

Racemizacja – jest to proces przemiany czystego enancjomeru w odpowiadającą mu odmianę racemiczną; inaczej jest to konfiguracyjna zmiana elementu chiralnego czyli inwersja konfiguracji

Ogólnie: proces racemizacji polega na tworzeniu się płaskiego produktu pośredniego

Racemizacja może zachodzić pod wpływem:

- ❖ światła,
- ❖ ciepła,
- ❖ czynników chemicznych

Racemizacja może polegać na zmianie konfiguracji na drodze:

- ❖ przemian chemicznych
- ❖ zmiany konformacji – inwersja pierścienia, obrót wokół wiązania pojedynczego, inwersja piramidalna, itp.

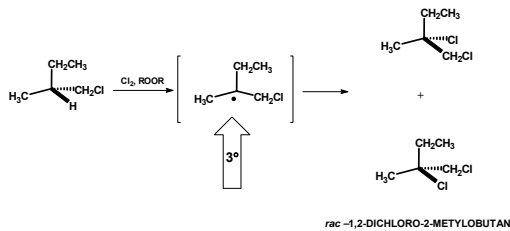
RACEMIZACJA TERMICZNA – może m. in. polegać na homolitycznym rozerwaniu jednego z wiązań asymetrycznego atomu węgla pod wpływem ciepła; najczęściej w takim przypadku towarzyszą jej inne reakcje chemiczne.

racemizacja termiczna w przypadku cząsteczek, w których dyssymetria wynika z zahamowania rotacji wokół wiązania polega tylko na odkształceniu wiązań

tworzenie się wolnych rodników – homolityczne rozerwanie wiązania kowalencyjnego prowadzi do utworzenia rodników

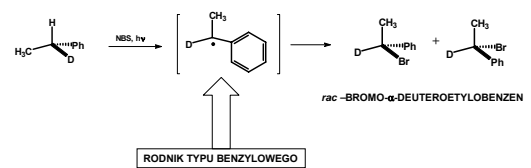
1933 r. – racemizacja kwasu (-)-p-bifenylo- α -naftylofenylometylotioglikolowego w wyniku działania rodnikami trifenylometylowymi

- ❖ chlorowanie wobec nadtlenu (+)-1-chloro-2-metylobutanu



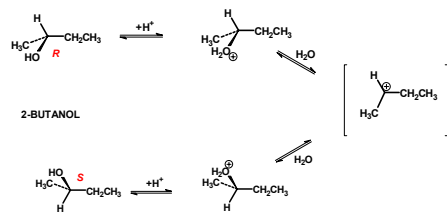
tworzenie się wolnych rodników – homolityczne rozerwanie wiązania kowalencyjnego prowadzi do utworzenia rodników

- ❖ bromowanie optycznie czynnego α -deuteroetylobenzenu



tworzenie się kationów – heterolityczne rozszczępienie wiązania kowalencyjnego

- ❖ racemizacja asymetrycznych alkoholi pod wpływem mocnych kwasów



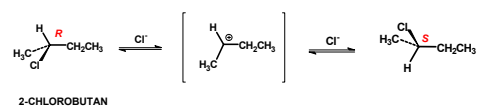
tworzenie się kationów – heterolityczne rozszczępienie wiązania kowalencyjnego

- ❖ racemizacja optycznie czynnego II-rzędowego halogenku

mechanizmu S_N1

korzystne rozpuszczalniki polarne

im bardziej polarny jest rozpuszczalnik, tym większa zdolność do jonizacji

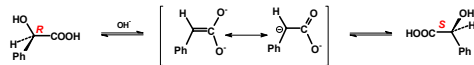


tworzenie się anionów – heterolityczne rozszczępienie wiązania kowalencyjnego polega na utracie protonu przez związek optycznie czynny

zależy od kwasowości wodoru związanego z asymetrycznym atomem węgla

zależy od stereochemicznej trwałości tworzącego się pośrednio karboanionu

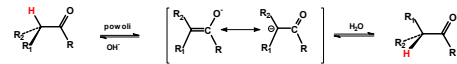
❖ racemizacja kwasu (-)-migdałowego pod wpływem zasady



PLASKI KARBOANION,
STABILIZOWANY REZONANSEM

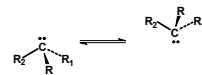
tworzenie się anionów – heterolityczne rozszczępienie wiązania kowalencyjnego

❖ proces enolizacji chiralnych ketonów pod działaniem zasady



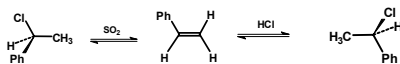
PLASKI KARBOANION,
STABILIZOWANY REZONANSEM

❖ inwersja karboanionu o hybrydyzacji sp²

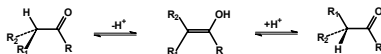


Inne przykłady racemizacji

❖ racemizacja α-chloroetylobenzenu podczas rozpuszczania w ciekłym dwutlenku siarki

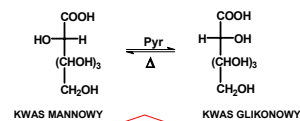


❖ proces enolizacji katalizowany przez kwasy



Przemiany chemiczne pokrewne do racemizacji

❖ epimeryzacja kwasu mannonowego



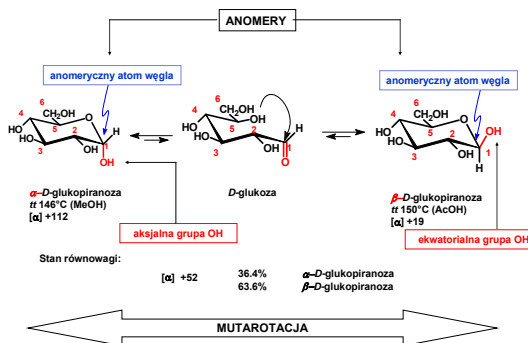
W STANIE RÓWNOWAGI NIE MA ODMIANY
RACEMICZNEJ – DIASTEROIZOMERY

Epimery – stereozomery różniące się konfiguracją na jednym z kilku centrów stereogennych.

Epimeryzacja – selektywna inwersja na jednym z centrów stereogennych zawartych w związku.

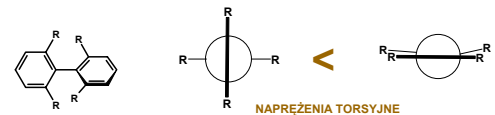
❖ mutarotacja węglowodanów

Cykliczne hemiacetalowe struktury monosacharydów

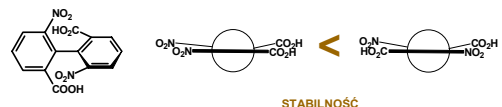


ATROPOIZOMERIA

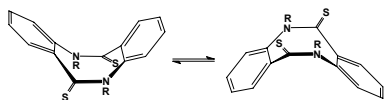
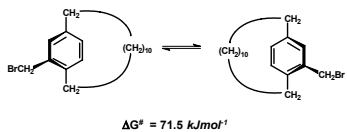
Racemizacja związków o zahamowanej rotacji wokół wiązań pojedynczych



I > Br > CH₃ > Cl > NO₂ > COOH > OCH₃ > F

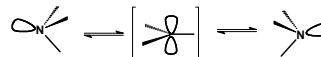


Racemizacja poprzez inwersję pierścieni



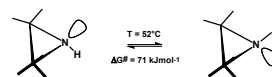
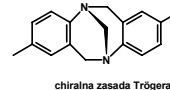
Racemizacja związków w skutek inwersji konfiguracji

Inwersja piramidalna centrów trójkordynacyjnych



bariera inwersji amin
24 – 35 kJ/mol

Aminy o zahamowanej inwersji piramidalnej

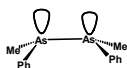


Racemizacja związków w skutek inwersji konfiguracji

Inwersja piramidalna centrów trójkordynacyjnych



FOSFINA



ARSYNA



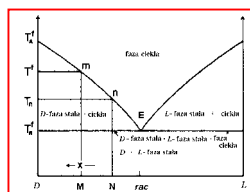
SÓL SULFONIOWA



SULFOTLENEK

ODMIANY RACEMICZNE

◇ MIESZANINA RACEMICZNA (KONGLOMERAT)



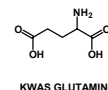
mechaniczna mieszanina kryształów (-) i (+)

cząsteczki jednego enancjomeru mają większe powinowactwo do siebie w porównaniu z cząsteczkami drugiego enancjomeru

w mieszaninie zawsze istnieją dwie fazy – temperatura topnienia konglomeratu jest niższa od temperatur topnienia poszczególnych składników, tzw. eutektyk

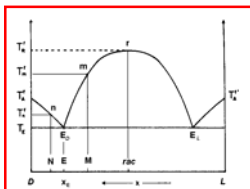
bardzo często kryształy enancjomerów są enancjomorficzne

rozpuszczalność mieszaniny racemicznej jest większa niż rozpuszczalności jej składników



ODMIANY RACEMICZNE

◇ ZWIĄZEK RACEMICZNY



każdy enancjomer ma większe powinowactwo do cząsteczek drugiego enancjomeru niż do molekul własnego rodzaju

różnią się większością własności fizycznych od odpowiednich enancjomerów

temperatura topnienia racematu jest najczęściej wyższa od temperatur topnienia poszczególnych enancjomerów

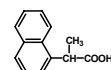
rozpuszczalność racematu jest niższa od rozpuszczalności jej składników

ODMIANY RACEMICZNE CZASEM KRYSZALIZUJĄ Z JEDNEGO ROZPUSZCZALNIKA JAKO RACEMATY, Z INNEGO JAKO MIESZANINY RACEMICZNE.

ODMIANY RACEMICZNE

◇ ZWIĄZEK RACEMICZNY

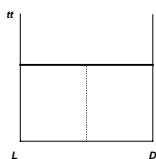
	temperatura topnienia [°K]	
	rac	R
KWAS MIGDAŁOWY	406	392
KWAS WINOWY	478	443
	ALE	
KWAS JABŁKOWY	376	402
BENZYLIDENOKAMFORA	371	350.5



KWAS 2-(1-NAFTYLO)PROPANOWY

ODMIANY RACEMICZNE

◊ RACEMICZNY ROZTWÓR STALY



dwa izomorficzne enancjomery krystalizując wspólnie tworzą układ jednofazowy

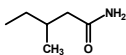
istnieje niewielka różnica w powinowactwie między cząsteczkami enancjomerów o tej samej lub różnej konfiguracji

temperatura topnienia powinna być taka sama jak czystych enancjomerów

rozpuszczalność racematu powinna być taka sama jak czystych enancjomerów



KAMFOROOKSYM tl. 119°C



3-METYLOPENTANAMID tl. 126°C

ODMIANY RACEMICZNE

Rodzaj odmiany racemicznej można ustalić w oparciu:

• temperaturę topnienia

• dodaje się małą ilość jednego z czystych enancjomerów;
jeżeli temperatura topnienia będzie:
wyższa – mieszanina racemiczna
niższa – racemat
bez zmiany – racemiczny roztwór staly.

• rozpuszczalność

• badania rentgenograficzne monokryształów

• badania kryształów spektroskopią IR

Nadmiar enancjomeryczny

wyrażany jest przez względny nadmiar jednego z enancjomerów w mieszaninie:

$$\%e.e. = \frac{[P] - [ent - P]}{[P] + [ent - P]} \cdot 100$$

gdzie
P, ent-P oznaczają enancjomery

Czystość optyczna

$$\%o.p. = \frac{[\alpha]_{mieszaniny}}{[\alpha]_{enancjomeru}} \cdot 100$$

$[\alpha]_{mieszaniny}$ – skręcalność badanej mieszaniny enancjomerów pomierzona przy długości fali λ
 $[\alpha]_{enancjomeru}$ – skręcalność enancjomeru optycznie czystego pomierzona przy długości fali λ

nadmiar enancjomeryczny = czystość optyczna

wtedy i tylko wtedy, gdy

czystość optyczną wyznaczono dla związku rzeczywiście enancjomerycznie czystego

Nadmiar diastereoizomeryczny

stosuje się do określania produktu reakcji, której wynikiem jest mieszanina diastereoizomerów

$$\%d.e. = \frac{[D_1] - [D_2]}{[D_1] + [D_2]} \cdot 100$$

gdzie

D_1, D_2 – związki diastereoizomeryczne

Czyste optycznie enancjomery możemy uzyskiwać na drodze:

- pozyskania chiralnych surowców ze źródeł naturalnych (uzależnione jest to od substancji występujących w przyrodzie i możliwości ich pozyskania, czyli opłacalności procesu),
- syntezy asymetrycznej (najczęściej wieloetapowa i dość kosztowna np. ze względu na stosowanie chiralnych katalizatorów, metoda w zasadzie ograniczona do skali laboratoryjnej),
- rozdzielania mieszanin racemicznych (pracochłonna, lecz najczęściej stosowana i relatywnie najtańsza metoda).

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

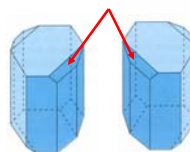
Metody rozdzielania mieszanin racemicznych

- ❖ BIOLOGICZNE
- ❖ CHEMICZNE
- ❖ PROCESY FIZYCZNE
- ❖ PRZEMIANY CHEMICZNE

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
KRYSTALIZACJA ENANCJOMERÓW Z ROZTWORU RACEMATU

pierwsze rozdzielanie – krystalizacja (+)- i (-)-winianu sodowo-amonowego przez powolne zateżenie wodnego roztworu

1849r. Ludwik Pasteur
rozdzielenie winianu sodowo-amonowego na enancjomery



enancjomery - struktury, między którymi zachodzi relacja przedmiot - odbicie lustrzane; grecc. *enantios morphe* - przeciwny kształt

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
KRYSTALIZACJA ENANCJOMERÓW Z ROZTWORU RACEMATU

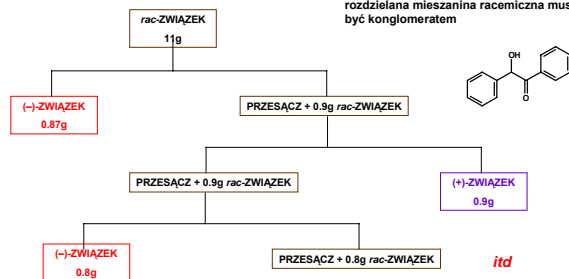
rozdzielana mieszanina racemiczna musi być konglomeratem; podczas krystalizacji oddzielnie wypadają enancjomorficzne kryształy (najlepiej makroskopowej wielkości) obu enancjomerów (-) i (+).

konglomeraty stanowią mniej niż 20% substancji racemicznych

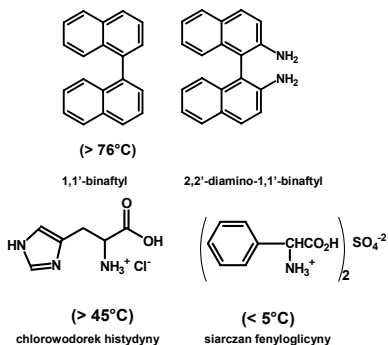
ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
KRYSTALIZACJA PREFERENCYJNA

separacja jest zapoczątkowywana przez zaszczepienie nasyconego roztworu mieszaniny racemicznej niewielką ilością, jednego z enancjomerów; w wyniku krystalizuje z roztworu tylko jeden, ten zaszczepiony enancjomer.

rozdzielana mieszanina racemiczna musi być konglomeratem



ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
KRYSTALIZACJA PREFERENCYJNA



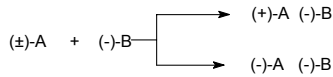
ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
KRYSTALIZACJA Z UŻYCIEM CHIRALNEGO ROZPUSSZCZALNIKA

Chiralność rozpuszczalnika może wpływać na szybkość krystalizacji zależnie od stereospecyficzności i siły oddziaływania rozpuszczalnik – substrat.

Adsorpcja chiralnego rozpuszczalnika na powierzchni rosnących kryształów jednego z enancjomerów jest przyczyną zablokowania ich dalszego wzrostu i umożliwia krystalizację drugiego z enancjomerów.

najczęściej chiralny rozpuszczalnik sprzyja wzrostowi kryształów o konfiguracji przeciwnej do zastosowanego rozpuszczalnika.

**ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
TWORZENIE I SEPARACJA DIASTEROMERYCZNYCH POCHODNYCH**



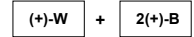
DIASTEREIZOMERY:
różne właściwości fizyczne takie, jak:
temperatura topnienia/wrzenia,
rozpuszczalność, stabilność

Rodzaj utworzonego połączenia między związkami A i B w poszczególnych parach diastereomerycznych zależy od natury oraz właściwości reagujących substratów:

- ❖ wiązanie jonowe – sól diastereoisomeryczna
- ❖ kowalencyjny kompleks z przeniesieniem ładunku
- ❖ związek inkluzyjny

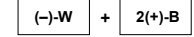
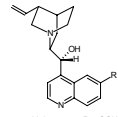
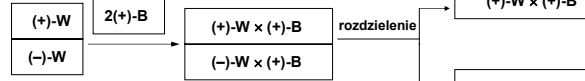
Tworzenie diastereoisomerycznych soli

ETAP I – tworzenie diastereoisomerycznych soli



ETAP II – rozdzielanie diastereoisomerycznych soli

ETAP III – uwalnianie rozdzielanej substancji z diastereoisomerycznej soli

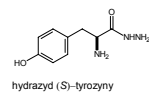
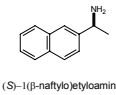
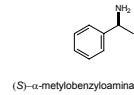
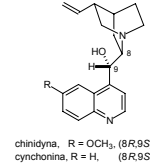
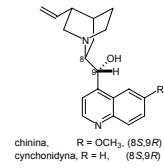
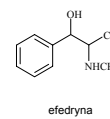
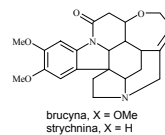


Tworzenie diastereoisomerycznych soli

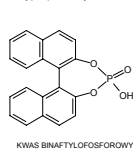
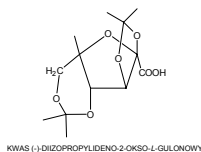
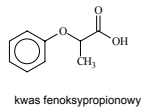
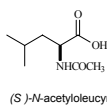
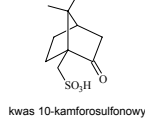
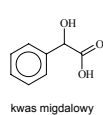
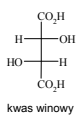
UWARUNKOWANIA:

1. WYKORZYSTYWANA REAKCJA MUSI BYĆ ODWRACALNA
2. ETAP ODZYSKIWANIA – NIE MOŻE PRZEBIEGAĆ Z RACEMIZACJĄ
3. DUŻE RÓŻNICE W WŁAŚCIWOŚCIACH DIASTEREIZOMERYCZNYCH SOLI

Do rozdzielania racemicznych kwasów używa się optycznie czynne zasady



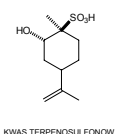
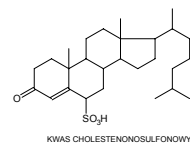
czynniki o charakterze kwasowym stosowane do rozdzielania zasad:



Tworzenie diastereoisomerycznych soli

rozdzielanie racemicznych aminokwasów możliwe jest na dwu drogach:

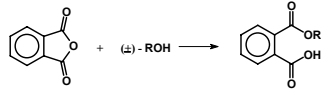
1. transformacja aminokwasu w kwas przez ochronę grupy aminowej lub w zasadę przez ochronę grupy karboksylowej; rozdzielanie klasyczną metodą z zastosowaniem odpowiednio dobranej optycznie czynnej zasady lub optycznie czynnego kwasu
2. rozdzielaniu aminokwasów bez przekształcania ich w jakiegokolwiek pochodne i na bezpośrednim zastosowaniu dwóch czynników rozdzielających, zarówno kwasowego jak i zasadowego



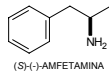
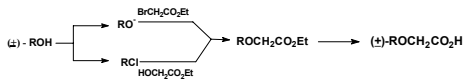
Tworzenie diastereoizomerycznych soli

rozdzielanie racemicznych **ALKOHOLI** możliwe jest poprzez:

1. tworzenie ftalanu odpowiedniego alkoholu, a następnie na rozdzielaniu tej pochodnej standardowo na przykład z brucyną czy inną aminą



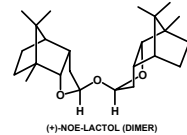
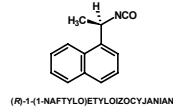
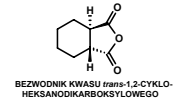
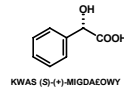
DLA SILNIE KWAŚNYCH ALKOHOLI



Tworzenie diastereoizomerycznych soli

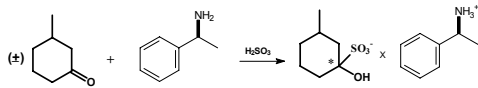
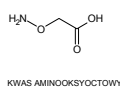
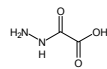
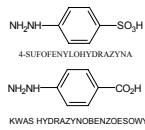
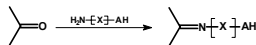
2. tworzenie diastereoizomerycznych pochodnych odpowiedniego alkoholu z:

- ❖ optycznie czynnym kwasem – diastereoizomeryczne estry
- ❖ optycznie czynnym związkem karbonylowym – diastereoizomeryczne acetale
- ❖ optycznie czynnym izocyjanianem – diastereoizomeryczne karbamiiny (uretany)



Tworzenie diastereoizomerycznych soli

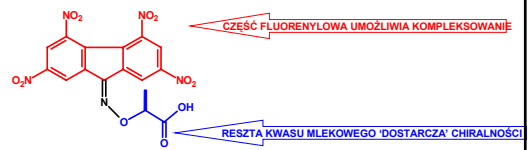
rozdzielanie racemicznych **ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH** możliwe jest poprzez ich transformację w *N*-podstawione iminopochodne



Tworzenie diastereoizomerycznych kompleksów

rozdzielanie racemicznych **WĘGLOWODORÓW AROMATYCZNYCH** możliwe jest poprzez tworzenie π -kompleksów

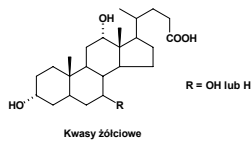
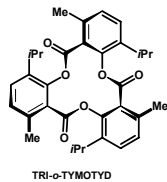
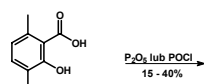
HELICENY, CHIRALNE ETERY NAFTYLOWE



Tworzenie diastereoizomerycznych kompleksów

TWORZENIE DIASTEREOIZOMERYCZNYCH ZWIĄZKÓW INKLUZYJNYCH

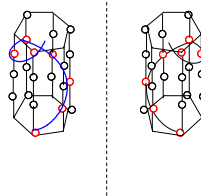
(±)-2-BROMOBUTAN



Tworzenie diastereoizomerycznych kompleksów

TWORZENIE DIASTEREOIZOMERYCZNYCH ZWIĄZKÓW INKLUZYJNYCH

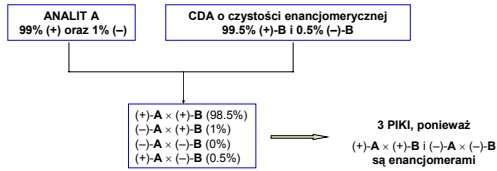
(±)-2-CHLOROBUTAN



Enancjomeryczne kryształy mocznika; reszty C(NH₂)₂ są skierowane na zewnątrz kanału

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

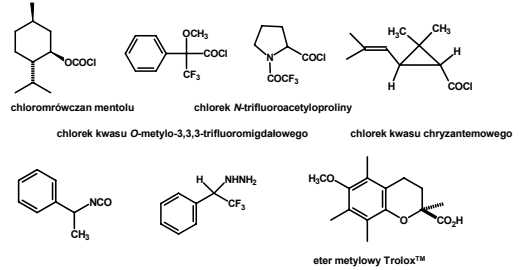
CHROMATOGRAFIA NA
DIASTEREOSELEKTYWNYCH FAZACH STAŁYCH



ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

CHROMATOGRAFIA NA
DIASTEREOSELEKTYWNYCH FAZACH STAŁYCH

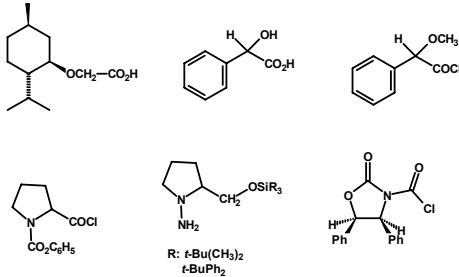
❖ odczynniki derywatyzujące (CDA) stosowane w chromatografii gazowej (GC)



ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

CHROMATOGRAFIA NA
DIASTEREOSELEKTYWNYCH FAZACH STAŁYCH

❖ odczynniki derywatyzujące (CDA) stosowane w wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC)

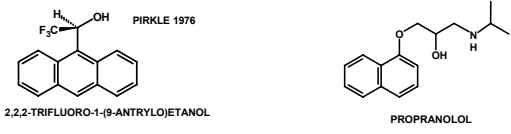


ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

CHROMATOGRAFIA NA CHIRALNYM NOŚNIKU

pozwała rozdzielić substancje bez względu na to czy krystalizują, czy też nie

❖ chromatografia cieczowa z chiralną fazą ruchomą



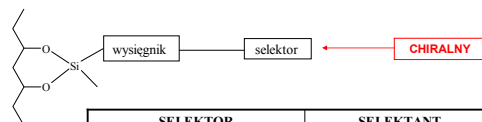
CHIRALNA FAZA RUCHOMA	SELEKTANT
2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-ANTRYLO)ETANOL	SULFOTLENKI
(+)-N,N-DIIZOPROPYLOWINOAMID	AMINOALKOHOLE, GLIKOLE, HYDROKSYKETONY, AMINOKWASY, KWASY
KWAS (+)-KAMFOROSULFONOWY	HYDROKSYKWASY, ARKOKSYLOWE AMINY

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

CHROMATOGRAFIA NA CHIRALNYM NOŚNIKU

pozwała rozdzielić substancje bez względu na to czy krystalizują, czy też nie

❖ chromatografia gazowa i cieczowa na enancjoselektywnych fazach stacjonarnych



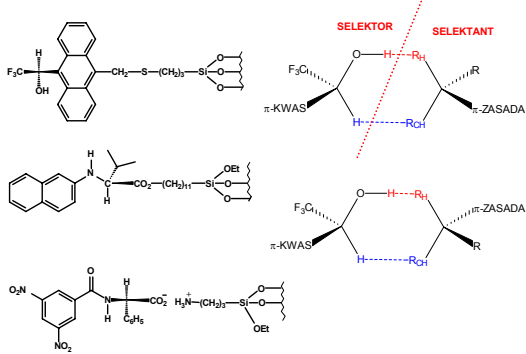
SELEKTOR	SELEKTANT
POCHODNE AMINOKWASÓW	AMINOKWASY
FLUOROALKOHOLE	AMINY, SULFOTLENKI, TIOLE, LAKTONY
CYKLODEKSTRYNY	ALKOHOLE, ALKENY, HALOGENKI ALLIOWE, BINAFTYLE, BIAŁKA

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE

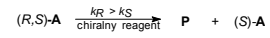
CHROMATOGRAFIA NA CHIRALNYM NOŚNIKU

TYP ENACJOSELEKTYWNEJ FAZY STAŁEJ	ZASADA ROZDZIAŁU	CHROMATOGRAFIA
AMIDY	attractive interaction, wiązania wodorowe, oddziaływania π-π, oddziaływania dipolowe, charge transfer	GC, HPLC
FLUROALKOHOLE		HPLC
π-KWASY		HPLC
WĘGLOWODANY	inkluza z oddziaływaniami przyciągającymi	HPLC
OLIGOMERY CYKLICZNYCH HEKSOZ	tworzenie związków inkluzyjnych	GC, HPLC
ETERY CROWN	inkluza	HPLC
KOMPLEKSY METALI	wymiana ligandów	GC, HPLC, TLC
BIAŁKA, PEPTYDY	hydrofobowe i polarne oddziaływania w białkach	HPLC
UREIDY	oddziaływania z mezofazami	GC

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
CHROMATOGRAFIA NA CHIRALNYM NOŚNIKU

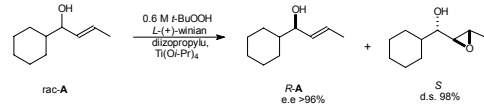


ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
ROZDZIELANIE KINETYCZNE



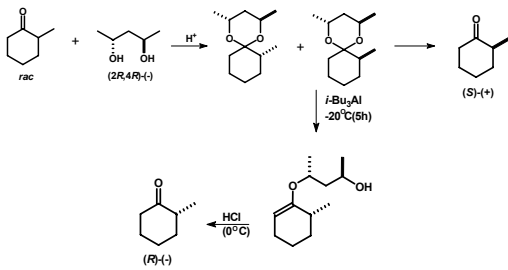
gdzie: P zawiera (R)-A

enantjoselektywne epoksydowanie alkoholi alilowych – Sharpless



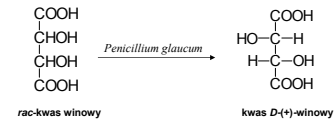
KONTROLA CZASU REAKCJI

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
ROZDZIELANIE KINETYCZNE



KONTROLA TEMPERATURA

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH NA ANTYPODY OPTYCZNE
Rozdzielanie mieszanin racemicznych przy pomocy mikroorganizmów



“Większość naturalnych, organicznych związków, podstawowych produktów przemian życiowych, posiada taką asymetrię, że są one nienakładalne na swoje odbicia. To stanowi prawdopodobnie jedyną dobrze zaznaczoną linię podziału, którą można obecnie oddzielić chemię martwej materii od chemii żywych organizmów”.

L. PASTEUR 1860