

## KVANTIFIKACE CHIRALITY

JAROSLAV JONAS

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: jonas@chemi.muni.cz*

Došlo dne 10.XI.2000

Klíčová slova: kontinuální míry symetrie a chiralitu, kvantifikace chiralitu, funkce a parametry chiralitu

Posledních padesát let přineslo poznání, že chiralita je součástí materiální skutečnosti na všech jejích úrovních. Prohloubilo se povědomí o její nezbytné souvislosti se vznikem a trváním života a rozšířilo instrumentarium k jejímu studiu a využití. Není divu, že se množí pokusy popsat tento jev kvantitativně a popisu využít k předpovědím míry jeho vlivu v nejrůznějších souvislostech. Obecný problém kvantifikace chiralitu, vývoj a současný stav jeho řešení je předmětem následujících řádků.

Není obtížné ztotožnit se s intuitivním názorem, že chiralita má svou kvantitativní stránku a že chiralita struktury s asymetrickým stereogenním uhlíkem nesoucím vodík, fenyly, karboxyl a hydroxyl ( $\text{HC}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})$ ) je větší než u struktury, kde je na takový uhlík vázán methyl, protium, deuterium a tritium ( $\text{HC}(\text{CH}_3)\text{DT}$ ).

Dokonce bychom mohli podlehnout pokušení považovat za měřítko rozdílného stupně chiralitu uvedených struktur rozdílnou velikost jejich specifických otáčivostí. Optická otáčivost je ovšem výsledek „ohmatání“ chirální struktury pomocí úzkého výřezu elektromagnetických interakcí, tedy zkoumání velmi jednostranného. Navíc, optická otáčivost se sice pro enantiomery liší pouze znaménkem, nulová je však nejen pro jejich ekvimolární směs, ale často i pro jistou vlnovou délku či délky použitého lineárně polarizovaného elektromagnetického záření. Není tak splněn jeden ze základních požadavků na kvantifikátor chiralitu – nulové hodnoty by měl nabývat pouze pro achirální situace.

Jaká je historie našeho problému?

Začíná v době, kdy sám pojem chiralita nebyl ještě zaveden, možnost existence nepřekrytných zrcadlových obrazů byla v oblasti molekulárních struktur označována jako molekulární dissymetrie a v organické chemii byl již jako její konstituční indikátor rozpoznán van't Hoffův asymetrický atom uhlíku. Zatímco Crum Brown<sup>1</sup> při úvahách o vztahu, který by vyjádřil závislost optické otáčivosti na parametrech ligandů vázaných na van't Hoffův atom uhlíku, došel k tomu, že „by měl obsahovat součin rozdílů těchto parametrů“, Guye<sup>2</sup> vytvořil algebraickou funkci („produit d'asymétrie“), odpovídající těmto požadavkům, první funkci chiralitu v chemii.

V následujících sto deseti letech byly zaznamenány desítky pokusů o formulaci vhodného a univerzálního „měřidla“ chiralitu. Při nich se postupně ujasňovala složitost problému i nutnost postihnout chiralitu geometrickou, související větší

nou s izotropně vyplněným prostorem, a chiralitu fyzikální, zhusta odpovídající prostoru zaplněnému anizotropně<sup>3</sup>. Popis a rozbor těchto pokusů je předmětem několika nedávných pojednání<sup>4-7</sup> a přesahuje rámec tohoto mikropřehledu.

Míry chiralitu lze rozdělit do dvou tříd podle toho, zda je stupeň chiralitu definován

A) vzhledem k chirálnímu nebo achirálnímu standardu nebo B) nejnižším rozlišením, umožňujícím chiralitu rozpoznat.

Weinberg a Mislow<sup>5</sup> nazvali třídu A) mírami shodnosti (congruity measures) a třídu B) mírami rozlišení (resolution measures) a ukázali, že lze definovat funkci, která zahrnuje případy A) a B) jako limitní, a takto míry chiralitu unifikovat.

Do třídy A) náleží jak

Aa) míry chiralitu založené na srovnání chirálního objektu s achirálním standardem (např. asymetrického tetraedru s tetraedrem symetrickým – Guye<sup>2</sup>), tak

Ab) míry chiralitu spočívající na srovnání enantiomerů (např. maximální překryv polohami atomových jader definovaných objemů enantiomerů, vyjádřený tzv. Hausdorffovou<sup>7-10</sup> vzdáleností).

Třída B) je prozatím reprezentována pouze přístupem Mezeyovým<sup>11</sup>, v němž je stupeň chiralitu vyjádřen nejnižším rozlišením, s nímž je možno zjistit, že objekt je chirální.

Podrobné analýzy ovšem ukazují<sup>4,5,7,12,22</sup>, že principiálně je možné vytvořit nekonečné množství funkcí a parametrů chiralitu, které definují míru chiralitu bez vzájemné závislosti a různě pro různé pozorované interakce. Chirální parametry se mohou lišit ve znaménku a situace, pro něž mají funkce chiralitu nulovou hodnotu, obecně nekoincidují. Doložme právě uvedená tvrzení několika příklady.

Ve dvourozměrném prostoru jsou různostranné trojúhelníky chirální. Jaká je tedy velikost nejmenšího vnitřního úhlu v nejchirálnějším různostranném pravouhlém trojúhelníku? S každou použitou mírou chiralitu jiný výsledek<sup>4,7</sup>! Odpověď má smysl pouze v rámci jedné míry chiralitu. Analogická je situace u trojrozměrných geometrických objektů<sup>7</sup>, kde např. stupeň chiralitu šroubovice závisí na použité metodě stanovení.

V trojrozměrném prostoru je možno chirální geometrický objekt kontinuálně převést v jeho zrcadlový obraz tak, že transformace nevede přes žádný achirální stav (podrobněji viz citace<sup>4,7,12</sup> a jako příklad necht' slouží počítačovou simulací prozkoumaná<sup>13</sup> enantiomerizace nejjednoduššího chirálního molekulárního systému *cyklo*-SSSeOS). Jestliže je dodržen požadavek, aby chirální parametr byl pseudoskalár, pak v procesu enantiomerizace takové parametry nabývají nulovou hodnotu, obecně každý v jiném bodě, který nemusí představovat achirální stav<sup>12</sup>. To je ovšem v rozporu s uvedeným požadavkem, aby nulová hodnota parametru chiralitu byla vyhrazena pouze pro achirální situace.

Výběr parametru, funkce a měřítka chiralitu je asi nevhodnější založit na čistém pragmatismu a neočekávat konvergenci k jedině univerzální míře.

Jaká je současná praxe? Je některý z navržených způsobů kvantifikace chiralitu schopen lépe než ostatní vyhovět požadavkům (řekněme, organické chemie, která slouží jako pokus-

né pole)? Kupodivu dávají poslední léta 20. století na tuto otázku odpověď kladnou. V následujícím textu bude podrobněji popsána kvantifikace chiralit<sup>6</sup> odvozená od nediskrétního vyjádření symetrie, měření symetrie na kontinuální škále<sup>14</sup>.

Při posuzování symetrie, např. modelu molekulární struktury, obvykle klademe otázku, zda posuzovaný objekt má nebo nemá jistý prvek symetrie, např. symetrie reflexní. Hledáme odpověď kvalitativní, ale precizní, typu černé nebo bílé, ano nebo ne, kdy *tertium non datur*. Síla argumentů založených na symetrii je v této jednoznačnosti a chemie, v níž tvar hraje tak významnou úlohu, je s úvahami o symetrii spojena<sup>15</sup> do té míry, že se staly neodmyslitelnou součástí intelektuálních nástrojů chemika. Má-li posuzovaný model molekulární struktury na časové škále pozorování reflexní prvek symetrie, např. rovinu symetrie, nemůže existovat enantiomerní struktura, a pátrat po optické otáčivosti struktury, které model odpovídá, nemá smysl. Současně však nejen přírodovědec dobře ví, že ve skutečném světě je klíčovým přístup typu černá i bílá (občas i Black and White), ano i ne, že úspěch je podmíněn správným umístěním více či méně „šedých“ jevů na kontinuální hodnotící škále.

Do oblasti posouzení symetrie byl tento teoreticky zajímavý a prakticky užitečný přístup uveden<sup>14</sup> v roce 1992 a dále rozveden<sup>6,16,17</sup> v letech 1993 a 1995. Je-li posuzovaný objekt definován množinou  $n$  bodů  $p_i$ , hledá se, uvedeným vztahem definovaná, minimální vzdálenost  $S$  mezi množinou  $p_i$  a množinou  $\hat{p}_i$ , definující původní objekt transformovaný do tvaru s požadovanou symetrií bodové grupy symetrie  $G$ . Tato vzdálenost je, aby byl odstraněn vliv velikosti objektu, normalizována (např. vzhledem ke vzdálenosti  $D$  mezi těžištěm objektu a jeho nejvzdálenějším bodem) ( $I$ ).

$$S(G) = \frac{1}{nD^2} \sum_{i=1}^n (p_i - \hat{p}_i)^2 \quad (I)$$

Je tak otevřena cesta pro srovnávání „vzdálenosti“ posuzovaných objektů od zvolené symetrie, např. od symetrie odpovídající bodové grupě  $C_s$ , tedy i cesta pro posouzení „míry“ chiralit. Uvedený přístup náleží do třídy A s tím, že srovnávací standard není definován *a priori*, ale vytvořen výpočtem v souladu se zvolenou symetrií  $G$ .

A dosavadní zkušenosti? Jsou nadějně – jak ukazuje posouzení míry chiralit řady strukturálních typů<sup>6,18</sup>, změn míry chiralit v průběhu některých procesů<sup>6,19</sup>, posouzení míry desymetrizace hraničních orbitalů, způsobené některými běžnými chirálními pomocnými látkami používanými v enantio-selektivních reakcích<sup>20</sup>, a konečně i nalezení korelace mezi mírou chiralit substrátů a efektivitou jejich interakce s aktivním centrem některých enzymů<sup>21</sup>.

Chiralita, na rozdíl od krásy, je exaktně definována. Přesto tu existuje jistá podobnost. Míra obou je totiž převážně „in the eyes of the beholder“, v úhlu a způsobu vnímání, interakce

a interpretace. Lidé však nezanechali úsilí krásu pochopit a hodnotit, což může dobře sloužit jako motivace i nám, chemikům. V „rozmazaném“ světě jsou rozmazané i směrníky. To však neznamená, že nikam nevedou.

## LITERATURA

1. Crum Brown A.: Proc. R. Soc. Edinburgh 17, 181 (1890).
2. Guye P.-A.: C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 110, 714 (1890).
3. Gilat G.: J. Math. Chem. 15, 197 (1994).
4. Buda A. B., Auf der Heyde T., Mislow K.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 31, 989 (1992).
5. Weinberg N., Mislow K.: J. Math. Chem. 17, 35 (1995).
6. Zabrodsky H., Avnir D.: J. Am. Chem. Soc. 117, 462 (1995).
7. Mislow K.: Top. Stereochem. 22, 68 (1999).
8. Hausdorff F.: *Set Theory*, str. 166. Chelsea, New York 1957.
9. Rassat A.: C. R. Acad. Sci. (Paris) B299, 53 (1984).
10. Buda A. S. B., Mislow K.: J. Am. Chem. Soc. 114, 6006 (1992).
11. Mezey P.G.: J. Math. Chem. 11, 27 (1992).
12. Harris A. B., Kamien R. D., Lubensky T. C.: Rev. Mod. Phys. 71, 1745 (1999).
13. Mauksch M., von Ragué Schleyer P.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 36, 1856 (1997).
14. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D.: J. Am. Chem. Soc. 114, 7843 (1992).
15. Dunitz J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93, 14260 (1996).
16. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D.: J. Am. Chem. Soc. 115, 8278 (1993) (erratum str. 11656).
17. Zabrodsky H., Avnir D.: Adv. Mol. Struct. Res. 1, 1 (1995).
18. Katzenelson O., Edelstein J., Avnir D.: Tetrahedron: Asymmetry 11, 2695 (2000).
19. Pinto Y., Fowler P.W., Mitchell D., Avnir D.: J. Phys. Chem., B 102, 5776 (1998).
20. Lipkowitz K. B., Gao D., Katzenelson O.: J. Am. Chem. Soc. 121, 5559 (1999).
21. Keinan S., Avnir D.: J. Am. Chem. Soc. 120, 6152 (1998).
22. Weinberg N., Mislow K.: Can. J. Chem. 78, 41 (2000).

**J. Jonas** (Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno): **Quantification of Chirality**

It is pointed out in this brief survey that although there are innumerable chiral functions possible, the continuous chirality measures of Zabrodsky and Avnir, novel approach to the problem, appear to be also interesting from the pragmatical point of view.