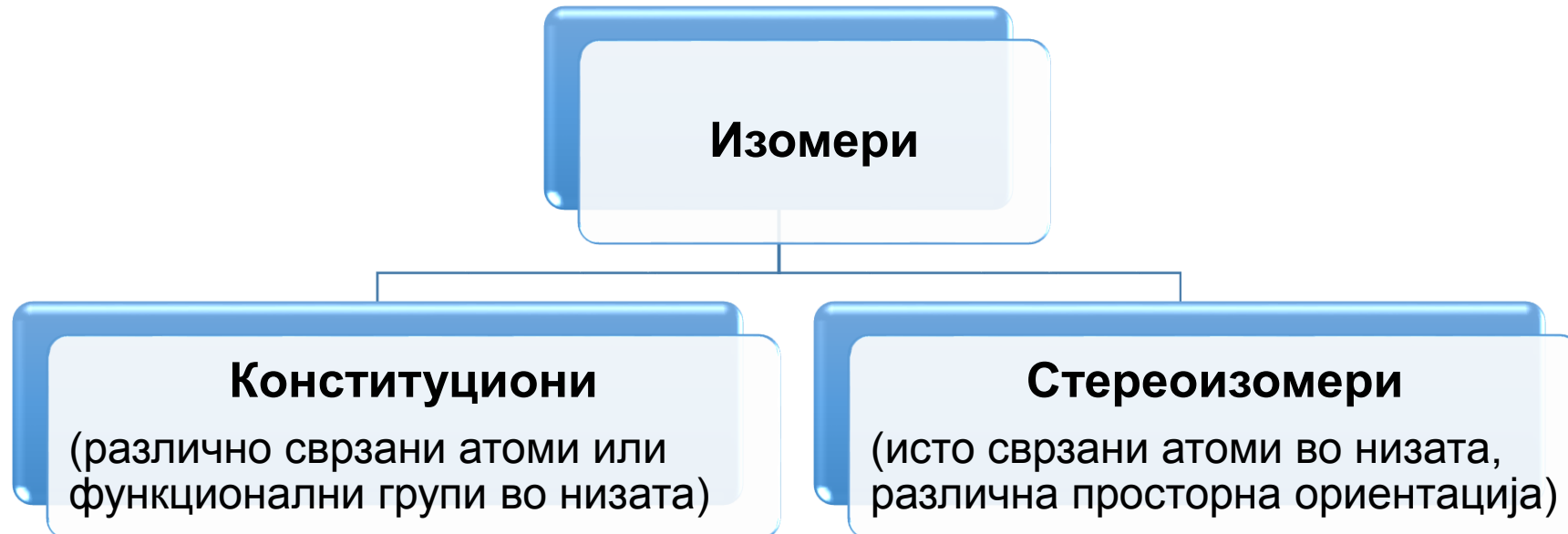


Изомерија

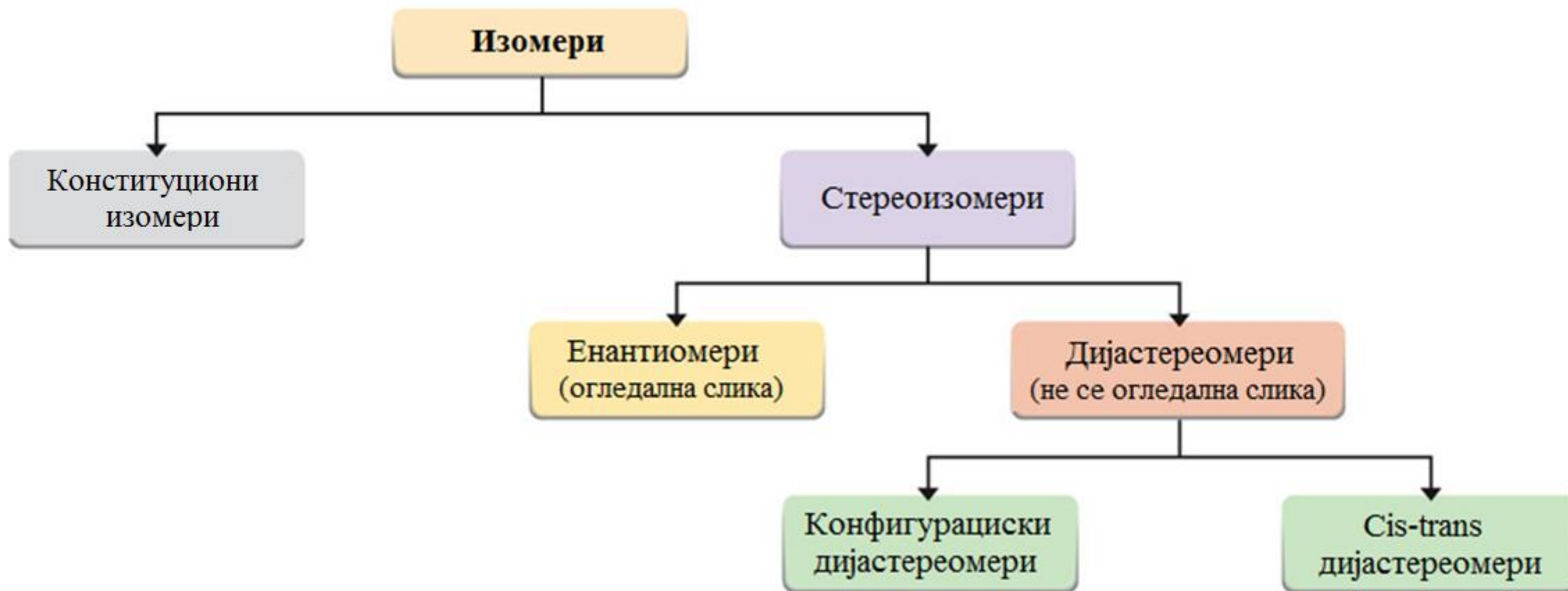
Видови на изомерија

Изомерија

- Изомери се соединенија кои имаат иста молекулска формула, а различни својства (физички и/или хемиски).
- Различните својства се должат на **различната молекулска структура**. Изомерите се разликуваат според:
 - Начинот на кој атомите се сврзани во низата (**конституциони изомери**) и
 - Како атомите се ориентирани во просторот (**стереоизомери**).



Видови на изомерија



1.1

Конституциона изомерија

Конституциони изомери

- Конституционите изомери различно се именуваат, имаат различни физички и/или различни хемиски својства:
 - **Скелетна изомерија** – кај алкани разлики во јаглеродниот скелет
 - **Функционална изомерија** – различни функционални групи
 - **Положбена изомерија** – разлики во положбата на функционалната група

Скелетна изомерија

- **Скелетна изомерија** – нормална и разгранета низа кај јаглеводороди
- Нема разлики во хемиските својства
 - За алканите карактеристични се реакциите на оксидација (согорување во атмосфера на кислород до CO_2 и H_2O) и халогенирање во присуство на светлина (супституција со халоген според механизам преку слободни радикали)
- Се разликуваат според физичките својства (како на пр. температура на вриење)



n-Бутан, Температура на вриење: -1°C
Температура на топење: -140°C



Изобутан (2-метилпропан), Температура на вриење: -11.7°C
Температура на топење: -159.6°C

Скелетна изомерија кај алканите



- Правила за пишување на изомерни алкани
 - Се пишува најдолгата јаглеродна нормална низа.
 - Се пишува јаглеродна низа со C атом помалку, кој се додава како разгранување. Се менува неговата местоположба.
 - Се пишува низа со 2C атоми помалку, а разгранувањето има два супституенти кои ја менуваат својата положба. Итн...

Алкани со нормална низа

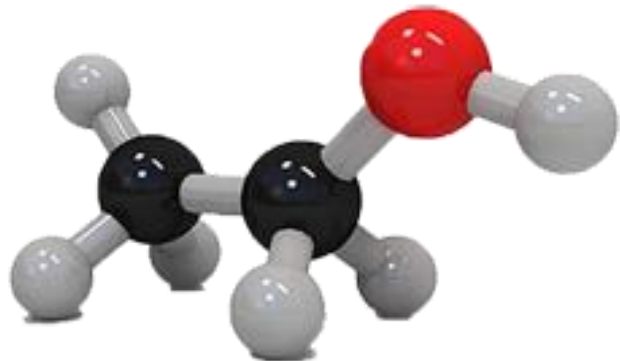
Број на јаглероди	Име на n-алкан	$(C_n H_{2n+2})$	Број на конституциони изомери
1	метан	CH_4	-
2	етан	C_2H_6	-
3	пропан	C_3H_8	-
4	бутан	C_4H_{10}	2
5	пентан	C_5H_{12}	3
6	хексан	C_6H_{14}	5
7	хептан	C_7H_{16}	9
8	октан	C_8H_{18}	18
9	нонан	C_9H_{20}	35
10	декан	$C_{10}H_{22}$	75

Функционална изомерија

- **Иста молекулска формула**, за соединенија со различни функционални групи

Пр. C_2H_6O

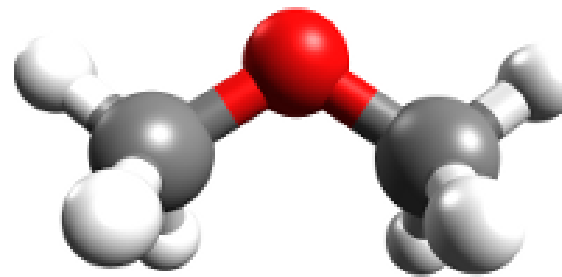
- Се определува степенот на незаситеност (0)
- Се определува карактерот на врските (сите се единечни)
- Се цртаат можните Луисови структури
- Заклучок: две различни функционални групи: -ОН (алкохолна) и -С-О-С- (етерска)
- Соединенијата имаат различни физички и различни хемиски својства (определени од присуството на функционалната група)



Етанол, Температура на вриење: 78.37°C

Температура на топење: -114°C

Густина: 789 kg/m^3



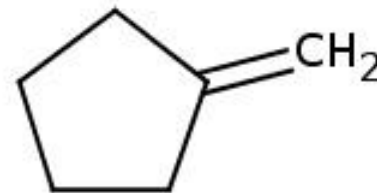
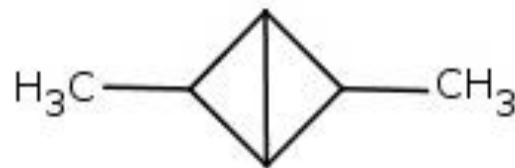
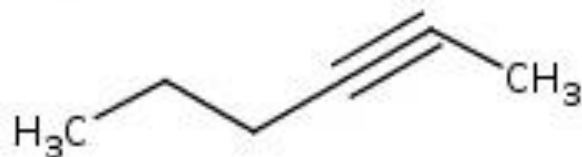
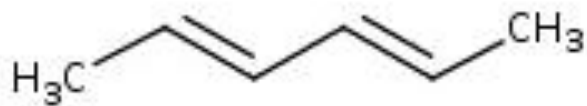
Диметил етер, Температура на вриење: -24°C

Температура на топење: -141°C

Густина: 2.11 kg/m^3

Степен на незаситеност

- Степен на незаситеност го претставува бројот на молекули водород (H_2) кои треба да се адират кон молекулата од интерес, за да конвертира во заситено ациклично соединение.
- Овој број е еднаков на бројот на π - врски и/или прстени присутни во молекулата.
- Пр. C_6H_{10}
- Број на H атоми во заситеното соединение изнесува $6 \times 2 + 2 = 14$
- Во молекулата од интерес овој број изнесува 10.
- Степен на незаситеност = $(14H - 10H) = 4H = 2H_2$
- Можни се повеќе изомери: со 2 π - врски (две двојни врски или една тројна врска, два прстени или прстен и двојна врска – во прстенот или надвор од него).



Пресметување на степенот на незаситеност

- Степен на незаситеност IHD (index of hydrogen deficiency) кај јаглеводороди

$$IHD = \frac{(2n + 2) - X}{2}$$

Каде n е бројот на C атоми, а X е бројот на H атоми во молекулата од интерес.

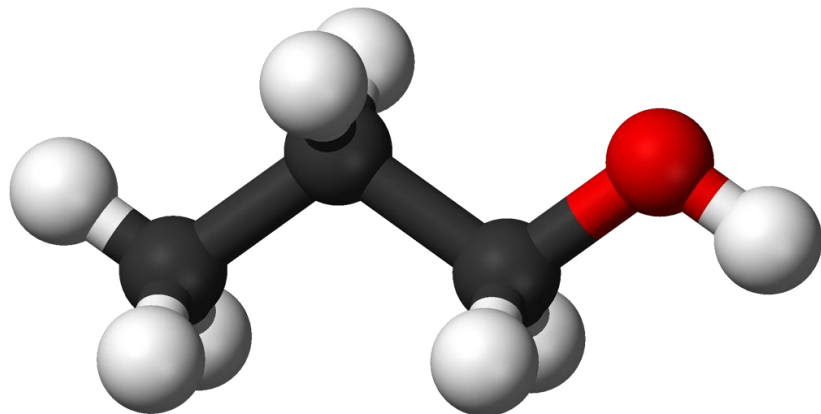
- Што ако соединението содржи други елементи освен C и H?
- Не се зема во предвид бројот на O атоми.
- Халогените атоми ги заменуваат водородните, па затоа во равенката се собираат бројот на H атомите и бројот на халогените.
- Органоазотните соединенија имаат еден водороден атом повеќе од соодветниот јаглеводород, затоа од бројот на H атоми се одзема бројот на N атоми.

$$X = (\text{број } H) + (\text{број } Hal) - (\text{број } N)$$

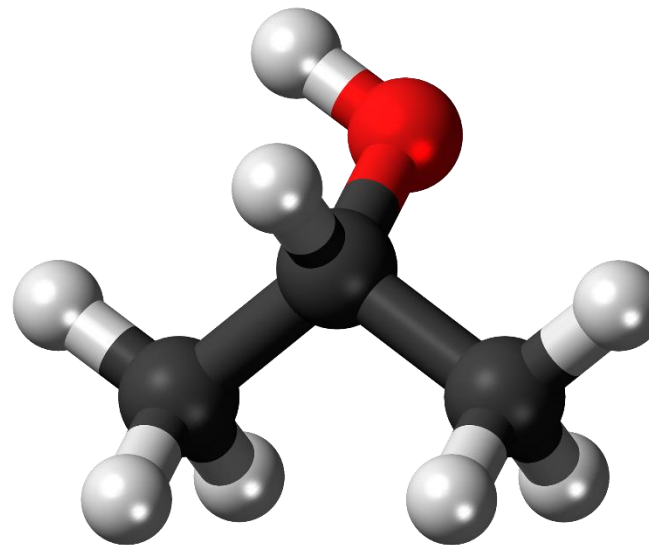
Пр. $C_{20}H_{32}ClN$

Положбена изомерија

- Функционалната група е одговорна за карактеристичните хемиски реакции кај даден класа на соединенија.
- Иста функционална група  исти хемиски својства
- **Положбена изомерија** – разлики во положбата на функционалната група
- Разлика во физичките својства



Пропан-1-ол, Температура на вриење: 97°C
Температура на топење: -126°C



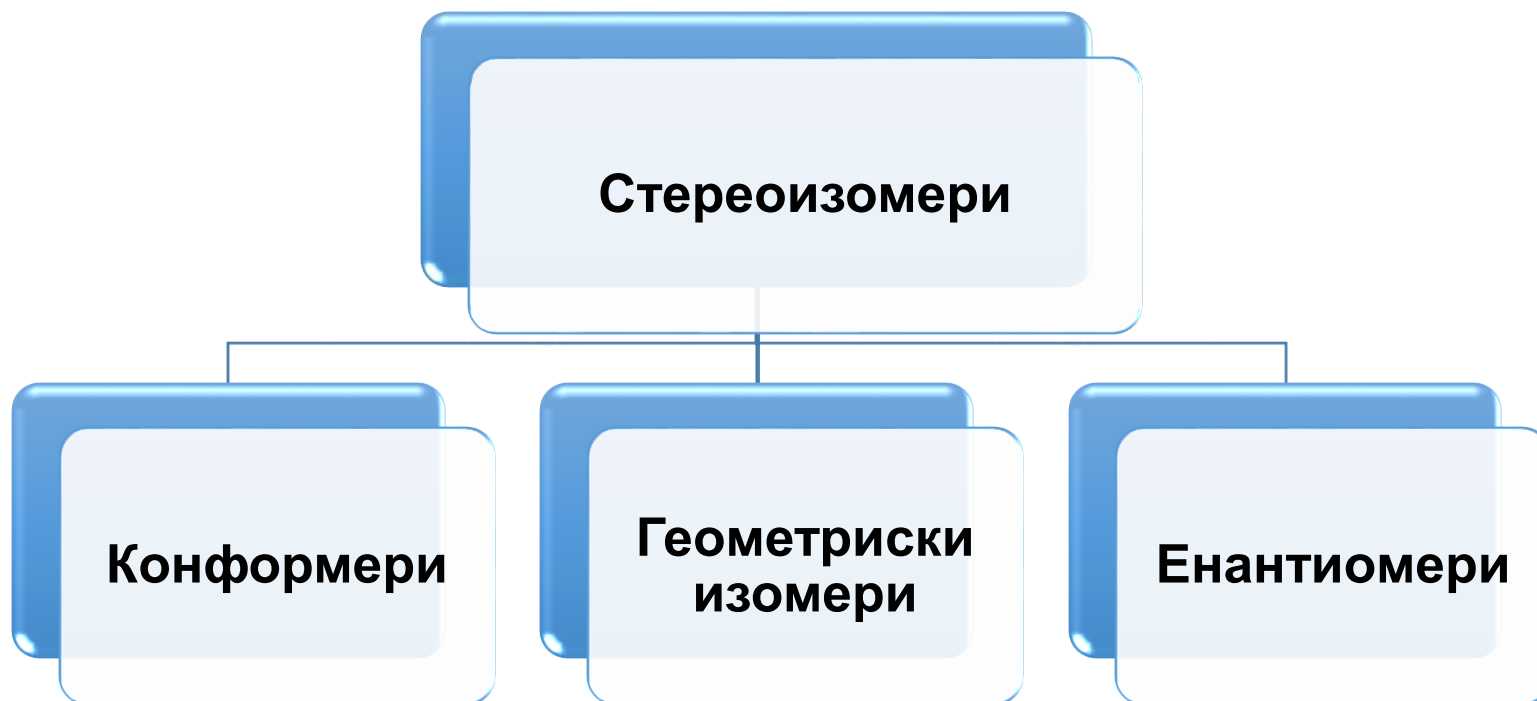
Пропан-2-ол, Температура на вриење: 82.6°C
Температура на топење: -89°C

1.2

Стереои́зомерија

Стереохемија

- Стереохемија е гранка на хемијата која го изучува **просторниот распоред на атомите во молекулите во 3D**. (Особено важно во поглед на биолошката активност.)
- Соединенијата со идентично поврзување на атомите, а различни според просторната ориентација, се нарекуваат **стереоизомери**.
- Стереоизомерите имаат иста номенклатура, а се разликуваат според префиксот на стереодескрипторите: cis, trans, Z, E, R, S.



1.2.1

Конформациона изомерија

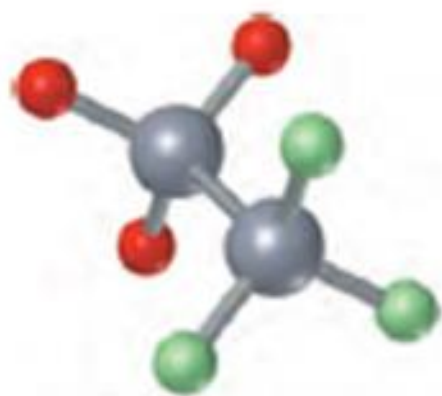
Конформации на алкани

- Изомерите кои настануваат како резултат на слободната ротација околу C-C врската се познати како **конформери** (конформациски изомери)

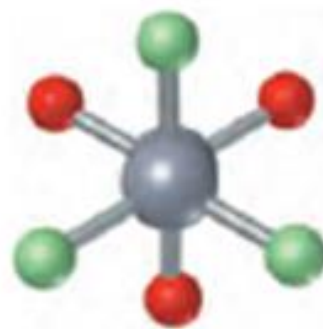


Начини на претставување на конформациите

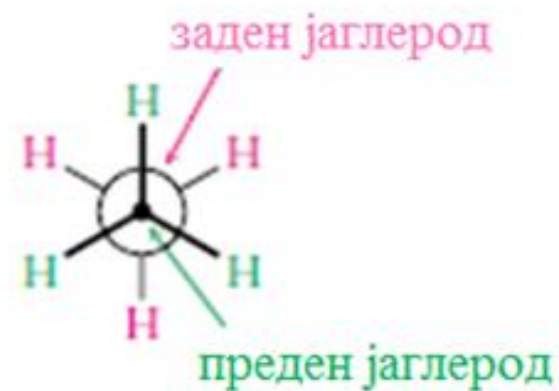
- Перспективна презентација: C-C врската се гледа од косо и се прикажува просторната ориентација на сите C-H врски.
- Newtman-ова проекција: Се гледа директно долж C-C врската.



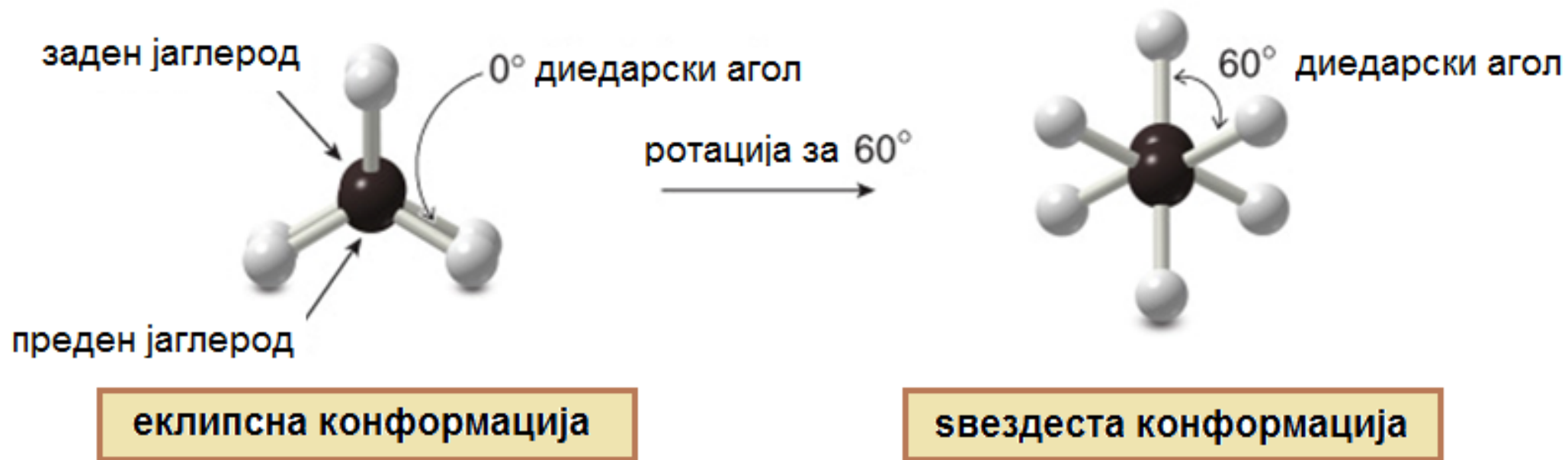
перспективна
презентација



Newtman-ова
проекција

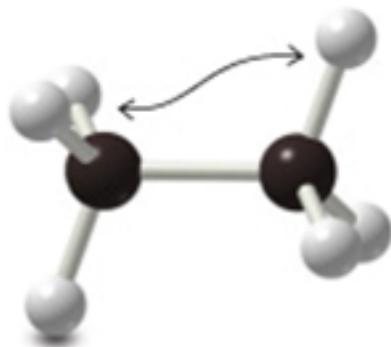


Конформации на ациклични алкани



Конформации на етан

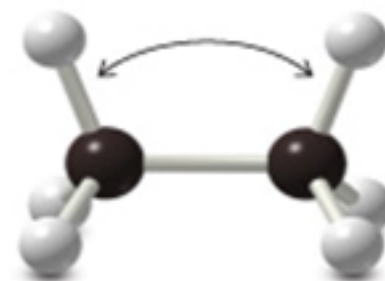
С-Н врските се подалеку



свездеста конформација

постабилна

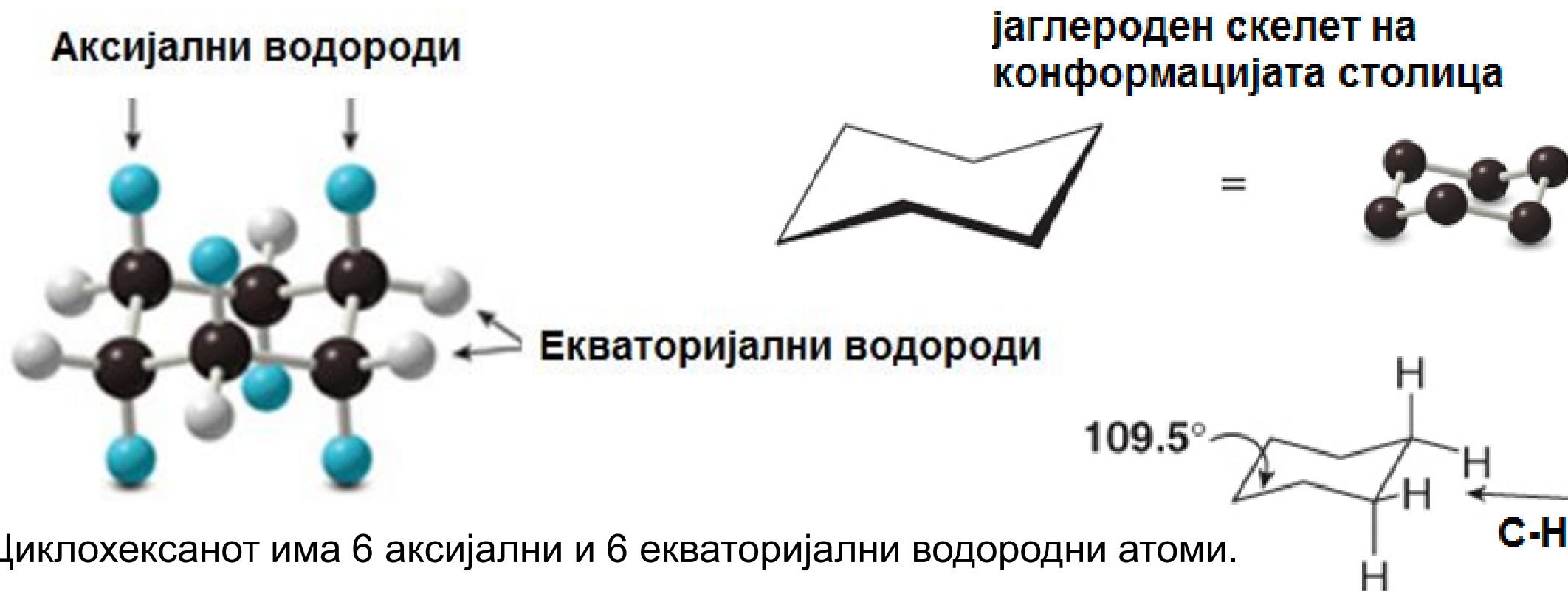
С-Н врските се поблиску



еклипсна конформација

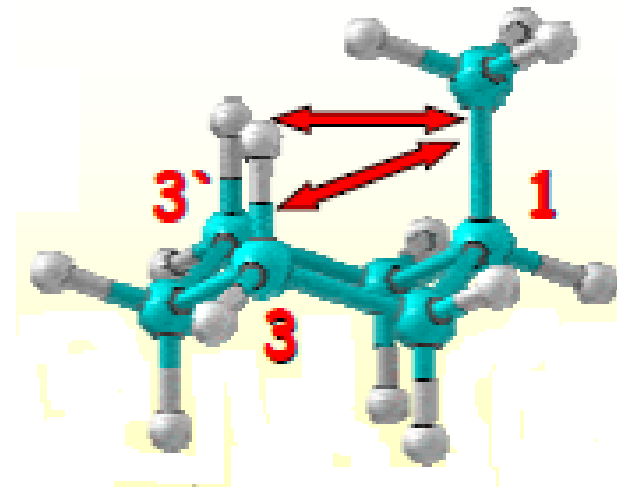
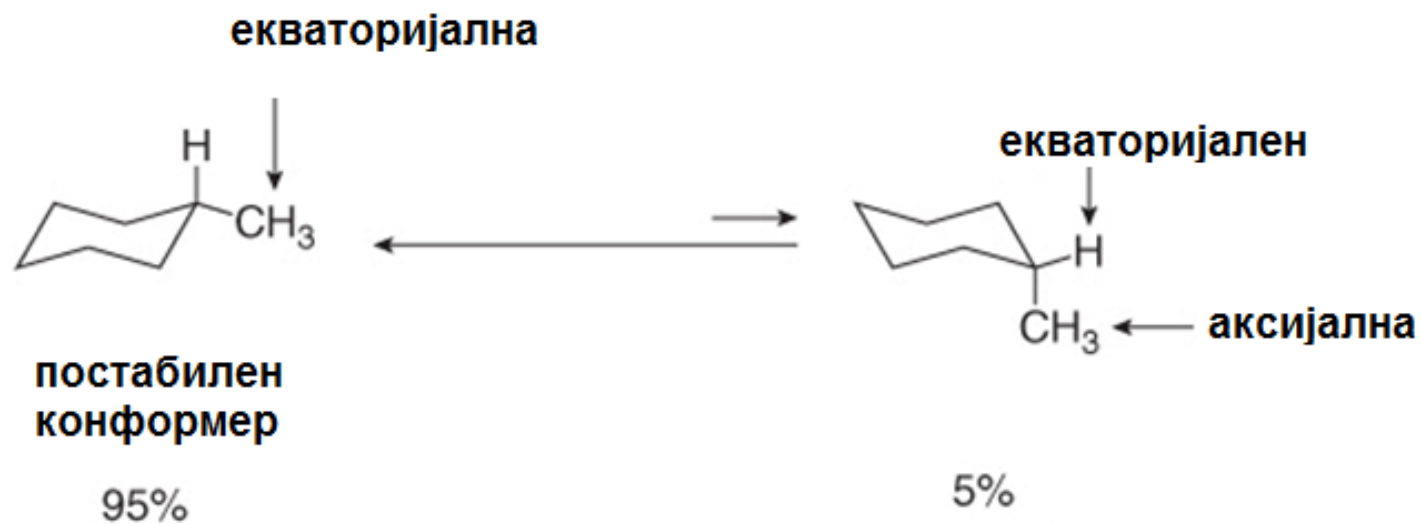
помалку стабилна

Конформација столица на циклохексан



Циклохексанот има 6 аксијални и 6 екваторијални водородни атоми.
C-H врските се ѕвездесто распоредени.

Супституирани циклохексани



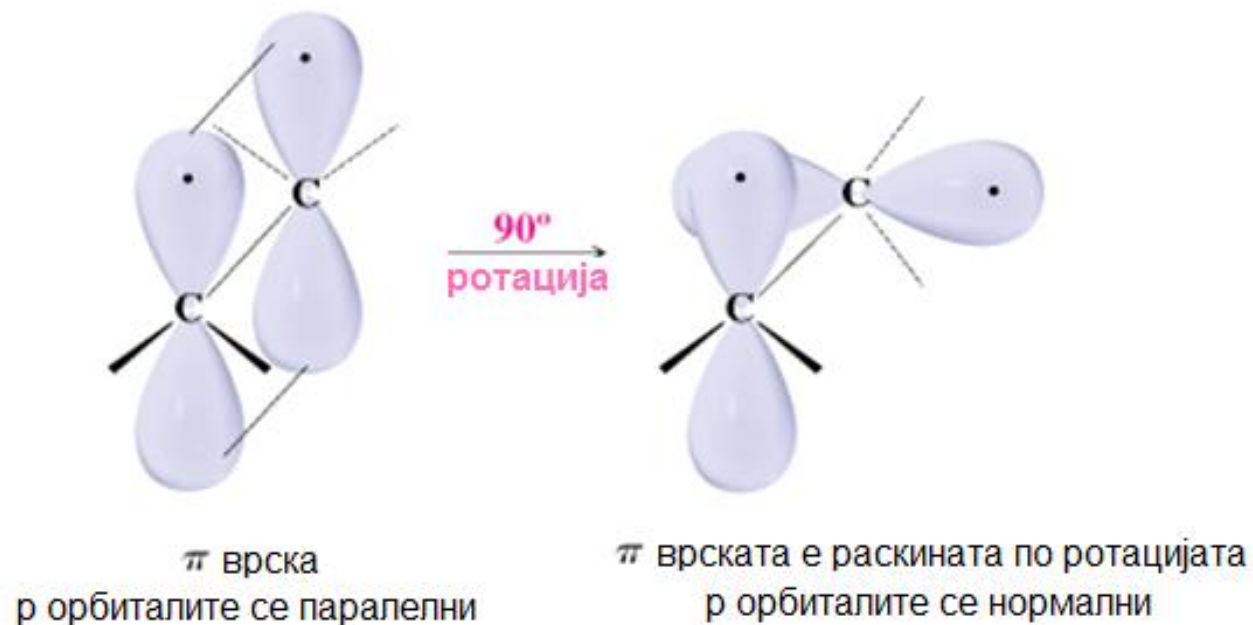
Прашање: Зошто екваторијалниот конформер на супституираниот циклохексан е постабилен?

Аксијалниот конформер е дестабилизиран поради изразените стерни пречки при 1,3-диаксијалните интеракции.

1.2.2

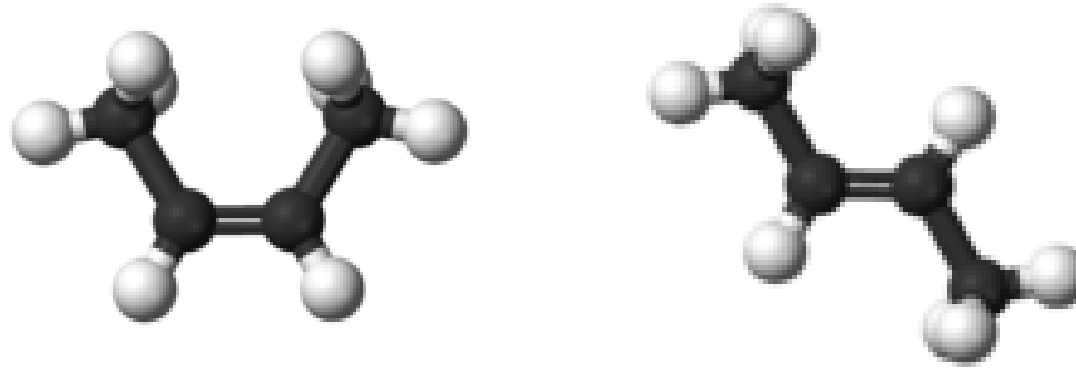
Геометриска изомерија

Спречена ротација околу двојната врска

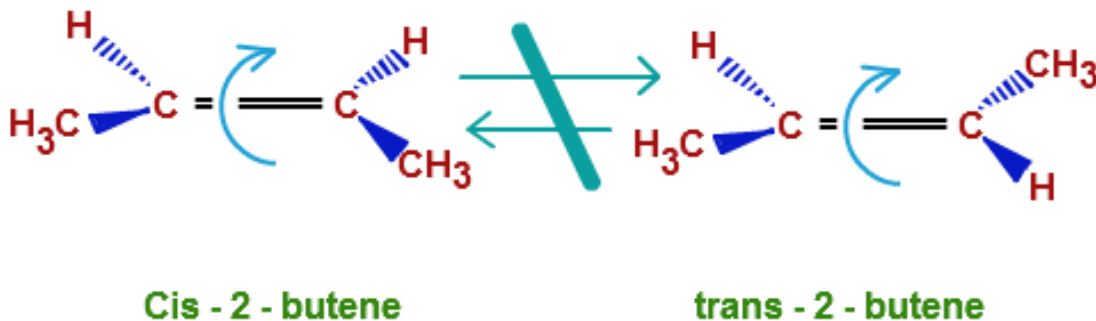


- Пополнетата π орбитала ја спречува ротацијата околу σ - врска.
- Спречената ротација околу јаглерод-јаглерод двојната врска е причина за постоење на два стабилни геометриски изомери.

Cis - *trans* изомерија кај алкените



- *Cis* и *trans* изомеријата е ограничена на **дисупституирани алкени**.
- Секој од С атомите на двојната врска мора да биде сврзан за две различни групи, при што едната е најчесто H.
 - Ако еден од С атомите на двојната врска е сврзан за две идентични групи, *cis-trans* изомерија не е можна.
- Интерконверзијата на *cis-trans* изомерите не е спонтана, туку се одвива во присуство на силна киселина како катализатор.

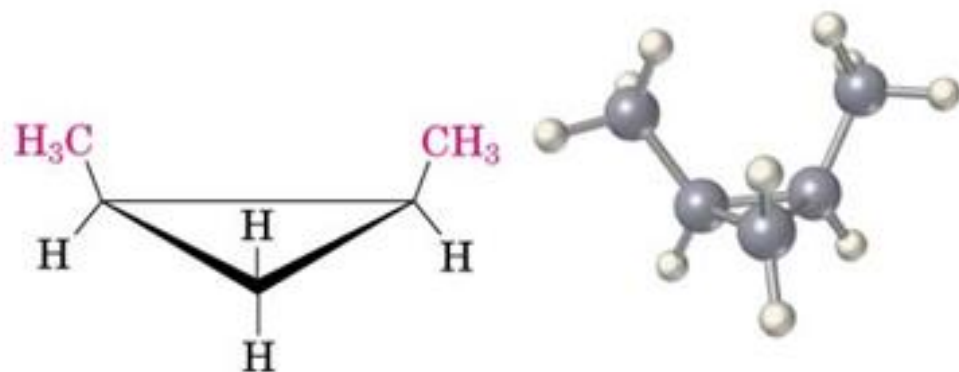


Cis изомер – двата супституенти се наоѓаат на иста страна од рамнината на двојната врска.

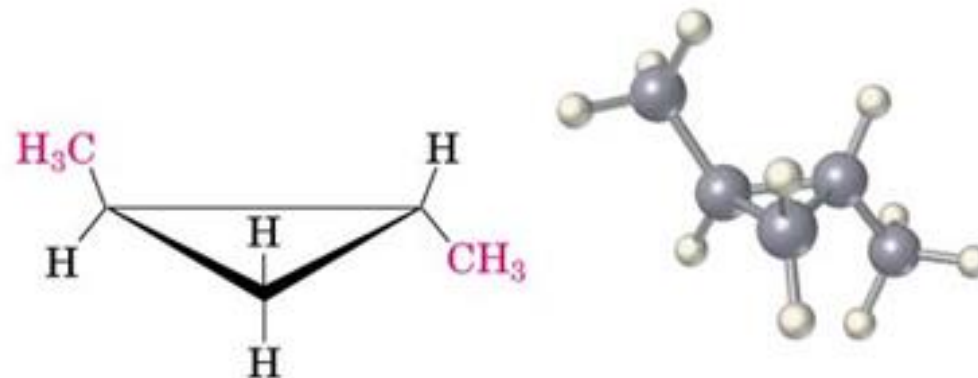
Trans изомер – супституентите се на различна (спротивна) страна во однос на рамнината на двојната врска.

Геометриска *cis-trans* изомерија кај циклоалкани

- Кај циклоалканите ротацијата околу C-C врската е спречена поради присуството на прстен во структурата.
- Супституентите се наоѓаат на некоја од двете страни (горна и долна страна) на рамнината на прстенот.

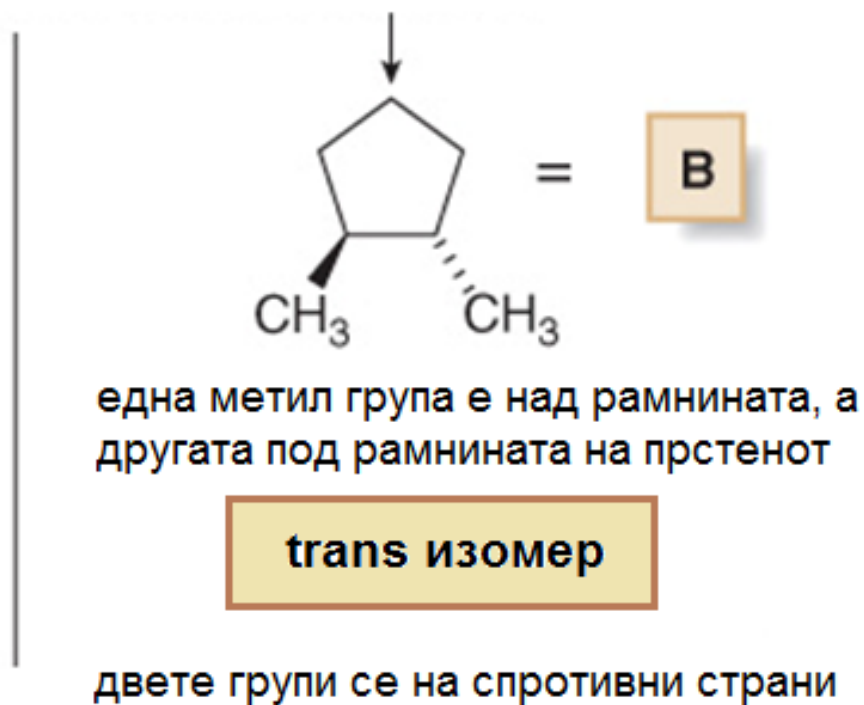


cis-1,2-диметилциклопропан



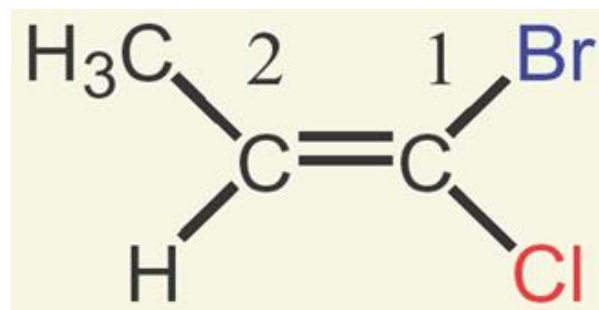
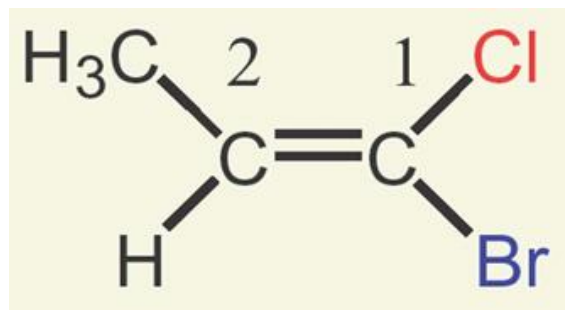
trans-1,2-диметилциклопропан

- Овие стереоизомери не може да преминат еден во друг без раскинување и формирање на хемиски врски.



***E,Z* изомерија кај алкените**

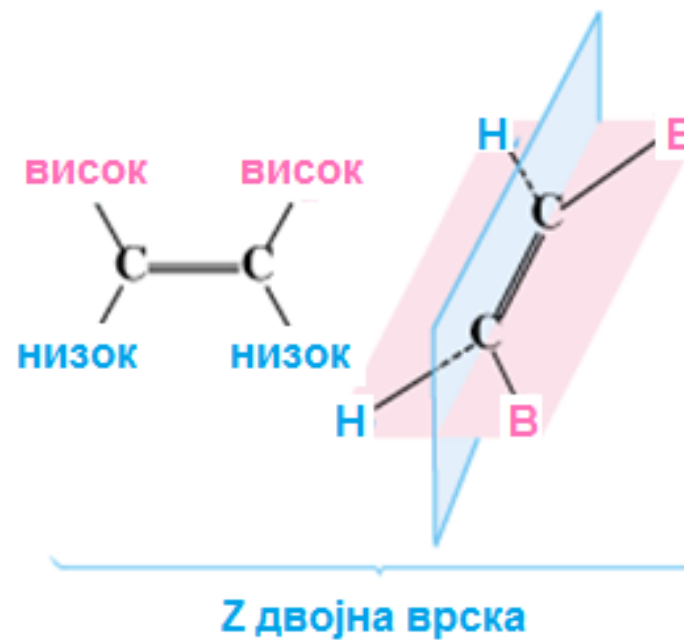
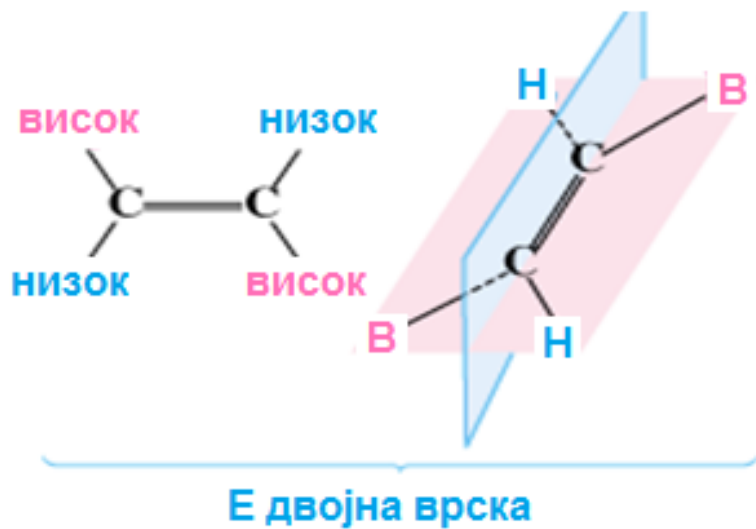
- Дали е сосема јасно кој од наведените стереоизомери е *cis* или *trans*?



- Како да ги разликуваме три- и тетра-супституираните алкени?
- Супституентите на C1 се разликуваат од оние на C2.
- Рангирање на супституентите според приоритет (правила на Cahn, Ingold и Prelog).

E,Z изомерија кај алкените

- Утврдување на положбата на групите со повисок приоритет во однос на рамнината на двојната врска и доделување префикс:
- *E* -*entgegen*, разделено, од спротивна страна
- *Z* -*zusammen*, заедно, од иста страна.



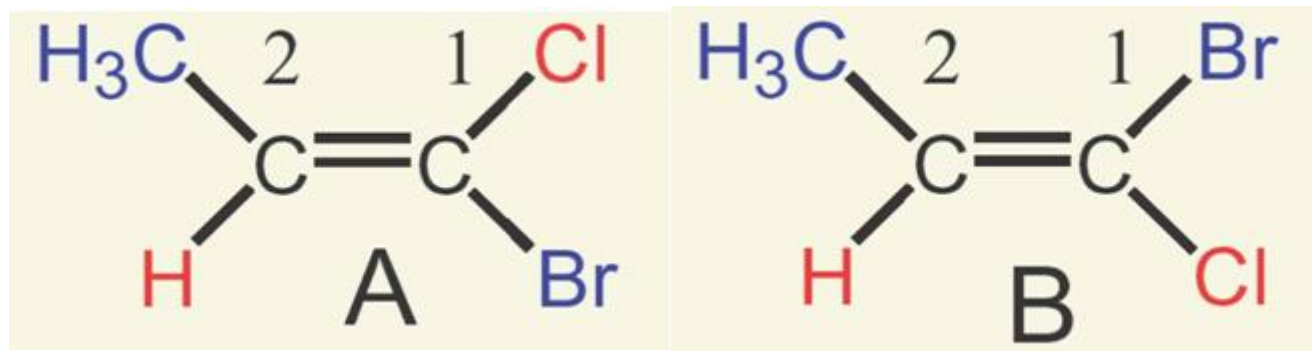
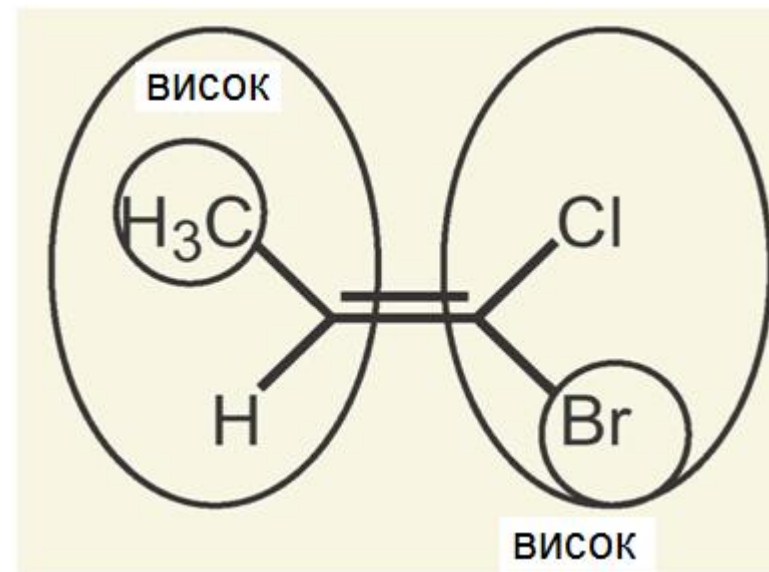
Секвенциони правила на Cahn, Ingold и Prelog

Секвенцијано правило 1: **Рангирање на секој атом поодделно, директно сврзан за C атомите од двојната врска.**

- Атомот со повисок атомски број има повисок приоритет:



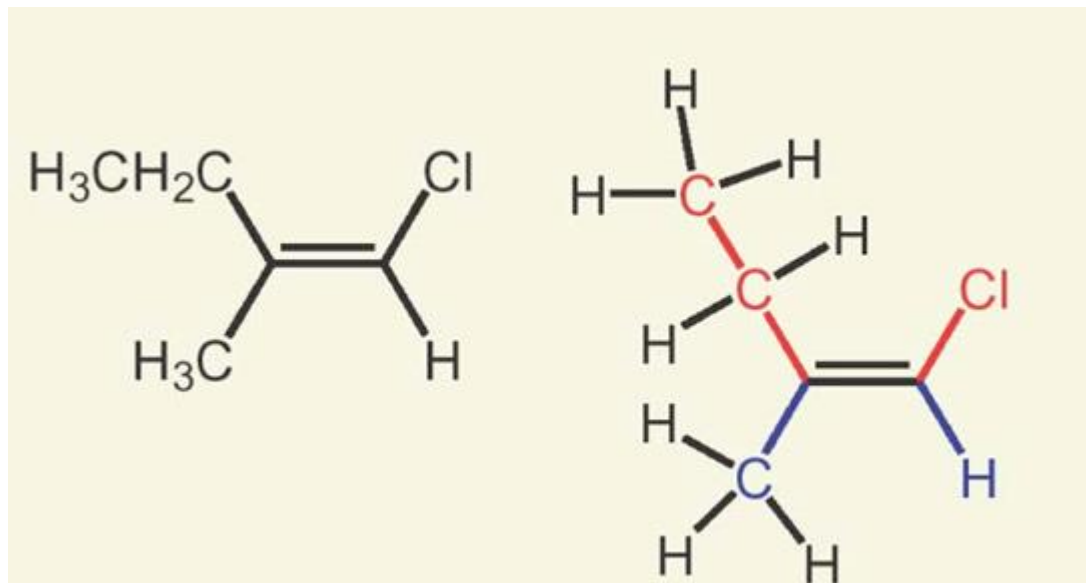
- Кај изомерот А, групите со повисок приоритет се од спротивна страна на рамнината на двојната врска
- Во структурата В, тие се од истата страна на рамнината на двојната врска



Секвенционни правила на Cahn, Ingold и Prelog

Секвенцијано правило 2: Кога атомите сврзани за јаглеродните атоми од двојната врска имаат еднаков ранг, се рангираат вторите атоми во низите од два супституенти.

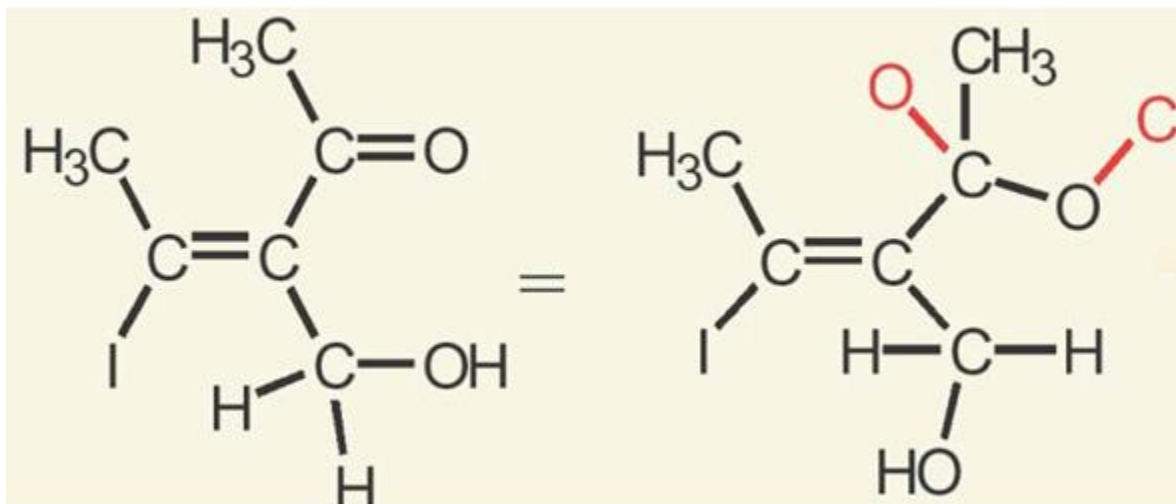
- Споредувањето на атомските броеви на третите, четвртите атоми во нивните низи продолжува, додека се добие разлика.
- **Задача:** именувај го алкенот користејќи ги секвенционите првила на Cahn, Ingold и Prelog.



Секвенциони правила на Cahn, Ingold и Prelog

Секвенцијано правило 3: **Атомите сврзани со повеќекратни врски се еквивалентни на истиот број атоми сврзани со единечни врски.**

- Врските $X=Y$ се разгледуваат од типот $-X(Y)-Y(X)$, врз кои се применуваат претходните правила.
- Задача: каков геометриски изомер претставува алкенот даден подолу?

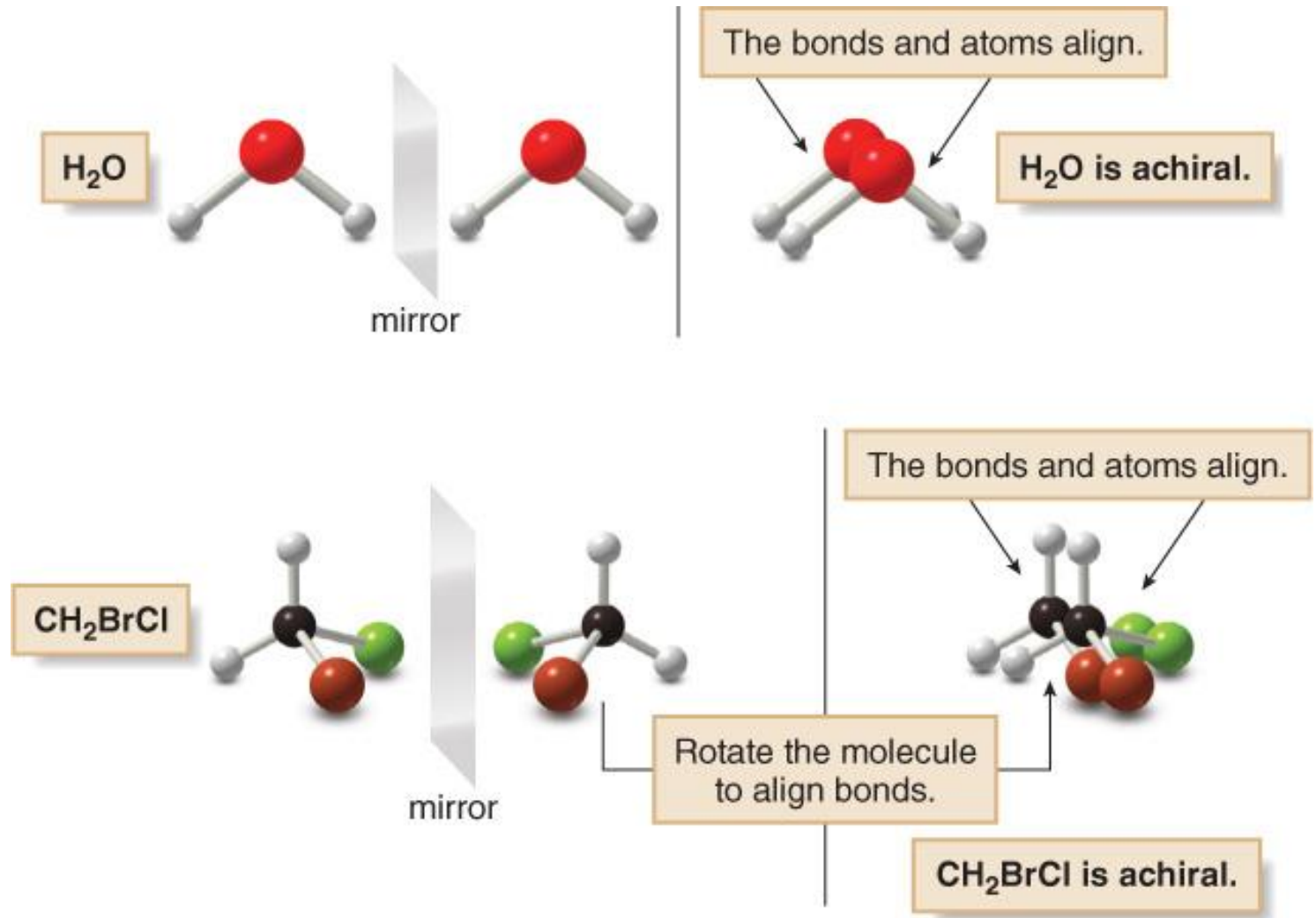


1.2.3

Енантиомери

Ахиралност

- Некои молекули се преклопуваат со нивната огледална слика.
- Молекулите се идентични, тие се ахирални.



- Некои предмети не се идентични, но се однесуваат како предмет и лик во огледало.
- Пр. десната ракавица не можете да ја облечете на левата рака, се разликува од левата. Таа е огледална слика на левата ракавица.
- Предметот или молекулата која не се преклопува со нивната огледална слика ги нарекуваме **хирални**.

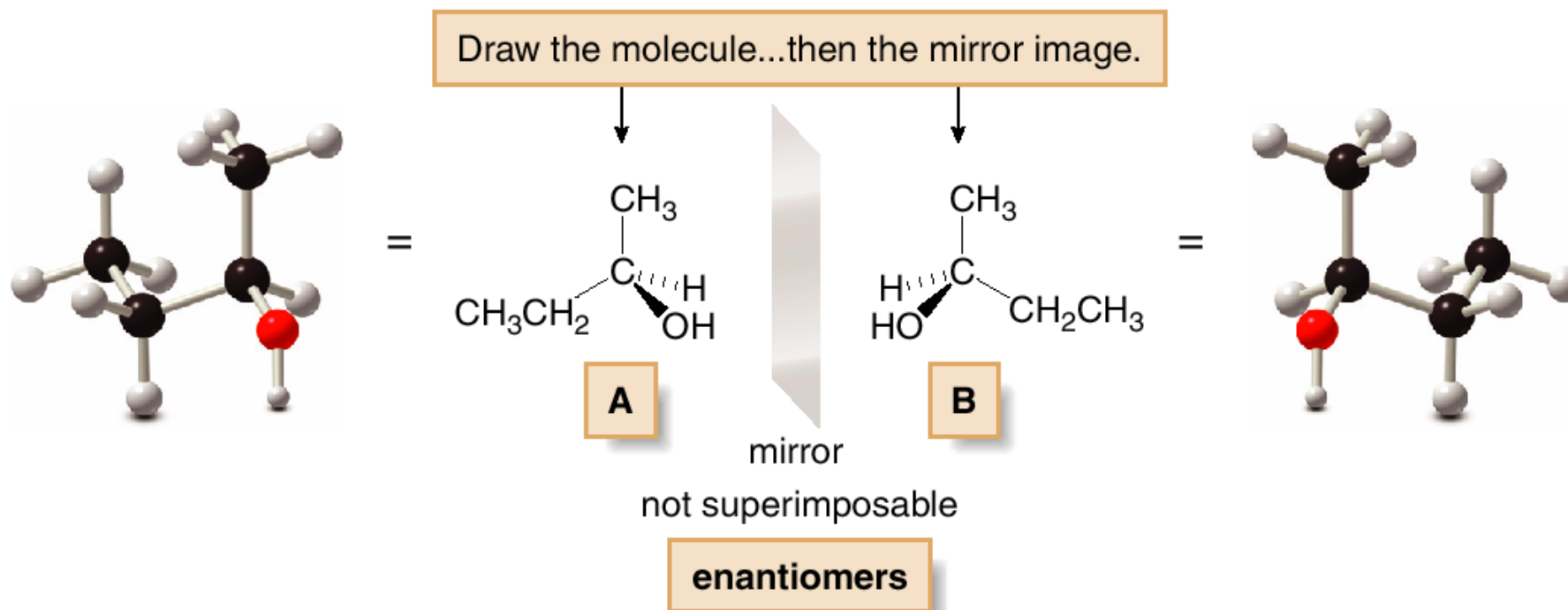
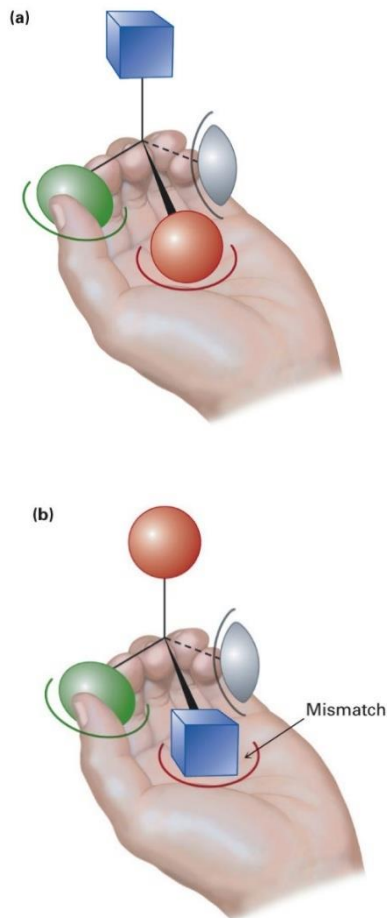


Лева рака



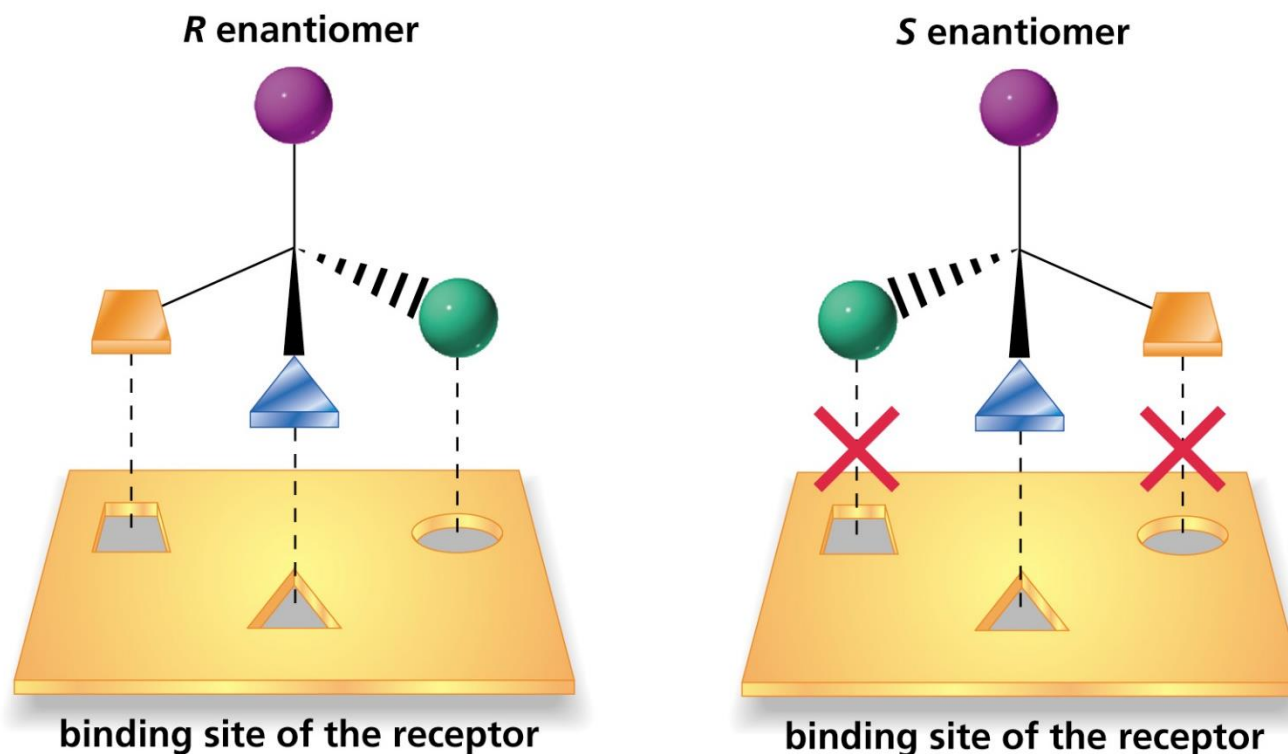
Десна рака

- Молекулата A и нејзината огледална слика B не се преклопуваат. Независно како ќе ги ротираме молекулите, атомите никогаш нема да бидат исто ориентирани во просторот.
- Молекулата е **хирална**, а A и B се две различни соединенија.



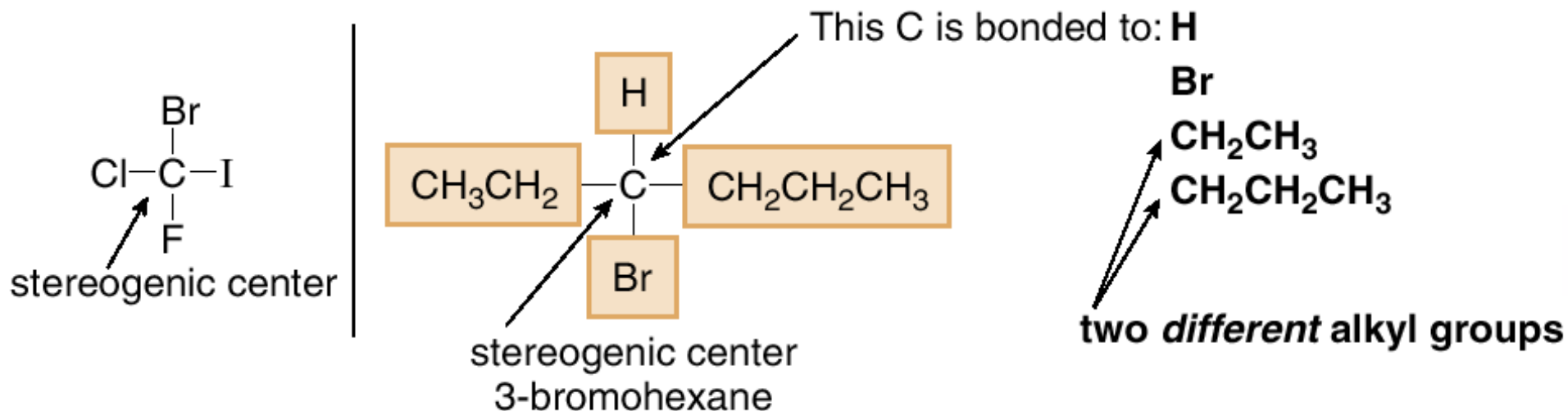
Хиралност во природата

- Многу органски и биомолекули се однесуваат како предмет и лик во огледало.
- Оваа стереохемија на молекулите ги овозможува специфичните ензим-супстрат интеракции, што се ефектира на метаболизмот и дејството на лековите.
- Причина за ваквото однесување е супституираноста на sp^3 хибридизираниот С атом.



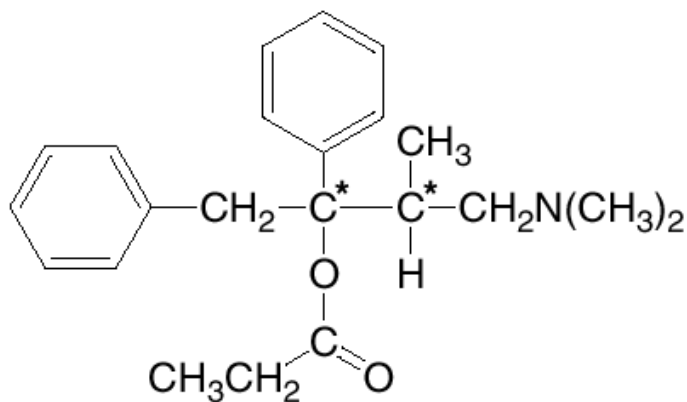
Основни принципи на хиралността

- Сите предмети во природата имаат огледална слика. Клучното прашање е дали молекулата и нејзината огледална слика се преклопуваат?
- Ако молекулата и нејзината огледална слика не се преклопуваат, тогаш молекулата и нејзината огледална слика се хирални.
- Хиралната молекула мора да има еден или повеќе стереогени (хирални) центри.
- Тетраедарскиот јаглерод сврзан со четири различни атоми или атомски групи се нарекува хирален (стереоген) центар.

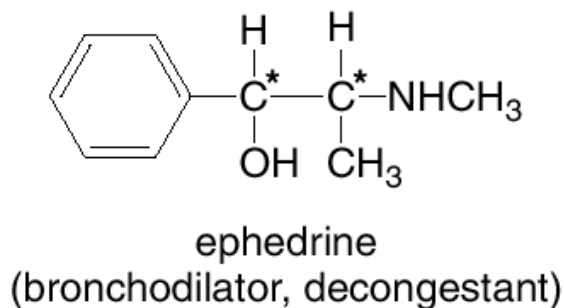


Стереогени (хирални) центри

- Пронаоѓање на стереоген (хирален) центар
- Се прави проверка на секој sp^3 хибридизиран C атом во молекулата, дали е сврзан или не за четири различни групи или атоми.
- Не се разгледуваат C атомите кои не може да бидат стереогени центри, како
 - CH_2 и CH_3 групи
 - sp или sp^2 хибридизиран C атом
- Големите органски молекули може да имаат еден, два или повеќе стереогени (хирални) центри:

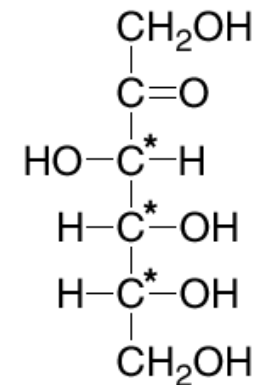


propoxyphene
Trade name: Darvon
(analgesic)



ephedrine
(bronchodilator, decongestant)

[* = stereogenic center]

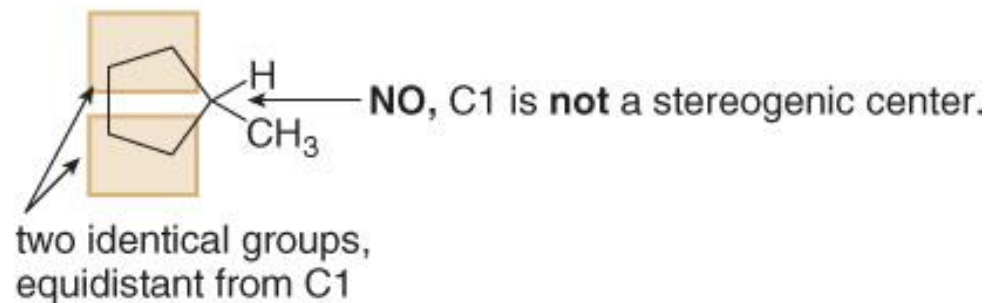
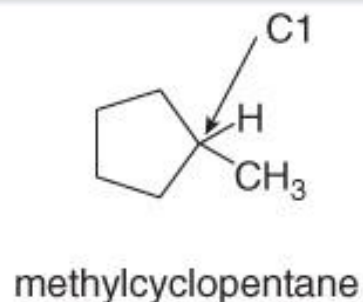


fructose
(a simple sugar)

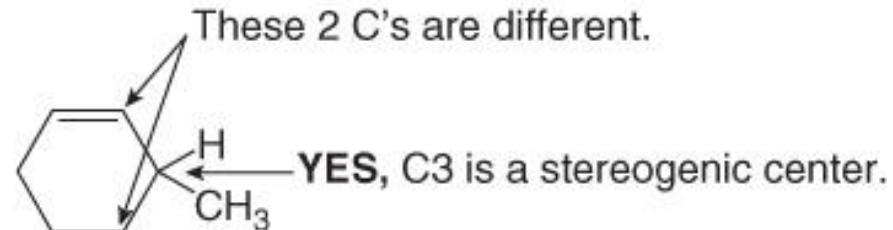
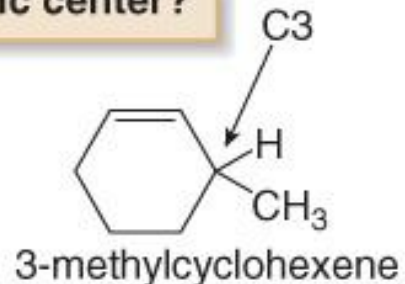
Стереогени (хирални) центри

- Стереоген (хирален) центар може да биде С атом кој е дел од прстен.
- За да се определи стереогениот центар, цикличното соединение се црта во форма на многуаголник (во рамнина), а потоа се бараат тетраедарските јаглеродни атоми сврзани за четири различни групи.

Is C1 a stereogenic center?

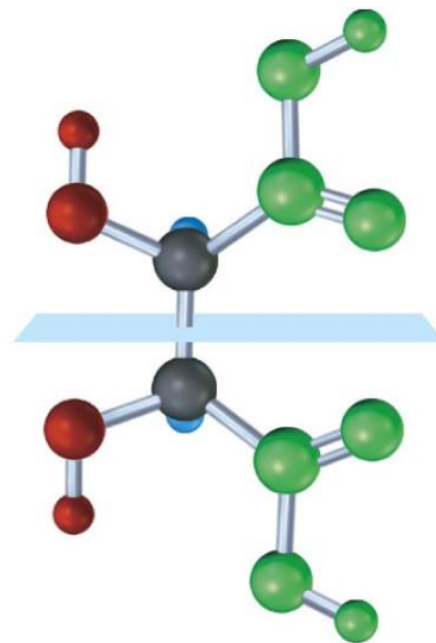
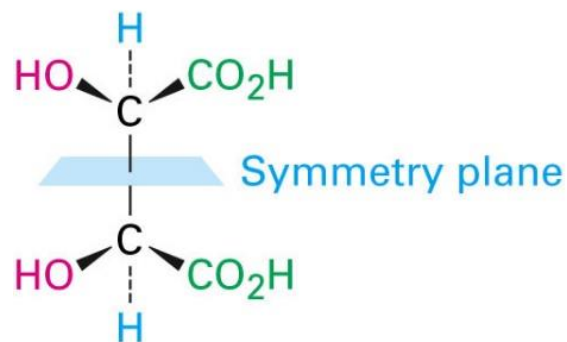


Is C3 a stereogenic center?



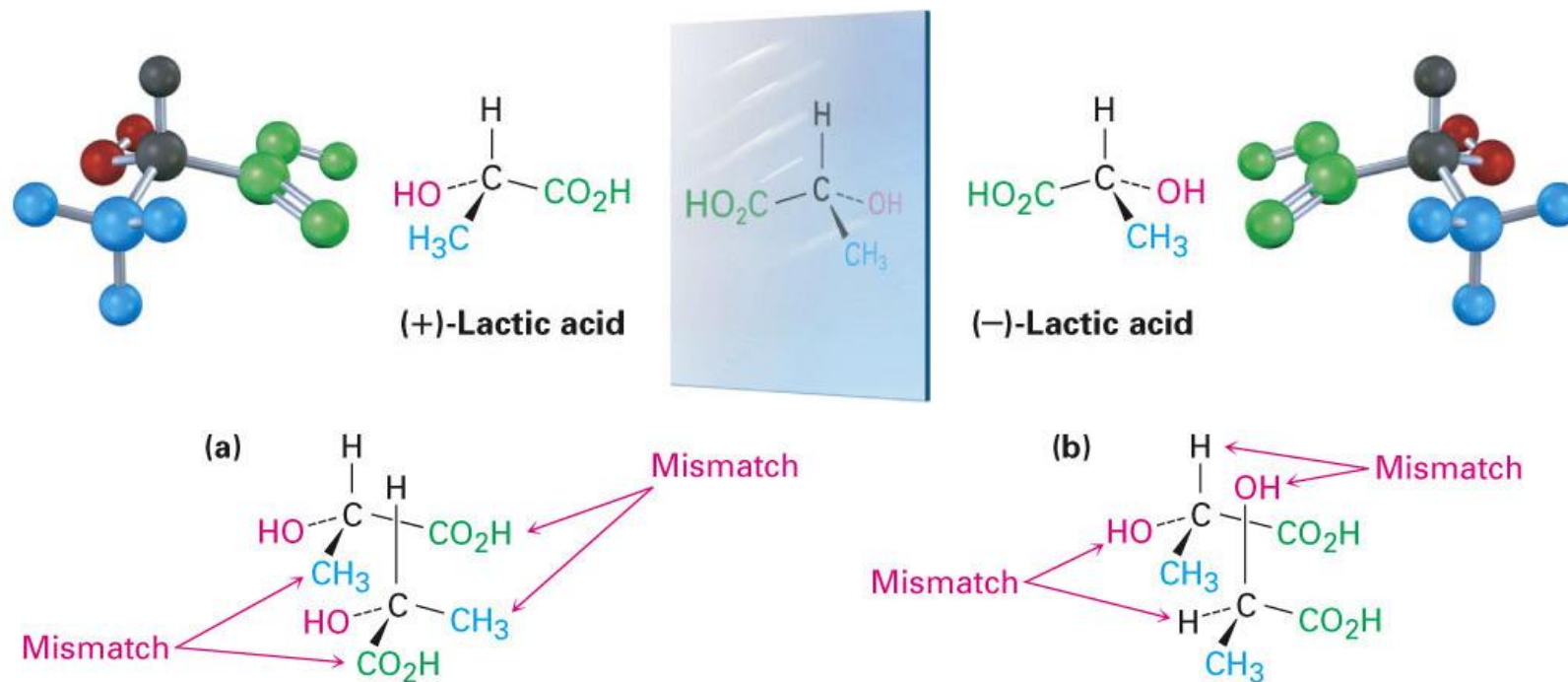
Основни принципи на хиралноста

- Молекулата која има еден стереоген центар секогаш е хирална. Хиралната молекула нема рамнина на симетрија.
- Со два или повеќе стереогени центри молекулата може, но и не мора да е хирална.
- Присуството на рамнина на симетрија која ја преполовува молекулата, така што едната половина од молекулата е рефлексција на другата половина, ја прави молекулата ахирална.



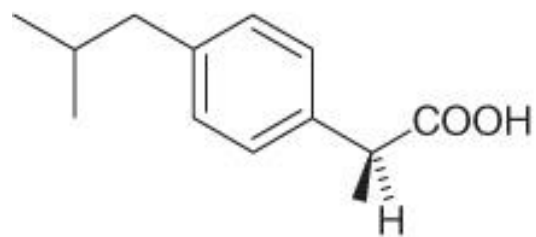
Енантиомери

- Енантиомери – стереоизомери кои се однесуваат како предмет и лик во огледало, а притоа не се преклопуваат.
- Енантиомерите имаат исти физички (исклучок: насока на ротација на рамнина на поларизирана светлина), исти хемиски својства (различно реагираат со оптички активни реагенси), но различни биолошки својства.

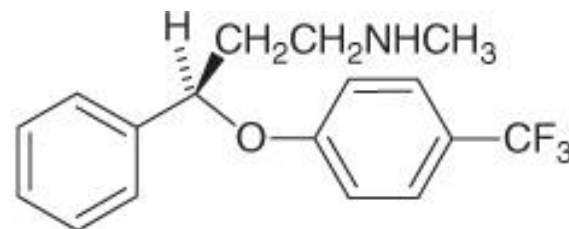


Хемиски својства на енантиомерите

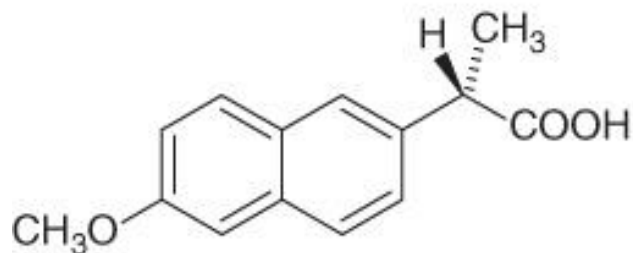
- Енантиомерите имаат исти хемиски својства, а се разликуваат според нивната реакција со хирални не-рацемски реагенси.
- Многу лекови се хирални и за да бидат ефикасни мора да реагираат со хирален рецептор или хирален ензим. Еден од енантиомерите на лекот може ефикасно да го лекува заболувањето, додека неговата огледална слика да биде неактивен, па дури и токсичен:



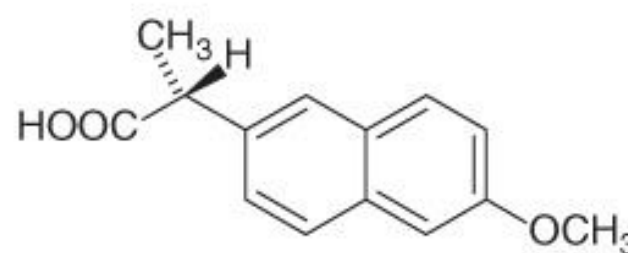
(S)-ibuprofen
anti-inflammatory agent



(R)-fluoxetine
antidepressant



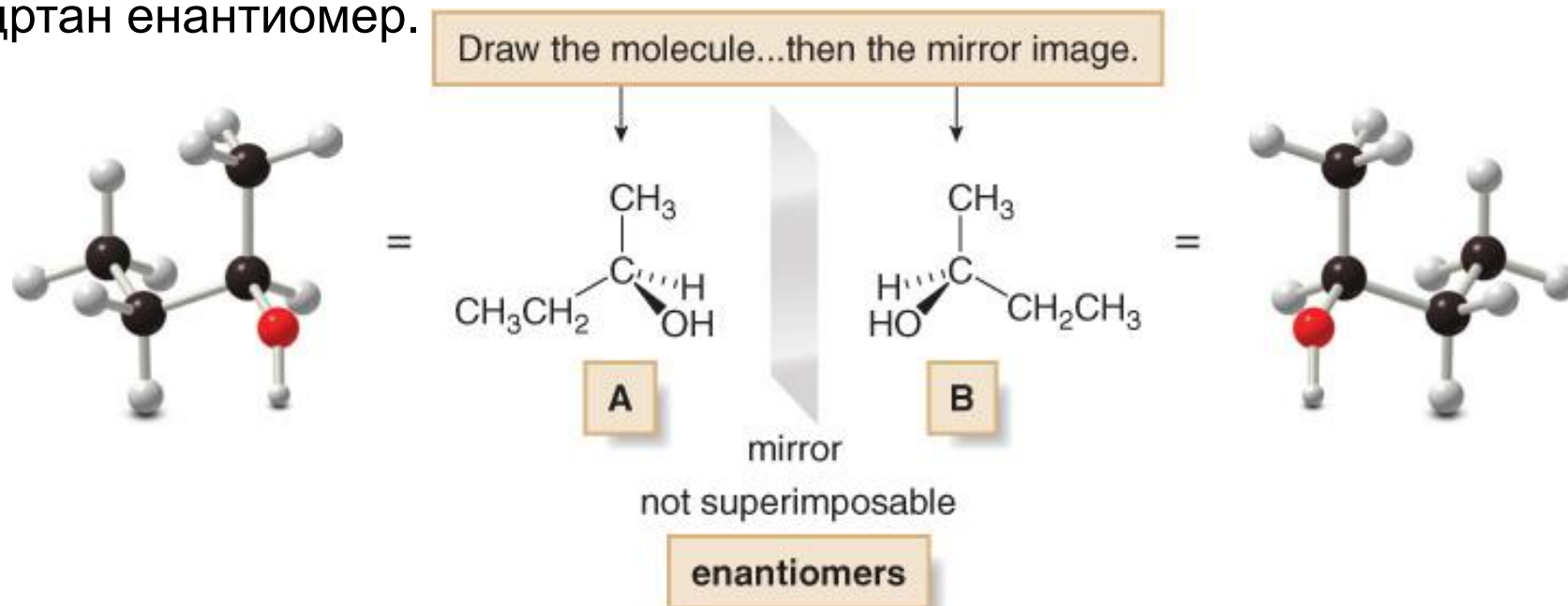
(S)-naproxen
anti-inflammatory agent



(R)-naproxen
liver toxin

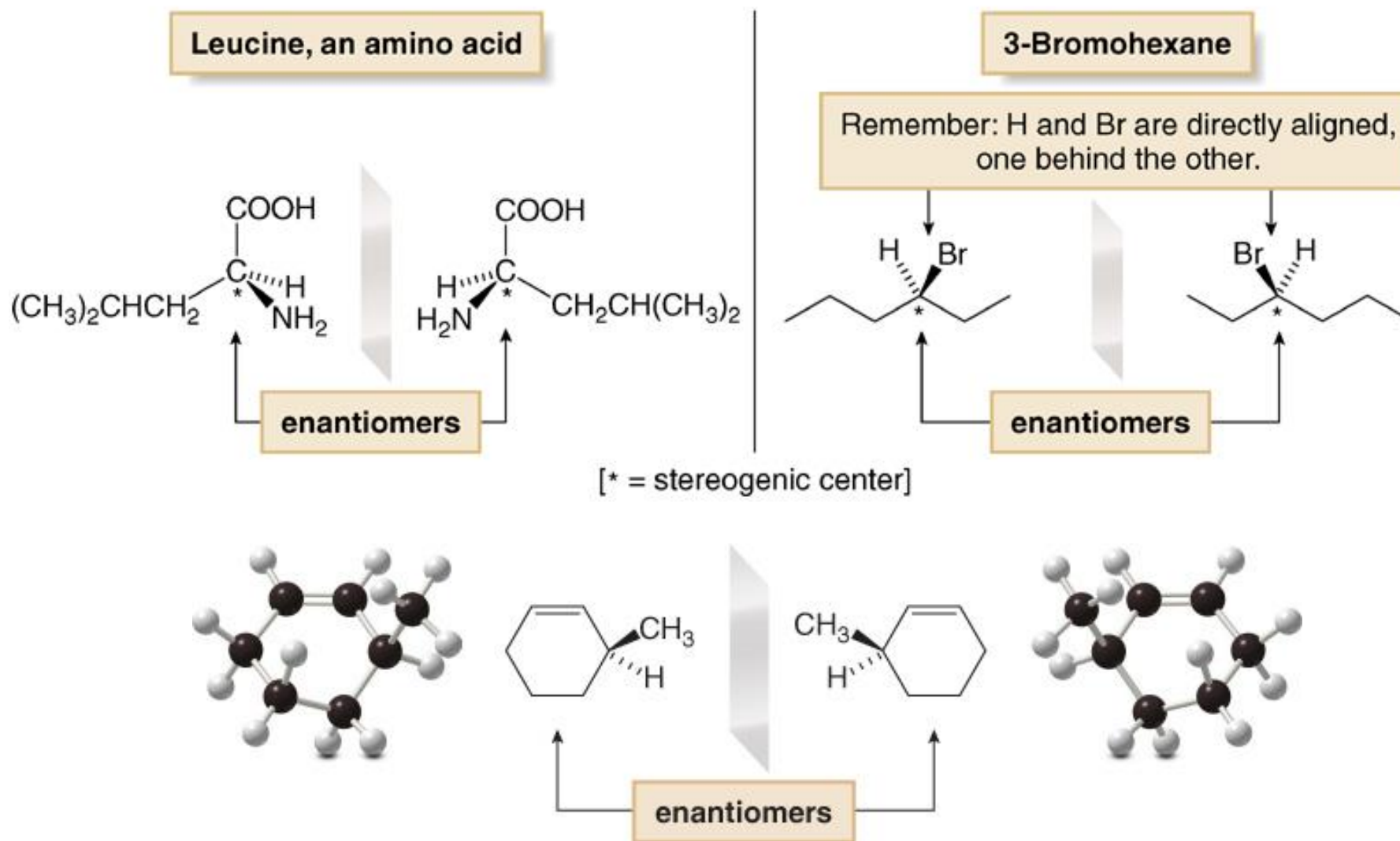
Цртање на енантиомери

- Бутан-2-ол е хирално соединение.
- Се пристапува кон вообичаено преставување на тетраедарска геометрија на хиралниот C атом, така што две врски се претставени во рамнина, една полна клинеста врска за групата над рамнина и со испрекинати линии - врска под рамнина.
- Потоа, за секоја од врските на стереогениот центар, се додаваат четирите различни групи по одреден редослед.
- Структурната формула на вториот енантиомер ја претставува огледалната слика на првиот нацртан енантиомер.



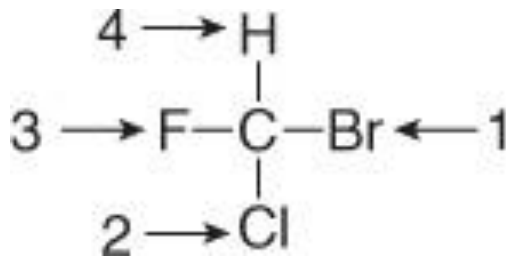
Цртање на енантиомери

- Тридимензионално претставување на парови енантиомери:



Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

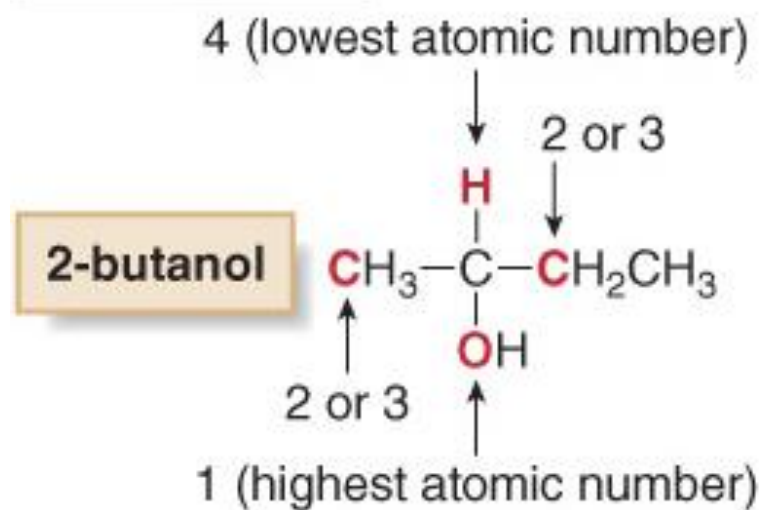
- Енантиомерите претставуваат две различни соединенија, па потребно е да се разликуваат според номенклатурата. За таа цел, се користат префиксите *R* или *S* пред IUPAC името на енантиомерот.
- Овој метод ги користи секвенционите правила на Cahn-Ingold-Prelog, кои се исти и за определувањето на E/Z изомери кај повеќесупституираните алкени.
- Со овој метод се определува конфигурацијата на секој хирален (стереоген) центар во молекулата.
- **Правило 1:** Конфигурацијата се специфицира преку релативната положба на групите сврзани за хиралниот центар, една во однос на друга. За таа цел се врши рангирање според нивниот приоритет ($1 > 2 > 3 > 4$). Највисок приоритет има атомот со најголем атомски број: $I > Br > Cl > F > O > N > C > T > D > H$



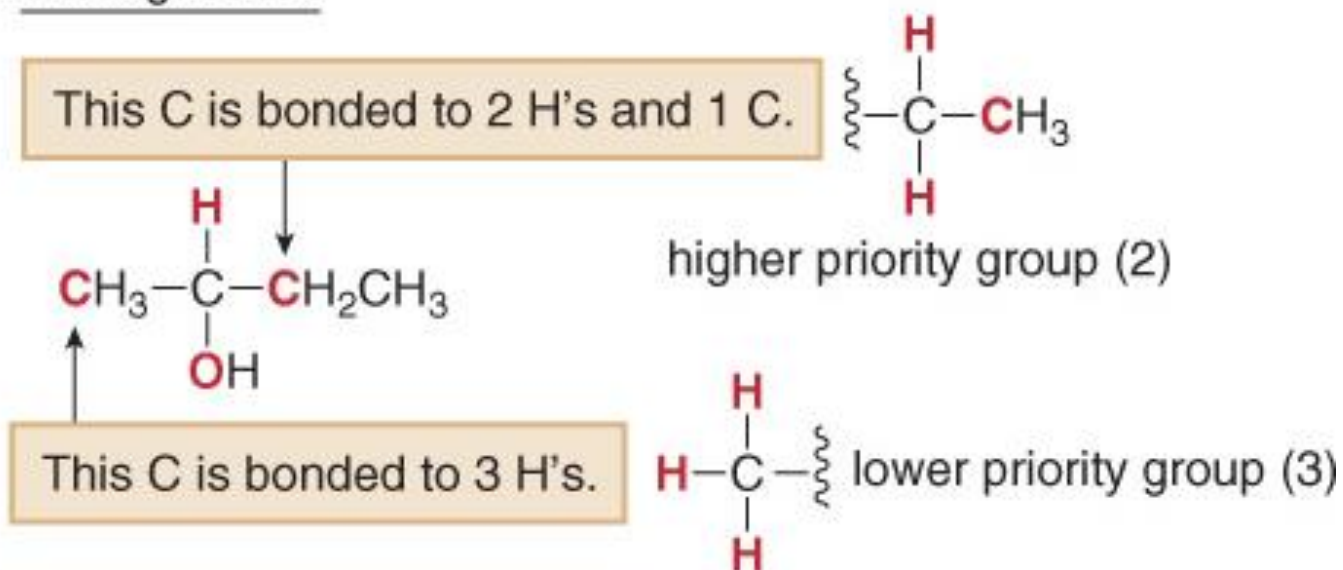
Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

- Правило 2:** Доколку не може да се изврши рангирање според првиот атом од супституентите (два атоми сврзани за стереогениот центар се исти), приоритетот се определува според атомскиот број на вториот атом, третиот, четвртиот итн, се додека се пронајде разлика.

Following rule 1:

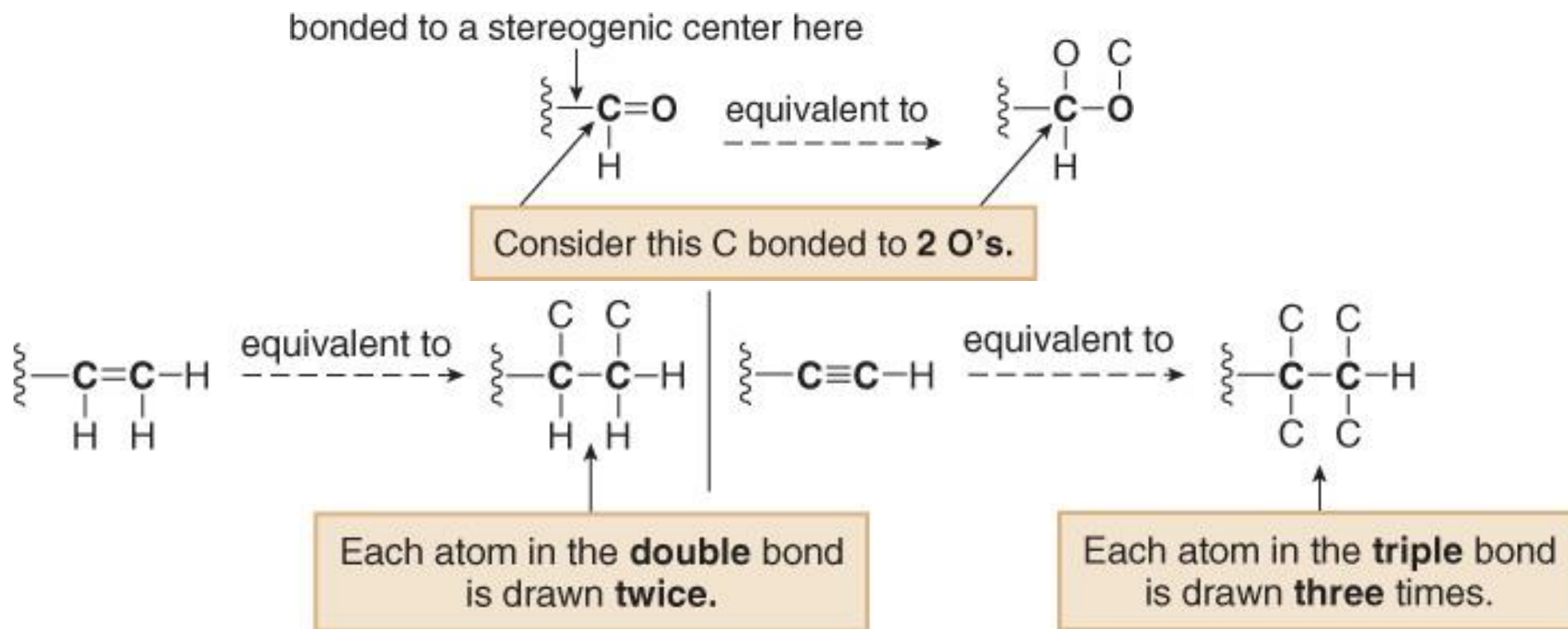


Adding rule 2:



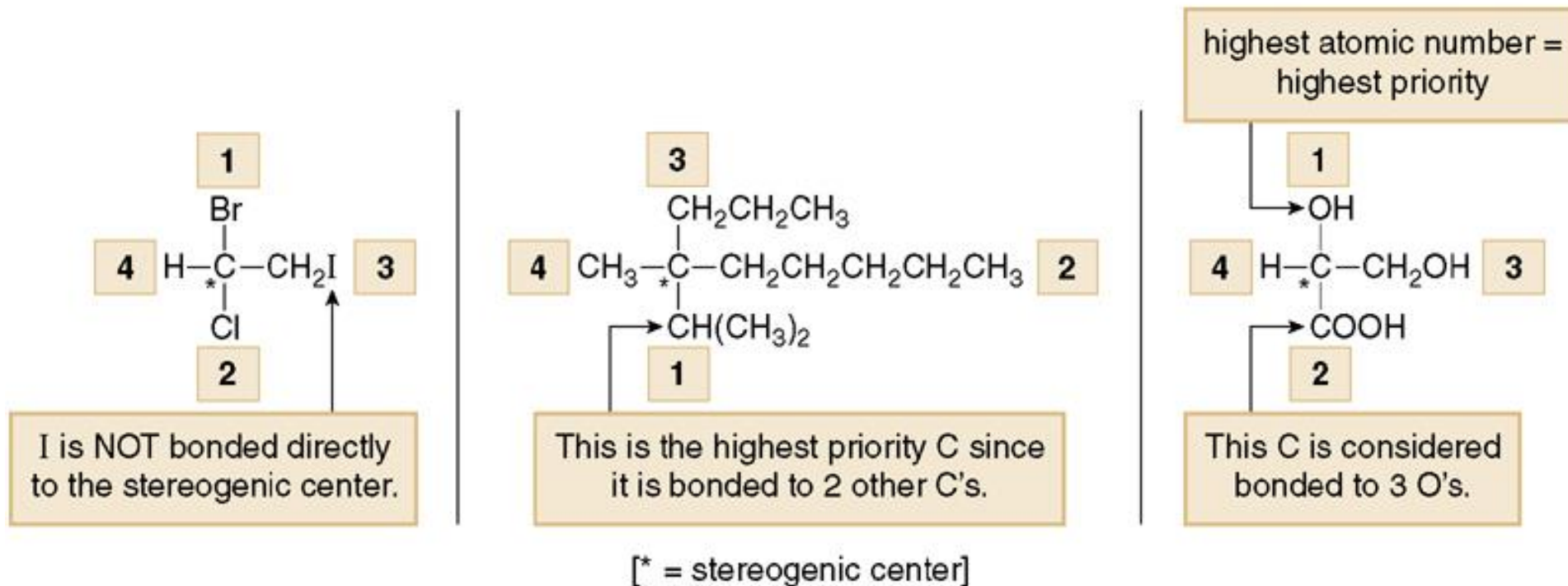
Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

- **Правило 3:** За да се определи приоритетот на атом кој е дел од повеќекратна врска, овој атом се смета за еквивалентен на ист број единечно сврзани атоми.
- На пример, C од C=O врска може да се смета како да образува единечни врски со два O атоми:



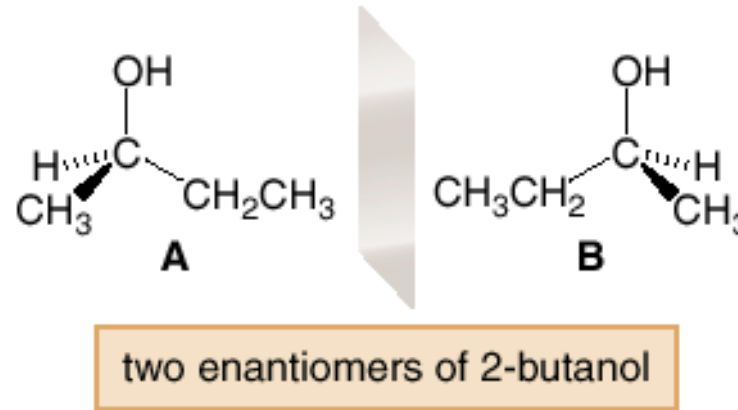
Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

Примери за определување на приоритет на групите сврзани за стереогениот (хирален) центар.

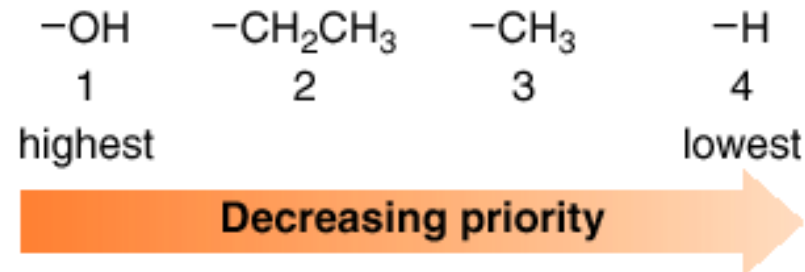


Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

- Означување на стереогениот (хирален) центар со *R* или *S*:

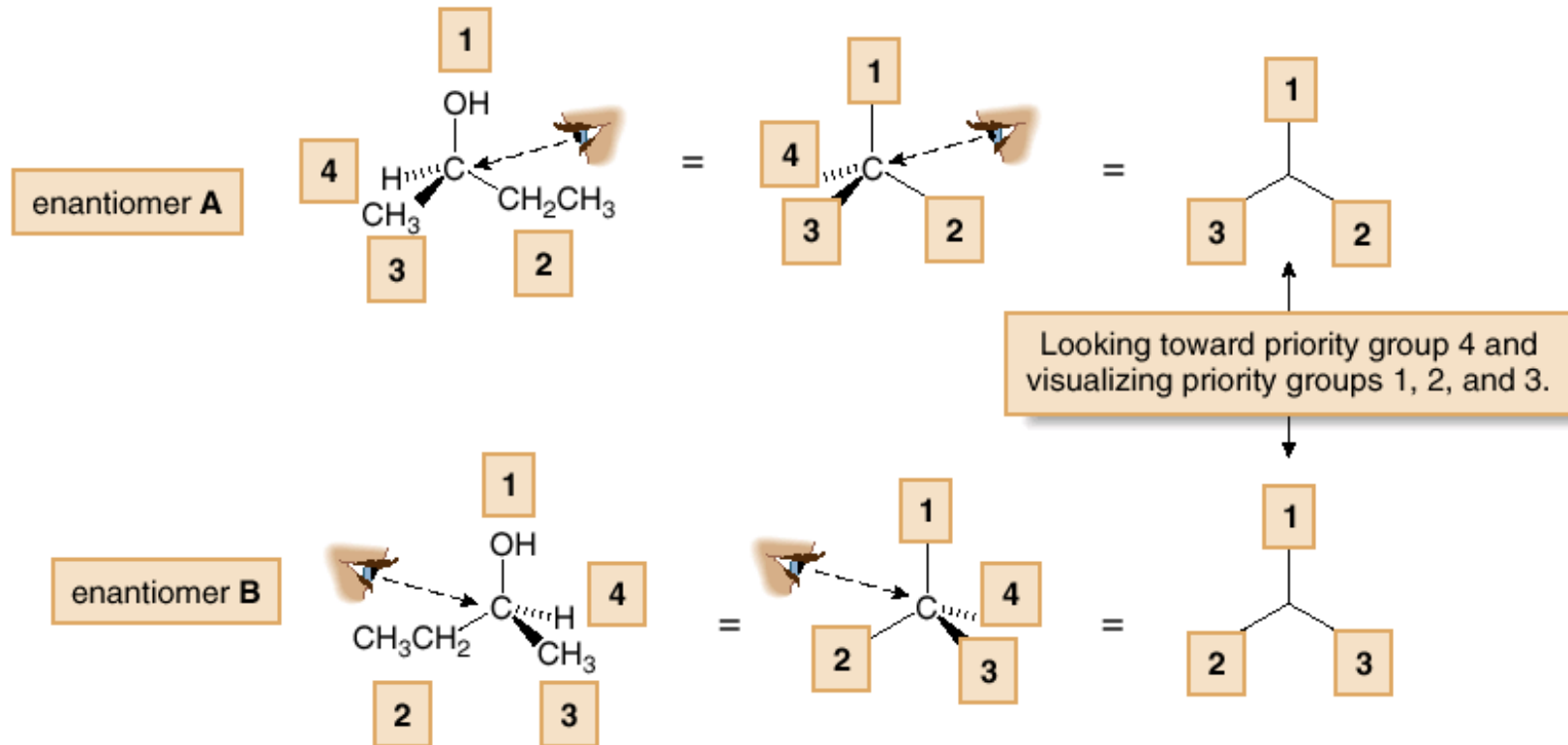


- Чекор 1:** Откако ќе се определи приоритетот на групата, истите се подредуваат според опаѓачки редослед:



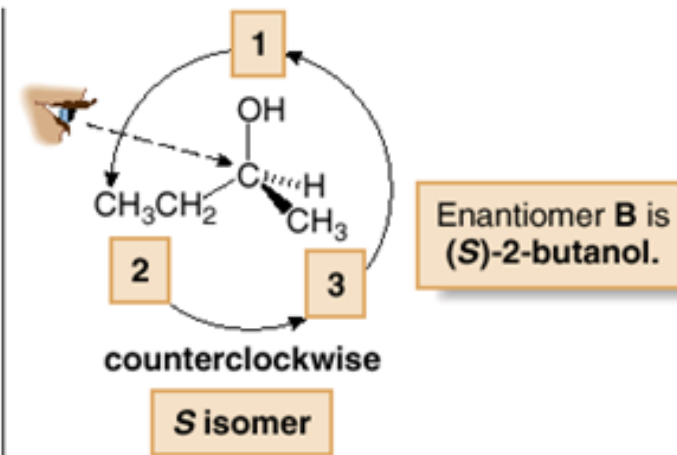
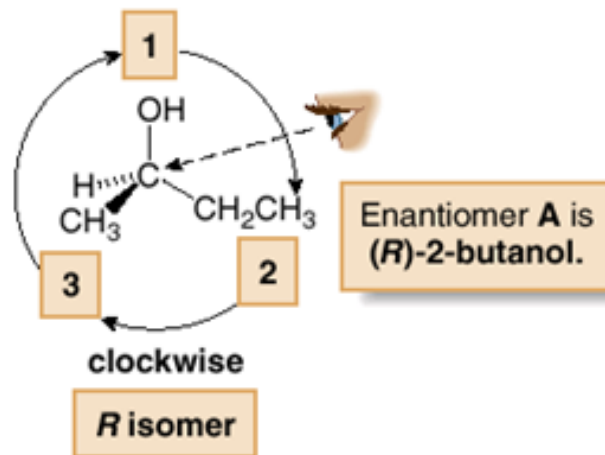
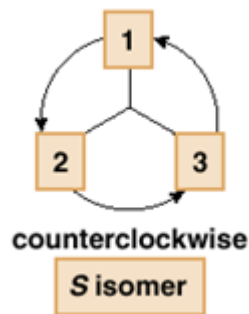
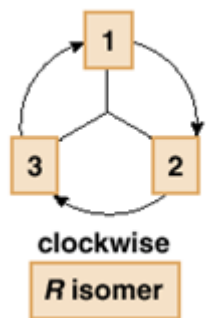
Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

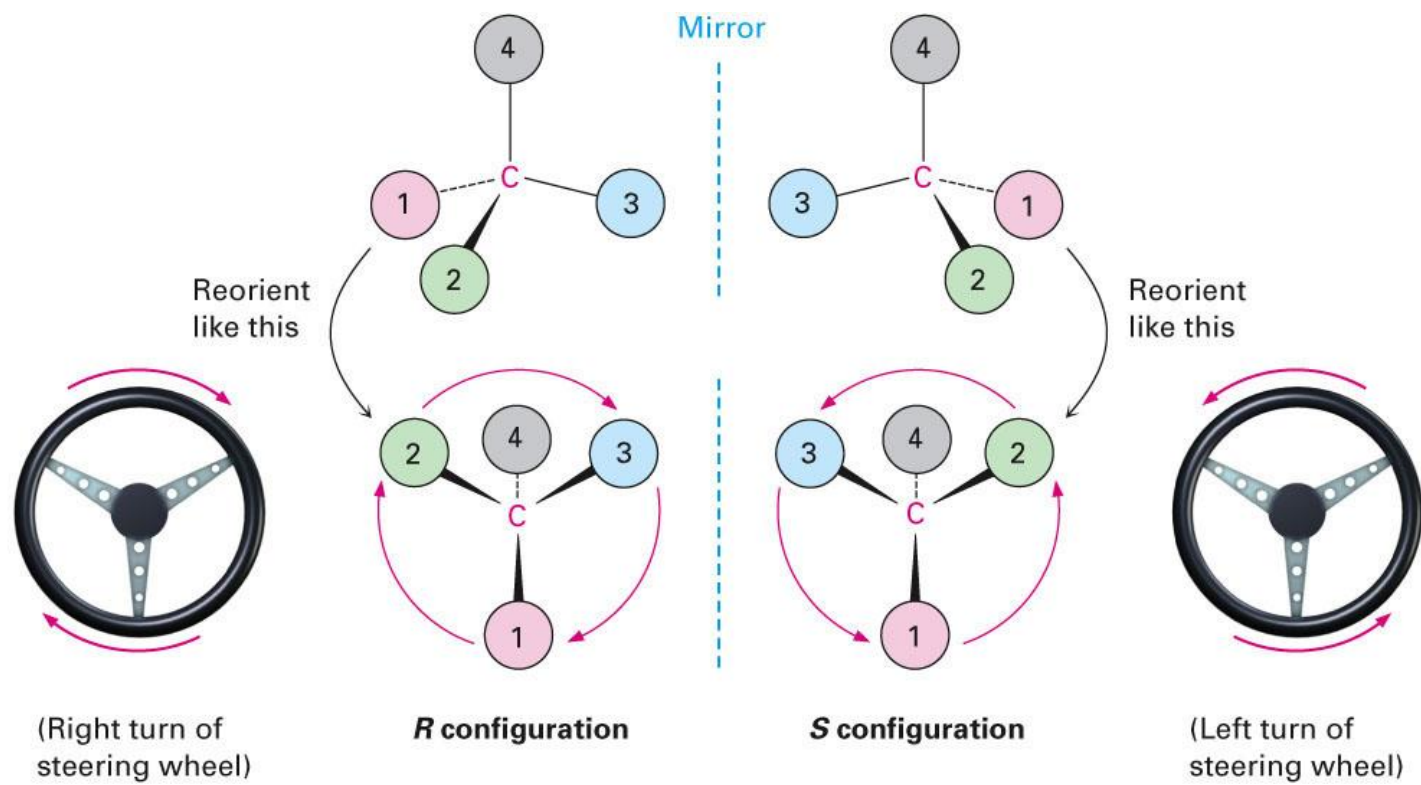
- **Чекор 2:** Молекулата се ротира така што групата со најнизок приоритет е најдалеку од нас (назад), додека преостанатите три групи се во рамнина.
- Се забележува положбата на преостанатите три групи и нивниот приоритет.



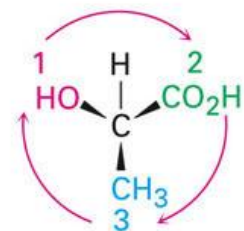
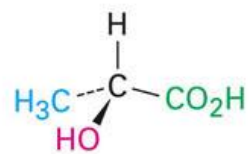
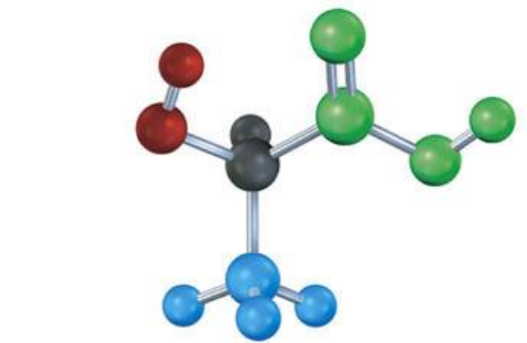
Секвенциони правила за спецификација на конфигурацијата

- **Чекор 3:** Исцртајте кружница според опаѓачкиот приоритет на групите $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$.
- Ако цртањето на стрелките се одвива во насока на движење на стрелките на часовникот кон десно, тогаш хиралниот центар има R конфигурација (латински rectus).
- Ако цртањето на стрелките се одвива во спротивна насока од движењето на стрелките на часовникот кон лево, тогаш хиралниот центар има S конфигурација (латински sinister).

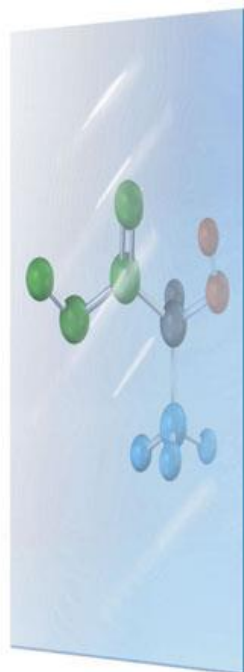




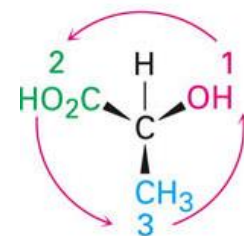
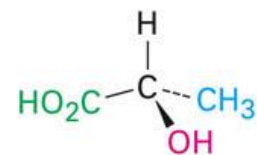
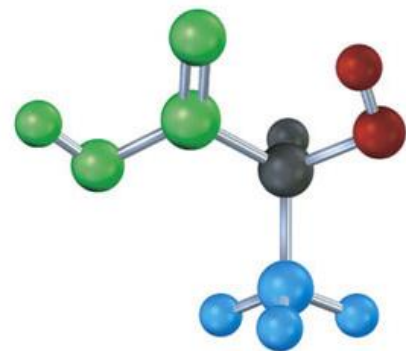
(a)



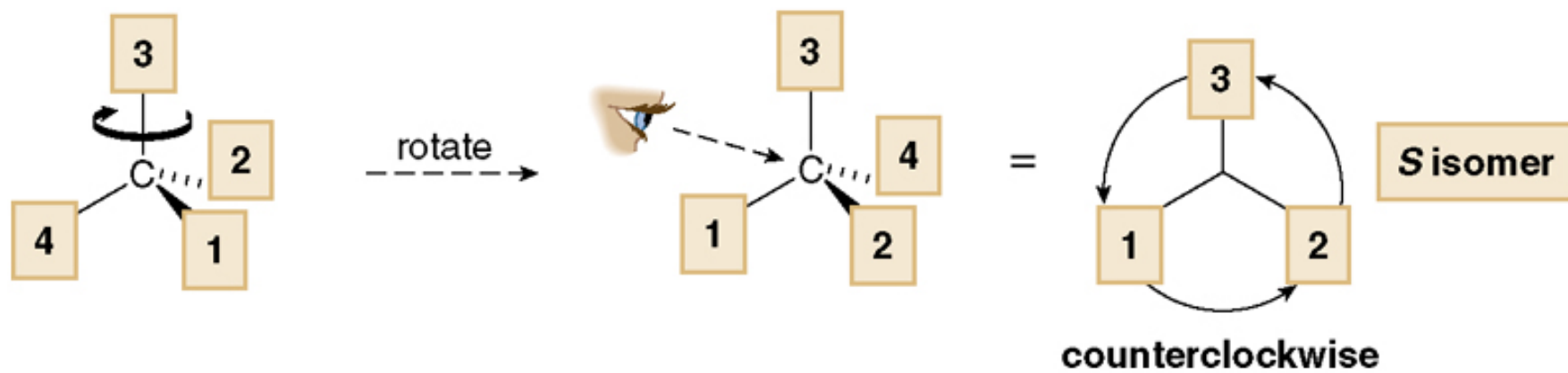
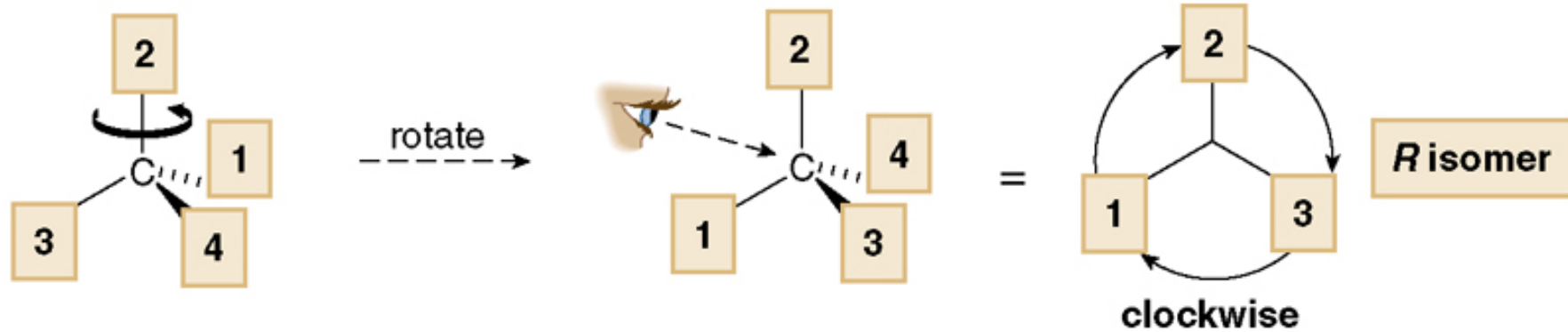
R configuration
(-)-Lactic acid



(b)



S configuration
(+)-Lactic acid

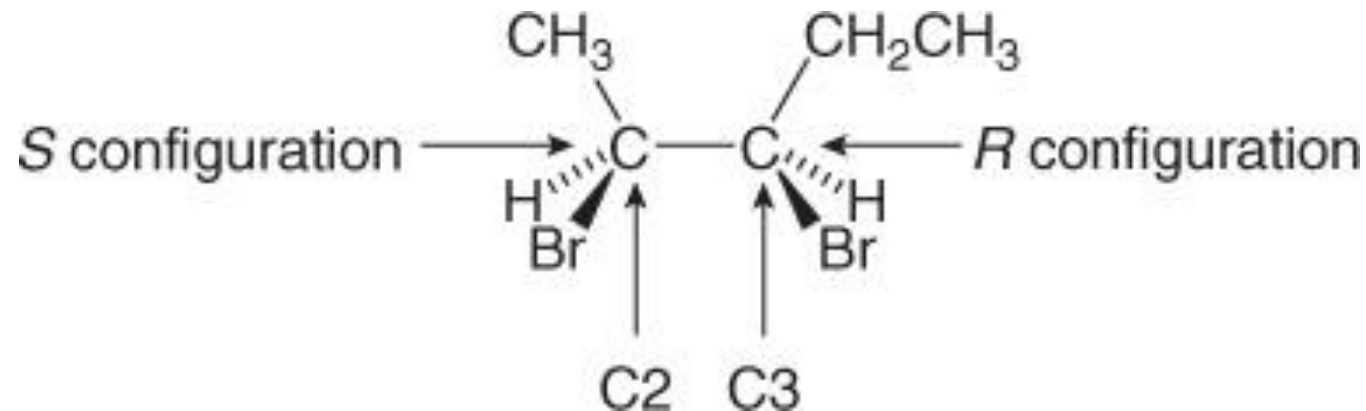


1.2.4

Дијастереомери

Соединенија со два или повеќе хирални центри

- Кога соединението има повеќе од еден стереоген (хирален) центар, се забележува конфигурацијата на секој од нив (*R* и *S*)
- Пр. Еден од стереоизомерите на 2,3-дибромопентан.
- Неговото име е: (2*S*,3*R*)-2,3-дибромопентан

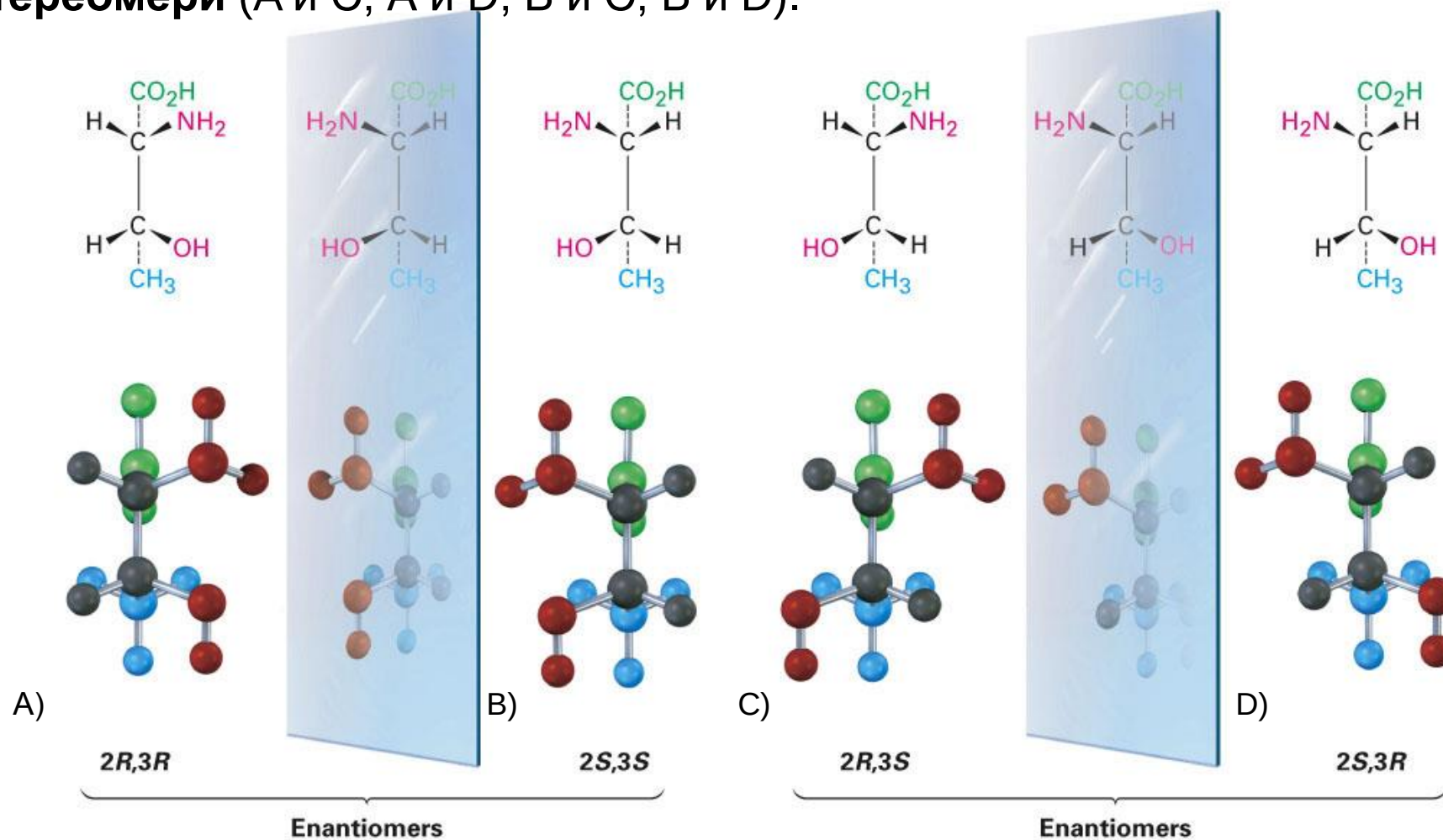


Соединенијата со повеќе хирални центри може да бидат:

- **Идентични соединенија** само доколку имаат иста *R*, *S* конфигурација на секој хирален центар

Соединенија со два или повеќе хирални центри

- Молекулите со повеќе од еден хирален центар, чии стереоизомери се однесуваат како предмет и лик во огледало, се енантиомери (А и В; С и D).
- Стереоизомерите кои не претставуваат огледална слика еден на друг, се нарекуваат **дијастереомери** (А и С; А и D; В и С; В и D).



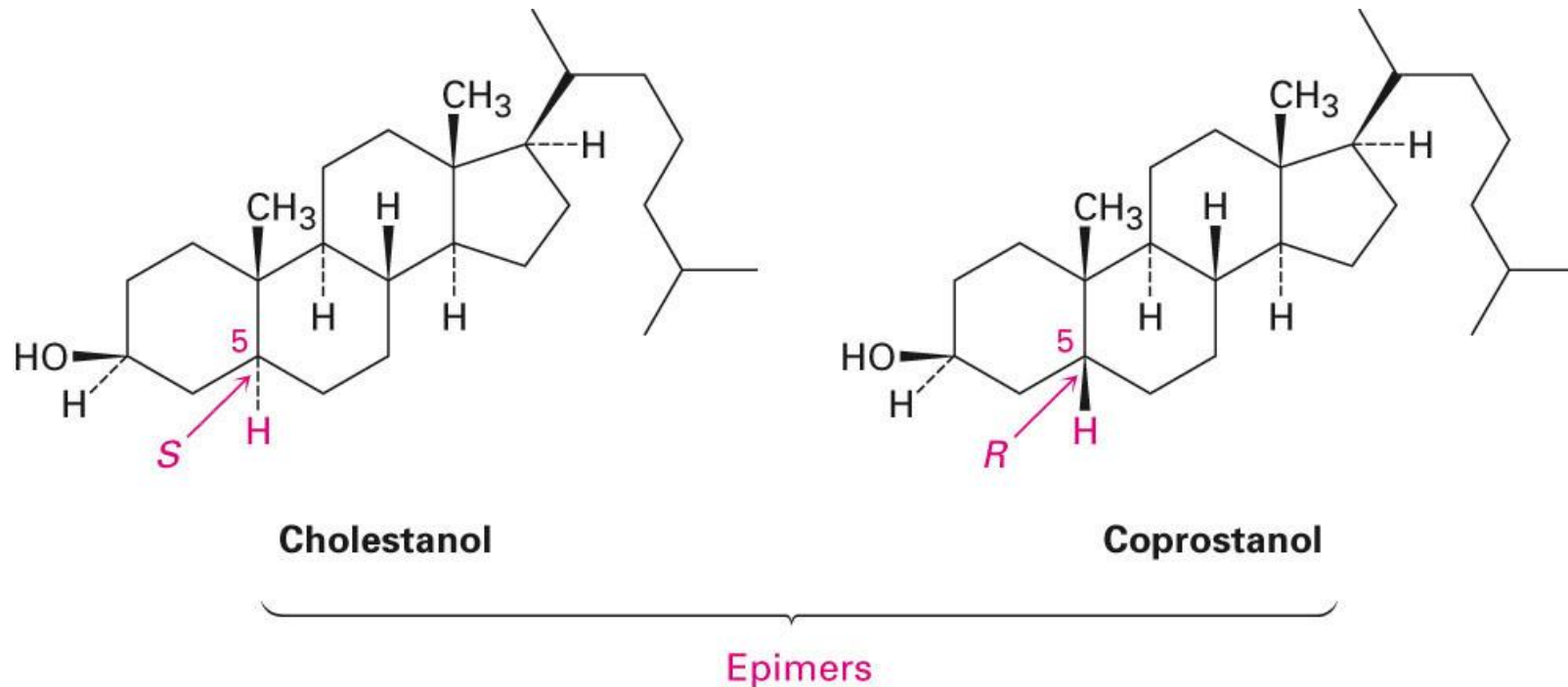
Соединенија со два или повеќе хирални центри

- **Енантиомери:** имаат спротивна R, S конфигурација на секој хирален центар
- **Дијастереомери:** имаат иста R, S конфигурација на најмалку еден стереоген (хирален) центар, или спротивна R, S конфигурација на најмалку еден од останатите хирални центри.
- Дијастереомерите имаат различни физички својства.

Stereoisomer	Enantiomer	Diastereomer
2R,3R	2S,3S	2R,3S and 2S,3R
2S,3S	2R,3R	2R,3S and 2S,3R
2R,3S	2S,3R	2R,3R and 2S,3S
2S,3R	2R,3S	2R,3R and 2S,3S

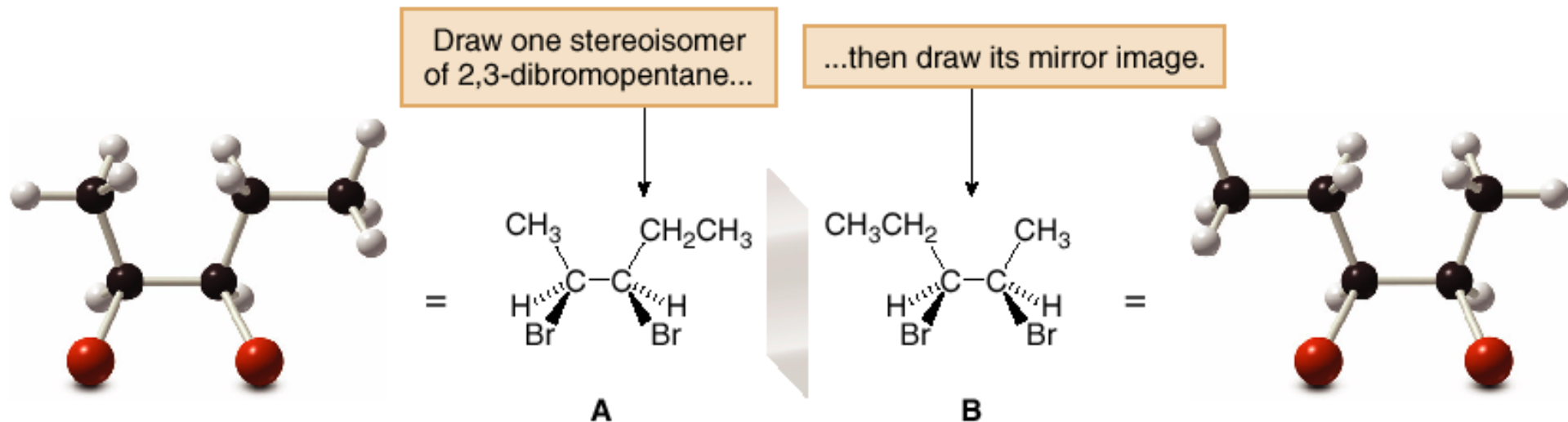
Соединенија со два или повеќе хирални центри

- Дијастереомерите кои се разликуваат само според конфигурацијата на еден хирален центар се нарекуваат **епимери**.



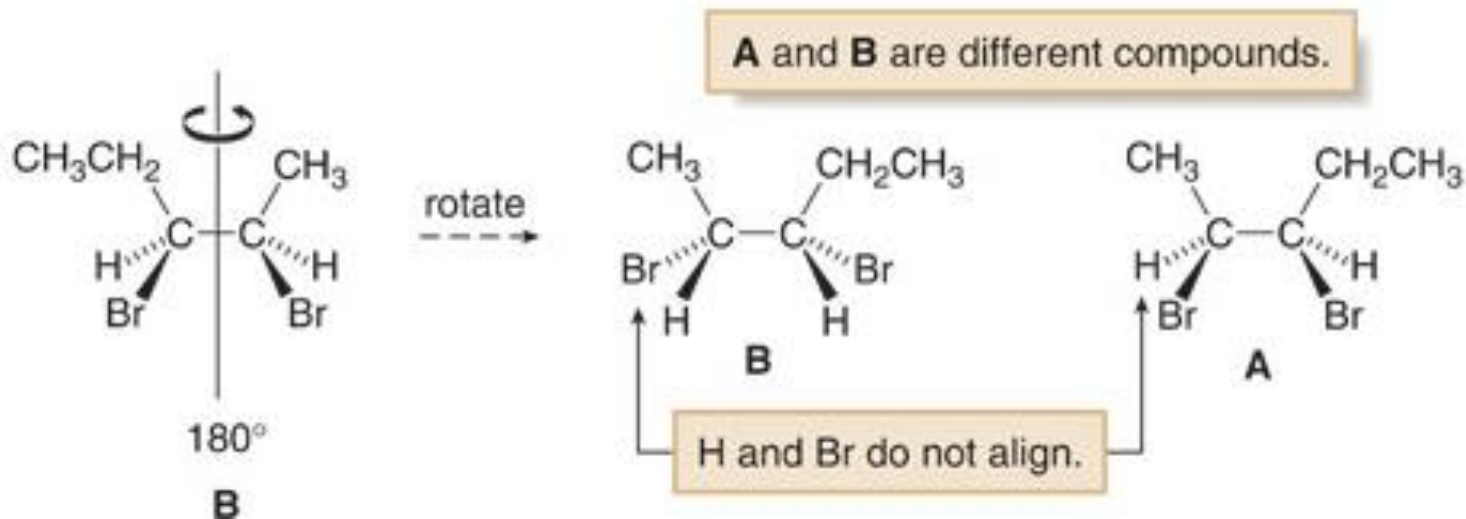
Претставување на сите можни стереоизомери на соединенија со два хирални центри

- Максималниот број на стереоизомери за молекула која има **n хирални (стереогени) центри** изнесува **2^n** .
- Пр. 2,3-дибромопентан со 2 хирални центри ќе има 4 стереоизомери.
- Чекор 1:** Се црта структурата на еден стереоизомер со случајно подредување на супституентите околу секој од хиралните центри. Потоа се црта огледалната слика на молекулата.



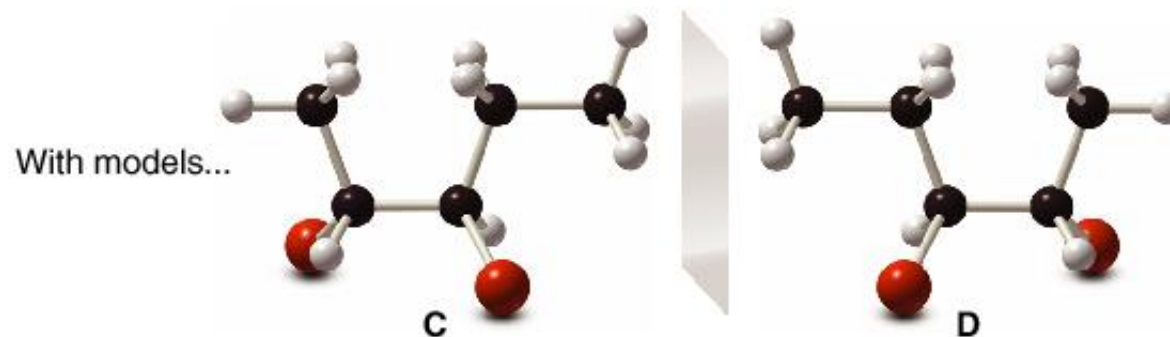
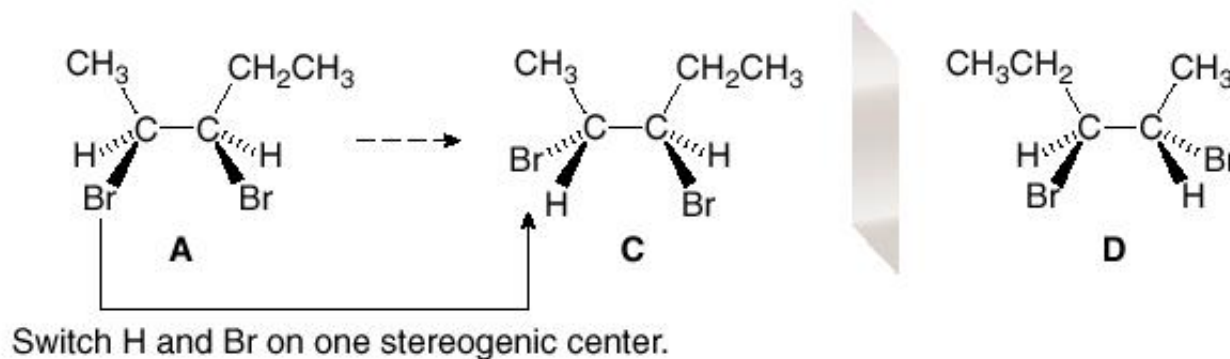
Претставување на сите можни стереоизомери на соединенија со два хирални центри

- **Чекор 2:** Се прави проверка, дали соединенијата се идентични или не?
- Дали структурата на нацртаниот стереоизомер В се преклопува со структурата на стереоизомерот А?
- Нацртаната молекула В се ротира за 180° и повторно се проверува дали сега се преклопува со структурата под А?
- Атомите во структурите А и В не се идентично распоредени во просторот, се однесуваат како огледална слика еден на друг и не се преклопуваат. А и В се енантиомери, два од можните четири стереоизомери на 2,3-бромопентан.



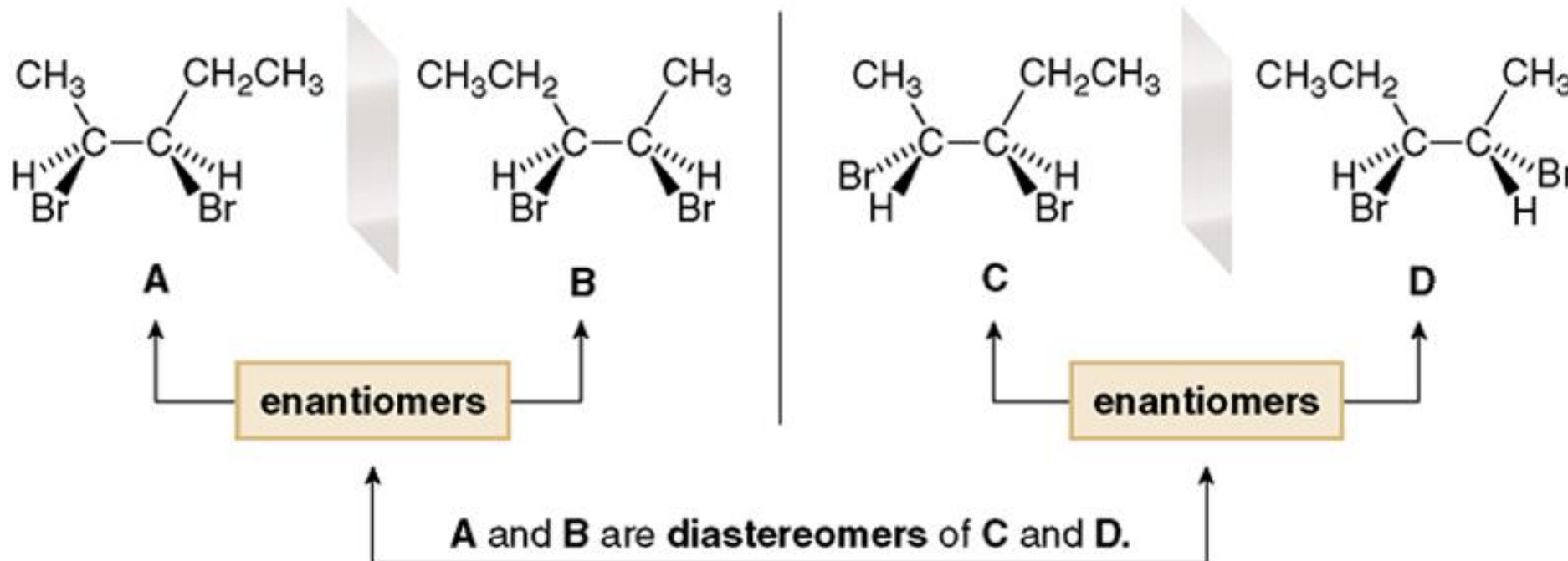
Претставување на сите можни стереоизомери на соединенија со два хирални центри

- **Чекор 3:** Се црта структура во која се заменува положбата на двете групи од еден хирален центар.
- Се добива стереоизомер (C) кој се разликува од претходните (A и B).
- **Чекор 4:** Се црта стереоизомер D кој претставува огледална слика на C.
- Стереоизомерите C и D се енантиомери.



Претставување на сите можни стереоизомери на соединенија со два хирални центри

- Сtereoизомерите кои не се однесуваат како огледални слики еден кон друг, се нарекуваат дијастереомери.
 - Парови на енантиомери: A и B; C и D.
 - Парови на дијастереомери: A и C; A и D; B и C; B и D.

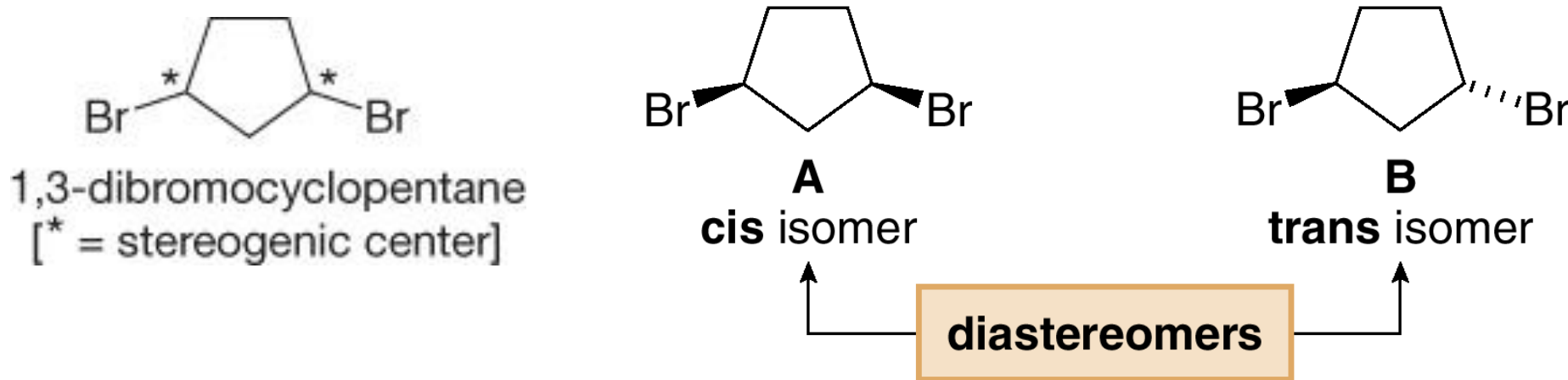


1.2.5

Мезо соединенија

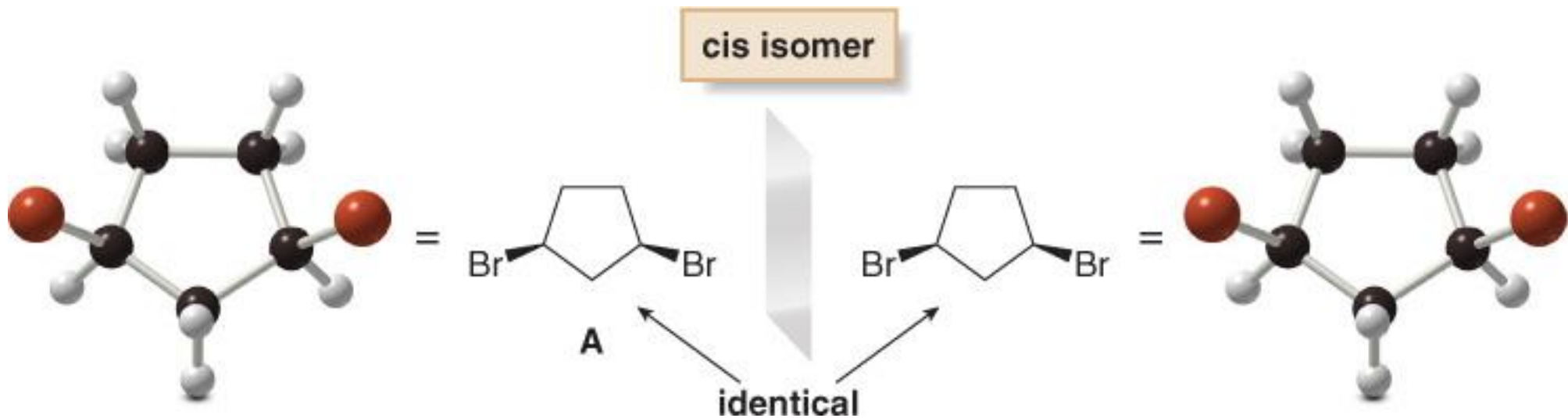
Стереоизомери на соединенија со два хирални центри

- Дисупституираните циклоалкани (пр. 1,3-дибромоциклопентан) со два хирални центри имаат максимум четири стереоизомери.
- Познато е дека кај дисупституираните циклоалкани двата супституенти може да бидат од иста страна на рамнината на прстенот (cis изомер, A) или од спротивната страна на рамнината на прстенот (trans изомер, B).
- Овие соединенија се стереоизомери, но не претставуваат огледални слики едно на друго. Тие се дијастереомери.



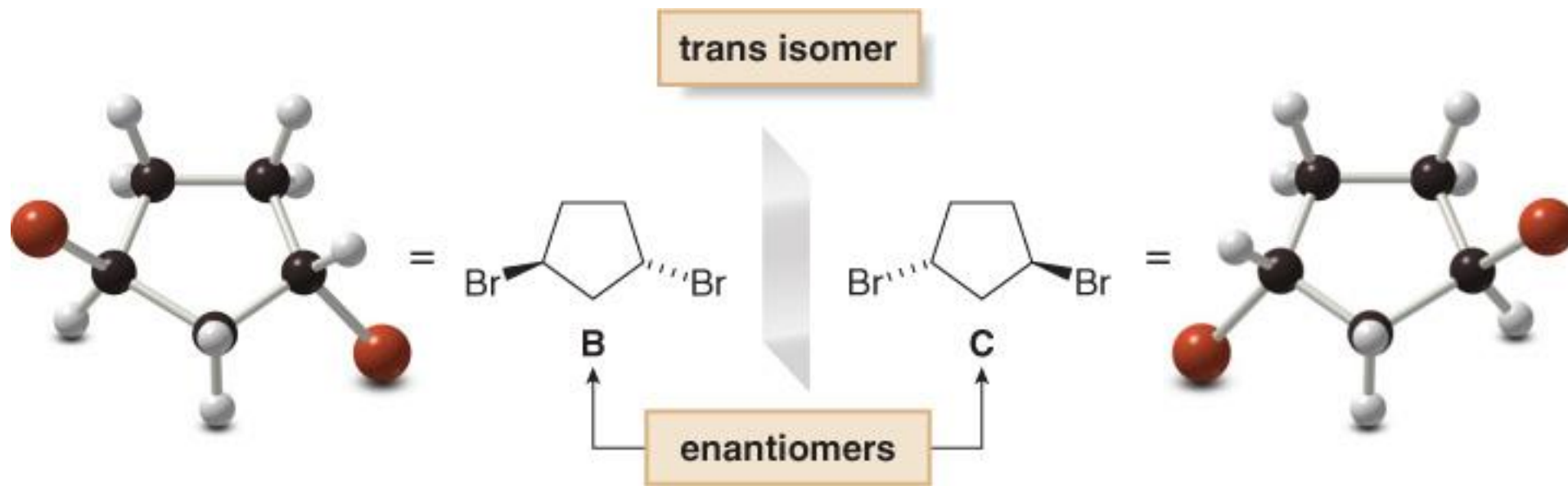
Стереоизомери на соединенија со два хирални центри

- За да се пронајдат останатите два стереоизомери, се црта огледална слика на секој од стереоизомерите и се проверува дали структурите се преклопуваат.
- Така, огледалната слика на *cis* изомерот е идентична со појдовниот стереоизомер A.
- Стереоизомерот A иако има хирални центри, поради постоење на рамнина на симетрија претставува ахирална молекула.
- Ахиралните соединенија кои имаат хирални центри се нарекуваат **мезо соединенија**.



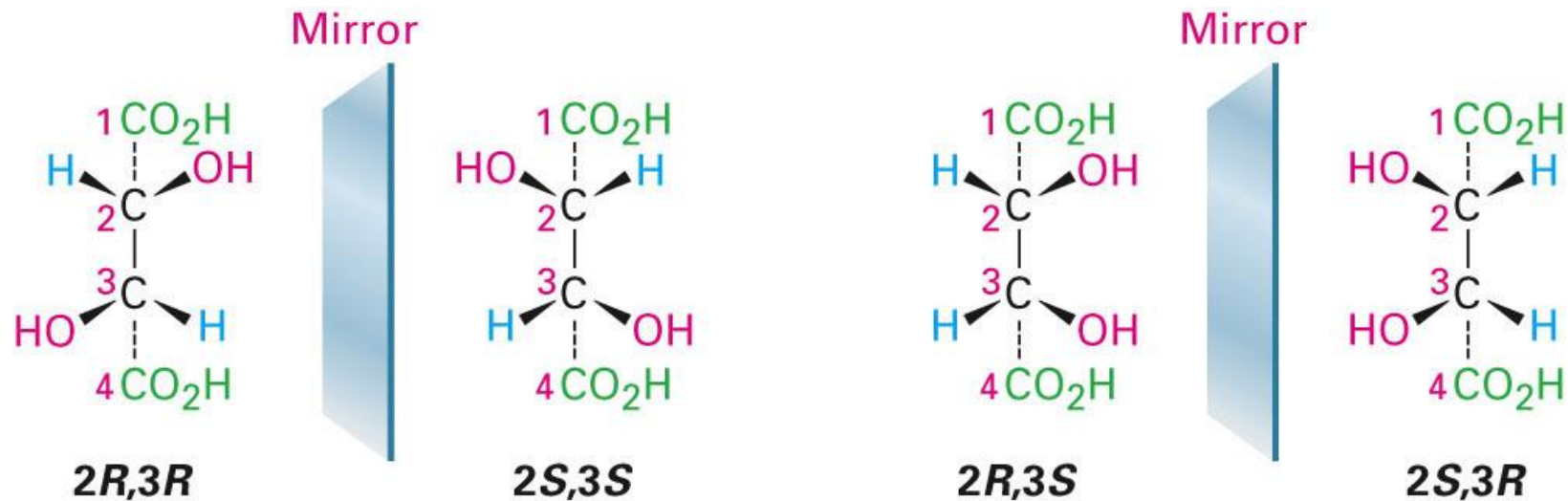
Стереои́зомери на соединенија со два хирални центри

- Trans изомерот (B) не се преклопува со неговата огледална слика (C), поради што B и C се различни соединенија. B и C се енантиомери.
- 1,3-дибромоциклопентан има три стереоизомерни форми: два енантиомери (B и C) и една мезо форма (A).



СтереоиЗОМЕРИ НА ВИНСКА КИСелиНА

- Винската киселина има два хирални центри и можни четири стереоиЗОМЕРИ.
- Огледалните слики на 2R,3R и 2S,3S структурите не се идентични, тие се енантиомери.
- Структурите 2R,3S и 2S,3R се идентични. Станува збор за мезо соединение.



СтереоиЗОМЕРИ НА ВИНСКА КИСЕЛИНА

- Структурите 2R,3S и 2S,3R се идентични, бидејќи молекулата има рамнина на симетрија (ахирална). Двата хирални центри имаат идентични супституенти.

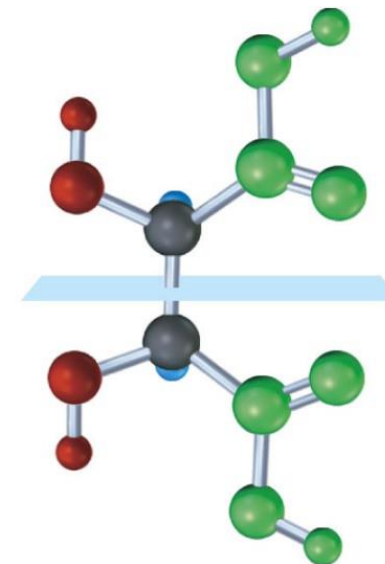
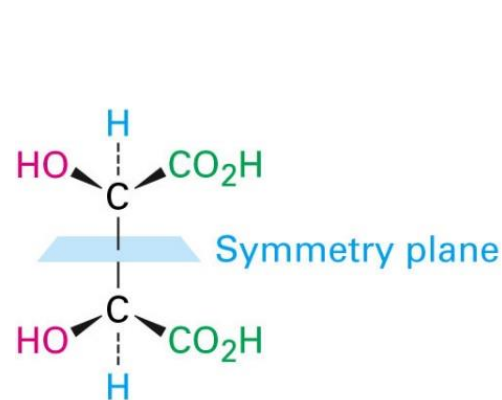
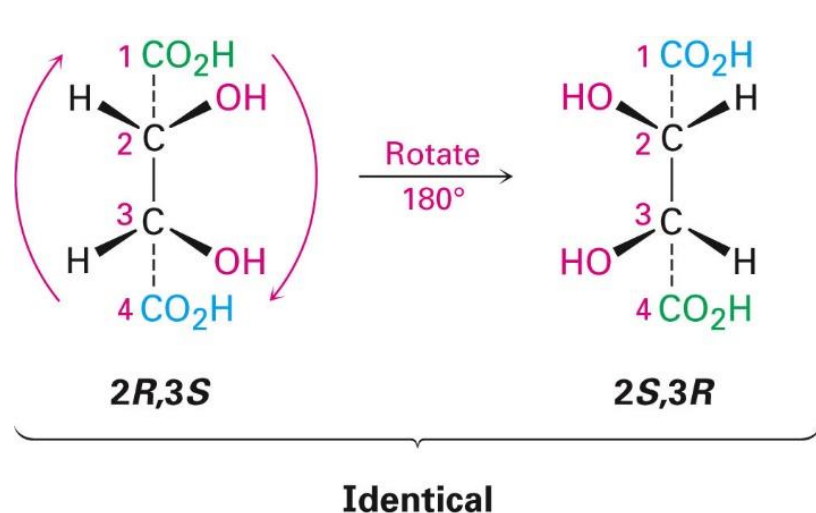
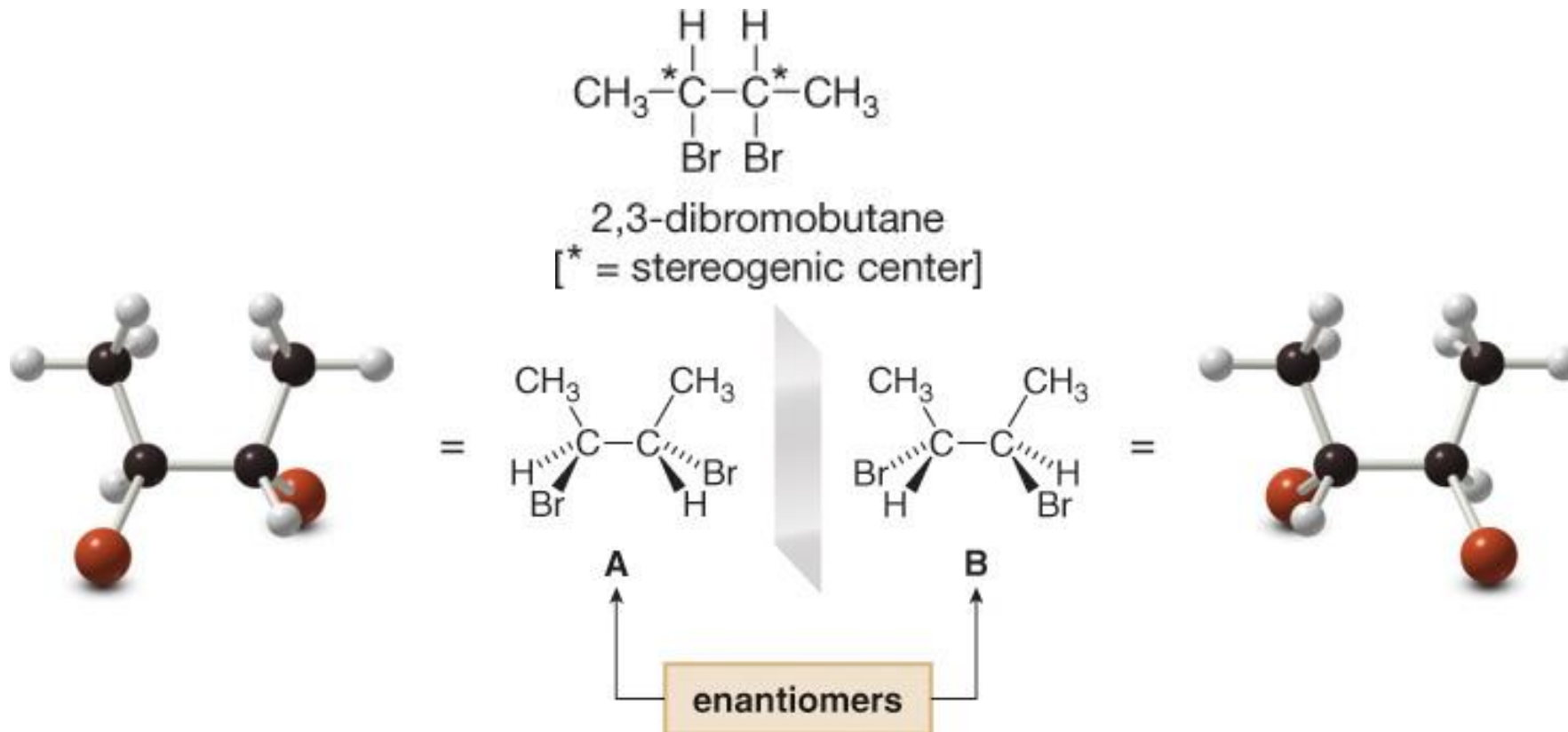


Table 9.3 Some Properties of the Stereoisomers of Tartaric Acid

Stereoisomer	Melting point (°C)	$[\alpha]_D$	Density (g/cm ³)	Solubility at 20 °C (g/100 mL H ₂ O)
(+)	168–170	+12	1.7598	139.0
(–)	168–170	–12	1.7598	139.0
Meso	146–148	0	1.6660	125.0

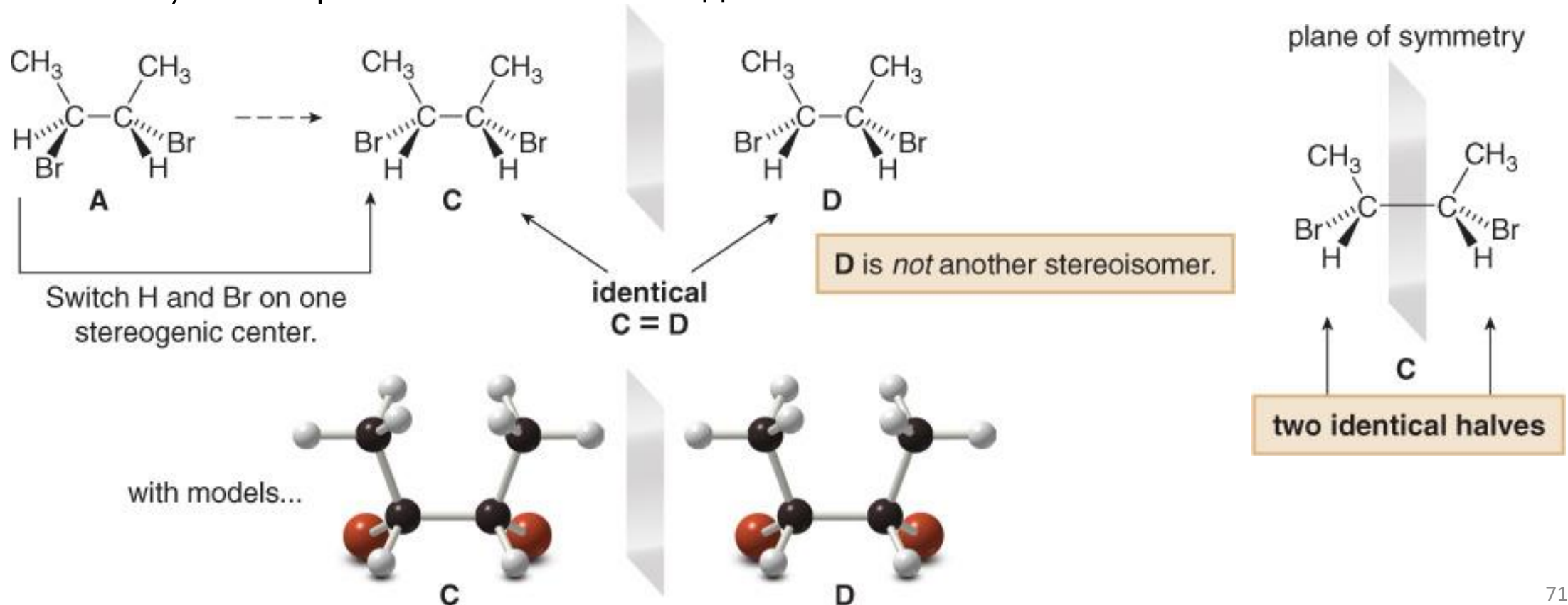
Стереои́зомери на 2,3-дибромобутан

- 2,3-дибромобутан има два хирални центри и максимален број на можни стереои́зомери - четири.
- Со случаен распоред на групите кон хиралните центри е нацртан стереои́зомерот А, а потоа и неговата огледална слика – стереои́зомерот В. Двете форми не се преклопуваат, станува збор за енантиомери.



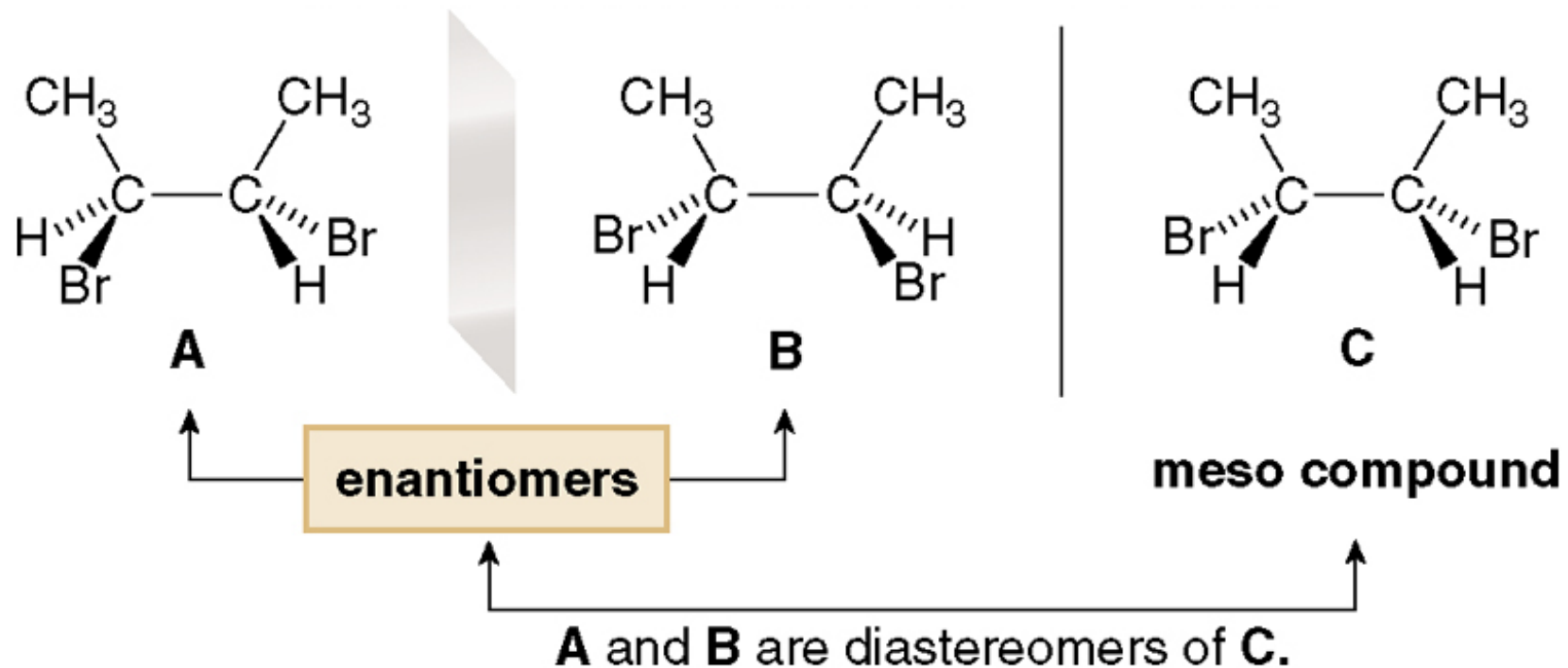
Стереои́зомери на 2,3-дибромобутан

- Во молекулата на стереоизомерот А ја заменуваме положбата на две групи кај еден хирален центар, при што ја добиваме структурата на дијастереомерот С.
- Огледалната слика на стереоизомерот С е структурата D, која се преклопува и е идентична со С. Соединението С има рамнина на симетрија (има две идентични половици) и е ахирално. Тоа е мезо соединение.

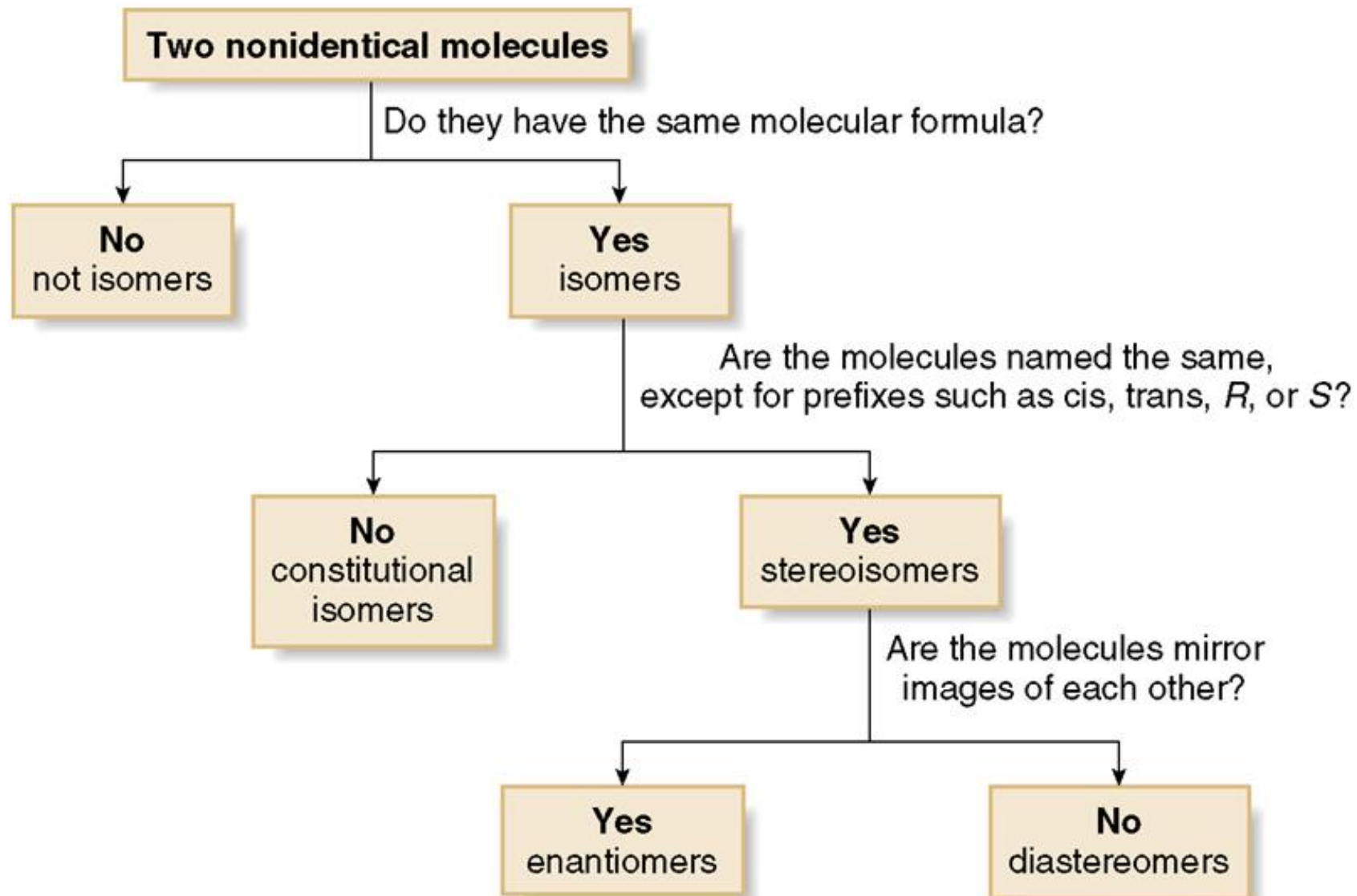


Стереои́зомери на 2,3-дибромобутан

- 2,3-дибромобутан има три стереои́зомери: A, B, C:
- Пар на енантиомери: A и B;
- Парови на дијастереомери: A и C; B и C.



Релација међу две различни молекули



1.3

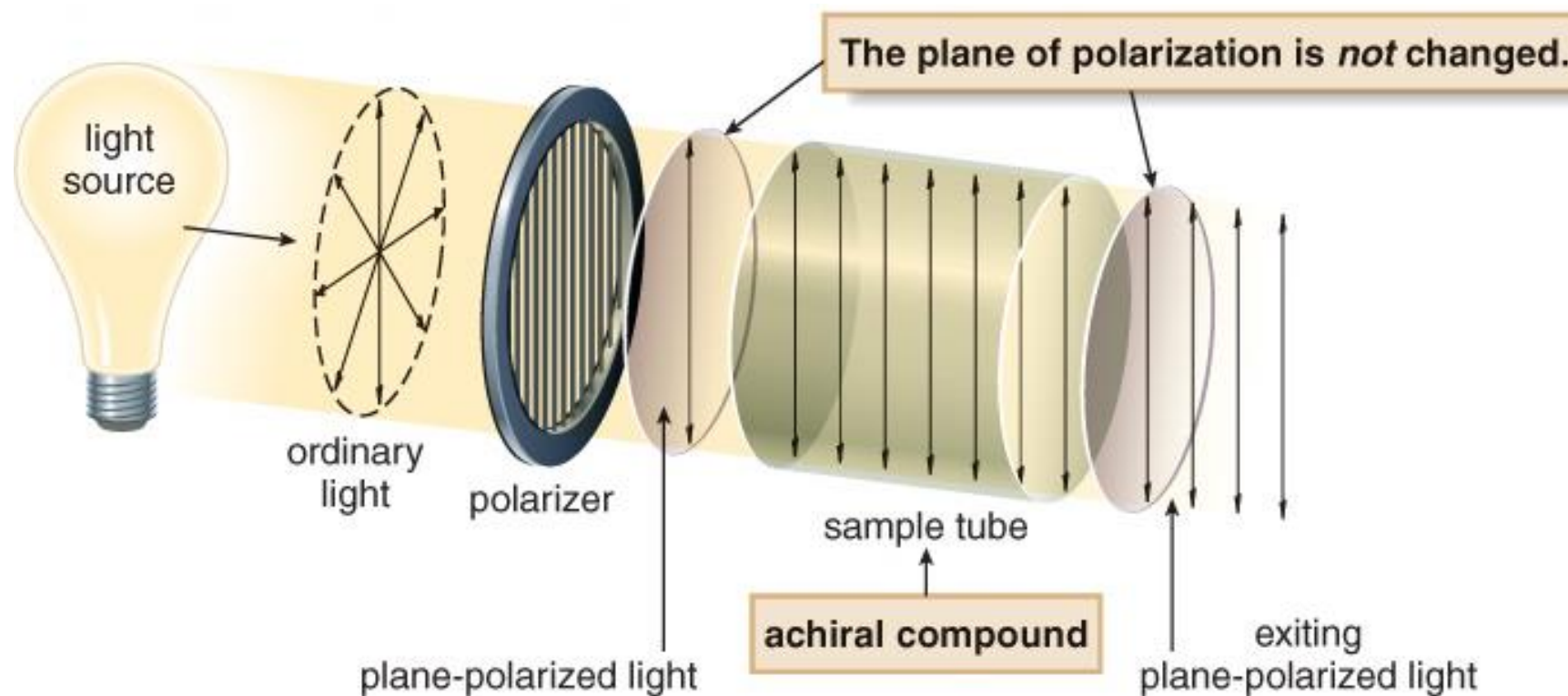
Оптика активност

Физички својства на стереоизомерите – оптичка активност

- Физичките својства на два енантиомери се исти, со исклучок на нивната интеракција со планарно - поларизираната светлина.
- Планарно – поларизирана светлина е светлина чиј електричен вектор осцилира во една рамнина. Планарно – поларизирана светлина се добива при пропуштање на обична светлина низ поларизатор.
- Полариметар е инструмент кој овозможува поларизираната светлина да помине низ цилиндрична кивета со раствор од примерокот (органиско соединение или биомолекула). Со него се мери аголот за кој органското соединение ја ротира планарно – поларизираната светлина.

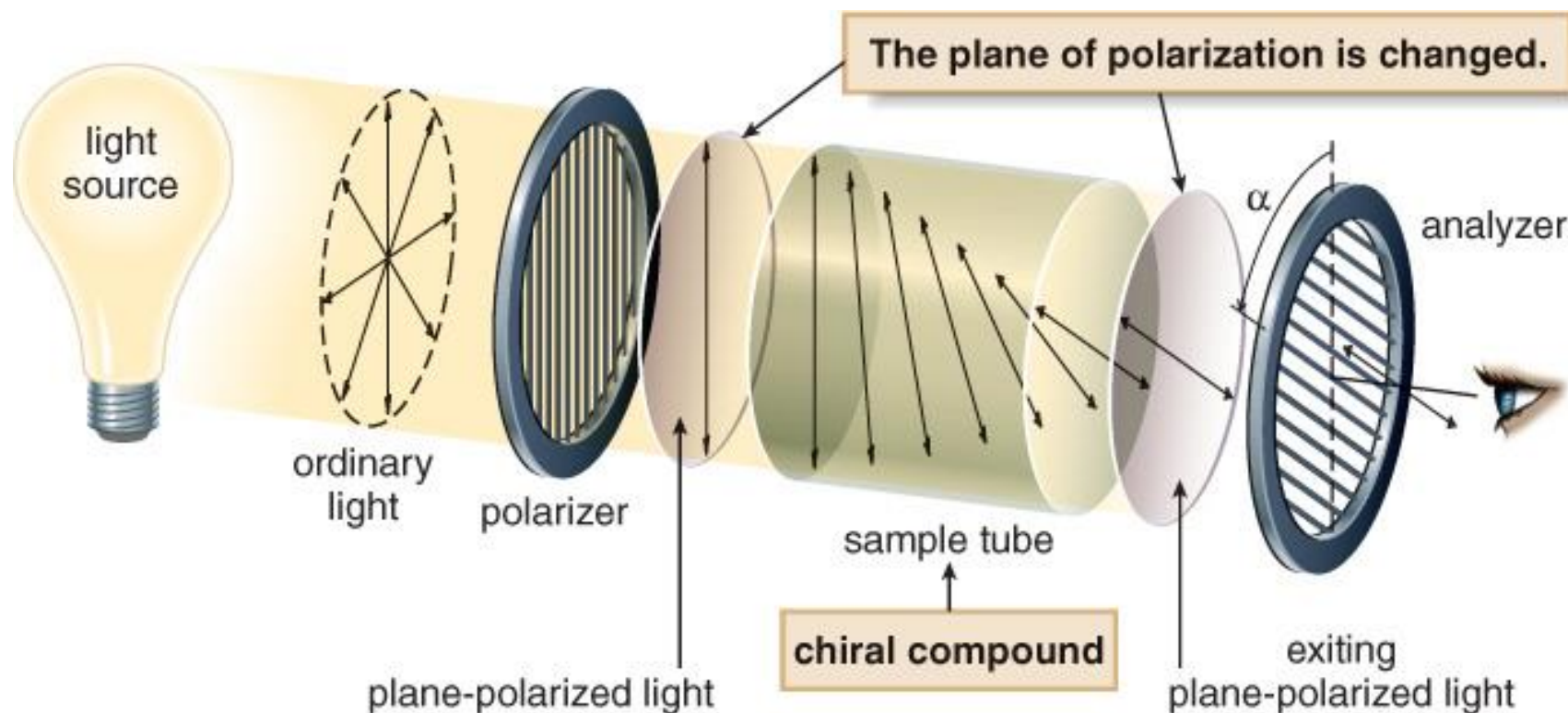
Оптички неактивни соединенија

- Планарно – поларизираната светлина кога поминува низ раствор од ахирални соединенија останува во истата рамнина (не се менува).
- Соединенијата кои не ја менуваат рамнината на поларизираната светлина ($[\alpha] = 0$), се оптички неактивни.



Оптички активни соединенија

- Растворите на хиралните соединенија ја ротираат планарно – поларизираната светлина за агол α . Овие соединенија се оптички активни.
- Аголот α се изразува во единици степени ($^{\circ}$) и се нарекува измерена ротација.



Оптички активни соединенија

- Ротацијата на планарно – поларизираната светлина може да биде во насока на движење на стрелките на часовникот или во насока спротивна од движењето на стрелките на часовникот.
- Ако ротацијата е во насока на движење на стрелките на часовникот, соединението се нарекува десноротаторно, а се обележува со d или (+).
- Ако ротацијата е во спротивна насока од насоката на движење на стрелките на часовникот, соединението е леворотаторно. Ротацијата се означува со l или (-).
- Два енантиомери ја вртат рамнината на планарно – поларизираната светлина за еднаква вредност на аголот на ротација α , но со различен предзнак (во спротивни насоки).
- Ако енантиомерот А ја ротира поларизираната светлина за $+5^\circ$, растворот од енантиомерот В со иста концентрација ќе ја ротира за -5° .
- Стереодескрипторите R и S не се поврзани со насоката на ротација на планарно – поларизираната светлина (+) и (-).

Мерење на оптичка активност

- Ротацијата на планарно – поларизираната светлина зависи од концентрацијата на хиралното соединение. Колку е поголем бројот на молекули во примерокот, толку е поголема ротацијата на светлината.
- За да се споредуваат оптички активните соединенија, се дефинира **специфична ротација $[\alpha]_D$** која претставува стандардизирана физичка константа определена со изразот:

$$\text{specific rotation} = [\alpha] = \frac{\alpha}{l \times c}$$

α = observed rotation ($^{\circ}$)
 l = length of sample tube (dm)
 c = concentration (g/mL)

$$\left[\begin{array}{l} \text{dm} = \text{decimeter} \\ 1 \text{ dm} = 10 \text{ cm} \end{array} \right]$$

- Специфичната ротација се определува на раствор со концентрација 1 g/mL во кивета со должина 10 cm = 1 dm, при пропуштање на светлина со бранова должина од 589 nm (натриумова D линија) при температура од 25 $^{\circ}\text{C}$.

Мерење на оптичка активност

- Специфичната ротација на енантиомерите е еднаква по големина, но со спротивен предзнак.
- Пр. (+)-млечна киселина = +3,82; (-)-млечна киселина = -3,82

Compound	$[\alpha]_D$	Compound	$[\alpha]_D$
Penicillin V	+233	Cholesterol	-31.5
Sucrose	+66.47	Morphine	-132
Camphor	+44.26	Cocaine	-16
Chloroform	0	Acetic acid	0

Задача: Се раствораат 1 g соединение изолирано во лабораторија во 10 ml вода. Измерената ротација на растворот во кивета од 1 dm изнесува +10 °. Колку изнесува специфичната ротација на ова соединение?

$$[\alpha]_D = \alpha(^{\circ}) / (l \text{ (dm)} \times c \text{ (g/ml)})$$

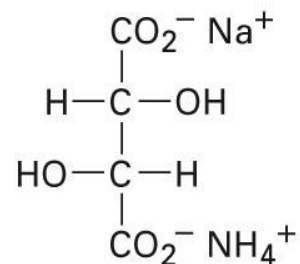
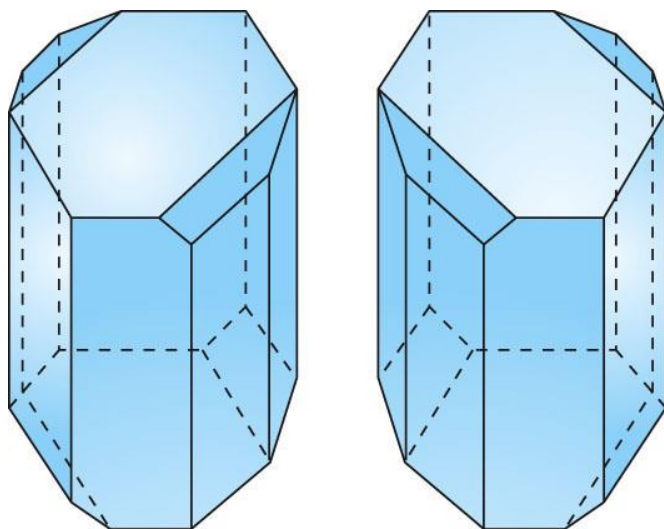
$$[\alpha]_D = 10 / (1 \text{ dm} \times (1.0 \text{ g} / 10 \text{ ml})) = +100$$

1.4

Рацемски смеси и нивно раздвојување

Открытие на Пастер

- Луј Пастер открил дека амониум натрум тартарат кристализира во две различни форми, лева и десна.
- Растворите од двете кристални форми, со еднакви концентрации, ја вртат рамнината на планарно поларизираната светлина за иста вредност но во спротивна насока.
- Изомерите се наречени енантиомери.
- Растворот од смесата (50 : 50) на двете кристални форми не поседува оптичка активност.



Sodium ammonium tartrate

Рацемска смеса

- Еднакво количество од два енантиомери (смеса 50 : 50) се нарекува **рацемска смеса** или **рацемат**.
- Рацемската смеса е оптички неактивна. Двата енантиомери ја ротираат рамнината на поларизираната светлина за иста вредност на аголот на ротација, но во спротивна насока, поради што не се забележува ротација.

Table 5.1

The Physical Properties of Enantiomers A and B Compared

Property	A alone	B alone	Racemic A + B
Melting point	identical to B	identical to A	may be different from A and B
Boiling point	identical to B	identical to A	may be different from A and B
Optical rotation	equal in magnitude but opposite in sign to B	equal in magnitude but opposite in sign to A	0°

Оптичка чистота

- Оптичка чистота е мерка за тоа колку изнесува вишокот на еден од енантиомерите во рацемската смеса. Уште се именува и како Enantiomeric excess, од каде и кратенката ее.
- Пр.1: Рацемската смеса содржи 75% од едниот енантиомер и 25% од другиот. Колку изнесува оптичката чистота на смесата?

$$\text{ее} = \% \text{ на еден енантиомер} - \% \text{ друг енантиомер}$$

$$\text{ее} = 75\% - 25\% = 50\%$$

- Според тоа, вишокот на едниот енантиомер во рацемската смеса изнесува 50%.
- Оптичката чистота може да се пресметува и преку специфичната ротација на смесата и специфичната ротација на чистиот енантиомер.

$$\text{ее} = ([\alpha] \text{ рацемска смеса} / [\alpha] \text{ чист енантиомер}) \times 100$$

Методи за разделување на рацемски смеси

1. Физички методи:

- Спонтано разделување
- Соединенија за инклузија
- Хроматографија

2. Хемиски методи

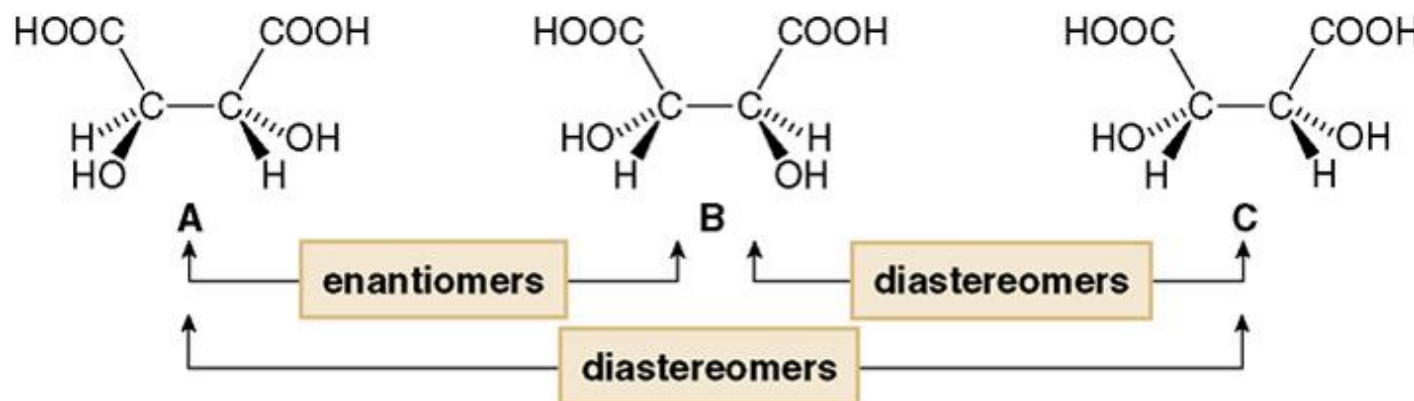
- Образување на соли на дијастереомери

3. Биохемиски методи

- Ензимско разложување

Методи за разделување на рацемски смеси

- Енантиомерите имаат исти физички својства и не можат да се разделат со вообичаени сепарациони техники, како дестилација итн.
- За разлика од нив, дијастереомерите имаат различни физички својства и може да се разделуваат со физички методи.
 - Физичките својства на енантиомерите А и В се разликуваат од оние на нивниот дијастереомер С.
 - Физичките својства на рацемската смеса од енантиомерите А и В има различни физички својства во однос на енантиомерите и на дијастереомерот.
 - Дијастереомерот С е ахирално мезо соединение, кое оптички е неактивно.



Property	A	B	C	A + B (1:1)
melting point (°C)	171	171	146	206
solubility (g/100 mL H ₂ O)	139	139	125	139
[α]	+13	-13	0	0
R,S designation	R,R	S,S	R,S	—
d,l designation	d	l	none	d,l

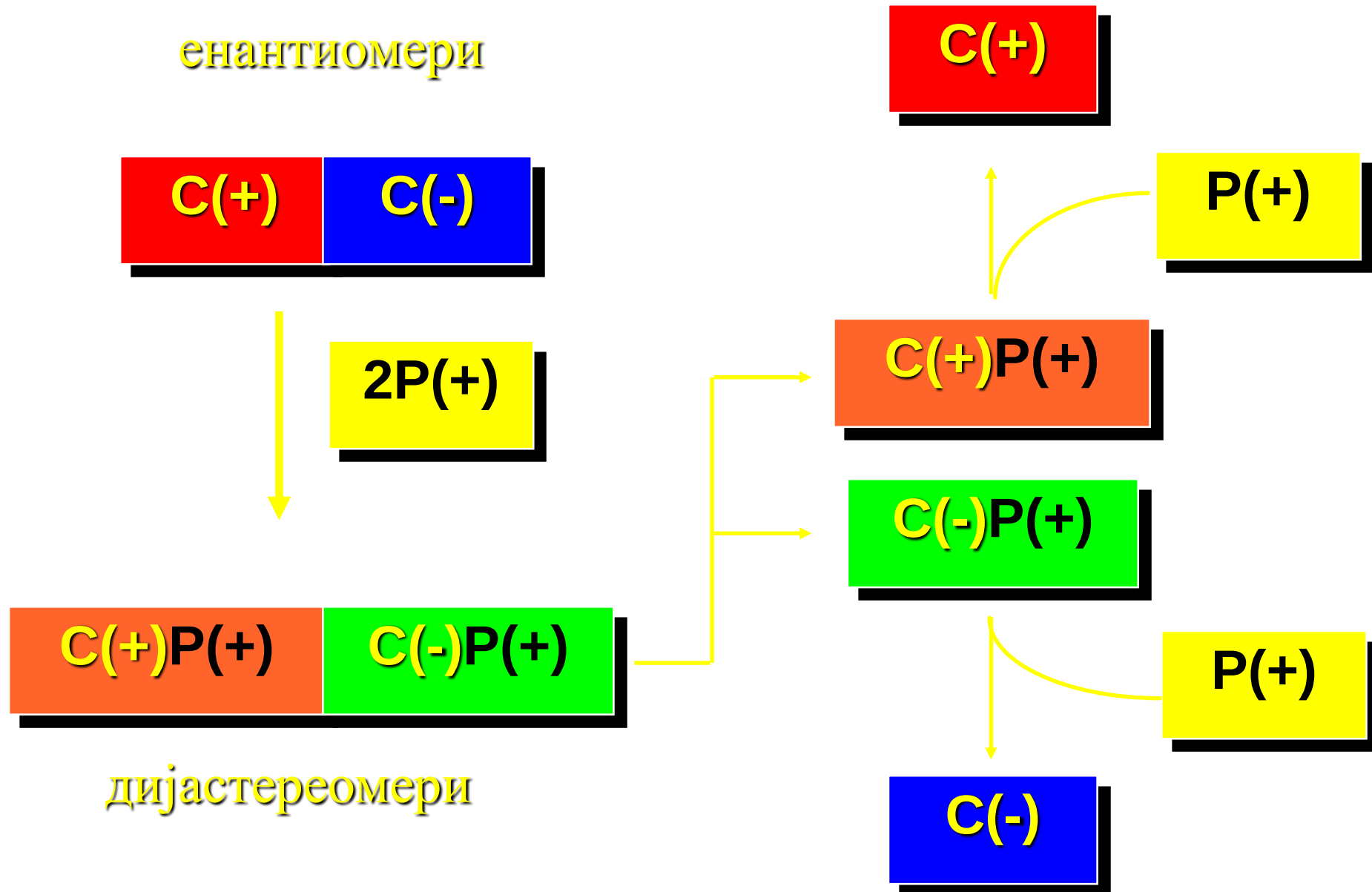
Методи за разделување на рацемски смеси

Реакции на хиралните соединенија со оптички активни реагенси

- Единствената разлика меѓу енантиомерите е нивната реакција со оптички активни реагенси.
- Енантиомерните киселини или бази реагираат со оптички активни бази или киселини, при што се образуваат соли кои претставуваат дијастереомери.
- Дијастереомерите имаат различни физички својства и може да се разделуваат со физички методи.
- Откако ќе бидат разделени дијастереомерите, солите повторно се преведуваат во слободни киселини или бази.
- Разделувањето на енантиомерите од рацемските смеси е познато како резолуција.

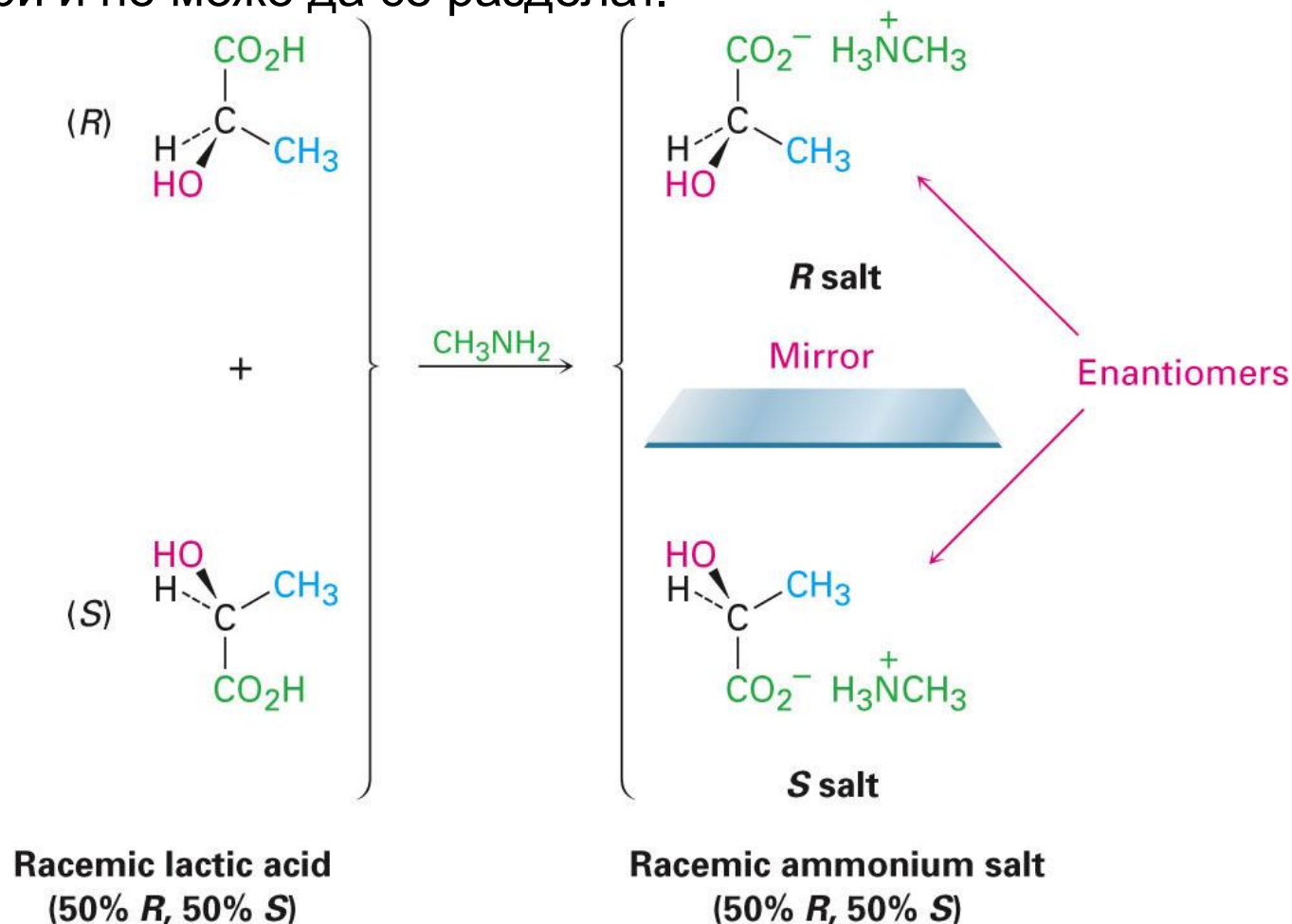
Стратегија за разделување

енантиомери



Методи за разделување на рацемски смеси

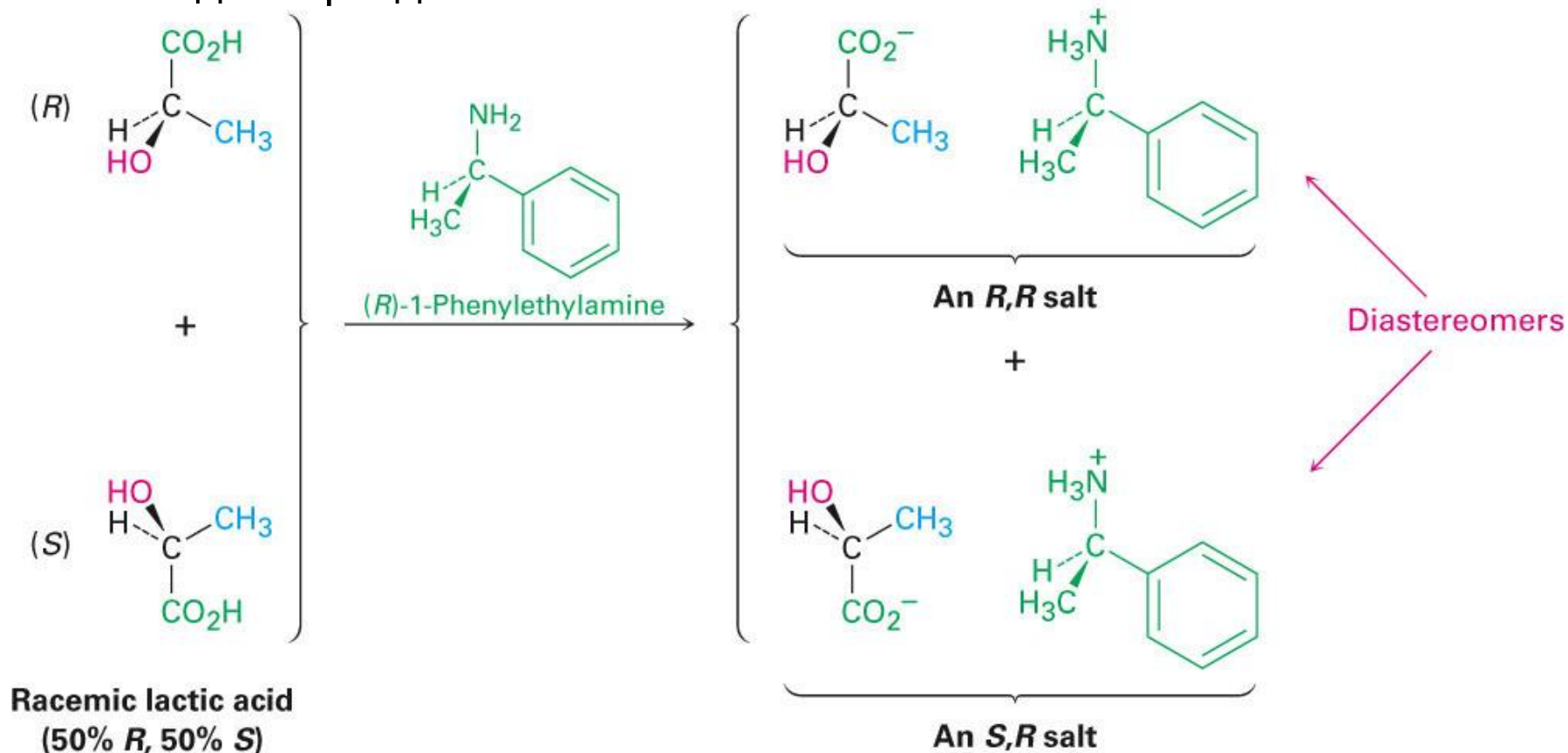
- При реакција на хиралните соединенија (енантиомерите од рацемската смеша) со ахирален амин се добиваат соли кои исто така претставуваат енантиомери и не може да се разделат.



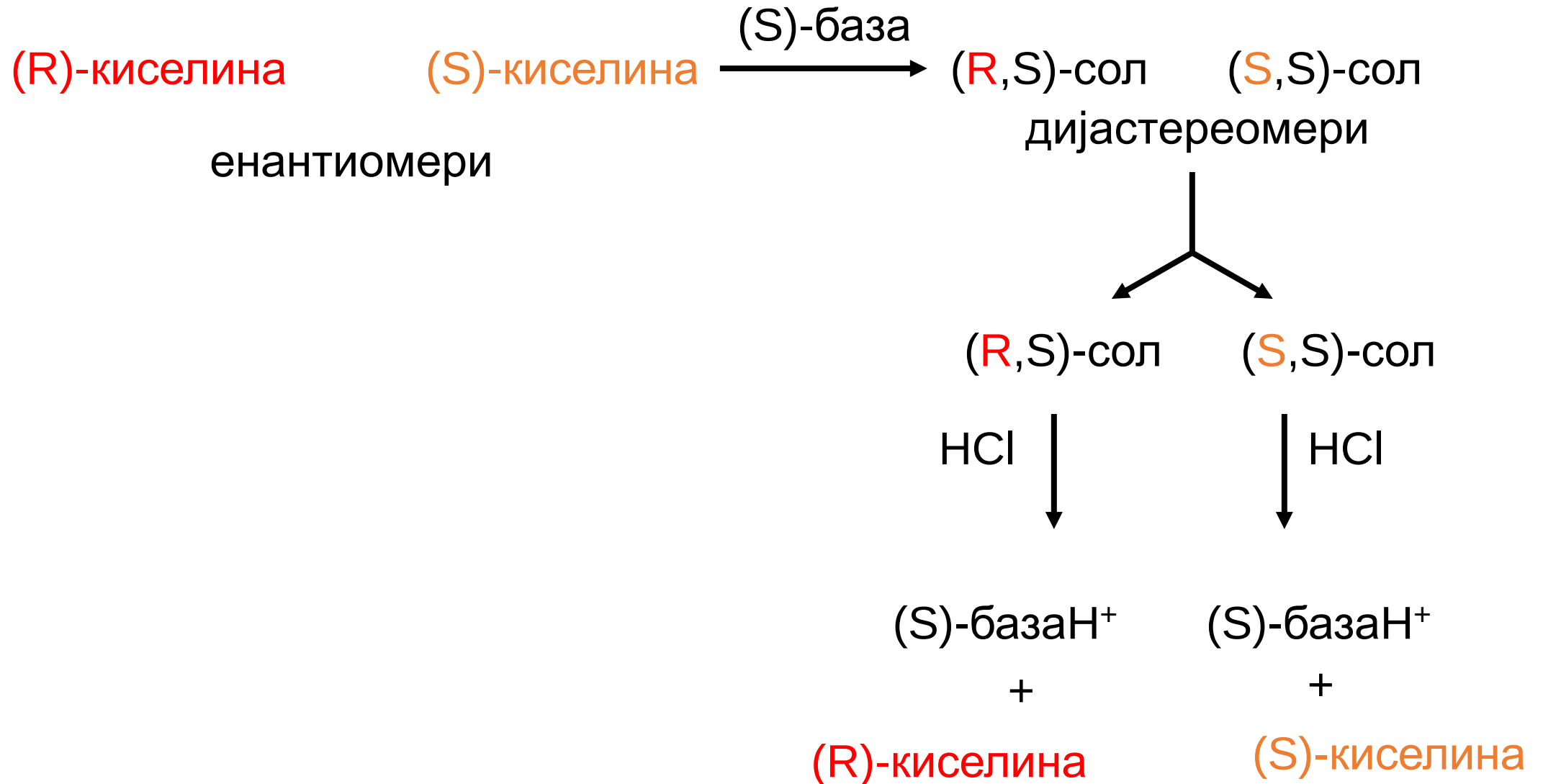
Методи за разделување на рацемски смеси

Реакции на хиралните соединенија со оптички активни реагенси

- При реакција на енантиомерите со хирален амин се добиваат соли кои претставуваат дијастереомери.
- Тие може да се разделат.



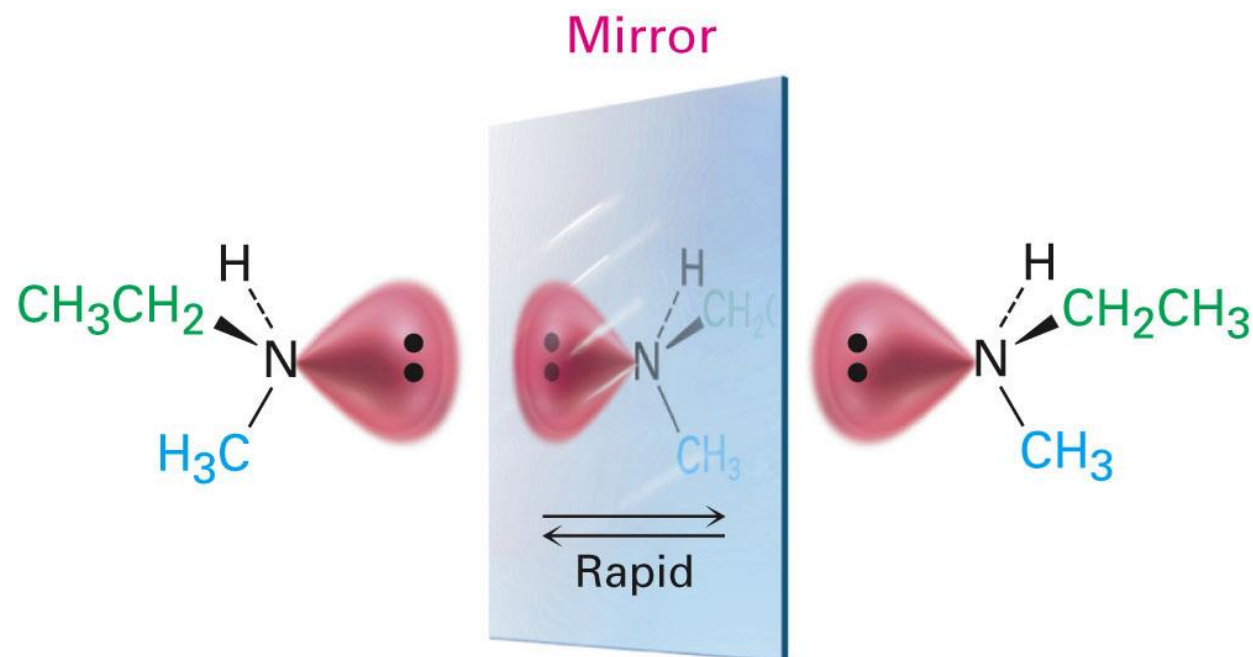
Резолуција на рацемска смеса



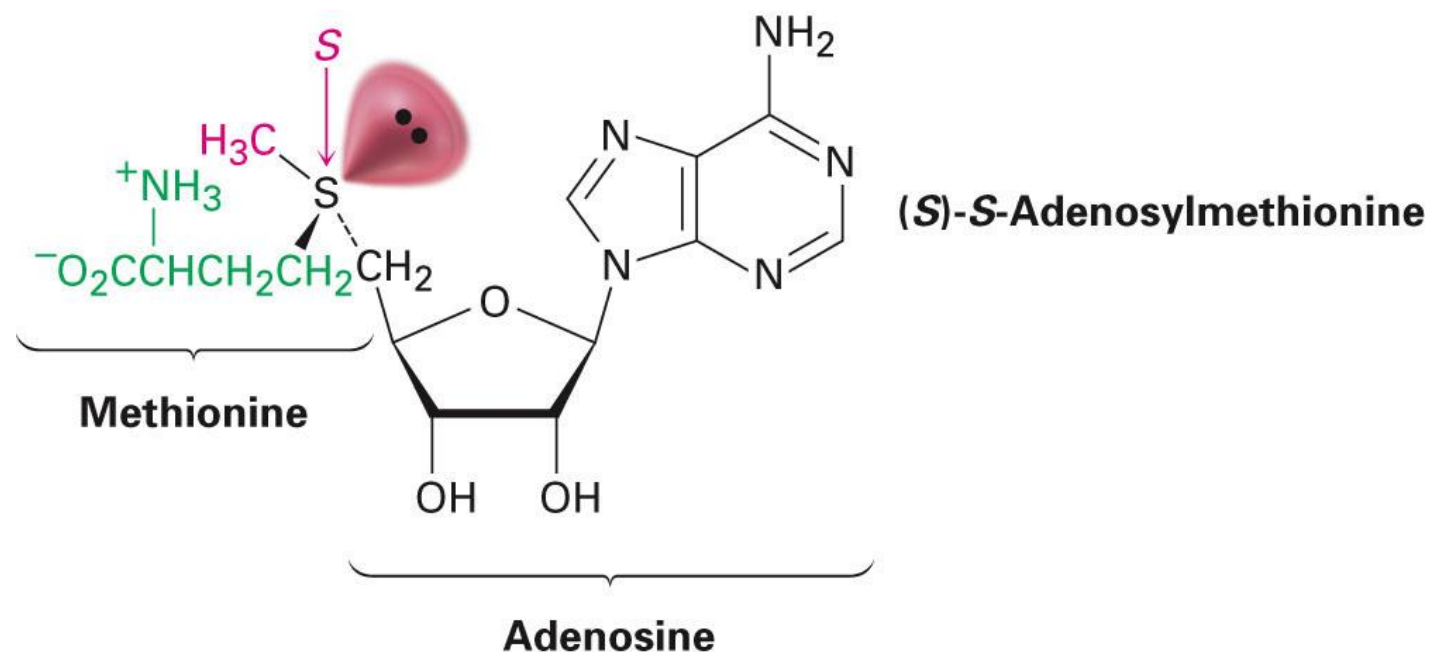
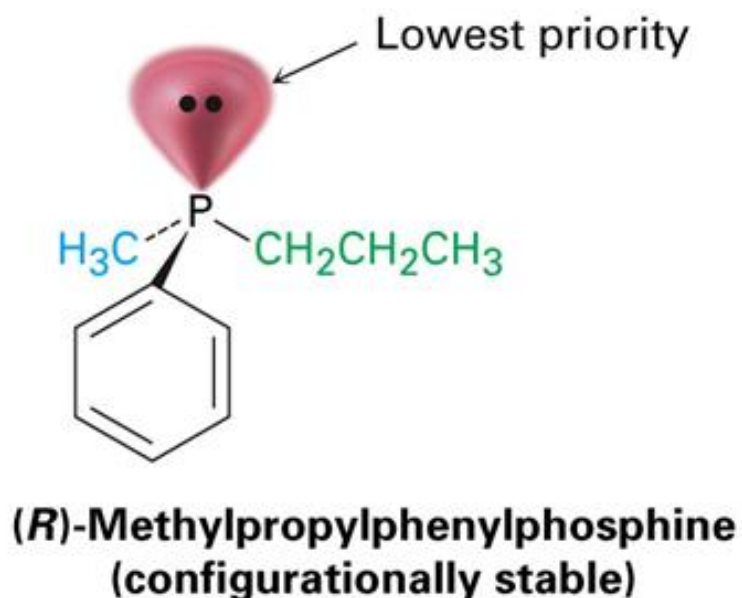
1.5

Хиралност на азот, фосфор и сулфур

- N, P и S често се среќаваат во органските соединенија.
- Тривалентниот азот е тетраедарски, поради што неговите соединенија може да имаат огледална слика.
- Поради брзиот премин од една во друга форма, не може да се изолираат одделни енантиомери.



- Фосфорот во неговите соединенија е тетраедарски, но конверзијата од едната енантиомерна форма во друга е многу побавна од онаа кај азотот, поради што може да се изолираат одделни енантиомери.
- Молекулата е хирална.
- Катјоните на тривалентниот сулфур се исто така хирални.



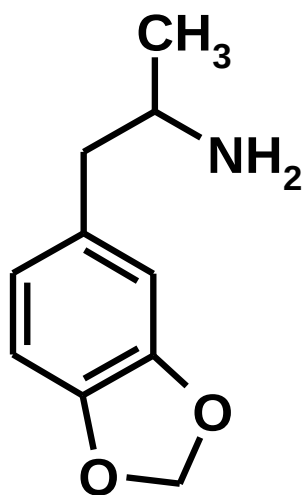
1.6

Дејство на лековите

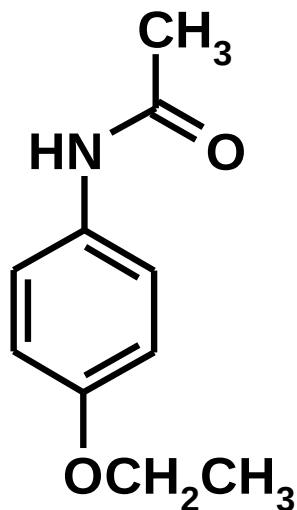
Примери за конституциони изомери

Лекови и нивното дејство

Функционална изомерија

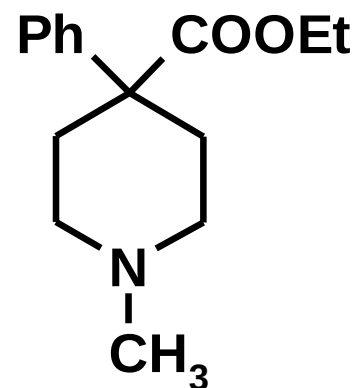


3,4-MDA
(Ecstasy)

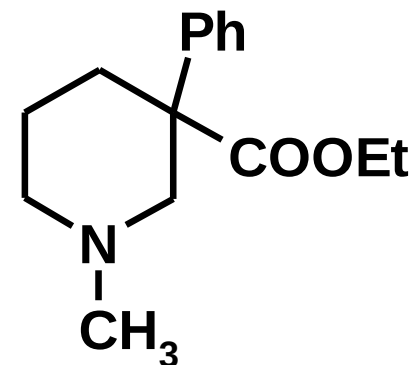


phenacetin
(analgesic)

Положбена изомерија

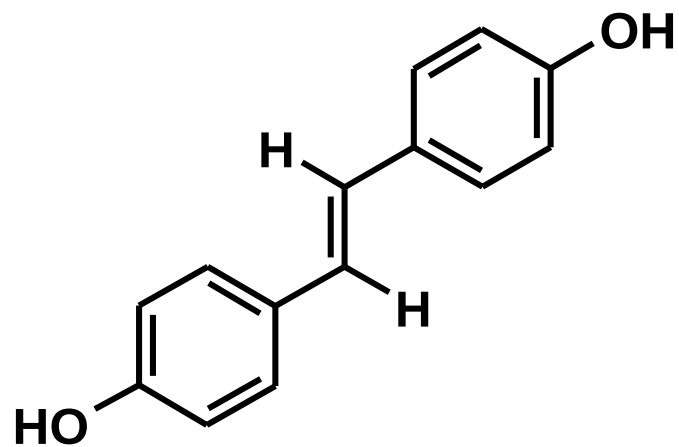


Mepiridine
(Analgesic)

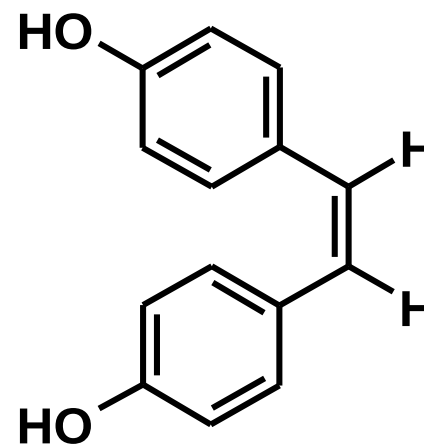


(not analgesic)

***Cis - trans* изомерија и дејство на лековите**

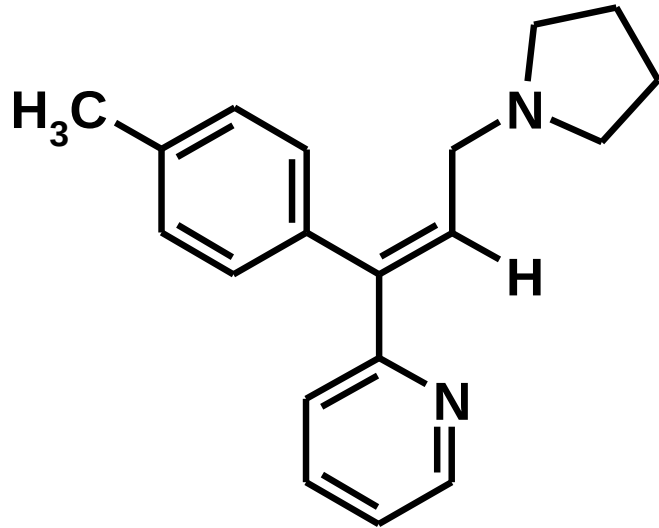


***trans*-DEC**
(Estrogenic)

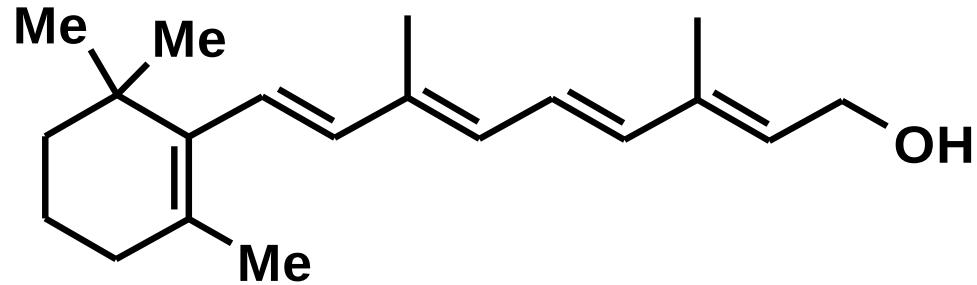


***cis*-DES**
(non estrogenic)

Примери за E/Z изомери кај биолошки активни соединенија



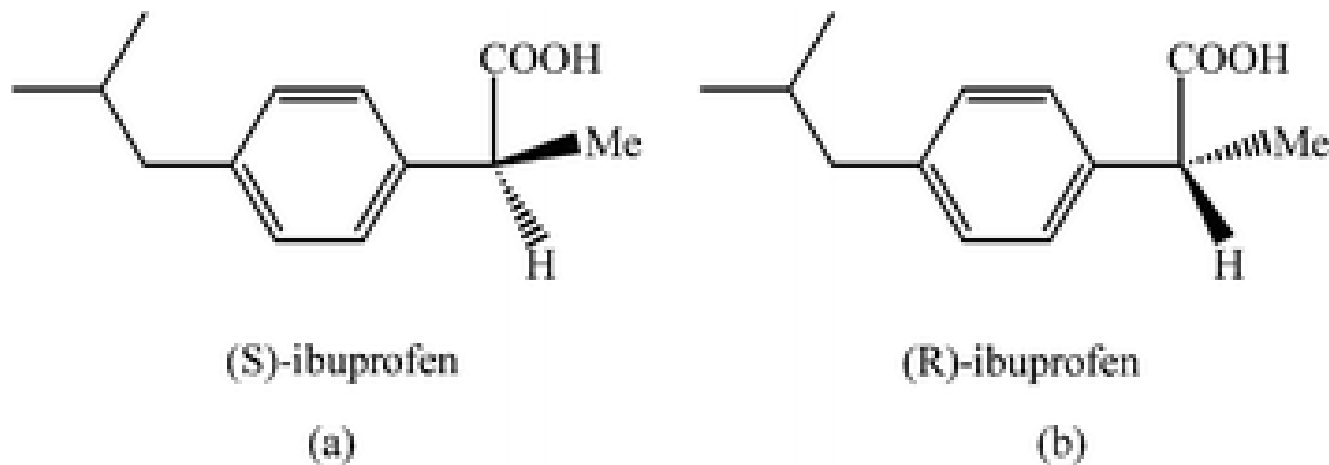
Triprolidine (E)



Кај Витаминот А сите двојни врски имаат Е-изомерија.
Ако некоја од нив има Z-изомерија, тој ќе стане неактивен.

Е- изомерот е 1000 пати поизразразен хистаминик од Z- изомерот

R, S изомерија кај биолошки активни соединенија



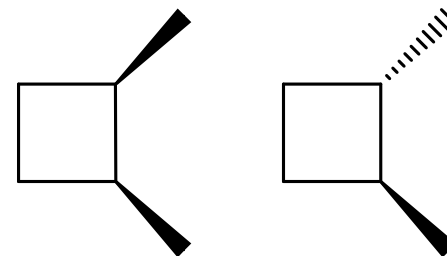
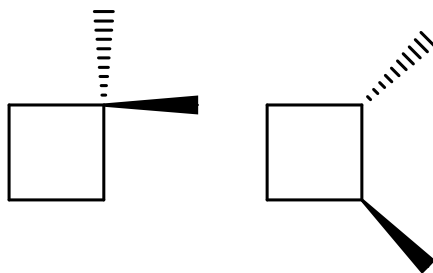
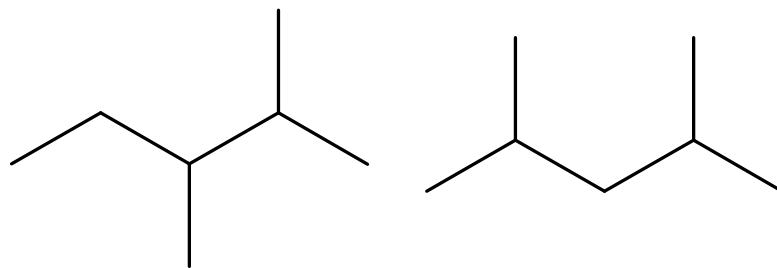
Лекот ибупрофен е рацемска смеса од два енантиомери: (+)-S-ибупрофен и (-)-R-ибупрофен. Лековитото дејство (аналгетик, антипиретик, антирвматик) се должи главно на енантиомерот (+)-S-ибупрофен.

1.7

Вежби

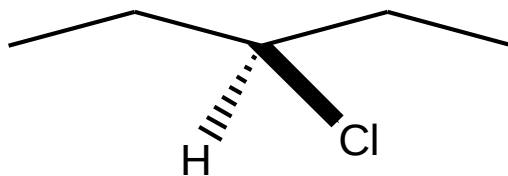
Размисли

- Дали следниве парови на соединенија се конституциони изомери или стереоизомери? Образложи го одговорот!

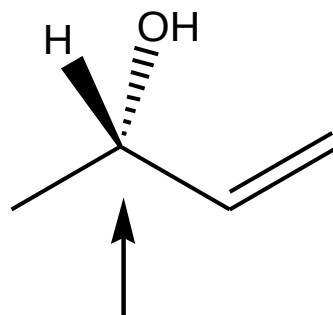
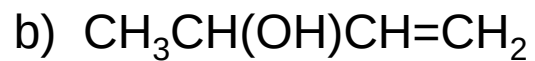


Вежби

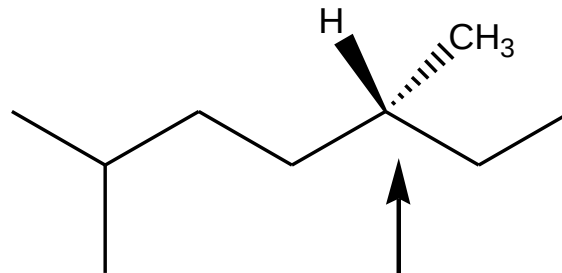
1. Означи ги стереогените (хирални) центри во секоја молекула и определи дали е хирална?



ахирална



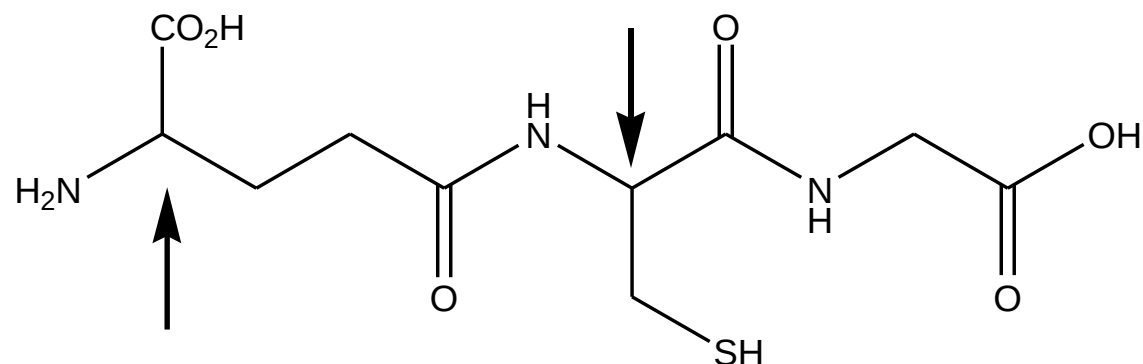
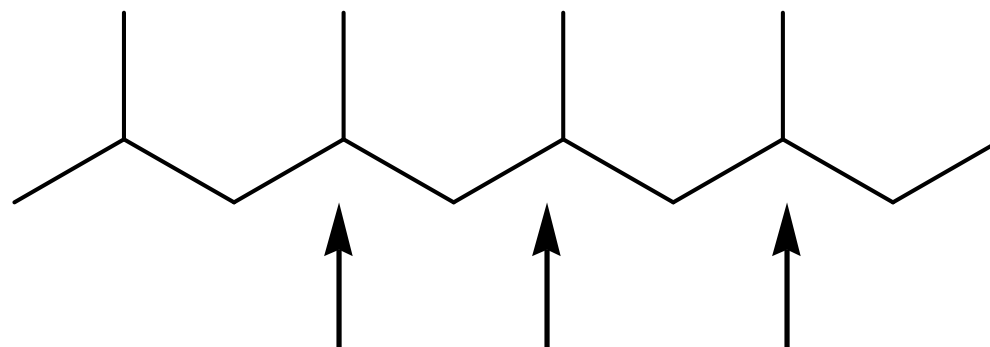
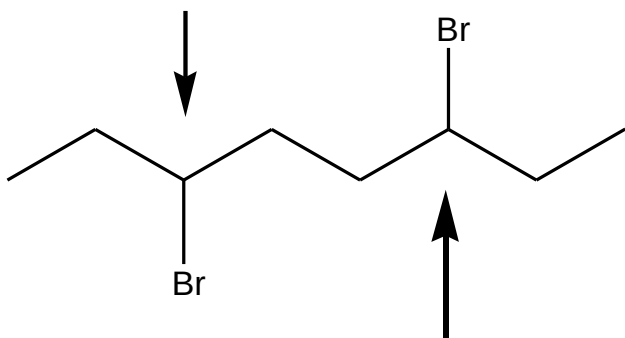
хирална



хирална

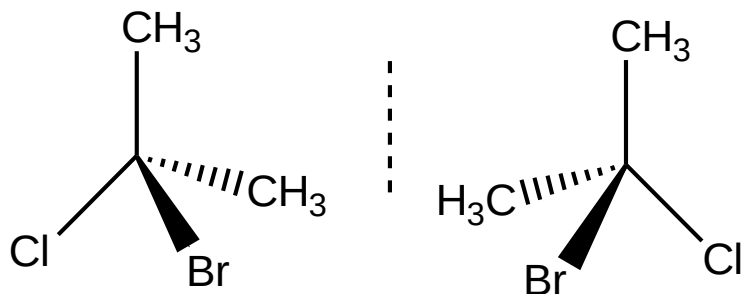
Вежби

2. Колку стереогени (хирални) центри има секоја од наведените молекули?

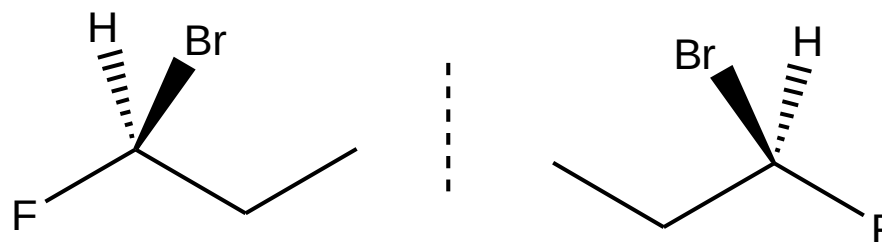


Вежби

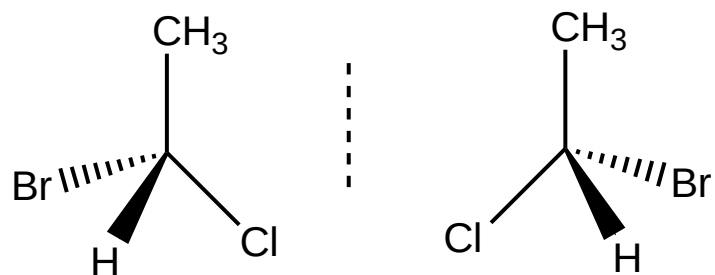
1. Класифицирај ги паровите молекули на хирални, или ахирални:



ахирални



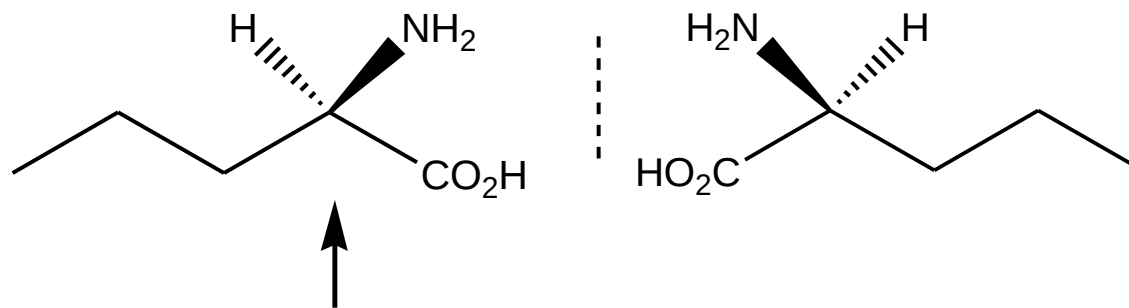
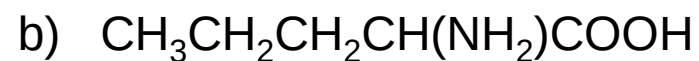
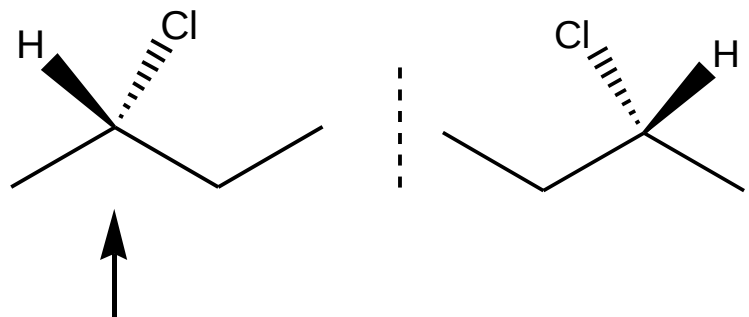
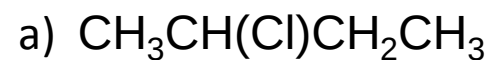
хирални



хирални

Вежби

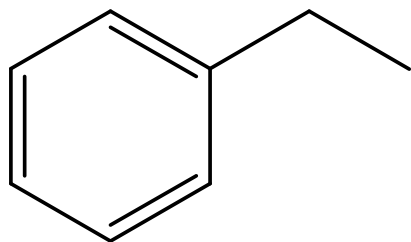
2. Означи ја положбата на стереогениот (хирален) центар во молекулите и нацртај ги двата енантиомери :



Вежби

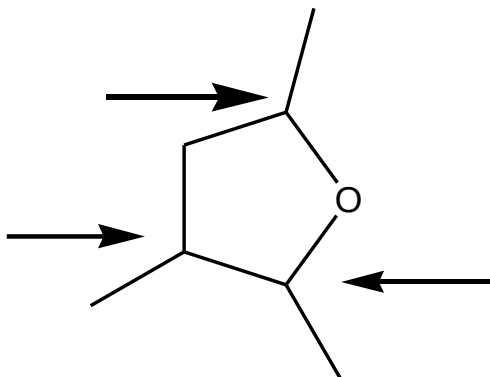
3. Определи ја положбата на стереогените центри:

a)



Нема стереогени центри.

b)



Вежби

4. Која група во секој од паровите има повисок приоритет:

a) $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$

b) $-\text{I}$ или $-\text{Br}$

c) $-\text{CH}_3\text{Br}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

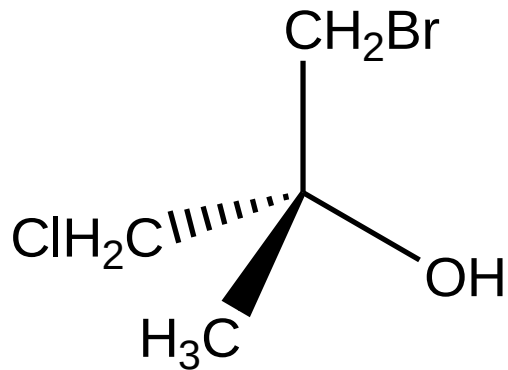
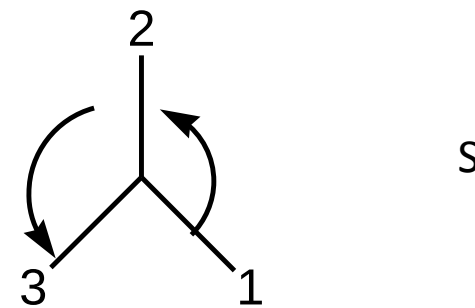
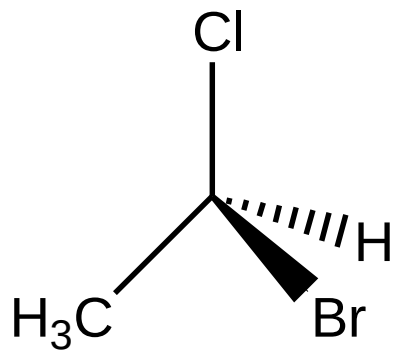
5. Рангирај ги групите според опаѓачки приоритет:

a) $-\text{COOH}$ $-\text{H}$ $-\text{NH}_2$ $-\text{OH}$

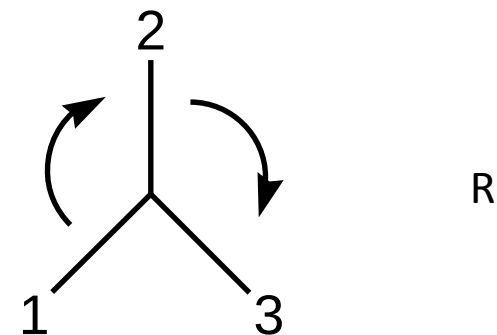
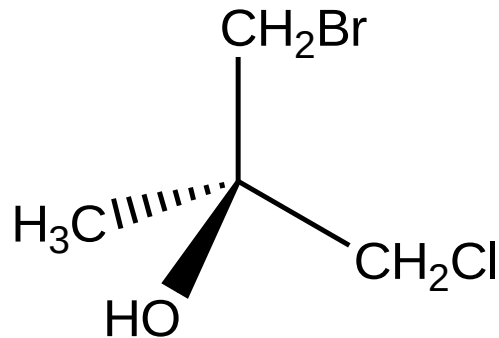
b) $\text{-----}\underset{\text{H}}{\text{C}}=\text{CH}_2$ $\text{-----}\text{CH}_3$ $\text{-----}\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{-----}\text{H}$

Вежби

6. Означи ја конфигурацијата на хиралните центри во секое од соединенијата со *R* или *S*

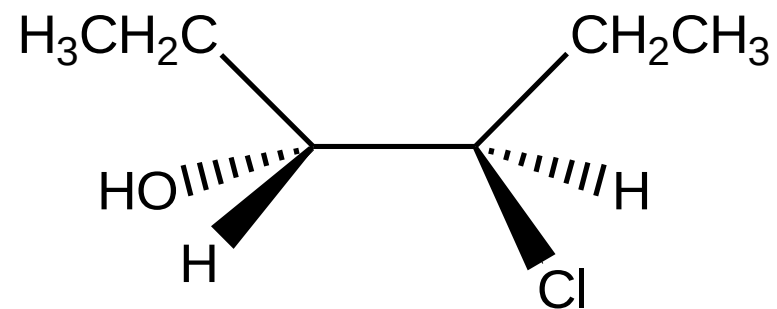
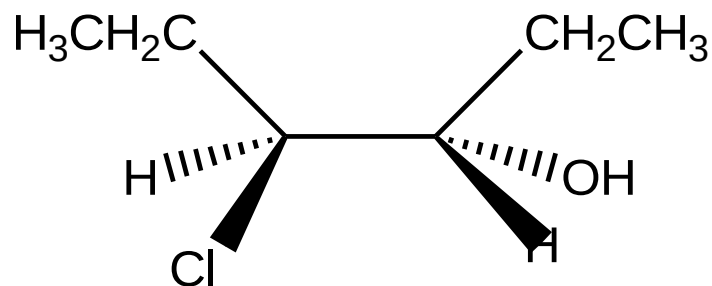
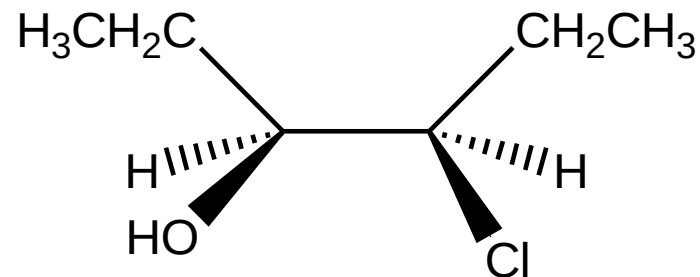
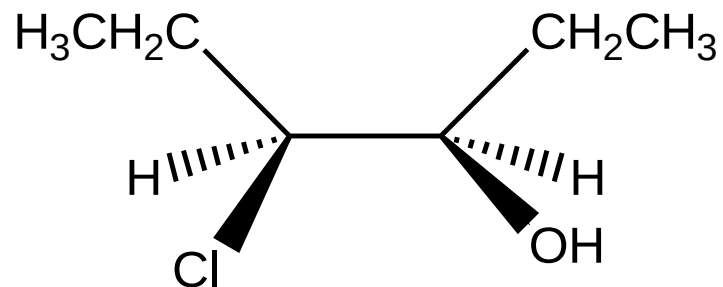


rotate →



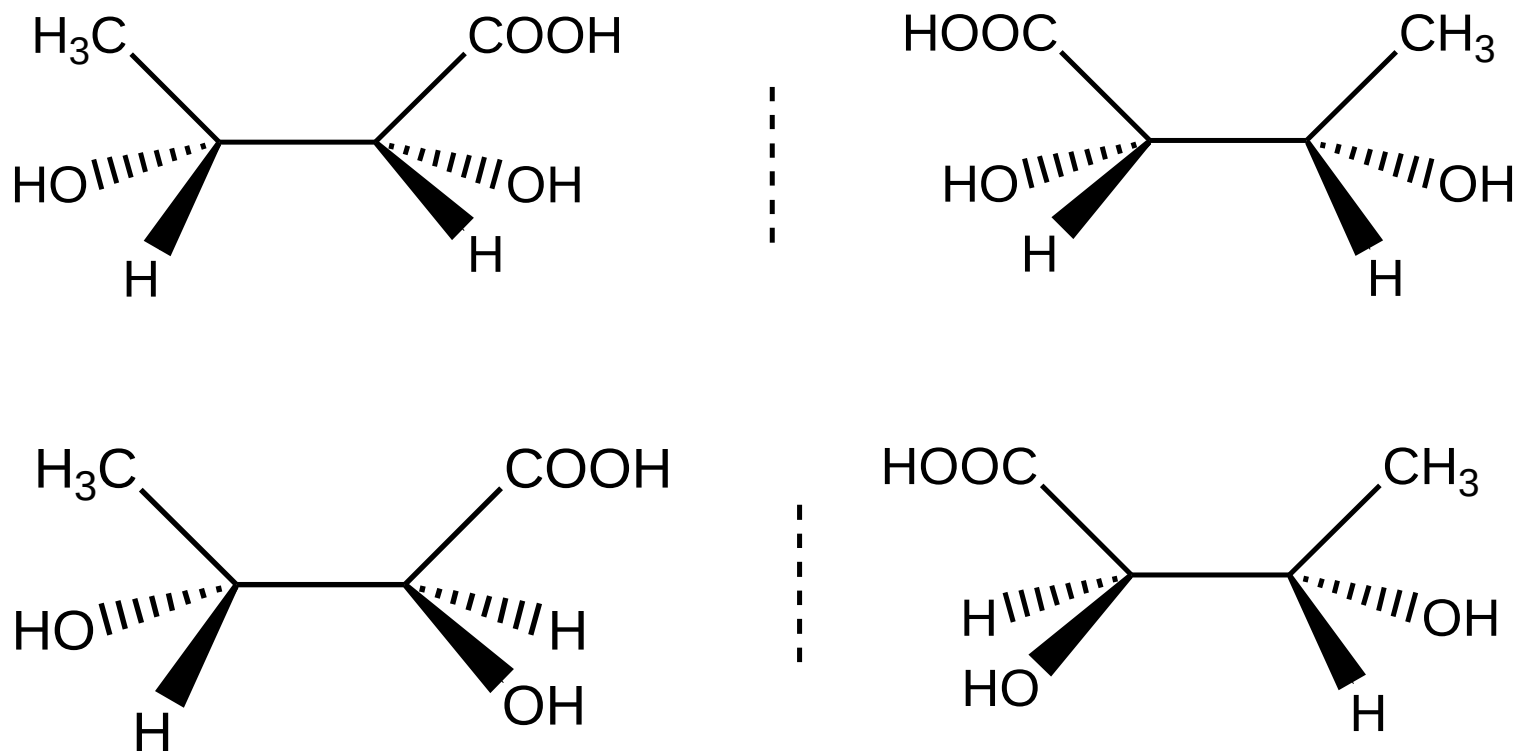
Вежби

1. Означи ги стереогените (хирални) центри на молекулата и нацртај ги сите стереоизомери!



Вежби

1. Нацртај енантиомер и дијастереомери на следното соединение:



Вежби

2. Без да се нацртаат структурите на соодветните парови стереоизомери, определи дали се енантиомери или дијастереомери!

a) (2R,3R)-хексан-2,3-диол и (2S,3S)-хексан-2,3-диол

Комплетна промена на конфигурацијата на двата хирални центри, енантиомери

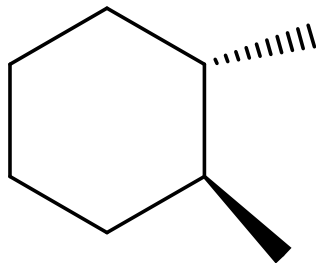
b) (2R,3S,4R)-хексан-2,3,4-триол и (2S,3R,4R)-хексан-2,3,4-триол

Конфигурацијата на два хирални центри е сменета, а на еден останала иста, дијастереомери.

Вежби

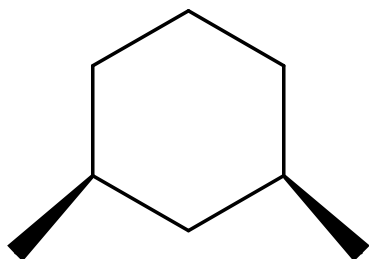
3. Кое од следниве соединенија е мезо соединение?

a)

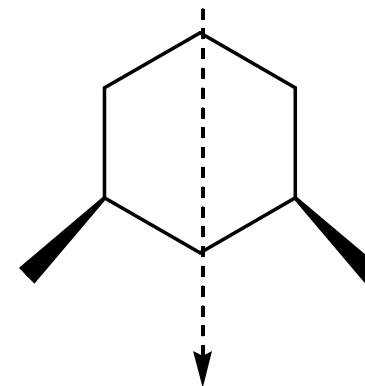


Молекулата нема рамнина на симетрија, соединението не е мезо.

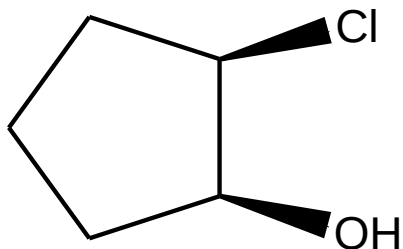
b)



Соединението има рамнина на симетрија и е мезо.



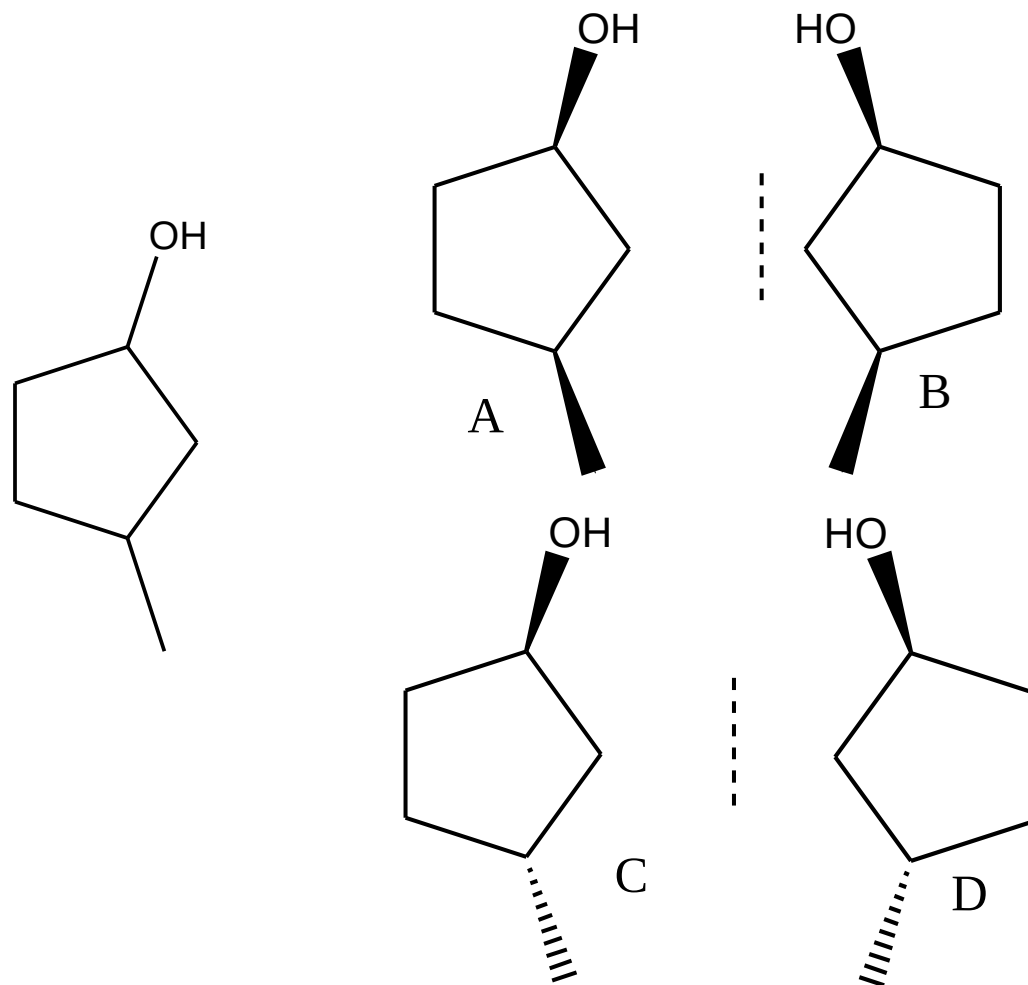
c)



Молекулата нема рамнина на симетрија, соединението не е мезо.

Вежби

4. Нацртај ги сите можни стереоизомери, а потоа подреди ги во парови на енантиомери и дијастереомери.

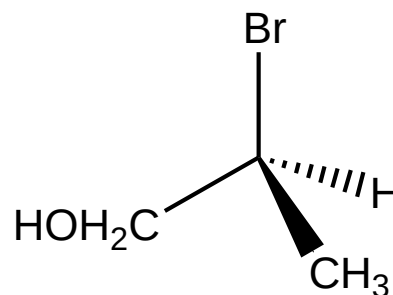
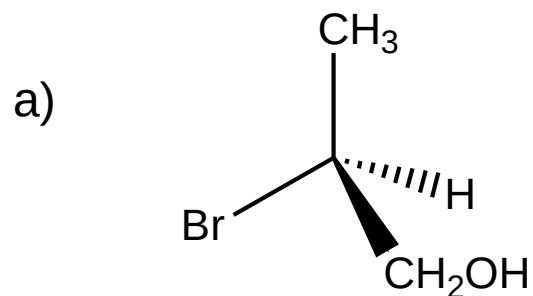


Парови енантиомери се:
А и В; С и D.

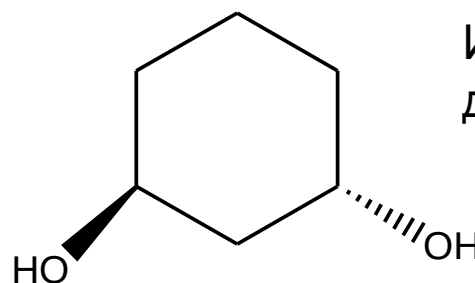
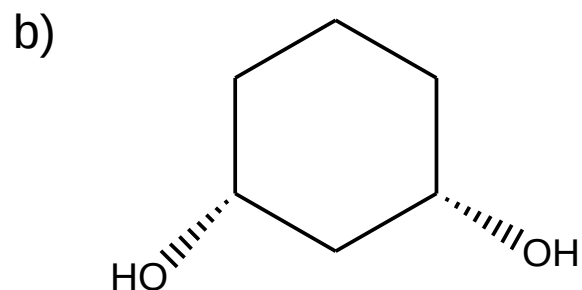
Парови дијастереомери се:
А и С; А и D; В и С; В и D.

Вежби

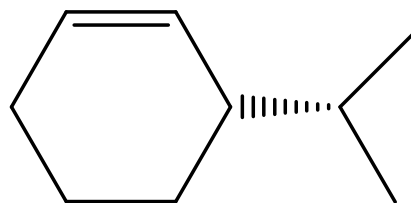
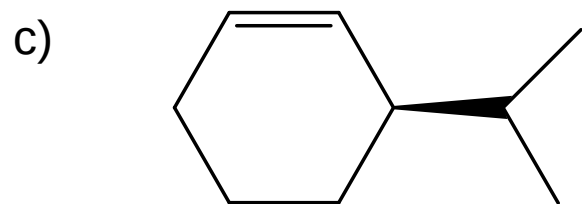
5. Што претставуваат следните парови: енантиомери, дијастереомери, конституциони изомери или идентични соединенија?



Иста формула, иста S конфигурација,
идентично соединение



Иста формула, cis и trans
дијастереомери



Иста формула, спротивна R и S
конфигурација, енантиомери

Оптичка чистота - примери

1. Колку изнесува оптичката чистота ee во рацемската смеса со состав: 95% енантиомер А и 5% енантиомер В?

$$ee = \% \text{ на енантиомер А} - \% \text{ на енантиомер В}$$

$$ee = 95\% - 5\% = 90\%$$

2. Вредноста на ee е позната и изнесува 60%. Колку изнесува уделот на секој од енантиомерите во смесата?

Оптичката чистота, односно вишокот од едниот енантиомер во смесата изнесува 60%.

$$100\% - 60\%(\text{вишок од А}) = 40\%(\text{рацемска смеса А+В})$$

Тоа значи дека вкупната смеса (100%) ја сочинуваат енантиомерот во вишок 60% и рацемска смеса 40%.

Во рацемската смеса се еднакви уделите на енантиомерот А и енантиомерот В ($40\% / 2 = 20\%$) и тие учествуваат со удел 20% А и 20% В.

Смесата ја сочинуваат вкупно: енантиомер А = $60\% + 20\% = 80\%$

$$\text{енантиомер В} = 20\%$$

Оптичка чистота - примери

3. Чисто соединение има специфична ротација +24, додека растворот на ова соединение има специфична ротација +10. Колку изнесува оптичката чистота на растворот?

$$\begin{aligned} ee &= [\alpha] \text{ на смеса} / [\alpha] \text{ на чисто соедин.} \times 100 \\ &= (+10)/(+24) \times 100 = 42\% \end{aligned}$$