

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА БИОХИМИИ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

С. Г. Бахтин, М. А. Синельникова, Т. Г. Тюрина

ОСНОВЫ СТЕРЕОХИМИИ

Учебное пособие

(для студентов специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия» и направления подготовки 04.03.01 «Химия»)

Донецк 2020

УДК 547.022

ББК 24.23

Б30

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет» (протокол № 10 от 25.12.2020 г.)

Бахтин С. Г. Основы стереохимии: учебное пособие / С. Г. Бахтин, М. А. Синельникова, Т. Г. Тюрина. – Донецк: ДонНУ, 2020. – 141 с.

Рецензенты:

Рублева Л. И., канд. хим. наук., доцент кафедры общей, физической и органической химии ГОУ ВПО «ДонНТУ»

Хомутова Е. В., канд. биол. наук, заместитель директора по научной работе ГУ «ИНФОУ им. Л. М. Литвиненко»

Приведена программа курса «Основы стереохимии». Рассмотрены разделы «Точечные группы симметрии», «Конформации. Конформационный анализ», «Конфигурации», «Топизм», «Асимметрический синтез». Каждый раздел освещает основные моменты теории, приведены примеры решения практических заданий и задачи для самостоятельной работы.

Для студентов химического факультета дневной и заочной форм обучения, может быть использовано аспирантами и преподавателями для углубления знаний по курсу «Основы стереохимии».

УДК 547.022

ББК 24.23

Б30

© Бахтин С. Г., 2020

© Синельникова М. А., 2020

© Тюрина Т. Г., 2020

© ГОУ ВПО «ДонНУ», 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1. ПРОГРАММА КУРСА «ОСНОВЫ СТЕРЕОХИМИИ»	7
2. ПРЕДМЕТ СТЕРЕОХИМИИ	10
2.1 Проблема пространственной изомерии молекул	12
2.2 Оптическая активность и хиральность	13
2.3 Классификация оптически активных веществ	14
2.4 Физические причины оптической активности	18
2.5 Зависимость угла вращения от условий эксперимента	22
3. ТОЧЕЧНЫЕ ГРУППЫ	24
3.1 Операции и элементы симметрии	24
3.2 Симметричное определение хиральности	30
3.3 Правила классификации молекул по симметрии	31
3.4 Задания для самостоятельной работы	33
4. КОНФОРМАЦИИ. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ	37
4.1 Конформации алканов	37
4.2 Номенклатура конформаций	39
4.3 Энергетические барьеры вращения	41
4.4 Конформации циклогексана и пираноз	43
4.5 Задания для самостоятельной работы	46
5. КОНФИГУРАЦИИ	49
5.1 Перспективные формулы и проекционные формулы Фишера	49
5.2 Типы хиральности	52
5.3 Номенклатура ИЮПАК соединений с различным типом хиральности	57
5.3.1 Конфигурационные индексы соединений с центральной хиральностью	57
5.3.2 Конфигурационные индексы соединений с аксиальной хиральностью	63

5.3.3 Конфигурационные индексы соединений с планарной хиральностью.....	64
5.3.4 Конфигурационные индексы соединений со спиральной хиральностью.....	66
5.4 Хиральность макроциклических молекул.....	67
5.5 π -Диастереомерия	70
5.5.1 Конфигурационные индексы π -диастереомеров	72
5.5.2 Алкены	73
5.5.3 Азометины, оксимы, гидразоны, семикарбазоны, азобензолы	75
5.5.4 Амиды.....	78
5.6 Задания для самостоятельной работы.....	79
6. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ ХИРАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЫ.....	84
6.1 Химические методы установления конфигурации.....	84
6.2 Биохимические методы	91
6.3 Физические методы.....	91
6.4 Определение абсолютной конфигурации с помощью рентгеноструктурного анализа	94
6.5 Методы разделения энантиомеров.....	96
6.6 Расщепление через диастереомеры.....	97
6.7 Хроматографическое расщепление.....	101
6.8 Механическое расщепление.....	101
6.9 Ферментативное (энзимное) расщепление.....	102
6.10 Установление оптической чистоты.....	103
7. ТОПИЗМ	103
7.1 Топизм лигандов	103
7.2 Топизм поверхностей.....	110
7.3 Задания для самостоятельной работы.....	113
8. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ.....	115

8.1 Синтезы на основе карбонильных соединений.....	117
8.1.1 Асимметрическое восстановление карбонильных соединений..	118
8.1.2 Асимметрическое алкилирование карбонильной группы	122
8.2 Правило Крама. Правило Прелога	123
8.3 Присоединение к двойной связи C=C в алкенах	125
8.4 Асимметрический синтез аминокислот	126
8.5 Синтезы в хиральных растворителях.....	127
8.6 «Абсолютный» асимметрический синтез.....	128
8.7 Асимметрическая индукция аксиальной и планарной хиральности	129
8.8 Асимметрический катализ	130
8.9 Задания для самостоятельной работы.....	133
8.9.1 Задания для самостоятельной работы по правилу Крама.....	136
8.9.2 Стереохимические особенности продукта реакции	137
8.9.3 Ретросинтез.....	137
8.9.4 Задания для самостоятельной работы по правилу Прелога	138
8.9.5 Задания для самостоятельной работы по стереоселективным реакциям.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Сtereoхимия изучает пространственное строение молекул и его влияние на химические и физические свойства соединений. Stereoхимия – это «химия в пространстве», которая имеет свои подходы к изучению молекул, собственную теоретическую базу, терминологию, ее методы применяются к молекулярным объектам из органической, неорганической, аналитической химии. Важность стереохимического мышления возрастает не только в традиционных разделах химии, но и в новых отраслях науки, таких как химия материалов, физико-химическая биология и др.

Ныне систематичное изучение стереохимии, являющейся сложной дисциплиной, является необходимым и специалистам, которые совершенствуют свои знания, и студентам на их начальном уровне образования. Материал в пособии приведен таким образом, чтобы постепенно ознакомить с этим разделом химии студентов и исследователей, которые нацелены на получение определенных знаний касательно стереохимических представлений при планировании стратегии органического синтеза, для интерпретации результатов некоторых реакций и др. Для понимания стереохимии и ее роли в разнообразных отраслях науки необходимо уметь представлять структуры в трехмерном пространстве, владеть многочисленной терминологией.

Учебное пособие содержит основные положения программы курса «Основы стереохимии» для студентов химического факультета по таким разделам курса: «Точечные группы симметрии», «Конформации. Конформационный анализ», «Конфигурации», «Топизм лигандов и поверхностей», «Асимметрический синтез». В каждом разделе приведены основные теоретические положения, примеры выполнения практических заданий и задания для самостоятельной работы. Усвоение предложенного материала позволит студентам организовать самостоятельную работу, что является необходимым дополнением лекционного курса.

1. ПРОГРАММА КУРСА «ОСНОВЫ СТЕРЕОХИМИИ»

Предмет стереохимии. Проблемы пространственной изомерии. Пространственное строение. Стереоизомерия. Статическая и динамическая стереохимия.

Оптическая активность молекул и хиральность. Оптически активные вещества. Классификация оптически активных соединений. Оптическая активность кристаллов. Оптические антиподы. Асимметричные, диссимметричные и симметричные молекулы. Хиральность. Хиральные объекты. Энантиомеры. Рацематы.

Физические причины оптической активности. Зависимость угла вращения плоскости поляризации плоскополяризованного света от условий эксперимента.

Точечные группы симметрии. Операция симметрии и элемент симметрии. Собственная ось вращения. Несобственная ось вращения. Плоскость симметрии. Центр инверсии. Тождественное превращение. Классификация точечных групп симметрии. Типы точечных групп симметрии. Неаксиальный тип точечных групп. Цилиндрическая группа симметрии. Диэдральная группа симметрии. Особые группы симметрии. Тетраэдрическая, октаэдрическая, икосаэдрическая и сферическая группы симметрии. Точечные группы симметрии четырехкоординированных пирамидальных центров. Алгоритм установления точечных групп симметрии.

Точечные группы симметрии ахиральных и хиральных молекул. Типы хиральности. Центральная хиральность. Асимметрический центр. Аксиальная хиральность. Тип хиральности в алленах. Хиральность спироциклов, дифенилов, алкилиденциклоалканов. Атропоизомерия. Планарная хиральность. Хиральность ареновых комплексов карбониллов металлов, ферроценов. Спиральная хиральность. Макроциклические молекулы: ротаксаны, катенаны, узловые циклоалканы.

Конформация. Конформер. Конформационный анализ. Конформации этана, пропана, бутана. Номенклатура ИЮПАК. Энергетический барьер конформационных превращений. Репульсивно-доминантный и аттрактивно-доминантный энергетический барьер. Конформации циклогексана. Конформации пиранозных форм углеводов.

Конфигурация. Конфигурационная стабильность. Абсолютная конфигурация. Правило Кана – Ингольда – Прелога. Правила последовательного старшинства. Относительная конфигурация. Проекция Фишера. Конфигурационные индексы молекул с центральной, аксиальной, спиральной и планарной хиральностью. Циклофаны.

σ - и π -Диастереомеры. π -Диастереомерные конфигурации алкенов, азометинов, оксимов, гидразонов, семикарбазонов, амидов. Номенклатура ИЮПАК. Z- и E-изомеры. Цис- и транс-изомеры.

Методы определения конфигурации хиральных молекул. Химические методы определения конфигурации. Химическая корреляция при установлении конфигурации. Стандарты в корреляционных рядах углеводов, вторичных спиртов, аминокислот, терпенов и стероидов, дифенилов. Основные требования к химическим корреляциям.

Биохимические методы установления конфигурации. Установление относительной конфигурации при помощи физических методов. Хироптические методы. Методы дисперсии оптического вращения (ДОВ), круговой дихроизма (КД), ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии. Метод ЯМР. Лантаноидные комплексы как сдвигающие реагенты. Рентгеноструктурный анализ для установления абсолютной конфигурации.

Методы разделения энантиомеров. Оптическая чистота, энантиомерный избыток. Расщепление через диастереомеры как метод разделения энантиомеров. Расщепление рацематов кислот через диастереомеры. Природные и синтетические основания для разделения рацематов кислот. Расщепление рацемата оснований через диастереомеры. Оптически активные кислоты для разделения рацематов оснований. Расщепление через диастереомеры рацематов, которые не имеют основных

или кислотных функций. Хроматографическое и механическое расщепление энантиомеров. Ферментативное расщепление. Установление оптической чистоты.

Топизм. Классификация лигандов. Идентичные или эквивалентные лиганды. Гомотопные лиганды. Энантиотопные лиганды. Диастереотопные лиганды. Структурно-гетеротопные лиганды. Установление топизма лигандов по элементам симметрии.

Топизм поверхностей. Гомотопные, энантиотопные и диастереотопные поверхности. Асимметрический синтез. Основные принципы. Прохиральный реагент. Диастереомерные влияния в асимметрическом синтезе. Условия проведения асимметрического синтеза. Стереоселективные и стереоспецифические реакции.

Асимметрический синтез на основе карбонильных соединений. Асимметрическое восстановление карбонильной группы. Асимметрический синтез с прохиральными энантиотопными карбонильными соединениями. Асимметрическое алкилирование карбонильной группы. Диастереоселективность синтеза. Правила Крама и Прелога. Асимметрическая индукция.

Асимметрический синтез на основе присоединения к двойной связи алкенов. Асимметрическое гидрирование алкенов.

Асимметрический синтез аминокислот. Асимметрический синтез в хиральных растворителях. «Абсолютный» асимметрический синтез. Асимметрическая индукция аксиальной и планарной хиральности.

Асимметрический катализ. Энантиоселективный катализ в асимметрическом синтезе. Энантиоселективный катализ в синтезе спиртов.

2. ПРЕДМЕТ СТЕРЕОХИМИИ

Стереохимия – раздел химии, который изучает пространственное строение молекул и влияние данного строения на физические и химические свойства веществ, на направление и скорость реакций.

Стереохимия включает в себя статическую часть, которая изучает пространственное строение отдельных («изолированных») молекул, и динамическую, которая изучает влияние пространственного строения молекул на их свойства.

Начало возникновения стереохимии как науки восходит к открытию в 1809 г. французским физиком Э. Малюсом плоскополяризованного света. В 1812 г. французский ученый Ж. Био, следуя ранним наблюдениям своего коллеги Д. Араго, открыл, что кварцевая пластинка, вырезанная под прямым углом к оптическим осям кристалла, вращает плоскость поляризации света на угол, пропорциональный толщине пластинки. В этом и состоит явление *оптического вращения (оптической активности)*. Некоторые кристаллы кварца поворачивают плоскость луча вправо (по часовой стрелке, если смотреть навстречу лучу; обозначаются знаком «+»), а другие влево (против часовой стрелки, обозначаются знаком «-»).

Тремя годами позже Ж. Био распространил подобные наблюдения на органические вещества: как жидкие (терпентин – смесь терпенов и терпеноидов, выделяемых из смол хвойных деревьев), так и растворы твердых веществ (сахарозы, камфоры и винной кислоты). В случае кварца оптическое вращение – свойство кристалла как целого и наблюдается только для твердого состояния вещества. В случае органических соединений это свойство индивидуальной молекулы; по этой причине оптическая активность органических веществ может наблюдаться как для твердого вещества, так и для его жидкого и газообразного состояний, а также растворов.

В 1874 г. Я. Вант Гофф и Ж. Ле Бель независимо друг от друга предложили структурное обоснование происхождению оптической

активности органических веществ, базирующееся на модели о тетраэдрическом окружении атома углерода.

Непосредственным развитием подхода Вант-Гоффа и Ле Беля стало появление координационной теории А. Вернера, созданной на основе представлений о полиэдре октаэдре (центр с координационным числом 6) – для ионов Co, Rh и других металлов. С появлением этой теории хаотичный мир комплексных соединений стал понятен и логичен.

Бурное развитие стереохимии происходит на протяжении последних 30–40 лет, что связано с появлением инструментальных методов установления строения вещества. Доказано, что свойства полимеров значительно зависят от их пространственного строения. Это касается как синтетических полимеров (полистирол, полипропилен, полибутадиен, полиизопрен), так и природных высокомолекулярных соединений (полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты). Пространственное строение веществ существенно влияет на их физиологические свойства (табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Взаимосвязь пространственного строения с биологическим действием вещества

Название соединения	Биологическое действие
(+)-Никотин	В несколько раз токсичнее (–)-формы
(–)-Адреналин	Значительно более сильное гормональное действие, чем у (+)-формы
(+)-Хлорамфеникол (левомицетин)	Лишен биологической активности. (–)-Хлорамфеникол – активный антибиотик

Таким образом, стереохимия имеет большое значение для химии и технологии полимерных материалов, биохимии и молекулярной биологии, фармакологии и медицины.

Стереохимические методы исследования помогают решать задачи теоретической органической и неорганической химии, например,

наблюдение вальденовского вращения конфигураций в случае бимолекулярного замещения (S_N2) позволило пролить свет на закономерности этого классического и важнейшего механизма в органической химии. Это были первые наблюдения в области динамической стереохимии (стереохимии протекания органических реакций), которая начала быстро развиваться во второй половине XX в. благодаря современным физическим методам исследования. Так, разработка автоматизированных методов рентгеноструктурного анализа позволяет определить геометрию сложных молекул в кристаллическом виде. Исследования температурных зависимостей спектров ЯМР дают возможность получить количественную информацию о превращениях молекул в растворе и т. п.

2.1 Проблема пространственной изомерии молекул

Пространственное строение – это положение в пространстве ядер атомов, которые составляют данную молекулу в пространстве.

Положение электронов (распределение электронной плотности в молекуле) называют электронным строением. Пространственное и электронное строение молекулы тесно связаны. Стереохимия изучает в первую очередь влияние пространственного строения молекул на химические и физико-химические свойства соединений.

Большинство органических молекул имеет трехмерную структуру, хотя известны как линейные (одномерные, 1D), так и плоские (двухмерные, 2D) молекулы. Например, линейные молекулы ацетилена $HC\equiv CH$; плоские

молекулы бензола .

В строгом смысле слова и ацетилен, и бензол – трехмерные молекулы, потому что имеют «толщину» и «длину». Например, диаметр молекулы C_6H_6 примерно 7 Å, а «толщина» около 3.5 Å. «Толщина» бензольного кольца обусловлена исключительно размерами электронной оболочки атомов углерода, в то время как его диаметр на 70 % состоит из вклада

межъядерных расстояний. Ядерный остов почти не имеет «толщины» и поэтому, если не учитывать электроны, молекулу бензола можно было бы представить плоской (что часто и делается).

В теоретической стереохимии атомы рассматриваются как безразмерные точки и структура молекул описывается пространственным расположением именно таких точек, которые образуют определенную целостную фигуру или объект (шестиугольник в случае бензола, прямую в случае ацетилена, тетраэдр в случае метана и т. д.). Благодаря такому упрощению можно легко провести классификацию молекул по топологии и симметрии и найти аналогию между, казалось бы, абсолютно разными на первый взгляд соединениями, например, между метаном и адамантаном.

В трехмерном пространстве реализуется явление стереоизомерии. ***Сtereoизомеры** – это соединения, которые содержат одинаковый набор атомов с одинаковой последовательностью химических связей, но отличаются расположением атомов в трехмерном пространстве.* Подобные изомеры для плоских молекул, например, цис- и транс-изомеры алкенов, обычно называют геометрическими изомерами.

Основными понятиями стереохимии являются **хиральность, конфигурация и конформация**, которые будут рассматриваться далее.

2.2 Оптическая активность и хиральность

Понятие о хиральных объектах было введено в конце XIX в. У. Томсоном (лорд Кельвин). Согласно определению, любая *геометрическая фигура или группа точек называется хиральной, если ее отображение в идеальном плоском зеркале нельзя совместить с ней самой.*

В химии термин «хиральность» активно используют с 1970 г. благодаря активному теоретическому изучению оптически активных веществ. Как было отмечено выше, явление оптической активности известно с начала XIX в.

Оптическая активность – это способность среды (кристаллов, раствора, паров вещества) вызывать вращение плоскости поляризации луча, который проходит через эту среду.

При этом оказалось, что оптическая активность характерна именно для соединений, молекулы (кристаллы) которых являются хиральными. Значение угла φ поворота плоскости поляризации света, которое наблюдается в случае раствора оптически активного вещества, связано с толщиной образца (l) и концентрацией оптически активного вещества (C) формулой

$$\varphi = [\alpha] l C, \quad (2.1)$$

где α – удельная оптическая активность или удельное вращение.

Оптически активными веществами называют только те вещества, которые проявляют «естественную» оптическую активность. Существует также «искусственная» или «наведенная» оптическая активность. Ее проявляют некоторые оптически неактивные вещества при нахождении в магнитном поле. Различить природную и искусственную оптическую активности легко: если линейно плоскополяризованный свет, прошедший сквозь исследуемое вещество с природной оптической активностью отражается и проходит сквозь вещество в обратном направлении, то возвращается исходное положение плоскости поляризации света (суммарный угол вращения $\varphi = 0$). В среде с искусственной оптической активностью в аналогичном опыте угол вращения удваивается. Далее будут рассматриваться вещества только с природной оптической активностью.

2.3 Классификация оптически активных веществ

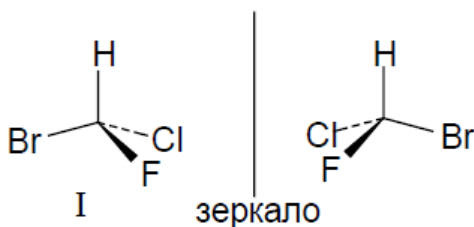
Все оптически активные вещества можно разделить на две группы (I и II типы). У соединений I типа оптическая активность – свойство кристалла как целого, но сами молекулы или ионы, которые составляют кристалл, оптически неактивны. Кристаллы оптически активных веществ всегда существуют в двух формах – правой и левой, при этом решетка правого

кристалла зеркально симметрична решетке левого кристалла. Оптическая активность правой и левой форм кристаллов имеет разные знаки и одинаковы по абсолютной величине (при одинаковых внешних условиях). Правую и левую формы кристаллов называют **оптическими антиподами**.

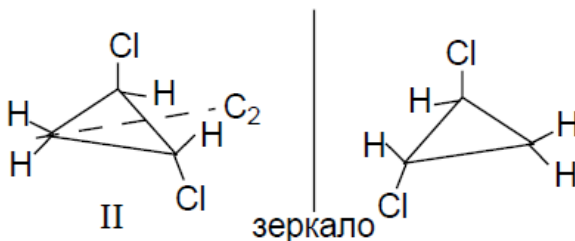
У соединений II типа оптическая активность обусловлена диссимметричным строением самих молекул. Если зеркальное отображение молекулы никакими вращениями или перемещениями не может совпасть с оригиналом, то молекула будет хиральной, а вещество – оптически активным.

Следует подчеркнуть, что необходимо употреблять термин «диссимметричное строение» для оптически активных молекул, у которых все же остаются и некоторые элементы симметрии (схема 2.1). Асимметричные молекулы также вызывают оптическую активность вещества, но они не имеют никаких элементов симметрии (разве что кроме операции идентичности; об операциях и элементах симметрии речь пойдет далее).

Схема 2.1



Асимметричная молекула и ее зеркальное отображение, не совпадающие друг с другом (оптически активны)

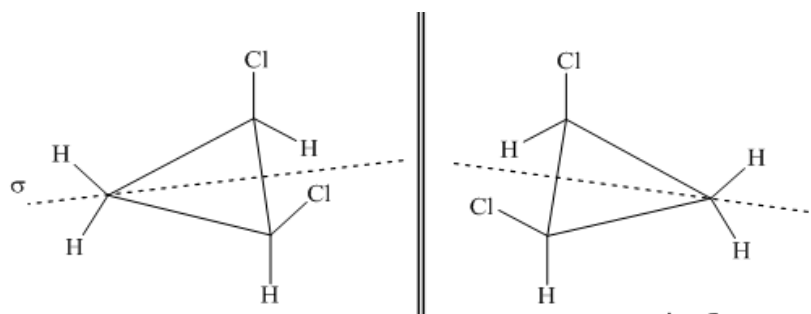


Диссимметричная молекула и ее зеркальное отображение, не совпадающие друг с другом (оптически активны)

Оптическую активность проявляют все асимметричные молекулы. С другой стороны, наличие у объекта оси симметрии (см. далее) не препятствует его хиральности (т. е. не стоит отождествлять хиральность только с асимметрией, что имело место ранее в старой литературе). Например, транс-1,2-дихлорциклопропан (схема 2.1) оптически активен, хотя в его молекуле имеется элемент симметрии – поворотная ось второго порядка (при вращении молекулы вокруг этой оси на угол 180° она будет совпадать сама с собой), проходящая через атом углерода CH_2 -группы и середину связи $\text{C}-\text{C}$, расположенной напротив.

С другой стороны, молекула цис-1,2-дихлорциклопропана, которая имеет плоскость симметрии σ , проходящую через атом углерода CH_2 -группы и середину связи $\text{C}-\text{C}$, расположенную напротив (схема 2.2) перпендикулярно плоскости кольца оптически неактивная – зеркальное отражение совпадает с оригиналом:

Схема 2.2



Оригинал и его зеркальное отображение совпадают, молекула ахиральна

Следовательно, оптическая активность связана лишь с определенным видом диссимметрии, а именно с диссимметрией, обуславливающей несовместимость объекта с его зеркальным отражением. Такой вид диссимметрии получил название **хиральность**.

Хиральные объекты являются зеркальным отражением друг друга. Оптически активная молекула хиральна, а оптически неактивная – ахиральна. Зеркальное отражение хиральной молекулы является ее

реальным оптическим изомером (термин «оптический антипод» употребляется для кристаллов).

Для оптически активного вещества возможны только два оптических изомера (потому что каждому объекту соответствует лишь одно зеркальное отражение). Оптические изомеры называются *энантиомерами* (или иногда *энантиоморфами*). Удельное вращение плоскости (α) поляризации света энантиомеров одинаково по величине и противоположно по знаку. Помимо знака вращения, все физические и химические свойства энантиомеров в газовой фазе, а также в ахиральных жидких средах одинаковы. Однако если жидкая среда хиральна (в раствор добавлен хиральный реагент или катализатор, или сам растворитель хирален), свойства энантиомеров начинают отличаться. При взаимодействии с другими хиральными веществами энантиомеры реагируют с разной скоростью (а иногда даже по разным направлениям). Особенно заметна разница физиологического и биохимического действия энантиомеров, что связано с энантиомерной природой биологических реагентов и катализаторов. Так, к примеру, природные белки состоят из левых оптических изомеров аминокислот, поэтому искусственно синтезированные правые аминокислоты организмом не усваиваются; дрожжи сбраживают лишь «правые» изомеры сахаров, не затрагивая «левые», и т. д.

Общее правило гласит: энантиомеры проявляют идентичные свойства в симметричной (ахиральной) среде, а в несимметричной (хиральной) среде их свойства могут изменяться. Это свойство используется в асимметрическом синтезе и катализе.

Смесь равных количеств энантиомеров, хотя и состоит из хиральных молекул, оптически неактивна, потому что одинаковые по величине и противоположные по знаку вращения величины удельного вращения взаимно компенсируются. Такие смеси называют *рацемическими смесями* или *рацематами*. В газообразном состоянии, в жидкой фазе и растворах

свойства рацемата обычно совпадают со свойствами индивидуальных энантиомеров. В твердом состоянии такие свойства, как теплота плавления, растворимость, обычно отличаются. Например, для рацемической винной кислоты $t_{пл}$ 204–206°C, а (+)- или (–)-энантиомеры имеют $t_{пл}$ 170°C. Растворимость рацемической винной кислоты в воде в 6–7 раз ниже растворимости чистых энантиомеров.

2.4 Физические причины оптической активности

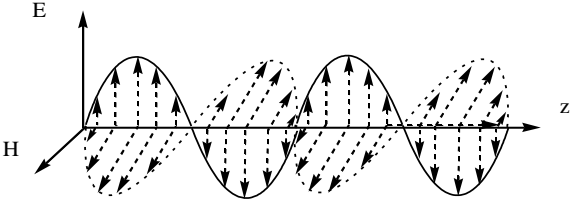
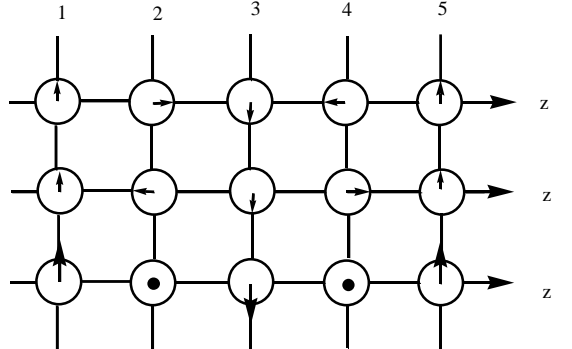
В ахиральной среде два энантиомера имеют одинаковые химические и физические свойства, но их легко отличить по специфическому взаимодействию с плоскополяризованным светом (линейно поляризованным).

Феноменологическую модель оптической активности предложил О. Френель в 1823 г. Она основана на волновой теории света и с современных позиций не является достаточно полной. Однако эта модель дает наглядное представление относительно факта оптической активности и других явлений, связанных с поглощением света хиральным соединением, в рамках классической электродинамики.

Одним из положений этой теории является понятие о циркулярно поляризованном свете, распространение которого в пространстве можно изобразить так, как это показано на схеме 2.3. В соответствии с классическими представлениями, плоскополяризованный свет характеризуется тем, что векторы составляющих его электрического (E) и магнитного (H) полей зависят от времени, осциллируя во взаимно перпендикулярных плоскостях, и их изменения носят синусоидальный характер во времени и пространстве (блок А). Плоскополяризованный свет можно рассмотреть как комбинацию левого и правого циркулярно поляризованных лучей, движущихся в одной фазе (блоки Б и В). Если в

начальной точке времени 1 электрические (или магнитные) векторы левого и правого циркулярно поляризованных лучей ориентированы вверх, то в точке 2 вектор правого луча ориентирован вправо, а вектор левого луча – влево (если смотреть по направлению движения света по оси Z) и т. д., тогда правый и левый циркулярно поляризованные лучи имеют правую и левую спиральность вращения вектора электрического поля. Сумма этих лучей как раз и дает плоскополяризованный луч (блок Г), причем в пространственно-временных точках 1, 3, 5 векторы суммируются, а в точках 2 и 4 – взаимно сокращаются. Расстояние между точками 1 и 5 соответствует одному витку правой или левой спирали или длине плоской волны.

Схема 2.3

	<p>А. Плоскополяризованный световой луч</p>
 <p>(приведены только векторы электрического поля)</p>	<p>Б. Левый циркулярно поляризованный луч</p> <p>В. Правый циркулярно поляризованный луч</p> <p>Г. Результирующее взаимодействие векторов лучей Б и В, находящихся в одной фазе</p>

Во время попадания света на любую молекулу в прозрачной среде интенсивность луча уменьшается (пропорционально показателю преломления среды), поскольку свет взаимодействует с электронными

оболочками атомов в молекулах. Степень такого взаимодействия зависит от поляризуемости молекул.

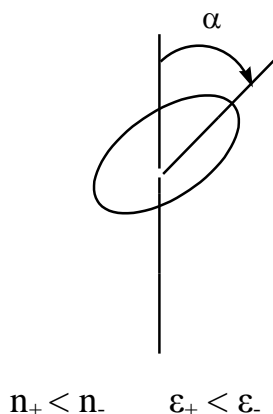
Если среда ахиральная, две циркулярно поляризованные составляющие проходят через нее с одинаковой скоростью (т. е. с одинаковыми показателями преломления для правого и левого лучей). В процессе прохождения через хиральную среду в общем случае неодинаковы не только скорости, но и коэффициенты поглощения левого и правого циркулярно поляризованных компонент плоскополяризованного света. В результате векторы для правого и левого лучей, прошедших сквозь образец, будут иметь разную амплитуду и фазу, а результирующий вектор будет описывать эллиптическую траекторию с повернутой главной осью (схема 2.4). Полученное Френелем выражение для угла вращения плоскости поляризации света имеет вид:

$$\alpha = \pi l / \lambda (n_+ - n_-), \quad (2.2)$$

где l – длина кюветы; λ – длина волны света; n_+ и n_- – показатели преломления правой и левой циркулярно поляризованных составляющих.

Угол вращения уменьшается с увеличением длины волны λ падающего света. Это явление возможно лишь тогда, когда длина волны света больше λ для максимума поглощения в электронном спектре данного вещества. Изменение угла оптического вращения при изменении длины волны называется **дисперсией оптического вращения (ДОВ)** и используется при изучении стереохимии молекул.

Схема 2.4



Разность поглощения правого и левого компонента называется **круговым дихроизмом (КД)**. Количественной характеристикой КД является угол эллиптичности φ :

$$\varphi = \pi l / \lambda (\epsilon_+ - \epsilon_-), \quad (2.3)$$

где ϵ_+ и ϵ_- – коэффициенты экстинкции. Явление КД было открыто Э. Коттоном (так называемый «**эффект Коттона**»).

Квантовую теорию оптической активности предложил в 1928 г. бельгийский физик Э. Резерфорд. Эта теория учитывает взаимодействие электрического и магнитного дипольных моментов, вызванных в молекуле полем проходящей волны.

В **фотонной (корпускулярной) теории** поляризацию света связывают с поляризацией фотонов, которая обусловлена наличием в этих частицах спина и его определенной направленности в пространстве. Спиновые квантовые числа – дополнительные внутренние степени свободы частицы. Спин фотона (n) равен 1 (фотоны относятся к классу бозонов, для которых не действует принцип запрета Паули). Согласно квантовой механике, частица со спином и ненулевой массой покоя имеет $(2n + 1)$ внутренних квантовых состояний, определяющих ее поляризацию, т. е. степень асимметрии частицы в пространстве. Поскольку масса покоя фотона равна нулю, то количество спиновых состояний на 1 меньше, т. е. 2 (+1 и -1). Это означает, что возможны только две ориентации проекции спина фотона на направление его движения: параллельная и антипараллельная. В таком случае возникает понятие «спиральность частицы». Если проекция на направление движения положительная, то частица имеет правовращающую (правую) спиральность, а если отрицательная, то левовращающую (левую) спиральность. Спиральные объекты хиральные, поэтому фотоны – хиральные частицы. Поскольку фотоны имеют целочисленный спин, то в одном и том же состоянии может находиться любое количество фотонов. Это обуславливает возможность описания электромагнитного взаимодействия с участием большого количества фотонов в рамках классической (а не квантовой) механики. Циркулярно поляризованный свет можно рассматривать как поток фотонов, имеющих только правую или только левую спиральность. Плоскополяризованный свет состоит из одинакового количества «левых» и «правых» фотонов. Взаимодействие по-разному поляризованных фотонов с хиральной средой происходит неодинаково, что ведет к хироптическим эффектам.

Ахиральная молекула не вращает плоскость поляризации света только при определенной ее ориентации относительно к падающему лучу. Например, ахиральная молекула, имеющая плоскость симметрии, не вращает плоскость поляризации только в том случае, когда плоскость поляризации совпадает с плоскостью симметрии. Все остальные молекулы, не имеющие такой ориентации, вращают плоскость поляризации, даже если они ахиральны. Однако в целом образец не вращает луч, потому что в смеси молекул очень много, они ориентированы хаотично и одни молекулы вращают плоскость поляризации в одном направлении, а другие молекулы – в противоположном. То есть суммарное вращение совокупности ахиральных молекул равно 0, хотя каждая молекула может вращать плоскость поляризации. В случае хиральных молекул противоположной ориентации молекул (если это не рацемическая смесь) просто не может существовать, поэтому всегда наблюдается вращение плоскости поляризации плоскополяризованного света.

2.5 Зависимость угла вращения от условий эксперимента

Согласно уравнениям (2.1) и (2.2), для каждого энантиомера α зависит от толщины образца l , концентрации C , длины волны λ , от температуры (t), давления (в случае газов) и природы растворителя. Поэтому вместе с удельным вращением указывают параметры t и λ – $[\alpha]_D^t$. Запись $[\alpha]_D$ означает, что вращение измерено при $\lambda = 589$ нм, что соответствует D-линии спектра натриевой лампы.

Часто используют величины молярного вращения:

$$[\Phi] = [M]_\lambda^t = [\alpha]_\lambda^t \cdot M/100, \quad (2.4)$$

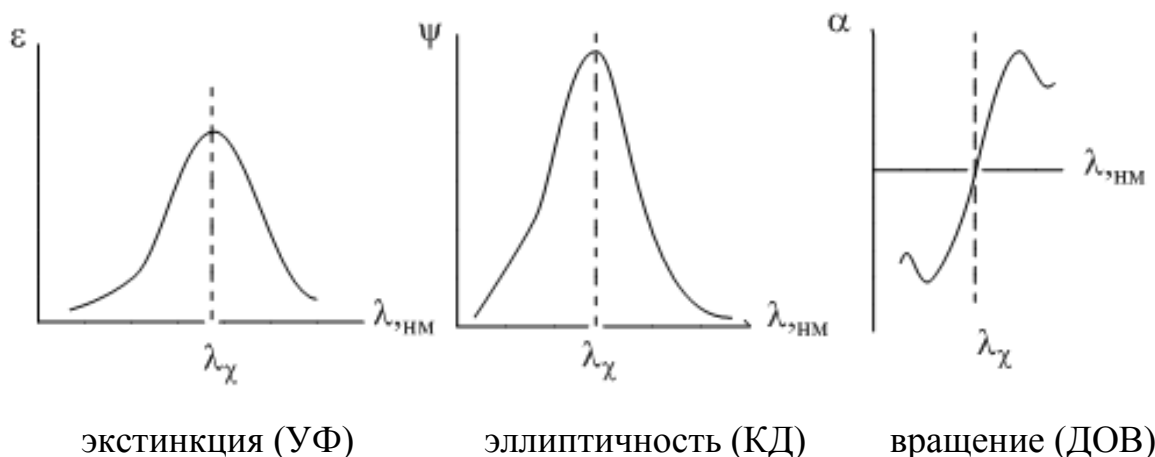
где M – молекулярная масса.

Известны случаи изменения знака α при изменении λ , растворителя и концентрации (C). Теоретически $[\alpha]$ не должно зависеть от C , потому что величина C не учитывается в соотношении (2.2). Однако возможны отклонения от линейной зависимости $[\alpha]$ от C за счет ассоциации,

диссоциации, взаимодействия между растворителем и растворенным веществом. Например, хиральные карбоновые кислоты могут изменять знак и величину вращения в зависимости от pH и основности растворителя, потому что кислота RCOOH и ее анион RCOO^- имеют разный угол вращения плоскополяризованного света.

Кривые ДОВ и КД тесно связаны с электронными спектрами хиральных молекул (схема 2.5):

Схема 2.5



В случае индивидуального электронного перехода максимум в УФ-спектре и кривых КД, а также точка, в которой кривая ДОВ (так называемая «аномальная», поскольку имеет и максимум, и минимум) меняет знак, почти совпадают. Пример на схеме 2.5 соответствует так называемому «положительному эффекту Коттона», при котором по мере уменьшения длины волны оптическое вращение первоначально увеличивается. И, напротив, кривая ДОВ называется отрицательной, если при переходе к более коротким длинам волн величина оптического вращения сначала уменьшается. Энантиомеры дают зеркально-симметричные кривые ДОВ и КД. Если есть несколько максимумов в УФ-спектре, эффект Коттона может быть сложным. Как ДОВ, так и КД служат главными спектроскопическими

тестами для установления абсолютной конфигурации стереоцентров в хиральных молекулах.

3. ТОЧЕЧНЫЕ ГРУППЫ

Обязательным условием хиральности молекулы является невозможность совмещения его со своим зеркальным отображением в идеальном плоском зеркале. Для облегчения распознавания хиральных молекул удобно использовать *теорию групп симметрии*.

3.1 Операции и элементы симметрии

Операцией симметрии называется действие над объектом, что ведет к его новой ориентации, которая не отличается от исходной и совмещается с ней.

Операции симметрии, когда по крайней мере одна точка объекта остается неподвижной, называются **точечными**, а неподвижная точка, что не меняет положение при всех точечных операциях симметрии этого объекта – это центр тяжести объекта, в котором пересекаются все оси и плоскости симметрии. К примеру, такой точкой является центр сферы или тетраэдра.

Каждой операции симметрии соответствует определенный элемент симметрии. *Элементом симметрии называется геометрическое место точек, остающихся неподвижными при данной операции симметрии.*

Основными элементами симметрии являются:

1) **собственные оси вращения**, что в системе обозначений Шенфлиса имеют символ C_n , где n – порядок оси, который означает, что поворот молекулы на угол $2\pi/n$ радиан ведет к структуре, не отличающейся от исходной;

2) **несобственные оси вращения** или зеркально-поворотные оси (S_n) – если молекулу повернуть вокруг нее на $2\pi/n$ радиан, а затем отразить в

плоскости, которая перпендикулярна к оси, то полученная ориентация молекулы ничем не будет отличаться от исходной;

3) **зеркальные плоскости симметрии (σ)**, которые разделяют молекулу пополам так, что одна половина является зеркальным отражением другой половины;

4) **центр инверсии (i)** – такая точка, что если из любого атома в молекуле провести прямую до пересечения с этой точкой, а затем продолжить ее, то на равном расстоянии, но с другой стороны от этой точки, окажется аналогичный атом;

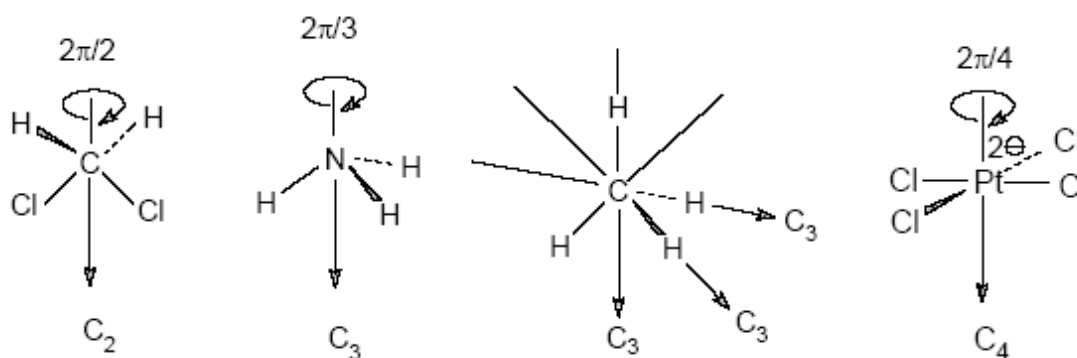
5) **тождественное преобразование (E)**; во время операции идентичности с молекулой ничего не происходит, но эта операция имеет смысл потому, что она позволяет включить в единую классификацию симметричные и асимметричные объекты.

Рассмотрим подробнее два главных вида элементов симметрии и связанные с ними операции симметрии, собственную и несобственную оси вращения.

Собственная ось симметрии. Все молекулы имеют тривиальную ось C_1 , поскольку в любом случае вращение на 360° возвращает молекулу в исходное состояние. Следовательно, операция C_1 эквивалентна операции идентичности ($C_1 \equiv E$).

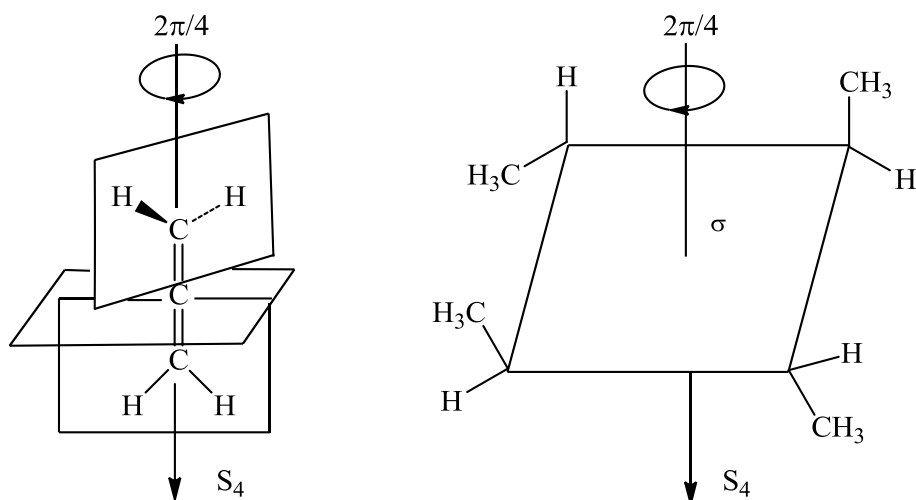
Дихлорметан (схема 3.1) имеет ось C_2 , аммиак – ось C_3 , метан – четыре оси C_3 , тетрахлорплатинат – ось C_4 :

Схема 3.1



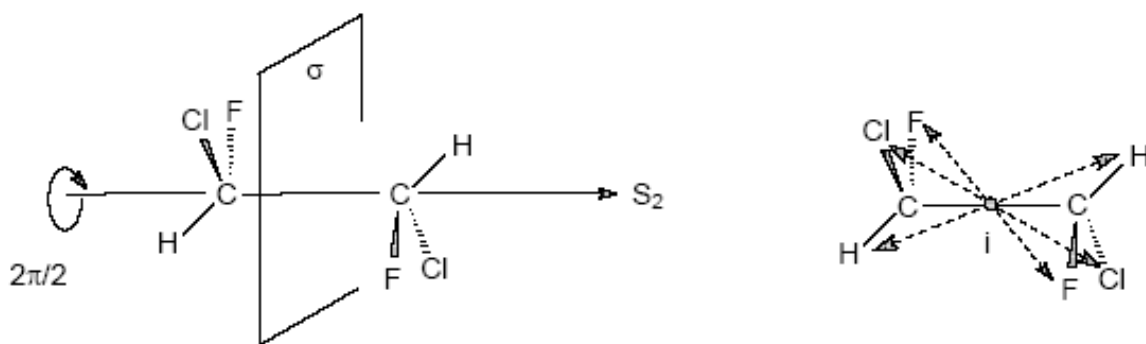
Несобственная ось симметрии. Простейшая зеркально-поворотная ось S_1 эквивалентна перпендикулярной к ней плоскости симметрии σ . Примером является молекула фторхлорметана. Аллен и изображенный ниже (схема 3.2) изомер 1,2,3,4-тетраметилциклобутана имеют зеркально-поворотную ось S_4 :

Схема 3.2



1,2-Дифтор-1,2-дихлорэтан (схема 3.3) имеет ось S_2 , что совпадает со связью C–C. Как видно, операция S_2 эквивалентна инверсии в центре симметрии, который в данном случае находится посередине связи C–C ($S_2 \equiv i$).

Схема 3.3

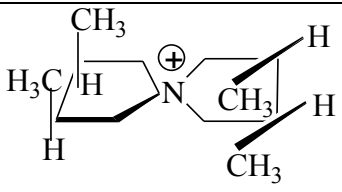
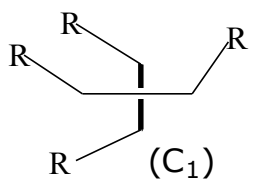
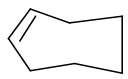
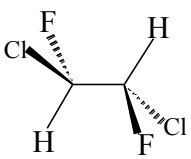
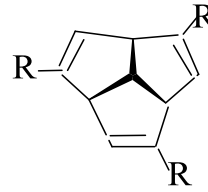
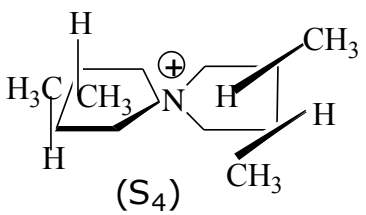
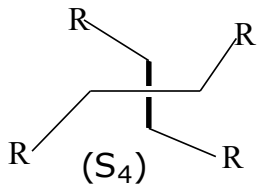
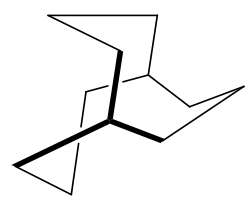


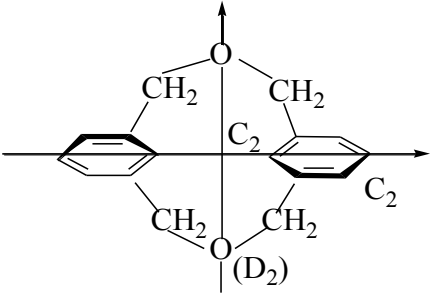
Точечные группы симметрии. Поскольку в молекулах может быть не один, а несколько элементов симметрии, их удобнее классифицировать по *точечным группам симметрии*. Набор всех операций симметрии

объекта образует его группу симметрии. Известны четыре типа точечных групп симметрии (табл. 3.1).

К **типу 1** относятся точечные группы C_1 , C_s , C_i , не имеющие нетривиальных поворотных осей (порядка больше 1), поэтому их называют **неаксиальными**.

Таблица 3.1 – Точечные группы симметрии

Тип	Формула	Элементы симметрии	Примеры
1	C_1	$E \equiv C_1$	 
	C_s	$S_1 \equiv \sigma$	
	C_i	$S_2 \equiv i$	
2	C_n	C_n	 <p>C_3 ($R \neq H$) C_{3v} ($R=H$)</p>
	S_n	$S_n + C_{n/2}$	 
	C_{nv}	$C_n + n\sigma_v$	<p>H_2O (C_{2v}), NH_3 (C_{3v}), конус ($C_{\infty v}$)</p>
	C_{nh}	$C_n + \sigma_h$	

3	D_n	$C_n + nC_2 \perp C_n$	
	D_{nd}	$C_n + nC_2 \perp C_n + n\sigma_v$	Конформация «кресла» циклогексана (D_{3d})
	D_{nh}	$C_n + nC_2 \perp C_n + n\sigma_v + \sigma_h$	Бензол (D_{6h}); 1,3,5-трихлорбензол (D_{3h}), цилиндр ($D_{\infty h}$)
4	T_d	$4C_3 + 3C_2 + 6\sigma$	Тетраэдр (метан, адамантан)
	O_h	$3C_4 + 4C_3 + 6C_2 + i + 9\sigma$	Октаэдр
	I_h		Икосаэдр, додекаэдр

К **типу 2** относятся **аксиальные** группы с единой поворотной осью. При этом в группе C_n других элементов симметрии нет, в группе C_{nv} есть n вертикальных плоскостей σ_v , в месте пересечения которых находится ось C_n , а в группе C_{nh} одна горизонтальная плоскость σ_h , перпендикулярная к оси C_n . Сюда входит и группа S_n , поскольку при наличии зеркально-поворотной оси порядка n обязательно есть и собственная ось порядка $n/2$ (C_2 в S_4 , C_3 у S_6 и т. д.). При нечетном n оси S_n могут быть представлены как комбинации других операций. Для низших порядков $S_1 \equiv \sigma$ и $S_2 \equiv i$.

Точечные группы **типа 3** имеют одну ось C_n и n осей второго порядка, перпендикулярных к оси C_n . Такие группы называются **диэдральными**. При этом если нет плоскостей симметрии, группа обозначается как D_n , если есть

несколько плоскостей σ_v (вертикальных) – D_{nd} , а если еще и горизонтальная плоскость σ_h , то группа обозначается D_{nh} .

К **типу 4** относятся точечные группы, имеющие более чем одну ось порядка выше двух. Такие группы называются **кубическими**. К ним относятся точечные группы правильных тетраэдра (T_d), октаэдра и куба (O_h), икосаэдра и додекаэдра (I_h).

Максимальную симметрию в природе имеет сфера, принадлежащая предельной группе K_h , которая содержит все возможные операции симметрии.

Отметим, что термины «тетраэдрическое строение» и «симметрия T_d » не идентичны. Например, молекула хлороформа $CHCl_3$ имеет тетраэдрическое строение, однако ее симметрия не является тетраэдрической; она принадлежит к группе C_{3v} (как аммиак), а не к группе T_d .

3.2 Симметричное определение хиральности

Хиральной является любая истинно асимметричная молекула, принадлежащая к группе C_1 и не имеющая никаких элементов симметрии, кроме идентичности (или оси C_1 , потому что $C_1 \equiv E$).

Молекулы, имеющие плоскость симметрии (σ) или центр симметрии (i), ахиральны, поскольку они состоят из двух одинаковых «половинок».

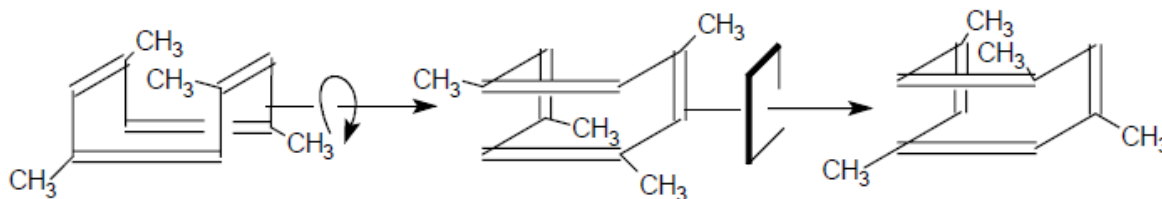
Молекулы, имеющие другие S_n , также совмещаются со своим зеркальным отражением и поэтому ахиральны.

Следовательно, **хиральны только молекулы, принадлежащие к точечным группам C_n и D_n . Или альтернативно, любая молекула, не имеющая несобственной оси вращения S_n , хиральна.**

Таким образом, определение оптической активности молекул, которое часто можно встретить в учебниках «у молекулы не должно быть плоскости и центра симметрии», недостаточно точное. Существуют молекулы, у которых нет ни i , ни σ , но есть ось S_n с $n > 2$ и поэтому они являются ахиральными. Примером является молекула 1,3,5,7-

тетраметилциклооктатетраена (схема 3.4), в которой нет ни плоскости, ни центра симметрии, но есть зеркально-поворотная ось более высокого порядка – S_4 . Поэтому она оптически неактивна.

Схема 3.4



3.3 Правила классификации молекул по симметрии

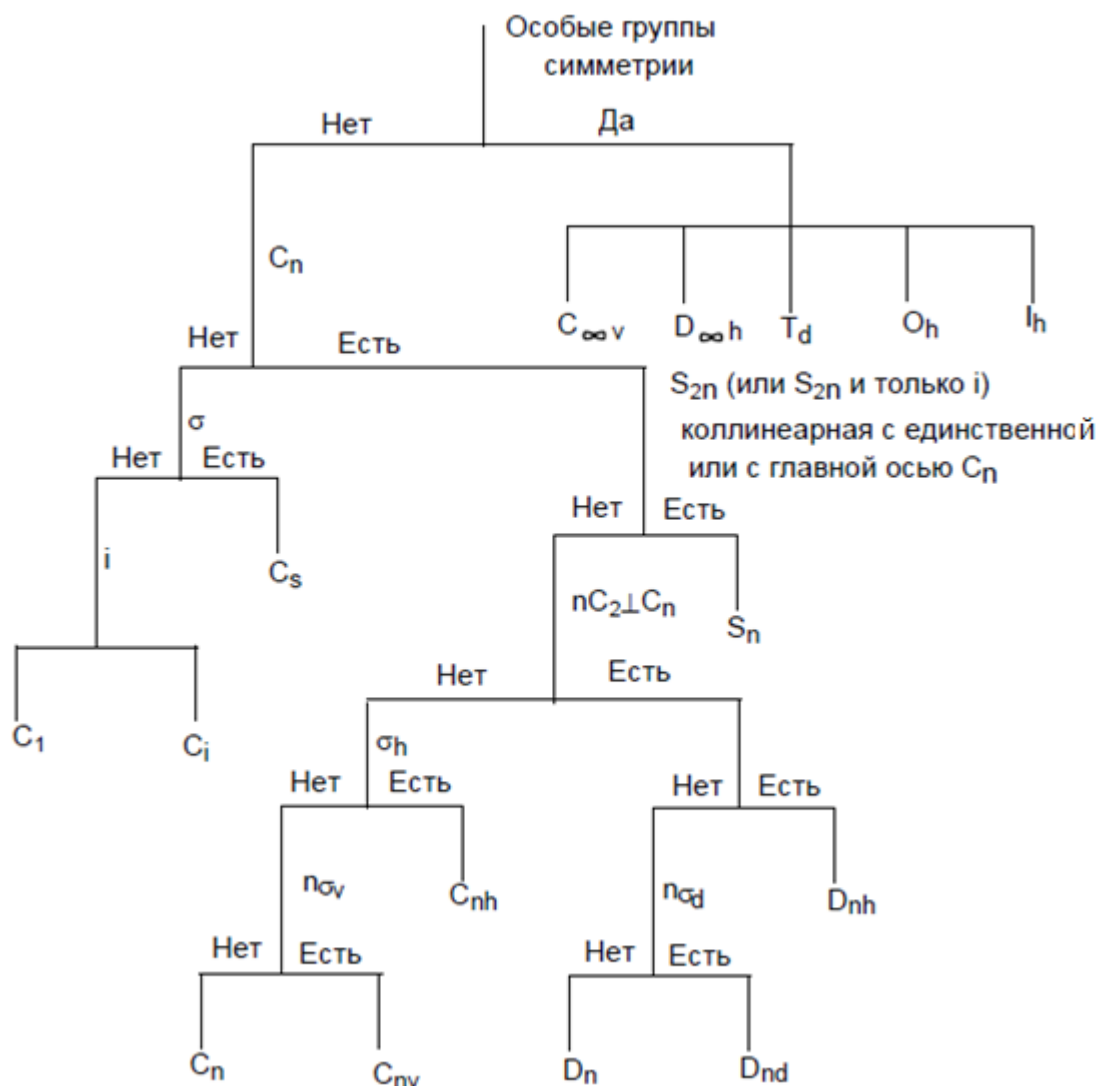
Структура молекул органических соединений бывает настолько сложной, что поиск возможных элементов симметрии часто является сложной задачей. Поэтому нужен определенный метод последовательных действий при классификации молекул по точечным группам симметрии.

Ниже описана схема метода, предложенного Коттоном в 1971 г. (табл. 3.2).

1. Сначала необходимо определить, относится ли молекула к одной из таких групп: ($C_{\infty v}$ (симметрия конуса), $D_{\infty h}$ (симметрия цилиндра), I_h , O_h , T_d (тип 4, табл. 3.1). Эти группы условно называют «особенными». Отметим, что к группе $C_{\infty v}$ или $D_{\infty h}$ принадлежат только линейные молекулы, например, $H-C\equiv C-Cl$ ($C_{\infty v}$), $H-C\equiv C-H$, $Cl-C\equiv C-Cl$ ($D_{\infty h}$) и т. д.

2. Если молекула не принадлежит к одной из особых групп, необходимо найти собственную ось вращения C_n . Сделав это, переходим к операции (3). Если собственной поворотной оси нет, необходимо искать центр симметрии i или зеркальную плоскость σ . Если в молекуле обнаружится центр инверсии, она принадлежит к точечной группе C_i , а если окажется зеркальная плоскость – к точечной группе C_s . Если в молекуле нет никаких элементов симметрии (кроме E), она принадлежит к группе C_1 .

Таблица 3.2 – Диаграмма, иллюстрирующая правила классификации молекул по симметрии



3. Далее находим главную ось C_n , т. е. ось с наибольшим значением n . Определяем, есть ли зеркально-поворотная ось S_{2n} , что совпадает с главной осью. Если она существует, а других элементов, за исключением, возможно, центра инверсии, нет, молекула принадлежит к одной из групп S_n , где n – четное число. Если ось S_{2n} есть, но есть и другие элементы, или если элемент S_{2n} отсутствует, необходимо перейти к операции (4).

4. Находим набор из n осей второго порядка, лежащих в плоскости, перпендикулярной к C_n . Если такой набор обнаружен, молекула принадлежит к одной из групп D_n , D_{nh} или D_{nd} . Тогда начинаем операцию

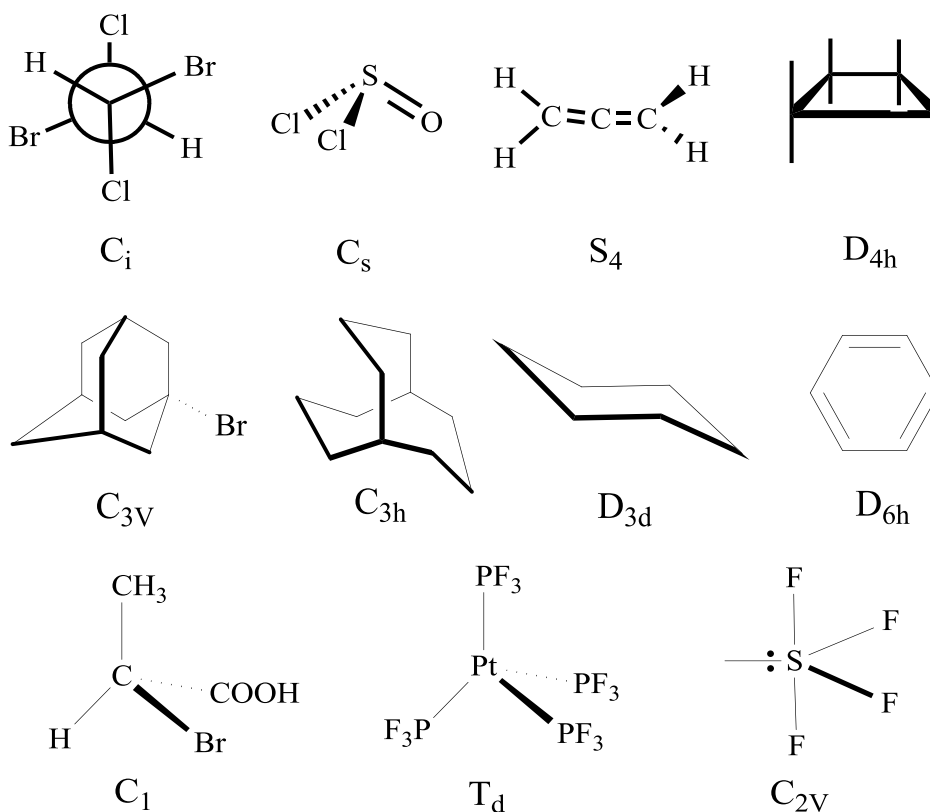
(5). Если же таких осей нет, молекула принадлежит к группе C_n , C_{nh} или C_{nv} . Тогда начинаем операцию (6).

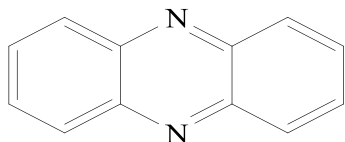
5. Если в молекуле есть плоскость симметрии σ_h , которая перпендикулярна главной оси, она принадлежит к группе D_{nh} . Если такого элемента нет, необходимо искать набор из n диагональных плоскостей σ_d (т. е. есть плоскостей симметрии, в которых находится главная ось, но не лежит ни одна из перпендикулярных осей второго порядка). Если отсутствуют σ_d и σ_h , то молекула относится к группе D_n .

6. Если молекула имеет σ_h , она принадлежит к точечной группе C_{nh} . Если σ_h отсутствует, нужно найти набор из n вертикальных плоскостей σ_v (которые проходят через главную ось). Наличие таких плоскостей позволяет причислить молекулу к группе C_{nv} . Если в молекуле нет ни σ_v , ни σ_h , она принадлежит к точечной группе C_n .

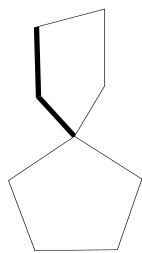
3.4 Задания для самостоятельной работы

3.4.1 Молекулы с установленными точечными группами симметрии

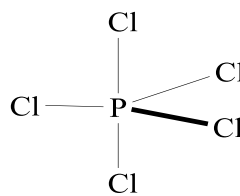




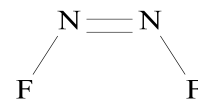
D_{2h}



S_4

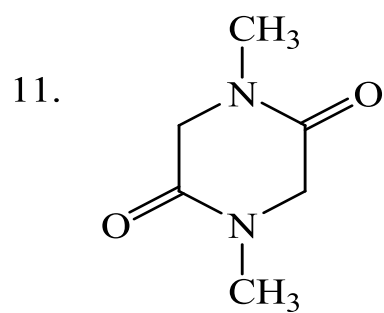
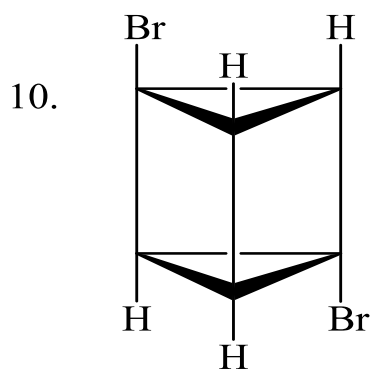
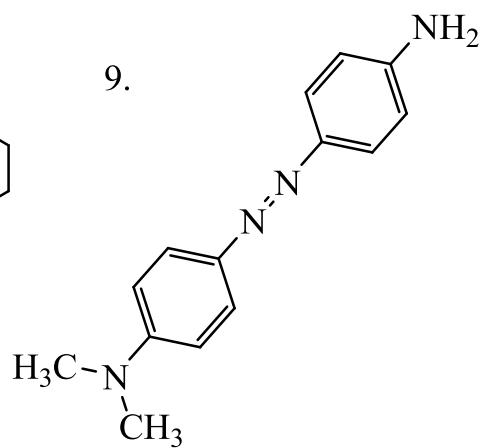
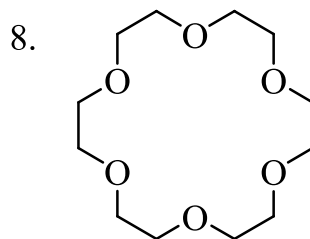
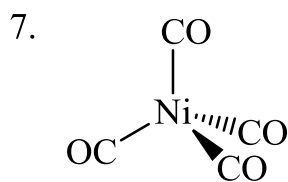
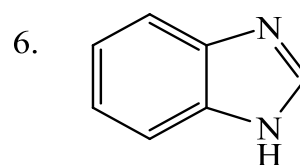
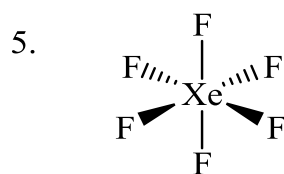
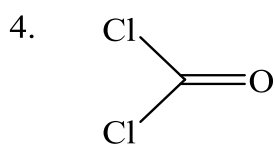
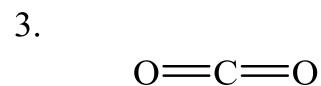
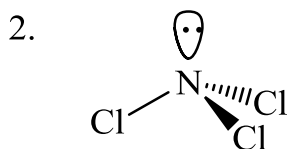
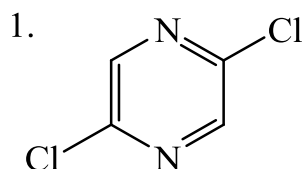


D_{3h}

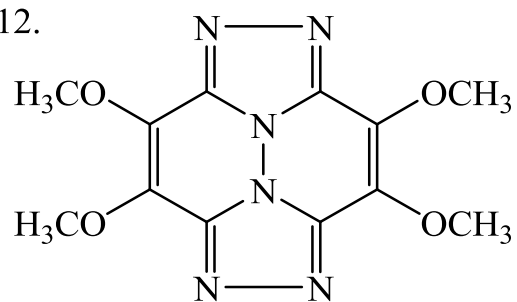


C_{2v}

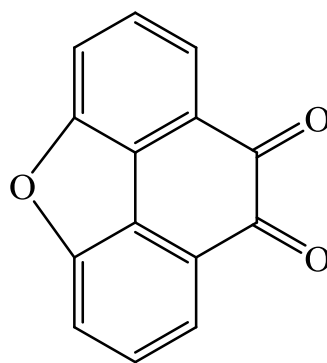
3.4.2 Молекулы для определения точечных групп симметрии:



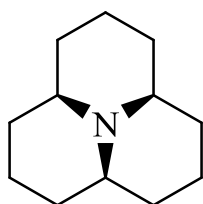
12.



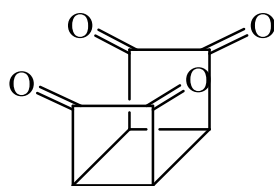
13.



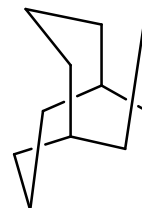
14.



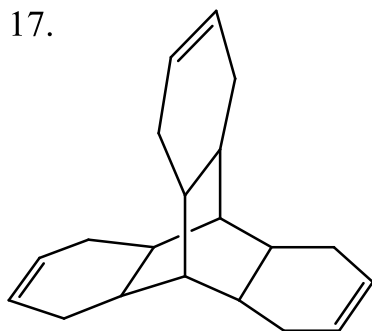
15.



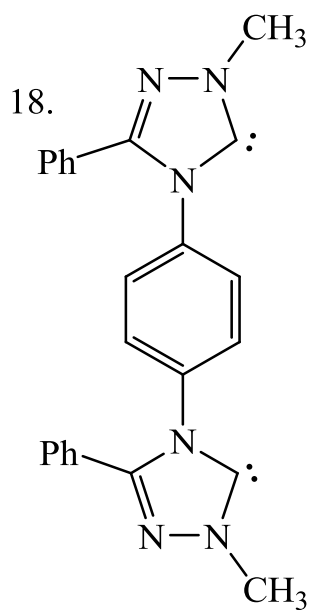
16.



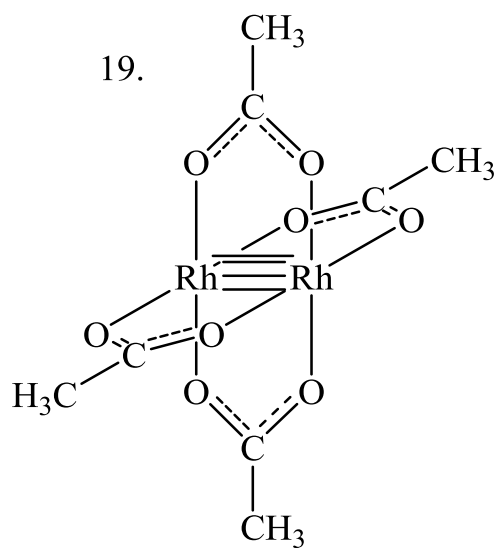
17.

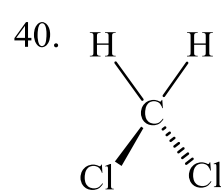
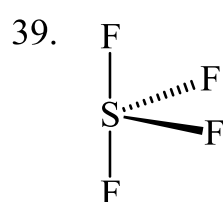
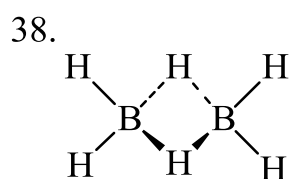
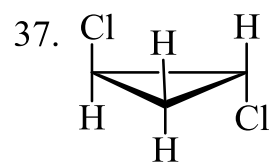
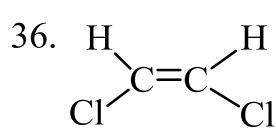
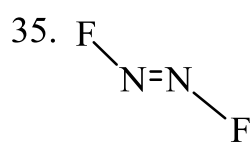
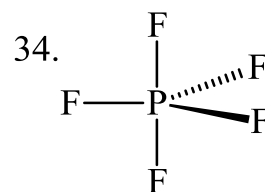
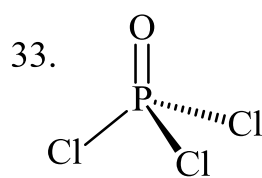
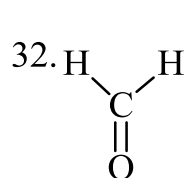
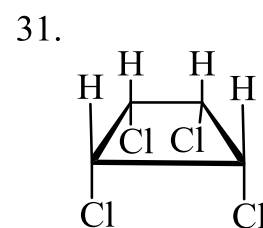
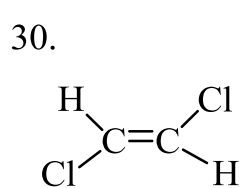
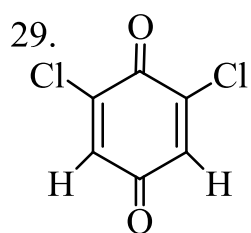
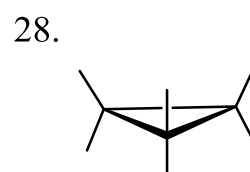
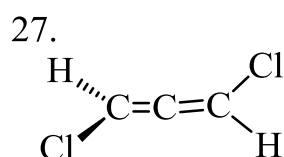
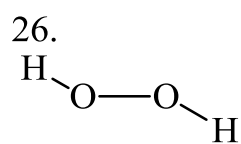
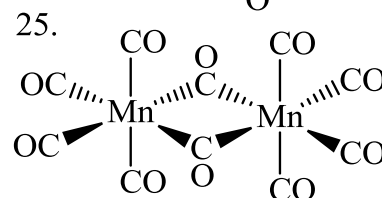
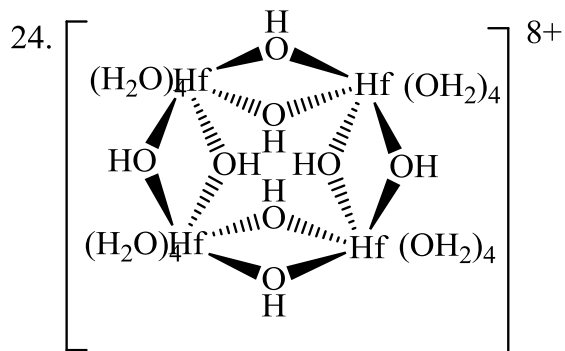
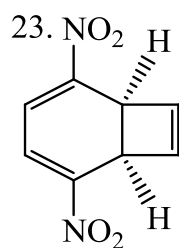
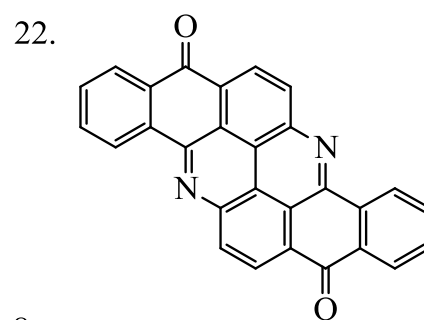
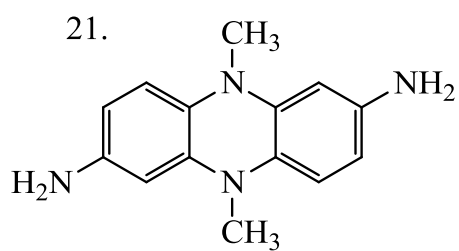
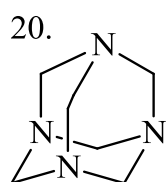


18.



19.





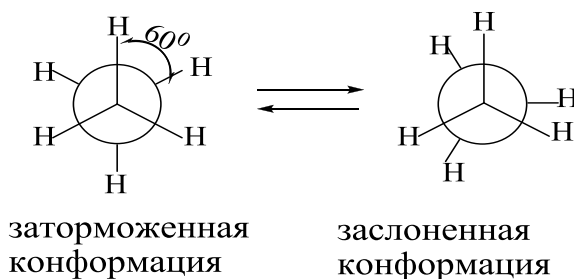
4. КОНФОРМАЦИИ. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

*Конформация молекулы определяется как любое относительное расположение атомов молекулы в пространстве, что может быть достигнуто без нарушения целостности молекулы. Конформационные переходы возникают за счет стереохимической подвижности большинства молекул, когда происходит свободное вращение вокруг одинарных σ -связей или деформация валентных углов за счет колебаний. Важно, что одна конформация превращается в другую **без разрыва существующих в молекуле валентных связей**. Различные конформации имеют разную энергию. Конечно, во время свободного вращения вокруг σ -связи энергия меняется волнообразно: максимумы чередуются с минимумами. Минимумы на энергетической кривой соответствуют **конформерам**. Изучение свободного вращения и химических свойств конформаций называется **конформационным анализом**.*

4.1 Конформации алканов

Конформации часто изображают как проекции Ньюмена. В ньюменовской проекции молекулу рассматривают вдоль связи, вокруг которой происходит вращение. Передний атом углерода – более старший – изображают точкой на пересечении линий, вокруг которой под углом 120° расположены три заместителя. Задний атом углерода изображают кругом с расположением заместителей также под углом 120° . Например, конформации этана:

Схема 4.1



Самую низкую энергию имеют заторможенные конформации.

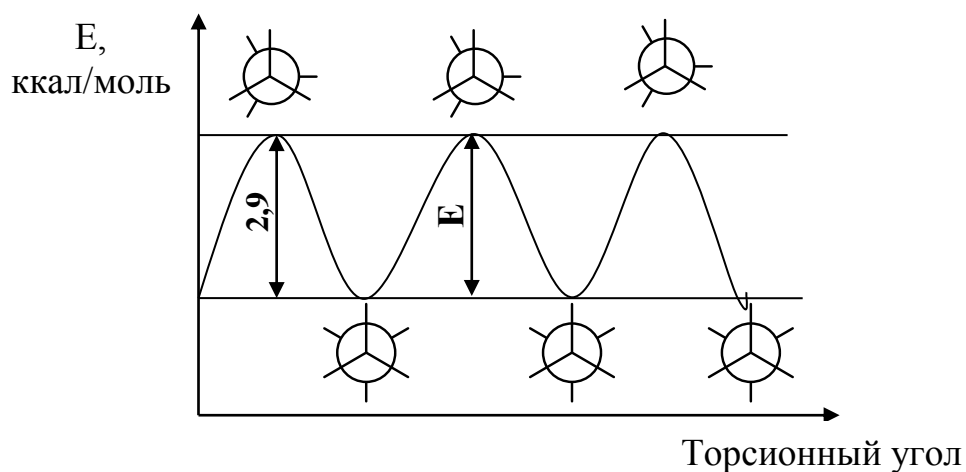
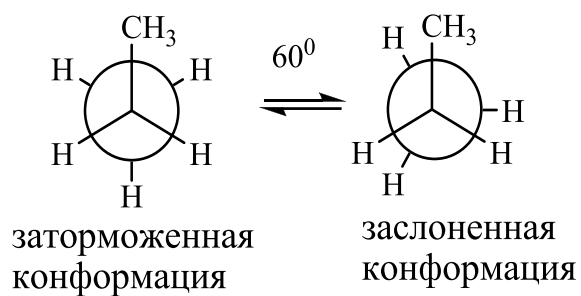


Рис. 4.1 – Энергетическая диаграмма конформационных переходов этана

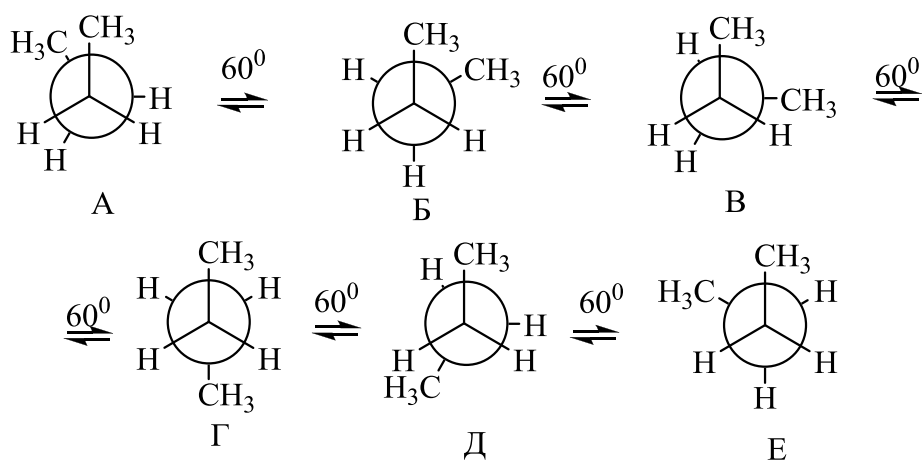
Для пропана тоже существуют две предельные конформации (схема 4.2).

Схема 4.2



Для н-бутана возможны шесть предельных конформаций:

Схема 4.3



Зависимость потенциальной энергии конформаций н-бутана от величины двугранного угла φ изображена на рис. 4.2. Самая низкая энергия – у конформации А, самая высокая – у конформации Г.

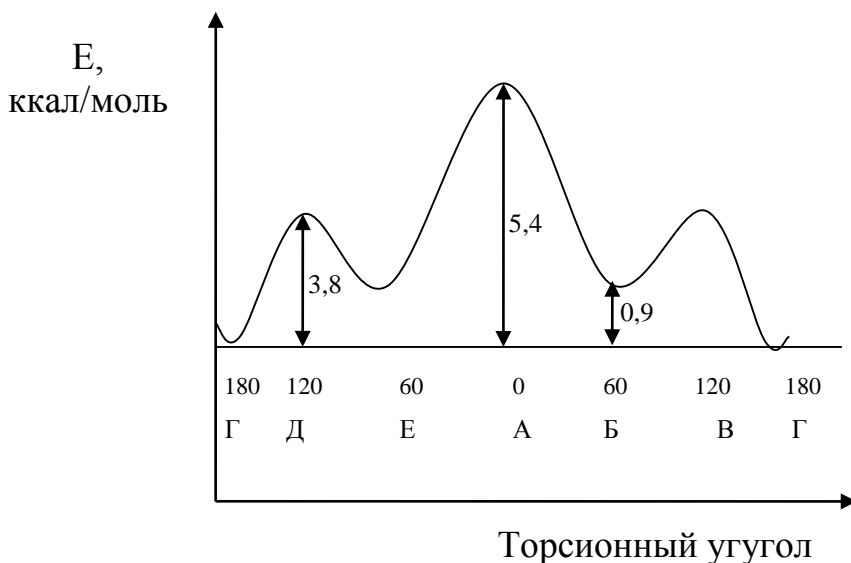


Рис. 4.2 – Энергии конформаций н-бутана при вращении вокруг связи C(2)–C(3)

4.2 Номенклатура конформаций

Для конформаций, которые возникают при повороте вокруг простых связей в ациклических соединениях, в литературе используют много обозначений.

Название конформации, рекомендуемое правилами IUPAC, устанавливается по расположению главных заместителей у переднего и заднего атомов углерода. Главными являются старейшие заместители по правилам старшинства: чем больше порядковый номер атома (связанного с углеродом) в таблице Д. И. Менделеева, тем старше данный заместитель. Если вокруг одного атома расположены два одинаковых старших заместителя, то главным является так называемый «уникальный» (оставшийся) заместитель. На рис. 4.3 наглядно приведено установление расположения главных заместителей в проекции Ньюмена. Относительно н-бутана не возникает сомнений, на взаимном расположении каких

заместителей основывается обозначение конформаций; это CH_3 -группы у переднего и заднего С.

Если угол между главными заместителями составляет 0° или 180° , то конформация называется **перипланарной** (р), если $0^\circ < \text{угол} < 180^\circ$, то – **клинальной** (с). Если главные заместители расположены под острым углом друг к другу, то конформация называется **син** (s), а если под тупым – **анти** (a).

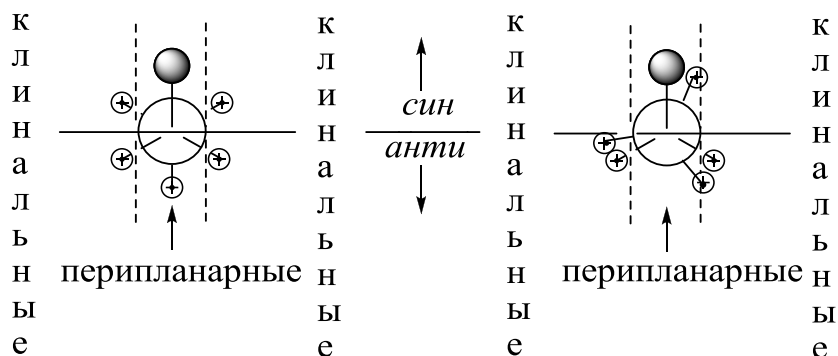
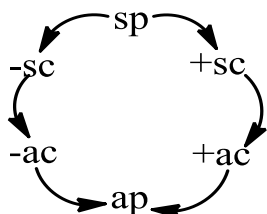


Рис. 4.3 – Названия конформаций по номенклатуре ИЮПАК

Во время вращения вокруг простых связей в ациклических молекулах возникают конформации, находящиеся в энантиомерных отношениях друг к другу. Чтобы отличить клинальные конформации (sc, ac), которые являются парами энантиомеров, им присваивается знак «+» или «-». Знак «+» ставится, если кратчайший путь перехода от синперипланарной конформации к данной клинальной – это поворот вправо (по часовой стрелке), знак «-» – если поворот влево (против часовой стрелки):

Схема 4.4



Согласно правилам IUPAC, конформации н-бутана необходимо называть так:

А – синперипланарная (**sp**);

Б и Е – синклинальные (**+sc** и **-sc**);

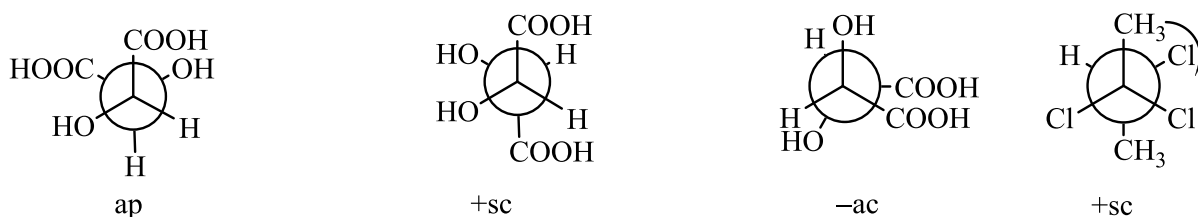
В и Д – антиклинальные (**+ac** и **-ac**);

Г – антиперипланарная (**ap**).

Б, Г и Е – относительно устойчивые конформации, т. е. конформеры.

Примеры конформаций и их названия:

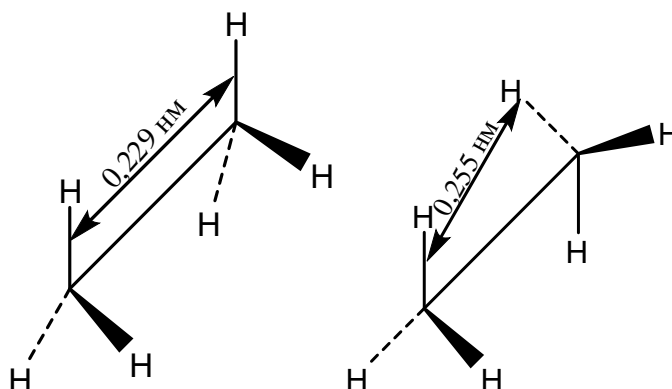
Схема 4.6



4.3 Энергетические барьеры вращения

Энергетический барьер называется **репульсивно-доминантным**, если в заслоненных конформациях силы отталкивания больше сил притяжения. Это характерно для таких молекул как C_2H_6 , C_3H_8 , C_2H_5F , CH_3OH , $CH_3(OH)_2$, CH_3SH :

Схема 4.7



Для ряда других молекул силы притяжения преобладают над силами отталкивания. Такой энергетический барьер называется **аттрактивно-доминантным** (1,3- и 1,4-диоксаны и др.).

На основании значений торсионных напряжений этана (2,9 ккал/моль, рис. 4.1) и пропана (3,4 ккал/моль) из уравнения Гиббса $\Delta G = -RT \ln K$ можно вычислить константу равновесия между двумя конформерами (табл. 4.1). Как видно, при обычных условиях (25 °C) примерно 99 % молекул этана находятся в заторможенных конформациях и 1 % – в заслоненных. Энергия взаимодействия двух атомов H в заслоненной конформации этана равна $2,9/3 \approx 1$ ккал/моль. Следовательно, энергия взаимодействия CH_3 и H в

заслоненной конформации C_3H_8 и следующих гомологов алканов может быть оценена в $3,4 - 1 \cdot 2 = 1,4$ ккал/моль.

Таблица 4.1 – Соотношение между заторможенным и заслоненным конформерами в зависимости от свободной энергии

Процент заторможенного конформера	Процент заслоненного конформера	ΔG^0 (между конформерами при 25 °C), ккал/моль
50	50	0
55	45	0,12
60	40	0,24
70	30	0,50
75	25	0,65
80	20	0,82
90	10	1,30
95	5	1,74
98	2	2,31
99	1	2,72
99,9	0,1	4,10

Как правило, энергетический барьер вращения возрастает при увеличении объема заместителя в заслоненном положении (табл. 4.2).

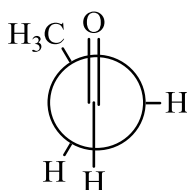
Энергетический барьер снижается во время вращения вокруг $C^{sp^3}-C^{sp^2}$ связи.

Таблица 4.2 – Энергетический барьер вращения

Молекула	Е, ккал/моль
CH₃–CH₂–X	
H ₃ C–CH ₂ –F	3,30
H ₃ C–CH ₂ –Cl	3,56
H ₃ C–CH ₂ –Br	3,57
H ₃ C–CH ₂ –OH	1,07
H ₃ C–CH ₂ –SH	1,26
H ₃ C–CH ₂ –NH ₂	1,94
H₃C–Y	
H ₃ C–CH ₃	1,15
H ₃ C–CO–CH ₃	0,78
H ₃ C–COOH	0,48
H ₃ C–NO ₂	0,006

В случае $C^{sp^3}-C^{sp^2}$ связи наиболее устойчивая заслоненная конформация, например, для пропаналя:

Схема 4.8



Для связи $C^{sp^3}-X$ энергетический барьер увеличивается с повышением нуклеофильных свойств гетероатома.

4.4 Конформации циклогексана и пираноз

Конформации циклогексана и пиранозных форм углеводов показаны на схеме 4.9:

Схема 4.9

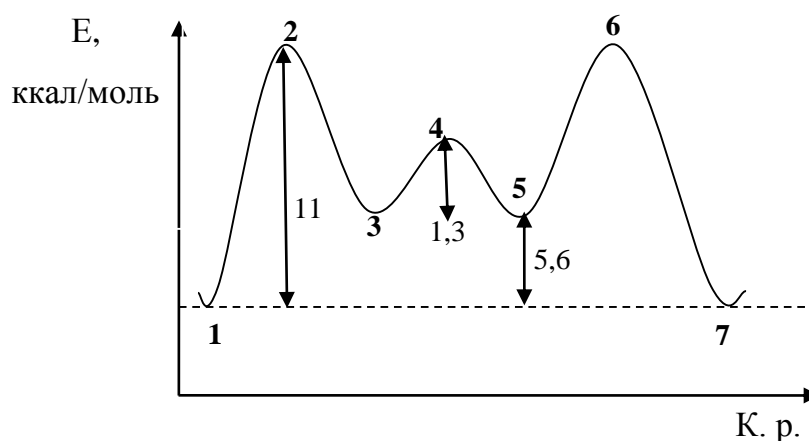
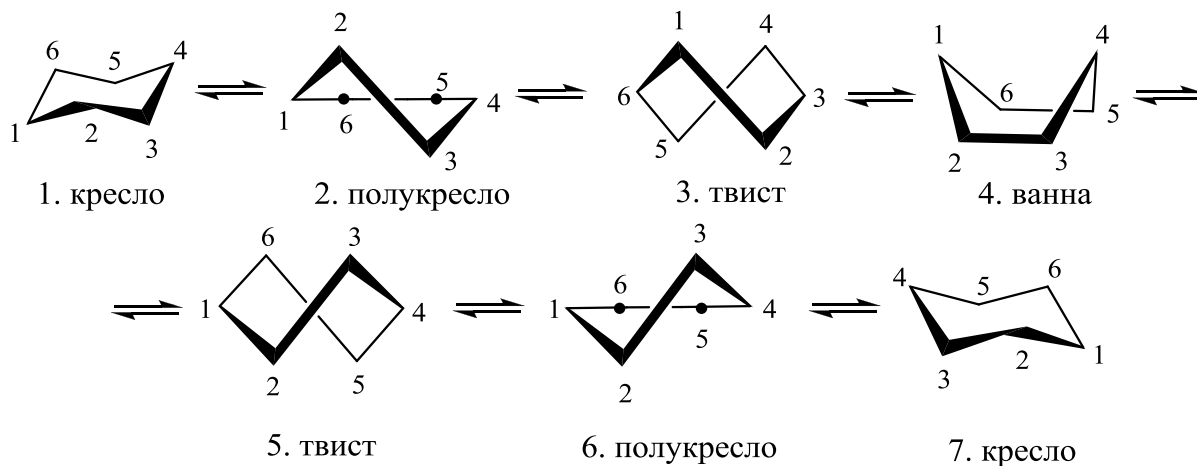
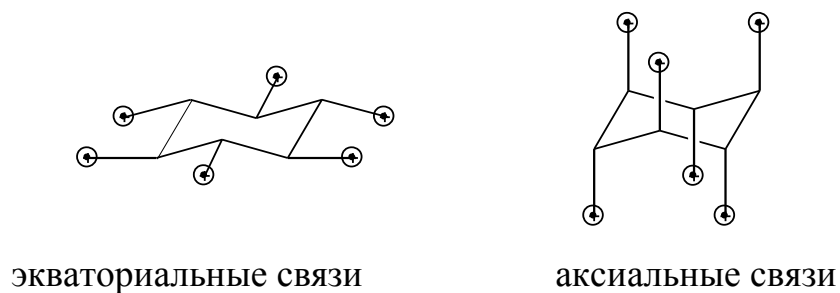


Рис. 4.4 – Энергетическая диаграмма конформаций циклогексана

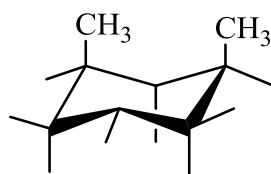
Для циклогексана самой устойчивой является конформация «кресла». В циклогексане относительно главной оси C_3 , проходящей вертикально через середину цикла, заместители расположены в аксиальных (а) и экваториальных (е) положениях. Аксиальные заместители расположены параллельно C_3 , а экваториальные отходят в сторону под углом к C_3 :

Схема 4.10



Наиболее стабильны производные циклогексана, имеющие заместители в экваториальном положении. По относительному расположению заместителей устанавливают геометрические изомеры дизамещенных циклогексанов: если два самых старших (одинаковых) заместителя расположены с одной стороны от плоскости цикла, то имеем цис-изомер; если два старших (одинаковых) заместителя расположены с разных сторон от плоскости цикла, то имеем транс-изомер (схема 4.11):

Схема 4.11



1,3-цис-(а,а)-диметилциклогексан

Шестичленные циклы присутствуют также в молекулах пиранозных форм углеводов. На стабильность конформаций гексоз влияют такие факторы:

- 1) аномерный эффект;
- 2) наличие аксиальных ОН-групп;
- 3) одновременное присутствие в аксиальных положениях CH_2OH -группы при атоме углерода C_5 и гидроксильной при C_1 (1,3-диаксиальное взаимодействие).

Приведенные факторы ведут к увеличению энергии конформации «кресло» гексоз. На рис. 4.5 приведены конформации β -D-альдогексопираноз.

Наиболее стабильной является конформация β -D-глюкопиранозы, где все заместители расположены в экваториальном положении, наименее стабильной является конформация β -D-идопиранозы, где наибольшее количество заместителей расположено в аксиальном положении.

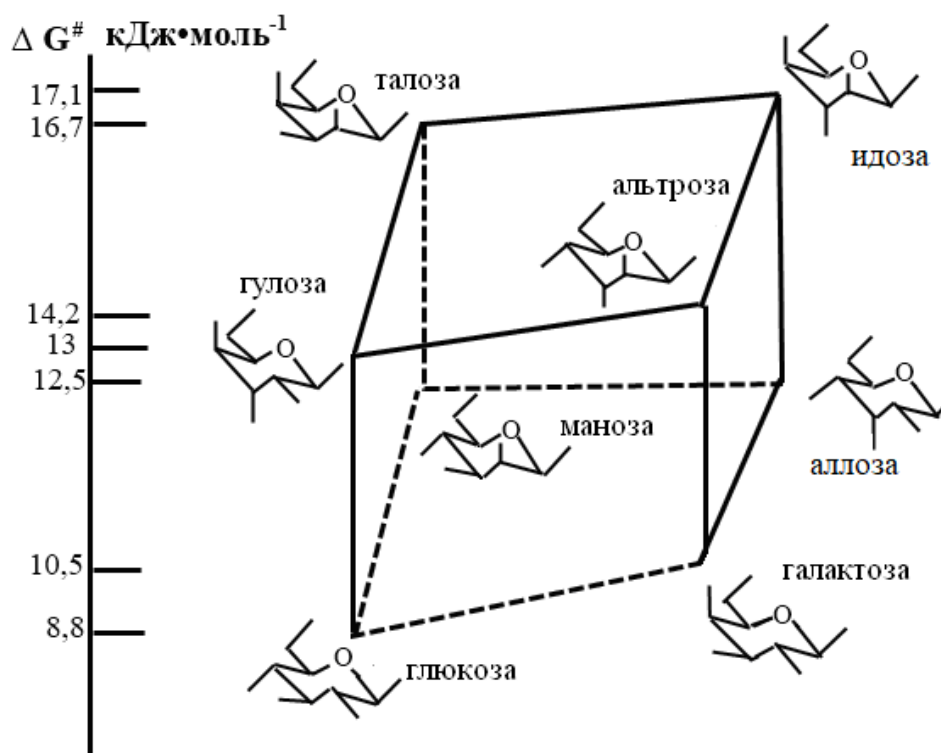
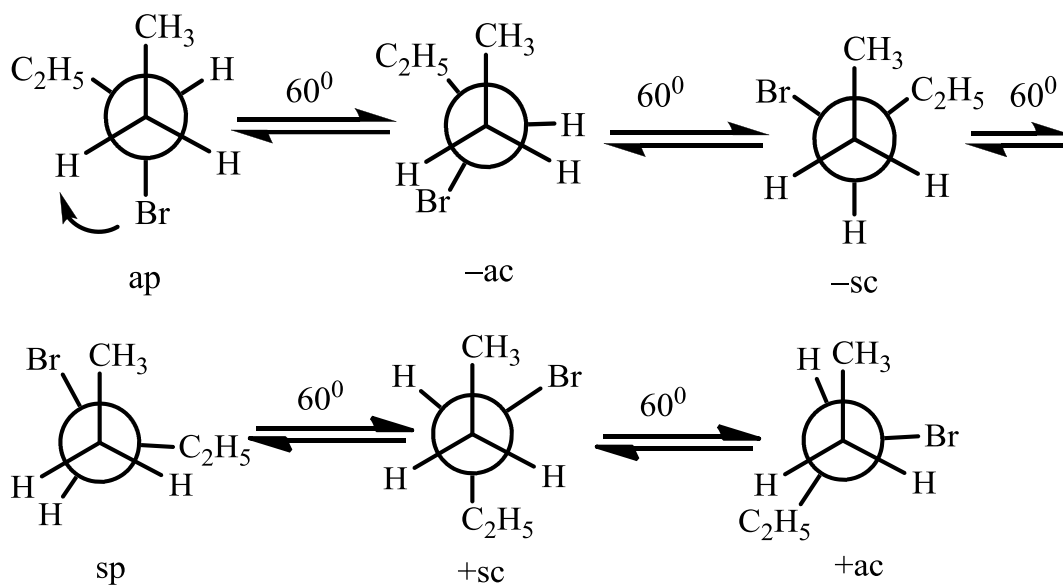


Рис. 4.5 – Свободные конформации β-D-альдогексопираноз

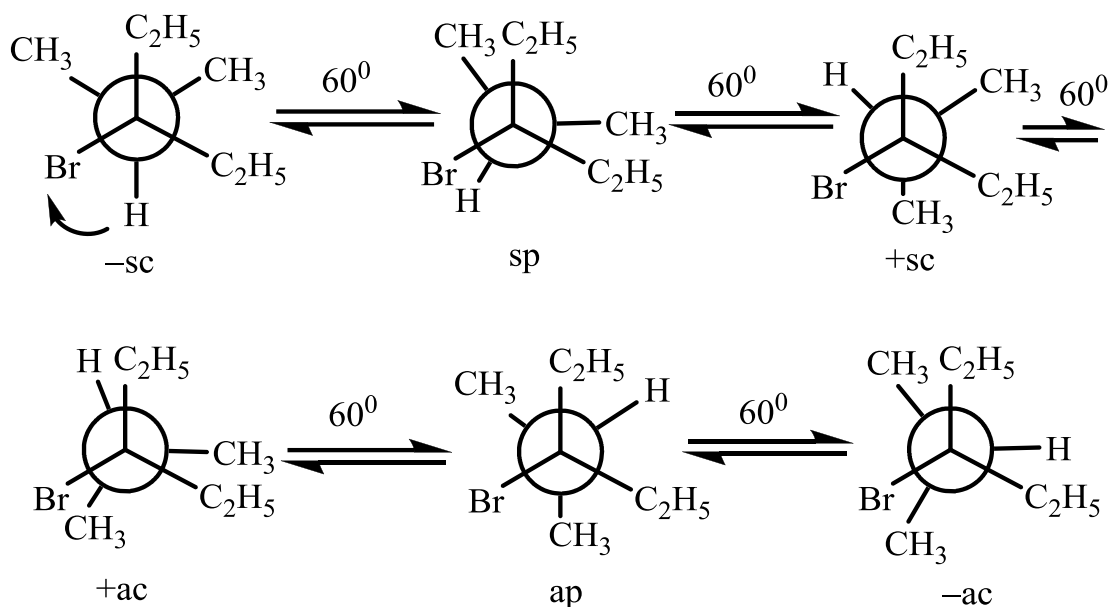
4.5 Задания для самостоятельной работы

4.5.1 Написать конформации и привести их названия.

Пример 1: 3-бромпентан



Пример 2: 3-бром-2-метил-3-этилпентан



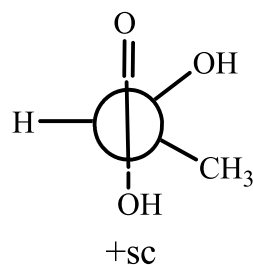
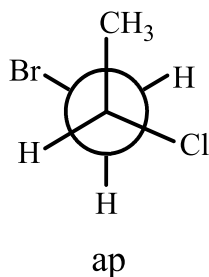
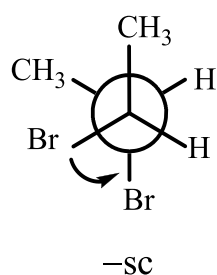
Задания:

1. α, β -диметил- β -фтор- α -хлорэтан;
2. α -метил- β -этил- β -хлорэтан;
3. α -метил- α, β, β -трибромэтан;
4. α, α, β -триэтилэтан;
5. α -амино- β -карбоксиэтан;
6. α, β -дихлор- α -метилэтан.

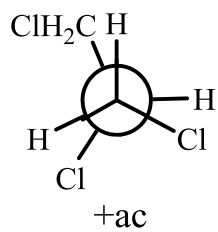
4.5.2 Установить конформационные индексы по номенклатуре ИЮПАК.

Примеры:

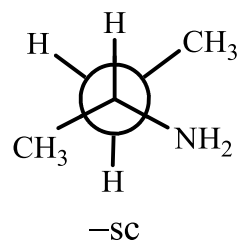
1,2-дибромбутан 1-бром-2-хлорбутан молочная кислота



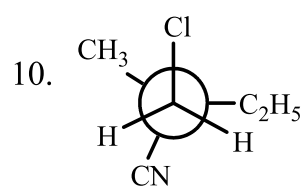
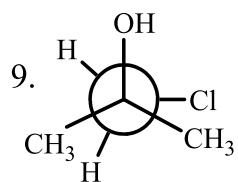
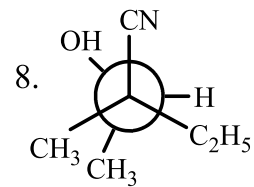
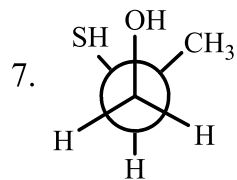
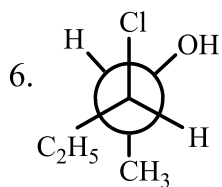
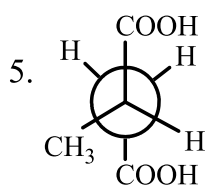
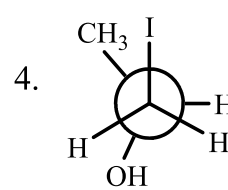
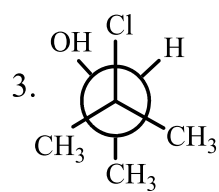
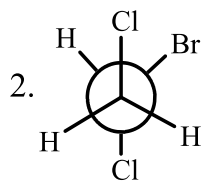
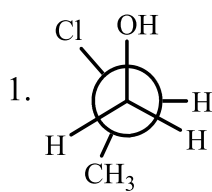
1,2,3-трихлорпропан



2-аминобутан



Задания:



5. КОНФИГУРАЦИИ

Конфигурация молекулы – понятие более качественное по сравнению с конформацией; оно детализирует положение атомов в пространстве в меньшей степени, чем конформация.

Конфигурация – это стереохимическая особенность данного расположения атомов в пространстве данной молекулы. Одна и та же стереохимическая конфигурация может содержать бесконечное количество конформаций, которые отличаются друг от друга величинами соответствующих валентных или торсионных углов внутреннего вращения. Конформационные переходы происходят без разрыва существующих связей в молекуле, в отличие от конфигурационных.

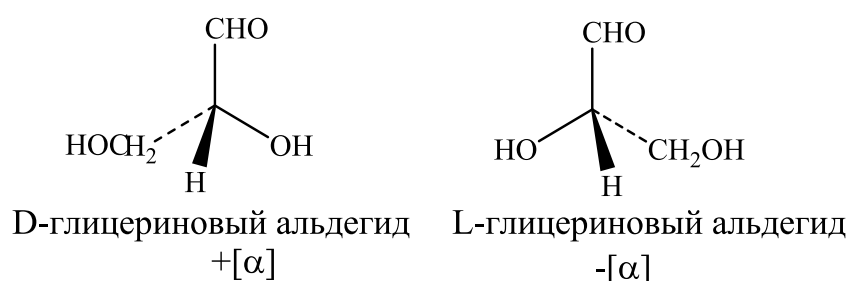
5.1 Перспективные формулы и проекционные формулы Фишера

Если две молекулы являются энантиомерами, то их можно изобразить зеркальными формулами, и если один изомер вращает плоскость поляризации плоскополяризованного света влево, то другой должен вращать вправо. По знаку вращения можно определить **абсолютную** конфигурацию стереоизомеров. Однако между абсолютной конфигурацией, т. е. истинным расположением групп вокруг данного хирального центра, и знаком вращения прямого соответствия нет. Определить абсолютную конфигурацию химическими методами, если неизвестна абсолютная конфигурация хотя бы одного применяемого в анализе хирального реагента (а так и было изначально), невозможно. Спектральные методы могут дать информацию только об **относительной** конфигурации. Ныне существуют лишь два метода независимого определения абсолютной конфигурации: теоретический (квантово-химический) расчет и исследование аномальной дифракции рентгеновских лучей на ядрах тяжелых элементов.

Но в конце XIX–начале XX вв. этих методов не существовало и химики нашли такой выход. Было решено взять за стандарт какое-то **одно** соединение и **произвольно** приписать ему одну из возможных абсолютных

конфигураций. Выбор пал на глицериновый альдегид по той причине, что он структурно связан с сахарами. (+)-Изомеру была приписана определенная абсолютная конфигурация и он был обозначен буквой D (dextrioyugus – правый), а его зеркальный изомер (–) – буквой L (laevogyugus – левый). Когда таким образом выбрали стандарт, стало возможным соотносить с ним конфигурацию других соединений. Например, при окислении с помощью HgO (+)-глицериновый альдегид дает (–)-глицериновую кислоту. Данная реакция не затрагивает хиральный центр, поэтому маловероятно, чтобы его конфигурация изменилась, и значит (–)-глицериновая кислота относится к D-ряду (схема 5.1).

Схема 5.1

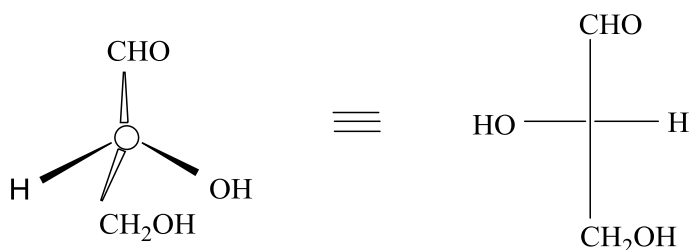


Подобно этому было проведено соотнесение других соединений к той или иной конфигурации глицеринового альдегида. К D- или L-ряду были соотнесены даже такие соединения, не имеющие асимметрических атомов, например, аллены и бифенилы.

Изобразить на бумаге пространственную формулу сложного органического соединения довольно трудно, поэтому в 1891 г. Э. Фишер предложил представлять пространственное строение в виде проекций, названных его именем.

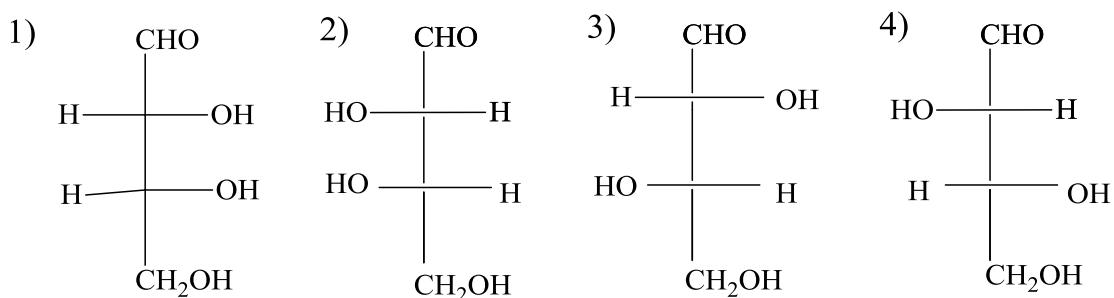
Для построения проекционных формул Фишера тетраэдр поворачивают так, чтобы горизонтальные связи «смотрели» на наблюдателя, а вертикальные «уходили» за плоскость рисунка (схема 5.2):

Схема 5.2



Обычно при изображении проекционных формул Фишера молекулу ориентируют так, чтобы углеродный скелет располагался по вертикали и наверху помещают наиболее окисленный атом углерода (СНО-группу в случае альдоз, СООН-группу в случае аминокислот). Для молекул с несколькими асимметрическими центрами (n) возможно существование 2^n стереоизомеров. Помимо энантиомеров (зеркальных изомеров), существуют также диастереомеры, отличающиеся конфигурацией хотя бы одного хирального центра (но не являющиеся энантиомерами). В более полном определении диастереомеры – это такой вид стереоизомеров, которые не являются зеркальными отображениями друг друга (например, цис- и транс-изомеры алкенов также являются диастереомерами). Конфигурации соединений с несколькими хиральными центрами чрезвычайно удобно изображать проекциями Фишера (1+2 и 3+4 – энантиомеры; 1+3, 1+4, 2+3, 2+4 – диастереомеры):

Схема 5.3

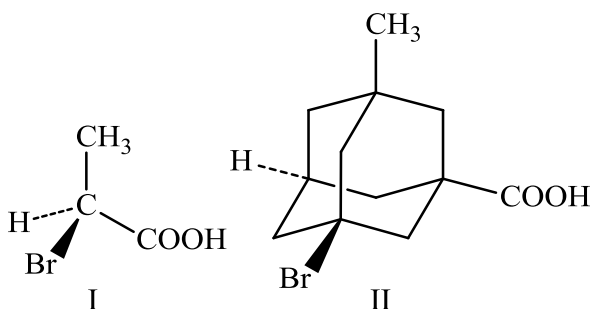


Проекции Фишера не применяют к молекулам, хиральность которых связана с наличием не хирального центра, а с присутствием других элементов хиральности (осью, плоскостью). В таких случаях необходимо трехмерное изображение.

5.2 Типы хиральности

Молекулы, содержащие тетраэдрический атом, например, углерод с четырьмя различными заместителями (I, схема 5.4), относятся к точечной группе C_1 . Они асимметричны. Такой центральный атом называется **асимметрическим атомом**:

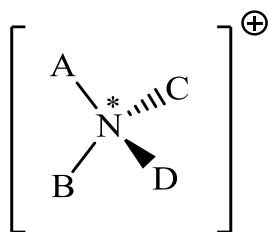
Схема 5.4



Адамантаны (II), у третичных атомов углерода которых имеются четыре различных заместителя, хиральны и оптически активны; например, соединение II было разделено на энантиомеры. Соединения I и II по симметрии очень похожи. Остов II можно представить как тетраэдр со «сломанными ребрами», он имеет симметрию T_d (как и CH_4), которая переходит в C_1 , когда все четыре заместителя у третичных атомов углерода различны. У производного адамантана II нет асимметрического атома углерода, но есть центр, находящийся внутри молекулы (центр тяжести незамещенного адамантана).

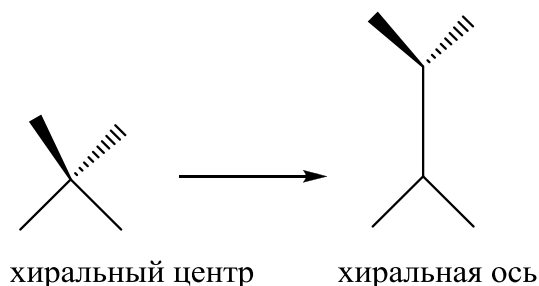
Асимметрический центр – это частный случай более общего понятия – **хиральный центр**. Хиральным центром может быть не только атом углерода, но и азота, серы, фосфора и др. (схема 5.5):

Схема 5.5



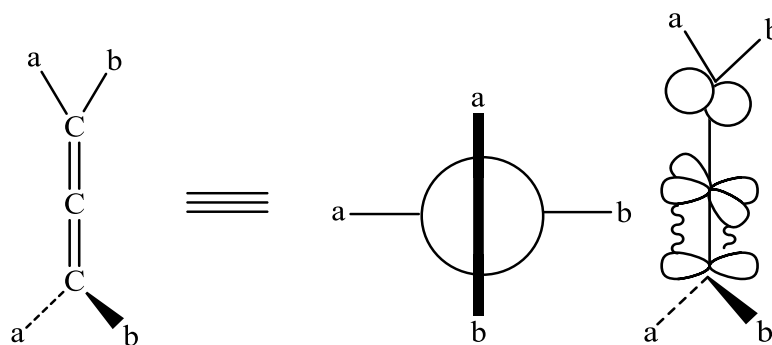
Молекулы, хиральность которых обусловлена наличием центра хиральности, являются важнейшими в органической химии. Кроме центрального, существуют еще **аксиальный**, **планарный** и **спиральный** типы хиральности. **Аксиальную** хиральность имеют молекулы, содержащие хиральную ось. Хиральную ось легко получить, мысленно «растягивая» центр хиральности (схема 5.6):

Схема 5.6



Хиральную ось имеют такие классы молекул, как аллены, дифенилы, алкилиденциклоалканы, спиросоединения. В алленах центральный атом углерода sp -типа имеет две взаимно перпендикулярные p -орбитали, каждая из которых перекрывается с p -орбиталью соседнего sp^2 атома углерода, в результате чего связи концевых атомов углерода алленовой системы располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях. Сам аллен ахиральный, поскольку имеет зеркально-поворотные оси S_1 и S_4 , но несимметрично замещенные аллены типа $(ав)C=C=C(ав)$ хиральны (схема 5.7).

Схема 5.7



Аллены хиральны только в том случае, если оба концевых атома углерода замещены несимметрично (схема 5.8). При нечетном числе кумулированных двойных связей четыре концевые группы располагаются в одной плоскости, например, для 1,2,3-бутатриена (схема 5.9). Такие молекулы ахиральны, но для них наблюдается геометрическая цис/транс-изомерия:

Схема 5.8

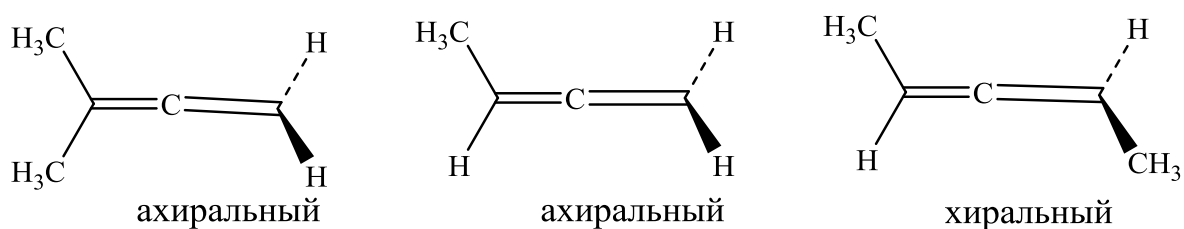
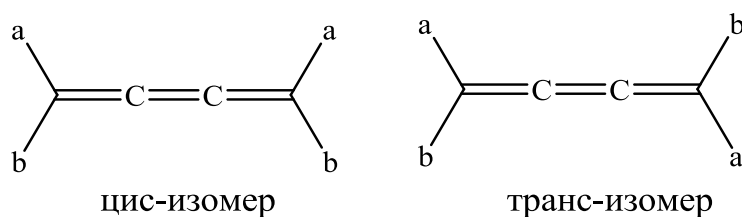
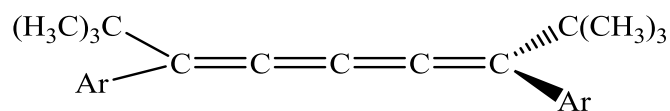


Схема 5.9



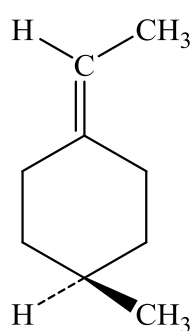
Напротив, при любом четном числе кумулированных двойных связей хиральность возможна. Так, соединение из схемы 5.10 было разделено на оптические изомеры:

Схема 5.10

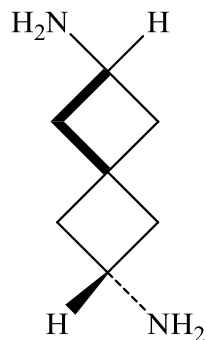


Если одна или обе двойные связи симметрично замещенного аллена заменить на циклическую систему (схема 5.11), то полученные молекулы тоже будут иметь **аксиальную хиральность**, например:

Схема 5.11



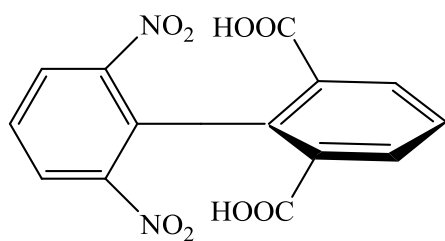
хиральный



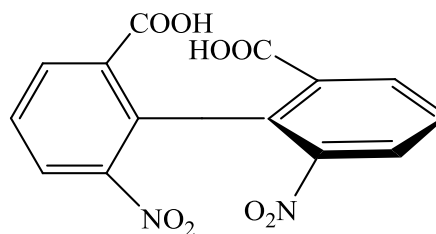
хиральный

Если в дифенилах содержатся четыре объемные группы в орто-положениях, свободное вращение вокруг центральной связи затруднено из-за стерического препятствия. Кроме того, по этой причине два бензольных кольца не лежат в одной плоскости. Аналогично алленам, если одно или оба бензольных кольца замещены симметрично, молекула ахиральна; хиральные лишь молекулы с двумя несимметрично замещенными кольцами (схема 5.12):

Схема 5.12



ахиральный



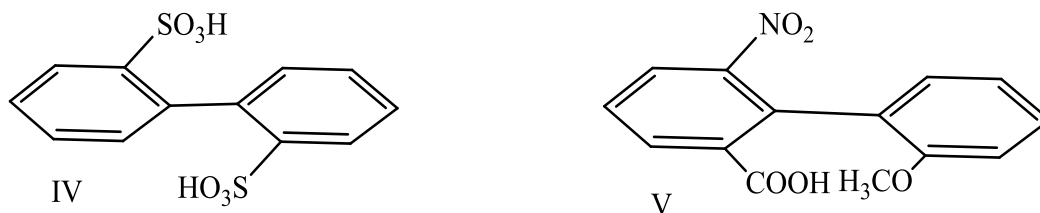
хиральный

Изомеры, которые можно разделить только благодаря тому, что вращение вокруг одинарной связи затруднено, называются **атропоизомерами**.

Иногда для предотвращения свободного вращения в дифенилах достаточно трех и даже двух объемных заместителей в орто-положениях. Так, удалось разделить на энантиомеры дифенил-2,2'-дисульфокислоту (схема 5.13). В соединении V свободное вращение полностью не заторможено, и хотя его можно получить в оптически активной форме, при

растворении в этаноле оно быстро рацемизируется (период полупревращения 9 мин при 250 °C).

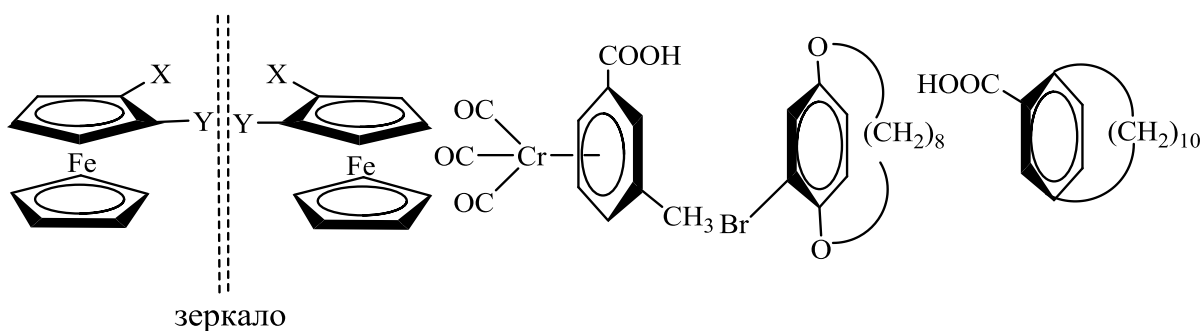
Схема 5.13



Для некоторых хиральных молекул определяющим структурным элементом является не центр или ось, а плоскость (**планарная хиральность**). Простейшую модель **планарной** хиральности легко сконструировать из любой плоской фигуры, не имеющей осей симметрии, которые лежат в этой плоскости, и отдельной точки вне плоскости. Наиболее изучены планарно-хиральные производные ферроцена (схема 5.14). Другими примерами являются ареновые комплексы металлов, циклофаны и родственные структуры.

Спиральная хиральность обусловлена спиральной формой молекулы. Спираль может быть закручена влево или вправо, образуя энантиомерные спирали. Например, в гексагелицене (схема 5.15) одна часть молекулы из-за пространственных препятствий вынуждена располагаться над другой.

Схема 5.14



Спираль гексагелицена и других подобных молекул имеет неполный виток, но сохраняет левую или правую ориентацию.

Схема 5.15



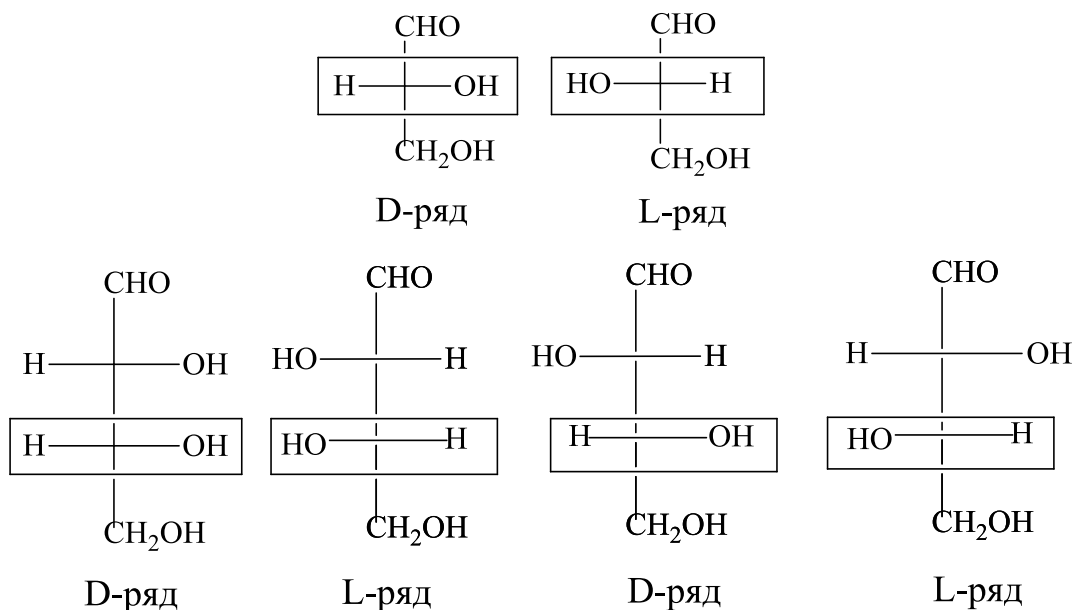
гексагелицен $C_{26}H_{16}$

5.3 Номенклатура ИЮПАК соединений с различным типом хиральности

5.3.1 Конфигурационные индексы соединений с центральной хиральностью

Первоначально для обозначения абсолютной конфигурации использовали D,L-систему Фишера. Выбор D или L обозначения изомера основан на определенном расположении реперной группы в проекции Фишера. D,L-Номенклатура широко используется в названиях amino- и гидроксикислот, углеводов. По этой системе L-конфигурация приписывается стереоизомеру, у которого в проекции Фишера реперная группа находится слева от вертикальной линии. Соответственно, если реперная группа расположена в проекции Фишера справа, стереоизомер имеет D-конфигурацию. Конечно, надо помнить, что в проекции Фишера вверху располагают наиболее окисленный атом углерода (т. е. группу $COOH$ в amino- и гидроксикислотах и группу $CH=O$ в углеводах). Если имеется несколько хиральных центров, то индекс устанавливается по самому нижнему хиральному центру (схема 5.16).

Схема 5.16

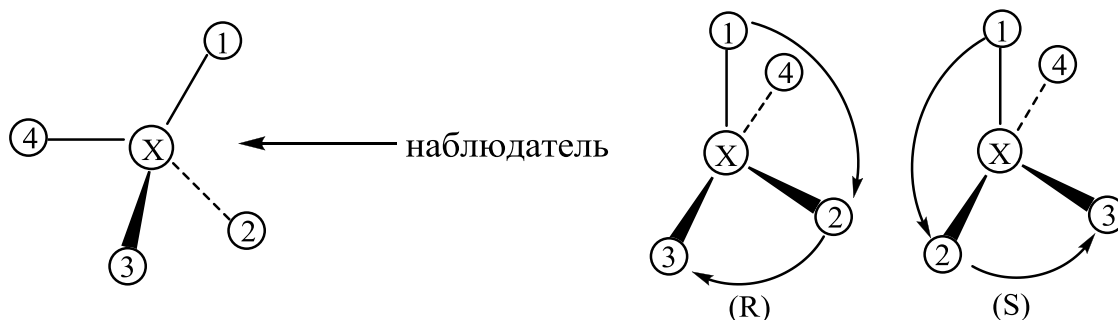


К другим классам соединений применение D,L-номенклатуры оказывается затруднительным. В 1966 г. создана новая, более универсальная система описания стереоизомеров, известная под названием **R,S-номенклатуры Кана – Ингольда – Прелога** или **правил последовательного старшинства**. Эта система ныне почти заменила D,L-систему Фишера (применяется только для углеводов и аминокислот). В системе Кана – Ингольда – Прелога к обычному химическому названию добавляются специальные дескрипторы R или S, однозначно определяющие абсолютную конфигурацию.

Возьмем соединение типа $Xabcd$, что содержит один асимметрический центр X. Чтобы установить его абсолютную конфигурацию, четыре заместителя у атома X нумеруют (ранжируют) и размещают в ряд по порядку уменьшения старшинства (по порядковому номеру атома в таблице Д. И. Менделеева), причем $1 > 2 > 3 > 4$. Заместители анализируются наблюдателем со стороны асимметрического центра, так чтобы он закрывал самый младший заместитель (обозначен номером 4). Если при этом направление уменьшения старшинства $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ совпадает с движением вправо (по часовой стрелке, схема 5.17), то конфигурацию данного асимметрического центра обозначают символом R (от латинского

rectus – правый), а если влево (против часовой стрелки) – символом S (sinister – левый):

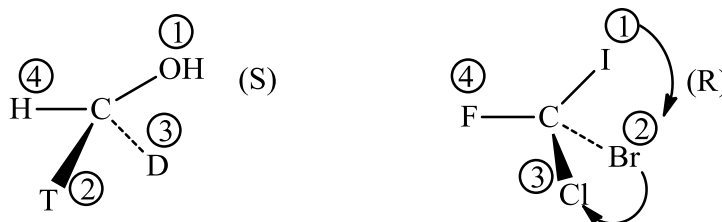
Схема 5.17



Правила последовательного старшинства достаточны для рассмотрения большинства хиральных соединений.

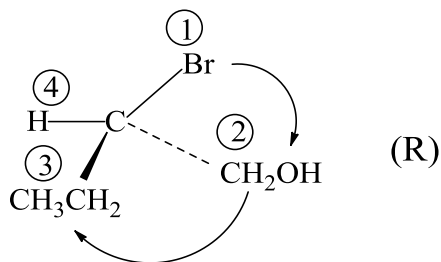
1. Преимущество старшинства отдается атомам с более высокими атомными номерами. Если номера одинаковы (в случае изотопов), то более старшим считается изотоп с наибольшей атомной массой. Самый младший заместитель – неподеленная пара электронов. Таким образом, старшинство возрастает в ряду: неподеленная пара < H < D < T < Li < B < C < N < O < F < Si < P < S < Cl < Br < I. Например:

Схема 5.18



2. Если с асимметрическим атомом непосредственно связаны два, три или все четыре одинаковых атома, порядок устанавливается по атомам второй оболочки, которые связаны уже не с хиральным центром, а с теми атомами, что имели одинаковое старшинство. Например, в приведенной ниже молекуле (схема 5.19) по первым атомам групп CH_2OH и $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ установить старшинство не удастся, однако предпочтение отдается CH_2OH , потому что атомный номер кислорода больше, чем углерода. Группа CH_2OH старше. Если и вторые атомы в группе одинаковы, порядок определяется атомами третьей оболочки и т. д.

Схема 5.19



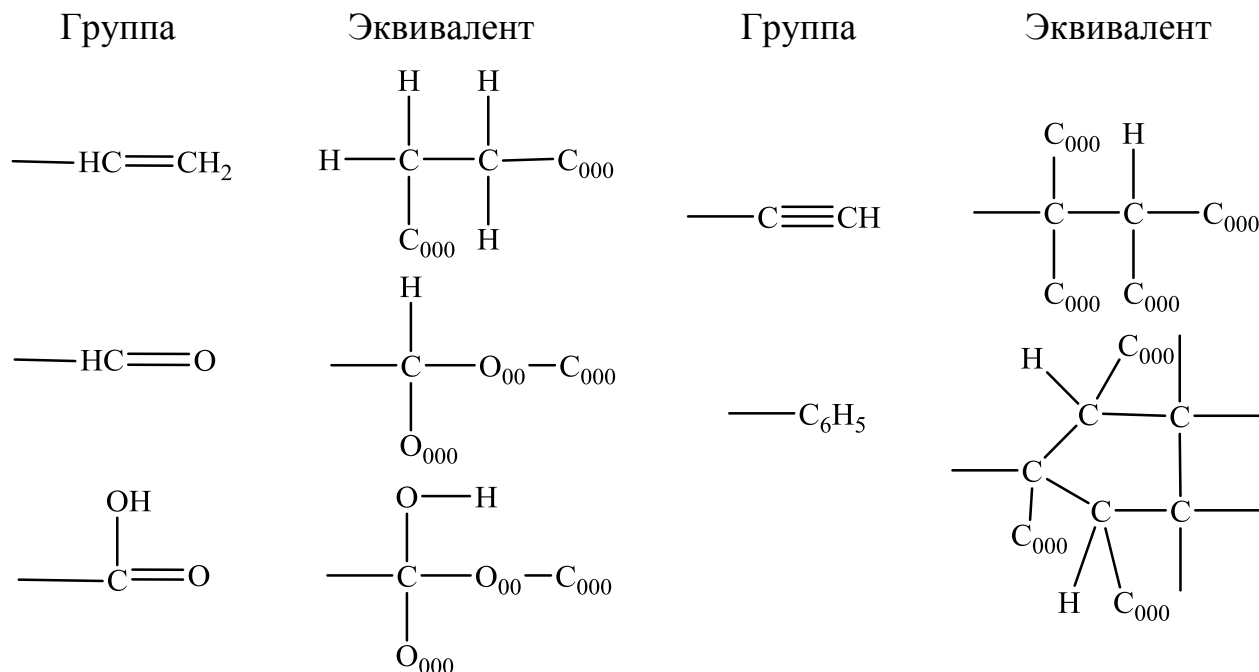
Если и такая процедура не ведет к построению однозначной иерархии, ее продолжают на больших расстояниях от центрального атома, пока не появится расхождение и все четыре заместителя все-таки получают свое старшинство. При этом любое преимущество, которое приобретается тем или иным заместителем на одной из стадий согласования старшинства, считается окончательным и на последующих стадиях переоценке не подлежит.

Если в молекуле встречаются точки ветвления, процедуру установления старшинства необходимо продолжать вдоль молекулярной цепи наибольшего старшинства. При установлении старшинства того или иного центрального атома решающее значение имеет число связанных с ним других атомов высшего старшинства. Например, $\text{CCl}_3 > \text{CHCl}_2 > \text{CH}_2\text{Cl}$.

3. Формально принимается, что валентность всех атомов, кроме водорода, равна четырем. Если истинная валентность атома меньше (например, у кислорода, азота, серы), то считается, что у этого атома есть $4-n$ (где n — действительная валентность) так называемых **фантомов-заместителей**, которым приписывается нулевой порядковый номер и присваивается последнее место в перечне заместителей. В соответствии с этим группы с двойными и тройными связями подаются так, будто они были расщеплены на две или три простые связи.

Рассмотрим представление групп $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$ и $-\text{C}_6\text{H}_5$ (схема 5.20).

Схема 5.20



Первые атомы во всех этих группах связаны соответственно с (H,C,C), (H,O,O), (O,O,O), (C,C,C) и (C,C,C). Этой информации достаточно, чтобы группу COOH разместить на первом месте (самая старшая), группу CHO – на втором, а группу —CH=CH_2 – на последнем (пятом) месте, поскольку наличие хотя бы одного атома кислорода предпочтительнее наличия даже трех атомов углерода. Итак, по порядку старшинства пять указанных групп займут последовательность $\text{COOH} > \text{CHO} > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{C}\equiv\text{CH} > \text{CH=CH}_2$.

Правила последовательного старшинства были специально созданы так, чтобы они максимально соответствовали ранней систематике Фишера, ибо по счастливой случайности оказалось, что D-глицериновый альдегид имеет именно такую конфигурацию, которую ему произвольно приписали изначально. В результате в углеводах и аминокислотах большинство D-центров и, что очень важно, сам глицериновый альдегид, имеют (R)-конфигурацию, а L-стереоизомеры часто принадлежат к (S)-ряду (схема 5.21).

Одним из исключений является L-цистеин, принадлежащий к (R)-ряду (схема 5.21), поскольку сера по правилам старшинства предпочтительнее кислорода. В системе Кана – Ингольда – Прелога (табл.

5.1) генетическое родство между молекулами во внимание не принимается. Эта система может применяться только к соединениям с известной абсолютной конфигурацией. Если конфигурация неизвестна, то соединение приходится обязательно характеризовать по знаку ее вращения.

Схема 5.21

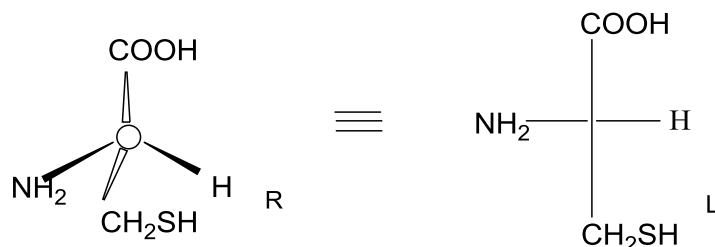
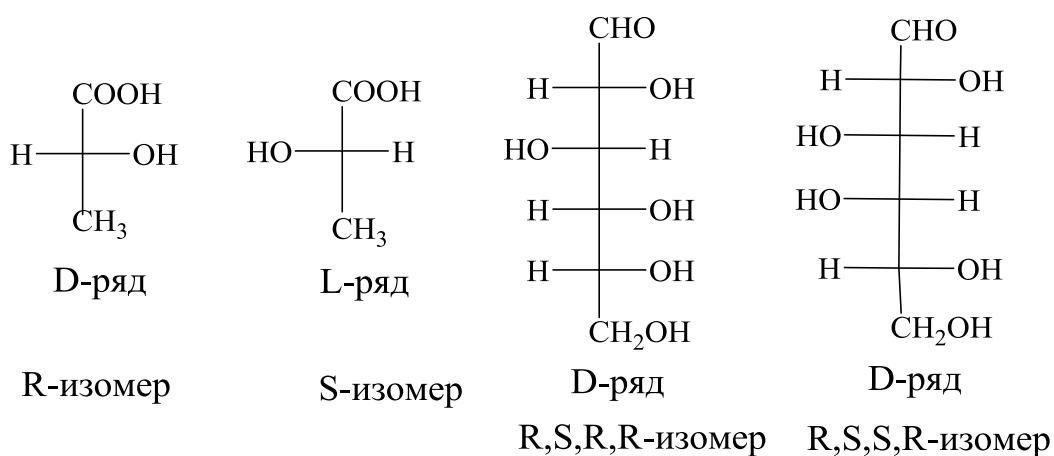


Таблица 5.1 – Старшинство некоторых групп по Кану–Ингольду–Прелогу

Услов- ный номер	Группа	Услов- ный номер	Группа	Услов- ный номер	Группа
1	H	10	CH ₂ =CH-CH ₂ - аллил	18	CH ₃ -CH=CH- пропенил
2	CH ₃ - метил	11	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ - неопентил	19	(CH ₃) ₃ C- трет-бутил
3	CH ₃ CH ₂ - этил	12	CH≡C-CH ₂ - пропаргил	20	CH ₂ =C(CH ₃)- изопропенил
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ - пропил	13	C ₆ H ₅ -CH ₂ - бензил	21	CH≡C- ацетиленил
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - н-бутил	14	(CH ₃) ₂ CH- изопропил	22	C ₆ H ₅ - фенил
6	CH ₃ (CH ₂) ₄ - н-пентил	15	CH ₂ =CH- винил	23	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ - п-толил
7	CH ₃ (CH ₂) ₅ - н-гексил	16	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)- втор-бутил	24	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ - п-нитрофенил
8	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ - изопентил	17	C ₆ H ₁₁ - циклогексил	25	4-CH ₃ -C ₆ H ₅ - м-толил
9	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ - изобутил			26	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅ - 3,5-ксилил

По правилам Кана – Ингольда – Прелога устанавливаются конфигурационные индексы хиральных соединений, представленные формулами Фишера (схема 5.22). При этом нужно учитывать, что если самый младший заместитель (4) у хирального центра расположен в проекции на горизонтальной черте («смотрит» на наблюдателя), то наблюдаемое направление падения старшинства $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ необходимо изменить на противоположное, поскольку нарушается одно из положений номенклатуры – требование «не видеть» самый младший заместитель за хиральным центром.

Схема 5.22

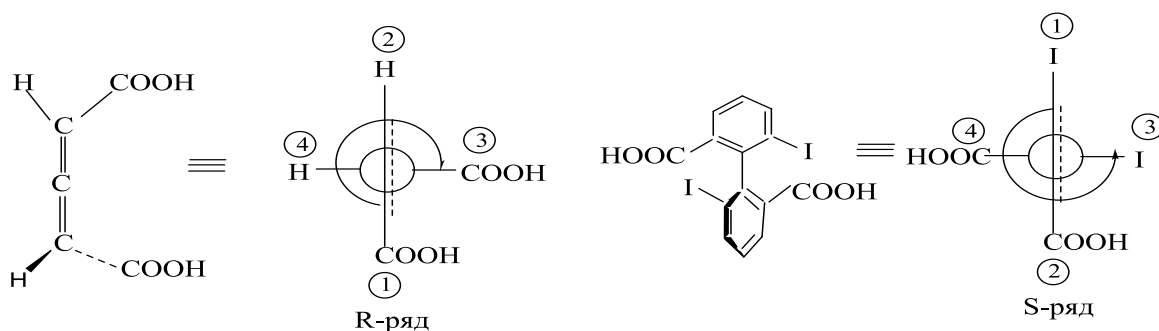


5.3.2 Конфигурационные индексы соединений с аксиальной хиральностью

Обозначения R/S могут быть применены и для соединений с аксиальной хиральностью. Для установления конфигурационного индекса объект изображают как проекцию Ньюмена на плоскость, перпендикулярную хиральной оси, и далее применяют дополнительное правило, согласно которому заместители на конце оси, ближайшей к наблюдателю, рассматриваются как такие, что имеют более высокое старшинство, чем заместители на дальнем конце оси. Тогда конфигурацию молекулы определяют направлением падения старшинства заместителей $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ по или против часовой стрелки в обычном порядке

уменьшения старшинства от первого до второго и потом третьего лиганда (схема 5.23). Ниже это показано для 1,3-аллендикарбоновой и 6,6'-диоддифенил-2,2'-дикарбоновой кислот:

Схема 5.23

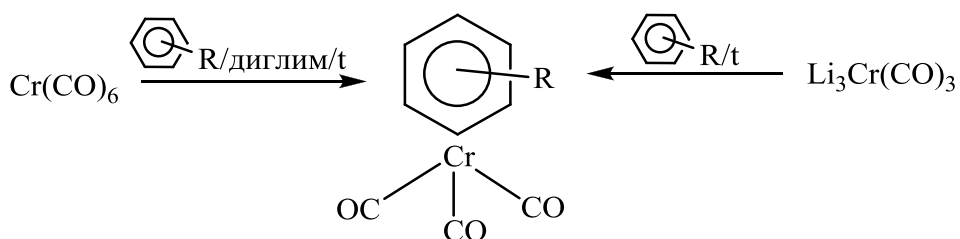


5.3.3 Конфигурационные индексы соединений с планарной хиральностью

1. Хиральные π -ареновые комплексы

Синтез таких соединений осуществляется по реакциям, представленным на схеме 5.24:

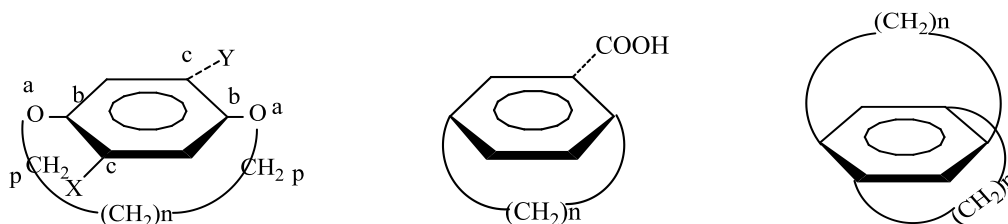
Схема 5.24



2. Циклофаны

Данный класс соединений содержит бензольное кольцо, атомы углерода которого соединены неким мостиком (схема 5.25).

Схема 5.25



1,4-диокса[n]-парациклофаны [n]-парациклофаны [m,n]-парациклофаны

В циклофанах длина цепочки определяет конфигурационную стабильность циклофанов. Например, в 1,4-диокса[*n*]парациклофане:

$n = 10$, $X = \text{Br}$, $Y = \text{COOH}$ рацемизуется уже при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$;

$n = 9$, $X = \text{H}$, $Y = \text{COOH}$ в виде S-(-)-энантиомера при $82\text{ }^{\circ}\text{C}$ имеет период полурацемизации 30,5 ч ($\Delta G^{\ddagger} = 119\text{ кДж/моль}$);

$n = 8$, $X = \text{H}$, $Y = \text{COOH}$ при $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ не рацемизуется.

Конфигурации планарных систем устанавливают по правилам:

1) выбирают плоскость хиральности. Это плоскость, где лежит наибольшее количество атомов без какой-либо деформации валентных углов, созданная ненасыщенной или сопряженной ненасыщенной системой и атомами или группами, непосредственно в ней лежащими;

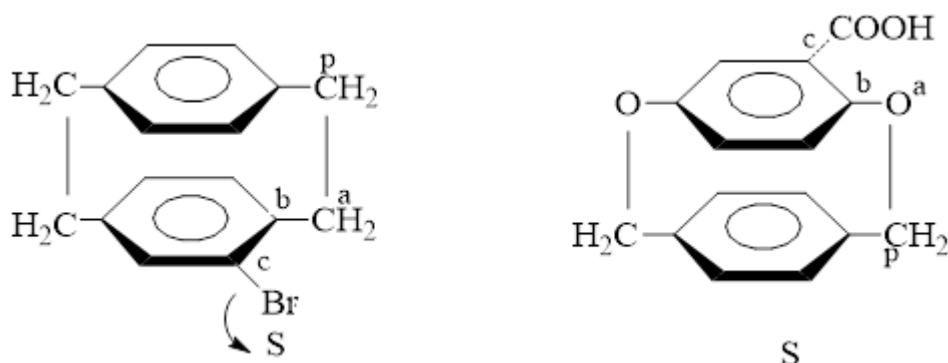
2) далее анализируют атомы, присоединенные к хиральной плоскости, но к ней не относящиеся. Из этих атомов выбирают такой, который имеет преимущество по правилам старшинства R,S-номенклатуры. Обозначают его пилотным (*p*);

3) перемещаются от *p* к расположенному в плоскости атому, с которым он непосредственно связан. Этот атом становится старшим – *a*. Если таких атомов больше, чем один, то определяют их старшинство по правилам R,S-номенклатуры и самый старший из них обозначают как *a*. Атом *a* имеет наивысший приоритет среди атомов, лежащих в плоскости хиральности;

4) аналогично определяют второй по приоритету атом *b* из тех, что лежат в плоскости хиральности и непосредственно связаны с атомом *a*. Из атомов, присоединенных к атому *b*, выбирают по тем же правилам атом с приоритетом *c*;

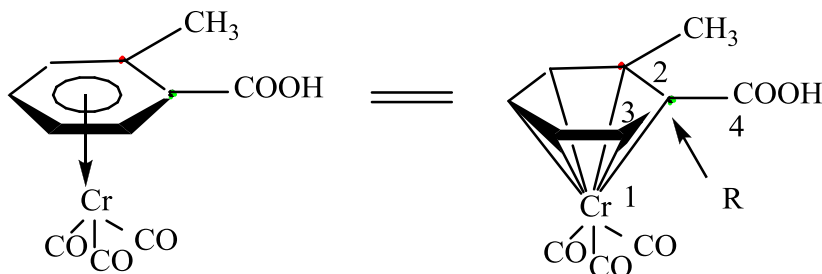
5) молекулу ориентируем так, чтобы смотреть на нее в направлении от атома *p* к хиральной плоскости, и определяем направление снижения старшинства заместителей $a \rightarrow b \rightarrow c$ по общим правилам R,S-номенклатуры (схема 5.26 – циклофаны, схема 5.27 – π -комплексы металлов).

Схема 5.26



Хотя ареновые комплексы металлов также содержат плоскость хиральности, их условно (в номенклатурных целях) трактуют как соединения с хиральными центрами, «создавая» простые одинарные ковалентные связи металла с каждым из атомов углерода цикла. После этого определяют дескриптор **центральной** хиральности для атома цикла с наивысшим приоритетом (схема 5.27).

Схема 5.27



5.3.4 Конфигурационные индексы соединений со спиральной хиральностью

Спираль независимо от ее строения всегда хиральна и характеризуется **шагом и направлением вращения**. Правовращающая спираль (вращение по часовой стрелке с перемещением вдоль оси в направлении от наблюдателя) имеет конфигурационный символ **P** (plus (лат.) – больше), левовращающая – **M** (minus (лат.) – меньше).

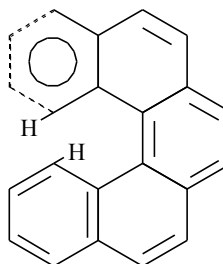
В процессе аннелирования бензольных колец к нафталиновой системе молекулы закручиваются, приобретая форму винтовой поверхности (схема 5.28). Уже пятый цикл, а при наличии заместителей даже четвертый, невозможно разместить в той же плоскости, что и первые. Поскольку винтовая поверхность хиральна, то молекулы гелиценов, начиная с пентагелицена, могут существовать в виде стабильных энантиомеров (ΔG^\ddagger – барьер рацемизации):

Схема 5.28

Пентагелицен

M – (–)

$\Delta G^\ddagger = 102$ кДж/моль



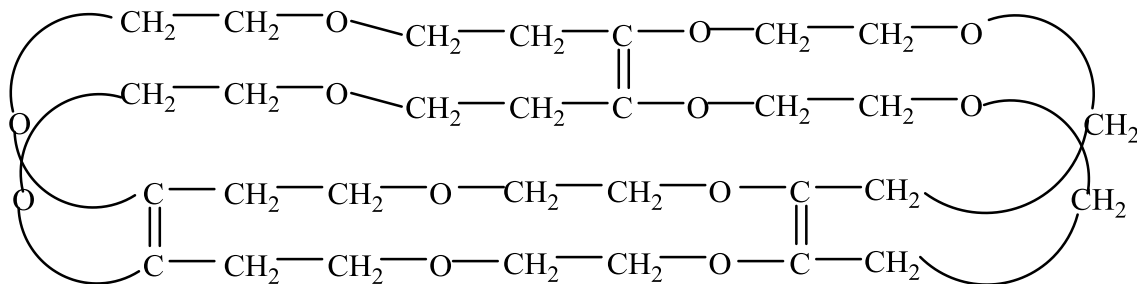
В 1954 г. Л. Полинг получил Нобелевскую премию за открытие α -спиральной конфигурации полипептидной цепи. Оказалось, что большая часть важных природных полимеров типа белков, нуклеиновых кислот образуют молекулярные цепи, которые частично или полностью имеют форму спирали.

5.4 Хиральность макроциклических молекул

Макроциклы способны образовывать уникальные типы молекулярных структур, имеющих левую или правую спиральность.

Например, у соединения на схеме 5.29 главная цепь имеет вид так называемой «ленты Мебиуса», которая должна существовать в виде двух энантиомерных форм. Это соединение было синтезировано и действительно оказалось хиральным.

Схема 5.29



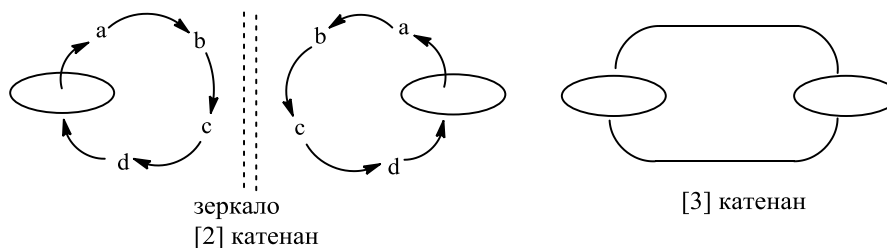
Циклы, состоящие из 60 и более атомов, могут существовать в виде узлов (схема 5.30), которые завязаны слева направо или справа налево, и потому должны быть хиральными.

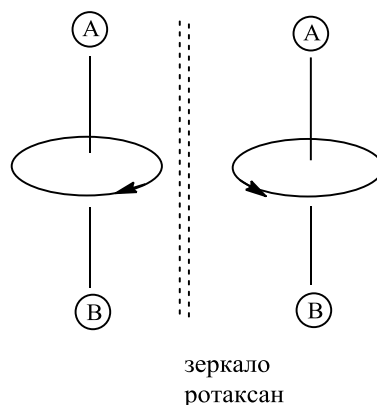
Схема 5.30



Хиральными могут быть также соответствующим образом замещенные катенаны и ротаксаны. Эти соединения состоят из двух или нескольких самостоятельных частей, которые не связаны между собой ковалентными связями, однако удерживаются вместе. Катенаны построены из двух или нескольких циклов, соединенных как звенья цепи; в ротаксанах линейная молекула продета сквозь циклическую молекулу и не может из нее «выскользнуть» благодаря наличию объемных конечных групп (схема 5.31).

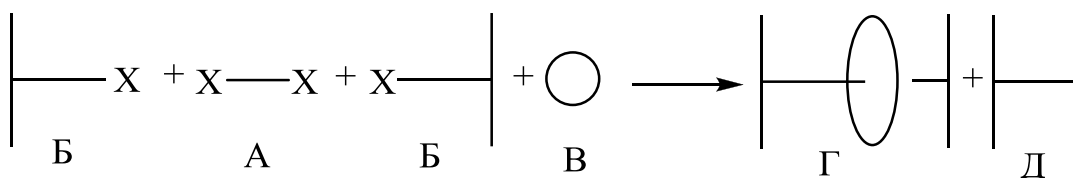
Схема 5.31





Катенаны и ротаксаны можно получить либо статистическим синтезом, либо направленным синтезом. Принцип статистического синтеза объяснен такой схемой:

Схема 5.32



Соединение **А** связывается с двух концов с остовом **Б** в присутствии большого избытка макроциклического соединения **В**. В реакции с молекулами **Б** какая-то часть молекул **А** должна случайно оказаться продетой сквозь цикл **В**, поэтому наряду с продуктами **Д** образуется некоторое количество ротаксана **Г**. Примеры статистического синтеза катенанов и ротаксанов:

Схема 5.33

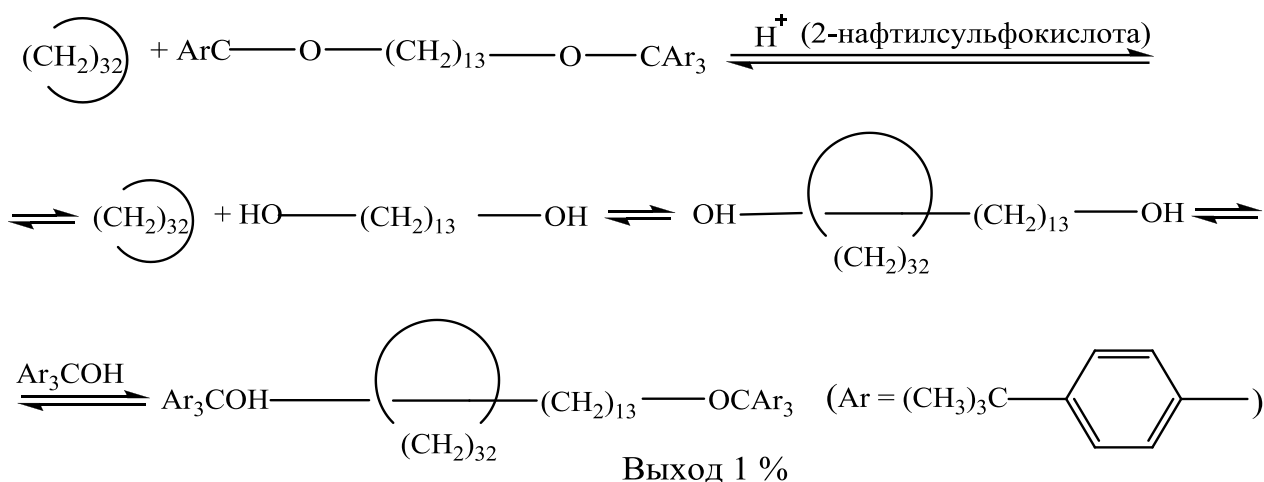
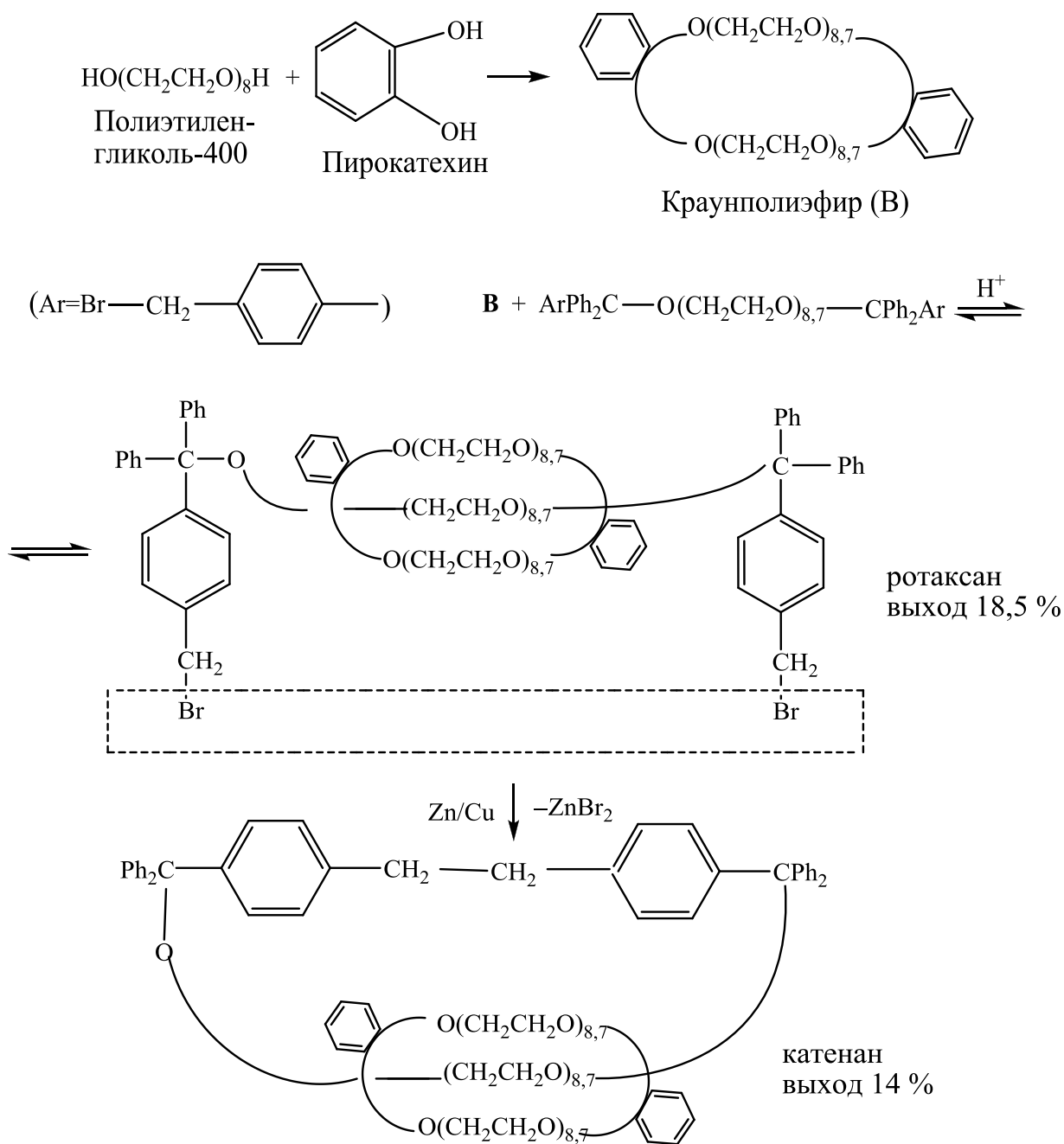


Схема 5.34



Хиральные катенаны и ротаксаны еще не получены.

5.5 π-Диастереомерия

Превращение одного диастереомера в другой называют **эпимеризацией**. По этому признаку диастереомеры разделяют на:

σ-диастереомерные конфигурации, что эпимеризуются с промежуточным разрывом σ-связи;

π-диастереомерные конфигурации, что эпимеризуются с разрывом и последующим замыканием π-связи.

Эпимеризация D-глюкозы в D-маннозу и D-фруктозу (схема 5.35) является примером конфигурационных преобразований σ-диастереомеров с разрывом σ-связи.

Эпимеризация малеиновой кислоты в фумаровую является примером конфигурационных преобразований π-диастереомеров с разрывом π-связи (схема 5.36).

Схема 5.35

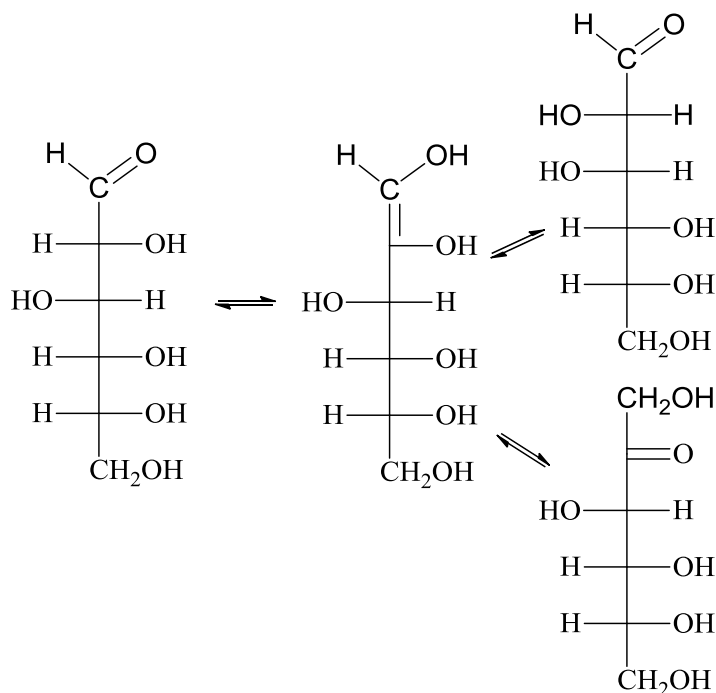
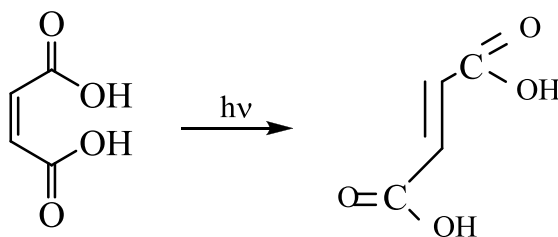


Схема 5.36

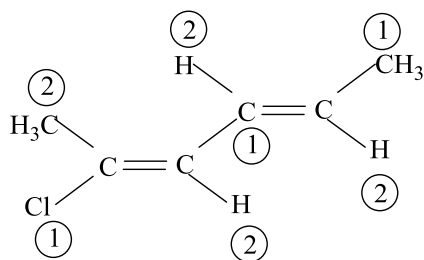
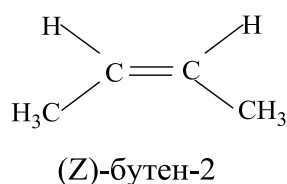


π -Диастереомеры, как правило, называют геометрическими изомерами.

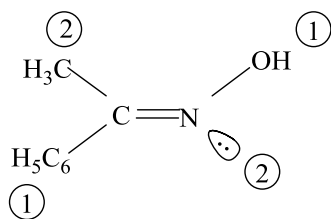
5.5.1 Конфигурационные индексы π -диастереомеров

Для установления конфигурационных индексов геометрических изомеров ненасыщенных соединений применяют правила последовательного старшинства. Заместители в каждом конце кратной связи в процессе установления старшинства должны рассматриваться отдельно. Если заместители, имеющие высшее старшинство, расположены с одной и той же стороны двойной связи, то соединению указывают приставку Z (от нем. *zusammen* – вместе), а если с разных сторон – приставку E (*entgegen* – напротив). Ниже приведены примеры отнесения структур с использованием (Z,E)-обозначений.

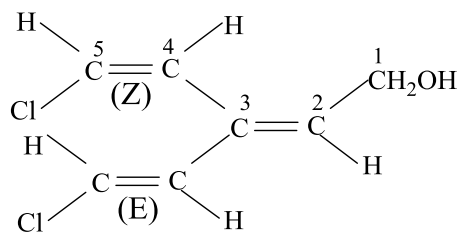
Схема 5.37



(2,3E),(4,5E)-2-хлоргексадиен-2,4



(E)-оксим ацетофенона

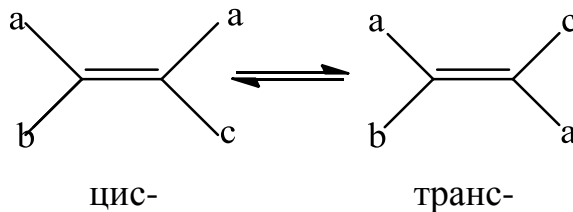


5-хлор-3[2(E)-хлорвинил]пентадиен-2(Z)-4(Z)-ол-1

Последний пример демонстрирует, что преимущественное право включения в главную цепь имеет звено с Z-конфигурацией.

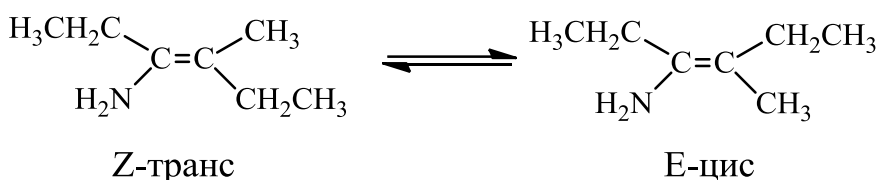
Если есть одинаковые заместители, которые расположены с одной и той же стороны двойной связи, то соединение можно обозначить приставкой *цис-*, а если с разных сторон, то приставкой *транс-* (схема 5.38).

Схема 5.38



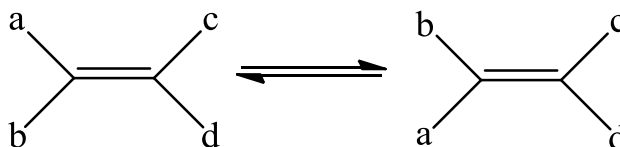
Современные названия базируются на правилах старшинства Кана – Ингольда – Прелога. Нужно помнить, что между *Z/E* и *цис/транс*-номенклатурами прямого соответствия нет (схема 5.39).

Схема 5.39



5.5.2 Алкены

Плоскость двойной связи является одновременно и плоскостью симметрии, обуславливающей ахиральность алкенов:



Барьер вращения вокруг двойной связи в алкенах ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$; $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) $\sim 250\text{--}270$ кДж/моль. Этого достаточно для существования индивидуальных π -диастереомеров. То есть геометрические изомеры достаточно стабильны. Более стабильными обычно являются *E*-изомеры. Поэтому если происходит эписмеризация, она осуществляется в направлении от *Z* к *E* (см. схему 5.36).

В ряде случаев более стабильными являются *Z*-изомеры. Например:

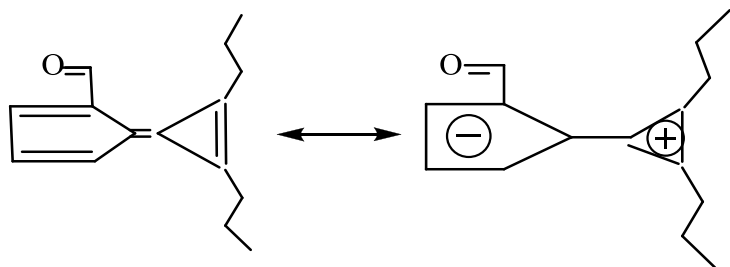
Схема 5.40

Это объясняется следствием взаимодействия полярных заместителей – атомов галогенов – между собой (дисперсионное взаимодействие). На конформационную стабильность π -диастереомеров существенно влияет полярность окружения двойной связи. В случае, когда заместители различаются по электронным свойствам, барьер вращения поляризованной двойной связи резко снижается. Например:

Схема 5.41

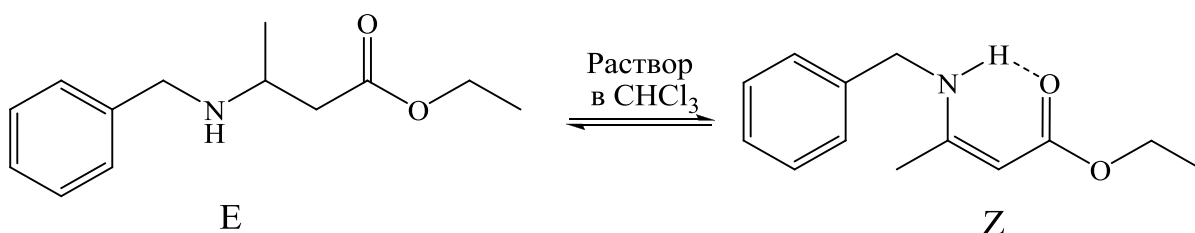
$$\Delta G = 180 \text{ кДж/моль}$$

Иногда снижению барьера вращения и порядка связи способствует частичный одинарный порядок связи (схема 5.42):

Схема 5.42

$$\Delta G = 184 \text{ кДж/моль}$$

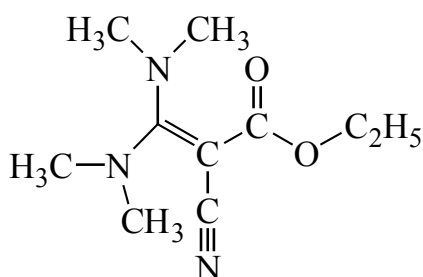
Энергетический барьер активации эписмеризации уменьшается в случае сольватационных эффектов. Например, соединение из схемы 5.43 в кристаллическом состоянии существует как E-форма, в растворе осуществляется эписмеризация E \rightarrow Z:

Схема 5.43

В ДМСО соотношение изомеров: $\chi_E : \chi_Z = 1 : 0,5 = 2:1$, $\Delta G^\# = 57$ кДж/моль. Это объясняется низким барьером вращения ($\Delta G^\#$) и образованием в неполярных растворителях внутримолекулярной водородной связи в Z-форме.

В сопряженных π - π и p - π системах барьеры вращения вокруг двойных и одинарных связей могут выравниваться и конфигурационные изменения протекают так же легко, как и конформационные (схема 5.44):

Схема 5.44



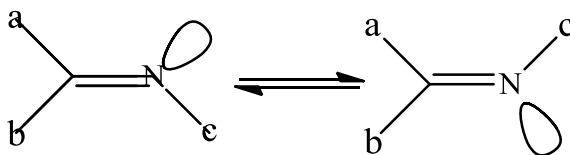
$$\Delta G^\#_{(C-N)} = 58,3 \text{ кДж/моль}$$

$$\Delta G^\#_{(C=C)} = 56,6 \text{ кДж/моль}$$

5.5.3 Азометины, оксимы, гидразоны, семикарбазоны, азобензолы

В общем виде азотсодержащие π -диастереомеры приведены на схеме 5.45:

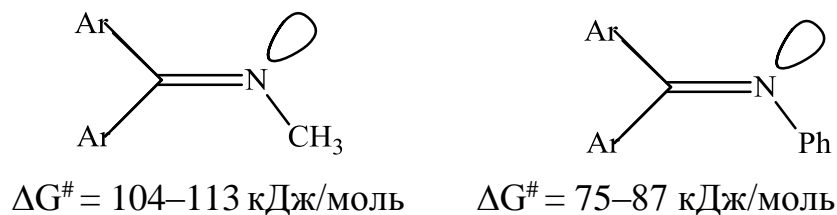
Схема 5.45



Конфигурационная стабильность π -диастереомеров определяется, главным образом, природой заместителей при атоме азота. Увеличение электроотрицательности атома азота и объема заместителей затрудняет эпимеризацию. В растворах концентрация доминирующей формы определяется соотношением объемов радикалов а, в, с и отталкиванием между заместителями и неподеленной парой электронов атома азота.

1. Азометины:

Схема 5.46



Для диастереомеров азометинов (схема 5.47) состав равновесной смеси приведен в табл. 5.2.

Схема 5.47

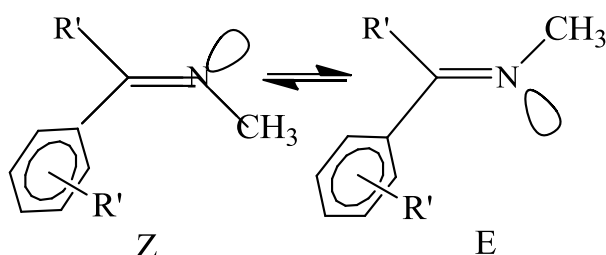


Таблица 5.2 – Состав равновесной смеси азометинов (схема 5.47)

R	R'	Концентрация, %	
		Z-форма	E-форма
H	H	0	100
2-CH ₃	2-CH ₃	58	42
H	Me	7	93
H	H-Pr	30	70
H	i-Pr	95	5
H	t-Bu	100	0

2. С начала 80-х гг. XIX в. известны диастереомерные **оксимы**. Оксимы ароматических карбонильных соединений являются достаточно стабильными, в некоторых случаях могут быть выделены обе формы. Полученные из алифатических соединений оксимы существуют, как правило, в виде смесей:

Схема 5.48

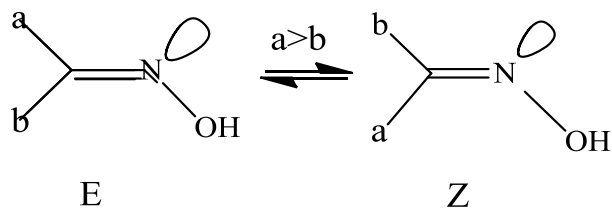
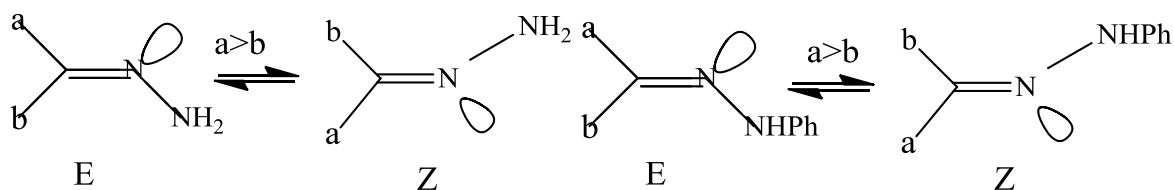


Таблица 5.3 – Состав равновесной смеси оксимов (схема 5.48)

a	b	Z-форма, %	E-форма, %
Me	H	61	39
Et	H	44	56
i-Pr	H	27	73
C ₆ H ₁₁	H	30	70
Et	Me	26	74
Ph	Me	6	94
t-Bu	i-Pr	0	100

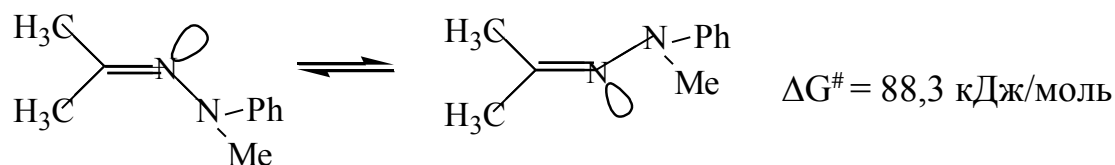
3. Первое удачное разделение диастереомерных фенилгидразонов осуществлено в 1890 г. Известны отдельные случаи разделения на *син*- и *анти*-формы как **гидразонов**, так и **фенилгидразонов**:

Схема 5.49



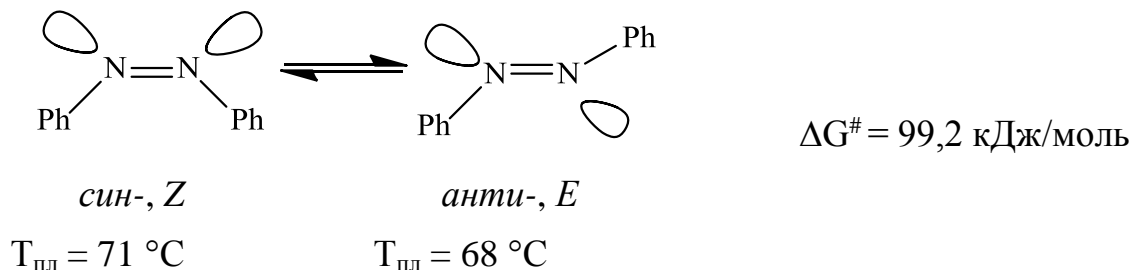
Барьер эпимеризации гидразонов значительно ниже, чем у алкенов:

Схема 5.50



4. **π -Диастереомеры** азосоединений эпимеризируются согласно схеме 5.51:

Схема 5.51



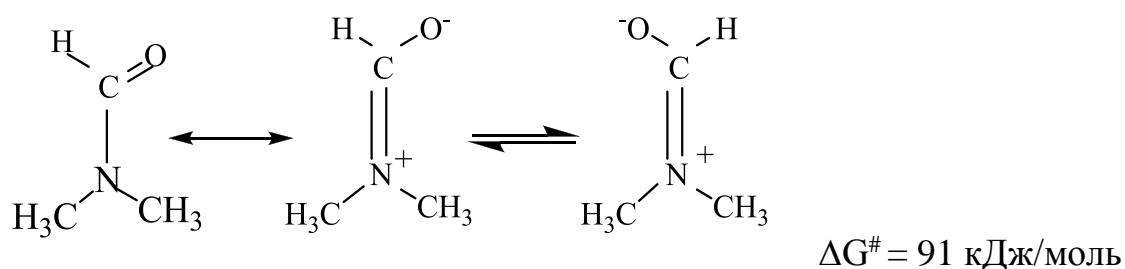
Наиболее изучена эпимеризация азобензола.

5.5.4 Амиды

Все структурные проблемы, связанные с амидной группировкой, имеют значительный научный интерес, так как указанный фрагмент является основой для построения полипептидной цепи белков.

N,N-диметилформамид (ДМФА) является самым известным примером заторможенного вращения вокруг формально простой σ -связи с образованием диастереомеров со значительным энергетическим барьером.

Схема 5.52



Возникновение такого барьера обусловлено весомым вкладом в мезомерию биполярной структуры. Доказательством существования в растворе диастереомеров являются различные химические сдвиги N-метильных групп. Методом динамического ЯМР определена температура **коалесценции** этих сигналов ($T \sim 150 \text{ }^{\circ}\text{C}$) и рассчитана величина ΔG^{\ddagger} (91 кДж/моль).

Для равновесной смеси Z и E-форм амидов (схема 5.53) ее состав зависит от объема заместителей (табл. 5.4) – количество Z-формы уменьшается при увеличении объема заместителей.

Схема 5.53

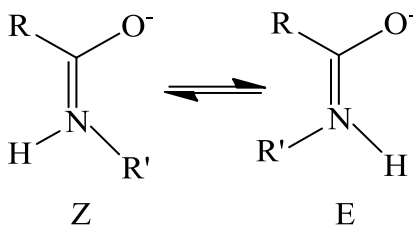


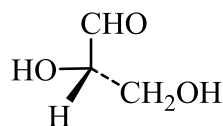
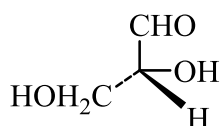
Таблица 5.4 – Состав равновесной смеси амидов (схема 5.53)

R	R'	Z-форма, %	E-форма, %	ΔG^\ddagger , кДж/моль
H	Me	92	8	80
H	t-Bu	82	18	
H	Ph	73	27	
Me	Ph	99	–	
Me	2-MeC ₆ H ₄	94	6	
Me	2,4,6-(t-Bu) ₃ C ₆ H ₂	55	45	100

5.6 Задания для самостоятельной работы

5.6.1 Изображение перспективных формул энантиомеров и установление их конфигурационных индексов.

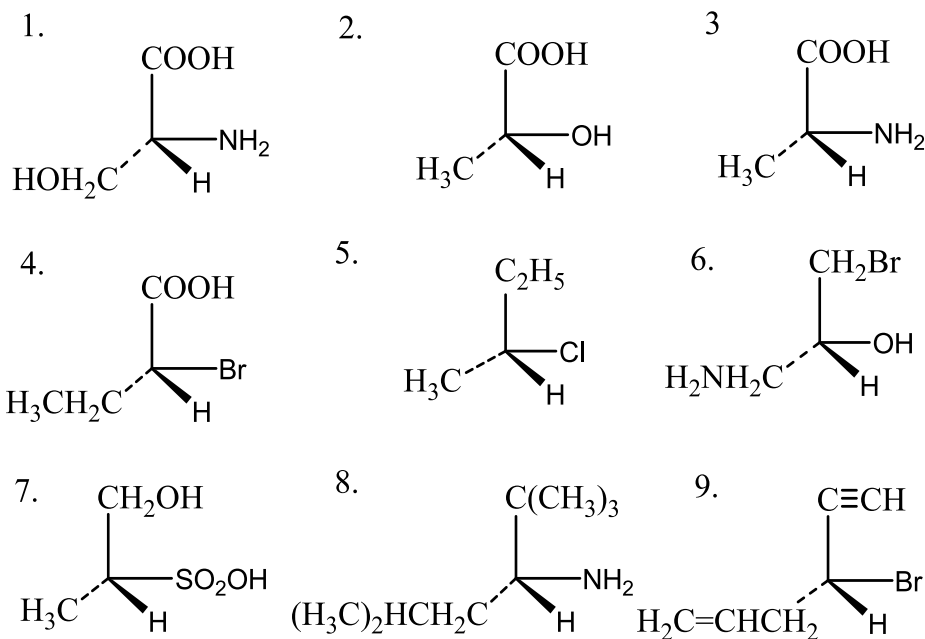
Пример:



D ряд, R-2,3-дигидроксипропаналь;

L ряд, S-2,3-дигидроксипропаналь

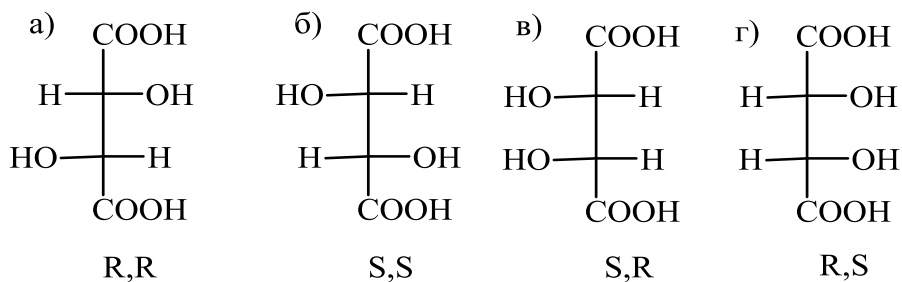
Задания: назвать по номенклатуре ИЮПАК соединения и написать их энантиомеры в виде перспективных формул.



5.6.2 Изображение проекционных формул хиральных соединений и установление их абсолютной и относительной конфигурации.

Пример:

2,3-дигидроксобутандиовая кислота



Пары а) и б), в) и г) – энантиомеры, все остальные комбинации – диастереомеры.

Задания: написать проекционные формулы Фишера и назвать соединения в терминах R,S-номенклатуры. Указать, какие из них являются энантиомерами, а какие диастереомерами.

2.1 2-бром-3-гидроксипентандиовая кислота;

2.2 эритроза;

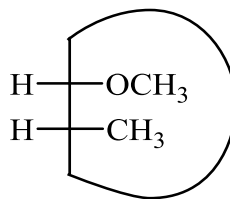
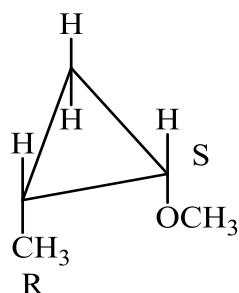
2.3 2-амино-3-гидроксибутановая кислота;

2.4 гександиол-3,4;

2.5 2-бром-гексанол-3.

5.6.3 Изображение формул Фишера циклических соединений и установление их конфигурационных индексов

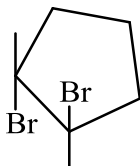
Пример:



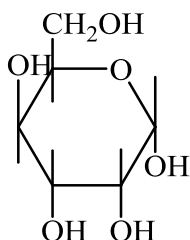
формула Фишера

Задания: назвать в терминах R,S-номенклатуры и написать формулы Фишера для соединений.

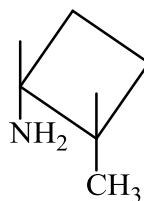
3.1



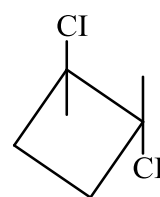
3.2



3.3



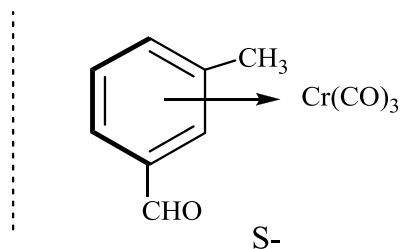
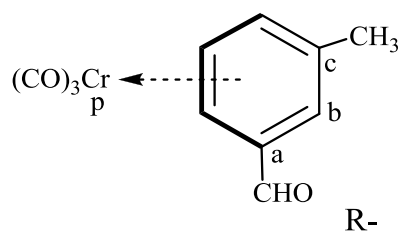
3.4



5.6.4 Установление типа хиральности и конфигурационных индексов оптически активных соединений

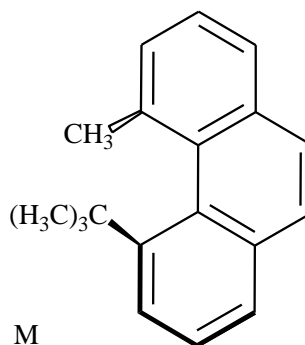
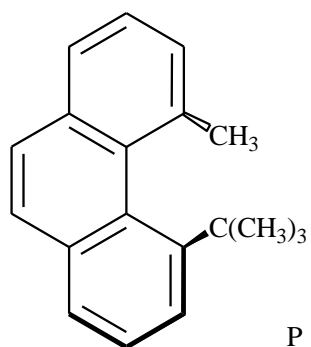
Пример 1:

Планарная хиральность



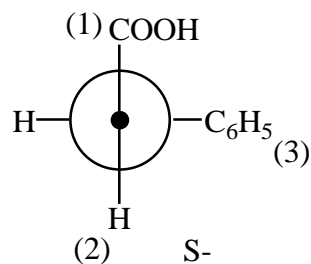
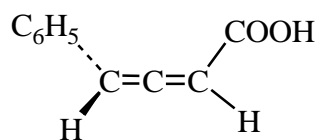
Пример 2:

Спиральная хиральность

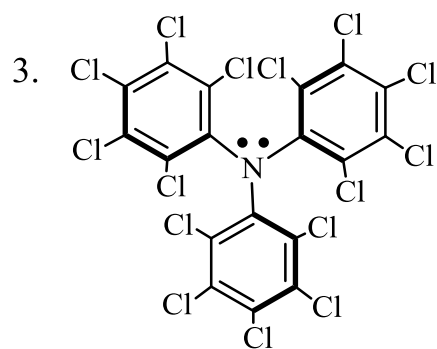
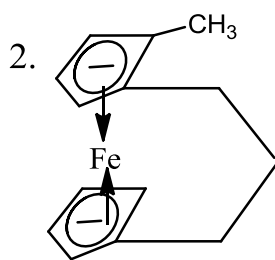
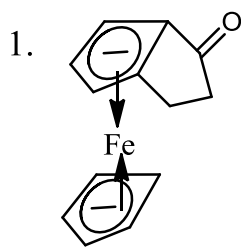


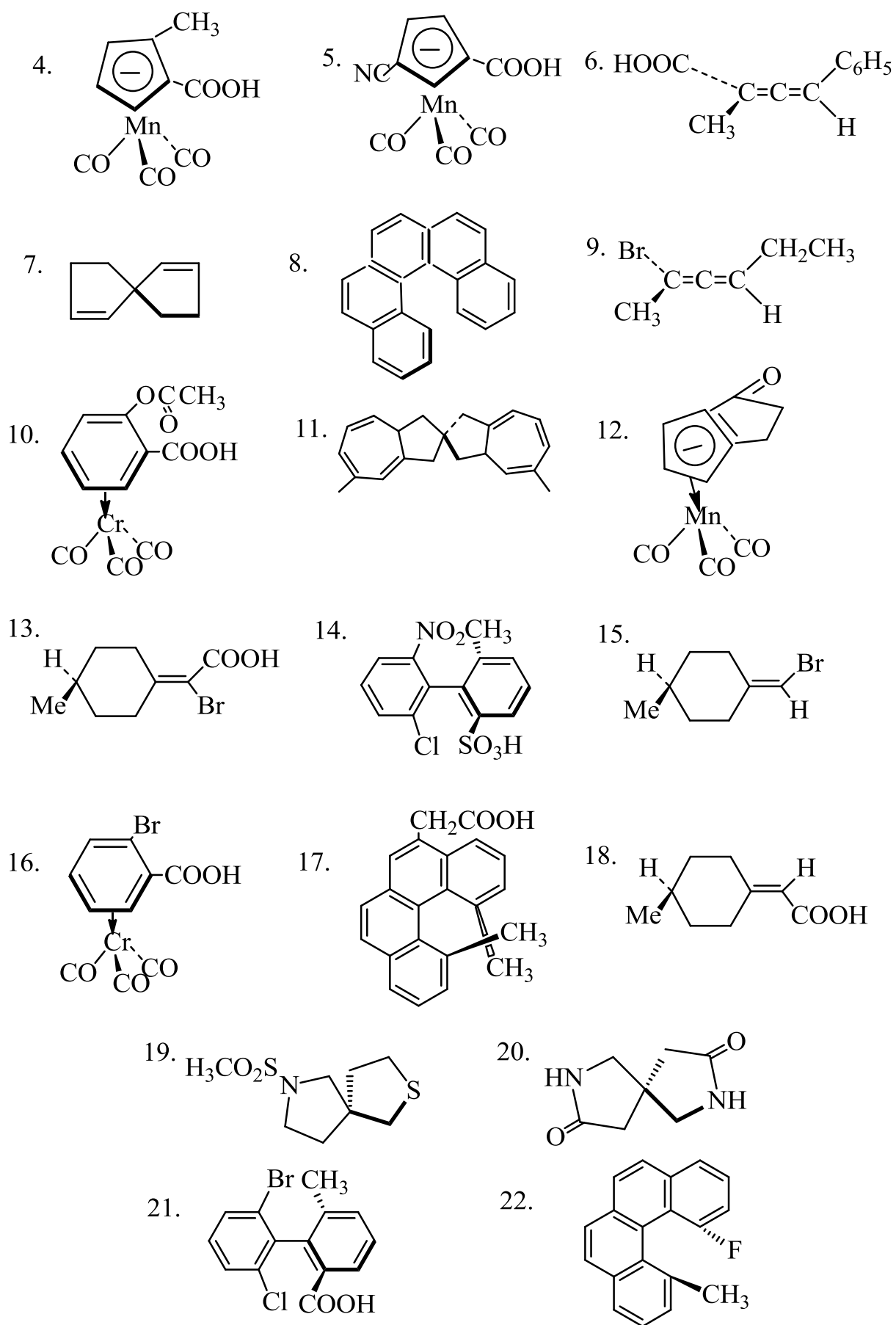
Пример 3:

Аксиальная хиральность



Задания: указать конфигурационные индексы соединений и тип хиральности.





6. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ ХИРАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЫ

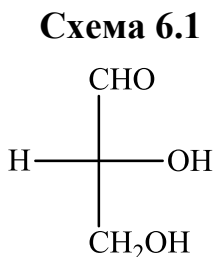
Выделение оптически активного вещества и установление его структуры предусматривает дальнейшее установление конфигурации элемента хиральности.

Установление связи между знаком вращения плоскости поляризации света веществом и направлением связей вокруг «особой» точки внутри молекулы является содержанием изучения его относительной или абсолютной конфигурации.

6.1 Химические методы установления конфигурации

Почти до середины XX в. конфигурацию соединений определяли только в отношении конфигурации выбранного как стандарта подобного соединения. Отсюда и происхождение термина «корреляция», т. е. сопоставление, взаимосвязь. На то время конфигурация главным стандартным соединениям давалась **произвольно**. Конфигурация всех остальных соединений была корректна лишь в отношении выбранного стандарта. Для разных типов и классов хиральных соединений существовали свои стандарты. Таким образом были созданы корреляционные ряды и довольно длительное время между ними не было никакой связи.

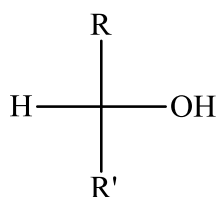
Важнейшим среди стандартов является глицериновый альдегид, правовращающему (+)-энантиомеру которого приписана D-конфигурация (R-изомер, схема 6.1):



Именно его конфигурация является основой корреляции хиральных центров углеводов и серии оптически активных соединений с

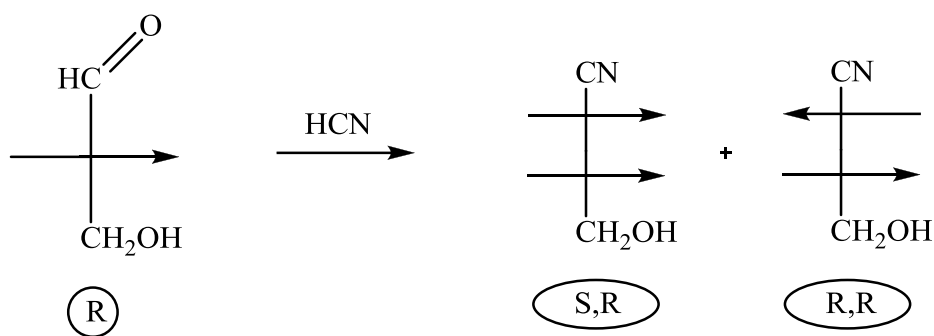
асимметрическим атомом углерода во вторичных спиртах (схема 6.2).

Схема 6.2



Корреляции проводились преобразованием соединений неизвестной конфигурации в соединения известной конфигурации или наоборот. Учитывая, что в процессе реакции хиральный центр не принимает участия в преобразовании, продукт должен иметь ту же конфигурацию, что и исходное соединение:

Схема 6.3



или

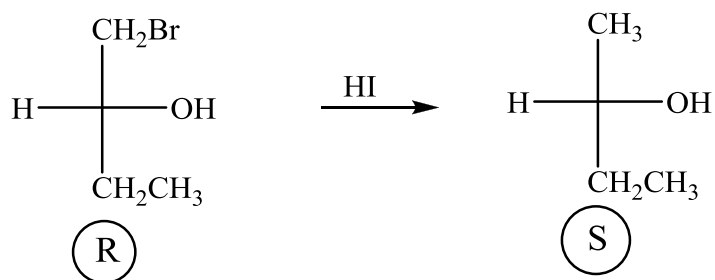
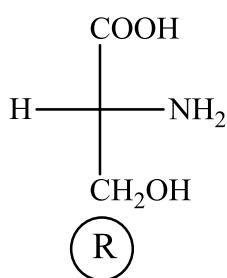


Схема 6.4

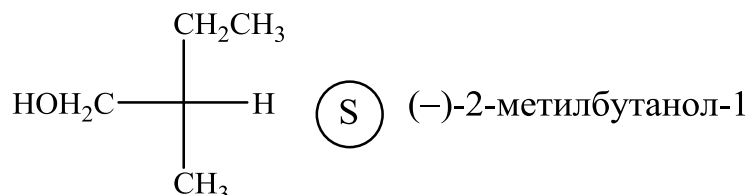


Стандартом для природных аминокислот выбран правовращающий энантиомер серина (схема 6.4).

В терпенах и стероидах есть отличный от глицеринового альдегида и серина тип асимметрического центра, а именно третичный атом углерода $\text{RR}'\text{R}''\text{C}-\text{X}$. По стандарту для

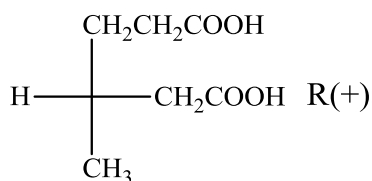
таких соединений выбран простейший оптически активный амиловый спирт [S(-)-2-метилбутанол-1]:

Схема 6.5



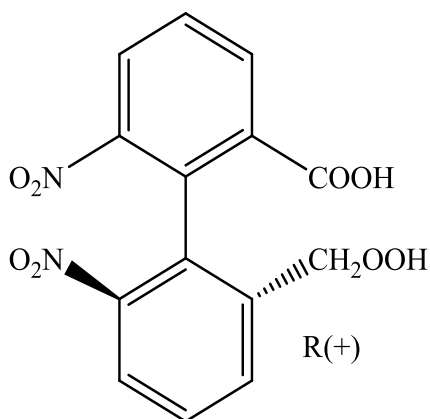
Получают этот спирт ферментативно и структура его коррелирует со структурой многих терпенов путем достаточно долгого и сложного синтеза, на одном из промежуточных этапов которого фигурирует оптически активная R-(+)-3-метиладипиновая кислота (схема 6.6):

Схема 6.6



Аналогично были выбраны стандартные соединения с произвольно приписанной конфигурацией для некоторых других типов оптически активных соединений. Для атропоизомеров стандартом является дифеновая кислота (схема 6.7), что дает возможность модифицировать как карбоксильные группы, так и нитрогруппы:

Схема 6.7



Особенно важным является преобразование $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$, поскольку $-\text{NH}_2$ может быть трансформирована в другие функциональные группы и давать начало новым сериям корреляций.

Конфигурация, выведенная на основе ряда химических соотношений со стандартом, правильная в том случае, если правильная конфигурация исходного стандарта.

Суть химической корреляции заключается в реализации методами синтеза перехода данной химической структуры (один из энантиомеров (+)-Э или (-)-Е в структуру ближайшего стандарта.

Метод I: (+)-Э \rightarrow А \rightarrow Б \rightarrow В \rightarrow Г \rightarrow стандарт

Метод II: (+)-Э \leftarrow А \leftarrow Б \leftarrow В \leftarrow Г \leftarrow стандарт

Метод III: направление синтеза не имеет особого значения для корреляции, поэтому возможен вариант проведения корреляции как от стандарта, так и от данной химической структуры: (+)-Э \rightarrow А \rightarrow Б \rightarrow В \leftarrow Г \leftarrow стандарт.

Конфигурация считается также надежно определенной даже тогда, когда синтез в вариантах I–III дает не идентичное соединение, а энантиомер. Например, сравниваются свойства промежуточного продукта (+)-В и (-)-В:

(+)-Э \rightarrow Б \rightarrow (+)-В

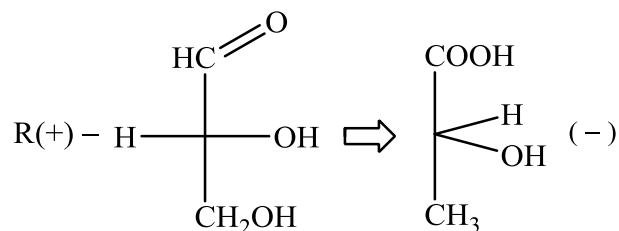
(-)-В \leftarrow Г \leftarrow стандарт

Более того, установленные в результате корреляции (+)-Е \rightarrow стандарт конфигурации промежуточных веществ А, Б, В, Г могут быть стандартными для всех последующих корреляций на их основе. Основное требование при проведении химических корреляций: **не атаковать элемент хиральности ни прямым, ни косвенным путем.** Это касается непосредственного окружения хирального центра и лигандов, определяющих конфигурационную стабильность хиральной оси и плоскости.

Рассмотрим взаимную корреляцию общепринятых стандартов.

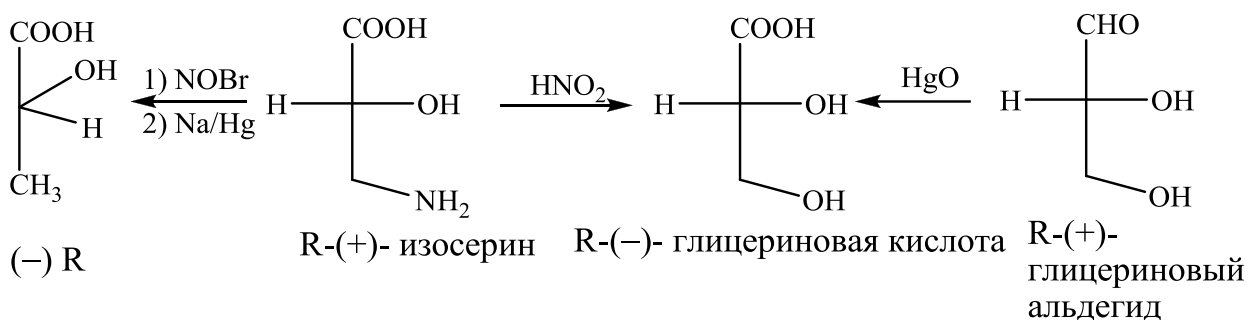
Пример 1. Пусть известна конфигурация R-(+)-глицеринового альдегида. Необходимо установить конфигурацию левовращающей молочной кислоты (схема 6.8).

Схема 6.8



Для этого нужно воспользоваться уже известными корреляциями изосерина. Известно, что в R-(+)-изосерине во время обработки NOBr происходит замена $\text{NH}_2 \rightarrow \text{Br}$, а восстановление бромметильного производного Na/Hg дает именно R-(-)-молочную кислоту (схема 6.9):

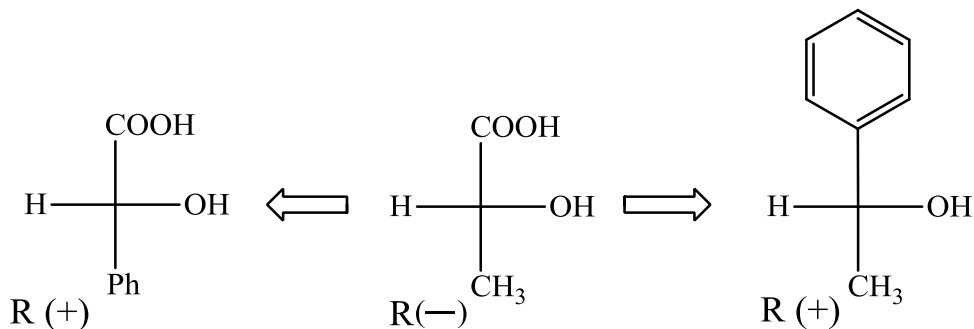
Схема 6.9



С другой стороны, обработка R-(+)-изосерина HNO_2 ведет, с сохранением конфигурации, к R-(-)-глицериновой кислоте. Окисление R-(+)-глицеринового альдегида с помощью HgO дает также R-(-)-глицериновую кислоту, вращающую плоскость поляризации влево. Все приведенные процессы не затрагивают непосредственного окружения хирального центра, поэтому установленная таким образом конфигурация (-)-молочной кислоты не вызывает сомнений. Была реализована последовательность и установлено, что вследствие корреляции со стандартным R-(+)-глицериновым альдегидом левовращающая молочная кислота имеет конфигурацию R: (-)-E←A→B←стандарт.

Левовращающая молочная кислота коррелирует с правовращающим α-фенилэтиловым спиртом и правовращающей миндальной кислотой, т. е. является важным стандартом для новых корреляций:

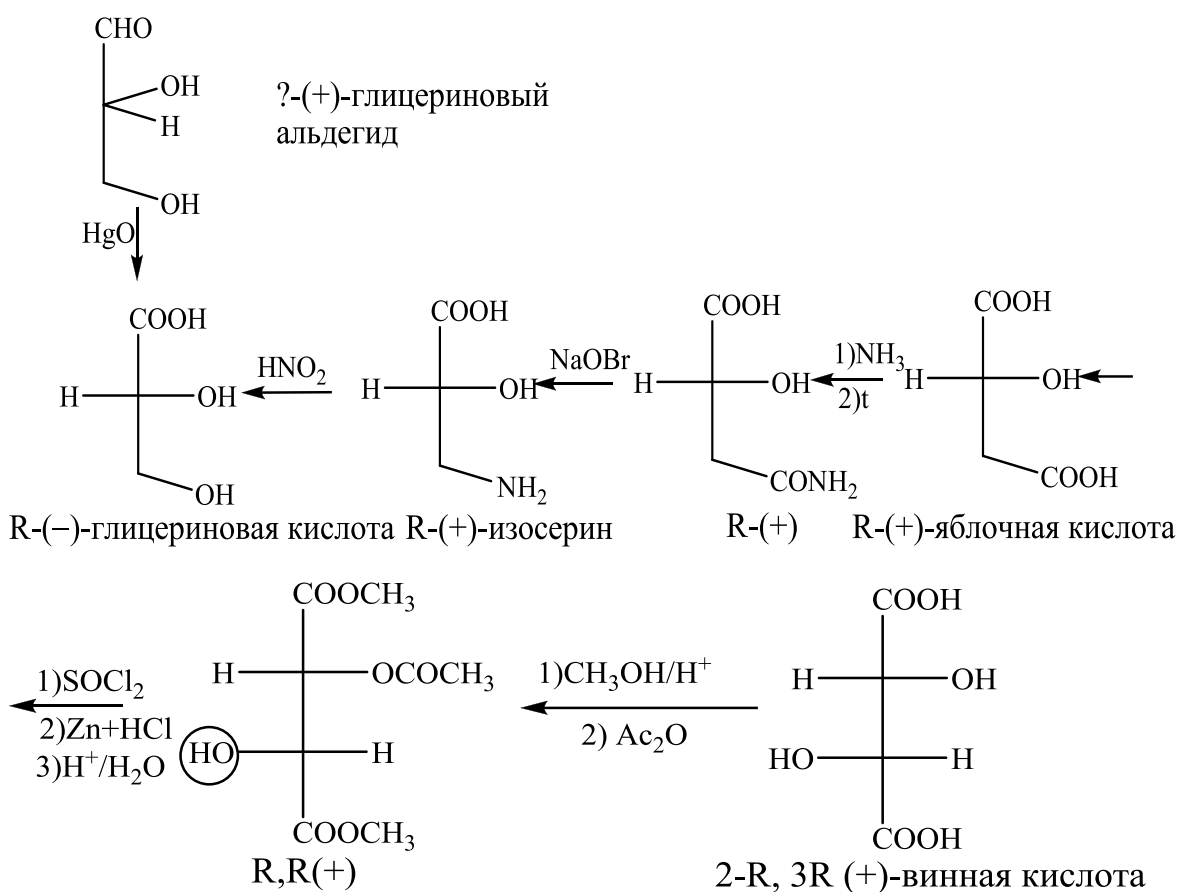
Схема 6.10



Пример 2. Необходимо определить конфигурацию правовращающего глицеринового альдегида, если известны конфигурации мезовинной и оптически активных винных кислот.

Вариант А.

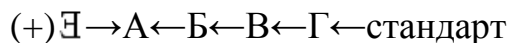
Схема 6.11



R-(-)-глицериновая кислота образуется в результате окисления правовращающего глицеринового альдегида. Таким образом, из

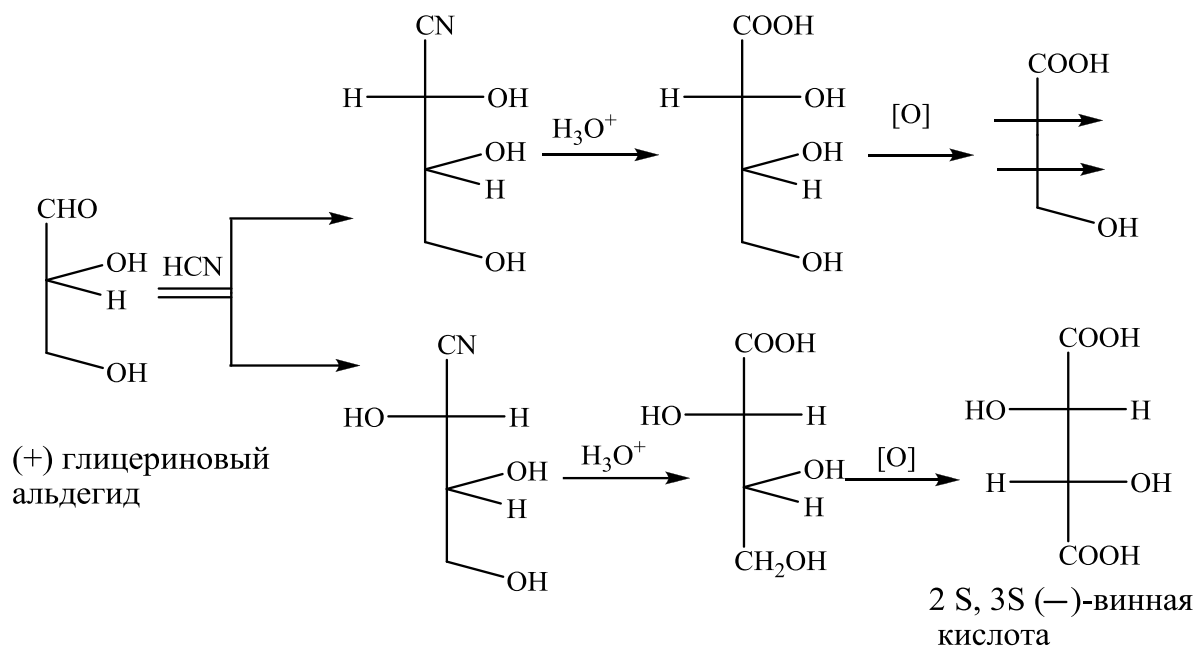
рассматриваемой корреляции следует, что правовращающий глицериновый альдегид имеет R-конфигурацию.

В этом случае имеем последовательность операций:

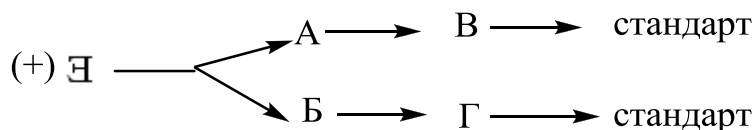


Вариант Б. Проводим циангидринный синтез, получаем пару диастереомеров. Разделяем их. С каждым из диастереомеров осуществляем одинаковые превращения (схема 6.12):

Схема 6.12



Анализ результатов корреляции позволяет утверждать, что правовращающий глицериновый альдегид имеет R-конфигурацию. В варианте Б последовательность операций при корреляции стандарта с химической индивидуальностью является иной:

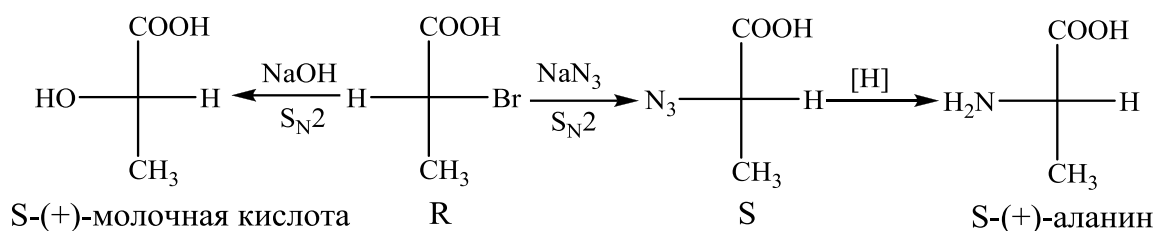


Существенную помощь при проведении химических корреляций может дать стереохимический атлас.

Иногда проводят преобразования с участием хиральных центров. Этот прием используют для реакций с известными механизмами. Так, реакции S_N2 происходят с инверсией конфигурации у реакционного центра. С

помощью последовательных реакций (+)- молочная кислота была скоррелирована с конфигурацией S-(+)-аланина:

Схема 6.13



6.2 Биохимические методы

Конфигурацию гомологов можно определить по знаку оптического вращения. В гомологичных рядах вращение, как правило, изменяется постепенно в одном направлении, поэтому, если известна конфигурация достаточного количества членов данного ряда, конфигурацию остальных можно установить экстраполяцией.

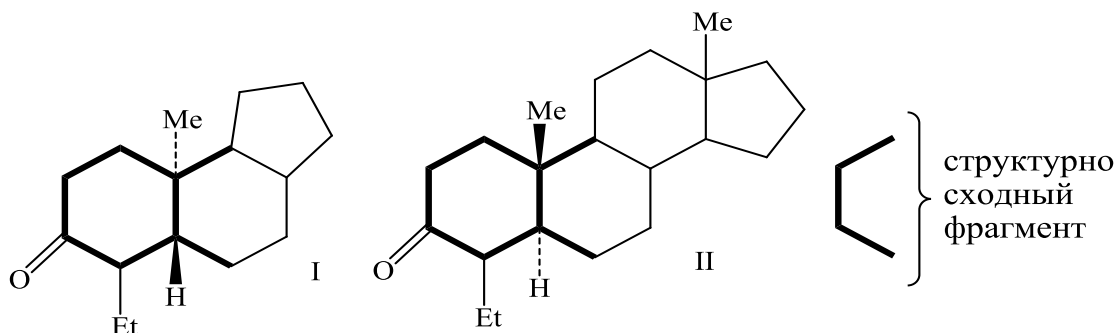
У ряда одного класса соединений, например, аминокислот, определенный фермент атакует молекулы только одной конфигурации. Если какой-то фермент атакует только S-аминокислоты, не касаясь R-формы, и это экспериментально доказано на ряде примеров, то еще одна аминокислота, которая подвергалась действию того же фермента, должна принадлежать к S-ряду.

6.3 Физические методы

Можно использовать почти любой физический метод. Чаще используют хироптические методы (ДОО и КД) и спектроскопию ЯМР.

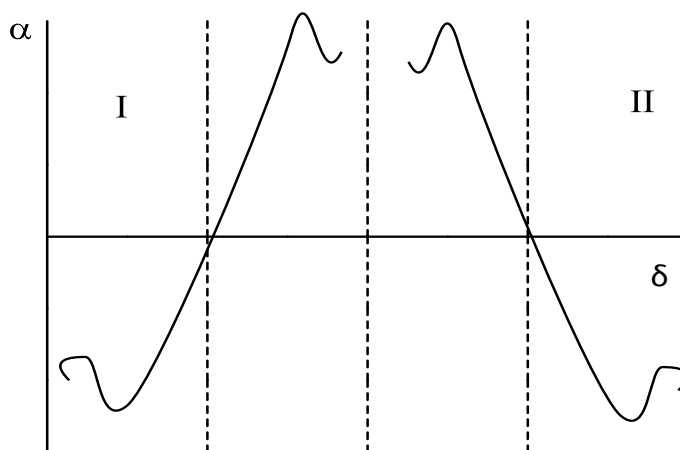
1. Самый простой способ использования **хироптических методов** для установления конфигурации – это сравнение параметров ДОО и КД в сериях похожих соединений:

Схема 6.14



Во время определения относительных конфигураций соединений I и II (схема 6.14) эксперимент показал, что знаки эффекта Коттона для I и II противоположные, но форма и интенсивность спектральных кривых одинакова (схема 6.15):

Схема 6.15



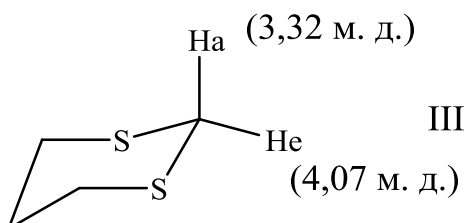
То есть кривые ДОО и КД зеркально симметричны, поэтому I и II можно рассматривать как квазиэнантиомеры в хироптическом (но не в действительно структурном) смысле термина.

В случае соединений I и II (см. схему 6.14) УФ-поглощение обусловлено карбонильным хромофором, который является ахиральным, но наличие хирального окружения оказывает возмущающее действие на электронный переход группы $>C=O$, что позволяет установить абсолютную конфигурацию.

В процессе определения относительной конфигурации методом ЯМР, как правило, используют химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия.

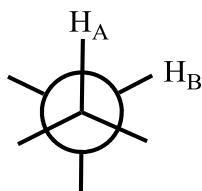
В 1,3-дитиане (III, схема 6.16) химический сдвиг (δ) атома Н в экваториальном положении (H_e) больше, чем в аксиальном положении (H_a), что позволяет устанавливать конфигурацию его 1-замещенных производных:

Схема 6.16



Константы J_{AB} спин-спинового взаимодействия протонов в этановом фрагменте (схема 6.17) коррелируют с величинами двугранных углов φ конформаций:

Схема 6.17



φ°	0	60	90	120	180
$J_{AB, \text{Гц}}$	8	2	0	3,5	10

Это позволяет определить конфигурацию, но только в рядах структурно родственных соединений, потому что величина J зависит также и от природы заместителя. Еще один способ базируется на явлении изменения химических сдвигов под воздействием **лантаноидных комплексов**, называемых **сдвигающими реагентами**.

Известно, что координационные хелатные комплексы некоторых парамагнитных лантаноидов (например, β -дикетонат европия IV, схема 6.18) могут увеличивать координационное число до 8 за счет образования неустойчивых ассоциатов с полярными электронодонорными группами типа $>C=O$, OH , NH_2 и др. Это ведет к сильному изменению химических сдвигов ядер, близко расположенных к координирующему атому. Таким

путем можно, например, различить экзо- и эндо-изомеры борнеола (схема 6.19):

Схема 6.18

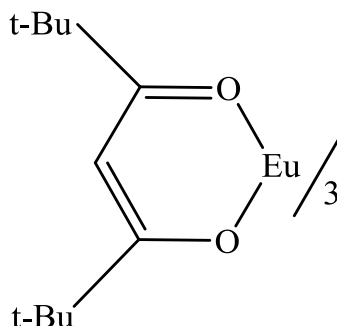
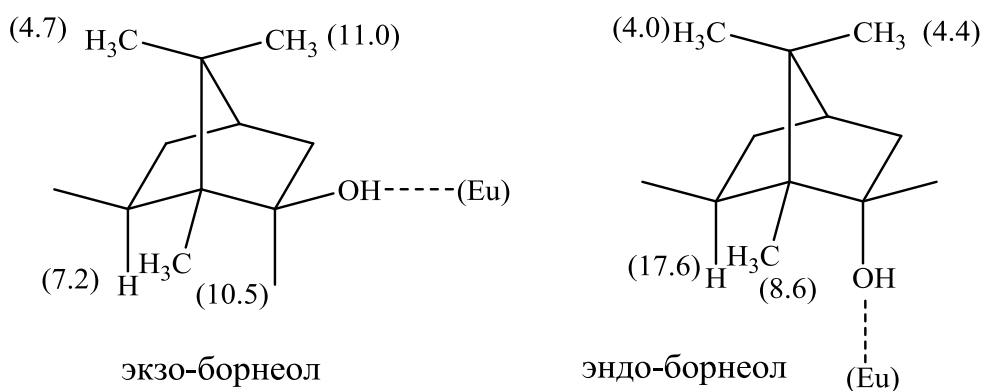


Схема 6.19



(δ) – индуцированные δ (м. д.) под влиянием лантаноидного сдвигающего реагента

6.4 Определение абсолютной конфигурации с помощью рентгеноструктурного анализа

Обычный рентгеноструктурный анализ не позволяет отличать энантиомеры. Существует несколько причин:

- 1) X-лучи, а также поток электронов, ахиральны;
- 2) в случае с легкими ядрами X-лучи не поглощаются, а лишь рассеиваются, поэтому во время эксперимента фаза рассеянного излучения не меняется. Например, молекула АВ – хиральная в одномерном пространстве.

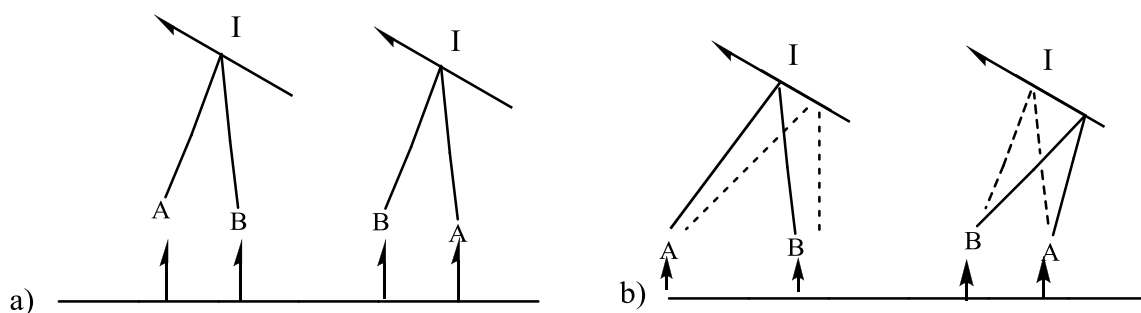


Рис. 6.1 – Установление абсолютной конфигурации методом дифракции X-лучей:

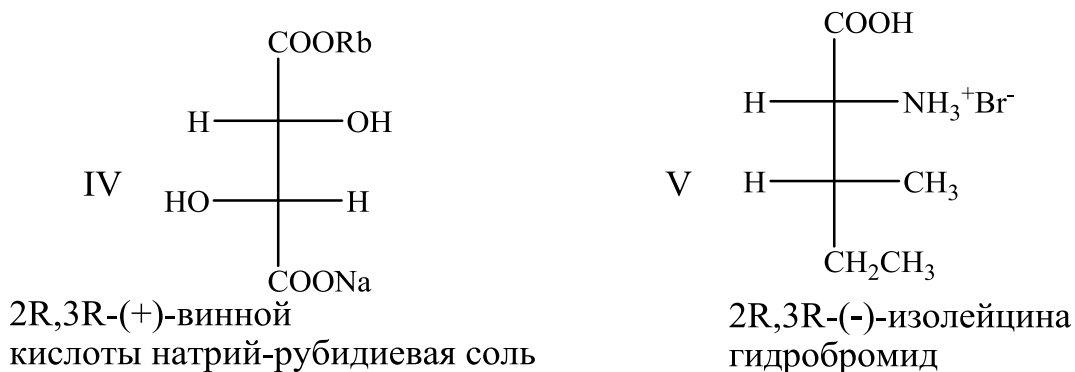
а) дифракция энантиомеров одномерной молекулы А–В при отсутствии фазового сдвига; б) интерференция от энантиомеров с фазовым сдвигом на атоме А (ход лучей без (---) фазового сдвига и с (—) фазовым сдвигом)

Пучок лучей, падающий на АВ (рис. 6.1), дифрагирует и лучи интерферируют, создавая рефлекс I. Для ВА интерференционная картина в точке I тождественна, потому что разница между расстояниями AI и BI остается неизменной.

Чтобы получить различные интерференционные картины от энантиомеров АВ и ВА, используют фазовый сдвиг (выборочное поглощение каким-то из атомов X-лучей), например, на атоме А. Тогда отраженный луч, отставший по определению, поскольку $AI > BI$, отставал бы еще больше, инициируя увеличение фазовой разницы между обоими интерферирующими лучами. Как следствие, у энантиомера, где по определению $BI > AI$, благодаря фазовому сдвигу на А, фазовая разница между обоими лучами будет уменьшаться. Таким образом, при наличии возможности фазового сдвига интерференционные картины во время облучения энантиомеров X-лучами будут разными, что дает возможность их дифференцировать. Чтобы иметь фазовый сдвиг в процессе отражения от атома А (а не от В), необходимо использовать рентгеновские лучи, длина которых близка к краю рентгеновского поглощения атома А.

Данную схему эксперимента впервые использовал Ж. Бийво (1951 г.) для определения абсолютной конфигурации натрий-рубидиевой соли (+)-винной кислоты и бромистоводородной соли изолейцина:

Схема 6.20



Для структурного анализа соли IV в рентгеновской трубке был выбран анод из циркония, K_α -излучение которого совпадает с краем кривой поглощения Rb. Для V подобрано L_α -излучение урана, которое совпадает с краем абсорбции брома. Таким образом, объективно определенная конфигурация правовращающей винной кислоты неожиданно совпадала с приписываемой длительное время на основе корреляций с R-(+)-глицериновым альдегидом.

Наличие явления аномальной дифракции X-лучей дает возможность определять абсолютные конфигурации молекул, содержащих тяжелые атомы, или таких, в которые подобные атомы можно ввести как специальные метки.

6.5 Методы разделения энантиомеров

Операцию разделения рацемата на энантиомеры называют **расщеплением**. Если хотя бы один энантиомер удастся выделить в чистом виде, то расщепление называют **полным**. Если энантиомер имеет примесь второго энантиомера, то расщепление **частичное**.

Соотношение экспериментально наблюдаемого удельного вращения вещества, полученного путем расщепления, к удельному вращению энантиомера, называется **оптической чистотой** (ρ).

$$\rho = \frac{[\alpha]_{\text{данного образца}}}{[\alpha]_{\text{чистого энантиомера}}} \cdot 100 \%,$$

где $[\alpha]$ данного образца – удельное вращение вещества после расщепления;
 $[\alpha]$ чистого энантиомера – удельное вращение чистого энантиомера.

Тождественными понятию оптической чистоты являются понятия **энантиомерной чистоты** или **энантиомерного избытка** (э. и.):

$$\text{э. и.} = \frac{|[R]-[S]|}{[R]+[S]} \cdot 100 \%,$$

где $[R]$, $[S]$ – содержание соответствующего энантиомера в смеси.

Любой процесс получения оптически активного вещества из оптически неактивного предшественника, в том числе и расщепление рацемических смесей, называется **оптической активацией**. Общим принципом всех процессов оптической активации является создание в той или иной форме диастереомерных взаимодействий.

6.6 Расщепление через диастереомеры

Этот метод до сих пор чаще всего используется на практике. Если рацемическое соединение имеет COOH -группу, то можно получить соль с оптически активным основанием. Если рацемат имеет NH_2 -группу, то можно получить соль с оптически активной кислотой.

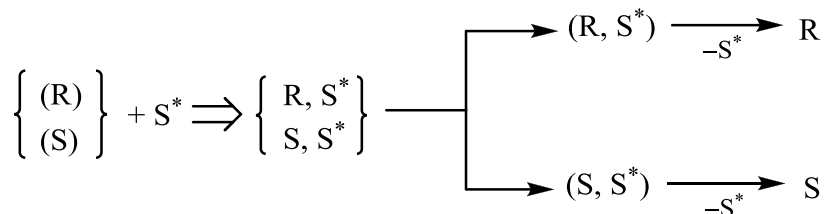
Предположим, что оптически активный реагент (например, основание или кислота) имеет S^* -конфигурацию. Образующиеся соли представляют собой смесь (R,S)- и (S,S)-диастереомеров. В отличие от энантиомеров, их свойства уже будут существенно отличаться (схема 6.21).

Для разделения диастереомеров, отличающихся по свойствам, можно использовать различные методы, но на практике чаще всего применяют кристаллизацию, т. е. используют разность растворимости двух диастереомеров. Все чаще применяют хроматографические методы. На последней стадии из соли выделяют энантиомер.

Отбор реагента для разделения данной рацемической смеси происходит исключительно эмпирически, так как каких-либо теоретических

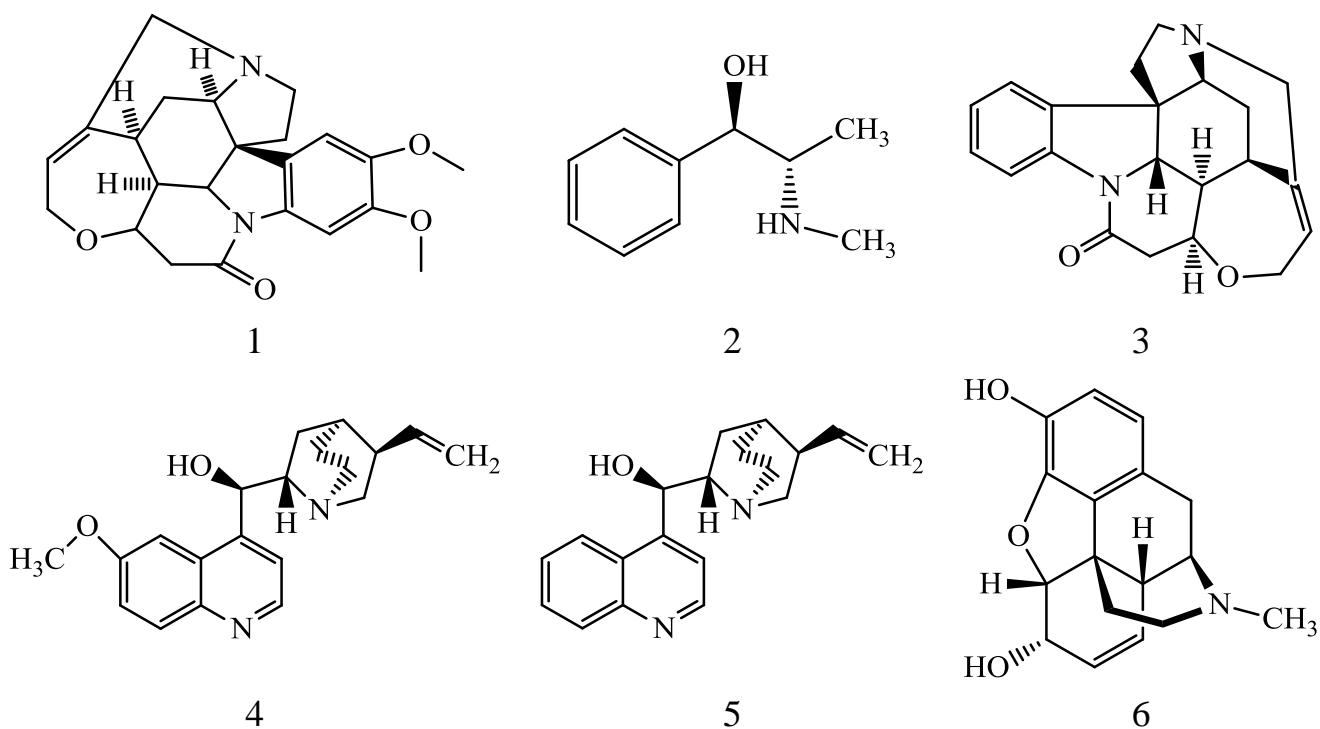
предпосылок для прогнозирования различной растворимости диастереомерных солей не существует:

Схема 6.21



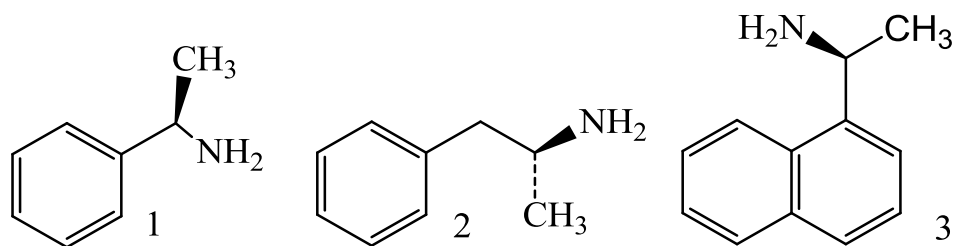
Для разделения рацемических соединений кислотной природы применяют природные оптически активные основания – алкалоиды, например: бруцин (1) (схема 6.22), эфедрин (2), стрихнин (3), хинин (4), цинхонин (5), морфин (6) и др.

Схема 6.22



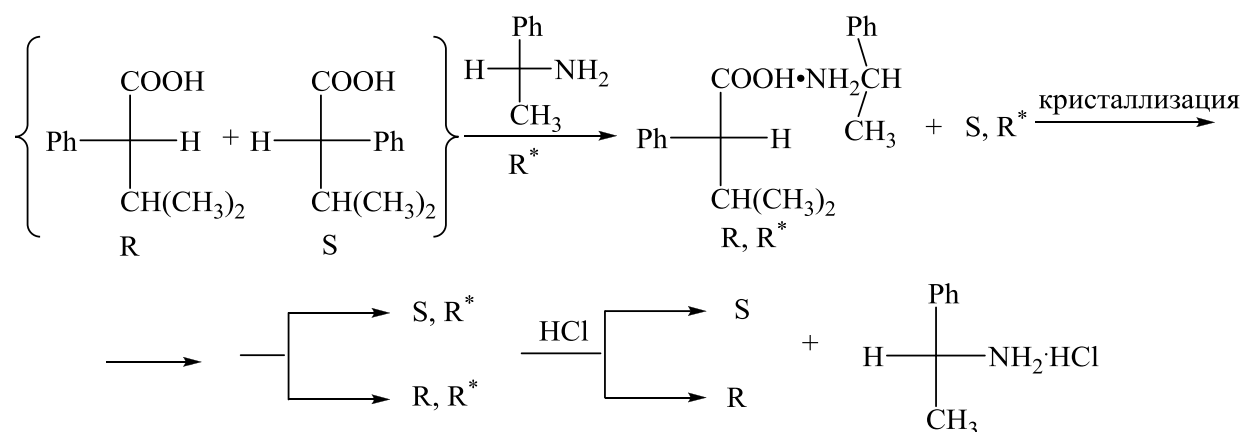
После проведения разделения основания регенерируют и используют снова. Однако эти вещества очень токсичны, поэтому их заменяют синтетическими оптически активными аминами, например, 1-фенилэтиламином (1) (схема 6.23), амфетамином (2), 1-нафтилэтиламином (3), метиламином (4) и т. д:

Схема 6.23



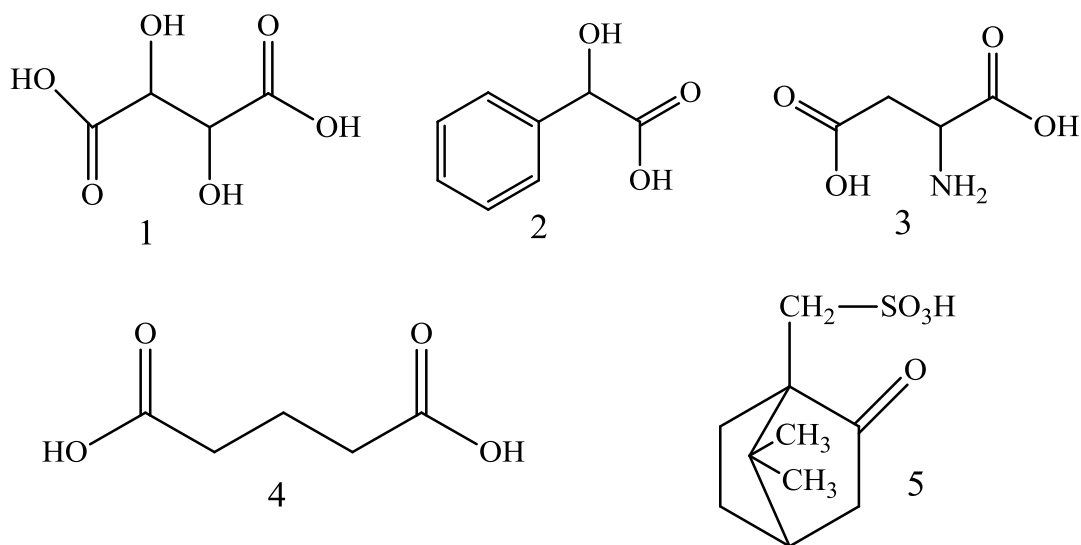
Таким путем расщепляется рацемическая 3-метил-2-фенилбутановая кислота:

Схема 6.24



Для разделения рацемических основных соединений применяют оптически активные кислоты: винную (1), миндальную (2), аспарагиновую (3), глутаминовую (4), камфорсульфовую (5) и другие:

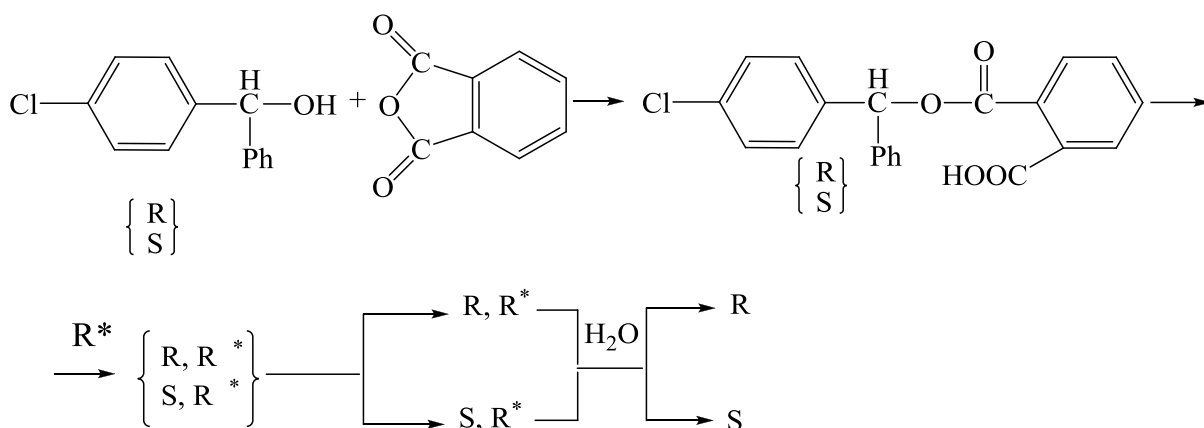
Схема 6.25



К сожалению, разница в растворимости диастеремеров чаще всего мала. Для осуществления полного разделения приходится проводить многократную кристаллизацию, что делает разделение длительным, трудоемким процессом.

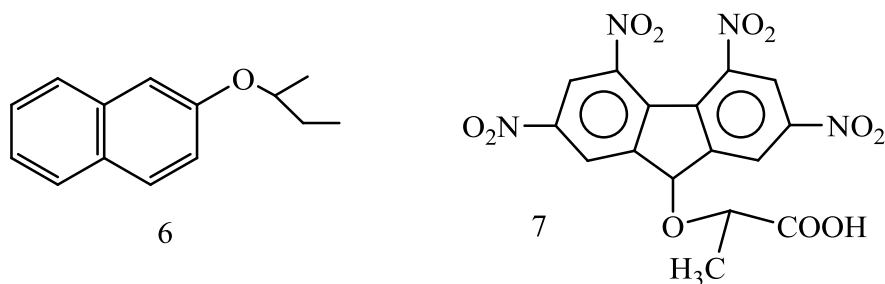
Если молекула не имеет кислотной или основной группы, то ее можно сначала ввести в молекулу, а затем после разделения на энантиомеры, снять:

Схема 6.26



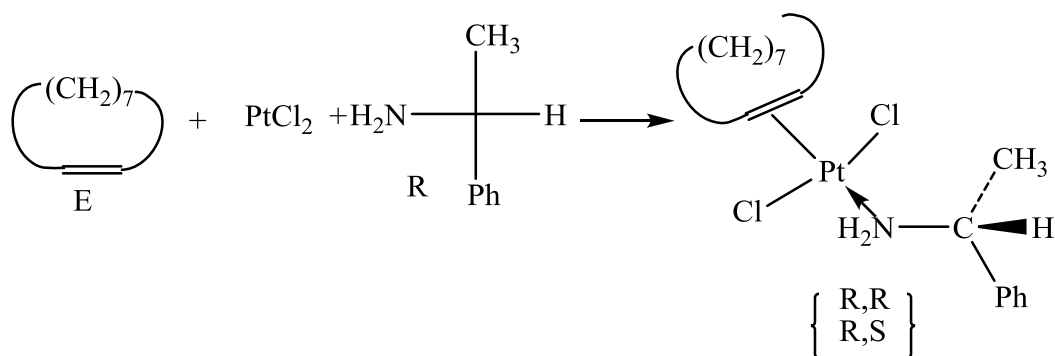
Диастереомеры могут образовываться не только в результате взаимодействий кислот и оснований Бренстеда, но и в реакциях, в которых взаимодействуют кислоты и основания Льюиса. Так, при расщеплении ароматических соединений, в состав которых не входят ни кислотные, ни основные группы, например, в хиральных нафтиловых эфирах (6) (схема 6.27), можно использовать их способность образовывать π -комплексы с нитрофлуореном (7). С этой целью используют реагент-7, в котором электроноакцепторная тетранитрофлуоренокислородная группа придает ему способность к комплексообразованию с электронодонорными ароматическими ядрами, а фрагмент энантиомерной молочной кислоты обеспечивает реагенту в целом оптическую активность:

Схема 6.27



Другой пример – расщепление оптически активного транс-циклононена путем образования комплекса с солью Pt^{2+} (кислота Льюиса), в которой уже есть молекула с другим хиральным лигандом – (R)- α -фенилэтиламина:

Схема 6.28



6.7 Хроматографическое расщепление

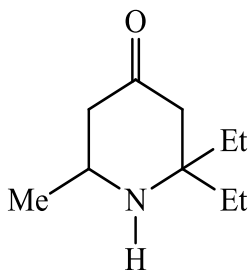
Если рацемическую смесь хроматографировать на колонке, заполненной хиральными веществами, то энантиомеры должны проходить с разными скоростями, поэтому их можно разделить. Таким путем миндальную кислоту разделяют на колонке, которая заполнена крахмалом. Можно использовать бумажную, колоночную, газовую и жидкостную хроматографию.

6.8 Механическое расщепление

В случае рацемической натрий-аммониевой соли винной кислоты энантиомеры при температуре ниже 27°C (температура очень важна) кристаллизуются отдельно: в одном кристалле накапливается (+)-изомер, а

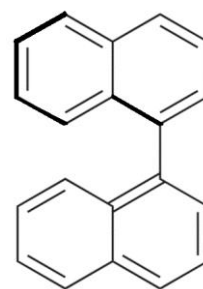
в другом (–)-изомер. Такие кристаллы отличаются друг от друга зеркальностью формы. Их разделяют с помощью пинцета и микроскопа. Именно таким путем Л. Пастер в 1848 г. впервые доказал, что рацемическая винная кислота на самом деле смесь (+)- и (–)-изомеров. Но такая кристаллизация присуща лишь некоторым веществам, например, возможна еще для гептагелицена. Один из энантиомеров этого соединения, имеющий чрезвычайно высокое удельное оптическое вращение ($[\alpha]_D^{20} = +6200^\circ$), самопроизвольно выкристаллизовывается из бензола. При аналогичном расщеплении 6-метил-2,2-диэтил-4-пиперидинона было взято 20 кг рацемата и после 400 перекристаллизаций было получено 3 г оптически чистого правовращающего изомера (схема 6.29):

Схема 6.29



Одним из немногих соединений, которые можно разделить пинцетом по методу Пастера, является 1,1'-динафтил (схема 6.30):

Схема 6.30



В процессе нагрева рацематов при 76–150 °С происходит фазовый переход с образованием лево- и правовращающих кристаллов.

6.9 Ферментативное (энзимное) расщепление

Для получения оптически активных веществ из рацематов используют ферменты, обладающие высоким стереоспецифическим действием. Наибольшее значение этот метод приобрел для стереоспецифического

гидролиза N-ацетиламинокислот. Под влиянием фермента ацилазы на рацемическую N-ацетиламинокислоту L-изомер гидролизуеться в 1000 раз быстрее D-изомера. После окончания ферментативной реакции можно легко разделить L-аминокислоту и непрореагировавшую D-ацетиламинокислоту.

6.10 Установление оптической чистоты

В большинстве случаев во время расщепления рацематов получают смесь энантиомеров, не имеющую 100 % оптической чистоты. Для установления содержания в продуктах расщепления того или иного энантиомера применяют фактически те же методы, что и для расщепления, с разницей в том, что в данном случае образующиеся диастереомерные комплексы не разделяют, а тем или иным способом определяют концентрацию определенного диастереомера. Относительные концентрации диастереомеров можно определить различными способами, например, с помощью газожидкостной хроматографии или ЯМР-спектроскопии и др.

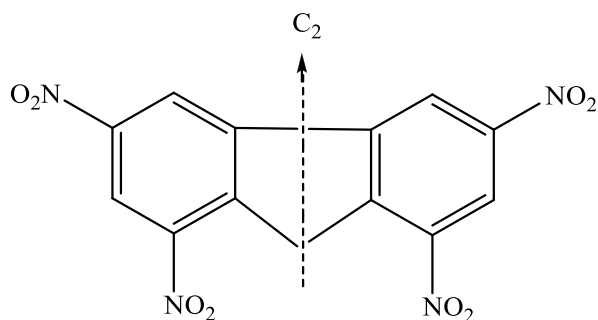
7. ТОПИЗМ

Термин «топизм» (греч. *Τοπος* – место) принадлежит к той форме анализа, при которой сравнивается взаимное расположение лигандов (заместителей) относительно «особых точек» молекулы.

7.1 Топизм лигандов

Идентичными группами называются фрагменты молекул, имеющие одинаковый состав, строение и конфигурацию. Идентичные группы могут занимать одинаковые или разные положения. Например, в молекуле 1,3,6,8-тетранитрофлуорена (схема 7.1) идентичны все четыре нитрогруппы, но одинаковые положения занимают попарно группы в положениях 1,8 и 3,6:

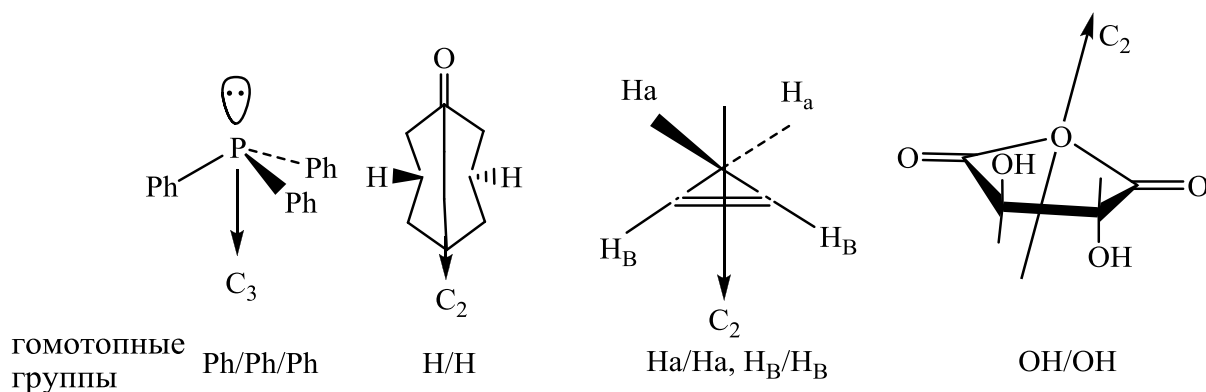
Схема 7.1



Группы, занимающие одинаковые положения, называются **гомоторпными (эквивалентными)**; они переходят одна в другую при повороте молекулы вокруг ее оси вращения C_n ($n \neq 1$ и $n \neq \infty$).

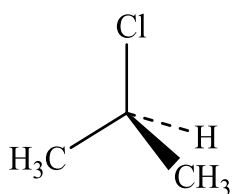
В молекуле 1,3,6,8-тетранитрофлуорена $C_n = C_2$. Ниже приведены другие примеры гомоторпных групп:

Схема 7.2



Метильные группы в изопропилхлориде (схема 7.3) не гомоторпные, потому что молекула не имеет оси вращения порядка выше единицы.

Схема 7.3

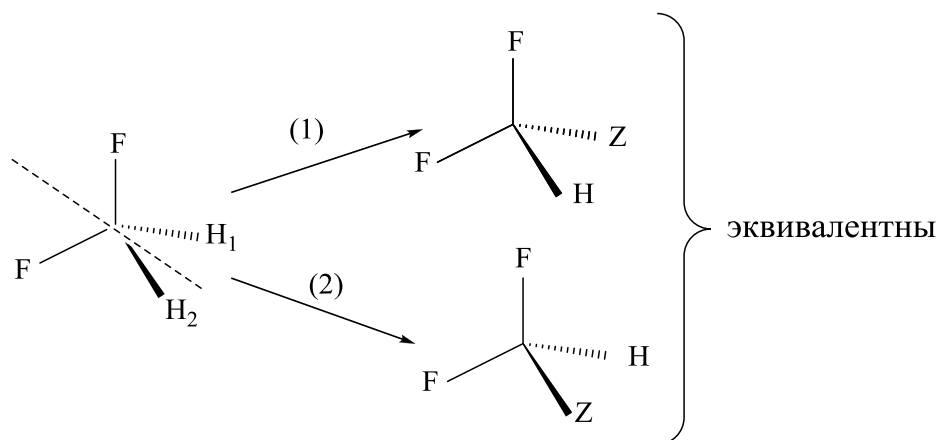


Чтобы проверить, эквивалентны ли атомы или группы, их условно заменяют на любые другие атомы или группы.

Если в результате такой замены новые молекулы будут идентичны, то в исходных молекулах атомы были эквивалентными. Например, в

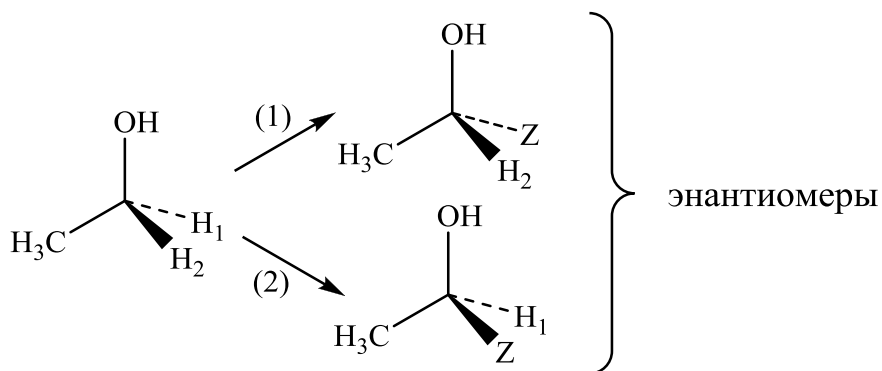
дифторметане атомы H_1 и H_2 гомотопные, поскольку при замене H_1 или H_2 на любую группу Z образуются идентичные молекулы:

Схема 7.4



Напротив, при замене атомов водорода CH_2 -группы в этаноле на группу Z получают энантиомеры:

Схема 7.5

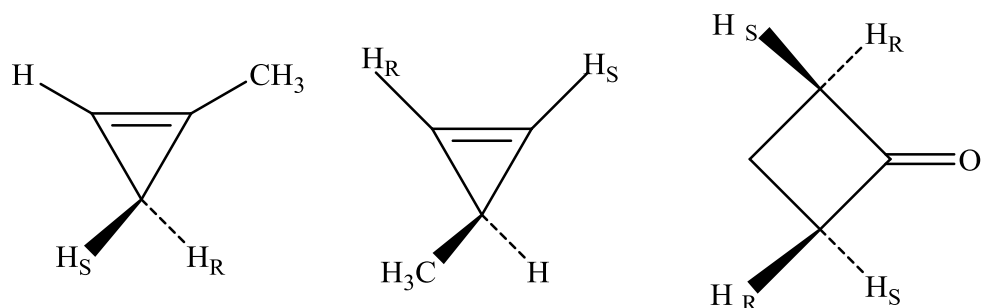


Атомы или группы, дающие при замещении третьей группой энантиомеры, называются **энантиотопными**.

С точки зрения симметрии энантиотопными называются группы, переходящие одна в другую путем отражения в зеркальной плоскости или в процессе операции симметрии S_n (зеркально-поворотная ось). Поскольку $\sigma \equiv S_1$, энантиотопные группы могут присутствовать только в ахиральных молекулах.

Ниже приведены примеры соединений, содержащих энантиотопные атомы водорода, условно обозначенные символами H_S и H_R (т. е. «левый» и «правый»):

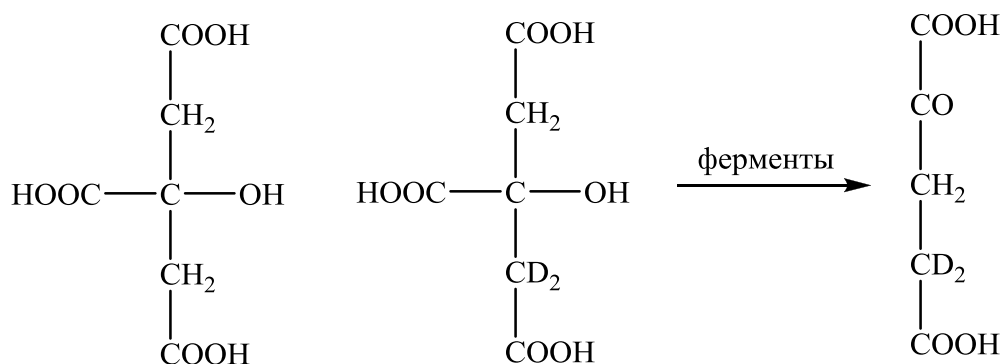
Схема 7.6



Энантиотопные группы нельзя отличить друг от друга в ахиральных условиях. Здесь не дают положительного результата ни физические методы (ИК-, ЯМР-спектроскопия), ни проведение химической реакции с ахиральным реагентом. Только в хиральных условиях, обеспечивающих появление различия между «правыми» и «левыми» молекулами, энантиотопные группы становятся различимыми.

Например, метиленовые группы, содержащиеся в составе лимонной кислоты, энантиотопны. Если в одну из них ввести изотопную метку, а затем провести ферментативное превращение в 2-кетоглутаровую кислоту, то оказывается, что из двух метиленовых групп, которые были в исходной молекуле, окисляется только одна конкретная:

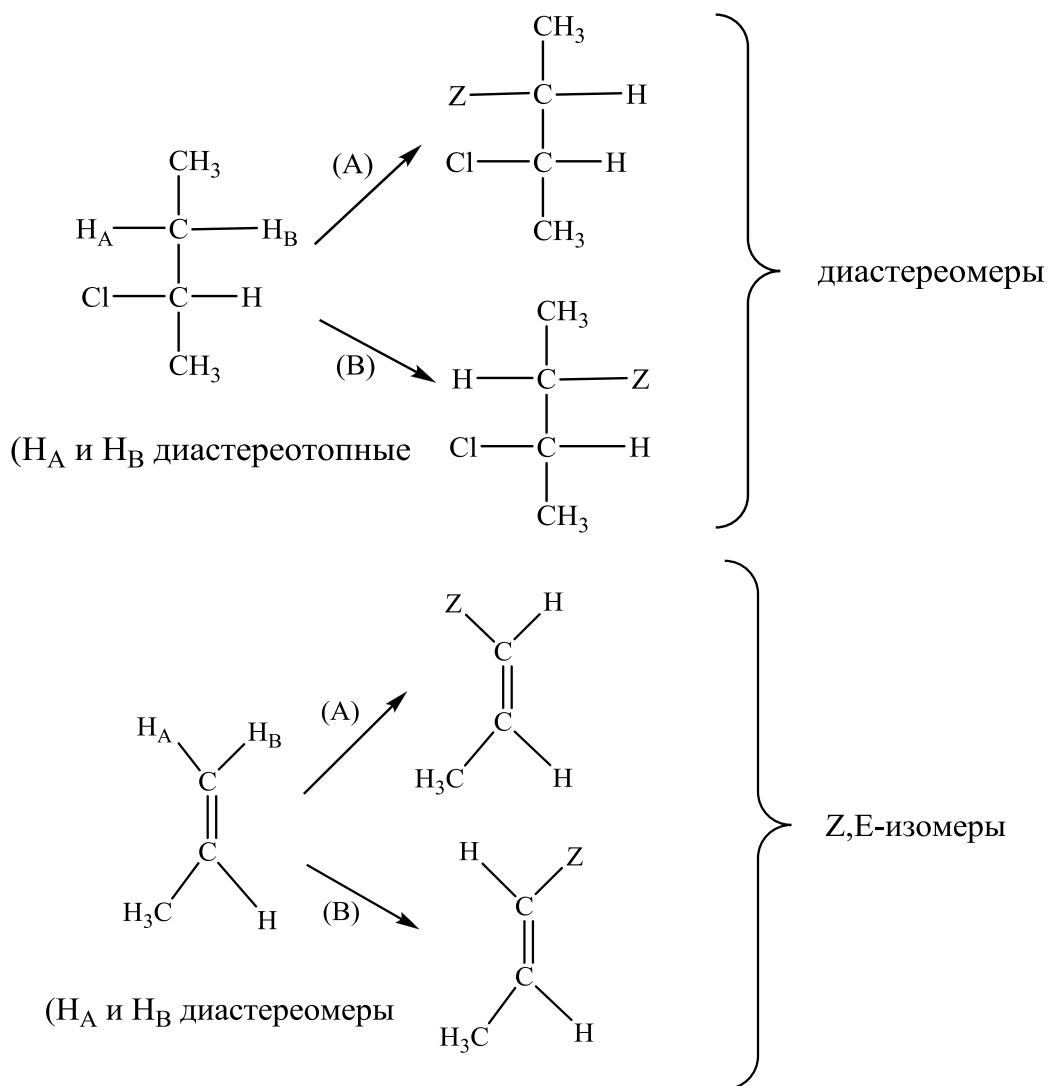
Схема 7.7



Эта реакция исключительно важна в биохимии; она входит в метаболический цикл лимонной кислоты (цикл Кребса). Причина избирательности окисления метиленовых групп заключается в том, что энантиотопные группы в хиральном окружении (активный центр фермента) становятся диастереотопными.

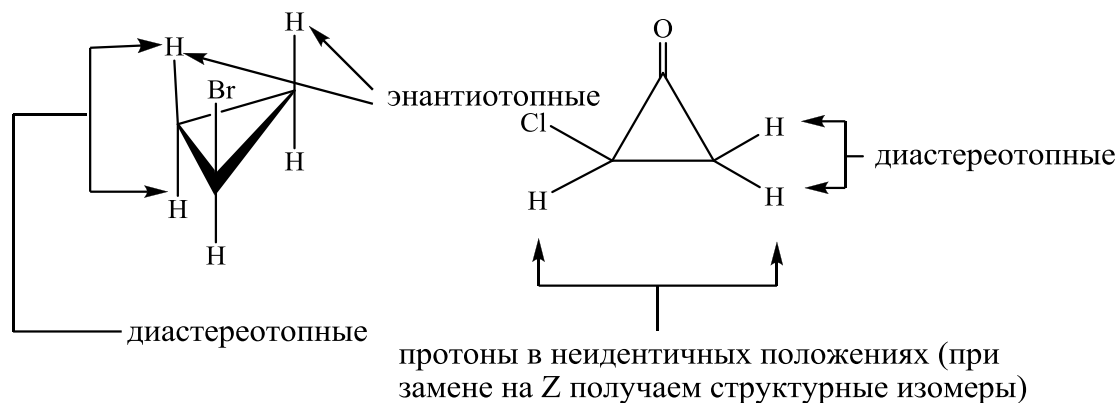
Диастереотопными называются атомы или группы, которые расположены в молекуле так, что последовательная замена каждой из них группой Z ведет к получению диастереомеров (или Z- и E-изомеров в случае алкенов):

Схема 7.8



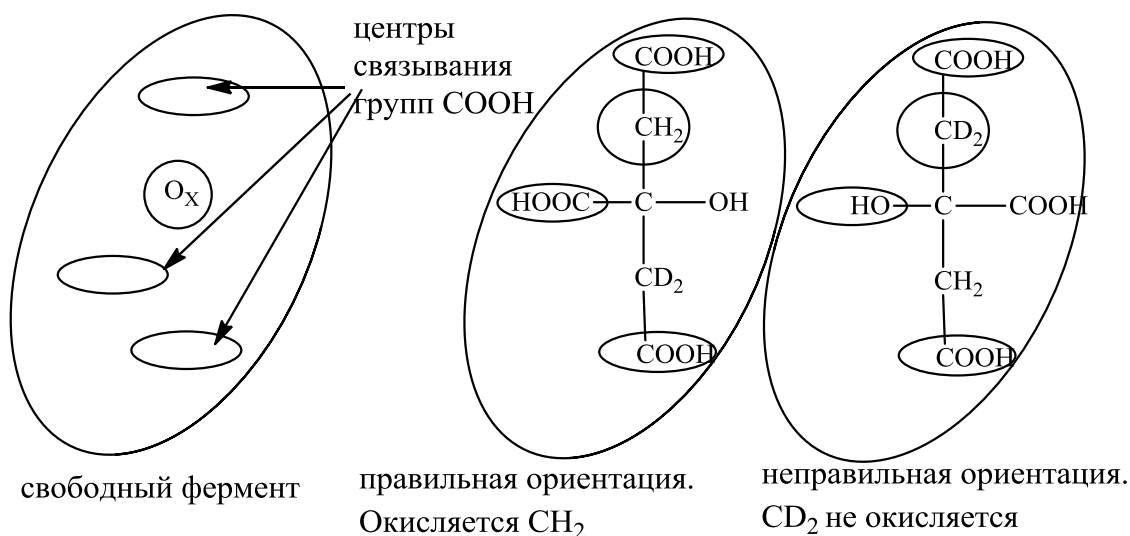
Диастереотопные группы не связаны между собой никакими элементами симметрии. На схеме 7.9 приведены примеры соединений, содержащих диастереотопные протоны:

Схема 7.9



В процессе ферментативного окисления лимонной кислоты (см. схему 7.7) поверхность фермента, взаимодействуя с субстратом, создает хиральное окружение субстрату и удаляет элементы симметрии, которые были в свободной молекуле субстрата. Комплекс субстрат-фермент становится диастереотопным. При этом активный центр (схема 7.10), обозначенный символом O_x , отвечает за окисление при условии, что молекула субстрата предварительно была правильно ориентирована во время ее иммобилизации на поверхности фермента. Правильная ориентация возможна только в том случае, если между поверхностью фермента и молекулой лимонной кислоты, содержащей энантиотопные группы, осуществляется «трехточечный контакт» тремя группами $COOH$. Это объясняется такой схемой:

Схема 7.10

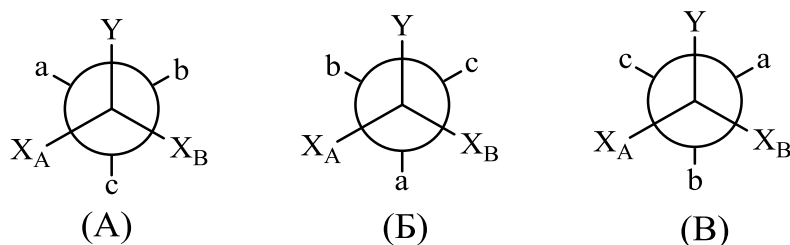


Диастереотопные группы даже с ахиральными реагентами взаимодействуют с различными скоростями. Другой важной особенностью является различие в спектрах ЯМР, в которых диастереотопные протоны должны давать различные сигналы, расщепленные за счет спин-спинового взаимодействия друг с другом. Это резко отличает их от энантиотопных атомов водорода, неразличимых в ЯМР-спектрах, за исключением тех случаев, когда используются хиральные растворители. Однако на практике сигналы диастереотопных протонов часто бывают неразличимыми, потому что они очень близко расположены друг к другу. Чтобы их различить, применяют сдвигающие лантаноидные реагенты, изменяют концентрацию или подбирают растворитель.

В соединениях типа X_2CYZ группы X энантиотопные, если Y и Z ахиральны, но диастереотопные, если Y или Z хиральные.

Если группа Z хиральная, например, $Z = Cab$, где a , b , c – различные заместители, тогда могут существовать три ротамера A , B и B , в которых ближайшее окружение идентичных групп X_A и X_B неодинаково:

Схема 7.11



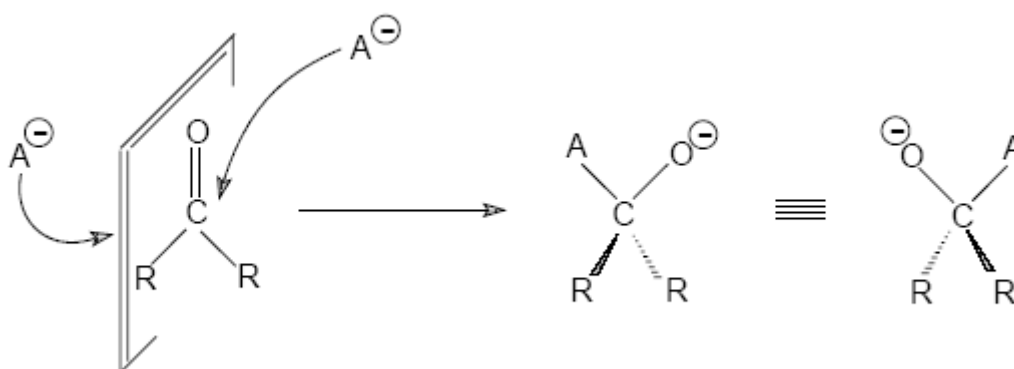
В ротамере A группа X_A сближена с a и c , а группа X_B – с группами b и c . В ротамере B X_A сближена с a и b , а X_B – с a и c . В ротамере B группа X_A ближе к группам b и c , а группа X_B – к группам a и b . Таким образом, в каждом ротамере группы X_A и X_B неэквивалентны. Более того, можно показать, что из всех возможных переходов между ротамерами A , B и B , т. е. в процессе внутреннего вращения, никогда не может быть конформации, в которой X_A имеет аналогичное X_B окружение. Даже в условиях быстрого внутреннего вращения, когда происходит усреднение индивидуального структурного окружения отдельно групп X_A и X_B во времени, полного

усреднения в процессе сравнения этих групп между собой в указанный момент времени происходить не может. В этом проявляется настоящая неэквивалентность диастереотопных групп.

7.2 Топизм поверхностей

Аналогично энантиотопным или диастереотопным атомам и группам, в плоских тригональных молекулах различают **гомотопные, энантиотопные** или **диастереотопные поверхности**. Рассмотрим молекулу формальдегида или ацетона. Атака ахиральным нуклеофильным реагентом A^- карбонильного атома углерода будет вести к одному и тому же продукту. Таким образом, две поверхности (две стороны плоскости карбонильной группы) **эквивалентны (гомотопны)**:

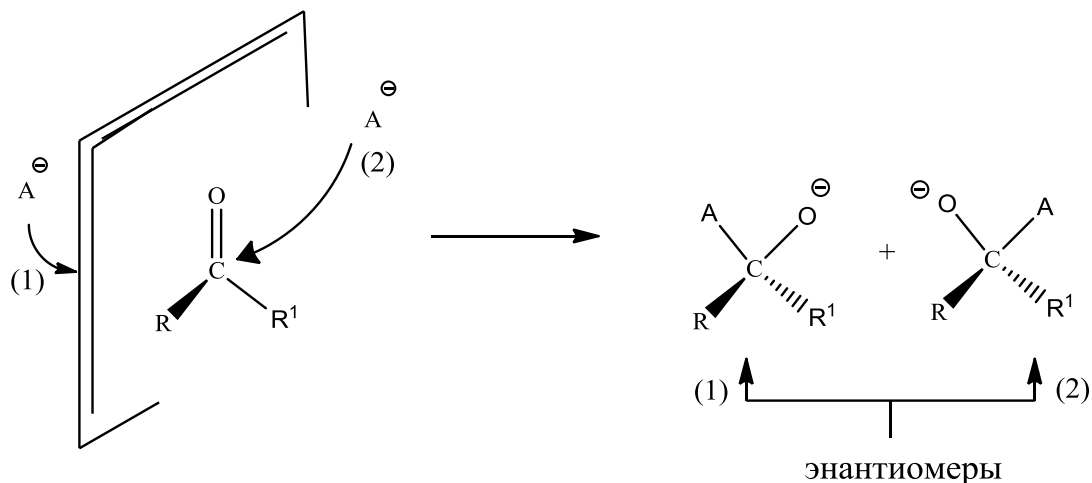
Схема 7.12



Две гомотопные поверхности молекулы связаны между собой операцией симметрии – поворотной осью второго порядка.

В бутаноне или ацетальдегиде атака ахиральным реагентом с одной стороны поверхности приведет к переходному состоянию и продукту, которые являются энантиомерами переходного состояния и продукта, образующегося во время атаки с другой стороны поверхности исходной молекулы:

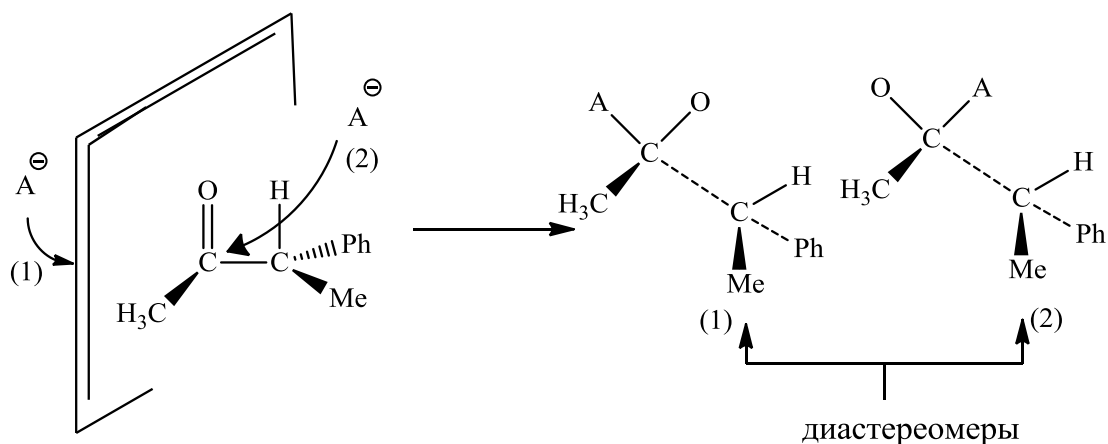
Схема 7.13



Такие поверхности называют энантиотопными. Поскольку в случае, когда исходные вещества и среда оптически неактивны, создать оптически активный продукт невозможно, в рассматриваемом случае образуется рацемическая смесь энантиомеров. Однако в процессе атаки энантиотопной поверхности хиральным оптически активным реагентом образуются диастереомеры, к тому же не в равных количествах. Две энантиотопные поверхности молекулы связаны между собой операцией симметрии – отражением в зеркальной плоскости.

Если же две поверхности нельзя связать никакими операциями симметрии (кроме идентичности), то такие поверхности называются диастереотопными. Например, в кетоне ниже две поверхности диастереотопные и в результате взаимодействия с A^- образуются диастереомеры.

Схема 7.14

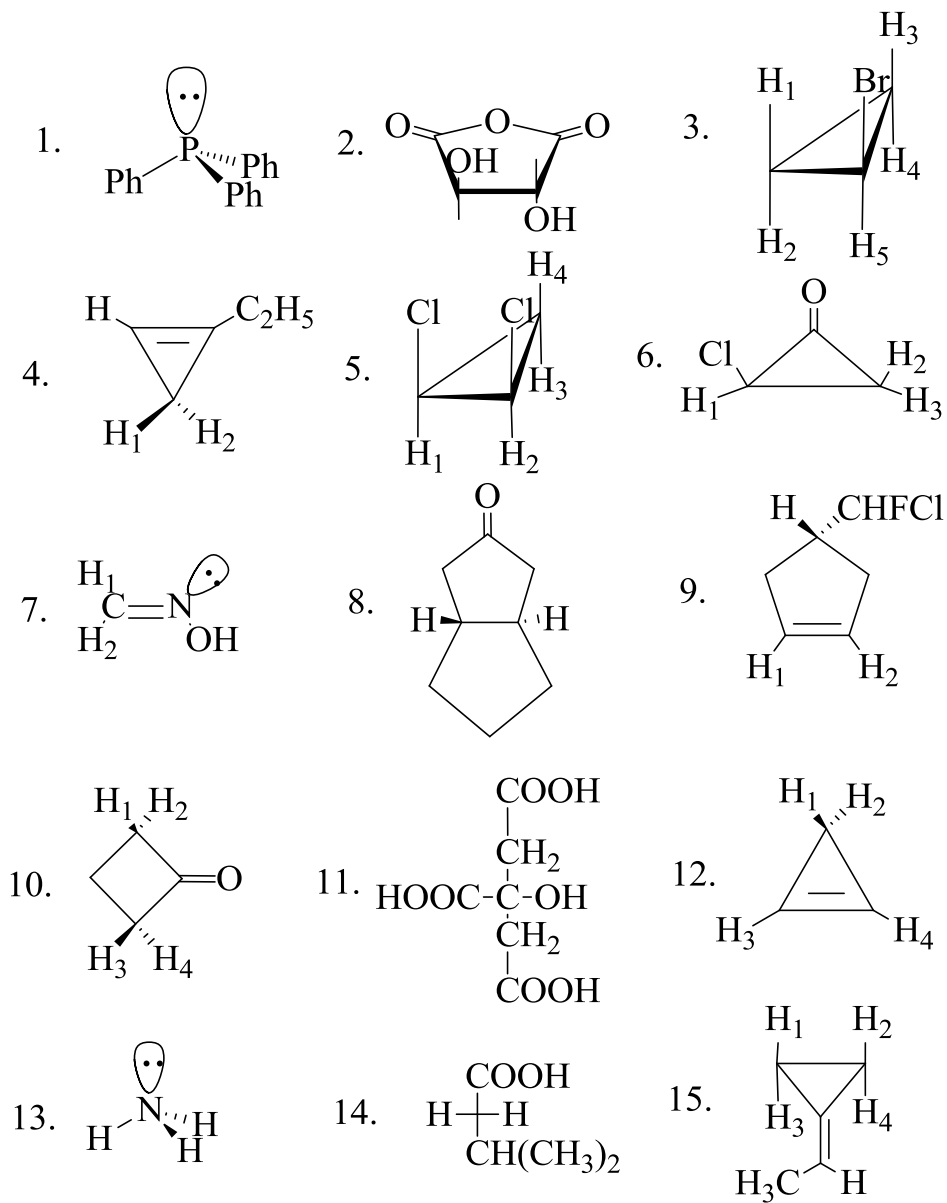


Любые диастереотопные молекулярные поверхности взаимодействуют дифференцированно с любым типом реагентов, поскольку реагент, подходя к различным сторонам поверхности, имеет различное влияние.

7.3 Задания для самостоятельной работы

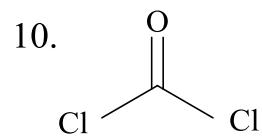
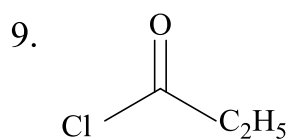
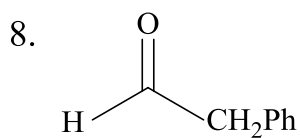
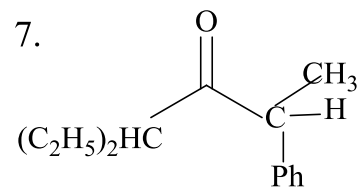
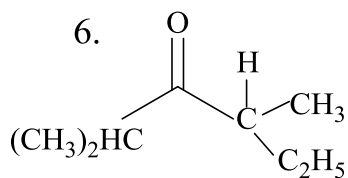
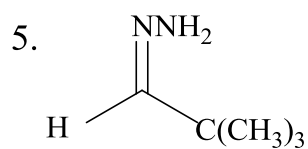
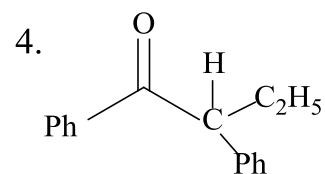
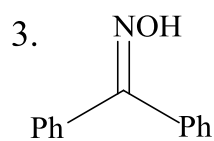
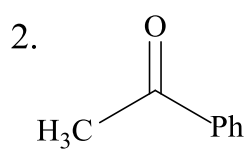
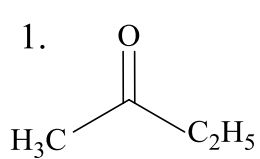
7.3.1 Установление топизма лигандов

Для молекул 1–15 установите топизм лигандов:



7.3.2 Установление топи́зма поверхностей

Для молекул 1–10 установить топи́зм поверхностей:

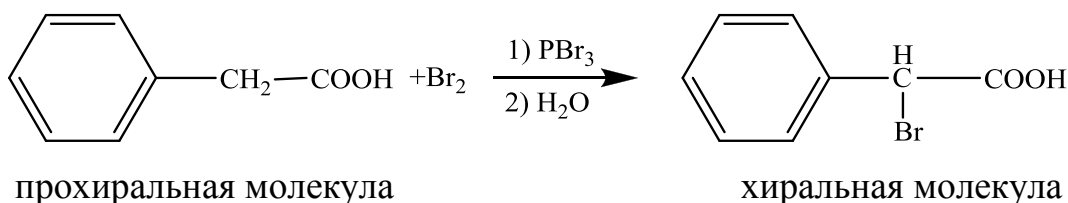


8. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Асимметрическим синтезом называют реакции, в которых один из двух энантиомеров хирального продукта образуется в большем количестве, чем другой.

В асимметрическом синтезе ключевой является стадия, в которой **прохиральный реагент превращается в хиральный продукт**. **Прохиральными** называются молекулы, способные превращаться в хиральные молекулы путем «одношагового» преобразования структуры. Например:

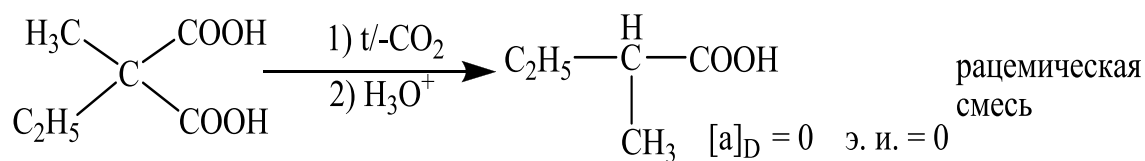
Схема 8.1

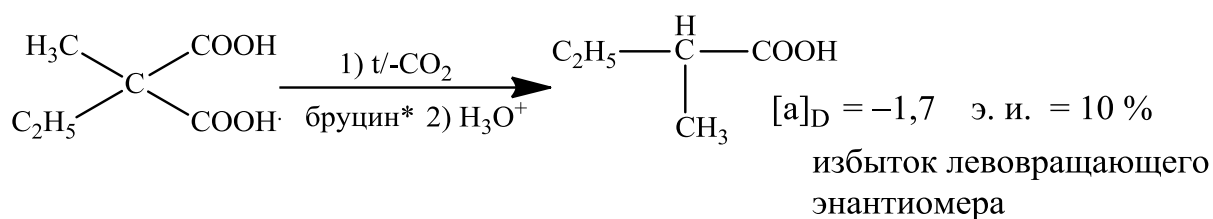


В этой реакции R- и S-изомеры образуются строго в одинаковом количестве (э. и. = 0), поэтому реакцию нельзя назвать асимметрическим синтезом, хотя есть стадия: ахиральная молекула \rightarrow хиральная молекула.

Чтобы был ненулевой энантиомерный избыток, необходимо, чтобы в процессе реакции обязательно возникали **диастереомерные отношения** между хиральным элементом, который появляется в ходе реакции (например, центр хиральности) и другим хиральным элементом, который специально вводится в реакционную систему:

Схема 8.2

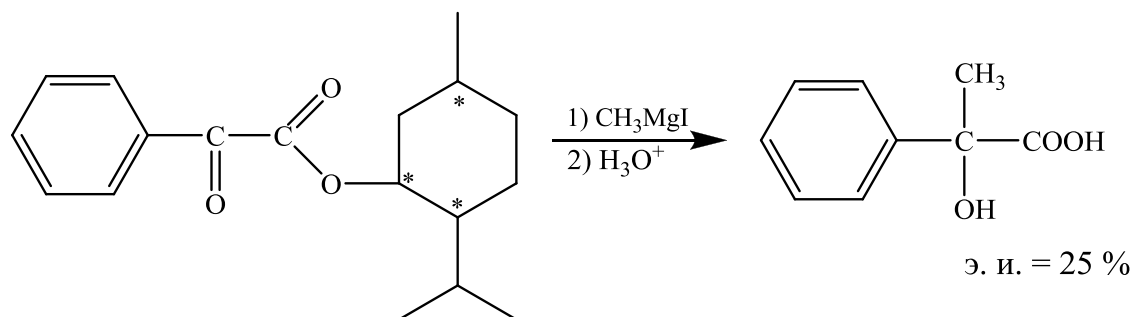




Реакция декарбоксилирования бруциновой соли была первым примером асимметрического синтеза (В. Марквальд, 1904). Вторым хиральным элементом в этой реакции является асимметрический центр в молекуле бруцина.

В том же 1904 г. А. Маккензи осуществил асимметрический синтез, в котором исходным реагентом был (-)-ментоловый эфир фенилглиоксиловой кислоты:

Схема 8.3



Вторым хиральным элементом являются хиральные центры в ментоловой группе.

Необходимость наличия второго хирального элемента состоит в том, что образование одного энантиомера будет более предпочтительным, чем другого, только тогда, когда есть второй элемент, который тоже может быть R- или S- и именно поэтому «распознает» энергетическую разницу между подходом реагента (CH₃MgI) слева или справа и способствует самой выгодной ориентации атаки.

Сtereoхимический результат реакции зависит не только от симметрии одного только реагента, а от полной симметрии реагирующей системы. Поэтому во время проведения асимметрического синтеза используются:

- хиральные субстраты, имеющие прохиральные группы;
- хиральные реагенты (например, хиральные гидриды при гидрировании кратных связей);
- хиральные катализаторы;
- хиральные растворители.

Стереоселективность (энантиомерный избыток) асимметрического синтеза колеблется в широких пределах, достигая 98 % при использовании некоторых хиральных катализаторов, а в ферментативных реакциях достигает 100 %. Реакции, имеющие селективность 100 %, называются **стереоспецифическими**.

8.1 Синтезы на основе карбонильных соединений

Одним из самых распространенных путей асимметрического синтеза является образование хиральных спиртов в результате присоединения к $>C=O$ группе.

Для осуществления асимметрического синтеза с прохиральными энантиотопными карбонильными соединениями реакцию проводят с хиральным реагентом, хиральным катализатором или в хиральной среде.

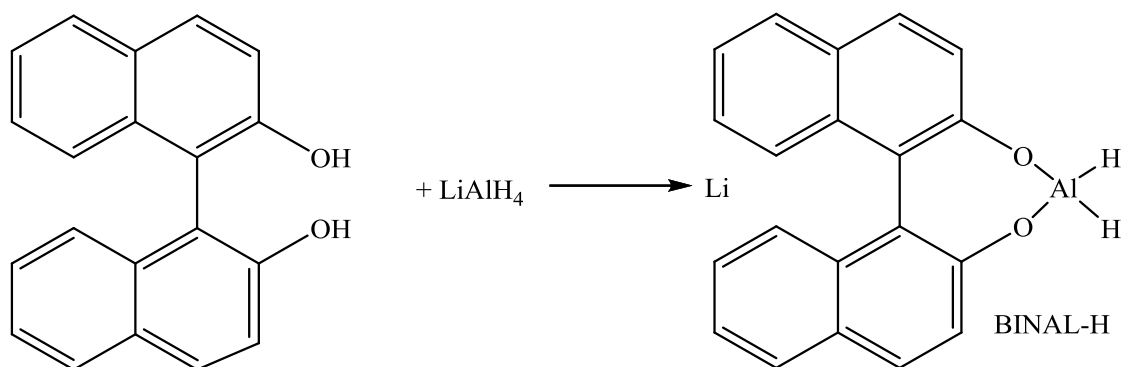
В случае диастереотопных карбонильных соединений хиральный реагент, катализатор или растворитель не нужны, потому что необходимый элемент хиральности уже есть в исходной молекуле. Асимметрический синтез с гомотопными карбонильными соединениями ($H_2C=O$, $(H_3C)_2CO$, Ph_2CO) провести невозможно из-за высокой симметрии карбонильных соединений.

Для асимметрического синтеза спиртов из карбонильных соединений используют восстановление карбонильной группы комплексными гидридами алюминия, $LiAlH_4$, $NaBH_4$ или реакцию присоединения $RMe + R'R''C = O$.

8.1.1 Асимметрическое восстановление карбонильных соединений

Карбонильное соединение с энантиотопной поверхностью вводят в реакцию с оптически активным реагентом. Хиральные гидриды получают из различных оптически активных молекул, имеющих группы, способные к координации с В или Al с образованием конформационно жестких комплексов. Например:

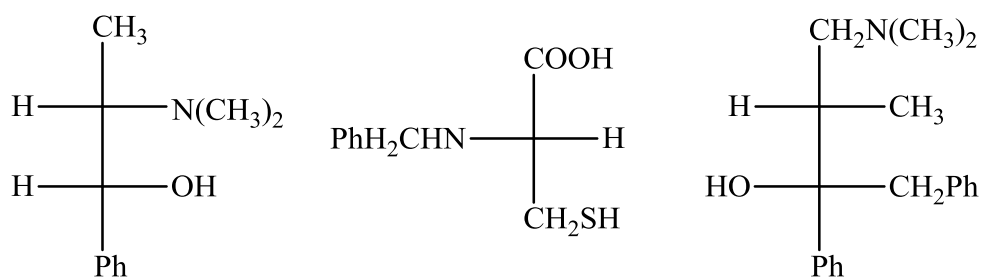
Схема 8.4



BINAL-H – бинафтилалюмогидрид лития.

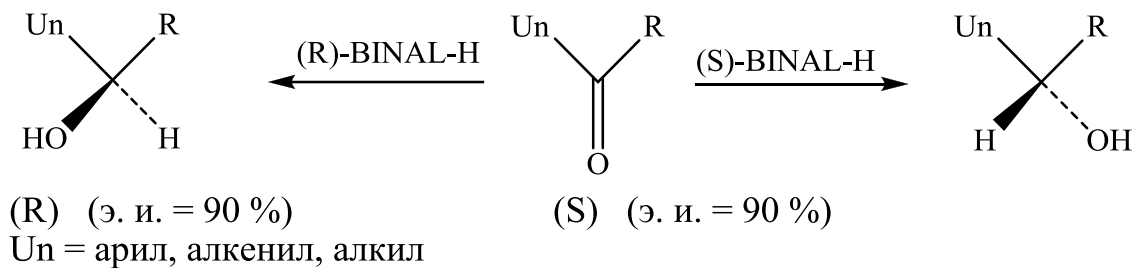
Хиральные гидриды получают также из других хиральных соединений, например:

Схема 8.5



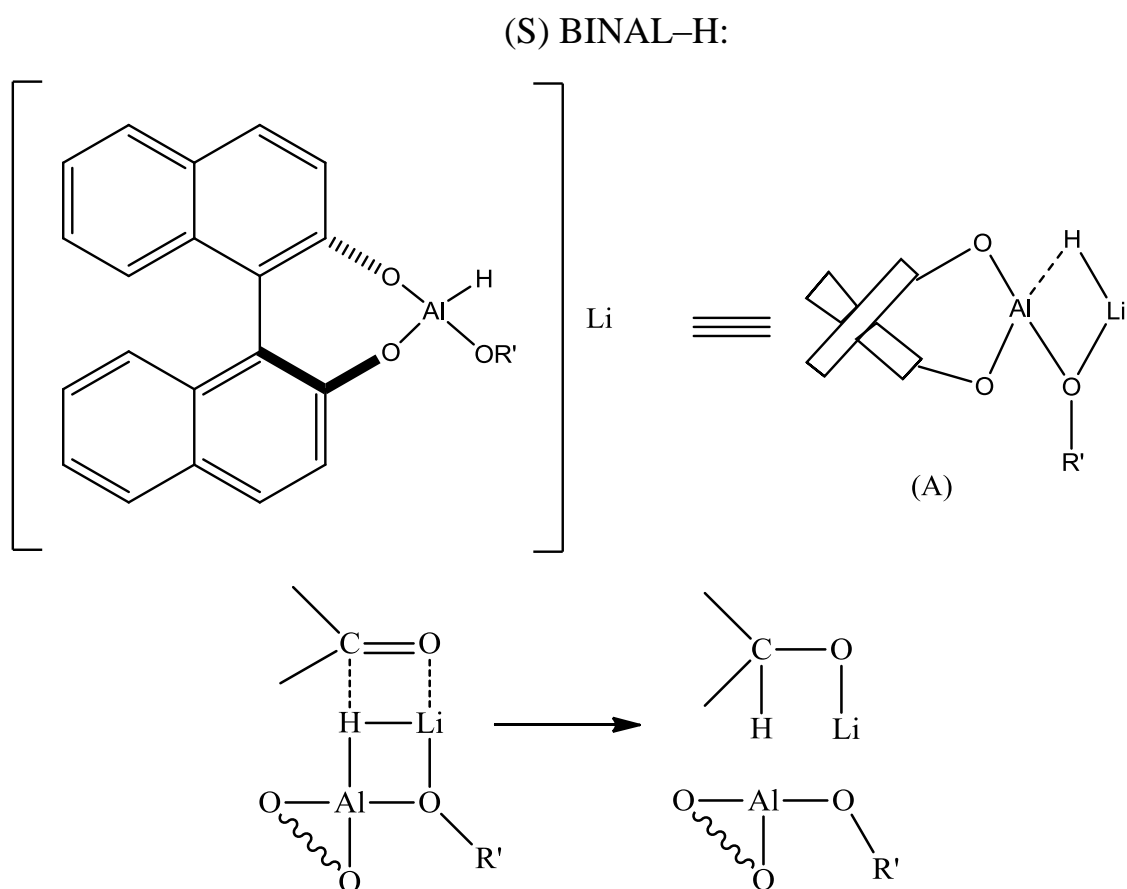
Оптически активный гидрид в реакции с энантиотопными карбонильными соединениями «различает» разные стороны плоскости $\text{C}=\text{O}$ группы за счет пространственных и электронных взаимодействий. Например, в случае BINAL-H:

Схема 8.6



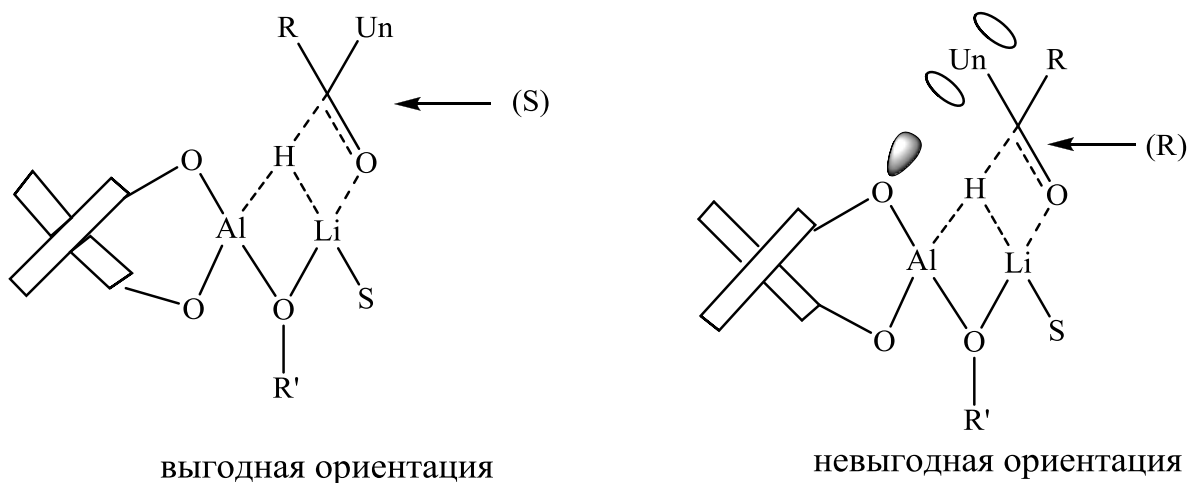
Предполагается, что BINAL-H реагирует в форме (A), в которой есть Li-мостик. Механизм восстановления приведен на схеме 8.7.

Схема 8.7



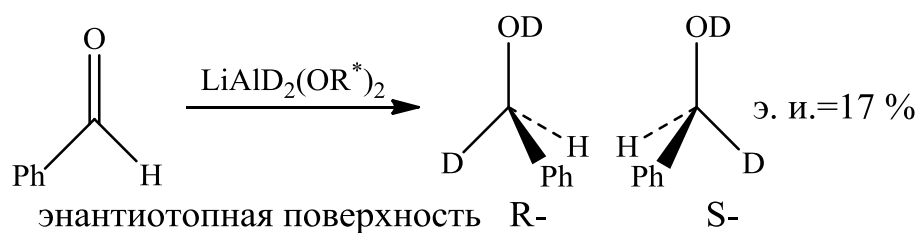
Реакция идет через циклическое переходное состояние. Причиной энантиоселективности является π, π -взаимодействие (отталкивание), возникающее во время сближения атома O с ненасыщенной группой.

Схема 8.8



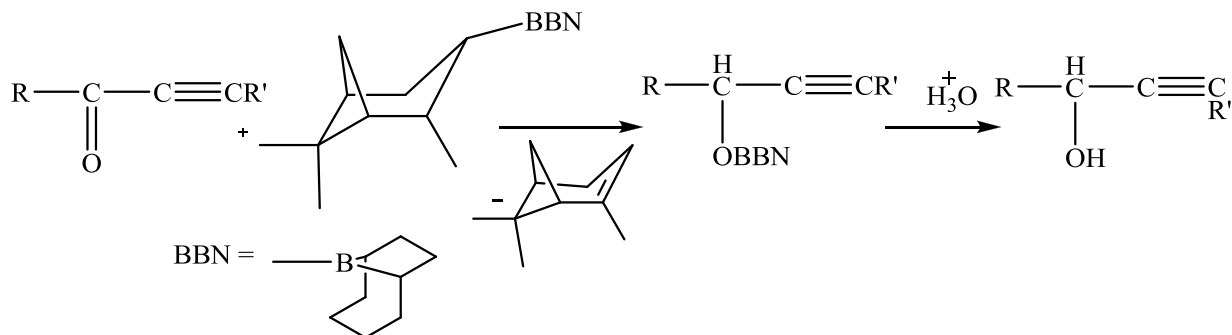
Другой пример:

Схема 8.9



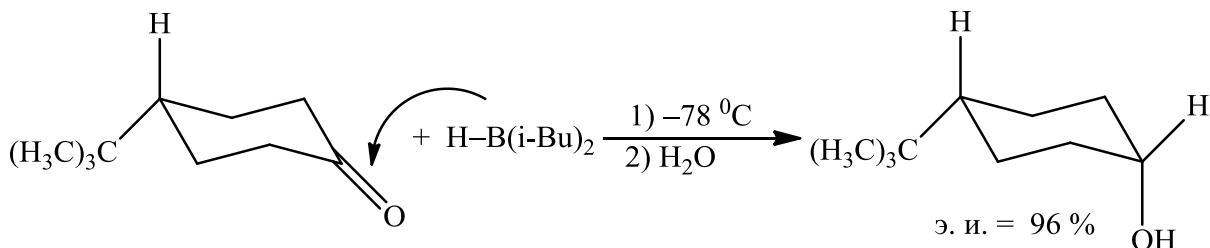
Хорошие результаты были получены при использовании в качестве восстановителя 9-(2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил)-9-борабицикло[3.3.1]нонана (альпинборан). С помощью этого реагента асимметрическое восстановление этинилкетонов, а также эфиров α -оксокислот удастся провести с э. и. 80–100 %:

Схема 8.10



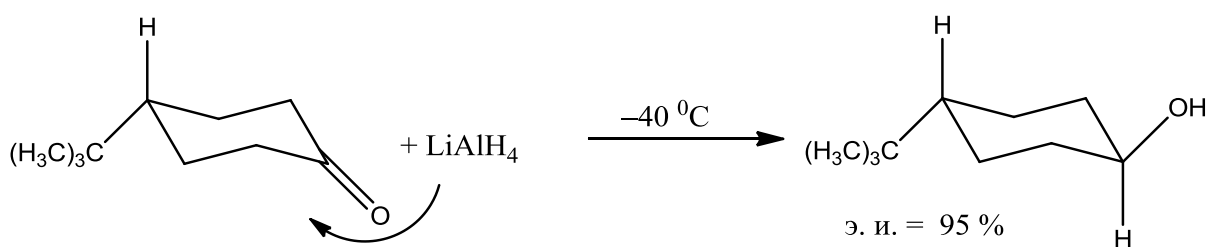
Разница между поверхностями молекулы четко выражена в конформационно жесткой молекуле 4-трет-бутилциклогексанона, где t-Bu в экваториальном положении. Подход объемных реагентов со стороны t-Bu-группы затруднен, поэтому образуется термодинамически менее устойчивый спирт в цис-конфигурации (ОН-группа – аксиальная):

Схема 8.11



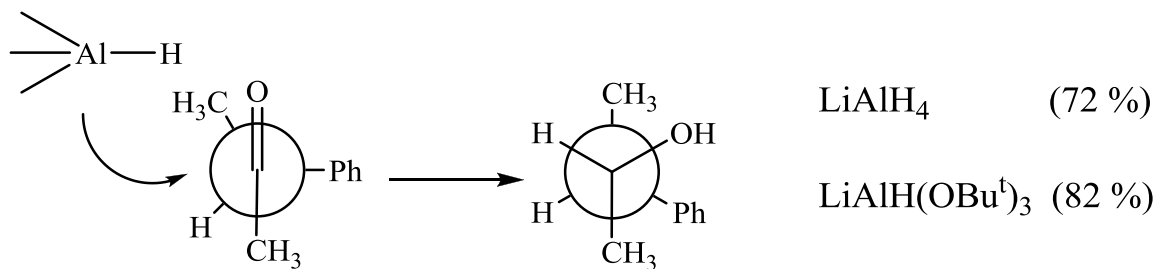
При уменьшении объема реагента образуется экваториальный транс-спирт (термодинамически более устойчивый изомер с экваториальной ОН):

Схема 8.12



То есть стереоселективность возрастает с увеличением размера реагента:

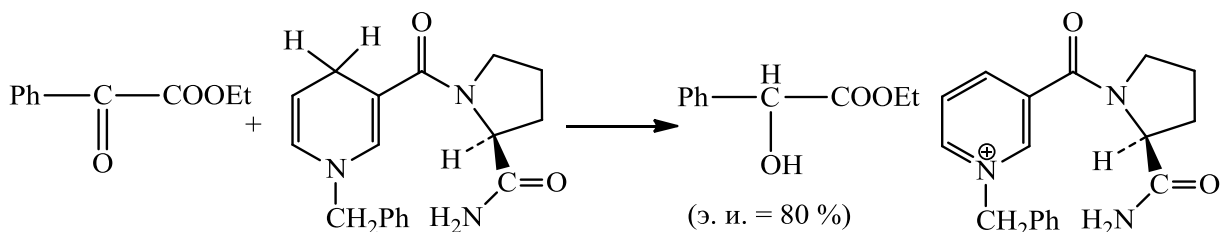
Схема 8.13



Асимметрическое восстановление $>\text{C}=\text{O}$ дигидропиридиновыми соединениями аналогично восстановлению при участии восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH), активным центром которого является дигидроникотиновый фрагмент, а роль распознающего фрагмента выполняет белковая цепь. В синтетических

дигидропиридиновых соединениях белок заменен на остаток оптически активной аминокислоты – пролина. Хиральный комплекс субстрат-реагент может существовать в двух диастереомерных переходных состояниях, из которых преимущественно образуется термодинамически более устойчивое:

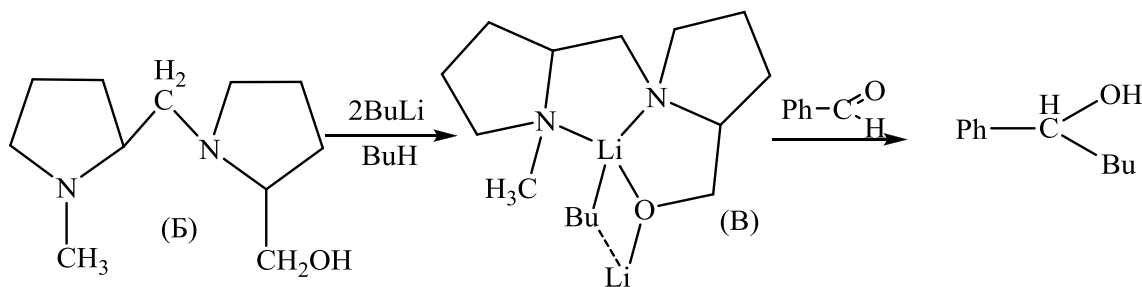
Схема 8.14



8.1.2 Асимметрическое алкилирование карбонильной группы

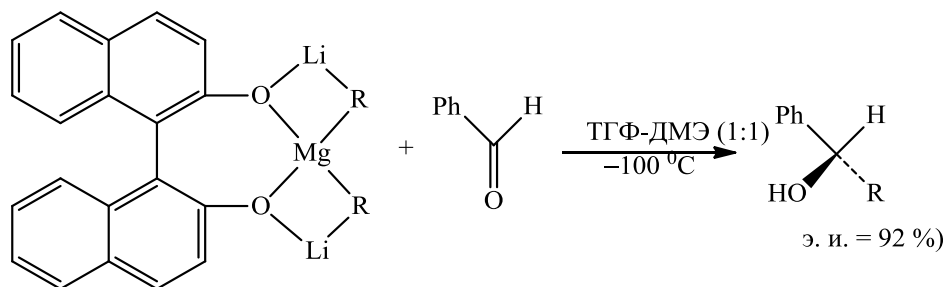
Энантиоселективное алкилирование альдегидов можно осуществить при помощи RLi , RMgX , R_2Zn , R_3Al , R_3B . Например, в реакции вспомогательного хирального реагента (Б) с 2 моль BuLi образуется конформационно жесткий комплекс (В), который в реакции с альдегидами дает оптически активный α -фенилпентанол:

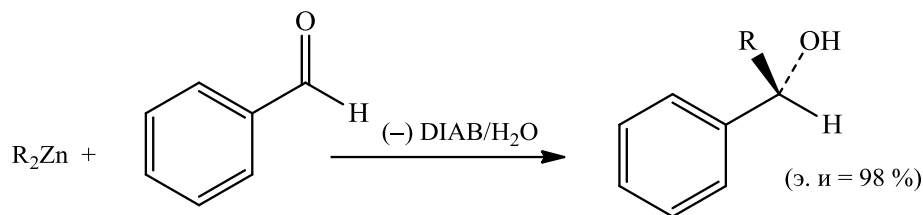
Схема 8.15



Ниже приведены другие примеры асимметрического присоединения металлоорганических соединений к энантиотопным альдегидам:

Схема 8.16





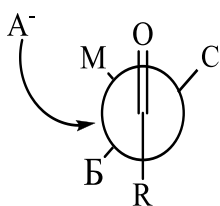
8.2 Правило Крама. Правило Прелога

Для реакций диастереотопных альдегидов и кетонов асимметрический синтез называется **диастереоселективным** (по аналогии с энантиоселективным синтезом в энантиотопных молекулах). Диастереоселективность можно установить с помощью правил Крама и Прелога.

Правило Крама позволяет предположить конфигурацию диастереомеров в тех случаях, когда асимметрический центр в молекуле исходного вещества непосредственно связан с прохиральным центром.

В продукте реакции, спирте, будет уже два хиральных центра: тот, что уже был в карбонильном соединении, и тот, который возникает из карбонильной группы. Диастереоселективность зависит от размеров заместителей, которые связаны с асимметрическим центром в исходном субстрате, а также от преобладающей конформации $>C=O$ субстрата. В основном карбонильные соединения существуют в конформации (схема 8.17), где Б, С и М – большой, средний и малый заместители (по размерам).

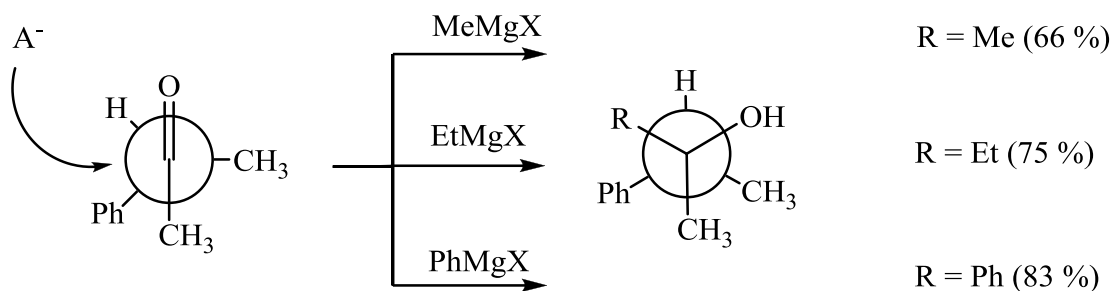
Схема 8.17



Атака реагентом осуществляется преимущественно со стороны меньшего заместителя.

Это правило подтверждается примерами (схема 8.18).

Схема 8.18



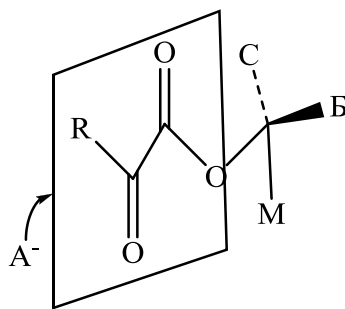
Подобные процессы называются **асимметрической индукцией**. При увеличении размеров RMgX диастереоселективность реакции возрастает.

Правило Крама можно применять не только для алкилирования, но и для гидридного восстановления карбонильной группы.

Правило Прелога, аналогично правилу Крама, предусматривает преимущественную атаку реагентом в переходном состоянии. Это правило используется для предсказания стереоселективности присоединения реактивов Гриньяра к оптически активным эфирам α -оксокарбоновых кислот.

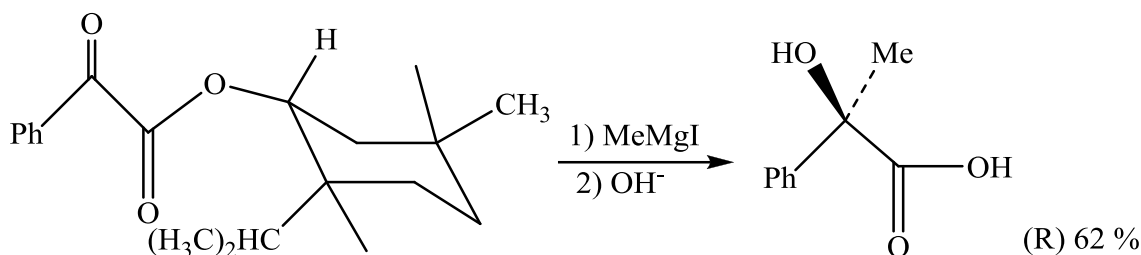
Предполагается, что атака нуклеофилом происходит в следующей конформации:

Схема 8.19



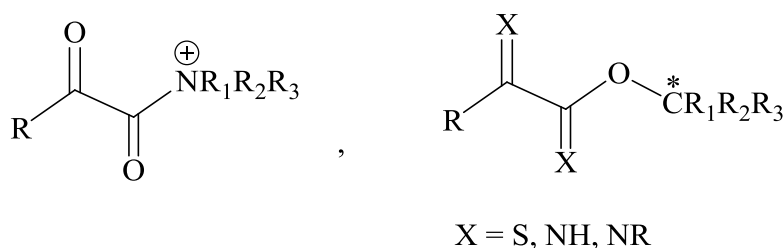
В преобладающем конформере карбонильные группы находятся в одной плоскости с заместителем M ; атака нуклеофилом происходит со стороны среднего (но не большего) заместителя:

Схема 8.20



Другие примеры бифункциональных соединений, для которых можно применить правило Прелога:

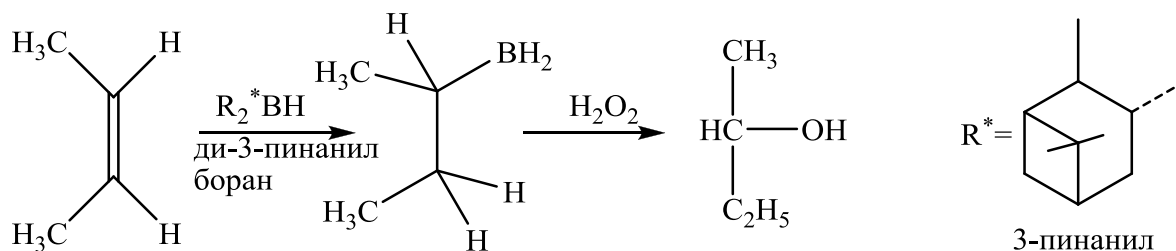
Схема 8.21



8.3 Присоединение к двойной связи C=C в алкенах

В качестве примера асимметрического синтеза на основе присоединения к связи C=C можно привести гидроборирование алкенов с помощью хиральных боранов:

Схема 8.22



Кроме ди-3-пинанилборана можно использовать моно-3-пинанилборан (R*BH₂). С помощью этих реагентов успешно синтезированы оптически активные спирты (табл. 8.1). R*BH₂ более эффективен для транс-алкенов и пространственно затрудненных олефинов.

Для асимметрического синтеза на основе алкенов кроме гидроборирования можно использовать реакцию Михаэля – присоединение нуклеофилов к активированной связи C=C в сопряженных непредельных

карбонильных соединениях. Хиральный центр может входить в состав одного из реагентов или быть предоставленным оптически активным растворителем или катализатором (схема 8.23):

Схема 8.23

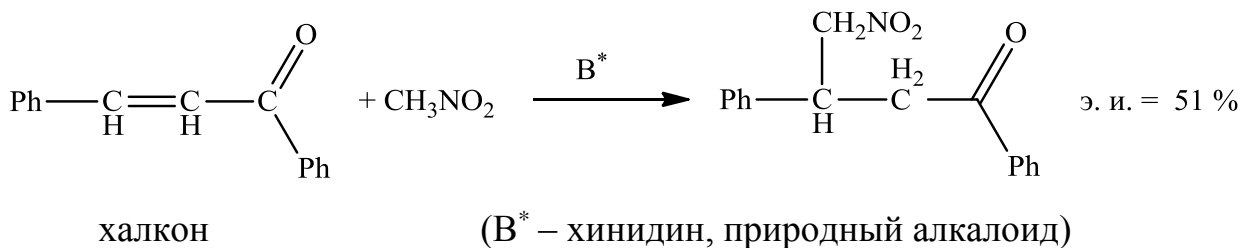


Таблица 8.1 – Результаты гидроборирования алкенов
3-пинанилборанами

Алкен	Энантиомерный избыток, %	
	R ₂ *BH	R*BH ₂
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$	5–30	1,5
$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{HC}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \quad (\text{Z})$	76–98	20–24
$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{HC}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \end{array} \quad (\text{E})$	13	70–92
Пространственно затрудненные алкены (цис- или транс-)	14–22	52–100

8.4 Асимметрический синтез аминокислот

Эффективным оказался путь синтеза оптически активных α-аминокислот из Cu-органических комплексов (Ю. Н. Белоконь, 1982):

The reaction scheme illustrates the synthesis of amino acids from N-benzylproline. The starting material, N-benzylproline, reacts with 2-aminoacetophenone ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$) to form an intermediate. This intermediate then reacts with glycine ($\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$) in the presence of Cu^{2+} to form a copper complex. The copper complex is then reacted with either acetaldehyde (CH_3CHO) or an aldehyde (RX) to yield the final amino acid products.

1) CH_3CHO
2) H_3O^+


2) RX 1) R_2NLi
3) H_3O^+

The products are shown as a set of amino acids, including $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ and $\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$.

Если реагенты ахиральны, но один из них является прохиральным, тогда в оптически активном растворителе можно провести асимметрический синтез:

1)



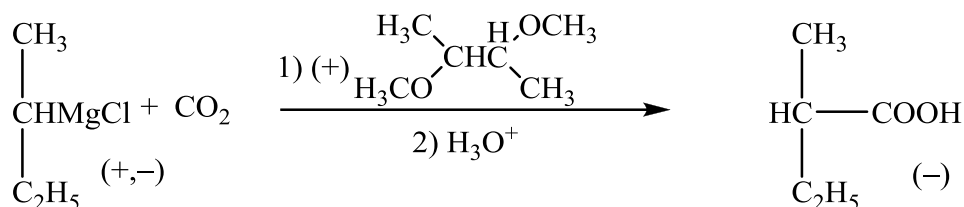


CC=CCc1ccccc1O>>CC=C[C@H]1Cc2ccccc2O1

 1-винил-1,2-дигидробензофуран

Если один из реагентов является хиральным, но вводится в реакцию как рацемическая смесь, то в оптически активном растворителе один из энантиомеров хирального реагента реагирует быстрее другого, в результате чего образуется оптически активный продукт:

Схема 8.26



Здесь молекулы оптически активного растворителя [(+)-2,3-диметоксибутана] через пространственные факторы образуют прочные сольваты с одной из двух энантиомерных форм RMgX . Сольваты (+) и (–) форм субстрата соотносятся друг к другу как диастереомеры и поэтому возникает разница между скоростью их реакций с CO_2 .

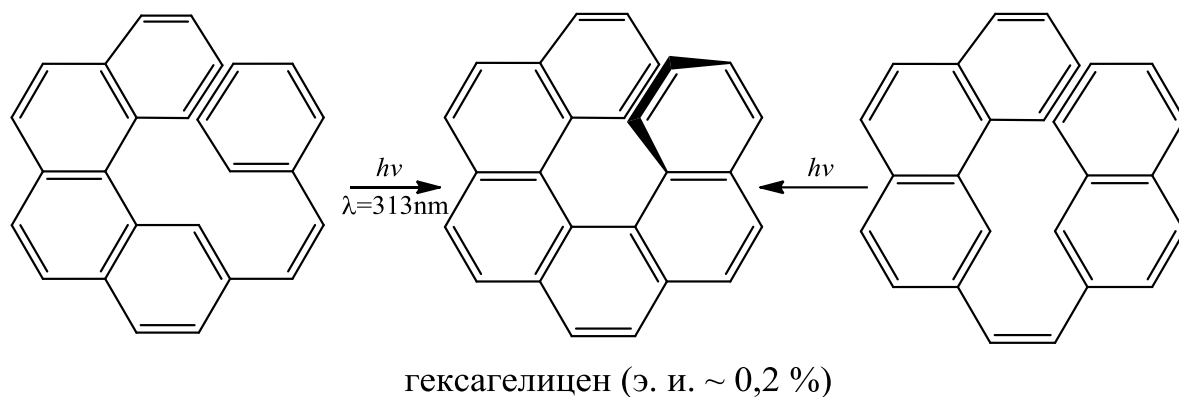
Асимметрический синтез проводят даже в хиральных жидких кристаллах (на основе стероидов). Например, так был осуществлен синтез α -аминокислот с невысокой оптической чистотой.

8.6 «Абсолютный» асимметрический синтез

«Абсолютным» асимметрическим синтезом называется асимметрический синтез, происходящий при отсутствии асимметрических химических реагентов, в том числе катализаторов, под действием асимметрического физического фактора, например, циркулярно поляризованного излучения.

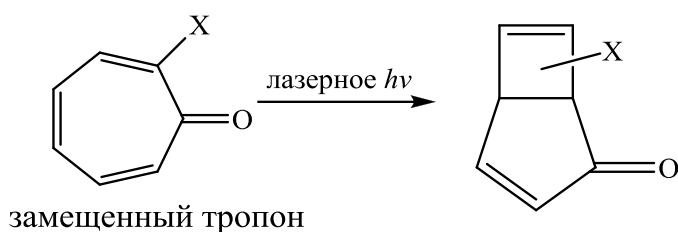
Впервые «абсолютный» асимметрический синтез был осуществлен в начале 30-х гг.. В 70-х гг. с помощью циркулярно поляризованного света осуществлен синтез гексагелицена:

Схема 8.27



Ныне используют циркулярно поляризованное лазерное излучение. Таким способом из замещенного тропона синтезировали бициклический кетен:

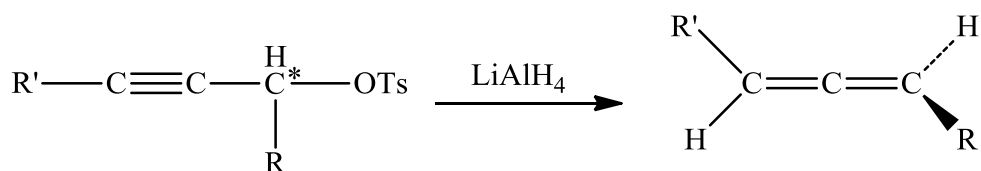
Схема 8.28



8.7 Асимметрическая индукция аксиальной и планарной хиральности

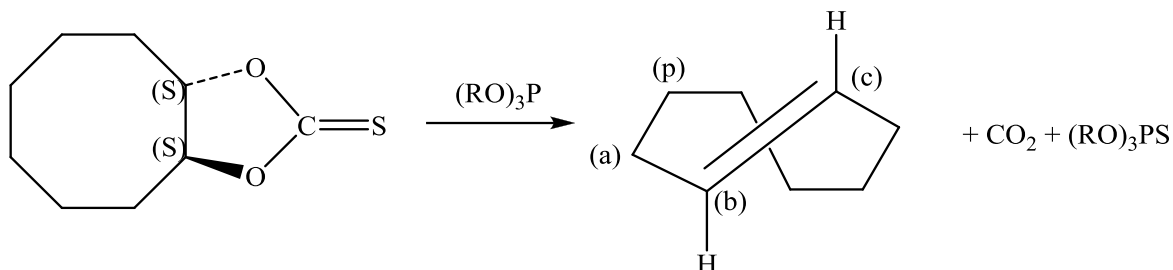
Наиболее распространенным методом синтеза аксиальных хиральных оптически активных соединений является переход от пропаргиловых соединений с хиральным центром. Например, при восстановлении их тозилатов гидридами:

Схема 8.29



Асимметрическая индукция планарной хиральности может быть проиллюстрирована на примере синтеза оптически активного R-(+)-транс-циклооктена.

Схема 8.30



8.8 Асимметрический катализ

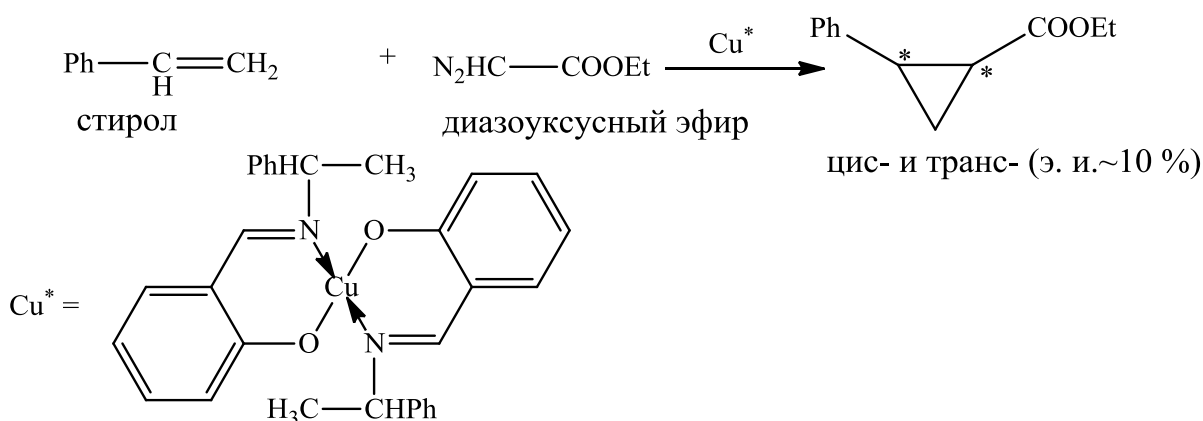
Одним из путей повышения эффективности асимметрического синтеза является использование каталитических количеств хирального реагента. Наиболее общеизвестным энантиоселективным каталитическим методом является применение хиральных комплексов переходных металлов. Варьируя природу металла, органических лигандов и хиральных добавок, можно направить пространственный ход реакций почти любым необходимым путем.

Для создания эффективного каталитического энантиоселективного метода синтеза необходимо получить катализатор с высокой реакционной способностью, пригодный для хирального распознавания энантиотопных сторон прохиральных молекул. То есть, кроме выбора центрального Me^{n+} , важно провести молекулярный дизайн (проекты возможных структур) хиральных лигандов. Лиганды должны иметь:

- а) функциональные группы для связывания с Me^{n+} ;
- б) необходимые молекулярные элементы симметрии;
- в) заместители, которые способны дифференцировать различные области окружающего пространства (стерически или электронно);
- г) скелетную жесткость или скелетную гибкость (в зависимости от реакции).

Например, в 1996 г. был опубликован один из первых примеров асимметрического катализа:

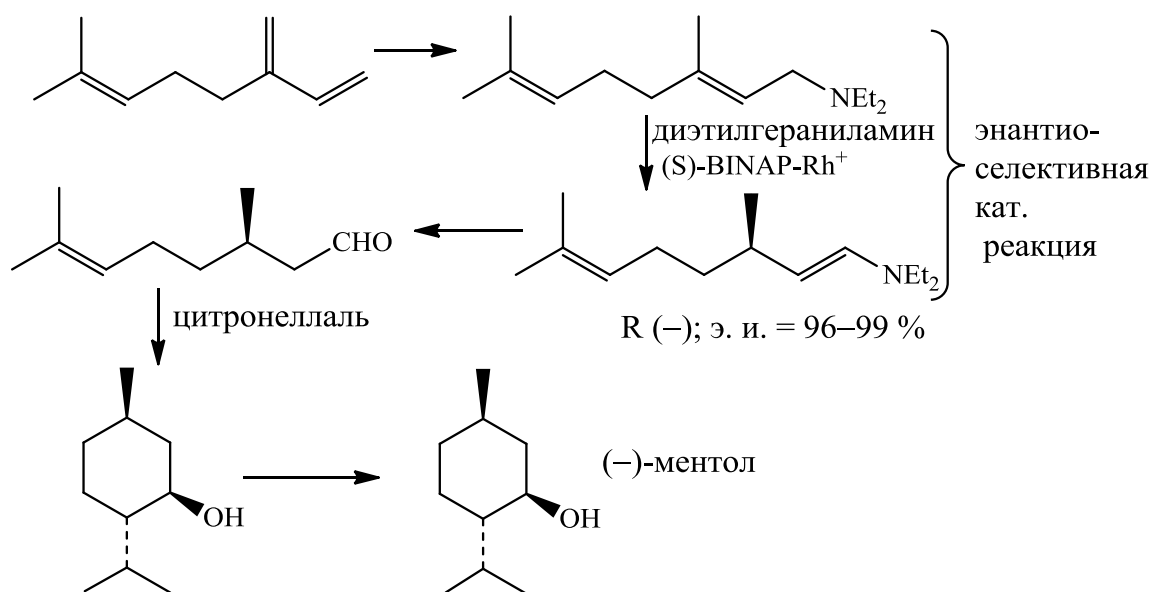
Схема 8.31

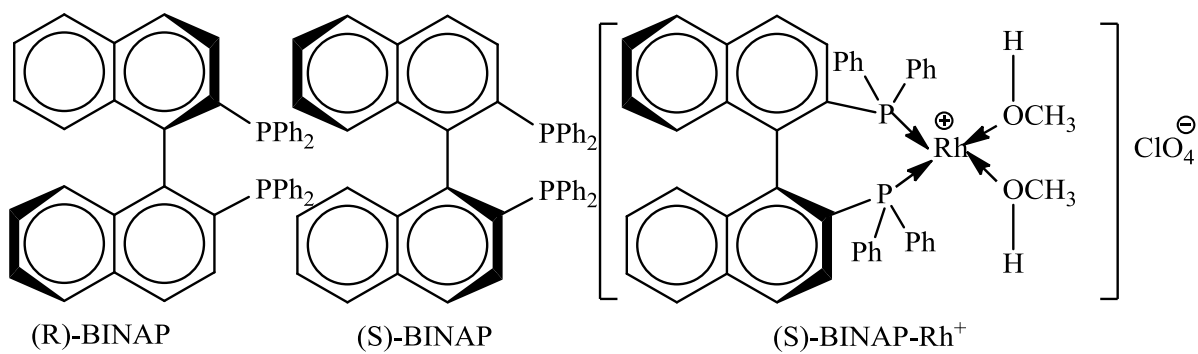


Систематическим скринингом хиральных оснований Шиффа был найден катализатор, обеспечивающий э. и. = 94 %. На его основе разработан метод промышленного синтеза (S)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (для синтеза фармпрепарата – ингибитора дегидропептидазы-1).

Ныне наиболее эффективным энантиоселективным металлокомплексным синтезом является гидрирование C=C, C=O или C=N связей на комплексах родия или рутения. Рассмотрим синтез (-)-ментола:

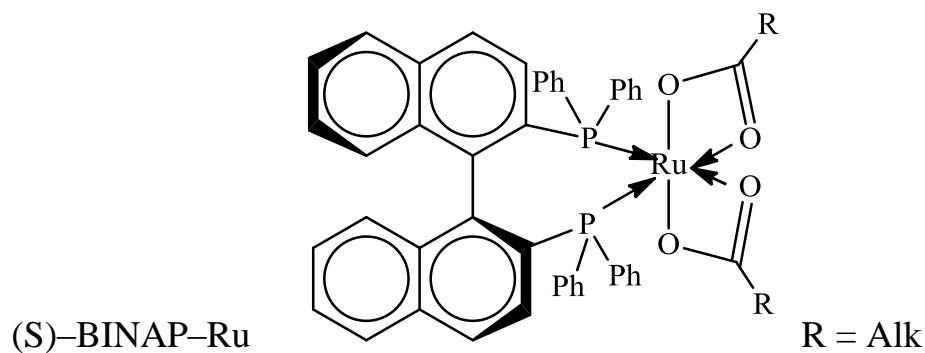
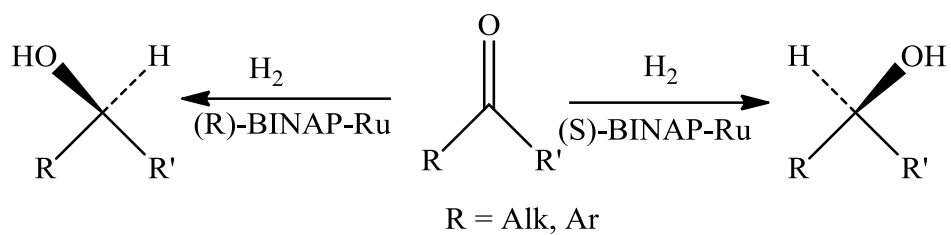
Схема 8.32





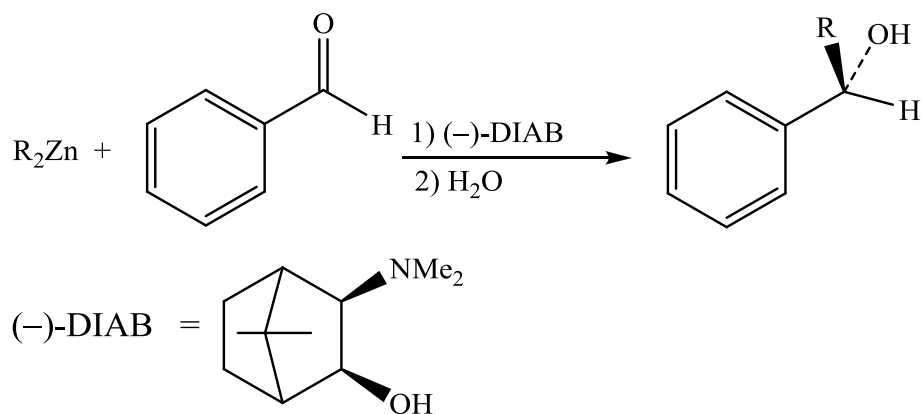
Получение оптически активных спиртов:

Схема 8.33



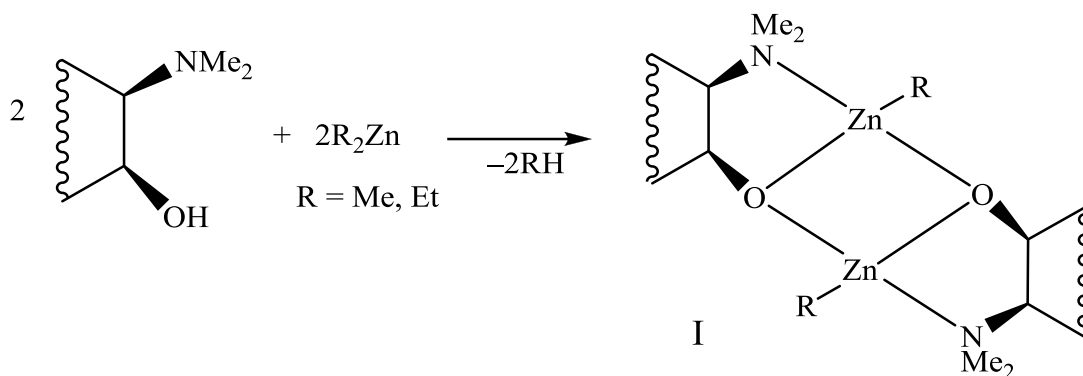
Катализаторами могут быть комплексы непереходных металлов, например:

Схема 8.34



В механизме реакции участвует хиральный комплекс:

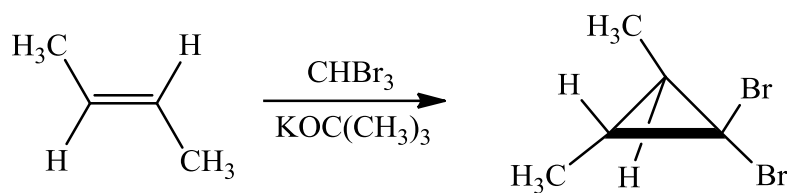
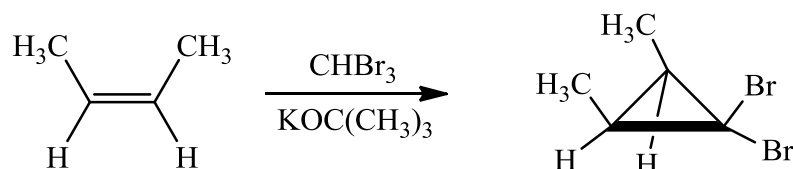
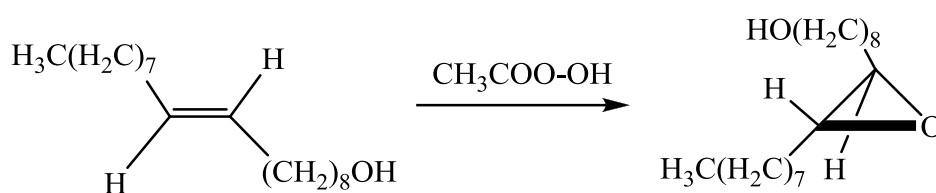
Схема 8.35



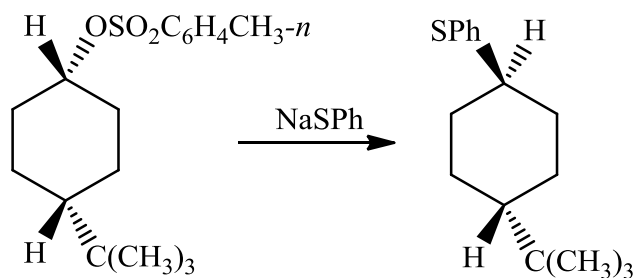
8.9 Задания для самостоятельной работы

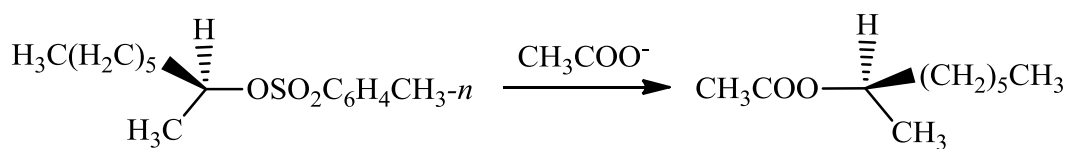
Примеры стереоселективных реакций

1. Стереоселективное присоединение к алкенам

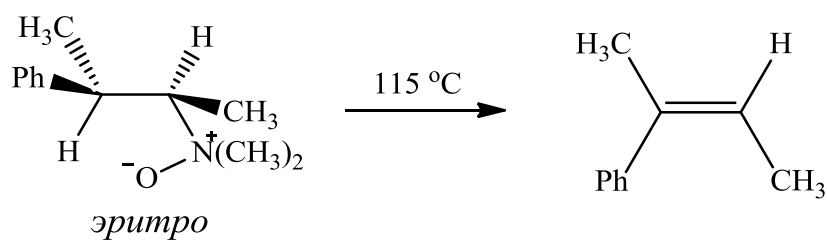
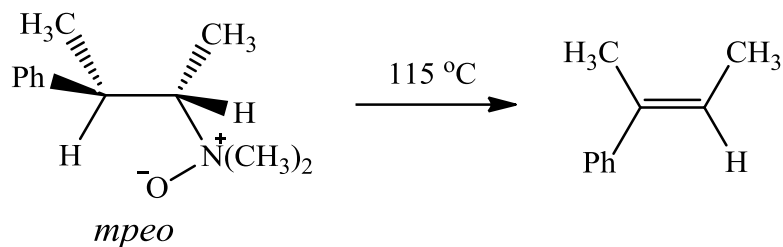
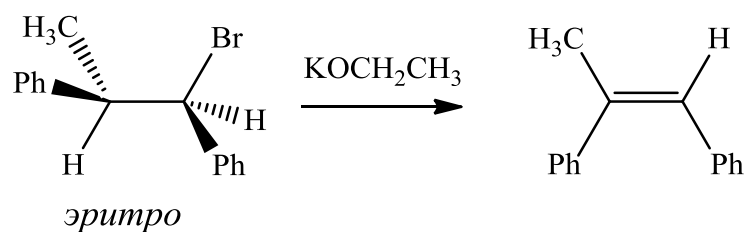
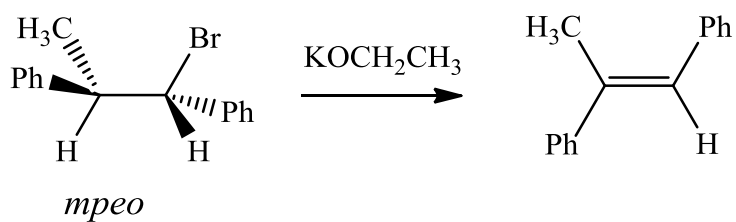
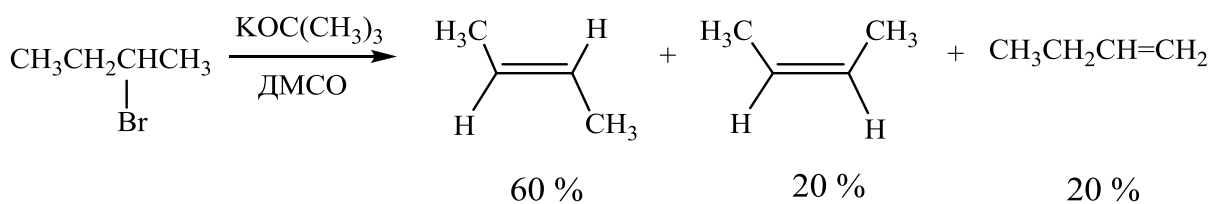


2. Нуклеофильное замещение

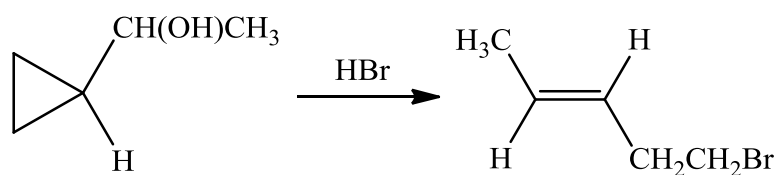




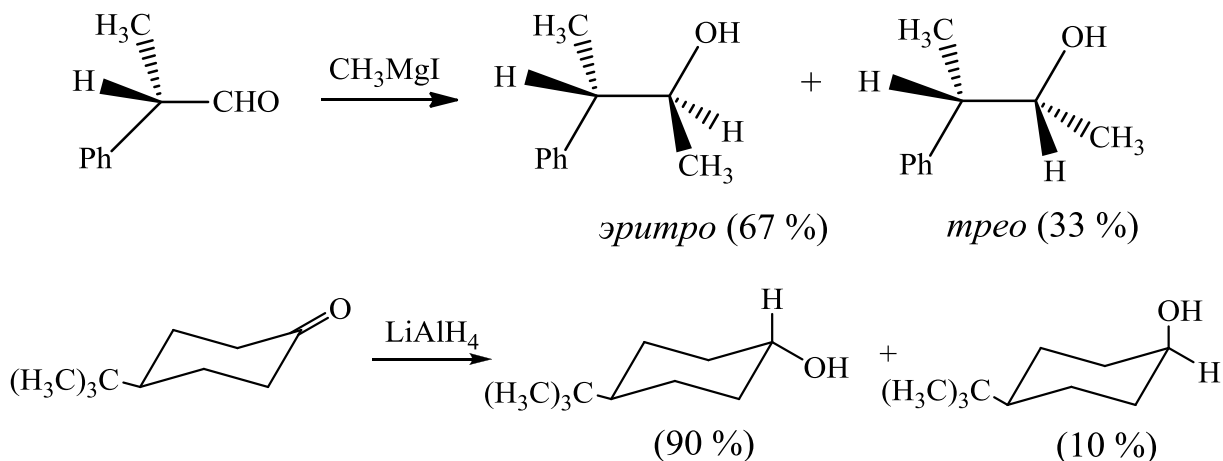
3. Элиминирование



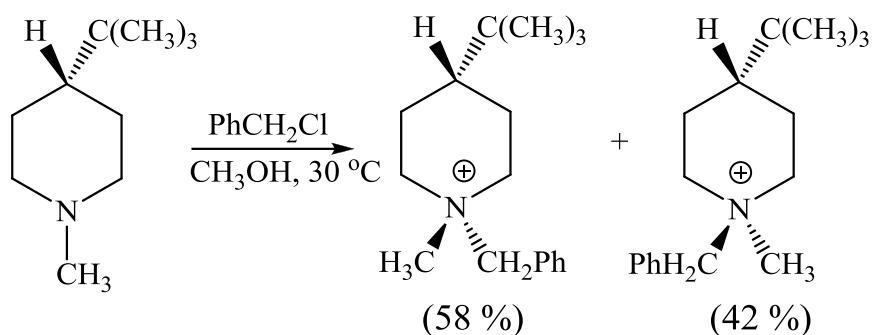
4. Реакции раскрытия цикла



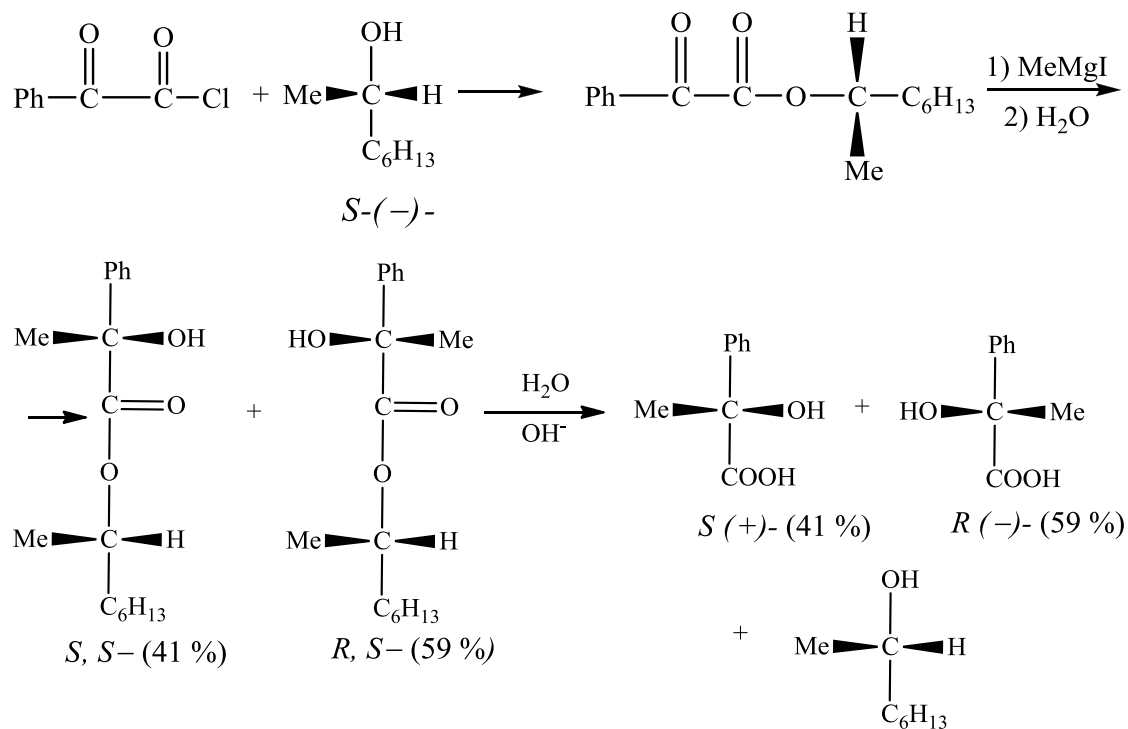
5. Присоединение к карбонильной группе

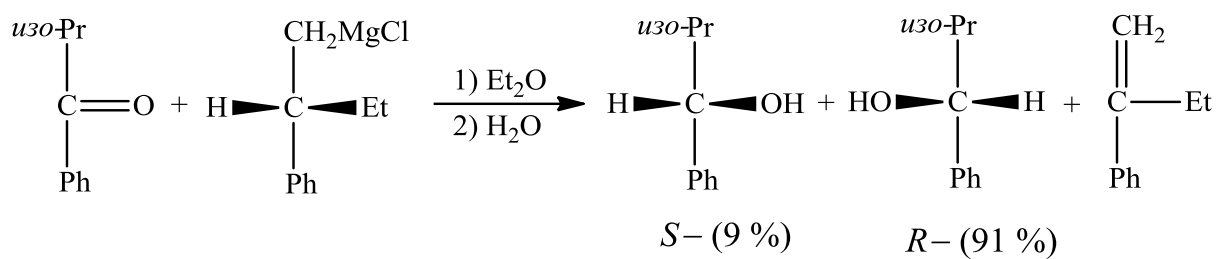


6. Образование четвертичных аммониевых солей



7. Реакции с участием реактивов Гриньяра

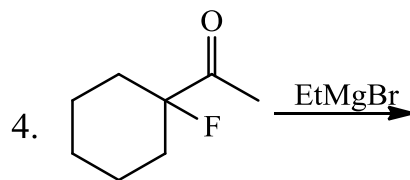
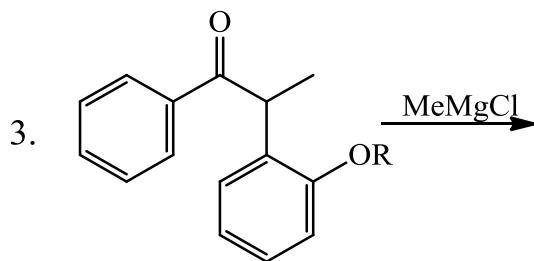
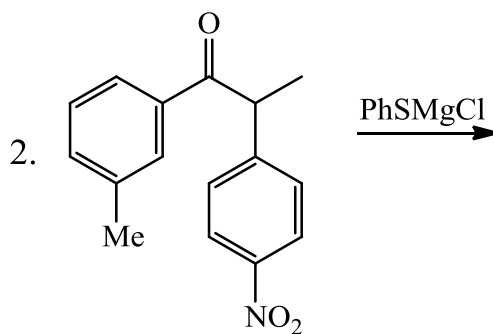
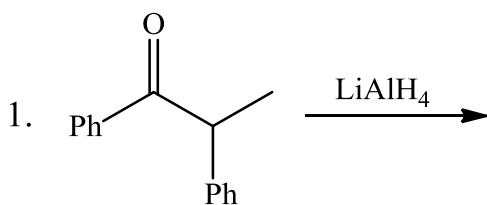
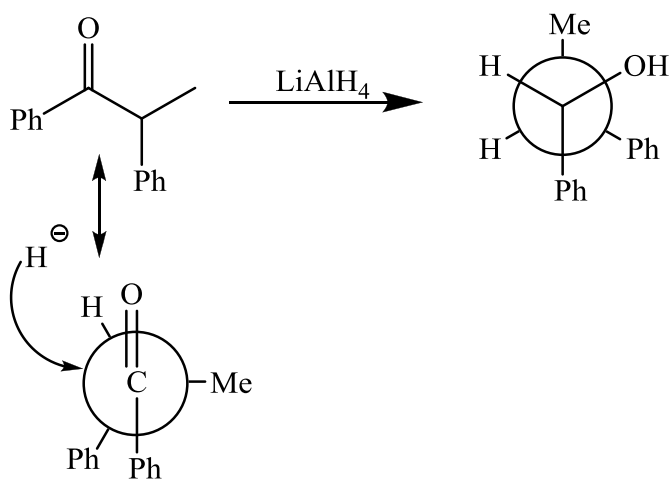


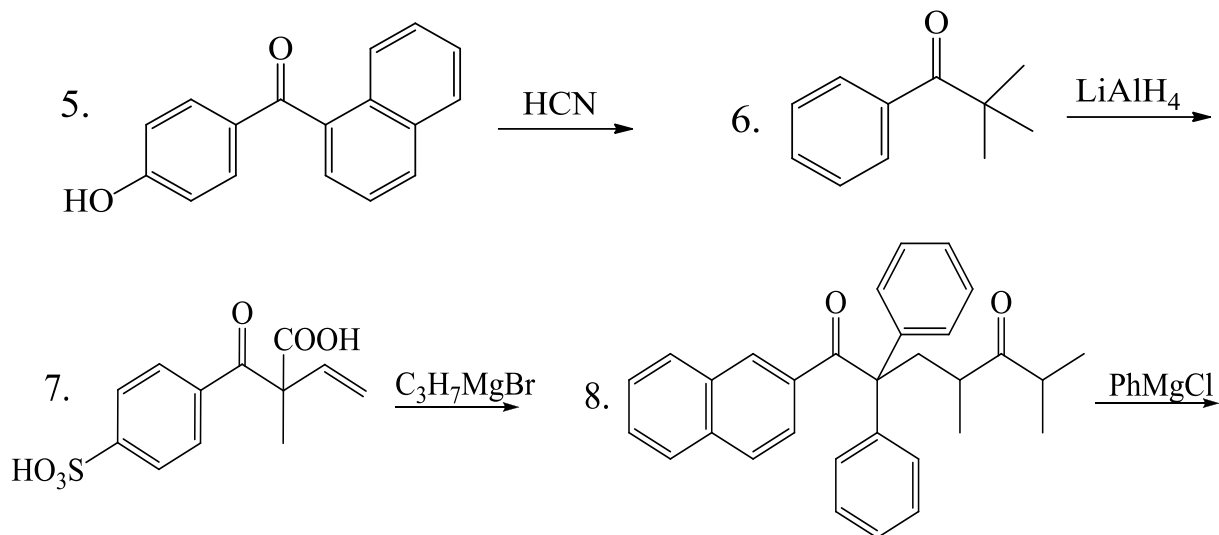


8.9.1 Задания для самостоятельной работы по правилу Крама

Напишите проекцию Ньюмена продукта реакции.

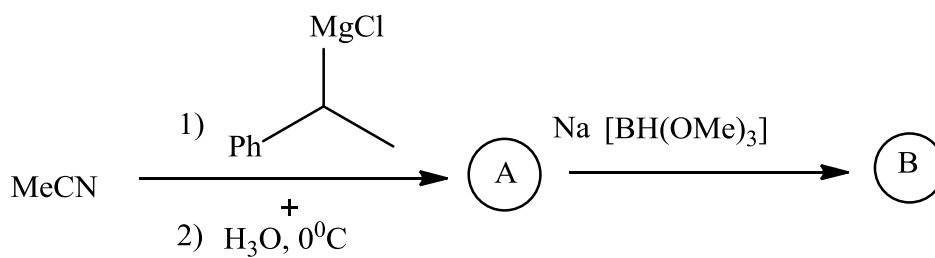
Пример:



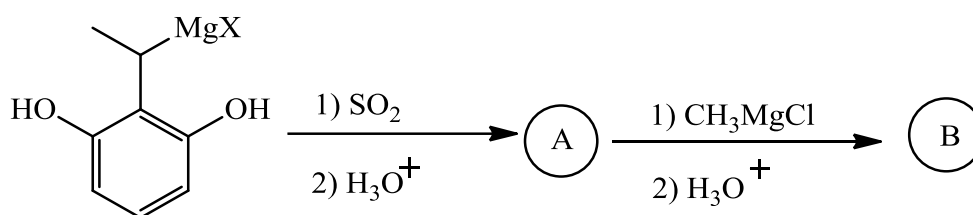


8.9.2 Стереохимические особенности продукта реакции

1. Осуществите превращения:



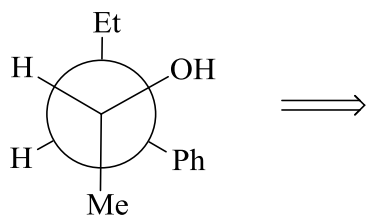
2.



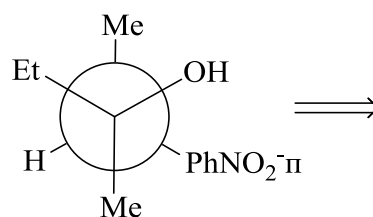
8.9.3 Ретросинтез

Проведите ретросинтез кетона (тиокетона), исходя из ньюменовской проекции продукта реакции. Укажите реагент, с которым должен вступать в реакцию кетон (тиокетон):

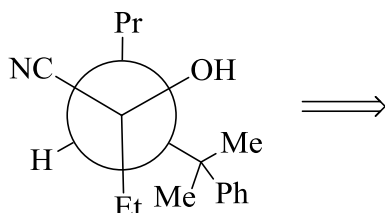
1.



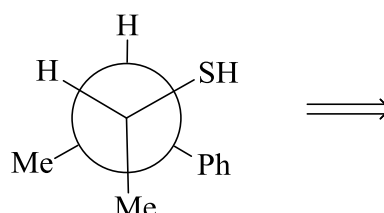
2.



3.



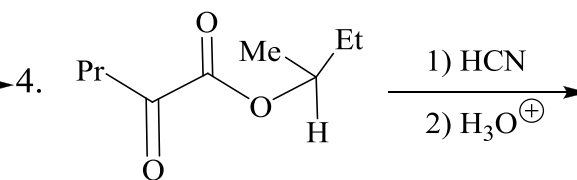
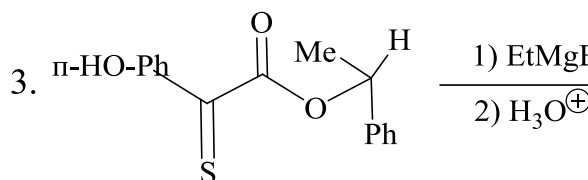
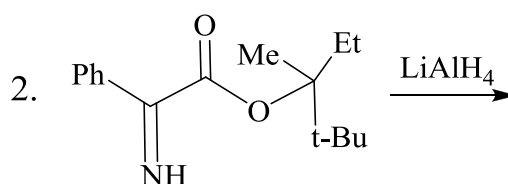
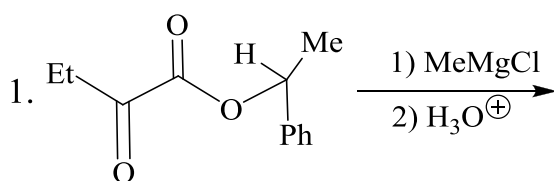
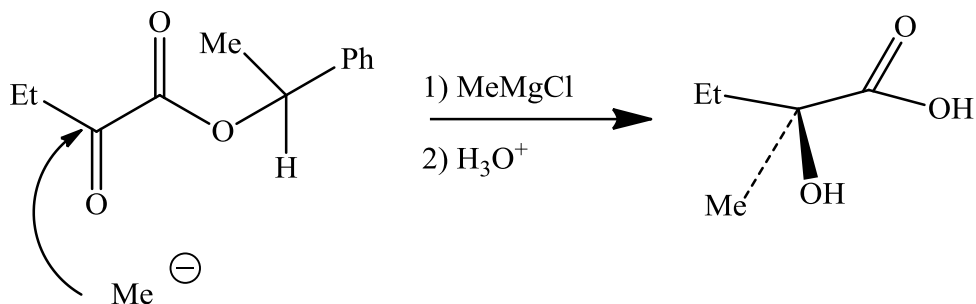
4.

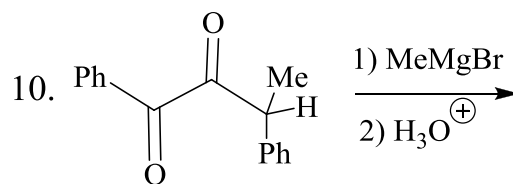
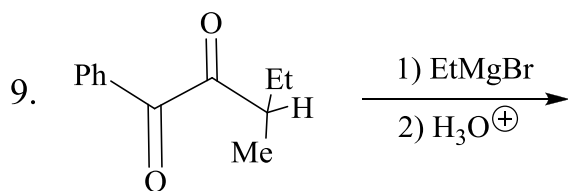
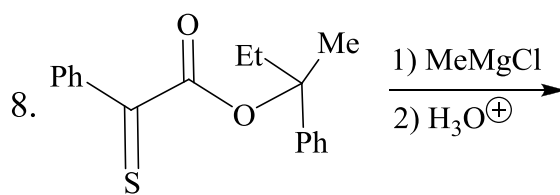
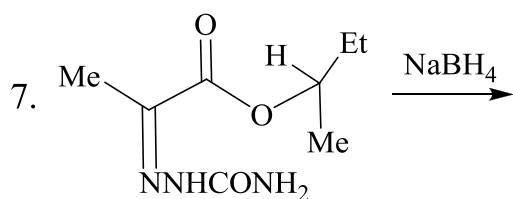
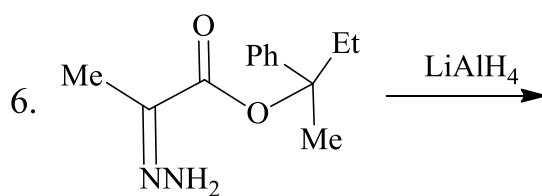
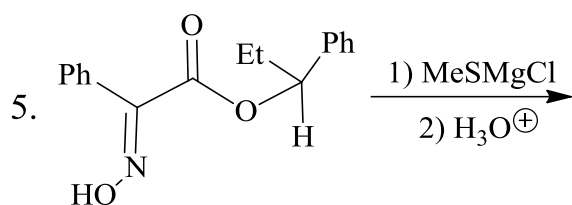


8.9.4 Задания для самостоятельной работы по правилу Прелога

Предскажите стереохимию продукта реакции.

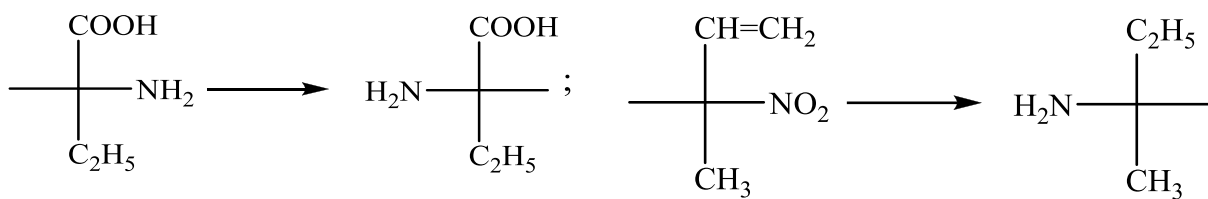
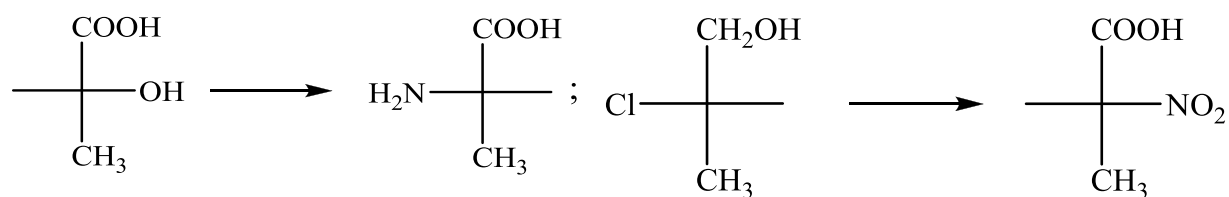
Пример:





8.9.5 Задания для самостоятельной работы по стереоселективным реакциям

1. Осуществите стереоселективные синтезы:



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакстон Ш. Введение в стереохимию органических соединений / Ш. Бакстон, С. Робертс. – Москва: Мир, 2005. – 311 с.
2. Гото Т. Современная органическая химия в вопросах и ответах / Т. Гото, И. Хирата, Г. Стоут. – Москва: Мир, 1971. – 319 с.
3. Денисов В. Я. Стереохимия органических соединений / В. Я. Денисов, Д. Л. Мурышкин, Т. Н. Грищенко. – Кемерово: изд-во КемГУ, 2013. – 228 с.
4. Дядченко В. П. Основные понятия стереохимии / В. П. Дядченко. – Москва: Техносфера, 2016. – 116 с.
5. Илиел Э. Основы органической стереохимии / Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 703 с.
6. Кери Ф. Углубленный курс органической химии: в 2-х т. / Ф. Кери, Р. Сандберг. – Москва: Химия, 1981. – Т. 1. – 520 с.
7. Ковтуненко В. О. Загальна стереохімія / В. О. Ковтуненко. – Київ: ЗАТ «Невтес», 2001. – 340 с.
8. Моррисон Дж. Асимметрические органические реакции / Дж. Моррисон, Г. Мошер. – Москва: Мир, 1973. – 508 с.
9. Потапов В. М. Стереохимия / В. М. Потапов. – Москва: Химия, 1976. – 696 с.
10. Реутов О. А. Органическая химия: в 4-х т. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – Москва: МГУ, 1999. – Т. 2. – 623 с.
11. Терней А. Современная органическая химия: в 2-х т. / А. Терней. – Москва: Мир, 1981. – Т. 1. – 678 с.
12. Титце Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер. – Москва: Мир, 1999. – 704 с.

Учебное издание

Бахтин Станислав Геннадиевич

Синельникова Марина Анатольевна

Тюрина Татьяна Григорьевна

ОСНОВЫ СТЕРЕОХИМИИ

Редактор В. В. Федоренко

План изд. 2020 г., поз. № 84