

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

А.В. Великородов

**СТЕРЕОХИМИЯ.
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ**

Учебно-методическое пособие

*Пособие подготовлено и издано при финансовой поддержке
Министерства образования и науки РФ, грант № 01201259085*

Издательский дом «Астраханский университет»
2012

УДК 544.12
ББК 547
В27

Рекомендовано к печати редакционно-издательским советом
Астраханского государственного университета

Рецензенты:

кандидат химических наук, доцент кафедры
органической, биологической и физколлоидной химии
Астраханского государственного технического университета

Е.В. Шинкарь;

кандидат химических наук, доцент,
заведующая кафедрой фармацевтической химии
Астраханской государственной медицинской академии

О.Л. Титова

Великородов А. В. Стереохимия. Стереоселективный синтез : учебно-методическое пособие / А. В. Великородов. – Астрахань : Астраханский государственный университет Издательский дом «Астраханский университет», 2012. – 124 с.

Рассматриваются важнейшие для синтетической органической химии вопросы стереохимии органических соединений. Основное внимание уделено способам получения оптически чистых или энантиомерно избыточных веществ, современным методам асимметрического синтеза, в том числе хиральному катализу и другим подходам. Пособие включает следующие разделы: программу изучения дисциплины, конспект лекций, вопросы семинарских занятий, тестовые задания, вопросы для итогового контроля знаний, список рекомендуемой литературы.

Предназначено для магистрантов, обучающихся по направлению «Химия», профилю «Органическая химия».

ISBN 978-5-9926-0618-8

© Астраханский государственный университет,
Издательский дом «Астраханский университет», 2012

© А. В. Великородов, 2012

© А. В. Великородов,

Ю. А. Яценко, дизайн обложки, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Программа изучения дисциплины и рекомендуемая литература	4
2. Теоретическая часть. Стереохимия. Стереоселективный синтез	6
2.1. История развития понятия изомерии.....	6
2.2. Виды изомерии.....	9
Вопросы и задачи для самоконтроля.....	89
Тематика семинарских занятий	106
Тестовые задания.....	108
Вопросы для итогового контроля знаний	115
Приложение	117
Список литературы.....	121

1. ПРОГРАММА ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ И РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Введение. История развития стереохимии, ее место и роль в современной химии. Основные понятия.

2. Основные положения стереохимии. Структура. Понятие, систематика, внутренние координаты, изомеры. Стереохимические особенности атома углерода. Модели и формулы. Конформация. Конфигурация. Хиральность. Энантиомерия и диастереомерия. Энантиотопия. Диастереотопия.

3. Стереои́зомеры. Природа стереои́зомеров. Барьеры между стереои́зомерами и остаточные стереои́зомеры. Энантиомеры. Диастереомеры. Вырожденные случаи. Симметрия. Элементы симметрии. Операторы симметрии и точечные группы симметрии. Симметрия и молекулярные свойства. Конфигурация. Абсолютная конфигурация и ее обозначения. Определение абсолютной конфигурации. Относительная конфигурация и ее обозначения. Определение относительной конфигурации насыщенных алифатических соединений.

4. Свойства стереои́зомеров и стереои́зомерная дискриминация. Стереои́зомерная дискриминация. Природа рацематов. Свойства рацематов и образующих их энантиомерных компонентов. Определение энантиомерного и диастереомерного состава.

5. Разделение стереои́зомеров, расщепление и рацемизация. Разделение энантиомеров при кристаллизации. Химическое разделение энантиомеров через диастереомеры. Энантиомерное обогащение и стратегия расщепления. Кинетическое расщепление. Различные методы разделения энантиомеров. Рацемизация.

6. Гетеротопные заместители и стороны: простереои́зомерия и прохиральность. Введение и терминология. Значение концепции простереои́зомерии и история вопроса. Гомотопные и гетеротопные заместители и стороны. Гетеротопность и ядерный магнитный резонанс. Гетеротопные заместители и стороны в реакциях, катализируемых ферментами.

7. Стереохимия алкенов, циклоалканов и их производных. Структура алкенов и природа *цис-транс*-изомерии. Определение конфигурации *цис-транс*-изомеров. Взаимопревращения *цис-транс*-изомеров. Стереои́зомерия и конфигурационная номенклатура циклических соединений. Определение конфигурации замещенных циклических соединений. Устойчивость циклических молекул. Конформационные аспекты химии шестичленных циклических соединений. Химия других циклических соединений.

8. Хироптические свойства. Оптическая активность и анизотропная рефракция. Дисперсия оптического вращения. Круговой дихроизм и анизотропное поглощение. Применение дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма. Применение оптической активности.

9. Стереохимия важнейших реакций. Асимметрический синтез. Синтезы на основе карбонильных соединений. Присоединение по двойным С=С-связям. Синтез аминокислот. Синтезы с участием хиральных оксазолинов. Синтезы в хиральных средах. Асимметрический катализ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии. М.: Бинум. Лаборатория знаний, 2007.
2. Потапов В.М. Стереохимия. М.: Химия, 1988.
3. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений. М.: Мир, 2005.
4. Смит В.А., Дильман А.Д. Основы современного органического синтеза. М.: БИНУМ. Лаборатория знаний, 2009.

Дополнительная

5. Панорама современной химии России. Современный органический синтез: Сб. обзорных статей / гл. ред. Д. Л. Рахманкулов. М.: Химия, 2003.
6. Ногради М. Стереоселективный синтез. М.: Мир, 1989.
7. Соколов В.И. Введение в теоретическую стереохимию. М.: Наука, 1982.
8. Асимметрический синтез. Аналитические методы / под ред. Дж. Моррисона. М.: Мир, 1989.
9. Ногради М. Стереохимия. Основные понятия и приложения. М.: Мир, 1984.
10. Идзуми И., Таи А. Стереодифференцирующие реакции. Природа асимметрических реакций. М.: Мир, 1979.
11. Краббе П. Применение хироптических методов в химии. М.: Мир, 1974.
12. Дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм в органической химии / под ред. Г. Снатцке. М.: Мир, 1970.
13. Дубовенко Ж.В. Сборник задач по стереохимии. Новосибирск, 1979.
14. Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии. М.: Химия, 1989.

2. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. СТЕРЕОХИМИЯ. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ

2.1. История развития понятия изомерии

Важнейшей и всеобъемлющей концепцией современной химии является представление об изомерии.

Понятие изомерии впервые введено в науку Я. Берцелиусом [1], хотя экспериментальное доказательство существования изомеров было получено раньше французским ученым Ж. Гей-Люссаком. Соединения одинакового состава, но с разными свойствами Я. Берцелиус предложил называть изомерными («равной меры», греч.), а само явление – изомерией. Его собственные исследования в 1830 г. привели к установлению факта существования изомерных соединений. Так, виноградная кислота оказалась сходной с виннокаменной кислотой как по составу, так и по емкости насыщения щелочью, но отличалась от нее по другим свойствам. Е. Дюма и Е. Пелиго нашли, что уксусный эфир метилового спирта – изомер муравьино-этилового эфира. Оба эфира при кипячении со щелочью распадаются на исходные кислоты и спирты.

Сущность явления структурной изомерии раскрыл А.М. Бутлеров. Теория химического строения получила свое подтверждение и развитие в явлении изомерии. Бутлерову и его ученикам удалось синтезировать ряд веществ, предсказанных ими на основании предлагаемой теории (изобутан, изобутен, изомасляная кислота, третичные спирты и т.д.).

В 1807 г. немецкий химик В. Кернер ввел понятие об *орто*-, *мета*- и *пара*-изомерах двузамещенных производных бензола.

Однако в своем развитии теория химического строения встретила с фактами, которые не укладывались в ее рамки. Было установлено, что для ряда веществ может быть больше изомеров, чем это допускалось теорией химического строения. В рамках этой теории не поддавались объяснению оптическая и геометрическая изомерия (молочные кислоты, малеиновая и фумаровая кислоты).

Исследование причин изомерии на базе теории химического строения привели к созданию стереохимии – науки о пространственном строении молекул и его влиянии на свойства вещества.

Вопрос о соотношении химического и пространственного строения был разрешен Я. Вант-Гоффом и Ж. Ле Белем (1874 г.), создателями классической стереохимии [2]. Ими предложена тетраэдрическая модель строения атома углерода в органических соединениях.

К началу 70-х гг. XIX в. было установлено тождество четырех единиц сродства углерода. Это обстоятельство сыграло большую роль в создании концепции тетраэдрической модели атома углерода, где одинаковые четыре связи направлены к вершинам тетраэдра, в центре которого находится атом углерода.

Стереохимические работы Я. Вант-Гоффа и Ж. Ле Беля позволили объяснить оптическую и геометрическую изомерию.

Классическая стереохимия в течение первых десяти лет показала свою плодотворность. Она не только объяснила причины пространственной изомерии, но и позволила разработать методы получения стереоизомеров, изучить их физические и химические свойства, взаимные переходы.

В дальнейшем содержание стереохимии расширилось введением теории напряжения А. Байера (1885 г.). Согласно этой теории, в основу которой положена тетраэдрическая модель атома углерода, углеродный скелет циклических соединений рассматривается как плоский многоугольник. Байер рассчитал валентные углы для молекул циклопарафинов, установив их отклонение от нормального угла ($109^{\circ}28'$). Он предположил, что устойчивость высших циклов должна падать, но, как это было в дальнейшем установлено, такие циклы достаточно прочны. Это объясняется тем, что идея о плоском строении, которая была положена в основу теории, пригодна лишь для объяснения трехчленного цикла. Начиная с четырехчленного цикла, следует говорить о неплоском строении. Так теория Байера пришла в противоречие с фактами. Это противоречие было устранено в дальнейшем К. Питце-ром, который неплоское строение циклов объяснил существованием напряжения заклонения.

В развитии стереохимии большое значение имела идея И. Вислиценуса (1887 г.), согласно которой различные заместители при двух атомах углерода, соединенных одинарной связью, могут препятствовать свободному вращению (по теории Вант-Гоффа допускалось свободное вращение вокруг простой связи), что приводит к образованию соединений определенного пространственного строения.

К. Бишоф (1887 г.) указал на роль взаимного отталкивания атомов и групп атомов в молекулах при стабилизации конфигураций. Идеи И. Вислиценуса и К. Бишофа послужили началом для учения о конформационном анализе, одновременно они были поворотным шагом для классической стереохимии.

Английское слово “conformation” ввел Хоуорт в 1927 г. при обсуждении стереохимии углеводов, затем оно нерегулярно применялось

до начала 1950-х гг., равно как и производное слово “conformer” – конформационный изомер [3, 4].

Конформационный анализ изучает изменение конформации не реагирующих молекул, а также зависимость реакционной способности молекул от их конформации.

Термин «конфигурация» ввел в химию Вундерлих в 1886 г. Необходимость в этом возникла тогда, когда понадобилось объяснить существование у некоторых молекул большего числа изомеров, чем это требовала классическая структурная теория. Понятие «конфигурация» оказалось связанным в первую очередь с оптической изомерией, а также геометрической изомерией на плоскости.

Хиральность – третье фундаментальное понятие стереохимии – введено во второй половине XX в. Слово «хиральность» (*chirality*, англ.) изобрел лорд Кельвин, производя его от греческого «хейр» (рука). Этот термин был впоследствии использован Каном, Ингольдом и Прелогом при построении ими новой системы единой стереохимической номенклатуры.

Применение современных физико-химических методов исследования позволило решить вопрос о пространственных эффектах и о существовании конформаций.

В настоящее время стереохимия состоит из четырех основных разделов [5].

Статическая, или конфигурационная, стереохимия имеет своей главной задачей определение абсолютных конфигураций энантиомеров хиральных молекул и установление зависимости знака и величины оптического вращения от структуры.

Конформационный анализ концентрирует внимание на «внутренней жизни» молекул в отсутствие химической реакции.

Динамическая стереохимия представляет собой стереохимическую часть современной теории механизмов химических реакций.

Теоретическая стереохимия имеет дело с основными понятиями и концепциями, математическими основаниями стереохимии и описанием формальной стороны стереохимических процессов.

Подчеркнем, что нельзя провести резких границ между этими разделами. Так, конформационный анализ включает в качестве важной части изучение влияния конформаций на реакционную способность, а теоретическая стереохимия по самому смыслу перекрывается с другими тремя разделами.

2.2. Виды изомерии

Общая характеристика видов изомерии

Все многообразие органических соединений было бы невозможно, если бы не было изомерии. Однако изомерия характерна не только для органических веществ. Классификации различных типов изомерных отношений в неорганической и органической химии представлены на схемах 1–3 приложения.

Как отмечалось выше, многообразие органических веществ связано с возможными изменениями их строения путем реакций изомеризации. Изомеризация – внутримолекулярное изменение строения вещества при сохранении такого же состава – приводит к внутри- и межгрупповой изомерии.

Если образуются межгрупповые изомеры, то они значительно отличаются друг от друга строением. Это требует значительных энергетических затрат. Для перестройки молекулы при внутригрупповой структурной изомерии, обусловленной изменением углеродной цепи и положением кратной связи, энергетические затраты меньше. При внутригрупповой изомеризации возможна еще более тонкая детализация строения молекул веществ, которая приводит к образованию пространственных изомеров.

Явление, связанное с обратимым динамическим переходом какого-либо атома от одной группировки молекулы к другой, в результате чего в смеси находятся в равновесии две изомерные формы соединения, называется таутомерией [6]. Таутомерия, или динамическая изомерия, не относится к самостоятельному типу, т.к. здесь два таутомера являются структурными изомерами, различающимися расположением атомов и связей в пространстве.

Представления о таутомерии были впервые развиты А.М. Бутлеровым, который еще в 1877 г. предсказал возможность двойственной реакционной способности и обратимой изомеризации. Однако первые явления этого рода были открыты немецким химиком А. Байером в 80-х гг. прошлого века. Другой немецкий химик, Р. Лаар, в 1885 г. для подвижной изомерии предложил термин «таутомерия», который до сего времени широко применяется.

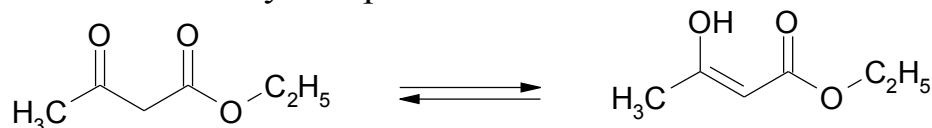
Таутомерию, или подвижную изомерию, часто называют еще динамической, или равновесной, или десмотропией, а сами изомеры – таутомерами («тауто» – «тот же самый», «мерос» – «часть», греч.).

А.М. Бутлеров предположил, что в основе явлений таутомерии лежит быстрое взаимное превращение молекул. Поэтому вещества в

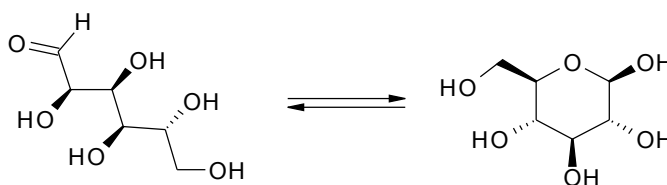
подобных случаях реально существуют в виде равновесной смеси превращающихся друг в друга молекул.

Развитие идей о таутомерии было тесно связано с изучением химических и физических свойств ацетоуксусного эфира. Существуют различные виды таутомерии. Приведем некоторые примеры:

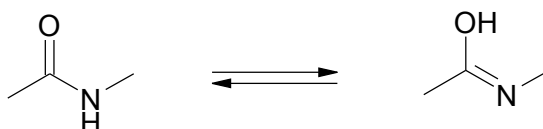
1. Кето-енольная таутомерия



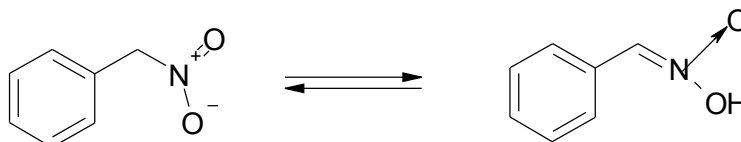
2. Оксо-цикло-таутомерия



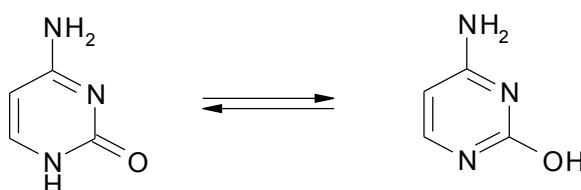
3. Лактим-лактамная таутомерия



4. Таутомерные равновесия у первичных и вторичных нитросоединений



Отметим, что таутомерные превращения претерпевают ароматические диазосоединения, многие пяти- и шестичленные гетероциклические соединения, например, цитозин (2-оксо-4-аминопиримидин):



Все вышеуказанные типы таутомерии называются прототропными, т.к. связаны с переходом протона.

Таутомерия и двойственная реакционная способность тесно связаны между собой, но тем не менее различные явления. Способность к двойственному реагированию – явление более широкое, чем таутомерия, которая является лишь его частным случаем. Двойственная реакционная способность может в принципе проявляться без таутомерии.

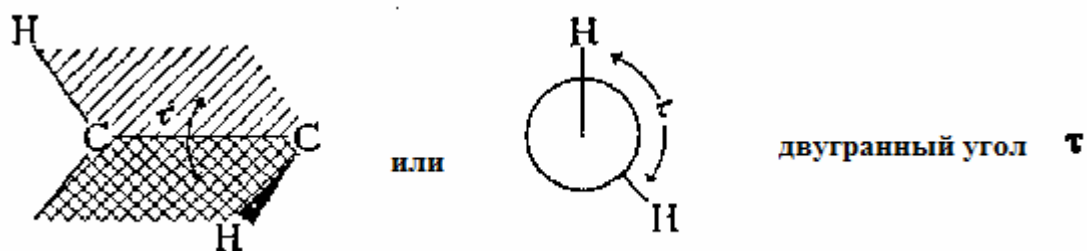


Рис. 1. Двугранный угол τ

Рассмотрим пространственную модель молекулы этана. Возможность свободного вращения вокруг одинарных связей позволяет представить бесконечное множество геометрических форм молекулы этана, в которых атомы водорода обеих метильных групп будут иметь различную взаимную ориентацию в пространстве. Выберем лишь две пространственные формы молекулы этана, отличающиеся смещением связи C_2-H по отношению к связи C_1-H на угол 60° . Эти геометрические формы удобно также изображать в виде проекционных формул Ньюмена (рис. 2), в которых первый атом углерода C_1 располагается в центре формулы, связь C_1-C_2 направлена перпендикулярно плоскости чертежа и удалена от наблюдателя, а связи атома C_2 с атомами водорода «высовываются» из-за круга, в центре которого расположен атом C_1 .

Рис. 2 характеризует зависимость внутренней энергии каждой геометрической формы молекулы этана от величины двугранного угла τ .

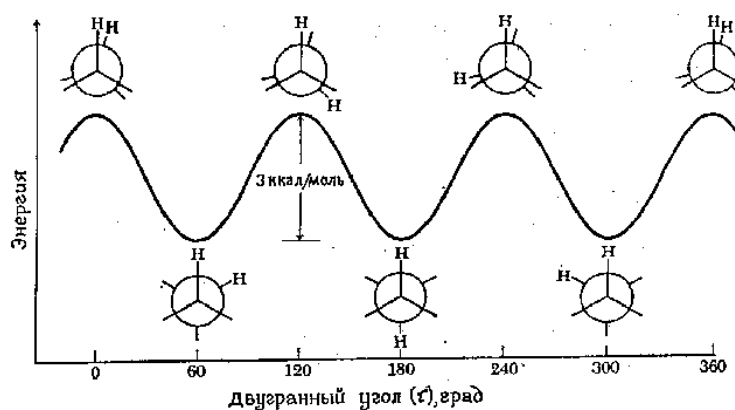


Рис. 2. Энергетический профиль вращения вокруг связи $C-C$ в этане

Вращение «заднего» атома углерода изображено изменением двугранного угла между двумя показанными атомами водорода. Для простоты остальные атомы водорода опущены. Барьер вращения, разделяющий две формы этана, составляет только 3 ккал/моль (12,6 кДж/моль). Минимумы кривой потенциальной энергии соответствуют заторможенным конформациям, максимумы — заслоненным.

Поскольку при комнатной температуре энергия некоторых столкновений молекул может достигать 20 ккал/моль (около 80 кДж/моль), то этот барьер в 12,6 кДж/моль легко преодолевается, и вращение в этане рассматривают как свободное.

Наличие барьеров вращения связано с отталкиванием σ -орбиталей связей С-Н при их сближении. Барьеры вращения определяют экспериментально и рассчитывают квантово-химическими методами [7].

Подчеркнем, что каждая точка на кривой потенциальной энергии соответствует определенной конформации. Точки, соответствующие минимумам, отвечают конформационным изомерам, то есть преобладающим компонентам в смеси всех возможных конформаций.

Значения энергетических барьеров невелики (12,6–41,4 кДж/моль), поэтому конформеры, как правило, нельзя разделить. Однако существование разных конформеров доказывают рядом физических методов – изучением дипольных моментов, ИК спектров, спектров ядерного магнитного резонанса. Величины барьеров вращения зависят от природы атомов, образующих связь, от состояния гибридизации атомов, от пространственного расположения групп, примыкающих к связи.

В реальной молекуле этана на одну молекулу, находящуюся в заслоненном положении, приходится ~ 1000 молекул, находящихся в более выгодном, заторможенном положении.

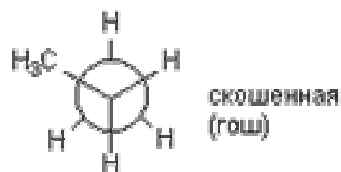
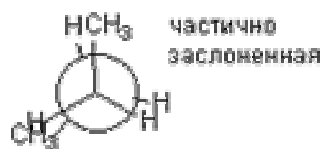
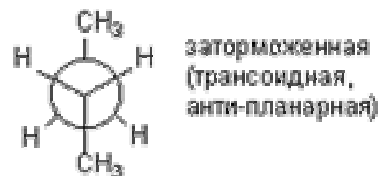
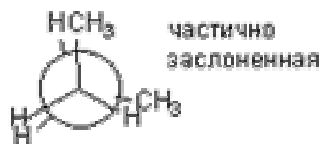
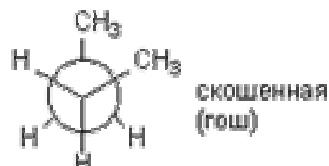
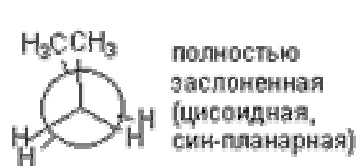
Такие энергетически неравноценные геометрические формы молекулы, отличающиеся друг от друга взаимным расположением атомов (или групп атомов) в пространстве, называются конформациями, или поворотными изомерами (конформерами).

Построение названий конформеров по правилам ИЮПАК показано в табл. приложения.

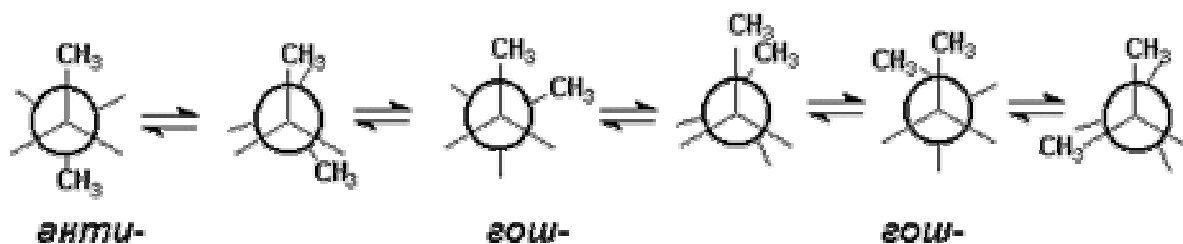
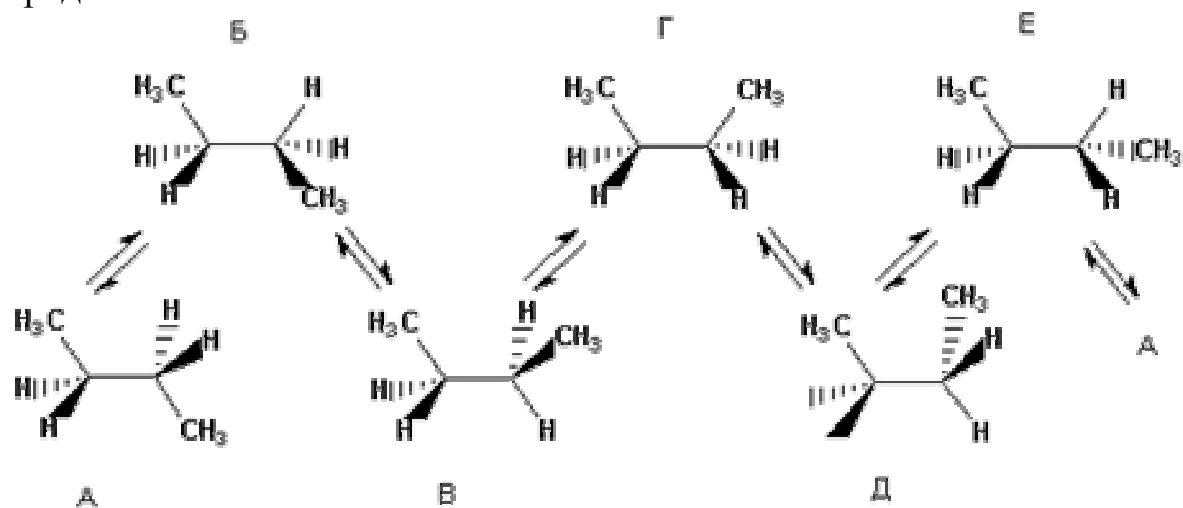
Следовательно, этан преимущественно существует в заторможенной конформации.

Для более сложных молекул также возможно множество конформации, из которых преобладают энергетически более выгодные.

Так, для н-бутана можно изобразить уже шесть конформаций, отличающихся взаимным расположением СН_3 -групп, т.е. поворотом вокруг центральной связи С-С. Ниже конформации н-бутана изображены в виде проекций Ньюмена. Изображенные слева (заслоненные) конформации энергетически невыгодны, практически реализуются лишь заторможенные.



Различные заслоненные и заторможенные конформации бутана неодинаковы по энергии. Соответствующие энергии всех конформаций, образующихся при вращении вокруг центральной С-С связи, представлены ниже:



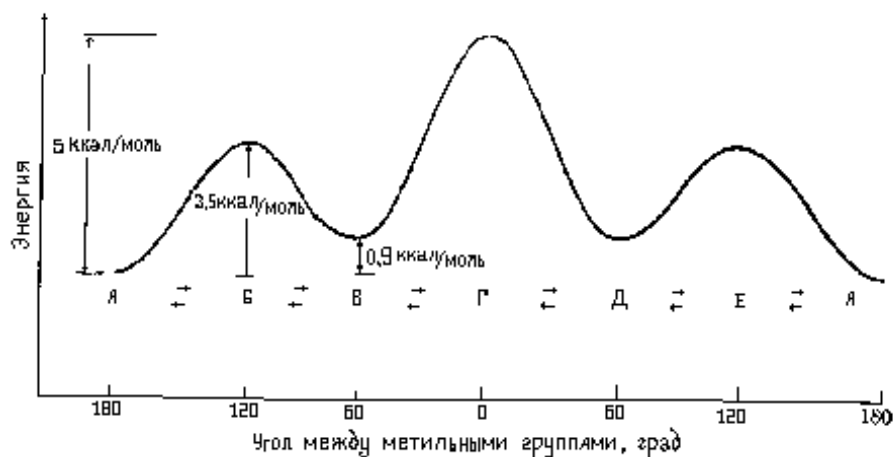
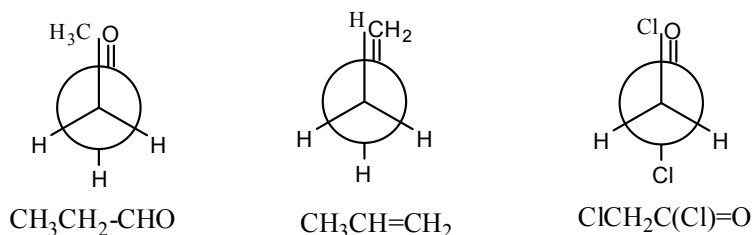


Рис. 3. Энергетический профиль вращения вокруг связи С-С в н-бутане

Итак, конформации – это различные неидентичные пространственные формы молекулы, имеющие определенную конфигурацию. Конформеры – это стереоизомерные структуры, находящиеся в подвижном равновесии и способные к взаимопревращению путем вращения вокруг простых связей.

Устойчивость конформационных изомеров определяется пространственными факторами, электростатическим взаимодействием и взаимодействием орбиталей в молекуле.

Некоторыми особенностями отличаются конформации соединений с двойными связями. В таких соединениях группы с двойной связью всегда находятся в заслоненном положении по отношению к одному из заместителей, например, к H, CH₃ или Cl.



Предполагают, что двойная связь в карбонильной и метиленовой группах имеет изогнутую (бананообразную форму). В этом случае конформация соединений с двойными связями является скорее заторженной, чем заслоненной [7].



Простейший цикл – циклопропан – имеет плоскую форму. Молекула циклобутана уже не плоская, один из атомов углерода отклонен от плоскости вследствие взаимного отталкивания атомов водорода, находящихся в плоской конформации II в заслоненном положении (напряжение заслонения). Барьер перехода двух неплоских конформаций I через плоскую (рис. 4) невелик.

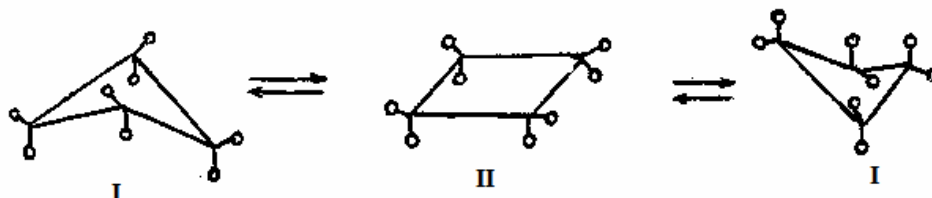


Рис. 4. Конформации циклобутана

В молекуле циклопентана угловое напряжение, как показывает расчет, минимальное. Однако существование напряжения заслонения из-за взаимодействия соседних атомов водорода приводит к выходу из плоскости одного из атомов углерода, вследствие чего наименее напряженной конформацией циклопентана является «конверт» (рис. 5). При этом каждый атом углерода попеременно совершает выход из плоскости.

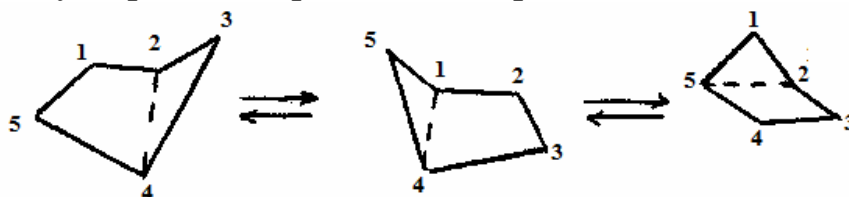


Рис. 5. Некоторые конформации циклопентана

Молекула циклогексана существует в нескольких конформациях, из которых наиболее стабильной является конформация «кресла» (I, рис. 6). Форма кресла имеет ось симметрии третьего порядка. Шесть связей С-Н параллельны этой оси и называются аксиальными (*a*). Нужно помнить, что три аксиальные связи С-Н направлены вверх, три связи – вниз, при этом направления связей чередуются. Шесть связей С-Н направлены по периферии кольца, почти перпендикулярно оси симметрии. Они называются экваториальными (*e*).

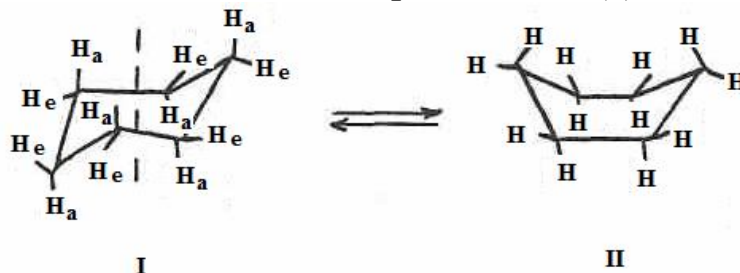
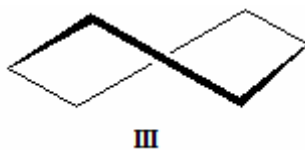


Рис. 6. Конформации кресла (I) и ванны (II) диклогексана

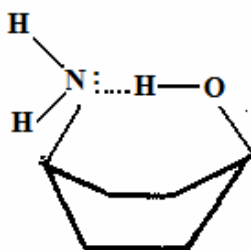
Второй конформацией молекулы циклогексана является конформация «ванны» (II, рис. 6). Эта конформация энергетически менее выгодна, чем конформация «кресло», т.к. атомы водорода испытывают сильное взаимодействие (напряжение заслонения), вследствие чего молекула стремится занять конформацию, более свободную от напряжения. Различие во взаимодействии атомов водорода в конформациях «кресла» и «ванны» иллюстрируют проекционные формулы Ньюмена [3, 8].



Конформация – «твист» (III) – занимает промежуточное положение: она менее выгодна, чем конформация кресла (из-за наличия в ней заслоненно расположенных атомов водорода), но более выгодна, чем конформация ванны.



В конформации «кресла» атомы водорода и углерода находятся в заторможенной конформации, что энергетически более выгодно. В конформации «ванны» реализуется заслоненная конформация. Таким образом, предпочтительной конформацией циклогексана является «кресло». «Ванна» реализуется в тех случаях, когда в положении 1,4 молекулы имеются группы, способные к взаимодействию, например, по типу водородной связи.



4-амино-1-циклогексанол

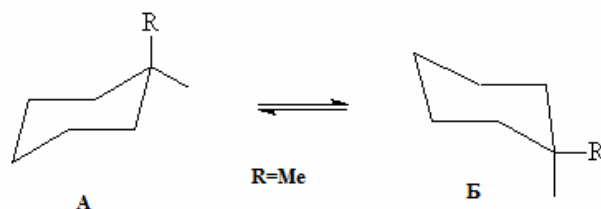
Конформация «кресла» претерпевает постоянную инверсию – процесс взаимопревращения «кресло – кресло»:



Число качаний цикла составляет 10^6 в секунду, энергия перехода – 45 кДж/моль. В действительности инверсия осуществляется по сложному механизму, включающему промежуточные стадии: возникновение конформации «ванны», «полукресла» и др.

В процессе инверсии цикла атомы водорода, занимающие аксиальное положение, становятся экваториальными и наоборот.

Для монозамещенных производных циклогексана предпочтительной будет та конформация, в которой заместитель занимает экваториальное положение, т.к. при таком положении аксиальное 1,3-взаимодействие заместителя и атома водорода (напряжение заслонения) не проявляется. Так, метилциклогексан представляет собой равновесную смесь конформеров, в которой 95 % составляет конформер Б с экваториальной метильной группой: его большая стабильность по сравнению с конформером А оценивается величиной 7,1 кДж/моль.



При наличии в молекуле циклогексана более объемных заместителей предпочтительность существования конформера с экваториальным расположением заместителя еще более выражена. Так, для изопропильной группы разность в энергиях конформеров составляет 8,8 кДж/моль, для фенильной группы – 12,9 кДж/моль, для трет-бутильной группы – 18,4 кДж/моль.

Для дизамещенных производных циклогексана обычно реализуется та конформация, в которой наибольшее число заместителей расположено экваториально (наименьшие 1,3-диаксиальные взаимодействия). Понятие «конформационный анализ» включает рассмотрение возможных конформации органических молекул, выбор наиболее выгодных конформаций, предсказание направления органических реакций в зависимости от преобладания тех или иных конформаций, изучение спектральных параметров отдельных конформаций и т.д.

Значение конформационного анализа в современной органической химии весьма велико.

Геометрическая изомерия

Для алкенов, помимо структурной изомерии (углеродного скелета и положения двойной связи), характерна геометрическая (конфигурационная) изомерия, обусловленная наличием в молекуле двойной связи, исключающей свободное вращение вокруг последней, как это имеет место в молекулах алканов. Если у каждого атома углерода при двойной связи имеется по одному одинаковому заместителю, то для геометрических изомеров применяют обозначения *цис*- и *транс*-изомеров. Этот способ обозначения неприменим к три- и тетразамещенным алкенам с различными заместителями у атомов углерода. В этом случае используется так называемая *Z,E*-номенклатура, являющаяся универсальной. В *Z,E*-системе старшими считаются заместители с большим атомным номером. Если атомы, непосредственно связанные с ненасыщенными углеродами, одинаковы, то переходят ко «второму слою», в случае необходимости – к «третьему слою» и т.д.

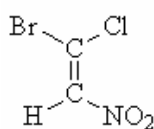
При этом возможны 2 случая.

1. Два младших¹ заместителя у каждого атома углерода расположены по одну сторону от плоскости, в которой расположены оси *p*-орбиталей π -связи. Такой геометрический изомер называют *Z*-изомером (*zusammen* – «вместе», нем.).

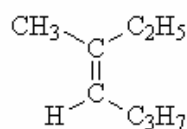
2. Младшие заместители расположены по разные стороны от указанной плоскости. Такая пространственная структура называется *E*-изомером (*entgegen* – «отдельно», нем.).

Рассмотрим применение правил *Z,E*-номенклатуры на двух примерах.

Начнем с формулы I, где все решается атомами «первого слоя».



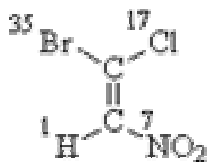
I



II

Расставив их атомные номера, получим, что старшие заместители каждой пары (бром в верхней части формулы и азот в нижней) находятся в *транс*-положении, отсюда следует стереохимическое обозначение *E*:

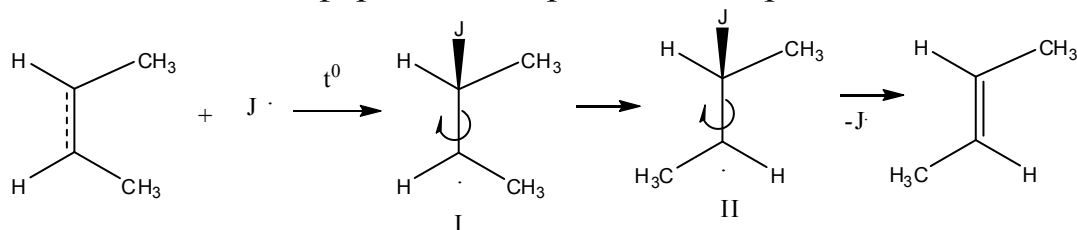
¹ Старшинство заместителей определяется по правилу Начайнгольда-Прелога [8, 9].



E-1-бром-1-хлор-2-нитроэтен

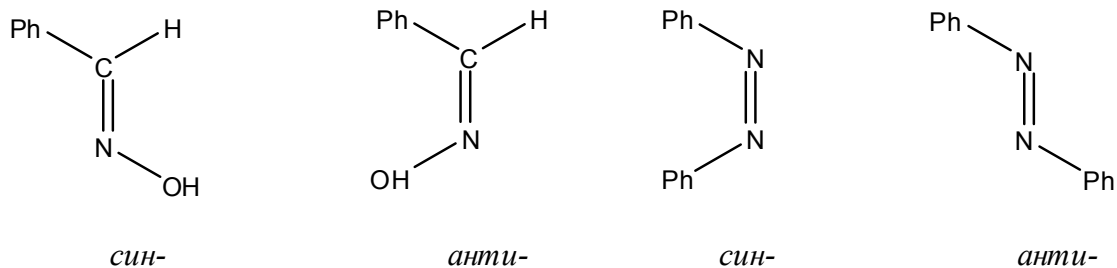
Для определения стереохимического обозначения структуры II необходимо искать различие в «высших слоях». По первому слою группы CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 не отличаются. Во втором слое у группы CH_3 сумма атомных номеров равна трем (три атома водорода), у групп C_2H_5 и C_3H_7 – по 8. Значит, группа CH_3 не рассматривается: она младше двух других. Таким образом, старшие группы – это C_2H_5 и C_3H_7 , они находятся в *цис*-положении; стереохимическое обозначение (*Z*-3-метилгептен-3).

Для перехода *Z*-изомера в *E*-изомер необходимо повернуть один фрагмент молекулы вокруг связи. В алканах такое вращение требует сравнительно малых энергий, в то время как в алкенах для поворота необходимо вывести из перекрывания (взаимодействия) *p*-орбитали, иными словами, разорвать π -связь. Этот процесс требует затрат энергии около 248 кДж/моль. Поэтому переход *Z,E*-изомеров друг в друга осуществляется в жестких условиях (температура, облучение, катализаторы). Например, под действием йода и при нагревании *Z*-бутен превращается в *E*-бутен по следующему механизму. Атом йода гомолитически присоединяется по кратной связи: в образующемся радикале I становится возможным вращение вокруг одинарной связи. Отщепление атома йода из конформации II приводит к образованию *E*-изомера.



Z,E-изомеры отличаются по физическим константам, спектральным характеристикам и химическим свойствам. Как правило, *E*-изомеры энергетически более выгодны, т.к. наиболее объемные заместители находятся на максимальном удалении друг от друга.

Геометрическая изомерия характерна также для соединений со связями $\text{C}=\text{N}$ и $\text{N}=\text{N}$. Такая изомерия свойственна альдоксима, несимметричным кетоксима, гидразонам, азосоединениям и т.п. Для таких изомеров приняты обозначения *син*- и *анти*-:



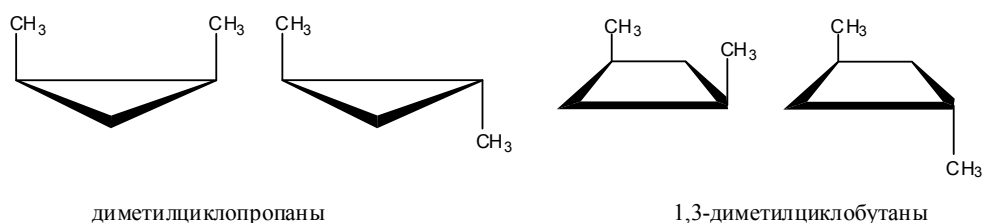
Геометрическая изомерия типов *цис*- и *транс*- наблюдается также в циклоалканах (например, в циклопропане, где кольцо играет роль жесткой двойной связи), а также в случае гетероциклических колец.

Взаимосвязь между геометрической (цис-,транс-) и конформационной изомерией

Следует строго различать понятия конформации и конфигурации, отражающие различную природу переходов разных пространственных форм молекул друг в друга.

При конформационных переходах разрыв связей в молекуле не происходит, переход пространственных форм друг в друга осуществляется лишь посредством вращения вокруг одинарной связи (как в алканах) либо за счет изгиба связей в цикле.

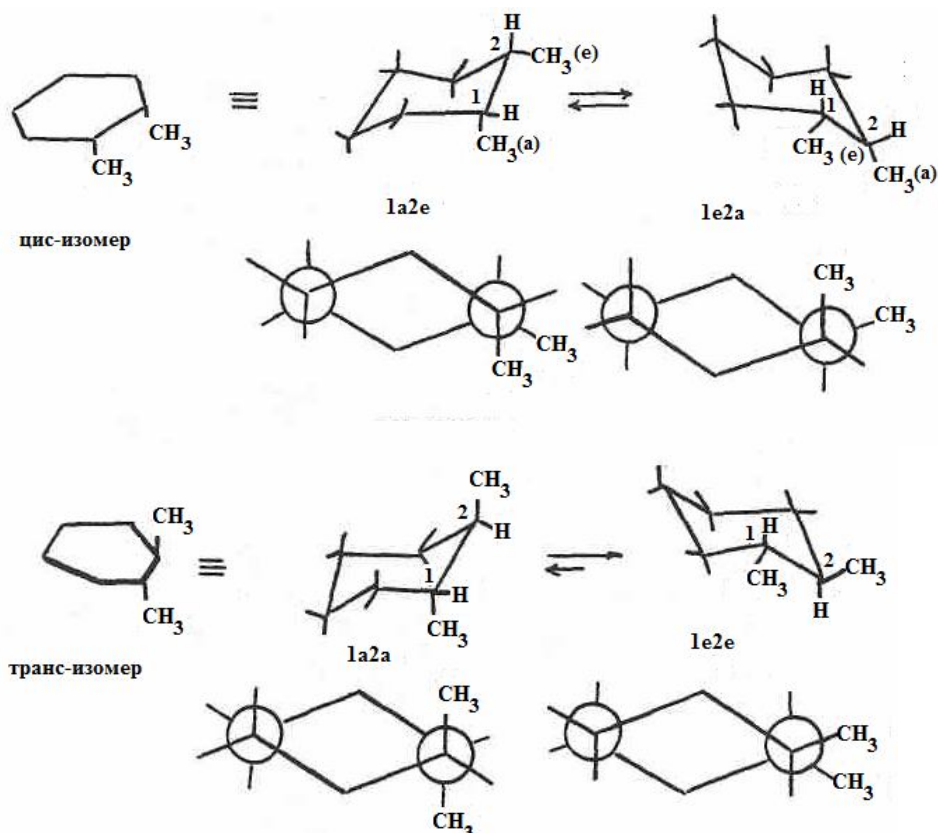
При конфигурационных взаимопревращениях происходит разрыв ковалентной связи. Так, например, переход *цис*-2-бутена в *транс*-2-бутен, происходит с разрывом π -связи. Аналогичным образом осуществляется взаимопревращение *цис*- и *транс*-изомеров (*цис*- и *транс*-конфигураций) в циклоалканах.



Дизамещенные циклогексаны с заместителями у разных атомов цикла могут существовать в виде σ -диастереомеров, которые иногда называют *цис-транс*-изомерами, хотя взаимная ориентация заместителей здесь совсем иная, чем у «настоящих» *цис-транс*-изомеров. Стереизомеры дизамещенного циклогексана с учетом их конформации можно изобразить также в виде сдвоенных проекций Ньюмена [8, 9].

Рассмотрим примеры конфигурационных изомеров дизамещенных производных циклогексана.

1,2-Диметилциклогексан может существовать в виде *цис*- и *транс*-геометрических (конфигурационных) изомеров. Для правильного отнесения этих изомеров, а также правильного изображения удобно рассмотреть гипотетическую плоскую конформацию молекулы. Тогда *цис*-изомеру соответствует такое пространственное строение молекулы, когда оба заместителя расположены по одну сторону от плоскости цикла. В *транс*-изомере заместители располагаются по разные стороны от этой плоскости. В реальной конформации «кресла» (легко трансформируемой из плоской конформации) *цис*-изомеру соответствует *1a2e* расположение метильных групп, *транс*-изомеру – *1a2a* расположение.



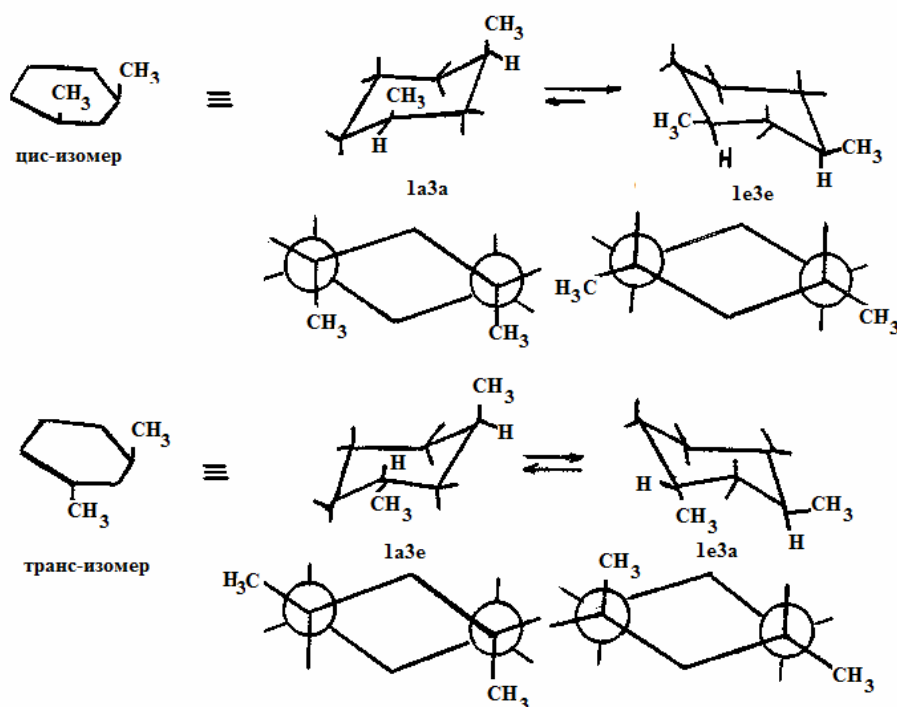
Вследствие инверсии цикла каждому изомеру соответствует две конформации. При этом метильные группы, занимавшие в одном конформере аксиальные положения, в процессе инверсии станут экваториальными, и наоборот. Для *цис*-изомера оба конформера равноценны ($1a2e \rightleftharpoons 1e2a$). Напротив, для *транс*-изомера преобладающим будет конформер с диэкваториальным расположением метильных групп /*1e2e*/.

Конформер с диаксиальным расположением метильных групп менее устойчив, т.к. его энергия возрастает из-за 1,3-диаксиальных взаимодействий.

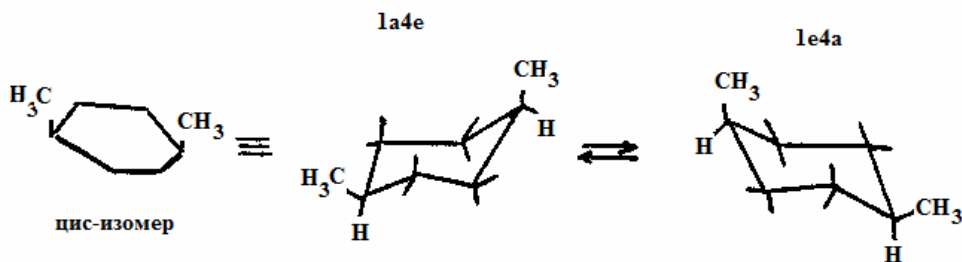
Важно подчеркнуть, что *ee*- и *ea*-формы – это настоящие, устойчивые, способные отдельно существовать стереоизомеры – σ -диастереомеры, каждый из которых имеет свои характерные свойства. В то же время *aa*- и *ee*-формы – это не стереоизомеры, а лишь инверсионные формы.

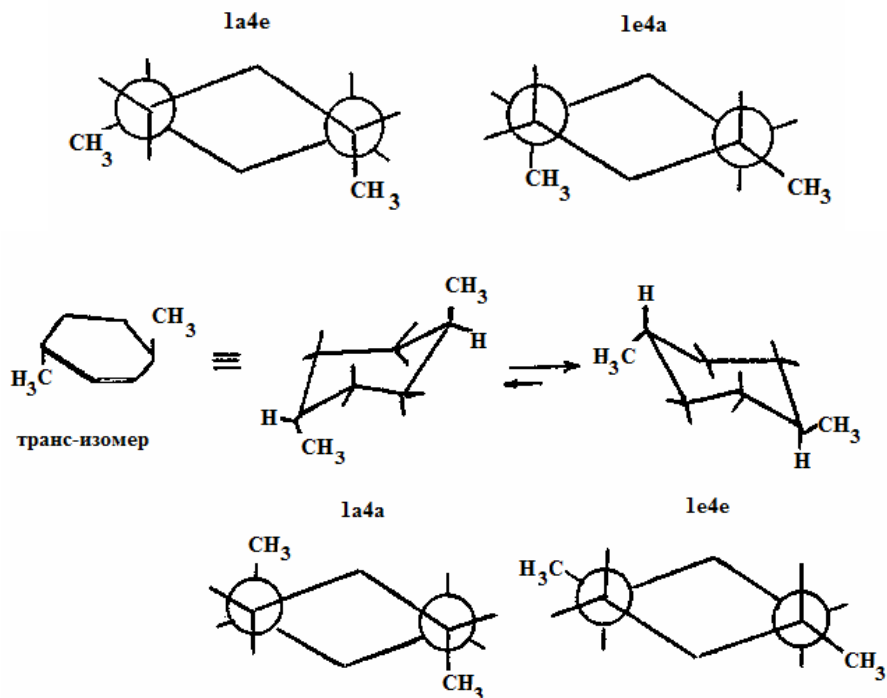
В случае 1,3-дизамещенных циклогексанов также имеется два диастереомера.

Цис-1,3-диметилциклогексан предпочтительно будет существовать в форме *1e,3e* конформера, в то время как для *транс*-1,3-диметилциклогексана оба конформера равноценны ($1a3e \rightleftharpoons 1e3a$):

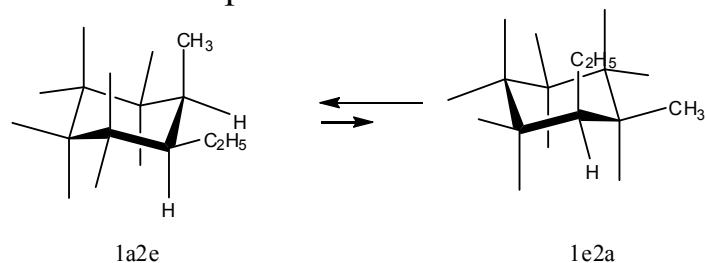


Соотношения конфигураций и конформаций для 1,4-диметилциклогексана аналогичны таковым для 1,2-дизамещенного, а именно: в *транс*-изомере преобладает конформер с диэкваториальным положением заместителей (*1e4e*); оба конформера для *цис*-1,4-изомера равноценны ($1a4e \rightleftharpoons 1e4a$):





Следует заметить, что в случае неодинаковых заместителей в кольце циклогексана равноценные по энергиям конформации существовать не могут. Так, *цис*-1-метил-2-этилциклогексан преимущественно будет находиться в конформации *1a2e*, в которой более объемная группа занимает экваториальное положение.



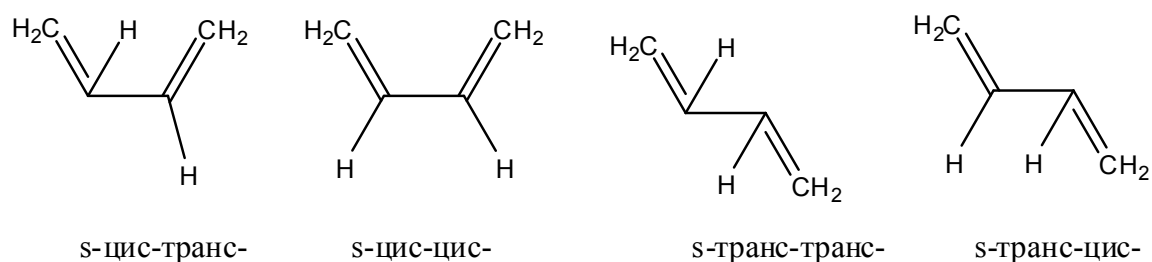
Цис-транс-изомеры способны превращаться друг в друга при нагревании, облучении УФ светом и других физических или химических воздействиях. Таким конфигурационным превращениям способствуют заместители, способные к сопряжению с двойной связью, например, карбэтоксигруппа (π, π -сопряжение) или аминогруппа (π, p -сопряжение), или поляризующие двойную связь (галогены и т.п.).

Инверсия соединений с $C=N$ связью происходит легче, т.к. может осуществляться за счет инверсии несвязанной пары электронов атома азота:



Как правило, более устойчивы *транс*-изомеры, но нередки случаи большей устойчивости *цис*-изомеров.

Для *цис*- и *транс*-изомеров сопряженных диенов существуют конформации, различающиеся взаимным расположением двойных связей. Конформеры, в которых двойные связи расположены по одну сторону от центральной одинарной связи, называют *s-цис*-конформерами, а конформеры, у которых двойные связи расположены по разные стороны от центральной одинарной связи, – *s-транс*-конформерами. Например, для бутадиена-1,3 возможны следующие *s-цис*- и *s-транс*-формы:



Оптическая изомерия

Хиральность и оптическая активность. Еще в первой четверти прошлого века была известна способность некоторых природных органических соединений (например, камфары, скипидара, лимонной, винной кислоты) вращать плоскость поляризованного луча. Это свойство обнаруживается с помощью прибора, называемого поляриметром.

В соответствии с электромагнитной теорией обычный свет представляет собой электромагнитные волны определенной длины, колебания которых происходят в различных плоскостях по направлению распространения света. Если же такой луч пропустить через поляриметр, внутри которого имеется специальная призма Николя, то электромагнитные колебания будут происходить только в определенной плоскости. Такой свет называют плоскополяризованным. При прохождении плоскополяризованного луча через растворы или кристаллы некоторых соединений (оптически активных) плоскость поляризации луча изменяется. Схема поляриметра приведена на рис. 7.

Величину оптического вращения обычно выражают удельным вращением $[\alpha]_{\lambda}^t$.

$$[\alpha]_{\lambda}^t = [\alpha] \times 100 / C \times l,$$

где α – температура, °С ; λ – длина волны света, нм; l – длина трубки, дм; C – концентрация, г на 100 мл раствора.

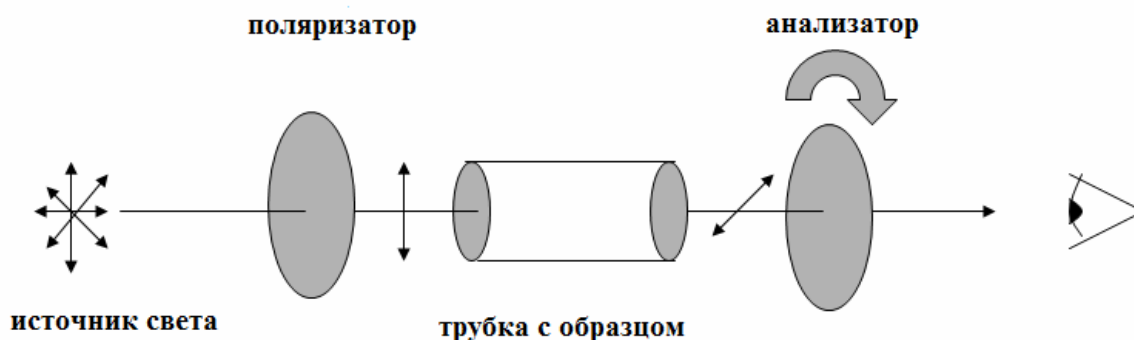


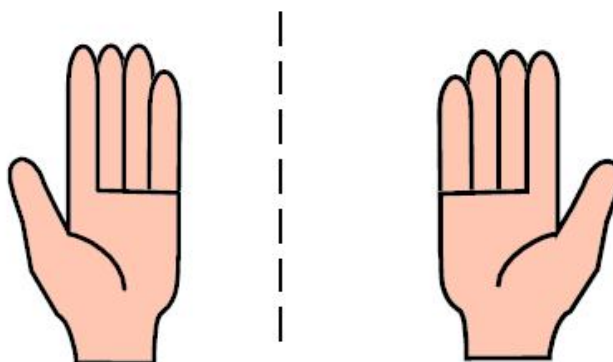
Рис. 7. Схема поляриметра



вращение плоскости вправо (+) вращение плоскости влево (-)

Причина этого явления долгое время оставалась невыясненной. Лишь после работ Вант-Гоффа и Ле Беля, впервые выдвинувших гипотезу о тетраэдрическом расположении заместителей вокруг атома углерода, имеющего четыре ковалентные связи, указанное свойство соединений стали связывать с наличием асимметрии в молекулах.

Атом углерода, у которого все четыре заместителя различны, называется асимметрическим, или хиральным (*cheir* – «рука», греч.). Такой тетраэдр не имеет ни одного элемента симметрии. Это приводит к существованию двух форм, не совместимых в пространстве, относящихся друг к другу как предмет к зеркальному изображению, как правая и левая рука, как винты с правой и левой нарезкой (рис. 8). Такие пространственно несовместимые формы называются антиподами, или энантиомерами.



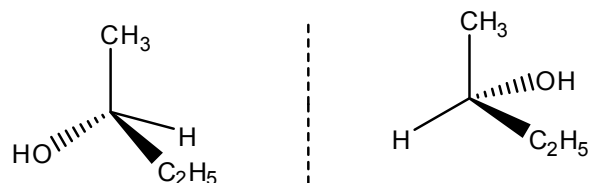
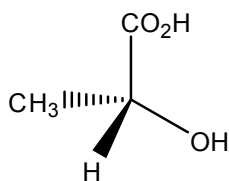


Рис. 8. Левая и правая рука. Энантимеры 2-бутанола:

- — связь, лежащая в плоскости;
 ► — связь расположена над плоскостью;
 ▬ — связь идет за плоскость

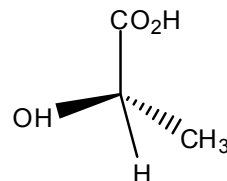
Энантимеры вращают плоскость поляризации света на угол, равный по абсолютной величине, но обратный по знаку. В определенных условиях энантимеры способны кристаллизоваться в энантиоморфных формах, т.е. кристаллы каждого антипода относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению. Все другие физические и химические свойства энантимеров одинаковы. Это объясняется равенством валентных углов, длин и энергий связей в молекулах обеих энантимеров. Однако физиологическое действие оптических антиподов различно. Живые организмы по-разному реагируют на разные пространственные формы молекул.

Смесь равного числа молекул одного и другого энантиомера называется рацематом. Раствор рацемата не обладает оптической активностью, т.к. за счет противоположного по знаку вращения плоскости поляризованного луча каждым энантиомером происходит полная компенсация угла вращения. Важно, что при кристаллизации такой смеси, содержащей равные количества энантимеров, образуется новая кристаллическая форма – рацемическая, в которой энергии взаимодействия между атомами будут отличаться от таковых в кристаллической решетке энантимеров. Поэтому рацемическое соединение имеет иные физические константы (температуру плавления, плотность, растворимость и т.д.), чем энантимеры. В качестве примера рассмотрим константы энантимеров и рацемата молочной кислоты, тетраэдрическая конфигурация которых представлена ниже.



(-)- молочная кислота

т.пл. 26 °С
 $[\alpha]_{D}^{15}, H_2O$ (-) 3,82°

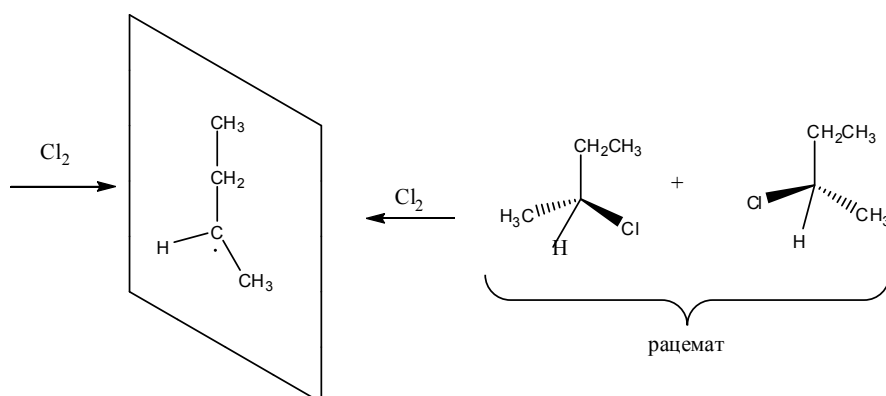


(+) - молочная кислота

т.пл. 26 °С
 $[\alpha]_{D}^{15}, H_2O$ (+) 3,82°

В то же время рацемат имеет константы: т.пл. 17 °С, $[\alpha]_{D}^{15}, H_2O$ 0,0 °

Если органическое вещество получают синтетическим методом, то при этом всегда образуется рацемическое соединение, не обладающее оптической активностью. Например, при хлорировании бутана по механизму радикального замещения S_R образуется оптически неактивный 2-хлорбутан. Это происходит потому, что подход молекулы хлора к атому углерода промежуточно образующегося плоского радикала А равновероятен с обеих сторон от плоскости, вследствие чего образуется смесь равных количеств энантиомеров, т.е. рацемат. Важно отметить, что переход энантиомеров друг в друга невозможен путем вращения вокруг любой из четырех одинарных связей, как это имело место при превращении друг в друга различных конформеров. Очевидно, что взаимопревращение энантиомеров возможно только с разрывом связи. Такие геометрические формы молекулы, переход которых друг в друга осуществляется с разрывом связи, называются конфигурационными изомерами.



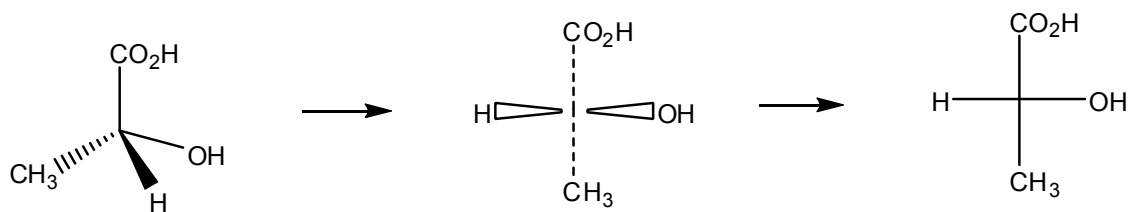
Тесная связь между хиральностью и конфигурацией проявляется в том, что различие между энантиомерами, выражаемое стереохимической конфигурацией, исчезает, когда молекула становится ахиральной. Так, если в хиральном прежде тетраэдре два заместителя становятся одинаковыми, то теперь это одна ахиральная фигура, а не две энантиомерных. Однако по-прежнему можно говорить, что вокруг центрального атома имеется тетраэдрическая конфигурация. В таком контексте слово «конфигурация» имеет чисто структурный, а не специально стереохимический смысл, и может быть заменено словом «расположение». Если же требуется отметить стереохимический аспект, то лучше употребить термин «абсолютная конфигурация», относящийся только к хиральным структурам.

Конфигурацию на плоскости (*Z*-, *E*-изомерия) можно рассматривать как отражение хиральности двухмерного пространства, но с практической точки зрения она значительно ближе к конфигурации – расположению, чем к стереохимической (абсолютной) конфигурации.

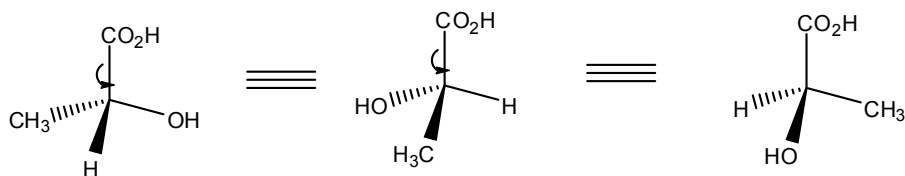
Понятие «конформация» применимо ко всем молекулам, к хиральным и ахиральным. Физико-химические методы исследования – в газе, жидкости или кристалле – дают непосредственную информацию о конформациях молекулы, индивидуальных или усредненных. Хиральные конформации существуют в виде парных энантиомерных конформаций.

Хиральными могут быть конформации ахиральных молекул, в таком случае быстрые конформационные переходы приводят к статическому усреднению парных энантиомерных конформаций. В то же время хиральные молекулы могут в результате внутримолекулярных движений достигать ахиральных конформаций. В случае энантиомеров это приводит к рацемизации.

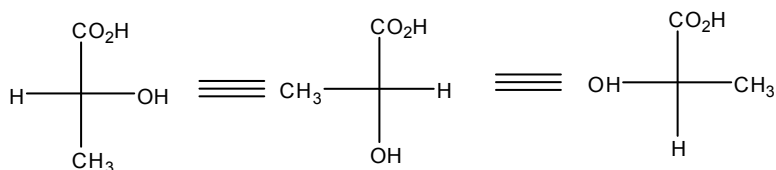
Изображать молекулы энантиомеров с помощью пространственных тетраэдрических моделей не всегда удобно, особенно для соединений более сложного строения. Упрощенным способом изображения антиподов являются проекционные формулы Фишера, система построения которых такова: заместители, направленные от плоскости чертежа в сторону наблюдателя, изображаются на горизонтали, а заместители, направленные за плоскость чертежа, по вертикали. В точке пересечения обеих линий находится не отмечаемый в формулах Фишера асимметрический атом углерода. Покажем переход от тетраэдрической модели к проекционной формуле Фишера на примере молочной кислоты.



Необходимо понимать, что для одного и того же энантиомера можно написать несколько тетраэдрических и проекционных формул. Это происходит потому, что вокруг одинарной связи (при хиральном атоме углерода их четыре) возможно свободное вращение трех заместителей без изменения порядка их расположения в пространстве. Например, вращение групп CH_3 , OH , H вокруг связи $\text{C}^* - \text{COOH}$ в пространственной модели молочной кислоты дает различные изображения от одного и того же энантиомера.



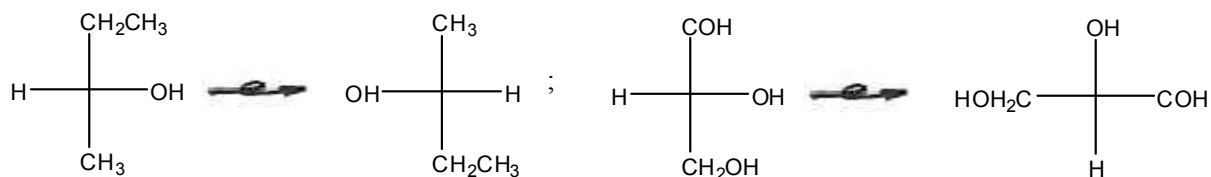
Очевидно, что аналогичные вращения могут осуществляться и вокруг других связей, что в сумме может давать девять изображений одного энантиомера. Несомненно, что и проекционных формул Фишера для одного энантиомера будет также девять. Так, для трех изображенных выше формул молочной кислоты приведены следующие проекционные формулы:



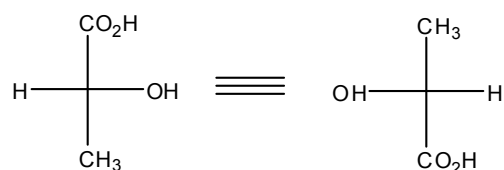
Переход к другому энантиомеру, как отмечалось, возможен при обмене местами в пространстве двух заместителей (разрыв связи, а не вращение). Следовательно, обмен местами двух групп в проекционной формуле Фишера также приводит к другому энантиомеру. Такой переход называется инверсией и обозначается стрелкой с петлей:



Обмен местами двух пар заместителей как в тетраэдрической, так и в проекционной формулах соответствует двойной инверсии и приводит к исходному энантиомеру. При этом обменять местами можно любые пары заместителей при хиральном атоме углерода. В любом случае четное число перестановок приводит к тому же энантиомеру. Поворот фишеровской проекционной формулы на 90° или 270° меняет конфигурацию на противоположную (соответствует нечетному числу обменов). Примеры:

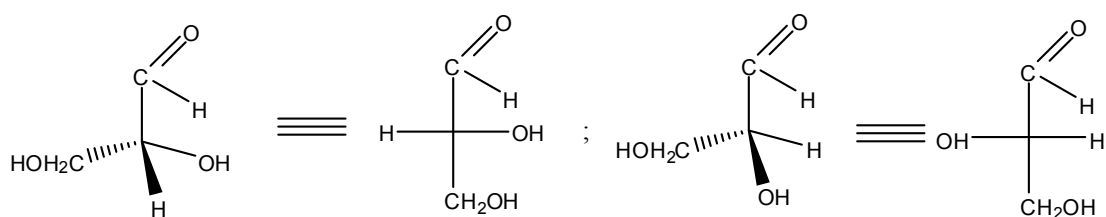


Отметим также, что при повороте проекционной формулы на 180° в плоскости чертежа конфигурация молекулы не изменяется (произошел обмен двух пар заместителей местами):

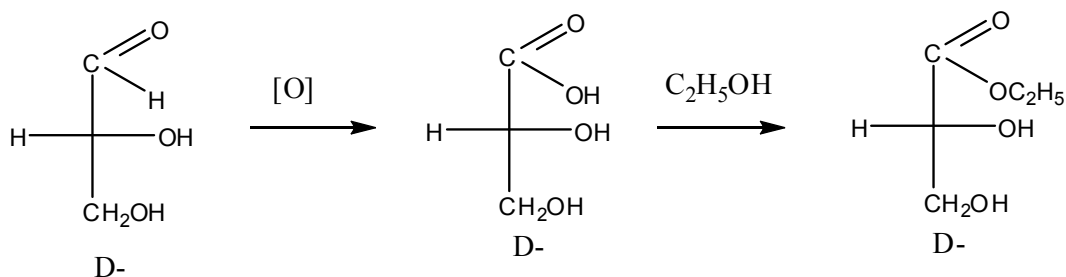


Понятие об относительной конфигурации

Оптически активные соединения, имеющие родственную конфигурацию у хирального атома углерода, относятся к одному и тому же конфигурационному ряду. В основу этих рядов были положены простейшие оксальдегиды, имеющие хиральный центр: правовращающий и левовращающий глицериновые альдегиды. Правовращающему глицериновому альдегиду была произвольно приписана конфигурация I, а левовращающему – конфигурация II:

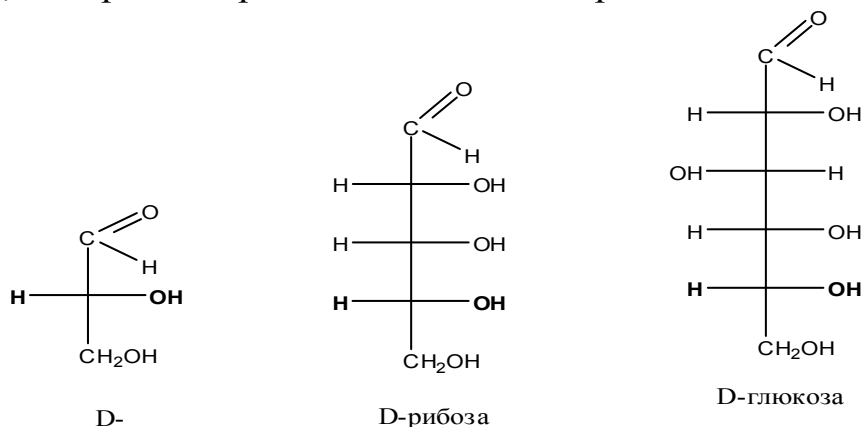


Конфигурация I была названа D-рядом, конфигурация II – L-рядом. Все соединения, которые могут быть получены из D-глицеринового альдегида без разрыва связей у хирального центра, стали относить к D-ряду. Аналогично производные L-глицеринового альдегида относятся к L-конфигурационному ряду. Так, при окислении D-глицеринового альдегида получается D-глицериновая кислота; при этерификации последней – сложный эфир D-глицериновой кислоты:



Таким образом, если проведена цепь химических превращений и ни в одном из них не затронута связь у хирального атома, то все образующиеся продукты синтеза будут относиться к тому же configura-

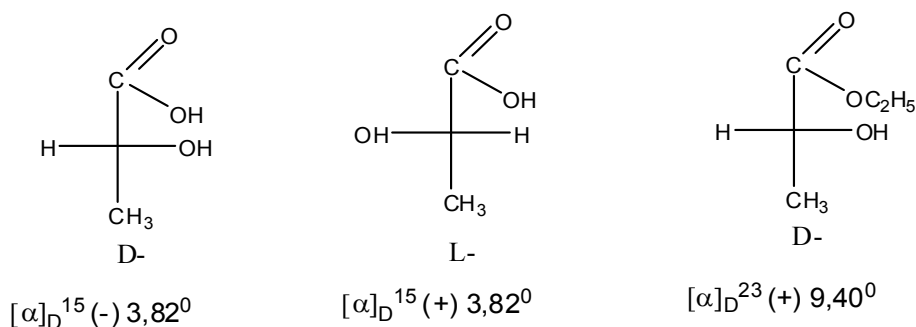
ционному ряду, что и исходный глицериновый альдегид. На этом принципе было сделано отнесение конфигурации углеводов, которые также являются оксальдегидами и могут быть рассмотрены как производные глицеринового альдегида, образующиеся из последних путем многократного наращивания углеродной цепи без разрыва связей у асимметрического атома углерода. При отнесении углеводов к конфигурационному ряду рассматривается расположение заместителей у последнего сверху хирального атома углерода (выделен жирным шрифтом), который «берет начало» от глицеринового альдегида:



Если при химической реакции с оптически активным соединением, относящимся к D- или L-ряду, происходят разрывы связи у асимметрического центра, то в зависимости от механизма реакции конфигурация продукта реакции может либо измениться на противоположную, либо сохраниться. Точное знание механизма реакции – последовательности элементарных стадий процесса – дает ответ на вопрос об отнесении к конфигурационному ряду продукта реакции.

Важно понимать, что конфигурационный ряд, к которому относится то или иное соединение, и угол вращения плоскости поляризации света не связаны между собой. Как говорилось выше, ряд определяется по пространственному расположению заместителей у хирального центра; угол вращения определяется природой этих заместителей, он может быть определен только экспериментально.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют сказанное:



Отнесение к D- и L-конфигурационным рядам распространяется в основном на природные объекты: оксиальдегиды и оксикетоны (углеводы), аминокислоты, оксикислоты. Интересно отметить, что только в 1951 г. впервые была установлена истинная конфигурация заместителей вокруг хирального центра, так называемая абсолютная конфигурация, у натрий-рубидиевой соли (+)винной кислоты, которую по D-глицериновому альдегиду относили также к D-ряду.

Таким образом, произвольный выбор правовращающего глицеринового альдегида за родоначальника D-ряда нашел свое подтверждение. Следовательно, все соединения, генетически связанные с D- и L-глицериновыми альдегидами, также имеют именно ту конфигурацию, которая им была приписана по принципу соответствия с родоначальником ряда.

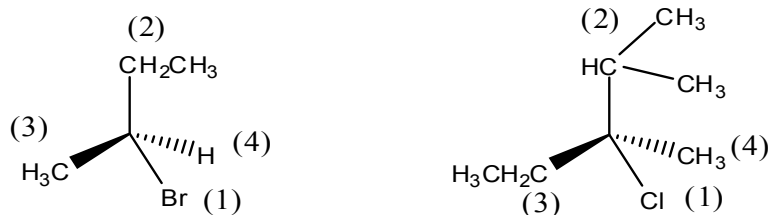
Определение абсолютной конфигурации по R-,S-системе

Поскольку знак вращения не отражает абсолютной конфигурации, а применение D- и L-системы ограничивается несколькими классами соединений, необходимо было найти метод, который бы отражал абсолютную конфигурацию любого оптически активного соединения. Такой метод был предложен К. Ингольдом, Р. Каном и В. Прелогом. Эта система Ингольда-Кана-Прелога называется также R-,S-системой. Эта система строится по принципу старшинства заместителей, связанных с хиральным центром. Первым номером обозначается самый старший заместитель, четвертым – самый младший.

Правила определения старшинства заместителей следующие.

1. Вначале рассматриваются атомы, непосредственно связанные с хиральным центром, так называемый первый слой. Атом с большим атомным номером является старшим. Так, для иодбромхлорметана последовательность старшинства заместителей будет $I \rightarrow Br \rightarrow Cl \rightarrow H$.

2. Если в первом слое располагаются одинаковые атомы, то рассматривают второй слой атомов, применяя к ним тот же принцип старшинства, например, в молекуле 2-бромбутана с хиральным атомом связаны метильная и этильная группы, т.е. в первом слое находятся два атома углерода. Однако в следующем, втором слое к одному атому углерода присоединены три атома водорода, к другому – два атома водорода и атом углерода; следовательно, этильная группа старше, чем метильная. Рассуждая аналогичным образом, определим, что изопропильная группа старше, чем этильная:



3. Если заместитель содержит кратную связь (например, группы $C=O$; $C\equiv N$ и т.д.), то число связей рассматривают равным числу атомов второго слоя, связанных с атомом первого слоя. Так, группу $C=O$ рассматривают как атом углерода, связанный с двумя атомами кислорода; группа $-C\equiv N$ по старшинству равнозначна атому углерода, связанному с тремя атомами азота. По этой причине группа $C=O$ старше, чем группа CH_2-OH .

Отнесение энантиомера к R- или S-конфигурации проводится следующим образом. Наблюдатель мысленно помещает младший заместитель позади хирального центра (за плоскость чертежа), затем соединяет остальные заместители кривой стрелкой, направление которой соответствует падению старшинства заместителей. При этом если старшинство заместителей падает по часовой стрелке, то энантиомер имеет R-конфигурацию (*rectus* – «правый», лат.). Если старшинство заместителей понижается против часовой стрелки, то энантиомер относится к S-ряду (*sinister* – «левый», лат.).

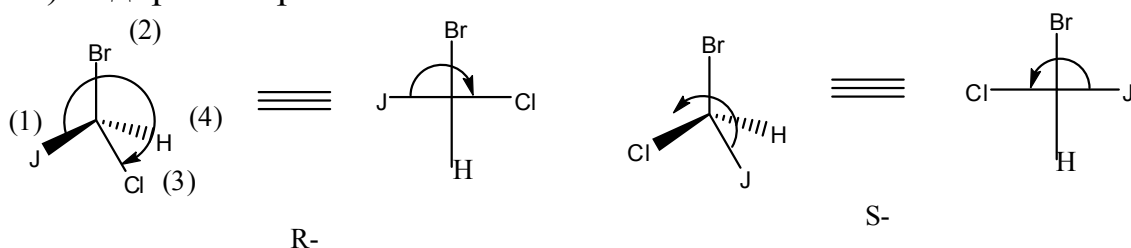
Рацемическое соединение обозначают символом R-S.

Ниже приведен ряд возрастания старшинства заместителей:

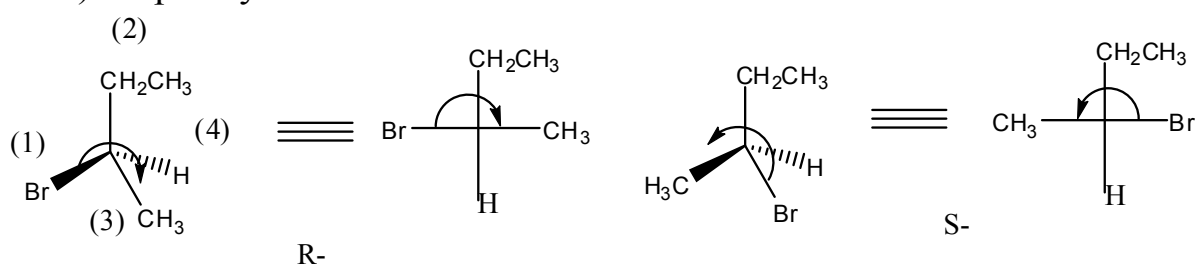
$H < CH_3 < C_2H_5 < CH_2=CH_2 < C\equiv CH < C_6H_5 < C\equiv N < CH_2OH < CHO < COOH < NH_2 < OH < OCH_3 < F < Cl < Br < J$.

Рассмотрим конкретные примеры.

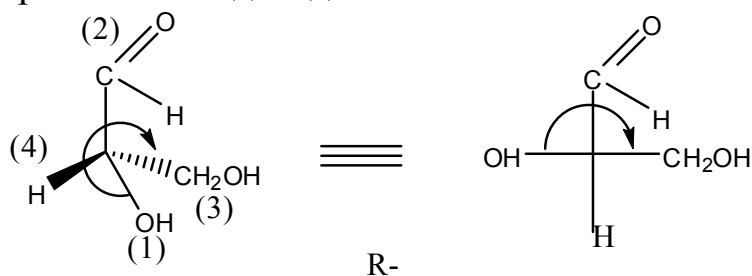
1) йодбромхлорметан



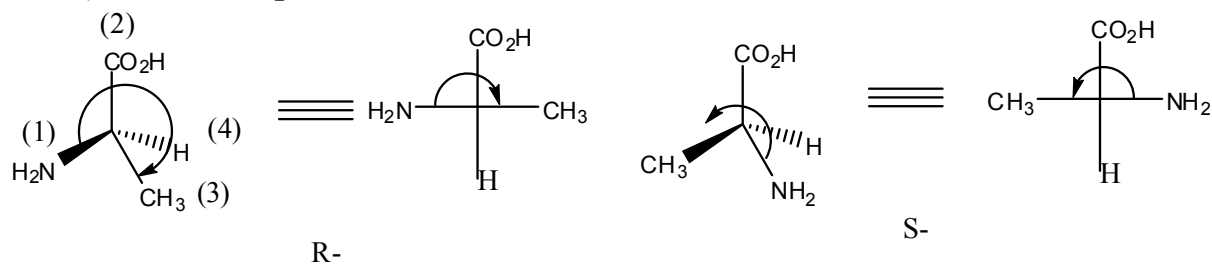
2) 2-бромбутан



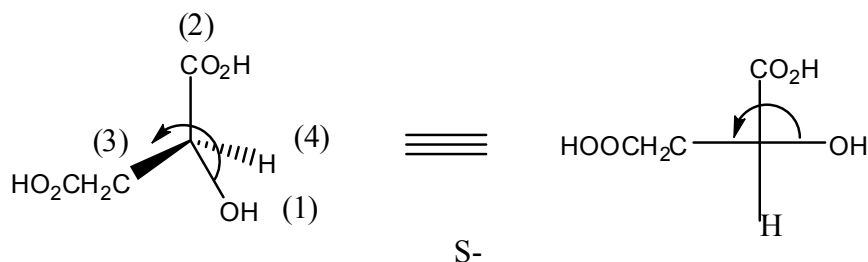
3) D-глицериновый альдегид



4) α-аминопропионовая кислота



5) L-яблочная кислота



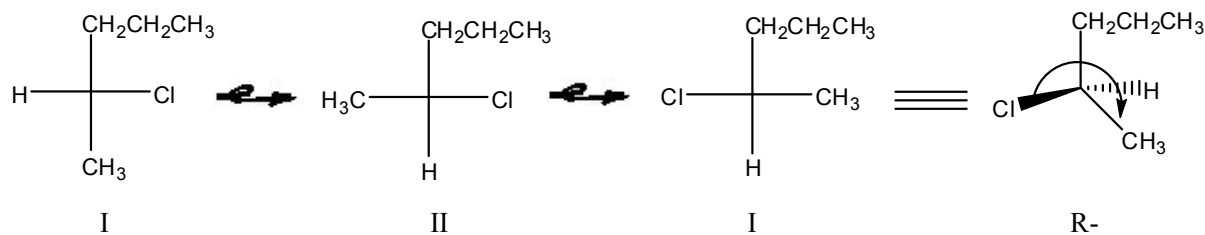
В этих примерах, наряду с тетраэдрическими, приведены также формулы Фишера. Полезно помнить, что удаленный от глаза наблюдателя самый младший заместитель в формуле Фишера расположен всегда в нижнем положении.

Если в проекционной формуле Фишера наименьший заместитель расположен по горизонтальной прямой и предполагается определить абсолютную конфигурацию молекулы, то удобно (во избежание ошибки отнесения) путем перестановки местами двух пар заместителей поместить самый младший заместитель в нижнее положение. При этом обращения конфигурации, как обсуждалось выше, не происходит.

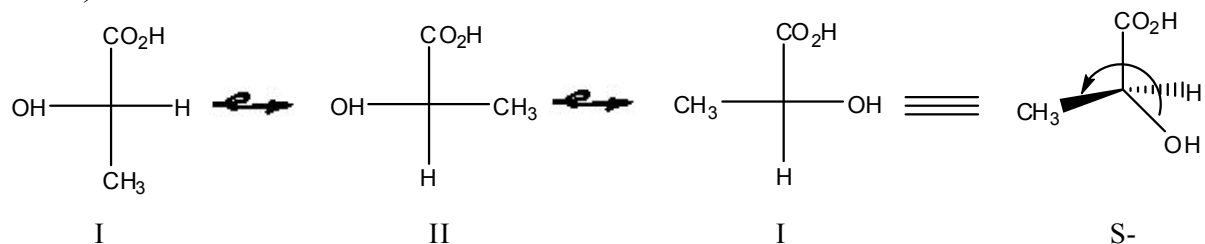
Для определения абсолютной конфигурации соединяют изогнутой стрелкой заместители, причем стрелка начинается с самого старшего заместителя, идет к среднему и заканчивается у младшего из рассматриваемых заместителей. Самый младший (нижний) заместитель из рассмотрения исключается. Направление стрелки определяет абсолютную конфигурацию (R- или S-).

Примеры:

1) 2-хлорпентан



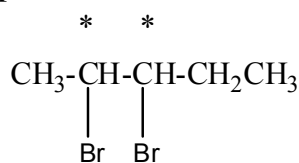
2) L-молочная кислота



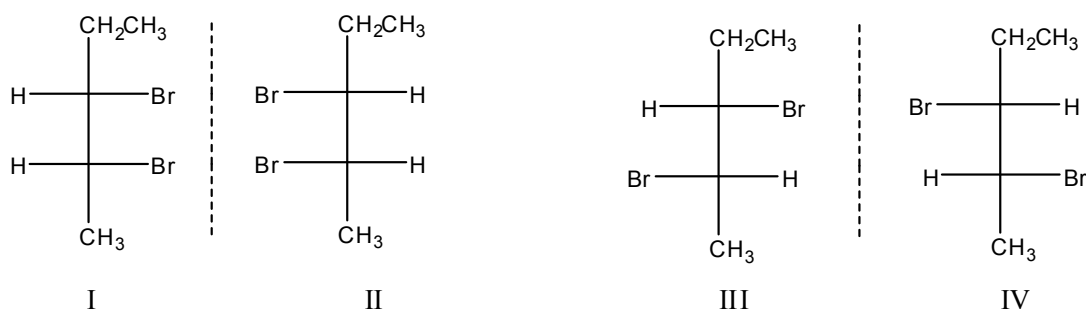
**Оптически активные соединения
с несколькими хиральными центрами**

В общем случае для соединения, имеющего n хиральных атомов, можно ожидать наличия 2^n оптических изомеров. Так, при $n=2$ число изомеров равно четырем; при $n=3$ число изомеров равно восьми и т.д. Однако число оптических изомеров может быть меньше, чем это предопределено указанной формулой; причины этого явления будут рассмотрены ниже.

Рассмотрим соединения с двумя асимметрическими атомами углерода, например, 2.3-дибромопентан:



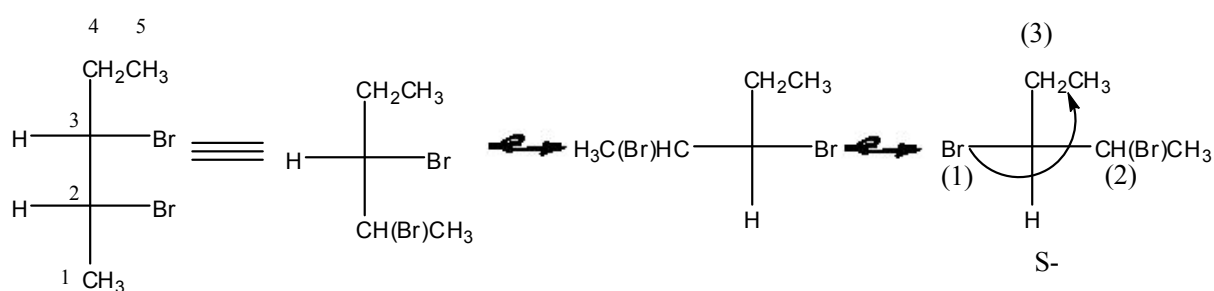
Четыре стереоизомера этого соединения будут изображаться следующими проекционными формулами Фишера:



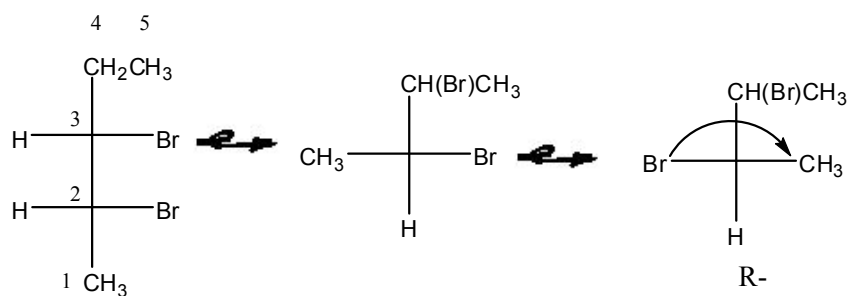
Пары соединений I и II, а также III и IV по отношению друг к другу являются энантиомерами, т.к. расположение заместителей у каждого хирального центра этих пар соединений противоположное. Рассмотрение формул I и III, I и IV, II и IV, II и III показывает, что лишь при одном хиральном центре этих пар соединений расположение заместителей зеркальное, тогда как у другого атома углерода их расположение одинаковое. Такие оптические изомеры, у которых пространственное расположение заместителей у части хиральных атомов одинаковое, а у части – противоположное, называются диастереомерами. Можно дать и другое определение диастереомеров: это пространственные изомеры, не являющиеся энантиомерами. Таким образом, пары соединений I и III, I и IV, II и III, II и IV являются диастереомерами.

В отличие от энантиомеров диастереомеры имеют различные физические и химические свойства, что обусловлено различной кристаллической структурой их молекул, различной степенью внутри- и межмолекулярных взаимодействий в растворах и т.д. Естественно, что диастереомеры имеют разные по величине углы вращения плоскости поляризованного света; углы вращения могут отличаться также по знаку.

Абсолютную конфигурацию в соединениях с несколькими хиральными центрами определяют при каждом центре, используя те же правила старшинства заместителей, цифрой обозначают номер рассматриваемого хирального атома. Рассмотрим более подробно стереоизомер (I) 2,3-дибромпентана.

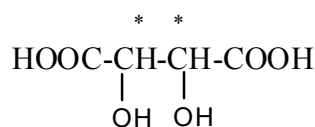


Заместители при хиральном центре C3 располагаются по старшинству в последовательности: Br > CH(Br)CH₃ > C₂H₅. Путем двойной перестановки двух пар заместителей помещаем младший заместитель – атом водорода – в нижнее положение. Направление стрелки, соединяющей остальные заместители в порядке убывания старшинства, укажут абсолютную конфигурацию заместителей при первом асимметрическом атоме углерода. Это S-конфигурация. Аналогичные операции произведем по отношению к хиральному центру C2, в результате чего определим абсолютную конфигурацию у этого центра. Это R-конфигурация.

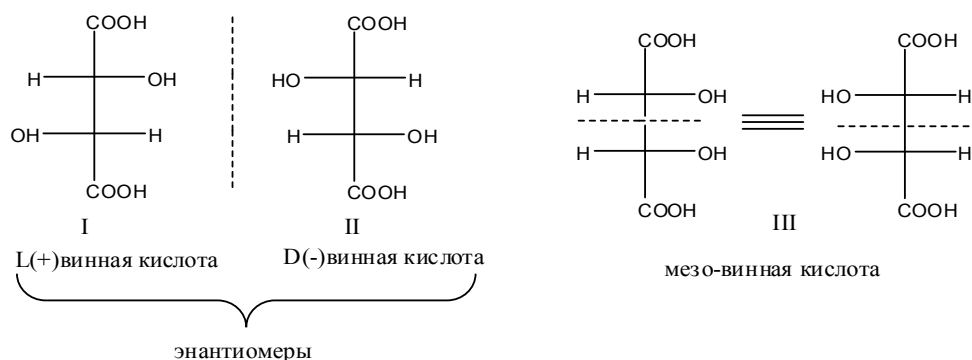


Следовательно, стереоизомер (I) следует назвать (2R,3S)-2,3-дибромпентаном.

Ранее отмечалось, что число стереоизомеров может быть меньше предсказанного по формуле $N = 2^n$. Это возможно в соединениях, молекулы которых имеют дополнительные элементы симметрии. Соединения с двумя хиральными центрами имеют меньшее число стереоизомеров в том случае, когда у каждого хирального атома набор заместителей одинаков. В качестве примера рассмотрим оптические изомеры винной кислоты.



Формально для винной кислоты можно написать четыре стереоизомера, однако рассмотрение формулы III показывает, что в последней, а следовательно и в самой молекуле, имеется плоскость симметрии, проходящая перпендикулярно связи C_2-C_3 . Эта плоскость симметрии делит молекулу на две одинаковые половины, являющиеся зеркальным отображением друг друга. По этой причине одна часть молекулы вращает плоскость поляризованного света вправо, другая – влево; происходит внутримолекулярная компенсация вращения. В результате молекула винной кислоты с указанным в формуле III расположением заместителей оказывается оптически неактивной. Такая форма называется мезоформой. Мезо-винная кислота является диастереомером по отношению к D- и L-винным кислотам, и ее свойства отличаются от свойств этих кислот.

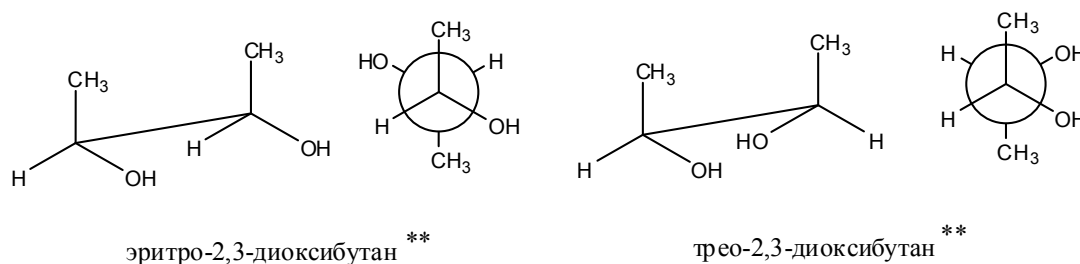


Помимо двух энантиомеров и неактивной мезоформы, имеется также рацемическая (D,L) винная кислота, отличающаяся по свойствам от свойств энантиомеров. Рацемическую модификацию можно разделить на оптически активные энантиомеры, в то время как мезоформа является «нерасщепляемой» винной кислотой.

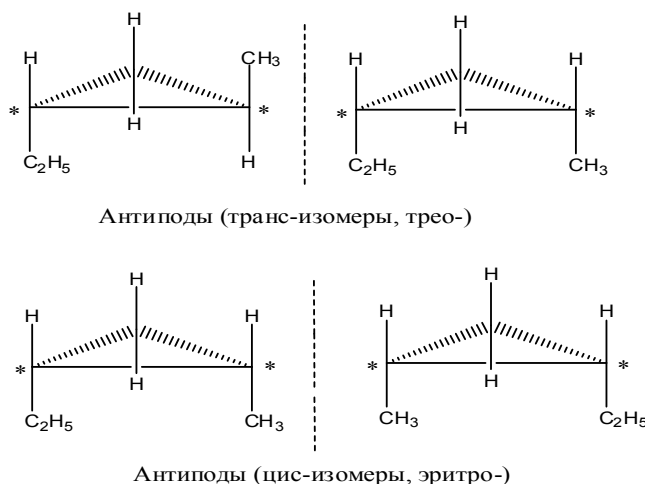
Аналогичным образом уменьшается число стереоизомеров для соединений, имеющих более двух асимметрических атомов, если молекулы обладают дополнительным элементом симметрии, приводящим к внутримолекулярной компенсации оптического вращения, например, в случае соединения $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH(OH)-CH}_3$.

Еще один тип изомерии, всегда связанный с оптической изомерией, – это *эритро-трео*-изомерия. Эти термины применяют обычно к системам, включающим два хиральных атома углерода (подробнее см. [7,8]).

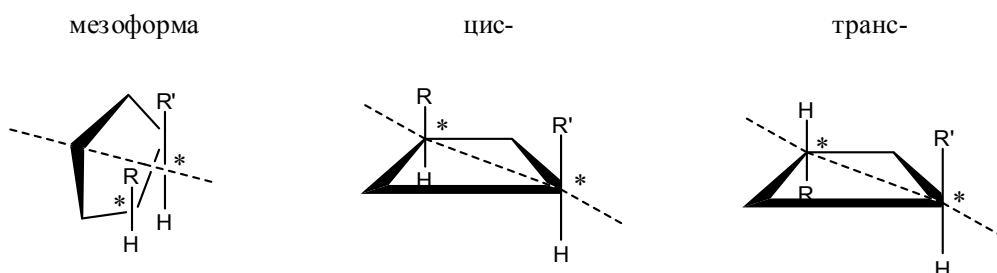
Эритро-изомерами называют изомеры, у которых заместители расположены по одну сторону связи С-С (сближены друг с другом), а *трео*-изомерами – изомеры, у которых заместители расположены по обе стороны связи С-С (удалены друг от друга):



Молекулы геометрических изомеров, обладающие по крайней мере двумя хиральными атомами углерода, могут существовать в виде пар оптических антиподов или мезоформ. Рассмотрим оптические изомеры 1,2-метилэтилциклопропана, их четыре:



Если заместители одинаковые, то *цис*-изомеры оптически недеятельны (мезоструктуры), т.е. имеет место вырожденный случай из-за наличия в молекуле плоскости симметрии. По той же причине оптически неактивны и не имеют оптических антиподов не только *цис*-, но и *транс*-изомеры циклоалканов с четным числом звеньев в цикле, заместители которых (одинаковые или разные) связаны с наиболее удаленными друг от друга атомами углерода (наличие плоскости симметрии).



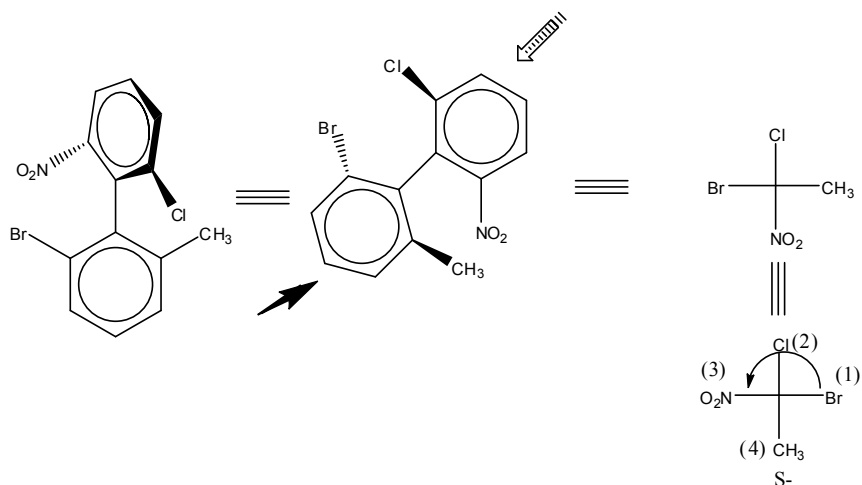
Оптически недеятельные соединения

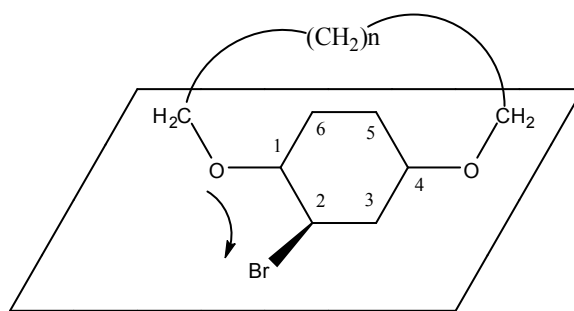
Показаны наиболее устойчивые конформации.

В случае соединений с трехвалентным хиральным атомом азота, вследствие того, что пирамидальный атом азота легко претерпевает инверсию, расщепление возможно только в случае, если инверсия по каким-либо причинам затруднена. Так, заместители у атома азота, увеличивающие *s*-характер его орбиталей, могут противодействовать инверсии.

Хиральными свойствами обладают также соединения, содержащие асимметрические атомы четырехвалентного азота, фосфора, кремния, трехвалентной серы.

Оптическая изомерия может быть обусловлена не только наличием в соединении хиральных атомов (углерода и других элементов), но и присутствием хиральной оси (дифенилы, аллены) или хиральной плоскости (полизамещенные парациклофаны).





R-

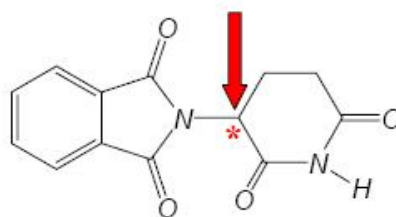
Особенности определения конфигурации таких соединений описаны В.М. Потаповым [8].

Получение оптически активных соединений

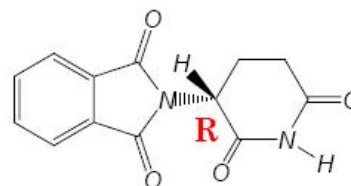
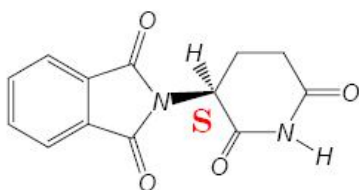
Как указывалось выше, физиологическое действие оптических антитипов различно, а отсюда вполне понятен смысл работ по синтезу чистых энантиомеров.

В своей жизнедеятельности растения и животные используют только определенные пространственные формы: все природные белковые аминокислоты имеют одинаковую конфигурацию своего хирального центра (L-ряд); все природные сахара относятся к D-ряду.

Различие в физиологическом действии разных пространственных форм лекарственных веществ также имеет очевидное практическое значение, например, применяя чистый (-)-*трео*-изомер левомецетин, можно снизить лекарственную дозу в четыре раза, снижая тем самым и нежелательные побочные реакции, и токсическое действие. В 60-х гг. XX в. в США применялся препарат талидомид снотворного действия, который, как выяснилось позже, обладал тератогенным эффектом. Талидомид сразу же попал под запрет. Установлено, что этот препарат применялся в виде рацемата.

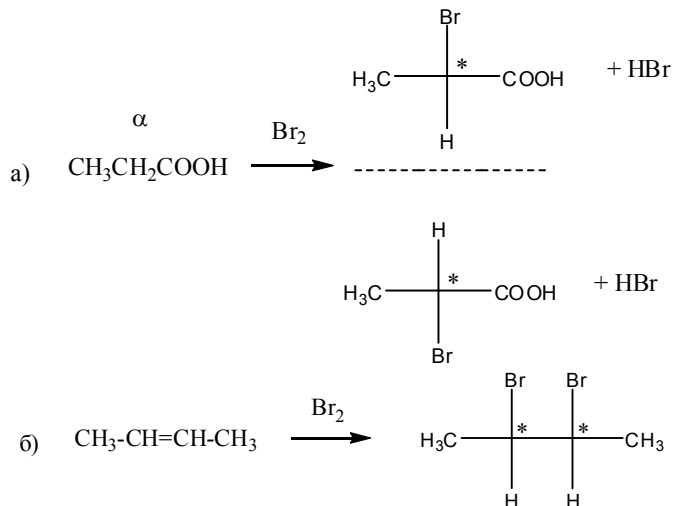


талидомид

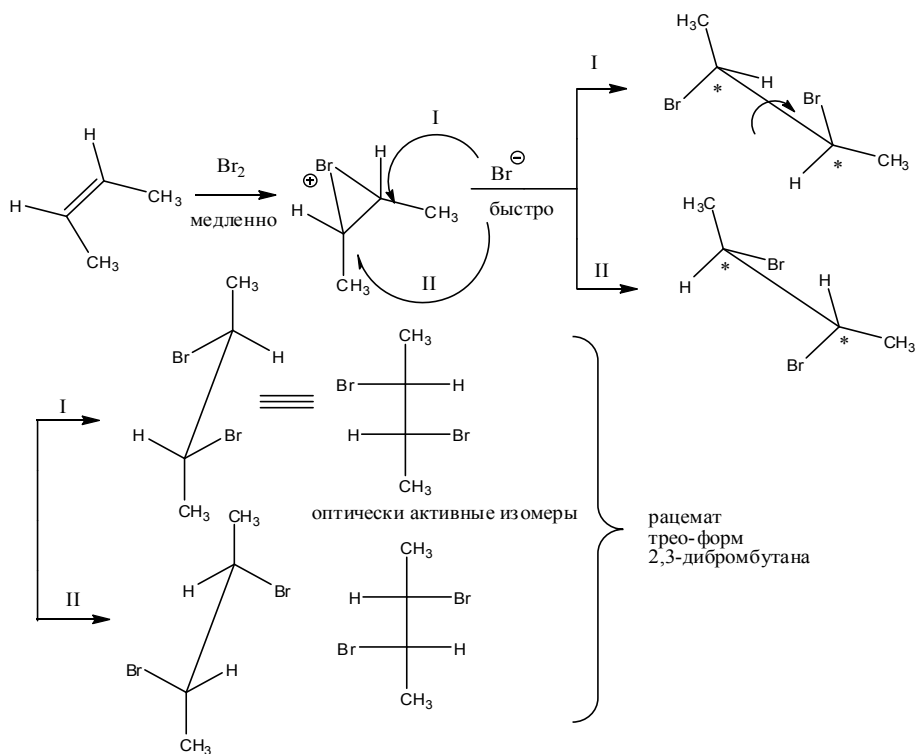


S-талидомид обладает седативным действием, в то время как R-стереоизомер проявляет тератогенный эффект.

При создании нового хирального центра в результате химической реакции образуются, как правило, рацематы. Приведем некоторые примеры:



Рассмотрим стереохимическую схему последней реакции.



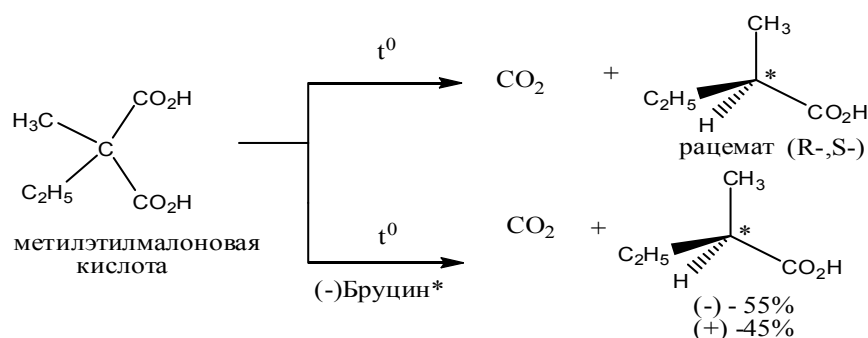
Транс-2-бутен дает мезо-2,3-дибромбутан.

Таким образом, при синтезе асимметрических органических соединений из симметричных всегда образуются оптически неактивные соединения (рацемат или мезоформа).

Энантиомерно чистые (однородные) вещества, или энантиомерно обогащенные, получают либо расщеплением рацематов (смеси энантиомеров в соотношении 1:1), либо в результате энантиселективного (асимметрического) синтеза, в ходе которого энантиомеры образуются в неравных количествах. В последнем случае иногда бывает достаточно создать лишь небольшой избыток одного из энантиомеров для его успешного выделения в чистом виде [9]. Действительно, существуют специально разработанные методики, например, избирательная кристаллизация (серия кристаллизаций с использованием одного из энантиомеров в качестве затравки), которые позволяют разделять нерацемические смеси с низким энантиомерным избытком. Тем не менее, очевидно, что гораздо эффективнее проводить асимметрический синтез с максимально возможной энантиселективностью. В настоящее время для многих практических приложений вполне достаточным («конкурентоспособным») считается энантиомерный избыток продукта 95,0–98,5 %, что позволяет без предварительного обогащения использовать его в дальнейших превращениях или подвергать не слишком затратной «окончательной» очистке для получения индивидуального энантиомера. Для многих лекарственных препаратов энантиомерная чистота должна быть не ниже 99,5 % *ee*, а для отдельных лекарств и хиральных катализаторов – практически 100 %.

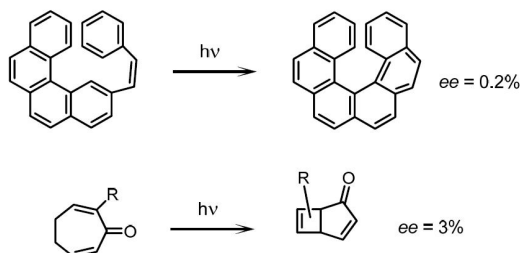
В целом эффективная стратегия полного химического синтеза энантиомерно чистого соединения строится на оптимальном сочетании методов разделения (выделения) энантиомеров с методами энантиселективного синтеза. Иногда эти методы совмещаются в одном процессе, как это происходит в случае кинетического расщепления рацематов или в случае расщепления рацематов кристаллизацией при внесении энантиомерно чистой затравки, если в маточном растворе идет быстрая рацемизация, что приводит к обогащению разделяемой смеси одним из энантиомеров.

Для получения оптически активных соединений часто используется частичный асимметрический синтез. Пример такого синтеза показан на схеме:



Абсолютный асимметрический синтез осуществляется в отсутствие химического хирального воздействия – асимметрического реагента или катализатора. В нем используется физическое асимметрическое воздействие, например, плоско- (линейно-) или циркулярно-поляризованный свет. Этот метод не получил широкого применения и представляет в большей степени интерес теоретический, чем практический. Он привлекает особое внимание как возможная причина возникновения оптически активных молекул на Земле (во Вселенной) в первоначальных абиогенных условиях. Согласно одной из гипотез, причиной возникновения первых энантимерно избыточных соединений (начало асимметрической индукции в природе) был циркулярно-поляризованный свет, так как подобная поляризация возникает при отражении естественного света от водной поверхности. Кроме того, рассеянный свет атмосферы приобретает частичную линейную поляризацию. О невысокой эффективности асимметрической индукции при воздействии циркулярно-поляризованного света даже в случае фотохимических реакций, в инициировании которых роль света имеет первостепенное значение, можно судить по некоторым ниже приведенным примерам.

Бруцин – природный оптически активный алкалоид.



К абсолютным асимметрическим причисляют также некоторые малоэффективные с точки зрения создания значительного энантиомерного избытка синтезы, в которых хиральное воздействие оказывают природные минералы с энантиоморфной кристаллической решеткой, либо реакции, в которых один из реагентов находится в энантиоморфном кристаллическом состоянии.

Таким образом, в большинстве реакций образуются рацематы, и задача состоит в их разделении на отдельные антиподы. Для этого используют описанные ниже методы.

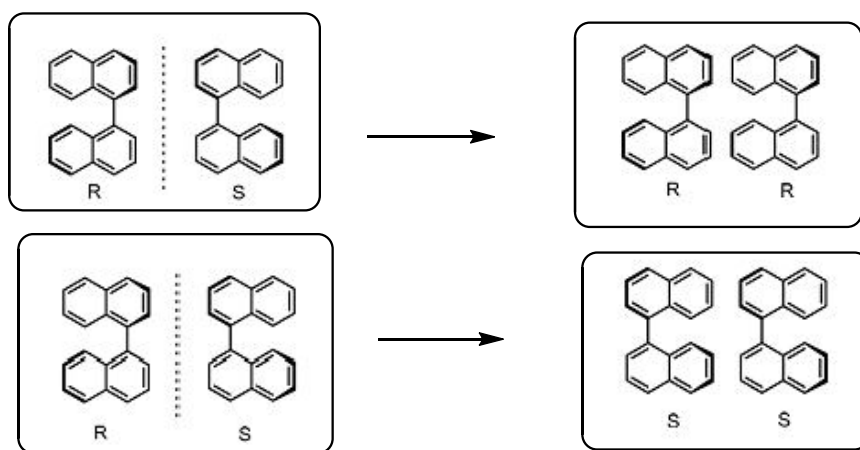
1. Механическое разделение энантиоморфных кристаллов. Разделение или расщепление рацематов – самый старый, известный с середины XIX в. подход к получению индивидуальных энантиомерных веществ.

В некоторых случаях возможно самопроизвольное расщепление рацематов. Классический пример – ручная сортировка Луи Пастером

энантимерно чистых кристаллов соли винной кислоты, сформировавшихся без внешнего хирального воздействия.



Возможность подобного разделения строго обусловлена природой вещества и условиями кристаллизации (температура, растворитель), так как необходимо, чтобы рацемат при кристаллизации был конгломератом, т.е. его кристаллы должны состоять из гомохиральных молекул. Например, 1,1'-бинафтил, молекулы которого аксиально хиральны вследствие заторможенности вращения вокруг $\text{C}_1\text{-C}_{1'}$ -связи, обычно кристаллизуется в виде рацемического соединения с температурой плавления 154°C , но при нагревании превращается в термодинамически более стабильный конгломерат с температурой плавления 159°C , перекристаллизация которого может привести к разделению вещества на энантимеры. Ниже на схеме представлен фазовый переход рацемического 1,1'-бинафтила в конгломерат.



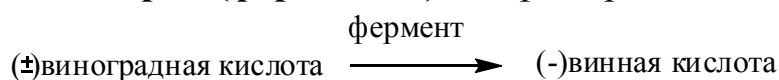
кристаллы рацемического 1,1'-бинафтила состоят из равного количества R- и S-изомеров

смесь энантимерно однородных кристаллов (конгломерат)

По некоторым оценкам, конгломератами являются от 5 до 10 % всех твердых хиральных органических соединений. Даже если какая-либо рацемическая смесь энантимеров не кристаллизуется в виде конгломерата, её можно обратимо превратить в производное, которое

будет кристаллизоваться в форме конгломерата, как это происходит в случае ряда α -аминокислот. Так, лейцин, аланин и триптофан обычно кристаллизуются в рацемической форме, но их фенилсульфонильные производные общей формулы $\text{PhSO}_2\text{NHCHR}\text{COOH}$ осаждаются из растворов в виде конгломерата. Как уже отмечалось, разделение конгломерата перекристаллизацией может сопровождаться увеличением доли одного из энантиомеров (при быстрой рацемизации в маточном растворе и внесении энантиомерно чистой затравки для «вывода» из раствора одного из энантиомеров). Иногда к аналогичному результату приводит разделение конгломерата или энантиомерно обогащенной смеси методом сублимации либо хроматографического разделения. Однако подобные случаи не носят общего характера.

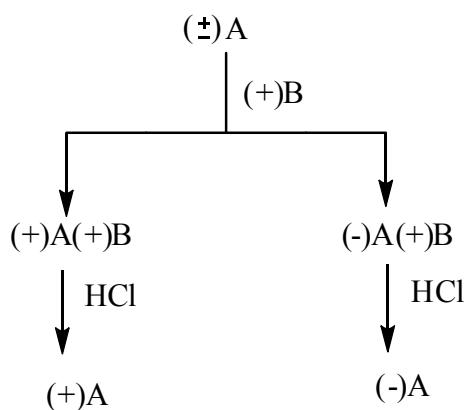
2. Биохимическое разделение с использованием оптически активных катализаторов (ферментов), например,



Недостатками этого метода являются неизбежность потери одного из энантиомеров и трудности в подборе нужного катализатора.

3. Химический метод разделения (через получение диастереомерных солей). Общий метод расщепления смеси энантиомеров основывается на её превращении в смесь диастереомеров с последующим разделением последних рутинными способами, такими, как кристаллизация, ректификация, препаративная хроматография и др.

Так, если в результате реакции получена рацемическая смесь кислоты $(\pm)\text{A}$, ее обрабатывают оптически активным природным основанием (обычно это алкалоиды – бруцин, эфедрин, стрихнин и морфин). При этом получают две соли, которые разделяют кристаллизацией:

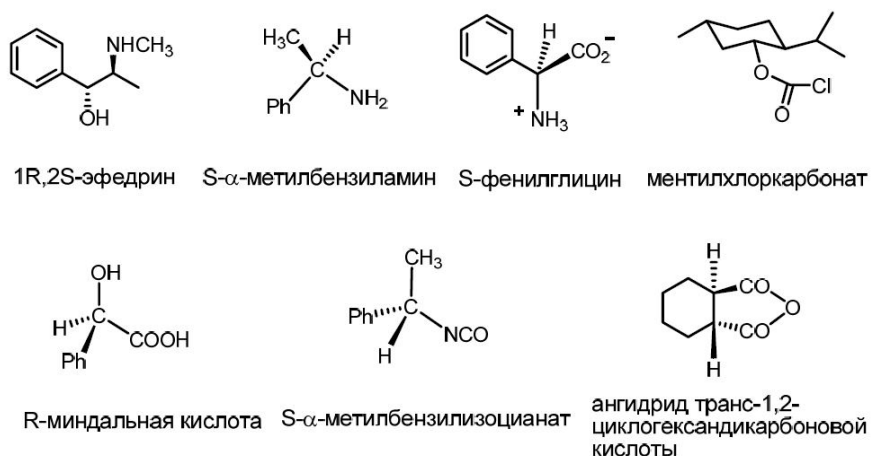


Разделенные диастереомеры превращают обратно в предшествующие энантиомеры, но уже в энантиомерно обогащенном или чистом виде. Этот метод часто используется для расщепления аминов с

помощью энантимерно чистых карбоновых кислот природного происхождения или, наоборот, для расщепления кислот при помощи хиральных оснований, чаще всего аминов и азотистых гетероциклов. Следует отметить, что наряду с природными хиральными соединениями (винная и молочная кислоты, хинин, бруцин, углеводы, аминокислоты и др.) быстро растет круг коммерчески доступных синтетических расщепляющих реагентов. Особое распространение получили энантимерно чистые кислоты, ангидриды кислот, в том числе производные фосфорной кислоты, сульфохлориды, а также основания, сильные нуклеофилы, изоцианаты и другие высокореакционноспособные соединения различных типов, которые легко дают соответствующие диастереомерные производные – соли, амиды, сложные эфиры и т.п.

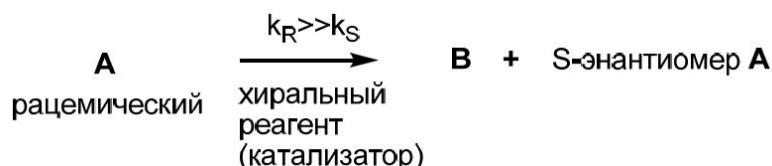
Кроме высокой реакционной способности и несложного способа последующего разделения диастереомеров, желательными характеристиками «хорошего» расщепляющего реагента являются его доступность (низкая цена или легкость получения), устойчивость при хранении, возможность регенерации, низкая молекулярная масса, высокая энантиомерная чистота и низкая токсичность. Есть и специфические требования. Например, R- или S-форма амфетамина ($\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$) отвечает практически всем указанным выше условиям, но, поскольку это соединение является физиологически активным веществом, работа с ним законодательно ограничена.

Примеры некоторых хиральных расщепляющих реагентов приведены ниже.



Довольно часто для выделения энантиомера(ов) используют так называемое *кинетическое расщепление* рацемата, которое основано на различной реакционной способности энантиомеров при оказании хирального воздействия (хиральный катализатор, реагент, растворитель и др.). Допустим, что R- и S-изомеры соединения А реагируют с

образованием продукта **B** с различной скоростью ($k_R > k_S$, где k – константы скорости). В оптимальном случае, когда $k_R \gg k_S$, происходит полное превращение R-**A** в **B**, при этом S-**A** остается в неизменном виде. Если это возможно, R-энантиомер соединения **A** также может быть выделен в индивидуальном виде из продукта **B** с помощью подходящей «обратной» реакции. В противном случае этот изомер теряется, что является недостатком данного способа разделения энантиомеров.



Кинетическое расщепление рацематов осуществляется наиболее эффективно при применении хиральных катализаторов, в том числе природного происхождения – ферментов различной степени очистки или даже живых микроорганизмов (дрожжи и др.), а также сухих препаратов их клеток.

Несмотря на обычно высокую эффективность и широкое практическое использование методов расщепления рацематов, следует отметить один серьезный недостаток, присущий такому способу получения энантиомерно чистых соединений, – его неэкономичность, особенно если расщепление приходится выполнять на последних стадиях синтеза. Действительно, для получения рацемической смеси, состоящей из целевого и «лишнего» энантиомера, на всех этапах синтеза нужно затратить в два раза больше реагентов, чем требуется для получения одного энантиомера. Поэтому такой прием целесообразно выполнять на возможно более раннем этапе синтеза. Иногда, правда, оставшийся энантиомер может быть подвергнут рацемизации и последующему расщеплению рацемата, и так несколько раз, но и это приводит к лишним затратам времени и реагентов.

Количественная оценка энантиомерного состава хиральных соединений

Энантиомерный состав хиральных соединений описывают мольной долей X_R (или X_S) преобладающего энантиомера, выраженной в % [9]. Более распространенным термином, используемым для тех же целей, является «энантиомерный избыток» (enantiomeric excess, ee), также выражаемый в %:

$$ee = 100 \cdot |X_R - X_S| / (X_R + X_S).$$

Например, для смеси R- и S-изомеров в соотношении 80:20 (т.е. XR = 80 %) энантиомерный избыток (*ee*) составляет лишь 60 %. Следует отметить, что величина энантиомерного избытка в силу «исторических» причин определена таким образом, чтобы соответствовать широко употреблявшемуся ранее выражению оптической чистоты (optical purity, *op*):

$$op = ([\alpha]/[\alpha]_{\max}) \cdot 100 \%,$$

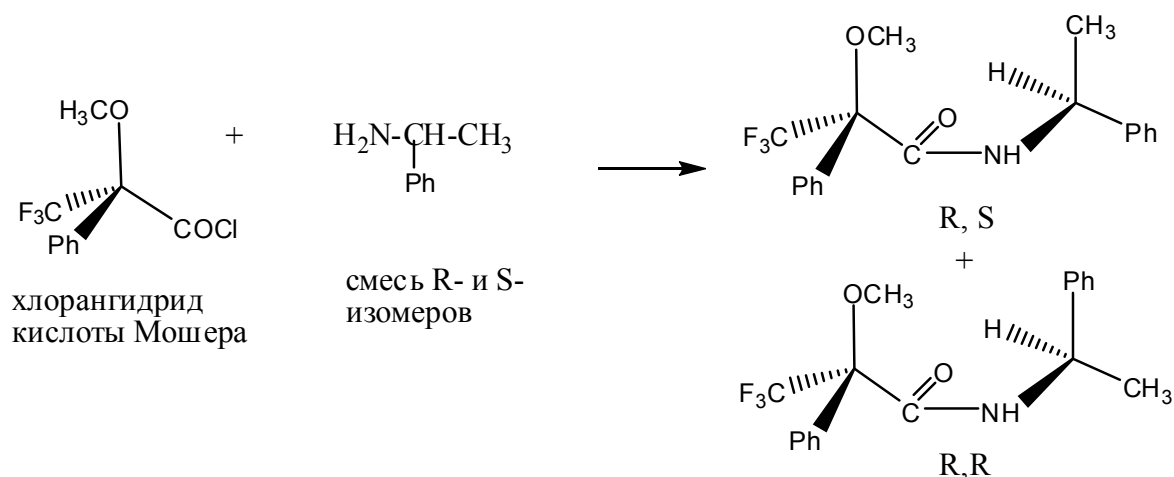
где величина $[\alpha]_{\max}$ соответствует значению максимального (абсолютного) удельного угла вращения плоскости поляризации света для энантиомерно чистого образца. Однако вопреки устаревшему представлению о том, что значения *ee* и *op* численно равны, многочисленные экспериментальные данные показывают, что в общем случае $ee \neq op$, поэтому употребление этих терминов в качестве синонимов некорректно.

Методы количественного определения энантиомерного состава довольно разнообразны. При выборе аналитического метода руководствуются его доступностью, простотой и необходимой точностью определения. При этом следует учитывать возможное изменение энантиомерного состава при подготовке пробы и выполнении анализа. Кроме измерения угла вращения плоскости поляризации света, наиболее часто применяют хроматографические методы (ГХ, ВЭЖХ) с использованием «хиральных» колонок, т.е. хроматографических колонок с энантиоселективной стационарной фазой, или различные методы, основанные на ЯМР-спектроскопии.

Например, с помощью ^1H , ^{19}F и ^{31}P ЯМР спектроскопии или применяя хроматографические методы с использованием «обычных» колонок, можно определить соотношение энантиомеров в смеси, если предварительно превратить её в смесь диастереомеров реакцией с оптически чистым реагентом. Такие реагенты называют *хиральными дериватизирующими* (дающими производные) *агентами* (ХДА). Спектры ЯМР энантиомеров идентичны, тогда как спектры полученных из них диастереомеров отличаются. При использовании ЯМР-спектрометров с достаточно высокой рабочей частотой (200–500 МГц для ядер ^1H) и подборе подходящего растворителя, иногда с добавлением реагентов сдвига (см. ниже), положение некоторых «характеристических» сигналов в спектрах диастереомеров может различаться в достаточной мере для корректного измерения их интегральной интенсивности. При этом значительное преимущество представляет использование метода ЯМР ^{19}F и ^{31}P по сравнению с ЯМР ^1H , поскольку диапазон спектров (различие в химических сдвигах сигналов) для

этих ядер значительно шире, чем для протонов. Точность определения количественного состава методом ЯМР обычно не превышает 95 %, но иногда доходит до 98 % и даже выше, в зависимости от свойств конкретного вещества, его чистоты и концентрации в ампуле, а также выбранного растворителя, рабочей частоты ЯМР-спектрометра, разрешения сигналов в спектре, соотношения интенсивности шум/сигнал, наличия обменных процессов, характеристик спин-спинового взаимодействия и некоторых других параметров.

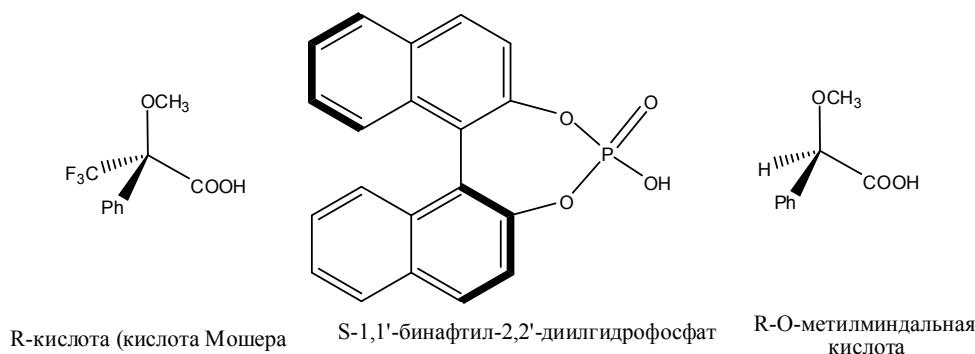
Для определения энантиомерного состава хиральных аминокислот, аминов, спиртов и других соединений, содержащих основные или нуклеофильные группы, соответствующие диастереомеры получают действием оптически чистых кислот или их ангидридов. Например, часто используют хлорангидрид кислоты Мошера (R-(+)- α -метокси- α -трифторметилфенилуксусная кислота). Ниже на схеме показано превращение нерацемической смеси R- и S- α -метилбензиламинов в смесь диастереомерных амидов с целью последующего хроматографического или ЯМР-определения энантиомерного состава.



Согласно правилам старшинства заместителей, в отличие от первоначальной S-конфигурации хлорангидрида, в амидах ацильная группа «приобретает» R-конфигурацию.

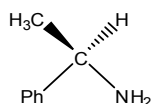
О соотношении R- и S-изомеров в исходном α -метилбензилаmine судят по интегральным интенсивностям сигнала группы CF₃ в спектре ЯМР ¹⁹F для R,R- и R,S-диастереомеров соответственно. В данном случае очевидным преимуществом использования реагента Мошера по сравнению с использованием других кислот, не содержащих атомов фтора, например, структурно близкой O-метилминдальной кислоты, является возможность применения метода ЯМР ¹⁹F.

Для получения соответствующих диастереомеров из органических веществ кислотного характера применяют доступные хиральные амины (ХДА), спирты, тиолы и другие основные или нуклеофильные соединения, выбор которых определяется решаемой задачей (синтез, разделение рацемата, определение энантиомерного состава тем или иным методом и др.). Ниже приведены некоторые из коммерчески доступных ХДА.

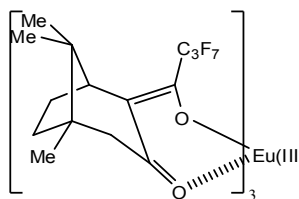


Особенно привлекательно применение ЯМР-спектроскопии для количественного анализа состава исходной смеси энантиомеров без их предварительного превращения в диастереомерные производные. Для реализации такого упрощенного подхода оказалось вполне достаточно использовать хиральный растворитель или, что удобнее и дешевле, хиральный сольватирующий агент. Еще большее распространение получило использование хирального реагента сдвига (shift reagent). Последний обычно представляет собой лантаноидный (Eu, Gd, Pr и др. элементы) хиральный комплекс. Поскольку такие комплексы являются слабыми кислотами Льюиса, они способны координироваться со многими органическими основаниями Льюиса – аминами, амидами, сложными эфирами, кетонами и сульфоксидами. После добавления реагента сдвига устанавливается быстрое динамическое равновесие между координированным и некоординированным субстратом. Вследствие этого спектр ЯМР состоит из двух наборов сигналов, наблюдаемые химические сдвиги которых представляют собой средневзвешенные сдвиги свободных и связанных в соответствующие диастереомерные аддукты энантиомеров. Ниже приведены примеры хиральных сольватирующих агентов и реагента сдвига.

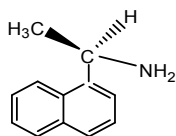
Отметим, что молярное соотношение реагент сдвига/субстрат может быть даже меньше единицы, но для лучшего результата обычно берется до 2-х молярных эквивалентов реагента.



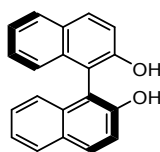
S- α -метилбензиламин



трис-(3-гептафторбутирил-(+)-камфорато)европий (III)
(реагент сдвига)



S- α -метил-1-нафтиламин



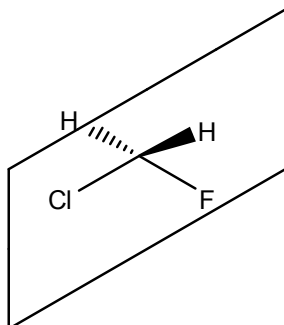
S-бинол

При применении хиральных сольватирующих агентов и реагентов сдвига для пары энантиомеров в спектрах ЯМР ^1H обычно достигается различие химических сдвигов у отдельных атомов водорода до 0,1–0,5 м.д. (для лантаноидных комплексов иногда даже до 4 м.д.). Имеется существенное отличие реагентов сдвига от сольватирующих агентов, которое заключается в том, что последние не образуют с хиральным соединением координационных соединений, а лишь участвуют в его сольватации. По этой причине для получения эффекта разделения сигналов двух энантиомеров следует использовать значительный избыток сольватирующего реагента по отношению к определяемому образцу.

Существует ряд ограничений по использованию хиральных реагентов сдвига и особенно сольватирующих агентов, которые надо принимать во внимание при выборе данного способа анализа. Тем не менее, простота и эффективность метода во многом оправдывают его применение, особенно в тех случаях, когда не требуется слишком строгая количественная оценка энантиомерного состава.

Понятия энантиотопии и диастереотопии

Рассмотрим молекулу CH_2ClF . Можно ли найти какое-либо различие между входящими в ее состав атомами водорода?



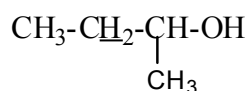
Атомы водорода по-разному расположены относительно плоскости, проведенной через цепь атомов Cl-C-F. Один из них расположен слева от этой плоскости, а другой справа. Эти атомы неодинаковы по расположению, они энантиотопны.

Условием появления энантиотопных атомов является наличие в рассматриваемой структуре определенного «направления», порядка отсчета. Это условие соблюдено в молекуле фторхлорметана. Оно исчезает у дихлорметана ClCH_2Cl , т.к. приближенным к наблюдателю может оказаться любой из атомов хлора, поэтому один и тот же атом водорода в зависимости от ориентации молекулы относительно наблюдателя будет расположен то слева, то справа. Атомы водорода в CH_2Cl_2 эквивалентны.

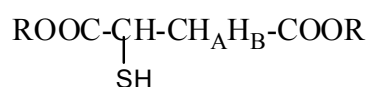
В случае молекулы этанола атомы метиленовой группы энантиотопны ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Если энантиотопные атомы (группы атомов) находятся в соединении, имеющем элемент хиральности, то их называют диастереотопными.

Атомы CH_2 -группы в 2-бутаноле диастереотопны.

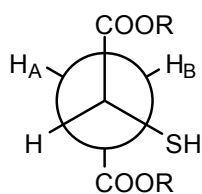


Возможность обнаружения эквивалентных, диастереотопных и энантиотопных атомов позволяет метод ЯМР ^1H спектроскопии. Например, в CH_2 -группе меркаптоянтарной кислоты и ее эфиров химические сдвиги (δ , м.д.) протонов H_A и H_B несколько различны (анизохронны).

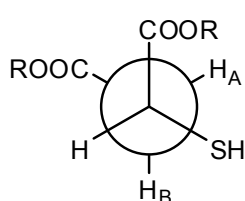


В то же время в янтарной кислоте все 4 протона двух метиленовых групп дают один сигнал, т.е. имеют одинаковый химический сдвиг δ . Эти протоны эквивалентны, а поэтому изохронны в спектрах ЯМР ^1H .

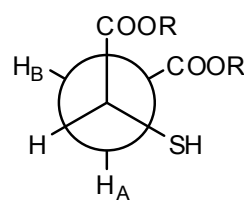
Причиной анизохронности является то, что в предпочтительных конформациях ближайшие соседи протонов H_A и H_B различны.



φ_1



φ_3

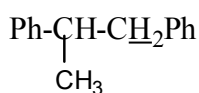


φ_5

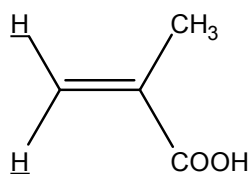
Конформация φ_5 из-за скошенного расположения всех трех больших заместителей невыгодна, и ее доля в конформационном равновесии мала.

В конформациях φ_1 и φ_3 у обоих сравниваемых протонов отмечаем по соседству не только пару одинаковых групп (SH и COOR), но и пару разных (COOR и H для H_A и SH и H для H_B). Это различие и служит причиной анизохронности сигналов H_A и H_B .

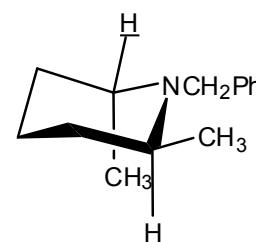
Приведем другие примеры соединений с диастереотопными атомами (группами); $\Delta\delta$ – разность в химических сдвигах диастереотопных протонов (они подчеркнуты):



$$\Delta\delta=0,18 \text{ м.д.}$$

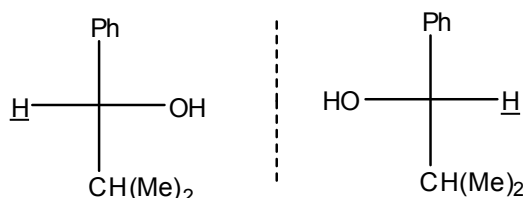


$$\Delta\delta=0,85 \text{ м.д.}$$



$$\Delta\delta=0,13 \text{ м.д.}$$

Энантиотопные группы в обычных спектрах ЯМР ^1H ведут себя как изохронные (имеют одинаковые химические сдвиги), однако в хиральных растворителях становятся анизохронными.



энантиомеры изопропилфенилкарбинола

Атомы водорода в изопропильной группе энантиотопны. В хиральном растворителе, например, в (+)-1-(α -нафтил)этиламине химические сдвиги δ будут различаться для двух энантиомеров на 0,025 м.д.

Понятия энантиотопии и диастереотопии относятся не только к атомам водорода, но и к паре любых других атомов или групп, химически идентичных и занимающих структурно-равноценные положения. Кроме того, эквивалентными, энантиотопными и диастереотопными могут быть не только атомы и группы, но и электронные пары, а также стороны двойной связи.

Хироптические методы исследования оптически активных соединений

Хироптические методы объединяют родственные оптические методы исследования оптически активных соединений: поляриметрию (ПМ), дисперсию оптического вращения (ДОВ) и круговой дихроизм (КД). Эти методы основаны на взаимодействии поляризованного света с хиральными структурами, которые обладают естественной оптической активностью, т.е. вращают плоскость поляризации проходящего через них поляризованного света [10]. Плоскополяризованную световую волну можно представить как комбинацию левого и правого поляризованных по кругу лучей с соответствующими векторами E_l и E_r . Если взаимодействие левого и правого поляризованных по кругу лучей со средой одинаково (это характерно для изотропных сред), то векторы имеют одинаковые величины (рис. 9а). Когда поляризованный свет проходит через анизотропную (хиральную) среду, то один из этих лучей распространяется быстрее другого, в результате чего суммарный вектор оказывается повернутым на некоторый угол α , тем больший, чем больше разность скоростей распространения света в среде, т.е. показателей преломления n_l и n_r лучей, поляризованных по кругу влево и вправо. Это явление называется двойным круговым (циркулярным) лучепреломлением (рис. 9б).

Левый и правый поляризованные по кругу лучи по-разному поглощаются средой, т.е. $\varepsilon_l \neq \varepsilon_r$, где ε_l и ε_r – коэффициенты экстинкции для лучей с левой и правой круговой поляризацией. Суммирование соответствующих им векторов неравной величины E_l и E_r дает результирующий вектор, конец которого описывает эллипс (рис. 9в), т.е. плоскополяризованный свет после прохождения через хиральную среду становится эллиптически поляризованным. Это явление называют круговым дихроизмом. Количественной мерой этого явления служит угол эллиптичности φ , тангенс которого равен отношению осей эллипса. Поскольку угол φ очень мал по величине, то принимают $\operatorname{tg}\varphi \approx \varphi$, и, проводя преобразования, получают $\varphi = (\pi \times l / \lambda) \times (\varepsilon_l - \varepsilon_r)$ в радианах, где λ – длина волны падающего света в вакууме, l – толщина слоя в см. Так как оба явления – двойное круговое лучепреломление и круговой дихроизм – происходят одновременно, то суммарно эффект прохождения плоскополяризованного света через хиральную среду описывается эллипсом с вращающейся главной осью (рис. 9г). Для характеристики оптически активных веществ методом поляриметрии используют величины удельного и молярного оптического вращения.

Величины оптического вращения зависят от длины волны применяемого света. Эта зависимость называется дисперсией оптического вращения. В методе КД используют величину дихроичного поглощения $\Delta\varepsilon = \varepsilon_l - \varepsilon_r = \Delta D / (l \times c)$, где D – оптическая плотность кругового дихроизма; c – концентрация в моль/л, и величину эллиптичности $[\theta] = 100\varphi / l \times c$. Эти две величины связаны между собой соотношением $[\theta] = 3300 \times \varepsilon$.

Оптическое вращение измеряют с помощью поляриметра. Луч источника света (натриевой или ртутной лампы) при прохождении через поляризатор – призму Николя или пленки – поляризуется в плоскости. Поляризованный свет пропускается через кювету с веществом и попадает в анализатор (тоже призма Николя). Если плоскости поляризации обеих призм расположены друг относительно друга под прямым углом, то поляризованный свет в отсутствие оптически активного вещества через анализатор не проходит. Чтобы поляризованный свет не проходил через анализатор после помещения в прибор оптически активного вещества, анализатор необходимо повернуть на некоторый угол вправо или влево. Этот угол и представляет собой наблюдаемое оптическое вращение, которое затем пересчитывается в удельное $[\alpha]_\lambda$ или молекулярное вращение $[M]_\lambda$.

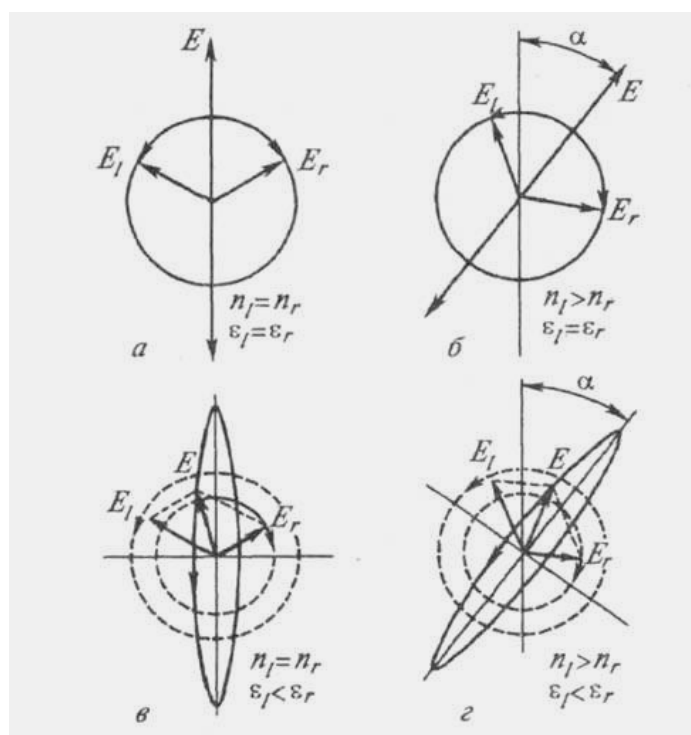


Рис. 9. Схема возникновения оптической активности и эллиптичности:
 а – плоскополяризованный луч; б – плоскополяризованный луч после прохождения через оптически активное вещество (без КД);
 в – эллиптически поляризованный луч; г – эллиптически поляризованный луч после прохождения через оптически активное вещество (с КД)

Для измерения ДОВ и КД используют спектрополяриметры и дихрографы. Они имеют устройство, аналогичное поляриметру, с тем отличием, что источник света (ксеноновая лампа) в них сочетается с монохроматором, позволяющим проводить измерения в области **1000–175 нм**. В дихрографах имеется также устройство для определения дихроичного поглощения (измерение $\Delta\varepsilon$) или устройство для преобразования плоскополяризованного света в эллиптически поляризованный (измерение φ). Приборы снабжены автоматическим фотоэлектрическим регистрирующим устройством.

Спектры ДОВ и КД. Хироптические явления по своей природе связаны с электронными переходами в хиральных молекулах. Для их интерпретации существенно, что появление индивидуальных полос в УФ спектрах обусловлено возбуждением электронов, принадлежащих соответствующим функциональным группам, называемым хромофорами. Для соединений без хромофоров в исследуемой области спектра $[M]_\lambda$ или $[\theta]_\lambda$ (рис. 10) монотонно возрастает или падает с уменьшением длины волны. Такие кривые ДОВ называются соответственно плавными положительными или плавными отрицательными. Плавные кривые ДОВ могут быть описаны уравнением Друде, которое справедливо для области, далекой от полосы поглощения. В общем виде для соединений с несколькими хромофорами уравнение Друде имеет вид: $[M]_\lambda = A_i \times l (\lambda^2 - \lambda_{0i}^2)$, где A_i – соответствующие константы; λ_{0i} – полосы поглощения i -тых хромофоров.

По данным ДОВ с использованием уравнения Друде можно определить положение полосы поглощения, лежащей в спектральной области, недоступной для непосредственных измерений. В области полосы поглощения наблюдается аномальный ход кривой ДОВ: оптическое вращение возрастает с уменьшением длины волны, проходит через максимум (пик), затем падает, пересекает ось нулевого вращения, достигает минимума (впадина) и снова возрастает (рис. 10).

Такой S -образный ход кривой ДОВ называют эффектом Коттона (открыт А. Коттоном в 1896 г.). В спектрах КД эффект Коттона проявляется в виде полосы дихроичного поглощения, обычно в области полос поглощения, характерных для определенных хромофоров, которые называются оптически активными.

Эффект Коттона характеризуется:

1) положением максимума в спектре КД (при длине волны λ_0 на рис. 10) и положением пика или впадины (соответственно λ_1 и λ_2) на кривой ДОВ, при этом максимум КД (или средняя точка на кривой

ДОВ) в случае изолированного хромофора совпадает с максимумом в УФ спектре;

2) знаком – эффект Коттона. Он положителен, если в длинноволновой области спектра наблюдается пик, и отрицателен, если в длинноволновой области расположена впадина;

3) эллиптичностью в спектре КД в точке максимума ($[\theta]_{\lambda_0}$) или амплитудой a , которая определяется как разность между величинами молекулярных вращений в точках пика и впадины, деленная на 100: $a = ([M]_{\lambda_1} - [M]_{\lambda_2})/100$, где $\lambda_1 > \lambda_2$;

4) полушириной полосы поглощения в спектре КД $\Delta = \lambda_x - \lambda_0$ при $[\theta]_{\lambda} = [\theta]_{\lambda_0} \times e^{-1}$ или шириной b для кривой ДОВ;

5) вращательной силой R_i , которая характеризует вклад данного электронного перехода в оптическую активность, т.е. степень асимметрического воздействия элемента хиральности, имеющегося в молекуле, на хромофор.

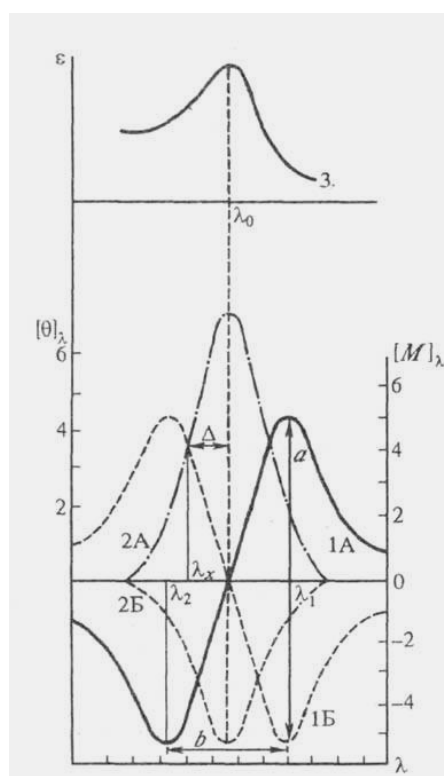


Рис. 10. Спектры ДОВ (кривые 1А, 1Б), КД (2А, 2Б) и УФ (3); кривые А – положительные, Б – отрицательные эффекты Коттона

Вращательная сила R определяется как скалярное произведение электрического μ_e и магнитного μ_m дипольных моментов электронного перехода: $R = |\mu_e| \times |\mu_m| \times \cos\psi$, где ψ – угол между μ_e и μ_m . Экспериментально R находят из спектров КД. Проблема определения R сводится

к интегрированию площади под дихроичной полосой, получаемой при регистрации спектров КД. С учетом гауссовой формы кривой КД для расчета R предложена формула: $R = 1,234 \times 10^{-42} \times [\theta]_{\lambda_0} \times \Delta / \lambda$.

Величина R может быть рассчитана также из уравнения Друде по формуле: $R_i = 1,09 \times 10^{-42} \times A_i / \lambda_{oi}^2$.

Эффект Коттона, связанный с одним и тем же электронным переходом, имеет одинаковый знак как для ДОВ, так и для КД. Энантиомеры дают зеркально-симметричные кривые ДОВ и КД. При наложении нескольких эффектов Коттона получаются сложные кривые ДОВ и КД. Параметры спектров ДОВ и КД связаны между собой соотношениями Кронига – Крамерса. Для одного изолированного перехода (при λ') они могут быть записаны упрощенно:

$$[M]_{\lambda} = \frac{2}{\pi} [\theta]_{\pi'} \times \int_0^{\infty} (\lambda'/\lambda^2 - \lambda'^2) \times d\lambda'$$

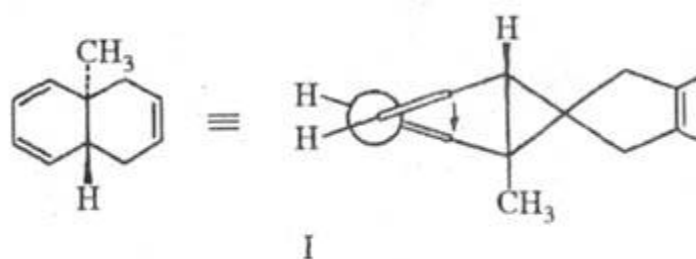
$$[\theta]_{\lambda} = \frac{2}{\pi \lambda} [M]_{\pi'} \times \int_0^{\infty} (\lambda'^2/\lambda^2 - \lambda'^2) \times d\lambda'$$

Информация о конфигурации и конформациях хиральных соединений, получаемая методами ДОВ и КД, и техника измерения в основном одинаковы. Однако спектры ДОВ более сложны по форме, и поэтому труднее интерпретируются. На их измерение больше влияют такие факторы, как загрязнение, мутность раствора и др. Для количественных расчетов лучше использовать спектры КД. Но КД наблюдается только в области полос поглощения хромофоров, поэтому для обнаружения оптической активности лучше применять ДОВ. Для измерения применяют растворители, не поглощающие в исследуемой области. Толщина кювет (слоя) меняется от 10 до 0,01 см. В коротковолновой области ($\lambda < 250$ нм) обычно используют концентрации растворов порядка 0,1 %. Во избежание ошибок желательно, чтобы оптическая плотность измеряемого раствора не превышала 2.

Эффекты Коттона возникают благодаря присутствию хромофорных группировок в молекуле. Исходя из соображений симметрии, различают два типа хромофоров в оптически активных молекулах:

- 1) внутренне дисимметричные хромофоры, т.е. хромофоры, не имеющие в силу своей структуры центра или плоскости симметрии;
- 2) внутренне симметричные хромофоры, но дисимметрично возмущенные хиральным окружением в молекуле.

Хромофоры первого типа, как правило, дают интенсивные эффекты Коттона, знаки которых связаны с хиральностью хромофора. Примером внутренне дисимметричных хромофоров являются хромофоры, содержащие изолированные или сопряженные π -системы, скрученные вследствие наличия определенных структурных или конформационных требований, например, в соединении формулы I. В этих хромофорах электронная система связей сама по себе хиральна и обуславливает возможность проявления очень сильных эффектов Коттона ($\Delta\epsilon \sim 10-100$). При этом правоспиральная конформация сопряженных диенов обнаруживает положительный эффект Коттона, а левоспиральная – отрицательный эффект Коттона. Природа заместителей при двойных связях значительно слабее влияет на характер ДОВ и КД, чем хиральность хромофорной системы.



В сочетании с электронными спектрами удастся определить не только хиральность системы, но и углы поворота сопряженных групп, поскольку они заметно влияют на интенсивность поглощения. Описанные закономерности для хромофоров первого типа используют при анализе структур различных природных соединений, таких, как стероиды, терпены и др.

Эффекты Коттона, связанные с внутренне симметричными хромофорами второго типа, дают ценную информацию о расположении группировок, окружающих хромофор. В молекулах с такими хромофорами интенсивность и знак эффекта Коттона в спектрах ДОВ и КД сильно зависят от их ближайшего окружения. Примеры таких хромофоров – ненасыщенные изолированные двойные связи, $=CO$, $COOR$, $-SCN$ и др.

Правило октантов. Связь между знаком и величиной наблюдаемого эффекта Коттона с конфигурацией или конформацией хирального вещества выражается в виде полуэмпирических правил. Наиболее часто применяют правило октантов для кетонного хромофора. Для этого хромофора наблюдается слабо интенсивный $n \rightarrow \pi^*$ переход в области 290 нм, обусловленный возбуждением электрона несвязывающей $2p_x$ -орбитали и переходом его на разрыхляющую π^* -орбиталь, образованную двумя $2p_x$ -орбиталями атомов углерода и кислорода карбонильной группы. Одна $2p_x$ -орбиталь лежит в плоско-

сти yz , ее узловой плоскостью (или нулевой поверхностью) является плоскость xz (A; см. рис. 11а). Вторая $2p_x$ -орбиталь лежит в плоскости xz и имеет две узловые поверхности: плоскость yz (B) и неплоскую поверхность (C), проходящую через центр связи C = O перпендикулярно ей. Пересечение этих трех поверхностей, которые считаются в первом приближении плоскими, делит молекулу циклогексанона в конформации кресла на 8 октантов.

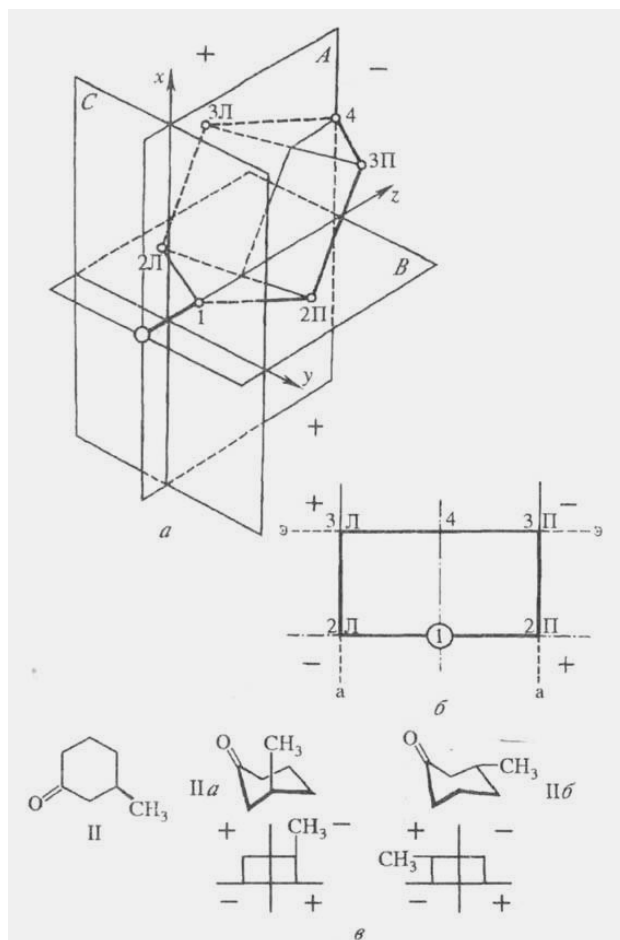


Рис. 11. Схема применения правила октантов: *a* – циклогексанон в конформации кресла, маленькие круги – атомы C, большой – атом O; *b* – проекция формулы циклогексанона на плоскость $xу$; *в* – (+)-3-метилциклогексанон (II)

На основании экспериментальных данных ДОВ и КД кетонов известной конфигурации и конформации было установлено, что атомы или группы атомов, расположенные в дальних (за плоскостью C) левом (Л) верхнем и правом (П) нижнем октантах, дают положительный вклад в эффект Коттона, а атомы или группы атомов, расположенные в дальних правом верхнем и левом нижнем октантах, дают отрицательный вклад в эффект Коттона. Заместители, попадающие в одну из плоскостей (A, B, C), не дают вклада (аксиальный (a) и экваториаль-

ный (э) заместители у атома С-4 находятся в плоскости А; экваториальные заместители у атома С-2 находятся практически в плоскости В). Знаки ближних октантов противоположны знакам дальних октантов. Обычно используют не трехмерное изображение, а его проекцию на плоскость xy (рис. 11б), т.к. для большинства соединений все заместители и фрагменты циклической системы располагаются в дальних октантах за плоскостью С. Атомы фтора и дейтерия дают вклады противоположного знака по сравнению со всеми другими заместителями.

Например, (+)-3-метилциклогексанон (II) может существовать в виде двух взаимопревращаемых конформеров (IIа и IIб). Для соединения IIа правило октантов предсказывает отрицательный эффект Коттона, а для IIб – положительный эффект Коттона (рис. 11в). Экспериментально наблюдаемый положительный эффект Коттона для соединения II свидетельствует о существовании вещества II в виде конформера с экваториальной группой CH_3 (IIб), что находится в соответствии с требованием конформационного анализа.

Если известна конфигурация хиральных центров, то на основании правила октантов можно сделать вывод о конформации молекулы. Так, (2*R*,5*R*)-2-хлор-5-метилциклогексанон (III) проявляет положительный эффект Коттона в метаноле и отрицательный в изооктане (рис. 12а).

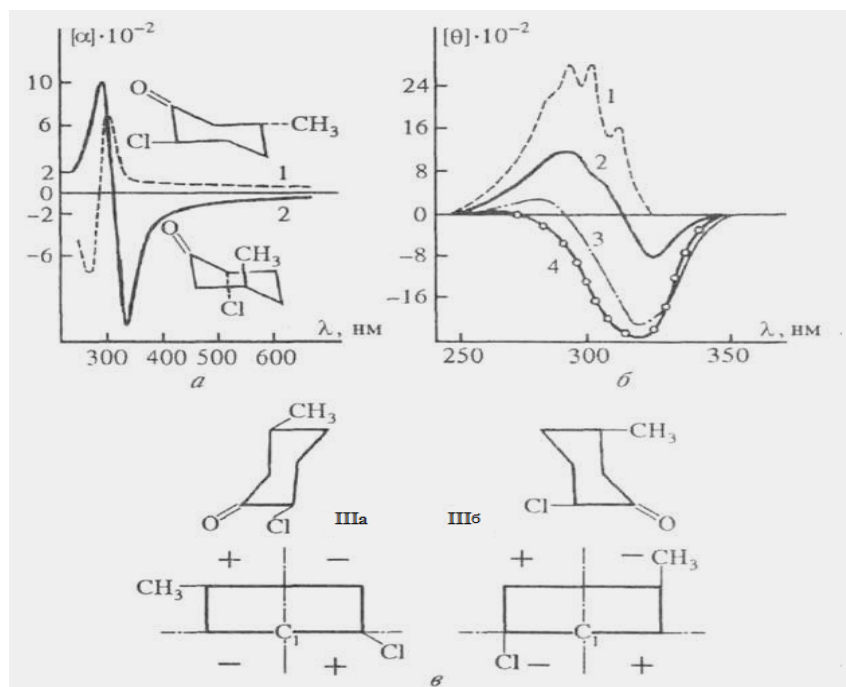


Рис. 12. Применение правила октантов для случая конформационного равновесия (+)-*транс*-2-хлор-5-метилциклогексанона: а – ДОВ в метаноле (кривая 1) и изооктане (2); б – КД в смеси диэтиловый эфир – изопентан – этанол при -192°C (1) и 25°C (2), в CCl_4 (3) и изооктане (4); в – октантные диаграммы для конформеров IIIа и IIIб

Из рассмотрения октантных диаграмм видно, что отрицательный эффект Коттона характерен для диаксиальной конформации (Шб), а положительный – для диэкваториальной (Ша), т.е. в изооктане имеется диаксиальный конформер, вклад которого настолько больше вклада диэкваториального конформера, что именно он определяет наблюдаемый знак эффекта Коттона.

Соотношение двух конформеров Ша и Шб было рассчитано на основании данных КД в широком интервале температур (рис. 12б). Оказалось, что в метаноле присутствует 97 % диэкваториального конформера, а в изооктане ~ 88 %. Несмотря на то что полосы поглощения двух конформеров отстоят друг от друга на 20 нм, в УФ спектре имеется только одна широкая полоса поглощения вследствие перекрывания в области 290 нм, в то же время на кривой КД отчетливо видны две полосы. Изменение знака эффекта Коттона под влиянием растворителя не всегда связано с конформационными изменениями; оно может быть также связано с эффектами сольватации. Например, жесткая молекула изофенхона обнаруживает значительное изменение спектров КД при переходе от этанола к изооктану. Правило октантов позволяет не только предсказывать знак эффекта Коттона, но и приблизительно оценить его величину на основании многочисленных данных ДОВ и КД для кетонов различного строения (моно-, би- и полициклических). Правило октантов применяют не только к шести-членным циклическим кетонам, но и к циклопентанонам, циклобутанонам и циклогептанонам, в ряде случаев его использовали для анализа КД ациклических хиральных кетонов, например, для алкил(*втор*-бутил)кетонов. Вклады атомов или групп атомов в наблюдаемый эффект Коттона приблизительно пропорциональны их атомным рефракциям. Для связи С-Н этот параметр мал, поэтому им пренебрегают при интерпретации спектров ДОВ и КД. Атомная рефракция фтора меньше, чем водорода, благодаря чему вклады связей С-Ф должны характеризоваться противоположным знаком, что и наблюдалось экспериментально. Положительные вклады в эффект Коттона дают С1, Br, группа СН₃, отрицательные – фтор. Аналогичные правила предложены для других хромофоров (олефинов, лактонов, тиоцианатов, нитрозосоединений, ароматических соединений), что позволяет коррелировать данные ДОВ и КД с конфигурацией и конформацией этих соединений. Указанные правила связаны с эффектом Коттона изолированных хромофоров. Однако если в молекуле имеется более одного хромофора, то между ними возможно взаимодействие. Это приводит к появлению в спектрах ДОВ или КД в области полосы по-

глощения изолированного хромофора двух полос примерно одинаковых по интенсивности (куплет), но противоположных по знаку (так называемое экситонное расщепление). Корреляцию знака эффекта Коттона с хиральностью хромофора обычно получают эмпирически в виде соответствующих правил. Например, установлено такое правило для β,γ -ненасыщенных кетонов: положительному длинноволновому максимуму в куплете КД соответствует конформация, скрученная по правой спирали, а отрицательному – по левой. Это правило носит название правила экситонной хиральности. Его широко применяют для определения абсолютной конфигурации и конформации природных соединений. Особенно часто эффект экситонного расщепления встречается в спектрах белков и нуклеиновых кислот. Методы ДОВ и КД позволяют определять содержание вторичных структур в белках и полипептидах. Хироптические методы применяют как для анализа оптически активных соединений (например, сложных стероидных структур – промежуточных продуктов в синтезе важных гормональных препаратов, для которых стереохимический аспект имеет решающее значение), так и оптически неактивных. В последнем случае используют соответствующие хиральные реагенты, позволяющие превратить оптически неактивные анализируемые соединения в оптически активные, для которых эффект Коттона проявляется в доступной для измерения области.

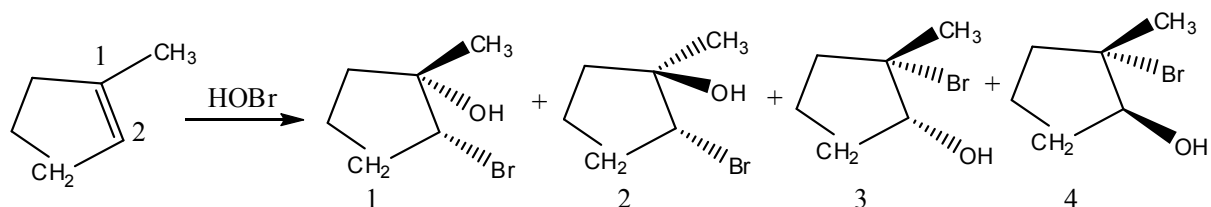
Для некоторых соединений электронные переходы лежат в области, не всегда доступной для измерений (спирты, углеводороды), что существенно ограничивает возможности изучения КД этих веществ. Однако источником стереохимической информации о хиральных молекулах могут быть не только электронные переходы, но и переходы между колебательными уровнями энергии молекул. Оптическая активность может проявляться в колебательных спектрах (ИК и комбинационного рассеяния) в большем числе переходов, соответствующих числу колебаний в молекуле, в которых участвуют все ее части. Получаемая информация позволяет идентифицировать абсолютную конфигурацию молекулы по знаку колебательного КД, выделить наличие определенных конформеров. Установлены некоторые закономерности, например, исследование L-аминокислот позволило установить правило: знак полосы колебательной КД для C^* -H всегда положителен (C^* – асимметрический атом). Помимо естественной оптической активности можно измерять магнитную оптическую активность (МДОВ) и магнитный КД (МКД). Методы МДОВ и МВД не требуют наличия хирального центра или какого-либо другого элемента хи-

ральности. Они основаны на том, что магнитное поле, силовые линии которого ориентированы вдоль направления луча линейно поляризованного света, индуцирует оптическую активность у любых органических соединений (так называемый эффект Фарадея). Знаки индуцированных эффектов Коттона зависят от направления света относительно магнитного поля. Величина магнитооптического вращения определяется из уравнения Верде: $\beta = V(\lambda, t) \times lH$, где H – напряженность магнитного поля; l – длина пути луча, проходящего параллельно магнитным силовым линиям через слой вещества; V – константа Верде, характеризующая вещество и зависящая от длины волны и температуры t . Методы МДОВ и МВД используют как для анализа органических соединений, так и для изучения электронных переходов, например, в **молекулах комплексах** с переносом заряда.

Реакции оптически активных соединений

Введем несколько терминологических замечаний. Предпочтительное образование в ходе реакции одного из пространственных изомеров называют стереоселективностью, а избирательность по отношению к определенному положению в молекуле – региоселективностью. Так, в случае нижеприведенной реакции результат определяется, во-первых, направлением атаки катиона Br^+ на тот или иной атом углерода, входящий в состав олефиновой функции, от чего зависит образование определенного изомера положения (2 и 1 или 3 и 4), а во-вторых, направлением атаки гидроксид-иона на заключительной стадии реакции.

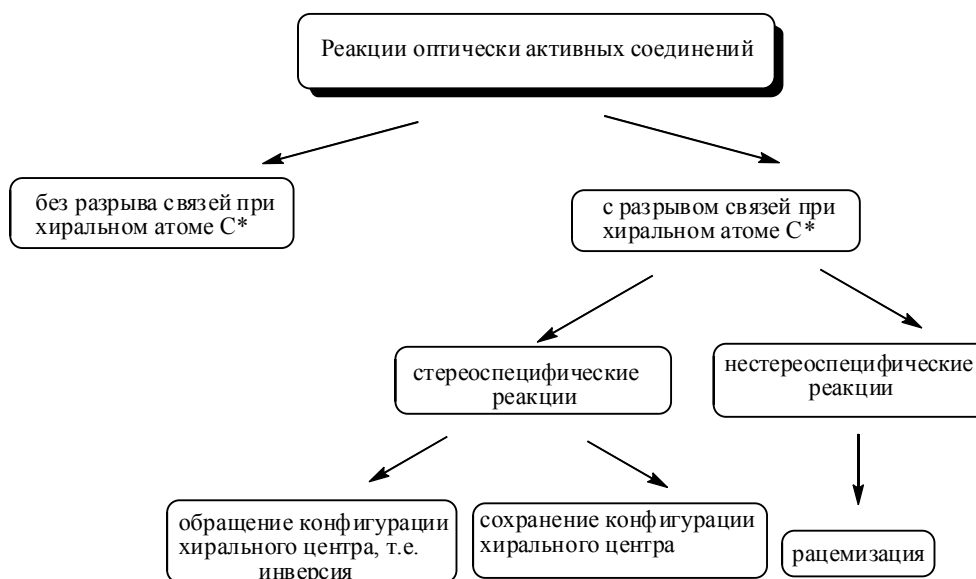
При этом подход HO^- к промежуточному иону может осуществляться с той же стороны плоскости цикла, с которой находится атом брома, что ведет к *цис*-изомерам (1 и 3), либо с противоположной стороны с образованием *транс*-изомеров (2 и 4):



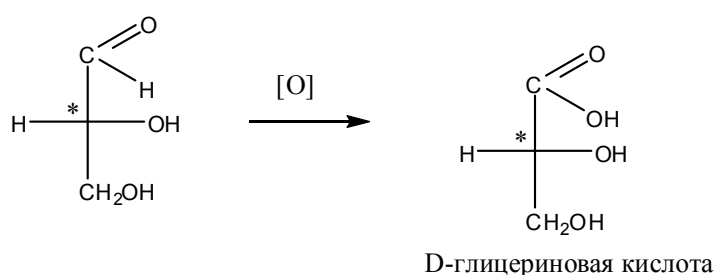
Селективность, связанную с возможностью предпочтительного образования одного из энантиомеров, обозначают термином «энантиоселективность».

Если удастся добиться полной селективности, то такой результат реакции характеризуют термином «специфичность» (соответственно регио- или стерео-). Селективность реакций обеспечивается выбором подходящей реакции, варьированием реагентов, избирательной активацией реакционных центров субстрата, защитой функциональных групп [11].

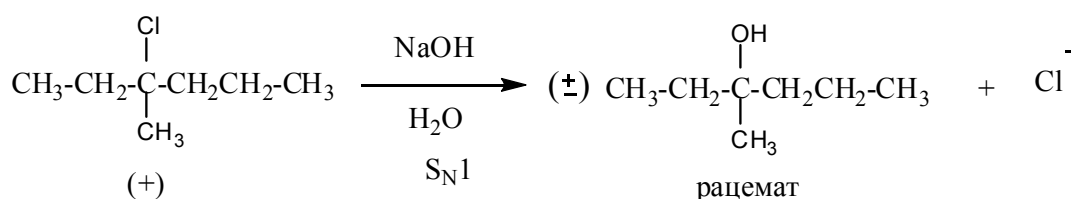
Классификация реакций оптически активных соединений приведена ниже.

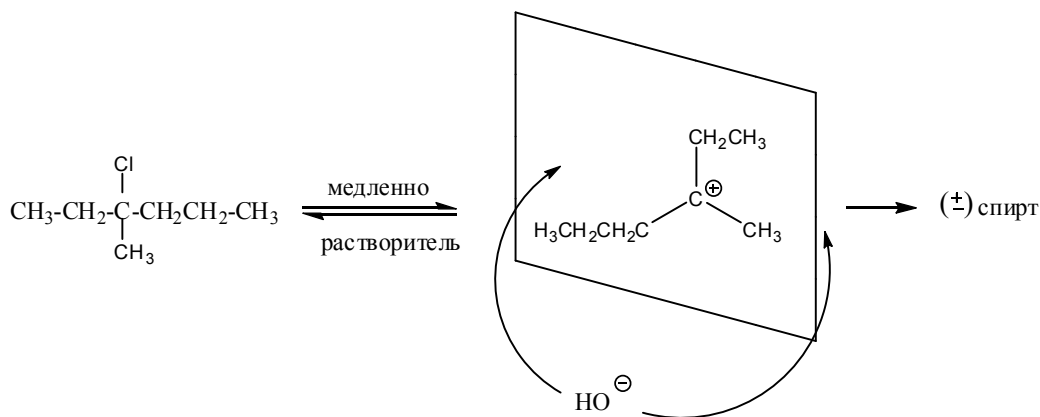


Примером реакции оптически активного соединения, протекающей без разрыва связей при хиральном центре, может служить реакция окисления D-глицеринового альдегида:



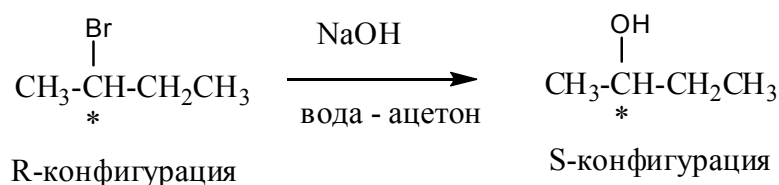
Приведем пример реакции, протекающей с разрывом связей при хиральном центре. Такие нестереоспецифические реакции приводят к рацемизации:



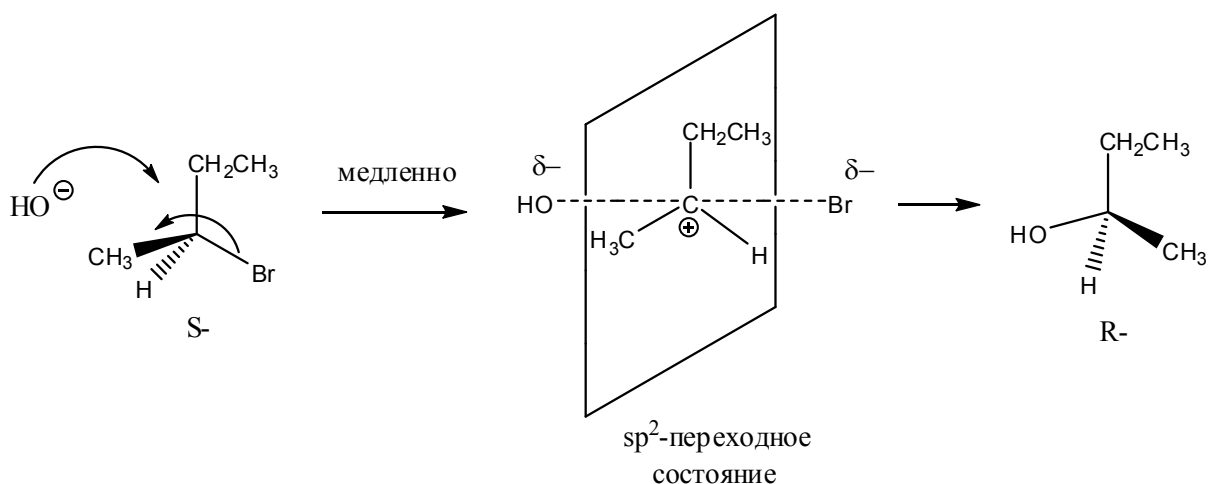


При S_N1 реакциях происходит частичная или полная рацемизация.

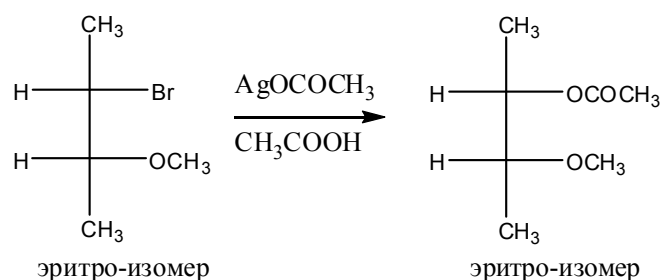
К стереоспецифическим реакциям относятся реакции, идущие с обращением или сохранением конфигурации. Приведем примеры таких реакций:



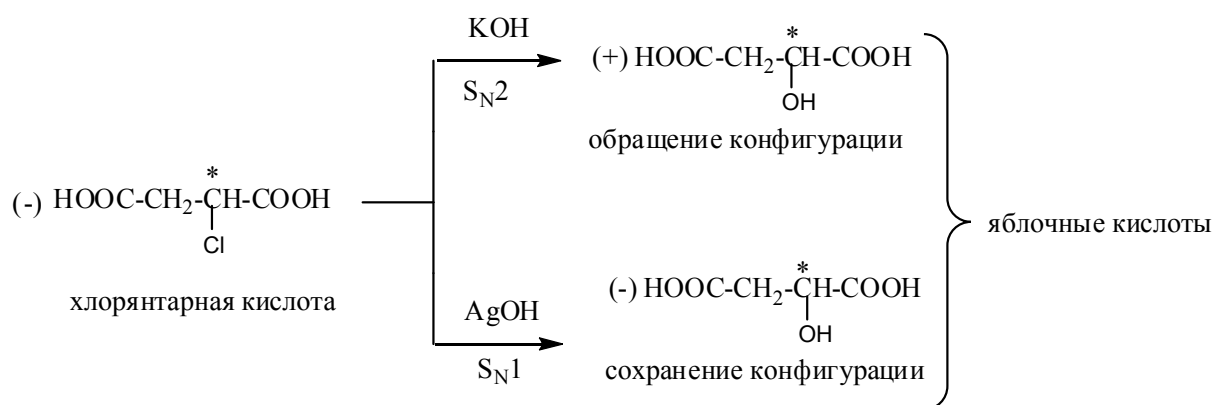
Эта реакция идет по механизму S_N2 . Стереохимическим результатом такой реакции является обращение конфигурации – инверсия. В ряде случаев наблюдается сохранение конфигурации как результат двойной инверсии.



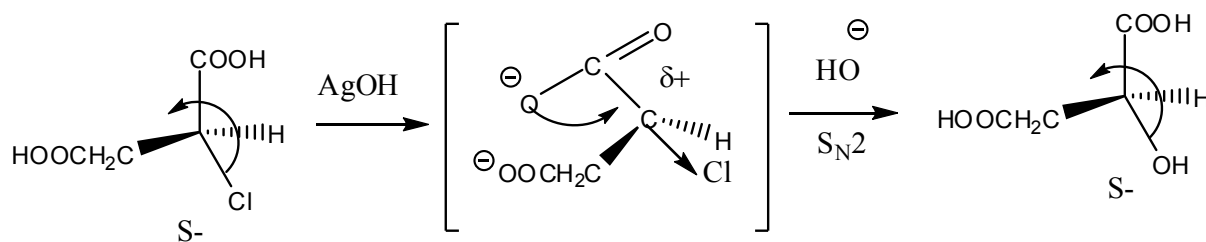
Для сохранения конфигурации большое значение имеет присутствие удерживающих конфигурацию групп COO^- , NO^- , RO^- , ROCO^- , NH_2 , NHCOR . Так, при обработке *эритро*-2-бром-3-метоксибутана ацетатом серебра наблюдается сохранение конфигурации:



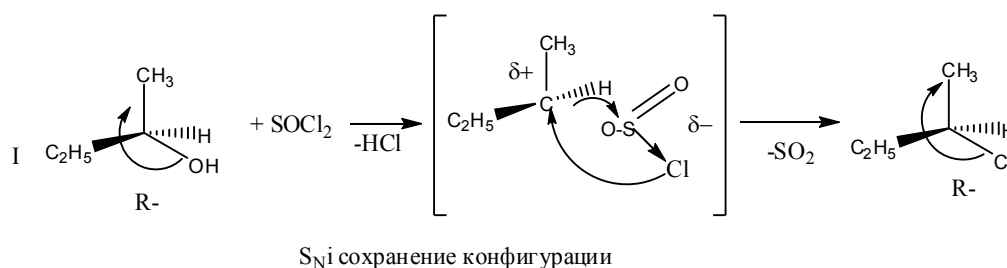
Сохранение конфигурации наблюдается и в реакции хлор-янтарной кислоты с гидроксидом серебра:

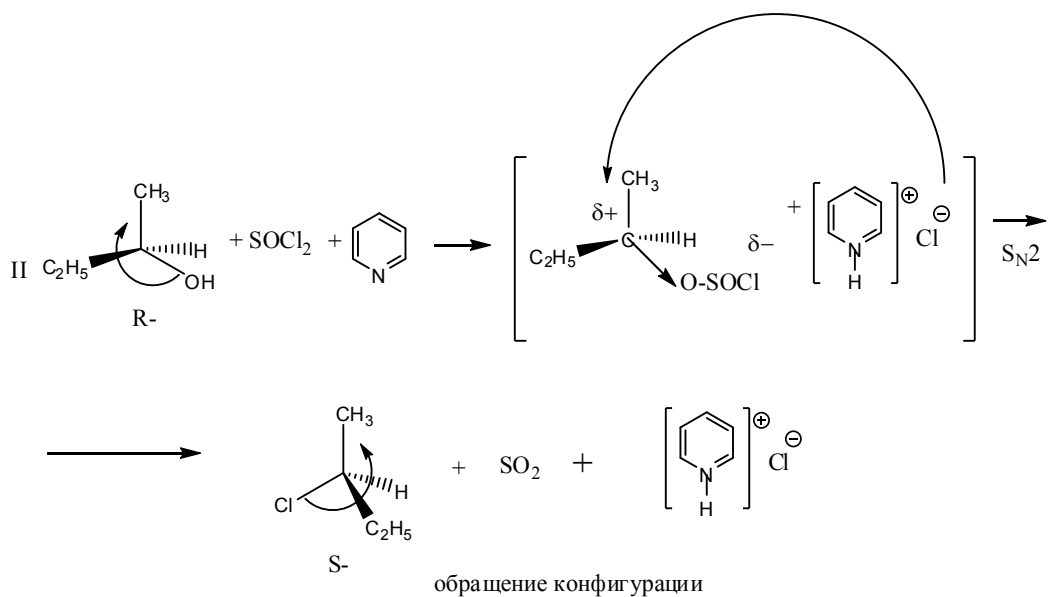


Сохранение конфигурации можно объяснить участием карбоксилат-аниона во внутримолекулярной атаке по хиральному атому углерода, вследствие чего последующая атака гидроксид-иона возможна только с тыла:



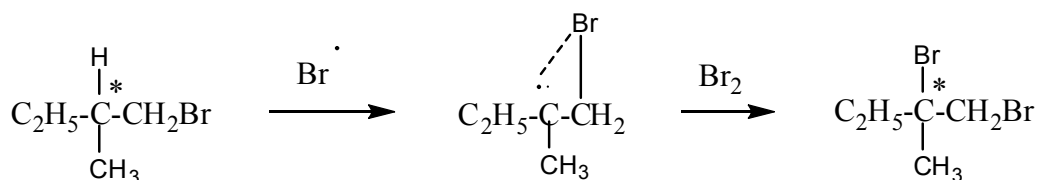
Рассмотрим взаимодействие (2R)-бутанола с тионилхлоридом в отсутствии и присутствии основания, например, пиридина. В первом случае реакция протекает как **замещение нуклеофильное внутримолекулярное S_Ni**, а во втором случае – по механизму S_N2. Стереохимический результат этих реакций будет различный:





Хлорид-ион в пиридинийхлориде является более сильным нуклеофилом, чем в группе SOCl . Атака такого нуклеофила возможна только с тыльной стороны, что приводит к обращению конфигурации.

Как отмечалось выше, реакции радикального замещения S_R с хиральными алифатическими субстратами, как правило, протекают с полной рацемизацией. Сохранение оптической активности наблюдается в том случае, когда в α -положении по отношению к реакционному центру находится связь C-Br . Предполагается, что в этом случае конфигурация радикала зафиксирована за счет анхимерного содействия и образования мостикового радикала:

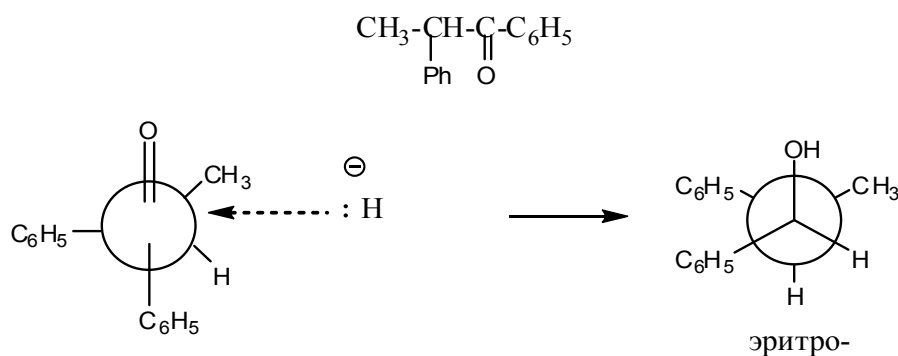


Анхимерным содействием (от греческих слов «анхи» – близкий и «мерос» – часть) называется такое участие соседних групп, при котором некоторые присутствующие в молекуле группировки способны стабилизировать образующийся ион за счет взаимодействия с другим центром.

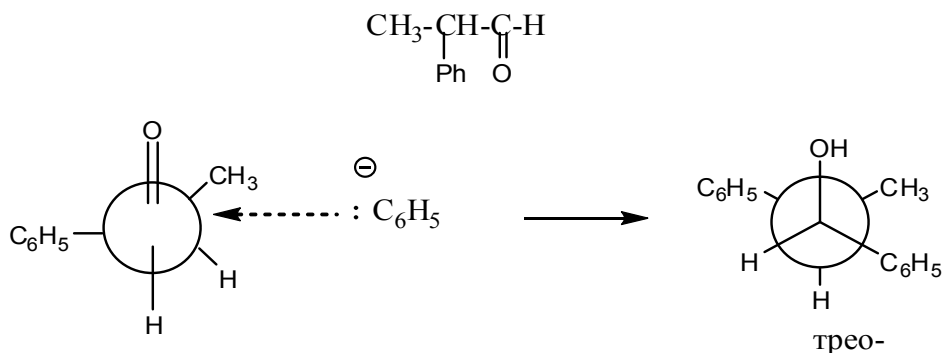
В циклических системах инверсия sp^3 -гибридизованного радикального центра затруднена, особенно в случае малых циклов. Это приводит к тому, что реакция S_R может идти с сохранением конфигурации или с частичной рацемизацией.

В реакциях нуклеофильного присоединения A_N к прохиральным субстратам стереохимия продукта реакции предсказывается следующим образом.

Если по соседству с атомом углерода в состоянии sp^2 -гибридизации расположен хиральный атом углерода, то образование нового хирального центра происходит под влиянием конфигурации уже существующего центра. Образуется предпочтительно один из двух возможных диастереомеров. Считается, что реакция протекает стереоселективно, если количество одного изомера значительно превосходит количество другого. Такая стереоселективность объясняется правилом Крама, модифицированным Фелкиным, согласно которому наиболее благоприятным переходным состоянием, близким к исходному продукту, является такое состояние, которое возникает при антипараллельной атаке в конформации с минимальным взаимодействием присутствующих в молекуле заместителей. Так, при восстановлении α -фенилэтилфенилкетона алюмогидридом лития $LiAlH_4$, в соответствии с правилом Крама – Фелкина, основным продуктом реакции является *эритро*-изомер (соотношение *эритро* : *трео* > 4) [7].



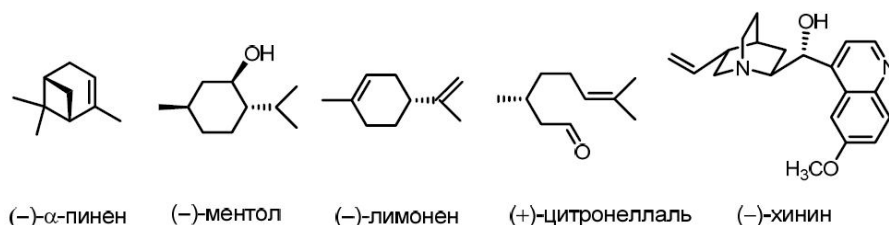
Наоборот, при реакции α -фенилпропионового альдегида с фенилмагнибромидом образуется больше *трео*-изомера (соотношение *трео* : *эритро* > 4).



Энантиселективный синтез

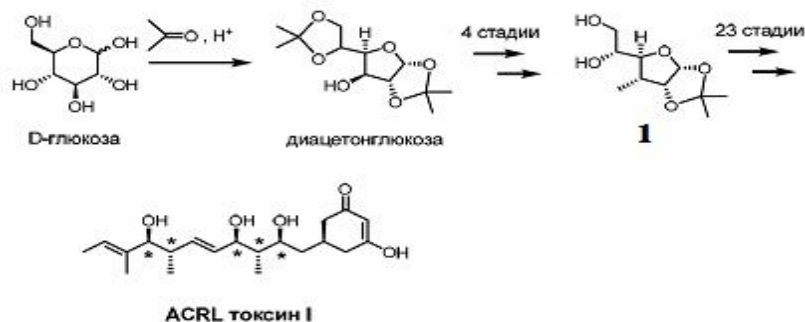
Это синтез на основе доступных энантиомерно чистых веществ природного происхождения. Наиболее простым подходом к синтезу энантиомерно чистых соединений является использование доступного

энантимерно чистого предшественника, как правило, природного происхождения. По формальным соображениям данный способ не всегда относят к собственно энантиоселективному синтезу, поскольку в этом случае не создается новый асимметрический центр [12]. Действительно, имеющиеся асимметрические центры не затрагиваются или только модифицируются (либо проводится замещение одно заместителя на другой, либо происходит полное обращение конфигурации асимметрического центра). Обычно в качестве стартовых соединений бывают задействованы природные L- α -аминокислоты, углеводы и родственные соединения (D-сахара, L-аскорбиновая кислота, R,R- или S,S-винные кислоты), а также доступные терпены и другие вещества. Некоторые представители природных соединений, широко используемых в органическом синтезе в качестве доступных энантимерно чистых веществ, представлены ниже.



Для примера ниже приведена неполная схема синтеза токсина ACRL I гриба *Alternaria citri*, наносящего значительный ущерб лимонным плантациям. В качестве исходного соединения использовалась D-глюкоза – одно из самых доступных и дешевых энантимерно чистых веществ. Примечательно, что пять из шести асимметрических центров (отмечены звездочкой) происходят из полупродукта **1**, т.е. косвенно из D-глюкозы. Понятно, что синтез конечного продукта с шестью асимметрическими центрами альтернативным способом, с отдельным созданием каждого асимметрического центра намного уложился бы и без того многостадийный синтез. Это соображение оправдывает выбранную стратегию синтеза в данном случае.

Очевидным недостатком синтезов такого рода является их «негибкость»: для получения целевого соединения даже не очень сложной структуры необходима реализация многих вспомогательных стадий, что проявляется тем сильнее, чем меньше структурное сходство продукта и стартового соединения. Кроме того, невозможно разветвление синтеза – получение близких энантиомерных или диастереомерных продуктов, которые также могут представлять интерес в качестве целевых соединений.

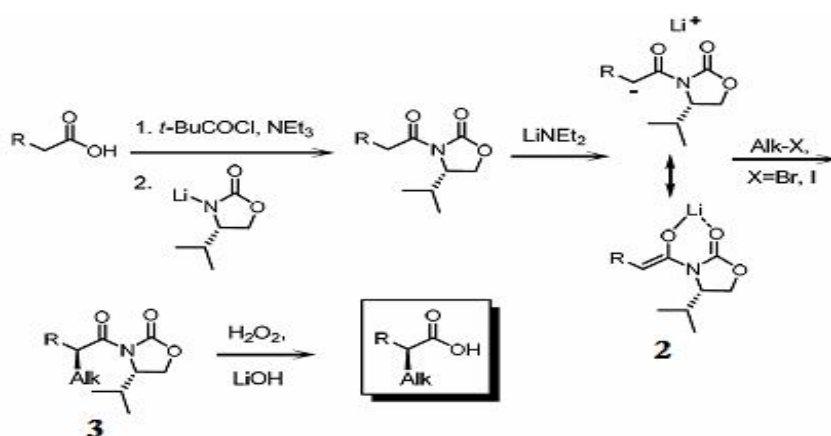


Синтез с помощью вспомогательного хирального реагента

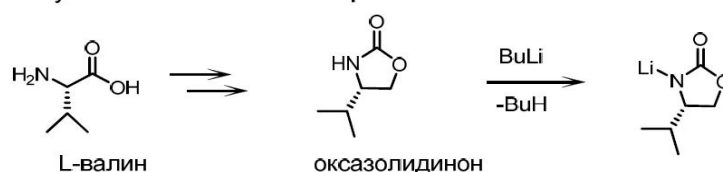
Более гибкий подход к синтезу энантиомерно чистых веществ основан на использовании хиральных вспомогательных реагентов (ХВР). Роль вспомогательного вещества заключается в содействии созданию нового асимметрического центра в молекуле субстрата, после чего фрагмент молекулы, содержащий остаток вспомогательного вещества или то, что от него осталось, удаляется. К сожалению, в некоторых случаях вспомогательный реагент невозможно регенерировать. Поскольку при этом расходуется как минимум эквимолярное количество реагента, то немаловажной характеристикой является его доступность.

Широкое распространение получили такие вспомогательные реагенты, как оксазолидиноны Эванса, получаемые из природных аминокислот, в частности, из L-валина. Методика Эванса состоит из трех стадий – внедрения хирального фрагмента, проведения диастереоселективной реакции и отщепления оксазолидинона.

Ниже на схеме показано энантиоселективное α -алкилирование карбоновых кислот с помощью оксазолидинона Эванса и получение ХВР.



Получение вспомогательного реагента:

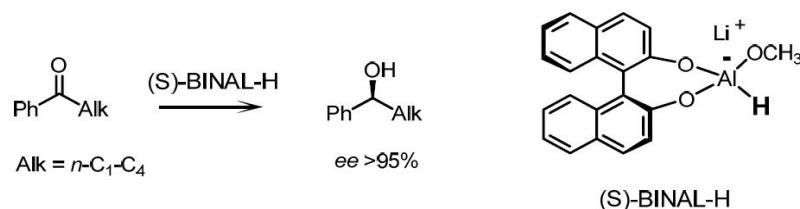


При рассмотрении схемы синтеза энантиомерно избыточных α -алкилкарбоновых кислот следует обратить внимание на ключевую роль объемной изопропильной группы, пространственная ориентация которой в стерически жестко-упорядоченном интермедиате **2** однозначно определяет стереохимический результат алкилирования: алкильная и изопропильная группы в промежуточном соединении **3** «смотрят» в разные стороны.

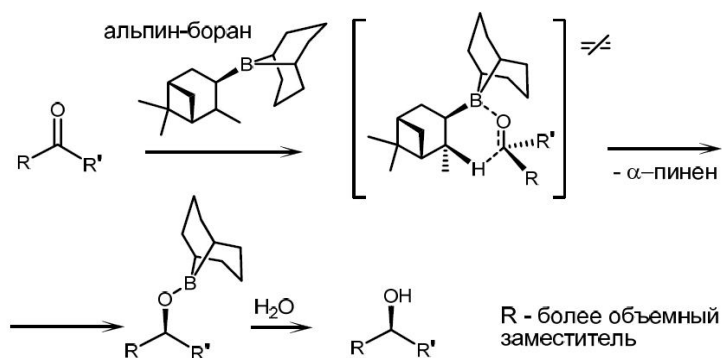
Очевидным недостатком использования ХВР является необходимость включения в синтез не менее трех дополнительных стадий, связанных с синтезом такого реагента, его введением в субстрат и удалением. Поэтому более привлекательными могут оказаться подходы, в которых создание асимметрических центров происходит в одну стадию при взаимодействии субстрата с универсальным функционализирующим реагентом, например, таким, который может энантиоселективно восстанавливать карбонильную группу до спиртовой или превращать алкены в хиральные спирты.

Энантиоселективная функционализация хиральным реагентом, взятым в стехиометрическом количестве

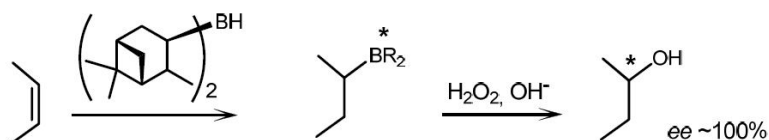
Реакции асимметрического восстановления и окисления относятся к числу важнейших модификаций. Особенно важной синтетической трансформацией является парциальное восстановление кетогруппы до вторичной спиртовой, поскольку последняя представляет собой один из наиболее часто встречающихся элементов природных соединениях (углеводы, их аналоги и др. молекулы). К числу удачных попыток такого восстановления принадлежит реакция гидрирования ацетофенонов до энантиомерно избыточных α -алкилбензиловых спиртов хиральным производным алюмогидрида лития – (S)-BINAL-H, взятым в эквимолярном (стехиометрическом) количестве.



Известно много других «стехиометрических» реагентов, энантиоселективно восстанавливающих несимметричные кетоны, например, альпин-боран (получают гидроборированием доступного α -пинена), который восстанавливает карбонильную группу через шестичленное переходное состояние.

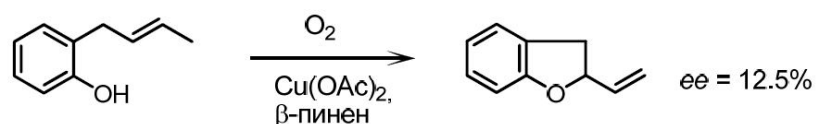


Возможно другое использование хиральных боранов для асимметрического синтеза спиртов. Сначала энантиомерно чистый боран присоединяется к двойной С-С связи. Затем в результате окисления образующегося борорганического соединения получают энантиомерно избыточный или энантиомерно чистый спирт.



Синтезы в хиральных средах

Одним из возможных подходов к синтезу энантиомерно избыточных веществ является использование хиральных (оптически активных) сред. Например, взаимодействие магнийорганических реагентов с несимметричными кетонами в присутствии диметилового эфира R,R-винной кислоты, взятого в качестве соразтворителя, приводит к получению энантиомерно избыточных (ee = 2,5 %) третичных спиртов. В более показательном примере, при использовании β -пинена, взятого в качестве энантиомерно чистого растворителя, окислительная циклизация 2-аллилфенолов протекает с образованием 1-винил-1,2-дигидробензофурана с несколько более высокими значениями энантиомерного избытка.



В целом применение хиральных сред для энантиоселективного синтеза явно уступает по эффективности другим способам получения энантиомерно избыточных веществ.

Асимметрический катализ

Наиболее выигрышный подход к получению энантиомерно избыточных соединений реализуется в случае, когда энантиоселективный синтез протекает при участии индуктора оптической активности, взятого в каталитическом количестве. Такое направление, активно развивающееся с 1970-х гг., получило название асимметрического катализа [13].

По типу используемого катализатора асимметрический катализ подразделяют на три основных направления:

- 1) биокатализ (катализ ферментами);
- 2) металлокатализ – катализ металлами, оксидами или ионами металлов, координированных с хиральными лигандами;
- 3) органокатализ, когда роль асимметрического катализатора выполняет энантиомерно чистое органическое вещество, взятое в каталитическом количестве.

Последнее направление, как это ни странно, выделилось и получило самостоятельное развитие гораздо позже других, в начале 2000-х гг., и быстро заняло свою нишу в асимметрическом синтезе.

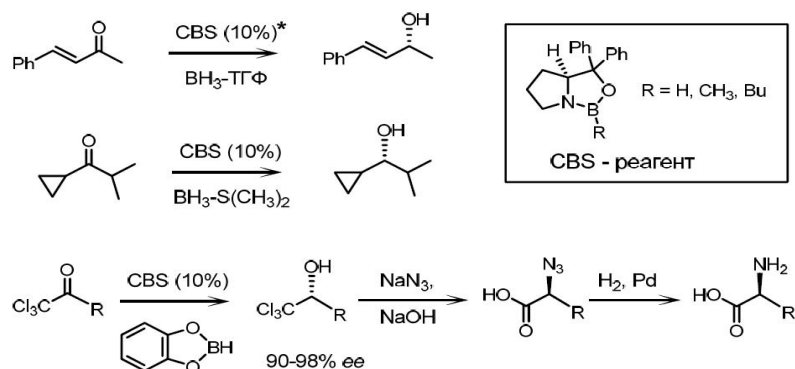
К настоящему времени разработано множество методов создания новой C-C-связи с участием хиральных катализаторов, среди которых следует отметить такие важные реакции, как присоединение металлоорганических и других нуклеофильных реагентов к карбонильной группе, различные реакции конденсации, включая присоединение по Михаэлю, [4+2]-циклоприсоединение (реакция Дильса – Альдера), реакции Фриделя – Крафтса и другие превращения, выполненные с высокой энантиоселективностью. Известны примеры энантиоселективного кислотного и основного катализа, что имеет большое значение для очень широкого круга реакций. Как уже отмечалось, к числу важнейших синтетических трансформаций относятся реакции асимметрического восстановления и окисления. Реализация этих реакций в каталитическом варианте отличается особой эффективностью и уже вошла в арсенал химиков-синтетиков в качестве хорошо разработанных общих методов. Более того, эти реакции лежат в основе важнейших промышленных процессов. В 2001 г. за успехи в разработке энантиоселективных реакций восстановления и окисления Р. Нойори, В. Ноулсу и Б. Шарплесу была присуждена Нобелевская премия по химии.

Рассмотрим некоторые показательные примеры каталитических реакций. В подавляющем большинстве случаев речь идет о гомогенном энантиоселективном катализе, когда реакции протекают в растворе и катализатор полностью растворен в реакционной смеси. Из-

вестны также примеры использования гетерогенных хиральных катализаторов, которые представляют собой активный хиральный компонент, например, фермент или металлокомплекс, закрепленный на твердом носителе (SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 , алюмосиликаты, углерод, полимеры и др.) с большой удельной поверхностью. Следует отметить, что скорость гетерогенно катализируемых реакций обычно существенно уступает скорости гомогенно-катализируемых. Однако значительным преимуществом использования твердого катализатора являются его сравнительно легкое выделение и регенерация. Тем не менее, по широте охвата различных синтетических трансформаций и относительной эффективности гомогенный энантиоселективный катализ все еще остается вне конкуренции.

Восстановление кетонов по *Ицуно – Кори*

Удобный каталитический метод энантиоселективного восстановления кетонов до вторичных спиртов основан на использовании катализатора Кори (нобелевский лауреат по химии 1990 г.), Бакши и Шибата, получивший аббревиатуру CBS (Corey – Bakshi – Shibata). В качестве восстановителя используется комплекс BH_3 с тетрагидрофураном (ТГФ) или менее активные производные BH_3 при необходимости подавления побочных реакций восстановления других функциональных групп, таких, как двойная или тройная С-С связь. При использовании CBS достигаются высокие энантиомерные избытки продуктов, как правило, превышающие 90 % *ee*. Достоинство метода заключается также в том, что могут быть восстановлены самые разнообразные кетоны, что нашло отражение в различных синтетических приложениях.

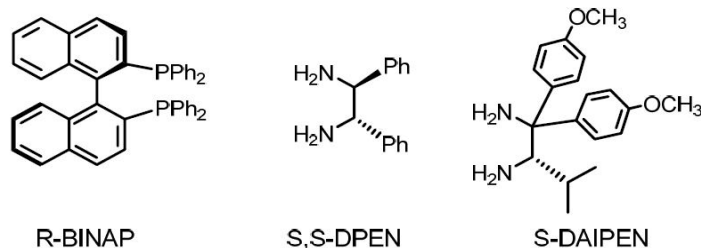


Механизм реакции заключается в стереоконтролируемом переносе гидрид-иона от атома бора к атому углерода восстанавливаемой карбонильной группы. Ниже показана ключевая стадия предполагаемого механизма асимметрического гидрирования кетонов при использовании CBS-реагента.



Гидрирование кетонов в присутствии хиральных комплексов рутения

Наиболее эффективно каталитическое восстановление кетонов в энантиомерно избыточные спирты осуществляется при использовании молекулярного водорода в присутствии хиральных комплексов рутения. Основной вклад в разработку этого способа внес нобелевский лауреат Р. Нойори. В качестве лигандов, координирующихся с Ru (II), обычно используют энантиомерно чистый 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (R- или S-BINAP), чаще с добавлением хиральных 1,2-диаминов, таких, как S,S-DPEN (дифенилэтилендиамин) и S-DAIPEN (дианизилизопропилэтилендиамин).

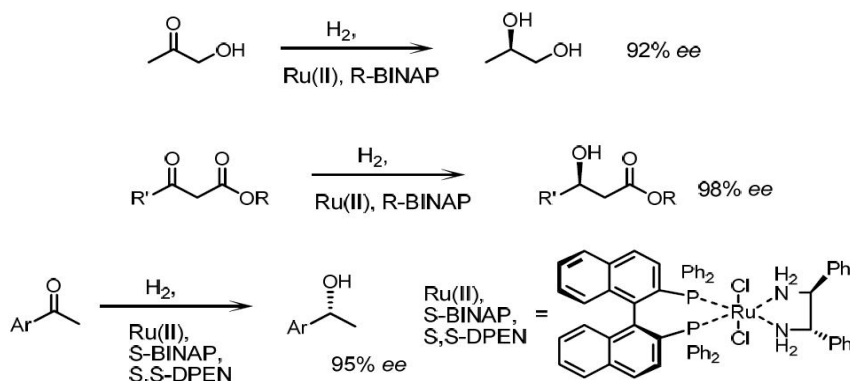


При этом катализатор используется в очень низкой концентрации. Например, при использовании комплексов рутения с BINAP молярное соотношение катализатор/субстрат составляет 1 : 2000, а при использовании комбинированных комплексов рутения с BINAP и DPEN или BINAP и DAIPEN – 1 : 10⁶, что немаловажно, учитывая высокую стоимость рутения и его соединений. При этом достигается энантиомерный избыток продуктов, как правило, не ниже 90 %, а часто – гораздо выше.

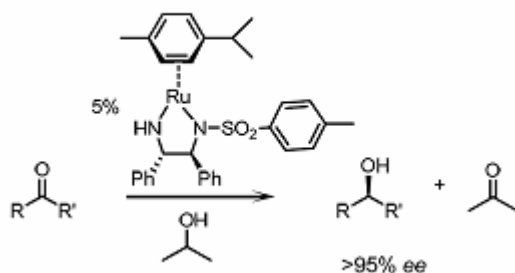
Указанные превращения осуществляются при комнатной температуре, давлении водорода в 20–100 атм с использованием в качестве растворителей спиртов (метилового, этилового, изопропилового).

Механизм реакции включает замену одного из атомов хлора в координированном дихлориде рутения на атом водорода. Поскольку кетон координируется с тем же атомом рутения, образуя связь

$RR'C=O \rightarrow RuH$, осуществляется внутримолекулярный перенос гидрид-иона на атом углерода карбонильной группы. При этом пространственное расположение R и R' строго регулируется достаточно тесной энантиоморфной координационной сферой, что и обеспечивает высокую стереоселективность реакции.



Популярная у химиков-синтетиков вариация рассматриваемого метода основана на применении в качестве катализатора цимольного комплекса рутения и хирального диаминоэтана, что позволяет использовать изопропиловый спирт в качестве удобного восстановителя. Преимуществом для синтезов в лабораторном масштабе (но не в промышленности) является то, что для проведения реакции не требуется использовать молекулярный водород и аппаратуру для поддержания высокого давления (автоклав). При этом, однако, значительно возрастают загрузки катализатора, которые составляют 5–10 молярных % от восстанавливаемого субстрата.

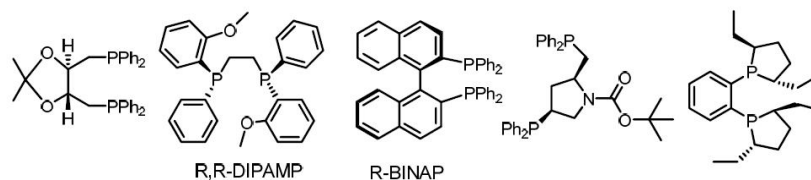


Отметим, что данная реакция происходит при комнатной температуре и атмосферном давлении.

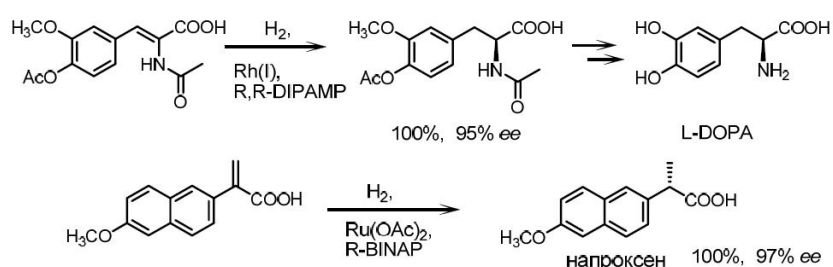
Гидрирование связи C=C в присутствии хиральных комплексов родия и рутения

К настоящему времени для ряда субстратов хорошо разработаны каталитические процессы энантиоселективного гидрирования C=C

связи. Началу широких научных исследований в данном направлении способствовали успешные промышленные разработки на рубеже 1960–1970-х гг., инициированные удачными пионерскими изысканиями будущего нобелевского лауреата В. Ноулса. Наиболее эффективными катализаторами оказались моно- и особенно дифосфиновые комплексы родия и рутения.



Наиболее важные синтетические трансформации относятся к восстановлению α,β -непредельных карбоновых кислот, *N*-ацилированных 2-аминокоричных кислот и аллиловых спиртов. Благодаря этим разработкам был освоен выпуск многих лекарств в энантиомерно чистом виде. В частности, были разработаны промышленные способы получения аминокислоты L-DOPA, используемой для лечения болезни Паркинсона, и противовоспалительного препарата напроксен.

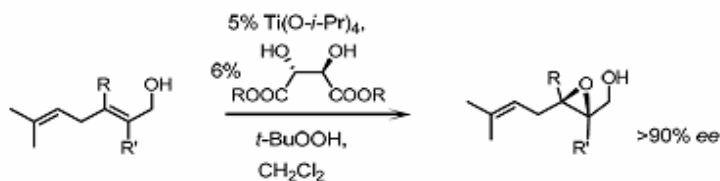


Энантиоселективное эпоксицирование связи C=C

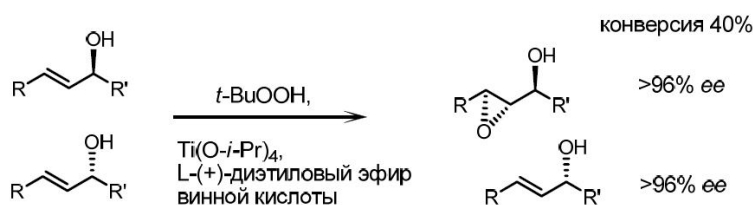
Энантиоселективное эпоксицирование аллиловых спиртов по Шарплесу (нобелевский лауреат по химии) относится к одной из важнейших синтетических трансформаций. В качестве окислителя используют *трет*-бутилгидропероксид (*t*-BuOOH). Катализатором реакции выступает изопропилат титана, а в качестве асимметрического индуктора используется диэтиловый или диизопропиловый эфир винной кислоты.

Индуктор, гидропероксид и субстрат за счет обратимого обмена спиртовыми остатками (соответствующими алкоголями) с катализатором образуют комплекс сложного строения, в котором происходит стереоконтролируемый внутримолекулярный перенос атома кислорода на двойную связь алкена. Следует подчеркнуть, что наличие

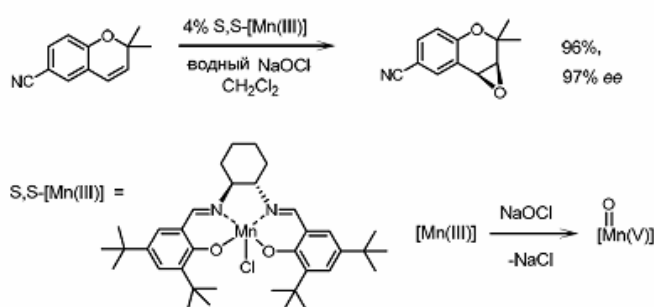
гидроксильной группы в субстрате необходимо для встраивания в каталитический комплекс, причем С=C-связь должна быть расположена достаточно близко к переносимому атому кислорода. Поэтому другие алкены или более удаленные С=C-связи енолов не подвергаются эпоксицированию.



Реакцию Шарплеса часто используют для кинетического расщепления рацемических смесей хиральных аллиловых спиртов, поскольку различные энантиомеры подвергаются эпоксицированию с различной скоростью.



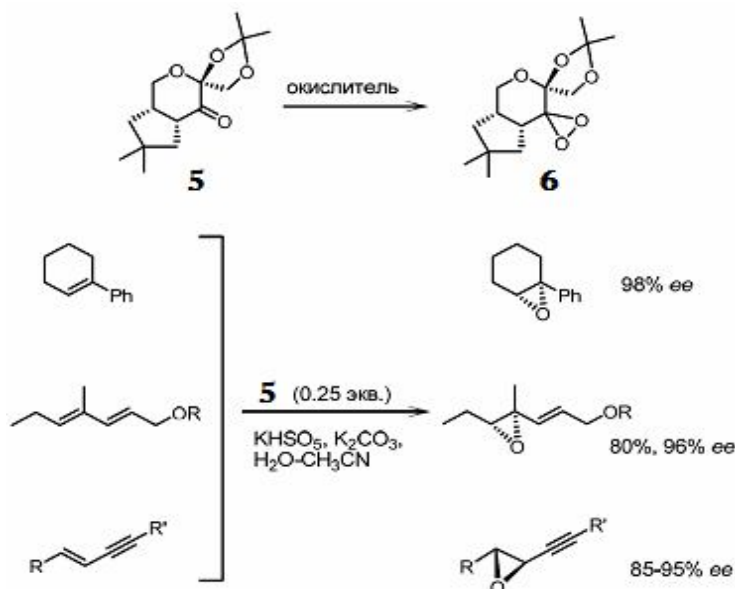
Для эпоксицирования алкенов, не содержащих спиртовую функцию в аллильном положении, разработаны другие подходы. Например, эпоксицирование циклических алкенов осуществляют особенно эффективно при использовании хиральных комплексов трехвалентного марганца.



В качестве окислителя берется водный раствор NaOCl. Асимметрическим индуктором является диимин, получаемый реакцией ди-*трет*-бутилсалицилового альдегида с энантиомерно чистым *транс*-1,2-диаминоциклогексаном (коммерчески доступный реагент).

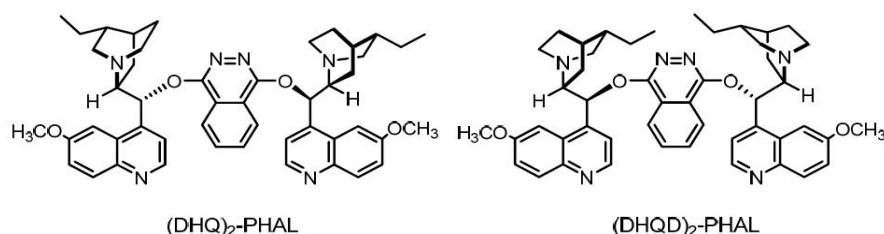
Другой метод эпоксицирования основан на использовании хирального кетона **5**, легко получаемого из фруктозы в две стадии. Кетон **5** при окислении персульфатом калия (KHSO₅) или системой

$\text{H}_2\text{O}_2\text{-CH}_3\text{CN}$ превращается в энантиоселективный окислитель – диоксиран **6**, который с высокой региоселективностью (при наличии разных $\text{C}=\text{C}$ -связей в субстрате) и энантиоселективностью окисляет различные алкены, за исключением терминальных.

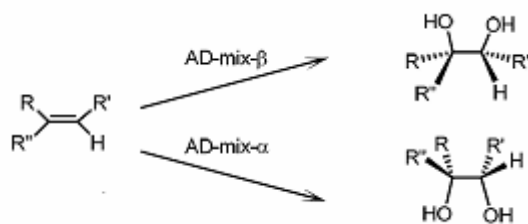


Энантиоселективное дигидроксилирование связи $\text{C}=\text{C}$ по Шарплесу

Ещё одной заслугой Б. Шарплеса является разработка энантиоселективного дигидроксилирования алкенов. В качестве окислителя выступает оксид осмия, который используется в каталитических количествах (0,2 %). *In situ* регенерация OsO_4 осуществляется действием более дешевых окислителей, например, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. Асимметрическими индукторами выступают дигидрохинин- или дигидрохинидин-фталазины – $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ и $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ соответственно, которые используют в каталитическом количестве (1 %).



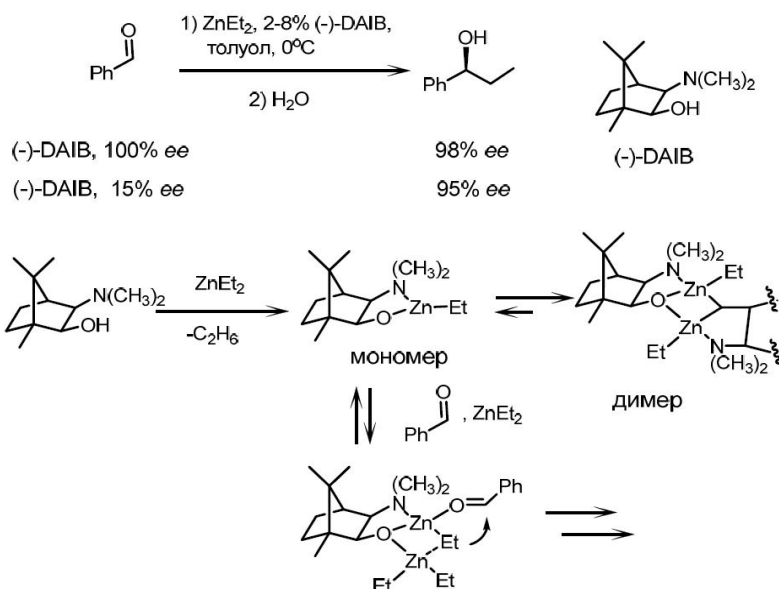
Реакция проста в выполнении и нашла широкое применение. Готовые смеси реагентов $[(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}, \text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_2, \text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6, \text{K}_2\text{CO}_3]$ и $[(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}, \text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_2, \text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6, \text{K}_2\text{CO}_3]$ являются в настоящее время коммерчески доступными. Выбор того или иного реагента обусловлен желаемым стереохимическим результатом. Объем радикала возрастает в ряду $\text{R}'' > \text{R}' > \text{R}$.



Эти реакции обычно проводят в смеси *трет*-бутанол – вода (1 : 1) при 0 °С в течение 6–24 ч.

Присоединение металлоорганических соединений к C=O-связи карбонильных соединений

Асимметрическое присоединение металлоорганических соединений к двойной связи C=O рассмотрено ниже на примере реакции бензальдегида с диэтилцинком в присутствии каталитических количеств диметиламиноизборнеола ((-)-DAIB). Эта реакция примечательна, прежде всего, тем, что в ней проявляется так называемый нелинейный эффект, когда энантиомерный избыток продукта намного превышает энантиомерную чистоту катализатора. Действительно, применение энантиомерно однородного (-)-DAIB (100 % *ee*) в качестве асимметрического индуктора приводит к получению α -этилбензилового спирта с энантиомерным избытком 98 %, тогда как использование (-)-DAIB с 15 % *ee* приводит к почти такому же результату.

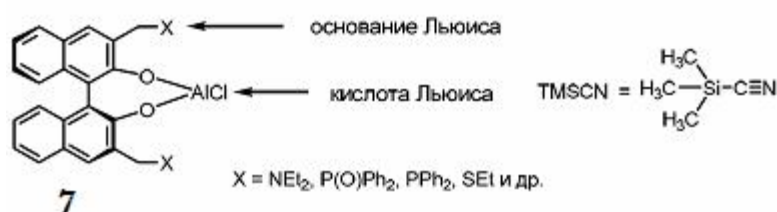


Объясняется нелинейный эффект тем, что DAIB образует с диэтилцинком мономерные (участвуют в реакции с бензальдегидом) и димерные комплексы, находящиеся в состоянии термодинамического

равновесия, сдвинутого в сторону димера. Димеры, в случае энантиомерно нечистого DAIB, образуются в трех формах – в виде термодинамически наиболее устойчивой мезо-формы и в виде двух энантиомерно чистых димеров с большим преобладанием одного из них. Таким образом, большая часть «рацемического» DAIB выводится из каталитического процесса через образование димерной мезо-формы.

Асимметрическое гидроцианирование альдегидов

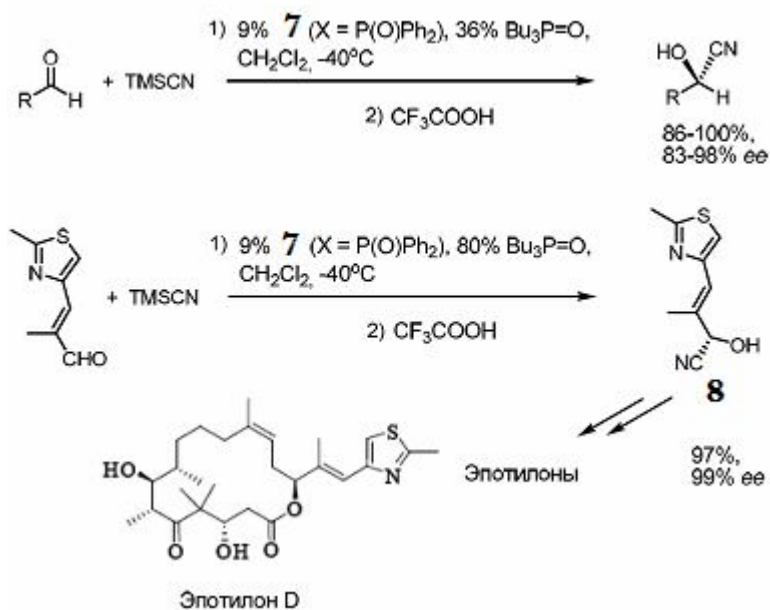
Образование энантиомерно избыточных циангидринов из кетонов и альдегидов, легко превращающихся в соответствующие α -гидроксиды и α -аминокислоты, – одна из важнейших синтетических трансформаций. В качестве источника цианогруппы удобно использовать триметилсилилцианид $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, а в качестве хирального катализатора – бифункциональные бинолы **7**, содержащие кислотные и основные центры Льюиса.



Основные центры координируются с $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, тогда как атом алюминия образует связь с атомом кислорода карбонильной группы, что и определяет стереоконтроль реакции цианосилилирования.

Ниже на схеме показаны примеры некоторых реакций, приводящих к продуктам гидроцианирования в результате асимметрического цианосилилирования и последующей обработки реакционной смеси протонной кислотой. Следует отметить использование добавок вспомогательных реагентов, таких, как $\text{R}_3\text{P}=\text{O}$. Их роль заключается в том, что, будучи слабыми основаниями Льюиса, они за счет межмолекулярного взаимодействия несколько понижают льюисову кислотность катализатора и тем самым способствуют большему вовлечению групп X в стереоконтроль реакции. В противном случае группы X внутримолекулярно координируются с атомом алюминия и не участвуют в координации $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Обращают на себя внимание достигаемые высокий выход и энантиомерный избыток соединения **8** (97 % и 99 % *ee* соответственно), являющиеся важным промежуточным продуктом в синтезе эпотилонов и их аналогов – природных и синтетических веществ с высокой противоопухолевой активностью.

Примеры реакций:



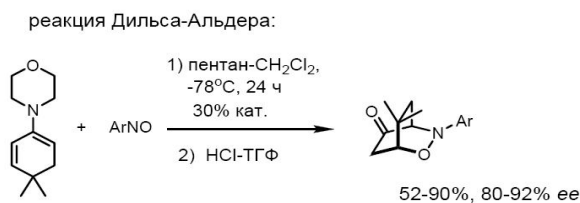
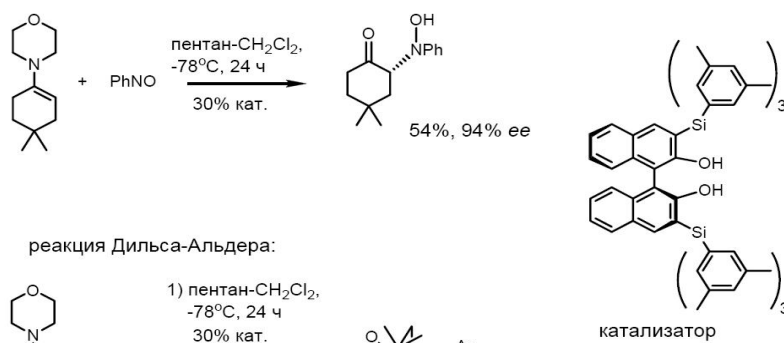
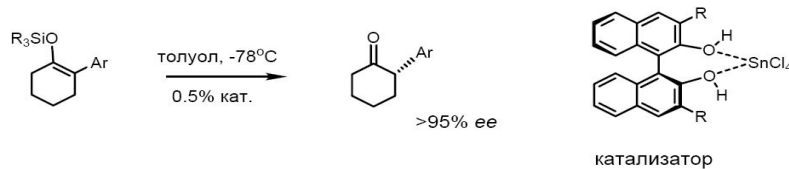
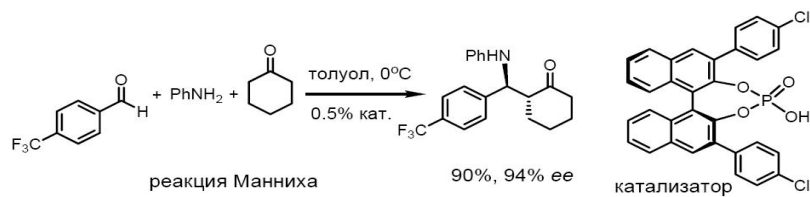
Катализ хиральными кислотами

Большое число синтетически значимых энантиоселективных реакций осуществлено в присутствии хиральных кислотных катализаторов. Типичными кислотными катализаторами являются хиральные производные фосфорной кислоты, например, циклический диэфир бинола и фосфорной кислоты. Другими кислотными катализаторами на основе бинола являются комплексы последнего с сильными кислотами Льюиса.

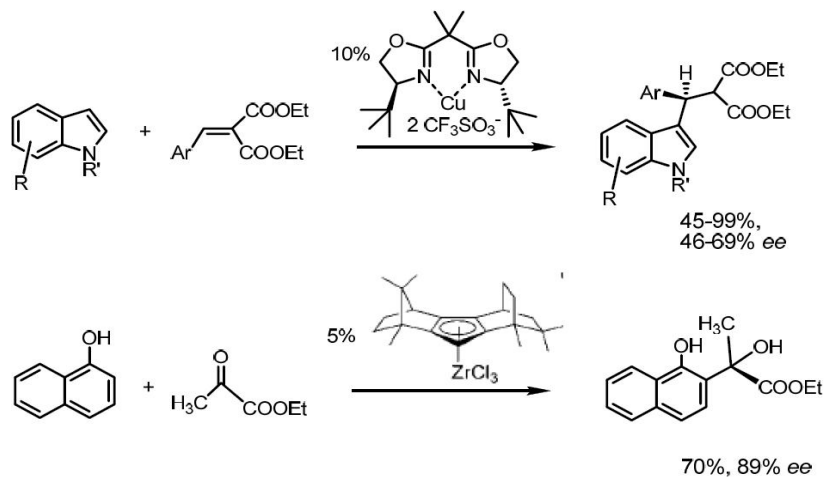


Иногда бинол и его производные выступают в роли слабой кислоты за счет кислотности собственных групп ОН фенольного характера.

Примеры некоторых реакций, катализируемых брэнстедовскими хиральными кислотами, представлены ниже на схеме. Для достижения высокой энантиоселективности используются низкие температуры.

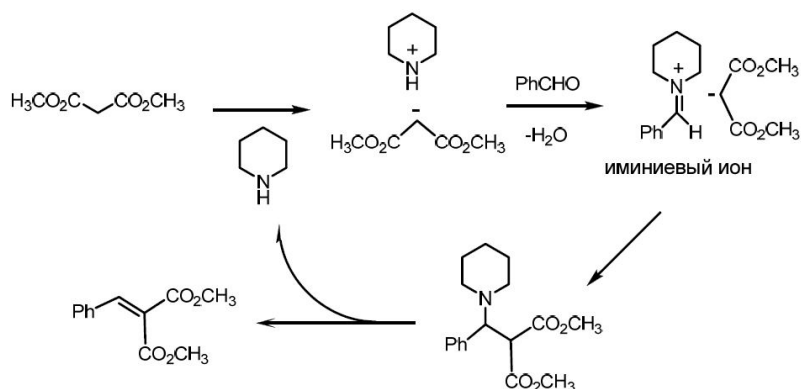


Известен также широкий круг реакций, катализируемых хиральными кислотами Льюиса. Например, к ним относятся энантиоселективные реакции алкилирования по Фриделю – Крафтсу. В основном это реакции гидроксиалкилирования активированных аренов (фенолы, ароматические амины, индолы и др.) активными карбонильными соединениями или алкилирование активными α,β -енонами. При этом активация достигается координацией хиральной кислоты Льюиса с атомом кислорода карбонильной группы. Благодаря этому осуществляется стереоконтроль реакции.

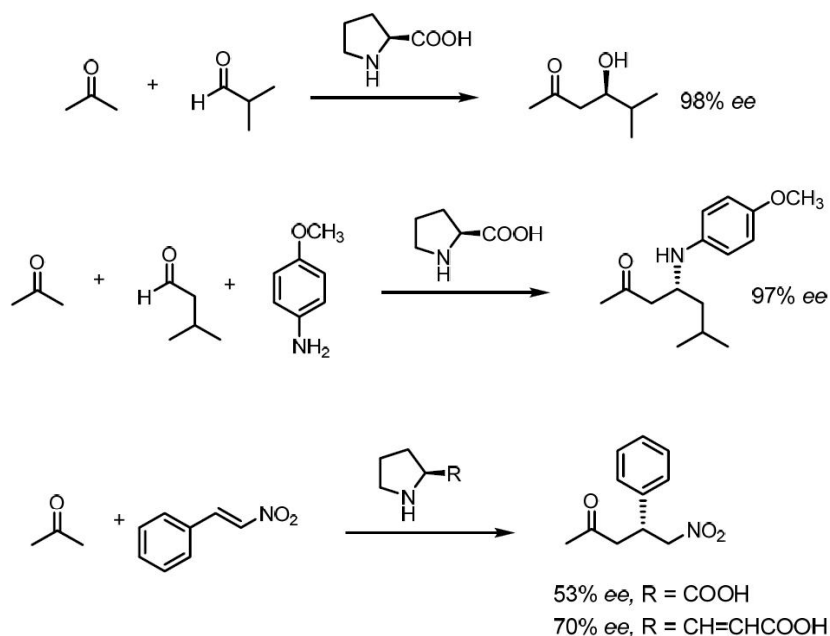


Катализ хиральными основаниями: асимметрический аминокатализ

Катализ аминами известен более 100 лет. Например, реакция Кнёвенагеля (конденсация диалкилмалонового эфира с альдегидами), открытая в 1896 г., катализируется пиперидином. Ключевая роль пиперидина в осуществлении этой реакции заключается в образовании иминиевого катиона.



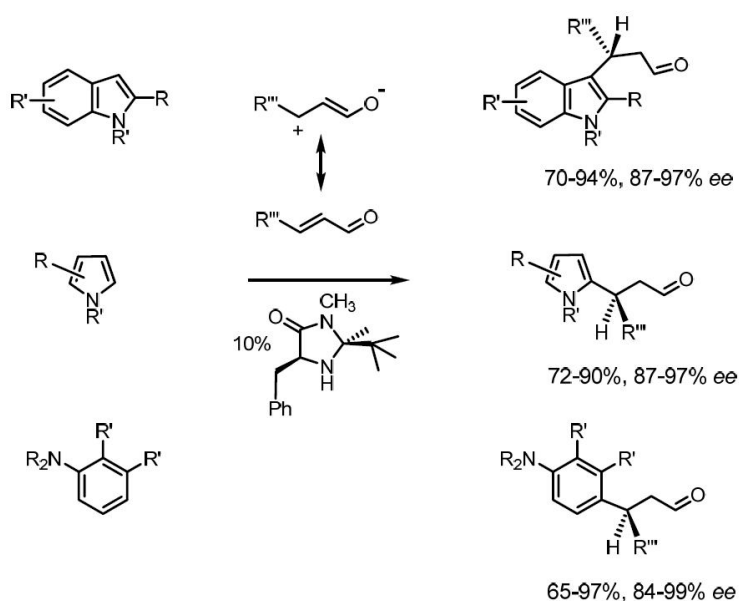
Оказалось, что аналогичную реакционную способность, но уже в случае хиральных аминосоединений, можно с успехом использовать в стереоселективных превращениях. Ниже рассмотрены некоторые энантиоселективные реакции, катализируемые асимметрическими аминами.



Типичным инициатором таких реакций является L-пролин – доступная аминокислота. Учитывая, что реакции протекают в присутствии каталитических количеств пролина, его можно рассматривать как асимметрический органокатализатор двойственной кислотно-

основной природы. Следует отметить, однако, что до сих пор не выработан общепринятый механизм представленных реакций, и в настоящее время он является предметом научных дискуссий.

Другой пример асимметрического катализа азотистыми органическими основаниями – энантиоселективное алкилирование индолов и других активированных аренов α,β -непредельными альдегидами в присутствии хиральных имидазолидинонов.



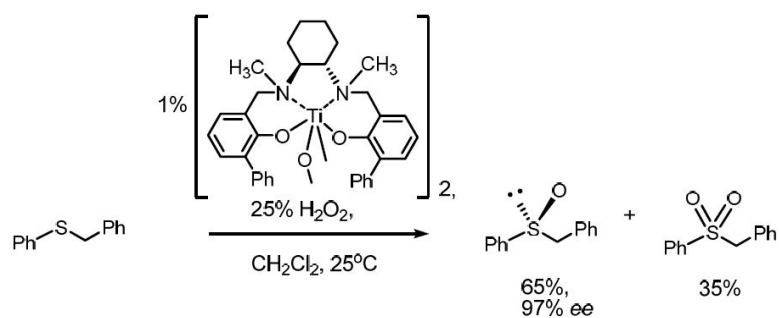
Роль основания в данных реакциях, возможно, заключается в стереоспецифической сольватации сильно поляризованного непредельного альдегида или образовании некоего асимметрического интермедиата. Отметим, что механизм этих реакций, так же, как и в предыдущем примере, до сих пор надежно не установлен и лишь предполагается в научной литературе.

Энантиоселективное окисление прохиральных сульфидов в сульфоксиды

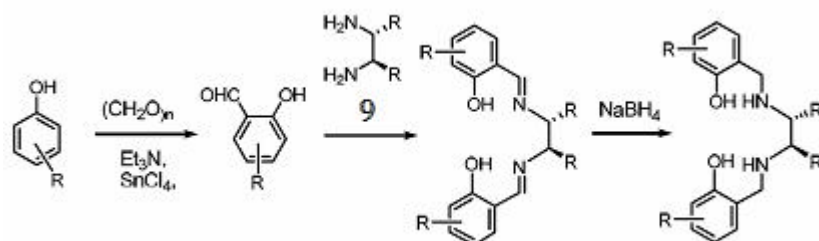
Оптически чистые сульфоксиды (как и селеноксиды) являются широко используемыми «универсальными» хиральными реагентами. Их применяют в качестве вспомогательных реагентов, (со)катализаторов в асимметрических синтезах при образовании новых C–C- и C–X-связей (где X – гетероатом). Некоторые хиральные сульфоксиды (и селеноксиды) являются важными биологически активными соединениями, производимыми фармацевтической промышленностью.

Для асимметрического окисления прохиральных сульфидов используют катализ ферментами, металлокомплексный катализ и органокатализ.

Наиболее эффективный подход, применяемый в промышленности, основан на использовании реагента Шарплеса (смесь диалкилового эфира энантиомерно чистой винной кислоты, изопропилата титана и алкилгидроперекиси), применение которого после некоторых усовершенствований метода позволило добиться высокого выхода продукта (до 90 %) при значительном энантиомерном избытке – до 90 % *ee*. Еще более успешные результаты были достигнуты при использовании хиральных биссалициламинов, образующих устойчивые хиральные комплексы с Ti (IV), применение которых позволило существенно уменьшить загрузку катализатора – с 4–16 до 1 мол.%, повысить устойчивость катализатора к дезактивации и заменить дорогостоящий и взрывоопасный алкилгидропероксид водным раствором перекиси водорода. Ниже на схеме показано энантиоселективное окисление бензилфенилсульфида в присутствии хирального ди- μ -оксотитаниевого комплекса.



Общая схема получения биссалициламиновых лигандов, координирующихся с Ti (IV), приведена на следующей схеме.



Типичным (для большинства современных методик получения хиральных катализаторов) здесь является то, что начало асимметрической индукции дает один из коммерчески доступных «простых» хиральных реагентов, в данном случае – 1,2-диамин **9**.

ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В чем проявляется взаимосвязь гомологов и изомеров?
2. Почему у предельных углеводородов есть только внутрigrупповые изомеры и нет межгрупповых?
3. На конкретных примерах поясните понятия хемо-, регио- и стереоселективности.
4. Дайте определения понятиям: асимметрический хиральный атом, прохиральный атом, оптическая активность, энантиомеры, конфигурация, абсолютная и относительная конфигурации, рацемат, диастереомеры, мезоформа.
5. Каково соотношение между изомерами и таутомерами? Чем обусловлена активность водорода метиленовой группы фенилнитрометана? Изобразите таутомерные формы нитрометана. Каково строение их общего мезомерного иона?
6. Сколько нечетных конформаций отвечает 1,2-ддхлорэтану? Чем можно объяснить возрастание дипольного момента этого соединения с повышением температуры?
7. В каждой паре соединений укажите более устойчивый изомер и объясните причину его большей устойчивости: а) метилциклопропан и циклобутан; б) этилциклобутан и метилциклопентан; в) *цис*- и *транс*-1,3-диметилциклопентан; г) *транс*-1,2-диметилциклобутан и циклогексан.
8. На основе данных констант равновесия экваториальных и аксиальных конформеров монозамещенных циклогексанов (табл. 1), рассчитайте конформационные энергии ΔG (кДж/моль), т.е. разности энергии молекул с заместителем в аксиальной и экваториальной конформаций по уравнению Больцмана ($\Delta G = -RT \times \ln K$) и долю экваториальной формы в смеси, используя соотношение $K = e/a = x/1-x$, где K – константа равновесия, x – мольная доля экваториального, $1-x$ – мольная доля аксиального конформера. Сделайте вывод по полученным данным о зависимости доли экваториальной конформаций от объема заместителя.

Таблица 1

Константы равновесия экваториальных и аксиальных конформеров монозамещенных циклогексанов

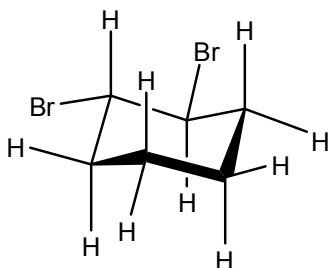
Заместитель	K	ΔG	ω_e
J	1,31		
Cl	2,15		
Br	1,96		
CN	1,35		
CH ₃	20,50		
C(CH ₃) ₃	7240		
NH ₂	8,43–17,2		

9. Изобразите конформационные формулы β -аномера D-маннопиранозы и α -аномера D-галактопиранозы.

10. Проанализировав конформации таллозы, объясните, почему этот моносахарид не встречается в природе.

11. В каждой паре соединений укажите более устойчивый изомер и объясните причину его большей устойчивости: а) метилциклопропан и циклобутан; б) этилциклобутан и метилциклопентан; в) *цис*-бутен-2 и *транс*-бутен-2; г) *цис*-1,3-диметилциклогексан и *транс*-1,3-диметилциклогексан.

12. Какое из названий – 1) *цис*-1,2-дибромциклогексан (*e,e*); 2) *цис*-1,2-дибромциклогексан(*a,e*); 3) *транс*-1,2-дибромциклогексан (*a,e*); 4) *транс*-1,2-дибромциклогексан(*e,e*) – соответствуют соединению:

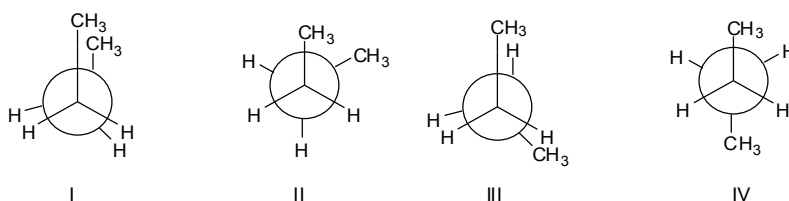


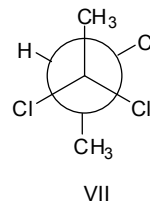
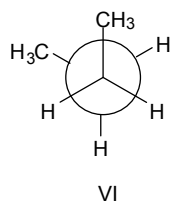
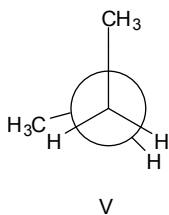
13. Какая конформация *цис*-2-метилциклогексанола будет легче вступать в следующие реакции: а) этерификации уксусной кислотой; б) окисления до кетона? Какая конформация ацетата *цис*-2-метилциклогексанола легче подвергается гидролизу?

14. Нарисуйте формулу циклического углеводорода состава C_6H_{12} , который устойчив к бромной воде и йодистому водороду, имеет *транс*-конфигурацию и не может быть разложен на оптические антиподы.

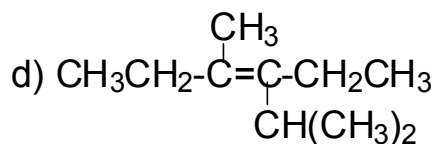
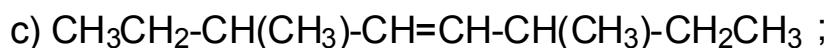
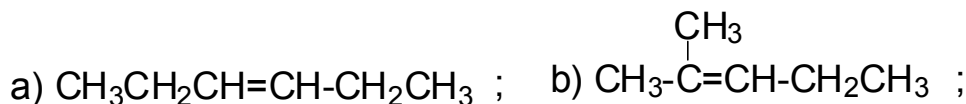
15. В каждой паре соединений: а) (*a*)-циклогексанол и (*e*)-циклогексанол, б) *цис*- и *транс*-1,2-диметилциклогексан, в) *цис*- и *транс*-1,3-диметилциклогексан, г) *цис*- и *транс*-1,4-диметилциклогексан укажите более устойчивый изомер и объясните причину его большей устойчивости.

16. Руководствуясь правилами построения названий конформеров и таблице 3 приложения, назовите представленные конформеры.





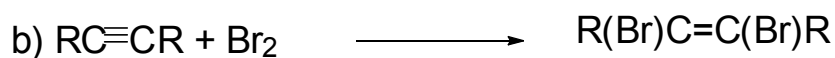
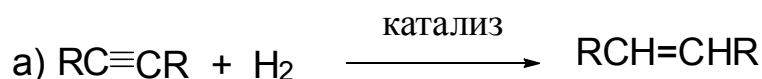
17. Какие из представленных ниже соединений могут существовать в виде *цис*- и *транс*-конфигураций?



Запишите проекционные формулы *цис*- и *транс*-изомеров.

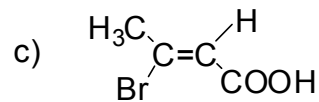
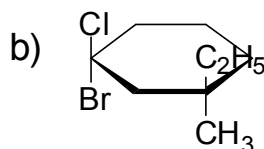
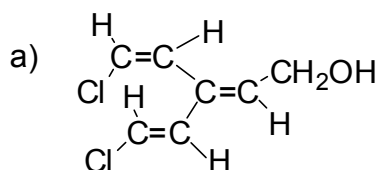
18. Сколько геометрических изомеров должно быть у каждого из следующих соединений: а) 1,4-пентадиена; б) 1,3-пентадиена; в) 2,4-гексадиена? Напишите формулы геометрических изомеров.

19. Укажите и объясните, какой из стереоизомеров (*цис*- или *транс*-) получится в результате следующих реакций:



20. Сравните устойчивость *цис*- и *транс*-изомеров этилендикарбоновой кислоты. В каких условиях происходит превращение *цис*-изомера в *транс*-изомер и обратное превращение (*цис-транс*-изомеризация)?

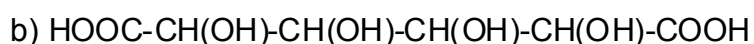
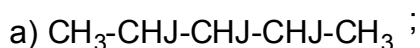
21. Назовите следующие соединения, учитывая их стереохимию:



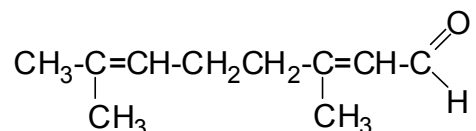
22. Что является мерой оптической активности? Как она определяется экспериментально? Является ли наличие хирального атома углерода достаточным условием появления оптической изомерии?

23. Отличаются ли энантиомеры по физическим константам? Будут ли различны физические константы геометрических изомеров? Дайте объяснение на примере стереоизомерных *втор*-бутиловых спиртов и этилендикарбоновых кислот.

24. Для следующих соединений напишите все оптические изомеры. Укажите энантиомеры, диастереомеры, мезоструктуры:



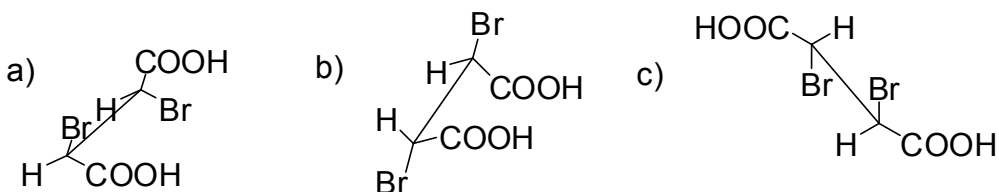
25. Сколько стереоизомеров отвечает следующей структурной формуле?



В чем их отличие? Дайте названия этим соединениям.

26. Какова геометрия молекулы метилэтилпропиламина? Можно ли разложить это соединение на энантиомеры? Дайте объяснение.

27. Ниже приведены перспективные формулы **типа «козел»** для стереоизомерных α, α' -дибромянтарных кислот:

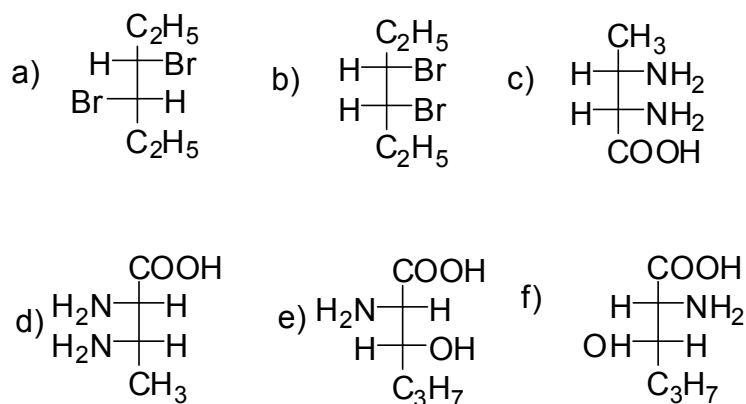


Изобразите отвечающие им проекционные формулы Фишера. Какие из них являются оптически активными соединениями? Укажите *эритро*- и *трео*-формы.

28. Определите абсолютную конфигурацию при обоих хиральных центрах в стереоизомерах 2,3-дихлорпентана.

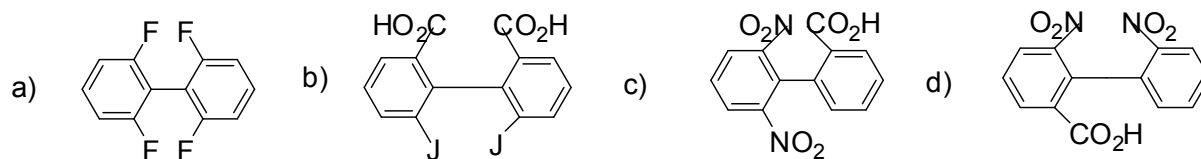
29. Объясните, почему третичные амины, у которых с атомом азота связаны различные углеводородные радикалы, не проявляют оптической активности.

30. Какие из нижеприведенных соединений являются энантиомерами, диастереомерами, идентичными веществами? Есть среди этих соединений мезоформы?



31. Напишите проекционные формулы всех стереоизомерных α -хлор- α' -оксиянтарных кислот. Какие пространственные изомеры называются диастереомерами? Отличаются ли они по свойствам?

32. Какие из соединений:



могут быть расщеплены на энантиомеры?

33. Кристаллическое вещество А, выделенное из природных объектов, имеет формулу $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$. Его водный раствор дает реакцию серебряного зеркала. Нагревание А с водным раствором йодоводорода и красным фосфором ведет к образованию *n*-пентана. При действии уксусного ангидрида вещество А образует соединение $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7$, нерастворимое в воде и не дающее реакции серебряного зеркала, но при нагревании с водой легко превращающееся в соединение $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$, способное давать реакцию серебряного зеркала. Нагревание А с метанолом в присутствии следов хлороводорода дает соединение $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$, не способное к реакции серебряного зеркала. Установите структурные формулы вещества А и продуктов его превращений. Запишите уравнения приведенных реакций, изобразите возможные варианты пространственного строения вещества А.

34. Каково пространственное строение йодистого метилаллилфенилбензиламмония? Возможна ли для него оптическая изомерия?

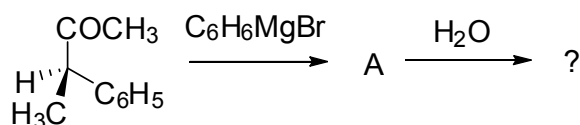
35. Изобразите все пространственные изомеры D-галактозы.

36. Получить из S-хлорпропионовой кислоты R-хлорпропионовую кислоту.

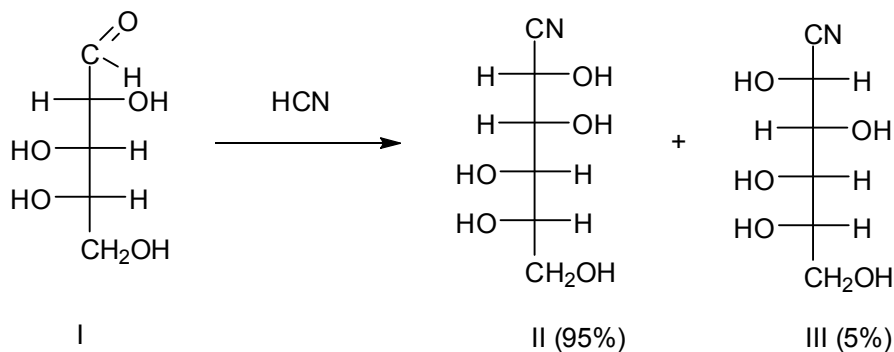
37. Произойдет ли изменение конфигурации при этерификации R-втор-бутилуксусной кислоты этиловым спиртом?

38. При нагревании оптически активной метилэтилуксусной кислоты ее оптическая активность исчезает. Как объяснить это явление?

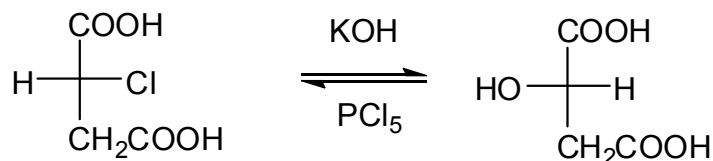
39. На основании правила Крама – Прелога предскажите абсолютную конфигурацию основного продукта в следующей реакции и обозначьте ее в R-S-символах системы Кана – Ингольда – Прелога:



40. Объясните, почему в реакции (+)арабинозы I с HCN в основном образуется маннонитрил II и практически отсутствует глюконитрил III?



41. Какое явление называется вальденовским обращением? Дайте объяснение на следующем примере:



42. Получите соединения: а) R-2-хлорбутан из S-хлорбутана; б) R-2-бутанол из R-2-хлорбутана; в) R-2-хлорбутан из S-2-бромбутана.

43. При алкоголизе какого из галогеналканов – а) (+)-2-бромбутана или б) (+)-3-бром-2,3-диметилпентана – будет наблюдаться более глубокая степень рацемизации? С чем это связано?

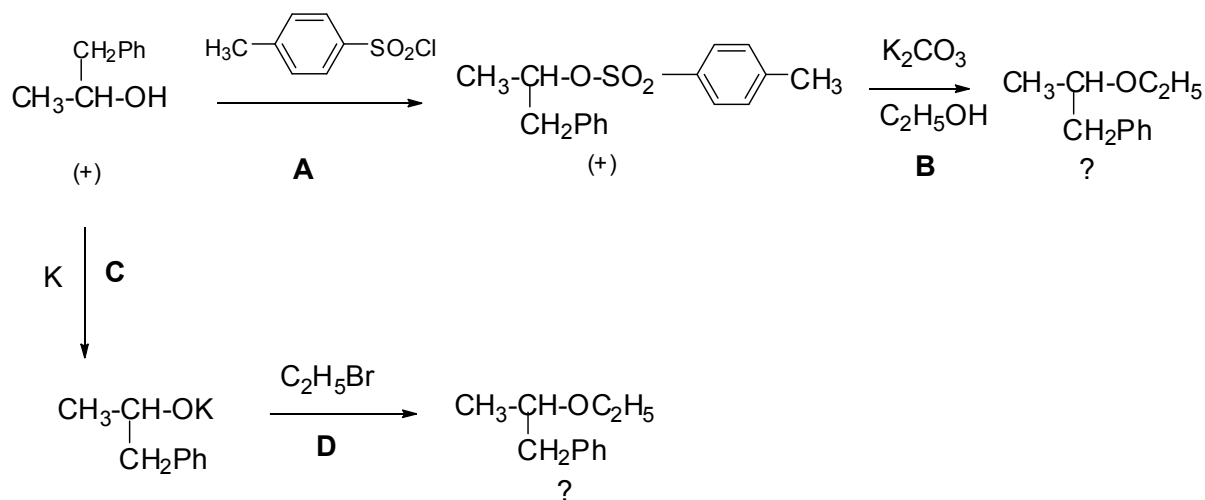
44. Осуществите следующее превращение: S-2-бутанол → R-2-бутанол.

45. Сравните поведение двух оптически активных амиловых спиртов R-2-пентанола и S-2-метил-1-бутанола в следующих реакциях: а) при взаимодействии с HBr; б) при окислении до карбонильных соединений; в) при этерификации. Укажите, в каких случаях сохранится асимметрический центр. Какова будет конфигурация образующихся продуктов?

46. Каков стереохимический результат следующих реакций: а) уксусного альдегида с синильной кислотой; б) S- α -бромпропионовой кислоты с AgOH; в) R- α -бромпропионовой кислоты в сильнощелочной среде?

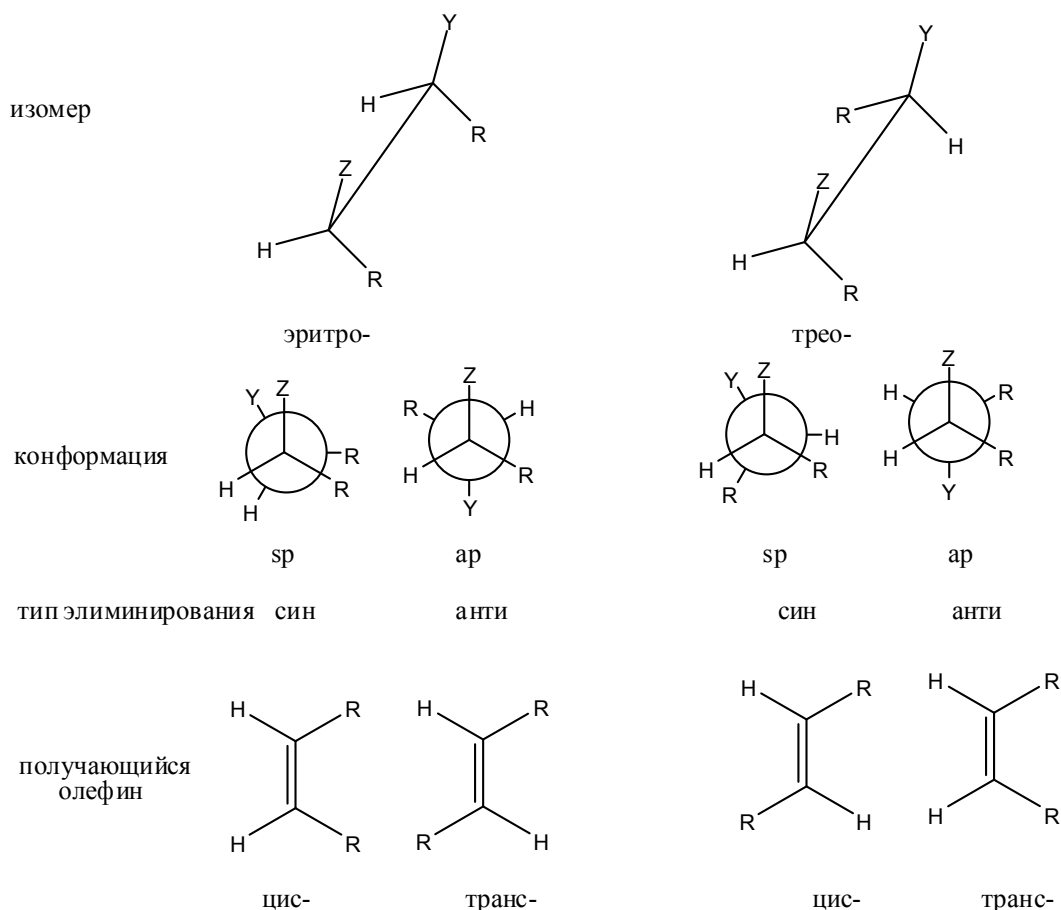
47. Объясните следующие факты: гидролиз оптически активного 2-хлороктана происходит с инверсией, сопровождающейся его рацемизацией на 30 %. Аналогичная реакция у хлористого метилэтилизогексилметана протекает с частичным обращением конфигурации и потерей оптической активности на 70 %.

48. Проанализируйте цепочки превращений (+)1-фенил-2-пропанола в его этиловый эфир и определите, на какой стадии действительно происходит инверсия. Дайте пояснения.



49. Объясните, почему S_N2 реакции всегда протекают с обращением конфигурации, в то время как в случае S_N1 реакций может наблюдаться либо рацемизация, либо обращение конфигурации, либо частичное сохранение конфигурации?

50. Проанализируйте представленные ниже данные, показывающие стереоспецифичность процессов элиминирования *эритро-трео*-изомеров и зависимость этого процесса от типа элиминирования и от конфигурации исходного изомера. Сформулируйте правило определения стереохимии получающегося при элиминировании алкена.



51. Приведите примеры, показывающие зависимость соотношения *син*-/*анти*-элиминирования и *цис*-/*транс*-изомеров от природы уходящих групп и от экспериментальных условий.

52. Напишите проекционные формулы фрагментов молекул натурального каучука (*цис*-полиизопрена) и гуттаперчи (*транс*-полиизопрена). Сколько изопреновых звеньев должно содержаться в макромолекуле натурального каучука, если молекулярная масса – один миллион?

53. При обработке оптически активного *эритро*-3-бромбутанола-2 концентрированной бромоводородной кислотой образуется *мезо*-2,3-дибромбутан. В тех же условиях оптически активный *трео*-3-бромбутанол превращается в *d,l*-2,3-дибромбутан. Предложите объяснение этих результатов.

54. Карбоновая кислота А, формула которой $C_5H_8O_2$, существует в виде двух геометрических изомеров: А' (*цис*) и А'' (*транс*). При гидрировании этих двух веществ образуется одна и та же рацемическая карбоновая кислота, которую можно разделить на два оптических антипода В (+) и В (-). А' и А'' реагируют в темноте с раствором брома в CCl_4 , превращаясь в вещество С. Каково строение веществ А и В? Изобразите пространственные формулы А' и А'', а также проекцион-

ные формулы Фишера для энантиомеров В. Сколько стереоизомеров вещества С образуется при взаимодействии брома с веществами А' и А''? Обоснуйте ответ на этот вопрос. Изобразите проекционные формулы Фишера и проекционные формулы Ньюмена для всех стереоизомеров вещества С. Укажите вещества, образующие пары энантиомеров.

55. Концентрация раствора холестерина в хлороформе равна 6,15 г в 100 мл раствора. При измерении вращения в трубке длиной 5 см получили вращение $-1,2^\circ$ ($0,021$ рад). Рассчитайте удельное вращение холестерина. Какое вращение будет наблюдаться для того же раствора в трубке длиной 10 см? ($-39,0^\circ$; $-2,4^\circ$).

56. Напишите проекционные формулы и обозначьте символами R или S энантиомеры (если они есть) следующих соединений: а) 3-хлор-3-метилпентана и б) 1-хлор-2-метилбутана.

57. Кристаллизацией при низких температурах, когда энергия столкновений мала, были выделены две изомерные формы сильно пространственно затрудненного $\text{CHBr}_2 - \text{CHBr}_2$. Изобразите формулу или формулы в виде ньюменовских проекций, соответствующие каждой выделенной форме. Какая из них (или обе формы, выделенные при низкой температуре) будет оптически активной?

58. Укажите, какие из указанных ниже соединений могут проявлять геометрическую изомерию и напишите их структурные формулы: а) бутен-1, б) бутен-2, в) 1,1-дихлорэтен, г) 1,2-дихлорэтен, д) 2-метилбутен-2, е) пентен-1; ж) пентен-2, з) 1-хлорпропен, и) 1-хлор-2-метилбутен-2, к) 3-метил-4-этилгексен, л) гексадиен-2,4.

59. По каким свойствам *цис*-гексен-3 будет отличаться от *транс*-гексена-3: а) температура кипения, б) скорость гидрирования, в) температура плавления, г) продукты гидрирования, д) способность адсорбироваться на Al_2O_3 , ж) растворимость в этиловом спирте, з) ИК спектр, и) плотность, к) дипольный момент, л) время удерживания в газовой хроматографии, м) показатель преломления? Какое из этих свойств будет абсолютно доказывать конфигурацию каждого изомера?

60. В соединении $\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_4$ все атомы хлора структурно эквивалентны. Напишите возможные структуры изомеров соединения такого состава.

61. Проанализируйте зависимость относительной устойчивости ненасыщенных соединений от теплот гидрирования по приведенным ниже данным и сделайте выводы.

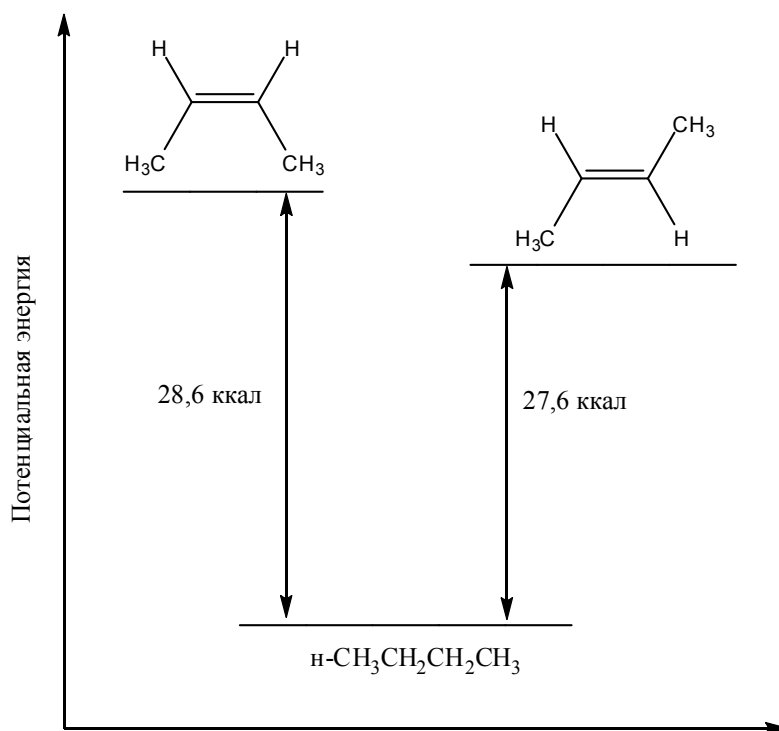


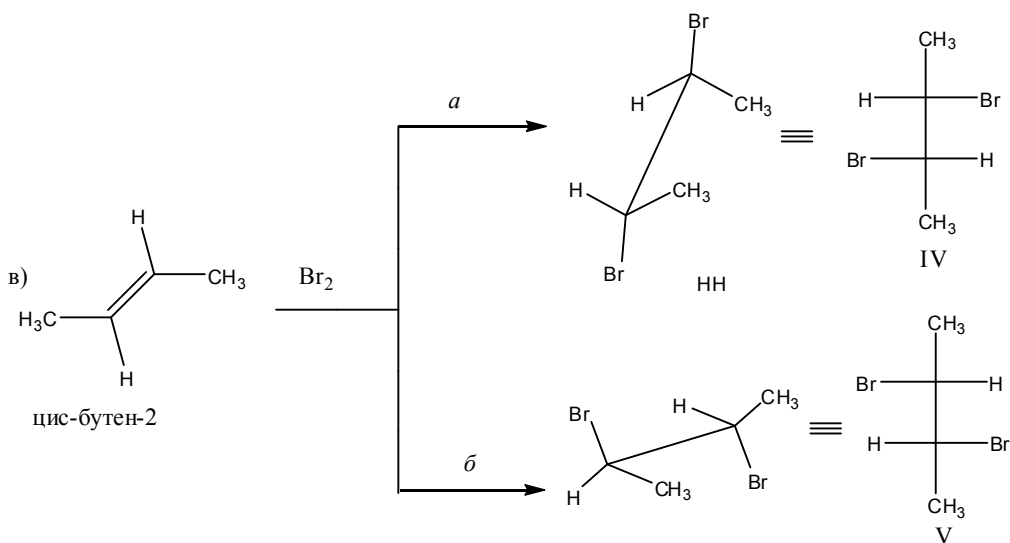
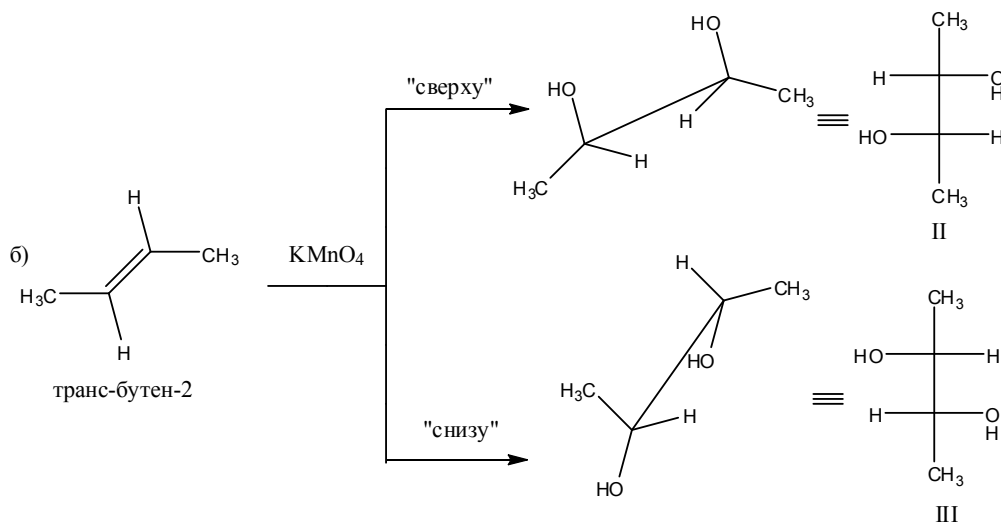
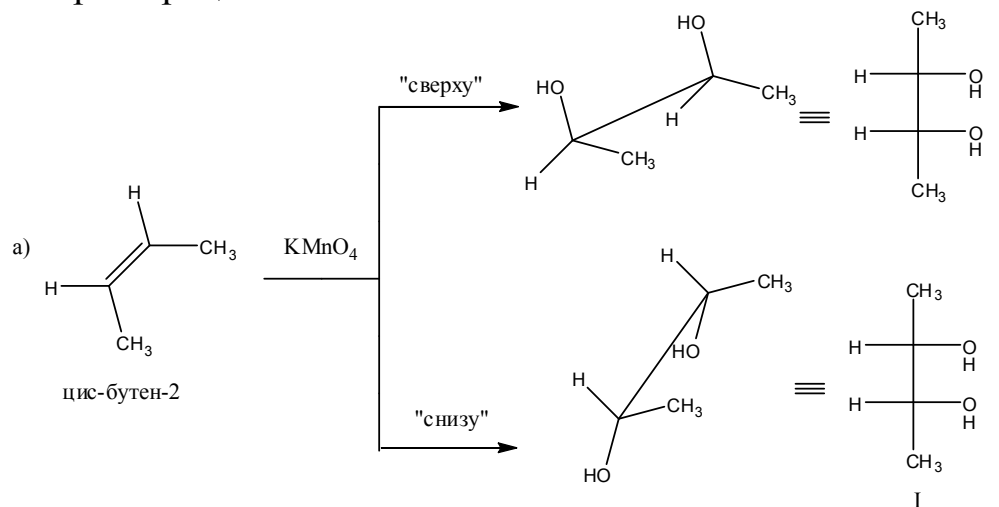
Таблица 2

Теплота гидрирования некоторых алкенов

Соединение	Теплота гидрирования, ккал
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	30,3
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	30,1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	30,3
<i>цис</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	28,6
<i>транс</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	27,6
<i>цис</i> - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	28,6
<i>транс</i> - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	27,6
$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	28,5
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	26,9

62. Какое вещество образуется, если реакция *цис*-4-бромциклогексанола с гидроксид-ионом протекает: а) с обращением конфигурации и б) без инверсии? Обязательно ли использовать оптически активные соединения при изучении стереохимии реакций замещения?

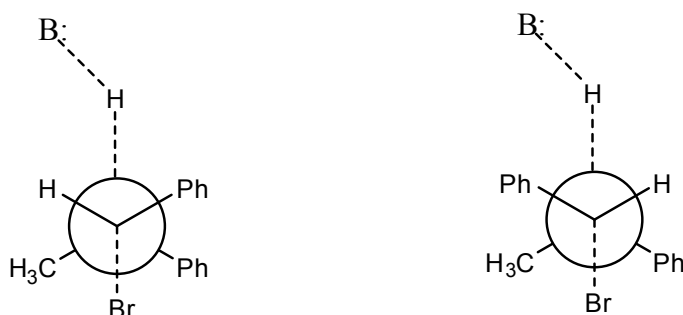
63. Проанализируйте приведенные ниже схемы превращений, выявите стереохимические закономерности, укажите мезоструктуры, энантиомеры и рацематы.



64. Все стереоспецифические реакции стереоселективны. Обязательно ли справедливо обратное утверждение: все стереоселективные реакции стереоспецифичны?

65. Предположим, что в условиях S_N1 -реакции 2-бромоктан с удельным вращением $-21,6^\circ (-0,377 \text{ рад})$ превращается в октанол-2 с удельным вращением $+4,12^\circ (+0,072 \text{ рад})$. Учитывая, что для чистых (-)-2-бромоктана и (+)-октанола-2 величина $[\alpha]$ составляет $-36,0^\circ (-0,628 \text{ рад})$ и $+10,3^\circ (0,180 \text{ рад})$ соответственно, рассчитайте оптическую чистоту² исходного и конечного веществ (оптическая чистота бромида 60 %, спирта 40 %).

66. Известно, что дегидрогалогенирование 1-бром-1,2-дифенилпропана под действием основания (B:) с образованием 1,2-дифенилпропена протекает по механизму E2 стереоспецифично, как *транс*-элиминирование. Объясните, почему для E2 реакции *транс*-элиминирование является не предпочтительным, а абсолютно требуемым направлением, если переходные состояния при *цис*- и *транс*-элиминировании имеют вид:



67. Оптически активные спирты, в которых асимметрический атом углерода связан с гидроксильной группой, подвергаются рацемизации в кислых растворах. Почему?

68. Известны два геометрических изомера бензальдоксима $C_6H_5CH=NOH$. Напишите их структурные формулы с учетом геометрии молекулы. Укажите, как связаны эти геометрические особенности с их электронным строением? Можно ли предполагать наличие геометрической изомерии для оксима бензофенона $(C_6H_5)_2C=NOH$? Для оксима ацетофенона $C_6H_5C(CH_3)=NOH$?

69. Напишите структурные формулы всех соединений, имеющих состав C_3H_6O . К каким классам они будут относиться? Предскажите важнейшие реакции этих изомеров.

² Оптическую чистоту вычисляют по уравнению $p = [\alpha] \text{ данного образца} / [\alpha] \text{ чистого образца} \times 100\%$, где $[\alpha]$ – удельное вращение, p – оптическая чистота.

70. Напишите возможные структурные формулы изомеров оксикислот состава $C_5H_{10}O_3$, имеющих вторичную гидроксильную группу. Какие из них могут быть превращены в циклические сложные эфиры?

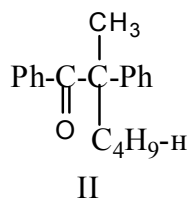
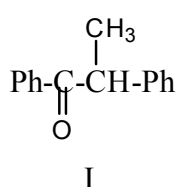
71. Напишите структурные формулы изомерных соединений состава C_6H_{10} , если известно, что каждое из них способно присоединять 1 моль брома, а в результате взаимодействия с хлороводородом образует третичное хлоропроизводное.

72. Сколько изомеров имеет циклическая дикарбоновая кислота состава $C_6H_8O_4$? Какие из них могут быть превращены в соответствующие ангидриды? Напишите возможные структурные формулы изомеров.

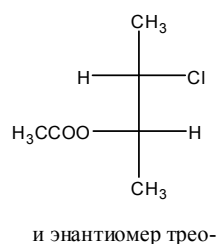
73. Напишите формулу простейшего соединения (т.е. с наименьшим числом углеродных атомов), содержащего карбоксильную группу, карбонильную группу и имеющего *цис*- и *транс*-изомеры. Приведите по одному уравнению реакций, характеризующих свойства всех функциональных групп этого соединения.

74. Из нижеперечисленных соединений выберите для диметилпентена гомологи и изомеры: бутан, метилнонан, гептен, триметилбутен, этилен, этилпентен, ацетилен, диметилбутин, бутадиен.

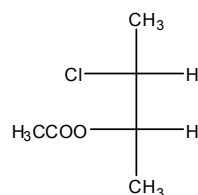
75. Объясните, почему кетон I рацемизируется в щелочном растворе, а кетон II не рацемизируется.



76. Как вы объясните стереохимию следующих реакций: обработка циклогексена хлорной водой приводит не только к *транс*-1,2-дихлорциклогексану, но также к *транс*-2-хлорциклогексанолу; присоединение хлора к алкенам в растворе уксусной кислоты дает не только дихлорпроизводные, но также хлоралкилацетаты; из *цис*-бутена-2 образуется только *трео*-хлоралкилацетат, а из *транс*-бутена-2 – только *эритро*-хлоралкилацетат?



и энантиомер *трео*-

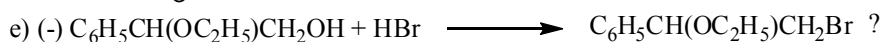
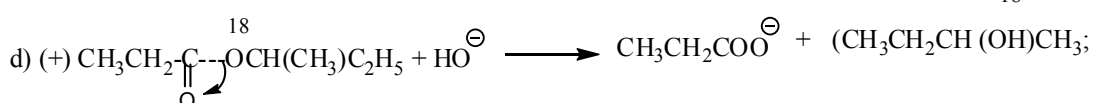
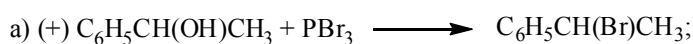


и энантиомер *эритро*-

3-хлор-2-бутилацетат

77. Проводят реакцию свободнорадикального хлорирования (S)-втор-бутилхлорида и фракционной перегонкой выделяют различные изомерные продукты. Напишите пространственные формулы 1,2-, 2,2- и 1,3-дихлорбутанов, полученных таким путем. Какие из выделенных фракций будут оптически активными?

78. Какие из приведенных реакций можно использовать для установления относительных конфигураций:



18

79. Большинство методов получения алкенов дают преимущественно наиболее устойчивый изомер, обычно *транс*-. Предложите схему превращения смеси 75 % *транс*-пентена-2 и 25 % *цис*-пентена-2 в чистый *цис*-пентен-2.

80. Какие из следующих соединений можно разделить, а какие нельзя? Какие из этих соединений являются истинными мезо-соединениями: а) *цис*-циклогександиол-1,2, б) *транс*-циклогександиол-1,2, в) *цис*-циклогександиол-1,3, г) *транс*-гцклогександаол-1,3?

81. Объясните, используя кинетические данные таблицы 3, почему для приведенных ниже реакций элиминирования для *цис*- и *транс*-соединений отношение скоростей уменьшается, если X=H заменить X=NO₂.

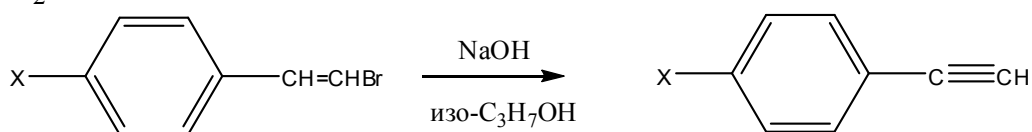
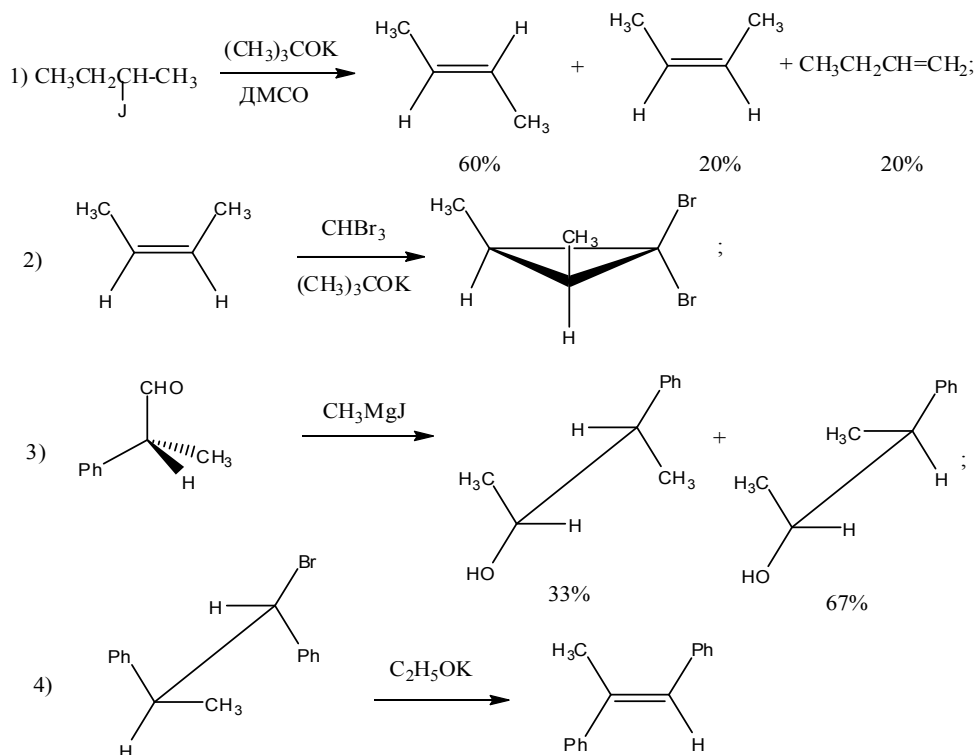


Таблица 3

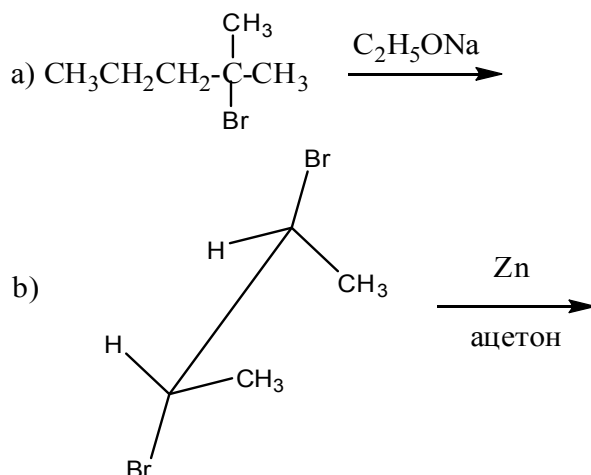
Влияние электронной природы заместителя X на скорость реакции элиминирования

Заместитель X	Конфигурация алкена	Константа скорости реакции k	Отношение констант скорости реакций $k_{\text{цис}}/k_{\text{транс}}$
H	<i>цис</i> -	$3,00 \times 10^{-3}$	210000
H	<i>транс</i> -	$1,4 \times 10^{-8}$	
NO ₂	<i>цис</i> -	3,71	
NO ₂	<i>транс</i> -	$2,36 \times 10^{-4}$	16000


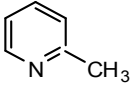
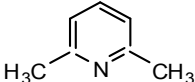
82. Проанализируйте примеры реакций, приведенных ниже на схеме и определите их стереохимические особенности – стереоспецифичность и стереоселективность. К какому типу по результату реакции принадлежат эти процессы?



83. Предскажите структуру основного ненасыщенного соединения, получающегося в следующих реакциях элиминирования:



84. Дегидробромирование $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CBr}(\text{CH}_3)_2$ под действием оснований приводит к смеси изомерных алкенов-1 и алкенов-2. Объясните, почему выход алкена-1 возрастает при использовании следующих оснований:

Основание	Выход алкена-1, %
	25
	30
	45

85. Приведите примеры проявления конформационной изомерии в ряду ароматических производных и ее влияния на реакционную способность соединений [7].

86. Буквы А, В, С, Д, Е обозначают изомерные циклобутанкарбоновые кислоты, одна из которых является рацемической. Было доказано, что: а) только кислота С легко образует циклический ангидрид; б) кислота В образует циклический ангидрид только при повышенных температурах; в) из всех исследованных кислот только из кислоты А отщепляется при нагревании диоксид углерода; г) кислоты Д и Е не изменяются при повышенных температурах; д) два моль диэтилового эфира малоновой кислоты $\text{HOOC-CH}_2\text{-COOH}$ изменяются под влиянием этоксида натрия ($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$) в натриевую соль, которая при реакции с метилениодидом образует тетраэфир $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_8$. Этот новый эфир образует тетраэфир $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$ под влиянием двух моль этоксида натрия и 1 моль метилениодида. Последний тетраэфир разлагается при щелочном гидролизе и после подкисления образуется тетракарбоновая кислота, которая при нагревании превращается в смесь веществ В и Е. Напишите формулы соединений А, В, С, Д, Е с учетом возможных стереоизомеров. Напишите уравнения протекающих реакций.

87. Объясните изменение констант диссоциации малеиновой (*цис*-) и фумаровой (*транс*-) кислот на основе конфигурации этих соединений (табл. 4):

Таблица 4

Константы диссоциации по первой и второй ступени малеиновой и фумаровой кислот

Константа диссоциации	Малеиновая кислота	Фумаровая кислота
K_1	$1,2 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-3}$
K_2	3×10^{-7}	3×10^{-5}

88. Плохо подготовленный химик, желая получить этиловый эфир 3-метил-3-гидроксипентановой кислоты, подействовал на ацетоуксусный эфир реактивом Гриньяра (этилмагнийбромидом). Пошла энергичная реакция с разогревом и выделением пузырьков газа. Однако после обработки реакционной массы водой он выделил вместо ожидаемого продукта исходный ацетоуксусный эфир. Напишите, какую реакцию хотел провести химик, и какая реакция реально прошла.

ТЕМАТИКА СЕМИНАРСКИХ ЗАНЯТИЙ

Семинар 1

Введение. История развития стереохимии, место и ее роль в современной химии. Основные понятия

1. История развития стереохимии, место и ее роль в современной химии.
2. Основные понятия.

Семинар 2

Основные положения стереохимии. Структура.

Понятие, систематика, внутренние координаты, изомеры

1. Стереохимические особенности атома углерода.
2. Модели и формулы. Конформация.
3. Конфигурация. Хиральность.
4. Энантиомерия и диастереомерия. Энантиотопия, диастереотопия.

Семинар 3. Стереои́зомеры

1. Природа стереоизомеров. Барьеры между стереоизомерами и остаточные стереоизомеры. Энантиомеры. Диастереомеры.
2. Вырожденные случаи.
3. Симметрия. Элементы симметрии. Операторы симметрии и точечные группы симметрии.
4. Симметрия и молекулярные свойства.
5. Конфигурация. Абсолютная конфигурация и ее обозначения. Определение абсолютной конфигурации.
6. Относительная конфигурация и ее обозначения. Определение относительной конфигурации насыщенных алифатических соединений.

Семинар 4

Свойства стереоизомеров и стереоизомерная дискриминация

1. Стереоизомерная дискриминация.
2. Природа рацематов. Свойства рацематов и образующих их энантиомерных компонентов.
3. Определение энантиомерного и диастереомерного состава.

Семинар 5

Разделение стереоизомеров, расщепление и рацемизация

1. Разделение энантиомеров при кристаллизации.
2. Химическое разделение энантиомеров через диастереомеры.

3. Энантиомерное обогащение и стратегия расщепления. Кинетическое расщепление.
4. Различные методы разделения энантиомеров.
5. Рацемизация.

Семинар 6. Гетеротопные заместители и стороны: простереоизомерия и прохиральность

1. Введение и терминология. Значение концепции простереоизомерии и история вопроса.
2. Гомотопные и гетеротопные заместители и стороны. Гетеротопность и ядерный магнитный резонанс.
3. Гетеротопные заместители и стороны в реакциях, катализируемых ферментами.

Семинар 7

Стереохимия алкенов, циклоалканов и их производных

1. Структура алкенов и природа *цис-транс*-изомерии. Определение конфигурации *цис-транс*-изомеров.
2. Взаимопревращения *цис-транс*-изомеров. Стереоизомерия и конфигурационная номенклатура циклических соединений.
3. Определение конфигурации замещенных циклических соединений. Устойчивость циклических молекул.
4. Конформационные аспекты химии шестичленных циклических соединений.
5. Химия других циклических соединений.

Семинар 8. Хироптические свойства

1. Оптическая активность и анизотропная рефракция.
2. Дисперсия оптического вращения. Круговой дихроизм и анизотропное поглощение.
3. Применение дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма.
4. Применение оптической активности.

Семинар 9. Асимметрический синтез

1. Синтезы на основе карбонильных соединений.
2. Присоединение по двойным С=C-связям.
3. Синтез аминокислот.
4. Синтезы с участием хиральных оксазолинов. Синтезы в хиральных средах.
5. Асимметрический катализ.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Если циклопентан реагирует с более чем одним эквивалентом хлора при высокой температуре, то сколько дихлорциклопентанов может образоваться в этом случае?

a) 2; b) 3; c) 4; d) 6; e) 7; f) 8

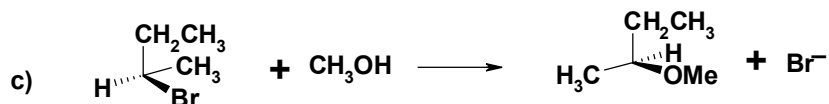
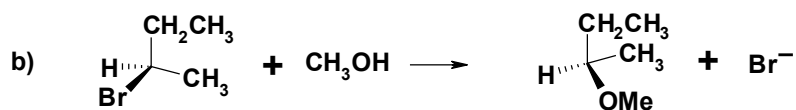
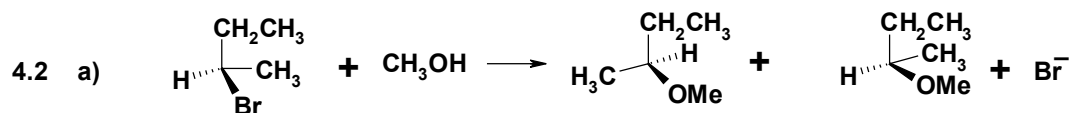
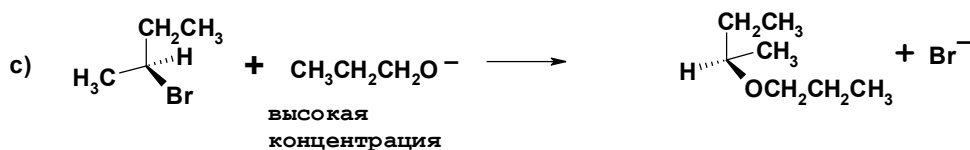
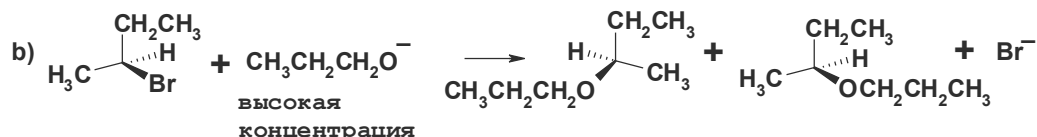
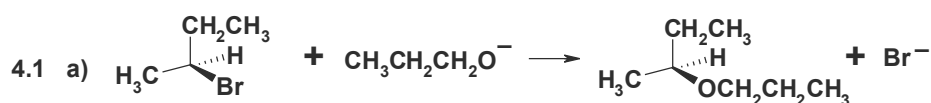
2. Какие из перечисленных ниже соединений могут существовать в виде *цис*-, *транс*-изомеров?

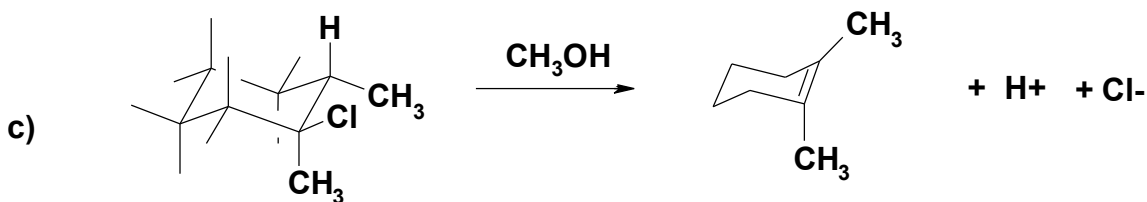
a) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ b) $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}_3$ c) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$ d) $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

3. ΔG° конверсии аксиального фторциклогексана в экваториальный фторциклогексан при 25 °C равна -0,25 ккал/моль (или 1,05 кДж/моль). Вычислите процент молекул фторциклогексана, которые имеют заместитель F в экваториальном положении (подтвердить расчетом):

a) 20 %; b) 50 %; c) 60 %; d) 80 %.

4. В каких случаях конфигурация (-ии) продукта (-ов) замещения вторичных алкилгалогенидов с нуклеофилами показана(-ы) верно?





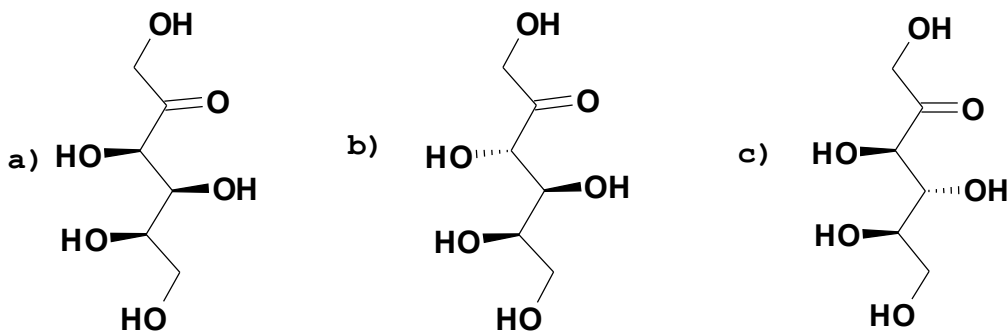
9. Сколько стереоизомеров может быть для альдогептозы:

a) 16; b) 8; c) 0; d) 32?

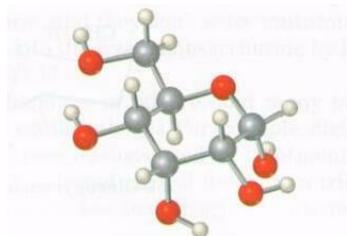
10. Какой сахар является C5-эпимером D-аллозы:

a) D-рибоза; b) L-таллоза; c) L-аллоза?

11. Какой сахар является C-3-эпимером D-фруктозы?

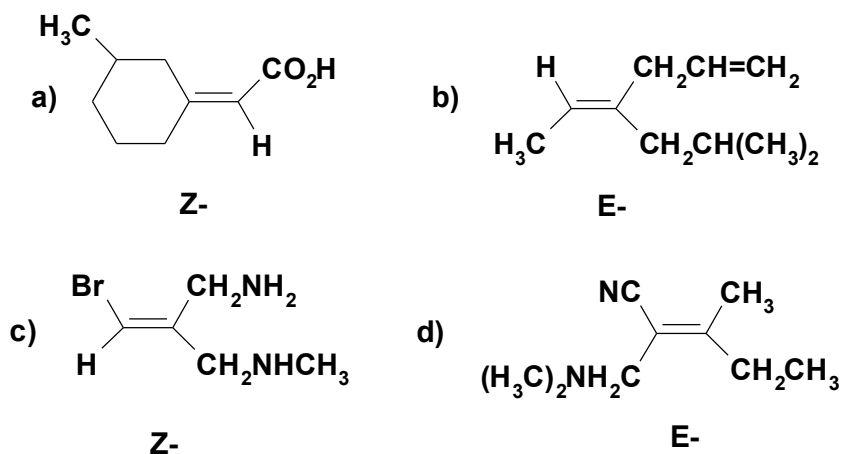


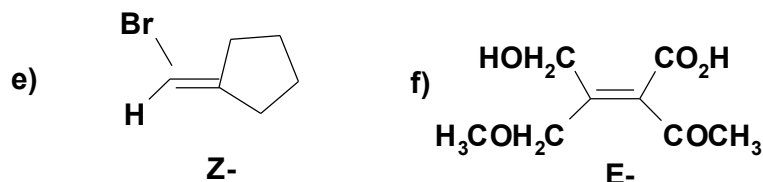
12. Идентифицируйте следующий моносахарид:



- a) β -D-Аллопираноза;
 b) α -D-Аллопираноза;
 c) β -D-Галактопираноза;
 d) α -D-Галактопираноза

13. Укажите, какие из следующих E,Z-обозначений изомеров сделаны верно:

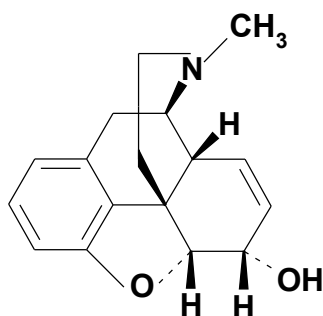




14. Какие из приведенных ниже соединений являются хиральными:

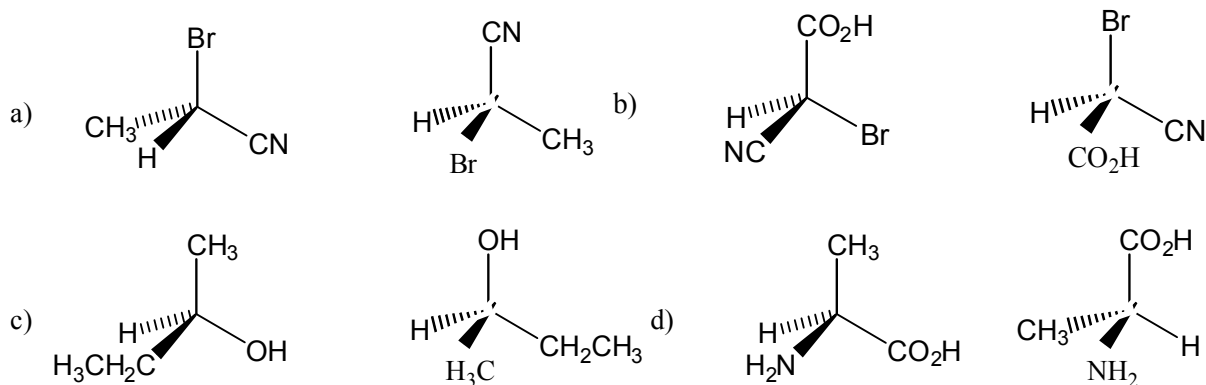
- a) 2,4-диметилгептан; b) 3,3-диметил-5-этилгептан;
c) *цис*-1,4-дихлорциклогексан; d) 4,5-диметил-2,6-октадин?

15. Сколько хиральных центров имеет морфин:



- a) 2; b) 3; c) 4; d) 5?

16. Какие из приведенных пар структур являются разными энантиомерами?



17. Энантиомеры отличаются:

- a) знаком угла вращения плоскости поляризации света; b) валентным углом; c) длиной связей; d) энергией связи; e) температурой плавления; f) физиологическим действием; g) формой кристаллов; h) химическими свойствами.

18. Рацемат и энантиомеры имеют:

- a) одинаковую температуру плавления; b) различную температуру плавления, плотность и растворимость; c) одинаковую плотность; d) одинаковую растворимость.

19. Соединение проявляет оптическую активность при наличии: а) центра симметрии; б) асимметрического атома углерода; с) плоскости симметрии; д) асимметрического атома трехвалентного азота; е) асимметрического атома четырехвалентного азота; ф) асимметрического атома кремния или трехвалентной серы.

20. К каким молекулам применимо понятие «конформация»: а) к хиральным; б) к ахиральным; с) ко всем молекулам?

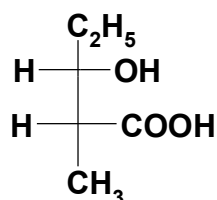
21. Таутомеры – это: а) конформеры; б) изомеры; с) валентные изомеры; д) динамические изомеры.

22. Известно, что таутомеры обладают двойственной реакционной способностью. Может ли эта способность проявляться без таутомерии? а) может; б) не может; с) проявляется в определенных условиях.

23. Конфигурационный ряд, к которому относится соединение, определяется: а) по пространственному расположению заместителей при первом атоме углерода; б) экспериментально на поляриметре; с) по пространственному расположению заместителей при хиральном центре.

24. Диастереомеры и энантиомеры имеют: а) одинаковые физические и химические свойства; б) различные физические свойства; с) различные физические и химические свойства; д) различную кристаллическую структуру молекул; е) разные по величине и знаку углы вращения плоскости поляризации света.

25. Абсолютная конфигурация 3-гидрокси-2-метилпентановой кислоты:



а) (2R,3S);

б) (2S,3R);

с) (2R,3R);

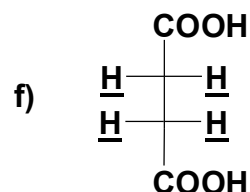
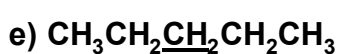
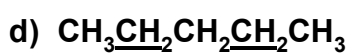
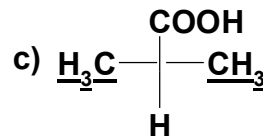
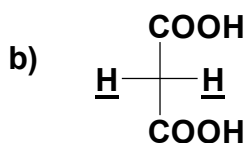
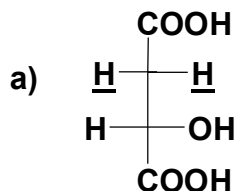
д) (2S,3S).

26. Число стереоизомеров может быть меньше предсказанного по формуле 2^n : а) при наличии плоскости симметрии; б) при отсутствии элементов симметрии; с) при одинаковом наборе заместителей у каждого хирального атома; д) при обладании молекулы дополнительным элементом симметрии.

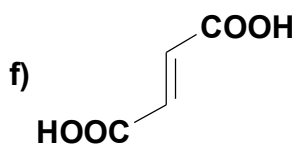
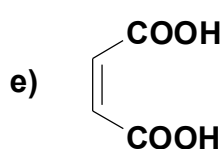
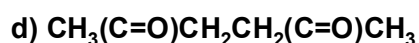
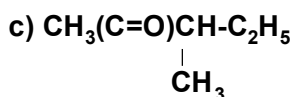
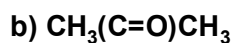
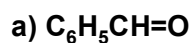
27. По каким свойствам различаются энантиомеры: а) температура кипения; б) температура плавления; с) ИК спектр; д) спектр ЯМР; е) УФ спектр; ф) оптическое вращение; г) дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм; h) показатель преломления; i) дипольный момент; к) свободная энергия; л) реакционная способность по отношению к хиральным реагентам, в частности, ферментам; м) реак-

ционная способность по отношению к ахиральным химическим реагентам?

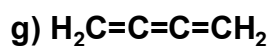
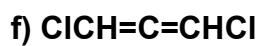
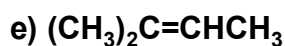
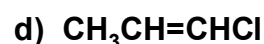
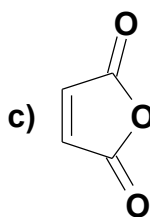
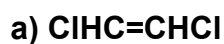
28. В каких структурах подчеркнутые атомы являются эквивалентными?



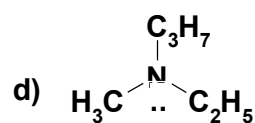
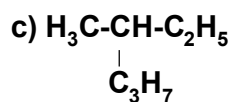
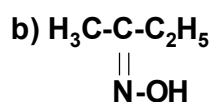
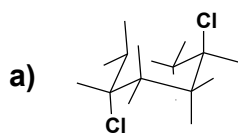
29. Укажите, в каких соединениях обе стороны двойной связи (C=O или C=C) являются энантиотопными:



30. Укажите, для каких соединений возможна *цис*-, *транс*-изомерия:



31. Можно ли выделить стереоизомеры следующих соединений?

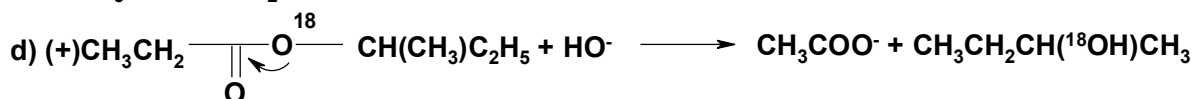
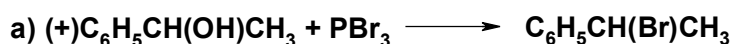


32. Какой из диеновых углеводородов может существовать в виде *цис*- и *транс*-изомеров?

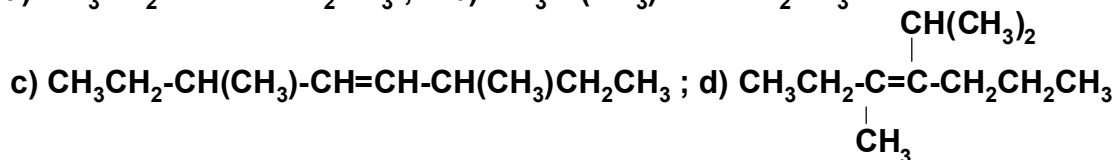
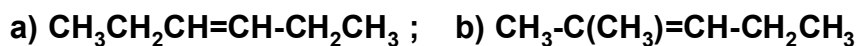
- a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ b) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ c) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$
 d) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$

33. Какой вид изомерии не свойствен ацетиленовым углеводородам: а) изомерия положения кратной связи; б) изомерия углеродного скелета; в) *цис*-, *транс*-изомерия; д) оптическая изомерия?

34. Какие из приведенных реакций можно использовать для определения относительных конфигураций?



35. Какие из следующих соединений могут существовать в виде *цис*- и *транс*-конфигураций?



ВОПРОСЫ ДЛЯ ИТОВОГО КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

1. Место стереохимии в органической химии. Связь стереохимии с теорией химического строения А.М. Бутлерова. Значение стереохимии в исследовании механизмов органических реакций, в биохимии, в вопросе возникновения жизни на Земле. Статические и динамические аспекты стереохимии. Теория Вант-Гоффа и Ле-Беля и ее основные положения. Экспериментальное подтверждение стереохимической гипотезы.

2. Оптическая и геометрическая изомерия. Поляриметрия. Хиральность. Энантиотопные и диастереотопные отношения атомов. Знак оптического вращения и конфигурация. Молекулярные модели. Оптическая изомерия, обусловленная асимметрическим атомом углерода. Соединения с одним асимметрическим углеродным атомом. Проекционные формулы Фишера. Соединения с двумя или большим числом асимметрических углеродных атомов. Проекционные формулы Ньюмена. Соединения, содержащие одинаковые асимметрические атомы углерода. Принцип оптической суперпозиции.

3. Стереохимическая номенклатура Кана – Ингольда – Прелога. Систематическая номенклатура Герентьева – Потапова. Рацемические модификации. Природа, образование рацемических модификаций (метод смешения, синтез, рацемизация, асимметрические превращения первого рода). Свойства рацемических модификаций. Рацемическая смесь, рацемическое соединение, рацемический твердый раствор. Методы идентификации рацемических модификаций.

4. Методы получения оптических изомеров. Расщепление рацемических модификаций. Расщепление путем механического отбора. Расщепление через стадию образования диастереомеров. Расщепление путем равновесного асимметрического превращения. Расщепление путем кинетического асимметрического превращения. Кинетический метод расщепления. Частичный и абсолютный асимметрический синтез. Частичный и абсолютный катализ и деструкция. Возникновение первичной асимметрии. Критерии чистоты оптического изомера.

5. Определение пространственной конфигурации. Определение, обозначение конфигурации. Общие принципы определения конфигурации. Относительная и абсолютная конфигурация.

6. Химические методы определения конфигурации на основе асимметрического синтеза. Синтез оптически активных веществ. Косвенный метод определения конфигурации. Метод оптического сравнения. Метод квазирацематов. Метод ЯМР. Определение конфигурации диастереомеров. Определение конфигурации третичного асимметрического углеродного атома.

7. Конформации (стереохимия алканов и их производных). Обозначения. Конформации алканов, галогеналканов. Конформации по связям с участием атомов углерода в состоянии sp^2 -гибридизации, по связям углерод – гетероатом. Конфигурации и конформации диастереомеров. Стереохимия реакции нуклеофильного, электрофильного и радикального замещения при насыщенном атоме углерода.

8. Особенности стереохимии циклов. Способы изображения и обозначения циклов. Типы напряжений. Методы установления конфигурации циклов. Стереохимия малых циклов. Циклогексан, моно-, ди-, замещенный циклогексан. Инозит. Циклогептан. Средние и большие циклы. Конденсированные и каркасные системы. Спираны.

9. Обозначение конфигурации геометрических изомеров. Химические и физические методы определения конфигурации. Получение геометрических изомеров. Реакция присоединения по тройной связи. Стереохимия реакции присоединения по двойной связи. Стереохимия реакции отщепления от галогеналканов. Стереохимия соединений с двойной связью в цикле. Получение и химические свойства циклоалкенов. Стереохимия сопряженных диенов и их аналогов. Стереохимия диенового синтеза.

10. Особенности стереохимии гетероциклических соединений. Ароматические гетероциклические соединения. Конформации и конфигурации гетероциклических соединений ряда тетрагидрофурана, тетрагидропирана, пиперидина, 1,3- и 1,2-диоксанов и их аналогов. Стереои́зомерия бициклических азотистых гетероциклических соединений.

11. Стереохимия азотсодержащих соединений. Развитие стереохимической теории А. Вернером и А. Ганчем. Геометрическая изомерия оксимов. Определение конфигурации. Обозначения. Стереои́зомерия фенилгидразонов, оснований Шиффа. Стереохимия аминов. Оптическая изомерия соединений трехвалентного азота: основание Трегера, азиридины, ариламины. Оптическая изомерия аммониевых соединений. Спирановый азот.

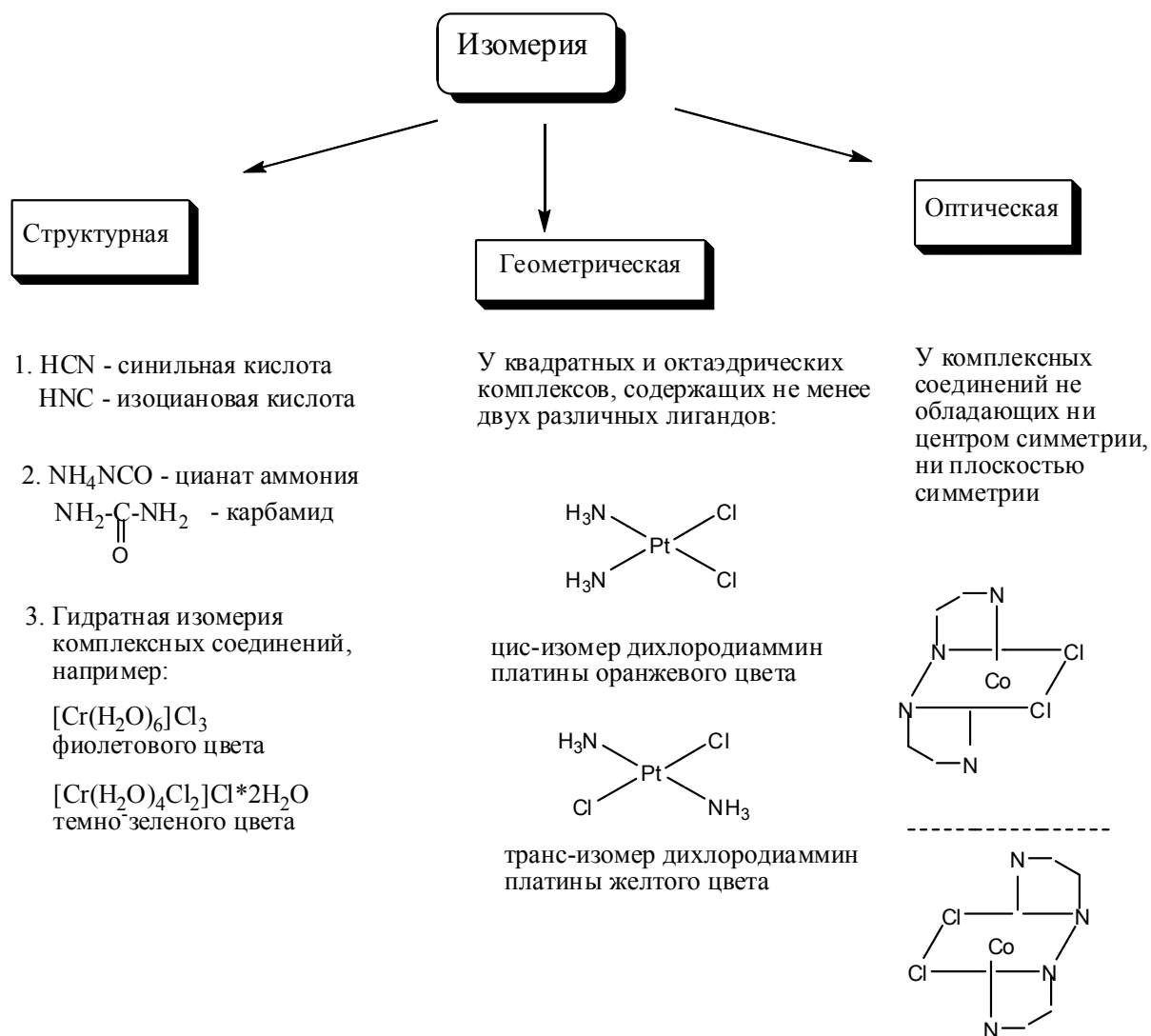
12. Стереохимия серу-, мышьяк-, и фосфорсодержащих соединений. Комплексные соединения.

13. Оптическая активность. Физические основы оптического вращения. Методы расчета знака и величины вращения по Брюстеру для соединений с атомной конформационной асимметрией. Спектрополяриметрия. Дисперсия оптического вращения (ДОВ). Круговой дихроизм (КД). Эффект Коттона. Применение спектрополяриметрии для стереохимических исследований. Определение строения, конфигурации и конформации (аксиальное правило альфагалогенкетонов, правило октантов).

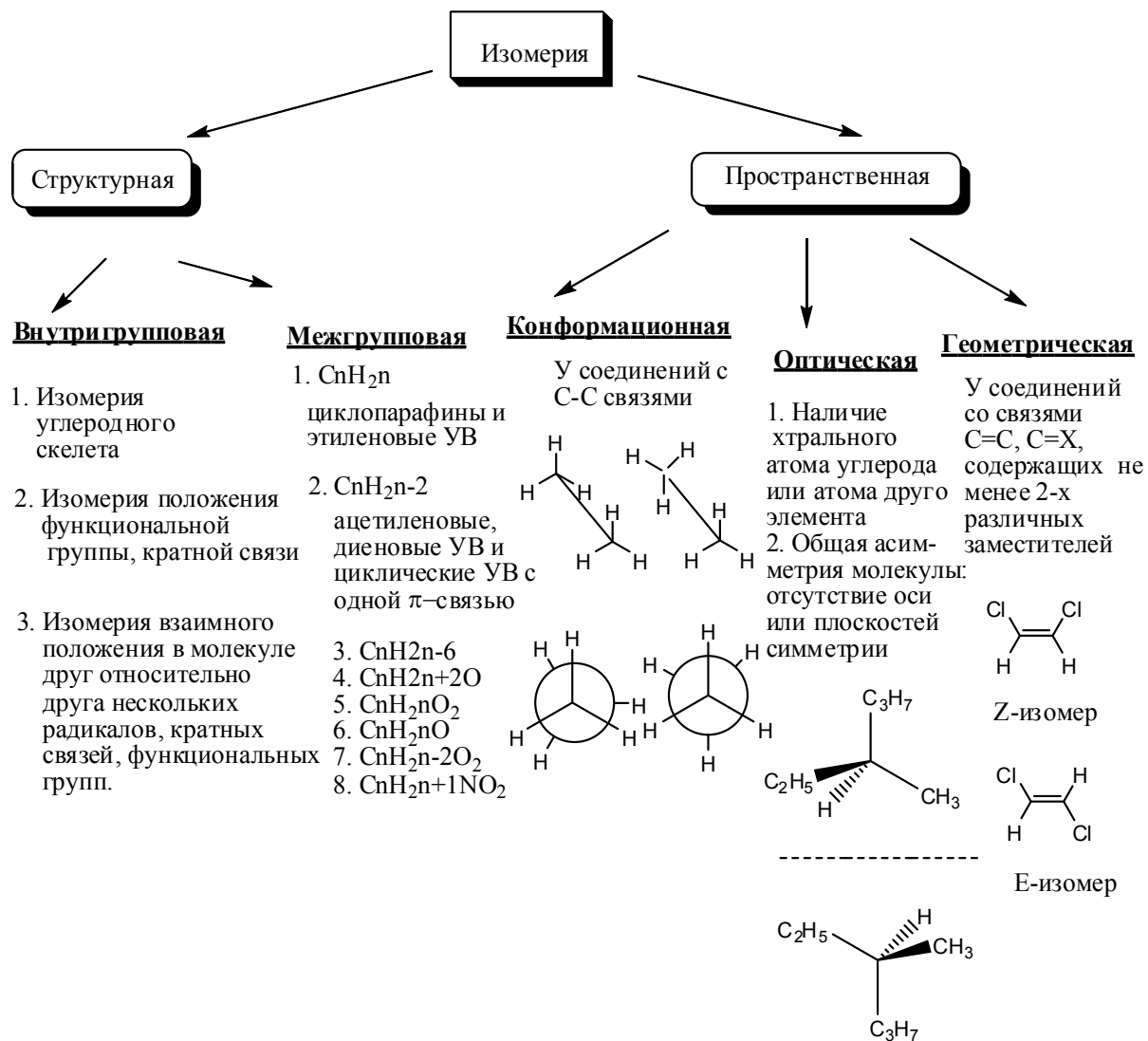
ПРИЛОЖЕНИЕ

Схема 1

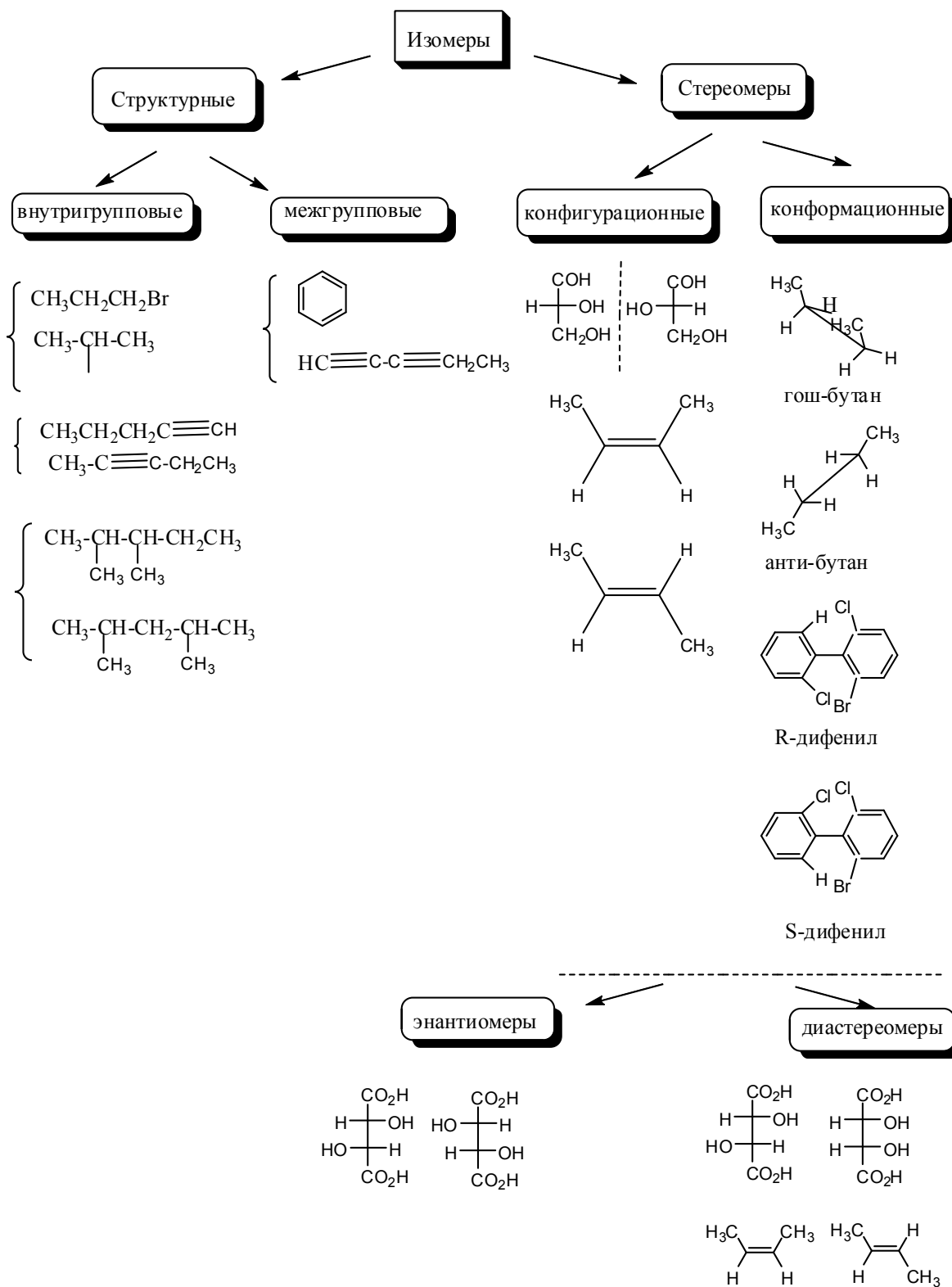
Виды изомерии в неорганической химии



Виды изомерии в органической химии

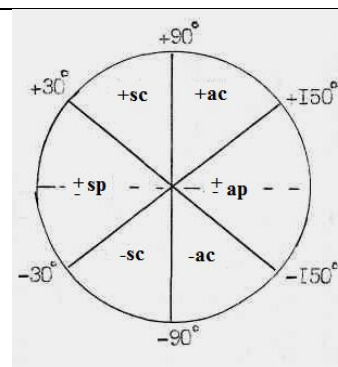
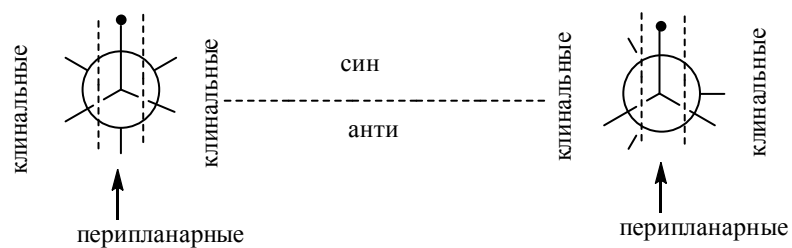


Дихотомическая классификация изомеров по Уиланду



Построение названий конформеров

Проекция Ньюмена	Двугранный угол φ , град	Название и обозначение конформера
	-30... +30	\pm синперипланарная ($\pm sp$)
	+30... +90	+ синклиальная (+sc)
	+90... +150	+ антиклиальная (+ac)
	+150... -150	\pm антиперипланарная ($\pm ap$)
	-30... -90	- синклиальная (-sc)
	-90... -150	- антиклиальная (-ac)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Реутов О. А. Органическая химия : в 4 ч. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – Ч. 2. – 623 с.
2. Галочкин А. И. Органическая химия: учеб. пос. для вузов : в 4 кн. / А. И. Галочкин, И. В. Ананьина. – М. : Дрофа, 2010. – Кн. 1. – 431 с.
3. Великородов А. В. Изомерия органических соединений : учеб. пос. / А. В. Великородов – Астрахань : Изд-во Астрахан. пед. ун-та, 1996. – 65 с.
4. Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis. Handbook of Reagents for Organic Synthesis / ed. Loo A. Paquette. – Chichester : John Wiley & Sons, 2003. – 649 p.
5. Илиел Э. Основы органической стереохимии / Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 703 с.
6. Горностаев Л. М. Таутомерия органических соединений / Л. М. Горностаев // Соровский образовательный журнал. – 1996. – № 4. – С. 33–38.
7. Денисов В. Я. Органическая химия / В. Я. Денисов, Д. Л. Мурышкин, Т. В. Чуйкова. – М. : Высшая школа, 2009. – 544 с.
8. Wolf C. Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds. Principles and Applications / C. Wolf. – Cambridge : RSC, 2008. – 512 p.
9. Илиел Э. Основы стереохимии / Э. Илиел ; под ред. В. М. Потапова. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 119 с.
10. Бакстон Ш. Введение в стереохимию органических соединений / Ш. Бакстон, С. Робертс. – М. : Мир, 2005. – 311 с.
11. Смит В. Органический синтез. Наука и искусство / В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. – М. : Мир, 2001. – 573 с.
12. Колтунов К. Ю. Энантиоселективный синтез органических соединений : учеб. пос. / К. Ю. Колтунов. – Новосибирск : Новосиб. гос. ун-т, 2010. – 41 с.
13. Смит В. А. Основы современного органического синтеза / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.

Анатолий Валериевич Великородов

СТЕРЕОХИМИЯ. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ

Учебно-методическое пособие

Редактирование, компьютерная правка
Ю.А. Васильевой

Заказ № 2588. Тираж 200 экз. (первый завод – 40 экз.)
Уч.-изд. л. 7,8. Усл.-печ. л. 7,3.

Издательский дом «Астраханский университет»
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а.
Тел. (8512) 48-53-47 (отдел маркетинга),
тел./факс (8512) 45-53-46.
E-mail: asupress@yandex.ru

