



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УК-
РАИНЫ

ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

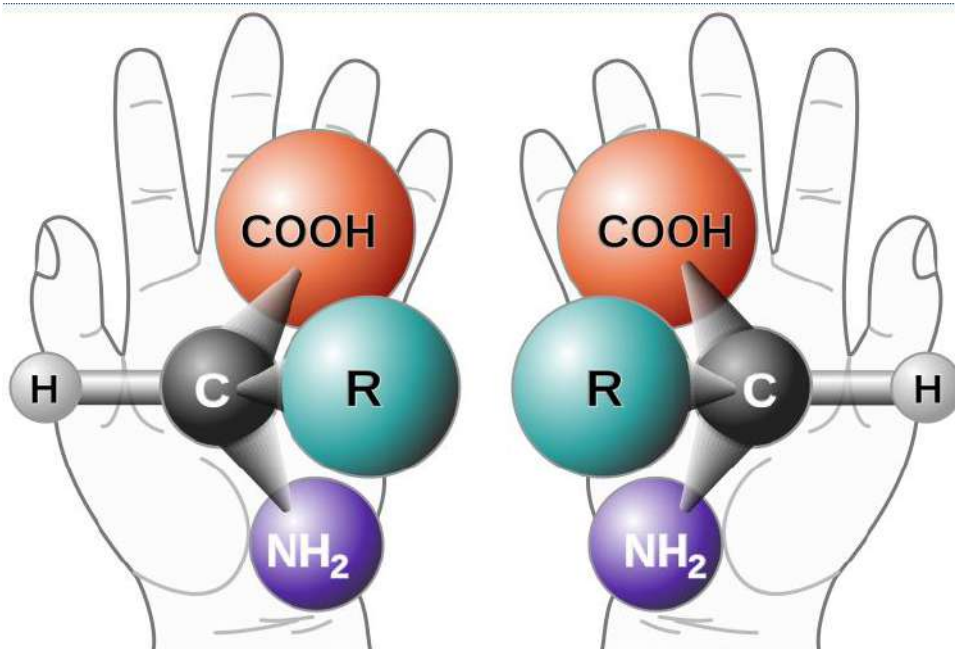
ИМЕНИ И.И.МЕЧНИКОВА

Химический факультет

Н.Ф. Федько

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СТЕРЕОХИМИИ

Методические указания для практических занятий и самостоятельной работы
студентов V курса дневного и VI курса заочного отделений
химического факультета
специальности 8.04010101 – Химия
образовательно-квалификационный уровень - магистр



УДК 544.12 (075.8)
ББК 24.2я73
Ф 352

Печатается по решению
Ученого совета химического факультета
ОНУ имени И. И. Мечникова
Протокол № 1 от 20 сентября 2013 р.

Рецензенты:

В.В. Ведуга – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ОНУ имени И.И. Мечникова

Н.В. Шматкова – кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии и полимеров ОНУ имени И.И. Мечникова

Ф 352 **Федько Н.Ф. Основные понятия стереохимии:** Методические указания для практических занятий и самостоятельной работы студентов V курса дневного и VI курса заочного отделений химического факультета – Одесса: Одесск. нац. ун-т имени И.И.Мечникова, 2013. – 48 с.

В методических указаниях в предельно сжатой форме изложены основы стереохимии органических соединений, рассмотрены способы изображения и номенклатура стереоизомеров, обсуждается понятие хиральности, представление об энантиотопных и диастереотопных группах, конформационном анализе, динамической стереохимии. В пособие также включены вопросы и упражнения, используемые на практических занятиях, при написании контрольных работ и при самостоятельной работе студентов.

Методические указания могут быть полезны студентам естественных специальностей, изучающим органическую химию.

УДК 544.12 (075.8)
ББК 24.2я73

© Федько Н.Ф., 2013
© Одесский национальный университет имени И.И.Мечникова, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ИЗ ИСТОРИИ СТЕРЕОХИМИИ	6
2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СТЕРЕОХИМИИ	9
2.1 Элементы симметрии	9
2.2 Основные типы хиральности	10
2.3 Энантиомерия и диастереомерия	12
2.4 Проекционные формулы. Номенклатура стереоизомеров	18
2.5 Число стереоизомеров. <i>мезо</i> -Формы. Псевдоасимметрические атомы	22
2.6 Рацематы и их расщепление	24
2.7 Энантиотопные и диастереотопные группы	27
2.8 Конфигурация	29
2.9 Конформация. Конформационный анализ	29
3. ПОНЯТИЕ О ДИНАМИЧЕСКОЙ СТЕРЕОХИМИИ	32
ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ	37
ЛИТЕРАТУРА	48

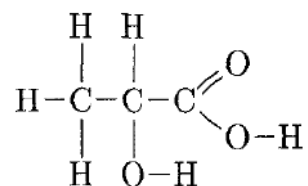
В настоящее время стереохимия стала одним из краеугольных камней органической химии, и в современных учебниках органической химии стереохимические представления вводятся очень рано. В результате появляется возможность объяснить и интерпретировать все органические реакции на базе, включающей и стереохимию. Тем не менее, часто приходится разбивать изложение материала, и студент не может получить ясного и всеобъемлющего представления о стереохимии и ее терминологии.

Методическое пособие поможет перейти к более детальному изучению разделов стереохимии, имеющих фундаментальное значение в различных областях науки - от структурной химии до молекулярной биологии.

ВВЕДЕНИЕ

Термин *стереохимия* (от греческого слова *stereos* - пространственный) относится к пространственному строению молекул (т. е. расположению атомов в пространстве) и к тем химическим реакциям, которые зависят от этого расположения (динамическая стереохимия).

При установлении структуры любого вещества, например молочной кислоты, найденной в кислом молоке, сначала определяют молекулярную формулу, т. е. природу и число атомов, входящих в состав молекулы. В случае молочной кислоты это формула $C_3H_6O_3$. Затем необходимо установить химическое строение, т. е. порядок связи атомов друг с другом; для молочной кислоты получаем формулу



Однако эта формула еще не дает полной информации о веществе. Известны две молочные кислоты: одна обнаружена в кислом молоке (молочная кислота брожения), другая образуется в живой мышце при работе (мясомолочная кислота). По своим физическим и химическим свойствам обе кислоты совершенно идентичны (например, у них одинаковые температура плавления, давление пара, плотность, показатель преломления, кислотность, инфракрасный спектр, спектр ядерного магнитного резонанса и одинаковая реакционная способность по отношению к обычным химическим реагентам). Однако они по-разному вращают плоскость поляризации света: одна - по

часовой стрелке, *правовращающий изомер* (это мясомолочная кислота, или (+)-молочная кислота), а другая — против часовой стрелки, *левовращающий изомер* ((-)-молочная кислота). Более существенно молочные кислоты отличаются по своему биологическому (или биохимическому) поведению; так, только мясомолочная кислота, правовращающий изомер, дегидрируется в пировиноградную кислоту.

Существует большое число примеров таких биохимических различий. Например различие между (+) и (-)-аспарагинами (только (+) или правовращающий изомер сладкий), между природной (+)-глутаминовой и не встречающейся в природе (-)-глутаминовой кислотами (только правовращающий изомер является веществом, улучшающим вкус пищи) и между четырьмя стереоизомерами хлорамфеникола (хлормицетина), из которых только один является антибиотиком.

Понятно, что на молекулярном уровне причина различия между право- и левовращающими молочными кислотами (или другими аналогичными парами соединений с противоположным вращением) имеет большое значение и поэтому вызывает значительный интерес. Ле Бель и Вант-Гофф на основании более ранних предположений Пастера предложили принятое в настоящее время объяснение, согласно которому различие между молочными кислотами вызвано различным расположением атомов в пространстве (*конфигурацией*). Если углеродный атом связан с четырьмя различными заместителями, как в молочной кислоте (CH_3 , H , OH и COOH), то возможны два варианта их расположения (рис. 1), причем образующиеся молекулы не могут быть совмещены (т. е. они не идентичны) и представляют собой зеркальные отображения друг друга. Эти молекулы соответствуют право- и левовращающей формам молочной кислоты. В таком случае говорят, что их конфигурации противоположны, хотя строение одинаково.

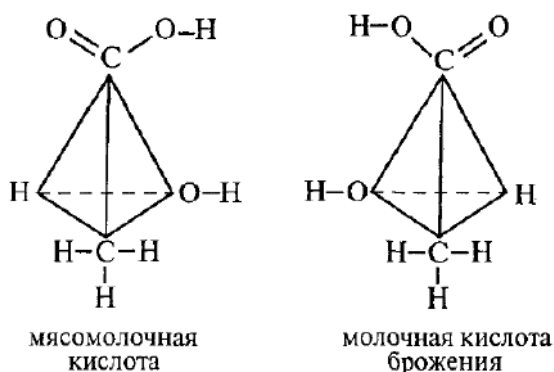


Рис.1 Конфигурация молочных кислот

Обе молочные кислоты имеют одинаковый количественный и качественный состав (формулы $C_3H_6O_3$) и поэтому являются изомерами. Различаются же они только расположением атомов в пространстве и поэтому называются *стереоизомерами*.

1. ИЗ ИСТОРИИ СТЕРЕОХИМИИ

Явление оптической активности было открыто в 1808 г. французским физиком Малюсом. Когда обычный свет (электромагнитные колебания которого могут происходить в любой из бесчисленного множества плоскостей, пересекающихся в направлении распространения луча света) проходит через кристалл исландского шпата (кристаллический карбонат кальция), возникают два луча. Это явление называется *двойным лучепреломлением*, два луча являются *плоскополяризованными* во взаимно перпендикулярных плоскостях, т.е. электромагнитные колебания каждого из лучей происходят в одной плоскости. Призма Николя представляет собой устройство, сделанное из двух кусков исландского шпата таким образом, что один из двух поляризованных лучей проходит через призму, а второй отражается. В поляриметре имеется две призмы Николя, через которые свет проходит последовательно: если призмы расположены параллельно, интенсивность проходящего луча не уменьшается; если угол между призмами острый или тупой, интенсивность луча уменьшается. Если же призмы Николя скрещены, то свет полностью гасится.

В 1813 г. французский физик Био обнаружил, что ряд веществ (такие, как сахар или скипидар), если их поместить между двумя призмами Николя, изменяют угол, при котором наблюдается погашение света. Био установил, что изученные вещества вращают плоскость поляризации света на определенный угол и что вторая призма Николя (первоначально расположенная перпендикулярно первой) должна быть повернута на такой же угол, чтобы снова получить затемненное поле. Так было открыто явление *оптической активности*.

Некоторые вещества, проявляющие оптическую активность (оптически активные), обнаруживают ее только в твердом (кристаллическом) состоянии; в этих случаях ясно, что вращение является свойством кристалла. В 1821 г. английский астроном Гершель показал, что оптическое вращение связано с диссимметрией (хиральностью) кристалла (предмет диссимметричен

(хирален), если он не совмещается со своим зеркальным отображением - как левая и правая перчатки). Однако другие вещества проявляют оптическую активность не только в твердом, но и в жидком (в расплаве или в растворе) или газообразном состоянии. Для таких веществ вращение связано со структурой самих молекул.

Био предложил следующее уравнение для оптического вращения (закон Био):

$$\alpha = [\alpha]lc,$$

где α - вращение в угловых градусах, l - длина пути (через вещество или раствор) и c - плотность или концентрация. Константа пропорциональности $[\alpha]$ зависит не только от природы вещества, но и от длины волны света (λ), температуры и природы растворителя.

Важные открытия в области стереохимии были сделаны Пастером в 50-х гг. XIX в. Пастер знал о существовании двух кислот, выделенных из осадка, образующегося в винных бочках: винной кислоты, которая вращает плоскость поляризации вправо [называемой в настоящее время (+)-винной кислотой], и рацемической кислоты, которая не вращает плоскость поляризации [называемой теперь (\pm)-винной кислотой]. Рассматривая кристаллические соли (+)-винной кислоты (соль натрия-аммония) с помощью лупы, Пастер заметил, что кристаллы диссимметричны и имеют одинаковую конфигурацию. Рассматривая кристаллы натрия-аммонийной соли рацемической кислоты, он обнаружил, что они также диссимметричны, но различны по своей конфигурации, причем одна часть из них имеет ту же конфигурацию (или *хиральность*), что и соль (+)-винной кислоты, а другая - противоположную. С помощью лупы и пинцета Пастер разделил два типа кристаллов соли рацемической кислоты. Затем он растворил их отдельно в воде и обнаружил, что растворы оптически активны, причем один вращает плоскость поляризации вправо, как раствор соли винной кислоты, а другой на такой же угол влево. Таким образом, Пастер механическим путем осуществил то, что в настоящее время называется *расщеплением* исходной смеси одинаковых количеств молекул противоположной хиральности (так называемой *рацемической модификации*). Пастер правильно приписал оптическую активность (+)-винной кислоты диссимметрии самих молекул, а не кристаллов (так как последняя исчезает при растворении). Полученная им неприродная (-)-винная кислота имеет зеркальную по отношению к (+)-винной кислоте конфигурацию, а природная рацемическая или (\pm)-винная кислота представляет собой смесь равных количеств (+)- и (-)-кислот и

неактивна вследствие их взаимной компенсации. Проекционные формулы всех трех винных кислот показаны на рис. 2. На этом рисунке также приведена так называемая мезовинная кислота (III), которая является неактивным стереоизомером I и II; она имеет плоскость симметрии и поэтому не хиральна, она не может вращать плоскость поляризации.



Рис.2 Винные кислоты

Отметим принципиальное различие между рацемической винной кислотой с хиральными молекулами различной конфигурации, имеющимися в равном количестве, оптически неактивной благодаря компенсации, но расщепляемой на (+)- и (-)-изомеры, и мезовинной кислотой с ахиральными по своей природе молекулами и потому не способной к расщеплению на (+)- и (-)-изомеры.

Представление о том, что оптическая активность вызвана асимметрией (хиральностью) молекул, было развито в 1874 г. в работах Ле Беля во Франции и Вант-Гоффа в Голландии. К этому времени уже было известно, что углерод четырехвалентен, т. е. образует связи с четырьмя атомами или группами (Кекуле, 1858). Вант-Гофф (лауреат Нобелевской премии 1901 г.) предположил, что эти четыре атома или группы расположены вокруг центрального атома углерода по вершинам тетраэдра.

Как было показано на примере молочной кислоты (рис. 1), если все четыре заместителя различны, то возможны два варианта расположения, которые относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному отображению. Таким образом, тетраэдрический углеродный атом можно рассматривать как *центр хиральности* (от греческого слова *cheir* — рука), и его часто называют *асимметрическим атомом углерода*. Два различных расположения представляют собой право- и левовращающие *энантиомеры* (*зеркальные* изомеры) хиральной молекулы; смесь равных количеств двух энантиомеров представляет собой *рацемат*.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СТЕРЕОХИМИИ

2.1 Элементы симметрии

Может ли молекула существовать в энантиомерных формах зависит от того, совместима она со своим зеркальным отображением или нет. Это в свою очередь определяется тем, к какой точечной группе симметрии принадлежит молекула. Энантиомерия проявляется только в группах C_n и D_n (по системе обозначений Шёнфлиса). Классификация по группам симметрии основана на существовании или отсутствии определенных элементов симметрии: простых поворотных осей, зеркально-поворотных осей, центров и плоскостей симметрии.

Осью симметрии n -го порядка называется проходящая через молекулу прямая, при повороте вокруг которой на угол, равный $360^\circ/n$, молекула занимает положение, не отличающееся от исходного. В качестве примера можно привести равносторонний треугольник, который имеет ось третьего порядка, проходящую через его центр перпендикулярно плоскости треугольника. Порядок n может принимать любые целые положительные значения (например, 8 для правильного восьмиугольника) или быть неопределенным (например, для круга).

Плоскостью симметрии называется плоскость, проходящая через молекулу таким образом, что половина молекулы по одну сторону от плоскости представляет собой зеркальное отображение другой половины (плоскость симметрии играет роль зеркала). Так, для книги плоскость, проходящая посередине между двумя обложками и разрезающая корешок переплета пополам, будет плоскостью симметрии (если пренебречь текстом).

Центром симметрии называется точка внутри предмета, характеризующаяся тем, что проведенная через нее прямая от любого элемента при продолжении на равное расстояние в противоположном направлении от этой точки встречает идентичный элемент. Так, центр шара является центром симметрии.

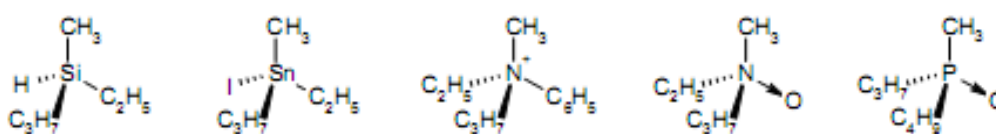
Зеркально-поворотной осью n -го порядка называется прямая, при повороте вокруг которой на угол $360^\circ/n$ и последующем зеркальном отражении в плоскости, перпендикулярной ей, структура переходит сама в себя.

Любой предмет, имеющий плоскость, центр или зеркально-поворотную ось симметрии, можно совместить с его зеркальным отображением; поэтому

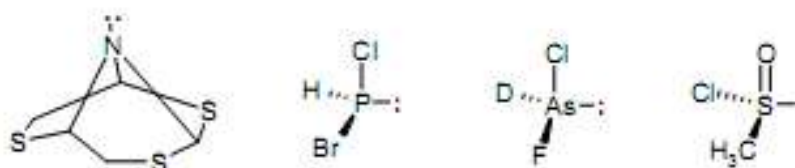
молекулы с этими элементами симметрии не могут существовать в оптически активной форме. Действительно, были синтезированы молекулы с каждым из этих элементов симметрии и было найдено, что они оптически неактивны. Такие молекулы называют симметричными или ахиральными (т. е. лишенные хиральности). С другой стороны, молекулы, имеющие только поворотные оси симметрии или полностью лишенные элементов симметрии, нельзя совместить с их зеркальными отображениями. Такие молекулы являются хиральными и могут существовать в оптически активной форме.

2.2 Основные типы хиральности

Помимо углерода хиральные центры могут образовывать атомы кремния, олова, четырехвалентного азота и фосфора, в четвертичных аммониевых солях и окисях третичных аминов и фосфинов. В этих соединениях центральный атом имеет тетраэдрическую конфигурацию, как и асимметрический атом углерода:



Пирамидальную конфигурацию имеют хиральные центры, образованные атомами трехвалентного азота, фосфора, мышьяка, сурьмы, серы, четвертым заместителем в соединения которых является неподеленная электронная пара:

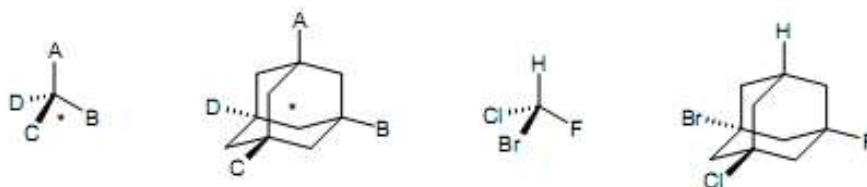


Большинство соединений азота не являются хиральными вследствие инверсии свободной электронной пары.

Центральная хиральность

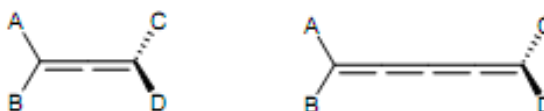
Центральной хиральностью можно назвать хиральность молекул с хиральным центром, имеющим пирамидальную конфигурацию и связанным с четырьмя различными заместителями. Центральной хиральностью обладают, например, производные метана и адамантана.

В энантиомерах ряда адамантана хиральный центр расположен внутри молекулы, где никакого атомы вовсе нет.

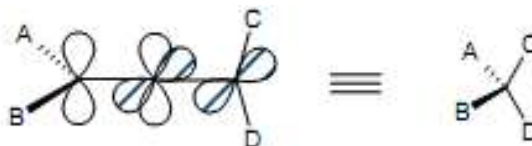


Аксиальная хиральность

Оптической активностью обладают молекулы, имеющие хиральную ось. Хиральная ось имеется, например, в алленах, содержащих различные заместители при sp^2 -гибридных углеродных атомах:

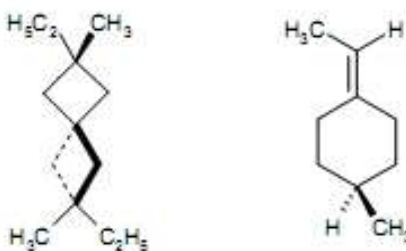


В данном случае ось направлена вдоль двойных связей. Заместители А и В располагаются в плоскости перпендикулярной плоскости заместителей С и D. Это вызвано расположением π -связей в пространстве. Так для всех алленов с четным числом двойных связей и с замещенными несимметрично концевыми атомами углерода наблюдается оптическая активность.

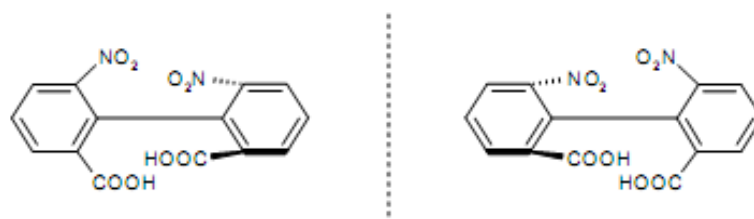


При любом нечетном числе кумулированных двойных связей четыре концевые группы располагаются уже не в разных, а в одной плоскости, например, для 1,2,3-бутатриена. Такие молекулы ахиральны, но для них наблюдается *цис-транс*-изомерия.

Некоторые циклические системы с хиральной осью тоже обладают аксиальной хиральностью

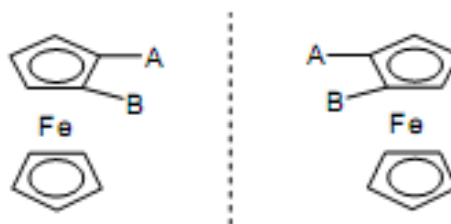


Хиральную ось имеют также оптически активные бифенилы, имеющие в *орто*-положениях объемистые заместители, затрудняющие свободное вращение вокруг С-С связи, соединяющей ареновые кольца. Пространственная изомерия, вызванная отсутствием вращения вокруг простой связи называется *атропиоизомерией*. Этот вид изомерии и есть причина оптической активности 6,6'-динитро-2,2'-дифеновой кислоты:



Планарная хиральность

Плоскость также может являться элементом хиральности молекулы. Плоскость характеризуется тем, что у нее можно различить "верх" и "низ", а также "левую" и "правую" стороны. Из планарно-хиральных молекул наиболее изучены производные ферроцена:



Спиральная хиральность

Спиральная хиральность свойственна спиральным молекулам, например молекулам белков. Спираль может быть закручена влево или вправо, образуя энантиомеры. Например, в гексагелицене одна часть молекулы из-за пространственных препятствий вынуждена располагаться над другой, подобно спирали, следовательно, молекула гексагелицена (построенная из *орто*-конденсированных бензольных колец) может быть представлена парой энантиомеров.



2.3 Энантиомерия и диастереомерия

Выше были рассмотрены стереоизомеры, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение: такие стереоизомеры называются энантиомерами (или оптическими антиподами). Хорошо известными предметами, связанными такими энантиомерными отношениями, являются правая и левая перчатки, винты (и гайки) с правой и

левой резьбой. Энантиомерные предметы одинаково взаимодействуют с симметричными объектами. Так, правая и левая перчатки одинаково укладываются в прямоугольную коробку; винты с правой и левой резьбой одинаково легко ввинчиваются в деревянную доску. Кроме того, конфигурацию хирального объекта нельзя установить, если он находится в совершенно симметричном окружении, но можно обнаружить, что она противоположна конфигурации его энантиомера, или установить ее соотношение с конфигурацией другого хирального объекта. Например, хиральность правой перчатки можно определить как аналогичную хиральности правой руки и противоположную хиральности левой руки; хиральность винта с правой резьбой можно определить как аналогичную хиральности гайки с правой резьбой и т. д. Ясно, что отношение энантиомерных предметов к хиральным объектам не одинаково (правая перчатка имеет совершенно различное отношение к правой и левой руке).

Все, что было сказано о макроскопических объектах, справедливо и для хиральных молекул. Внутренние взаимоотношения атомов и групп в молекуле одинаковы в энантиомерах (как расстояние между большим и указательным пальцами одно и то же для правой и левой перчаток). В результате энантиомеры ведут себя аналогично по отношению к ахиральным химическим реагентам или при измерении скалярных физических величин. Они реагируют с одинаковой скоростью с ахиральными реагентами, давая либо одни и те же, либо энантиомерные вещества. Они также идентичны по своим скалярным физическим свойствам (температура плавления, давление пара, температура кипения, показатель преломления, плотность, ультрафиолетовый и инфракрасный спектры и спектр ядерного магнитного резонанса, масс-спектр, дипольный момент, кислотность и т. п.). Однако с хиральными реагентами они реагируют с различными скоростями (так различно отношение левой и правой перчаток к правой руке) и по-разному ведут себя при измерении нескаларных физических величин, таких, как оптическое вращение или дисперсия оптического вращения. Существенное различие в поведении энантиомеров по отношению к хиральным реагентам видно на примере биохимических реакций между хиральными субстратами и ферментами. Обычно реакционная способность двух энантиомеров по отношению к ферменту настолько различна, что в реакцию вступает только один из двух энантиомеров. Различия во вкусе, запахе и фармакологических свойствах энантиомеров объясняются их неодинаковым взаимодействием с хиральными ферментативными системами в организме человека.

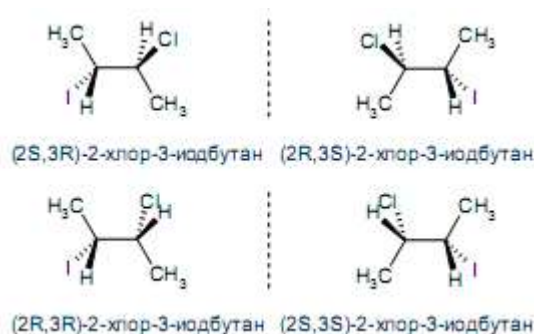
Стереизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются *диастереомерами*. В качестве примера можно привести мезовинную кислоту (рис. 2) и, например, (+)-винную кислоту. Оба соединения имеют одинаковое строение, но различаются частично расположением атомов, т.е. это стереоизомеры. Поскольку они не являются энантиомерами, их можно классифицировать как диастереомеры. Диастереомеры, как правило, имеют совершенно различные физические свойства, так как в них в отличие от энантиомеров расположение соответствующих атомов и групп относительно друг друга не одинаково. Например, если расположить молекулярные модели винных кислот таким образом, чтобы карбоксильные группы (которые объемисты и испытывают некоторое диполь-дипольное отталкивание) были максимально удалены друг от друга, то в (+)-винной кислоте гидроксильные группы будут сближены, а в мезовинной – нет (рис. 3). В (-)-винной кислоте расположение подобно расположению в (+)-энантиомере.



Рис.3 Перспективные проекции молекул винных кислот

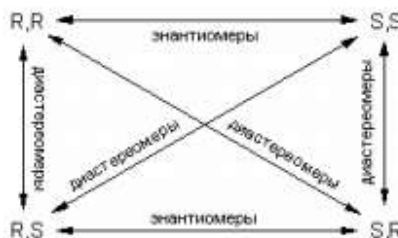
Различные расстояния между соответствующими группами в диастереомерах обуславливают различия в физических и химических свойствах. Например, (+)-винная кислота и ее (-)-энантиомер плавятся при 174°C, в то время как температура плавления *мезо*-формы 151°C; последняя имеет меньшую плотность, менее растворима в воде и является менее сильной кислотой по сравнению с (+)- и (-)-энантиомерами.

В качестве второго примера рассмотрим молекулу 2-хлор-2-иодбутана:

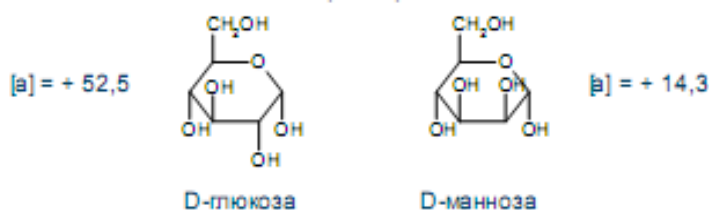


$2R,3R$ и $2S,3S$ изомеры являются парой энантиомеров, $2R,3S$ и $2S,3R$ - другой парой (о номенклатуре стереоизомеров см. ниже). Для них одинаковы температуры кипения и плавления, растворимость, плотность, спектры и другие свойства.

Однако $(2R,3S)$ -2-хлор-3-йодбутан и $(2R,3R)$ -2-хлор-3-йодбутан обладают различными свойствами, эти изомеры являются парой диастереоизомеров.



Диастереоизомерными считают любые комбинации пространственных изомеров, не составляющие пару оптических антиподов. Например, D -глюкоза и D -манноза:



К тому же D -глюкоза и D -манноза являются *эпимерами*, т.е. диастереомерами, различающимися конфигурацией только одного из нескольких асимметричных атомов.

Термин *аномеры* обозначает пару диастереомерных моносахаридов, различающихся конфигурацией гликозидного атома в циклической форме. Например, аномерами являются α - D - и β - D -глюкопиранозы.

В виде диастереомеров могут существовать молекулы, содержащие более одного хирального центра (такие, как винные кислоты), а также алкены типа $abC = Ccd$ (где $a \neq b$ и $c \neq d$) и циклические соединения, в которых два или более атома цикла содержат разные заместители (примеры см. на рис. 4).

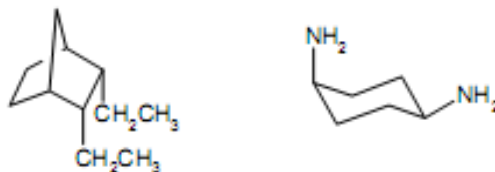
Этот последний тип изомерии часто называют *цис-транс-изомерией* или *геометрической изомерией*, чтобы отличить его от оптической изомерии, рассмотренной выше.

Цис- и *транс-*изомеры различаются между собой пространственной ориентацией атомов или групп атомов молекуле по отношению к некоторой плоскости, например, плоскости двойной связи или плоскости цикла.

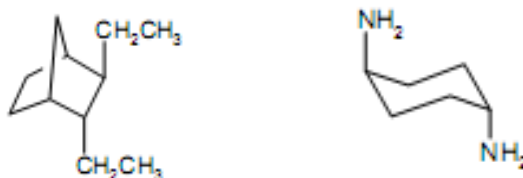
Цис-транс-изомерия в кольце

Два заместителя у алициклического кольца могут располагаться по одну или по разные стороны кольца. Такие изомеры, называемые *цис-транс-изомерами*, отличаются друг от друга по своим физическим свойствам.

В *цис-*изомерах, два одинаковых заместителя расположены по одну сторону плоскости цикла.

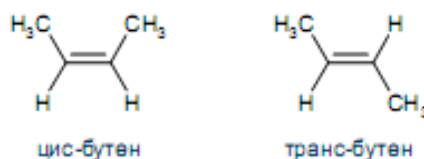


В *транс-*изомерах два заместителя находятся по разные стороны плоскости цикла.

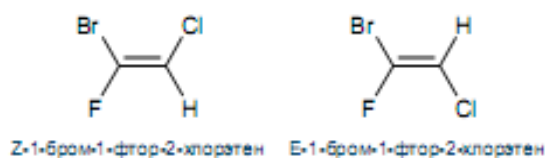


Цис-транс-изомерия относительно двойной связи

В алкенах и их производных положение заместителей рассматривается относительно двойной связи. Так как внутреннее вращение вокруг двойной связи невозможно, то наблюдаются устойчивые конфигурации. В *цис-*изомерах два одинаковых заместителя расположены по одну сторону плоскости двойной связи, в *транс-*изомерах – по разные стороны.

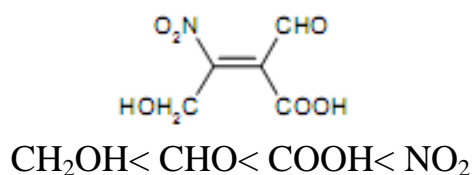


Z,E-номенклатуру используют в алкенах содержащих четыре различных заместителя при двойной связи C=C. Соединение, содержащее четыре различных заместителя, два старших из которых находятся по одну сторону от плоскости двойной связи, называется *Z-изомером* (Z, от немецкого Zusammen – вместе); по разные стороны – *E-изомером* (E, от немецкого Entgegen – напротив).

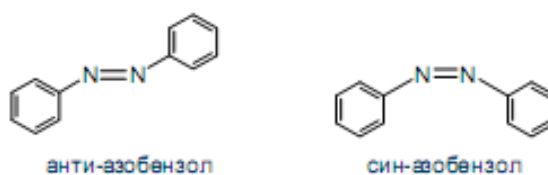


Старшинство заместителей определяют по их атомным номерам. В случае с 1-бром-1-фтор-2-хлорэтенем $H < F < Cl < Br$. Если же номера одинаковы (в случае изотопов), то старшим считается атом с наибольшей атомной массой $^{35}Cl < ^{37}Cl$.

Если атомы в первом слое одинаковы, рассматривают второй слой, затем третий и т.д.:



Аналогом *Z,E*-изомерии относительно связи $C=C$ является *син-анти-изомерия* относительно связей $C=N$ или $N=N$. *Анти* соответствует *E*, *син* - *Z*.



Различие между оптической и геометрической изомерией не является четким, что видно на примере 1,2-диметилциклопентанов (рис.4): *цис*-изомер представляет собой *мезо*-форму, а *транс*-изомер существует в виде пары энантиомеров. Таким образом, эта циклическая система представляет собой пример соединения, которое может проявлять как диастереомерию (*цис*- и любой из *транс*-изомеров), так и энантимерию (два зеркальных *транс*-изомера).

Поскольку установлено, что диастереомеры различаются по химическим и физическим свойствам, включая и устойчивость, можно понять, почему энантиомерные молекулы, одинаково реагирующие с симметричными реагентами, ведут себя различно по отношению к хиральным молекулам, таким, как ферменты.

$\text{CH}_3\text{CHBrCHONCH}_3$. Эта молекула может существовать в виде четырех стереоизомеров. На рис. 5 в верхнем ряду приведены четыре различных изображения одного стереоизомера; во втором ряду приведены проекционные формулы Фишера всех четырех стереоизомеров.

В боковой проекции молекула видна сбоку в своей нормальной конформации или при таком расположении групп, которое соответствует заторможенной конформации. В перспективной проекции молекулу рассматривают под некоторым углом.

В проекции Ньюмена молекулу рассматривают вдоль связи $\text{C}-\text{C}$.

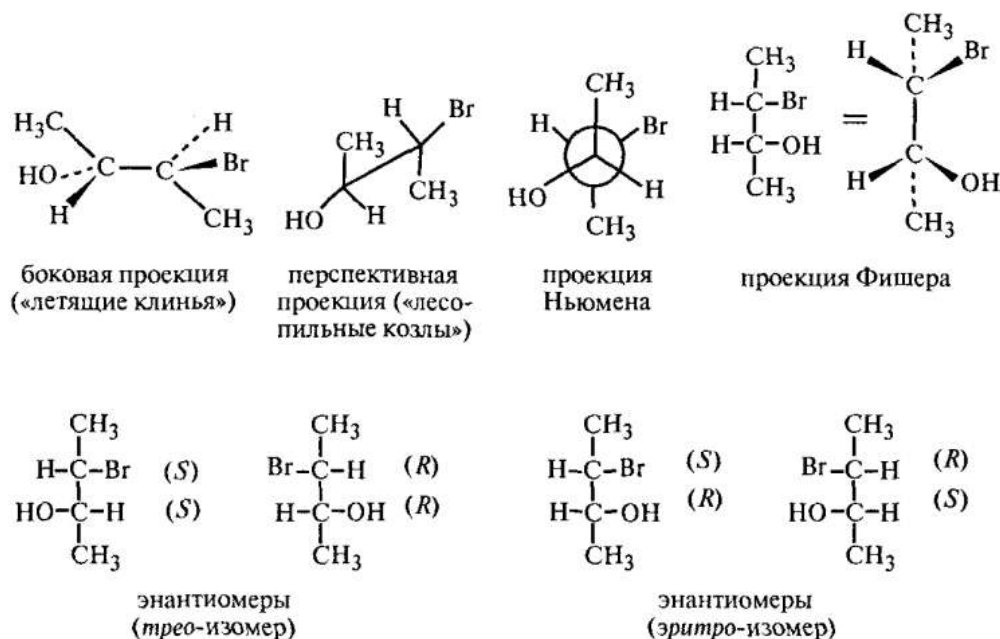


Рис.5 Стереоизомеры 3-бром-2-бутанола

Проекция Фишера в отличие от трех других изображает молекулу в заслоненной конформации со связью C_2-C_3 в плоскости проекции, CH_3 -группами (C_1 и C_4), расположенными за плоскостью проекции, и H , OH и Br при C_2 и C_3 , находящимися перед плоскостью проекции.

На рис. 6 приведены более простые проекции Фишера для молекул с одним хиральным центром; они соответствуют мясомолочной кислоте [(-)-молочной кислоте] и молочной кислоте брожения [(+)-молочной кислоте], представленным на рис. 1. Верхняя и нижняя группы (CH_3 , COOH) при повороте располагаются за плоскостью проекции, а боковые группы (H , OH) –перед этой плоскостью.

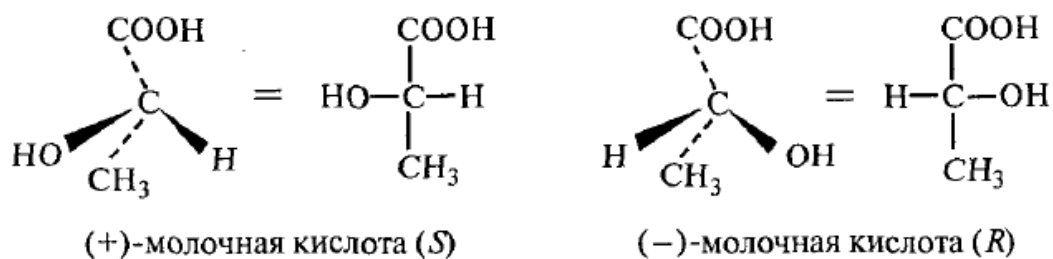


Рис.6 Проекционные формулы Фишера молочной кислоты

Мало дать удобное двумерное изображение хирального центра, необходимо отразить расположение групп вокруг такого центра (конфигурацию) в стандартном названии соединения. Существующая в настоящее время *система Кана-Ингольда-Прелога* использует символы *R* или *S* для обозначения каждого хирального центра в зависимости от его конфигурации. Чтобы обозначить хиральный центр соответствующим символом *R* или *S*, определяют старшинство заместителей - *a*, *b*, *c* и *d* (см. ниже). Предположим, что последовательность $a > b > c > d$. Тогда на хиральный центр смотрят со стороны, противоположной младшему заместителю *d* (по связи C—*d*): если старшинство остальных заместителей уменьшается по часовой стрелке $a > b > c$, то такая конфигурация обозначается *R*, а если против часовой стрелки, то конфигурацию обозначают символом *S* (для запоминания полезно мнемоническое правило: уменьшение старшинства по часовой стрелке *R* подобно тому, как рука движется по часовой стрелке при написании верхней части латинской буквы *R*. Уменьшение старшинства против часовой стрелки можно связать в написании буквы *S* против часовой стрелки).

R,S-обозначения можно определять и по проекционной формуле Фишера. Для этого в ней младший заместитель должен быть расположен в нижней части формулы; если старшинство заместителей $a > b > c$ уменьшается по часовой стрелке, то конфигурацию обозначают знаком *R*, а если против часовой стрелки, то знаком *S* (рис.7).

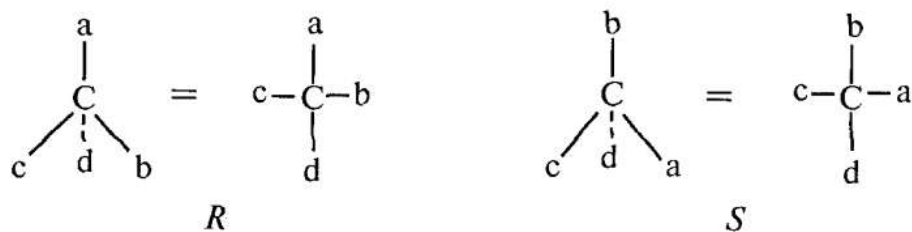


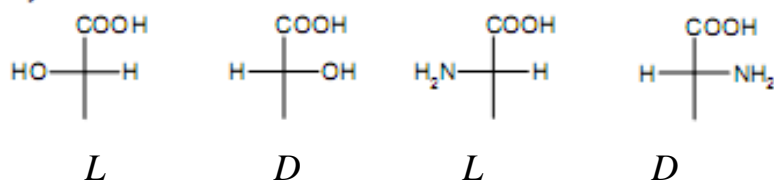
Рис.7 *R,S*-номенклатура

Если в проекционной формуле Фишера внизу находится не младший заместитель, то можно с помощью перестановки трех заместителей подряд или четного числа перестановок двух заместителей привести формулу к такому виду, что младший заместитель займет положение внизу (одна такая перестановка приводит к обращению конфигурации). Для определения последовательности a, b, c, d используют следующие правила старшинства.

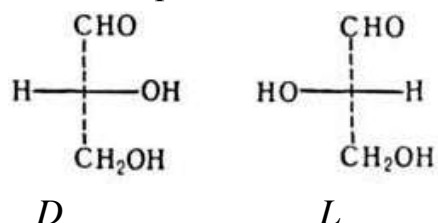
1. Атомы, связанные с хиральным центром, располагаются в порядке уменьшения их атомных номеров, например $\text{Br} > \text{Cl} > \text{C} > \text{H}$.
2. Если атомы, соединенные с хиральным центром, одинаковы, то учитывают связанные с ними заместители и, если необходимо, переходят далее к следующему слою и т. д. Согласно этому правилу, $\text{CH}_3\text{CH}_2 > \text{CH}_3$ (так как $\text{C} > \text{H}$) и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 > \text{CH}_3\text{CH}_2$ (по той же причине; рассматривается еще более удаленный атом). Если два заместителя связаны с разным числом одинаковых атомов, то старшинство отдается заместителю с большим числом атомов. Это приводит к следующей последовательности: $(\text{CH}_3)_3\text{C} > (\text{CH}_3)_2\text{CH} > \text{CH}_3\text{CH}_2$ ($3\text{C} > 2\text{C} > 1\text{C}$) и $\text{CH}(\text{OR})_2 > \text{CH}_2\text{OR}$ ($2\text{O} > 1\text{O}$).
3. Атомы, связанные двойной связью, считаются за два атома (или за три в случае тройной связи); для атомов, имеющих менее четырех заместителей, отсутствующие заместители заменяются гипотетическими с нулевым атомным номером. Согласно этому правилу, группировка CHO имеет преимущество перед группировкой CH_2OH (но не перед $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).
4. Если различие только в изотопном замещении, то старшим является атом с большим массовым числом (т. е. $\text{D} > \text{H}$). Если два лиганда различаются только по их конфигурации, то *R* старше *S*, а *cis* старше *trans*.

Если в молекуле имеется несколько хиральных центров, каждый получает свое обозначение; так, первый из четырех стереоизомерных 3-бромбутанолов-2 (рис. 5) обозначается как (2*S*,3*S*)-3-бром-2-бутанол, а (+)-винная кислота (рис. 2) – как (2*R*,3*R*)-винная кислота.

D,L-номенклатура – исторически первая и ныне еще употребляемая в первую очередь для гидроксикислот, аминокислот и сахаров система номенклатуры оптических антиподов, основана на сравнении проекционной формулы стереоизомера с проекционной формулой некоего стандартного вещества, выбранного в качестве "ключа". Так, для α -оксикислот и альфа-аминокислот ключом является верхняя часть их проекционной формулы: если гидрокси- или аминогруппа в стандартно написанной формуле Фишера находится слева, используют обозначение *L*, если справа – *D*.



В углеводах обозначения D или L относятся к нижнему асимметрическому центру. Ключом служит глицериновый альдегид:



2.5 Число стереоизомеров. *мезо*-Формы. Псевдоасимметрические атомы

Поскольку существует два возможных расположения заместителей вокруг хирального атома (две конфигурации), введение второго хирального центра в молекулу приводит к увеличению числа стереоизомеров вдвое. Если имеется n хиральных атомов, то число стереоизомеров будет равно 2^n .

Поскольку обычно для каждой конфигурации существует энантиомер (зеркальное отражение), то 2^n стереоизомеров образуют 2^{n-1} диастереомерных пар энантиомеров. Однако существуют случаи «вырождения», когда некоторые из предсказанных изомеров на самом деле нельзя различить, и тогда общее число изомеров меньше, чем предсказывает формула. Это случается, когда в молекуле имеется два или большее число одинаковых хиральных центров, как, например, в винных кислотах (рис. 2) или в 1,2-диметилциклопентанах (рис. 4). Винные кислоты имеют два одинаковых хиральных центра (*СНОНСООН), и для них существует всего три изомера: (+)- и (-)-формы и неактивный стереоизомер. Аналогичная стереоизомерия наблюдается и для 1,2-диметилциклопентанов. В этих случаях неактивный диастереомер называется *мезо-формой*, например мезовинная кислота (рис. 2) и мезо-1,2-диметилциклопентан (или *цис*-1,2-диметилциклопентан) (рис. 4).

В некоторых молекулах можно обнаружить атомы, которые при изменении конфигурации дают пару диастереомеров. Такие атомы называются *псевдоасимметрическими*. Для них характерно то, что из

четырёх заместителей два различны (но ахиральны), а два других являются энантиомерными (формула $CXYZ_RZ_S$). Примером соединений с псевдоасимметрическими атомами углерода могут служить тригидроксиглутаровые кислоты (рис. 8).

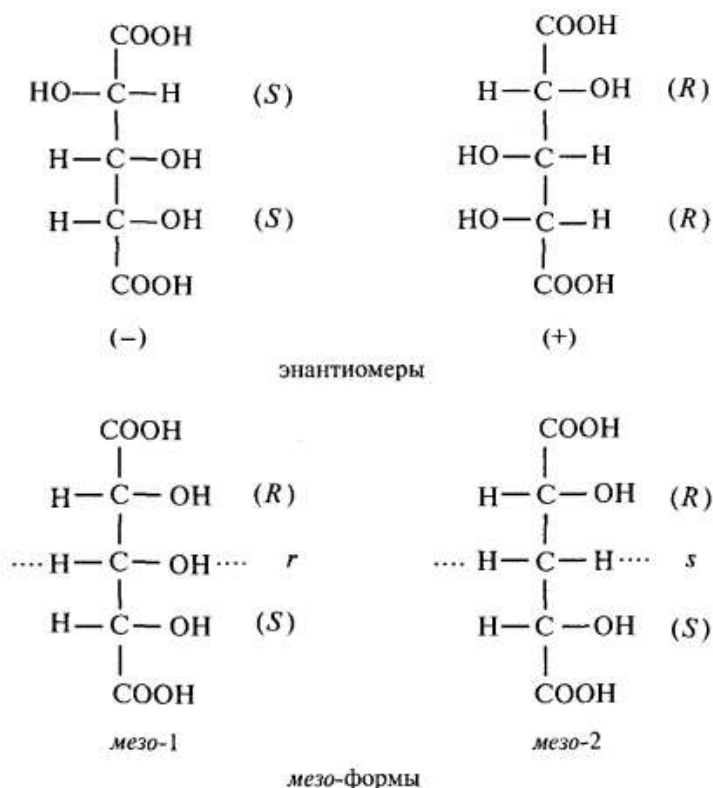


Рис.8 Тригидроксиглутаровые кислоты

В первых двух изомерах центральный углеродный атом (C_3) является ахиральным (это не противоречит тому факту, что молекула в целом хиральна), так как заместители (-СНОНСООН) одинаковы в обоих изомерах. Здесь изменение окружения не приводит к изменению молекулы (новую молекулу можно превратить в исходную поворотом на 180°). В двух других стереоизомерах (которые являются ахиральными мезо-формами) C_3 удовлетворяет условиям псевдоасимметрического атома: изменение его конфигурации превращает один ахиральный диастереомер (мезо-1) в другой (мезо-2). Для псевдоасимметрических атомов приняты обозначения *r* и *s* вместо R и S.

Молекулы типа $abx\text{C}-\text{C}aby$, в которых имеется два различных хиральных центра, существуют в виде двух диастереомерных пар энантиомеров. Первая пара называется *трео*-, а вторая - *эритро*-изомером (рис. 5). Приставки *трео* и *эритро* происходят от названий тетроз - треозы и эритрозы ($\text{CH}_2\text{ОНСНОНСНОНСНО}$), имеющих соответствующие конфигурации. Действительно, ранний интерес к стереохимии возник

благодаря исследованиям сахаров, многие из которых имеют общую формулу $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_n\text{CHO}$ и n хиральных центров.

2.6 Рацематы и их расщепление

Рацемат - это совокупность равных количеств правовращающих (+) и левовращающих (-) энантиомерных молекул одного и того же вещества. Очевидно, что рацематы существуют только на макроскопическом, а не на молекулярном уровне; отдельные молекулы, если они хиральны, являются либо право-, либо левовращающими, но не в обе стороны одновременно. В зависимости от характера фаз рацематы могут быть рацемическими смесями, рацемическими соединениями или рацемическими твердыми растворами. Следует отметить, что рацемическая форма с одинаковым количеством двух типов молекул соответствует более неопределенному или неупорядоченному состоянию, чем чистый энантиомер (единственный тип молекул), поэтому при переходе от энантиомера к рацемату наблюдается увеличение неупорядоченности и энтропии. Этот процесс, называемый *рацемизацией*, является термодинамически выгодным и может быть осуществлен различными путями (например, нагреванием или под действием кислот, оснований и металлических катализаторов).

На рис. 9 приведены примеры двух наиболее общих путей создания хиральных центров в реакциях замещения и присоединения. Примером реакции замещения является синтез 2-бромпропановой кислоты бромированием пропановой кислоты. Поскольку оба атома водорода в исходной кислоте одинаково легко замещаются на бром, то два энантиомера 2-бромпропановой кислоты должны получаться в равных количествах; в результате образуется рацемическая модификация. Аналогично в реакции цианистого водорода с ацетальдегидом, приводящей к нитрилу молочной кислоты, обе стороны связи $\text{C}=\text{O}$ одинаково легко доступны для атаки цианид-ионом, поэтому должны образовываться равные количества двух энантиомерных нитрилов молочной кислоты.



Рис.9 Синтез рацемических модификаций

Поскольку обычно синтез приводит к рацемическим формам, сразу же возникает два вопроса: как получают чистые энантиомеры в лаборатории и почему многие природные вещества, такие как (+)-винная кислота, сахара (например, глюкоза), алкалоиды (например, хинин), стероиды (например, холестерин), витамины (например, аскорбиновая кислота, витамин С), полипептиды и белки (например, инсулин), антибиотики (например, пенициллин) и многие другие, встречаются в природе в виде одного энантиомера? Некоторые вещества, например молочные кислоты, встречаются в природе в виде обоих энантиомеров, но в различных источниках и обычно не находятся вместе в виде рацемической формы.

Для получения чистых энантиомеров в лаборатории существует несколько методов, но все они, кроме первого, требуют наличия других чистых энантиомеров из природных источников. Первый метод — это механическое разделение энантиомерных кристаллов. Примером может служить расщепление винной кислоты, впервые проведенное Пастером и описанное выше. Под термином *расщепление* подразумевается разделение рацемата на энантиомеры. Разделение энантиомерных кристаллов — единственный метод расщепления, не требующий другого хирального вещества, однако он не является общим. Даже в тех случаях, когда этот метод применим, проведение его трудоемко, поскольку требует выращивания больших кристаллов; кроме того, трудно или иногда фактически невозможно различить кристаллы противоположной конфигурации. Поэтому обычно используются другие методы, из которых наиболее важным является расщепление через диастереомерные соли или с помощью ферментов.

При расщеплении через диастереомерные соли расщепляемое соединение сначала превращают с помощью соответствующей химической реакции в кислоту или основание (если расщепляемое соединение уже является кислотой или основанием, то эта первая стадия не требуется). Предположим теперь, что расщепляемое соединение представляет кислоту (\pm)-А, которая реагирует в растворе с оптически активным основанием (-)-Б (часто природного происхождения, например бруцином). При этом образуются две соли - (+)-А•(-)-Б и (-)-А•(-)-Б. Поскольку соли представляют собой диастереомерные соединения, то они, как правило, отличаются по физическим свойствам; например, они могут иметь различную растворимость и одна из солей может кристаллизоваться лучше другой. Менее растворимую соль [допустим, (+)-А•(-)-Б] отфильтровывают, кристаллизуют до чистого состояния и разлагают сильной кислотой, чтобы получить чистый энантиомер (+)-А. Расщепляющий агент (-)-Б обычно можно регенерировать и использовать снова. Более растворимую соль (-)-А•(-)-Б иногда можно также довести несколькими кристаллизациями до чистого состояния, но обычно выделяют оптически нечистую (-)-А действием кислоты и очищают превращением в другую менее растворимую соль, например (-)-А•(-)-В (где (-)-В — другое оптически активное основание, например цинхонидин), которую кристаллизуют до получения чистой соли и после разложения получают чистую (-)-А.

Пути использования ферментов для расщепления рацематов основаны на том, что в живых организмах ферментативные системы реагируют с тем энантиомером, который встречается в природе. Например, Пастер обнаружил, что грибок плесени *Penicillium glaucum* разрушает природную (+)-винную кислоту, но не разрушает (-)-энантиомер, который не встречается в природе. Если в синтетическую (\pm)-винную кислоту внести эту плесень, то разрушаются молекулы (+)-кислоты и в растворе остаются молекулы (-)-кислоты; таким путем из ферментированной смеси получают чистую (-)-кислоту. В другом случае вместо разрушения один из двух энантиомеров подвергается химическому превращению. Например, при расщеплении синтетических α -аминокислот на оптически активные аминокислоты (из которых построены все природные белки) рацемическую кислоту сначала ацилируют и получают рацемическую ациламинокислоту. Последнюю затем гидролизуют в присутствии фермента ацилазы, получаемого из почек свиньи. Ферментативный гидролиз затрагивает только ацетильные производные природных (обычно S) аминокислот; эти аминокислоты

получаются таким образом в свободном состоянии и легко отделяются от оставшихся ацетильных производных (R)-аминокислот. Свободные (R)-аминокислоты можно получить гидролизом оставшихся (R)-ацетиламиноацетатов обычными химическими методами (например, в присутствии соляной кислоты).

В настоящее время широкое распространение получило хроматографическое расщепление, расщепление кристаллизацией из оптически активных растворителей, асимметрические превращения или асимметрические синтезы (в отсутствие ферментов) и т. п.

Имеется две возможности появления оптически активных веществ в природе. Первая - это процесс, аналогичный механическому разделению энантиомеров, проведенному Пастером, с тем отличием, что в насыщенный раствор рацемического соединения вносится затравка - кристалл одного из энантиомеров или псевдоморфный кристалл (кристалл другого вещества с аналогичной решеткой). Зародышевый кристалл может образоваться случайно и самопроизвольно (как это происходит при других самопроизвольных кристаллизациях). Если после внесения затравки одного энантиомера маточный раствор отделить (например, декантировать) от кристаллов энантиомера, то тем самым достигается расщепление. Другая возможность появления оптически активных веществ - это асимметрический синтез в присутствии асимметрического физического фактора, например циркулярнополяризованного света, образующегося при отражении обычного света от поверхности озера. Показано, что фотохимические реакции, проходящие под влиянием циркулярнополяризованного света, приводят к оптически активным соединениям.

Эффективность расщепления определяется *оптической чистотой* расщепленного материала, т. е. отношением величины вращения полученного вещества к максимальному вращению, возможному для чистого энантиомера того же вещества.

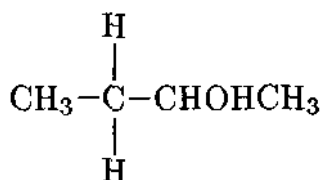
2.7 Энантиотопные и диастереотопные группы

Если два атома или две группы в молекуле можно совместить при вращении молекулы таким образом, что новая структура не отличается от исходной, то такие группы считаются эквивалентными. В качестве примера можно привести атом водорода в дихлорметане CH_2Cl_2 . Молекула имеет ось симметрии, что является необходимым и достаточным условием для

существования эквивалентных атомов или групп. Замена любой из двух (или более) эквивалентных групп новым атомом или группой дает только одну новую молекулу; так, замена любого водорода в CH_2Cl_2 на бром дает один и тот же дихлорбромметан.

Однако существуют атомы или группы, которые кажутся одинаковыми, но тем не менее не совмещаются при повороте молекулы. В качестве примера можно привести два атома водорода группы CH_2 в пропановой кислоте (рис. 9). Следует отметить, что замена одного или другого из этих двух атомов водорода приводит к разным молекулам: образуются молекулы, относящиеся друг к другу, как предмет к своему зеркальному отображению, т. е. (+)- и (-)-формы 2-бромпропановой кислоты. В пропановой кислоте атомы водорода называются *энантиотопными*. Наиболее важным свойством энантиотопных атомов или групп является их различное поведение в хиральной среде, например в присутствии фермента. Например, опыты с мечеными атомами показали, что только один из двух энантиотопных водородов в этиловом спирте удаляется при окислении его в ацетальдегид в присутствии фермента алкогольдегидрогеназы.

Группы или атомы, замещение которых приводит к диастереомерам, не являются ни эквивалентными, ни энантиотопными, они различны в любом окружении - хиральном или ахиральном. Такие группы называются *диастереотопными*. В качестве примера можно привести атомы водорода в метиленовой группе 2-бутанола



Как видно из рис. 5 (нижний ряд, вторая и третья формулы), замещение одного или другого водорода в данном энантиомере 2-бутанола на бром приводит к диастереомерным 3-бром-2-бутанолам, которые из-за различия в энергии образуются в неравных количествах. Таким образом, диастереотопные атомы водорода не только дают диастереомерные продукты, но по-разному реагируют даже с ахиральными реагентами. На самом деле они находятся в совершенно различном химическом окружении (а не в зеркальном окружении, как энантиотопные атомы) и различаются как по физическим, так и по химическим свойствам. Например, в спектрах ЯМР эти протоны дают различные резонансные сигналы.

2.8 Конфигурация

Под *конфигурацией* молекулы подразумевается определенное расположение атомов или групп вокруг хиральной части или частей молекулы. Молочная кислота может существовать в виде (R)- и (S)-конфигураций, приведенных на рис. 6. Конечно, возникает вопрос, какому пространственному расположению групп соответствует каждая из двух известных молочных кислот (право- и левовращающая), другими словами, какую конфигурацию — R или S — имеет (-)-молочная кислота? Ответ на этот вопрос был получен только в 1951 г., когда Бийо, Пирдмен и Ван Боммел (работавшие в той же лаборатории, в которой за 77 лет до них работал Вант-Гофф) методом аномального рассеяния рентгеновских лучей (обычный рентгеноструктурный анализ не позволяет различить зеркальные изомеры) установили, что (+)-винная кислота имеет конфигурацию, приведенную на рис. 2, т. е. (R, R). Конфигурация большинства других соединений была установлена корреляцией непосредственно или косвенным путем с (+)-винной кислотой, причем использовался принцип минимальных структурных изменений. Так, конфигурация (-)-молочной кислоты (рис. 6) была определена путем химического замещения одной из групп СНОНСООН в (+)-винной кислоте (рис. 2) на СН₃-группу (для этого потребовалось несколько последовательных химических реакций).

Кроме химической корреляции для определения конфигурации предложены метод квазирацематов, динамические корреляции и методы, основанные на измерении дисперсии оптического вращения.

Определение конфигурации вещества (так же, как и его строения) имеет очень большое значение, поскольку нельзя правильно предсказать физические, химические и биохимические свойства хирального соединения, пока его конфигурация не установлена экспериментально.

2.9 Конформация. Конформационный анализ

Для такой молекулы, как этан (рис. 10), в принципе возможно существование бесконечного числа расположений, отличающихся положением атомов водорода при С₁ относительно атомов водорода при С₂. Эти расположения, называемые *конформациями*, превращаются друг в друга вращением вокруг простой (одинарной) связи С—С. До 30-х гг. XX в. считалось, что вращение вокруг простых связей свободно (т. е. происходит

неизмеримо быстро) и, следовательно, нельзя обнаружить индивидуальные конформеры, приведенные на рис. 10.

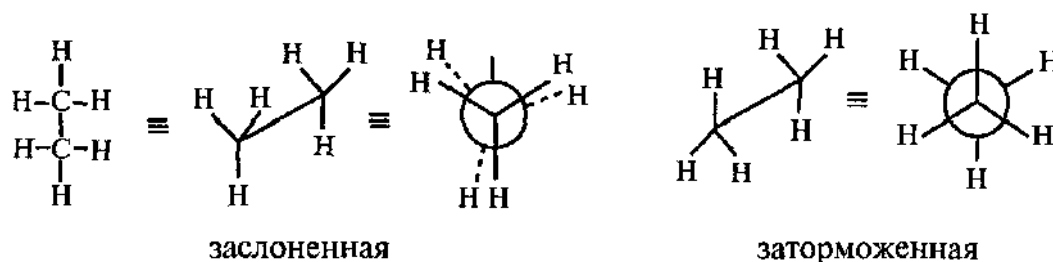


Рис.10 Конформации этана

Однако в середине 1930-х гг. были получены данные, свидетельствующие об ошибочности такой точки зрения: в 1936 г. Питцер показал, что экспериментально найденные и рассчитанные термодинамические характеристики этана плохо согласуются, если не допустить существования энергетического барьера для свободного вращения вокруг простой С—С-связи, равного приблизительно 3.0 ккал/моль. Дальнейшие исследования позволили установить, что максимум энергии наблюдается, когда атомы водорода при соседних углеродных атомах сближены (*заслоненная конформация*, рис. 10), а минимум энергии соответствует максимальному удалению водородных атомов (*заторможенная конформация*, рис. 10).

Благодаря наличию энергетического барьера большинство молекул этана существует при комнатной температуре в заторможенной или почти заторможенной конформации; при этом происходит незначительная крутильная осцилляция молекул.

Для 1,2-дибромэтана (рис. 11) картина более сложная: здесь существует три минимума энергии (два из них соответствуют энантиомерным конформациям, поэтому их энергии одинаковы; энергия третьего отлична) и три максимума (два одинаковых, третий отличный). Конформации и их названия приведены на рис. 11. На оси абсцисс откладывают значение диэдрального (торсионного) угла, или угла кручения τ , в данном случае представляющего угол между плоскостями Вг-С₁-С₂ и С₁-С₂-Вг. На оси ординат откладывают энергию.

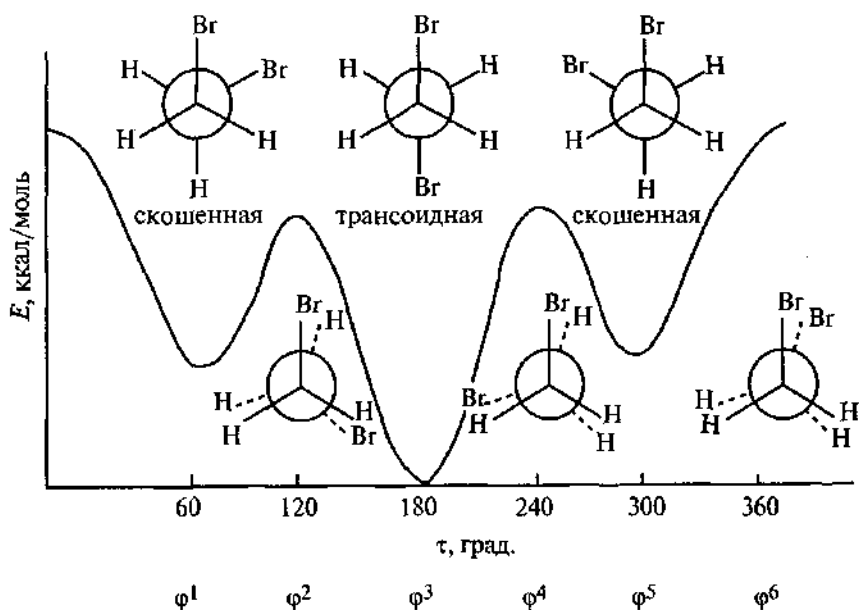


Рис.11 Конформации 1,2-дибромэтана

Энергетические максимумы расположены при 0 и 120° (и повторяются при 240 и 360°) и соответствуют заслоненным конформациям. Конформация, в которой атомы брома заслоняют друг друга, обладает наибольшей энергией, поскольку здесь имеется как пространственное, так и электростатическое отталкивание атомов брома. Минимум энергий при 180° соответствует так называемой *трансоидной* конформации, поскольку в этом случае как пространственные, так и электростатические взаимодействия минимальны. Конформации при 60 и 300° называются *скошенными*, энергия их больше из-за взаимодействия атомов брома.

Конформационный анализ — это анализ физических и химических свойств соединения с точки зрения предпочтительной конформации (или конформационного состава, если возможно существование нескольких предпочтительных конформаций). Часто вывод о конформации (или конформационном равновесии) можно сделать на основании некоторых физических или химических свойств и затем использовать знание конформации для предсказания других физических и химических свойств. Возможность такого предсказания и является целью исследования структуры.

3. ПОНЯТИЕ О ДИНАМИЧЕСКОЙ СТЕРЕОХИМИИ

Существует важный аспект стереохимии, касающийся пространственной направленности химических реакций. Этот раздел называют *динамической стереохимией*. Динамическая стереохимия представляет интерес с двух разных точек зрения. С одной стороны, это направленный синтез нужного стереоизомера, или так называемый *стереоселективный синтез*. Часто только один из всех возможных стереоизомеров встречается в природе или находит применение (например, как лекарственное вещество). Если этот стереоизомер является чистым энантиомером, то обычно его получают расщеплением рацемата с помощью одного из описанных выше методов, хотя иногда можно использовать асимметрический синтез (особенно асимметрический синтез в присутствии фермента). Часто нужен только один из нескольких возможных диастереомеров. Например, природный холестерин является одним из 254 диастереомеров. В предполагаемом синтезе холестерина необходимо разделить 127 диастереомерных пар (прежде чем провести окончательное расщепление), что представляет невыполнимую задачу. Ясно, что рациональнее выбрать такой синтез, в результате которого будет получаться только необходимый диастереомер (и, возможно, несколько других, если этого нельзя избежать). На рис. 12 в качестве простого примера приведен стереоселективный синтез *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанолов из 4-*трет*-бутилциклогексанона. Обычное химическое или каталитическое восстановление кетона приводит к смеси *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанолов. Если эта смесь состоит из равных количеств двух диастереомеров, то реакция является *нестереоселективной*.

Реакция, в результате которой образуется исключительно один стереоизомер, называется *стереоспецифичной*.

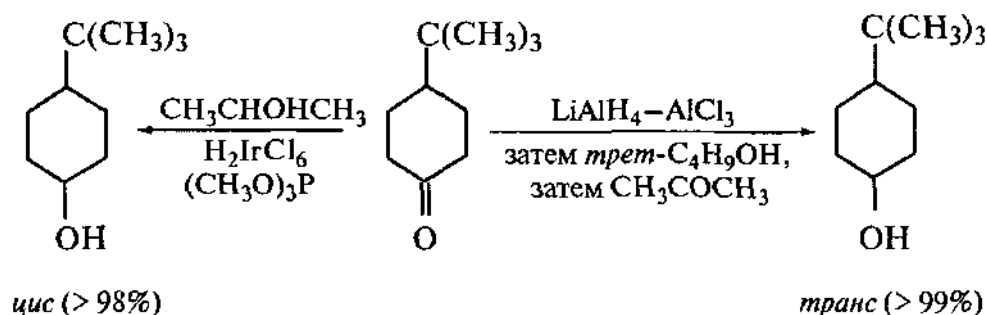


Рис. 12 Стереоселективное восстановление 4-*трет*-бутилциклогексанона

С другой стороны, динамическая стереохимия имеет дело с механизмом реакции как таковым. Химики используют различные методы, в том числе изучение кинетики, влияния минимальных структурных изменений, изотопных эффектов и т. п., для получения подробной информации о всех деталях химического превращения. Стереохимические исследования имеют большое значение при установлении механизма реакций. В качестве примера реакции, при изучении которой важную роль сыграли именно стереохимические исследования, можно привести реакцию нуклеофильного замещения. Это реакция типа $R-X + :Y^- \rightarrow R-Y + :X^-$, где R - органический заместитель, а X и Y — нуклеофилы (органические или неорганические). Стереохимическое направление этой реакции было изучено Вальденом (1896 г.), который обнаружил, что при гидролизе (+)-хлорантарной кислоты гидроксидом калия образуется (-)-яблочная кислота (рис.13). Однако при проведении гидролиза в присутствии влажной окиси серебра получалась (+)-яблочная кислота. Ясно, что в одной из этих реакций происходило обращение конфигурации. Реакция, идущая с обращением конфигурации, была названа *вальденовским обращением*, но Вальден не знал, при каком гидролизе (в присутствии KOH или AgOH) происходит обращение конфигурации; потребовалось 30 лет для установления стереохимического направления реакций замещения.

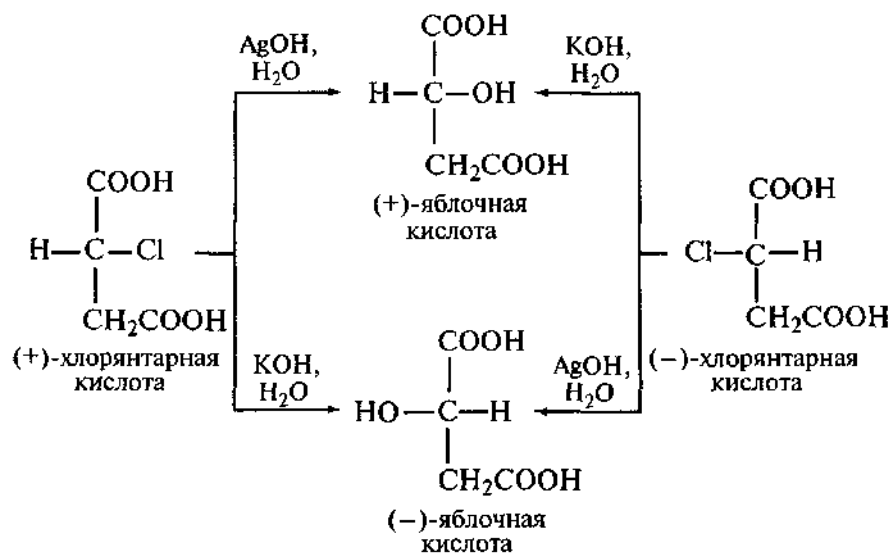


Рис.13 Вальденовское обращение

На рис. 14 показан активированный комплекс в реакциях нуклеофильного замещения, которые относятся к типу так называемого бимолекулярного замещения (S_N2). Из рисунка ясно, почему на этой стадии происходит

обращение конфигурации. Атакующая нуклеофильная частица, в данном случае CH_3COO^- , подходит к молекуле со стороны, противоположной уходящей частице Br^- .

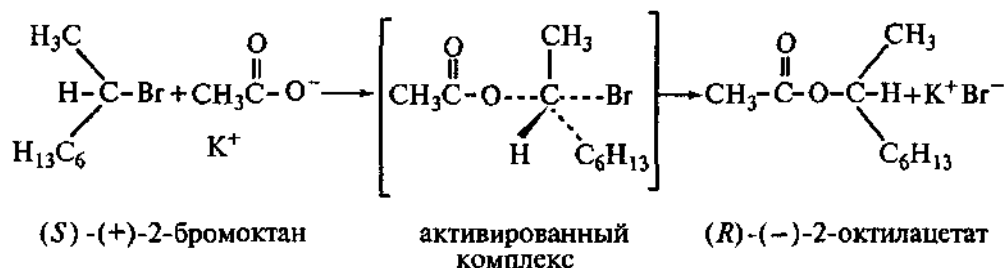


Рис. 14 Обращение конфигурации при бимолекулярном нуклеофильном замещении

Установлено стереохимическое направление многих других реакций. Известен ряд перегруппировок, затрагивающих насыщенный (четырёхвалентный) атом углерода; в качестве примера можно привести так называемую перегруппировку Гофмана (рис. 15). В этой и многих других аналогичных перегруппировках мигрирующая группа (в данном случае $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3$) сохраняет конфигурацию.

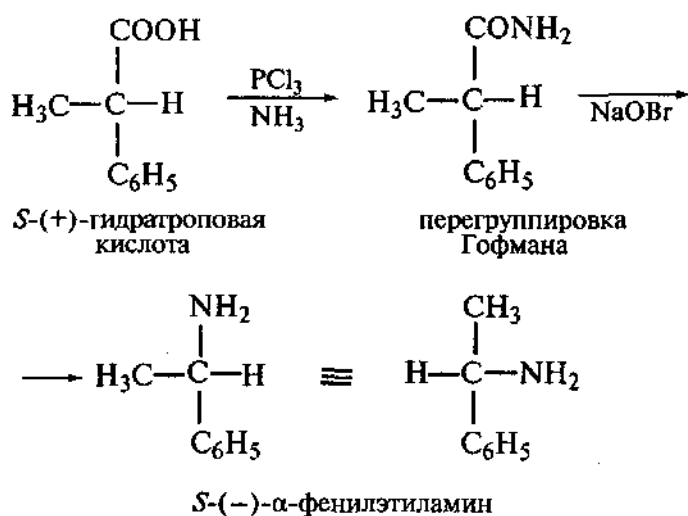


Рис. 15 Перегруппировка Гофмана

Для ненасыщенных соединений хорошо изучены реакции присоединения к алкенам и алкинам. Каталитическое гидрирование алкинов обычно приводит к *цис*-алкенам (рис. 16), так как водород с поверхности катализатора приближается к тройной связи с одной стороны. Аналогично восстановление действием B_2H_6 с последующим гидролизом уксусной кислотой приводит к *цис*-алкену (рис. 42).

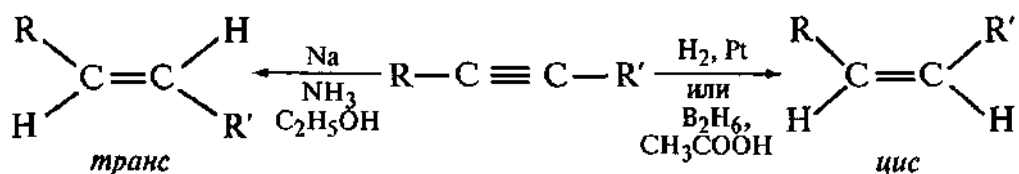


Рис.16 Стереохимия восстановления алкинов

Напротив, восстановление ацетиленов натрием в аммиаке происходит целиком как *транс*-присоединение водорода и приводит к *транс*-алкену; в этой реакции в качестве промежуточных продуктов могут образовываться дианион $\text{R}-\text{C}^-=\text{C}^--\text{R}'$ или анион-радикал $\text{R}-\text{C}^{\cdot-}=\text{C}^--\text{R}'$, в которых стремление электронов находиться на максимальном расстоянии (вследствие электростатического отталкивания) определяет стереохимическое направление реакции. Присоединение оснований, например CH_3ONa к алкинам также происходит с образованием *транс*-алкена.

При каталитическом гидрировании алкенов преимущественно происходит *цис*- (или *син*-) присоединение водорода (как и у алкинов). Реакции, в которых одновременно присоединяются две частицы от одной и той же молекулы, также преимущественно идут как *цис*-присоединение. К таким реакциям относится образование гликолей $\text{RCHONCHONR}'$ при окислении алкенов $\text{RCH}=\text{CHR}'$ тетраоксидом осмия или перманганатом калия, а также образование спиртов $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ при действии B_2H_6 на алкены $\text{RR}'\text{C}=\text{CHR}''$ с последующим окислением пероксидом водорода в щелочной среде.

Для алкенов характерны реакции электрофильного присоединения, при котором частица, обедненная электронами, присоединяется к богатой электронами двойной связи с образованием положительно заряженного промежуточного соединения, которое затем реагирует с основанием, давая конечный продукт. В ряде изученных случаев промежуточное соединение является циклическим и в результате реакция представляет *транс*- (или *анти*)-присоединение. Таким образом присоединяются галогены, хлорноватистая кислота, формальдегид и муравьиная кислота (реакция Принса). Особый интерес представляет присоединение перуксусной кислоты в присутствии минеральной кислоты, поскольку промежуточное циклическое соединение (эпоксид) устойчиво и может быть выделено, если перуксусную кислоту прибавлять к алкену в отсутствие минеральной кислоты.

Как показано на рис. 17, присоединение брома к 2-бутену идет как *транс*-присоединение, так же как и обратная реакция - ионное элиминирование брома из 2,3-дибромбутана, приводящее к 2-бутену.

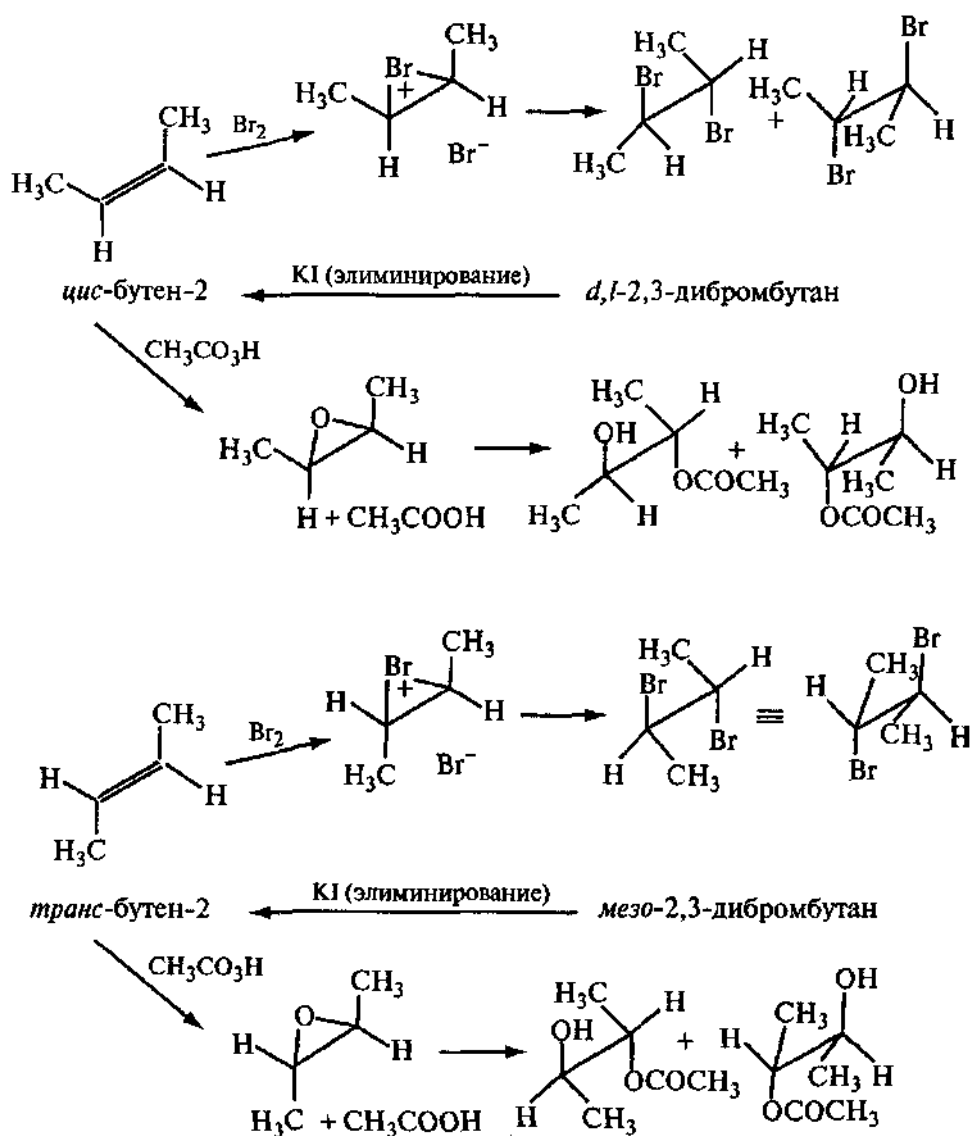


Рис. 17 Электрофильное *транс*-присоединение и *транс*-элиминирование

ВОПРОСЫ И УПРАЖНЕНИЯ

1. Дайте определения терминам «строение» и «конфигурация». Чем отличаются приводимые ниже соединения - строением или конфигурацией?
 - а) молочная кислота $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$ и 3-гидроксипропановая кислота $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 - б) (+)- и (-)-молочные кислоты;
 - в) (-)-молочная и 3-гидроксипропановая кислоты;
 - г) 3- и 4-метилциклогексанола;
 - д) *цис*- и *транс*-3-метилциклогексанола;
 - е) *цис*- и *транс*-4-метилциклогексанола;
 - ж) 1-хлорпропен $\text{ClCH}=\text{CHCH}_3$, 2-хлорпропен $\text{CH}_2=\text{CClCH}_3$ и 3-хлорпропен (хлористый аллил) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$;
 - з) *цис*- и *транс*-1-хлорпропены.
2. Дайте определения следующим понятиям: а) хиральный центр; б) энантиомер; в) рацемическая модификация. Приведите примеры.
3. Дайте определение понятиям: структурные изомеры, стереоизомеры, конформационные (поворотные) изомеры, геометрические изомеры, оптические изомеры. Определите вид изомерии у каждой пары соединений. Сравните физические и химические свойства изомеров: а) бутан и изобутан; б) 1,3-бутадиен и 2-бутин; в) *цис*- и *транс*-2-бутены; г) право- и левовращающий 2-бромбутаны.
4. Определите удельное вращение кониина, токсического компонента болиголова, если раствор, содержащий 0.75 г/10 мл и помещенный в трубку поляриметра длиной 1 дм, показывает вращение при 25°C (D линия Na, 589 нм) +1.2°. Каково удельное вращение энантиомера кониина?
5. Определите, какое вращение покажет раствор кониина (см. № 3) с концентрацией 0.35 г/мл, помещенный в трубку поляриметра длиной 5 см (D линия Na, 589 нм). Каково будет значение наблюдаемого вращение, если а) концентрацию увеличить в два раза, б) длину трубки увеличить в два раза? Как изменится в этих условиях удельное вращение?

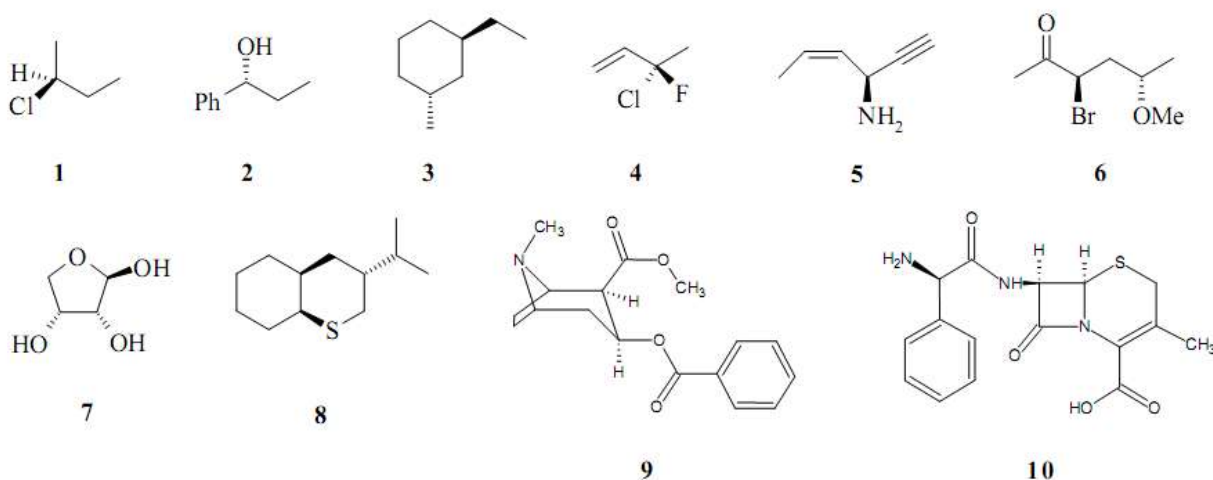
6. Рассчитайте концентрацию раствора кониина (см. № 3), показывающего вращение $+ 2.0^\circ$ в трубке длиной 1 дм (D линия Na, 589 нм).
7. Новое вещество, которое по предположению должно быть хиральным, показывает нулевое вращение в определенном растворителе. Значит ли это, что данное соединение хиральным не является?
8. Удельное вращение чистого энантиомера некоего соединения $+12^\circ$. Каким будет наблюдаемое вращение, если а) соединение получено в результате реакции с 20% рацемизацией и 80% сохранением конфигурации, б) 80% рацемизацией и 20% инверсией конфигурации?
9. Оптическая чистота (ОЧ) вещества определяется как отношение наблюдаемого вращения его образца к удельному вращению чистого стереоизомера ($ОЧ = \alpha_{набл}/[\alpha]_D \cdot 100\%$). а) Какова оптическая чистота образца соединения, выделенного из реакции и имеющего $\alpha_{набл} = + 6.0^\circ$ при $[\alpha]_D = +12^\circ$? б) Рассчитайте процентный (мольн. %) состав полученной смеси стереоизомеров.
10. Укажите, являются ли приведенные ниже пары соединений энантиомерами или диастереомерами:
- (+)- и (-)-винные кислоты (рис. 2);
 - (-)-винная и мезовинная кислоты (рис. 2);
 - цис*- и *транс*-1,2-дихлорэтилены $ClCH=CHCl$;
 - (+)- и (-)-*цис*-3-метилциклогексанола;
 - цис*- и *транс*-3-метилциклогексанола.
11. Изобразите пространственные формулы следующих соединений:
- (*R*)-2-хлорбутана, б) (*S*)-3-гексанола, в) (*S*)-1,2-дибромпропана, г) (*R*)-2,3-диметилпентана, д) (*S*)-2-бром-2-хлорбутана, е) (1*R*,2*R*)-2-амино-1-фенил-1-пропанола.
12. По каким свойствам отличаются энантиомеры: а) температура кипения, б) температура плавления, в) ИК-спектр, г) спектр ЯМР, д) УФ-спектр, е) оптическое вращение, ж) дисперсия оптического вращения или круговой дихроизм, з) показатель преломления, и) дипольный момент, к) свободная энергия, л) реакционная способность по отношению к ахиральным

химическим реагентам, м) реакционная способность по отношению к хиральным химическим реагентам, в частности, ферментам?

13. Отличаются ли диастереомеры по указанным в вопросе 5 свойствам?

14. В литературе часто употребляется термин *цис-транс*-изомерия (или геометрическая изомерия). Соответствует ли этот термин понятию энантиомерии или диастереомерии?

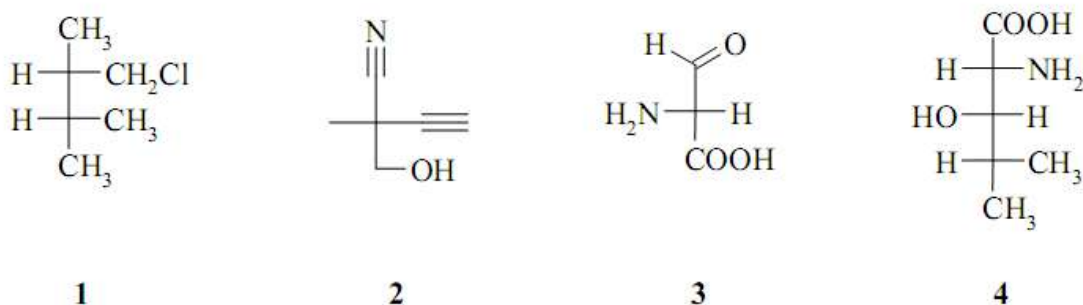
15. Определите абсолютную конфигурацию стереогенных центров следующих соединений:



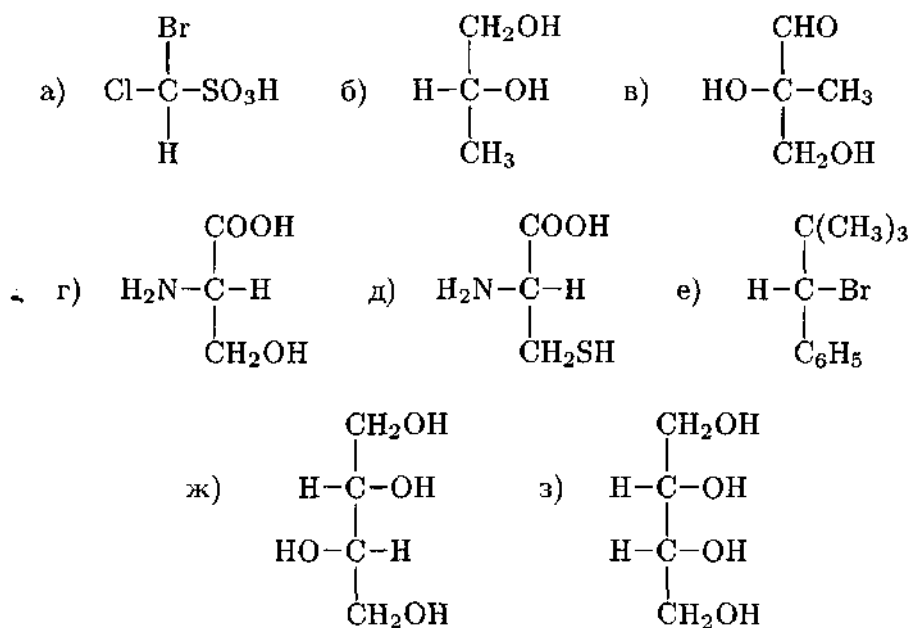
16. Нарисуйте проекционные формулы Фишера для следующих соединений:

- хлорбромметансульфо кислота (любой энантиомер);
- мезо*-2,3-дибромбутан;
- оптически активный 2,3-дибромбутан (любой энантиомер);
- эритро*-пентандиол-2,3 (любой энантиомер);
- трео*-пентандиол-2,3 (любой энантиомер).

17. Определите абсолютную конфигурацию следующих соединений:



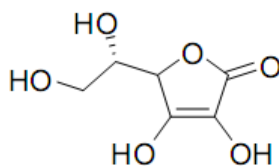
18. Укажите конфигурацию (R или S) для следующих соединений:



19. Нарисуйте проекционные формулы Фишера для следующих соединений:

- (R)-молочная кислота (2-гидроксипропановая кислота);
- (S)-аланин (2-аминопропановая кислота);
- (R)-1-фенилэтанол;
- (R,R)-винная кислота;
- (R)-*n*-ClC₆H₄CHONC₆H₅;
- (S)-3-метил-1-пентен.

20. Определите абсолютную конфигурацию асимметрического центра аскорбиновой кислоты (витамина С):



21. Алкалоид эфедрин имеет формулу:

Определите абсолютную конфигурацию асимметрических центров.

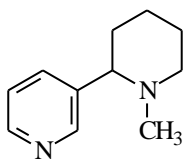
22. Цистеин – заменимая аминокислота, участвующая в регуляции процессов обмена веществ, представляет собой L-1-амино-2-меркаптопропионовую кислоту. Изобразите его структурную формулу и дайте название по R,S-номенклатуре.

23. Левомецитин (антибиотик широкого спектра действия) представляет собой D(-)-трео-1-пара-нитрофенил-2-дихлороацетиламинопропандиол-1,3. Изобразите его структуру в виде проекционной формулы Фишера.

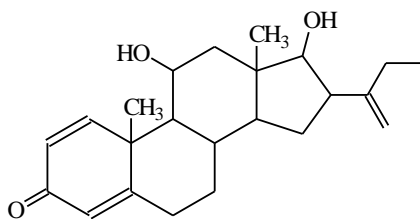
24. Сколько стереоизомеров возможно для следующих соединений:

- а) эфедрин $C_6H_5CHONCH(NHCH_3)CH_3$;
- б) альдопентоза $CH_2OHCHONCHONCHONCHO$;
- в) дигидробензоин (1,2-дифенилэтандиол-1,2) $C_6H_5CHONCHONC_6H_5$;
- г) $CH_3CHClCHClCHClCH_3$;
- д) 3-метилциклогексанол;
- е) 4-метилциклогексанол;
- ж) 1,3-диметилциклогексан

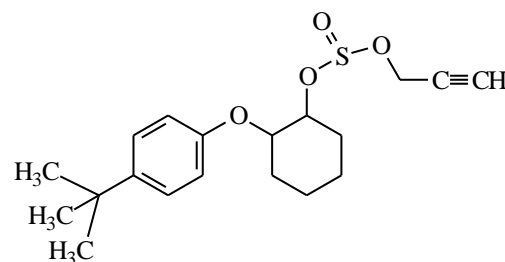
25. Определите количество асимметрических центров и число стереоизомеров для следующих соединений:



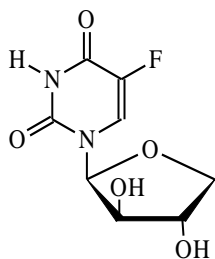
Никотин



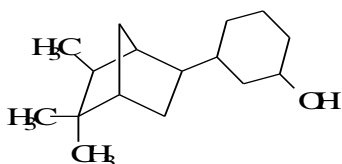
Преднизолон
(противовоспалительное и
противоаллергическое средство)



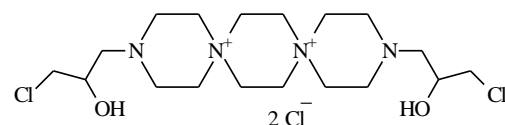
Пропаргит (акарицид против растительноядных клещей)



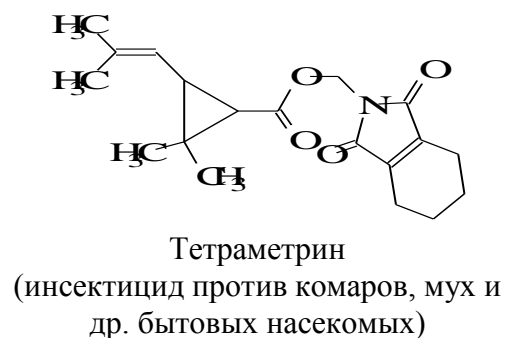
Фторафур
(противоопухолевое средство)



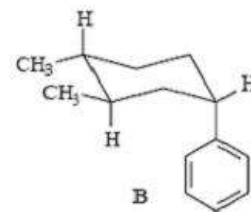
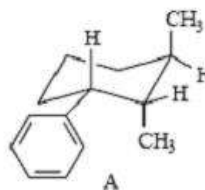
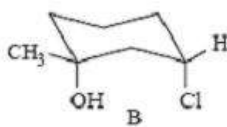
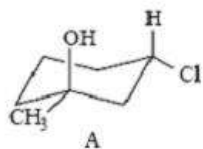
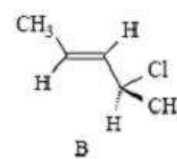
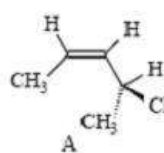
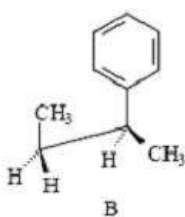
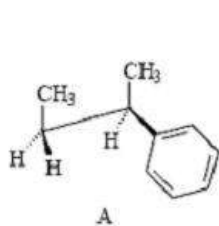
Сантадилол
(душистое вещество с запахом санталового масла)



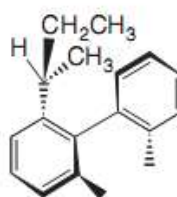
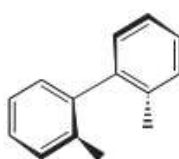
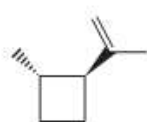
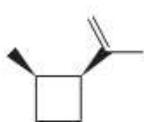
Проспидин (противоопухолевое средство)



26 Установите стереохимические отношения в парах следующих соединений:



27. Нарисуйте энантимеры следующих соединений:



28. Нарисуйте стереохимические проекции для следующих соединений:

а) *цис*-циклобутан-1,2-дикарбоновая кислота,

б) *транс*-циклобутан-1,2-дикарбоновая кислота,

в) *цис*-циклобутан-1,3-дикарбоновая кислота,

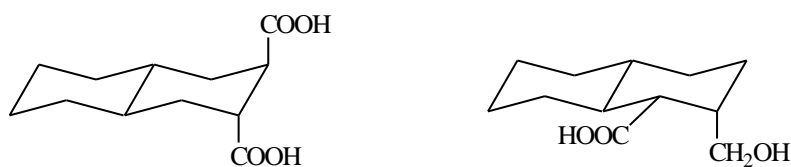
г) *транс*-циклобутан-1,3-дикарбоновая кислота.

Определите конфигурацию хиральных соединений.

29. Определите, какое из соединений является хиральным:

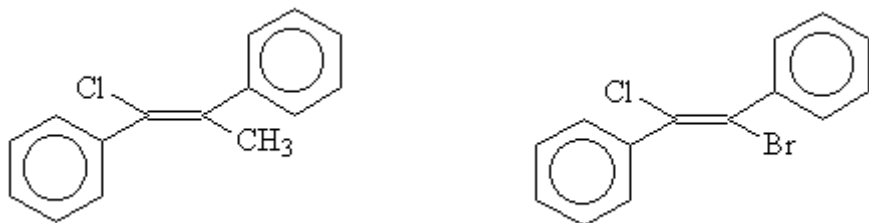
- а) *транс*-циклопентан-1,2-дикарбоновая кислота,
- б) *цис*-циклопентан-1,2-дикарбоновая кислота,
- в) *транс*-циклопентан-1,3-дикарбоновая кислота,
- г) *цис*-циклопентан-1,3-дикарбоновая кислота.

30. Как расположены друг относительно друга функциональные группы в приведённых ниже соединениях? Возможно ли образование ангидрида из первого соединения и лактона со второго?

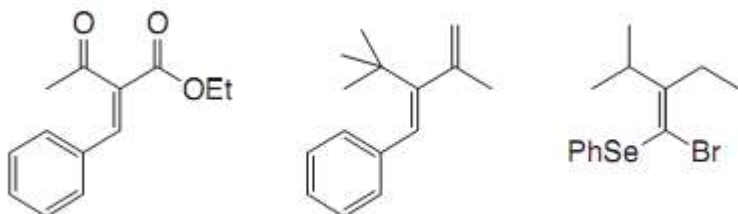


31. Бомбикол - феромон тутового шелкопряда - представляет собой 10*E*,12*Z*-гексадекадиен-1-ол. Изобразите его структурную формулу.

32. Назовите по *Z*,*E*-номенклатуре следующие соединения:

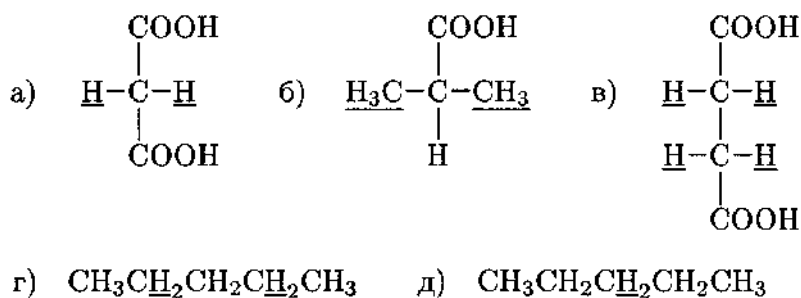


33. Определите, *Z* или *E* изомеры изображены ниже:

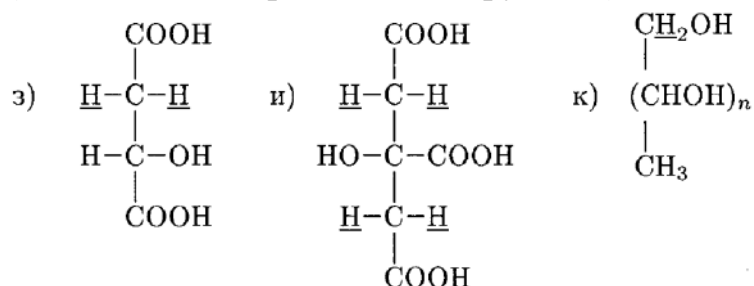


34. У приведенных ниже соединений отметьте хиральные, ахиральные и прохиральные центры. Для хиральных соединений приведите пространственные формулы энантиомеров. У прохиральных укажите энантиотопные группы:
 а) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$; б) CH_3CHBrF ; в) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; г) $\text{CH}_3\text{CHClCH}_3$; д) $\text{CH}_3\text{CHClCH}_2\text{CH}_3$.

35. Укажите, являются ли подчеркнутые атомы или группы в приведенных ниже соединениях эквивалентными («гомотопными»), энантиотопными или диастереотопными:



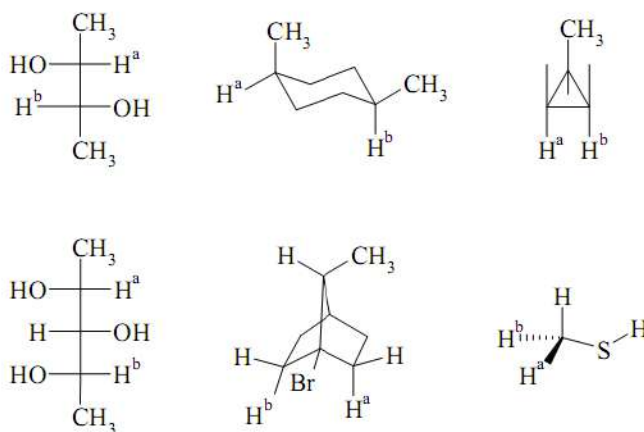
е) атомы водорода СНОН-групп в мезовинной кислоте (рис. 2);
 ж) атомы водорода СНОН-групп в (-)-винной кислоте;



36. Для всех соединений, приведенных в задании 13, укажите:

а) будут ли подчеркнутые протоны давать в спектре ЯМР одинаковые или разные сигналы;
 б) будут ли они эквивалентны по отношению к ферменту.

37. Определите, являются ли в следующих структурах протоны H^a и H^b идентичными, энантиотопными или диастереотопными. Ответ поясните



38. Возможна ли *цис-транс*-изомерия для следующих соединений:

- а) C1CH=CHC1 ;
- б) HOOCCH=CHCOOH ;
- в) ангидрид кислоты из пункта б);
- г) $\text{CH}_3\text{CH=CHC1}$;
- д) $(\text{CH}_3)_2\text{C=CHCH}_3$;
- е) $\text{CH}_2=\text{CHC1}$;
- ж) $\text{CH}_3\text{CH=CHCH}_3$;
- з) $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$.

39. Какой из изомеров (*цис* или *транс*) в случае $\text{CH}_3\text{CH=CHCH}_3$, CHC1=CHC1 и $\text{CH}_3\text{CH=CHC1}$ имеет больший дипольный момент, более высокую температуру кипения и более устойчив?

40. Имеются две бутылки с надписью «1,2-циклопентандиол». Одна из них содержит вещество с температурой плавления 30°C , а другая - вещество с температурой плавления 55°C . Оба вещества являются оптически неактивными. Предложите метод определения, в какой из емкостей находится *цис*-, а в какой *транс*-1,2-циклопентандиол, без использования каких-либо справочных данных.

41. Присоединение циановодорода к бензальдегиду с последующим кислотным гидролизом приводит к миндальной кислоте $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)COOH}$. Бромирование фенилуксусной кислоты $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$ с последующим гидролизом также дает миндальную кислоту. Будет ли полученная в обоих случаях миндальная кислота оптически активной? Ответ поясните. Как

можно получить оптически активную миндальную кислоту в лаборатории, если указанные выше методы не пригодны?

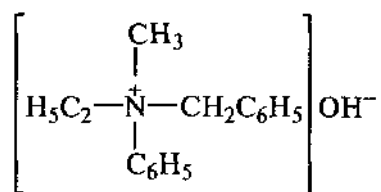
42. Для расщепления аминокислот используют ацилазу из почек свиньи. Сначала ацилируют рацемическую аминокислоту, затем ациламинокислоту гидролизуют в присутствии фермента и свободную кислоту отделяют от ацильного производного ее энантиомера. Обнаружено, что полученная таким путем оптически активная аминокислота имеет конфигурацию природного энантиомера (обычно *S*), а оставшаяся ациламинокислота соответствует неприродному (*R*)-изомеру. Объясните этот факт.

43. Рассмотрите вращение вокруг центральной связи в бутане. Сколько существует заслоненных конформаций и сколько заторможенных? Укажите трансoidные и скошенные (антиперипланарные и синклинальные) конформации.

44. Во всех приведенных ниже реакциях теряется оптическая активность. Объясните, почему это происходит.

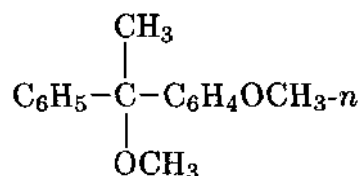
а) Оптически активный $C_6H_5COCH(CH_3)C_2H_5$ обрабатывают щелочью;

б) оптически активный



восстанавливают амальгамой натрия до метилэтиланилина (и толуола);

в) Оптически активный $n-CH_3OC_6H_4CHClC_6H_5$ подвергают сольволизу в метиловом спирте до соответствующего метилового эфира



45. Какие вещества получаются в следующих реакциях:

а) присоединение dibорана B_2H_6 к 1-метилциклогексену с последующим окислением пероксидом водорода в щелочной среде;

б) присоединение брома к циклогексену;

- в) присоединение бромноватистой кислоты к *транс*-2-гексену с последующей обработкой сильным основанием (образование эпоксида);
- г) прямое эпоксидирование *транс*-2-гексена пербензойной кислотой;
- д) размыкание эпоксидного цикла в соединении, полученном в вопросе г) действием бромоводорода;
- е) при той же реакции с подкисленной водой;
- ж) действие пероксида водорода и тетраоксида осмия на *транс*-3-гексен;

46. При ацетоллизе оптически активного тозилата *трео*-3-фенил-2-бутанола $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTs})\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$ образуется неактивный ацетат *трео*-3-фенил-2-бутанола без примеси *эритро*-изомера. Объясните данный факт.

47. Объясните, почему при пиролизе ацетата *транс*-2-фенилциклогексанола образуется главным образом 1-фенилциклогексен и уксусная кислота, а при пиролизе ацетата *цис*-изомера - в основном 3-фенилциклогексен и уксусная кислота.

48. При гидрировании алкенов на платине (H_2/Pt) наблюдается *син*-присоединение водорода. Это происходит вследствие адсорбирования водорода на поверхности катализатора и прохождения реакции через четырёхцентровое переходное состояние. Какие продукты получают при восстановлении приведенных ниже алкенов А-С – рацемические или *мезо*-формы?



49. Какое стереохимическое строение имеет продукт (или продукты), полученный обработкой *транс*-3-гексена последовательно OsO_4 и NaHSO_3 ?

50. Какой вывод можно сделать из следующего наблюдения: при стоянии в водном кислом растворе оптически активный 2-гексанол теряет оптическую активность?

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковтуненко В. О. Загальна стереохімія. – К.: Кондор, 2009. – 366 с.
2. Илиэл Э. Основы стереохимии / Э.Илиэл. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 119 с.
3. Потапов В.М. Стереохимия: учеб. Пособие для вузов. - М.: Химия, 1988. – 464 с.
4. Илиел Э. Основы органической стереохимии / Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 704 с.
5. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений. – М.: Мир, 2005. – 311 с.
6. Ногради М. Стереохимия. Основные понятия и приложения. – М.: Мир, 1984.