a példák száma olyan nagy, hogy „csaknem végtelen”, pláne, ha azokat is figyelembe vehetnénk, amiket még nem is ismerünk.

III.2 Homokiralitás az alapja a sztereoizomer diszkriminációnak. Vagy fordítva?

A kiralitás és a homokiralitás azonban nem csak a jelenség, vagy annak eredete miatt fontos. *A kiralitásnak számunkra a kémiai mellett talán a farmakológiai szerepe a legfontosabb.* Ez pedig annak a következménye, hogy az élő, és így az emberi szervezet is homokirális, vagyis gyógyszer-receptorai és enzimei is a tiszta (sztereokémiailag egységes) diasztereomerekből és enantiomerekből fölépített biomolekulák szintjén működnek. Mivel pedig a receptorok, amiken a gyógyszerek hatnak sztereoegységes kémiai entitások, ennél fogva megkülönböztetik a szervezetbe jutó idegen (xenobiotikus) diasztereomer és/vagy enantiomer párokat. Ilyen sztereoizomer párok előfordulhatnak tápanyagokban, tápszerekben, gyógyszerekben, illatszerekben vagy növényvédelmi anyagokban.

Lássunk néhány példát enantiomer párok egymástól eltérő farmakológiai hatására. Ha nem is a legismertebb, de bizonyosan a legszomorúbb példa erre a *talidomid* (Contergan). Ennek a nyugtató-altató szerként forgalomba került készítménynek két enantiomere létezik. Forgalomba kerülésekor (1961) a racém, vagyis a két enantiomer 50-50 %-os elegye vált ismertté és hozzáférhetővé a gyógyszerpiacon. Majdnem húsz éven át történő alkalmazása után derült ki 1980-ban, hogy az ezen idő alatt torz végtagokkal született gyermekek testi károsodásáért e két Contergan enantiomer közül az *S* enantiomer okolható, míg az *R* módosulat valóban szedatív hatású. Ez a botrányos történet képezi kezdetét az „enantiomertiszta” gyógyszeripar kialakulásának. Néhány évvel a „tisztázás” után ugyanis minden gyógyszerhatóság előírta, és azóta is megköveteli a királis molekulák minden egyes enantiomerének külön-külön történő törzskönyvi dokumentációját, a korábbi, kockázatot rejtő racémátok törzskönyvének felülvizsgálatát.



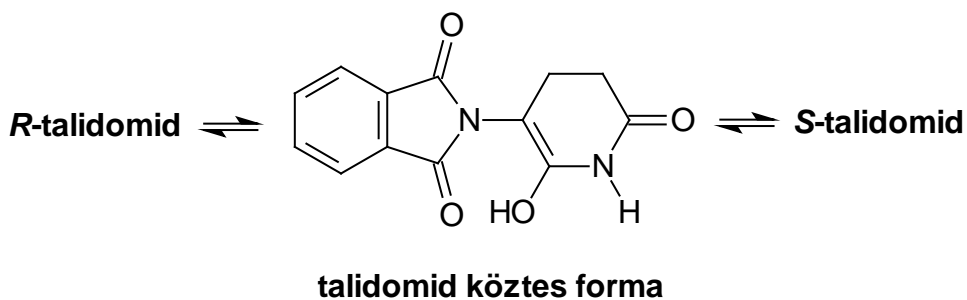
6. ábra.

A sztereoizomerek külön kémiai és farmakológiai entitások, emiatt gyógyszerre fejlesztésük és engedélyeztetésük önálló gyógyszerdokumentációt igényel.

A *talidomid* példája azért is érdekes, mert betiltása után még sokáig folytak tudományos kutatások vele kapcsolatban. Kiderült, hogy a magzati végtagkárosodások a vegyület antiangiogén hatásán alapulnak. Az is kiderült, hogy ilyen alapon kitűnő rákellenes hatása is van, aminek alapján előbb az FDA

majd az EMA is törzskönyvezte például myeloma multiplex kezelésére. A szer alkalmas és engedélyezett (FDA) továbbá *erythema nodosum leprosum*, a leprózis fájdalmas, alakváltozásokkal járó bőrelváltozásainak kezelésére is. Ezzel a gyógyszerrel kapcsolatos szigorú előírás azonban, hogy kizárólag infertilis beteg kezelése engedélyezett vele.

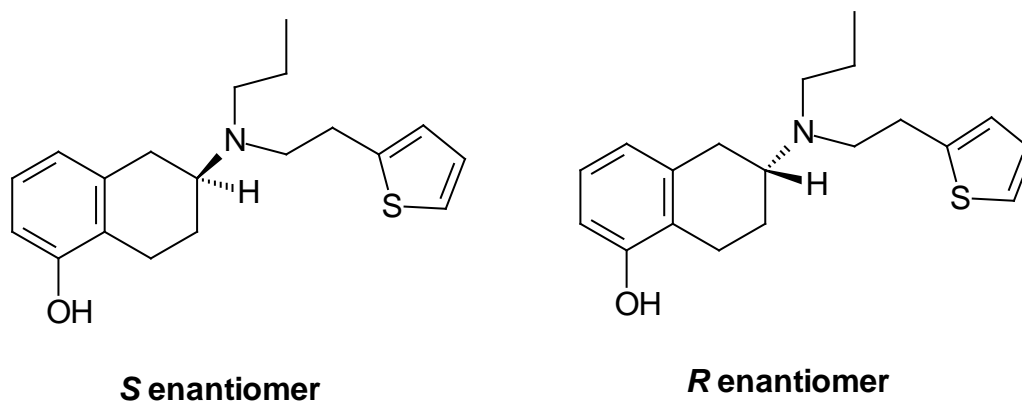
A talidomiddal végzett gyógyszerkutatói vizsgálatok eredményei azt is nyilvánvalóvá teszik, hogy nem mindig vezet eredményre az enantiomerek elkülönítése. Ebben az esetben (mint sok más esetben) ugyanis racemizáció megy végbe *in vivo* és *in vitro* körülmények között egyaránt. Ennek alapja az, hogy a talidomid molekula sztereokémiaiailag instabil (*aszimmetriacentruma reakcióképes*), könnyen alakul a két enantiomer egymásba. Az instabilitás az alábbi *enoldiamid* tautomer forma kialakulási lehetőségének következménye. Ebből a köztes formából mindkét enantiomer képződhet, a köztes forma pedig bármelyik tiszta enantiomerból tautomeria révén keletkezhet. Ebből a tényből (és még sok másból) is következik, hogy nem elégséges csupán a molekulák *statikus sztereokémiáját* elemezni, de feltétlenül fontos a *sztereodinamikai* vizsgálatok részletezése is (pl.: konformáció-analízis, kinetikus rezolválás, királis kromatográfia, racemizáció, reakciómechanizmus vizsgálata, stb). A gyógyszerkutatóban mind a statikus sztereokémia, mind pedig a dinamikus sztereokémia az alkalmazott sztereokémia része.



7. ábra.

Vannak sztereoizomerek, melyek könnyen egymásba alakulnak, racemizálódnak.

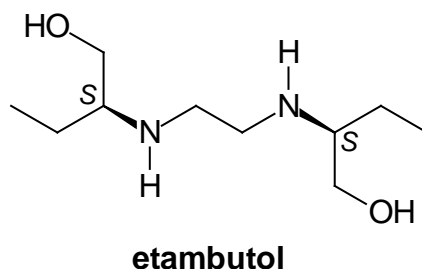
Szintén különbség van a *rotigotin* két enantiomere között. A molekula nem-ergolinvázas dopaminagonista. Indikációja szerint *Parkinson*-kórban alkalmas a tünetek tompítására, enyhítésére, de erre csak az *S* enantiomernek van engedélye, csak az egyik enantiomer hivatalos a lehetséges kettő közül.



8. ábra.

Számos modern gyógyszernek csak egyetlen sztereoizomere hivatalos.

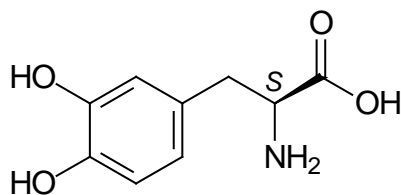
Az *etambutol* molekula egy fokkal bonyolultabb, hiszen két aszimmeriacentrumot tartalmaz, így összesen négy sztereoizomere lehetséges. Antituberkulotikumként azonban csak egyetlen izomer, az *S,S* enantiomer engedélyezett, mert a maradék kettő, a *mezo*-forma (*R,S* és *S,R* egymással megegyező tükörképi formák, *mezo*-forma) és az *R,R* enantiomer igen gyenge TBC ellenes hatású, sőt vakságot is képes okozni. Negyedik sztereoizomer az akirális *mezo*-forma jelenléte miatt ebben az esetben nem lehetséges.



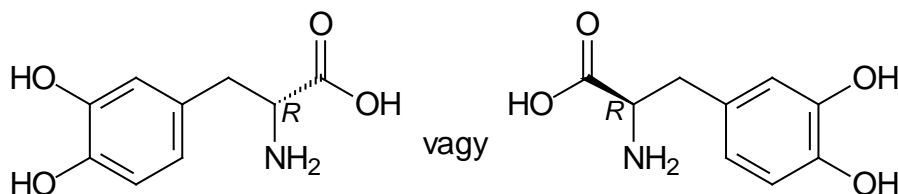
9. ábra.

A lehetséges három(!)ból csak az egyik sztereoizomer törzskönyvezett és engedélyezett TBC ellenes gyógyszer.

Másik példa: antiparkinson szerként használatos a *levodopa* (L-DOPA), amelyet fiziológiásan a DOPA-dekarboxiláz alakít a tünetek enyhítésére alkalmas dopaminná. Elvileg és gyakorlatilag a *dextrodopa* (D-DOPA) is dekarboxilálható dopaminná laboratóriumi körülmények között. Azonban ezt a fiziológiás DOPA-dekarboxiláz nem képes elvégezni, mert enantiomer diszkrimináció áll fenn a dekarboxiláz enzim részéről az L-DOPA javára (amennyiben a reakció végbemenetele pozitív eseménynek számít). Az enantiomer ballaszt és egyéb, nemkívánatos hatások elkerülése érdekében csak a *levodopa* engedélyezett gyógyszerként.



L-DOPA, levodopa

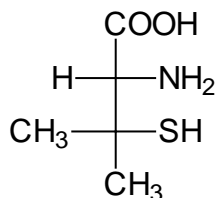


D-DOPA

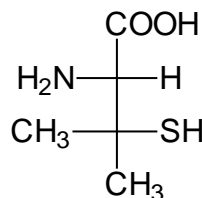
10. ábra.

A fiziológias enzimek diszkriminálják a sztereoizomereket.

A *penicillamin* több indikációban is engedélyezett gyógyszer: reumatológiai kórfarmákban és kelációs terápiában (fém-intoxikációk kezelése) is sikerrel használható. A penicillamin D és L sztereoizomerekkel rendelkező α -aminosav. Az L enantiomer toxikus. Ennek következtében, bár mindkét izomer kiváló Lewis-bázis, gyógyszerekben csak a D-penicillamin engedélyezett hatóanyag!



D-penicillamin

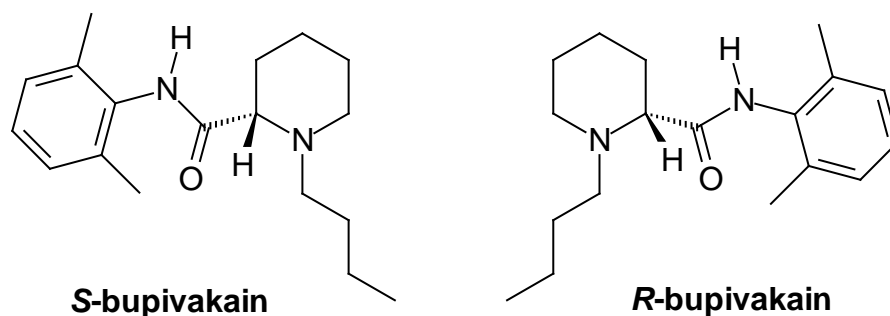


L-penicillamin

11. ábra.

Hatóanyagként csak a D enantiomer engedélyezett.

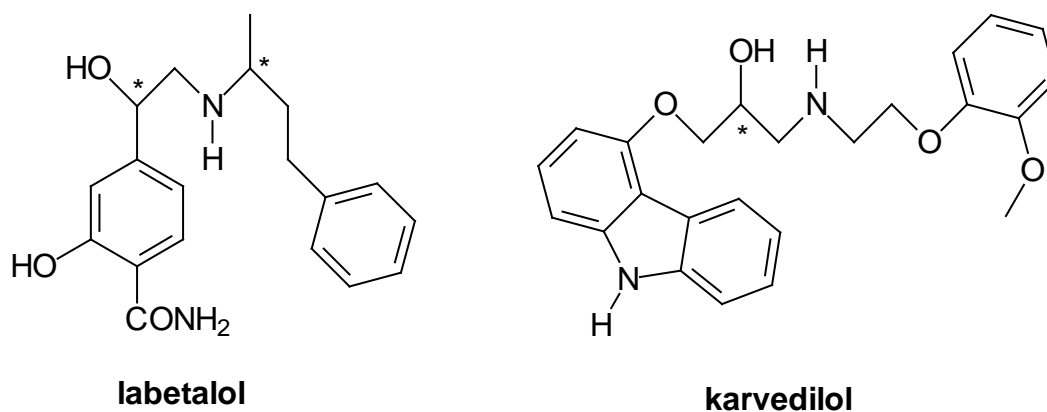
A helyi érzéstelenítő hatású *bupivakain* racém módosulata engedélyezett gyógyszer. Forgalomba hozatala után néhány év alatt mellékhatás profiljába kardiotoxikus mellékhatással járó eseteket gyűjtöttek a „pharmacovigilance” rendszerből. Kiderült, hogy ezért az *R* konfigurációjú enantiomer felelős. Azóta a kardiális panaszok elkerülése érdekében a tisztán *S* konfigurációjú *levobupivakaint* is forgalmazzák, hozzáférhetővé téve azt az érzékeny betegek számára. Ez egyik példája az úgynevezett királis váltásoknak.



12. ábra.

A bupivacain enantiomerei

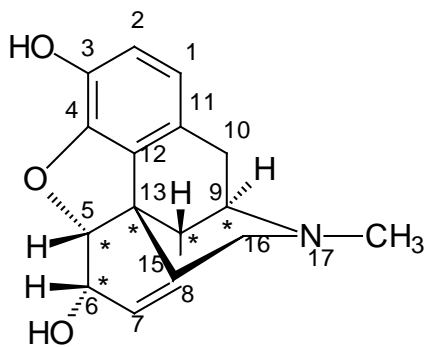
Érdekes a *labetalol* és a *karvedilol* sztereokémiai és farmakológiai összehasonlítása is. Mindkét adrenerg neuron blokkoló királis, azaz aszimmetrikus szénatomot tartalmaz (a *labetalol* kettőt, a *karvedilol* egyet). A négy *labetalol* enantiomer közül egy β -gátló, egy α -blokkoló, a maradék kettő pedig „nem-toxikus” izomer-ballaszt. A *karvedilol* egyik enantiomere tisztán α -, a másik pedig α,β -, tehát valós kevert típusú antagonistá. Az α -hatás más mellett azért is előnyös, mert részben kompenzálja a β -blokkád lipidprofil és cukoranyagcserét rontó mellékhatásait. Könnyen belátható, hogy az egy molekulához köthető kevert típusú antagonistá előnyösebb a szerkezet számára, mert így nem alakulhat ki α - vagy β -„túlsúly”. A molekula ugyanis egyféle sebességgel metabolizálódik, míg ha két külön entitás felel az egyik és a másik hatásért (mint a *labetalol* esetében, amely nem valódi kevert antagonistá), akkor a metabolizmus eltérő sebességgel futhat az egyik vagy a másik „túlsúly” javára!



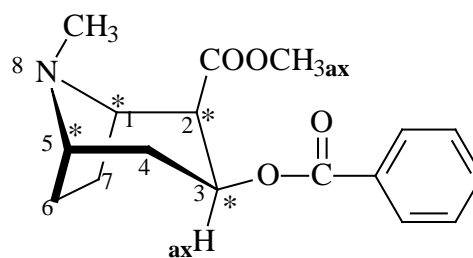
13. ábra.

A labetalol és a karvedilol királis molekulái

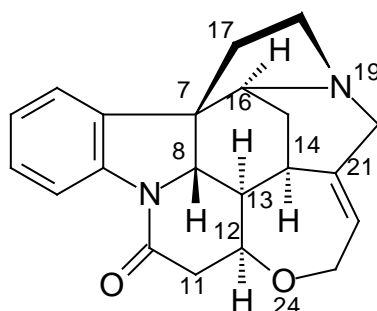
Számos, több sztereogén centrumot is tartalmazó alkaloid hatásáért csak az egyik enantiomer a felelős. Ilyenek az alább látható (-)-*morfin* (*Papaver somniferum* és más papaver fajok), a (-)-*kokain* (*Erythroxylon coca*) és a (-)-*sztrichnin* (*Strichnos nux vomica*). A természetes morfin és kokain jobbra forgató enantiomere nem hatékony.



(5R,6S,9R,13S,14R)-morfin



(1R,2R,3S,5S)-kokain

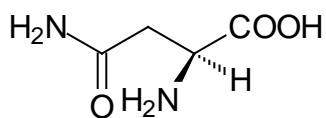


(-)-sztrichnin

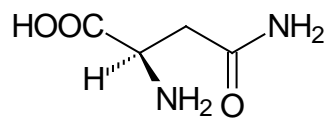
14. ábra.

Az alkaloidok „nagy molekulájú” enantiomerei

Nem csak a gyógyszerek hatása alapulhat a térszerkezeten, hanem egyéb szereké is. A *D*-aszparagin például édes, az *L* enantiomer pedig íztelen. Bizonyított, hogy a fizioológias receptor (L-aminosavakból épül fel) és szubsztrátja általában diasztereomer (nem tükörképi) viszonyon alapuló kötést létesítenek egymással. Ez a diasztereomer diszkrimináció (dd) a hatás alapja. Ebben az esetben az édes ízt csak a *D*-aszparagin képes kiváltani.



D-aszparagin

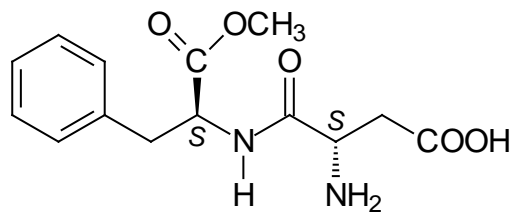


L-aszparagin

15. ábra.

Ízlelhető enantioméria!

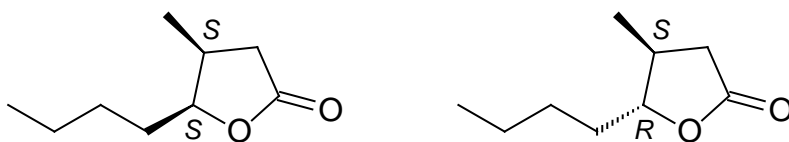
Van azonban ellenpélda is. Ilyen az aszpartám (mesterséges édesítőszer) példája, ahol a négy lehetséges enantiomer közül éppen az L,L konfigurációjú váltja ki az édes ingert! Az aszpartámot felépítő két aminosav az édes ízű enantiomerben az L-aszparaginsav és az L-fenilalanin.



16. ábra.

Az édes ízt kiváltó L,L-aszpartám enantiomer

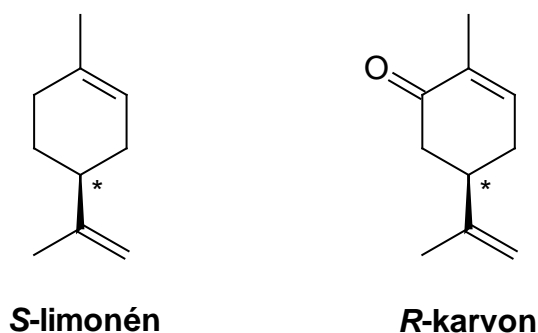
Az illatanyagok között is található példa a különböző sztereoizomerek eltérő illatára. Ilyen anyag példaképpen a „whiskey” lakton (γ -butil- β -metil- γ -butirolakton), melynek egyik *cisz* enantiomere kókusz illattal jellemezhető, egy *transz* enantiomere pedig virágillatú. Ezek a származékok tölgyfahordóban érlelt alkoholos italokban képződnek az „idősödés” során. Elsőként a viszkiből sikerült azonosítani őket, innen a nevük.



17. ábra.

A viszkilakton egy *cisz* és egy *transz* enantiomere felelős az illatért.

Az *R*-limonén narancs-, az *S* enantiomer pedig citromillatú. A racém valószínűleg citrancs lehet. Az *S*-karvon köményillatú az ellentétes konfigurációjú *R* enantiomer pedig mentolillatú. Itt már nehezebb valamit jóslni a racemát illatára.



18. ábra.

A limonén és karvon enantiomerei eltérően reagálnak a szaglőhámmal.

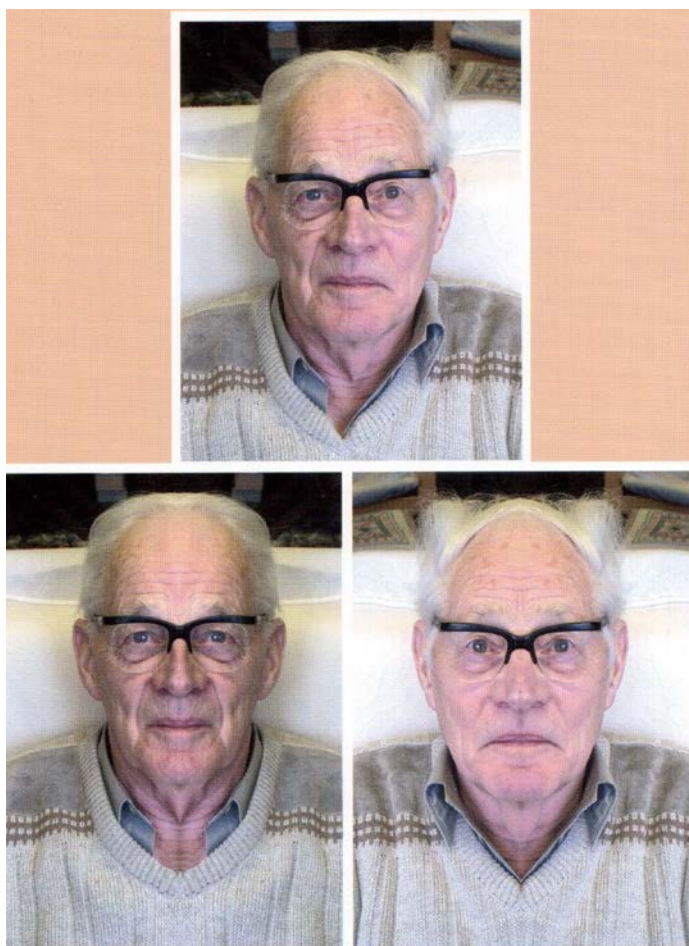
A fentiekben felsorolt néhány kiragadott példa is szemlélteti, hogy a gyógyszermolekulák királis jellege és az élő anyag homokirális miliője közötti kölcsönhatásnak (*diasztereomer diszkrimináció, dd*) a tanulmányozása ma már nem megkerülhető, sőt a gyógyszerhatóságok által is elvárt és megkövetelt, művelendő kutatási területek.

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

Mint olvashattuk, az ember számára a királyság talán azért lehet furcsa, mert maga az emberi test külsőre szimmetrikus, sőt, a mesterséges környezet, amit magára szabva készít és épít, az is az.

Az aszimmetria kellő mélységű megértésének és fölfogásának szükséges (de nem elegendő) feltétele a szimmetria értelmezése! Ezért essen szó előbb a szimmetriáról.

Első ránézésre az emberi arc is szimmetrikus. Ha azonban fototechnikai módszerekkel az eredeti arc (felső kép) egyik felét önmagával társítjuk (tulajdonképpen tükrözzük az egyik felet a másik oldalra), majd ugyanezt elvégezzük a másik arcféllal is, akkor meglepő módon az eredeti mellé két új arcot (alsó két kép) is kaphatunk.



7. kép.

A két arcfél fototechnikai társítása önmagával két új arcot eredményez.

Nem minden szimmetrikus, ami annak látszik.

(Hargittai és Hargittai)

Az ember által épített környezetben is számos elem vezethető vissza szimmetriára. Ki ne ismerné az Antonio Gaudi által elkezdett és még jelenleg is épülő „Sagrada Familia” épületét Barcelonában?



8. kép.
A Szent Család Katedrális, Barcelona
(*Hargittai és Hargittai*)

Vagy az „Hagia Szophia” székesegyházat, mely a kereszténység egyik első fellegvára volt Konstantinápolyban, a mai Isztambulban?



9. kép.
Az „Hagia Szophia”, Isztambul
(*Hargittai és Hargittai*)

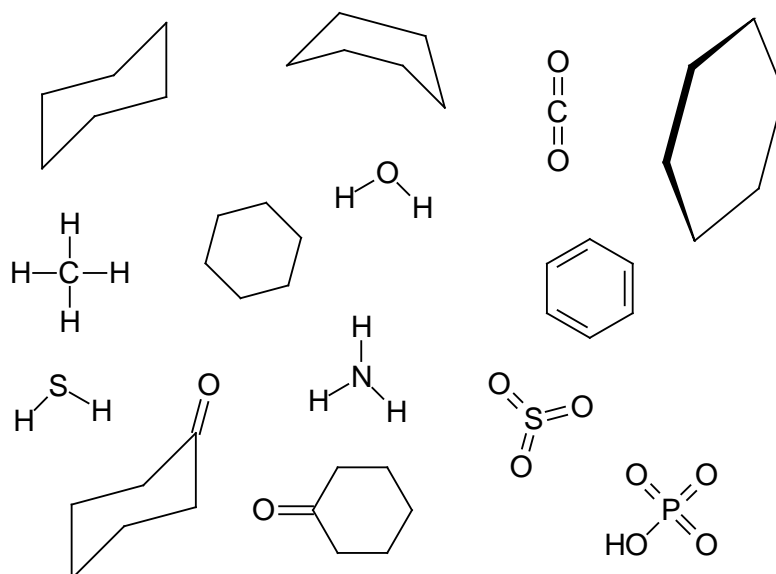
IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

Számos kémiai ihletésű építmény (műalkotás) is található a modern irányzatok között a szimmetria (vagy aszimmetria?) jegyében. Ilyen például az alábbi szobor James Watson kertjének fái alatt.



10. kép.
DNS szobor James Watson otthonában (Cold Spring Harbor)
(Hargittai és Hargittai)

A térkémiában (=sztereokémia) is számos szimmetriaelem van, melyek értelmezése és megértése majd megtanulása nem jelent nehézséget számunkra. A szervetlen és szerves kémiában megismert számos anyag is szimmetrikus: a víz, a szén-dioxid, a kén-trioxid, a kén-hidrogén, az ammónia, a foszforsav, a metán, a ciklohexán, a ciklohexanon, a benzol és még sok-sok anyag mind-mind szerkezetükben szimmetrikus anyagok, mégpedig azért, mert *térbeli szerkezetükben legalább egy szimmetriaelem található, tükörképük pedig fedésbe hozható (maradék nélkül egymásba illeszthető) önmagukkal*. Ez az elem lehet egy pont, tengely vagy sík, melyen keresztül az adott molekula egyik része a másik oldalra geometriailag tükröztethető, tehát, egy molekulán belüli szimmetriáról is beszélhetünk. Ilyen módon szimmetrikus a benzol, vagy a ciklohexán, amennyiben a középpontján keresztül haladva bármely eleme az ellenkező oldalon is megtalálható, vagyis tükröztethető. Egészen természetes, hogy az ilyen molekulák egészükben (nem csak az egyik fél a másikkal) is megegyeznek a tükörképükkel.



19. ábra.

A szimmetrikus molekulák *szimmetriaelemeik* száma és milyensége szerint pontcsoportokkal jellemezhetők.

Ugyanezek a molekulák több tengelyen is szimmetrikusak. Ha például bármely két szénatomon egyenest fektetünk a *benzolra*, akkor két szimmetrikus félmolekulára osztjuk azt (az egyeneseken tükrözési síkok is áthaladnak). Ugyanígy fel lehet osztani síkokkal azonos (szimmetrikus) két félre akár a *metánt* akár a *szén-dioxidot*, bármelyiket. Van olyan eset is, amikor *többféle* szimmetriaelemet fedezhetünk fel, vagy helyezhetünk el a molekulában. A *ciklohexán* esetében például végtelen számú tükrözési szimmetriasíkot, számos tükrözési és forgási szimmetriatengelyt valamint egy szimmetriacentrumot is. A *metán* esetében négy vegyértéktengelyt (forgási szimmetria), három tükrözési szimmetriasíkot, stb., stb., stb.

Az elméleti térkémia bizonyos (kidolgozójukról elnevezett *Schönfliess*-féle) pontcsoportokat vizsgál, azok jelenlétét vagy hiányát adott molekulában. A pontcsoportokra jelöléseket alkalmaz, mely jelölések megadják az összes szimmetriaelemet a vizsgált molekulában. Jelen tananyag ezekkel részleteiben nem foglalkozik. Elmondható azonban, hogy a szimmetriaelemeik száma és minősége szerint a szimmetrikus és nem szimmetrikus molekulák a pontcsoportok alapján csoportosíthatók. A szimmetriaelemek milyensége alapján a következő fontos megállapításokat kell figyelembe vennünk:

1. A *centrális szimmetriával* is rendelkező molekulákban a szimmetriacentrumon áthaladó bármely egyenesen a centrumtól egyenlő távolságban azonos elemeket találunk. Ilyen például a benzol, melynek középpontjában található szimmetriacentrum mellett szimmetriatengelyek és síkok is találhatóak. Ilyen molekulák még - több más mellett - például a szimmetrikusan szubsztituált etilén származékok vagy a ciklobután és a ciklohexán is. A szimmetriának ez a fajtája gyakorlatilag megegyezik az elsőrendű (C_1) egyszerű szimmetriatengely jelenlétével.

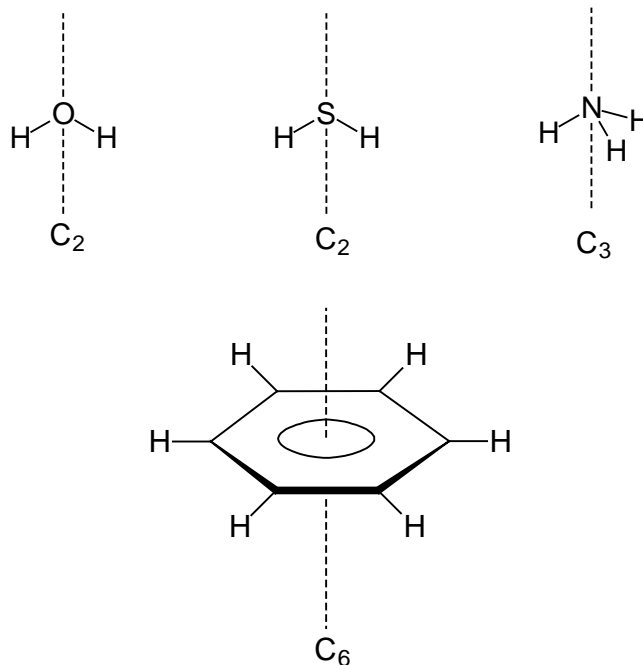
Nota bene: királis molekula ilyen szimmetriaelemet nem tartalmazhat!

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

2. A *szimmetriasík* (más néven tükörsík) a molekulákat két egyforma részre osztja, melyek egymásnak pontosan a tükörképei. Nem szükséges feltétele a szimmetriának, hogy a két fél fedésbe hozható (egymásba illeszthető) legyen egymással! A szimmetria elengedhetetlen feltétele viszont az, hogy a szimmetriasíkot tartalmazó molekula és annak tükörképe maradék nélkül fedésbe hozható (egymásba illeszthető) legyen. Ilyen például a vízmolekulának az a szimmetriasíkja, amely azt mindhárom atomján áthaladva felezi el. A vízmolekulának természetesen más szimmetriaeleme is van (lásd a következő pontot)!

Nota bene: királis molekula ilyen szimmetriaelemet nem tartalmazhat!

3. A vizsgált molekula tengelyesen szimmetrikus, ha elforgatható egy *szimmetriatengely* körül úgy, hogy önmagával fedésbe kerüljön. Ha egyetlen 360° -os elforgatás során egyszer kerül önmagával fedésbe a molekula, akkor C_1 szimmetriájú (ez minden tengelyesen szimmetrikus molekulára igaz, ezért ilyen szimmetriaelemet királis molekula is hordozhat). Ekkor elsőrendű a szimmetriatengely (C_1). Ha az adott molekula kétszer kerül fedésbe önmagával egyetlen körbe fordulás során, akkor C_2 szimmetriájú, azaz a szimmetriatengely másodrendű. Másodrendű szimmetriatengelye van többek között a kénhidrogén, az aceton, a karbamid vagy a víz molekulájának. Egy 360° -os körbefordítással háromszor kerül önmagával fedésbe az ammónia molekula, tehát C_3 szimmetriájú, harmadrendű szimmetriatengelye van. A benzol C_6 -os szimmetriájú, mert hatodrendű szimmetriatengely állítható rá, mely a benzolgyűrű síkjára merőleges. Ez a tengely egyúttal *tükrözési szimmetriatengely* is, ezért ez (C_2 -től fölfelé) kizárólag akirális molekulákban fordulhat elő.

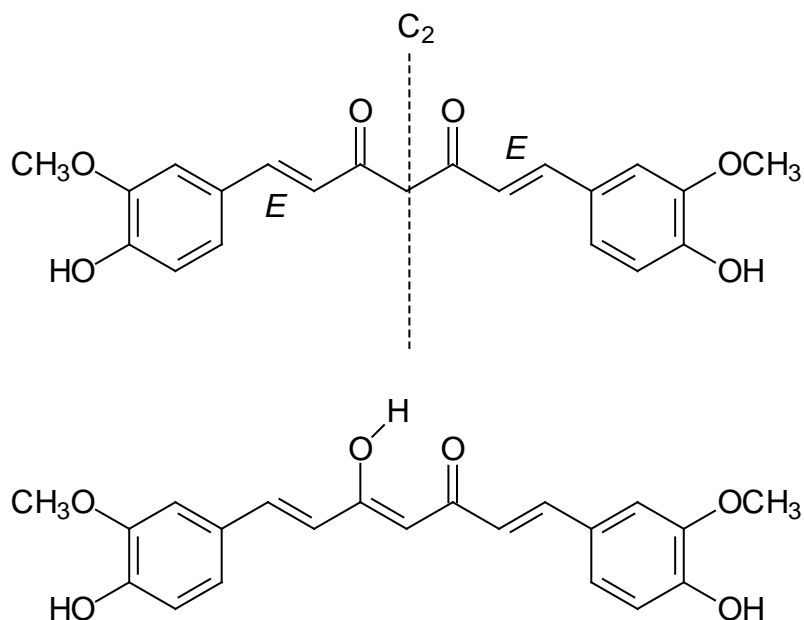


20. ábra.

A szimmetriatengelyek rendűsége: C_n ,
ahol n = azzal a számmal, amely megmutatja, hogy az illető molekula a C szimmetriatengely körüli egyetlen 360° -os elforgatás során hányszor kerül fedésbe önmagával.

Az előző ábrákon látható néhány egyszerű szerkezetben is található egy vagy több szimmetriaelem (tengely és/vagy sík), akár kétdimenziós, akár háromdimenziós relációban vizsgáljuk őket. Fő közös jellemzője e molekuláknak, hogy nem aszimmetrikus, tehát szimmetrikus molekulák.

Ezen egyszerű molekuláknál azonban bonyolultabb szerkezetek is lehetnek szimmetrikusak. Ilyen például a számos kutatóhely által vizsgált antiproliferatív és antioxidáns hatású, sárga színű *kurkumin* is. Ezt a molekulát több *Curcuma* fajból (pl.: *Curcuma longa*, indiai sáfrány) is izolálták. Ez is szerepet játszik a sáfrány sárga színének alakításában, mivel a szerkezetében található kettős kötések konjugáltak (különösen az *enol*-formában). A *keto*-forma molekulája centrális szénatomján halad át egy C_2 szimmetriatengely, melyet magában foglal egy a molekulára merőlegesen futó tükrözési szimmetriasík (ez két azonos tükörképi félre osztja a molekulát). A kurkumin tehát a C_1 forgási tengely mellett két szimmetriaelemet tartalmaz. Mivel tükrözési szimmetriatengely is található a szerkezetben, a kurkumin molekula szükségképpen azonos a tükörképével, tehát akirális.



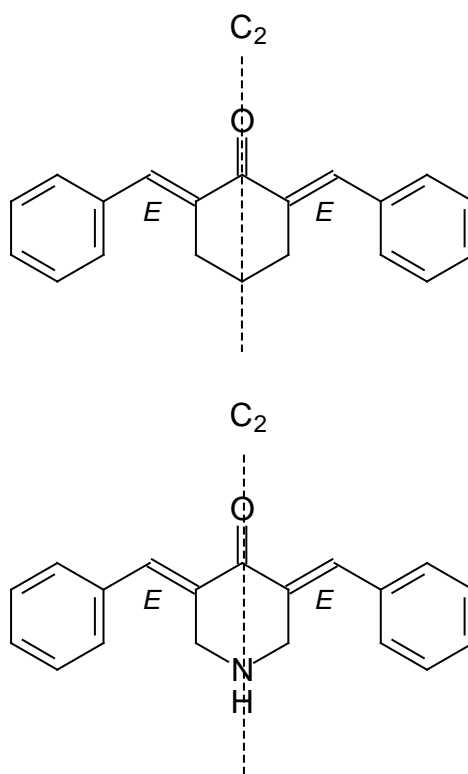
21. ábra.

A borátok kimutatására alkalmas kurkumapapír és a sáfrány fő tartalomanyaga a *kurkumin*, melynek mindkét formája szimmetrikus.

Ugyancsak sejtosztódást gátló, de nem antioxidáns hatású vegyületek a *2,6-dibenzilidén-ciklohexanon* és a *3,5-dibenzilidén-4-piperidon* molekulák is. A kettős kötések konjugációja miatt mindkét vegyület sárga. A kurkuminhoz hasonlóan a molekulák közepén (a ciklohexanon két szemben elhelyezkedő, 1- és 4-helyzetű szénatomján és a karbonil oxigénen, valamint a piperidon karbonilcsoportján és a szemben lévő nitrogénen) halad át egy-egy C_2 szimmetriatengely, melyet magában foglal egy a molekulára merőlegesen futó tükrözési szimmetriasík. A molekulák finomszerkezetére vonatkozó röntgen diffrakciós mérések szerint a molekulákat alkotó atomok nem egy síkban helyezkednek el, ami azonban a molekuláris szimmetriát alapjaiban nem

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

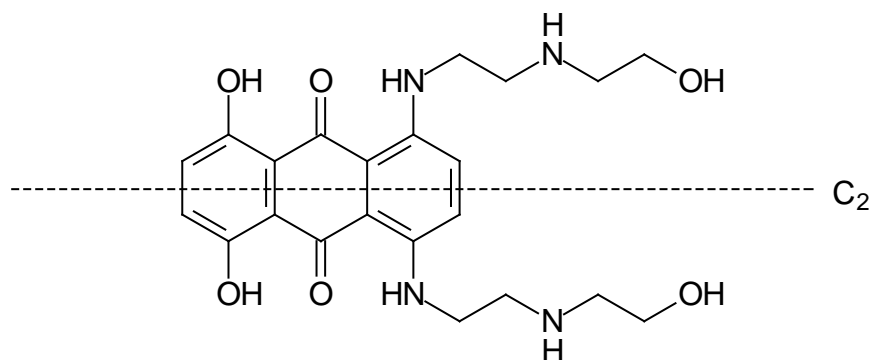
befolyásolja. A kettős kötések geometriája a kurkuminhoz hasonlóan *E*. Mindkét molekula két-két szimmetriaelemet tartalmaz a C_1 forgási tengely mellett. A két molekula akirális, mert azonosak a tükörképükkel, ami a bennük található tükrözési szimmetriaelem következménye.



22. ábra.

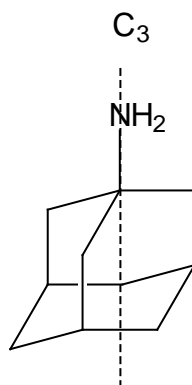
Dibenzilidén-ciklanonok szimmetriája

Ugyancsak háromgyűrűs, de a gyűrűket nem izoláltan, hanem lineárisan kondenzálva hordozó molekula a *mitoxantroné*. Ez a vegyület kék színű (a hozzá hasonló szerkezetű rubicinekkel ellentétben, melyek pirosak), hatására nézve – a rubicinekhez hasonlóan - tumor gátló, de a rubicinekkel ellentétben a mitoxantronnak nincsen (miokardiális vagy LDL-re irányuló) oxidáns mellékhatása. A molekulában a C_1 forgási tengely mellett két szimmetriaelem található, melyek az eddigi példáktól eltérően nem érintenek a molekulán belül egyetlen atomot sem. Az egyik szimmetriaelem egy másodrendű szimmetriatengely, a másik pedig egy a tengelyt is magában foglaló szimmetriasík, mely a molekula alapvázát adó triciklus síkjára merőlegesen húzódik. Mivel a molekulában szimmetrikusan elhelyezkedő két β -[(β -hidroxietil)amino]etilamino-csoport szabad konformációs mozgása számos konformer egyidejű jelenlétét teszi lehetővé oldatban, ezért a megadott szimmetriaviszonyok csak a két szubsztituens azonos (nem feltétlenül csak az ábrán látható) térállása esetére érvényesek. A tükrözési szimmetriaelem jelenléte miatt a mitoxantron molekula azonos a tükörképével.



23. ábra.
A *mitoxantron* szimmetriaelemei (tengely és sík)
nem haladnak át atomokon.

Érdekes szimmetriaviszonyokkal rendelkezik a vírusellenes hatású *amantadin*. Molekuláján harmadrendű szimmetriatengely halad át a nitrogén-szén kötés által meghatározott vonalban. Az aminocsoportot hordozó szénatomon és az őt koordináló három metilén csoporton halad át egyenként a molekula három szimmetriasíkja. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a három szimmetriasík a C_3 tengelyben metszi egymást. Összesen tehát a C_1 forgási tengely mellett négy szimmetriaelemet tartalmaz. Mivel a három sík tükrözési elem, így az *amantadin* a tükörképével megegyező, szimmetrikus molekula.

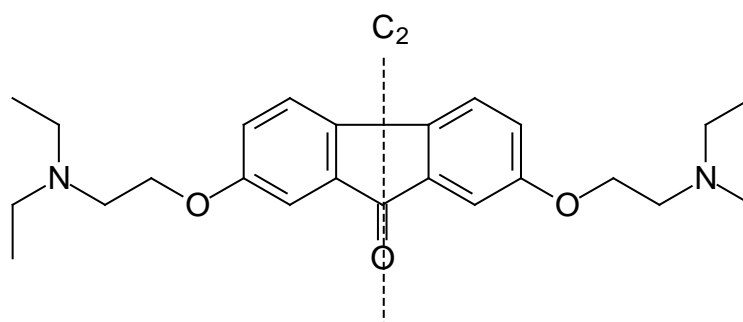


24. ábra.
Az *amantadin* szimmetriaviszonyai

Ugyancsak vírus gátló vegyület a *tiloron*, mely az interferon fiziológiás szintézisének indukciójával fejt ki hatását (a vírus gátlók alcsoportjaként interferon induktor). Sajnos csak rágcsálókban hatékony, humán kísérletekben nem bizonyult hasznosnak. A molekula közepén, a ciklopentanon karbonilcsoportjának atomjai által megadott vonalban egy másodrendű szimmetriatengely, valamint a triciklusos alapmolekula síkjára merőlegesen, a C_2 szimmetriatengelyt is magában foglaló szimmetriasík halad át. A *tiloron* molekulában tehát a C_1 forgási tengely mellett két szimmetriaelem található. Mivel a molekulában szimmetrikusan elhelyezkedő két β -(diethylamino)etoxi-csoport szabad konformációs mozgása számos konformer egyidejű jelenlétét teszi lehetővé oldatban, ezért a megadott szimmetriaviszonyok csak a két

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

szubsztituens azonos (nem feltétlenül csak az ábrán látható) térállása esetére érvényesek. A tiloron molekula a benne található tükrözési szimmetriaelem miatt azonos a tükörképével, tehát akirális!



25. ábra.
A tiloron szimmetriaviszonyai

A gyógyszerészi kémiában leggyakrabban centrális kiralitással (aszimmetriával) vagy akiralitással (szimmetriával) találkozunk. Ezek az aszimmetriacentrumok sp^3 hibridizációjú szénatomok. A centrális szimmetria lehet sp^2 központú is. A tetraéder szerint szubsztituált szénatom például a metán molekulában négy egyforma szubsztituense alapján 13 szimmetriaelemmel rendelkezik (itt is és a továbbiakban az egyszerű C_1 tengelyeket negligáljuk). Ezek között 4 db C_3 (harmadrendű), 3 db C_2 (másodrendű) szimmetriatengely, valamint 6 db szimmetriasík található. A harmadrendű szimmetriatengelyek megegyeznek a szén-hidrogén kötésekkel (mint tengellyel), a másodrendű szimmetriatengelyek egybeesnek a molekula három, csak a szénatomon áthaladó, a hidrogének kötésszögét felező tengelyével, a hat szimmetriasík közül pedig kettő-kettő található egymásra merőlegesen a másodrendű szimmetriatengelyeken.

Ha az egyik hidrogént klórra cseréljük (monoklór-metánt kapunk), akkor a szimmetriaelemek száma drasztikusan, négyre csökken. Az összesen négy szimmetriaelem közül egy C_3 szimmetriatengely van a szén-klór kötés mentén, valamint három szimmetriasík, melyek egyenként áthaladnak egy-egy hidrogén-, szén- és klóratomon. A klóratomon tehát mindhárom sík áthalad.

Ha két hidrogént cserélünk klórra (így kapva a diklór-metánt), akkor a szimmetriaelemek száma tovább csökken! Az összesen 3 szimmetriaelem közül egy másodrendű szimmetriatengely lesz, amely felezi a két hidrogén és két klór kötésszögeit, valamint két szimmetriasík, melyek két klóratomon és egy szénen, illetve két hidrogénen és egy szénen (ugyanazon a szénen) haladnak át.

Ha most elvben a két-két azonos szubsztituens közül valamelyiket egy harmadikra cseréljük (mondjuk monobrom-diklór-metánt kapunk), akkor a szimmetriaelemek száma egyetlenre csökken a molekulában. Ez pedig egy szimmetriasík, amely keresztülhalad a brom-, a szén- és a hidrogénatomokon, a két klóratom kötésszögét pedig felezi.

Amennyiben ezt követően elviekben a meglévő három féle szubsztituens mellé egy negyediket is bevezetünk (mondjuk klór-brom-metanolt kapunk), akkor a vizsgált molekula aszimmetrikussá válik, nem található egyetlen C_1 -től eltérő szimmetrielem sem a szerkezetben. A C_1 típusú egyszerű forgási elem megfér az aszimmetriával.

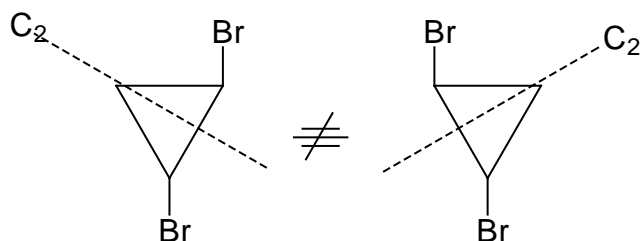
Ugyanilyen elv szerint találunk szimmetrielemeket az sp^2 hibridizációjú (síktrigonális) szénatomok esetében is. Ha mondjuk egy olyan kettős kötést vizsgálunk, amelynek a szenei mind a négy kötésükkel azonos szubsztituenset kötnek (a kettős kötés minden szubsztituense egyforma), akkor a szimmetriaelemek száma a C_1 forgási tengelyeken kívül három: egy C_2 szimmetriatengely a kettős kötésben haladva és két szimmetriasík (az egyik mind a négy atomon áthalad, a másik erre merőlegesen halad át a kettős kötést tartalmazva és felezve a két egyes kötés szögét).

Ha a szén-szén kettős kötés helyett most szén-oxigént képzelünk magunk elé két metil csoporttal (tehát acetont kaptunk), akkor a szimmetrielemek száma szintén három! A három közül egy másodrendű szimmetriatengely, amely egybeesik a szén-oxigén kettős kötéssel, a másik kettő pedig szimmetriasík, melyek közül az egyik áthalad mindhárom szénen és az oxigéneken, a másik pedig ezt a síkot merőlegesen metszi a szén-oxigén kettős kötés által meghatározott vonalban.

Az sp^2 hibridizációjú (síktrigonális) szénatom természetesen sohasem válik királissá, de sztereogén (prokirális) molekularészként szerepelhet geometriai és/vagy sztereoizomerek kialakulása során. Fontos már most felismerni, hogy a kevés szimmetrielemmel bíró molekulák topicitása alapja a későbbi kiralitásnak. Ilyen például az előző mondatokban taglalt kettős kötés is.

A szimmetriaelemek vizsgálata tehát elvezethet bennünket az aszimmetrikus szerkezetekhez és ezzel párhuzamosan, a királis molekulák vizsgálata a szimmetriaelemek hiányában gyakorlati haszonnal is járhat számunkra a jelenségek értelmezése során. Azt is mondhatjuk, hogy ha megállapítjuk a szimmetriaelemek hiányát, akkor aszimmetriát állapítunk meg!

Természetes tény, hogy az aszimmetrikus molekulákban általában nem találni szimmetriaelemet! Fontos azonban tudni és már itt leszögezni, hogy nem szükségképpen szünteti meg egy molekula kiralitását egy-egy szimmetrielem jelenléte, megjelenése adott molekulában. *Ez a szimmetriaelem azonban nem lehet úgynevezett tükrözési elem.* Erre gyakorlati példa a helikálisan aszimmetrikus heptahelicén, amelynek C_2 szimmetriája közismert. Ugyanígy C_2 szimmetriájú a *transz*-1,2-dibrómciklopropán is. *A szimmetriatengely egyik esetben sem tükrözési tengely, hanem forgási szimmetriatengely, tehát nem oltja ki a kiralitást a molekulában.* A heptahelicén és a *transz*-1,2-dibrómciklopropán közös jellemzője, hogy ugyan 180° -kal elforgatva egyetlen 360° -os fordítással kétszer fedi önmagát (kétszer kerül fedésbe önmagával), mégis aszimmetrikus, mert a tükörképével mindamellett nem hozható fedésbe. A virtuális forgatás során a heptahelicén csavarvonalára merőleges, tehát az aromás gyűrűkkel kvázi párhuzamos a C_2 szimmetriatengely. A *transz*-1,2-dibrómciklopropán esetében a szimmetriatengely a ciklopropán gyűrűt a két brómatom között metszi.

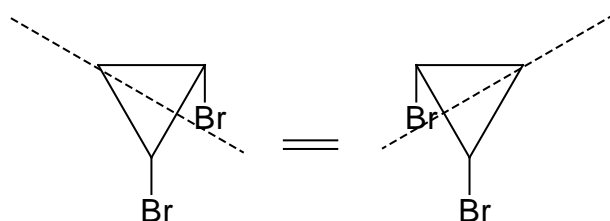


26. ábra.

A *transz*-1,2-dibrómciklopropán, bár van forgási szimmetriatengelye, mégis királis, mert nem hozható fedésbe a tükörképével.

Megszűnik azonban a kiralitás a *cisz*-1,2-dibrómciklopropán izomer esetében. Ekkor ugyanis az egyszerű C_2 szimmetriatengelyből a két szén-bróm kötéssel párhuzamos *tükrözési szimmetriasík*, vagy tükrözési szimmetriatengely lesz (ha tetszik, két szimmetriaelem is jelen van), kioltva a kiralitást a molekulából, ami a *transz* izomerben még megvan!

Ezzel a szimmetriajelenséggel a *mezo*-formák kialakulását is értelmezhetjük. *Mezo*-forma alatt azt értjük, hogy két, azonos szubsztituenseket hordozó aszimmetriacentrumot tartalmazó molekulák esetében az egyik diasztereomer bizonyos szimmetriaelemek (*tükrözési szimmetriatengely*) jelenlétében megszűnik királisnak lenni (vagyis a molekula azonos a tükörképével, akirális). A másik diasztereomer ugyanakkor királis, sőt az akirális diasztereomerből egyetlen szubsztituens cseré mellett a másik, királis diasztereomert kapjuk. A jelen esetben, ha *cisz*-1,2-dibrómciklopropán egyik szénatomján végrehajtunk egy hidrogén-bróm cserét, akkor a királis *transz*-1,2-dibrómciklopropánt kapjuk, melynek tükörképe már nem azonos önmagával.



27. ábra.

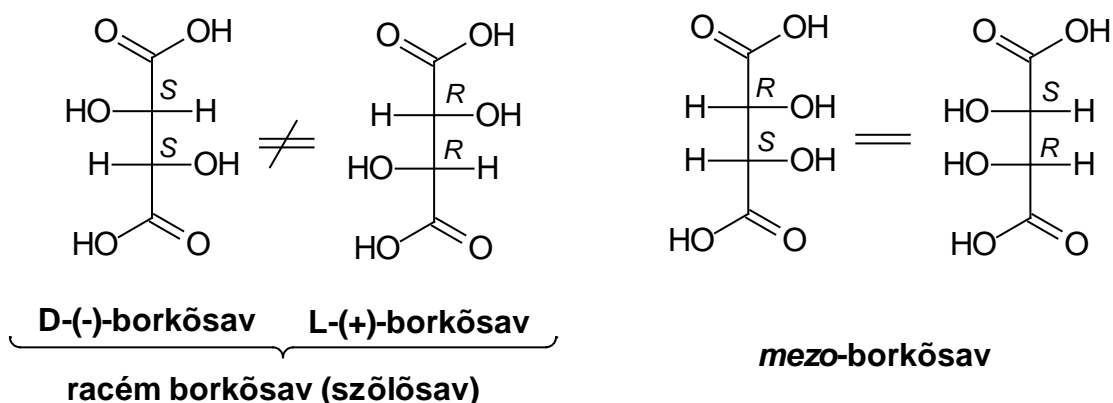
A *cisz*-1,2-dibrómciklopropán a *tükrözési szimmetriatengelyéhez* tartozó tükrözési sík miatt azonos a tükörképével, tehát akirális *mezo*-forma.

A gyógyszerészi kémia sztereokémiai vonatkozásaként számos alkalommal találkozhatunk *mezo*-formák megjelenésével a tanulmányozott vegyületek diasztereomerei között. Talán az egyik legismertebb példa a borkősav (az angolban „tartaric acid”, a gyógyszerkönyvünk szerint pedig „Acidum tartaricum”) sztereoizomereinek esete. Mint azt tudjuk, *Louis Pasteur* 1848-ban egy nagyító és egy csipesz segítségével elvégezte az első laboratóriumi rezolválást. Észrevette ugyanis, hogy a szőlősav [(±)-borkősav] nátrium-ammónium-sójának oldatából kétféle módon, könnyen felismerhető geometriával kristályosodik. A szőlősavat (a két kristályforma keverékét)

optikailag inaktívnak, a szétválogatott kristályokat aktívnak találta. Később fogalmazta meg, hogy ennek oka csakis a molekulák térszerkezetében rejtőzhet.

Bizonyítani csak azzal tudta, hogy egyenlő mennyiségben újra összekeverte az optikailag aktív kristályokat, majd feloldotta őket. Ekkor ugyanis megint inaktív anyagot kapott (szőlősav). Ma már kétségtelen tény, hogy az optikailag aktív módosulatok egymásnak enantiomerei. Mivel a borkősav két sztereogén centrummal bír, így négy (2^2) izomere kellene, hogy legyen. Ezek közül kettő diasztereomerként viszonyul egymáshoz. Az egyik diasztereoizomert rezolválta Pasteur. A másik diasztereoimer enantiomereit azonban nem lehet szétválogatni, mert azok nem léteznek. Mégpedig azért nem léteznek, mert a másik diasztereoimer tükörképe megegyezik önmagával, a kettő maradéktalanul fedésbe hozható, tehát ez a diasztereoimer akirális (= *mezo*-forma). Az akiralitás oka pedig abban rejlik, hogy a *mezo* diasztereoimer szerkezetében található egy, a két hidroxilcsoportot hordozó szénatom közötti kötés által meghatározott tükrözési szimmetriatengely, mely éppen merőleges az imént megadott kötés közepén áthaladó tükrözési szimmetriasíkra. Ezen szimmetriaelemek segítségével a molekula (*mezo*-borkősav) két fele, mint általában a *mezo* diasztereoimerek esetében, egyszerűen tükröztethető. Kihangsúlyozandó, hogy míg a két tükörképi molekulafél egymással fedésbe nem hozható, addig maga a molekula és tükörképe viszont igen (!), tehát maga a molekula nem királis. Fontos itt is kihangsúlyozni, hogy a kiralitás kizárja tükrözési szimmetriaelemek jelenlétét bármely molekulában! Másképpen fogalmazva, tükrözési szimmetriaelem jelenlétében egy molekula nem lehet királis, tehát szükségképpen akirális.

Az előzőekben leírtakat szemlélteti az alábbi ábra a Fischer-féle projekció segítségével. Az egyik diasztereoimer a szőlősav, amely két enantiomer racém elegye, tehát királis (aszimmetrikus, tehát sztereogén). A másik diasztereoimer a *mezo*-borkősav, amely nem tud racemizálódni, mert nem királis, tehát nem is sztereogén. Ugyanakkor kiemelendő, hogy ha a *mezo*-borkősav bármelyik *R* vagy *S* konfigurációjú szénatomján egyszeres szubsztituenscserét hajtunk végre, akkor ezzel a királis diasztereoimert kapjuk meg.

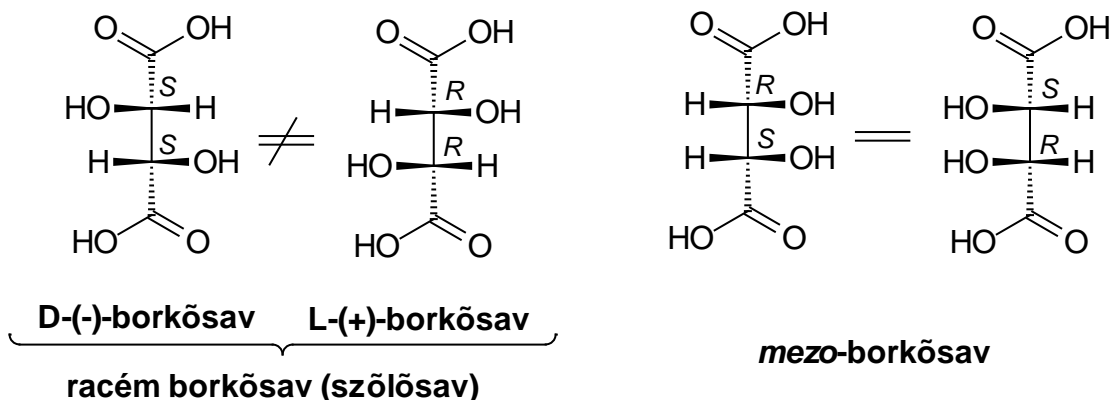


28. ábra.

A (\pm)-borkősav (szőlősav) és a *mezo*-borkősav sztereokémiája a Fischer-féle projekcióban ábrázolva

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

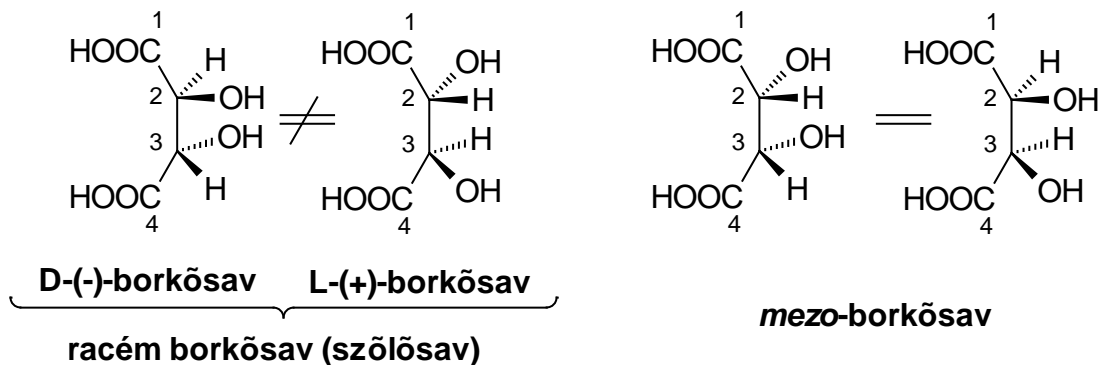
Az alaposabb szemléltetés érdekében a fenti borkősav sztereoizomereket más ábrázolásban is látni engedjük. Az alábbiakban a Fischer-féle projekcióból „kiszabadítjuk” a molekulákat. Ezt a Fischer projekció létrehozásának inverz folyamatával érhetjük el. Így tehát előbb a függőleges kötéseket rovátkolttá (szaggatott kötés), a vízszinteseket pedig vastagítottá alakítjuk így létrehozva a „pillangó” alkatú molekulákat. Kerékpáros nyelven úgy is fogalmazhatunk, hogy mindegyik molekula egy olyan tandem, amelyen a szaggatott kötések a váz, hozzánk közelebb pedig a vastagított kötésekkel ábrázolt kormány (mind a kettő) van.



29. ábra.

A borkősav sztereoizomerek „pillangóban”

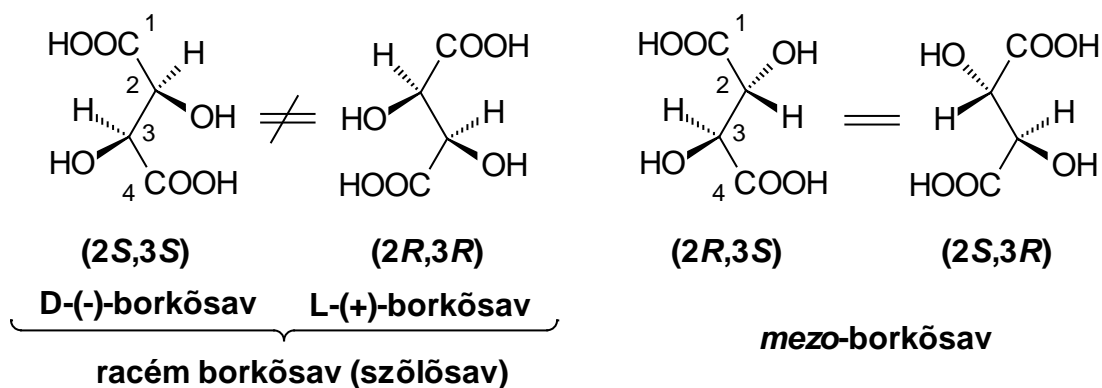
A következő lépésben a molekulákat 90° -kal elfordítjuk a 2-es és 3-as szénatomok tengelyében (30. ábra), majd a 2 és 3 szénatomok között a molekulát 180° -kal (31. ábra).



30. ábra.

A borkősav sztereoizomerek a „pillangóból” 90° -kal elfordítva

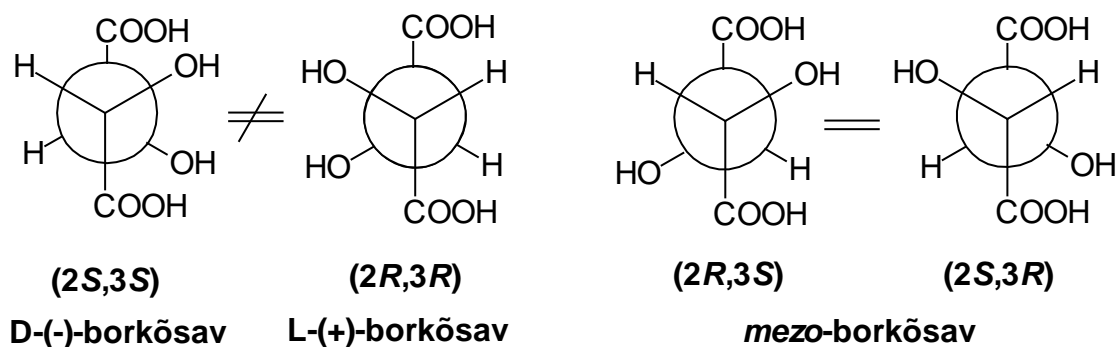
Ezzel a művelettel láthatóvá válik a négy szénatom alkotta cikk-cakk („zigzag”) modell. Immáron nem a karboxilcsoportok, hanem a hidrogén vagy hidroxilcsoportok helyezkednek el tőlünk távolabb avagy közelebb, a négy szénatom pedig a papírunk (monitorunk) síkjában helyezkedik el.



31. ábra.

A borkősav sztereoizomerek „cikk-cakkban”

A Fischer projekciós ábrákhoz képest már e térábrák alkalmazásával is világosabban, a valóságos térbeli elhelyezkedéshez közelebbi formában láthatóak a szimmetria és aszimmetria jelei a borkősav diasztereoizomereiben. Ha még a Newman-féle projekciós ábrákat is szemügyre vesszük, akkor talán még határozottabban tudunk tájékozódni a sztereoizomerek között. A Newman vetületi ábrákon ugyanis kiderül, hogy az a tükörszimmetrikus vegyület (a *mezo*-forma), amelynek létezik fedő (minden szubsztituens ugyanazt a szubsztituens fedil!) állása. Ezekben az esetekben a tükrözési síkot a Newman projekcióban használatos korong szolgáltatja, a tükrözési szimmetriatengely pedig erre merőlegesen, a korong középpontjában halad. Világosan látszik, hogy a jobb oldali két Newman projekciós képletben 180° -os elforgatás után fedő állást kapunk, a bal oldali két képlet esetében pedig sohasem jutunk olyan fedő állásba, melyben minden hozzánk közelebb álló szubsztituens ugyanazt a tőlünk távolabb elhelyezkedő szubsztituens fedil. Az a tény is kellően látványos, hogy a jobb oldali két szerkezet egyforma, mert egymásba illenek! Lehet gondolkodni azon, hogy milyen művelet elvégzése szükséges ehhez az egymásba illesztéshez.



32. ábra.

A borkősav sztereoizomerek Newman projekcióban

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

Mint említettük, a borkősav angolosan és latinosan is a TARTARIC szót tartalmazza. Ebben a szóban két királis betű van. Könnyen belátható, hogy ez a két betű az R alakú betű! E két királis betűvel megalkotható a borkősav sztereoizomerek analógiájára a TARTARIC szó három „szó-izomere”. A három izomer közül kettő királis, egy pedig tükörszimmetria-elemet tartalmazó *mezo*-forma.

Íme, elsőként talán az L-borkősavra ($2R,3R$) alliteráló izomer: TARTARIC.

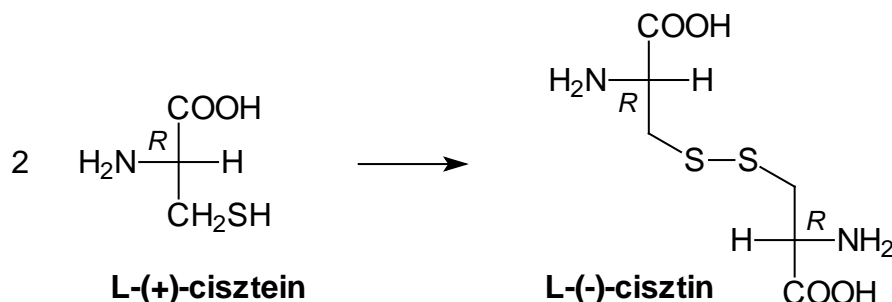
A második legyen a D-borkősav ($2S,3S$) alliterátuma: TARTARIC.

A harmadik pedig akkor az akirális: TARTARIC.

A második formára, hogy egy kis játék kerüljön a tanulásba, megfelelő lenne a TASTASIC forma is, csak hogy ennek a szónak jelentése nincsen. Hasonlóak a harmadik formának megfelelő TASTARIC vagy TARTASIC mozaikok is. [H. J. Roth: *Deutsche Apotheker Zeitung*, 136 (1996) 1361.]

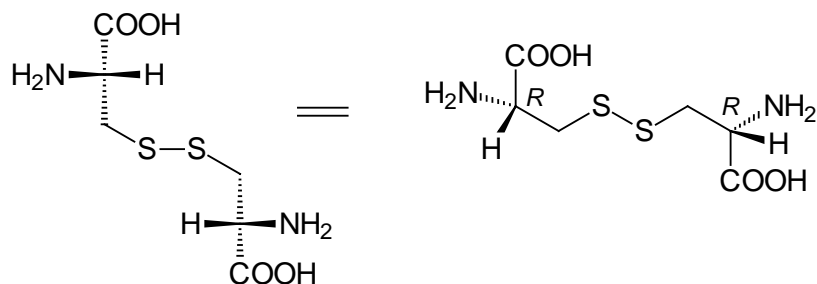
A *mezo*-borkősavhoz hasonlóan akirális, de diasztereomerében királis molekulával, tehát *mezo*-formával a gyógyszerészi kémiában számos helyen találkozhatunk.

Ilyen például a ciszteinből fiziológias körülmények között oxidációs dimerizáció során is képződő cisztin. A cisztinnek számos konformációja (rotamere) létezik, melyek közös jellemzője, hogy aszimmetrikusak (királisak). A molekulán belül nem találhatunk szimmetrikus ligandumokat és ebből következően szimmetriaelemeket sem! Maga a molekula pedig nem azonos a tükörképével, bármerről nézzük is. Az L-cisztin két molekula L-ciszteinből, enyhe körülmények között, oxidatív reakcióban képződik. Érdekes, hogy mind a kiindulási anyag, mind a termék optikailag aktív, mely aktivitások értéke azonban nagy különbséget mutat. Hasonló körülmények között (sósavban, szobahőmérsékleten, azonos koncentrációban) az L-cisztin specifikus forgatóképességi értéke +6 és +7 fokcm²/g, az L-cisztiné pedig -221 és -226 fokcm²/g között mérhető. Ez a tény is adalék arra, hogy egy adott konfiguráció nem mutat semmilyen korrelációt az optikai forgatóképesség irányával.



33. ábra.
A cisztin királis diasztereoizomere

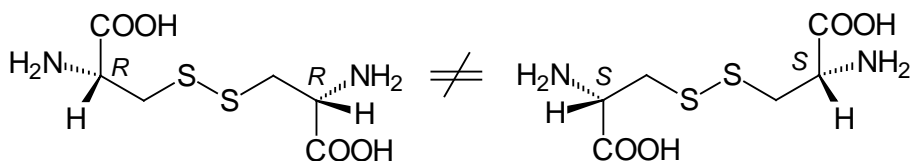
Készítsük el most az L-cisztin térábráját, vagyis „szabadítsuk ki” a Fischer-féle projekcióból.



34. ábra.

Az L-cisztin „kiszabadítva” a Fischer projekcióból

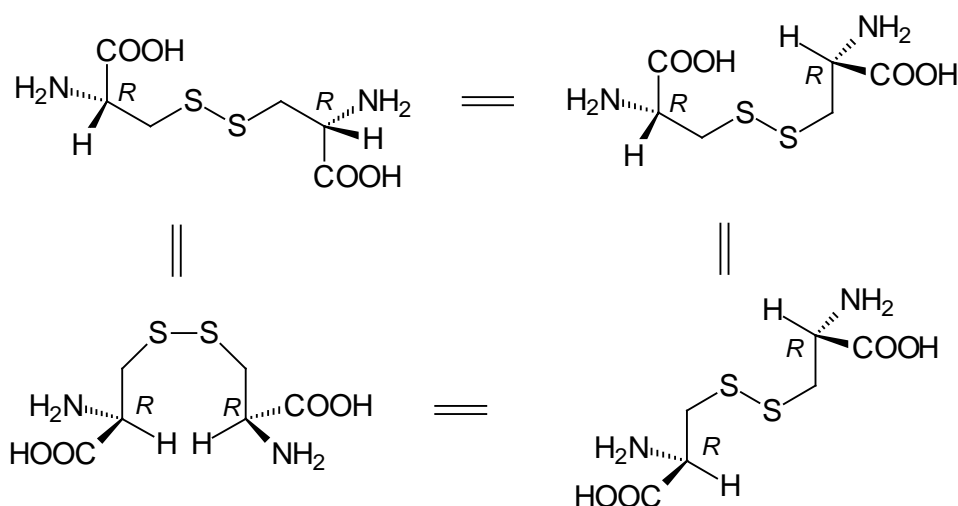
A térábrából kiderül, hogy a molekula nem azonos a tükörképével. Ebből az is következik, hogy a molekula királis, tehát nem lehet *mezo*-forma. Az egyes, egymással diasztereomer viszonyban álló (tehát legalább két aszimmetriacentrumot hordozó) molekulák *mezo* izomerei ugyanis akirálisak, vagyis a tükörképük megegyezik önmagukkal (azaz egyedüli vegyületek, nem pedig enantiomer párok).



35. ábra.

Az L-cisztin molekula nem azonos a tükörképével.

Tekintsünk bármely konformációjára (rotamerére), az derül ki, hogy a molekula nem tartalmaz tükörszimmetrikus molekularészeket.

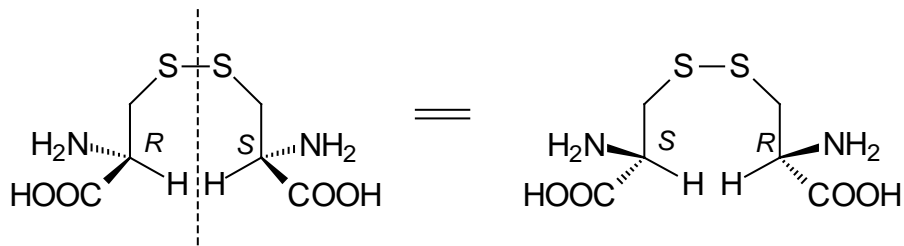


36. ábra.

A számtalanból csak négyet kiemelve a lehetséges konformerek közül, nyilvánvalóan nem szimmetrikus a molekula.

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

A cisztinnek azonban van egy olyan diasztereomere is, mely esetében a két kénatom közé fektethető egy tükrözési szimmetriasík, melyen keresztül a molekula két része tükröztethető egymásra. Sőt, a molekulának magának a tükörképe is megegyezik önmagával. A szimmetrikus cisztin molekulában van még egy C_2 forgási szimmetriatengely is.

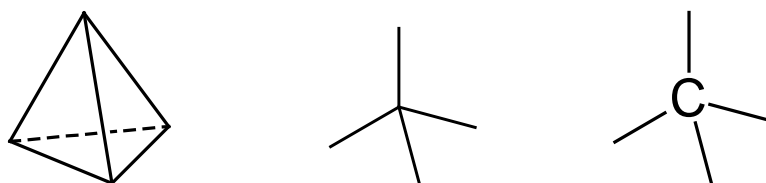


37. ábra.

A molekulán belüli szimmetria akirális *mezo* formát eredményez.

A szimmetriaeleme(ke)t tartalmazó akirális molekulák tükörképükkel tehát megegyeznek, a kettő (a molekula és tükörképe) maradéktalanul fedésbe hozható egymással (egymásba illeszthetők). Ezt a virtuális fedésbe hozatalt érdemes 3D-ben elvégezni, végiggondolni.

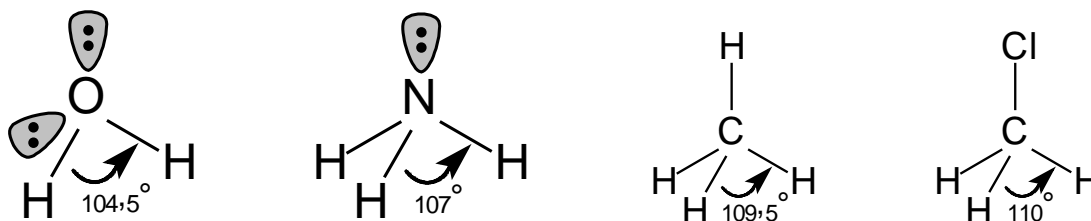
A három dimenzióban való gondolkodás elősegítésére, a molekulák térbeli (szterikus) elrendeződésének ábrázolására születtek az úgynevezett térábrák. Ezek a térábrák természetesen nem állnak messze az iskolai ábrázoló térgeometriai tanulmányainkban tanultaktól. Mivel minden molekula atomokból épül fel, így érdemes előbb egyetlen atom geometriáját megfigyelnünk. A szénnek, a periódusos rendszerben elfoglalt helye által meghatározottan, négy vegyértéke van. A négy másik atomhoz kapcsolódó szénatom és négy vegyértéke geometriailag úgy viszonyulnak egymáshoz leegyszerűsítve, mint a szabályos (négy egyenlő oldalú háromszög által határolt) *tetrahedron* középpontja és négy csúcsa. A *tetrahedron* a legegyszerűbb téridom a maga négy oldalával és négy csúcsával, valamint hat élével. Ha a szabályos *tetrahedron* csúcsait összekötjük a középpontjával, majd „eltávolítjuk” az éleket és oldalakat, akkor éppen a szénatom egyszerűsített geometriáját kapjuk. Ez látható az alábbi ábrán. A szénatomok ilyen módon történő összekapcsolódása biztosítja a gyémánt keménységét is.



38. ábra.

Az sp^3 hibridizációjú szénatom geometriája

Tetraedrális téralkattal számos vegyület bír. Ilyenek a számos példa közül a *víz*, az *ammónia*, a *metán* vagy a *metil-klorid* is (amely tetrahedron azonban természetesen nem tökéletesen szabályos, hanem valamelyest deformált). Ezekben a vegyületekben tükrözési szimmetriaelemek vannak, tehát nem aszimmetrikusak, nem királisak.

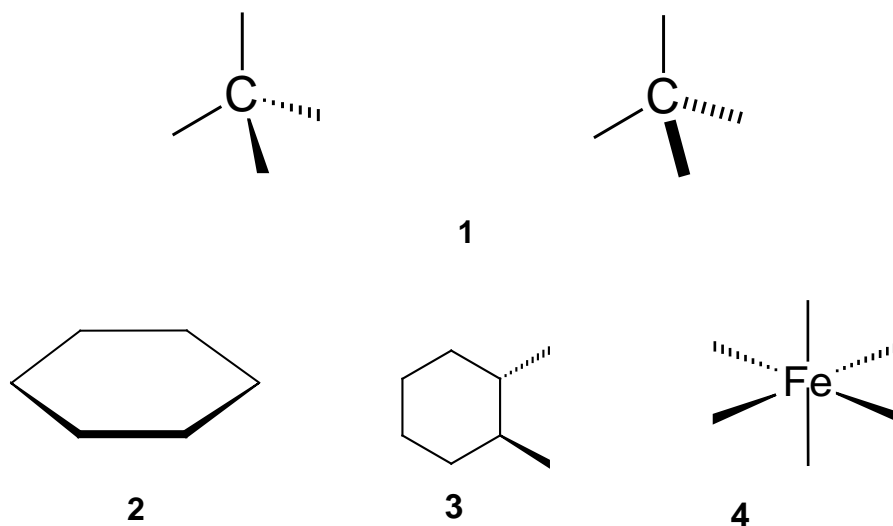


39. ábra.

Nem csak a szén lehet tetrahedrális alkatú, ha a szabad elektronpárokat is figyelembe vesszük a geometriához.

A vegyületeket ábrázoló térábrákon az axonometria (tengelymérték) elve szerint hozzánk közelebbi, a papír (esetleg monitor) síkjából a magunk irányába elképzelendő kötések vastagított, felénk szélesedő kötéssel rajzoljuk (1). A tőlünk távolodókat szaggatott kötésben ábrázoljuk a vastagított telikötés inverzeként. Vannak olyan térábrák is, melyekben ezek a kötések nem szélesednek, hanem párhuzamosak, de jelentésük ugyanez.

Ugyanígy járunk el egy atom és több atom esetében is, amilyen például a *ciklohexán* (2), vagy *diszubsztituált ciklohexán* (3), valamint a fémkomplexek esetében alkalmazható megoldásokban (4).



40. ábra.

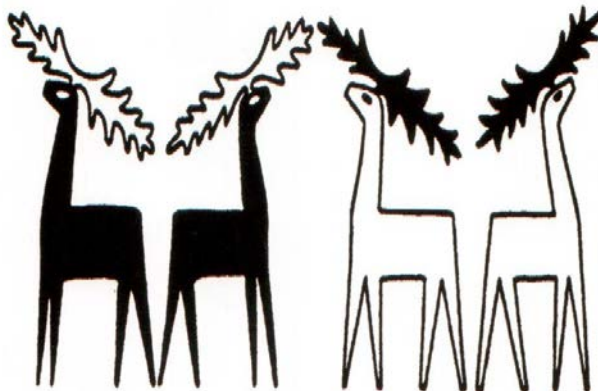
A térszerű ábrázolásra alkalmas grafikai elemek.

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

Az eddigi példák ebben a fejezetben eleinte többnyire szimmetrikus vegyületeket mutatnak be. Még az amúgy aszimmetrikus *transz*-1,2-dimetilciklohexán (**3**) is tartalmaz szimmetriaelemet (mint minden diszubsztituált cikloalkán, ha a két szubsztituens egyforma), hiszen van egy szimmetriaeleme. Izomereit a geometriai izoméria definíciója (diszubsztituált cikloalkánok *cisz/transz* izomériája) részben tárgyaljuk majd.

Kémiai aszimmetria abban az esetben figyelhető meg, amikor minden szimmetriaelem „elfogy” az adott molekulából, ilyen nem tudunk megállapítani, találni a molekulában. Ha mégis megfigyelhető szimmetriaelem a vizsgált térszerkezetben, akkor a szerkezet csakis akkor aszimmetrikus, ha önmaga és tükörképe különböznek, egymással maradék nélkül fedésbe nem hozhatók, egymásba nem illeszthetők! Ilyen például egy *helikális peptid* szerkezetű fehérje molekula is, mert tükörképe különbözik tőle, de ugyanilyen alapon lehet aszimmetrikus egyetlen szénatom is a tetrahedrális téralkatnak köszönhetően, ha négy különböző szubsztituens kapcsolódik hozzá. A tetrahedrális téralkat felismerése és javasolt bevezetése kémiatörténeti mérföldkő: Le Bel és van't Hoff (1874).

Fontos megjegyezni, hogy az aszimmetria nem keverendő össze az antiszimmetriával. Az antiszimmetria ugyanis hordoz magában tükrözési szimmetriaelemeket, de a szimmetriát valamilyen elem megtöri, zavarja. Az alábbi képen látható négy szarvas közül az első kettő és a második kettő szimmetrikusak, a második és a harmadik pedig egymáshoz képest antiszimmetrikus. A minta egyébként lapp népi motívum.



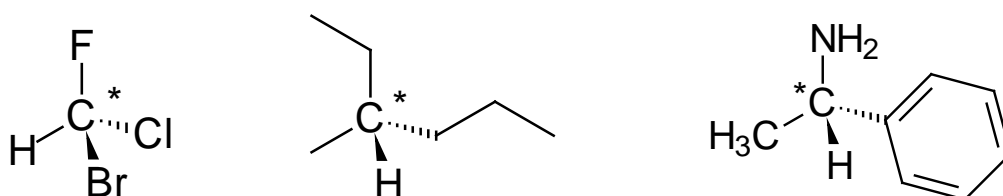
11. kép.

Különbség van aszimmetria és antiszimmetria között.

Milyen az a szabályos *tetrahedron*, amelyik aszimmetrikus? Válasz: a kémiai kötéshosszak különbségeit, valamint esetleges szerkezeti torzulásokat elhanyagolva minden oldala egyforma, minden éle egyforma, de a csúcsai különböznek! Minden csúcsa más, tehát királis, mert nincsen olyan belső tükörsíkja vagy tükrözési tengelye, melyen keresztül vetítve (tükrözve) egyik csúcsa a másikkal azonos lenne. *Vagyis, bármely olyan szénatom, melyhez egy molekulában négy különböző atom vagy atomcsoport (szubsztituens, ligandum) kapcsolódik, aszimmetrikus szénatom.* Az ilyen atomot csillaggal

jelöljük az adott szerkezetben. Az ilyen atom szubsztituenseinek két különböző térbeli elrendeződése lehetséges, vagyis két különböző *konfigurációban* képes előfordulni a valóságban. Ez a két konfiguráció egyrészt maga az atom a szubsztituenseivel, másrészt ennek a tükörképe. Az adott atomnak, mint aszimmetriacentrumnak a két eltérő konfigurációja az adott centrum két különböző *enantiomere*, melyek térben nem hozhatók egymással maradék nélkül fedésbe, vagyis nem illeszthetők hajszálpontosan egymásba.

Az előző, kicsit elvont megfogalmazás után a következő ábrán néhány egyszerű gyakorlati példa látható. Az elsőben a legegyszerűbb eset szerepel: az aszimmetrikus szénhez négy különböző atom (hidrogén, bróm, fluor és klór) kapcsolódik, melyek nem folytatódnak hosszabb láncokban. A másodikban és a harmadikban a hidrogén mellett három különböző atomcsoport (szubsztituens) található az aszimmetrikus szénen (metil, etil, propil valamint amino, metil és fenil).



41. ábra.

Egyszerű aszimmetrikus molekulák, melyeknek egy kiralitáscentruma és két enantiomere (tükörképi izomere) létezik.

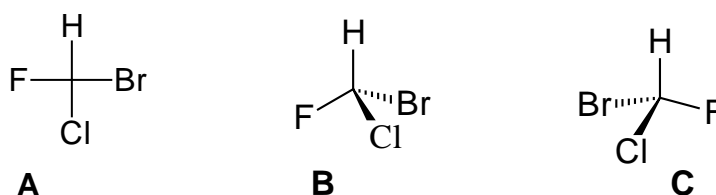
Mivel ez az aszimmetria egyetlen atom köré „csoportosul”, vagyis az aszimmetriának centruma van, ezért a kiralitásnak ezt a formáját *centrális kiralitásnak* nevezzük. Újabban a szakirodalom sztereogén centrum néven is említi ezt az aszimmetriacentrumot, utalva ezzel arra, hogy innen származik a molekula sztereokémiája.

Az előző fejezetben megismert *helikális kiralitás* mellett most már tehát a centrális formát is megismerhettük. A helikálisan királis molekulákban, mint a biológiai makromolekulákban (peptidek, nukleinsavak) nagy számban található aszimmetrikus szénatom.

A *centrálisan aszimmetrikus* úgynevezett „kismolekulák” legalább egy aszimmetrikus szénatomot hordoznak, amely miatt két enantiomerrel rendelkeznek. Másként fogalmazva: az egy formulával és egy szerkezeti képlettel ábrázolható vegyületnek két sztereoizomere van. A következő példán ez jól szemléltethető. A vegyület molekuláris formulája, összegképlete: $C_1H_1Br_1Cl_1F_1$, mely alapján megállapítható a *kompozíciója*, összetétele. Az összetétel alapján első ránézésre egy vegyületre gondolhatunk. Ha ezeket az atomokat gondolatban összekapcsoljuk, akkor megkapjuk a kapcsolódási sorrendjüket is, azaz a *konstitúciójukat*. Ezt fejezi ki a jelen vegyület síkszerkezeti képlete, melyből ebben az esetben csak egy képzelhető el (**A**). Látszólag más konstitúciót kapunk, ha két szubsztituenset fölcserélünk **A**-ban. Cserével azonban nem a konstitúció, hanem a *konfiguráció* változik. Egy cserével **A**-ból **B** és **C** szerkezetek közül az egyik, egy rákövetkező második

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

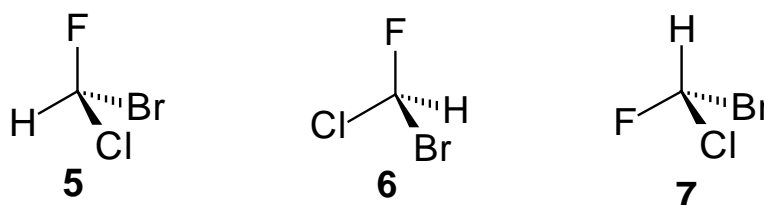
cserével pedig a másik képezhető (ha a cserék számát végtelenítenénk, akkor minden páratlan számú cserével ugyanaz az egyik, minden párossal pedig ugyanaz a másik). Könnyen belátható innen, hogy az **A** konstitúció két külön térszerkezetet takar (egy vegyületet és tükörképét, **B** és **C**), amelyek közötti különbséget két külön konfigurációnak nevezünk. *Levonhatjuk azt a következtetést most már, hogy az aszimmetrikus szénatom királis jellegéből fakadóan két enantiomerrel rendelkezik, melyeknek konfigurációja eltérő, egymástól különbözik.* A két konfigurációt minden enantiomer pár esetében a CIP rendszer (leírását lásd a következő fejezetben) az *R/S* jelölésekkel láttatja el. Jelen esetben a **B** szerkezet konfigurációja *S*, a **C** megfelelőé pedig *R*. Bármilyen módon próbáljuk is a térben, nem sikerül maradéktalanul fedésbe hozni (egymásba illeszteni) a kettőt egymással.



42. ábra.

Egyetlen szerkezeti képlettel (**A**) két dimenzióban nem ábrázolhatók az enantiomerek (**B**, **C**), melyek 3D-s alkatúak.

Ennek belátására próbáljuk meg kiválasztani az alábbi három hasonló sztereoizomer (**5-6**) közül az egyformákat! Ha már beláttuk, hogy az **5** és a **6** vegyületek azonosak, sztereoizomerei (enantiomerei) a **7** módosulatnak, akkor továbbléphetünk.

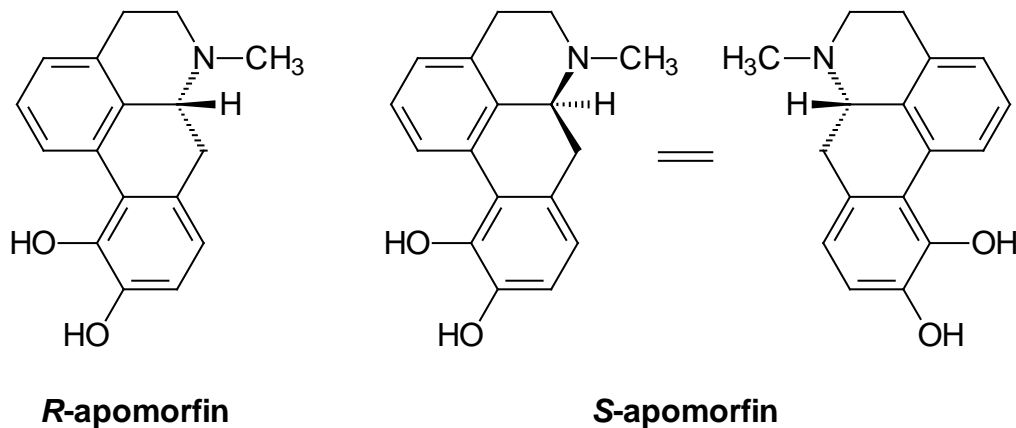


43. ábra.

Melyik kettő azonos?

Egyetlen aszimmetrikus szénatomot nagyobb molekulák is hordoznak. Jó példa erre a dopamin-agonista *apomorfin*. Szerkezetében jól kivehető a *dopamin*, mely itt egy igen merev váz része. Ez a merev váz a dopaminnak egyetlen konformerét rögzíti, mégpedig azt, amelyben az amino- és a dihidroxi-fenilcsoport a lehető legtávolabb helyezkednek el egymástól. Ez a rögzített konformáció teszi lehetővé az apomorfin farmakológiai szempontból legoptimálisabb kötődését a D₁ és D₂ dopamin-receptorokhoz. Ezen az alapon alkalmazzák az *R*-apomorfin (az apomorfin egyik enantiomerét), mint antiparkinson szert. Orálisan nem hat („first-pass effect”), ezért szubkután injekcióban alkalmazzák. A másik enantiomer, az *S*-apomorfin nem azonos hatású, hanem érdekes módon D₂ dopamin-antagonista. Ez az enantiomer

nincsen forgalomban gyógyszerként. A természetes morfinból (lásd III.2 fejezet) félszintézissel, savas gyűrűtranszformáció során szintetizált *R*-apomorfin emetikus hatású. Az erektilis diszfunkciót is javítja. Mivel mindegyik indikációban szubkután alkalmazzák, óvatosan kell „bánni” az adagokkal és a beadás helyével.



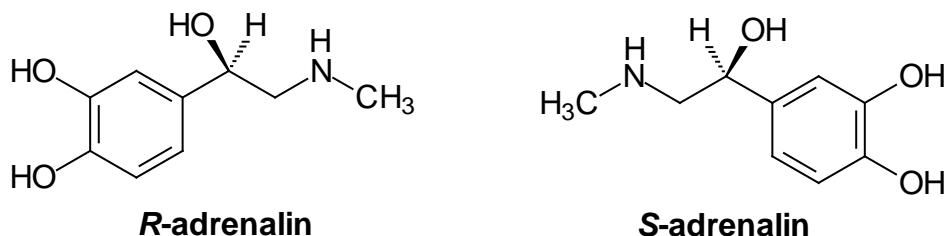
44. ábra.

A vizsgálat tárgya: az aszimmetriacentrum tükörképisége.

Az *S*-apomorfin két ábrázolása (a kettő térbelileg könnyedén és maradék nélkül egymásba illeszthető, fedésbe hozható) közül az egyik szemléletesebben adja vissza az *R* enantiomerrel mutatott tükörképiséget.

Az alábbi *feniletilaminok* jó példák arra az esetre, melyben azonos összegképlet mögött több önálló kémiai entitás, különböző farmakológiával rendelkező sztereoizomer „rejtőzködik”.

A természetes adrenalinnak például CIP szerinti konfigurációja *R*. Ezt a mellékveséből izolálták több mint 100 éve. Ez az enantiomer erősebb választ vált ki receptorán, mint az *S*-adrenalin. Utóbbit az 1904-ben szintetizált racém (tehát a kettő egyenlő arányú keveréke) (\pm)-adrenalinból készítették. A három anyag közül a legaktívabb vazokonstriktor az *R*-adrenalin, melynek konfigurációja teszi lehetővé a receptorával való legoptimálisabb kötéseket (ionos kötés a nitrogénnel, H-hidak a fenolos és alkoholos hidroxilokkal és van der Waals kölcsönhatás az aromás gyűrűvel) kialakítását. Az aszimmetrikus szénatomon ellentétes konfigurációjú *S*-adrenalin alkoholos hidroxilja nem képes H-híd kialakítására a receptoron, ezért gyengíti a racém módosulat hatását is.



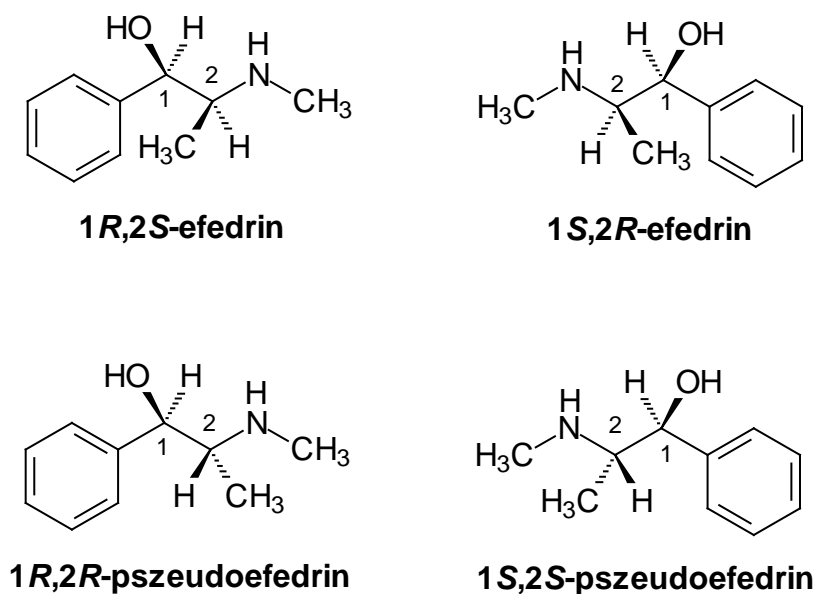
45. ábra.

Vannak dolgok, amire nem mondható ki: mindegy!

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

A különféle efedrin (*Ephedra distachya*, csikófark) molekulákban két aszimmetrikus szénatom található, így lehetséges sztereoizomereinek száma $2^2 = 4$. A két sztereogén centrum miatt itt már nem csak enantiomerek, hanem diasztereomerek is jelen vannak. A 4 sztereoizomerből mindegyik egyszerre enantiomer és diasztereomer is, de más-más relációban. A nem tükörképi párok a diasztereomer párok, melyek egyúttal tagjai egy másik sztereoizomer párnak is, amelyek egymásnak tükörképi párjai. A számozás az izopropilamin számozásának felel meg: 2-fenil-2-hidroxi-N-metil-izopropilamin = efedrin. A két sztereogén centrumot hordozó gyógyszereknek ez az egyik klasszikus példája. Az efedrin enantiomerek (1*R*,2*S* és 1*S*,2*R*) diasztereomerei a pszeudoefedrin (semmi köze a pseudo-aszimmetriacentrumhoz!) enantiomereinek (1*R*,2*R* és 1*S*,2*S*) és fordítva. *A különbség a két aszimmetrikus szénatomot hordozó vegyületek enantiomer párjai és diasztereomer párjai között sztereokémiaiilag az, hogy az enantiomer párok tagjai két centrum konfigurációjában különböznek egymástól, míg a diasztereomer párok tagjai csak egyben.* Diasztereomer viszonyról tehát csak egynél több aszimmetrikus szénatomot tartalmazó vegyületek esetében beszélhetünk!

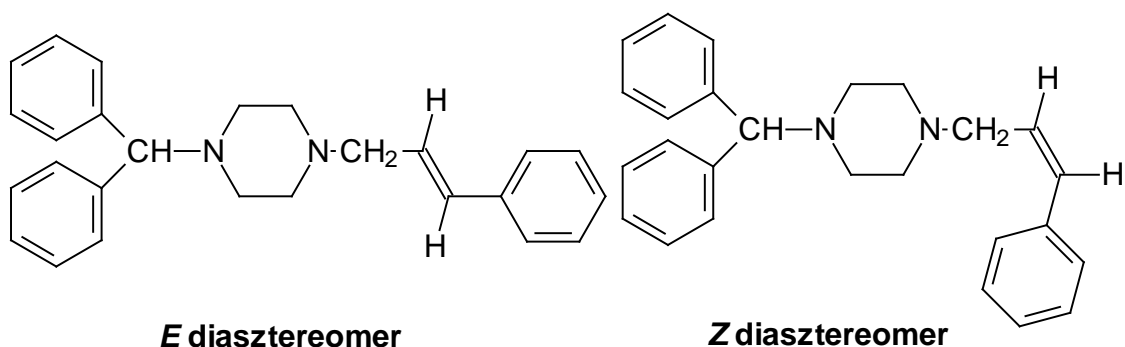
Kémiatörténetileg korábban az eritróz és treóz relatív konfigurációi után, azok analógiájára az efedrineket is *eritro*- és *treo*-formákra különítették, mely klasszifikáció sok (két aszimmetrikus szénatomot tartalmazó) vegyület esetében még ma is használatos. Gyógyszerkönyvünkben a CIP rendszer szerinti jelöléssel az 1*R*,2*S*-efedrin (*Ephedrini hydrochloridum*) és az (1*RS*,2*SR*)-efedrin (racém, *Ephedrini racemici hydrochloridum*) is hivatalosak. A különböző gyógyszerekben az efedrin tartósabb hatású az adrenalinnál, mert a monoamino-oxidáz (MAO) enzimek csak lassan tudják lebontani. Ennek szintén sztereokémiai oka van. Mégpedig a feniletilcsoportnak az adrenalinhoz képest egy további aszimmetrikus szénatom metilcsoportja, ami miatt sztérikusan gátolt az oxidáz hozzáférése az efedrin molekulához. E tény miatt az efedrin sokkal lassabban metabolizálódik, mint az adrenalin.



46. ábra.
Az efedrinek szerkezete

Diasztereomer párok nem kizárólag aszimmetrikus szénatomokat tartalmazó vegyületek esetében lehetségesek. Diasztereoizomerek kettős kötések körül, ilyen kötést vagy kötések tartalmazó nem-aromás vegyületek esetében is képződhetnek. Ezek a sztereoizomerek a geometriai izoméria fogalmkörébe tartoznak. Egy kettős kötés körül lehetséges diasztereoizomerek szerkezetének pontos megadására a CIP nómenklatúra szerinti kurzív *E/Z* deszkriptor jelöléseket alkalmazunk (lásd geometriai izomerek a definíciók között). Az *E* a német *entgegen* (átellenes, ellentétes), a *Z* pedig a *zusammen* (együtt) szavakból származtatható.

Kettős kötés (két sp^2 hibridizációjú síktrigonális szénatom) geometriájára példa lehet a cinnarizin, amely agyi keringéscsökkentő (nootrop) szer. A gyógyászatban az *E* diasztereomert alkalmazzák.



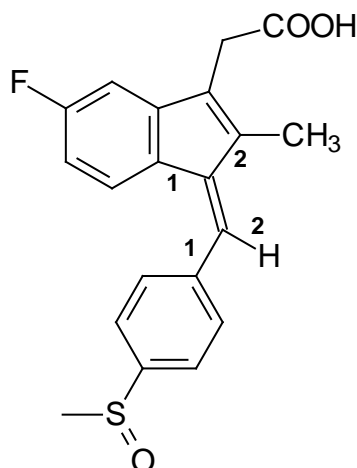
***E* diasztereomer**

***Z* diasztereomer**

47. ábra.

A cinnarizin két geometriai izomere

A *cis/transz* sztereodeszkriptorok alkalmazása kettős kötések esetére nem megengedett a CIP rendszer által, mert nem teljesen egyértelmű. Ezt szemlélhetjük a szulindak példáján is, amikor az a kérdés merülhet fel, hogy melyik melyikhez képest *cis* vagy *transz* a kettős kötés négy szubsztituense közül. Erre nyújt egészen egyértelmű megoldást a CIP rendszer azzal, hogy 1 és 2 között rangsorba téteti a szubsztituenseket mindkét hídfős szénatomon, majd a magasabb rendűek egymáshoz képesti helyzetét illeti *E/Z* jelekkel (lásd még VI. fejezet „Geometriai izomerek” címszót). A szulindak esetében a két magasabb rangú szubsztituens (és ebből következően az alacsonyabb rangúak is!) a kettős kötés azonos térfelén helyezkednek el, ezért az alábbi ábrán a szulindak *Z* sztereoizomere látható.



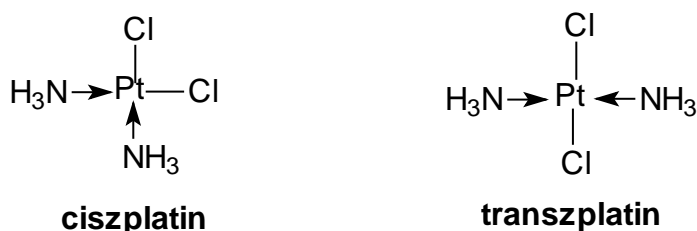
48. ábra.

A szulindak exociklusos kettős kötése sztereogén.

Az *E/Z* izomériára még számos példa található a gyógyszerek között. Ilyenek a stilbének és tioxantének jó része is.

A cikloalkánok körében a CIP szabályok szerint a geometriai izomériára a *cisz/transz* nevezéktani megjelölések érvényesek a *diasztereomerek* megkülönböztetésére. Cikloalkánokra nem alkalmazhatóak az *E/Z* deskriptorok, mert a cikloalkánok aszimmetrikus sp^3 szénatomokat tartalmaznak. Ezeknek a diasztereomereknek is vannak enantiomer viszonyban álló sztereoizomerei. Mindezt és ennek részleteit lásd a VI. fejezetben a „Ciklohexán” címszó alatt!

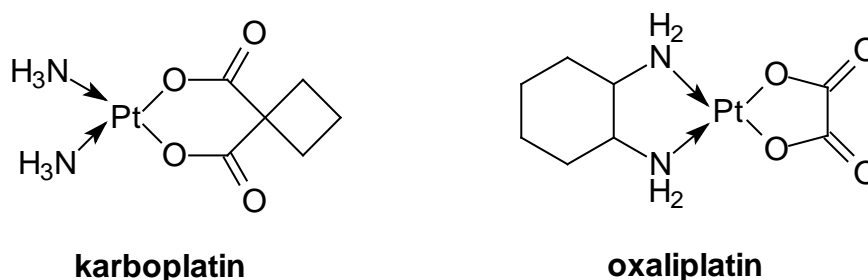
A tetragonális elrendeződés nem kizárólag tetrahedrális, hanem síkszerű, kétdimenziós is lehet. Ilyenek a tumor ellenes hatású platina(II)-komplexek. Ezekben a komplexekben szerkezeti előny, ha a négy ligandum közül kettő *cisz* állásban van. A *transz* térállás farmakológiailag kedvezőtlen. A diammin-platina(II)-diklorid komplexnek a *cisz* diasztereomere például gyógyszer, a *transz* azonban nem hatékony! Előbbi gyógyszer hatóanyagát *ciszplatin* néven emlegeti a gyógyszerészeti szakirodalom.



49. ábra.

A transzplatin nem hatékony osztódás gátló.

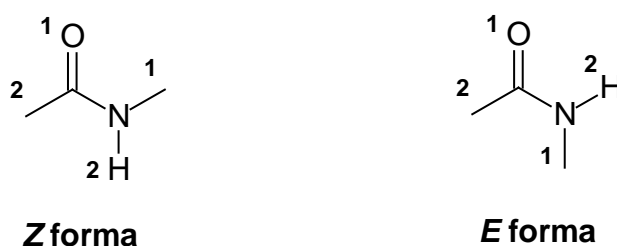
A ciszplatinhoz hasonlóan más platina(II)-komplexek is *cisz* elrendezésben hatékonyabbak a megfelelő *transz* izomerekhez képest. Ilyenek a ciklobután-dikarbansav komplex (karboplatin) és az oxálsav komplex (oxaliplatin).



50. ábra.

A Pt(II)-komplexek esetében a *cisz* konfiguráció kedvező a hatékonyság szempontjából.

Ugyancsak síkbeli izomerizáció mellett tudunk különbséget tenni N-szubsztituált savamidok sztereoizomerei között. Az ilyen savamidok esetében a szén-oxigén-nitrogén hármas a savamid kötésben síkszerű. E síkban az N-szubsztituens két nevezetes térállást képes elfoglalni. Az egyikben a savamid-oxigénhez közel, a másikban attól távol helyezkedik el. Ez a két forma szabad rotáció mellett könnyen egymásba alakulhatna. A két pozíció azonban energetikailag jelentősen különbözik egymástól (egymásba alakulásuk jelentős energiát igényel), ennél fogva például NMR spektroszkópiás úton könnyen megkülönböztethetők. Ezen az alapon jelenthető ki, hogy a savamid kötés „kvázi” kettős kötésként működik. A „kvázi” kettős kötés szubsztituensei: a karbonil szénatomon az oxocsoport és a szén (amelyhez egy peptidben egy aminocsoport is kapcsolódik), valamint a nitrogénen található két szubsztituens (e kettőnek szükségképpen két különböző szubsztituensnek kell lennie, mert egyébként nem sztereogén a savamid). Amennyiben elvégezzük a CIP konvenció szerinti rangsorolást, akkor megkaphatjuk a *Z* és *E* izomereket. Ezt látjuk az alábbi ábrán az N-metil-acetamid képében.



51. ábra.

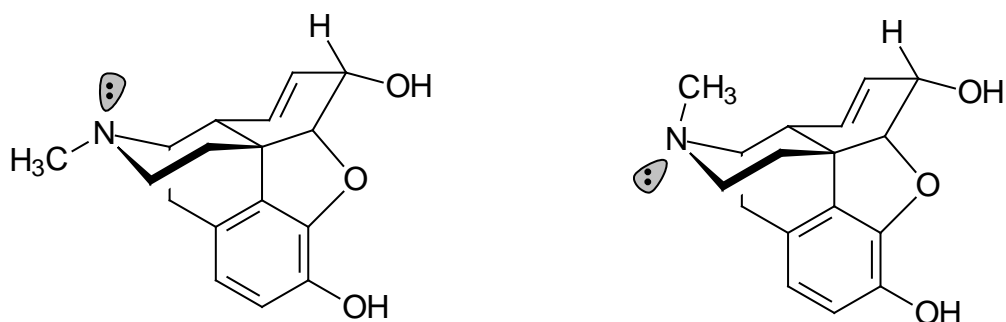
A *cisz/transz* savamid a CIP szerint *E/Z* izomerek.

Az atropizoméria nem a centrális aszimmetria változata, hanem az axiális kiralitásé. Az atropenantiomerek sztereokémiai jellemzése valamelyest emlékeztet a savamid kötés sztereokémiájára, amennyiben ott is egyfajta gátolt rotációval van dolgunk (lásd a megfelelő definíciót a VI. fejezetben).

IV. A kémiai aszimmetria fogalma, aszimmetria jelenségek (a szimmetriától az aszimmetriáig)

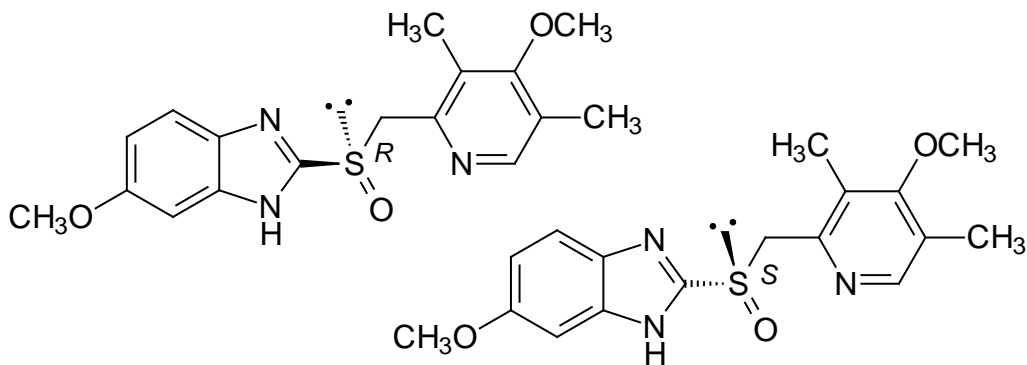
Az axiális kiralitás egy másik megjelenési formája a helikális kiralitás (lásd a definíciók „Helikális kiralitás” címszavát).

A terahedrális téralkat nem csak a szén, hanem más atomok jellemzője is lehet. Ilyenek például a nitrogén, kén, szilícium és foszfor. A szénnel ellentétben ezek sztereokémiájában időnként a magányos elektronpárokat is figyelembe kell venni (mivelhogy a szénnek nincsen). Az alábbi ábrán látható *morfin* szerkezetében található terciér nitrogénatom két enantiomere közül például a baloldalon látható a domináns izomer. Ebben a *piperidin* gyűrű metilcsoportja ekvatoriális, a magányos elektronpár pedig axiális a *piperidin* gyűrű síkjához képest. A terciér nitrogénatomok negyedik szubsztituense a magányos elektronpár. Ezen az alapon két enantiomerük létezik, melyek szobahőmérsékleten könnyen egymásba alakulnak, így tehát nem sztereogének. Amennyiben azonban a morfin oldatát a megfelelő mértékben lehűtjük, akkor akár NMR spektroszkópián is kiolvashatóvá válik a két enantiomer jelenléte a spektrumokból. A *morfinhoz* hasonlóan több alkaloid terciér nitrogénje is két enantiomert formálhat, amennyiben a nitrogén merev szerkezetben kap helyet az adott molekulában, tehát ezen az atomon *is* aszimmetrikus. Ilyenek még a kvaterner nitrogének is, amennyiben négy különböző szubsztituens található rajtuk (ezek is királisak, tehát valójában két enantiomerük létezik).



52. ábra.
A morfin N-epimerei

A protonpumpa-gátló omeprazol arra példa, hogy egy gyógyszermolekula akár kénatomon is lehet aszimmetrikus.

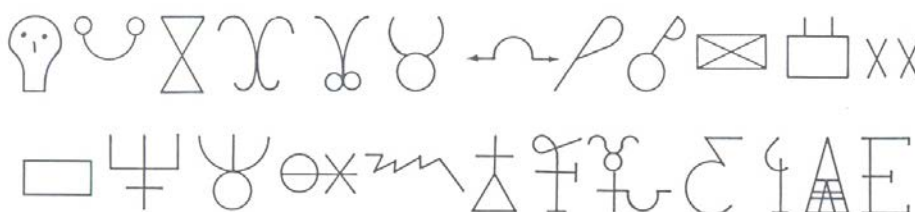


53. ábra.
Az omeprazol kénalapú enantiomerei

V. Az aszimmetria ábrázolása, nevezéktana

Jelen fejezetben az aszimmetria ábrázolásáig eltelt időszak kémiai ábrázolásmódjairól olvashatunk röviden, beleértve a Fischer-féle projekciós és más projektív módozatokat is. Ezt követően a CIP rendszer kerül ismertetésre.

A kémiai ábrázolás módja és egységessé tétele minden időben kihívást jelentett a tudomány művelői számára. Az alkímia korában szinte minden laboratórium külön kódrendszert használt. Ilyen volt például *Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus Paracelsus von Hohenheim* (született 1493-ban) svábföld (a későbbi Svájc és Baden-Württemberg) híres tudósa, aki például az alábbi jeleket használta jegyzőkönyvében. Hogy ezek mit is jelentenek valójában, azt örök homály fedi!



54. ábra.

Szinte mitikus, a mai ember számára érthetetlen jelek

A tudomány heterogén nyelvezete nem tette lehetővé a kommunikációt, hiszen minden laboratórium más-más jelrendszert használt. Ennek vetett véget például Berselius 1814-ben, amikor kijelentette, hogy „Ezért én kémiai jelnek minden elem latin nevének kezdőbetűjét fogom használni! Aki akar, követ engem!” És onnan kezdve követte a világ. De nem csak ilyen „egyszerű” nehézségek akadtak.

Van't Hoff és Le Bel például 1874 körül megjelent munkáikban megfogalmazták, hogy kell lennie egy térkémi aspektusa a tudománynak, mert másképp nem magyarázhatók bizonyos izoméria jelenségek. Megfogalmazták a klasszikus sztereokémia (statikus sztereokémia) alapjait, mely megfogalmazásnak a szén tetraéderes vegyérték-konfigurációja szolgált kiindulási pontjaként.

Ebben az időszakban élt és alkotott Lord Kelvin is, aki 1894-ben írta: „I call any geometric figure, or group of points *chiral* and say it has *chirality*, if its image in a plane mirror, ideally realised, cannot be brought to coincide with itself.”

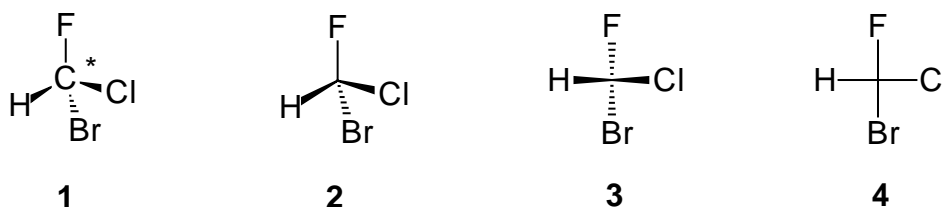
A van't Hoff és Le Bel által inventált elméletnek kezdetben nem volt túl sok kísérleti támasza. Az elmélet kísérleti eredményekkel, gyakorlati munkával történő alátámasztása az 1950-es évekig eltartott, melynek során számos tudományos életmű született.

Ilyen például Emil Fischer munkássága a centrálisan királis cukrok konfigurációjának meghatározására. Az Emil Fischer által kidolgozott relatív konfigurációs rendszer majdnem minden konvenciójával együtt azóta is használatban van.

V.1 A projektív ábrázolásmód (összhangban a CIP konvencióval) és a fiatalabb térbeli ábrázolásmódok

A térbeli ábrázolás kezdeti időszakában kerültek bevezetésre az úgynevezett projekciós (a térből a síkra vetített) ábrák, melyek a háromdimenziós szerkezetekből kétdimenziós képeket képesek létrehozni. A legismertebbek talán a Fischer-féle konfiguratív és a Newman-féle konformatív projekciók. A Fischer-féle projekciós módszer különböző konfigurációk térbeli szerkezetét ábrázolja a kétdimenziós papíron, a „fűrészbak” ábrázolásból kiinduló Newman projekció pedig ugyanezt konformerekkel (forgási izomerekkel) teszi.

A Fischer-féle ábrázolásban a tetrahedrális térszerkezet „kilapítva” kerül a kétdimenziós papírra. A projekció (vetítés) talán legfontosabb szabálya, hogy a függőleges kötések mindig a papír síkja alá (a monitor síkja mögé), a vízszintesek pedig a papír síkja fölé (a monitor síkja elé) mutatnak (3). Ezt láthatjuk az alábbi ábrán. A tetrahedrális ábrázolásból (1) elsőként kikerül a szénatom a tetrahedron közepéből (2), majd képzeletbeli kis elmozdítással (a szemlélőhöz képest a bróm közelebb, a fluor távolabb) a fluoratom is a papír síkja alá csúszik a brómmal azonos oldalra, a klór és a hidrogén pedig egyidejűleg a papír fölé a lehető legmagasabbra emelkedik. A 4 szerkezet már teljesen lapos formában, a szénatomot csak szimbolikusan, a vegyértékek kereszteződésében sejteti. Ezzel a megoldással a több szénatomot tartalmazó láncok (például cukrok, peptidek) is könnyedén leképezhetők, vetíthetők (projiciálhatók) a papír síkjára.

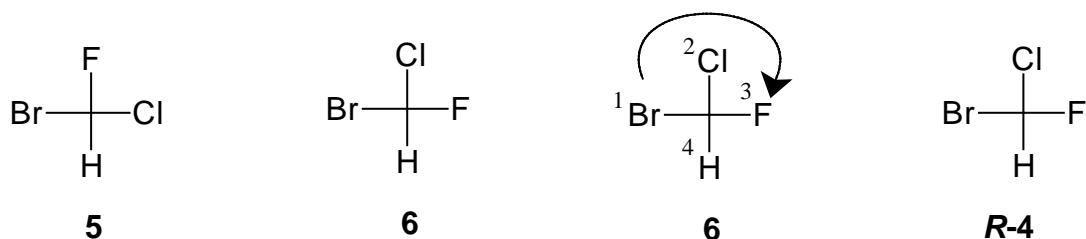


55. ábra.

Projektív ábra létrehozása

A Fischer projekció (a CIP konvencióval összehangolásra került) másik fontos szabálya, hogy amennyiben a legkisebb prioritású szubsztituens a projektív képlet alján helyezkedik el, akkor a konfiguráció a CIP rangsor (lásd később, ugyanebben a fejezetben) szerint megadható a másik három szubsztituens segítségével. Az alábbi ábrán erre láthatunk példát. A feladat az 1-4 módokon lerajzolható vegyület konfigurációjának megadása, *nomenklaturális meghatározása*. Induljunk ki a 4 szerkezetből minden szubsztituenscserét külön számmal ellátva. Először a képlet aljára kell helyoznünk a hidrogént, mely a legalacsonyabb rangú a négy szubsztituens közül. Egy cserével ezt meg is tehetjük 4-ből 5-be. Ezzel azonban (mint azt az előző, IV. fejezetben láthattuk az A, B és C szerkezetek esetében) éppen az ellenkezőjére változtattuk az eredeti konfigurációt! A 4 és 5 molekulák tehát nem egyformák, mert eltér a konfigurációjuk! Az eredeti konfigurációt egy további cserével érhetjük el, ezért van szükség 6-ra. Ha 6 esetében megadjuk a

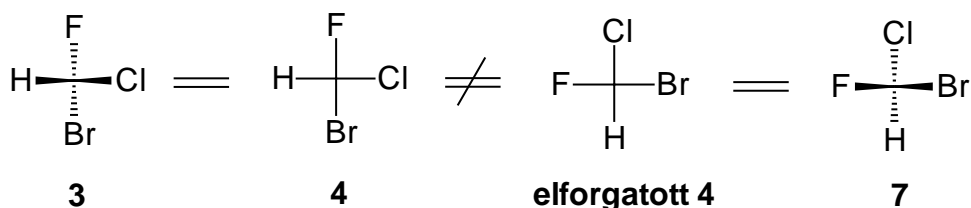
szubsztituensek rangsorát, majd azt 1-től 3-ig körbejárjuk, akkor megkapjuk **6** konfigurációját, ami nem más, mint *R*, tehát az alapul vett **4** vegyület konfigurációja is ***R-4***.



56. ábra.

A CIP konvenciók rendszer *S/R* deskriptorai egyszerűen alkalmazhatók a Fischer-féle rendszerben is.

Azon hallgatónak, akik most azt gondolják, hogy ettől sokkal egyszerűbb a **4** szerkezetben a hidrogént a kép alá helyezni cseré helyett síkban történő 90°-os, az óramutató járásával ellentétes irányba történő elforgatással a következőt kell meggondolniuk: a forgatás vajon azonos eredményre vezet a cserével? *Válasz: nem! Hogy miért, az látható az alábbi ábrán.* Azt már láttuk, hogy **4** nem azonos **5**-tel. Hogy **4** miért nem azonos az **elforgatott 4**-gyel, az pedig abban a szabályban leledzik, hogy a projektív képletben a függőleges kötés a papír síkja mögé mutat, a vízszintes pedig fölé. Az **elforgatott 4**-gyel ez nem így van, mert a **4** képletet **3**-ból képeztük. Az **elforgatott 4** pedig a **7** szerkezetet adja, ami nem egyenlő **3**-mal. A szabály csak úgy tartható be, ha a **3** képet virtuálisan kiemeljük a papír síkjából, valamelyik irányban az arcára fordítjuk, majd így forgatjuk el addig a pontig, míg a hidrogén az alsó pozícióba nem kerül. Ugyanerre az eredményre jutunk akkor is, ha az **elforgatott 4** kerül kiemelésre, majd arcra fordításra. (Arc: a molekula hozzánk közeli része. Arcra fordítás: az arc tőlünk távoli pozícióba helyezése.)

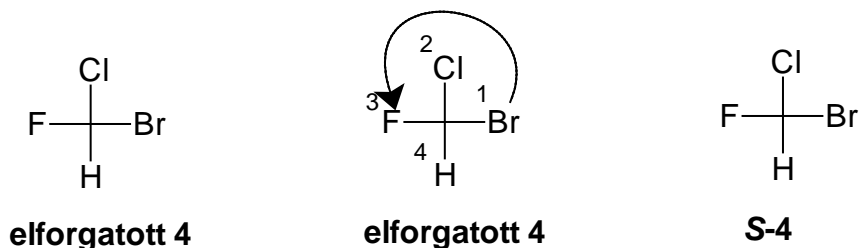


57. ábra.

A Fischer és a CIP konvenciók rendszerek, ha nem is egyszerűen, de egymásba alakíthatóak, egymással kompatibilisek.

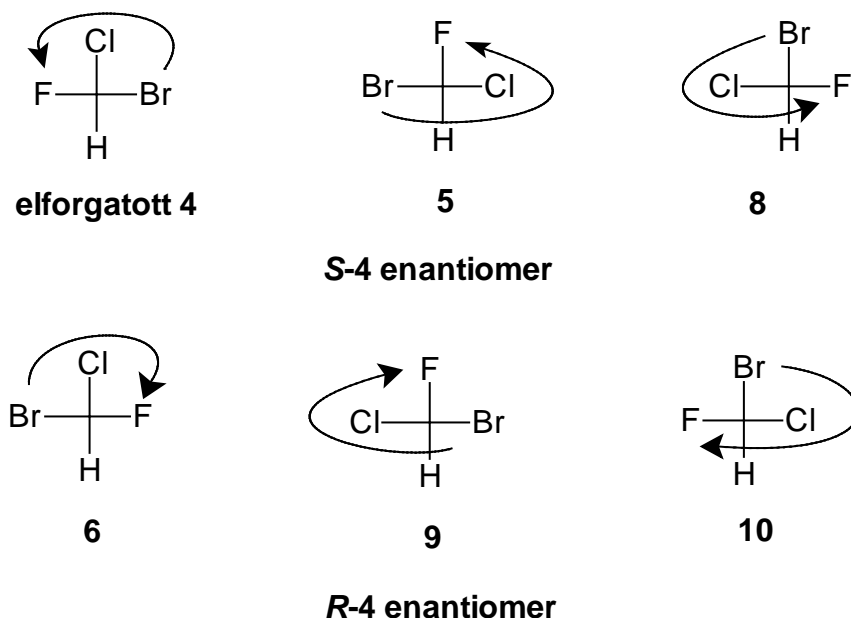
A síkból történő kiemelés és arcra fordítás csakúgy, mint egyetlen szubsztituens csere a másik, ellentétes konfigurációt eredményezik. Másként fogalmazva, a síkból kiemelt és megfordított szerkezet olyan viszonyban lesz az eredetivel, mint az egyik kezünk a másikkal. A különböző konfigurációk tehát két enantiomerhez köthetők. A **4** szerkezetnek az **elforgatott 4**-be történő forgatása is az ellentétes konfigurációt adja, hiszen ha elvégezzük **elforgatott 4**

szubsztituenseinek rangsorolását, akkor ezt könnyen beláthatjuk. Az **elforgatott 4** és **7** szerkezetek tehát **S-4** enantiomerhez tartoznak.



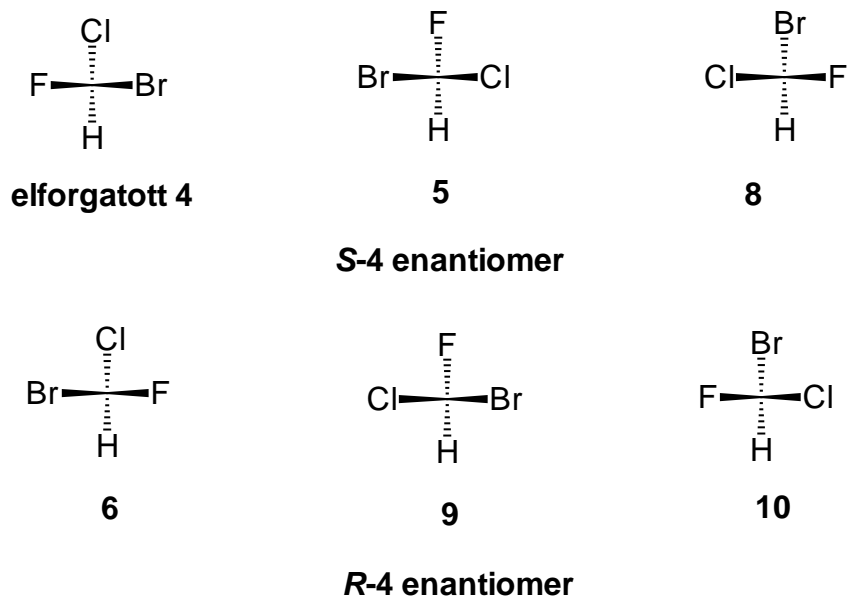
58. ábra.
Konfiguráció és projekció I.

A teljesség kedvéért nézzük meg az összes lehetséges projekciós variációt mindkét konfigurációra.



59. ábra.
Konfiguráció és projekció II.

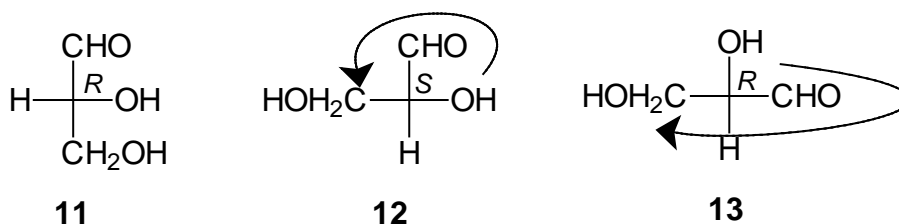
Az óramutató járásával ellentétes irányban körbe járható szubsztituensek az *S* enantiomerhez, a másik irányban körbe járhatók pedig az *R* enantiomerhez tartoznak. Ha elég mélyen elgondolkodunk rajtuk, akkor látszik, hogy ezek valójában a tetrahedrális térábrák C-H kötés körüli forgási izomereinek felelnek meg. Másképpen fogalmazva tehát a két konfigurációnak 3-3 konformerét láthatjuk az ábrákon.



60. ábra.
Konformáció és projekció

A 3-3 kitüntetett helyzetű forgási izomer egymásból vezethető le, amennyiben a molekulákat a C-H vegyértéktengely körül mindig 120° -kal forgatjuk tovább. Ilyenkor az egyik szubsztituens a másik helyére forog, ezért van csak három különböző kitüntetett térállás (például **6**-ból **9**, **9**-ből pedig **10**). A konformerek száma valójában sokkal több.

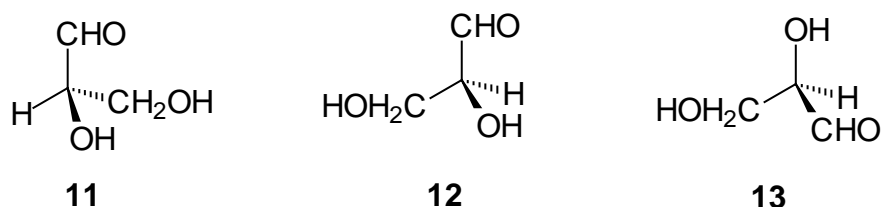
A projektív ábrázolás hosszas és részletes taglalása után lássunk egy példát is alkalmazására. Az eukarióta szervezetekben csak a D konfigurációban előforduló gliceraldehid (**11**) (melynek képletét jól ismerjük előtanulmányainkból) két szubsztituensét felcserélve az ellentétes L konfigurációt (**12**) kapjuk. Ha újabb cserét hajtunk végre, akkor visszakapjuk az eredeti, D konfigurációt (**13**). Az ábrán az aszimmetrikus szénatom konfigurációjának változását CIP jelzésekkel is láthatjuk



61. ábra.
Projekció és térszerű ábrázolás I.

Ha most ugyanezt lerajzoljuk tetrahedrális térábrákkal, akkor könnyen beláthatjuk, hogy **11** és **13** azonosak! A tetrahedrális szerkezet modellje mindig három lábra állítható az asztalon. A **13** szerkezetet előbb úgy állítjuk fel egy képzelte asztalsíkon, hogy az aldehid funkció kerüljön a levegőbe, a három lába pedig a hidrogén, a hidroxil és a hidroximetil csoport legyen. Ezt követően vízszintesen forgatjuk addig, míg fedésbe nem kerül a **11** és **13** összes

szubsztituense. Ezt a fedésbe hozatalt hiába próbáljuk a **12** és **11** vagy **13** szerkezet között, mert azoknak ellentétes a konfigurációja, vagyis **12** a másik enantiomert ábrázolja. Természetesen az itt ismertetett műveleteket a projektív ábrákkal is el lehet végezni. Sokak szerint azonban a térszerű szemlélet és szemléltetés az egyszerűbb verzió. Mindenesetre azért áll a rendelkezésünkre mindkét változat, mert vannak olyan területei a tudománynak, például a szénhidrátok nagy birodalma, ahol a projektív ábrázolás sokszor előnyösebb.



62. ábra.

Projekció és térszerű ábrázolás II.

A **11** és **13** egymásba forgathatóak, egymásba illenek, míg **12**-vel ez nem tehető meg, mert a másik kettővel ellentétes a konfigurációja!

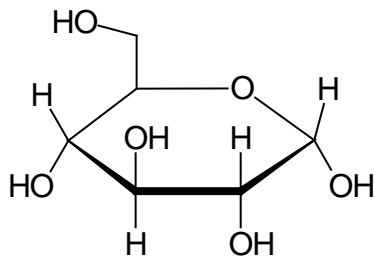
Végül így juthatunk el arra a következtetésre, hogy a projekciós ábrák használata bonyolultabb, sokkal nehezebb, nagyobb figyelmet és fegyelmet igényel, mint a valódi (abszolút) konfigurációhoz közelebb álló, térszerű ábráké, ráadásul a projekciós ábrákból a konformerek is nehezebben olvashatók le.



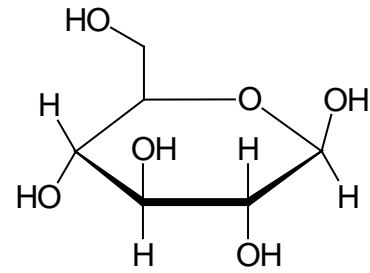
63. ábra.

A CIP konvenciók rendszer által használatos térszerű ábrázolás

Projekciós ábrákkal, szerkezetekkel manapság is gyakran találkozhatunk a szakirodalomban, melyek azonban már közelebb állnak a valódi szerkezethez, hiszen nem egyenes, hanem a szén vegyértékszögeinek figyelembe vételével készülnek. Példánkban a D-glükóz projektív ábrája (**14**) és modernebb változata (**15**) szerepel. A **15**, úgynevezett *cikk-cakk* ábrázolásban a C-H kötések nagyjából merőlegesek a papír síkjára, ezzel megkönnyítve az S/R jelzések hozzárendelését. A cikk-cakk képletekben a hidrogéneket nem ábrázoljuk. Hátránya, hogy csak a hidrogént is hordozó aszimmetriacentrumok esetében egyértelmű. A **16**, úgynevezett [*szaggatott vonal – ék*] ábrázolásban a hidrogének is szerepelnek.

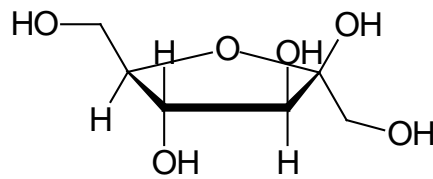


20



21

β -D-glükopiranoz



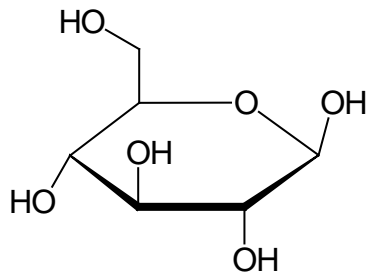
22

β -D-fruktofuranóz

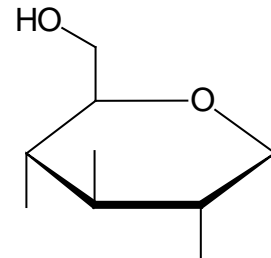
66. ábra.

A gyűrű-lánc tautóméria miatt szükségessé vált a Haworth-Boeseken-féle projekció is.

A Haworth-Boeseken projekciós szerkezeteket aztán idővel fokozatosan egyszerűsítették, így „szellősebben” ábrázolható például a β -D-glükopiranoz.



21

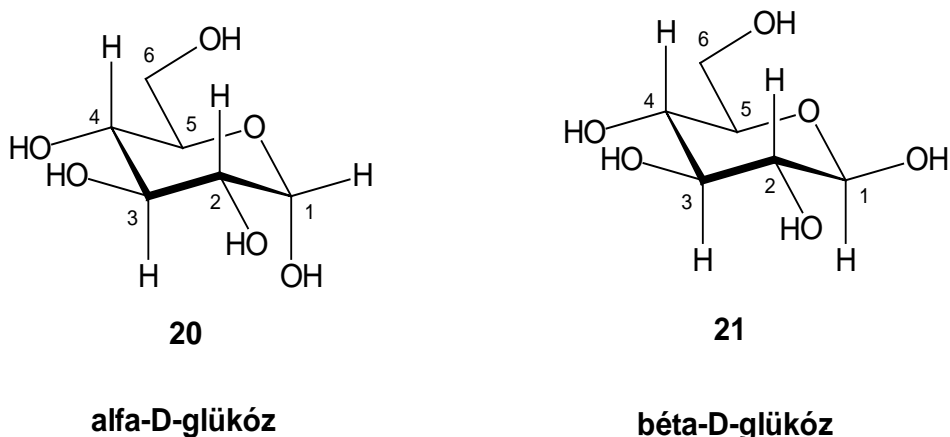


67. ábra.

A β -D-glükopiranoz az egyszerűsített Haworth-Boeseken-féle projekcióban

A síkban elhelyezkedő Haworth-Boeseken ábrázolás a furanozok esetében a valóságot még nagyjából megközelíti, a piranozok esetében azonban a hattagú gyűrűt a síkba vetítés erősen torzítja a valós alkathoz képest. Ezért, ennek elkerülése érdekében alkalmazzuk a szénatomokat tetraédres orientációban ábrázoló cikloalkán térábrákat. Ilyen ábrázolásban

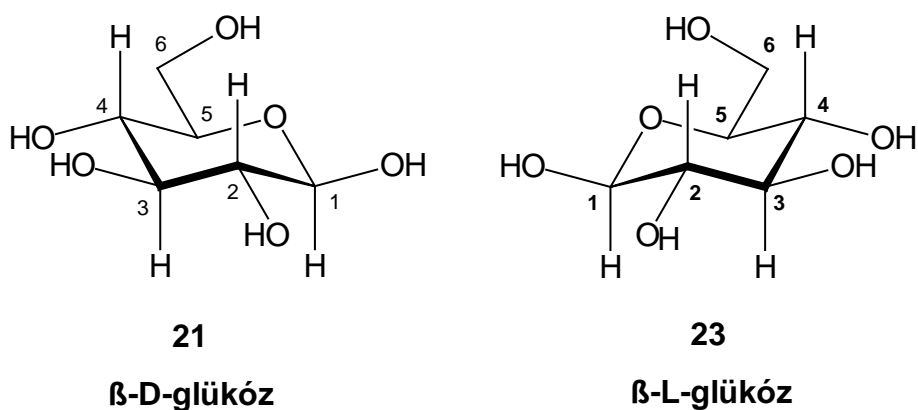
látható a **20** és **21** vegyület, immáron a névből az egyszerűség kedvéért a piranóz elhagyásával.



68. ábra.

A Haworth-Boeseken-féle projekciónak megfelelő térszerű ábrázolás

A **20** és **21** vegyületek 5 darab aszimmetrikus szénatomot hordoznak. Az öt centrum csak egyetlen helyen, a C1 atomon különbözik. Ezek a cukorizomerek egymás speciális epimerei, úgynevezett anomerei, melyek diasztereomer viszonyban állnak egymással. Az egyes anomereknek enantiomerei vannak, mint például a β -D-glükóznak (**21**), mint β -anomernek a β -L-glükóz (**23**). Ez a diasztereomer-enantiomer (anomer-tükörkép) párosítás minden egyszerű cukorra és anomer-analójjára érvényes.

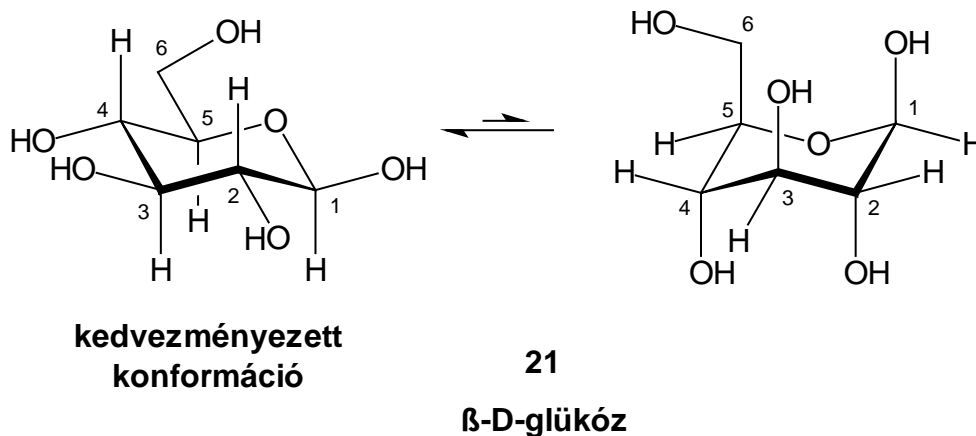


69. ábra.

A különböző konfigurációjú anomerek egymás tükörképei.

Végezetül a diasztereomer párok és enantiomer módosulatok, mint konfigurációs izomerek mellé ráadásul tegyük ide a sok-sok konformációs izomer közül a β -D-glükóz *all*-ekvatoriális és *all*-axiális forgási izomereit is. A kettő közül a β -D-glükóz a minden hidroxilcsoportját ekvatoriális (*all*-ekvatoriális) pozícióban tartalmazó konformerben „érzi jobban magát”, mert ennek alacsonyabb az energiatartalma. A konformációs izomerek közül az ábrán szereplő kettő kitüntetett helyzetű izomer. Az összes többi a kettő közötti számtalan átmeneti forma, ezért azok csak energiában gazdag közegben,

például melegítés hatására dúsulnak fel szobahőmérsékleti önmagukhoz képest. A minden hidroxilcsoportot axiális állásban hordozó izomer egyetlen gyűrűátfordulással alakul az *all*-ekvatoriális módosulattá, amit magunk is ellenőrizhetünk, követhetünk, ha kirakjuk egy molekulamodellen. Az ábra segítségével azonban el is képzelhetjük a folyamatot. Az axiális és ekvatoriális térállásokról, valamint a ciklohexánról és geometriai izomereiről a következő fejezetben a definíciók között keresgélve tudhatunk meg többet.



70. ábra.

Konformációk nélkül nem élet az élet:
 egyetlen gyűrűátfordulás során a hidroxilcsoportok ekvatoriálisból axiálisba fordulnak, miközben a hozzájuk kapcsolódó szénatom konfigurációja nem változik.

V.2 A Cahn-Ingold-Prelog (CIP) konvenció ábrázolásmód

Az optikai aktivitást már régóta ismerjük (Francois *Arago* és Jean-Baptiste *Biot* – 1815.). Az okát sokáig keresték, míg Biot tanítványa, Louis Pasteur meg nem fogalmazta: az optikai aktivitás az anyagok térszerkezetének következménye (1853). Az anyagok szerkezetének tanulmányozása és ennek következtetései vezették Jacobus Henricus *van't Hoff* és Joseph Achille *Le Bel* gondolatait a szénatomok tetrahedrális téralkata felé. Sztereokémiai téziseik megfogalmazására és közzétételére 1874-ben került sor. Alfred Nobel 1895-ben alapított tudományos díját (Nobel 1896-ban hunyt el) a kémiában először *van't Hoff* nyerte el ilyen irányban végzett kutatási eredményei elismeréseként is 1901-ben. A második kémiai Nobel-díjat Hermann Emil Fischer kapta 1902-ben mások mellett a cukorkémiai területen tett megfigyeléseiért, beleértve a projekciós elméletet is. A sztereokémia következő mérföldköve a relatív konfigurációs rendszer megalkotása. Ehhez a viszonyítási alapot, a (+)-glicerin-aldehidet (amit D-glicerin-aldehidnek neveztek el) Martin Andre *Rosanoff* választotta ki 1906-ban. Mivel Fischer és Rosanoff együttműködése eredményezte a relatív konfigurációs rendszert, ezért azt Fischer-Rosanoff-féle relatív konfigurációs konvenció rendszernek is nevezhetjük. A fizika és matematika szerkezetkutatáshoz közeli ágaiban tevékenykedett kutatók eredményeit alkalmazta Johann Martin *Bijvoet* az 1940-es években, megalapozva ezzel az abszolút konfiguráció megállapításának, mérésének gyakorlati hátterét. Ilyen irányban kapott kísérleti eredményei alapján (röntgensugárzás *anomális* diffrakciója bizonyos kristályos anyagokon) állapította meg, hogy annak idején Fischer és Rosanoff választása zseniálisan sikerült: az a vegyület, amit relatív konfigurációs viszonyítási alapként neveztek el D-glicerin-aldehidnek, az a valóságban (abszolút konfigurációjában) is úgy néz ki, ahogyan azt „vakon” elnevezték (J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel: Determination of the absolute configuration of optically active compounds by means of X-rays, *Nature*, **1951**, 168, 4268). Ebből következően, mivel a teljes relatív rendszer erre a vegyületre épül, az összes vegyület addigi relatív konfigurációit át lehetett ültetni az abszolút valóságba. Másképpen fogalmazva: az addigi relatív konfigurációk abszolúttá váltak, amit a legtöbb esetben kísérletileg igazoltak is. Az 1960-as évek elejére olyan nagy igény jelentkezett az egyre csak szaporodó abszolút konfigurációk rendszerezésére, nomenklatúrájuk egységesítésére, amire a relatív konfigurációs rendszer már képtelen volt. Erre született meg a Robert Sidney *Cahn*, Christopher Kelk *Ingold* és Vladimir *Prelog* által fémjelzett nomenklatúra rendszer, az úgynevezett **CIP konvenció** (R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog: Specification of Molecular Chirality, *Angewandte Chemie International Edition*, **1966**, 5, 385–415. Ez magába ötvözi a korábbi, Fischer-Rosanoff relatív konfigurációs konvenció rendszer eredményeit is! Nem szünteti meg annak alkalmazhatóságát, sőt, meghagyja a cukrok és aminosavak vonatkozásában, amit ma is használunk.

A valóságos szerkezetet tehát nem látták, „csak” következtetni tudtak rá. Ez napjainkban is így van! A röntgen diffrakció, CD és ORD technikákkal következtetünk a valós szerkezetre. Manapság azonban már vannak olyan módszerek, amelyekkel a valós szerkezet „szinte” látható. Sőt, lefotózható! Ilyen például az ionizációs mikroszkópos technika, mellyel akár egy kémiai szerkezetben kötött hidrogént is direkt módon lehet érzékelni: A. S. Stodolna, A. Rouzée, F. Lépine, S. Cohen, F. Robicheaux, A. Gijbsbertsen, J. H. Jungmann, C. Bordas, M. J. J. Vrakking: Hydrogen Atoms under Magnification: Direct Observation of the Nodal Structure of Stark States, *Physical Review Letters*, **2013**, 110, 213001. Hasonló jelentőségű az úgynevezett „atomic force microscopy” lehetősége, mellyel egy reakció során kialakuló új kötések és azok konfigurációja is érzékelhető lehet direkt módon: D. G. de Oteyza, P. Gorman, Y.-C. Chen, S. Wickenburg, A. Riss, D. J. Mowbray, G. Etkin, Z. Pedramrazi, H.-Z. Tsai, A. Rubio, M. F. Crommie, F. R. Fischer: Direct Imaging of Covalent Bond Structure in single-Molecule Chemical Reaction, *Science*, **2013**, 340 1434-1437.

Nos, ekkor merülhet fel a kérdés: miért is van nekünk szükségünk erre a CIP konvenciók rendszerre, ha már akár fotó is készülhet egy-egy atomról? A válasz kézenfekvő: a vegyületeket nem kizárólag látni (erre eleddig lehetőség nem akadt) kell, vagy modelljeiket vizsgálni, hanem el is kell tudni nevezni annak érdekében, hogy egy kémiai névből bárki ugyanazt a szerkezetet legyen képes elképzelni, lerajzolni, modellezni vagy animálni. A kémiai nevek sok más mellett az IUPAC (International Union on Pure and Applied Chemistry) által elfogadott és karban tartott (tartatott) sztereokémiai jelölésrendszerből is állnak. A sztereokémiai jelölésrendszer létrehozására, formálására, fenntartására és annak korrekt alkalmazására szükséges a CIP konvenciók rendszer.

Bijvoet munkássága tette lehetővé először az abszolút konfiguráció mérését, megállapítását. E két szó között (mérés, megállapítás) ma már különbséget kell tennünk! A méréskor (bármely módszerrel) kapott adatokat a mérőműszer spektrumként rajzolja ki. Mivel a molekulát nem látjuk, a spektrumot átalakítjuk egy kémiai szerkezetté, amit már látunk. Ez történik a gyakorló kémikus és a hallgatóság tudományos munkája (TDK) során. Az így kapott kémiai szerkezetről elhisszük, hogy megfelel a valóságnak, mert a műszerek eredményeit nem igazán tudjuk azonnali hatállyal ellenőrizni! Azonnal képesek vagyunk azonban ellenőrizni, hogy egy képlet alatt a megfelelő kémiai név szerepel-e vagy a név alapján megfelelő szerkezetet rajzoltunk-e föl. Ilyenkor is megállapítjuk a konfigurációt, melynek során egyfajta gyors ellenőrzést hajtunk végre, ami már nem hit kérdése: ilyenkor vesszük számba, hogy az illető vegyület nevéből helyesen (a CIP szabályokat betartva) rajzolták-e fel a képletet vagy fordítva (képletről a nevet), azonos-e a képlet az alatta található névvel. Végül összegezve: egy hallgató se gondolja, hogy amikor egy képletben megrajzolt konfigurációt írunk le a képlet nevében, akkor meghatározzuk (esetleg mérjük) az abszolút konfigurációt. Az abszolút konfigurációt különféle mérésekkel lehet egészen biztosan meghatározni, majd nómenklatúrális módon lehet megadni (vagy megállapítani, hogy helyesen került-e megadásra).

Konvenció: megegyezünk, hogy bizonyos szabályokat betartunk. Ilyen volt nagyon régen, amikor Berselius azt mondta, hogy az elemek latin nevének kezdőbetűi lesznek a vegyjelek! Azóta is követjük e szabályt. A CIP rendszer is konvenciókon nyugszik, pontosabban azok nemzetközi betartásán és betartatásán.

Az egyik ilyen alapvető konvenció: a sztereogén centrum konfigurációját (a centrum körül elhelyezkedő négy szubsztituens térbeli elrendeződését) egy bizonyos „*körüljárás*” irány (jobb vagy bal) szabja meg. Jól jegyezzük meg, hogy az irány az már egy kitalált jel: *R* vagy *S*. A CIP rendszer ugyanis alapvetően és leggyakrabban e két sztereodeszkriptort használja (rectus, sinister). Tehát az irány nem maga a konfiguráció, csak annak jele, leírója! A körüljárás irányát három szubsztituensről fogjuk leolvasni egy későbbi lépésben!

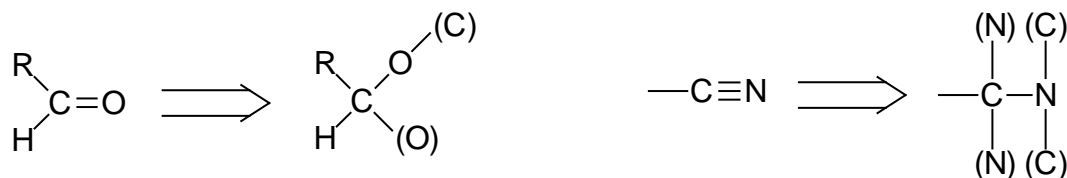
A másik alapvető konvenció: a „*körüljárás*” irányát egy bizonyos rangsornak megfelelően adjuk meg. Ezt nevezzük *CIP rangsornak*. Ez a rangsor a tetrahedrális térszerkezetű szénatom négy vegyértékének rangsora, vagyis a négy vegyértékhez kapcsolódó négy különböző szubsztituensnek kell rangsorba állítani. A négy közül a legkisebb rangút a 4-es számmal látjuk el, a legmagasabb prioritással bíró az 1-es számot kapja. A kettő között lesz a 2. és 3. rangú szubsztituens. A CIP rangsor megállapítása elemi fontossággal bír! Ha ez nem helyes, akkor minden további művelet (akkor is, ha szabályszerűen történt) félrevezető eredményt fog adni.

A CIP konvenciók rendszer kidolgozói e rangsor megállapítását az elemek periódusos rendszere szerinti *rendszámsra* (*atomtömegre*) építették. Egyetlen kivétel a kötetlen (szabad) elektronpár, mely a legkisebb rangú szubsztituens. A legfontosabb elemi ligandumok rangsora tehát emelkedő sorrendben: $H < D < T < Li < C < N < O < F < S < Cl < Br < I$. Az izotópok között az atomtömeg dönt! További rangsorok emelkedő irányban: $-SH < -SC < -SO < -SO_2 < -SO_3H$, továbbá $-CH_2OH < -CH_2OC$ (éter) $< -CHO < -COCH_3$ (acetil) $< -COC_6H_5$ (benzoi) $< -CO_2H < CO_2C$ (észter), továbbá $-OH < -OCH_3$ (metoxi) $< -OC_6H_5$ (fenoxi) $< -OCOCH_3$ (acetoxi), továbbá $-NH_2 < -NHC < -NHCOCH_3$ (N-acetil) $< -N(CH_3)_2$ (dimetilamino) $< -N(C_2H_5)_2$ (diethylamino) $< -N(CH_3)_3$ (trimetilamino), stb., stb.

Egy további konvenció: előbb a kiralitáscentrumhoz közvetlenül kapcsolódó atomokat kell rangsorolni (első övezet). A rangsorolás folyamán rangegyenlőségekkel is találkozhatunk. *Rangegyenlőség* esetén az első övezetből átlépünk a következőre (a közvetlenül a centrumhoz kapcsolódó atomokhoz kapcsolódó atomok), majd ezt addig követjük, míg különbséget nem találunk. Csak az első különbségig folytatjuk a keresést (nem megyünk végig a szubsztituens teljes hosszán)! Fontos, hogy visszafelé sohasem haladhatunk, azonban gyűrűs vegyületeknél előfordulhat, hogy ugyanazon a helyen kétszer is végighaladunk!

Többszörös (kettős és hármas) kötések esetében *fantomatomok* használatát írja elő a CIP rendszer. Ezek a többszörös kötések felbontásával keletkező atomok, amik „lezárják” a továbbhaladás lehetőségét: innen nem léphetünk

egy következő övezetbe. Ezeket az atomokat ennek érdekében zárójelbe tesszük. Ilyen például egy aldehidben található karbonilcsoport, melyben nem egy, hanem két oxigén lesz formálisan (ezzel kifejezve a kettős kötés magasabb rangját egy alkoholhoz képest). Hasonlóan járunk el például egy nitrilcsoporttal is, ahol a hármas kötésnek megfelelően három nitrogénatom közül kettő fantomat. A többszörös kötések tehát formálisan egyszeresekké alakítjuk a CIP rendszer szerint.

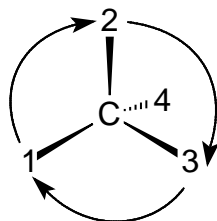


71. ábra.

A többszörös kötésekől származó fantomatok egyszeres kötésekben és zárójelben

Amennyiben a négy szubsztituens közül kettőn, három vagy netán négyen is egy-egy aszimmetriacentrum található, akkor azok között az *R* konfigurációnak magasabb rangja van az *S*-nél! Két egyforma konfiguráció rang egyenlőséget ad, ezért onnan továbbhaladunk egy következő övezetbe. Ha két olyan szubsztituens rangsorát kell megállapítanunk, amelyek két aszimmetriacentrumot tartalmaznak, akkor az egyforma sztereodeszkriptor pároknak magasabb rangot kell adjunk: az *R,R* és *S,S* tehát prioritással bír az *R,S* vagy *S,R* felett. A *Z* geometriai konfiguráció magasabb ranggal bír, mint *E* párja. Axiális kiralitás esetén, a tengelyen a szemléltetőhöz közelebbi szubsztituens magasabb rangot kap! A pszeudokiralitás-centrumok közül az *r* pszeudokonfiguráció magasabban értékelendő az *s*-nél!

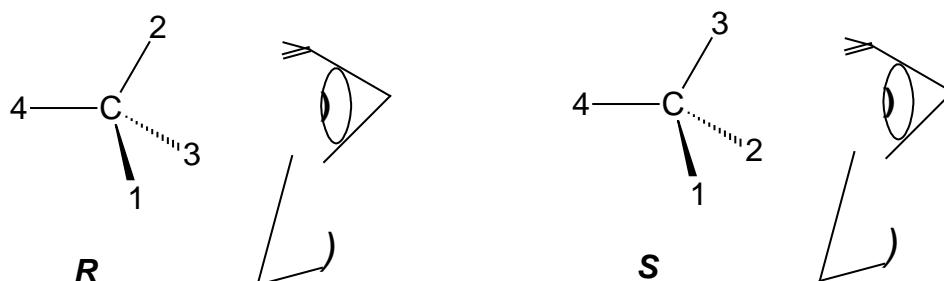
Ha kiválasztottuk a szükségképpen tetrahedrális téralkatú sztereogén centrumot, megállapítottuk a négy különböző(!) szubsztituens rangsorát, akkor a CIP konvenció szerint a legkisebb rangú szubsztituenst (4) tőlünk távolodó pozícióba helyezzük. Másképpen fogalmazva, a legkisebb rangú szubsztituenst képzeletben megfogva azt úgy tartjuk, hogy közben a másik három felénk mutasson.



72. ábra.

A helyesen beállított tetrahedrális térszerkezet és a „körüljárási” irány, mely itt *R* (C = sztereogén centrum, 1,2,3,4 pedig a CIP rangsor).

A felénk mutató háromról (a rangsorbeli számokat emelkedő sorrendben követve) leolvassuk a sztereogén centrum körüli „körüljárási” irányt. Ha ez az óramutató járásával egyező, akkor a konfiguráció *R*, ha pedig ellenkező, akkor *S*. Egészen véletlenül a sztereodeszkriptorok betűinek papírra történő írása (amíg ezt az iskolákban tanítják!), már ami a kerekedő részeket illeti, is így kezdődik!



73. ábra.

A konfigurációk leolvasása a CIP rangsor alapján

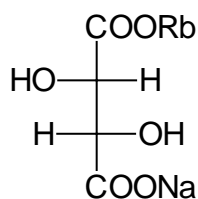
A konfigurációk meghatározására (leolvasására) számos példát találhatunk az Önellenőrző feladatok és kérdések között (lásd ott).

VI. Fogalmak és definíciók

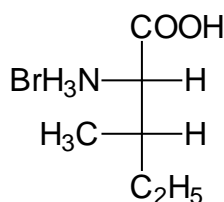
Ebben a fejezetben azok a legfontosabb sztereokémiai fogalmak és definíciók kerülnek ismertetésre, melyek nélkülözhetetlenek a gyógyszerészi kémiai, farmakognózi és farmakológiai tanulmányokhoz. Az itt felsorolt és értelmezett kifejezések, fogalmak gyakran fordulnak elő a gyógyszerészeti és orvosi szakirodalomban. Ennél fogva nem kizárólag a jelen tananyag olvasásához és értelmezéséhez, hanem egyéb olvasmányok analíziséhez is megfelelő eszközzel szolgálhatnak. Összeállításuk az alfabetikus szisztémát követi szoros utalással a címszóval legközelebbi kapcsolatban álló más címszóra vagy címszavakra.

Abszolút konfiguráció: egy királis atom vagy atomcsoport matematikai és fizikai módszerek kombinációjával megállapítható valóságos (nem relatív), mindenkori konfigurációja, térszerkezete. A valódi térszerkezet megállapítható például röntgen diffrakciós, kiroptikai spektroszkópiai (CD és ORD) vagy bizonyos speciális NMR technikákkal (pl.: $^1\text{H-NMR-Mosher}$ módszer).

A térszerkezet a röntgen diffrakciós módszereknél a kötéstávolságok és kötésszögek fizikai mérése, a kiroptikai spektroszkópiai eljárásoknál cirkulárisan poláros fény és a vizsgált minta kölcsönhatásának mérése után matematikai úton kerül megállapításra. Az abszolút konfigurációt csupán kémiai módszerekkel nem lehet megállapítani. Az optikai aktivitásból származó forgatóképesség sincs közvetlen kapcsolatban az abszolút konfigurációval. Szögezzük le, hogy egészen 1951-ig, amikor *Bijvoet* és munkatársai röntgen diffrakciós módszert írtak le közleményükben az abszolút konfiguráció meghatározására, egyetlen vegyület abszolút konfigurációja sem volt ismert. Mivel azonban a Fischer-féle relatív konfiguráció már elterjedt volt, melyben mindent a D-glicerinaldehid konfigurációjára vezettek vissza (kémiai módszerekkel), abban a pillanatban, ahogy *Bijvoet* és munkatársainak köszönhetően kiderült a D-(+)-borkősav abszolút konfigurációja, egyszerre az összes relatív konfiguráció abszolút megfelelője is ismertté válhatott, beleértve a D-glicerinaldehidét is. *Bijvoet* és munkatársai előbb a *nátrium-rubídium-tartarát*, majd az *L-izoleucin* abszolút konfigurációját is megállapították, amit számtalan más anyag is követett egészen napjainkig.



(+)-tartarát



(-)-izoleucin. HBr

74. ábra.

Az első abszolút konfigurációk meghatározását „elszenvedő” molekulákat kristályként, röntgensugár-diffrakcióval vizsgálták, *Bijvoet*, 1951.

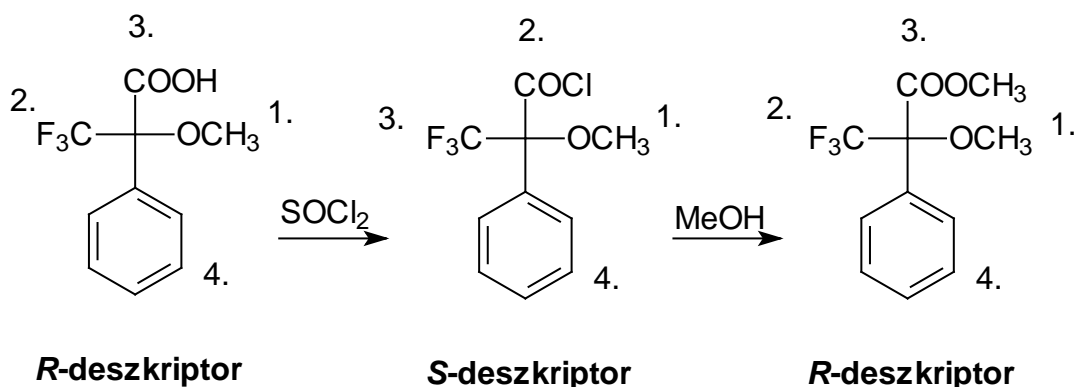
Az abszolút konfiguráció jelölésére legelterjedtebben a CIP rendszer *R/S* deskriptor jelei használatosak. Igen fontos, hogy ezek a jelölések csak a már ismert, meghatározott abszolút konfiguráció nomenklaturális megadására, jelölésére, leírására, nem pedig annak meghatározására (a meghatározás a fizikai-matematikai módszerek dolga) szolgálnak. Ezek a jelölések ugyanis – néhány példa tanúsága szerint - a CIP rendszer merev formalizmusa miatt változhatnak anélkül, hogy az adott aszimmetriacentrum konfigurációja megváltozott volna. Erre talán legismertebb példa a *szerin* és *cisztein* azonos konfigurációja eltérő CIP deskriptorokkal:



75. ábra.

Azonos konfiguráció, eltérő sztereodeszkriptor

Hasonló példa, amikor az alábbi karbonsavból savkloridon át készítünk metil észtert. Mindkét lépésben megváltozik a sztereodeszkriptor, a konfiguráció azonban láthatóan változatlan marad. Néhány ilyen kivételtől eltekintve a CIP rendszer a legszélesebb körben alkalmazható és alkalmazandó.

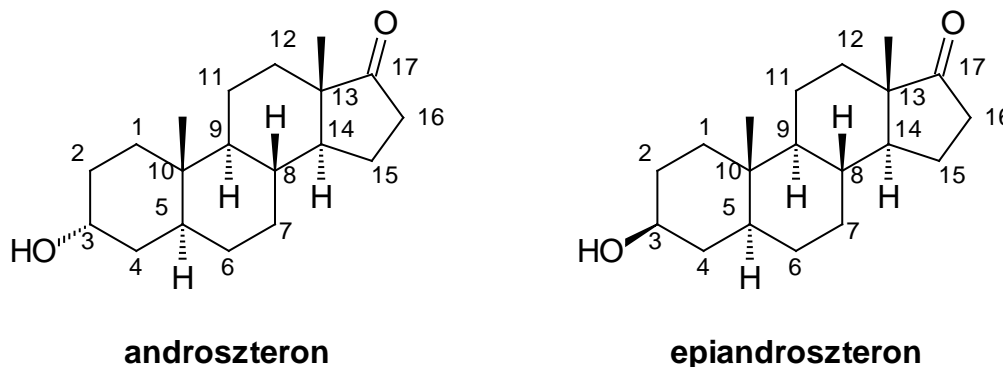


76. ábra.

Azonos konfiguráció, az eltérő rangsor miatt azonban eltérő sztereodeszkriptor

Az Emil Fischer által az L sorozatba sorolt konfiguráció megegyezik mindkét aminosavnál (L-szerin, L-cisztein), a CIP szerinti *S* és *R* jelölés pedig azért változik, mert a kén magasabb rendszáma miatt ellenkezőjére változik a rangsor az aszimmetrikus atom körül. Ezért helyesebb az aminosavaknál a D/L deskriptor párt alkalmazni. Hasonló példák vannak a szénhidrátok gyűrűs és nyílt láncú formái körében is (pl.: a D-glükóz C-4 szénatomjának konfigurációs jelölése *R*, a glükopiranozó pedig ugyanott *S*, lásd 172. ábra, holott mindkettő a D sorozat tagja, ezért a szénhidrátok esetében is előnyben részesítjük a D/L jeleket).

A szteroidok és néhány más természetes anyag aszimmetrikus szénatomjai esetében az abszolút konfigurációk jelzésére a nem-kurzív „ α ” és „ β ” jelek alkalmazandók. A molekulákban ugyanis található egy jól definiálható sík (az egyszerűbb cikloalkánokhoz hasonlóan), melyhez képest alul elhelyezkedő szubsztituens vagy hidrogén az α -, a térben felül található pedig a β -előjelet kapja a vegyület nevében.



77. ábra.

A szteroidoknál alkalmazott α/β deskriptorok relatív és abszolút konfigurációt egyszerre jeleznek.

A vegyületekben mindig csak az újként megjelenő sztereogén centrum konfigurációja van jelölve. Példákon szemléltetve az *androszteron* (3 α -hidroxi-5 α -androsztán-17-on) vagy az *epiandroszteron* (3 β -hidroxi-5 α -androsztán-17-on) esetében csak két centrum orientációja szerepel, a többi megegyezik az *androsztánéval*.

A mai általánosan elfogadott gyakorlat szerint az ismert, meghatározott abszolút konfigurációt, ha csak lehetséges, mindenhol a CIP rendszer *R/S* deskriptoraival jelöljük. Az abszolút konfiguráció kémiai úton nem állapítható meg, a relatív viszont igen.

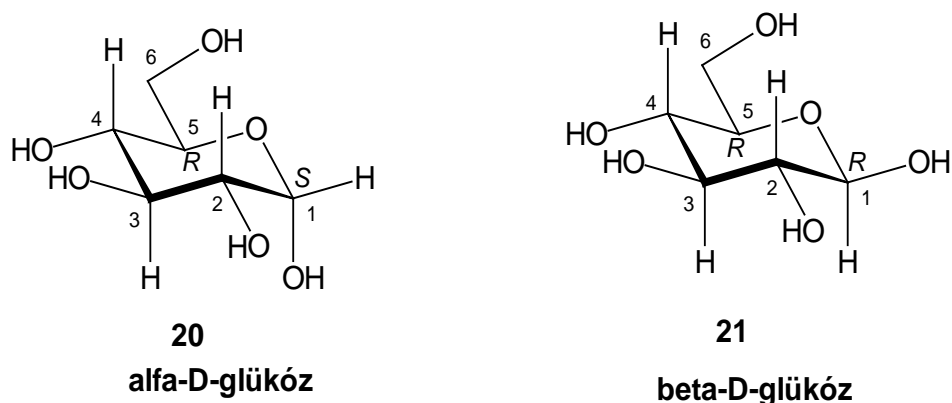
Lásd még: *Konfiguráció, Relatív konfiguráció.*

Akirális molekula: olyan molekula, amely azonos a tükörképével, azzal maradéktalanul fedésbe hozható (tehát nem kettő az egyben, hanem egyetlen entitás, egyetlen molekula, egyetlen anyag). Általában szimmetrikus molekula, melynek legalább egy olyan belső szimmetriaeleme van, melyen keresztül a molekula egyik része a másikra tükrözthető, azaz az egyik rész a másiknak tükörképe (a forgási szimmetriatengely nem ilyen, ennek jelenlétében a molekula még lehet királis!). A szimmetrikus molekulák mellett még ilyenek egyes sztereoisomer család (legalább két aszimmetrikus szénatommal) *mezo* módosulatai is, melyekből a kiralitás ugyan hiányzik, de a sztereogenitás a sajátjuk, amennyiben egyetlen szubsztituens cseréje a másik, királis diasztereomert eredményez.

Lásd még: *Királis, Mezo-forma.*

Anoméria, anomerek: az anomerek az epimerek speciális esetei, amik emiatt szintén diasztereomer viszonyban állnak egymással. Az anoméria a szénhidrátok gyűrűs formái (aldózoknál félacetál, ketózoknál félketál) kialakulásával kapcsolatos jelenség. Ilyenkor ugyanis új aszimmetriacentrum

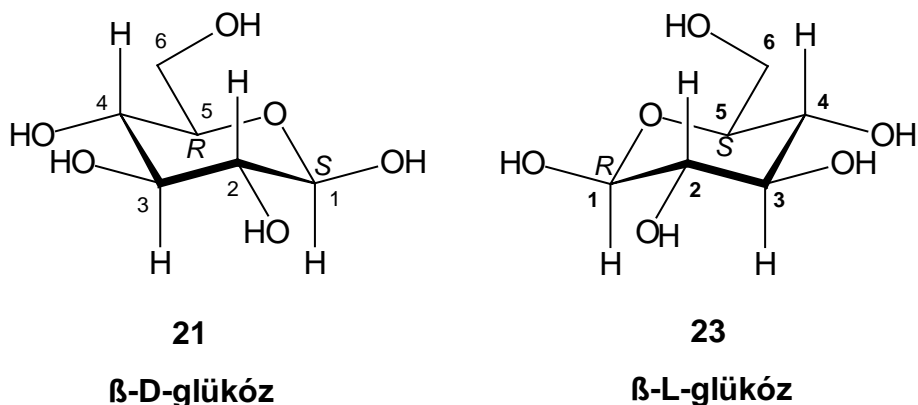
képződik a nyílt láncú forma karbonil-szénatomján. Ez a szénatom lesz az ilyen molekulák *anomériacentruma*, melyet szokásos módon *glükozidos szénatomnak* is nevezhetünk azért, mert a rajta található *glükozidos hidroxilcsoporttal* kapcsolódhatnak biomolekulákhoz. A szénhidrátok *gyűrű-lánc tautomériája* folytán kialakuló gyűrűs anomerek anomériacentruma két konfigurációt vehet fel. A két izomer közül az az α -anomer, amelynek konfigurációja az anomériacentrumban ellentétes az 5 helyzetű aszimmetriacentrum konfigurációjával. Ha az anomériacentrum konfigurációja megegyezik az 5 helyzetű kiralitáscentrum konfigurációjával, akkor a β -anomerről beszélünk. Ez igaz mind a D, mind pedig az L enantiomerekre! Például: az α -D-glükopiranóz és anomere, a β -D-glükopiranóz egymásnak diasztereomerei.



78. ábra.

A D-glükóz anomerei egymással diasztereomer viszonyban állnak.

Az α -D-glükopiranóz enantiomere az α -L-glükopiranóz, mint ahogy igaz ez a β -D-glükóz és a β -L-glükóz esetére is. A gyűrűs formák esetében a glükóz és a glükopiranóz elnevezés ekvivalensnek tekinthető.



79. ábra.

Anomerek tükörképi viszonyban

A gyűrű-lánc tautoméria miatt az α - és β -anomerek oldott állapotban igen könnyen egymásba alakulhatnak, vagyis epimerizálódhatnak. Az egységes anomerek (külön-külön) frissen készített oldatának optikai forgatóképessége nem egyforma, így amikor egymásba alakulnak, egyúttal *mutarotálódnak* is. A mutarotáció során a forgatás mértéke és/vagy iránya is változhat. Mutarotációt csak frissen készült oldattal érdemes tanulmányozni. A mutarotáció, akárcsak a forgatóképesség vagy a gyűrű-lánc tautoméria, oldószerfüggő.

A mutarotáció jelenségének kiiktatására a gyógyszerkönyvek a fajlagos optikai forgatóképesség megállapítására megadott előiratukban a minta feloldása után általában 30 perc várakozási időt szabnak meg. Egyúttal a tautomer egyensúly beállítását katalizáló (gyorsító) savak vagy bázisok (például ammónia) hozzáadását is előírják. A mutarotáció ennyi idő alatt bizonyosan lezajlik, ezután már állandó forgatási értéket lehet leolvasni a polariméterről.

Lásd még: *Epimer* és α/β jelölések.

Aszimmetriacentrum: az ilyen atom vagy atomok körül fókuszálódik az illető molekula aszimmetriája (az aszimmetria centruma), vagyis az ilyen atomot hordozó molekula szükségképpen királis. Mivel pedig minden királis centrum sztereogén is, ezért az ilyen atom sztereoisomerek keletkezését is eredményezi bármely két szubsztituense egyszeri felcserélése eredményeként. Maga az atom önmagában nem lehet aszimmetrikus, csakis négy különböző szubsztituensével együtt mondható annak. Az aszimmetrikus atom tehát az aszimmetria centruma, ide fókuszálódik az adott molekula vagy objektum aszimmetriája.

Lásd még: *Aszimmetrikus atom*, és *Kiralitáscentrum*.

Aszimmetrikus: ilyen egy objektum vagy molekula, ha semmiféle szimmetriaelem nem található benne. A centrális aszimmetria elegendő, de nem szükséges feltétele a kiralitásnak. Vannak olyan vegyületek, melyek nem aszimmetrikusak, mégis királisak lehetnek. Az ilyen vegyületek szimmetriaeleme lehet egy forgástengely, amilyenek például az axiálisan királis atropizomerek. Bár minden esetben királis, de nem szükségszerűen aszimmetrikus az a molekula, melyet aszimmetrikus szintézis során állítottunk elő.

Lásd még: *Atropizoméria* és *Aszimmetrikus szintézis*.

Aszimmetrikus atom: az ilyen atom királis és sztereogén egyszerre. Egy vagy több is lehet egy molekulában, mely(ek) köré fókuszálódik a molekula disszimmetriája. Nem kapcsolódik hozzá két egyforma szubsztituens, vagy másképp fogalmazva, minden szubsztituense különböző. Ettől lesz az atom királis. Maga az atom önmagában nem lehet királis, csakis négy, konfigurációjában különböző szubsztituensével együtt mondható annak. Az atomot magát aszimmetrikusan lehet szubsztituálni, így válik maga az atom a kiralitás centrumává, vagyis kiralitáscentrummá. Többféle atom lehet aszimmetrikus, mint sp^3 C, kvaterner és terciér N, tetraéderes P és S, stb. Az ilyen atom szubsztituensei olyan elrendezésben helyezkednek el az atom, mint központ körül, mely elrendeződés tükörképe nem hozható fedésbe magával az eredeti elrendeződéssel.

Az aszimmetrikus atom másik tulajdonsága, hogy ha rajta két szubsztituenset felcserélünk (egyiket a másikra vagy fordítva), akkor másik

sztereoizomerhez jutunk, tehát az atom sztereogén, mert másik sztereoizomer keletkezését generálja!

Az ilyen atomot *aszimetriacentrumnak*, *kiralitáscentrumnak* vagy újabban *sztereogén centrumnak* is nevezzük aszerint, hogy melyik tulajdonságát kívánjuk hangsúlyozni.

Lásd még: *Aszimmetriacentrum* és *Kiralitáscentrum*.

Aszimmetrikus szintézis: az ilyen szintézisben vagy szintézissor eredményeként keletkező termékben az akirális vagy prokirális kiindulási anyag királis származéka található. Aszimmetrikus szintézisben legalább két enantiomer keletkezik, de a racemizációval ellentétben nem egyenlő arányban, hanem az egyik enantiomer valamilyen arányú feleslegével (sztereoszelektív szintézis)! Ebben a szintézisben tehát nem racém termék képződik. Az aszimmetrikus szintézis nem egészen pontos megnevezése ennek a reakciónak, de történetileg ez ragadt rajta. Azért nem pontos és egzakt, mert nem szükségképpen aszimmetrikus a termék, de mindenképpen királis (királis szerkezetekben előfordulhatnak elsőfajú, forgási szimmetriaelemek), tehát vannak enantiomerei. Ezért enantioszelektív szintézisnek is nevezhetjük. Másképpen megközelítve azt is mondhatjuk, hogy az aszimmetrikus szintézis egy alcsoportja a sztereoszelektív (diasztereo- vagy enantioszelektív) szintéziseknek. Aszimmetrikus és enantioszelektív szintézisnek hívjuk a tiszta enantiomert (100 %-ban csak az egyiket) eredményező eljárást is. Az ilyen eljárásokban valamilyen királis kiindulási anyagot, katalizátort vagy segédanyagot alkalmaznak (királis fény, enzimek, stb.). Utóbbira az enantiospecifikus elnevezés régebbi keletű. Újabban abszolút aszimmetrikus szintézisnek is hívják.

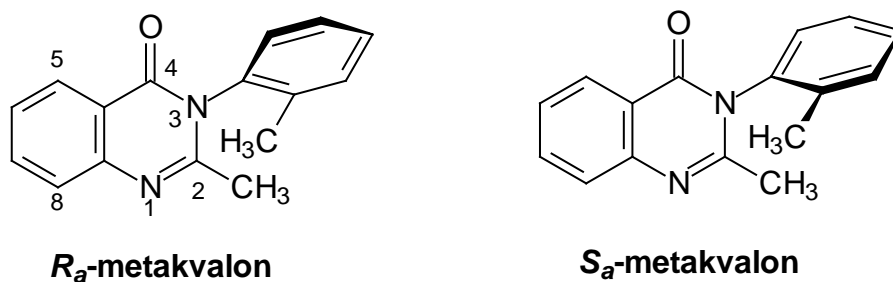
Lásd még: *Aszimmetrikus*.

Atropenantiomerek: az atropizoméria jelenségében megfigyelhető enantiomerek, egymással fedésbe nem hozható, tengelyesen tükörképi izomerek.

Lásd még: *Atropizoméria*.

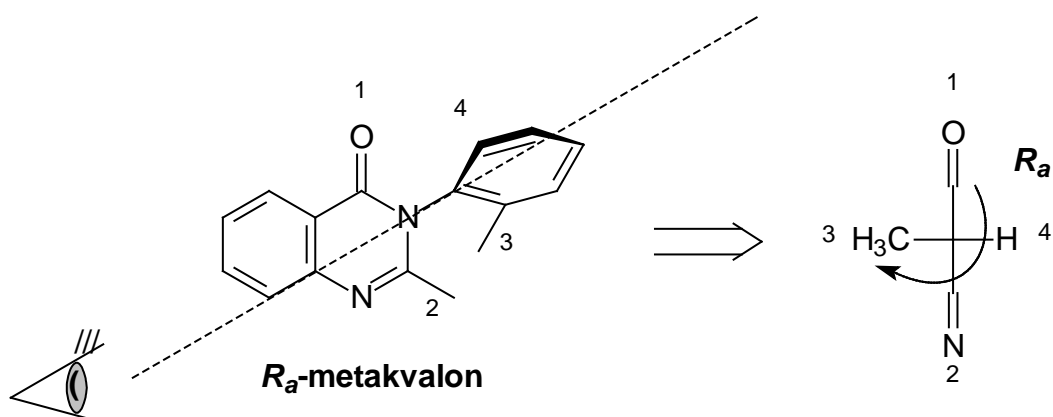
Atropizomeria: olyan sztereoizomereket nevezünk atropizomereknek, melyekben nem aszimmetriacentrum, hanem valamely egyszeres kötésük körüli gátolt rotáció okozza az aszimmetriát. Úgy is fogalmazhatunk, hogy olyan konformerekről van szó, melyeknek valamely kitüntetett helyzete fixálódott (normál körülmények között izolálhatóak egymás mellől). Az ilyen rotamerek (konformerek) tükörképe nem hozható fedésbe az eredeti molekulával, tehát enantiomerek. A gátolt rotációt általában valamely *orto*-szubsztituens okozza. A kiralitás ezekben az esetekben axiális, mert a két enantiomer tengelyesen tükröztethető (a tengely körül kialakuló konformerek és tükörképeik egymással nem hozhatók fedésbe).

Atropizomériára jó példa a *metakvalon* szerkezete, mely molekula a barbiturátokéval összemérhető hatású hipnoszedatívum. A szer eufóriát is képes okozni. Az enantiomereket az axiális kiralitásnak megfelelően ezekben az esetekben a CIP rendszer R_a/S_a leíró jelekkel (deskriptorokkal) látja el. *Nota Bene:* mindig a kivastagított részletek helyezkednek el hozzánk közelebb!



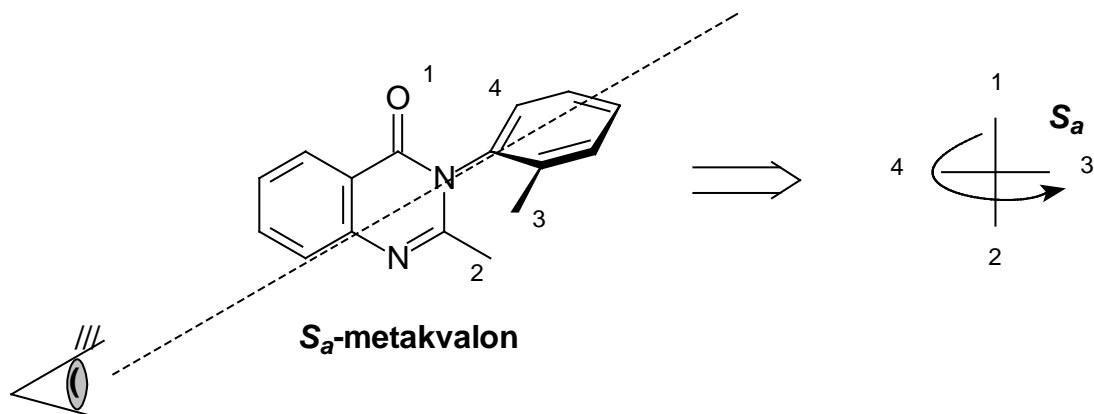
80. ábra.
Axiális kiralitás

Az R_a/S_a deskriptorok használata a szubsztituensek egyszerűsítésével és a CIP rangsor megállapításával jól értelmezhető az alábbiakban. Első lépésben megállapítjuk az aszimmetria tengelyét. Az aszimmetriatengely a kinazonon váz savamid nitrogénjének az aromás szubsztituens felé mutató kovalens kötésével esik egybe. A CIP szerinti rangsorolást az aszimmetriatengely két végén elhelyezkedő atomokkal (jelen esetben egy nitrogén és egy szén) szomszédos atomokkal kezdjük. Első körben mindegyik szénatom, tehát eggyel tovább lépünk a négyes rangegyenlőség miatt. A második körben eldől a rangsor, mert a legmagasabb rangot a savamid kötés karbonilját is hordozó szubsztituens kapja az oxigén miatt, a második a rangsorban a kinazonon 1-es számú nitrogénje, a harmadik a toлил-metil csoport és a negyedik a fenil szubsztituens másik szénatomja. Ekkor az aszimmetria tengelyét (a legalacsonyabb rangú szubsztituenssel a szemünktől *távolabb* tartva) virtuálisan úgy fordítjuk, hogy a két végén elhelyezkedő atom (N és C) egy pontba essen. Ekkor az alábbi ábra jobb oldalán látható szemantikusan elrendeződést kapjuk a rangsorbeli számokkal. A rangsorban 1-től a 2-n át 3 felé haladva az óramutató járásához viszonyítva a szokásos módon kapjuk a konfigurációs enantiomerek R_a vagy S_a deskriptorait.



81. ábra.
Rangsor megállapítása a CIP rendszer szerint axiális kiralításban.

A CIP rendszerében az alsó indexben szereplő kiegészítő „a” deskriptor (R_a/S_a) az axiális kiralitás jelzésére szolgál, szemben a centrális kiralitás, központi aszimmetria esetében alkalmazott „sima” R/S jelzésekkel.

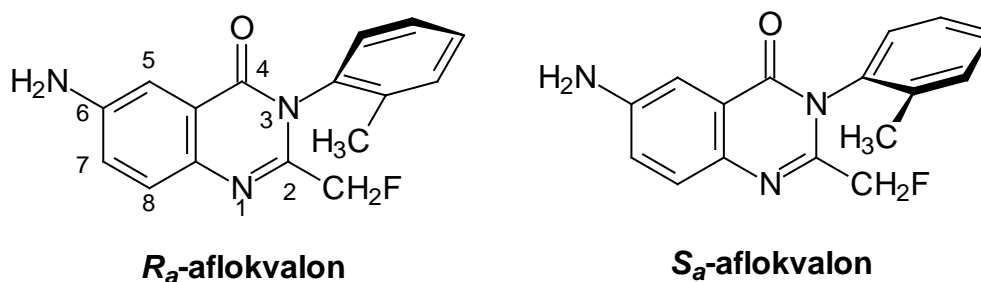


82. ábra.

Rangsor megállapítása a CIP rendszer szerint a 81. ábrához képest másik konfigurációban.

Az ábrákon láthatóan a kinazonon váz síkja mögé vagy elé eső *orto*-tolil szubsztituens szabad forgását a savamid-karbonil és a 2-metil szubsztituens akadályozza, tartja egyhelyben.

Hasonló a sztereokémiája az izomrelaxáns és szedatív hatású *aflokvalonnak* is. Mellékhatása, hogy fotoszenzibilizál.

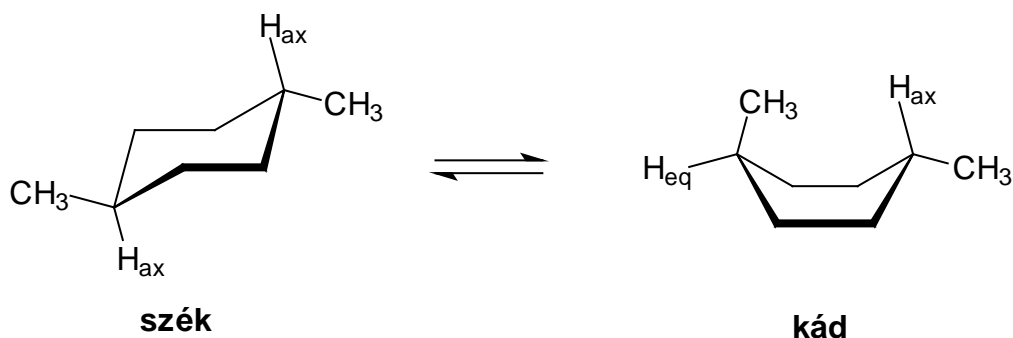


83. ábra.

Ez is axiális kiralitás gátolt rotáció mellett.

Lásd még: *Axiális kiralitás*.

Axiális: A Föld bolygó egyenlítője tudományos néven az *ekvátor*. A Föld forgástengelye (*axis*) merőleges az ekvátor síkjára. A cikloalkánok szubsztituenseinek térállása vagy *ekvatoriális* (*az ekvátorhoz közelítő*), vagy *axiális* (*az ekvátorra merőleges*). Az ekvátor a cikloalkánok esetében a cikloalkán gyűrű síkja. A cikloalkán gyűrű síkja minden szénatomtól egyenlő távolságra elhelyezkedő általános sík (ha az atomokból merőlegest bocsátunk a síkra). Ez a sík nem halad át a szénatomokon, hanem közöttük terül el. Az alábbi ábrán axiális és ekvatoriális térállású hidrogének és metilcsoportok láthatók.

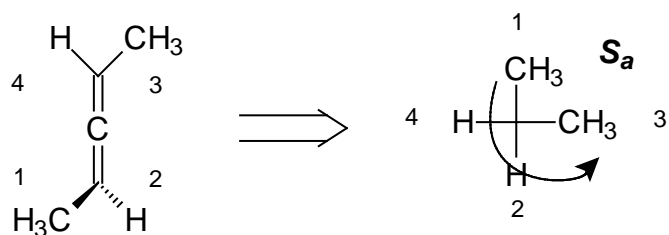


84. ábra.

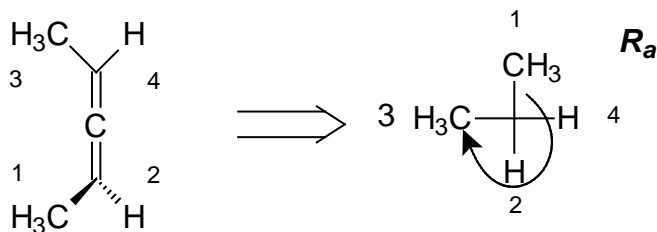
A szék-kád gyűrűkonformációs egyensúly a gyűrűátfordulás során egyúttal a szubsztituensek axiális-ekvatoriális átfordulását is jelenti.

Lásd még: *Ekvatoriális és Ciklohexán.*

Axiális kiralitás: az ilyen vegyületek kiralitása nem egy királis atomnak, hanem a molekulában fellelhető tengelynek tulajdonítható. A vegyület tükörképe nem egyezik meg önmagával, tehát két enantiomere van. Ennek klasszikus példája a korábban allénizomériaként is emlegetett 1,3-diszubsztituált allénok izomériája. Ebben az esetben a két kettős kötés tengelye (a három szén által meghatározott egyenes) az aszimmetria tengelye. Az aszimmetria azonban itt nem fókuszálódik egy pontba, mert nem egy atom, hanem három határozza meg azt. A kvaterner szénnel szomszédos két sp^2 hibridizációjú szénatom síkja egymásra merőleges. Tekintsünk az alábbi ábra bal oldali részén látható 1,3-dimetilallénre most a tengely irányában (vagyis képzeletben fordítsuk az allént valamelyik metilcsoporttal a szemünk felé. Mindkét esetben ugyanazt az eredményt kapjuk.). Ekkor a kiralitástengely csak egy pontnak látszik. Ez szerepel az ábra jobb oldalán látható részen. A CIP szerint rangsoroljuk az allén két-két terminális szubsztituens páriját. Előbb a hozzánk közelebbi (1,2), majd a tőlünk távolabbi atom szubsztituenseit (3,4) rangsoroljuk. A rangsorban 1-től a 2-n keresztül 3 felé haladva az *E/Z* sztereodeszkriptorok használatához hasonlóan megkapjuk a CIP szerinti jelölést. Jelen esetben (S_a)-1,3-dimetilallén vagy (R_a)-1,3-dimetilallén. Az S_a/R_a deszkriptorok itt azt jelzik, hogy axiális kiralitást írtunk le. Az allének és az atropizomerek esetében (és általában az axiálisan királis vegyületek esetében) a *cisz/transz* és az *E/Z* deszkriptorok alkalmazása értelmetlen, mert a rangsorba állított szubsztituensek általában egyforma távolságra helyezkednek el mindkét enantiomer szerkezetében (a kötésszögek sem különböznek), ezért az adott vegyületek nem viselkedhetnek diasztereomerként.



(*S_a*)-1,3-dimetilallén

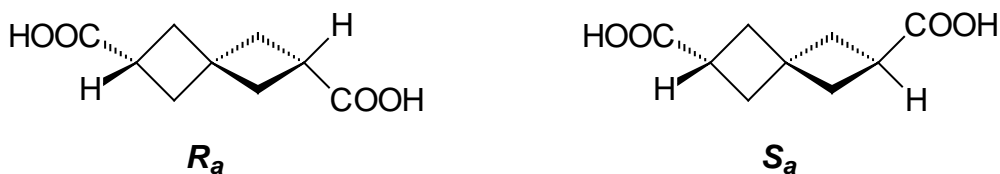


(*R_a*)-1,3-dimetilallén

85. ábra.

Axiális kiralitás az allének körében

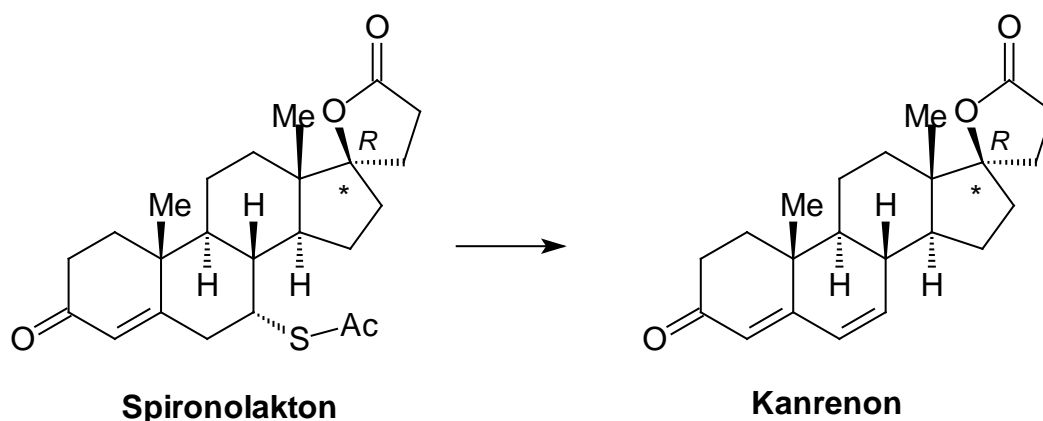
Szintén axiális kiralitású számos vegyület az úgynevezett spirovegyületek körében. Ilyen például az (*R_a*)- és az (*S_a*)-spiro[3.3]heptán-2,6-dikarbonsav enantiomer páros is. Az aszimmetriatengely kezelése és a CIP rangsor megállapítása az előzőekben látottak szerint történik.



86. ábra.

Axiális kiralitás a spirovegyületek esetében

Több spirovegyület azonban nem axiális, hanem centrális aszimmetriát mutat. Ilyen az aldoszteron-antagonista spironolakton, valamint a belőle eliminációs reakcióban képződő kanrenon is. Mindkét molekulában a két öttagú gyűrűt összekapcsoló, csillaggal jelölt úgynevezett spiroatom konfigurációja *R*. A konfigurációt jelölő deszkriptor alapján is centrális a kiralitás.



87. ábra.

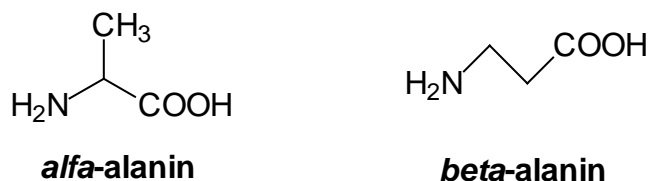
Nem minden spirovegyület axiálisan királis.

Az axiális kiralitásnak egy másik formája a helikális kiralitás.
Lásd még: *Atropizoméria*, és *Helikális kiralitás*.

α/β jelölések: természetes anyagok (szteroidok, alkaloidok, stb.) abszolút konfigurációjának jelölésére „nem-dőltbetűs” formában használatosak.

Más definícióval alkalmazzuk ezt a megjelölést anomerek jelzésére is.

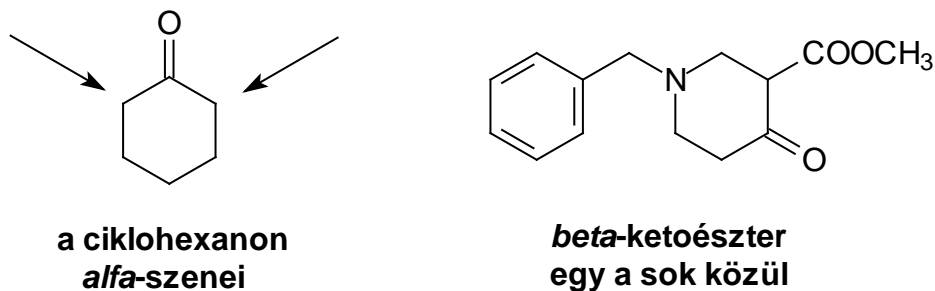
Egy harmadik szokásos alkalmazásuk konstitúciós értelemben van, difunkciós vegyületek konstitúciós izomereinek megkülönböztetésére (például α - és β -aminosavak). Legegyszerűbb példa erre az alanin (természetesen a β -aminosavak is lehetnek aszimmetrikusak):



88. ábra.

Aminosavak konstitúciós sztereokémiai viszonyban

Egy negyedik értelmű alkalmazásuk az oxovegyületek esetében terjedt el a korai kémiai időkben. Ilyen például a ciklohexanon (általában a ketonok, aldehidek és karbonsavak) karboniljával közvetlenül szomszédos, bizonyos körülmények között igen reaktív α -szénatomja, vagy a β -ketoészterek észter csoportjához képest a második szénatomon található karbonil funkció.



89. ábra.

Van α - és β -ketoészter, valamint α - és β -szénatom is.

Hasonlóan alkalmazhatjuk az α - és β -jelöléseket a feniletilaminok esetében is!

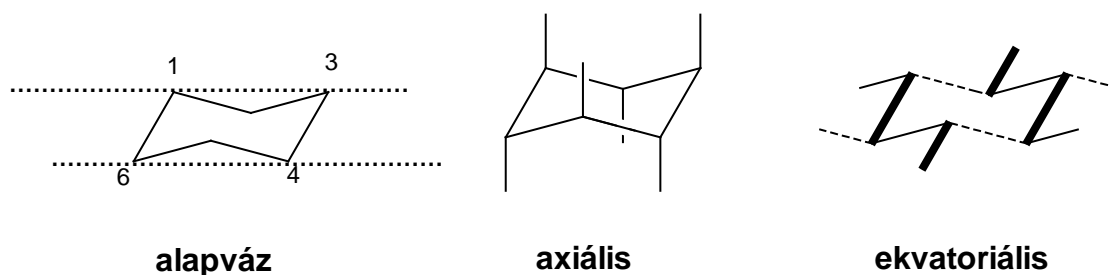
Lásd még: *Abszolút konfiguráció* és *Anomerek*.

Biokatalízis: az ilyen katalitikus (katalizátor hiányában csak nagy nehézségek árán elvégezhető) reakciókban valamilyen biológiai eredetű anyagot alkalmazunk az igen enyhe körülmények között kivitelezhető kémiai folyamat megvalósítására. Biológiai katalizátorokként általában tisztított enzimeket használ a szerves- és gyógyszerkémia. Használatba kerültek azonban egész sejtek (élesztőfélék, Candida fajok, stb. Általában mikroorganizmusokat dolgoztatnak ilyen folyamatokban.) vagy katalitikus antitestek is. Az egész sejtek (mivel számos enzimet tartalmaznak) a sejtmentes katalizátorokhoz képest számos mellékreakciót is eredményezhetnek.

Biológiai kiralitás: a homokiralitás szinonimája.

Lásd még: *Homokiralitás*

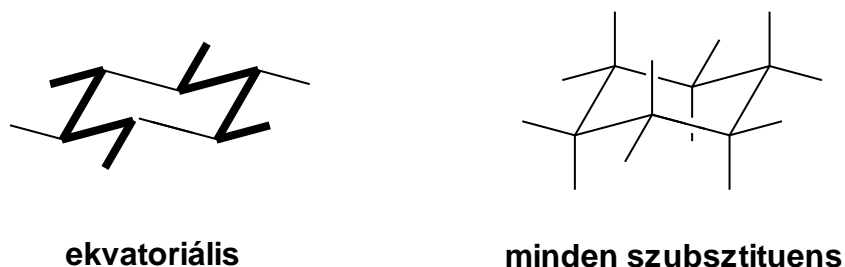
Ciklohexán: a szubsztituált cikloalkánok sztereokémiájának vizsgálatára a ciklohexán példája a legalkalmasabb. Első lépésként rajzoljunk le egy jól használható (téves következtetések levonására *nem* alkalmas!) ciklohexán székkonformert. Az ehhez szükséges feltételek: 1. mind a hat kötés egyforma hosszú, 2. minden szemben lévő kötés párhuzamos (az 1-2 kötés a 4-5-tel, a 2-3 az 5-6-tal és a 3-4 a 6-1-gyel), 3. az 1 és 3, valamint a 4 és 6 szene egy vonalban helyezkednek el. Ezzel elkészült a ciklohexán alap, melyre most már a szubsztituenseket is felrakhatjuk. Figyeljünk arra, hogy minden atom legyen tetrahedrális téralkatú, amikor az összes (axiális és ekvatoriális) szubsztituens az alapvázra került. Az axiális szubsztituensek merőlegesen állnak az így előkészített alapvázon, vagyis nem párhuzamosak egyik kötéssel sem. Az ekvatoriális szubsztituensek mindig párhuzamosan állnak a szomszédos kötésekkel (lásd az egyik példát kivastagítva, a másikat szaggatva, a harmadikat alapvonallal az *ekvatoriális* képen).



90. ábra.

Szabályos ciklohexán székforma létrehozása I.

Ha helyesen rajzoltuk fel az ekvatoriális szubsztituenseket, akkor a kivastagítva látható **M** és **W** kötéalakokat láthatjuk. Ha az összes szubsztituens megfelelően helyezkedik el az alapvázon, akkor a ciklohexán minden szénatomjának minden kötése egy-egy képzeletbeli szabályos tetrahedron csúcsai felé mutat.



91. ábra.

Szabályos ciklohexán székforma létrehozása II.

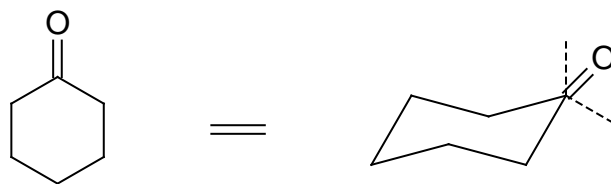
A monoszubsztituált ciklohexán gyűrűátfordulása, gyűrűinverziója (konformációs „átforgása” egyik székkonformerből a másikba = gyűrűátfordulás) során az ekvatoriális szubsztituens térállása axiálissá válik és fordítva. Az átfordulás normál körülmények között olyan gyors, hogy a két konformer nem különíthető el egymástól. A *konformációs diasztereomerek* axiális-ekvatoriális egyensúlya az ekvatoriális felé tolódik el, mert az ekvatoriális térállás energiatartalma alacsonyabb. Fontos megjegyezni, hogy a monoszubsztituált cikloalkánoknak (itt ciklohexánnak) a nyílt láncú megfelelőikkel ellentétben nincsenek konstitúciós izomerei (hiszen a cikloalkánnak nincsen vége).



92. ábra.

Konformációs diasztereomerek

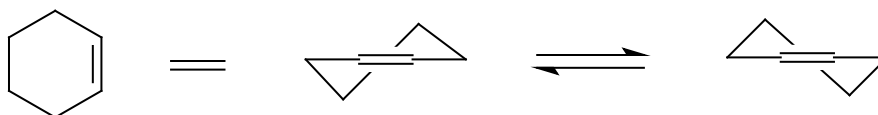
A ciklohexanon vagy egyéb exociklusos kettős kötést tartalmazó ciklohexán származékok egyetlen sp^2 hibridizációs szénatomja síktrigonális, vagyis a kettős kötés az axiális és ekvatoriális térállások közötti térállást foglalja el.



93. ábra.

A ciklohexanon térszerűen

A gyűrűn belüli kettős kötés, a gyűrűben helyet foglaló két sp^2 szénatom miatt a ciklohexán szék konformációját csavart (félszék) konformációba kényszeríti. A kettős kötés két hidrogénatomja a kettős kötés két hídfő szénatomja és a két szomszédos szénatom által meghatározott síkban helyezkedik el.



94. ábra.

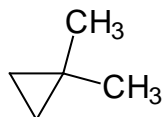
A ciklohexén térszerűen

Lásd még: *Axiális és Ekvatoriális*.

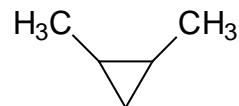
Cikloalkánok konfigurációs (geometriai) és konformációs izomerei: az itt szereplő *cisz/transz* izoméria a megfelelő ciklopropán, ciklobután, ciklopentán és ciklohexán gyűrűs származékok esetében sok hasonlóságot mutat. Monoszubsztituált származékok esetén csak konformációs izoméria jelenség tapasztalható körökben (konformációs diasztereomerek, Lásd: *Ciklohexán*). A konfigurációs diasztereoméria és enantioméria jelenségek a diszubsztituált vegyületek esetében jelennek meg, és a többszörös szubsztitúció felé haladva bonyolódnak. Két szubsztituens esetén amennyiben az egyik szubsztituens az adott gyűrű általános síkjának egyik oldalára, a másik pedig annak másik oldalára mutat a *transz* izomerről, ha a két szubsztituens a gyűrű általános síkjának azonos oldalán helyezkedik el, akkor a *cisz* izomerről beszélünk. A *diszubsztituált cikloalkánok* közül először a *két egyforma* szubsztituenssel rendelkező dimetil származékokat vegyük sorra.

A *dimetilciklopropán*nak két konstitúciós izomere képzelhető el, mégpedig az 1,1- és az 1,2-dimetilciklopropán. Az 1,1-dimetilciklopropánnak nincsenek diasztereomerei, míg az 1,2-dimetil származéknak *cisz* és *transz* diasztereomerei vannak. A *cisz* diasztereomer tükörképe azonos önmagával, tehát enantiomere nincsen, nem királis. Ugyanakkor sztereogén, mert az egyik sztereogén centrumban két szubsztituens (a metilcsoportot és a hidrogént) felcserélve a másik, *transz*, immáron királis diasztereomert kapjuk. Ez érvényes visszafelé is, tehát a *transz* diasztereomerből a *cisz* izomerbe. A *transz*

diasztereomernek viszont van önmagával fedésbe nem hozható tükörképe, tehát egy enantiomer pár alkotja. Másképpen fogalmazva, a *cisz*-1,2-dimetilciklopropán az 1,2-dimetilciklopropán *mezo*-formája. A *mezo*-formák jelenléte egyúttal csökkenti a lehetséges sztereoizomerek számát, így az 1,2-dimetilciklopropánnak csak három sztereoizomere van, nem pedig 2^2 darab.



1,1-dimetilciklopropán



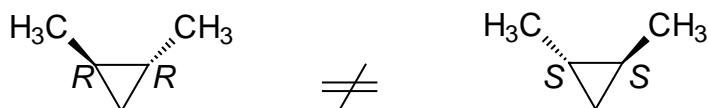
1,2-dimetilciklopropán

95. ábra.

A dimetilciklopropán konstitúciós izomerei



***cisz*-1,2-dimetilciklopropán**
nem enantiomerek, akirális
***mezo*-forma**



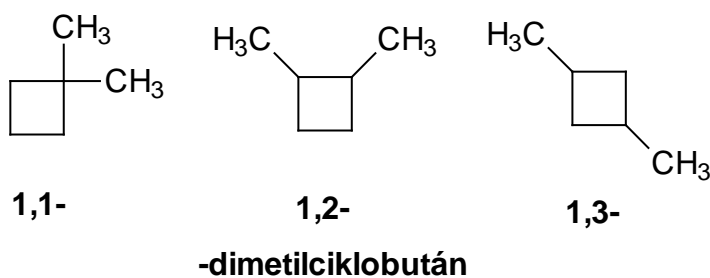
***transz*-1,2-dimetilciklopropán**
két enantiomer van, királis

96. ábra.

Az 1,2-dimetilciklopropán akirális és királis formája

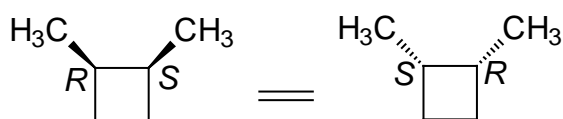
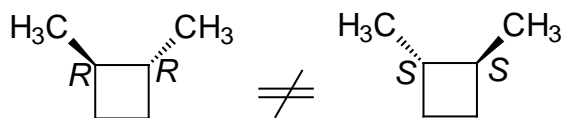
A homológ sorban következő *dimetilciklobutánnak* három konstitúciós izomere képzelhető el. Az 1,1-, az 1,2- és az 1,3-dimetilciklobután. Az 1,1-dimetil származék itt sem rendelkezik konfigurációs izomerekkel, mert szimmetrikus molekuláról van szó. A másik kettőnek (1,2- és 1,3-dimetilciklobután) viszont van *cisz* és *transz* diasztereomere. Az 1,2-dimetilciklobután esetében a *cisz* diasztereomer (az 1,2-dimetilciklopropánhoz hasonlóan) nem királis (viszont sztereogén, mert az egyik sztereogén centrumban elvégzett egyetlen cserével a *transz* diasztereomerré alakítható és vissza), míg a *transz* izomer királis (vannak enantiomerei). Az 1,3-dimetilciklobután *cisz* és *transz* diasztereoizomerei közül viszont egyik sem királis (ezért nem lehetséges közöttük *mezo*-alak létrejötte sem), hiszen nem tartalmaznak aszimmetrikus szénatomot, következésképpen enantiomereik sem létezhetnek. Az akiralitás oka: a két szubsztituenst hordozó két szénatom a gyűrűt két szimmetrikus részre osztva azt eredményezi, hogy az említett két szénatomon két-két egyforma szubsztituens van (a gyűrű két egyforma fele).

Ennél fogva ez a két szénatom akirális, viszont sztereogén, mert két diasztereomer képződését teszik lehetővé! Ez a jelenség csak a páros gyűrűtagszámok (ciklobután, ciklohexán, ciklooktán, stb.) és a C=C kötés esetében van így, hiszen a páratlan számú atomok által felépített gyűrűket (ciklopropán, ciklopentán, cikloheptán, stb.) nem lehetséges két, sztereokémiai szempontból szimmetrikus félre osztani. Az összes lehetséges sztereoizomerek száma az 1,2-dimetilciklobután esetében is csak három, nem pedig 2^2 darab. Ezek közül kettő-kettő diasztereomer, kettő pedig (a *transz* diasztereomer szerkezetéből) enantiomer viszonyban állnak egymással. Az 1,3-dimetilciklobután sztereoizomereinek száma összesen kettő, melyek egymásnak diasztereomerei.



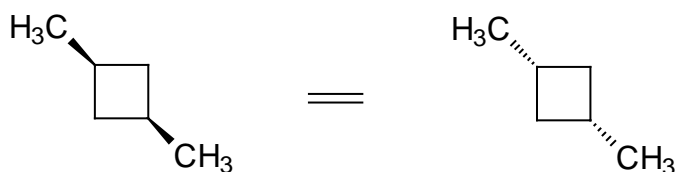
97. ábra.

A dimetilciklobután konstitúciós izomerei

***cisz*-1,2-dimetilciklobután****nem enantiomerek*****mezo*-forma*****transz*-1,2-dimetilciklobután****két enantiomer van**

98. ábra.

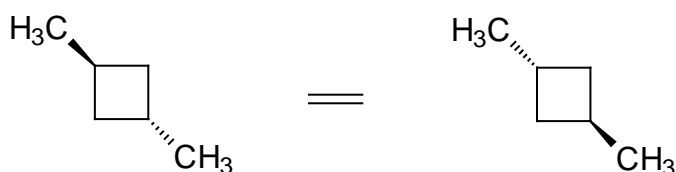
Az 1,2-dimetilciklobután királis és akirális formája



***cis*-1,3-dimetilciklobután**
 nem enantiomerek
 nem *mezo*forma

99. ábra.

Az 1,3-dimetilciklobutánnak nincsen királis formája I.

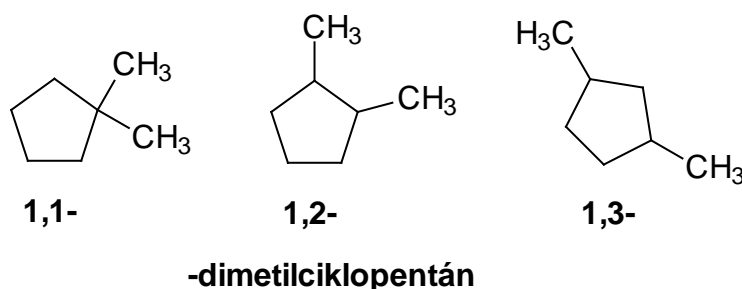


***transz*-1,3-dimetilciklobután**
 nem enantiomerek
 nem *mezo*forma

100. ábra.

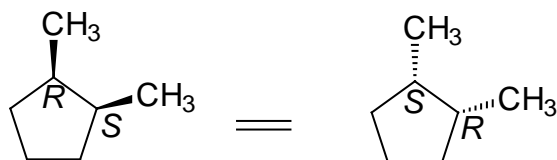
Az 1,3-dimetilciklobutánnak nincsen királis formája II.

A ciklopropánhoz hasonlóan páratlan gyűrűtagszámú *ciklopentán* dimetil-szubsztituált származékának sztereokémiája is nagyon hasonló a dimetilciklopropánéhoz. A dimetilciklopentánnak (a dimetilciklobutánhoz hasonlóan) három konstitúciós izomere létezik: 1,1-, 1,2- és 1,3-dimetilciklopentán. Az 1,1-dimetil származéknak ebben az esetben sincs konfigurációs izomere, mert szimmetrikus molekula. Az 1,2- és 1,3-dimetilciklopentánok esetében viszont *cis* és *transz* diasztereomerek lehetségesek, melyek közül a *cis* izomerek akirálisak, a *transz* megfelelőik viszont királisak. A *mezo*-formák jelenléte miatt az összes lehetséges sztereoizomerek száma az 1,2- és 1,3-diszubsztituált származékok esetében is három, nem pedig 2^2 darab.



101. ábra.

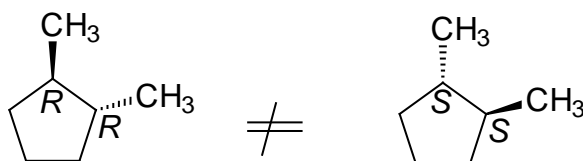
A dimetilciklopentán konstitúciós izomerei



cisz-1,2-dimetilciklopentán
nem enantiomerek
mezo-forma

102. ábra.

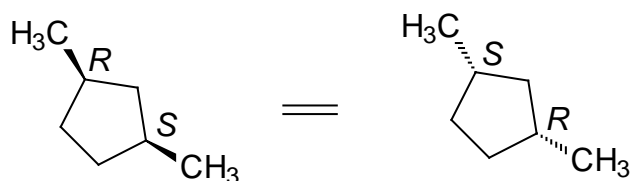
Az 1,2-dimetilciklopentán akirális formája



transz-1,2-dimetilciklopentán
két enantiomer van

103. ábra.

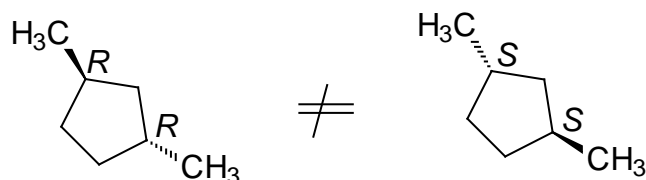
Az 1,2-dimetilciklopentán királis formája



cisz-1,3-dimetilciklohexán
nem enantiomerek
mezo-forma

104. ábra.

Az 1,3-dimetilciklopentán akirális formája

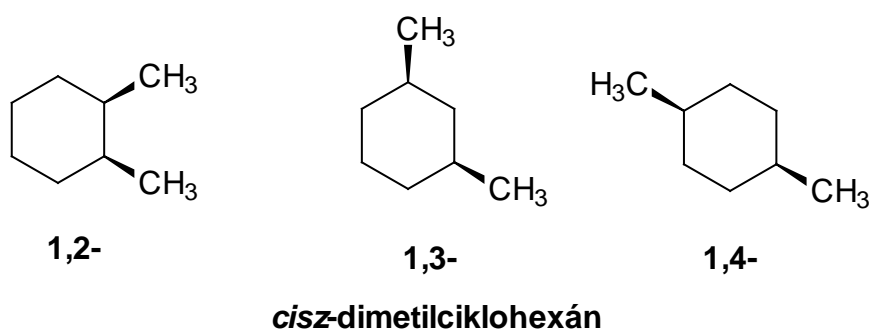


transz-1,3-dimetilciklohexán
két enantiomer van

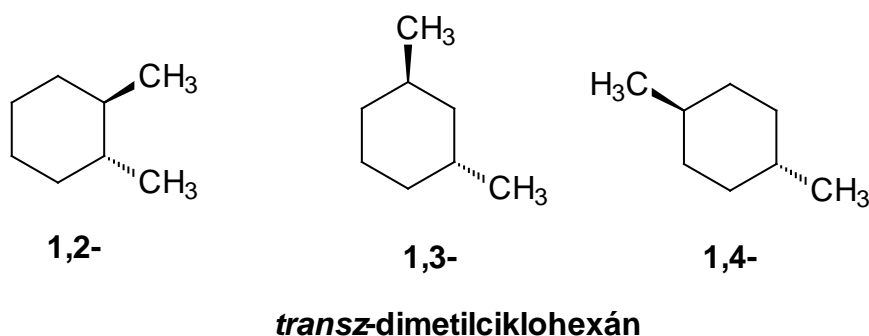
105. ábra.

Az 1,3-dimetilciklopentán királis formája

A ciklobutánhoz hasonlóan páros gyűrűtagszámú, tehát nagyobb mértékben szimmetrikus (több akirális forma kialakulására alkalmas) a *ciklohexán* dimetil-szubsztituált származékának sztereokémiája. Az eddig tárgyaltak közül leginkább a dimetilciklobutánéhoz áll közel. A dimetilciklohexán (a monoszubsztituálttal ellentétben) négyféle konstitúciós izomert formálhat. Ezek rendre az 1,1-, 1,2-, 1,3- és 1,4-dimetilciklohexánok. Konfigurációs izomerei ezek közül az 1,1-dimetil származéknak nincsenek, az összes többinek viszont az alábbi síkébrák szerinti diasztereomerei fordulnak elő:

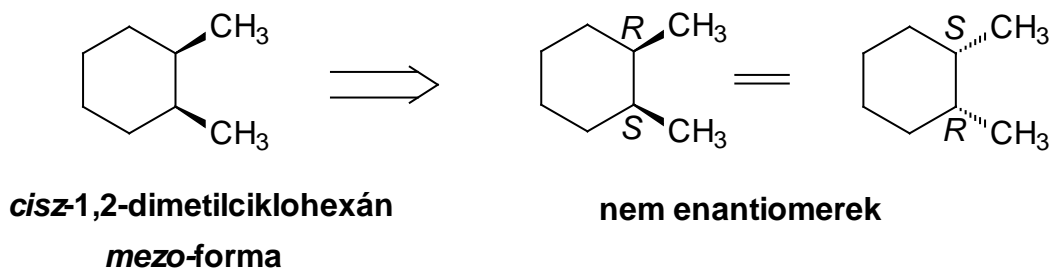


106. ábra.
A dimetilciklohexán konstitúciós izomerei

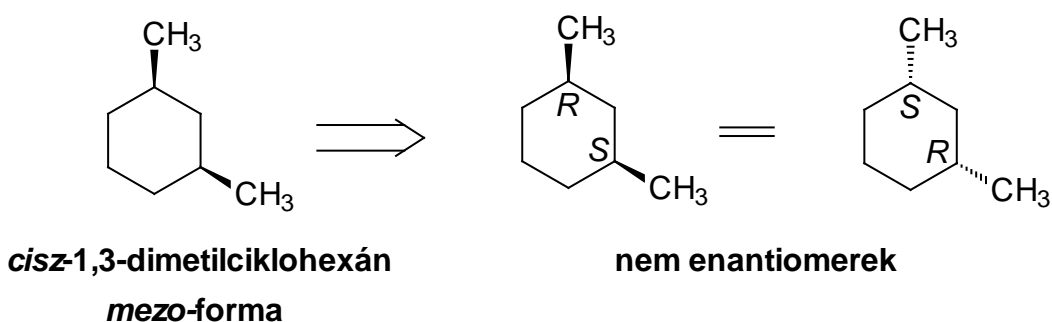


107. ábra.
A dimetilciklohexán *transz* diasztereomerei

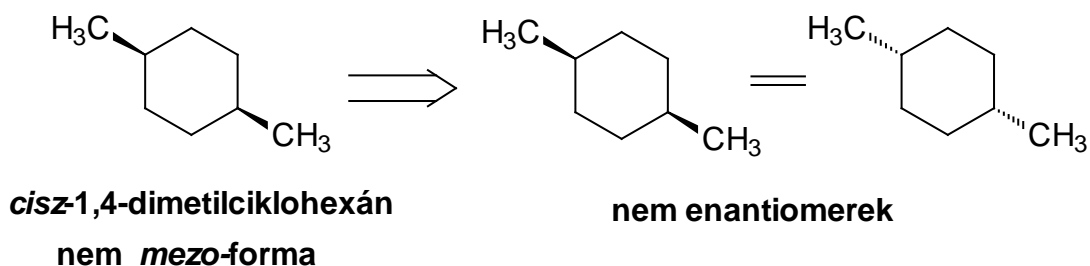
Ezek közül nem királis, tehát nincsen enantiomer párja (a tükörképe megegyezik önmagával) az összes *cis* diasztereomernek, valamint a *transz*-1,4-dimetil-ciklohexánnak. Másképpen fogalmazva az akirális származékok csak sztereogének, de nem királisak (nem aszimmetriacentrum, hanem sztereogén centrum található a szerkezetükben). Molekuláikban tükrözési szimmetriaelem található, vagyis nem aszimmetrikusak, ami miatt enantiomerük sem létezhet. Sztereogén centrumaik egyenlő telítettségűek, kimerítve ezzel a *mezo* izomerek fogalmát. Sztereogén centrumaik egyikében egyetlen csere a szubsztituensek között a másik diasztereomer keletkezését eredményezi. Ennek megfelelően, a borkősavhoz hasonlóan az összes lehetséges izomerek száma a 2^2 számúhoz képest kevesebb.



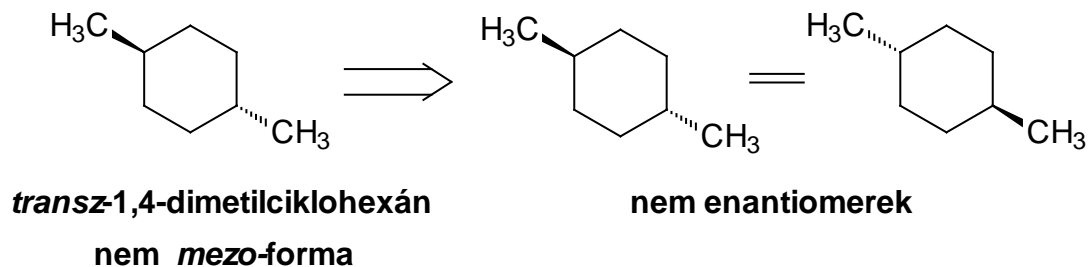
108. ábra.
Az 1,2-dimetilciklohexán akirális izomere



109. ábra.
Az 1,3-dimetilciklohexán akirális izomere

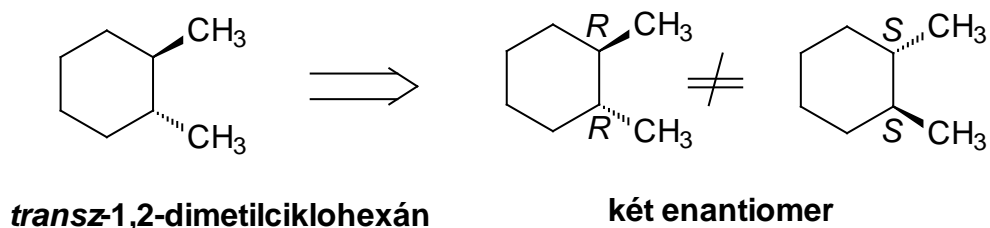


110. ábra.
Az 1,4-dimetilciklohexán akirális izomere I.



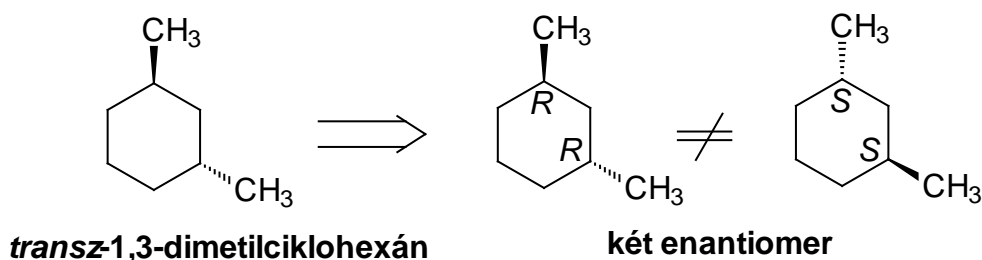
111. ábra.
Az 1,4-dimetilciklohexán akirális izomere II.

A többi *transz* diasztereomer (1,2- és 1,3-dimetil) királis.



112. ábra.

Az 1,2-dimetilciklohexán királis izomere



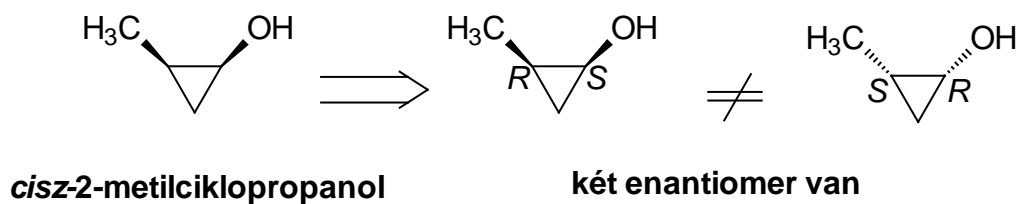
113. ábra.

Az 1,3-dimetilciklohexán királis izomere

Jól jegyezzük meg: a *cisz/transz* jelöléseket itt azért kell alkalmazni, mert az *E/Z* deskriptorok nem értelmezhetőek (nem sp^2 hibridizált szénatomok), az *R/S* jelölések pedig nem alkalmazhatók, mert nincsen minden esetben aszimmetriacentrum a molekulákban. Az ismert abszolút konfigurációjú királis származékok nevében az *R/S* jelölések alkalmazhatóak a *cisz/transz* deskriptorokkal együtt. A *cisz/transz* izomerek természetesen diasztereomer viszonyban állnak egymással.

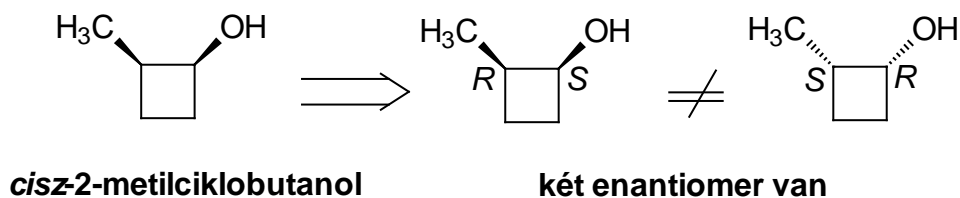
A két különböző szubsztituenst hordozó diszubsztituált cikloalkánok esetében a sztereokémiai tulajdonságok hasonlóak, de több különbség is tapasztalható az egyforma két szubsztituenst tartalmazókhöz képest. Lássuk most a különbségeket (a következőkben fel *nem* sorolt esetekben a sztereokémia megegyezik a két egyforma szubsztituenst tartalmazó vegyületével). A következő ábrákat érdemes összevetni a korábban látottakkal.

A *cisz*-1,2-dimetilciklopropánhoz képest a két különböző szubsztituenst hordozó *cisz*-2-metilciklopropán-1-ol megszűnik *mezo*-formaként létezni. A *transz*-2-metilciklopropanolhoz hasonlóan királis. Tükörképe nem egyezik meg önmagával, két enantiomer alkotja. Két aszimmetriacentruma van, melyek sztereogének és királisak egyszerre. A 2-metilciklopropanolnak tehát az 1,2-dimetilciklopropánnal ellentétben négy (2^2) sztereoizomere van (két diasztereomer, *cisz* és *transz*, valamint ennek két-két enantiomere).



114. ábra.
Királis diasztereomer

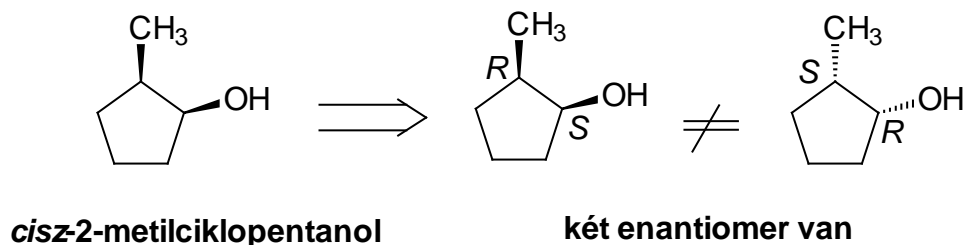
A *ciklobutánnal* hasonló a helyzet. A *cisz-1,2-dimetilciklobutánnal* ellentétben a *cisz-2-metilciklobután-1-ol*nek két enantiomere van, mert a két különböző 1,2-szubsztituens miatt királissá vált a molekula. A *cisz-1,2-dimetilciklobutánnal* szemben a *cisz-2-metilciklobutanol* már nem *mezo*-forma többé. A 2-metilciklobutanolnak ennél fogva összesen négy (2^2) sztereoisomere van.



115. ábra.
Királis diasztereomer

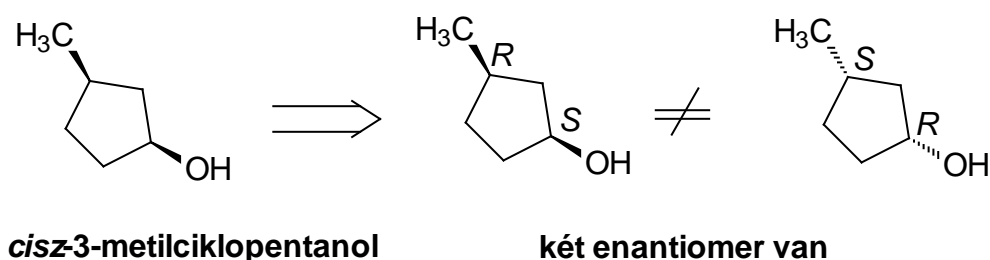
A *cisz- és -transz-3-metilciklobutanol* származékok esetében, hasonlóan az 1,3-dimetilciklobután diasztereomerekhez, a vegyületek nem királisak csak sztereogének (mindössze két sztereoisomerük van, a *cisz* és a *transz* diasztereomer). Az akirális jelleg oka itt is az, hasonlóan az 1,3-dimetilciklobután diasztereomerekhez, hogy az 1-es és 3-as szénatomokon két-két egyforma szubsztituens (a két félgűrű) helyezkedik el.

A *ciklopentán* esetében a sztereokémia hasonlít a ciklopropánnál látottakhoz. A *cisz-2-metilciklopentán-1-ol* az 1,2-dimetilciklopentánnal ellentétben már nem *mezo*-forma, tehát királis (két enantiomere van). A 2-metilciklopentanolnak tehát összesen négy (2^2) sztereoisomere van: két diasztereomer és azoknak két-két enantiomere.



116. ábra.
Királis diasztereomer

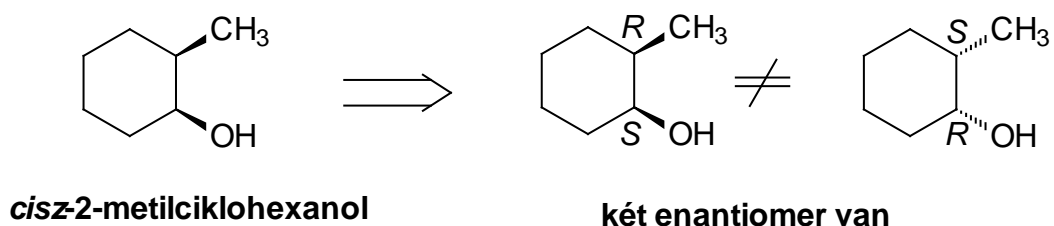
A *cisz*-2-metilciklopentanol esetében van még egy konstitúciós izomer, a *cisz*-3-metilciklopentán-1-ol, mely a *cisz*-3-metilciklobutanollal ellentétben királis, tehát enantiomerek alkotják, enantiomerekre választható szét. Ez látható az alábbi ábrán.



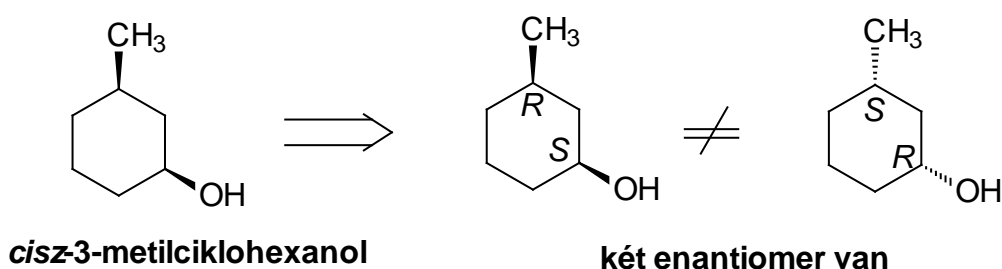
117. ábra.
Királis diasztereomer

A két különböző szubsztituenset hordozó *ciklohexán* sztereoizomer származékok ötvözik az alacsonyabb homológok esetében látottakat.

A *cisz* diasztereomerek közül a két különböző szubsztituens hatására a 2-*metil*- és a 3-*metilciklohexán-1-ol* a megfelelő dimetilciklohexánokhoz képest királisakká válnak, vagyis enantiomereik vannak. Másképpen fogalmazva az egyik szubsztituens megváltoztatására a *mezo*-forma megszűnik.



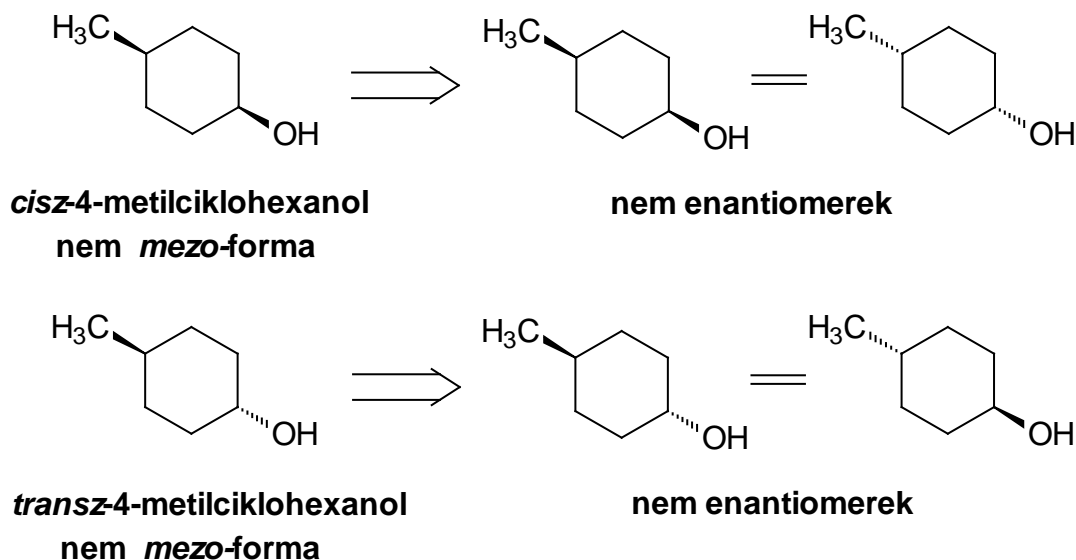
118. ábra.
Királis diasztereomer



119. ábra.
Királis diasztereomer

Az 1,4-dimetilciklohexánokhoz képest a 4-metilciklohexán-1-ol diasztereomerek nem változnak, vagyis akirálisak, sztereogén centrumaik csak két sztereoizomer kialakulását teszik lehetővé, melyek diasztereomer viszonyban állnak egymással (nincsenek enantiomerek). Ugyanakkor nem is *mezo*-formák, mert ugyan az egyik sztereogén centrumukban végrehajtott

egyetlen szubsztituens cseréje a másik diasztereomert eredményezi, de egyetlen sincs köztük, amelyek királis lenne.



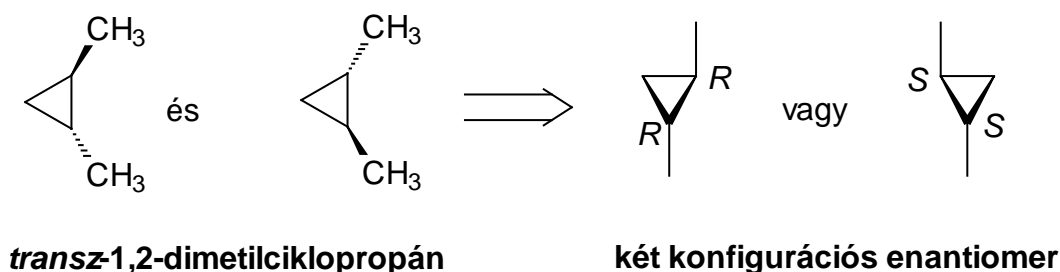
120. ábra.
Nincsen királis diasztereomer

A másik két *transz* diasztereomer sztereokémiai tulajdonságain a két különböző szubsztituens nem változtat (vagyis királis molekulák), minden marad a dimetil-ciklohexánoknál látottak szerint.

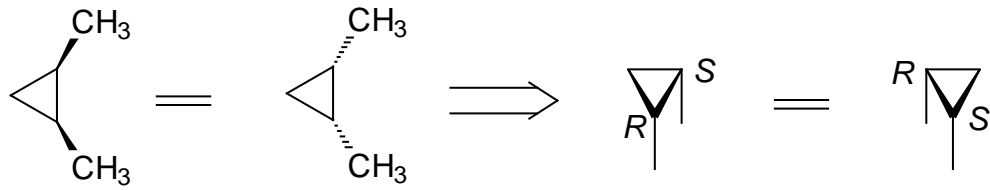
A maradék egy konstitúciós izomerre, az *1-metilciklán-1-ol* származékok csoportjára elmondható, hogy egyik molekula sem aszimmetrikus vagy sztereogén!

Összefoglalva: a cikloalkán diasztereomerek és enantiomereik (amelyiknek van) a következő térábrákkal írhatók le [a ciklopropán, ciklobután és ciklopentán atomjait egy síkban ábrázolva (az ebből a szempontból nem releváns pillangó és boríték konformert az egyszerűség kedvéért síknak tekintve), a ciklohexának pedig a legstabilabb, szék konformációját alkalmazva]:

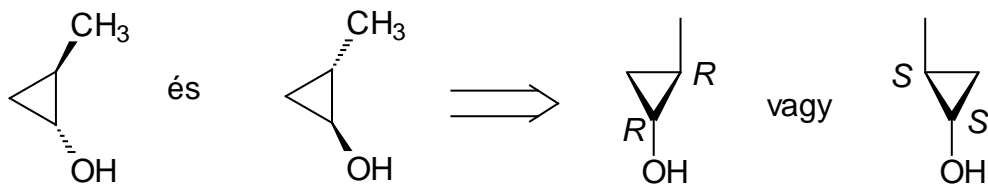
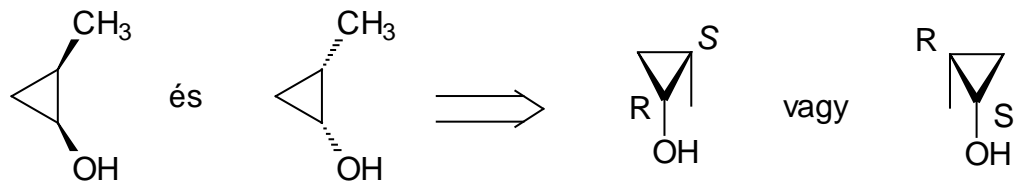
Két egyforma szubsztituens esetén az 1,2-diszubsztituált *ciklopropánnak* csupán három sztereoizomere van. Annak, hogy nem négy (2^2), a *mezo*-forma az oka.



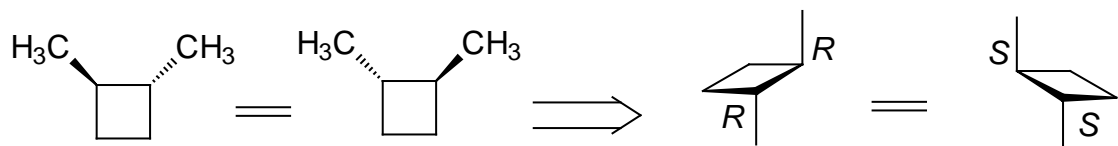
121. ábra.
A királis (nem akirális!) diasztereomer

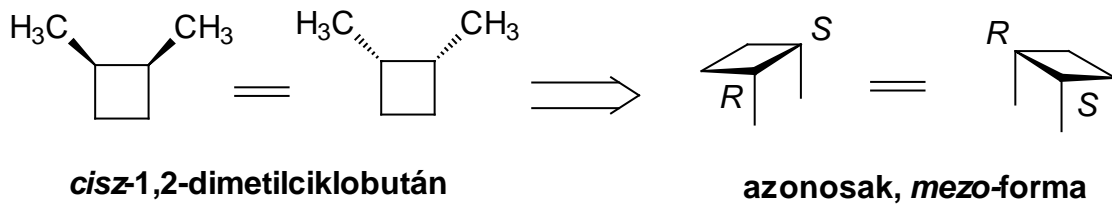
**cisz-1,2-dimetilciklopropán****azonosak, mezo-forma**122. ábra.
Az akirális diasztereomer

Ugyanez két különböző szubsztituensre: mindkét ciklopropán diasztereomernél a maximális kettő, azaz összesen négy sztereoizomer fordulhat elő.

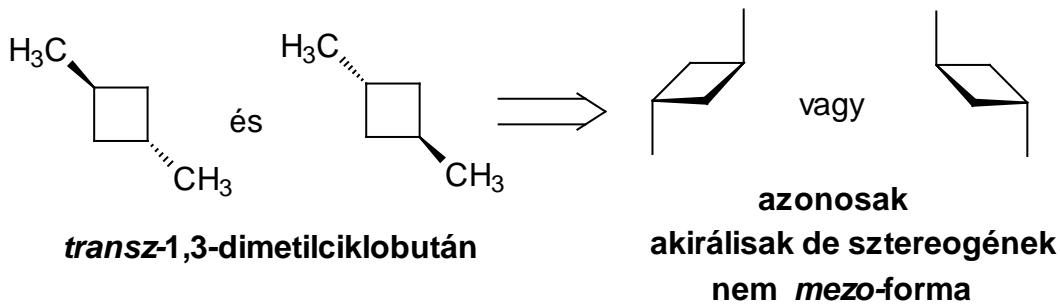
**transz-2-metilciklopropanol****két konfigurációs enantiomer**123. ábra.
Királis diasztereomer**cisz-2-metilciklopropanol****két konfigurációs enantiomer**124. ábra.
Ez is királis diasztereomer

A két azonos szubsztituensre hordozó dimetil-szubsztituált ciklobután sztereoizomerek:

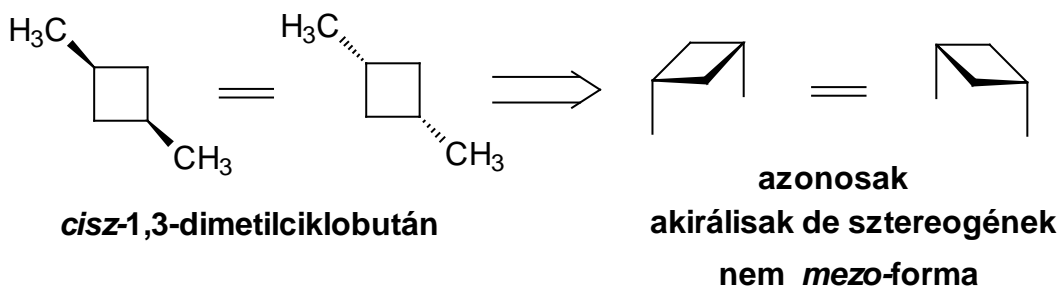
**transz-1,2-dimetilciklobután****két konfigurációs enantiomer**125. ábra.
Királis diasztereomer



126. ábra.
Akirális diasztereomer

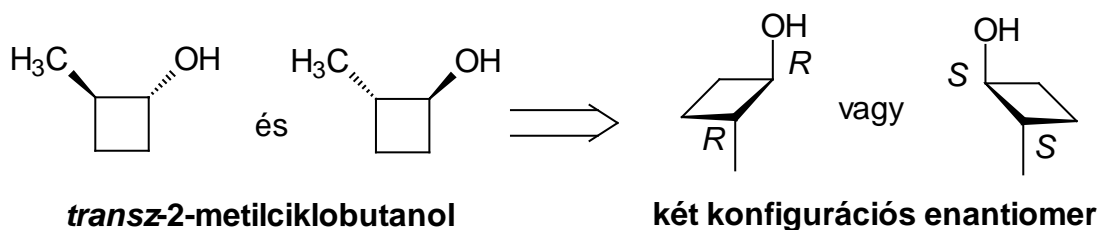


127. ábra.
Sztereogén akirális forma

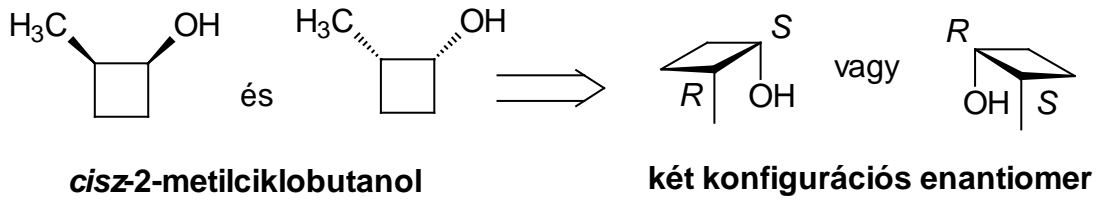


128. ábra.
Sztereogén akirális forma

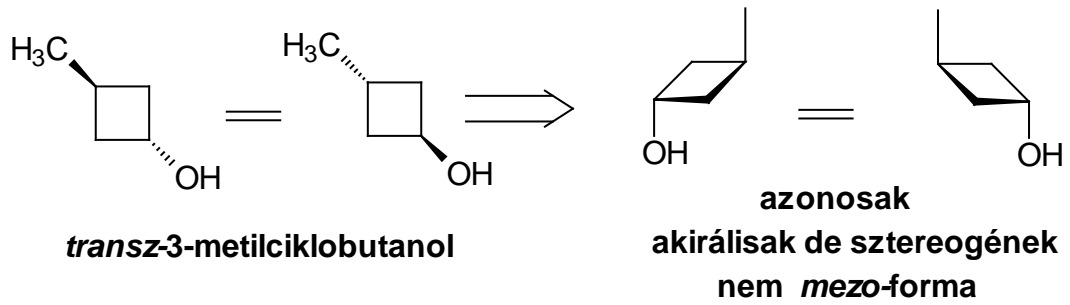
A ciklobután sztereoizomerek két különböző szubsztituens esetén:



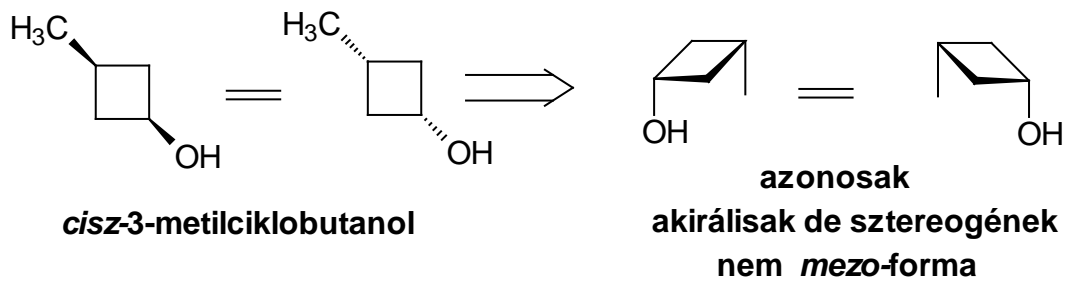
129. ábra.
Királis diasztereomer



130. ábra.
Királis diasztereomer

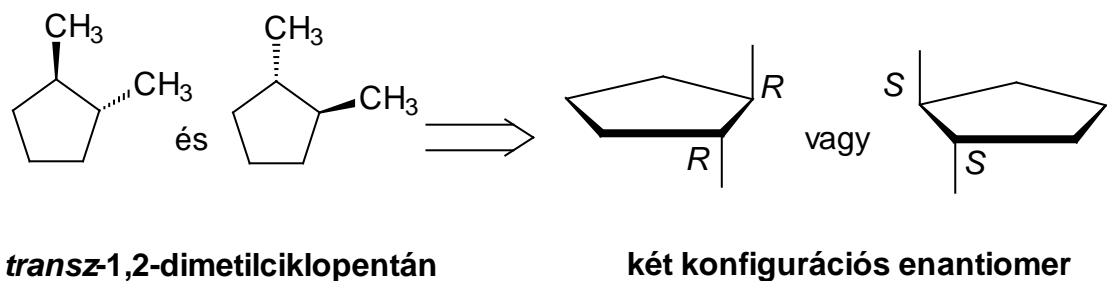


131. ábra.
Sztereogén akirális forma

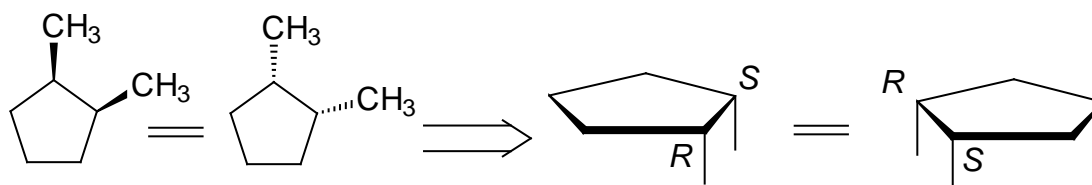


132. ábra.
Sztereogén akirális forma

A két azonos szubsztituenst hordozó dimetil-szubsztituált ciklopentán sztereoisomerek:



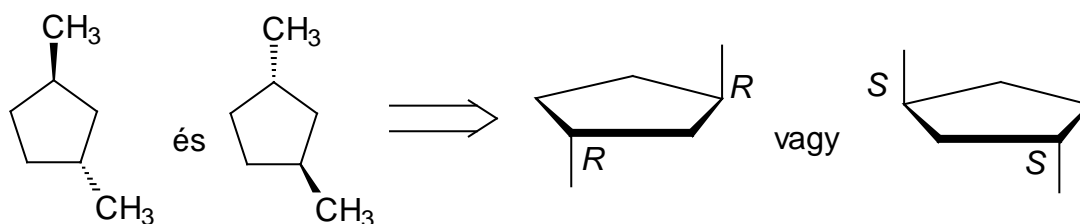
133. ábra.
Királis diasztereomer



cisz-1,2-dimetilciklopentán

azonosak, mezo-forma

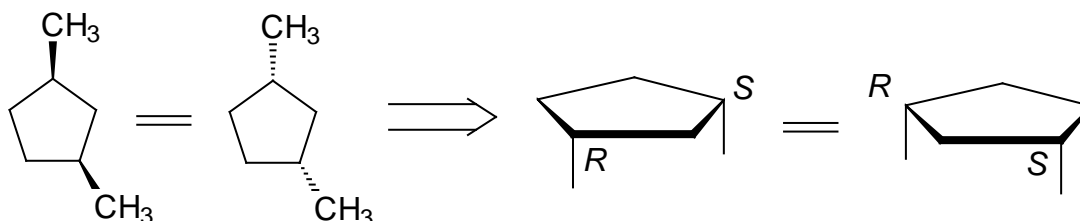
134. ábra.
Az akirális forma



transz-1,3-dimetilciklopentán

két konfigurációs enantiomer

135. ábra.
Királis diasztereomer

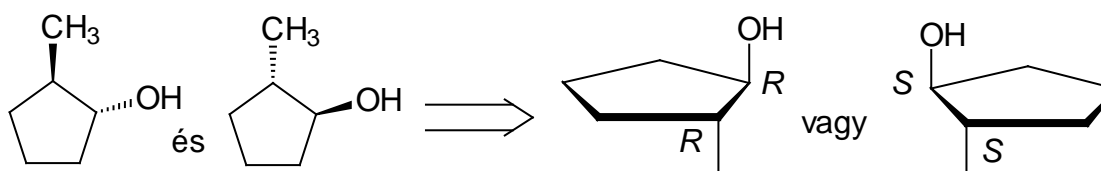


cisz-1,3-dimetilciklopentán

azonosak, mezo-forma

136. ábra.
Az akirális forma

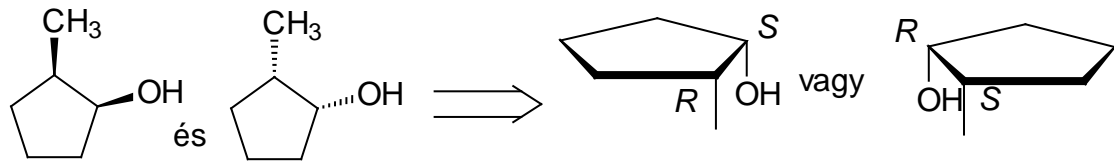
A ciklopentán sztereoiszomerek két különböző szubsztituens esetén:



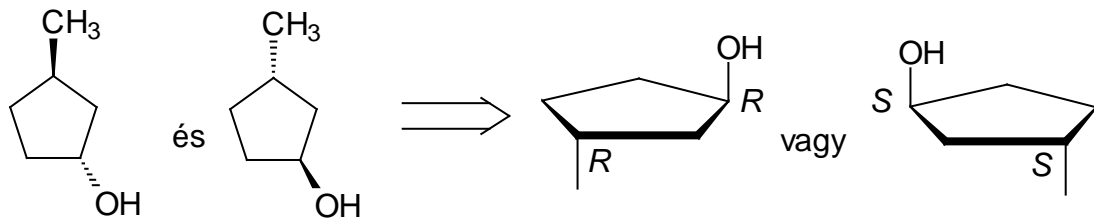
transz-2-metilciklopentanol

két konfigurációs enantiomer

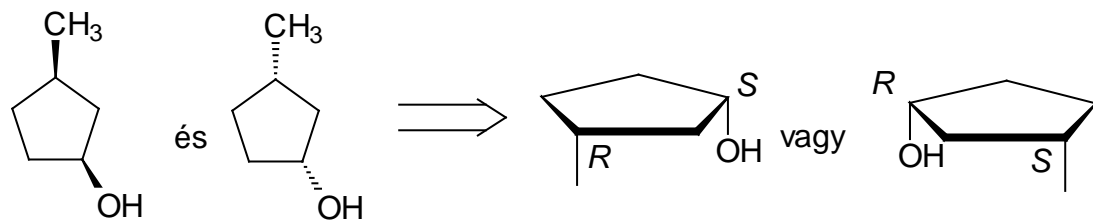
137. ábra.
Királis diasztereomer

**cisz-2-metilciklopentanol****két konfigurációs enantiomer**

138. ábra.
Királis diasztereomer

**transz-3-metilciklopentanol****két konfigurációs enantiomer**

139. ábra.
Királis diasztereomer

**cisz-3-metilciklopentanol****két konfigurációs enantiomer**

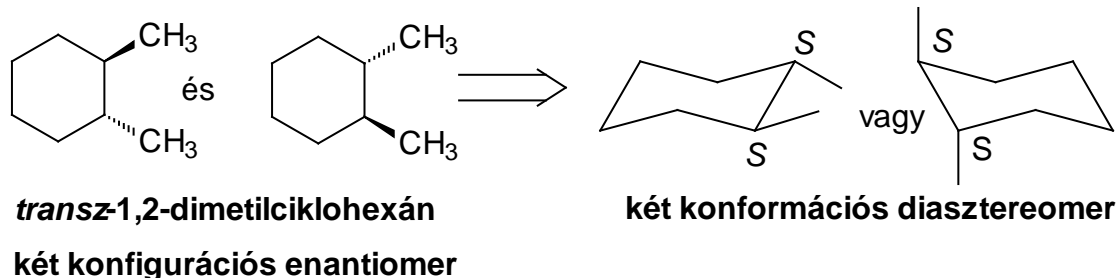
140. ábra.
Királis diasztereomer

A két azonos szubsztituenszt hordozó dimetil-szubsztituált ciklohexán sztereoizomerek:

A *transz*-1,2-dimetilciklohexán két konfigurációs enantiomere a két szubsztituenszt diaxiális vagy diekvatoriális térállásban hordozza (csakis így lehetséges, hogy a két szubsztituens a ciklohexán síkjának ellentétes oldalára mutató, *transz* térállásban helyezkedjenek el), melyek két-két konformációs diasztereomerként fordulhatnak elő. A két konformációs diasztereomer egymásnak természetesen nem tükörképei, viszont a ciklohexán szék konformációját egy másik székbe átfordítva a gyűrűátfordulás során egymásba alakulnak. Ennek során az ekvatoriális térállású szubsztituens axiálissá, vagy visszafordítva, az axiális válik ekvatoriálissá. Ez a monoszubsztituált ciklohexánhoz hasonlóan történik (Lásd: *Ciklohexán*).

[A *transz*-1,2-dimetilciklohexán két konfigurációs enantiomere számos konformációban fordulhat elő (kád, csavart kád, szék, csavart szék és számos köztes alak). Ezek közül a szék az energetikailag kedvezményezett, mely

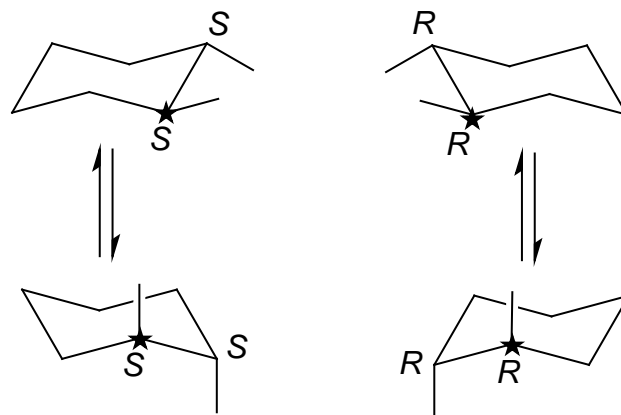
konformáción belül a két 1,2-helyzetű metilszubsztituensnek két kitüntetett helyzete lehetséges. Az egyik a diekvatoriális, a másik a diaxiális konformer, melyek egymásba alakulhatnak. A *transz*-1,2-dimetilciklohexán diasztereomer tehát összesen két konfigurációs enantiomer formájában létezik (egyebekben mindkettőnek van két-két konformációs diasztereomere is)].



141. ábra.

Itt a konfigurációs enantiomereknek további két kitüntetett helyzetű konformációs diasztereomere is van.

A *transz*-1,2-dimetilciklohexán konfigurációs enantiomereit és konformációs diasztereomereit egy ábrára rajzolva láthatjuk alább. Itt a *cisz* diasztereomerrel ellentétben (lásd ott) a tükörképi párok gyűrűátfordítással nem alakíthatók egymásba, viszont a konformációs diasztereomerek igen. A gyűrűátfordítás követhetősége érdekében az egyik szénatomot megcsillagoztuk. Figyeljük meg, hogy a gyűrűátfordulás során a szénatomok konfigurációja nem változik, csak a szubsztituensek térállása.



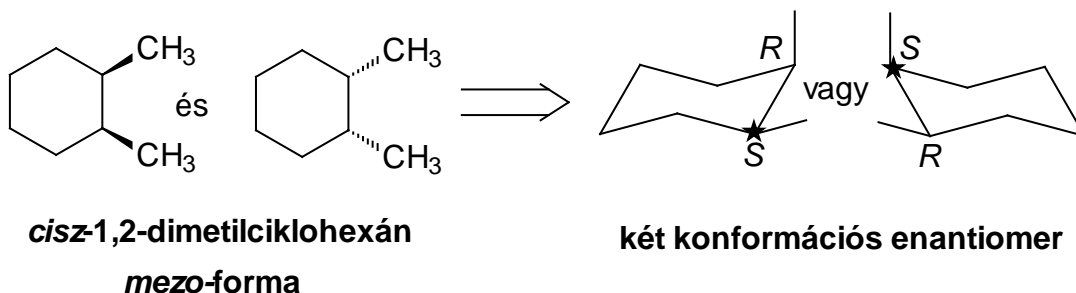
a két konfigurációs enantiomer két-két kitüntetett konformere

142. ábra.

A konformerek egymásba alakulása gyűrűátfordulás útján történik.
A csillag csak a könnyebb követhetőség érdekében szerepel itt.

A *cisz*-1,2-dimetilciklohexán, mint korábban láttuk *mezo*-forma, melynek nincsenek konfigurációs enantiomereit, viszont van két konformációs enantiomere. A konformációs enantiomereket itt is a molekulák számára energetikailag legkedvezőbb, szék formában ábráztuk. A két szubsztituens

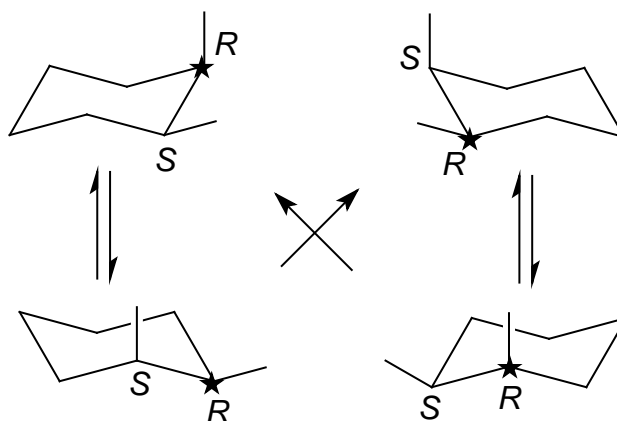
térállása a ciklohexán általános síkjához képest axiális és ekvatoriális (csakis így lehetséges, hogy a két szubsztituens a ciklohexán síkjának azonos oldalára mutató, *cisz* térállásban helyezkedjenek el). Ezek a konformációs enantiomerek egymással fedésbe nem hozhatók, viszont a ciklohexán szék konformációjának átfordításával a gyűrűátfordulás során egymásba alakulhatnak. Ugyanannak a szénatomnak a konfigurációja nem változik a gyűrűátfordulás alatt, ezért nem képeznek konfigurációs enantiomer párt. Csak a szubsztituensek térállása változik.



143. ábra.

Az akirális *mezo* izomereknek konformációs enantiomerei vannak.

A *cisz*-1,2-dimetilciklohexán két konformációs enantiomere gyűrűátfordulása során egy-egy konformációs diasztereomert is képezhet, melyek azonban „keresztben” azonosságot mutatnak. Ebből a megfontolásból is egyértelmű, hogy a *cisz* diasztereomer egyetlen vegyület (*mezo*-forma).



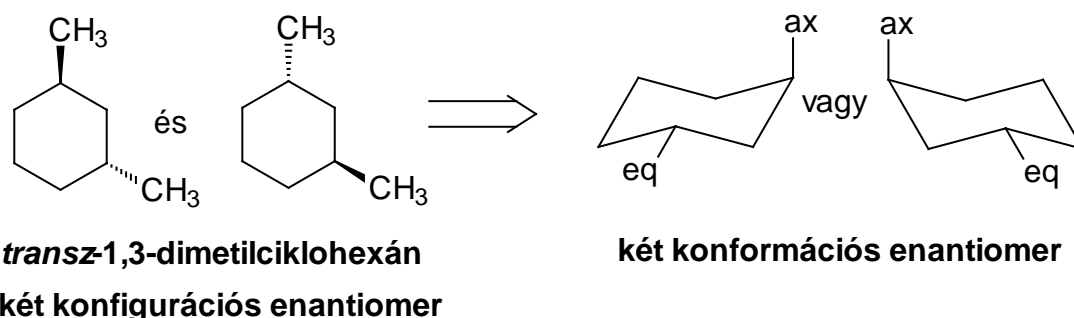
a két konformációs enantiomer a diasztereomereivel is azonos

144. ábra.

A keresztben azonosságot mutató enantiomerek szerint egyetlen egyensúly működik. A csillag csak a könnyebb követhetőség érdekében szerepel.

A *transz*-1,3-dimetilciklohexán esetében konformációs enantiomerek képződésére van lehetőség, melyek tükörképe nem hozható fedésbe önmagukkal. A konfigurációs és konformációs enantiomerekben az egyik szubsztituens térállása ekvatoriális, a másik axiális (csakis így lehetséges, hogy

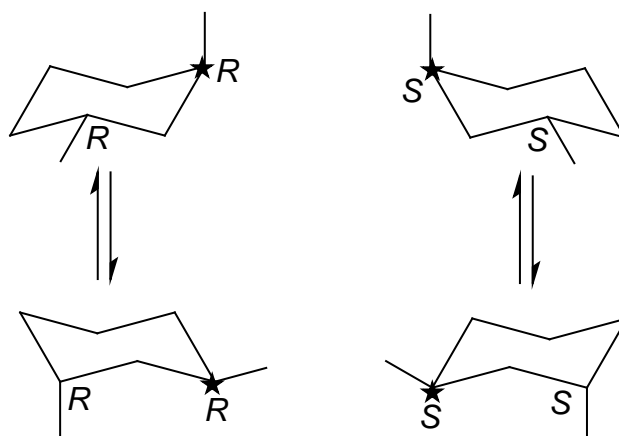
a két szubsztituens a ciklohexán síkjának ellentétes oldalára mutató, *transz* térállásban helyezkedjenek el).



145. ábra.

Cikloalkán konfigurációs enantiomereknek konformációs enantiomerei is lehetnek.

A *transz*-1,3-dimetilciklohexán konfigurációs enantiomerei gyűrűátfordulás során konfigurációs diasztereomereket formálnak. A konfigurációs diasztereomerek egymásba alakulása során ugyanannak a szénatomnak nem változik a konfigurációja, csak a szubsztituens térállása!



a két konfigurációs enantiomer két-két kitüntetett konformere

146. ábra.

A csillag csak a könnyebb követhetőség kedvéért szerepel az ábrán.

Az 1,4-diszubsztituált származékok *cisz* és *transz* diasztereomereinek térábrákkal leírható sztereokémiája alapjaiban megegyezik az 1,2-diszubsztituált esetben bemutatottakkal (lásd korábban).

A *ciklohexán* sztereoizomerek két különböző szubsztituens esetén: a két különböző szubsztituens a *mezo*-formák esetében megemeli a lehetséges izomerek számát a két azonos szubsztituens jelenlétéhez képest, melyeknek térkémiája az előzőekben látott konfigurációs és konformációs enantiomerekével és diasztereomerekével nagy hasonlóságot mutat.

Lásd még: *Geometriai izoméria*.

CIP konvenció: a sztereokémia számára Cahn, Ingold és Prelog által megalkotott nevezéktani jelölő rendszer, melynek segítségével bármely molekula sztereokémiai jelölése, vagy aszimmetrikus sztereogén centrum abszolút konfigurációja biztonsággal és egységes rendszerben megadható egy gyógyszer vagy egyéb molekula nevének megfogalmazásakor. A konfiguráció jelölésére az *R* és *S* jelek kerek zárójelben használatosak a vegyület nevében. A részleteket lásd az V.1 fejezetben.

Cisz/transz deskriptorok: *cisz* (latin innen) és *transz* (latin túl) formák a kettős kötés vagy cikloalkán szubsztituenseinek térállása a kettős kötés vagy a cikloalkán gyűrű síkjához képest. A CIP konvenció rendszer ezt a deskriptor párt csak a cikloalkánok sztereokémiájának leírására engedélyezi. Korábban minden kettős kötést is ezzel írtak le. Ilyen céllal ma már csak az *E/Z* pár használatos.

Lásd még: *Cikloalkánok konfigurációs (geometriai) és konformációs izomerei* és *Geometriai izoméria*.

Deskriptorok: a sztereokémiában és a kémiában általában a konfiguráció, valamint az optikai aktivitás (forgatóképesség) jelzésére, nomenklaturális megadására alkalmazott jelölések. Ilyen jelölések lehetnek többek között a következők: *E/Z*, *D/L*, *d/l*, (+), (-), *cisz/transz*, *R/S*, *rac*, *r*, *syn/anti*, *endo/exo* valamint α/β .

Lásd még: *E/Z*, *D/L*, *cisz/transz* és *R/S* jelölések, *optikai aktivitás*, *abszolút konfiguráció*.

Diasztereomerek: olyan sztereoizomerek, melyek nem a kép/tükörkép relációban állnak egymással. Általános kémiai és fizikai tulajdonságaik, paramétereik különböznek egymáséitól. Legalább kettő vagy több aszimmetrikus szénatom szükséges a kialakulásukhoz, amennyiben centrálisan királis molekulákról beszélünk. Vannak azonban kivételek, mint amilyenek például a szervesetlen diammin-diklór-platina(II)-komplex síkszerűen négyzetes szerkezetű diasztereomerei, melyek létrejötte nem kívánja meg egyetlen aszimmetrikus atom jelenlétét sem, mert geometriai izomerei egymásnak.



147. ábra.

A platina(II) komplexek diasztereomerei

Ilyen példák azonban csak kis számban fordulnak elő a centrális kiralitású vegyületekhez képest. Ilyenek még például az 1,3-dimetilciklobután (hasonlóan az 1,4-dimetilciklohexánhoz), vagy az 1,2-diklóretilén (általában az alkének) diasztereomerei is. Az 1,3-dimetilciklobután (mint az 1,4-dimetilciklohexán) szubsztituált szénatomjai akirálisak, tehát egyikük sem aszimmetrikus (hiszen

mindkettő hordoz két-két azonos szubsztituenst). Mégis csillaggal jelöljük őket, mert sztereogének = ha az egyik szubsztituált szénen felcserélünk két szubsztituenst, akkor a csere a másik diasztereomert eredményezi. *Ezen a példán is érzékelhető tehát a tény, miszerint minden kiralitáscentrum sztereogén, de nem minden sztereogén centrum királis.* Leszögezhetjük tehát itt is (bár itt éppen nem aszimmetrikus atomokról beszélünk), hogy az aszimmetrikus atomok két alaptulajdonsága a *sztereogenitás* (ha két szubsztituensét felcseréljük, akkor egy új sztereoizomert kapunk) és a *kiralitás* (a tükörképesség, az aszimmetria fókusza).



148. ábra.
Ciklobután diasztereomerek



149. ábra.
1,2-Diklóretilén diasztereomerek

Lásd még: *Enantiomer*.

Diasztereomer diszkrimináció (dd): általánosabban *sztereoizomer diszkrimináció (szd)*, melynek során egy anyag enantiomerei vagy diasztereomerei más anyaggal a kovalensnél gyengébb (van der Waals, H-híd, komplex datív) kölcsönhatásban homokirálisan vagy heterokirálisan reagálnak. A kölcsönhatás a legtöbbször (mert általában egynél több aszimmetriacentrum érintett) diasztereomer jellegű. Diasztereomerek akirális közegben is elválaszthatók egymástól. Enantiomerek elválasztása akirális közegben sokkal nehezebb! Az enantiomerek elválasztása is diasztereomer viszonyon alapszik (az elválasztandó enantiomerek egyike valamint a rezolváló szerkezetében található összesen legalább két aszimmetriacentrum miatt), ezért nem szerencsés enantiomer diszkriminációként megjelölni. A homokirális (biológiai)

rendszerekben a gyógyszerhatás is *dd* (gyógyszer-receptor, gyógyszer-enzim, stb.).

Diasztereotop: Lásd *Enantiotop*.

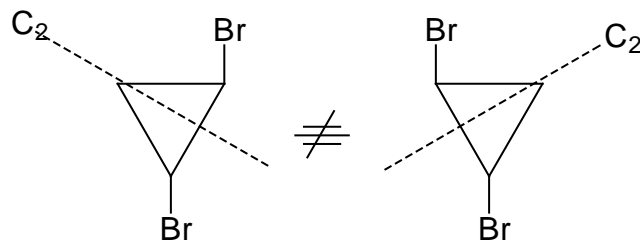
Disztomer: Lásd *Eutomer*.

D/L jelölések (sztereodeszkriptorok): az Emil Fischer által a királis anyagok konfigurációjának jelzésére bevezetett önhatalmú, konvención alapuló rendszer, mely a D-gliceraldehid konfigurációján alapszik (Rosanoff). Mivel minden vegyület aszimmetrikus atomjának konfigurációja a D-gliceraldehid, vagy ellentétes párjára, az L módosulat konfigurációjára vezet vissza, ezért hívjuk *relatív konfigurációs* rendszernek is. Fischer ezt a rendszert szinte minden aminosavra és cukorra kidolgozta. Királis α -aminosavak, néhány α -hidroxisav és szénhidrátok esetében használjuk még ma is. Ennek oka, hogy a Fischer által kidolgozott rendszert a CIP rendszer nem eltörölte, hanem megőrizte, ahhoz alkalmazkodott az aminosavak és cukrok esetében. Ez a deszkriptív jelpár a szabályok szerint *kisbetű méretben nagybetű formátummal* használandó *nem kurzív* („nem-dőlt”) alakban, de a szakirodalomban számtalan helyen található meg a nagybetű méretben használt nagybetű formátum (D/L) is. Praktikus okokból ebben a tananyagban is így került használatra. Jelentésük szerint D = dexter (latin jobb) és L = laevus (latin bal).

Megjegyzés: a deszkriptor pár nem tévesztendő össze a *d,l* jelpárral, amellyel korábban az optikai aktivitás irányát jelölték. Ma már erre a (+)- és (-)-jelzések használatosak. A *d,l* jelpár szinte teljesen kiszorult a használatból.

Egyszerű szimmetriatengely: (vagy forgási szimmetriatengely) a C_n jelű szimmetriatengely n -ed rendű, ami azt jelenti, hogy a tengelyt egyszeri 360° -al elforgatva útja során hányszor fedi önmagát (hányszor tér vissza önmagába) az illető molekula. Ha 180° -os elforgatás fedő állást eredményez, akkor másodrendű a tengely (C_2), mert egyetlen 360° -os elforgatás során kétszer fedi önmagát a molekula. Ha már 120° -nál fedő állás van és ez 240° -nál megismétlődik, akkor harmadrendű a tengely (C_3), mert egyetlen 360° -os körbe fordulás során háromszor fedi önmagát a molekula, és így tovább. Kiemelendő a C_1 tengely, amely nem igazi szimmetriaelem, mert minden objektum 360° -al elforgatva önmagába tér vissza!

Fontos kihangsúlyozni, hogy az ilyen szimmetriaelemet tartalmazó molekulák, amennyiben a tengely(ek) nem tükörképi részekre osztja az adott molekulát, akkor királisak. Egyszerűen fogalmazva: az ilyen tengely jelenléte összefér a kiralitással, mert az ilyen molekula tükörképe nem azonos önmagával! Álljon itt is példaként a *transz*-1,2-dibróm-ciklopropán.



150. ábra.

Az egyszerű szimmetriaelem a forgási tengely. A két molekula nem illeszthető egymásba, tehát enantiomerek!

Lásd még: *Szimmetriaelemek, Tükrözési szimmetriatengely.*

Ekvatoriális: A Föld bolygó egyenlítője tudományos néven az ekvátor. A Föld forgástengelye (axis) merőleges az ekvátor síkjára. A cikloalkánok szubsztituenseinek térállása vagy ekvatoriális (az ekvátorhoz közelítő), vagy axiális (az ekvátorra merőleges). Az ekvátor a cikloalkánok esetében a cikloalkán gyűrű elméleti síkja.

Lásd még: *Axiális és Ciklohexán.*

Enantiomerek: tükörképi sztereoizomer, aszimmetrikus molekulák, centrális kiralitás esetén az aszimmetriacentrumon négy különböző szubsztituenssel. Az egymással fedésbe nem hozható kép/tükörkép relációban állnak egymással. Párt alkotnak, melyek csak királis közegben mutatnak különbséget egymástól, például királis fényvel vagy enzimekkel szemben. Tükörképi izomerek: mindenkinek van tükörképe. Ha ezek úgy viszonyulnak egymáshoz, mint a jobb és bal kéz (nem hozhatók fedésbe egymással, pontosabban fogalmazva nem illeszthetők maradék nélkül egymásba), akkor enantiomerek (az „enantiosz” = szembenálló, ellentétes jelentésű görög szóból). Optikai aktivitást mutatnak. A köztük lévő egyetlen fizikai különbség az optikai aktivitásukból származó forgatásnak az iránya. Minden egyéb fizikai paraméterben (olvadáspont, forráspont, sűrűség, elemi összetétel, molekulatömeg, stb.) megegyeznek.

Az enantiomerek lehetnek konfigurációs vagy konformációs enantiomerek attól függően, hogy milyen változás hatására keletkeznek.

Régebben használt szinonimái: antipód, optikai antipód, amiket ma már nem alkalmazunk.

Az enantiomerrel ellentétes fogalom a *homomer*, mely nem ellentétes, hanem azonos tükörképet jelent.

Lásd még: *Optikai aktivitás és Diasztereomer.*

Enantiomerizáció: Lásd *Racemizáció.*

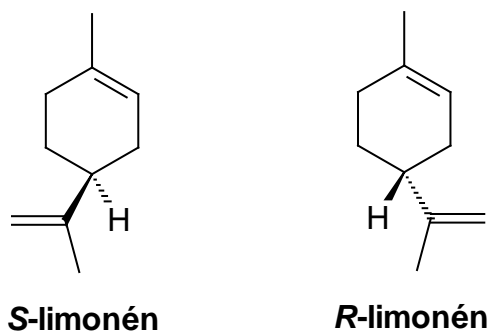
Enantiomertiszta biomolekulák: kisebb homokirális molekulákból felépülő nagyobb molekulák. A kifejezés nem azonos a „homokirális” fogalommal.

Lásd még: *Enantiomer tisztaság, Homokirális.*

Enantiomer tisztaság: a teljes, rezolválás során kapott enantiomer tisztaság 100% enantiomer felesleget jelent. A racém elegyek (50-50%)

bármely módon történő enantiomer dúsítása (az egyik enantiomer dominanciája a másik felett) ezektől eltérő, 0 és 100% közötti enantiomer felesleget jelent, eredményez. Az enantiomer felesleg szokásos rövidítése ee, mely az angol „enantiomer excess” kifejezésből származik. Az enantiomerek különböző arányú elegyei eltérő mértékben, de optikailag aktívak. Mivel az optikai aktivitás mértéke és az enantiomer tisztaság pozitívan korrelálnak, az ee meghatározható. Az adott enantiomer elegy optikai forgatóképességét meghatározva, azt 100-zal szorozva, majd ezt elosztva a tiszta enantiomer forgatási értékével kapjuk az adott enantiomer ee értékét %-ban. *Ez az érték azt jelenti, hogy a vizsgált elegynek hányad része racém, és hányad része tiszta enantiomer.* Mivel a racém 1:1 elegyet jelent, így megadhatjuk azt is, hogy a két enantiomer egymáshoz képest milyen arányban van jelen a vizsgált mintában.

Példa: a limonén két enantiomere egyforma mértékben, de különböző előjellel aktívak a lineárisan poláros fényvel szemben. Ennek értéke 123. Az *S* konfigurációjú enantiomer balra forgatja a lineárisan poláros fény síkját, vagyis ez az (*S*)-(-)-limonén, az *R* konfigurációjú enantiomer pedig jobbra, vagyis ez az (*R*)-(+)-limonén. A vizsgált minta optikai forgatóképessége polariméterben megállapítva +110.70-nek adódik. Ebből következik, hogy az enantiomer felesleg (enantiomer excess, ee) = $+110,7 \times 100 / +123 = 90\%$. Megállapítható tehát, hogy a vizsgált minta 90%-ban tartalmaz tiszta (+), vagyis jobbra forgató enantiomert. Ha a mért érték negatívnak bizonyult volna, akkor ugyanez állna a balra forgató enantiomerre. Megállapítható továbbá, hogy a fennmaradó 10%-nyi racém anyagban 5-5%-nyi enantiomer mennyiség van, tehát az enantio- sztereoizomerek aránya a vizsgált mintában 95:5 (+ illetve -). *Fontos megjegyezni, hogy tehát az enantiomer felesleg nem 95%!* Az „enantiomer excess” meglehetősen pontos meghatározása királis kromatográfiai módszerek (GC, HPLC vagy ezek kombinációja) is használatosak.

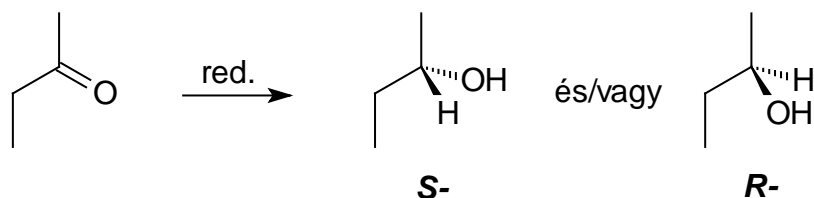


151. ábra.

Az enantiomer felesleg (ee) az optikai forgatóképesség mérésével egyszerűen meghatározható.

Enantiomorf: ilyenek az optikailag aktív vegyületek kristályai, ha egymás tükörképeiként kristályosodnak ki az enantiomerek. Ezek a kristályok enantiomorf kristályok. A kifejezés kristálymorfológiai eredetű, de ma már atomcsoportokra vagy szubsztituensekre is alkalmazzuk, amennyiben kémiai átalakításuk enantiomert eredményez.

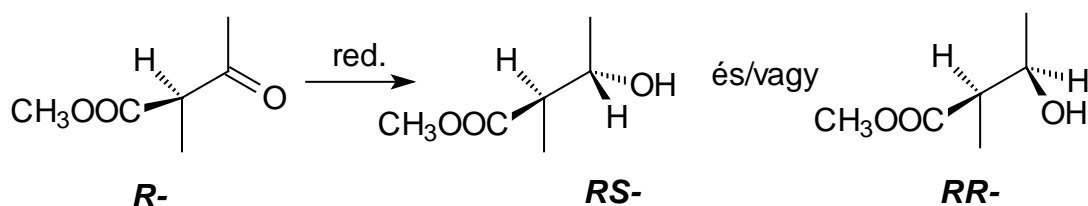
Enantiotop: a topológiából származó kifejezés. A kristályokra használatos enantiomorf jelzőhöz hasonlóan, oldalakra is használhatunk analóg jelzőt, amennyiben mondjuk például egy keton síktrigonális, sp^2 karbonilszénatomjára alkohollá történő redukciója során két oldalról is addíciónálódhat hidrogén. Ha a két különböző oldalról közelítő hidrogének két enantiomer keletkezését eredményezik a redukció során, akkor enantiotop oldalokról beszélünk. A jelenséget, melyben két különböző oldal eredményezi két enantiomer keletkezését ugyanabban a reakcióban, *enantiotopicitásnak* (vagyis az adott vegyület enantiotop mivoltának) nevezzük.



152. ábra.

Az etil-metil-keton enantiotop, vagyis redukciója két enantiomert eredményezhet.

Ennek analógiájára különböztethetünk meg *diasztereotop* oldalakat (*diasztereotopicitást*) is. Az alábbi ábrán látható β -ketoészter molekulába a már meglévő mellé egy újabb aszimmetriacentrum képződik. Ennek eredménye két, egymással diasztereomer viszonyban álló termék keletkezése, mely a diasztereotop oldalak jelenlétének köszönhető. Jól jegyezzük meg itt is, hogy a diasztereomerekkel ellentétben, az enantiomerek mindkét aszimmetriacentrum konfigurációjában különböznek egymástól! Ha nem különböznének mindkét helyen, akkor diasztereomerek lennének, vagyis „nem tükörképi” relációban állnának egymással. Megjegyzés: mivel egy β -ketoészter egyetlen aszimmetriacentruma keto-enol tautomérián keresztül folyamatosan racemizálódik, ezért valójában négy enantiomer képződik!



153. ábra.

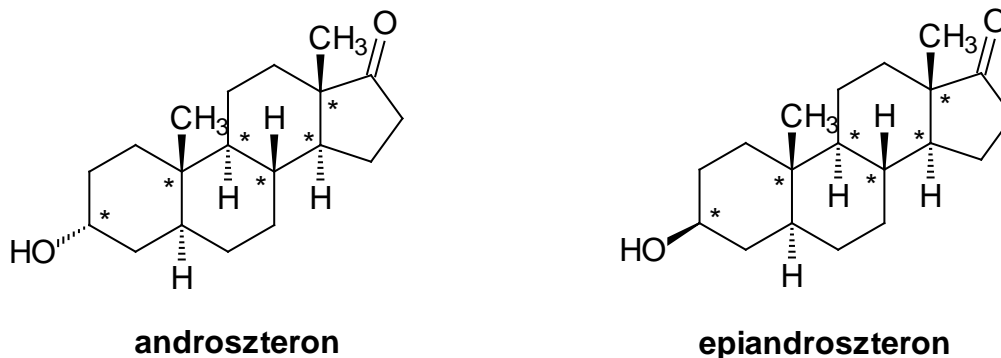
A diasztereotop oldalak diasztereomerek keletkezésére adnak lehetőséget.

Az enantiotop és diasztereotop oldalak mellett ugyanilyen csoportokat is megkülönböztetünk. Értelmszerűen az enantiotop csoportokat tartalmazó molekulák is lehetnek prokirálisak, csakúgy, mint a diasztereotop csoportok és az azokat hordozó molekulák.

Vegyük észre, hogy a redukciós átalakítások kiindulási anyagai mind az enantiotop mind pedig a diasztereotop vegyületeknél egyúttal prokirálisak is!

Lásd még: *Topicitás, Prokiralitás*.

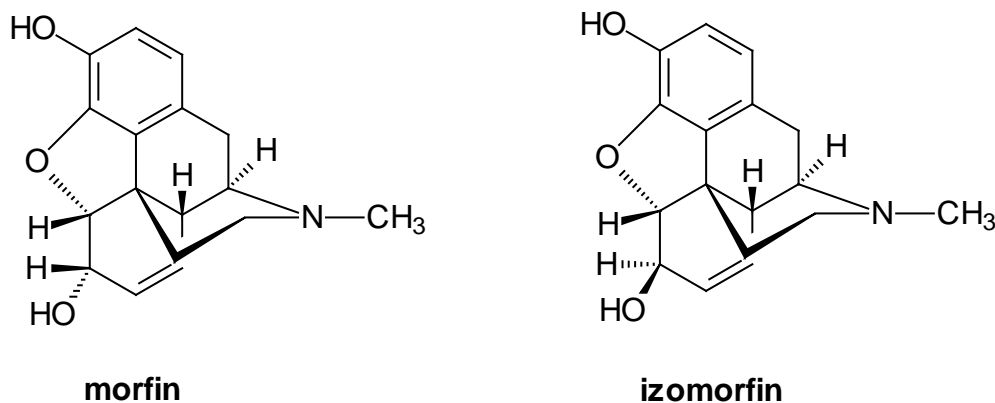
Epimer: az eredetileg csak a C-2 atomon sztereoizomer szénhidrátokra bevezetett (pl.: D-glükóz, D-mannóz) megjelölést később minden olyan vegyületre kiterjesztették, melyek csak egyetlen kiralitáscentrum konfigurációjában térnek el egymástól. Az epimeriek diasztereomer (nem tükörképi) viszonyban állnak egymással. A természetes vegyületek között számos van, melyek nevükben is hordozzák ezt a térkémi különbséget (pl.: androszteron – epiandroszteron, stb.).



154. ábra.

Az epimeriek csak egyetlen kiralitáscentrum konfigurációjában különböznek, a többi változatlan.

Az „epi” előtag helyett az „izo” is használatos. A morfin esetében a C-6 epimer morfint izomorfinnak nevezzük (az azidomorfin is ebbe a sorba tartozik). Ilyen típusú az izomentol (mentol epimer) is (lásd III.1 fejezet).



155. ábra.

Epimer viszonyban álló morfin sztereoizomerek

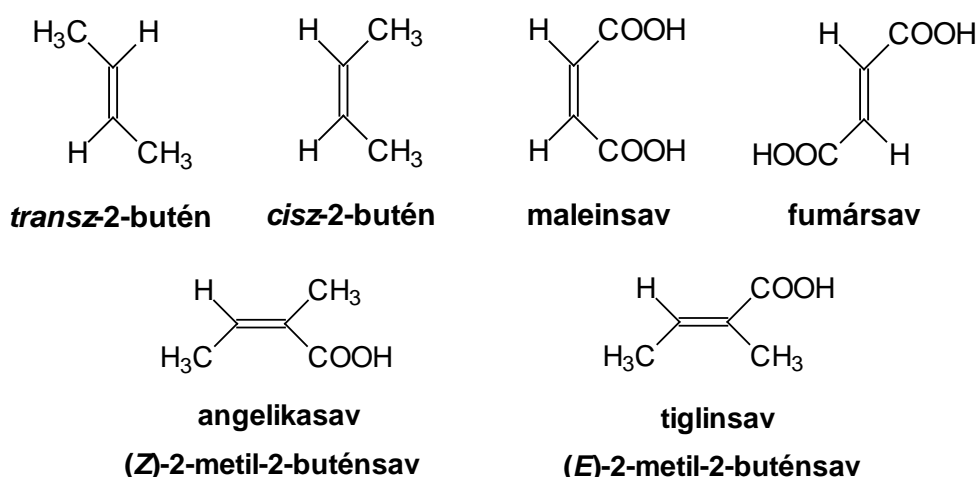
Megjegyzés: az egyetlen sztereogén centrumot tartalmazó vegyület enantiomerei (egy pár) is epimer párnak lennének tekinthetők, ha azok diasztereomer viszonyban lennének egymással. Ez persze teljességgel lehetetlen! Epimerről tehát csak kettő vagy több aszimmetrikus atomot tartalmazó vegyület esetében beszélhetünk. A két aszimmetrikus szénatomot hordozó α -aminosavak epimereit „allo” előtaggal különböztetjük meg egymástól. Például L-izoleucin és L-alloizoleucin, vagy L-treonin és L-allo-treonin.

Eutomer: nem sztereokémiai, hanem farmakológiai szakkifejezés, mely alatt az előnyösebb farmakológiájú (erősebb hatású, kedvezőbb kinetikájú, kevésbé toxikus, stb.) sztereoizomert értjük. A másik sztereoizomert *disztomer* néven emlegeti a szakirodalom. A racemátként forgalmazott gyógyszerek sztereoizomereinek szervezetben mutatott sztereoselektivitása, ennek megfigyelése lett alapja a *Pfeiffer-szabálynak* és az *eudizmikus arálynak*. Utóbbi kettő definícióit lásd a VIII.3.1 fejezetben!

E/Z jelölések (sztereodeszkriptorok): Lásd *Geometriai izomerek*.

Forgási szimmetriatengely: Lásd *Egyszerű szimmetriatengely*.

Geometriai izomerek: ezek az izomerek molekulán belül adott geometriai sík egyik és másik oldalán elhelyezkedő, egyforma vagy egymástól különböző szubsztituensek révén alakulhatnak ki. Ilyen sík lehet egy kettős kötés vagy egy telített gyűrűs vegyület (pl. cikloalkán) elméleti síkja. A geometriai izomériának nevezett összefüggésben a CIP rendszer által elfogadott nevezéktan szerint, az aszimmetriacentrumokéhoz hasonlóan rangsorolva a kettős kötések egyik és másik végén elhelyezkedő szubsztituenseket *Z* (zusammen) és *E* (entgegen) izomereket különböztetünk meg. Az *E/Z* konfiguratív deszkriptorok bevezetésére azért került sor, mert nem volt egyértelmű a korábban használatos *cisz/transz* jelölés alkalmazása, amit az alábbi példán keresztül láthatunk be. A korábban *cisz-* és *transz-2-butén*nek nevezett izomerek, valamint a *fumársav* és *maleinsav* *cisz* és *transz* mivolta egyértelmű. Nehezebb a helyzetünk a *tiglinsav* és az *angelikasav*, valamint az ezekhez hasonló molekulák esetében. Itt szükséges a kettős kötés két végén elhelyezkedő szubsztituensek CIP szerinti rangsorolása: a kettős kötés egyik végén a metilcsoport és a hidrogén közül a metil a magasabb rendű, a másik oldalon pedig a metilcsoport és a karboxil közül a karboxil. A *tiglinsav* esetében a két magasabb rangú szubsztituens ellentétes térállású (*seqtransz*), az *angelikasavnál* ugyanezek *seqcisz* állásúak. A *seq* előtag a CIP rangsorra (sequence) utal. A CIP rendszer végül a *seqcisz/seqtransz* jelöléspárról áttért az *E/Z* párra.



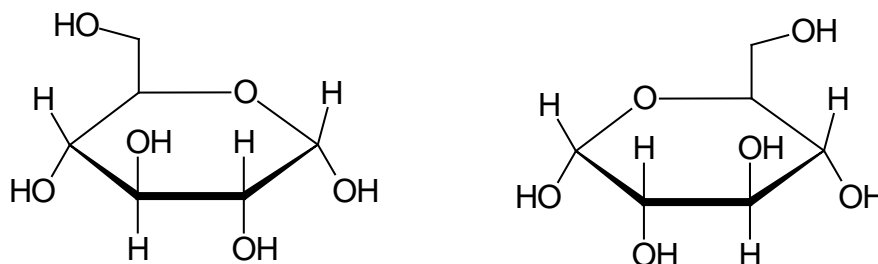
156. ábra.

A *cisz/transz* deszkriptorokat kettős kötések sztereokémiájának leírására ma már nem alkalmazzuk.

A kettős kötés körüli geometriai izoméria kialakulásának szükséges feltétele, hogy a kettős kötés mindkét vége (mindkét sp^2 hibridizációjú szénatom külön-külön) két különböző szubsztituens hordozzon. Ha a két szénatom közül egyen is egyforma két szubsztituens van, akkor a kettős kötés nem aszimmetrikus (hanem szimmetrikus) és nem sztereogén (nem eredményez sztereoizomereket)!

Régebben egy átmeneti ideig az *E/Z* jelölés keveredett a *cisz/transz*, valamint a *syn/anti* jelzéspárral. Korábbi definíció szerint a geometriai izomerek merev (forgásra nem képes) kettős kötés izomerei. *Cisz* (latin innen) és *transz* (latin túl) formák a kettős kötés vagy telített gyűrűs vegyületek szubsztituenseinek térállása a kettős kötés vagy a cikloalkán gyűrű síkjához képest. Ma a *cisz/transz* izoméria jelzéspárokat csak a cikloalkánok esetében használjuk. A geometriai izoméria cikloalkánokra vonatkozó részét lásd a *ciklohexán* címszónál.

Haworth-Boeseken-féle ábrázolás: projektív ábrázolásmód, amellyel például szénhidrátok gyűrűs alakjainak szeterokémiája (azok anomeritása) jellemezhető. Ez a projektív ábrázolás nagyon közel áll a Fischer-féléhez.

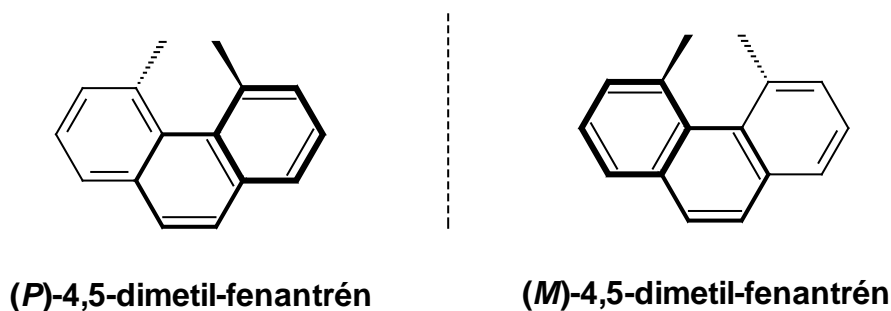


157. ábra.

A glükóz gyűrűs formáinak ábrázolása Haworth-Boeseken projekcióban

Lásd még: *Anomerek*

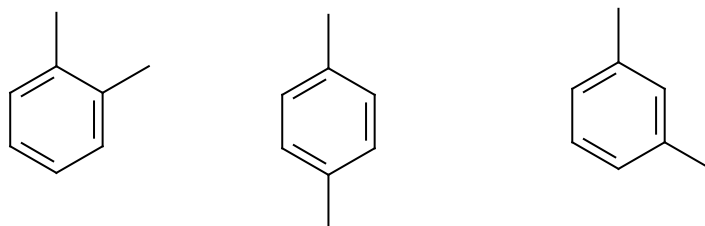
Helikális kiralitás: az axiális kiralitás egyik formája. A kiralitás tengelye körül a molekula „csigavonal” szerű (a csigák háza helikális, innen kapta nevét ez a fajta kiralitás) térállást foglal el. Ilyen kiralitással leginkább a nukleinsavak és fehérjék biomolekulái között találkozhatunk, amennyiben őket spirális polimerláncok építik fel. A helikális kiralitás sztereoizomereit enantiomereknek nevezzük. A spirális vagy helikális molekulák a geometriából ismert csavarvonal (csavarment) paramétereivel jellemezhetőek. A csavarvonalnak van sugara, emelkedése (menetről menetre) és iránya, melyek egy molekulán belül állandóaknak mondhatók. A csavarment iránya pozitív, ha az óramutató járását követve írható le, ekkor kapja a CIP konvenció szerint a kurzív *P* deskriptor jelet. Amennyiben a csavarment az óramutató járásával ellentétes irányú, akkor kapja az ilyen molekula a mínusz, vagyis *M* jelet. A csavarment irányát a szemlélő felől a kiralitás tengelye mentén távolodó molekularészek felé olvassuk le. Ezeket használhatjuk kismolekulákra is, mint például az alábbi ábrán a 4,5-dimetilfenantrén esetében. A helicitás irányát fölülnézetből állapítjuk meg.



158. ábra.
Helikális enantiomerek

Megjegyzés: a helix, mint meghatározás, a molekulákra nem pontos, mivel a helix sugara nem állandó (egy helikális kiralitású molekulán belül viszont az emelkedés sugara és magassága állandó)! Ilyen formán a csigalépcső sem pontos meghatározás, ha nem szűkül valamelyik irányban.

Helyzeti izomerek: ebben az izoméria fajtában csak a funkciós csoportok egymáshoz képesti helyzete különbözik! Akirális (aromás) molekulák izoméria jelenségei, mint orto, meta és para pozíciók is ilyenek.



159. ábra.
Konstitúciós (régebben struktúr-) izomerek

Heterokirális: az az anyag, melynek molekulái között egyszerre, egy időben legalább kétféle konfiguratív módosulat (enantiomer) van jelen, heterokirális. Az 1:1 arányt racém elegynek hívjuk, melynek nincsen optikai aktivitása. Az 1:1 (50-50%) aránytól eltérő elegy rendelkezhet optikai aktivitással, melynek értéke a 0° és a tiszta enantiomer (homokirális szubsztancia) forgatási értéke között van.

A heterokirális anyag tehát királis, de az optikailag aktív sztereoizomerek elegye! Egy speciális heterokirális elegy a racemát is.

Lásd még: *Homokirális*.

Homokirális: ezzel a kifejezéssel két molekulát (vagy más egyszerű tárgyat) hasonlítunk össze. Két molekula homokirális, ha egyforma a térszerkezetük, tehát azonos a konfigurációjuk. Az olyan molekulák összessége, melyekben a komponensek egyenként egyforma kiralitással bírnak homokirális. Az ilyen makroszkópos anyagot is nevezhetjük homokirálisnak, vagyis „nemracém” szubsztanciának. A gyógyszerkönyvek az ilyen anyagoknak általában ellenőrzik az optikai aktivitását. A földi élet fehérjéit felépítő α -aminosavak például jellemzően L konfigurációjúak, míg a természetes cukrok a

D konfigurációs sorba tartoznak. Az ellentétes jelentésű szó: *heterokirális*, mely két ellentétes konfigurációjú molekula viszonya egymáshoz. Az ilyen anyagok bár királisak, mégis két ellentétes optikai aktivitású és konfigurációjú vegyület keverékei. Speciális keverékarány az 50-50%, amely esetben a keveréket racém elegynek nevezzük.

A homokirális nem szinonimája az enantiomertiszta kifejezésnek!

Lásd még: *Heterokirális*, *Enantiomertiszta* és *Biológiai kiralitás*.

Izoméria, izomerek: az atomokat különböző kapcsolódási sorrendben tartalmazó, de azonos összegképletű vegyületeket nevezzük izomereknek az „izometrétoz” (= ugyanolyan méretű, súlyú) görög szóból. Az izomerek már konstitúciójukban is különbözhetnek egymástól. Az izomerek megjelenési formája az izoméria, melynek számos fajtája létezik.

Lásd még: *Sztereoizoméria*.

Kiralitáscentrum: az aszimmetrikus atom egyik tulajdonságából származó fogalom. Az aszimmetrikus atom körül található tükörképi aszimmetria fókusza, centruma.

Lásd még: *Aszimmetrikus atom*.

Királis felismerés (chiral recognition): Az enzimek, receptorok, metabolitok, kémiai reagensek és katalizátorok azon kémiai képessége, mely által enantiomerek elválasztására teljesítenek reakciót. Más megközelítésben: az a képesség, melynek alapján kémiailag megkülönböztetik a különböző sztereoizomereket.

Lásd még: *Diasztereomer diszkrimináció*.

Királis, kiralitás: olyan tárgy vagy molekula, melynek síktükörben látható tükörképe, vagy annak mása nem hozható fedésbe (nem illeszthető maradék nélkül egybe) az eredetivel. Lord William Thomson Kelvin – 1894: „I call any geometric figure, or group of points *chiral* and say that it has *chirality*, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself.” Ez a kijelentés vezette be a kiralitás fogalmát a tudományba. A kiralitás érzékelhető és érzékeltethető két vagy három dimenzióban is. A kiralitás jelen van mind makroszkópos, mind mikroszkópos, sőt molekuláris szinten is. A kiralitás része az élő és élettelen világnak egyaránt.

Lásd még: *Akirális molekula* és *Aszimmetrikus atom*.

Királis gyógyszer: olyan gyógyszerül használt anyag, amely minimálisan két enantiomer formában létezik. A két enantiomer gyakran különböző farmakológiai tulajdonságokkal bír. Diasztereomerek jelenléte a gyógyszernek legalább négy enantiomerét eredményezi.

Királis molekula: nem szimmetrikus (disszimmetrikus vagy aszimmetrikus, melyek közül az utóbbi használata terjedt el a sztereo-kémiában) molekula, melynek nincsen belső tükrözési szimmetriaelege és nem azonos a tükörképével (nem hozható maradéktalanul fedésbe a kettő, nem illeszthető egybe). A molekula és tükörképe önmagában is létező entitások. A királis molekula ellentétes megfelelője az akirális molekula.

Kompozíció: egy molekula atomi összetétele, összegképlete (atom- vagy molekulatömege), formulája.

Konfiguráció: egy adott konstitúciójú aszimmetrikus központi atom (sztereogén centrum) körül található atomok (szubsztituensek, ligandumok) egymáshoz képest mutatott háromdimenziós (térbeli) helyzete. A konfigurációs izomerek legtöbbször nem alakulnak egymásba, tehát egymás mellől izolálható, egymástól eltérő vegyületek. Konfigurációs izomerek száma = 2^n , ahol n = aszimmetrikus atomok száma. Nem tévesztendő össze az egyszeres kötések körül a szabad rotáció révén kialakuló forgási (konformációs) izomerekkel!

Konfigurációja a szimmetrikus vegyületeknek is van, amely azonban nem sztereogén térbeli elrendeződés. Másként fogalmazva a szimmetrikus konfiguráció nem eredményezi különböző sztereoizomerek létezését, mert tükörképe maradék nélkül beleilleszthető az eredeti konfigurációba. A szimmetrikus vegyületeknek tehát csak egyetlen konfigurációjuk van.

Lásd még: *Konformerek, Abszolút konfiguráció, Relatív konfiguráció.*

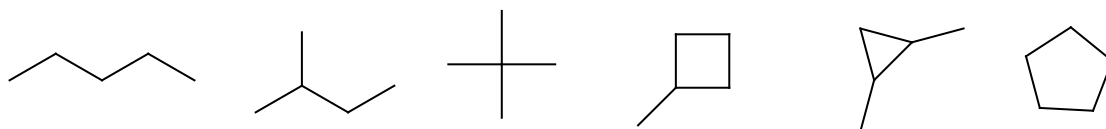
Konfigurációs sztereoizomerek: szubsztituenseknek, atomcsoportoknak atomok vagy kettős kötések körüli relatív térbeli elrendeződéséből keletkező, egymástól különböző izomerek. Egymásba alakulásuk nem könnyű, csak kötésfelhasadással és újraalakulással lehetséges. Ilyen izomerek vizsgálata során konformációs változásokkal nem foglalkozunk.

Konformáció: a konformerek forgás közben mutatott pillanatnyi térbeli szerkezete. A konformációk egymásba alakítása nem igényel kötésfelszakítást. Kizárólag forgatással is egymásba alakíthatóak. A konformerek között vannak energetikailag kitüntetett helyzetűek. Ilyenek például az alkánok Newman projekcióban ábrázolt fedő és nyitott konformerei. Konformációs izomériát legtöbbször csak már meghatározott, ismert konstitúciójú és konfigurációjú molekulán vizsgálunk.

Konformerek: az ilyen izomerek egymástól csak az egyszeres kötések mentén zajló szabad rotáció miatt különböznek. Ezen izomerek száma igen nagy lehet. A különböző konformerek közönséges körülmények között nem izolálhatók egymás mellől. Teljes mértékben azonos minden fizikai és kémiai paraméterük, ezért azonos vegyületeknek tekinthetők. Egymásba alakulásuk viszonylag könnyen lehetséges. Tanulmányozásuk spektroszkópiai (RTG, NMR, stb.) adatokon alapuló konformáció-analízissel (*dinamikus sztereokémia*), animációk és számítógépes programok alkalmazásával is lehetséges. A konformációs vagy forgási izomerek ábrázolására a Newman-projekciót alkalmazhatjuk: vetített képek, kitüntetett helyzetek, nyitott, fedő állás.

Konstitúció: a vegyületet alkotó atomok száma, milyensége és kapcsolódási sorrendje, a molekulát alkotó kötések és atomok egyedi kombinációja.

Konstitúciós (szerkezeti, struktúrális) izomerek: azonos összegképletű molekulák különböző sorrendben kapcsolódó atomokkal.



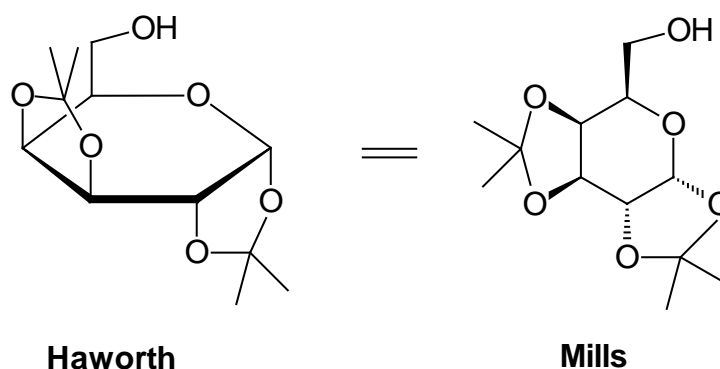
160. ábra.

Konstitúciós izoméria öt atomra: az első három alifás, a második három cikloalifás izomer.

Mezo-forma: akirális, ennél fogva optikailag inaktív diasztereomer tagja egy sztereoizomer vegyületcsoportnak. Ez a forma csak olyan vegyület sztereoizomere lehet, amelyben legalább két aszimmetrikus atom található. Az ilyen formának királis izomere, diasztereomere is kell, hogy legyen. Ha nem keletkezik királis sztereoizomer a *mezo*-forma egyik sztereogén atomján végrehajtott egyszeres szubsztituens cseréje eredményeként, akkor nem beszélhetünk *mezo*-formáról (kivéve a szubsztituált norbornán és hasonló heterociklusos szerkezeteket, melyekben a szubsztituens cseréje csak virtuálisan, kötésszakadással valósítható meg). A *mezo*-forma nem képes racemizálódni. Legismertebb talán a *mezo*-borkősav, melynek példáján is látszik, hogy a *mezo*-formák jelenléte csökkenti a lehetséges izomerek számát (lásd a korábbi fejezetekben).

Lásd még: *Pseudo-aszimmetriacentrum*.

Mills ábrázolás: a nyílt láncú szénhidrátok egyik legfiatalabb cikk-cakk ábrázolásának (régebbiek a Fischer-féle projekció és a Haworth-Boeseken-féle ábrázolás) megfelelő ábrázolásmód, melyet a gyűrűs szénhidrátokra alkalmazhatunk. Ilyen esetben a Haworth-féle ábrázolást felülnézetben nézve a különböző szubsztituenseket szaggatott és vastagított kötésekkel látjuk el. Ilyen módon minden fajta gyűrűs szénhidrát szemléletesen, a térábrákhoz hasonlóan ábrázolható.



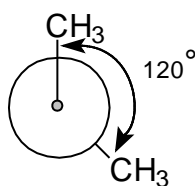
161. ábra.

A gyűrűs szénhidrátok kétféle ábrázolása

Molekuláris aszimmetria: a molekula nem hordoz aszimmetrikus atomot, mégis aszimmetrikus (helikális kiralitás, allén- és atropizoméria).

Mutarotáció: Lásd az *Optikai aktivitás* címszó alatt!

Newman projekció: a Newman-féle projekciót leggyakrabban vegyületek diéderes szögeinek ábrázolására alkalmazzuk. A szénláncban alacsonyabb számot kapott atom felől tekintünk az adott kötésre a magasabb számot kapott atom felé. Ilyen módon a két atom közötti kötés egy képzeletbeli korong középpontja, tehát maga a kötés nem látható. A két atom közé tett képzeletbeli korong előtt a hozzánk közelebbi kötés egészében látható, a távolabbi kötésnek pedig egy részét a korong takarja. Az egészében látható és a részben látható kötések közötti szög a vizsgált diéderes szög. Az alábbi ábrán a bután látható. A 2-es és 3-as számú szénatomok között helyezkedik el a képzeletbeli korong. Az 1 és 2 szénatom közötti kötés látható, a 2 és 3 közötti nem (ezt csak egy pont szimbolizálja a korong közepén), a 3 és 4 szénatomok között húzódó kötésnek csak egy része látszik a korong „mögött”. A *n*-bután szabad konformációs forgása következtében számtalan rotamer diéderes szöge közül a 120°-os került ábrázolásra.

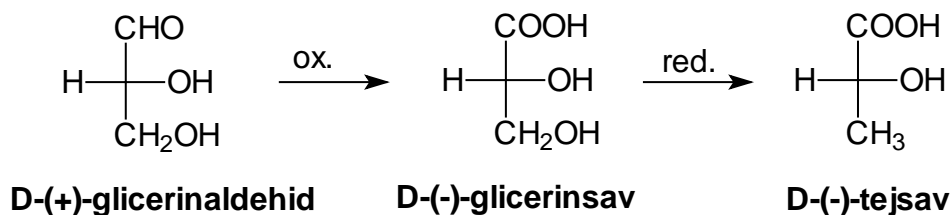


162. ábra.

A *n*-bután Newman-féle projekcióban ábrázolva

Optikai aktivitás: az olyan anyagoknak vagy azok oldatainak, melyek a síkban polarizált fényt elforgatják, optikai aktivitásuk van. Jean-Baptiste Biot (Louis Pasteur mestere) fedezte fel szerves kémiai kutatásai során. Ezt az aktivitást, mint a királis anyagok fizikai jellemzőjét, polariméterrel mérhetjük és fokban fejezzük ki. A forgatás mértéke függ a polariméter küvettájának szélességétől, az adott anyag tisztaságától és koncentrációjától. Az optikai aktivitás értékének, mint analitikai jellemzőnek részletes ismertetésével az analitikai kémia foglalkozik, lásd ott. Királis anyagok enantiomerei közül az egyik dextrorotátor (jobbra forgató, a poláros fény rezgési síkját az óramutató járásával megegyező irányba forgatja), jele a (+), a másik pedig levorotátor (balra forgató, ellenkező irányba forgatja), jele a (-). Az optikai aktivitás és a konfiguráció (sem az abszolút sem a relatív) között semmiféle ok-okozati kapcsolat nincs (kivéve azt a tényt, hogy az optikai aktivitás az aszimmetrikus konfiguráció következménye!).

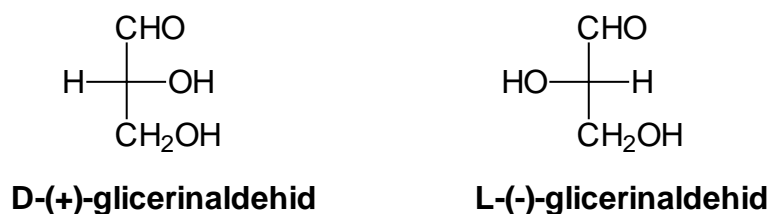
Csak olyan anyag lehet optikailag aktív, melynek enantiomer viszonyban álló sztereoizomerei vannak, tehát az ilyen molekula (anyag) szükségképpen királis. A molekulák konfigurációjából tehát csak arra lehet következtetni, hogy optikailag aktívak vagy nem. A forgatás mértékére és irányára optikailag aktív vegyület esetében azonban nem lehet rájönni a szerkezetekből. Lássunk erre példát, amennyiben olyan reakciókat hajtunk végre aszimmetrikus molekulákon, melyek esetében az aszimmetria centruma nem érintett, tehát a konfiguráció változatlan. A D-(+)-gliceraldehid oxidációja során D-(-)-glicerinsav képződik, amit redukálva kapjuk a D-(-)-tejsavat. A forgatások iránya természetesen polariméterrel mérhető, kísérleti tapasztalat.



163. ábra.

Az optikai aktivitás megjósolható a szerkezetből, a forgatás mértéke és iránya azonban nem

Azt a tényt, hogy a forgatás mértéke és iránya nem megjósolható a szerkezetből alátámasztja az is, hogy a D vagy L konfigurációs sorba tartozás ténye a különböző vegyületek esetében nem korrelál az optikai aktivitás folyományaként fellépő és mérhető forgatási iránnyal. Erre látunk példákat az alábbiakban.



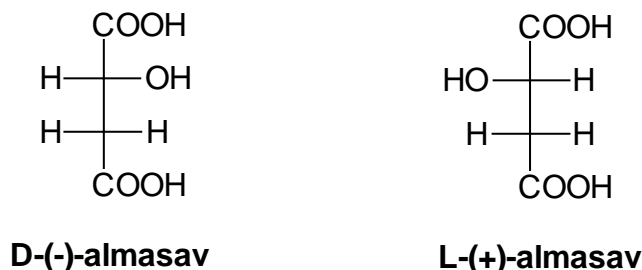
164. ábra.

Glicerinaldehid enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága



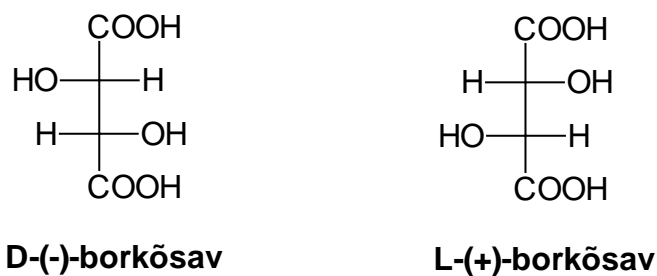
165. ábra.

Tejsav enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága

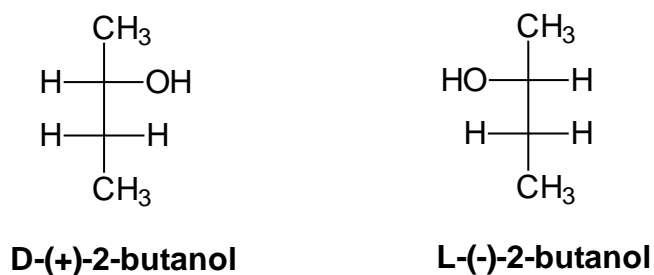


166. ábra.

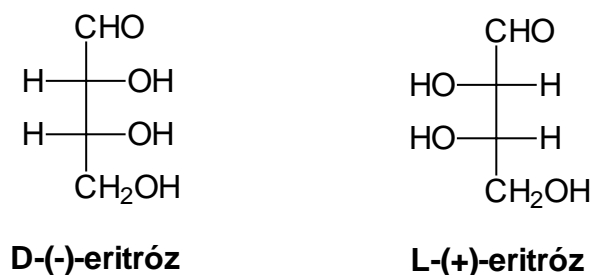
Almasav enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága



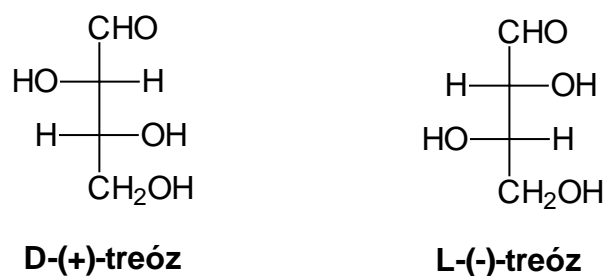
167. ábra.
Borkősav enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága



168. ábra.
Butanol enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága

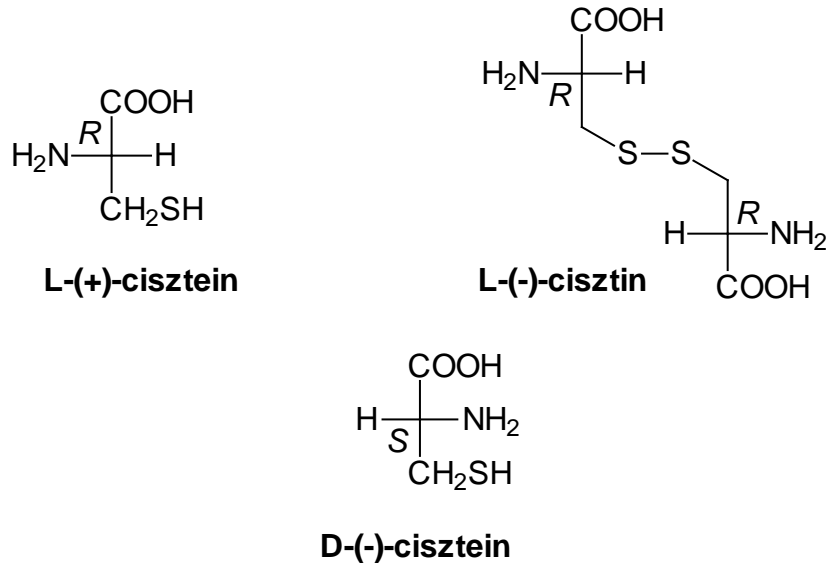


169. ábra.
Eritróz enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága



170. ábra.
Treóz enantiomerek optikai aktivitásának irányultsága

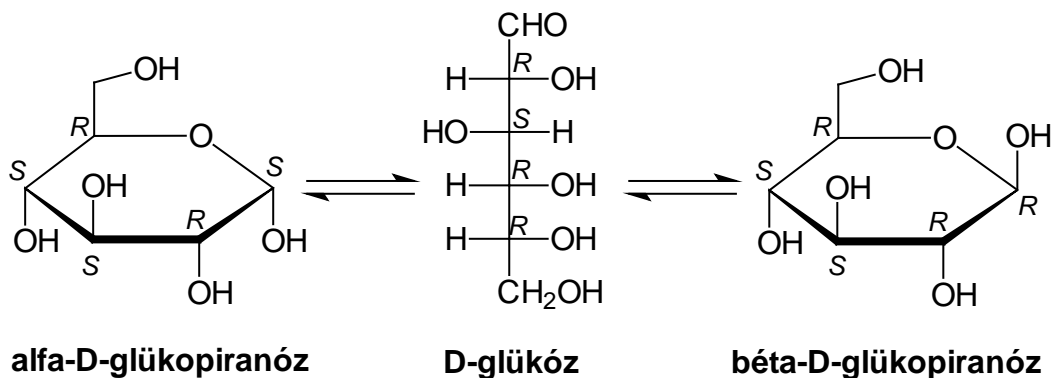
Hasonló példák az aminosavak körében is nagy számban láthatók. Legyen itt példa az L-(+)-cisztein és az L-(-)-cisztin, amelyeknek konfigurációja megegyezik, optikai forgatóképességük iránya azonban ellentétes. A monomerek is különbséget mutatnak.



171. ábra.

A konfiguráció nem korrelál az optikai forgatóképesség irányával (példák az aminosavak köréből)

Bonyolultabb a glükóz optikai aktivitása. A D-glükóz alapvetően jobbra forgató anyag, tehát D-(+)-glükóz. A Ph. Hg. VIII. a Glucosum címszó alatt a (+)-D-glukopiranoz megjelölést alkalmazza. Kristályos formában történő előállítási körülményeinek függvényében a D-glükóz, mint szubsztancia, kétféle anyagként kristályosodhat: α -D-glükopiranoz és β -D-glükopiranoz epimerek alakjában. A Glucosum szubsztancia általában a kettő valamilyen arányú keveréke. A két anyag ugyan külön-külön jobbra forgatja a síkban poláros fény síkját, de a kettő között mintegy 100° különbség van. Ennek következménye, hogy frissen oldva a szubsztanciát (a két epimer keverékét), annak fajlagos optikai forgatóképességi értéke egy ideig változik („mászik”), vagyis nem állandó. Rövid idő eltelte után azonban a forgatás értéke állandósul kb. +53 értéken. Ennek kémiai háttere, hogy a két D-glükopiranoz epimer a nyílt láncú D-glükóz formán keresztül egymásba tud alakulni. Ezen egymásba alakulás folyamatát, mely alatt az optikai forgatóképesség folyamatosan változik +53 értékig, *mutarotációnak* nevezzük.



172. ábra.
A D-glükóz mutarotációja

Az optikai aktivitás az esetek döntő többségében a molekula kiralitásából ered, de van kivétel, mint például a kvarc vagy a nátrium-klorát, ami a kristályszerkezete miatt aktív. Egymással tükörképi viszonyban álló kristályalakokban kristályosodik, amint azonban megolvasszjuk (vagyis ömledékében elveszíti kristályszerkezetét) vagy feloldjuk, optikai aktivitását is elveszíti.

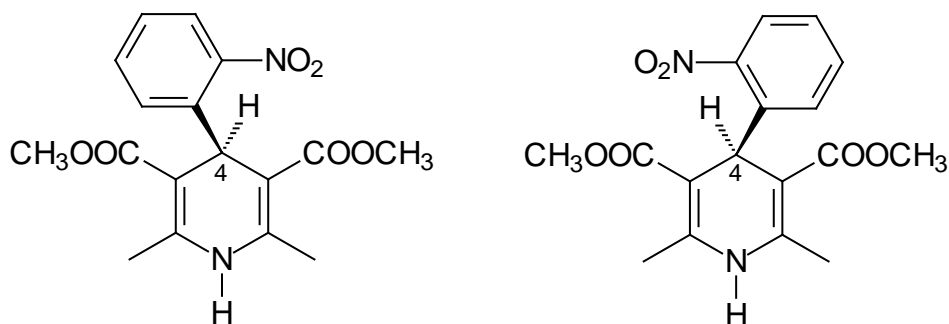
Az optikai aktivitásból eredő forgatóképesség jelölésére korábban a *d* (dextrorotátor) és *l* (laevorotátor) prefixumokat használták. A racém elegy megjelölésére a *d,l* megjelölés volt használatban. Ma már ezeket a félreértések, keveredések és tévedések (D,L) elkerülése, kizárása érdekében kerülnék.

Perspektivikus ábrázolás (axonometria): a térszerű sztereokémiai ábrázolásmódok alkalmazásakor igyekszünk azt sugallni, hogy mely molekularészek helyezkednek el hozzánk közel és/vagy távol. Ezen igyekezethez a molekula szerkezeti tengelyeit, kötésiirányait használjuk tengelymértékként.

Projektív ábrázolás: vetített ábrázolás, a térszerkezetet a papír síkjára vetítve ábrázoló rendszer, például Fischer-, Newman-féle projekció, Haworth-Boeseken, stb. Lényegük, hogy a háromdimenziós térszerkezeteket leegyszerűsítve, két dimenzióba projektálják (vetítik). A különféle ábrázolásmódokat lásd az alfabetikus helyükön!

Prokirális: olyan atom, vagy molekula, mely kémiai átalakítását követően egyetlen lépésben, addíció vagy szubsztitúció során királissá válhat. A jelenséget magát *prokiralitásnak* (*prostereoizomériának*) nevezzük. Atom esetén az ilyen centrumot prokiralitáscentrumnak nevezzük. Abban az esetben, ha a vizsgált molekulában nincsen aszimmetriacentrum, akkor az egész molekula prokirális. Ha a molekula már királis, akkor csak prokirális atomról vagy csoportról beszélhetünk.

Prokirális molekula például a Ca-antagonista típusú vérnyomáscsökkentő nifedipin, amely egy prokirális szénatomot hordoz szerkezete 4-es pozíciójában. Amennyiben a két észter nem egyforma alkohollal készül, akkor ez az atom, és vele együtt az egész molekula királissá válik. Ilyen királis molekula például a nifedipin származékának is tekinthető nitrendipin.

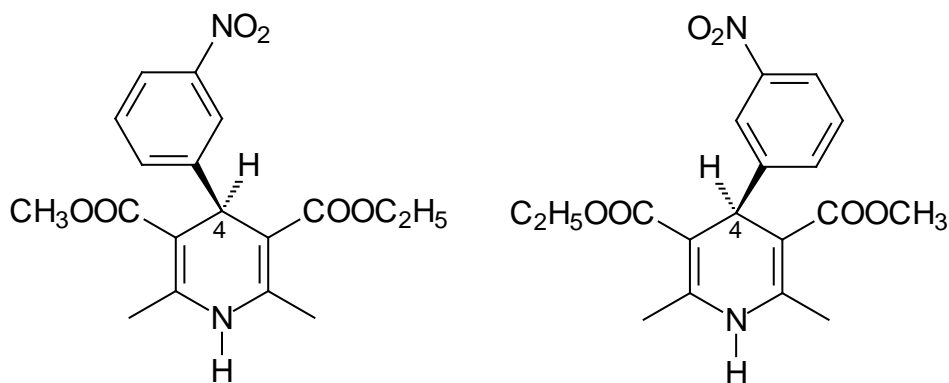


nifedipin és tükörképe

173. ábra

A nifedipin azonos a tükörképével
tehát nem királis, mert a 4-helyzetben prokirális atomot tartalmaz.

A változás itt eltérő észter-szubsztitúció eredménye.

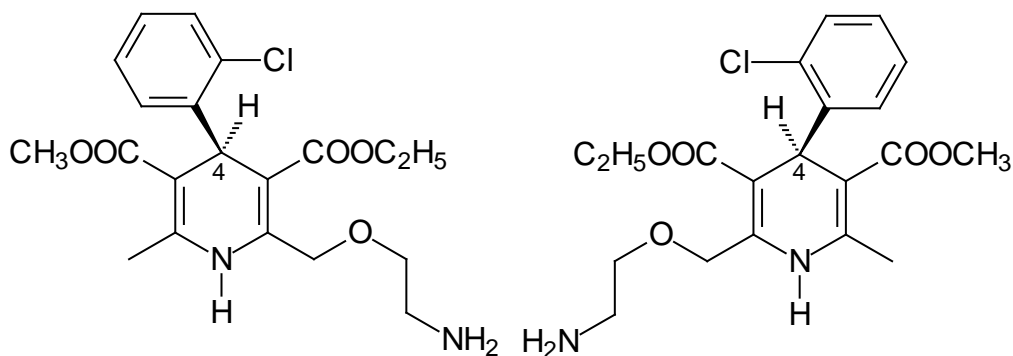


nitrendipin és tükörképe

174. ábra.

A nitrendipin és tükörképe nem azonosak,
tehát királis a molekula, mert a 4-helyzetben királis atomot tartalmaz.

Az amlodipin molekulában a 4-helyzetű szénatom aszimmetriáját nem csak az eltérő észter csoportok okozzák, hanem a (2-aminoetil)oxi szubsztituens is! Másképpen fogalmazva: a molekula akkor is aszimmetrikus (királis) lenne, ha egyforma észter csoportok helyezkednének el rajta.



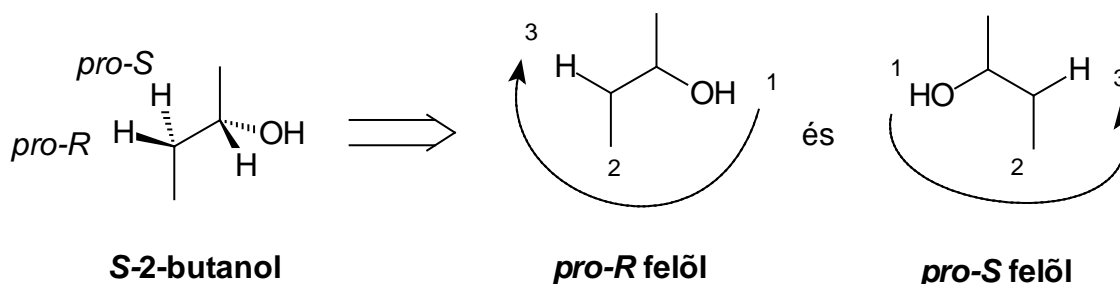
amlodipin és tükörképe

175. ábra.

Az amlodipin is királis molekula.

A „dipinek” körében számos hasonló jelenség figyelhető meg.

Prokirális szénatomot, prokiralitáscentrumot (3) hordoz a 2-butanol, amennyiben a 3-as szénatom két hidrogénjének szubsztituálása más ligandummal újabb sztereogén centrum keletkezéséhez vezet. A két hidrogént tehát jelölhetjük *pro-S* és *pro-R* sztereodeszkriptorokkal. A sztereodeszkriptor meghatározása hasonlít a CIP rangsor megállapításakor követett lépésekhez, amennyiben mindkét hidrogén felől elvégezzük a rangsor szerinti körüljárást a prokiralitáscentrumban.



176. ábra.

A prokiralitás konfiguratív jellege

Lásd még: *Királis, Topicitás.*

Prokiralitás: Lásd *Prokirális*-nál.

Prokiralitáscentrum: Lásd *Prokirális*-nál.

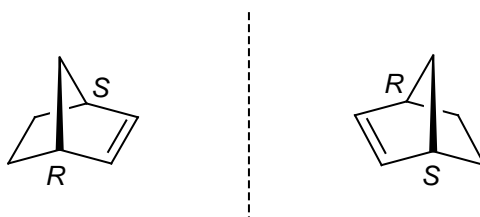
Prosztereoizoméria: Lásd *Prokirális*-nál.

Pszedo-kiralitáscentrum (ál-kiralitáscentrum): olyan tetrahedrális szénatom, melyhez kapcsolódó négy különböző szubsztituens közül kettőnek azonos a konstitúciója, de ellentétes a konfigurációja (tehát enantiomorf). A két enantiomorf szubsztituens közül az egyik *R*, a másik *S* konfigurációjú. A CIP-féle konvenciók rendszer szerint a kettő közül az *R* konfiguráció magasabb

rangú! A pszeudo-aszimmetriacentrum konfigurációját a CIP rangsor alapján állapíthatjuk meg. A pszeudo-aszimmetriacentrum deskriptorai az *r* és *s* betűk, megkülönböztetendő az abszolút konfiguráció jelzésére alkalmazott *R/S* deskriptoroktól.

A pszeudo-aszimmetrikus szénatomot hordozó molekulákat két lényeges dolog különbözteti meg a *mezo*-molekuláktól. Az egyik, hogy a *mezo*-forma mindig akirális, a másik pedig, hogy a *mezo*-formának mindig kell lennie királis diasztereoizomerének is! A pszeudo-aszimmetriacentrummal rendelkező molekulák nem minden esetben akirálisak, és/vagy nem mindig van diasztereoizomerük. Mindenesetre a pszeudo-aszimmetrikus centrummal bíró molekulák és a *mezo*-formák hasonlítanak, közöttük időnként nehéz különbséget tenni.

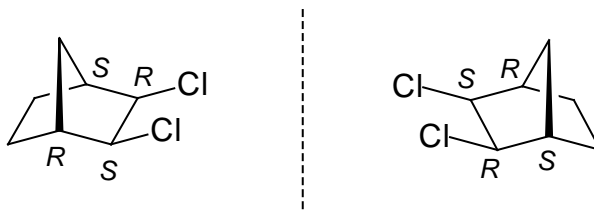
A biciklo[2.2.1]hept-2-én vegyület sem nem *mezo*-forma, sem nem hordoz pszeudo-aszimmetrikus szénatomot. Úgy is fogalmazhatunk, hogy minden tekintetben egyetlen anyag! Nincsen sztereoizomere. Sem tükörképi (megegyezik a tükörképével), sem „nem tükörképi” (diasztereomere sincs). Ami furcsa benne az az, hogy az előbbi tények ellenére van a szerkezetében két aszimmetrikus szénatom. Ez a két aszimmetriacentrum azonban annyira rigid molekulában van rögzítve, hogy képtelen sztereoizomereket képezni. A két centrum nem sztereoogén, mert konfiguratív „mozgásképtelen”, és tükrözési szimmetriaelemet tartalmaz!



177. ábra.

Nem hordoz pszeudo-aszimmetriacentrumot és nem is *mezo*-forma

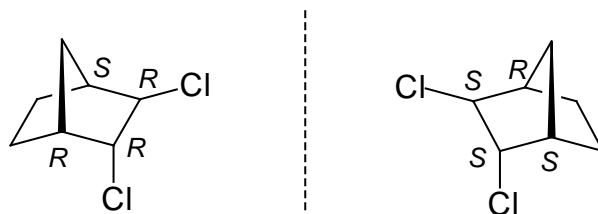
Ha most erre a molekulára klóratomokat addíciónálunk, akkor kapjuk az (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diklór-biciklo[2.2.1]heptánt, amely természetesen *mezo*-forma, hiszen akirális (megegyezik a tükörképével). Sem a *mezo*-forma, sem a királis párja nem tartalmaznak pszeudo-aszimmetrikus szénatomot!



178. ábra.

Ez a *mezo*-forma, mert a tükörkép azonos a „képpel” és egyetlen cserével királissá alakítható.

Ugyanakkor van egy diasztereoizomere, amit úgy kaphatunk, ha az egyik szénatomon felcseréljük a klóratomot a hidrogénatommal (vagyis a két *exo* relatív térhelyzetű klóratom közül az egyik *endo* állásúvá alakul). Megjegyzés: az *exo* térállású szubsztituens a metilénáthidalt ciklohexán kád konformerén ekvatoriális, az *endo* pedig axiális állású. Az akirális *mezo*-forma tehát *diexo*, a királis diasztereoizomer pedig *endo,exo* izomer.



179. ábra.

Ez a *mezo*-forma királis diasztereomere (enantiomer párja).

Ha most a metilénáthidálás egyik hidrogénatomját szubsztituáljuk klóratommal, akkor olyan származékot kapunk, amelyik tipikus példája a pszeudo-aszimmetrikus centrummal bíró molekulának: nevezetesen a 7-*anti*-klór-biciklo[2.2.1]hept-2-én vagy geometriai izomere (tükörképe megegyezik önmagával), a 7-*syn*-klór-biciklo[2.2.1]hept-2-én (tükörképe szintén megegyezik önmagával). A két vegyület egyike sem királis, de a 7-pozícióban tartalmaznak egy-egy pszeudo-aszimmetrikus szénatomot. Ezért helyesen az *anti* izomer (1*R*,4*S*,7*s*)-klór-biciklo[2.2.1]hept-2-én, a *syn* izomer pedig (1*R*,4*S*,7*r*)-klór-biciklo[2.2.1]hept-2-én. Másképpen fogalmazva: a két diasztereoizomer akirális, mert nincsenek enantiomerei!

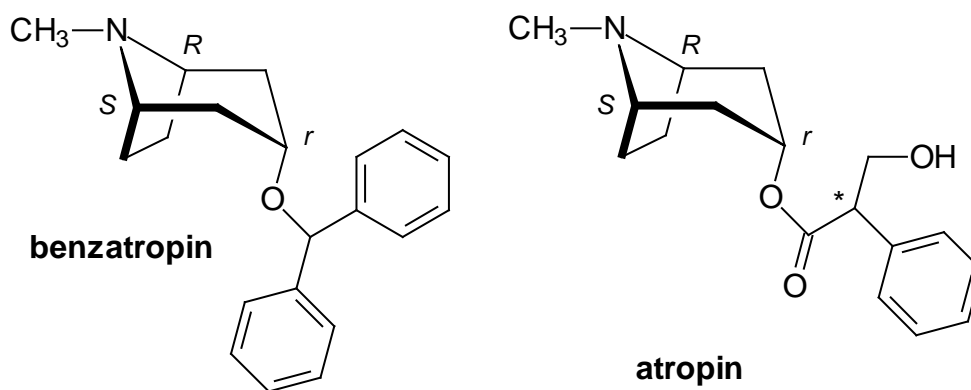
Megjegyzés: a pszeudo-aszimmetrikus szénatom konfigurációjának megadása feleslegessé teszi a bizonytalan *syn/anti* deszkriptor pár alkalmazását!



180. ábra.

Az *r* és *s* konfigurációjú pszeudo-aszimmetrikus szénatomok egy példája (a két vegyület egymásnak diasztereomere, de tükörképük megegyezik önmagukkal, tehát akirálisak).

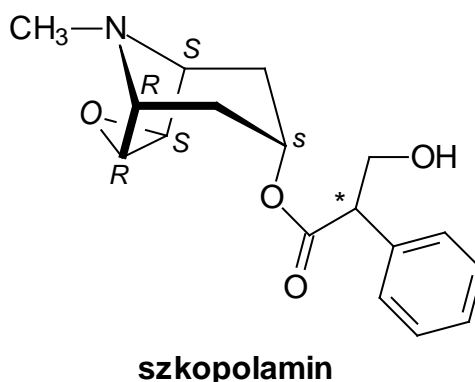
Királis molekulákon is található sok esetben pszeudo-aszimmetriacentrum. Ilyenek több más mellett az atropin és származékai. Ez a kiralitás azonban ebben az esetben az oldallánci aszimmetriacentrum jelenlétének köszönhető! Az antiparkinson hatású benzatropin akirális, mert tükörképe megegyezik önmagával.



181. ábra.

Az atropin és a benztropin a tropán vázelemben elhelyezkedő *R* konfiguráció *S*-hez képest magasabb rangja miatt a pseudo-aszimmetriacentrumban az *r* sztereodeszkriptort kapja.

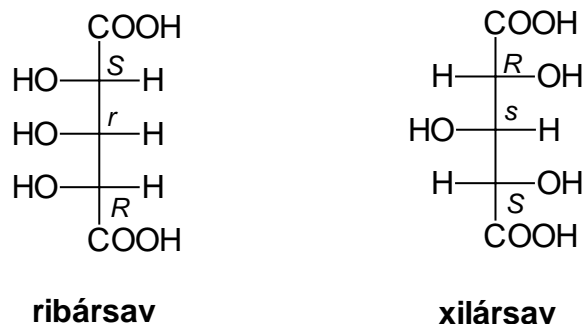
A szkopolaminban megtalálható két további aszimmetriacentrum a jelen tárgyalás témájához nem releváns. Mivel azonban az epoxid funkció jelenléte a molekulában az atropinhoz képest éppen az ellenkezőjére változtatja a konfigurációkat az aszimmetriacentrumokban és így a pseudoaszimmetrikus szénatomon is, ezért fontos ezt a megfigyelést is megtennünk!



182. ábra.

A pseudo-aszimmetriacentrum konfigurációja az epoxid funkció miatt az ellenkezőjére változott az atropinhoz képest.

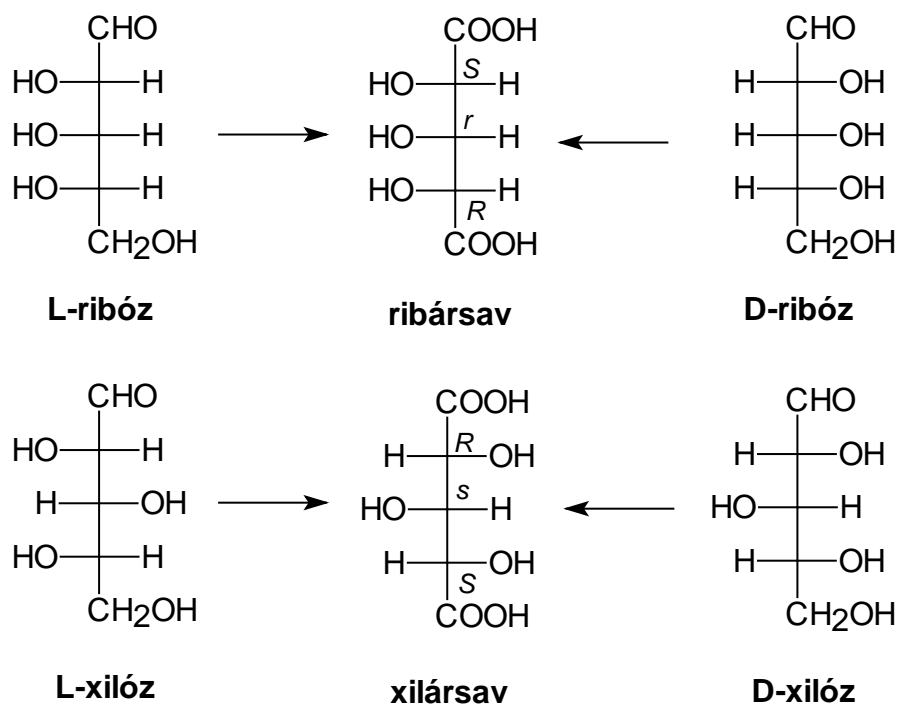
A pseudo-aszimmetriacentrum kialakulásának kedvez a merev molekulaalkat, de nem feltétlenül fontos a mozgásszegény szerkezet. Erre példák az úgynevezett *aldársavak*, melyek nem merev vázban léteznek. Az *aldársavak* vagy *cukorsavak* nevét úgy képezzük, hogy a megfelelő *aldóz* „-óz” végződését „-ársav”-ra cseréljük. Ilyen például a xilóz, xilársav vagy a ribóz, ribársav is. Mindkét dikarbonsav (melyek egyébként a borkősav homológjai, a *borkősav izomerei pedig az eritróz és treóz aldársavai, mint treársav és eritrársav*) pseudo-aszimmetrikus szénatomot hordoz.



183. ábra.

Konformatíve mozgékony,
pszeudo-aszimmetrikus szénatomot tartalmazó aldársavak.

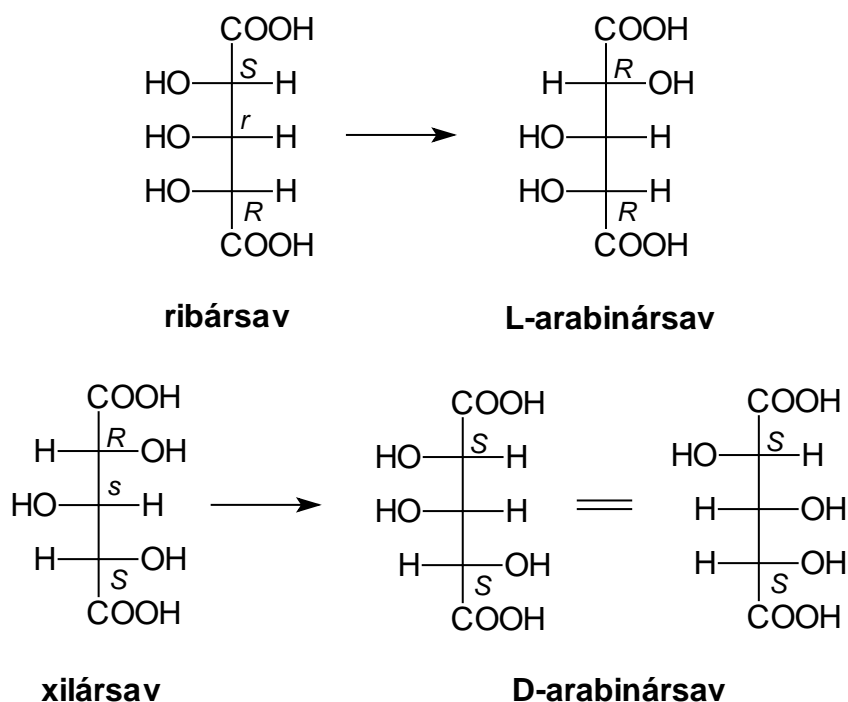
Kémiaailag a megfelelő aldóz oxidált származékai, amennyiben az aldóz aldehid funkciója, valamint a molekula szénláncának másik végén elhelyezkedő alkoholcsoport oxidálódik formailag karbonsavvá. Mindkét aldóz (D vagy L) ugyanazt a dikarbonsavat eredményezi, mivel a két karboxil funkció szimmetrikussá teszi a molekulákat, amennyiben található bennük egy C_2 forgási szimmetriatengely, valamint egy erre merőleges tükrözési szimmetriasík.



184. ábra.

Mindkét aldóz enantiomer (D- vagy L- / -ribóz vagy -xilóz)
ugyanazt a megfelelő *mezo*-dikarbonsavat (aldársavat) adja.

A ribársav és a xilársav is egyszerre *mezo*-formák (egy szubsztituens csere az *R* vagy *S* szénatomon a megfelelő királis diasztereoizomert adja L-arabinársav vagy D-arabinársav formájában!), és ugyanakkor pszeudo-aszimmetriacentrummal is rendelkező vegyületek. Az alábbi ábrán egy ilyen átalakítás szerepel. Megjegyzés: ezen átalakítás során a pszeudo-aszimmetriacentrum úgy szerepel, mint prokirális szénatom (prokiralitáscentrum)! A pszeudo-kiralitáscentrum az átalakulás után megszűnik, mert az eddig ellenkező konfigurációjú és tükörképi viszonyban álló két szubsztituens ebbéli relációja megszűnik (a két ligandum nem tükörképe többé egymásnak, az eddig pszeudo-aszimmetriás szénatom pedig szimmetriacentrummá válik). Az arabinársavnak, mint diasztereoomernek tehát ha úgy tetszik két *mezo*-formája (két akirális diasztereoomere) van, a ribársav és a xilársav.



185. ábra.

A pszeudo- vagy ál-aszimmetriacentrum átalakulása szimmetriacentrummá.

Lásd még: *Mezo-forma*.

Racém: az a királis vegyület, melynek enantiomerei egyenlő arányban vannak jelen egy szubsztanciában. Ez a keverék, vagy oldata optikailag nem aktív, mert az enantiomerek egymás aktivitását kioltják, kiátlagolják. Az elnevezés a szőlőfürt latin nevéből (racemus) származik (szőlősav=racém borkősav). A szőlőfürt pedig azt a bort jelképezi a névben, melyből a borkő keletkezett. A borkő pedig tartalmazza azt a borkősavat, amelyen Pasteur először vette észre a racemát jelenséget.

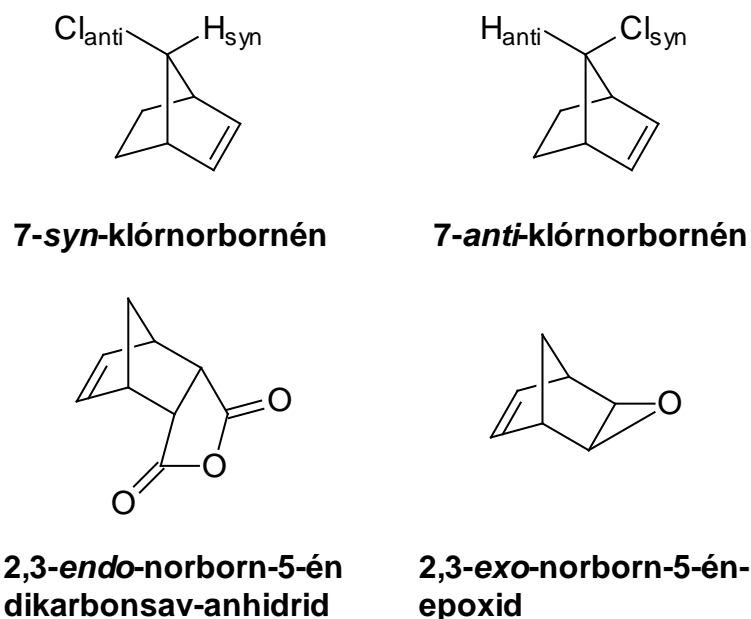
Racemizáció: az olyan enantiomer, melynek oldatában az idő függvényében megjelenik a másik enantiomer is, racemizációra képes. A kezdetben megjelenő „másik” enantiomer mennyisége idővel nő, de csak az 50%-os arányig. A racemizálódás alatt tehát nem a kiralitáscentrum, hanem egy enantiomer átalakulását értjük a kiralitáscentrum által meghatározott másik enantiomerré, a kettő keverékévé. A racemizációt ennél fogva *enantiomerizációnak* is nevezhetnénk. Más szavakkal: az egyik enantiomer kémiai lehetősége a másikba történő átalakulásra, amely lehetőség meg is valósul.

Relatív konfiguráció: egyazon vegyületen belül elhelyezkedő atom vagy szubsztituens térbeli elhelyezkedése a molekula más atomjához vagy szubsztituenséhez (referenciaelem, referenciaszubsztituens), illetve egy referenciaanyag (pl. D-glicerinaldehid) szubsztituenséhez képest. A referenciaelem megjelölése ilyenkor fontos a *ref* deszkriptorral alsó index formájában.

Legfontosabb példa erre az E. Fischer (maga a kifejezés is tőle származik, jóllehet M. A. Rosanoff 1906-ban választotta ki a megfelelő glicerinaldehidet, mint később kiderült, biztos kézzel a legmegfelelőbbet!) által kidolgozott, konfiguráció megjelölésére szolgáló rendszer, mely a konfigurációt a D- vagy L-glicerinaldehidéhez hasonlítja (viszonyítja). A rendszer konvenciók során alapul, melyet a rendszert alkalmazni kívánó minden kémikusnak meg kellett ismerni, és el kellett fogadni. Konvenciók sorozatán alapszik egyébként a Cahn-Ingold-Prelog (CIP) rendszer is! A Fischer-féle konvenciók rendszerről fontos tudni, hogy abban az időben (1951-ig) egyetlen vegyület abszolút konfigurációja sem volt ismert, és egyúttal reménytelennek is látszott annak esélye, hogy valaha is ismert lesz bármely vegyület abszolút konfigurációja. Ezért vált szükségessé a relatív konfiguráció bevezetése.

Relatív konfigurációt jelzünk a *cisz/transz* sztereodeszkriptorok használata során is. Ilyenkor a referenciaelem a vizsgált (szóban forgó) gyűrű síkja (elméleti síkja vagy „kvázi síkja”).

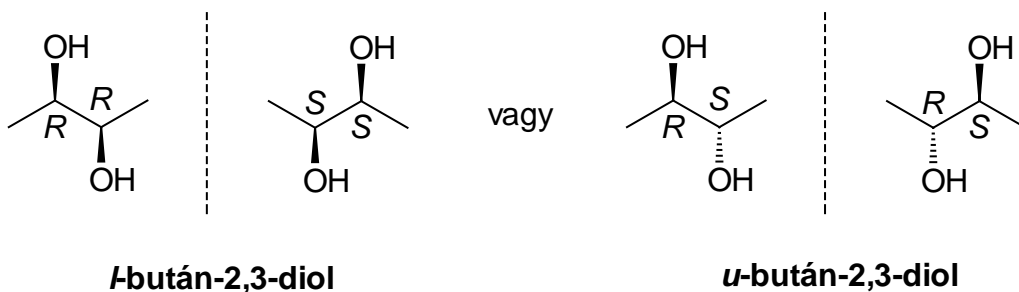
További relatív konfiguráció jelzésére szolgáló prefixumok még az áthidalással rendelkező molekulák esetében használatos *endo/exo* és *syn/anti* megjelölések is. A *syn/anti* jelölések referenciaeleme valamely molekularész (itt a kettős kötés, de egy másik szubsztituens is lehetne), az *endo/exo* megjelöléseké pedig a ciklohexén gyűrű maga. Az *exo* (vagy *diexo*) térállás a ciklohexén gyűrű kád konformerétől oldalirányban, az *endo* (vagy *diendo*) pedig a gyűrű alá irányuló szubsztituenst jelenti.



186. ábra.

A relatív konfiguráció két példája

Amennyiben két aszimmetrikus szénatomot tartalmazó molekulánk aszimmetriacentrumai azonos abszolút konfigurációban vannak jelen az adott molekulában, akkor használhatjuk az *l* („like”, azonos) vagy ellentétes abszolút konfiguráció esetén az *u* („unlike”, nem azonos) sztereodeszkriptort. Ez szerepel a következő ábrán. Ebben az esetben a referenciaelem a CIP rendszer szerinti két abszolút konfiguráció.



187. ábra.

Ez is relatív konfiguráció.

Ugyancsak relatív konfigurációs deszkriptorok az *eritro*/*treo* páros tagjai. Az ilyen prefixumokkal ellátott molekulák relatív konfigurációja az eritroz és a treoz térkémi tulajdonságaira vonatkoznak, azokhoz viszonyulnak.

Lásd még: Konfiguráció, Abszolút konfiguráció, *D/L*-jelölés és deszkriptorok.

Rezolválás: a királis anyagok enantiomereinek egymástól történő elválasztása.

R/S jelölések: a CIP konvenció által a királis anyagok konfigurációjának jelzésére használatos jelek. A jelzésre Cahn, Ingold és Prelog által kidolgozott egyértelmű rendszer az aszimmetrikus atom vagy molekula szubsztituenseinek bizonyos rendűségi szekvenciáján alapul az aszimmetrikus atomot egy definiált irányból nézve. Jelentésük: jobb (Rectus = *R*), bal (Sinister = *S*).

Szimmetriaelemek: a szimmetria a sztereokémia egyik (az aszimmetria mellett) legfontosabb alapfogalma. A térbeli testek és szerkezetek (így a molekulák is!) szimmetriája szimmetriaelemekből áll. Ezek (szemben az aszimmetriaelemekkel) általában változatlanok maradnak a molekulák átalakításai, reakciói során (Ha egy szimmetriacentrumban felcserélünk két szubsztituenset, akkor nem okozunk változást az adott molekulában, ha azonban ugyanezt egy aszimmetriacentrumban végezzük el, akkor megváltoztatjuk a molekula vagy atomcsoport konfigurációját.). A molekulák szimmetriája a geometriából ismert pontcsoportok szerint besorolható. A szimmetria lehet tengelyes (a molekulát kettő vagy több tagra osztó, mely tagok a tengely körüli forgatással egymással fedésbe hozhatóak) és molekulán belüli tükörképi (a molekulát legalább két egyforma tagra osztó, mely tagok síkban egymásra tükröztethetőek). Megkülönböztetünk *elsőfajú* (a szimmetriatagokat csak elforgatva transzformáló forgási) *szimmetriaelemeket* és *másodfajú* (szimmetriatagokat tükrözéssel transzformáló tükrözési) *szimmetriaelemeket*. *Jól jegyezzük meg itt is, hogy királis molekula másodfajú szimmetriaelemet nem tartalmazhat!*

Szimmetriaelemek a szimmetriacentrum, a szimmetriatengely és a szimmetriasík.

A szimmetriacentrum lehet egy atom egy molekulában vagy egy molekula mértani közepe (atom nélkül), amelyen keresztül bocsátott egyenesen a centrumtól azonos távolságban mindkét oldalon azonos (egymástól megkülönböztethetetlen) elemeket találunk.

A szimmetriasík vagy tükörsík az a sík, melyre merőleges egyenes mentén a sík mindkét oldalán azonos távolságban egyforma (egymástól megkülönböztethetetlen) elemeket találunk.

A szimmetriatengely az a tengely, amely körül a molekulát forgatva 360°-on belül találunk olyan elfordulási szöget, ahol a molekula önmagába tér vissza. Minden testnek és molekulának legalább egy ilyen tengelye van (C_1), amit elsőrendű szimmetriatengelynek nevezünk. A 180°-os elforgatás után önmagába visszatérő molekula 360°-on kétszer fedi önmagát, tehát C_2 (másodrendű) szimmetriatengelye van. A 120°-os elfordulás C_3 tengelyt eredményez. Az *alternáló szimmetriatengely* körüli elfordulást tükrözéssel kombinálva kapjuk a legbonyolultabb szimmetriaelemet, amit *forgatási-tükrözési* tengelynek is nevezhetünk. A metán és hasonló szerkezetű vegyületek szerkezetébe három, egyenként S_4 alternáló szimmetriatengelyt rajzolhatunk. Ez a három tengely egyenként két szemben fekvő szén-hidrogén kötésszög felezője. E tengelyek mentén a metán molekulát 90°-os elfordítással négyszer lehet tükörképi állásokba hozni egyetlen 360°-os körülfordulással. A metán a tükörképével minden állásban megegyezik.

A szimmetriasík és a szimmetriacentrum, valamint ezek megfelelője, az S_1 alternáló szimmetriatengely és az S_2 alternáló szimmetriatengely másodfajú szimmetriaelemek.

Lásd még: *Egyszerű szimmetriatengely, Tükrözési szimmetriatengely.*

Szimmetriacentrum: Lásd *Szimmetriaelemek.*

Szimmetriasík: Lásd *Szimmetriaelemek.*

Szimmetriatengely: Lásd *Szimmetriaelemek.*

Sztereoogén centrum: az aszimmetrikus atom két fő tulajdonsága közül az egyik. Olyan atom, melynek két szubsztituensét felcserélve új sztereoizomert kapunk (vagyis az ilyen atom új sztereoizomer keletkezését generálja), amely nem szükségszerűen királis. Másképpen: minden királis atom sztereoogén, de nem minden sztereoogén centrum királis. A kiralitás a *másik fő ismérve* az aszimmetrikus atomoknak. A sztereoogén centrum tehát nem csak királis, hanem akirális izomerek formálására is alkalmas. Legjobb példa a *mezo*-formák kialakulása, melyek kifejezetten akirálisak sztereoogén centrummal.

Lásd még: *Aszimmetrikus atom és Mezo-forma.*

Sztereoizomerek: olyan izomerek, melyeknek konstitúciója nem különbözik, csak konfigurációjában és/vagy konformációjában (háromdimenziós alkatában) tér el egyik a másik sztereoizomertől. Ilyenek a konfigurációs sztereoizomerek (diasztereomerek és enantiomerek) és a konformációs sztereoizomerek (konformerek).

Sztereoizoméria: egy vegyület szerkezete vagy szerkezeti módosulása következtében jelenik meg. A keletkező izomerek (sztereoizomerek) csak atomjaik sztereikus elrendeződésében különböznek egymástól, konstitúciójukban nem. A „stereos” görög szóból ered = szilárd (térbeli kiterjedés).

Lásd még: *Izoméria.*

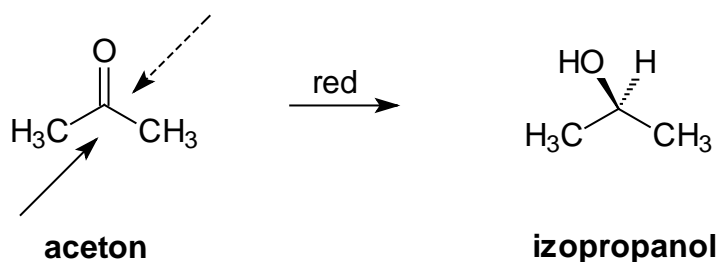
Sztereookémia: a térkémia szó a görög „stereos” (= szilárd) szóból származik. Gyakorlati jelentése szerint a sztereookémia a molekulák és reakciók három dimenzióban mutatott jelenségeivel foglalkozik. A molekulák szerkezeti sajátágaival a statikus sztereookémia, míg a kémiai reakciók lefutásának mechanizmusával a dinamikus sztereookémia foglalkozik. Mivel minden molekula háromdimenziós, így a sztereookémia gyakorlatilag a kémia minden ágát átszövi (szerves-, analitikai-, szervesetlen-, bioszerveetlen- és biokémia).

Sztereookémiai deszkriptorok: Lásd *Deszkriptorok.*

Tautoméria: kettős kötéseket tartalmazó vegyületek szerkezeti (nem térkémi) izomériája. Az izomerekben legtöbbször a kettős kötések pozíciója különbözik (kivéve a gyűrű-lánc tautomériát). A konstitúciós izoméria speciális esetei. Példák: keto-enol, laktám-laktim és endociklusos-exociklusos kettős kötés. A tautoméria izomereit tautomereknek nevezzük.

Térszerkezet: konstitúció + konfiguráció + konformáció. Ennek alapján magyaron a sztereookémiát térszerkezeti kémiának is hívhatjuk. Kevésbé helyes a térkémia megnevezés, hiszen a térnek kevés kémiája figyelhető meg!

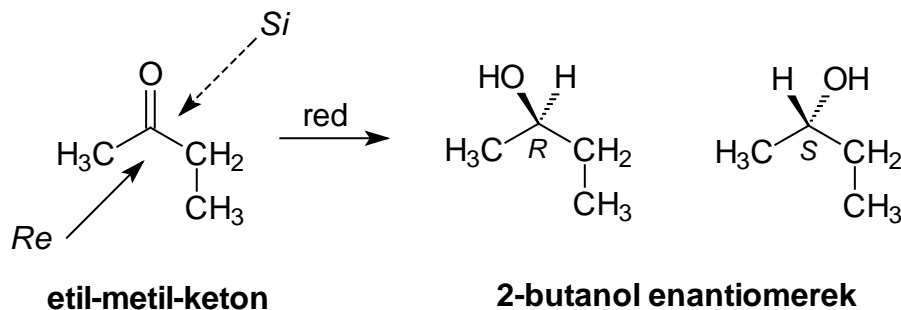
Topicitás: a sztereokémiában topográfiai értelemben használt fogalom, mely vonatkozhat csoportokra vagy oldalakra (síkokra) egyaránt. Számos olyan molekula van, melynek a molekula kvázi síkjához képest egyik és másik „oldala” (a jobb és bal) sztereokémiaailag nem biztosan ekvivalens. Másképpen írva, adott reakció során a két oldal eredményezheti egyetlen anyag, vagy különböző sztereoizomerek keletkezését. Egyetlen vegyület képződik például acetontól hidrides redukciója során. Ilyen esetben homotop oldalokról beszélünk, hiszen a hidrogénatom bármelyik oldal felől közelíti a szén-oxigén köztös kötést a redukció során, ugyanazt a szimmetrikus izopropanolt kapjuk.



188. ábra.

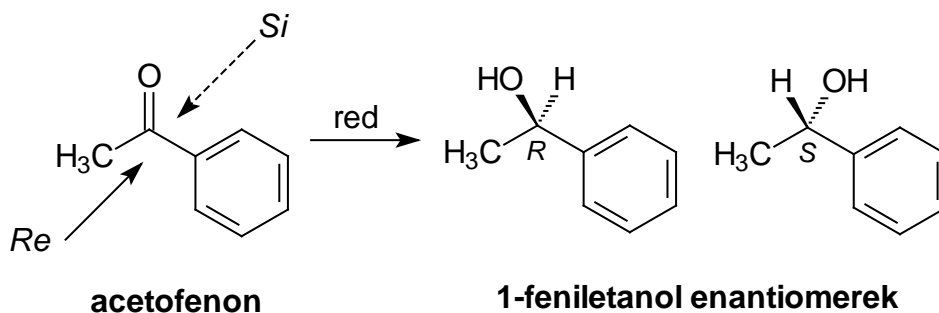
A homotop acetontól egyetlen terméket ad redukciója során.

Ha azonban az egyik metilt etil- vagy fenilcsoportra cseréljük, akkor heterotop vegyületeket, etil-metil-ketont, illetve acetofenont kapunk. Utóbbi két vegyület redukciója két-két enantiomer keletkezését teszi ugyanis lehetővé az alábbiak szerint.



189. ábra.

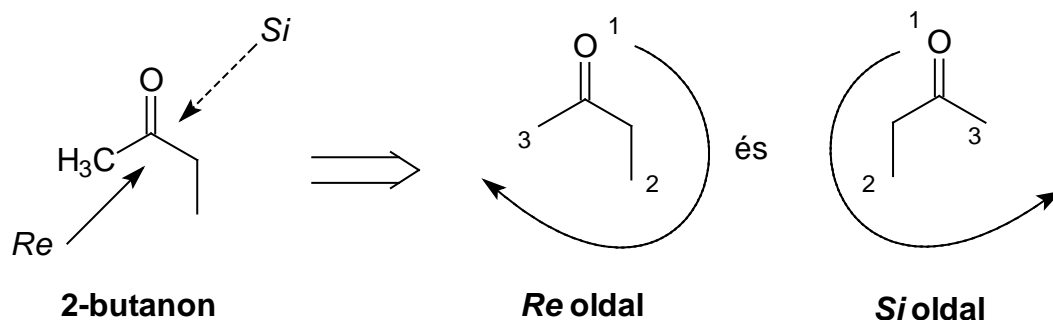
Az etil-metil-keton heterotop vegyület.



190. ábra.

Az acetofenon is heterotop.

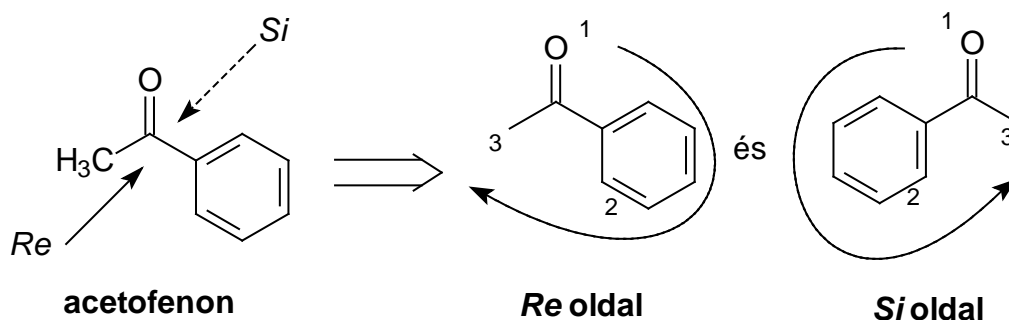
E két példa alapján is belátható, hogy sztereokémiai szempontból meg kell különböztetni a két sztereoizomer keletkezését lehetővé tevő oldalakat. Hogyan tehetjük ezt meg? Vegyük például a 2-butanont. Először meg kell állapítani az sp^2 hibridizációjú szénatomon helyet foglaló ligandumok CIP szerinti rangsorát. Ezt követően a szokásos körüljárási irányt kell meghatározni az adott atom körül az alábbiak szerint.



191. ábra.

Heterotop vegyületek topicitásának megállapítása oldalanként I.

Ugyanezt az acetofenon esetében elvégezve hasonló eredményre jutunk.



192. ábra.

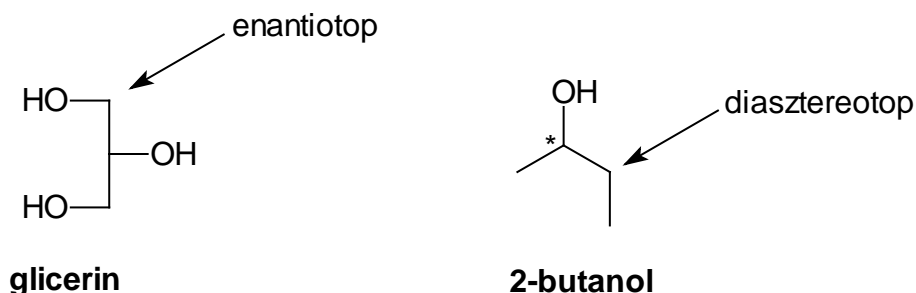
Heterotop vegyületek topicitásának megállapítása oldalanként II.

Királis redukálószerrel (például enzimatis reakcióban, biokatalízissel) a két enantiomer nem azonos arányban keletkezik. A reakció enantioszelektív.

Az enantiomereket eredményező oldalakat enantiotop oldalaknak, a diasztereomerek keletkezésének helyt adó oldalakat diasztereotop oldalaknak nevezzük. A diasztereotop vegyület lehet például olyan oxim, imin vagy oxovegyület is, amely már tartalmaz egy aszimmetrikus atomot. Ilyenkor az acetofenonnal ellentétben a kiindulási anyag királis.

Homotop vagy heterotop nem csak oldalak, hanem csoportok is lehetnek. Homotop az a csoport (szubsztituens), amelynek kémiai környezetét megváltoztatva a reakció nem eredményezi (nem eredményezheti) sztereoizomerek keletkezését. Ilyen például a diklórmétán. Heterotop csoport eredményezheti enantiomerek vagy diasztereomerek keletkezését. Enantiomerek keletkezhetnek akirális, diasztereomerek pedig királis kiindulási anyagokból. Enantiotop például a glicerin két hidroximetil-csoportja (de csak

akkor, ha csak az egyik alakul át, például észterezéskor!), diasztereotop pedig például a 2-butanol metilén-csoportjában „ülő” két hidrogén.



193. ábra.

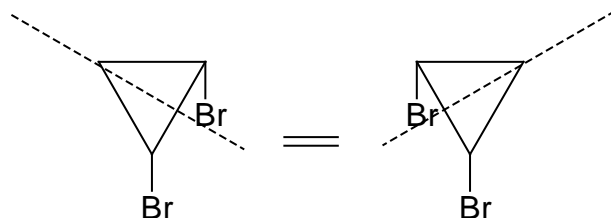
Enantiotop és diasztereotop csoportok

Vegyük észre, hogy a topicitás és a prokiralitás nagyon közeli jelenségek a sztereokémiában!

Lásd még: *Prokiralis, Enantiotop.*

Tükrözési szimmetriatengely: az n -ed rendű tükrözési szimmetriatengely (S_n) mentén egy molekulát $360^\circ/n$ értékkel elforgatva, majd a tengelyre merőleges síkon tükröztetve az eredeti szerkezetet kapjuk. Az n szükségképpen 1 vagy páros szám! Molekulák esetében az S_1 (első rendű tükrözési szimmetriatengely) megegyezik a tükrözési síkkal, mert így elforgatás nélkül tükrözünk. Ez történik például kettős kötés körüli Z konfiguráció esetén, amennyiben a kettős kötés szenei azonos szubsztituenseket hordoznak. A másodrendű tükrözési szimmetriatengely (S_2) egybeesik a szimetriacentrum fogalmával (a szimetriacentrumon áthaladó bármely egyenesen a centrumtól azonos távolságban a két oldalon azonos elemeket találunk). Ezzel a helyzettel találkozunk egy kettős kötés körüli E konfiguráció esetén, amennyiben a kettős kötés szenei azonos szubsztituenseket hordoznak. A minden szubsztituensében azonos sp^3 szénatom negyedrendű (S_4) tükrözési szimmetriatengelyt feltételez!

A tükrözési szimmetriatengely tükörképi részekre osztja és tükrözi a molekulákat, ezért az ilyen tengelyt hordozó molekula nem lehet aszimmetrikus! Az is fontos tény, hogy az ilyen tengelyt és a hozzá tartozó síkot tartalmazó molekula tükörképe azonos önmagával. Álljon itt is példaként a *cisz*-1,2-dibróm-ciklopropán.



194. ábra.

A molekula belső tükörsíkja miatt nem királis.

Lásd még: *Egyszerű szimmetriatengely, Szimmetriaelemek.*

VII. Aszimmetrikus gyógyszerek. Válogatás

Az alábbiakban sztereokémiai szempontból érdekes gyógyszerek kerülnek ismertetésre. A sztereokémiai szempont lehet a kiralitás fajtája, a CIP rangsor megállapításának különössége, az aszimmetria különleges megnyilvánulása a kiralitás fajtákon belül, stb. Az ismertetés lehet egy kisebb hatástani csoport elemzése, a hatások sztereokémiai alapja, szerkezet-hatás (SAR-structure-activity-relationship) összefüggések, szintetikus vonatkozások sztereokémiája, stb.

VII.1 Válogatott példák, irodalomjegyzék

A mellékpajzsmirigy hormonja a *parathormon* (parathyreoid hormon, PTH, 84 aminosav alkotja, 9500 D/mol).

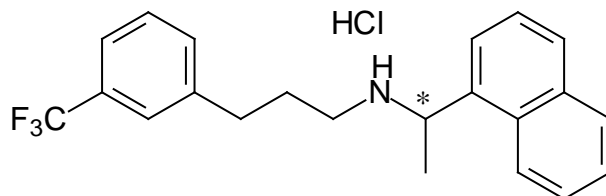
Funkciói:

1. Mobilizálja a csontok Ca^{2+} és PO_4^{3-} tartalmát, fokozza az osteolysist,
2. növeli a Ca^{2+} tubuláris reabszorpcióját,
3. növeli a Ca^{2+} felszívódását az intestinumból (emeli a vese D-vitamin, 1,25-dihidroxi-kolekalciferol termelését),
4. csökkenti a PO_4^{3-} tubuláris reabszorpcióját.

Fiziológiás hatásai:

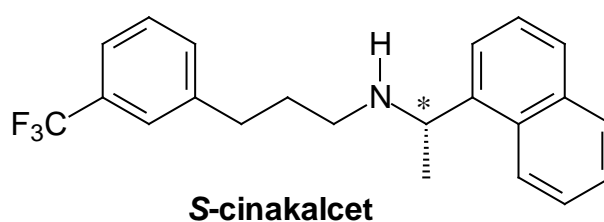
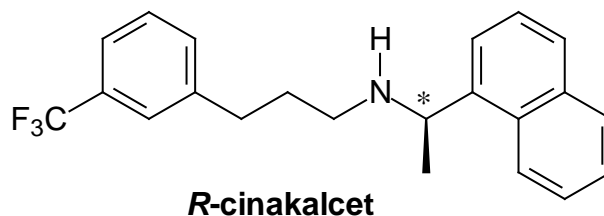
1. Kalciumegyensúly fenntartása: a bélből és a csontvázból az extracelluláris folyadék felé pontosan annyi Ca^{2+} áramlik, amennyi kiürül a vesén keresztül.
2. A táplálék alacsony Ca^{2+} tartalma magasabb PTH, ezáltal magasabb D-vitamin szintet eredményez. Ennek következménye az aktívabb Ca^{2+} felszívódás.
3. Az aktív D-vitamin (1,25-dihidroxi-kolekalciferol) kialakulását mediálja.
4. Fokozza a Ca^{2+} visszaszívást és a PO_4^{3-} renális kiválasztását (ez nem D-vitamin dependens).

A mellékpajzsmirigy rendellenes túlműködése a *hyperparathyreoidizmus*, mely például a dializált, vagy mellékpajzsmirigy karcinómás betegek esetében szekunder formaként jelenik meg. Mind a primer, mind pedig a szekunder kórforma kezelésére alkalmas a *cinakalacet* (Amgen, AMG-073), amit az USA (FDA) Sensipar, Európa (EMA) pedig Mimpara néven engedélyezett.^{1,2} A *cinakalacet* csökkenti a PTH szintet mind primer, mind szekunder hyperparathyreoidizmus esetén. Javítja a kalcium-foszfor homeosztázist. Ez az első ilyen molekula ezen az ATC kódon. A korábbi kezelési módok (D-vitamin + Ca^{2+} szubsztitúció) a dializált betegeknél nemkívánatos kardiovasculáris mellékhatásokat okozhatnak. A *kalcimimetikus* hatású *cinakalacet* a mellékpajzsmirigy Ca^{2+} -érzékelő receptoraira kötődve csökkenti a PTH termelését, megakadályozva az extracelluláris Ca^{2+} kötődését ugyanott. A *cinakalacet*, mint hatóanyag, az (*R*)- α -metil-N-[3-(3'-trifluormetil)fenilpropil]-1-naftilmetil-amin sósavójaként került forgalomba.



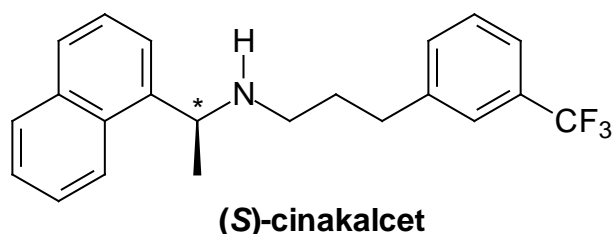
195. ábra.
A cinakalacet racemát

Sztereokémiáját tekintve nagyon flexibilis molekula, hiszen a két aromás mag közötti dialkil-aminocsoport minden kötése körül szabad rotáció létezik. Ebből következően konformerei nagy számban fordulnak elő. A naftalinhoz közelebbi alkilcsoport, így a molekula maga is aszimmetrikus, egy sztereogén centrummal. Az egyetlen centrumban aszimmetrikus molekulának két enantiomere létezik, mely enantiomerek konfigurációja az aszimmetria centrumában a CIP konvenció szerint az alábbi:



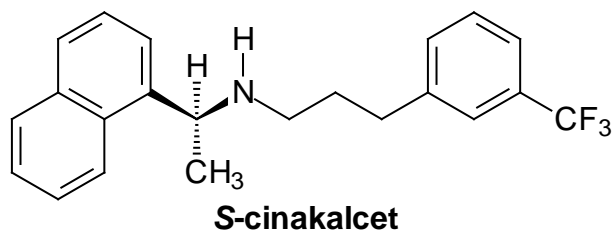
196. ábra.
A cinacalcet enantiomerei

A sztereokémiai megjelölések természetesen akkor is igazak, ha nem az aszimmetriacentrum konfigurációját, hanem magát a molekulát fordítjuk meg. Ez látható az alábbi ábrán:



197. ábra.
Az S-cinacalcet enantiomer másik perspektívája

Mint az az *S-cinacalcet* fenti két ábrázolásából jól látszik, a kettő egymásba forgatható, tehát azonos enantiomerek. A többféle ábrázolási lehetőség közül mutat még egyet az alábbi ábra ugyanerre a molekulára:

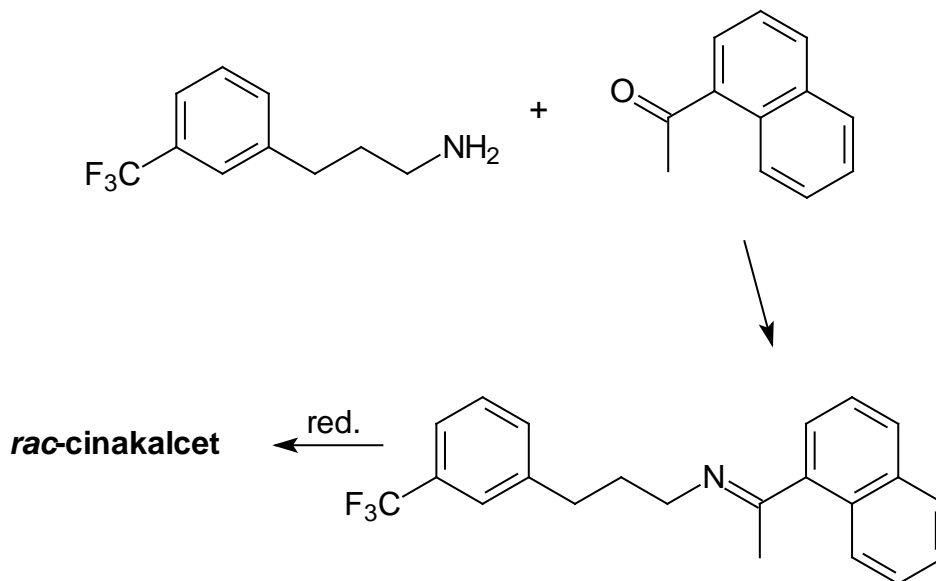


198. ábra.

Az S-cinacalcet enantiomer újabb perspektívája

A *cinacalcet*, mint hatóanyag név tulajdonképpen az *R* enantiomert takarja. A farmakológiai vizsgálatok során ez bizonyult hatékonyabb kalcimimetikus anyagnak. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a mellékpajzsmirigy Ca^{2+} -érzékelő receptorai sztereoizomer diszkrimináció során a két lehetséges *cinacalcet* enantiomer közül az *R* módosulatot „kedvelték” jobban, ahhoz mutattak nagyobb kémiai affinitást.

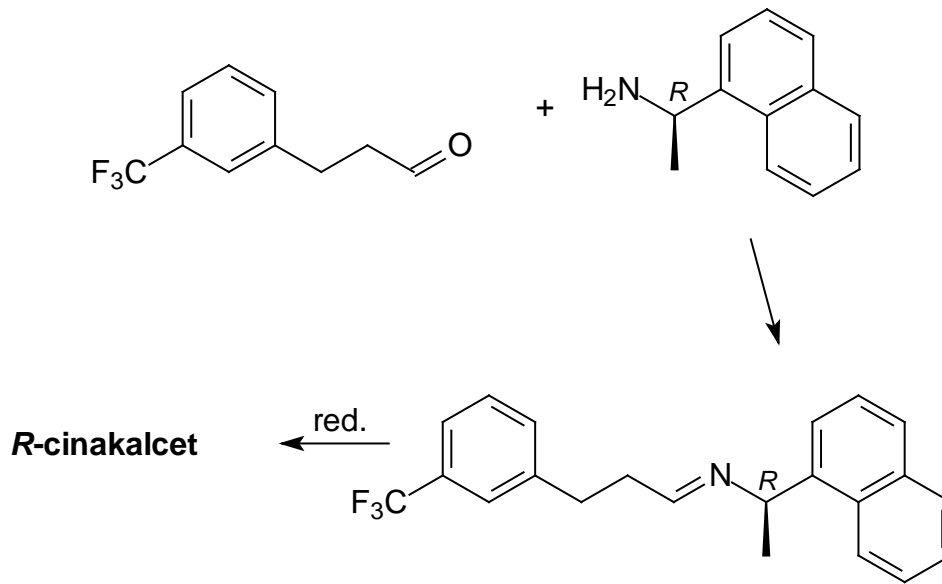
A *cinacalcet* szintézisére két alapvető úton került sor. Az egyik szintézisút végén rezolválták a keletkező racém vegyületet. A racém termékhez a megfelelő amin redukzív alkilezésével jutottak. A rezolválást királis töltettel rendelkező HPLC kolonnán, preparatív körülmények között hajtották végre:



199. ábra.

A racém cinacalcet szintézise

A másik szintézisúton az aszimmetrikus szintézisnek azt a változatát használták, melynek során a kiindulási anyag maga már királis. Az ehhez használt enantiomer (*R*)- α -(1-naftil)etil-amin a megfelelő fenil-propionaldehiddel kondenzálták, majd az így nyert imino-vegyületet redukálták a célvegyületté. Mivel a kiindulási anyagból származó aszimmetrikus szénatomot a redukció nem érintette, annak konfigurációja is változatlan maradt.

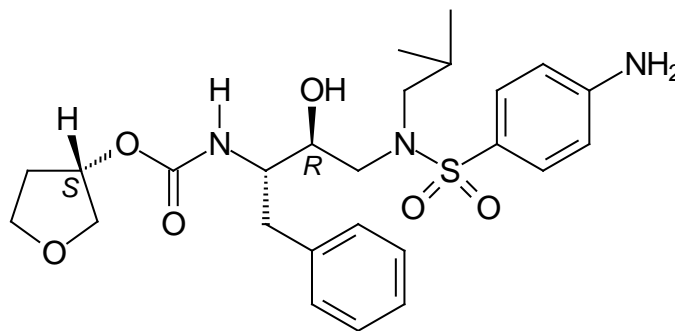


200. ábra.

A cinacalcet enantioszelektív (aszimmetrikus) szintézise

A *cinacalcet* valamint nagyszámú királis analógja aszimmetrikus szintézisét a közelmúltban még számos példán valósították meg.^{3,4}

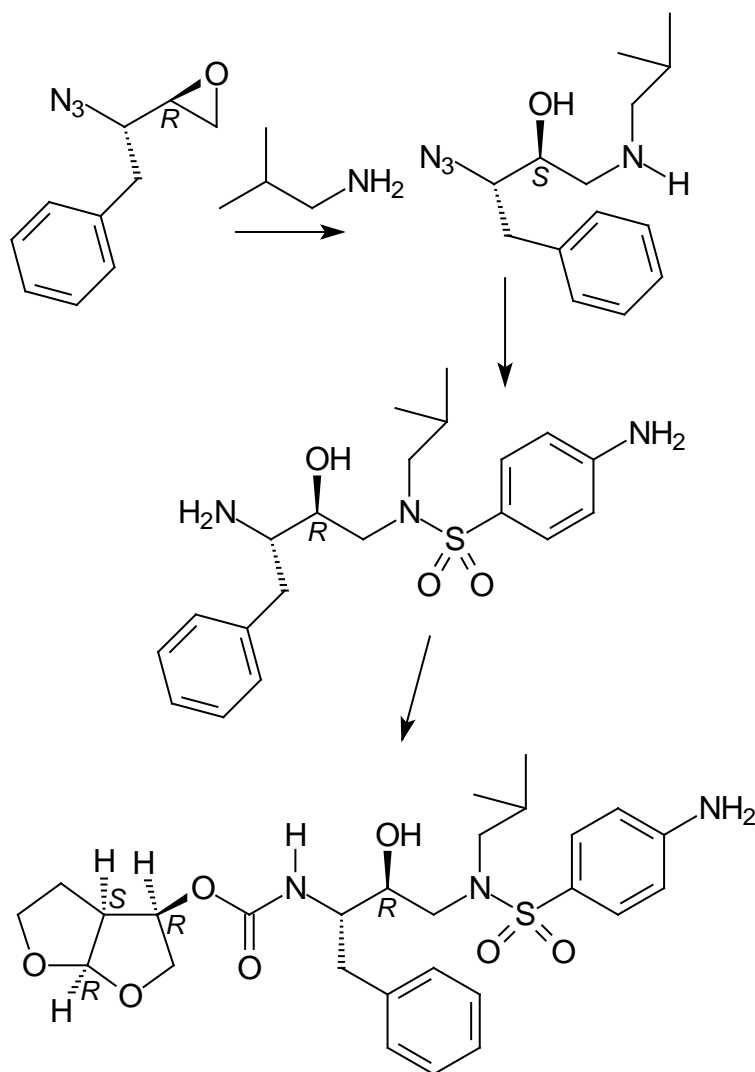
A *darunavir* nevű molekula multirezisztens HIV-1 proteáz gátló hatása alapján került bevezetésre.⁵ Szintézise során arra törekedtek, hogy ne peptid típusú molekulát célozzanak meg, ezzel is küzdve a kialakult rezisztens vírustörzsek ellen.⁶ A nem-peptid típusú molekulák ugyanis aktívak proteáz-inhibitorokra rezisztens törzsekre is. Szerzők⁶ célmolekuláik szintézisének megtervezésekor a már korábban közölt molekulákat⁷ vették alapul. Ezek a molekulák szintén non-peptid típusú, sztereoizomer származékok, melyeket aszimmetrikus szintézisekben sztereoegységes (enantiomeregységes) kiindulási anyagokból állítottak elő. Az alábbi ábrán szereplő vegyület egyetlen enantiomer a lehetséges nyolcból. Mindhárom aszimmetriacentrum szénatom. A vegyület ugyan nem peptid típusú, de található benne egy karbaminsavészter és egy szulfonamid molekularész, melyek peptidre emlékeztető savamidok. A hatáshoz fontos, hogy a tetrahydrofurán-gyűrűn található sztereogén centrum konfigurációja *S*, az alkoholos szénatomé pedig *R* legyen.



201. ábra.

Az ötletadó hatékony HIV ellenes molekula

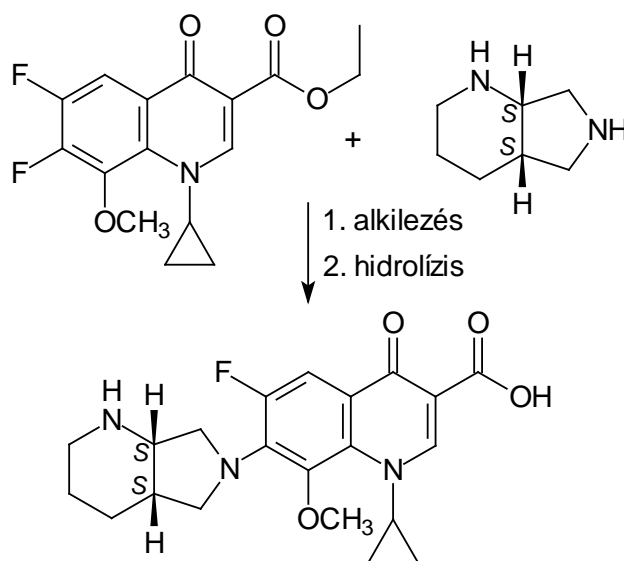
Az újabb származékok szintéziséhez enantiomer tisztaságú kiindulási anyagokból indultak ki.⁶ Az azido-epoxid enantiomert előbb izobutilammal reagáltatták, majd az így képződött azidoalkoholt alakították szulfonamiddá. Az azidocsoport katalitikus (Pd/C) redukciója a kívánt aminoalkoholt adta. Az utolsó lépésben az aminoalkoholt alkoxikarbonilezési reakcióban, szintén enantiomeregységes dioxabicyklusos reagenssel alakították a célvegyületekké. Mivel az átalakítások során a kiindulási anyagokban az aszimmetrikus szénatomok konfigurációja nem változott, így enantiospecifikus reakciókban enantiomertiszta termékeket kaptak. A vegyületek közül az alábbi ábrán látható célvegyületet (*darunavir*) az FDA 2006. júniusában engedélyezte, mint anti-HIV gyógyszert. Figyeljük meg, hogy az alkoholos és benzil-szubsztituált szénatom konfigurációja nem, viszont a tetrahydrofuranban elhelyezkedő aszimmetriacentrumé az ellenkezőjére változott a fenti modellvegyülethez képest, ami hatékonyságnövekedésben is megnyilvánult. Érdekes levezetni a telített (3*R*,3*aS*,6*aR*)-furanofuranil-uretán vázrész konfigurációit. A CIP rangsor megállapítása tanulságos. Figyeljük meg a sztereodeszkriptorok állandó konfiguráció mellett történő változásait a szintézis menete során!



202. ábra.

A gyógyszerre vált célvegyület

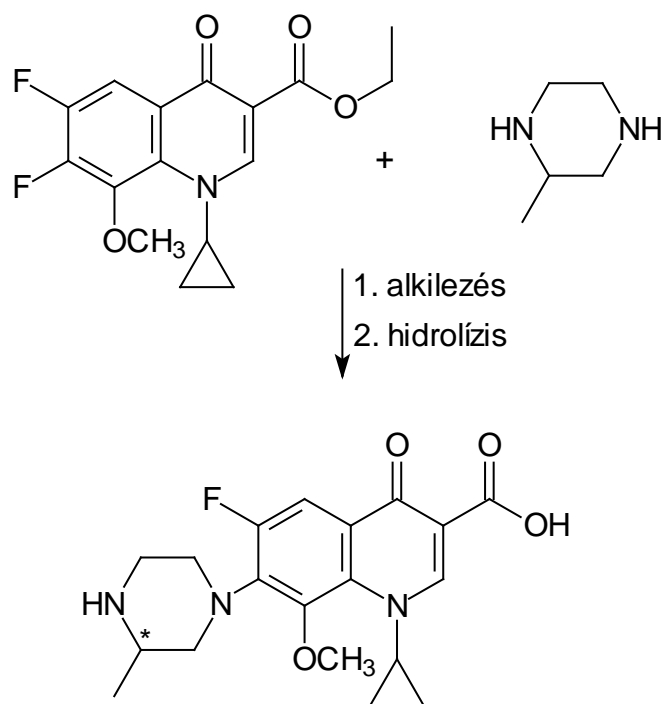
A *Mycobacterium tuberculosis* törzsek még manapság is jelentős gondot és anyagi ráfordítási igényt jelentenek a Földön. Statisztikai adatok szerint a tuberkulózis (tüdőgümőkór, TBC) 2011-ben világszerte a második helyet foglalta el, ami a mortalitási adatokat illeti. Ez gyakorlatilag mintegy kettő millió embernek a kórra visszavezethető halálát jelentette. Ezen adat mögött mintegy tizenkét millióra tehető az összes megbetegedés.⁸ Az 1960-as évekre az első generációs TBC ellenes szerek elterjedése a betegség megfékezését jósolta világszerte. Ez azonban az HIV (ráfertőzés) és a rezisztencia-jelenségek előtérbe kerülésével nem következett be. Sőt! Jelen kutatási irányok a más indikációban már engedélyezett gyógyszerek *Mycobacterium* törzsek elleni hatékonyságát célozzák, illetve új származékokat állítanak elő. A már gyógyszerként elérhető molekulák közül érdekes a *moxifloxacin*, amelyet 1999-ben engedélyeztek, mint légúti infekciók kezelésére alkalmas szert. A *moxifloxacin* jelentős eredményeket értek el a TBC ellenes mikrobiológiai kutatások terén, így ebben az indikációban III. fázisú klinikai kipróbálást is indítottak vele.⁹ Szintézise a szokásos úton történik azzal a kivétellel, hogy az utolsó, alkilezési lépésben a bázikus molekularész beépítését enantiomertiszta kiindulási anyaggal hajtják végre. Ennél fogva a termék is sztereoegységes anyag lesz.¹⁰ A Bayer AG munkatársai U. Petersen vezetése alatt számos szabadalmat nyújtottak be a *moxifloxacin* és más származékok szintézisére. Ezek közül az egyikben például¹¹ a *moxifloxacin* szintézisének utolsó lépéséhez enantiomertiszta pirrolidino-piperidint (2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán) alkalmaztak. A két aszimmetriacentrum konfigurációja így a célvegyületben is megegyezik a kiindulási anyagéval. A termék enantiomer tükörképe, valamint a másik diasztereomer két enantiomere nem keletkezik a szintézis során! A *moxifloxacin* biciklusos 7-szubsztituense tehát a *cisz* konfigurációjú (cikloalkánoknál és heterociklusos analógjaiknál a *cisz/transz* sztereodeszkriptorok használatosak a gyűrűanellációk geometriájának megadására is) diasztereomer egyik enantiomere. Mindenképpen érdekes a CIP rangsor alakulásának figyelemmel kísérése mind a kiindulási intermedier, mind pedig a célmolekula esetében.



203. ábra.

A *moxifloxacin* szintézisének utolsó két lépése

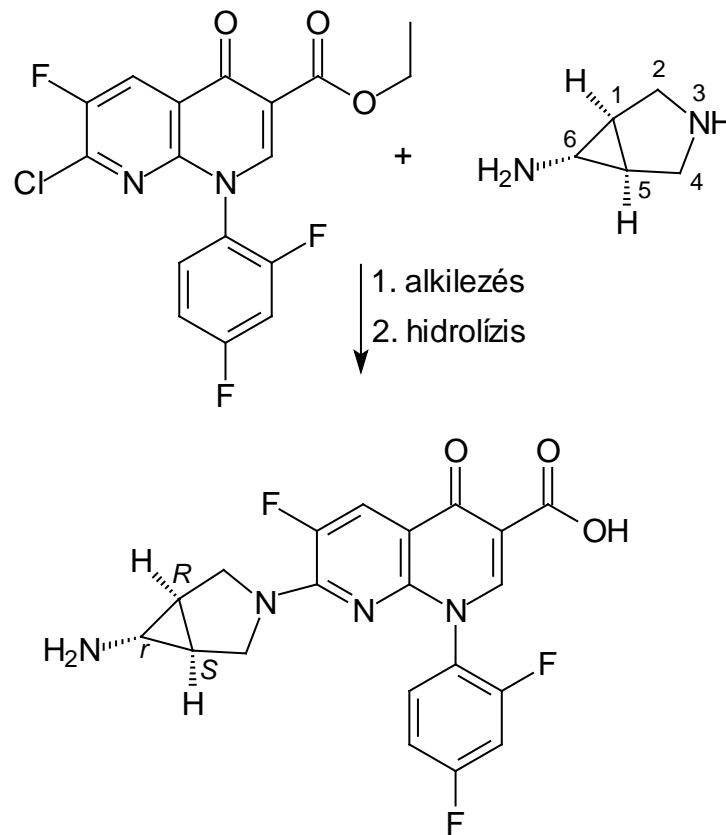
Az antituberkulotikus teszteken ugyancsak jó eredménnyel szerepelt a *gatifloxacin*. A *gatifloxacin* szintén hivatalos szer antibakteriális indikációval, azonban több országban „black box” figyelmeztetést követően szűkítették alkalmazási engedélyét. Sok országban csak szemcseppek formájában engedélyezett, parenterális vagy per os használatban nem. Ennek pedig rossz mellékhatásprofilja adhatott alapot. Szintézise során az utolsó fázisban racém reagenst használnak az alkilezési lépéshez. A reagens a *rac*-2-metil-piperazin, amelyet alkalmazva csakis enantiomer elegyet kaphatunk. Ez a szintézis tehát nem enantiomerszelektív (nem aszimmetrikus).



204. ábra.
A *gatifloxacin* racém elegy

A kinolonok között is, de talán minden gyógyszervegyületet tekintve is az egyik legrövidebb karriert befutott, szinte kérészetű gyógyszermolekula a *trovafloxacin*.¹² Jóllehet nem egy napot élt, de miután az FDA 1998-ban engedélyezte, a sorozatos negatív mellékhatásjelentések (pharmacovigilance) eredményeként 1999 júniusában az EMA-hoz hasonlóan már fel is függesztette forgalmazását a Pfizer számára. A súlyos (több esetben letális) hepatotoxikus mellékhatások miatt csak nagyon korlátozott körülmények között szabad alkalmazni antiinfekciós terápiában. A *trovafloxacin* molekula előállítása nem egyszerű folyamat, ráadásul megvalósítása sokszor ütközött sztereokémiai nehézségekbe (lásd például¹²). Maga a molekula sztereoegységes nalidixsav származék, az elvileg(!) lehetséges $2^3=8$ enantiomer közül csak az egyik. Heterociklusos szubsztituense (ciklopropánnal kondenzált pirrolidin, 3-azabicyclo[3.1.0]hexán) a kinolonokhoz hasonló pozíciót foglal el az alapvázon. A *trovafloxacin* szintézise a moxifloxacinhoz és gatifloxacinhoz hasonlóan az utolsó két lépésben N-alkilezés és hidrolízis. A sztereokémiailag fontos történések is ekkor zajlanak le. Az alkilezésben a naftiridinvázis molekula, mint

alkilező ágens (aromás halogénszármazék) szerepel, az aralkilcsoport akceptora pedig a sztereoeegységes amino-szubsztituált 3-azabicyclo[3.1.0]hexán.



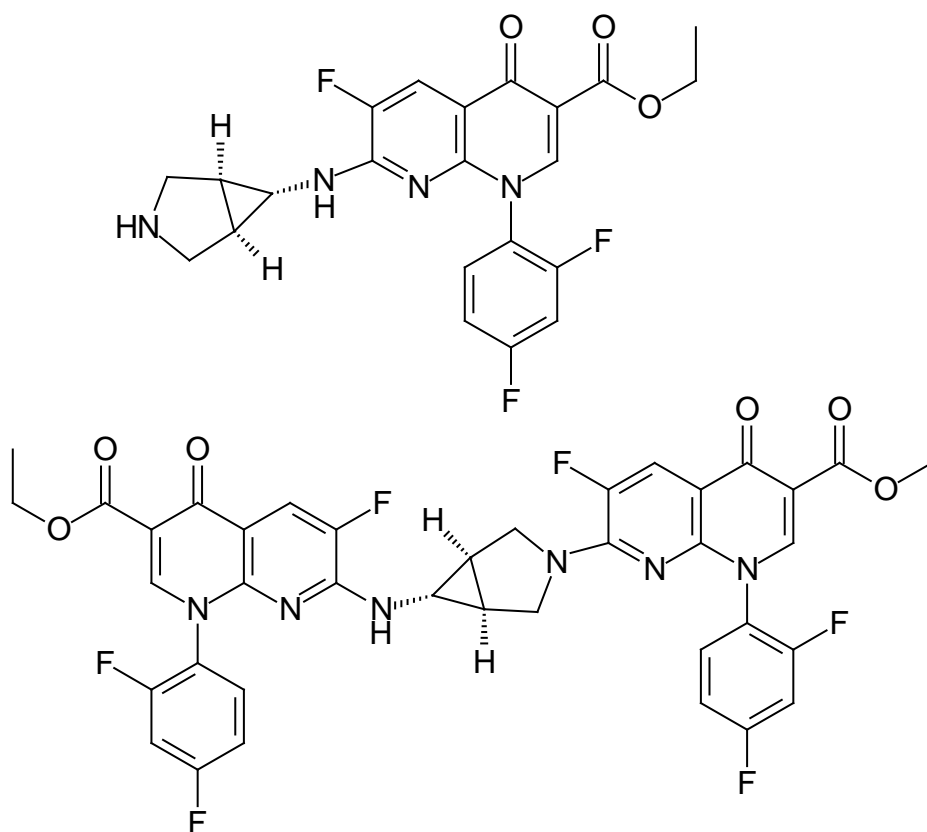
205. ábra.

A *trovafloxacin* szintézisének két utolsó lépése

Ebben található a célmolekula mindhárom aszimmetriacentruma. Szerzők¹² a konfigurációk leírására a szteroidoknál szokásos α/β sztereodeszkriptorokat alkalmazzák. Ezekkel a deszkriptorokkal más gyűrűs vegyületeknél is találkozhatunk az irodalomban. A „6-amino-(1 α ,5 α ,6 α)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán”¹² sztereoiszomer csak egy az elvileg(!) lehetséges nyolc közül. Szerzők által használt α térállásuk szerint a ciklopropán két anellációs hidrogénje és az aminocsoport az ábra síkja mögött (alatt), egy térfélen helyezkednek el, tehát CIP szerinti konfigurációjuk 1*R*,5*S*,6*r*. Láthatóan a 6 pozíciójú szénatom pseudoaszimmetrikus. A konfigurációk megállapításához használt CIP rangsorok a következők: az 1*R* esetére 1 = C/H,C,N; 2 = C/H,H,N; 3 = C/H,C,C; 4 = H, az 5*S* esetére 1 = C/H,C,N; 2 = C/H,H,N; 3 = C/H,C,C; 4 = H, a 6*r* esetére pedig 1 = N; 2 = *R* konfiguráló szubsztituens; 3 = *S* konfiguráló szubsztituens; 4 = H. Mind a 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexán, mind a célvegyület *trovafloxacin* esetére igaz, hogy a gyakorlatban (a tropin/pszeudotropin pároshoz hasonlóan) csak két sztereoiszomere létezik. A két sztereoiszomer egymásnak nem tükörképi, hanem diasztereomere, pontosabban epimere, hiszen a három közül csak a 6-os aszimmetriacentrum konfigurációjában térnek el egymástól. Mivel a 6-amino-3-

azabiciklo[3.1.0]hexán szimmetrikus molekula (az 1 és 5 sztereogén centrumok egymásnak tükörképei, tükörsík halad át a molekulán), így egyúttal akirális is. Mivel a ciklopropán-pirrolidin anelláció kizárólag *cisz* gyűrűkapcsolatra képes (*transz* diasztereomere nem létezik), ezért nem beszélhetünk *mezo* formáról sem. A valójában létező két sztereoizomer, melyek tehát egymásnak epimeri, végülis akirális molekulák, mert megegyeznek tükörképükkel!

A szintézisben rejlő egyik sztereokémiai probléma, kémiai nehézség, hogy az N-alkilezéshez használt pirrolidin-heterociklus a trovafloxacin mellett még két másik terméket is eredményezhet. Ezek a melléktermékek egyrészt a trovafloxacin regioizomere (szerkezeti izomere), másrészt a dimer jellegű származéka, melyek az amino-szubsztituált azabiciklo[3.1.0]hexán szekunder és primer aminocsoportjai egyidejű jelenlétének köszönhetőek. A reakció körülményeinek optimalizálásával (a ciklopropán „banánkötéseinek” jelenléte miatt a primer aminocsoport kevésbé bázikus más primer aminokhoz képest) a trovafloxacin képződése felé tolható el az átalakulás iránya.



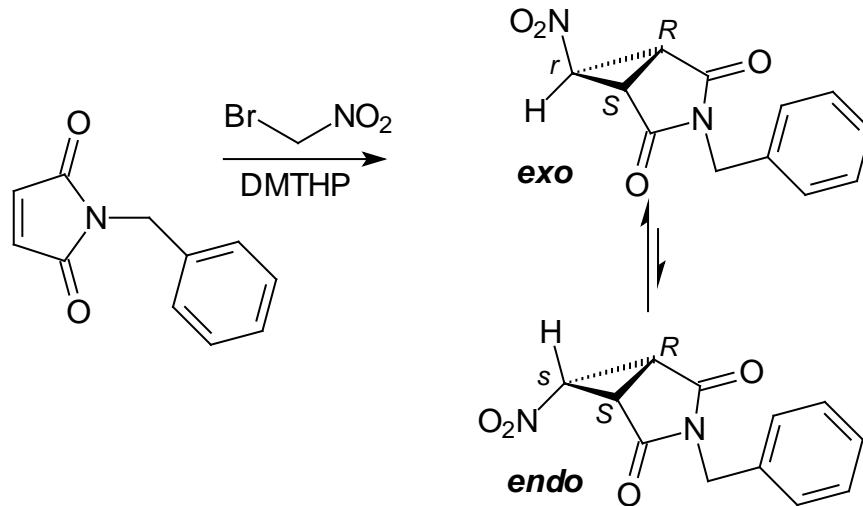
206. ábra.

A trovafloxacin szintézisének

lehetséges melléktermékei. A felső a trovafloxacin konstitúciós izomere.

A trovafloxacin szintézisének másik sztereokémiai problémája és egyúttal kémiai nehézsége a „6-amino-(1 α ,5 α ,6 α)-3-azabiciklo[3.1.0]hexán”¹² epimer megfelelő tisztaságú és hozamú előállítás. Erre több út is kínálkozik, melyek közül jelen szerzők az alábbi választották: N-benzilmaleimidból és bróm-nitrometánból indultak ki, melyek 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin (DMTHP) jelenlétében elvégzett reakciója két terméket eredményez. A két

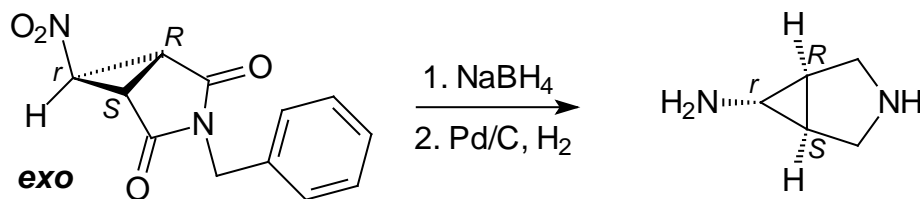
termék *exo/endo* relatív konfigurációs viszonyban van egymással, melyek közül az *exo* keletkezik főlegben. A további átalakításokhoz az *exo* konfigurációs termékre volt szükségük, melyben mind a primer aminocsoport, mind pedig a két anellációs hidrogén (tehát mindhárman) a ciklopropán gyűrűsík azonos oldalán helyezkednek el. A három aszimmetriacentrum közül kettő (az anellációs szénatomok) konfigurációja gyakorlatilag nem tud változni, ezért csak a harmadik, a pseudo-aszimmetria-centrum sztereogén!



207. ábra.

Az *exo* izomer dominánsan keletkezik.

Az így keletkező elegyből az *exo* izomer (a nitrocsoportot a ciklopropil-pirrolidin gyűrűívén kívül hordozó epimer) jó hozammal kinyerhető, amit több lépésben (hidrides és katalitikus hidrogénezéssel) alakítottak a kívánt sztereoegységes vegyületté. A későbbiekben ezt használták a naftiridinonnal végzendő reakcióhoz.

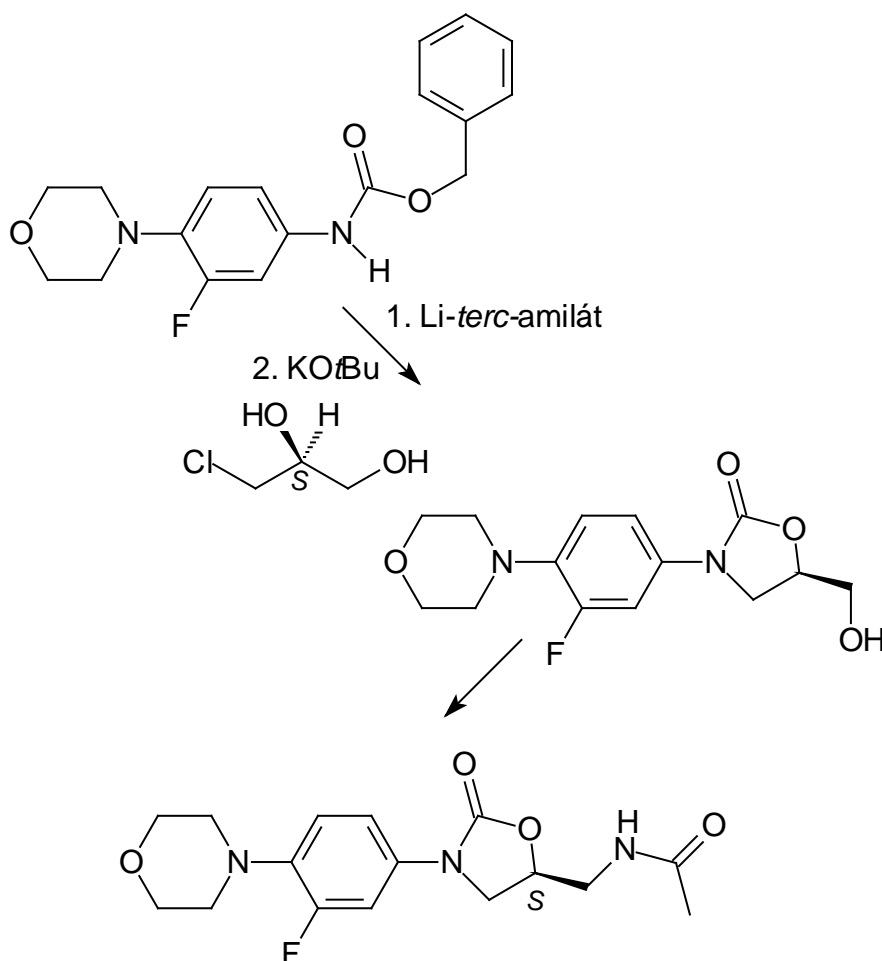


208. ábra.

A sztereoegységes epimer képződése

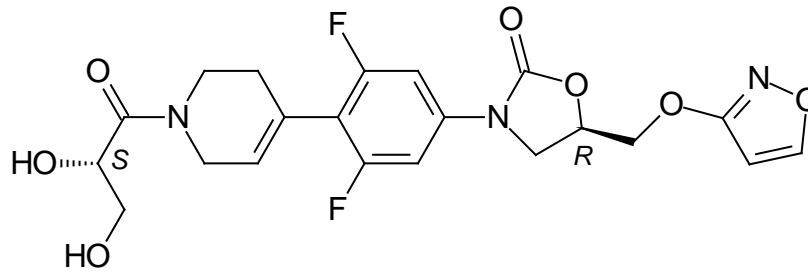
Szintén jól bizonyított a már korábban bőr- és légyszöveti infekciókban, pneumónia és légúti fertőzésekben, valamint szepszisémiában engedélyezett antibakteriális hatású szerek közül az egyetlen oxazolidinon típusú vegyület, a *linezolid*. A TBC elleni tesztek alapján fázis I. és fázis II. vizsgálatokat indítottak vele. A *linezolid* szintézise^{13,14} jóval egyszerűbb, de hasonlóan költséges folyamat, mint amilyeneket a kinolon származékok esetében láthattunk. A szintézis első lépésében 3,4-difluor-nitrobenzollal morfolint alkileznek, majd a nitrocsoportot katalitikusan anilincsoporttá redukálják. Az így kapott morfolino-

anilint ezt követően az anilino-nitrogénen klórhangyasav-benzilészterrel reagáltatják. Az így nyert karbaminsav-észter származékot ezután lítium-*terc*-amiláttal deprotonálják, majd a kapott lítium-sót kálium-*terc*-butilát mellett alkilezik *S*(+)-3-klór-1,2-propándiollal. Gyűrűzárást követően a szabad hidroximetil-csoportot aminocsoporttá alakítják, majd acetilezik. A szintézis aszimmetrikus, mivel az egyik intermedier királis anyag, a további lépésekben pedig a kiépült aszimmetriacentrumot nem érinti átalakítás. Ennek következtében a linezolid szintézis egyetlen enantiomert eredményez.



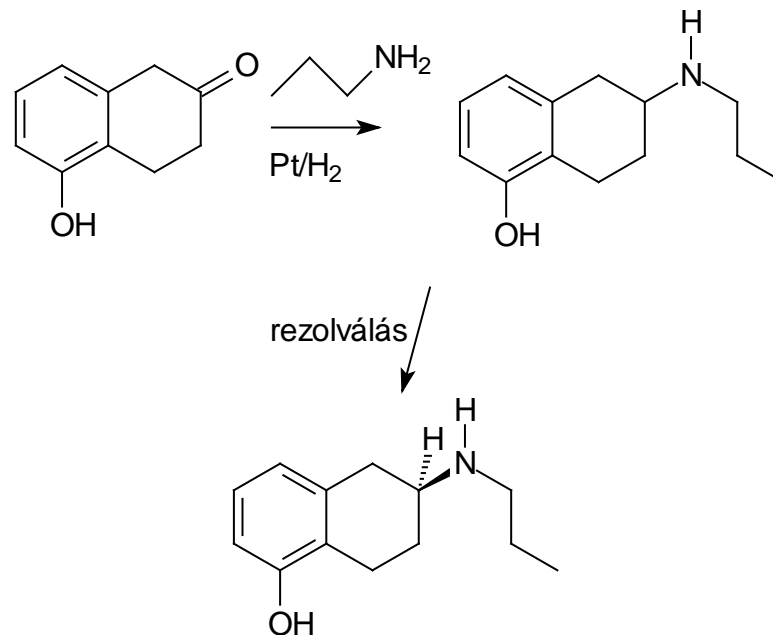
209. ábra.
A *linezolid* aszimmetrikus szintézise

Hasonlóan jó TBC ellenes hatással bír az AZD5847 jelű molekula, mely azonban még nem engedélyezett gyógyszer. Sztereokémiája és szintézise nagyon hasonló a linezolidéra azzal a kivétellel, hogy ugyanabban az aszimmetriacentrumban (oxazolidin CH csoport) ellenkező sztereodeszkriptort hordoz. Jól figyeljük meg, hogy a térbeli elrendeződés (konfiguráció) a két molekulában tulajdonképpen nem változik, de a CIP konvenciók szabályokat szigorúan be kell tartani! További különbség még a két molekula között, hogy a linezolidnak csak enantiomere, míg az AZD5847 molekulának diasztereomere is vannak. Következésképpen előzőnek összesen kettő, utóbbinak pedig négy lehetséges sztereoizomere van.



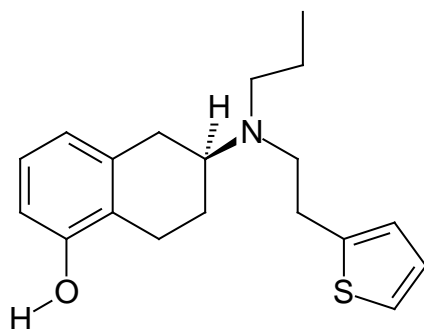
210. ábra.
A TBC ellenes hatású AZD5847

A *rotigotin* hazánkban is sikeres dopamin D_2 agonista¹⁵ antiparkinson indikációban engedélyezett és használatos molekula. A racemát szintézise régen megoldott.¹⁶ Enantioszelektív szintézisében kulcslépés a propilamin és 5-metoxi-2-tetralon között elvégzett redukzív alkilezést követő rezolválás. A rezolválást sóképző segédanyag alkalmazása mellett, frakcionált kristályosítással hajtják végre.¹⁷ A rezolválással nyert *S*-(-)-5-hidroxi-2-[*N*-propil-*N*[2-(2-tienil)etil]amino]-5-tetralin enantiomert használják a további szintetikus lépésekhez.



211. ábra.
A *rotigotin* aszimmetrikus szintézisének kulcslépése

A rezolválás során kapott *S* enantiomert ezután *O*-demetilezik, majd pedig redukzív alkilezésben tienilecetsavval alakítják a kívánt célvegyületté. A célvegyület (*rotigotin*) egyetlen enantiomer, mely centrálisan királis.



212. ábra.
A rotigotin enantiomer

Az ebben az alfejezetben felhasznált primer irodalmak jegyzéke

1. O. R. Thiel, C. Bernard, W. Tormos, A. Brewin, S. Hirotsu, K. Murakami, K. Saito, R. D. Larsen, M. J. Martinelli, P. J. Reider: Practical synthesis of the calcimimetic agent, Cinacalcet, *Tetrahedron Letters*, 49 (2008) 13-15.
2. G. Bijukumar, B. Maloyesh, B. S. Bhaskar, A. Rajendra: Efficient synthesis of Cinacalcet hydrochloride, *Synthetic Communications*, 38 (2008) 1512-1517.
3. X. Wang, Y. Chen, R. Crockett, J. Briones, T. Yan, C. Orihuela, B. Zhi, J. Ng: Synthesis of Cinacalcet congeners, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004) 8355-8358.
4. G. A. Block, K. J. Martin, A. L. M. de Francisco, S. A. Turner, M. M. Avram, M. G. Suranyi, G. Hercz, J. Cunningham, A. K. Abu-Alfa, P. Messa, D. W. Coyne, F. Locatelly, R. M. Cohen, P. Evenepoel, S. M. Moe, A. Fournier, J. Braun, L. C. McCary, V. J. Zani, K. A. Olson, T. B. Drüeke, W. G. Goodman: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis, *New England Journal of Medicine*, 350 (2004) 1516-1525.
5. A. K. Ghosh, Z. L. Dawson, H. Mitsuya: Darunavir, a conceptually new HIV-1 protease inhibitor for the treatment of drug-resistant HIV, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2007) 7576-80.
6. A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, W. Cho, D. E. Walters, K. Krishnan, K. A. Hussain, Y. Koo, H. Cho, C. Rudall, L. Holland, J. Buthod: Potent HIV protease inhibitors incorporating high-affinity P₂-ligands and (*R*)-(hydroxyethylamino)sulfonamide isostere, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8 (1998) 687-690.
7. E. E. Kim, C. T. Baker, M. D. Dwyer, M. A. Murcko, B. G. Rao, R. D. Tung, M. A. Navia: *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 1181.
8. B. Villemagne, C. Crauste, M. Flipo, A. R. Baulard, B. Déprez, N. Willand: Tuberculosis: the drug development pipeline at a glance, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 51 (2012) 1-16.
9. B. Gaudilliere, P. Berna: Trends and perspectives, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 35 (2000) 331-356.

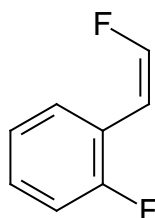
10. J. P. Sanchez, R. D. Cogliotti, J. M. Domagala, S. J. Gracheck, M. D. Huband, J. A. Sesnie, M. A. Cohen, M. A. Shapiro: The synthesis, structure-activity, and structure-side effect relationships of a series of 8-alkoxy- and 5-amino-8-alkoxyquinolone antibacterial agents, *J. Med. Chem.*, 38 (1995) 4478-4487.
11. U. Petersen, W. Schröck, D. Habich, A. Krebs, T. Schenke, T. Phillips, K. Grohe, R. Endermann, K.-D. Bremm, K.-D. Metzger: Quinolonecarboxylic acids, US 5480879 (1996).
12. T. Norris, T. F. Braish, M. Butters, K. M. DeVries, J. M. Hawkins, S. S. Masset, P. M. Rose, D. Santafianos, C. Sklavonuos: Synthesis of trovafloxacin using various (1 α ,5 α ,6 α)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (2000) 1615-1622.
13. M. R. Barbachyn, C. W. Ford: Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid, *Angewandte Chemie International Edition*, 42 (2003) 2010-2023.
14. B. Pearlman, A. W. Perrault, M. R. Barbachyn, R. P. Manninen, R. D. Toops, S. D. Houser, J. T. Fleck: Process to prepare oxazolidonones, WO/1997/037980 (1997).
15. N. J. Cusack, J. V. Peck: (-)-(S)-5-Hydroxy-2-[N-propyl-N[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-5-tetralin hydrochloride, *Drugs of the Future*, 18 (1993) 1005-1008.
16. D. E. Ames, D. Evans, T. F. Grey, P. J. Islip, K. E. Richards: The synthesis of alkoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivatives, *J. Chem. Soc.*, (1965) 2636-2641.
17. W. Ten Hoeve, H. Wynberg: The design of resolving agents. Chiral phosphoric acids, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 4508-4514.

VII.2 Királis váltások, irodalomjegyzék

Gyógyszervegyületeink enantiomerei akirális közegben teljesen egyformák, minden fizikai és kémiai paraméterük, reakciójuk megegyezik! Kizárólag királis közegben különböznek egymástól! Ilyen királis közeg az élő szervezet, az élő közegből izolált nagymolekulák oldata, az enzimmel töltött kromatografáló oszlopok, stb. Az élet ugyanis a legtöbb formájában homokirális (önmaga építésére és megújítására a lehetséges sztereoizomer választékból csak egyetlen izomer-típust használ), ezért nem azonos kémiai affinitással viszonyul a különböző külső hatásokra. Ebből a szempontból könnyedén belátható, hogy a különböző enantiomerek, diasztereomerek és azok keverékei (esetleg éppen racemátjuk) a humán használatra szánt molekulák esetében bizonyos körülmények között alapvető különbségeket mutatnak farmakológiájukban. Teljesen vagy részben más lehet az egyik enantiomer reakciója az élő anyaggal, mint a másik enantiomeré. Sőt, az enantiomerek hatásainak kombinációjaként a harmadik forma, a racemát egy harmadik féle biológiai választ is létrehozhat! Mindennek alapja az atomok kapcsolódási sorrendje, egymáshoz képest mutatott elrendeződésük: az egymáshoz térszerkezeti illő hatóanyag és a hatóhely (receptor, más fehérje, nukleotid, enzim, stb.) kivált egy folyamatot, míg a nem illő nem okoz változást.

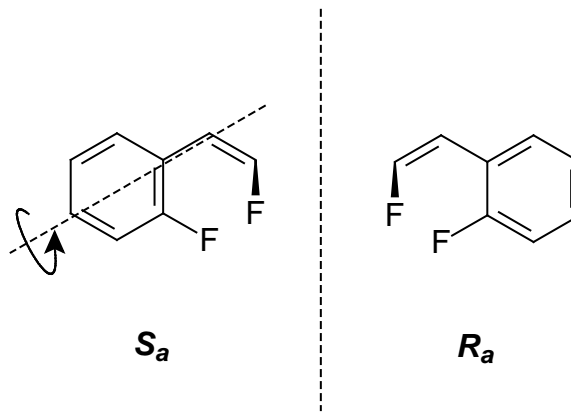
A királis váltás is ezen alapuló gyógyszergyártói tevékenység. A királis váltás kémiailag akirálisból királisba történő szintetikus váltást is jelenthet, azonban jelen fejezetnek nem ez a tárgya. Itt most a királisból (racemát) királisba (egyetlen enantiomer) történő váltást fogjuk taglalni és szemléltetni. Az a gyógyszergyártó ugyanis, amely korábban racemátot szabadalmaztatott, viszonylag könnyen áttérhet a racemát farmakológiailag aktívabb tagjának, enantiomerének engedélyeztetésére és forgalmazására, ha megfelelő evidenciá(ka)t mutat be az illetékes gyógyszerhatóságnak. A királis váltás tehát ilyen értelemben főleg iparjogvédelmi aktus! Mielőtt belekezdenénk az iparjogi példák sztereokémiai alapjainak ismertetésébe, nézzünk egy kémiai királis váltást.

Kémiai (akirálisból királisba) királis váltásra igen sok példa ismert az irodalomban (prokirális molekulákból és csoportokból például). Tekintsünk azonban most egy olyan érdekes példára, amelyben az akirális molekulából fény hatására keletkezik királis. A vizsgált molekula: *Z*-1-fluor-2-(2'-fluorfenil)-etén. Ennek a molekulának a tükörképe megegyezik önmagával, tehát akirális.



213. ábra.
Az akirális diasztereomer

Ha ezt az akirális molekulát UV-, IR-lézer fényvel aktiváljuk (energiát adunk neki), akkor a kettős kötés sztereokémiája nem változik, ugyanakkor királis molekula képződik belőle. A molekula *Z* diasztereomere olyan molekulává alakul, melynek tükörképe nem egyezik meg önmagával. Ez a jelenség az axiális kiralitásnak egy olyan esete, amikor a *mezo*-forma aszimmetriacentrum nélkül jön létre! Egyetlen diasztereomernek van egy akirális és két királis konformációs izomere. Érdekes ez azért is, mert az atropenantiomerek keletkezésének is tanúi lehetünk egyúttal. A forgási és aszimmetriatengely a fenilcsoport egyik szene és a szén-szén kettős kötés egyik szene között húzódik. Az axiális kiralitásnak megfelelő két enantiomer kimutatható a reakcióelegyben. Energetikailag a három *Z* izomer közül az akirális a legstabilabb.^{1,2}



214. ábra.
A királis diasztereomer

Az iparjogi királis váltásokkal kapcsolatban, a királis „business” jegyében számos összefoglaló közlemény született, melyek témája néhány példával jól szemléltethető.³⁻⁹ A „chiral switch” ténye a „chiral switching” folyamata során valósul meg. A folyamat során egy korábban racémként forgalmazott gyógyszer új gyógyszerként (a régi enantiomereként) kerül forgalomba. A folyamat során a gyógyszerek és gyártók szabadalomképessége új jogi eljárások alanya lehet, amennyiben jogvita keletkezik. Az új szabadalmak szabadalmi hivatalokhoz történő benyújtása leegyszerűsítve mindig újabb és újabb profitért történik a gyártó oldaláról. Vannak azonban a gyógyszerek felírói oldalán is állásfoglalások, melyeket az alábbi jól „tükröz” (stílusosan): „Drug companies are increasingly using chiral switching as a marketing strategy, but before prescribers switch to single enantiomer drugs they should look for evidence from well-conducted clinical trials that shows the chiral switch is cost-effective and improves the outcomes for patients rather than patents.”¹⁰

Tehát érdemes figyelni minden lehetséges körülményre, amikor enantiomerre váltunk, ugyanis vannak esetek, amikor az enantiomer terápiás alkalmazása kevésbé optimális, mint a racemáté. Néhány fontos farmakológiai aspektus a racemát és a „single enantiomer” oldalán eldönthető, hogy az orvos és a beteg milyen típusú szert fog felírni illetve „fogyasztani”.

Az élő organizmus tehát biológiai különbséget tesz a konfigurációk között. Az enantiomer (vagy esetenként diasztereomer) diszkrimináció alapja az élő szervezet homokirális volta! Az enantio-sztereoizomerek hatása lehet farmakodinamikailag, vagyis receptor kötődés szerint is különböző:

1. Semleges (nincsen hatás): például *R*-propranolol inaktív, (+)-morfin hatástalan.
2. Azonos, de sokkal jelentéktelenebb hatás: például karvedilol enantiomerek.
3. Azonos, de sokkal kedvezőtlenebb hatás (erősebb mellékhatás, toxicitás!): *R*-penicillamin toxikus, bupivakainnak is van cardiotoxikus enantiomere.
4. Ellentétes, antagonistá hatás: például a szalbutamol, baklofen esetében.

Az enantiomerek hatása lehet nagyon különböző farmakokinetikailag is:

megoszlás: *R*-metadon megoszlási térfogata duplája a másik enantiomerének,

elimináció: *R*-pindolol vesén át történő kiürülése negyedével lassúbb,

lebomlás: *S*-verapamil, *R*-fluoxetin gyorsabban metabolizálódnak.

Ezek eredményeként megnyúlik a hatástartam.

Enantiomerek lehetséges farmakológiai előnyei a racemátokkal szemben:

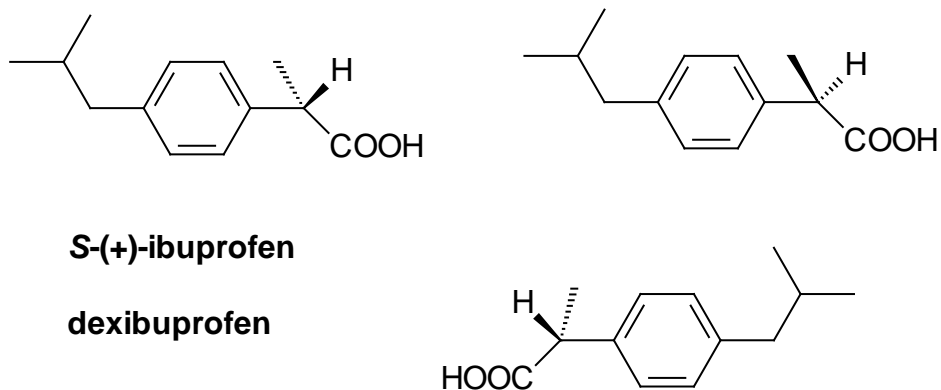
1. Kedvezőbb terápiás index,
2. Hosszabb hatástartam, kedvezőbb adagolás,
3. Kisebb individualitás (több beteg reagál hasonlóan a szelektívebb receptor-kötődés révén), kevesebb, ritkább és kisebb mellékhatás,
4. Kisebb a valószínűsége a gyógyszerkölcsonhatásoknak.

Miért érdeke a gyártónak királis váltást végrehajtani:

1. A racemát szabadalmának közeljövőbeli lejáratára.
2. A generikus gyártók visszaszorítása.
3. Enantiomer gyógyszer kifejlesztése racemátból sokkal kisebb költség, mint egy teljesen új vegyületé.
4. A racemátból kifejlesztett enantiomer szabadalmi védőtalma ugyanolyan hosszú, mint a racematé volt.

Az alábbi néhány példa a releváns sztereokémiai vonatkozások jelentőségét mutatja.

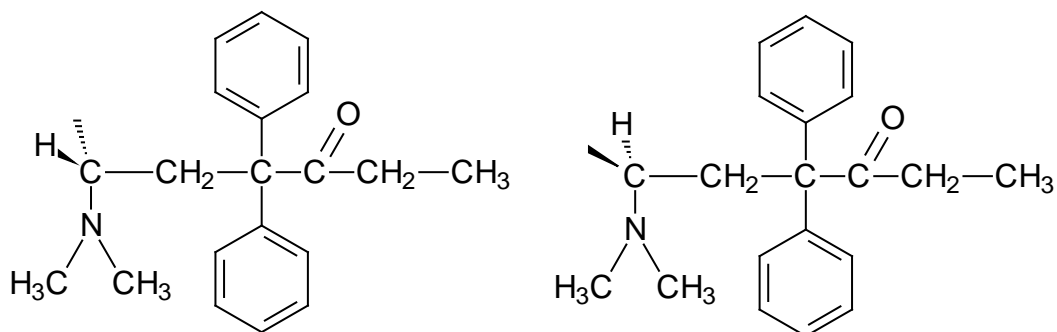
Az ibuprofen két enantiomere például eltérő hatásúnak bizonyult, mint nem szteroid gyulladáscsökkentő. Mivel a két enantiomer a konfigurációján és optikai aktivitásának irányultságán kívül minden más paraméterében megegyezik, kizárólag ez lehet oka az eltérő hatékonyságnak. Az *S*-ibuprofen ugyanis 100-szor hatékonyabb a másik enantiomernél, vagyis ez az eutomer. Ez azt is jelenti, hogy az *S* enantiomer affinitása a ciklooxygenáz enzimhez jóval nagyobb a másikénál, tehát konfigurációja (térszerkezete) jóval alkalmasabbá teszi az enzim blokkolására. Ez az alapja a királis váltás lehetőségének. A királis váltás alanya, a dexibuprofen nevében optikai aktivitásának irányára történik utalás.



215. ábra.

A *dexibuprofen* hatékonyabb a másik enantiomernél és a racemátnál.
Az *R* enantiomert mindkét oldaláról láthatjuk.

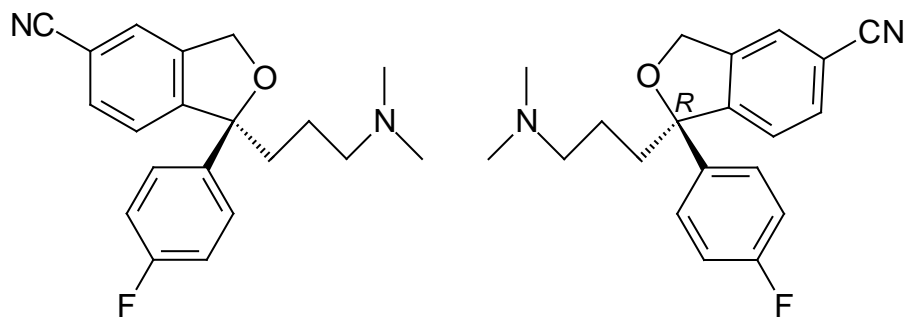
Hasonló alapon különbözik a metadon két enantiomerének hatása is. Az aktívabb, *R* enantiomer ugyanis mintegy 20-szor erősebben kötődik az opioid μ -receptorhoz, mint a másik enantiomer. Ennek a különbségnek is a térszerkezet az oka (meg annak is, hogy a morfinnal, heroinnal szemben nem okoz fizikai függőséget!).

**R-metadon**

216. ábra.

A metadon két enantiomere nem egyforma hatású.

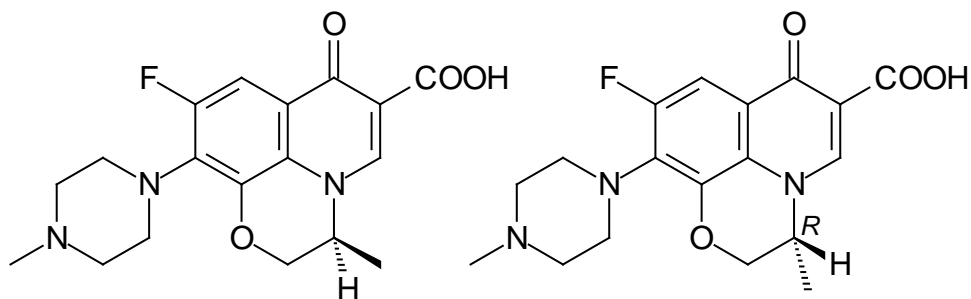
Az *S*-citalopram 100-szor hatékonyabb gátlója a szerotonin „reuptake” transzporter fehérjének, mint a másik enantiomer, ezért ez hasonló nagyságrendben hatékonyabb is enantiomer párjánál (így biztosít hosszabb ideig magasabb szerotonin szintet). Ez alapozta meg a királis váltást, melynek során a citalopram helyett az *escitalopram* került engedélyeztetésre, mint hatékonyabb antidepresszáns. Utóbbi molekula nevében (*escitalopram*) a konfigurációjára történik utalás.

**S-(+)-citalopram****escitalopram**

217. ábra.

Az *S* enantiomer hatékonyabb antidepresszáns a másiknál és a racemátnál is, ezért a gyártója *escitalopram*-ként védoltalmazta.

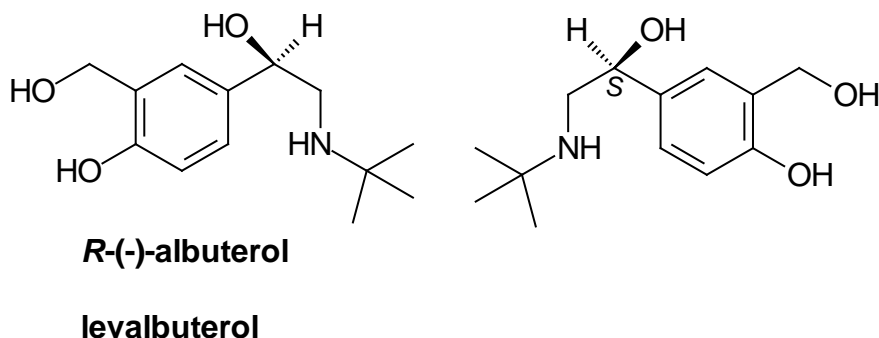
Az ofloxacin racemátja szintén két, farmakológiailag különböző enantiomert hordoz. Az *S* enantiomer hatékonyabb antibakteriális molekula, köszönhetően kedvezőbb kinetikájának. A két enantiomernek eltérő a lebomlási sebessége. Az *R* enantiomer gyorsabban metabolizálódik. Ennél fogva az *S* forma hosszabb hatástartamú. A királis váltás során védoltalom alá került molekula neve *levofloxacin*, ami a molekula optikai forgatóképességének irányára utal.

**S-(+)-ofloxacin****levofloxacin**

218. ábra.

Az *S* enantiomer hatékonyabb antibiotikum a másiknál és a racemátnál is, ezért a gyártója *levofloxacin*-ként szabadalmaztatta.

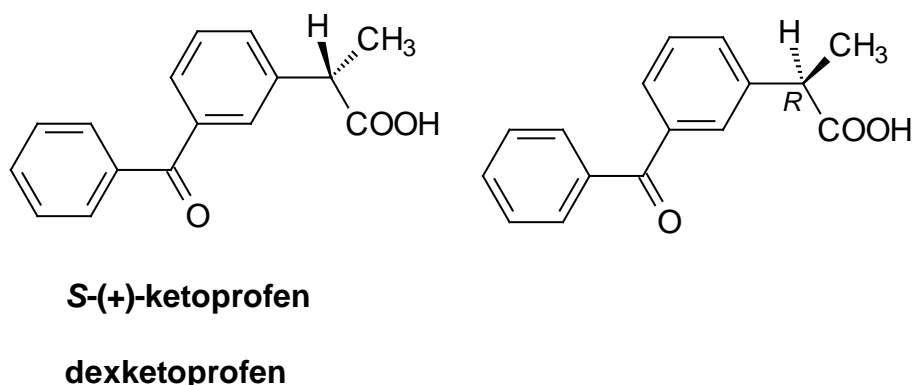
A szalbutamol (albuterol-szulfát), mint racemát β_2 -agonista hatású gyógyszer. A két enantiomer közül a *levalbuterol* erősebb bronchodilatátor, kevesebb mellette az allergiás és konstriktív (asztmás roham-szerű) mellékhatás. Így kerülhetett sor a racemát gyártója által a levalbuterol enantiomer antiasztmatikumként való bevezetésére. A levalbuterol név a molekula optikai aktivitásának irányára utal.



219. ábra.

Az *R* enantiomer hatékonyabb β_2 -blokkoló a másiknál és a racemátnál is, ezért gyártója a *levalbuterol*-t szabadalmaztatta.

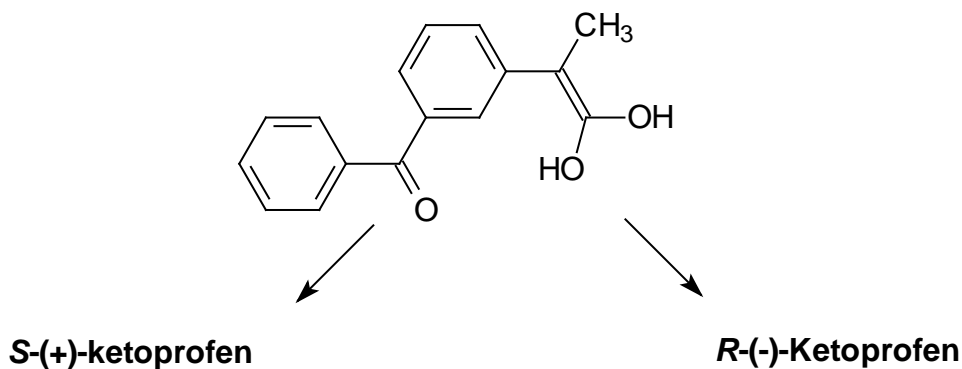
Nemszteroid gyulladáscsökkentő fájdalomcsillapító a ketoprofen, mely eredetileg szintén racemátként került forgalomba. A *dexketoprofen* farmakológiailag jóval kedvezőbb molekula, mert jobb a megoszlása, kisebb napi dózisban is hatékony, gyorsabban szívódik fel és kevesebb mellékhatással bír. Gyártója ezért szabadalmaztatta új gyógyszerként a *dexketoprofen*-t, melynek neve forgatóképességének irányára utal. Hátránya, hogy ha nagyon kis százalékban is, de a szervezetben átalakul a másik enantiomerré (<10%).



220. ábra.

Az *S* enantiomer hatékonyabb analgetikum a másiknál és a racemátnál is, ezért gyártója a *dexketoprofen*-t szabadalmaztatta.

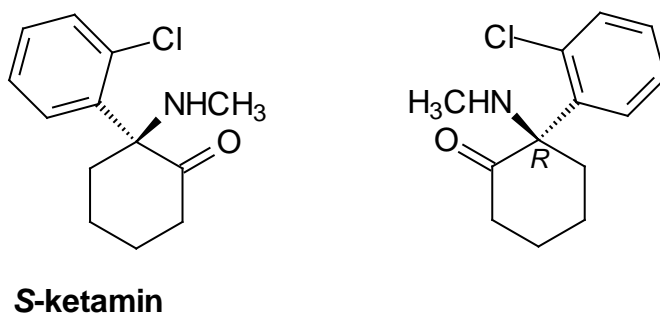
Ennek az átalakulásnak kémiai alapja hasonló az ibuprofennél lehetségeshez, vagy éppen a hioszciamin atropinná történő racemizálódásakor látottakhoz. Ekkor ugyanis a karbonsav- vagy észter-karbonil (többé-kevésbé) olyan tautomerré alakul, amelyből a másik enantiomer is képződhet.



221. ábra.

A ketoprofen enantiomerek lehetséges egymásba alakulása hasonlít a hiosziamin vagy ibuprofen racemizációjára.

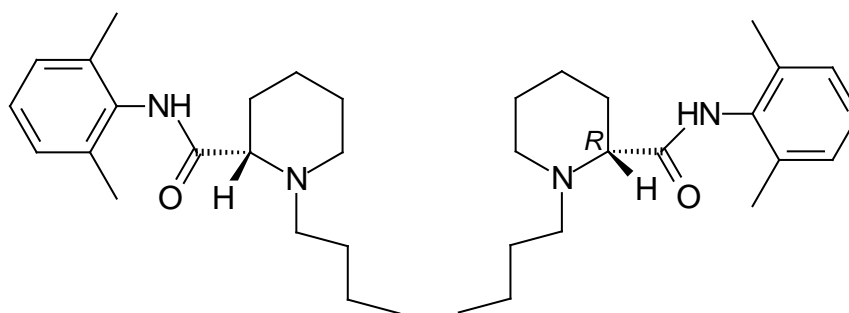
A ketamin általános érzéstelenítő, melyet racémként kezdtek el forgalmazni. Alkalmazása során kiderült, hogy az *R* enantiomernek hallucinogén és agitatív mellékhatása van. Ezen az alapon szabadalmaztattak királis váltás során olyan új gyógyszert, melynek hatóanyaga az *S*-ketamin enantiomer.



222. ábra.

A királis váltás tárgya itt az *S*-ketamin, melynek a racemátnál kedvezőbb a mellékhatásprofilja.

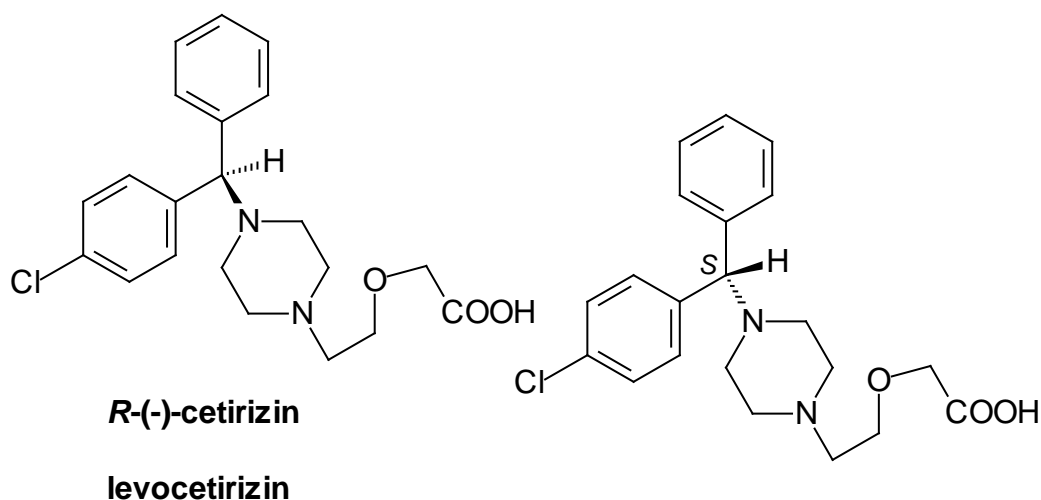
A bupivakain racemátja helyi érzéstelenítőként került bevezetésre. Alkalmazása során néhány év alatt a „farmakovigilance” adatgyűjtés során kiderült, hogy több betegnél kardiális mellékhatást okozott. Ennek oka, hogy az *R* forma erősebben kötődik a Na- és K-ioncsatornához a szívizomban is (nem-szelektív blokkoló), ezért több a kardiális mellékhatása. A kardiális kockázattal rendelkező betegek számára ezért hozzáférhetővé tették a *levobupivakain-t*, melynek neve a forgatóképessége irányára utal.

**S-(-)-bupivacain****levobupivacain**

223. ábra.

A királis váltás tárgya itt az *S*-bupivacain,
melynek a racemátnál kedvezőbb a mellékhatásprofilja.

Antiallergiás kezelésben széles körben alkalmazott antihisztamin a cetirizin, melyet racemátként vezettek be. A racemát enantiomereinek vizsgálata során kiderült, hogy az *S* konfigurációs enantiomer egyszerű ballaszt. Királis váltása során a hatástalan enantiomer mellől rezolválással elkülönített *levocetirizin*-t szabadalmaztatták, melynek neve optikai aktivitásának irányára utal. A levocetirizin napi adagja ilyen módon a fele lett a korábbi racém gyógyszer adagjának, mellékhatásprofilja pedig javult.

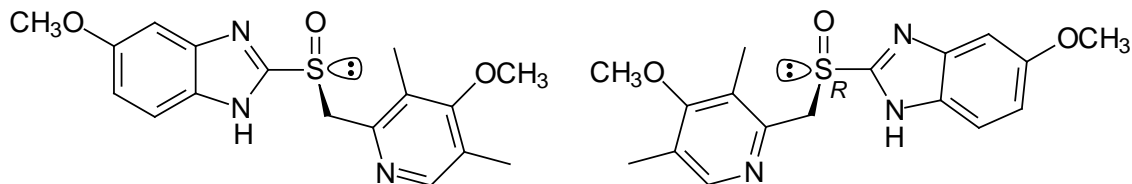
**R-(-)-cetirizin****levocetirizin**

224. ábra.

A királis váltás tárgya itt az *R*-cetirizin,
melynek a racemátnál kedvezőbb az adagolása és mellékhatásprofilja.

Az omeprazol az egyik legsikeresebb protonpumpa-gátló. Kénelapú enantiomerei közül az *S* konfigurációjút általában lassabban metabolizálják a hiperaciditással és fekély-fájdalmakkal küzdő betegek. A metabolizálódás különbözősége a két enantiomer vonatkozásában az eltérő „first pass effect” érintettségén alapszik. A lassan metabolizáló ázsiai embernél (Ázsiában ilyen a lakosságnak mintegy 20%-a) ez fontosabb, mint a kaukázusi embereknél, ahol

a népességnek csak 3%-a lassú metabolizáló. Az *S*-omeprazol hosszan kötődik a plazmafehérjékhez, következésképpen hosszabb ideig biztosít vérszintet és ezáltal alacsonyabb pH-t a másik enantiomernél és a racemátnál. Ezekben a tényekben alapszik az *esomeprazol* tartalmú új gyógyszer szabadalmaztatása királis váltás során.



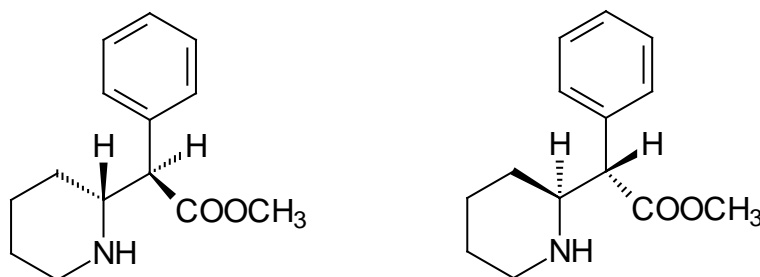
***S*-(+)-omeprazol**

esomeprazol

225. ábra.

A királis váltás tárgya itt az *S*-omeprazol, melynek a racemátnál kedvezőbb a farmakológiája, ezáltal biológiai hasznosíthatósága.

Az eddig taglalt példák mindegyike enantiomer alapú királis váltásokról szól. Most tekintsünk egy diasztereomer alapút is, amennyiben a metilfenidátnak csak az egyik diasztereomerét forgalmazták az eredeti készítményben, a királis váltás előtti időszakban. Ennek a diasztereomernek két enantiomerét (*S,S* és *R,R* melyek egymásnak tükörképei) racemátként tartalmazta a gyógyszer, amit dopamin és adrenalin antagonistaként koncentrációképeség hiányában vagy hiperaktivitás kezelésére alkalmaztak. A két enantiomer közül csak az egyik „biohasznosult” megfelelően: mintegy ötször hatékonyabban. Ennek megfelelően ez az enantiomer (*R,R*) mintegy tízszer hatékonyabb dopamingátló is. Ezek alapján rezolválták a két enantiomert, és az *R,R*-metilfenidátot új gyógyszerként szabadalmaztatták a korábban alkalmazott racemáthoz képest fele dózisban.

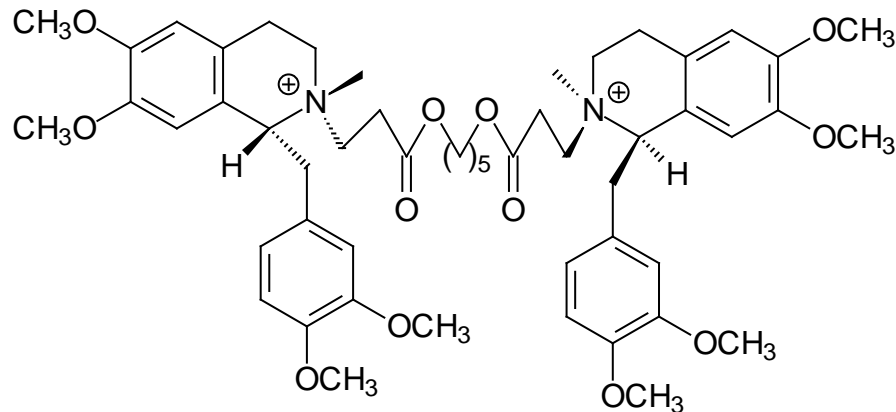


(*R,R*)-metilfenidát

226. ábra.

Egy diasztereomer két enantiomere is lehet királis váltás tárgya.

Valamivel bonyolultabb szerkezetű gyógyszer az izomrelaxáns hatású atrakúrium. Négy aszimmetrikus atomja közül kettő szén és kettő nitrogén. A 2⁴ helyett (mivel *mezo*-formája is létezik) csak tíz enantiomere van. Ezek közül a *cisz*-diasztereomerek közül való *1R,2R,1'R,2'R* konfigurációjú enantiomer a legkedvezőbb hatású. Ennek enantioszelektív (aszimmetrikus) szintézisével olyan molekula képződik, melyből kevéssé keletkezik laudanozin metabolit (görcsokozó). Az így nyerhető enantiomer potensebb az összes enantiomernél. A királis váltásban szereplő *1R,2R,1'S,2'S* enantiomert *ciszatratkúrium*-ként szabadalmaztatták, utalással a diasztereomer geometriájára.



(1R,2R,1'R,2'R)-atracúrium

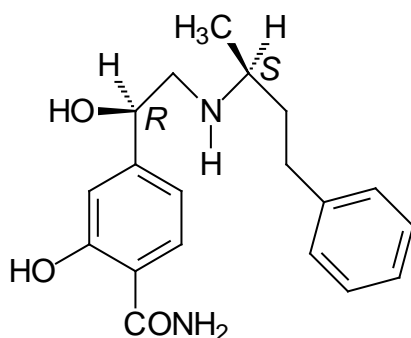
ciszatracúrium

227. ábra.

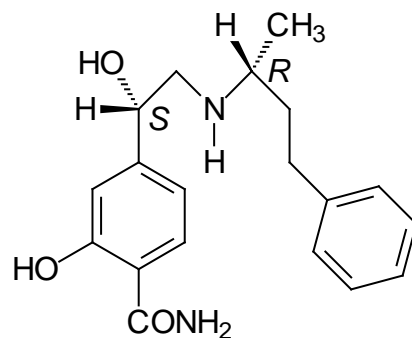
Több diasztereomer enantiomerei is lehetnek királis váltás tárgyai.

Az eddig tárgyalt példákban csak *siker*es királis váltásokkal találkozhattunk. Álljon itt egy példa *sikertelenre* is, melyek közül szerencsére csak kevés (de) van.

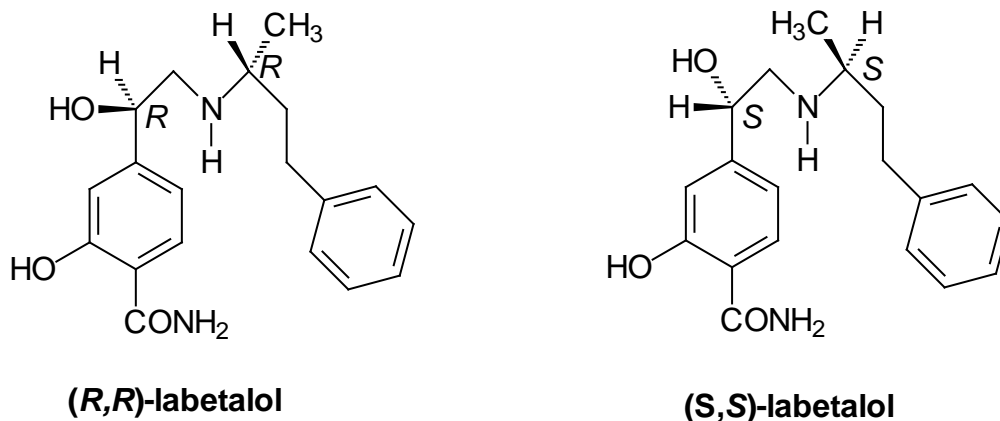
A labetalollal már találkoztunk a tananyagban. Most ismét itt van a β -blokkolóként bevezetett enantiomer elegy, melyet eredetileg mind a négy enantiomerrel engedélyeztettek gyógyszerként.



(R,S)-labetalol

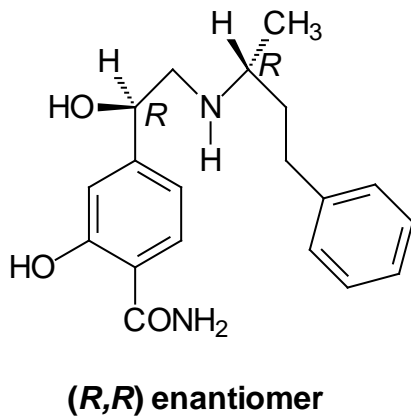


(S,R)-labetalol



228. ábra.
A labetalol enantiomerek

Az első szabadalmaztatását követő sokéves vizsgálatokból kiderült, hogy csak az egyik enantiomer ezek közül a leginkább hatékony molekula. Dokumentációja alapján engedélyezési kérelmet nyújtottak be a megfelelő gyógyszerhatósághoz, aki azt engedélyezte is. A leghatékonyabb enantiomert (*R,R*) új gyógyszerként forgalomba is akarták hozni. Az *R,R*-labetalolt *Dilevalol* néven engedélyezték. Nagy előnye, hogy nem okoz poszturális hipotenziót, de kiderült róla, hogy hepatotoxikus. Ekkor rögtön vissza is vonták, így nem került piacra. A racemát nem mutatja ezt a hepatotoxicitást, tehát az enantiomerek együttesen eltérő hatásúak lehetnek, mint külön-külön!!



229. ábra.
A leghatékonyabb labetalol enantiomernek sikertelen volt a királis váltása.

Az ebben az alfejezetben felhasznált primer irodalmak jegyzéke

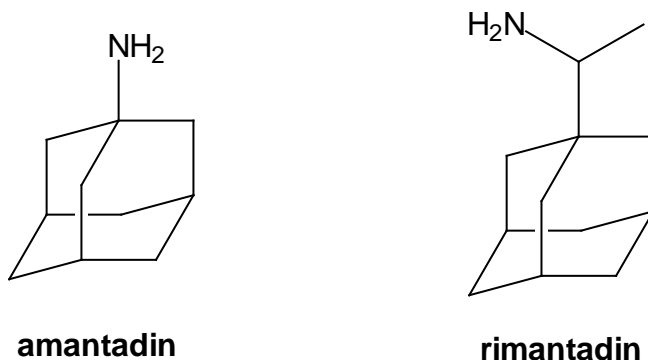
1. D. Kröner, B. Klaumünzer: Laser-operated chiral molecular switch: quantum simulations for the controlled transformation between achiral and chiral atropisomers, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 9 (2007) 5009-5017.
2. S. Wilkes: Hands-on chiral switching, *Chem. Sci.*, 4 (2007) C65.
3. G. T. Tucker: Chiral switches, *The Lancet*, 355 (2000) 1085-1087.
4. A. M. Rouhi: Chirality at Work, *Chem. Eng. News*, 81(18), (2003) 56-61.
5. B. K. Patel, A. J. Hutt: Stereoselectivity in Drug Action and Disposition: An Overview, in: *Chirality in Drug Design and Development (Chapter 5)*, Marcel Dekker Inc., New York (2004)
6. M. R. Islam, J. G. Mahdi, I. D. Bowen: Pharmacological Importance of Stereochemical Resolution of Enantiomeric Drugs, *Drug Safety*, 17 (1997) 149-165.
7. I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell: Putting Chirality to Work: the Strategy of Chiral Switches, *Nature Reviews, Drug Discovery*, 1 (2002) 753-768.
8. A. J. Hutt, J. Valentova: The Chiral Switch: the Development of Single Enantiomer Drugs from Racemates, *Acta Fac. Pharm. Univ. Comeniana*, 50 (2003) 7-23.
9. C. P. Miller, J. W. Ullrich: A Consideration of the Patentability of Enantiomers in the Pharmaceutical Industry in the United States, *Chirality*, 20 (2008) 762-770.
10. A. Somogyi, F. Bochner, D. Foster: Inside the isomers: the tale of chiral switches, *Australian Prescriber*, 27 (2004) 47-49.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos
vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák,
Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás,
Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály,
Hibrid vegyületek

Az alábbiakban sztereokémiai szempontból érdekes, önkényesen kiválasztott
vegyületcsaládok néhány farmakológiailag ígéretes képviselője kerül
ismertetésre, melyek közül néhány talán a jövő gyógyszerei közül való!

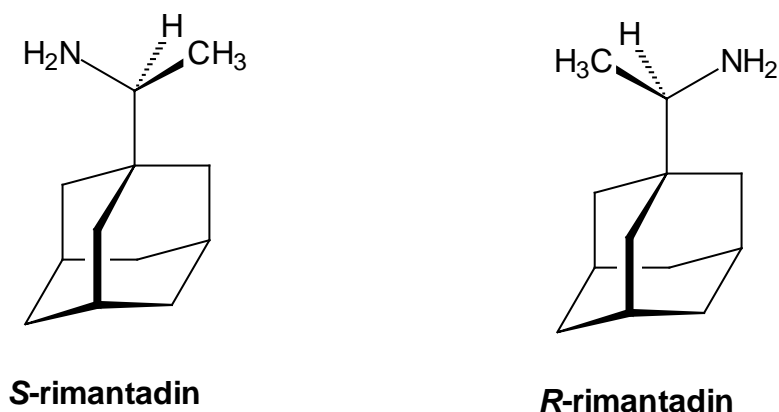
VIII.1 Válogatott példák, irodalomjegyzék

Az influenza vírus egyike a manapság leginkább fenyegető járványügyi kórokozóknak világszerte. A járványügyi adatok szerint ennek a vírusnak, tulajdonképpen többféle módosulatának, évente több százezer hospitalizált, valamint több tízezer halálos áldozata van mind Európában, mind az USA-ban, nem is beszélve Ázsiáról. A már kialakult fertőzés kezelésére vagy megelőzésére rendelkezésre álló gyógyszerek alacsony száma (*amantadin*, *rimantadin*, szíalsav analógok), valamint a körükben fellelhető rezisztencia és hatásspektrum problémák miatt az influenza vírus elleni hatékony szerekkel végzett kutatás jelenleg is intenzív.



230. ábra.
Influenza vírus ellenes klasszikus szerek

A *rimantadin* szerkezetében egy aszimmetrikus szénatom található, így két enantiomere lehetséges, melyek közül mindkettőt tartalmazza az 1993-tól hivatalos, az FDA által engedélyezett gyógyszer. Egy példa azon egyre ritkább szerek közül, melyekben a hatóanyag racemát. A nemrég bevezetett szer ellen azonban már régóta ismertek rezisztens törzsek.¹

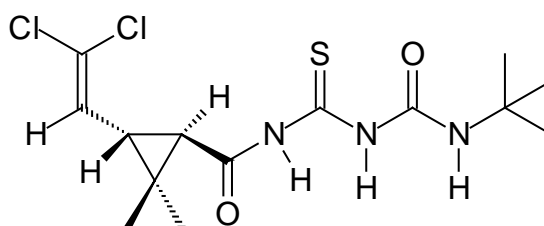


231. ábra.
A rimantadin racemátként hivatalos.

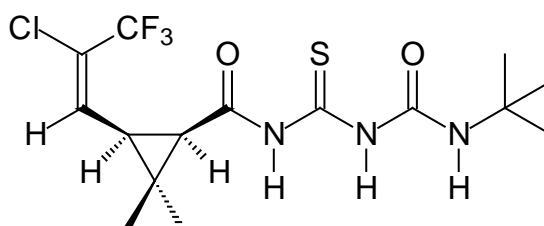
VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

Az influenzát okozó vírusok elleni hatékony szerek kutatása nagy kutatás-fejlesztési energiákat köt le. Ennek csak egyik eredménye egy új típusú vegyületcsalád, a poliszubsztituált tiokarbamid származékok csoportjának előállítása és farmakológiai vizsgálata. Hasonló szerkezetű vírusellenes szereket HIV esetében is próbálnak azonosítani. A következő ábrán szereplő sztereoizomer molekulákat, mint specifikus influenza ellenes anyagokat közölték le.²

A tiokarbamid molekularészen speciális krizantemoil csoportokat tartalmazó vegyületek a leghatékonyabbak közé tartoznak. A vírusellenes hatás vizsgálata során a *transz* származék IC₅₀ (a vírusok 50%-át gátló koncentráció) értéke 0,26 µM, míg a *cisz* származék esetében 0.51 µM volt, ami igen jó hatást jelez.



***transz* diasztereomer**



***cisz* származék**

232. ábra.

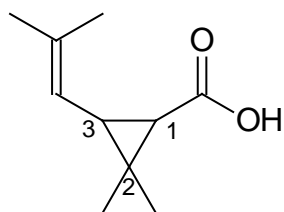
Krizantemoil-szubsztituált tiokarbamid diasztereomerek

A két jelentős hatású származék sztereokémiája azért érdekes, mert két fajta geometriai izoméria olvasható ki szerkezetükből. A *transz* származék esetében csak a ciklopropán geometriai izomériája léphet fel, mert a kettős kötés szimmetrikus, hiszen egyik végén két egyforma atomot (klóratomot) hordoz. Itt tehát *E/Z* izomériáról nem beszélhetünk. Nem így a *cisz* származék esetében, ahol a kettős kötés és a ciklopropán geometriája is két-két diasztereomer keletkezését teszi lehetővé. A kettős kötés az *E/Z* izomériából, a ciklopropán pedig a *cisz/transz* izomériából származtat diasztereomereket. A *cisz/transz* izomereknek ebben az esetben enantiomerei is lehetségesek.

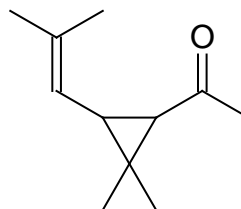
A kettős kötést tartalmazó molekularész tehát sztereogén, de nem királis, míg a szubsztituált ciklopropán sztereogén is és királis is. Másként fogalmazva, a kettős kötés nem hordoz aszimmetrikus atomot (ezért nincs lehetőség tükörképi izomériára), a ciklopropánban viszont található két aszimmetrikus szénatom.

Az *E/Z* deszkriptorokat a CIP szabályok szerint alkalmazva a *cisz* származék pontosítva *E-cisz* származék, hiszen a benne található kettős kötés *E* konfigurációjú. Így a CIP konvenció szerint a tiokarbamid nitrogénjét szubsztituáló ciklopropil szubsztituens helyesen: *cisz*-3-[(1'*E*)-2'-klór-3',3',3'-trifluor-1'-propenil]-2,2-dimetil-ciklopropánkarbonil-csoport. A *cisz* sztereodeszkriptor a ciklopropán, az *E* pedig a kettős kötés konfigurációját jelzi. Az idevágó közlemény² szerzői csak a ciklopropán konfigurációját jelölik meg, méghozzá a *cisz* és *transz* diasztereomereken belül az enantiomereket is megadják, hiszen közleményük szerint a balra forgató *cisz*(-)- valamint a *transz*(-)-enantiomerek a hatékonyak. A *cisz* származék esetében a kettős kötés körüli aszimmetriát elhanyagolták, amit a fentiekben pótolunk, valamint a CIP szerinti konfigurációt is megadtuk. A fentiekben leírtak nomenklaturáját segít megérteni a következő néhány képlet.

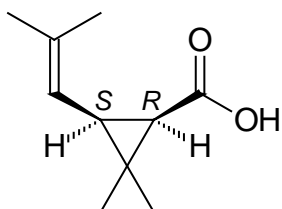
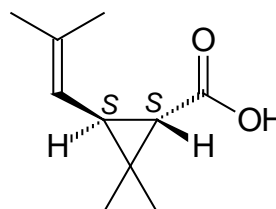
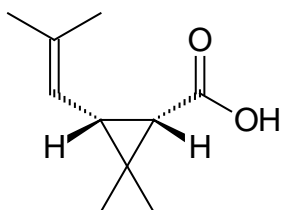
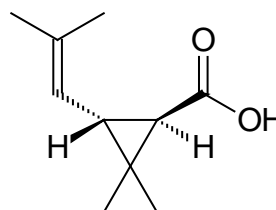
A krizantémsav [2,2-dimetil-3-(2'-metil-1'-propenil)-ciklopropán-1-karbonsav] a *Chrysanthemum vulgare* tartalomanyaga. Két diasztereomere létezik (*cisz* és *transz*), azoknak pedig egy-egy enantiomere. Ezek szerepelnek a következő ábrán.



krizantémsav



krizantémoil csoport

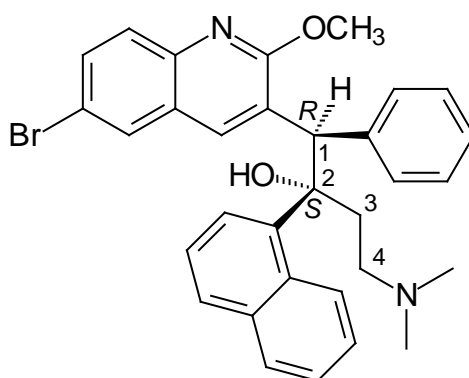
*cisz*-krizantémsav
(1*R*,3*S*)*transz*-krizantémsav
(1*S*,3*S*)*cisz*-krizantémsav
(1*S*,3*R*)*transz*-krizantémsav
(1*R*,3*R*)

233. ábra.

A krizantémsav diasztereomerek enantiomerei

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

Ígéretes vegyület a *bedaquilin*, melynek antituberkulotikus hatását írták le. Humán kipróbálását is elvégezték multidrug-rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* tenyészetén.³ Megállapították és modellezték a bedaquilin tuberkulózis baktérium ATPáz enzimére gyakorolt gátló aktivitását.⁴ A bedaquilin 1,3-aminoalkohol típusú molekula, melyben két aszimmetrikus szénatom helyezkedik el. A molekula szerkezetét tekintve diasztereoizomériát mutat, azonban a vizsgálatokban csak egyetlen enantiomer, az (1*R*,2*S*)-1-(6-brom-2-metoxikinolin-3-il)-4-dimetilamino-1-fenil-2-(naftalin-1-il)-bután-2-ol bizonyult hatásosnak. Szerkezetileg valószínűleg ez az enantiomer alkalmas a legerősebb, legállandóbb kötés létesítésére a baktérium ATPáz enzimének megfelelő konformerével. Figyeljük meg az aszimmetriacentrumokban elhelyezkedő szubsztituensek CIP szerinti rangsorrendjét, ami különösen az *S* konfigurációjú szénatom esetében tanulságos!

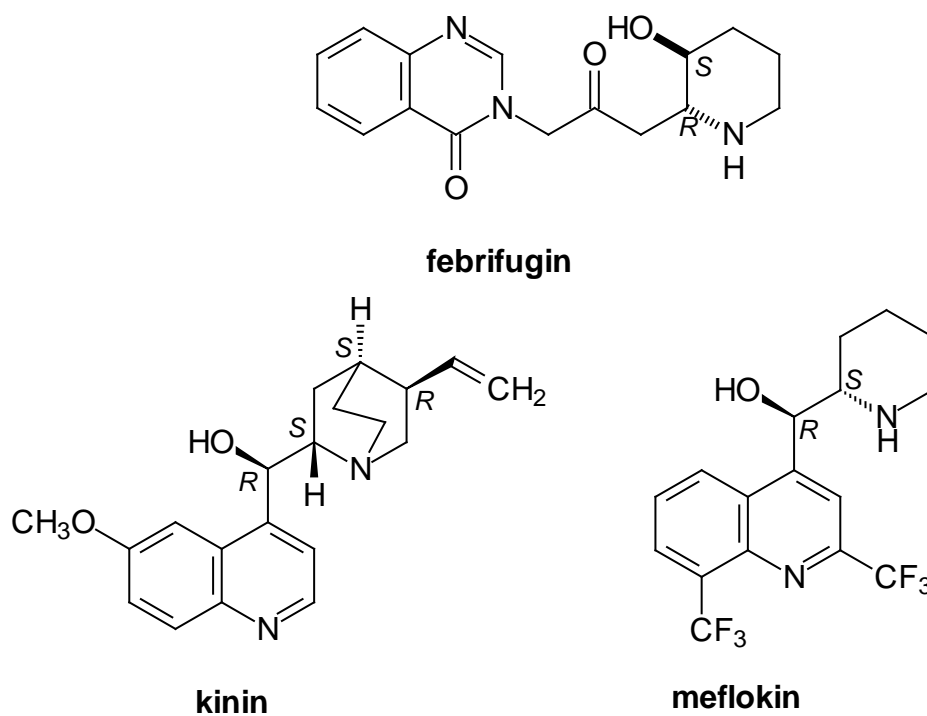


234. ábra.
A bedaquilin aktív enantiomere

A protozoon parazita *Plasmodium* törzsek a világ legalább 100 országában az egyre inkább újra hétköznapi betegség, a malária okozói: Afrika, Dél-Ázsia és Dél-Amerika a leginkább érintett kontinensek. A TBC mellett a másik legmagasabb mortalitású fertőzés: > 2 millió halálos kimenetelű fertőzés évente a Földön. Morbiditása: 300 millió/év. A betegség legújabb kori fellángolását az úgynevezett „multiple drug resistant” (MDR) *Plasmodium falciparum* protozoon parazita törzsek szelektálódása, a prevenció és a kezelés nem megfelelő volta okozzák. A rezisztens törzsekkel szemben a klasszikus szerekkel (*Kinin*, *Klorokin*, *Meflokin*, *Primakin*) történő beavatkozások nem hatásosak bizonyos esethalmozódások során. Napjainkban a maláriaellenes szerek kutatása érdekében nagy erőfeszítéseket tesznek világszerte. Egyik ilyen kutatási irány a febrifugin analógok vizsgálata.

A *febrifugin* (*Dichroa febrifuga*) antimaláriás hatású vegyület, melyet már régóta használnak a kínai népgyógyászatban a növény drogja formájában. A febrifugint azonban csak mintegy hetven éve izolálták. A protozoon érési folyamatában máshol avatkozik be, mint a klasszikus szerek, emiatt gyorsan hat, és vele szemben eddig még nem tapasztaltak rezisztenciát. Hatékonysága mellett hátránya, hogy hepatotoxikus. Toxikológiai vizsgálata zajlik. Totálszintézise megoldott, jelenleg analógjainak vizsgálatáról is számos közlemény jelenik meg. Izolálása után szerkezetének megállapítása is

megettörtént,⁵ abszolút konfigurációját azonban csak a közelmúltban állapították meg.⁶ A febrifugin szerkezetileg és sztereokémiaailag hasonlít a kininre és a meflokinra. A kininnél jóval egyszerűbb, a meflokinnál kissé bonyolultabb térszerkezettel bír, amennyiben két aszimmetrikus szénatommal rendelkezik. Mindkét aszimmetriacentrum a piperidingyűrűn helyezkedik el, egymáshoz képest 1,2 pozícióban, egy viszonylag egyszerű, 1,2-aminoalkohol funkciós csoportban. Ennélfogva a febrifugin, amely *transz* konfigurációjú diasztereomer, rendelkezik egy *cisz* diasztereomer párral is.

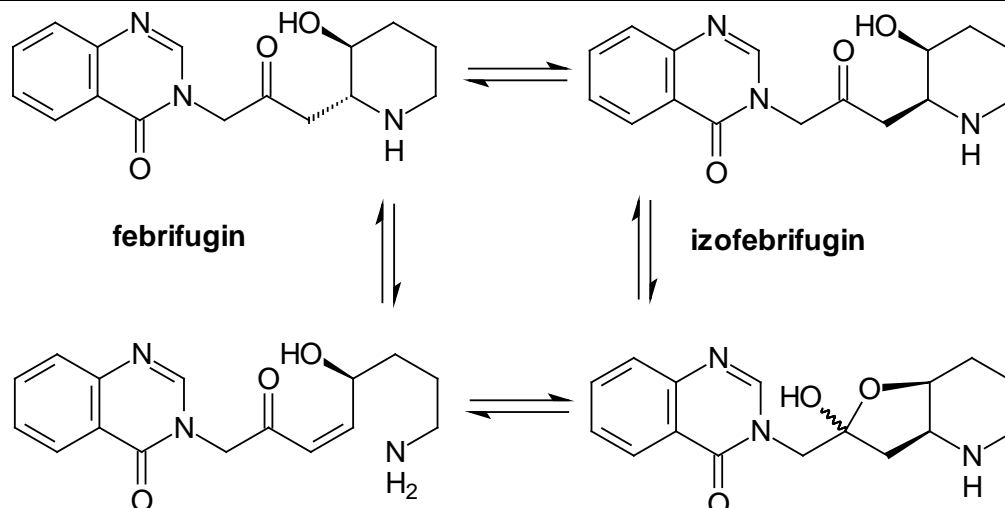


235. ábra.

A *febrifugin* térszerkezeti hasonlósága a kininhez és meflokinhoz

Izolálása után a febrifuginról kiderítették, hogy könnyen izomerizálódik a *cisz* diasztereomerré, melyet *izofebrifugin*nak neveztek el. Szerkezetükből jól látszik, hogy egymásnak epimeriei. A savas izomerizáció során két átmeneti termék is képződhet, melyek közül az egyik egy nyílt láncú 1,4-aminoalkohol, a másik pedig egy biciklusos furano-piperidin. Mindkét átmeneti forma egyenlő eséllyel alakulhat a gyűrűs 1,2-aminoalkohol szerkezetű febrifuginná vagy izofebrifuginná. Az egyik esetben a primer amin Michael addíciója, a másikon pedig a tulajdonképpeni labilis ketál hidrolízise zajlik le. A febrifugin-izofebrifugin epimerizáció során formálisan az egyik aszimmetriacentrum racemizációja zajlik le, a másik centrum konfigurációja érintetlen marad. Érdekes, hogy mindkét diasztereomer epimerizációban érintett enantiomere jobbra forgató, tehát (+)-febrifugin és (+)-izofebrifugin.

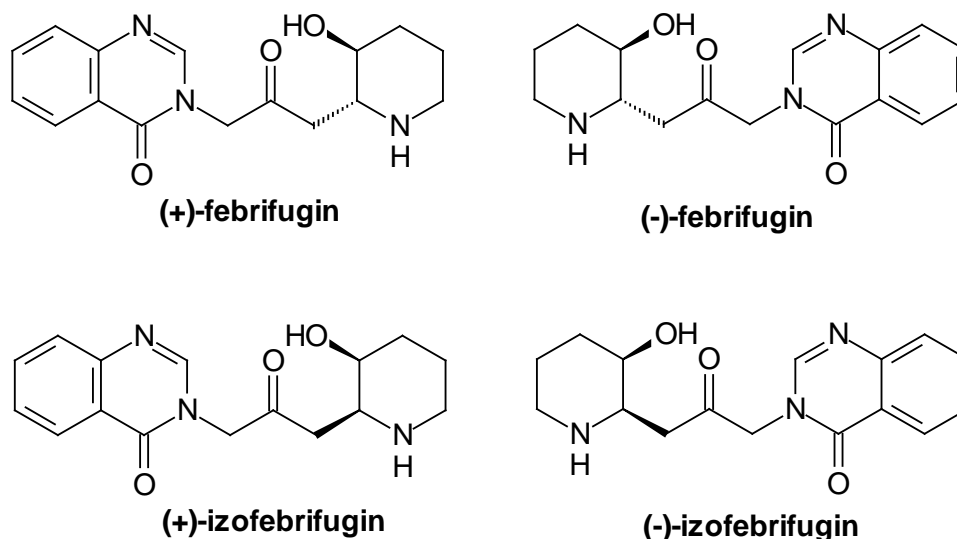
VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek



236. ábra.

A febrifugin diasztereomer epimerizációja az izofebrifugin diasztereomerré

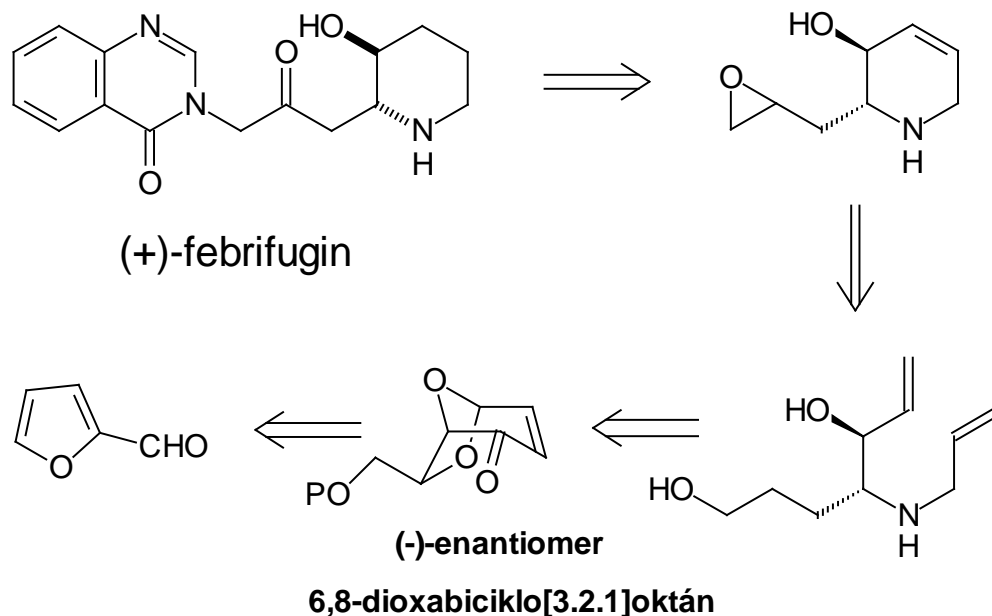
Az epimerizációban nem érintett, balra forgató (-)-enantiomerek a természetben nem keletkeznek. A nem enantioszelektív (nem-aszimmetrikus) szintézisek során előállított racém febrifugin és az izofebrifugin, valamint (-)-enantiomereik nem olyan jelentős antimaláriás hatásúak, mint a (+)-febrifugin. Ez is egy bizonyíték arra, hogy a sztereokontrollált szintézis fontos a gyógyhatás eléréséhez.



237. ábra.

A febrifugin és izofebrifugin diasztereomerek enantiomerei

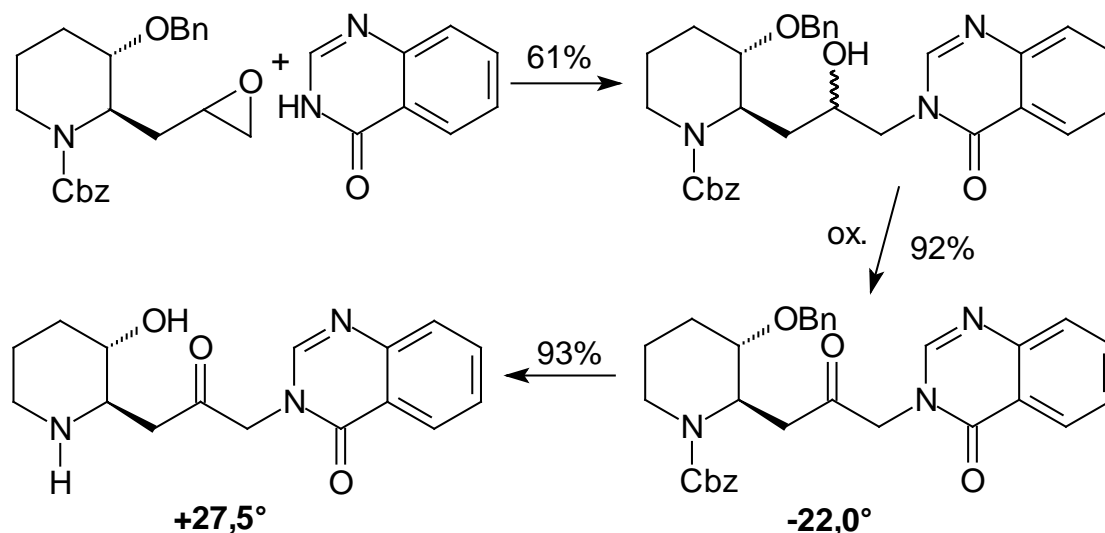
A febrifugin sztereokontrollált totálszintézisére is van példa.⁷ Kiválasztott célvegyületek szintézisére elvégzett tervezéskor virtuális retroszintézist is végrehajtanak. A retroszintetikus (visszafelé elképzelt) gondolkodás eredményeként kapott kiindulási anyag ebben az esetben furfurál volt.



238. ábra.

A (+)-febrifuginra megtervezett retroszintézis útja

A furfuralból végül 16 lépéses lineáris szintézis során készült el a (+)-febrifugin. A sztereokontrollált szintézis során a forgatási irányok (optikai aktivitás) nem követik a sztereokémiát, amennyiben a konfiguráció kontrollált (mindvégig állandó marad), az optikai aktivitás pedig változik. Így például a furfuralból kapott 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oktán balra forgató (-)-enantiomer. Ebből a későbbi lépésekben kapták végül a célvegyületet, mely jobbra forgató enantiomer. Az alábbi ábrán a hosszú szintézis utolsó három lépése látható.

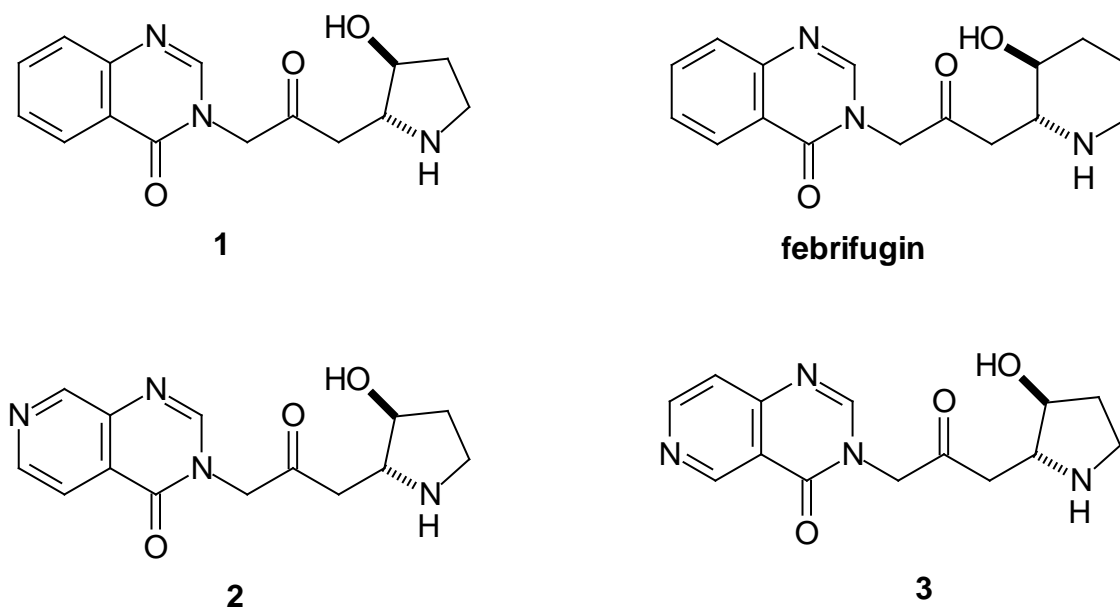


239. ábra.

A forgatóképesség irányultsága és/vagy a sztereodeszkriptor általában változhat, míg a konfiguráció szükségképpen állandó marad a sztereokontrollált szintézisek során.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

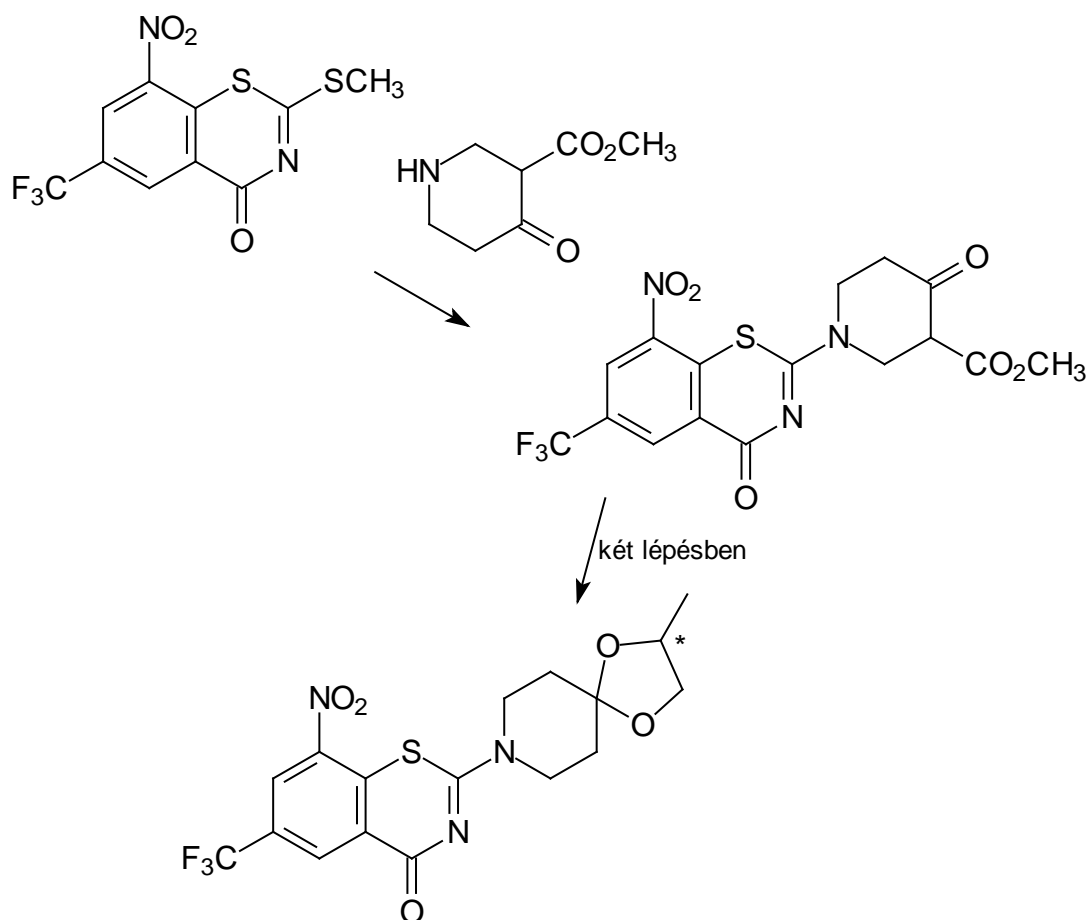
Febrifugin *analógok* szintézisére is számos példa található, melyek szerkezet-hatás összefüggéseket is közreadnak. A szerkezet-hatás összefüggések sztereokémiai vonatkozásokat is tartalmaznak.^{8,9} A farmakológiai vizsgálatokat multirezisztens *Plasmodium falciparum* klónozott sejtvonallal fertőzött rágcsálókon végezték. A hatáshoz meg kell őrizni a febrifugin planáris aromás részét. Szükség van emellett az aliciklusos NH csoportra, valamint az aliciklusos hidroxilcsoportra is. Ennek a gyűrűs 1,2-aminoalkohol molekularésznek, mely a két aszimmetriacentrumot (a megfelelő konfigurációkkal) is hordozza, meghatározó szerepe van a biológiai hatás létrejöttében. A homológ pirrolidinol vegyületek (**1-3**) toxicitása negyede a febrifuginénak, ami az MTD (maximal tolerated dose) adatokból is kiderül. Terápiás indexük egy nagyságrenddel meghaladja a klorokinét!



240. ábra.

A febrifugin analógok sztereokémiája nagyon hasonlít a „lead” molekuláéra.

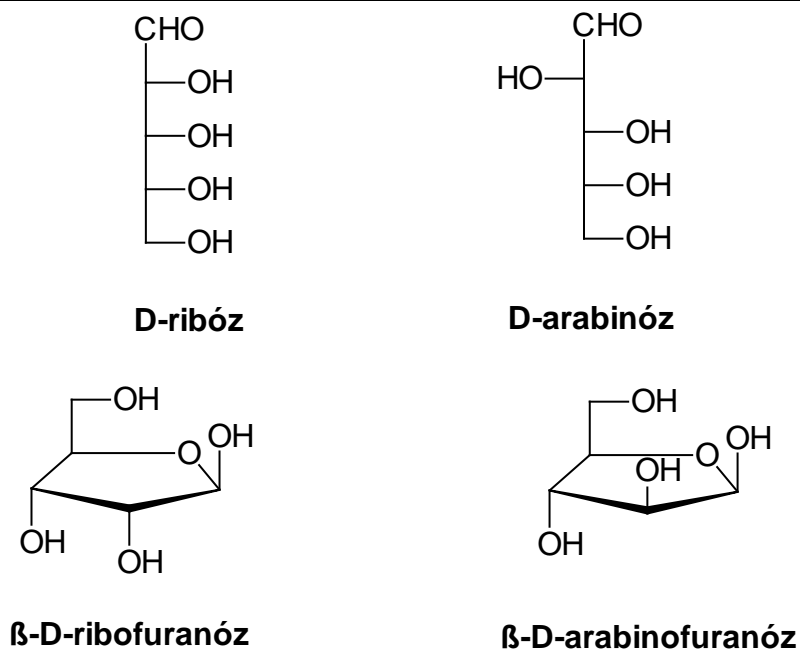
Mint az már említésre került, az antituberkulotikumok kutatása reneszánszát éli napjainkban. Számos vizsgálat ígéretes, melyek közül különösen figyelemre érdemes egy 1,3-benzotiazin származék. A célvegyületet nitrogéntartalmú β -ketoészter és megfelelően szubsztituált 2-methylbenzotiazin kondenzációjával, majd az ezt követő dioxol molekularész kiépítésével állították elő. A molekula sztereokémiája miatt vizsgálták racemátját és enantiomereit is külön-külön.^{10,11} Mindhárom forma hatékonynak bizonyult (minimális gátló koncentrációjuk, azaz MIC értékeik az 1 ng/ml-es érték körül!), azonban ADME paramétereik változnak egymáshoz képest (valószínűleg a szerkezeti finomságok miatt). A vegyületek célpontja ugyanis a tuberkulózis baktériumoknak az az enzime (dekaprenil-foszforil- β -D-ribóz 2'-epimeráz), amelynek kulcsszerepe van azok sejtfalépítésében.



241. ábra.

A benzotiazin racemátja (*R,S*) is hatékony, de az *S* enantiomer optimálisabb farmakológiai paraméterekkel bír.
A racemátot szintézisét követően rezolválták.

A baktériumok ribóz-epimeráz enzime a β -D-ribózból β -D-arabinózt szintetizál, amely arabinózt aztán más enzimek a bakteriális sejtfal arabinánjainak (poliszacharid) előállítására használják.¹² Kimutatták, hogy a benzotiazin molekulák mind racemátként, mind az *S* enantiomer formájában „öngyilkos” inhibitorok (suicide inhibitors), amennyiben nitrocsoportjuk nitrozová alakulva kovalens kötést létesít az epimeráz enzimmal (azt konformatíve alkalmatlánítva ribóz-arabinóz átalakításra!).¹³ A benzotiazin molekulák más részei is kapcsolódnak az enzimez, természetesen sztereokémiájuknak megfelelően erősebb vagy gyengébb kötéssel.



242. ábra.

Az epimer cukrok és β -anomereik Fischer- és Haworth-féle projekcióban.
A TBC baktériumok ezen epimerizációt végző enzime is lehet célpontja antituberkulotikus hatású szereknek.

Az ebben az alfejezetben felhasznált primer irodalmak jegyzéke

1. F. G. Hayden, R. B. Belshe, R. D. Glover: Emergence and apparent transmission of *Rimantadine* resistant Influenza A virus in families, *New England Journal of Medicine*, 321 (1989) 1696-1702.
2. C. Sun, H. Huang, M. Feng, x. Shi, X. Zhang, P. Zhou: A novel class of potent influenza virus inhibitors: Polysubstituted acylthiourea and its fused heterocycle derivatives, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16 (2006) 162-166.
3. A. H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, R. Rustomjee, L. Page-Shipp, C. Pistorius, R. Krause, M. Bogoshi, G. Churchiyard, A. Venter, J. Allen, J. C. Palomio, T. DeMarez, R. P. vanHeeswijk, N. Lounis, P. Mayvisch, J. Verbeeck, W. Parys, K. de Beule, K. Andries, D. F. McNeeley: The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis, *New England Journal of Medicine*, 360 (2009) 2397-2405.
4. M. R. de Yong, L. H. M. Koymans, J. E. G. Guillemont, A. Koul, K. Andries: A computational model of the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* ATPase by a new drug candidate R207910, *Proteins*, 67 (2007) 971-980.
5. J. B. Koepeli, J. F. Mead, J. A. Brockmann: Alkaloids of *Dichroa febrifuga* I. Isolation and degradative studies, *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (1949) 1048-1054.

6. S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H. S. Kim, Y. Wataya: Catalytic asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids febrifugine and isofebrifugine and their biological activity, *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 6833-6841.
7. T. Taniguchi, K. Ogasawara: A diastereocontrolled synthesis of (+)-febrifugine: a potent antimalarial alkaloid, *Organic Letters*, 2 (2000) 3193-3195.
8. H. Kikuchi, K. Yamamoto, S. Horoiwa, S. Hirai, R. Kasahara, N. Hariguchi, M. Matsumoto, Y. Oshima: Exploration of a new type of antimalarial compounds based on febrifugine, *J. Med. Chem.*, 49 (2006) 4698-4706.
9. S. Zhu, Q. Zhang, C. Gudise, L. Wei, E. Smith, Y. Zeng: Synthesis and biological evaluation of febrifugine analogues as potential antimalarial agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (2009) 4496-4502.
10. V. Makarov, G. Manina, K. Mikusova, U. Mollmann, O. Ryabova, B. Saint-Joanis, N. Dhar, M. Pasca, S. Buroni, A. P. Lucarelli, A. Milano, E. DeRossi, M. Belanova, A. Bobovska, P. Dianiskova, J. Kordulakova, C. Sala, E. Fullam, P. Schneider, J. D. McKinney, P. Brodin, T. Christophe, S. Waddell, P. Butcher, J. Albrethsen, I. Rosenkrands, R. Brosch, V. Nandi, S. Bharath, S. Gaonkar, R. K. Shandil, V. Balasubramanian, T. Balganesh, S. Tyagi, J. Grosset, G. Riccardi, S. T. Cole: Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis, *Science*, 324 (2009) 801-804.
11. V. Makarov, S. T. Cole, U. Mollmann: Benzothiazinone derivatives and their use as antibacterial agents, *US Patent Appl. US 2009/0239851 A1*, (2009).
12. K. Mikusova, H. Huang, T. Yagi, M. Holsters, D. Vereecke, W. DeHaeze, M. S. Scherman, P. J. Brennan, M. R. McNeil, D. C. Crick: Decaprenylphosphoryl arabinofuranose, the donor of the D-arabinofuranosyl residues of mycobacterial arabinan, is formed via a two-step epimerization of decaprenylphosphoryl ribose, *J. Bacteriol.*, 187 (2005) 8020-8025.
13. C. Trefzer, M. Rengifo-Gonzalez, M. J. Hinner, P. Schneider, V. Makarov, S. T. Cole, K. Johnsson: Benzothiazinones: prodrugs that covalently modify the decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'-epimerase DprE1 of *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010) 13663-13665.

VIII.2 Izolált enzimek, egész sejtek, katalitikus antitestek (biokatalízis) alkalmazása aszimmetrikus szintézisekben, irodalomjegyzék

Ebben az alfejezetben tömören összefoglaljuk az enzimikus reakciók kinetikáját, szelektivitási jellemzőit, rámutatunk a reakciókörülmények (pH, oldószer, hőmérséklet, idő, stb.) jelentőségére az ilyen átalakítások esetében. Kitérünk a biokatalizátorok fontosabb tulajdonságaira és típusaira is.

Természetesen a teljességre nem törekedhettünk a biokatalitikus reakciók alkalmazását illetően, mivel az utóbbi néhány évtizedben a növekvő igényeknek megfelelően egyre több enantiomerszelektív szintézismódszert dolgoztak ki optikai izomerek nagy tisztaságú előállítására.

Így csak a fontosnak, illetve érdekesnek tartott példákat ragadtuk ki az irodalomból, főleg olyanokat, melyek gyógyszerkémiailag jelentőséggel is bírnak. Ilyen példák többek között a *Mucor* fajok lipáza által katalizált gyulladásgátló hatású *ketorolak*, a tumorgátló *paklitaxel* C-13 fragmensének, a gombaellenes aktivitású *koriolinsav* előállításának egyes lépései, enzimikus úton végzett glükozidos kötés kialakítása *Digitalis* glikozidok esetében, *GABA-agonista* aminosavak, herpesz ellenes *nukleozid-analógok* (*Oxetanocin-A*), anti-HIV hatású *Carbovir* szintézise, valamint mikroorganizmus mediálta feromon (*Eldanolid*) előállítása, és így tovább. Napjainkban a szintetikus preparatív szerves- és gyógyszerkémia talán a számára eddigi legnagyobb kihívással néz szembe. Ez a feladat az egyre bonyolultabb, mind több és több aszimmetriás centrumot tartalmazó természetes vegyület vagy szintetikum enantiomerszelektív előállításának megoldása. A gyógyszerkutatás és gyártás területén is egyre fokozottabb az igény és ezzel párhuzamosan szigorodó követelmény a sztereoizomerek, ezen belül és hangsúlyozottan az optikai módosulatok nagy tisztaságú előállítására. Néhány évtizeddel ezelőtt még csak kisszámú kutatóhely vagy gyógyszeripari csoport volt érdekelt vagy érdeklődő az enzimek alkalmazására szerves kémiai tevékenysége során. Ma már nem megy kuriózumszámba, ha valamely szintézishez biokatalizátort (enzim, egészsejt vagy antitest) alkalmaznak. Egyre több kutató veszi hasznát vagy látja potenciálisan használhatónak munkájához a biokatalizátorokat.

Az enzimek két igen fontos területen nyújtanak segítséget napjaink kémikusának enantiomer-szelektív (vagy aszimmetrikus) szintézis megvalósításában. Egyrészt lehetővé teszik valamely szintézis adott pontján racém elegy kinetikus rezolválását, vagy királis intermedierek (szintionok) és optikailag aktív építőelemek előállítását, másrészt ismert tény, hogy több esetben olyan reakciók elvégzését is lehetővé teszik, melyeket egyéb módon nem, vagy csak igen nehezen lehetne kivitelezni.

Néhány olyan tényező is felfedezhető ezen a területen, amely segítette megvetni, vagy megszilárdítani az enzimes szerves kémia alapjait. Egyrészt ma már igen nagy számban és formában kaphatók enzim-preparátumok a vegyszergyártó cégektől. Másik tény, hogy napjainkban már nem tűnik akadálynak a kémia számára az, hogy megértse és kijelölje az enzimek helyét a kemo-, régió- és sztereoselektív kémiai reakciók sorában. Az enzimek enantiomer-szelektív reakciók kivitelezésére alkalmas voltát demonstráló kézikönyvek száma is nagy. A harmadik tényező az előző kettővel szemben

inkább kényszerítő: a gyógyszeriparban, az agrokémiában, az illatszer és ízanyagok iparában ma már időnként elvárás a tiszta enantiomerek gyártása és forgalmazása a racém elegyek helyett. Ezt a kényszerítő hatást a környezeti kémia fejlődése, a környezetünk kíméletére irányuló erőfeszítéseink teremtették meg.

Az enzimek proteinek. A legtöbb biológiai folyamatot *in vivo* katalizálják.^{19,20} Katalizálják továbbá mind a természetes, mind pedig a szintetikus vegyületek *in vitro* kémiai átalakításait.¹⁻¹⁸ Mint katalizátorok, az enzimek a következő alaptulajdonságokkal bírnak:

1. Enyhe reakciókörülmények között meggyorsítják a kémiai folyamat(ka)t.
2. Reakcióik igen nagymértékű sztereoselektivitással játszódnak le.
3. Általában azonos körülmények között reprodukálhatóak a velük végrehajtott átalakítások.
4. Az inorganikus (klasszikus) katalizátorokhoz képest általában instabil vegyületek (relatív instabilak).
5. Minden enzim királis, ebből fakadóan enantiomer-szelektív átalakításokra képes.
6. Amennyiben alkalmazhatók, kemo-, régió- és enantiomer-szelektivitást, gazdaságosságot és környezetkímélő reakciókörülményeket biztosítanak a felhasználónak.

Általában a következő enzimeket használják biokatalitikus folyamatok kontrolljára.

1. Kofaktor nélkül használhatók: **a/** Hidrolitikus enzimek, mint észterázok, lipázok, amidázok, foszfolipázok, epoxid-hidrolázok, nukleozid-foszforilázok, stb. **b/** Izomerázok és liázok, mint glükóz-izomeráz, aszpartáz, fenilalanin-ammónia-liáz, fumaráz, ciánhidrin szintetáz, stb. **c/** Aldolázok **d/** Glükozil-transzferázok **e/** Glükozidázok **f/** Oxinitrilázok

2. Kofaktor adalékok nélkül alkalmazhatók: **a/** Flavoenzimek **b/** Piridoxál foszfát enzimek **c/** Tiamin pirofoszfát enzimek

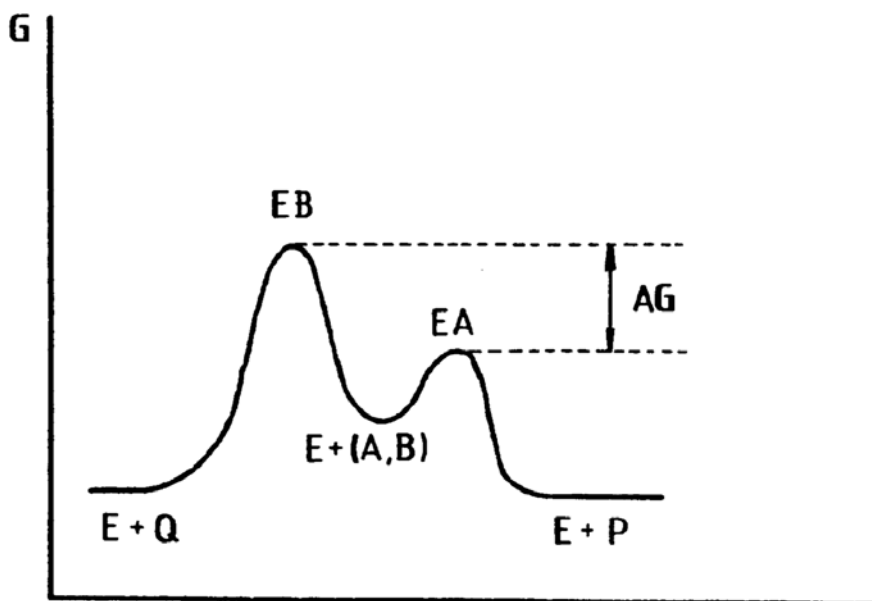
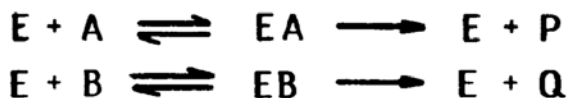
3. Kofaktorról használhatók: **a/** ATP-kináz **b/** NAD(P)(H)-oxidoreduktáz **c/** SAM-metiltranszferáz **d/** CoA-val működő enzimek **e/** PAPS-szulfurilázok

Szelektivitás

Majdnem minden szerves reakciónak megvan a megfelelő enzimkatalizált változata. Az enzimeknek, mint katalizátoroknak legnagyobb szintetikus értéke szelekciós képességük. Mivel az enzimek olyan óriásmolekulák, melyek aktív helye egyedi térszerkezetű, érthető bizonyos molekulaszervezetekkel és reakciótypusokkal szemben mutatott szelektivitásuk. Ez figyelhető meg például a racém párok (két enantiomer), prokirális molekulákban elhelyezkedő enantiotop oldalak (egy sík két oldala a szubsztrát szerkezetében) vagy enantiotop csoportok (két kémiailag egyenértékű, enzim által átalakítható csoport a szubsztráton) és az enzim között tapasztalható eltérő reaktivitásban.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

Példaként szolgálhat az ábrán látható két anyag (A és B szubsztrát) és az átalakításukra alkalmazott enzim (E) reakciója. A két átalakításra váró anyag lehet két enantiomer (akár racém, akár diasztereomer pár), két enantiotop oldal vagy csoport (akár két metil-észter egy prokirális molekulán).



244. ábra.

Az enantiomer-szelektivitás alapja

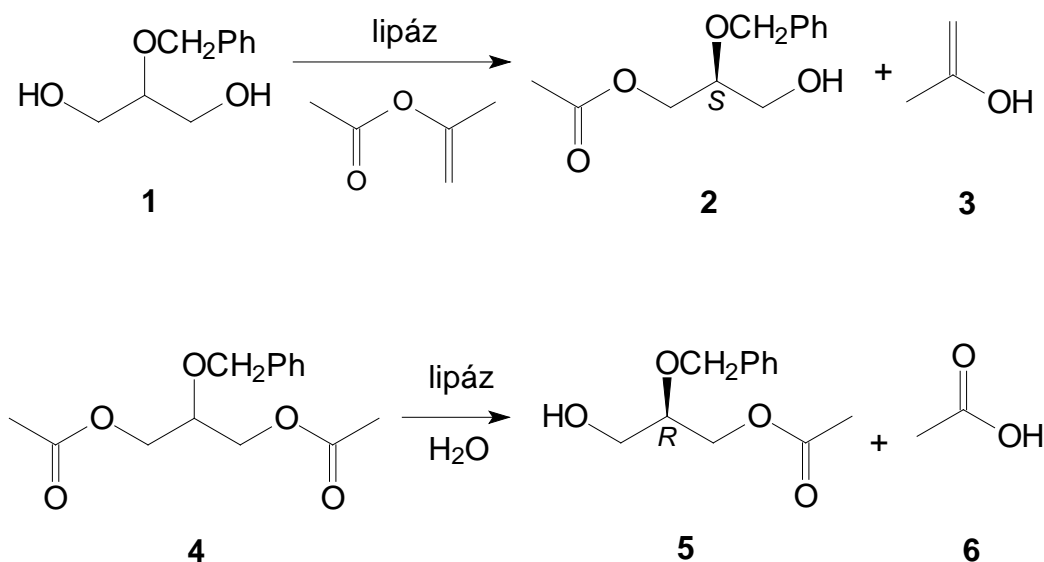
Az enzim reagál A és B szubsztráttal EA és EB átmeneti terméket adva. Utóbbiak a reakció lefutása után adják a várt termékeket (A-ból P-t és B-ből Q-t). A szelektivitás alapja EA és EB átalakulási energiagátja közötti energiakülönbség (ΔG), vagyis az enzim először azt a reakciót katalizálja, melynek kisebb az energiagátja (EA-ból E+P keletkezését). Ezen az alapon osztható el az a tévhit is, hogy az enzim szelektíven csak egyetlen enantiomerrel vagy enantiotop csoporttal reagál. Ez nem mindig van így. Az enzim tulajdonképpen csak sorrendben, egymás után alakítja át az átalakítható szubsztrátumokat, vagyis amennyiben nem szakítjuk meg a reakciót (ha nem szűrjük ki az enzimet a reakcióelegyből) az egyik enantiomerrel lezajlott reakció után, akkor az enzim a másikkal is pontosan ugyanazt a reakciót elvégezheti. A reakció lefutásának ellenőrzésére vagy detektálására számos műszeres lehetőség áll rendelkezésünkre (GC, HPLC, pH stabilizátor potenciometriás detektorral, polarimetriás detektor, stb.).

Az enzimek szelektivitását számos körülmény befolyásolja. Ilyenek a közeg pH-ja, az oldószer és a hőmérséklet. Ugyanaz az enzim más-más reakciót adhat ugyanabban az átalakításban különböző pH-kon. A keletkező termék konformációjának befolyásolása mellett a mellékreakciók kiváltása is „köszönhető” a rosszul megválasztott pH-nak. Minden reakció esetében meg

kell keresni az optimális pH értéket, amit a reakció idején állandó értéken kell tartani.

A hőmérséklet a mellékreakciókat és a termékek konformációját kevésbé befolyásolja. Nagy hatással van viszont az enzimek stabilitására, hiszen magasabb vagy alacsonyabb hőmérsékleten inaktiválódhatnak.

Az oldószer befolyásának demonstrálására álljon itt egy példa. A vizes és nemvizes körülmények között ugyanazzal az enzimmal végrehajtott reakciók kombinálásával lehetőség nyílik egy racém elegyből vagy egy prokirális kiindulási anyagból (az alábbi példa is ilyen) mindkét enantiomer külön-külön történő előállítására.²¹ Mind az *R*- mind az *S*-glicerín enantiomer (**2**, **5**) elkészíthető a prokirális **1** vagy **4** *O*-benzil-glicerín-származékokból egyrészt szerves oldószerben átészterezési, másrészt vizes közegben hidrolitikus reakció során valamilyen lipáz (hidroláz) enzim jelenlétében. A reakció során az **1** és **4** kiindulási anyagok enantiotop csoportjainak különböző kémiai környezetben elvégzett átalakításai kinetikus rezolválás során eredményezték a kívánt enantiomer-egységes termékeket.

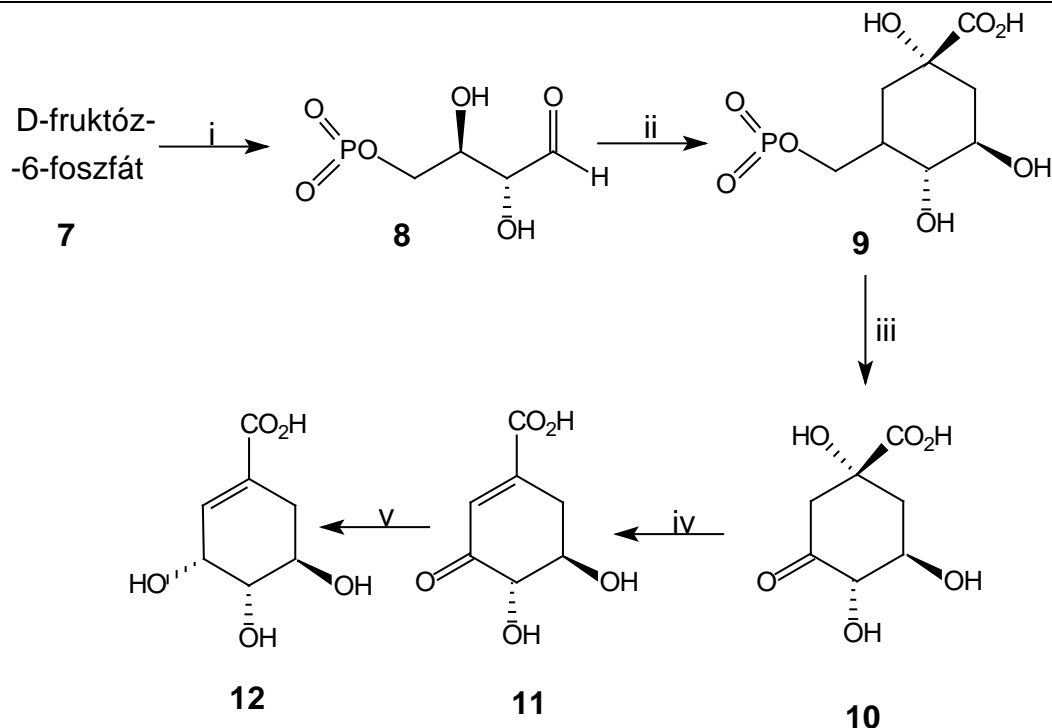


245. ábra.

Enantiomerek elválasztása átészterezéssel és/vagy hidrolízissel

Mivel az enzimek sokszor azonos vagy nagyon hasonló reakciókörülmények között „dolgoznak”, lehetőség nyílik szelektivitásuk egyidőben történő kihasználására.

Több enzim kombinációjában végezhető reakciósor az úgynevezett multienzimes rendszerekkel.²²⁻²⁵ E rendszerek hatásfoka emelhető, ha klónozott géneket tartalmazó plazmidokat vagy mikroorganizmusokat teszünk a reakcióelegybe. Az e területen szerzett tapasztalatok szerint ugyanabban a lombikban akár nyolc-tíz enzimet is „dolgoztathatunk” egyszerre. A **7-12** reakciósorban alkalmazott enzimek például: i = transzketoláz; ii = DAHP szintetáz; iii = DHQ szintetáz; iv = DHQ dehidratáz és v = hidrogenáz. A reakciósorban minden lépés sztereokontrollált, azaz minden átalakítás enantioszelektív.

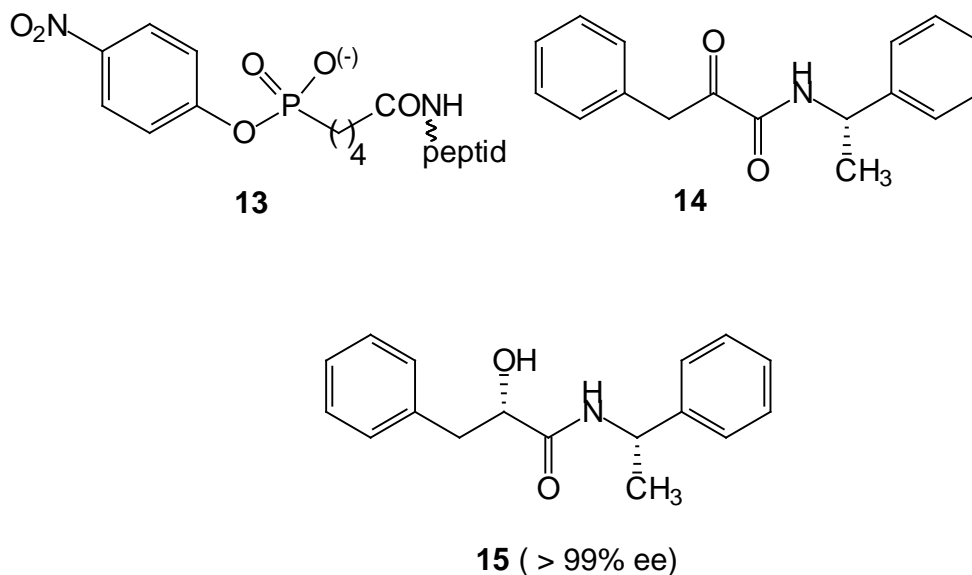


246. ábra.

Multienzimes rendszer működtetése sikimisav (**12**) előállítására

Katalitikus antitestek

Az enzimek mellett napjainkban biokatalitikus reakciók végzésére antitesteket is alkalmaznak. A módszer alkalmazása már korábban elkezdődött.²⁶⁻³⁰ Az ötlet alapja, hogy megfelelő antigén hatására az élő szervezet specifikus antitestet termel, amely megfelelő módszerekkel izolálható. Amennyiben bizonyos reakciókban szereplő köztitermékekkel (például enzimszubsztrát átmeneti állapot) immunizálunk élő szervezetet, a válaszreakcióban specifikus antitest képződik, mely képes katalizálni más hasonló köztitermékek hasonló átalakulását. A **13** antigén hatására képződött antitest jelenlétében például elvégezték a **14** enantiomer-szelektív, hidrides redukcióját, melynek során több mint 99%-os optikai tisztaságban kapták a **15** célvegyületet.

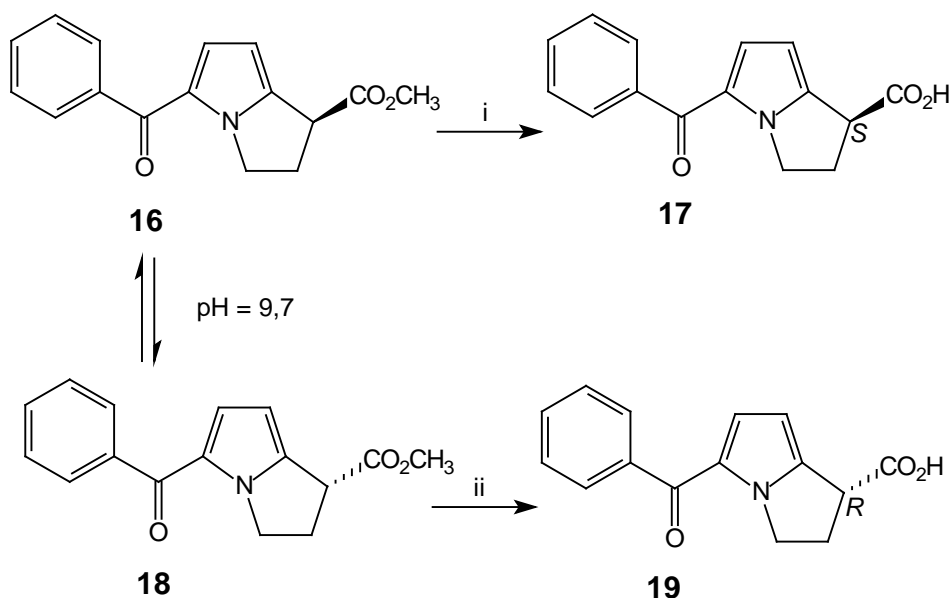


247. ábra.

Izolált és tisztított katalitikus antitest alkalmazása

Az alábbiakban néhány érdekes enzimkatalizált szintézisről olvashatunk.

A *Mucor* gombafajokból (*Mucor miehei* és *Mucor javanicus*) izolált lipázokat már régóta alkalmazzák szintetikus célokra.^{31,32} A *Mucor miehei* lipáz segítségével végezték el például a gyulladásgátló hatású *ketorolak* (**17**, **19**) kinetikus rezolválását.³³ Az észter-származékok (**16**, **18**) igen könnyen racemizálódnak pH = 9,7 értéknél *in situ*. A *Mucor miehei* lipáz a hidrolízis során szelektíven az *R* izomert (**19**) eredményezi (ii). Az *S* módosulatot (**17**) a *Streptococcus griseus* proteáz enzim jelenlétében kapták (i).

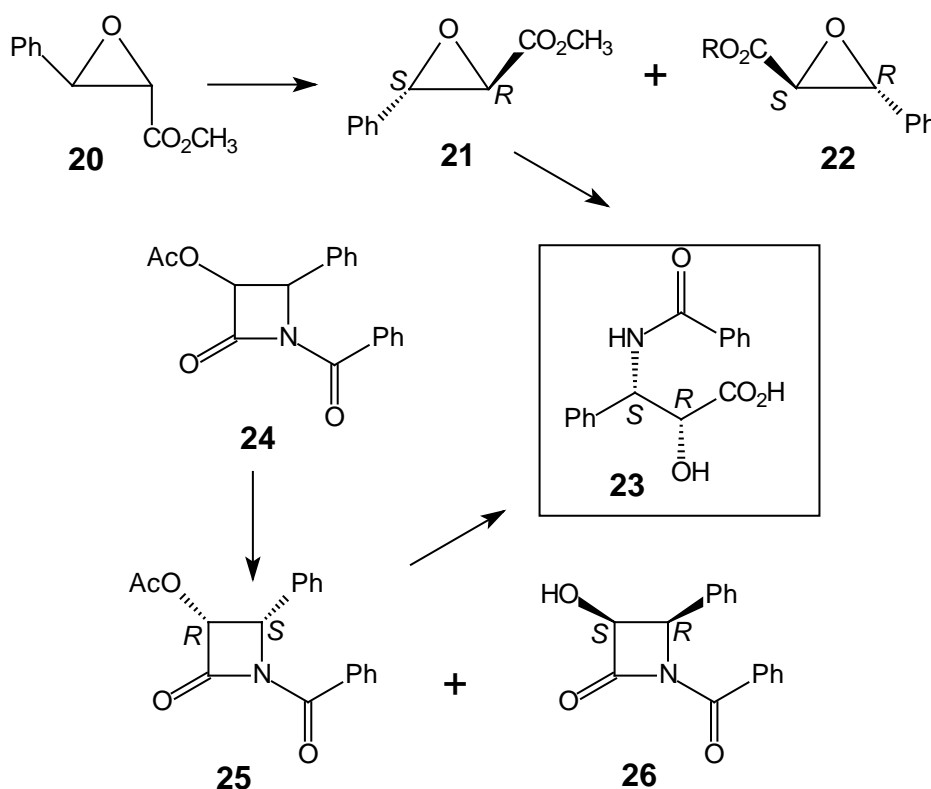


248. ábra.

A *ketorolak* enantiomerek dinamikus kinetikus rezolválása enzimkatalizált reakciókban

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

A *Mucor miehei* lipáz másik alkalmazási területe az antitumor aktivitású taxánok C-13 oldalláncának (**23**) enantiomer-szelektív szintézise.^{34,35} Ugyanerre a célra a *Pseudomonas* lipáz P-30 enzimet is használták.³⁶ Az egyik szintézisúton a **20** transz-epoxid rezolválása az első lépés. Az enantiomerek elválasztása azon alapszik, hogy az egyik enantiomer az enzim hatására átésztereződik, a másik pedig nem! Az átalakult (**22**, R=izopropil) és átalakulatlan (metil) észtereket eltérő fizikai paramétereiknek megfelelően egyszerűen szét lehet desztillálni. A *Mucor miehei* lipázzal izopropanolban végzett átészterezés után a kiindulási anyag átalakulatlan enantiomerét (**21**) a **23** célvegyületté alakították. A kívánt vegyületeket magas enantiomer tisztaságban három lépésben (epoxid nyitás, benzoilezés és hidrolízis) nyerték.

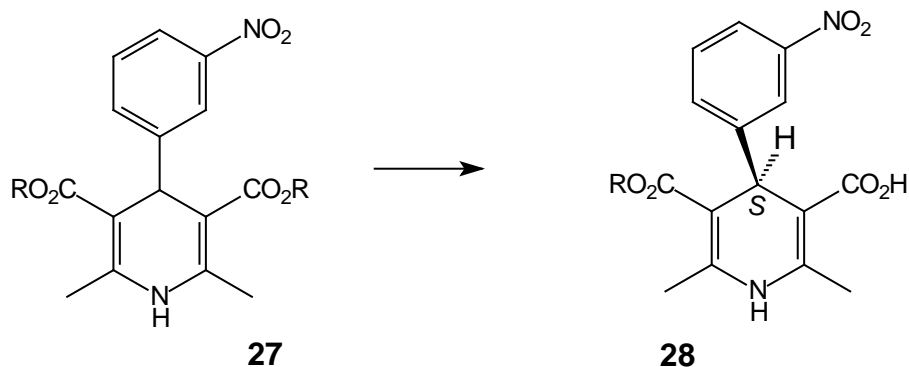


249. ábra.

Enantiomerek elválasztása enzim segítségével

A másik úton a **24** vegyületet *Pseudomonas* lipáz P-30 enzim jelenlétében kivitelezett hidrolízis során rezolválták. Itt az enantiomerek elválasztása azok azonos körülmények között mutatkozó eltérő hidrolízis hajlamán alapul! Az át nem alakult acetoxi-származékot (**25**) és az elhidrolizált enantiomert (**26**), tekintettel azok kémiai különbözőségére, könnyen el lehet különíteni egymástól. Ezt követően a tisztított, optikailag aktív **25** származékon át a kívánt **23** vegyülethez jutottak. Összefoglalva megállapítható, hogy a lehetséges négy enantiomer közül ezen a két úton a **23** enantiomer jó hozammal előállítható. Az így nyert intermediert használják a *paklitaxel* és a *docetaxel* molekuláknak, mint félszintetikus termékeknek a szintézisére.

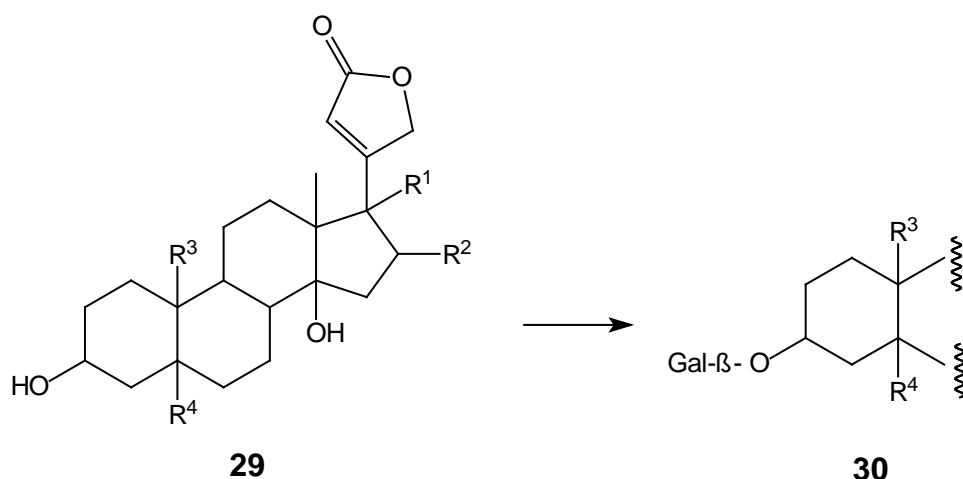
Az *Aspergillus melleus* proteáz segítségével 1,4-dihidropiridin-származékokat (**27**, R = CH₂CH₂CN; CH₂CH₂SO₂CH₃; CH₂CONH₂ vagy CH₂CO₂C₂H₅) rezolváltak. Az elválasztás alapja az, hogy az 1,4-dihidropiridin molekula 3- és 4-pozíciójában található enantiotop R csoportok az adott enzimmel szemben eltérő reakciókészséggel reagálnak! A hidrolitikus reakciók során 60-99%-os optikai tisztaságban nyerték a kívánt enantiomereket (**28**).³⁷ Megjegyzendő, hogy a nitrofenilcsoportot hordozó szénatom a kiindulási anyagokban prokiralitáscentrum, tehát maguk a molekulák prokiralisak. A hidrolízist szenvedett termékek már királis szerkezetek.



250. ábra.

Enantiotop csoportok enzim által történő kémiai diszkriminációja

Glükózidos kötés kialakítására alkalmas enzimes (*glükozidáz, glükoziltranszferáz*) glükozil-transzfer reakciókat végeztek *Digitalis* glikozidokkal.³⁸ A **29** kiindulási vegyületekből az alábbi glükozidokat (**30**) készítették el: *gitoxigenin* (R¹ = R⁴ = H; R² = OH; R³ = CH₃), *digitoxigenin* (R¹ = R² = R⁴ = H; R³ = CH₃), *sztrofantidin* (R¹ = R² = H; R³ = CHO; R⁴ = OH). A glükózidos kötés β-D-galaktózzal minden esetben a 3-OH által megszabott β-helyzetű konfigurációba került. A reakciókhoz *Aspergillus oryzae* által termelt β-galaktózidáz enzimet alkalmazták.

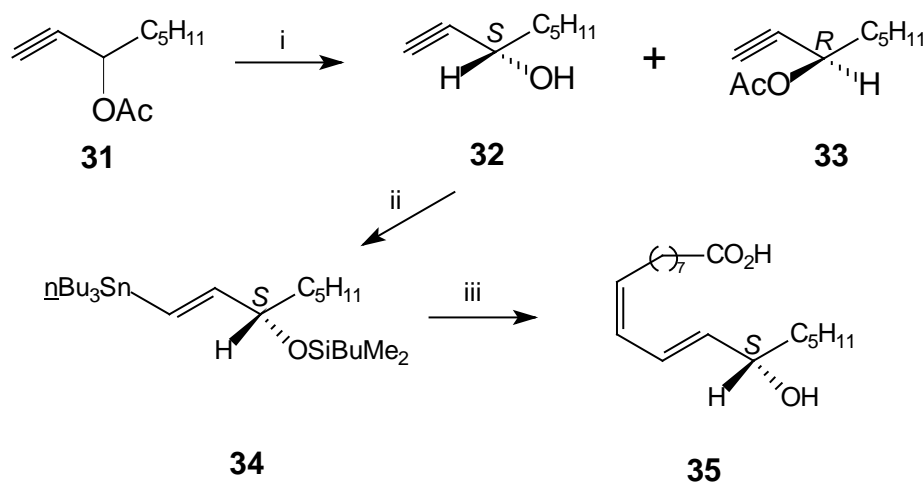


251. ábra.

A glükoziltranszferáz alkalmazási lehetősége

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

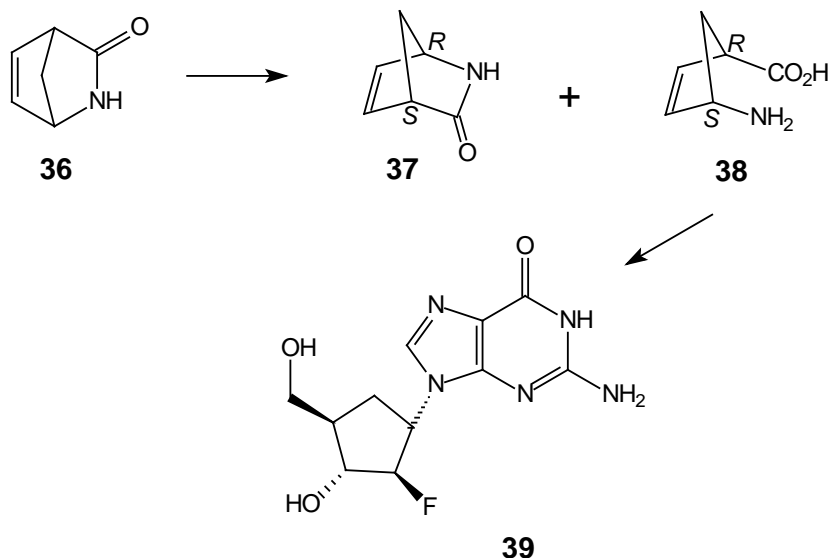
A *Mucor miehei* lipáz enantiomer-szelektív hidrolízissel (i) rezolválja a **31** acetátot,³⁹ mely reakció során az *S* enantiomer (**32**) képződik mintegy 80-97%-os enantiomer tisztaságban. A hidrolízis liofilizált élesztő jelenlétében is hasonló módon zajlik. A **32** izomert a **34** tributil-sztannán származékká alakították (ii), melyből egy lépésben (iii) a gombaellenes hatású, természetes *koriolinsavat* (**35**) kapták. A **35** termékben az egyik kettős kötés *E*, a másik pedig *Z* konfigurációjú. Érdekes továbbá a **32** és **33** centrálisan királis szerkezetek aszimmetriacentrumán található szubsztituensek CIP konvenció szerinti rangsorrendje. Kövessük le!



252. ábra.

Izolált enzim vagy egész sejt is eredményesen használható kinetikus rezolválásra.

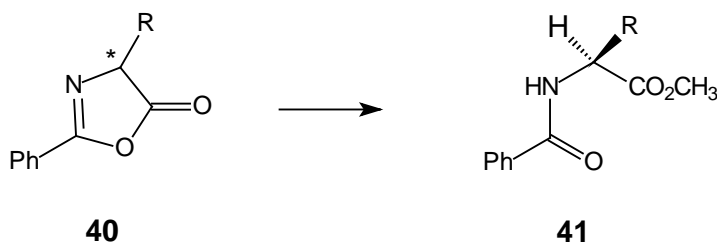
Sok száz, talán sok ezer enantiomer-szelektív észter-hidrolízis ismert az irodalomból. A **36** γ -laktám hidrolíziséhez hasonló reakciók sokkal ritkébbak. Vegyük észre és jól figyeljük meg, hogy a **38** enantiomer a **37** metilénáthidalt laktám tükörképéből keletkezik! A **37** vegyületből, másképpen fogalmazva a **38** termék tükörképe keletkezne. Figyeljük meg az aszimmetriacentrumok konfigurációjának megállapítását a CIP szerinti rangsorrend alapján! Az enantiomer-szelektív hidrolízishez a *Pseudomonas solanacearum* aciláz enzimet alkalmazva kitűnő szelektivitással jutottak a GABA agonista hatású **38** γ -aminosavhoz. A gyűrűs savamid (laktám) funkció hidrolízise során a **38** ciklopentén vegyületnek csak a *cis*-diasztereomere képződött, a *transz* konfigurációjú termék direkt képződésére nincsen lehetőség az áthidalás merevsége miatt. A herpeszellenes aktivitású **39** nukleozid-analógot a továbbiakban több lépésben állították elő a **38**-ból, mint intermedierből.⁴⁰



253. ábra.

Enzimreakciók más reakciókban felhasználható köztes termékek (intermedierek) aszimmetrikus szintézisére is alkalmasak.

Érdekes enantiomer-szelektív hidrolízis a **40** oxazolón átalakulása, melyet stabilizált *Mucor miehei* lipáz jelenlétében végeztek. A **40** gyűrűs észter (lakton) hidrolízise enantiomer-diszkrimináción alapszik, amennyiben az enzim a racemátnak kizárólag az egyik enantiomerével „áll szóba”, melyből a konfigurációjának megfelelő **41** enantiomer termék keletkezik. Ennek konfigurációja (R=szénlánc) S. A reakció érdekessége, hogy a visszamaradó enantiomer az alkalmazott enyhe körülmények között folyamatosan **40**-né racemizálódik, így a kiindulási anyag teljes mennyisége (az utolsó molekuláig, ami már nem tud racemizálódni, csak epimerizálódni, és az epimer is elhidrolizál) az enzim által szelektált **41** enantiomerré alakul át.

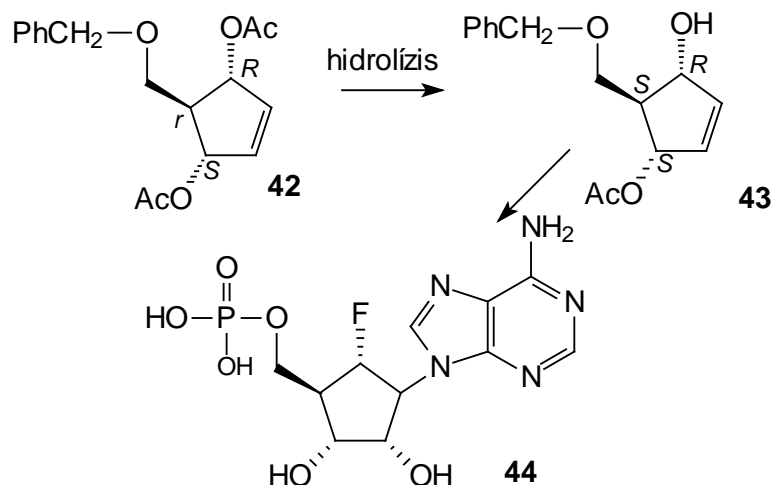


254. ábra.

A kiindulási racemátból egyetlen enantiomer termék képződik.

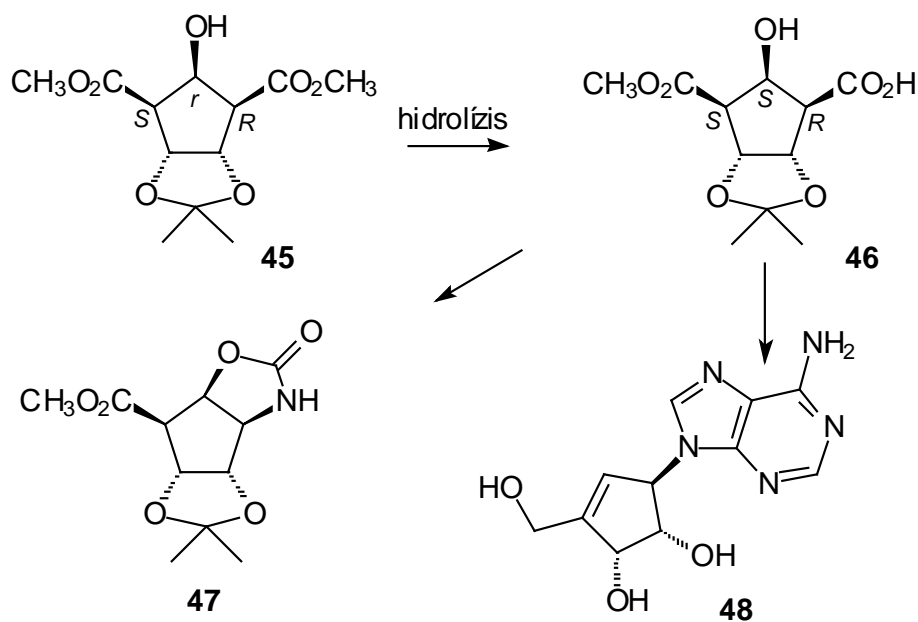
A **42** pszeudokirális (ál-királis, pseudoaszimmetrikus) molekula két észter csoportja enantiotop csoportként vesz részt az alábbi hidrolízisben.⁴¹ Azt, hogy a **42** nem *mezo*-vegyület onnan tudjuk, hogy tükörképe nem azonos önmagával (a *mezo*-vegyület tükörképe ugyanis megegyezik önmagával). A diésztert *Porcin pancreas* lipáz enzimmal, igen jó enantiomer tisztaságban alakították az optikailag aktív **43** félészterré, melyben már, az ábrán látható módon, három valódi aszimmetriacentrum található. A **43** vegyületet sikerrel alkalmazták a **44** nukleotid-származék (bázis+cukor+foszfat) aszimmetrikus szintézise során,

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek mint alkalmas intermediert. Vezessük le a **43** és **44** származék aszimmetriacentrumainak konfigurációját!



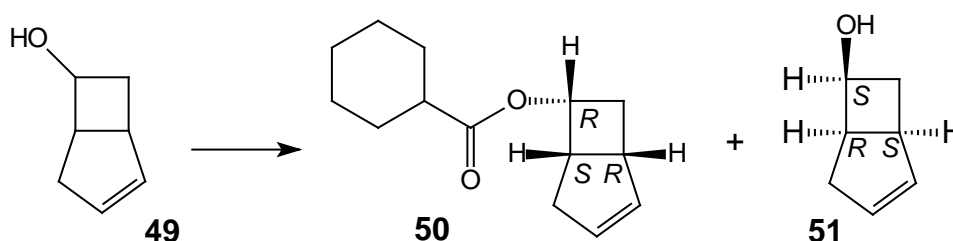
Az ál-aszimmetriacentrum (pszeudo-aszimmetriacentrum) valódi kiralitáscentrummá alakul a hidrolízis során.

A **45** acetonid-diészter szintén pszeudoaszimmetrikus vegyület, melyet 95%-os optikai tisztaságban, sertésmáj észteráz (*pig liver esterase, PLE*) enzimmel hidrolizáltak a **46** karbonsavvá.^{42,43} A **46** vegyületben már nem található pszeudo-aszimmetriacentrum, mindegyik valódi. A **46** dikarbonsav monometil-észter igen jól használható szintetikus intermediert, mely más módon csak nehézségek árán lenne előállítható. Sikeresen építették be például a **47** oxazolidin és a természetes eredetű *neplanocin* (**48**) szintézisébe. Vezessük le a **46** származék aszimmetriacentrumainak konfigurációját!



Az ál-aszimmetriacentrum valódivá alakul a hidrolízis során.

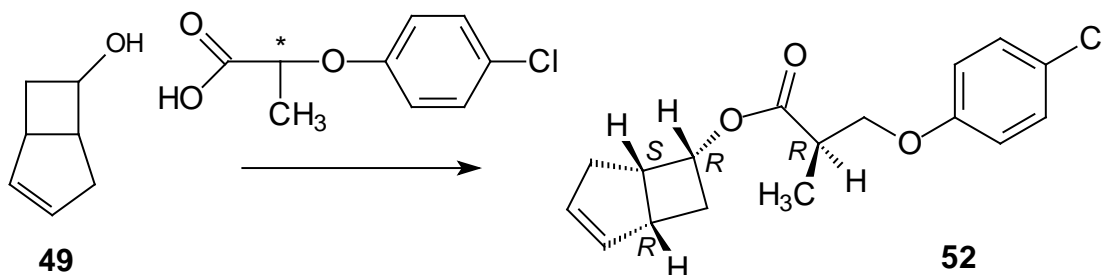
Az eddigi példák általában hidrolízisről szólnak. Nézzünk most néhány észter képzési reakciót is. A **49** *rac*-biciklo[3.2.0]hept-2-én-6-ol származékot ciklohexán karbonsavval acilezve mintegy 50%-os hozammal, igen magas optikai tisztaságban kapták a kiindulási racemát enantiomereit (**50**, **51**).⁴⁴ Az acilezést sertés hasnyálmirigy lipáz (*porcine pancreas lipase, PPL*) vagy gombalipáz jelenlétében végezték. Az **50** észtert és az **51** alkoholt szétdestillálva a tiszta enantiomerekhez jutottak, melyek fontos kiindulási anyagai a *prostaglandinok* és *prosztánoidok* szintézisének. Jól jegyezzük meg, hogy itt a szétdestillálás során, jóllehet az aszimmetriacentrum vonatkozásában tükörképi viszonyban álló vegyületekkel dolgozunk, azonban a vegyületek elemi összetétele (konstitúciója) eltérő. Ezért lehet őket a királis kezelést (enzimátikus reakciót) követően viszonylag egyszerűen elkülöníteni egymástól. Úgy is fogalmazhatunk, hogy az enantiomerek két különböző konstitúcióba vannak bújtatva!



257. ábra.

Hidrolízis helyett enzimátikus észter képzést is használhatunk.

Az **52** domináns diasztereomerként (79%) keletkezik a racém **49** és racém 2-(*para*-klór-fenoxi)-propionsav *Mucor miehei* lipáz jelenlétében végrehajtott reakciójában. Az átalakítás során a lehetséges 2^4 enantiomer közül az egyik jobbra forgató képződött.^{44a} A viszonylag magas termelési % valószínűleg annak köszönhető (racém elegyből maximum 50% lenne elérhető), hogy az acilező sav nem-reagáló enantiomere menet közben folyamatosan racemizálódik keto-enol tautomérián keresztül. Ez a racemizáció az atropin képződésével analóg módon mehet végbe (a savból kis mennyiségű éndiol átmeneti termék, tautomer képződik).

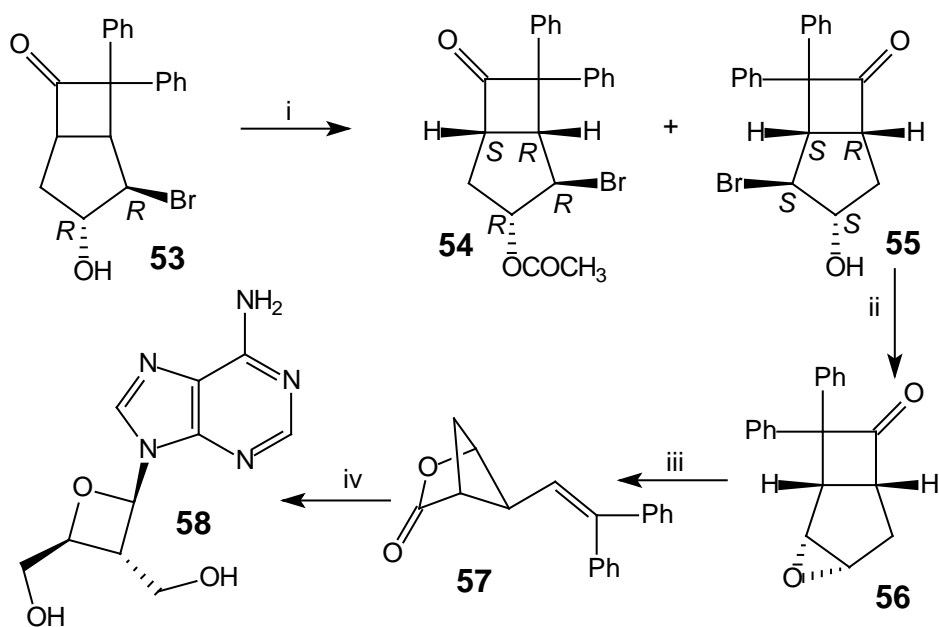


258. ábra.

Racém elegyekből is képződhet egyetlen enantiomer termék.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

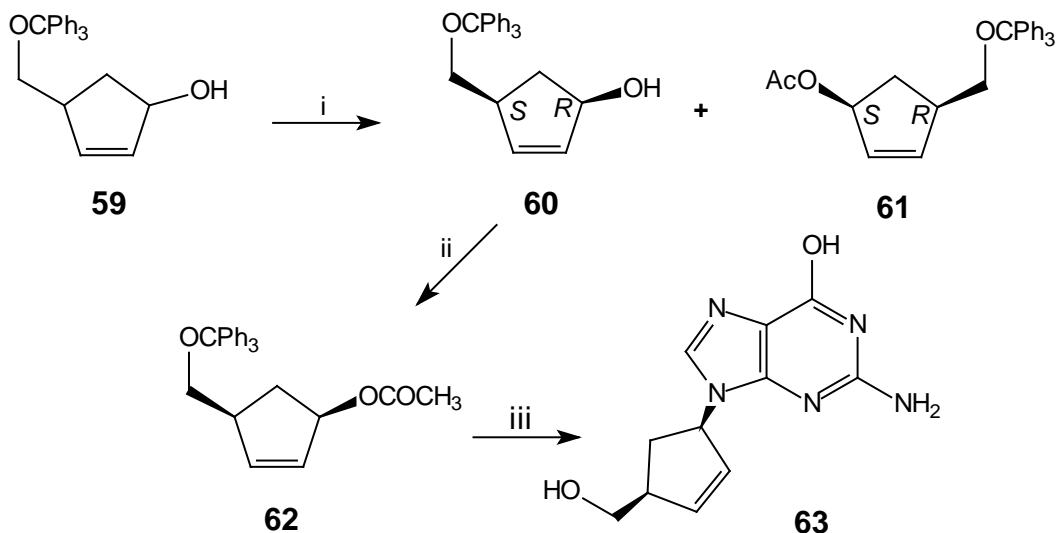
Az **53** bróm-hidrin két lépésben állítható elő ciklopentadiénből, majd ebből vinil-acetátban (mint oldószerben) *Mucor miehei* lipáz mellett 50-50%-ban nyerték (i) az **54** és **55** optikailag tiszta származékokat.⁴⁵ Az **55**-ből lúgos kezeléssel (ii) kapták az **56** epoxidot, melyből fotólízis során (iii) az **57** intermediert, amely néhány lépés után (iv) az **58** herpesz ellenes hatású *oxetanocin-A* származékot adta. Sztereokémiai szempontból fontos látni: az **53** karbociklus két gyűrűje csak *cisz* konfigurációjú kapcsolatban lehet egymással!



259. ábra.

A *cisz* konfigurációjú anelláció miatt csak egyel kevesebb diasztereomerről beszélhetünk.

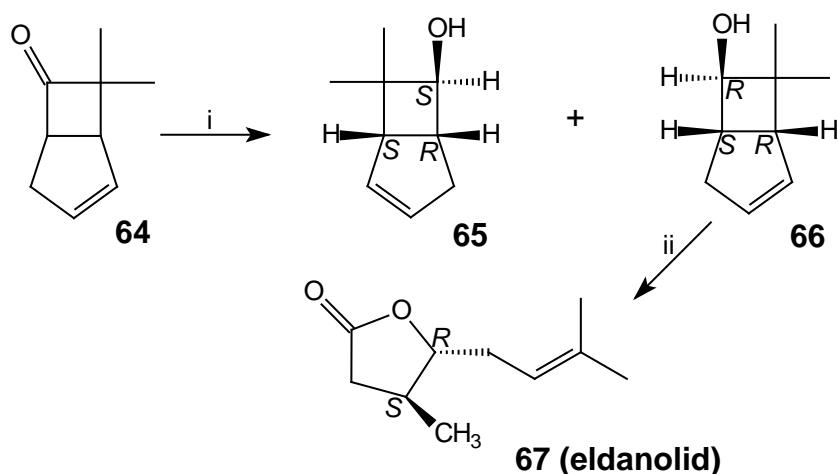
Az **59** alkoholt *Prins-reakció*t követő tritilezéssel állították elő. Fontos, hogy a reakcióban csak a *cisz* (1,3-diszubsztituált ciklopentánnál ez diaxiális vagy diekvatoriális térállást jelent) diasztereomer keletkezhet! A *cisz*-**59** terméket ezután vinil-acetátban, *Pseudomonas fluorescens* lipáz mellett (i) rezolválták.⁴⁶ Tisztán történő izolálás után a balra forgató **60** enantiomert kémiai úton acetilezték (ii), majd az így kapott **62** vegyületet redukzív körülmények között több lépésben (iii) alakították a **63** anti-HIV hatású vegyületté (*carbovir*).



260. ábra.

A **60** vegyület *transz* diasztereomere nem keletkezik.

Biokatalitikus reakciók kivitelezésére mikroorganizmusok is alkalmazhatók. A **64** ketont például a *Mortierella ramanniana* vagy *Mortierella isabellina* gomba alkalmazásával, valamint a reakció körülményeinek megfelelő változtatásával (i) alakították a **65** vagy **66** enantiomer alkoholokká 87-98%-os optikai tisztaságban.^{47,48} A **64** karbociklus ebben az esetben is kizárólag *cisz* anellációban képes létezni! A **66** enantiomerből később jó termeléssel készítették több lépésben (ii) az *eldanolid* nevű (**67**) cukornádfűró bogár feromont.

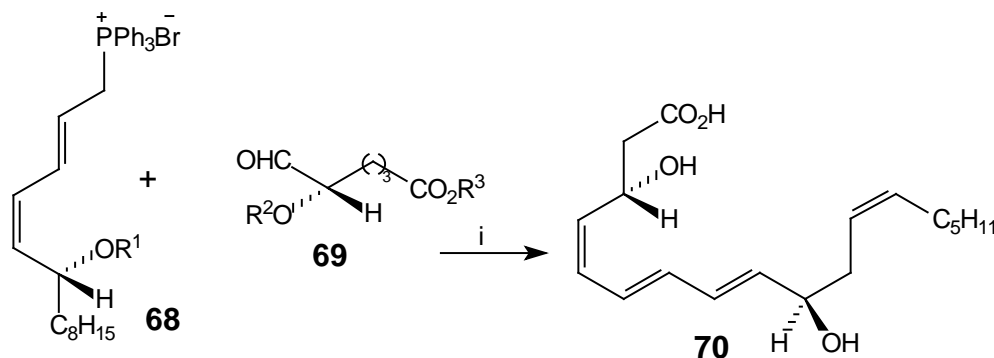


261. ábra.

A lehetséges diasztereoizomerek közül itt is csak a *cisz* konfigurációjú **64** átalakításáról lehet szó.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

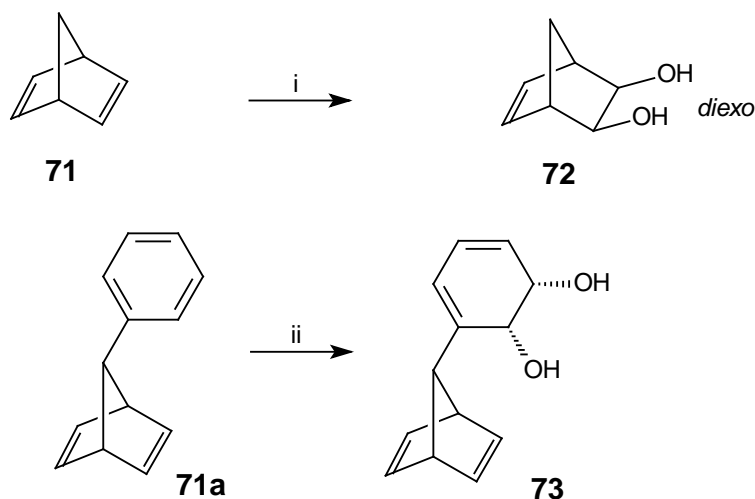
A **64** keton másik enantiomer-szelektív átalakítása során *Hidroxiszteroid dehidrogenáz* enzimet használtak.⁵⁰ Az ennek során előállított **65** és **66** enantiomerek közül a balra forgató enantiomerből készült több lépésben a **68**, a jobbra forgatóból pedig a **69** vegyület, melyeknek a későbbiekben szintén több lépésben, konvergens szintézisben történt összekapcsolása (i) eredményezte a természetben is megtalálható **70 leukotrién-*B*₄** származékot. Figyeljük meg a szén-szén kettős kötések konfigurációját! Megállapítható a *Z/E* izoméria együttes jelenléte.



262. ábra.

A leukotrién-*B*₄ sztereokontrollált szintézise

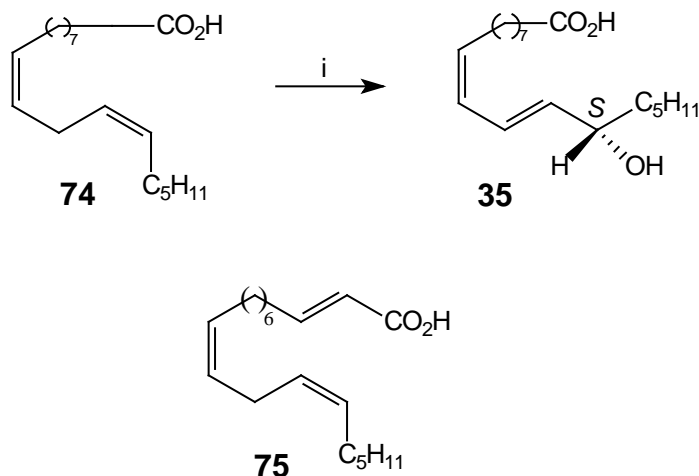
Aromás szubsztrátok oxidációjára alkalmazhatók a *Pseudomonas dioxigenáz* enzimek. Ugyanezek az enzimek a **71** norbornadiént is oxidálják (i), mégpedig a **72** diollá. A **72** reakciótermékben a két hidroxilcsoport a lehetséges négy térállás közül a *diexo* relatív konfigurációt foglalja el. Érdekes módon a **73** kiindulási anyagát, a 7-fenil-norbornadiént (**71a**) ugyancsak a *Pseudomonas dioxigenáz* enzimek az aromás nukleuszban oxidálják (ii) a megfelelő diollá.⁵¹ A reakciókban a keletkező diolfunkció a két hidroxilcsoportot azonos oldali relatív térállásban hordozza.



263. ábra.

A *Pseudomonas dioxigenáz* enzim regio- és diasztereoszelektív működését a kiindulási anyagok diasztereotopicitása teszi lehetővé.

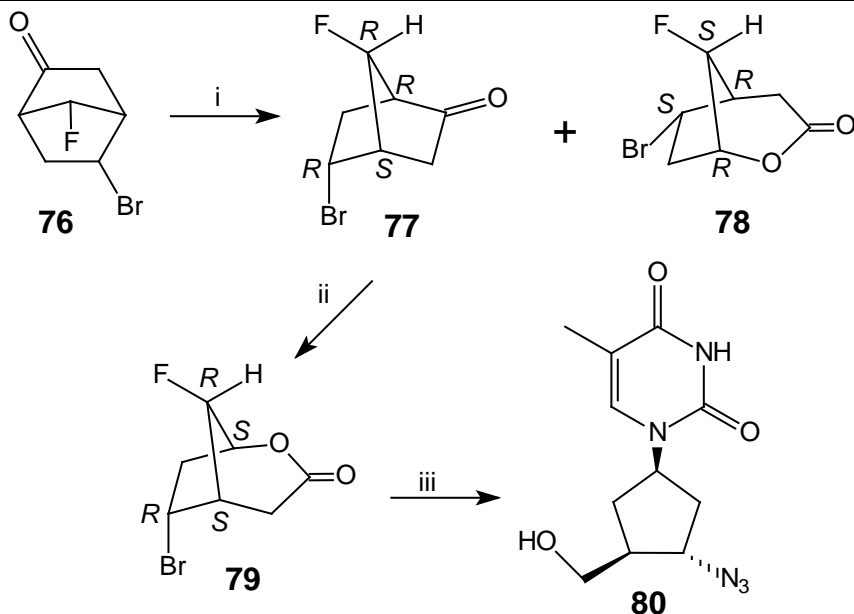
A *koriolinsav* (**35**) egy alternatív szintézise a *linolénsav* (**74**) szója *lipoxigenáz* enzimmel történő enantiomer-szelektív oxidációja.⁵² Az oxidáció második lépésben a **75** triént eredményezi. Figyeljük meg a szén-szén kettős kötések sztereokémiáját!



264. ábra.

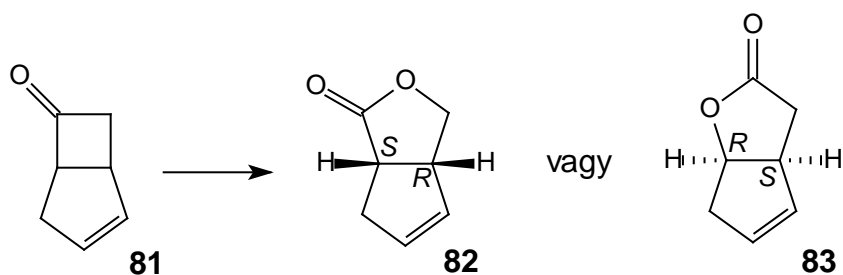
A linolénsav (**74**) sztereokontrollált enzimátikus oxidációja

Az egyik legérdekesebb biológiai oxidáció a *Baeyer-Villiger* oxidációnak megfelelő, *Acinetobacter calcoaceticus* egész sejt jelenlétében ketonból észterré végzett biokatalitikus átalakítás. Ennek során például a **76** dihalogén-bicikloheptanonnak (i) csak az egyik enantiomere reagál el.⁵³ Ebben a *bio-Baeyer-Villiger* reakcióban a **78** származék keletkezik, amelynek abszolút konfigurációja nem felel meg az (iii) átalakításhoz. Ezért vált szükségessé a **77** kémiai *Baeyer-Villiger* oxidációja (ii), mely az előbbivel szemben csak a **79** származékot adhatja, amelynek konfigurációja éppen tükörképe a **78**-nak, tehát megfelel a következő lépéshez. Ebből a vegyületből (**79**) a későbbiekben több lépésben (iii) a **80** AZT (*azidotimidin*) analógot állították elő.⁵⁴ Vegyük észre, hogy mind a bio-, mind pedig a kémiai oxidáció során gyűrűbővüléssel a szerkezetbe épült oxigén (a **77** enantiomerhez képest) megváltoztatta ugyan a mellette található aszimmetriacentrum sztereodeszkriptorát, ugyanakkor az abszolút konfiguráción nem változtatott!



265. ábra.
A bio- (i) és kémiai (ii) Baeyer-Villiger reakciók házasítása egy szintézisben

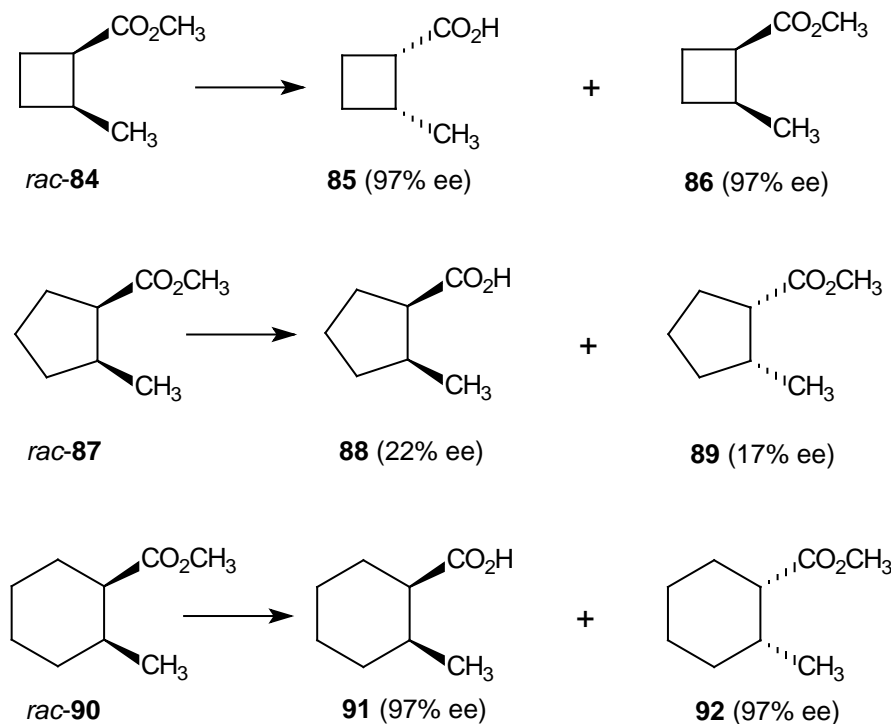
Egy másik *bio-Baeyer-Villiger* oxidációra példa a **81** ketonnak a **82** vagy **83** enantiomerekké történő átalakítása. E reakció során a *Pseudomonas monoxygenáz* enzimet használták más enzimekkel kapcsolva.⁵⁵ Így például az egyik enantiomert *alkoholdehidrogenáz-monoxygenáz*, a másikat pedig *aldehiddehidrogenáz-monoxygenáz* kombinációval nyerték. Ezen az úton is más módon csak nehézségekkel előállítható szintonok készíthetők. Fontos látni, hogy **82** és **83** ugyan enantiomerek, de nem egymásnak enantiomerei! Alapvető továbbá tudni, hogy a biciklusok *transz* anellált diasztereomerei nem keletkezhetnek!



266. ábra.
A bio-Baeyer-Villiger oxidáció itt is enantiomereket eredményez ugyan, de ezek nem egymás enantiomerei.

A "Pig liver" (sertésmáj) észteráz (PLE) enzim enantiomer-szelektív hidrolitikus reakcióinak szisztematikus összehasonlítását végezték el a **84**, **87** és **90** racém észterek esetében.^{56,57} A vizsgálatok eredményeként kiderült, hogy a rezolválás során az egyébként hasonló termeléssel és optikai tisztaságban keletkező **85**, **86** ciklobután- és **91**, **92** ciklohexán-származékok

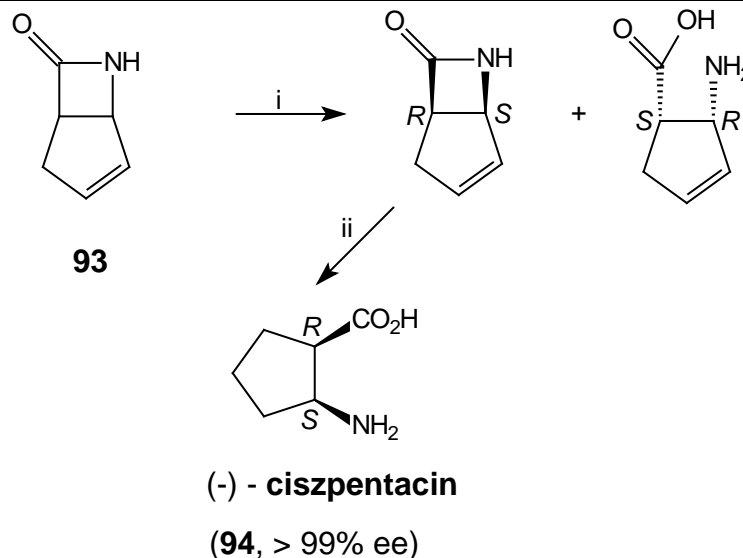
esetében az enantiomer-szelektivitás iránya éppen ellentétes a **87** ciklopentán vázas racemátéval az alkalmazott reakciókörülmények között. Utóbbiak ugyanis csak nagyon alacsony enantiomer-feleslegben keletkeztek. Szerzők szerint ez az alkalmazott enzim által preferált optimális konfigurációk (**84**, **90**) szerkezeti előnye miatt van így.



267. ábra.

A sertésmáj észteráz (PLE) enzim bizonyos konfigurációkat előnyben részesít.

A **93** β -laktám érdekes enantiomer-szelektív reakciója a *Rhodococcus equi* egészséjtek jelenlétében kivitelezett amid-hidrolízis (i), melyben csak az egyik kiindulási enantiomer reagál el. A másik enantiomer változatlan formában marad. Ennek eredményeként izolálható az (1*R*,5*S*)-6-azabicyklo[3.2.0]hept-3-én-7-on jobbra forgató enantiomer, melynek további kémiai átalakításai (katalitikus hidrogénezés és hidrolízis) során (ii) képződik a *Candida albicans* ellen hatásos **94** (-)-*ciszpentacin* antibiotikum.⁵⁸



268. ábra.
A ciszpentacin szintézise sztereokontrollált *cisz*-ben

Irodalomjegyzék a jelen alfejezethez

1. C.H. Wong: Enzymatic catalysts in organic synthesis, *Science*, 244 (1989) 1145-1152.
2. S.M. Roberts: *Prog. Heterocycl. Chem.*, 1 (1989) 65.
3. D.H.G. Crout, M. Christen: *Mod. Synth. Methods*, 5 (1989) 1.
4. H.G. Davies, R.H. Green, D.R. Kelly, S.M. Roberts: *Biotransformations in Preparative Organic Chemistry*, Academic Press, London, 1989.
5. E. Santaniello, F. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi: The biocatalytic approach to the preparation of enantiomerically pure chiral building blocks, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1071-1140.
6. K. Faber: *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer Verlag, Berlin, 1992.
7. W. Boland, C. Frobi, M. Lorentz: Esterolytic and lipolytic enzymes in organic synthesis, *Synthesis*, (1991) 1049-1072.
8. L.M. Zhu, M.C. Tedford: Application of pig liver esterases (PLE) in asymmetric synthesis, *Tetrahedron*, 46 (1990) 6587-6611.
9. N.J. Turner: Recent advances in the use of enzyme-catalysed reactions in organic synthesis, *Nat. Prod. Rep.*, 11 (1994) 1-15.
10. N.J. Turner: Chapter 11, Enzyme chemistry, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, (1990) 333-345.
11. V. Schellenberg, H.D. Jakubke: Protease-catalysed kinetically controlled peptide synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 1437-1449.
12. Z.F. Xie: *Pseudomonas fluorescens* in asymmetric synthesis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2 (1991) 733-750.
13. A.G. Sutherland: Chapter 10, Enzyme chemistry, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, (1991) 263-282.
14. L. Poppe, L. Novák: *Selective Biocatalysis*, VCH Weinheim, 1992.

15. Poppe L., Novák L.: *Biokatalízis a szintetikus kémiában*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1991.
16. F. Theil, A. Kunath, M. Ramm, T. Reiher, H. Sick: Double enantioselective transesterification of racemic carboxylic esters and cyclic meso-diols by lipase catalysis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1994) 1509-1516.
17. S.M. Roberts, N.J. Turner, A.J. Willets: Some recent studies into the use of enzymes in organic synthesis, *Chimia*, 47 (1993) 85-92.
18. S.M. Roberts, K. Wiggins, G. Casy: *Preparative Biotransformations: Whole Cell and Isolated Enzymes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1992.
19. M. Dixon, E. Webb: *Enzymes*, Academic Press, New York, 1979.
20. A. Fersht: *Enzyme Structure and Mechanism*, W.H. Freeman and Co., New York, 1985.
21. Y. F. Wang, C. H. Wong: Lipase-catalysed irreversible transesterification for preparative synthesis of chiral glycerol derivatives, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 3127-3129.
22. E.J. Toone, E.S. Simon, M.B. Bednarski, G.M. Whitesides: Enzyme-catalysed synthesis of carbohydrates, *Tetrahedron*, 45 (1989) 5365-5422.
23. A. Scott: Genetically engineered synthesis of natural products, *Pure Appl. Chem.*, 65 (1993) 1299.
24. A. Scott: How nature synthesizes vitamin B₁₂ – A survey of the last four billion years, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32 (1993) 1223-1243.
25. A. Moradian, S.A. Benner: A biomimetic biotechnological process for converting starch to fructose: thermodynamic and evolutionary considerations in applied enzymology, *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 6980-6987.
26. W.P. Jencks: *Current Aspects of Biochemical Energetics*, Academic Press, New York, 1966. p. 273.
27. R.A. Lerner, S.J. Benkovic, P.G. Schultz: At the crossroads of chemistry and immunology: catalytic antibodies, *Science*, 252 (1991) 659-667.
28. G. Winter, C. Milstein: Man-made antibodies, *Nature*, 349 (1991) 293-299.
29. R.E. Bird, K.D. Hardman, J.W. Jacobson, S. Johnson, B.M. Kaufman, S.M. Lee, T. Lee, S.H. Pope, G.S. Riordan, M. Whitlow: Single-chain antigen-binding proteins, *Science*, 242 (1988) 423-426.
30. K. Bowdish, Y. Tang, J. Hicks, D. Hilvert: Yeast expression of a catalytic antibody with chorismate mutase activity, *J. Biol. Chem.*, 266 (1991) 11901-11908.
31. P.E. Sonnet: Kinetic resolutions of aliphatic alcohols with a fungal lipase from *Mucor miehei*, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 3477-3479.
32. C. Chan, P.B. Cox, S.M. Roberts: Convergent stereocontrolled synthesis of 13-hydroxy-9Z,11E-octadecadienoic acid (13-HODE), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 971-972.
33. G. Fullig, C.J. Sih: Enzymatic second-order asymmetric hydrolysis of ketorolac esters: in situ racemisation, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 2845-2846.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

34. D.M. Gou, Y.C. Liu, C.S. Chen: A practical chemoenzymic synthesis of the taxol C₁₃ side chain N-benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserin, *J. Org. Chem.*, 58 (1993) 1287-1289.
35. R. Brieva, J.Z. Crich, C.J. Sih: Chemienzymic synthesis of the C₁₃ side chain of taxol: optically active 3-hydroxy-4-phenyl-β-lactam derivatives, *J. Org. Chem.*, 58 (1993) 1068-1075.
36. H. Hömig, P. Seuffer-Wasserthal, H. Weber: Chemo-enzymatic synthesis of all isomeric 3-phenylserines and -isoserins, *Tetrahedron*, 46 (1990) 3841-3850.
37. V. Hirose, K. Kariya, I. Sasaki, Y. Kurono, K. Achiwa: Protease-catalysed enantioselective synthesis of optically active 1,4-dihydropyridines, *Tetrahedron Lett.*, 34 (1993) 3441-3444.
38. Y. Ooi, T. Hashimoto, N. Mitsuo, T. Satoh: Enzymic synthesis of chemically unstable cardiac glycosides by β-galactosidase from *Aspergillus oryzae*, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 2241-2244.
39. C. Chan, P.B. Cox, S.M. Roberts: Chemo-enzymatic synthesis of 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid (13-S-HODE), *Biocatalysis*, 3 (1990) 111-118.
40. A.D. Borthwick, B.E. Kirk, K. Biggadike, A.M. Exall, S. Butt, S.M. Roberts, D.J. Kinght, J.A.V. Coates, D.M. Ryan: Fluorocarboxylic nucleosides: synthesis and antiviral activity of 2'- and 6'-fluorocarboxylic 2'-deoxyguanosines, *J. Med. Chem.*, 34 (1991) 907-914.
41. D.M. Le Grand, S.M. Roberts: Enzyme-catalysed hydrolysis of 3,5-*cis*-diacetoxy-4-*trans*-benzyloxy-methylcyclopentene and the synthesis of aristeromycin precursors, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1992) 1751-1752.
42. I.C. Cotterill, P.B. Cox, A.F. Drake, D.M. Le Grand, E.J. Hutchinson, R. Latouche, R.B. Pettman, R.J. Pryce, S.M. Roberts, G. Ryback, V. Sik, J.O. Williams: Enzyme-catalysed hydrolysis of some meso-diester, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 3071-3075.
43. E.J. Hutchinson, S.M. Roberts, A.J. Thorpe: Enzyme-catalysed hydrolysis of dimethyl 7-hydroxy-3,3-dimethyl-2,4-dioxabicyclo[3.3.0]octane-6,8-dicarboxylate and a novel synthesis of neplanocin A, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1992) 2245-2246.
44. I.C. Cotterill, E.L.A. Macfarlane, S.M. Roberts: Resolution of bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-ols and bicyclo[3.2.0]hept-2-en-*endo*-7-ol using lipases, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1988) 3387-3389.
- 44a. P.W. Fowler, E.L.A. Macfarlane, S.M. Roberts: Highly diastereoselective inter-esterification reactions involving a racemic acetate and a racemic carboxylic acid catalysed by lipase enzymes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1991) 453-455.
45. I.C. Cotterill, S.M. Roberts: Chemoenzymatic synthesis of carbocyclic oxetanocin A involving a novel photochemical rearrangement, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1992) 2585-2586.
46. S.M. Roberts, K. Shoberu: Enzymatic resolution of *cis*- and *trans*-4-hydroxycyclopent-2-enylmethanol derivatives and a novel preparation of carbocyclic 2',3'-dideoxydidehydronucleosides and aristeomycin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 2605-2607.

47. S. Butt, H.G. Davies, M.J. Dawson, G.C. Lawrence, J. Leaver, S.M. Roberts, M.K. Turner, B.J. Wakefield, W.F. Wall, J.A. Winders: Reduction bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one and 7,7-dimethylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one using dehydrogenase enzymes and the fungus *Mortierella ramanniana*, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 5077-5080.
48. S. Butt, H.G. Davies, M.J. Dawson, G.C. Lawrence, J. Leaver, S.M. Roberts, M.K. Turner, B.J. Wakefield, W.F. Wall, J.A. Winders: Resolution of 7,7-dimethylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one using *Mortierella ramanniana* and 3 α ,20 β -hydroxy-steroid dehydrogenase, photochemistry of 3-hydroxy-7,7-dimethylbicyclo[3.2.0]heptan-6-ones, and the synthesis of (+)-eldanolide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1987) 903-907.
49. I.C. Cotterill, G. Dorman, K. Faber, R. Jaouhari, S.M. Roberts, F. Scheinmann, J. Spreitz, A.G. Sutherland: Chemoenzymatic, enantiocomplementary, total asymmetric synthesis of leukotrienes-B₃ and B₄, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 1661-1663.
50. I.C. Cotterill, R. Jaouhari, G. Dorman, S.M. Roberts, F. Scheinmann, B.J. Wakefield: Use of the two enantiomers of 7,7-dimethylbicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one to form complementary optically active synthons in a convergent synthesis of leukotriene-B₄, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 2505-2512.
51. P.J. Geary, R.J. Pryce, S.M. Roberts, G. Ryback, J.A. Winders: The oxidation of norbornadiene and some derivatives using *Pseudomonas species*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 204-205.
52. N.M. Maguire, M.F. Mahon, K.C. Molloy, G. Read, S.M. Roberts: Chemoenzymatic synthesis of some macrocyclic C₁₃-lactones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 2054-2056.
53. M.S. Levitt, R.F. Newton, S.M. Roberts, A.J. Willetts: Preparation of optically active 6'-fluorocarbocyclic nucleosides utilising an enantiospecific enzyme-catalysed Baeyer-Villiger type oxidation, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 619-620.
54. R.M. Highcock, H. Hilpert, P.L. Myers, S.M. Roberts, S. Storer: The potential for using carbocyclic nucleosides for the treatment of AIDS, Part 1. Preparation of some analogues for azidothymidine (AZT), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 1127-1134.
55. G. Grogan, S.M. Roberts, A.J. Willetts: Biotransformations by microbial Baeyer-Villiger monooxygenases stereoselective lactone formation in vitro by coupled enzyme systems, *Biotechnol. Lett.*, 14 (1992) 1125-1130.
56. E.J. Toone, M.J. Werth, J.B. Jones: Enzymes in organic synthesis 48: Active site model for interpreting and predicting the specificity of pig liver esterase, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 4946-4952.
57. E.J. Toone, J.B. Jones: Enzymes in organic synthesis 49: Resolutions of racemic monocyclic esters with pig liver esterase, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2 (1991) 207-222.
58. C. Evans, R. McCaque, S.M. Roberts, A.G. Sutherland, R. Wisdom: Whole cell catalysed kinetic resolution of 6-azabicyclo[3.2.0]hept-3-en-7-one: synthesis of (-)-cispentacin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 2276-2277.

VIII.3 Kardiovaszkuláris rendszerre ható szerek néhány sztereokémiai és farmakológiai vonatkozása, irodalomjegyzék

A természetben látszólag magas fokú a szimmetria, de molekuláris szinten az aszimmetria dominál. Minden - egy élő organizmusban zajló - biokémiai eseményt enzimek irányítanak. Minthogy az enzimek többsége e folyamatokban igen magas kémiai szelektivitással működik, a szubsztrát kiralitásától függően, egy adott bioaktív keverék enantiomerei más-más biológiai jelenségeket idézhetnek elő az illető szervezet működésében.

A szintetikus gyógyszerkémia számára komoly kihívást jelent a mind több és bonyolultabb szerkezetű természetes vagy szintetikus vegyület optikailag tiszta formában történő előállítás. A farmakológiai szempontból értékes királis vegyületek nagy részét igen sokáig racemátként dobták piacra, mely tény napjainkra megváltozott. Az enantiomerek szelektív előállítása és gyakorlati alkalmazása ma már nem elméleti kuriózum, hanem szigorúan ellenőrzött tisztasági követelmény.

Amennyiben az értékes hatású vegyület természetes forrásból nem áll rendelkezésre, akkor az illető anyagot szintetikus úton állítják elő. Korábban az enantiomereket a szintézisben szereplő valamely intermedier vagy végtermék rezolválásával készítették el. Másik, napjainkban egyre nagyobb jelentőségű eljárás az, melynek során a racém termék helyett *aszimmetrikus szintézis* során csak az egyik enantiomert állítják elő, majd ezt további tisztításnak vetik alá.

Minthogy egy királis gyógyszermolekula biológiai aktivitását sztereokémiája alapvetően befolyásolja, így a kiralitás kulcskérdésként jelentkezik a farmakológiai kutatások terén is. Ez a tény teszi indokolttá részletesebb sztereokémiai tanulmányok folytatását azok számára, akik már hallgatóként igényt tartanak erre a tudásra.

A látszólag egymástól távol eső két tudomány (sztereokémia és farmakológia) valójában nagyon sok esetben (minden királis gyógyszernél) igen szoros kapcsolatban van (nem érthető egyik a másik nélkül)!

Általános törvényszerűségek, alapfogalmak

VIII.3.1 Pfeiffer-szabály, eudizmikus (eutomer-disztomer) arány, kiralitás-állandó

Korábbi kísérletek szerint minél markánsabb, erőteljesebb egy bizonyos racém elegy biológiai aktivitása, annál nagyobb mértékű az enantiomerek hatásbeli különbsége. E hatáskülönbséggel gyakorlatilag minden enantiomer pár jellemezhető, amennyiben az *in vivo* kísérletek alapján megállapított enantiomer-hatásokat egymással összehasonlítjuk. Erre szolgál az eudizmikus arány (ER = eudismic ratio), amely az erősebb hatású enantiomer (*eutomer*) hatásának (kötődési affinitásának, aff_{eu}) és a gyengébb hatású enantiomer (*disztomer*) aktivitásának (aff_{dis}) a hányadosa. Vagyis:

$$ER = aff_{eu}/aff_{dis}^5$$

A C. Pfeiffer által jó néhány évvel ezelőtt közölt tanulmány⁵ szerint az eudizmikus arány (ER) és az átlagos humán adagok logaritmusai között lineáris korreláció van. Ezt ma már úgy is megfogalmazhatjuk, hogy az adott farmakon (enantiomer) konfigurációja és a hatáshely (receptor) konformációja között tapasztalható viszony, valamint a biológiai hatás erőssége között egyenes arány van.

A fenti paraméterek meghatározása lehetőséget nyújt további molekulatervezési (CAMD = computer-aided molecular design) és szerkezet-hatás (SAR = structure activity relationship, QSAR = quantitative structure activity relationship) vizsgálatok elvégzésére.⁷

Eudizmikus affinitási hányados, eudizmikus index

A disztomer aktivitása a Pfeiffer-szabálynak megfelelően kevésbé jelentős (ami persze nem minden egyes esetben igaz!) az eutomer hatásához képest, mely utóbbi így meghatározza az eudizmikus arányt (ER) és az eudizmikus affinitási hányadost egyaránt.¹

Az eudizmikus index (EI = eudismic index) az enantiomerek közötti különbözőség kvantitatív indexe, az eudizmikus arány logaritmusai:

$$EI = \log(\text{aff}_{\text{eu}}) - \log(\text{aff}_{\text{dis}})^8$$

Az ER és EI értékekkel jellemezhető az aszimmetrikus atomokat tartalmazó gyógyszermolekulák sztereoszelektivitása a receptor(ok)hoz vagy bioaktív molekularegiónokhoz való kötődésük során.²⁻⁶ Az eudizmikus affinitási hányados (EAQ = eudismic affinity quotient) a két affinitás hányadosa és a következő egyenletben *b*-ként szerepel:

$$EI = a + b[\log(\text{aff}_{\text{eu}})]$$

Minthogy a disztomer affinitása alacsonyabb és többé-kevésbé állandó (az egyenletben: "a") az egyes vegyületcsoportok képviselői tekintetében, így az eutomer aktivitása (aff_{eu}) a domináns faktor az eudizmikus arány meghatározásában. Ez nem kizárólag a molekulák sztereoszelektivitására érvényes.¹ Az EAQ lehetővé teszi a kémiai rokon vegyületek sztereoszelektivitásának összevetése mellett azok sajátos biológiai hatásának mérését, összehasonlítását is. Biológiai hatásuk a Pfeiffer-szabálynak megfelelően általában a $\log(\text{aff}_{\text{eu}})$ értéknek megfelelően növekszik.^{1,5,9-11}

Az eudizmikus arány, az eutomer aktivitás és a kiralitás kapcsolata

A különféle királis vegyületek eudizmikus aránya egy-egy hatástani csoporton belül következtetni enged a terápiás aktivitásra, tehát az ER értékek alapján a hatás erősségére is lehet következtetni. Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy ugyanaz a királis anyag különböző kötőhelyeken, illetve különböző receptorokon vagy reakciótípusokban rendszerint más-más eudizmikus arányt mutat.¹ Az eudizmikus arány tehát a tükörképi izomerek receptorkötődései

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

közötti sztereoselektivitás fokát fejezi ki: függ az egyes gyógyszermolekulák kémiai szerkezetétől, ebből fakadó sajátos kémiai jellegétől és egyidőben a receptor vagy enzim (kötődési hely) sztereokémiai karakterétől is.¹²⁻¹⁵

Az eudizmikus arányok (ER) nem a Pfeiffer-szabály értelmében korrelálnak az eutomerek aktivitásával, ha

1. a bioaktív molekula királis centruma(i) nem a receptorhoz vagy enzimhez való kötődési hely kritikus régiójában helyezkedik el.

2. a kiralitás centrumában elhelyezkedő szénatom négy szubsztituense (jöllehet kémiailag különböző) közül kettő biológiai értelemben egyenértékű (izofunkciós, izofarmakofor), így egymással felcserélhető.

3. az ER és ezen keresztül a kötődési reakció a tökéletlen enantiomer szeparáció miatt bizonytalan. Ez különösen akkor jelentős, ha a disztomer eutomerrel szennyezett. Az ellenkező eset kevésbé zavaró. A nem tökéletes izomer-elválasztás miatt a disztomer aktivitása túlbecsült, az eudizmikus arány megváltozik.¹ Amennyiben az aff_{eu} nagyon magas, abban az esetben kicsi a disztomer ilyen jellegű befolyása.¹ Ezt a bioaktív anyagok széles körében észlelték, úgymint antihisztaminok, β -adrenerg agonisták és antagonisták, kábító fájdalomcsillapítók, bioaktív polipeptidek különböző típusai és az auxin típusú herbicidek esetében.¹²⁻¹⁵

A Pfeiffer-szabály korlátai

A Pfeiffer-szabályt sok oldalról érte kritika¹⁶⁻¹⁹ a farmakonok különböző terápiás aktivitása, vagy ismeretlen optikai szennyezései miatt. Jöllehet általános szabályként állították fel, számos gyógyszer nem viselkedett e szabálynak megfelelően. A bíráló kritikák nagy részére azonban rácafolt Lehmann kísérlete,¹² melyet több, mint 100 különböző, két vagy több enantiomerrel bíró vegyülettel végzett el. Az idevágó szakirodalomban számos olyan található, amely megerősíti Lehmann eredményeit.^{6,16} A vizsgált vegyületek több mint fele esetében található szignifikáns kölcsönösség az EI és a $\log(aff_{eu})$ között, míg a 100 közül csupán három enantiomer pár esetében mérhető a Pfeiffer-szabálynak nem megfelelő korreláció. Lehmann munkái alapján tehát belátható, hogy a sztereoselektivitás nem véletlenszerűen jelentkező tulajdonság. Mindamellet azonban néhány olyan individuális faktort, amely jelentősen befolyásolhatja az enantiomerek hatását, nem vesz figyelembe a Pfeiffer-szabály, így ennek általánosítása megfelelő óvatosságot igényel.⁵ Ilyen tényezők az alábbiak:

- az izomerek destrukciós/obstrukciós rátája,
- az izomerek közötti kompetitív antagonizmus,
- a molekulaméret, mely az izomerek és a kötőhely között létrejövő Hidas szerkezetek által képzett komplex stabilitásától is függ,
- az izomerek kémiai affinitása egyes receptorokhoz,
- az izomerek eltérő penetrációs készsége a gyógyszerhatás helyére,
- valamint lehetséges racemizációjuk a szervezetben (főleg a kevésbé aktív enantiomerré alakulás fontos).

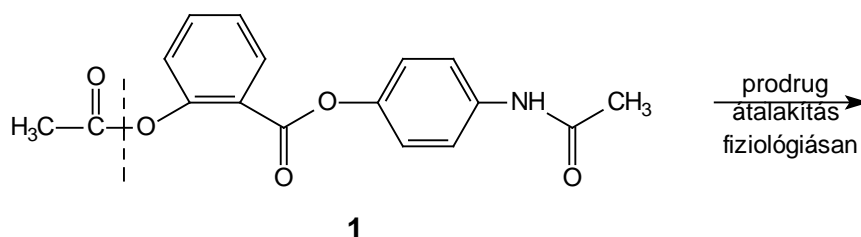
VIII.3.2 Hibrid, vagy iker gyógyszerek? Természetes, szintetikus és pszeudohibrid vegyületek

*Hibrid farmakonokról beszélünk, ha egyetlen, sztereokémiailag egységes molekulában két különböző receptorkötődési mechanizmus alapján két vagy több különböző hatás kombinálódik.*²⁰ Hibrid vegyületek sok esetben képezik sztereokémiai analízis tárgyát, amennyiben hatástani sokszínűségük és változatos izoméria-jelenségeik alapja éppen a szerkezetük.

A hibrid vegyületek alkalmazásában a következő előnyök rejlenek:

1. Két farmakon egy gyógyszerben adagolható.
2. A gyógyszerformában a két farmakon aránya adott és állandó.
3. Egy molekulában különböző hatásmechanizmusok kombinálhatók.

A hibrid gyógyszereket meg kell különböztetni az *ikergyógyszerektől* („*twin drugs*”). Az iker vegyületek két különböző gyógyszermolekula összekapcsolásával készíthetők. Az így kapott iker molekula a szervezetbe kerülve az eredeti két molekulára esik szét, ily módon *prodrug*-ként is felfogható. Az ikergyógyszerek tehát kémiailag összekapcsolt, két külön szerkezettel bíró szintetikus vagy félszintetikus molekulák. Ilyenek például a *xantinol-nikotinát* (*Compiamin, Xavin*), amely teofillin és nikotinsav 1:1 arányú keveréke, az *acetyl-szalofen* (*Benorilate*) (**1**) amely acetilszalicilsav és paracetamol észtere valamint az *etofibrát*, amely klofibrinsav és nikotinsav glikol-észtere.²⁰ Az acetyl-Salofen a szervezetben mint prodrug szalicilsavra, paracetamolra és ecetsavra esik szét a megfelelő enzimek hatására.



269. ábra.

A szalicilsav képződése prodrugból

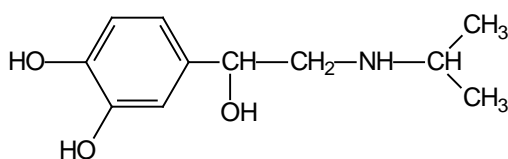
Egy adott gyógyszermolekula megfelelő szerkezeti módosításával a fő és mellékhatásért felelős molekularészei feltérképezhetők, így a mellékhatások csökkenthetők vagy kiküszöbölhetők. A *kokain például egy tipikus természetes hibrid gyógyszer*, melynek helyi érzéstelenítő, érzékítő és központi idegrendszert (CNS) serkentő hatása van, mely hatásokkal *ugyanaz az egy enantiomer szerkezet jár együtt*. A kokainból levezethető összes szintetikus helyi érzéstelenítő *szintetikus hibrid gyógyszer*, melyek már nem rendelkeznek (vagy csak igen alacsony mértékben) CNS-t serkentő aktivitással. Hasonlóan küszöbölhető ki a β -blokkoló *propranolol* membránstabilizáló mellékhatása, ha szerkezetét módosítva *metoprolol*²¹ szintetizálunk, amely már mentes a fenti mellékhatástól.

Az élővilágban lejátszódó farmakon-receptor interakciók sztereospecifikusak. Ugyanaz a farmakon különböző receptortípusokon (pl.: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , D_1 , D_2 , H_1 , H_2) eltérő reakciókat vált ki. Ennél fogva a különböző transzmitter vagy messenger funkciójú vegyületek a szervezetben természetes

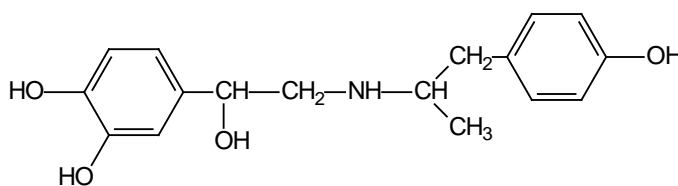
VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

hibridként működnek. Ilyenek például a norepinefrin, epinefrin, dopamin vagy hisztamin, melyek közül a norepinefrin és az epinefrin képesek mind α - mind β -adrenerg hatást kiváltani.

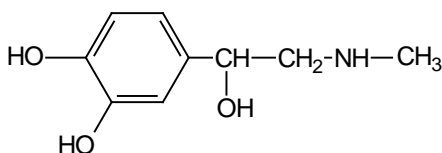
E vegyületek hatása megfelelő szerkezeti módosítással akár az ellenkezőjére is fordítható. Amennyiben például a molekulák nitrogénjére aralkil szubsztituentet viszünk, az epinefrin és a norepinefrin hatása α -adrenerg α -adrenerg blokkolóvá válik. A katekol-OH csoport más csoportra történő kicserélése ugyanakkor a molekulák β -adrenerg hatását β -adrenerg blokkolóra változtatja. Az alábbi ábrán látható molekuláris változtatások tehát az epinefrin (3) α - és β -adrenerg hatásának átalakulásához vezetnek. Ilyenek például az *izoprenalin* (2) vagy az α - és β -adrenerg blokkoló *labetalol* (4) molekulák.²² Farmakológiai adatok alapján az epinefrin és a norepinefrin esetében a balra forgató enantiomer az eutomer, míg a jobbra forgató a disztomer.¹⁰



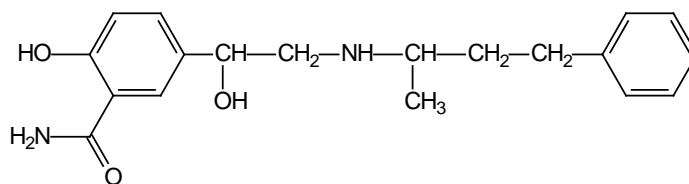
2 (β -mimetikum)



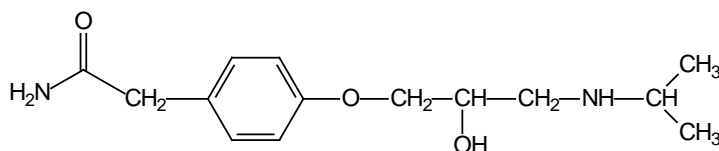
2a (alfa- és β -blokkoló)



3 (alfa- és β -mimetikum)



4 (alfa- és β -blokkoló)

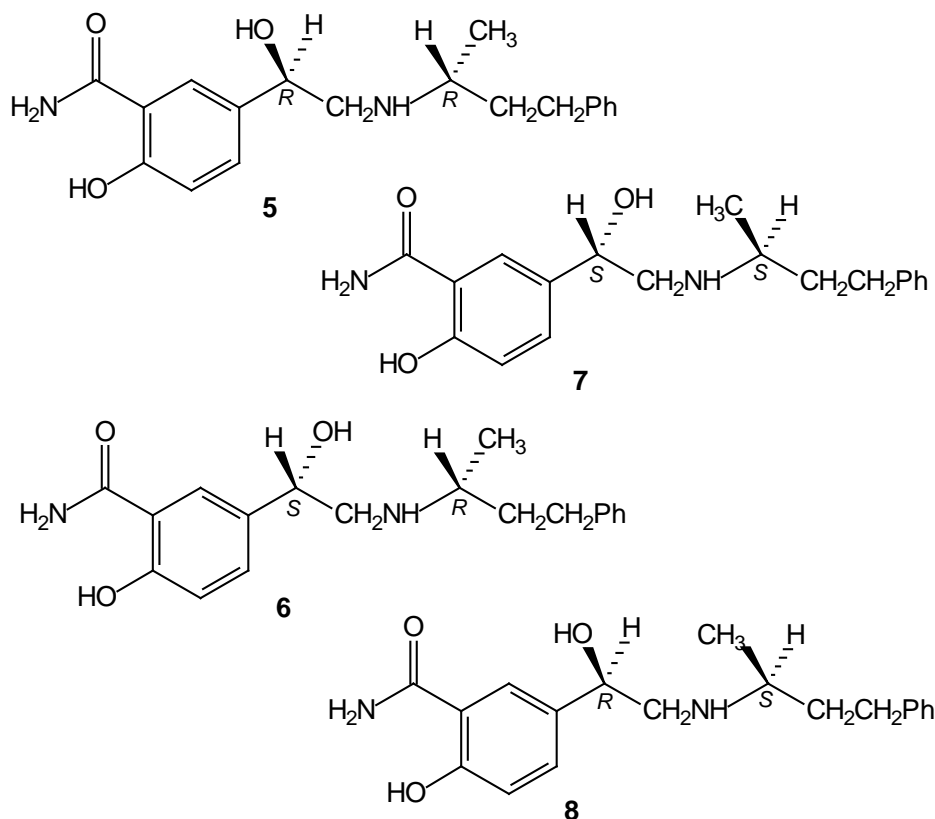


4a (β -blokkoló)

270. ábra.

A különböző szerkezeti módosításokkal együtt járó hatástani változások

A pseudo-hibrid (ál-hibrid) vegyületek esetében a vegyülethez köthető hatások nem egyetlen, hanem több szerkezet tulajdonságai. Ilyen példák találhatók különböző racém vegyületek között! Minél több aszimmetriacentrum van jelen egy-egy pseudo-hibrid vegyület szerkezetében, annál bonyolultabb a szerkezet-hatás összefüggések tisztázása. A szerkezeti variánsoknak (enantiomereknek) köszönhetően az izomer-hatás arány nem 1:1. A *labetalol* (**4**) például két aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, így négy enantiosztereomere létezik (**5-8**). Az *R,R*-izomer (**5**) főleg β -blokkoló, az *S,R*-izomer (**6**) α -blokkoló, míg az *S,S*-izomer (**7**) és az *R,S*-izomer (**8**) gyakorlatilag inaktívak.²³



271. ábra.

A labetalol enantiomerek sztereokémiája és farmakológiája

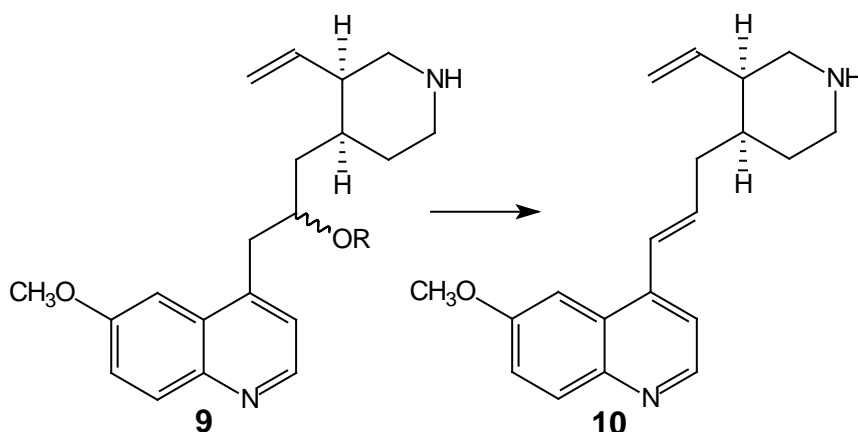
Megfogalmazható tehát, hogy az **5** és **6** enantiomerek mindkettője eutomer, de az **5** a β -adrenerg blokkoló, a **6** pedig az α -blokkoló hatás eutomere. Ugyanakkor az *S,R*, az *R,S* és *S,S* izomerek distomerek a β -adrenerg blokkoló hatás, míg az *R,R*, az *R,S* és az *S,S* izomerek distomerek az α -adrenerg blokkoló hatás tekintetében. Ez is mutatja, hogy az *eutomer distomer osztályozás mindig csak egy adott hatásra vonatkozhat egy adott enantiomer esetében*. Az eudiztikus arány egy adott izomer készlet esetében az éppen tanulmányozott hatással változhat, mivel minden hatáshoz rendelhető egy izomer. Ez az oka annak, hogy a *labetalol* (**4**) és sok más α,β -adrenerg blokkoló szer farmakológiai szempontból pseudo-hibrid tulajdonságú vegyület.^{21,24-28}

VIII.3.3 Kardiovaszkuláris rendszerre ható vegyületek aszimmetrikus szintézise

A címvegyületek aszimmetrikus szintéziséről kimerítő összefoglaló közlemény nem található az irodalomban. A következő alfejezetekben tárgyalásra kiválasztott enantiomer szelektív szintézisek ismertetésére jelen tananyag az antiaritmiás hatású vegyületek körében elterjedt tankönyvi osztályozást követi. A kiválasztott példák itt sem "review" jellegűek, inkább didaktikai szempontokat követnek.

VIII.3.3.1 Nátriumcsatorna blokkolók: Kinidin

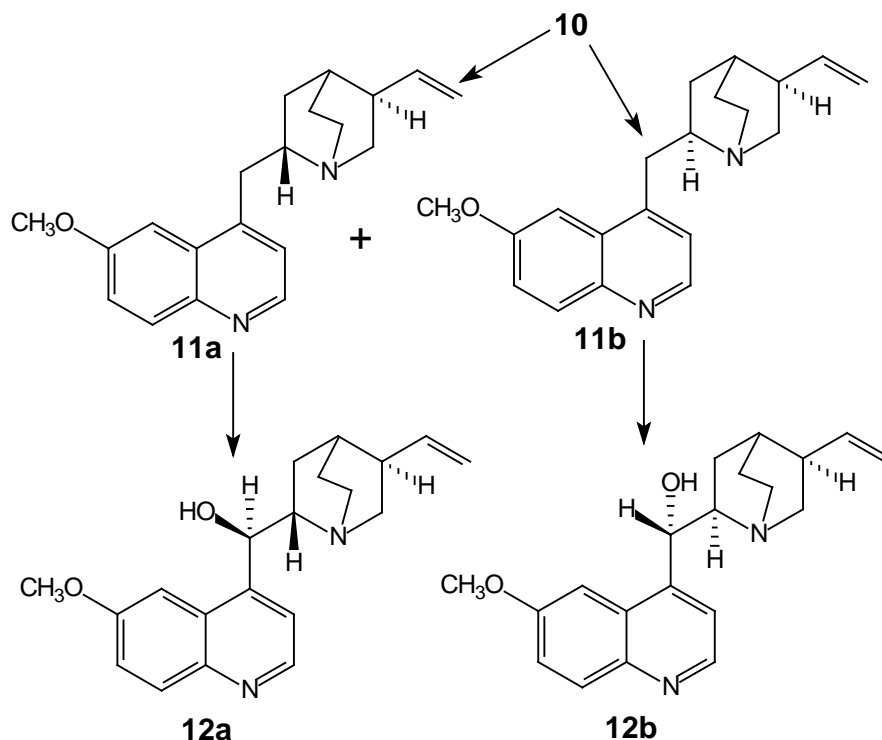
A címvegyület enantiomer szelektív szintézisét több úton is megvalósították. Az alábbiakban az érdekesebb példák közül láthatunk néhányat.^{29-34,63} Az egyik szintézisben a **9** (R=H) epimer aminoalkoholokat ecetsavval bór-trifluorid-éterát jelenlétében O-acetilezték [**9** (R = Ac)]. A két epimer acetát keletkezési aránya az acetoxi-csoportok NMR jelei alapján 3:2 volt. A gyűrűzárási reakciót a **10** vinil-kinolin köztiterméken át végezték el, majd a kapott nyersterméket kromatografálták.



272. ábra.

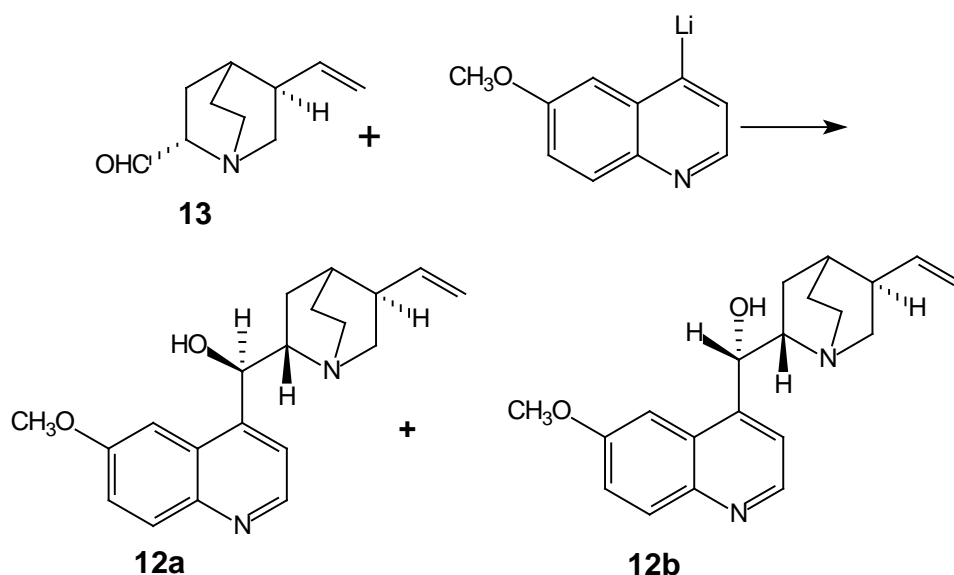
A **10** vegyület a kinuklidin gyűrűzárásának kiindulási anyaga.

A dezoxikinin (**11a**) és dezoxikinidin (**11b**) keletkezési aránya 43:57 volt. Az így egymástól elválasztott **11a** és **11b** epimerekkel két szálon haladt tovább a szintézis. A **11a** és **11b** izomereket molekuláris oxigénnel, DMSO/*t*-butanol (4:1) elegyben oxidálták a megfelelő kininné (**12a**) és kinidinné (**12b**). A szükséges mennyiségű oxigén gyors felvétele során epimerizáció nem történt, a termékek sztereospecifikus reakcióban képződtek. Szerzők az oxidáció mechanizmusát is megadták.



273. ábra.
A kinin és kinidin epimerek előállítása

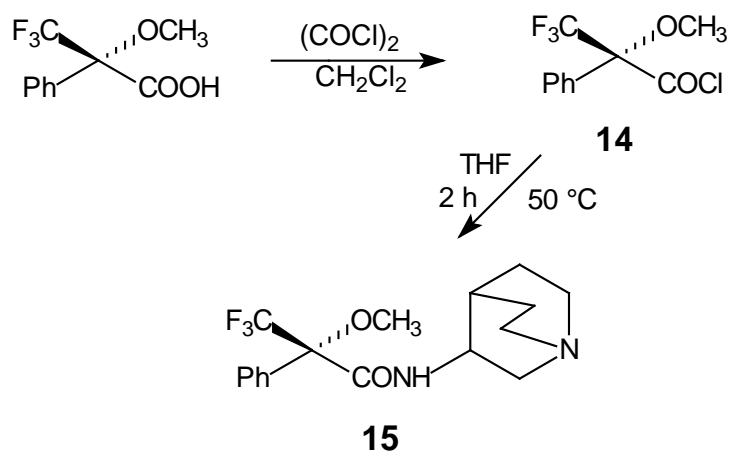
A célvegyületek aszimmetrikus szintézisének másik fő módszere a királis kinuklidin intermedierek alkalmazása. A **13** enantiomertiszta aldehidet lítiált metoxi-kinolinnal kapcsolták össze $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A keletkezett **12** diasztereomerek viszonylag könnyen, kristályosítással vagy klasszikus kromatográfiai módszerekkel választhatók szét.



274. ábra.
Sztereoeegységes kiindulási anyagok vagy intermedierek alkalmazása is egy stratégiája enantiomer-szelektív szintéziseknek.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

Az aszimmetrikus szintézisekhez szükséges királis építőelemeket (**14**) és származékaikat (pl.: a **15** Moscher-amid) enantiomer-szelektív módszerekkel készítik.^{31,32}



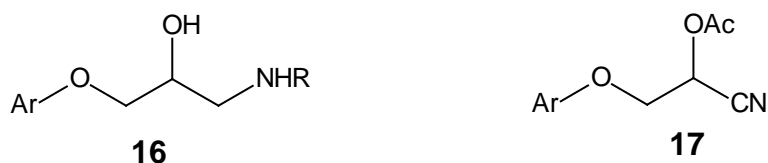
275. ábra.

A királis építőelemek szintézise szinte külön kutatási terület.

VIII.3.3.2 Adrenerg neuron blokkoló aminoalkoholok

Propranolol és származékai

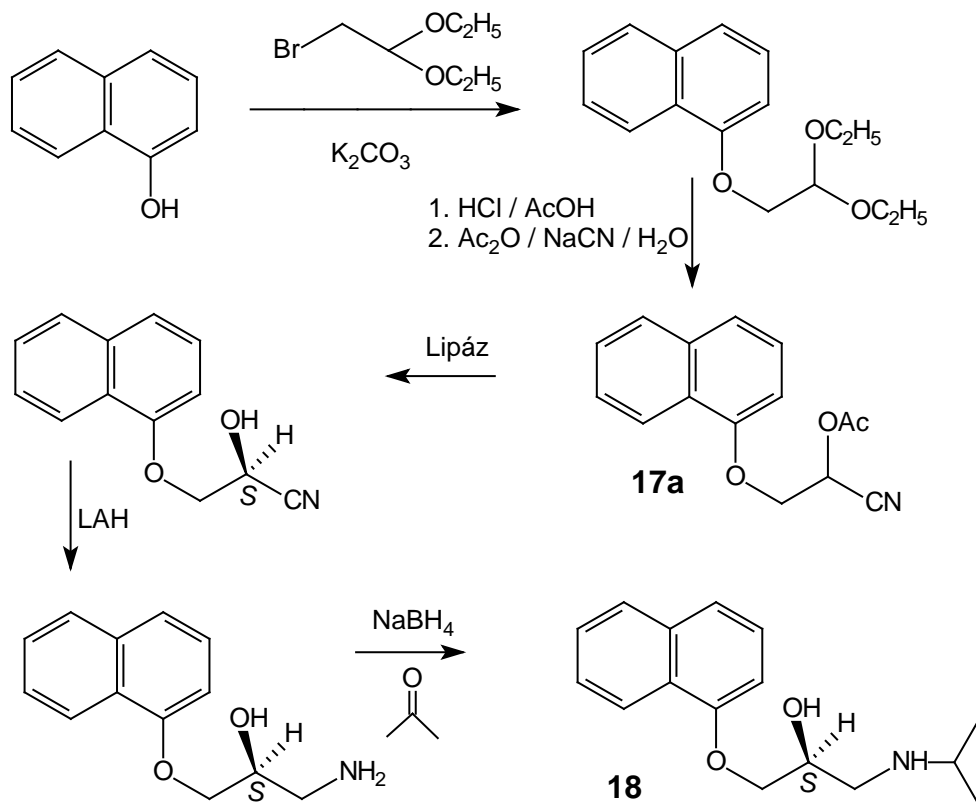
Ahogy egy farmakon biológiai aktivitását meghatározza annak sztereokémiai viszonya fiziológiás hatóhelyéhez (enzim, receptor), úgy növekszik évtizedről évtizedre kulcsfontosságú tényezővé a kiralitás szerepe a gyógyszerkutatásban. A 3-ariloxi-1-alkilamino-2-propanol (**16**) típusú β -adrenerg neuron blokkolók, mint például a *propranolol* (**18**), olyan királis szerek csoportja, melyek esetében a hatás rendszerint az *S* izomerhez kötött,^{35,36} míg az *R* izomer általában inaktív. Előfordulhat azonban olyan szélsőséges eset is, amikor az *R* izomer egészen más hatású, mint tükörképe. Ilyen például az a tény, hogy az *S*-(-)-propranolol optikai izomere (**34**) kontraceptív hatású.⁴¹ Az ilyen és ehhez hasonló farmakológiai különbségek teszik alapvető elvárássá egy modern szintézissel szemben, hogy az sztereokontrollálható (aszimmetrikus) legyen! A **16** struktúra aszimmetrikus szintézisére alkalmas modellek a **17** nitril-származékok.



276. ábra.

Az 1,2-aminoalkohol alapstruktúra (**16**) és annak egy típusos kiindulási anyaga (**17**)

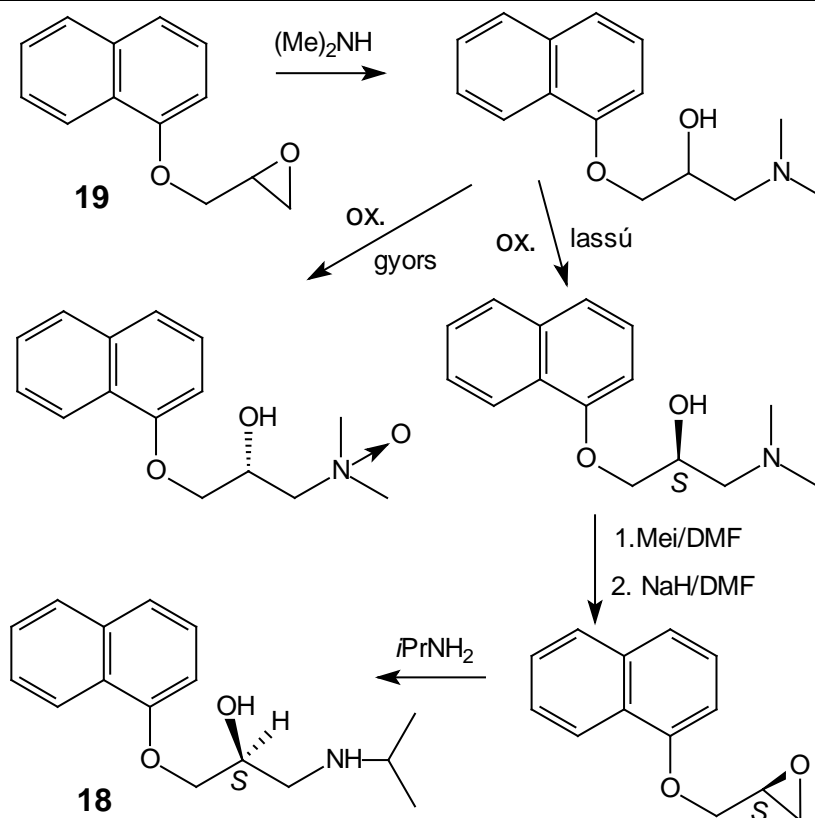
Az *S*(-)-propranolol (**18**) egyik aszimmetrikus szintézisének *királis lépése* a **17a** vegyület enzim által katalizált észter-hidrolízise. Az ennek során használt enzim egy *Pseudomonas* faj által termelt lipáz. A későbbi két lépés a szintézis során (lítium-alumínium-hidrides nitril redukció és egy redukív alkilezés) a már így kialakított aszimmetriacentrumot nem érinti, így az optikai aktivitás a célvegyületben (**18**) is változatlanul megmarad.



277. ábra.
Az *S*-propranolol biokatalitikus szintézise

A racém (\pm)-3-(1-naftiloxi)-propilén-oxidból (**19**) öt lépésben jutottak el az *S*(-)-propranololhoz (**18**).³⁷ Az első lépésben a *rac*-**19** epoxidját dimetilammal nyitották, majd az így kapott β -hidroxi-tercier-amint oxidálták (csak terciér amin oxidálható ilyen módon enantioszelektíven!). Ez az oxidáció ennek a reakciónak a *királis lépése*, melyhez az oxidáló szer (*terc*-butil-hidroperoxid, *t*BuOOH, TBHP) mellé *királis* segédanyagot is alkalmaztak: (+)-DIPT (diizopropil-tartarát) és $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ [titán(IV)-izopropilát] meghatározott arányú keverékét. Az oxidáció érdekessége, hogy csak az egyik enantiomer N-oxidja képződik a reakcióban azonnal, a másik, az úgynevezett lassan reagáló enantiomer változatlan marad az alkalmazott reakciókörülmények között! Azonnali feldolgozással az enantiomerek (a lassú és a gyors) könnyen elválaszthatóak egymástól. A propranolol esetében a lassan reagáló enantiomert használták a továbbiakban: metil-jodiddal kvaternereztek, ezt a kvaterner aminocsoportot eliminálva újra képezték az epoxid-funkciót, amit izopropil-aminnal nyitottak *S*(-)-propranolollá. A reakcióban alkalmazott (+)-DIPT jelenlétében kinetikus rezolválás folyamán képződött a kívánt **18** vegyület.

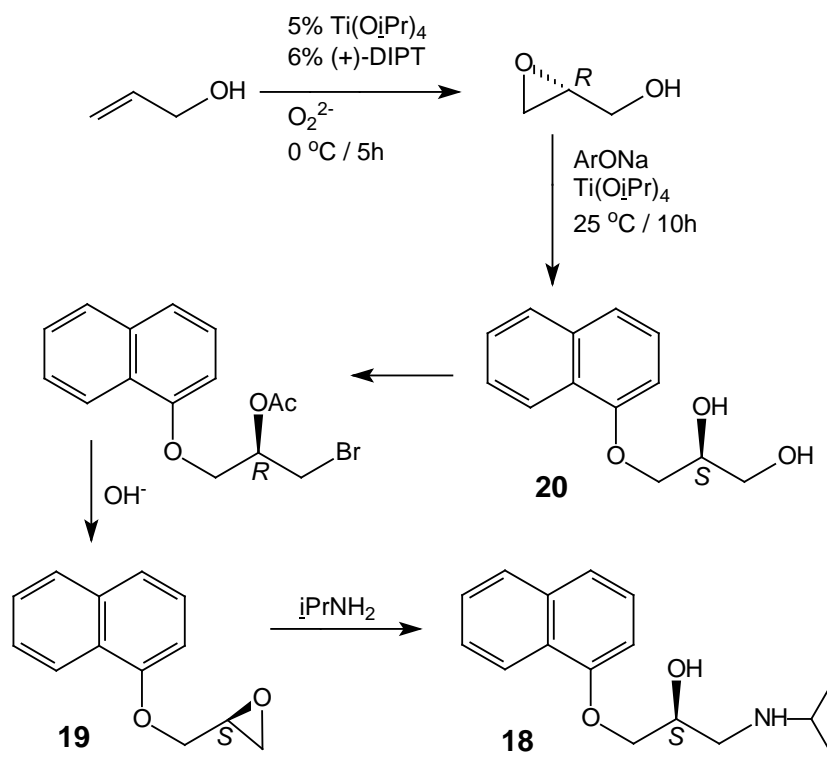
VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek



278. ábra.
Enantiomer elválasztás N-oxidon keresztül

A címvegyületek aszimmetrikus szintézisére alkalmas módszer az allilalkoholok titán(IV)-katalizálta aszimmetrikus epoxidációja is.

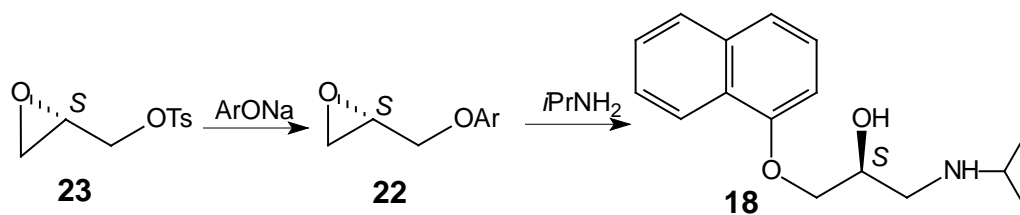
Az allil-alkoholt titán(IV)-izopropilát és (+)-DIPT alkalmazása mellett peroxiddal oxidálták a megfelelő enantiomer epoxiddá, melyet szintén titán(IV)-katalizált reakcióban kapcsoltak a megfelelő naftollal. Utóbbi reakcióban nyerték a **20** optikailag aktív diolt, ebből az epoxidot (**19**), amiből izopropil-amminnal készítették az *S*-(-)-propranololt (**18**).³⁹ A szintézis aszimmetrikus lépése az első, melynek során már kialakul az *S*-(-)-propranolol szerkezetében is megtalálható aszimmetrikus szénatom megfelelő abszolút konfigurációja, de itt még *R* a sztereodeszkriptora a CIP rangsorrend miatt. A további lépések során az aszimmetriacentrum nem alakul át, így abszolút konfigurációja is érintetlen marad. Kövessük le az epoxidok sztereogén centrumaiban megállapítható CIP szerinti rangsorrend megállapítását: a háromtagú oxirán gyűrűn (a szabályoknak megfelelően!) kétszer kell elindulni, mire elérjük a rangbeli különbséget. Ez a jelenség meglehetősen ritka, és értelemszerűen a kis gyűrűtagszámú esetekben fordul elő sűrűbben. Azt is szépen megfigyelhetjük, hogy miként változik a sztereodeszkriptor (a CIP konvenciók szigorúsága miatt) az egyes lépések során anélkül, hogy az aszimmetriacentrum abszolút konfigurációja (négy vegyértékének iránya) változna (minden lépésben megváltozik a négy szubsztituens közül valamelyik, ami felborítja a korábbi szubsztituens-hierarchiát).



279. ábra.

Aszimmetrikus szintézis királis építőelemekből kiindulva ($Ar = 1\text{-naftil!}$)

Az előző szintézisút (katalitikus aszimmetrikus epoxidáció) alternatívájaként a köztitermék epoxidot in situ tozilezve (**23**) kapták a **18** vegyületet.³⁹ A tozilezett származék előnye mellett, hogy kristályos, és magasabb hozamot biztosít az *S* enantiomer előállítására, hogy a reakció „one pot” (ugyanabban a lombikban több lépés) módon, kényelmesen, vízben vagy dimetilformamidban is kivitelezhető. Figyeljük meg a CIP szerinti rangsorrend alakulását: a tozilsubstituált **23**-ban az oxigén szomszédja kénatom, az arilszubsztituált **22**-ben pedig egy szénatom, majd a következő körben három szénatom, melyek közül egy fantomatom. A **23** kiindulási anyagának (előző ábra) sztereodeszkriptora *R*!



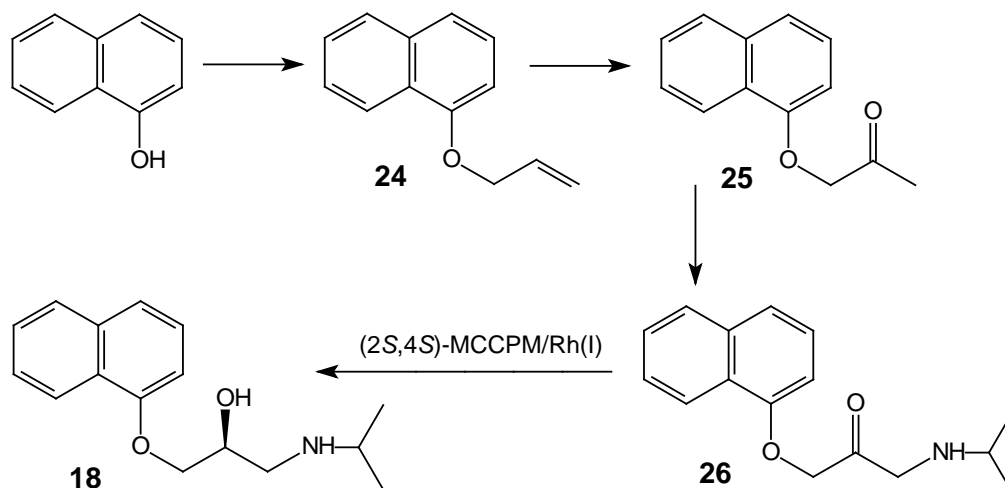
280.ábra.

Aszimmetrikus epoxid nyitás vízben ($Ar = 1\text{-naftil!}$)

Igen hatékony aszimmetrikus hidrogénezési reakcióval is előállítható *S*-(-)-propranolol.³⁸ E reakciókhoz 1-naftolból allil-étert (**24**) készítettek, amit a **25** vegyületté oxidálva nyerték a **26** amino-ketont. A **26** vegyületet azután aszimmetrikus $Rh(I)$ -katalizátor és egy királis cikloprolin-származék (2*S*,4*S*-

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

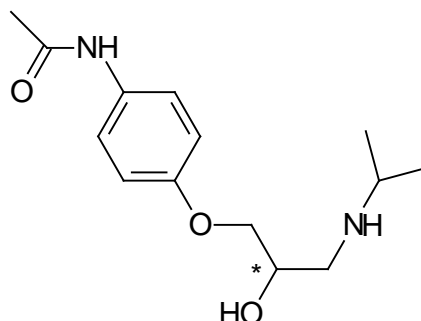
MCCPM) alkalmazásával redukálták a célvegyületté. *Ebben a sorban a királis lépés az utolsó.* A királis katalizátor gyakorlatilag megváltoztatja a karbonilcsoport kettős kötésének topicitását! Mivel az egyik oldalt elfoglalja, mindkét oldala helyett szelektíven csak az egyik oldaláról közelíthet a kettős kötést telítő hidrogén.



281. ábra.

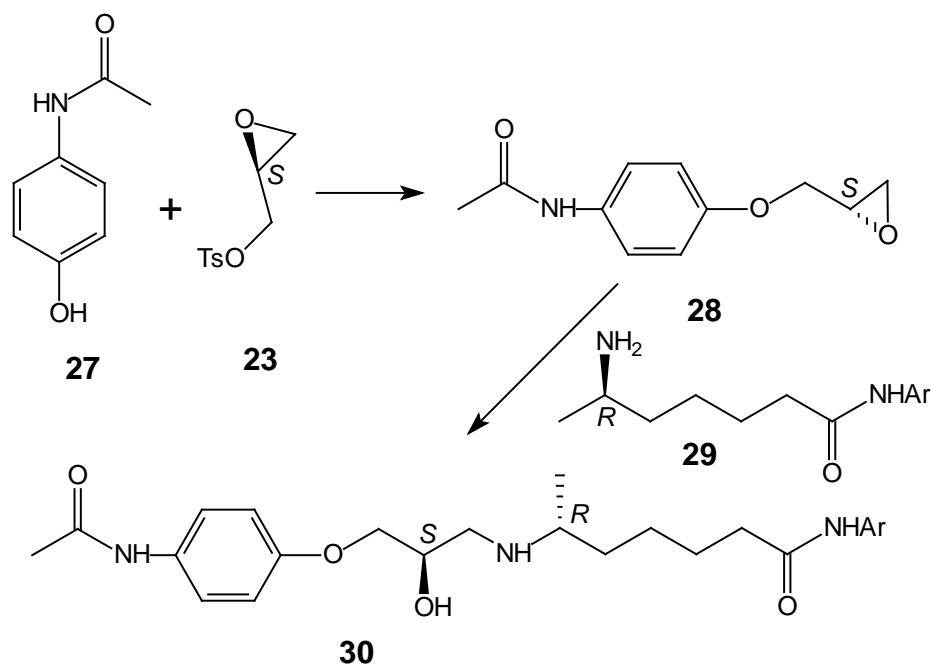
Aszimmetrikus katalitikus hidrogénezés királis katalizátorral

A Sharpless és mtsai által kidolgozott,³⁹ aszimmetrikus epoxidok előállítására alkalmas módszert felhasználva 98%-nál magasabb optikai tisztaságban állítottak elő *praktolol* és *propranolol* származékokat.⁴⁰ Ezen származékok terminálisan nem izopropilamino-, hanem aromás amidocsoportot hordoznak, valamint egy heptánsav „spacer” (összekötő elemet) tartalmaznak. A szintézishez 4-acetamido-fenolt (27) a Sharpless-epoxiddal (23) kezelve kapták a 28 köztiterméket, melyhez *in situ* hozzáadva a 29 enantiomer tisztaságú amidot a kívánt 30 diasztereomer vegyülethez jutottak. Farmakológiailag érdekes, hogy a propranolol esetében elkészített diasztereomer származékok (*S,R* és *S,S*) jóval gyengébb hatásúnak, míg a praktolol esetében az *S,R* konfigurációjú enantiomer jóval hatékonyabbnak bizonyult az eredeti, racém vegyületeknél!



282. ábra.

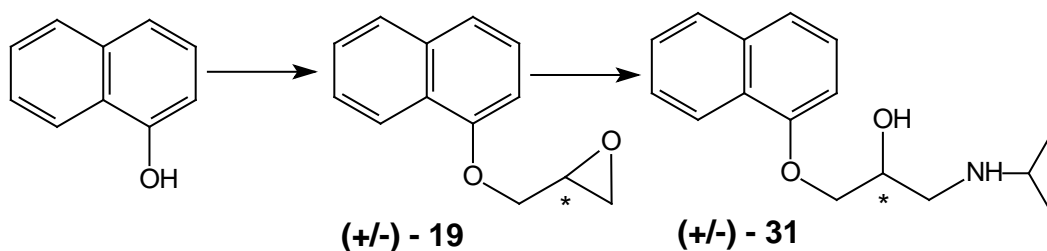
A racém praktolol



283. ábra.

Praktolol esetében hatáserősödés (*S,R*), propranololnál gyengülés

Hasonló reakcióúton készítették korábban ipari méretekben a racém propranololt is (**31**).⁴¹

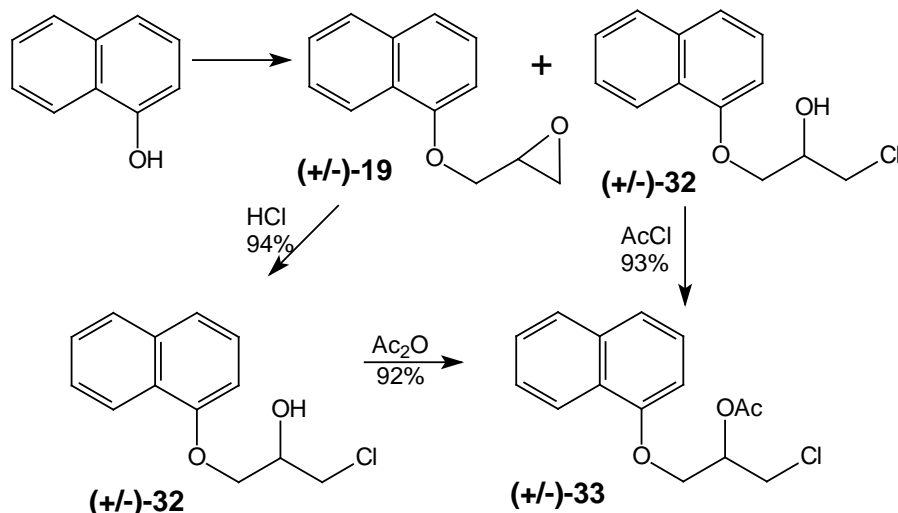


284. ábra.

A propranolol racemát egyik szintézise

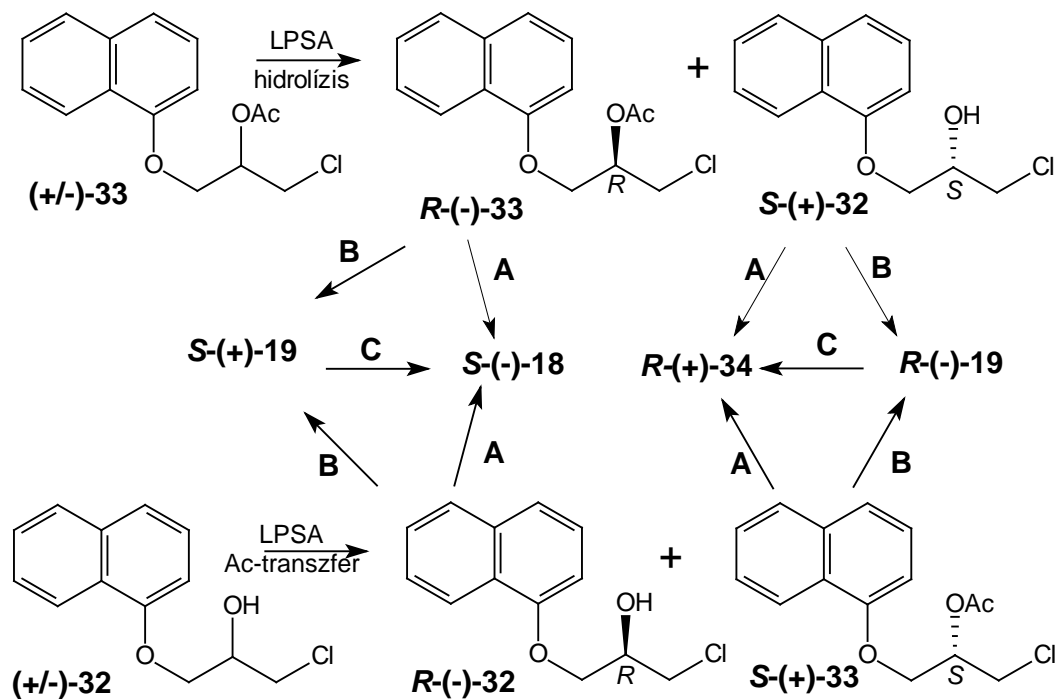
A racém származék (**31**) előállítására alkalmasak más módszerek is. Az egyik ilyen szintézis során (\pm)-2,3-epoxipropil-(1-naftil)-éter (**19**) és (\pm)-**32** klórhidrin 40:60 arányú elegye keletkezik. A (\pm)-**33** acetil származék mind a **19**, mind a **32** vegyületből előállítható. A (\pm)-**33** és (\pm)-**32** származékok szolgáltatják a kiindulási anyagot a következő aszimmetrikus szintézishez.⁴¹

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek



285. ábra.
Racém intermedierek előállítása

A (\pm)-**32** és (\pm)-**33** intermedierek kinetikus rezolválása lipáz katalizálta folyamat. Ennek alkalmazásával optikailag tiszta vegyületek [*R*-(-)-**33**, *S*-(+)-**33**, *R*-(-)-**32** és *S*-(+)-**32**] készíthetők. Az így nyert származékokkal jó hozammal és optikai tisztasággal állítható elő *S*-(-)-*propranolol* (**18**) és *R*-(+)-*propranolol* (**34**). Figyeljük meg a sztereodeszkriptorok és az optikai aktivitási irányok egymástól független váltakozását a szintézissorban! Ez a példa erre a jelenségre általánosítható.

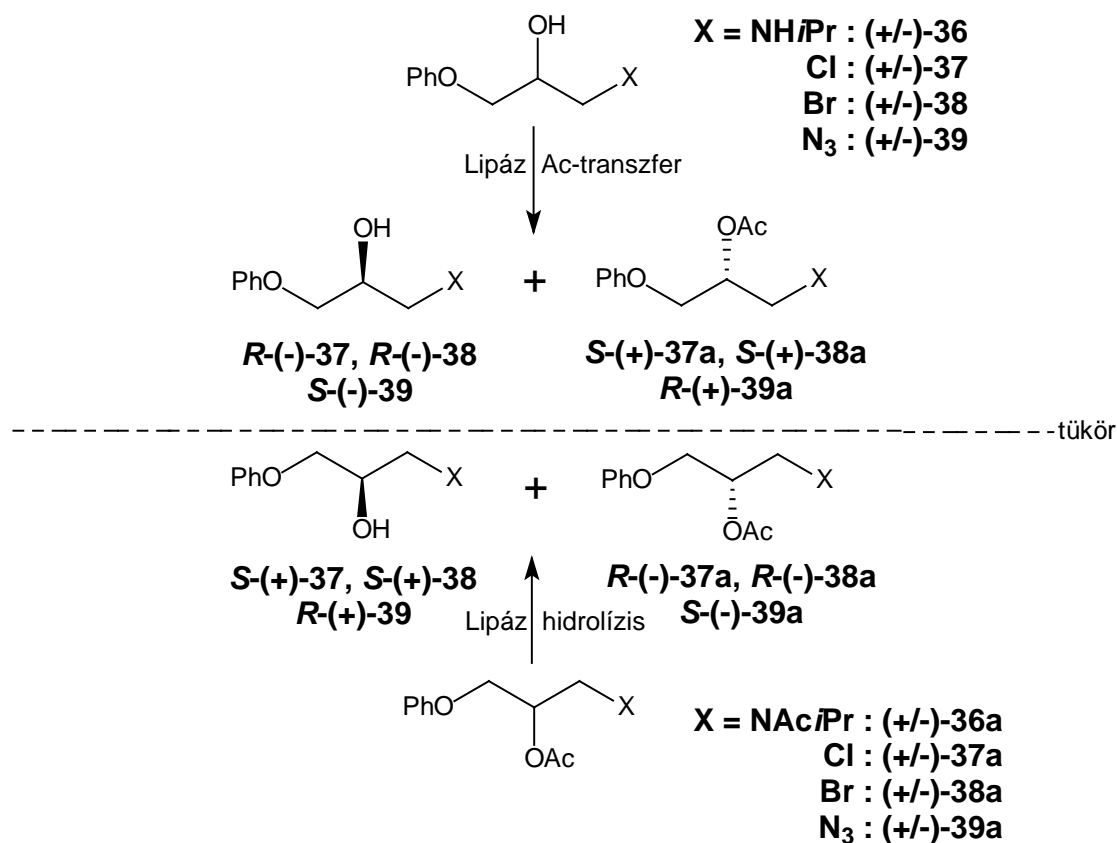


286. ábra.
A két propranolol enantiomer szintézise (A=direkt alkilezés, B=epoxidálás, C=epoxid nyitás)

Mivel a *praktolol*, az *oxprenolol*, a *metoprolol*, az *acebutolol*, az *atenolol* és a *moprolol* a *propranolol* közeli szerkezeti analógjai, ez a szintézis alkalmas az előbb felsorolt származékok előállítására is.

A szintézis során használt lipáz *PS Amano (LPSA)* a *Pseudomonas cepacia* tisztított lipáza, mely magas szelektivitást mutat az *S(-)*-izomerekre nézve. A *Porcin pancreas lipáz (PPL)* és a *Candida cylindracea lipáz (CCL)* enzimek ugyanebben a reakcióban igen gyenge szelektivitást mutatnak.

Aszimmetrikus szintézisek kivitelezésére jól bevált gyakorlat az enantiomertiszta kiindulási anyagok alkalmazása. Az ilyen kiindulási anyagok gyűjteményét "chiral pool" néven is emlegetik, melyek jó része kereskedelmi forgalomban is elérhető. A legnagyobb chiral pool nem kereskedelmi, a kémiai szakirodalom oldalain folyamatosan növekszik. Jól ismert például, hogy az észter-hidrolázok (észterázok vagy lipázok) katalizálják az észterek enantiomer-szelektív aciltranszfer és/vagy hidrolitikus átalakulásait.⁴² Retroszintetikus analízis során megállapították, hogy az α -aminoalkoholok [(±)-**36**], α -klórhidrinek [(±)-**37**], α -brómhidrinek [(±)-**38**] és α -azidohidrinek [(±)-**39**] β -blokkolók szintézisére szóba jöhető és alkalmas királis építőelemek. Ezekből enzimatis kintikus rezolválás során jó termeléssel készíthetők a magas optikai tisztaságú **37-39** alkohol és **37a-39a** acetát enantiomerek.⁴²



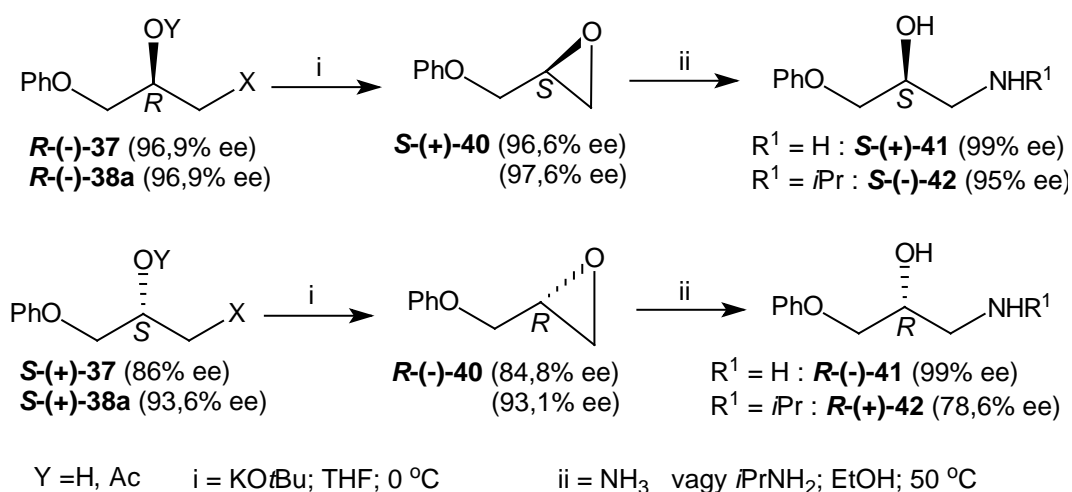
287. ábra.

Királis építőelemek aszimmetrikus szintézise enzimatis reakciókban

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

A **36-39** enantiomerek ábrázolásánál látni kell, hogy a CIP szerint alkalmazandó sztereodeszkriptort az **X** molekularész határozza meg. Ugyanazon aszimmetriacentrum körül más-más ugyanis a rangsorrend Cl, Br vagy amino- és azidocsoport esetén. A megfelelő sztereodeszkriptorokat az adott molekula száma mellett találhatjuk. Kövessük le a CIP szerinti rangsorrend megállapítását az egyes molekulák esetében külön-külön!

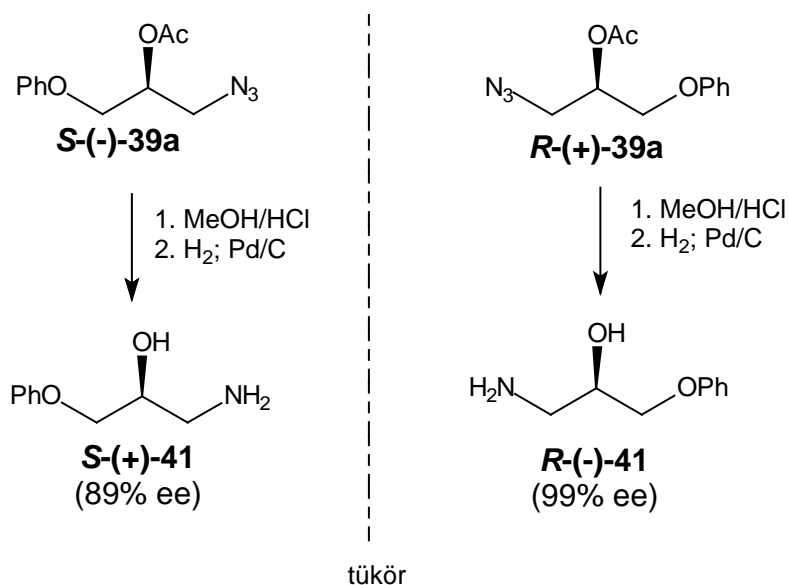
A **37-39**, valamint **37a-39a** vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározása érdekében ezeket átalakították a már ismert abszolút konfigurációjú **40** epoxidokká. Logikailag könnyen belátható ugyanis, hogy amennyiben egy ismeretlen konfigurációjú, enantiomertiszta vegyületet már megmért, tehát ismert abszolút konfigurációjú vegyületté alakítunk anélkül, hogy az aszimmetria centruma részt venne a reakcióban, akkor a kiindulási anyag abszolút konfigurációját is megismertük! Másképpen megfogalmazva: jóllehet nem láttunk a kiindulási anyagok abszolút konfigurációjára bizonyítékot, mégis tudjuk, hogy az aszimmetriacentrum négy vegyértéke egymáshoz képest milyen abszolút irányokat mutat. *Vegyük észre, hogy ugyanannak az abszolút konfigurációnak a leírására (a CIP szerinti rangsorrend megállapításának szigora miatt) nem minden esetben (37, 40, 41) ugyanolyan CIP szerinti sztereodeszkriptor jár.* Az epoxidok következő lépésben látható, regioszelektív gyűrűnyitási reakciójához ammóniát vagy izopropil-amint alkalmazva kapták a nagy optikai tisztaságú **41**, **42** 1,2-aminoalkoholokat.^{42,43}



288. ábra.

A **40** enantiomerek abszolút konfigurációját korábban már megmérték. A **37** és **38** származékokat **40**-né alakítva a kiindulási anyagok abszolút konfigurációja is ismertté vált.

A **41** enantiomerek előállítására alternatív út az optikailag aktív **39a** 1,2-azidoalkohol származékok katalitikus hidrogénezése, melyen keresztül csaknem kvantitatív hozamokkal és nagy optikai tisztasággal kapták a célvegyületeket.⁴² Ezen enantiomer-szelektív reakciók során az aszimmetria forrása nem a katalizátor, hanem a kiindulási anyag. A reakcióban a CIP szerinti sztereodeszkriptor és az abszolút konfiguráció nem, viszont a termékek kiindulási anyagokhoz képest mutatott optikai aktivitásának iránya változott!

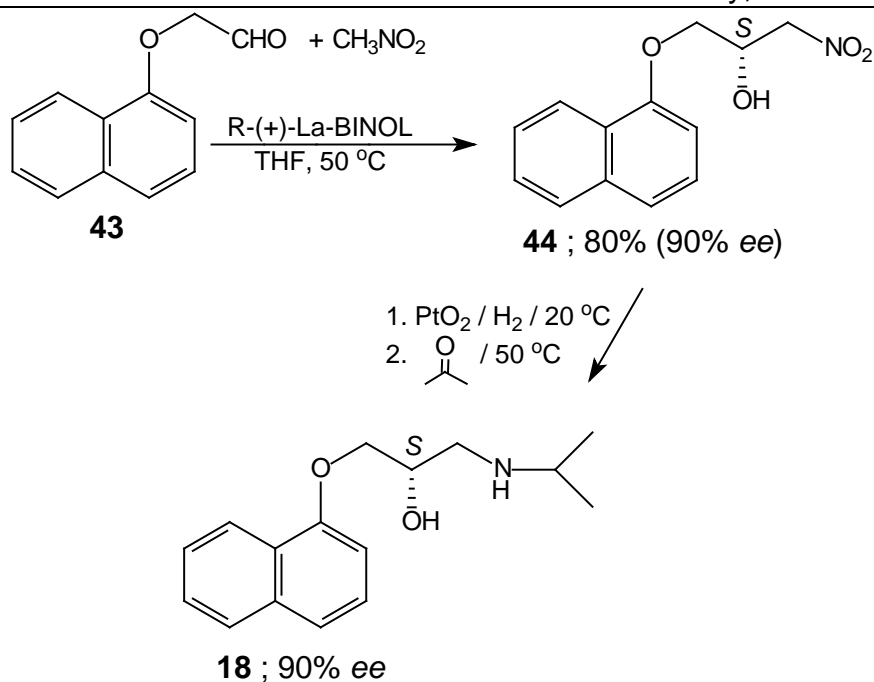


289. ábra.

A **41** enantiomerek aszimmetrikus szintézise katalitikus hidrogénezéssel királis kiindulási anyagok alkalmazása mellett.

S-(-)-Propranolol (**18**) enantiomer-szelektív szintézise valósítható meg a *lantán(III)-R-(+)-binaftol* [*La-R-(+)-BINOL*] komplex jelenlétében kivitelezett nitroaldol kondenzáció alkalmazásával.⁴⁴ A szintézisnek ez a királis lépése, melyben a **43** vegyület topicitásának megfelelő két lehetséges aldoltermék közül főként (90% ee) a **44** aldol keletkezik. A **44** aldolkondenzátum már a célvegyületnek (**18**) megfelelő konfigurációjú aszimmetriacentrumot hordozza. Az 1-naftolból két lépésben készített **43** aldehidből⁴⁵ tehát a reakció során a **44** nitro-származékot nyerték. A **44** nitrocsoportját PtO₂ mellett katalitikus körülmények között aminocsoporttá redukálták, majd ezt acetonnal redukív alkilezési reakcióban izopropilezték. Utóbbi két lépésben az aszimmetriacentrum nem érintett közvetlenül, így abszolút konfigurációja sem változhatott. Az így készített S-(-)-propranolol optikai tisztasága (ee) 90% volt.⁴⁴

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

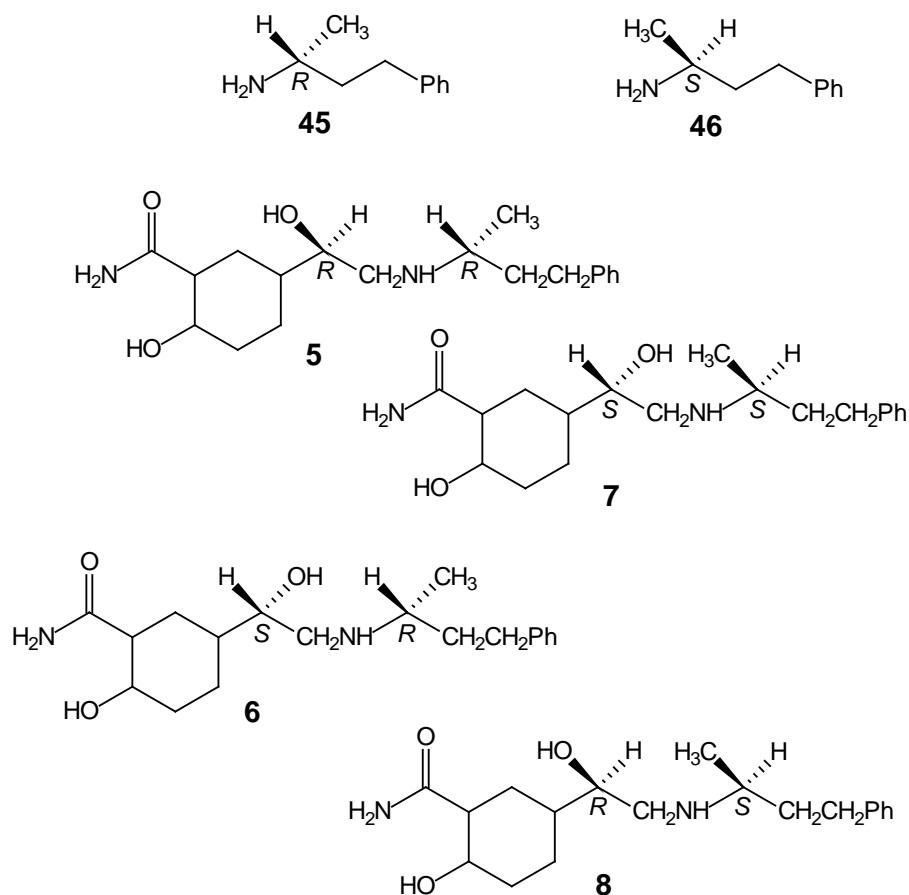


290. ábra.

Királis lantan(III)-komplex alkalmazása aszimmetrikus nitroaldol kondenzációban S-propranolol előállítására

Labetalol

A racém *labetalol* (**4**) négy, egymással enantiomer viszonyban lévő vegyületet tartalmaz, mely négy enantiomer közül kettő-kettő tükörképi, kettő-kettő pedig diasztereomer párt alkot. A labetalol egyik enantiomer-szelektív szintézise a fenilbutil-amin *R* és *S* izomereiből (**45**, **46**) kiindulva négy izomer (**5-8**) előállítására alkalmas, melyek CIP szerinti konfigurációja rendre (*R,R*)-**5**, (*S,R*)-**6**, (*S,S*)-**7** és (*R,S*)-**8**.^{23,46} Kövessük le az aszimmetriacentrumok CIP szerinti rangsorrendjének meghatározását! Jelenleg a labetalolt a fenti négy izomer keverékeként forgalmazzák. A négy izomernek külön-külön más más a hatása, így lehetséges az, hogy a labetalol az első úgynevezett kevert antagonistá, mert egyidejűleg α - és β -antagonista hatású. A két hatás nem ugyanazon molekulához köthető, tehát ál-hibrid gyógyszer. Sőt, a racemátnak sokkal kedvezőbb a farmakológiája, mint enantiomereinek külön-külön. Megvalósították a racemát királis váltásban történő piacra dobását, mely azonban sikertelen volt a leghatékonyabb enantiomer toxicitása miatt!

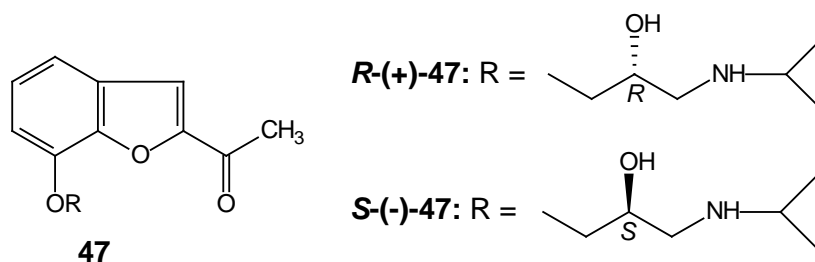


291. ábra.

A labetalol enantiomerei előállíthatók aszimmetrikus szintézisben.

Befunolol

A *befunolol* [2-acetil-7-[2-hidroxi-3-(izopropilamino)propoxi]benzofurán, **47**] racemátja erős β -adrenerg blokkoló hatású szer, melyet a glaukóma kezelésében alkalmaznak sikerrel.⁴⁷



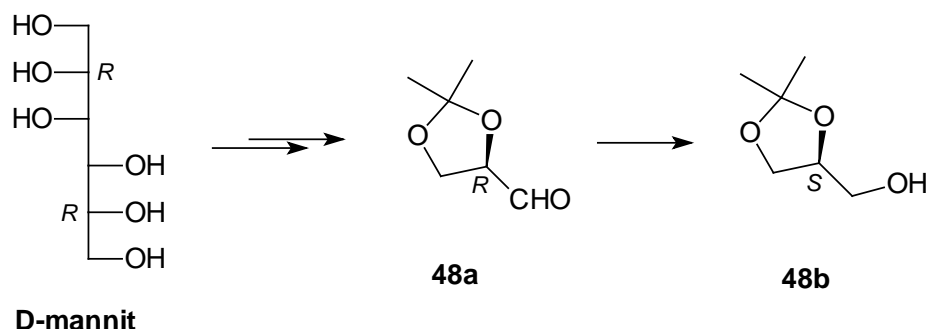
292. ábra.

A befunolol racemátja és enantiomerei

A **16** alapszerkezetű ariloxipropanolamin-származékok enantiomer-szelektív szintézisére alkalmas az a módszer, melynek során kiindulási anyagként *R*-2,3-O-izopropilidén-glicerinaldehidet (**48a**), vagy *S*-1,2-O-izopropilidén-glicerint (**48b**)⁴⁸ használnak.⁴⁷

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

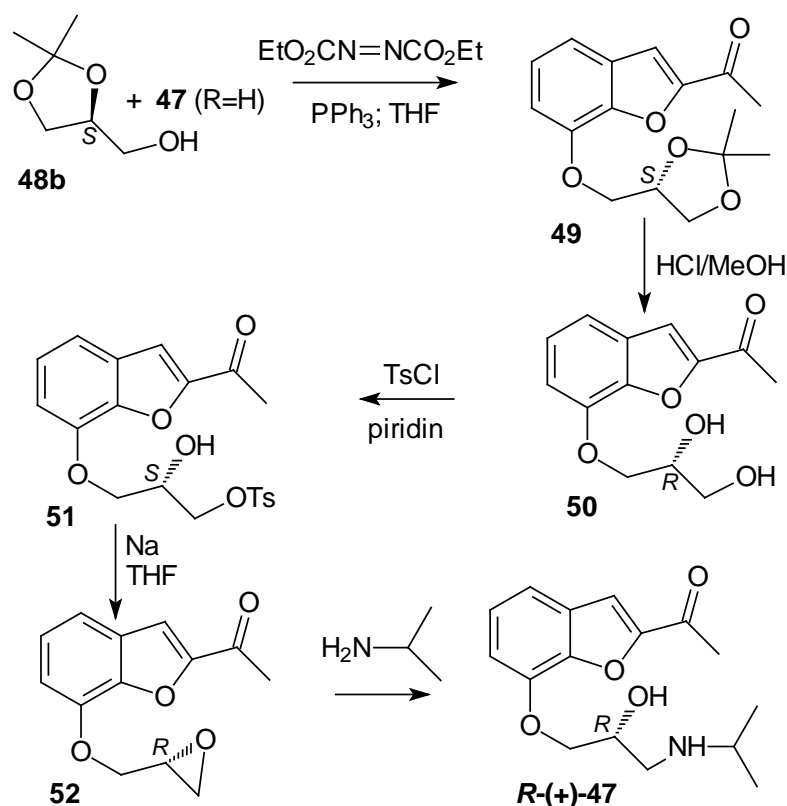
Ezek a kiindulási anyagok D-mannitból készíthetők aszimmetrikusan, több lépéses oxidatív jellegű szintézisben, melynek során az aszimmetriacentrumok száma jelentősen csökken. Egy mannitból két molekula termék képződik.



293. ábra.

A mannit alkalmazása királis építőelemek szintézisében

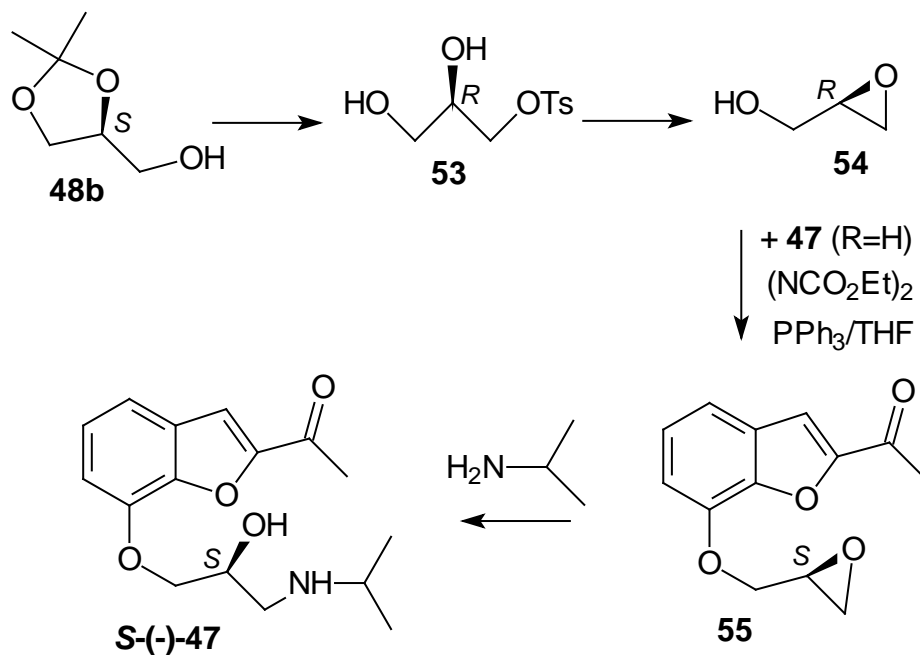
A **48b** és **47** (R=H) *Mitsunobu*-reakciója (dehidratálási kondenzáció) *S*-(+)-2-acetil-7-(2,2-dimetil-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)benzofuránt (**49**) eredményez. A következő lépésben az *R*-(-)-**50** származékot hidrolízissel kapták. Az **50** diol regio szelektív tozilezése az *S*-(+)-**51** benzofuránt adta, amelyből az **52** epoxidon keresztül jutottak az *R*-(+)-befunololhoz [*R*-(+)-**47**].^{47,48} Figyeljük meg a sztereogén centrumokban a CIP szerinti rangsorrend (sztereodeszkriptor) váltakozását az egyes lépések után.



294. ábra.

Az *R*-befunolol aszimmetrikus szintézise

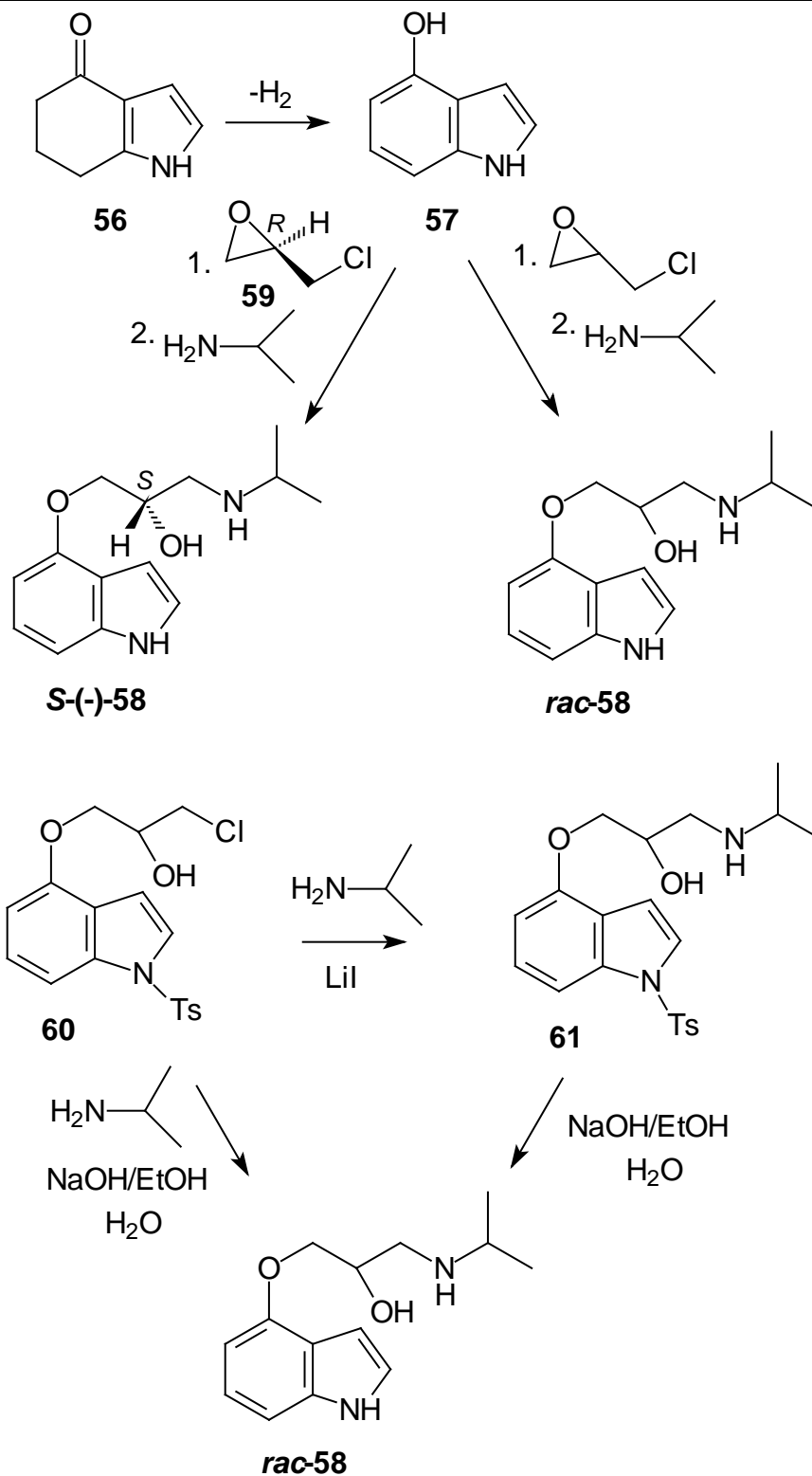
Az *S*(-)-befunolol [*S*(-)-**47**] szintézisének első lépése az *R*-glicidol (**54**) előállítása (ugyanabból a kiindulási anyagból, mint a másik enantiomernél), melyet *R*-2,3-*O*-izopropilidén-glicerinnél (**48b**), majd a megfelelő tozilátból (**53**) készítettek. Ezt követte a **47** (R=H) *Mitsunobu*-reakciója.^{47,48} Az így nyert **55** epoxidot izopropil-ammal alakították a kívánt *S*(-)-**47** vegyületté. A célvegyületek e reakcióban 99%-os optikai tisztasággal képződtek. Ellenőrizzük, hogy az ábrán a megfelelő sztereodeszkriptorok jelzik-e az aszimmetriacentrumok konfigurációját!



295. ábra.
A másik enantiomer előállítása

Pindolol

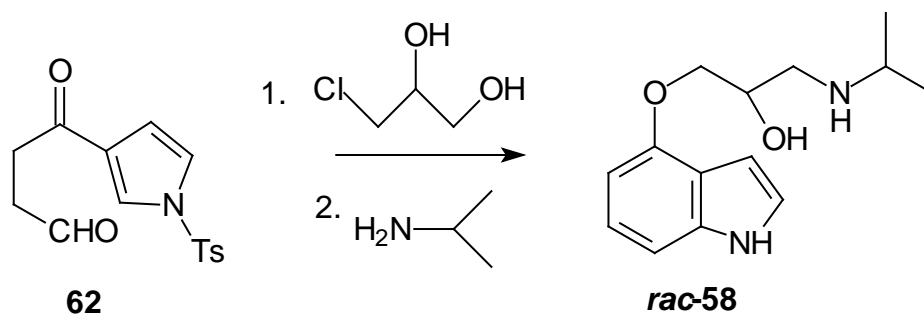
A racém [(±)-**58**] és az *S*(-)-*pindolol* [*S*(-)-**58**] előállítása 4-hidroxiindol (**57**) és epiklórhidrin származékok összekapcsolásán alapul. Az **57** 4-hidroxiindol a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindol dehidrogénezésével (izoaromatizációjával) készíthető. Az optikailag aktív *S*(-)-izomer az **57** és az **59** enantiomer epiklórhidrin, és az azt követő izopropil-aminos epoxid nyitási reakciók során keletkezik.⁴⁹ A racém pindolol [(±)-**58**] alternatív előállítási lehetőségei láthatók a következő ábrákon.⁴⁹



296. ábra.

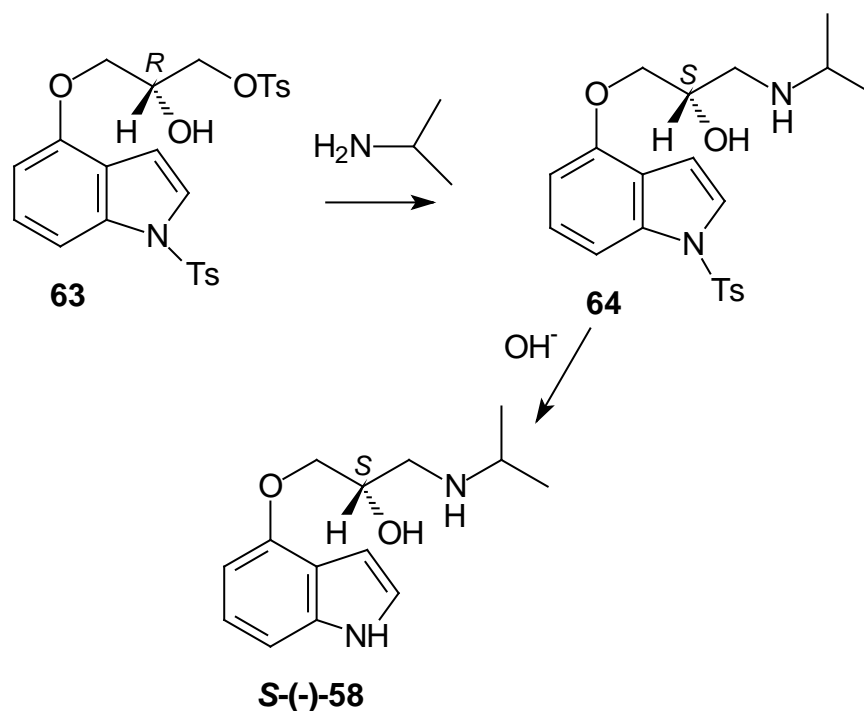
Az S-pindolol és a racemát előállítására hasonló elvek szerint

A racém pindolol a **62** aldehidből epoxid köztiterméken keresztül is előállítható.⁴⁹



297. ábra.
A racemát egy alternatív szintézise

Az S(-)-pindolol [S(-)-**58**] a **63** optikailag aktív tozil-származék aminolízisével kapott **64** vegyület lúgos hidrolízisével is előállítható.⁴⁹



298. ábra.
Az S-pindolol alternatív előállítása

VIII.3.3.3 Ca²⁺-csatorna blokkolók

A címvegyületek kémiai szerkezetük alapján három nagy csoportba sorolhatók: 1. diltiazem csoport, 2. dihidropiridin-származékok, 3. verapamil és származékai. Az e három csoportba tartozó gyógyszerek meggátolják a Ca²⁺-ionok visszaszívódását a vaszkuláris simaizom szövet sejtjeibe, így elernyesztve az arteriolák simaizmait, egyszersmind csökkentve a perifériás erek ellenállását, ezen keresztül a vérnyomást. A gyógyászatban történő jó alkalmazhatóságuk és kisszámú mellékhatásuk magas posztra emelte ezt a csoportot a hipertenzió kezelésében. Mivel e csoportban számos királis anyag is van, napjainkban az e területen született aszimmetrikus szintézisekkel foglalkozó tudományos közlemények száma is nagy.

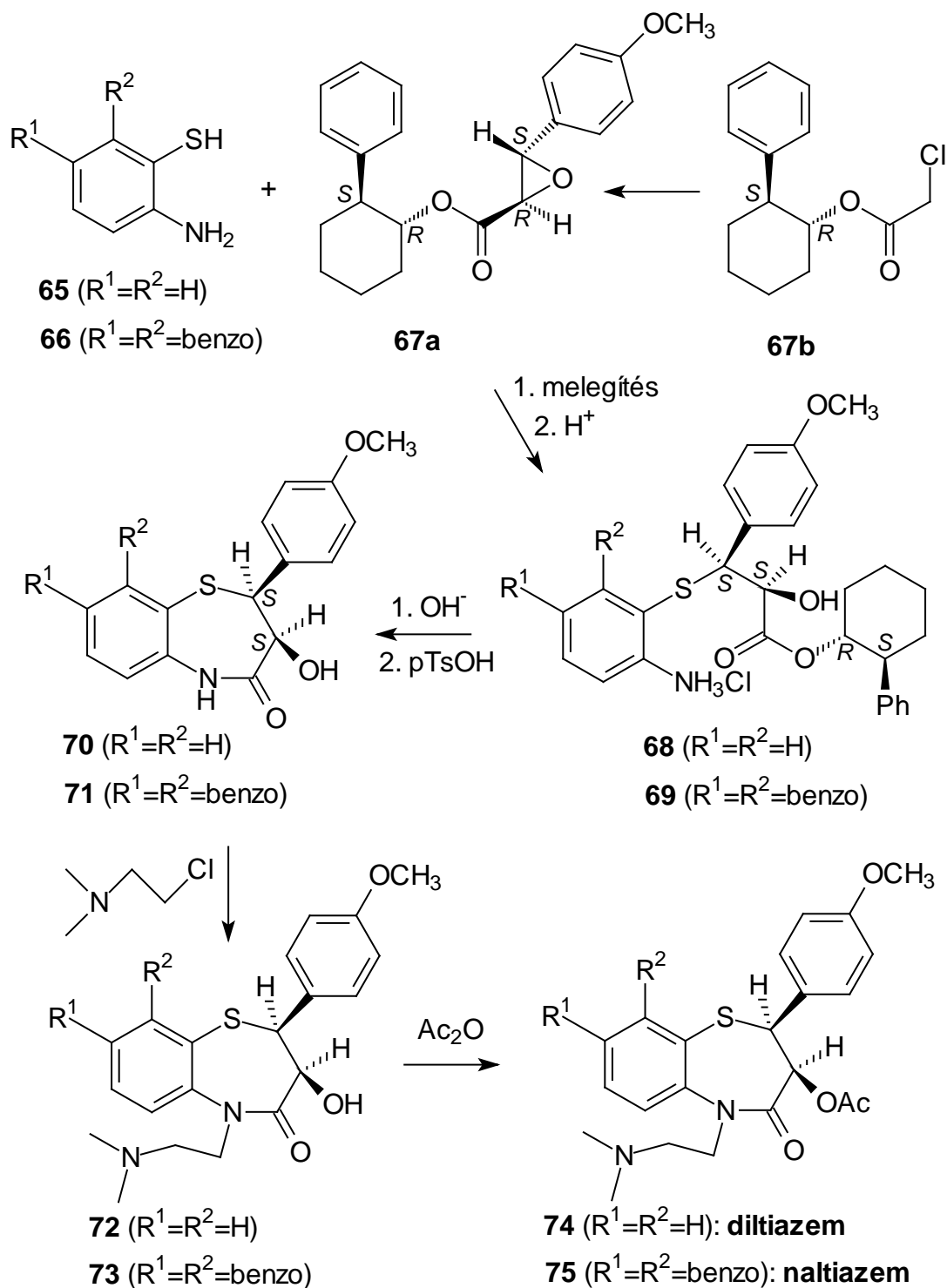
Diltiazem csoport

Ebben a csoportban a *diltiazem* a legjelentősebb gyógyszermolekula. Mivel kizárólag a 2*S*,3*S* konfigurációjú diasztereomer hatásos, a szert ebben a formában fejlesztették ki és forgalmazzák.

Enantiomer-szelektív szintéziséhez a **65** aminotiolt a **67a**, balra forgató ($[\alpha] = -146$) enantiomerrel kapcsolták.⁵⁰ A **67a** vegyület meglehetősen nehezen született. A szerzők⁵⁰ leírták, hogy számos, a *chiral pool*-ból vagy *designer*-től származó enantiomer építőelemet kipróbáltak a **67a** szintézisére, de egyik sem adta szelektíven az egyik vagy másik enantiomert. Végül a siker nem várt formában jött, a **67a** vegyület **67b**-ből történő szintézise kapcsán. Hiszen, jóllehet e királis építőelem esetében is két sztereoizomert kaptak: a **67a** vegyületet és sztereoizomerét, azonban az összes többi esetben nem sikerült a két optikailag aktív sztereoizomer termék szétválasztása. A **67b**-ből *Darzens-reakció* során kapott **67a** és sztereoizomere ugyanis egész egyszerűen eltérő oldhatóságuk alapján szeparálhatók voltak.

A **67a** enantiomer előállítása grammos és kilogrammos tételekben is könnyen kivitelezhető. E szintézis felhasználásával lehetőség nyílt a *diltiazem* (**74**) és a *naltiazem* (**75**) enantiomer-szelektív, iparban kivitelezhető multikilogrammos nagyságrendű előállítására.

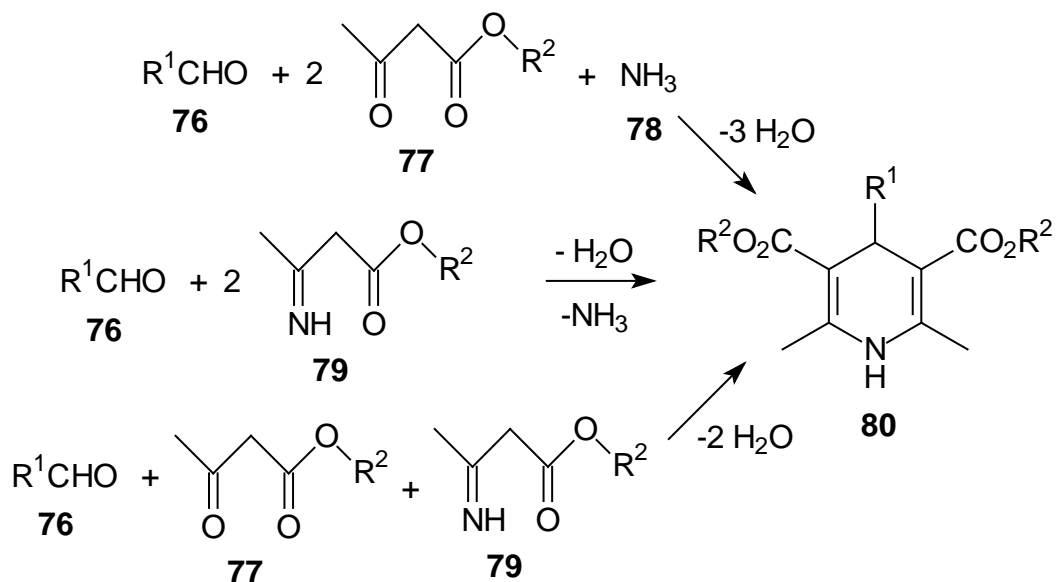
A **67a** vegyület oxirán-gyűrűjében már jelen van a célvegyület két aszimmetriacentruma, azonban még nem megfelelő a karbonillal szomszédos szénatom konfigurációja. Ez a konfiguráció az epoxid nyitás során vált át *S*-re, amely lépésben a diltiazemnek megfelelő *S,S* konfiguráció már kialakul. A további lépésekben ezek már nem változnak, míg a másik két aszimmetriacentrum a tiazepin gyűrűzárása során kiesik a molekulából.



299. ábra.
A diltiazem és a naltiazem aszimmetrikus szintézise

1,4-Dihidropiridinek, Hantzsch-kondenzáció

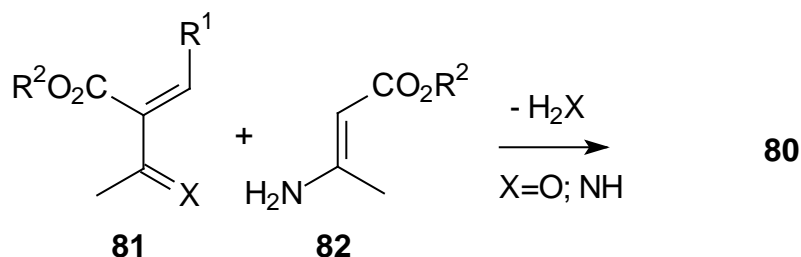
A **80** címvegyületek előállíthatók aldehidekből (**76**) β -keto-észterekkel (**77**) és ammóniával (**78**), imino(enamino)-észterekkel (**79**) vagy a kettő (**77**, **79**) 1:1 arányú keverékével.



300. ábra.

Az 1,4-dihidropiridinek általános szintézisei

A meghatározó lépés mindhárom variációnál az amino-izokrotonát (**82**) és a *Knoevenagel*-kondenzációs termék (**81**) *Michael*-addíciója során bekövetkező gyűrűzárás.



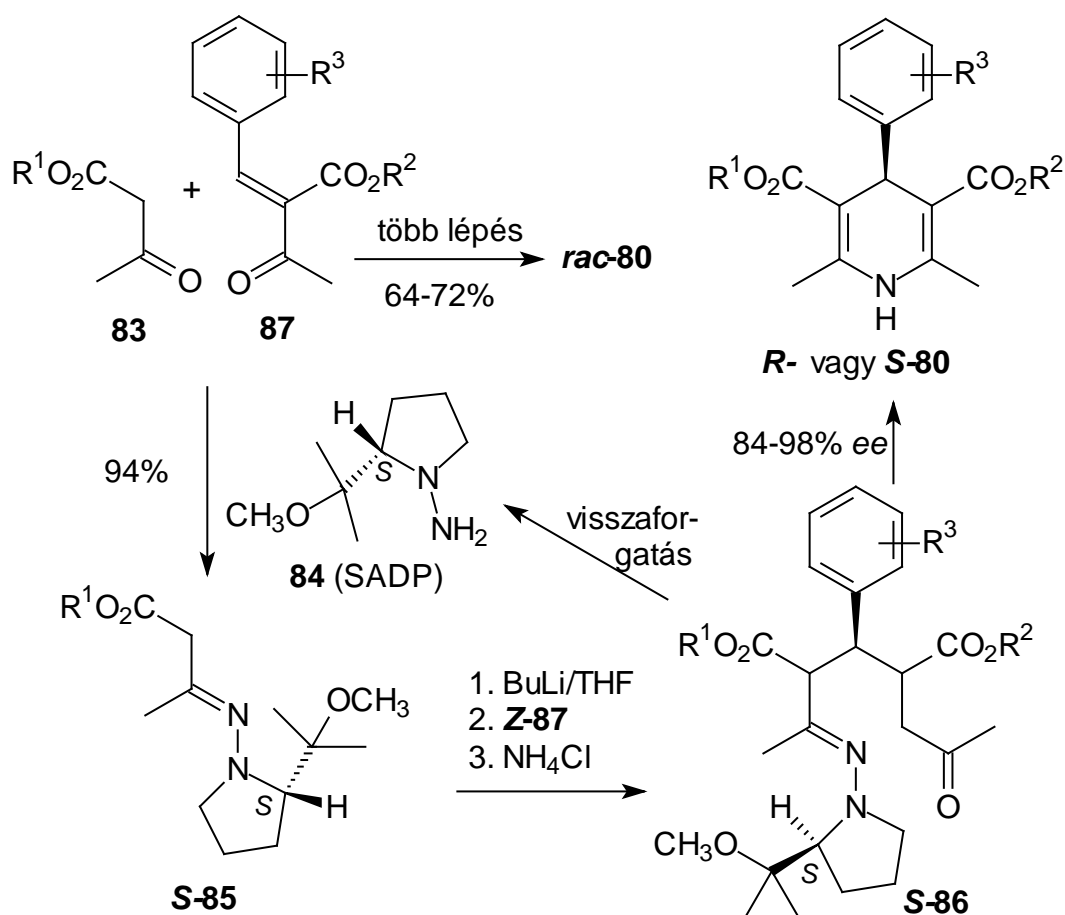
301. ábra.

A Hantzsch-szintézis gyűrűzáró lépése

Enantiomer-szelektív Hantzsch-szintézis

Az 1,4-dihidropiridin (DHP) származékok enantiomereinek biológiai aktivitása különböző.^{51,52,56-58,62,65} E tény teszi fontossá a 4-ariszubsztituált címvegyületek enantiomer-szelektív szintézislehetőségeinek széleskörű vizsgálatát, ezért született az idők során olyan sok közlemény ezzel kapcsolatban.

Az alkil-acetoacetát származékok (**83**) és az *S*-(-)-1-amino-2-(dimetil-metoximetil)pirrolidin (SADP) (**84**) kondenzációja során optikailag aktív SADP-hidrazonok (*S*-**85**) képződnek.⁵⁴ További lépések során *Michael*-adduktot kaptak (**86**), amiből gyűrűzárást követően egymással enantiomer viszonyban lévő **80** származékok képződtek.^{53,54,62,65} A szintézis során felhasznált SADP a feldolgozás és *flash*-kromatográfias tisztítás után a következő körbe visszaforgatható. A **80** termékek nagy optikai tisztaságban keletkeztek (84-98 % *ee*).

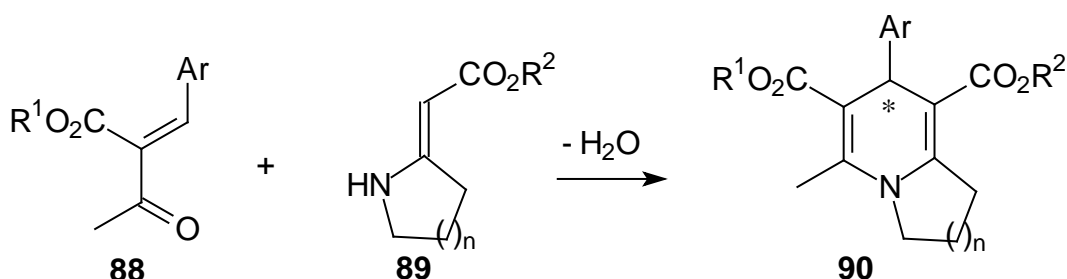


302. ábra.

Az enantiomer-szelektív Hantzsch-szintézis királis segédanyaga a SADP.

N-hídős 1,4-dihidropiridinek szintézise

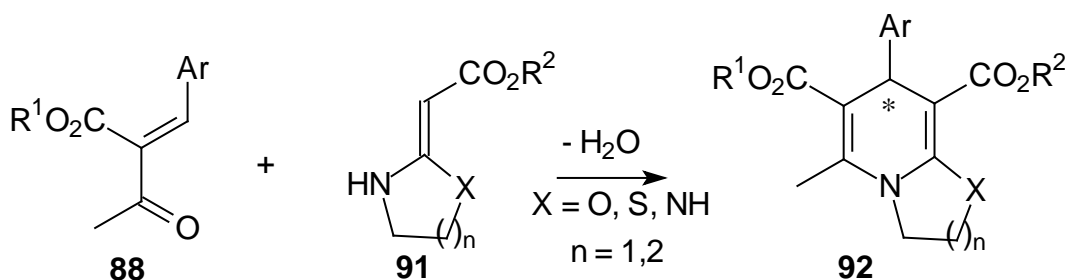
A *Michael*-addíció során a gyűrűzárás a telített N-heterociklusos gyűrűbe foglalt 3-amino-izokrotonát (**89**) és aralkilidén-acetecetészterek (**88**) között is igen jó hozammal történik.⁵⁵ Nem jelenthet nehézséget észrevenni, hogy az ilyen reakcióban keletkező termékek (szemben a monociklusos származékokkal) akkor is királisak (aszimmetrikusak), ha mindkét észter csoport kémiai azonos! Másként fogalmazva: a kétgyűrűs pirrolo- és pirido-piridinek (**90**) minden esetben az arilszubsztituenshez kapcsolódó aszimmetriacentrumot tartalmaznak.



303. ábra.

A **90** származékok akkor is aszimmetrikusak, ha a két észter csoport azonos.

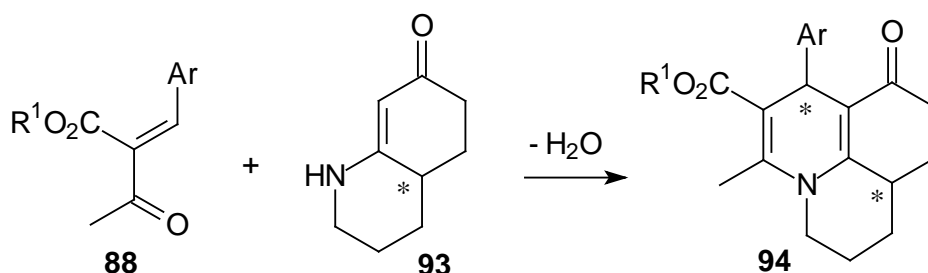
Hasonló reakció zajlik le a két heteroatomot tartalmazó származékok (**91**) esetében is.⁵⁵ A gyűrűzárást követően keletkező oxazolo- vagy tiazolo-piridinek, valamint a pirido-1,3-oxazinok vagy tiazinok (**92**) akkor is királisak, ha a két észter csoport szerkezetükben azonos.



304. ábra.

A **92** származékok is minden esetben aszimmetrikusak.

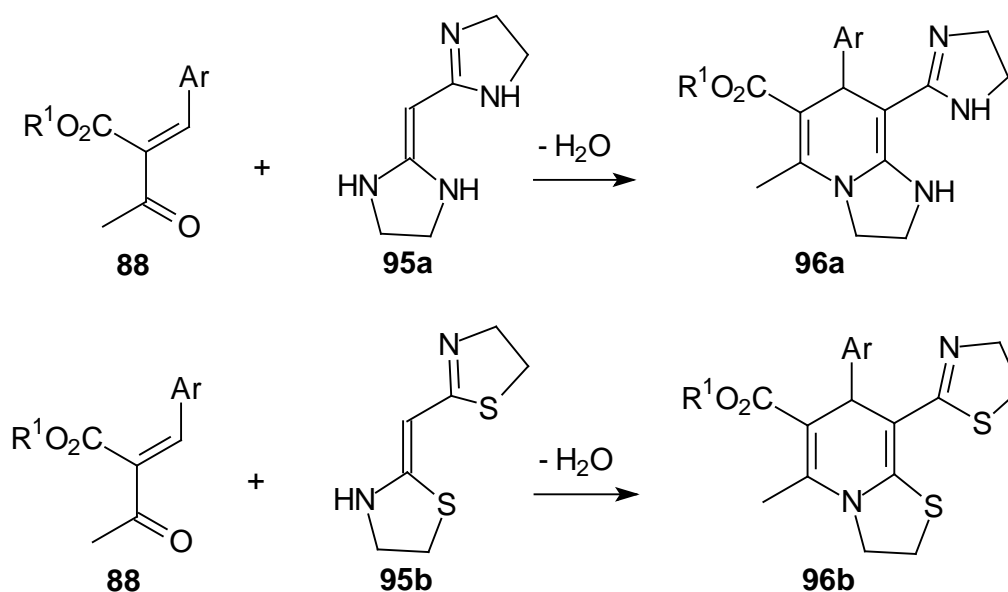
A **88** kiindulási anyagok gyűrűt zárnak az aszimmetrikus **93** biciklusos ketonnal is. Ebben a reakcióban jó termeléssel képződnek a triciklusos **94** vegyületek, melyek sztereokémiai diasztereomer és tükörképi viszonyban álló enantiomereket jelentenek.⁵¹



305. ábra.

A triciklusos termékek már két aszimmetriacentrumot hordoznak.

Speciális reakció a **88** vegyületek gyűrűzárása a **95a** és **95b** származékokkal. A keletkező **96a** és **96b** termékekben négy heteroatom és egyetlen aszimmetriacentrum van.⁵⁵



306. ábra.

A **96** vegyületek aszimmetriacentruma a dihidropiridin gyűrű sp^3 hibridizációjú szénatomján található.

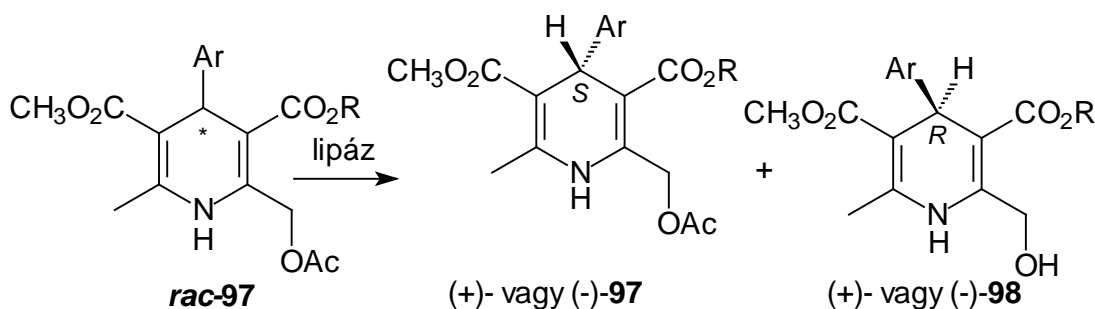
Megjegyzendő, hogy ezeknek a vegyületeknek (**90**, **92**, **94** és **96**) farmakológiai jelentősége nem éri el azt a szintet, amely mellett enantiomer-szelektív szintézisükkel foglalkozó tanulmányok nagy számban lennének elérhetőek az irodalomból.

Királis 1,4-dihidropiridinek enzimatiszintézise

A 2-acetoximetil-1,4-dihidropiridinek [(±)-**97**] lipáz által katalizált kinetikus rezolválása alternatív lehetőséget nyújt a 4-szubsztituált-1,4-dihidropiridin-enantiomerek előállítására.⁵⁹ A **97** racemátból kiindulva a többi szubsztituenstől és az alkalmazott enzimtől függően az (acetoxi-metil)csoport enantiomer-szelektív hidrolízise zajlik le. A hidrolízist követő enantiomer-szeparálás után az

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

elhidrolizált enantiomert vissza lehet észterezni, pl. acetilezéssel (vagy az el nem hidrolizáltat lehet kémiai elhidrolizálni). Ilyen módon magas enantiomer tisztasággal lehet aszimmetrikus szintézist végrehajtani.

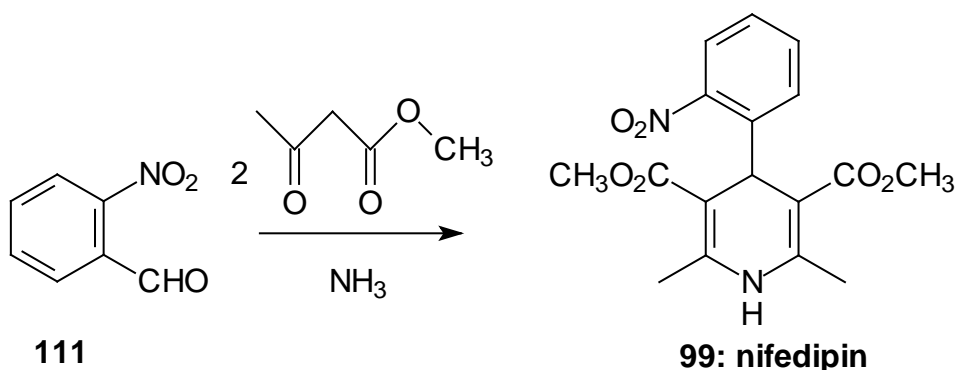


307. ábra.

Enzimatisz kinetikus rezolválás enantiomorf csoporton történő hidrolízissel.

Az első, klinikumban alkalmazott 1,4-dihidropiridin a *nifedipin* volt.^{60,61} Németországban *Adalat* néven kezdték forgalmazni 1975 elején koronária elégtelenség kezelésére.

Nifedipin analóg enantiomerek állíthatók elő az akirális **99** vegyület enzimatisz kinetikus rezolválásával is. A balra forgató enantiomer sokkal hatásosabb a másikonál.⁵³ Az akirális vegyületet például *o*-nitrotoluolból kiindulva az abból készült *o*-nitrobenzaldehydből lehet elkészíteni Hantzsch-szintézisben.⁵¹ A **99** molekulának csak az egyik észtercsoportja lép reakcióba az enzimmal. Az észter csoport enantiomorf jellege az alapja az enantiomer-diszkriminációnak, melyben a kívánt izomer képződik. Az aszimmetriacentrum itt is a piridinyűrű 4-es szénatomja.

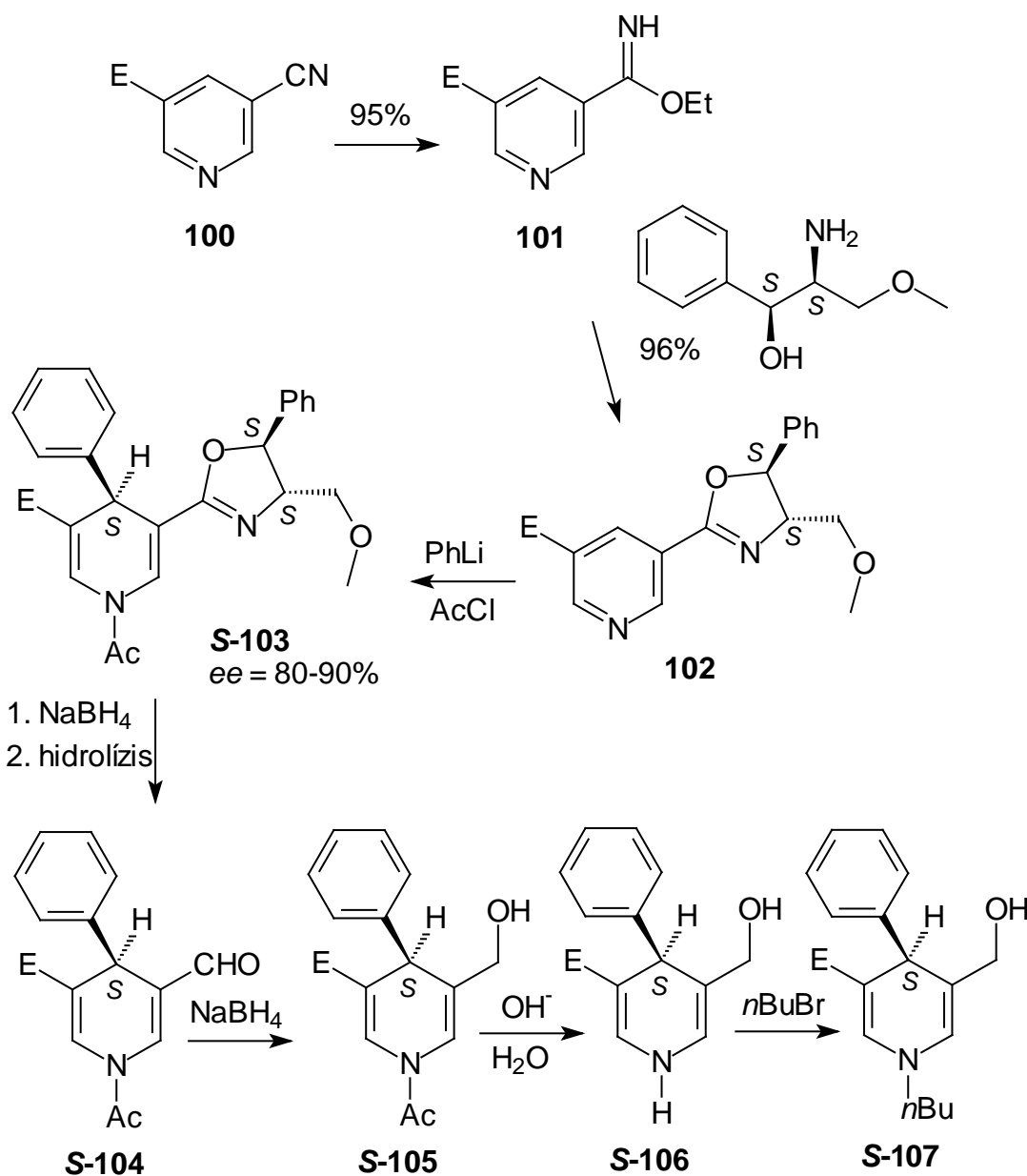


308. ábra.

Az akirális **99** molekula kiindulási anyaga enzimatisz kinetikus rezolválási reakcióknak.

Néhány olyan munka is megjelent, amely a címvegyületek előállítására alkalmas enantiomer építőelemek szintézisét írja le. A **102** származékok előállítása után például a piridin-nitrogénre aril-lítium reagenssel acetilcsoportot beépítve az *S*-(-)-**103** enantiomer készíthető.⁵³ A további **104-107** enantiomerek

is bevonhatók valamely szinten a címvegyületek szintézisébe, így a *nifedipin* és származékai enzimikus előállításába is.⁵³



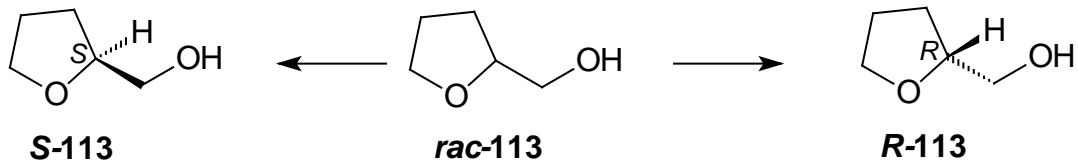
309. ábra.

Királis dihidropiridin építőelemek aszimmetrikus szintézise
($\text{E} = \text{CH}_3\text{O}_2\text{C}^-$)

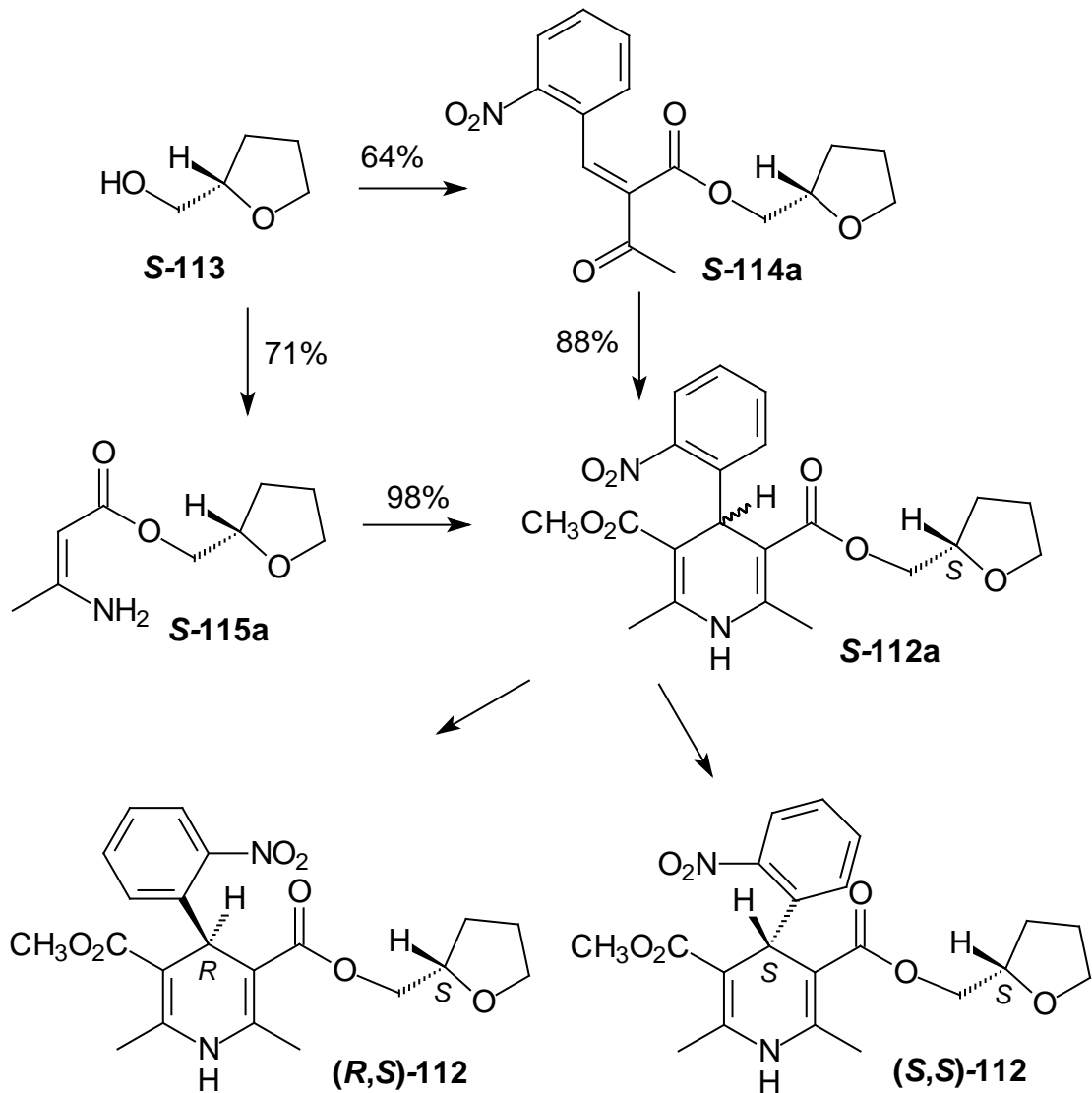
Furnidipin szintézis

A *furnidipin* (**112**) optikailag aktív, négy enantiomerrel rendelkező vegyület. Szintézise a kereskedelemből könnyen beszerezhető racém tetrahydrofurfuril-alkoholból (**113**) indul.⁶⁷ Az előállítás mindkét lehetséges útján a **112** diasztereomerek 1:1 arányú elegyét kapták. A diasztereomerek

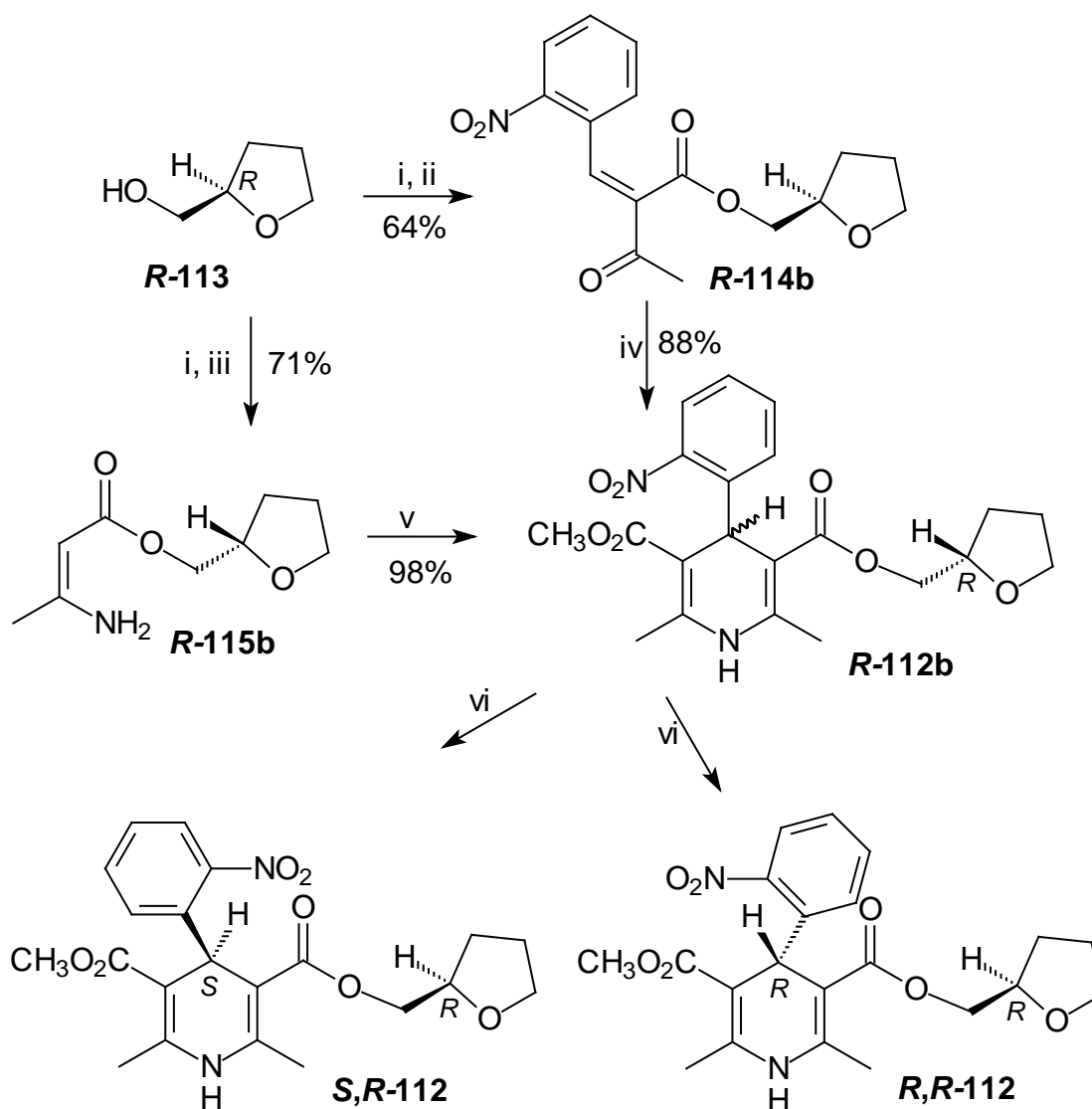
VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek elválasztása királis preparatív HPLC alkalmazásával D-fenilglicinnel töltött *Pirkle*-kolonnán történt.



310. ábra.
A tetrahidrofurfuril-alkohol rezolválása



311. ábra.
Furnidipin enantiomerek előállítása diasztereomerek elválasztásával I.



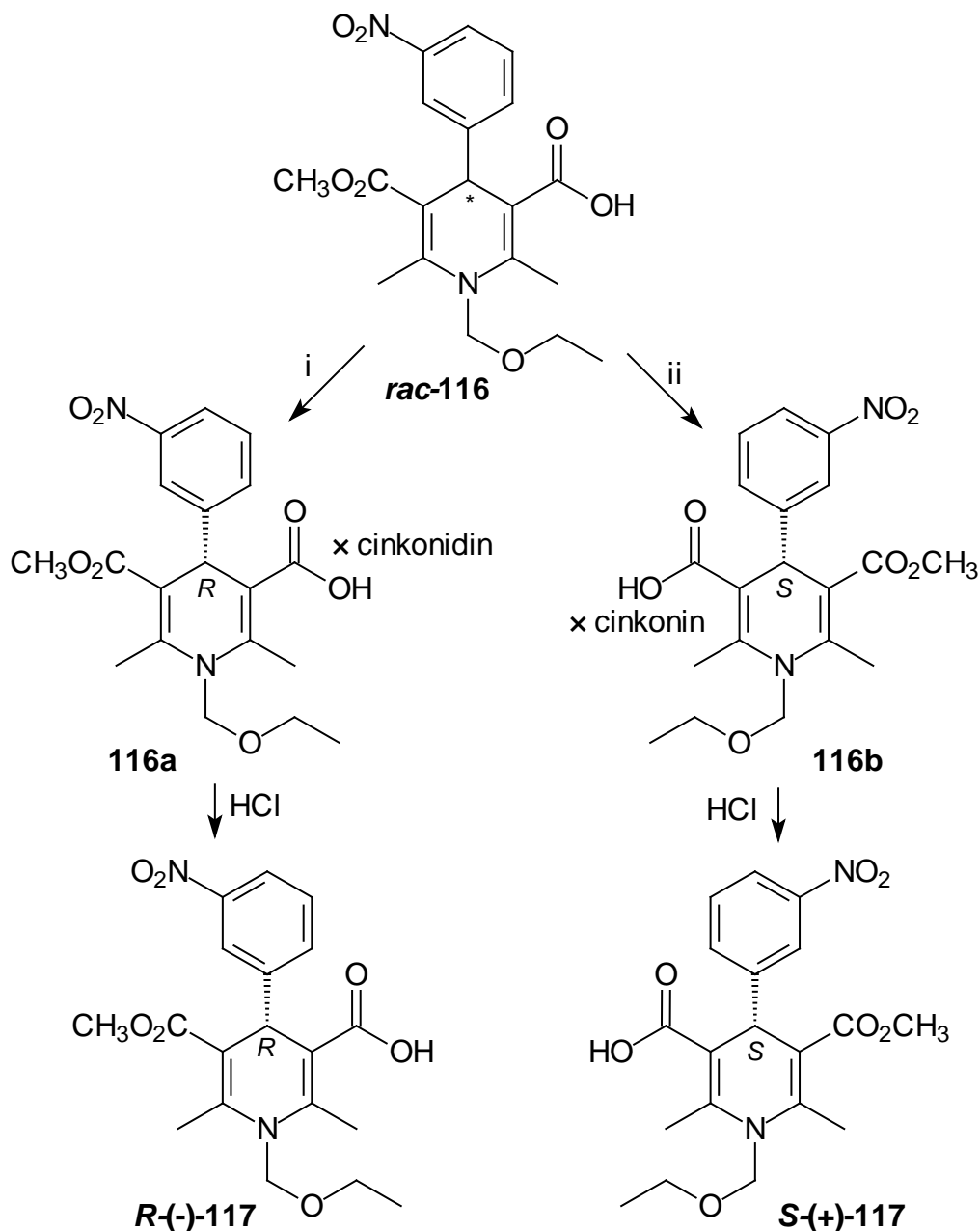
312. ábra.

Furnidipin enantiomerek előállítása diasztereomerek elválasztásával II.

i: 2,2,6-trimetil-1,3-diox-5-én-4-on; ii: *o*-nitro-benzaldehid, izopropanol, piperidin, AcOH, 40°C; iii: ammónium-acetát, EtOH, reflux; iv: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$, izopropanol, reflux, fénytől védve, N_2 ; v: 2- NO_2 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, N_2 , fénytől védve; vi: királis kromatográfiai elválasztás

Racém dihidropiridin-karbonsavak rezolválása

A címvegyületek első rezolválását a *N*-védőcsoportot hordozó racém **116** származékkal hajtották végre. A reakcióhoz cinkonin-cinkonidin sóképzést alkalmaztak.^{56,62}

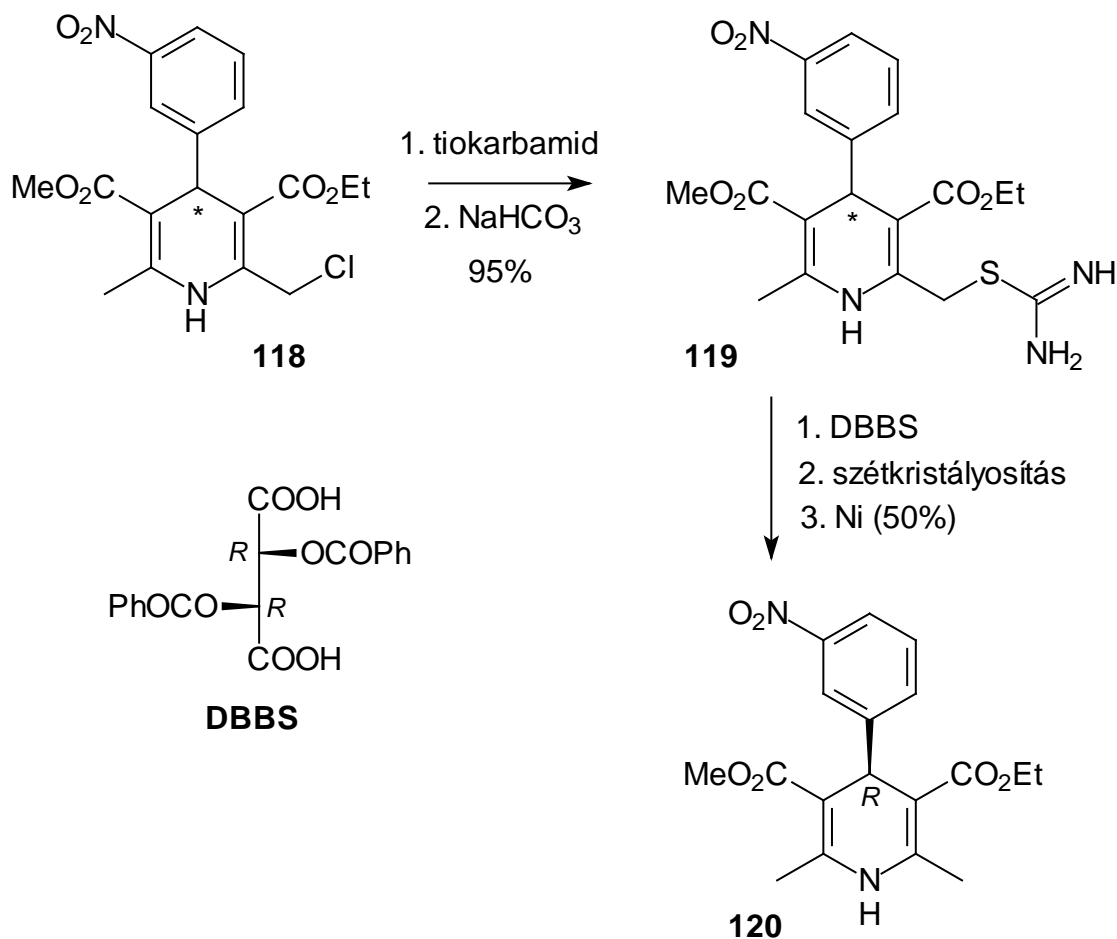


313. ábra.

Diasztereomer sópár képzésen alapuló klasszikus rezolválás
(i: sóképzés cinkonidinnel, átkrist. ii: sóképzés cinkoninnal, átkrist.)

Racém dihidropiridin bázisok rezolválása

Bázikus karakterű racém dihidropiridin-származékok (pl.: **118**) rezolválására királis savak alkalmasak, mint kámforszulfonsav, szubsztituált borkósavak, stb.^{56,62} A **118** racém elegy esetében például a **119** származék elkészítése után azt *dibenzoil-borkósav* (DBBS) alkalmazásával, majd szétkristályosítással végezték el a rezolválást (diasztereomer sópár képzés, majd kristályosítás).

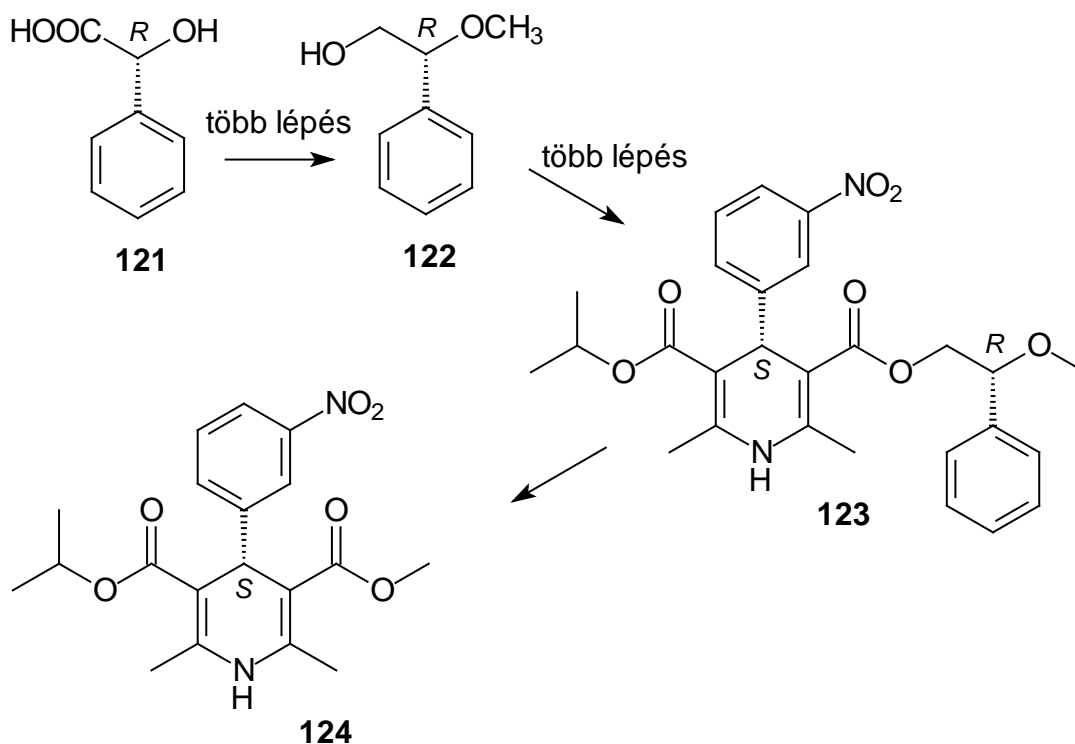


314. ábra.

Bázikus karakterű racemátok rezolválása diasztereomer sópár képzéssel

Királis származékok szintézise aktív észter intermediereken át

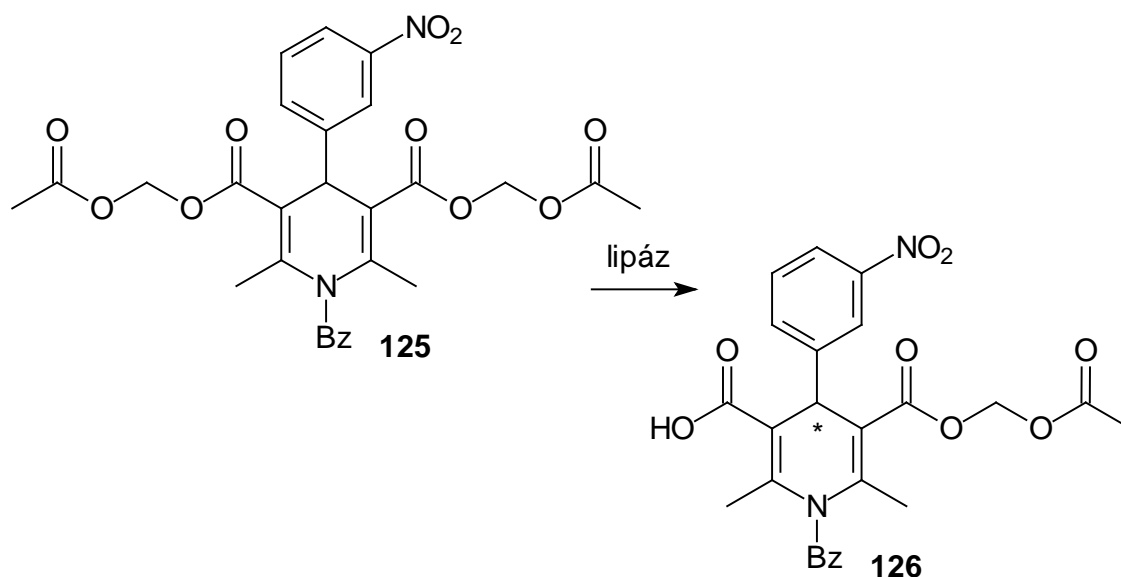
Az első ilyen típusú enantiomer-szelektív szintéziseket *E. Wehinger és mtsai* végezték.^{64,65} A D-mandulasavból (**121**) két lépésben készítették a **122** alkoholt. Ebből készített acetecetészterrel végzett Hantzsch-szintézisből a **123** optikailag aktív származék képződik. A királis észter indukív hatásánál fogva ugyanis a piridin 4-es helye is aszimmetrikussá válik. Az optikailag aktív észter nátrium-metiláttal végzett régiószelktív átészterezési reakciója a **124** optikailag aktív származékot eredményezte. Vegyük észre, hogy a két észtercsoport a végtermékben nem egyforma.



315. ábra.
Aszimmetrikus Hantzsch-szintézis

A dihidropiridinek kemoenzimatiskus elválasztása

A prokirális dihidropiridin-dikarbonsav-észterek (pl.: **125**) sztereoszektív hidrolízise jó lehetőség a vegyületek körében végzendő enantiomer-szelektív szintézisre. A **125** diészter hasonló reakciójában lipázt alkalmazva az enzimtől függően vagy a jobbra vagy a balra forgató enantiomer keletkezik.⁶⁶



316. ábra.
Prokirális diészterek enzimes rezolválása

A jelen alfejezethez tartozó irodalomjegyzék

1. E. Ariens: Stereochemistry in the analysis of drug action, *Med. Res. Rev.*, 7 (1987) 367-387.
2. E. Ariens, A. Beld, J. Rodriguez de Miranda, A. Simonis: *The receptors; General principles and procedures*, Plenum, New York, 1979., Vol. 1., p. 33.
3. P. Cautsecasas, M. Hellenberg, K. Chang, V. Bennetti: *Rec. Prog. Horm. Res.*, 31 (1975) 37.
4. E. Ariens: *Drug design*, New York, Vol. 1. (1971) 162.
5. C. Pfeiffer: Optical isomerism and pharmacological action, a generalization, *Science*, 124 (1956) 29-31.
6. E. Ariens, A. Simonis: Cholinergic and anticholinergic drugs, do they act on common receptors?, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 144 (1967) 842-868.
7. A. Seri-Levy, W. G. Richards: Chiral drug potency: Pfeiffer's rule and computed chirality coefficients, *Tetrahedron: Asymmetry*, 4 (1993) 1917-1923.
8. E. Ariens, E. Weris, E. Veringa: Stereoselectivity of bioactive xenobiotics: a pre-Pasteur attitude in medicinal chemistry, pharmacokinetics and clinical pharmacology, *Biochem. Pharm.*, 37 (1988) 9-18.
9. F. P. A. Lehmann, F. J. Rodrigues de Miranda, E. Ariens: in *Prog. in Drug Res.*, Karger, Basel, (1987) 101.
10. E. Ariens: Stereochemistry: a source of problems in medicinal chemistry, *Med. Res. Rev.*, 6 (1986) 451-466.
11. E. Ariens, J. J. S. Van Rensen, W. Welling: *Pesticide stereoselectivity. Biological and chemical Problems*, Elsevier, Amsterdam, (1988).

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

12. F. P. A. Lehmann, J. F. R. de Miranda, E. Ariens: in *Prog. in Drug Res.*, Verlag Basel, Stuttgart, (1976) 101.
13. J. F. R. de Miranda, F. P. A. Lehmann, E. Ariens: in *Prog. in Drug Res.*, Verlag Basel, Stuttgart, (1976) 126.
14. F. P. A. Lehmann: *Receptors and Recognition*, Chapman and Hill, London, 5 (1979) 1.
15. E. Ariens: *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Sci. Publ., Oxford, (1983) 11.
16. B. Testa: *Chirality and Biological Activity*, New York, (1990) 15.
17. D. B. Campbell: *The 2nd Intern. Conf. on Drug Chirality*, London, Oct. (1991).
18. R. B. Barlow: *Trends Pharmacol. Sci.*, 11 (1990) 148.
19. E. Ariens, K. Mohr: Stereochemische Irrwege in der Pharmakotheapie, *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 110 (1985) 1741-1748.
20. E. Ariens: Stereochemical implications hybrid and pseudo-hybrid drugs, *Med. Res. Rev.*, 8 (1988) 309-320.
21. E. Ariens: Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 26 (1984) 663-668.
22. E. Ariens: *Proceedings of the 1st Intern. Pharmacol. Meeting*, Pergamon, Oxford, Vol. 7 (1963) 247.
23. R. T. Brittain, G. M. Drew, G. P. Levy: The α - and β -adrenoceptor blocking potencies of labetalol and its individual stereoisomers in anaesthetised dogs and in isolated tissues, *Br. J. Pharmacol.*, 77 (1982) 105-114.
24. K. Kubo, I. Nakamura, A. Karasawa, K. Shuto, M. Nakamizo: *Arzneim. Forsch.*, 33 (1983) 926.
25. O. Olsson, B. Ahlquist, B. Gustafsson, G. Persson: The effects in myometrial preparations of D2343, a β_2 -adrenoceptor agonist possessing α_1 -receptor blocking qualities, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 55 (1984) 391-397.
26. R. Eden, D. Owen, E. Taylor: *Br. J. Pharmacol.*, 78 (1983) 43.
27. W. Luis, J. McNeil, O. Drummer: Pharmacology of combined alpha-beta-blockade, *Drugs*, 28 (1984) 16-34.
28. Makay S.: Az enantiomerek néhány farmakológiai sajátága *Gyógyszerészet*, 34 (1990) 465-469.
29. J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic: Total synthesis of Cinchona alkaloids. 2. Stereoselective total syntheses of quinine and quinidine, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 576-581.
30. G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic: Synthesis of cinchona alkaloids via quinuclidine precursors, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 5904-5907.
31. G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic: Total synthesis of Cinchona alkaloids. 3. Syntheses of quinuclidine intermediates, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 581-588.
32. G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovic: Total synthesis of Cinchona alkaloids. 4. Synthesis via quinuclidine precursors, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 589-593.

33. J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic: Total synthesis of quinine and quinidine, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 204-205.
34. M. Gates, B. Sugavanam, W. L. Schreiber: Syntheses in the cinchona alkaloid series, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 205-207.
35. W. L. Nelson, T. R. Burke: Absolute configuration of glycerol derivatives. 5. Oxprenolol enantiomers, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 3641-3645.
36. R. Howe, B. S. Rao: β -Adrenergic blocking agents III: The optical isomers of pronethalol, propranolol and several related compounds, *J. Med. Chem.*, 11 (1968) 1118-1121.
37. S. Miyano, L. D. Lu, S. M. Viti, K. 8. Sharpless: Kinetic resolution of racemic beta-hydroxy amines by enantioselective N-oxide formation, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 4350-4360.
38. H. Takahashi, S. Sakuraba, H. Takeda, K. Achiwa: Asymmetric reactions catalysed by chiral metal complexes, 41. Highly efficient asymmetric hydrogenation of amino ketone derivatives leading to practical synthesis of (S)-propranolol and related compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 5876-5878.
39. J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless: Asymmetric epoxidation of allyl alcohol: efficient routes to homochiral beta-adrenergic blocking agents, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 3710-3712.
40. K. Leftheris, M. Goodman: Synthesis and β -adrenergic antagonist activity of stereoisomeric practolol and propranolol derivatives, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 216-223.
41. H. S. Bevinakatti, A. A. Banerji: Practical chemoenzymic synthesis of both enantiomers of propranolol, *J. Org. Chem.*, 56 (1991) 5372-5375.
42. U. Ader, M. P. Schneider: Enzyme assisted preparation of enantiomerically pure β -adrenergic blockers: building blocks of high optical purity, *Tetrahedron: Asymmetry*, 3 (1992) 205-208.
43. J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless: Arenesulfonate derivatives of homochiral glycidol: versatile chiral building blocks for organic synthesis, *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 1295-1304.
44. H. Sasai, N. Jtoh, T. Suzuki, M. Shibasaki: Catalytic asymmetric nitroaldol reaction: An efficient synthesis of (S) propranolol using the lanthanum binaphthol complex, *Tetrahedron Lett.*, 34 (1993) 855-858.
45. M. Daumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. L. Goffic: A new and efficient heterogeneous system for the oxidative cleavage of 1,2-diols and the oxidation of hidroquinones, *Synthesis*, (1989) 64-65.
46. R. R. Ruffolo: Chirality in α - and β -adrenoceptor agonists and antagonists, *Tetrahedron*, 47 (1991) 9953-9980.
47. J. Nakano, M. Mimura, M. Hayashida, M. Fujii, K. Kimura, T. Nakanishi: Synthesis of the optical isomers of befunolol.HCl and their β -adrenergic blocking activities, *Chem. Pharm. Bull.*, 36 (1988) 1399-1403.
48. S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara: Total syntheses of chanoclavine I and dihydrosevoclavine, *Heterocycles*, 16 (1982) 381.
49. M. Fuji, H. Murataka, M. Akiyama, M. Natsume: Preparation of alkyl substituted indoles in the benzene portion. Synthesis of (\pm)- and S(-)-pindolol, *Chem. Pharm. Bull.*, 40 (1992) 2353-2357.

VIII. Farmakológiai szempontból fontos vegyületek sztereokémiája. Válogatott példák, Aszimmetrikus szintézisek, Rezolválás, Szelektivitás és specificitás, Pfeiffer-szabály, Hibrid vegyületek

50. A. Schwartz, P. B. Madan, E. Mohacsi, J. P. O'Brien, L. J. Todaro, D. L. Coffen: Enantioselective synthesis of calcium channel blockers of the diltiazem group, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 851-856.
51. F. Bossert, H. Meyers, E. Wehinger: 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonist, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20 (1981) 762-769.
52. K. Tamazawa, H. Arimura, T. Kojima, Y. Isomura, M. Okada, S. Fujita, T. Furuya, T. Takenaka, O. Inaguki, M. Terai: Stereoselectivity of a potent calcium antagonist, 1-benzyl-3-pyrrolidinyl methyl 2,6-dimethyl-4-nitrophenyl-1,4-dihydropyridine 3,5-dicarboxylate, *J. Med. Chem.*, 29, (1986) 2504-2511.
53. A. I. Meyers, T. Oppenlaender: An Asymmetric Synthesis of Chiral Nifedipine Analogues, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1986) 920-921.
54. D. Enders, S. Müller, A. S. Demir: Enantioselective Hantzsch dihydropyridine synthesis via metalated chiral alkyl acetoacetate hydrazones, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 6437-6440.
55. H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann: *Ann. Chem.*, (1977) 1888.
56. T. Shibamura, M. Iwatani, K. Okuda, T. Takenaka, M. Murakami: Synthesis of optically active 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (Nicardipine), *Chem. Pharm. Bull.*, 28 (1980) 2809-2812.
57. K. Muto, T. Kuroda, H. Kawato, A. Karasawa, K. Kubo, M. Nakamizo: *Arzneim. Forsch.*, 38 (1988) 1662.
58. M. Kajino, T. Wada, Y. Nagai, A. Nagaska, K. Meguro: Synthesis and biological activities of optical isomers of 2-(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)ethyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate (Manidipine) dihydrochloride, *Chem. Pharm. Bull.*, 37 (1989) 2225-2228.
59. H. Ebijke, K. Maruyama, K. Achiwa: Enzymatic synthesis of optically active 2-carbamoyloxymethyl-1,4-dihydropyridines, (R)-(+)- and (S)-(-)-NB 818, *Tetrahedron: Asymmetry*, 3 (1992) 1153-1156.
60. A. Fleckenstein: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17 (1977) 149-166.
61. S. Imai: *Trends Pharmacol. Sci.*, 2 (1979) 81.
62. S. Goldmann, J. Stoltefuss: 1,4-Dihydropyridines: effects of chirality and conformation on the calcium antagonist and calcium agonist activities, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 1559-1578.
63. M. Langlois, C. Meyer, J. L. Sulier: Synthesis of (R) and (S) 3-aminoquinuclidine from 3-quinuclidinone and (R) and (S) 1-phenethylamine, *Synth. Commun.*, 22 (1992) 1895-1911.
64. E. Wehinger, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, R. Towart, K. Stoepel: DE 2935451 (1981).
65. E. Wehinger, H. Meyer: DE 3423105 (1986).
66. X. K. Holdgrün, C. J. Sih: A chemoenzymatic synthesis of optically active dihydropyridines, *Tetrahedron Lett.*, 32 (1991) 3465-3468.
67. T. Katsuki, K. B. Sharpless: The first practical method for asymmetric epoxidation, *J. Amer. Chem. Soc.*, 109 (1980) 5974-5976.

IX. Hallgatók **önellenőrző feladat**- és kérdéssora

Ezekkel a kérdésekkel, a kérdések megválaszolásával alkalmazhatják tudásukat, gyakorolhatják ismereteiket és ellenőrizhetik azok helyességét. Alkalmassint egymás között, akár kiscsoportos szeminárium jellegével is megvitathatják elképzeléseiket, gondolataikat.

1. **Kérdés:** Milyen irányban forog a Föld a tengelye körül? Az óramutató járásával megegyező, vagy azzal ellentétes irányban?

Megoldás: A válasz attól függ, hogy az északi vagy a déli pólus felől tekintünk tengelyirányban erre a mozgásra. Az északi felől szemlélve a forgást az ellentétes az óramutató járásával, amennyiben pedig a déli felől szemléljük, akkor azzal megegyezik. Ezt a bizonyos szemlélést azonban csak akkor tehetnénk meg, ha Jurij Gagarin nyomában felemelkedhetnénk az űrbe. Ennél jóval olcsóbb, ha tengerészek módjára a Holdat és a Napot hívjuk segítségül. A Föld forgása során ugyanis mindketten keletről nyugatra haladva teszik meg napi útjukat. Ehhez mérten válaszolhatunk a feltett kérdésre.



Hasonló jelenséget szemlélhetünk, ha a Föld tengelye helyett(!) egy ceruzát veszünk kézbe, aminek felénk eső végét elkezdjük az óramutató járásával ellentétes irányban forgatni (ez a Föld északi pólusát szemlélteti). Könnyedén belátható, hogy ha folyamatos forgatás mellett a ceruza másik végét figyeljük meg (folyamatosan ugyanolyan irányú forgatás mellett a ceruza másik végét vesszük magunk elé), akkor a forgás ellentétes irányú (ez a Föld déli pólusát szemlélteti)!

Szintén hasonló a konfigurációja a Föld keringésének az ő csillagja, a Nap körül. Azt a kérdést, hogy milyen irányban kerüli meg a kisebb a nagyobbat az óramutató haladási irányához képest a szemlélő pozíciója dönti el. Lehet ugyanis a keringést a keringés síkjának egyik és másik oldaláról is szemlélni. Már csak az a kérdés maradt nyitva, hogy az óraépítő szakemberek miért éppen jobbra járattva kezdtek el mutatós órákat gyártani?

2. **Kérdés:** A futballpálya melyik oldalán játszik rendszerint a jobbszélső?

Megoldás: A válasz kézenfekvő! Természetesen a jobbszélen. Mivel azonban két csapat játszik egyidőben egymás ellen, ezért joggal merül fel a kérdés: a két csapat két jobbszélsője akkor azonos oldalon játszik? Erre a válasz pedig az, hogy nem! A jobbszélső (a balszélső, a jobbhátfvéd, a jobbhalf és a balhátfvéd, stb.) helyét konvenció jelöli ki. A konvenció szerint az egyik csapat kapujából nézve a jobb oldalon helyezkednek el a jobbhátfvéd, a jobb oldali középpályás és a jobbszélső is. A bal oldali szélen pedig a megfelelő bal oldali játékosok. A másik csapat kapujából nézve a helyzet ugyanez, csak most a másik kapus szemszögéből. Az egyik csapat jobbszélsője küzd a másik csapat balhátfvédje ellen, a balszélsője pedig annak jobbhátfvédje ellen, és ugyanez fordítva is igaz! A labda pedig akkor zúdul a kapu jobb sarkába, ha az a kapus jobb keze felől történik, nem pedig a gólszerző jobb lába felől.

A sztereokémiában is megkülönböztetünk oldalakat és irányokat (topicitás), ezért az ilyenfajta „térlátás” nagy hasznára van mindenkinek, aki térkémi ismereteket kíván szerezni! A sztereokémia is nagyban támaszkodik egyebekben konvenciókra, konvenciók rendszerekre, amilyen például a Fischer-féle vagy a Cahn-Ingold-Prelog-féle konvenciók.

3. **Feladat:** Soroljanak fel minél több királis és akirális nyomtatott nagybetűt a magyar ABC-ből, amely a klaviatúrán is szerepel!

Megoldás: *Akirálisak* az A, B, C, D, E, H, I, M, O, Ö, T, U, Ü, X, Y, V, és W betűk, mert tükörszimmetrikusak, azaz mindegyikre fektethető legalább egy tükrözési szimmetriatengely (és annak tükrözési síkja), mellyel a betűt két, önmagával fedésbe hozható félre oszthatjuk. A B betű akkor lenne királis, ha az egyik hasa méretben különbözne a másiktól.

Királisak a Q, R, S, P, J, K, L, Z, Ó, Ő, Ú, Ű, N, G, F, Á, Í és É betűk, mert a tükörképük a vizsgálati síkban forgatva (hasonlóan a Fischer-féle projekciós képletek esetében használatos szabályhoz) nem hozható teljes mértékben fedésbe önmagukkal! A betűknek természetesen belső tükrözési szimmetriaelemük nincs. Néhánynak van azonban egyszerű forgási szimmetriatengelye, mely azonban nem zárja ki a kiralitást. Ilyen C_2 (másodrendű) szimmetriatengelye van például az S, a Z és az N betűnek, amelyek egyetlen 360° -os körbefordulás közben kétszer kerülnek fedésbe önmagukkal. Egyszer 180° -nál, egyszer pedig 360° -nál. Megjegyzés: a K betű akirális lenne, ha mindkét ferde szár egyazon pontban érné el a függőleges szárát!

Megoszlás: a királis betűk enyhe többségben vannak, mert a 35 betűből 18 királis és csak 17 akirális.

4. **Feladat:** Végezzük el az előző feladat szerinti analízist a székely-magyar rovásírás ABC-jében is!

SZÉKELY-MAGYAR rovásírás

MAGYAR ADORJÁN ÁLTAL



Megoldás: Akirálisak az F, É, E, C, B, Ny, N, közK, H, Zs, V, U és Ú, Sz és S betűk. Az indoklást lásd az előző feladatban. Királisak a Gy, G, D, Cs, Á, A, O és Ó, M, L, Ly, végK, J, I és Í, Z, Ü és Ú, T, R, P, Ö és Ő betűk. Indoklást lásd az előző feladatban.

Megoszlás: a királis betűk nagyobb többségben vannak itt, mint a magyar ABC-ben, mert itt a 34-ből 20 királis mellett csak 14 akirális betű található.

5. **Feladat:** Analizálják a *Louis Pasteur* (LOUIS PASTEUR) nevében szereplő betűket szimmetria illetve aszimmetria szerint!

Megoldás: A név első tagjában az L és az S betűk királisak, az O, U és I betűk pedig szimmetrikusak. A második tagban a P, S és R betűk aszimmetrikusak, az A, T, E és U betűk pedig akirálisak. Érdekes, hogy amint az látható, a később használatba került sztereodeszkriptorok (D/L és R/S) közül csak a D hiányzik a névből.

Hogyan oszlanak meg a betűk a saját nevünkben?

6. **Kérdés:** Milyen a megoszlása szimmetria és aszimmetria szerint a szintén a klaviatúrán szereplő egyjegyű számoknak?

Megoldás: A tíz számjegyből csak a 0 és a 8 szimmetrikus, a többi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9) királis! A királis számok között, ellentétben a királis betűkkel, egy sem tartalmaz egyetlen szimmetriaelemet sem!

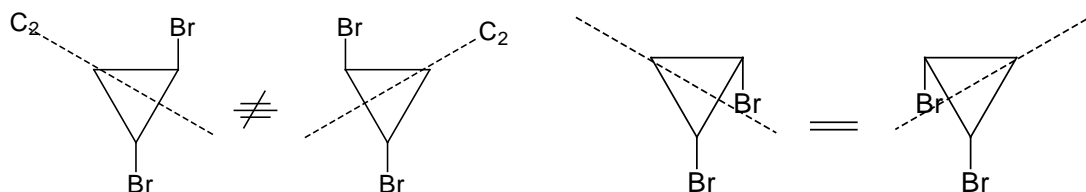
7. **Feladat:** Vegyenek elő egy csomag magyar kártyát! A kártyák között találnak úgynevezett képes (személyeket ábrázoló) lapokat. Ezek érték szerint növekvő sorrendben a színenkénti alsók, felsők, királyok és ászok (összesen 16 kártyalap). Egy-egy ilyen lap két mezőből áll: van egy alul és egy felül elhelyezkedő mező, mely két mezőn ugyanaz a kép látható eltérő irányultságokkal. Állapítsák meg, hogy az ezeken a kártyalapokon szereplő két mező képei egymással tükörképi viszonyban állnak-e! Válaszukat indokolják meg!

Megoldás: A megnevezett kártyalapokon az alsó és felső képmezőben látható képek egymásnak nem tükörképei. Indoklás: az egyik mezőben látható kép a kártyalap síkjában a másik mezőbe történő 180° -os egyszerű elforgatással keletkeztethető. A tükörképi viszony képzéséhez az alsó és felső mezőket elválasztó sávot (a sávot is magába foglaló és a kártyalapra merőleges) tükrözési síkot kellene használni. Forgatással tehát nem, viszont tükrözéssel elérhető a tükörképek kialakítása.

8. **Kérdés:** Tartalmazhat-e szimmetriaelemet egy királis tárgy vagy molekula?

Megoldás: Igen, tartalmazhat! Kizáró feltétel azonban, ha ez a szimmetriaelem nem forgási, hanem tükrözési szimmetriaelem (úgynevezett másodrendű szimmetriaelem: tükörsík, tükrözési vagy inverziós centrum, forgatási-tükrözési szimmetriatengely)! A tükrözési szimmetriatengely és a többi másodrendű szimmetriaelem (a rá merőleges tükrözési síkkal együtt) ugyanis két, egymással fedésbe hozható félre oszthatja a molekulát vagy tárgyat, amely ténnyel a kiralitás (aszimmetria) nem fér össze. Még fontosabb „hozádeka” a tükrözési szimmetriatengely jelenlétének az, hogy az ilyen molekula tükörképe biztosan fedésbe hozható önmagával, tehát a molekula nem lehet királis. Ezzel szemben a forgási, vagy egyszerű szimmetriatengely jóllehet két részre osztja a molekulát (mely két rész nem tükörképi viszonyban áll egymással), a molekula és tükörképe azonban nem hozhatók maradéktalanul fedésbe egymással, tehát királis!

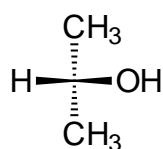
Legyen példa erre az 1,2-dibróm-ciklopropán, melynek *transz* diasztereomere egyszerű szimmetriatengelyt tartalmaz, ezért királis (tükörképe nem azonos önmagával), míg a *cisz* diasztereomer tükrözési szimmetriatengelye és síkja miatt akirális.



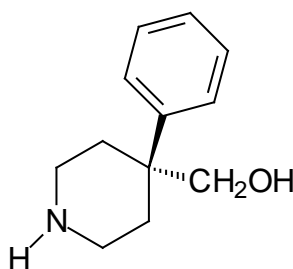
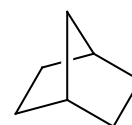
9. **Kérdés:** Van-e az akirális, vagyis szimmetrikus molekuláknak tükörképe?

Megoldás: Mindennek (tehát mindennek) van tükörképe, így a szimmetrikus molekuláknak is. Az aszimmetrikus molekulák is rendelkeznek tükörképi párral. A molekulák tükörképi párja azonban csak az aszimmetrikus molekulák esetében különbözik.

10. **Feladat:** Jelöljék csillaggal a következő molekulák aszimmetrikus szénatomjait!



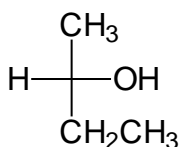
izopropanol

4-fenil-4-(hidroximetil)-
piperidin

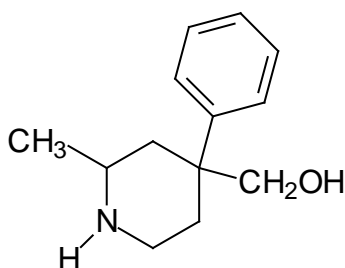
norbornán

Megoldás: Az ábrán látható molekulákban nem található aszimmetrikus szénatom! Ennek oka pedig az, hogy a molekulák nem rendelkeznek olyan szénatommal, amely körül minden szubsztituens (ligandum, atomcsoport) különbözne egymástól. Másképpen fogalmazva, az ábrán látható molekulák minden atomja körül található legalább két egyforma szubsztituens! A két egyforma szubsztituens pedig azt eredményezi, hogy a molekulák nem aszimmetrikusak, hanem szimmetrikusak.

11. **Feladat:** Jelöljék csillaggal a következő molekulák aszimmetrikus szénatomjait!



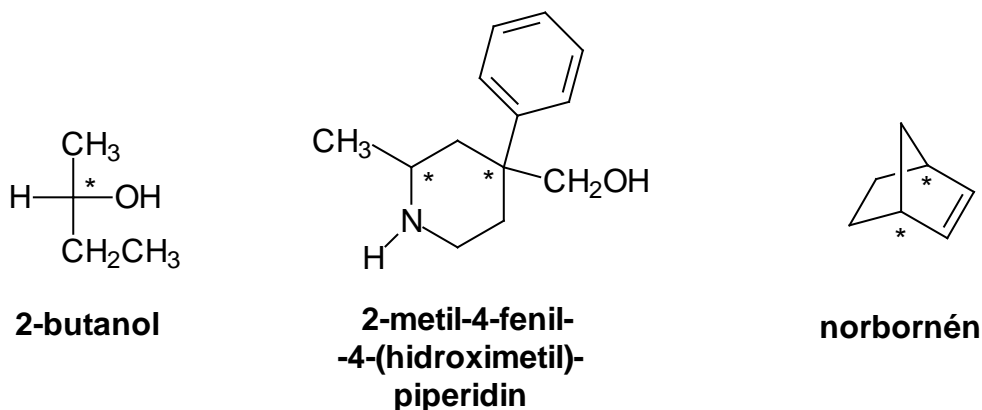
2-butanol

2-metil-4-fenil-
-4-(hidroximetil)-
piperidin

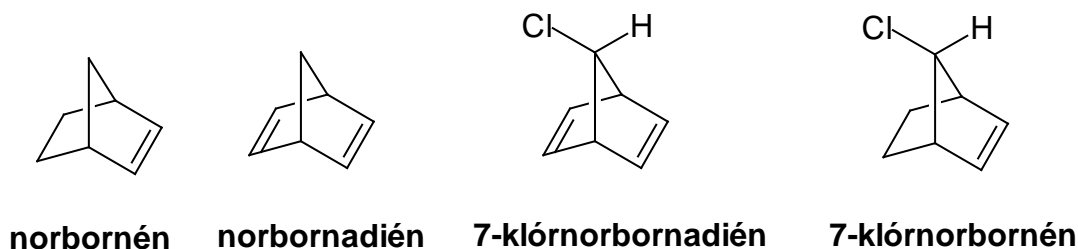
norbornén

Megoldás: Az előző feladatban szereplő molekulákat kismértékben módosítva láthatjuk itt. A kismértékű módosítás azonban láthatóan szükséges és elegendő volt ahhoz, hogy a három molekula aszimmetrikussá váljék. Minden csillaggal jelölt aszimmetriacentrum körül ugyanis négy különböző szubsztituens található, amely tény biztosítja, hogy az aszimmetriacentrum tükörképe ne legyen maradék nélkül fedésbe hozható az eredeti molekulával (a norbornén szimmetriasíkja miatt nem aszimmetrikus molekula, de két aszimmetrikus atomja van, melyek egymás tükörképei).

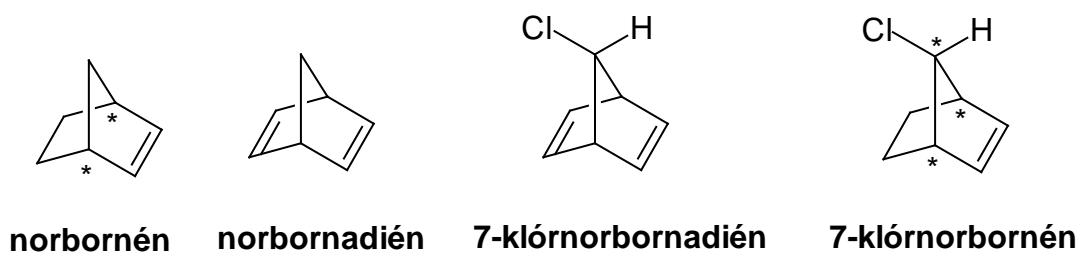
Megjegyzés: Vizsgáljuk meg a különbségeket az előző és az alábbi ábrák között!



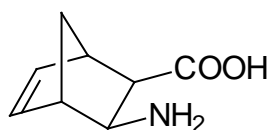
12. Feladat: Jelöljék csillaggal a következő molekulák aszimmetrikus szénatomjait!



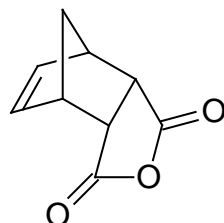
Megoldás: Az aszimmetrikus szénatomokat hordozó norbornént (biciklo[2.2.1]hept-2-én) norbornadiénné (biciklo[2.2.1]hept-2,5-dién) alakítva újra szimmetrikus molekulát kapunk. A norbornadién 7-klór származéka megint szimmetrikus, viszont a 7-klórnorbornénban már három aszimmetrikus szénatom van. Az aszimmetrikus atomok megtalálása tehát nem is olyan egyszerű, mint amilyenek tűnik.



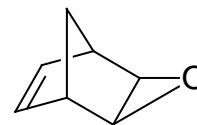
13. **Feladat:** Jelöljék csillaggal a következő molekulák aszimmetrikus szénatomjait!



3-exo-amino-norborn-5-én-2-exo-karbonsav

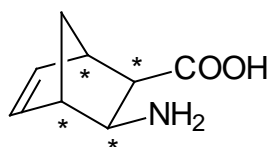


2,3-endo-norborn-5-én dikarbonsav anhidrid

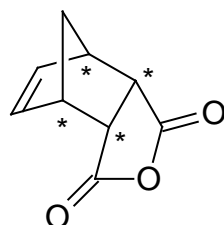


2,3-exo-norborn-5-én epoxid

Megoldás: Az aszimmetrikus szénatomok száma a molekulaelemek számának növekedésével korrelálva nő.



3-exo-amino-norborn-5-én-2-exo-karbonsav

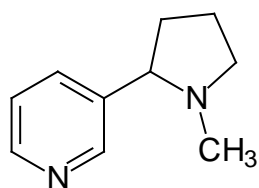


2,3-endo-norborn-5-én dikarbonsav anhidrid

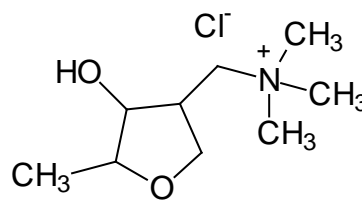


2,3-exo-norborn-5-én epoxid

14. **Feladat:** A nikotin (*Nicotiana tabacum*, dohány) és agonistája, a muszkarin (*Amanita muscaria*, légyölő galóca) alkaloid típusú, klasszikus paraszimptomimetikumok. Jelöljék csillaggal a molekulák aszimmetrikus szénatomjait! Hány sztereoizomere lehetséges az egyiknek és a másiknak? A sztereoizomerek milyen sztereokémiai viszonyban állnak egymással?



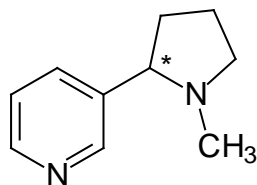
nikotin



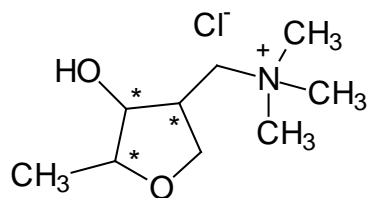
muszkarin

Megoldás: A nikotinnak egyetlen aszimmetrikus szénatomja van, míg a muszkarinnak három is található a szerkezetében. Ebből következik, hogy a nikotin összes lehetséges sztereoizomereinek száma 2, míg a muszkariné 8. A lehetséges sztereoizomerek számát a 2^n összefüggés alapján számoljuk, ahol n =az aszimmetriacentrumok száma. A *mezo*-izomerek (lásd a definíciók között) jelenléte csökkenti a lehetséges sztereoizomerek számát. E két alkaloid esetében nem beszélhetünk *mezo*-izomerekről. A nikotin mindkét

sztereoizomere enantiomer (egymásnak tükörképi párjai), míg a muszkarin szerkezete négy ilyen enantiomer pár jelenlétét teszi lehetségessé. A párokon belül a diasztereomerek enantiomer viszonyban állnak (egyik a másiknak tükörképe), vagyis minden aszimmetriacentrumuk ellentétes konfigurációjú. A négy pár egymásnak (egyik a másik háromnak) diasztereomere, tehát csak egyetlen aszimmetriacentrumban különbözik a konfigurációjuk.



nikotin



muszkarin

15. **Kérdés:** Egy centrálisan aszimmetrikus molekula két sztereoizomerrel rendelkezik. Lehetnek ezek egymásnak diasztereomerei?

Megoldás: Nem!

16. **Kérdés:** Igaz-e vagy hamis az alábbi állítás?

A racemátot felépítő enantiomerek egyenként feltérképezett farmakológiai tulajdonságai, hatásai általában nem lehetnek azonosak!

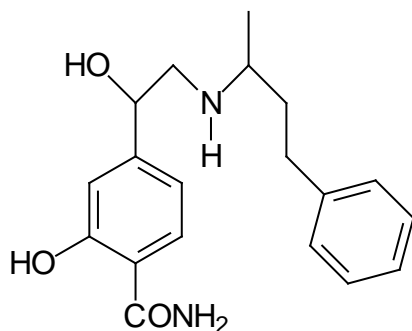
Megoldás: Igaz. Vannak azonban kivételek kis számban, amilyen például a halotán.

17. **Kérdés:** Igaz-e vagy hamis az alábbi állítás?

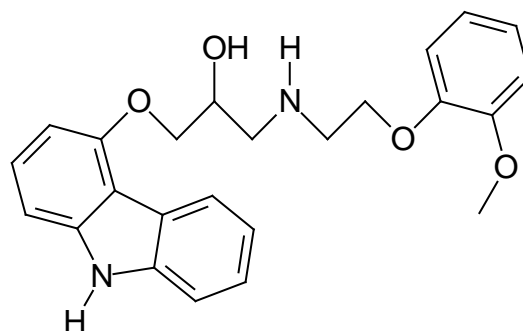
Vannak olyan enantiomerek, melyeknek farmakológiai hatásai nem mutatnak klinikai előnyt a belőlük álló racémhoz képest.

Megoldás: Igaz.

18. **Feladat:** A labetalol és karvedilol nem szelektív β -receptor-blokkolók (szimpatolitikumok). Blokkolják (azaz nagyobb kémiai affinitásuknak köszönhetően viszonylag hosszú időre elfoglalják a fiziológiás transzmitter-ligand receptorát és nem engedik kötődni a noradrenalint) mind az α_1 -, mind pedig a β -receptorokat (nem szelektív módon a β_1 és β_2 alcsoportokat is). Jelöljék csillaggal a molekulák aszimmetrikus szénatomjait! Hány sztereoizomere lehetséges az egyiknek és a másiknak? A sztereoizomerek milyen sztereokémiai viszonyban állnak egymással? Elvileg lehetséges-e, hogy a farmakológiai hatás a molekulák sztereokémiai tulajdonságainak következménye?



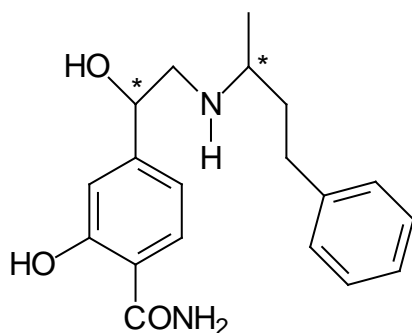
labetalol



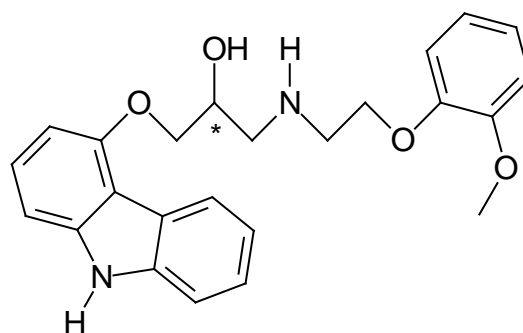
karvedilol

Megoldás: A karvedilolnak két enantiomere van, mivel csak egyetlen aszimmetriacentrumot hordoz. Mindkét enantiomer nem szelektív módon blokkolja a β_1 - és β_2 -receptorokat. Az *S*-enantiomer az *R*-enantiomernél jóval erősebb β -blokkoló, ugyanakkor α -blokkoló is. Utóbbi hatást az *R*-enantiomer nem mutatja.

A labetalolnak mindösszesen 4 sztereoisomere lehetséges, melyek közül kettő diasztereomer pár (egy-egy diasztereomer pedig magába foglal egy-egy enantiomer párt). Ezek közül kettő izomerballaszt, mert nem hatásos molekula. Ez a két izomer egy-egy olyan enantiomer, melyek egymással nem enantiomer, hanem diasztereomer viszonyban állnak, azaz az egyik az (*S,S*)-enantiomer, a másik pedig az (*R,S*)-enantiomer. A maradék két enantiomer (melyek egymással szintén diasztereomer viszonyban állnak) közül az (*S,R*) konfigurációjú α_1 -blokkoló, az (*R,R*) konfigurációjú pedig α_1 - és β -blokkoló egyszerre. A karvedilol α - és β -hatása 1:1 arányúnak bizonyult, a labetalolé pedig 1 a 3-hoz. Ha a főhatások mellé még az egyes sztereoisomerek eltérő sebességű metabolizációjának lehetőségét is figyelembe vesszük, akkor könnyen belátható, hogy nem csak elvileg, de gyakorlatilag is lehetséges a sztereokémia által meghatározott farmakológiai hatás.

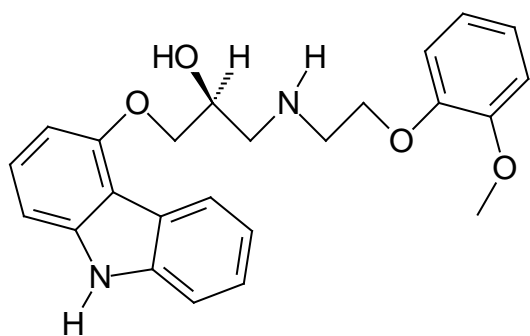


labetalol

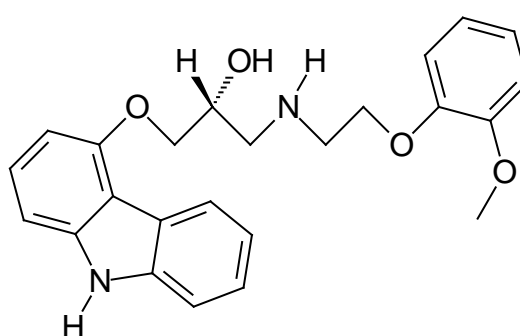


karvedilol

A racém karvedilol enantiomerei:

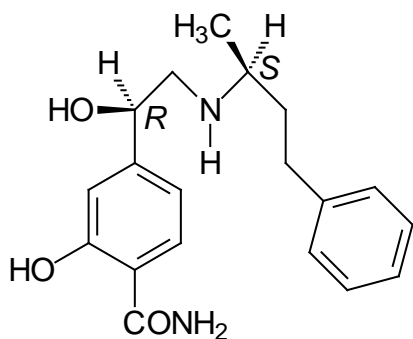


S-karvedilol

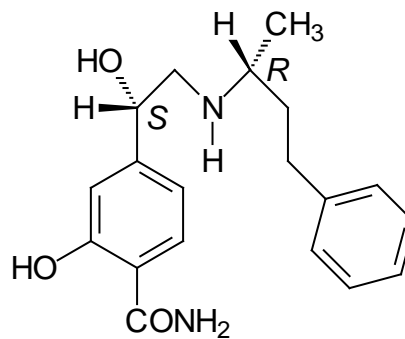


R-karvedilol

A labetalol sztereoisomerei közül az egyik diasztereomer enantiomerei:

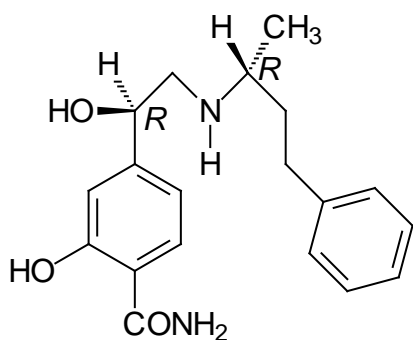


R,S enantiomer

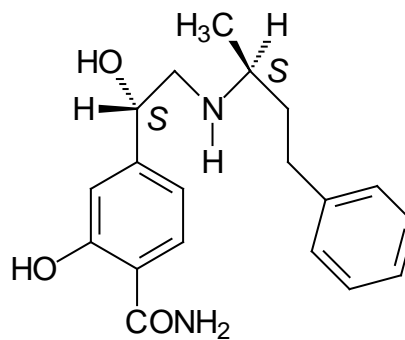


S,R enantiomer

A labetalol sztereoisomerei közül a másik diasztereomer enantiomerei:

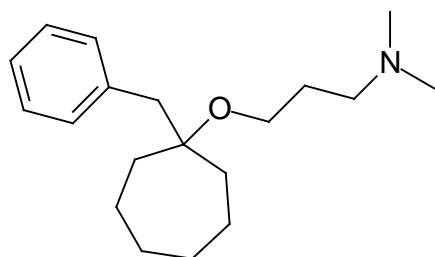


R,R enantiomer

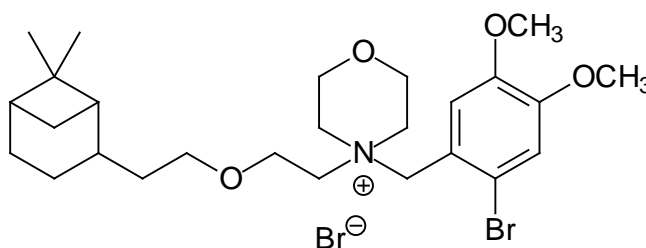


S,S enantiomer

19. **Feladat:** A benciklán és a pinaverium-bromid a simaizmok görcsét oldani képes gyógyszerek. Jelöljék csillaggal a molekulák aszimmetrikus szénatomjait! Hány sztereoizomere lehetséges az egyiknek és a másiknak? A sztereoizomerek milyen sztereokémiai viszonyban állnak egymással?



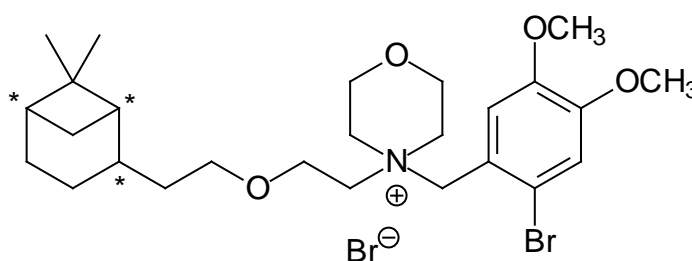
benciklán



pinaverium-bromid

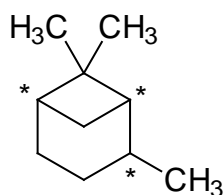
Megoldás: A benciklán nem aszimmetrikus molekula, mert szerkezetében nem található aszimmetrikus atom. Még az oxigénatomjával szomszédos szénatomon is két azonos szubsztituens foglal helyet, ami a cikloheptán gyűrűnek köszönhető. Ebből következően a tükörképe megegyezik (maradéktalanul fedésbe hozható) önmagával, tehát sztereoizomerei sem lehetségesek.

A pinaverium-bromid szerkezetében három aszimmetrikus szénatom van. Elvileg a kvaterner nitrogénatomok is lehetnek aszimmetrikusak, de itt ez nem áll fenn, mert a morfolingyűrű két azonos szubsztituens kölcsonöz az adott nitrogénatomnak (tehát nem aszimmetrikus).

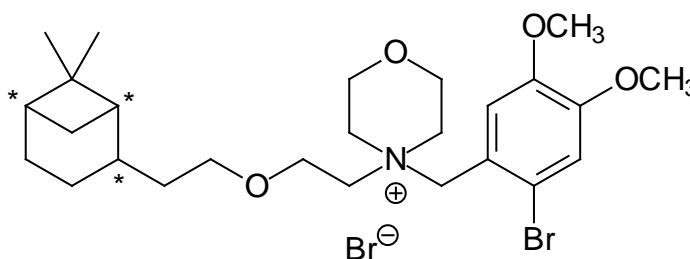


pinaverium-bromid

A pinaverium-bromid sztereokémiája megegyezik a pinán (2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptán) térkémiájával, amennyiben a pinaverium aromás-heterociklusos molekularésze a pinán szubsztituenseként kezelhető.

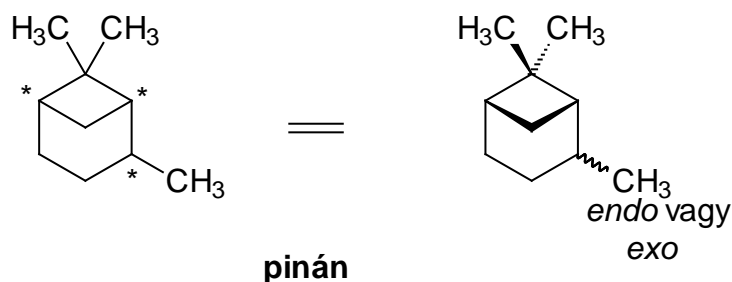


pinán

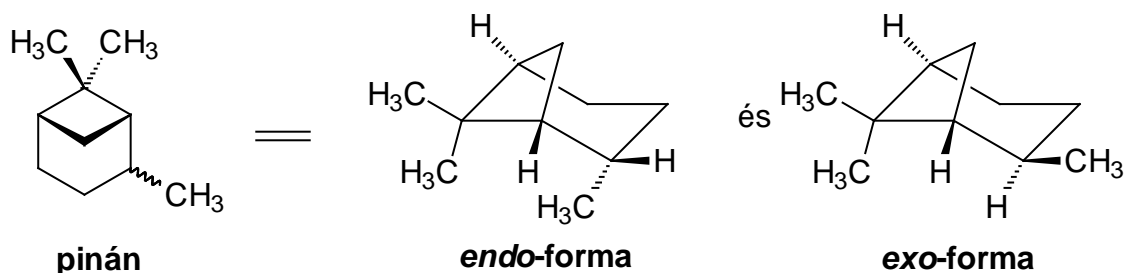


pinaverium-bromid

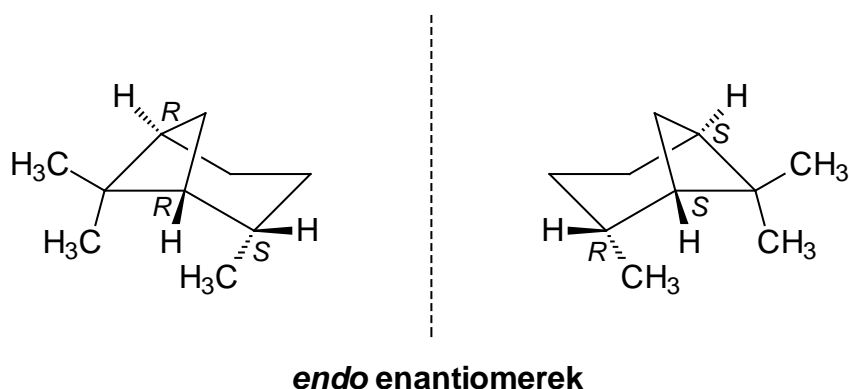
A pinán meglehetősen rigid (merev) szerkezettel bíró molekula. Szerkezetéről formailag három gyűrű olvasható le: egy ciklobután és két ciklohexán. A gyakorlatban a szerkezet metilénáthidalást hordozó trimetil-ciklohexánként fogható fel. A molekula merevsége a metilénhíd jelenlétének következménye, mely kizárólag *cisz* konfigurációban létezhet. A molekula merevségét mutatja, hogy jelentősebb (a ciklohexánra általában jellemző) konformációs mozgásra csak a 3-helyzetű metilén képes. Mivel a *transz* áthidalásból származtatható diasztereomerek jelen esetben nem létképesek, ezért az összes lehetséges $2^3=8$ sztereoizomer (a pinánnak három aszimmetriacentruma van) közül csak 4 létképes. A négy közül kettő diasztereomer az *endo/exo* sztereodeszkriptorokkal jellemezhető. Az alábbi ábra szerinti mindkét diasztereomer egy-egy pár enantiomert takar, jelent.

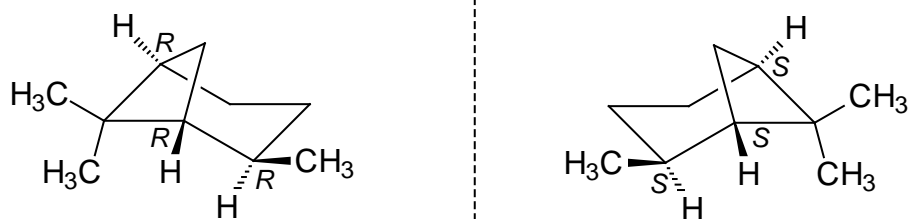


Az *endo* és *exo* relatív konfigurációjú diasztereomerek egyenként:



Végül pedig a diasztereomerek enantiomerei:



**exo enantiomerek**

A pinaverium molekula a fenti, pinánra megfogalmazott sztereokémiai megfontolásoknak megfelel.

A pinaverium hatóanyaggal készült gyógyszerek orális alkalmazás mellett a gasztroenterális traktus simaizmainak görcsét oldják vagy akadályozzák meg. A pinaverium molekula meggátolja a kalciumionok simaizomsejtekbe való bejutását, így haszonnal alkalmazzák a krónikus bélgyulladásokból származó fájdalmak és görcsök kezelésére. Hatóhelyéhez való kötődéséhez szükséges a molekula pinán része, annak sztereokémiája azonban a kötődést nem befolyásolja. Így a forgalomban levő készítmények mindegyike a sztereoizomerek (*endo/exo*) valamilyen arányú keverékét tartalmazza.

Megjegyzés: ha a metilcsoport a 2-es pozíció helyett a 3-helyen lenne, akkor az pseudo-aszimmetriacentrumként lenne értelmezendő. A pinán esetében azonban ez nem áll fenn.

20. **Kérdés:** Mi a különbség az aszimmetrikus és a szimmetrikus molekulák tükörképi párjai között?

Megoldás: A szimmetrikus molekulák (és minden szimmetrikus dolog) tükörképe önmagával megegyezik. Ez azt jelenti, hogy a kép és tükörképe *egymással maradéktalanul fedésbe hozható*. Az aszimmetrikus molekula és tükörképe *egymással fedésbe nem hozhatóak*. Ez azt jelenti, hogy az aszimmetrikus molekula és tükörképe két önálló és egymástól különböző entitás, tehát két külön molekula. Ennek megfelelően a tükörkép itt nem egy virtuális dolog, hanem a valóságban is létezik! Csakis így tud különbözni a másiktól!

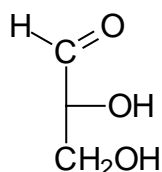
21. **Kérdés:** Milyen sztereokémiai viszonyban állnak egymással az aszimmetrikus (királis) molekula és tükörképe?

Megoldás: A két molekula egymásnak sztereoizomere, mégpedig egymással enantio-sztereoizomer viszonyban álló izomere, röviden egymásnak enantiomerei. Ez azt jelenti, hogy a két molekula egymásnak tükörképe, mégpedig olyan tükörképe, mely önmagával fedésbe nem hozható!

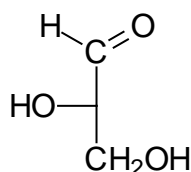
22. **Feladat:** Rajzolják fel a D- és L-glicerinaldehid Fischer féle projekciós szerkezetét. **Kérdés:** Miért D és miért L a megadott konfiguráció?

Megoldás: A 19. és 20. század fordulója környékén Emil Fischer sztereokémiai rendszerének megalkotásához önkényesen, mondhatnánk véletlenszerűen választotta ki a szerkezethez a sztereodeszkriptort és fordítva. Jó néhány évtizeddel később, amikor a molekulák valódi (úgynevezett abszolút) konfigurációját is megállapították, derült ki, hogy a választás zseniálisan sikerült, mert az önkényesen kiválasztott térszerkezet a valódival megegyezik! Ez a két molekula vált az úgynevezett relatív konfiguráció meghatározásához elengedhetetlen vonatkoztatási alappá. Ezekhez viszonyították később az összes cukor (szénhidrát) és α -aminosav térszerkezetét. Ezért is hívjuk relatív konfigurációnak (meg azért is, mert általában egy adott molekulán belül kiválasztott referencia elemhez is viszonyíthatunk, lásd a definíciót).

Megjegyzés: A magyar szóhasználatban a relatív kifejezésnek több értelmezése is van. Itt a viszonyítási alaphoz történő hasonlóság, vagy eltérőség a használat alapja. A sztereodeszkriptorként használatos D és L jelzéseket jelen tananyagban technikai okokból a Fischer által eredetileg javasolt kisbetű méretű, de nagybetű formátumú jelzések helyett az itt is látható módon használjuk.



D-glicerinaldehid

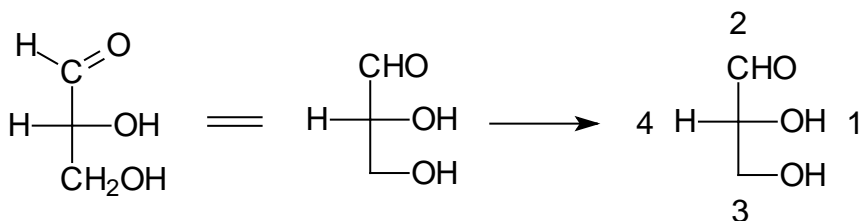


L-glicerinaldehid

23. **Kérdés:** A Fischer-féle projekciós képletből hogyan adható meg az adott molekula CIP rendszer szerinti konfigurációja?

Megoldás: Legyen itt is a D-glicerinaldehid a példa.

A kérdéses molekula aszimmetriacentrumát kiválasztjuk a Fischer-féle projekciós képleten. Amennyire csak lehet, leegyszerűsítjük a szubsztituenseket formailag, majd megállapítjuk a négy szubsztituens CIP szerinti rangsorát. A rangsor itt a következő: $\text{O} > \text{C}(\text{O},(\text{O}),\text{H}) > \text{C}(\text{O},\text{H},\text{H}) > \text{H}$.



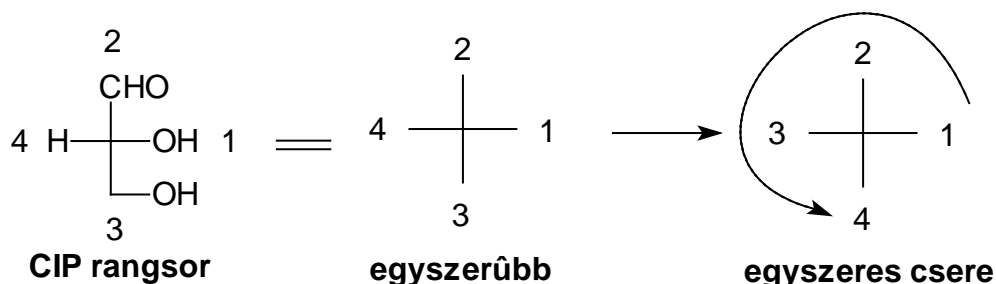
D-glicerinaldehid

egyszerűbb

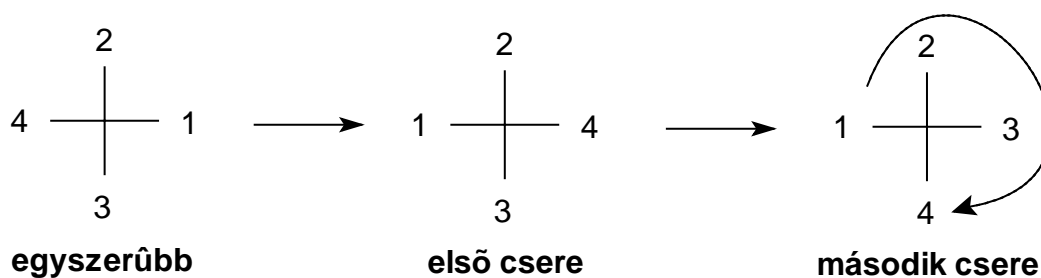
CIP rangsor

A rangsorban a legnagyobb számú (4) szubsztituens szubsztituens párok cseréjével az alsó pozícióba hozzuk. Ezt a műveletet számos módon el lehet végezni, itt most kettő fog szerepelni az alábbi ábrákon. Ne feledjük, hogy

páratlan számú csere az eredeti konfiguráció ellenkezőjét eredményezi az eredetihez képest, páros számban elvégzett csere pedig az eredetit adja vissza (függetlenül az elvégzett cserék számától). Ezt követően meghatározzuk, hogy milyen irányban (óramutató járása szerinti vagy ellentétes) járható körül a számozás. Egyetlen csere esetén a rangsor S konfigurációt mutat, tehát az eredeti (a D-glicerinaldehid) konfigurációja: *R*.



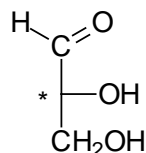
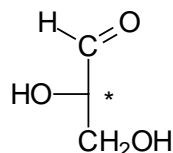
A másik megközelítésben a páros számú csere az eredeti térállást adja vissza, tehát nem kell változtatni az irányon. Mindkét úton (egyszeres és kétszeres csere) a D-glicerinaldehid konfigurációja *R*.



Megjegyzés: a Fischer-féle projekcióból valószínűleg bonyolultabb megállapítani a CIP szerinti konfigurációkat, mint a térábrákból.

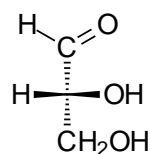
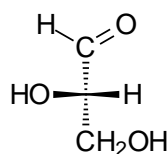
24. **Feladat:** Rajzolják le a D- és L-glicerinaldehid molekulákat térábrákkal, majd adják meg a CIP rendszerben alkalmazott sztereodeszkriptorokkal az abszolút konfigurációkat is. **Kérdés:** Milyen sztereokémiai viszonyban állnak egymással?

Megoldás: A két molekula mind a Fischer-projekciós, mind pedig a térábrákkal bemutatott szerkezetek alapján egyetlen aszimmetrikus atomot hordoz, ugyanakkor egyik a másiknak (és fordítva) tükörképe. Mivel ezek a tükörképek egymással fedésbe nem hozható entitások, ezért tehát enantiomerei egymásnak. Mint látható, ez esetben a **D** (dexter) és az **R** (rectus), valamint az **L** (laevus) és az **S** (sinister) sztereodeszkriptorok egymásnak megfelelnek.

**D-glicerinaldehid****L-glicerinaldehid**

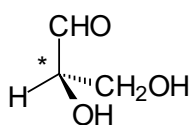
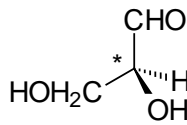
A Fischer-féle projekció síkábrái

A térábrák Fischer-projekciós ábrákból történő készítése során a következő lépéseket követjük. Elsőként lerajzoljuk a pillangószerű képleteket a szaggatott és vastagított kötések alkalmazásával az aszimmetrikus atom körül. Ennek során szaggatott kötessé válnak a függőleges, vastagítottá pedig a vízszintes kötések. Az ellentétes folyamatot lásd az **V.1** fejezetben.

**D-glicerinaldehid****L-glicerinaldehid**

A „pillangó” (butterfly) alkat

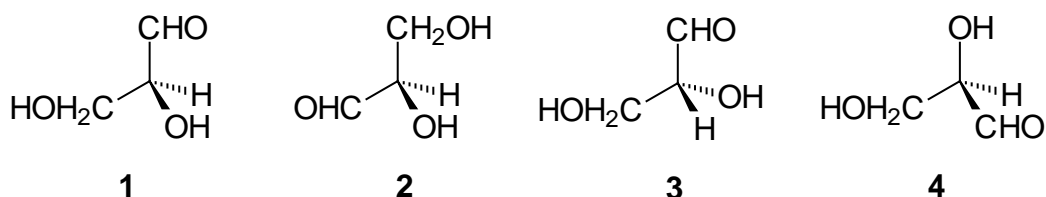
Második lépésben pedig a molekulákat mintegy két lábról három lábra állítjuk a képzeletbeli asztalon, amint azt a molekulamodellekkel szokásos. Ezután a molekulák pozíciója változtatható a függőleges kötés körüli jobbra illetve balra történő forgatással, vagy pedig másik „háromlábú” helyzetbe állítással. Ilyen „háromlábú” helyzet egyetlen enantiomer esetében, a tetrahedrális alkatnak megfelelően, összesen négy van, mely négy helyzet a függőleges kötés körüli forgatással számos különböző pozícióba állítható. Ezekről már csak egyszerűen le kell olvasni a megfelelő CIP konfigurációt.

**R konfigurációjú enantiomer****S konfigurációjú enantiomer**

Az aszimmetriacentrum jelzése csillaggal és a konfigurációs deszkriptorok

Megjegyzés: A szénhidrátok körében a D relatív konfigurációnak a CIP szerinti konvenció *R* jelölése, míg az L sornak az *S* jelölés felel meg, tehát a Fischer és a Cahn-Ingold-Prelog konvenciók rendszerek egymással kompatibilis együttest képeznek. Kivételt csak a kenet vagy nitrogént is tartalmazó származékok képezhetnek. Napjaink friss eredményeinek közzélése során inkább a CIP szerinti jelöléseket használja a szakirodalom, de a klasszikus D és L jelölések is széles körben használatban vannak.

25. **Feladat:** Válasszák ki az azonos enantiomereket!



Az itt látható négy szerkezet közül három ugyanazt az egyetlen enantiomert ábrázolja. Melyik az a három?

Megoldás: Az 1 gliceraldehid az *S* (L) konfigurációs sorba tartozik, a 2-4 pedig az *R* (D) sorba. Az 1-ből tehát egy pár cserével juthatunk a 2-, 3- vagy 4-be. Azt is mondhatjuk, hogy megfelelő térbeli elforgatás után 1-nek a másik három önmagával fedésbe nem hozható tükörképe, míg 2, 3 és 4 egymással fedésbe hozható és nem tükörképei egymásnak.

26. **Feladat:** Rajzolják le a tejsav két enantiomerét a Fischer féle projekcióban. **Kérdés:** Miért D és miért L a megadott relatív konfiguráció?

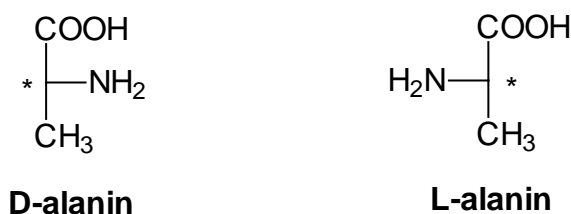
Megoldás: A Fischer-féle konvenció szabályoknak megfelelően a projekciós ábrákon mindig a legmagasabb oxidációs állapotban található széntől legtávolabbi aszimmetrikus atom konfigurációját vizsgáljuk, majd hasonlítjuk a D- illetve L-gliceraldehid aszimmetrikus szénatomjához, annak jobb illetve bal oldalán elhelyezkedő hidroxilcsoport helyzetéhez. A gliceraldehid legmagasabban oxidált szénatomja az aldehid szén (oxidációs száma: +1). A tejsav esetében ez az atom a karboxil szén, melynek oxidációs száma +3. Ezzel az atommal éppen szomszédos az ettől legtávolabbi aszimmetrikus szénatom, az alkoholos szén. Amennyiben a projektív ábrán az utóbbi szénatomon található hidroxil helyzete a D-gliceraldehidével egyezik meg, akkor a tejsav a D-tejsav, ha pedig az L-gliceraldehidével, akkor L-tejsav.



A Fischer-féle projekció síkábrái

27. Feladat: Rajzolják le a tejsavhoz, mint α -hidroxisavhoz közeli sztereokémiával rendelkező α -aminosav, az alanin Fischer projekciós képleteit. Jelöljék a megfelelő gliceraldehidre vonatkoztatott relatív konfigurációkat a két enantiomerben! Itt alanin = α -alanin!

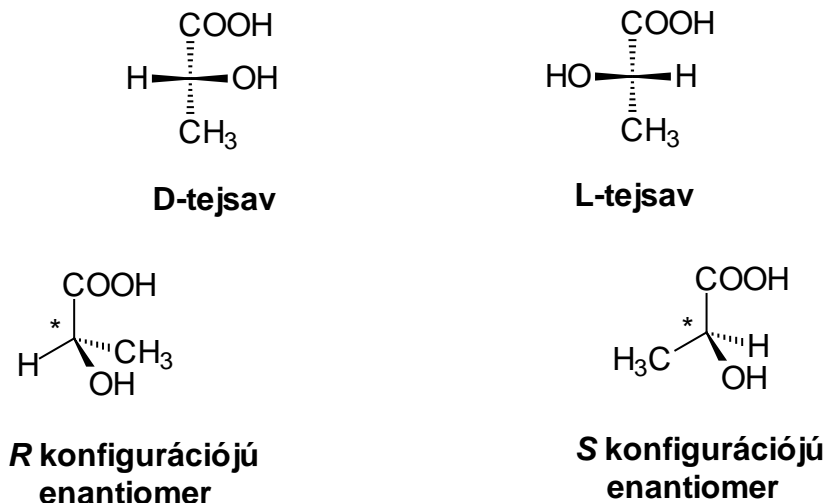
Megoldás: Az alanin legmagasabb oxidációs számú szénatomja a karboxil szén (+3). Ettől a legtávolabbi aszimmetrikus szénatom a szomszédos, mely az aminocsoportot is hordozza. Ennek az aminocsoportnak két különböző sztereokémiai helyzete lehet a molekulán belül, melyek *visszavezethetőek* a D- és L-gliceraldehid aszimmetrikus atomján található hidroxilcsoport két eltérő térállására.



A Fischer-féle projekció síkábrái

28. Feladat: Alakítsák át a tejsav enantiomerek képleteit a Fischer-féle projekcióból a CIP szerinti ábrázolásmódba!

Megoldás: A projekciós képletekből előbb képezzük a pillangószerű „kétlábú”, majd térbeli forgatással a képzeletbeli felületen stabilan álló „háromlábú” (három lábon álló) formákat.



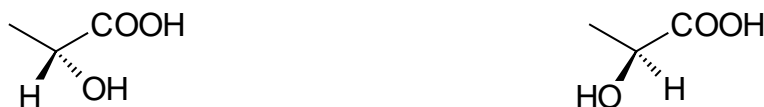
Így lesz a „pillangó” modell három lábon álló stabil szerkezet

Ugyanez az ábra más elrendezésben, de ugyanazokkal az enantiomerekkel:



Az *R* és *S* konfigurációjú enantiomerek

Még egy variáció:



***R* konfigurációjú
enantiomer**

***S* konfigurációjú
enantiomer**

Az *R* és *S* konfigurációjú enantiomerek más szemszögből

Megjegyzés: Az enantiomerek tükörképiségének megállapítására mind a Fischer-féle projekciós, mind pedig a CIP rendszernek megfelelő térábrák alkalmasak. Az enantiomerek egymással való fedésbe hozhatósága (vagy nem hozhatósága) vizsgálata kérdésében a kettő különbözik, amennyiben a projektív képletek esetében kizárólag a síkban történő forgatás megengedett, míg a térábráknál a síkból való virtuális kiemelés is hiba nélkül alkalmazható. Másképpen leírva, a projekciós ábrák síkból történő virtuális kiemelése térkémiái tévútra visz, ezért nem érvényes művelet!

29. **Feladat:** Konvertálják a tejsavhoz hasonlóan az α -alanint is projektívből térkémiái ábrázolásmódba!

Megoldás: Első lépésben pillangószerű képlet készül.

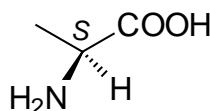
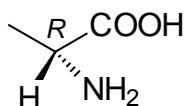


D-alanin

L-alanin

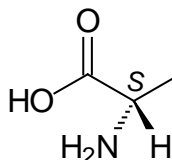
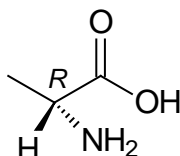
A „pillangó” (butterfly) téralkat

Ezt követően pedig az enantiomerek térábrákkal.



Az *R* és *S* konfigurációjú enantiomerek

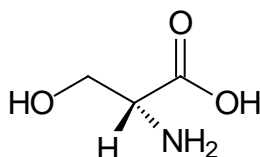
Vagy: az alábbi változatban jobban látszik a tükörképesség.



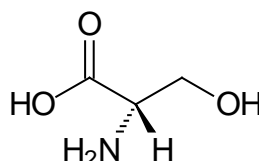
Az *R* és *S* konfigurációjú enantiomerek más szemszögből

30. **Feladat:** Konvertálják most a szerint!

Megoldás:



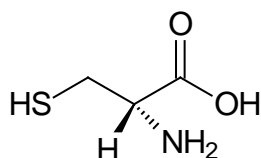
***R* konfigurációjú enantiomer**



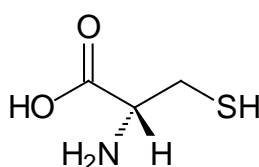
***S* konfigurációjú enantiomer**

Az *L* deszkriptor ez esetben megfelel az *S* konfigurációnak, a *D* pedig az *R*-nek.

Megjegyzés: A Fischer-féle projekciós rendszer és a CIP konvenciók szisztéma az α -aminosavak esetében is interkonvertibilis, kivéve a ciszteint és származékait, ahol ez a kénatom megjelenése miatt fordított.



***S* konfigurációjú D-cisztein**

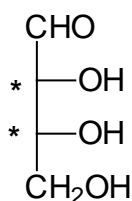


***R* konfigurációjú L-cisztein**

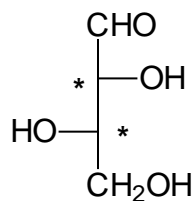
A cisztein esetében nem korrelál az *R* a *D*-hez, valamint az *S* az *L*-hez.

31. **Feladat:** Rajzolják le az eritróz és treóz sztereoizomereket a Fischer projekciós rendszert alkalmazva. **Kérdés:** Hogyan állapítják meg, hogy melyik enantiomer tartozik a D illetve L relatív konfigurációs sorba?

Megoldás: Az eritróz és a treóz tetrózok két aszimmetrikus szénatommal. A két aszimmetriacentrum egymással szomszédosan helyezkedik el a molekulákban a 2 illetve 3 szénatomokon.



eritróz

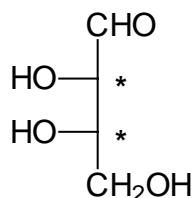


treóz

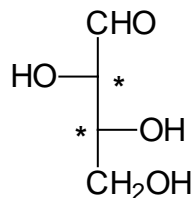
Az eritróz és treóz egy-egy enantiomerének aszimmetriacentrumai

A fenti két ábrából is szembeötlő, hogy a két aszimmetriacentrum konfigurációja egymáshoz képest kétféle lehet. Az egyikben a két aszimmetrikus szénhez kapcsolódó hidroxilcsoport a szénlánc egyazon oldalán, a másikban két különböző oldalán helyezkedik el. Az is nyilvánvaló, hogy a fenti kettő sztereoizomer nem tükörképe egymásnak, ugyanakkor sztereokémiailag két vegyületről van szó. Ezek tehát egymásnak diasztereomerei!

Az összes lehetséges sztereoizomer száma 2^2 , azaz 4. Ebből következik, hogy a fenti kettőnek van két (egy-egy) tükörképe. Ezt láthatjuk az alábbi két képletben.



eritróz

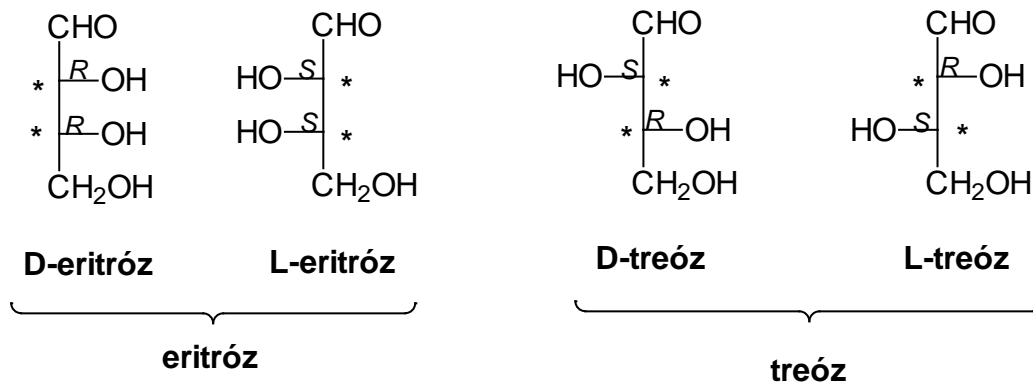


treóz

Az eritróz és treóz másik két enantiomerének aszimmetriacentrumai

A fenti két ábrát az alábbiakban összefoglalva láthatjuk most a négy enantiomert. Fontos, hogy az enantiomereket a projekciós síkban forgatva nem találunk fedő állást, tehát valóban enantiomerek. Az egymással nem tükörképi relációban lévő molekulák pedig a diasztereomerek. Másképpen fogalmazva, az eritróz enantiomerei a D- és L-eritróz, a treóz enantiomerek pedig a D- és L-treózok. Az eritróz és treóz bármelyik enantiomere pedig a másik két enantiomernek diasztereoizomere, vagyis az eritróz a treóznak diasztereoizomere. Összefoglalóan elmondható és leírható, hogy a diasztereoimer párnak (eritróznak és treóznak) egyenként egy pár, azaz összesen négy enantiomere van.

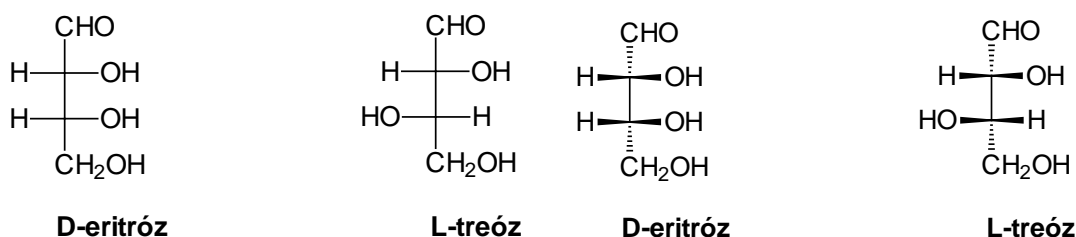
A D és L relatív konfigurációk megadására itt is a megfelelő gliceraldehid konfigurációját hasonlítjuk össze az eritróz és treóz legmagasabb oxidációs állapotú szénatomjától legtávolabb elhelyezkedő aszimmetrikus szénatomjának konfigurációjával. Jelesül az aldehid széntől távolabbi (3-as szén) aszimmetrikus szénatom konfigurációja a mérvadó!



Megjegyzés: Diasztereomerei csak egynél több aszimmetrikus atomot hordozó molekulának lehetnek. Az egy aszimmetrikus atomot vagy tengelyt tartalmazó szerkezetnek csak enantiomerei (kettő, párban) vannak. A kettőnél több aszimmetrikus atommal bíró molekula diasztereomereinek száma is több kettőnél! Kivételt csak az olyan merev (áthidalt) szerkezetek képeznek, mint a tropán és származékai!

32. Feladat: Konvertálják az eritróz és treóz sztereoizomereket a Fischer-féle projekcióból a CIP rendszer szerinti ábrázolásba! **Kérdés:** Mely sztereoizomerek vannak enantiomer és melyek diasztereomer viszonyban?

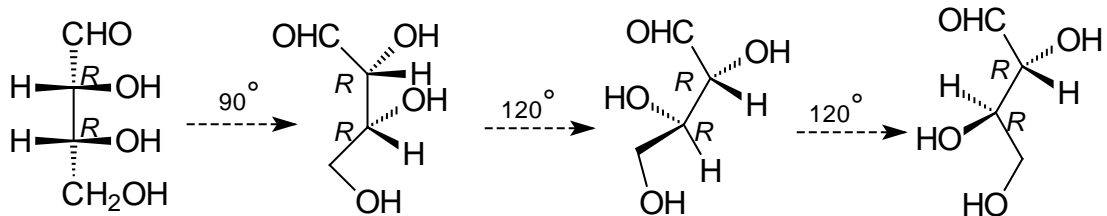
Megoldás: Jelen esetben is, mint korábban, a konvertáláshoz először „kiszabadítjuk” a molekulákat a Fischer-féle projekcióból a „pillangó”-szerű alakzatokba. Ehhez tudnunk kell, hogy a vízszintes kötések magunk felé mutatnak a térben, a függőlegesek pedig tőlünk távolodóan helyezkednek el.



A D- és L- eritróz és treóz diasztereomerek „pillangó” alkatai

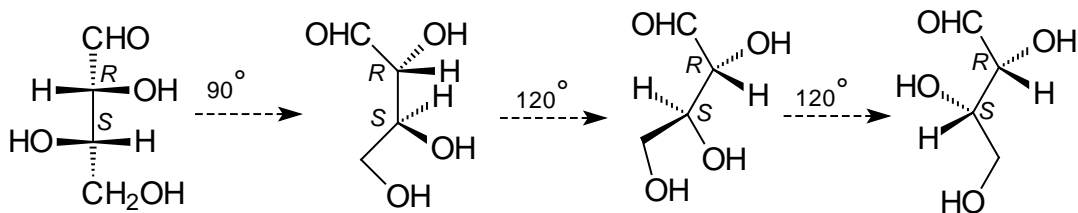
Jól figyeljük meg, hogy a két sztereogén centrum között található kötés a papír síkjában marad, hiszen azt nagyon nehéz lenne tőlünk távolodóan ábrázolni, miközben a szomszédos két függőleges kötés is hasonlóan kell, hogy elhelyezkedjen! Ennek a nehézségnek a kiküszöbölésére általában úgy járunk el, hogy a leghosszabb szénláncot cikk-cakkban ábrázolva az ábrázolás síkjába

helyezzük, a szubsztituenseket pedig a szemlélőhöz közeli, illetve távoli térállásba pozicionáljuk. Más szavakkal: előbb a kialakított „pillangót” (a teljes molekulát) a két aszimmetrikus szénatom között húzó kötet, mint tengelyt alkalmazva kilencven fokkal elfordítjuk. Ezt követően a 2 és 3 szénatomok közötti szabad rotációt kihasználva csak a 3 szenet forgatjuk el kétszer 120 fokkal. Ez látható előbb az eritróz, majd a treóz példáján.



A D-eritróz átalakítása Fischer-féle projekcióból térszerű ábrázolásba

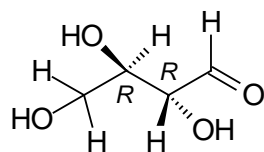
Jól jegyezzük meg, hogy mindeközben az aszimmetriacentrumok konfigurációja nem változik, a helyes következtetések levonása érdekében nem is változhat!



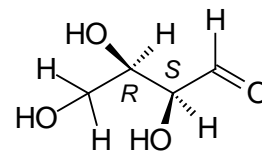
Az L-treóz átalakítása Fischer-féle projekcióból térszerű ábrázolásba

A Fischer projekcióval ellentétben a szerkezeteket minden további nélkül „kiemelhetjük” a síkból, ellenőrizhetjük a fedőállások létét vagy nemlétét. Az enantiomerek azok, amelyek tükörképi viszonyban vannak egymással, de fedésbe nem hozhatók a tükörképükkel. Diasztereomerek azok, melyek nem állnak tükörképi relációban egymással. Ilyen ábrázolásmódban nem alkalmazzuk a D és L deskriptorokat! Itt az *R* és *S* jelöléseket kell használni egyenként, minden centrum konfigurációja esetében. Jól jegyezzük meg, hogy az *R* konfigurációnak tükörképe az *S* és fordítva. Hasonlítsuk össze a Fischer projekciós ábrákat az itt látható szerkezetekkel!

Példa a diasztereomerekre: ezeknél az ábrázolásmódoznál a leghosszabb szénlánc már nem függőlegesen, hanem vízszintesen látható a molekulákban. Ettől természetesen a molekula ugyanaz marad!



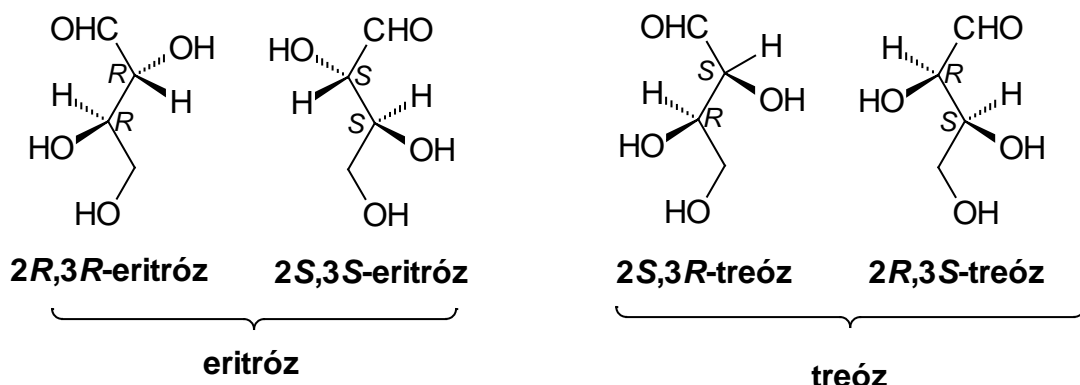
2*R*,3*R*-eritróz



2*S*,3*R*-treóz

A két diasztereomer egy-egy enantiomere

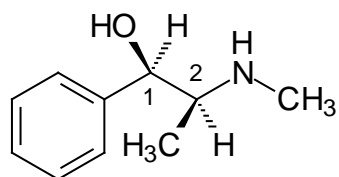
Alább található az eritróz és treóz enantiomerek:



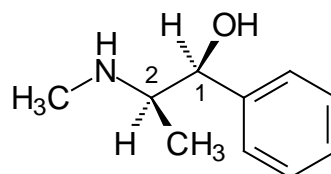
A két diasztereomer két-két enantiomere

Megjegyzés: A Fischer projekcióban úgy tűnik, nehezebb a valós térszerkezet elképzelése, megállapítása. Ez azonban személyenként változó lehet attól függően, hogy kinek-kinek milyen egyéni adottságai és jártassága van.

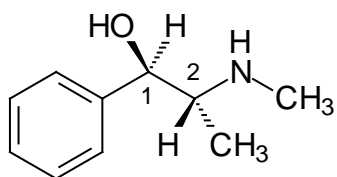
33. Feladat: Rajzolják le az alábbi efedrin sztereoizomerek Fischer-féle projekciós képleteit! Válasszák ki és jelölik az *eritro* és *treo* relatív konfigurációs sztereodeszkriptoroknak megfelelő módosulataikat!



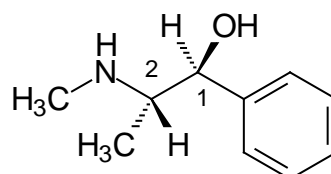
1R,2S-efedrin



1S,2R-efedrin



1R,2R-pszeudoefedrin



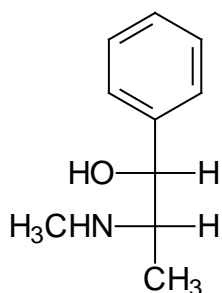
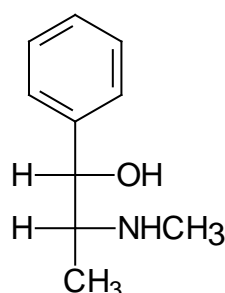
1S,2S-pszeudoefedrin

Az efedrin diasztereomerek és enantiomereik

Megoldás: Az 1R,2S-efedrin levorotátor természetes enantiomere bizonyos *Ephedra* fajoknak. Szimpatomimetikus és pszichostimuláns hatása vérnyomás emelkedéssel járhat alkalmazása során. Kémiailag 1,2-aminoalkohol típusú vegyület, melynek két aszimmetrikus atomja van, tehát négy sztereoizomere lehetséges, melyek közül négy enantiomer viszonyban van egymással, egy-egy tükörképi pár pedig a másik tükörképi pár diasztereomere.

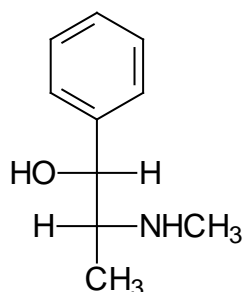
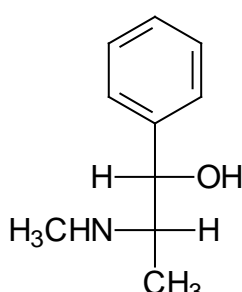
Sztereokémiája az eritróz-treóz analógiával jellemezhető, tehát az abszolút konfigurációk mellett relatív konfigurációval is leírhatók sztereokémiai viszonyai.

A relatív konfigurációk vizsgálatához nélkülözhetetlenek a Fischer-féle projekciós szerkezetek. Ezek lerajzolása szükségessé teszi a leghosszabb szénlánc kiválasztását a molekulában. Ebben az esetben ez egy fenil-szubsztituált *n*-propilcsoport. A következő lépésben megállapítjuk, hogy melyik terminális szénatomnak magasabb az oxidációs száma, mert ez kerül a Fischer-féle projekciós képlet felső (északi) részére, a másik pedig alulra (délre). A metilcsoport szene -3 , míg a fenilcsoporté 0 oxidációs számú, ezért a következő elrendezéssel kell lerajzolnunk a képleteket Fischer szerint: a fenilcsoportot virtuálisan megragadva azt a papír felső részére „húzzuk”, a propilcsoport metiljét pedig alulra helyezzük. Közben a hidroxil- és metilaminocsoportokat a szabad rotáció révén olyan helyzetbe fordítjuk, hogy azok fentről nézve vízszintes pozícióban hozzánk közelebb helyezkedjenek el. Ebben az állásban aztán egyszerűen leképezzük őket a papírra.

**1R,2S-efedrin****1S,2R-efedrin**

Az *eritro*-efedrin enantiomerei

Azt találjuk tehát, hogy a (-)-1R,2S-efedrin [az L(-)-efedrin] és dextrorotátor enantiomere [a D-(+)-efedrin] az *eritro* diasztereomer párt alkotja, ami a relatív konfigurációjukból fakad. Amennyiben hasonló módon elkészítjük a pszeudoefedrinek Fischer-féle projekciós szerkezeteit, akkor azt találjuk, hogy azok a *treo* diasztereomer enantiomerei. A pszeudoefedrineknek természetesen semmi köze a pseudo-aszimmetriacentrumhoz!

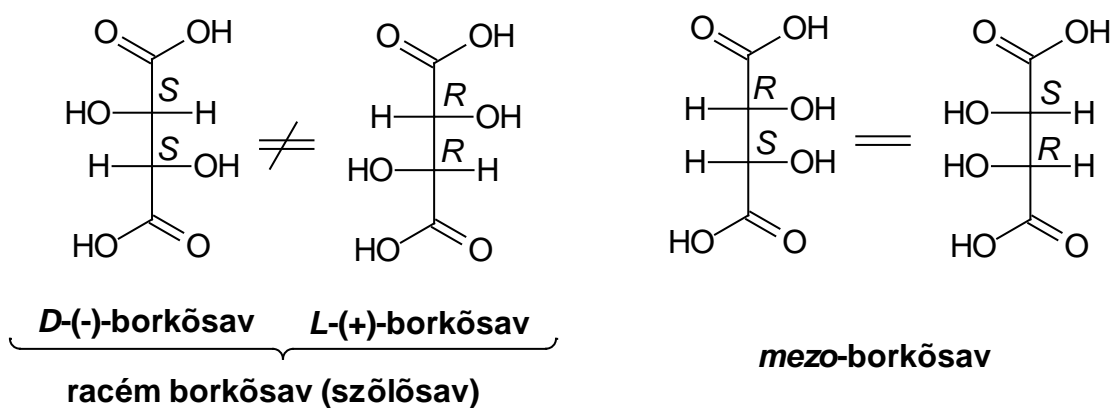
**1R,2R-pszeudoefedrin****1S,2S-pszeudoefedrin**

**A pszeudoefedrinek semmi köze a pseudokiralitáshoz!
Ezek a *treo*-efedrin enantiomerei.**

A pseudoefedrin enantiomerek sztereokémiájuk miatt az efedrinekhez képest elhanyagolható szimpatomimetikus hatásúak, ezért nem alkalmazzák őket a gyógyszerkészítésben. A balra forgató efedrin, a $(-)-(1R,2S)$ -2-metilamino-1-fenilpropán-1-ol a leghatékonyabb a négy sztereoizomer közül (sztereoizomer diszkrimináció a homokiralitás talaján!), melynek hidroklorid sója hivatalos a gyógyszerkönyvekben. Szintén a sztereokémiája okozza az adrenalinnál sokkal hosszabb hatását is annak köszönhetően, hogy lassúbb az enzimatis biodegradációja. A jobbra forgató optikai izomer gyengébb hatású, ezért nem is hivatalos készítmény. Hivatalos viszont a racém anyag, mellyel a levorotátor enantiomer helyettesíthető. Ezért fordulhat elő, hogy a gyógyszerész bár *Ephedrine hydrochloridum* szubsztanciát rendel, mégsem biztosan a balra forgató készítményt kapja, hanem a racemátot *Ephedrine racemici hydrochloridum* néven. Utóbbi nem más, mint az optikailag inaktív $(\pm)-(1R,2S)$ -2-metilamino-1-fenilpropán-1-ol vegyület sósavsója. Két másik balra forgató efedrin is hivatalos még a magyar gyógyszerkönyvben. Csak a teljesség kedvéért: *Ephedrine anhydricum* és *Ephedrine hemihydricum* (a vízmentes és a fél kristályvízzel rendelkező készítmény).

34. Kérdés: Jellemezhetőek-e az *eritro-treo* relatív sztereodeszkriptorokkal a borkősav sztereoizomerei?

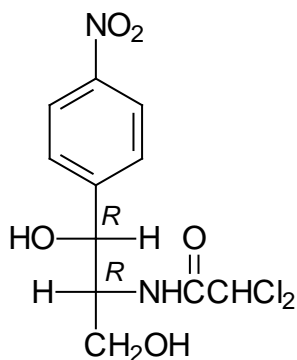
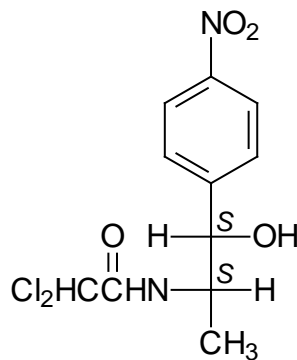
Megoldás: Természetesen igen! Amint látható az alábbi ábrán is az optikailag inaktív forma az *eritro* diasztereomer, az optikailag aktív pedig a *treo* diasztereomer enantiomer párja. A bonyodalmat csak az okozza, hogy (mint azt korábban már láthattuk), a *mezo*-borkősav akirális, így azután a *treo* módosulat csak egyetlen vegyületet jelent. A *mezo*-formák definícióját lásd ott.



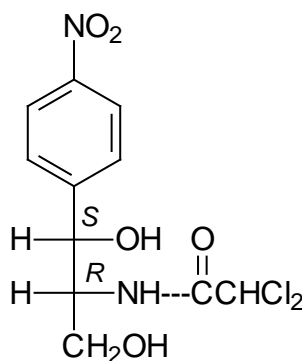
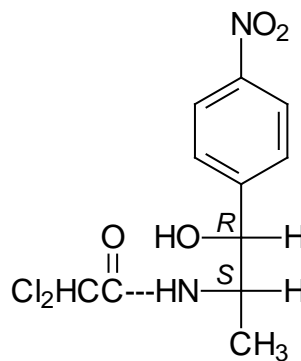
A borkősavak és sztereodeszkriptoraik

35. **Feladat:** Rajzolják le a klóramfenikol *eritro* és *treo* diasztereomereit valamint azok enantiomereit a Fischer-féle projekciós képletek segítségével!

Megoldás: A klóramfenikol egy széles spektrumú antibiotikum (elégé kedvezőtlen mellékhatásprofilal), melyet előbb a *Streptomyces venezuelae* nevű gombából izoláltak, később azonban szintetikusán kezdték gyártani. Két aszimmetrikus szénatomja révén négy sztereoizomere lehetséges, melyek közül azonban csak egy hatékony a baktériumok ellen: az $1R,2R$ -enantiomer. Ez az enantiomer diszkrimináció az $1R,2R$ -enantiomer és a baktériumok peptidszintéziséhez nélkülözhetetlen peptidil-transzferáz kémiai és biológiai sztereokémiájának köszönhető. A kiválasztható leghosszabb szénlánc itt is egy propán, méghozzá egy fenilpropanol vázrész. A fenilcsoport szene itt is (az efedrinnél látottakhoz hasonlóan) magasabb oxidáltságú, mint a hidroximetilcsoporté. Az izomerek Fischer szerinti projektív képlete ennek megfelelően az alábbiakban látható. A hatékony $1R,2R$ -enantiomer a *treo* diasztereomer egyik enantiomere. A szintetikus anyag aszimmetrikus szintézissel készül, csak ez az enantiomer hivatalos a gyógyszerkönyvekben is.

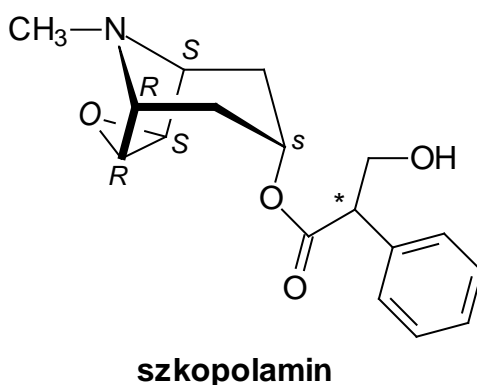
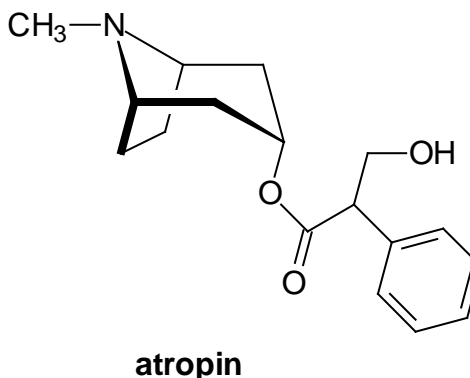
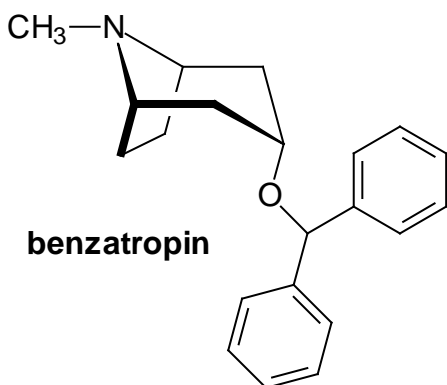
 **$1R,2R$ -klóramfenikol** **$1S,2S$ -klóramfenikol**

A klóramfenikol *treo* diasztereomerének enantiomerei

 **$1S,2R$ -Klóramfenikol** **$1R,2S$ -Klóramfenikol**

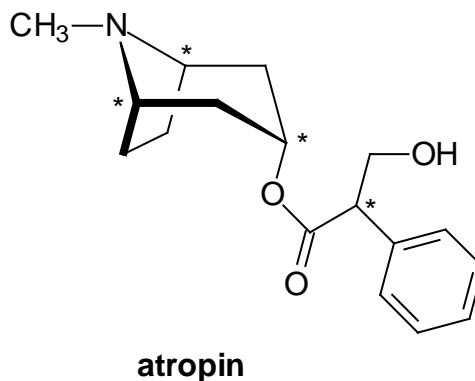
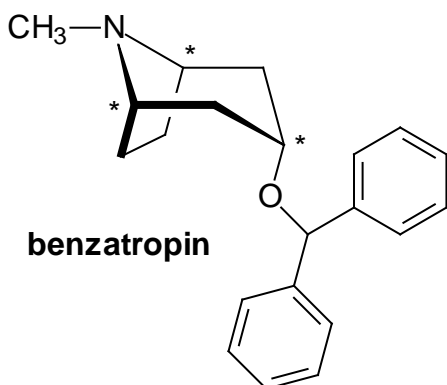
A klóramfenikol *eritro* diasztereomerének enantiomerei

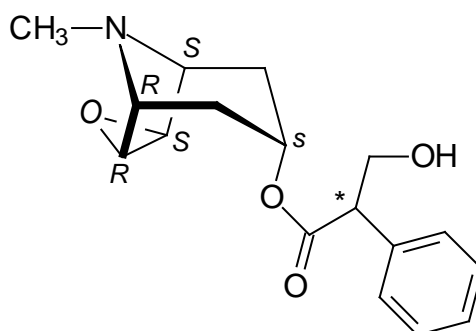
36. **Feladat:** Jelöljék az aszimmetrikus szénatomokat az alábbi molekulákon! Adják meg az abszolút konfigurációkat a megfelelő sztereodeszkriptorok alkalmazásával!



Mely pontokon aszimmetrikusak ezek a molekulák?

Megoldás: Az aszimmetriacentrumok az alábbi ábrákon a csillaggal megjelölt atomokon helyezkednek el. Az ilyen atomokat (melyek aszimmetrikusak és ezért sztereogének, tehát sztereoizomerek keletkezését, kialakulását teszik lehetővé) a kémiai szerkezetekben csillaggal jelöljük meg. Ilyen atom nem kizárólag szén lehet! Aszimmetrikus lehet még nitrogén, kén és foszfor atom is.

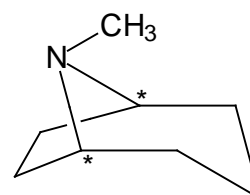
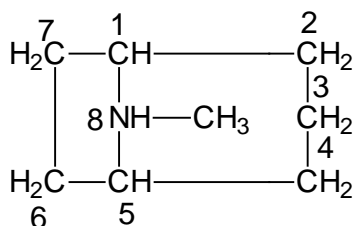




szkopolamin

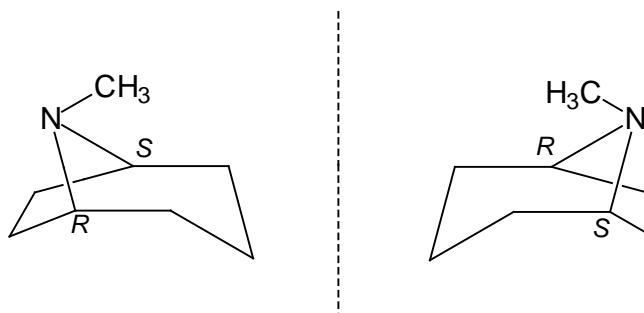
Az aszimmetriacentrumokat csillaggal jelöljük

Az atropin paraszimpaticus hatású alkaloid, melyet és származékait leginkább a *Solanaceae* családba tartozó fajok tartalomanyagai között találhatunk. Az atropin tropán vázas alkaloid, melynek heterociklusos vázrésze a tropán. A tropánvázról három gyűrűs alkotóelem jelenléte olvasható le, nevezetesen cikloheptán, pirrolidin és piperidin. Az e három gyűrű virtuális összerakása révén kapott tropánnak a IUPAC szerinti normál biciklo-számozása van. A számozás szerinti 1 és 5 helyzetben elhelyezkedő szénatomok aszimmetrikusak (sztereogének).



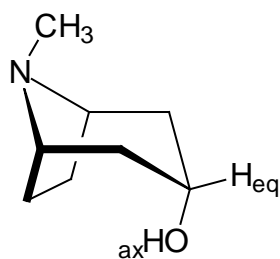
A tropán

Ez a sztereogenitás azonban a tropán konformációs és konfigurációs mozgásképtelenségére visszavezethetően jelentősen korlátozott a jelen esetben. A két aszimmetriacentrum ugyanis nem teszi lehetővé négy sztereoizomer kialakulását. Csak egyetlen diasztereomer képződhet, melynek az alábbi két enantiomere lenne lehetséges. A feltételes mód használatának oka, hogy a tropán és tükörképe egymásba illeszthető (fedésbe hozható), tehát akirális molekula.

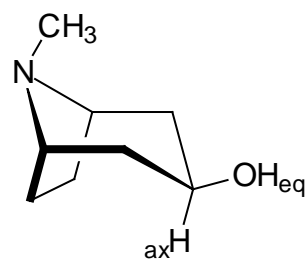


A tropán és tükörképe: nem enantiomerek!

Összességében elmondható tehát, hogy a tropán a két aszimmetrikus szénatom jelenléte ellenére egyetlen kémiai entitás (egyetlen vegyület). Ennek a vegyületnek a 3-hidroxi-származéka a tropin és a pszeudotropin. Ez a két utóbbi hidroxivegyület egymásnak sztereoizomere abban a tekintetben, hogy az –OH csoport sztereokémiája más a kettőben. A tropin azt *endo* relatív térállásban, míg a pszeudotropin *exo* relatív térállásban hordozza a tropánvázhhoz képest. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a tropin a hidroxilcsoportot *axiális* térállásban, míg a pszeudotropin azt *ekvatoriális* térállásban tartalmazza a piperidingyűrű szék konformációjában. A tropin és pszeudotropin sztereokémiai érdekessége, hogy ez a két helyzet a tropán konformációs merevsége (rigiditása) által rögzített, tehát nincsen lehetőség az *axiális* és *ekvatoriális* térállások gyűrűátfordulások általi interkonverziójára (mint ahogyan az szabadon történik a szubsztituált cikloalkánok és heterocikloalkánok körében). Az a tény is érdekes, hogy míg a Solanaceae alkaloidok mindegyike tropin-származék, addig a kokain a pszeudotropin származéka, mely tény megalapozza az atropin és származékai, valamint a kokain közötti sztereokémiai és farmakológiai különbségeket is.



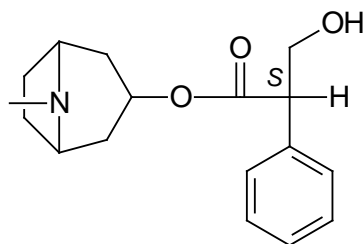
tropin



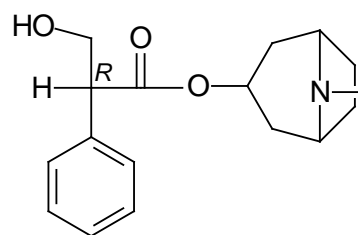
pszeudotropin

A kád konformerben a fenti szék konformerek axiális szubsztituensei ekvatoriálisak lennének!

A tropin tehát a tropán alkoholszármazéka, melyet az atropin esetében tropasav észterez. Az oldalláncban helyet foglaló aszimmetrikus szénatom (a hidroximetil-csoport által szubsztituált benzil-metilén funkció, mely tulajdonképpen egy fenilecetsav molekula része) révén az atropin racemát. Bioszintézise során aszimmetrikus reakcióban egyetlen enantiomer képződik, amit L-hioszciaminnak nevezünk. Az L-hioszciamin abszolút konfigurációja a tropasavas molekularészben *S*, optikailag pedig levorotátor. Korábban a racém vegyületet *d,l*-hioszciaminnak is nevezték (*d*=dextrorotátor, *l*=levorotátor). Ma már a *d,l* sztereodeszkriptorok alkalmazását kerüljük, mivel sok esetben félrevezető lehet a használatuk a D/L jelölések mellett. Az előbbi pár optikai izomériát jelölt, az utóbbi pedig a Fischer-féle relatív konfigurációk megadására szolgál.



L-hioszciamin

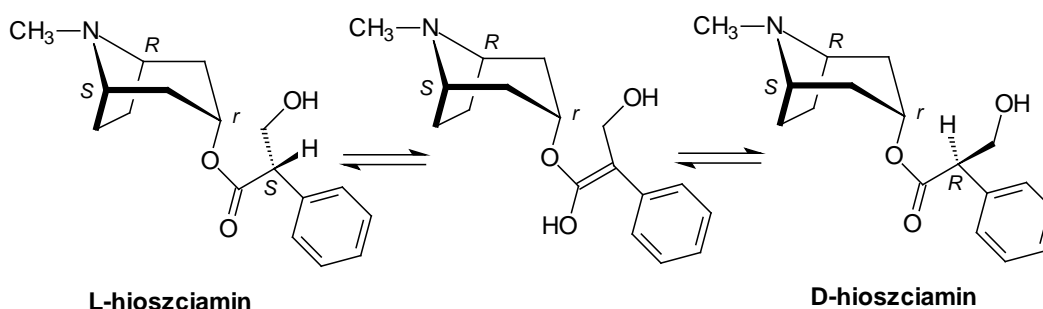


D-hioszciamin

Mitől racém az atropin?

A bioszintézis során képződő L-hioszciamin enantiomer lassan, de biztosan racemizálódik (racemizáció=az egyik enantiomer másikba történő átalakulása) a növényi alapanyagokból történő izoláció során. Erre az aszimmetriacentrummal szomszédos, α -pozícióbeli karbonilcsoport szolgáltatja a lehetőséget az alábbi ábra szerint. Az izolálásra alkalmazott oldatokban az L-hioszciamin enolizálódik, mely enolból egyenlő eséllyel képződik mind az egyik, mind a másik enantiomer. Ez a folyamat az oka annak, hogy a gyógyszerkönyvekben hivatalos készítmények racém vegyületek, kivéve a hioszcint és hioszciamint. A gyógyszerkönyvek a racém hioszciamint nevezik manapság atropinnak.

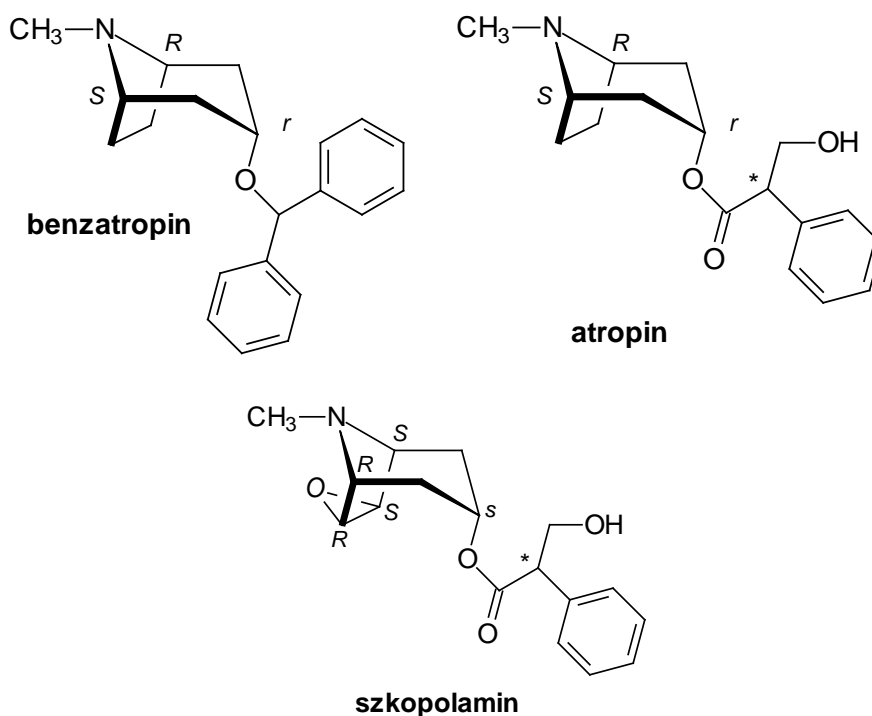
Vegyük észre, hogy a középen elhelyezkedő átmeneti termék kettős kötése a *Z* geometriai izomernek felel meg!



Az atropin képződése racemizáció során

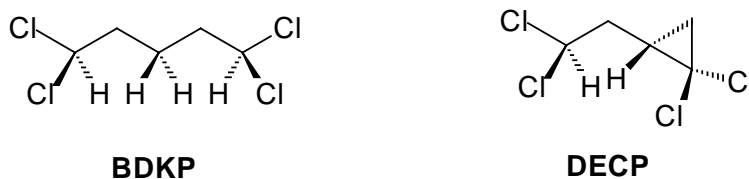
A sztereodeszkriptorok alkalmazása az alábbiak szerint történik a vegyületek esetében. A tropán számozásnak megfelelő 1 és 5 pozíciók szénatomjai aszimmetrikusak és egymásnak tükörképei. A megfelelő konfigurációk az atropinban és származékaiban tehát $1R$ és $5S$. A 3-as szénatom pseudoaszimmetrikus (lásd a pseudo-aszimmetriacentrum fogalmát a definíciók között) atom, aminek konfigurációja $3r$, mivel a CIP konvenciók rendszerben az R konfigurációjú enantiomernek magasabb rangja van, mint az S konfigurációjúnak. Az oldallánci aszimmetriacentrum nem enantiomeregységes, hanem racém. Ennél fogva az atropin racionális neve a gyógyszerkönyv szerint [(1*R*,3*r*,5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-[(2*R*,*S*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoát]. A benzatropin molekula az atropinnal összevetve nem aszimmetrikus, mert megegyezik a tükörképével. Más szavakkal azért nem királis, mert nem hordoz oldallánci aszimmetriacentrumot. A szkopolaminban az epoxid molekularész az

atropinhoz képest éppen az ellenkezőjére változtatja az aszimmetriacentrumok, így a pseudo-aszimmetriacentrum konfigurációját is az atropinhoz képest.



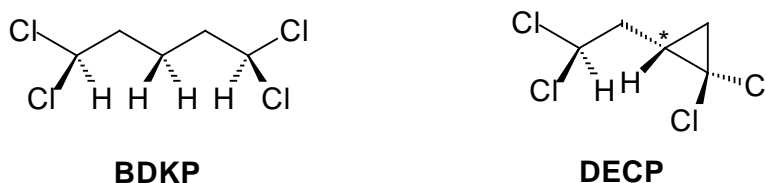
A benztropin, az atropin és a szkopolamin a sztereodeszkriptorokkal

37. Feladat: Jelöljék meg az aszimmetrikus szénatomokat az alábbi molekulákban! Adják meg az aszimmetrikus atom(ok) CIP konvenció szerinti konfigurációját is!



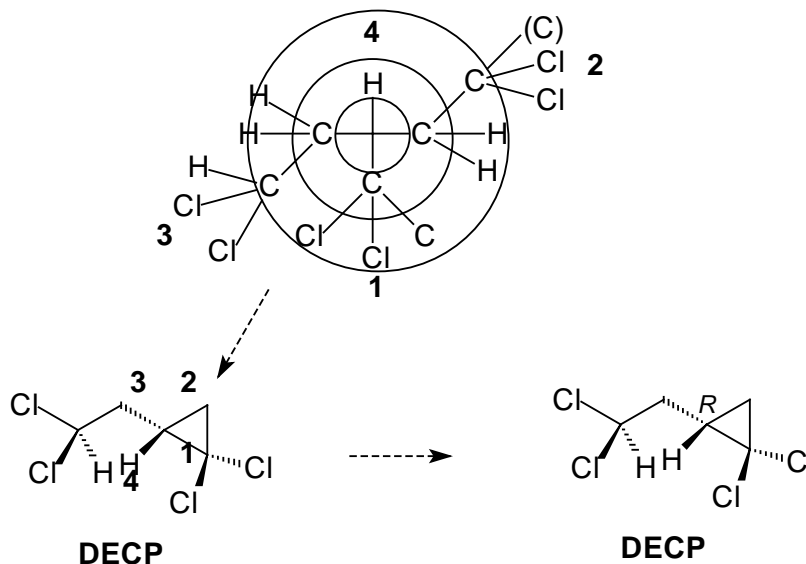
Aszimmetrikus vagy szimmetrikus a BDKP és DECP molekula?

Megoldás: A BDKP molekulában nincsen aszimmetrikus atom, míg a DECP molekula ciklopropil gyűrűjén a CH-csoportban elhelyezkedő szénatom sztereogén, ezt lehet a szabályok szerint csillaggal kitüntetni!



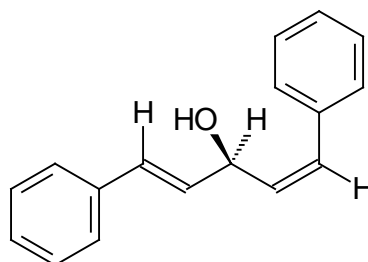
Ha aszimmetrikus, akkor hol?

Az aszimmetriacentrum konfigurációjának megállapítása már nem ilyen egyszerű! A CIP konvenció szerinti rangsor megállapítása során a hidrogén biztosan a 4-es számot kapja (legalacsonyabb rang). Az 1-es számot a ciklopropán gyűrűben két klóratomot hordozó szénatom kapja. A 2-es és 3-as rangszám kiosztásánál a szabály az, hogy gyűrűs vegyületeknél vissza kell térni a kiindulási atomhoz és azt elérve azt duplikátumnak kell tekinteni, tehát a rangsorban a 2. a ciklopropán metilén-csoportja, a 3. pedig β,β -diklóretil-csoport. Az aszimmetriacentrum konfigurációja tehát *R*.



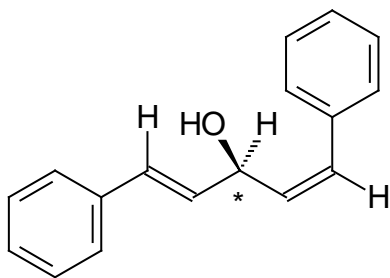
A CIP szerinti rangsor és az abból következő konfiguráció

38. **Feladat:** Jelöljék meg az aszimmetrikus szénatomokat az alábbi molekulákban! Adják meg az aszimmetrikus atom(ok) CIP konvenció szerinti konfigurációját is! Adják meg a kettős kötések sztereodeszkriptorait!



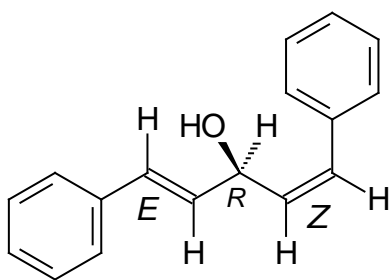
A molekula összetett sztereokémiája

Megoldás: A vegyület egyetlen aszimmetrikus atomja a hidroxilcsoportot hordozó szénatom, mivel ez minden ilyen feltételnek megfelel (feltételek: négy különböző szubsztituense van, nem tartalmaz tükrözési szimmetriaelemet, sp^3 -hibridizált szénatom). Emiatt ebben az esetben a csillagot a molekula egyetlen alkoholos szénatomja érdemelte ki!



A molekula aszimmetrikus

Az aszimmetriacentrum CIP konvenciók rendszerbeli konfigurációját ismételtelen nehezebb megállapítani! Ehhez előbb el kell döntenünk, hogy milyen konfigurációs deszkriptorok járnak a kettős kötéseknek! A kettős kötések sztereokémiájának leírására a *Z* és *E* deszkriptorok szolgálnak. Hogy melyik jelzés melyik kettős kötéshez illik, azt a definíciók fejezetben ismertetett példákkal összhangban úgy döntjük el, hogy a kettős kötések úgynevezett hídfős szénatomjainak két-két szubsztituensét az 1 illetve 2 rangszámokkal látjuk el a CIP konvenciók rendszer szerinti rangsor alapján. Ezt követően döntjük el, hogy a két 1-es rangszámot kapott szubsztituens a kettős kötésnek azonos oldalán vagy ellentétes oldalán helyezkednek-e el. Amennyiben azonos oldalon találhatóak, akkor a kettős kötés konfigurációja *Z*, ha ellentétes oldalon, akkor *E*. A jelen esetben az ábrán megadottnak megfelelően az egyik kettős kötés *E*, a másik pedig *Z* konfigurációjú. Ezzel a két kettős kötés rangsora is eldőlt, mert a *Z* konfiguráció mindig magasabb rangú az *E* konfigurációnál! Visszatérve a molekula aszimmetriacentrumára, ott a legmagasabb rangszámot a hidroxilcsoport kapja, a második a *Z* konfigurációjú kettős kötés tartalmazó szubsztituens, ezt követi a harmadik rangszámú *E* konfigurációjú kettős kötés tartalmazó szubsztituens, végül pedig a 4-es számú, legkisebb rangú hidrogén. Ezek alapján pedig az adott aszimmetriacentrum abszolút konfigurációja *R*. A vegyület neve tehát (1*Z*,3*R*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dién-3-ol.

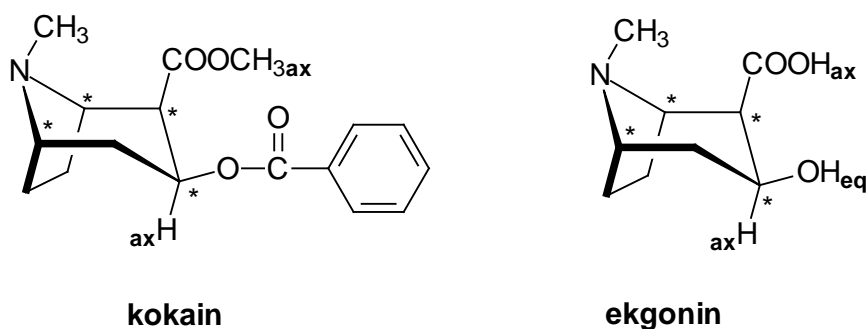


A molekula és sztereodeszkriptorai

39. **Feladat:** Rajzolják le a kokain térszerkezeti képletét, jelöljék ki az aszimmetrikus szénatomokat, majd adják meg azok CIP rendszer szerinti konfigurációit!

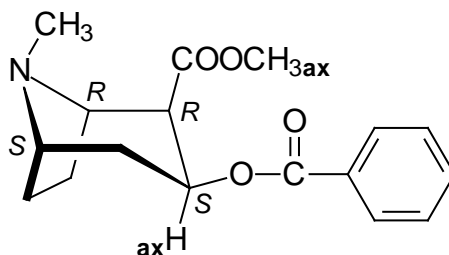
Megoldás: A kokain térszerkezeti képlete hasonlít az atropinnál látottakhoz azzal a különbséggel, hogy nem a tropin, hanem a pszeudotropin származéka. A pszeudotropinban az alkoholos hidroxilcsoport térállása *ekvatoriális* a piperidin szék konformerének elméleti síkjához képest. A pszeudotropinból származtatható az ekgonin (2-karboxi-pszeudotropin), melynek diésztere a kokain. A két észter-funkció közül a benzoil-észter a stabilabb. A két észtercsoport közül a metil-észter *axiális*, a benzoil-észter pedig (a pszeudotropin hidroxilcsoportjának megfelelően) *ekvatoriális* térállású a kokainban (megegyezően az ekgonin sztereokémiájával).

A kokainban, az ekgoninhoz hasonlóan négy aszimmetrikus szénatom található. Az atropinnal ellentétben mind a négy sztereogén szénatom gyűrűalkotó, tehát a kokainnak nincsen oldallánci aszimmetriacentruma. Az atropinhoz képest a kokain, a metil-észter jelenlétének köszönhetően nem hordoz pseudo-aszimmetriacentrumot sem. A paraszimpatolitikus hatású atropinhoz képest a kokain euforizáló helyi érzéstelenítő molekula. Szerkezete a helyi érzéstelenítő hatású molekulák kémiai-farmakológiai kutatásának alapját képezte.



A kokain és ekgonin aszimmetriacentrumai

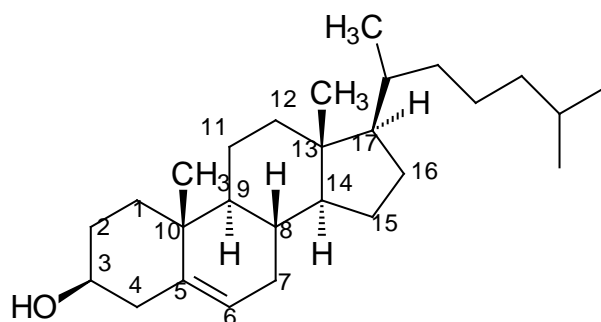
A kokain az összes elméletileg lehetséges $2^4 = 16$ sztereoizomer közül (valójában csak 8 létezik az áthidalt gyűrű miatt) csak az egyik enantiomer, mely enantiomer levorotátor. Aszimmetriacentrumainak CIP rendszer szerinti konfigurációja és racionális gyógyszerkönyvi neve pedig a következő: metil-(1R,2R,3S,5S)-3-benzoiloxi-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-2-karboxilát. A balra forgató kokain az *Erythroxylon coca* növény alkaloidja.



A (-)-kokain

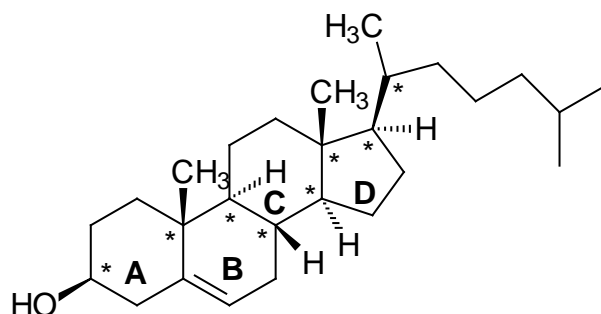
40. Feladat: Mi a koleszterin? Sztereoizomerek keveréke, vagy egyetlen enantiomer a számos lehetséges közül?

Megoldás: Első látásra is elég bonyolult térszerkezetű vegyület a koleszterin. Ez az első természetből izolált szteránvázis vegyület. Az epével sok koleszterin ürül a májból az epehólyagba (erre utal nevében a „chole”, mely a görögben az epére utal, mint a „cholericus” emberi viselkedés), majd abból a béllumenbe. A bélből tetemes mennyiség vissza is szívódik (reabszorbeálódik) a vérbe fiziológias körülmények között. Tehát a koleszterinnek van egy természetes körforgása, hiszen a lipid-membránok felépítéséhez óriási mennyiségben szükséges.



A koleszterin

A koleszterin molekulában nyolc aszimmetrikus szénatom található, tehát mindösszesen $2^8=256$ enantiomere képzelhető el. *Ebből a fantasztikusan nagy variációs lehetőségből a koleszterin csak egyetlen enantiomer*, melynek pontos szerkezete az összes aszimmetriacentrummal az alábbiakban látható.



A koleszterin csak egy enantiomer a 256 lehetséges közül

Megjegyzés, kommentár: A koleszterin sztereokémiájáról elmondható, hogy mivel egyetlen kettős kötés kivételével a molekula teljesen telített, így sok sp^3 -hibridizációjú szénatom található szerkezetében. Ez a tény képezi alapját a számos sztereoizomer forma kialakulásának. Vázának számozása az általános szteroid-számozást követi. Három fontos sztereokémiai jellemzője közül az egyik: szubsztituenseinek térállására a „kiterített” kétdimenziós képletben α és β jelöléseket használunk, melyekkel abszolút és relatív térállást is kifejezünk. A nemzetközileg elfogadott konvenció (megállapodás) szerint a koleszterin és más szteroidok síkábrája alatt elhelyezkedő szubsztituensek α -előtagot kapnak,

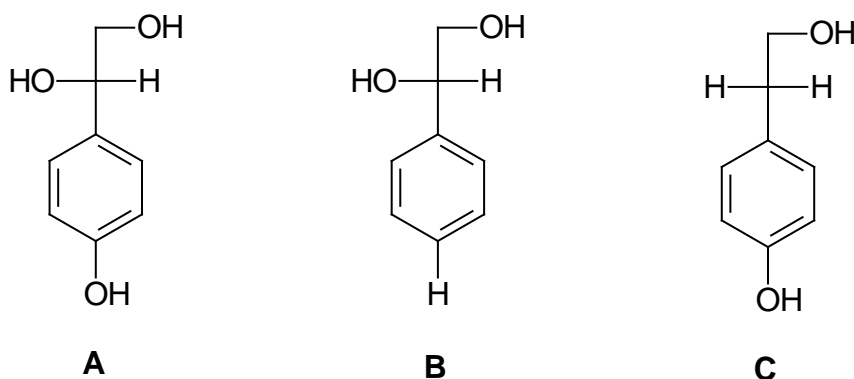
a síkára felett az olvasóhoz közelebb elhelyezkedő szubsztituensek pedig β -előtagot. A koleszterinben tehát a 3β -hidroxi-szubsztituens jelentése szerint az **A** gyűrű 3-as szénatomján hozzánk közelebbi térállásban található az $-\text{OH}$ csoport. Az ugyanezen szénatomon található hidrogén (a szénatom sp^3 -hibridizációjából adódó tetragonális elrendeződés szerint) pedig a tőlünk, mint olvasótól távolabbi α -pozíciót foglalja el. Hasonló sztereokémiája van a 17-es szénatomnak is!

A szubsztituensek másik fontos jellemzője, hogy akár α -, akár β -térállásban is legyen a szubsztituens, az lehet *axiális* vagy *ekvatoriális* helyzetű, fokozandó ezzel is a variációs sztereokémiai lehetőségeket a szteránvázas vegyületek és az azokat tanulmányozó hallgatók számára.

A harmadik fontos és vizsgálandó jellemző a gyűrűkapcsolatok variációs lehetőségeiről szól a szteránvázas vegyületek esetében. Két alapvető gyűrűkapcsolatot különböztethetünk meg. Az anellációs kapcsolatban két gyűrűnek van egy közös kötése (benne két közös atommal), mely anellációs kapcsolat lehet *cisz* vagy *transz* konfigurációjú. A koleszterin **B/C** és **C/D** gyűrűanellációja például *transz*. A másik gyűrűkapcsolat nem közös kötésen keresztül köt össze két nem közös szénatomot tartalmazó gyűrűt a szteránvázasban, mely kapcsolatok lehetnek *szin*(*syn*) vagy *anti* konfigurációjúak. A koleszterinben például az **A** gyűrűt a **C** gyűrűvel összekötő kötés (a 9 és 10 szénatomok közötti kötés) konfigurációja *anti*, a **B** gyűrűt a **D**-vel összekötő 8 és 14 atomok közötti kötés pedig szintén.

41. **Feladat:** Döntsék el az alábbi fizikai-kémiai paraméterek alapján, hogy melyik szerkezetről szólnak a megadott adatok!

A keresett vegyület ismert fizikai paraméterei: $\text{pK}_a = 10$ és $[\alpha]_D = +44$.
A lehetséges szerkezetek az alábbiak:



Melyik a megfelelő szerkezet?

Megoldás: A keresett vegyület a megadott három közül helyesen az **A** szerkezettel írható le.

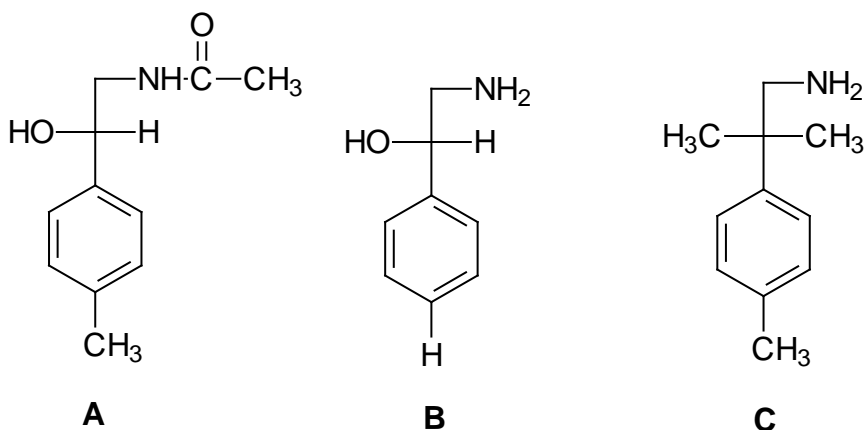
Megjegyzés: A **B** vegyület ugyan optikailag aktív (királis) enantiomert ábrázol, de nincsen fenolos savassága. Hasonlóan, a **C** vegyület ugyan fenolos savassággal bír, de nem jellemzi optikai aktivitás, hiszen akirális (szimmetrikus) molekula.

42. **Kérdés:** Megjelölhető-e csillaggal egy szénatom adott vegyületben centrális aszimmetriacentrumként (sztereogén centrumként), ha az sp - vagy sp^2 -hibridizált?

Válasz: Igen, jelölhető, de hibát követ el, aki így tesz! Az sp - vagy sp^2 -hibridizált szénatomok ugyanis nem képesek tetragonális téralkotót felvenni, mint azt az sp^3 -hibridizált szénatomok teszik. Amennyiben pedig valamely atom nem képes 3D-s alkat formálására, az nem is töltheti be egy aszimmetrikus térrész centrális szerepét. Mindazonáltal síktrigonális (sp^2 -hibridizált) és tengelyes (sp -hibridizált) atomokat magába foglaló molekulaalkat is lehet aszimmetrikus, de nem centrálisan. A kettős és hármas kötések felépítő atomok tehát centrális aszimmetriacentrumot nem képezhetnek!

43. **Feladat:** Melyik megadott szerkezet jellemezhető a következő fizikai-kémiai paraméterekkel? Válasszák ki a megfelelőt!

Paraméterek: bázikus nitrogént tartalmaz (ClogP = -0,47), $[\alpha]_D = -15$.
Lehetséges szerkezetek:

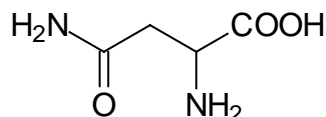


Melyik szerkezet felel meg a megadott paramétereknek?

Megoldás: A megadott paramétereknek a három szerkezet közül a **B** felel meg.

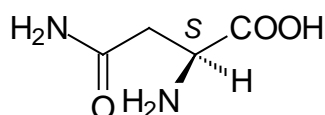
Megjegyzés: Az **A** molekula jóllehet optikailag aktív (egy aszimmetriacentrumot hordoz), nitrogénje azonban nem bázikus. A **C** molekula nitrogénje bár bázikus, azonban semmiképpen sem nevezhető optikailag aktívnek (nem található aszimmetriacentrum a szerkezetében).

44. **Feladat:** Az aszparagin enantiomerek íze nem egyforma. Az L konfigurációjú jobbra forgatóé (dextrorotátor) édes, míg a D konfigurációjú balra forgatóé (levorotátor) íztelen. Más szavakkal: az egyik izgatja az ízérző receptorokat, a másik nem. Rajzolják le a két enantiomert, majd adják meg a két szerkezet abszolút konfigurációját!

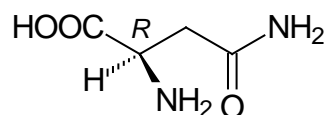


Az aszparagin

Megoldás: Az aszparagin egyetlen aszimmetriacentrumot tartalmaz, így két enantiomere lehetséges, melyek konfigurációja *R* vagy *S*. Mint az jól látható, a polariméterrel mért forgatási irány és a CIP rendszer szerint meghatározott szubsztituens rangsor (1 = amino, 2 = karboxil, 3 = aminokarbonil-metil és 4 = hidrogén) körüljárási iránya ebben az esetben azonosak irányultságukban. Ez azonban csak véletlen, más molekulák esetében ez lehet ellenkező értelmű is.



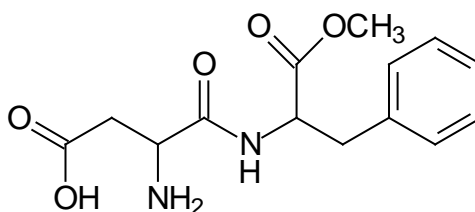
L-(+)-aszparagin



D-(-)-aszparagin

Az aszparagin enantiomerei és azok optikai aktivitása

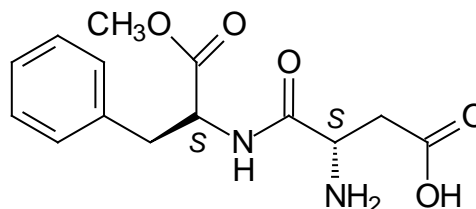
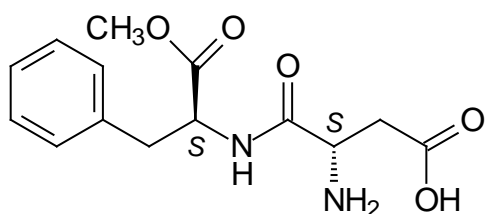
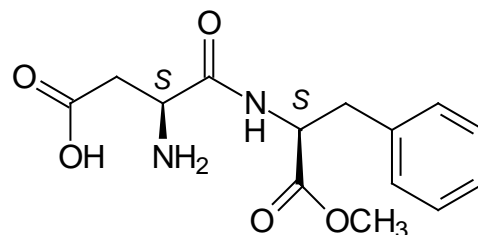
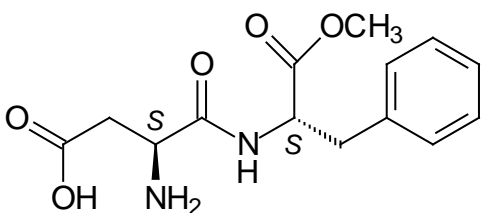
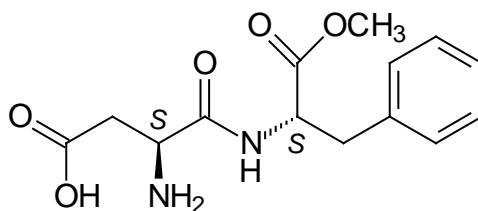
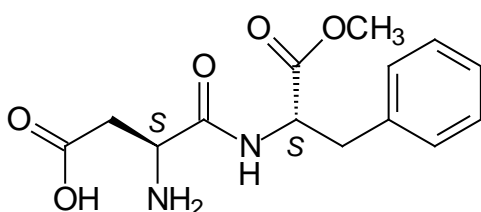
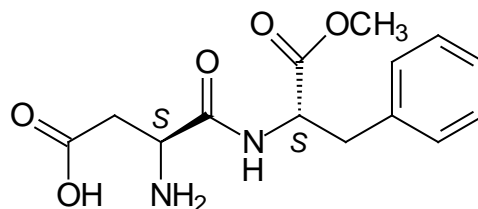
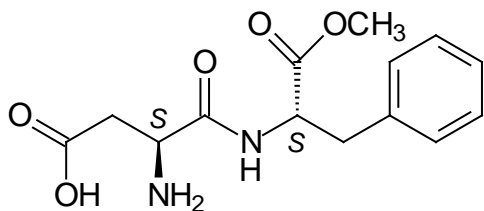
45. **Feladat:** A mesterséges édesítőszer aszpartámnak csak az L,L-enantiomere édes. Rajzolják le ezt a sztereoizomert térszerű ábrázolásban az alábbi 2D ábra alapján, majd adják meg az aszimmetrikus szénatomok CIP konvenció szerinti konfigurációját!



Aszpartám síkszerűen ábrázolva

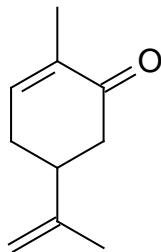
Megoldás: Az aszpartám tehát dipeptid, mert két aminosav építi fel. Az egyik építőelem az L-aszparagin, a másik pedig az L-fenilalanin. Utóbbinak a hatás elérése érdekében metilésztere szükségeltetik a molekulába. Az L,L-enantiomer térszerű ábrázolásához tehát a két L-sorba tartozó aminosav amidját kell lerajzolni, majd ennek alapján megállapítani a megfelelő aszimmetriacentrumok konfigurációit, ami mindkét esetben *S*. Annak demonstrálása érdekében, hogy milyen sokféle ábrázolása lehetséges ennek

az egyetlen sztereoizomernek (az egyik diasztereomer aszpartám egyik enantiomere) álljon itt számos példa: mindegyik ábrázolásmód ugyanazt az enantiomert mutatja! És ez csak néhány a lehetséges összes térszerű ábrázolásmód közül, ezért egy sztereoizomer vegyületcsoport különböző enantiomereinek ábrázolására célszerűen ugyanazt az ábrázolásmódot használjuk.



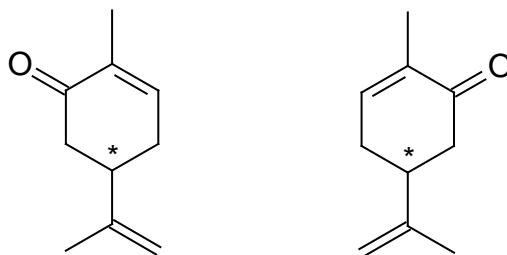
Az L,L-aszpartám „aktív” enantiomerének néhány ábrázolásmódja

46. **Feladat:** Rajzoljuk le a karvon molekulát, majd jelöljük meg csillaggal a rajta található aszimmetriacentrumot! Térszerű ábrázolásmódban rajzoljuk le enantiomereit, majd rendeljük hozzá a CIP konvenció szerinti konfigurációkat! Az *S*(+)-karvon köményillatú, az ellentétes *R*(-)-enantiomer pedig mentolillatú.



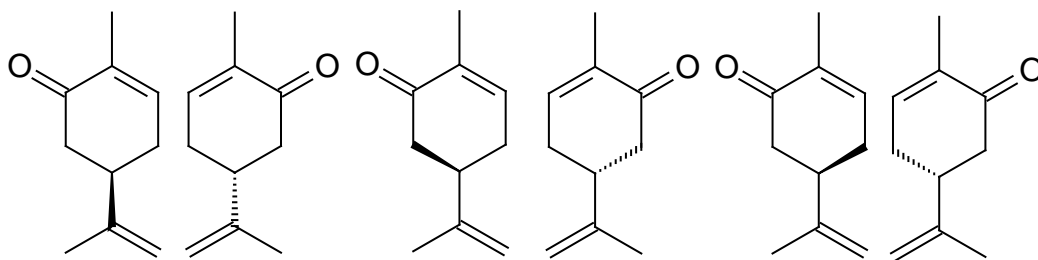
A karvon

Megoldás: A karvon molekulában egyetlen aszimmetriacentrum található: az izopropilidén-szubsztituált szénatom.



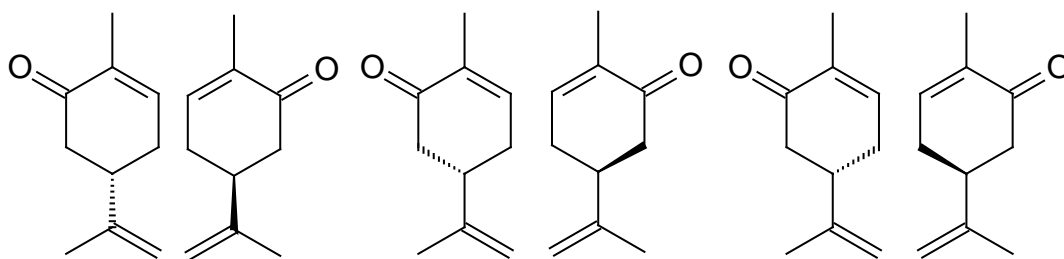
A karvon aszimmetriacentruma: ugyanaz kétféle ábrázolással

Az egyetlen sztereogén centrumhoz két enantiomer tartozik, melyek ábrázolása szintén sokféle módon történhet. Az alábbi ábrán két sorban a két enantiomer szerepel különböző ábrázolásmódokban. Az egyszerűség kedvéért a síkban forgatással történő (például fejjel lefelé álló) ábrázolások nem szerepelnek. Először az egyik:



Az egyik karvon enantiomer különféle ábrázolásokban

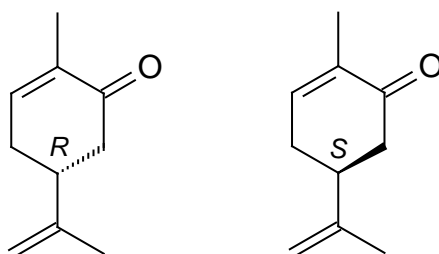
Majd a másik:



A másik karvon enantiomer különféle ábrázolásokban

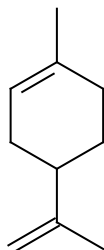
Ha most az alsó és felső sorban szereplő bármelyik szerkezetet (mely szerkezetek egyébként a soron belül ugyanazt a molekulát ábrázolják) kiválasztjuk, akkor biztosan ellentétes konfigurációt fogunk kapni, mert a két sorban tükörképi izomerek szerepelnek (egyik a másik alatt/felett).

Válasszuk ki „véletlenszerűen” mindkét sorból a negyediket (ha valóban véletlenszerű lenne a választás bármely ábrázolásra, akkor is igaz az alábbi művelet), és állapítsuk meg a CIP rangsort. Rangsor: legmagasabb rang (1) = izopropilidén, második, tehát eggyel alacsonyabb (2) = a karbonilcsoportot hordozó szubsztituens (mert a karbonilszén két oxigén és egy szén felé irányul, míg a másik oldalon a kettős kötésben elhelyezkedő szén csak két másik szén felé), harmadik (3) = a szén-szén kettős kötetést tartalmazó gyűrűrész, a legalacsonyabb rangot (4) pedig a hidrogén kapja. Ebből a rangsorból megállapítva az aszimmetriacentrum körüljárási irányát a felső sorból származó konfiguráció *R*, az alsó sorra pedig az *S* konfiguráció vonatkozik (a sorban bármelyiket is vizsgáljuk).



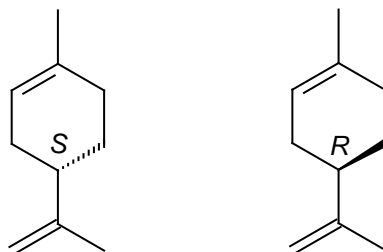
A karvon enantiomerei az egyik ábrázolásmódban

47. **Feladat:** A limonén enantiomerei különböző illat-érzetet okoznak az ember számára. Az *R*(+)-limonén narancs-, az *S*(-)-enantiomer pedig citromillatú. Rajzoljuk le a két enantiomert, majd rendeljük hozzá a CIP rendszer szerinti konfigurációkat!



A limonén

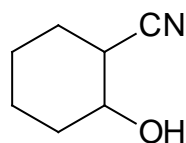
Megoldás: A limonén egyetlen aszimmetriacentrumot tartalmaz, mely két enantiomert generál. A két különböző enantiomer egymásnak teljesen természetesen tükörképe, tehát tükörképi viszonyban kell őket ábrázolnunk (mindegy, hogy melyik térszerű ábrázolásmódot választjuk, hiszen számos lehetőség adódik, a lényeg az, hogy tükörképi viszonyt ápoljanak egymással). Az aszimmetrikus szénatom az izopropilidén-csoportot hordozó szénatom. Ezen atom szubsztituenseinek rangsora a CIP konvenciók rendszer szerint: 1 = izopropilidén, 2 = a szén-szén kettős kötést tartalmazó szubsztituens (mert a kettős kötés két szénatomnak számít, szemben a másik oldalon található egy szénatommal), 3 = szén-szén kettős kötést nem tartalmazó szubsztituens, 4 = hidrogén. A rangsor alapján elvégezve az aszimmetriacentrum virtuális körüljárását megkaphatjuk a körüljárás irányát, melyet a molekulák sztereogén centrumán *R* vagy *S* deszkriptorral jelölünk.



A limonén enantiomerei

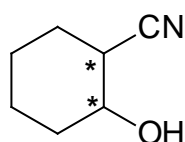
Megjegyzés: A limonén molekula a karvonhoz képest csak egyetlen oxocsoporttal tartalmaz kevesebbet, sztereokémiája mégis éppen az ellenkezőjére változik! Megjegyzem továbbá, hogy nyitott kérdés marad a racemát illata! Vajon ez lehet citrancs?

48. Feladat: Hány féle sztereoizomerét tudják elképzelni a 2-hidroxiciklohexánkarbonitrilnek (más néven 2-cianociklohexán-1-ol)? Rajzolják le egyenként mindegyiket különböző ábrázolásmódokban! Jelöljék rajtuk a CIP konvenció szerinti konfigurációkat!



2-Cianociklohexán-1-ol

Megoldás: A 2-cianociklohexán-1-ol két különböző szubsztituenst hordozó (a két azonos szubsztituens *mezo* módosulatok kialakulását is lehetővé tenné, míg a két különböző esetén ez nem lehetséges, ezért fontos ezt megállapítani), 1,2-diszubsztituált ciklohexán-származék (az 1,2- és 1,4-diszubsztituált ciklohexánok sztereokémiája megegyezik, míg az 1,3-diszubsztituáltaké különbözik azokétól). A 2-cianociklohexán-1-ol két aszimmetriacentrumot tartalmaz. Mindkettő az a gyűrűs szénatom, mely a szubsztituenst hordozza.



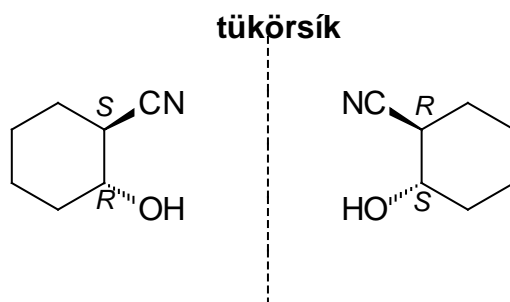
A 2-cianociklohexán-1-ol aszimmetrikus atomjai

A két sztereogén centrum két diasztereomer és azon belül két pár enantiomer, tehát összesen négy sztereoizomer létezését teszi lehetővé. Ebben az esetben ez így is van (*mezo*-vegyület jelenléte csökkentené a lehetséges sztereoizomerek számát): a két diasztereomer a *cisz*-2-cianociklohexán-1-ol és a *transz*-2-cianociklohexán-1-ol, melyeknek egyenként egy-egy tükörképe is létezik, így adva a két pár 2-cianociklohexán-1-ol enantiomert. A *transz*-2-cianociklohexán-1-ol diasztereomer és enantiomerei térszerű ábrázolásban az alábbiakban láthatók:



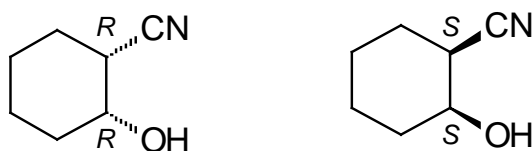
A *transz*-2-cianociklohexán-1-ol aszimmetriacentrumainak konfigurációja

Ennek egy másik nézete:



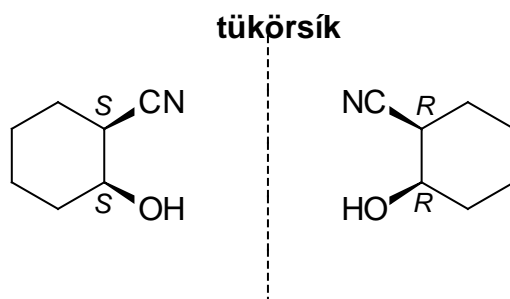
Könnyen belátható a tükörképi reláció

A *cisz*-2-cianociklohexán-1-ol diasztereomer és enantiomerei térszerű ábrázolásban az alábbiakban láthatók:



A *cisz* diasztereomer enantiomerei és aszimmetriacentrumaik konfigurációja

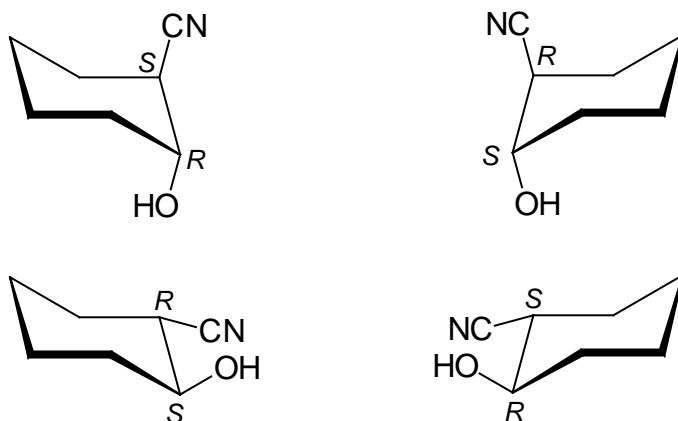
Ennek szintén egy másik nézete:



A *cisz* diasztereomer enantiomerei egymásnak tükörképei

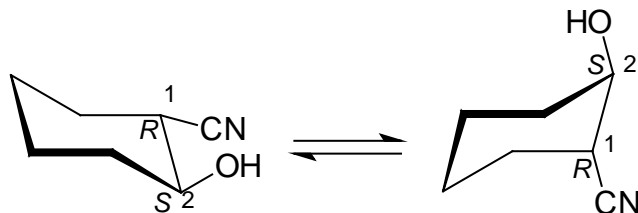
A térszerű, CIP konvenciónak megfelelő ábrák vizsgálatához a molekulákat a tévesztés veszélye nélkül, „büntetlenül” kiemelhetjük a rajzbéli síkból. Látható, hogy egymásba nem illenek (nem fedő állásúak) az enantiomerek.

A ciklohexán síkábráknál többet mondanak a ciklohexán szék konformerek, mert azok a lehetséges *axiális* vagy *ekvatoriális* elhelyezkedésről is informálnak bennünket. A *transz*-diasztereomer létezhet *diaxiális* vagy *diekvatoriális* elrendeződésben (a két szubsztituens a ciklohexán elméleti síkja ellentétes oldalán helyezkedik el, ellentétes oldala felé mutat):



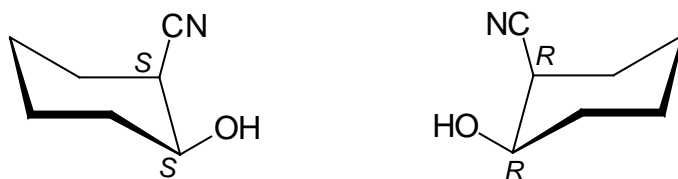
A szék konformerek több információt adnak a szerkezetről

A diaxiális és diekvatoriális formák a viszonylag gyors, mert szabad konformációs mozgásnak köszönhetően dinamikusan egymásba alakulnak egyetlen szék-szék gyűrűátfordulás során. A konformációs mozgások mindig egyetlen enantiomerre vonatkoznak, vagyis a gyűrűátfordulás során a konfigurációk változatlanok maradnak! Másképpen fogalmazva ugyanez az egyensúly áll fenn az 1*S*,2*R*-enantiomerre is.



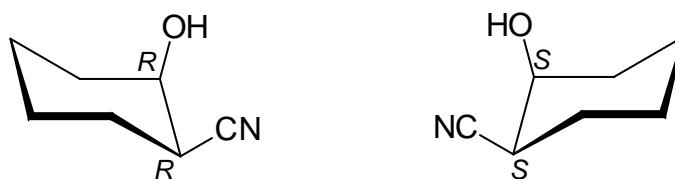
Gyűrűátfordulás: egyensúlyban az axiális és ekvatoriális térállás

A *cis*-diasztereomer hasonló konformációs mozgása szerint létezik axiális-ekvatoriális vagy ekvatoriális-axiális elrendeződésben (a két szubsztituens a ciklohexán elméleti síkja azonos oldalán helyezkedik el, azonos oldala felé mutat): -CN axiális –OH ekvatoriális.



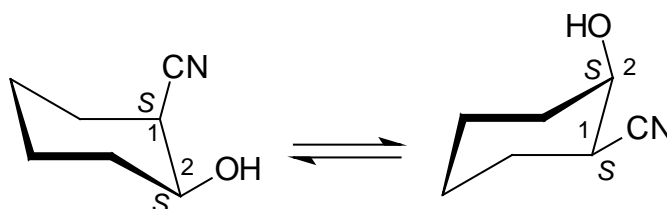
Enantiomerek

Ellenkezőleg, -CN ekvatoriális és -OH axiális:



Enantiomerek

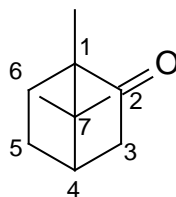
Az axiális-ekvatoriális és az ekvatoriális-axiális formák a viszonylag gyors, mert szabad konformációs mozgásnak köszönhetően dinamikusan egymásba alakulnak egyetlen szék-szék gyűrűátfordulás során. A konformációs mozgások mindig egyetlen enantiomerre vonatkoznak, vagyis a gyűrűátfordulás során a konfigurációk változatlanok maradnak! Másképpen fogalmazva ugyanez az egyensúly áll fenn az *R,R*-enantiomerre is.



Egy enantiomer egyensúlyi állapota

A konfigurációk megadásakor az alábbi, CIP rendszernek megfelelő rangsort kell figyelembe venni: 1 = hidroxilcsoportot hordozó szubsztituens, 2 = karbonitrilcsoportot viselő szubsztituens, 3 = gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódó szubsztituens, 4 = hidrogén. Ez a rangsorrend mindkét sztereogén centrumra igaz!

49. **Feladat:** Rajzolják le a kámfor molekulát, majd jelöljék aszimmetrikus szénatomjait! Adják meg azok CIP konvenció szerinti konfigurációit!



A kámfor

Megoldás: A kámfor molekula két aszimmetriacentrumot tartalmaz. Az egyiket az 1-es, a másikat a 4-es pozícióban. Sztereokémiája annyiban hasonlít a tropán konfigurációs és konformációs viszonyaira, amennyiben az alapváz ebben az esetben is merev. Ez a sztereokémiai merevség az áthidalásnak köszönhető, ami miatt a kámfornek sincs meg mindkét diasztereomere, csak

egyetlen. Másképpen megközelítve: a szabálynak megfelelő $2^2=4$ sztereoizomer helyett csak kettő létezik a kámfor esetében, mindkettő tükörképi enantiomer (egy diasztereomerben foglalt pár). Ezeket az enantiomereket is többféle módon lehet ábrázolni. Lehet például „alulnézetből”:



A kámfor enantiomerek csak ketten vannak

És lehet például akár „oldalnézetből” is (így szemléletesebb a gyümölcsösösár jellege):



Innen nézve is a négynek a fele

A sztereodeszkriptorok hozzárendelése az alábbi CIP rangsor szerint történt az 1-es pozícióban található aszimmetriacentrum esetében: 1 = karbonilcsoportot hordozó szubsztituens, 2 = dimetilszubsztituált áthidaló szénatom, 3 = gyűrűs szénatomokat tartalmazó szubsztituens és 4 = metilcsoport az 1-es pozícióban. A 4-es pozícióban található aszimmetriacentrum esetében pedig: 1 = dimetilszubsztituált áthidaló szénatom, 2 = karbonilcsoportot hordozó szubsztituens, 3 = gyűrűs szénatomokat tartalmazó szubsztituens és 4 = hidrogén.

Megjegyzés: Gyógyszerészeti érdekesség, hogy a két enantiomer termőhely és anyanövény szerint változhat. A balra forgató (1*S*,4*S*)-kámfor az orvosi székfű természetes anyaga, ezért „Matrikária” kámfornak is nevezik, míg a dextrorotátor (1*R*,4*R*)-kámfor a japán kámforfa természetes enantiomere, ami miatt „Japán” kámforként is emlegetik, emlegették.

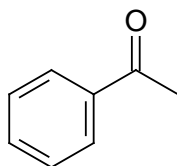
50. Feladat: Fogalmazzák meg, hogy mit értünk egy atom, atomcsoport vagy molekula prokirális mivoltán!

Megoldás: Egy akirális(!) atom, szubsztituens vagy molekula akkor prokirális, ha egyetlen kémiai átalakításban királissá tehető. Amennyiben egy már királis molekula további aszimmetriacentrummal gazdagodik egy prokirális atom vagy atomcsoport átalakítása után, akkor a kiindulási anyag atomja vagy atomcsoportja válik királissá.

51. **Feladat:** Fogalmazzák meg, hogy mit értünk egy atom, atomcsoport vagy molekula topicitásán!

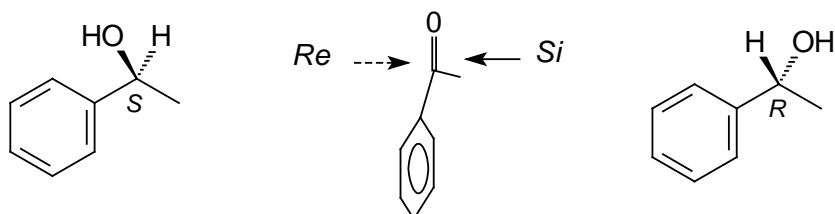
Megoldás: A topicitás a topológiából kölcsönvett kifejezés, mellyel a sztereokémiában a molekulákat jellemző térbeli elemeket (síkok térfeleit, molekulák kötéseinek egyik vagy másik oldalát, a molekula egy pontjából kiinduló két szubsztituens térbeli elhelyezkedését) jellemzünk. Topicitásuk szerint a molekulák, atomok vagy szubsztituensek lehetnek homotopok vagy heterotopok (ezek a konstitúciós jellemzők), vagy sztereoheterotopok (enantiotopok vagy diasztereotopok), amely viszont konfigurációs jellemző.

52. **Feladat:** Elemezzék az acetofenon topicitását!



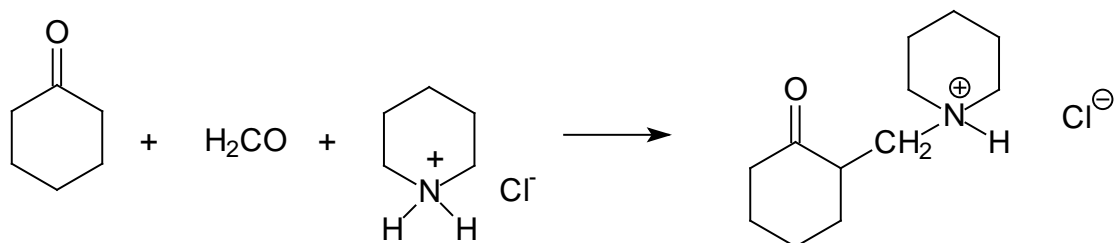
Az acetofenon

Megoldás: Az acetofenon prokirális molekula, mert egyetlen reakcióval (például a szén-oxigén kettős kötés telítésével, azaz redukciójával) királissá tehető. Ez a lehetőség a molekula topicitásában rejlik. Sztereokémiai szempontból megvizsgálva a molekulát az látszik, hogy az szimmetrikus. Az sp^2 hibridizációjú, síktrigonális karbonil-szénatomon két szubsztituens, a metil- és a fenilcsoport található. A redukciós átalakításban két enantiomer képződhet, mely sztereoheterogenitást tehát nem a két szubsztituens okozza. Az ok a karbonilcsoport topicitásában rejlik. Ha a karbonilszén centrumként tekintve az oxo-, a metil- valamint fenilcsoportok tekintetében elvégezzük a CIP rendszer szerinti rangsorolást, akkor azt láthatjuk, hogy két különböző oldal sztereokémiai azonosítására van lehetőségünk. Az egyik oldalon a szubsztituens rangsor az óramutató járásával azonos irányban halad a karbonil-szén körül (*Re* oldal), a másik oldalon pedig ellentétesen (*Si* oldal). Az alkalmazott rangsor: 1 = oxocsoport, 2 = fenilcsoport és 3 = metilcsoport. Amennyiben a szóban forgó kettős kötésre a hidrogén belépése az *Si* oldal felől történik, akkor az *R* enantiomert, ha pedig az *Re* oldal felől, akkor az *S* enantiomert kapjuk termékként enantioszelektív (például redukáz enzim jelenlétében végrehajtott) reakcióban. Királis közeg vagy reagens nélkül a racemátot kapjuk. Az acetofenon molekula tehát sztereokémiai szempontból heterotop!



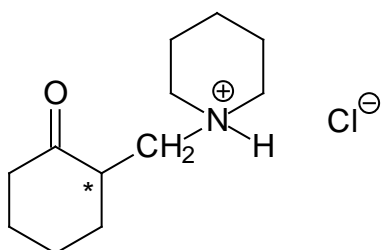
Az acetofenon két oldala sztereoheterotop

53. **Feladat:** A spiraktin magyar fejlesztésű, analeptikus hatású gyógyszer hatóanyaga volt (Kőbányai Gyógyszerárugyár, ma és korábban Richter Gedeon Gyógyszergyár). Szintézise Mannich-kondenzációval történt. Elemezzék a kiindulási anyagként alkalmazott ciklohexanon és az α -metilénecsoportok topicitását! A szintézist az alábbiak szerint valósították meg:



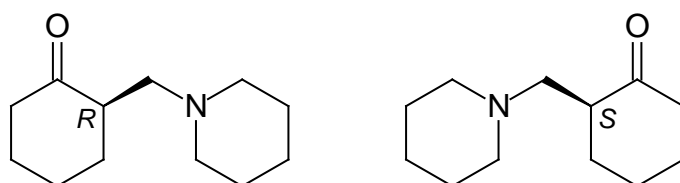
A spiraktin szintézise Mannich-kondenzáció során

Megoldás: A Mannich-kondenzációval keletkező célvegyületnek egyetlen sztereogén centruma képződik a szintézis során.



A spiraktin aszimmetriacentruma

Ennek következményeként a célvegyületnek két sztereoizomere lehetséges, melyek egymásnak tükörképi enantiomerei (mint azt jól tudjuk, diasztereomereknek lehetnek nem-tükörképi viszonyban álló enantiomerei is, melyek egymásnak diasztereomerei!). A CIP rendszer szerinti konfiguráció megállapítására a szubsztituensek rangsorrendje az alábbi: 1 = karbonilcsoport, 2 = (piperidinometil)-csoport, 3 = cikloalkil és 4 = hidrogén.

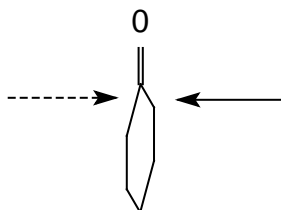


A spiraktin két enantiomere

A szintézis során a reakció mechanizmusának és a ciklohexanon szerkezetének köszönhetően a (piperidino-metil)-csoport két oldalról egyenlő eséllyel épülhet rá a ciklohexanonra. Ez az oka annak, hogy a folyamat végén racemát képződik. A szer így is került forgalomba. Az a tény, ami pedig mindezt lehetővé teszi, a ciklohexanon és az α -metilénecsoportok topicitásában rejlik. A

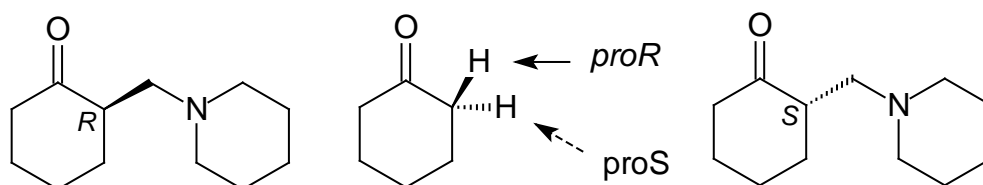
ciklohexanonnak ugyanis két – a reakció lefutásában egyenlő eséllyel résztvevő – oldala van, melyek között a karbonillal szomszédos két egyforma α -metilénecsoport miatt sztereokémiaailag nem lehet különbséget tenni. Sztereokémiai megközelítéssel ezért úgy fogalmazzunk, hogy a ciklohexanon homotop oldalakkal rendelkezik. Az α -metilénecsoportok ugyanakkor két olyan hidrogénatomot hordoznak, melyek egyenként is két enantiomer keletkezését teszik lehetővé. Sztereokémiai megfogalmazásban azt mondjuk, hogy a kiindulási anyagként alkalmazott ciklohexanon α -metilénecsoportjai sztereoheterotop, közelebbről enantiotop csoportok.

A ciklohexanon molekulában ugyanis a karbonilcsoport két atomja és a szomszédos két α -szénatom egyazon síkban helyezkednek el (a ciklohexán gyűrű másik fele ebből a szempontból irreleváns). A négy atom (egy oxigén és három szén) által meghatározott síknak két oldaláról közelíthetünk a Mannich-kondenzáció mechanizmusát vizsgálva. A két oldalt sztereokémiaailag nincs lehetőségünk megkülönböztetni, vagyis két különböző oldali reakció is vezethet ugyanazon enantiomer képződéséhez! Ezért a ciklohexanon oldalai homotop oldalak. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a CIP rendszer féle rangsort a két egyforma α -szénatom miatt nem lehet alkalmazni.



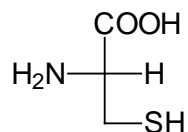
A ciklohexanon sematikusan ábrázolva homotop

A két spiraktin enantiomer kialakulásának lehetősége tehát az α -szénatom topicitásában rejlik. Az α -szénatom ugyanis prokirális atom (prokirális a molekula, szubsztituens vagy atom akkor, ha egyetlen kémiai átalakítással királissá tehető), amennyiben a rajta található két hidrogén lehet *proR* vagy *proS* megítélésű. A ciklohexanon α -szénatomja ezért sztereoheterotop, közelebbről enantiotop csoportként kezelhető. A ciklohexanon molekula prokirális szénatomján *proR* helyzetű az a hidrogénatom, amelyiknek helyettesítése az *R*-spiraktint eredményezi, ugyanakkor a *proS* helyzetű hidrogén helyettesítése a Mannich-kondenzációban a másik, *S*-spiraktint adja.



A ciklohexanon α -szénatomja prokiralitáscentrumként is kezelhető

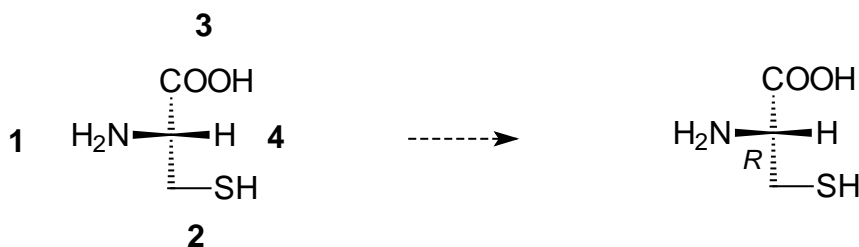
54. **Feladat:** Vezessék le az L-cisztein CIP konvenciók rendszernek megfelelő abszolút konfigurációját annak Fischer-féle projekciós képletéből!



L-cisztein

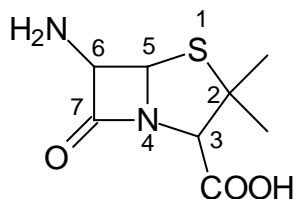
Megoldás: Ennek az esszenciális aminosavnak a sztereokémiai vizsgálata során fontos észrevenni, hogy a szerinhez képest az aszimmetriacentrum körüli CIP rangsor megváltozik. A változás oka az, hogy a kénatomnak magasabb prioritása van az oxigénnél! Ez az oka annak is, hogy a cisztein (és származékai) az egyetlen olyan L-aminosav, melynek abszolút konfigurációja *R*, szemben az összes többi L-aminosavval, melyek *S* konfigurációjú vegyületek!

A konfiguráció megállapítása érdekében „kiszabadítjuk” a „pillangó” alakot a projekciós képletből az ismert szabályok szerint. Ezt követően rangszámokkal látjuk el a négy szubsztituenszt, majd leolvassuk a sztereodeszkriptort, amivel megjelöljük az aszimmetriacentrumot.



A cisztein „pillangó” alkata és konfigurációja

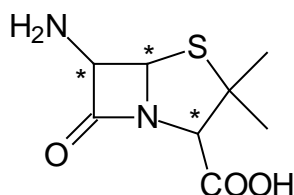
55. **Feladat:** A sejtfalszintézist gátló penicillin-származékok közös alapváza a 6-amino-penicillánsav (6-APS). Vizsgáljuk meg ezt a molekulát sztereokémiai szempontokból! Hol található sztereokémiai szempontból kitüntetett atomjai, ezeknek milyen a relatív (egymáshoz hasonlított) és abszolút konfigurációja?



6-Aminopenicillánsav (6-APS)

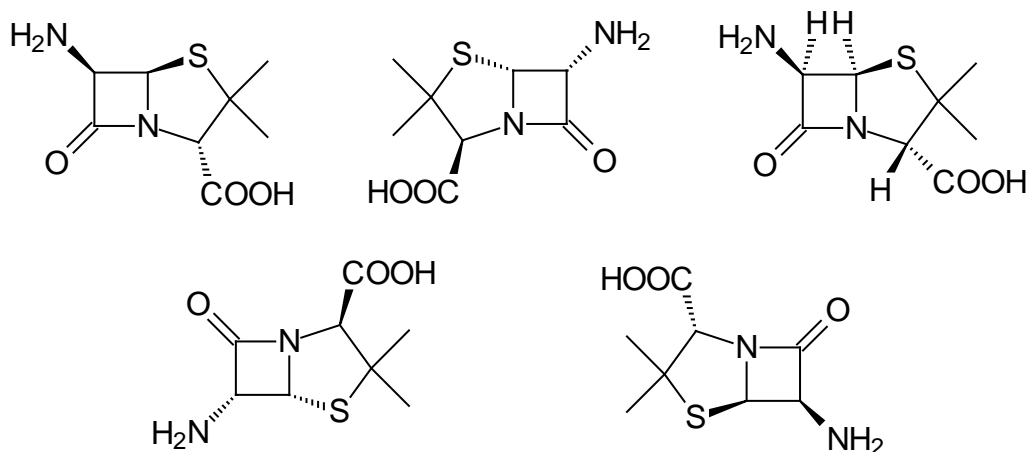
Megoldás: A gyógyászatban alkalmazásra kerülő penicillinek egy része természetes anyag, másik része pedig félszintetikus termék. A félszintetikus gyógyszereket a természetes úton nyert 6-APS molekulából készítik. Mivel a

természetes kémiai folyamat az 6-APS kinyerésére királis közegben zajlik, ezért nem meglepő, hogy a molekula is sztereoeegységes anyag. Valójában elvileg $2^3=8$ szerkezet képződhetne, hiszen a penám-vázis vegyületnek három aszimmetriacentruma van: az egyik a 3-as számú szénatom, a másik a tiazol- és az azetidion-gyűrűk hídfőatomja (5-ös szén), a harmadik pedig az aminocsoportot hordozó 6-os szénatom. A kénatom két kötetlen elektronpárja miatt nem aszimmetrikus, a 2-es szénatom pedig a két metilcsoport miatt szimmetrikus. Mivel a rezonancia-stabilizált gyűrűs savamid atomjai egy síkban helyezkednek el, valamint a penám-vázat alkotó két gyűrű alacsony tagszámú kigyűrű, ezért az egész molekula konformációs mozgása korlátozott. A legnagyobb mértékű (amely mérték azonban jelentéktelen) konformációs mozgásra a 2-es szénatom képes.



6-Aminopenicillánsav (6-APS) aszimmetriacentrumai

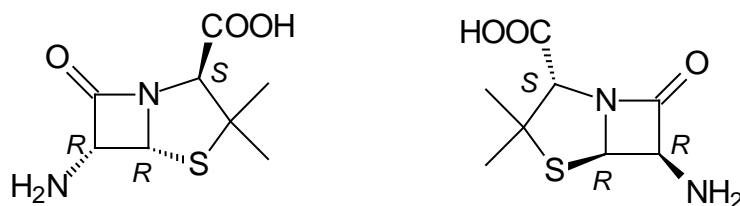
Az azetidion gyűrűt szubsztituáló kénatom, valamint az ezzel szomszédos exociklusos nitrogén az azetidiongyűrű azonos oldalán, a gyűrű síkjához képest *cisz* pozícióban helyezkednek el. Az azetidion sztereokémiája hasonló a diszubsztituált ciklobutánéhoz (lásd a cikloalkánoknál). A molekulát - csakúgy, mint bármely más esetben - térszerűen többféle módon lehetséges lerajzolni, mely ábrák természetesen ugyanazt a molekulát mutatják.



Egyetlen enantiomer többféle ábrázolásban

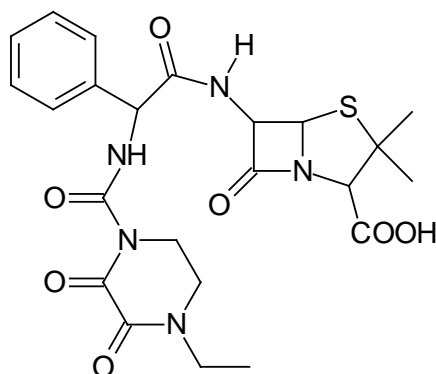
A tiazolgyűrűn található karboxilcsoport térállása az aminocsoporttal ellentétes, tehát a penám-váz „síkjának” másik oldalán helyezkedik el. Az abszolút konfigurációkat megadva, azok bármely, a fentiekben megadott térszerű ábrázolást is válasszuk, mindegyiken azonosak. Ha nem így lenne,

akkor ellenőrizni kell vagy az ábrát, vagy a CIP rangsor megállapításának helyességét.



A többféle ábrázolásmódban a konfigurációnak azonosnak kell lennie

56. **Feladat:** A 6-aminopenicillánsavhoz hasonlóan vizsgáljuk meg most a piperacillin molekulát!

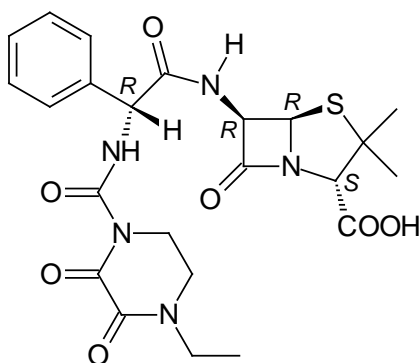


A piperacillin

Megoldás: A penicillin típusú antibiotikum molekulák β -laktám (azetidiongyűrű a penámvázban) funkciója a penámvázban meglévő gyűrűfeszülés miatt is savas hidrolízisre (például a gyomorban) érzékeny. Ennek a savérzékenységnek a kiküszöbölésére építettek számtalan szubsztituens a 6-os helyzetű aminocsoportra. Ilyen szubsztituens például a piperacillin molekula jelzett helyén található (N-etil-2,3-dioxopiperazin-N'-il)-karbamoil-szubsztituált fenilglicin-csoportja. Érdekes, hogy (mint általában az ilyen amid-szubsztituensek esetében a penicillineknél tapasztalt szerkezethatás összefüggések mutatták) a fenilglicin *R* konfigurációs izomere a 6-aminopenicillánsav molekulán hatékonyabb, mint az *S*. A szubsztituens másik fontos sztereokémiai szerepe, hogy sztérikusan védi a β -laktám funkciót a bakteriális β -laktamázok hidrolízisétől, így visszaszorítva a bakteriális rezisztenciát is (a β -laktamázt termelő törzsek ugyanis hatástalanítani képesek a penicillineket).

A természetes forrásból származó 6-APS sztereogén centrumai mellé a félszintézis során tehát a 6-helyzetű oldalláncban egy további aszimmetriacentrum került a piperacillin molekulába, melynek hatékonyabb konfigurációja *R*. A félszintézis során végrehajtott változtatás a 6-aminopenicillánsav aszimmetrikus (enantioszelektív) szintézisében a lehetséges kettőből csak egyetlen enantiomert eredményezett, mert a reakcióhoz sztereoelegyes D-fenilglicint alkalmaztak kiindulási anyagként. Másképpen

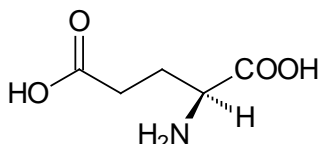
megközelítve: a piperacillin molekula a lehetséges $2^4=16$ enantiomer közül a reakciókörülményeknek köszönhetően csak egyetlen enantiomerként képződött.



A piperacillin

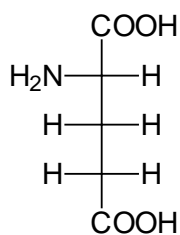
Megjegyzés: Az így leírható β -laktám szerkezet sztereokémiaiailag nagyon hasonlít a bakteriális sejtfa szintézisében fontos szerepet betöltő peptidekre, melyek D-alaninból (prokarióta sejtek esetén gyakori) épülnek fel. Ezen sejtfa alkotó fehérjéket (többek között) a baktérium transzpeptidáz enzime építi be a sejtfalba. Ez az enzim a β -laktám típusú antibiotikum azetidinyűrűjét alkotó ciszteinben „rejtőző” D-alaninnal (melynek konfigurációja éppen megegyezik a D-alanin R konfigurációjával!) elreagál, amely reakció a további működésében nagymértékben gátolt enzimet eredményez. Ennél fogva a baktérium képtelen további sejtfa szintézisre. A funkcióvesztés oka az, hogy a β -laktám antibiotikum tiazolgyűrűjének másik „alaninja” (melyet a tiazolidint alkotó valin foglal magába) már ellentétes konfigurációjú (ezzel nem képes további reakcióra a baktérium enzimrendszere), illetve, hogy ez merev gyűrűben helyezkedik el. Ez a sztereokémiai folyamat, illetve az a tény, hogy a prokarióta baktériumsejtek sejtfa építenek (az eukarióta főemlősök pedig nem) együttesen alapozzák meg az ilyen típusú antibiotikumok használatának lehetőségét (a baktériumok anyagcserjét károsítják, az emlősökét pedig nem)!

57. Feladat: Adják meg az alább látható glutaminsav abszolút konfigurációját a CIP rendszer szerint! Rajzolják le a Fischer-szerinti projektív képletét is a megfelelő relatív konfiguráció L- vagy D- jelével!



A glutaminsav

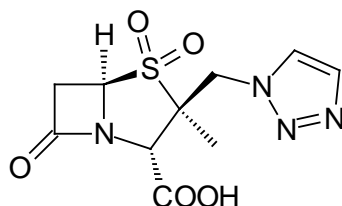
Megoldás: Az abszolút konfigurációval kiegészítve a vegyület az S-glutaminsav. Ez az abszolút konfiguráció az L-glutaminsavnak felel meg, melynek Fischer-féle projekciós képlete az alábbi.



L-glutaminsav

Megjegyzés: A lépfene (*Bacillus anthrax*) fal- és tokanyaga D-glutaminsav polimer. Az emberi szervezetben található homokirális fagociták lépfene fertőzés esetén nem emésztik meg, mert ők csakis az L-enantiomert képesek felismerni. Az emberi szervezet ezért egy másik védekező mechanizmust alakított ki: a humán neutrofil fagociták D-aminosav oxidáz enzimet képesek termelni ilyen fertőzés következményeként. Az oxidációhoz hidrogén-peroxidot termelnek, melynek fölöslege és az elégtelen sejtfalszintézis az antraxot is előli. A jelenség neve: *diasztereomer diszkrimináció (dd)*, hiszen a fagocita L-homokirális receptorai (homokirális aminosavakból felépült fehérjéi), mint diasztereomerek nem ismerik fel a D-glutaminsav polimer diasztereomereket. A fenti védekező mechanizmus alapja tehát a *dd*.

58. Feladat: Vizsgálják meg a tazobaktám sztereokémiáját!

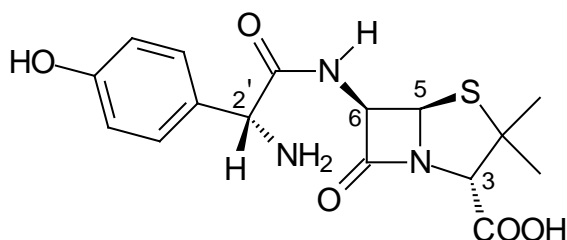


A tazobaktám

Megoldás: A penicillinek kutatása immáron csaknem száz évre nézhet vissza. Ezen időszak alatt néhány tízezer származékot állítottak elő. Vannak olyan vegyületek, melyeknek antibakteriális hatása jelentéktelen, de β -laktamáz-érzékeny molekulákkal kombinálva megvédik azokat a hidrolízistől. Ez a „testőr” szerep jutott a tazobaktámnak is. Sztereokémiai alapon igen erősen kötődik a β -laktamáz enzimek zöméhez, így kombinációkban alkalmazva biztosítja a hatékony penicillin vérszintet a baktériumok sejtfalszintézise ellen. A piperacillin-tazobaktám (Tazocin[®]) egy ilyen hatékony páros. Ebben a kombinációban β -laktamáz blokkolóként a tazobaktám az összes lehetséges $2^3=8$ enantiomer közül, mint egyetlen enantiomer szerepel. Szerkezetében a kénatom a többi penicillinhez hasonlóan szimmetrikus, bár szulfon (szemben a szokásos szulfidkénhez a penicillinekben). A 3 és 5 pozíciók konfigurációja szintén megegyezik a más penicillinek aszimmetriacentrumaiéval. Két különbség van: egyrészt abban, hogy mivel nincsen a molekulán 6-aminocsoport, ezért ez a pozíció a penám-vázon szimmetrikus. Ugyanakkor a 2-szénatom sztereogén a más penicillinek hasonló atomjához képest, hiszen egy metil- mellett egy triazolil-metilcsoportot is hordoz. A tazobaktám

enantiomerben ennek az aszimmetriacentrumnak a konfigurációja *S*. Az utóbbi megállapítására alkalmazott CIP rangsor az alábbi: 1 = *S*; 2 = C/H,C,N; 3 = C/H,H,N valamint 4 = C/H,H,H.

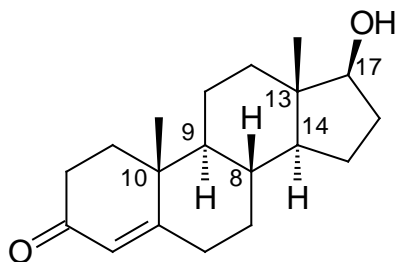
59. **Feladat:** Adják meg az amoxicillin aszimmetrikus (sztereogén) szénatomjainak abszolút konfigurációját! Írják le azt a CIP rangsort, amit használtak a meghatározáshoz centrumonként! Hány lehetséges sztereoizomre van?



Az amoxicillin

Megoldás: Konfigurációk: 2'*R* [1 = N; 2 = C/N,O,(O); 3 = C/C,C,(C); 4 = H], 3*S* [1 = N; 2 = C/C,C,S; 3 = C/H,C,O,O,(O); 4 = H], 5*R* [1 = S; 2 = N; 3 = C, 4 = H], 6*R* [1 = N; 2 = C/H,S; 3 = C/O,(O),N; 4 = H]. A lehetséges sztereoizomerek száma $2^4 = 16$.

60. **Feladat:** Adják meg a tesztoszteron aszimmetrikus (sztereogén) szénatomjainak abszolút konfigurációját! Hány lehetséges sztereoizomre van?

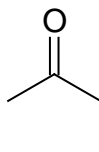


A tesztoszteron

Megoldás: 8*R*, 9*S*, 10*R*, 13*S*, 14*S*, 17*S*. Mindösszesen $2^6 = 64$ sztereoizomere lehetséges.

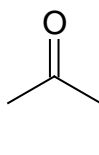
61. **Feladat:** Rajzolják le az összes elképzelhető butanon molekulát!

Megoldás: Az összes elképzelhető és lehetséges butanon neve: 2-butanon (bután-2-on)!



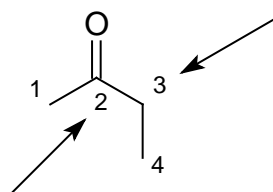
A bután-2-on (butanon)

62. **Feladat:** A butanon molekula szimmetrikus, ezért nincsen benne aszimmetriacentrum. Található benne viszont prokiralitáscentrum! Hány ilyen van a szerkezetben? Jelöljék meg az ilyen atom(ok)at!



A butanon

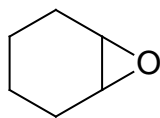
Megoldás: A butanon molekulában két prokiralitáscentrum található: az egyik a karbonil-szénatom, a másik pedig a mellette elhelyezkedő metilén-csoport. A racionális számozás szerint tehát a 2 és 3 szénatomok.



A butanon prokiralális szénatomjai

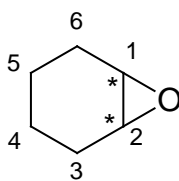
Mindkét szénatomra igaz ugyanis az az állítás, hogy egyetlen kémiai átalakítással aszimmetrikussá tehető.

63. **Feladat:** Jelöljék a ciklohexén-oxid aszimmetrikus szénatomjait! Adják meg azok konfigurációját! Hány sztereoizomere lehetséges?



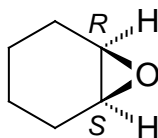
A ciklohexén-oxid

Megoldás: A ciklohexén-oxidnak két aszimmetrikus szénatomja van, amelyek az 1 és 2 pozícióban helyezkednek el a ciklohexángyűrűn. A ciklohexén-oxid egy speciálisan diszubsztituált etilén-oxid (epoxid), mivel a két szubsztituens (ciklohexán) egybe „folyik”. A két aszimmetrikus szénatom egymáshoz is kapcsolódik, valamint mindkettőn található egy-egy hidrogén, mint szubsztituens. Ennél fogva tehát a két szénatom (1 és 2) négy különböző szubsztituenset hordoz, ezért aztán hibridizációjuk sp^3 .



A ciklohexén-oxid aszimmetrikus szénatomjai

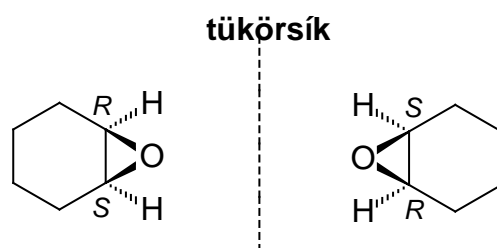
Az aszimmetriacentrumokhoz tartozó konfigurációkat a CIP konvenció szerinti rangsorból állapíthatjuk meg. Az 1-es szénatom esetében ez R [1 = O; 2 = C/H,C,O; 3 = C/H,H,C és 4 = H], a 2-es szénatomnál pedig S [1 = O; 2 = C/H,C,O; 3 = C/H,H,C és 4 = H].



A ciklohexén-oxid aszimmetrikus szénatomjaihoz tartozó konfigurációk

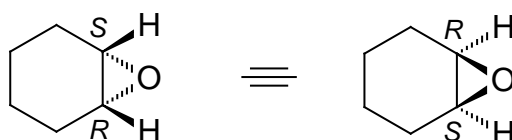
A ciklohexén-oxid molekula két gyűrűből áll, melyek anellációs kapcsolódása a molekulát két részre osztja. A háromtagú gyűrű merev, konformációs mozgásra szinte képtelen. Ez a tény az aszimmetriacentrumok számára egyfajta merevséget, állandóságot kölcsönöz. Az anellációs kötés két hídfőatomja éppen a ciklohexén-oxid két aszimmetriacentruma. Vegyük észre, hogy az anellációs kötésre, mint tengelyre merőlegesen egy tükrözési sík illeszthető a két aszimmetriacentrum közé. Ezen síkon keresztül a két aszimmetriacentrum éppen egymásra tükröztethető. Megállapíthatjuk tehát, hogy a ciklohexén-oxid molekula másodrendű szimmetriaelemet tartalmaz, ami miatt nem lehet királis! Mivel tudjuk ezt bizonyítani? A bizonyítás elvégzéséhez meg kell vizsgálnunk, hogy a ciklohexén-oxid és a tükörképe azonos molekulák

e? Az alábbi ábra alapján könnyen belátható, hogy a két képlet egyetlen entitást jelent, mert egymásba illeszthető szerkezetek. A ciklohexén-oxid tehát akirális molekula.



A kép és tükörképe egymásba illeszthetők, tehát nem enantiomerek, hanem egyetlen akirális anyag.

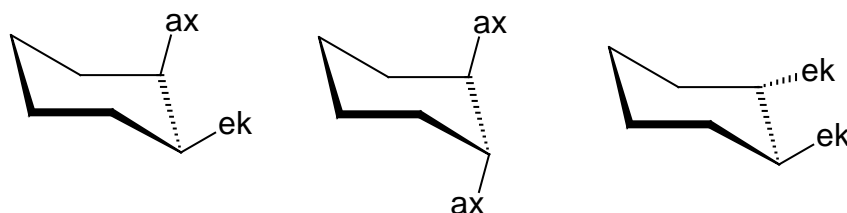
Ugyanerre juthatunk akkor is, ha egy másik módon közelítünk a tükörképi azonosság vagy különbség kérdése felé.



Ilyen megközelítéssel is azonosak.

Az eddigiekben tehát azt láttuk, hogy a speciálisan diszubsztituált ciklohexán, a ciklohexén-oxid *cisz* diasztereomere csak egyetlen enantiomer.

Arra a kérdésre, hogy hány sztereoisomere van a ciklohexén-oxidnak, akkor tudunk válaszolni, ha már tudjuk, hogy létezik-e a *transz* konfigurációjú diasztereomer is. Ennek eldöntésére azt kell megvizsgálnunk, hogy kialakulhat-e a háromtagú epoxidgyűrű *diaxiális* vagy *diekvatoriális* szén-oxigén kötések mentén? Ennek érdekében a molekulát le kell rajzolni a ciklohexán szék-konformereként. Amint az jól látható, az epoxid funkció kialakulása csakis az egymáshoz legközelebb eső *axiális-ekvatoriális* térállások esetén lehetséges, a *diaxiális* vagy *diekvatoriális* térállásban nem, mert nagyon távol esnek egymástól. Még az *axiális-ekvatoriális* térállás is csak igen erős torzulással adja az epoxidot, ez okozza a gyűrűfeszülést. Azok a gyógyszermolekulák és szintetikus intermedierek, amelyek ilyen funkciós csoportot hordoznak, ezt a sztereokémiát követik.



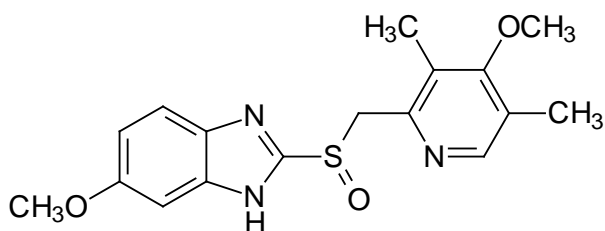
Csak az *axiális-ekvatoriális* térállás alkalmas epoxid-képzésre, ezért csak *cisz* diasztereomer képződhet, *transz* nem.

64. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

tropin és pszeudotropin

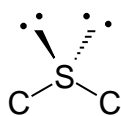
Megoldás: A tropin és pszeudotropin egymásnak konfigurációs izomerei, amennyiben egyetlen pszeudo-aszimmetriacentrum konfigurációjában különböznek egymástól.

65. **Feladat:** Az omeprazol az 1990-es évek elejétől népszerűvé vált protonpumpa-gátlók egyik képviselője. Ezekkel a szerekkel képessé váltunk a gyomor sósavtermelésének visszaszorítására, ami a fekélyekkel vagy anélkül jelentkező hiperacid betegek számára igen jelentős fejlődést jelentett. Ilyen származékok még mások mellett a lanzoprazol, pantoprazol és rabeprazol is. A molekulák sztereokémiai szempontból azért különösen fontosak számunkra, mert bennük nem szénatom tölti be a sztereogén (tehát aszimmetrikus) centrum szerepét, hanem kén! Rajzoljuk le az omeprazol két enantiomerét! Adjuk meg a konfigurációkat is!

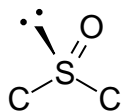


Omeprazol racemát

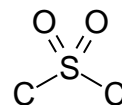
Megoldás: Hogyan képes a kénatom aszimmetrikussá lenni? A szénatomhoz képest kicsit más a helyzet. A szerves molekulákban a kén két szénatomhoz sztereokémiai szempontból háromféle formában kötődhet, melyeknek az oxidációs száma is különböző. Az egyik a szulfid-kén (C-S-C, itt a kén oxidációs száma -2), a másik a szulfoxid (C-SO-C, itt a kén oxidációs száma 0) és van a szulfon-kén (C-SO₂-C, itt a kén oxidációs száma $+2$). A szulfid-kénnek szabadon van mindkét szabad elektronpárja, a szulfoxidnak csak egy, a szulfonnak pedig mindkettő kötésben van. Amennyiben a két szénatom két különböző szubsztituenset takar, akkor a szulfoxid-kén aszimmetrikus. Ez a tény abból táplálkozik, hogy a szulfoxid-kénatomnak négy különböző szubsztituense van, szemben a szulfid-kénnel, melynek két egyforma szubsztituense a CIP konvenció szerint a két kötetlen elektronpárja, valamint a szulfon-kén, melynek két egyforma szubsztituense a két oxigén.



szulfid



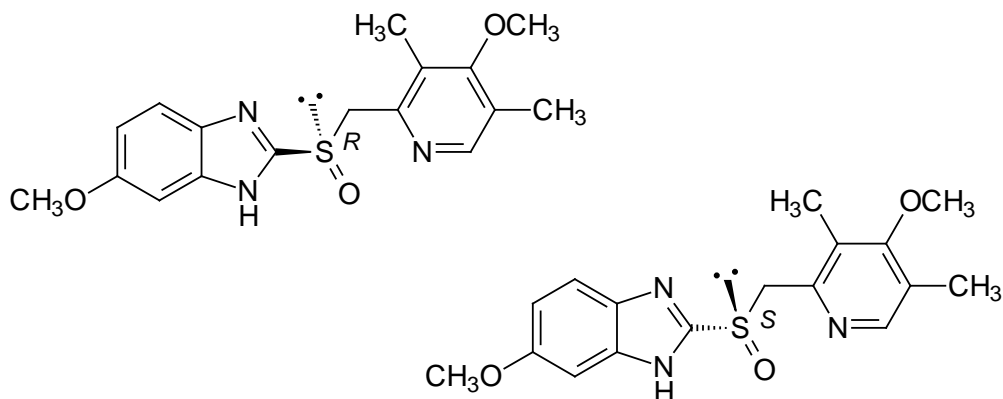
szulfoxid



szulfon

A kénatom három különböző formája

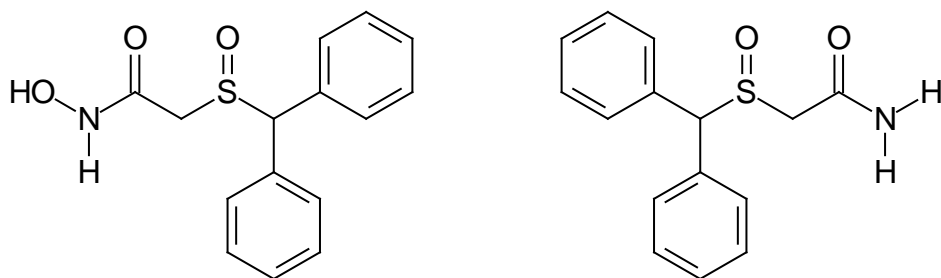
Két, egymástól különböző széntartalmú szubsztituens esetén tehát csak a szulfoxidok képesek optikai aktivitást, kiralitást generálni. Ennek megfelelően az omeprazol és analógjai (lévén szulfoxidok) is aszimmetrikusak. Molekuláikban egyetlen aszimmetriacentrum található (a kénatom), ennél fogva két enantiomerük képzelhető el. Az omeprazol példáján szemlélhetjük a jelenséget az alábbiakban. A két enantiomer rezolválható vagy aszimmetrikus szintézisben is előállítható külön-külön, ami alapját képezi az omeprazol királis váltásának (lásd ott) ezomeprazolá.



Az omeprazol két enantiomere

A konfigurációk meghatározása a következő, CIP konvenció szerinti rangsoron alapszik: *R* enantiomer [1 = O; 2 = C/N,N,(N); 3 = C/H,H,C és 4 = kötetlen elektronpár], valamint *S* enantiomer [ugyanaz].

66. Feladat: Az adrafinil és biodegradációs terméke a modafinil pszichostimuláns (α -adrenerg izgató) hatású molekulák. A kettő közül az első nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket (májfunkció rontása) a narkolepszia (az agy kóros állapota, melyben képtelen az alvás/ébredés ciklusokat fenntartani), kóros nappali aluszékonyosság (OSAS = obstructive sleeping apnoe syndrome) kezelésében, ezért kivonták. Rajzoljuk le a két molekula enantiomereit!

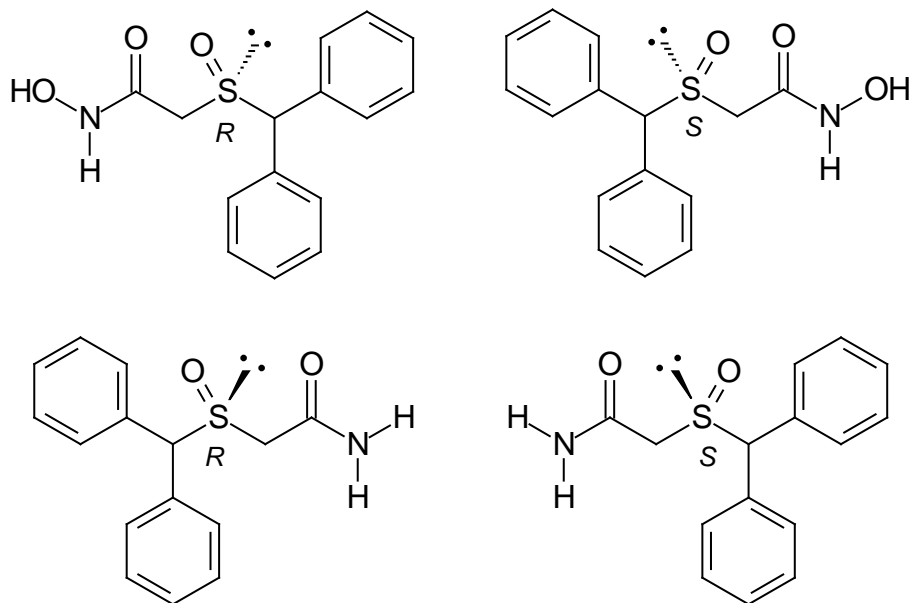


Az adrafinil

A modafinil

A két „ébredés” molekula

Megoldás: Az adrafinil hidroxámsav-származék (hidroxilaminnal amidált sav), melynek redukált amino-vegyülete a modafinil (primer savamid). Sztereokémiájuk nem különbözik egymásétól. Mindkettőben egyetlen aszimmetriacentrum a szulfoxid-kénatom (a szulfinilcsoportban). Ebből következően két-két enantiomerük lehetséges, melyek konfigurációja az alábbi ábrán látható.



Az adrafinil és modafinil „kénalapú” enantiomerei

Az enantiomerek megkülönböztetésére használt CIP rendszer szerinti rangsorrend az adrafinilnél: [1 = O; 2 = C/H,C,C; 3 = C/H,H,C és 4 = kötetlen elektronpár]. A modafinil molekula esetében pedig: [ugyanaz].

67. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

L-glicerinaldehid és D-glicerinaldehid

Megoldás: Az L-glicerinaldehid és D-glicerinaldehid egymásnak konfigurációs izomerei.

68. **Feladat:** Fogalmazzák meg saját szavaikkal a pszeudo-kiralitáscentrum fogalmát! Mondjanak rá példát is magyarázattal!

Megoldás: A kiralitáscentrumhoz (amit hívhatunk aszimmetriacentrumnak vagy sztereogén centrumnak is) hasonlóan a pszeudokirális szénatom is tetrahedrális téralkatú! A *pszeudo* prefixum a görögből átvett nyelvi elem, ami legtöbbször azt jelenti, hogy nem valódi, ál valami, ami csak olyan, mintha az lenne, valójában azonban nem. Nos, a CIP konvenciók rendszer ál-kiralitáscentrumként, vagyis pszeudo-kiralitáscentrumként kezeli azt a

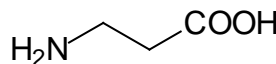
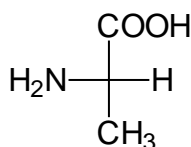
tetraedrális elrendeződésű aszimmetrikus (vagy szimmetrikus?) atomot (legtöbbször szénatomot), melynek a négy szubsztituense közül kettő azonos (konstitúciós értelemben azonos), mégis van közöttük egyetlen apró sztereokémiai különbség. A különbség pedig az, hogy a konstitúciójában azonos két szubsztituensnek egyenként van egy aszimmetriacentruma, melyeknek különbözik a konfigurációja. Az egyiké *R*, a másiké *S*. Az ilyen pszeudoaszimmetrikus vegyületben tehát három aszimmetriacentrum van, de az egyik centrumot csak az teszi pszeudokiráliássá, hogy a CIP konvenció szerint az *R* konfigurációnak prioritása van az *S* felett, tehát magasabb rendű a rangsorrend megállapításakor, mint az *S* konfiguráció!

Ilyen molekula például a korábban már tárgyalt tropin és a pszeudotropin. Ebben az értelemben a pszeudotropinnak köze van a pszeudokiralitáshoz, azonban a pszeudo előtagot a pszeudotropin korábban kapta a tropintól való megkülönböztetőség okán. Mindkét vegyület tropánvázas és mindkettőben van két szubsztituens a 3-as szénatomon, melyek konstitúciójukban egyformák, de konfigurációjukban különböznek. A pszeudo-kiralitáscentrumokat *r* és *s* sztereodeszkriptorokkal illetjük. A pszeudokirális atomok konfigurációjának megállapítása ugyanúgy történik, mint valódi kiralitással rendelkező „kollégáik” esetében azzal a kitéllettel, hogy $R > S$.

69. Feladat: Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

L-alanin és β -alanin

Megoldás: Az L-alanin és β -alanin konstitúciós izomerek, ennél fogva atomjaik más-más sorrendben kapcsolódnak egymáshoz. Ennek következtében az L-alanin királis, a β -alanin pedig nem.



L-Alanin és β -alanin

70. Feladat: Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

(E)-2-butén és (Z)-2-butén

Megoldás: Az (E)-2-butén és a (Z)-2-butén egymásnak konfigurációs izomerei, mert az atomok kapcsolódási sorrendje nem, csak egymáshoz való térbeli helyzete különbözik. Ennél fogva nem konstitúciós izomerek, hanem geometriai izomerek! Maga a két molekula nem királis, ezért aszimmetriacentrumuk sincs. A két molekula egyébként prokirális, mert a kettős

kötések szénatomjai, melyek egyenként is prokiralisak, egyetlen kémiai átalakításban aszimmetrikussá tehetők.

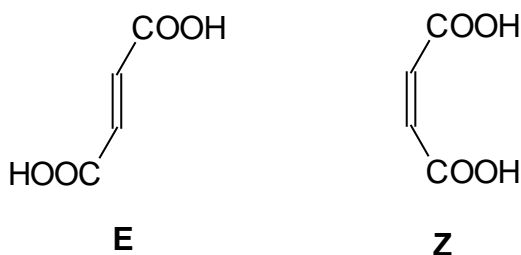


(E)-2-Butén és (Z)-2-butén

71. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

fumársav és maleinsav

Megoldás: A fumársav és maleinsav egymásnak szintén konfigurációs izomerei. Triviális neveik helyett a racionális elnevezésük többet mond sztereokémiájukról: (E)-2-butén-1,4-disav [(E)-etén-1,2-dikarbonsav, fumársav] és (Z)-etén-1,2-dikarbonsav [(Z)-2-butén-1,4-disav, maleinsav].



A fumársav és maleinsav

72. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

(-)-glicerinaldehid és (+)-glicerinaldehid

Megoldás: A (-)-glicerinaldehid és a (+)-glicerinaldehid egymásnak optikai izomerei annyiban, amennyiben a síkban poláros fény síkját balra illetve jobbra fordítják el a polariméterben. Ugyanakkor azt is jól tudjuk, hogy ez az egyetlen fizikai paraméter, amelyben az enantiomerek egymástól különböznek, tehát a (-)-glicerinaldehid és a (+)-glicerinaldehid egymásnak konfigurációs izomerei, közelebbről enantiomerei! Az enantiomerek konfigurációja (ha tényleg enantiomerei egymásnak) ellentétes (kép és tükörkép), de független az optikai aktivitás irányától. Az optikai aktivitás (mint fizikai paraméter) mérését a polarimetria, az abszolút konfiguráció (mint fizikai paraméter) mérését pedig a röntgen diffrakciós, a cirkuláris dikroizmus (CD) és az optikai rotációs dikroizmus (ORD) technikák segítségével végzik.

73. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

transz-2-metilciklohexanol és *transz-4*-metilciklohexanol

Megoldás: A *transz-2*-metilciklohexanol és a *transz-4*-metilciklohexanol egymásnak konstitúciós izomerei.

74. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

cisz-2-metilciklohexanol és *cisz-4*-metilciklohexanol

Megoldás: A *cisz-2*-metilciklohexanol és a *cisz-4*-metilciklohexanol egymásnak konstitúciós izomerei.

75. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

transz-2-metilciklohexanol és *cisz-2*-metilciklohexanol

Megoldás: A *transz-2*-metilciklohexanol és a *cisz-2*-metilciklohexanol egymásnak konfigurációs izomerei. Közelebbről egymás diasztereomerei.

76. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

transz-4-metilciklohexanol és *cisz-4*-metilciklohexanol

Megoldás: A *transz-4*-metilciklohexanol és a *cisz-4*-metilciklohexanol egymásnak konfigurációs izomerei. Közelebbről egymás diasztereomerei.

77. **Feladat:** Mondjanak példát olyan sztereoizomerekre, melyek között fennáll enantiomer viszony, ugyanakkor nincsen közöttük diasztereomer kapcsolat!

Megoldás: Erre a helyzetre példa lehet minden olyan királis molekula, amelyben csak egyetlen aszimmetriacentrum található. Az ilyen vegyületek száma a gyógyszerészetben (analitika, gyógyszerkémia, farmakológia) igen magas!

78. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

(-)-kokain és (+)-kokain

Megoldás: A (-)-kokain és (+)-kokain egymásnak tükörképi izomerei (enantiomerei), tehát konfigurációs izomerek.

79. **Feladat:** Mondjanak példát olyan sztereoizomer vegyületekre, amelyek esetében diasztereoizomer viszony ugyan fennáll, de nincsenek enantiomerek az izomerek között!

Megoldás: Az ilyen vegyületek akirálisak! Ez azt jelenti, hogy nem állnak tükörképi viszonyban egymással, a tükörképük viszont megegyezik önmagukkal. Ilyen minden kettős kötés körüli konfiguráció: E/Z diasztereomerek, de nem tükörképei egymásnak. Ugyanakkor mind az E, mind pedig a Z diasztereomer tükörképe azonos önmagával.

Ilyenek még a cikloalkán (lásd a definíciók között) sztereoizomerek közül azok, amelyek 1,4-diszubsztituáltak, és a két szubsztituens azonos!

Ilyenek még a síknégyzetes koordinációs vegyületek, mint a ciszplatin és diasztereomere, melyek szintén nem királisak.

80. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

propanol és izopropanol

Megoldás: A propanol és izopropanol egymás konstitúciós izomerei.

81. **Feladat:** Mondjanak példát olyan sztereoizomer vegyületekre, amelyeknek egyik diasztereomere királis, a másik pedig akirális!

Megoldás: Minden *mezo* formával rendelkező sztereoizomer vegyületcsoport (legalább két aszimmetriacentrummal kell rendelkezniük!) példája ennek a sztereokémiai helyzetnek. A legismertebb talán erre a borkősav sztereoizomerek példája (lásd korábban). Az ilyen vegyületcsoportokban mindig kevesebb izomer található, mint ahogy azt a 2^n szabály lehetővé tenné. A borkősavak is csak hárman vannak!

Ilyen vegyületek találhatóak még a diszubsztituált cikloalkánok (lásd a definíciók fejezetben) között is, kizárólag a két azonos szubsztituens hordozók között.

82. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

2-metilpentán-3-on és hexán-4-on

Megoldás: A két vegyület egymásnak konstitúciós izomere.

83. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

cis-dekalin és *transz*-dekalin

Megoldás: A két vegyület egymásnak konfigurációs izomere.

84. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy konstitúciós (kapcsolódási sorrend) vagy konfigurációs (relatív térhelyzet) különbség van-e az alábbi vegyületek között?

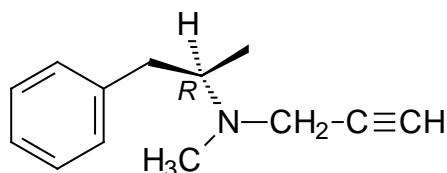
α -alanin és β -alanin

Megoldás: A két vegyület egymásnak konstitúciós izomere.

85. **Feladat:** Mondjanak példát olyan izomercsoportra, ahol mind enantiomer, mind diasztereomer viszony fennáll a sztereoizomerek között!

Megoldás: Majdnem az összes olyan vegyület ilyen, amelyben több mint egyetlen aszimmetriacentrum található. Talán ilyen a királis vegyületek zöme a gyógyszerkincsünkben!

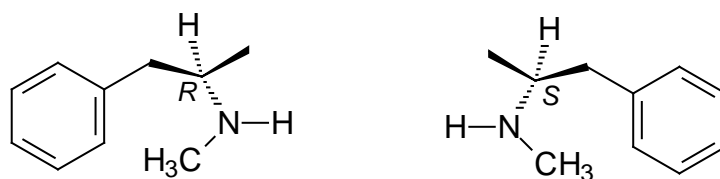
86. **Feladat:** Mit gondolnak, miért az *R*-szelegilin molekulát forgalmazzák az ellentétes enantiomer vagy a racemát helyett?



***R*-Szelegilin**

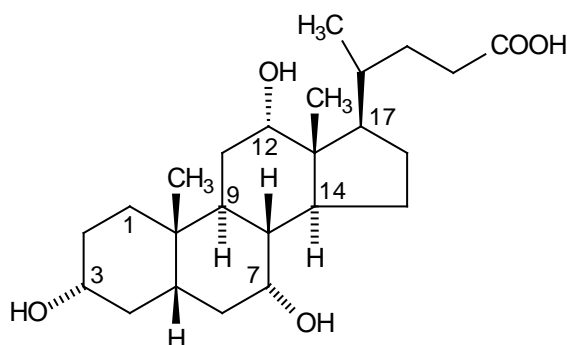
Megoldás: A metamfetamin molekula egyetlen aszimmetrikus szénatomot hordoz, ezért két enantiomere lehetséges. A két enantiomer nem bioekvivalens, hiszen csak az *S* izomernek van központi idegrendszeri hatása. Ebből a szempontból az *R* enantiomer hatása elhanyagolható. Ennek relevanciája a feltett kérdésben az, hogy az *R*-szelegilinből metabolizmusa során csak *R*-metamfetamin képződhet! A kérdésre a konkrét válasz tehát:

gyógyszerbiztonsági szempontok miatt a három lehetséges szelegilin féleségből (*R*, *S* és racemát) csak az *R* konfigurációjú vegyületet forgalmazzák és engedélyezik.



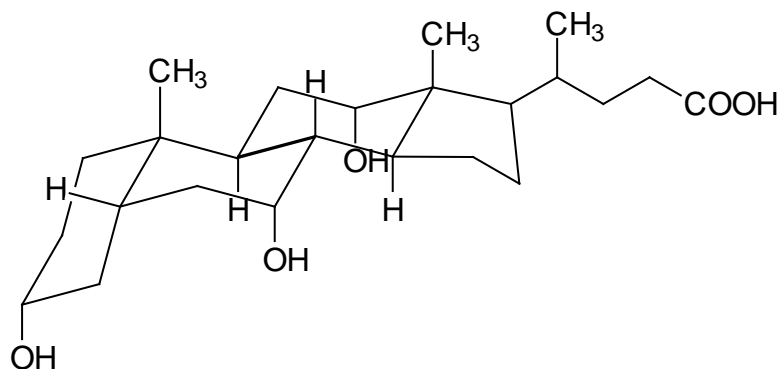
A két amfetamin enantiomernek nem egyforma a hatása

87. **Feladat:** Ábrázolják az epesavak közül a kólsavat térszerű formában! Adják meg az anellációs és nem-anellációs gyűrűkapcsolatok konfigurációját!



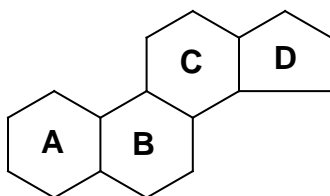
A kólsav

Megoldás: A kólsav racionális neve a kolánsavból indulva: 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -kolánsav. A 10 és 13 helyzetű metilcsoportok, a 17 karboxipropilcsoport és az 5 valamint 8 pozícióban található hidrogének a kolánsavhoz hasonlóan a kólsavban is β -állásban, míg a 9 és 14 hidrogének α -térállásban helyezkednek el a kólsav fenti ábrán is látható, projektív síkjához képest. A kolánsavtól eltérően a kólsavban további három szubsztituens van a 3-, 7- és 12-hidroxicsoportok formájában, melyek térállása mindhárom esetben α . A gyűrűkapcsolatok konfigurációja a síkábrából is jól látszik, amit azonban képesek vagyunk megerősíteni (inkább térben, mint síkban látni és láttatni), ha megalkotjuk a kólsav térábráját. Miközben ezt tesszük, figyelniünk kell arra, hogy a szubsztituensek valóban a megadott módon, egymással szemközti oldalakon (a kólsav molekula két oldalán) helyezkedjenek el a térábrán. Ennek érdekében minden szénatom esetében figyelni kell a tetrahedrális téralkat alkalmazására!



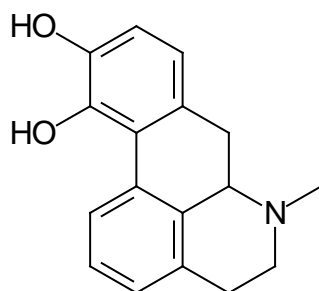
A kólsav térszerű ábrázolása

Az elkészült térszerű szerkezetről is leolvashatjuk az anellációs kapcsolatokat konfigurációját: A/B *cisz*, B/C *transz* és C/D *transz* és a nem-anellációs kapcsolatokat is: A/C *anti*, B/D *anti*. A gyűrűkapcsolatokhoz használt gyűrűjelölések láthatók az alábbi ábrán.



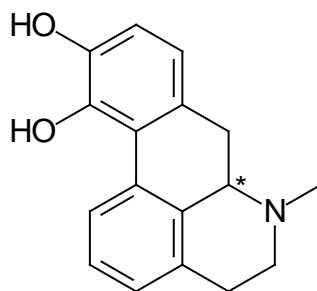
A négy gyűrű jelölése

88. Feladat: Rajzolják le az apomorfin szerkezetét! Jelöljék aszimmetrikus atomjait! Hány sztereoizomere van? Adják meg azok konfigurációját a CIP konvenció szerint!



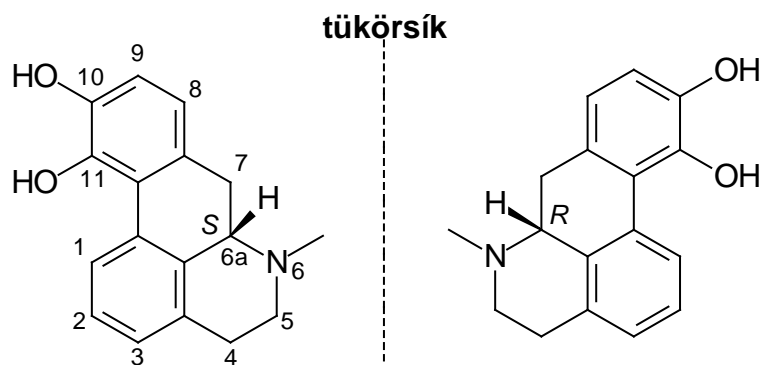
Az apomorfin

Megoldás: Az apomorfin molekulán egyetlen aszimmetrikus szénatom található a nitrogén szomszédságában.



Az apomorfín aszimmetrikus szénatomja

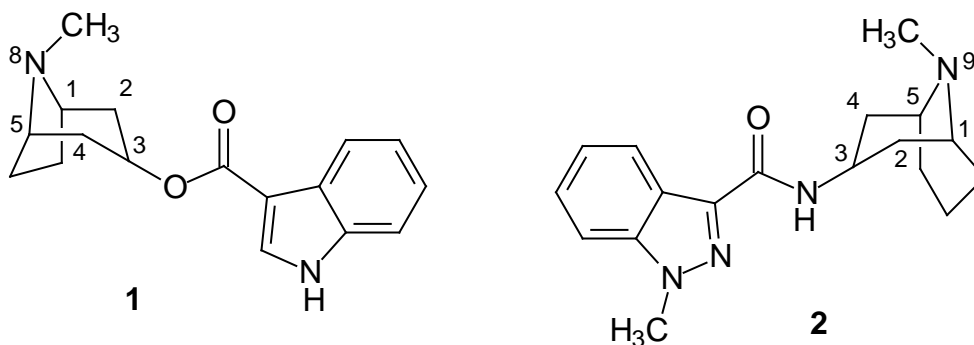
Az egyetlen aszimmetriacentrum jelenléte a viszonylag nagy molekula szerkezetében két sztereoizomer, közelebbről enantiomer képződését teszi lehetővé. A két enantiomer több ábrázolásban is megjeleníthető, melyek közül az egyik látható az alábbi ábrán. A konfigurációk meghatározása az alábbi CIP rangsorrend szerint történik: 1 = N; 2 = C/C,C,(C); 3 = C/H,H,C és 4 = H.



Az apomorfín két enantiomere

Megjegyzés: Az apomorfín *Apomorphini hydrochloridum* néven a Ph. Hg. VIII-ban is hivatalos. A gyógyszerkönyvi definíció szerint a molekula (6a*R*)-6-metil-5,6,6a,7-tetrahidro-4*H*-dibenzo[*de,g*]kinolin-10,11-diol, tehát az *R* konfigurációs enantiomer. Az apomorfín hánytatószer, ugyanakkor dopamin agonista hatása miatt antiparkinson szerként is használatos (természetesen antiemetikummal kombinálva). Legújabban erektilis diszfunkció kezelésében is szerepet kapott. Mindegyik indikációban az *R* enantiomer az adott gyógyszer hatóanyaga.

89. Feladat: Elemezzék a hányáscsillapító hatású tropiszetron és graniszetron szerkezetét sztereokémiai szempontok alapján! Válasszák ki aszimmetrikus szénatomjaikat, majd állapítsák meg azok konfigurációit! A 3-as szubsztituens relatív térállása mindkét esetben *endo*.



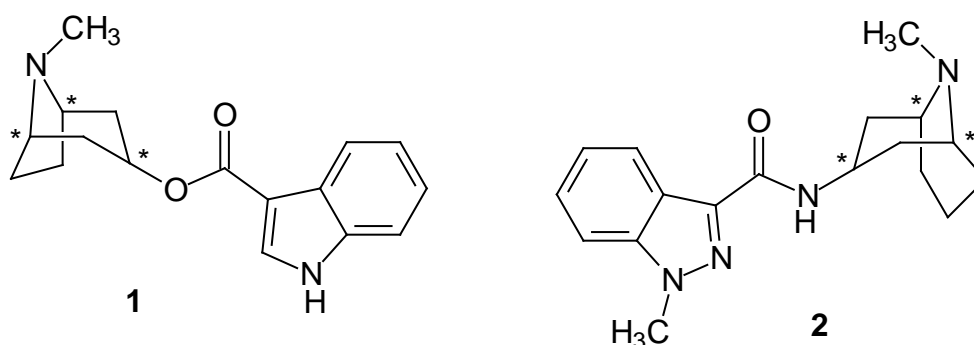
Tropiszetron (1) és graniszetron (2)

Megoldás: Mindkét molekula N-áthidalást tartalmaz, mely metil-szubsztituált tercier amin. Az *endo* relatív térállás azt jelenti, hogy a lehetséges két térállás (a piperidin szék-forma axiális és ekvatoriális állása) közül a 3-helyen elhelyezkedő szubsztituens a piperidin szék-konformer „alatt” helyezkedik el. A másik relatív térállást leíró deszkriptor az *exo*, jelentése szerint a piperidin szék-konformerjéhez képest „kívül” helyezkedik el. Úgy is fogalmazhatunk, hogy az *endo* térállás megfelel a piperidin szék-konformer axiális állásának, míg az *exo* az ekvatoriálisnak.



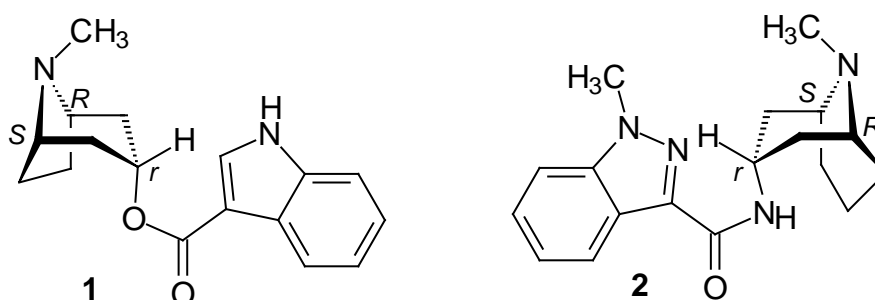
Az *endo* és *exo* relatív térállás (egyben abszolút konfigurációt is jelenthet)

Mindkét molekula három aszimmetrikus szénatomot hordoz nagyjából hasonló kémiai környezetben, így aztán várhatóan konfigurációjuk is hasonló lesz. A két kértékelt molekula aszimmetriacentrumai (mindhárom) a gyűrűs szénatomokra lokalizálódnak.



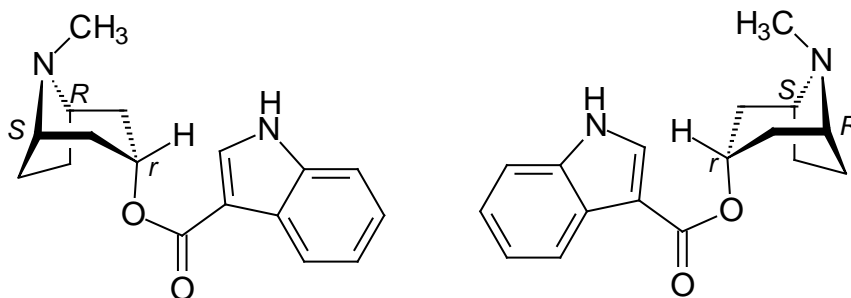
A tropisetron (1) és granisetron (2) aszimmetrikus atomjai

Amennyiben a 3-as hely szubsztituensének relatív állása tisztázott, akkor megadhatjuk a konfigurációkat is. Ezeket láthatjuk alább térszerű ábrákon. Világosan látszik, hogy mindkét molekula 3-as helyén pszeudoaszimmetriacentrum van. Mindkét molekula két, konstitúciójában azonos szubsztituense között csak a CIP konvenció szerinti konfiguráció milyensége a különbség. Az *R* a magasabb rangú, ezért a 3-as aszimmetriacentrum konfigurációja *r*. Ha a 3-as szubsztituens exo-térállásban helyezkedne el, akkor itt éppen fordított, *s* „pszeudo”-konfiguráció alakulna ki. Különbséget kell tennünk a *mezo* formák és a *pszeudokirális* molekulák között. A *mezo* állapot szükséges feltétele a két diasztereomer jelenléte: az egyik királis, a másik nem! Ezek a molekulák nem *mezo* formák!



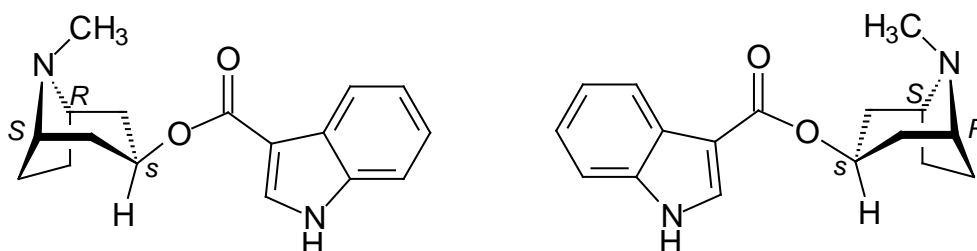
A két molekula pszeudoaszimmetrikus

A tropisetron és a granisetron akirálisak, mert megegyeznek tükörképükkel. Nincsen királis diasztereomerük, mert nem képes kialakulni a rendkívül merev molekula miatt. Ezért nevezzük őket álkirális molekuláknak. Igaz ugyan, hogy található bennük két valódi aszimmetriacentrum, de azok egymásnak éppen tükörképei a molekulán belül, tehát a molekula másodrendű szimmetriaelemet hordoz, ami nem fér össze a kiralitással.



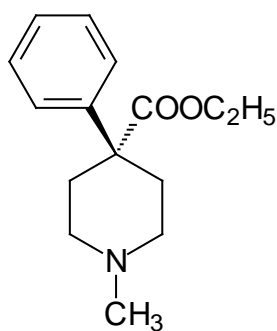
A tropiszetron azonos a tükörképével

Amennyiben megvizsgáljuk a 3-helyen *s* konfigurációjú izomert, mint lehetséges szerkezeti módot, ugyanezt találjuk. Pszeudokirális vegyületeket látunk.

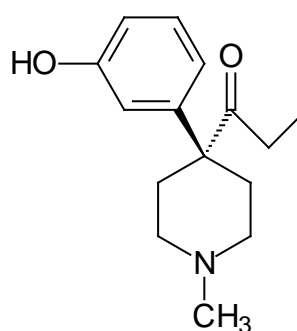


Akkor is azonos, ha a pseudo-aszimmetriacentrum konfigurációja ellentétes

90. **Feladat:** Jelöljék a petidin és a ketobemidon aszimmetriacentrumait! Hány sztereoizomerük lehetséges?



1



2

A petidin (1) és a ketobemidon (2)

Megoldás: A major analgetikumok szintetikus csoportjába tartozó petidin és ketobemidon szerkezetében nem található aszimmetrikus atom!

91. **Feladat:** Állapítsák meg, hogy királis vegyület-e a glicerín!

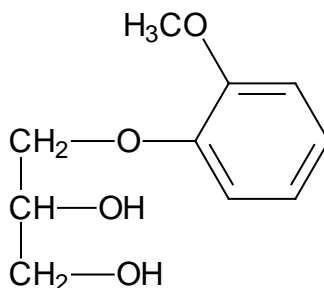
Megoldás: A glicerín akirális molekula, tehát nincsenek aszimmetriacentrumai.

92. **Feladat:** Állapítsák meg, vajon prokirális molekula-e a glicerín?

Megoldás: Igen, a glicerín prokirális molekula, amennyiben egyetlen kémiai átalakítással királissá tehető. Ilyen reakció például a glicerín 1-es vagy 3-as szénatomján végrehajtható O-alkilezés, amennyiben csak az egyik pozícióban hajtjuk végre a reakciót! A dialkilezés továbbra is szimmetrikus, tehát akirális molekulát eredményezne.

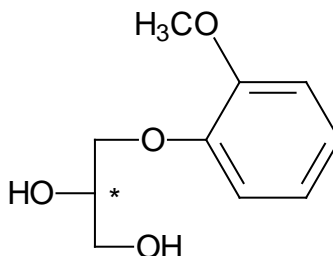
A glicerín prokirális szénatomja ebben az esetben a 2-es szénatom!

93. **Feladat:** Jelöljék meg az köptető és központi támadású izomrelaxáns hatású klasszikus, gvajfenezin molekula aszimmetrikus szénatomját! Rajzolják le enantiomereit!



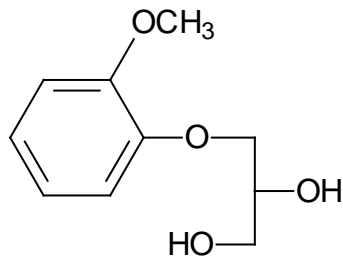
A gvajfenezin

Megoldás: A gvajakolból és glicerínből származtatható, régóta jól ismert molekula egyetlen aszimmetriacentrumot hordoz, tehát két sztereoizomere lehetséges. A két enantiomer a szintézishez kiindulási anyagként felhasznált prokirális glicerín molekula prokiralitáscentrumából (2-es szénatom) a monoalkilezési reakcióban kialakuló valódi aszimmetriacentrumnak köszönhető.

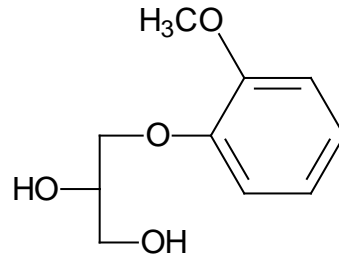


A gvajfenezin aszimmetriacentruma

A két enantiomer konfigurációja megadható Fischer-féle projekcióban is az alábbiak szerint. A magasabb oxidációs állapotban a fenilcsoport szénatomja van, ezért „ő” szerepel a projekciós ábra felső részén.



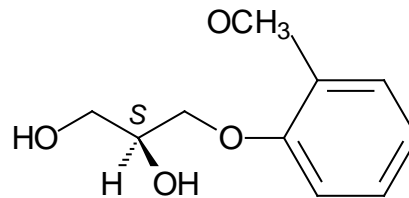
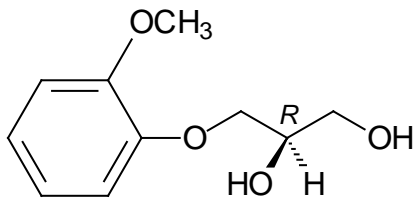
D-



L-

A gvajfenezin D- és L-gliceril-izomerei

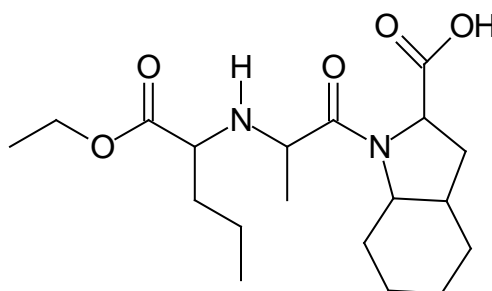
A gyógyszerkönyv a CIP konvenció szerint ábrázolja a molekulákat. Ezt mi is megtehetjük, ha a fenti Fischer-féle projekcióból szabályszerűen kibontjuk a molekulákat.



A gvajfenezin R és S enantiomerei

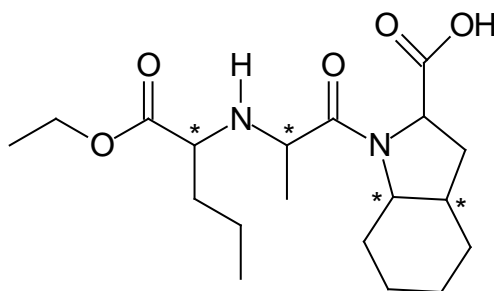
Megjegyzés: A Ph. Hg. VIII-ban a racemát hivatalos *Guaifenesinum* néven!

94. **Feladat:** A perindopril angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátló, ennél fogva vérnyomáscsökkentő hatású molekula. Jelöljék rajta az aszimmetrikus szénatomokat! Hány sztereoizomere lehetséges?



A perindopril

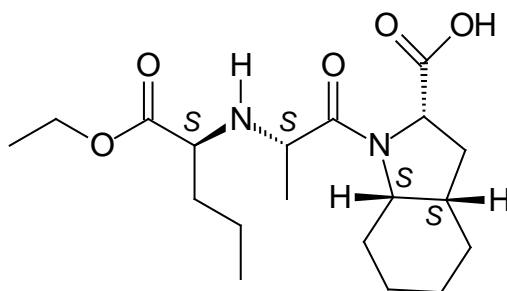
Megoldás: A perindopril molekula négy darab aszimmetrikus szénatomot tartalmaz: kettőt az aminocsoporttal szomszédos, kettőt pedig a biciklusos molekularész anellációs pozícióiban. Ennek megfelelően a lehetséges sztereoizomerek száma $2^4=16$.



A perindopril aszimmetrikus szénatomjai

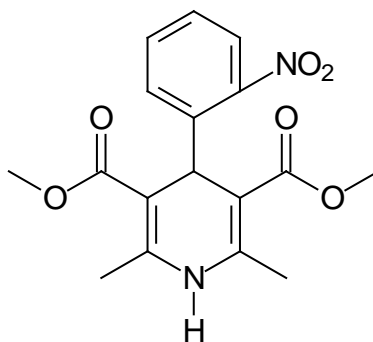
95. **Feladat:** A perindopril molekula egy olyan sztereoizomer vegyületcsoport egyik tagja, melynek létszáma 16. A perindoprilnek, mint a 16 közül az egyik enantiomernek a szerkezete az alábbi, CIP rendszernek megfelelő képlettel írható le. Olvassák le a képletről az előző feladatban megállapított aszimmetriacentrumok konfigurációit!

Megoldás: A perindopril molekula aszimmetriacentrumainak CIP szerinti konfigurációja mindegyik esetben S. Azt is mondhatjuk, hogy az ACE gátlására a perindopril és 15 izomere közül a perindopril aszimmetriacentrumai által elfoglalt négy S konfiguráció a legmegfelelőbb.



A perindopril a hatékony enantiomer

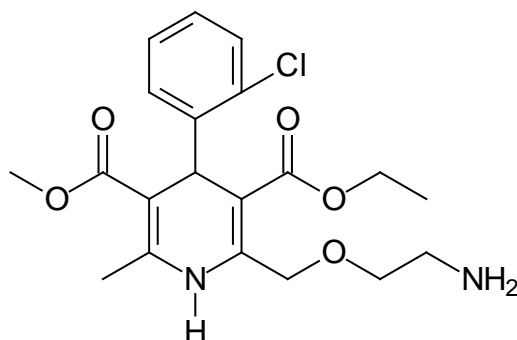
96. **Feladat:** Jelöljék meg a Ca^{2+} -csatorna-blokkoló hatású nifedipin molekula aszimmetrikus atomjait! Hány sztereoizomere lehetséges?



A nifedipin

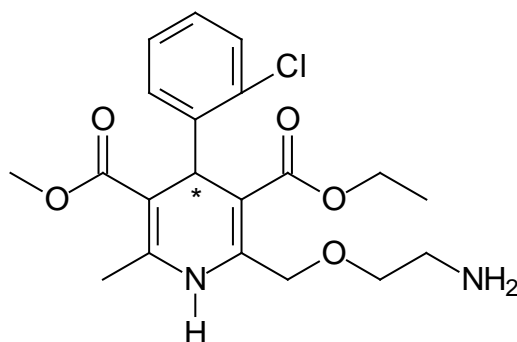
Megoldás: A nifedipin atomjai közül egyik sem aszimmetrikus (mind szimmetrikus)! Az aszimmetriához legközelebb az 1,4-dihidropiridin-gyűrű 4-es szénatomja van, mivel sp^3 (tetrahedrális) hibridizációjú és három különböző szubsztituens található rajta (hidrogén, 2-nitrofenil- és metilészter-csoporttal szubsztituált olefinkötésű szén). Mivel azonban a metilészter szubsztituensből kettő is fellelhető ugyanazon a szénatomon, ezért a molekula akirális.

97. Feladat: Jelöljék meg a Ca^{2+} -csatorna-blokkoló hatású amlodipin molekula aszimmetrikus atomjait! Hány sztereoizomere lehetséges?



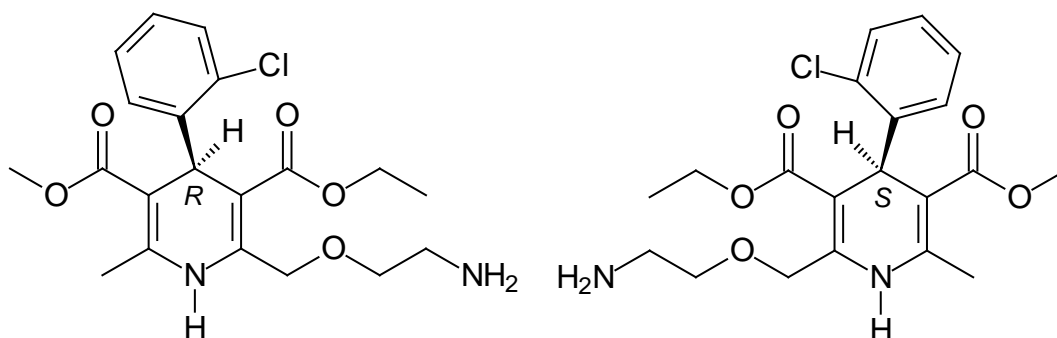
Amlodipin

Megoldás: Mivel az amlodipin molekula dihidropiridin-gyűrűjének 4-szénatomján négy különböző szubsztituens található, ezért a molekula aszimmetrikus. Az aszimmetria centruma a tehát a 4-helyzetű szénatomon van. Az összes lehetséges sztereoizomereinek száma 2, melyek tükörképi enantiomer viszonyban vannak.



Az amlodipin aszimmetriacentruma

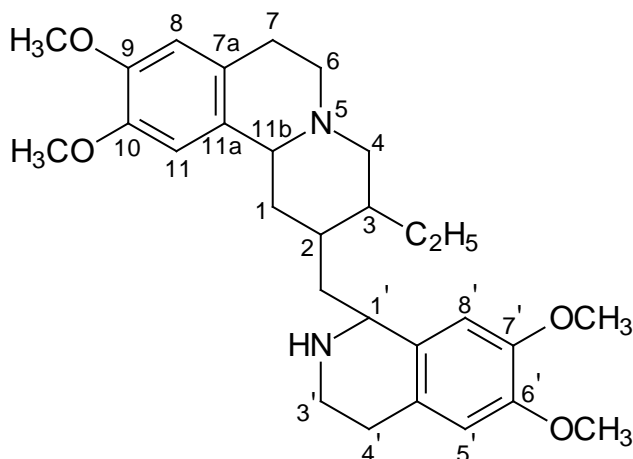
Az amlodipin enantiomerei az egyik lehetséges ábrázolásmódban láthatók az alábbi ábrán. A CIP szerinti rangsor megállapítása után kapott rangsorrend az alábbi: 1 = 2-klór-fenil-; 2 = C-COOEt; 3 = C-COOMe és 4 = hidrogén.



Az amlodipin enantiomerei a konfigurációkkal

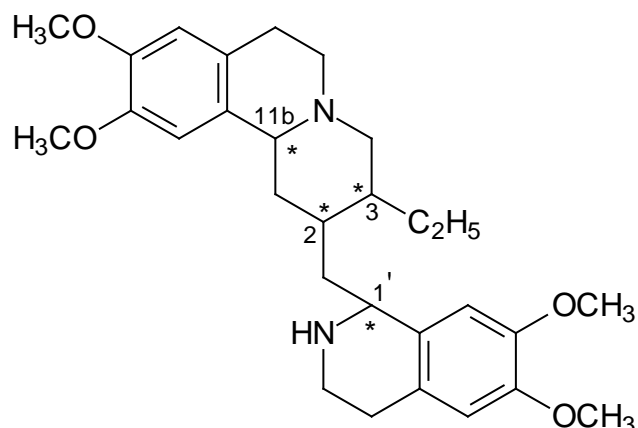
Megjegyzés: A dihidropiridin típusú Ca^{2+} -csatorna-blokkoló hatású királis vegyületeket annak ellenére, hogy hatásuk enantiomer szelektív, eredetileg racemátokként hozták forgalomba. Nem lenne meglepő, ha a közeli jövőben körükben királis váltással találkozánk.

98. **Feladat:** Rajzolják le az emetin molekulát síkszerűen, jelöljék aszimmetriacentrumait, majd rajzolják le szerkezetét a Ph. Hg. VIII. szerint a gyógyszerkönyvi nevet használva! Értelmezzék a sztereokémiai vonatkozásokat!



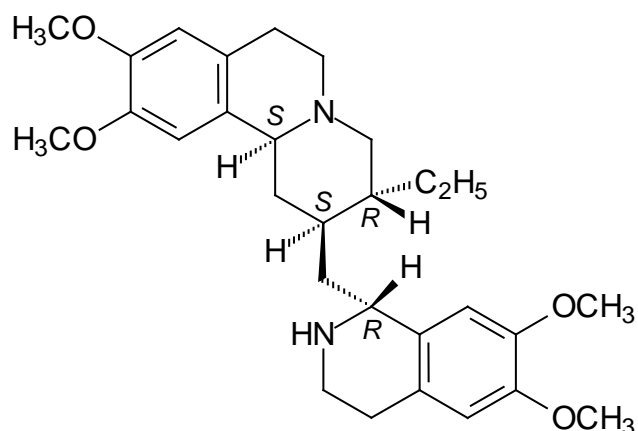
Emetin síkszerűen ábrázolva

Megoldás: Az emetin molekula összesen négy aszimmetriacentrumot hordoz. Ezek közül egy az izokinolin molekularész 1'-szénatomján, három pedig a benzokinolizin molekularész 2-, 3- és 11b-szénatomján található.



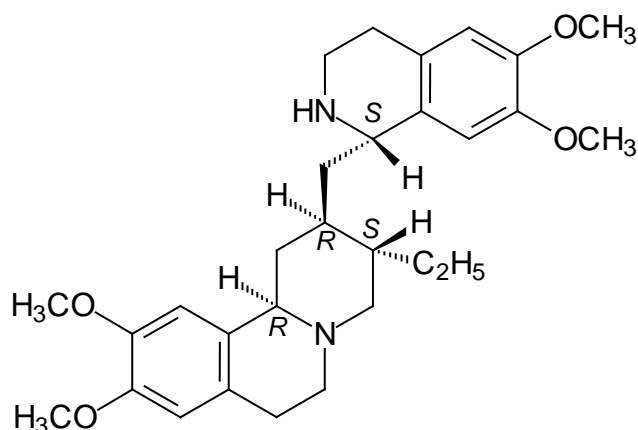
Az emetin aszimmetrikus atomjai

Az emetin (*Emetini hydrochloridum*) gyógyszerkönyvi definíció szerinti neve a sztereodeszkriptorokkal: (2*S*,3*R*,11*bS*)-2-[[*(1'R)*-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-il]-metil]-3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-benzo[*a*]kinolizin. A gyógyászatban használatos emetin, ami egyébként az ipekakuána gyökérből (*Ipecacuanhae radix*, *Cephalis ipecacuanha*) izolálható 2-3 %-ban, aszimmetriacentrumainak konfigurációja 2*S*, 3*R*, 11*bS* és 1'*R*. Ezen deszkriptoroknak megfelelően kell tehát lerajzolnunk most már az emetin molekulát a gyógyszerkönyvi név alapján annak érdekében, hogy a gyógyszerkönyv által elfogadott és alkalmazott szerkezetet kapjuk!



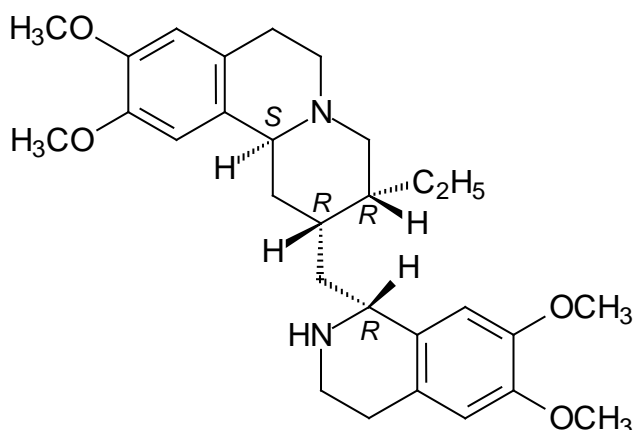
Az emetin gyógyszerkönyvben hivatalos enantiomere

A gyógyszerkönyv előírja az emetin fajlagos optikai forgatóképességének vizsgálatát is, melyben +16 és +19 közötti értéket ír elő. Tehát az általunk jelenleg vizsgált enantiomer a jobbra forgató enantiomer. A másik, gyógyszerkönyvben nem hivatalos enantiomer ennek a tükörképe, ezért minden aszimmetriacentruma ellentétes a hivataloséval.



Az emetin tükörképi enantiomere

A gyógyszerkönyvi emetin molekula tehát egy sztereoiszomer vegyületcsoport tagja. Ezek létszáma $2^4=16$, melyek közül négy diasztereomer pár, azaz tizenhat enantiomer. A gyógyszerkönyv vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel vizsgálta az izoemetin szennyezésre is. Az izoemetin a gyógyszerkönyvben hivatalos molekulának diasztereomere (ezért lehetséges VRK-s kimutatása), mely csak egyetlen aszimmetriacentrum (a 2-helyzetű) konfigurációjában tér el az emetintől!



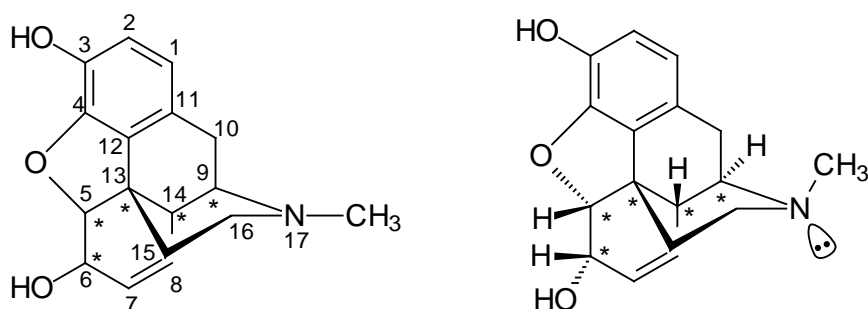
Az emetin 2-epimere az izoemetin, mely az emetinnek egyúttal diasztereomere is.

Úgy is fogalmazhatunk, hogy az emetin 2-epimere, az izoemetin nem szennyezheti (az előírtnál nagyobb mértékben) a gyógyszerkönyvi minőségű emetin szubsztanciát!

Megjegyzés: Az emetin négy aszimmetriacentruma közül a 3-as helyen található érdemes még egyszer megvizsgálni. A CIP konvenció szerinti rangsor megállapítása során ugyanis a legmagasabb rangú (1) szubsztituens után rangegyenlőség fedezhető fel a két 6,7-dimetoxi-izokinolin vázrész felé haladva. A második körben elérünk egy-egy aszimmetriacentrumot (mindkét esetben az izokinolin 1-es atomján), melyek közül az egyik *R*, a másik *S* szerint konfigurál. Mint azt jól tudjuk, a CIP rendszerben az *R* konfiguráció magasabb rangot képvisel, mint az *S*. Mindemellett azonban nem állíthatjuk, hogy a 3-as

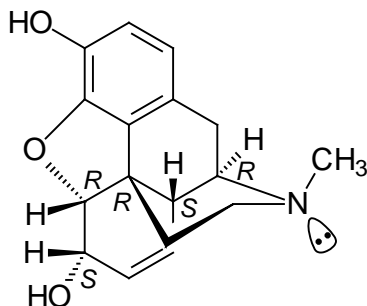
szénatom az emetin szerkezetében pseudoaszimmetrikus (a rangsor kérdése itt még nem dől el), mert ez csak akkor állna be, ha a két vizsgált szubsztituens konstitúciós szempontból teljesen azonos lenne! Mivel azonban ez a feltétel nem teljesül (az egyik izokinolin ugyanis benzokinolizin vázelemet alkot), innen tovább kell lépünk a rangsor megállapítása érdekében. A rangsor csak akkor dől el a két szubsztituens között az *S* szerint konfigurált szénatomot (11b) is hordozó szubsztituens javára (2), amikor lelépünk az izokinolin-nitrogénekről ebben az esetben két szénatom, a másik oldalon pedig csak egyetlen szénatom felé.

99. Feladat: Adják meg az alábbi ábrán szereplő, a gyógyszerkönyvben is hivatalos (-)-morfin enantiomer (*Morphini hydrochloridum*) aszimmetriacentrumainak CIP konvenció szerinti konfigurációit!



A *Morphini hydrochloridum* Ph. Hg. VIII. cikkelyében szereplő levorotátor enantiomer

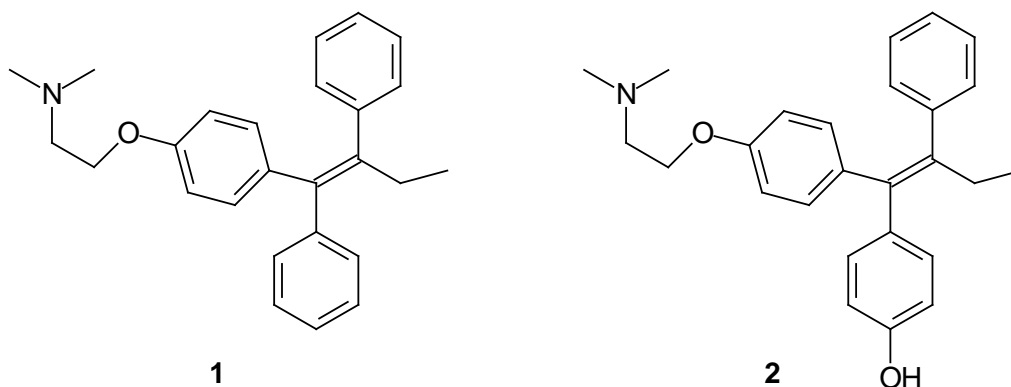
Megoldás: A mák (*Papaver somniferum*) anyanövény egyik legfontosabb alkaloidja a (-)-morfin. A félszintetikus morfinszármazékok jó része ebből készül napjainkban is. Történetével többek között összekapcsolódik a morfin mákszalmából történő kivonásának technológiáját kidolgozó Kabay János magyar gyógyszerész neve is. A megadott gyógyszerkönyvi ábrázolásban aszimmetrikus szénatomok a következők: 5 (epoxid-szénatom), 6 (alkoholos hidroxilcsoporttal szubsztituált szénatom), 9 (nitrogént hordozó szénatom), 13 (az egyetlen „négy-gyűrű” atomja, mint piperidin, dihidrofurán és két ciklohexén) és a 14 szénatomok. A megadott térszerű ábrázolásmódban ugyanezen szénatomok CIP szerinti konfigurációja pedig a következő: 5*R*, 6*S*, 9*R*, 13*S* és 14*R*.



A (-)-morfin aszimmetriacentrumainak konfigurációja

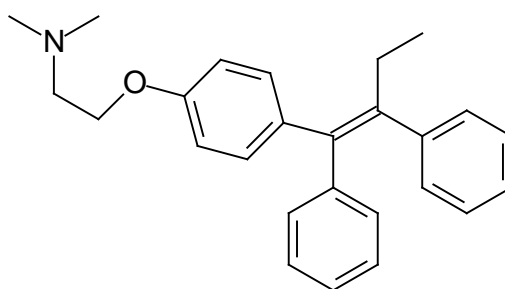
Megjegyzés: A kvaternerezhető nitrogénatommal rendelkező molekulák esetében a nitrogénatom is lehet aszimmetrikus. Ilyen kvaternerezési reakció során ugyanis a nitrogénatom kötetlen elektronpárja már nem lesz képes „átregzésre”, sztereokémiai szóhasználatnál élve „racemizálódásra”. A kvaternerezési reakció egy lépésben megszünteti a nitrogén „mozgási” lehetőségét, más szóval fix konfigurációba kényszeríti. Ez megtörténhet a morfin nitrogénatomjával is. Amennyiben például benzil-bromiddal (vagy más, a morfin nitrogénjén már meglévő metilcsoporttól különböző alkil-halogeniddel) kvaternerezzük a morfint, akkor egy további aszimmetriacentrumot építünk ki a molekulán, annak 17-es pozíciójában. Másként fogalmazva: a morfin 17-nitrogénatomja szobahőmérsékleten (!) prokirális atom! Alaposan lehűtve válik királissá.

100. **Feladat:** A tamoxifen (1) ösztrogén receptor antagonistája. Hatását tulajdonképpen metabolitja, a 4-hidroxitamoxifen (2) fejtja ki. Elemezzék a molekulák sztereokémiáját!



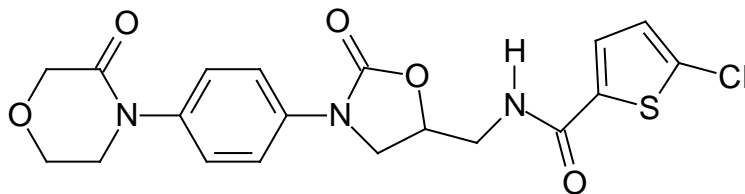
Tamoxifen (1) és 4-hidroxitamoxifen (2)

Megoldás: Mindkét molekula szerkezetében található egy darab szén-szén kettős kötés. A kettős kötés két hídfőszénatomján a CIP szerinti rangsorban a fenil- és az etilcsoport közül a fenil, míg a fenil- és a 4-[(β -dimetilamino)etiloxi]]fenil-csoport közül az utóbbi magasabb rangú! A két 1-es számmal illelhető szubsztituens tehát a kettős kötésnek egyazon oldalán helyezkedik el. A tamoxifen és a 4-hidroxi-származéka tehát *Z* konfigurációjúak. Farmakológiai szempontból is jelentős ez a tény, hiszen az *E* diasztereoizomer (nem tükörképi sztereoizomer) klinikailag hatástalan.



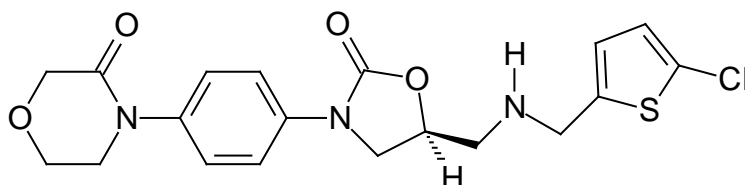
***E*-tamoxifen**

101. **Feladat:** A rivaroxaban kismolekulájú, heterociklusos szerkezetű, antikoaguláns hatású molekula, mely centrálisan aszimmetrikus. Jelöljék az aszimmetria centrumát, majd állapítsák meg a centrumban megfigyelhető CIP rangsort! Rajzolják le az *S* enantiomert, amely egyúttal a hatásért is felelős sztereoizomer!



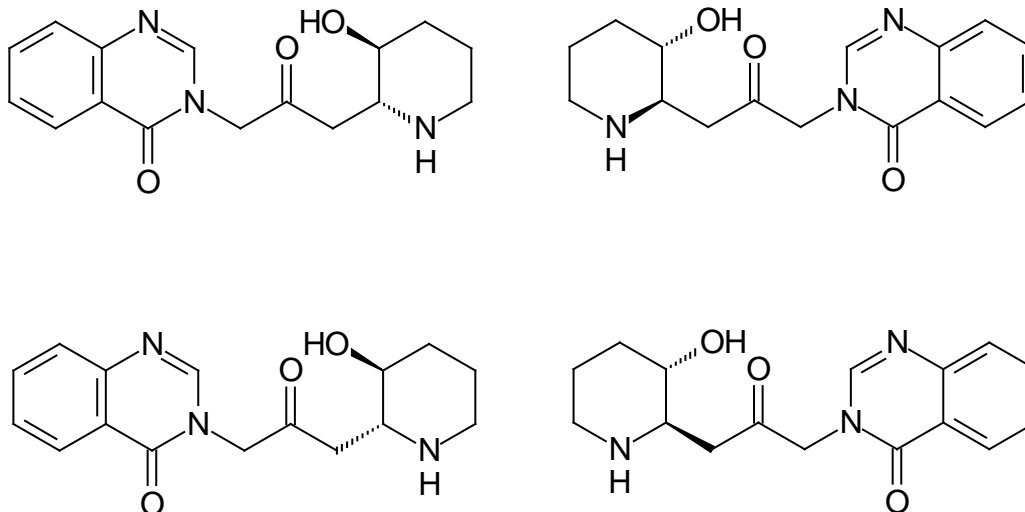
A rivaroxaban

Megoldás: A rivaroxaban molekula egyetlen aszimmetrikus atomja az oxazolgyűrű CH-csoportjának szénatomja. Ennek megfelelően a feladatban a molekulát szimbolizáló képlet a racemátot ábrázolja. A klinikailag hatékony sztereoizomer az *S* enantiomer. Ennek felrajzolása érdekében meg kell állapítani a CIP rangsort az aszimmetriacentrumban. A legalacsonyabb ranggal a hidrogén szerepel. A legmagasabb rangú (1) szubsztituens az oxazol-oxigén felé mutató kötés. A 2. és 3. rangsor csak a harmadik övezetben dől el, mert egészen addig rangegyenlőség tapasztalható. A két nitrogénatom után következő övezetben tehát a gyűrűs nitrogén két szénhez kötődik, az alifás nitrogén pedig csak egyetlenhez. Így alakul ki a rangsor: 1 = O; 2 = C/H,H,N/C,C; 3 = C/H,H,N/H,C; 4 = H. Ebben az elrendezésben a hidrogénnek tőlünk távolodva kell állnia, tehát a másik három szubsztituens közül egynek pedig hozzánk közel! A maradék kettő a rajz síkjában található.

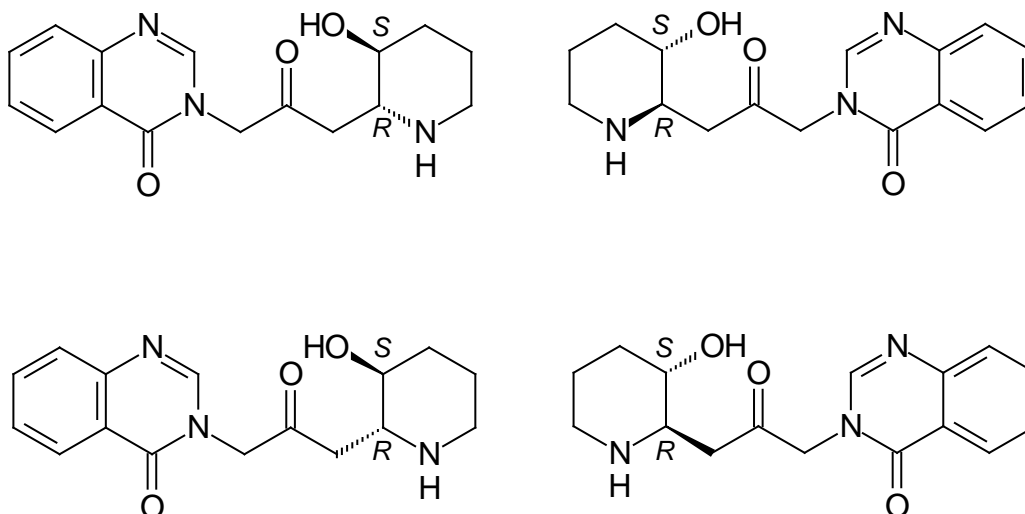


S-rivaroxaban

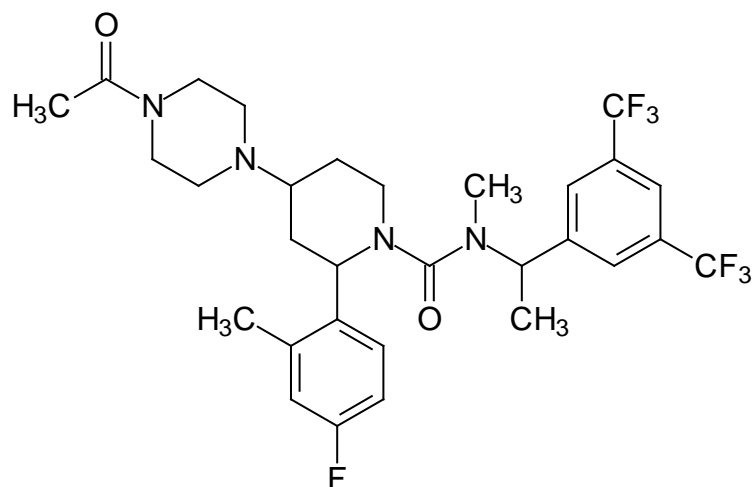
102. **Feladat:** A febrifugin (*Dichroa febrifuga*) antimaláriás hatású alkaloid. Állapítsák meg, hogy az alábbi ábrán látható febrifugin enantiomer szerkezetek azonosak-e? Ha nem, akkor hol és mennyiben térnek el egymástól?



Megoldás: A szerkezetek a különböző ábrázolásmódok miatt tűnnek különbözőnek, azonban mind a négy ugyanazt a molekulát ábrázolja. Az azonosításuk kizárólag az aszimmetriacentrumok konfigurációjának megállapításával végezhető el. Tehát, amennyiben meg kell állapítanunk, hogy eltérő módozatokban lerajzolt képletek azonos vagy eltérő molekulákat jelentenek-e, akkor mindig, minden egyes esetben meg kell határozni az aszimmetriacentrum körül található CIP szerinti rangsorrendet, majd ebből leírni a konfigurációkat, ahogyan az az alábbi ábrán látható.

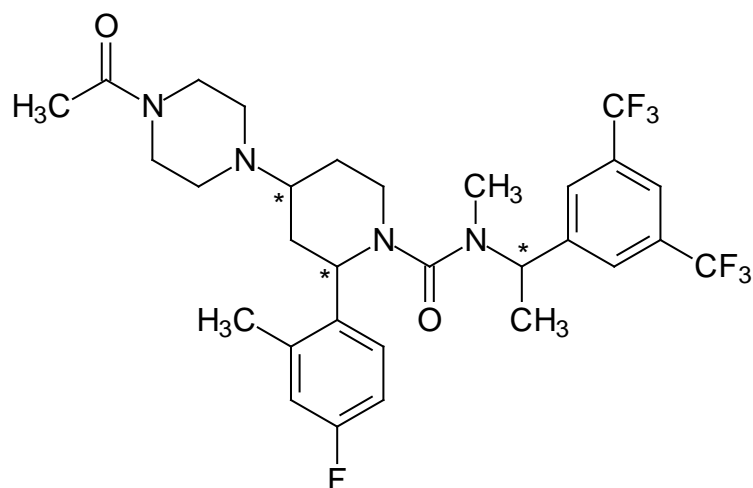


103. **Feladat:** Jelöljék meg a kazopitant (hányáscsillapító) aszimmetrikus szénatomjait! Hány lehetséges sztereoizomere van?



A kazopitant (Zunrisa)

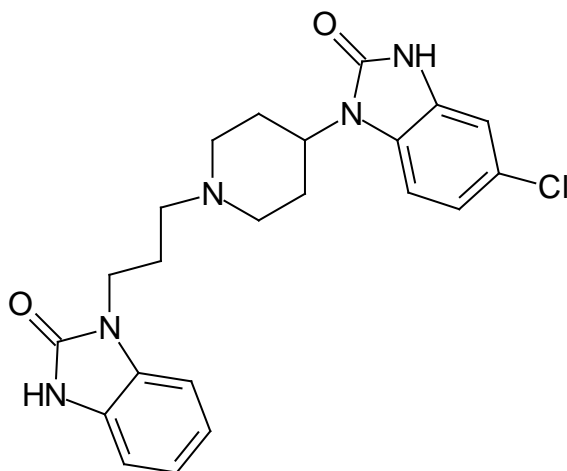
Megoldás: A kazopitant molekula három aszimmetriacentrummal rendelkezik, ennek megfelelően lehetséges sztereoizomereinek száma $2^3=8$.



A kazopitant aszimmetrikus szénatomjai

Megjegyzés: A molekula érdekessége, hogy miután sikeres humán „nagyvizsgálatok” elvégzésére alapozva gyártója forgalomba hozatali engedélyeztetésre (Zunrisa) benyújtotta a szer dokumentációját az EMEA részére, ugyanezt a kérelmet az eljárás 180. napján vissza is vonta 2009-ben.

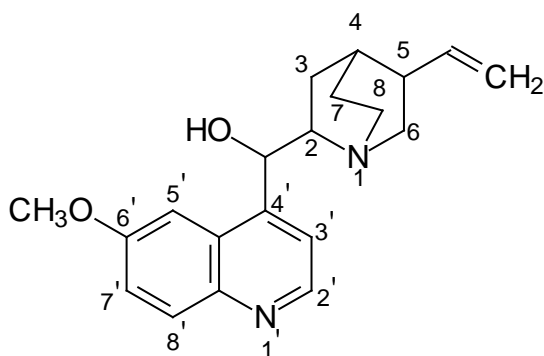
104. **Feladat:** Jelöljék meg a dromperidon (hányáscsillapító) aszimmetrikus szénatomjait!



A dromperidon

Megoldás: A dromperidon szerkezetében nem hordoz aszimmetrikus atomot.

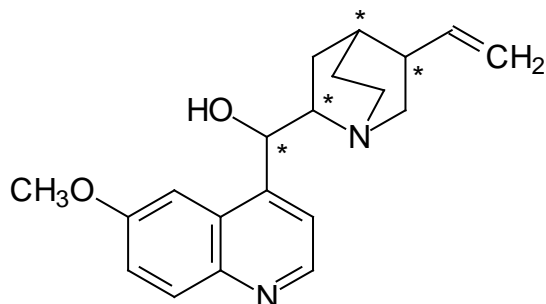
105. **Feladat:** Jelöljük meg a kinin (*Chinini hydrochloridum*, Ph. Hg. VIII.) aszimmetrikus szénatomjait a megadott szerkezetben! A gyógyszerkönyvi definíciós névből (ami érdekes módon, de az IUPAC szabályokat pontosan betartva, metanolként nevezi el a molekulát, hiszen ez a fő funkciós csoport!) próbáljuk meg felrajzolni a kinin szerkezetét térszerű ábrázolást alkalmazva! Gyógyszerkönyvi név: (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*) 5-etenil-1-azabicyclo[2.2.2]oktán-2-il]-(6-metoxikinolin-4-il)metanol. A kinin tehát ilyen módon egy olyan aszimmetrikus metanol molekula, melynek metilcsoportján két hidrogént egy kinolin és egy azabicyklooktán (kinuklidin) szubsztituál!



A kinin, mint metanol

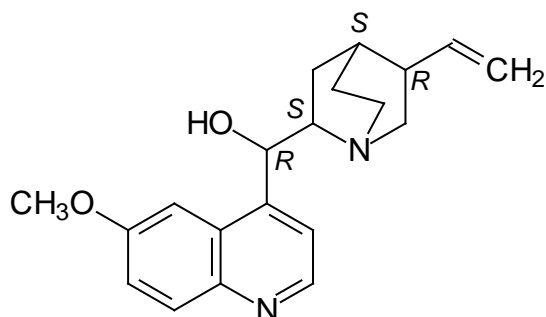
Megoldás: A kinin szerkezetében négy aszimmetriacentrum található a metanol-szénatomon, valamint az azabicyklooktán (kinuklidin) 2, 4 és 5 pozíciójú szénatomjain. Ebből az következik, hogy az összes lehetséges

sztereoizomereinek száma $2^4=16$. A kína (*Cinchona succirubra*) és más Cinchona-fajok kérgében jelleget sok alkaloid előfordul, az összes kinin-sztereoizomer azonban nem található meg közöttük. A több mint 30 kína alkaloid közül antimaláriás hatású anyagként alkalmazható a kinin, a cinchonin (a kinintől eltérően metoxycsoport helyett hidrogént tartalmaz a kinolin vázrészben) és a dihidrokinin (vinilcsoport helyett etilcsoportot találhatunk a kinuklidin részben). Jelentős antimaláriás hatása van a diasztereomerek közül a kínafakéreg kivonatban a kinidinnek és a cinchonidinnek, valamint ezek dihidroszármazékainak is. A kinidinnek antiaritmiás hatása miatt szívritmuszavarok kezelésében betöltött szerepe történeti jelentőséggel is bír.



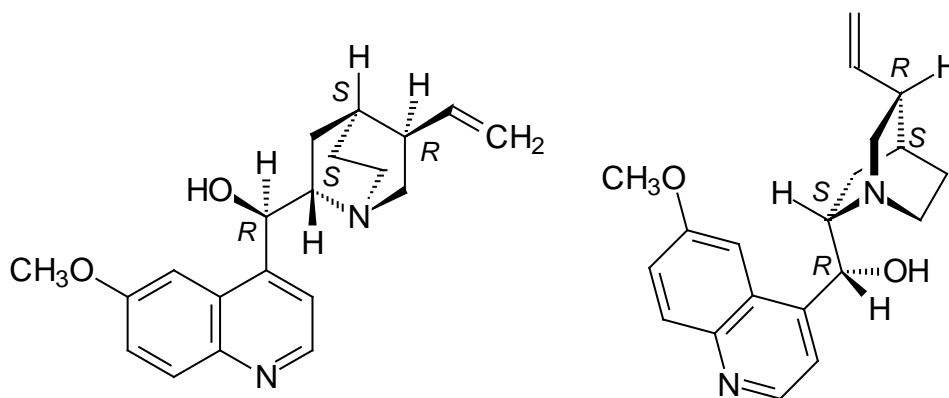
A kinin aszimmetriacentrumai

A kinin aszimmetriacentrumainak konfigurációi röntgen diffrakciós vizsgálatok eredményei alapján és a gyógyszerkönyvi definícióból következően is tehát:



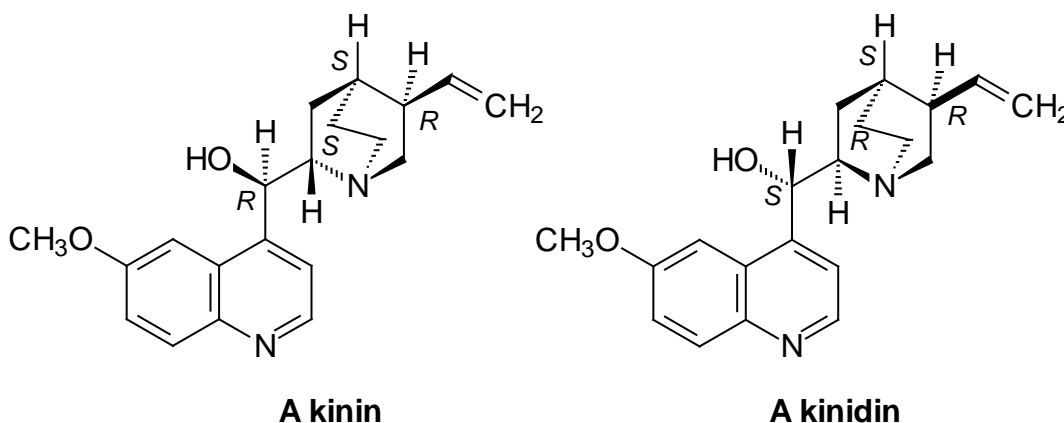
A kinin aszimmetriacentrumainak konfigurációi

Az aszimmetriacentrumok térszerű ábrázolása a tetrahedrális szénatomokkal számos formában megvalósítható. Fontos, hogy bármely formát is válasszuk, az ábrázolásban a megadott konfigurációknak kell szerepelniük. Csak ebben az esetben mondhatjuk ki, hogy a valóságnak megfelelő szerkezetet rajzoltuk le. A jelen esetre kiválasztott két térszerű ábra az alábbi:



A kinin számos más közül kiválasztott két térszerű ábrája

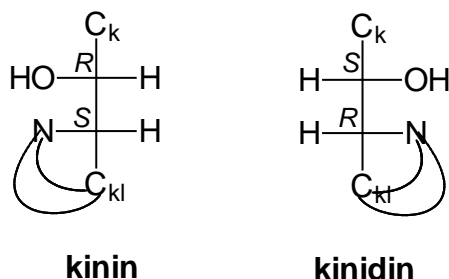
A kininnek sztereoizomer párja a kinidin. A két molekula egymásnak nem tükörképi enantiomere, hanem diasztereomere, amennyiben nem minden aszimmetriacentrum konfigurációjában különböznek egymástól, hanem csak kettő esetében, mégpedig a metanolos-szén és a vele szomszédos szénatom konfigurációjában. A cinchonin és cinchonidin molekulák analóg módon viszonyulnak egymás szerkezetéhez. Az az evidencia, hogy ezek a molekulák egymásnak nem tükörképi párjai, abból a tényből is kitűnik, hogy a gyógyszerkönyv által megkövetelt tisztaságban a diasztereomer viszonyban álló enantiomerek fajlagos optikai forgatóképessége numerikusan nem egyeznek (nem is egyezhetnek) meg. Kinin-hidroklorid: -245 és -258° között, kinin-szulfát: -237 és -245° között, kinidin-szulfát: $+275$ és $+290^\circ$ között. A kinin tehát a levorotátor, a kinidin pedig a dextrorotátor enantiomer. Annak megfelelően, hogy a sóbeli aniontól is függ az optikai aktivitás numerikus értéke, mindig azonos sókban hasonlítjuk egymáshoz az enantiomereket és diasztereomereket.



A kinin és kinidin egymással diasztereomer (nem-tükörképi) viszonyban álló enantiomerek

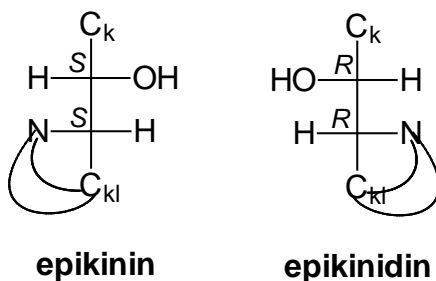
A másik két aszimmetriacentrum konfigurációi a fentiekben említett kína alkaloidok vonatkozásában állandóak, nevesül a kinuklidin $4S$ és $5R$ nem változnak! Ennél a ténynél fogva a másik két aszimmetriacentrum vonatkozásában beszélhetünk akár önálló sztereoizomer-képzésről is!

Ilyen szempontból (amennyiben csak két aszimmetriacentrumot veszünk figyelembe a sztereokémiai vizsgálathoz) a fenti ábrákból is jól látható, hogy a kinin és kinidin, valamint a cinchonin és cinchonidin mint 1,2-aminoalkoholok egyszerűen ábrázolhatóak *eritro/treo* relációban a Fischer-féle projekciós képletek alkalmazásával. Ebben a párosításban az eritro diasztereomer a kinin és kinidin (mint eritro tükörképi enantiomerek), valamint velük analógiában a cinchonin és cinchonidin (szintén, mint eritro tükörképi párok). Az ezen megfontolások alapján készült sematikus (!) Fischer-féle projekciós képletek az alábbiakban láthatók.



Az eritro enantiomerek (C_k = kinolin-szén, C_{kl} = kinuklidin-szén)

A másik diasztereomer enantiomerei az eritro származékok lúgos főzése során képződnek. Ezek az epikinin és epikinidin, valamint analóg módon az epicinchonin és epicinchonidin. Ezek egymásnak epimerei, és mivel csak egyetlen aszimmetriacentrum konfigurációjában különböznek egymástól, így szükségképpen diasztereomer viszonyban állnak!



A *treo* diasztereomer enantiomerei

Fontos tudni, hogy az epikinin és epicinchonin, valamint epikinidin és epicinchonidin nem hatékony antimaláriás molekulák, emiatt az alkaloidok izolálását hőkezelés (főzet, forrázat) nélkül (áztatás) érdemes végezni.

X. Felhasznált irodalom, könyvjegyzék, fotók forrásai

1. J. March: *Advanced Organic Chemistry*, 2007.
2. D. Watson: *Pharmaceutical Chemistry*, 2011.
3. F. Carey, R. Sundberg: *Advanced Organic Chemistry*, 1991.
4. J. Delgado, W. Remers: *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 1998.
5. R. Meyers: *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, (2004).
6. K.-H. Hellwich: *Stereochemie*, 2007.
7. D. Williams, T. Lemke: *Medicinal Chemistry*, 2002.
8. Gergely P.: *Organic and Bioorganic Chemistry*, 2008.
9. Nógrádi M.: *Bevezetés a sztereokémiába*, 1975.
10. Kajtár M.: *Változatok négy elemre*, 1984.
11. Keserű Gy. M.: *A Gyógyszerkutatás Kémiája*, 2011.
12. Varga Sz.: *Szerves kémiai összefoglaló*, 2012.
13. Hollósi M., Laczkó I., Majer Zs.: *A Sztereokémia és Kiroptikai Spektroszkópia Alapjai*, 2004.
14. Náray-Szabó G.: *Kémia*, 2006.
15. Gergely P., Penke B., Tóth Gy.: *Szerves és Bioorganikus Kémia*, 1997.
16. Fülöp F., Noszál B., Szász Gy., Takácsné Novák K.: *Gyógyszerészi Kémia*, 2010.
17. Gy. Pályi, C. Zucchi, L. Cagliotis: *Progress in Biological Chirality*, Elsevier (2004).
18. C. Wolf: *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds, Principles and Applications*, (2008).
19. K.-H. Hellwich, C. D. Siebert: *Stereochemistry Workbook: 191 problems and solutions*, (2006).
20. P. Wyatt, S. Warren, S. G. Warren: *Organic Synthesis: strategy and control*, (2007).
21. E. L. Eliel, S. H. Wilen: *Stereochemistry of Organic Compounds*, (1994).
22. E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle: *Basic Organic Stereochemistry*, (2001).
23. A. J. Kirby: *Stereoelectronic effects*, (1997).
24. B. O. Katzung: *Basic and clinical pharmacology*, (2006).
25. R. Bentley: „Chirality in Biology” in *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* (Edited by R. A. Meyers), (2004).

A felhasznált fotók forrásai:

1. Hargittai Magdolna, Hargittai István: *Képes szimmetria*, Galenus kiadó (2005). A kiadó engedélyével.
2. Bakos József: *Kiralitás*, előadás, ELTE, 2007. október 19. (http://technologia.chem.elte.hu/hu/zoldkemia/05_Kiralitas.pdf)

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



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