

# Stereochemie

## *Allgemeines*

- Was ist Chiralität
- Welche Relevanz hat sie

## *Einteilung*

- Zentrale Chiralität
- Axiale Chiralität
- Helicale Chiralität

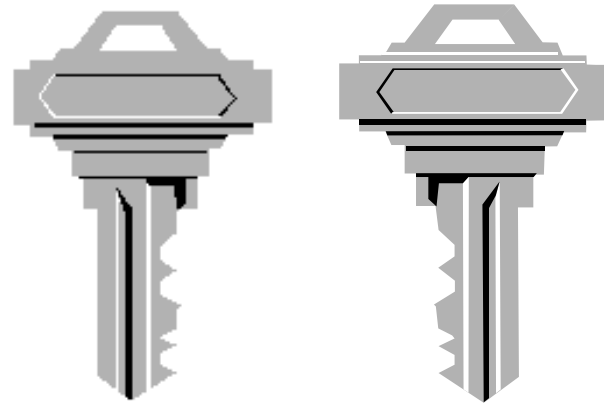
## *Darstellung*

- Fischer-Projektion
- CIP-Konvention

## *Analytik*

- Instrumentelle Methoden
- Enantiomerentrennung

## Begriffe



Stereochemie - räumliche Anordnung von Atomen

Chiralität (von „cheir“=gr. Hand) - „Händigkeit“

zwei Objekte verhalten sich wie Bild und Spiegelbild und sind nicht durch Drehen oder Verschieben ineinander zu überführen.

Optische Aktivität - Fähigkeit, die Schwingungsebene linear polarisierten Lichts um einen bestimmten Betrag zu drehen

Relevanz ? oder Warum wir uns mit Chiralität beschäftigen .

Homochiralität in der Natur - Natur ist unfair

- Bei chiralen Naturstoffen findet man zumeist nur ein Enantiomer
- Natürliche Proteine sind fast ausschließlich aus L-Aminosäuren aufgebaut
- Nucleinsäuren enthalten ausschließlich D-Zucker und bilden rechtsgewandte Spiralen (Helices)

**=> Rezeptoren und Enzyme (also potentielle Arzneistoff-targets) bevorzugen in der Regel ein Enantiomer (Eutomer) !**

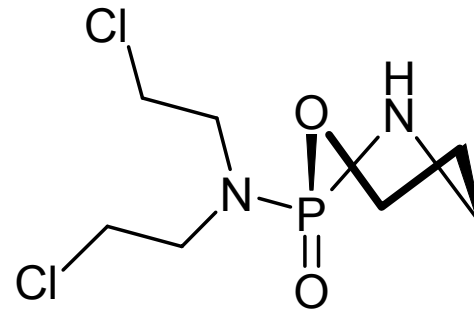
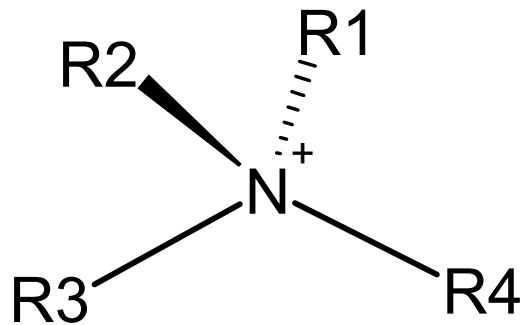
*Das weniger wirksame Enantiomer heißt Distomer.*

# Beispiele

- (Nor-) Epinephrin - Das natürliche R-(-)-Enantiomer ist 20- bis 50mal wirksamer am Rezeptor als das entsprechende S-(+)-Enantiomer
- Panthotensäure - Nur das natürliche R-(+)-Enantiomer ist wirksam (als Bestandteil des Coenzym A)
- Thyroxin - Das native L-Thyroxin ist als Schilddrüsenhormon für die Energiebilanz des Körpers zuständig. D-Thyroxin hat keinen Einfluß auf die Energiebilanz, senkt aber den Cholesterolspiegel

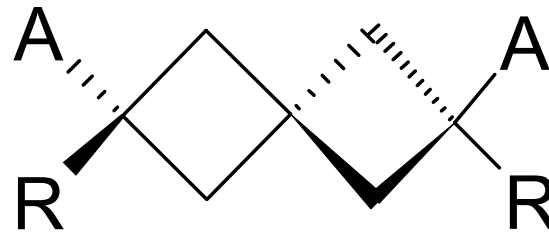
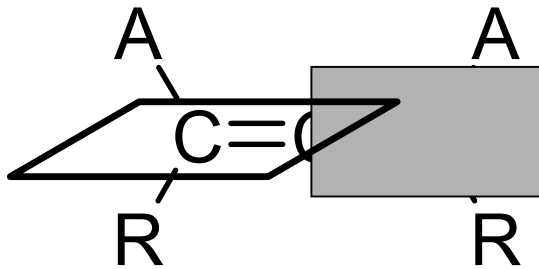
## Zentrale Chiralität

- Ein Kohlenstoff, der mit vier verschiedenen Liganden substituiert ist heißt Asymmetrisch. Er wird als Tetraeder mit vier verschiedenen Bindungspartnern dargestellt.
- Auch Heteroatome können Asymmetriezentren sein zB. Stickstoff in Tetraalkylammoniumsalzen oder Phosphor (in Cyclophosphamid)



## Axiale Chiralität

- Statt einem Asymmetrie-Zentrum weisen einige Verbindungen eine Chiralitäts-Achse auf zB. Allene oder Spirane

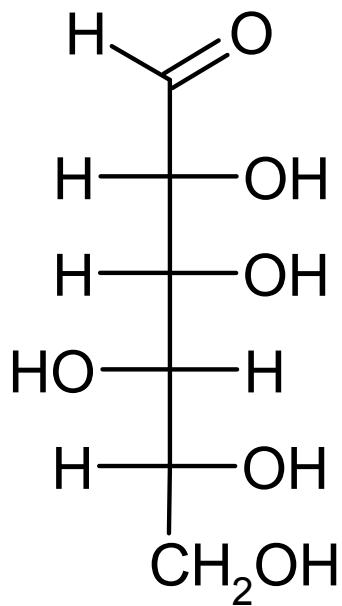


## Helicale Chiralität

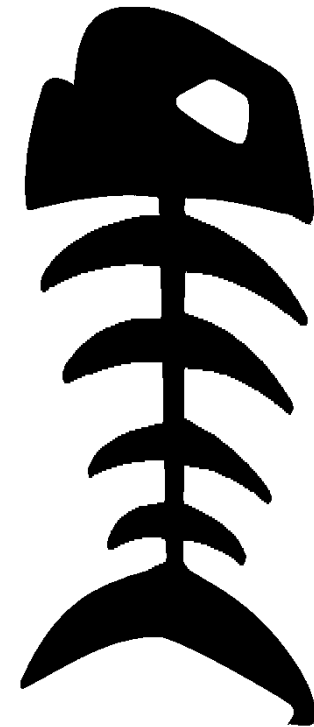
- Tritt auf bei Molekülen mit schrauben- oder propellerartiger Struktur zB. DNA, Helicene

# Fischer-Projektion

- Darstellung nach den Regeln nach Emil Fischer (Untersuchungen an Zuckersynthesen )



- die längste Kohlenstoffkette wird vertikal gezeichnet
- das am höchsten oxidierte C-Atom kommt nach oben
- alle horizontal angeordneten Gruppen zeigen nach vorn, alle vertikal angeordneten Gruppen zeigen nach hinten

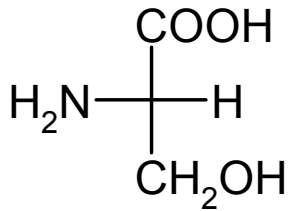


## D,L-Nomenklatur nach Fischer

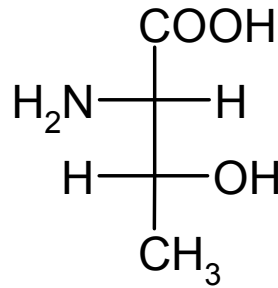
- Bezugspunkt ist der D-Glycerinaldehyd (Fischer nahm die Zuordnung willkürlich für das rechtsdrehende Enantiomer an - und hatte recht !)
- Zeichnen der Struktur in Fischer Projektion
- Vergleich der Stellung der funktionellen Gruppe am untersten chiralen C mit der Struktur von D-Glycerinaldehyd
- Steht die Gruppe nach rechts, gehört sie zur D-Reihe (von „dexter“=lat. Rechts), steht sie nach links dann gehört sie zur L-Reihe (von „laevus“=lat. links)



- Problem bei der Übertragung von Zuckern auf Aminosäuren

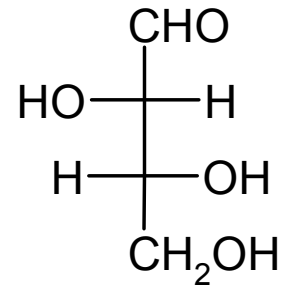


L-Serin



L<sub>S</sub>-Threonin

D<sub>G</sub>-Threonin



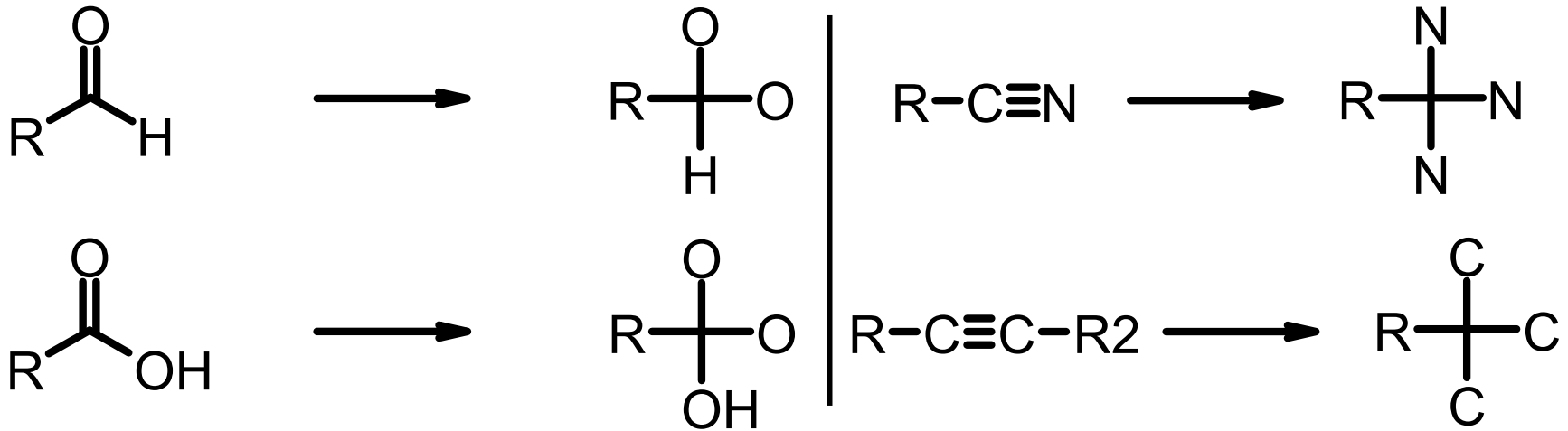
D<sub>G</sub>-Threose

- Einführung des Index G für den Bezug auf Glycerinaldehyd und des Index S für den Bezug auf die Aminosäure Serin
- Einführung einer absoluten Konfiguration ohne Bezugspunkte

## CIP-Konvention (Cahn, Ingold, Prelog) I

- Betrachtung der unmittelbar an das Asymmetriezentrum gebundenen Atome
- Vergabe von Prioritäten nach fallender Ordnungszahl (bei Isotopen nach abnehmender Masse)  
Beispiel :  $I > Br > Cl > F > O > N > C > D > H$
- Sind zwei oder mehr Liganden gleich und es kann keine Entscheidung über die Priorität getroffen werden, vergleicht man schrittweise die nächsten und nachfolgende Atome  
Die Priorität sinkt mit abnehmender Ordnungszahl und Anzahl (bei gleichen Atomen) der benachbarten Atome
- Doppel - und Dreifachbindungen werden formal in zwei oder drei Einfachbindungen aufgeteilt

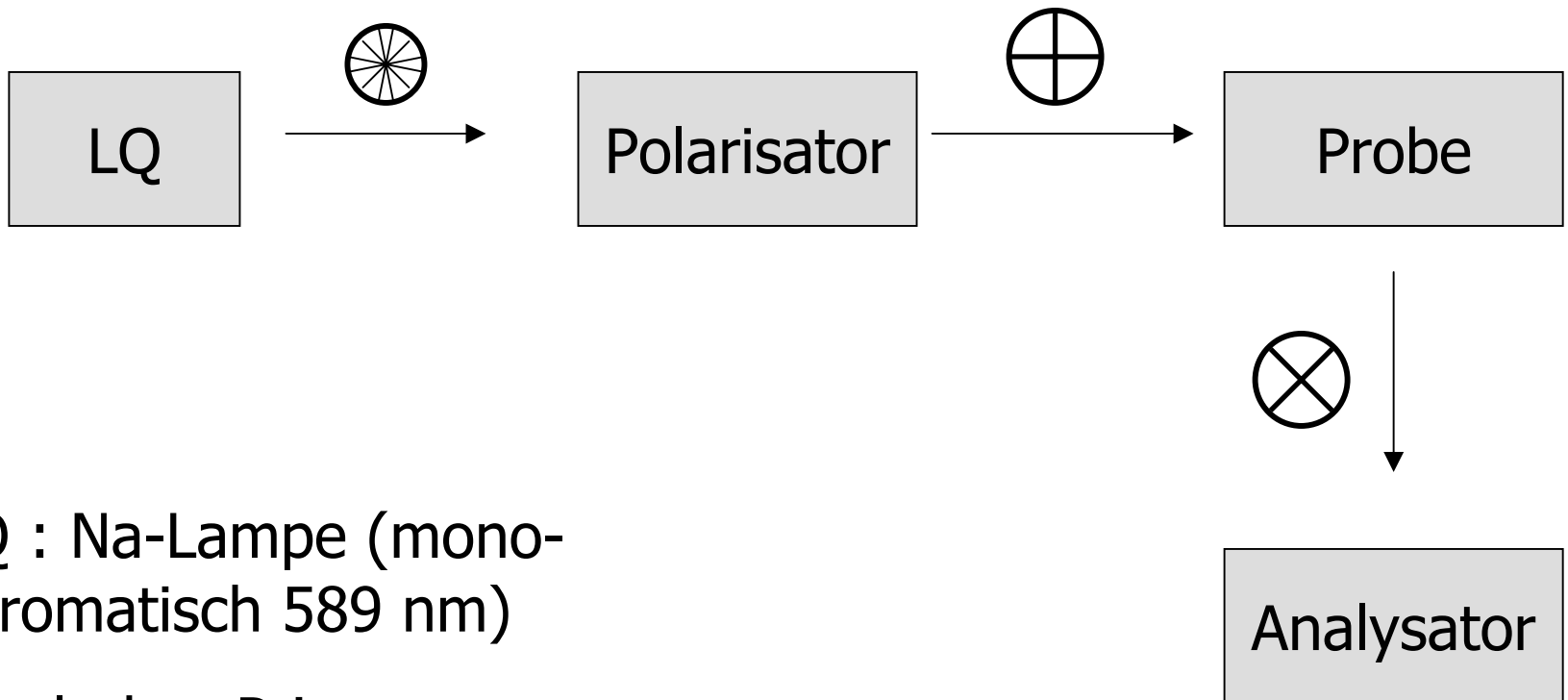
## CIP-Konvention (Cahn, Ingold, Prelog) II



- Zur Festlegung der absoluten Konfiguration wird das Molekül so betrachtet, daß der rangniedrigste Substituent nach hinten zeigt. Fallen die Prioritäten der übrigen Substituenten im Uhrzeigersinn ab, liegt R-Konfiguration vor, fallen sie entgegen dem Uhrzeigersinn ab, dann liegt S-Konfiguration vor.

# Instrumentelles I

## Polarimeter



LQ : Na-Lampe (monochromatisch 589 nm)

Nicolsches Prisma

## Instrumentelles II

### *Optische Rotationsdispersion (ORD)*

- spezifischer Drehwert ist abhängig von der Wellenlänge
- Cotton-Effekt tritt auf bei Existenz eines Absorptionsmaximums im gemessenen Bereich und führt zu einem anomalen Kurven-verlauf

### *Circulardichroismus (CD)*

- nicht nur die Ausbreitungsgeschwindigkeit von links- und rechts-circular linear polarisiertem Licht in einem chiralen Medium ist unterschiedlich, sondern auch der Grad der Absorption
- Einsatz: Aufklärung der Konfiguration chiraler Naturstoffe (zB. Steroide)
- Charakterisierung komplexer Naturstoffe (Proteine, Nucleinsäuren, Kohlehydrate)

## Instrumentelles III

### *Röntgenstrukturanalyse*

- Streuung von Röntgenstrahlen an den Elektronen wird vermessen - Streuungsintensität  $\sim$  Anzahl der Elektronen ( $\Rightarrow$  OZ) - bestimmt wird die relative räumliche Anordnung der Atome (mit speziellen Methoden kann die absolute Konfiguration ermittelt werden)

### *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR)*

- durch Verwendung chiraler LM ist es möglich, diastereomere Komplexe durch Solvatation zu erhalten und somit die Enantiomeren zu unterscheiden
- eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung sogenannter "Shift-Reagenzien (Lanthanoide wie Europium)

# Enantiomerentrennung I

- *Mechanisch* : erste Enantiomerentrennung durch L. Pasteur 1845 von (+)(-)-Natriumammoniumtartrat. Glücksfall, da nur wenige chirale Moleküle auch chirale Kristalle bilden
- *Salzbildung* : Bildung diastereomerer Salze durch Zusatz optisch reiner Säuren oder Basen - Trennung auf Grund unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften zB. fraktionierende Kristallisation
- *Derivatisierung* : Bildung diastereomerer Derivate zB. Ester anschließend Trennung der Diastereomeren und Rückgewinnung der Enantiomere durch Spaltung der Derivate.

## Enantiomerentrennung II

- *Komplexierung* mit chiralen Komplexbildnern und Trennung über die Komplexstabilität. Ein Sonderfall ist die Verwendung chiraler Säulen bei der HPLC. Komplexpartner ist hier das Säulenmaterial.
- *Biochemische Racemattrennung* : Ausnutzung der Selektivität von Enzymen durch enzymatischen Abbau eines Enantiomers. Nachteil der Methode ist der Verlust des abgebauten Enantiomers.
- *Kinetische Racemattrennung* : Ausnutzung unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeiten mit chiralen Reaktionspartnern